



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119343174 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 21

(21) 申请号 202380045463.7

纳伦德拉纳斯·博基沙姆

(22) 申请日 2023.05.10

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112

(30) 优先权数据

专利代理师 孙微 尹丽鲲

63/366,868 2022.06.23 US

63/496,568 2023.04.17 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

B01D 67/00 (2006.01)

2024.12.06

B01D 71/52 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

B01D 71/78 (2006.01)

PCT/IB2023/054840 2023.05.10

B01D 71/80 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

B01J 20/28 (2006.01)

W02023/248020 EN 2023.12.28

C08J 7/18 (2006.01)

(71) 申请人 舒万诺知识产权公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 安德鲁·W·维尔

杰拉尔德·K·拉斯穆森

权利要求书2页 说明书44页

(54) 发明名称

接枝到多孔聚合物基材的嵌段共聚物

(57) 摘要

提供了一种分离制品,其可用于分离含有具有不同尺寸和任选地具有不同离子基团的材料
的复杂样品。该分离制品包含使用可逆失活自由
基聚合方法接枝到固体聚合物基材的多个嵌段
共聚物。该嵌段共聚物远离固体多孔聚合物基
材的表面延伸。该嵌段具有提供尺寸或空间排
阻的外部嵌段(即,第二聚合物嵌段)和具有酸
性基团或其盐、碱性基团或其盐、或它们的组
合的内部嵌段(即,第一嵌段),该内部嵌段可
与具有互补基团且足够小以通过尺寸或空间
排阻第二聚合物嵌段的化合物结合。该分离制
品可例如用于分离样品中的生物材料。

1. 一种分离制品,所述分离制品包含:

多孔聚合物基材,该多孔聚合物基材为固体材料;以及

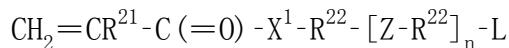
接枝到固体多孔聚合物基材并远离所述固体多孔聚合物基材的表面延伸的多个嵌段共聚物链,其中所述嵌段共聚物链包含

a) 共价附接到所述固体多孔聚合物基材的第一聚合物嵌段,其中所述第一聚合物嵌段包含含有酸性基团或其盐的酸性单体单元、含有碱性基团或其盐的碱性单体单元、或它们的组合;以及

b) 共价键合到所述第一聚合物嵌段的第二聚合物嵌段,其中所述第一聚合物嵌段位于所述第二聚合物嵌段与所述固体多孔聚合物基材之间,其中所述第二聚合物嵌段包含含聚醚的单体单元。

2. 根据权利要求1所述的分离制品,其中所述第一聚合物嵌段直接且共价地附接到所述固体多孔聚合物基材的碳原子。

3. 根据权利要求1或2所述的分离制品,其中酸单体和/或碱性单体具有式 (IV) 或其盐



(IV)

其中

R^{21} 是氢或甲基;

每个 R^{22} 独立地是 (杂) 亚烷基;

X^1 是 -O- 或 - NR^{23} -, 其中 R^{23} 是氢或烷基;

Z 是包含至少一个氢键供体、至少一个氢键受体或它们的组合的杂亚烷基;

n 是 0 或 1 的整数;并且

L 是作为酸性基团、碱性基团或它们的盐的配体官能团。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的分离制品,其中所述多孔聚合物基材包括颗粒、纤维、薄膜、非织造幅材、膜、海绵或片材。

5. 根据权利要求4所述的分离制品,其中所述多孔聚合物基材包括非织造幅材或膜。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的分离制品,其中所述第二聚合物嵌段是亲水性的或水可溶胀的。

7. 一种制作分离制品的方法,所述分离制品包含固体多孔聚合物基材和接枝到所述固体聚合物基材并远离所述固体多孔聚合物基材的表面延伸的多个嵌段共聚物,所述方法包括:

提供所述固体多孔聚合物基材;以及

使用可逆失活自由基聚合方法将多个第一聚合物嵌段接枝到所述固体多孔聚合物基材,其中所述第一聚合物嵌段共价键合到所述固体多孔聚合物基材,并且其中所述第一聚合物嵌段是第一可聚合组合物的反应产物,所述第一可聚合组合物包含

1) 包含烯属不饱和基团和酸基团或其盐的酸性单体;和/或

2) 包含烯属不饱和基团和碱性基团或其盐的碱性单体;以及

形成多个第二聚合物嵌段,其中使用所述可逆失活自由基聚合方法将所述第二聚合物嵌段共价键合到所述第一聚合物嵌段,其中所述第一聚合物嵌段位于所述固体多孔聚合物基材与所述第二聚合物嵌段之间,并且其中所述第二聚合物嵌段是第二可聚合组合物的反

应产物,所述第二可聚合组合物包含

1) 聚醚单体,所述聚醚单体包含至少一个烯属不饱和基团以及聚醚基团。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述可逆失活自由基聚合方法是可逆加成-断裂链转移聚合方法。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中所述可逆失活自由基聚合方法包括使用含硫代羰基硫的化合物作为聚合控制剂。

10. 根据权利要求7至9中任一项所述的方法,其中所述含硫代羰基硫的化合物具有式-S-C(=S)-R¹的含硫代羰基硫的基团,并且其中R¹是烷氧基、芳烷氧基、烯氧基或-N(R⁴)₂;并且

每个R⁴是烷基,或者两个相邻的R⁴基团与它们两者所附接的氮结合以形成具有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的第一杂环,所述第一杂环是饱和或不饱和的并且任选地与一个或多个第二环稠合,所述第二环为碳环或杂环。

11. 根据权利要求7至10中任一项所述的方法,其中所述嵌段共聚物直接且共价地键合到所述固体多孔聚合物基材的碳原子。

12. 根据权利要求7至11中任一项所述的方法,其中在形成所述第二聚合物嵌段之前,所述第一聚合物嵌段具有含末端硫代羰基硫的基团或半频哪醇基团。

13. 一种分离不同尺寸和任选地不同离子含量的材料的混合物的方法,所述方法包括:

制备或提供分离制品,所述分离制品包含固体多孔聚合物基材和使用可逆失活自由基聚合方法接枝到所述固体多孔聚合物基材的多个嵌段共聚物,其中所述嵌段共聚物远离所述固体多孔聚合物基材的表面延伸并且包含

a) 共价附接到所述多孔聚合物基材的第一聚合物嵌段,所述第一聚合物嵌段包含具有结合基团的第一单体单元,所述结合基团是用于与具有互补基团的材料相互作用的酸基团、碱性基团或它们的盐;以及

b) 共价键合到所述第一聚合物嵌段的第二聚合物嵌段,其中所述第一聚合物嵌段位于所述第二聚合物嵌段与所述固体多孔聚合物基材之间,其中所述第二聚合物嵌段包含含聚醚的单体单元;以及

使所述材料的混合物通过所述分离制品,其中所述第二聚合物嵌段基于尺寸或空间排斥而分离材料的所述混合物并且仅允许所述材料的一部分与所述第一聚合物嵌段的所述酸基团、碱性基团或它们的盐接触。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述材料的混合物包含生物材料。

接枝到多孔聚合物基材的嵌段共聚物

发明内容

[0001] 提供了一种分离制品、制作该分离制品的方法以及分离各种材料(例如,生物材料)的方法。该分离制品包括接枝到为固体的多孔聚合物基材的嵌段共聚物。该嵌段共聚物具有提供尺寸排阻的第二聚合物嵌段和可与不被该第二聚合物嵌段排阻的生物材料上的酸性或碱性基团结合的第一聚合物嵌段。

[0002] 在第一方面,提供了一种分离制品,该分离制品包括(1)多孔聚合物基材,该多孔聚合物基材为固体和(2)接枝到固体多孔聚合物基材并远离该固体多孔聚合物基材的表面延伸的多个嵌段共聚物链。该嵌段共聚物链包含(a)共价附接到该多孔聚合物基材的第一聚合物嵌段和(b)共价键合到该第一聚合物嵌段的第二聚合物嵌段,其中该第一聚合物嵌段位于该第二聚合物嵌段与该多孔聚合物基材之间。该第一聚合物嵌段包含第一单体单元,该第一单体单元是包含酸性基团或其盐的酸性单体单元、包含碱性基团或其盐的碱性单体单元、或它们的组合。该第二聚合物嵌段包含含聚醚的单体单元。

[0003] 在第二方面,提供了一种制作分离制品的方法。该分离制品包括为固体的多孔聚合物基材和接枝到该多孔聚合物基材并远离该多孔聚合物基材的表面延伸的多个嵌段共聚物。该方法包括提供该多孔聚合物基材和使用可逆失活自由基聚合方法将该多个第一聚合物嵌段接枝到该多孔聚合物基材,其中该第一聚合物嵌段共价键合到该多孔聚合物基材。该第一聚合物嵌段是第一可聚合组合物的反应产物,该第一可聚合组合物包含1)包含烯属不饱和基团和酸基团或其盐的酸性单体,2)包含烯属不饱和基团和碱性基团或其盐的碱性单体,或3)它们的组合。该方法还包括使用可逆失活自由基聚合方法形成多个第二聚合物嵌段,其中该第二聚合物嵌段共价键合到该第一聚合物嵌段,并且其中该第一聚合物嵌段位于该多孔聚合物基材与该第二聚合物嵌段之间。该第二聚合物嵌段是包含含聚醚单体的第二可聚合组合物的反应产物,该含聚醚单体包含至少一个烯属不饱和基团和聚醚基团。

[0004] 在第三方面,提供了一种分离具有不同尺寸和任选地不同离子电荷的材料的混合物的方法。该方法包括制备或提供分离制品,该分离制品包含为固体的多孔聚合物基材和使用可逆失活自由基聚合方法接枝到该多孔聚合物基材的多个嵌段共聚物,其中该嵌段共聚物远离该多孔聚合物基材的表面延伸。该嵌段共聚物包含1)共价附接到固体多孔聚合物基材的第一聚合物嵌段和2)共价键合到该第一聚合物嵌段的第二聚合物嵌段,其中该第一聚合物嵌段位于该第二聚合物嵌段与该多孔聚合物基材之间。该第一聚合物嵌段包含具有结合基团的第一单体单元,该结合基团是用于与具有互补基团的材料相互作用的酸基团或其盐、碱性基团或其盐、或它们的组合。该第二聚合物嵌段包含含聚醚的单体单元。该方法还包括使材料的混合物通过该分离制品,其中该第二聚合物嵌段基于尺寸或空间排阻而分离材料的混合物并且仅允许该材料的一部分与该第一聚合物嵌段的酸基团、碱性基团或它们的盐接触。

具体实施方式

[0005] 提供了一种分离制品,该分离制品可用于分离含有具有不同尺寸和任选地不同离子电荷的材料的混合物的复杂样品。该分离制品包含使用可逆失活自由基聚合方法接枝到为固体的多孔聚合物基材上的多个嵌段共聚物。该嵌段共聚物远离该多孔聚合物基材的表面延伸。该嵌段共聚物具有提供尺寸或空间排阻的外部聚合物嵌段(即,第二聚合物嵌段)和具有酸性基团或其盐、碱性基团或其盐、或它们的组合的内部聚合物嵌段(即,第一聚合物嵌段),该内部嵌段可与具有互补基团且足够小以通过尺寸或空间排阻第二聚合物嵌段的材料结合。该分离制品可例如用于分离样品中的生物材料。

[0006] 如本文所用,术语“一个”、“一种”、“该”和“至少一个”可互换使用。

[0007] 术语“和/或”意指任一者或两者。例如,“A和/或B”意指单独的A、单独的B、或A和B两者。

[0008] 术语“烷基”是指作为烷烃的自由基的一价基团。烷基基团可具有1至32个碳原子、1至20个碳原子、1至12个碳原子、1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。烷基可以是直链、支链、环状的或它们的组合。直链烷基具有至少一个碳原子,而环状烷基具有至少3个碳原子,并且支链烷基具有至少2个碳原子。

[0009] 术语“亚烷基”是指作为烷烃的自由基的二价基团。亚烷基基团可具有1至32个碳原子、1至20个碳原子、1至12个碳原子、1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。亚烷基可以是直链、支链、环状的或它们的组合。直链亚烷基具有至少一个碳原子,而环状亚烷基具有至少3个碳原子,并且支链亚烷基具有至少2个碳原子。

[0010] 术语“烷氧基”是指式-OR^a的一价基团,其中R^a是如上定义的烷基。

[0011] 术语“烯基”是指作为烯烃的自由基的一价基团,其是具有至少一个碳-碳双键的烃化合物。在一些实施方案中,烯基具有单个碳-碳双键。在一些更具体的实施方案中,烯基具有烯属不饱和基团(碳-碳双键在链中的最后两个碳原子之间)。烯基可以是直链、支链或环状的。烯基通常具有至少2个、至少3个、至少4个或至少5个碳原子,并且可具有多至32个碳原子、多至24个碳原子、多至20个碳原子、多至12个碳原子、多至10个碳原子或多至5个碳原子。

[0012] 术语“烯氧基”是指式-OR^b的一价基团,其中R^b是如上定义的烯基。

[0013] 术语“芳基”是指作为芳族碳环化合物的自由基的一价基团。芳基基团具有至少一个芳族碳环并且可以具有1至3个连接至或稠合至该芳族碳环的任选的环。附加的环可以是芳族的、脂族的或它们的组合。芳基基团通常具有5至20个碳原子或6至10个碳原子。

[0014] 术语“亚芳基”是指作为芳族碳环化合物的自由基的二价基团。亚芳基基团具有至少一个芳族碳环并且可以具有1至3个连接至或稠合至该芳族碳环的任选的环。附加的环可以是芳族的、脂族的或它们的组合。亚芳基基团通常具有5至20个碳原子或6至10个碳原子。

[0015] 术语“芳烷基”是指被至少一个芳基基团取代的烷基基团。即,芳烷基基团具有式-R^d-Ar,其中R^d是亚烷基并且Ar是如上定义的芳基。芳烷基基团含有6至40个碳原子。芳烷基基团通常含有具有1至20个碳原子或1至10个碳原子的亚烷基基团和具有5至20个碳原子或6至10个碳原子的芳基基团。

[0016] 术语“亚芳烷基”是指被至少一个芳基基团取代的亚烷基基团。

[0017] 术语“芳烷氧基”是指具有式-O-R^d-Ar的一价基团,其中R^d和Ar与以上针对芳烷基

所定义的相同。

[0018] 术语“烷芳基”是指被至少一个烷基基团取代的芳基基团。即,烷芳基基团具有式- Ar^1-R^a ,其中 Ar^1 是亚芳基且 R^a 是烷基。烷芳基基团含有6至40个碳原子。烷芳基基团通常含有具有5至20个碳原子或6至10个碳原子的亚芳基基团和具有1至20个碳原子或1至10个碳原子的烷基基团。

[0019] 术语“硼酸基团”和“硼酸基 (boronato)”可互换地用于指式- $\text{B}(\text{OH})_2$ 的基团。硼酸基团可以以具有阳离子抗衡离子的盐的形式存在。

[0020] 术语“羧酸基团”和“羧基 (carboxy)”可互换地用于指式- $\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 的基团。羧酸基团可以以具有阳离子抗衡离子的盐的形式存在。

[0021] 术语“引发-转移-终止剂 (iniferter)”用于指在适当条件下可用作自由基引发剂、链转移剂或自由基链终止剂的基团。由UV辐射活化的引发-转移-终止剂可称为“光引发-转移-终止剂”。本文所述的引发-转移-终止剂通常适用于可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 聚合方法,并且可称为RAFT试剂。

[0022] 术语“烃基”是指烃的一价基团。烃基可以是饱和的、部分不饱和或不饱和的,并且可以具有多至20个碳原子、多至10个碳原子、多至6个碳原子或多至4个碳原子。它通常具有至少1个碳原子或至少2个碳原子。烃基通常是烷基、芳基、芳烷基或烷芳基。

[0023] 术语“亚烃基”是指烃的二价基团。亚烃基可以是饱和的、部分不饱和或不饱和的,并且可以具有多至40个碳原子、多至20个碳原子、多至10个碳原子、多至6个碳原子或多至4个碳原子。它通常具有至少1个碳原子或至少2个碳原子。烃基通常是亚烷基、亚芳基、亚芳烷基或亚烷芳基。

[0024] 术语“链接原子”是指处于链中的原子(而不是链取代基的原子)。

[0025] 术语“链接杂原子”是指替代碳链中一个或多个碳原子的杂原子。杂原子通常是氧、硫或氮。

[0026] 术语“流体”是指液体和/或气体。

[0027] 术语“接枝密度”是指每克接枝到基材的单体单元的毫摩尔数。通过将质量增益除以单体的分子量并乘以1000来计算毫摩尔数。随后通过除以基材的初始质量(克)将该值归一化。接枝密度表示为每克基材接枝的单体单元的毫摩尔数(毫摩尔/克)。为清楚起见,被接枝的材料通常是含有多个单体单元的聚合物材料。

[0028] 术语“杂原子”意指除碳或氢以外的原子。杂原子通常是硫、氮或氧。

[0029] 术语“杂烃基”是指至少一个但不是所有链接碳原子被选自氧(-O-)、硫(-S-)和氮(例如,-NH-)的杂原子替代的烃基。

[0030] 术语“(杂)烃基”是指烃基、杂烃基或两者。

[0031] 术语“杂亚烃基”是指至少一个但不是所有链接碳原子被选自氧(-O-)、硫(-S-)和氮(例如,-NH-)的杂原子替代的亚烃基。

[0032] 术语“(杂)亚烃基”是指亚烃基、杂亚烃基或两者。

[0033] 术语“杂亚芳烷基”是指在芳基基团中具有杂原子的亚芳烷基。换句话说,它是与杂芳基键合的亚烷基,其中杂芳基是环碳原子中的一个环碳原子被选自氧(-O-)、硫(-S-)和氮(例如,-NH-)的杂原子替代的芳基。

[0034] 术语“氢键受体”是指具有孤电子对的选自氧、氮和硫的杂原子。氢键受体通常是

羰基、羧基或醚氧。

[0035] 术语“氢键供体”是指由与选自氧、氮和硫的杂原子共价键合的氢原子组成的部分。氢键供体通常是亚氨基、硫代或羟基。

[0036] 术语“氢键合部分”意指包括至少一个氢键供体和至少一个氢键受体的部分。

[0037] 术语“亚氨基羰基亚氨基”意指下式的二价基团或部分 $-N(R^e)-C(=O)-N(R^e)-$ ，其中每个 R^e 独立地是氢、烷基（例如，选自具有一至四个碳原子的烷基基团）或芳基。通常一个或两个 R^e 基团是氢。

[0038] 术语“亚氨基硫代羰基亚氨基”意指下式的二价基团或部分 $-N(R^e)-C(=S)-N(R^e)-$ ，其中每个 R^e 独立地是氢、烷基（例如，选自具有一至四个碳原子的烷基基团）或芳基。通常一个或两个 R^e 基团是氢。

[0039] 术语“异氰酸根 (isocyanato)”是指式 $-N=C=O$ 的基团。

[0040] 术语“改性基材”是指具有多个共价附接的含硫代羰基硫的基团或含半频哪醇的基团的聚合物基材（例如，多孔聚合物基材）。

[0041] 术语“氧羰基亚氨基 (oxycarbonylimino)”是指下式的二价基团或部分 $-O-C(=O)-N(R^e)-$ ，其中 R^e 是氢、烷基（例如，选自具有一至四个碳原子的烷基）或芳基。通常 R^e 基团是氢。

[0042] 术语“氧硫代羰基亚氨基 (oxythiocarbonylimino)”是指下式的二价基团或部分 $-O-C(=S)-N(R^e)-$ ，其中 R^e 是氢、烷基（例如，选自具有一至四个碳原子的烷基）或芳基。通常 R^e 基团是氢。

[0043] 术语“烯属不饱和”是指式 $-CY=CH_2$ 的基团，其中 Y 是氢或烃基（例如，烷基或芳基）。

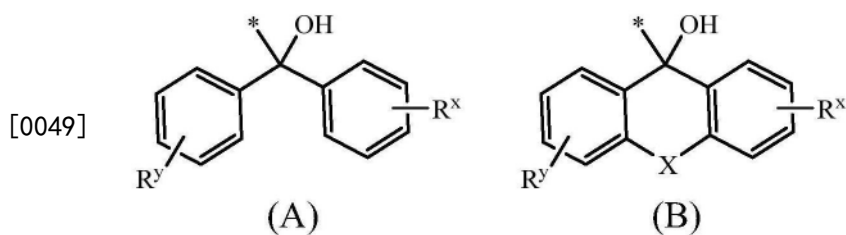
[0044] 术语“磷酸基团”和“膦酰基 (phosphono)”可互换地指式 $-PO_3H_2$ 的基团，其中该基团不与氧原子附接（其通常与碳原子附接）。磷酸基团可以作为具有阳离子抗衡离子的盐存在。

