

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 478**

51 Int. Cl.:

G01N 30/60 (2006.01)

B01J 20/282 (2006.01)

B01J 20/30 (2006.01)

B01J 20/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2007** **E 07005043 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 1843155**

54 Título: **Fabricación de columnas de separación monolíticas**

30 Prioridad:

07.04.2006 EP 06007395

20.04.2006 EP 06008141

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

09.12.2016

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

LUBDA, DIETER, DR.;

CABRERA PEREZ, KARIN, DR.;

KREHER, KLAUS y

MCLLRICK RODERICK, CHARLES, DR.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 593 478 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

Fabricación de columnas de separación monolíticas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de columnas de separación monolíticas usando cuerpos monolíticos moldeados cuyo diámetro se reduce mediante pulido.

5 Estado de la técnica

Debido al desarrollo de dispositivos de síntesis miniaturizados, en los cuales se pueden llevar a cabo reacciones químicas con cantidades mínimas de educto, también han aumentado los requerimientos respecto a los dispositivos de análisis correspondientes para permitir la separación de cantidades mínimas de sustancia.

10 Una ventaja fundamental de las columnas de separación con un diámetro más pequeño es la posibilidad de poder detectar cantidades de sustancias considerablemente menores. Una columna de separación con un diámetro de 3 mm tiene una sensibilidad de detección 2,35 veces mayor que una columna convencional con un diámetro de 4,6 mm (calculado según $F = (4,6/3)^2$)

15 Por consiguiente, en la técnica de separación cromatográfica cada vez es más frecuente el uso de diámetros más pequeños que los productos estándar (4,6 mm de diámetro interior). No obstante, el uso de columnas con diámetros menores presenta ventajas también en combinación los dispositivos usados comúnmente, ya que se requieren cantidades más pequeñas de disolvente. Esto permite su uso también en conexión con la detección selectiva de masa (LC/MS) sin necesidad de dividir una parte de la fase móvil antes de la entrada en el detector MS.

20 Como consecuencia de su gran permeabilidad con un rendimiento de separación igual de alto, las columnas de separación monolíticas se pueden usar para la separación cromatográfica con tasas de flujo elevadas. En esto radica la verdadera ventaja del uso de columnas de separación monolíticas respecto a otras columnas. Al usar columnas de separación con diámetros menores se pueden lograr además sensibilidades de detección aún mayores.

25 Para la elaboración de materiales porosos inorgánicos en forma de columnas de separación monolíticas, en especial de las correspondientes columnas basadas en geles de sílice, se conocen distintos procedimientos. Tal y como se describe en EP 0 710219 B1 o WO 98/29350, es preferible trabajar según el procedimiento sol-gel. Por métodos de sol-gel se entienden procedimientos ampliamente extendidos en los que primero se crean especies polimerizables de bajo peso molecular para obtener finalmente materiales agregados o polimerizados mediante reacciones de polimerización. Al margen de otras aplicaciones, el método sol-gel es adecuado para su uso en la hidrólisis de alcoholatos metálicos, cloruros metálicos, sales metálicas o compuestos de combinación que, por lo general, contienen ligandos de carboxilo o beta-dicetona. Se describe un procedimiento equivalente también en EP 0 363 697, en el que se expone a un proceso de hidrólisis la solución de un alcoholato metálico junto con un polímero orgánico como agente porógeno. La policondensación subsiguiente lleva finalmente a una separación de fases con una fase rica en sílice y una fase orgánica acuosa con el polímero disuelto. Los materiales elaborados según este proceso se caracterizan por tener poros abiertos conectados con una distribución del tamaño de poro más estrecha.

35 Para fabricar una columna de separación monolítica con el procedimiento sol-gel, se añade un sol a un molde, p. ej. un tubo, de un material apropiado con un diámetro interior de por ejemplo 6 mm. De esta manera se fija el diámetro posterior del monolito que se va a crear, formado mediante encogimiento. Según la invención, la reducción de tamaño es de aproximadamente el 15 % del diámetro original.

40 En WO 01/58562 se describe la fabricación de columnas de separación monolíticas mediante el uso de un procedimiento sol-gel.

Ahora se ha demostrado que el procedimiento sol-gel descrito anteriormente en la fabricación de monolitos con diámetro reducido, en especial, en diámetros de menos de aprox. 5 mm, tiene como resultado productos que no presentan un rendimiento óptimo de separación cromatográfica.

45 Además de las columnas cromatográficas monolíticas inorgánicas, en los últimos años se han implantado cada vez más las columnas monolíticas orgánicas, ya que en determinadas circunstancias presentan mejores propiedades que las columnas inorgánicas que se emplean habitualmente. En el caso de las columnas monolíticas orgánicas, se prefieren geles de polímeros orgánicos duros muy reticulados. Durante su fabricación, estos materiales también se integran en polímeros, normalmente dentro moldes, como p. ej. tubos. Los especialistas en la materia conocen los procedimientos para la elaboración de polímeros monolíticos orgánicos. La fabricación se puede realizar, por ejemplo, de manera similar a F. Svec y J.M. Frechet (1992) Anal. Chem. **64**, páginas 820-822, y S. Hjerten et al. (1989) J. Chromatogr. **473**, páginas 273-275, o WO 2005116095. Otra posibilidad para la fabricación de cuerpos

moldeados monolíticos orgánicos es la elaboración de una impresión polimérica orgánica de un cuerpo moldeado poroso inorgánico que se desmolda tras la polimerización de los monómeros orgánicos. Los procedimientos correspondientes se describen en las solicitudes de patentes EP 0 366 252 A y DE 199 46 674 A1.

Planteamiento del objetivo

- 5 Por consiguiente, el objetivo de la presente invención es facilitar columnas de separación que también permitan separar cromatográficamente cantidades pequeñas de mezclas de productos con una sensibilidad muy elevada. Pero también es objeto de la presente invención facilitar columnas de separación, sobre todo de un diámetro más pequeño, mediante las cuales es posible efectuar la separación con una mayor sensibilidad, de modo que también se pueda detectar o detectar mejor incluso la más mínima contaminación.
- 10 Además, se pretenden producir columnas de separación mejoradas que permitan acoplar la separación cromatográfica con la espectrometría de masas como técnica de detección y realizar estas dos actividades en una sola instalación, ya que estos dos métodos se complementan muy bien. Dado que los aparatos de espectrometría de masas por lo general solo pueden funcionar con tasas de flujo reducidas, se pretenden facilitar mediante la presente invención columnas de separación con un diámetro reducido que se puedan combinar con estos aparatos y que aporten una mejor separación a pesar del diámetro más pequeño.
- 15

Por tanto, el objetivo de la presente invención es facilitar un proceso factible para la fabricación de columnas de separación monolíticas de una forma sencilla y económica, mediante la cual se puedan obtener columnas de separación que presenten propiedades homogéneas en toda la sección transversal de la columna, de modo que en cada elemento de volumen de la columna fabricada se alcance, a ser posible, el mismo rendimiento de separación.

