

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 009**

51 Int. Cl.:

B01J 20/20 (2006.01)

B01J 20/28 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2016** **PCT/GB2016/052154**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017** **WO17009662**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2016** **E 16760135 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023** **EP 3322518**

54 Título: **Procedimiento de preparación de cuerpos conformados**

30 Prioridad:

16.07.2015 GB 201512468

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
06.05.2024

73 Titular/es:

NEOTERYX, LLC (100.0%)
421 Amapola Avenue
Torrance, CA 90501, US

72 Inventor/es:

TENNISON, STEPHEN ROBERT;
KOWALSKI, MICHAL;
AVERY, THOMAS;
SANDEMAN, SUSAN RACHEL;
HOWELL, CAROL ANGELA;
ZHENG, YISHAN;
INGAVLE, GANESH;
MIKHALOVSKY, SERGEY VICTOROVICH y
NURALIYEV, MAMBET

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 968 009 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

Procedimiento de preparación de cuerpos conformados

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un método para producir materiales nanoporosos de formas complejas a través del uso de lignina como aglutinante para precursores pirolizables.

10 Antecedentes de la invención

En el documento WO 2004/087612 (Blackburn y Tennison) se analizan métodos conocidos para la producción de material adsorbente de porosidad controlada de formas complejas. Los inventores explican que hay muy pocas rutas viables para la producción de materiales adsorbentes de porosidad controlada de formas complejas. Por ejemplo, explican que el carbón activado se produce tradicionalmente tomando un material carbonizado obtenido mediante la pirolisis de un precursor orgánico o carbón, triturando el material carbonizado hasta obtener un polvo fino, mezclándolo con un aglutinante, normalmente brea, y extruyendo o prensando para dar un cuerpo "verde". El cuerpo verde se cuece entonces adicionalmente para pirolizar el aglutinante y normalmente este se activa entonces adicionalmente en vapor, aire, dióxido de carbono o mezclas de estos gases para dar el producto de carbón activado de alta superficie. El inconveniente de esta ruta es que el aglutinante, que habitualmente es un material termoplástico, pasa por una transición de fusión antes de la descomposición pirolítica. En este punto, el material es débil y no puede soportar una forma compleja. Esto, combinado con los problemas de activación del cuerpo cocido, normalmente limita el tamaño y la forma de los productos a productos extruidos simples.

Una ruta alternativa es tomar un polvo de carbón activado y convertirlo directamente en la forma final. En este caso, se ha usado una variedad de aglutinantes poliméricos que permanecen en el producto final. El principal inconveniente de esta ruta es que se requieren altos niveles de aglutinantes y estos tienden tanto a llenar los poros del polvo de carbón activado como a encapsular el polvo, lo que conduce a una marcada reducción en la capacidad de adsorción y a un deterioro en la cinética de adsorción. La presencia de la fase polimérica también degrada la estabilidad física y química del material formado, limitando en gran medida el rango de aplicabilidad.

Una alternativa adicional es tomar un material cerámico formado, tal como un monolito multicanal, y recubrirlo con un precursor de formación de carbón, tal como una resina fenólica. Entonces puede cocerse y activarse para producir un material compuesto de cerámica-carbón. Las principales limitaciones de esta ruta son el coste asociado con el sustrato cerámico y el volumen relativamente bajo de carga de carbón. A altos grados de activación es posible producir un carbón mesoporoso aunque la carga volumétrica de carbón y la estabilidad mecánica del carbón se reducen adicionalmente.

Los solicitantes han desarrollado previamente métodos para fabricar monolitos carbonizados y opcionalmente activados a partir de precursores de resina fenólica. El carbón poroso monolítico puede obtenerse curando parcialmente una resina fenólica hasta obtener un sólido, sometiendo la resina parcialmente curada a conminución, extruyendo la resina sometida a conminución, sinterizando la resina extruida para producir un producto sinterizado de forma estable y carbonizando y activando el producto sinterizado de forma estable. El documento EP 0 254 551 (Satchell *et al.*) proporciona detalles de métodos de formación de estructuras de resina porosa adecuadas para la conversión en estructuras de carbón poroso. El documento WO 02/072240 (Place *et al.*) proporciona más detalles sobre la producción de estructuras monolíticas usando estructuras de resina sinterizada del documento EP 0 254 551.

En este procedimiento para producir monolitos de carbón, el curado de la resina se controla de modo que sea suficiente para impedir que la resina se funda durante la carbonización posterior, pero lo suficientemente bajo como para que las partículas de resina producidas durante la etapa de molienda puedan sinterizarse durante el procesamiento posterior. La cantidad de agente de reticulación y la temperatura y duración de la etapa de curado parcial se seleccionan para dar un grado de curado suficiente para dar un producto sinterizable, y de manera que una muestra del sólido parcialmente curado cuando se tritura para producir partículas en el intervalo de tamaño de 106-250 μm y se prepara en forma de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos da un gránulo con una resistencia al aplastamiento que es de no menos de 1 N/mm. Preferiblemente, el gránulo después de la carbonización tiene una resistencia al aplastamiento de no menos de 8 N/mm.

Las partículas de resina sometidas a conminución pueden tener un tamaño de partícula de 1-250 μm , en realizaciones, de 10-70 μm . En realizaciones adicionales, el tamaño del polvo de resina es de 20-50 μm , lo que proporciona canales entre partículas de un tamaño de 4-10 μm con un volumen de canal entre partículas del 30-40%. El tamaño de las partículas se selecciona para proporcionar un equilibrio entre la difusividad a través de los vacíos entre partículas y dentro de las partículas.

Tal como se da a conocer en el documento US 6964695 (Place *et al.*, Carbon Technologies), el polvo molido puede extruirse entonces para producir estructuras monolíticas poliméricas con una amplia variedad de estructuras de

células, limitadas sólo por la capacidad para producir la hilera de extrusión requerido, u otras formas tales como varillas, tubos, trilóbulos, etc. Los expertos en la técnica conocen bien las hileras adecuadas. En esta etapa, el monolito tiene una estructura bimodal: la estructura de canal visible o bien con el canal central en un tubo simple o bien con las células abiertas en un monolito de canal cuadrado con una dimensión de célula de normalmente 100-1000 μm y paredes celulares con un grosor de normalmente 100-1000 μm y la estructura de vacíos entre partículas dentro de las paredes generada por las partículas de resina sinterizada.

La carbonización tiene lugar preferiblemente calentando por encima de 600°C durante el tiempo necesario, por ejemplo de 1 a 48 horas y tiene lugar bajo atmósfera inerte o vacío para impedir la oxidación del carbón. En la carbonización, el material pierde aproximadamente el 50% del peso y se contrae en aproximadamente el 50% del volumen pero, siempre que la etapa de curado de resina se haya llevado a cabo correctamente, esta contracción se acomoda con poca o ninguna distorsión del monolito, lo que conduce a una estructura física idéntica a la del precursor de resina pero con dimensiones reducidas en ~30%. El tamaño de los vacíos entre partículas también se reduce en ~30%, aunque el volumen de vacíos (ml/ml) permanece esencialmente inalterado. Durante la carbonización se desarrolla la microestructura del carbón poroso, particularmente a temperaturas por encima de 600°C. Después de la carbonización puede haber un bloqueo parcial de la microestructura por los productos de descomposición procedentes del procedimiento de carbonización. Estos bloqueos pueden eliminarse mediante activación para proporcionar un acceso rápido a la estructura interna del carbón que puede ser deseable para el funcionamiento de los monolitos como dispositivos de adsorción.

Esta ruta de producción se limita al uso de resinas novolaca y esto, a su vez, limita la estructura de poros que pueden producirse a poros de aproximadamente 1 nm que son característicos de todos los carbones derivados de resina novolaca y macroporos más grandes, normalmente mayores que 1 μm , que se producen por los vacíos entre las partículas sinterizadas. No es posible producir mediante esta ruta productos con poros en el intervalo de tamaños mesoporo grande-microporo pequeño.

En el documento US 2013/0072845 (Tennison *et al.*) se describe un método para ampliar la porosidad de las estructuras anteriores para incluir mesoporos o macroporos pequeños además de los microporos que se derivan de la resina novolaca. En esta invención, partículas sólidas de una primera resina fenólica que está parcialmente curada de modo que las partículas son sinterizables pero no se funden en la carbonización se mezclan con partículas de una segunda resina fenólica que tiene un mayor grado de curado que dicha primera resina fenólica y tiene una microestructura mesoporosa y/o macroporosa generada mediante formación de poros por disolvente que se conserva en la carbonización; formación de la mezcla para dar una masa; extrusión de la masa para formar un producto conformado y estabilización de su forma mediante sinterización.

En el método anterior, la masa puede extruirse para formar un cuerpo conformado que tiene paredes que definen una multiplicidad de canales internos para el flujo de fluido, dirigiéndose los canales a lo largo de la dirección de extrusión por ejemplo tal como se comenta en relación con la figura 1. Además puede llevarse a cabo la etapa de carbonizar la resina, y opcionalmente activar la resina carbonizada.

En esta ruta de producción, el componente de resina secundaria, altamente curada, mesoporosa/macroporosa no está fuertemente unido a la estructura debido a su alto grado de curado, sino que más bien está atrapado en una estructura de jaula formada por el componente de resina sinterizable. Este enfoque limita la cantidad del segundo material que puede incorporarse debido al requisito de formar la estructura de jaula. Esto conduce a una reducción en la resistencia cuando se compara con los materiales producidos completamente a partir de las partículas de resina sinterizable. La extensión de la estructura de poros más grandes también está limitada por la dilución de la matriz con el primer componente de resina. Esta ruta de producción también puede usarse con segundos componentes distintos de la resina fenólica, tales como carbones activados, pero en este caso la contracción diferencial entre las partículas que comprenden la estructura de jaula y el segundo componente durante el procedimiento de pirólisis conduce a agrietamiento por tensión y a una mayor reducción en la resistencia mecánica. Por tanto, aunque es posible producir formas complejas, la reducción de la capacidad de mesoporos/macroporos y de la resistencia limita su uso en aplicaciones exigentes, tales como la filtración de sangre.

El documento US 5 254 639 A da a conocer un método para producir resinas carbonizadas porosas a partir de lignina y resina novolaca fenólica.

La producción de carbones de mesoporos grandes/microporos pequeños se describe en la patente estadounidense 8383703 (Tennison *et al.*, 2103) que se incorpora al presente documento como referencia. La ruta preferida para producir estos materiales es a través del uso de formadores de poros en los que el etilenglicol es el componente preferido, aunque también pueden usarse otros disolventes. Estas resinas mesoporos/macroporos pueden producirse como perlas o como polvos. En las rutas descritas en el documento US 2008/025907 (Tennison *et al.*), los precursores, que normalmente comprenden la resina novolaca y el agente de curado (normalmente hexametilentetramina (HTMA)) se disuelven en el disolvente de formación de poros (normalmente etilenglicol) en las razones necesarias para generar la estructura de poros y el grado de curado requeridos. La mezcla o bien puede curarse dispersándola en aceite caliente para formar perlas o bien puede colocarse en bandejas y curarse en un horno. En este último caso, el bloque de resina curada se procesa posteriormente mediante molienda para dar o

bien el polvo terminado o bien un precursor para la extrusión. La limitación de esta ruta es que la resistencia mecánica, la resistencia a la atrición y el control de la porosidad en los materiales monolíticos producidos por esta ruta son insuficientes para permitir que estos materiales se usen en aplicaciones exigentes tales como la filtración de sangre.

5 Por tanto, existe la necesidad de una ruta de producción que permita la producción de carbones nanoporosos de formas complejas con estructuras de poros multimodales con suficiente resistencia mecánica y resistencia a la atrición para permitir su uso en aplicaciones como la hemofiltración.

10 Sumario de la invención

Un problema con el que se enfrenta la invención es cómo unir estas resinas porosas altamente curadas, u otros materiales, en la estructura para dar una estructura de alta resistencia mecánica, resistente a la atrición.

15 En un aspecto, la invención proporciona un método para producir una estructura monolítica carbonizada a partir de un primer componente que comprende partículas mesoporosas de una resina novolaca fenólica completamente curada que comprende entre 15 y 25 pbw de HMTA por 100 pbw de resina novolaca y el 10-40% en peso de un segundo componente que comprende lignina en polvo insoluble en agua, comprendiendo dicho método:

20 mezclar los componentes primero y segundo;

producir una estructura monolítica no carbonizada a partir de la mezcla mediante extrusión; y

25 formar a partir de la estructura monolítica no carbonizada, la estructura monolítica carbonizada que comprende partículas carbonizadas unidas con lignina carbonizada, en el que las partículas carbonizadas que muestran tanto mesoporosidad como macroporosidad se dispersan en una matriz de partículas microporosas con vacíos entre las partículas que definen trayectorias para que fluya fluido hacia y a través de la estructura;

30 refiriéndose la microporosidad a un material que posee poros con un diámetro < 2 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y tal como define la IUPAC, refiriéndose la mesoporosidad a un material que posee poros con un diámetro de desde aproximadamente 2 nm hasta aproximadamente 50 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC, y refiriéndose la macroporosidad a un material que posee poros con diámetros mayores de 50 nm tal como se mide mediante métodos de porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un método para producir una estructura monolítica carbonizada a partir de un primer componente que comprende partículas mesoporosas de una resina novolaca fenólica completamente curada que comprende entre 15 y 25 pbw de HMTA por 100 pbw de resina novolaca y el 10-40% en peso de un segundo componente que comprende lignina en polvo insoluble en agua, comprendiendo dicho método:

40 mezclar los componentes primero y segundo;

producir una estructura monolítica no carbonizada a partir de la mezcla mediante moldeo a presión; y

45 formar a partir de la estructura monolítica no carbonizada, la estructura monolítica carbonizada que comprende partículas carbonizadas unidas con lignina carbonizada, en el que las partículas carbonizadas que muestran tanto mesoporosidad como macroporosidad se dispersan en una matriz de partículas microporosas con vacíos entre las partículas que definen trayectorias para que fluya fluido hacia y a través de la estructura;

50 refiriéndose la microporosidad a un material que posee poros con un diámetro < 2 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y tal como define la IUPAC, refiriéndose la mesoporosidad a un material que posee poros con un diámetro de desde aproximadamente 2 nm hasta aproximadamente 50 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC, y refiriéndose la macroporosidad a un material que posee poros con diámetros mayores de 50 nm tal como se mide mediante métodos de porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC.

55 La lignina es esencialmente una resina fenólica que se produce de manera natural, y puede usarse como fase aglutinante con una segunda fase de resina novolaca totalmente curada. En marcado contraste con los problemas experimentados cuando se usa brea como aglutinante, tal como se usa normalmente en procedimientos de carbón activado comercial, el uso de lignina produce materiales verdes de forma estable que muestran poca o ninguna distorsión en la cocción. Sin querer restringirse a esta explicación, se cree que las características de viscosidad, flujo en estado fundido y carbonización de las ligninas les permiten unir las partículas de la segunda fase entre sí sin un flujo excesivo que se infiltraría en la estructura de poros de la segunda fase y también se dispersaría a través de la matriz, dando lugar a una unión deficiente. Estos materiales se convierten entonces en carbón con un alto rendimiento que suele ser de aproximadamente el 30% sin la adición de ningún agente de curado.

Las ligninas tienen la ventaja adicional de que, como resinas fenólicas que se producen de manera esencialmente natural, son compatibles y cosolubles con las resinas novolaca usadas en la formación de otros carbones derivados de resina fenólica. No pueden reticularse de la misma manera que las resinas novolaca, lo que significa que en su forma pura no pueden convertirse fácilmente en carbones controlados de estructura de mesoporos-macroporos, ya que se funden y forman espuma durante la pirólisis. Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que cuando se procesan como una mezcla con una resina novolaca convencional o un precursor natural, se suprimen las características de fusión de la lignina, lo que permite la producción de productos de estructura de poros y formas complejas, incluso con niveles muy bajos del material de segunda fase.

Se proporciona un método para producir un cuerpo de resina conformada carbonizable que comprende:

(a) proporcionar partículas sólidas de un polvo de lignina insoluble en agua pura y mezclarlas con partículas de la resina fenólica mesoporosa/macroporosa curada anterior;

(b) conformar la mezcla para dar una masa; y

(c) extruir la masa para formar un producto conformado.

La masa puede extruirse para formar un cuerpo conformado que tiene paredes que definen una multiplicidad de canales internos para el flujo de fluido, dirigiéndose los canales a lo largo de la dirección de extrusión. La estructura extruida puede carbonizarse y puede activarse adicionalmente mediante tratamiento en dióxido de carbono fluido a una temperatura de al menos 850°C, preferiblemente 900°C durante un tiempo seleccionado para dar una pérdida de peso requerida que puede ser de al menos el 20%, preferiblemente el 25%. El material carbonizado resultante puede ser un monolito de canal cuadrado con una dimensión de célula de 100-1000 μm y paredes celulares con un grosor de 100- 1000 μm . La densidad celular puede ser de al menos 600 canales por pulgada cuadrado, por ejemplo al menos 1000 canales por pulgada cuadrado.

También se proporciona una estructura monolítica que es un cuerpo alargado de carbón que tiene paredes que definen una multiplicidad de canales de transporte internos para el flujo de fluido longitudinalmente a través de dicho cuerpo, comprendiendo el carbón partículas de carbón microporoso y mesoporoso y/o macroporoso dispersas en una matriz de carbón microporoso. La presente estructura monolítica es el producto del método descrito en el presente documento. Puede estar dotada de una envoltura retráctil que cubre su superficie exterior longitudinal para impedir fugas o escapes de sangre, suero o plasma en uso. Puede proporcionarse una cámara de flujo continuo para la conexión a un aparato de tratamiento de sangre extracorpórea que tiene una trayectoria de flujo para la sangre extracorpórea, una entrada para la trayectoria de flujo en un extremo de la cámara, una salida para la trayectoria de flujo en un extremo opuesto de la cámara y, dispuesta dentro de la cámara para el flujo continuo de sangre extracorpórea, una estructura monolítica tal como se definió anteriormente. La pared de la cámara puede ser de material plástico de calidad médica y el sello a los extremos del monolito puede ser mediante elementos de compresión y juntas tóricas o similares. Se apreciará que se necesita un mínimo de resistencia mecánica en el monolito para resistir el sellado y otras fuerzas encontradas en la fabricación de la cámara de flujo continuo y en el servicio. La invención proporciona además un aparato de tratamiento de sangre extracorpórea que incluye una cámara de flujo continuo tal como se definió anteriormente.

La invención proporciona además carbón que tiene mesoporos y microporos/macroporos en una distribución de poros bimodal y derivado por carbonización de lignina y la resina novolaca anterior para su uso en el tratamiento extracorpóreo de sangre para cualquiera de:

(a) tratamiento de enfermedad renal crónica;

(b) eliminación de sulfato de p-cresilo, sulfato de indoxilo unido a albúmina o citocinas inflamatorias relacionadas con enfermedad renal en fase terminal;

(c) tratamiento de enfermedad hepática;

(d) eliminación de fenol, triptófano, ácido cólico o bilirrubina;

(e) tratamiento de septicemia/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica;

(f) tratamiento de intoxicación por alcohol; y

(g) tratamiento de enfermedad cardiovascular.

La invención todavía proporciona además un método de tratamiento extracorpóreo de sangre que comprende hacer pasar la sangre en un circuito extracorpóreo a través de un monolito de carbón tal como se define en el presente documento para cualquiera de:

(a) tratamiento de enfermedad renal crónica;

(b) eliminación de sulfato de p-cresilo, sulfato de indoxilo unido a albúmina o citocinas inflamatorias relacionadas con enfermedad renal en fase terminal;

(c) tratamiento de enfermedad hepática;

(d) eliminación de fenol, triptófano, ácido cólico o bilirrubina;

(e) tratamiento de septicemia/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica;

(f) tratamiento de intoxicación por alcohol; y

(g) tratamiento de enfermedad cardiovascular.

El monolito de carbón puede derivarse, por ejemplo, mediante extrusión de lignina y partículas mesoporosas de la resina novolaca completamente curada anterior.

La invención se define adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas a las que se dirige la atención.

