

①9

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 179 733**

②1 Número de solicitud: 200001452

⑤1 Int. Cl.7: **G01N 30/60**
C07B 57/00
B01D 15/08

①2

PATENTE DE INVENCION

B1

②2 Fecha de presentación: **08.06.2000**④3 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2003**Fecha de la concesión: **03.03.2004**④5 Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.2004**④5 Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.04.2004⑦3 Titular/es:
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Serrano 117
28006 Madrid, ES⑦2 Inventor/es: **Sanz Perucha, Jesús;**
Martínez Castro, Isabel y
Jiménez Vacas, M.Isabel⑦4 Agente: **No consta**⑤4 Título: **Columna capilar para la separación de enantiómeros en cromatografía de gases.**

⑤7 Resumen:

Columnas capilares para la separación de enantiómeros en cromatografía de gases.

Las columnas constan de un tubo de sílice vítrea, vidrio (puede ser tipo borosilicato, o bien sodocálcico u otro) o algún material similar en cuanto a características de composición, inercia química, y propiedades mecánicas. El tubo de sílice vítrea va recubierto externamente de poliimida para reforzar su estabilidad a la rotura. La longitud práctica de los tubos oscila entre 10 y 50 m de longitud, pudiendo variar entre 1 m y 200 m; el diámetro interno suele variar entre 0.1 y 0.5 mm. Las etapas más novedosas del producto son el tratamiento de la superficie interna del tubo capilar y la fase mixta empleada. El objeto de esta patente es la fabricación este tipo de columnas capilares son aptas para la separación de enantiómeros por cromatografía de gases.

ES 2 179 733 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Columnas capilares para la separación de enantiómeros en cromatografía de gases.

Sector de la técnica

Química Analítica;
Columnas cromatográficas;
Cromatografía de gases (GC);
laboratorios de desarrollo (síntesis enantioselectivas de empresas químicas o farmacéuticas)
laboratorios de aplicaciones (aceites esenciales, alimentos, bioquímica, pesticidas, etc.)

Estado de la técnica

La separación de enantiómeros por cromatografía de gases requiere el uso de fases estacionarias quirales. Actualmente existen varias columnas capilares comerciales para GC con fases de este tipo, producidas por al menos 4 firmas de productos para cromatografía:

- Chrompack International BV, Middleburg, Holanda;
- Macherey Nagel, GmbH, Düren, Alemania;
- SGE International, Ringwood Victoria, Australia;
- Restek Corp., Bellefonte, PA, USA.

Existen varios grupos de investigación que han publicado trabajos describiendo la preparación de columnas de este tipo, por ejemplo: W.A.König, "The practice of enantiomer separation by capillary GC" Huethig Verlag (1989); M.Jung y V.Schurig J.Microcol.Sep 5(21993)11; B.Maas, A.Dietrich, D. Bartschat y A.Mosandl. J. Chromatogr. Sci. 33 (1995) 223; C.Bicchi, G.Artuffo, A.d'Amato, V. Manzini, A.Galli y G.Galli J.High Resol. Chromatogr. 16 (1993) 209; B.E.Kim, S.H.Lang, K.S.Park, K.P.Lee y J.H.Park. J.High Resol. Chromatogr. 20 (1997) 208.

Los procedimientos de preparación son variados en cuanto a etapas y tratamientos; también existen muchas variantes en cuanto a detalles de realización, que muchas veces marcan la diferencia entre un resultado y otro. Estos detalles no suelen publicarse.

Por ahora cada una de estas columnas sirve para un grupo de aplicaciones específicas, pero su capacidad de separación no es extrapolable a otras separaciones. La temperatura de la columna influye notablemente en el proceso de separación, según la estructura de los enantiómeros a separar, pero la mayor parte de las columnas existentes en el mercado sólo pueden utilizarse a temperaturas inferiores a 180°C. Muchas de las columnas quirales comerciales son muy inestables y se deterioran rápidamente, perdiendo eficacia o presentando problemas de estabilidad, lo que da lugar a dificultades en la separación de compuestos polares como alcoholes, aminas, etc.

Breve descripción de la invención

El objeto de esta patente es la fabricación de un tipo de columnas capilares aptas para la separación de enantiómeros por cromatografía de gases. Las etapas más novedosas del producto son el tratamiento de la superficie interna del tubo capilar y la fase mixta empleada.

Descripción detallada de la invención

Las columnas constan de un tubo de sílice vítrea, vidrio (puede ser tipo borosilicato, o bien sodocálcico u otro) o algún material similar en cuanto a características de composición, inercia química, y propiedades mecánicas. El tubo de sílice vítrea va recubierto externamente de políimida para reforzar su estabilidad a la rotura. La longitud práctica de los tubos oscila entre 10 y 50 m de longitud, pudiendo variar entre 1 m y 200 m; el diámetro interno suele variar entre 0.1 y 0.5 mm.

