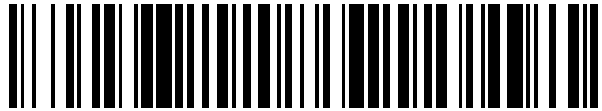


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 346**

51 Int. Cl.:

**C03C 1/00** (2006.01)  
**C03C 17/30** (2006.01)  
**C03C 11/00** (2006.01)  
**C03B 19/12** (2006.01)  
**B01J 20/286** (2006.01)  
**B01J 20/28** (2006.01)  
**B01J 20/282** (2006.01)  
**B01J 20/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2001 E 01945186 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1294649**

54 Título: **Moldes de gelificación para la fabricación de cuerpos moldeados**

30 Prioridad:

**23.06.2000 DE 10030665**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.10.2013**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**LUBDA, DIETER y  
CABRERA, KARIN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 425 346 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

Moldes de gelificación para la fabricación de cuerpos moldeados

La invención se refiere al uso de moldes de gelificación a partir de tubos de vidrio hidrofobizados para la fabricación de cuerpos moldeados monolíticos.

5 Para la separación cromatográfica de mezclas de sustancias se emplean como materiales de separación mayoritariamente absorbentes en forma de partícula. Sin embargo, desde hace algún tiempo se emplean cada vez más cuerpos moldeados monolíticos porosos en cromatografía, ya que presentan buenas eficacias de separación para caudales elevados.

10 Los cuerpos moldeados monolíticos para cromatografía presentan idealmente dos tipos de poros: macroporos y mesoporos.

La eficacia de separación de los cuerpos moldeados monolíticos se obtiene mediante el grosor del esqueleto de la estructura junto con un determinado tamaño de los macroporos. Es importante que el esqueleto y los macroporos presenten una estructura lo más homogénea posible a lo largo de la sección transversal de la columna.

La falta de homogeneidad conduce a una baja eficacia de separación y a una mala simetría del pico.

15 Los cuerpos moldeados monolíticos para cromatografía pueden estar compuestos de una red polimérica orgánica o de materiales base inorgánicos. La fabricación de cuerpos moldeados de polímeros orgánicos se realiza a menudo directamente en materiales de moldeo, como tubos de columna. En contraposición a los cuerpos moldeados inorgánicos, que mayoritariamente no son flexibles, los cuerpos moldeados de polímeros orgánicos presentan en su mayoría una elevada flexibilidad propia.

20 Los hidrogeles de monolitos inorgánicos se forman en moldes de gelificación y como los procesos de encogimiento representan una parte esencial en la formación de los materiales porosos inorgánicos, se tienen que sacar del molde de gelificación y más tarde se tienen que seguir procesando por separado y recubrirse.

25 Sin embargo, para la conformación posterior y la calidad del cuerpo moldeado, la selección de los moldes de gelificación adecuados es una etapa decisiva en la fabricación de este tipo de materiales. Así, son particularmente importantes las siguientes propiedades de los moldes de gelificación:

1) El molde de gelificación debe poseer un coeficiente de transferencia de calor lo suficientemente bueno. Si este no fuera el caso se produciría un gradiente de temperatura que provocaría una estructura del esqueleto no homogénea durante el temperado del monolito. Con especial frecuencia aparecen diferencias entre los bordes y el interior del monolito.

30 2) El molde de gelificación debe presentar una estabilidad térmica lo suficientemente elevada, para que el molde permanezca estable durante una carga térmica.

3) Para permitir un control en proceso, los moldes de gelificación son idealmente transparentes.

35 4) El molde de gelificación se debe obtener de manera que las interacciones del molde con los reactivos que se encuentran en su interior durante la fabricación no produzcan faltas de homogeneidad en los bordes de los cuerpos moldeados.

Hasta ahora no se ha encontrado ningún material para la fabricación de moldes de gelificación que cumpla con todos los requerimientos mencionados arriba y sea adecuado para la fabricación de cuerpos moldeados cualitativamente uniformes.

40 Los tubos metálicos presentan una buena estabilidad térmica y poseen una buena transferencia de calor, pero no son transparentes. Además, los monolitos a menudo son difíciles de extraer de los tubos y muestran grandes irregularidades en el gel.

45 En J. of Chrom. 762 (1997), páginas 135-146 se describe el uso de un molde de policarbonato como molde de gelificación. Los tubos de policarbonato son transparentes y lo suficientemente rígidos para el uso como moldes de gelificación, pero no presentan suficiente estabilidad térmica para la fabricación de cuerpos moldeados de elevada calidad.

