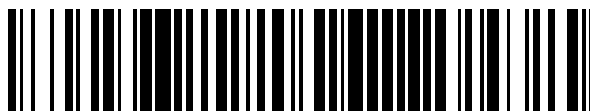


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 477**

51 Int. Cl.:

**B01J 20/32** (2006.01)

**B01J 20/28** (2006.01)

**B01J 20/26** (2006.01)

**B01J 20/285** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2009 PCT/EP2009/053642**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09118401**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2009 E 09726217 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2274091**

54 Título: **Material compuesto**

30 Prioridad:

**28.03.2008 SE 0800701**

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

**02.07.2019**

73 Titular/es:

**BIOTAGE AB (100.0%)  
Box 8  
751 03 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**LIU, YAN;  
BILLING, JOHAN;  
YILMAZ, ECEVIT y  
KARLSSON, OLA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 718 477 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

Material compuesto

## 5 Antecedentes de la invención

Las perlas poliméricas que se usan en la industria de las separaciones a menudo se basan en monómeros hidrófobos o hidrófilos. Un ejemplo de perlas basadas en monómeros hidrófobos son las perlas de poliestireno-divinilbenceno (PS-DVB), que son materiales de separación hidrófobos útiles, por ejemplo, para cromatografía de fase inversa o  
10 extracción en fase sólida. Un ejemplo de perlas basadas en monómeros hidrófilos son perlas hechas de acrilamida y N,N'-metilenobisacrilamida, que son materiales de separación hidrófilos útiles, por ejemplo, para cromatografía de exclusión por tamaño.

Las perlas poliméricas se producen en la mayoría de los casos por polimerización en suspensión, donde la fase de  
15 monómero no es soluble en la fase continua y en su lugar forma gotitas en la fase continua. Por ejemplo, el estireno y el divinilbenceno se pueden suspender en agua mediante un agitador de tipo propulsor que dispersa la mezcla de monómeros, que a menudo también contiene un disolvente porógeno y un iniciador. De manera similar, los monómeros hidrófilos pueden dispersarse en una fase continua no polar. Por ejemplo, una solución de acrilamida, N,N'-metilenbisacrilamida y un iniciador en agua se puede dispersar en aceite mineral o en un disolvente orgánico como el  
20 cloroformo. En ambos casos, se puede agregar un estabilizador activo de superficie adecuado para facilitar la dispersión y estabilizar las gotitas formadas. La reacción de polimerización se inicia por calentamiento y se obtienen perlas de polímero reticulado. Esta técnica bien conocida de polimerización en suspensión se usa ampliamente en la industria de los polímeros para producir una amplia gama de materiales de perlas de polímeros para usar en una variedad de procesos de separación.

25 Para producir perlas de polímero con compuestos químicos mixtos, se conocen los tratamientos posteriores de las perlas de polímero. Las perlas de poliestireno-divinilbenceno pueden tratarse, por ejemplo, con diversos productos químicos para introducir restos o grupos iónicos en el material de la perla y esta es una vía común para producir materiales de perla de polímero de intercambio iónico. Sin embargo, si los restos iónicos u otros restos muy hidrófilos  
30 se introducen directamente en las perlas mediante copolimerización durante el proceso de polimerización en suspensión, los problemas de solubilidad pueden evitar la formación de las perlas deseadas. Si, por ejemplo, los monómeros iónicos cargados se mezclan con monómeros hidrófobos en un proceso de suspensión a base de agua, puede que no siempre se produzca una copolimerización, ya que los monómeros pueden dividirse en distintas fases del sistema bifásico. Esto significa que el copolímero deseado no se formará.

35 Reinholdsson et al (Reactive Polymers, Volume 17, Issue 2, May 1992, Pages 175-186) y Hargitai et al (Journal of Chromatography A, Volume 540, 1991, Pages 145-155 and Journal of Chromatography A, Volume 630, Issues 1-2, 5 February 1993, Pages 79-94) describen el injerto de cloruro de acrililoilo, cloruro de metacrililoilo y éster etílico de (S)-N-acriloilfenilalanina sobre perlas de poli(trimetilolpropano trimetacrilato) (TRIM). El polímero injertado no está  
40 reticulado y no forma su propia red dentro de las perlas TRIM.

El documento JP 59 202 210 describe el injerto de monómeros solubles en agua en perlas de poliestireno-divinilbenceno para dar una perla de polímero injertado. El polímero es útil para el análisis de polímeros solubles en agua.

45 El documento US 7 119 145 describe un injerto de perlas de copolímero de poliestireno-divinilbenceno con 1-vinil-2-pirrolidona para dar una perla de polímero injertado. El polímero injertado no está reticulado y no forma su propia red dentro de las perlas TRIM. Además, describe un procedimiento de injerto que no afecta a la morfología y estructura física de la perla de polímero.

50 El documento US 5 882 521 describe un copolímero de divinilbenceno y 1-vinil-2-pirrolidona. El polímero se produce en una etapa tal que se puede suponer que los monómeros se distribuyen aleatoriamente en todo el polímero.

El documento WO 94/00214 (Sepracor) se refiere a soportes porosos pasivados y estabilizados. Se describe cómo  
55 las perlas de polímero se impregnan con una mezcla de un monómero principal, un monómero de pasivación distinto al monómero principal y un agente de reticulación. La mezcla se pone en contacto con las superficies de una matriz durante un período de tiempo suficiente para polimerizar de manera que los grupos innatos de la matriz se desactiven.

Wojcik, AB en "Preliminary results on the gas chromatographic evaluation of interpenetrating polymer networks prepared from porous polymer beads" J. CHROMATOGR. , vol. 502, 1990, pages 393-400, XP002532210, propone  
60 una cierta técnica de derivación química como medio para cambiar el comportamiento cromatográfico de algunos envases de polímero poroso mediante la producción de una estructura definida como una red de polímeros

interpenetrantes.

Aunque se conoce una amplia gama de materiales de separación en fase sólida, todavía hay aplicaciones de separación en las que los materiales existentes no tienen una combinación deseada de retención, selectividad y alta recuperación.

Por consiguiente, existe la necesidad de materiales de separación en fase sólida que tengan características de separación mejoradas. Un objeto de la presente invención es proporcionar un material de separación que tenga características de separación mejoradas. Un objeto es proporcionar un material para las separaciones en fase sólida, como la extracción en fase sólida (SPE) y las separaciones cromatográficas.

