

發明人 2

姓 名：(中文/英文)

神田 武利

住居所地址：(中文/英文)

日本神奈川縣橫濱市都築區早瀬2-2-1

資生堂股份有限公司研究中心(新橫濱)內

國 籍：(中文/英文)

日本

發明人 3

姓 名：(中文/英文)

東條 洋介

住居所地址：(中文/英文)

日本神奈川縣橫濱市都築區早瀬2-2-1

資生堂股份有限公司研究中心(新橫濱)內

國 籍：(中文/英文)

日本

發明人 4

姓 名：(中文/英文)

大久保 綾

住居所地址：(中文/英文)

日本神奈川縣橫濱市都築區早瀬2-2-1

資生堂股份有限公司研究中心(新橫濱)內

國 籍：(中文/英文)

日本

發明人 5

姓 名：(中文/英文)

城田 修

住居所地址：(中文/英文)

日本神奈川縣橫濱市都築區早濶2-2-1

資生堂股份有限公司研究中心(新橫濱)內

國 籍：(中文/英文)

日 本

發明人 6

姓 名：(中文/英文)

佐久間 健一

住居所地址：(中文/英文)

日本神奈川縣橫濱市都築區早濶2-2-1

資生堂股份有限公司研究中心(新橫濱)內

國 籍：(中文/英文)

日 本

發明人 7

姓 名：(中文/英文)

和田 正良

住居所地址：(中文/英文)

日本神奈川縣橫濱市都築區早濶2-2-1

資生堂股份有限公司研究中心(新橫濱)內

國 籍：(中文/英文)

日 本

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本；2002.11.25；2002-340320
2. 日本；2002.11.25；2002-340321
3. 日本；2003.02.28；2003-052305
4. 日本；2003.05.12；2003-133418
5. 日本；2003.06.13；2003-169123

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

[發明所屬之技術領域]

[1：請求範圍第 1 項～第 7 項之發明]

本發明係關於材料之表面改質方法。本發明之改質方法可應用於高分子、陶瓷、金屬、纖維等之各式各樣的材料，而可容易地提供具有優異活體適性及親水性之表面的原料及成形品，例如，於作為醫用材料、化粧品配方原料、色譜分析用填充劑等甚有用。又，於分離分析裝置等之構件的改質亦甚有用。

[2：請求範圍第 8 項～第 10 項之發明]

本發明係關於在粉體表面有磷醯膽鹼基的改質粉體及其製造方法。本發明之改質粉體在活體適性、保濕性優異，作為化粧品、醫用原料、色譜分析用填充劑等甚有用。

[3：請求範圍第 11 項～第 15 項之發明]

本發明係關於色譜分析用填充劑。更詳細言之，係關於磷醯膽鹼基直接化學鍵結於載體表面的色譜分析用填充劑。

[4：請求範圍第 16 項～第 19 項之發明]

本發明係關於以具有親水性基之聚合物塗覆之接液構件。更詳細言之，係關於對主要為分析裝置用配管等之接液構件的表面以具有磷醯膽鹼基之聚合物做強固的塗覆之接液構件。

[5：請求範圍第 19 項～第 25 項之發明]

本發明係關於過濾材料。更詳細言之，係關於磷醯膽

鹼基直接化學鍵結於過濾材載體表面的過濾材料。

[先前技術]

[1：請求範圍第 1 項~第 7 項之發明]

具有磷醯膽鹼基之聚合物於作為活體適性高分子之應用正被檢討著，以此聚合物被覆於各種基劑上之活體適性材料一直在開發著。

例如，在日本專利文獻 1-1 中，曾揭示出：將以 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼之均聚物及共聚物所被覆的粉末作為化粧品用粉末利用而改善保濕性及皮膚密合性的化粧品。

又，於日本專利文獻 1-2 及 1-3 中，曾揭示出：以具有磷醯膽鹼基之聚合物被覆的醫療用材料與分離劑。

上述材料，主要為係使具有羥基之丙烯酸系單體與 2-氯-1,3,2-二噁正磷-2-氧化物反應，再進一步使用三甲胺作為 4 級銨，藉此，合成出具有磷醯膽鹼構造之單體，然後利用該單體聚合所得之聚合物將材料表面被覆(有關聚合物之製造方法，可參照日本專利文獻 1-4 及 1-5)。

於日本專利文獻 1-4 中，係製造 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼與甲基丙烯酸酯的共聚物，於日本專利文獻 1-5 中，則製造 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼的均聚物。

日本專利文獻 1-1 特開平 7-118123 號公報

日本專利文獻 1-2 特開 2000-279512 號公報

日本專利文獻 1-3 特開 2002-98676 號公報

日本專利文獻 1-4 特開平 9-3132 號公報

日本專利文獻 1-5

特開平 10-298240 號公報

然而，於以具有磷醯膽鹼基之聚合物將素材被覆對表面進行改質的方法中，依於材料的形狀，欲將表面全體有效地被覆有其困難。又，由於被覆之聚合物會自材料表面剝離，於耐久性方面會有問題。再者，由於對材料表面藉由聚合物進行被覆，會有不符藉由磷醯膽鹼基賦予活體適性的目的而失去作為材料本身所要求的基本性質的情形。

又，用於被覆的聚合物之上述製造方法，須在嚴密的無水條件下進行，製程繁雜也是問題。再者，依於聚合條件所致之於被覆聚合物所鍵結之磷醯膽鹼基的安定性也有問題。

本發明者等，針對上述觀點，就使用磷醯膽鹼基對各種材料表面進行改質的方法不斷努力研究之結果，發現到：不採用以具有磷醯膽鹼基之聚合物對材料表面進行被覆的方法，而是使含有磷醯膽鹼基之化合物與具有胺基之材料反應，則藉由在材料表面之鍵結形成反應，能以簡便且高通用性之方式製得在材料表面直接具有磷醯膽鹼基並具有優異的活體適性及親水性之材料。本發明於焉得以完成。

另一方面，亦發現：即使是同為藉由聚合物對材料表面進行被覆之表面改質方法，若於使用特定的聚合物進行塗覆後再應用上述本發明的方法，則相較於僅是藉由親水性聚合物的澆鑄之物理性之被覆的傳統之方法，本發明的方法可充分地確保於材料表面之磷醯膽鹼基的耐久性。可

依據所使用之材料(如金屬、塑膠、玻璃等之基板與加工品般的具有一定的厚度之材料)，一邊維持著材料所要求的基本性質，一邊藉由本發明之方法來極容易地賦予親水性與活體適性，可有效地利用於作為分離分析裝置等之材料。本發明於焉得以完成。

[2：請求範圍第 8 項～第 10 項之發明]

以具有磷醯膽鹼基之聚合物作為活體適性高分子一直被檢討著，以此聚合物被覆於各種基材所作成的活體適性材料一直在開發中。

例如，於日本專利文獻 2-1 中，揭示有：將以 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼之均聚物及共聚物所被覆的粉末作為化粧品用粉末利用而改善保濕性及皮膚密著性的化粧品。

又，於日本專利文獻 2-2 及 2-3 中，曾揭示出：以具有磷醯膽鹼基之聚合物被覆的醫療用材料與分離劑。

上述材料，主要為：使具有羥基之丙烯酸系單體與 2-氯-1,3,2-二噁正磷-2-氧化物反應，再進一步使用三甲胺作為 4 級銨，藉此，合成出具有磷醯膽鹼構造之單體，然後利用該單體聚合所得之聚合物將材料表面被覆(有關聚合物之製造方法，可參照日本專利文獻 2-4 及 2-5)。

於日本專利文獻 2-4 中，係製造 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼與甲基丙烯酸酯的共聚物，於日本專利文獻 2-5 中，則製造 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼的均聚物。

日本專利文獻 2-1 特開平 7-118123 號公報

日本專利文獻 2-2	特開 2000-279512 號公報
日本專利文獻 2-3	特開 2002-98676 號公報
日本專利文獻 2-4	特開平 9-3132 號公報
日本專利文獻 2-5	特開平 10-298240 號公報

然而，於以具有磷醯膽鹼基之聚合物進行被覆對表面進行改質的方法中，依於材料的形狀，欲將表面全體有效地被覆有其困難。又，由於被覆之聚合物會自粉末剝離，於耐久性方面會有問題。再者，由於對粉末表面藉由聚合物進行被覆，會不符藉由磷醯膽鹼基賦予活體適性的目的而失去作為粉末本身所要求的基本性質的情形。

又，用於被覆的聚合物之上述製造方法，須在嚴密的無水條件下進行，製程繁雜也是問題。再者，依於聚合條件所致之於被覆聚合物所鍵結之磷醯膽鹼基的安定性也有問題。

本發明者等，基於上述觀點，對具有磷醯膽鹼基之各種材料不斷努力研究之結果，發現到：不採用以聚合物對粉體表面進行被覆的方法，而是使含有磷醯膽鹼基之化合物與具有與此化合物可反應的官能基的粉體反應，則藉由在粉體表面之鍵結形成反應，能以簡便且高通用性之方式製得在粉體表面直接具有磷醯膽鹼基之改質粉體。本發明於焉得以完成。

[3：請求範圍第 11 項～第 15 項之發明]

以具有磷醯膽鹼基之聚合物用於作為活體適性高分子一直被檢討著。且，以此聚合物被覆於各種基材上所成之

活體適性材料也一直在開發中。

例如，於日本專利文獻 3-1 中記載著以具有磷醯膽鹼基之聚合物被覆之醫療用材料。又，於日本專利文獻 3-2 中揭示有以具有磷醯膽鹼基之聚合物被覆之分離劑。

上述材料，主要為：使具有羥基之丙烯酸系單體與 2-氯-1,3,2-二噁正磷-2-氧化物反應，再進一步使用三甲胺作為 4 級銨，藉此，合成出具有磷醯膽鹼構造之單體，然後利用該單體聚合所得之聚合物將材料表面進行被覆(有關聚合物之製造方法，可參照日本專利文獻 3-3 及 3-4)。

於日本專利文獻 3-3 中，係製造 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼與甲基丙烯酸酯的共聚物，於日本專利文獻 3-4 中，則製造 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼的均聚物。

另一方面，於用以將蛋白質、較蛋白質分子量小之多肽等之活體試料藉由尺寸大小排除以進行分離之 GFC 用填充劑方面，有甚多的市售品存在。此 GFC 用填充劑中有：以經交聯的親水性高分子作為載體之填充劑、與以矽膠作為載體之填充劑。

以經交聯之親水性高分子作為載體之填充劑，其可適用之移動相的 pH 範圍寬廣，通用性高。然而，以高分子作為載體之填充劑，相較於以矽膠作為載體之填充劑，①由於細孔徑的控制困難，故難以得到高理論塔板數、且②對於使用於高速液體色譜分析(HPLC)時之高壓條件的強度較差、且會因移動相溶劑致粒子膨脹，故多無法得到再現性良好的色譜圖。

以矽膠作為載體之填充劑，其問題點在於蛋白質與多肽之對於矽膠載體表面之吸附。因此，為了抑制分析試料中之蛋白質與多肽之對於矽膠之吸附，市售著使用矽膠(表面藉由非解離性的親水性做修飾)的填充劑。

例如，作為矽膠 GFC 用管柱，有昭和電工(股)之 Shodex PROTEIN KW-803(商品名)市售。此矽膠系管柱，依型錄說明，係適用於分子量由數千到 100 萬的程度之蛋白質之分析的 GFC 型管柱。

又，亦有 YMC 公司之 YMC-Pack Diol(商品名)市售著。此亦屬矽膠系的 GFC 用管柱，由於係使具有二醇構造的官能基與矽膠載體以化學鍵結所成，故可適用於分子量一萬至數十萬的蛋白質之分離。

日本專利文獻 3-1 特開 2000-279512 號公報

日本專利文獻 3-2 特開 2002-98676 號公報

日本專利文獻 3-3 特開平 9-3132 號公報

日本專利文獻 3-4 特開平 10-298240 號公報

本發明以提供嶄新的色譜分析用填充劑為目的。若以本發明之色譜分析用填充劑使用於 GFC 用管柱中，不僅蛋白質、多肽的吸附極少且可發揮高分離能力。

[4：請求範圍第 16 項～第 19 項之發明]

以防止蛋白質吸附為目的的分析裝置配管等之接液構件為以一般的親水性基塗覆者。例如，於日本專利文獻 4-1 中記載之毛細管管柱，係以乙烯化合物於內壁面形成高分子膜，藉此，使蛋白質不易吸附，而可達成高分離度且

高可靠性之分析並有較長使用壽命。又，於日本專利文獻 4-2 中，記載著可容易地進行蛋白質之除去且使用壽命長的電泳毛細管管柱，其係於矽基材的毛細管的內壁面有瓊脂糖共價鍵結著。藉此，可在分離效率不致變差之前提下達成再現性良好的蛋白質之分離，且使用壽命亦可延長。再者，於日本專利文獻 4-3 中，提出用以控制血液中的蛋白質與血小板之附著、吸附的臨床檢查用器具器材，並具體地揭示出在其表面以乙烯醇等之親水性高分子塗覆的塑膠製之聚丙烯錐形管。

另一方面，以具有磷醯膽鹼基之聚合物作為活體適性高分子亦正被檢討著，並正開發著以此聚合物塗佈於各種基材之活體適性材料。例如，於日本專利文獻 4-4 及日本專利文獻 4-5 中，揭示著以具有磷醯膽鹼基之聚合物塗覆之醫療用材料與分離劑。此等，係先合成具有磷醯膽鹼構造之單體，使其聚合得到聚合物，以其對表面進行被覆塗佈所成。有關此等聚合物的製造方法，於日本專利文獻 4-6 中，係製造成 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼與甲基丙烯酸酯的共聚物；於日本專利文獻 4-7 中，係製造成 2-甲基丙烯醯基氧乙基磷醯膽鹼的均聚物。

日本專利文獻 4-1	特開平 5-288716 號公報
日本專利文獻 4-2	特開平 6-288984 號公報
日本專利文獻 4-3	特開昭 62-169052 號公報
日本專利文獻 4-4	特開 2000-279512 號公報
日本專利文獻 4-5	特開 2002-98676 號公報

日本專利文獻 4-6 特開平 9-3132 號公報

日本專利文獻 4-7 特開平 10-298240 號公報

本發明之目的，在於提供以具有親水性基塗覆之接液構件；係對分析裝置用之配管等的表面以遠較僅藉由親水性聚合物以澆鑄方式作物理性被覆之接液構件更為強固地以親水性聚合物塗覆之接液構件。而且，該親水性基為防止蛋白質吸附效果高的磷醯膽鹼基，為可提供再現性良好且高回收率之蛋白分析的接液構件者。

又，由習知技術可發現，先製得具有磷醯膽鹼基之聚合物再藉由此聚合物對接液構件進行被覆而對表面進行改質的方法中，會因於接液構件的形狀而難以將內壁面全體有效地或均一地被覆。

又，由於經被覆之聚合物會自材料表面剝離，故耐久性會有問題。另一方面，具有磷醯膽鹼基之單體的製造須在嚴格的無水條件下進行，製程繁雜也是問題。再者，隨單體的聚合條件的不同，有時鍵結於被覆聚合物的磷醯膽鹼基的安定性也會有問題。

本發明，以上述觀點來看，可藉由不須繁雜的製程且磷醯膽鹼基的安定性亦優異的方法來製造。亦即，並非將由具有磷醯膽鹼基之單體所聚合之聚合物被覆於接液構件內壁面，而是在接液構件的內壁面，使用含有烷氧甲矽烷基之聚合物進行極強固的聚合物塗覆後，使其與含有磷醯膽鹼基之化合物鍵結，而將磷醯膽鹼基導入其表面，如此所作成之接液構件。再者，本發明之接液構件，可不挑選

材質，而可對由金屬、塑膠、玻璃等之材質所構成之接液構件具有通用性而利用。

[5：請求範圍第 19 項~第 25 項之發明]

隨著使用分離膜之分離製程產業之進步，其使用範圍亦日益增廣，涵蓋著半導體工業中之超純水的製造、食品工業中之黴菌類之去除、化學工業中之油與乳液的分離、藥品工業中之生理活性物質的濃縮、分離、精製等之多元的用途。

尤其是近年來，生化領域之蛋白等之分離、精製，隨著生化產業的興盛其重要性也日益增加，具有更高分離效率、更優異之耐久性的膜日益受到殷切的要求。

蛋白質的分離方法，可大別區分為藉由沈澱之分離、藉由吸附之分離、在溶液中之分離等；於藉由吸附之分離中可舉出各種色譜分析法，在溶液中之分離可舉出：凝膠過濾、電泳、液相分配法、膜分離等方法，其中尤以膜分離法眾所周知為可快速而簡便地將蛋白質分離的方法。

膜分離法通常係依分離對象物質的大小之順序而分類為：精密過濾法、超濾法、透析法、電透析法、逆滲透法、氣體分離法。其定義，依據 IUPAC 係定為：精密過濾(簡稱 MF)：可阻擋較 $0.1\ \mu\text{m}$ 大的粒子或高分子之製程；超濾(UF)：可阻擋 $0.1\ \mu\text{m}\sim 2\text{nm}$ 之範圍的粒子或高分子之製程；奈米過濾(NF)：可阻擋較 2nm 小的的粒子或高分子之製程；逆滲透(RO)：藉由加壓使溶劑朝滲透壓差之反方向移動之製程。

傳統之過濾材料於分離之時蛋白質與油脂等會吸附於膜表面，導致過濾材之分離特性，尤其是膜透過流速降低，是其問題(參照非專利文獻 1)

又，隨著分離對象物質之變小，過濾材的精度會愈為重要，然而，傳統的分離膜因膜的區分特性等而有其限度，要進行大小比例接近的蛋白質彼此間的分離是極為困難的。

另一方面，具有磷醯膽鹼基之聚合物於活體適性高分子之用途一直被檢討著。並且，以此種聚合物被覆於各種基材所作成的活體適性材料也一直在開發中。

於日本專利文獻 5-1 中，可製得 2-甲基丙烯醯氧乙基磷醯膽鹼與甲基丙烯酸酯的共聚物；於日本專利文獻 5-2 中，可製得 2-甲基丙烯醯氧乙基磷醯膽鹼的均聚物。

於日本專利文獻 5-3 中，記載著以具有磷醯膽鹼基之聚合物被覆之醫療用材料。

於日本專利文獻 5-4 中，揭示著以具有磷醯膽鹼基之聚合物進行被覆之分離劑。

上述之材料，主要係使具有羥基之丙烯酸系單體與 2-氯-1,3,2-二噁正磷-2-氧化物反應，再進一步使用三甲胺作為 4 級銨，藉此，合成出具有磷醯膽鹼構造之單體，然後利用該單體聚合所得之聚合物將材料表面進行被覆(有關聚合物之製造方法，可參照日本專利文獻 5-1 及 5-2)。

依據此方法，由於僅是使具有磷醯膽鹼構造的聚合物在表面作物理性的被覆，故被膜的均一性與耐久性難以說

是達到理想。

又，欲使區分特性提高，過濾材以具有控制於奈米級的均一孔為佳。

於無機材料中之作為具有控制於奈米級的均一孔之材料，周知者為在酸性浴中嚴密地控制陽極氧化條件，對鋁進行陽極氧化所得之多孔性氧化鋁。

依據非專利文獻 5-2 之報告指出：以硫酸、草酸、磷酸作為酸性電解浴，依據酸的種類而控制陽極氧化電壓，則可形成具有 5~500nm 的範圍之均一孔的氧化鋁之構造物。

如此般之以抑制蛋白質之吸附於過濾材為目的之各種研究，迄今雖一直在進行著，惟，過濾材的材質、孔徑等有其限制，可於廣範圍用途中使用的過濾材則迄未開發出來。

日本專利文獻 5-1 特開平 9-3132 號公報

日本專利文獻 5-2 特開平 10-298240 號公報

日本專利文獻 5-3 特開 2000-279512 號公報

日本專利文獻 5-4 特開 2002-98676 號公報

非專利文獻 5-1 中垣正幸監修，膜處理技術體系上卷富士技術系統 259 頁

非專利文獻 5-2 益田秀樹，化學與教育 47 卷 第 8 號 (1999 年) 520 頁

本發明係以提供嶄新的過濾材料為目的。又，本發明係揭示可抑制蛋白質吸附的過濾材之製造方法。本發明之

過濾材料，於抗體、酵素等之分離、濃縮，以及血液透析用過濾材等之廣範圍的活體物質的過濾方面甚為有用。

依據本發明，可提供蛋白質與多肽的吸附極少的過濾材料。

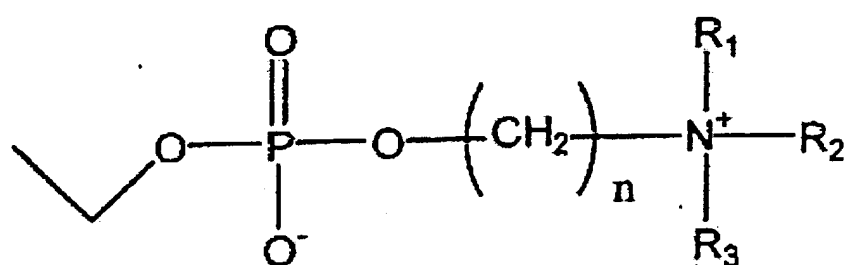
[發明內容]

[1：請求範圍第1項~第7項之發明]

亦即，本發明提供一種材料之表面改質方法，其特徵在於，係對具有胺基之材料，以含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物進行處理，來將以下式

(1-1)

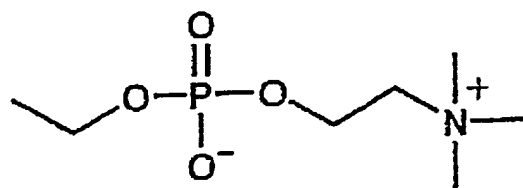
(1-1)



(R_1 、 R_2 、 R_3 分別獨立表示之碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， $n=2\sim4$)所示之磷醯膽鹼基導入到該材料表面。

又，本發明係提供一種上述材料之表面改質方法，其特徵在於，上述式(1-1)為下述式(1-2)。

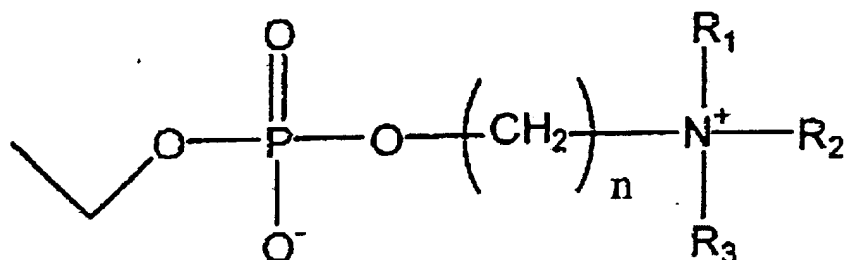
(1-2)



再者，本發明提供一種材料之表面改質方法，其特徵在於，係由：將胺基導入到材料之步驟、與隨後之對該材

料以含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物進行處理之步驟所構成，使以下式(1-1)所示之磷醯膽鹼基導入到該材料表面。

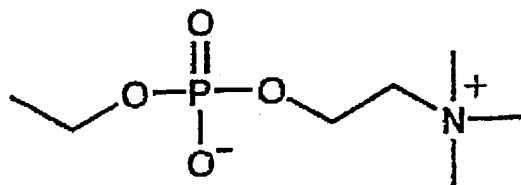
(1-1)



(R_1 、 R_2 、 R_3 分別獨立表示之碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， $n=2\sim4$)。

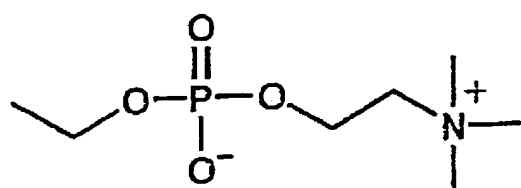
又，本發明之上述的材料之表面改質方法中，上述式(1-1)為下述式(1-2)。

(1-2)

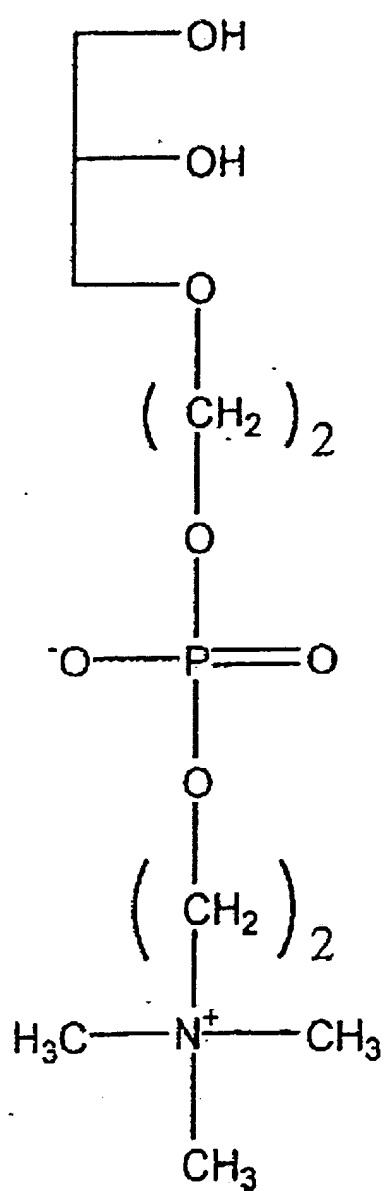


再者，本發明提供一種材料之表面改質方法，其特徵在於，係對材料表面以含有烷氧甲矽烷基之聚合物進行塗覆，然後使下式(1-3)及/或(1-4)之含有磷醯膽鹼基之化合物藉由還原性胺基化反應或縮合反應來鍵結，使以下式(1-2)所示之磷醯膽鹼基導入到該材料表面；

