

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580016042.3

[51] Int. Cl.

B01J 39/18 (2006.01)

B01J 39/22 (2006.01)

B01J 41/12 (2006.01)

B01J 41/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100577292C

[22] 申请日 2005.4.27

[21] 申请号 200580016042.3

[30] 优先权

[32] 2004.5.20 [33] US [31] 10/849,700

[86] 国际申请 PCT/US2005/014469 2005.4.27

[87] 国际公布 WO2005/115618 英 2005.12.8

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.20

[73] 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 杰拉尔德·K·拉斯穆森

詹姆斯·I·亨布里

[56] 参考文献

US5906747A 1999.5.25

CN1320647A 2001.11.7

US5403902A 1995.4.4

US5037858A 1991.8.6

审查员 王旭涛

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 郭国清 樊卫民

权利要求书 4 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

大孔离子交换树脂

[57] 摘要

本发明涉及离子交换树脂，其为亲水的交联(甲基)丙烯酸共聚物。所述离子交换树脂为大孔的，表面积至少 $50\text{m}^2/\text{g}$ ，平均粒度至少 20 微米。另外，本发明还记载含有所述离子交换树脂的色谱柱，含有所述离子交换树脂的复合材料，含有所述离子交换树脂的过滤元件，制备所述离子交换树脂的方法，和用所述离子交换树脂分离或净化带负电荷或正电荷的材料的方法。

1. 一种离子交换树脂，包括基本上没有亲油性指数大于 20 的单体
的单体混合物的反应产物，所述单体混合物包括

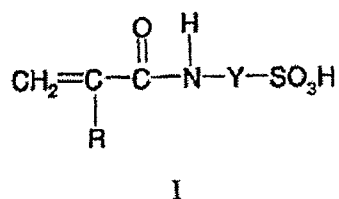
(a)基于单体混合物中单体的总重量，大于 25 wt%的 N,N'-亚烷基
双（甲基）丙烯酰胺交联单体；和

(b)基于单体混合物中单体的总重量，至少 35 wt%的离子单体，
其中所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均尺寸至少 20 微米，
表面积至少 50 m²/g。

2. 如权利要求 1 的离子交换树脂，其中所述单体混合物包括从大
于 25wt%到 65wt%的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体和 35~75
wt%的离子单体。

3. 如权利要求 1 的离子交换树脂，其中所述离子交换树脂是阳离
子交换树脂。

4. 如权利要求 3 的离子交换树脂，其中所述离子单体为式 I 或其
盐



其中

Y 是具有 1 ~ 10 个碳原子的直链的或支链的亚烷基；和

R 为氢或甲基。

5. 如权利要求 1 的离子交换树脂，其中所述离子交换树脂是阴离
子交换树脂。

6. 如权利要求 5 所述的离子交换树脂, 其中所述离子单体包括氨基(甲基)丙烯酸酯或其盐。

7. 如权利要求 1 的离子交换树脂, 其中所述离子交换树脂为球形珠的形式。

8. 如权利要求 1 的离子交换树脂, 其中所述离子交换树脂是阳离子交换树脂, 其容量为每毫升离子交换树脂至少 50 毫克溶菌酶。

9. 如权利要求 8 的离子交换树脂, 其中所述阳离子交换树脂的容量为每毫升离子交换树脂 100~250 毫克溶菌酶。

10. 如权利要求 1 的离子交换树脂, 其中所述离子交换树脂是一种阴离子交换树脂, 其容量为每毫升离子交换树脂至少 10 毫克牛血清蛋白。

11. 一种制备离子交换树脂的方法, 所述方法包括:

形成基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的水相单体混合物, 所述单体混合物包括

(a) 基于单体混合物中单体的总重量, 大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺交联单体; 和

(b) 基于单体混合物中单体的总重量, 至少 35 wt% 的离子单体;

将所述水相单体混合物悬浮于非极性溶剂中; 和

聚合所述单体混合物以形成所述离子交换树脂的大孔粒子, 所述粒子的平均粒度至少为 20 微米和表面积至少为 50 m²/g。

12. 一种分离或净化带电荷材料的方法, 所述方法包括:

使包括带第一电荷的带电荷材料的样品与具有与第一电荷相反的第二电荷的离子交换树脂接触; 和

将所述带电荷材料吸附在所述离子交换树脂上，所述离子交换树脂是基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物，所述单体混合物包括

(a)基于单体混合物中单体的总重量，大于 25 wt%的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体；和

(b)基于单体混合物中单体的总重量，至少 35 wt%的离子单体，其中所述离子交换树脂以大孔粒子形式,平均尺寸至少 20 微米,表面积至少 50 m²/g。

13. 一种色谱柱，包括至少部分用离子交换树脂填充的柱子，所述离子交换树脂是基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物，所述单体混合物包括

(a)基于单体混合物中单体的总重量，大于 25 wt%的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体；和

(b)基于单体混合物中单体的总重量，至少 35 wt%的离子单体，其中所述离子交换树脂以大孔粒子形式,平均尺寸至少 20 微米,表面积至少 50 m²/g。

14. 一种复合材料，包括连续的多孔基体和引入所述多孔基体的离子交换树脂，所述离子交换树脂是基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物，所述单体混合物包括

(a)基于单体混合物中单体的总重量，大于 25 wt%的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体；和

(b)基于单体混合物中单体的总重量，至少 35 wt%的离子单体，其中所述离子交换树脂以大孔粒子形式,平均尺寸至少 20 微米,表面积至少 50 m²/g。

15. 一种过滤元件，包括

过滤介质；和

置于过滤层表面上的离子交换树脂，所述离子交换树脂是基本上

没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物，所述单体混合物包括：

(a)基于单体混合物中单体的总重量，大于 25 wt%的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体；和

(b)基于单体混合物中单体的总重量，至少 35 wt%的离子单体，
其中所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均尺寸至少 20 微米，表面积至少 50 m²/g。

大孔离子交换树脂

技术领域

本发明提供基于（甲基）丙烯酸共聚物的大孔离子交换树脂。

背景技术

离子交换树脂广泛地应用于生物技术行业，用于大规模地分离或纯化各种生命分子，比如蛋白质，酶，疫苗，DNA 和 RNA。大多数的离子交换树脂或者基于苯乙烯/二乙烯基苯共聚物或者基于交联的琼脂糖。苯乙烯/二乙烯基苯共聚物的疏水主链易于与许多材料非特异性相互作用，导致产品不纯。尽管交联的琼脂糖树脂一般对非特异性的相互作用较不敏感，但是这些材料往往为相当软的凝胶，通常不适合在色谱柱之内使用高流速进行纯化。

