

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 317**

51 Int. Cl.:  
**G01N 30/60** (2006.01)  
**B01D 15/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08707134 .6**  
96 Fecha de presentación: **19.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2118646**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Revestimiento para columnas cromatográficas monolíticas**

30 Prioridad:  
**16.02.2007 DE 102007008360**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.10.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:  
**CABRERA PEREZ, KARIN;  
KREHER, KLAUS y  
NEUROTH, WILLI**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 389 317 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Revestimiento para columnas cromatográficas monolíticas.

La presente invención se refiere a la fabricación y uso de revestimientos de columnas cromatográficas monolíticas.

5 Para la fabricación de columnas cromatográficas convencionales con sorbentes particulares, el material de relleno se introduce en un tubo de acero fino o plástico con extremos alineados. De esta forma se consigue que el lecho de sorbente se adhiera al revestimiento de la columna y que las partículas estén repartidas homogéneamente por toda la sección transversal de la columna.

10 La nueva generación de columnas cromatográficas está compuesta por monolitos de sílice, que se pueden fabricar con un sistema de poros a medida mediante un proceso sol-gel para problemas de separación especiales. Para poder utilizar estos monolitos para la cromatografía, tienen que revestirse en un segundo proceso con un material resistente a disolventes y estable a las presiones.

15 Pero si se sustituyen, tal como se presenta p. ej. en WO 94/19 687 A y WO 95/03 256 A, los sorbentes particulares por estos sorbentes monolíticos, se resuelve el problema de tener que desarrollar el revestimiento del sorbente tanto estable a presiones, como impermeable a líquidos. Durante su fabricación, los sorbentes monolíticos pueden encogerse, de forma que no pueden mantenerse en su forma original. Esto se aplica de la misma manera a ambas formas, es decir, a los moldes inorgánicos, así como también a los orgánicos. Por ello, tras la fabricación original tienen que volver a equiparse con un revestimiento impermeable a líquidos y estable a presiones. Solo de esta forma se puede garantizar que la muestra y el eluyente se transportan exclusivamente a través del sorbente.

20 En DE 197 26 164 se presentan diferentes posibilidades para el revestimiento impermeable a líquidos de sorbentes monolíticos. Entre ellos se incluye, por ejemplo, un revestimiento con plásticos estables a presiones como p. ej. PEEK (poliétertercetona) o PEEK reforzada por fibras. Sin embargo, los experimentos de revestir los sorbentes monolíticos con este tipo de materiales demostraron que la estabilidad mecánica del revestimiento no era el único factor decisivo.

25 La calidad de una columna monolítica para la HPLC se puede describir, por una parte, por el poder separador (N/m), y por otra, por la simetría del pico. Una buena columna analítica posee poderes separadores de 70.000-100.000 N/m. La forma del pico se corresponde idealmente a la de la campana de Gauss. Las variaciones respecto a esta forma simétrica dan lugar a un fenómeno de "*fronting*" o de "*tailing*". El poder separador inherente del cuerpo de la columna, así como la simetría del pico, no deberían modificarse más tras el revestimiento con un polímero para el remate impermeable a disolventes en una prueba de aplicación cromatográfica.

30 En el caso de un revestimiento inadecuado, el polímero no se adhiere al cuerpo de la columna con un bajo volumen muerto. La columna muestra desde el principio pre-picos o al menos un "*peakfronting*" a consecuencia de un paso más rápido de la muestra por la superficie límite del cuerpo de la columna/polímero.

35 Los revestimientos con polímeros inadecuados también pueden presentar un buen poder separador y simetría del pico en la primera prueba cromatográfica, pero dar lugar a una modificación/empeoramiento de ambos parámetros de calidad con los usos posteriores.

Uno de los fenómenos es el aumento del *peaktailing* al almacenar la columna en fase móvil (p. ej. almacenamiento en acetonitrilo/agua, 60/40 durante 4 semanas) debido a la estructura microporosa del revestimiento. Otro fenómeno puede ser el aumento de un *peakfronting* con disminución simultánea del poder separador debido a una modificación geométrica del revestimiento.

40 Anteriormente ya se suponía que estos fenómenos desfavorables estaban causados, por una parte, por las propiedades naturales de encogimiento y contracción de los polímeros, y por la otra, por las propiedades de hinchazón en disolventes. Especialmente problemático es el revestimiento de moldes inorgánicos rígidos y frágiles, p. ej. de gel de sílice. Dado que el polímero (por ejemplo PEEK) se funde sobre los moldes a altas temperaturas de procesamiento, en un principio se adhiere bien a ellos. Al enfriar el polímero, se producen "movimientos" (encogimiento o contracción) del polímero, mientras que el molde se mantiene fijo en su dimensión. Esto da lugar a la formación de tensiones. Si el polímero entra ahora en contacto con disolventes, los adsorbe y se hincha. De esta forma, las tensiones formadas se reducen en sentido longitudinal y transversal. En consecuencia, se producen pequeñas destrucciones del poroso cuerpo de sílice en la superficie límite. El polímero, que se encuentra fuertemente fijado sobre el gel de sílice, provoca con su movimiento propio la formación de orificios mediante "arrastre" de gel de sílice a la superficie límite. Esto causa una disminución del poder separador, en caso extremo, un fuerte *peakfronting*.

50

El aumento del *peak tailing* también se puede explicar por la estructura microporosa del revestimiento de polímero, por la que se producen procesos de difusión incontrolados adicionales durante el proceso de cromatografía.

5 En EP 0 990 153 A se intenta resolver este problema fabricando tubos con un corte transversal adecuado de una PEEK (poliéteretercetona) reforzada por fibras, en los que se introducen monolitos. Mediante un tratamiento posterior en un horno a temperaturas entre 350 y 400 °C, la PEEK reforzada por fibras se funde y, a continuación, se encuentra directamente sobre la superficie del monolito revestido.

Sin embargo, en el uso de las columnas cromatográficas monolíticas revestidas fabricadas de esta manera, vuelven a surgir siempre problemas con la simetría del pico (*tailing* y *fronting*), por lo que el problema descrito anteriormente sigue sin resolverse.