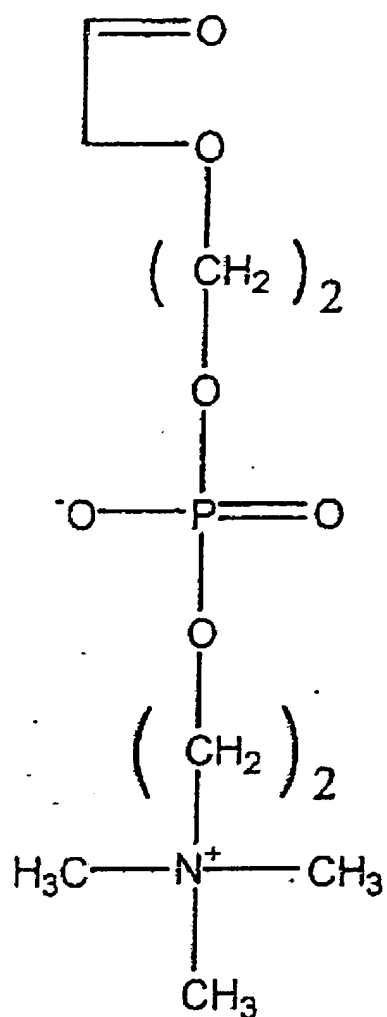
(1-2)



(1 - 3)

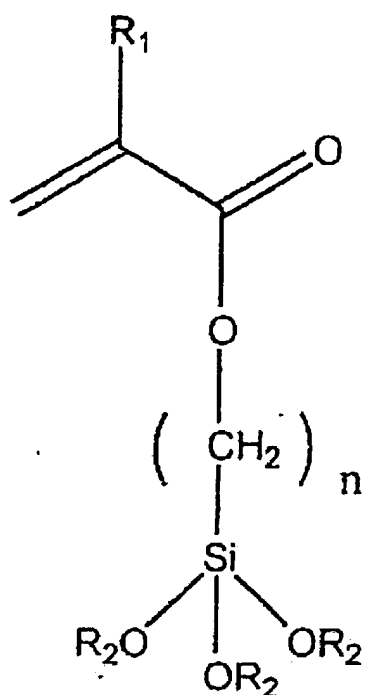


(1-4)



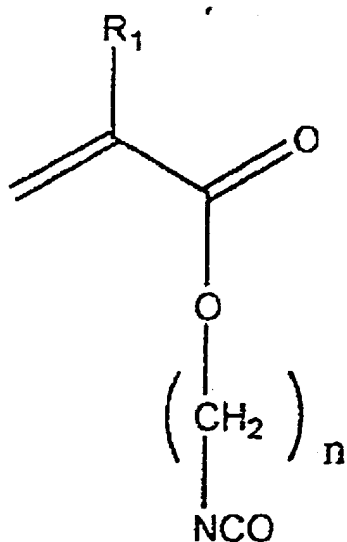
又，本發明提供之上述的材料之表面改質方法中，該含有烷氧甲矽烷基之聚合物係由下式(1-5)的單體與式(1-6)~(1-8)中至少1種的單體進行共聚所得之聚合物；

(1-5)



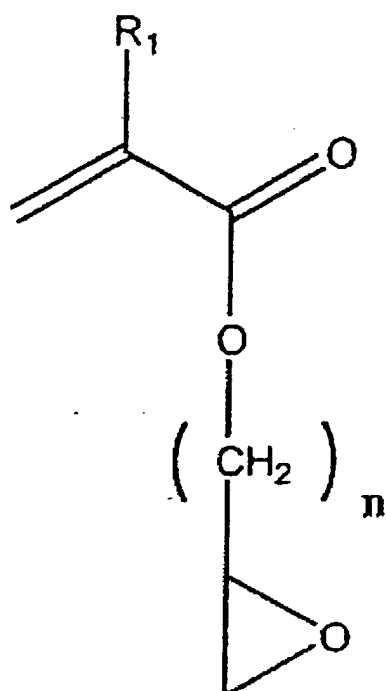
(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， R_2 為碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數)

(1-6)

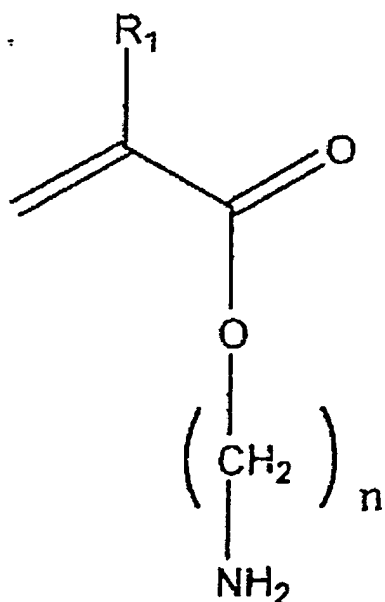


(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH)

(1-7)



(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH)
(1-8)

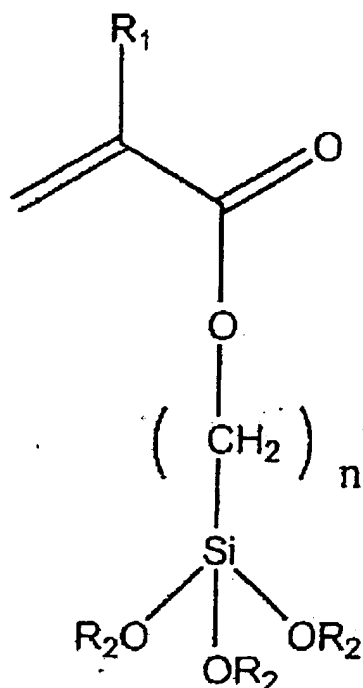


(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH)。

再者，本發明提供一種材料之表面改質方法，其特徵

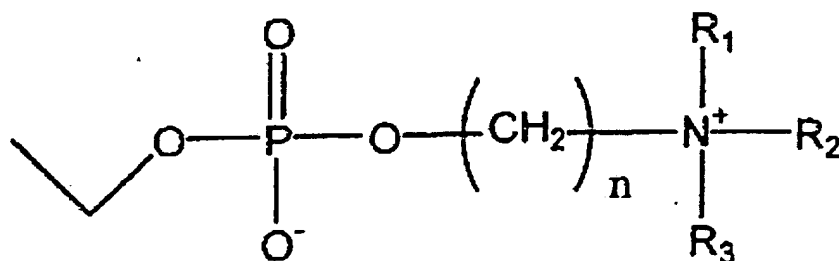
在於，係對於材料的表面以下式(1-5)的單體與(甲基)丙烯酸系單體之共聚物進行塗覆，然後使其與含有磷醯膽鹼基之化合物鍵結，將以下式(1-1)所示之磷醯膽鹼基導入該材料表面；

(1-5)



(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， R_2 為碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數)

(1-1)

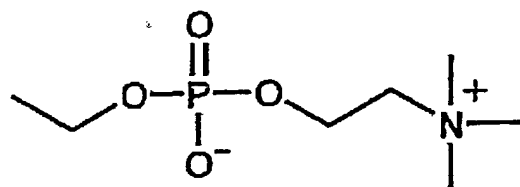


(R_1 、 R_2 、 R_3 分別獨立表示碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， $n=2\sim4$)。

[2：請求範圍第 8 項~第 10 項之發明]

亦即，本發明提供在粉體表面直接具有以下述式(2-1)所示之磷醯膽鹼基的改質粉體。

(2-1)



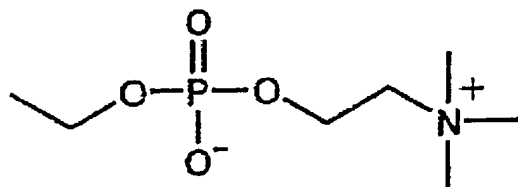
又，本發明提供上述改質粉體之製造方法，其係藉由將含有藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反應所得之醛體的化合物加成至具有胺基的粉體。

再者，本發明提供一種改質粉體之製造方法，其係用以製造上述改質粉體；係由：將胺基導入粉體表面之步驟、將含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物加成至該粉體之步驟所構成。

[3：請求範圍第 11 項~第 15 項之發明]

亦即，本發明提供一種色譜分析用填充劑，其特徵在於，以下式(3-1)所示之磷醯膽鹼基為直接化學鍵結於載體表面者。

(3-1)



又，本發明提供之上述色譜分析用填充劑，係使胺基直接導入到載體表面，然後使含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物與該胺基進行反應所製得。

再者，本發明提供之上述色譜分析用填充劑中，該載體為球狀多孔質矽膠。

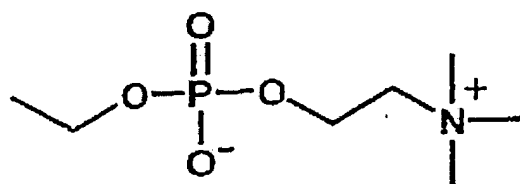
又，本發明提供之上述色譜分析用填充劑中，該球狀多孔質矽膠的平均粒徑為 $1\sim 200\ \mu\text{m}$ 。

再者，本發明提供之上述色譜分析用填充劑中，該球狀多孔質矽膠的細孔之平均粒徑為 $10\sim 500$ 埃。

[4：請求範圍第 16 項～第 19 項之發明]

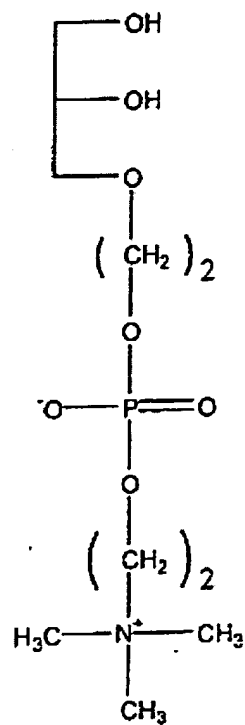
亦即，本發明提供一種接液構件，其特徵在於，係在以含有烷氧甲矽烷基之聚合物塗覆於表面之配管導入以下式(4-1)所示之磷醯膽鹼基。

(4-1)

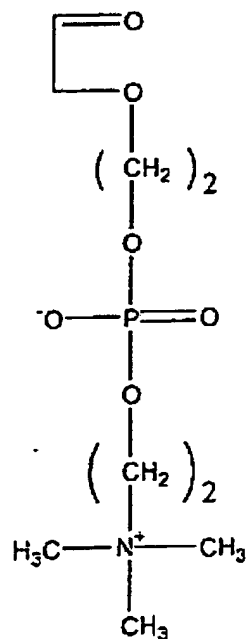


又，本發明提供之上述接液構件，係使下式(4-2)及/或(4-3)之含有磷醯膽鹼基之化合物，和以含有烷氧甲矽烷基之聚合物塗覆於表面之接液構件結合者。

(4-2)

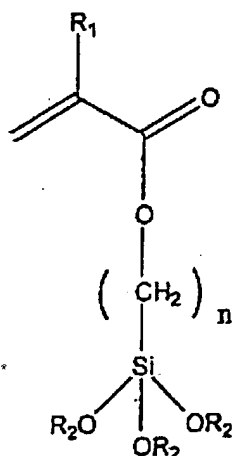


(4-3)



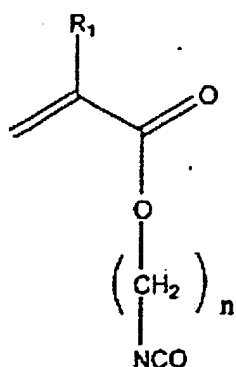
再者，本發明提供之上述接液構件中，該含有烷氧甲矽烷基之聚合物，係由下式(4-4)之單體、與式(4-5)~(4-7)中至少1種單體進行共聚所得；

(4-4)



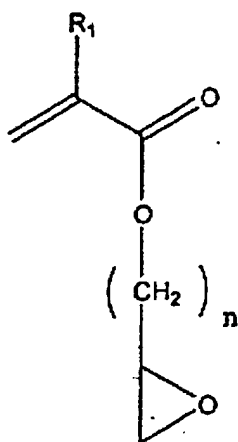
(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，R₂ 為碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數)

(4-5)

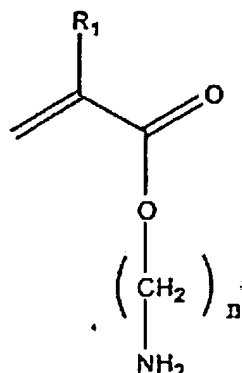


(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH-)

(4-6)



(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH-)
(4-7)



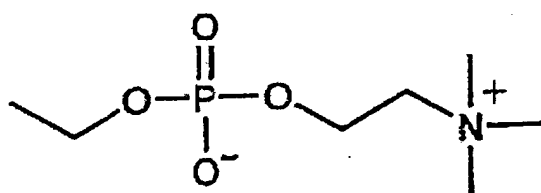
(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH-)。

又，本發明提供之上述接液構件係分離分析裝置用配管。

[5：請求範圍第 19 項~第 25 項之發明]

亦即，本發明提供一種過濾材料，其特徵在於，係以下式(5-1)所示之磷醯膽鹼基直接與過濾材載體表面做化學鍵結者。

(5-1)



又，提供之過濾材料，係使胺基直接導入到過濾材載體表面，然後使含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物與該胺基進行反應所製得。

再者，本發明提供之過濾材料中，該過濾材載體係以在表面具有羥基之無機材料所構成的過濾材料。

再者，本發明提供之過濾材料中，該過濾材載體係硼矽酸玻璃纖維過濾材。再者，本發明提供之過濾材料中，該過濾材載體係以鋁在酸性電解液中進行陽極氧化所得，於過濾材面具有垂直且均一的細孔者。

再者，本發明提供之過濾材料中，該過濾材載體係以氧化鋁的基體作為鑄模進行轉印而製造者。

[實施方式]

茲就本發明加以詳述如下。

[請求範圍第 1 項~第 7 項之發明]

藉由本發明的方法對表面進行處理之材料並無限定。較佳之可處理者為由例如高分子、陶瓷或金屬所作成之各種材料。較佳之可處理之高分子材料有樹脂成形品、纖維、薄膜、片材、布、不織布、粉體等，為利用來作為最終製品、中間加工品或原料等者，其形狀並無限定。由陶瓷或金屬作成的材料亦同。較佳之可處理者為陶瓷或金屬加工品、陶瓷或金屬粉體。

欲處理之材料的表面必須有胺基之存在。未存在有胺基的材料，可用公知的方法或今後所開發的方法將胺基導入。胺基為一級胺或二級胺。

作為胺基導入的方法，可列舉如下：

1. 藉由電漿處理的表面反應將胺基導入

在氮氣環境氣氛下藉由低溫電漿將胺基導入材料表面。具體而言，係將材料容納在電漿反應容器中，將反應容器內以真空泵抽成真空之後，將氮氣導入。接著藉由輝光

放電將胺基導入材料表面。較佳者為將胺基導入到例如：氟樹脂、各種金屬(不鏽鋼、鈦合金、鋁、鐵等)、陶瓷、碳系材料、各種聚合物(胺基甲酸酯、聚碳酸酯、聚醯亞胺、丙烯酸系、乙烯系、多醣類、聚烷矽氧烷)、有機-無機複合系材料、各種無機物(雲母、滑石粉、高嶺土、氧化鋁、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鐵、各種無機顏料)等之材料。

依據本方法，不須對材料表面以聚合物等之物質進行被覆而複合化，而可得到胺基直接鍵結於材料表面所成的材料。因而，除了將磷醯膽鹼基導入之外並不會損及材料本身所具有的機能。

2. 藉由電漿聚合將胺基導入

藉由電漿使材料表面產生自由基。接著以單體處理使其進行聚合將胺基導入。例如，將聚乳酸薄膜收容於電漿反應容器內，使容器內成為真空後，藉由放電使自由基在薄膜表面上產生。接著，將薄膜自容器取出，浸漬到經氮氣置換之烯丙胺的 THF(四氫呋喃)溶液中，進行接枝聚合。

用來處理材料之單體，可使用胺系單體。所謂之胺系單體，並不限定於烯丙胺，只要是具有胺基及可聚合之乙烯基、丙烯酸基等的反應部位即可。胺基亦可藉由丁氧基羰基、苄基氧羰基等保護。

又，即使是非胺系單體，例如具有環氧基般之可藉由與二胺的反應而輕易導入胺基之官能基的單體亦可。

有關電漿處理之文獻示如下述：

1. M. Muller, C. oehr

Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modification with a agrafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe

Surface and Coating Technology 116-119 (1999) 802-807

2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch

Surface Characterization of NH_3 plasma treated polyamide 6 foils Collids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects 195 (2001) 81-95

3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film

Macromol. Chem. Phys. 200. 989-996 (1999)

3. 藉由表面改質劑將胺基導入

使用具有胺基之烷氧基矽烷、氯矽烷、矽氮烷等之表面改質劑，對含有矽烷醇之粉體、二氧化鈦粉體等之表面進行處理。

例如，藉由具有 1 級胺基之 3-胺基丙基三甲氧基矽烷對二氧化矽粉體進行處理將胺基導入。具體而言，係將二氧化矽浸漬到水-2-丙醇混合液中，添加 3-胺基丙基三甲氧

基矽烷後，加熱到 100°C 進行反應 6 小時。於冷卻到室溫後，將二氧化矽以甲醇洗淨，進行乾燥，得到胺基直接導入到二氧化矽表面之粉體。作為本方法中較佳之施行處理的材料，於二氧化矽之外，尚可舉出玻璃、氧化鋁、滑石、黏土、鋁、鐵、雲母、瀝青、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鐵等之成形品及粉體。

依據本方法，對材料表面不須以聚合物等之物質被覆施行複合化而可得到胺基與材料表面的官能基直接鍵結之材料。因而，除了導入磷醯膽鹼基之外並無損於材料本身所具有的機能。

4. 藉由聚矽氧烷氣相處理將胺基導入(參照特公平 1-54379 號公報、特公平 1-54380 號公報、特公平 1-54381 號公報)

對粉體表面，先以 1,3,5,7-四甲基環四矽氧烷處理，再使導入於表面之 Si-H 基與具有胺基之單體反應，得到經胺基化的表面。例如，將雲母與 1,3,5,7-四甲基環四矽氧烷放入乾燥器中，以吸引器進行脫氣。於 80°C 下進行 16 小時反應後，取出雲母，於 120°C 下進行乾燥。將得到之雲母分散於乙醇中，加入烯丙胺，接著添加氯化鉑酸的乙醇溶液，於 60°C 下進行攪拌 2 小時。於反應終了後，進行過濾、乙醇洗淨、減壓乾燥，得到胺基化雲母。作為較佳之以本法可處理的粉體，可舉出：氟樹脂、各種金屬(不鏽鋼、鈦合金、鋁、鐵等)、陶瓷、碳系材料、各種聚合物(胺基甲酸酯、聚碳酸酯、聚醯亞胺、丙烯酸系、乙烯系、

多醣類、聚烷基矽氧烷)、有機-無機複合系材料、各種無機物(雲母、滑石、高嶺土、氧化鋁、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鐵、各種無機顏料)等之粉體。

本法中所用之單體，可使用胺系單體。所謂胺系單體，並不限於烯丙胺，只要是具有胺基及可聚合之乙烯基、丙烯酸基等的反應部位即可。胺基亦可藉由丁氧羰基、苄氧羰基等保護。

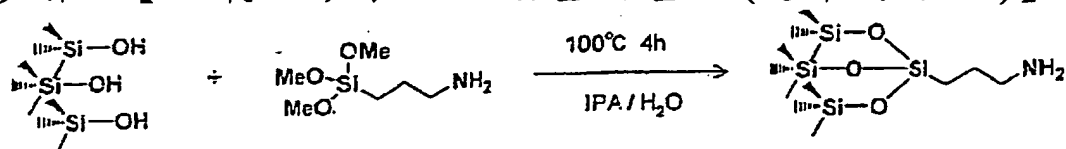
又，即使非胺系單體，亦可為具有環氧基般之可藉由與二胺之反應簡單地導入胺基的官能基之單體。

對上述般導入了胺基之材料，藉由以甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體或水合物進行還原性胺基化反應，可使磷醯膽鹼基直接地加成至材料表面。

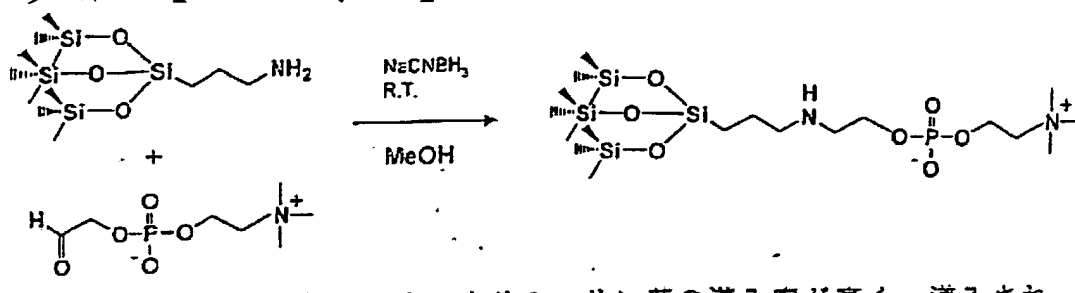
具體而言，係將材料浸漬到甲醇中，加入磷脂基甘油醛(phosphatidyl glycerolaldehyde)，於室溫下放置 6 小時。然後，於 0℃ 下添加氰硼酸鈉，加熱攪拌一夜，將磷醯膽鹼基加成至胺基上。將粉體以甲醇洗淨後，乾燥之，可得到在表面直接具有磷醯膽鹼基的表面改質材料。反應溶劑，於甲醇之外，乙醇、2-丙醇等質子性溶劑亦可使用，惟，使用甲醇的場合之導入率有較高的傾向。

用 3-胺基丙基三甲氧基矽烷導入磷醯膽鹼基(簡稱為 PC 基)的方法之機構如下述：

步驟 1【二氧化矽表面之胺基丙基化(通常的方法)】

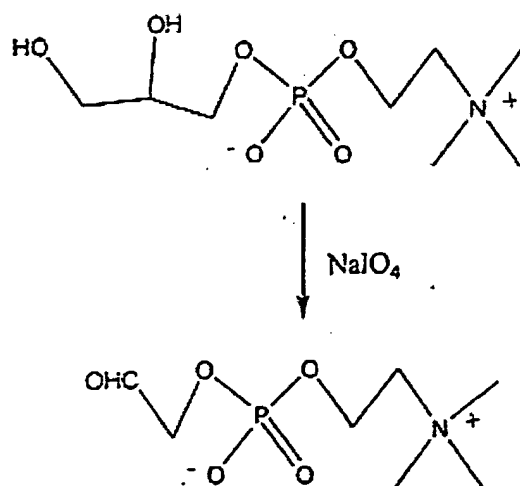


步驟 2 【PC 之導入】



本發明之表面改質方法之磷醯膽鹼基的導入率高、導入的量可容易地調整，可用以對各種材料的表面作改質，是其甚大的優點。

於本發明之方法中，藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反應所得之醛體的化合物，係使公知的甘油磷醯膽鹼基藉由公知的方法進行裂解所得，故為極簡單之步驟。此反應，係對 1,2-二醇，以過碘酸鹽、過氯酸鹽進行氧化，藉以將鍵結打開，而可得到 2 種的醛體，於本法的場合，係生成磷醯膽鹼醛與甲醛。反應，通常在水中或含有水的有機溶劑中進行。反應溫度為 0°C ~ 室溫。醛體在水中經過平衡反應亦會有形成水合物的情形，但對後續之與胺的反應沒有影響。再就下述之含有磷醯膽鹼基之單官能的醛體之調製機構，示如下述：



具有胺基之材料並無特別限定。只要在材料的表面(依情況需要，於複雜形狀之材料時亦在材料的內部表面)有可和藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反應所得之醛體進行反應的胺基皆可。

使藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體(或水合物)和鍵結到材料表面的胺基進行還原性胺基化反應，可藉由使兩者在溶劑中進行攪拌容易地進行。此反應係使兩者共存於水或醇類中(亦可混合入第三成分的有機溶劑)，於形成亞胺後，將其藉由還原劑還原而得到 2 級胺。作為還原劑，以氰硼酸鈉等溫和性的還原劑為佳，惟，只要在磷醯膽鹼為安定之下，亦可使用其他的還原劑。反應通常係於 0 度至室溫之間進行，依需要，亦可進行加熱。

藉由上述的方法，可簡單地製得含有任意量的親水性磷醯膽鹼基的材料。

上述說明，係針對式(1-2)的磷醯膽鹼基的方法，而含有通式(1-1)之含有磷醯膽鹼基之材料，亦可與上述相同的作法而製得。具有通式(1-1)之磷醯膽鹼基之化合物，可由公知的化合物用公知的方法，藉由與合成具有式(1-2)的磷醯膽鹼基之化合物的相同之反應來製造。式(1-2)為式(1-1)的最佳之形態，為 R_1 、 R_2 、 R_3 為甲基、 $n=2$ 的情形。