- 20 El objetivo se alcanza mediante un procedimiento en el cual en un primer paso se preparan cuerpos moldeados monolíticos que se liberan en el siguiente paso mediante el lijado de la capa exterior heterogénea. Para lograr este propósito, se lijan capas finas de pocos micrómetros de espesor desde el exterior. Para una mejora de las propiedades, puede ser suficiente con reducir el diámetro del cuerpo moldeado 5 μm mediante el lijado. Normalmente, mediante un paso de lijado se reduce el diámetro a la medida deseada, pero por lo menos se reduce
- 25 $\geq 20 \mu\text{m}$.

Cumplimiento del objetivo de la invención

La causa de que sobre todo las columnas cromatográficas monolíticas de diámetros menores a menudo no presenten un buen rendimiento de separación parece radicar en la influencia creciente de la zona del borde del monolito.

- 30 En los monolitos de sílice aparecen, por ejemplo, en la zona de los bordes, dominios de gel de sílice compactado que, en caso de reducción del diámetro, pueden tener una influencia muy negativa en el resultado de separación.

Como han mostrado las investigaciones, las zonas de los bordes presentan una estructura diferente a la de los elementos de volumen más interiores de los monolitos formados. Mientras que en el interior se forma una red tridimensional, en las zonas de los bordes se manifiestan dominios compactados de gel de sílice con una porosidad considerablemente reducida, lo que influye en el rendimiento de separación y en la simetría del pico. Con fotografías de MEB se pudo mostrar que la capa de gel de sílice exterior de la columna monolítica cuenta con una estructura heterogénea. Mediante el contacto del sol con la superficie interna del tubo gelificante se obtiene una estructura del gel de sílice distinta a la del interior de la columna. Se forman dominios en la superficie exterior con una capa de gel de sílice extremadamente compacta que no presenta la clásica estructura porosa del interior del monolito.

35

40

Sorprendentemente, se descubrió que, a partir de cuerpos moldeados monolíticos elaborados en moldes gelificantes según los procedimientos habituales, es posible fabricar las columnas correspondientes con un diámetro reducido, por ejemplo de 3 o 2 mm o menor, en las que el material exterior, es decir, la capa de revestimiento exterior del cuerpo moldeado, se lija en un procedimiento de lijado adecuado. Este puede ser tanto un proceso de lijado sin centro, como también otro procedimiento en el que se puedan retirar capas externas finas del respectivo cuerpo moldeado monolítico, preferentemente de forma gradual, en condiciones adaptadas al material sensible.

45

El cumplimiento del presente objetivo se realiza, por tanto, mediante el lijado múltiple de forma gradual de capas del cuerpo moldeado, por lo general de aprox. 0,01 a 0,2 mm, hasta lograr el diámetro deseado.

- 50 Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de columnas de separación monolíticas mediante

a) obtención de un cuerpo moldeado monolítico poroso cuyas zonas de los bordes sean heterogéneas

5 b) reducción del diámetro del cuerpo moldeado en por lo menos 5 μm mediante un proceso de lijado simple o múltiple de la capa de revestimiento externa

El procedimiento según la invención es especialmente apropiado para cuerpos moldeados monolíticos porosos que se han fabricado en un molde gelificante.

En una forma de realización preferida, después del paso b), se reviste de forma estanca el cuerpo moldeado lijado en un paso c).

10 En una forma de realización preferida, en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado a través de un proceso de lijado sin centro.

En otra forma de realización preferida, en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado con ayuda de discos abrasivos rotatorios.

15 En otra forma de realización preferida, en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado mediante el rectificado cilíndrico entre centros.

En otra forma de realización preferida, en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado en un torno mediante el torneado entre centros.

En una forma de realización preferida, en el paso b) se reduce gradualmente el diámetro del cuerpo moldeado de 0,1 a 3 mm en total.

20 En una forma de realización preferida, en el paso a) se usa un cuerpo moldeado monolítico con un diámetro de entre 4 y 8 mm.

Figuras

La figura 1 muestra de forma esquemática el principio fundamental del «lijado sin centro».

La figura 2 muestra un cuerpo moldeado cilíndrico con ambas caras frontales S y la superficie de recubrimiento M.

25 Descripción detallada de la invención

Los cuerpos moldeados usados en el procedimiento según la invención son cuerpos moldeados que presentan zonas de bordes heterogéneas, sobre todo aquellos que se han fabricado en un molde, el denominado molde gelificante. Este molde gelificante predetermina el tamaño y la forma de los cuerpos monolíticos moldeados que se van a elaborar. El término «molde gelificante» se utiliza independientemente de qué procedimiento de fabricación se use, es decir, de si el cuerpo moldeado, por ejemplo, se fabrica mediante un procedimiento sol-gel, otro procedimiento de policondensación o polimerización o por ejemplo mediante sinterización. Por ejemplo, el molde gelificante para la fabricación de los cuerpos moldeados con forma de columna normalmente es un tubo que se puede cerrar por uno o los dos lados.

35 Los cuerpos moldeados con zonas de los bordes heterogéneas son cuerpos moldeados cuya capa externa es heterogénea o presenta una estructura diferente a las de las áreas del interior del cuerpo moldeado. Las zonas de los bordes heterogéneas se pueden formar, por ejemplo, mediante la fabricación del cuerpo moldeado (p. ej., como se explica anteriormente, la fabricación en un molde gelificante) o mediante el tratamiento posterior del cuerpo moldeado (p. ej. tratamiento térmico o mecánico).

40 Según la invención, una columna de separación monolítica es un cuerpo moldeado monolítico poroso que se ha producido mediante el lijado de la capa externa según el procedimiento en el sentido de la invención. La columna de separación monolítica según la invención se puede usar para objetivos cromatográficos tal y como se describe a continuación u otros objetivos distintos.

45 La «capa externa» de un cuerpo moldeado es la superficie de recubrimiento externa o la zona de los bordes del cuerpo moldeado. Durante la fabricación del cuerpo moldeado, esta capa externa está en contacto directo o muy cerca del molde gelificante.

Según la invención, un cuerpo moldeado monolítico poroso es un cuerpo moldeado con una estructura de poros monomodal, bimodal u oligomodal. Normalmente el volumen de poros supone entre un 50 y un 80 % del volumen del cuerpo moldeado. Los cuerpos moldeados preferidos presentan una estructura de poros monomodal con macroporos o, se prefiere en especial, una estructura de poros bimodal o trimodal con mesoporos y macroporos. Los macroporos unidos entre sí poseen preferentemente un diámetro que presenta un valor medio superior a 0,1 μm . El diámetro de los mesoporos presenta preferentemente un valor medio comprendido entre 2 y 100 nm. Como los cuerpos moldeados elaborados según la invención se usan preferentemente para objetivos cromatográficos, sus dimensiones se corresponden, por lo general, con las dimensiones habituales para las columnas cromatográficas monolíticas. Normalmente son diámetros de entre 2 y 25 mm y longitudes de entre 2 cm y 1 m. No obstante, en función del ámbito de utilización de la columna de separación, es posible que los tamaños difieran de esta indicación. Preferentemente los cuerpos moldeados son cilíndricos, es decir, con forma de columna, con lados frontales circulares S y una superficie de revestimiento M (véase la Fig. 2), aunque también pueden presentar otras formas para determinadas aplicaciones. Ejemplos de otras formas serían columnas cónicas, columnas con lados frontales poligonales o cuerpos moldeados con forma de paralelepípedo.

