

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5117091号
(P5117091)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月26日 (2012.10.26)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 30/88 (2006.01)
 GO 1 N 30/88 2 O 1 X
 GO 1 N 30/88 2 O 1 G

請求項の数 16 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2007-100711 (P2007-100711)	(73) 特許権者	591032596
(22) 出願日	平成19年4月6日 (2007.4.6)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
(65) 公開番号	特開2007-292751 (P2007-292751A)		ト ベシュレンクテル ハフツング
(43) 公開日	平成19年11月8日 (2007.11.8)		Merck Patent Gesell
審査請求日	平成22年4月5日 (2010.4.5)		schaft mit beschrae
(31) 優先権主張番号	06007395.4		nkter Haftung
(32) 優先日	平成18年4月7日 (2006.4.7)		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ルムシュタット フランクフルター シュ
(31) 優先権主張番号	06008141.1		トラーセ 250
(32) 優先日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		Frankfurter Str. 25
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		O, D-64293 Darmstadt
			, Federal Republic o
			f Germany
		(74) 代理人	100102842
			弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モノリス型分離カラムの製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

モノリス型分離カラムの製造方法であって、

a) 不均一な周辺領域を有する直径の、円筒状の多孔質モノリス型成形物であって、無機材料または有機／無機ハイブリッド材料を含み、但し有機材料から成るものではなく、被覆されていてもよい、前記成形物を提供すること、および

b) 外側の層を 1 回または 2 回以上研削する心無し研削プロセスによって、該成形物の直径を少なくとも 5 μ m 縮小して、外側の不均一な層を除去した横断面全体にわたり均一な特性を有したカラムとすること

を含む、前記方法。

10

【請求項 2】

多孔質モノリス型形成物の直径が、外側の層を 1 回または 2 回以上研削することによって少なくとも 20 μ m 縮小される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

研削された成形物が、b) に続いて、液体密閉様式でクラッドされること (工程 c)) をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

成形物の直径が、工程 b) において段階的に合計 0.1 ~ 3 mm 縮小されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

20

工程 a) において提供される成形物が、ゲル化モールド中で製造されたモノリス型成形物である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

工程 a) において提供される成形物が、ゾル・ゲル法によって製造されたモノリス型成形物である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

工程 a) において提供される成形物が、4 mm ～ 8 mmの直径を有するモノリス型成形物である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

研削中において、研削屑が成形物の表面に接触するのを防ぐために、前記研削屑が取り除かれる、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

研削中において、吸引デバイスが研削屑を取り除く、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

1 回または 2 回以上の外側層の研削の後に、成形物の直径が 6 mm 未満である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

1 回または 2 回以上の外側層の研削の後に、成形物の直径が 4 mm 未満である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

1 回または 2 回以上の外側層の研削の後に、成形物の直径が 2 ～ 6 mm である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

無機材料が、シリカ材料、金属酸化物、酸化アルミニウム、酸化チタン、または金属酸化物の混合物製材料であり、または有機／無機ハイブリッド材料が、有機／無機ハイブリッド構造を有する均一な三次元ネットワークを有するか、または少なくとも一層のポアを含む有機ポリマーで被覆された無機材料であるか、または有機アルコキシシランからまたは有機アルコキシシランとアルコキシシランの混合物から調製された材料である、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

成形物が、被覆されていてもよい、無機材料または有機／無機ハイブリッド材料からなる、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

成形物が、無機材料からなる、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

成形物が、有機／無機ハイブリッド材料からなる、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モノリス型成形物を使用して、直径が研削によって縮小されたモノリス型分離カラムの製造方法、およびこの方法において製造される分離効率が改善された分離カラム、およびそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

先行技術 きわめて少量の開始材料によって化学反応が行われ得る、小型合成デバイスの開発の結果として、きわめて少量の物質の分離を容易にするために、対応する分析デバイスの必要性もまた増大した。

【0003】

比較的小さい直径の分離カラムの本質的な利点は、著しく少量の物質を検出し得るという可能性である。3 mmの直径を有する分離カラムは、4.6 mmの直径を有する従来のカラムと比較して、2.35倍高い検出感度を有する ($F = (4.6 / 3)^2$ から計算される)。

【0004】

従って、標準的な製品（内部直径4.6 mm）より小さい直径を有する分離カラムは、クロマトグラフィー分離技術において、かつてなく頻繁に使用されている。しかし、通常使用されるデバイスと組み合わせてさえ、より小さい直径のカラムの使用は、より少量の溶媒しか必要としないので、利点を有する。このことはまた、MS検出器への注入の前に移動相の一部を分割することを必要とせず、これらのカラムを質量選択的検出（LC/MS）と組み合わせて使用することを可能にする。

10

【0005】

これらのカラムの高い分離効率と、同時に高い浸透性とに起因して、モノリス型分離カラムは、より大きい流速を有するクロマトグラフィー分離のために使用され得る。このことが、他の分離カラムと比較しての、モノリス型分離カラムを使用することの真の利点である。直径がより小さい分離カラムを使用する上で、さらにより高い検出感度を付加的に達成することができる。

【0006】

モノリス型分離カラム、特に、シリカゲルベースの対応するカラムの形態での、無機多孔質材料の調製のための種々の方法が公知である。特許文献1または特許文献2においてもまた記載されるように、好ましくはゾル・ゲル法が使用される。ゾル・ゲル法とは、第1に重合可能な低分子量種が生成され、そして最終的に重合反応を介して凝集または重合された材料が得られる、広く知られた方法に適用される用語である。ゾル・ゲル法は、とりわけ、一般にカルボキシリガンドまたはベータージケトンリガンドを含有する、金属アルコキシド、金属塩化物、金属塩、または組み合わせ化合物の加水分解における使用に好適である。対応する方法はまた、特許文献3においても記載され、ここにおいて、金属アルコキシドの溶液は、ポア形成剤（pore former）としての有機ポリマーとともに、加水分解プロセスに供される。その後の重縮合が、最終的に、珪酸塩豊富相と溶解したポリマーを含む水性有機相との相分離をもたらす。この方法によって調製される材料は、狭いポアサイズ分布を有する相互結合したオープンポアによって識別される。

20

30

【0007】

ゾル・ゲル法によってモノリス型分離カラムを製造するために、例えば6 mmの内径を有する好適な材料で作られたモールド（例えば、管）内に、ゾルを導入する。これは、後に、結果として得られたモノリスの、収縮に起因して生じる直径を決定する。経験から、収縮はもとの直径の約15%であることが示される。

【0008】

現在、より小さい直径（特に約5 mm未満の直径）のモノリスの製造において、上記のゾル・ゲル法は、至適クロマトグラフィー分離効率を有さない製品をもたらすことが見いだされている。

