

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 875**

51 Int. Cl.:
B01D 65/00 (2006.01)
B01D 63/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08836215 .7**
96 Fecha de presentación: **16.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2200729**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Dispositivo de filtración**

30 Prioridad:
04.10.2007 US 997655 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2012

73 Titular/es:
EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
290 CONCORD ROAD
BILLERICA, MA 01821, US

72 Inventor/es:
CLARK, PHILLIP y
DOYLE, JAY

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 875 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

Dispositivo de filtración.

5 La presente invención está relacionada generalmente con dispositivos de filtros de vacío según la parte de preámbulo de la reivindicación 1 y particularmente con tales dispositivos para filtrar líquidos desde un recipiente a través de una membrana y depositar el filtrado directamente en otro recipiente. Más particularmente, la invención está relacionada con un sistema cerrado de filtrado hermético a líquidos en el que soluciones se filtran al vacío, tales como medios de cultivos de tejidos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION
 Los dispositivos para filtrar soluciones biológicas generalmente implican tres componentes primarios, es decir un filtro de membrana interpuesto entre dos envases, un recipiente de entrada situado aguas arriba de la membrana para contener la solución de muestra que va a ser filtrada y un recipiente de filtrado situado aguas abajo del filtro de membrana para recoger la solución de muestra filtrada. A menudo se aspira un vacío aguas abajo de la membrana para aumentar la tasa de filtración al crear un diferencial de presión a través del filtro. Sin embargo, en tales casos se deben hacer provisiones para mantener el diferencial de presión a través de la membrana y de este modo asegurarse de que la filtración no se para.

20 La disposición de componentes para la filtración por vacío puede adoptar varias formas; sin embargo, especialmente en instalaciones de laboratorio, la facilidad de uso, unos requisitos reducidos de almacenamiento y el mínimo de material desechable son unas preocupaciones importantes como lo es el evitar derrames de la solución biológica. En otras determinadas aplicaciones, también puede ser importante la esterilidad de la solución que se está filtrando.

25 Un ejemplo de un dispositivo de filtro de vacío se describe en la patente de EE.UU. n.º. 4.673.501 en donde un embudo abierto para recibir una muestra de solución que va a ser filtrada se dispone para ser obturado en la parte superior de una botella para recoger el filtrado. La base del embudo incluye un filtro de membrana situado de tal manera que cuando la muestra que va a ser filtrada es vertida en la parte superior del embudo toda la solución de muestra es dirigida para fluir a través del filtro de membrana. Un conducto de vacío, que está adaptado para ser conectado a una fuente de vacío, está formado dentro de la base del embudo y permite aspirar un vacío dentro de la botella de filtrado aspirando con ello la solución de muestra a través del filtro de membrana. Dado que el diferencial de presión a través del filtro es constante debido a la aplicación de un vacío en el lado aguas abajo del filtro y la presión atmosférica presente en la superficie del líquido del embudo abierto, es posible una filtración rápida y cualquier reducción del caudal se debe a contaminación del filtro. Sin embargo, los dispositivos de filtro de vacío del tipo descrito en esta patente padecen varios inconvenientes que los hacen inoportunos para el uso en laboratorio. Primero, estos dispositivos necesitan que la muestra líquida sea transferida desde su recipiente normal del laboratorio a un embudo abierto que puede llevar a derrames, la muestra contacta con más superficies, lo que puede introducir pérdidas en la superficie por vinculación no específica o la adición de especies no deseadas del material de laboratorio limpiado o manejado impropriadamente. A causa del peso de líquido concentrado en la parte superior de este conjunto, son propensos a inclinarse y por consiguiente derramar la solución biológica durante el vertido de la muestra o al conectar las mangueras de vacío. Aparte de los inconvenientes para el usuario al manejar el fluido que va a ser filtrado, hay un aumento del riesgo de poner en un compromiso la esterilidad de la solución biológica particular debido a la naturaleza abierta de este dispositivo. Además, el gran tamaño de éstos conjuntos de filtros tiene como resultado que ocupan el limitado espacio de almacenamiento de un laboratorio. Además, dado que los recipientes utilizados en el proceso de filtración son desechables y están pensados para un solo uso, estos conjuntos de filtros y los recipientes asociados de antes y después de la filtración generan una cantidad significativa de desecho sólido.

50 Para minimizar la cantidad de transferencias de fluidos y desechos sólidos, la patente de EE.UU. n.º. 5.141.639 describe un conjunto de filtro de vacío en donde el filtro de membrana se dispone en una cubierta que se puede sellar en el recipiente de filtrado. La cubierta está formada con un orificio de entrada en forma de un adaptador tubular de entrada en el lado aguas arriba del filtro de membrana. Una longitud de tubería se conecta en un extremo al adaptador de entrada y el otro extremo se inserta directamente en un recipiente de muestra que aloja la solución que va a ser filtrada. La cubierta también incluye un orificio de salida de filtrado y un orificio de vacío, ambas se conectan de manera fluida con el lado aguas abajo del filtro de membrana. Cuando la tubería se conecta al orificio de vacío y se aspira un vacío, la solución de muestra que va a ser filtrada se hace fluir por la tubería y pasa a través del filtro de membrana al recipiente de filtrado. Como es el caso de la susodicha patente de EE.UU. n.º. 4.673.501, la diferencia de presión en este conjunto de la técnica anterior permanece constante a causa del vacío en el recipiente de filtrado y la presión atmosférica que actúa sobre la superficie de líquido en el recipiente abierto de entrada o de muestra. Si bien este dispositivo minimiza la cantidad de desecho sólido generado durante la filtración, es incómodo de utilizar ya que el operario debe ensamblar la tubería a la cubierta y mantenerla sobre el recipiente de filtrado hasta que se haya conseguido la presión necesaria de vacío en el recipiente de filtrado. Adicionalmente, la tubería de entrada debe mantenerse sumergida en el recipiente de muestra para evitar que se aspire aire en la solución de muestra que podría afectar a la filtración. Además, la muestra está alojada en un recipiente abierto; por lo tanto, el riesgo de comprometer la integridad o esterilidad biológicas es elevado.

