



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1599 08

Int.Cl.³

3(51) G 01 N 31/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP G 01 N/ 2311 057
(31) 85243-1980; 183703-1980

(22) 24.06.81
(32) 25.06.80; 26.12.80

(44) 13.04.83
(33) JP;JP

(71) siehe (73)
(72) YANAGIHARA, YUZO; NOGUCHI, KOHJI; HONDA, MAKOTO; JP;
(73) ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA, OSAKA; JP;
(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN), 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

(54) FUELLMATERIAL FUER SCHNELLFLUESSIGKEITSCHROMATOGRAPHIE UND VERFAHREN FUER DESSEN HERSTELLUNG

(57) Ein granulares vernetztes Copolymeres, das als Füllmaterial für die Schnellflüssigkeitschromatographie und vor allem als Füllmaterial für die Gelpermeationschromatographie geeignet ist, wird erläutert. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist das Füllmaterial ein Copolymeres, das im wesentlichen aus (I) Einheiten von mindestens einem Vinylalkohol, (II) Einheiten von mindestens einem Vinylester einer Carbonsäure und (III) Einheiten von mindestens einem Vernetzungsmonomeren, das einen Isocyanuratrings hat, besteht, wobei das Verhältnis der Einheiten (I) zu den Einheiten (II) in dem Copolymeren innerhalb des der folgenden Gleichung entsprechenden Bereiches liegt:

$$\text{etwa } 0,4 \leq \frac{a}{a+b} \leq \text{etwa } 0,8$$

worin a und b Molverhältnisse der Einheiten (I) bzw. (II) in den Gesamteinheiten (I), (II) und (III) des Copolymeren sind, und es wird ein Verfahren für dessen Herstellung durch Suspensions-Polymerisierung beschrieben.

Füllmaterial für Schnellflüssigkeitschromatographie
und Verfahren für dessen Herstellung

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein neuartiges granulares vernetztes Copolymeres, ein Füllmaterial für die Schnellflüssigkeitschromatographie (abgekürzt "HLC"), bestehend aus diesem vernetzten Copolymeres, und ein Verfahren für dessen Herstellung. Genauer gesagt betrifft die Erfindung ein Füllmaterial für die Flüssigkeitschromatographie (abgekürzt "LC"), das sich für eine schnelle und hochgradige Trennung oder Analyse von in einer wäßrigen Lösung gelösten Substanzen nach dem praktisch bei der Gelpermeationschromatographie (abgekürzt "GPC") herrschenden Trennungsmechanismus eignet und ein Copolymeres aufweist, das im wesentlichen aus (I) Einheiten mindestens eines Vinylalkohols, (II) Einheiten mindestens eines Vinylesters einer Carbonsäure und (III) Einheiten mindestens eines Vernetzungsmonomers mit einem Isocyanuratring besteht, und ein Verfahren für dessen Herstellung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die LC ist eine Methode zur Trennung oder Analyse, bei der die Unterschiede in der Eluierungsgeschwindigkeit genutzt werden, die durch eine gewisse Wechselwirkung zwischen der festen Phase, d. h. einem Füllmaterial, und den zu trennenden, in der beweglichen flüssigen Phase gelösten Komponenten hervorgerufen werden. Vor allem wird eine Methode, bei der ein Füllmaterial mit einer geringen Teilchengröße und hoher mechanischer Festigkeit angewandt und ein hoher Grad der Trennung oder Analyse dadurch erzielt wird, daß ein Lösungsmittel mit hoher Geschwindigkeit innerhalb einer kurzen Zeit hindurchläuft, allgemein

als HLC bezeichnet und auf den verschiedensten Gebieten eingesetzt.

Die GPC ist eine Art der LC, bei der das Prinzip angewandt wird, daß eine Komponente, die eine geringere Molekülgröße hat als die Porengröße in dem Füllmaterial (das als "Gel" bezeichnet wird) beträgt, infolge ihrer Molekülgröße in das Gel eindringt, während eine Komponente mit einer größeren Molekülgröße außerhalb des Gels durchläuft, wodurch die Komponenten nacheinander mit einem Lösungsmittel in der Reihenfolge der Komponente mit der größeren Molekülgröße eluiert werden können.

Die GPC kann nach dem für die Trennung oder die Analyse verwendeten Lösungsmittel in ein System mit organischem Medium und ein System mit wäbrigem Medium eingeteilt werden. Von diesen beiden Systemen kann das GPC-System mit wäbrigem Medium für die Trennung oder Analyse von wasserlöslichen synthetischen Polymeren, Sacchariden, Aminosäuren und Proteinen eingesetzt werden. Es verdient vor allem Beachtung auf biochemischen und medizinischen Gebieten als einfache analytische Methode, die vorteilhaft für die Analyse von beispielsweise Serum angewandt werden kann, ohne daß die Probe vorbehandelt oder das Lösungsmittel während der Analyse gewechselt werden muß, wie es bei der herkömmlichen LC durch Anwendung von Adsorption und Verteilung der Fall ist, und sie liefert auch eine größere Menge von Informationen. Insbesondere wird von den Komponenten im Blut und Urin behauptet, daß sie in enger Beziehung zu Erkrankungen der Niere oder Leber oder Symptomen wie Karzinom stehen. So ist es dringend erforderlich, Gele für die HCL zu entwickeln, vor allem Gele für ein Schnell-GPC-System mit wäbrigem Medium, das sich für die Trennung oder die Analyse dieser Komponenten eignet. Es gibt ein Gel und wird

häufig als das Gel für ein GPC-System mit wäßrigem Medium eingesetzt, das durch die Vernetzung von Dextran mit Epichlorhydrin (Warenzeichen "Sephadex", ein Produkt von Pharmacia Fine Chemicals AB, Schweden) hergestellt wird. Dieses Gel ist aber ein sogenanntes weiches Gel, dessen für die Trennung verwendeten Poren aus vernetzten Netzwerken bestehen, wobei aber die mechanische Festigkeit des Gels gering ist. Daher konnte dieses Gel nicht als Gel für die Schnell-GPC eingesetzt werden.

Es ist auch bekannt, daß ein Gel in Form eines wäßrigen Mediums durch die Verseifung der Copolymerteilchen von Vinylacetat und 1,4-Butandioldivinyläther gewonnen werden kann, wie es in der US-PS 3.586.626 dargelegt wird. Wie aber von W. Heitz, dem Erfinder dieses US-Patentes zugegeben wird, ist die Copolymerisierbarkeit der für dieses Gel verwendeten Monomere gering (siehe W. Heitz, J. Chromatogr. 53, 37 1970), und daher hat das gebildete Gel keine ausreichende Festigkeit und kann praktisch nicht für die HLC verwendet werden.

Außerdem wurde berichtet, daß ein Gel in Form eines wäßrigen Mediums mit einer höheren mechanischen Festigkeit durch Verseifung der Copolymerteilchen von beispielsweise Diäthylenglycoldimethacrylat oder Diglycidylmethacrylat mit Vinylacetat und anschließende Vernetzung des verseiften Copolymeren hergestellt werden kann, wie in der US-PS 4.104.208 dargelegt wird. Eine derartige Herstellungsmethode ist jedoch kompliziert, und es ist schwierig, das Gel in gleichbleibender Qualität mit guter Reproduzierbarkeit zu gewinnen.

Es ist außerdem bekannt, daß ein hartes Polyvinylalkoholgel

gewonnen werden kann, wenn ein Copolymer von Vinylacetat und ein Vernetzungsmittel mit einer Triazinringstruktur bis zu einem Grade verseift werden, daß die Esterabsorption des Infrarotabsorptionsspektrums bei 1730 cm^{-1} vollständig verschwindet, wie in der GB-PS 2034328 A beschrieben wird. Nach den der Erfindung zugrunde liegenden Forschungsarbeiten hat das durch diese Methode gewonnene Gel jedoch eine geringe mechanische Festigkeit, und daher ist das Gel nicht für die Schnell-GPC geeignet, bei der das Gel mit einer geringeren Teilchengröße, z. B. einem Gewichtsmittel-Teilchendurchmesser von unter etwa $20\text{ }\mu\text{m}$, unter hohem Druck eingesetzt wird, obwohl das Gel bei der großtechnischen Trennung Verwendung finden kann, bei der das Gel mit einer höheren Teilchengröße verwendet werden kann und keine besonders hohe mechanische Festigkeit gefordert wird wie bei der Entsalzung einer wäßrigen Polymerlösung.

Damit das Gel für ein Schnell-GPC-System mit wäßrigem Medium geeignet ist, muß es Poren haben, die entsprechend den Molekülgrößen der zu trennenden Komponenten genau gesteuert werden, und es muß eine geringe Teilchengröße mit ausreichender mechanischer Festigkeit haben, und außerdem muß es hydrophil bei geringer Adsorbierbarkeit der in einer wäßrigen Lösung zu trennenden Komponenten sein.