#### Resumen de la presente invención

La presente invención se refiere a un material para la separación en fase sólida. La presente invención se refiere a un material de separación en fase sólida que tiene distintas características de separación en comparación con los materiales de separación conocidos. El objeto de la presente invención se logra mediante un procedimiento para preparar un material compuesto que comprende perlas de polímeros orgánicos con superficies externas hidrófobas y poros que tienen superficies menos hidrófobas, dicho procedimiento comprende las etapas de:

- a) proporcionar al menos una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo preparada sustancialmente a partir de monómeros hidrófobos y que comprende una fase de polímero no poroso hidrófobo y poros; y una mezcla de al menos un monómero hidrófilo, seleccionado de monómeros que tienen al menos un grupo polimerizable y al menos un grupo hidrófilo; opcionalmente un iniciador; y un disolvente;
- b) hinchar dicha perla en dicha mezcla, lo que forma una perla de polímero orgánico poroso hidrófoba hinchada que comprende dicha mezcla internamente en la fase de polímero hidrófobo no poroso;
- c) polimerizar dicho al menos un monómero hidrófilo; y
- d) obtener dicho material compuesto;

en donde toda dicha mezcla es absorbida por dicha perla de polímero orgánico poroso hidrófobo; o se elimina cualquier exceso, antes de la polimerización, en donde el material compuesto tiene un mayor diámetro de microesfera, menor grado de hinchamiento, menor área superficial y mayor volumen de poros en comparación con el polímero proporcionado en la etapa a) y de acuerdo con lo determinado por el análisis BET; y en el que el polímero hidrófilo formado en la etapa c) se interpenetra con la fase de polímero hidrófobo no poroso del polímero proporcionado en la etapa a).

En un aspecto, el objeto de la presente invención se consigue utilizando el material compuesto preparado como se describe anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas en extracción en fase sólida o separación cromatográfica. En un aspecto, el material compuesto preparado de acuerdo con la invención se usa en un cartucho de extracción en fase sólida o columna de cromatografía.

#### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra la preparación del material compuesto a partir de una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo.

La Fig. 2 ilustra la distribución del tamaño de poro de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo.

La Fig. 3 ilustra la distribución del tamaño de poro del material compuesto obtenido.

La Fig. 4 ilustra las recuperaciones que se obtienen con el material compuesto en la extracción en fase sólida.

La Fig. 5 ilustra las recuperaciones que se obtienen con el material compuesto en la extracción en fase sólida después del secado extensivo antes de la aplicación de la muestra.

#### Descripción detallada de la presente invención

La invención se refiere a un procedimiento para preparar un material compuesto. En algunos aspectos de la presente invención, los términos "poro" o "poros" pretenden significar un vacío de al menos 10 Å; (Angstrom) en diámetro. En algunos aspectos de la presente invención, el término "fase polimérica no porosa" pretende significar una fase polimérica que no contiene poros. En algunos aspectos de la presente invención, la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo comprende poros y una fase de polímero no porosa hidrófoba. Dicha fase de polímero hidrófobo no poroso puede constituir paredes de los poros y puede referirse a la mayor parte del polímero orgánico hidrófobo preexistente.

El material compuesto se puede obtener hinchando una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo o un grupo de tales perlas con una mezcla que contiene uno o más monómeros hidrófilos, opcionalmente un agente reticulante que puede o no ser hidrófilo, opcionalmente un disolvente y opcionalmente un iniciador. En una realización, la mezcla contiene uno o más monómeros hidrófilos, un agente reticulante que puede ser hidrófobo o hidrófilo, un disolvente y

un iniciador. La mezcla se polimeriza y se obtiene un material compuesto. La Figura 1 ilustra el proceso para la preparación del material compuesto cuando la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo se basa en estireno y el polímero hidrófilo se basa en 1-vinil-2-pirrolidona. La fase de polímero hidrófobo no poroso es un polímero que no contiene poros como se define aquí.

5 Si el volumen de la mezcla que contiene uno o más monómeros hidrófilos, opcionalmente un agente reticulante que puede o no ser hidrófilo, opcionalmente un disolvente y opcionalmente un iniciador, excede la capacidad de captación máxima de la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo, el exceso se retira antes de la polimerización. Esto asegura que sustancialmente todo el monómero hidrófilo está dentro de la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo cuando se inicia la polimerización.

15 En este proceso, la polimerización tiene lugar sustancialmente dentro de la fase de polímero hidrófobo no poroso de la perla de polímero hidrófobo preexistente (y no dentro de los poros de la perla de polímero hidrófobo), de modo que se obtiene una nueva arquitectura de perla, a saber, una perla con una superficie exterior sustancialmente hidrófoba y poros que tienen una superficie que es menos hidrófoba que dicha superficie exterior. En algunas realizaciones de la invención, el volumen de la mezcla que contiene uno o más monómeros hidrófilos, opcionalmente un agente reticulante que puede o no ser hidrófilo, opcionalmente un disolvente y opcionalmente un iniciador, se elige de modo que sea igual o menor que la capacidad de absorción máxima de la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo.

20 Los presentes inventores han hallado que un exceso de la mezcla mencionada anteriormente provoca la agregación de la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo tras la polimerización.

En algunas realizaciones, la superficie de los poros puede ser al menos parcialmente hidrófoba, y en algunas realizaciones la superficie de los poros es hidrófoba.

25 Los monómeros hidrófobos o hidrófilos, así como el agente reticulante, comprenden al menos un grupo polimerizable. El grupo polimerizable puede seleccionarse de un grupo vinilo, grupo isopropenilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, alcohol, amina, epóxido, aziridina u otros grupos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, se prefiere el grupo vinilo o el grupo isopropenilo.

30 La invención se refiere a un procedimiento para preparar el material compuesto que comprende proporcionar al menos una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo preparada sustancialmente a partir de monómeros hidrófobos y que comprende una fase polimérica no porosa hidrófoba y poros; y una mezcla de al menos un monómero hidrófilo, seleccionado de monómeros que tienen al menos un grupo polimerizable y al menos un grupo hidrófilo, opcionalmente un iniciador y un disolvente; hinchar dicha perla en dicha mezcla, lo que forma una perla hinchada de polímero orgánico poroso hidrófobo que comprende dicha mezcla internamente en la fase de polímero hidrófobo no poroso; polimerizar dicho al menos un monómero hidrófilo; y obtener dicho material compuesto; en donde toda dicha mezcla es absorbida por dicha perla de polímero orgánico poroso hidrófobo; o cualquier exceso eliminado antes de la polimerización;

40 en el que el material compuesto tiene un mayor diámetro de microesfera, menor grado de hinchamiento, menor área de superficie y mayor volumen de poros en comparación con el polímero provisto en la etapa a) y de acuerdo con lo determinado por el análisis BET; y en el que el polímero hidrófilo formado en la etapa c) se interpenetra con la fase de polímero hidrófobo no poroso del polímero proporcionado en la etapa a).

45 La al menos una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo se puede obtener al proporcionar una mezcla de monómeros hidrófobos que tiene al menos un grupo polimerizable y un porógeno; dispersar la mezcla en un medio; polimerizar los monómeros hidrófobos y obtener la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo.