5 El documento de EE.UU. 5.603.900, en el que se basa la parte de preámbulo de la reivindicación 1, venció muchos de estos problemas al proporcionar un dispositivo con dos soportes cerrados, uno para la entrada y el otro para el fluido de filtrado, ambos conectados a un cuerpo común de filtración por vacío que tenía un respiradero aguas arriba del filtro y un orificio de vacío aguas abajo del filtro. Sin embargo, todavía está limitado en aplicaciones ya que el filtro está sellado, térmicamente sellado, a la superficie interior superior del cuerpo. Esto limita los tipos de membranas o filtros que pueden ser utilizados en el dispositivo a los que pueden ser sellados térmicamente a la superficie del cuerpo. Otros filtros tales como papel de filtro, membranas de ultra-filtración, filtros de vidrio y/o filtros de múltiples capas no pueden ser utilizados en este sistema a pesar de la fuerte necesidad para hacerlo. El documento de EE.UU. 4614585 describe una unidad desechable de filtración con un filtro recuperable y una junta para sellar el filtro.

10 De este modo es evidente que todavía existe la necesidad de un dispositivo mejorado de filtro de vacío que pueda acoger una gran variedad de filtros y sellarlos integralmente en el cuerpo del dispositivo de filtro.

15 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención vence las desventajas y las limitaciones de la técnica anterior al proporcionar un dispositivo de filtro de vacío según la reivindicación 1 para filtrar soluciones, que incluye un cuerpo de filtro que tiene dos uniones dispuestas en lados opuestos de un filtro. Cada unión está adaptada para recibir un recipiente cerrado en una relación sellada hermética a fluidos. El filtro es retenido dentro del cuerpo por un elemento sellador de compresión que aplica elásticamente una presión de sellado a la superficie superior del filtro que lo mantiene contra el apoyo de filtro en el cuerpo de tal manera que todo el fluido que entra al dispositivo debe pasar a través del filtro antes de entrar el recipiente inferior. El elemento sellador es mantenido en su sitio por un elemento de compresión formado de un anillo que aplica una fuerza de compresión deseada al elemento sellador. El elemento de compresión es capturado dentro del cuerpo durante o antes del ensamblaje, el elemento sellador y el filtro en su sitio y bajo un sello de compresión. Otros aspectos de la invención incluyen provisiones para formar un orificio en el anillo que puede estar alineado con el respiradero del dispositivo. La invención también puede proporcionar una característica de alineación en el elemento de compresión que asegura que el orificio está alineado con el respiradero del dispositivo. El dispositivo también incluye un orificio de vacío que se comunica con el lado aguas abajo del filtro, y por consiguiente con el recipiente de filtrado. Cuando se conecta a una fuente de vacío, el diferencial de presión permitirá que un vacío aspire la solución de muestra desde el recipiente de muestra a través del filtro y al recipiente de filtrado. Para mantener el diferencial de presión necesario para que continúe el flujo de muestra, un conducto se comunica con el lado aguas arriba de la membrana, y por consiguiente con el recipiente de muestra, para proporcionar un respiradero a la presión atmosférica.

35 Según una realización preferida de la invención, dos recipientes idénticos de laboratorio, por ejemplo tubos de centrífuga de 50 ml, son enroscados en lados opuestos de un cuerpo de filtro. Dos conductos formados en el cuerpo de filtro se comunican de manera fluida con los lados opuestos de la membrana y en última instancia con cada uno de los recipientes. Uno de los conductos es un orificio de vacío que se comunica con el lado aguas abajo del filtro y está adaptado para ser conectado a una fuente de vacío para permitir que la muestra sea aspirada por el filtro y sea recogida como filtrado. El otro conducto se comunica con el lado aguas arriba del filtro (y el recipiente de muestra) y sirve como un respiradero a la presión atmosférica.

40 Cuando se coloca una solución de muestra en el recipiente de muestra y el recipiente de muestra y un recipiente vacío de filtrado se asegura en el cuerpo del filtro, se aplica un vacío al orificio de vacío para crear un diferencial de presión entre los dos recipientes. Este diferencial de presión hace que el fluido de muestra pase por el filtro desde el recipiente de muestra al recipiente de filtrado. Como el volumen de fluido en el recipiente de muestra es reducido, el aire entra a través del conducto de respiración para mantener el diferencial de presión a través del filtro de modo que la filtración continúe sin interrupción hasta que la muestra sea filtrada.

50 En determinadas aplicaciones, la característica de hermeticidad a líquidos del conducto pequeño ya mencionado es aumentada disminuyendo la energía superficial del conducto. Esto puede conseguirse ya sea insertando un forro hidrófobo en el conducto o insertando una estructura hidrófoba o aplicando un tratamiento superficial hidrófobo a todo o a una parte de las superficies internas del conducto.

55 Estos y otros aspectos y ventajas de la invención, serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos.

60 EN LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una realización de la invención en vista plana.

La Figura 2 muestra un cuerpo de filtro de una realización de la presente invención en una vista en sección transversal en despiece ordenado.

La Figura 3 muestra una realización del cuerpo de la Figura 2 en vista plana.

La Figura 4 muestra otra realización del cuerpo de la presente invención en vista en despiece ordenado.

Las Figuras 5A-C muestran un primer plano de varias realizaciones del elemento de sellado de la realización de la Figura 4 en vista en sección transversal.

La Figura 6 muestra otro ejemplo de un dispositivo de filtro de vacío en vista en despiece ordenado.

La Figura 7 muestra otro ejemplo de un dispositivo de filtro de vacío en vista en despiece ordenado.