尽管一些已知的离子交换树脂基于（甲基）丙烯酸共聚物，但是这些树脂中的许多为凝胶或具有相对低的容量。

发明内容

本发明提供离子交换树脂，含有所述离子交换树脂的色谱柱，含有所述离子交换树脂的复合材料，含有所述离子交换树脂的过滤元件，制备所述离子交换树脂的方法，和使用所述离子交换树脂分离或净化带电材料的方法。更具体地，所述离子交换树脂为大孔的亲水的交联甲基丙烯酸系共聚物粒子。

一方面，提供离子交换树脂，其为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体，和至少 35 wt% 的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形

式，平均粒度至少 20 微米，表面积至少 $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 。

第二方面中，提供制备离子交换树脂的方法。所述方法包括形成基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的水相单体混合物，在非极性溶剂中悬浮所述水相单体混合物，和聚合所述单体混合物，以形成所述离子交换树脂的大孔粒子。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体和至少 35 wt% 的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均粒度至少 20 微米，表面积至少 $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 。

第三方面中，提供分离或净化带电材料的方法。所述方法包括使含有带第一电荷的带电材料的样品，与具有与第一电荷相反的第二电荷的离子交换树脂接触，和将所述带电材料吸附在所述离子交换树脂上。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体和至少 35wt% 的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均粒度至少 20 微米，表面积至少 $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 。

第四方面中，提供色谱柱。所述色谱柱包括至少部分用离子交换树脂填充的柱子。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体和至少 35 wt% 的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均粒度至少 20 微米，表面积至少 $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 。

第五方面中，提供过滤元件，包括过滤介质和置于所述过滤层表面上的离子交换树脂。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰

胺交联单体和至少 35 wt%的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式,平均粒度至少 20 微米,表面积至少 $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 。

第六方面中,提供复合材料,其包括连续的多孔基体和引入所述多孔基体的离子交换树脂。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量,包括大于 25 wt%的 $\text{N,N}'$ -亚烷基双(甲基)丙烯酸胺交联单体和至少 35 wt%的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式,平均粒度至少 20 微米,表面积至少 $50 \text{ m}^2/\text{g}$ 。

上述发明内容不意欲描述本发明的各公开的实施方式或每个具体的实现方式。随后的详细说明部分更详细地举例说明这些实施方式。

详细说明

提供亲水的交联(甲基)丙烯酸共聚物的离子交换树脂。所述离子交换树脂以大孔的形式,表面积至少 $50 \text{ m}^2/\text{g}$,平均粒度至少 20 微米。另外,本发明说明了含有所述离子交换树脂的色谱柱,含有所述离子交换树脂的复合材料,含有所述离子交换树脂的过滤元件,制备所述离子交换树脂的方法,和用所述离子交换树脂分离或净化带电材料的方法。

本发明中,术语"(甲基)丙烯酸"表示丙烯酸,甲基丙烯酸,丙烯酸或甲基丙烯酸衍生物,或其组合的反应产物的聚合物或共聚物。本发明中,术语"(甲基)丙烯酸酯"指丙烯酸,甲基丙烯酸,丙烯酸或甲基丙烯酸的衍生物,或其组合的单体。适当的衍生物包括酯,盐,酰胺,腈等,其可以是未取代的或取代的。一些衍生物可包括离子基团。

本发明中,术语"聚合物"或"聚合物的"表示均聚物或共聚物材料。同样地,所述术语"聚合"或"聚合反应"表示生成均聚物或共聚物的方

法。本发明中，术语"均聚物"指使用一种单体制备的聚合物材料。本发明中，术语"共聚物"指使用两种或更多种不同的单体制备的聚合物材料。

本发明中，术语"带电"指具有共价键连接的离子基作为其化学结构一部分的材料。带负电的材料为阴离子和带正电荷的材料为阳离子。带相反电荷的平衡离子通常与共价键连接的离子基相关。通过调节 pH 可以改变一些离子基的电荷。

所述离子交换树脂以大孔粒子的形式。本发明中，术语"大孔的"指即使在干燥状态也具有永久的多孔结构的粒子。尽管所述树脂与溶剂接触的时候可溶胀，但是不需要溶胀，通过所述多孔结构就可进入所述粒子的内部。相反地，在干燥状态没有永久多孔结构的凝胶型树脂，必须通过适当的溶剂溶胀，以允许进入所述粒子的内部。大孔粒子进一步记载于 Sherrington, Chem. Commun., 2275-2286 (1998)。所述大孔离子交换树脂通常孔径为 20 ~ 2000 埃（即 可以使用在各种的相对压力在低温的条件下使用氮吸附表征所述孔径）。

所述离子交换树脂粒子可具有不规则的形状或可为球形的或粗糙的球形。一些离子交换树脂中，所述粒子为珠。所述粒子通常平均粒度至少 20 微米。所述粒子的平均粒度可以使用比如光散射或具有图像分析的电子显微镜技术确定。一些应用中，离子交换树脂的平均粒度为 20 ~ 500 微米，50 ~ 500 微米，20 ~ 200 微米，50 ~ 200 微米，50 ~ 100 微米，50 ~ 75 微米，50 ~ 70 微米，或 60 ~ 70 微米。

如果所述离子交换树脂粒子的平均粒度小于约 20 微米，那么用所述粒子填充的色谱柱中的反压力可变得大到不可接受的程度，特别是用于纯化或分离生命大分子的大柱子。尽管平均粒度可以达 2000 微米，但是平均粒度通常不大于 500 微米。如果所述平均粒度大于约 500 微米，所述色谱方法的效率较低，特别是对于纯化或分离生物大分子，

比如蛋白质，其扩散进入所述离子交换树脂的孔的速率较低。例如，为用更大的离子交换树脂实现使用 20 ~ 500 微米的离子交换树脂可以得到的相同的分离度或纯度，需要更大量的所述树脂，更长的色谱柱，更低的流速，或其组合。

所述离子交换树脂的表面积可以使用 BET 氮吸附方法确定。这些方法通常用于确定表面积，包括在低温条件下，在离子交换树脂的表面上，吸附单层的氮。吸附的氮的量与所述表面积成比例。氮的量通常为单层厚的。一些离子交换树脂的表面积至少 $50\text{m}^2/\text{g}$ (如至少 $75\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $100\text{m}^2/\text{g}$)。所述离子交换树脂通常表面积不大于 $500\text{m}^2/\text{g}$ 。一些离子交换树脂的表面积不大于 $400\text{m}^2/\text{g}$ ，不大于 $300\text{m}^2/\text{g}$ ，或不大于 $250\text{m}^2/\text{g}$ 。所述离子交换树脂的表面积往往为 $50\text{m}^2/\text{g} \sim 500\text{m}^2/\text{g}$ 。一些离子交换树脂的表面积为 $100\text{m}^2/\text{g} \sim 400\text{m}^2/\text{g}$ ， $100\text{m}^2/\text{g} \sim 300\text{m}^2/\text{g}$ ，或 $100\text{m}^2/\text{g} \sim 250\text{m}^2/\text{g}$ 。

