

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 27/62

G01N 27/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410100203.4

[43] 公开日 2005 年 6 月 15 日

[11] 公开号 CN 1627065A

[22] 申请日 2004.12.7

[21] 申请号 200410100203.4

[30] 优先权

[32] 2003.12.8 [33] US [31] 60/527,897

[71] 申请人 罗姆和哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚

[72] 发明人 J·N·亚历山大 四世

D·A·索西

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 邓 毅

权利要求书 2 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 测定聚合物分子量的装置

[57] 摘要

本发明涉及通过使用从联接到飞行时间质谱仪 (TOF-MS) 的被分析物电喷雾滴产生的电荷减少气相被分析物离子, 对分子和高分子 (包括聚合物) 的直接质量分析的装置和方法。根据本发明分析的分子和高分子 (包括聚合物) 同时包括具有重均分子量在 1 千道尔顿 (kD) 和 500,000kD 之间的重均分子量的水溶性和水不溶性的聚合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 分子和高分子的直接质量分析的装置，它包括：用于产生包括分子和高分子在内的被分析物的电喷雾滴的电喷雾产生器，该电喷雾产生器包括与飞行时间质谱仪藕联的用于气相被分析物离子的电荷减少的离子化源，以进行被分析物的直接质量分析。

2. 根据权利要求1的装置，其中被分析物的分子量是在1千道尔顿(kD)和500,000kD之间。

3. 权利要求1的装置，其中被分析物是水溶性或水不溶性聚合物。

4. 根据权利要求3的装置，其中水不溶性聚合物通过使用具有至少2.0的介电常数的溶剂或液体载体进行电喷雾。

5. 根据权利要求4的装置，其中溶剂或液体载体选自二甲亚砜(DMSO)，乙腈，N-甲基甲酰胺，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，甲酰胺，硝基甲烷，硝基乙烷，硝基苯，甲醇，乙醇，丙醇，1-丁醇，乙酰胺，乙二醇，1,2-丙二醇，1,3-丙二醇，烯丙醇，六甲基磷酰胺(HMPA)，N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)，5-甲基-2-吡咯烷酮，2-甲基-1-丁醇，乙酸酐，戊醇，苄醇，环己酮，乙二腈，氰化氢，氢氰酸，异丁腈，异丁醇，甲乙酮，甲基丙基酮，甲基环己酮，N-甲基吡啶和磷酸三丁酯。

6. 直接测定分子和高分子的分子量的方法，包括以下步骤：

(a) 产生包括分子和高分子的被分析物的电喷雾滴；和

(b) 通过将被分析物的电荷减少的电喷雾滴引导至飞行时间质谱仪来测量被分析物的质量比率。

7. 根据权利要求6的方法，其中被分析物的分子量是在1千道尔顿(kD)和500,000kD之间。

8. 权利要求6的方法，其中被分析物是水溶性或水不溶性聚合物。

9. 根据权利要求8的方法，其中水不溶性聚合物通过使用具有至少2.0的介电常数的溶剂或液体载体进行电喷雾。

10. 根据权利要求9的方法，其中溶剂或液体载体选自二甲亚砜(DMSO)，乙腈，N-甲基甲酰胺，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，甲酰胺，硝

基甲烷, 硝基乙烷, 硝基苯, 甲醇, 乙醇, 丙醇, 1-丁醇, 乙酰胺, 乙二醇, 1,2-丙二醇, 1,3-丙二醇, 烯丙醇, 六甲基磷酰胺 (HMPA), N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP), 5-甲基-2-吡咯烷酮, 2-甲基-1-丁醇, 乙酸酐, 戊醇, 苄醇, 环己酮, 乙二腈, 氰化氢, 氢氰酸, 异丁腈, 异丁醇, 甲乙酮, 甲基丙基酮, 甲基环己酮, N-甲基吡啶和磷酸三丁酯。

测定聚合物分子量的装置

本发明涉及测定分子和高分子的分子量的装置和直接方法。更具体地说,本发明涉及通过使用从静电到飞行时间质谱仪(TOF-MS)的聚合物电喷雾滴产生的电荷减少聚合物离子来进行的聚合物的直接质量分析。

聚合物的分子量分布的测定是聚合物表征的重要方面。测定聚合物的分子量分布(MWD)的常规方法是相对于其MWD已经准确地测定的一些聚合物标准物,凝胶渗透色谱法(GPC)的使用。然而,许多聚合物的分子量分布不能通过使用GPC来测定。对于使用GPC来进行的MWD的成功测定,聚合物必须溶于与GPC柱填充材料相容并避免与柱发生吸附相互作用的溶剂中。质谱分析法(MS)是测定聚合物的MWD的另一种方法。然而,尽管质谱检测提供了鉴定各种分子的有效方式,但是它用于分析高分子量化合物却在目前受到与产生归因于所给定被分析物的气相离子的问题之妨碍。尤其,质谱分析测定重要生物化合物和工业聚合物的混合物的组成的应用严重地受到与低样品挥发性和在蒸发和电离过程中不可避免的段裂有关的试验困难的限制。由于这些限制的结果,含有生物高分子和聚合物的样品利用质谱分析法的定量分析的潜力基本上未实现。另外,常常产生具有一定范围的电荷状态(z)的聚合物离子。当这一范围被所要分析的聚合物的宽MWD所卷积(convoluted)时,结果是严重的光谱重叠,因为根据它们的 m/z 比率来分离离子。该重叠常常使得一旦平均分子量超过大约10,000道尔顿时不可能测定聚合物的准确MWD。