於本說明書中，通式(1-1)中之 R_1 、 R_2 、 R_3 分別獨立表示碳原子數 1~6(而以 1~3 為佳)之直鏈或支鏈烷基， $n=2\sim4$ 。在此直鏈或支鏈烷基上亦可具有其他的取代基，例如，更佳者為具有羥基之直鏈或支鏈烷基。

又，材料為合成聚合物的場合，作為該親水部，亦可含有羧基、羥基、1級~3級胺基、磺酸基、磷酸基、聚氧化乙烯基、鉍基、醯胺、羧基甜菜鹼、糖類等，可經由此等之種類及含有量，對材料的機能加以設計。再者，作為其疏水部，可含有：碳原子數 2~22 的直鏈或支鏈烷基、膽固醇等之環狀烷基，含有油烯基等之不飽和鍵之烷基，以苯環、萘環、嵌二萘為代表之烴系芳香族，吡啶環、咪唑、噻唑、吡咯等之雜環系芳香族、全氟烷基、聚烷基矽氧烷等之疏水基，可依材料的用途進行選擇及設計。由合成聚合物所構成的材料之疏水基的鍵結形態，可為藉由酯、醚、醯胺、胺基甲酸酯、尿素鍵直接與聚合物主鏈鍵結，亦可隔著間隔物(spacer)間接與主鏈鍵結。作為間隔物的種類，可舉出：親水性的聚氧化乙烯、疏水性的聚氧化丙烯、直鏈狀烷基(碳原子數 2~22)等。

又，經由將存在材料表面之胺基的一部份藉由磷醯膽鹼基修飾，其餘部分以其他的官能基修飾，可設計出可發揮新的機能之改質材料。對導入材料之胺基藉由元素分析等定量，只使用欲進行附加的量來製造含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物。而且，可對殘餘的胺基加成任意的官能基。此方法，可通盤地適用於全部的粉體。

經藉由本發明之改質方法進行表面改質之材料，為活體適性及親水性優異的材料及成形品。作為於材料表面直接具有活體適性之磷醯膽鹼基的材料，可應用於化粧品、

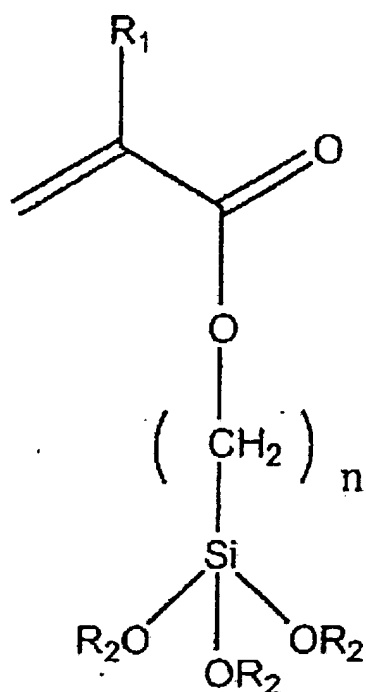
醫用材料(人工內臟、手術用器具等)、色譜分析用填充劑、塗料等之廣泛的用途中。

本發明之其他的形態，為在上述的改質方法中應用特定的聚合物塗層之場合的改質方法。本發明之藉由聚合物對材料進行被覆進行表面改質的方法，與僅是藉由親水性聚合物的澆鑄之物理性被覆的傳統之方法相比較，可充分確保材料表面的磷醯膽鹼基的耐久性。可藉由此形態進行改質之較佳的材料，為金屬、塑膠、玻璃等之基板材料與加工材料品般的具有一定的厚度之材料。本發明的方法，可在維持著材料所要求的基本性質之下，藉由本發明的方法極容易地賦予親水性與活體適性，而可有效地利用於作為分離分析裝置、其配管、其構件等之材料之改質方法。例如，作為下述之材料的改質方法甚為有用，其為：分離分析裝置用配管、配管連接構件、取樣針、試樣混合用管形瓶(vial)、檢測器單元等之與試驗液接觸的材料，尤其較佳者為：HPLC、MS、NMR 的連接配管與電泳裝置的毛細管配管等之材料的改質。鐵氟龍(註冊商標)管、鐵氟謝爾(Tefzel)管、聚二醚酮樹脂管、熔融二氧化矽管等之材料。

含有烷氧甲矽烷基之聚合物，只要是可對材料進行塗覆即可，並無特別限定。於經塗覆的材料之表面上藉由烷氧矽烷的交聯反應可形成強固的被膜。例如，以在(甲基)丙烯酸與(甲基)丙烯酸烷酯等之(甲基)丙烯酸系單體中經烷氧甲矽烷基取代的公知者或今後所開發的單體為佳。具體而言，將由下述式(1-5)之含有烷氧甲矽烷基之(甲基)丙烯

酸系單體所聚合的聚合物溶解到溶劑中對材料表面進行處理，藉由一般的方法進行交聯而塗覆。

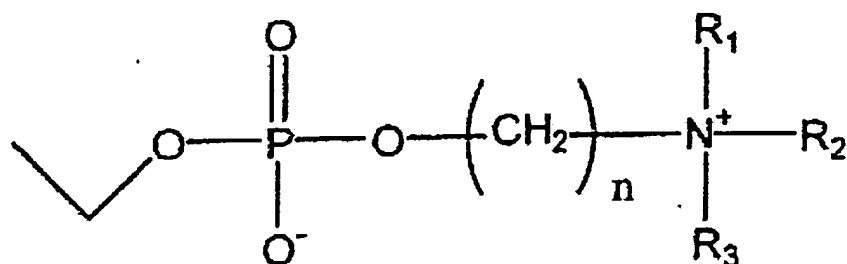
(1-5)



(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， R_2 為碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數)

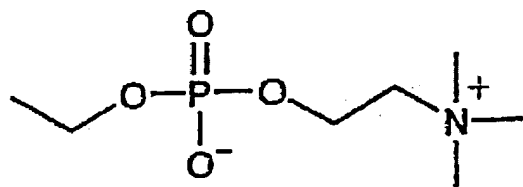
用以塗覆材料之含有烷氧甲矽烷基之聚合物，欲導入以下述式(1-1)、尤以式(1-2)所示之磷醯膽鹼基，必須要具有可和含有磷醯膽鹼基之化合物進行反應而被導入的適當的反應性基。較佳的反應性基為胺基。胺基為一級胺或二級胺。可用公知的方法或今後開發的方法將胺基導入。最簡便且較佳的方法為使用具有胺基的胺系單體、可產生胺基之異氰酸酯基或具有環氧基之單體進行共聚物所成之聚合物。

(1-1)



(R_1 、 R_2 、 R_3 分別獨立表示碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， $n=2\sim 4$)

(1-2)



又，即使非與胺系單體所得之共聚物，亦可為例如藉由具有環氧基、異氰酸酯基般之可藉由與二胺的反應來簡單導入胺基的官能基之單體、與含有烷氧甲矽烷基之聚合物所共聚而成的聚合物。

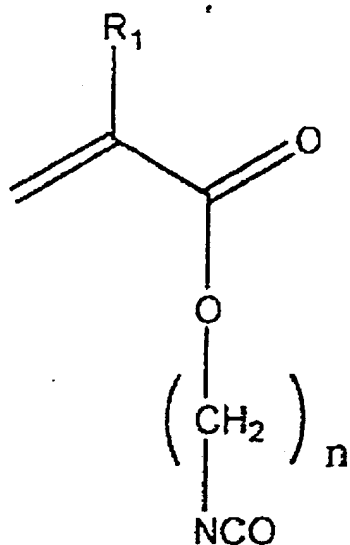
又，亦可藉由電漿聚合，將含有烷氧甲矽烷基之聚合物浸漬於經氮取代之烯丙胺的 THF(四氫呋喃)溶液中，進行接枝聚合來將胺基導入。

用以進行共聚之單體，以下述式(1-6)~(1-8)的單體、與丙烯酸或甲基丙烯酸等之(甲基)丙烯酸系單體為佳。式(1-6)~(1-8)中之酯鍵中之(COO)亦可為醯胺鍵(CONH)。

又，式(1-8)之胺基亦可藉由任意的保護基保護。例如，可藉由丁氧羰基或苄氧羰基保護。於胺基受到保護的場合，須進行去除保護(於丁氧羰基的場合用三氟醋酸處理，於苄氧羰基的場合則在氫氣環境氣氛下進行鈀觸媒處理)之

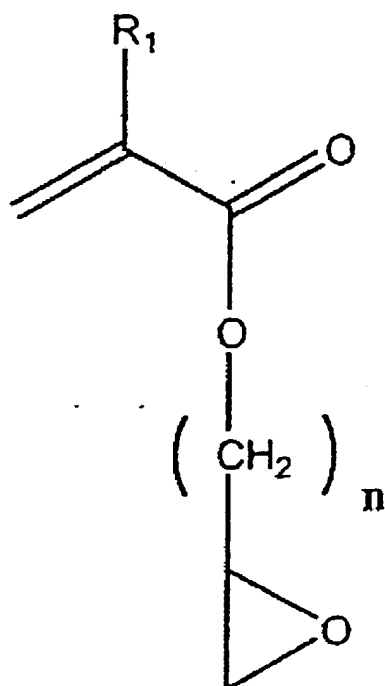
後，再導入磷醯膽鹼基(PC基)。

(1-6)



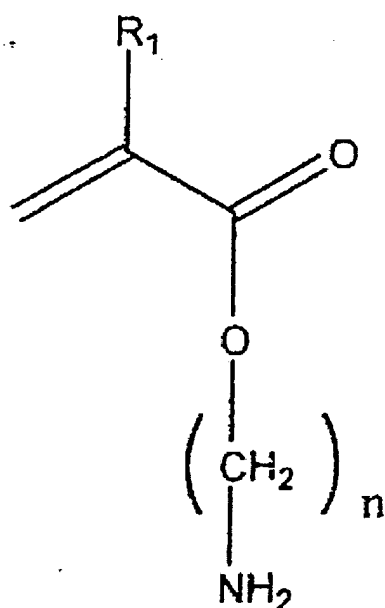
(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數。-O-亦可為-NH-。)

(1-7)



(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數。-O-亦可為-NH-。)

(1-8)

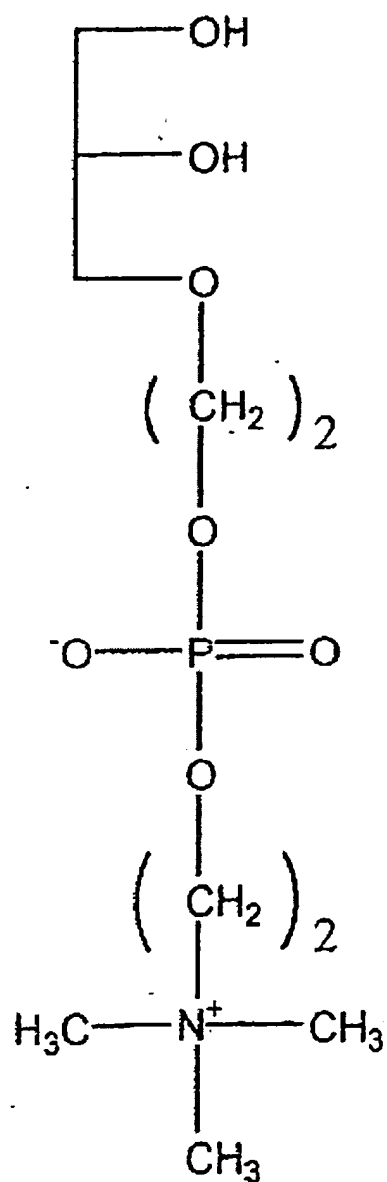


(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數。-O-亦可為-NH-。)

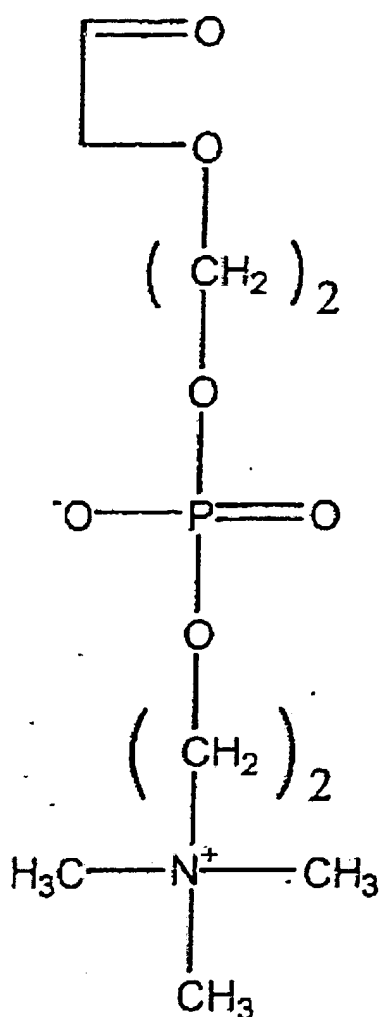
又，用以進行共聚的單體，除了上述之具有鍵結性官能基的單體之外，因應於材料的材質，就用以塗覆之含有烷氧甲矽烷基之聚合物與材料的親和性考量，以使得其他的單體進行共聚為佳。例如材料的材質為聚丙烯的場合，為了提高與飽和烴類的親和性，宜與甲基丙烯酸丁酯進行共聚；材料為聚矽氧烷系材料的場合，宜與聚二甲基矽氧烷甲基丙烯酸酯進行共聚；材料為鐵氟龍(註冊商標)的場合，宜與全氟烷基單體進行共聚，藉此，可使效果提高。

對於導入之胺基，使得含有磷醯膽鹼基之化合物(較佳者為甘油磷醯膽鹼以氧化裂解反應所得之醛體或水合物)進行還原性胺基化反應，可將磷醯膽鹼基導入。較佳的含有磷醯膽鹼基之化合物為下式(1-3)之二醇及/或下式(1-4)之醛體，以縮合反應及/或還原性胺基化反應而鍵結到胺基上

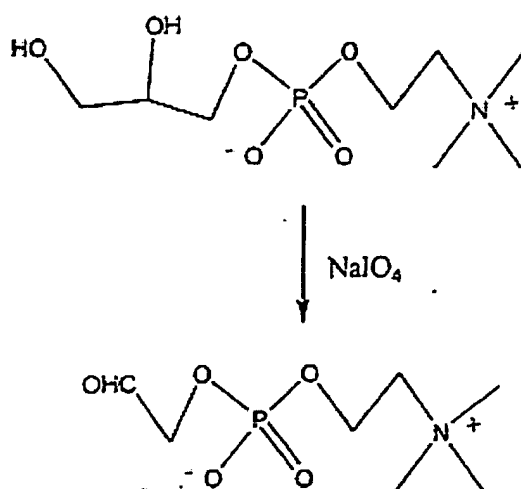
又，只要最後可使含有磷醯膽鹼基之化合物與胺基鍵結，則自導入胺基起至鍵結為止採取何種反應途徑皆可。
(1-3)



(1-4)



藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體，係使公知的甘油磷醯膽鹼基藉由公知的方法進行氧化裂解者，為極簡單的步驟。此反應，係使 1,2-二醇以碘酸或過碘酸鹽進行氧化將鍵打開而製得 2 個醛體，於本法的場合，係生成磷醯膽鹼醛與甲醛。反應係在通常的水中或含有水之有機溶劑中進行。反應溫度為 0 度至室溫。醛體在水中經反應平衡亦會有生成水合物的情形，惟，對後續之與胺的反應沒有影響。茲就含有磷醯膽鹼基之單官能基醛之調製機構表示如下：



藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反應所得之水合物及/或醛體和用以對材料進行塗覆的聚合物之胺基進行鍵結的還原性胺基化反應，可容易地藉由將兩者在溶劑中攪拌而進行。此反應，係使兩者共存於水或醇中(亦可混合入第三成分的有機溶劑)，使其形成亞胺後，使其藉由還原劑還原，製得 2 級胺。作為還原劑，以氰硼酸鈉等之溫和性的還原劑為佳，惟，只要是磷醯膽鹼可以安定之下，亦可使用其他的還原劑。反應通常係於 0 度至室溫下進行，依需要亦可施以加熱。

具體而言，係將材料浸漬於甲醇中，添加磷脂基甘油醛，於室溫下放置 6 小時。接著，於 0°C 下添加氰硼酸鈉，進行一夜之加熱攪拌，使磷醯膽鹼基加成至胺基上。反應溶劑除甲醇以外，水、乙醇、2-丙醇等之質子性溶劑亦可使用，惟，使用甲醇的場合，磷醯膽鹼基的加成率有較高的傾向。

藉由上述的方法，可簡單地製得將任意量的親水性的磷醯膽鹼基導入其表面的材料。以下就更具體的方法加以

記述：

改質方法 1-1：

合成具有以上述式(1-5)的單體 1(以下稱為單體 1)、與上述式(1-6)的單體(以下稱為單體 2)作為必要成分的共聚物。反應溶劑只要為與單體 1 及 2 不反應而可將 2 種單體溶解者皆可，並無特別限定。可列舉例如：甲苯、丙酮、醋酸乙酯、己烷、醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、二氯甲烷、氯仿之 1 種或至少 2 種的混合溶劑。聚合起始劑只要是自由基系起始劑皆可，並無特別限定。可列舉例如：過氧化苯醌等之過氧化物、偶氮雙異丁腈、2,2'-偶氮雙(異醋酸)二甲酯等之偶氮系化合物。又，除了使用聚合起始劑之外，亦可藉由放射線照射等進行聚合。由於最終會發生交聯反應，故共聚物的平均分子量並無特別限制。進行共聚之單體，亦可因應於與材料的親和性而加入上述 2 種以外者。

<改質方法 1-1-1>

以單體 1 與單體 2 作為必要的單體合成出共聚物，使其延展附著於各種基板(材料：例如，各種形態的金屬、塑膠、陶瓷、玻璃等)上。再者，將殘存之異氰酸酯、與上述式(1-3)之含有磷醯膽鹼基之化合物(以下，簡稱為 PC1)，藉由胺基甲酸酯鍵結，導入上述式(1-1)的磷醯膽鹼基(以下，簡稱為 PC 基)。發生聚合物之交聯反應的時機，可依簡便性考量，於 PC 基導入前或導入後皆可。若藉由水進行處理則交聯反應可快速地進行，而將皮膜放置著的情形下

則會逐漸進行。

<改質方法 1-1-2>

合成出以單體 1 與單體 2 為必要成分之共聚物，使其延展附著於各種基板(材料)上。再將此以水或鹼性水溶液進行處理，藉此將異氰酸酯分解轉變成胺。將此胺基、與上述式(1-2)之含有磷醯膽鹼基之化合物(以下，簡稱為 PC2)，藉由還原性胺基化反應鍵結而導入 PC 基。或者，將上述聚合物以乙二胺進行處理而導入胺基，之後，藉由還原性胺基化反應亦可與上述式(1-2)之含有磷醯膽鹼基之化合物鍵結。

改質方法 1-2

合成出具有以單體 1 與上述式(1-7)的單體(以下，簡稱為單體 3)為必要成分之共聚物。反應溶劑只要為與單體 1 及 3 不反應而可將 2 種單體溶解者皆可，並無特別限定。可列舉例如：甲苯、丙酮、甲醇、乙醇、2-丙醇、醋酸乙酯、己烷、醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砜、二氯甲烷、氯仿之 1 種或至少 2 種的混合溶劑。聚合起始劑只要是自由基系起始劑皆可，並無特別限定。可列舉例如：過氧化苯醯等之過氧化物、偶氮雙異丁腈、2,2'-偶氮雙(異醋酸)二甲酯等之偶氮系化合物。又，除了使用聚合起始劑之外，亦可藉由放射線照射等進行聚合。由於最終會發生交聯反應，故共聚物的平均分子量並無特別限制。進行共聚之單體，亦可因應於與材料的親和性而加入上述 2 種外者。

將以單體 1 與單體 3 作為必要成分之共聚物延展附著於各種材料(基板)的表面上。再對其使用以氨水溶液或乙二胺為代表之在分子內有 2 個以上的胺基之化合物進行處理，藉此將環氧基轉變成胺基。接著，使 PC2 藉由還原性胺基化反應進行鍵結而導入 PC 基。

改質方法 1-3

合成出具有以上述式(1-8)之單體(以下，簡稱為單體 4)或其胺基經由丁氧羰基或苄氧羰基保護者作為必要成分的共聚物。反應溶劑只要為與單體 1 及 4 不反應而可將 2 種單體溶解者皆可，並無特別限定。可列舉例如：甲苯、丙酮、甲醇、乙醇、2-丙醇、醋酸乙酯、環己烷、醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砜、二氯甲烷、氯仿之 1 種或至少 2 種的混合溶劑。聚合起始劑只要是自由基系起始劑皆可，並無特別限定。可列舉例如：過氧化苯醌等之過氧化物、偶氮雙異丁腈、2,2'-偶氮雙(異醋酸)二甲酯等之偶氮系化合物。又，除了使用聚合起始劑之外，亦可藉由放射線照射等進行聚合。由於最終會發生交聯反應，故共聚物的平均分子量並無特別限制。

進行共聚之單體，亦可因應於與材料的親和性而加入上述 2 種以外者。

將以單體 1 與單體 4 作為必要的單體之共聚物延展附著於各種基板(材料)的表面上。接著，使 PC2 藉由還原性胺基化反應進行鍵結而導入 PC 基。於胺基受到保護的場合，須於進行去保護(於丁氧羰基的場合用三氟醋酸處理，

於羧基的場合則在氫氣環境氣氛下進行鈀觸媒處理)之後再導入 PC 基。

改質方法 1-4

合成出具有以單體 1 與(甲基)丙烯酸作為必要成分的共聚物。反應溶劑只要為與單體 1 及(甲基)丙烯酸不反應而可將 2 種單體溶解者皆可，並無特別限定。可列舉例如：甲苯、丙酮、甲醇、乙醇、2-丙醇、醋酸乙酯、環己烷、醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞碲、二氯甲烷、氯仿之 1 種或至少 2 種的混合溶劑。聚合起始劑只要是自由基系起始劑皆可，並無特別限定。可列舉例如：過氧化苯醌等之過氧化物、偶氮雙異丁腈、2,2'-偶氮雙(異醋酸)二甲酯等之偶氮系化合物。又，除了使用聚合起始劑之外，亦可藉由放射線照射等進行聚合。由於最終會發生交聯反應，故共聚物的平均分子量並無特別限制。進行共聚之單體，亦可因應於與材料的親和性而加入上述 2 種以外者。將具有以單體 1 與(甲基)丙烯酸作為必要成分之共聚物延展附著於各種基板(材料)上。

對此等材料，使用二環己基碳化二亞胺、1-(3—二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺等為代表之碳化二亞胺系偶合劑、或碳化二咪唑偶合劑等，使 PC 基鍵結上去。

或者，使共聚物中之羧基藉由氯亞硫醯作成為氯氧化物之後，或轉變成以 N-羥基琥珀醯亞胺為代表之活性酯之後，與具有 PC 基的醇反應，而將 PC 基鍵結上去。

[2：請求範圍第 8 項～第 10 項之發明]

本發明之粉體係以下述的方法製造。又，所謂「在粉體表面直接具有磷醯膽鹼基」者，係指磷醯膽鹼基在粉體表面藉由化學性的鍵結而導入，並不包含以具有磷醯膽鹼基之聚合物被覆而將磷醯膽鹼基導入的粉體。

本發明之改質粉體係藉由下述的步驟製造。若於粉體表面已經具有胺基，而不須導入更多的胺基之場合，步驟1可省略。

步驟1：對任意的粉體，以公知的方法或今後開發的方法導入胺基。胺基係直接導入到粉體表面。所謂之「直接」，意味著不包含以具有胺基之聚合物被覆的方法。胺基為一級胺或二級胺。

步驟2：對具有胺基之粉體，藉由以甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體或水合物進行還原性胺基化反應，使磷醯膽鹼基直接加成至粉體表面。

使用之粉體並無特別限制。通常係指平均粒徑為 $0.01\sim 10\mu\text{m}$ 的程度之物體。作為具體的粉體，可列舉例如：無機粉末(例如，滑石、高嶺土、雲母、絹雲母、白雲母、金雲母、合成雲母、紅雲母、黑雲母、蛭石、碳酸鎂、碳酸鈣、矽酸鋁、矽酸鋇、矽酸鈣、矽酸鎂、矽酸鋁、鎢酸金屬鹽、鎂、二氧化矽、沸石、硫酸鋇、燒成硫酸鈣(燒石膏)、磷酸鈣、氟磷灰石、羥基磷灰石、陶瓷粉末、金屬皂(例如：肉豆蔻酸鋅、肉豆蔻酸鈣、肉豆蔻酸鋁)、氮化硼、氧化硒等；有機粉末(例如：聚醯胺樹脂粉末(尼龍粉末)、聚乙烯粉末、聚甲基丙烯酸甲酯粉末、苯并鳥糞胺樹