5 La Figura 8 muestra otro ejemplo de un dispositivo de filtro de vacío en vista en sección transversal. La Figura 9 muestra una sección del ejemplo de un dispositivo de filtro de vacío de la Figura 8 en vista de sección transversal en primer plano.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

10 La Figura 1 muestra un dispositivo de filtro de vacío 10 que incluye un cuerpo 11 de filtro que tiene un par de soportes 12, 13 dispuestos axialmente cada uno con un extremo abierto. El extremo abierto de cada uno de los soportes 12, 13 sirve como una unión para aceptar un recipiente cerrado 15 de muestra para un fluido biológico tal como unos medios de cultivo de tejido que van a ser filtrados y un recipiente cerrado 16 de filtrado para recoger la muestra filtrada (filtrado). Los soportes 12, 13 pueden ser roscados y ser emparejados con roscas (no se muestra) de los recipientes 15, 16 de modo que pueden ser asegurados al cuerpo 11 por las partes roscadas coincidentes de los soportes 12, 13 y los recipientes 15, 16. Otros medios tales como cierres de bayoneta, collarines de salto elástico, abrazaderas, como abrazaderas Tri-clover® o Ladish, también pueden ser utilizados para mantener los recipientes 15, 16 en los soportes 12, 13. La muestra 15 y los recipientes de recogida 16 se muestran como que son idénticos, pero pueden ser diferentes, tales como tubo de muestra de 15 ml en un tubo de filtrado de 50 ml. El único requisito para los recipientes 15 y 16 es que se acoplen a los soportes 12 y 13 de una manera hermética a fluidos. Los soportes 12, 13 se adhieren contiguos (véase la Figura 2) en la interfaz 32 mediante técnicas adecuadas de soldadura tal como soldadura ultrasónica para formar un cuerpo integral. Pueden emplearse otros métodos de soldadura, como, pero no limitados a, soldadura por giro, adhesivos, soldadura láser, moldeo encima y adhesión térmica sin contacto.

25 El soporte 13 (Figura 2) incluye una placa de cara 17 con una serie de nervaduras 19 que se extienden radialmente moldeadas en la placa y forman la superficie superior de la placa 17. Las nervaduras 19 tienen unos espacios entre ellas por los que el líquido que ha pasado a través de un filtro 18 pueden fluir a los componentes aguas abajo de la placa de cara 17. Las nervaduras 19 actúan como un soporte para el filtro poroso 18 que se coloca encima de la placa de cara 17. Un elemento sellador de compresión 20 se encuentra encima del filtro 18 y forma un sello por compresión con la superficie periférica superior del filtro 18 de tal manera que todo el líquido que entra al soporte de filtrado 16 debe hacerlo habiendo pasado a través, en lugar de alrededor, del filtro 18. Un elemento de compresión 21 se coloca dentro de la perforación interior de la parte superior del soporte 13 encima del elemento sellador 20. El elemento 21 tiene una abertura 22 (Figura 3) formada a través de su flanco que se alinea con un conducto de respiración 25, cuya función se explica con detalle más adelante. El fondo del soporte 12 toca con la parte superior del soporte 13 en una zona 32 y se vincula al soporte 13 como se ha descrito anteriormente. El soporte 12 incluye un protector 26 formado como parte del soporte 12. El protector puede tener forma de rueda de carromato como se muestra, de tal manera que cuando los dos soportes 12, 13 se vinculan juntos la solución de muestra puede fluir a través de una serie de aberturas 27 y entonces ser filtrada por el filtro 18. Igualmente se pueden utilizar cuadrículas y otras estructuras abiertas sostenedoras. Un conducto 30 en la parte inferior del soporte 13 proporciona el enlace de comunicación de fluidos entre el lado aguas abajo del filtro 18 y el recipiente 16 de filtrado.

45 Preferiblemente, el dispositivo también contiene una característica de alineación 28 de modo que la abertura 22 del elemento de compresión 21 (Figura 3) esté alineada con el conducto de respiración 25 durante el ensamblaje. Esto evita cualquier desalineación que pudiera obstruir el conducto 25 durante el uso. Según se muestra, esta característica 28 es en forma de una pestaña que se extiende hacia fuera desde la superficie exterior de pared del elemento de compresión 21. Esta característica de alineación, tal como la pestaña que se muestra, puede tener un correspondiente pedazo de alineación 29 en el cuerpo 13 en el que se inserta el elemento 21 para asegurar que la alineación permanece durante la vinculación y el uso. En la presente realización mostrada en las Figuras 2 y 3, este pedazo de alineación 29 es una ranura que está diseñada para encajar la pestaña 28 de la característica de alineación. El pedazo de alineación 29 puede tener y preferiblemente tiene una profundidad fija u otro mecanismo para evitar que el elemento de compresión 21 se extienda demasiado lejos en el cuerpo y comprima en exceso el elemento sellador 20 o el filtro 18. Una pestaña 28 en una ranura 29 se muestra en las Figuras 2 y 3, pero puede utilizarse cualquier característica geométrica de emparejamiento macho - hembra siempre que proporcione una alineación radial del soporte y el elemento de compresión para asegurar un respiradero apropiado durante el uso. Puede utilizarse uno o más de estos dispositivos siempre que mantenga una alineación apropiada. Como se muestra, una realización preferida es utilizar dos de tales dispositivos de alineación diametralmente opuestos entre sí. Pueden estar desviados entre sí, pueden tener el mismo o diferente tamaño, estilo, etc. para asegurar una alineación apropiada y cosas por el estilo como conocerán los expertos habituales en la técnica.

60 Un orificio de vacío 23 (Figura 2) está formado en el flanco del soporte 13 y está en comunicación de fluidos con el lado aguas abajo del filtro 18. El orificio 23 puede incluir una matriz de filtro (no se muestra) dentro de la perforación central 24 del orificio 23. La matriz se utiliza para evitar la migración de contaminantes tales como residuos de bacterias o entre aceite al filtrado durante la operación de vacío así como para evitar que el sistema de vacío sea contaminado por la muestra filtrada. El conducto de respiración 25 está formado en el flanco del soporte 13 encima

de la placa de cara 17 y el filtro 18 y está en comunicación de fluidos con el lado aguas arriba del filtro 18 y proporciona un respiradero para el recipiente 15 de muestra.