与质谱分析的现用系统和方法有关的典型限制是描述在美国专利No. 6,649,907 B2中的那些,该专利公开了电荷减少离子化离子源,后者用于生物化合物如肽,核苷酸,糖蛋白,蛋白质,DNA和类脂的质谱分析,它的测量质量范围是至多18000 amu。不幸地,尝试对水溶性聚

合物的混合物, 分别具有2,000道尔顿和10,000道尔顿的平均分子量的聚乙二醇(PEG)的混合物, 进行质量分析, 发现了差的质量分辨率(峰加宽)如何是多重带电和电晕放电离子化源的结果。另外, 生物分子的光谱重叠问题实际上不存在并且多重带电, 而不是妨碍, 常常有利地用于其质量超出质量分析器的范围的颗粒, 但是它的 m/z , 由于多重带电, 则不利。除水溶性聚合物之外, 许多工业上重要的和市场上可买到的聚合物不是水溶性的和因此希望具有制备该聚合物的电喷雾滴的实际和有效的方法以及将有效产生稳定的聚合物电喷雾滴的电喷雾产生器与飞行时间质谱仪(TOF-MS)藕联以直接进行该聚合物的质量分析的装置。该方法的一个优点是所测量的聚合物数据的分子量轴是绝对的。因此希望提供一种对于1-100纳米(nm)的聚合物粒度, 以高分辨率测定聚合物的分子量分布的直接方法。也希望产生电喷雾聚合物簇, 它包括在每一电喷雾液滴中成簇的一种或多种聚合物分子(单一体 $n=1$, 二聚体 $n=2$, 六聚体 $n=6$ 和更高级的簇)。此类装置和方法提供了分子量在几千道尔顿(对应于1-3nm的聚合物粒度)到几亿道尔顿(对应于15-100nm的聚合物粒度)范围内的工业聚合物的前所未有的直接质量分析; 分子量分布不能使用包括GPC在内的普通方法和普通的电喷雾离子化质谱分析(ESI-MS)来进行测定的聚合物。

因此, 本发明提供了分子量超过普通质谱仪的质量范围的高分子的直接质量分析的装置。发明人已经发现了通过使用具有高介电常数的溶剂产生水溶性聚合物和水不溶性聚合物的电荷减少的电喷雾滴, 对于聚合物进行直接质量分析的装置和方法。在电喷雾滴中形成的聚合物离子与它们的长度和因此与它们的质量成比例地携带电荷量。在所形成的聚合物离子上电荷的数量通过使用放射源或电晕放电源而减少到趋于1 (unity) 的值。所产生的聚合物电喷雾滴被输入到飞行时间质谱仪(TOF-MS)中进行直接质量分析。本发明人还发现, 在包括1至 n 个聚合物分子的每一电喷雾液滴中聚合物离子的簇是通过改变在电喷雾液滴中聚合物浓度来产生的。

本发明提供了分子和高分子的直接质量分析的装置, 它包括: 用

于产生包括分子和高分子在内的被分析物的电喷雾滴的电喷雾产生器，该电喷雾产生器包括与飞行时间质谱仪藕联的气相被分析物离子的电荷减少的离子化源，以进行被分析物的直接质量分析。

本发明还提供了测定分子和高分子的分子量分布的直接方法，包括以下步骤：

(a) 产生包括分子和高分子的被分析物的电喷雾滴；和

(b) 通过将被分析物的电荷减少的电喷雾滴引导至飞行时间质谱仪来测量被分析物的质量比率。

正如这里所使用的，道尔顿是等于碳的最丰富同位素(^{12}C)的 $1/12$ 的原子量的单位，该同位素具有12的原子量；1道尔顿=1原子质量单位(amu)。根据本发明分析的聚合物同时包括具有重均分子量在1千道尔顿(kD)和500,000kD之间的重均分子量的水溶性和水不溶性的聚合物。这里使用的术语“水溶性”，当应用于聚合物时，表示该聚合物具有至少1克/100克水，优选至少10克/100克水和更优选至少约50克/100克水的可溶性。术语“水不溶性”，当应用于聚合物时，指具有低于1克/100克水的低或极低水溶性的聚合物。术语“高分子”指具有大于10,000道尔顿的分子量的大分子，包括聚合物。