[0045] 术语“磷酸基团”和“磷酸基 (phosphato)”可互换地指式 $-OP(=O)_2H$ 的基团。磷酸基团可以作为具有阳离子抗衡离子的盐存在。

[0046] 术语“聚合物”和“聚合物材料”可互换使用并且是指通过使一种或多种单体反应而形成的材料。该术语包括均聚物、共聚物、三元共聚物等。同样，术语“聚合”和“使聚合”是指制作可为均聚物、共聚物、三元共聚物等的聚合物材料的过程。

[0047] 术语“可逆失活自由基聚合”或“RDRP”是指其中存在增长链的快速且可逆的活化和失活的聚合过程。尽管多种RDRP技术是可用的，但这些技术中最常见的是：a) 稳定的自由基介导的聚合（例如，氮氧自由基介导的聚合或NMP），b) 原子转移自由基聚合（或ATRP），和c) 可逆加成-断裂链转移聚合（或RAFT）。关于这些方法的工业利用的综述，参见M. Destarac, *Polymer Chemistry*, 2018, 第9卷, 第40期, 第4947-4967页。如本文所用，由含半频哪醇的基团介导的方法被认为是RDRP聚合方法。

[0048] 术语“半频哪醇”是指共价附接到基材的一价基团。半频哪醇基团通常具有通过碳原子连接的两个芳族环，该碳原子也键合到基材和羟基。半频哪醇基团通常具有式(A)或式(B)。



[0050] 每个 R^x 和 R^y 是氢、烷基(诸如具有1至4个碳原子的那些)、羟基、烷氧基(诸如具有1至4个碳原子的那些)、卤代、磺基或磺基亚烷氧基(诸如具有1至4个碳原子的那些)。基团X是单键、具有1至3个碳原子的亚烷基、或杂原子(诸如-O-或-S-)。星号(*)示出半频哪醇基团与基材的附接位点。半频哪醇基团通常通过II型光引发剂的UV激发而形成,该II型光引发剂通过从基材夺取氢以形成经处理的基材自由基而形成半频哪醇自由基。随后这两个自由基结合以将半频哪醇基团共价附接到基材。

[0051] 术语“磺酸基团”和“磺酸基(sulfono)”可互换地指式-SO₃H的基团,其中该基团不与氧原子附接(其通常与碳原子附接)。磺酸基团可以作为具有阳离子抗衡离子的盐存在。

[0052] 术语“硫酸基团”和“硫酸根合(sulfato)”可互换地指式-OSO₃H的基团。硫酸基团可以作为具有阳离子抗衡离子的盐存在。

[0053] 术语“硫代羰基亚氨基”意指式-C(=S)NR^e-的二价基团或部分,其中R^e是氢、烷基(例如,选自具有一至四个碳原子的烷基)或芳基。基团R^e通常是氢。

[0054] 术语“硫代羰基硫(thiocarbonylthio)”是指二价基团-S-C(=S)-。

[0055] 术语“经处理的基材”是指具有可用于与另一种化合物(诸如含硫代羰基硫的化合物或半频哪醇自由基)反应的多个自由基的聚合物基材。

[0056] 术语“在……范围内(in a range of或in the range of)”可互换地用于指在该范围内的所有值加上该范围的端值。

[0057] 该分离制品包括为固体的多孔聚合物和接枝到该多孔聚合物基材并远离该多孔聚合物基材的表面延伸的多个嵌段共聚物。嵌段共聚物通常包含共价附接到多孔聚合物基材的第一聚合物嵌段和与共价附接到第一聚合物嵌段的第二聚合物嵌段,其中第一聚合物嵌段位于多孔聚合物基材与第二聚合物嵌段之间。第一聚合物嵌段具有多个酸性单体单元或其盐、碱性单体单元或其盐、或它们的组合,而第二聚合物嵌段具有多个可任选交联的含聚醚的单体单元。

[0058] 分离制品可通过使用可逆失活自由基聚合方法将多个第一聚合物嵌段接枝到为固体的多孔聚合物基材来制备,其中第一聚合物嵌段共价键合到多孔聚合物基材。在大多数实施方案中,第一聚合物嵌段直接键合到多孔聚合物基材的聚合物材料的主链中的碳原子。该第一聚合物嵌段是第一可聚合组合物的反应产物,该第一可聚合组合物包含1)包含烯属不饱和基团和酸基团或其盐的酸性单体,2)包含烯属不饱和基团和碱性基团或其盐的碱性单体,或3)它们的组合。使用可逆失活自由基聚合方法将多个第二聚合物嵌段共价键合到第一聚合物嵌段。该第二聚合物嵌段是包含含聚醚单体的第二可聚合组合物的反应产物,该含聚醚单体包含至少一个烯属不饱和基团和聚醚基团。第一聚合物嵌段位于第二聚合物嵌段与固体多孔聚合物基材之间。虽然附加的聚合物嵌段可共价附接到第二聚合物嵌段上,但分离制品通常具有多个附接的两嵌段共聚物。

[0059] 多孔聚合物基材

[0060] 分离制品具有为固体的多孔聚合物基材。关于多孔聚合物基材的术语“固体”意指该基材不是液体并且不溶于溶液中。多孔聚合物基材的孔可具有任何期望的平均尺寸。在一些实施方案中,孔是大孔、中孔、微孔或它们的混合物。如本文所用,术语“大孔”是指具有直径大于50纳米的孔的聚合物基材,术语“中孔”是指具有直径在2纳米至50纳米范围内的孔的聚合物基材,并且术语“微孔”是指具有直径小于2纳米的孔的材料。

[0061] 术语“固体多孔聚合物基材”、“多孔聚合物基材”、“聚合物基材”、“基材”和类似变型形式在本文中可互换使用。

[0062] 多孔聚合物基材可具有任何期望的尺寸、形状和形式。例如,多孔聚合物基材可以呈颗粒、纤维、薄膜、非织造幅材、织造幅材、膜、海绵或片材的形式。在一些示例中,聚合物基材是多孔膜或多孔非织造幅材。为了制备大的分离制品或许多分离制品并且为了易于制造,聚合物基材可以呈卷的形式或由卷形成,诸如薄膜、非织造幅材、织造幅材、膜、海绵或片材的卷。这允许使用卷对卷处理来制备分离制品。多孔聚合物基材可包括单层或多层相同或不同的聚合物材料。

[0063] 多孔聚合物基材通常由热塑性材料形成。合适的热塑性塑料包括但不限于聚烯烃、聚(异戊二烯)、聚(丁二烯)、氟化聚合物、氯化聚合物、聚酰胺、聚酰亚胺、聚醚、聚(醚砜)、聚(砜)、聚(乙酸乙烯酯)及其共聚物诸如聚(乙烯)-共-聚(乙酸乙烯酯)、聚酯诸如聚(乳酸)、聚(乙烯醇)及其共聚物诸如聚(乙烯)-共-聚(乙烯醇)、聚(乙烯基酯)、聚(乙烯基醚)、聚(碳酸酯)、聚氨酯、聚((甲基)丙烯酸酯)及其共聚物、以及它们的组合。

[0064] 用于多孔聚合物基材的合适的聚烯烃包括但聚(乙烯)、聚(丙烯)、聚(1-丁烯)、乙烯和丙烯的共聚物、 α 烯烃共聚物(诸如乙烯或丙烯与1-丁烯、1-己烯、1-辛烯和1-癸烯的共聚物)、聚(乙烯-共-1-丁烯)、聚(乙烯-共-1-丁烯-共-1-己烯)、聚(丁二烯)及其共聚物、以及它们的组合。

[0065] 用于多孔聚合物基材的合适的氟化聚合物包括聚(氟乙烯)、聚(偏二氟乙烯)、偏二氟乙烯共聚物(诸如聚(偏二氟乙烯-共-六氟丙烯))、三氟氯乙烯共聚物(诸如聚(乙烯-共-三氟氯乙烯))、以及它们的组合。

[0066] 用于多孔聚合物基材的合适的聚酰胺包括各种尼龙组合物,诸如例如聚(亚氨基己二酰亚氨基六亚甲基)、聚(亚氨基己二酰亚氨基十亚甲基)、聚己内酰胺、以及它们的组合。合适的聚酰亚胺包括聚(均苯四甲酰亚胺)及其组合。

[0067] 用于多孔聚合物基材的合适的聚(醚砜)包括聚(二苯基醚砜)、聚(二苯基砜-共-二苯基醚砜)以及它们的组合。

[0068] 用于多孔聚合物基材的合适的乙酸乙烯酯共聚物包括乙烯和乙酸乙烯酯的共聚物以及乙酸乙烯酯、乙烯醇和乙烯的三元共聚物。

[0069] 在一些实施方案中,多孔聚合物基材是多孔膜,其具有通常大于0.1微米的平均孔径(孔的平均最长直径),以使尺寸排阻分离最小化、使扩散约束最小化并使表面积和分离最大化。通常,平均孔径可以在0.1微米至10微米的范围内。例如,平均孔径是至少0.2微米、至少0.4微米、至少0.6微米或至少0.8微米,且多至8微米、多至6微米、多至4微米或多至2微米。

[0070] 多孔聚合物基材可以是大孔膜,诸如热诱导相分离(TIPS)膜。TIPS膜通常通过形成热塑性材料和高于热塑性材料的熔点的第二材料的溶液来制备。在冷却后,热塑性材料

结晶并与第二材料相分离。结晶的材料通常被拉伸。第二材料任选地在拉伸之前或之后被去除。大孔膜进一步描述于美国专利第4,539,256号(Shipman)、第4726989号(Mrozinski)、第4867881号(Kinzer)、第5120594号(Mrozinski)、第5260360号(Mrozinski)和第5962544号(Waller, Jr.)中。一些示例性TIPS膜包括聚(偏二氟乙烯)(PVDF)、聚烯烃(诸如聚(乙烯)或聚(丙烯))、含乙烯基的聚合物或共聚物(诸如乙烯-乙醇共聚物和含丁二烯的聚合物或共聚物)和含(甲基)丙烯酸酯的聚合物或共聚物。在美国专利第7,338,692号(Smith等人)中进一步描述了包括PVDF的TIPS膜。

[0071] 在一些实施方案中,多孔聚合物基材可包括尼龙大孔薄膜或片材(例如,大孔膜),诸如美国专利第6056529号(Meyering等人)、第6267916号(Meyering等人)、第6413070号(Meyering等人)、第6776940号(Meyering等人)、第3876738号(Marinaccio等人)、第3928517号(Knight等人)、第4707265号(Barnes, Jr.等人)和第5458782号(Hou等人)中所述的那些。

[0072] 在其他实施方案中,多孔聚合物基材可以是非织造幅材,该非织造幅材可包括通过用于生产非织造幅材的任何公知方法制造的非织造幅材。如本文所用,术语“非织造幅材”是指具有单根纤维或长丝的结构织物,这些单根纤维或长丝以垫样方式无规和/或单向地交错。

[0073] 例如,纤维非织造幅材可通过湿法成网、梳理成网、气流成网、射流喷网、纺粘法、或熔喷技术、或它们的组合来制得。纺粘纤维通常是小直径纤维,其通过将熔融热塑性聚合物作为长丝从喷丝头的多个细小的、通常圆形的毛细管挤出而形成,其中挤出纤维的直径迅速减小。熔喷纤维通常如下形成:将熔融热塑性材料通过多个细小的、通常圆形的模头毛细管以熔融线或长丝形式挤出到高速、通常受热的气体(例如空气)流中,该气流使熔融热塑性材料的长丝变细以减小它们的直径。然后,熔喷纤维由高速气流携带并沉积于收集面上,以形成无规分散的熔喷纤维的幅材。任何非织造幅材均可由单一类型的纤维或由热塑性聚合物的类型和/或厚度不同的两种或更多种纤维制成。

[0074] 可用的非织造幅材的制造方法的进一步细节描述于以下文献中:Wente, “Superfine Thermoplastic Fibers,” Indus. Eng. Chem., 48, 1342 (1956) 以及 Wente 等人, “Manufacture of Superfine Organic Fibers,” Naval Research Laboratories Report No. 4364 (1954)。

[0075] 非织造幅材基材还可任选地包括一层或多层稀松布。例如,非织造幅材的任一或两个主表面还可各自任选地包括稀松布层。包括稀松布(通常是由纤维制成的织造或非织造增强层)以为非织造幅材提供强度。合适的稀松布材料包括但不限于尼龙、聚酯、玻璃纤维、聚乙烯、聚丙烯等。稀松布的平均厚度可以是变化的,但范围通常是约25微米至约100微米,优选地约25微米至约50微米。稀松布层可任选地粘结到非织造制品。多种粘合剂材料可用于将稀松布粘结到非织造材料。另选地,稀松布可以热粘结到非织造幅材。

[0076] 非织造基材的孔隙率通常通过诸如纤维直径、或基重、或密实度的特性来表征,而不是通过孔径来表征。非织造基材的纤维通常是微纤维,其具有至少0.5微米、1微米、2微米或甚至4微米且至多15微米、10微米、8微米或甚至6微米的有效纤维直径,如根据以下文献中列出的方法所计算: Davies, C.N., “The Separation of Airborne Dust and Particles,” Institution of Mechanical Engineers, London, Proceedings 1B, 1952。非织

造基材优选地具有在至少 $5\text{g}/\text{m}^2$ 、 $10\text{g}/\text{m}^2$ 、 $20\text{g}/\text{m}^2$ 或甚至 $50\text{g}/\text{m}^2$ ；且至多 $800\text{g}/\text{m}^2$ 、 $600\text{g}/\text{m}^2$ 、 $400\text{g}/\text{m}^2$ 、 $200\text{g}/\text{m}^2$ 或甚至 $100\text{g}/\text{m}^2$ 范围内的基重。非织造幅材的最小拉伸强度是约4.0牛顿。普遍地认为，非织造基材的拉伸强度在纵向上比在横维方向上低，这是由于后者中更好的纤维粘合和缠结。

[0077] 非织造幅材蓬松度通过密实度测量，密实度是定义幅材体积中的固体分数的参数。较低的密实度值指示较大的幅材蓬松度。密实度(α)是无单位分数，通常表示为： $\alpha = m_f \div \rho_f \times L_{\text{非织造物}}$ ，其中 m_f 是每样品表面积的纤维质量， ρ_f 是纤维密度，并且 $L_{\text{非织造物}}$ 是非织造物厚度。本文所用的密实度是指非织造基材本身而不是官能化的非织造基材。当非织造基材含有两种或更多种纤维的混合物时，使用相同的 $L_{\text{非织造物}}$ 确定每种纤维的单独的硬度，并且将这些单独的硬度加在一起以获得幅材的硬度 α 。

[0078] 将第一聚合物嵌段接枝到多孔聚合物基材

[0079] 使用可逆失活自由基聚合(RDRP)将多个嵌段共聚物接枝到多孔聚合物基材的表面，该可逆失活自由基聚合有时称为受控自由基聚合。使用这种聚合方法，自由基聚合可以在模拟活性聚合方法的条件下发生，其意义在于使终止反应最小化，诸如例如在N.Corrigan等人于文章Progress in Polymer Science, 2020, 111, 101311中所述。使用RDRP，通常可控制溶液聚合反应的聚合物结构、微结构、分子量和分子量分布。

[0080] RDRP方法可用于共价改性多孔基材。RDRP引发剂与基材的附接允许进行表面引发的RDRP(SI-RDRP)，或从基材的表面进行接枝聚合(参见上述Progress in Polymer Science文章)。将RDRP引发剂附接到多孔聚合物基材通常是相当困难的，涉及多个合成步骤，并且可能非常依赖于基材。多孔聚合物基材通常必须具有官能团，RDRP引发剂通常可通过缩合反应共价附接到该官能团。例如，含羧酸的-RDRP试剂可以通过酯化到纤维素羟基基团上而共价附接到纤维素膜或纤维。如果不能获得适当的官能团，则必须首先对基材进行化学改性以引入该官能团。

[0081] 在美国专利申请公开2021/0095088(Rasmussen等人)中描述了一种简单的、工业上可行的用于将RDRP试剂直接附接到固体聚合物基材而不需要化学改性的方法。更具体地，多个含硫代羰基硫的基团可以直接且共价地键合到固体多孔聚合物基材。含硫代羰基硫的基团通常直接且共价地附接到聚合物基材中的聚合物材料的主链中的碳原子。这些具有直接附接的RDRP试剂(例如，含硫代羰基硫的基团)的改性基材可以用作RDRP引发剂或光引发-转移-终止剂。如美国专利申请公开2020/0368694(Rasmussen等人)中所示，该方法允许将多种可自由基聚合的单体接枝到基材。该方法在本文中被称作“接枝方法1”，并在下文进一步描述。

[0082] 在另一种简单的、工业上可行的方法中，将RDRP试剂在溶液中与单体结合。与接枝方法1不同，不存在在单体聚合之前发生的形成具有多个直接且共价地附接的含硫代羰基硫的基团的改性基材的单独步骤。相反，含硫代羰基硫的化合物和II型光引发剂在溶液中与单体结合。将该溶液涂覆在基材上，并且随后对经涂覆的基材进行光化辐照(例如，UV辐照)。如果使用光敏基材，则II型光引发剂是任选的。该方法在本文中被称作“接枝方法2”并且在下文进一步描述。

[0083] 在“接枝方法2”的修改中，经由电子束辐照将基材转化为经处理的基材，并且随后将经处理的基材与包含单体和RDRP试剂的溶液混合。

[0084] 含硫代羰基硫的化合物和含硫代羰基硫的基团可以是已知可用作RAFT试剂的那些中的任何化合物和试剂,诸如在Moad等人,Aust.J.Chem,2005,58,279-410中描述的那些。合适的RAFT试剂在该参考文献中描述为式 $R-S-C(=S)-Z$ 的那些。其中Z经选择以活化或去活化硫代羰基双键以改变中间体自由基的稳定性,而R是自由基离去基团。该参考文献指出RAFT试剂应当具有反应性 $C=S$ 双键, $S-R$ 键应当容易断裂(即该键应当是弱的)并且不产生副反应,并且排出的自由基(R^*)应当有效地重新引发聚合。

[0085] 虽然本文可使用任何已知的RAFT试剂,包括以上Moad等人的参考文献中描述的所有那些,特别是接枝方法2,但可能有利的是选择具有式 $-S-C(=S)-R^1$ 的硫代羰基硫基团的RAFT试剂。该含硫代羰基硫的基团中的基团 R^1 通常被选择为烷氧基、芳烷氧基、烯氧基或 $-N(R^4)_2$ 。每个 R^4 是烷基,或者两个相邻的 R^4 基团与它们两者所附接的氮结合以形成具有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的第一杂环,该第一杂环是饱和或不饱和的并且任选地与一个或多个第二环稠合,该第二环为碳环或杂环。尽管当使用接枝方法1或接枝方法2时此类含硫代羰基硫的化合物可能是有利的,但是当使用接枝方法1时这些化合物是特别有利的。选择用于接枝方法1的含硫代羰基的基团通常不是用于可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合反应的典型试剂的那些基团。

[0086] 用于 R^1 的合适的烷氧基基团通常具有至少1个碳原子、至少2个碳原子、至少3个碳原子或至少4个碳原子,并且可具有多至20个碳原子、多至18个碳原子、多至16个碳原子、多至12个碳原子或多至10个碳原子。一些示例性烷氧基基团具有1至20个碳原子、1至10个碳原子、2至10个碳原子、1至6个碳原子、2至6个碳原子或1至4个碳原子。

[0087] 用于 R^1 的合适的烯氧基基团通常具有至少2个碳原子、至少3个碳原子或至少4个碳原子,并且可具有多至20个碳原子、多至18个碳原子、多至16个碳原子、多至12个碳原子或多至10个碳原子。一些示例性烯氧基基团具有2至20个碳原子、2至10个碳原子、2至6个碳原子或2至4个碳原子。

[0088] 用于 R^1 的合适的芳烷氧基基团通常含有具有1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的亚烷基基团和具有5至12个碳原子、6至12个碳原子或6至10个碳原子的芳基基团。芳烷氧基基团中的芳基基团通常是苯基。

[0089] 在含硫代羰基硫的基团的一些实施方案中, R^1 具有式 $-N(R^4)_2$,其中每个 R^4 是烷基或其中两个相邻的 R^4 基团与它们两者所附接的氮结合以形成具有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子和2至5个碳原子的第一杂环,该第一杂环是饱和或不饱和的(例如,部分或完全不饱和的)并且任选地与一个或多个第二环稠合,该第二环为碳环或杂环。