脂粉末、聚四氟化乙烯粉末、聚甲基矽質倍半噁烷粉末、矽酮彈性體粉末、纖維素粉末等)；無機白色顏料(例如：二氧化鈦、氧化鋅等)；無機紅色系顏料(例如：氧化鐵(氧化鐵紅)、鈦酸鐵等)；無機褐色系顏料(例如： γ -氧化鐵等)；無機黃色系顏料(例如：黃氧化鐵、黃土等)；無機黑色系顏料(例如：黑氧化鐵、低價氧化鈦等)；無機紫色系顏料(例如：錳紫、鈷紫等)；無機綠色系顏料(例如：氧化鉻、氫氧化鉻、鈦酸鈷等)；無機藍色系顏料(例如：群青、普魯士藍等)；珍珠顏料(例如：氧化鈦被覆之雲母、氧化鈦被覆之氣氧化鈦、氧化鈦被覆之滑石、著色氧化鈦被覆之雲母、氣氧化鈦、魚鱗箔等)；金屬粉末顏料(例如：鋁粉、銅粉等)；鋅、鋇或鋁色澱等之有機顏料(例如：紅色 201 號、紅色 202 號、紅色 204 號、紅色 205 號、紅色 220 號、紅色 226 號、紅色 228 號、紅色 405 號、橙色 203 號、橙色 204 號、黃色 205 號、黃色 401 號、及藍色 404 號等之有機顏料，紅色 3 號、紅色 104 號、紅色 106 號、紅色 227 號、紅色 230 號、紅色 401 號、紅色 505 號、橙色 205 號、黃色 4 號、黃色 5 號、黃色 202 號、黃色 203 號、綠色 3 號及藍色 1 號等)；天然色素(例如：葉綠素、 β -胡蘿蔔素)等。

作為對此等粉體導入胺基之公知的方法(步驟 1)可舉出下述者：

1. 藉由電漿處理的表面反應將胺基導入

在氮氣環境氣氛下藉由低溫電漿將胺基導入粉體表面

。具體而言，係將粉體收容在電漿反應容器中，將反應容器內以真空泵抽成真空之後，將氮氣導入。接著藉由輝光放電將胺基導入粉體表面。此方法亦可適用於粉體以外的材料。例如可適用於氟樹脂、各種金屬(不鏽鋼、鈦合金、鋁、鐵等)、陶瓷、碳系材料、各種聚合物(胺基甲酸酯、聚碳酸酯、聚醯亞胺、丙烯酸系、乙烯系、多醣類、聚烷基矽氧烷)、有機-無機複合系材料、各種無機物(雲母、滑石、高嶺土、氧化鋁、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鐵、各種無機顏料)等之材料。經電漿處理之材料亦可機械性地加以粉化。有關電漿處理之文獻示如下述：

1. M. Muller, C. oehr

Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modification with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe

Surface and Coating Technology 116-119 (1999) 802-807

2. Lidija Tusek, Mirko Nitshke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch

Surface Characterization of NH_3 plasma treated polyamide 6 foils Collids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects 195 (2001) 81-95

3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film

Macromol. Chem. Phys. 200. 989-996 (1999)

2. 藉由表面改質劑將胺基導入

使用具有胺基之烷氧基矽烷、氯矽烷、矽氮烷等之表面改質劑，對含有矽烷醇之粉體、二氧化鈦粉體等之表面進行處理。

例如，藉由具有 1 級胺基之 3-胺基丙基三甲氧基矽烷對二氧化矽粉體進行處理將胺基導入。具體而言，係將二氧化矽浸漬到水-2-丙醇混合液中，添加 3-胺基丙基三甲氧基矽烷後，加熱到 100℃ 進行反應 6 小時。於冷卻到室溫後，將二氧化矽以甲醇洗淨，進行乾燥，得到胺基直接導入到二氧化矽表面之粉體。作為本方法中較佳之施行處理的粉體，於二氧化矽之外，尚可舉出玻璃、氧化鋁、滑石、黏土、鋁、鐵、雲母、瀝青、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鐵等之粉體。

3. 藉由矽酮氣相處理將胺基導入(參照特公平 1-54379 號公報、特公平 1-54380 號公報、特公平 1-54381 號公報)

對粉體表面，先以 1,3,5,7-四甲基環四矽氧烷處理，再使導入於表面之 Si-H 基與具有胺基之單體反應，得到經胺基化的表面。例如，將雲母與 1,3,5,7-四甲基環四矽氧烷放入乾燥器中，以吸引器進行脫氣。於 80℃ 下進行 16 小時反應後，取出雲母，於 120℃ 下進行乾燥。將得到之雲母分散於乙醇中，加入烯丙胺，接著添加氯化鉑酸的乙

醇溶液，於 60°C 下進行攪拌 2 小時。於反應終了後，進行過濾、乙醇洗淨、減壓乾燥，得到胺基化雲母。作為較佳之以本法可處理的粉體，可舉出：氟樹脂、各種金屬（不鏽鋼、鈦合金、鋁、鐵等）、陶瓷、碳系材料、各種聚合物（胺基甲酸酯、聚碳酸酯、聚醯亞胺、丙烯酸系、乙烯系、多醣類、聚烷基矽氧烷）、有機-無機複合系材料、各種無機物（雲母、滑石、高嶺土、氧化鋁、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鐵、各種無機顏料）等之粉體。

本法中所用之單體，可使用胺系單體。所謂胺系單體，並不限於烯丙胺，只要是具有胺基及可聚合之乙烯基、丙烯酸基等的反應部位即可。胺基亦可藉由丁氧羰基、苄氧羰基等保護。

又，即使非胺系單體，亦可為具有環氧基般之可藉由與二胺之反應簡單地導入胺基的官能基之單體。

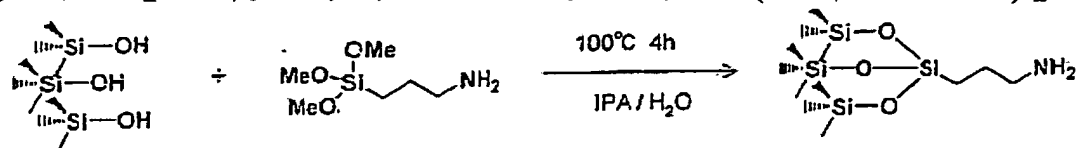
其次，就對於經胺基化之粉體表面導入磷醯膽鹼基的方法（步驟 2）表示如下：

將粉體浸漬於甲醇中，添加磷脂基甘油醛，於室溫下放置 6 小時。接著，於 0°C 下添加氰硼酸鈉，進行一夜之加熱攪拌，使磷醯膽鹼基加成至胺基上。將粉體以甲醇洗淨後，加以乾燥，可得到在表面直接具有磷醯膽鹼基的粉體。反應溶劑除甲醇以外，只要是水、乙醇、2-丙醇等之質子性溶劑亦可使用，惟，使用甲醇的場合，磷醯膽鹼基的導入率有較高的傾向。

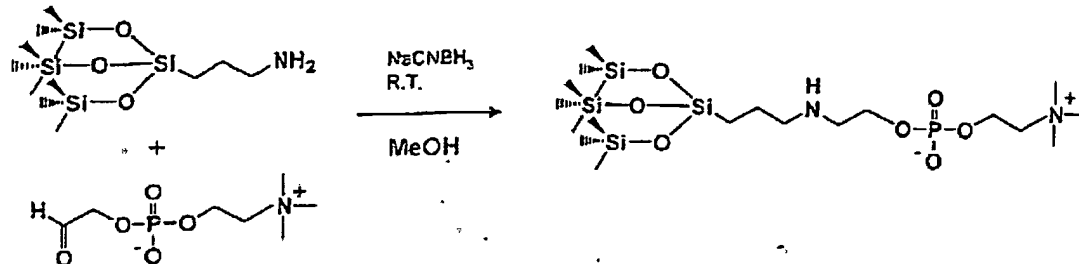
表面改質劑使用 3-胺基丙基三甲氧基矽烷導入磷醯膽

鹼基(簡稱為 PC)的方法之機構如下述：

步驟 1【二氧化矽表面之胺基丙基化(通常的方法)】

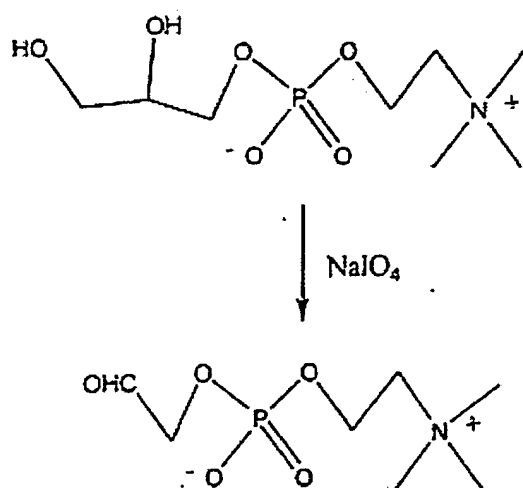


步驟 2【PC 之導入】



如上述說明般地調製成具有胺基之粉體，藉由和甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體或水合物之間的還原性胺基化反應，製得磷醯膽鹼基直接加成至粉體表面之粉體，藉此，可容易地製得本發明之改質粉體。本發明之製造方法，磷醯膽鹼基的導入率高，且可用於各種粉體的表面之修飾，是其重要的優點。

於本發明之方法中，藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之含有醛體的化合物，係使公知的甘油磷醯膽鹼基藉由公知的方法進行氧化裂解者，為極簡單的步驟。此反應，係使 1,2-二醇以碘酸或過碘酸鹽進行氧化將鍵打開而製得 2 個醛體，於本法的場合，係生成磷醯膽鹼醛與甲醛。反應係在通常的水中或含有水之有機溶劑中進行。反應溫度為 0 度至室溫。醛體在水中經反應平衡亦會有生成水合物的情形，惟，對後續之與胺的反應沒有影響。茲就含有磷醯膽鹼基之單官能基的醛之調製機構表示如下：



具有胺基之粉體並無特別限定。於粉體之表面(依情況需要，於多孔質之粉體的內部表面)有可和藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反應所得之醛體進行反應的胺基皆可。

使藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體(或水合物)和鍵結到粉體的胺基進行還原性胺基化反應，可藉由使兩者在溶劑中攪拌來輕易進行。此反應係使兩者溶解或分散於水或醇類中(亦可混合入第三成分的有機溶劑)，於形成亞胺後，將其藉由還原劑還原而得到 2 級胺。作為還原劑，以氰硼酸鈉等溫和性的還原劑為佳，惟，只要在磷醯膽鹼為安定之下，亦可使用其他的還原劑。反應通常係於 0 度至室溫之間進行，依需要，亦可進行加熱。

藉由上述之製造方法，可簡單地製得含有任意量的親水性磷醯膽鹼基的材料。又，材料為合成聚合物的場合，作為該親水部，亦可含有羧基、羥基、1 級~3 級胺基、磺酸基、磷酸基、聚氧化乙烯基、銨基、醯胺、羧基甜菜鹼、糖類等，可經由此等之種類及含有量，對材料的機能加以設計。再者，作為其疏水部，可含有：碳原子數 2~22

的直鏈或支鏈烷基、膽固醇等之環狀烷基，含有油烯基等之不飽和鍵之烷基，以苯環、萘環、嵌二萘為代表之烴系芳香族，吡啶環、咪唑、噻唑、吡咯等之雜環系芳香族、全氟烷基、聚烷基矽氧烷等之疏水基，可依材料的用途進行選擇及設計。由合成聚合物所構成的材料之疏水基的鍵結形態，可為藉由酯、醚、醯胺、胺基甲酸酯、尿素鍵直接與聚合物主鏈鍵結，亦可隔著間隔物(spacer)間接與主鏈鍵結。作為間隔物的種類，可舉出：親水性的聚氧化乙烯、疏水性的聚氧化丙烯、直鏈狀烷基(碳原子數 2~22)等。

又，經由將存在材料表面之胺基的一部份藉由磷醯膽鹼基修飾，其餘部分以其他的官能基修飾，可設計出可發揮新的機能之改質材料。對導入材料之胺基藉由元素分析等定量，只使用欲進行附加的量來製造含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物。而且，可對殘餘的胺基加成任意的官能基。此方法，可通盤地適用於全部的粉體。

本發明之改質粉體，為親水性及保濕性優異之粉體。作為具有活體適性的粉體，可應用於化粧品、醫用材料、色譜分析用填充劑、塗料等之廣泛的用途。

[3：請求範圍第 11 項~第 15 項之發明]

於本發明之色譜分析用填充劑中，所謂之磷醯膽鹼基直接化學性地鍵結於載體表面者，係指磷醯膽鹼基藉由化學性的鍵結狀態而導入載體表面，並不包含藉由以具有磷醯膽鹼基之聚合物進行被覆而導入磷醯膽鹼基的載體。

本發明之色譜分析用填充劑可藉由下述的步驟而製造。若於載體表面已經具有胺基，而不須導入更多的胺基之場合，步驟 1 可省略。

步驟 1：對任意的載體，以公知的方法或今後開發的方法導入胺基。胺基係直接導入到載體表面。所謂之「直接」，意味著不包含以具有胺基之聚合物被覆的方法。胺基為一級胺或二級胺。

步驟 2：對具有胺基之載體，以甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體或水合物進行還原性胺基化反應，使磷醯膽鹼基直接加成至載體表面。

本發明中所使用之載體有：二氧化矽、矽膠、活性碳、沸石、氧化鋁、黏土礦物等之無機質多孔質物、多孔質之有機高分子樹脂。載體以粉體為佳。較佳者為球形或碎裂形多孔質矽膠。球狀多孔質矽膠的平均粒徑宜為 $1\sim 200\ \mu\text{m}$ ，而以 $1\sim 10\ \mu\text{m}$ 為佳；球狀多孔質矽膠的細孔之平均粒徑宜為 $10\sim 500$ 埃，而以 $80\sim 300$ 埃為佳；比表面積宜為 $50\sim 800\ \text{m}^2/\text{g}$ ，而以 $100\sim 600\ \text{m}^2/\text{g}$ 為佳。

作為對此等載體導入胺基之公知的方法(步驟 1)，可舉出下述者：

1. 藉由電漿處理的表面反應將胺基導入

在氮氣環境氣氛下藉由低溫電漿將胺基導入載體表面。具體而言，係將作為載體之粉體收容在電漿反應容器中，將反應容器內以真空泵抽成真空之後，將氮氣導入。接著藉由輝光放電將胺基導入粉體表面。經電漿處理之載體

亦可機械性地加以粉化。有關電漿處理之文獻示如下述：

1. M. Muller, C. oehr

Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modification with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe

Surface and Coating Technology 116-119 (1999) 802-807

2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch

Surface Characterization of NH_3 plasma treated polyamide 6 foils Collids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects 195 (2001) 81-95

3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film

Macromol. Chem. Phys. 200. 989-996 (1999)

2. 藉由表面改質劑將胺基導入

使用具有胺基之烷氧基矽烷、氯矽烷、矽氮烷等之表面改質劑，對含有矽烷醇之粉體、二氧化鈦粉體等之載體表面進行處理。

例如，藉由具有 1 級胺基之 3-胺基丙基三甲氧基矽烷對矽膠粉體進行處理將胺基導入。具體而言，係將矽膠浸

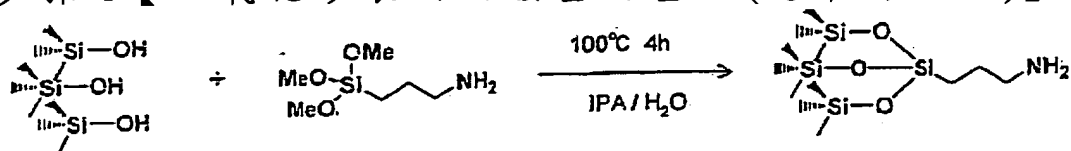
漬到水-2-丙醇混合液中，添加 3-胺基丙基三甲氧基矽烷後，加熱到 100°C 進行反應 6 小時。於冷卻到室溫後，將二氧化矽以甲醇洗淨，進行乾燥，得到胺基直接導入到二氧化矽表面之粉體。作為本方法中較佳之施行處理的載體，於矽膠之外，尚可舉出玻璃、氧化鋁、滑石、黏土、鋁、鐵、雲母、瀝青、二氧化鈦、氧化鋅、氧化鐵等之粉體。

其次，就對經胺基化之載體表面導入磷醯膽鹼基之方法(步驟 2)表示如下：

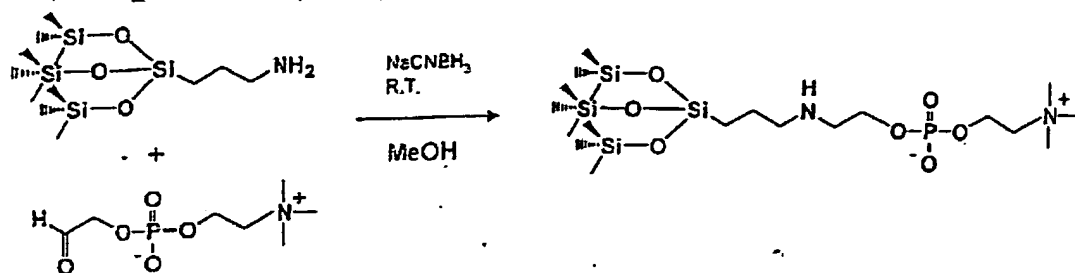
將載體浸漬於甲醇中，添加磷脂基甘油醛，於室溫下放置 6 小時。接著，於 0°C 下添加氰硼酸鈉，進行一夜之加熱攪拌，使磷醯膽鹼基加成至胺基上。將載體以甲醇洗淨後，加以乾燥，可得到在表面直接具有磷醯膽鹼基的載體。反應溶劑除甲醇以外，亦可使用水、乙醇、2-丙醇等之質子性溶劑，惟，使用甲醇的場合，磷醯膽鹼基的導入率有較高的傾向。

表面改質劑使用 3-胺基丙基三甲氧基矽烷導入磷醯膽鹼基(簡稱為 PC)的方法之機構如下述：

步驟 1【二氧化矽表面之胺基丙基化(通常的方法)】

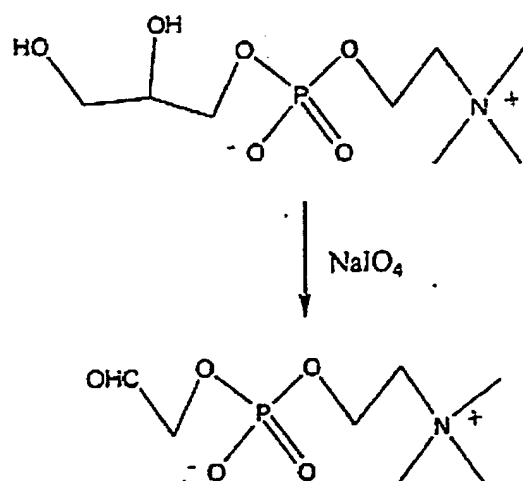


步驟 2【PC 之導入】



如上述說明般地調製成具有胺基之載體，藉由和甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體或水合物之間的還原性胺基化反應，製得磷醯膽鹼基直接加成至載體表面之載體，藉此，可容易地製得本發明之管柱填充劑。本發明之色譜分析用填充劑之製造方法，磷醯膽鹼基的導入率高，且可用於各種載體的表面之改質，是其重要的優點。

於上述之製造方法中，藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之含有醛體的化合物，係使公知的甘油磷醯膽鹼基藉由公知的方法進行氧化裂解者，為極簡單的步驟。此反應，係使 1,2-二醇以碘酸或過碘酸鹽進行氧化將鍵打開而製得 2 個醛體，於本法的場合，係生成磷醯膽鹼醛與甲醛。反應係在通常的水中或含有水之有機溶劑中進行。反應溫度為 0 度至室溫。醛體在水中經反應平衡亦會有生成水合物的情形，惟，對後續之與胺的反應沒有影響。茲就含有磷醯膽鹼基之單官能基的醛之調製機構表示如下：



具有胺基之載體，於載體表面(依情況需要，於多孔質之載體的內部表面)有可和藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反

應所得之醛體進行反應的胺基皆可。載體以矽膠為佳。

用以使藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體(或水合物)和載體的胺基進行鍵結之還原性胺基化反應，可藉由使兩者在溶劑中進行攪拌容易地進行。此反應係使兩者溶解或分散於水或醇類中(亦可混合第三成分的有機溶劑)，於形成亞胺後，將其藉由還原劑還原而得到 2 級胺。作為還原劑，以氰硼酸鈉等溫和性的還原劑為佳，惟，只要在磷醯膽鹼為安定之下，亦可使用其他的還原劑。反應通常係於 0 度至室溫之間進行，依需要，亦可進行加熱。

藉由上述之製造方法，可簡單地製得含有任意量的親水性磷醯膽鹼基的載體。又，於載體為合成聚合物的場合，作為其親水部，可含有羧基、羥基、1 級~3 級胺基、磺酸基、磷酸基、聚氧化乙烯基、銨基、醯胺、羧基甜菜鹼、糖類等，經由此等之種類及含有量，可就載體的機能加以設計。再者，作為其疏水部，可含有：碳原子數 2~22 的直鏈或支鏈烷基、膽固醇等之環狀烷基，含有油烯基等之不飽和鍵之烷基，以苯環、萘環、嵌二萘為代表之烴系芳香族，吡啶環、咪唑、噻唑、吡嗪等之雜環系芳香族，全氟烷基、聚烷基矽氧烷等之疏水基，可依粉體的用途進行選擇及設計。由合成聚合物所構成的粉體之疏水基的鍵結形態，可為藉由酯、醚、醯胺、胺基甲酸酯、尿素鍵直接與聚合物主鏈鍵結，亦可隔著間隔物間接與主鏈鍵結。作為間隔物的種類，可舉出：親水性的聚氧化乙烯、疏水性的聚氧化丙烯、直鏈狀烷基(碳原子數 2~22)等。

又，經由將存在於載體表面之胺基的一部份藉由磷醯膽鹼基修飾，其餘部分以其他的官能基修飾，可設計出可發揮新的機能之改質粉體。對導入載體之胺基藉由元素分析等定量，則可僅使用欲加成的量來製造出含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物。而且，可對殘餘的官能基加成上任意的官能基。

本發明之色譜分析用填充劑，為在抑制蛋白質與多肽之吸附方面優異的管柱填充劑。因而，可適用於利用蛋白質及多肽的分子量差之分離模式(GFC 模式)。

再者，藉由磷醯膽鹼基所具有之雙電荷，不僅可利用對於試料之分子量的差異、亦為基於試料所帶有的微弱的電荷的差異之更高的分離能力之管柱填充劑。如此般地導入具有雙電荷之官能基以抑制蛋白質的吸附者並無前例，可說是嶄新類型的 GFC 用填充劑。藉由具有此電荷之特徵，不只可對蛋白質與多肽以分子量的差異而分離，亦可藉由改變移動相的 pH 變化來控制蛋白質與多肽間的相互作用之強度。因而，經由移動相的 pH 之最適化，可自由地保持所需之蛋白質與多肽。

由於 GFC 模式可在不使蛋白質或酵素失去活性之下將其等分離、精製，故可期待在未知活體試料的離析與醫療用途方面，本發明之管柱填充劑可發揮高度分離能力。

本發明之色譜分析用填充劑，具體而言，作為蛋白質及多肽的吸附極少的高分離能力之管柱填充劑，例如於人體血清中的蛋白質之分離、或使蛋白質自經胰蛋白酶消化

所得之試料中所含有的多肽的分離方面甚優異。

[4：請求範圍第 16 項~第 19 項之發明]

本發明中所謂之接液構件係指與液體相接觸的構件。例如為分離或分析裝置用的配管、配管連接構件、取樣針、試料混合用管形瓶、偵測器單元等之與試驗液接觸的構件。於此等接液構件中，試驗液之接觸部分的表面可用含有烷氧甲矽烷基之聚合物進行塗覆。於配管、配管連接構件、取樣針、試料混合用管形瓶、偵測器單元等之與試驗液接觸的構件中，只要對與試驗液接觸之該內面進行塗覆即可。尤以 HPLC、MS、NMR 之連接配管、電泳裝置的毛細管配管等為具體的較佳之形態。

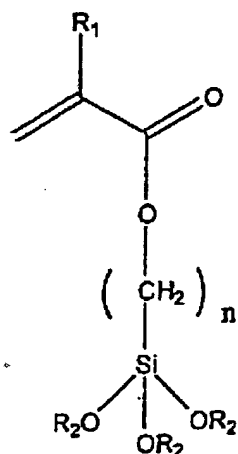
本發明之接液構件的材質與形狀並無特別限定。例如可為由金屬、塑膠、陶瓷等之各種材料所構成的接液構件。

鐵氟龍(註冊商標)管、鐵氟謝爾(Tefzel)管、聚二醚酮樹脂管、熔融二氧化矽管等之分離分析裝置用配管為本發明之較佳的形態。

含有烷氧甲矽烷基之聚合物，只要是可對材料進行塗覆即可，並無特別限定。於經塗覆的材料之表面上藉由烷氧矽烷的交聯反應可形成強固的被膜。例如，以在(甲基)丙烯酸與(甲基)丙烯酸烷酯等之(甲基)丙烯酸系單體中經烷氧甲矽烷基取代的公知者或今後所開發的單體為佳。具體而言，將由下述式(4-4)之含有烷氧甲矽烷基之(甲基)丙烯酸系或(甲基)丙烯醯胺系單體所聚合的聚合物溶解到溶劑