40

【0009】

無機モノリス型クロマトグラフィーカラムの他に、有機モノリス型カラムが、近年、かつてなく高い程度に確立されてきた。なぜならば、有機モノリス型カラムは、特定の条件下において、通常使用される無機分離カラムより優れた特性を有するからである。有機モノリス型カラムは、好ましくは高度に架橋された硬質有機ポリマーゲルである。これらの調製において、これらの材質はまた、代表的には、例えば、管などのモールド内で重合される。有機モノリス型ポリマーの調製のための方法は、当業者に公知である。調製は、例えば、非特許文献1および非特許文献2、または特許文献4における様式と同様の様式において行われ得る。有機モノリス型成形物の製造についての別の可能性としては、有機モノマーの重合の後で溶解する無機多孔成形物による、有機重合体の注型（cast）の製造が

50

ある。対応する方法は、特許文献5および特許文献6において記載される。

【特許文献1】欧州特許第0710219号明細書

【特許文献2】国際公開第98/29350号パンフレット

【特許文献3】欧州特許第0363697号明細書

【特許文献4】国際公開第2005116095号パンフレット

【特許文献5】欧州特許出願公開第0366252号明細書

【特許文献6】独国特許出願公開第19946674号明細書

【非特許文献1】F. SvecおよびJ.M. Frechet、「Anal. Chem.」、1992年、第64巻、pp. 820-822

【非特許文献2】S. Hjertenら、「J. Chromatogr.」、1989年、第473巻、pp. 273-275

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

目的

従って、本発明の目的は、少量の生成物の混合物ですらクロマトグラフィーによって最高感度で分離することを可能にする分離カラムを提供することである。しかし、本発明のさらなる目的は、より高い感度で分離を行うことが可能な、きわめて小さい不純物ですらよりよくまたは全て検出し得る、特に小さい直径の分離カラムを提供することである。

【0011】

加えて、クロマトグラフィー分離が、検出技術として質量分析と組み合わせられ、1つの単位で行われることを可能とする、改善された分離カラムを提供することが望ましい。なぜならば、これら2つの方法は、互いに非常に良く補い合うからである。質量分析装置は、一般に、低い流速でのみ作動され得るので、これらの装置と組み合わせられ得、より小さい直径にも関わらず分離の改善をもたらす、小さい直径の分離カラムを、本発明を介して提供することが望ましい。

【0012】

従って、本発明の目的は、高価でなく、実行が簡便な、モノリス型分離カラムの製造方法を提供することであり、この方法は、カラムの横断面全体にわたって均一な特性を有し、その結果、製造されたカラムの各々のボリュームエレメントにおいて可能な限り同じ分離効率が達成される分離カラムを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0013】

この目的は、以下の方法によって達成される：第1の工程においてモノリス型成形物が提供され、次の工程においてこのモノリス型成形物から研削により外側の不均一な層が削除される。この目的のために、数マイクロメートルの厚みを有する薄層が、外側から研削される。成形物の直径を研削によって5 μm 縮小させれば、特性を改善するために十分であり得る。直径は、通常、所望の程度、しかし少なくとも $\geq 20 \mu\text{m}$ 、研削の工程によって縮小される。

【0014】

本発明による目的の達成

特に、比較的小さい直径のモノリス型クロマトグラフィーカラムがしばしば至適分離効率を示さない理由は、そのモノリスの周辺領域の影響力の拡大にあると考えられる。

【0015】

シリカのモノリスの場合、直径の減少の結果、分離に対してより著しい有害効果を有し得る緻密なシリカゲルのドメインは、例えば、周辺領域において生じる。

【0016】

調査が示してきたように、周辺領域は、さらに内側に形成されたモノリスのボリュームエレメント (volume element) とは異なる構造を有する。三次元ネットワークは内部において構築されるが、多孔度が著しく低下したシリカゲルの圧縮ドメインは、周辺領域にお

10

20

30

40

50

いて明らかであり、分離効率およびピーク対称性に対して効果を有する。SEM顕微鏡写真によって、モノリス型カラムの外側のシリカゲル層が不均一な構造を有することを示すことが可能であった。ゾルとゲル化管の内側表面との接触は、カラムの内部における構造とは異なるシリカゲル構造を生み出す。モノリスの内部におけるものような代表的なポア構造を示さない、きわめて高密度なシリカゲル層を有するドメインは、外側表面上に形成する。

【0017】

驚いたことに、好適な研削プロセスにおいて外側の材料（すなわち、成形物の外側のクラッド（cladding）層）を研削することによって、従来の方法によってゲル化モールド（gelling mould）中で製造されるモノリス型成形物から、より小さい（例えば、3 mm または 2 mm または 2 mm 未満の）直径の対応するカラムを製造することが可能であることが見いだされている。これは、心無し研削プロセスであっても、高感度の材料に適合した条件下において、薄い外側の層が好ましくは段階的に各々のモノリス成形物から除去され得る、別のプロセスであってもよい。

10

【0018】

従って、本発明の目的は、代表的には約 0.01 ~ 0.2 mm の成形物の層を所望の直径へと段階的に研削する工程を、好ましくは繰り返すことによって達成される。

【0019】

本発明の主題

本発明は、モノリス型分離カラムの製造方法に関し、この方法は、以下：

20

- a) 不均一な周辺領域を有する多孔質モノリス型成形物の提供
 - b) 外側のクラッド層を一度以上研削することによって、少なくとも 20 μ m この成形物の直径を縮小する工程
- による。

【0020】

本発明による方法は、ゲル化モールドにおいて製造される多孔質モノリス型成形物に特に好適である。

【0021】

好ましい態様において、上記の研削された成形物は、工程 b) に続いて、工程 c) において、液体密閉様式でクラッドされる。

30

【0022】

好ましい態様において、上記の成形物の直径は、工程 b) において心無し研削プロセスにおいて縮小される。

【0023】

別の好ましい態様において、上記の成形物の直径は、工程 b) において回転砥石車の補助によって縮小される。

【0024】

別の好ましい態様において、上記の成形物の直径は、工程 b) において中心間での円筒研削（cylindrical grinding）によって縮小される。

【0025】

別の好ましい態様において、上記の成形物の直径は、工程 b) において旋盤で中心間での丸削り（turning）によって縮小される。

40

【0026】

好ましい態様において、上記の成形物の直径は、工程 b) において段階的に合計で 0.1 mm ~ 3 mm 縮小される。

【0027】

好ましい態様において、ゾル・ゲル法によって製造されるモノリス型成形物は、工程 a) において提供される。

【0028】

好ましい態様において、4 mm と 8 mm との間の直径を有するモノリス型成形物は、工

50

程 a) において使用される。

【0029】

本発明はまた、本発明の方法によって製造されるモノリス型分離カラムに関する。

【0030】

本発明はさらに、触媒プロセスまたはフロー合成 (flow synthesis) または固相抽出における支持材料として、少なくとも二つの物質のクロマトグラフィー分離のために、本発明によるモノリス型分離カラムを使用することに関する。

【0031】

発明の詳細な説明

本発明に従う方法において使用される成形物は、不均一な周辺領域を有する成形物であって、特に、モールド (いわゆる、ゲル化モールド) 内で製造された成形物である。このゲル化モールドは、製造されるモノリス型成形物の大きさおよび形を決定する。本明細書中の用語「ゲル化モールド」は、使用される製造方法とは独立して使用される。すなわち、成形物が、例えば、ゾル・ゲル法、他の重縮合プロセスもしくは縮合プロセス、または、例えば、焼結のいずれによって製造されるかとは関係しない。例えば、カラム状成形物の製造のためのゲル化モールドは、代表的には、片側または両側で密封され得る管である。