[0090] 合适的烷基 R^4 通常具有至少1个碳原子、至少2个碳原子、至少3个碳原子或至少4个碳原子,并且可具有多至20个碳原子、多至18个碳原子、多至16个碳原子、多至12个碳原子或多至10个碳原子。一些示例性烷基基团具有1至20个碳原子、1至10个碳原子、2至10个碳原子、1至6个碳原子、2至6个碳原子或1至4个碳原子。

[0091] 当式 $-N(R^4)_2$ 形成第一杂环时,该杂环通常具有含5至7个环成员或5至6个环成员且在环中含1至3个杂原子或1至2个杂原子的第一环结构。不是杂原子的环成员是碳。如果第一环结构中有一个杂原子,则该杂原子是氮。如果在第一环结构中存在两个或三个杂原子,则一个杂原子是氮并且任何附加的杂原子选自氮、氧和硫。第一环可任选地与一个或多个第二环结构稠合,该第二环结构为杂环或碳环且为饱和或不饱和的(例如,部分或完全不饱

和的)。如果第二环结构是杂环的,则其通常具有5至7个或5至6个环成员和1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子。如果第二环结构是碳环的,则其通常是苯或具有5或6个环成员的饱和环。在许多实施方案中,杂环具有单环结构,该单环结构具有5或6个环成员且在环中具有1或2个杂原子。杂环的示例包括但不限于吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吡啶基、咪唑基、咪唑基和吡唑基。

[0092] 含硫代羰基硫的化合物通常具有通式 $Q-S-C(=S)-R^1$,其中Q是化合物的其余部分。如果含硫代羰基硫的化合物含有多于一个此类基团,则基团Q可包括式 $-S-C(=S)-R^1$ 的第二基团(或甚至第三基团)。基团 R^1 与以上定义的相同。这些含硫代羰基硫的化合物可互换地称为RAFT试剂或称为引发-转移-终止剂(例如,光引发-转移-终止剂)。

[0093] 通式 $Q-S-C(=S)-R^1$ 的一些示例性含硫代羰基硫的化合物是式(I)的对称化合物。

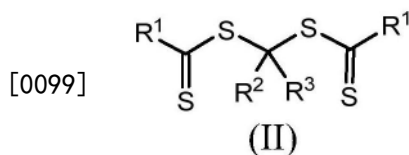
[0094] $R^1-C(=S)-S-S-C(=S)-R^1$

[0095] (I)

[0096] 含硫代羰基硫的基团中的基团 R^1 通常选择为烷氧基、芳烷氧基、烯氧基或 $-N(R^4)_2$ 。每个 R^4 是烷基,或者两个相邻的 R^4 基团与它们两者所附接的氮结合以形成具有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的第一杂环,该第一杂环是饱和或不饱和的并且任选地与一个或多个第二环稠合,该第二环为碳环或杂环。

[0097] 式(I)的含硫代羰基硫的化合物的示例包括但不限于二黄原酸(dixanthogen)(其中 R^1 是乙氧基)和二硫化四乙基秋兰姆(其中 R^1 具有式 $-N(R^4)_2$,其中每个 R^4 是乙基)。

[0098] 通式 $Q-S-C(=S)-R^1$ 的其他示例性含硫代羰基硫的化合物具有式(II)。



[0100] 在式(II)中,每个 R^1 是烷氧基、芳烷氧基、烯氧基或 $-N(R^4)_2$ 。用于 R^1 的合适的烷氧基、芳烷氧基、烯氧基和 $-N(R^4)_2$ 基团与以上针对含硫代羰基硫的基团所述的相同。基团 R^2 具有式 $-(OR^5)_q-OR^6$ 或具有式 $-C(=O)-X-R^7$ 。基团 R^3 是氢、烷基、芳基、取代的芳基(即被至少一个烷基、烷氧基或卤代取代的芳基)、烷芳基、式 $-C(=O)-OR^8$ 的基团或式 $-C(=O)-N(R^9)_2$ 的基团。基团 R^5 是亚烷基,基团 R^6 是烷基,并且q是等于至少0的整数。基团 R^7 是氢、烷基、芳基、芳烷基或取代的芳基(即被至少一个烷基、烷氧基或卤代取代的芳基)。基团 R^8 和 R^9 各自独立地是烷基、芳基、芳烷基或烷芳基。基团X是单键、氧基或 $-NR^{10}$ 。基团 R^{10} 是氢、烷基、芳基、芳烷基或烷芳基。式(II)化合物可使用任何合适的方法形成,诸如美国专利申请公开2021/0095088(Rasmussen等人)中所述的那些方法。

[0101] 式(II)的含硫代羰基硫的化合物的示例包括但不限于1,1-双(10-十一碳烯基氧基硫代羰基硫基)甲基醚、2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)-2-甲氧基-乙酸甲酯、1,1-双(异丙氧基硫代羰基硫基)甲基甲基醚、1,1-双(异丙氧基硫代羰基硫基)甲基丁基醚、1,1-双(乙氧基硫代羰基硫基)甲基丁基醚、2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)乙酸2-乙基己酯、2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)乙酸甲酯、2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)乙酸叔丁酯、1,1-双(异丙氧基硫代羰基硫基)-2-丙酮、2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)-1-苯乙酮和2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)-1-(4-溴苯基)乙酮、2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)乙酸

苯酯、N,N-二丁基-2,2-双(异丙氧基硫代羰基硫基)乙酰胺、1,1-双(二乙基硫代氨基甲酰硫基)甲基丁基醚、1,1-双(二乙基硫代氨基甲酰硫基)甲基甲基醚、2,2-双(二乙基硫代氨基甲酰硫基)乙酸2-乙基己酯、2,2-双(二乙基硫代氨基甲酰硫基)乙酸甲酯和2,2-双(二乙基硫代氨基甲酰硫基)乙酸辛酯。

[0102] 通式 $Q-S-C(=S)-R^1$ 的其他示例性含硫代羰基硫的化合物具有式(III)。

[0103] $R^1-C(=S)-S-CH_2-R^{12}$

[0104] (III)

[0105] 基团 R^1 与以上针对含硫代羰基硫的基团所定义的相同。 R^{12} 是式 $-C(=O)-OR^{13}$ 的基团,其中每个 R^{13} 是氢、烷基、芳基、芳烷基或烷芳基;式 $-C(=O)-R^{14}$ 的基团,其中每个 R^{14} 独立地是烷基、芳基、芳烷基或烷芳基;式 $-OR^{15}$ 的基团,其中 R^{15} 是烷基、芳基、芳烷基或烷芳基;或式 $-C(=O)-N(R^{16})_2$ 的基团,其中 R^{16} 各自独立地是氢或烷基。当 R^{13} 是氢时, R^{12} 基团可以被中和,使得它是式 $-C(=O)-O^-M^+$ 的基团,其中 M^+ 是碱金属离子、四烷基铵离子、三烷基铵离子或二烷基铵离子。

[0106] 式(III)的含硫代羰基硫的化合物的具体示例包括但不限于2-乙氧基硫代羰基硫基乙酸甲酯、0-乙基-(2-氨基-2-氧代-乙基)硫基甲硫代酸酯、(异丙氧基硫代羰基硫基)甲基辛基醚2-乙氧基硫代羰基硫基乙酸酯,钠盐。这些化合物的制备描述于美国专利申请公开2021/0095088(Rasmussen等人)中。

[0107] 使用接枝方法1,将含硫代羰基硫的基团接枝到多孔聚合物基材的表面上以形成改性基材。聚合物基材本身通常不含含硫代羰基硫的基团。即,聚合物基材不包括具有含硫代羰基硫的基团的聚合物材料(例如,具有侧基式含硫代羰基硫的基团的(甲基)丙烯酸酯聚合物)和/或不包括包含具有含硫代羰基硫的基团的聚合物材料的涂层。另选地,可将附加的含硫代羰基的基团接枝到聚合物基材或接枝到含有含硫代羰基硫的基团的涂层。接枝可显著增加聚合物基材的表面的含硫代羰基硫的基团的密度。

[0108] 改性基材具有多个直接且共价地附接到多孔聚合物基材的表面的含硫代羰基硫的基团。含硫代羰基硫的基团通常共价附接到多孔聚合物基材的聚合物主链上的碳原子。含硫代羰基硫的基团通过与多孔聚合物基材的表面的自由基反应而共价附接。可以使用各种方法在该表面上生成自由基。具有可用于进一步反应的自由基的聚合物基材称为“经处理的基材”。

[0109] 在形成经处理的基材的第一方法中,制备吸收溶液。吸收溶液含有溶解在溶剂中的II型光引发剂。溶剂可包括水和/或有机溶剂。将吸收溶液施加到多孔聚合物基材的表面上作为涂层。随后将涂层暴露于光化辐射,该光化辐射通常在电磁光谱的紫外区域中。在暴露于光化辐射时,II型光引发剂从多孔聚合物基材中提取氢,导致在其表面上生成自由基并形成经处理的基材。

[0110] 包含在吸收溶液中的II型光引发剂通常是芳族酮化合物。示例包括但不限于二苯甲酮、羧基二苯甲酮(例如,3-羧基二苯甲酮)、4-(3-磺丙氧基)二苯甲酮钠盐、米氏酮、苯偶酰、蒽醌、5,12-四并苯醌、乙酰蒽醌(aceanthracenequinone)、苯并(A)蒽-7,12-二酮、1,4-屈醌、6,13-五并苯醌、5,7,12,14-并五苯四酮、9-芴酮、蒽酮、咕吨酮、噻吨酮、2-(3-磺丙氧基)噻吨-9-酮、吡啶酮、二苯并环庚酮、苯乙酮和色酮。

[0111] 吸收溶液可含有任何合适量的II型光引发剂。基于II型光引发剂和溶剂的总重

量,浓度通常在0.1重量%至20重量%的范围内。例如,浓度可以是至少0.2重量%、至少0.5重量%、至少1重量%、至少2重量%或至少5重量%,并且取决于其在溶剂中的溶解度,可以是多至20重量%、多至16重量%、多至12重量%、多至10重量%、多至8重量%、多至6重量%或多至5重量%。

[0112] 用于吸收溶液的合适的溶剂通常是有机溶剂,但可以是水(当II型光引发剂是水溶性时)或水和有机溶剂的混合物。合适的非质子极性有机溶剂包括酯(例如,乙酸乙酯、乙酸丙酯)、乙酸烷氧基烷基酯(例如,乙酸甲氧基乙酯、乙酸乙氧基乙酯、乙酸丙氧基乙酯和乙酸丁氧基乙酯)、磷酸三烷基酯(诸如磷酸三乙酯)、酮(例如,丙酮、甲基乙基酮、甲基丙基酮和甲基异丁基酮)、亚砷(例如,二甲基亚砷)以及它们的混合物。合适的质子极性有机溶剂包括醇(例如,甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇和叔丁醇)、二醇(例如,乙二醇和丙二醇)、二醇醚(例如,甲氧基乙醇、乙氧基乙醇、丙氧基乙醇、丁氧基乙醇、甲基卡必醇和乙基卡必醇)以及它们的混合物。如果需要,溶剂可以是水(例如,当II型光引发剂可溶于水时)或可以是与水混合的有机溶剂。合适的非极性有机溶剂包括烷烃(例如,戊烷、己烷、庚烷、异辛烷和癸烷)、芳族溶剂(例如,苯、甲苯和二甲苯)和醚(例如,乙醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷)。尽管它们在一些情况下是可用的,但大多数醇和醚作为溶剂不是优选,因为它们倾向于经历干扰的夺氢反应。

[0113] 可以使用吸收溶液的任何施用方法。在许多方法中,吸收溶液作为涂层施加到聚合物基材上。在将经处理的基材暴露于光化辐射之前,可任选地施加压力以除去气泡和过量的吸收溶液。例如,可施加对光化辐射透明的覆盖薄膜,使得吸收涂层位于聚合物基材与覆盖薄膜之间。可对与吸收涂层相对的覆盖薄膜的表面施加压力。

[0114] 光化辐射源通常是紫外(UV)光源。UV光可由各种光源提供,诸如发光二极管(LED)、黑光、中压汞灯等或它们的组合。光化辐射也可以用更高强度的光源提供,诸如可从Fusion UV Systems Inc.获得的那些。紫外光源可以是相对低光强度的源,诸如黑光,其在280纳米至400纳米的波长范围内提供通常 $10\text{mW}/\text{cm}^2$ 或更小的光(如根据美国国家标准与技术研究所批准的过程所测量,例如用由在Sterling, VA的Electronic Instrumentation & Technology, Inc.制造的UVIMAPTMUM 365L-S辐射计)。另选地,可以使用相对高光强度的源,诸如中压汞灯,其提供通常大于 $10\text{mW}/\text{cm}^2$,优选地在 $15\text{mW}/\text{cm}^2$ 与 $450\text{mW}/\text{cm}^2$ 之间的强度。暴露时间可以多至约30分钟或甚至更长。

[0115] 在一些实施方案中,优选使用在电磁波谱的紫外区域中发射窄光谱的光。这些光源(包括LED和激光器)可提高自由基生成速率,或可提高聚合速率,同时在后续的单体接枝步骤中保持聚合物材料的反应性。

[0116] 含硫代羰基硫的化合物可以在固体聚合物基材的表面上生成自由基时存在,或者可以在生成自由基之后引入。如果含硫代羰基硫的化合物在自由基生成期间存在,则其通常与II型光引发剂一起溶解在吸收溶液中。如果在自由基生成期间不存在含硫代羰基硫的化合物,则经由夺氢衍生自II型光引发剂的中间体半频哪醇自由基通常与基材的表面的自由基偶联以形成半频哪醇基团。含硫代羰基硫的化合物可以作为第二涂层施加到包含半频哪醇基团的固体聚合物基材。将经涂覆的基材再次暴露于光化辐射以再生基材自由基并将含硫代羰基硫的基团转移到基材的表面。

[0117] 在可用于在聚合物基材的表面上生成自由基的另一种方法中,基材本身是光活性

的并且不需要II型光引发剂。制备含有溶解在溶剂中的含硫代羰基硫的化合物的吸收溶液。将吸收溶液施加到聚合物基材的表面作为涂层。随后将涂层暴露于光化辐射,该光化辐射通常在电磁光谱的紫外区域中。在暴露于光化辐射时,聚合物基材吸收足够的能量以使其共价键中的一些共价键断裂,导致在其表面上生成自由基并形成经处理的基材。含硫代羰基硫的基团随后被转移到基材。光活性聚合物基材的示例包括聚砜和聚(醚砜)。其他光活性聚合物基材通常含有芳族基团,诸如例如聚(甲基苯基硅烷)和基于二苯甲酮四羧酸二酐的各种聚酰亚胺的均聚物和嵌段共聚物。

[0118] 在用于在聚合物基材的表面上生成自由基的其他方法中,使用电离辐射而不是II型光引发剂。如本文所用,术语“电离辐射”是指具有足够剂量和能量以在聚合物基材的表面上和/或本体中形成自由基反应位点的辐射。如果辐射被聚合物基材吸收并导致基材中化学键的裂解和自由基的形成,则辐射具有足够的能量。电离辐射通常是 β 辐射、 γ 辐射、电子束辐射、x射线辐射、等离子体辐射或其他合适类型的电磁辐射。优选地,电离辐射在惰性环境中进行以防止氧与自由基反应。

[0119] 在该方法的许多实施方案中,电离辐射是电子束辐射、伽马射线辐射、x射线辐射或等离子体辐射,因为合适的发生器易于获得。电子束发生器是可商购获得的,诸如例如来自Energy Sciences, Inc. (Wilmington, MA, USA)的ESI ELECTROCURE EB SYSTEM和来自E-beam Technologies (Davenport, IA, USA)的BROADBEAM EB PROCESSOR。使用钴-60高能量源的伽马射线辐射发生器可从MDS Nordion商购获得。

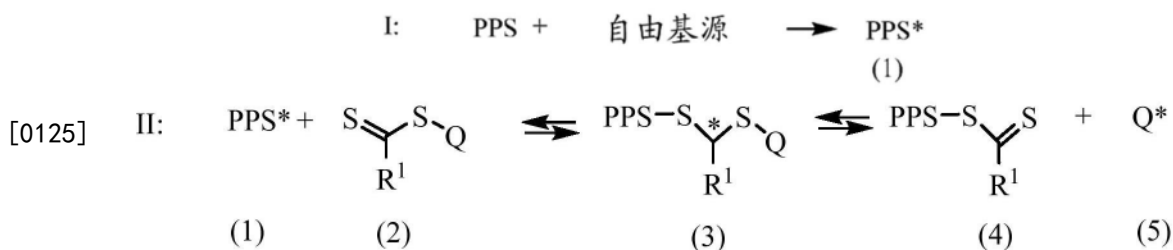
[0120] 对于任何给定类型的电离辐射,递送的剂量可根据ASTM International (West Conshohocken, PA)的ISO/ASTM52628-13,“Standard Practice for Dosimetry in Radiation Processing,”测量。通过改变提取器栅极电压、束直径、暴露时间和与辐照源的距离,可以获得各种剂量率。

[0121] 当使用电离辐射时,自由基通常在与含硫代羰基硫的化合物接触之前在聚合物基材的表面上形成。即,存在在固体聚合物基材的表面上生成自由基以形成经处理的基材的第一步骤和将含硫代羰基硫的化合物的涂层施加到该经处理的基材的第二步骤。含硫代羰基硫的化合物和具有自由基的聚合物基材(即,经处理的基材)反应以将含硫代羰基硫的基团共价附接到聚合物基材,从而形成改性基材。

[0122] 含硫代羰基硫的基团通常附接到(例如,接枝到)改性基材中的聚合物基材上。在大多数情况下,含硫代羰基硫的基团直接附接到用于形成多孔聚合物基材的聚合物材料的主链中的碳原子。在聚合物基材与含硫代羰基的基团之间通常不存在中间连接基团,诸如酯键、酰胺键、氨基甲酸酯键、醚键、硅氧烷键等。

[0123] 当使用接枝方法1时,含硫代羰基硫的化合物与多孔聚合物基材(PPS)反应,如反应方案A中所示。

[0124] 反应方案A



[0126] 在反应方案A中,首先在反应I中在多孔聚合物基材(PPS)上生成自由基位点以形成PPS*,其表示具有自由基的多孔聚合物基材(即,经处理的基材)(1)。当含硫代羰基硫的化合物(2)在反应II中与具有自由基的多孔聚合物基材(1)接触时,基团-S-C(=S)-R¹经由中间体硫稳定的自由基(3)转移到多孔聚合物基材,该硫稳定的自由基随后排出自由基Q* (5)。这导致自由基从基材的表面转移到含硫代羰基硫的化合物的基团Q。反应(II)被指出是可逆的;然而,反应不一定是可逆的,条件是可以发生正向反应。改性基材是PPS-S-C(=S)-R¹(4)。尽管为了简单起见,反应方案A仅示出了一个附接到多孔聚合物基材的-S-C(=S)-R¹基团,但是在改性基材上存在多个此类附接基团。

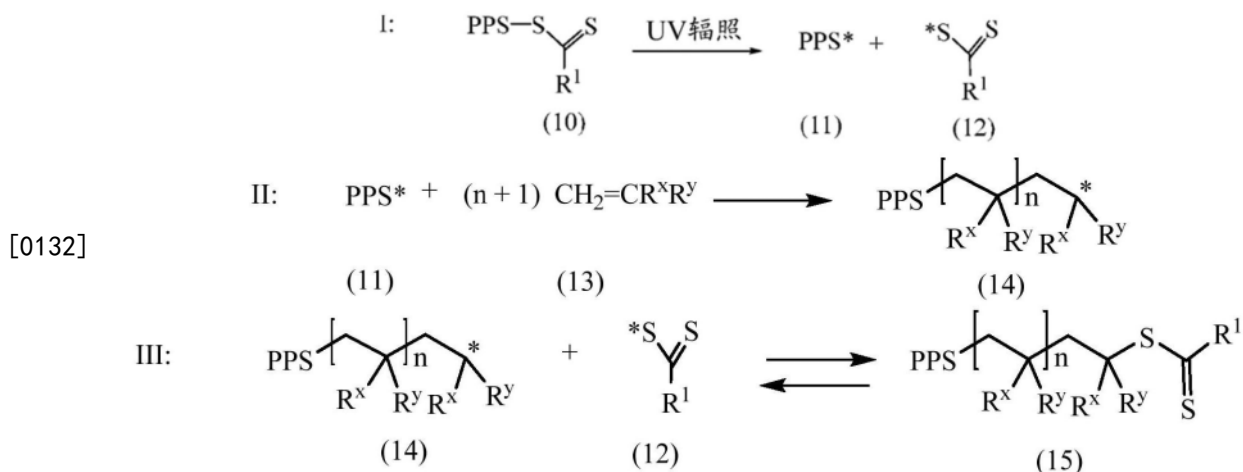
[0127] 含硫代羰基硫的化合物中的基团Q在反应方案A所示的转移过程中变成自由基。可以选择该基团,使得S-Q键足够弱以允许均裂而没有任何副反应。与典型的RAFT聚合反应相反,不需要选择排出的自由基(Q*)使得它可以引发自由基聚合反应,因为在使用接枝方法1将含硫代羰基硫的基团共价附接到多孔聚合物基材时不存在单体。这允许使用在典型的RAFT控制的自由基聚合反应中通常不使用的含硫代羰基硫的化合物。