Ziel der Erfindung:

Angesichts des oben beschriebenen Standes der Technik wurden umfangreiche Untersuchungen für die Entwicklung von Gelen für ein GPC-System mit wäßrigem Medium durchgeführt, die den oben genannten Anforderungen genügen. Dabei wurden ein Gel aus vorwiegend Hydroxylgruppen, Estergruppen und Einheiten eines Vernetzungsmonomeren in dem Polymerskelett mit Poren, die für die Trennung oder die Analyse von entsprechenden Substanzen in ei-

ner wäßrigen Lösung geeignet sind, und einer mechanischen Festigkeit, die hohe Geschwindigkeiten oder hohe Drücke aushält und ein Verfahren für die Herstellung desselben entdeckt.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Erfindungsgemäß wird in einer Ausführungsform ein vollkommen poröses Füllmaterial für die Schnellflüssigkeitschromatographie zur Verfügung gestellt, das ein granulares vernetztes Copolymeres aufweist, das im wesentlichen aus (I) Einheiten von mindestens einem Vinylalkohol, (II) Einheiten von mindestens einem Vinylester einer Carbonsäure und (III) Einheiten von mindestens einem Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratrering besteht, wobei das Verhältnis zwischen den Einheiten (I) und den Einheiten (II) in dem Copolymeren in dem der folgenden Gleichung entsprechenden Bereich liegt:

$$\text{etwa } 0,4 \leq \frac{a}{a+b} \leq \text{etwa } 0,8$$

worin

a und b Molverhältnisse der Einheiten (I) bzw. (II) in den gesamten Einheiten (I), (II) und (III) des Copolymeren sind.

In einer anderen Ausführungsform wird durch die Erfindung ein vollkommen poröses Füllmaterial für die Schnellflüssigkeitschromatographie zur Verfügung gestellt, das ein granulares vernetztes Copolymeres aufweist, das im wesentlichen aus (I) Einheiten von mindestens einem Vinylalkohol, (II) Einheiten von mindestens einem Vinylester einer Carbonsäure und (III) Einheiten von mindestens einem Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratrering besteht, wobei das Verhältnis der Einheiten (I), (II) und (III) in dem Copolymeren in dem der folgenden Gleichung entsprechenden Bereich liegt:

$$\text{etwa } 0,20 \leq \frac{3c}{a + b + 3c} \leq \text{etwa } 0,40$$

worin

a und b die gleiche oben definierte Bedeutung haben, und c das Molverhältnis der Einheiten (III) in den gesamten Einheiten (I), (II) und (III) des Copolymeren ist.

In einer anderen Ausführungsform wird erfindungsgemäß ein Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Füllmaterialien zur Verfügung gestellt.

In den Zeichnungen bedeuten:

Fig. 1 eine Eichkurve für ein erfindungsgemäßes GPC-Gel mit der Definition von M_{lim} ;

Fig. 2 ein Infrarotabsorptionsspektrum des Gels von Beispiel 1;

Fig. 3 bis 5 Chromatogramme, die unter Einsatz der Gele der Beispiele 1, 2 und 5 erzielt wurden.

Das Gel für den Einsatz in einem Schnell-GPC-System mit wäßrigem Medium muß eine mechanische Festigkeit aufweisen, die hohe Geschwindigkeiten oder hohe Drücke sowie Hydrophilie aushält. Die Hydrophilie des erfindungsgemäßen Gels beruht auf den in dem Polymerskelett vorhandenen Hydroxylgruppen. Derartige Hydroxylgruppen können durch den Esteraustausch oder die Verseifung der Estergruppen in einem Copolymeren von mindestens einem Vinylester einer Carbonsäure und mindestens einem Vernetzungsmonomeren, das einen Isocyanuratring aufweist, gebildet werden. Die erfindungsgemäßen Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß die mechanische Festigkeit ei-

nes Gels verringert wird, wenn alle Estergruppen ester-ausgetauscht oder verseift werden. Wenn zuviele unveränderte Estergruppen vorhanden sind, wird die Hydrophilie des Gels verringert und die in einer wäßrigen Lösung gelösten Komponenten werden zu leicht adsorbiert. Es wurde jetzt als zweckmäßig ermittelt, die Esteraustauschreaktion oder die Verseifung bis zu einem solchen Grade auszuführen, daß etwa 40 bis etwa 80 Prozent der Estergruppen in Hydroxylgruppen umgewandelt werden. Das Esteraustauschverhältnis oder das Verseifungsverhältnis Y ($0 \leq Y \leq 1$) wird durch folgende Gleichung (1) wiedergegeben:

$$Y = \frac{a}{a + b}$$

worin

a und b Molverhältnisse von (I) der Einheiten von mindestens einem Vinylalkohol und (II) der Einheiten von mindestens einem Vinylester einer Carbonsäure in dem Copolymeren sind,

das heißt, Y bezeichnet das Verhältnis der Einheiten (I) zu den Einheiten (II) in dem Copolymeren.

a und b können aus der Dichte der Hydroxylgruppen (die als " q_{OH} " bezeichnet wird) in dem Gel und der Menge von (III) der Einheiten von mindestens einem Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratrings berechnet werden. q_{OH} gibt das Äquivalent der Einheiten (I) je Einheitsmasse des Gels an und kann durch Umsetzen des Gels mit Essigsäureanhydrid in einem Pyridinlösungsmittel bestimmt werden, indem die Menge des bei der Reaktion mit den Hydroxylgruppen verbrauchten Essigsäureanhydrids oder die Masseveränderung des Gels gemessen wird und die Konzentration der Hydroxylgruppen aus diesem gemessenen Wert berechnet wird. Wenn beispielsweise 1 Millimol Essigsäureanhydrid bei der Reaktion mit 1 g eines trockenen Gels verbraucht wird, beträgt die q_{OH} dieses Gels 1 mÄq./g. Die Arten

der Einheiten des Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratring können durch deren Infrarot-Absorptionsspektrum identifiziert werden, und ihre Menge kann aus dem Stickstoffgehalt bestimmt werden, der durch die Elementaranalyse des Gels ermittelt wird. Mit anderen Worten, a kann aus q_{OH} und b aus dem Wert ermittelt werden, den man durch Subtrahieren der Gesamtmenge der Einheiten (I) und (III) von der Gesamtmenge der Einheiten (I), (II) bzw. (III) in dem Gel erhält. Die chemische Struktur der Vinylcarboxylatgruppen kann durch Identifizierung der durch die vollständige Esteraustauschreaktion oder Verseifung des Gels gebildeten Carbonsäure bestätigt werden. Wenn die Bedingungen für die Herstellung des Gels bekannt sind, ist es auch möglich, Y aus der Zusammensetzung der Ausgangsstoffe und q_{OH} aus dem gebildeten Gel zu berechnen. Man bevorzugt, daß das Esteraustauschverhältnis oder das Verseifungsverhältnis im Bereich von etwa 0,45 bis etwa 0,75 liegen sollte. Wenn auch q_{OH} in Abhängigkeit von dem als Ausgangsmaterial verwendeten Vinylester der Carbonsäure, dem Grad der Vernetzung und dem Esteraustauschverhältnis oder dem Verseifungsverhältnis variiert, liegt sie erfindungsgemäß im allgemeinen zwischen 3 und 11 mÄq/g. Dadurch hat das erfindungsgemäße Gel, das gleichzeitig die jeweiligen Einheiten des Vinylalkohols, des Vinylesters der Carbonsäure und des Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratring aufweist, ausgezeichnete charakteristische Merkmale als Gel für die Schnell-GPC. Das könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, daß die Einheiten von Restestergruppen in dem Gel zur Aufrechterhaltung der mechanischen Festigkeit des Gels beitragen, und auch darauf, daß diese Einheiten eine höhere Hydrophilie aufweisen als die Einheiten des Vernetzungsmonomeren, wodurch die Adsorbierbarkeit des Gels vermindert werden kann wie in dem Fall, in dem die gleiche mechanische Festigkeit nur durch das Vernetzungsmonomere aufrechterhalten wird.

Von den durch Esteraustausch oder die Verseifung eines Copolymeren des Vinylesters einer Carbonsäure und des Vernetzungsmonomeren, das einen Isocyanuratrings hat, hergestellten Gelen weist das durch Verwendung einer größeren Menge des Vernetzungsmonomeren hergestellte Gel eine höhere mechanische Festigkeit auf. Da das Vernetzungsmonomere jedoch keine Hydroxylgruppe enthält, und daher keine Hydroxylgruppe durch Hydrolyse gebildet werden kann, weist das Gel eines Copolymeren, das eine größere Menge von Einheiten des Vernetzungsmonomeren in dem Polymerskelett enthält, eine geringe Hydrophilie auf. Damit das Gel für die Schnell-GPC zu gebrauchen ist, muß das Gel die Isocyanurateinheiten in einer im optimalen Bereich liegenden Menge enthalten. Es ist günstig, wenn der Vernetzungsgrad (der als "X" bezeichnet wird) im Bereich von etwa $0,2 \leq X \leq$ etwa 0,4 liegt. X wird durch folgende Formel dargestellt (2):

$$X = \frac{3c}{a + b + 3c} \quad (2)$$

worin

a und b der obigen Definition entsprechen und c das Molverhältnis der oben beschriebenen Einheiten (III) in den Einheiten (I), (II) und (III) des Copolymeren ist.

In der obigen Formel können a und b mit Hilfe der oben beschriebenen Methode und c aus den Werten der Elementaranalyse des Gels oder des veresterten Gels bestimmt werden. Wenn die Bedingungen für die Herstellung des Gels bekannt sind, kann X leicht durch die Berechnung der für (a+b) bzw. c in der obigen Formel substituierten Moleküle des Vinylesters der Carbonsäure und des für die Polymerisation verwendeten Vernetzungsmonomeren bestimmt werden.