正如这里所使用的，术语“簇离子”指从初级参比聚合物质量标准产生的一系列的内部依赖性聚集体，它包括1(单一体)到n个分子(例如n=6指六聚物)的初级参比聚合物质量标准物。簇离子的数量随着在液滴中聚合物的浓度而变化。产生簇离子的优点是它使质量范围扩展了系数n(m)。例如，50kD聚乙二醇(PEG)单一体具有与12kD PEG四聚物(或 $4 \times 12\text{kD} = 48\text{ kD}$, $n = 4$)等同测量的淌度、质量和密度。

根据本发明，水溶性聚合物和水不溶性聚合物的电喷雾滴是通过使用电喷雾源(ES)，也称为电喷雾装置(US专利No. 5,873,523)和电喷雾液滴产生器(美国专利申请出版物No. 2003/0136680 A1)，来产生的。根据本发明，任何普通的或商购的电喷雾源或产生器都可以使用。用于本发明中的电喷雾装置在设计上类似于由Kaufman等人在Analytical Chem., Vol. 68, pp. 1895-1904 (1996)描述的装置。类似的电喷雾液滴

产生器能够以TSI Model 3480 Electrospray Aerosol Generator (TSI Inc., St. Paul, Minnesota) 商购。另一种电喷雾装置描述在US专利 No. 5, 873, 523中。

所述ES从包括作为被分析物的水溶性聚合物和水不溶性聚合物的导电性溶液生产均匀的、纳米尺寸的电喷雾滴(也称为液滴和气溶胶)。该术语电喷雾滴指具有界限分明的粒度分布的液滴(和气溶胶), 它通过经由毛细管进给具有足够导电性的液体, 同时维持相对于与毛细管有规定距离(厘米cm到毫米mm)的参比电极而言的几千伏特(kV)的电势而产生。术语气溶胶是指被分析物以液滴形式悬浮于空气中的纳米(nm)尺寸溶液, 包括分散体和悬浮液。本发明的电喷雾滴是在较大的所施加静电势下从作为含有溶解的聚合物的具有界限分明的粒度分布的溶剂液滴的ES产生的。术语被分析物指溶于溶剂中得到溶液的固体被分析物(聚合物)。术语溶解的聚合物和聚合物溶液在本发明的上下文被理解为包括聚合物的悬浮液和分散体, 典型地聚合物的微细悬浮液和分散体。被分析物的微细分散体和悬浮液的电喷雾滴通过使用溶剂或液体载体而产生。该悬浮液和分散体包括被分析物在溶剂或液体载体中的均匀或非均匀混合物。

本发明的ES包括有用于排出液体的出口的毛细管, 它通过高压电源充电至高电位。毛细管的典型实例是硅石毛细管。另外的毛细管是从导电性材料制成。参比电极被放置在与毛细管有规定距离(cm)的位置。气源用于即刻确定在毛细管出口的区域中气体的区域。典型的气源包括例如空气和二氧化碳。在毛细管出口和ES的电极之间的电位差足以同时确定含有高度均匀尺寸液滴的电喷雾滴。

包括聚合物被分析物的该液滴被气体层流所携带, 从而使它们快速地脱溶剂和干燥, 形成暴露于离子化源(例如 α 放射性辐射源)的中性和带电荷的聚合物颗粒, 随着该液滴蒸发, 将颗粒的电荷减少到趋于1 (unity) 的值。通过用金属箔覆盖其活性区域, 来控制对于 α 放射性源(例如典型地5毫居里 ^{210}Po)的暴露水平。可以调节以使得聚合物被分析物停止显示与多重充电物质有关的峰。让该液滴有充裕的时间蒸发,

之后该干燥聚合物颗粒进行电荷减少。

聚合物颗粒携带与最初电喷雾的液滴相同量的电荷。 α 发射源电荷减少过程会产生带电荷聚合物颗粒的可靠的,充分表征的料流。在这里使用的“充分表征的”是指,虽然带单个电荷的聚合物颗粒的分数取决于粒径,但是在携带单个电荷的聚合物颗粒的粒径和分数之间的关系是充分确定的。其它方法用于确保带电荷的聚合物颗粒的进入料流在颗粒具有不多于单个电荷的情况下离开,其中包括产生与 α -辐射源有相同的电荷状态减少的次级电子的交流电晕。