[0128] 因此,排出的自由基(Q*)可以是一级自由基,与典型的RAFT聚合中使用的二级或三级自由基相反。排出的自由基可引起转移反应的逆转(即,如果反应方案A的第二步骤中所示的反应是可逆的,则共价附接的基团-S-C(=S)-R¹可与排出的自由基(Q*)结合以重新形成Q-S-C(=S)-R¹,导致在基材的表面上重新形成自由基)。另选地,排出的自由基(Q*)可在本领域熟知的多种自由基终止过程中失活,诸如通过偶联形成Q-Q。

[0129] 附接到聚合物基材的含硫代羰基硫的基团的量通常是0.1微摩尔至100微摩尔每克改性基材(即微摩尔每克改性基材)。该量通常是至少0.2微摩尔每克、至少0.5微摩尔每克、至少1微摩尔每克、至少2微摩尔每克、至少4微摩尔每克、至少5微摩尔每克或至少10微摩尔每克,并且通常是多至100微摩尔每克、多至80微摩尔每克、多至60微摩尔每克、多至40微摩尔每克、多至30微摩尔每克或多至20微摩尔每克。

[0130] 在接枝方法1中,如上所述制备改性基材PPS-S-C(=S)-R¹。将具有多个共价附接到聚合物基材的表面的式-S-C(=S)-R¹的硫代羰基硫基团的改性基材放置成与第一可聚合组合物接触以形成第一反应混合物。当第一反应混合物暴露于光化辐射诸如紫外线辐射时,第一可聚合组合物内的单体的RDRP聚合可在含硫代羰基硫的基团充当RAFT试剂(例如,引发-转移-终止剂或光引发-转移-终止剂)的情况下发生。该聚合方法示意性地示于反应方案B中。

[0131] 反应方案B



[0133] 在反应方案B中,将第一反应混合物暴露于光化辐射(例如,紫外线辐射)导致在多孔聚合物基材表面上形成自由基(11)和含硫代羰基硫的基团的自由基(12),如反应I所示。第一单体(在反应方案B中为简单起见示出为 $\text{CH}_2=\text{CR}^x\text{R}^y$ (13))与基材表面上的自由基(11)反应,导致生成可与另一单体反应的第三自由基。(n+1)摩尔的第一单体的聚合示出为反应II中的自由基(14)。在该过程中的任何点,生长的自由基(14)可以与硫代羰基硫自由基(12)重新结合以形成如反应III中的产物(15)所示的封端链。在继续暴露于光化辐射时,自由基(14)和硫代羰基硫自由基(12)可再次由产物(15)形成。如果存在更多单体,则再生的自由基(14)可经历进一步聚合。最终,该自由基将与硫代羰基硫自由基(12)结合。当停止暴露于光化辐射或不再存在单体时,聚合反应停止。该产物含有多个接枝到聚合物基材的第一聚合物嵌段。第一聚合物嵌段中的至少一些第一聚合物嵌段用含硫代羰基硫的基团封端。通常,含硫代羰基硫的基团具有式 $-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-\text{R}^1$,如反应III的产物(15)中所示。为了确保大多数第一聚合物嵌段用含硫代羰基硫的基团封端,通常将含硫代羰基硫的化合物添加到第一反应混合物中,即使基材已经附接了含硫代羰基硫的基团。

[0134] 当含硫代羰基硫的化合物与使用接枝方法1的经处理的基材反应时,不存在具有可自由基聚合的基团(诸如烯属不饱和基团)的单体。这倾向于增加硫代羰基硫基团转移到经处理的基材的可能性,且因此可以增加聚合物基材的表面的含硫代羰基硫的基团的密度。这也允许在不存在任何竞争聚合或接枝反应的情况下制备和分离具有共价附接的含硫代羰基硫的基团的改性基材,并且可以允许更好地控制后续预期的接枝(聚合)反应。在溶液中没有聚合物材料与改性基材的形成同时形成。

[0135] 反应方案B的产物是具有共价附接的第一聚合物嵌段的中间制品。第一聚合物嵌段附接到(例如,接枝到)多孔聚合物基材。在大多数情况下,第一聚合物嵌段直接且共价地附接到多孔聚合物基材的碳原子。在聚合物基材与第一聚合物嵌段之间通常不存在中间连接基团,诸如酯键、酰胺键、氨基甲酸酯键、醚键、硅氧烷键等。第一聚合物嵌段中的至少一些第一聚合物嵌段用含硫代羰基硫的基团封端。

[0136] 另选地,可使用接枝方法2。接枝方法2与接枝方法1的不同之处在于,不存在用于形成改性基材的单独步骤,该改性基材具有共价附接到多孔聚合物基材的含硫代羰基硫的基团。相反,第一反应混合物包括用于形成第一聚合物嵌段的单体、含硫代羰基硫的化合物和任选的II型光引发剂。II型光引发剂在聚合物基材是光活性的情况下不需要,但用于非光活性的聚合物基材。使用接枝方法2的优点是将第一聚合物嵌段接枝到多孔聚合物基材

所需的步骤较少。

[0137] 在接枝方法2中,将第一反应混合物暴露于光化辐射(例如,紫外线辐射)导致在多孔聚合物基材表面(PPS*)上形成自由基。该自由基可与含硫代羰基硫的化合物 $Q-S-C(=S)-R^1$ 或单体 $(CH_2=CR^xR^y)$ 反应。因为单体通常以比含硫代羰基硫的化合物更高的浓度存在,所以产物通常类似反应方案B中所示的自由基(14)的产物。如在反应方案B中,如果存在附加的单体,则自由基(14)可以继续生长。最终,该自由基将通过与含硫代羰基硫的化合物的自由基(12)结合以形成聚合产物(15)。在继续暴露于光化辐射时,自由基(14)和硫代羰基硫自由基(12)可再次由产物(15)形成。如果存在更多单体,则再生的自由基(14)可经历进一步聚合。最终,该自由基将与硫代羰基硫自由基(12)结合。当停止暴露于光化辐射或不再存在单体时,聚合反应停止。该产物含有多个接枝到聚合物基材的第一聚合物嵌段。第一聚合物嵌段中的至少一些第一聚合物嵌段用含硫代羰基硫的基团封端,如反应方案B的反应III的产物(15)所示。

[0138] 尽管使用接枝方法1或接枝方法2与含硫代羰基硫的化合物(诸如式(I)、(II)或(III)的那些)有利地形成分离制品,但可使用形成分离制品的其他方法。例如,分离制品可以使用另选的可逆失活自由基聚合(RDRP)引发剂制备,或者可以使用另选的方法用RDRP引发剂制备。

[0139] 在不包括含硫代羰基硫的化合物的一个另选的方法中,将含有II型光引发剂的吸收溶液涂覆在多孔聚合物基材表面上,并且随后暴露于光化辐射。在暴露于光化辐射时,II型光引发剂从多孔聚合物基材中提取氢,导致在其表面上生成自由基并形成经处理的基材。经由夺氢衍生自II型光引发剂的中间体半频哪醇自由基通常与基材的表面上的自由基偶联以形成半频哪醇基团。这种具有附接的半频哪醇基团的基材可以用作RDRP引发剂,如例如H.Ma等人于文章Macromolecules,2000,33,331中所述。因此,具有附接的半频哪醇基团的基材可以用第一单体溶液涂覆,随后暴露于光化辐射以将第一单体接枝聚合到基材,得到用半频哪醇基团封端的共价接枝聚合物链。这种在基材表面上形成半频哪醇基之后添加第一单体溶液的方法称为接枝方法3。

[0140] 在不包括含硫代羰基硫的化合物的另一个另选的方法中,将含有第一单体和II型光引发剂的吸收溶液涂覆在多孔聚合物基材表面上,并且随后暴露于光化辐射。在暴露于光化辐射时,II型光引发剂从多孔聚合物基材中提取氢,导致在其表面上生成自由基并形成经处理的基材。随后经处理的基材与第一单体相互作用以形成共价附接到基材的接枝聚合物链。最后,经由夺氢衍生自II型光引发剂的半频哪醇自由基与聚合物链端上的自由基偶联以形成具有半频哪醇链端的接枝聚合物链,如Yang和Ranby的文章Macromolecules,1996,29,3308中所述。该接枝基材可用于引发第二嵌段的聚合。这种第一单体与II型光引发剂同时存在的方法称为接枝方法4。

[0141] 在其他另选的方法中,在其表面上具有羟基或氨基的多孔聚合物基材可与含有羧酸或酰卤基团的RDRP引发剂反应,以通过酯或酰胺键共价附接RDRP引发剂。此类反应示于下文反应方案C中,用于附接原子转移自由基聚合(ATRP)引发剂。

[0142] 反应方案C

[0143] $PPS-X^3H+Br-(C=O)-C(CH_3)_2-Br \rightarrow PPS-X^3-(C=O)-C(CH_3)_2-Br$ 在该反应方案中, X^3 是-O-或-NH-,且PPS是指多孔基材。已将经处理的基材 $PPS-X^3-(C=O)-C(CH_3)_2-Br$ 用于将离

子交换官能团接枝到纤维素膜上 (Bhut等人, J. Membr. Sci., 325 (2008), 176-183)。类似地, 已将RAFT和NMP引发剂附接到多孔聚合物基材。综述 (Peng Liu, e-Polymers, 2007, No. 062) 描述了多种用于将RDRP引发剂附接到表面的方法。由于这些方法通常涉及用于将RDRP控制剂附接到基材的分批化学过程, 因此它们不是用于在形成分离制品的当前方法中使用的优选方法。然而, RDRP改性基材可用于生成具有本文所述的附接的嵌段共聚物的分离制品的起始材料。

[0144] 不管将嵌段共聚物的第一嵌段附接到多孔聚合物基材的方法如何, 第一可聚合组合合物含有至少一种第一单体, 该第一单体是酸性单体、碱性单体或它们的盐。第一单体可处于中性状态, 但在一些pH条件下可带负电 (如果酸性) 或带正电 (如果碱性)。第一单体可以是永久带电的 (例如, 当配体官能团呈季铵盐的形式时)。酸性基团和碱性基团不是多肽或蛋白质。如本文所用, 术语“多肽”是指含有多于四个氨基酸单元的化合物。

[0145] 第一单体可包括单个烯属不饱和基团或多个烯属不饱和基团 (例如, 两个或三个或多至六个), 其性质可相同或不同 (优选地, 相同)。第一单体通常仅具有一个烯属不饱和基团。

[0146] 第一单体的合适酸性基团包括表现出至少一定程度的酸性 (可在相对弱至相对强的范围内) 的那些以及其盐。此类酸性基团或其盐包括通常用作离子交换或金属螯合型配体的那些。酸基团通常选自羧酸基团、膦酸基团、磷酸基团、磺酸基团、硫酸基团、硼酸基团以及它们的盐。如果酸性基团是盐, 则抗衡离子通常选自碱金属 (例如钠或钾)、碱土金属 (例如镁或钙)、铵和四烷基铵等以及它们的组合。

[0147] 合适的酸性单体包括例如各种磺酸, 诸如N-丙烯酰胺甲烷磺酸、2-丙烯酰胺乙烷磺酸、2-丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸、2-甲基丙烯酰胺-2-甲基-1-丙磺酸、乙烯基磺酸和4-苯乙烯磺酸; (甲基) 丙烯酰胺膦酸, 诸如 (甲基) 丙烯酰胺烷基膦酸, 诸如2- (甲基) 丙烯酰胺乙基膦酸和3- (甲基) 丙烯酰胺丙基膦酸; (甲基) 丙烯酸; 和 (甲基) 丙烯酸羧烷酯, 诸如 (甲基) 丙烯酸2-羧乙酯、(甲基) 丙烯酸3-羧丙酯。其他合适的酸性单体包括 (甲基) 丙烯酰氨基酸, 诸如美国专利第4,157,418号 (Heilmann) 中所述的那些。示例性 (甲基) 丙烯酰氨基酸包括但不限于N-丙烯酰甘氨酸、N-丙烯酰天冬氨酸、N-丙烯酰- β -丙氨酸和2-丙烯酰胺乙醇酸。也可以使用任何这些酸性单体的盐。

[0148] 第一单体的合适碱性基团包括表现出至少一定程度的碱性 (可在相对弱至相对强的范围内) 的那些以及其盐。此类碱性基团或其盐包括通常用作离子交换或金属螯合型配体的那些。碱性基团通常是伯氨基、仲氨基、叔氨基、季氨基、胍基、双胍基或它们的盐。如果碱性基团是盐, 则抗衡离子通常选自卤离子 (例如, 氯或溴)、羧酸根 (例如, 乙酸根)、硝酸根、磷酸根、硫酸氢根、甲基硫酸根、氢氧根离子等以及它们的组合。

[0149] 合适的碱性单体包括例如氨基丙烯酸酯、氨基 (甲基) 丙烯酰胺和具有季铵基团的各种单体。示例性氨基丙烯酸酯包括丙烯酸-N,N-二烷基氨基烷基酯, 诸如例如丙烯酸-N,N-二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸-N,N-二甲基氨基乙酯、丙烯酸-N,N-二乙基氨基乙酯、甲基丙烯酸-N,N-二乙基氨基乙酯、甲基丙烯酸-N,N-二乙基氨基乙酯、丙烯酸-N,N-二甲基氨基丙酯、甲基丙烯酸-N,N-二甲基氨基丙酯、甲基丙烯酸-N-叔丁基氨基丙酯、丙烯酸-N-叔丁基氨基丙酯等。示例性氨基 (甲基) 丙烯酰胺包括例如N- (3-氨基丙基) 甲基丙烯酰胺、N- (3-氨基丙基) 丙烯酰胺、N- [3- (二甲氨基) 丙基] 甲基丙烯酰胺、N- (3-咪唑基丙基) 甲基丙烯酰胺、

N-(3-咪唑基丙基)丙烯酰胺、N-(2-咪唑基乙基)甲基丙烯酰胺、N-(1,1-二甲基-3-咪唑基丙基)甲基丙烯酰胺、N-(1,1-二甲基-3-咪唑基丙基)丙烯酰胺、N-(3-苯并咪唑基丙基)丙烯酰胺和N-(3-苯并咪唑基丙基)甲基丙烯酰胺。

[0150] 具有季铵基团的示例性单体包括但不限于(甲基)丙烯酰胺基烷基三甲基铵盐(例如,3-甲基丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵和3-丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵)和(甲基)丙烯酰氧烷基三甲基铵盐(例如,2-丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵、2-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟丙基三甲基氯化铵、3-丙烯酰氧基-2-羟丙基三甲基氯化铵和2-丙烯酰氧基乙基三甲基甲基硫酸铵)。

[0151] 在一些实施方案中,使用在烯属不饱和基团与酸性基团或碱性基团之间具有较长链长的酸性或碱性单体是有利的。酸性基团或碱性基团可称为“官能团”,并且烯属不饱和基团与酸性基团或碱性基团之间的中间基团可称为“间隔基团”。在一些实施方案中,链接原子的数量是至少6、至少8、至少10、至少12、至少14、至少16、至少18或至少20,且多至30、多至28、多至26、多至24、多至22、多至20、多至18、多至16、多至14或多至12。如果单体具有(甲基)丙烯酰基团,则该基团的羰基计数为间隔基团的一部分。

[0152] 尽管不希望受理论束缚,但间隔基(spacer)的长度可有助于聚合物主链(通过单体聚合形成)采用螺旋或部分螺旋构象。当间隔基相对较短(例如,少于6个链接原子)时,酸性基团之间或碱性基团之间的离子相斥可迫使聚合物主链形成无规卷曲型构象。当间隔链长度增加时,螺旋构象的采用可能变得可能并且可以在约8至约14个链接原子的间隔链长度时最大化。基材接枝聚合物的螺旋构象可促进酸性基团、碱性基团或它们的盐的呈递,以用于与目标生物材料,诸如病毒和其他微生物、蛋白质、细胞、内毒素、酸性碳水化合物、核酸等相互作用。

[0153] 在某些实施方案中,间隔基团包括至少一个氢键合部分,其在上文中被定义为包括至少一个氢键供体和至少一个氢键受体(两者都是含杂原子的)的部分。示例性氢供体是亚氨基、硫代和羟基。示例性氢受体是羰基、羧基或醚氧。更优选的间隔基团包括至少两个氢键合部分或者包括至少一个氢键合部分和至少一个不同于氢键合部分(不是其一部分)的氢键受体。

[0154] 在某些实施方案中,氢键合部分包括包含至少两个氢键供体(例如,诸如亚氨基、硫代或羟基的供体)、至少两个氢键受体(例如,以羰基、羧基或醚氧形式的受体)或两者的那些。例如,亚氨基羰基亚氨基部分(具有两个N-H给体和以羰基上两个孤电子对形式的至少两个受体)有时可优选于单个亚氨基羰基部分。在某些实施方案中,间隔基团包括包含至少一个亚氨基羰基亚氨基部分(更优选地,与至少一个受体诸如羧基结合)、至少两个亚氨基羰基部分或它们的组合的那些。

[0155] 氢键合部分的氢键供体和氢键受体可以彼此相邻(直接键合)或可以不相邻(优选地,相邻或被不超过4个链接原子的链隔开;更优选地,相邻)。氢键供体和/或氢键受体的杂原子可位于间隔基团的链接原子的链内,或者另选地,可位于链取代基内。

[0156] 尽管氢键供体也可用作氢键受体(通过供体的杂原子的孤电子对),但氢键合部分优选地包括不同的供体和受体部分。这可以促进分子内(单体间)氢键的形成。尽管不希望受理论束缚,但聚合物分子中相邻单体或邻近重复单元之间的此类分子内氢键可有助于至少一定程度的间隔基团硬化,这可有利于酸性基团、碱性基团或它们的盐的呈递以用于与

目标生物材料相互作用。

[0157] 在某些实施方案中,氢键合部分包括羰基亚氨基、硫代羰基亚氨基、亚氨基羰基亚氨基、亚氨基硫代羰基亚氨基、氧羰基亚氨基、氧硫代羰基亚氨基等以及它们的组合。在某些实施方案中,氢键合部分包括羰基亚氨基、亚氨基羰基亚氨基、氧羰基亚氨基以及它们的组合(更优选地,羰基亚氨基、亚氨基羰基亚氨基以及它们的组合)。在某些实施方案中,间隔基团包括二价、三价或四价(更优选地,二价或三价;甚至更优选地,二价)的那些。

[0158] 含具有至少6个链接原子的间隔基团的一类可用的第一单体是式(IV)的那些。

[0159] $\text{CH}_2=\text{CR}^{21}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}^1-\text{R}^{22}-[\text{Z}^1-\text{R}^{22}]_n-\text{L}$

[0160] (IV)

[0161] 在式(IV)中,基团 R^{21} 选自氢或甲基。每个基团 R^{22} 独立地是(杂)亚烃基。基团 X^1 是-O-或 $-\text{NR}^{23}-$,其中 R^{23} 选自氢或烃基。基团 Z^1 是具有至少一个氢键供体、至少一个氢键受体或它们的组合的杂亚烃基。变量n是0或1的整数。基团L是作为酸性基团、碱性基团或它们的盐的配体官能团。如果需要,不同的式(IV)化合物可以结合地使用。不同的化合物可以都是酸性单体或其盐,可以都是碱性单体或其盐,或者可以是酸性单体和碱性单体或它们的盐的组合。另外,式(IV)单体可与非式(IV)的其他酸性和/或碱性单体结合地使用。

[0162] 式(IV)单体具有式 $\text{CH}_2=\text{CR}^{21}-$ 的烯属不饱和基团,其中 R^{21} 是氢或甲基。

[0163] 每个 R^{22} 独立地是(杂)亚烃基。示例性亚烃基包括亚烷基基团、亚芳基基团、亚芳烷基和亚烷芳基基团。示例性杂亚烃基包括杂亚芳烷基基团、羟基取代的亚烷基和羟基取代的亚芳烷基。在某些实施方案中,每个 R^{22} 独立地是亚烃基。例如,每个 R^{22} 独立地是亚烷基。

[0164] 基团 X^1 是-O-(氧基)或 $-\text{NR}^{23}-$ 。基团 R^{23} 是氢或烃基。烃基可以是烷基或芳基。在许多示例中, R^{23} 是氢。