中對接液構件表面進行處理，藉由一般的方法進行交聯而塗覆。

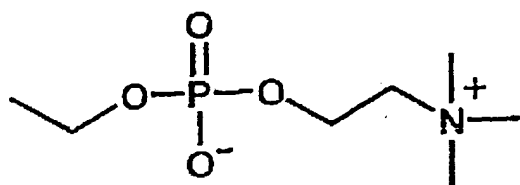
(4-4)



(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， R_2 為碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數)

用以塗覆接液構件之含有烷氧甲矽烷基之聚合物，欲導入以下述式(4-1)所示之磷醯膽鹼基，必須要具有可和含有磷醯膽鹼基之化合物進行反應而被導入的適當的反應性基。較佳的反應性基為胺基。胺基為一級胺或二級胺。可用公知的方法或今後開發的方法將胺基導入。最簡便且較佳的方法為使用具有胺基的胺系單體、可產生胺基之異氰酸酯基或具有環氧基之單體進行共聚物所成之聚合物。

(4-1)



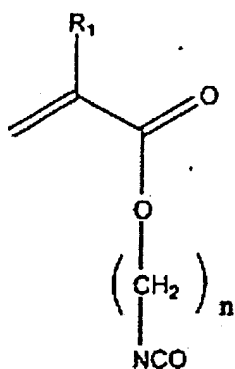
又，即使非與胺系單體所得之共聚物，亦可為例如藉由具有環氧基般之可藉由與二胺的反應來簡單導入胺基的官能基之單體、與含有烷氧甲矽烷基之聚合物所共聚而成

的聚合物。

又，藉由電漿聚合，將由含有烷氧甲矽烷基之聚合物所塗覆的接液構件浸漬於經氮取代之烯丙胺的 THF(四氫呋喃)溶液中，進行接枝聚合，亦可將胺基導入。

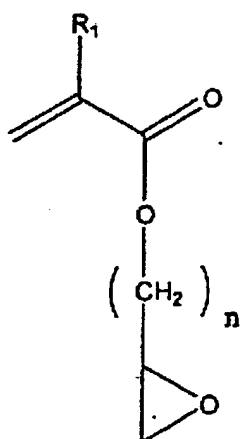
用以進行共聚之單體，以下述式(4-5)~(4-7)的單體、與丙烯酸或甲基丙烯酸等之(甲基)丙烯酸系單體為佳。式(4-5)~(4-7)中之酯鍵中之(COO)亦可為醯胺鍵(CONH)。

(4-5)



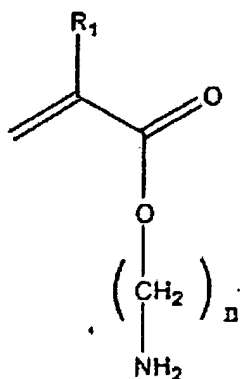
(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH-)

(4-6)



(R₁ 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基，n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH-)

(4-7)



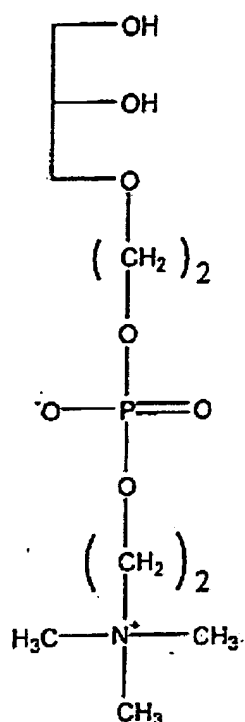
(R_1 為氫或碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， n 為 1~6 的數；-O-亦可為-NH-)。

又，用以進行共聚之單體，除了上述之具有鍵結性官能基的單體之外，宜為因應於接液構件的材質，就用以塗覆之含有烷氧甲矽烷基之聚合物與接液構件的親和性考量，使得其他的單體進行共聚為佳。例如接液構件的材質為聚丙烯的場合，為了提高與飽和烴類之聚丙烯的親和性，宜與甲基丙烯酸丁酯進行共聚；材料為聚矽氧烷系材料的場合，宜與聚二甲基矽氧烷甲基丙烯酸酯進行共聚；材料為鐵氟龍(註冊商標)的場合，宜與全氟烷基單體進行共聚。

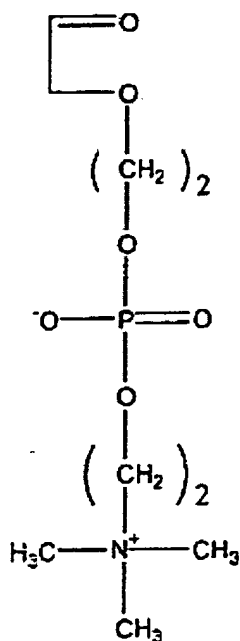
對於導入之胺基，使得含有磷醯膽鹼基之化合物(較佳者為甘油磷醯膽鹼以氧化裂解反應所得之醛體或水合物)進行還原性胺基化反應，可將磷醯膽鹼基導入。較佳的含有磷醯膽鹼基之化合物為下式(4-2)之二醇及/或下式(4-3)之醛體，以縮合反應及/或還原性胺基化反應而鍵結到胺基上。

又，只要最後可使含有磷醯膽鹼基之化合物與胺基鍵

結，自導入胺基起至鍵結為止採取何種反應途徑皆可。
(4-2)

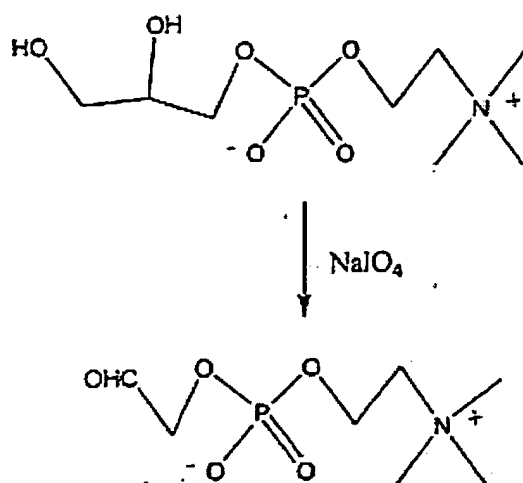


(4-3)



藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體，係使公知的甘油磷醯膽鹼基藉由公知的方法進行氧化裂解者，為極簡單的步驟。此反應，係使 1,2-二醇以碘酸或過碘酸

鹽進行氧化將鍵打開而製得 2 個醛體，於本法的場合，係生成磷醯膽鹼醛與甲醛。反應係在通常的水中或含有水之有機溶劑中進行。反應溫度為 0 度至室溫。醛體在水中經反應平衡亦會有生成水合物的情形，惟，對後續之與胺的反應沒有影響。茲就含有磷醯膽鹼基之單官能基的醛之調製機構表示如下：



藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反應所得之水合物及/或醛體和用以對材料進行塗覆的聚合物之胺基進行鍵結的還原性胺基化反應，可容易地藉由將兩者在溶劑中進行攪拌而進行。此反應，係使兩者共存於水或醇中(亦可混合入第三成分的有機溶劑)，使其形成醯亞胺後，使其藉由還原劑還原，製得 2 級胺。作為還原劑，以氰硼酸鈉等之溫和性的還原劑為佳，惟，只要是磷醯膽鹼可以安定之下，亦可使用其他的還原劑。反應通常係於 0 度至室溫下進行，依需要亦可施以加熱。

具體而言，係將接液構件浸漬於甲醇中，添加磷脂基甘油醛，於室溫下放置 6 小時。接著，於 0°C 下添加氰硼

酸鈉，進行一夜之加熱攪拌，使磷醯膽鹼基加成至胺基上。反應溶劑除甲醇以外，亦可使用水、乙醇、2-丙醇等之質子性溶劑，其中，使用甲醇的場合，磷醯膽鹼基的加成率有較高的傾向。

藉由上述的方法，可簡單地製得將任意量的親水性的磷醯膽鹼基導入表面的接液構件。以下就更具體的方法加以記述：

製造方法 4-1：

合成具有以上述式(4-4)的單體 1(以下稱為單體 1)、與上述式(4-5)的單體(以下稱為單體 2)作為必要成分的共聚物。反應溶劑只要為與單體 1 及 2 不反應而可將 2 種單體溶解者皆可，並無特別限定。可列舉例如：甲苯、丙酮、醋酸乙酯、己烷、醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、二氯甲烷、氯仿之 1 種或至少 2 種的混合溶劑。聚合起始劑只要是自由基系起始劑皆可，並無特別限定。可列舉例如：過氧化苯醯等之過氧化物、偶氮雙異丁腈、2,2'-偶氮雙(異醋酸)二甲酯等之偶氮系化合物。又，除了使用聚合起始劑之外，亦可藉由放射線照射等進行聚合。由於最終會發生交聯反應，故共聚物的平均分子量並無特別限制。進行共聚之單體，亦可因應於與材料的親和性而加入上述 2 種以外者。

<製造方法 4-1-1>

以單體 1 與單體 2 作為必要的單體合成出共聚物，使其延展附著於接液構件上。再者，將殘存之異氰酸酯、與

上述式(4-2)之含有磷醯膽鹼基之化合物(以下，簡稱為 PC1)，藉由胺基甲酸酯鍵導入上述式(4-1)的磷醯膽鹼基(以下，簡稱為 PC 基)。發生聚合物之交聯反應的時機，可依簡便性考量，於 PC 基導入前或導入後皆可。若藉由水進行處理則交聯反應可快速地進行，而將皮膜放置著的情形下則會逐漸進行。

<製造方法 4-1-2>

以單體 1 與單體 2 作為必要的單體合成出共聚物，使其延展附著於接液構件之表面上。再將此經由水或鹼性水溶液進行處理，藉此將異氰酸酯分解轉變成胺。將此胺基、與上述式(4-2)之含有磷醯膽鹼基之化合物(以下，簡稱為 PC2)，藉由還原性胺基化反應鍵結而導入 PC 基。

製造方法 4-2

合成出具有以單體 1 與上述式(4-6)的單體(以下，簡稱為單體 3)作為必要成分之共聚物。反應溶劑只要為與單體 1 及 3 不反應而可將 2 種單體溶解者皆可，並無特別限定。可列舉例如：甲苯、丙酮、甲醇、乙醇、2-丙醇、醋酸乙酯、環己烷、醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砜、二氯甲烷、氯仿之 1 種或至少 2 種的混合溶劑。聚合起始劑只要是自由基系起始劑皆可，並無特別限定。可列舉例如：過氧化苯醯等之過氧化物、偶氮雙異丁腈、2,2'-偶氮雙(異醋酸)二甲酯等之偶氮系化合物。又，除了使用聚合起始劑之外，亦可藉由放射線照射等進行聚合。由於最終會發生交聯反應，故共聚物的平均分子量並無

特別限制。

進行共聚之單體，亦可因應於與材料的親和性而加入上述 2 種之外者。

以單體 1 與單體 3 作為必要的單體之共聚物，使其延展附著於接液構件的表面上。再對其使用以氨水溶液或乙二胺為代表之在分子內有 2 個以上的胺基之化合物進行處理，藉此將環氧基轉變成胺基。接著，使 PC2 藉由還原性胺基化反應進行鍵結而導入 PC 基。

製造方法 4-3

合成出具有以上述式(4-7)之單體(以下，簡稱為單體 4)作為必要成分的共聚物。反應溶劑只要為與單體 1 及(甲基)丙烯酸不反應而可將 2 種單體溶解者皆可，並無特別限定。可列舉例如：甲苯、丙酮、甲醇、乙醇、2-丙醇、醋酸乙酯、環己烷、醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砜、二氯甲烷、氯仿之 1 種或至少 2 種的混合溶劑。聚合起始劑只要是自由基系起始劑皆可，並無特別限定。可列舉例如：過氧化苯醌等之過氧化物、偶氮雙異丁腈、2,2'-偶氮雙(異醋酸)二甲酯等之偶氮系化合物。又，除了使用聚合起始劑之外，亦可藉由放射線照射等進行聚合。由於最終會發生交聯反應，故共聚物的平均分子量並無特別限制。進行共聚之單體，亦可因應於與接液構件的材質的親和性而加入上述 2 種以外者。將以單體 1 與單體 4 或 5 作為必要的單體之共聚物延展附著於接液構件的表面上。對此等接液構件，使用以二環己基碳化二亞胺、1-

(3—二甲基胺基丙基)-3-乙基基碳化二亞胺為代表之碳化二亞胺系偶合劑、碳化二咪唑偶合劑等，使 PC1 鍵結上，導入 PC 基。

[5：請求範圍第 19 項～第 25 項之發明]

於本發明之過濾材料中，所謂之磷醯膽鹼基直接化學性鍵結於過濾材載體表面者，係指磷醯膽鹼基藉由化學性的鍵結狀態而導入載體表面，並不包含以具有磷醯膽鹼基之聚合物進行被覆而導入磷醯膽鹼基的過濾材載體。

本發明之過濾材料可藉由下述的步驟而製造。若於過濾材載體表面已經具有胺基，而不須導入更多的胺基之場合，步驟 1 可省略。

步驟 1：對任意的載體，以公知的方法或今後開發的方法導入胺基。胺基係直接導入到過濾材載體表面。所謂之「直接」，意味著不包含以具有胺基之聚合物被覆的方法。胺基為一級胺或二級胺。

步驟 2：對具有胺基之載體，藉由以甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體或水合物進行還原性胺基化反應，使磷醯膽鹼基直接加成至過濾材載體表面。

本發明中所使用之載體有：二氧化矽、沸石、硼矽酸玻璃、氧化鋁、黏土礦物等之無機質多孔質物、多孔質之有機高分子樹脂。

作為對此等載體導入胺基的公知之方法(步驟 1)，可舉出下述者：

1. 藉由電漿處理的表面反應將胺基導入

在氮氣環境氣氛下藉由低溫電漿將胺基導入載體表面。具體而言，係將作為載體之粉體收容在電漿反應容器中，將反應容器內以真空泵抽成真空之後，將氮氣導入。接著藉由輝光放電可將胺基導入粉體表面。經電漿處理之載體亦可機械性地加以粉化。有關電漿處理之文獻示如下述：

1. M. Muller, C. oehr

Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modification with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe

Surface and Coating Technology 116-119 (1999) 802-807

2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch

Surface Characterization of NH_3 plasma treated polyamide 6 foils Collids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects 195 (2001) 81-95

3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film

Macromol. Chem. Phys. 200. 989-996 (1999)

2. 藉由表面改質劑將胺基導入

使用具有胺基之烷氧基矽烷、氯矽烷、矽氮烷等之表面改質劑，對含有羥基之過濾材載體表面進行處理。

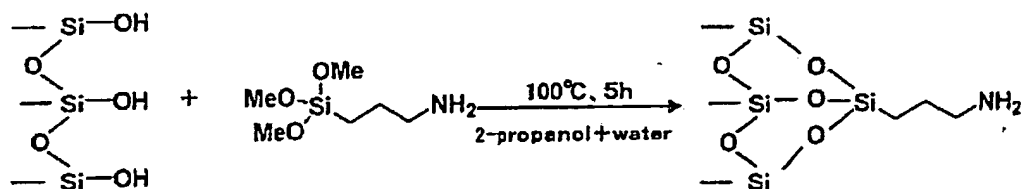
例如，藉由具有 1 級胺基之 3-胺基丙基三甲氧基矽烷對矽膠粉體進行處理將胺基導入。具體而言，係將硼矽酸玻璃纖維濾紙浸漬到水與 2-丙醇之混合液中，添加 3-胺基丙基三甲氧基矽烷後，加熱到 100℃ 進行反應 6 小時。於冷卻到室溫後，將硼矽酸玻璃纖維濾紙以甲醇洗淨，進行乾燥，得到胺基直接導入到二氧化矽表面之過濾材料。作為本方法中較佳之施行處理的載體，於硼矽酸玻璃之外，尚可舉出二氧化矽、沸石、氧化鋁、黏土礦物等之無機多孔質物、多孔質之有機高分子樹脂等。

其次，就對經胺基化之載體表面導入磷醯膽鹼基之方法(步驟 2)表示如下：

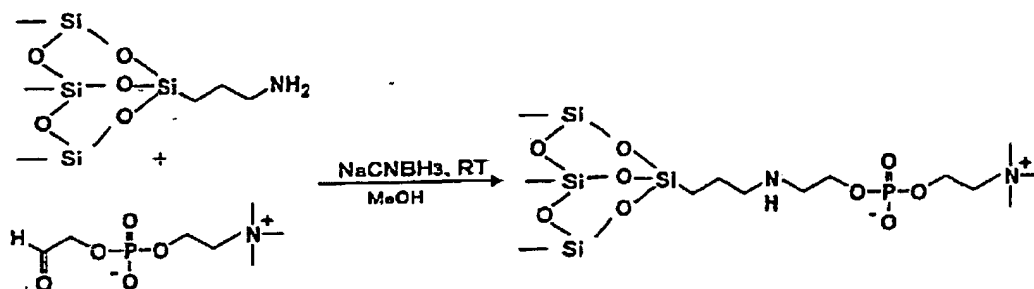
將過濾材載體浸漬於甲醇中，添加磷脂基甘油醛，於室溫下放置 6 小時。接著，於 0℃ 下添加氟硼酸鈉，進行一夜之加熱攪拌，使磷醯膽鹼基加成至胺基上。將過濾材載體以甲醇洗淨後，加以乾燥，可得到在表面直接具有磷醯膽鹼基的過濾材載體。反應溶劑除甲醇以外，只要是水、乙醇、2-丙醇等之質子性溶劑亦可使用，惟，使用甲醇的場合，磷醯膽鹼基的導入率有較高的傾向。

表面改質劑使用 3-胺基丙基三甲氧基矽烷導入磷醯膽鹼基(簡稱為 PC)的方法之機構如下述：

步驟 1<二氧化矽表面之胺基丙基化(通常的方法)>

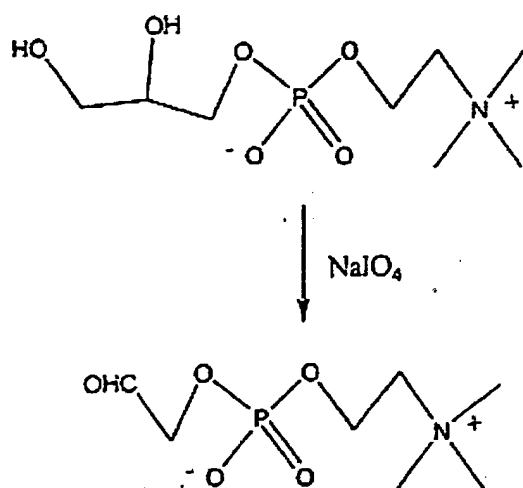


步驟 2 < 磷醯膽鹼基之導入 >



如上述說明般地調製成具有胺基之過濾材載體，藉由和甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體或水合物之間的還原性胺基化反應，製得磷醯膽鹼基直接加成至過濾材載體表面之過濾材載體，藉此，可容易地製得本發明之過濾材料，且可用於各種過濾材載體的表面之改質，是其重要的優點。

於上述之製造方法中，藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之含有醛體的化合物，係使公知的甘油磷醯膽鹼基藉由公知的方法進行氧化裂解者，為極簡單的步驟。此反應，係使 1,2-二醇以碘酸或過碘酸鹽進行氧化將鍵打開而製得 2 個醛體，於本法的場合，係生成磷醯膽鹼醛與甲醛。反應係在通常的水中或含有水之有機溶劑中進行。反應溫度為 0 度至室溫。醛體在水中經反應平衡亦會有生成水合物的情形，惟，對後續之與胺的反應沒有影響。茲就含有磷醯膽鹼基之單官能基的醛之調製機構表示如下：



具有胺基之過濾材載體，依情況需要於多孔質之過濾材載體的內部表面有可和藉由甘油磷醯膽鹼的氧化裂解反應所得之醛體進行反應的胺基即可。

用以使藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得之醛體(或水合物)和鍵結到過濾材載體的胺基進行還原性胺基化反應，可藉由使兩者在溶劑中進行攪拌容易地進行。此反應係使兩者溶解或分散於水或醇類中(亦可混合入第三成分的有機溶劑)，於形成亞胺後，將其藉由還原劑還原而得到 2 級胺。作為還原劑，以氰硼酸鈉等溫和性的還原劑為佳，惟，只要在磷醯膽鹼為安定之下，亦可使用其他的還原劑。反應通常係於 0 度至室溫之間進行，依需要，亦可進行加熱。

藉由上述之製造方法，可簡單地製得含有任意量的親水性磷醯膽鹼基的過濾材載體。

本發明之過濾材料，具體而言，作為蛋白質及多肽的吸附極少的高分離能力之過濾材料，例如於人體血清中的血球、血漿之分離、或分子量不同的蛋白質混合液之區分

方面甚優異。

再者，作為本發明中之過濾材載體，可藉由使鋁在酸性、或鹼性電解液中進行陽極氧化而得到，藉由使用以在過濾材面具有垂直且均一的細孔徑(直進細孔)的陽極氧化多孔性氧化鋁基體作為鑄模而進行轉印製造所得之過濾材料，可利用此過濾材料的細孔徑之高度均一性，提供能使分子量不同之蛋白質精密地區分的過濾材料。

實施例

以下，舉出實施例就本發明更詳細地加以說明。本發明並非僅限定於下述實施例中。導入之磷醯膽鹼基可經由 FT-IR 及元素分析加以確認進行定量。

(合成例 1) 含有磷醯膽鹼基之醛體

使 L- α -甘油磷醯膽鹼(450mg)溶解於蒸餾水 15ml 中，於冰水浴中進行冷卻。添加過碘酸鈉(750mg)，進行 2 小時攪拌。再添加乙二醇(150mg)進行 1 晚的攪拌。對反應液進行減壓濃縮、減壓乾燥，使用甲醇進行目標物之萃取。

構造式及 NMR 波譜示如圖 1。

[1：請求範圍第 1 項~第 7 項之發明]

(實施例 1-1) 藉由磷醯膽鹼基改質之矽膠

將平均粒徑 $5\mu\text{m}$ 的矽膠(細孔徑 $80\text{\AA}$)10g 分散於水(15ml)-2-丙醇(15ml)中，添加 3-胺基丙基三甲氧基矽烷(5g)後，加熱至 100°C 進行反應 6 小時。於冷卻至室溫後，將矽膠過濾、洗淨、減壓乾燥，得到導入有胺基之二氧化矽。此二氧化矽之穿透型 FT-IR 波譜示如圖 2。

將此矽膠分散於甲醇 100ml 中，與由合成例 1 所得之化合物 10g 混合，於室溫下進行攪拌 6 小時。接著，使此混合液在冰浴中進行冷卻，添加氯三氫硼酸鈉 3g，於室溫下攪拌一晚後，將矽膠過濾，以甲醇洗淨，進行減壓乾燥，得到目的物之在表面直接具有磷醯膽鹼基的矽膠 10.6g。此矽膠之 FT-IR 波譜示如圖 3。

由圖 3，在 1250cm^{-1} 附近出現有源自磷酸基的波峰，可知在粉體表面導入有磷醯膽鹼基。

又，粉體之元素分析值如下所示：

表 1-1

	C	H	N
3-胺基丙基三甲氧基 矽烷	7. 27	2. 05	2. 49
實施例 1 之改質粉體 ：實測值	10 .76	2. 05	3. 80
計算值	11 .30	-	3. 56

由上述元素分析值可知：於實施例 1-1 的改質粉體中，磷醯膽鹼基係大致定量地導入到矽膠表面。

藉由本發明的方法所改質之粉體，即使長時間保存於丙酮等之極性溶劑中，磷醯膽鹼基亦可安定地保持在粉體表面，有此等之優異的效果。相對於此，以 2-甲基丙烯醯氧乙基磷醯膽鹼的均聚物及共聚物所被覆的二氧化矽，被覆的聚合物會自粉體表面溶出，磷醯膽鹼基無法安定地鍵

結於粉體上。又，由於二氧化矽表面以聚合物被覆著，故二氧化矽表面的原本的性質會因聚合物本身的性質而改變。

(實施例 1-2) 藉由磷醯膽鹼基改質之 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子

於水 200ml 中，溶解入十二烷硫酸鈉(20mg)、N-異丙基丙烯醯胺(2.7g)、丙烯酸(172mg)、甲撐雙丙烯醯胺(121mg)，於氮氣環境氣氛 70°C 下進行攪拌 30 分鐘後，添加聚合起始劑(過硫酸鉀 9.2mg)，進行 4 小時的攪拌。使得到的粒子(實施例 1-2 的先驅體)在水中藉由透析進行精製，再進行凍結乾燥。再將此粒子(700mg)分散到四氫呋喃(30ml)-二甲基甲醯胺(10ml)中，在室溫下添加二環己基碳化二亞胺(800mg)、羥基苯并三嗪(500mg)、2,2'-(乙撐二氧)雙(乙胺)(1.14g)之四氫呋喃(10ml)-二甲基甲醯胺(50ml)溶液，進行一夜的攪拌。使粒子在水中進行透析，並進行凍結乾燥。再將其分散到甲醇(70ml)中，添加合成例 1 之化合物 1g，於室溫下進行攪拌 6 小時後，使此混合液在冰浴中進行冷卻，再添加氫三氫硼酸鈉 2.8g，在室溫下進行一晚的攪拌。使得到的粒子在水中進行透析，製得作為目的物之在粒子表面直接具有磷醯膽鹼基的 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子(620mg)。