50 La fase polimérica hidrófoba no porosa de la perla de polímero puede basarse en estireno, divinilbenceno, dimetacrilato de etilenglicol, trimetacrilato de trimetilolpropano o cualquier otro monómero hidrófobo o cualquier combinación de los mismos. También se pueden incluir pequeñas cantidades de monómeros hidrófilos siempre que el carácter general de la perla de polímero sea sustancialmente hidrófobo. En algunas realizaciones de la invención, la fase de polímero hidrófobo no poroso de la perla de polímero es un polímero hidrófobo reticulado. En algunas realizaciones de la invención, dicha perla de polímero orgánico poroso hidrófobo se obtiene a partir de estireno y divinilbenceno. La perla de polímero orgánico poroso hidrófobo se puede preparar por polimerización en suspensión o por cualquier otro procedimiento.

60 El monómero hidrófilo debería conferir propiedades hidrófilas al polímero. El monómero o monómeros hidrófilos pueden ser 1-vinil-2-pirrolidona, metacrilato de 2-hidroxietilo, N,N'-etilenobisacrilamida, N,N'-metilenobisacrilamida, acrilamida, metacrilamida, diacrilato de poli(etilenglicol) o dimetacrilato, que comprende dos o más unidades de etilenglicol, acrilonitrilo o cualquier otro monómero hidrófilo o cualquier combinación de los mismos. Pequeñas cantidades de monómeros hidrófobos también se pueden mezclar con los monómeros hidrófilos siempre que el

carácter global de la mezcla de monómeros sea sustancialmente hidrófilo. En una realización de la invención, uno de los monómeros en la mezcla de monómeros hidrófilos es un agente reticulante. El agente reticulante puede ser divinilbenceno, dimetacrilato de etilenglicol, trimetacrilato de trimetilpropano, monoacrilato de poli(etilenglicol), monometacrilato, diacrilato o dimetacrilato, que comprende dos o más unidades de etilenglicol o cualquier otro agente reticulante. En una realización de la presente invención, se prefiere utilizar una combinación de 1-vinil-2-pirrolidona y dimetacrilato de etilenglicol.

Los presentes inventores han hallado que al introducir un monómero hidrófilo y permitir que se polimerice dentro de una fase de polímero hidrófobo no poroso, se forma un material compuesto. Dicho material compuesto contiene la porción hidrófila dentro de la fase de polímero no poroso, lo que le confiere propiedades distintas a las de una perla de polímero poroso hidrófobo modificada para contener grupos hidrófilos unidos principalmente a la superficie. Por lo tanto, la presente invención hace posible generar materiales compuestos que tienen propiedades distintas, tales como que los poros sean menos hidrófobos que la superficie exterior del material compuesto.

En algunas realizaciones de la invención, el monómero hidrófilo puede contener grupos iónicos o ionizables. Los ejemplos no limitantes de tales monómeros incluyen cloruro de trimetilamonio(ar-vinilbencil), metacrilato de N,N-dietilaminoetilo, ácido metacrílico y ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico.

En algunas realizaciones de la invención, se pueden utilizar procedimientos convencionales para modificar superficialmente el material compuesto para introducir grupos iónicos, grupos ionizables, grupos hidrófilos, grupos polares o cualquier combinación de los mismos. Dichas realizaciones comprenden, por ejemplo, sulfonación o aminometilación del material compuesto. Algunas realizaciones comprenden la clorometilación del material compuesto seguida por el desplazamiento del cloro con una amina, como una amina primaria, secundaria o terciaria, amoniaco, alcohol, agua o tiol.

Si se utiliza un disolvente, el disolvente puede ser tolueno, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido o cualquier otro disolvente o mezcla de disolventes. En una realización de la invención, se elige un disolvente que induce un alto grado de hinchamiento de la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo. En una realización de la invención, el agua puede ser parte de la mezcla de disolventes.

Si se utiliza un iniciador, el iniciador puede ser un iniciador azoico tal como 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) o 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (ABDV) o un iniciador de peróxido como el peróxido de benzoilo o el peróxido de terc-butilo o cualquier otro iniciador de radicales. La polimerización puede iniciarse térmicamente o por irradiación con luz UV.

Las etapas de hinchamiento y polimerización se pueden realizar de distintas maneras tales como:

(i) Agregar una mezcla de monómeros hidrófilos, opcionalmente un solvente y opcionalmente un iniciador para secar perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo, agitar hasta que las perlas estén hinchadas uniformemente por la mezcla y polimerizar. El volumen de la mezcla es inferior o sustancialmente igual a la capacidad de absorción máxima de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo.

(ii) Agregar un exceso de una mezcla de monómeros hidrófilos, opcionalmente un disolvente y opcionalmente un iniciador para secar perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo, agitar hasta que las perlas se hinchan uniformemente por la mezcla, eliminar sustancialmente el exceso de líquido por filtración, centrifugación o cualquier otro medio, y luego polimerizar.

(iii) Agregar una mezcla de monómeros hidrófilos, opcionalmente un disolvente y opcionalmente un iniciador para secar perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo, agitar hasta que las perlas se hinchan uniformemente por la mezcla, suspender las perlas hinchadas en una solución acuosa, polimerizar y recuperar las perlas compuestas de la suspensión. El volumen de la mezcla es inferior o sustancialmente igual a la capacidad de absorción máxima de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo.

(iv) Agregar una mezcla de monómeros hidrófilos, opcionalmente un disolvente y opcionalmente un iniciador a una suspensión de perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo en una solución acuosa, agitar hasta que las perlas se hinchan uniformemente por la mezcla, polimerizar y recuperar las perlas compuestas de la suspensión. El volumen de la mezcla es menor o sustancialmente igual a la capacidad de absorción máxima de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo.

(v) Preparar las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo en una reacción de polimerización en suspensión en una solución acuosa usando monómeros hidrófobos, donde uno de los monómeros puede o no ser un agente reticulante, opcionalmente un porógeno y opcionalmente un iniciador y opcionalmente un estabilizador, opcionalmente eliminar el porógeno parcial o completamente de la suspensión por destilación o evaporación, agregar una mezcla de monómeros hidrófilos, opcionalmente un disolvente y opcionalmente un iniciador para la suspensión, agitar hasta que las perlas se hinchan uniformemente por la mezcla, polimerizar y recuperar las perlas compuestas de la suspensión. El volumen combinado de la mezcla y el porógeno restante es menor o sustancialmente igual a la capacidad de

captación máxima de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo.

Un experto en la materia se da cuenta de que son posibles otras variaciones del proceso.

- 5 En una realización de la presente invención, el material compuesto obtenido se lava y se seca antes de su uso.