[0165] 基团 Z^1 是包括至少一个氢键供体、至少一个氢键受体或它们的组合的杂亚烃基。氢供体通常是诸如亚氨基、硫代或羟基的供体。氢受体通常是羰基、羰氧基或醚氧。因此,基团 Z^1 通常是氢键合部分,诸如羰基亚氨基、硫代羰基亚氨基、亚氨基羰基亚氨基、亚氨基硫代羰基亚氨基、氧羰基亚氨基、氧硫代羰基亚氨基等以及它们的组合。在某些实施方案中,氢键合部分包括羰基亚氨基、亚氨基羰基亚氨基、氧羰基亚氨基以及它们的组合(更优选地,羰基亚氨基、亚氨基羰基亚氨基以及它们的组合)。

[0166] 在式(IV)单体中,变量n通常是整数1。

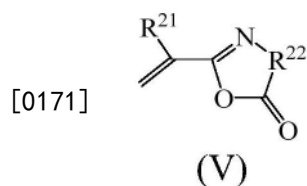
[0167] 基团L是包括至少一个酸性基团或其盐的配体官能团,该酸性基团或其盐选自羧基、膦酰基、磷酸基、磺酸基、硫酸根合、硼酸基以及它们的组合(更优选地,选自羧基、膦酰基、磺酸基以及它们的组合)。在其他实施方案中,L是包括至少一个碱性基团或其盐的官能团。碱性基团通常是叔胺基、季胺基、胍基或双胍基。在一些实施方案中,L是羧基、胍基或它们的盐。

[0168] 此类单体可通过已知的合成方法或通过已知的方法类似的方法制备。例如,含氨基的羧酸、磺酸或膦酸可与包含至少一个可与氨基反应的基团的烯属不饱和化合物反应。类似地,还含有羟基的含酸性基团的化合物可与包括至少一个对羟基呈反应性的基团的烯属不饱和化合物任选地在催化剂的存在下反应。

[0169] 优选的单体是含(甲基)丙烯酰基的单体,其是指含丙烯酰基的单体和/或含甲基丙烯酰基的单体。类似地,术语“(甲基)丙烯酸酯”是指丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯单体。

在此类单体中,羰基是间隔基团的一部分。

[0170] 可用的式 (IV) 单体的代表性示例可通过使式 (V) 的烯基吡内酯



[0172] 与式 (VI) 化合物 (或其盐) 反应而制备。

[0173] $H-X^2-R^{22}-L$

[0174] (VI)

[0175] 基团 R^{21} 、 R^{22} 和 L 如式 (IV) 中所定义。基团 X^2 是氧基或 $-NR^{23}-$, 其中 R^{23} 是氢或烃基 (例如, 烷基或芳基)。所得化合物具有式 (IV-1)。

[0176] $CH_2=CR^{21}-C(=O)-NH-R^{22}-C(=O)-X^2-R^{22}-L$

[0177] (IV-1)

[0178] 这些化合物具有式 (IV), 其中 X^1 是 $-NH-$, 变量 n 等于 1, 且 Z^1 等于 $-C(=O)-X^2-$ 。

[0179] 可用的式 (V) 的烯基吡内酯的代表性示例包括 4,4-二甲基-2-乙烯基-4H-噁唑-5-酮 (乙烯基二甲基吡内酯, VDM)、2-异丙烯基-4H-噁唑-5-酮、4,4-二甲基-2-异丙烯基-4H-噁唑-5-酮、2-乙烯基-4,5-二氢-[1,3]噁嗪-6-酮、4,4-二甲基-2-乙烯基-4,5-二氢-[1,3]噁嗪-6-酮、4,5-二甲基-2-乙烯基-4,5-二氢-[1,3]噁嗪-6-酮等以及它们的组合。

[0180] 可用的式 (IV) 单体的其他代表性示例可通过使式 (VII) 的 (甲基) 丙烯酰异氰酸酯单体

[0181] $CH_2=CR^{21}-C(=O)-X^1-R^{22}-N=C=O$

[0182] (VII)

[0183] 与如上所述的式 (VI) 化合物 (或其盐) 反应而制备。所得单体具有式 (IV-2)。

[0184] $CH_2=CR^{21}-C(=O)-X^1-R^{22}-NH-C(=O)-X^2-R^{22}-L$

[0185] (IV-2)

[0186] 这些单体具有式 (IV), 其中变量 n 等于 1 且 Z^1 等于 $-NH-C(=O)-X^2-$ 。基团 R^{21} 、 R^{22} 、 X^1 、 X^2 和 L 与以上定义的相同。

[0187] 式 (VII) 的烯属不饱和异氰酸酯的代表性示例包括 (甲基) 丙烯酸 2-异氰酸根合乙酯 (IEM 或 IEA)、(甲基) 丙烯酸 3-异氰酸根合丙酯、(甲基) 丙烯酸 4-异氰酸根合环己酯等以及它们的组合。

[0188] 可提供酸性 L 基团 (或其盐) 的可用的式 (VI) 化合物的代表性示例包括含氨基的羧酸、磺酸、硼酸和膦酸以及它们的组合和/或它们的盐。可用的氨基羧酸包括 α -氨基酸 (L -、 D - 或 DL - α -氨基酸), 诸如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、色氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、 N -苄基甘氨酸、 N -苯基甘氨酸、肌氨酸等; β -氨基酸, 诸如 β -丙氨酸、高亮氨酸、高谷氨酰胺、高苯丙氨酸等; 其他 α 、 ω -氨基酸, 诸如 γ -氨基丁酸、6-氨基己酸、11-氨基十一酸等; 以及它们的组合。可用的氨基磺酸包括氨基甲磺酸、2-氨基乙磺酸 (牛磺酸)、3-氨基-1-丙磺酸、6-氨基-1-己磺酸等以及它们的组合。可用的氨基硼酸包括间氨基苯基硼酸、对氨基苯基硼酸等以及它们的组合。可用的氨基膦酸包括 1-氨基甲基膦酸、2-氨基乙基膦酸、3-氨基丙基膦酸等以及它们的组合和/或盐。

[0189] 具有酸性L基团(或其盐)的其他可用的式(VI)化合物的代表性示例包括包含羟基和酸性基团的化合物。具体示例包括乙醇酸、乳酸、6-羟己酸、柠檬酸、2-羟乙基磺酸、2-羟乙基膦酸等以及它们的组合和/或盐。

[0190] 具有酸性L基团(或其盐)的其他代表性式(VI)化合物是含有多于一个酸性基团的那些,包括天冬氨酸、谷氨酸、 α -氨基己二酸、亚氨基二乙酸、 N_{α}, N_{α} -双(羧甲基)赖氨酸、磺基丙氨酸、N-膦酰基甲基甘氨酸等以及它们的组合和/或盐。

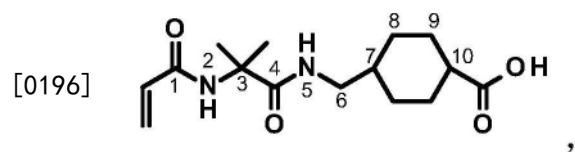
[0191] 许多具有酸性L基团(或其盐)的上述式(VI)化合物是可商购的。其他可用的含酸性基团的化合物可通过常规合成过程制备。例如,各种二胺或氨基醇可以与一当量的环酐反应以产生包括羧基和氨基或羟基的含酸性基团的中间体化合物。

[0192] 另外,可用的具有酸性基团的单体可通过含羟基或胺的(甲基)丙烯酸酯或(甲基)丙烯酰胺单体与环酐反应以产生含羧基的单体来制备。

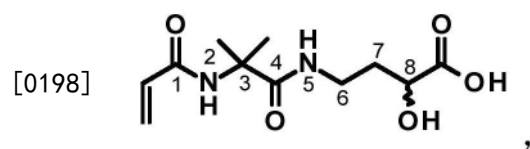
[0193] 在某些实施方案中,可用的具有作为酸性基团(或其盐)的L基团的式(IV)单体可由烯基吡内酯与氨基羧酸的反应制备,单体由烯基吡内酯与氨基磺酸的反应制备,单体由烯属不饱和异氰酸酯与氨基羧酸的反应制备,单体由烯属不饱和异氰酸酯与氨基磺酸的反应制备,或它们的组合。

[0194] 在式(IV)中具有作为酸性基团或其盐的基团L的一些示例性单体进一步描述于美国专利10,352,835(Rasmussen等人)中并且可包括以下项(其中许多示出为酸,但也可使用此类酸的盐):

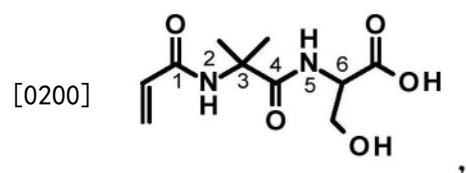
[0195] VDM-4-氨基甲基-环己烷羧酸



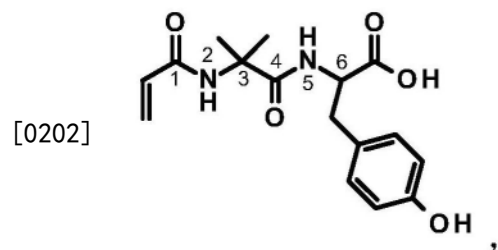
[0197] VDM-2-羟基-4-氨基丁酸



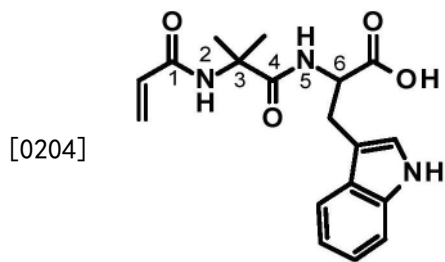
[0199] VDM-2-氨基-3-羟基丙酸 (VDM-丝氨酸)



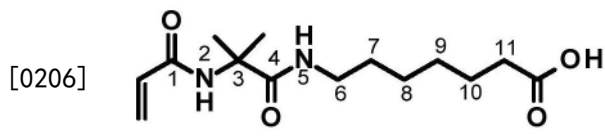
[0201] VDM-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸 (VDM-酪氨酸)



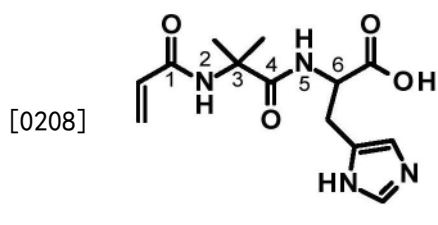
[0203] VDM- (2S) -2-氨基-3- (1H-吡啶-3-基) 丙酸 (VDM-色氨酸)



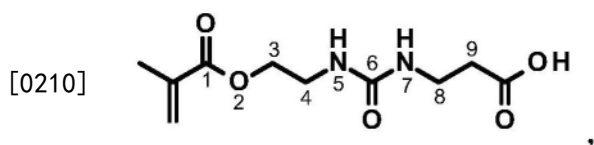
[0205] VDM-7-氨基庚酸



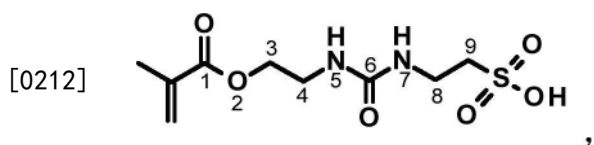
[0207] VDM-2-氨基-3- (1H-咪唑-4-基) 丙酸 (VDM-组氨酸)



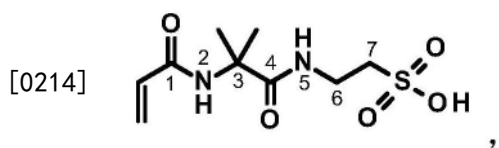
[0209] IEM-3-氨基丙酸



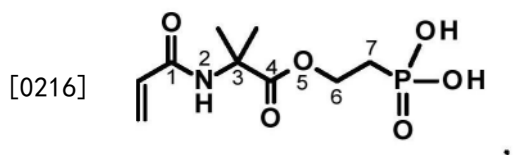
[0211] IEM-牛磺酸



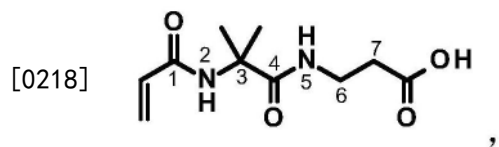
[0213] VDM-牛磺酸



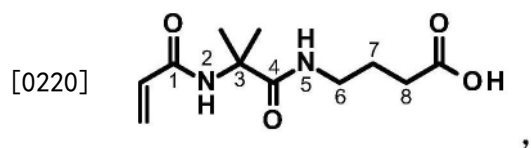
[0215] VDM-2- (羟乙基) 膦酸



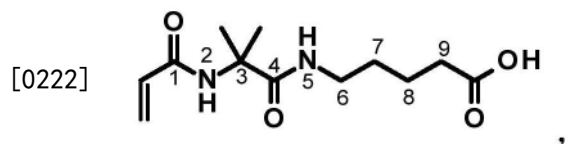
[0217] VDM-3-氨基丙酸



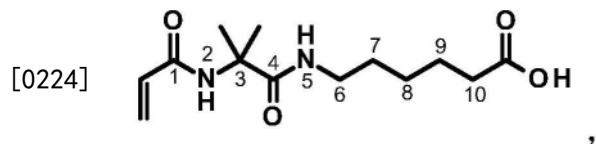
[0219] VDM-4-氨基丁酸



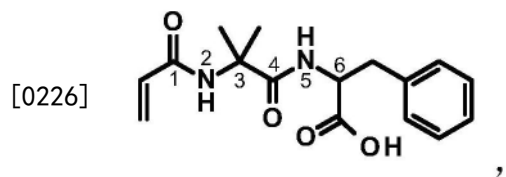
[0221] VDM-5-氨基戊酸



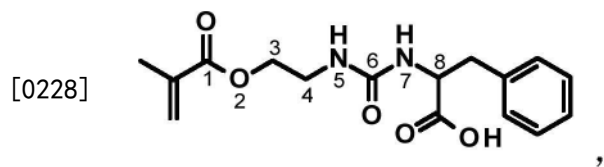
[0223] VDM-6-氨基己酸



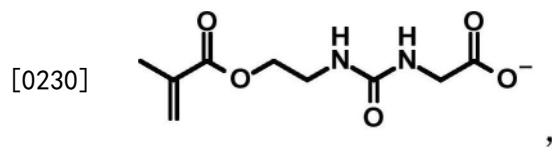
[0225] VDM-苯丙氨酸



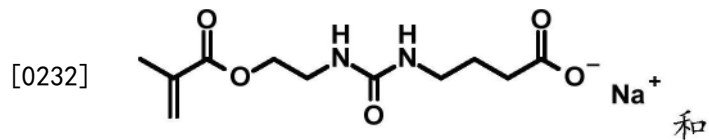
[0227] IEM-苯丙氨酸



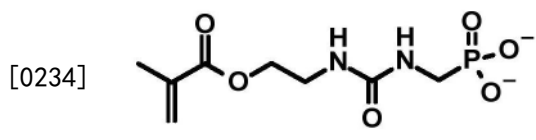
[0229] IEM-甘氨酸



[0231] IEM-4-氨基丁酸 (IEM-GABA)



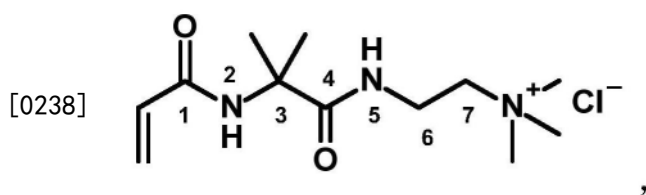
[0233] IEM-氨基甲基膦酸



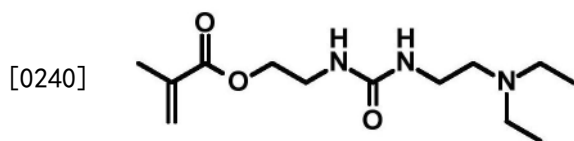
[0235] 可提供碱性L基团的可用的式(VI)化合物的代表性示例通常含有至少一个氨基或羟基和至少一个碱性基团(诸如叔氨基或季氨基)。具体的示例包括2-(二甲基氨基)乙基胺、3-(二乙基氨基)丙基胺、6-(二甲基氨基)己基胺、2-氨基乙基三甲基氯化铵、3-氨基丙基三甲基氯化铵、2-(二甲基氨基)乙醇、3-(二甲基氨基)-1-丙醇、6-(二甲基氨基)-1-己醇、1-(2-氨基乙基)吡咯烷、2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙醇、组胺、2-氨基甲基吡啶、4-氨基甲基吡啶、4-氨基乙基吡啶等以及它们的组合。

[0236] 在式(IV)中具有作为碱性基团(诸如叔氨基或季氨基)的基团L的一些示例性单体如下:

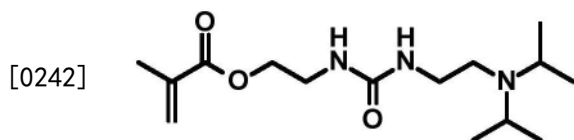
[0237] VDM-2-氨基乙基三甲基氯化铵



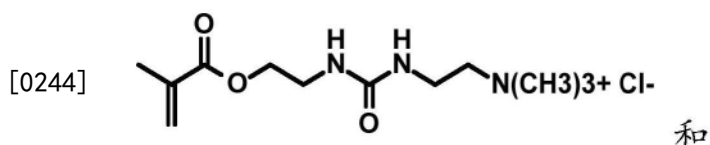
[0239] IEM-二乙基氨基乙胺



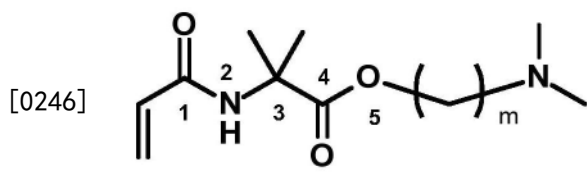
[0241] IEM-二异丙基氨基乙胺



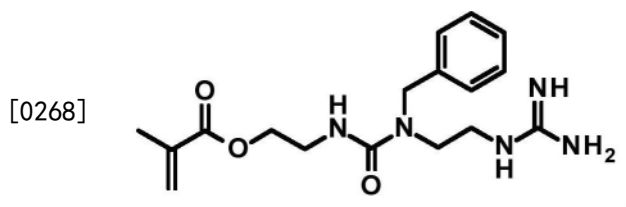
[0243] IEM-2-氨基乙基三甲基氯化铵



[0245] 二甲基氨基烷醇的VDM加合物



[0247] 一些式(IV)单体具有作为胍基或双胍基的L基团。即,L具有式- NR^{24} - $[\text{C}(=\text{NR}^{24})-\text{NR}^{24}]_m$ - R^{25} ,其中m是1或2。当m等于1时,基团L是胍基,且当m等于2时,基团L是双胍基。基团 R^{24} 是氢或烃基,基团 R^{25} 是氢、烃基或- $\text{N}(\text{R}^{24})_2$ 。对于 R^{24} 和 R^{25} 合适的烃基通常是芳基或烷基基团。在许多实施方案中, R^{24} 和/或 R^{25} 是氢。此类单体可如PCT专利申请W02014/204763



[0269] 可以上述第一单体均聚以提供第一聚合物嵌段。在其他实施方案中,可将各种第一单体结合并共聚。在其他实施方案中,可将其他类型的单体与第一单体结合并共聚。

[0270] 第一聚合物嵌段通常是酸性单体或碱性单体的均聚物,以制备对期望捕集的材料具有高结合能力的嵌段共聚物。即,第一聚合物嵌段可以是多至100重量%的酸性单体单元或其盐、碱性单体单元或其盐、或它们的组合(混合物)。在一些实施方案中,将其他单体(第二单体)与第一单体共聚以调节结合能力和/或实现第一聚合物嵌段的其他期望的特性。可使用任何合适的第二单体。

[0271] 基于第一聚合物嵌段中单体单元的总重量,具有酸性或碱性基团的第一单体的量可以在例如50重量%至100重量%的酸性或碱性单体单元的范围。基于第一聚合物嵌段中单体单元的总重量,该量可以是至少50重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少75重量%、至少80重量%、至少85重量%、至少90重量%或至少95重量%,且多至100重量%、多至99重量%、多至98重量%、多至97重量%、多至95重量%、多至90重量%、多至85重量%、多至80重量%或多至75重量%。较高量的第一单体倾向于增加对各种目标化合物(诸如生物材料)的结合能力。在许多实施方案中,基于单体单元的总重量,作为酸性基团、碱性基团或它们的盐的第一单体的量在80重量%至100重量%、85重量%至100重量%、90重量%至100重量%或95重量%至100重量%的范围内。