所述离子交换树脂为包括各种亲水单体的单体混合物的反应产物。更具体地说，所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，含有大于 25wt% 的 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺交联单体(即 N,N'-亚烷基双丙烯酰胺或 N,N'-亚烷基双甲基丙烯酰胺)和至少 35wt% 的离子单体。

适当的 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺交联单体包括但不限于，N,N'-亚甲基双丙烯酰胺，N,N'-亚甲基双甲基丙烯酰胺，N,N'-亚乙基双丙烯酰胺，N,N'-亚乙基双甲基丙烯酰胺，N,N'-亚丙基双丙烯酰胺，N,N'-亚丙基双甲基丙烯酰胺，N,N'-六亚甲基双丙烯酰胺，N,N'-六亚甲基双甲基丙烯酰胺，N,N'-哌嗪双丙烯酰胺，和 N,N'-哌嗪双甲基丙烯酰胺。所述 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺至少为双官能的，并可使一个聚合链与另一个聚合链交联，或可使聚合链的一部分与相同聚合链的另一部分交联。

所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺。使用更低水平的交联单体的时候,所述离子交换树脂往往为凝胶,而不是以大孔粒子的形式。所述离子交换树脂的刚性和机械强度往往随包括于所述单体混合物的交联单体的量增加。

所述单体混合物基于所述单体总的重量,往往含有高达 65 wt% 的 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺交联单体。所述交联单体的量超过 65 wt% 的时候,所述离子交换树脂的容量往往减少,这是因为存在于所述单体混合物的离子单体的量相应减少。

由含有大于 25 到 65 wt% 的 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺交联单体的单体混合物制备的离子交换树脂往往为大孔的,并且往往具有大容量。一些离子交换树脂基于单体混合物中单体的总重量,含有大于 25 到 60 wt%, 30~60 wt%, 大于 25 到 55 wt%, 30~55 wt%, 大于 25 到 50 wt%, 30~50 wt%, 大于 25 到 45 wt%, 30~45 wt%, 大于 25 到 40 wt%, 30~40 wt%, 大于 25 到 35 wt%, 或 30~35 wt% 的交联单体。

本发明中,术语"容量"指可以吸附在所述离子交换树脂上的带正电或负电的材料的最大量。该容量通常涉及包括于用于制备所述离子交换树脂的单体混合物中的离子单体的浓度。所述容量可以通过测量可吸附在所述离子交换树脂上带电材料的量确定。例如,所述容量可以以其可以吸附的生命分子比如蛋白质的量表示。

所述阳离子交换树脂的容量尤其可以以其可以吸附的所述溶菌酶蛋白质的量表示。一些阳离子交换树脂的溶菌酶容量至少为 50 mg/ml (即,每毫升阳离子交换树脂 50 毫克的溶菌酶)。例如,一些阳离子交换树脂的溶菌酶容量至少为 75 mg/ml,至少 80 mg/ml,至少 90 mg/ml,或至少 100 mg/ml。一些阳离子交换树脂的溶菌酶容量为 50

mg/ml~250 mg/ml, 75 mg/ml~250 mg/ml, 90 mg/ml~250 mg/ml, 或 90 mg/ml~200 mg/ml。

所述阴离子交换树脂的容量可以以其能吸附的牛血清白蛋白蛋白质的量表示。一些阴离子交换树脂的牛血清白蛋白容量至少为 10 mg/ml (即, 每毫升阴离子交换树脂 10 毫克的牛血清白蛋白)。例如, 一些阴离子交换树脂的牛血清白蛋白容量至少为 15 mg/ml, 至少 20 mg/ml, 至少 25 mg/ml, 至少 30 mg/ml, 或至少 40 mg/ml。一些阴离子交换树脂的牛血清白蛋白容量为 10 mg/ml~80 mg/ml, 10 mg/ml~70 mg/ml, 20 mg/ml~70 mg/ml, 20 mg/ml~60 mg/ml, 30 mg/ml~60 mg/ml, 或 30 mg/ml~50 mg/ml。

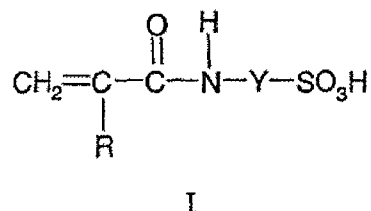
用于制备所述离子交换树脂的单体混合物基于所述单体的总重量, 包括至少 35 wt% 的离子单体。所述单体混合物往往包括高达 75 wt% 的离子单体。所得到的离子交换树脂的容量, 往往随包括于所述单体混合物的离子单体的更高水平而增加。然而, 如果单体混合物中离子单体的量高于 75 %, 交联单体的量可减少到得到的离子交换树脂会是凝胶而不是大孔粒子的程度。与凝胶相比较, 大孔粒子往往有利地为更刚性的, 并且可以例如在色谱柱中, 在更高的流速条件下或在更高的压力条件下使用。

一些离子交换树脂从单体混合物制备, 所述单体混合物基于单体总重量, 含有 35~75 wt%, 35~70 wt%, 35~60 wt%, 35~50 wt%, 40~75 wt%, 40~70 wt%, 40~60 wt%, 50~75 wt%, 50~70 wt%, 或 50~60 wt% 的所述离子单体。

可以使用离子单体制备阳离子交换树脂, 所述离子单体包括弱酸、强酸、弱酸盐、强酸盐、或其组合。得到的离子交换树脂具有能与带正电荷的材料 (即阳离子) 相互作用的带负电的基团。如果用于制备阳离子交换树脂的离子单体包括弱酸盐或强酸盐, 这些盐的反离子可

为，但是不局限于，碱金属、碱土金属、铵离子、或四烷基铵离子。

一些具有负电荷的示例性的离子单体（即适用于阳离子交换树脂的基团）包括式 I 的（甲基）丙烯酰胺磺酸或其盐。



式 I 中，Y 为具有 1~10 个碳原子的直链的或支链的亚烷基，R 为氢或甲基。式 I 的示例性材料，包括但不限于，N -丙烯酰基氨基甲烷磺酸，2 -丙烯酰胺乙烷磺酸，2 -丙烯酰胺-2 -甲基丙烷磺酸，和 2 -甲基丙烯酰胺-2 -甲基丙烷磺酸。也可以使用这些酸性单体的盐。