10 Entretanto, se supone que durante el tratamiento con calor para fundir el revestimiento, tal como se describe en EP 0 990 153 A, la PEEK "fluye" en la estructura abierta de los monolitos porosos. Dado que la PEEK tiene una estructura química diferente y unas propiedades físicas diferentes al monolito de gel de sílice modificado, y este último constituye la masa principal del producto fabricado, se parte de que esta es, entre otras, la causa del comportamiento indeseado. Debido al "flujo" hacia la estructura abierta de las zonas límite, durante el uso se producen centros de interacción no específicos que proceden de la PEEK y entran en contacto con el analito. Dependiendo de la estructura química del analito, este produce en algunos casos un *peak tailing* o *peak fronting*.

15 Además, durante el revestimiento se produce una adherencia muy fuerte entre el monolito y la PEEK, de forma que tras el proceso de revestimiento ambos materiales ya no se pueden separar. También parece que tras la fusión de la PEEK, durante el enfriamiento, se formen tensiones en la sección marginal, que producen "grietas" y volúmenes muertos en la superficie límite y pueden provocar un *fronting*.

20 Además, el revestimiento de PEEK se funde sobre los monolitos a una temperatura de horno de unos 400 °C. Esta temperatura está claramente unos 55 °C por encima del punto de fusión de la PEEK (aprox. 340 °C). Estas condiciones de temperatura tienen efectos negativos sobre los monolitos, que tras la derivatización de superficie RP (RP = reversed phase) contienen cadenas C18. Esta derivatización de superficie es estable hasta una temperatura de unos 200 °C. A temperaturas superiores, las cadenas C-18 se queman cada vez más, y se producen cada vez más grupos de silanol en la superficie de los monolitos de gel de sílice. Especialmente en el caso de separaciones de compuestos básicos, los grupos de silanol producen un *tailing*.

25 Por eso, el objetivo de la presente invención es ofrecer revestimientos con bajo volumen muerto, que tras el acabado de las columnas cromatográficas monolíticas revestidas, no den lugar a "*peak fronting*" ni *tailing* en su uso. Por ello, el objetivo de la presente invención también es ofrecer un material de polímero adecuado, así como un procedimiento para el revestimiento de monolitos, que no tenga efectos negativos sobre las propiedades de las columnas cromatográficas monolíticas.

30 Según la invención, el objetivo se consigue mediante un molde monolítico revestido con bajo volumen muerto con un plástico termoplástico, en el que el revestimiento contiene sulfuro de polifenileno. La solución del objetivo según la invención se consigue principalmente mediante moldes monolíticos que están revestidos con bajo volumen muerto con un plástico reforzado por fibras y termoplástico. Para la fabricación del revestimiento se ha demostrado que es especialmente adecuado el sulfuro de polifenileno reforzado con fibras.

35 Se ha demostrado que los moldes monolíticos revestidos según la invención, poseen unas propiedades especialmente buenas cuando se utiliza para la fabricación del revestimiento un plástico que en estado fundido presente una viscosidad entre 100 y 180 ml/10 min según el método MVR. Esto es aplicable tanto a revestimientos reforzados por fibras, como a los no reforzados por fibras. Mediante experimentos se descubrió que este requisito lo cumple especialmente bien el sulfuro de polifenileno.

40 Para el reforzamiento por fibras del revestimiento de plástico se ha demostrado que las fibras de carbono son especialmente adecuadas. De esta forma, los moldes monolíticos revestidos con un plástico reforzado por fibras de carbono son objeto de la presente solicitud.

45 Los correspondientes moldes monolíticos revestidos con plásticos reforzados por fibras presentan unas propiedades especialmente buenas como columnas cromatográficas.

El procedimiento según la invención para la fabricación de un molde monolítico revestido como el descrito, tiene lugar mediante los siguientes pasos:

50 a) el granulado de sulfuro de polifenileno se mezcla con fibras de carbono en una cantidad de 1 a 50% en peso y se moldea mediante un dispositivo de fundición inyectada a la forma de un tubo, manguera o semicápsulas con un diámetro interior ligeramente mayor;

b) el molde a revestir se introduce en el tubo, manguera o en dos semicápsulas;

c) el tubo, las semicápsulas o la manguera se une de forma concluyente a la superficie del molde mediante fusión y presión o llenado.

5 También es objeto de la presente invención el uso del correspondiente molde monolítico revestido con plástico reforzado por fibras para la separación cromatográfica de al menos dos sustancias.

Los experimentos con diferentes materiales de polímero y las pruebas de aplicación han demostrado que especialmente con estos polímeros se pueden fabricar productos con propiedades mejoradas, que al fundirse presentan viscosidades bajas.

Lo ideal es que un revestimiento para sorbentes monolíticos cumpla los siguientes requisitos y sea:

- 10 - estable ante los disolventes habituales en la cromatografía, como p. ej. acetonitrilo, MeOH, agua, dioxano, heptano, etc., ya que la fase móvil está compuesta de uno o varios de estos componentes
- mecánicamente estable, para poder cromatografiar más rápido y sin problemas a tasas de flujo más altas. A tasas de flujo más altas se forma una presión de retorno dentro de la columna. El polímero no debería modificar su geometría incluso a una presión de retorno hasta de 200 bar
- 15 - una capa con bajo volumen muerto sobre el cuerpo de la columna monolítica para evitar pérdidas de poder separador y un fronting de los picos de la sustancia o de los pre-picos por corrientes incontroladas de eluyente en la superficie límite polímero-cuerpo de la columna
- sin poros, para evitar un tailing negativo de los picos de la sustancia por procesos incontrolados de difusión en los microporos del revestimiento.

20 Se ha descubierto que especialmente la viscosidad de los polímeros utilizados para el revestimiento es de gran importancia para conseguir una capa con bajo volumen muerto sobre los moldes monolíticos. La adecuada estabilidad mecánica del revestimiento se puede conseguir mediante el reforzamiento con fibras adecuadas y compatibles con el polímero. Los experimentos han demostrado en este contexto que los polímeros adecuados con baja viscosidad se pueden transformar en revestimientos con la estabilidad química y mecánica necesaria, si están

25 reforzados con fibras que sean compatibles con el polímero y si se pueden colocar sobre los monolitos junto con el polímero con el menor volumen muerto posible.

30 Aunque es posible fabricar revestimientos para columnas cromatográficas monolíticas, utilizando diferentes polímeros reforzados por fibras de baja viscosidad en estado fundido, que al principio presenten buenas propiedades, se ha demostrado que solo muy pocos cumplen las elevadas exigencias para el presente planteamiento del problema.