10 Cuando se preparan materiales compuestos utilizando este procedimiento, las propiedades morfológicas y físicas del material compuesto son distintas a las de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo de partida. Como se puede ver en los ejemplos, el material compuesto tiene un mayor diámetro de microesfera, menor grado de hinchamiento, menor área de superficie y mayor volumen de poros en comparación con las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo de las que estaba hecho. El mayor diámetro promedio y el volumen de poros indican que el nuevo polímero hidrófilo no se forma en gran medida en los poros, sino dentro de la mayor parte del polímero orgánico hidrófobo preexistente. Se espera que el polímero hidrófilo formado esté interpenetrado con la fase de polímero no poroso hidrófobo preexistente, es decir, las cadenas o redes de polímero están inseparablemente enredadas entre sí. Esto se manifiesta en una realización de la invención en la que un agente de reticulación forma parte de la mezcla de monómeros hidrófilos. La interpenetración se refleja en la hinchazón reducida. El volumen de los poros, la distribución del tamaño de los poros y el área superficial de las perlas de polímero orgánico y el material compuesto se determinan de acuerdo con el análisis BET (análisis de Brunauer, Emmett y Teller).

20 La distribución del tamaño de los poros del material compuesto también es distinta en comparación con la de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo de partida. Las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo de partida tienen la distribución de tamaño de poro ancho que es típica para tales polímeros formados en presencia de un porógeno líquido. El material compuesto, por otro lado, tiene sorprendentemente una distribución de tamaño de poro más uniforme, como puede verse en la Fig. 3, que es una propiedad altamente deseable para un material de separación.

25 En una realización de la presente invención, las perlas de poliestireno-divinilbenceno se hincharon con una mezcla de 1-vinil-2-pirrolidona, una pequeña cantidad de un agente reticulador, un iniciador y tolueno y luego se polimerizaron de tal manera que un material compuesto que comprende una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo, en donde dichas perlas comprenden una fase de polímero no poroso hidrófobo y poros, en donde dicha fase de polímero no poroso hidrófobo comprende internamente un polímero hidrófilo que se obtuvo. Cuando utilizamos dicho material compuesto como un adsorbente para la extracción en fase sólida con un rango de compuestos de prueba (ver ejemplo 7), observamos un promedio de recuperación del 98 % para los compuestos de prueba utilizados, lo cual es un resultado excelente. Sorprendentemente, el material compuesto tuvo una recuperación considerablemente mayor que un copolímero convencional de divinilbenceno y 1-vinil-2-pirrolidona. Para algunas extracciones, este aumento es muy valioso y permite una amplia gama de aplicaciones.

Una ventaja sorprendente del material es que cuando se usa como un adsorbente para la extracción en fase sólida, la sensibilidad al secado accidental del material es muy baja. Cuando se llevó a cabo un extenso secado del material en el procedimiento de extracción en fase sólida, la recuperación promedio se redujo al 92 %, es decir, solo una pequeña reducción. Esto garantiza una alta reproducibilidad de la extracción incluso cuando se produce un secado accidental del material durante el proceso de extracción. En condiciones normales, el secado accidental no será tan extenso como el secado en este ejemplo y la reducción en la recuperación será incluso menor.

45 Por lo tanto, hemos observado que un material compuesto que comprende una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo, en donde dicha perla comprende una fase y poros poliméricos no porosos hidrófobos, en donde dicha fase de polímero no poroso hidrófobo comprende internamente un polímero hidrófilo que conduce a una mejora inesperada de rendimiento general cuando se utiliza como material de extracción en fase sólida. Después de un análisis adicional del material, llegamos a la conclusión de que el rendimiento mejorado debe ser debido a la nueva arquitectura de las perlas que obtuvo con este procedimiento de formación compuesta, es decir, una superficie exterior sustancialmente hidrófoba y poros que tienen una superficie que es menos hidrófoba que dicha superficie externa. En algunos aspectos, la superficie de los poros puede ser al menos parcialmente hidrófoba, y en algunos aspectos la superficie de los poros es hidrófoba.

55 Se ha determinado que la superficie exterior del material compuesto es sustancialmente hidrófoba mediante la realización de experimentos de humectación (ver ejemplos). El material compuesto y las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo de las que se fabricaron no son humectables con agua en 24 h, mientras que un copolímero convencional de divinilbenceno y 1-vinil-2-pirrolidona se humedece instantáneamente con agua. El material compuesto y la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo no pueden humedecerse independientemente con agua en 24 h sin el uso de medios de asistencia. Sin embargo, el material compuesto se puede humedecer fácilmente con agua si primero se humedeció con un disolvente orgánico miscible con agua, como el metanol, y en ese caso la retención de compuestos hidrófobos en sistemas acuosos es similar a la de un copolímero convencional de divinilbenceno y 1-vinil-2-pirrolidona, es decir, un material que es considerablemente menos hidrófobo que las perlas de polímero orgánico

poroso hidrófobo de partida. Dado que la mayor parte de la superficie de un material poroso está dentro de los poros, esto demuestra que la superficie de los poros del material compuesto es menos hidrófoba que en las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo original y, en consecuencia, menos hidrófoba que la superficie exterior del material compuesto.

5

De este modo, el material compuesto es un compuesto de polímero que comprende una superficie exterior hidrófoba y una superficie interior menos hidrófoba de los poros. Tales propiedades son novedosas y conducen a un mejor rendimiento.

10 Los materiales compuestos de acuerdo con la presente invención son, por lo tanto, adecuados para ser utilizados como adsorbentes en fase sólida para extracción o separación cromatográfica, etc. Los materiales compuestos de la invención se pueden usar para extraer compuestos contenidos en un medio líquido o gaseoso. El material puede envasarse en una columna o agitarse con un medio que contenga los compuestos para ser extraídos o utilizados de otras maneras conocidas por los expertos en la técnica. El material se puede utilizar en un cartucho de extracción en

15 fase sólida o en una columna de cromatografía.

Como se usa en la presente invención, el término "monómero hidrófilo" significa un monómero que tiene al menos un grupo hidrófilo.

20 Como se usa en la presente invención, el término "monómero hidrófobo" significa un monómero que no porta un grupo hidrófilo.

Como se usa en la presente invención, el término "polímero hidrófobo" significa un polímero preparado sustancialmente a partir de monómeros hidrófobos.

25

Como se usa en la presente invención, el término "polímero hidrófilo" significa un polímero preparado sustancialmente a partir de monómeros hidrófilos.

30 Como se usa en la presente invención, el término "agente reticulante" significa un monómero con más de un grupo polimerizable.

Como se usa en la presente invención, el término "polímero reticulado" significa un polímero preparado a partir de uno o más monómeros en el que al menos un monómero es un agente reticulante.

35 De acuerdo con su uso en la presente invención, los términos "porógeno" o "disolvente porógeno" se refieren a un disolvente que está presente en una reacción de polimerización y conduce a la formación de un polímero poroso.

Como se usa en la presente invención, el término "perla" significa una partícula esférica o casi esférica.

40 Como se usa en la presente invención, el término "hinchamiento" significa un proceso en el que un líquido es absorbido por una perla de polímero acompañado por un aumento del volumen total de la perla de polímero.

De acuerdo con su uso en la presente invención, el término "capacidad de absorción máxima" significa el volumen máximo de un líquido que puede ser absorbido por una perla de polímero durante el hinchamiento.