(實施例 1-3) 藉由磷醯膽鹼基改質之 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子

於水 200ml 中，溶解入十二烷硫酸鈉(20mg)、N-異丙

基丙烯醯胺(2.4g)、丙烯酸(382mg)、甲撐雙丙烯醯胺(121mg)，於氮氣環境氣氛 70℃ 下進行攪拌 30 分鐘後，添加聚合起始劑(過硫酸鉀 9.2mg)，進行 4 小時的攪拌。使得到的粒子(實施例 1-3 的先驅體)在水中藉由透析進行精製，再進行凍結乾燥。再將此粒子(700mg)分散到四氫呋喃(30ml)-二甲基甲醯胺(10ml)中，在室溫下添加二環己基碳化二亞胺(800mg)、羥基苯并三嗪(500mg)、2,2'-(乙撐二氧)雙(乙胺)(1.14g)之四氫呋喃(10ml)-二甲基甲醯胺(50ml)溶液，進行一夜的攪拌。使粒子在水中進行透析，並進行凍結乾燥。再將其分散到甲醇(70ml)中，添加合成例 1 之化合物 1.2g，於室溫下進行攪拌 6 小時後，使此混合液在冰浴中進行冷卻，再添加氯三氫硼酸鈉 3g，在室溫下進行一晚的攪拌。使得到的粒子在水中進行透析，製得作為目的物之在粒子表面直接具有磷醯膽鹼基的 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子(650mg)。

然後，將實施例 1-2 及 1-3 所得之各粒子 2mg 分散到牛血清白蛋白(BSA)之 2-(N-嗎啉)乙烷磺酸緩衝液 5mmol 溶液(pH5)2ml 中，經放置一晚後，藉由離心分離將粒子去除，對上澄液之 BSA 濃度藉由 UV 吸收($\lambda = 280\text{nm}$)進行定量。結果示如圖 4。

無磷醯膽鹼基之實施例 1-2 先驅體及實施例 1-3 先驅體，會吸附多量的 BSA，而加成了磷醯膽鹼之實施例 1-2 及 1-3 可看到其吸附量減少。又，磷醯膽鹼基之導入率高的實施例 1-3，則更有效地阻礙了 BSA 的吸附。因而，藉

由本發明之改質方法，材料所具有的性質有效地得到改變。

(實施例 1-4) 藉由磷醯膽鹼基改質之鐵板

將 1cm × 1cm、厚 1mm 的鐵板浸漬到水(20ml)-丙醇(20ml)中，添加 3-胺基丙基三甲氧基矽烷(5g)後，過熱至 100℃ 進行反應 6 小時。將鐵板以水妥為洗淨，再浸漬到磷醯膽鹼的醛體(300mg)之甲醇(50ml)溶液中，放置 5 小時後，於 0℃ 下添加氰氫硼酸鈉 100mg，以甲醇洗淨，得到作為目的物之經由磷醯膽鹼基修飾之鐵板。

就實施例 1-4 的鐵板與未改質鐵板的蛋白質吸附量加以比較。將上述 2 種鐵板浸漬到人體血清白蛋白之磷酸緩衝溶液(0.2%)10ml 中，放置 2 週。將鐵板以磷酸緩衝液輕輕洗滌，對其表面以原子力顯微鏡進行觀察，可對蛋白吸附量加以比較。對於以磷醯膽鹼基改質之鐵板，蛋白不附著，而未改質鐵板，則可看到附著的情形。

(實施例 1-5) 藉由磷醯膽鹼基改質的布

將木棉布(3cm × 3cm)放置於電漿反應容器中，於真空下導入氮氣。藉由輝光放電將胺基導入到表面之後，將其浸漬於甲醇(20ml)中，添加磷醯膽鹼基的醛體(300mg)，於室溫下放置 6 小時，再於 0℃ 下添加氰氫硼酸鈉(100mg)，於室溫下放置一晚。將所得之木棉布以水妥為洗淨，進行乾燥，得到作為目的物之經由磷醯膽鹼基修飾的布。此布與改質前的布料相比較，其觸感之平滑性有大幅的提昇。

(實施例 1-6) 經由磷醯膽鹼基改質之石墨

將石墨(2cm × 2cm、厚 1mm)放置於電漿反應容器中，於真空下導入氮氣。藉由輝光放電將胺基導入到表面之後，將其浸漬於甲醇(20ml)中，添加磷醯膽鹼基的醛體(300mg)，於室溫下放置 6 小時，再於 0℃ 下添加氰氫硼酸鈉(100mg)，於室溫下放置一晚。將所得之石墨以水妥為洗淨，進行乾燥，得到作為目的物之經由磷醯膽鹼基修飾的石墨。

就實施例 1-6 之石墨與未改質石墨的蛋白質吸附量加以比較。將上述 2 種石墨浸漬到人體血清白蛋白之磷酸緩衝溶液(0.2%)10ml 中，放置 2 週。將石墨以磷酸緩衝液輕輕洗滌，對其表面以原子力顯微鏡進行觀察，可對蛋白吸附量加以比較。對於以磷醯膽鹼基修飾之石墨，蛋白不附著，而未改質石墨，則可看到附著的情形。

上述實施例之結果顯示出：藉由本發明的方法改質之材料於必須有活體適性之活體埋殖機器等醫療用途上極為有用。

其次，具有下述特徵的材料之表面改質方法的實施例加以記述。所述改質方法係：對材料表面以含有烷氧甲矽烷基之聚合物進行塗覆，然後，使式(1-3)及/或式(1-4)之含有磷醯膽鹼基之化合物藉由還原性胺基化反應或縮合反應進行鍵結，將式(1-2)所代表之磷醯膽鹼基導入該材料表面。

(實施例 1-7)

將市售之單體 1(5g)、單體 2($n=2$)(5g)、甲基丙烯酸丁酯(5g)溶解到四氫呋喃(100ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70°C ，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。使反應液延展附著於聚乙烯板(2cm $\times$ 2cm、厚 1mm)上，充分使其乾燥。接著調製含有 PC1(1g)、三乙胺(1g)之二甲基甲醯胺(100ml)，將此聚乙烯板於室溫下浸漬 5 小時。然後，將聚乙烯板以甲醇、丙酮洗淨，得到作為目的物之經 PC 基修飾之聚乙烯材料。又，為使聚乙烯板上之交聯反應充分地進行，亦可於水處理後再度進行乾燥。

(實施例 1-8)

以與實施例 1-7 的聚合物之相同的做法，使反應液充分地延展附著於聚丙烯板(2cm $\times$ 2cm、厚 1mm)上，乾燥後，將其浸漬到含有三乙胺之水溶液中 1 小時，進行交聯反應，並使異氰酸酯轉變成胺。接著，將此聚丙烯板浸漬到甲醇中，添加 PC2(1g)，於室溫下放置 5 小時，然後，於冰浴中添加氰硼酸鈉(0.5g)，於室溫下放置 12 小時。將此基板以甲醇洗淨，得到作為目的物之經 PC 基修飾之聚丙烯材料。

(實施例 1-9)

將市售之單體 1(5g)、單體 3($n=1$)(15g)、甲基丙烯酸羥基乙酯(5g)、三甲胺丙烯酸乙酯(1g)溶解到乙醇(200ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70°C ，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。使反應

液延展附著於鈦板(2cm × 2cm、厚 1mm)上，充分使其乾燥。接著使此基板進行交聯，並於氨水溶液中於 50℃ 下進行處理 5 小時以使環氧基轉變為胺基。將其以甲醇洗淨，再浸漬於甲醇中，添加 PC2(1g)，於室溫下放置 5 小時後，於冰浴中添加氰硼酸鈉(0.5g)，於室溫下放置 12 小時。將此基板洗淨，得到作為目的物之經 PC 基修飾之鈦材料。

(實施例 1-10)

將市售之單體 1(5g)、單體 4(n=2)(5g)、甲基丙烯酸甲酯(10g)、二甲基聚矽氧烷甲基丙烯酸酯(3g)溶解到乙醇(100ml)-己烷(50ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70℃，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。使反應液延展附著於矽板(2cm × 2cm、厚 1mm)上，充分使其乾燥。接著，使此矽板在水中室溫下處理 1 小時使其進行交聯。使其乾燥，將其浸漬到甲醇中，添加 PC2(1g)，在室溫下放置 5 小時後，於冰浴中添加氰硼酸鈉(0.5g)，於室溫下放置 12 小時。將基板以甲醇洗淨，得到作為目的物之經 PC 基修飾之矽材料。

(實施例 1-11)

將市售之單體 1(5g)、單體 2(n=2)(5g)、甲基丙烯酸丁酯(5g)溶解到四氫呋喃(100ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70℃，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。將反應液以氯仿稀釋後，將其封入表面改質對象的管子(鐵氟龍(註冊商標)管)中。將管子的

一端的終點加以密封，自另一端的終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。然後，調製含有 PC1(1g)、三乙胺(1g)之二甲基甲醯胺(100ml)，用該該溶液以每分鐘 1cm 的速度對該管子進行 5 小時的通液。然後，以甲醇、丙酮對試管內進行通液，得到作為目的物之經 PC 基作內面修飾之配管。為使內面之交聯反應充分地進行，亦可以水進行通液後再度藉由減壓進行乾燥。

又，使用材質不同之鐵氟謝爾管、聚二醚酮樹脂管、熔融二氧化矽管亦可得到完全同樣地經 PC 基作內面修飾之配管。

(實施例 1-12)

將實施例 1-11 之聚合物同樣以氯仿稀釋後，將其封入表面改質對象之管子(鐵氟謝爾管)中。將管子一端之終點封管，自另一端之終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。以含有三乙胺之水溶液以每分鐘 1cm 的速度進行 5 小時之通液使其進行交聯反應，並將異氰酸酯轉變成胺。接著，對此配管以含有 PC2(1g)之甲醇(100ml)於室溫下進行 5 小時之通液之後，再以含有氰硼酸鈉(0.5g)之甲醇(100ml)於冰溫下進行通液，於室溫下進行 12 小時之封入放置。然後，將管內以甲醇洗淨，得到作為目的物之內面以 PC 基修飾的配管。

又，使用材質不同之鐵氟龍(註冊商標)管、聚二醚酮樹脂管、熔融二氧化矽管亦可得到完全同樣地經 PC 基作內面修飾之配管。

(實施例 1-13)

將市售之單體 1(5g)、單體 3($n=1$)(15g)、甲基丙烯酸羥基乙酯(5g)、三甲基銨丙烯酸乙酯(1g)溶解到乙醇(200ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70℃，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。將反應液以氯仿稀釋後，將其封入表面改質對象的管子(聚二醚酮樹脂管)中。將管子一端之終點封管，自另一端之終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。接著，於 50℃ 下以氨水溶液進行通液 5 小時以使此配管內面進行交聯，將環氧基轉變為胺基。對其以甲醇進行通液，再於室溫下以含有 PC2(1g)之甲醇(100ml)進行 5 小時之通液之後，再以含有氰硼酸鈉(0.5g)之甲醇(100ml)於冰溫下進行通液，於室溫下進行 12 小時之封入放置。然後，將管內以甲醇洗淨，得到作為目的物之內面經 PC 基修飾的配管材。

又，使用材質不同之鐵氟龍(註冊商標)管、鐵氟謝爾管、熔融二氧化矽管亦可得到完全同樣地經 PC 基作內面改質之配管。

(實施例 1-14)

將市售之單體 1(5g)、單體 4($n=2$)(2g)、甲基丙烯酸甲酯(10g)、二甲基聚矽氧烷甲基丙烯酸酯(3g)溶解到乙醇(100ml)-己烷(50ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70℃，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。將反應液以氯仿稀釋後，將其封入表面改質對象的管子(熔融二氧化矽管)中。將管子一端之終點封管，

自另一端之終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。接著，在室溫下以水進行通液 5 小時以使此配管內面進行交聯。將其乾燥，以含有 PC2(1g)之甲醇於室溫下進行通液 5 小時之後，再以含有氟硼酸鈉(0.5g)之甲醇(100ml)於冰溫下進行通液，於室溫下進行 12 小時之封入放置。然後，將管內以甲醇洗淨，得到作為目的物之內面經 PC 基修飾的配管材。

又，使用材質不同之鐵氟龍(註冊商標)管、鐵氟謝爾管、聚二醚酮樹脂管亦可得到完全同樣地經 PC 基作內面修飾之配管。

[2：請求範圍第 8 項~第 10 項之發明]

(實施例 2-1) 含有磷醯膽鹼基之矽膠

將平均粒徑 $5\mu\text{m}$ 的矽膠(孔徑 $80\text{\AA}$)10g 分散於水(15ml)—2-丙醇(15ml)，添加 3-胺基丙基三甲氧基矽烷(5g)後，加熱至 100°C 進行反應 6 小時。於冷卻到室溫後，將矽膠過濾、洗淨，進行減壓乾燥，得到導入胺基之矽膠。此矽膠之穿透型 FT-IR 波譜示如圖 5。

將此矽膠分散到甲醇 100ml 中，與由合成例 1 所得之化合物 10g 混合，於室溫下攪拌 6 小時。接著將此混合液在冰浴中冷卻，添加氟三氫硼酸鈉 3g，在室溫下攪拌一晚後，將矽膠過濾、洗淨，進行減壓乾燥，得到作為目的物之在表面上直接具有磷醯膽鹼基之矽膠 10.6g。此矽膠之 FT-IR 波譜圖示如圖 6。

由圖 6，在 1250cm^{-1} 附近出現有源自磷酸基的波峰，

可知在粉體表面導入有磷醯膽鹼基。

又，粉體之元素分析值如下所示：

表 2-1

	C	H	N
3-胺基丙基三甲氧基 矽烷	7. 27	2. 05	2. 49
實施例 1 之改質粉體 ：實測值	10 .76	2. 05	3. 80
計算值	11 .30	-	3. 56

由上述元素分析值可知：於實施例 2-1 的改質粉體中，磷醯膽鹼基係大致定量地導入到矽膠表面。

所得之本發明的改質二氧化矽粉體，即使長時間保存於丙酮等之極性溶劑中，磷醯膽鹼基亦可安定地保持在粉體表面，有此等之優異的效果。相對於此，以 2-甲基丙烯醯氧乙基磷醯膽鹼的均聚物及共聚物被覆的二氧化矽，被覆的聚合物會自粉體表面溶出，磷醯膽鹼基無法安定地鍵結於粉體上。又，由於二氧化矽表面以聚合物被覆著，故二氧化矽表面的原本的性質會因聚合物本身的性質而改變。

(實施例 2-2) 含有磷醯膽鹼基之 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子

於水 200ml 中，溶解入十二烷硫酸鈉(20mg)、N-異丙基丙烯醯胺(2.7g)、丙烯酸(172mg)、甲撐雙丙烯醯胺

(121mg)，於氮氣環境氣氛 70℃ 下進行攪拌 30 分鐘後，添加聚合起始劑(過硫酸鉀 9.2mg)，進行 4 小時的攪拌。使得到的粒子(實施例 2-2 的先驅體)在水中藉由透析進行精製，再進行凍結乾燥。再將此粒子(700mg)分散到四氫呋喃(30ml)-二甲基甲醯胺(10ml)中，在室溫下添加二環己基碳化二亞胺(800mg)、羥基苯并三嗪(500mg)、2,2'-(乙撐二氧)雙(乙胺)(1.14g)之四氫呋喃(10ml)-二甲基甲醯胺(50ml)溶液，進行一夜的攪拌。使粒子在水中進行透析，並進行凍結乾燥。再將其分散到甲醇(70ml)中，添加合成例 1 之化合物 1g，於室溫下進行攪拌 6 小時後，使此混合液在冰浴中進行冷卻，再添加氫三氫硼酸鈉 2.8g，在室溫下進行一晚的攪拌。使得到的粒子在水中進行透析，製得作為目的物之在粒子表面直接具有磷醯膽鹼基的 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子(620mg)。

(實施例 2-3) 含有磷醯膽鹼基之 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子

於水 200ml 中，溶解入十二烷硫酸鈉(20mg)、N-異丙基丙烯醯胺(2.4g)、丙烯酸(382mg)、甲撐雙丙烯醯胺(121mg)，於氮氣環境氣氛 70℃ 下進行攪拌 30 分鐘後，添加聚合起始劑(過硫酸鉀 9.2mg)，進行 4 小時的攪拌。使得到的粒子(實施例 2-3 的先驅體)在水中藉由透析進行精製，再進行凍結乾燥。再將此粒子(700mg)分散到四氫呋喃(30ml)-二甲基甲醯胺(10ml)中，在室溫下添加二環己基碳化二亞胺(800mg)、羥基苯并三嗪(500mg)、2,2'-(乙撐二氧

)雙(乙胺)(1.14g)之四氫呋喃(10ml)-二甲基甲醯胺(50ml)溶液，進行一夜的攪拌。使粒子在水中進行透析，並進行凍結乾燥。再將其分散到甲醇(70ml)中，添加合成例 1 之化合物 1.2g，於室溫下進行攪拌 6 小時後，使此混合液在冰浴中進行冷卻，再添加氫三氫硼酸鈉 3g，在室溫下進行一晚的攪拌。使得到的粒子在水中進行透析，製得作為目的物之含有磷醯膽鹼基的 N-異丙基丙烯醯胺-丙烯酸共聚物粒子(650mg)。

然後，將實施例 2-2 及 2-3 所得之各粒子 2mg 分散到牛血清白蛋白(BSA)之 2-(N-嗎啉)乙烷磺酸緩衝液 5mmol 溶液(pH5)2ml 中，經放置一晚後，藉由離心分離將粒子去除，對上澄液之 BSA 濃度藉由 UV 吸收($\lambda=280\text{nm}$)進行定量。結果示如圖 7。

無磷醯膽鹼基之實施例 2-2 先驅體及實施例 2-3 先驅體，會吸附多量的 BSA，而加成了磷醯膽鹼之實施例 2-2 及 2-3 可看到其吸附量減少。又，磷醯膽鹼基之導入率高的實施例 2-3，則更有效地阻礙了 BSA 的吸附。

[3：請求範圍第 11 項~第 15 項之發明]

(實施例 3-1) 色譜分析用填充劑

鍵結有磷醯膽鹼基之矽膠載體之調製(細孔徑 300Å)

將平均粒徑 $5\mu\text{m}$ 、平均細孔徑 300Å 的多孔性矽膠 10g 分散到水(15ml)-2-丙醇(15ml)中，添加 3-胺基丙基三甲氧基矽烷(5g)後，加熱至 100°C 進行反應 6 小時。冷卻至室溫後，將矽膠過濾、洗淨，進行減壓乾燥，得到導入

有胺基丙基之矽膠。此矽膠之反射型 FT-IR 波譜示如圖 8。

將此導入有胺基丙基之矽膠分散到甲醇 100ml 中，與由合成例 1 所得之化合物 10g 混合，於室溫下進行攪拌 6 小時。接著，使此混合液在冰浴中進行冷卻，添加氫氫硼酸鈉 3g，於室溫下攪拌一晚後，將矽膠過濾，以甲醇洗淨，進行減壓乾燥，得到目的物之在表面直接具有磷醯膽鹼基的矽膠 10.3g。此矽膠之反射型 FT-IR 波譜示如圖 9。

又，藉由上述步驟得到的粉體之元素分析值如示於表 3-1。

表 3-1

	C	N
	/%	/%
導入有胺基丙基之矽膠	3 .24	1 .36
實施例 1 中得到之導入有磷醯膽鹼基之矽膠	5 .49	1 .49
磷醯膽鹼基與胺基丙基全部進行反應時之理論值	9 .13	2 .04

由上述元素分析值，可知於實施例 3-1 的粉體中，磷醯膽鹼基被導入到矽膠表面。並得知實際與磷醯膽鹼基反應之胺基為全體的胺基之約 38%。

然後，將實施例 3-1 之色譜分析用填充劑藉由填漿法填充到內徑 4.6mm、長 250mm 的不鏽鋼管柱中。使用對

50mmol/L 磷酸緩衝液(由 Na_2HPO_4 及 KH_2PO_4 所調製)加入 500mmol/L 的氯化鈉所成之移動相，以流速 0.1ml/分、管柱爐內溫度 40℃ 下，進行人體血清試料(將康希拉 N(製品名)以生理食鹽水稀釋成二倍)之蛋白質的分離。檢測係於 UV280nm 下進行。結果示如圖 10。

(比較例 3-1)

然後，以市售品之原來的狀態使用市售之色譜分析用管柱(YMC-Pack Diol 300, YMC(股)製)進行人體血清試料(將康希拉 N(製品名)以生理食鹽水稀釋成二倍)之蛋白質的分離。比較例中所舉出之管柱，係與實施例 1 所述之管柱為相同的內徑與長度。

此處之說明，填充劑係在多孔性矽膠的表面化學性鍵結著具有二醇構造的官能基之以大小來排除之模式用的填充劑。平均細孔徑為 300Å，平均粒徑為 5 μm ，適合於與實施例 3-1 所述之填充劑作比較。根據說明，係適用於分子量 1 萬至數十萬的蛋白質之分離。YMC-Pack Diol，由於係使用非解離性的二醇作為親水性基，故與本發明之填充劑相異者在於不具有帶有電荷的官能基。因而，可認為幾乎沒有與蛋白質間之離子相互作用。

與實施例 3-1 同樣地，使用對 50mmol/L 磷酸緩衝液(由 Na_2HPO_4 及 KH_2PO_4 所調製)加入 500mmol/L 的氯化鈉所成之移動相，以流速 0.1ml/分、管柱爐內溫度 40℃ 下，進行人體血清試料(將康希拉 N(製品名)以生理食鹽水稀釋成二倍)之蛋白質的分離。檢測係於 UV280nm 下進行。結果

示如圖 10。

於使用本發明之色譜分析用填充劑之色譜圖(圖 10)中，除了可分離人體血清中之主要的蛋白質之 γ -球蛋白與白蛋白之外，亦可分離轉鐵球蛋白，是重要的特徵。波峰的歸屬係使用經離析之各蛋白質的市售品而進行。

於使用傳統之色譜分析用填充劑的場合(圖 9)，白蛋白與轉鐵球蛋白的分離不完全。其原因經確認得知係在於經離析之市售品之各蛋白質的溶出時間為相同之故。球蛋白與轉鐵球蛋白的分子量分別約為 69,000 與 75,000，可說甚為接近。以傳統的 GFC 用管柱並無法將如同白蛋白與轉鐵球蛋白般的分子量相近的試料加以分離。可知：本發明之色譜分析用填充劑，不僅蛋白質的吸附極少，且由於具有源自於磷醯膽鹼基所具有的雙電荷之與蛋白質間的微弱之離子性相互作用，故對於分子量相近的蛋白質亦可基於等電點或疏水性的差異而加以分離。亦即，可知：本發明之色譜分析用填充劑，於 GFC 模式中，不僅可由分子量之相異來將試料分離，亦可經由蛋白質所具有的等電點或疏水性的差異將試料分離。

(實施例 3-2) 色譜分析用填充劑

鍵結有磷醯膽鹼基之矽膠載體之調製(細孔徑 120Å)

用平均粒徑為 $5\mu\text{m}$ 、平均細孔徑為 120Å 的多孔性矽膠，藉由與實施例 1 同樣的處理，調製成鍵結有磷醯膽鹼基之矽膠載體。將其填充到與實施例 3-1 同樣的管柱中。

使用對 50mmol/L 磷酸緩衝液(由 Na_2HPO_4 及 KH_2PO_4

所調製)加入 500mmol/L 的氯化鈉所成之移動相，以流速 0.2ml/分、管柱爐內溫度 40℃ 下，進行氧化血紅素之經由胰蛋白酶消化所生成的肽之分離。檢測係於 UV280nm 下進行。結果示如圖 12。

氧化鐵紅素之胰蛋白酶消化的順序示如下述。將 8.8mg 的氧化鐵紅素結晶(市售品)溶解到 20mmol/L(pH8.3)的磷酸緩衝液(由 Na_2HPO_4 及 KH_2PO_4 所調製)中。另一方面，將胰蛋白酶結晶(市售品)溶解到 5mmol/L(pH5.0)的磷酸緩衝液(由 Na_2HPO_4 及 KH_2PO_4 所調製)中。使氧化鐵紅素的磷酸緩衝液 360 μl 在熱水浴中加熱至 95℃，進行 1 小時的熱變性。然後，對胰蛋白酶溶液施以 3000rpm、15 分鐘之離心分離，將沈澱分離。取得離心分離後的試料之上澄液 360 μl ，對其添加前述之胰蛋白酶溶液 80 μl ，於 35℃ 下進行 5 小時的培養得到胰蛋白酶消化物。然後，以孔徑 0.2 μm 的過濾器將消化物過濾，作為試樣。

由使用本發明之色譜分析用填充劑之色譜圖(圖 11)可知藉由以氧化鐵紅素之胰蛋白酶消化所生成的多肽處於分離狀態。

[4：請求範圍第 16 項~第 19 項之發明]

(實施例 4-1)