其他的用于制备阳离子交换树脂适当的离子单体，包括磺酸，比如乙烯基磺酸和 4 -苯乙烯磺酸；氨基膦酸，比如（甲基）丙烯酰胺烷基膦酸（例如，2 -丙烯酰胺乙基膦酸和 3 -甲基丙烯酰胺丙基膦酸）；丙烯酸和甲基丙烯酸；和羧基烷基（甲基）丙烯酸酯，比如 2 -羧基乙基甲基丙烯酸酯，2 -羧基乙基甲基丙烯酸酯，3 -羧基丙基丙烯酸酯，和 3 -羧基丙基甲基丙烯酸酯。其他适当的酸性单体还包括（甲基）丙烯酰基氨基酸，比如记载于美国专利 4,157,418（heilmann）的那些。示例性的（甲基）丙烯酰基氨基酸包括但不限于，N -丙烯酰甘氨酸，N -丙烯酰天门冬氨酸，N -丙烯酰-β -丙氨酸，和 2 -丙烯酰胺羟基乙酸。也可以使用任何这些酸性单体的盐。

可以使用离子单体制备阴离子交换树脂，所述离子单体包括弱碱、强碱、弱碱盐、强碱盐、或其组合。得到的离子交换树脂具有能与带负电的材料（即阴离子）相互作用的带正电的基团。如果所述阴离子交换树脂的所述离子单体包括弱碱盐或强碱盐，所述这些盐的反离子往往为卤化物（例如，氯化物），羧化物（例如，醋酸盐或甲酸盐），

硝酸盐，磷酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，甲基硫酸盐，或氢氧化物。

具有正电荷的一些示例性离子单体包括氨基（甲基）丙烯酸酯。本发明中，术语“氨基（甲基）丙烯酸酯”指具有伯、仲叔或季氨基的甲基丙烯酸或丙烯酸的衍生物。所述氨基可为脂肪族基团（即直链的支链的或环状的）或芳基的一部分，并且可以全部或部分地以质子化的形式。所述氨基（甲基）丙烯酸酯可为盐的形式。

示例性氨基（甲基）丙烯酸酯包括 N,N-二烷基氨基烷基（甲基）丙烯酸酯比如，例如 N,N-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯，N,N-二甲基氨基乙基丙烯酸酯，N,N-二甲基氨基丙基甲基丙烯酸酯，N,N-二甲基氨基丙基丙烯酸酯，N-叔丁基氨基丙基甲基丙烯酸酯，N-叔丁基氨基丙基丙烯酸酯等。其他的适当的氨基（甲基）丙烯酸酯包括，例如：N-（3-氨基丙基）甲基丙烯酰胺，N-（3-氨基丙基）丙烯酰胺，N-（3-咪唑基丙基）甲基丙烯酰胺，N-（3-咪唑基丙基）丙烯酰胺，N-（2-咪唑基乙基）甲基丙烯酰胺，N-（1,1-二甲基-3-咪唑基丙基）甲基丙烯酰胺，和 N-（1,1-二甲基-3-咪唑基丙基）丙烯酰胺，N-（3-苯并咪唑基丙基）丙烯酰胺，和 N-（3-苯并咪唑基丙基）甲基丙烯酰胺。

其他的适当的氨基（甲基）丙烯酸酯单体包括例如，（甲基）丙烯酰胺烷基三甲基铵盐（例如，3-甲基丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵和3-丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵）和（甲基）丙烯酰氧烷基三甲基铵盐（例如，2-丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵，2-甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵，3-甲基丙烯酰氧-2-羟基丙基三甲基氯化铵，3-丙烯酰氧-2-羟基丙基三甲基氯化铵，和2-丙烯酰氧乙基三甲基铵甲基硫酸盐）。

可给离子交换树脂提供带正电荷的基团的其他单体包括亚烷基吡内酯的二烷基氨基烷基胺加合物（例如，乙烯基二甲基吡内酯的2-（二乙基氨基）乙胺，（2-氨基乙基）三甲基氯化铵，和3-（二甲基氨基）丙胺

加合物)，和二烯丙基胺单体（例如，二烯丙基氯化铵和二烯丙基二甲基氯化铵）。

可以通过聚合基本上没有疏水单体的单体混合物制备所述离子交换树脂。更具体地说，所述单体混合物基本上没有亲油性指数大于 20 的单体。本发明中，术语"基本上没有"指即使有也含有很少的疏水单体的单体混合物。所述单体混合物基于所述单体的总重量，含有不大于 2 wt%，不大于 1 wt%，或不大于 0.5 wt%的疏水单体。基本上没有疏水单体的离子交换树脂对非离子材料往往具有低的非特异性的吸附。

本发明中，术语"亲油性指数"或" LI "指表征单体的疏水或亲水特性的指数。通过在相等体积（1:1）的非极性溶剂（例如己烷）和极性溶剂（例如 75:25 乙腈-水溶液）中分配单体确定亲油性指数。亲油性指数等于分配之后保持在非极性相中的单体的重量百分数。更疏水的单体往往具有更高的亲油性指数；类似地，更亲水的单体往往具有更低的亲油性指数。亲油性指数的测量进一步记载于 Drtina 等人 *Macromolecules*, 29,4486-4489 (1996)。

亲油性指数大于 20 且通常不在单体混合物里的单体，包括，例如：乙二醇二甲基丙烯酸酯（LI 为 25），苯氧基乙基甲基丙烯酸酯（LI 为 32），三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯（LI 为 37），甲基丙烯酸甲酯（LI 为 39），甲基丙烯酸乙酯（LI 为 53），甲基丙烯酸丁酯（LI 为 73），甲基丙烯酸环己酯（LI 为 90），甲基丙烯酸月桂酯（LI 为 97）等。

N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体和离子单体两者的亲油性指数都不大于 20。包括于单体混合物的任何另外的单体为亲水的并且亲油性指数不大于 20。一些离子交换树脂中，单体混合物中全部单体的亲油性指数不大于 15，不大于 10，不大于 5，不大于 3，或不大于 1。

可以将亲水性但是非离子的单体加入所述单体混合物，以便调节所述离子交换树脂的容量同时保持交联单体的量恒定。即，可以改变容量而不明显地改变交联的量，所述离子交换树脂的刚性，或所述离子交换树脂的孔隙度。另外，离子交换树脂的亲水特征可以通过使用这些非离子的单体改变。