根据该方法的一个实施方案,产生了电喷雾滴,它的粒度分布应使得它们包括仅仅一个聚合物分子作为被分析物,无需使用低得多的聚合物被分析物浓度。就水溶性聚合物(例如PEG)而言,水用作溶剂,它还包括少量的一种或多种电解质(例如10mM乙酸铵)。对于水不溶性聚合物(例如聚苯乙烯PS)而言,使用具有高介电常数的溶剂(例如N-甲基-2-吡咯烷酮, NMP),它还包括少量的一种或多种电解质(例如10 mM三氟乙酸, TFA)。对于给定的液滴直径和聚合物分子量,计算提供一个聚合物链/液滴的相应聚合物浓度。例如具有50 nm的初始液滴直径的100kD PEG在2538 ppm的浓度下提供单个PEG链。具有100 nm, 500 nm, 2 μ m和10 μ m的初始液滴直径的相同聚合物分别在317 ppm, 2.5 ppm, 0.04 ppm和0.0003的浓度下提供单个PEG链。因此为了将信号最大化,该液滴直径应当最小化和电喷雾法产生具有窄粒度分布的液滴。提高在液滴中聚合物的浓度会提供多个聚合物分子(链),提供了在同一干燥聚合物颗粒中的分子的簇,称为簇离子。所形成的簇离子的数目, n , 被用于较高分子量 m 的单个分子(链)聚合物的合理近似法,因此使分子量范围扩展了 $n(m)$ 的系数。例如, 120kD PEG的六聚物是单个链(分子) 720kD PEG ($6 \times 120 \text{ kD} = 720 \text{ kD}$)的等同物。

所述ES装置将电荷减少的聚合物颗粒输送到质量分析器以测定从聚合物电喷雾产生的气相聚合物离子的质量与进料比(m/z)。根据举例性的实施方案,质量分析器是装有检测器系统的飞行时间质谱仪(TOF-MS),它适合于为分子量大于10,000道尔顿的化合物提供 m/z 比率

的精确测量。重均分子量在1千道尔顿(kD)和500,000kD之间的分子和高分子,包括聚合物,的质量分析可以使用该装置来直接进行并且不会遇到在普通ESI-MS和阵列辅助的激光解吸离子化质谱分析法(MALDI-MS)中的固有限制,即从多个质量(masses)的谱汇集,其各自处于多个的不同电荷状态下。后两种设备对于测量工业聚合物的质量分布已经是不令人满意的,而本发明的设备提供了工业聚合物的准确、直接质量分析,包括质量分布。

本发明的装置还提供了测定分子和高分子的分子量分布的直接方法,包括以下步骤:

- (a) 产生包括分子和高分子的被分析物的电喷雾滴; 和
- (b) 通过将被分析物的电荷减少的电喷雾滴引导至飞行时间质谱仪来测量被分析物的质量比率。

根据单独的举例性实施方案,另外的质量分析器包括但不限于,例如,差示淌度分析器(DMA),四极质谱仪,串联质谱仪,离子收集器和质量分析器的组合。

根据DMA实施方案,ES装置将电荷减少的聚合物颗粒输送到差示淌度分析器(DMA)中,在其中测定带电荷的聚合物颗粒的粒度。离子电学淌度是离子的物理性质并与当离子受到电场作用时离子所获得的速度有关。电学淌度, Z , 是从数学关系式 $Z = V/E$ 定义的, 其中 V 是终端速度和 E 是电场。粒径是通过代入下列术语值来从关系式 $Z = neC_c/3\pi\eta d$ 测定的, 其中 n 是在颗粒上的电荷的数量($n=1$), $e = 1.6 \times 10^{-19}$ 库仑/电荷, C_c 是粒度依赖性滑流修正因数, η 是气体粘度和 d 是粒径。解析粒径而获得关系式 $d = [neC_c/3\pi\eta][E/V]$, 提供了粒径作为已知参数的函数的清楚关系。通过改变 E , 获得了带电荷的聚合物颗粒的不同粒径。本发明提供了通过使用高分辨率DMA和开发将所测量的聚合物离子淌度与聚合物质量关联的精确校准方法来测量聚合物离子电学淌度的方法。

所述DMA结合流场和电场以在空间上而不是在时间上分离离子。用于本发明的DMA由T. Eichler描述在Fachhochschule Offenburg, Germany(1997年5月)中的标题为“Differential Mobility Analyzer

for Ions and Nanoparticles: Laminar Flow at High Reynolds Numbers”的论文中，是具有大层流进口的短Vienna型DMA的改进，该进口由Herrmann等人在2000年10月6-10日的St. Louis, MS的AAAR年会上进行了描述。在实践中，典型的DMA不能测量小于2 nm的颗粒的粒度分布。然而，它们容易地用于本发明中测量具有 $M_w > 10$ kD的聚合物。已经设计和建造了高分辨率DMA，它能够测量低于1 nm的颗粒的粒度分布。对于描述US专利申请No. 2003/0116708 A1中的此类高分辨率DMA，层流是异常高的和对应于10,000到30,000和更高的雷诺数(Re)，后者是在维持层流的同时从该分析部分中的平均速度和在圆柱形电极(0.5厘米)之间的间距计算的。该术语“雷诺数”是无因次数值，它等于流体的密度，流体的速度和特征长度的乘积，全部除以流体的粘度系数。尽管此类高Re值是测量具有小 M_w 的有机分子的离子淌度所需要的，但是不需要准确地测量具有大于1kD的 M_w 的聚合物的离子淌度。一个优点是准确地测定聚合物质量的方法需要在维持层流的同时在低于2000 ($Re < 2000$) 的雷诺数下操作该DMA。