Mediante experimentos se ha demostrado que especialmente mediante el uso de sulfuro de polifenileno se pueden fabricar revestimientos, que mediante un procedimiento adecuado, se pueden colocar sobre la superficie del monolito casi sin volumen muerto, de forma que las propiedades originales de la columna cromatográfica revestida permanecen casi inalteradas.

35 Mediante la utilización de los correspondientes tubos de plástico de PPS (= sulfuro de polifenileno) reforzado por fibras como revestimiento, también se puede minimizar considerablemente el problema del *fronting* y *tailing*.

40 Según la invención, están especialmente indicados los tubos de plástico que estén fabricados de un PPS termoplástico resistente a altas temperaturas. En el caso de este plástico se trata de un polímero con la fórmula general  $(SC_6H_4)_n$ . En general, el PPS se fabrica técnicamente mediante policondensación de 1,4-diclorobenceno con sulfuro sódico, y posee propiedades parcialmente cristalinas, por lo que tiene que fundirse durante su procesamiento. Este PPS posee, debido a su estructura, unas propiedades más adecuadas para la fabricación de revestimientos de plástico para columnas cromatográficas monolíticas que, por ejemplo, la PEEK (poliétertercetona) utilizada en EP 0 990 153 A. Por ejemplo, el PPS utilizado se caracteriza especialmente, en comparación con la PEEK, por las siguientes propiedades:

- 45 - unidades de repetición más cortas, 1/3 más cortas
- mayor porcentaje cristalino, aprox. 80%
- por eso, los tubos inyectados son brillantes

- el PPS presenta efecto “*flushing*”, es decir, que fluye con mucha fuerza
- el PPS tiene un peso molecular relativamente bajo
- el PPS posee una viscosidad más bien baja

5 Sin embargo, se descubrió que un revestimiento compuesto del plástico puro también cumple los requisitos relativos a poder separador y simetría de pico. No obstante, otros experimentos han demostrado que los requisitos relativos a estabilidad mecánica se pueden mejorar si se trabaja con tubos de plástico reforzado por fibras.

10 Por eso, para la fabricación de los revestimientos de plástico se utiliza PPS reforzado por fibras, que se modela principalmente en forma de tubos con el corte transversal adecuado. Aunque la adición de diferentes fibras consigue propiedades mejoradas, se utiliza preferentemente PPS reforzado con fibras de carbono, ya que estas fibras son extraordinariamente compatibles con este plástico y en la utilización deseada se pueden transformar en revestimientos de bajo volumen muerto, resistentes a líquidos y estables a presiones, que resisten a las altas exigencias químicas y a las especialmente altas exigencias mecánicas.

15 En este contexto, revestimiento de bajo volumen muerto según la invención significa que el volumen muerto entre el molde monolítico y el revestimiento es tan pequeño que no ejerce ninguna influencia negativa sobre el poder separador de la columna cromatográfica.

20 Con el revestimiento según la invención se pueden revestir moldes orgánicos e inorgánicos, así como moldes híbridos orgánicos-inorgánicos, como los que se utilizan p. ej. como sorbentes para fines cromatográficos. Para separaciones cromatográficas, los moldes pueden estar modificados con efectores de separación, lo que, sin embargo, en general no ejerce ninguna influencia sobre el resto de sus propiedades. El revestimiento según la invención es adecuado para moldes rígidos no flexibles. Los moldes inorgánicos frágiles, como los que se presentan en WO 94/19 687, WO 95/03 256 o WO 98/29 350, también se pueden revestir con bajo volumen muerto según la invención.

25 Estas desventajas se pueden eliminar, como también se describe en EP 0 990 153 A, mediante la adición de estabilizantes, como materiales de fibra, materiales inorgánicos o pigmentos, p. ej. tiza, talco, mica u óxidos inorgánicos como dióxido de silicio. Estos aditivos también dan lugar a una estabilización mecánica del revestimiento.

30 Según la invención, las desventajas se pueden evitar especialmente mediante la utilización de PPS reforzado por fibras, que contiene como estabilizantes materiales de fibra como p. ej. fibra de vidrio o principalmente fibra de carbono. Las fibras que contiene presentan, además de una reducción de las propiedades naturales de hinchazón-contracción y encogimiento del polímero, un aumento muy efectivo de la estabilidad mecánica. Se ha demostrado que el PPS reforzado por fibras de carbono está especialmente indicado para el objetivo de la invención, aunque también la cantidad de fibra de carbono que contiene el polímero es de gran importancia para la estabilidad a conseguir.

35 Cuantas más fibras se le añadan como estabilizantes al plástico, más frágil será. Se ha demostrado que el plástico utilizado según la invención solo se mantiene suficientemente flexible para transformarlo en revestimientos de columnas cromatográficas monolíticas, con una proporción de fibras hasta del 50% en peso. Un efecto positivo sobre las propiedades del revestimiento de PPS ya se puede apreciar claramente mediante la adición de un 1% en peso de fibras de carbono. Sin embargo, se ha demostrado que cuantas menos fibras se añadan, con mayor intensidad aparecen las propiedades de hinchazón, encogimiento y contracción de los polímeros. Dado que son precisamente estas propiedades las que se quieren evitar mediante la adición de fibras, es beneficioso si la proporción de fibra del polímero es de al menos un 15% en peso. Por tanto, se fabrican preferentemente revestimientos de PPS con una proporción de fibra de un 15-35% en peso.

40 Se fabrican con especial preferencia revestimientos de PPS con una proporción de fibra del 20-35% en peso, y son de máxima preferencia los correspondientes polímeros con una proporción de fibra del 27-33%.

45 Con el revestimiento de moldes con los correspondientes plásticos reforzados por fibras, no se observó ninguna reducción o una reducción mínima del poder separador, incluso en casos de almacenamientos prolongados en disolventes o tras frecuentes usos.

Para la fabricación efectiva de un molde revestido con PPS reforzado por fibras, la masa de plástico utilizada debe presentar una determinada viscosidad en estado fundido.