Los cuerpos moldeados pueden estar formados por todos los materiales rígidos porosos que sean apropiados para formar un cuerpo moldeado estable, especialmente pueden ser de materiales inorgánicos, orgánicos o materiales híbridos orgánicos-inorgánicos.

Ejemplos de materiales inorgánicos son materiales de sílice o materiales de otros óxidos metálicos, como por ejemplo óxidos de aluminio o de titanio o mezclas de óxidos metálicos.

Ejemplos de materiales híbridos orgánicos-inorgánicos son materiales que están formados por redes tridimensionales homogéneas con una estructura híbrida orgánica-inorgánica o materiales inorgánicos que están recubiertos con por lo menos una capa de un polímero orgánico (también en los poros) o materiales orgánicos que están recubiertos con por lo menos una capa de un polímero inorgánico (también en los poros).

Ejemplos de polímeros orgánicos son especialmente los derivados del ácido polimetacrílico extremadamente reticulados, derivados de poliestireno, poliéster, poliamida, polietileno o también materiales porosos de carbono o Caibon

En una forma de realización preferida, los cuerpos moldeados usados según la invención están formados por materiales inorgánicos, en especial materiales de sílice o materiales híbridos inorgánicos-orgánicos, en especial de organoalcoxisilanos o mezclas de materiales hechos de organoalcoxisilanos y alcoxisilanos que se han elaborado mediante un procedimiento sol-gel.

El especialista en la materia conoce los procedimientos para la elaboración de cuerpos moldeados a partir de materiales inorgánicos, orgánicos o híbridos orgánicos-inorgánicos (véanse p. ej. las explicaciones sobre el estado de la técnica). A continuación, se explicarán brevemente algunos de los procedimientos conocidos a modo de ejemplo:

Según la invención, se usan cuerpos moldeados que se han fabricado según un procedimiento sol-gel. Se describen procedimientos similares, por ejemplo, en EP 0 710219 B1 o preferentemente en WO 98/29350. En el procedimiento sol-gel se crean primero especies polimerizables de bajo peso molecular y finalmente se obtienen materiales agregados o polimerizados mediante reacciones de polimerización o policondensación. Al margen de otras aplicaciones, el método sol-gel es adecuado para su uso en la hidrólisis de alcoholatos metálicos, cloruros metálicos, sales metálicas o compuestos de combinación que por lo general contienen ligandos de carboxilo o beta-dicetona. También se describe un procedimiento correspondiente en EP 0 363 697.

Los alcoxisilanos apropiados para la elaboración de materiales de sílice adecuados según la invención mediante un procedimiento sol-gel son tetraalcoxisilanos $(\text{RO})_4\text{Si}$, en los que R normalmente es un resto de alquilo, alqueno o arilo como alquilo C1 a C20, alqueno C2 a C20 o arilo C5 a C20, preferentemente un resto alquilo C1 a C8. Se prefieren especialmente el tetraetoxisilano y, en particular, el tetrametoxilano. Asimismo, el tetraalcoxisilano puede contener distintos restos de alquilo (R).

En otra forma de realización, en vez de un alcoxisilano o una mezcla de dos o varios alcoxisilanos, también se pueden usar organoalcoxisilanos o mezclas de organoalcoxisilanos con tetraalcoxisilanos. De esta manera, se forman materiales híbridos inorgánicos-orgánicos. Los alcoxisilanos apropiados son aquellos en los que se sustituye de uno a tres, preferentemente uno, grupos alcoxi de un tetraalcoxisilano por restos orgánicos, como preferentemente alquilo C1 a C20, alqueno C2 a C20 o arilo C5 a C20. Se han publicado más organoalcoxisilanos en WO 03/014450. o US 4,017,528.

En vez de en su forma de monómero, los alcoxisilanos u organoalcoxisilanos también se pueden usar prepolimerizados como oligómeros, por ejemplo.

En un procedimiento sol-gel se forma un cuerpo de gel mediante hidrólisis de los eductos, como p. ej. de los alcoxisilanos y/u organoalcoxisilanos, ante una fase porógena, p. ej. una solución acuosa de un polímero orgánico. Después se envejece el gel y finalmente se retira la sustancia porógena. En función de los monómeros usados y, dado el caso, del agente porógeno, puede variar la realización concreta del procedimiento.

- 5 Al usar organoalcoxisilanos, por ejemplo en función de qué distribución de poros deba presentar el cuerpo moldeado monolítico, se puede incidir de distintas formas en la formación de los poros.

Por ejemplo, dado el caso, se puede prescindir de la adición de un agente porógeno como polietilenglicol, ya que algunos organoalcoxisilanos influyen mediante restos orgánicos no hidrolizables incluso en la formación de estructuras macroporosas en el cuerpo moldeado.

- 10 Si se desean mesoporos adicionales, se puede añadir un detergente (p. ej. detergentes catiónicos como CTAB ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Br}^-$), detergentes no iónicos como PEG (polietilenglicol), Brij 56 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{10}-\text{OH}$), Brij 58 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{20}-\text{OH}$) y detergentes Triton[®] X ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$ con $x=8$ (TX-114) o $x=10$ (TX-100) o copolímeros en bloque como Pluronic[®] P-123 ($(\text{EO})_{20}(\text{óxidos propilenos})_70(\text{EO})_{20}$ o Tween[®] 85 (trioleato de sorbitán polioxietilénico)) o efectuar un proceso de envejecimiento como el publicado p. ej. en WO 95/03256 y especialmente en WO 98/29350 (adición de una sustancia que se descompone con el calor, como la urea).

- 20 Normalmente, tras el gelificado y el envejecimiento del gel con frecuencia se realiza un paso de calcinación. Así se quitan todos los restos o compuestos que quedan en el cuerpo moldeado. También al usar organoalcoxisilanos en el sol de monómero se calcina en el último paso de la síntesis, de modo que se eliminan los restos orgánicos del cuerpo moldeado y se obtiene un cuerpo moldeado completamente inorgánico. Esto se puede aprovechar, sobre todo con el uso de organoalcoxisilanos con restos orgánicos estéricamente grandes, para la formación de poros. Por regla general, la calcinación se realiza a temperaturas de entre 300 y 600 °C.

Pero asimismo, también es posible prescindir del paso de calcinación o escoger la temperatura de manera que no se ataquen los restos orgánicos, sobre todo al usar organoalcoxisilanos.

- 25 De esta forma existe la posibilidad de influir en las propiedades materiales del cuerpo moldeado mediante los restos orgánicos, p. ej. en lo que respecta a sus propiedades de separación cromatográfica. En este caso, las temperaturas normalmente oscilan entre 100 y 300 °C

- 30 Para la fabricación de las correspondientes columnas es crucial que los poros estén distribuidos de manera uniforme y también homogénea en el volumen total del monolito fabricado. Las sustancias químicas porógenas apropiadas pueden ser p. ej. polímeros orgánicos hidrosolubles como el óxido de polietileno o mezclas compuestas por un polialcohol y una formamida. También se pueden usar mezclas que contienen formamida y un polialcohol, como etilenglicol, glicerina o sorbitol, como componente de la fase porógena.

- 35 Si se usan alcoholatos de silicio como compuestos organometálicos, es preferible realizar la hidrólisis en un medio ácido. Para ello, es preferible usar ácidos diluidos, por ejemplo, ácido acético o ácido nítrico en concentraciones de 1 mmol/l a 2 mol/l. No obstante, también se pueden utilizar otros ácidos diluidos para este fin.