Breve descripción de los dibujos

Ahora se describirá como puede ponerse en práctica la invención a modo de ejemplo únicamente con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La figura 1 es un conjunto de tres diagramas y una fotografía que ilustran la estructura de un monolito;

la figura 2 es una fotografía que muestra tres monolitos de carbón;

la figura 3 es una tabla que muestra la composición de lignocelulosas en función del precursor;

la figura 4A muestra fórmulas para los componentes primarios de lignina, los alcoholes p-cumarílico, coniferílico y sinapílico, los elementos estructurales dominantes del polímero de lignina amorfa, y la figura 4B es una estructura modelo para la lignina derivada de abeto;

la figura 5 muestra la distribución del tamaño de partícula de la resina molida por chorro del ejemplo 2;

la figura 6 muestra la densidad en función del formador de poros y el contenido de HMTA para los monolitos del ejemplo 3;

la figura 7 muestra la variación en el volumen de poro de mercurio con el contenido de HMTA para el polvo macroporoso (TE7) y los monolitos del ejemplo 3;

la figura 8 muestra los resultados de la prueba de flexión de 3 puntos para las varillas extruidas del ejemplo 4 y, en particular, el impacto del contenido de resina curada y el grado de curado del contenido de resina microporosa sobre la resistencia mecánica del producto extruido carbonizado;

la figura 9 muestra el efecto del curado de la resina aglutinante sobre la estructura de poros de los monolitos;

la figura 10 compara la resistencia mecánica y la porosidad en función de la concentración de resina aglutinante;

la figura 11 muestra el impacto del contenido de aglutinante de lignina sobre la estructura de poros del monolito y lo compara con la estructura de poros de un monolito unido a resina;

la figura 12 muestra una comparación del volumen de poro teórico basándose en la dilución de lignina con el volumen de poro observado;

la figura 13 muestra el cambio en la resistencia al aplastamiento y la pérdida de peso en la carbonización en función de la razón lignina:resina;

la figura 14 (referencia) es una fotografía de un monolito de lignina al 100% después de la pirólisis;

la figura 15 (referencia) muestra la distribución de tamaño de poro de nitrógeno de carbones en perlas en función de la concentración del formador de poros de etilenglicol (E3 a E6) para un precursor de resina novolaca pura (resina novolaca J1098F modificada con etilenglicol);

la figura 16 (referencia) muestra la distribución del tamaño de poro de nitrógeno de perlas producidas a partir de razones variables de resina:lignina organosolv (OSL) y una baja concentración (E3) de formador de poros de etilenglicol (EG);

5 la figura 17 (referencia) muestra la distribución de tamaño de poro de nitrógeno de perlas producidas a partir de razones variables de resina:lignina organosolv (OSL) y una concentración intermedia (E5) de formador de poros de etilenglicol (EG);

10 la figura 18 es un esquema de una sección transversal de monolito que muestra la definición de la célula unitaria y tres gráficos de sombras que muestran la sección transversal real de monolitos de 7 mm, 600 y 1300 CPI y un monolito de 30 mm 600 CPI;

la figura 19 (referencia) muestra las isothermas de adsorción de nitrógeno para una variedad de monolitos basados en lignina de cáscara de arroz;

15 la figura 20 es un diagrama de bloques que muestra un sistema de perfusión de plasma o sangre completa para monolitos pequeños;

20 la figura 21 es un gráfico que muestra la eliminación de IL-6 del plasma usando el monolito unido a la lignina y el sistema de prueba en la figura 20;

la figura 22 muestra la eliminación de IS usando monolitos unidos a lignina. El IS permanece en la muestra de plasma después de 5, 30, 60 y 120 minutos de circulación a través de los monolitos de AC sometidos a prueba: TE7/Lignina (90-10) (triángulos invertidos), TE7/Lignina (75-25) (triángulos), TE7/Micro (50-50) (círculos) y TE7/Lignina (50-50) (cuadrados). También se incluyó un control () como referencia ($EEM \pm n=3$);

25 la figura 23 muestra el PCS (sulfato de p-cresilo) que permanece en la muestra de plasma después de 5, 30, 60 y 120 minutos de circulación a través de monolitos: TE7/Lignina (90-10) (triángulos invertidos), TE7/Lignina (75-25) (triángulos), TE7/Micro (50-50) (círculos) y TE7/Lignina (50-50) (cuadrados). También se incluyó un control (rombos) como referencia ($EEM \pm n=3$);

30 la figura 24 muestra la eliminación del marcador de citocinas con adiciones conocidas, IL-6, del conjunto de plasma humano mediante monolitos de carbón. (A) La eliminación de IL-6 expresada como porcentaje de la concentración de IL-6 en el tiempo 0; (B) la eliminación de IL-6 se expresa como ng de IL-6 adsorbidos por cada gramo de carbón activado;

35 la figura 25 muestra la eliminación del marcador de toxina urémica unido a albúmina con adiciones conocidas, PCS, del conjunto de plasma humano mediante monolitos de carbón. (A) El porcentaje de PCS eliminado; (B) la cantidad de PCS (μmol) adsorbida por cada gramo de carbón activado;

40 la figura 26 muestra la eliminación del marcador de toxina urémica unido a albúmina con adiciones conocidas, sulfato de indoxilo (IS), del conjunto de plasma humano mediante monolitos de carbón. (A) El porcentaje de IS eliminado, (B) la cantidad de IS (μmol) adsorbida por cada gramo de carbón activado;

45 la figura 27 muestra la adsorción de IL6 y TNF a partir del plasma en monolitos unidos a lignina de 30 mm de diámetro;

la figura 28 muestra la adsorción de PCS e IS a partir del plasma circulante usando monolitos unidos a lignina de 30 mm;

50 la figura 29 muestra la adsorción de PCS, IS, IL6 y $\text{TNF}\alpha$ a partir de sangre completa usando monolitos de 30 mm;

la figura 30 (referencia) muestra la adsorción de enterotoxina B estafilocócica (SEB) a partir de plasma humano usando perlas de carbón con poros de 1 nm (carbón 1), poros de 30 nm (carbón 5) y poros de 100 nm (carbón 9);

55 la figura 31 muestra la cantidad de triptófano eliminado del plasma humano con adiciones conocidas. Se recogieron muestras después de incubar 0,6 ml de perlas de AC (A-1, A-2, A-3, A-4 y A-5) con 5,4 ml de plasma humano congelado en fresco con adiciones conocidas de triptófano (0,1 $\mu\text{mol/ml}$) durante 5, 15, 30 y 60 min, y se analizaron usando HPLC. La eliminación de triptófano se calculó basándose en el volumen de las perlas de AC. (Media $n=4$, $\pm$ EEM);

60 la figura 32 muestra la cinética de adsorción de bilirrubina mediante AC1-5 a partir de plasma con adiciones conocidas. Se observó la cinética de adsorción de bilirrubina mediante 0,4 ml de carbón microporoso (A1), carbón mesoporoso (A2) y carbón macroporoso (A3, A4 y A5) a partir de 5,6 ml de plasma con adiciones conocidas de bilirrubina 300 μM en 4 puntos de tiempo a lo largo de un periodo de incubación de 60 min. (Media $n=5$, $\pm$ EEM); y

la figura 33 muestra la reducción en el contenido de bilirrubina de la sangre circulante de un modelo animal de ligadura del colédoco (BDL) de insuficiencia hepática durante la hemoperfusión usando un monolito de carbón macroporoso (línea superior) y un control simulado (línea inferior).

5 Descripción detallada de realizaciones preferidas

Discusión preliminar

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “microporoso” se refiere a un carbón u otro material que posee poros con un diámetro < 2 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “mesoporoso” se refiere a un carbón u otro material que posee junto con microporos, poros con un diámetro de desde aproximadamente 2 nm hasta aproximadamente 50 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “macroporoso” se refiere a un carbón u otro material que posee junto con microporos y mesoporos, poros con diámetros mayores de 50 nm. Esto se mide preferiblemente mediante métodos de porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC, comprende poros mayores de 50 nm de diámetro.

25 Por “monolítico” se entiende que el carbón poroso resultante está en una sola pieza, es decir, no es granular o no está compuesto por carbones granulares unidos entre sí por un aglutinante, por ejemplo, un polímero, etc., y está compuesto completamente por carbón. El carbón monolítico puede contener grandes canales de transporte además de vacíos entre partículas dentro de las paredes de los canales de transporte y la macroporosidad/mesoporosidad/microporosidad de las partículas individuales. Para un monolito simétrico (figura 1), una estructura de canal continua está definida por una dimensión del canal, W , y un grosor de pared, t , o para un monolito asimétrico por la longitud y la anchura del canal u otras dimensiones relevantes, así como por el grosor de pared t . Estos fijan la razón de área abierta con respecto a cerrada y, por tanto, la velocidad del flujo a lo largo de los canales del monolito. Las paredes de carbón monolítico tienen una estructura de vacíos que proporciona trayectorias para que fluya fluido hacia y a través del cuerpo carbonoso del monolito. Alternativamente, el producto puede formarse como una estructura moldeada o extruida con microporos y macroporos similares pero sin la estructura de canales. La figura 2 muestra la estructura real de tres monolitos carbonizados de ~7, 20 y 30 mm de diámetro.

35 En relación con los monolitos, los vacíos entre partículas son espacios formados dentro de una estructura que se ha creado mediante la sinterización de partículas de resina sólida parcialmente curada y la carbonización y activación del material sinterizado resultante. Tales vacíos pueden tener tamaños del orden de aproximadamente 5 μm pero normalmente son ~20% del tamaño de la resina en polvo usada para producir el monolito.

40 Por “sinterización” se entiende una etapa que hace que las partículas individuales de resina fenólica se adhieran entre sí sin necesidad de introducir un aglutinante por separado, mientras conservan su identidad individual en gran medida al calentarse a temperaturas de carbonización. Por tanto, las partículas no deben fundirse después de formarse para producir una masa fundida de resina, ya que esto eliminaría la estructura interna de vacíos abiertos del artículo. Incluso la fusión parcial puede degradar la forma de la estructura monolítica. Se cree que la estructura de vacíos abiertos (a diferencia de las células cerradas encontradas en determinados tipos de espumas de polímero) es importante para permitir que las partículas formadas conserven su forma durante la carbonización.

50 Las ligninas son un componente principal de todos los materiales vegetales (lignocelulósicos). Las plantas comprenden celulosa cristalina, hemicelulosa (amorfa) y lignina. La proporción de los tres componentes varía con el precursor que va desde pastos, plantas tales como el cáñamo hasta maderas duras y blandas. Las composiciones típicas se muestran en 3.

55 La lignina es un copolímero amorfo de unidades de fenilpropeno formado a través de una copolimerización de radicales de alcohol cumarílico, alcohol coniferílico y alcohol sinapílico (figura 4A). En la figura 4B se muestra la naturaleza tridimensional de una lignina derivada de madera blanda (abeto).

60 Si se consideran las plantas superiores, existen dos tipos principales de lignina donde estas moléculas precursoras están presentes en diferentes proporciones dependiendo del precursor orgánico. Las maderas duras comprenden una mezcla de elementos estructurales de coniferilo y sinapilo, mientras que la lignina de madera blanda comprende más del 90% de alcohol coniferílico. La lignina resultante es esencialmente una resina fenólica de peso molecular medio que se produce de manera natural en la que el comportamiento termoplástico es una función de la composición que a su vez depende del precursor. Como tal, proporciona un alto rendimiento de carbón en la pirólisis, lo que es crítico para lograr el buen rendimiento de aglutinante que se ha observado. Sin embargo, sorprendentemente, el rendimiento de aglutinante mejora significativamente cuando se compara con resinas fenólicas sintéticas de peso molecular similar. Aunque sin querer restringirse a la explicación, los solicitantes creen

que esto se debe a las diferentes características de fluidez en estado fundido de los dos materiales. Como tal, el rendimiento de los materiales de lignina en los procedimientos descritos en esta memoria descriptiva estará influido por el flujo en estado fundido y, por tanto, por el material precursor.

En la actualidad, la lignina es generalmente un subproducto de desecho del biorrefinado y la fabricación de papel, donde la celulosa es generalmente el componente deseado. En la fabricación de papel mediante el procedimiento de Kraft, la lignina se produce generalmente como licor negro ácido, aunque también se produce como un material relativamente puro, por ejemplo, mediante el procedimiento de Organosolv (patente estadounidense 3.585.104 de Kleinert), que se usa para extraer la lignina en disolución que luego se precipita. La lignina del procedimiento de Kraft tradicional no puede usarse en el procedimiento de esta invención debido al alto nivel de contaminantes aunque, de forma más crítica, a su solubilidad en agua que impide el uso de procedimientos de extrusión acuosa convencionales. El material preferido se produce mediante procedimientos tales como el de Organosolv y es un polvo insoluble en agua de alta pureza que puede usarse en extrusión y otros procedimientos de conformación. En particular, su contenido de metal es bajo, preferiblemente sólo de unas pocas ppm.

Según la patente de Kleinert, el procedimiento de Organosolv implica digerir material vegetal fibroso subdividido en un digestor a una presión de digestión elevada y a una temperatura de digestión elevada sin impregnación previa de agente de fabricación de pasta. Kleinert explica que las mezclas acuosas de alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol, propanol, y las mezclas acuosas de las cetonas alifáticas inferiores, tales como acetona, o las mezclas acuosas que contienen tanto alcoholes alifáticos inferiores como cetonas alifáticas inferiores, son agentes de fabricación de pasta apropiados, siendo preferidas las mezclas acuosas de etanol en el intervalo del 20% - 75% en peso de etanol. El procedimiento reivindicado comprende:

(a) alimentar dicho material vegetal fibroso subdividido a una entrada de dicho digestor y mover dicho material vegetal fibroso a través del digestor hasta una salida de material vegetal fibroso alejada de dicha entrada;

(b) introducir un agente de fabricación de pasta líquido en dicho digestor en un punto intermedio entre la entrada del material vegetal fibroso y la salida del material vegetal fibroso, estando dicho agente de fabricación de pasta a una temperatura que corresponde esencialmente a dicha temperatura de digestión, y siendo una mezcla acuosa de un miembro seleccionado del grupo que consiste en un alcohol alifático inferior, una cetona alifática inferior y sus mezclas y que contiene aproximadamente el 20-75% en peso de dicho miembro;

(c) hacer fluir dicho agente de fabricación de pasta en contacto a contracorriente con dicho material vegetal fibroso, calentar dicho material vegetal fibroso hasta sustancialmente dicha temperatura de digestión elevada de manera sustancialmente inmediata después de alimentarse a dicho digestor, y disolver los componentes no celulósicos solubles en agua de dicho material vegetal fibroso en dicho agente de fabricación de pasta al ponerse en contacto con dicho agente de fabricación de pasta;

(d) retirar el agente de fabricación de pasta que contiene dichos componentes no celulósicos de dicho digestor en un punto adyacente a dicha entrada de material vegetal fibroso subdividido, teniendo dicho agente de fabricación de pasta retirado una temperatura que corresponde sustancialmente a dicha temperatura de digestión elevada, de modo que no se produzca un enfriamiento apreciable del agente de fabricación de pasta retirado; y

(e) retirar el material vegetal fibroso digerido de dicho digestor a través de dicha salida de material vegetal fibroso.

Una ventaja de esta invención es que el coste de la lignina, esencialmente un material de desecho, es inferior al de las resinas fenólicas derivadas de aceites sintéticos. También puede estar disponible en cantidades muy grandes. Una ventaja adicional de la lignina en esta invención es que, dado que es esencialmente una resina fenólica que se produce de manera natural, el rendimiento de carbón durante la pirólisis es alto, normalmente de alrededor del 30%. Este es más bajo que el logrado con la resina fenólica sintética, lo que refleja principalmente la pérdida de las cadenas laterales, pero no obstante es significativamente más alto que el rendimiento <20% que se logra normalmente con precursores celulósicos. Los solicitantes creen que todas las ligninas insolubles en agua podrán usarse en los procedimientos de la presente invención, pero que pueden lograrse algunos beneficios a través del uso de diferentes ligninas con características de flujo en estado fundido seleccionadas dependiendo del uso final propuesto, ya sea como aglutinante, modificador de estructura o componente de formación de estructura principal.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la producción de estructuras complejas que pueden extrairse o moldearse y comprenden una variedad de partículas precursoras combinadas con lignina o bien como aglutinante (primera fase) o bien como componente estructural principal. La lignina puede usarse en combinación con estructuras de resina porosa producidas mediante métodos tales como los dados a conocer en el documento US 8383703. En este caso, el rendimiento de carbón y la contracción de volumen similares del aglutinante de lignina y los componentes de la matriz de resina proporcionan buena resistencia mecánica a un nivel bajo de aglutinante, lo que maximiza la mesoporosidad en el carbón terminado.

Aplicaciones de materiales modificados con lignina

Lignina como (primera) fase de aglutinante. La segunda fase es la resina mesoporosa/macroporosa completamente curada, debiendo ajustarse la concentración de aglutinante para dar la máxima resistencia mecánica y resistencia a la atrición compatible con el mantenimiento de la máxima concentración y, por tanto, de las propiedades de la estructura de poros de la segunda fase

El componente de carbón activo en las estructuras monolíticas tiene la misma estructura binaria de microporos: mesoporos/macroporos que se ha demostrado que es el componente crítico en los carbones en perlas usados en el procesamiento de sangre extracorpórea y los ejemplos posteriores en este documento demuestran propiedades de adsorción similares para las moléculas de peso molecular pequeño, mediano y más grande. Sin embargo, dadas las propiedades hidrodinámicas de los monolitos, este rendimiento es sorprendente por derecho propio, pero ahora se ha demostrado que depende de manera crítica del tamaño del canal (W) y de la estructura de los monolitos (véase la figura 1). En particular, se ha demostrado que la densidad celular debe exceder las 600 células por pulgada cuadrada (cpi) y preferiblemente exceder las 1000 cpi.

Más sorprendentemente, ahora se ha demostrado que la hemólisis en el torrente sanguíneo que fluye a través del monolito se reduce significativamente cuando se compara con los lechos empaquetados de perlas usados en el trabajo anterior. En ausencia de heparina, que se requiere en todos los procedimientos de diálisis para prevenir la trombosis, el tiempo hasta el punto en que se observa coagulación aumenta desde 10-12 minutos en la columna de perlas empaquetadas hasta 20-25 minutos en los monolitos. Aunque la heparina no puede eliminarse de los procedimientos, se ha demostrado que el nivel requerido puede reducirse drásticamente y esto reduce entonces sustancialmente el riesgo de hemorragia interna, que es un problema significativo.

(a) Los datos experimentales evidenciados en esta patente respaldan la aplicación de los monolitos como tratamiento de purificación de sangre para la enfermedad renal crónica (CKD). El monolito en este caso se usaría para mejorar los tratamientos sustitutivos renales actuales, tales como la hemodiálisis, para eliminar las toxinas urémicas que actualmente se eliminan de manera deficiente. Estas aplicaciones dependen de manera crítica de la estructura bimodal: microporosa más mesoporosa/macroporosa de los monolitos para lograr la eliminación de moléculas con pesos moleculares que oscilan entre 100 y 56000, teniendo al mismo tiempo propiedades mecánicas que impiden el desprendimiento de partículas de carbón en el torrente circulatorio.

Los monolitos mesoporosos pueden eliminar una variedad de toxinas urémicas del plasma y la sangre incluyendo las toxinas unidas a albúmina, sulfato de indoxilo y sulfato de p-cresilo que permanecen en la sangre después de la hemodiálisis y se han relacionado con la progresión de la CKD, las altas tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedad renal en fase terminal (ESRD) y enfermedad cardiovascular (CVD). Los monolitos también pueden eliminar biotoxinas de mayor tamaño, tales como las citocinas inflamatorias y otras sustancias contrarias relacionadas con ESRD.

Otras posibles aplicaciones de hemadsorción para los monolitos mesoporosos giran en torno a la eliminación de la sangre del paciente de toxinas endógenas o introducidas.

Estas incluyen: -

(b) Enfermedad hepática

La enfermedad hepática agudizada (ACLF) se caracteriza por una rápida pérdida de la función en hasta el 90% de las células hepáticas de un paciente. Los dispositivos extracorpóreos de soporte hepático podrían desintoxicar la sangre de los pacientes con ACLF y actuar como puente para el trasplante. Los monolitos de carbón están diseñados para adsorber moléculas hidrófobas de tamaño pequeño y mediano (por ejemplo, citocinas) que no pueden eliminarse mediante diálisis convencional a base de agua.

Los carbones de estructura de poros controlada también son eficaces para eliminar las toxinas hepáticas unidas a albúmina, que incluyen triptófano, ácido cólico y bilirrubina. Hasta la fecha, estas pruebas sólo se han llevado a cabo utilizando carbones en forma de perlas que demuestran claramente el papel fundamental de la estructura de poros.

Sin querer restringirse a esta explicación, se cree que la eliminación de estas toxinas no tiene lugar a través de la adsorción del complejo unido a albúmina, sino más bien que el equilibrio inferior se desplaza hacia el carbón-toxina en función de la resistencia mecánica relativa de la adsorción de la toxina en el carbón y la constante de unión a albúmina.



Para que esto ocurra, el carbón debe contener tanto los poros más grandes necesarios para que el complejo se asocie inicialmente con el carbón como para que los poros más pequeños adsorban la toxina. Esta adsorción de toxina se relaciona entonces con el tamaño y la forma de la toxina y la estructura de microporos.

Aunque la mayoría de las pruebas se han llevado a cabo hasta la fecha con las perlas, se cree que la similitud de la estructura de poros en los carbones de perlas y monolitos y el rendimiento de los monolitos en las otras separaciones mostradas en el presente documento indican claramente que estas separaciones se producirán en los carbones monolíticos. Las propiedades de las moléculas problema se resumen en la tabla 1.

5

Tabla 1. Propiedades de las toxinas hepáticas

Compuestos	MWt (g/mol)	K _A (M ⁻¹)
Fenol	94,11	1,0 x 10 ³
Triptófano	204,23	1,0 x 10 ⁴
Ácido cólico	408,57	0,33 x 10 ⁴
Bilirrubina	584,66	9,5 x 10 ⁷

Esto se comenta en más detalle en el ejemplo 12.

(c) Septicemia/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

10

Otra posible aplicación de hemadsorción para el monolito mesoporoso es el tratamiento de septicemia o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La septicemia se inicia por la presencia de endotoxinas o exotoxinas bacterianas; a través de una serie de acontecimientos, las toxinas bacterianas estimulan la liberación sistémica de varios mediadores proinflamatorios, incluyendo citocinas y productos de activación del complemento. Cuando se liberan, estas especies inflamatorias provocan una respuesta inflamatoria sistémica. Para contrarrestar el proceso de septicemia es necesario reducir el nivel sistémico tanto de endotoxinas/exotoxinas como de citocinas circulantes que median el proceso inflamatorio. Se ha demostrado que las perlas de carbón son satisfactorias en la eliminación de una variedad de citocinas inflamatorias, incluyendo TNF, IL-6 e IL-8, así como endotoxinas y exotoxinas bacterianas de la sangre. Este trabajo ha demostrado que los monolitos también pueden eliminar TNF α , la molécula relacionada con SIRS más difícil de eliminar, tanto de la sangre como del plasma.

15

20

(d) Intoxicación por alcohol

La intoxicación por alcohol es un problema significativo, en particular en los países de la antigua Unión Soviética. Ahora se ha demostrado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que los carbones monolíticos pueden eliminar el alcohol de un torrente circulatorio que fluye. Esto es particularmente sorprendente, ya que los carbones activados convencionales normalmente no muestran una afinidad significativa por el alcohol en la adsorción de las corrientes acuosas, mientras que en estos estudios se han demostrado altos niveles de eliminación incluso a las bajas concentraciones en sangre encontradas en la intoxicación por alcohol. Estos detalles de prueba se analizan en el ejemplo 9.

25

30

(e) Complicaciones cardiovasculares

Los pacientes que se someten a cirugía a corazón abierto a menudo muestran una reacción inflamatoria potencialmente mortal que se inicia por la presencia de citocinas proinflamatorias presentes en la sangre que regresa desde la máquina de circulación extracorpórea (CPB). Las perlas de carbón pueden eliminar una variedad de mediadores inflamatorios y, tal como se pone de manifiesto en los ejemplos relacionados con la eliminación de citocinas, esta capacidad podría transferirse al monolito como terapia de hemadsorción para tratar tales complicaciones cardiovasculares. Los resultados presentados en el presente documento demuestran claramente que el trabajo anterior que demostró la eliminación de estas moléculas por parte del carbón en perlas puede replicarse en las estructuras monolíticas por la presente invención.

35

40

Preparación de materiales nanoporosos estructurados usando aglutinantes de lignina

Se ha encontrado que la lignina puede usarse de manera beneficiosa como aglutinante (segundo componente) para un primer componente que comprende partículas mesoporosas de una resina novolaca fenólica completamente curada que comprende entre 15 y 25 pbw de HMTA por 100 pbw de resina novolaca. Cuando tanto la lignina como el primer componente se contraen en un grado similar durante el procedimiento de pirólisis, se maximiza la resistencia mecánica del producto final. El aglutinante de lignina puede reducirse sustancialmente, limitado sólo por consideraciones del uso final.

45

50

El método de producción del material compuesto estructurado puede ser o bien mediante extrusión o bien mediante moldeo a presión. En el caso de la extrusión, el primer componente, preferiblemente con un tamaño de partícula de entre 20 y 100 μ m, se mezcla con entre el 10 y el 40% en volumen del polvo de aglutinante de lignina (segundo componente) junto con los adyuvantes de extrusión. Los expertos en la técnica conocen bien los adyuvantes de extrusión, pero comprenden principalmente compuestos de celulosa tales como Methocel, poli(óxido de etileno) y otros aditivos usados para modificar y controlar la reología de la masa y el agua. La cantidad de agua que ha de añadirse depende de la porosidad del primer componente, pero debe ser suficiente para dar una masa flexible.