将电荷减少的聚合物离子注入穿过该DMA，它将根据带电荷的聚合物离子的直径和淌度来分离这些离子。读出该淌度选择的聚合物颗粒的检测器是由Lazcano Inc. 出售的静电计，它具有约1秒的响应时间和约 10^{-16} 安培的噪音水平。典型使用的是在最大峰高度(FWHM)具有优于2.7%全宽度的淌度分辨率的DMA。该分辨率能够通过改性DMA而改进到1.8% FWHM。

聚合物的所测量的淌度分布以下列方式与它的各自聚合物质量相关联。包括聚乙二醇(PEG)在内的聚合物的电喷雾产生了具有与玻璃状或结晶状态对应的本体密度的球形聚合物颗粒，与它们是否由单个或多个聚合物链组成无关。因为聚合物颗粒是球形的和大大小于气体平均自由路程，该淌度 Z 和质量 m 能够彼此关联，因为根据H. Tammet在Journal of Aerosol Science, 第26卷, pp459-475(1995)中和de la Mora等人, Trends in Analytical Chemistry, 17卷, pp 328-339 (1998)所述, m 和 Z 两者都与粒径 d 有关。

$$d = (6m / \pi \rho)^{1/3} \quad (1)$$

$$Z = [3q/2p (d + d_g)^2] [(kT/2\pi m_g)^{1/2} / (1 + \pi \alpha / 8)] \quad (2)$$

在此 ρ 是球形颗粒的密度, q 是电荷, p 是压力, T 是温度, m_g 是悬浮气体的分子量, k 是玻耳兹曼常数, d_g 是气体粒子碰撞的有效直径和 α 是相应调节系数。该 α 术语对于弹性碰撞是零和对于完全非弹性碰撞是一 (unity)。对于空气中的小颗粒的各种测量与方程式 (2) 一致, 其中 $\alpha = 0.91$, 由 S. Friedlander 报道在 *Dust, Smoke and Haze*, J Wiley and Sons (第二版, 2000 年) 中, 其中 d_g 报导为 0.53 nm。从方程式 (1) 和 (2) 推导, 量值 $m^{1/3}$ 和 $Z^{-1/2}$ 两者在 d 上都是线性的并当彼此之间描绘曲线时得到了线性关系:

$$Z^{-1/2} = A + B m^{1/3} \quad (3)$$

其中常数 A 和 B 是通过校正获得并从以上给出的信息估测。对于较大聚合物颗粒 ($d > 10$ nm) 的普通程序是将关系 $Z(d)$ 颠倒来根据淌度直径 $d(Z)$ 表达所测量的淌度。这用代数方法进行而包括兆道尔顿范围, 使得 $d(Z)$ 对 $m^{1/3}$ 的曲线在对于工业聚合物有用的整个质量范围内是线性的。

所述淌度 Z 和颠倒淌度 $1/Z$ 能够从 Millikan 关系测定, 其中努森数 Kn 是在载气的平均自由路程的两倍和粒径 d 之间的比率:

$$1/Z = 3\pi \mu (d + d_g) / qC(Kn) \quad (4a)$$

$$C(Kn) = 1 + kn[1.257 + 0.4 \exp(-1.1/Kn)] \quad (4b)$$

$$Kn = [2\mu / (d + d_g) \rho_g] [\pi m_g / 2kT]^{1/2} \quad (4c)$$

其中 μ 是气体的速度系数和 ρ_g 是气体密度。这得到作为 Z 的函数的 d , 然后让 d 代替 $Z^{-1/2}$, 得到了在 d 和 $m^{1/3}$ 之间的线性关系, 如方程式 (5) 中所示。

$$d = d_g + B_m m^{1/3} \quad (5)$$

因此, 本发明提供了测定聚合物的分子量分布的方法, 包括以下步骤:

(a) 将该聚合物和一种或多种参比聚合物进行电喷雾;