- 40 La estructura y la composición de los cuerpos moldeados elaborados mediante el procedimiento sol-gel dependen de los parámetros del proceso seleccionados y son determinadas, por ejemplo, por los materiales de partida empleados, la temperatura de reacción, el pH, el tipo de catalizadores empleados, dado el caso, la cantidad y el peso molecular del polímero orgánico usado y el disolvente empleado. No obstante, se ha demostrado que en condiciones exactamente iguales se obtienen estructuras reproducibles.

- 45 Los cuerpos moldeados elaborados según EP 0710219 B1 o preferentemente según WO 98/29350 tienen preferiblemente estructuras en las cuales los macroporos conectados entre sí, en función de los parámetros de proceso escogidos, presentan de media un diámetro de entre 0,1 y 50 µm, preferentemente de entre 0,2 y 20 µm. En particular, se escogen los parámetros de forma que se obtengan cuerpos moldeados con un diámetro de macroporos de entre 0,2 y 10 µm.

Preferentemente se ajusta el volumen de poros generados en la columna elaborada de tal manera que suponga aprox. entre un 50 y un 80 % del volumen total, de forma que la columna presente una estabilidad suficiente para el tratamiento de lijado subsiguiente y durante el uso posterior se pueden formar condiciones de presión apropiadas.

- 50 Como ya se mencionó anteriormente, los materiales preferidos cuentan adicionalmente con mesoporos en las paredes de los macroporos. Los mesoporos cuentan con diámetros medios de entre 2 y 100 nm. Las columnas cuyos mesoporos tienen diámetros medios de entre 2 y 50 nm, en particular de entre 5 y 30 nm, poseen propiedades especialmente favorables.

La relación del volumen de mesoporos respecto al volumen total de los poros debería ser superior al 10 % a ser posible.

Al igual que en las columnas cromatográficas tradicionales, también se pueden derivatizar los cuerpos moldeados usados según la invención o las columnas de separación mediante grupos funcionales, los denominados efectores de separación, mediante la unión de estos en la superficie de los poros o mediante el apoyo de biomoléculas, p. ej. 5 enzimas, como glucosa isomerasa o catalizadores metálicos, como platino o paladio, en los poros. Los especialistas en la materia conocen los distintos efectores de separación, como por ejemplo grupos iónicos, hidrófobos, quelantes o quirales, y los métodos para su implantación. Se pueden encontrar ejemplos en WO 98/29350, p. ej.

10 Los cuerpos moldeados orgánicos apropiados se pueden elaborar según procedimientos de polimerización tradicionales, p. ej. mediante polimerización térmica, iónica o radicalaria. Se deben elaborar con un grado de reticulación tan elevado que le aporte la suficiente rigidez y firmeza para no dañarse o deformarse de forma indeseada durante el lijado según la invención. Además, los cuerpos moldeados de polímeros orgánicos se pueden 15 elaborar mediante polimerización en masa de monómeros en un cuerpo moldeado, un llamado cuerpo moldeado de matriz como molde gelificante y a continuación se desmolda del cuerpo moldeado de matriz.

Como cuerpo moldeado de matriz, es decir, molde gelificante, habitualmente se usan cuerpos moldeados porosos de las dimensiones correspondientes hechos de gel de sílice, cuyo sistema de poros está formado, sobre todo, por macroporos. Preferentemente, además, los cuerpos moldeados poseen también mesoporos en las paredes de los 20 macroporos. Los macroporos unidos entre sí poseen normalmente un diámetro que presenta un valor medio superior a 0,1 μm . El diámetro de los mesoporos presenta, por lo general, un valor medio comprendido entre 2 y 100 nm. Mediante el tipo de porosidad o la superficie específica del cuerpo moldeado de matriz, se puede influir en la porosidad y la superficie específica del cuerpo moldeado integrado en polímero. Por lo tanto, los cuerpos moldeados formados según la invención pueden presentar macroporos y, preferentemente también, mesoporos de la misma magnitud que los descritos para los cuerpos moldeados de matriz.

25 En vez de un cuerpo moldeado poroso, se puede usar también como cuerpo moldeado de matriz una columna o un soporte correspondiente llenado con partículas porosas. En este caso, los espacios entre las partículas normalmente forman macroporos.

Como cuerpos moldeados de matriz habitualmente se usan también cuerpos moldeados porosos, cuyo sistema de poros está formado sobre todo por macroporos. Preferentemente, los cuerpos moldeados poseen además 30 mesoporos en las paredes de los macroporos. Los macroporos unidos entre sí normalmente tienen un diámetro que presenta un valor medio superior a 0,1 μm . El diámetro de los mesoporos presenta por lo general un valor medio comprendido entre 2 y 100 nm. La porosidad y la superficie específica del cuerpo moldeado que se integra en el polímero se controlan mediante el tipo de porosidad o la superficie específica del cuerpo moldeado de matriz, de modo que como consecuencia los cuerpos moldeados orgánicos formados presentan macroporos y mesoporos de 35 la misma magnitud que los especificados para los cuerpos moldeados de matriz.

En vez de un cuerpo moldeado poroso, se puede usar también como cuerpo moldeado de matriz una columna o un soporte correspondiente llenado con partículas porosas. En este caso, los espacios entre las partículas normalmente forman macroporos.

40 Para poder quitar el cuerpo moldeado de matriz tras la polimerización, este se debe disolver y lavar sin que se destruya el polímero orgánico formado. Los cuerpos moldeados de matriz apropiados están formados por materiales inorgánicos, como óxidos inorgánicos, en particular gel de sílice. Pueden ser cuerpos moldeados monolíticos, como los descritos en WO 94/19 687, WO 95/03 256 o WO 98/29350. Se pueden usar calcinados o sin calcinar, dependiendo de la porosidad deseada del polímero orgánico que se va a elaborar.

45 Los cuerpos moldeados de matriz de gel de sílice se pueden lavar con bases acuosas o ácido fluorhídrico acuoso. En caso de que los cuerpos moldeados orgánicos integrados en polímero sean inestables en estas condiciones, se debe seleccionar otro cuerpo moldeado de matriz. Puede ser, por ejemplo, un cuerpo moldeado de matriz poroso de un polímero orgánico que se lava en condiciones que no destruyen el cuerpo moldeado integrado en polímero. Por ejemplo, se puede usar ácido poliláctico o resina de melamina-fenol-formaldehído.

50 Se pueden elaborar los más diversos cuerpos moldeados poliméricos orgánicos, que se crean, por ejemplo, mediante polimerización radicalaria, iónica o térmica. Por consiguiente, los cuerpos moldeados obtenidos están formados por ácido polimetacrílico, derivados de poliestireno, poliéster, poliamida o polietileno. Los especialistas en el ámbito de los polímeros orgánicos están familiarizados con los monómeros que se usan para la elaboración. Ejemplos de ellos son los monómeros insaturados monoetilénicos o polietilénicos, como los monómeros de vinilo, 55 monómeros vinil-aromáticos y monómeros vinil-alifáticos, como p. ej. estireno y estirenos sustituidos, acetato de vinilo o propionato de vinilo, monómeros acrílicos como metacrilato y otros alquil acrilatos, etoximetilacrilato y

análogos superiores y los correspondientes ésteres de ácido metacílico o sus amidas, como acrilamida o acrilonitrilo. Se encuentran otros monómeros insaturados monoetilénicos o polietilénicos en EP 0 366 252 o US 5,858,296 por ejemplo.