- 5 La inclusión del conducto de respiración 25 es importante para el funcionamiento apropiado del dispositivo 10 de filtro de vacío porque el recipiente 15 de muestra es un envase cerrado y el dispositivo de filtro en conjunto es de construcción hermética a líquidos. El conducto de respiración permite mantener el diferencial de presión necesario a través del filtro 18. Mientras un recipiente cerrado de muestra podría comenzar el proceso de filtración, no proporcionaría unas prestaciones comercialmente aceptables en el transcurso de la filtración.
- 10 Para explicarlo, el recipiente cerrado de muestra comienza el proceso de filtración con una presión interna inicial a presión atmosférica. Cuando se aplica vacío al orificio de vacío 23, el diferencial de presión (ΔP) a través del filtro 18 está definido por $\Delta P = (P_{\text{muestra}} - P_{\text{filtrado}})$ donde P_{muestra} es la presión de aire en el recipiente de muestra y P_{filtrado} es la presión de aire en el recipiente de filtrado. Inicialmente, $P_{\text{muestra}} = P_{\text{filtrado}} = P_{\text{atmósfera}}$; sin embargo, cuando se aspira fluido a través del filtro 18 hacia el recipiente 16 de filtrado el volumen de muestra se va reduciendo. En un sistema
- 15 cerrado, esta reducción de la cantidad de muestra en el recipiente de muestra durante el tiempo t_1 a t_2 se traduce en una reducción en la presión, controlada por la relación presión/volumen ($P_{\text{muestra}(t1)} V_{\text{muestra}(t1)} = P_{\text{muestra}(t2)} V_{\text{muestra}(t2)}$) donde P_{muestra} y V_{muestra} están relacionados con el gas dentro del recipiente de muestra. A medida que se reduce la presión en el recipiente de muestra, la ΔP es disminuida, ralentizando con ello el caudal.
- 20 Si se permite que continúe, P_{muestra} igualará a P_{filtrado} teniendo como resultado que no haya flujo. Para asegurar la máxima ΔP y por consiguiente el mayor caudal, el recipiente 15 de muestra tiene que mantenerse tan cerca de $P_{\text{atmósfera}}$ como sea posible. Esta meta se consigue mediante el conducto de respiración 25 que conecta el recipiente 15 de muestra con la presión atmosférica exterior.
- 25 El conducto de respiración 25 mantiene sus capacidades de hermeticidad a líquidos con un filtro adicional (no se muestra) que cubre o bloquea selectivamente el conducto de respiración 25 para impedir que la solución se filtre desde el dispositivo e impedir el acceso de microbios o contaminantes al dispositivo durante el uso normal.
- 30 Se prefiere la inclusión de un filtro hidrófobo (no se muestra) situado en el conducto de respiración 25. Formas preferidas de este filtro incluyen membranas huecas porosas de fibra, barras porosas de polímero, frita porosa, tal como frita POREX® o tubería de micro-perforación, todo construido de o tratado con una resina hidrófoba adecuada. Como alternativa, un filtro independiente tal como un dispositivo de filtro hidrófobo MILLEX® se conecta al conducto 25 para proporcionar comunicación de fluidos entre el recipiente 15 de muestra y la presión atmosférica exterior.
- 35 Las figuras 4 y 5a-5c muestran una realización alternativa en la que el elemento sellador 20a está vinculado o formado de otro modo como parte del elemento de compresión 21a. En la medida que los elementos sean iguales en las Figuras 1-3, se utilizará el mismo número de referencia. Los elementos que han sido modificados contendrán una letra después del número de referencia y a elementos nuevos se les asignará un nuevo número de referencia. El elemento sellador 20a (Figura 5A) puede ser retenido en el elemento de compresión 21a mecánicamente tal como
- 40 por una ranura de cola de milano 40 formada en el fondo del pedazo de compresión 21a en la que encaja una correspondiente pestaña 41 formada en el elemento sellador. También puede vincularse a la superficie plana inferior 42 del pedazo de compresión 21a (Figura 5B) o a un fondo escalonado 43 como se muestra en la Figura 5C. En cualquier realización de 5B o C, el elemento sellador puede ser vinculado mediante un adhesivo tal como silicona de temperatura ambiente, epoxi y cosas por el estilo. Como alternativa, puede ser vinculado por un sellado térmico. Se
- 45 pueden utilizar solventes para formar una adhesión por solvente entre los dos pedazos. Preferiblemente, se puede utilizar un elastómero termoplástico para formar el elemento sellador 20a y moldearlo en la superficie inferior (42 o 43) del pedazo de compresión 21a.
- 50 El elemento sellador 20a de las Figuras 5a, 5b, 5c se muestra con diferentes perfiles 44, 45, 46. Los perfiles varían para cambiar la fuerza de sellado para adaptarse mejor a la aplicación. En la Figura 5a el perfil 44 proporciona un foco durante la compresión y sellado comparado con el perfil 45 de la Figura 5b que distribuye una fuerza de compresión uniforme a través del área de sellado. El perfil 46 de la Figura 5c tiene una fuerza puntual predispuesta a un lado que cuando está comprimido puede crear un tirón lateral para estirar el filtro durante la compresión.
- 55 La ventaja de utilizar un elemento sellador elastomérico o flexible se extiende más allá de la capacidad de sellar materiales selladores difíciles de calentar. También proporciona un proceso de ensamblaje indulgente para materiales que varían en espesor, tienen múltiples capas de materiales semejantes y diferentes, materiales que son quebradizos tales como el cristal y materiales o subconjunto que tienen geometrías 3D tales como columnas de medios porosos que contienen sustancias químicas aglutinantes y de elución o ligandos por afinidad tales como anticuerpos.
- 60 La Figura 6 muestra todavía otro ejemplo en el que el elemento sellador de compresión y el elemento de compresión han sido construidos de un componente común 20b. La fuerza de sellado para sellar a la superficie superior del filtro 18 es creada por la sección flexible de fuelle 71 del componente de compresión 20b. El fuelle flexible 71 cuando está ensamblado está comprimido y el material (plástico) retiene su memoria creando con ello una fuerza selladora. El
- 65

fuelle flexible 71 tiene dos superficies extremas 72, 73 que son rígidas y planas para emparejarse contra el soporte 12 y en la superficie superior del filtro 18. La superficie extrema 72, 73 es rígida para distribuir la fuerza selladora uniformemente por el área de sellado en el filtro 18.