55

Las realizaciones de los presentes materiales incorporan una amplia variedad de estructuras de poros dependiendo de la naturaleza del primer componente. Cuando el primer componente es el polvo de resina producido mediante la formación de poros por disolvente, el material final contiene tanto microporos como mesoporos relativamente grandes (20-50 nm) y, opcionalmente, macroporos (>50 nm). Normalmente, se utiliza una formulación de resina precursora que comprende una proporción de formador de poros de, por ejemplo, 250 partes de etilenglicol por 100 partes de componentes de formación de resina. Esto proporciona macroporos que son útiles, por ejemplo, para la adsorción de péptidos y proteínas, por ejemplo citocinas en sangre. Los macroporos más grandes en material carbonizado y opcionalmente activado de tamaño, por ejemplo, de 200-2000 nm surgen de vacíos entre las partículas sinterizadas del precursor de resina y proporcionan vías para que penetre gas o líquido en la estructura, pero no adsorben la proteína.

Resinas fenólicas nanoporosas - componente nucleófilo

Como componente nucleófilo se usa una resina novolaca fenólica que, debido a que ya está parcialmente polimerizada, hace que la polimerización a la resina deseada sea una reacción menos exotérmica y, por tanto, más controlable. Las resinas novolacas preferidas tienen pesos moleculares promedio (AMW) en el intervalo de desde 300 hasta 3000 antes de la reticulación, lo que corresponde a un grado de polimerización (DP) con respecto al fenol de aproximadamente 3-30 y pueden ser sólidos con puntos de fusión en la región de 100°C. Las resinas novolacas de AMW menor de 2000 y preferiblemente menor de 1500 forman resinas que en la carbonización tienden a producir carbones con distribuciones de tamaño de poro deseadas usando cantidades más bajas de formador de poros. Las resinas novolacas son térmicamente estables porque pueden calentarse de modo que se fundan y se enfríen para que se solidifiquen repetidamente sin cambio estructural. Se curan con la adición de agentes de reticulación y calentamiento. Las resinas completamente curadas son infundibles e insolubles.

El componente nucleófilo puede proporcionarse solo o en asociación con un catalizador de polimerización que puede ser un ácido orgánico débil miscible con la resina novolaca y/o soluble en el formador de poros, por ejemplo ácido salicílico, ácido oxálico, ácido ftálico o ácido p-toluenosulfónico (pero preferiblemente no para resinas destinadas a carbonizarse, ya que resulta indeseable la adición de compuestos que contienen azufre).

La concentración de resina novolaca en el formador de poros puede ser tal que cuando se combina con la disolución de agente de reticulación en el mismo formador de poros, la razón en peso total de formador de poros con respecto a (resina novolaca + agente de reticulación) es de al menos 125:100 en peso. Las razones reales de resina novolaca:formador de poros y agente de reticulación:formador de poros se establecen según la conveniencia de funcionamiento, por ejemplo en el caso del procedimiento dado a conocer en el documento WO 2008/043983 (Tennison) por los requisitos de funcionamiento de una planta de producción de perlas, y están controladas por la viscosidad de la disolución de resina novolaca:formador de poros de manera que siga pudiendo bombearse y por la razón de agente de reticulación:formador de poros de manera que el agente de reticulación permanezca en disolución en toda la planta.

Agentes de reticulación para resinas fenólicas

Se usa HMTA como agente de reticulación.

Para un material de resina sinterizable y parcialmente curada pueden emplearse hasta 5 pbw de HMTA por 100 pbw de resina novolaca. Sin embargo, para la producción de la resina mesoporosa/macroporosa es esencial que la resina esté completamente curada. La HMTA u otros agentes de reticulación se usan en una proporción de 15 a 25 pbw. Aunque la cantidad estequiométrica requerida para el curado completo es de aproximadamente el 15%, se usa preferiblemente un nivel del 20% para garantizar el curado completo. Esto garantiza la formación de la resina sólida con el máximo grado de reticulación y garantiza la estabilidad de la estructura de mesoporos durante la posterior eliminación del formador de poros. A grados más bajos de reticulación, la estructura tiende a colapsarse durante la eliminación del formador de poros antes de la pirólisis.

Formadores de poros

El formador de poros también actúa como disolvente. Por tanto, el formador de poros se usa preferiblemente en cantidades suficientes para disolver los componentes del sistema de resina, siendo preferiblemente la razón en peso del formador de poros con respecto a los componentes totales de la resina del sistema de resina de al menos 1,25:1.

En el documento WO 02/12380 (Tennison) se dan detalles de formadores de poros adecuados. El formador de poros puede ser, por ejemplo, un diol, un diol-éter, un éster cíclico, una amida cíclica o lineal sustituida o un aminoalcohol, por ejemplo etilenglicol, 1,4-butilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, γ -butirolactona, carbonato de propileno, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona y monoetanolamina, prefiriéndose el etilenglicol, y en el que la selección también está limitada por las propiedades térmicas del disolvente ya que no debe hervir ni tener una presión de vapor excesiva a las temperaturas usadas en el procedimiento de curado.

Se cree que el mecanismo de generación de mesoporos y macroporos dentro de las partículas individuales del polímero se debe a un proceso de separación de fases que se produce durante la reacción de reticulación. En ausencia de un formador de poros, a medida que las cadenas lineales del prepolímero se someten a reticulación, su peso molecular aumenta inicialmente. Los componentes residuales de bajo peso molecular se vuelven insolubles en las regiones de mayor peso molecular provocando una separación de fases en dominios reticulados de alto peso molecular dentro de la fase continua de menor peso molecular. Se produce una condensación adicional de componentes ligeros hacia el exterior de los dominios en crecimiento hasta que la fase reticulada se vuelve esencialmente continua con el prepolímero más ligero residual atrapado entre los dominios. En presencia de un nivel bajo de formador de poros, el formador de poros es compatible con, y permanece dentro de, los dominios de resina reticulada (por ejemplo, <120 partes/100 partes de resina novolaca para el sistema de reacción resina novolaca-HMTA-etilenglicol), mientras que el resto forma una disolución con el polímero parcialmente reticulado entre los dominios. En presencia de niveles más altos de formador de poros, que superan la capacidad de la resina reticulada, el formador de poros se añade a la fracción ligera de polímero aumentando el volumen de material en los vacíos entre los dominios que dan lugar a la mesoporosidad y, opcionalmente, a la macroporosidad. En general, cuanto mayor sea el contenido de formador de poros, mayor será la anchura de los mesoporos hasta los macroporos y mayor será el volumen de poros.

Este mecanismo de separación de fases proporciona una variedad de formas de controlar el desarrollo de poros en las estructuras de resina reticulada. Estos incluyen la composición química y la concentración del formador de poros; la composición química y la cantidad de agentes de reticulación electrófilos, la presencia, la naturaleza química y la concentración de agentes de modificación nucleófilos, la composición química de los componentes nucleófilos fenólicos (fenol, resina novolaca), la presencia, la naturaleza química (ácida, básica), la presencia de agua dentro del disolvente y la concentración de cualquier catalizador de curado si está presente.

Tanto los disolventes próticos como los apróticos de diferentes clases de compuestos orgánicos cumplen estos requisitos y pueden usarse como formadores de poros, tanto individualmente como en mezclas. Además de disolver los componentes reactivos y cualquier catalizador, el formador de poros también debe, en el caso de las resinas fenólicas, ser compatible con el agua y/u otros productos de condensación minoritarios (por ejemplo, el amoníaco) que se forman por eliminación a medida que avanza la polimerización, y el formador de poros es preferiblemente muy miscible con agua, de modo que puede eliminarse fácilmente de la resina polimerizada mediante lavado.

Producción del precursor de resina

Para los fines de monolitos u otras estructuras, el documento WO 02/12380 da a conocer la producción de la resina en forma de polvo en lugar de perlas. Para la producción de estructuras conformadas, tales como monolitos, es deseable un polvo de resina con un tamaño medio de partícula de 20 a 100 μm , de manera preferible de aproximadamente 40 μm . Este se fabrica produciendo una disolución mixta del componente de resina y el agente de reticulación en el disolvente de formación de poros. Esto normalmente comprende una resina novolaca de peso molecular medio, aunque el peso molecular no es crítico, y HMTA disueltas en el disolvente de formación de poros, preferiblemente etilenglicol (EG). Las dos disoluciones, HEX:EG y resina novolaca:EG, se producen por separado ya que pueden calentarse para potenciar la disolución. Un requisito crítico para el disolvente de formación de poros es que disuelva tanto la resina como el agente de reticulación. Entonces se mezclan las dos disoluciones frías. La composición de resina novolaca:HEX es de 100 partes:20 partes mientras que la razón de EG:HEX+resina novolaca se aumenta para aumentar el volumen de mesoporo/macroporo. La disolución mixta se cura entonces, lo que requiere una temperatura de aproximadamente 150°C. Esto puede ser o bien en modo discontinuo, en el que la mezcla se vierte en bandejas y luego se coloca en un horno precalentado, lo que da lugar a bloques de resina curada que luego requieren granulación, o bien en un horno rotatorio continuo donde el producto puede ser gránulos grandes. El glicol puede eliminarse mediante lavado o secado al vacío y el tamaño de partícula de la resina curada para el lavado es preferiblemente de 1-2 mm que puede producirse mediante granulación.

Producción de carbón en forma monolítica

Los monolitos de carbón convencionales producidos a partir de resinas fenólicas mediante procedimientos existentes tienen una estructura de vacíos microporosos/macroporosos entre partículas y la introducción de mesoporosidad o macroporosidad en las partículas individuales del precursor de resina y luego de carbón no estaba prevista inicialmente. La formación de monolitos que tienen mesoporosidad o macroporosidad introducida intencionadamente en la estructura de las partículas individuales a partir de las cuales se forma el monolito da lugar a varias dificultades. Normalmente, para producir los monolitos microporosos es necesario que la resina parcialmente curada esté en un estado sinterizable, y ese requisito limita la cantidad de agente de reticulación que puede usarse. El procedimiento convencional usado por los solicitantes para fabricar carbón monolítico a partir de resinas fenólicas usa 5 partes en peso de HMTA como agente de reticulación, pero si se usa la misma cantidad en la secuencia de producción indicada para la producción de resinas mesoporosas/macroporosas, la resina permanece en estado líquido, e incluso a 10 partes de HMTA la resina apenas se solidifica, y la mesoporosidad o macroporosidad inducida en las partículas individuales colapsa durante la eliminación del formador de poros. Por tanto, es deseable aumentar la proporción de agente de reticulación hasta una cantidad suficiente para estabilizar la estructura mesoporosa/macroporosa.

Se ha demostrado que la estructura mesoporosa/macroporosa de las partículas individuales sólo puede estabilizarse mediante un curado completo, normalmente usando al menos 15 partes de HMTA y preferiblemente 20 partes de agente de curado por 100 partes de resina. Este material no puede sinterizarse adecuadamente y por tanto es esencial usar un componente aglutinante independiente. Para la producción de estructuras monolíticas, la lignina, normalmente con una carga en peso de entre el 10 y el 30%, se mezcla con la resina mesoporosa/macroporosa descrita anteriormente. Los adyuvantes de extrusión que comprenden materiales bien conocidos por los expertos en la técnica, pero que comprenden principalmente metilcelulosa y poli(óxido de etileno), se mezclan con el polvo de precursor y el polvo de lignina. Entonces se añade agua para producir una masa flexible. La masa resultante puede moldearse o extruirse entonces y luego secarse. En esta etapa, el cuerpo verde resultante se cuece hasta un mínimo de 500°C, preferiblemente a más de 700°C, lo que se requiere para descomponer los adyuvantes de extrusión que, a temperaturas más bajas, tienden a bloquear la estructura de poros.

Las geometrías celulares que se han producido están limitadas en el extremo de alta densidad celular del espectro por la caída de presión a través del monolito cuando está en uso, especialmente cuando se usan fluidos complejos altamente viscosos tales como la sangre, pero también por la capacidad para producir la fina estructura de canales y orificios en la hilera de extrusión y las presiones requeridas para extruir realmente la masa. La geometría en el extremo de baja densidad celular del espectro está limitada por el rendimiento del monolito de carbón en el procedimiento de separación. Se ha demostrado que el rendimiento de separación disminuye rápidamente por debajo de aproximadamente 600 cpi.

Las estructuras de los monolitos producidos y sometidos a prueba en esta solicitud se resumen a continuación para los tres monolitos típicos que se han usado con diámetros nominales de carbón de 7, 20 y 32 mm. Un factor clave en este caso es que los monolitos se contraen aproximadamente un 30% radial y axialmente. Esto da como resultado un aumento significativo en la densidad celular entre el monolito de resina extruida, tal como puede observarse para el monolito de 7,9 mm donde la densidad celular en la resina es de 645 pero en el carbón es de 1315.

Aunque pueden producirse monolitos con mayor densidad celular, se cree que esta geometría celular representa una densidad celular máxima razonable y un equilibrio entre capacidad de fabricación y caída de presión. No obstante, probablemente podrían producirse altas densidades si fuera necesario.

Diámetro nominal del monolito carbonizado, mm	Propiedades calculadas del monolito de resina extruida a partir de la estructura de hilera				Propiedades calculadas del monolito carbonizado basándose en una contracción del 30%				Célula unitaria
	CPI calculada	diámetro	grosor de pared	tamaño de canal	CPI calculada	diámetro	grosor de pared	tamaño de canal	
7,9	286	10,5	600	900	585	7,9	450	675	1125
	645	10,5	400	600	1316	7,9	300	450	750
20	329	27	500	900	671	20,3	375	675	1050
32	287	420	500	1000	585	31,5	375	750	1125
32	413	420	500	750	840	320	375	562	937

Carbonización y activación

La transformación de las estructuras unidas a lignina en estructuras nanoporosas se realiza mediante carbonización, es decir, tratamiento a alta temperatura en una atmósfera inerte y a temperaturas de desde ~500°C en adelante y, cuando sea necesario, activación. El procedimiento de pirólisis comienza a aproximadamente 400°C y se completa en gran medida hacia aproximadamente los 700°C, aunque continúan pequeñas pérdidas de peso hasta aproximadamente los 1400°C. Sin embargo, el desarrollo del área de superficie en los componentes poliméricos sólo es significativo por encima de aproximadamente 700°C, momento en el cual el material no es estrictamente carbón, sino un piropolímero. La atmósfera inerte para la pirólisis puede asegurarse mediante el flujo de gas inerte adecuado. Pueden usarse nitrógeno y argón como gases de purga inertes a cualquier temperatura, mientras que el dióxido de carbono es efectivamente inerte hasta aproximadamente los 800°C en ausencia de metales catalíticos. También puede usarse vacío. Debido a la presencia de mesoporos en estos materiales, que proporcionan rutas de escape eficaces para los productos volátiles, las tasas de calentamiento empleadas pueden ser muy altas, hasta 10°C por minuto. La porosidad del componente de carbón puede potenciarse adicionalmente mediante métodos de activación convencionales, por ejemplo mediante activación en dióxido de carbono por encima de 800°C, lo que puede dar áreas de superficie, tal como se mide mediante el método BET de 5 puntos, de hasta 2000 m²/g o incluso hasta 3000 m²/g. Se ha encontrado que la activación "física" con dióxido de carbono a temperaturas en el intervalo de 850 - 900°C da lugar predominantemente a microporosidad.

El examen de las estructuras de resina compuesta pirolizada usando microscopía electrónica de barrido muestra claramente los dominios del aglutinante derivado de lignina y la segunda fase de resina mesoporosa. Esto confirma

que las características de flujo en estado fundido de la lignina son tales que la lignina no fluye hacia los vacíos entre las partículas o hacia los poros dentro de las partículas de resina.

Las paredes del carbón monolítico resultante tienen una estructura con vacíos entre las partículas, conduciendo el espacio vacío continuo individual hacia el interior y a través del monolito. La estructura de vacíos en las paredes de un monolito está controlada por las partículas usadas para formar el monolito. Cuando el monolito está compuesto por macropartículas con un tamaño medio de partícula de D_p (figura 5), el tamaño de los macroporos normalmente es el 20% del tamaño medio de partícula del precursor. Los tamaños de las partículas individuales pueden variar en un amplio intervalo desde un tamaño de partícula máximo de aproximadamente el 10% del grosor de pared, t , hasta un tamaño de partícula práctico mínimo de aproximadamente $10\text{ }\mu\text{m}$. Esto da un tamaño de vacío dentro de la pared para un grosor de pared de 1 mm de $2\text{-}20\text{ }\mu\text{m}$. El tamaño de vacíos fija la difusividad en volumen de las moléculas adsorbentes dentro de la matriz. En las realizaciones, los monolitos son monolitos de canal cuadrado con una estructura de células (células por cm^2 cuadrado) donde el tamaño de canal es de entre 100 y $2000\text{ }\mu\text{m}$ y el grosor de pared es de entre 100 y $2000\text{ }\mu\text{m}$ y con un área abierta de entre el 30 y el 60% para dar una buena densidad de empaquetamiento de carbón por unidad de volumen y características de transferencia de masa aceptables.

En los siguientes ejemplos se describirá ahora adicionalmente cómo puede ponerse en práctica la invención.

Ejemplo 1

Preparación de resina fenólica en forma de polvo sinterizable

Se mezclaron 4 kg de una mezcla de resina novolaca convencional de peso molecular medio (código J1098, suministrada por Hexion Chemicals) en forma de escamas con 200 g de HMTA. Se molió por chorro la mezcla para obtener un tamaño medio de partícula de $40\text{ }\mu\text{m}$. Luego se colocó el polvo en una bandeja y se curó usando una rampa de temperatura de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta 100°C , con una permanencia a 100°C durante 1 hora, luego $3^\circ\text{C}/\text{min}$ hasta 150°C , con una permanencia a 150°C durante 2 horas, y volvió a enfriarse hasta temperatura ambiente. Luego se molió a martillo y por chorro el bloque de resina curado para obtener un polvo con un tamaño medio de partícula de $40\text{ }\mu\text{m}$.

Ejemplo 2

Preparación de polvo de resina mesoporosa completamente curada

Se preparó el bloque de resina TE7/20 de la siguiente manera. Se mezclaron 2841 g de etilenglicol con 4315 g de resina novolaca al 66,7% en etilenglicol, después de lo cual se añadió a la mezcla HMTA (570 g) en 4276 g de etilenglicol y se agitó. Luego se transfirió la mezcla líquida a dos bandejas metálicas. Estas se colocaron en el horno y se llevaron en rampa hasta 150°C a $3^\circ\text{C}/\text{min}$, temperatura a la que se mantuvieron durante 2 horas. Durante el curado se liberó amoníaco, que se atrapó en un lavador químico de agua. Después del curado, se granuló el bloque de resina para obtener trozos de aproximadamente 2 mm que eran adecuados para el lavado con agua para eliminar el glicol. Después del lavado y el secado, se molieron por chorro los gránulos de resina usando un molino Hosokawa 100AFG para obtener un polvo con un tamaño medio de partícula de $40\text{ }\mu\text{m}$. La distribución del tamaño de partícula se muestra en la figura 5.

Ejemplo 3

Preparación de monolitos mesoporosos mediante el control del grado de curado de la resina mesoporosa

Se examinó el impacto del grado de curado (controlado por el contenido de HMTA) y el nivel de mesoporosidad/macroporosidad de la resina (controlado por el contenido de etilenglicol). Se preparó una matriz de composiciones produciendo una disolución mixta de la resina novolaca y HMTA en el disolvente glicol. Esto se colocó en bandejas y se curó a 150°C durante 2 horas, después de lo cual se trituró, se lavó con agua para eliminar el glicol y luego se molió para obtener un polvo fino ($<100\text{ }\mu\text{m}$) (figura 5). Luego, esto se mezcló con agua y éter de celulosa (Methocel) y se extruyó en forma de varillas de 3 mm . Después de secarse a temperatura ambiente, se carbonizaron las varillas a 80°C en un flujo de dióxido de carbono. La densidad de los monolitos carbonizados se muestra en la figura 6. La mayor densidad con un bajo contenido de HMTA refleja la pérdida de porosidad interna en las partículas de resina debido al menor grado de curado de la resina mesoporosa. Esto también se refleja en los datos de porosimetría de mercurio. La figura 7 muestra la porosidad después de la carbonización de las varillas extruidas y después de la carbonización del polvo de precursor. La comparación de los dos resultados muestra que la formación del polvo en el monolito no ha tenido ningún efecto sobre el tamaño de poro y poco efecto sobre el tamaño medio de poro. Esto demuestra que la pérdida de porosidad posterior no se debe a la presión implicada en el procedimiento de extrusión. Sin embargo, está claro que en el nivel más bajo de HMTA ha habido una pérdida significativa de porosidad tanto para el polvo como para el monolito. Estos resultados indican que la producción de una resina mesoporosa con un alto potencial de sinterización mediante subcurado no es un procedimiento viable debido al colapso de la estructura durante la pirólisis.

Ejemplo 4 (no es según la invención)

Preparación de varillas usando resina novolaca, o bien sin curar o bien con bajos niveles de curado, como aglutinante

Se produjeron varillas usando la resina mesoporosa totalmente curada como componente principal de la matriz y resina fenólica no porosa con diversos grados de curado como matriz aglutinante. La fase de aglutinante comprendía una resina novolaca convencional curada usando o bien 3 partes o bien 5 partes en peso de HTMA (o usada en su estado sin curar). Las resinas parcialmente curadas se prepararon moliendo conjuntamente o bien 3 o bien 5 partes de polvo de HTMA y resina novolaca (J1098). Luego se curó el polvo mixto en pequeñas cantidades a 150°C durante 2 horas, después de lo cual volvió a molerse hasta $<100\ \mu\text{m}$. Se formaron las varillas mezclando estos polvos de resina molidos con el polvo de resina mesoporosa molido, formando esto una masa usando agua y Methocel y extruyendo esto para obtener varillas de 3 mm. Se secaron las varillas a temperatura ambiente y luego se carbonizaron a 800°C en un flujo de dióxido de carbono.

Los resultados de la prueba de flexión de 3 puntos se muestran en la figura 8 y muestran el impacto del contenido de resina curada y el grado de curado de la resina aglutinante microporosa en la resistencia mecánica del extruido carbonizado. Es evidente que la resistencia mecánica aumenta significativamente con el contenido de resina aglutinante a niveles superiores a ~35% en peso. También puede observarse que, en el caso de la resina sin curar que se funde antes de la carbonización, la resistencia mecánica mejora poco hasta niveles de aglutinante superiores al 55%. Se cree que esto se debe a la pérdida de aglutinante en los mesoporos del componente de resina completamente curada.

Esto también se refleja en el cambio de la mesoporosidad de los productos de carbón. La figura 9A muestra el impacto del uso de la resina curada HMTA 5pt como aglutinante, mientras que la figura 9B muestra el impacto del uso de la resina novolaca sin curar como aglutinante. Puede observarse que al 50% de adición de aglutinante, se ha producido una pérdida de porosidad de ~40% usando el aglutinante de resina curada, pero una pérdida de porosidad del 80% con el aglutinante de resina novolaca sin curar. Puede observarse que, para las estructuras de HTMA al 5% (HMTA5), la pérdida de porosidad es mayor de lo que cabría esperar sólo por la dilución. Si no hubiera habido ningún efecto de la adición del 50% en peso de la resina aglutinante, el volumen de poros debería haberse reducido de 1 a 0,5 cm³/g, mientras que se redujo hasta 0,35 cm³/g. Para el aglutinante de resina novolaca sin curar (HMTA al 0%), la pérdida fue incluso mayor, hasta 0,2 cm³/g, lo que sugiere un flujo en estado fundido y un llenado de poros importantes del componente de resina porosa.