5 Los especialistas en la materia está en condiciones de combinar distintos monómeros de forma específica, en su caso, de añadir un iniciador radical o iniciador apropiado y así crear una solución de monómeros con la que se pueden rellenar los cuerpos moldeados de matriz. La duración y la temperatura de la polimerización se debe adaptar a la respectiva solución de monómeros según las normas habituales.

10 Tras finalizar la polimerización, el cuerpo moldeado sólido elaborado, que está compuesto por ejemplo por el polímero de matriz inorgánico y el polímero orgánico modelado, se retira y el material del cuerpo moldeado de matriz se desmolda. Para ello, el cuerpo formado se añade a una solución de lavado, opcionalmente bajo calentamiento, y, en caso necesario, se agita. Un tratamiento para la eliminación del gel de sílice con ácido fluorhídrico acuoso dura normalmente 48 h.

15 Después de otros pasos de lavado para la eliminación de la disolución de lavado agresiva y las últimas partículas, se obtiene un cuerpo moldeado polimérico orgánico poroso en forma de impresión del cuerpo moldeado de matriz usado.

20 Dependiendo de las propiedades de separación deseadas, pueden ser necesarias también otras modificaciones en los cuerpos moldeados de polímeros orgánicos. Si se usa la columna, por ejemplo, para la cromatografía de afinidad o de intercambio iónico, la superficie de los poros debe estar cubierta con los correspondientes efectores de separación, siempre que las sustancias apropiadas no se hayan añadido ya en la solución de monómeros y se hayan introducido así directamente en el polímero. No obstante, preferentemente se realiza una funcionalización posterior, ya sea directamente con los efectores de separación correspondientes y/o mediante la introducción de grupos funcionales que entonces se pueden aplicar con efectores de separación. También se pueden aplicar otras modificaciones mediante polimerizaciones en bloque o por injerto sobre el cuerpo moldeado polimérico. El especialista en la materia está familiarizado con los efectores de la separación y los monómeros que contienen más funcionalidades además de un doble enlace polimerizable, como por ejemplo, anillos de oxirano. Hay ejemplos en WO 96/22316 o WO 95/10354.

Asimismo se pueden usar funcionalidades apropiadas de los cuerpos moldeados según la invención para el enlace o inmovilización de biomoléculas, como por ejemplo, enzimas.

30 Además, se pueden fabricar los cuerpos moldeados con propiedades de separación especiales. Durante la fabricación de un cuerpo moldeado con ayuda de un cuerpo moldeado de matriz como molde gelificante, al igual que en el «Molecular Imprinting», se pueden unir moléculas de plantilla a la superficie del cuerpo moldeado de matriz, en este caso poroso o no poroso. A continuación, se rellenan los espacios intermedios o poros con una solución de monómeros y se polimerizan. Durante la polimerización se forman cavidades que rodean las moléculas de la plantilla. Entonces, se lava el cuerpo moldeado de matriz y las moléculas de plantilla unidas a él. Esto tiene la ventaja de que, debido al enlace con el cuerpo moldeado de matriz, las moléculas de plantilla adoptan una posición alineada definida. De esta manera, se forman cavidades más definidas que en la separación cromatográfica pueden tener interacciones más pronunciadas y manifiestas. Después de la polimerización se pueden lavar todas las moléculas de plantilla. No es hasta el segundo paso que se añade la solución de monómero y se polimeriza.

40 Como por lo general los cuerpos moldeados orgánicos poliméricos se elaboran usando moldes gelificantes, p. ej. en forma de tubos o cuerpos moldeados orgánicos o inorgánicos apropiados como cuerpos moldeados de matriz, presentan al igual que las columnas de separación monolíticas inorgánicas o inorgánicas-orgánicas descritas anteriormente, zonas limítrofes heterogéneas que perjudican el rendimiento de separación. Como también pasa en los cuerpos moldeados inorgánicos o inorgánicos-orgánicos, la influencia de las zonas de los bordes es mayor cuanto menor sea el diámetro de la columna fabricada.

45 Sorprendentemente, ahora se descubrió que es posible mejorar el rendimiento de separación de los cuerpos moldeados rígidos para su uso en cromatografía líquida. Esto se realiza mediante el desgaste uniforme de las zonas de los bordes a través de un proceso de lijado. De esta forma, se disminuye el diámetro del cuerpo moldeado. En función del procedimiento de lijado, se puede disminuir el diámetro en un solo paso o, preferentemente, de forma gradual. Normalmente, por nivel de lijado se retira un espesor de capa de 5 µm a 100 µm, en este proceso, el límite inferior lo determina el respectivo proceso de lijado o la máquina usada y el límite superior, el material. Si, por ejemplo, se intentan lijar capas demasiado gruesas (> 100 µm) en un monolito de sílice inorgánico con una porosidad del 80 % aprox., aumenta la probabilidad de roturas en el cuerpo moldeado, que después imposibilitan el uso del mismo como columna cromatográfica.

50 La magnitud del grosor de capa que se elimina en total tras uno o varios lijados depende del diámetro del cuerpo moldeado usado y del diámetro deseado de la columna de separación posterior. Para evitar de forma efectiva los

efectos de borde desfavorables que resultan p. ej. del proceso de elaboración del cuerpo moldeado, se debe reducir el diámetro por lo menos 5 μm en total, preferentemente 20 μm . Por lo general, se lleva a cabo una reducción de 20 μm a 4 mm, preferentemente de 0,02 mm a 3 mm. Es especialmente ventajoso usar el procedimiento según la invención para elaborar columnas de separación con un diámetro por debajo de 6 mm, preferentemente por debajo de 4 mm. Para ello, se usan, por regla general, cuerpos moldeados con un diámetro inicial de entre 4 y 8 mm. Se prefiere retirar una capa uniforme, es decir, que el grosor de la capa retirada tenga la misma magnitud en todas partes (en toda la circunferencia del cuerpo moldeado). Sin embargo, también es posible retirar capas con un grosor irregular, es decir, p. ej. una capa más gruesa en un lado de la superficie de revestimiento.

Según la invención, se prefiere especialmente un proceso de lijado sin centro en el que el diámetro del cuerpo moldeado se reduce de forma gradual con ayuda de un disco abrasivo rotatorio, eliminando unas pocas décimas de milímetro de cada vez. Tras las experiencias habituales, el experto puede asumir que durante este proceso el material retirado liberado durante el proceso de lijado influye en las zonas de los bordes de las columnas de separación tratadas de esta manera y puede afectar negativamente a la estructura exterior de los poros. No obstante, se ha descubierto que las columnas de separación monolíticas según la invención proporcionan resultados de separación cromatográfica considerablemente mejores en comparación con las columnas de separación que se han fabricado según métodos tradicionales directamente en procedimientos sol-gel con el diámetro reducido deseado.