适当的亲水的、非离子的单体通常存在的量基于单体混合物中单体的总重量，不大于 40 %。一些离子交换树脂中，基于所述单体的总重量，所述单体混合物含有不大于 30 wt%，不大于 25 wt%，不大于 20 wt%，不大于 15 wt%，不大于 10 wt%，或不大于 5 wt%的亲水的非离子的单体。

具有足够地低的亲油性指数的非离子单体的例子包括但不限于，羟烷基（甲基）丙烯酸酯，比如 2-羟基乙基丙烯酸酯，3-羟基丙基丙烯酸酯，2-甲基丙烯酸羟乙酯（例如，LI 为 1），和 3-羟丙基甲基丙烯酸酯（例如，LI 为 2）；丙烯酰胺（例如，LI 为小于 1）和甲基丙烯酰胺（LI 为小于 1）；甘油单甲基丙烯酸酯和甘油单丙烯酸酯；N-烷基（甲基）丙烯酰胺比如 N-甲基丙烯酰胺（例如，LI 为小于 1），N,N-二甲基丙烯酰胺（例如，LI 为小于 1），N-甲基甲基丙烯酰胺，和 N,N-二甲基甲基丙烯酰胺；N-乙烯基酰胺比如 N-乙烯基甲酰胺，N-乙烯基乙酰胺，和 N-乙烯基吡咯烷酮；乙酰氧基烷基（甲基）丙烯酸酯比如 2-乙酰氧基乙基丙烯酸酯和 2-乙酰氧基乙基甲基丙烯酸酯（例如，LI 为 9）；缩水甘油基（甲基）丙烯酸酯比如缩水甘油基丙烯酸酯和缩水甘油基甲基丙烯酸酯（例如，LI 为 11）；和乙烯基烷基吡喃内酯比如乙烯基二甲基吡喃内酯（例如，LI 为 15）。

所述离子交换树脂为亲水的并且通常具有低的非特异性吸附（即，由具有低 LI 的单体制备的离子交换树脂往往具有低的非特异性吸附）。所述离子交换树脂通常通过与所述离子交换树脂上的带电荷的基团相互作用吸附各种带电材料，并且通常即使吸附的话，也吸附很少的在

所述离子交换树脂的非离子部分上的材料。低的非特异性吸附可有利地得到样品中带电材料与其他材料更好的分离或纯化。

所述离子交换树脂粒子往往具有相当地刚性（即所述粒子不是凝胶）并且可以例如用于高流速色谱柱中。所述离子交换树脂适合于在色谱柱中经常遇到的压降条件下使用。本发明中，术语"压降"指整个色谱柱的压力降低。例如，用于下游纯化或分离治疗蛋白质的色谱柱可以以比如至少 150 cm/hr，至少 250 cm/hr，至少 500 cm/hr，或至少 1000 cm/hr 的表面速度（例如流速）使用，以提高制备能力。

小色谱柱中（例如，直径小于约 5 厘米的柱子），所述离子交换树脂的填充床很好地被所述柱壁支撑。这些柱中，具有相对宽范围刚性的离子交换树脂可经得起超过 200 psi (1380 kPa)的压降。然而，大色谱柱中（例如直径大于约 5 厘米的柱子），所述离子交换树脂的填充床从所述柱壁得到的支撑较小（例如更小部分的树脂与所述柱的壁表面接触）。这些柱子中，具有更高的刚性的离子交换树脂往往能经得起至少 25 psi (173 kPa)的压降。一些离子交换树脂可经得起 50 psi (345 kPa) ~ 200 psi (1380 kPa)的压降。

本发明的另一个方面提供制备大孔离子交换树脂的方法。所述方法包括形成基本上没有亲油性指数大于 20 的单体水相单体混合物，在非极性溶剂中悬浮所述水相单体混合物，和聚合所述单体混合物以形成所述离子交换树脂的大孔粒子。所述水性单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt%的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺和至少 35 wt%的离子单体。所述离子交换树脂的平均尺寸至少 20 微米，表面积至少 50 m²/g。

这些聚合反应的方法为反聚合过程。水相单体混合物分散或悬浮在非极性溶剂中，所述非极性溶剂的体积大于所述水相的体积。所述非极性溶剂与所述水相不可混溶。一些实施方式中，非极性与水性相

的体积比为 2:1 ~ 6:1。所述水相单体混合物往往以相对小的微滴分散于所述非极性溶剂中。

所述水相可含有水加上与水可混溶的共溶剂。适当的共溶剂包括醇（例如，甲醇，乙醇，正丙醇，和异丙醇），二甲亚砜，二甲基甲酰胺，N-甲基吡咯烷酮，乙腈，四甲基脲等。所述共溶剂可改进一些单体在所述水相中的溶解度，比如 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体。

所述水相分散或悬浮在非极性溶剂中。除作为所述聚合材料分散体的惰性介质的功能之外，所述悬浮介质（即，非极性溶剂）的主要目的为消散在聚合反应期间产生的热。一些实施方式中，可以选择所述悬浮液介质的密度约与所述水相的相同。这些密度的大致相配往往导致形成更多球状粒子和更均匀尺寸的粒子。

适当的非极性溶剂通常为链烷，比如己烷，庚烷，正辛烷，异辛烷，异十二烷，和环己烷；卤代烃，比如四氯化碳，氯仿，和二氯甲烷；芳香物，比如苯和甲苯；低粘度聚硅氧烷油；或其组合。例如，所述非极性溶剂可为庚烷和二氯甲烷或庚烷和甲苯的混合物。

悬浮剂（即，聚合稳定剂）往往用于促进所述非极性溶剂中所述水相微滴的悬浮。所述悬浮剂通常具有疏水的和亲水的部分。适当的悬浮剂包括山梨聚糖倍半油酸酯，聚环氧乙烷（20）山梨聚糖三油酸酯，聚环氧乙烷（20）山梨聚糖单油酸酯，山梨聚糖三油酸酯，二-2-乙基己基磺基丁二酸钠，异辛基丙烯酸酯和丙烯酸的共聚物，己基丙烯酸酯和丙烯酸钠的共聚物，异辛基丙烯酸酯和2-丙烯酰基氨基异丁酰胺的共聚物等。悬浮剂的量可影响所述离子交换树脂的尺寸（即，使用更大量的悬浮剂往往导致更小的离子交换树脂粒子的形成）。所述悬浮剂的量基于单体混合物中单体的重量，通常为 0.1 ~ 10 wt%。例如，所述单体混合物基于所述单体的重量，可含有 0.1 ~ 8wt% 或 0.5 ~