El volumen de poros y la resistencia mecánica se comparan en la figura 10 y puede observarse que hay un óptimo a aproximadamente el 40% de la resina aglutinante. Sin embargo, el volumen de poros residual en esta formulación hace que el carbón del producto sea inadecuado para su uso en aplicaciones tales como la filtración de sangre.

Ejemplo 5A

Preparación de monolitos de resina usando lignina como aglutinante (según la invención)

Hay dos motivos principales para producir monolitos de resina-lignina. En el primer caso, se trata de proporcionar una vía para obtener monolitos mesoporosos-macroporosos fuertes y resistentes a la atrición, sin las limitaciones demostradas en el ejemplo 4. En el segundo caso, se trata de producir estructuras monolíticas de menor coste principalmente a partir del precursor de lignina con el mínimo contenido de resina novolaca comercial.

a) Monolitos mesoporosos-macroporosos

Se prepararon cuatro monolitos diferentes con la composición indicada en la tabla 1. Además, a cada mezcla se le añadió poli(óxido de etileno) y Methocel para mejorar la viscoelasticidad de la mezcla y facilitar el procedimiento de extrusión. Estos se comparan con el monolito producido en el ejemplo 4, en el que la fase de aglutinante era la resina sinterizable parcialmente curada (Adept 023) (tabla 1). Adept 024 tampoco es según la invención.

Tabla 1. Formulación de diversos monolitos extruidos

Código	Monolito	Resina microporosa (g)	TE7/20 (g)	Lignina (g)	Agua (g)	Glicerol (g)
ADEPT 023	TE/Micro 50/50	15	15	0	36	4,2
ADEPT 024	TE/Lignina 50/50	0	15	15	30	0
ADEPT 025	TE/Lignina 75/25	0	22,5	7,5	49,6	0
ADEPT 026	TE/Lignina 90/10	0	27	3	56,4	0
ADEPT 027	TE/Lignina 75/25	0	22,5	7,5	49,6	0

Se extruyeron los monolitos usando una hilera de 7,5 mm con 600 células por pulgada cuadrada (cpi). Los monolitos extruidos de TE7/Micro (50/50) mostraron un color amarillo, muchas zonas de los monolitos tenían grietas en la superficie exterior que indicaban que la masa no era óptima para los procedimientos de extrusión. Con la adición de

lignina a la composición de monolito, los monolitos eran de color marrón oscuro, y con el aumento del contenido de lignina, el color marrón se intensificaba. Y lo que es más importante, con el aumento del contenido de lignina, desaparecieron las grietas en la superficie exterior del monolito, y los monolitos secos resultantes tenían una superficie exterior lisa.

5

Tabla 2. Procesamiento de la resina mesoporosa unida a lignina

Formulación		Pérdida de peso	
Lignina	Resina	Carbonización	Activación
10	90	54,5	28,2
25	75	55,6	29,1
50	50	54,7	29,3
TE270/micro		60,7	21,7

Después de la extrusión, se carbonizaron los monolitos en un flujo de dióxido de carbono con una tasa de rampa de 5°C/minuto hasta 750°C. Después de mantener a 800°C durante 30 minutos, se enfriaron de nuevo hasta temperatura ambiental. Luego se activaron en un flujo de dióxido de carbono a 900°C durante 2 horas. Las pérdidas de peso en la carbonización y la activación se resumen en la figura 9. No hay diferencias significativas a los niveles de lignina de desde 10 hasta 50 partes de peso, lo que demuestra la similitud en el procesamiento de los componentes de resina fenólica y lignina. La muestra unida con la resina sinterizable muestra una menor reactividad de activación pero tenía propiedades mecánicas muy deficientes.

15

En la figura 11 se muestran las distribuciones del tamaño de poro de mercurio para los materiales. Estos gráficos se han truncado en 1000 nm, ya que el volumen de intrusión por encima de este tamaño está relacionado con los huecos entre partículas más que con la porosidad interna de las esferas. Los poros internos tienen un tamaño de 55 nm independientemente de las cargas de lignina.

20

La figura 12 muestra el volumen de poros en el intervalo de tamaño de poro de 10-1000 nm. Los puntos con forma de diamante son los volúmenes de poros medidos, mientras que los puntos con forma cuadrada son el volumen de poros esperado, basado simplemente en la dilución de la resina mesoporosa con el material derivado de lignina microporoso. Esto demuestra que la lignina bloquea algunos de los mesoporos deseados, aunque la pérdida es aceptable a menos del 25% de lignina.

25

La figura 13 muestra la resistencia mecánica al aplastamiento de las estructuras mesoporosas unidas a lignina. A los niveles más bajos de lignina (lignina como aglutinante) puede observarse que desde aproximadamente el 25 hasta el 55% en peso de lignina hay una meseta con una resistencia mecánica al aplastamiento aceptable de ~3 kg. Por debajo del 25% de aglutinante, la resistencia mecánica disminuye rápidamente. Teniendo en cuenta la pérdida de volumen de poro mostrada en la figura 10, puede observarse que aproximadamente el 25% de lignina ofrece la mejor combinación de retención de volumen de poro y resistencia mecánica.

30

Ejemplo 5B

35

Producción de estructuras monolíticas con alto contenido de lignina

En el ejemplo 5A, el objetivo principal de usar la lignina como aglutinante (segunda fase) era producir estructuras fuertes y resistentes a la atrición, usando al mismo tiempo el nivel mínimo de aglutinante para reducir la pérdida de estructura de poros. Sin embargo, la lignina puede usarse como precursor de carbón microporoso por sí misma. La limitación es que tiende a fundirse parcialmente y a formar espuma durante la carbonización, véase la figura 14. Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que esta característica de formación de espuma puede eliminarse por completo mediante la adición de pequeñas cantidades de resina novolaca, o bien como polvo de resina curada o bien como precursor de resina novolaca sin curar, para dar lugar a fuertes estructuras monolíticas/extruidas sin la necesidad de una compleja estabilización por oxidación previa. La figura 13 muestra la resistencia mecánica al aplastamiento y la pérdida de peso de los monolitos compuestos de lignina - resina TE7/20 carbonizados hasta las formulaciones con alto contenido de lignina. La pérdida de peso es esencialmente independiente del contenido de lignina, lo que confirma las similares características del procedimiento de las resinas fenólicas sintéticas y naturales. La disminución de la resistencia mecánica al 80% de lignina y mayor se debe a la característica de formación de espuma de la lignina durante la pirólisis. La estructura de un monolito fabricado con el 100% de lignina después de la pirólisis se muestra en la figura 14 (referencia). Está claro que es posible fabricar monolitos compuestos casi en su totalidad por lignina como precursor en el intervalo del 70-80% de lignina.

50

Ejemplo 6 (no es según la invención)

55

Producción de estructuras monolíticas usando lignina como segunda fase y precursores naturales como primera fase

Se han producido estructuras monolíticas de carbón usando lignina como segunda fase y precursores naturales molidos como primera fase. Se han evaluado tres materiales como primera fase: cáscaras de arroz, virutas de cáñamo y residuos de lino, aunque los métodos son igualmente aplicables a otros materiales de primera fase.

5 a) Cáscaras de arroz

Las cáscaras de arroz se secaron completamente y luego se molieron en un molino de bolas vibratorio para producir un polvo fino. Esto se tamizó en un tamiz ultrasónico para producir tres fracciones, <63 μm , 63-90 y >90 μm . Sólo se usaron las dos fracciones más pequeñas, ya que la fracción más grande daba problemas en las hileras de extrusión. Un examen detallado de la formulación de pasta dio como resultado una mezcla que comprendía:

Cáscara de arroz	1000 g
Lignina	334 g
Methocel	289 g
Poli(óxido de etileno)	28 g
Agua	1186 g
Otros aditivos	61 g

Los componentes se mezclaron en una mezcladora de palas en forma de Z durante 45 minutos. Luego se extruyó la masa viscoelástica que se formó para producir monolitos de 650 células/pulgada cuadrada (CPI).

Después del secado, se carbonizaron los monolitos en un flujo de dióxido de carbono. El horno se llevó en rampa desde temperatura ambiental hasta 700°C a 1°C/minuto y se mantuvo durante 10 minutos antes del enfriamiento. Como la cáscara de arroz contiene un nivel significativo de sílice, este aumenta durante la pirólisis para dar un producto carbonizado que contiene ~40% de sílice. Este producto puede eliminarse si es necesario, en función de las aplicaciones finales. En principio, puede eliminarse antes o después de la activación mediante extracción con hidróxido de sodio, pero si el monolito va a activarse, es preferible eliminarlo después de la activación, ya que el sodio residual cataliza el procedimiento de activación y puede provocar problemas. Puede eliminarse sumergiendo el monolito activado en una disolución de NaOH 1 M durante 5 horas a 80°C, aclarando con agua y repitiendo la etapa de extracción. Después de la segunda etapa, se lava a fondo el monolito para eliminar cualquier hidróxido de sodio o silicato de sodio residual y luego con HCl 0,5 M, seguido de lavado adicional con agua. Luego se secaron a fondo los monolitos. Después de este procedimiento había aproximadamente un 3% de sílice residual en los monolitos.

Las propiedades de la estructura de poros de los materiales se resumen en la tabla 2 con las isotermas de adsorción de nitrógeno en la figura 19. Puede observarse que los materiales que fueron carbonizados, activados y luego lavados tienen la mayor área de superficie.

Tabla 2. Áreas de superficie de monolitos de cáscara de arroz unidos a lignina

Monolito	Código de muestra	BET m ² /g	Langmuir m ² /g
c	214jun59	375	493
cw	214may32	830	1250
cw	214may31	824	1248
cw	214may33	800	1215
caw	214jul12	963	1307
caw	214jul13	989	1310
c	carbonizado		
cw	carbonizado y lavado		
caw	carbonizado, activado y lavado		

El efecto de la eliminación de la sílice y de la activación sobre el volumen de poros puede observarse en la siguiente tabla, donde éste ha aumentado desde 0,15 cm³/g hasta ~0,62 cm³/g para la muestra carbonizada y lavada, pero con un volumen de poros ligeramente inferior para la muestra activada y luego lavada.

Las estructuras de los poros de los diferentes materiales se muestran en la figura 19.

c) Virutas de cáñamo

Las virutas de cáñamo tal como se recibieron pueden procesarse tal como se describió anteriormente.

Ejemplo 7

Producción de perlas de estructura mesoporosa/macroporosa controlada usando mezclas de resina novolaca-lignina organosolv

Ejemplo 7(a) (no es según la invención)

Producción de perlas derivadas de resina novolaca pura

Se produjeron los materiales en forma de perlas mediante el método descrito en el documento WO 02/12380, en el que los componentes de resina (resina novolaca y HMTA), disueltos en etilenglicol a ~100°C, se añaden al aceite mineral a 150°C en presencia de un dispersante. Se agita mecánicamente la mezcla usando un agitador de paletas y se controla principalmente el tamaño de las perlas con la velocidad de rotación del agitador. Después de la adición de la disolución de resina/glicol, la temperatura disminuye y la mezcla se recalienta hasta 150°C para completar el curado de las perlas. Luego se filtran las perlas del aceite y se lavan a fondo en agua caliente para eliminar el formador de poros EG. Después del secado, se carbonizaron las perlas en un flujo de dióxido de carbono a 800°C.

La estructura mesoporosa-macroporosa de estos carbones está controlada por la razón de los sólidos totales de la resina (resina novolaca más HMTA) con respecto a etilenglicol. Las composiciones se muestran en la tabla a continuación. Tal como se comentó anteriormente, la masa de resina novolaca y HMTA se mantiene constante y sólo se varía la masa de etilenglicol (EG). En el caso de la resina novolaca J1098F, la composición varía entre E3 y E6. La tabla también muestra las características de adsorción de nitrógeno de estos materiales. Puede observarse que la densidad del carbón a base de J1098F disminuye constantemente a medida que aumenta el contenido de EG, lo que refleja el aumento del volumen de mesoporos/macroporos. En este intervalo, el área BET, que está presente predominantemente en los microporos, permanece esencialmente sin cambios. Con niveles de EG aún más altos (TE7 y TE9), pero usando una resina de alimentación diferente (TPR210), la densidad aparente disminuye todavía más.

Tabla 3. Producción y propiedades de perlas mesoporosas/macroporosas

Código de muestra	Resina novolaca	OSL	Hex	EG	BET m ² /g	V (0,99) cm ³ /g	Densidad B g/cm ³
S-250-500 J1098F E3/20	100	0	20	180	682	0,62	0,48
S-250-500 J1098F E4/21	100	0	20	210	631	1,11	0,44
S-250-500 J1098F E5/22	100	0	20	240	652	1,06	0,43
S-250-500 J1098F E6/23	100	0	20	270	631	1,11	0,35
S-125-250 TE7/20	100		20	300	556	0,75	0,28
S-250-500--TE9/16	100		20	360	549	0,83	0,24

Las estructuras de los poros de los carbones derivados de J1098F se muestran en la figura 15 y muestran el aumento constante del tamaño medio de poro y del volumen de poros a medida que se aumenta el nivel de EG hasta alcanzar un tamaño medio de poro de 800-900 Å.

Ejemplo 7 (B)

Producción de perlas de tamaño de poro meso/macro usando una mezcla de una resina novolaca convencional y lignina organosolv según la invención

En este caso, el método de producción fue el mismo que en el ejemplo 7A, pero la resina novolaca se sustituyó parcialmente por lignina organosolv (OSL), que también es soluble en el formador de poros de etilenglicol (EG). Las muestras S-250-500 N1 OSL 1-E3 y S-250-500 N1 OSL 1-E5 no según la invención.

Tabla 4. Producción y propiedades de perlas modificadas con lignina organosolv lavadas con agua

Código de muestra	Resina novolaca	OSL	Hex	EG	BET m ² /g	V (0,99) cm ³ /g	Densidad B g/cm ³
S-250-500 N1 OSL 1-E3	50	50	20	180	607	0,68	0,37
S-250-500 N2 OSL 1-E3	66,7	33,3	20	180	633	0,94	0,39
S-250-500 N4 OSL 1-E3	80	20	20	180	661	0,74	0,47
S-250-500 N1 OSL1-E5	50	50	20	240	607	0,46	0,27
S-250-500 N2 OSL1-E5	66,7	33,3	20	240	658	0,96	0,29
S-250-500 N4 OSL 1-E5	80	20	20	240	679	1,23	0,31

Después de la filtración del aceite, las perlas se dividen en dos fracciones, la primera de las cuales se lava 3 veces

con agua desionizada caliente. La segunda fracción se seca a vacío a 160°C. Después de o bien lavar o bien secar para eliminar el formador de poros de etilenglicol, la resina porosa se carboniza a 800°C en el flujo dióxido de carbono.

5 Se prepararon tres formulaciones, que dieron 12 productos carbonizados dependiendo del procedimiento usado para eliminar el etilenglicol.

1) TOSL4 = razón 4:1 de resina novolaca con respecto a lignina organosolv

10 2) TOSL2 = razón 2:1 de resina novolaca con respecto a lignina organosolv

3) TOSL1 = razón 1:1 de resina novolaca con respecto a lignina organosolv

15 La formulación real de TOSL4 para la preparación fue de 80 g de resina novolaca/20 g de OSL/20 g de HMTA/180 g de EG.

La estructura de poros de las perlas secadas a vacío en función del contenido de OSL se muestra en la figura 16 para el nivel más bajo de formador de poros de etilenglicol (E3). Esto puede compararse con las distribuciones del tamaño de poro en ausencia de OSL en la figura 15. Es inmediatamente evidente que la presencia de incluso pequeñas cantidades de OSL ha aumentado significativamente el tamaño de poro y que esto sigue aumentando a medida que aumenta el contenido de OSL. La comparación de la tabla 3 y la tabla 4 muestra, por ejemplo, que en el nivel E3, el nivel más bajo de etilenglicol añadido, la densidad de carbón es muy similar. Sin embargo, a medida que se aumenta la cantidad de OSL añadida, la densidad desciende considerablemente, de manera que para el carbón con el 50% de OSL, la densidad de 0,37 g/cm³ es equivalente a la del carbón E6 con el doble de cantidad de etilenglicol. El efecto es aún más dramático para las formulaciones E5. En este caso, la presencia del 20% de OSL reduce la densidad en comparación con la de la formulación E6 en ausencia de EG (0,31 frente a 0,35 g/cm³). A una razón 1:1 de resina con respecto a OSL (N4), la densidad del producto es equivalente a la de una formulación E7 en ausencia de OSL. Lo que es potencialmente más importante es el impacto en el tamaño de poro. La comparación de la figura 15 y la figura 17 muestra que con los carbones modificados con OSL, con EG sólo en el nivel E5, es posible producir carbones en los que el tamaño de poro medio supera 1400 Å incluso al 33% de OSL añadido, mientras que al 50% de OSL añadido el tamaño de poro medio es excesivo a 1600 Å. También se observa que este aumento del tamaño de poro se consigue sin un gran aumento del volumen de poro, tal como se produce con los materiales de resina novolaca pura. Esto puede tener importantes beneficios, ya que las propiedades mecánicas de los carbones basados en resina novolaca con tamaño de poro muy grande, que se consiguen con niveles extremadamente altos de etilenglicol, pueden verse seriamente reducidas.

La inclusión de pequeñas cantidades de OSL en la vía convencional de producción de perlas proporciona, por tanto, una forma rentable y práctica de controlar el tamaño de poro sin recurrir a los grandes volúmenes de etilenglicol necesarios en el procedimiento normal de producción de perlas.

40 Ejemplo 8

Evaluación de monolitos - Adsorción de moléculas biológicas problema

45 Las pruebas descritas en los siguientes ejemplos se refieren a la enfermedad renal crónica y se llevaron a cabo usando una variedad de monolitos con diámetros nominales de 7 mm, 18 mm y 28,5 mm, velocidades de flujo y capacidades de depósito que se resumen a continuación. La geometría del monolito se muestra de forma esquemática en la figura 18. Hay dos parámetros clave en cualquier cálculo, la célula unitaria mostrada en la figura 18(B) y el grosor de la pared mostrado en la figura 18(A). El tamaño de la célula unitaria se define por $S = W + T$, que es la suma del tamaño del canal, W , y el grosor de la pared, T . Mientras la razón $W:T$ se mantenga constante, el tamaño total de la célula puede cambiarse a voluntad y en estos estudios fue o bien de ~600 o bien 1300 células por pulgada cuadrada (cpi).

55 El grosor de la pared (t) es independiente de la geometría de la célula y está en función de los requisitos de extrusión. El impacto variable de la pared es evidente en los gráficos de sombras en la figura 19 y da lugar a las variaciones del área abierta que se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Características de flujo del monolito

Geometría del monolito					Densidad celular nominal células/pulgada							
Diámetro cm	Longitud cm	cpi	% de área	Volumen libre cm3	600	1300	Velocidad de flujo ml/min	Capacidad de depósito	Tiempo de ciclo	Ciclo N 100	Tiempo de residencia	Velocidad lineal cm.s

En todas estas pruebas, la alimentación se extrajo de manera continua del conjunto de monolitos a través del depósito de alimentación sellado desde el cual pasó de nuevo al adsorbedor monolítico mediante una bomba peristáltica. El análisis se llevó a cabo mediante el muestreo de la corriente antes de que pasara de nuevo al monolito (figura 20). Con este método de funcionamiento, usando o bien sangre o bien plasma, el tiempo que se tarda en hacer pasar todo el contenido del depósito por el monolito es en función de la capacidad del depósito y de la velocidad de flujo. Este tiempo de ciclo también se muestra en la tabla y varía entre 4 min para el monolito más pequeño y 1,3 min para los monolitos de 20 y 30 mm. En general, los experimentos continuaron durante aproximadamente 100 minutos, de modo que el número de veces que la alimentación pasó por el monolito varía entre 25 y 75. Estas condiciones pueden compararse con las condiciones de diálisis convencionales, en las que la velocidad de flujo es habitualmente de 300 ml/min, pero la reserva de sangre en un adulto es de 5-7 l. Esto daría un tiempo de ciclo de 20 minutos y 15 ciclos en un periodo de diálisis normal de 3 horas, considerablemente más bajo que en cualquiera de las pruebas. Esto dificulta la comparación directa del rendimiento de los diferentes monolitos y la extrapolación a un sistema de diálisis real.

Aunque la mayoría de los datos de las pruebas se presentan basándose en mediciones directas de la concentración frente al tiempo, los resultados también se han normalizado determinando la eliminación de la exposición y la absorción de peso en el carbón en función del número de pases a través del monolito.

a) Eliminación de IL-6 del plasma circulante

Las pruebas se llevaron a cabo usando los monolitos de 7 mm descritos en el ejemplo 5A y en la tabla 5.

Antes del experimento, los monolitos se conectaron a una bomba peristáltica multicanal y se lavaron haciendo circular 20 ml de PBS a una velocidad de flujo de 5 ml/min durante 30 minutos. Para cada monolito, se hicieron circular 20 ml de plasma con adiciones conocidas de 1000 pg/ml de IL-6 a una velocidad de flujo de 5 ml/min. Las muestras de plasma se recogieron después de 5, 30, 60 y 120 minutos de circulación. Las concentraciones de IL-6 restantes se determinaron mediante un ensayo ELISA, realizado siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados se muestran en la figura 21. Entre todos los monolitos sometidos a prueba, la muestra TE7/Lignina 50/50 mostró la menor eliminación de IL-6, mientras que TE7/Lignina 90/10 mostró la mejor eliminación de IL-6. Sin embargo, los monolitos óptimos requieren tanto la eliminación de biotoxinas como la resistencia mecánica, y TE7/Lignina 75/25 dio la combinación requerida de propiedades.

b) Eliminación de IS y PCS por monolitos con contenido de lignina creciente

Todos los monolitos de 7 mm sometidos a prueba mostraron una eliminación eficaz de las toxinas hepáticas unidas a albúmina, IS (figura 22) y PCS (figura 23) durante 120 minutos de circulación del plasma. Sin embargo, los monolitos TE7/Lignina (50:50) mostraron una eliminación más lenta tanto de IS como de PCS, demostrando cierto grado de bloqueo de la estructura de poros. Las muestras de plasma que se hicieron pasar por todos los monolitos sometidos a prueba mostraron una reducción significativa ($p > 0.05$) de IS y PCS en comparación con el control. No hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) en la eliminación de IS entre todos los monolitos sometidos a prueba, excepto TE7/Lignina 50/50 en el punto de tiempo de 5 minutos (< 0.001). No hubo diferencias significativas ($p > 0.05$) en la eliminación de PCS entre los monolitos TE7/Resina 50/50, TE7/Lignina 75/25 y TE7/Lignina 90/10 después de 5, 30, 60 y 120 minutos de circulación del plasma. Aunque la concentración de PCS en plasma tras la circulación a través de TE7/Lignina 50/50 a los 5 y 30 min fue significativamente mayor (< 0.001) que la del resto de monolitos, no se observaron diferencias significativas después de 60 y 120 minutos de circulación.