45

De acuerdo con su uso en la presente invención, el término "interpenetrado" significa que dos o más cadenas o redes de polímeros están inseparablemente enredadas.

50 De acuerdo con su uso en la presente invención, el término "superficie exterior" significa la superficie en la cubierta exterior de un cordón.

De acuerdo con su uso en la presente invención, el término "superficie de los poros" significa la superficie de los poros dentro de una perla.

55 De acuerdo con su uso en la presente invención, "grupo ionizable" significa un grupo químico que puede hacerse iónico cambiando el pH del medio ambiente.

De acuerdo con su uso en la presente invención, el término "separación en fase sólida" significa un proceso de separación que implica la división de compuestos de un gas, líquido u otro fluido a un material sólido.

60

De acuerdo con su uso en la presente invención, el término "extracción en fase sólida" significa un proceso de extracción que implica la división de compuestos de un gas, líquido u otro fluido a un material sólido.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son solo ejemplos ilustrativos y no deben interpretarse en modo alguno como limitantes de la invención.

10 Ejemplo 1. Preparación de perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo. Se disuelven estireno (100 ml), divinilbenceno al 80 % de grado técnico (100 ml) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (3,0 g) en una mezcla de alcohol bencílico (200 ml) y cloroformo (150 ml) y la disolución se agrega a una disolución al 0,5 % de alcohol polivinílico (Celvol 523) en agua desionizada (1150 ml). La mezcla de dos fases se agita a 300 rpm a 50 °C durante 15 h. Después de enfriar, las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo formadas se recogen por tamizado, se lavan con metanol en un filtro de vidrio y se secan.

Propiedades de las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo:

15	Tamaño medio de las partículas (D[4,3]):	61 µm
	Superficie Total:	440 m <sup>2</sup> /g
	Volumen de poro:	0,93 ml/g
	Distribución del tamaño de los poros:	Ver Figura 2
	Contenido en nitrógeno:	0,15 % (residuos del iniciador)
	Incremento del volumen al hincharse en tolueno:	37 %
	Captación máxima de tolueno:	2 ml/g

20 Ejemplo 2. Preparación de material compuesto. Se prepara una disolución de monómero que contiene 0,25 g de 1-vinil-2-pirrolidona, 2,5 mg de dimetacrilato de etilenglicol y 12 mg de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) disueltos en 1,75 ml de tolueno. La disolución de monómero se sonica y se purga con nitrógeno para eliminar el oxígeno disuelto y luego se agrega a 1,0 g de perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo del ejemplo 1. La mezcla se agita y se agita de manera tal que las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo se hinchan uniformemente con la mezcla y la apariencia es la de un polvo seco. Las perlas hinchadas se calientan a 55 °C durante 24 h y el material compuesto resultante se lava con metanol y se seca.

25 Propiedades del material compuesto:

	Tamaño medio de las partículas (D[4,3]):	67 µm
	Superficie Total:	384m <sup>2</sup> /g
	Volumen de poro:	1,0 ml/g
	Distribución del tamaño de los poros:	Véase figura 3
	Contenido en nitrógeno:	2,43 % (esperado:2,51 %)
	Incremento del volumen al hincharse en tolueno:	31 %

30 Ejemplo 3. Igual que en el ejemplo 2, pero preparado con una disolución de monómero que contiene 0,25 g de metacrilato de 2-hidroxietilo, 2,5 mg de N,N'-metileno bisacrilamida y 12 mg de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) disuelto en 1,75 ml de THF.

35 Ejemplo 4. Igual que el ejemplo 2, pero preparado con una disolución de monómero que contiene 0,25 g de N,N'-dietilaminoetil metacrilato, 2,5 mg de dimetacrilato de etilenglicol y 12 mg de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) disuelto en 1,75 ml de tolueno.

Ejemplo 5. Igual que el ejemplo 2, pero preparado con una disolución de monómero que contiene 0,20 g de ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico, 0,05 g de trimetacrilato de trimetilolpropano y 12 mg de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) disuelto en 1,75 ml de N,N-dimetilformamida.

40 Ejemplo 6. Se prepara una disolución de monómero que contiene 0,50 g de 1-vinil-2-pirrolidona, 5,0 mg de dimetacrilato de etilenglicol y 24 mg de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) disueltos en 3,5 ml de tolueno. La disolución de monómero se sonica y se purga con nitrógeno para eliminar el oxígeno disuelto y luego se agrega a 1,0 g de perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo del ejemplo 1. La mezcla se agita y se agita de manera tal que las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo se hinchan uniformemente con la mezcla. El exceso de líquido se elimina por filtración al vacío en un filtro de vidrio, de modo que la apariencia es la de un polvo seco. Las perlas hinchadas se calientan a 55 °C durante 24 h y el material compuesto resultante se lava con metanol y se seca.

Ejemplo 7. Se prepara una disolución de monómero que contiene 0,25 g de 1-vinil-2-pirrolidona, 2,5 mg de dimetacrilato de etilenglicol y 12 mg de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) disueltos en 1,75 ml de tolueno. La



disolución de monómero se sonica y se purga con nitrógeno para eliminar el oxígeno disuelto y luego se agrega a 1,0 g de perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo del ejemplo 1. La mezcla se agita y se agita de manera tal que las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo se hinchan uniformemente con la mezcla y la apariencia es la de un polvo seco. Las perlas hinchadas se suspenden en 20 ml de agua desionizada y la suspensión se calienta a 55 °C durante 24 h. El material compuesto resultante se recupera de la suspensión, se lava con metanol y se seca.

10 Ejemplo 8. Se prepara una disolución de monómero que contiene 0,25 g de 1-vinil-2-pirrolidona, 2,5 mg de dimetacrilato de etilenglicol y 12 mg de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) disueltos en 1,75 ml de tolueno. La disolución de monómero se sonica y se purga con nitrógeno para eliminar el oxígeno disuelto y luego se agrega a 1,0 g de perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo del ejemplo 1 en 20 mL de agua. La mezcla se agita durante 30 minutos, de modo que las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo se hinchan uniformemente con la mezcla y luego se calientan a 55 °C durante 24 horas. El material compuesto resultante se recupera de la suspensión, se lava con metanol y se seca.

15 Ejemplo 9. Preparación de las primeras perlas de polímero orgánico poroso hidrófobas y luego el material compuesto en el mismo recipiente de reacción. Se disuelven estireno (100 ml), divinilbenceno al 80 % de grado técnico (100 ml) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (3,0 g) en una mezcla de alcohol bencílico (200 ml) y cloroformo (150 ml) y la disolución se agrega a una disolución al 0,5 % de alcohol polivinílico (Celvol 523) en agua desionizada (1150 ml). La mezcla de dos fases se agita a 300 rpm a 50 °C durante 15 h. Se destilan 100 ml de cloroformo de la suspensión y la suspensión se deja enfriar. Se prepara una disolución de monómero que contiene 45 g de 1-vinil-2-pirrolidona, 0,45 g de dimetacrilato de etilenglicol y 2,3 g de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) disueltos en 65 ml de tolueno. La disolución de monómero se trata con ultrasonidos y se purga con nitrógeno para eliminar el oxígeno disuelto y luego se agrega a la suspensión. La mezcla se agita durante 30 minutos, de modo que las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo se hinchan uniformemente con la mezcla y luego se calientan a 55 °C durante 24 horas. El material compuesto resultante se recupera de la suspensión, se lava con metanol y se seca.