10

【0032】

不均一な周辺領域を有する成形物は、その外側の層が不均一であるかまたはその成形物の内側における領域と異なる構造を有する成形物である。不均一な周辺領域は、例えば、成形物の製造に起因して (例えば、ゲル化モールド内での製造の場合において上で説明されるように) 生じ得るか、またはその後の成形物の処理 (例えば、熱処理もしくは機械的処理) に起因して起こり得る。

20

【0033】

本発明によると、モノリス型分離カラムは、外側の層を研削することによる本発明に従う方法によって製造される多孔質モノリス型成形物である。本発明に従うモノリス型分離カラムは、以下に記載されるように、クロマトグラフィーの目的または他の目的のために使用され得る。

【0034】

成形物の「外側の層」は、その成形物の外側の側表面または周辺領域である。成形物の製造の間、この外側の層は、ゲル化モールドと直接接触しているかまたはきわめて近接している。

30

【0035】

本発明によると、多孔質モノリス型成形物は、単峰性 (monomodal)、二峰性 (bimodal)、または少峰性 (oligomodal) のポア構造を有する成形物である。ポアの容積は、代表的には、成形物の容積の 50~80% である。好ましい成形物は、マクロポアによる単峰性ポア構造、または特に好ましくは、メソポアとマクロポアとによる二峰性もしくは三峰性 (trimodal) のポア構造を有する。相互結合したマクロポアは、好ましくは 0.1 μm より大きい中間値を持つ直径を有する。メソポアの直径は、好ましくは 2 nm と 100 nm との間の中間値を有する。本発明に従って処理される成形物は、好ましくはクロマトグラフィーの目的のために使用されるので、これらの成形物の寸法は、一般に、モノリス型クロマトグラフィーカラムについて通常である寸法に対応する。これらは、代表的には、直径が 2 mm と 25 mm との間であり、長さが 2 cm と 1 m との間である。しかし、分離カラムの適用の面積に依存して、これらの寸法からの偏差が可能である。成形物は、好ましくは円筒状 (すなわち、カラム状) であり、円形の端面 S および側表面 M を有する (図 2 を参照のこと) が、特定の適用のために異なる形を有してもよい。例としては、円錐状カラム、多角形の端面を有するカラム、または立方体成形物がある。

40

【0036】

成形物は、安定な成形物の形成のために適した硬質の多孔質材料からなり得る。特に、無機材料、有機材料、または有機/無機ハイブリッド材料からなり得る。

50

【0037】

無機材料の例としては、シリカ材料、あるいは例えば酸化アルミニウムもしくは酸化チタンなどの他の金属酸化物製または金属酸化物の混合物製の材料がある。

【0038】

有機／無機ハイブリッド材料の例としては、有機／無機ハイブリッド構造を有する均一な三次元ネットワークからなる材料、または少なくとも一層の有機ポリマーで被覆（ポア内を含む）された無機材料、または少なくとも一層の無機ポリマーで被覆（ポア内を含む）された有機材料がある。

【0039】

有機ポリマーの例としては、特に、高度に架橋されたポリアクリル酸（ポリメタクリル酸）誘導体、ポリスチレン誘導体、ポリエステル類、ポリアミド類、ポリエチレン類または多孔質の炭素材料がある。

10

【0040】

好ましい態様において、本発明に従って使用される成形物は、無機材料、特に、シリカ材料からなるか、または無機／有機ハイブリッド材料、特に、有機アルコキシシランから調製された材料もしくはゾル・ゲル法において調製される有機アルコキシシランとアルコキシシランとの混合物から調製された材料からなる。

【0041】

無機材料、有機材料、または有機／無機ハイブリッド材料からの成形物の製造方法は、当業者に公知である（例えば、先行技術の記載を参照のこと）。公知の方法のいくつかは、以下で例として簡単に説明される：

20

【0042】

好ましい態様において、本発明に従って、ゾル・ゲル法によって製造される成形物が使用される。この様式の方法、例えば、EP 0 710 219 B1 または好ましくはWO 98/29350において記載される。ゾル・ゲル法においては、第一に、重合可能な低分子量種が製造され、そして最終的に重合反応または重縮合反応を介して凝集または重合した材料が得られる。ゾル・ゲル法は、とりわけ、金属アルコキシド、金属塩化物、金属塩、または一般にカルボキシリリガンドもしくはペーターゲットンリガンドを含有する組み合わせ化合物の加水分解における使用に好適である。対応する方法はまた、EP 0 363 697においても記載される。

30

【0043】

ゾル・ゲル法による本発明に従った場合に好適であるシリカ材料の調製のために好適なアルコキシシラン類は、テトラアルコキシシラン $(RO)_4Si$ であり、ここで、Rは、代表的には、C1～C20アルキル、C2～C20アルケニル、もしくはC5～C20アリールなどのアルキルラジカル、アルケニルラジカル、またはアリールラジカルであり、好ましくはC1～C8アルキルラジカルである。テトラエトキシシラン、特にテトラメトキシシランが、特に好ましい。テトラアルコキシシランは、同等に、異なるアルキルラジカル(R)を含有し得る。

【0044】

別の態様において、有機アルコキシシラン類または有機アルコキシシラン類とテトラアルコキシシラン類との混合物もまた、アルコキシシランまたは2種以上のアルコキシシラン類の混合物の代わりに使用され得る。この方法において、無機／有機ハイブリッド材料が形成される。好適な有機アルコキシシラン類は、テトラアルコキシシランの1個から3個のアルコキシ基、好ましくは1個のアルコキシ基が、好ましくはC1～C20アルキル、C2～C20アルケニル、またはC5～C20アリールなどの有機ラジカルによって置換されている有機アルコキシシラン類である。さらなる有機アルコキシシラン類は、例えば、WO 03/014450 またはUS 4,017,528において開示される。

40

【0045】

単量体の形態の代わりに、アルコキシシラン類または有機アルコキシシラン類はまた、例えばオリゴマー類のような前もって重合された形態において使用されてもよい。

50

【0046】

ゾル・ゲル法において、ゲル体は、ポア形成相（例えば、有機ポリマーの水溶液）の存在下における、開始材料（例えば、アルコキシシラン類および／または有機アルコキシシラン類など）の加水分解によって構築される。次いで、ゲルは熟成され、そして最終的にポア形成物質が分離される。モノマーのタイプおよび使用される任意のポア形成剤に依存して、該方法が行われる特定の形式は変化する。

【0047】

有機アルコキシシラン類の使用の場合において、ポアの形成は、さまざまな形で、（例えば、モノリス型形成物が有することになるポア分布に依存して）影響を及ぼされ得る。

【0048】

例えば、ポリエチレングリコールなどの細孔形成剤の添加は、必要に応じて省略されてもよい。なぜならば、一部の有機アルコキシシラン類自体が、加水分解不可能な有機ラジカルに起因して、成形物中のマクロポア構造の形成に影響を及ぼすからである。