En el documento EP 0 196 719 se fabrican cuerpos de vidrio a partir de una suspensión tixotrópica, empleándose moldes de gelificación de plástico hidrófobo, preferentemente elástico.

5 Se obtienen resultados satisfactorios con tubos de PVDF (fluoruro de polivinilideno). No obstante, estos tubos son poco transparentes y a elevadas temperaturas cambian de color a naranja hasta marrón, lo que indica falta de estabilidad térmica.

Por su buena estabilidad térmica y conductividad térmica, así como por su transparencia, los tubos de vidrio parecen óptimos como moldes de gelificación para la fabricación de cuerpos moldeados inorgánicos. Sin embargo, los monolitos fabricados en tubos de vidrio presentan una gran falta de homogeneidad en la estructura de su esqueleto y poros y presentan muy malas propiedades de separación en ensayos cromatográficos.

10 Por eso, el objeto de la presente invención ha sido proporcionar un molde de gelificación que presente buenas propiedades en lo referente a conductividad térmica, transparencia y estabilidad térmica y se pueda fabricar con los monolitos de alta calidad con buenas propiedades de separación.

15 Se ha encontrado que el uso de tubos de vidrio como molde de gelificación conduce a cuerpos moldeados con excelentes propiedades de separación, si la superficie del tubo de vidrio se hidrofobiza previamente. Los cuerpos moldeados así fabricados presentan por regla general un mejor comportamiento cromatográfico que los cuerpos moldeados que se han fabricado con moldes de gelificación del estado de la técnica.

Es objeto de la presente invención el uso, al menos en la pared interior, de tubos de vidrio hidrofobizados como molde de gelificación para la fabricación de cuerpos moldeados monolíticos, porosos e inorgánicos.

20 La forma de realización preferente es el uso como molde de gelificación de un tubo de vidrio hidrofobizado por silanización.

También es objeto de la presente invención un procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados monolíticos inorgánicos porosos mediante

- a) preparación de un molde de gelificación;
- b) rellenado del molde de gelificación con solución de monómero;
- 25 c) polimerización de la solución de monómero;
- d) envejecimiento del gel formado en la etapa c) para la formación de poros,

preparándose en la etapa a) un tubo de vidrio hidrofobizado al menos en el lado interior, como molde de gelificación.

Las Figuras 1 y 2 se explican más detalladamente en el Ejemplo 1.

30 La fabricación de cuerpos moldeados monolíticos porosos inorgánicos se realiza típicamente según un proceso sol-gel. Se designa como procesos sol-gel los procedimientos ampliamente extendidos en los que se fabrican en primer lugar especies de bajo peso molecular y finalmente se obtienen materiales agregados o polimerizados a través de reacciones de polimerización. Las variantes preferidas del proceso sol-gel se revelan en el documento WO 95/03256 y de forma particularmente preferida en el documento WO 98/29350.

35 La realización del procedimiento mediante el uso de moldes de gelificación hidrofobizados no se diferencia de la fabricación con moldes de gelificación del estado de la técnica.

Se prefiere en particular emplear un tubo de vidrio hidrofobizado como molde de gelificación en la fabricación de cuerpos moldeados monolíticos inorgánicos porosos. Así se realizan típicamente las siguientes etapas de procedimiento:

- 40 a) preparación de un tubo de vidrio, hidrofobizado al menos en el lado interior, como molde de gelificación;
- b) rellenado del molde de gelificación con solución de monómero;
- c) polimerización de la solución de monómero;

d) envejecimiento del gel obtenido en la etapa c) para la formación de poros.

5 Se designa como molde de gelificación según la invención el molde en el que los cuerpos moldeados monolíticos se polimerizan durante la fabricación. Tras el envejecimiento, el cuerpo moldeado encogido se extrae del molde de gelificación y se vuelve a recubrir para el uso como sorbente cromatográfico. El tamaño y la forma de los moldes de gelificación refleja por lo general el tamaño y la forma de las columnas cromatográficas. Por eso, típicamente se usan como molde de gelificación tubos cuya longitud y diámetro se encuentran en los intervalos habituales de las columnas cromatográficas analíticas o preparativas. Sin embargo, para determinadas aplicaciones pueden ser adecuados otros moldes, como por ejemplo cuerpos moldeados cuadrados o planos. Por tanto, el tubo de vidrio hidrofobizado empleado según la invención tiene preferentemente forma redonda, pero no en todos y cada uno de los casos.