30 Ejemplo 10. Extracción en fase sólida. El material compuesto del ejemplo 2 se empaqueta en cartuchos de extracción en fase sólida con 60 mg en cada cartucho. 1 ml de MeOH y 20 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7. 0 se pasa a través del cartucho para acondicionar el material compuesto. Una disolución de 8 compuestos de prueba con una concentración de 10 µg/ml de cada compuesto se pasa a través del cartucho. El cartucho se lava con 1 ml de tampón de fosfato de potasio 20 mM, pH 7. 0, y se seca aplicando vacío durante 1 minuto. Los compuestos unidos se eluyen luego con 1 ml de metanol que contiene un 10 % de diclorometano y la recuperación de cada compuesto se determina mediante HPLC. La figura 4 ilustra la recuperación de cada compuesto. Las recuperaciones son consistentemente altas con una recuperación promedio del 98 %. El mismo experimento con un copolímero convencional de divinilbenceno y 1-vinil-2-pirrolidona resultó en una recuperación promedio del 89 %.

40 Ejemplo 11. Investigación de la sensibilidad al secado. Igual que en el ejemplo 10, pero el cartucho se seca aplicando vacío durante 10 minutos antes de aplicar la solución de prueba. La figura 5 ilustra la recuperación de cada compuesto. Las recuperaciones son solo ligeramente más bajas con una recuperación promedio del 92 %, es decir, la sensibilidad del material al secado accidental es muy baja.

45 Ejemplo 12. Investigación de las propiedades humectantes. Se colocaron en una placa de vidrio muestras de perlas de polímero orgánico poroso hidrófobo del ejemplo 1, material compuesto del ejemplo 2 y un copolímero convencional de divinilbenceno y 1-vinil-2-pirrolidona. Se colocó cuidadosamente una gota de agua sobre cada muestra y se observó la humectación de cada muestra. Las perlas de polímero orgánico poroso hidrófobas y el material compuesto no se humedecen con el agua, pero sí lo hace el copolímero convencional de divinilbenceno y 1-vinil-2-pirrolidona.

## REIVINDICACIONES

1. El objeto de la presente invención se logra mediante un procedimiento para preparar un material compuesto que comprende perlas de polímeros orgánicos con superficies externas hidrófobas y poros que tienen superficies menos hidrófobas, dicho procedimiento comprende las etapas de:

- a) proporcionar al menos una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo preparada sustancialmente a partir de monómeros hidrófobos y que comprende una fase de polímero no poroso hidrófobo y poros; y una mezcla de al menos un monómero hidrófilo, seleccionado de monómeros que tienen al menos un grupo polimerizable y al menos un grupo hidrófilo; opcionalmente un iniciador; y un solvente;
- b) hinchar dicha perla en dicha mezcla, lo que forma una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo hinchada que comprende dicha mezcla internamente en la fase de polímero hidrófobo no poroso;
- c) polimerizar dicho al menos un monómero hidrófilo; y
- d) obtener dicho material compuesto;

en donde toda dicha mezcla es absorbida por dicha perla de polímero orgánico poroso hidrófobo; o cualquier exceso eliminado antes de la polimerización;

en el que el material compuesto tiene un mayor diámetro de microesfera, menor grado de hinchamiento, menor área de superficie y mayor volumen de poros en comparación con el polímero provisto en la etapa a) y de acuerdo con lo determinado por el análisis BET; y

en el que el polímero hidrófilo formado en la etapa c) se interpenetra con la fase de polímero hidrófobo no poroso del polímero proporcionado en la etapa a).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en tolueno; metanol; acetonitrilo; acetato de etilo; tetrahidrofurano; N,N-dimetilformamida; y 1-metil-2-pirrolidona.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en tolueno; tetrahidrofurano; y N,N-dimetilformamida.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente es tolueno.

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicha mezcla comprende al menos un monómero que tiene más de un grupo polimerizable.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la al menos una perla de polímero orgánico poroso hidrófobo se puede obtener al

proporcionar una mezcla de monómeros hidrófobos que no llevan ningún grupo hidrófilo, que tienen al menos un grupo polimerizable y un porógeno;  
dispersar la mezcla en un medio;  
polimerizar los monómeros hidrófobos y  
obtener la perla de polímero orgánico poroso hidrófobo.

7. Uso de un material compuesto preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en extracción en fase sólida o separación cromatográfica.

8. Uso de un material compuesto preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en un cartucho de extracción en fase sólida o una columna de cromatografía.