【0049】

メソポアがさらに所望される場合、以下のような界面活性剤が添加されてもよい：例えば、CTAB ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Br}^-$) などのカチオン性界面活性剤、PEG（ポリエチレングリコール）、Brj 56 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{10}-\text{OH}$)、Brj 58 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{20}-\text{OH}$)、および Triton（登録商標）X 界面活性剤 ($\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$ （ここで、 $x=8$ （TX-114）もしくは $x=10$ （TX-100））などの非イオン性界面活性剤、または Pluronic（登録商標）P-123 ($(\text{EO})_{20}(\text{酸化プロピレン、PO})_{70}(\text{EO})_{20}$ ）もしくは Tween（登録商標）85（ポリオキシエチレンソルビタントリオレート）などのブロックコポリマー。あるいは、例えば、WO 95/03256 において記載されるように、および特に WO 98/29350（尿素のような熱分解可能な物質の添加）において記載されるように、熟成プロセスが行われてもよい。

【0050】

か焼（calcination）の工程が、ゲル化およびゲルの熟成の後にしばしば代表的に行われる。これが、成形物中に残留している全ての有機化合物または有機残留物を除去する。モノマーゾル中での有機アルコキシシラン類の使用の場合においてすら、成形物から有機残留物が除去されて完全に無機の成形物が得られるように、最終合成工程において、か焼を行ってもよい。特に、大量の有機ラジカル類を有する有機アルコキシシラン類を使用する場合において、ポアを生じさせるために、か焼を利用してもよい。か焼は、一般に、300℃と600℃との間の温度で行われる。

【0051】

しかし、特に有機アルコキシシランを使用する場合において、か焼の工程を省略するか、あるいは、有機ラジカルが攻撃されないように温度を選択することも、同等に可能である。この方法において、有機ラジカル類を介して、成形物の材料特性に（例えば、そのクロマトグラフィー分離特性に関して）影響を及ぼすことが可能である。この場合の温度は、代表的には、100℃と300℃との間である。

【0052】

ポアが均等に、しかしまた製造されるモノリスの容積を通して均一に分布することが、対応するカラムの製造のために不可欠である。好適なポア形成化学物質は、例えば、ポリエチレンオキシド、またはポリアルコールとホルムアルデヒドとからなる混合物などの、水溶性の有機ポリマー類であり得る。また、ポア形成相の成分として、ホルムアルデヒドとエチレングリコール、グリセロール、またはソルビトールなどの、ポリアルコールとを含む混合物を使用することも可能である。

【0053】

シリコンアルコキシド類が有機金属化合物として使用される場合、加水分解は、好ましくは、酸性培地中で行われる。この目的のために、好ましくは、希釈酸、正確には 1 mm

10

20

30

40

50

0.1 / 1 ~ 2 mol / l の濃度の酢酸または硝酸が使用される。しかし、また、他の希釈酸を、この目的のために使用してもよい。

【0054】

ゾル・ゲル法によって製造される成形物の構造は、選択される方法のパラメーターに依存し、例えば、使用される開始材料、反応温度、pH、使用される任意の触媒の性質、使用される有機ポリマーの量および分子量、ならびに使用される溶媒によって決定される。しかし、正確に同一の条件下において再現可能な構造が得られることが見出されている。

【0055】

EP 0 710 219 B1または好ましくはWO 98/29350に従って製造される成形物は、好ましくは、相互結合したマクロポアが選択された方法のパラメーターに依存して0.1 ~ 50 μ mの範囲内の平均直径、好ましくは0.2 ~ 20 μ mの範囲内の平均直径を持つ構造を有する。特に、パラメーターは、0.2 ~ 10 μ mの範囲内のマクロポア直径を有する成形物が得られるように選択される。

【0056】

製造されるカラムにおいて生じるポア容積は、そのカラムがその後の研削処理に好適な安定性を有し、後の使用中に好適な圧力条件が構築し得るように、好ましくは総容積に基づいて約50 ~ 80 %であるように設定される。

【0057】

既に上で記述されたように、好ましい材料の場合において、メソポアがマクロポアの壁内にさらに配置される。メソポアは、2 ~ 100 nmの範囲の平均直径を有する。メソポアが2 ~ 50 nmの範囲内の平均直径を有するカラム、特に5 ~ 30 nmの範囲内の平均直径を有するカラムが、特に優れた特性を有する。

【0058】

ポアの総容積に対するメソポア容積の割合は、可能である場合、10 %より大きくあるべきである。

【0059】

従来のクロマトグラフィーカラムについて公知であるように、本発明に従って使用される成形物または分離カラムもまた、官能基（いわゆる分離エフェクター（separation effector））によって、これらの官能基をポアの表面に結合させることによるか、あるいはポア内のバイオ分子（例えば、ブドウ糖イソメラーゼなどの酵素、または白金もしくはパラジウムなどの金属触媒）を支持することによって、誘導され得る。例えば、イオン基、疎水基、キレート基、またはキラル基などの種々の分離エフェクター、およびこれらの導入の方法は、当業者に公知である。例は、例えば、WO 98/29350において与えられる。

【0060】

好適な有機成形物は、従来の重合プロセス、例えば、フリーラジカル重合、イオン重合、または熱重合によって製造され得る。これらは、本発明に従う研削によって意図せずして変形または損傷されないために十分硬質であるように、高度に架橋されて製造されなければならない。さらに、有機ポリマー成形物は、成形物（ゲル化モールドとしてのいわゆるマトリックス成形物）中のモノマーのバルク重合と、その後の溶解によるマトリックス成形物の除去によって製造され得る。

【0061】

このために使用されるマトリックス成形物、すなわち、ゲル化モールドは、代表的には、適切に寸法決定（dimension）されたシリカゲル性の多孔質成形物であり、そのポア系は、特にマクロポアによって形成される。この成形物はまた、好ましくは、マクロポアの壁内にさらにメソポアを有する。相互結合したマクロポアは、代表的には、0.1 μ mより大きい中間値をもつ直径を有する。メソポアの直径は、一般的に、2 nmと100 nmの間の中間値を有する。中で重合された成形物の多孔度および比表面積は、マトリックス成形物の多孔度のタイプまたは比表面積によって影響を及ぼされる。本発明によって結果として生じる成形物は、従って、マクロポアを有し得、好ましくはまたマトリックス成形物について記述されるものと同じ寸法のメソポアを有し得る。

10

20

30

40

50

【0062】

多孔質成形物の代わりに、使用されるマトリックス成形物もまた、カラムまたは多孔質粒子で充填される対応する容器であり得る。この場合において、粒子間空間が、通常、マクロポアを形成する。

【0063】

使用されるマトリックス成形物は、代表的には、そのポア系が特にマクロポアによって形成される、適切に寸法決定された多孔質成形物である。この成形物は、好ましくは、マクロポアの壁内にメソポアをさらに有する。相互結合したマクロポアは、代表的には、0.1 μm より大きい中間値を有する直径を有する。メソポアの直径は、一般的に、2 nm と 100 nm の間の中間値を有する。中で重合される成形物の多孔度および比表面積は、マトリックス成形物の多孔度の型または比表面積によって制御され、その結果として、形成された有機成形物が、マトリックス成形物について記述されるものと同じ寸法のマクロポアおよびメソポアを有する。