50 La viscosidad se determina según métodos conocidos.

Normalmente en la industria del plástico, la viscosidad de termoplastos se suele determinar según el índice de fluidez volumétrico (MVR) según DIN ISO 1133. Se trabaja con un conjunto de aparatos normalizados. Sus componentes centrales son un cilindro térmico en vertical (diámetro interno 9,55 mm) con tobera de salida (diámetro interno 2,06 mm, longitud 8,00 mm) y el correspondiente émbolo con marcas de posición (legibles por el aparato) (30,00 mm) que puede ser cargado con un peso. Los aparatos poseen precisos sistemas de medición para la determinación de la longitud de camino recorrida del émbolo, así como para medir el tiempo y la temperatura.

Para determinar la viscosidad de los plásticos para un revestimiento de columnas según la invención, se utilizó un procedimiento basado en DIN ISO 1133:

Para realizar la determinación se precalienta el conjunto de aparatos a una temperatura determinada de 320°C. El plástico o compuesto plástico (10 g de polvo o granulado) presecado (150°C, 8h) se rellena en el cilindro y se compacta. Tras alcanzar la temperatura de medición (320°C) se esperan otros 240 s. A continuación, se coloca automáticamente el peso (10 kg) y se deja fluir la masa fundida. Las mediciones comienzan cuando se reconoce la marca de posición inferior del émbolo, y finalizan cuando se reconoce la marca superior. A partir de la longitud de camino recorrida por el émbolo, los intervalos del tiempo de medición (2 s) y la superficie del émbolo conocida, se determina el índice de fluidez volumétrica (MVR) mediante un software del equipo y se presenta en la unidad habitual ml/10 min.

El tiempo y temperatura de presecado (150°C, 8h), la masa de la muestra (6 g), la temperatura de medición (320°C), el peso (10 kg) y los intervalos del tiempo de medición (2 s) son estándares dirigidos especialmente a la determinación del MVR de PPS y compuestos de PPS. La geometría del aparato y el tiempo de espera (240 s) están determinados en la DIN ISO 1133.

Los plásticos presentan diferentes viscosidades, entre otros, dependiendo de su grado de reticulación y su longitud de cadenas. Mediante la adición de estabilizantes, como p. ej. fibras, se vuelve a modificar la viscosidad de los materiales. Con ellos se vuelven considerablemente más viscosos, por lo que estos aspectos tienen que tenerse en cuenta en la elección de una combinación de compuestos de PPS adecuada según la invención.

Los plásticos están disponibles generalmente como granulado o polvo. Para el revestimiento según la invención se pueden utilizar ambas formas. No obstante, debe tenerse en cuenta que la viscosidad de los polvos todavía se puede modificar en posteriores pasos de procesamiento, mientras que esto no se suele producir en los granulados. Una de las causas de esto es que el polvo frecuentemente procede directamente del depósito de polimerización y todavía puede contener restos de monómeros y oligómeros. Durante la mezcla los monómeros se desgasifican y se puede producir una postpolimerización. De esta forma se aumenta ligeramente la viscosidad de los plásticos.

Se ha demostrado que el plástico según la invención está especialmente indicado como revestimiento de bajo volumen muerto al añadirle aproximadamente un 30% en peso de fibras, con lo que presenta una viscosidad de partida de más de 120 ml/10 min según el método MVR. Las composiciones plásticas mezcladas con fibras con valores inferiores a 80 ml/10 min según el método MVR se vuelven tan viscosos tras la mezcla, que aunque todavía se pueden extrusionar en forma de tubos, ya apenas se pueden colocar sobre los moldes. El límite superior de los valores MVR medidos de las composiciones plásticas utilizables según la invención está básicamente determinado por la cantidad de PPS añadido. No obstante, las composiciones no deben hacerse demasiado líquidas al fundirlas sobre los moldes.

Por ello, se utiliza preferentemente PPS en polvo con un MVR de 80 a 210, y con máxima preferencia, entre 100 y 180. En el caso de los granulados, se utilizan preferentemente materiales con un MVR de 80 a 120, y con máxima preferencia de 100 a 180.

Para el revestimiento de los moldes según la invención, primero se mezclan los plásticos, es decir, se mezclan con aditivos como p. ej. fibras, pigmentos, etc. Esto se realiza preferentemente mediante adición controlada de los aditivos y procesamiento simultáneo con un husillo de extrusionadora. Los parámetros más exactos del proceso son conocidos por los técnicos especialistas y se pueden encontrar en manuales, como por ejemplo en el de Hensen, Knappe y Potente, "Handbuch der Kunststoffextrusionstechnik [Manual de la técnica de extrusión de plástico], Karl Hanse Verlag, (1968/1989).

Al mezclar se influye sobre la posterior viscosidad del plástico según la forma de añadir el aditivo y, en parte también, según el momento de la adición. Si se añaden pronto las fibras, estas se fragmentan durante la mezcla. Por ejemplo, las fibras con una longitud de partida de 6 mm pueden presentar tras la mezcla una longitud media de solo unos pocos µm. Para el revestimiento según la invención, la longitud de las fibras añadidas es de poca importancia, ya que mediante los posteriores pasos de procesamiento también se produce una fragmentación de las fibras. Por eso, la adición de las fibras se suele hacer pronto.

Normalmente la viscosidad de la composición plástica reforzada por fibras, adecuada según la invención, tras la mezcla con aprox. un 30% de fibras, se encuentra entre 100 y 180 ml/10 min según el método MVR, preferiblemente entre 100 y 150 ml/10 min según MVR, determinándose el límite superior principalmente por la disponibilidad, igual que en los materiales de partida no reforzados por fibras.