Fig 1/5

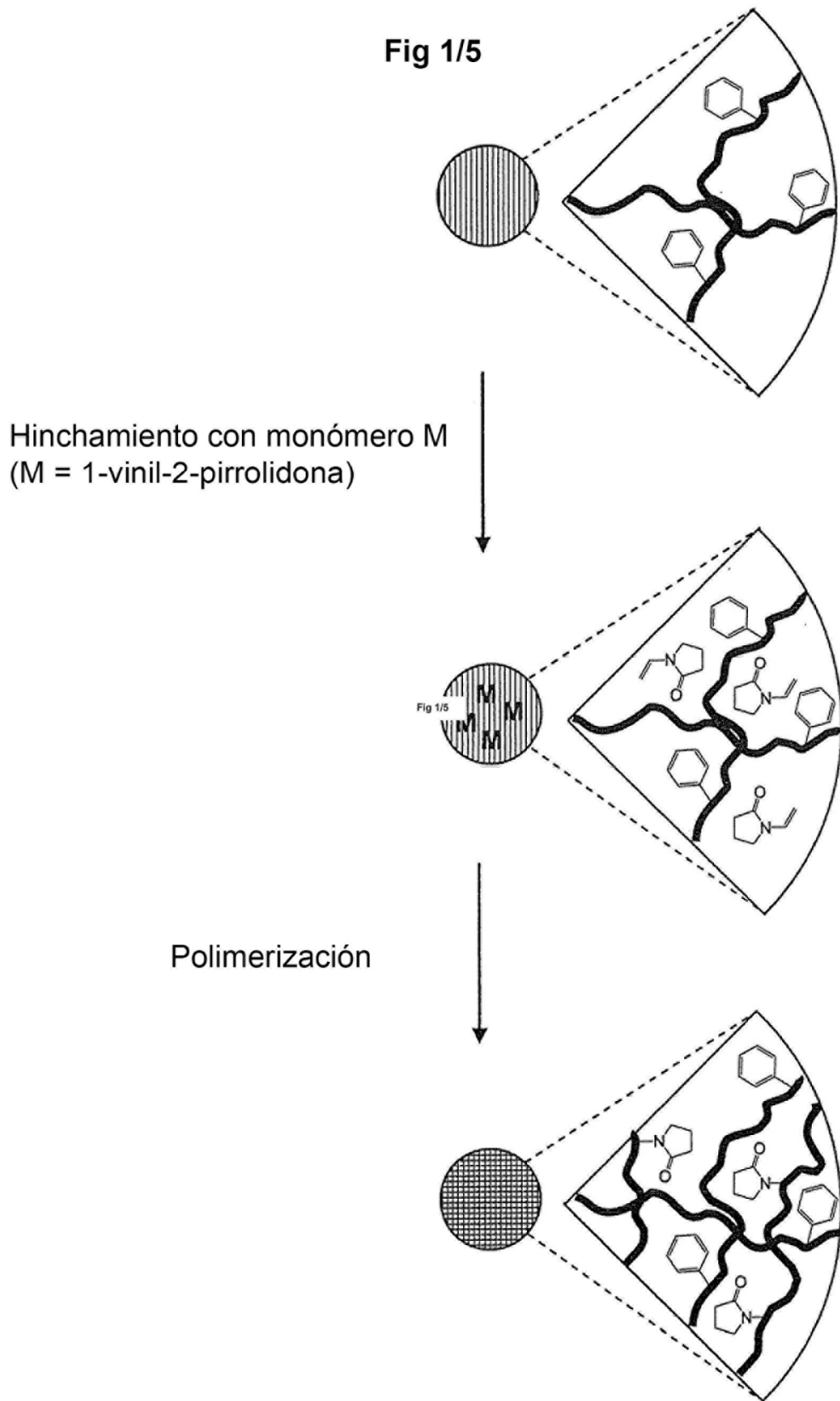


Fig 2/5

dV/dlog (D) GRÁFICO DE VOLUMEN DE PORO DE DESORCIÓN

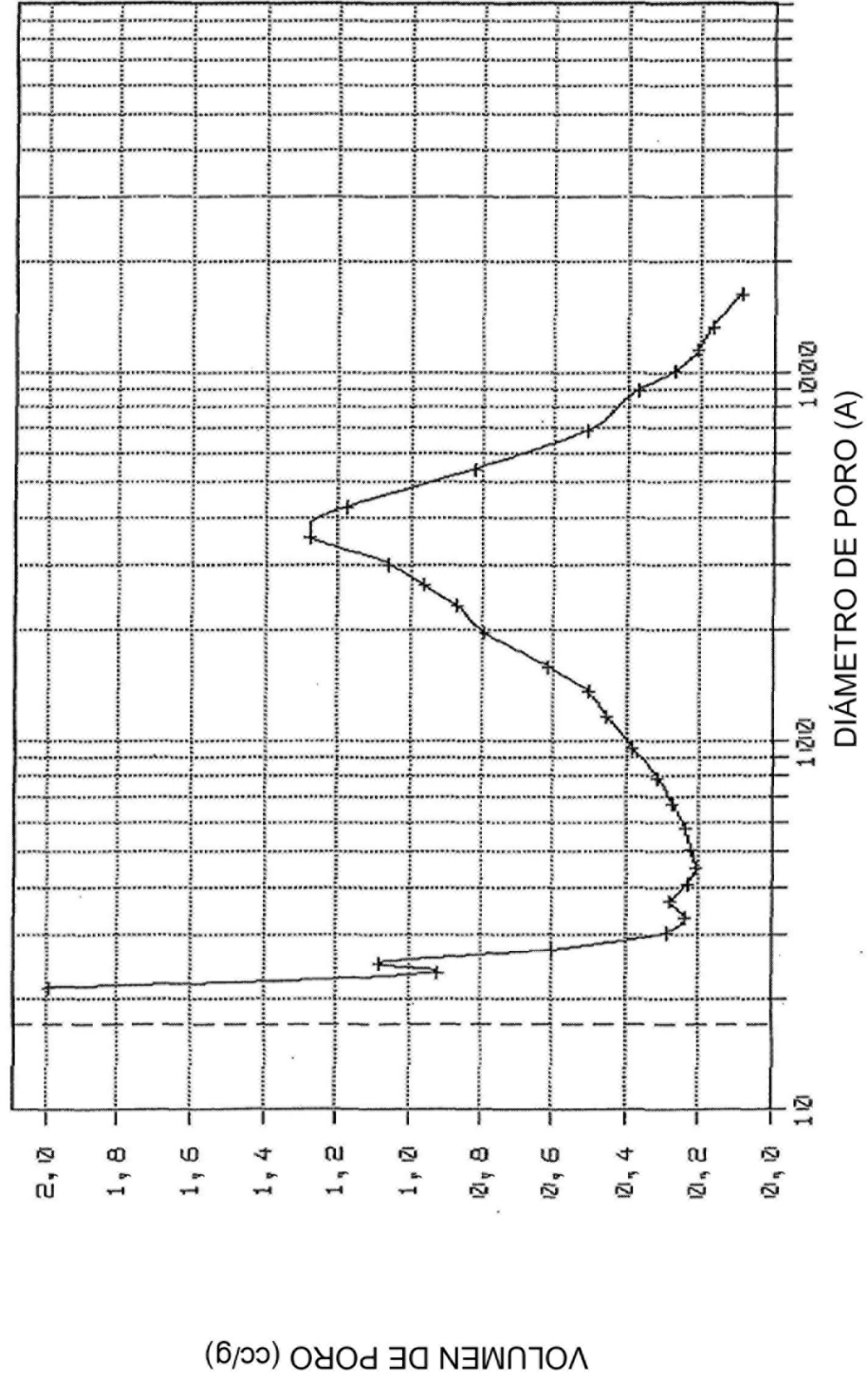