10

【0064】

多孔質成形物の代わりに使用されるマトリックス成形物もまた、カラムまたは多孔質粒子で充填される対応する容器であってもよい。この場合において、粒子間空間が、通常、マクロポアを形成する。

【0065】

重合が完了した後でマトリックス成形物を除去することができるように、マトリックス成形物は、形成された有機ポリマーを破壊することなく溶解されて洗い流されなければならない。好適なマトリックス成形物は、無機酸化物（特にシリカゲル）などの無機材料からなる。これらは、WO 94/19 687、WO 95/03 256またはWO 98/29350に記載されるような、モノリス型成形物であってもよい。これらは、調製されるべき有機ポリマー類の所望の多孔度に依存して、か焼された形態で使用されても、か焼されていない形態で使用されてもよい。

20

【0066】

シリカゲル製のマトリックス成形物は、水性塩基でまたは水性フッ化水素酸で洗い流すことができる。中で重合される有機形成物がこれらの条件下で同様に不安定である場合、別のマトリックス成形物が選択されなければならない。これは、例えば、有機ポリマー製の多孔質マトリックス成形物であってもよく、これは、中で重合した形成物を破壊しない条件下において洗い流される。従って、例えば、ポリラクチドまたはメラミンフェノールホルムアルデヒド樹脂が使用されてもよい。

30

【0067】

例えば、フリーラジカル重合、イオン重合、または熱重合によって製造される非常に広範な有機ポリマー成形物が、この方法によって製造され得る。従って、得られる成形物は、ポリアクリル酸誘導体、（ポリメタクリル酸誘導体）、ポリスチレン誘導体、ポリエステル類、ポリアミド類、またはポリエチレン類からなり得る。製造のために使用されるべきモノマーは、有機ポリマーの分野における当業者に公知である。それらの例としては、ビニルモノマーなどのモノエチレン性（monoethylenically）不飽和モノマーもしくはポリエチレン性（polyethylenically）不飽和モノマー、例えばスチレンおよび置換スチレン類、酢酸ビニルもしくはプロピオン酸ビニルなどの芳香族ビニルモノマー類もしくは脂肪族ビニルモノマー類、メタクリレート類および他のアルキルアクリレート類などのアクリルのモノマー、エトキシメタクリレートおよび高次のアナログ、ならびに対応するそれらのメタクリレート類もしくはアクリルアミドなどの、それらのアミド、またはアクリロニトリルがある。さらなるモノエチレン性およびポリエチレン性に不飽和なモノマーは、例えば、EP 0 366 252またはUS 5,858,296において示される。

40

【0068】

当業者は、異なるモノマーを標的とする様式において組み合わせることができ、所望の場合、好適なフリーラジカル開始剤を添加することができ、従って、マトリックス成形物が充填され得るモノマー溶液を調製することができる。重合の持続時間および温度は、従

50

来の法則に従って、それぞれのモノマー溶液に合致するべきである。

【0069】

重合の完了後、例えば無機マトリックスポリマーと成形された有機ポリマーとからなる形成された固相成形物は取り除かれ、マトリックス成形物の材料は溶解される。この目的のために、この成形物は、洗浄溶液中に置かれ、必要に応じて熱を加えられ、必要な場合には旋回させられる。シリカゲルの除去のための水性フッ化水素酸による処置は、代表的には、48時間を要する。

【0070】

アグレッシブ (aggressive) な洗浄溶液および最終粒子の除去のためのさらなる洗浄工程の後、多孔質有機ポリマー成形物が、使用されたマトリックス成形物の流型として得られる。

10

【0071】

所望の分離特性に依存して、有機ポリマー製の成形物の場合、さらなる改変もまた必要であり得る。例えば、アフィニティークロマトグラフィーまたはイオン交換クロマトグラフィーのためにカラムが使用される場合、好適な物質がモノマー溶液中に既に添加されておらず従って直接的にポリマー中に導入される場合は、ポア表面は対応する分離エフェクターで被覆されなければならない。しかし、好ましくは、機能付与は、その後にのみ、対応する分離エフェクターによって直接的に行われるか、または次いで分離エフェクターと反応され得る官能基の導入によって行われる。また、重合成形物に対するさらなる改変が、ブロック重合またはグラフト重合によって導入されてもよい。重合可能な二重結合に加えてオキシラン環などのさらなる官能基を含有する分離エフェクターおよびモノマーは、当業者に公知である。例は、WO 96/22316またはWO 95/10354において与えられる。

20

【0072】

例えば酵素などの生物学的分子を結合させるかまたは固定させるために、本発明による成形物の好適な官能基を使用することが、同等に可能である。

【0073】

さらに、特定の分離特性を有する成形物が、製造され得る。「分子インプリンティング (molecular imprinting)」においてのように、ゲル化モールドとしてマトリックス成形物の補助を受ける成形物の製造において、鑄型分子が、この場合、多孔質マトリックス成形物または非多孔質マトリックス成形物の表面に結合され得る。空間またはポアは、その後モノマー溶液で充填され、重合されて完了する。重合の間に、鑄型分子を囲む空洞が形成する。マトリックス成形物と鑄型分子とは、そこで結合され、次いで洗い流される。このことは、マトリックス成形物への結合が、定義された様式において整列した位置を鑄型分子に選択させるという利点を有する。従って、クロマトグラフィー分離中により明らかで強い相互作用を導くことが可能な、より正確に定義された空洞が形成する。重合後、全ての鑄型分子は、洗い流され得る。モノマー溶液は、第二の工程においてのみ添加されて重合される。

30

【0074】

重合体有機成形物は、一般にゲル化モールドを使用して、例えば、管の形態においてまたはマトリックス成形物として好適な無機成形物もしくは有機成形物の形態において製造されるので、これらは、上記の無機または無機／有機のモノリス型分離カラムのように、分離効率を阻害する不均一な周辺領域を有する。また、無機成形物または無機／有機成形物の場合であるが、製造されるカラムの直径が小さいほど、周辺領域の影響はより大きくなる。

40

【0075】

驚いたことに、現在、液体クロマトグラフィーにおける使用のための硬質成形物の分離効率を改善することが可能であることが見出されている。これは、研削プロセスによって、成形物の周辺領域から材料を均等に取り除くことによって達成される。この方法において、成形物の直径が縮小される。研削プロセスのタイプに依存して、直径は、1段階に縮小され得るか、好ましくは、段階的に縮小され得る。代表的には5 μm ～100 μm の厚

50

さの層が1回の研削工程ごとに取り除かれ、その下限は、一般に、それぞれの研削プロセスまたは使用される機械によって決定され、上限は、材料によって決定される。例えば、約80%の多孔度を有する無機シリカモノリスの場合に、過剰に厚い層($>100\mu\text{m}$)を研削しようとする場合、より頻繁に形成物中に割れ目が生じ、これらの割れ目が、クロマトグラフィーカラムとしてのこの成形物の使用を不可能にする。