(c) Adsorción normalizada de IL-6 a partir de plasma humano con adiciones conocidas usando monolitos de 7 mm, 18 mm y 28 mm con CPI variable

Los detalles de los monolitos usados se muestran en la tabla 6 junto con la absorción de peso por g de carbón en los monolitos y el % de eliminación de la corriente de alimentación después de 15 pases para tres moléculas problema IL6, PCS e IS. Los números de las muestras se refieren a los diferentes monolitos usados en estas pruebas. Todos ellos se fabricaron con un 25% de peso de aglutinante de lignina. La adsorción cíclica a lo largo de todo el ciclo de adsorción se muestra en *¡Error! Fuente de referencia no encontrada.* para la adsorción de IL6, figura 25 para PCS y figura 26 para IS.

Tabla 6

	Tamaño de la hilera		Peso (g)	Longitud	Diámetro	Canal abierto	Número de canales
	(mm)	(cpi)				área (%)	
#1	10	1300	1	9,5	0,7	12,2	71
#2	10	600	1	9,5	0,7	11,8	25
#3	20	600	15	20	1,8	29,5	240
#4	30	600	44	21	2,8	33,2	544

	Eliminación de IL-6 en 15 pases		Eliminación de PCS en 15 pases		Eliminación de IS en 15 pases		
	% de eliminación	Adsorción (ng/g)	% de eliminación	Adsorción (μmol/g)	% de eliminación	Adsorción (μmol/g)	
#1	86±9	9,9±1,0	99±2	7,2±0,1	100±0	2,4±0,0	
#2	60±10	5,4±0,9	92±3	5,9±1,0	90±5	1,9±0,9	
#3	16±1	6,4±0,7	40±7	5,6±0,2	40±10	2,8±0,2	
#4	54±7	6,0±2,0	67±10	1,4±0,2	78±11	0,8±0,1	

Tanto PCS como IS son moléculas pequeñas que pueden adsorberse en la estructura de microporos de los carbones. Sin embargo, estos resultados muestran que, a pesar del pequeño tamaño molecular, existe una marcada diferencia en el rendimiento de los monolitos de diferente estructura. La tasa de adsorción o eliminación se maximiza para los monolitos más pequeños, de 7 mm. La cinética de los monolitos tanto de 18 como de 28 mm se reduce considerablemente. Esta diferencia en la tasa también es evidente para la IL6 (figura 24). Sin embargo, en este caso hay una mejora significativa del rendimiento con el monolito de mayor densidad celular. Estos resultados indican que también debería esperarse una mejora del rendimiento con los monolitos más grandes con densidades celulares más altas, especialmente para las moléculas problema más grandes.

(d) Evaluación de la adsorción a partir de sangre completa usando monolitos de 28,5 mm de diámetro

Los monolitos de 25 cm x ~30 mm de OD derivados de lignina al 25% y resina TE7 al 75% preparados como en los ejemplos 2 y 3 se montaron en los extremos de grandes jeringas de plástico y se sellaron en su lugar con tubo retráctil. Esto puede verse a un lado del sistema de bombeo en la figura 20. La prueba del monolito se llevó a cabo usando plasma y sangre completa de un donante sano (400 ml de cada donante) con anticoagulación de heparina sódica adquirida de Cambridge Bioscience Ltd (Reino Unido). Luego se dosificaron las moléculas problema. La disolución de alimentación, sangre o plasma, se recirculó continuamente desde el depósito a través de la columna a 300 ml/minuto.

Los resultados de la adsorción a partir del plasma de IL6 y TNF α se muestran en la figura 27, y la eliminación de e IS y PCS a partir del plasma en los monolitos de 30 mm PCS en la figura 28. La tasa de adsorción reducida para las moléculas más grandes se muestra claramente. La adsorción de estas moléculas IS, PCS, IL6 y TNF α a partir de la sangre completa se muestra en la figura 29. La comparación de la figura 27 y la figura 28 en el plasma y la figura 29 en la sangre completa muestra que la adsorción a partir del plasma y de la sangre completa es muy similar.

Ejemplo 9

Evaluación de monolitos - Adsorción de moléculas biológicas problema

Tratamiento de la intoxicación por alcohol

a) Producción de monolitos

Los monolitos se extruyeron usando una hilera de 42 mm con una densidad celular nominal de 600 cpi, tal como se describe en el ejemplo 5A. Después del secado, el monolito se carbonizó a 750°C en un flujo de dióxido de carbono y luego se activó a 850°C en un flujo de dióxido de carbono.

b) Adsorción a partir de la sangre del donante - Experimentos *in vitro*

En la sangre del donante se realizaron adiciones conocidas de 5 ml de etanol al 33% por recipiente de sangre (aproximadamente 380 ml). Se usó una suspensión de eritrocitos como sangre del donante, que estaba libre de leucocitos. La sesión de "hemoperfusión" (HP) se ejecutó durante 60 minutos usando el equipo de diálisis convencional a una velocidad de flujo de 140 ml/min (Fresenius). Se usaron monolitos de carbón de 22-24 mm de diámetro tal como se describe en (a). Los resultados se muestran en la tabla. (n=10)

Tabla 7. Adsorción de alcohol mediante carbón monolítico a partir de la sangre del donante con adiciones conocidas de alcohol

Contenido de alcohol en la sangre después de realizar adiciones conocidas a t=0 (%)	Contenido de alcohol en la sangre después de 60 min de HP (%)	Cantidad de alcohol adsorbida, mg	Capacidad de adsorción del monolito, mg/g	Grado de eliminación de alcohol, %
2,54±0,04	0,82±0,06	532,6±13,8	21,3±0,4	67,5±0,6

Los parámetros bioquímicos de la sangre no se vieron afectados por la hemoperfusión sobre el monolito de carbón.

Puede observarse que desde el alto nivel inicial de alcohol en sangre se eliminó cerca del 70% del alcohol en un periodo de hemoperfusión de 60 minutos, suficiente para reducir el nivel de alcohol en sangre desde un nivel peligrosamente alto hasta un nivel seguro.

5 c) Experimentos in vivo con animales

Se inyectaron 60 ml de alcohol al 33% a perros mestizos (n=30) de 10-14 kg de peso para inducir la intoxicación por alcohol.

10 La sesión de hemoperfusión se realizó durante 60 minutos usando el equipo de diálisis convencional a una velocidad de flujo de 140 ml/min (sistema de diálisis Fresenius). Las pruebas se llevaron a cabo con los monolitos de carbón de 22-24 mm de diámetro descritos en (a). Los resultados se muestran en la tabla. Puede observarse que los monolitos fueron eficaces para reducir significativamente el alcohol en sangre y que casi toda la eliminación de alcohol observada tuvo lugar en los primeros 30 minutos.

15 Tabla 8. Concentración de alcohol en la sangre de los animales antes y durante la HP

Tiempo, min	Contenido de alcohol en sangre, %	Grado de eliminación de alcohol, %
Antes de la inyección	----	----
0 (inmediatamente después de la inyección)	3,04	0
30 min de HP	1,31	57
60 min de HP	1,24	60

Ejemplo 10

20 Evaluación de monolitos - Adsorción de moléculas biológicas problema

Reducción de la trombosis usando carbón monolítico frente a granular

25 Se trató un grupo de perros (n=10) con hemoperfusión (HP) sin inyección de heparina. En la HP a través de carbón granulado (Gambro, Suecia y Omsk, Rusia), la trombosis se observó después de 10-12 min, mientras que en la HP a través de los monolitos, la trombosis se produjo después de 20-25 min.

30 Se trató el otro grupo de perros (n=20) con HP con inyección de heparina, 5000 unidades para HP sobre carbón granulado y 2500 unidades para HP sobre carbón monolítico. Los parámetros bioquímicos de la sangre no se vieron afectados por la hemoperfusión sobre el monolito de carbón.

Esto demuestra claramente el beneficio de usar el carbón monolítico al permitir una reducción significativa del uso de heparina durante la hemoperfusión.

35 Ejemplo 11

Tratamiento de la septicemia y el SIRS

40 Esto se refiere a dos tipos de problemas. El SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) es un estado inflamatorio que afecta a todo el organismo y que no siempre está relacionado con una infección bacteriana, mientras que la septicemia se define como SIRS y una infección diagnosticada asociada. En ambos casos es necesario eliminar las citocinas inflamatorias, pero en el caso de la septicemia también es necesario eliminar el agente infeccioso, representado en estas pruebas por la enterotoxina B estafilocócica (SEB).

45 Los estudios de adsorción se llevaron a cabo mediante la incubación de las perlas de carbón microporosas/mesoporosas en plasma humano con adiciones conocidas de enterotoxina B estafilocócica (SEB) y se midió la adsorción a lo largo del tiempo mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Se descubrió que la adsorción de SEB por las perlas de carbón estaba relacionada con la porosidad controlada, por lo que el carbón 9 (mesoporoso/macroporoso) eliminó significativamente más SEB que el carbón 5 (con poros de 2-30 nm) y el carbón 1 (microporoso) ($p < 0,01$, $n=3$, figura 28). La porosidad del carbón 9 de perla es esencialmente la misma que la porosidad de los carbones monolíticos de la presente invención. Ya que se ha demostrado que el carbón monolítico es capaz de eliminar la citocina $\text{TNF}\alpha$ tanto del flujo de sangre (figura 29) como del flujo de plasma (figura 27), es razonable suponer que la SEB también se eliminaría usando monolitos en lugar de perlas en una aplicación de hemoperfusión.

Ejemplo 12

Tratamiento de la insuficiencia hepática crónica agudizada ACLF

La insuficiencia hepática crónica agudizada (ACLF) se caracteriza por una rápida pérdida de función de hasta el 90% de las células hepáticas del paciente. El soporte hepático extracorpóreo está dirigido a la desintoxicación de la sangre del paciente como puente para el trasplante. Esto requiere eliminar una amplia gama de tanto toxinas de moléculas pequeñas como toxinas ligadas a albúmina, tales como fenol, triptófano, ácido cólico y bilirrubina.

a) Evaluación usando carbones en forma de perlas

Los carbones en forma de perlas usados en estas pruebas se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Propiedades de las perlas de carbón usadas en las pruebas de insuficiencia hepática

	<i>d</i> (mm)	<i>D</i> (mm)	<i>V</i> _{micro} (cm ³ /g)	<i>V</i> _{micro} (cm ³ /ml)	<i>S</i> _{BET} (m ² /g)	<i>S</i> _{BET} (m ² /ml)
A1	<2 nm	0,56	0,69	0,39	1204	674
A2	30	0,38	1,30	0,49	1559	592
A3	70	0,27	1,75	0,47	1493	403
A4	80	0,21	1,80	0,38	1548	325
A5	120	0,18	1,61	0,29	1235	222

Las perlas se incubaron con 5,4 ml de plasma humano en fresco con adiciones conocidas de 2 µmol/ml de fenol, 0,1 µmol/ml de triptófano o ácido cólico o 0,3 µmol/ml de bilirrubina. Se recogieron muestras de 0,6 ml a los 5, 15, 30 y 60 minutos y se analizaron usando métodos de prueba convencionales. Las pruebas se llevaron a cabo usando 5 réplicas.

La eliminación de las toxinas de menor energía de unión (fenol, triptófano y ácido cólico) se completó en 10 minutos para todos los carbones sometidos a prueba (por ejemplo, la figura 31 - triptófano), mientras que la adsorción de la bilirrubina, la molécula de mayor energía de unión, sólo tuvo lugar por los carbones con poros más grandes (A4 y A5) y requirió 60 minutos para alcanzar el equilibrio (figura 32).

Un examen detallado de estos resultados muestra que el rendimiento global es un complejo equilibrio entre la fuerza de adsorción de la molécula no unida al carbón, la fuerza de la unión albúmina-molécula y la naturaleza de la estructura de poros.

b) Evaluación *in vivo* usando carbones monolíticos.

Estas pruebas *in vivo* se llevaron a cabo con ratas macho Sprague-Dorley (250-300 g) en las que la mitad de los animales fueron sometidos a una ligadura del colédoco (BDL) para inducirles una insuficiencia hepática. Al cabo de 28 días, los animales se conectaron a un circuito extracorpóreo usando un monolito de carbón durante 3 horas. Se tomaron muestras de sangre, presión arterial y temperatura corporal cada hora.

Los monolitos usados en las pruebas eran monolitos mesoporosos/macroporosos 600 cpi unidos a lignina al 25% en peso de 7 mm de diámetro y 95 mm de longitud, tal como se describe en el ejemplo 5A. Los monolitos tenían una estructura de poros bimodal con microporos de 1 nm y macroporos de ~80 nm. Esto es idéntico a los carbones de perlas A4 usados en (a).

El único cambio significativo en los resultados observados para los animales BDL y simulados fue el contenido de bilirrubina en la sangre. La figura 33 muestra que, de acuerdo con los datos de la prueba de perlas usando plasma con adiciones conocidas, hay una reducción constante del contenido de bilirrubina en la sangre en el transcurso de la prueba de perfusión de 3 horas. Dado que la bilirrubina es la más difícil de eliminar de las toxinas hepáticas, esto demuestra claramente que las toxinas hepáticas de más fácil adsorción deberían eliminarse fácilmente de la sangre circulante usando los monolitos macroporosos.

Ejemplo 11

Tratamiento de la septicemia y el SIRS

Esto se refiere a dos tipos de problemas. El SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) es un estado inflamatorio que afecta a todo el organismo y que no siempre está relacionado con una infección bacteriana, mientras que la septicemia se define como SIRS y una infección diagnosticada asociada. En ambos casos es necesario eliminar las citocinas inflamatorias, pero en el caso de la septicemia también es necesario eliminar el agente infeccioso, representado en estas pruebas por la enterotoxina B estafilocócica (SEB).

Los estudios de adsorción se llevaron a cabo mediante la incubación de las perlas de carbón microporosas/mesoporosas en plasma humano con adiciones conocidas de enterotoxina B estafilocócica (SEB) y se

medió la adsorción a lo largo del tiempo mediante un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Se descubrió que la adsorción de SEB por las perlas de carbón estaba relacionada con la porosidad controlada, por lo que el carbón 9 (mesoporoso/macroporoso) eliminó significativamente más SEB que el carbón 5 (con poros de 2-30 nm) y el carbón 1 (microporoso) ($p < 0,01$, $n=3$, figura 28). La porosidad del carbón 9 de perla es esencialmente la misma que la porosidad de los carbones monolíticos de la presente invención. Ya que se ha demostrado que el carbón monolítico es capaz de eliminar la citocina $TNF\alpha$ tanto del flujo de sangre (figura 29) como del flujo de plasma (figura 27), es razonable suponer que la SEB también se eliminaría usando monolitos en lugar de perlas en una aplicación de hemoperfusión.

Ejemplo 12

Tratamiento de la insuficiencia hepática crónica agudizada ACLF

La insuficiencia hepática crónica agudizada (ACLF) se caracteriza por una rápida pérdida de función de hasta el 90% de las células hepáticas del paciente. El soporte hepático extracorpóreo está dirigido a la desintoxicación de la sangre del paciente como puente para el trasplante. Esto requiere eliminar una amplia gama de tanto toxinas de moléculas pequeñas como toxinas ligadas a albúmina, tales como fenol, triptófano, ácido cólico y bilirrubina.

a) Evaluación usando carbones en forma de perlas

Los carbones en forma de perlas usados en estas pruebas se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Propiedades de las perlas de carbón usadas en las pruebas de insuficiencia hepática

	<i>d</i> (nm)	<i>D</i> (nm)	<i>V</i> _{micro} (cm ³ /g)	<i>V</i> _{micro} (cm ³ /ml)	<i>S</i> _{BET} (m ² /g)	<i>S</i> _{BET} (m ² /ml)
A1	<2 nm	0,56	0,69	0,39	1204	674
A2	30	0,38	1,30	0,49	1559	592
A3	70	0,27	1,75	0,47	1493	403
A4	80	0,21	1,80	0,38	1548	325
A5	120	0,18	1,61	0,29	1235	222

Las perlas se incubaron con 5,4 ml de plasma humano en fresco con adiciones conocidas de 2 μ mol/ml de fenol, 0,1 μ mol/ml de triptófano o ácido cólico o 0,3 μ mol/ml de bilirrubina. Se recogieron muestras de 0,6 ml a los 5, 15, 30 y 60 minutos y se analizaron usando métodos de prueba convencionales. Las pruebas se llevaron a cabo usando 5 réplicas.

La eliminación de las toxinas de menor energía de unión (fenol, triptófano y ácido cólico) se completó en 10 minutos para todos los carbones sometidos a prueba (por ejemplo, la figura 31 - triptófano), mientras que la adsorción de la bilirrubina, la molécula de mayor energía de unión, sólo tuvo lugar por los carbones con poros más grandes (A4 y A5) y requirió 60 minutos para alcanzar el equilibrio (figura 32).

Un examen detallado de estos resultados muestra que el rendimiento global es un complejo equilibrio entre la fuerza de adsorción de la molécula no unida al carbón, la fuerza de la unión albúmina-molécula y la naturaleza de la estructura de poros.

b) Evaluación *in vivo* usando carbones monolíticos.

Estas pruebas *in vivo* se llevaron a cabo con ratas macho Sprague-Dorley (250-300 g) en las que la mitad de los animales fueron sometidos a una ligadura del colédoco (BDL) para inducirles una insuficiencia hepática. Al cabo de 28 días, los animales se conectaron a un circuito extracorpóreo usando un monolito de carbón durante 3 horas. Se tomaron muestras de sangre, presión arterial y temperatura corporal cada hora.

Los monolitos usados en las pruebas eran monolitos mesoporosos/macroporosos 600 cpi unidos a lignina al 25% en peso de 7 mm de diámetro y 95 mm de longitud, tal como se describe en el ejemplo 5A. Los monolitos tenían una estructura de poros bimodal con microporos de 1 nm y macroporos de ~80 nm. Esto es idéntico a los carbones de perlas A4 usados en (a).

El único cambio significativo en los resultados observados para los animales BDL y simulados fue el contenido de bilirrubina en la sangre. La figura 33 muestra que, de acuerdo con los datos de la prueba de perlas usando plasma con adiciones conocidas, hay una reducción constante del contenido de bilirrubina en la sangre en el transcurso de la prueba de perfusión de 3 horas. Dado que la bilirrubina es la más difícil de eliminar de las toxinas hepáticas, esto demuestra claramente que las toxinas hepáticas de más fácil adsorción deberían eliminarse fácilmente de la sangre circulante usando los monolitos macroporosos.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir una estructura monolítica carbonizada a partir de un primer componente que comprende partículas mesoporosas de una resina novolaca fenólica completamente curada que comprende entre 15 y 25 pbw de HMTA por 100 pbw de resina novolaca y el 10-40% en peso de un segundo componente que comprende lignina en polvo insoluble en agua, comprendiendo dicho método:
 - mezclar los componentes primero y segundo;
 - producir una estructura monolítica no carbonizada a partir de la mezcla mediante extrusión; y
 - formar a partir de la estructura monolítica no carbonizada, la estructura monolítica carbonizada que comprende partículas carbonizadas unidas con lignina carbonizada, en el que las partículas carbonizadas que muestran tanto mesoporosidad como macroporosidad se dispersan en una matriz de partículas microporosas con vacíos entre las partículas que definen trayectorias para que fluya fluido hacia y a través de la estructura;
 - refiriéndose la microporosidad a un material que posee poros con un diámetro < 2 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y tal como define la IUPAC, refiriéndose la mesoporosidad a un material que posee poros con un diámetro de desde aproximadamente 2 nm hasta aproximadamente 50 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC, y refiriéndose la macroporosidad a un material que posee poros con diámetros mayores de 50 nm tal como se mide mediante métodos de porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC.
2. Método según la reivindicación 1, que comprende además activar el monolito carbonizado mediante tratamiento en dióxido de carbono fluido a una temperatura de al menos 850°C durante un tiempo seleccionado para dar una pérdida de peso de al menos el 20%.
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que la resina mesoporosa se forma mediante
 - (a) proporcionar un componente nucleofílico que comprende el compuesto fenólico o un prepolímero de condensación de fenol;
 - (b) disolver el componente nucleofílico en un formador de poros seleccionado del grupo que consiste en un diol, un diol éter, un éster cíclico, un éster cíclico sustituido, una amida lineal sustituida, una amida cíclica sustituida, un aminoalcohol y una mezcla de cualquiera de los anteriores con agua, junto con hexametilentetramina (HMTA);
 - (c) condensar el componente nucleofílico y el agente de reticulación electrofílico en presencia del formador de poros para formar una resina porosa; y
 - (d) someter a conminución la resina porosa.
4. Método según la reivindicación 3, en el que:
 - (a) el formador de poros es etilenglicol;
 - (b) la resina novolaca y el agente de curado de HMTA se disuelven en etilenglicol (EG) para dar una razón de sólidos (resina novolaca+HMTA) con respecto a EG seleccionados para dar una estructura de mesoporos/macroporos y una composición de sólidos que comprende al menos 15 partes en peso de HMTA y 100 partes de resina novolaca, preferiblemente 20 partes de HMTA;
 - (c) la resina curada tal como se definió en (a) o (b) anteriormente se granula para dar partículas de aproximadamente 1 mm, después de lo cual el etilenglicol se retira de la resina curada granulada o bien mediante lavado en agua caliente o bien mediante secado a vacío; y
 - (d) la resina granulada libre de etilenglicol de (c) anterior se muele por chorro para proporcionar un polvo con al menos el 90% del polvo <100 µm.
5. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la lignina es un producto del procedimiento de Organosolv.
6. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que el contenido del componente de lignina es de aproximadamente el 25% en peso.