Fig 3/5

dV/dlog (D) GRÁFICO DE VOLUMEN DE PORO DE DESORCIÓN

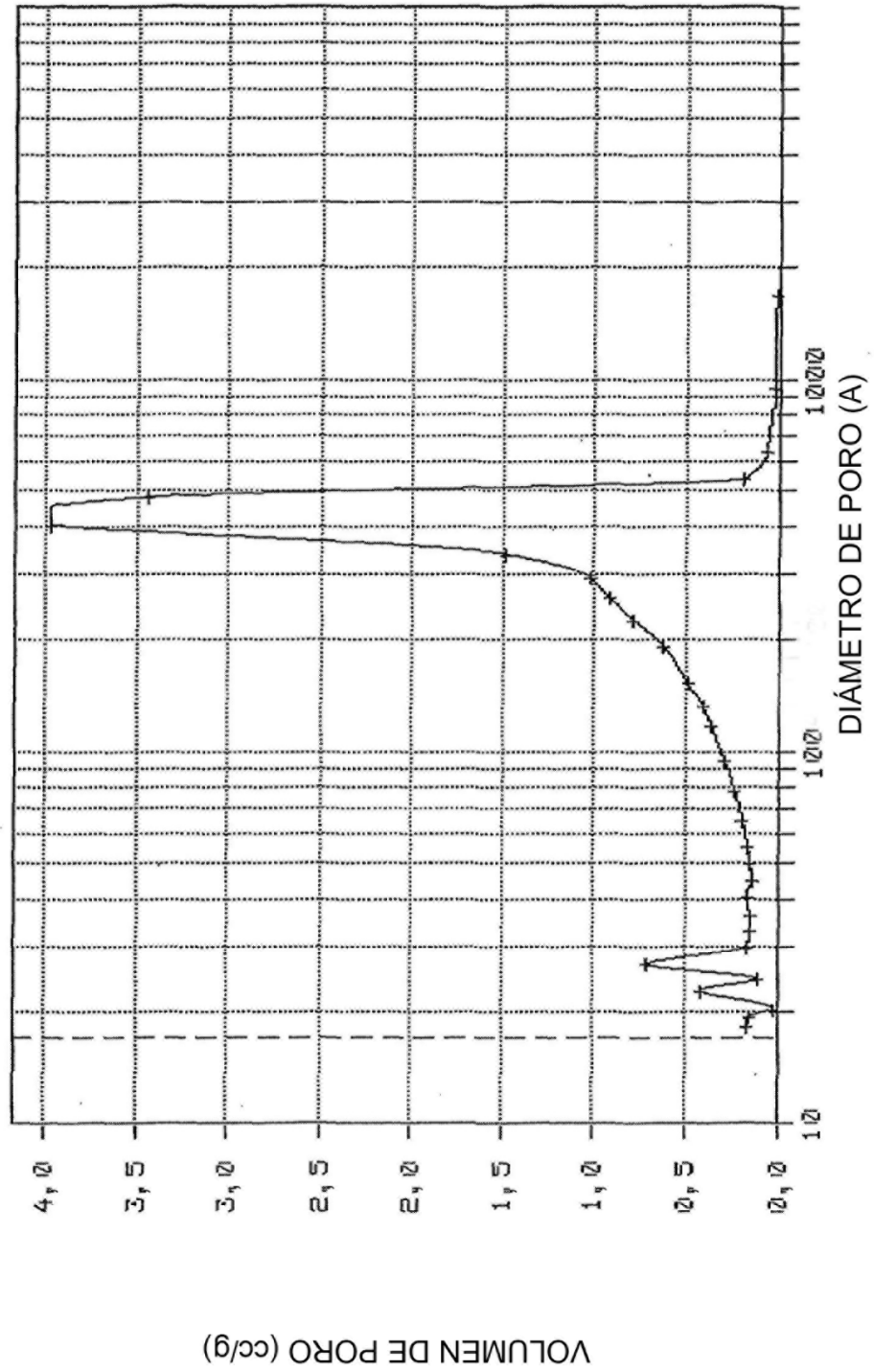


Fig 4/5

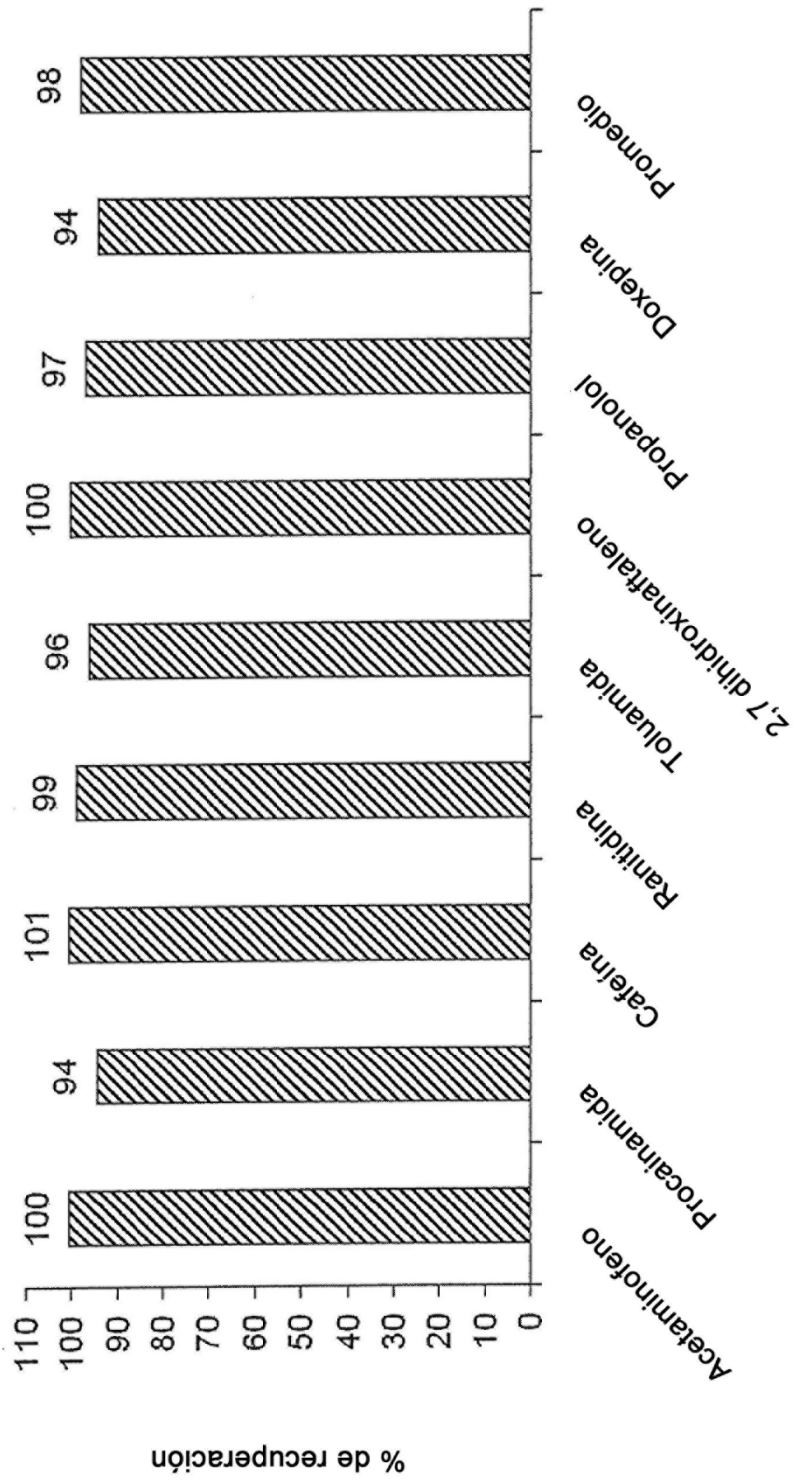


Fig 5/5