【0076】

1回または2回以上の研削の後で取り除かれる合計の層の厚さは、使用される成形物の直径、および後では分離カラムの所望の直径に依存する。例えば成形物製造方法から生じる邪魔になる辺縁の効果を効果的に排除するために、直径は、少なくとも合計 $5\mu\text{m}$ 、好ましくは $20\mu\text{m}$ 縮小されるべきである。 $20\mu\text{m}\sim 4\text{mm}$ の縮小、好ましくは $0.02\text{mm}\sim 3\text{mm}$ の縮小が、代表的である。本発明に従う方法は、 6mm 未満の直径、好ましくは 4mm 未満の直径を有する分離カラムの製造のために、特に有益に使用される。この目的のために、 4mm と 8mm との間の初期直径を有する成形物が、一般に使用される。好ましくは、均等な層が取り除かれる。すなわち、取り除かれる層の厚みは、いずれにおいても(その成形物の周囲全体にわたって)同等である。しかし、不均等な厚みの層、すなわち、例えば、側表面の1つの側でより厚い層を取り除くことも可能である。

【0077】

本発明によると、心無し研削プロセスが、特に好ましい。心無し研削プロセスにおいては、各々の場合において、回転する砥石車の補助によって、成形物の直径が、数百マイクロメートルづつ段階的に縮小される。共通の経験に従って、当業者は、現在、取り除かれた材料がこのプロセスの間に遊離し、この方法で処理された分離カラムの周辺領域で研削プロセス中に作用し、外側のポア構造に有害な影響を及ぼすことを推測する。しかし、本発明に従って製造されるモノリス分離カラムは、直接的なゾル・ゲル法による従来の方法によって製造された所望の小さい直径を有する分離カラムと比較して、著しく良好なクロマトグラフィー分離結果を示すことが、ここで見出された。

【0078】

実際の研削プロセスは、好ましくは、研削機械で行われ、この研削機械は、砥石車(1)、および被加工品(3)を回転させる調整車(2)、および入力キャリッジ(input carriage)または送材キャリッジ(feed carriage)(4)を有し、後者は、研削プロセス中に、回転する砥石車(1)と逆回転する調整車(2)との間に形成する間隙内に導入され得る。被加工品(3)は、研削中は、送材キャリッジ(4)によって保持される。砥石車(1)と調整車(2)との間の間隙の幅は、非常に精密に調整され得る。このことによって、送材キャリッジ(4)によって間隙内に位置される被加工品をナノメートルの正確さまで研削することが可能となる。研削中に、砥石車(1)は、調整車より速く回転する。送材キャリッジ上の被加工品(3)は調整車(2)によって回転されるので、従って、被加工品(3)は砥石車(1)よりゆっくり回転する。このことが、材料の除去をもたらす。従って、心無し研削とは、被加工品の端にホルダーが存在しないことを意味する。「心無し研削」の基本的原理は、図1において示される。きわめて微細な研削屑粒子が被加工品として処理されるモノリスと再び接触することを防ぐために、砥石車(1)と調整車(2)との間の間隙の上に、吸引デバイスが導入される。研削中に、この吸入デバイスは、持続的な空気の流れを発生させ、削り取られた移動性の微細粒子をただちに取り除く。加えて、さらなる吸引デバイスが、送られた被加工品と反対の位置で砥石車の表面の上に導入され、粘着性粒子を砥石車(1)の表面から持続的に吸引する。この方法において、処理されるモノリスから削り取られた微細に粒子化された材料が被加工品の表面に再び達して、露出されたポアと不利益に相互作用することを、首尾よく防ぐことができる。砥石車(1)と調整車(2)との回転速度の相対比の適切な調整によって、簡便な様式において、ポア構造を損傷することなく、かつ不規則に小さい範囲が損傷されたり表面から割れ落ちたりする危険を冒すことなく、成形物の外側の表面からきわめて薄い層を除去することが可能である。

【0079】

研削プロセスの間に、被加工品としての成形物は、間隙を通して送材キャリッジ（４）によって持続的に送られ、送材キャリッジ上にある成形物は、自由に回転可能な様式にある。送材キャリッジ上の正確に調節可能なホルダーが、モノリスが研削部位に送達されて全長にわたって均等に研削されることを確実にする。同時に、成形物が全長にわたって送達キャリッジ上にあるので、その成形物の損壊が防がれる。

【００８０】

好ましい研削結果を得るために、例えば、ゾル・ゲル法によって製造されるモノリス型成形物を、複数の工程において所望の小さい直径まで研削し、各々の場合において最大で数 μm の厚さの層を除去することが望ましい。経験に従って、研削される層が薄いほど、より好ましい研削結果が達成される。

10

【００８１】

さらなる実験が、驚くべき形で、以下のことを示した：記載される心無し研削プロセスによってのみ、邪魔になる外側周辺領域を除去し得、従ってモノリス型分離カラムの直径を縮小し得るのではなく、好適な送材条件下で複数の工程においては、製造されるモノリス型分離カラムの外側から非常に薄い層を除去する場合、代わりに他の研削方法によって、対応する結果を得ることができる。ここでの各々の場合において、モノリスの破壊を引き起こすレバーの力が作用できないように、きわめて低い圧力を使用して成形物を全長にわたって均等に支持することが必須である。加えて、使用される研削プロセスに関わらず、処置された形成物の表面から研削プロセスの間に形成される粒子を形成後に可能な限り早く吸引によって取り除き、従って外側のポア内に定着することを防ぐことが有益である。

20

【００８２】

本発明によると、対応するモノリス型成形物の直径の縮小は、中心間での円筒研削により、きわめて精密な設定を可能にする適切に装備された円筒状の研削機械において行われ得る。

【００８３】

モノリス型成形物の繊細な構造を考慮すると、別の可能性としては、旋盤を使用した中心間での丸削りによって薄い外側の層を除去し、この方法において、本発明に従って、横断面全体にわたって同一の特性を有する分離カラムを製造することがある。

【００８４】

30

丸削りとは、幾何学的に決定された切り刃を使用する材料除去プロセスである。一般に、丸削りの運動は、被加工品によって、本発明者らの場合においてはモノリスの回転運動によって、行われる。ここで、モノリスは、強くクランプされ、表面にそって動かされて、機械加工され、同時に回転される。この目的に好適な旋盤は、市販されており、当業者は、適切な保持デバイスおよび吸引デバイスを取り付けることができる。

【００８５】

加えて、モノリスのきわめて薄い外側の層を除去することによって直径を縮小させるための全ての方法は、それ自体が、従来の様式において製造されて安定な様式で架橋された有機もしくは無機のモノリス型成形物またはハイブリッド材料製の成形物よりも改善された分離特性を有する、本発明に従うモノリス型分離カラムの製造に好適であることが見出された。