Liegt X in dem oben spezifizierten Bereich, wird das Gel mit einer geringen Teilchengröße eine ausreichende Festigkeit haben und den Einsatz unter Bedingungen hohen Druckes und hoher Geschwindigkeit aushalten. Ein derartiges Gel ist auch ausreichend hydrophil und wird die Komponenten in einer wäßrigen Lösung, vor allem Eiweißstoffe und Aminosäuren nur schwer adsorbieren, was ein großer Vorteil für die Verwendung bei der Schnell-GPC ist. Außerdem ist es ganz besonders vorteilhaft, wenn das erfindungsgemäße Gel auch gleichzeitig den oben spezifizierten Bereichen von X und Y entspricht.

Bei dem herkömmlichen weichen Gel muß zur Erhöhung einer exklusiven relativen Molekülmasse (die als " M_{lim} " bezeichnet wird), d. g. einer minimalen relativen Molekülmasse einer Substanz, die nicht in die Poren des Gels eindringen kann, der Grad der Vernetzung zur Ausdehnung des Netzwerkes etwas verringert werden, was unweigerlich zur Wiedergewinnung von Wasser führt (die als " W_R " bezeichnet wird), wodurch sich eine nachteilig verringerte mechanische Festigkeit ergibt. Vor allem bei geringer Teilchengröße des Gels können ungünstige Auswirkungen wie Druckverlust in einer Füllkörperkolonne infolge verringerter mechanischer Festigkeit auftreten. Daher werden im allgemeinen Gele mit einem Teilchendurchmesser von mindestens 50 μm verwendet.

Im Gegensatz dazu hat das erfindungsgemäße Gel eine W_R von etwa 0,5 bis etwa 2,0 g Wasser/g Trockengel, unabhängig von M_{lim} , und daher kann sogar das Gel mit hoher M_{lim} für die Schnell-GPC eingesetzt werden. Das gilt vor allem für Gele in Form eines wäßrigen Mediums für die Schnell-GPC, bei der Gele mit einem Teilchendurchmesser von höchstens 20 μm und die eine ausreichende mechanische Festigkeit haben müssen, verwendet werden können. W_R wird als die Menge (g) Wasser definiert, die ein Gramm getrocknetes Gel enthalten kann, wenn

das Gel mit Wasser äquilibriert wurde, und sie ist ein Maß für die Menge Poren in dem Gel, die die GPC-Funktion ausüben. Bei erhöhter W_R ist die Masse von Anteilen für das Polymer-skelett je Einheitsvolumen des Gels in Wasser, d. h. die Masse des Gels als solchem, entsprechend verringert. Daher ist, wenn W_R zu hoch ist, die mechanische Festigkeit des Gels in Wasser reduziert, und es ist unmöglich, die Durchflußgeschwindigkeit zu erhöhen, was zu einem Druckverlust in der Kolonne führt. Andererseits wird, wenn W_R zu gering ist, die Menge der Poren in dem Gel, die GPC-Funktion haben, verringert, so daß die Trennfähigkeit des Gels reduziert wird. Bei einem Gel in Form eines wäßrigen Mediums für Schnell-GPC ist es daher kritisch, eine W_R innerhalb eines angemessenen Bereiches zu erzielen.

Es ist günstig, wenn das Gel für Schnell-GPC mit einer erfindungsgemäßen Struktur eine W_R von etwa 0,5 bis etwa 2,0 g Wasser/g Trockengel, speziell von etwa 0,8 bis etwa 2,0 g Wasser/g Trockengel für praktische Zwecke hat. Das erfindungsgemäße Gel kann eine W_R innerhalb eines derartigen Bereiches haben. W_R wird wie folgt bestimmt:

Ein in Wasser in vollkommen äquilibriertem Zustand eingetauchtes Gel wird zentrifugiert, um an der Oberfläche des Gels anhaftendes Wasser zu entfernen, und seine Masse (W_1) wird bestimmt. Das Gel wird getrocknet, und seine Trockenmasse (W_2) wird bestimmt. W_R wird mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$W_R = \frac{W_1 - W_2}{W_2}$$

Die M_{lim} des erfindungsgemäßen Gels kann innerhalb eines breiten Bereichs variieren. Wie oben beschrieben wurde, bezeichnet M_{lim} die relative Mindestmolekülmasse einer Substanz, die nicht in die Poren des Gels eindringen kann. Substanzen mit einer unter diesem kritischen Wert liegenden relativen Molekülmasse können durch GPC getrennt werden, aber Substanzen mit einer über diesem kritischen Wert liegenden relativen Molekülmasse können nicht in die Poren des Gels eindringen, sondern laufen direkt durch zwischen den Gelen befindliche Zwischenräume. Daher zeigen die letzteren Substanzen im wesentlichen das gleiche Eluierungsvolumen unabhängig von der relativen Molekülmasse, und daher können derartige Substanzen nicht mit Hilfe der GPC getrennt werden.

M_{lim} kann aus der GPC-Eichkurve ermittelt werden. Die GPC-Eichkurve kann durch Auftragen des Logarithmus der relativen Molekülmassen einzelner Proben, deren relative Molekülmassen bekannt sind, auf der Ordinate und des Eluierungsvolumens jeder Probe auf der Abszisse in bezug auf eine mit Gel gefüllte Kolonne gewonnen werden, wie in Fig. 1 gezeigt wird. Sie gibt die Beziehung zwischen dem Eluierungsvolumen und der relativen Molekülmasse eines zu trennenden Materials in dem Chromatogramm wieder. Die geneigte Linie und die zur Ordinate parallele Linie in diesem Diagramm sind im wesentlichen Gerade, und der Abschnitt, in dem sich die beiden Geraden treffen, ist eine Kurve. M_{lim} wird erfindungsgemäß als der Wert auf der Ordinate an einem Punkt, an dem die Verlängerung der geneigten Geraden die Verlängerung der parallel zur y-Ordinate verlaufenden Linie schneidet, ausgedrückt. M_{lim} ist eine für das Gel typische Eigenschaft und stellt die exklusive relative Molekülmasse dar, bei der das Gel infolge der Unterschiede in der Größe der Moleküle eine Trennwirkung ausüben kann. Substanzen mit einer größeren relativen Molekülmasse als der exklusiven relativen Molekülmasse werden im wesentlichen zusammen ohne Trennung eluiert.

Erfindungsgemäß wird M_{lim} so bestimmt, daß als Standardsubstanz mit einer bekannten relativen Molekülmasse Polyäthylenglycole oder Dextrane sowie destilliertes Wasser als Lösungsmittel verwendet werden. Da im Handel erhältliche wasserlösliche Standard-Polymere eine unter etwa 2 000 000 liegende relative Molekülmasse haben, ist es gelegentlich nicht möglich, eine vollständige Eichkurve für ein Gel mit über 2 000 000 liegender M_{lim} aufzustellen. Daher kann die M_{lim} eines derartigen Gels nicht genau bestimmt werden, sondern wird vom Schnittpunkt, an dem die Verlängerung der in bezug auf unter 2 000 000 liegende relative Molekülmassen bestimmten Eichkurve die Verlängerung der parallel zur y-Ordinate verlaufenden Linie schneidet, die in bezug auf ein Gel mit einer niedrigeren M_{lim} unter den gleichen Bedingungen bestimmt wurde.

Damit das Gel eine für die Schnell-GPC geeignete mechanische Festigkeit erhält und in Kombination keine Adsorbierbarkeit aufweist, liegt der Vernetzungsgrad X vorzugsweise im Bereich von etwa 0,24 bis etwa 0,32, wenn M_{lim} im Bereich von etwa 10^3 bis etwa 10^5 liegt, und der Vernetzungsgrad X liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 0,27 bis etwa 0,35, wenn M_{lim} im Bereich von etwa 10^5 bis etwa 10^8 liegt.

Außerdem besitzt das erfindungsgemäße Gel, bei dem es sich um ein vollkommen poröses hartes Gel handelt, im trockenen Zustand eine große spezifische wirksame Oberfläche. Unter der vollkommen porösen Struktur ist hier eine Struktur zu verstehen, die gleichmäßig bis in die inneren Bereiche der Teilchen verteilte feine Poren aufweist. Allgemein kann man feststellen, daß organische synthetische Polymere mit einer vernetzten Struktur in einem Lösungsmittel mit Affinität für Polymere aufquellen und beim Trocknen schrumpfen werden. Im Falle eines weichen Gels, bei dem die zum Zeitpunkt der

Quellung mit einem Lösungsmittel gefüllten Poren nur durch das vernetzte Netzwerk aufrechterhalten werden, wenn das Gel getrocknet wird, kann ein derartiges Netzwerk den gequollenen Zustand beibehalten und wird daher schrumpfen, und die Poren werden größtenteils verschwinden. In einem solchen Falle wird die spezifische wirksame Oberfläche im wesentlichen den Wert an der Außenfläche der Teilchen annehmen und im allgemeinen einen sehr niedrigen Wert von unter $1 \text{ m}^2/\text{g}$ zeigen. Andererseits können die Poren im Falle eines harten Gels mit einer festen porösen Struktur, wenn das Gel getrocknet wurde, im wesentlichen den Zustand beibehalten, den sie zum Zeitpunkt der Quellung hatten, wenn auch geringfügige Schrumpfung zu verzeichnen ist. Mit anderen Worten, die Poren weisen eine permanente Beschaffenheit auf. Daher weist das harte Gel eine bei weitem größere spezifische wirksame Oberfläche auf als das weiche Gel.