[0272] 第一聚合物嵌段中的第二单体可以是例如亲水单体以调节赋予基材的亲水性程度。亲水单体具有烯属不饱和基团和亲水基团,诸如例如羟基或酰胺基。合适的亲水性单体包括丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸羟乙酯、(甲基)丙烯酸羟丙酯、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、二乙二醇甲基醚甲基丙烯酸酯、2-羟乙基丙烯酰胺、N-乙烯基吡咯烷酮等以及它们的组合。

[0273] 第一聚合物嵌段中的其他第二单体包括具有多于一个烯属不饱和基团的那些。这种类型的第二单体通常仅以相对小的量使用,以赋予所得共聚物一定程度的支化和/或相对轻的交联。例如,基于第一可聚合组合物中单体的总重量,这些具有多于两个烯属不饱和基团的多官能单体的量可以范围为0.1重量%至5重量%的量存在。该量可以是至少0.1重量%、至少0.2重量%、至少0.5重量%或至少1.0重量%重量%,且多至5重量%、多至4重量%、多至3重量%、多至2重量%或多至1重量%。对于某些应用可以使用更高的量,但更高的量可能降低对各种生物材料的结合能力。

[0274] 第二单体的总量可以是用于形成第一聚合物嵌段的单体的多至50重量%。较低量的第二单体通常增强对各种目标化合物(诸如生物材料)的结合能力。基于第一可聚合组合物中单体的总重量,该量如果存在的话通常等于100减去第一单体的重量百分比。

[0275] 第一聚合物嵌段通常具有约0.02毫摩尔/克至约3毫摩尔/克或甚至更高的接枝密度。接枝密度可以是至少0.02毫摩尔/克、至少0.05毫摩尔/克、至少0.1毫摩尔/克、至少0.2毫摩尔/克、至少0.5毫摩尔/克或至少1毫摩尔/克,且多至3毫摩尔/克、多至2.5毫摩尔/克、

多至2毫摩尔/克、多至1.5毫摩尔/克、多至1毫摩尔/克、多至0.8毫摩尔/克、多至0.7毫摩尔/克或多至0.5毫摩尔/克。这对应于1%至85%或更高的重量增益。重量增益由公式 $[100 \text{ (重量2-重量1)} \div \text{重量1}]$ 计算,其中重量1是基材的重量,并且重量2是附接有接枝聚合物的基材的重量。重量增益可在1重量%至85重量%或甚至更高的范围内。该量可以是例如至少1重量%、至少2重量%、至少5重量%、至少10重量%、至少15重量%、至少20重量%、至少25重量%、至少30重量%、至少35重量%、至少40重量%、至少45重量%或至少50重量%,且多至85重量%、多至80重量%、多至75重量%、多至70重量%、多至65重量%、多至60重量%、多至55重量%、多至50重量%、多至45重量%、多至40重量%、多至35重量%或多至30重量%。

[0276] 无论使用接枝方法1还是接枝方法2来形成第一聚合物嵌段,通常将含硫代羰基硫的化合物添加到第一反应混合物中。尽管其添加是任选的,但含硫代羰基硫的化合物的存在可增加第一聚合物嵌段的末端基团是含硫代羰基硫的基团的可能性。需要该基团的存在以引发第二聚合物嵌段的形成。含硫代羰基硫的化合物的量对于接枝方法1可在0重量%至20重量%的范围内,且对于接枝方法2可在0.5重量%至20重量%的范围内。用于接枝方法1的量通常是至少0重量%、至少0.1重量%、至少0.2重量%、至少0.3重量%、至少0.5重量%、至少1重量%、至少2重量%、至少3重量%、至少4重量%或至少5重量%,且多至20重量%、多至15重量%、多至10重量%、多至8重量%、多至6重量%、多至5重量%、多至4重量%、多至3重量%或多至2重量%。用于接枝方法2的量通常是至少0.5重量%、至少1重量%、至少2重量%、至少3重量%、至少4重量%或至少5重量%,且多至20重量%、多至15重量%、多至10重量%、多至8重量%、多至6重量%、多至5重量%、多至4重量%、多至3重量%或多至2重量%。如果用接枝方法1添加硫代羰基硫化合物,则其可以与键合到聚合物基材的表面以形成改性基材的含硫代羰基硫的化合物相同或不同。

[0277] 反应混合物中含硫代羰基硫的化合物的存在可引发未附接到基材的聚合物的形成。这些未键合到基材的聚合物通常在制品形成后被去除,使得仅剩下的聚合物是那些共价附接到多孔聚合物基材的聚合物。

[0278] 如所指出的那样,在一些另选的接枝方法中,不存在含硫代羰基硫的化合物并且共价附接的第一聚合物嵌段用半频哪醇基团封端。在这些另选方案中,末端半频哪醇基团用作引发第二聚合物嵌段的形成的RDRP基团。

[0279] 形成附接到第一聚合物嵌段的第二聚合物嵌段

[0280] 形成共价附接到第一聚合物嵌段的第二聚合物嵌段,其中第一聚合物嵌段位于第二聚合物嵌段与多孔聚合物基材之间。所得嵌段共聚物远离多孔聚合物基材的表面延伸。尽管可添加附加的聚合物嵌段,但接枝的嵌段共聚物通常的两嵌段聚合物。

[0281] 不管用于形成第一聚合物嵌段的方法如何,该嵌段的链端中的至少一些链端用RDRP试剂封端,诸如例如用含硫代羰基硫的基团或半频哪醇基团封端。因此,第一聚合物嵌段的链末端可用作用于第二聚合物嵌段的引发剂。通常,包含接枝的第一聚合物嵌段的基材用包含聚醚单体的第二可聚合组合物涂覆,该聚醚单体具有至少一个烯属不饱和基团以及聚醚基团。随后例如通过光化辐射活化RDRP试剂,以再生自由基链端和衍生自RDRP试剂的自由基。随后自由基链端引发第二单体组合物的聚合,从而形成第二聚合物嵌段。最后,终止可通过与衍生自RDRP药剂的自由基重组或通过任何其他熟知的自由基终止机制而发

生。

[0282] 第二聚合物嵌段是包含聚醚单体的第二可聚合组合物的反应产物,该聚醚单体具有至少一个烯属不饱和基团以及聚醚基团。聚醚单体通常被选择为亲水性或水可溶胀的。无论烯属不饱和基团的数量如何,合适的聚醚单体通常含有多个亚乙基氧基基团、亚丙基氧基基团或它们的混合物。烯属不饱和基团的数量通常在1至4,诸如1至3或1至2的范围内。

[0283] 形成第二聚合物嵌段以提供多孔聚合物网络,该多孔聚合物网络可用于基于尺寸或空间效应分离样品中的材料。即,第二聚合物嵌段可防止或减少可与第一聚合物嵌段上的酸性和/或碱性基团相互作用的较大材料的数量。在大多数实施方案中,第二聚合物嵌段是交联的。然而,如果聚醚基团足够长和/或缠结,则交联可以是任选的。

[0284] 可使用任何合适的方法交联第二聚合物嵌段。在一些实施方案中,交联通过使用第二聚合组合物中的具有多个烯属不饱和基团的聚醚单体而发生。可使用任何量的这些聚醚单体以获得第二聚合物嵌段的期望的孔隙率。

[0285] 在一些实施方案中,第二可聚合组合物中的所有聚醚单体具有至少两个烯属不饱和基团。所有这些聚醚单体可以具有相同的重均分子量和相同数量的烯属不饱和基团,或者可以存在具有不同重均分子量和/或不同数量的烯属不饱和基团的不同聚醚单体的混合物。

[0286] 在其他实施方案中,第二可聚合组合物包含具有单个烯属不饱和基团的聚醚单体和具有多个烯属不饱和基团的聚醚单体的混合物。混合物中聚醚单体的尺寸可以相同或不同。可改变具有多个烯属不饱和基团的聚醚单体的量以获得聚合物网络的期望的孔隙率。

[0287] 在其他实施方案中,第二可聚合组合物还包含不是聚醚单体的交联单体。交联单体被选择为水溶性的,并且可与具有单个烯属不饱和基团、多个烯属不饱和基团或它们的混合物的聚醚单体结合。可改变交联单体的量以获得聚合物网络的期望的孔隙率。

[0288] 聚醚单体的重均分子量通常在250道尔顿至20,000道尔顿的范围内。重均分子量可以是至少300道尔顿、至少400道尔顿、至少500道尔顿、至少700道尔顿、至少800道尔顿、至少1000道尔顿、至少2000道尔顿、至少5000道尔顿,且多至20,000道尔顿、多至10,000道尔顿、多至5000道尔顿、多至2000道尔顿或多至1000道尔顿。

[0289] 合适的具有一个或多个烯属不饱和基团的聚醚单体可从Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, USA商购获得,诸如例如数均分子量为302道尔顿、575道尔顿、2000道尔顿、6000道尔顿和10,000道尔顿的聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)以及数均分子量为200道尔顿、400道尔顿和2000道尔顿的聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯(PEGMA)。其他合适的聚醚单体可从Sartomer, Exton, PA, USA商购获得,诸如例如商品名为SR415(乙氧基化(20)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯)、SR610(平均分子量为600Da的聚乙二醇二丙烯酸酯)、SR9035(乙氧基化(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯)和SR9038(乙氧基化(30)双酚A二丙烯酸酯)的那些。

[0290] 如果使用不是聚醚单体的交联单体,则重均分子量通常在100道尔顿至500道尔顿的范围内。重均分子量可以是至少100道尔顿、至少150道尔顿或至少200道尔顿,且多至500道尔顿、多至450道尔顿、多至400道尔顿、多至350道尔顿或多至300道尔顿。示例包括但不限于亚甲基双丙烯酰胺、甲基丙烯酸3-丙烯酰氧基-2-羟丙酯、二甲基丙烯酸甘油酯、二丙烯酸甘油酯、二丙烯酰哌嗪和1,2-亚乙基双丙烯酰胺。

[0291] 第二聚合物嵌段通常具有约0.01毫摩尔/克至约1毫摩尔/克或甚至更高的接枝密

度。接枝密度可以是至少0.01毫摩尔/克、至少0.02毫摩尔/克、至少0.05毫摩尔/克、至少0.1毫摩尔/克、至少0.2毫摩尔/克、至少0.3毫摩尔/克或至少0.5mmoles/gram毫摩尔/克,且多至1毫摩尔/克或甚至更高、多至0.8毫摩尔/克、多至0.7毫摩尔/克、多至0.6毫摩尔/克、多至0.5毫摩尔/克或多至0.4毫摩尔/克。这对应于0.2%至90%或甚至更高的重量增益。重量增益由公式 $[100(\text{重量3}-\text{重量2}) \div \text{重量2}]$ 计算,其中重量2是基材加上附接的第一聚合物嵌段的重量,并且重量3是具有附接的嵌段共聚物(第一聚合物嵌段和第二聚合物嵌段两者)的基材的重量。重量可在0.2重量%至90重量%或甚至更高的范围内。该量可以是例如至少0.2重量%、至少0.5重量%、至少1重量%、至少2重量%、至少5重量%、至少10重量%、至少15重量%、至少20重量%、至少25重量%、至少30重量%、至少35重量%、至少40重量%、至少45重量%或至少50重量%,且多至90重量%、多至85重量%、多至80重量%、多至75重量%、多至70重量%、多至65重量%、多至60重量%、多至55重量%、多至50重量%、多至45重量%、多至40重量%、多至35重量%或多至30重量%。

[0292] 分离材料的混合物的方法

[0293] 分离制品可用于分离各种材料的混合物,诸如例如生物材料的混合物。如上所述,分离制品具有接枝到多孔聚合物基材的嵌段共聚物。嵌段共聚物含有具有酸性单体单元、碱性单体单元或它们的组合的第一聚合物嵌段,其可结合到各种生物材料。取决于pH,这些单体单元可以呈盐的形式。嵌段共聚物还含有第二聚合物嵌段,其可基于尺寸或空间参数分离生物材料。该分离方法包括制备如上所述的分离制品,并且随后使材料的混合物通过该分离制品,其中第二聚合物嵌段仅允许混合物中的材料的一部分与第一聚合物嵌段中的酸基团或其盐、碱性基团或其盐、或它们的组合接触。

[0294] 如本文所用,术语“部分”是指混合物的一些组分(即,材料)由于第二嵌段的存在而被限制接近第一嵌段的事实。这种受限制的接近可以被观察为在添加第二嵌段时该组分结合能力的降低。通常,混合物的较大组分是最受限制的组分,并且较小组分仍然可以扩散通过第二嵌段并结合到第一嵌段,因此允许大组分和小组分的选择性分离。分离可以是100%选择性的,例如混合物的较小组分可以被第一聚合物嵌段完全捕集并被分离装置去除,而较大组分流动通过该装置(例如,被第二聚合物嵌段排阻而不被第一聚合物嵌段捕集)并以100%纯度和收率被回收。另选地,分离可以是小于100%选择性的并且导致从该混合物中仅部分去除一种或多种组分。典型的色谱操纵,诸如缓冲液和pH调节、流速、停留时间等,可用于优化分离的选择性。

[0295] 该部分可以是任何合适的量。在一些实施方案中,基于被分离的材料的总重量,流动通过第二聚合物嵌段到达第一聚合物嵌段的材料的部分是至少1重量%。基于被分离的材料的总重量,该量可以是至少2重量%、至少5重量%、至少10重量%、至少20重量%、至少30重量%、至少40重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%或至少90重量%或甚至更高。

[0296] 尽管不希望受理论的束缚,但据信分离制品提供选择性分离的能力是基于以下中的至少一者:(a)操纵第二聚合物嵌段的孔径、(b)源自第二聚合物嵌段中聚醚链的存在的空间排阻、或(c)两者的组合。

[0297] Engberg等人Biomed.Mater.,6(2011),055006报道了交联的聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)水凝胶中蛋白质的扩散系数与引发交联反应时PEGDA的浓度负相关。增加的浓度导

致更紧密交联的水凝胶,因此降低孔径并减缓蛋白质扩散。另选地,增加PEGDA的分子量会增加交联部分之间的距离,因此增加水凝胶的孔径。因此,在本文所述的分离制品中,可通过在形成第二聚合物嵌段期间控制聚醚单体的分子量及其浓度来优化材料接近第一聚合物嵌段。

[0298] 将亲水聚合物(诸如衍生自含聚醚单体的那些)附接到表面以使它们防污或排斥蛋白质是众所周知的。这种现象至少部分是由于空间排阻,其中聚醚基团的存在导致蛋白质优先水合,导致两种物质之间的相互排斥。已知这种排斥相互作用随着聚醚单体分子量的增加而增加(参见Bhat等人,Protein Science,1(1992),第1133-1143页)。尽管水合壳的厚度在一定程度上是蛋白质依赖性的,但这会影响蛋白质的有效尺寸及其渗透水凝胶的能力。因此,可通过选择用于第二聚合物嵌段的聚醚单体来调节空间排阻效应。

[0299] 除了选择聚醚单体及其在第二聚合物嵌段中的浓度之外,还可以改变第一聚合物嵌段和第二聚合物嵌段的接枝密度以优化分离制品的分离选择性。增加第一聚合物嵌段的接枝密度通常增加该嵌段的结合能力。增加第二聚合物嵌段的接枝密度(因此增加其厚度)通常改善嵌段共聚物的选择性。最后,对总体接枝密度的控制允许控制分离制品的流动特性。

[0300] 如上文所指出的那样,有利地使用含硫代羰基硫的化合物作为RDRP试剂来制备分离制品。在一些情况下,与使用其他RDRP试剂(诸如例如含半频哪醇的试剂)时可实现的相比,这些试剂可提供对选择性分离的更好控制。换句话讲,已经发现使用含硫代羰基硫的RDRP试剂可以实现对尺寸选择性的更精细控制。在使用含硫代羰基硫的RDRP试剂的一些实施方案中,可以制备分离制品,其将捕集小的生物分子,诸如溶菌酶(14.3kD蛋白质),同时完全或几乎完全排阻较大蛋白质,诸如IgG(150kD蛋白质)。这允许将小蛋白质与大蛋白质分离,即使它们两者在中性pH下都带正电荷。这种选择性可能是有利的一个示例是在流通分离装置中的单克隆抗体纯化。

[0301] 在其他实施方案中,诸如通过使用含半频哪醇的RDRP试剂,与使用含硫代羰基硫的RDRP试剂相比,大蛋白质与小蛋白质之间的选择性可能不是非常好。然而,为了从较小的生物材料(诸如宿主细胞蛋白质)中分离较大的生物治疗剂(诸如病毒样颗粒或病毒载体),可以有利地使用在一定程度上更简单且更便宜的含半频哪醇的RDRP试剂来制备分离制品。这种选择性将是有利的一个示例是在流通分离装置中从病毒载体或病毒样颗粒的生产流中捕集或去除蛋白质杂质。

[0302] 分离制品可用于分离各种材料的混合物,诸如例如生物材料的混合物。可用生物材料发生的示例性分离包括但不限于以下:(1)从宿主细胞蛋白(HCP)杂质中分离单克隆抗体(mAb),(2)从抗体片段中分离mAb,(3)从较高分子量的抗体聚集物中分离mAb,(4)从抗体片段中分离双特异性抗体(biAb),(5)未缀合的药物中分离抗体-药物缀合物(ADC),(6)从Fc融合蛋白片段中分离Fc融合蛋白,(7)从较小的血浆蛋白中分离IVIG抗体(γ 球蛋白),(8)基于尺寸和/或电荷分离乳蛋白,例如乳铁蛋白、 α -乳白蛋白、 β -乳球蛋白,(9)从宿主细胞杂质(诸如HCP和核酸)中分离病毒载体、病毒或病毒样颗粒,以及(10)从其他核酸或其他杂质中分离核酸(例如,将mRNA从其质粒DNA模板中分离,从DNA片段中分离mRNA,或从酶、DNA片段和其他杂质中分离质粒DNA)。

[0303] 如上所述,分离制品可用于基于尺寸或空间参数分离各种材料,诸如生物材料。例

如,被第一聚合物嵌段捕集的生物材料通常在尺寸上小于被第二聚合物嵌段排阻的生物材料,并因此扩散通过第二聚合物嵌段以与第一聚合物嵌段相互作用并结合。结合到第一聚合物嵌段的生物材料通常具有与第一聚合物嵌段的离子电荷相反的离子电荷,使得结合相互作用是离子交换类型的相互作用。结合相互作用可以仅仅是离子交换类型的,或者它可以通过其他次级类型的相互作用(诸如氢键合或疏水或金属亲和类型的相互作用)来增强,取决于用于形成第一聚合物嵌段的单体的结构。结合的生物材料可以与由第二聚合物嵌段将它们与之分离的生物材料具有类似的净电荷或相反的净电荷。显然,当用于分离具有类似电荷特征的材料时,该分离方法是最有利的。结合的生物材料可以是期望从混合物中去除的杂质。另选地,它们可以是纯化的目的,因为一旦结合,就可以洗掉杂质,随后可以改变缓冲条件(pH、电导率等)以洗脱呈纯化形式的结合的生物材料。

[0304] 实施例

[0305] 材料

[0306] 缩写 描述和来源

[0307] 尼龙膜 尼龙66膜,单增强层尼龙三区膜,标称孔径0.8 μ m,#080ZN,得自3M Separation and Purification Sciences,St.Paul,MN

[0308] PEGDA 575 聚乙二醇二丙烯酸酯,平均分子量575道尔顿,当量288,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

[0309] PEGDA 302 聚乙二醇二丙烯酸酯,平均分子量302道尔顿,当量151,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

[0310] PEGDA 2000 聚乙二醇二丙烯酸酯,平均分子量2000道尔顿,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

[0311] PEGDA 6000 聚乙二醇二丙烯酸酯,平均分子量6000道尔顿,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

[0312] PEGDA 10000 聚乙二醇二丙烯酸酯,平均分子量10000道尔顿,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

[0313] AMPS 2-丙烯酰胺-2-甲基丙烷磺酸,以商品名AMPS2404得自Lubrizol Corporation,Wickliffe,OH

[0314] PEGDA 600 聚乙二醇600二丙烯酸酯,分子量742道尔顿,以商品名SR610得自Sartomer,Exton,PA

[0315] SR415 乙氧基化(20)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯,得自Sartomer,Exton,PA

[0316] SR9035 乙氧基化(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯,分子量956道尔顿,得自Sartomer,Exton,PA

[0317] SR9038 乙氧基化(30)双酚A二丙烯酸酯,分子量1656道尔顿,得自Sartomer,Exton,PA

[0318] HEMA 甲基丙烯酸2-羟乙酯,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

[0319] MBA 亚甲基双丙烯酰胺,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

[0320] PEGMA 200 聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯,平均分子量280道尔顿,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI

- [0321] PEGMA 400 聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯,平均分子量480道尔顿,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI
- [0322] PEGMA 2000 聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯,平均分子量2000道尔顿,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI
- [0323] AOHPMA 甲基丙烯酸3-丙烯酰氧基-2-羟丙基酯,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI
- [0324] MAPTAC 甲基丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵,得自Aldrich Chemical,Milwaukee,WI
- [0325] IEM/胍丁胺 由甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯和硫酸胍丁胺酯制备的单体,如美国专利10,144,760,实施例99中所述
- [0326] IEM/GABA 由甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯和 γ -氨基丁酸制备的单体,如美国专利10,352,835,制备实施例3中所述
- [0327] IEM/甘氨酸 由甲基丙烯酸异氰酸根合乙酯和甘氨酸制备的单体,如美国专利10,352,835,制备实施例12中所述
- [0328] VDM/GABA 由乙烯基二甲基吡内酯和 γ -氨基丁酸制备的单体,如美国专利10,352,835,制备实施例14中所述
- [0329] EXA 乙基黄酰基乙酸酯(ethylxanthoylacetate),钠盐,也称为2-乙氧基硫代羰基-硫基乙酸酯,钠盐,如美国专利2021/0095088中所述制备
- [0330] DEX 二乙基双黄原酸酯(Diethylbixanthate),也称为二黄原酸,如美国专利申请2021/0095088所述制备
- [0331] MEX 乙基黄酰基乙酸甲酯,也称为2-乙氧基硫代羰基硫基-乙酸甲酯,如美国专利申请2021/0095088中所述制备
- [0332] 3-羧基二苯甲酮钠 II型光引发剂,由得自Sigma-Aldrich,Milwaukee,WI的3-羧基二苯甲酮通过溶解在1N NaOH当量中并用去离子水稀释至0.033g/mL的浓度而制备
- [0333] 测试方法
- [0334] 功能性基材的蛋白质结合能力方法
- [0335] 通过在测试分析物(溶解于适当结合缓冲液中的蛋白质)的溶液中温育一个基材盘过夜来分析如下文实施例中所述制备的第一接枝基材和第二接枝基材的蛋白质结合能力。该盘通过从接枝基材的片材冲切18mm直径的盘来制备。将每个盘置于具有4.5mL的测试分析物溶液的5mL离心管中。盖上试管并在旋转混合器(BARNSTEAD/THERMOLYN LABQUAKE管摇动器,得自VWR International,Eagan,MN;Thermo Scientific管旋转器,得自Thermo Scientific,Waltham,MA)上翻滚过夜(通常14小时)。弃去上清液,用结合缓冲液填充管并翻滚15分钟至30分钟以洗去过量的蛋白质溶液。弃去上清液,并再重复缓冲液洗涤两次。通过添加4.5mL含有1MNaCl的结合缓冲液并翻滚1小时来洗脱结合的蛋白质。使用UV-VIS光谱仪(Agilent 8453,Agilent Technologies,Santa Clara,CA)在280nm处(在325nm处应用背景校正)或使用NANODROP One^c微体积UV-VIS分光光度计(Thermo Scientific,Waltham,MA)分析洗脱的上清液。由供应商提供的UV吸光度和蛋白质消光系数确定每种基材的结合能力。结果以mg/mL(结合的蛋白质的mg数/基材体积的mL数)报告为三次重复的平均值。
- [0336] 测试分析物溶液(蛋白质在结合缓冲液中,除非在下文实施例中另有说明)

蛋白质	测试分析物溶液
溶菌酶	鸡蛋清溶菌酶 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO), 浓度为约 3.5mg/mL, 在作为 10mM MOPS (4-吗啉代丙磺酸; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 的结合缓冲液中, pH 为 7.0。
IgG	人 IgG (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO), 浓度为约 3.0mg/mL, 在作为 50mM HEPES ((4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸); Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 的结合缓冲液中, pH 为 7.0。
[0337] β -乳球蛋白	来自牛乳的 β -乳球蛋白 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO), 浓度为约 3mg/mL, 在作为 50mM HEPES 的结合缓冲液中, pH 为 7.0。
BSA	牛血清白蛋白 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO), 浓度为约 3mg/mL, 在作为 50mM HEPES 的结合缓冲液中, pH 为 7.0。

[0338] 接枝密度

[0339] 在接枝之前,将基材(膜、非织造幅材或第一接枝基材)在20%至25%的相对湿度(RH)下在低湿度室(Sanpia干燥保持器, Sanplatec Corporation, 可从VWR International 商购获得)中平衡最少18小时。将基材从低湿度室中取出,立即称重,并且随后进行如下文所述的自由基接枝反应(即,接枝过程)。在洗涤和干燥过程(如下文所述)之后,将基材再次在低湿度室中平衡最少18小时,从室中取出,并立即重新称重以获得接枝反应期间的质量增益的测量值。随后利用质量增益,通过将质量增益除以单体的分子量来估计接枝到基材的单体单元的毫摩尔数。随后通过除以基材的初始质量来归一化接枝密度,并将其表示为每克基材接枝的单体单元的毫摩尔数(mmol/g)。

[0340] 膜涂覆过程

[0341] 如下文所述制备包含单体的涂覆溶液。对于每种涂覆溶液,将膜基材置于一块聚酯薄膜上,并且将足够的涂覆溶液移液到基材的顶表面上以完全润湿膜基材。在下文的过程A至E中描述了用于形成第一接枝基材(即接枝到基材的第一聚合物嵌段)的涂覆溶液。使每种涂覆溶液浸入膜基材中约1分钟,并且随后将第二片聚酯薄膜置于基材顶部上。将2.28kg圆柱形重物在所得三层夹层结构的顶部上滚动以挤出过量的涂覆溶液。用于形成第二接枝基材的涂覆溶液在各个实施例中描述。

[0342] 非织造涂覆过程

[0343] 如下文所述制备包含单体的涂覆溶液。对于每种涂覆溶液,将非织造片材置于具有封口的塑料袋内部,并且将足够的涂覆溶液移液到非织造基材的顶表面上以完全润湿非织造基材。将圆柱形重物(2.28kg)在袋的顶部上滚动以将流体分布在幅材(即,非织造基材)上。将塑料袋用氮气吹扫10秒并封闭经填充的塑料袋以确保经涂覆的幅材处于缺氧环境中。轻微地打开塑料袋,并立即用圆柱形重物滚动以从袋中排出气体,压平塑料袋,并挤出过量的涂覆溶液。在下文的过程F和G中描述了用于形成第一接枝基材(即接枝到基材的第一聚合物嵌段)的涂覆溶液。用于形成第二接枝基材的涂覆溶液在各个实施例中描述。

[0344] 紫外线(UV)引发的接枝过程

[0345] 通过使用配备有18个灯泡(Sylvania RG2 40W F40/350BL/ECO, 基材上方10个和下方8个, 1.17米(46英寸)长, 按中心距间隔5.1cm(2英寸))的UV台(Classic Manufacturing, Inc., Oakdale, MN)辐照聚酯薄膜夹层中的经涂覆膜或具有封口的塑料袋中的经涂覆非织造物来进行紫外线(UV)引发的接枝,其中辐照时间如下文过程A至G和实施例1至60中所指出的那样。取出膜或非织造片材,并将所得第一接枝基材置于聚乙烯瓶中以

如下文所述洗涤。洗涤并干燥后,测试第一接枝基材的接枝密度和蛋白质结合能力。

[0346] 这些相同的条件用于形成和表征第二接枝基材,除非下文有不同的描述。

[0347] 第一接枝基材的形成(即接枝到基材上的第一聚合物嵌段)

[0348] 过程A

[0349] 制备20mL总体积的涂覆溶液,其含有甲醇中的0.5M、0.75M、1.0M、1.25M或1.5M AMPS、3-羧基二苯甲酮的钠盐(Aldrich Chemical,Milwaukee,WI) (2.0mL的0.033g/mL水性溶液)和DEX(140 μ L)。将该溶液涂覆到尼龙膜片材(8"×8")上,并通过上文UV引发的接枝过程进行UV接枝15分钟或30分钟,以生成衍生自AMPS并用乙氧基硫代羰基硫基团封端的接枝阳离子交换第一聚合物嵌段。在用0.9%盐水、甲醇、0.9%盐水、甲醇洗涤(再2次,每次30分钟)并干燥片材后,测量质量增益以确定接枝密度(表1)。随后,切割每个片材的节段用于评估或用于接枝第二聚合物嵌段。

[0350] 表1:第一接枝基材A1至A6

第一接枝基材	UV辐照时间(分钟)	AMPS浓度(M)	接枝密度(mmol/g)
A1	15	0.5	0.05
A2	15	0.75	0.18
A3	15	1.0	0.28
A4	15	1.25	0.42
A5	15	1.5	0.47
A6	30	1.0	0.42

[0352] 过程B

[0353] 通过混合AMPS(10.35克)、二苯甲酮(Aldrich Chemical,Milwaukee,WI)在甲醇(12mL)中的1%wt/wt溶液、DEX(280 μ L)、甲醇(17.65mL)和去离子水(3mL)来制备涂覆溶液。该溶液在AMPS中是约1.16M。将其涂覆到两个尼龙膜片材(8"×8")上,并通过上文UV引发的接枝过程进行UV辐照30分钟,以生成接枝有第一聚合物嵌段的膜,该第一聚合物嵌段具有衍生自AMPS的单体单元并用乙氧基硫代羰基硫基团封端。在如过程A所述洗涤,并且干燥后,膜B1和B2分别具有4.9%和5.7%的质量增益,分别对应于0.21mmol/g和0.25mmol/g的接枝密度。

[0354] 过程C

[0355] 制备与用于表1中的膜A4的涂覆溶液相同的涂覆溶液并用于接枝两个尼龙膜片材(8"×8"),通过上文UV引发的接枝过程UV辐照30分钟,以生成具有接枝的第一聚合物的膜,该接枝的第一聚合物衍生自AMPS并用乙氧基硫代羰基硫基团封端。将膜仅用去离子水洗涤三次并干燥以提供分别具有9.2%和8.7%的质量增益的膜C1和C2,对应于0.40mmol/g和0.38mmol/g的接枝密度。

[0356] 过程D

[0357] 制备甲醇中的20mL总体积的三种涂覆溶液,其含有1.0M AMPS、DEX(140 μ L)和3-羧基二苯甲酮的钠盐(分别地,对于D1为1.0mL的,对于D2为0.5mL的,对于D3为0.25mL的0.033g/mL水性溶液)。将该溶液涂覆到尼龙膜片材(8"×8")上并通过上文UV引发的接枝过程进行UV接枝15分钟,以生成用乙氧基硫代羰基硫基团封端的阳离子交换接枝第一聚合物嵌段。在用0.9%盐水、甲醇、0.9%盐水、甲醇洗涤(再2次,每次30分钟)并干燥片材后,测量

质量增益以确定接枝密度。D1、D2和D3的接枝密度分别为0.16mmol/g、0.08mmol/g和0.05mmol/g。

[0358] 过程E

[0359] 通过称出1.125克MEX和0.5克二苯甲酮并用丙酮将该混合物稀释至总共45克来制备丙酮中的含有1重量%二苯甲酮和2.5重量%乙基黄酰基乙酸甲酯(MEX)的涂覆溶液。将该溶液涂覆到尼龙膜片材(8"×8")上,并通过上文UV引发的接枝过程进行UV辐照30分钟,以生成用乙氧基硫代羰基硫基团官能化的膜。将膜用丙酮洗涤三次并干燥用于后续的接枝。

[0360] 过程F

[0361] 制备甲醇中的40mL总体积的涂覆溶液,其含有0.25M AMPS、DEX(560uL)和3-羧基二苯甲酮的钠盐钠盐(4mL的0.033g/mL水性溶液)。将该溶液(约10mL)涂覆到在具有封口的塑料袋内部的尼龙吹塑微纤维幅材(125克每平方米,13.9%密实度,和5.9微米有效纤维直径)片材(3"×4")上。在分开的袋中制备两个片材。通过上文UV引发的接枝过程对经涂覆的幅材进行UV辐照30分钟,以生成接枝有衍生自AMPS并由乙氧基硫代羰基硫基团封端的聚合物的非织造物。在仅用甲醇洗涤接枝基材3次,每次30分钟,并干燥幅材之后,测量质量增益以确定接枝密度。第一接枝基材F1和F2的接枝密度分别是0.70mmol/g和0.69mmol/g。

[0362] 过程G

[0363] 制备水中的10mL总体积的涂覆溶液,其含有0.375M IEM/胍丁胺、EXA(100uL的17.9%水性溶液)和3-羧基二苯甲酮的钠盐钠盐(0.5mL的0.033g/mL水性溶液)。将该溶液涂覆到在具有封口的塑料袋内部的尼龙(尼龙6)吹塑微纤维幅材(125克每平方米,13.9%密实度,和5.9微米有效纤维直径)片材(3"×4")上。通过上文UV引发的接枝过程对经涂覆的幅材进行UV辐照30分钟,以生成接枝有衍生自IEM/胍丁胺并由乙氧基硫代羰基硫基团封端的聚合物的非织造物。在用0.9%盐水(一次)和水(两次)洗涤接枝基材(每次30分钟)并干燥幅材之后,测量质量增益以确定接枝密度。第一接枝基材G1的接枝密度是2.1mmol/g(85%质量增益)。

[0364] 接枝到基材的两嵌段共聚物的形成

[0365] 实施例1至16

[0366] 用去离子水中的各种浓度的聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA)涂覆通过上文过程A制备的含有接枝的第一聚合物嵌段的第一接枝基材,随后通过上述UV引发的接枝过程UV接枝15分钟或30分钟,以制备具有接枝的两嵌段共聚物的膜(第二接枝基材)。接枝密度列于表2中。通过上文过程确定的蛋白质结合能力列于表3中,其中对照是仅具有接枝的第一聚合物嵌段的对应膜(即,第一接枝基材)。

[0367] 表2:实施例1至16的制备和所得接枝密度

[0368]

实施例	嵌段 1	嵌段 2			
	第一接枝基材	UV (分钟)	PEGDA 575 (M)	PEGDA 302 (M)	接枝密度 (mmol/g)
1	A1	30	0.1		0.14
2	A1	30	0.25		0.31
3	A1	30	0.75		1.45
4	A2	30	0.1		0.16
5	A2	30	0.25		0.39
6	A3	30	0.1		0.19
7	A3	30	0.25		0.42
8	A4	15		0.1	0.17
9	A4	15	0.1		0.13
10	A4	15	0.2		0.43
11	A5	15		0.1	0.18
12	A5	15	0.1		0.14
13	A5	15	0.2		0.44
14	A6	15		0.1	0.17
15	A6	15	0.1		0.12
16	A6	15	0.2		0.41

[0369] 表3:溶菌酶和IgG与实施例1至16的结合

[0370]

实施例	第一接枝 基材	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
		对照: 第一接 枝基材	第二接枝基材	对照: 第一 接枝基材	第二接枝基材
1	A1	1	2	4	3
2	A1	1	1	4	2
3	A1	过度接枝, 未经测试			
4	A2	15	15	14	7
5	A2	15	11	14	9

[0371]

6	A3	22	29	25	6
7	A3	22	21	25	6
8	A4	37	46	20	17
9	A4	37	46	20	8
10	A4	37	32	20	4
11	A5	41	44	21	18
12	A5	41	62	21	10
13	A5	41	48	21	< LOD
14	A6	34	37	17	12
15	A6	34	48	17	7
16	A6	34	36	17	< LOD

[0372] <LOD-低于NanoDrop器械的检测极限

[0373] 实施例16的评估:使用25-mm过滤器外壳的动态结合实验

[0374] 缓冲的蛋白质溶液用于在膜介质上进行动态结合能力测试,使用标称25-mm直径的过滤器丙烯酸外壳,如下所述。从上述干燥的介质样品A6和实施例16模切出直径为25-mm的功能性膜介质盘。对于每种测试介质,将五个功能性膜介质盘置于丙烯酸过滤器外壳的底部。随后组装丙烯酸外壳。丙烯酸外壳适于使用O形环提供围绕介质周边的边缘密封,限定2.84平方厘米(cm^2)的有效过滤面积(EFA),使得冲击流体将流入外壳的入口,随后通过五层功能性膜介质,随后流出外壳的出口。位于流体入口附近的排气阀使得能够在测试之前从外壳排出空气。

[0375] 使用AKTA Avant 150系统(Cytiva,Marlborough,MA)根据制造商的说明进行动态结合能力(DBC)。在每次测试之前,首先将过滤器外壳排气并以1mL/min的流速用5mL结合缓冲液、5mL洗脱缓冲液、随后10mL结合缓冲液冲洗。结合缓冲液和洗脱缓冲液示于下表4中。随后将结合缓冲液换成测试分析物溶液(蛋白质溶解在适当的结合缓冲液中),并以1mL/min的流速开始测试。在过滤测试期间,当膜负载有冲击流体中的蛋白质时,流出物在280nm处的UV吸光度增加。加载过滤器直至吸光度达到滤液中测试分析物溶液最大吸光度的10%。加载后,用10mL结合缓冲液洗涤过滤器以洗去任何未结合的蛋白质。进行两种不同的洗脱过程以洗脱结合的蛋白质。第一洗脱过程使用10mL 100%的洗脱缓冲液。第二洗脱过程经15mL使用直至100%洗脱缓冲液的洗脱缓冲液梯度,并且在梯度结束时保持5mL(20mL总洗脱体积)。洗脱后,将10mL结合缓冲液冲洗通过过滤器。

[0376] Cytiva评估软件(Unicorn)整合洗脱峰的峰面积,并基于从膜上洗脱的蛋白质的消光系数计算蛋白质浓度。通过每计算体积的膜结合的蛋白质的量来确定动态结合能力。随后用10mL结合缓冲液、10mL洗脱缓冲液洗涤过滤器外壳,并用10mL结合缓冲液重新平衡以用于下一个测试。在每种结合缓冲液中制备测试分析物溶液,溶菌酶为0.28mg/mL且单克隆抗体(mAb;IgG1)为0.25mg/mL。所用的缓冲溶液列于表4中。

[0377] 表4:结合缓冲液和洗脱缓冲液

结合缓冲液	洗脱缓冲液
(1) 50mM HEPES, pH 7, 1.1mS/cm	(1) 50mM HEPES, 1M NaCl, pH 7
(2) 50mM HEPES, pH 7, 3.4mS/cm	(2) 50mM HEPES, 1M NaCl, pH 7
(3) 20mM MES, pH 5, 3.4mS/cm	(3) 20mM MES, 1M NaCl, pH 5

[0379] 在每种运行缓冲液中对膜A6和实施例16进行DBC测试。结果列于表5中。

[0380] 表5:实施例16的DBC测试结果

运行缓冲液	溶菌酶 DBC (mg/mL)		mAb DBC (mg/mL)	
	A6	实施例 16	A6	实施例 16
1	19.0	20.6	10.0	4.5
2	16.3	20.3	5.8	1.7
3	13.4	16.5	14.6	5.5

[0382] 该实施例表明实施例16中PEGDA嵌段的添加没有阻止在流动条件下溶菌酶的结合,但是mAb的结合被降低并且可以通过调节缓冲液条件来调节。因此,应该可以从大蛋白质中除去小蛋白质,即使它们具有类似的电荷。

[0383] 实施例17至21

[0384] 用去离子水中的各种浓度的PEG单体涂覆通过上文过程B制备的第一接枝基材,随后通过上述UV引发的接枝过程UV接枝15分钟或30分钟以制备第二接枝基材,其为具有接枝的两嵌段共聚物的膜。接枝密度列于表6中。通过上文过程确定的蛋白质结合能力列于表7中,其中对照是第一接枝基材,其是具有接枝的第一聚合物嵌段的膜。

[0385] 表6:实施例17至21的制备和所得接枝密度

实施例	嵌段 1	嵌段 2					
	第一接枝基材	UV (分钟)	PEGDA 600 (M)	SR 9035 (M)	SR 9038 (M)	SR 415 (M)	接枝密度 (mmol/g)
[0386]	17	B1	15	0.1			0.18
	18	B1	15	0.2			0.38
	19	B2	30		0.1		0.20
	20	B2	30			0.1	0.11
	21	B2	30			0.1	0.17

[0387] 表7:溶菌酶和IgG与实施例17至21的结合

[0388]

实施例	第一接枝 基材	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
		对照：第一接 枝基材	第二接枝基材	对照：第一接 枝基材	第二接枝基材
17	B1	28	8	14	< LOD
18	B1	28	19	14	< LOD
19	B2	26	18	15	< LOD
20	B2	26	16	15	< LOD
21	B2	26	22	15	< LOD