- 5 Tras la mezcla, se fabrican tubos con la mezcla de material mediante procedimientos conocidos, tales como extrusión o fundición inyectada. Este tipo de procedimientos de modelado son conocidos y pueden leerse en manuales como por ejemplo el de Knappe, Lampl y Heuel, "Kunststoffverarbeitung und Werkzeugbau" [Tratamiento del plástico y construcción de herramientas], Karl Hanse Verlag (1992). Se prefiere la fabricación de los tubos con el procedimiento de moldeo por inyección.
- 10 A continuación, se introduce el molde monolítico en el tubo de plástico. Mediante calentamiento, se establece el contacto más estrecho posible entre el tubo y el molde. Este paso es decisivo para conseguir un revestimiento de bajo volumen muerto. Solo los materiales con la viscosidad adecuada según la invención se pueden pegar suficientemente al molde. En este paso es beneficiosa la utilización de tubos homogéneos que presenten el mismo grosor en toda su longitud.
- 15 Los técnicos especialistas conocen procedimientos adecuados para realizar este paso de fabricación, por ejemplo, por la fabricación de cables aislados. Una posibilidad para fabricar este tipo de sorbentes monolíticos revestidos, consiste p. ej. en extrusionar el plástico sobre el molde. Para ello, de forma paralela a la extrusión de una manguera, se añade el molde monolítico a través de una cabeza transversal. La manguera recién extruida y todavía caliente rodea el molde y se la aprieta adicionalmente, p. ej. mediante un dispositivo de presión, al molde. También es posible calentar una manguera preformada en lugar de crear una manguera mediante extrusión. Mediante esta presión mecánica y la aglomeración adicional durante el enfriamiento, se forma un fuerte revestimiento. También es posible introducir el molde en una manguera preformada, cuyo diámetro interno sea ligeramente mayor que el diámetro externo del molde, y entonces calentar el plástico, de forma que la manguera se pueda rectificar sobre el diámetro final y envuelva al molde estrechamente. La fabricación del revestimiento se realiza preferentemente como se acaba de describir o mediante otra variante, en la que el revestimiento de plástico se genera con un procedimiento de moldeo por inyección y una o varias contracciones.
- 20
- 25

Para realizar el procedimiento de moldeo por inyección se mezcla el granulado de PPS, por ejemplo, con un 30% en peso de fibra de carbono y se le añade a los dispositivos de fundición inyectada. Los materiales resultantes son mecánicamente estables y resistentes a la mayoría de los disolventes.

- 30 Ventajosamente el PPS utilizado tiene un punto de fusión de aprox. 285°C, que se encuentra aprox. 55°C por debajo del punto de fusión de la PEEK. Gracias a este bajo punto de fusión, se permite que las derivatizaciones de superficie de los monolitos, por ejemplo con cadenas C18, se vean menos influenciadas.

También es posible revestir monolitos con semicápsulas preformadas de PPS reforzado por fibras. La aplicación del revestimiento se realiza mediante una fusión parcial y la adecuada presión sobre la superficie de los monolitos.

- 35 Ventajosamente, los monolitos que habían sido revestidos con tubos o semicápsulas de PPS, ya no mostraban el típico *fronting* y "*knicktailing*". Estas propiedades beneficiosas se mantienen también a largo plazo, por lo que se puede suponer que este plástico no es tan accesible como superficie cromatográfica como la PEEK reforzada por fibras utilizada para este objeto en EP 0 990 153. Al contrario que la PEEK, el PPS posee una alta proporción cristalina (80% frente al 40-50% de la PEEK).
- 40 Debido a la estructura química del PPS, este plástico evidentemente no es tan accesible como superficie cromatográfica como la descrita PEEK, por lo que las interacciones específicas entre la mezcla a separar y el revestimiento del plástico no son tan importantes.

- 45 También parece que en comparación con el revestimiento de PEEK, al enfriar el revestimiento de PPS surgen menos tensiones, que en consecuencia producen menos "grietas" y volúmenes muertos en la superficie límite. De esto resulta un *fronting* claramente minimizado.

Los polímeros reforzados por fibras según la invención están especialmente indicados para la fabricación de revestimientos de polímeros para monolitos porosos con sistemas de poros multimodales, bimodales o monomodales con macro y mesoporos, y con diámetros de 1 nm a 1 μm, preferiblemente entre 1,5 nm y 50 nm, compuestos por SiO<sub>2</sub>, híbridos de SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub> y otros óxidos metálicos.

- 50 Las columnas cromatográficas monolíticas revestidas con PPS reforzado por fibras se consiguen con unas propiedades especialmente buenas cuando se trata de columnas monolíticas de SiO<sub>2</sub> o híbridos de SiO<sub>2</sub>. No obstante, según la invención también se pueden revestir con el correspondiente plástico de forma acorde con la

invención los correspondientes discos monolíticos preparativos discoidales. Respecto al plástico utilizado, se trata preferentemente de un plástico adecuado reforzado por fibras.

5 Para su utilización como columna cromatográfica, los monolitos revestidos según la invención se pueden proveer entonces con las correspondientes piezas de unión, filtros, juntas, etc. El revestimiento puede acabar horizontalmente con el sorbente o sobresalir por los extremos. Este tipo de construcciones son conocidas para columnas cromatográficas con sorbentes monolíticos o particulares.

10 Los sorbentes monolíticos revestidos según la invención presentan unas propiedades de separación extraordinarias. Incluso tras el almacenamiento en disolventes y un uso frecuente, no se observa ningún o solo un empeoramiento mínimo de las propiedades separadoras. De esta forma, el revestimiento según la invención garantiza por primera vez la fabricación de columnas cromatográficas que son tanto mecánica como químicamente estables, y que están colocadas sobre los moldes monolíticos con un bajo volumen muerto.

La presente descripción permite a los especialistas usar la invención en todo su alcance. Por eso, incluso sin otras explicaciones, se asume que un especialista puede utilizar la descripción anterior en el alcance más amplio.

15 En el caso de posibles faltas de claridad, es evidente que se deben consultar las publicaciones y patentes citadas. Por consiguiente, estos documentos se consideran una parte de la publicación de la presente descripción. Para una mejor comprensión y para ilustrar la invención, a continuación se presentan ejemplos que se encuentran dentro del alcance de protección de la presente invención. Estos ejemplos también sirven para ilustrar posibles variantes. Sin embargo, a causa de la validez general del principio de la invención descrito, los ejemplos no son apropiados para reducir el alcance de protección de la presente solicitud únicamente a estos. Además, para los especialistas es evidente que, tanto en los ejemplos dados como en el resto de descripción, las cantidades de componentes presentes en las composiciones siempre suman como máximo 100% en peso respecto a la composición total y no pueden superar esta cantidad, incluso si se pudieran obtener valores más elevados a partir de los intervalos de porcentaje indicados. Si no se indica lo contrario, los datos en % son en % en peso, a excepción de las proporciones que se expresan en volumen, como por ejemplo eluyentes para cuya fabricación se utilicen en la mezcla disolventes en determinados porcentajes de volumen.