Das erfindungsgemäße Gel hat im allgemeinen eine spezifische wirksame Oberfläche von etwa 5 bis etwa $1000 \text{ m}^2/\text{g}$. Hat das Gel eine unter der unteren Grenze des Bereichs liegende spezifische wirksame Oberfläche, dann bedeutet das, daß das Gel eine Art homogener Struktur hat (weiches Gel) und kaum feine Poren enthält und daher nicht für die Schnell-GPC geeignet ist.

Die spezifische wirksame Oberfläche kann mit Hilfe verschiedener herkömmlicher Methoden gemessen werden, aber für die Erfindung wird sie mit Hilfe der am häufigsten angewandten BET-Methode unter Einsatz von Stickstoffgas gemessen. Die für die Messung der spezifischen wirksamen Oberfläche verwendeten Proben müssen außerdem genügend trocken sein. Da das erfindungsgemäße Gel wegen der hohen Hydrophilie schlecht zu trocknen ist, wird bevorzugt, das nasse Gel zunächst mit Aceton zu äquilibrieren und dann unter reduziertem Druck bei einer unter 60°C liegenden Temperatur zu trocknen.

Das erfindungsgemäße Gel hat im allgemeinen einen Gewichtsmittel-Teilchendurchmesser (der als " $\bar{D}_w$ " bezeichnet wird) von etwa 4 bis etwa 200 μm . Besonders ausgezeichnete charakteristische Merkmale zeigt das Gel für die HLC, wenn $\bar{D}_w$ niedrig ist, zum Beispiel im Bereich von etwa 5 bis etwa 20 μm liegt. Wenn eine speziell hohe Trennfähigkeit verlangt wird, dann ist es günstig, wenn das Gel einen $\bar{D}_w$ von etwa 5 bis etwa 12 μm hat. $\bar{D}_w$ wird mit Hilfe eines Coulter Counters (einem Erzeugnis von Coulter Electronics, Inc., USA) gemessen und nach folgender Formel berechnet:

$$\bar{D}_w = \frac{\sum (n_i \cdot d_i^4)}{\sum (n_i \cdot d_i^3)}$$

worin

d_i der Teilchendurchmesser ist, und

n_i die Häufigkeit des Vorkommens von Teilchendurchmesser d_i .

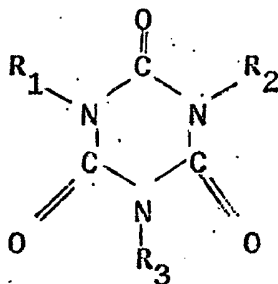
Im Fachgebiet der Flüssigkeitschromatographie ist allgemein bekannt, daß die Trennfähigkeit durch die Wahl einer kleineren Teilchengröße eines Füllmaterials verbessert werden kann. Allerdings wird, wenn ein Lösungsmittel durch eine Kolonne geleitet wird, die mit dem Gel mit der kleineren Teilchengröße gefüllt ist, der Druckverlust im Vergleich zu einem Fall, bei dem ein Gel mit einer höheren Teilchengröße verwendet wird, ganz erheblich vergrößert. Daher wird das Gel, wenn es eine geringe mechanische Festigkeit besitzt, verformt oder zerbrochen, wodurch ein absorm hoher Druckverlust entsteht, durch den die HLC unter Einsatz eines Gels mit einer geringen Teilchengröße unmöglich wird. Da die mechanische Festigkeit des erfindungsgemäßen Gels mit Erfolg durch die Steuerung verschiedener Eigenschaften, zum Beispiel des Esteraustauschverhältnisses oder des Verseifungsverhältnisses und des Vernetzungsgrades, verbessert werden kann, kann das Gel trotz der

kleinen Teilchengröße hohe Geschwindigkeiten und hohe Drücke aushalten.

Das erfindungsgemäße Gel mit den oben beschriebenen Eigenschaften kann dadurch erzeugt werden, daß eine Suspensions-Polymerisation eines Monomergemischs von mindestens einem Vinylester einer Carbonsäure und mindestens einem Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratrings in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, das das Monomergemisch lösen kann, aber in Wasser kaum löslich ist, durchgeführt wird, und Esteraustausch oder Verseifung der resultierenden Copolymerteilchen bis zu einem Grade vorgenommen wird, daß das Esteraustausch-Verhältnis oder das Verseifungsverhältnis zwischen etwa 0,4 und etwa 0,8 liegt.

Bei dem für die Erfindung verwendbaren Vinylester einer Carbonsäure handelt es sich um eine Verbindung mit mindestens einer polymerisierbaren Vinylcarboxylatgruppe, die unter Vinylestern einer Carbonsäure mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ausgewählt werden kann. Beispiele für derartige Vinylester der Carbonsäure umfassen Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylbutyrat, Vinylvalerat und Vinylpivalat, die einzeln oder als Kombination von zwei oder mehr Arten eingesetzt werden können. Von diesen Vinylestern der Carbonsäure werden vor allem Vinylacetat und Vinylpropionat wegen der leichten Polymerisation, des leichten Esteraustauschs, der leichten Verseifung sowie der ständigen Verfügbarkeit bevorzugt.

Das für die Erfindung verwendbare Vernetzungsmonomere mit einem Isocyanuratrings wird durch folgende Formel dargestellt:



worin

R_1 , R_2 und R_3 gleich oder unterschiedlich sein können und aus der $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$ und $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$ umfassenden Gruppe ausgewählt werden.

Von diesen Vernetzungsmonomeren besitzt Triallylisocyanurat ($R_1=R_2=R_3= -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$) eine gute Copolymerisierbarkeit mit Vinylacetat und gute Beständigkeit bei der Esteraustauschreaktion oder der Verseifung und wird daher als Vernetzungsmonomeres bevorzugt.

Das Molverhältnis von dem Vinylester der Carbonsäure und dem einsetzbaren Vernetzungsmonomeren beträgt im allgemeinen 1 zu etwa 0,08 bis etwa 0,22. Entsprechend der Verwendung des gewonnenen Gels beträgt das Molverhältnis des Vinylesters der Carbonsäure zu dem verwendeten Vernetzungsmonomeren vorzugsweise 1 zu etwa 0,11 bis etwa 0,16, oder vorzugsweise 1 zu etwa 0,12 bis etwa 0,18.

Andere Monomere, wie zum Beispiel 2-Äthylhexylmethacrylat und Acrylamid, die mit dem Vinylester der Carbonsäure und dem Vernetzungsmonomeren kopolymerisierbar sind, können außerdem in einer Menge von beispielsweise bis zu 3 Masse% im Verhältnis zur Masse des Vinylesters der Carbonsäure verwendet werden, wodurch die Eigenschaften und die Trennleistung des Gels nicht wesentlich nachteilig beeinflusst werden.

Damit sich permanente Poren in den Copolymerteilchen bilden und gleichzeitig die Menge der Poren, die Porengröße und die Größenverteilung der Poren gesteuert werden können, wird dem Suspensions-Polymerisations-System mindestens ein Verdünnungsmittel zugesetzt, das das Monomergemisch lösen kann, aber in Wasser kaum löslich ist.

Beispiele für solche erfindungsgemäß verwendbaren Verdünnungsmittel umfassen aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol und Xylol; aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Heptan, Octan, Decan und Decalin; Esterverbindungen wie n-Butylacetat, Isobutylacetat und n-Hexylacetat; Methyläthylketon; und n-Heptanol, die einzeln oder als eine Kombination von zwei oder mehr Arten verwendet werden können. Eine geeignete Menge des erfindungsgemäß verwendbaren Verdünnungsmittels beträgt etwa 20 bis etwa 200 Masseteile je 100 Masseteile des Monomergemischs. Wenn die Menge des Verdünnungsmittels unter der unteren Grenze dieses Bereichs liegt, wird die Menge der Poren in dem Gel zu stark verringert und die Trennleistung des Gels reduziert. Liegt sie über der oberen Grenze des oben spezifizierten Bereichs, wird die mechanische Festigkeit des Gels vermindert und das Gel wird für den Einsatz mit kleinen Teilchendurchmessern bei hohen Drücken oder hohen Geschwindigkeiten ungeeignet. Eine bevorzugte Menge des Verdünnungsmittels liegt im Bereich von etwa 20 bis etwa 100 Masseteile je 100 Masseteile Monomergemisch.

Außerdem kann zur Steuerung der Porengröße und der Verteilung der Porengröße des Gels ein lineares Polymer, das in dem Monomergemisch löslich ist, in Verbindung mit dem oben beschriebenen Verdünnungsmittel verwendet werden.

Bei dem erfindungsgemäß verwendbaren linearen Polymer handelt

es sich um ein lineares Polymer, das in dem Monomergemisch in einer Konzentration von mindestens ein Masse% löslich sein kann, und Beispiele für solche linearen Polymere sind Polyvinylacetat und Polystyrol. Die Menge des verwendeten linearen Polymeren beträgt im allgemeinen bis etwa 10 Masseteile, vorzugsweise etwa 0,3 bis etwa 10 Masseteile je 100 Masseteile des Monomergemischs. Durch die Verwendung des linearen Polymeren in Verbindung mit dem Verdünnungsmittel kann leicht ein Gel erzeugt werden, das einen größeren Porendurchmesser hat, d. h. eine hohe M_{lim} .