15 Según la invención se emplea como molde de gelificación un tubo de vidrio que está hidrofobizado por ambos lados o al menos en el lado interior. El grado de hidrofobización del vidrio se puede describir mediante la energía libre superficial. Los tubos de vidrio sin tratar muestran una energía libre superficial de aproximadamente 70-90 mN/m, que respectivamente se compone aproximadamente de una mitad de proporción polar y una mitad de proporción dispersa.

20 Mediante una hidrofobización se puede reducir la proporción polar de la energía libre superficial. Cuanto menor es la proporción polar de la energía libre superficial de los moldes de gelificación de vidrio, mejores propiedades muestran éstos en la fabricación de cuerpos moldeados. Por eso, según la invención, la proporción polar de la energía libre superficial se debería encontrar por debajo de 10, preferentemente por debajo de 5, con especial preferencia por debajo de 1 mN/m.

25 La hidrofobización de los moldes de gelificación de vidrio se puede realizar según cualquier procedimiento que produzca una hidrofobización que sea lo suficientemente estable bajo las condiciones de síntesis de los cuerpos moldeados y reduzca suficientemente la proporción polar de la energía libre superficial. Por ejemplo, las reacciones de derivatización del ámbito de la química de la sílica o gel de sílice que se emplean para la derivatización de sorbentes, se transfieren a la hidrofobización del vidrio. En K.K. Unger, "Porous Silica" Elsevier Scientific Publishing Company, 1979, páginas 83 – 130 se encuentran ejemplos de métodos de hidrofobización y los correspondientes reactivos.

30 Preferentemente se realiza la hidrofobización de los moldes de gelificación a través de silanización mediante alcoxi- o clorosilanos mono-, di- o trifuncionales. Se prefieren los silanos con restos hidrófobos, como p. ej. restos alquilo, se prefieren en particular restos C8-C25. Por ejemplo, los tubos de vidrio modificados con octadecilo presentan una proporción polar de la energía libre superficial de aproximadamente 0,1 mN/m.

A los tubos de vidrio se les añade típicamente un silano en un disolvente. Tras el tiempo de reacción se lava el exceso de silano.

35 Asimismo la hidrofobización de la superficie de vidrio se puede realizar mediante un proceso de varias etapas. Por ejemplo, los tubos de vidrio, como se conoce para la derivatización del gel de sílice, en primer lugar pueden estar provistos de grupos funcionales, p. ej. epóxidos, y en una reacción posterior p, ej. pueden cubrirse con capas de polímero suficientemente hidrófobas. Naturalmente, las capas de polímero también deben cumplir los requerimientos mencionados anteriormente en lo referente a estabilidad química y térmica.

40 Otra posibilidad es la síntesis de prepolímeros, como polisiloxanos u ormoceras, que a continuación se unen mecánica o covalentemente a la superficie del vidrio.

45 Los cuerpos monolíticos para cromatografía que se han fabricado en tubos de vidrio hidrofobizados como moldes de gelificación presentan excelentes propiedades de separación. Las propiedades de separación de los cuerpos moldeados están influidas de forma decisiva por la homogeneidad de la estructura del esqueleto. Mientras que en los sorbentes en forma de partícula las faltas de homogeneidad de los materiales se compensan parcialmente a lo largo de toda la longitud de la columna, no es este el caso en los sorbentes monolíticos. Mediante un desprendimiento bueno y uniforme del molde de gelificación el monolito puede envejecer de forma homogénea. Mediante tubos de vidrio hidrofobizados como moldes de gelificación ahora se pueden fabricar cuerpos moldeados que son homogéneos a lo largo de toda el área y transversalmente.

50 Esto se muestra también en las tasas de encogimiento. Mientras en los tubos de policarbonato los cuerpos moldeados fabricados se encogen aproximadamente sólo un 17%, los cuerpos moldeados que se han fabricado en tubos de vidrio hidrofobizados presentan tasas de encogimiento de aproximadamente un 21%.

Incluso sin otras realizaciones, se asume que un especialista puede utilizar la descripción anterior en el alcance más amplio. Por eso, las formas de realización preferidas y ejemplos se deben interpretar solamente como una revelación descriptiva, en ningún caso limitante de cualquiera de las maneras.

5 La revelación completa de todas las solicitudes, patentes y publicaciones indicadas anteriormente y a continuación, en particular la correspondiente solicitud DE 100 30 665, registrada el 23.06.2000, se presenta como referencia en esta solicitud.