Las temperaturas que aparecen en los ejemplos y en la descripción, así como en las reivindicaciones, están siempre en °C.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1:**

30 2 monolitos de sílice con un diámetro de 4,6 mm y una longitud de 12,5 cm, fabricados según WO 94/19687 y WO 95/03256 (patente Nakanishi) se presecan en un armario de secado durante al menos 3 horas a 200°C. A continuación, los monolitos de Si presecados se colocan en tubos de PPS reforzado por fibras (11,5 cm longitud, 5,0 mm diámetro interior y 9 mm diámetro externo) y se cubren con una manguera encogible en caliente de teflón. (Los tubos de PPS se fabrican mediante fundición inyectada con un granulado que se mezcla con un 30% de fibra de carbono). Las columnas así provistas se montan en un armazón, se introducen en un horno y se dejan 3-6 minutos a 380-400°C. A continuación, se extraen las columnas montadas del horno. Al enfriarse a temperatura ambiente, la manguera encogible en caliente de teflón presiona el PPS fundido contra el monolito hasta quedar con bajo volumen muerto. Las columnas revestidas de esta manera se acortan en ambos extremos hasta una longitud de 10 cm. En ambos extremos de las columnas se tallan roscas y se enroscan acabados adecuados.

40 Los experimentos con productos fabricados de esta manera dieron los siguientes resultados:

Las columnas se investigaron cromatográficamente en un sistema de adsorción con heptano/dioxano (95/5:v/v) y 2-nitroanisol. Se obtuvieron los siguientes poderes separadores y simetrías de pico

	Poder separador N/m	Simetría de pico Tusp
Columna 1	139730	0,97
Columna 2	138540	0,85

**Ejemplo 2:**

45 2 monolitos de sílice con un diámetro de 4,6 mm y una longitud de 10 cm se revisten con PPS reforzado por fibras según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. A continuación, se sumergen *on-column* con una solución del 20%

de N,N-dietilamino dimetil octadecilsilano en tolueno y se derivatizan en caudal durante 2 horas a 50°C en el horno de columnas. La columna se lava entonces *on-column* con tolueno y la derivatización *on-column* (ahora *endcapping*) se repite con 100% hexametildisilazano. La columna monolítica resultante se vuelve a lavar con tolueno y 2-propanolol y adquiere así una modificación superficial RP-18e, conocida por los especialistas.

- 5 Las columnas modificadas se investigan cromatográficamente en *Reversed Phase Mode* con acetonitrilo/agua (60/40:v/v) y antraceno.

Con los productos obtenidos de esta manera se obtuvieron los siguientes poderes separadores y simetrías de pico

	Poder separador N/m	Simetría de pico Tusp
Columna 1	122660	1,03
Columna 2	120530	0,94

**Ejemplo 3:**

- 10 En una columna cromatográfica monolítica, fabricada como se describe en los ejemplos 1 y 2, se cromatografían sustancias farmacoactivas básicas y se comparan con columnas cromatográficas monolíticas normales, que han sido revestidas con PEEK. Las columnas revestidas con PPS reforzado por fibras según la invención, presentan unas propiedades de simetría claramente mejores:

	Amitriptilina N/m Tusp	Procainamida N/m.....Tusp
Columna monolítica RP 18e, revestida con PEEK (normal)	n.d.....n.d.	18380.....3,08
Columna monolítica RP 18e, revestida con PPS (invención)	48810.....3,58	46220.....1,76
n. d. = no determinado, porque no valorable		

La figura 1 muestra una separación de triptilina con una columna monolítica RP 18e, revestida con PEEK (normal).

- 15 La figura 2 muestra una separación de procainamida con una columna monolítica RP 18e, revestida con PEEK (normal).

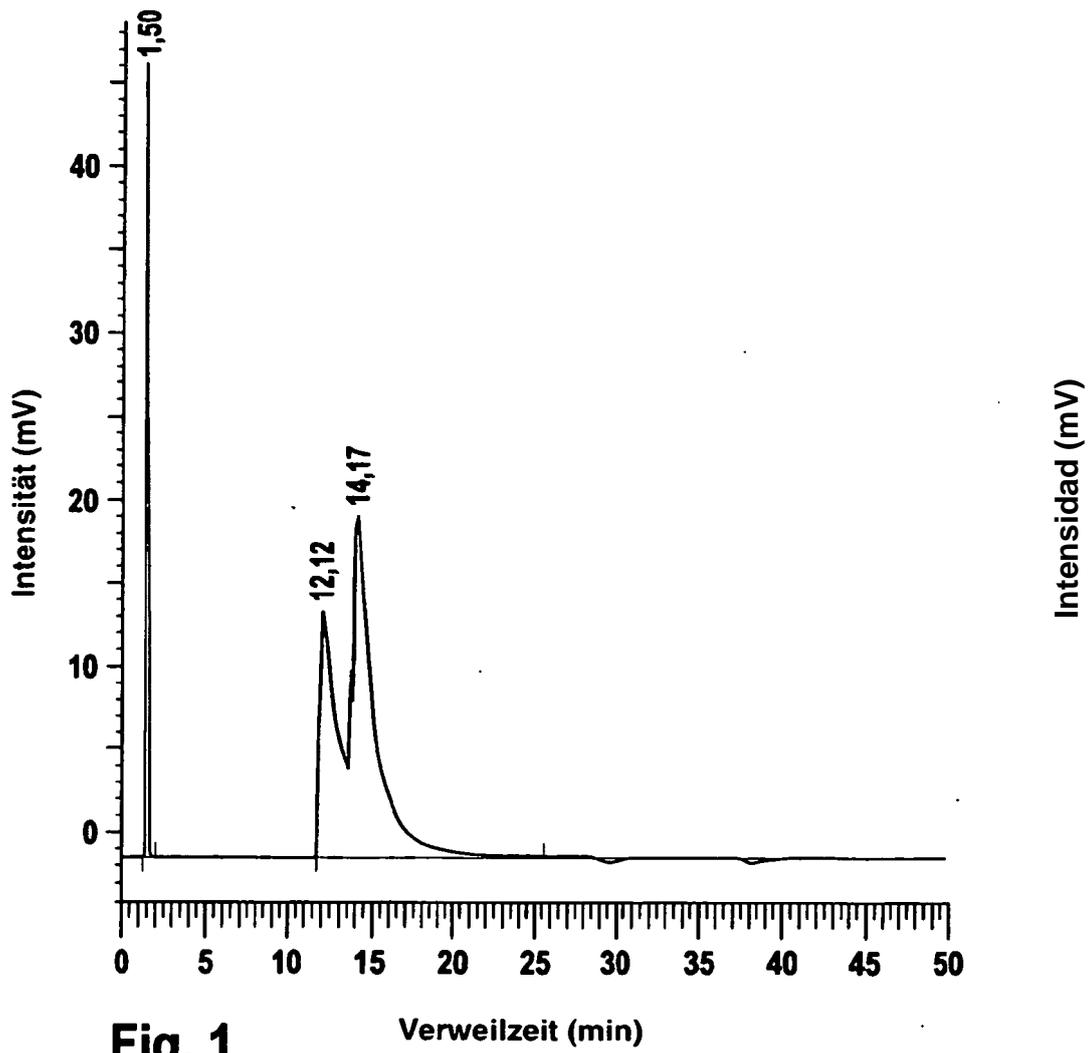
La figura 3 muestra una separación de triptilina con una columna monolítica RP 18e, revestida con PPS (según la invención).