Als Initiator für die erfindungsgemäße Suspensions-Polymerisation kann jeder normalerweise verwendete Radikalpolymerisationsinitiator verwendet werden. Beispiele für Radikalpolymerisationsinitiatoren umfassen Initiatoren vom Azotyp wie 2,2'-Azobisisobutyronitril und 2,2'-Azobis-(2,4-dimethylvaleronitril und Initiatoren vom Peroxidtyp wie Benzoylperoxid, Lauroylperoxid, Di-t-butylperoxid und Cumenhydroperoxid. Die Menge des Radikalpolymerisationsinitiators liegt im allgemeinen zwischen etwa 0,1 und etwa 5 Masseteilen je 100 Masseteile des Monomergemischs.

Bei der Durchführung der Suspensions-Polymerisation ist es vorteilhaft, wenn in der wäßrigen Phase ein Suspensions-Stabilisierungsmittel zugesetzt wird, das unter allgemein bekannten organischen Polymerstabilisatoren wie Polyvinylalkohol und Methylcellulose ausgewählt wird. Die Menge des verwendeten Suspensionsstabilisierungsmittels beträgt im allgemeinen etwa 0,1 bis etwa 3 Masse% in bezug auf die Masse des als Suspensions-Polymerisations-Medium eingesetzten Wassers. Wenn nötig oder erwünscht, kann ein pH-Puffermittel wie Natriumphosphat in Kombination verwendet werden. Es ist günstig, wenn der pH-Wert der Suspensionslösung annähernd neutral gehalten wird. Die Teilchengröße des durch die Polymerisation gewonnenen

granularen Copolymeren kann durch Verändern der Art und der Menge des Suspensionsstabilisierungsmittels oder der Rührgeschwindigkeit variiert werden.

Das Volumen oder das Masseverhältnis zwischen der organischen Phase und der wäßrigen Phase ist bei der Suspensions-Polymerisation nicht sehr kritisch, und es kann das sein, das normalerweise für die Durchführung der Suspensions-Polymerisation gewählt wird.

Die angewandte Polymerisationstemperatur beträgt im allgemeinen etwa 50 °C bis etwa 90 °C, vorzugsweise etwa 60 °C bis etwa 80 °C.

Die angewandte Polymerisationszeit liegt im allgemeinen zwischen etwa 10 und etwa 50 Stunden.

Nach der Polymerisation werden die resultierenden Copolymereteilchen durch Filtration getrennt, gründlich mit Wasser, heissem Wasser, Aceton usw. gewaschen, um lineares Polymer, Suspensionsstabilisierungsmittel, zurückbleibende Monomere, Verdünnungsmittel usw., die an den Teilchen anhaften, zu entfernen und anschließend getrocknet.

Die auf diese Weise gewonnenen Copolymerteilchen werden der Esteraustauschreaktion oder der Verseifung unterzogen. Die Esteraustauschreaktion kann in einem Alkohol wie Methanol, Äthanol usw. als Lösungsmittel vorgenommen werden, und die Verseifung kann in Wasser oder einem Gemisch von Wasser und einem Alkohol wie Methanol, Äthanol usw. als Lösungsmittel vorgenommen werden, wobei jeweils eine Säure wie Schwefel-

säure usw. oder ein Alkali wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw. verwendet wird.

Die für die Esteraustauschreaktion oder die Verseifung angewandte Temperatur liegt allgemein zwischen etwa 0 °C und etwa 60 °C und vorzugsweise etwa zwischen 0 °C und etwa 40 °C, und die Zeit für die Esteraustauschreaktion oder die Verseifung beträgt etwa 5 bis etwa 50 Stunden.

Zur Erzeugung eines Gels, dessen Teilchengröße gering ist und das hohe Drücke oder hohe Geschwindigkeiten aushalten kann, ist es erfindungsgemäß erforderlich, daß das Esteraustauschverhältnis oder das Verseifungsverhältnis im Bereich von etwa 0,4 bis etwa 0,8 liegt. Wenn alle Estergruppen in dem Gel ester-ausgetauscht oder verseift werden, d. h. wenn das Esteraustauschverhältnis oder das Verseifungsverhältnis 1,0 beträgt, kann ein überaus hydrophiles Gel gewonnen werden, dessen mechanische Festigkeit nicht auf jeden Fall ausreichend ist. Ein bevorzugtes Esteraustauschverhältnis oder das Verseifungsverhältnis ist etwa 0,45 bis etwa 0,75. Die Bedingungen für die Esteraustauschreaktion oder die Verseifung können entsprechend gewählt werden, indem die Art des Reaktionslösungsmittels, die Reaktionstemperatur, die Reaktionsdauer usw. variiert werden.

Nach der Esteraustauschreaktion oder der Verseifung werden die entstandenen Teilchen durch Filtration getrennt und gründlich mit Wasser oder heißem Wasser gewaschen. Wenn gefordert, werden die Teilchen klassiert, damit sie sich als Füllmaterial für die HCL eignen, indem sie beispielsweise in Wasser dispergiert werden, um eine einfache Klassierung unter Ausnutzung der Unterschiede in der Sedimentationsgeschwindigkeit durchzuführen.

Das erfindungsgemäße Gel enthält im Polymerskelett hauptsächlich Hydroxylgruppen, Estergruppen und Einheiten des Vernetzungsmonomeren mit dem Isocyanuratrings und weist eine ausreichende Hydrophilie bei einem derartigen Hydroxylgehalt innerhalb des oben genannten Bereiches auf, und daher zeigt das Gel keine Adsorbierbarkeit für viele in Wasser gelöste Stoffe. Bei der Trennung oder der Analyse von wasserlöslichen synthetischen Polymeren, Sacchariden oder Proteinen ergibt das Gel Eichkurven, in denen die Beziehung zwischen dem Eluierungsvolumen und dem Logarithmus der relativen Molekülmasse eines zu trennenden Materials durch im wesentlichen Gerade oder sanfte Kurven dargestellt werden kann. Das erfindungsgemäße Gel ist somit als das GPC-Gel in der Form eines wäßrigen Mediums einsetzbar. Bei der Analyse von Proben, die aus verschiedenen Arten von Komponenten bestehen wie Serum oder Urin ist bei der Verwendung des erfindungsgemäßen Gels zu beobachten, daß einige Komponenten schwach auf dem Gel adsorbiert wurden, was auf ein höheres Eluierungsvolumen als das aufgrund ihrer relativen Molekülmasse angenommene hindeutet. Infolgedessen ist eine Anzahl von Peaks zu beobachten. Außerdem zeigt das Gel kaum eine Adsorbierbarkeit von Proteinen wie Albumin und eluiert die Proteine in einem ihrer relativen Molekülmasse entsprechenden Volumen. Daher ist es bei der Analyse von Serum oder Urin unter Anwendung des erfindungsgemäßen Gels nicht erforderlich, Proteine zu entfernen, und das Verfahren kann sehr einfach ausgeführt werden und ergibt dabei eine beträchtliche Menge an Informationen. Da das erfindungsgemäße Gel Hydroxylgruppen, Estergruppen und Einheiten des Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratrings in entsprechenden Verhältnissen enthält, kann man annehmen, daß das Gel eine gewisse Adsorbierbarkeit neben der Trennwirkung erhält, die auf den Unterschieden in der Größe der Moleküle beruht, wie durch die Erfindung beabsichtigt wurde, wodurch sich die gute Trennung wie oben beschrieben ergibt.

Das erfindungsgemäße Gel hat neben einer solchen chemischen

Struktur auch eine sehr hohe mechanische Festigkeit bei einer in dem oben erläuterten Bereich gesteuerten W_R . Daher kann das erfindungsgemäße Gel trotz seiner geringen Teilchengröße hohe Drücke und hohe Geschwindigkeiten aushalten. Von einem Gel in Form eines wäßrigen Mediums für die Schnell-GPC wird mindestens verlangt, daß es (1) Poren in dem Gel enthält, (2) eine geringe Adsorbierbarkeit besitzt und (3) eine so hohe mechanische Festigkeit aufweist, daß es hohe Drücke oder hohe Geschwindigkeiten selbst bei geringen Teilchengrößen aushalten kann. Das erfindungsgemäße Gel kann diesen Anforderungen entsprechen, und diese charakteristischen Merkmale können dadurch erzielt werden, daß den oben spezifizierten Bereichen von X, des Esteraustauschverhältnisses oder Verseifungsverhältnisses bzw. W_R entsprochen wird.

Zum Beispiel können solche ausgezeichneten charakteristischen Trennmerkmale und eine solche mechanische Festigkeit wie oben beschrieben nicht von einem Gel verlangt werden, das eine Struktur eines Copolymeren von Vinylalkohol und Triallylisocyanurat besitzt, bei der X niedrig ist und das Infrarotabsorptionsspektrum bei 1730 cm^{-1} vollkommen verschwunden ist, wie in der GB-PS 2034328 A dargelegt wird. Daher ist ein solches Gel nicht als Füllmaterial für die HCL geeignet.

Die Porengröße des erfindungsgemäßen Gels kann innerhalb eines sehr breiten Bereichs festgelegt werden. Daher eignet sich das erfindungsgemäße Gel nicht nur für die Trennung oder die Analyse von wasserlöslichen synthetischen Polymeren, Sacchariden oder Proteinen, sondern auch für die Analyse von Komponenten mit einer relativen Molekülmasse von mehreren Hunderttausend bis mehreren Millionen, wie sie im Blut und Urin vorhanden sind und von denen behauptet wird, daß sie in enger Beziehung zu Erkrankungen der Niere oder Leber oder zu Symptomen wie

Krebs stehen. Da das erfindungsgemäße Gel aber außerdem noch mit ausgezeichneten charakteristischen Merkmalen wie ein Gel für die Schnell-GPC nach obiger Beschreibung versehen ist, können diese Analysen innerhalb eines kurzen Zeitraumes ausgeführt und auch viele Informationen gewonnen werden.