5 La Figura 7 muestra todavía otro ejemplo en el que el elemento de compresión 44 y el elemento sellador de compresión 20c están integrados en el soporte 12. Se contempla además que el elemento de compresión 20c pueda ser fundido al soporte 12 como se muestra o pueda ser un elemento independiente tal como un anillo tórico o una junta flexible plana compuesta de un material de silicio o parecido.

10 La Figura 8 muestra todavía otro ejemplo en el que en lugar de un filtro 18 como en la Figura 2, se puede tener un lecho cromatográfico o mini columna SO contenido dentro de una pieza insertada comprensible flexible 60. Puede tener uno o más elementos selladores, en este caso dos, 61 y 62, que forman los sellos superior e inferior para la pieza insertada 60 entre la placa de cara 17 y el soporte 12. También contenido en la pieza insertada 60 hay un dispositivo de respiradero 51 que asegura que la atmósfera se pueda comunicar con el recipiente 15 de muestra. Un filtro hidrófobo (no se muestra) está contenido en el conducto 25.

15 Los medios de cromatografía pueden ser un material de intercambio de iones tal como un anión o medios de cromatografía de cationes, tales como unos medios hidrófobos de interacción, o como unos medios de afinidad (ligando o sustancia química mimética) tal como Proteína A o Proteína G. Tales productos son bien conocidos por los expertos habituales en la técnica y están disponibles de una variedad de fuentes como la Millipore Corporation de Billerica Massachusetts, IGE Healthcare Biosciences AB de Upsala, Suecia.

20 La Figura 9 muestra el lecho SO cuando está retenido dentro de la base 13. El lecho 50 en este caso contiene una frita superior 52 y un frita inferior 53 para retener los medios de cromatografía 54 en medio de ellas. La pieza insertada 60 también tiene una serie de estantes, rebordes o salientes hacia dentro 55, 55a que retienen las fritas 52, 53 y los medios. Pueden ser fijos o se pueden doblar como en 55a para permitir la carga de las fritas 52 y 53 y los medios 54. Como alternativa, los medios pueden ser contenidos dentro de un dispositivo plástico poroso (no se muestra) que a su vez está contenido en la pieza insertada 60 los salientes 55 o 55a. El respiradero 51 tiene un conducto 63 por el que puede desplazarse el aire.

25 El filtro puede ser de cualquier variedad comúnmente utilizada para filtrar especímenes biológicos incluyendo pero no limitado a membranas micro-porosas, membranas de ultra-filtración, membranas de nano-filtración o membranas de ósmosis inversa. Preferiblemente se utilizan membranas micro-porosas, membranas de ultra-filtración o membranas de nano-filtración. Aún más preferiblemente, se utilizan membranas micro-porosas y de ultra-filtración.

30 Membranas micro-porosas adecuadas representativas incluyen la celulosa, compuestos regenerados de celulosa, nitrocelulosa, acetato de celulosa, polisulfonas incluyendo polietersulfona y poliarilsulfonas, poli(fluoruro de vinilideno), poliolefinas tales como polietileno de peso molecular ultra alto, polietileno y polipropileno de baja densidad, nilón y otras poliamidas, PTFE, polímeros termoplásticos fluorizados tales como poli(TFE-co-PFAVE), policarbonatos o membranas rellenas de partículas tales como membranas EMPORE® disponibles de 3M de Minneapolis, Minnesota. Tales membranas son bien conocidas en la técnica y están disponibles comercialmente de una variedad de fuentes incluyendo Millipore Corporation de Billerica, Massachusetts. Si se desea estas membranas pueden haber sido tratadas para que sean hidrófilas. Tales técnicas son bien conocidas e incluyen pero no se limitan a injertar, entrelazar o simplemente polimerizar materiales o revestimientos hidrófilos en las superficies de las membranas.

35 Las membranas representativas de ultra-filtración o nano-filtración incluyen polisulfonas, incluyendo polietersulfona y poliarilsulfonas, poli(fluoruro de vinilideno) y celulosa. Estas membranas incluyen típicamente una capa de soporte que está formada generalmente de una estructura sumamente porosa. Materiales típicos para estas capas de soporte incluyen varios materiales no tejidos tales como polietileno o polipropileno de hilado por fusión, o materiales de cristal o micro-porosos formados del mismo o diferente polímero que la propia membrana. Tales membranas son bien conocidas en la técnica y están disponibles comercialmente de una variedad de fuentes tales como Millipore Corporation de Billerica, Massachusetts.

40 También es posible el uso de materiales inorgánicos tales como fibras de vidrio o esteras, filtros cerámicos y cosas por el estilo, así como estructuras de filtro que no son micro-porosas (p. ej. filtros de inmersión), filtros no tejidos, etc. En algunas aplicaciones, una combinación de filtros puede proporcionar mejores prestaciones. Por ejemplo, para muestras especialmente sucias, puede utilizarse un filtro de profundidad que funciona como una matriz de prefiltro en combinación con un filtro micro-poroso. En realizaciones utilizadas para recuperar ácidos nucleicos tales como ADN y ARN, pueden utilizarse fibras de vidrio o esteras solas o en combinación con una o más capas de prefiltro encima de ellas y/o una o más capas micro-porosas debajo de ellas.