40

【００８６】

この意味において、コアホールドリリング（core hole drilling）のための方法を使用することもまた可能である。コアホールドリリングでは、被加工品（ここでは、モノリス）は、環状の様式において機械加工され、ここで、ボアホール（bore hole）（円筒のコア）の他に、直径が縮小された有機または無機のモノリス型分離カラムが残る。これは、使用される開始被加工品が、取り扱いを簡便にする寸法を有する対応する成形物であり得るという利点を有する。しかしまた、この場合においては、もとの直径が所望の直径と数ミリメートルのみ異なることも有益である。

【００８７】

50

研磨紙を使用して、手動で、または対応する装置によって、薄い外側の層を除去することが、さらに可能である。この場合においても、除去された材料を吸引によって取り除きつつ研磨を行うことが、有益である。この目的のために、最も粗い等級から始めて、異なる等級の研磨材を使用して、連続的に薄い層が除去される。言うまでもないことだが、上記の全ての方法において、この作業はきわめて繊細に行われなければならない、処理される被加工品は、支持体に確実に固定 (bed) されなければならない。

【0088】

この作業はまた、ベルト研削機が処理される成形物に好適な保持デバイスを有し、吸引デバイスを提供される場合、ベルト研削機を使用して機械的に行ってもよい。

【0089】

研削作業が完了した場合、研削方法に関係なく、結果として生じるモノリス型カラムを例えば、水、アルコール、エーテルなどの適切な溶媒中で再び洗浄し、まだ接着している全ての粒子を取り除くことが望ましい。

【0090】

研削後、クラッドによって、得られたブランク (blank) からすぐ使用できるように準備されたクロマトグラフィーカラムが製造され得る。クラッドは、公知の方法によって行われ得る。無機モノリス型吸着剤に好適なホルダーおよびクラッドは、例えば、WO 98/59238および WO 01/03797から公知である。好適なプラスチッククラッドは、例えば、PEEKまたは繊維強化PEEKからなり得る。

【0091】

本発明によると、用語「クラッド」は、例えば、円筒の側面からの液体流出なしに、液体が一方の端面からのみ流れ通ることができるような液体密閉様式において、多孔質モノリス型成形物を密封し得る、あらゆる型の処理を意味する。代わりに、流れ全体が、成形物を長軸方向に通り、液体は、もう一方の端面で再び流出する。さらに、特にクロマトグラフィーの目的のためには、クラッドは最小限度のデッドボリュームを有するべきである。このことは、クラッドは、成形物の側面と可能な限り近くで接触しているべきことを意味する。

【0092】

従って、クラッドは、例えば、その中へ成形物がクランプされる圧力ホルダー、圧力シエル、カートリッジホルダー、または従来の (例えば、金属製もしくは好ましくはプラスチック製の) カラムクラッドであって、例えば、成形物上へ収縮され得るか、またはその中へ成形物が流型もしくは焼結され得る。

【0093】

WO 01/77660 A1において記載されるような、特に小さいデッドボリュームを備えたクラッドが、特に有益である。この方法に従って、対応して小さい内直径を有する薄い管が第1の工程において好適なプラスチックから製造され、これに対して、繊維材が必要に応じて押し出し成形または射出成形によって添加される。研削されたモノリス型クロマトグラフィーカラムは、続いて、これらの薄い管に導入される。それぞれの管は、次いで、加温および収縮によって、可能な限り近くで成形物と接触させられ、デッドボリュームが小さいクラッドを生じる。好適な粘性を有する材料のみが、十分に強く成形物に付着し得る。全長にわたって均等な壁の厚さを有する均一な管を使用することが、この工程において有益である。WO 01/77660 A1における特許出願は、この目的に好適なプラスチック組成物とクラッドの製造方法との両方を記載する。対応する手順がまた、ここで使用され得る。しかし、ここで記載されたもの以外のクラッド方法もまた、使用されてよい。クラッド方法に関係なく、カラムの分離性質に有害に影響を及ぼすデッドボリュームの形成が抑制されることが、好ましい分離性質のために必須である。

【0094】

直径が縮小されたクラッドクロマトグラフィーカラムに、好適な連結装置、フィルター、シールなどが与えられた後、これらのカラムは、所望の用途、特に、クロマトグラフィーの用途において使用され得る。

【0095】

さらに、本発明に従う成形物はまた、他の目的のために、（例えば、触媒プロセスにおける触媒担体として、フロー合成における触媒もしくは共反応物として、または固相抽出もしくは固相微量抽出のためなど）に、クラッドありでもクラッドなしでも使用することができる。

【0096】

本発明に従う方法は、簡便かつ効果的な様式において、特にゲル化モールド中での製造を介して生じる側表面の周辺領域における不均一性を排除する可能性を、初めて提供する。驚くべきことに、側表面は、研削によって、クロマトグラフィーにおける使用の上で劣った分離効率が生じるようには変化しない。実際には、研削されたカラムの分離効率は、

10

【0097】

本発明に従って製造されるモノリス型分離カラムの研究は、これらのカラムが、横断面全体および全長にわたって均一な物理的特性を有することを示した。クラッドの後ですら、外側のポアがその構造を保持していることが見出された。これらは、研削作業によってもクラッドプロセスによっても、有害効果を及ぼされなかった。

【0098】

本発明に従うクラッドモノリス型クロマトグラフィーカラムは、優れた分離特性を示す。溶媒中での保存および頻繁な使用の後ですら、分離効率の障害は全く明らかでないか、またはほんのわずかな障害しか明らかでなかった。従って、本発明に従う方法は、特に、

20

【0099】

本発明を実施するために、さらなる詳細が以下の例において明らかにされる。

【0100】

さらなる所見がなくとも、当業者は、上記の説明および与えられる例を参照して、最も広い範囲において、本発明を利用および実施することができることが予測される。

【0101】

さらなる理解のために、および本発明を例示するために、本発明の保護の範囲内にある例を補遺によって以下に示す。これらの好ましい特定の態様は、単に例示するものであり、本発明をそれらに制限するためには好適でない。

30

【0102】

加えて、本願において言及される全ての出願および出版物の完全な開示内容は、本明細書によって本願に参考として援用される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0103】

例1：

モノリス型成形物の製造

第1の工程において、0.70gのポリエチレンオキシド（Aldrich製、商品番号85645-2、分子量：10,000）を、0.001mol/lの酢酸水溶液中に溶解する。5mlのテトラメトキシシランを、加水分解反応をもたらすために攪拌しながら、この溶液と混合する。数分の攪拌の後、形成した透明な反応溶液を、好適な密封可能容器へ移し、40℃の定温に保つ。約40分後に、この反応溶液は凝固する。

40

【0104】

凝固した生成物を、数時間定温で静置する。この生成物を、続いて、40℃で3日間、0.1モル濃度のアンモニア溶液中に浸漬する。この浸漬の間、この溶液を連続的に少しずつ置き換える。ここでのアンモニア溶液のpHは、約10である。この処理の後、結果として生じるゲルを、60℃で乾燥させ、次いで、600℃の温度まで加熱する。この加熱は、温度が1時間あたり最大100℃上昇するように、ゆっくり行う。この方法で、無定形シリカゲルまたはシリカモノリスを、多孔質材料から形成する。