[0389] 这些实施例说明多种多官能PEG单体提供良好的蛋白质选择性。

[0390] 实施例22至25

[0391] 用去离子水的各种摩尔比的PEG 575和HEMA单体 (0.1M总单体浓度) 涂覆第一接枝基材C1的节段,随后通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟,以制备具有接枝的两嵌段共聚物的膜。质量增益列于表6中。通过上文过程确定的蛋白质结合能力列于表8中,其中对照是第一接枝基材。

[0392] 表8:溶菌酶和IgG与实施例22至24和对比例25的结合

[0393]

实施例	PEGDA/HEMA 摩尔比	质量增益 (%)	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
			对照：第一 接枝基材	第二接枝 基材	对照：第一 接枝基材	第二接枝 基材
22	100:0	10.7	29	33	15	7
23	50:50	5.8	29	34	15	8
24	10:90	3.7	29	25	15	13
CE 25	0:100	3.4	29	25	15	15

[0394] 这些实施例说明对蛋白质的选择性可以通过包含小共聚单体来调节,并且100%小共聚单体的嵌段 (CE 25) 不提供选择性。

[0395] 实施例26至28

[0396] 用去离子水中的各种浓度的PEGMA 2000或PEGMA 2000加上MBA涂覆第一接枝基材D1的节段,通过UV辐照接枝15分钟,用去离子水洗涤三次,并干燥。尽管接枝密度非常低,但通过上文过程确定的IgG结合能力列于表9中,其中对照是第一接枝基材。

[0397] 表9:溶菌酶和IgG与实施例26至28的结合

实施例	PEGMA 2000 (M)	MBA (M)	IgG 结合 (mg/mL)		
			对照：第一接枝基材	第二接枝基材	
[0398]	26	0.1	0	13	9
	27	0.25	0	13	8
	28	0.1	0.1	13	7

[0399] 这些实施例说明单官能PEG提供了对大蛋白质如IgG的结合能力的一些降低,并且

交联剂的包含改善了该降低。

[0400] 实施例29至31

[0401] 将第一接枝基材A2的节段用PEGDA 575或PEGDA 575加上附加的交联剂MBA或AOHPMA UV接枝30分钟。涂覆溶液的组成、质量增益和蛋白质结合列于表10中,其中对照是仅具有接枝的第一聚合物嵌段的膜。

[0402] 表10:溶菌酶和IgG与实施例29至31的结合

实施例	PEGDA 575 (M)	MBA (M)	AOHPMA (M)	质量增益 (%)	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
					对照: 第一接枝基材	第二接枝基材	对照: 第一接枝基材	第二接枝基材
29	0.1	0	0	8.9	15	15	12	6
30	0.1	0.03	0	6.4	15	11	12	4
31	0.1	0	0.03	11.1	15	10	12	4

[0404] 这些实施例说明短链交联剂的添加可调节蛋白质选择性。

[0405] 实施例32至34

[0406] 用去离子水中的各种浓度的高分子量PEGDA单体UV接枝第一接枝基材C2的节段30分钟。将膜用去离子水洗涤3次并干燥。表11列出单体、浓度、质量增益和蛋白质结合能力。

[0407] 表11:溶菌酶和IgG与实施例32至34的结合

实施例	PEGDA (M)	质量增益 (%)	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
			对照: 第一接枝基材	第二接枝基材	对照: 第一接枝基材	第二接枝基材
32	PEGDA 2000 (0.025)	2.3	29	32	15	8
33	PEGDA 6000 (0.01)	1.4	29	29	15	7
34	PEGDA 10000 (0.003)	0.3	29	29	15	10

[0409] 实施例35至36

[0410] 通过将MAPTAC溶液 (50 %wt/wt, 在水中) (对于实施例35为2.324mL且对于实施例36为2.905mL) 与0.5mL的3-羧基二苯甲酮, 钠盐溶液 (0.033g/mL的水性溶液) 和35 μ L的二乙基双黄原酸酯混合, 并用甲醇将混合物稀释至总共5mL来制备涂覆溶液。这提供了MAPTAC中的分别为1.0M和1.25M的溶液。将这些溶液涂覆在尼龙膜上, UV接枝30分钟, 用甲醇洗涤三次, 并干燥以生成具有阴离子交换第一聚合物嵌段的膜 (第一接枝基材), 该第一聚合物嵌段用乙氧基硫代羰基硫基团封端, 接枝密度分别为0.25mmol/g和0.78mmol/g。随后, 将每个膜用去离子水中的0.1M PEGDA 575UV接枝30分钟, 洗涤并干燥以得到具有第二聚合物嵌段的膜 (第二接枝基材), 质量增益为10.5%和10.8%。

[0411] 测试这些膜对 β -乳球蛋白 (3.5nm直径的蛋白质)、牛血清白蛋白 (BSA, 7.1nm直径的蛋白质) 和phi6 (75nm至85nm直径的噬菌体) 的结合能力。用于蛋白质的结合缓冲液是50mM HEPES, pH 7, 而用于phi6的结合缓冲液是25mM Tris, pH 8。结果以嵌段共聚物膜相对于仅MAPTAC对照的结合 %降低列于表12中。%降低计算如下: 100 - 100 (嵌段共聚物的结合 / 对照的结合)。

[0412] 表12:实施例35至36的评估

实施例	%降低		
	β -乳球蛋白	BSA	phi6
35	15	27	未经测试
36	21	39	93

[0414] 这些实验表明,当病毒或病毒样颗粒流过并被纯化时,捕集存在于澄清细胞培养物中的宿主细胞蛋白质杂质应该是可能的。

[0415] 实施例37至39

[0416] 用IEM/胍丁胺(0.2M在去离子水中)涂覆通过上文过程E制备的6"×8"官能化膜,并通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟以生成具有阴离子交换第一聚合物嵌段的膜,该第一聚合物嵌段用乙氧基硫代羰基硫基团封端,配体密度为0.29mmol/g。将膜切成4片,其中三片被去离子水中的PEGDA 575涂覆,UV 30分钟,洗涤并干燥以提供具有第二聚合物嵌段的膜。测试膜对 β -乳球蛋白和BSA的蛋白质结合能力。结果列于表13中。

[0417] 表13: β -乳球蛋白和BSA与实施例37至39的结合

实施例	PEGDA 575 (M)	质量增益 (%)	β -乳球蛋白结合 (mg/mL)			BSA 结合 (mg/mL)		
			对照: 第一接枝基材	第二接枝基材	%降低	对照: 第一接枝基材	第二接枝基材	%降低
37	0.1	4.9	52	51	2	41	42	0
38	0.2	15.5	52	47	10	41	33	21
39	0.3	26.5	52	27	49	41	18	56

[0419] 这些实验表明优化第二聚合物嵌段的质量增益可能是重要的。如果接枝量太少,则没有观察到差别;如果接枝太多,较小蛋白质开始几乎与较大蛋白质一样多地被排除;当接枝正确的量时,观察到大蛋白质的结合降低,对较小蛋白质具有最小的影响。

[0420] 实施例40至42

[0421] 用IEM/GABA(0.5M在去离子水中)涂覆通过上文过程E制备的6"×8"官能化膜,并通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟,以生成具有阳离子交换第一聚合物嵌段的膜(第一接枝基材),该第一聚合物嵌段用乙氧基硫代羰基硫基团封端,配体密度为0.33mmol/g。使用去离子水中的各种浓度的PEGDA 575并且在存在或不存在的添加的水溶性黄原酸酯EXA的情况下接枝第二聚合物嵌段,UV接枝时间为15分钟。结果示于表14中。

[0422] 表14:实施例40至42的评估

实施例	PEGDA 575 (M)	EXA (M)	质量增益 (%)
40	0.1	0	0.6
41	0.2	0	1.3
42	0.2	0.004	3.4

[0424] 实施例43至45

[0425] 用IEM/GABA(0.7M加0.004M EXA,在去离子水中)涂覆通过上文过程E制备的6"×8"官能化膜,并通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟,以生成具有阳离子交换第一聚合物嵌段的膜(第一接枝基材),该第一聚合物嵌段用乙氧基硫代羰基硫基团封端,配体密度为0.61mmol/g。使用去离子水中的各种浓度的PEGDA 575并且在存在或不存在的添加的水

溶性黄原酸酯EXA的情况下接枝第二聚合物嵌段,UV接枝时间为30分钟。测量对溶菌酶和IgG的蛋白质结合能力。结果示于表15中。

[0426] 表15:溶菌酶和IgG与实施例43至45的结合

实施例	PEGDA 575 (M)	EXA (M)	质量增益 (%)	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
				对照: 第一接枝基材	第二接枝基材	对照-第一接枝基材	第二接枝基材
43	0.1	0	6.9	111	109	167	127
44	0.2	0	10.8	111	110	167	86
45	0.3	0.004	16.3	111	106	167	82

[0428] 这些实施例表明,通过适当调节第二聚合物嵌段可以降低IgG结合,而对溶菌酶结合没有任何影响。

[0429] 实施例46至47

[0430] 用去离子水中的0.2M和0.4M单体浓度的VDM/GABA接枝(15分钟UV)聚醚砜膜基材(MicroPES 8F,标称孔径0.8 μ m,得自3M Separation and Purification Sciences, St. Paul, MN)。接枝溶液还分别含有0.004M和0.008M EXA。这产生用硫代羰基硫基团封端的第一羧酸酯官能嵌段(第一接枝基材)。在洗涤和干燥后,通过用在去离子水中的浓度为0.2M的PEG 575接枝将第二聚合物嵌段添加到膜中,30分钟UV辐照时间以形成第二接枝基材。测试第一接枝基材和第二接枝基材的溶菌酶和IgG结合能力。结果以嵌段共聚物膜相对于仅VDM/GABA对照的结合%降低列于表16中。

[0431] 表16:溶菌酶和IgG与实施例46至47的结合

实施例	质量增益 (%)		%降低	
	嵌段 1	嵌段 2	溶菌酶	IgG
46	0.4	28.5	49	74
47	2.3	26.9	58	78

[0433] 这些实施例表明,相对于较大蛋白质IgG,嵌段共聚物对较小蛋白质溶菌酶是选择性的。对接枝过程的优化可以提高选择性。

[0434] 实施例48至50

[0435] 用IEM/甘氨酸(0.5M加0.004M EXA在去离子水中)涂覆通过上文过程E制备的6"×8"官能化膜,并通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟,以生成具有阳离子交换第一聚合物嵌段的膜(第一接枝基材),该第一聚合物嵌段被乙氧基硫代羰基硫基团封端,配体密度为0.41mmol/g。分别使用去离子水中的各种PEG单甲基丙烯酸酯PEGMA 200、PEGMA400和PEGMA 2000接枝第二聚合物嵌段,30分钟UV接枝时间。测量对溶菌酶和IgG的蛋白质结合能力。结果示于表17中。

[0436] 表17:溶菌酶和IgG与实施例48至50的结合

[0437]	实施例	PEGMA (M)	质量增益 (%)	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
				对照：第一 接枝基材	第二接枝 基材	对照：第一 接枝基材	第二接枝 基材
	48	0.5	19.8	51	58	128	97
	49	0.3	12.9	51	58	128	95
	50	0.25	1.9	51	56	128	113

[0438] 这些实施例显示IgG结合可通过PEG单甲基丙烯酸酯的第二聚合物嵌段降低(可能通过空间排阻),而溶菌酶结合没有任何损失。

[0439] 实施例51

[0440] 用去离子水(10mL)中的0.1M PEGDA在具有封口的塑料袋内部涂覆通过上文过程F制备的第一接枝基材F2,并且通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟。将幅材用0.9%盐水洗涤一次,用去离子水洗涤两次(每次30分钟),并且随后干燥。测量的第二聚合物嵌段的接枝密度为:F3-0.13mmol/g。厚度在干燥后被测量,并确定为0.79mm。通过上文过程确定的蛋白质结合能力通过以下修改来确定并列于下表18中:使用50mMHEPES缓冲液(pH 7)中的3mg/mL溶菌酶代替10mM MOPS缓冲液(pH7)中的3.5mg/mL溶菌酶。

[0441] 表18:溶菌酶和IgG与实施例51的结合

[0442]	实施例	第一接枝基材 (AMPS)	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
			第一接枝基材 (F1)	第二接枝基 材 (F3)	第一接枝基材 (F1)	第二接枝基 材 (F3)
	51	F	7.4	7.3	8.3	6.1

[0443] 该实施例说明对于接枝到非织造基材的嵌段共聚物,溶菌酶结合没有降低,但较大蛋白质IgG的结合有一些降低。

[0444] 实施例52

[0445] 将通过上文过程G制备的第一接枝基材G1切成两半(2英寸×3英寸),并且用去离子水(5mL)中的0.15M PEGDA及EXA(50uL的17.9%水性溶液)在具有封口的塑料袋内部涂覆一片。经涂覆的非织造片材通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟。非织造片材G1和G2两者均用0.9%盐水洗涤一次,用去离子水洗涤两次(每次30分钟),并且随后干燥。测量的第二聚合物嵌段的接枝密度为:G2-0.42mmol/g。厚度在干燥后被测量,并确定为0.79mm。

[0446] 用与上述方案不同的改进方案确定蛋白质结合能力。每个G1和G2的三个盘通过从基材的片材冲切18-mm直径的盘来制备。将每个盘置于具有4.5mL 5mg/mL BSA在25mM Tris-HCl与100mM NaCl(pH 7.6)中的溶液的5mL离心管中。盖上管并翻滚过夜。弃去上清液,用25mM Tris-HCl与100mM NaCl(pH 7.6)填充管并翻滚15分钟至30分钟以洗去过量的蛋白质溶液。弃去上清液,并再重复缓冲液洗涤两次。通过添加3mL 25mM Tris-HCl与1M NaCl(pH 7.6)并翻滚30分钟来洗脱结合的BSA。使用NANODROP UV-VIS分光光度计分析洗脱液中的蛋白质浓度。弃去洗脱溶液,并且随后用另外3mL 25mM Tris-HCl与1M NaCl(pH 7.6)反萃取30分钟,同时翻滚。弃去反萃取溶液,用25mM Tris-HCl与100mM NaCl(pH 7.6)填充管并翻滚15分钟至30分钟以洗涤和平衡盘。弃去上清液,并再重复缓冲液洗涤两次。轻轻挤出盘中过量的溶液并弃去。向具有经洗涤的G1和G2盘的5mL管中将4.5mL 5mg/mLβ-乳球蛋白在25mM Tris-HCl与100mM NaCl(pH 7.6)中的溶液添加到每个管中。盖上管并翻滚过夜。弃去上清液,用25mM Tris-HCl与100mM NaCl(pH 7.6)填充管并翻滚15分钟至30分钟

以洗去过量的蛋白质溶液。弃去上清液,并再重复缓冲液洗涤两次。通过添加3mL 25mM Tris-HCl与1M NaCl (pH 7.6)并翻滚30分钟来洗脱结合的 β -乳球蛋白。使用NANODROP UV-VIS分光光度计分析洗脱液中的蛋白质浓度。由供应商提供的UV吸光度和蛋白质消光系数确定每种基材的结合能力。结果以mg/mL (结合的蛋白质的mg数/非织造物体积的mL数)报告为三次重复的平均值。

[0447] 表19: B-乳球蛋白和BSA与实施例52的结合

[0448] 实施例	第一接枝基材 (IEM/胍丁胺)	β -乳球蛋白结合 (mg/mL)		BSA 结合 (mg/mL)	
		第一接枝 基材 (G1)	第二接枝 基材 (G2)	第一接枝 基材 (G1)	第二接枝 基材 (G2)
52	G	45.6	46.8	63.8	34.2

[0449] 该实施例说明对于接枝到非织造基材的嵌段共聚物, β -乳球蛋白结合没有降低,并且较大蛋白质BSA结合降低。

[0450] 实施例53至54

[0451] 制备20mL总体积的涂覆溶液,其含有甲醇中的1.5M AMPS和3-羧基二苯甲酮的钠盐(Aldrich Chemical,Milwaukee,WI) (2.0mL的0.033g/mL水性溶液)。将该溶液涂覆到尼龙膜片材(8"×8")上,并通过上述UV引发的接枝过程进行UV接枝15分钟,以生成衍生自AMPS并用含半频哪醇的基团封端的接枝阳离子交换第一聚合物嵌段。在用0.9%盐水、甲醇、0.9%盐水、甲醇洗涤(再2次,每次30分钟)并干燥片材后,测量质量增益以确定接枝密度为1.25mmol/g。用去离子水中的0.1M(实施例53)或0.2M(实施例54)浓度的聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA 575)涂覆该第一接枝基材的部分,随后通过上述UV引发的接枝过程UV接枝15分钟以制备具有接枝的两嵌段共聚物的膜实施例53和54(第二接枝基材)。这些第二接枝基材的接枝密度分别是0.22mmol/g和0.40mmol/g。通过上文过程确定的蛋白质结合能力列于表20中,其中对照是仅具有接枝的第一聚合物嵌段的对应膜(即,第一接枝基材)。

[0452] 表20:溶菌酶和IgG与实施例53至54的结合

[0453] 实施例	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
	对照: 第一接枝 基材	第二接枝基材	对照: 第一接枝 基材	第二接枝基材
53	84	154	89	55
54	84	111	89	45

[0454] 实施例55至56

[0455] 通过与上述针对实施例53至54的过程类似的过程制备第一接枝基材,不同的是AMPS浓度是0.75M,得到具有0.54mmol/g的接枝密度且接枝链中的至少一些接枝链用半频哪醇基团封端的接枝尼龙膜。用去离子水中的0.1M(实施例55)或0.2M(实施例56)浓度的聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA 575)涂覆该第一接枝基材的部分,随后通过上述UV引发的接枝过程UV接枝15分钟以制备具有接枝的两嵌段共聚物的膜实施例55和56(第二接枝基材)。这些第二接枝基材的接枝密度分别是0.17mmol/g和0.39mmol/g。通过上文过程确定的蛋白质结合能力列于表21中,其中对照是仅具有接枝的第一聚合物嵌段的对应膜(即,第一接枝基材)。

[0456] 表21:溶菌酶和IgG与实施例55至56的结合

[0457] 实施例	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
	对照: 第一接枝 基材	第二接枝基材	对照: 第一接枝 基材	第二接枝基材
55	73	70	49	33
56	73	63	49	22

[0458] 实施例57至58

[0459] 通过与上述针对实施例53至54的过程类似的过程制备第一接枝基材,不同的是AMPS浓度是0.5M且II型光引发剂是1.0mL的羧基二苯甲酮钠引发剂溶液,得到具有0.30mmol/g且甚至更低的接枝密度且接枝链中的至少一些接枝链用半频哪醇基团封端的接枝尼龙膜。用去离子水中的0.1M(实施例57)或0.2M(实施例58)浓度的聚(乙二醇)二丙烯酸酯(PEGDA 575)涂覆该第一接枝基材的部分,随后通过上述UV引发的接枝过程UV接枝15分钟以制备具有接枝的两嵌段共聚物的膜实施例57和58(第二接枝基材)。这些第二接枝基材的接枝密度分别是0.09mmol/g和0.31mmol/g。通过上文过程确定的蛋白质结合能力列于表22中,其中对照是仅具有接枝的第一聚合物嵌段的对应膜(即,第一接枝基材)。

[0460] 表22:溶菌酶和IgG与实施例57至58的结合

[0461] 实施例	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
	对照: 第一接枝 基材	第二接枝基材	对照: 第一接枝 基材	第二接枝基材
57	43	43	30	27
58	43	28	30	19

[0462] 实施例59至60

[0463] 将丙酮中的含有1重量%二苯甲酮的涂覆溶液涂覆到尼龙膜片材(6"×8")上,并通过上述UV引发的接枝过程进行UV辐照30分钟,以生成用含半频哪醇的基团官能化的膜。将膜用丙酮洗涤三次并干燥用于后续的接枝。

[0464] 用IEM/GABA(0.4M在去离子水中)涂覆该膜,并通过上述UV引发的接枝过程UV接枝30分钟,以生成具有阳离子交换第一聚合物嵌段的膜(第一接枝基材),该第一聚合物嵌段用半频哪醇基团封端,配体密度为0.38mmol/g。使用去离子水中的各种浓度的PEGDA 575将第二聚合物嵌段接枝到该接枝膜的部分,且UV接枝时间为30分钟。测量对溶菌酶和IgG的蛋白质结合能力。结果示于表23中。

[0465] 表23:溶菌酶和IgG与实施例59至60的结合

[0466] 实施例	PEGDA 575 (M)	质量增益 (%)	溶菌酶结合 (mg/mL)		IgG 结合 (mg/mL)	
			对照: 第一 接枝基材	第二接枝 基材	对照-第一 接枝基材	第二接枝 基材
59	0.1	3.0	113	114	165	178
60	0.2	7.5	113	125	165	143