45 Polímeros adecuados que pueden utilizarse para formar los soportes y el elemento de compresión incluyen pero no se limitan a policarbonatos, poliésteres, nilones, resinas de PTFE y otros fluoropolímeros, resinas y copolímeros acrílicos y metacrílicos, polisulfonas, polietersulfonas, poliarilsulfonas, poliestirenos, poli(cloruros de vinilo),

50

poli(cloruros de vinilo) clorados, ABS y sus aleaciones y mezclas, poliolefinas, preferiblemente polietilenos tales como polietileno de baja densidad lineal, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, y polietileno de ultra alto peso molecular y copolímeros de los mismos, polipropileno y copolímeros de los mismos y poliolefinas generadas de metaloceno.

5 Los polímeros preferidos son poliolefinas, en particular polietilenos, polipropileno y sus copolímeros, poliestirenos, acrílicos y policarbonatos.

10 Los materiales adecuados para formar el elemento sellador de compresión incluyen pero no se limitan a cualquier material elástico o elastomérico tradicionalmente para sellar. Estos incluyen pero no están limitados a un polímero termoplástico, copolímero o terpolímero, espumado o no espumado, tal como un polipropileno espumado, elastómeros termoplásticos tales como polímeros Santoprene®, polímeros termoendurecibles tales como uretano, especialmente uretano espumado de celdas cerradas y caucho, tanto natural como sintético tal como caucho de siliconas.

15 Un dispositivo según la presente invención como se muestra en las Figuras 1 y 2 se hace de la manera siguiente. Un soporte 13 y un soporte 12 son moldeados individualmente de un termoplástico que contiene todos sus respectivos elementos y características como se muestran en las Figuras incluyendo pero no limitado al orificio de vacío 23, el
20 conducto de respiración 25, la placa de cara 17, abertura 30, protector 26 y las aberturas 27 y las características de alineación 29. Un elemento de compresión 21 se moldea por separado de un termoplástico similar o idéntico a los soportes 12, 13 y contiene las características deseadas tal como la abertura 22 y las características de alineación 28. Un anillo tórico de silicona 20 que tiene un diámetro exterior substancialmente igual al diámetro interior de la cavidad de la abertura superior del soporte 13 también se obtiene de una fuente comercial. Se obtiene un filtro 18 tal como el disponible de Millipore Corporation de Billerica, Massachusetts ya sea en una forma de disco cortado de un
25 diámetro substancialmente igual al del diámetro interior de la cavidad de la abertura superior del soporte 13 o en una forma de hoja plana de la que se corta o troquea un disco. El filtro 18 se coloca en la abertura superior del soporte 13 descansando en la superficie superior de la placa de cara 17. El elemento sellador de compresión 21 se inserta encima de y en contacto con la superficie superior del filtro 18 utilizando las características preferidas de alineación 28 y 29 para asegurar que la abertura 22 del elemento y el conducto de respiración 25 se alinean. El soporte 12 entonces es llevado al contacto con la superficie de interfaz 32 del soporte 13 y los dos soportes 12, 13 se conectan entre sí, preferiblemente mediante uno de los métodos descritos anteriormente como soldadura ultrasónica. Mientras se lleva al contacto con el soporte 13, el soporte 12 también aplica la compresión deseada al elemento sellador y el elemento de compresión para formar un sello hermético a líquidos alrededor de la periferia del filtro 18 de tal manera que todo el líquido que entra en la abertura 30 debe hacerlo habiendo pasado a través en lugar de alrededor del filtro 18. Los recipientes 15 y 16 se conectan entonces a los respectivos soportes y el dispositivo está listo para el uso, u
30 opcionalmente, puede ser esterilizado tal como por radiación gamma antes del uso.

40 En funcionamiento, una solución de muestra que va a ser filtrada es depositada en el recipiente 15 de muestra y se conecta apretada en el soporte 12 con el extremo abierto del recipiente 15 de muestra mantenido hacia arriba hasta que el labio superior del recipiente sea apretado contra la superficie del reborde radial 26. Conectando de manera apretada, tal como enroscando el recipiente 15 al cuerpo 11 del filtro se crea un sello hermético a líquidos. De manera similar, el recipiente 16 de filtrado se conecta, preferiblemente enroscado, en el soporte 13 contra la superficie de una superficie selladora 31 de la parte inferior del soporte 13. Opcionalmente, puede colocarse una junta elastomérica dentro de la base de los soportes 12, 13 junto al protector 26 y el reborde radial 31 para proporcionar el sellado necesario. Para una filtración estéril de cultivo de tejido, el recipiente de filtrado y el cuerpo de filtro son esterilizados de antemano antes de acoplarlos juntos. Para procedimientos de adhesión y elución la matriz específica es cargada de antemano en los soportes antes de acoplarlos al recipiente de muestra.

50 Entonces se da la vuelta al dispositivo 10 de tal manera que el recipiente 15 de muestra esté orientado hacia arriba con respecto al cuerpo 11 de filtro como se muestra en la FIG. 1. Una longitud de tubería 28 se conecta a una bomba de vacío (no se muestra) y se aplica un vacío al orificio 23 y se evacua el aire del recipiente 16 de filtrado y por consiguiente se reduce la presión en el mismo. La solución de muestra sin procesar se pasa entonces desde el recipiente 15 de muestra de presión más alta a través del protector 20 de membrana y la membrana 18. La solución filtrada fluye a través de la abertura 30 y se recoge como filtrado en el recipiente 16 de filtrado. Para mantener el
55 diferencial de presión, que sirve como una fuerza impulsora, el aire a presión atmosférica entra por el conducto de respiración 25 y reemplaza el volumen de solución de muestra que pasa a través de la membrana.