將市售之單體 1(5g, $n=3$)、單體 2(5g, $n=2$)、甲基丙烯酸丁酯(5g)溶解到四氫呋喃(100ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70℃，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。將反應液以氯仿稀釋後，將

其封入內面被覆對象之管子(鐵氟龍(註冊商標)管)中。將管子一端之終點封管，自另一端之終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。然後，調製成含有 PC1(1g)、三乙胺(1g)之二甲基甲醯胺(100ml)，用該溶液以每分鐘 1cm 的速度對管子進行 5 小時的通液。然後，以甲醇、丙酮對管子內進行通液，得到作為目的物之經 PC 基作內面修飾之配管。為使內面之交聯反應充分地進行，亦可以水進行通液後再度藉由減壓進行乾燥。

又，使用材質不同之鐵氟謝爾管、聚二醚酮樹脂管、熔融二氧化矽管亦可得到完全同樣地經 PC 基作內面修飾之配管。

(實施例 4-2)

將實施例 4-1 之聚合物同樣以氯仿稀釋後，將其封入內面被覆對象之管子(鐵氟謝爾管)中。將管子一端之終點封管，自另一端之終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。以含有三乙胺之水溶液以每分鐘 1cm 的速度進行 5 小時之通液使其進行交聯反應，並將異氰酸酯轉變成胺。接著，對此配管以含有 PC2(1g)之甲醇(100ml)於室溫下進行 5 小時之通液之後，再以含有氰硼酸鈉(0.5g)之甲醇(100ml)於冰溫下進行通液，於室溫下進行 12 小時之封入放置。然後，將管內以甲醇洗淨，得到作為目的物之內面以 PC 基修飾的配管。

又，使用材質不同之鐵氟龍(註冊商標)管、聚二醚酮樹脂管、熔融二氧化矽管亦可得到完全同樣地經 PC 基作

內面修飾之配管。

(實施例 4-3)

將市售之單體 1(5g、 $n=3$)、單體 2(15g、 $n=1$)、甲基丙烯酸羥基乙酯(5g)、三甲胺丙烯酸乙酯(1g)溶解到乙醇(200ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70°C ，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。將反應液以氯仿稀釋後，將其封入內面被覆對象之管子(聚二醚酮樹脂管)中。將管子一端之終點封管，自另一端之終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。接著，於 50°C 下以氨水溶液進行通液 5 小時，以使此配管內面進行交聯，將環氧基轉變為胺基。對其以甲醇進行通液，再於室溫下以含有 PC2(1g)之甲醇(100ml)進行 5 小時之通液之後，再以含有氟硼酸鈉(0.5g)之甲醇(100ml)於冰溫下進行通液，於室溫下進行 12 小時之封入放置。然後，將管內以甲醇洗淨，得到作為目的物之內面經修飾的配管材。

又，使用材質不同之鐵氟龍(註冊商標)管、鐵氟謝爾管、熔融二氧化矽管亦可得到完全同樣地經 PC 基作內面修飾之配管。

(實施例 4-4)

將市售之單體 1(5g、 $n=3$)、單體 4(2g、 $n=2$)、甲基丙烯酸甲酯(10g)、二甲基聚矽氧烷甲基丙烯酸酯(3g)溶解到乙醇(100ml)-己烷(50ml)中，在氮氣環境氣氛下進行脫氣 30 分鐘。使溫度升高至 70°C ，添加偶氮雙異丁腈(5mg)，進行 4 小時聚合。將反應液以氯仿稀釋後，將其封入內面

被覆對象之管子(熔融二氧化矽管)中。將管子一端之終點封管，自另一端之終點藉由減壓，以數小時的時間將溶劑除去。接著，於 50℃ 下以水進行通液 5 小時以使此配管內面進行交聯。將其乾燥，再於室溫下以含有 PC2(1g)之甲醇(100ml)進行 5 小時之通液之後，再以含有氟硼酸鈉(0.5g)之甲醇(100ml)於冰溫下進行通液，於室溫下進行 12 小時之封入放置。然後，將管內以甲醇洗淨，得到作為目的物之內面經 PC 基修飾的配管材。

又，使用材質不同之鐵氟龍(註冊商標)管、鐵氟謝爾管、聚二醚酮樹脂管亦可得到完全同樣地經 PC 基作內面修飾之配管。

[5：請求範圍第 19 項～第 25 項之發明]

(實施例 5-1) 硼矽酸玻璃纖維過濾材料

(鍵結有磷醯膽鹼基之硼矽酸玻璃纖維過濾材載體之調製)

將 15g 的離子交換水、15g 的 2-丙烷、1g 的 3-胺基丙基三甲氧基矽烷置入 100mL 錐形燒瓶中加以混合。對其添加 5 片日本瓦特曼(股)製硼矽酸玻璃纖維過濾材(玻璃纖維濾紙級 GF/F)，加熱至 100℃ 進行 5 小時之回流煮沸。冷卻到室溫後，將過濾材過濾、洗淨，進行減壓乾燥，得到直接導入胺基丙基之硼矽酸玻璃纖維過濾材。

然後，將直接導入胺基丙基之硼矽酸玻璃纖維過濾材放入 100ml 的甲醇中，與由合成例 1 所得之化合物 1g 混合，於室溫下靜置 5 小時。接著，將此化合物於冰浴中冷

卻，添加氫氯硼酸鈉 0.3g，於室溫下進行一夜攪拌後，將過濾材過濾，以甲醇洗淨，進行減壓乾燥，得到作為目的物之在表面上直接具有磷醯膽鹼基之硼矽酸玻璃纖維過濾材。

(比較實驗)

將 10mg 的牛血清白蛋白(BSA)溶解到 100mL 的磷酸緩衝液(將塔卡拉生化公司製 PBS 錠劑 1 錠溶解到蒸餾水中，將全量作成為 100mL 者。PH7.4~7.5)中作為 BSA 溶液。分別取 BSA 溶液 2.0g 放入 3 支聚丙烯製的 30mL 試樣管中，於其中 1 支試樣管中放入實施例 5-1 中所調製的硼矽酸玻璃纖維過濾材(經 PC 處理之過濾材)，於另 1 支試樣管中放入未處理之硼矽酸玻璃纖維過濾材(未處理之過濾材)做浸漬。於室溫(25℃)下放置 24 小時，以 Lowry 法分別自 3 支試樣管採取 BSA 溶液，使該 BSA 溶液發色，藉由吸光度分析就過濾材上之 BSA 吸附量進行定量。其結果示如「表 5-1」。

表 5-1 BSA 吸附量之比較

試樣	BSA 吸 附 量 (mg/ 片)
未 處 理 之 過 濾 材	36.6
經 PC 處 理 之 過 濾 材	17.1

由「表 5-1」中所示之結果可知：本發明之硼矽酸玻

璃纖維過濾材，與未處理品相比較，BSA 吸附量較為減少。

(實施例 5-2)

除了將實施例 5-1 的硼矽酸玻璃纖維過濾材變更為日本瓦特曼公司製之氧化鋁製膜過濾器 (ANOPORE™ 孔徑 $0.02\ \mu\text{m}$ 、直徑 25mm) 之外，係以同樣的方法製造氧化鋁製過濾材料。

(製造例 5-1) 陽極氧化氧化鋁之製造

將 99.99% 的鋁板浸漬於丙酮中 1 日進行脫脂，經電解研磨後，於 0.5mol/L 的草酸浴中，在 16°C 40V 下進行陽極氧化 5 小時。於陽極氧化完成後，浸漬到氧化鉻-磷酸水溶液中 15 小時，將形成於鋁表面的氧化鋁層暫時除去，再度於 0.5mol/L 的草酸浴中，在 16°C 40V 下進行陽極氧化 15 小時。然後，經由在氯化汞(II)的飽和溶液中浸漬數小時將鋁完全溶解，藉由離子銑裝置將氧化鋁底部的保護層去除，製作成具有約 60nm 的細孔之多孔質氧化鋁。

(實施例 5-3) 陽極氧化氧化鋁製過濾材料

除了將實施例 5-1 之硼矽酸玻璃纖維過濾材變更為陽極氧化氧化鋁過濾材 $15 \times 30\text{mm}$ 之外，係以同樣的方法製造成經陽極氧化之鋁製過濾材料。

產業上之可利用性

依據本發明之改質方法，可對各種材料以簡便的方法將磷醯膽鹼基安定地導入到材料表面。對使用於具體的用途之材料可容易地導入最適量的磷醯膽鹼基，而可容易地

進行適於用途之改質，為重要的優點。表面經改質之材料，活體適性及親水性高分子高，作為醫用材料、化粧品配方原料、色譜分析用填充劑甚為有用。且於分離分析裝置等之構件之改質亦甚有用。

於本發明之改質方法中，即使於使用特定的聚合物塗覆之場合，亦可用簡便的方法將親水性的磷醯膽鹼基安定地導入材料中。尤其，將磷醯膽鹼基導入至與試驗液接觸之內面的分析裝置或分離裝置用配管與分析裝置用各種器材，可防止蛋白質之吸附，而可進行再現性優異之蛋白分析。又，可抑制分析裝置內之蛋白變性，蛋白回收率亦可提高。由於不論改質之材料的種類，塗覆之聚合物均會進行交聯，故塗覆的耐久性優異。再者，由於係於聚合物塗覆後藉由高分子反應而導入磷醯膽鹼基，故可容易地將最適量的磷醯膽鹼基導入到各種接液構件的表面。

本發明之改質粉體，為在粉體表面安定地具有磷醯膽鹼基之粉體，活體適性及保濕性高，故可用於化粧品配方成分、管柱色譜分析用填充劑、醫療用微粒子之各種應用範圍。

本發明之製造方法，可將具體用途所需最適量的磷醯膽鹼基導入至粉體表面，而可容易地對改質粉體進行設計，是重要的優點。

依據本發明，可提供一種即使帶有微弱的電荷，對蛋白質與多肽之吸附仍極少之色譜分析用填充劑。

本發明之色譜分析用填充劑的特徵在於，具有不僅可

由分子量之差異來將試料分離，亦可經由蛋白質、多肽所具有的等電點或疏水性的差異將試料分離之優異的分離能力。

尤其在 GFC 模式中尤具有優異的分離特性。

依據本發明，在各種材質的接液構件的表面，可用簡便的方法安定地將親水性的磷醯膽鹼基導入各種材質的接液構件之表面。尤其，將磷醯膽鹼基導入至與試驗液接觸之內面的分析裝置或分離裝置用配管與分析裝置用各種器材，可防止蛋白質之吸附，而可進行再現性優異之蛋白分析。又，可抑制分析裝置內之蛋白變性，蛋白回收率亦可提高。

本發明之接液構件，由於不論改質之材料的種類，塗覆之聚合物會進行交聯，故塗覆的耐久性優異。再者，由於係於聚合物塗覆後藉由高分子反應而導入磷醯膽鹼基，故可容易地將最適量的磷醯膽鹼基導入到各種接液構件的表面。

本發明提供蛋白質與多肽的吸附極少的過濾材料。

本發明之過濾材料，於抗體、酵素等的分離、濃縮，與血液透析、血液過濾等之血液淨化、分析等之廣範圍的活體物質之過濾甚為有用。

【圖式簡單說明】

（一）圖式部分

圖 1 為合成例 1 的構造式及 NMR 波譜。

圖 2 為實施例 1-1 之導入有胺基的矽膠之 FT-IR 波譜

。

圖 3 為實施例 1-1 之改質矽膠之 FT-IR 波譜。

圖 4 為表示 BSA 吸附量之圖。

圖 5 為實施例 2-1 之導入有胺基的矽膠之 FT-IR 波譜

。

圖 6 為實施例 2-1 之含有磷醯膽鹼基之矽膠之 FT-IR 波譜。

圖 7 為表示 BSA 吸附量之圖。

圖 8 為實施例 3-1 之導入有胺基丙基的矽膠之 FT-IR 波譜。

圖 9 為實施例 3-1 之含有磷醯膽鹼基之矽膠之 FT-IR 波譜。

圖 10 為使用本發明之色譜分析用填充劑進行人血清蛋白質之分離的液體色譜分析之色譜圖。

圖 11 為使用傳統之色譜分析用填充劑進行人血清蛋白質之分離的液體色譜分析之色譜圖。

圖 12 為使用本發明之色譜分析用填充劑進行氧化血紅素的胰蛋白酶消化物之分離的液體色譜分析之色譜圖。

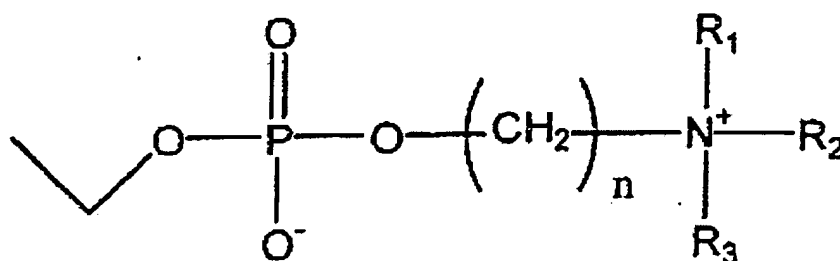
(二) 元件代表符號

(無)

伍、中文發明摘要：

一種材料之表面改質方法，係對具有胺基之材料，以含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物進行處理，來將以下式(1-1)所示之磷醯膽鹼基導入該材料表面。

(1-1)



(R_1 、 R_2 、 R_3 分別獨立表示之碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷基， $n=2\sim 4$)。

經由提供可將磷醯膽鹼基安定地導入材料表面的材料之改質方法，而可提供活體適性及親水性優異的各種材料。並提供適用於化粧品、醫用材料、色譜分析用填充劑等的粉體。表面經改質之材料，係適用於醫用材料、化粧品配方原料、色譜分析用填充劑等之最終成品或中間材料。又，亦適用於分離分析裝置等之構件之改質。