Das erfindungsgemäße Gel kann im allgemeinen in einem in eine Kolonne eingefüllten Zustand verwendet werden. Die verwendete Kolonne ist gewöhnlich ein aus rostfreiem Stahl bestehender Zylinder, aber es kann jede andere Kolonne je nach dem vorgesehenen Zweck gewählt werden.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung soll anschließend ausführlicher unter Bezugnahme auf verschiedene Beispiele erläutert werden, die aber alle nur zur Erläuterung dienen und die Erfindung in keiner Weise einschränken sollen.

Beispiel 1

Ein einheitliches Gemisch von 100 g Vinylacetat, 32,3 g ($X = 0,25$) Triallylisocyanurat, 100 g n-Butylacetat und 3,3 g 2,2'-Azobisisobutyronitril sowie 800 ml einer wäßrigen Lösung, die 1 Masse% eines Polyvinylalkohols mit einem Polymerisationsgrad von etwa 2400 und einem Verseifungsverhältnis von 88 Mol%, 0,05 Masse% Natriumdihydrogenphosphatdihydrat und 1,5 Masse% Dinatriumhydrogenphosphatdodecahydrat enthielt, wurden in einen 2-l-Kolben gefüllt. Nach gründlichem Vermischen wurde die Suspensions-Polymerisation 18 Stunden lang unter Rühren und Erhitzen auf 65 °C und anschließend 5 Stunden lang bei 75 °C durchgeführt. Die resultierenden Polymerteilchen wurden durch Filtration getrennt, mit Wasser und anschließend mit Aceton

gewaschen, getrocknet und danach 20 Stunden lang einer Esteraustauschreaktion in einer aus 47 g Natriumhydroxid und 2 l Methanol bestehenden Lösung bei 15 °C unterzogen. Die entstandenen Polymerteilchen wurden durch Filtration gewonnen, mit Wasser gewaschen und in Wasser dispergiert, um eine einfache Klassierung unter Ausnutzung des Unterschiedes in der Sedimentationsgeschwindigkeit auszuführen.

Der Gewichtsmittel-Teilchendurchmesser ($\bar{D}_w$) des auf diese Weise gewonnenen vernetzten Polyvinylalkoholgels wurde mit Hilfe eines Coulter Counters ZB (einem Produkt von Coulter Electronics Co., USA) gemessen und ergab 10,0 μm . Die Dichte von Hydroxylgruppen (q_{OH}) wurde mit Hilfe der oben beschriebenen Methode bestimmt und ergab 7,3 mÄq/g, was auf ein Esteraustauschverhältnis von 0,64 hindeutet. Wie in Fig. 2 gezeigt wurde, nach der Esteraustauschreaktion durch das Infrarotadsorptionsspektrum gleichfalls bestätigt, daß Estergruppen im Polymerskelett zurückgeblieben waren. Infrarotspektrum wurde gemessen, indem das Gel zu KBr-Tabletten geformt wurde und ein JASCO Infrarotspektrophotometer Typ A320 (ein Produkt von Japan Spectroscopic Co., Ltd., Japan) dazu verwendet wurde. Das Gel hatte eine Wasserzurückgewinnung von 1,58 g Wasser/g trockenes Gel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 95 m^2/g .

Dieses Gel wurde in eine Kolonne aus rostfreiem Stahl mit einem Durchmesser von 7,5 mm und einer Länge von 50 cm gefüllt, und es wurden wäßrige Lösungen von Dextranen und Polyäthylenglycolen mit verschiedenen relativen Molekülmassen wurden gemessen, wobei als Detektor ein Differentialrefraktometer ("Shodex RI Modell SE-11", ein Produkt von Showa Denko Kabushiki Kaisha) eingesetzt wurde. Die Substanzen jeder Gruppe wurden infolgedessen in der Reihenfolge einer höheren relativen Molekülmasse eluiert, und es wurde nachgewiesen,

daß die Trennung durch die GPC erfolgt war. Bei der Analyse wurden als Pumpe und Probeninjektor die von Hitachi, Modell 635A (ein Produkt von Hitachi Ltd., Japan) und als Detektor der Shodex RI, Modell SE-11 benutzt. Die exklusive relative Molekülmasse (M_{lim}) von Dextran betrug etwa 3×10^4 . Wenn die Analyse von γ -Globulin, Rinderserum-Albumin, Ovalbumin und Myoglobin durchgeführt und als Lösungsmittel eine wäßrige Lösung von 0,3 M Natriumchlorid und 0,1 M Natriumphosphat und ein Ultraviolett-Absorptionsdetektor ("Multi-Wavelength UV Monitor", ein Produkt von Hitachi Ltd., Japan) verwendet wurden, wurden die Proteine in der Reihenfolge des Proteins mit einer höheren relativen Molekülmasse eluiert und eine Rückgewinnungsrate von im wesentlichen 100 % erzielt. Alle Proben wurden bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 1 ml/Minuten gemessen.

Außerdem wurde eine Probenlösung von gefriergetrocknetem Humanserum (Warenzeichen "ORTHO Normal Control Serum", ein Produkt von Ortho Diagnostics Inc.) unter Einsatz der Füllkörperkolonne analysiert und ergab ein Diagramm wie in Fig. 3, bei dem der Peak A generell Albumin, der Peak B Creatinin und der Peak C Harnsäure anzeigt. Einige Komponenten wurden wegen ihrer geringen Adsorbierbarkeit an dem Gel in einer größeren Menge, als das Leervolumen der Kolonne beträgt, eluiert, aber eine Reihe der Komponenten konnte nachgewiesen und nach der Eluierung von γ -Globulin und Albumin getrennt werden.

Beispiel 2

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 32,2 g ($X = 0,25$) Triallylisocyanurat, 40 g Toluol und 3,3 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Ge-

mischs. von Beispiel 1 verwendet und die Esteraustauschreaktion 20 Stunden lang bei 40 °C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 9,5 μm , eine q_{OH} von 9,0 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,74), eine W_R von 1,0 g Wasser/g Trockengel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 38 m^2/g .

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 eingefüllt, und die Analyse von Polyäthylenglycolen, die verschiedene relative Molekülmassen hatten, wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne durchgeführt. Dabei wurde bestätigt, daß die Eluierungsreihenfolge mit dem Polyäthylenglycol mit einer höheren relativen Molekülmasse verlief und M_{lim} $1,9 \times 10^3$ betrug. Alle Proben wurden bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 ml/Minute gemessen und jede Analyse innerhalb von 20 Minuten fertiggestellt. Außerdem wurde eine Probenlösung von gefrieretrocknetem Humanserum unter Einsatz der Füllkörperkolonne zur Erzielung eines wie in Fig. 4 gezeigten Diagramms analysiert, bei dem der Peak D generell Albumin, der Peak E Creatinin und der Peak F Harnsäure anzeigt. Obwohl die Anzahl der Peaks wegen der geringeren Empfindlichkeit der Messung anscheinend geringer ist als in Fig. 3, ist der grundlegende Verlauf der Eluierungskurve fast der gleiche wie in Fig. 3. Dadurch wurde bestätigt, daß eine Anzahl von Komponenten nachgewiesen und durch das Gel dieses Beispiels getrennt werden konnte.

Beispiel 3

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 37,5 g ($X = 0,28$) Triallylisocyanurat, 100 g n-Butylacetat und 4,1 g Polyvinylacetat mit einem Polymerisierungs-

grad von etwa 500 und 3,4 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 eingesetzt und die Esteraustauschreaktion 15 Stunden lang bei 15 °C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 9,1 μm , eine q_{OH} von 5,1 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,50), eine W_R von 1,46 g Wasser/g Trockengel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 86 m^2/g .

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse von Polyäthylenglycolen und Dextranen mit unterschiedlichen relativen Molekülmassen und Proteinen wie γ -Globulin wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne vorgenommen. Dabei wurde bestätigt, daß die Substanzen jeder Gruppe in der Reihenfolge der Substanz mit einer höheren relativen Molekülmasse eluiert wurden und die Proteine mit einer Rückgewinnungsrate von im wesentlichen 100 % eluiert wurden, die M_{lim} betrug für Dextran 8×10^4 . Alle Proben wurden bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 ml/Minute gemessen und jede Analyse wurde innerhalb von 20 Minuten durchgeführt.

Beispiel 4

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 116 g Vinylpropionat, 39,4 g ($X = 0,29$) Triallylisocyanurat, 62 g n-Butylacetat und 3,9 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des glüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet und die Esteraustauschreaktion 20 Stunden lang bei 40 °C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 10,8 μm , eine q_{OH}

von 7,7 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,72), eine W_R von 1,30 g Wasser/g Trockengel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 52 m²/g.

Dieses Gel wurde in die gleiche Füllkörperkolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse von Polyäthylenglycolen und Dextranen mit unterschiedlichen relativen Molekülmassen und Proteinen wie γ -Globulin wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne vorgenommen. Dabei wurde bestätigt, daß die Substanzen jeder Gruppe in der Reihenfolge der Substanz mit einer höheren relativen Molekülmasse eluiert wurden, und daß die Proteine mit einer Rückgewinnungsrate von im wesentlichen 100 % eluiert wurden. Die M_{lim} für Dextran betrug 2×10^4 . Alle Proben wurden bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 2 ml/Minuten gemessen, und jede Analyse war innerhalb von 10 Minuten fertiggestellt.