60 La presente invención permite optimizar el filtro o los filtros utilizados en el dispositivo. A diferencia de los dispositivos anteriores que dependen de sellos térmicos para mantener el filtro en su sitio, la presente invención utiliza un sello de compresión que permite utilizar filtros que de otro modo no podrían ser sellados térmicamente en el dispositivo y por lo tanto no estarían disponibles en ese formato de dispositivo.

65 Los filtros que se dañan al calentarse tales como muchas membranas de ultra-filtración o que contienen materiales tales como humectantes que inhiben la adhesión, ahora pueden utilizarse en este formato deseable de filtración. Por ejemplo, el uso de filtros que retienen víricos tal como los filtros Viresolve® disponibles de Millipore Corporation de

Billerica, Massachusetts ahora pueden utilizarse en este dispositivo para permitir la recuperación de materiales víricos. Al ser un sistema cerrado proporciona una ventaja añadida de seguridad cuando se hace así.

5 Adicionalmente, el uso de filtros que no pudieran adherirse por calor en su sitio tales como fibras de vidrio o almohadillas, o filtros de profundidad hechos de celulosa, no tejidos hilados por fusión y cosas por el estilo también pueden ser contenidos fácilmente dentro del presente dispositivo. El uso de múltiples filtros estratificados puede hacerse con el presente dispositivo sin la limitación de que cada capa sea capaz de ser adherida térmicamente a la superficie del dispositivo o entre sí. La presente invención permite en esencia el uso de cualquier filtro o combinación de filtros en el dispositivo.

10 Ejemplos de tales filtros incluyen pero no están limitados al filtro que es una membrana de ultra-filtración, preferiblemente una que tiene un límite de peso nominal adecuado para la retención de virus; una membrana de ultra-filtración que es o bien susceptible a adhesión térmica o bien contiene un humectante que inhibe el sellado térmico, una membrana micro-porosa que tiene un tamaño de poro desde 0,1-10 micras con distribución de tamaño de poro simétrica o asimétrica, un filtro de profundidad, tal como uno hecho de un material no tejido tal como Tyvec® o celulosa o celulosa y relleno tal como diatomita, perlita y similares; un filtro formado de un filtro de estera o fibra de vidrio; membranas rellenas absorbentes como membranas cromatográficas EMPORE® de 3M de Minneapolis Minnesota, filtros cargados iónicamente tales como membranas aniónicas o catiónicas; sistemas de múltiples capas de filtros iguales o diferentes; dos o más capas de filtros de retención de virus apilados uno encima de otro, una realización es un sistema de tres capas de la misma membrana, otra realización es de dos o más capas donde por lo menos dos capas tienen diferentes características de retención de virus tales como límite de peso molecular nominal y fuerza iónica; un primer filtro aguas arriba es un filtro de profundidad y el segundo filtro aguas abajo es una membrana de retención de virus de ultra-filtración; un primer filtro aguas arriba es un filtro de fibra de vidrio o estera y el segundo filtro aguas abajo es una membrana micro-porosa; un primer filtro aguas arriba es un filtro de profundidad y el segundo filtro aguas abajo es una membrana micro-porosa; una serie de filtros que tienen tamaño decreciente de poro aguas abajo tal como un primer filtro de profundidad aguas arriba, seguido por un segundo filtro micro-poroso que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros y una tercera capa aguas abajo formada de una membrana micro-porosa que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,0 micrómetros; una serie de filtros dispuestos para tener un tamaño de poro creciente aguas abajo tal como membrana micro-porosa seguida por un filtro de vidrio, un filtro metálico poroso o un filtro no tejido.

Además, la invención simplifica la construcción del dispositivo y su fabricación lleva a reducir los costes y el tiempo necesario para hacerlos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo (10) de filtro de vacío, que comprende:
- 10 a. un cuerpo (11) de filtro que tiene un soporte superior y uno inferior (12, 13) uno dispuesto desde el otro, cada uno de los soportes (12, 13) está adaptado para recibir respectivos recipientes primero y segundo (15, 16) de fluidos, cada recipiente (15, 16) tiene un extremo abierto y un extremo cerrado, el extremo abierto del primer recipiente (15) se conecta al soporte superior (12) y el extremo abierto del segundo recipiente (16) se conecta a la falda del soporte inferior (13), cada uno de los extremos abiertos se conecta al respectivo soporte (12, 13) de una manera hermética a líquidos y al aire;
- 15 b. cada uno de los soportes (12, 13) incluye un elemento de sellado para crear un sellado hermético a líquidos y al aire cuando dichos recipientes (15, 16) están acoplados a dicho cuerpo (11) de filtro, cada uno de dichos recipientes (15, 16) forma unos receptáculos herméticos a líquidos cuando están acoplados a dicho cuerpo (11) de filtro;
- 20 c. un filtro (18) sellado dentro de dicho cuerpo (11) de filtro entre los soportes (12, 13) de modo que el líquido dentro del primer recipiente (15) de fluido deba pasar a través del filtro (18) antes de entrar el segundo recipiente (16) de fluido;
- 25 d. un orificio de vacío (23) que se extiende a través del cuerpo (11) de filtro y que está en comunicación de fluidos con el segundo recipiente (16) de fluidos en un lado aguas abajo del filtro (18), el orificio de vacío (23) está adaptado para ser conectada a una fuente de vacío para aspirar líquido del primer recipiente (15) de fluidos a través del filtro (18) y al segundo recipiente (16) de fluidos; y
- e. un conducto de respiración (25) en el cuerpo (11) de filtro configurado para permitir que el gas en la atmósfera que rodea el dispositivo (10) de filtro de vacío esté en comunicación directa de fluidos con el primer recipiente (15) de fluidos en un lado aguas arriba del filtro (18) y no esté en comunicación directa de fluidos con el segundo recipiente (16) de fluidos;

caracterizado porque

30 el filtro (18) está sellado por compresión mediante un elemento de compresión que está formado de un elemento de sellado (20; 20a) y un elemento de compresión independiente (21; 21a) encima del mismo.