(b) 使用高分辨率差示淌度分析器测量该聚合物和一种或多种参比聚合物的离子淌度分布; 和

(c) 通过从相应的所测量的聚合物离子淌度计算聚合物质量，与一种或多种参比聚合物进行比较而获得聚合物的分子量。

现在根据本发明已经描述了用于水溶性聚合物和水不溶性聚合物的高分辨率质量(分子量)分布测定的电荷减少的电喷雾滴淌度分析的有效性。水溶性聚合物的代表性例子是PEG。在一个实施例中，离子淌度谱是在给定的液滴中含有仅仅一个PEG分子(链)的稀聚合物浓度下以及在其中PEG分子的簇存在于给定的液滴中的增大聚合物浓度下，对于来自电喷雾的12.6 kD PEG样品进行测量的。在低聚合物浓度下，观察到与单个链PEG分子(单一体， $n=1$)对应的淌度峰。当聚合物浓度从 1×10^{-6} 提高到 1×10^{-6} M时，观察从单一体到十聚物($n=10$)的淌度峰的簇离子的渐变形态。从这一实施例，所探测的聚合物质量范围扩展了10倍，等于单个126 kD PEG链，使用单个聚合物样品和簇构造。另外，120kD PEG样品的电喷雾滴淌度分析能够使用本发明的方法，从对应于单一体至六聚物的淌度峰扩展到720kD。在该方法中进行的一个假设(尤其对于簇而言)是干燥聚合物颗粒是球形的和它们的密度与直径即分子量无关。该假设的正确性通过使用PEG聚合物的两组试验结果来证明，因为在聚合物离子淌度的负二次方与聚合物质量(分子量)的立方根之间获得线性关系。该方法的一个优点是该系列的质量是内部依赖性，一致的和是线性的，如上所述。通过使用淌度与Mw的关系，可以计算1.001的多分散性得到了具有5% FWHM的离子淌度峰。因此，当测量多分散聚合物(包括合成、半合成和天然聚合物)的分子量分布时，普通DMA的分辩率导致很少的或根本没有可观察到的峰加宽。这两个实施例表明，聚合物的电喷雾滴淌度分析簇数据使得能够在两个数量级的范围内，以比GPC好得多的分辩率和超过典型地在MALDI-MS谱中见到的那一范围的一种范围来以高分辨率准确地测定聚合物的分子量分布。

水不溶性聚合物的电喷雾滴淌度分析是通过使用本发明的方法按类似方式进行的。代表性的水不溶性聚合物是聚苯乙烯(PS)。在一个实施例中，离子淌度谱是在给定的液滴中含有仅仅一个PS分子(链)的稀聚合物浓度下以及在其中PS分子的簇存在于给定的液滴中的增大聚合物

浓度下,对于来自电喷雾的170kD PS样品进行测量。在 2×10^{-6} M下观察单一体 ($n=1$) 离子淌度峰。当聚合物浓度提高到 1.7×10^{-5} M,将分子量范围扩展到510 kD时,观察从单一体到三聚物 ($n=3$) 的淌度峰的簇离子的渐变形态。

分子量未知的任何聚合物通过使用一种或多种参比聚合物,由电喷雾滴淌度分析来测定。参比聚合物是其分子量已经使用任何普通技术如GPC或MS准确地测定的聚合物。PEG标准物可用作使用本发明的方法的水溶性聚合物的参比聚合物。PS标准物可用作使用本发明的方法的水不溶性聚合物的参比聚合物。任何合适水溶性聚合物或水不溶性聚合物能够用作参比聚合物,要求它的分子量已经准确地测定。在电喷雾滴淌度分析中簇的一个优点是该簇离子也提供系列内参比。分子量未知的聚合物的淌度分布是通过使用本发明的方法,相对于一种或多种参比聚合物的离子淌度分布来测定的。

将聚合物的淌度分布校准到聚合物质量的方法包括以下步骤:

- (a) 获得具有不同分子质量的一种或多种参比聚合物;
- (b) 使用差示淌度分析器测量各参比聚合物的离子淌度; 和
- (c) 从所测量的淌度分布计算参比聚合物离子的粒径; 和
- (d) 在所确定的质量范围中获得聚合物粒径 $d(Z)$ 或聚合物颗粒淌度 $(Z^{-1/2})$ 对聚合物质量 $(m)^{1/3}$ 的曲线。

本发明还提供用相应聚合物质量校准聚合物的离子淌度并扩展聚合物质量范围的方法,包括以下步骤:

- (a) 获得具有窄分子量分布的参比聚合物;
- (b) 从参比聚合物产生一系列的 n 簇离子和使用差示淌度分析器测量各簇离子的离子淌度;
- (c) 从所测量的淌度分布计算参比聚合物和相应簇离子的粒径; 和
- (d) 在扩展的质量范围 $n(m)$ 中获得聚合物粒径 $d(Z)$ 或聚合物颗粒淌度 $(Z^{-1/2})$ 对聚合物质量 $(m)^{1/3}$ 的曲线。该方法的一个优点是该系列的参比质量是内部依赖性,一致的和是线性的,如上所述。

如上所述，水溶性聚合物和水不溶性聚合物两者的质量分析是通过使用发明的方法来进行的。水溶性聚合物是从包括水和合适的盐的缓冲溶液进行电喷雾而产生所需的液滴。水溶性聚合物的合适例子包括，但不限于，例如聚氧化烯如聚乙二醇(PEG)，聚丙二醇(PPG)，聚丙烯酸和它的盐，聚甲基丙烯酸和它的盐，聚衣康酸和它的盐，聚巴豆酸和它的盐，聚马来酸和它的盐，苯乙烯磺酸和它的盐，苯乙烯磺酸的衍生物和它的盐，聚胺和它的铵盐，聚氨基丙烯酸酯和它的铵盐。其它的水溶性聚合物包括全部的聚电解质，如聚(甲基)丙烯酸共聚物和它的盐，马来酸酐共聚物，多糖和它的盐，多糖衍生物和它的盐，聚乙烯亚胺和它的盐，聚酰胺-胺和它的盐，紫罗烯和它们的盐，阳离子丙烯酸酯的均聚和共聚物，明胶和核酸。一般认为全部水溶性聚合物的分子量分布能够使用本发明的方法来测定。