- 20 La figura 4 muestra una separación de procainamida con una columna monolítica RP 18e, revestida con PPS (según la invención).

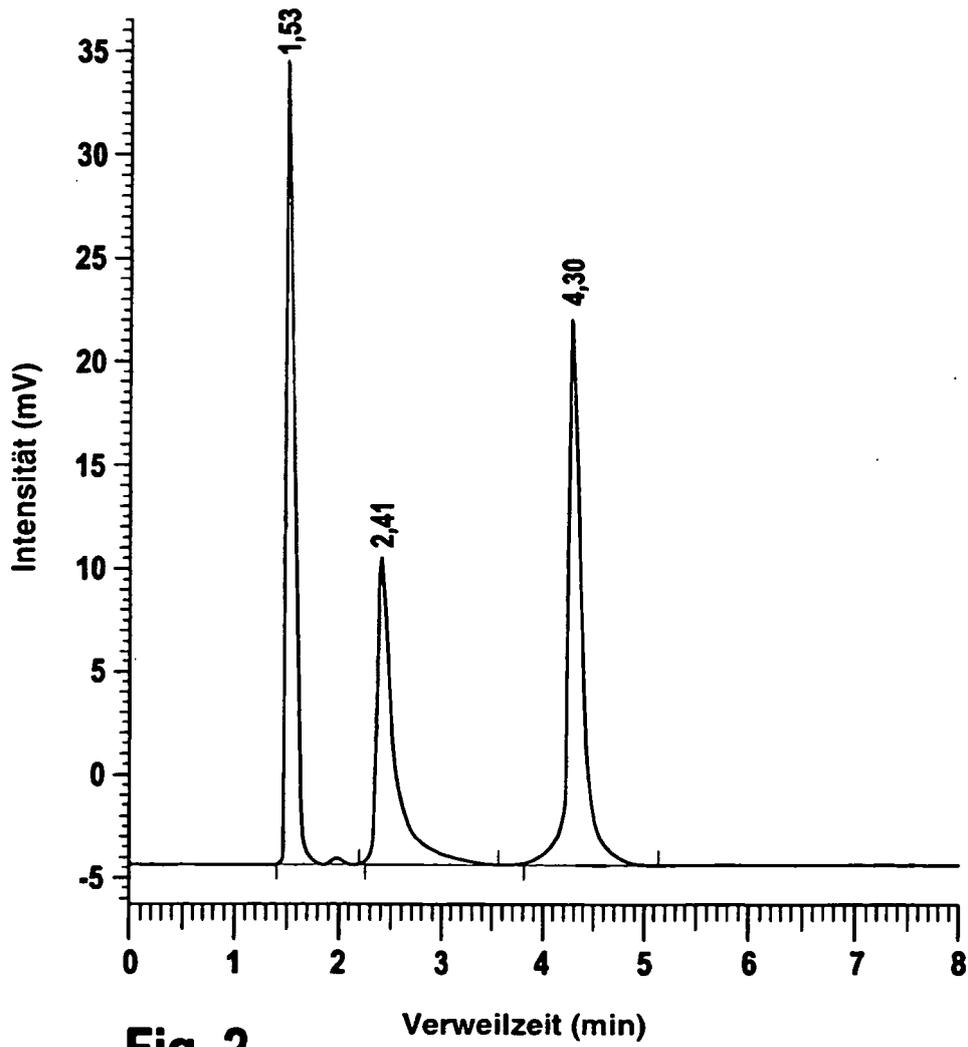
En resumen, según los ejemplos se puede determinar que se pueden cromatografiar sustancias con un menor *tailing* y *fronting*, y por tanto, con unas simetrías de pico mejoradas mediante la utilización de columnas cromatográficas monolíticas revestidas con tubos de PPS reforzado por fibras.