5 wt%的悬浮剂。

所述离子交换树脂的尺寸在很大程度上取决于水相微滴的尺寸。所述微滴尺寸可以被变量比如搅拌速度，温度，悬浮剂的量，悬浮剂的选择，非极性溶剂的选择，和任何水相共溶剂的选择影响。搅拌速度，悬浮剂类型，和悬浮剂的量往往用来控制得到粒子的聚集或凝聚。通常优选没有聚集。

引发剂可以加入水相，以开始自由基聚合反应。自由基引发剂通常可溶于水或水共溶剂混合物。一旦形成悬浮液，可以热、光化学、或通过氧化还原反应活化自由基引发剂。所述自由基引发剂使用的量基于所述单体混合物的重量，往往为 0.02 ~ 10 wt%。在某些实施例中，所述自由基引发剂存在的量基于所述单体混合物的重量，为 2 ~ 6 wt%。

适当的水溶性热引发剂包括，例如偶氮化合物，过氧化物或氢过氧化物，过硫酸盐等。示例性偶氮化合物包括 2,2'-偶氮二[2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷]二氢氯化物，2,2'-偶氮二(2-咪基丙烷)二氢氯化物，和 4,4'-偶氮二-(4-氰基戊酸)。可商业得到的热偶氮化合物引发剂的例子包括得自 DuPont Specialty Chemical (Wilmington, DE) 的商标为 "VAZO" 的材料，比如 "VAZO 44"，"VAZO 56"，和 "VAZO 68"。适当的过氧化物和氢过氧化物包括过氧化乙酰，叔-丁基氢过氧化物，异丙基苯过氧化氢，和过乙酸。适当的过硫酸盐包括，例如：过硫酸钠和过硫酸铵。

其他的例子中，所述自由基引发剂是氧化还原对，比如过硫酸铵或过硫酸钠和 N,N,N',N'-四甲基-1,2-二氨基乙烷；过硫酸铵或过硫酸钠和硫酸亚铁铵；过氧化氢和硫酸亚铁铵；异丙基苯过氧化氢和 N,N-二甲苯胺等。

聚合反应温度通常取决于选择的具体的自由基引发剂和所述非极

性溶剂的沸点。聚合反应温度对于热引发的聚合反应通常为约 50° C ~ 约 150° C。一些方法中,所述温度大约为 55° C ~约 100° C。对于氧化还原作用或光化学引发的聚合反应,如果需要温度可以接近室温或可以低于室温。聚合时间可以为约 30 分钟~约 24 小时或以上。通常,聚合时间为 2~4 小时是足够的。

一旦自由基聚合反应引发,所述(甲基)丙烯酸共聚物往往从所述水相中沉淀。一些水相可截留在所述共聚物中,导致形成孔。如果需要,例如通过过滤或倾析,并且可进行一系列洗涤步骤,可以分离得到的离子交换树脂。如果需要可以使用任何适当的方法干燥离子交换树脂。一些方法中,可以使用比如筛分,沉淀,和气流分级的方法分级所述得到的离子交换树脂。

另一个方面中,提供分离或净化带电材料的方法。所述方法包括使含有带第一电荷的带电材料的样品与具有与第一电荷相反的第二电荷的离子交换树脂接触,和将所述带电材料吸附在所述离子交换树脂上。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量,包括大于 25 wt%的 N,N'-亚烷基双(甲基)丙烯酰胺交联单体和至少 35 wt%的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式,平均尺寸至少 20 微米,表面积至少 50 m²/g。

含有带负电的材料的样品可以与阴离子交换树脂在以下的 pH 接触,其中在该 pH 下阴离子交换树脂具有带正电荷的基团的(例如, pH 2~7)。为从所述阴离子交换树脂释放所述吸附的材料, pH 可以升到至少 8 (例如 pH 可为 10~12)。可选择地,带电荷材料是生物分子的时候,样品可以与所述阴离子交换树脂在低离子强度缓冲剂(例如 5~20 毫摩尔缓冲盐),在约 3~10 的 pH 或约 6~8 的 pH 接触。为释放所述吸附的生物分子,使所述阴离子交换树脂和较高离子强度的缓冲液接触。一些实施方式中,较高离子强度的缓冲液包括用于吸附所述

材料的相同的缓冲液加上 1 摩尔氯化钠。所述吸附和释放过程通常在接近室温的温度进行。

含有带正电荷的材料样品通常与阳离子交换树脂在以下的 pH 接触，其在该 pH 下阳离子交换树脂具有带负电荷的基团（例如在 pH 7 ~ 12）。为从所述阳离子交换树脂释放所述吸附的材料，pH 可以低到至少 6（例如 pH 可为 2 ~ 5）。可选择地，带电荷材料是生物分子的时候，样品可以与所述阴离子交换树脂，在低离子强度缓冲液（例如 5 ~ 20 毫摩尔缓冲盐）中，在约 3 ~ 10 的 pH 或约 6 ~ 8 的 pH 接触。为释放所述吸附的生物分子，使所述阳离子交换树脂和较高离子强度的缓冲液接触。一些实施方式中，较高离子强度的缓冲液包括用于吸附所述材料的相同的缓冲液加上 1 摩尔氯化钠。所述吸附和释放过程通常在接近室温的温度进行。

用于控制 pH 的缓冲盐包括但不限于磷酸钠，碳酸钠，碳酸氢钠，硼酸钠，醋酸钠，和 TRIS（三（羟甲基）氨基甲烷）。其他的适当的缓冲液包括"商品的"缓冲液比如 MOPS（3-吗啉丙烷磺酸），EPPS（4-（2-羟乙基）哌嗪-1-丙烷磺酸），MES（2-吗啉乙烷磺酸）等。

一些样品包括生物分子。所述生物分子可以与所述其他的样品成分分离或可以被纯化。适当的生物分子包括，例如：蛋白质，酶，疫苗，DNA，和 RNA。调节样品的 pH 可改变一些生物分子的电荷。

还有另一个方面中，提供色谱柱。所述色谱柱包括至少部分用离子交换树脂填充的柱子。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体和至少 35 wt% 的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均尺寸至少 20 微米，表面积至少 50 m²/g。

适当的柱子是现有技术已知的，可以由这些材料如玻璃，聚合物材料，不锈钢，钛和其合金，或镍和其合金构成。填充所述柱以有效地在所述柱子中装满所述离子交换树脂的方法是现有技术已知的。