水不溶性聚合物的质量分析是从聚合物在具有高介电常数的溶剂中的电喷雾滴测定。该术语“介电常数”指液体介质包括溶剂的极性并在方程式 $F = QQ'/\epsilon r^2$ 中由 ϵ 定义，其中 F 是在介质中以距离 r 分开的两电荷 Q 和 Q' 之间的吸引力。高介电常数的溶剂用于溶解/分散聚合物，具有所需的导电性和不含杂质，从而得到供使用本发明的方法的质量分析用的未污染的聚合物离子。一般认为，全部水不溶性聚合物的分子量分布能够使用本发明的方法来测定，前提条件是它们能够溶解、悬浮或分散在一种或多种合适的溶剂中，后者具有对于离子化而言的足够高的介电常数。

具有高介电常数的溶剂的合适例子包括，但不限于，介电常数 $\epsilon > 2.0$ 的溶剂。合适的例子包括，例如，二甲亚砜(DMSO)，乙腈，N-甲基甲酰胺，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，甲酰胺，硝基甲烷，硝基乙烷，硝基苯，甲醇，乙醇，丙醇，异丙醇，1-丁醇，乙酰胺，乙二醇，1,2-丙二醇，1,3-丙二醇，烯丙醇，六甲基磷酰胺(HMPA)，N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)，5-甲基-2-吡咯烷酮，2-甲基-1-丁醇，乙酸酐，戊醇，苄醇，环己酮，乙二腈，氟化氢(超临界状态或处于低温下的冷凝相)，二氧化硫(超临界状态或处于低温下的冷凝相)，氢氟酸，异丁腈，异丁醇，甲

基乙基酮，甲基丙基酮，甲基环己酮，N-甲基吡啶和磷酸三丁酯。

水不溶性的各种工业聚合物的质量(分子量)分析能够使用本发明的方法来测定。合适的聚合物包括，但不限于，例如乙烯基聚合物，如聚苯乙烯，聚苯乙烯共聚物，聚乙酸乙烯酯，聚乙烯基吡啶，聚乙烯胺，聚乙烯基酰胺，聚乙烯醚，缩合聚合物如聚酯和聚氨酯，多烯属不饱和聚合物如聚乙烯，聚丙烯，聚(甲基)丙烯酸酯，聚(甲基)丙烯酸酯共聚物，聚(甲基)丙烯酸烷基酯，聚(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物，聚(甲基)丙烯酸羟烷基酯，聚丙烯腈，聚丙烯腈共聚物，聚丙烯酰胺，聚(甲基)丙烯酰胺和聚(甲基)丙烯酰胺共聚物，聚氨酯和聚酯。水不溶性聚合物的其它合适例子包括所列出的聚合物的交联聚合物。

可用于本发明中的水不溶性丙烯酸类聚合物是通过普通的聚合技术(包括溶液，悬浮液和乳液聚合)制备的。例如，胶乳聚合物颗粒的分散体是根据一些工艺制备的，这些工艺包括在美国专利No 4,427,836; 4,469,825; 4,594,363; 4,677,003; 4,920,160; 和4,970,241中公开的那些。该胶乳聚合物颗粒也可以，例如，利用在欧洲专利申请EP 0 267 726; EP 0 331 421; EP 0 915 108和美国专利No 4,910,229; 5,157,084; 5,663,213和6,384,104中公开的聚合技术来制备。

这里使用的术语“(甲基)丙烯酸”是指相应的丙烯酸或甲基丙烯酸和衍生物;类似地，该术语“(甲基)丙烯酸烷基酯”是指相应的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯。

聚合物对淌度测量的质量分析提供了几个重要优点。它可以让不能用GPC测定或无法直接用普通MS仪器测定的聚合物的质量(分子量)分析成为可能。质量分析是在快速时标上进行的。聚合物离子的淌度能够从基本原理关联到聚合物粒度和形状。

根据本发明分析的聚合物同时包括具有重均分子量在1千道尔顿(kD)和500,000kD之间的重均分子量的水溶性和水不溶性的聚合物。

该方法一般也适用于许多类型的工业聚合物的分子量的测定。根据本发明的一个实施方案，对于每一种所分析的聚合物测定该淌度与质量的关系。根据单独的实施方案，淌度与质量的关系是通过将用一种聚