El tubo requiere una primera fase de tratamiento en su superficie interna para incrementar su compatibilidad con la fase estacionaria. Para ello es preciso lavarlo con una solución ácida a temperatura elevada. Posteriormente se seca y deshidrata por calentamiento a vacío en corriente de nitrógeno u otro gas inerte. De esta forma se obtiene una superficie rica en grupos silanol libres.

La siguiente fase consiste en llevar a cabo un tratamiento químico de la superficie interna del capilar, tratada como se ha dicho anteriormente, con un organosiloxano a temperatura elevada; el exceso de reactivo se elimina por lavado con disolventes. En esta etapa se recubre la superficie interna del tubo con grupos que den una polaridad global similar a la de la fase estacionaria que se va a depositar.

La tercera y más importante etapa consiste en la deposición de una capa uniforme de fase estacionaria sobre la superficie así preparada. El espesor de dicha capa puede oscilar entre 0.1 y 5 μm . Para la deposición se utilizan cantidades variables de la ciclodextrina elegida disuelta en un polisiloxano. Habitualmente, de un 5 a un 20 % de permetil ciclodextrina se disuelve en el polisiloxano, y la mezcla se deposita mediante el procedimiento estático. La columna se acondiciona a 230°C.

Ejemplo de realización de la invención

En el laboratorio se preparan habitualmente columnas de sílice vítrea, de 20 m de longitud, y 0.25 mm de diámetro interno; el tubo se trata con HCl al 2 % a 180°C durante 16 horas, y se deshidrata durante 3 h a 230°C. Después se hace reaccionar con difenil-tetrametil-disiloxano (DP-TMDS) a 330°C durante 6 h. El exceso de reactivo se elimina por lavado con metanol y pentano. A continuación se deposita la fase estacionaria, que es una mezcla 1:10 de permetil ciclodextrina con SE-54 (General Electric), por el método estático, obteniéndose una película interna de 0.3 μm de espesor. Una columna de 19 m de estas características, que se preparó en septiembre de 1993, continúa funcionando en la actualidad sin haber perdido ninguna de sus prestaciones.

REIVINDICACIONES

1. Columnas capilares para la separación de enantiómeros en cromatografía de gases **caracterizadas** porque constan de un tubo de sílice vítrea, vidrio, que va recubierto externamente de poliimida para reforzar su estabilidad a la rotura, con una longitud que puede variar entre 1 m y 200 m, preferiblemente entre 10 y 50 m de longitud y un diámetro interno entre 0.1 y 0.5 mm.

2. Columnas capilares según reivindicación 1 **caracterizadas** porque el vidrio puede ser tipo borosilicato, o bien sodocálcico u otro, o algún material similar en cuanto a características de composición, inercia química y propiedades mecánicas.

3. Columnas capilares según reivindicación 1 y 2 **caracterizadas** porque el tubo se ha sometido, en una primera fase, a un tratamiento de su superficie interna, que consiste en el la-

vado con una solución ácida a temperatura elevada con posterior secado y deshidratación por calentamiento a vacío en corriente de nitrógeno u otro gas inerte.

4. Columnas capilares según reivindicación 1, 2 y 3 **caracterizadas** porque el tubo se ha sometido, en una segunda fase, a un tratamiento químico de la superficie interna del capilar con un organosiloxano a temperatura elevada, eliminando el exceso de reactivo por lavado con disolventes.

5. Columnas capilares según reivindicación 1, 2, 3 y 4 **caracterizadas** porque en el tubo, en una tercera fase, se realiza la deposición de una capa uniforme de fase estacionaria sobre la superficie así preparada, con un espesor de capa que puede oscilar entre 0.1 y 5 μm ., utilizando cantidades variables de una ciclodextrina disuelta en un polisiloxano, específicamente de un 5 a un 20% de permetil ciclodextrina en el polisiloxano.

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 179 733

② Nº de solicitud: 200001452

③ Fecha de presentación de la solicitud: 08.06.2000

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.7: G01N 30/60, C07B 57/00, B01D 15/08

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 4293415 A (PAUL F. BENTE et al.) 06.10.1981, columna 2, líneas 38-63; columna 3, línea 57 - columna 4, línea 13.	1,2
A	Columna 1, líneas 40-52; columna 3, líneas 25-29.	4,5
X	EP 0729028 A (UOP) 28.08.1996, columna 1, líneas 5-8,34-41; columna 2, líneas 40-44; columna 7, ejemplo.	1,2
A	ES 2072774 T (CHROMPACK INTERNATIONAL B.V.) 16.07.1995, columna 1, líneas 21-68; columna 3, líneas 8-30; reivindicación 5.	1,5
A	US 4043905 A (MILOS V. NOVOTNY and KAREL GROHMANN) 23.08.1977, columna 1, líneas 8-11,52-56; columna 2, líneas 30-43; columna 4, ejemplos 1,3,4.	3,4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

16.12.2002

Examinador

A. Colomer Nieves

Página

1/1