El proceso de lijado en sí, se realiza preferentemente en una lijadora que tiene un disco abrasivo (1) y un disco regulador (2) que gira la pieza de trabajo (3), así como un carro de introducción o carro de alimentación (4), durante el proceso de lijado se puede introducir este último en el hueco que se forma entre el disco abrasivo giratorio (1) y el disco regulador (2) que gira en sentido opuesto. La pieza de trabajo (3) se sujeta durante el lijado con el carro de alimentación (4). La anchura del hueco entre el disco abrasivo (1) y el disco regulador (2) se puede ajustar muy precisa. Así es posible realizar un lijado con una precisión al nm en las piezas de trabajo que se posicionan en el hueco mediante el carro de alimentación (4). Durante el lijado, el disco abrasivo (1) gira más rápido que el disco regulador. Por lo tanto, como el disco regulador (2) gira la pieza de trabajo (3) sobre del carro de alimentación (4), la pieza de trabajo gira más lentamente que el disco abrasivo (1). Así se realiza la retirada de material. El lijado sin centro también implica que no hay soporte en los extremos de la herramienta. El principio básico del «lijado sin centro» se representa de forma esquemática en la Fig. 1. Para evitar que las piezas de material lijadas más pequeñas entren en contacto de nuevo con el monolito a mecanizar como pieza de trabajo, hay un dispositivo de aspiración en la parte superior del hueco entre el disco abrasivo (1) y el disco regulador (2). Durante el lijado se crea una corriente de aire continua a través del dispositivo de aspiración, mediante la cual se retiran de inmediato las partículas pequeñas móviles que se han desprendido. Además, encima de la superficie del disco abrasivo, enfrente de la pieza de trabajo que se va a alimentar, se coloca otro dispositivo de aspiración que aspira de forma continua las partículas adherentes de la superficie del disco abrasivo (1). De esta manera se puede evitar con éxito que el material fino que se desprende del monolito a mecanizar vuelva a acceder a la superficie de la pieza de trabajo e interactúe negativamente con los poros descubiertos. Mediante la regulación apropiada de la relación del número de revoluciones del disco abrasivo (1) y del disco regulador (2) entre sí, es posible retirar las capas más finas de la superficie exterior del cuerpo moldeado de forma simple sin que se dañe la estructura de poros y sin que haya peligro de que se dañen o rompan pequeñas áreas irregulares en la superficie.

Durante el proceso de lijado, el cuerpo moldeado se empuja hacia delante de forma continua como pieza de trabajo con el carro de alimentación (4) a lo largo del hueco, en este proceso, el cuerpo moldeado yace sobre el carro de alimentación de forma que puede girar libremente. Mediante un soporte de ajuste exacto del carro de alimentación, se garantiza que el monolito se guía al lugar de lijado y se lija de forma uniforme en toda la longitud. Al mismo tiempo se evita la rotura del cuerpo moldeado, ya que se apoya en el carro de alimentación en toda su longitud.

Para obtener buenos resultados de lijado, se recomienda p. ej. lijar un cuerpo moldeado monolítico elaborado según el procedimiento sol-gel hasta el diámetro reducido deseado en varios pasos retirando capas de unos pocos μm de grosor como máximo de cada vez. Según la experiencia, se consiguen mejores resultados de lijado cuanto más finas son las capas lijadas.

Sorprendentemente, otros intentos demuestran que no solo se pueden eliminar las desfavorables áreas de los bordes exteriores mediante el proceso de lijado sin centro descrito, y así reducir el diámetro de la columna de separación monolítica, sino que también otros métodos de lijado pueden llevar a un resultado equivalente si se retiran en varios pasos capas extremadamente finas del exterior de las columnas de separación monolíticas elaboradas bajo condiciones de alimentación apropiadas. Es fundamental que se trabaje con una presión extremadamente baja y que el cuerpo moldeado esté apoyado en toda la longitud de manera uniforme, de modo que no se puedan formar fuerzas de palanca que pudieran provocar la rotura del monolito. Además, es ventajoso, sea cual sea el procedimiento de lijado usado, que se eliminen mediante aspiración las partículas formadas durante el lijado de la superficie del cuerpo moldeado tratado tan pronto como sea posible tras su formación para evitar así que se fijen en los poros externos.

Por tanto, según la invención se puede realizar la reducción del diámetro de un cuerpo moldeado monolítico correspondiente en una máquina de rectificado cilíndrico equipada de forma correspondiente que permita un ajuste extremadamente preciso mediante rectificado cilíndrico entre centros.

5 Teniendo en cuenta la estructura delicada del cuerpo moldeado monolítico, existe otra posibilidad de retirar capas finas exteriores mediante el torneado entre centros usando un torno, y de esta forma se crean columnas de separación según la invención con propiedades idénticas en toda la sección transversal.

10 El torneado es un proceso de mecanizado con un filo determinado geoméricamente. En general, el movimiento de giro se efectúa por medio de la pieza de trabajo, en nuestro caso mediante el movimiento de giro del monolito. El monolito se sujeta fijamente y se guía a lo largo de la superficie a trabajar y rota. Para este fin se pueden adquirir tornos apropiados comerciales y pueden ser equipados por el especialista con los dispositivos de sujeción y aspiración adecuados.

15 Además se descubrió que todos los métodos para la reducción del diámetro mediante la eliminación de capas externas muy finas del monolito son apropiados para elaborar columnas de separación monolíticas según la invención a partir de cuerpos moldeados de materiales híbridos o de cuerpos moldeados monolíticos reticulados estables orgánicos o inorgánicos fabricados de forma tradicional con propiedades de separación mejoradas.

20 En este sentido, también se pueden emplear métodos para la perforación de agujero de barrena, en los que se mecaniza la pieza de trabajo, en este caso un monolito, en forma de anillo y junto al agujero queda un núcleo cilíndrico, que aquí es la columna de separación orgánica o inorgánica con un diámetro reducido. Esto tiene la ventaja de que como pieza de trabajo de partida se puede usar un cuerpo moldeado correspondiente con dimensiones que faciliten el manejo. Pero en este caso también es una ventaja si el diámetro original solo difiere unos pocos mm del deseado.

25 Además, es posible lijar finas capas exteriores de forma manual o con el correspondiente aparato con ayuda de papel de lija. En este caso, también es una ventaja realizar el lijado con aspiración del material desprendido. Para este fin se retiran capas finas sucesivamente con medios abrasivos de distinto tamaño de grano, empezando con el grano más grueso. Se sobreentiende que en todos los métodos descritos anteriormente se debe proceder de forma extremadamente meticulosa y delicada y que la pieza a mecanizar debe estar apoyada de forma segura sobre un soporte inferior.

También se puede llevar a cabo este procedimiento de forma mecánica con una lijadora de banda si esta presenta un dispositivo de sujeción apropiado para el cuerpo moldeado que se va a mecanizar y está provista de aspiración.

30 Cuando se finaliza el procedimiento de lijado, se recomienda, independientemente del método de lijado, lavar de nuevo la columna monolítica obtenida en un disolvente adecuado, como p. ej. agua, alcohol, éter o similares y librarla de las partículas que todavía puedan quedar adheridas.

35 Después del lijado, mediante el revestimiento de la pieza en bruto se puede obtener una columna cromatográfica lista para el uso. Se puede conseguir el revestimiento según métodos conocidos. Se conocen soportes y revestimientos adecuados para sorbentes monolíticos inorgánicos, p. ej. por WO 98/59238 y WO 01/03797. Los revestimientos adecuados con plásticos pueden estar formados p. ej. por PEEK o PEEK reforzado con fibra.