Beispiel 5

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 41 g ($X = 0,3$) Triallylisocyanurat, 141 g Methylisobutylketon und 2,8 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet und die Esteraustauschreaktion 20 Stunden lang bei 40 °C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 12,1 μ m, eine q_{OH} von 7,8 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,62), eine W_R von 1,78 g Wasser/g Trockengel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 87 m²/g.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 ge-

füllt, und die Analyse von Standardproben von Polyäthylenglycolen und Dextranen mit verschiedenen relativen Molekülmassen wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne durchgeführt. Dabei wurden Substanzen jeder Gruppe in der Reihenfolge der Substanz mit einer höheren relativen Molekülmasse eluiert, und die M_{lim} von Dextran betrug 5×10^4 . Auch die Analyse von Standardproben von Rinderserumalbumin, Ovalbumin und Myoglobin wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne durchgeführt, um festzustellen, daß diese Proteine in der Reihenfolge des Proteins mit einer höheren relativen Molekülmasse und bei einer Rückgewinnungsrate von im wesentlichen 100 % eluiert wurden. Das entstandene Diagramm ist in Fig. 5 wiedergegeben, bei dem die Kurve G eine Eluierungskurve von Albumin, die Kurve H eine Eluierungskurve von Ovalbumin und die Kurve I eine Eluierungskurve von Myoglobin ist. Wie aus diesen Ergebnissen deutlich hervorgeht, hat sich das Gel dieses Beispiels als sehr wirksam für die Trennung von Proteinen erwiesen. Alle Proben wurden bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 ml/Minute gemessen, und jede Analyse war innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen.

Beispiel 6

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 48 g ($X = 0,33$) Triallylisocyanurat, 104 g n-Heptanol und 3,7 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von $9,7 \mu m$, eine q_{OH} von $4,4 \text{ mÄq/g}$ (ein Esteraustauschverhältnis von 0,47), eine W_R von $1,5 \text{ g Wasser/g Trockengel}$ und eine spezifische wirksame Oberfläche von $60 \text{ m}^2/\text{g}$.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 ge-

füllt, und die Analyse von Polyäthylenglycolen und Dextranen mit unterschiedlichen relativen Molekülmassen wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne durchgeführt. Dabei wurden sie in der Reihenfolge einer höheren relativen Molekülmasse eluiert. Die M_{lim} für Dextran betrug 5×10^5 . Alle Proben wurden bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1ml/Minuten gemessen, und jede Analyse war innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen.

Beispiel 7

Ein Gel wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 52 g ($X = 0,35$) Triallylisocyanurat, 122 g n-Butylacetat, 6 g Polyvinylacetat mit einem Polymerisierungsgrad von etwa 500 und 3,8 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet und die Esteraustauschreaktion 20 Stunden lang bei 40°C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von $11,4 \mu\text{m}$, eine q_{OH} von $7,6 \text{ mÄq/g}$ (ein Esteraustauschverhältnis von $0,75$), eine W_R von $1,65 \text{ g Wasser/g Trockengel}$ und eine spezifische wirksame Oberfläche von $95 \text{ m}^2/\text{g}$.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse von Polyäthylenglycolen und Dextranen mit unterschiedlichen relativen Molekülmassen und von Proteinen wie Rinderserumalbumin, Ovalbumin und Myoglobin als Standardproben wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne durchgeführt. Dabei wurde bestätigt, daß die Substanzen jeder Gruppe in der Reihenfolge der Substanz mit einer höheren relativen Molekülmasse eluiert wurden und die Rückgewinnungsrate der Proteine im wesentlichen 100% betrug. Die M_{lim} von Dextran wurde als 2×10^6 berechnet. Alle Proben wurden bei einer Durchlauf-

geschwindigkeit von 1 ml/Minute gemessen, und jede Analyse war innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen.

Beispiel 8

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 64 g ($X = 0,4$) Triallylisocyanurat, 164 g n-Butylacetat, 8,2 g Polyvinylacetat mit einem Polymerisierungsgrad von etwa 500 und 4,1 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet und die Esteraustauschreaktion 20 Stunden lang bei 40 °C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 11,8 μm , eine q_{OH} von 5,2 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,6), eine W_R von 1,85 g Wasser/g Trockengel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 120 m^2/g .

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse von Polyäthylenglycolen und Dextranen mit unterschiedlichen relativen Molekülmassen und von Proteinen wie Albumin, Ovalbumin und Myoglobin wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne durchgeführt. Dabei wurde bestätigt, daß die Substanzen jeder Gruppe in der Reihenfolge der Substanz mit einer höheren relativen Molekülmasse eluiert wurden und daß die Rückgewinnungsrate der Proteine im wesentlichen 100 % betrug. Die M_{lim} für Dextran wurde als 1×10^7 errechnet. Alle Proben wurden bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 ml/Minuten gemessen, und jede Analyse war innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen.

Beispiel 9

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 37,5 g ($X = 0,28$) Triallylisocyanurat, 69 g n-Butylacetat, 69 g Decalin (ein Gemisch von cis- und trans-Isomeren), 4 g Polyvinylacetat mit einem Polymerisierungsgrad von etwa 500 und 3,4 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet und die Esteraustauschreaktion 20 Stunden lang bei 40 °C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{M}_w$ von 14,5 g, eine q_{OH} von 8,5 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,74), eine W_R von 1,98 g Wasser/g Trockengel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 80 m²/g.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse von Polyäthylenglycolen und Dextranen mit unterschiedlichen Molekülmassen und von Proteinen wie γ -Globulin, Ovalbumin und Myoglobin als Standardproben für Protein wurde unter Einsatz der Füllkörperkolonne durchgeführt. Dabei wurde bestätigt, daß die Substanzen jeder Gruppe in der Reihenfolge der Substanz mit einer höheren relativen Molekülmasse eluiert wurden und daß die Rückgewinnungsrate der Proteine im wesentlichen 100 % betrug. Die M_{lim} für Dextrane betrug 1×10^6 . Alle Proben wurden bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 ml/Minute gemessen, und jede Analyse wurde innerhalb von 20 Minuten abgeschlossen.

Vergleichsbeispiel 1

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde die Verseifung 20 Stunden lang bei 60 °C in einer aus 60 g Natriumhydroxid, 100 g Wasser und 500 ml

Methanol bestehenden Lösung durchgeführt anstelle der Esteraustauschreaktion von Beispiel 1.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von $9,7 \mu\text{m}$, eine q_{OH} von $13,5 \text{ mÄq/g}$ (ein Esteraustauschverhältnis von $0,98$), eine W_R von $1,95 \text{ g Wasser/g Trockengel}$. Nach dem Infrarot-Absorptionsspektrum des Gels verschwand die Absorption infolge der Estergruppe bei 1730 cm^{-1} vollkommen.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse wurde unter den gleichen chromatographischen Bedingungen wie in Beispiel 1 durchgeführt, allerdings war der Druckverlust in der Kolonne infolge der unzureichenden mechanischen Festigkeit des Gels so erhöht, daß keine Messung möglich war.

Vergleichsbeispiel 2

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde die Esteraustauschreaktion 5 Stunden lang bei 0°C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von $9,0 \mu\text{m}$, eine q_{OH} von $3,2 \text{ mÄq/g}$ (ein Esteraustauschverhältnis von $0,33$) und eine W_R von $1,24 \text{ g Wasser/g Trockengel}$.

Das Gel hatte eine hohe mechanische Festigkeit, und es konnte ein Lösungsmittel durch die mit diesem Gel gefüllte gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 mit einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 l/Minute oder mehr geleitet werden, aber die Analyse von γ -Globulin verlief infolge des anormal großen eluierten

Volumens erfolglos, und auch das Rückgewinnungsverhältnis war gering.

Vergleichsbeispiel 3

Ein einheitliches flüssiges Gemisch von 90 g Vinylacetat, 4,5 g ($X = 0,017$) Triallylisocyanurat, 60 g Toluol und 0,9 g Benzoylperoxid und 210 g einer wäßrigen Lösung, die 2 % eines Polyvinylalkohols mit einem Polymerisierungsgrad von 500 und einem Verseifungsverhältnis von 89 % enthielt, wurden in einen 1-l-Kolben gefüllt, und die Suspensions-Polymerisierung wurde 16 Stunden lang bei 60 °C durchgeführt. Die resultierenden Polymerteilchen wurden durch Filtration getrennt, mit Wasser und Aceton gewaschen, getrocknet und anschließend 30 Stunden lang in einem flüssigen Gemisch von 50 g Natriumhydroxid, 100 g Methanol und 100 g Wasser bei 60 °C verseift.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 14,8 μm , eine q_{OH} von 18,2 mÄq/g (ein Verseifungsverhältnis von 0,90), eine W_R von 3,31 g Wasser/g Trockengel und eine spezifische wirksame Oberfläche von 0,1 m^2/g , was darauf hindeutet, daß in dem Gel im trockenen Zustand kaum eine Pore vorhanden sein dürfte.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse wurde unter den gleichen chromatographischen Bedingungen wie in Beispiel 1 durchgeführt, aber infolge der unzureichenden mechanischen Festigkeit des Gels war der Druckverlust in der Kolonne so erhöht, daß keine Messung möglich war.