7. Método según cualquier reivindicación anterior, que comprende formar una masa mezclando el primer componente de lignina con las partículas de resina molidas y con metilcelulosa, PEO y agua.
- 5 8. Método según la reivindicación 1, en el que la masa se extruye para formar un cuerpo conformado que tiene paredes que definen una multiplicidad de canales internos para el flujo de fluido, dirigiéndose los canales a lo largo de la dirección de extrusión.
9. Método según la reivindicación 1, en el que el cuerpo conformado es un monolito de canal cuadrado con una dimensión de célula de 100-1000 μm y paredes celulares con un grosor de 100- 1000 μm .
- 10 10. Método según la reivindicación 9, en el que la densidad celular es de al menos 93 canales/ cm^2 (600 canales por pulgada cuadrado).
11. Método según la reivindicación 9, en el que la densidad celular es de al menos 155 canales/ cm^2 (1000 canales por pulgada cuadrado).
- 15 12. Método para producir una estructura monolítica carbonizada a partir de un primer componente que comprende partículas mesoporosas de una resina novolaca fenólica completamente curada que comprende entre 15 y 25 pbw de HMTA por 100 pbw de resina novolaca y el 10-40% en peso de un segundo componente que comprende lignina en polvo insoluble en agua, comprendiendo dicho método:

mezclar los componentes primero y segundo;

25 producir una estructura monolítica no carbonizada a partir de la mezcla mediante moldeo a presión; y

formar a partir de la estructura monolítica no carbonizada, la estructura monolítica carbonizada que comprende partículas carbonizadas unidas con lignina carbonizada, en el que las partículas carbonizadas que muestran tanto mesoporosidad como macroporosidad se dispersan en una matriz de partículas microporosas con vacíos entre las partículas que definen trayectorias para que fluya fluido hacia y a través
30 de la estructura;

refiriéndose la microporosidad a un material que posee poros con un diámetro < 2 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y tal como define la IUPAC, refiriéndose la mesoporosidad a un material que posee poros con un diámetro de desde aproximadamente 2 nm hasta aproximadamente
35 50 nm, tal como se mide mediante métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC, y refiriéndose la macroporosidad a un material que posee poros con diámetros mayores de 50 nm tal como se mide mediante métodos de porosimetría de mercurio y tal como define la IUPAC.

Figura 1 Estructura monolítica

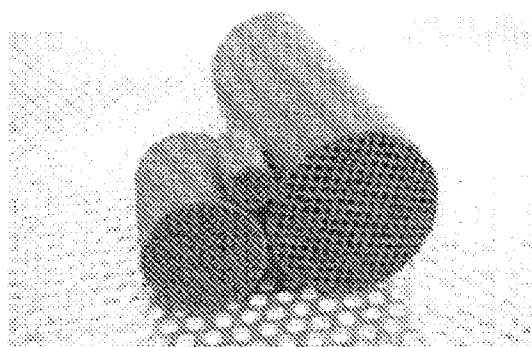
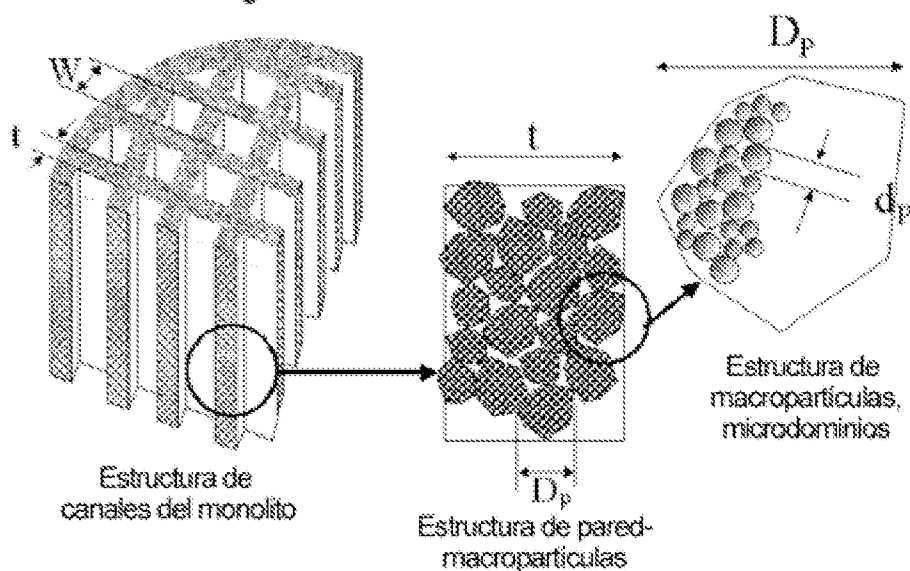


Figura 2 Estructura de monolitos de carbón



Composición de lignocelulosa

Materiales lignocelulósicos	Celulosa (%)	Hemicelulosa (%)	Lignina (%)
Tallos de madera dura	45-65	24-40	15-35
Tallos de madera blanda	45-50	25-35	20-30
Cáscaras de frutos secos	25-30	25-30	30-40
Mazorcas de maíz	45	35	15
Herbas	20-40	35-50	10-30
Papel	65-85	0	0-15
Paja de trigo	30	50	15
Desecho clasificado	50	20	20
Hojas	15-20	50-60	0
Pelos de semilla de algodón	60-65	5-20	0
Perdido	40-55	20-40	15-30
Residuos de papel de pastas químicas	60-70	10-20	5-10
Sólidos de residuos de papel primarios	5-15	70-80	20-25
Residuos porcinos	5-10	30	70
Estéreo sólido del ganado	1.5-4.7	1.4-3.3	2.7-5.3
Pasto Bermuda	25	35.7	5.4
Pasto varilla	45	31.4	12.2

Figura 3 Composición de lignocelulosas en función del precursor

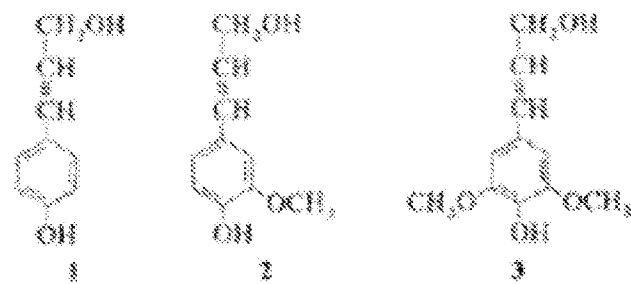


Figura 4A Componentes primarios de lignina, los alcoholes cumarílico, coniferílico y sinapílico: los elementos estructurales dominantes del polímero de lignina amorfa

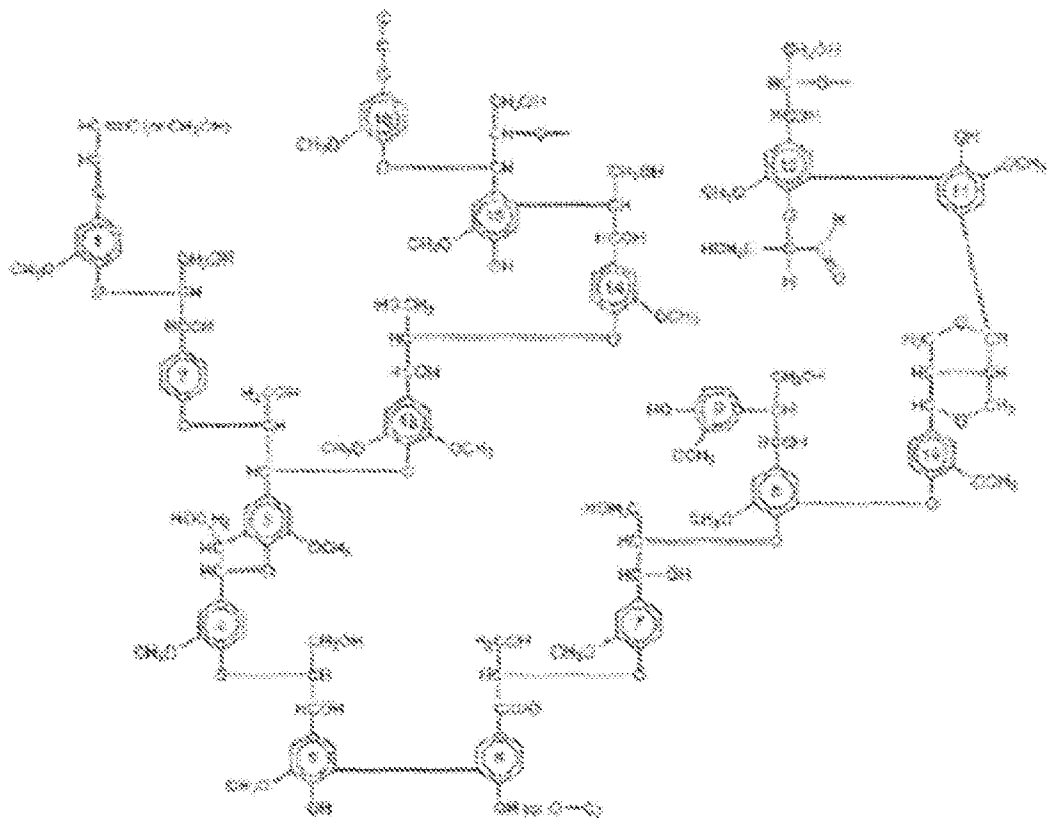


Figura 4B Estructura modelo de la lignina derivada de abeto

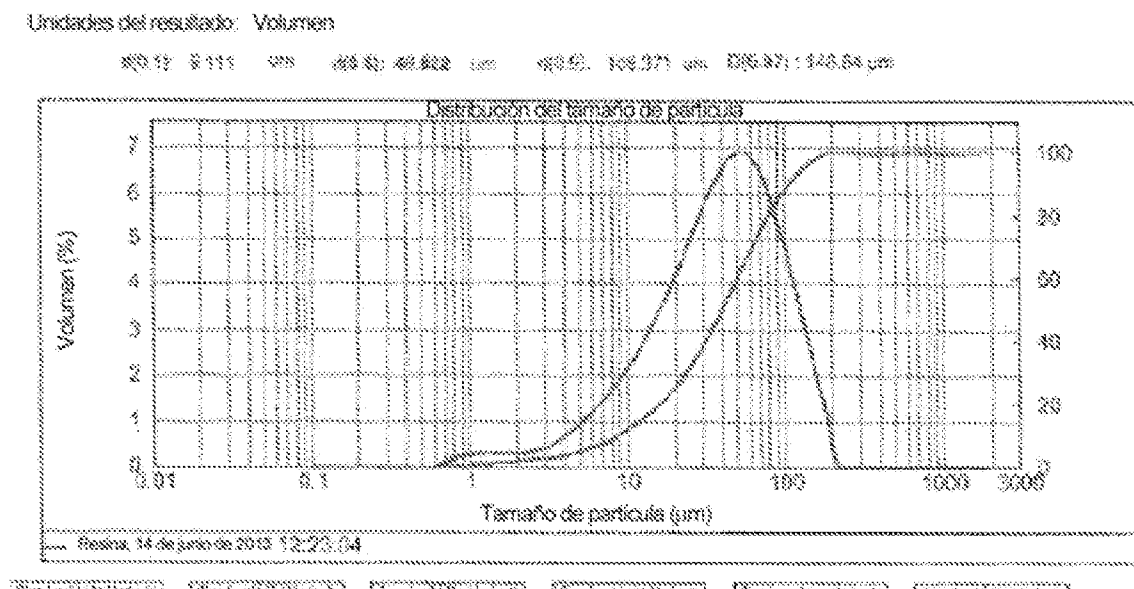


Figura 5 Distribución del tamaño de partícula de la resina molida por chorro

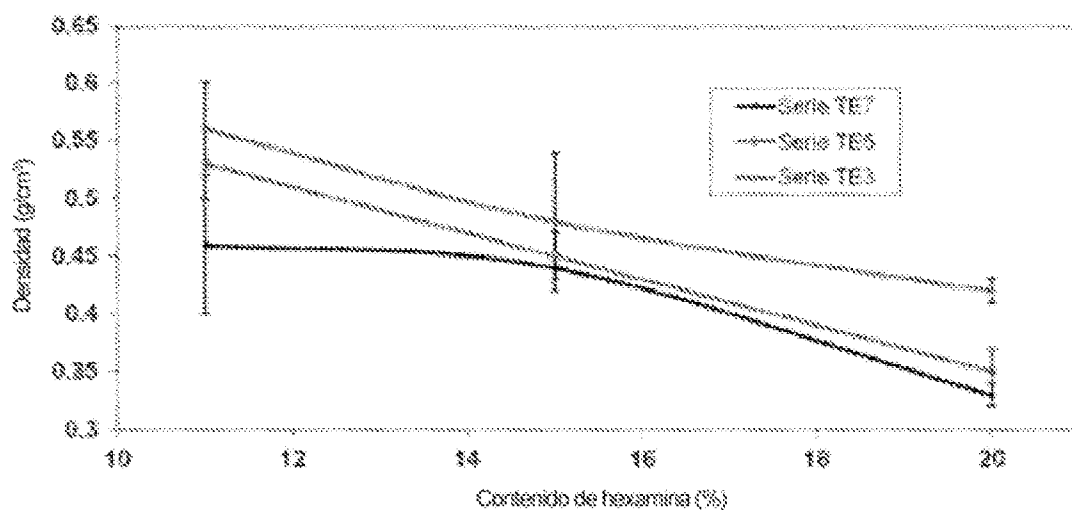


Figura 6 Densidad en función del formador de poros y el contenido de HMTA

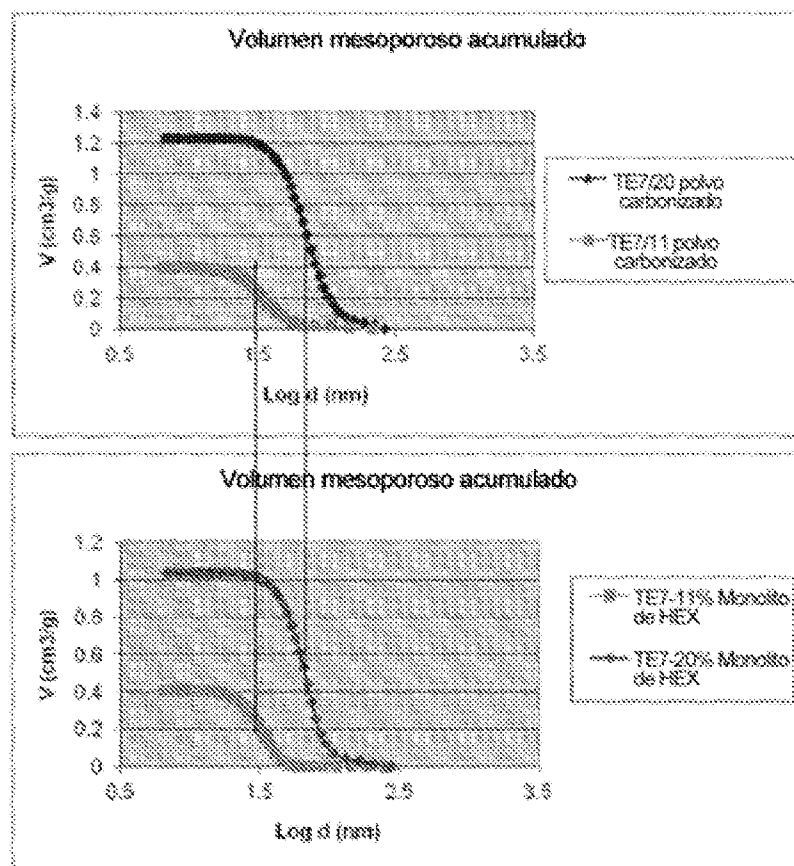


Figura 7 Variación en el volumen de poro de mercurio con el contenido de HMTA para el polvo macroporoso (TE7) y los monolitos

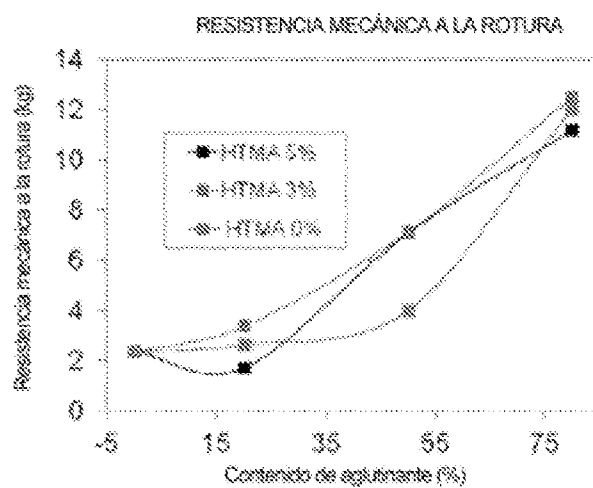
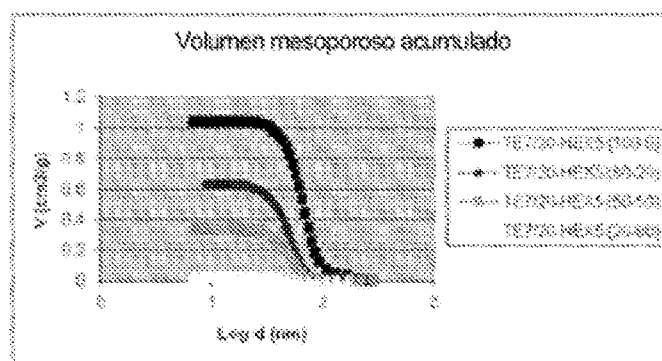


Figura 8 Efecto del curado y la carga de resina novolaca sobre la resistencia mecánica del producto extruido

5% de HEX (convencional)



0% de HEX (no curado)

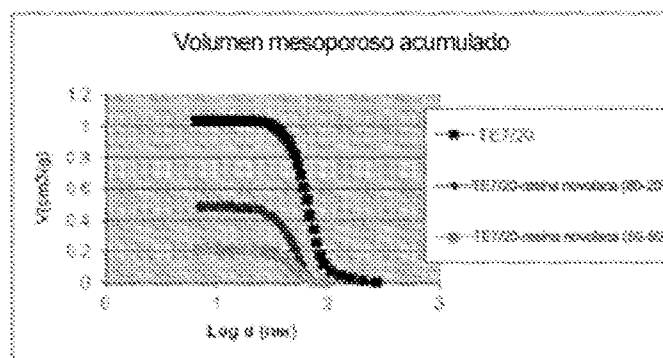


Figura 9 Efecto del curado de la resina aglutinante sobre la estructura de poros de varillas de carbón

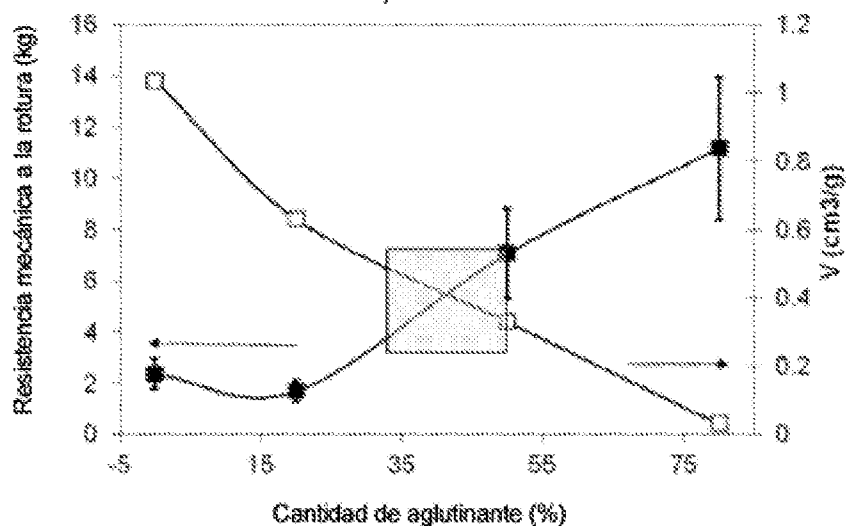


Figura 10 Comparación de la resistencia mecánica y la porosidad en función de la concentración de resina aglutinante

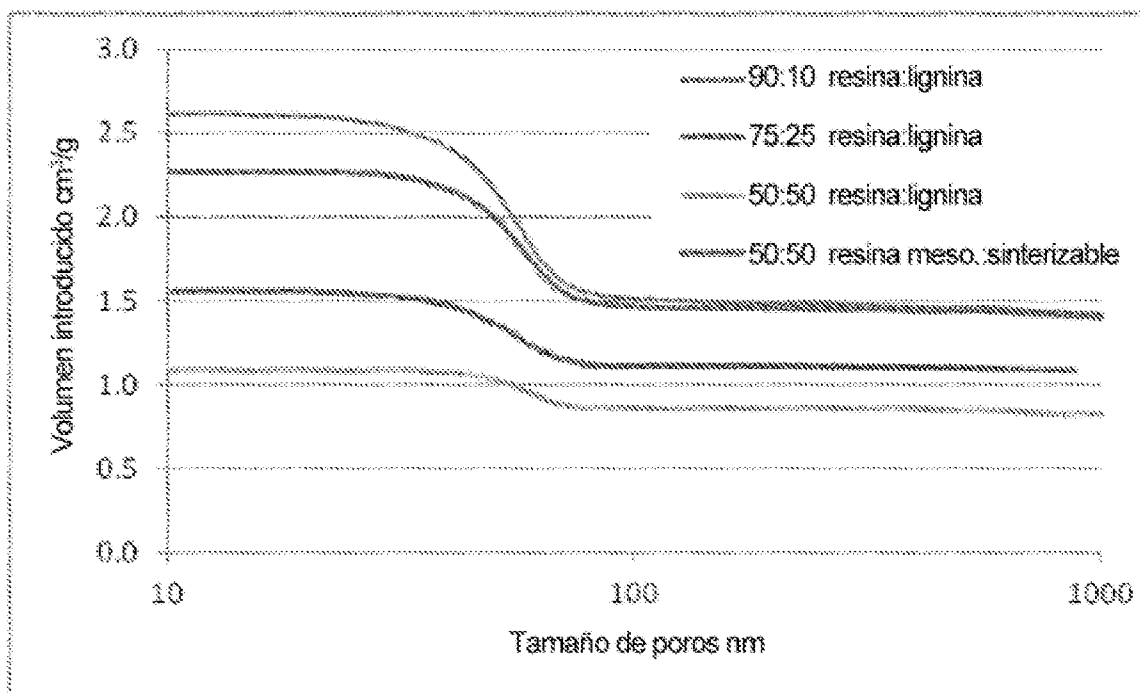


Figura 11 Introducción de mercurio para resinas mesoporosas unidas a lignina

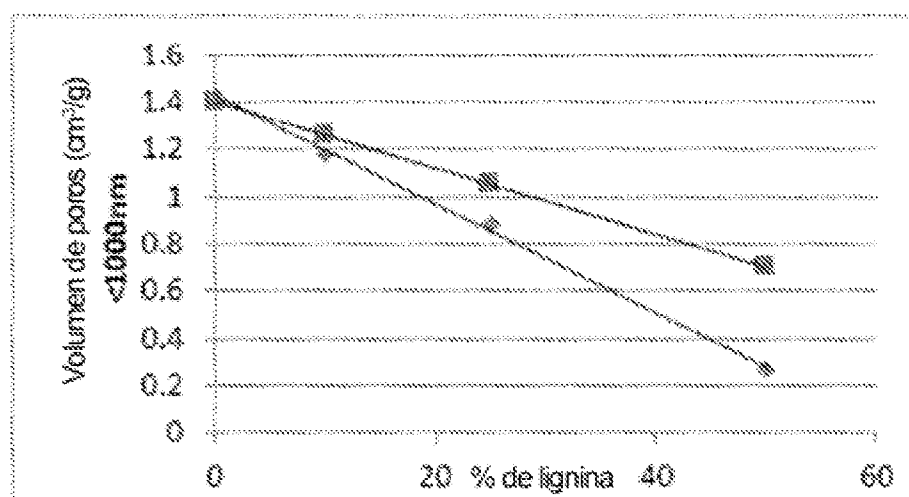


Figura 12 Pérdida del volumen de poros con el aglutinante de lignina

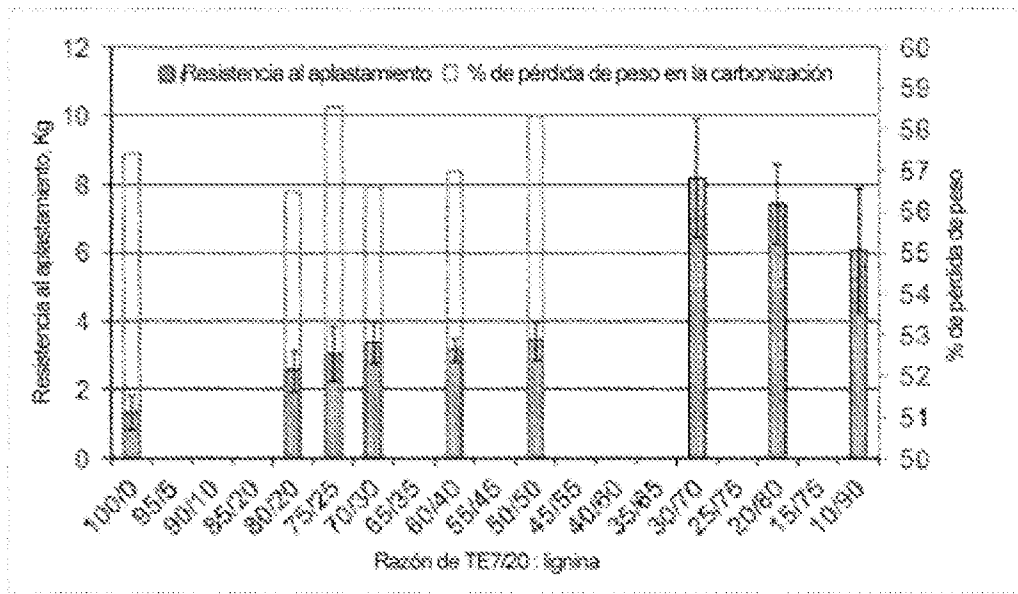


Figura 13 Pérdida de peso y resistencia al aplastamiento para productos extruidos compuestos de TE7/20-lignina