**REIVINDICACIONES**

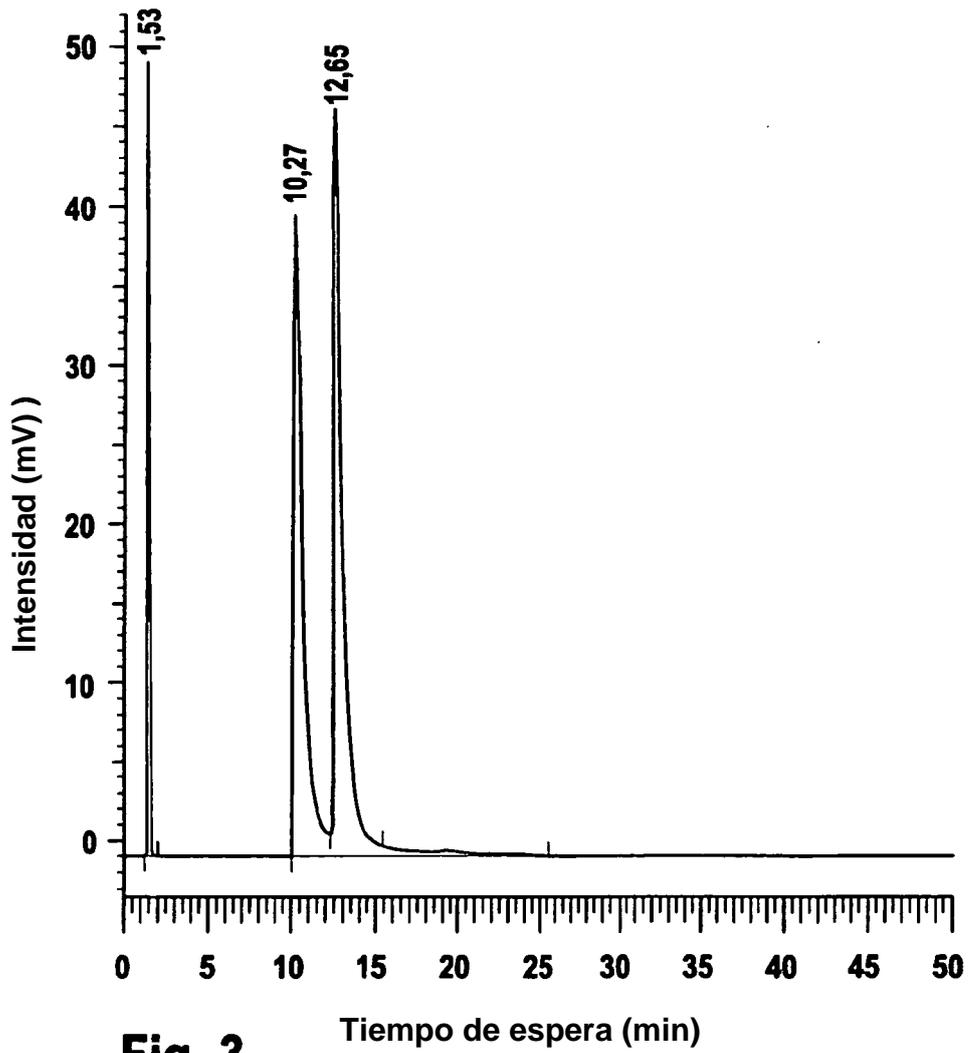
1. Molde monolítico, revestido con un plástico termoplástico, **caracterizado porque** el revestimiento contiene sulfuro de polifenileno reforzado por fibras y en estado fundido presenta una viscosidad entre 100 y 180 ml/10 min según el método MVR.
- 5 2. Molde monolítico revestido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el reforzamiento por fibras se produce con fibras de carbono.
3. Molde monolítico revestido según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el revestimiento está fabricado de sulfuro de polifenileno (PPS) con una proporción de fibras del 15 al 35% en peso.
4. Columna cromatográfica que presenta un molde monolítico revestido según una de las reivindicaciones 1 a 3.
- 10 5. Procedimiento para la fabricación de un molde cromatográfico según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**
  - 15 a) el granulado de sulfuro de polifenileno se mezcla con fibras de carbono en una cantidad de 1 a 50% en peso, preferentemente de 15 a 35% en peso, y se moldea mediante un dispositivo de fundición inyectada a la forma de un tubo, manguera o semicápsulas con un diámetro interior ligeramente mayor al diámetro del molde monolítico,
  - b) el molde a revestir se introduce en el tubo, manguera o en dos semicápsulas,
  - c) el tubo, las semicápsulas o la manguera se une de forma concluyente a la superficie del molde mediante fusión y presión o llenado.
- 20 6. Uso de un molde monolítico revestido según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la separación cromatográfica de al menos dos sustancias.



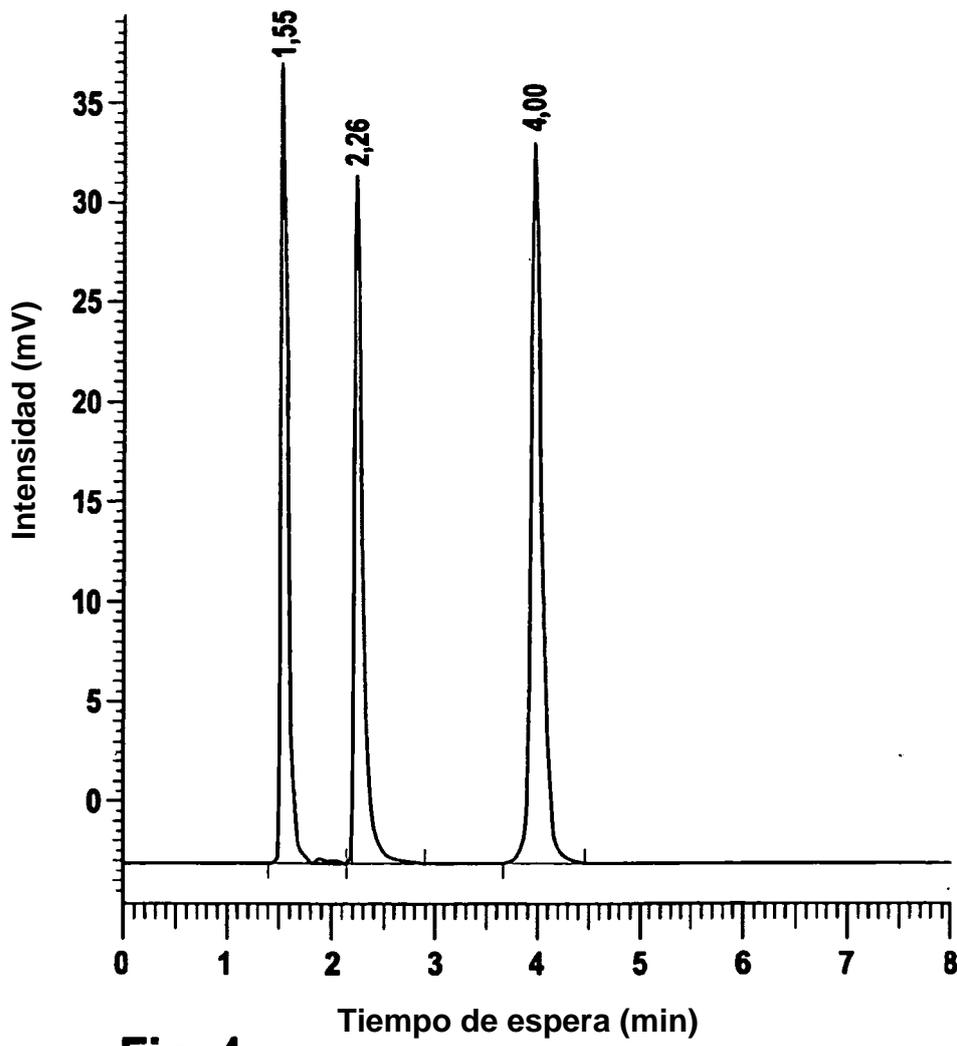
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**