Vergleichsbeispiel 4

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 50 g Vinylacetat, 73 g ($X = 0,6$) Triallylisocyanurat, 123 g n-Butylacetat und 3 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet und die Esteraustauschreaktion 20 Stunden lang bei 40 °C durchgeführt.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 9,2 μm , eine q_{OH} von 3,3 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,61) und eine W_R von 1,4 g Wasser/g Trockengel.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse von Rinderserumalbumin, Ovalbumin und Myoglobin als Standardproben wurde durchgeführt, aber alle wurden auf dem Gel adsorbiert, so daß fast keinerlei Eluierung erfolgte und keinerlei Peak identifiziert werden konnte.

Vergleichsbeispiel 5

Es wurde ein Gel in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 hergestellt, nur wurde ein flüssiges Gemisch von 100 g Vinylacetat, 11 g ($X = 0,1$) Triallylisocyanurat, 44 g Toluol und 2,8 g 2,2'-Azobisisobutyronitril anstelle des flüssigen Gemischs von Beispiel 1 verwendet.

Das resultierende Gel hatte einen $\bar{D}_w$ von 10,1 μm , eine q_{OH} von 12,5 mÄq/g (ein Esteraustauschverhältnis von 0,78) und eine W_R von 1,97 g Wasser/g Trockengel.

Dieses Gel wurde in die gleiche Kolonne wie in Beispiel 1 gefüllt, und die Analyse wurde unter den gleichen chromatographischen Bedingungen wie in Beispiel 1 durchgeführt, aber durch die unzureichende mechanische Festigkeit des Gels war der Druckverlust in der Kolonne so erhöht, daß keine Messung vorgenommen werden konnte.

Wenn auch die Erfindung unter Bezugnahme auf spezifische Ausführungsformen ausführlich beschrieben worden ist, so dürfte es dem Fachmann klar sein, daß verschiedene Veränderungen und Modifikationen möglich sind, ohne daß von ihrem Inhalt und Geltungsbereich abgewichen wird.

Erfindungsanspruch:

1. Vollkommen poröses Füllmaterial für die Schnellflüssigkeitschromatographie, gekennzeichnet dadurch, daß es ein granulares vernetztes Copolymeres aufweist, das im wesentlichen aus (I) Einheiten von mindestens einem Vinylalkohol, (II) Einheiten von mindestens einem Vinylester einer Carbonsäure und (III) Einheiten von mindestens einem Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratrings besteht, wobei das Verhältnis der Einheiten (I) zu den Einheiten (II) in dem Copolymeren innerhalb des der folgenden Gleichung entsprechenden Bereichs liegt:

$$\text{etwa } 0,4 \leq \frac{a}{a+b} \leq \text{etwa } 0,8$$

worin

a und b Molverhältnisse der Einheiten (I) bzw. (II) in den Gesamteinheiten (I), (II) und (III) des Copolymeren sind.

2. Füllmaterial nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis der Einheiten (I) zu den Einheiten (II) in dem Copolymeren innerhalb des der folgenden Gleichung entsprechenden Bereiches liegt:

$$\text{etwa } 0,45 \leq \frac{a}{a+b} \leq \text{etwa } 0,75$$

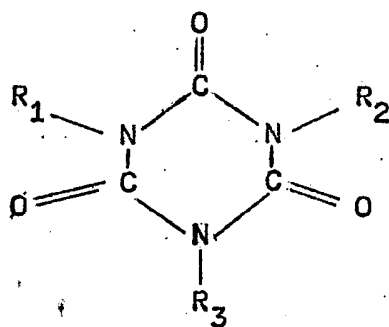
3. Füllmaterial, nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis der Einheiten (I), (II) und (III) in dem Copolymeren innerhalb des der folgenden Gleichung entsprechenden Bereiches liegt:

$$\text{etwa } 0,20 \leq \frac{3c}{a+b+3c} \leq \text{etwa } 0,40$$

worin

a und b die gleiche Bedeutung wie oben haben, und c das Molverhältnis der Einheiten (III) in den gesamten Einheiten (I), (II) und (III) des Copolymeren ist.

4. Füllmaterial nach Punkt 1 oder 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Einheiten des Vinylesters einer Carbonsäure diejenigen des Vinylesters einer Carbonsäure mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen sind.
5. Füllmaterial nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß der Vinylester der Carbonsäure aus der Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylbutyrat, Vinylvalerat und Vinylpivalat umfassenden Gruppe ausgewählt ist.
6. Füllmaterial nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Vinylester der Carbonsäure um Vinylacetat handelt.
7. Füllmaterial nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Vinylester der Carbonsäure um Vinylpropionat handelt.
8. Füllmaterial nach Punkt 1 oder 3, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei den Einheiten des Vernetzungsmonomeren mit einem Isocyanuratrings um die des Vernetzungsmonomeren mit der folgenden Formel handelt:



worin

R_1 , R_2 und R_3 gleich oder unterschiedlich sein können und aus der $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$ und $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$ umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

9. Füllmaterial nach Punkt 8, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Vernetzungsmonomeren um Triallylisocyanurat handelt.

10. Füllmaterial nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis der Einheiten (I), (II) und (III) innerhalb des folgender Gleichung entsprechenden Bereiches liegt:

$$\text{etwa } 0,24 \leq \frac{3c}{a + b + 3c} \leq \text{etwa } 0,32$$

worin

a, b und c die oben erläuterte Bedeutung haben, und die exklusive relative Molekülmasse von Polyäthylenglycol oder Dextran im Bereich von etwa 10^3 bis etwa 10^5 liegt.

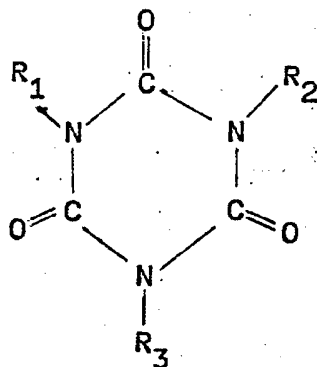
11. Füllmaterial nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß das Verhältnis der Einheiten (I), (II) und (III) in dem der folgenden Gleichung entsprechenden Bereich liegt:

$$\text{etwa } 0,27 \leq \frac{3c}{a + b + 3c} \leq \text{etwa } 0,35$$

worin

a, b und c die gleiche oben erläuterte Bedeutung haben, und die exklusive relative Molekülmasse von Polyäthylenglycol und Dextran im Bereich von etwa 10^5 bis etwa 10^8 liegt.

12. Füllmaterial nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß es eine Wasserrückgewinnung von etwa 0,5 bis etwa 2,0 g Wasser/g Trockengel hat.
13. Füllmaterial nach Punkt 12, gekennzeichnet dadurch, daß die Wasserrückgewinnung im Bereich von etwa 0,8 bis etwa 2,0 g Wasser/g Trockengel liegt.
14. Füllmaterial nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das Copolymere einen Gewichtsmittel-Teilchendurchmesser von etwa 5 bis 20 μm hat.
15. Füllmaterial nach Punkt 14, gekennzeichnet dadurch, daß das Copolymere einen Gewichtsmittel-Teilchendurchmesser von etwa 5 bis 12 μm hat.
16. Verfahren zur Herstellung eines Füllmaterials für die Schnellflüssigkeitschromatographie, gekennzeichnet dadurch, daß ein Monomergemisch von mindestens einem Vinyl-ester einer Carbonsäure mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und mindestens einem Vernetzungsmonomeren der Formel:



worin

R_1 , R_2 und R_3 gleich oder unterschiedlich sein können und aus der $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$ und $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$ umfassenden Gruppe

ausgewählt sind,

der Suspensions-Polymerisierung unterzogen und das resultierende granulare Copolymere der Esteraustauschreaktion oder der Verseifung bis zu einem solchen Grade unterzogen wird, daß das Esteraustauschverhältnis oder das Verseifungsverhältnis etwa 0,4 bis etwa 0,8 beträgt.

17. Verfahren nach Punkt 16, gekennzeichnet dadurch, daß das Esteraustauschverhältnis oder das Verseifungsverhältnis etwa 0,45 bis etwa 0,75 beträgt.

18. Verfahren nach Punkt 16, gekennzeichnet dadurch, daß das Molverhältnis des Vinylesters der Carbonsäure und des Vernetzungsmonomeren 1 zu etwa 0,08 bis etwa 0,22 beträgt.

19. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß das Molverhältnis des Vinylesters der Carbonsäure und des Vernetzungsmonomeren 1 zu etwa 0,11 bis etwa 0,16 beträgt.

20. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß das Molverhältnis des Vinylesters der Carbonsäure und des Vernetzungsmonomeren 1 zu etwa 0,12 bis etwa 0,18 beträgt.

21. Verfahren nach Punkt 16, gekennzeichnet dadurch, daß der Vinylester der Carbonsäure aus der Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylbutyrat, Vinylvalerat und Vinylpivalat umfassenden Gruppe ausgewählt ist.
22. Verfahren nach Punkt 21, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Vinylester der Carbonsäure um Vinylacetat handelt.
23. Verfahren nach Punkt 21, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Vinylester der Carbonsäure um Vinylpropionat handelt.
24. Verfahren nach Punkt 16, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei dem Vernetzungsmonomeren um Triallylisocyanurat handelt.