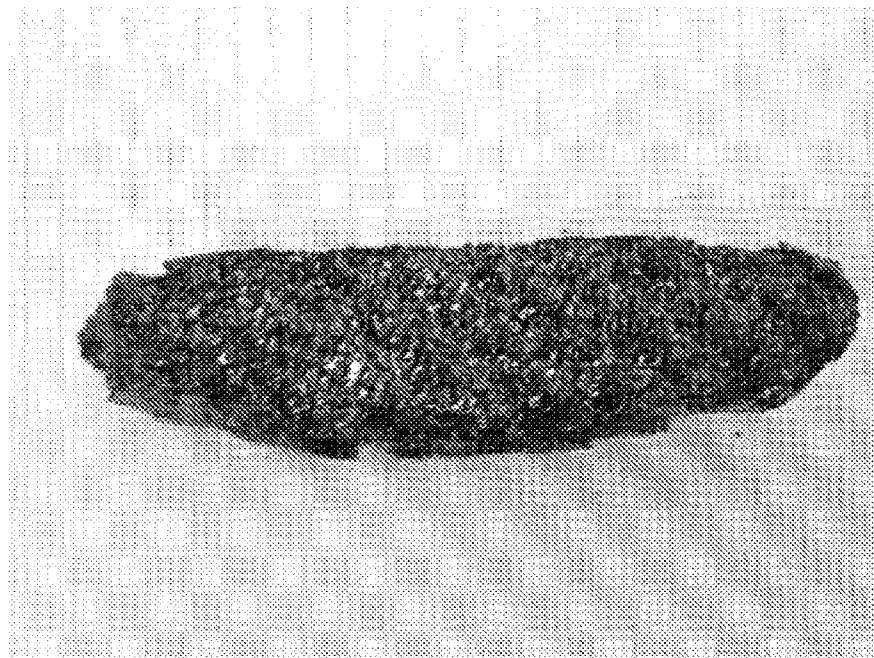
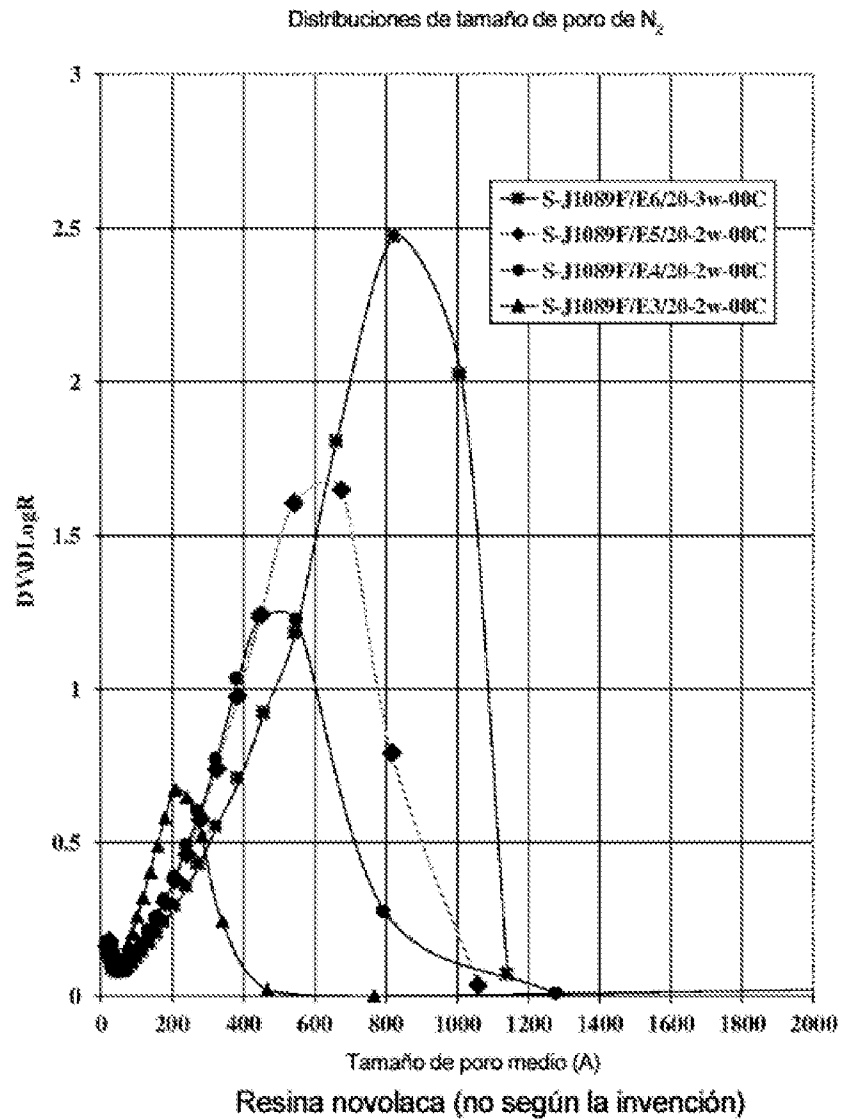


Figura 14 Monolito de lignina al 100% después de la pirólisis

Figura 15 Distribución de tamaño de mesoporos-macroporos de J1098F modificada con etilenglicol



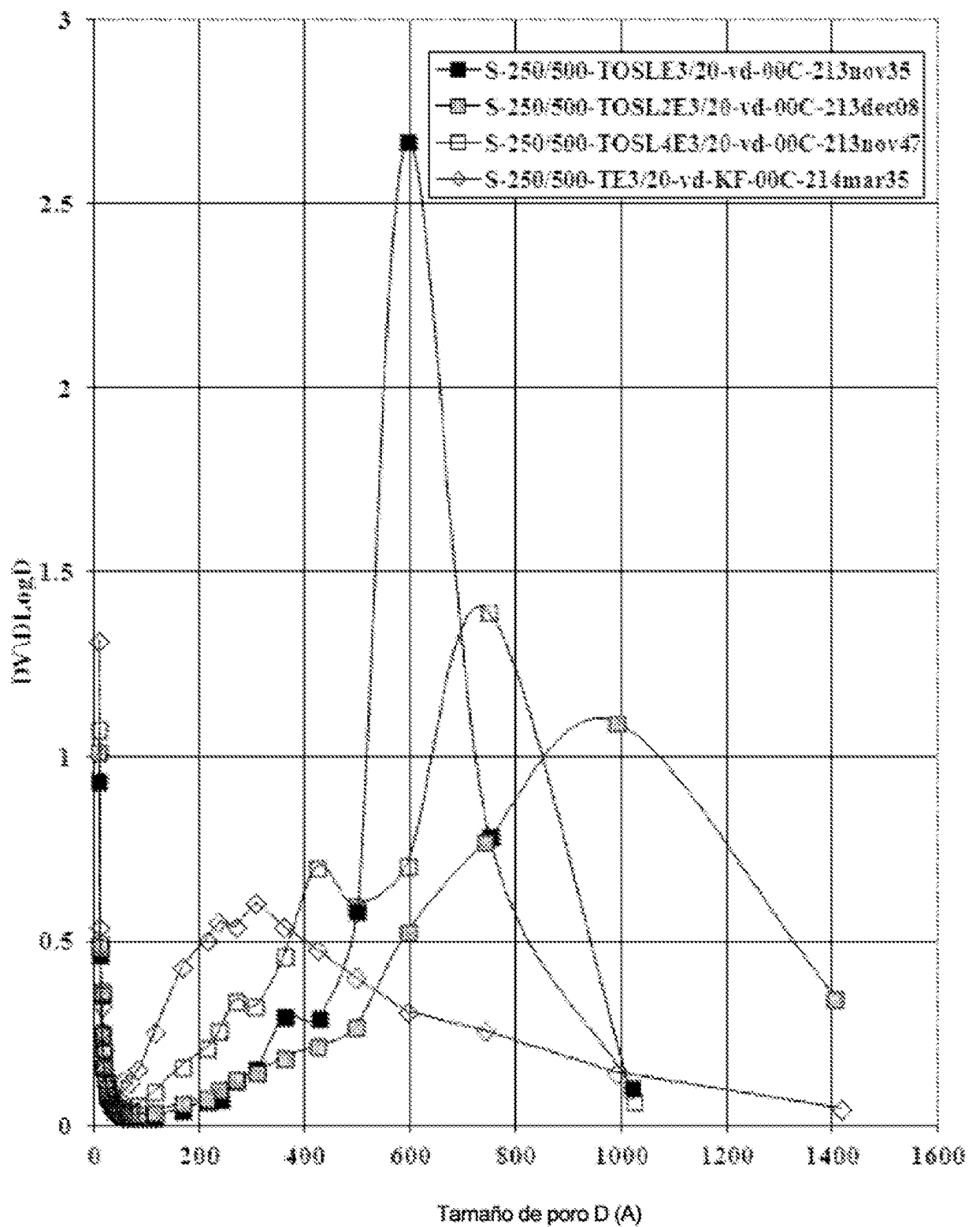


Figura 16 Distribución de tamaño de poro en función del contenido de OSL

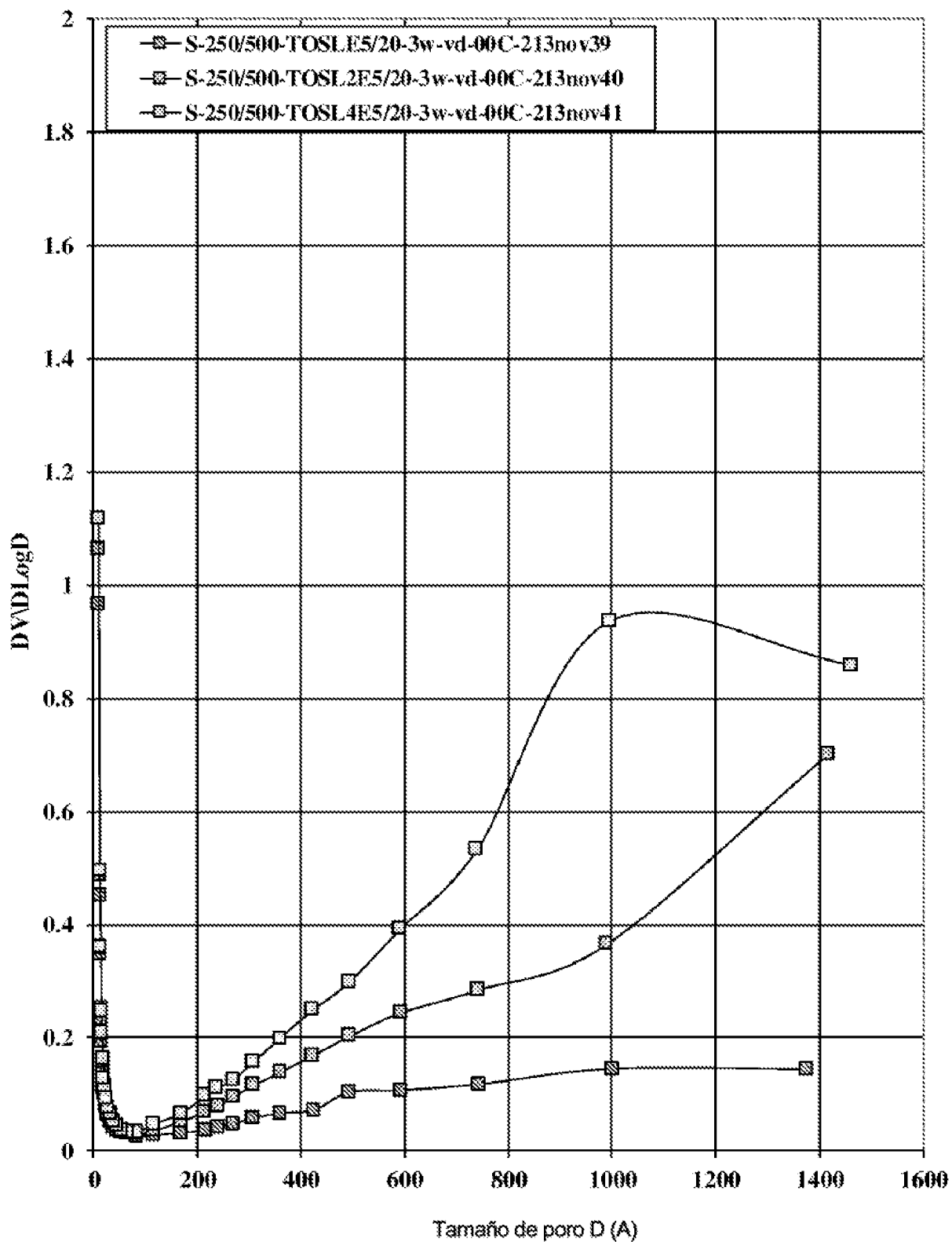
Distribuciones de tamaño de poro de N_2 

Figura 17 Distribución de tamaño de poro de las perlas compuestas de resina E5-OSL

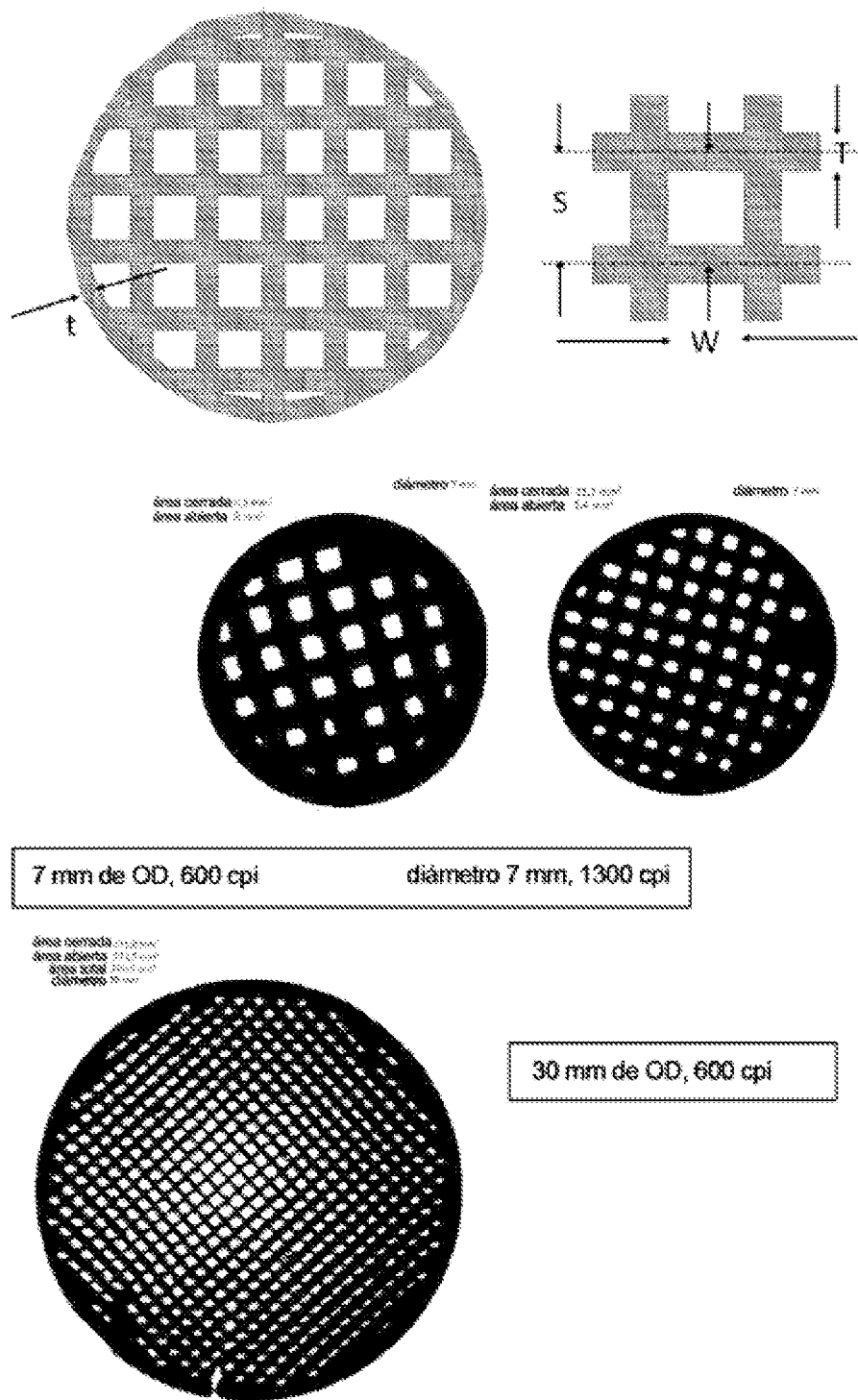


Figura 18 Geometría de monolito

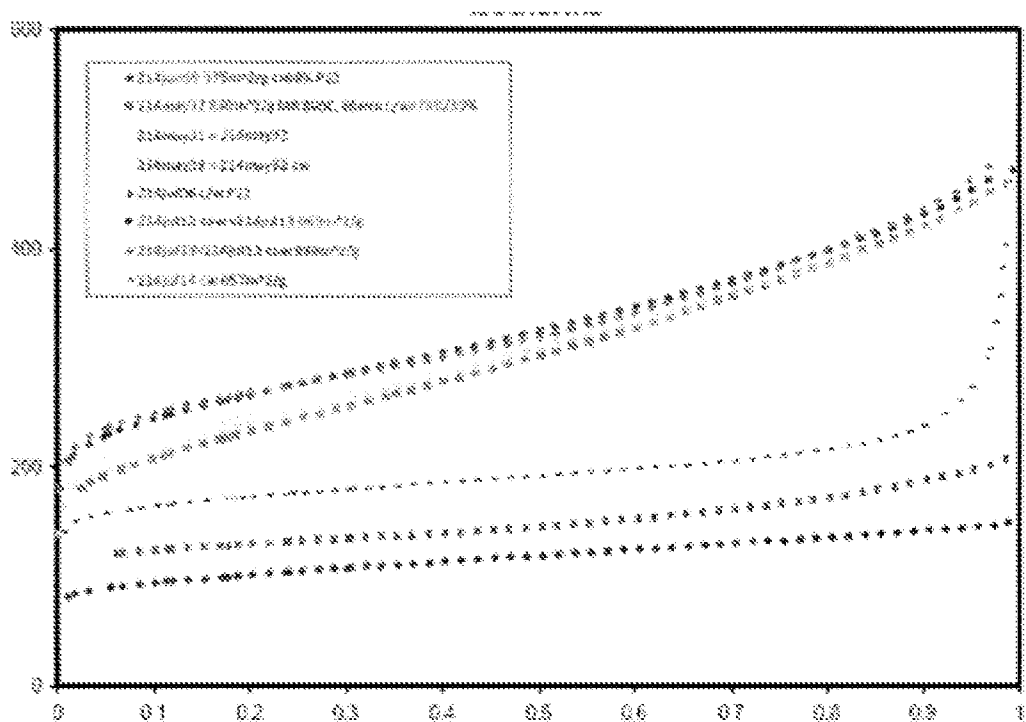


Figura 19 Isoformas de adsorción para diversos monolitos basados en cáscaras de arroz - Volumen de N_2 adsorbido (cm^3/g) frente a P/P_0 de nitrógeno

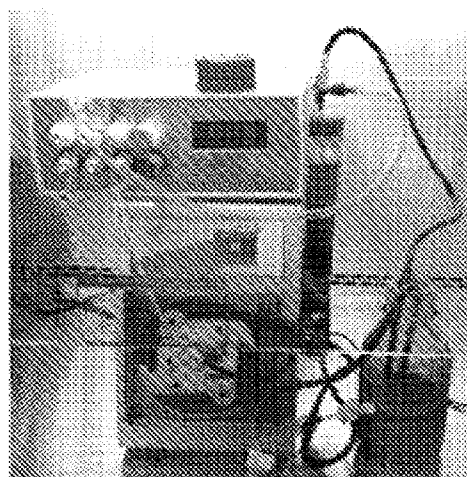
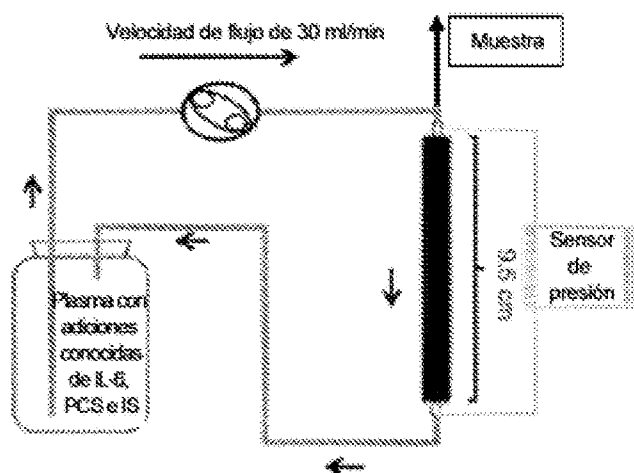


Figura 20 Diagrama de flujo para la instalación de prueba de monolitos, tomándose las muestras del tubo que entra en el depósito de sangre/plasma