陸、英文發明摘要：

圖 1

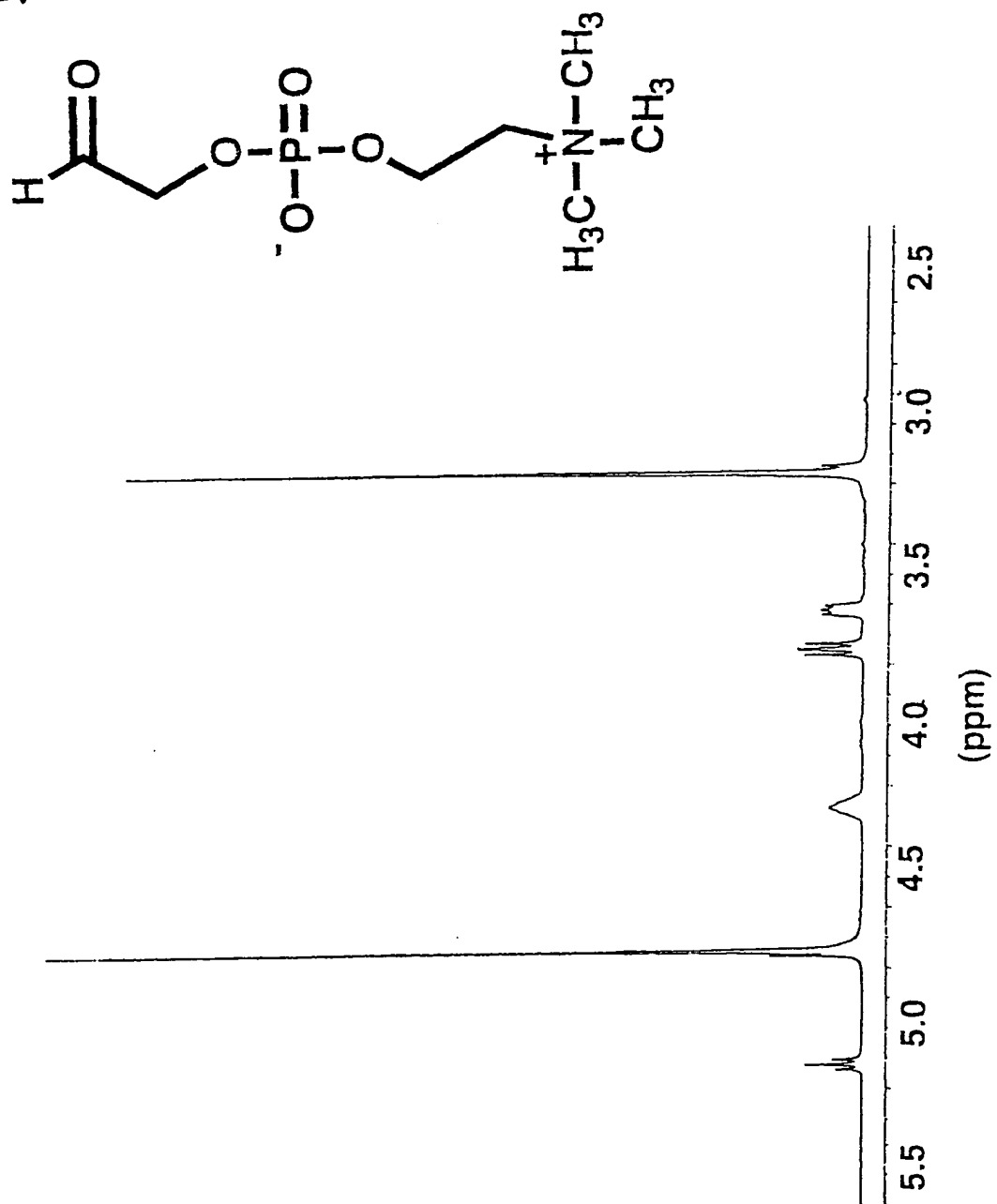


圖 2

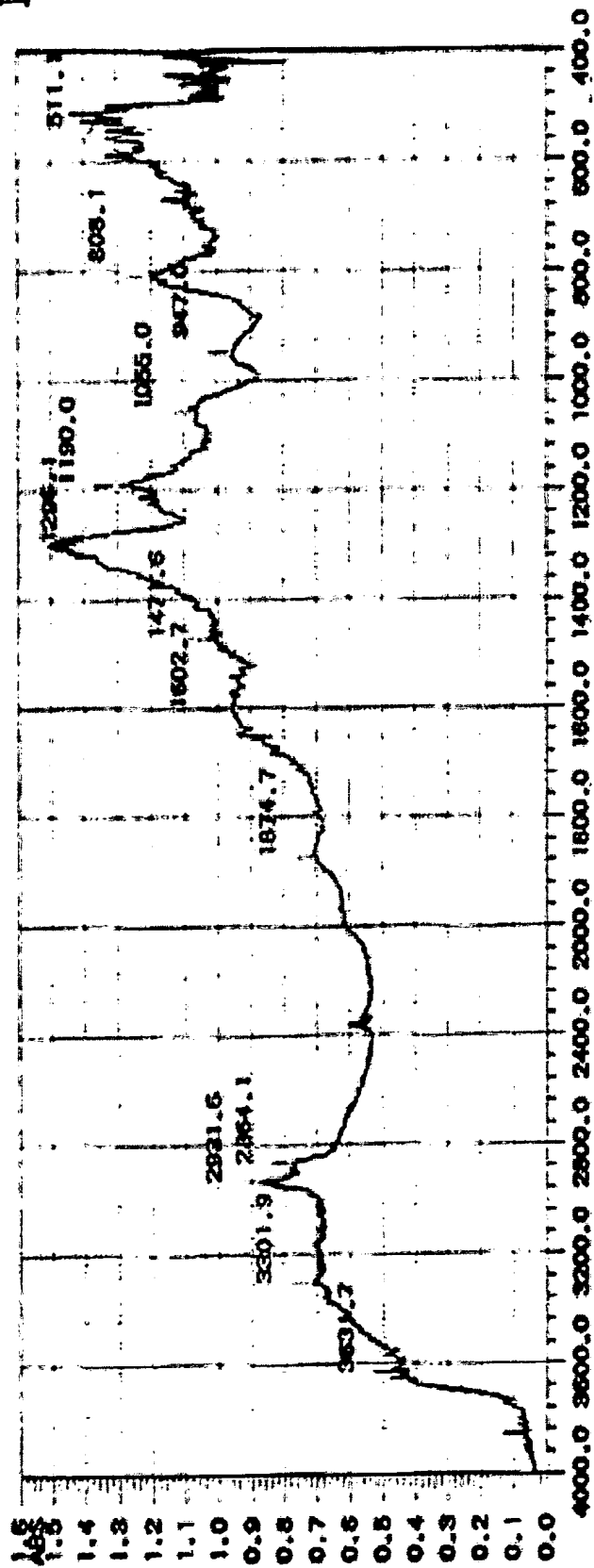


圖 3

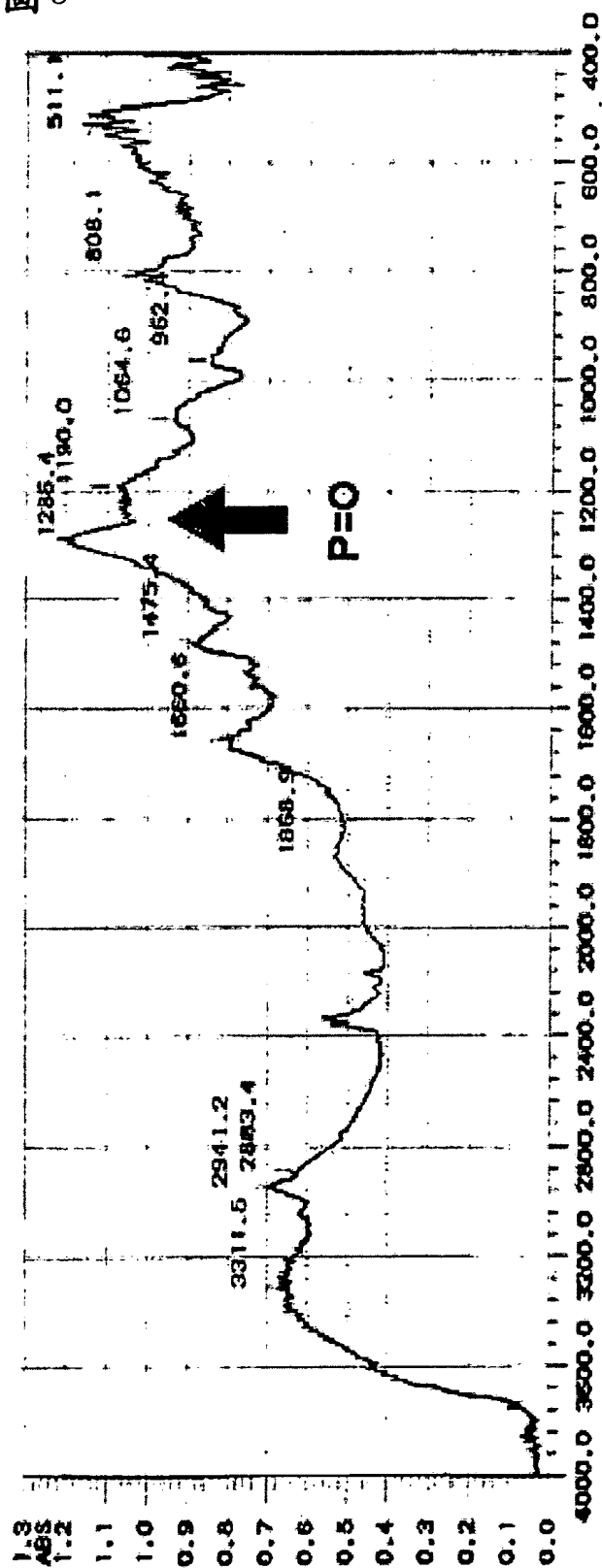


圖 4

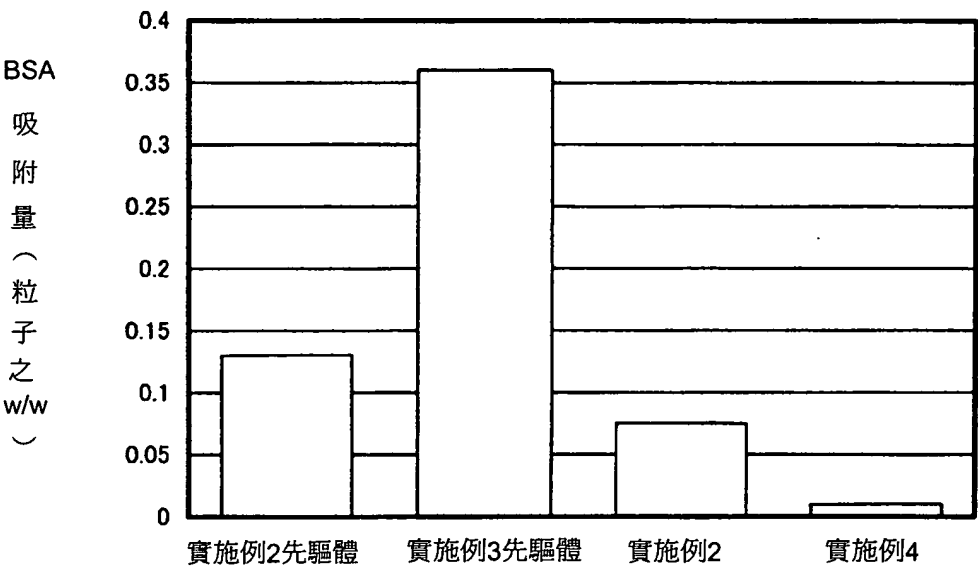


圖 5

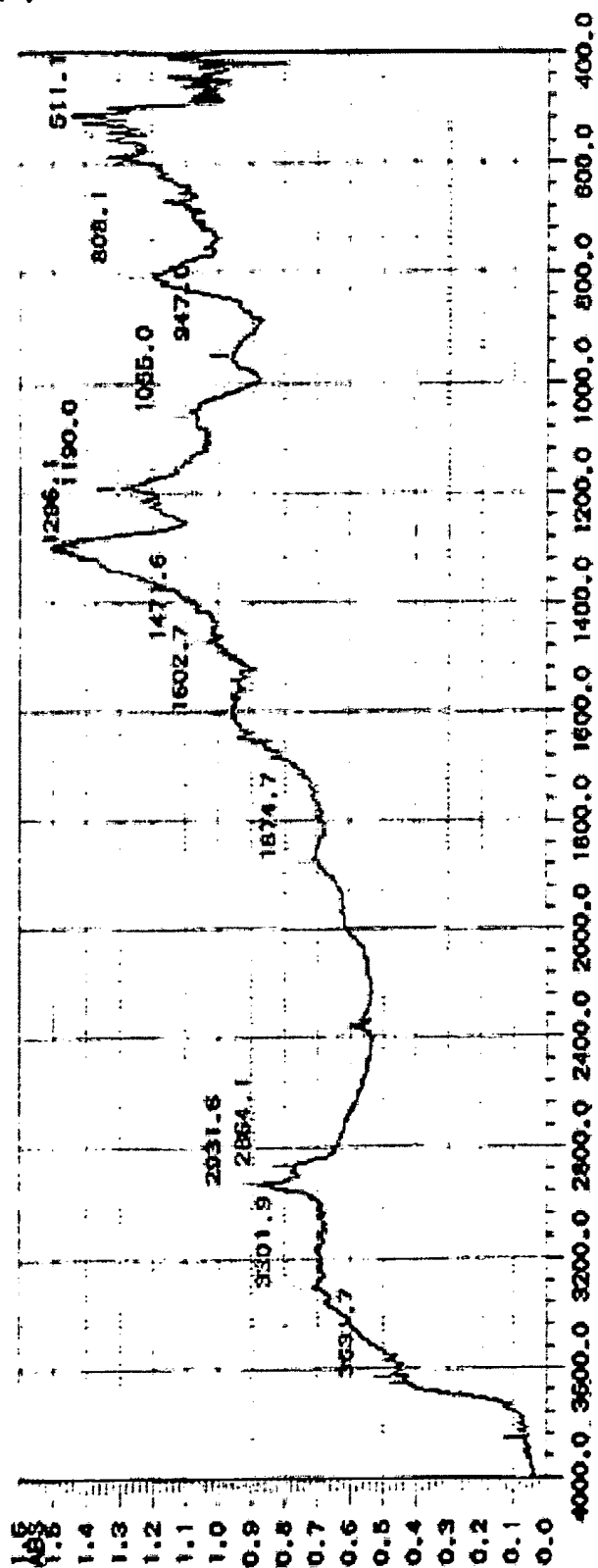


图 6

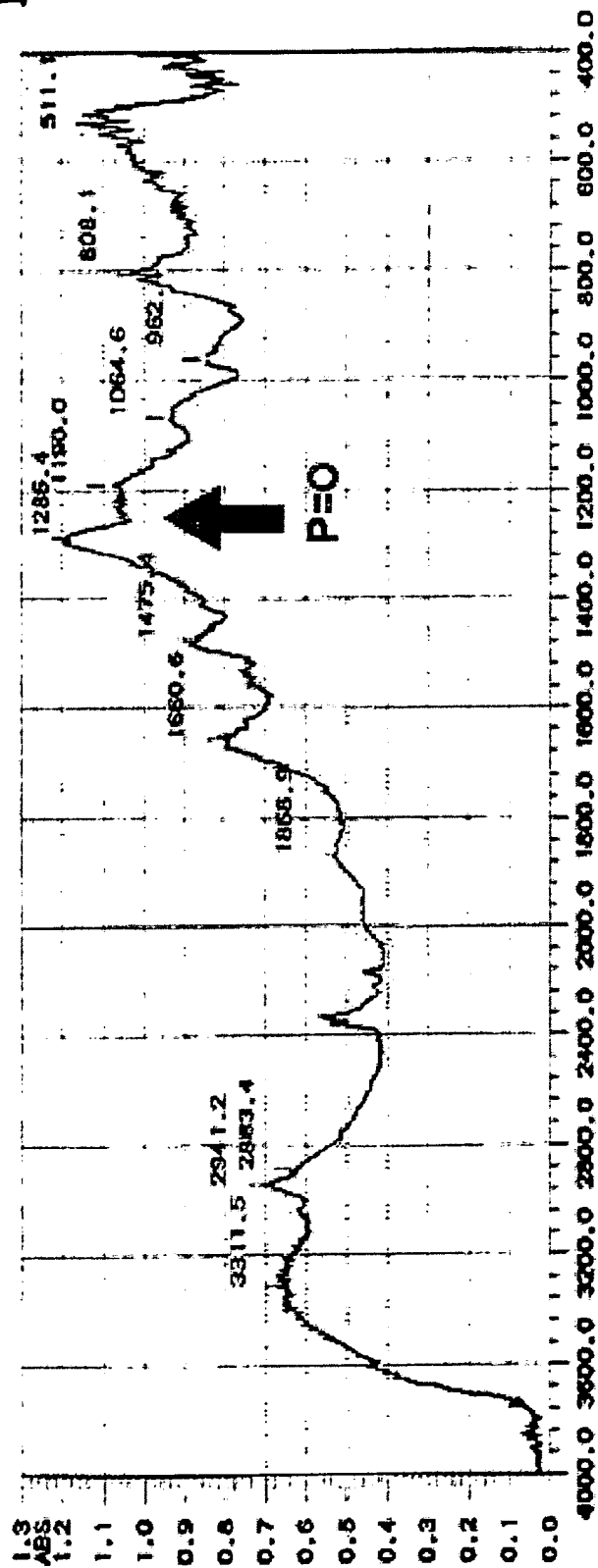


圖 7

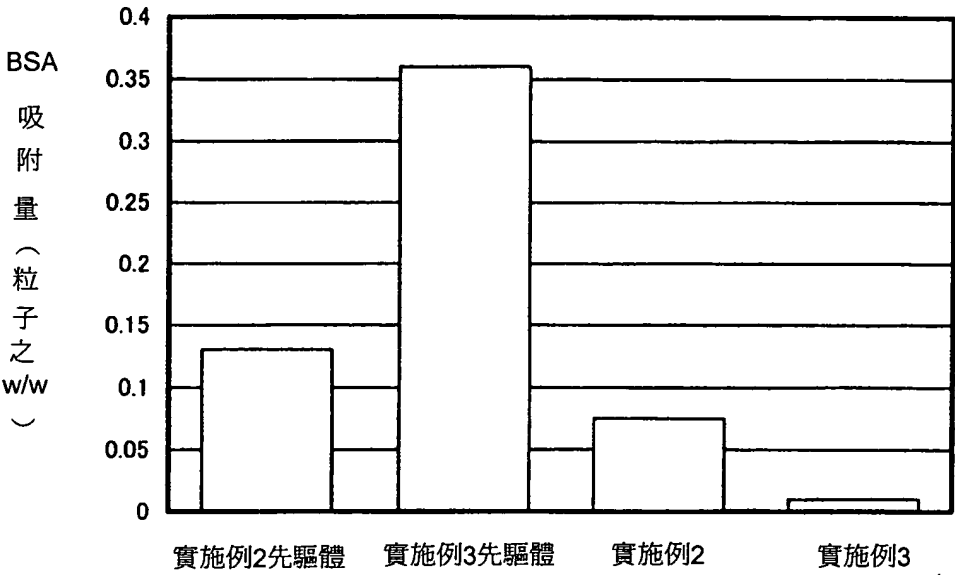


圖 8

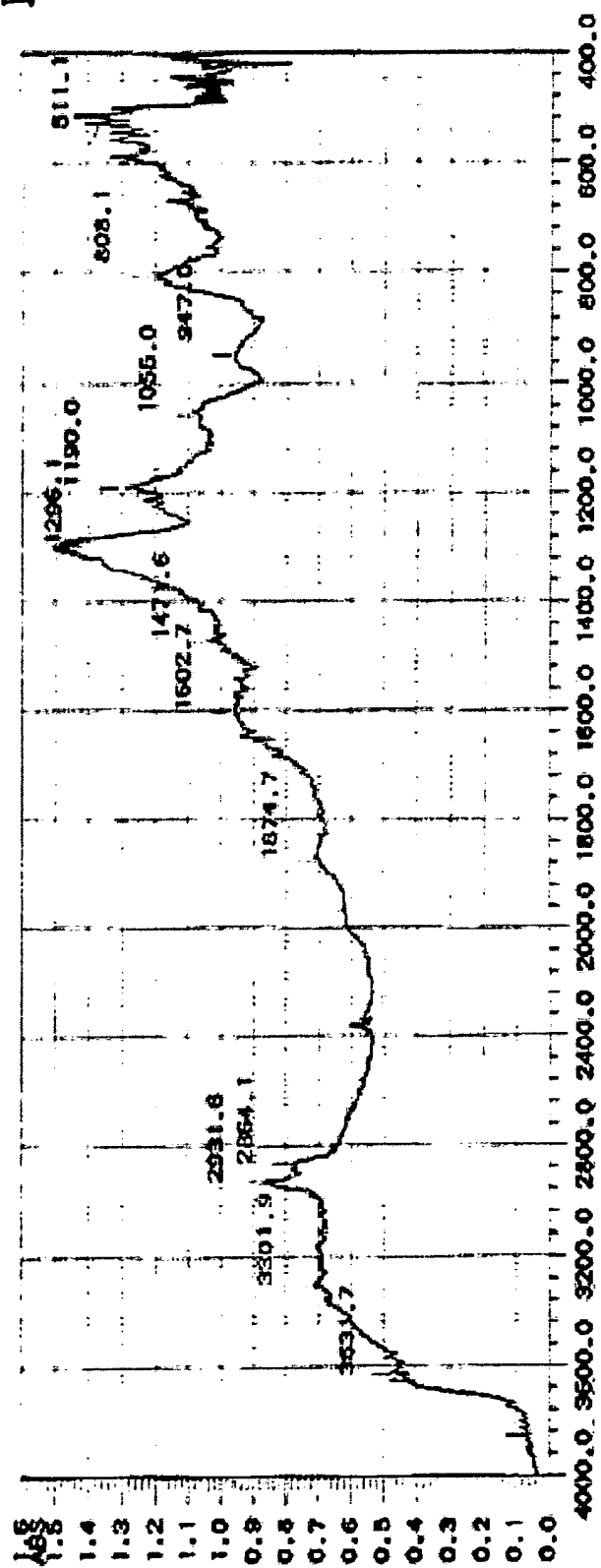


图 9

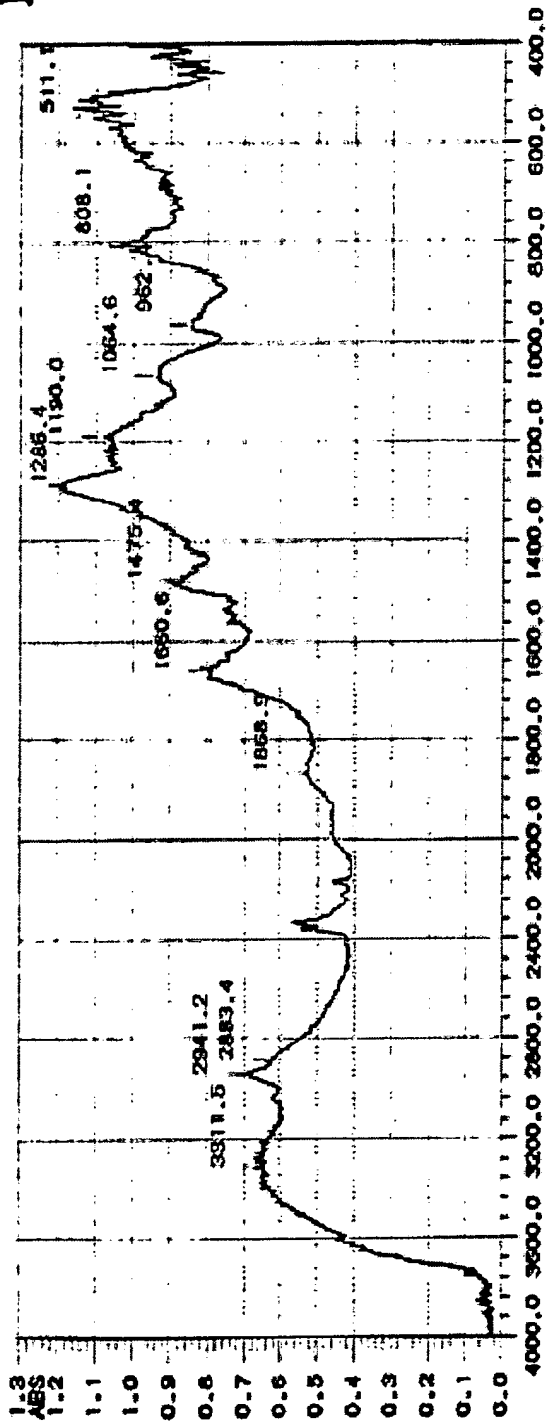


圖 10

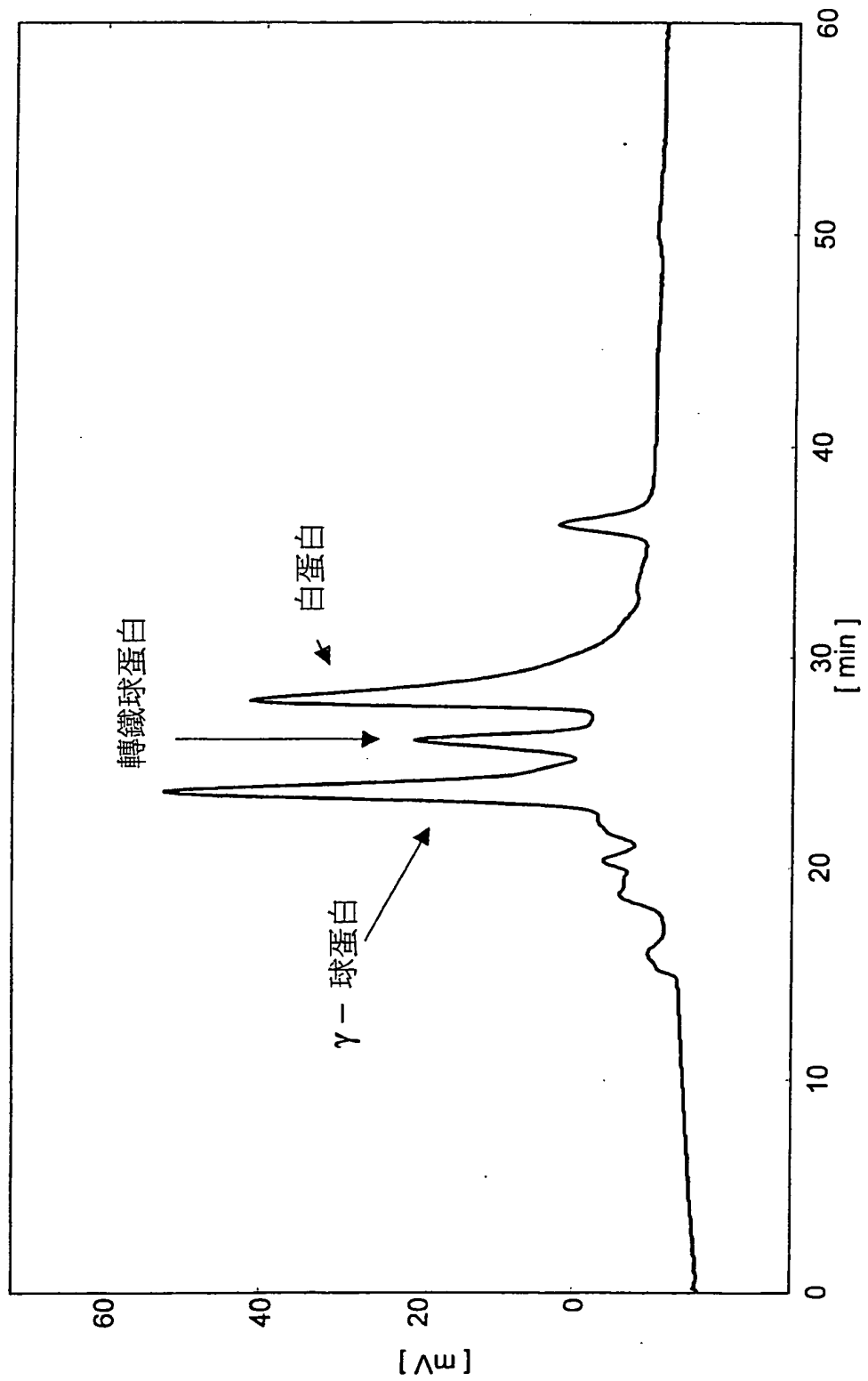


圖 11

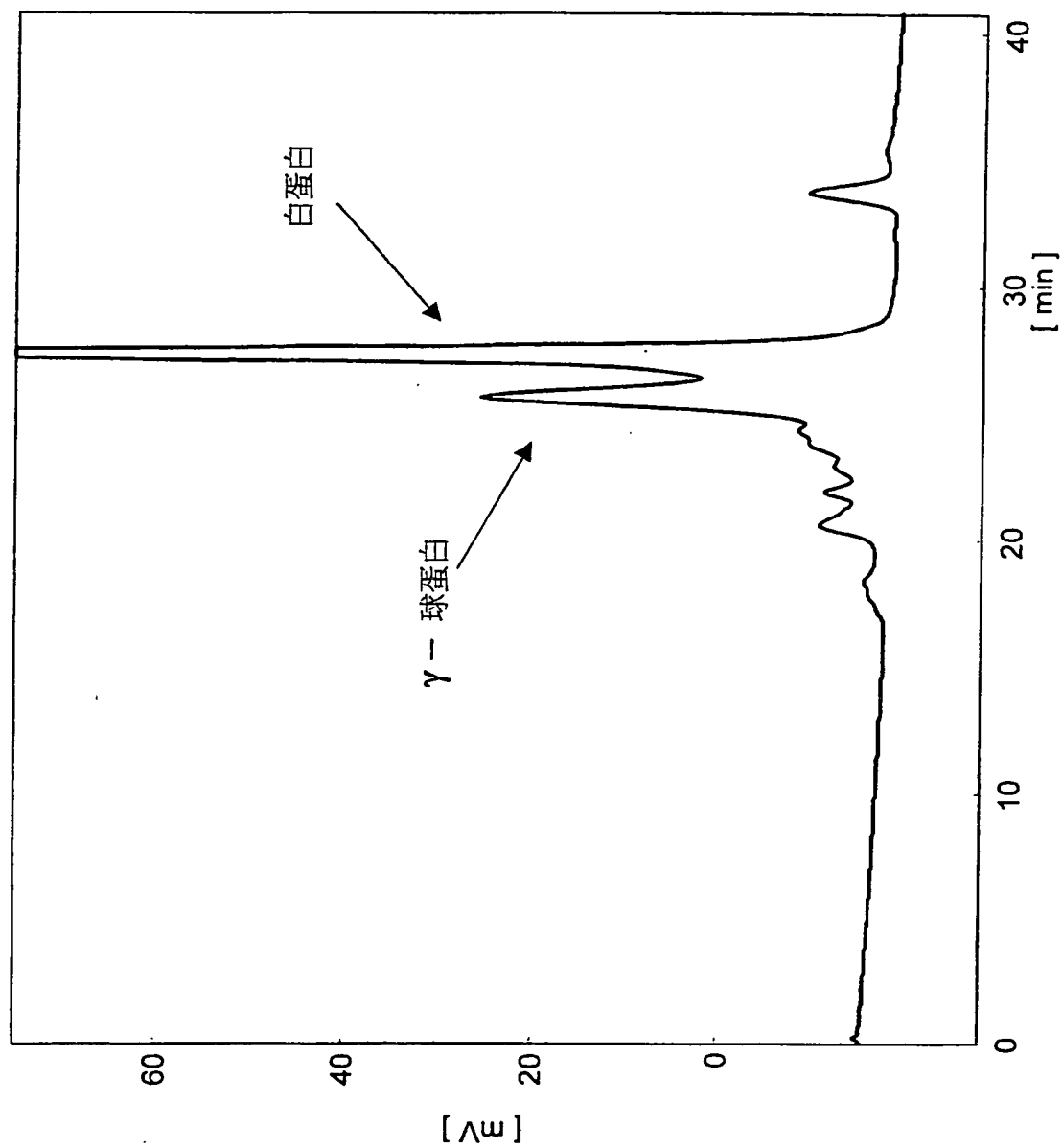
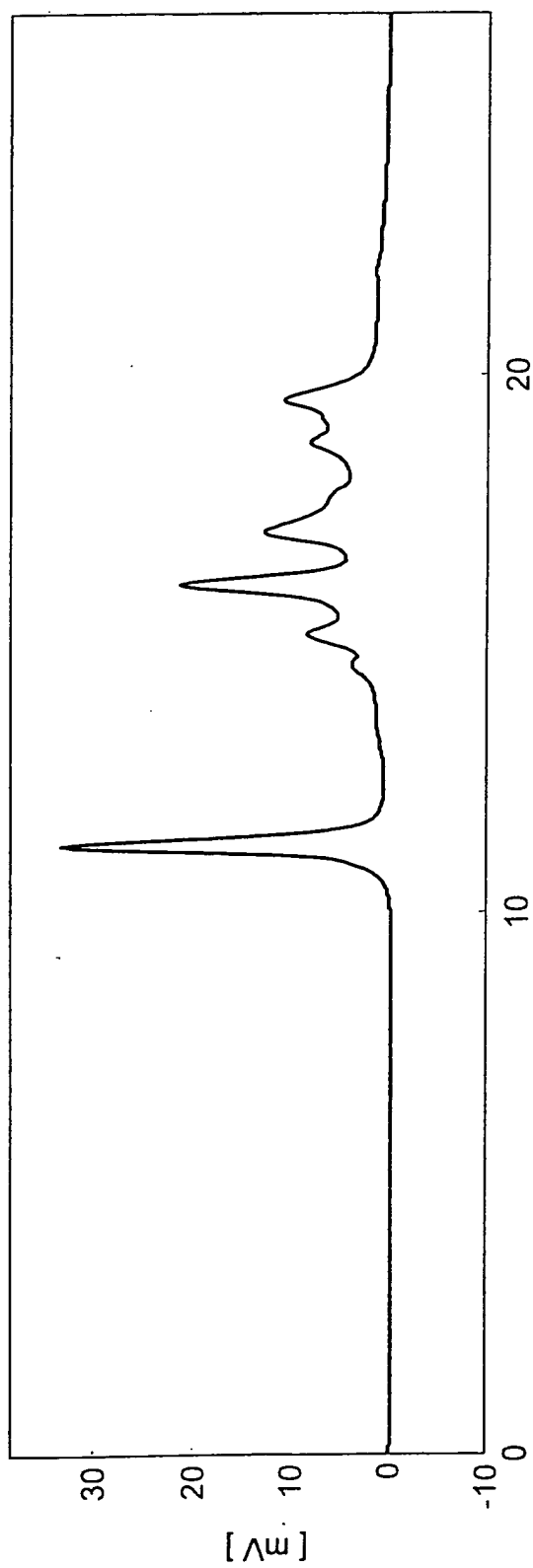


圖 12



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

98年10月15日修(更)正本



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 9>13>699

※申請日期： 92.11.21

※IPC 分類： C07F9/09

壹、發明名稱：(中文/英文)

色譜分析用填充劑

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

資生堂股份有限公司

代表人：(中文/英文)

前田 新造

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本東京都中央區銀座 7-5-5

國 籍：(中文/英文)

日本

參、發明人：(共 7 人)

發明人 1

姓 名：(中文/英文)

宮澤 和之

住居所地址：(中文/英文)

日本神奈川縣橫濱市都築區早濶2-2-1

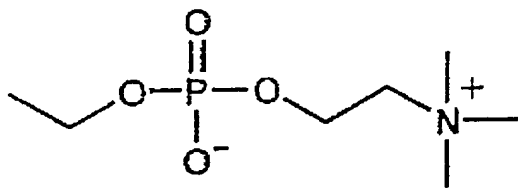
資生堂股份有限公司研究中心(新橫濱)內

國 籍：(中文/英文)

日本

拾、申請專利範圍：

1. 一種色譜分析用填充劑，其特徵在於，係由含有醛體(藉由甘油磷醯膽鹼之氧化裂解反應所得者)之化合物與於平均粒徑為 $1\sim 200\mu\text{m}$ 、且其細孔之平均粒徑為 $10\sim 500$ 埃之球狀多孔質矽膠表面所直接導入之胺基進行反應而構成，並以下式(3-1)
- (3-1)



所示之磷醯膽鹼基直接化學鍵結於該球狀多孔質矽膠表面者。

拾壹、圖式：

如次頁