40 Según la invención, el término «revestir» significa cualquier tipo de procesamiento con el que se puede sellar de forma estanca un cuerpo moldeado monolítico poroso de manera que pueda ser atravesado por líquido por uno de los lados frontales sin que el líquido se salga lateralmente del lado de revestimiento del cilindro, por ejemplo. Más bien el cuerpo moldeado se atraviesa completamente en dirección longitudinal y el líquido vuelve a salir por el otro lado frontal. Además, el revestimiento, especialmente para fines cromatográficos, debe tener el mínimo volumen muerto posible. Eso significa que el revestimiento está lo más cerca posible del lado de revestimiento del cuerpo moldeado.

45 Por consiguiente, un revestimiento es, por ejemplo, un soporte de presión, en el que se puede fijar el cuerpo moldeado, una camisa a presión, un soporte de cartucho o un revestimiento de columna tradicional, por ejemplo de metal o preferentemente de plástico, que por ejemplo se puede zunchar al cuerpo moldeado o verter o sinterizar en el cuerpo moldeado.

50 Son especialmente ventajosos los revestimientos con un volumen muerto especialmente bajo, como los descritos en WO 01/77660 A1. Según este procedimiento, se elaboran, en un primer paso, tubos finos con el correspondiente diámetro interior reducido mediante extrusión o moldeado a presión, a partir de plásticos apropiados a los que se añaden materiales fibrosos en caso necesario. A continuación se introducen las columnas cromatográficas monolíticas lijadas en estos tubos finos. Mediante el calentamiento y el encogimiento, el tubo correspondiente se ajusta al máximo al cuerpo moldeado de modo que se forma un revestimiento con poco volumen muerto. Solo los

5 materiales con una viscosidad adecuada se pueden aproximar lo suficiente a los cuerpos moldeados. En este paso es ventajosa la utilización de tubos homogéneos que presenten un grosor de pared uniforme en toda la longitud. En la solicitud de patente en WO 01/77660 A1 se describen tanto compuestos plásticos apropiados para este fin, como procedimientos para la elaboración de los revestimientos. En este caso también se puede proceder correspondientemente. Aunque también se pueden aplicar otros métodos de revestimiento distintos a los aquí descritos. Para un buen comportamiento de separación, es fundamental que, independientemente del método de revestimiento, se suprima la formación de volumen muerto, lo cual influiría negativamente en el comportamiento de separación de las columnas.

10 Después de que se hayan equipado las columnas cromatográficas revestidas de diámetro reducido con piezas de conexión, filtros, juntas, etc. adecuados, se pueden usar en la aplicación deseada, particularmente en una aplicación cromatográfica.

Además, los cuerpos moldeados según la invención también se pueden usar con y sin revestimiento para otros fines, p. ej. como portacatalizadores en procesos catalíticos, como catalizadores o reactivos en síntesis de flujo o para la extracción en fase sólida (Solid Phase Extraction o Solid Phase Microextraction).

15 El procedimiento según la invención ofrece por primera vez la posibilidad de eliminar de forma sencilla y efectiva las heterogeneidades en las zonas de los bordes de la superficie de revestimiento que se forman especialmente mediante la fabricación en un molde gelificante. Sorprendentemente la superficie de revestimiento no se modifica tanto mediante el lijado como para que se dé un peor rendimiento de separación al usarla en cromatografía. Más bien se mejora el rendimiento de separación de una columna lijada.

20 Las investigaciones de las columnas de separación monolíticas elaboradas según la invención han mostrado que presentan propiedades físicas homogéneas en toda su sección transversal y en la longitud total. También se ha detectado que, tras realizar el revestimiento, los poros exteriores conservan su estructura. No se ven perjudicadas ni por el procedimiento de lijado ni por el proceso de revestimiento.

25 Las columnas cromatográficas monolíticas revestidas según la invención presentan propiedades de separación excelentes. Incluso tras el almacenamiento en disolventes y el uso frecuente, el rendimiento de separación no empeora en absoluto o solo muy poco. De esta manera, el procedimiento según la invención garantiza, en especial la fabricación de columnas cromatográficas para la separación de cantidades de líquido más pequeñas.

Para la realización de la presente invención se pueden tomar los pormenores detallados en los siguientes ejemplos dados.

30 Incluso sin más especificaciones, se supone que un experto puede realizar y aprovechar la presente invención en su alcance más amplio a partir de la descripción anterior y los ejemplos dados.

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. Estas formas de realización especiales preferidas son solo ejemplos y no pretenden limitar la presente invención.

35 La revelación completa de todas las solicitudes y publicaciones citadas en esta solicitud se incluye además en esta solicitud como referencia.

Ejemplos

Ejemplo 1

Creación de un cuerpo moldeado monolítico

40 En un primer paso se disuelven 0,70 g de óxido de polietileno (n.º de art. 85645-2, de la empresa Aldrich, peso molecular: 10000) en una solución acuosa de ácido acético de 0,001 mol/l. Con esta solución se mezclan 5 ml de tetrametoxisilano bajo agitación, para producir una reacción de hidrólisis. Tras unos minutos de reposo, se vierte la solución de reacción clara obtenida en un recipiente apropiado con cierre y se mantiene a una temperatura constante de 40 °C. La mezcla de reacción se solidifica tras unos 40 minutos.

45 Se deja el producto solidificado en reposo a temperatura constante durante unas horas. A continuación, se deja sumergido tres días a 40 °C en una solución acuosa de amoníaco 0,1 molar, en este proceso, la solución debe cambiarse continuamente cada poco. El valor de pH de la solución de amoníaco es de 10. Después de este tratamiento, se seca el gel obtenido a 60 °C y después se calienta a una temperatura de 600 °C. En este proceso,

el calentamiento debe realizarse tan lentamente que en una hora la temperatura no debe subir más de 100 °C. De esta manera, a partir del material poroso se forma un gel de sílice amorfo o un monolito de sílice.

Se puede demostrar mediante análisis con microscopio electrónico que se ha elaborado un producto con macroporos uniformes conectados entre sí con un tamaño de aproximadamente 1,6 µm (1600 nm). Además, mediante la adsorción de nitrógeno se muestra que en los macroporos hay poros más pequeños, los llamados mesoporos, con un diámetro de unos 10 nm.

Mediante la variación de temperatura durante el cambio de la solución de ácido acético por la solución de amoníaco, se puede influir en el tamaño de los mesoporos, ajustando la temperatura a un valor entre 25 y 60 °C, mientras que las condiciones de elaboración restantes permanecen inalteradas. Mientras que los macroporos permanecen inalterados, el tamaño de los mesoporos puede variar en un rango de 6 a 13 nm. Cuanto mayor sea la temperatura seleccionada durante el cambio de disolvente, mayores serán los mesoporos que se forman.

Ejemplo 2

3 monolitos de sílice con un diámetro de 7,2 mm y una longitud de aprox. 14,5 cm, elaborados como se describe en el ejemplo 1, se reducen a un diámetro de 4,6 mm en varios pasos mediante rectificado cilíndrico sin centro.