**Ejemplos**

**1. Separación de una mezcla de sustancias en columnas fabricadas con diferentes moldes de gelificación**

Mezcla de sustancias: tiourea (1), progesterona (2), antraceno (3)

10 Columnas: Chromolith® Performance RP-18e 100\*4,6 mm, C18, endcapped (desactivado)

Eluyente: acetonitrilo/agua 60/40 (v/v)

Flujo: 2 ml/min

Detección: UV 254 nm

Temperatura: temperatura ambiente

15 Volumen de inyección: 10 µl

Los sorbentes monolíticos se fabricaron según un procedimiento sol-gel conforme al documento WO 98/29350 y a continuación se derivatizaron con un octadecilsilano. La fabricación se realizó en tubos de vidrio no tratados, tubos de policarbonato, tubos de PVDF o tubos de vidrio hidrofobizados como molde de gelificación. La energía libre superficial del tubo de vidrio hidrofobizado asciende aproximadamente a 30 mN/m (con una proporción polar inferior a 1 mN/m).

20 Los cromatogramas de las separaciones se representan en la Figura 1 y la Figura 2 (Figura 1A: Molde de gelificación de vidrio no tratado; Figura 1B: Molde de gelificación de vidrio hidrofobizado; Figura 2A: Molde de gelificación de policarbonato; Figura 2B: Molde de gelificación de PVDF). En abscisas se representa el tiempo de retención en minutos, en ordenadas la intensidad en mV. La tiourea presenta un tiempo de retención de 0,6 a 0,7 min, la progesterona de 2 min y el antraceno de 3,7 min.

25 Los resultados se resumen de nuevo en la tabla siguiente. La calidad de una columna monolítica para HPLC se puede describir mediante la eficacia de separación N (platos/m) por un lado y mediante la simetría de pico (factor de asimetría USP) por otro lado. El cálculo de estos valores se realiza según procedimientos conocidos (p.ej. K.K. Unger, Handbuch der HPLC, GIT Verlag, 1989). La tabla muestra una comparación de la eficacia de separación y la simetría para el pico nº 3:

	Tubo de vidrio sin tratar	Policarbonato	PVDF	Tubo de vidrio hidrófobo
Eficacia de separación [platos/m]	2000	6000	7700	7900
Simetría	5,46	1,61	1,54	1,49

30 Se muestra que los tubos de vidrio hidrofobizados superan a los otros materiales. Dado que aportan ventajas esenciales frente a los moldes de plástico, junto con su sencillo procesado, la estabilidad térmica y la transparencia, son excelentes como moldes de gelificación para la fabricación de cuerpos moldeados.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso de un tubo de vidrio hidrofobizado al menos en la pared interior como molde de gelificación para la fabricación de cuerpos moldeados monolíticos, porosos e inorgánicos.
- 5 2. Uso de un tubo de vidrio hidrofobizado al menos en la pared interior según la reivindicación 1, **caracterizado porque** al menos en la pared interior se emplea un tubo de vidrio silanizado.
3. Procedimiento para la fabricación de cuerpos moldeados monolíticos inorgánicos porosos mediante
  - a) preparación de un molde de gelificación;
  - b) rellenado del molde de gelificación con solución de monómero;
  - c) polimerización de la solución de monómero;
  - 10 d) envejecimiento del gel formado en la etapa c) para la formación de poros,**caracterizado porque** en la etapa a) se prepara un tubo de vidrio hidrofobizado al menos en el lado interior, como molde de gelificación.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que tras la etapa d) se extrae el cuerpo moldeado del molde de gelificación y se vuelve a recubrir para el uso como sorbente cromatográfico.