所述色谱柱可以分析仪器比如液相色谱仪的一部分。所述离子交换树脂装满的时候，所述色谱柱可用于从非离子的材料分离离子材料，或从一种具有不同的电荷密度的离子材料分离另一种离子材料。可以确定样品中所述离子材料的量。

色谱柱可为制备液相色谱系统的一部分，以分离或净化离子材料。所述制备液相色谱系统可为实验室规模系统，试验厂规模系统，或工业规模系统。

另一个方面中，提供过滤元件，包括过滤介质和置于所述过滤介质表面上的离子交换树脂。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体的单体混合物的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酸酰胺交联单体和至少 35 wt% 的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均尺寸至少 20 微米，表面积至少 50 m²/g。

过滤元件可以置于外壳中，以提供过滤器模块。包括过滤器模块的系统和适当的过滤介质进一步记载于美国专利申请 5,468,847（heilmann 等人）。这些过滤器模块可用于净化或分离生物分子。

过滤介质可具有单个过滤层或多个过滤层。可以由玻璃纤维或聚合物纤维（例如聚烯烃纤维比如聚丙烯纤维）制备所述过滤介质。一些实施方式中，所述过滤介质包括粗糙的预过滤层和一个或多个较细的过滤层。例如，所述过滤介质可包括粗糙的预过滤层，然后是一系列平均孔径逐渐变小的另外的过滤层。所述离子交换树脂可以置于具有最小的平均孔径的过滤介质层上。

所述过滤介质孔径的选择取决于离子交换树脂的尺寸。通常选择的过滤介质的孔径小于所述离子交换树脂的平均直径。然而，部分离子交换树脂可渗入所述过滤介质。

过滤介质可以以垂直的褶皱过滤器的形式，比如那些记载于美国专利申请 3,058,594 的。在其他的实施方式中，所述过滤介质以水平的，复合放射状褶皱过滤器的形式，比如那些记载于美国专利申请 4,842,739 (Tang 等人)的。在含有过滤介质的过滤器模块以垂直方向使用的应用中，希望水平向所述褶皱物是水平排列的。这种排列可降低在使用和存储期间所述离子交换树脂从过滤元件的损失。

另一种方面中，提供复合材料，其包括连续的多孔基体和引入所述多孔基体的离子交换树脂。所述离子交换树脂为基本上没有亲油性指数大于 20 的单体混合物反应的反应产物。所述单体混合物基于单体混合物中单体的总重量，包括大于 25 wt% 的 N,N'-亚烷基双（甲基）丙烯酰胺交联单体和至少 35 wt% 的离子单体。所述离子交换树脂以大孔粒子形式，平均尺寸至少 20 微米，表面积至少 50 m²/g。

所述连续的多孔基体通常是纺织或无纺纤维织物，多孔纤维，多孔薄膜，多孔膜，空心丝，或管。适当的连续的多孔基体进一步记载于美国专利申请 5,993,935 (rasmussen 等人)。

纤维织物构成的连续的多孔基体可提供这些优势，如大表面积，易于制造，低材料成本，和各种纤维织构和密度。尽管很宽范围的纤维直径是适当的，所述纤维往往具有 0.05 微米~ 50 微米的平均直径。可以改变织物厚度以适应最终的使用(例如，约 0.2 微米~约 100 厘米)。

所述复合材料可以例如使用熔吹法制备。例如，可以挤出熔融聚合物材料以产生熔喷纤维束。离子交换树脂可以被引入所述纤维束并

与所述纤维混合。可以在筛子上收集纤维和离子交换树脂的混合物，如此形成织物。离子交换树脂可以分散于所述纤维织物之内。一些实施方式中，离子交换树脂可以均匀地分散于整个纤维织物。

复合材料也可以用有原纤维的聚合物基质比如有原纤维的聚四氟乙烯 (PTFE) 制备。适当的方法更完全地记载于美国专利 4,153,661 (Rec 等人); 4,565,663 (Errede 等人); 4,810,381 (Hagen 等人); 和 4,971,736 (Hagen 等人)。通常，这些方法包括混和离子交换树脂和聚四氟乙烯分散体，以得到油灰状物质，在 5° C ~ 100° C 的温度下充分混合所述油灰状物质，以使得所述 PTFE 原纤化，双轴拉伸 (calendering) 所述油灰状物质，并干燥得到的片材。

制备所述复合材料的另一种方法中，离子交换树脂可以分散在液体中，然后与热塑性聚合物在足够形成均质混合物的温度下混和。匀质的混合物可以置于具有需要形状的模具中。一旦所述混合物冷却，液体可以相分离，留下含有分散的离子交换树脂粒子的热塑性聚合物基体。这些方法进一步记载于美国专利申请 4,957,943 (McAllister 等人)。

引入连续的多孔基体的离子交换树脂的量，基于得到的复合物的体积为至少 1vol%，至少 5 vol%，至少 10vol%，至少 20vol%，至少 30vol%，至少 40vol%，或至少 50vol%。引入连续的多孔基体的离子交换树脂的量，基于得到的复合物的体积，可高达 99 vol%，高达 95 vol%，高达 90 vol%，高达 85 vol%，或高达 80 vol%。具有较高离子交换树脂含量的复合物往往具有更高的离子交换容量。

以上根据发明人能预期的实施方式详细说明了本发明，尽管如此，目前没有记载的本发明的非实体性的变化方式仍然可代表本发明的等同方式。

实施例

这些例子仅仅为说明性的目的，不意欲限制所附的权利要求的范围。实施例中和说明书其余部分的所有的份数，百分比，比值等除非另外注明，都基于重量。除非另作说明，使用的溶剂及其他试剂得自 Aldrich Chemical Company; Milwaukee, Wisconsin。

试验方法

阳离子交换容量

0.8 厘米×4 厘米的聚丙烯可弃色谱柱 (Poly - Prep Column, Bio - Rad Laboratories, Hercules, CA) 用 1 mL 的离子交换树脂装满。所述柱床通过用 10 mL 装填的缓冲液即 10 mM pH 7.5 的 MOPS (4 - 吗啉丙烷磺酸) 溶液冲洗平衡。然后向柱床中加入在 MOPS 缓冲液中的 30 mL 浓度为 12 mg/mL 的蛋白质溶液 (鸡蛋白溶菌酶, 约 95% 纯度, Sigma Chemical Co.)。在去离子水中制备所有的缓冲液和蛋白质溶液。用 30 mL MOPS 缓冲液 (三份 10 mL) 洗掉任何未结合的溶菌酶。最后, 用 15 mL MOPS 缓冲液中的 1 M NaCl 洗脱结合的蛋白质。