Las columnas monolíticas así obtenidas se añaden a un tubo de PEEK sobre el que se coloca un tubo termorretráctil de teflón. (El revestimiento se realiza según un procedimiento conocido, como se describe en EP 1269179 A1, con un disolvente y un polímero mecánicamente estable.) A continuación, se calienta el producto obtenido en un horno a aprox. 400 °C. Tras sacarlo del horno, el tubo de teflón se encoge debido al enfriamiento. En este proceso, se presiona el PEEK fundido sobre el monolito de gel de sílice sin generar volumen muerto. Las columnas de separación se estudian cromatográficamente en el sistema de adsorción con heptano/dioxano (95/5;v/v) y 2-nitroanisol.

Se obtuvieron los siguientes rendimientos de separación y simetrías de pico

	Rendimiento de separación N/m	Simetría de pico Tusp
Columna 1	120520	1,03
Columna 2	127070	0,97
Columna 3	122960	1,06

Ejemplo 3:

Se reduce a un valor de 4,6 mm el diámetro de 3 monolitos de sílice de una longitud de 12,5 cm y un diámetro original de 7,2 mm, elaborados como se describe en el ejemplo 1, mediante una lijadora cilíndrica sin centro. A continuación, se hierven en una solución de 20 % de N-N-dietilamino dimetil octadecilsilano en tolueno durante 17 horas bajo reflujo y se lavan en Soxhlet con n-heptano. Tras el secado, se hierven de nuevo los monolitos en hexametildisilazano (HMDS) de 100 % durante 17 horas bajo reflujo y se lavan de nuevo. Los monolitos RP-18 derivatizados (4,6 mm de diámetro) se recubren con el procedimiento existente, como se ha publicado en EP 1269179 A1, con un polímero estable en solución y mecánicamente estable como se describe en el ejemplo 2 y se analiza en Reversed Phase Mode con acetonitrilo/agua (60/40;v/v) y antiraceno. Se obtuvieron los siguientes rendimientos de separación y simetrías de pico

	Rendimiento de separación N/m	Simetría de pico Tusp
Columna 1	81510	1,52

	Rendimiento de separación N/m	Simetría de pico Tusp
Columna 2	104930	1,57
Columna 3	86610	1,39

Ejemplo 4:

- 5 Se reduce a un valor de 3 mm el diámetro de 3 monolitos de sílice de una longitud de 12,5 cm y un diámetro original de 4,6 mm, elaborados como se describe en el ejemplo 1, mediante una lijadora cilíndrica sin centro. Las columnas monolíticas obtenidas de esta manera se recubren con el procedimiento establecido, publicado en EP 1269179 A1, con un polímero estable en solución y mecánicamente estable y se analizan cromatográficamente en el sistema de adsorción con heptano/dioxano (95/5;v/v) y 2-nitroanisol. Se obtuvieron los siguientes rendimientos de separación y simetría de pico

	Rendimiento de separación N/m	Simetría de pico Tusp
Columna 1	102910	1,05
Columna 2	106290	0,99
Columna 3	111500	1,06

- 10 En relación con esto, se obtienen peores resultados de separación y valores TUSP en los monolitos de sílice que se elaboran directamente según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 con un diámetro de 3 mm.

Ejemplo 5:

- 15 Se reduce a un valor de 2 mm el diámetro de 3 monolitos de sílice de una longitud de 12,5 cm y con un diámetro original de 4,6 mm, elaborados como se describe en el ejemplo 1 mediante una lijadora cilíndrica sin centro. Las columnas monolíticas obtenidas de esta manera se recubren con el procedimiento establecido, publicado en EP 1269179 A1, con un polímero estable en solución y mecánicamente estable y se analizan cromatográficamente en el sistema de adsorción con heptano/dioxano (95/5;v/v) y 2-nitroanisol. Se obtuvieron los siguientes rendimientos de separación y simetrías de pico

	Rendimiento de separación N/m	Simetría de pico Tusp
Columna 1	76170	1,08
Columna 2	66727	1,04
Columna 3	67582	1,01

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la elaboración de columnas de separación monolíticas mediante
 - a) obtención de un cuerpo moldeado monolítico poroso en un procedimiento sol-gel que presenta zonas de bordes heterogéneas
 - b) reducción del diámetro del cuerpo moldeado en por lo menos 5 μm mediante un proceso de lijado simple o múltiple de la capa externa.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro del cuerpo moldeado monolítico poroso facilitado en el paso b) se reduce por lo menos 20 μm mediante un lijado simple o múltiple de la capa externa.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque a continuación del paso b) se recubre el cuerpo moldeado lijado de forma estanca a líquidos en un paso c).
4. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado en un proceso de lijado sin centros.
5. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en el paso b) se disminuye el diámetro del cuerpo moldeado con ayuda de un disco abrasivo rotatorio.
6. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado mediante lijado cilíndrico entre centros.
7. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado en un torno mediante torneado entre centros.
8. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en el paso b) se reduce el diámetro del cuerpo moldeado de 0,1 a 3 mm en total de forma gradual.
9. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en el paso a) se prepara un cuerpo moldeado monolítico que se ha elaborado en un molde gelificante.
10. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque en el paso a) se usa un cuerpo moldeado monolítico con un diámetro de entre 4 y 8 mm.

Fig. 1

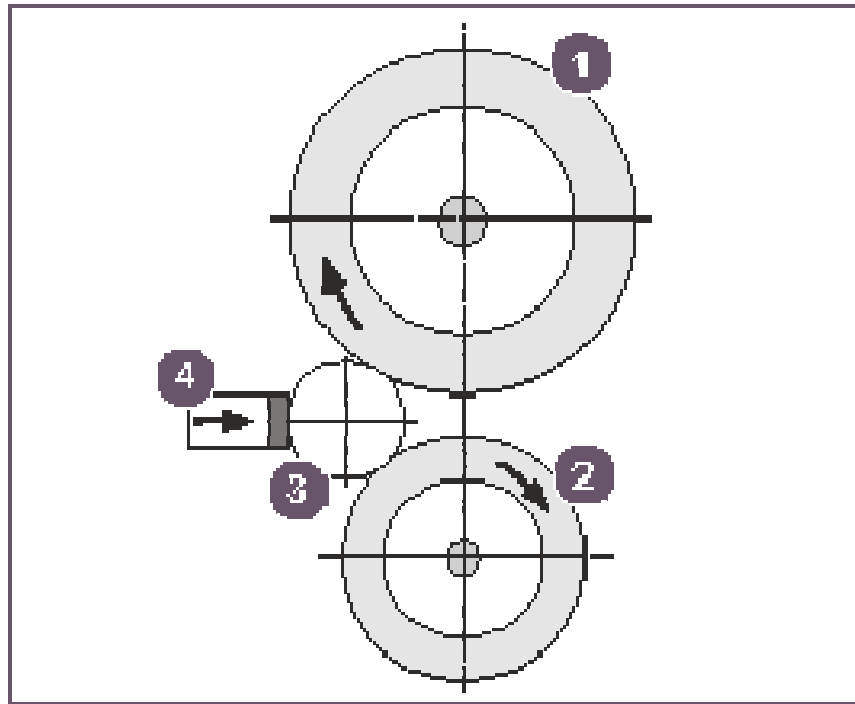


Fig. 2