合物获得的关系转变成用另一种聚合物所获得的关系来测定。实验数据表明单个链颗粒的密度类似于本体聚合物的密度和该本体密度是测量的或估测的。

本发明的一些实施方案详细地描述在下面的实施例中。

实施例1

水溶性聚合物的质量分析

聚乙二醇 (PEG) 在10毫摩尔 (mM) 乙酸铵缓冲液中的水溶液进行电喷雾。该缓冲液包括50/50 (v/v) 水甲醇溶液, 有10mM乙酸铵。二氧化碳用作电喷雾的气体。获取商购的PEG样品 (Polymer Laboratories, Amherst MA 01003)。分子量独立地由该厂家使用GPC和光散射测量法测定并列于表1。

表1. PEG样品

PEG样品	多分散性	浓度
Mw (g/mol)	Mw/Mn	摩尔/升
4,120	1.02	5×10^{-3}
9,000	1.01	5×10^{-4}
12,600	1.01	5×10^{-4}
22,800	1.02	2×10^{-4}
50,100	1.02	2×10^{-5}
120,000	1.02	7×10^{-5}

所形成的聚合物离子的淌度分布是在空气中使用高分辨率DMA并与相应的阵列辅助的激光解吸离子化 (MALDI) 质谱分析法 (MS) 数据比较来测量的。对于各PEG样品获得淌度谱。结果证实, 使用本发明的方法所引入的任何峰加宽没有显著地影响最窄的可获取的PEG样品的所计算MWD。在聚合物离子的淌度和它的质量之间的关系是相对于具有窄MWD的PEG质量标准物测定的。PEG样品是在足够低的浓度(表1)下进行电喷雾, 得到不超过1个的聚合物链/液滴。为了将可从PEG标准物获得的信息最大化, 也对更浓的溶液进行电喷雾和由DMA进行分析。当浓度从 1×10^{-6} 提高到 1×10^{-4} 摩尔/升 (M) 时, 观察到包括一个PEG分子到6个分子(六聚物)

的簇离子的渐变形态。成簇的过程具有将可获得的质量标准物的有效值放大 $n(m)$ 的系数。

使用商购的PEG标准物获得了在聚合物离子淌度和聚合物质量之间的可靠关系。结果证实，PEG颗粒是球形的，其本体密度对应于玻璃状或结晶状态，与它们是否由单个或多个聚合物链组成无关。所形成的颗粒的恒定形状和密度可用于从所测量的淌度准确地测定质量，因为 Z 是横截面积的函数，这取决于形状和体积，进而取决于密度。

对于PEG的本体密度所报导的值是，在298K下，在 $M_w=3,400$ g/mol下的 1.204 g/cm³和在 $M_w=6,000$ g/mol下的 1.21 g/cm³。使用方程式(1)-(5)，对于PEG标准物获得 $d(Z)$ 对 $m^{1/3}$ 的线性曲线。使用方程式(5)的数据的拟合得到 $dg=0.453$ nm和 $B_m=0.1364$ nm/(g/mol)^{1/3}。从直线 B_m 的斜率，获得 1.25 g/cm³的颗粒密度，与PEG的本体密度一致。

实施例2

水不溶性聚合物的质量分析

具有窄的质量分布和在 9 kD< M_n < 170 kD范围内的平均分子量的聚苯乙烯聚合物是从用5体积%的三氟乙酸作为种子，从它们在NMP中的溶液进行电喷雾。该聚苯乙烯质量标准物是通过商业途径获得并概括在表2中。

表2聚苯乙烯样品。

聚苯乙烯样品 M_w (g/mol)	多分散比率 M_w/M_n	浓度 摩尔/升
9,200	1.03	2.1×10^{-3}
34,500	1.04	4.0×10^{-4}
68,000	1.04	2.1×10^{-4}
170,000	1.03	7.9×10^{-5}

所形成的聚合物离子的淌度分布是在空气中通过使用高分辨率DMA测量的。对于各聚苯乙烯样品获得淌度谱。在接近 1×10^{-4} 摩尔/升的浓度下使用的聚苯乙烯质量标准物将得到几个轮廓分明的淌度峰，这些峰与含有1至6个(六聚物)聚苯乙烯分子的颗粒的形成有关。

使用商购的聚苯乙烯标准物获得了在聚合物离子淌度和聚合物质量之间的可靠关系。结果证实，聚苯乙烯颗粒是球形的，其本体密度对应于玻璃状或结晶状态，与它们是否由单个或多个聚合物链组成无关。4种聚苯乙烯质量标准物(M_n (kD) 9.2, 45, 68 和 170)的使用得到了15个质量对淌度的数据，其从9kD到170 kD确定了 $(Z^{-1/2})$ 对 $m^{1/3}$ 的线性关系。球形聚合物颗粒从电喷雾得到证实和淌度分析与聚苯乙烯的所测量的本体密度一致。使用方程式(1)-(5)，对于PEG标准物获得 $(Z^{-1/2})$ 对 $m^{1/3}$ 的线性曲线。使用方程式(5)和来自直线 B_w 的斜率的数据的拟合，获得 1.067 g/cm^3 的颗粒密度，与PS的本体密度一致。PS的本体密度是 1.040 到 1.080 g/cm^3 。最高分子量PS样品在6%范围内是一致的。