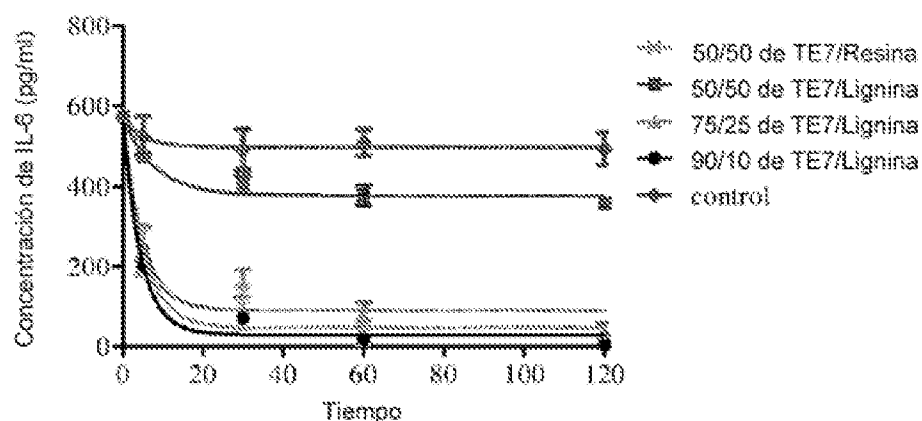


Figura 21 Eliminación de IL-6 usando monolitos unidos a lignina

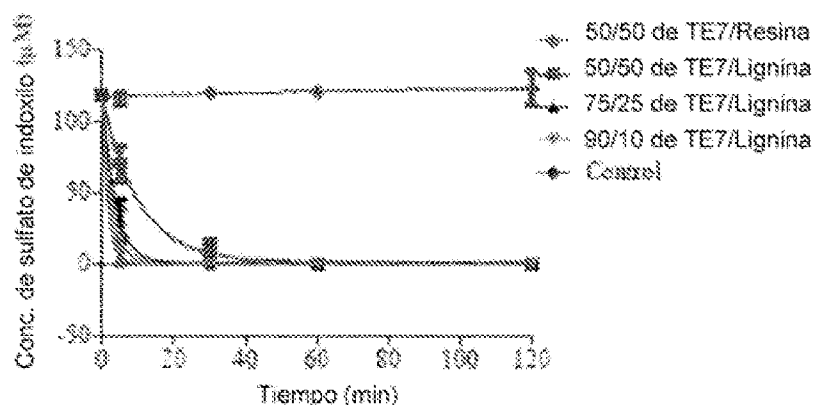


Figura 22 Eliminación de IS usando monolitos unidos a lignina. El IS permanece en la muestra de plasma después de 5, 30, 60 y 120 minutos de circulación a través de los monolitos de AC sometidos a prueba: TE7/Lignina (90-10) (verde), TE7/Lignina (75-25) (negro), TE7/Micro (50-50) (rojo) y TE7/Lignina (50-50) (azul). También se incluyó un control (morado) como referencia (EEM $\pm$ n=3)

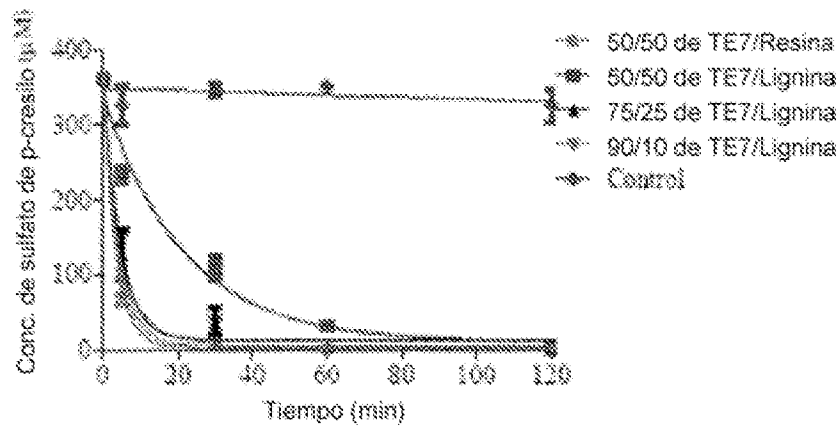


Figura 23 PCS que queda en la muestra de plasma después de 5, 30, 60 y 120 minutos de circulación a través de monolitos: TE7/Lignina (90-10) (verde), TE7/Lignina (75-25) (negro), TE7/Micro (50-50) (rojo) y TE7/Lignina (50-50) (azul). También se incluyó un control (morado) como referencia (EEM $\pm$ n=3)

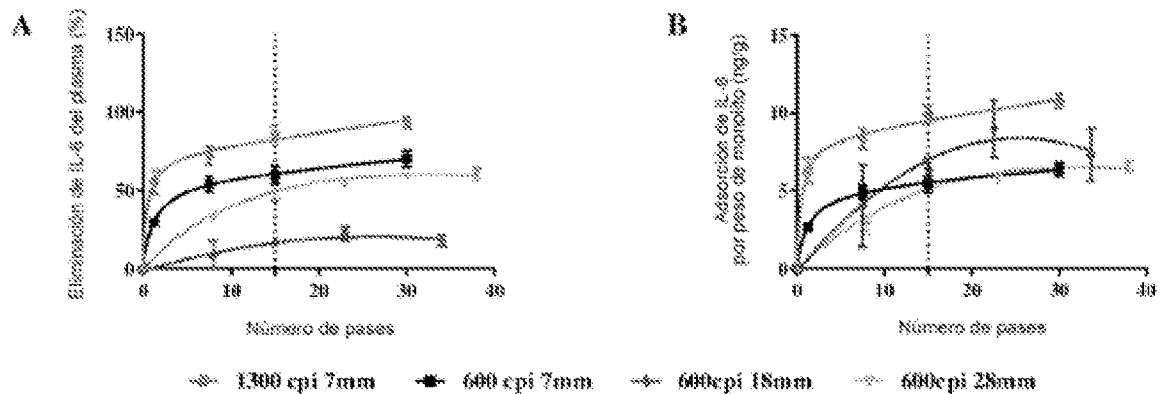


Figura 24 Eliminación del marcador de citocinas con adiciones conocidas, IL-6, del conjunto de plasma humano mediante monolitos de carbón. (A) La eliminación de IL-6 expresada como porcentaje de la concentración de IL-6 en el tiempo 0; (B) la eliminación de IL-6 se expresa como ng de IL-6 adsorbidos por cada gramo de carbón activado

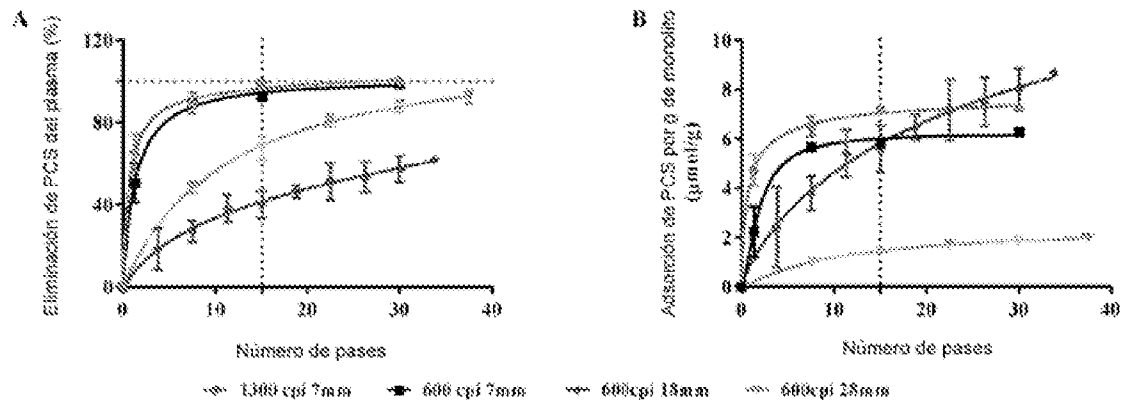


Figura 25 Eliminación del marcador de toxina urémica unido a albúmina con adiciones conocidas, sulfato de p-cresilo (PCS), del conjunto de plasma humano mediante monolitos de carbón. (A) El porcentaje de PCS eliminado; (B) la cantidad de PCS (μmol) adsorbida por cada gramo de carbón activado

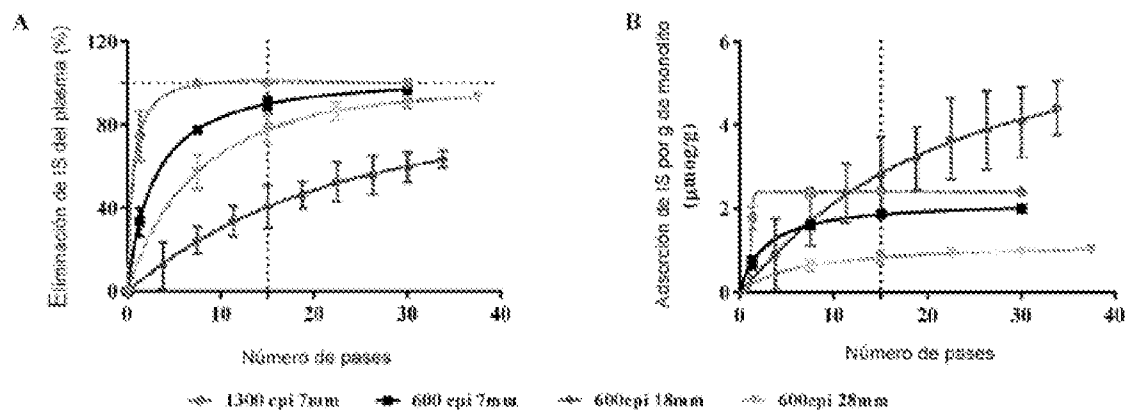


Figura 26 Eliminación del marcador de toxina urémica unido a albúmina con adiciones conocidas, sulfato de indoxilo (IS), del conjunto de plasma humano mediante monolitos de carbón. (A) El porcentaje de IS eliminado, (B) la cantidad de IS (μmol) adsorbida por cada gramo de carbón activado

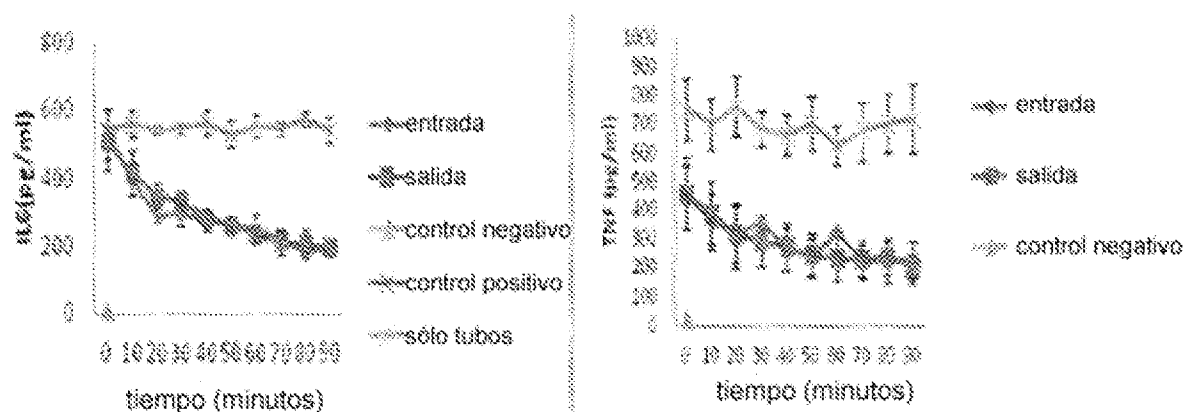


Figura 27 Adsorción de IL6 y TNF a partir del plasma en monolitos unidos a lignina de 30 mm de diámetro

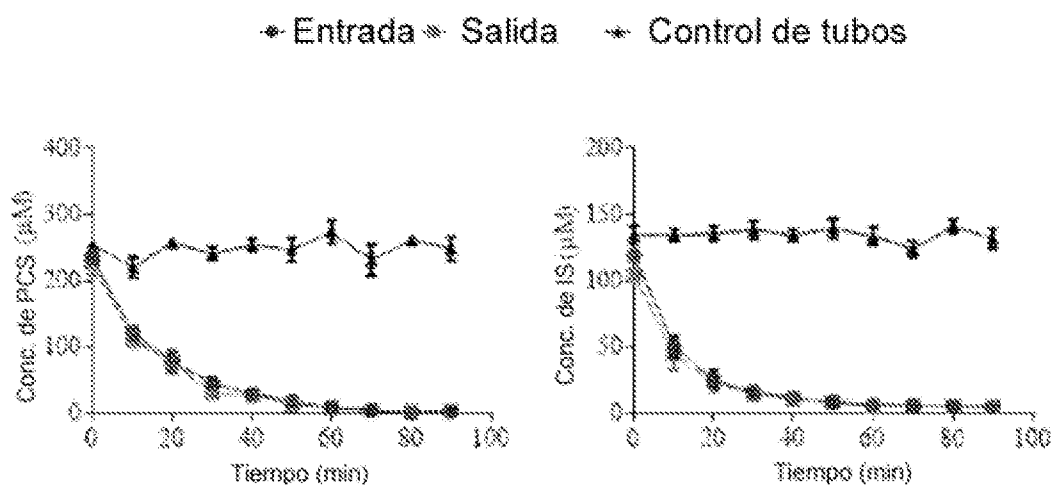


Figura 28 Adsorción de PCS e IS a partir del plasma circulante usando monolitos unidos a lignina de 30 mm

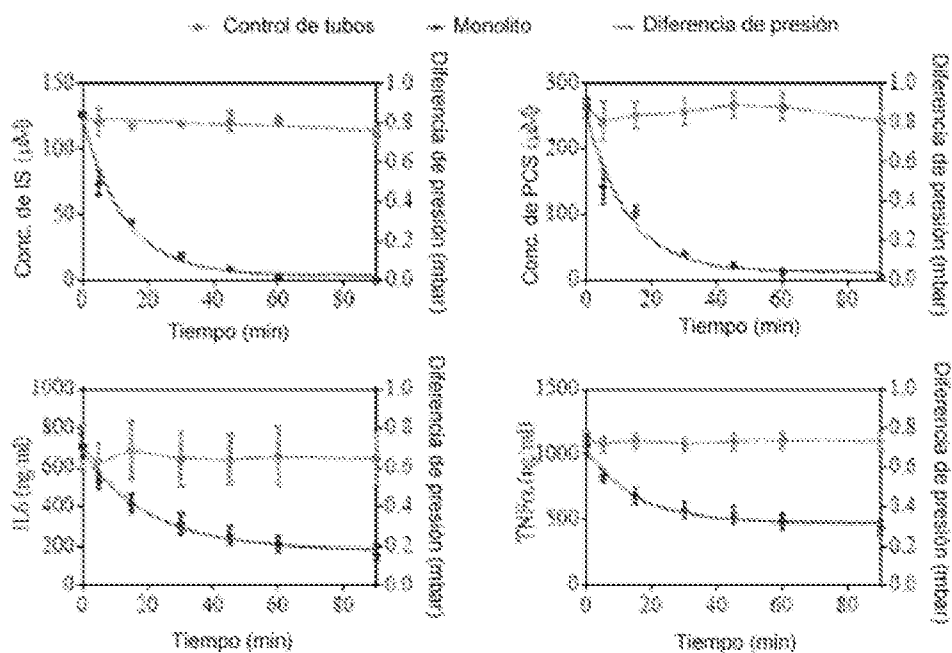


Figura 29 Adsorción de PCS, IS, IL-6 y TNFα a partir de sangre completa usando monolitos de 30 mm

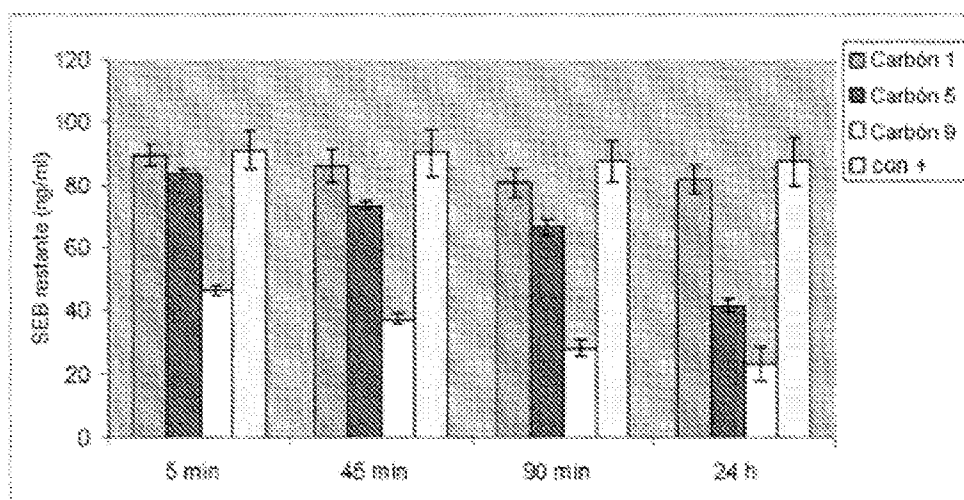


Figura 30 Adsorción de enterotoxina B estafilocócica (SEB) a partir de plasma humano usando perlas de carbón con poros de 1 nm (carbón 1), poros de 30 nm (carbón 5) y poros de 100 nm (carbón 9)

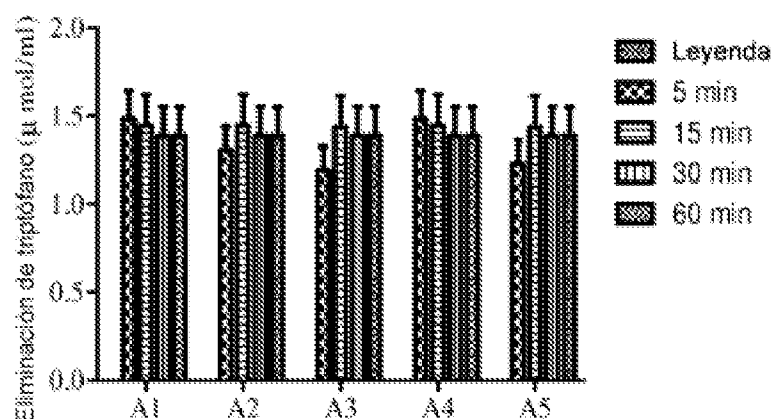


Figura 31 Cantidad de triptófano eliminado del plasma humano con adiciones conocidas. Se recogieron muestras después de incubar 0,6 ml de perlas de AC (A-1, A-2, A-3, A-4 y A-5) con 5,4 ml de plasma humano congelado en fresco con adiciones conocidas de triptófano (0,1 mmol/ml) durante 5, 15, 30 y 60 minutos, y se analizaron usando HPLC. La eliminación de triptófano se calculó basándose en el volumen de las perlas de AC. (Media n=4, + EEM)

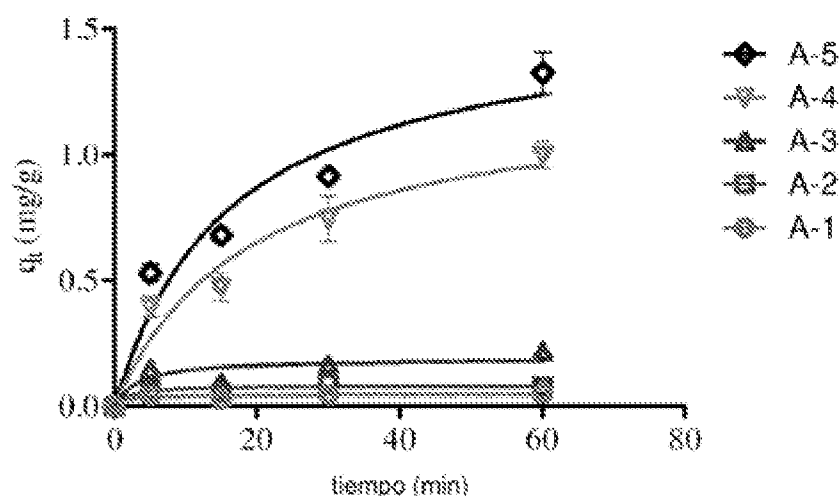


Figura 32 Cinética de adsorción de bilirrubina mediante AC1-5 a partir de plasma con adiciones conocidas. Se observó la cinética de adsorción de bilirrubina mediante 0,4 ml de carbón microporoso (A1), carbón mesoporoso (A2) y carbón macroporoso (A3, A4 y A5) a partir de 5,6 ml de plasma con adiciones conocidas de bilirrubina 300 μM en 4 puntos de tiempo a lo largo de un periodo de incubación de 60 minutos. (Media n=5, + EEM)

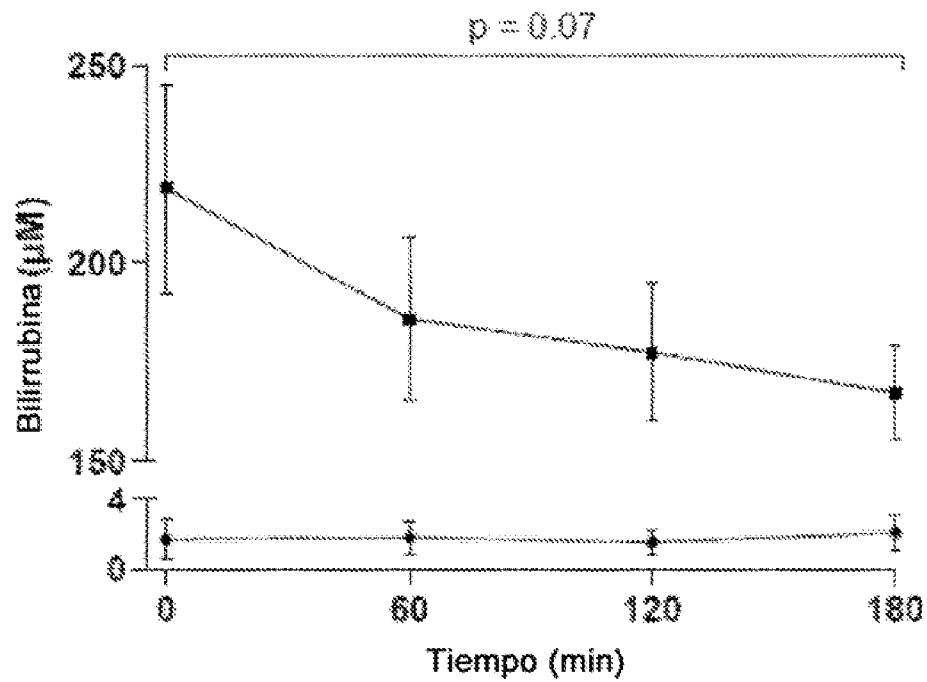


Figura 33 Reducción en el contenido de bilirrubina de la sangre circulante de un modelo animal de ligadura del colédoco (BDL) de insuficiencia hepática durante la hemoperfusión usando un monolito de carbón macroporoso (línea superior) y un control simulado (línea inferior).