【0105】

50

約 $1.6 \mu\text{m}$ (1600 nm) の大きさを有する均質で相互結合したマクロポアを有する生成物が生成されたことを、電子顕微鏡観察によって示すことができる。加えて、約 10 nm の直径を有する比較的小さいポア（いわゆる、メソポア）がマクロポア内に存在することを、窒素吸着によって示すことができる。

【0106】

他の生成条件を変化させずに温度を 25°C と 60°C との間の値に設定することによる、アンモニア溶液による酢酸溶液の置換の間の温度の変化によって、メソポアの大きさに影響を及ぼすことができる。マクロポアは変化しないが、メソポアの大きさは、この方法において $6 \sim 13 \text{ nm}$ の範囲で変化させることができる。選択される溶媒交換の間の温度が高いほど、形成するメソポアが大きくなる。

10

【0107】

例 2：

例 1 において記載されるように製造された 7.2 mm の直径および約 14.5 cm の長さを有する 3 個のシリカモノリスを、複数の研削工程における心無し円筒研削によって、直径 4.6 mm まで縮小した。

【0108】

この方法において得られたモノリス型カラムを、PEEK 管中へ導入する。この PEEK 管の上にはまた、Teflon の収縮スリーブを引く（クラッドは、EP 1269179 A1 において記載されるような、公知の方法によって、溶媒および機械に対して安定なポリマーを用いて行う）。結果として生じる生成物を、続いて、オープン中で約 400°C まで加熱する。オープンから取り出した後、この Teflon スリーブを、冷却によって収縮させる。この方法において、溶解した PEEK は、デッドボリュームなしで、シリカゲルモノリス上に押しつけられる。次いで、この分離カラムを、ヘプタン/ジオキサン ($95/5$; v/v) と 2-ニトロアニゾールとを用いる吸着系のクロマトグラフィーによって調べる。

20

【0109】

以下の分離効率およびピーク対称性を得た。

【表 1】

	分離効率 N/m	ピーク対称性 T _{usp}
カラム 1	120520	1.03
カラム 2	127070	0.97
カラム 3	122960	1.06

30

40

【0110】

例 3：

例 1 において記載されるように製造された 7.2 mm の直径および 12.5 cm の長さを有する 3 個のシリカモノリスを、心無し円筒研削機械によって直径 4.6 mm まで縮小する。続けて、これらのシリカモノリスを、トルエン中の N, N-ジエチルアミノジメチルオクタデシルシランの 20% 溶液中で 17 時間還流させ、ソックスレー抽出器中で n-ヘプタンを用いて洗浄する。乾燥後、このモノリスを、 100% のヘキサメチルジシラザン (HMD S) 中で 17 時間再び還流させ、再洗浄する。誘導体化された RP-18 モノリス（直径 4.6 mm ）を、EP 1269179 A1 において開示されるような既存の方法を使用

50

して、（例 2 において記載されるような）溶媒および機械に対して安定なポリマーでクラッドし、アセトニトリル／水（60／40：v／v）とアントラセンを用いる逆相様式のクロマトグラフィーによって調べる。以下の分離効率およびピーク対称性を得た。

【表 2】

	分離効率 N/m	ピーク対称性 Tusp
カラム 1	81510	1.52
カラム 2	104930	1.57
カラム 3	86610	1.39

10

【0111】

例 4：

例 1 において記載されるように製造された 4.6 mm の直径および 12.5 cm の長さを有する 3 個のシリカモノリスを、心無し研削機械によって直径 3 mm まで縮小する。この方法において得られるモノリス型カラムを、EP 1269179 A1 において記載されるような既存の方法を使用して、溶媒および機械に対して安定なポリマーでクラッドし、ヘプタン／ジオキサン（95／5；v／v）と 2-ニトロアニゾールとを用いる吸着系のクロマトグラフィーによって調べた。以下の分離効率およびピーク対称性を得た。

20

【表 3】

	分離効率 N/m	ピーク対称性 Tusp
カラム 1	102910	1.05
カラム 2	106290	0.99
カラム 3	111500	1.06

30

【0112】

例 1 において記載される方法によって直接的に製造された 3 mm の直径を有するシリカモノリスの場合、比較的乏しい分離効率および T U S P 値が得られた。

40

【0113】

例 5：

例 1 において記載されるように製造された 4.6 mm の直径および 12.5 cm の長さを有する 3 個のシリカモノリスを、心無し円筒研削機械によって直径 2 mm まで縮小する。この方法において得られるモノリス型カラムを、EP 1269179 A1 において記載されるような既存の方法を使用して、溶媒および機械に対して安定なポリマーでクラッドし、ヘプタン／ジオキサン（95／5；v／v）と 2-ニトロアニゾールとを用いる吸着系のクロマトグラフィーによって調べた。以下の分離効率およびピーク対称性を得た。

50

【表 4】

	分離効率 N/m	ピーク対称性 T _{usp}
カラム 1	76170	1.08
カラム 2	66727	1.04
カラム 3	67582	1.01

10

【図面の簡単な説明】

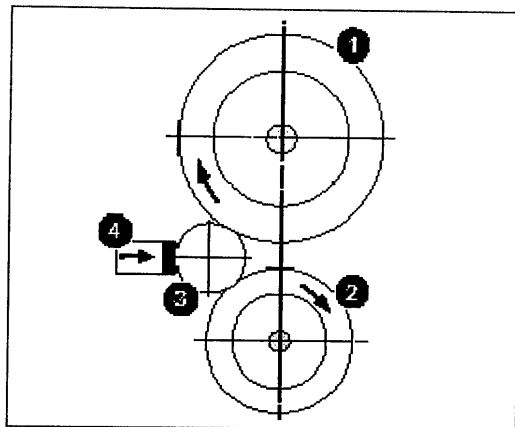
【0114】

【図 1】 図 1 は、「心無し研削」の基本的原理を、模式的に示す。

【図 2】 図 2 は、二つの端面 S と側表面 M とを有する円筒状成形物を示す。

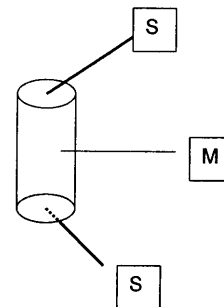
【図 1】

図 1



【図 2】

図 2



フロントページの続き

- (72)発明者 ディーター・ルブダ
ドイツ連邦共和国 デー 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 カリン・カブレラ ペレス
ドイツ連邦共和国 デー 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 クラウス・クレハー
ドイツ連邦共和国 デー 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 チャールズ・ローデリック マックイルリック
ドイツ連邦共和国 デー 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0

審査官 河野 隆一朗

- (56)参考文献 特表 2002-505005 (JP, A)
特表 2004-538468 (JP, A)
特開平 08-091957 (JP, A)
特開平 10-034501 (JP, A)
特表 2003-530571 (JP, A)
特表 2005-531011 (JP, A)
国際公開第 2004/064974 (WO, A1)
米国特許第 04862836 (US, A)
特開平 10-094950 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 3 0 / 8 8
C 0 4 B 3 8 / 0 0 - 3 8 / 1 0