15

Fig. 1

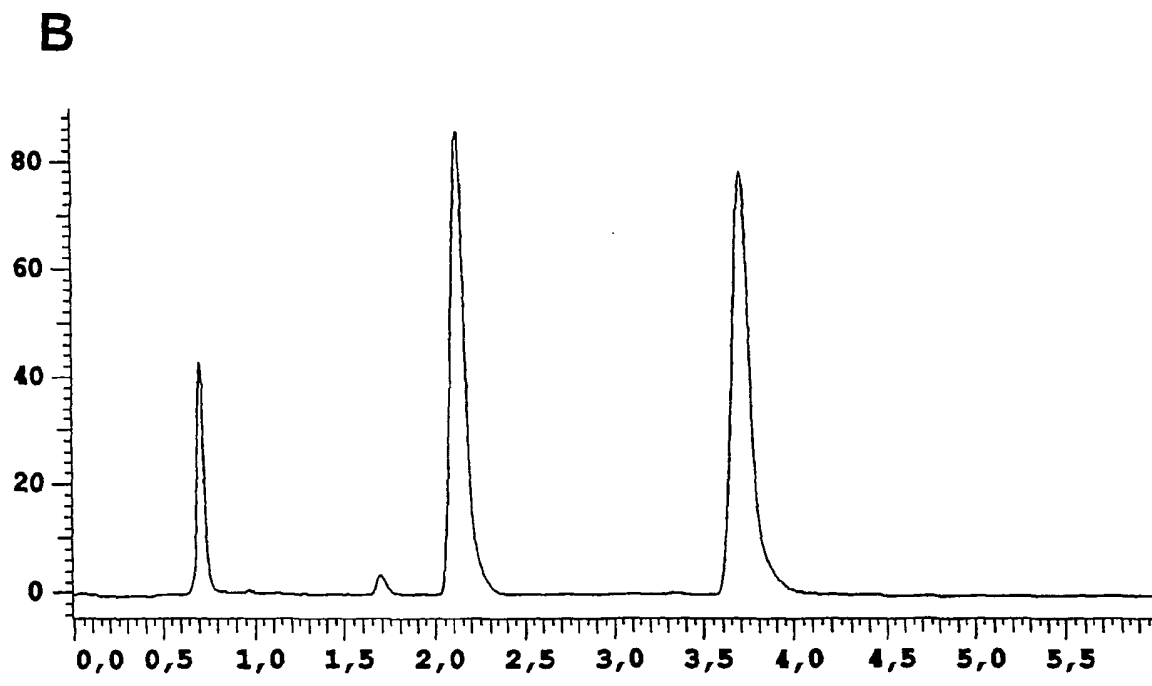
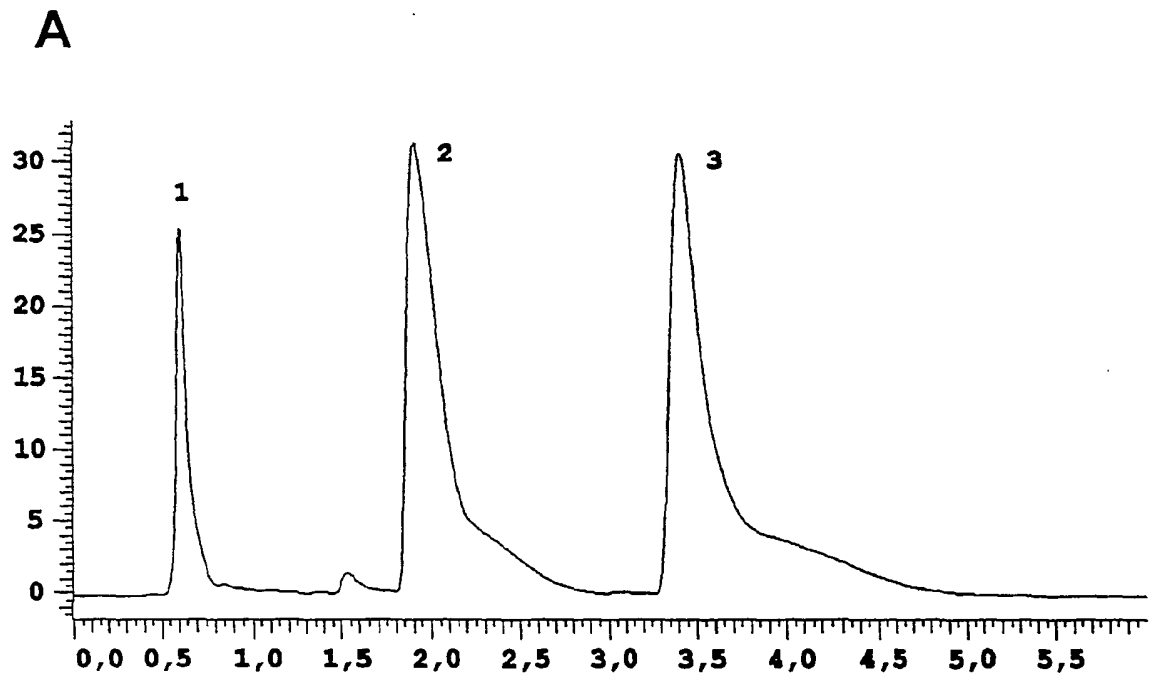


Fig. 2