通过使用 Hewlett - Packard Diode Array Spectrophotometer, Model 8452A 测量 280 nm 的 UV 吸光度, 确定各部份中回收的蛋白质的量。使用纯的溶菌酶绘制标准曲线。NaCl 洗出液中回收的蛋白质的量等于负载的阳离子交换容量。

阴离子交换容量

使用的方法类似于如上所述确定阳离子交换容量的方法, 除了装载的蛋白质是牛血清白蛋白 (BSA, 部份 V, 96 - 99% 纯度, Sigma Chemical Co.)。纯的 BSA (Albumin Standard, Pierce Chemical Co., Rockford, IL) 用来构造标准曲线。

缩写表

缩写或商标	说明
MBA	N,N' -亚甲基双丙烯酰胺
VDM	4,4 -二甲基 - 2 -乙烯基-1,3 -噁唑啉- 4 -酮（乙烯基二甲基吡内酯）
DEEDA	N,N-二乙基乙二胺
AMPS	2 -丙烯酰胺- 2 -甲基丙烷磺酸，以 50%钠盐水溶液，AMPS 2405 Monomer，从 Lubrizol Corp., Wickliffe, Ohio.可商业得到。
MAPTAC	[3 -（甲基丙烯酰基氨）丙基]三甲基氯化铵，以 50% w/w 水溶液使用。
DEAEMA	2 -（二乙基氨）甲基丙烯酸乙酯。
TMAEA	[2 -（丙烯酰氧）乙基]三甲基氯化铵甲基硫酸盐，以 80% w/w 水溶液使用。
TMEDA	N,N,N' ,N' -四甲基乙二胺。
BSA	牛血清白蛋白
VDM-DEEDA 加合物	见以下合成实施例

合成实施例 1

VDM - DEEDA 加合物的制备

将庚烷（1000 mL）和 VDM（20.00 克）加入配备顶部搅拌器的烧瓶。30 分钟时间内，向所述烧瓶滴加二乙基乙二胺（16.69 克）。然后另外搅拌混合物 1 小时。过滤得到的无色沉淀。静置几个小时之后，过滤形成的另外量的沉淀物。在真空烘箱中在室温下干燥合并的产品。产率：32.07 克。¹H 和 ¹³C - NMR 分析证实预期的丙烯酰胺加合物结构，纯度大于 98.5%。没有进一步纯化而使用该单体。

实施例 1

通过反相悬浮聚合制备按重量计 35: 65 的 AMPS/MBA 共聚物。反相悬浮聚合方法进一步记载于美国专利申请 5,403,902。将聚合稳定剂 (0.28 克), 甲苯 (132 mL), 和庚烷 (243 mL) 加入到配备有机械搅拌器 (搅拌速度 450 rpm), 氮气入口, 温度计, 具有温度控制器的加热罩, 和冷凝器的烧瓶。聚合稳定剂是按重量计 91.8: 8.2 的异辛基丙烯酸酯和 2-丙烯酰基氨基异丁酰胺的共聚物 (如 Rasmussen 等人所述制备, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, 54/55, 535-550 (1992))。搅拌下将烧瓶中的非水溶液加热到 35° C, 氮气鼓泡 15 分钟。

制备含有 MBA (9.10 克), AMPS (9.80 克 50wt% 水溶液), 甲醇 (50 mL), 和去离子水 (45.1 mL) 的水溶液。搅拌该第二溶液, 并在 30 - 35° C 加热, 以溶解 MBA。另外的搅拌下, 将过硫酸钠 (0.5 克) 加入到第二溶液, 以溶解所述过硫酸盐。所述水溶液被加入含有非水溶液的反应烧瓶。搅拌得到的混合物并氮气鼓泡 5 分钟。加入到 TMEDA (0.5 mL) 引发聚合反应。反应温度很快升到 42.5° C, 然后慢慢地降低。从加入 TMEDA 开始, 共搅拌反应混合物 2.5 小时, 使用烧结玻璃漏斗过滤, 丙酮 (5 X 250 mL) 洗, 在室温下真空干燥, 产生 15.7 克无色的粒子。

显微镜观察显示球状粒子的直径为约 20 - 200 微米。分级这些粒子以提供约 40 - 110 微米粒度范围的粒子, 然后装入 15 mL 可弃色谱柱, 得到 1 mL 的柱床。根据记载于试验方法的方法, 使用溶菌酶作为蛋白质, 测量蛋白质的阳离子交换容量。通过使用 Micromeritics ASAP 2400 仪器, 根据制造商的说明书 (Micromeritics Instrument Corp, Norcross, GA) 通过氮吸附进行表面积和孔隙率的测定。尤其是, 表面积通过 BET 法利用 0.05 和 0.20 之间的相对压力的 5 个吸附点计算; 通过 BJH 方法, 由解吸等温线, 利用 0.05 和 0.995 之间的相对压力间的 23

吸附点和 23 解吸点与一个饱和点确定所述平均孔径。这些数据列于表 1。

实施例 2 - 7

通过如实施例 1 所述的反相悬浮聚合制备 MBA 与 AMPS 的共聚物，如表 1 所示使用两单体的不同比值。分析从合成物中分离的粒子的表面积，孔隙直径，和对于蛋白质溶菌酶的阳离子交换容量。所述结果是也如表 1 所示。

表 1：实施例 1 - 7

实施例	重量 %MBA	重量 %AMPS	BET 表面积 (m ² /克)	平均孔径 (埃)	对于溶菌酶的阳离子 交换容量 (mg/mL)
1	65	35	143	46	99
2	60	40	146	39	117
3	50	50	98	41	123
4	40	60	199	116	161
5	35	65	154	176	175
6	30	70	113	176	163
7	25	75	22	163	153

实施例 8 - 12

通过如上述实施例 1 记载的反相悬浮聚合，使用含胺单体制备 MBA 与含胺单体的共聚物，MBA 与含胺单体的比如表 2 所示。分析从合成物中分离的粒子的表面积，孔隙直径，和对于 BSA 的离子交换容量。所述结果如表 3 所示。

表 2：实施例 8 - 12 的组成

实施例	重量% MBA	含胺单体	含胺单体重量%
8	50	MAPTAC	50
9	50	DEAEMA	50
10	30	DEAEMA	70
11	60	TMAEA	40
12	50	VDM-DEEDA	50

表 3：实施例 8 - 12 的表征

实施例	BET 表面积 (m ² /克)	平均孔直径 (埃)	对于 BSA 的阴离子交换 容量 (mg/mL)
8	131	103	10
9	248	133	33
10	156	63	20
11	80	40	33
12	83	71	47