- 35 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el soporte inferior (13) es hueco, el soporte inferior (13) tiene un flanco con una superficie interior, extremos superior e inferior espaciados axialmente, el extremo superior está abierto, el extremo inferior comprende una pared inferior y una falda que se extiende hacia abajo más allá de la pared inferior, la pared inferior tiene una superficie interior superior y una superficie exterior inferior y un orificio de flujo de fluido situada en la pared inferior desde la superficie interior hacia la superficie exterior,
- 40 el filtro (18) es sellado por compresión mediante el elemento de compresión (21; 21a) que tiene una superficie exterior, una superficie superior y una superficie inferior, el elemento de compresión (21; 21a) está dentro del soporte hueco inferior (13) y tiene un diámetro substancialmente igual al diámetro del flanco interior del soporte inferior (13), y en donde la superficie inferior está en contacto a compresión con el elemento sellador (20; 20a) que está en el contacto a compresión con una superficie superior del filtro (18),
- 45 el soporte superior (12) está montado sobre el elemento de compresión (21; 21a) dentro del soporte inferior (13) y vinculado al flanco interior del soporte inferior (13) para mantener el elemento de compresión (21; 21a) en contacto a compresión con el elemento sellador (20; 20a) y el elemento sellador (20; 20a) en contacto a compresión con la superficie superior del filtro (18),
- 50 el soporte superior (12) tiene una parte superior abierta y por lo menos un fondo parcialmente abierto, y el orificio de vacío (23) está formado en la falda encima del extremo abierto del soporte inferior (13) y se extiende a través del flanco del soporte inferior (13).
- 55 3. El dispositivo de la reivindicación 1 o 2, en donde el elemento sellador es en forma de un anillo tórico (20).
4. El dispositivo de la reivindicación 1 o 2, en donde el elemento sellador es un sello elastomérico (20a) moldeado en el elemento de compresión (21a).
- 60 5. El dispositivo de la reivindicación 2, en donde el elemento de compresión (21) tiene una abertura (22) en su flanco para proporcionar comunicación de fluidos entre un interior del soporte inferior (13) encima del filtro (18) y el conducto de respiración (25).
6. El dispositivo de la reivindicación 5, en donde el elemento de compresión (21) tiene una o más características de alineación (28) en una superficie exterior del elemento de compresión (21) y una o más características de alineación de emparejamiento (29) iguales en número a las características de

alineación (28) en el elemento de compresión (21) formadas sobre o en la pared interior del soporte inferior (13) para alinear la abertura (22) con el conducto de respiración (25).

- 5
7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el filtro (18) es un filtro de retención de virus.
8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el filtro (18) son dos filtros, siendo ambos un filtro de retención de virus.
- 10
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde cada filtro de retención de virus es de una característica de retención vírica diferente.
10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el filtro (18) es una membrana de ultra-filtración que tiene un límite de peso nominal adecuado para la retención de virus.
- 15
11. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el filtro (18) son dos o tres filtros, siendo cada uno una membrana de ultra-filtración que tiene un límite de peso nominal adecuado para la retención de virus.
- 20
12. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el filtro (18) se selecciona del grupo que consiste en una estera de vidrio y un lecho cromatográfico.
- 25
13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el filtro (18) son dos filtros, el primer filtro aguas arriba es un filtro de profundidad y el segundo filtro aguas abajo se selecciona del grupo que consiste en una membrana micro-porosa, una membrana asimétrica micro-porosa, una membrana micro-porosa que contiene una o más cuentas absorbentes y una membrana de ultra-filtración que tiene un límite de peso nominal adecuado para la retención de virus.
- 30
14. Un método para hacer un dispositivo cerrado de filtración de vacío, que comprende las etapas de proporcionar un primer soporte (12) y un segundo soporte (13), un filtro (18), un elemento de compresión (21; 21a), un elemento sellador (20; 20a), y dos recipientes (15, 16) para la conexión al primer (12) y segundo soporte (13) respectivamente, el primer soporte (12) tiene un flanco con una superficie interior, extremos superior e inferior espaciados axialmente, el extremo superior está abierto, el extremo inferior comprende una pared inferior y una falda que se extiende hacia abajo más allá de la pared inferior, la pared inferior tiene una superficie interior superior y una superficie exterior inferior y un orificio de flujo de fluido situado en la pared inferior de la superficie interior hacia la superficie exterior, un orificio de vacío (23) formado en la falda encima del extremo abierto del soporte inferior (13) y que se extiende a través del flanco del soporte inferior (13), el orificio (23) está adaptado para ser conectado a una fuente de vacío para aspirar fluido del primer soporte (12) a través del filtro (18) y al segundo soporte (13), y un conducto de respiración (25) formado en el flanco del soporte inferior (13) aguas arriba del filtro (18) para estar en contacto con la atmósfera exterior,
- 35
- colocar el filtro (18) en el extremo superior abierto del primer soporte (12), colocando el elemento sellador (20; 20a) en una superficie superior del filtro (18), colocando el elemento de compresión (21; 21a) encima de una superficie superior del elemento sellador (20; 20a), colocando una superficie inferior del segundo soporte (13) en el extremo superior abierto del primer soporte (12), aplicando una fuerza de compresión deseada en el segundo soporte (13) para aplicar una fuerza de compresión al elemento de compresión (21; 21a) y el elemento sellador (20; 20a) para formar un sello hermético a líquidos con el filtro (18) de tal manera que todo el líquido que salga del orificio de flujo de fluido del primer soporte (12) fluya a través del filtro (18) antes de hacerlo, y vincular juntos el primer soporte (12) y el segundo soporte (13) al tiempo que se mantiene la fuerza de compresión en el segundo soporte (13).
- 40
- 45
- 50

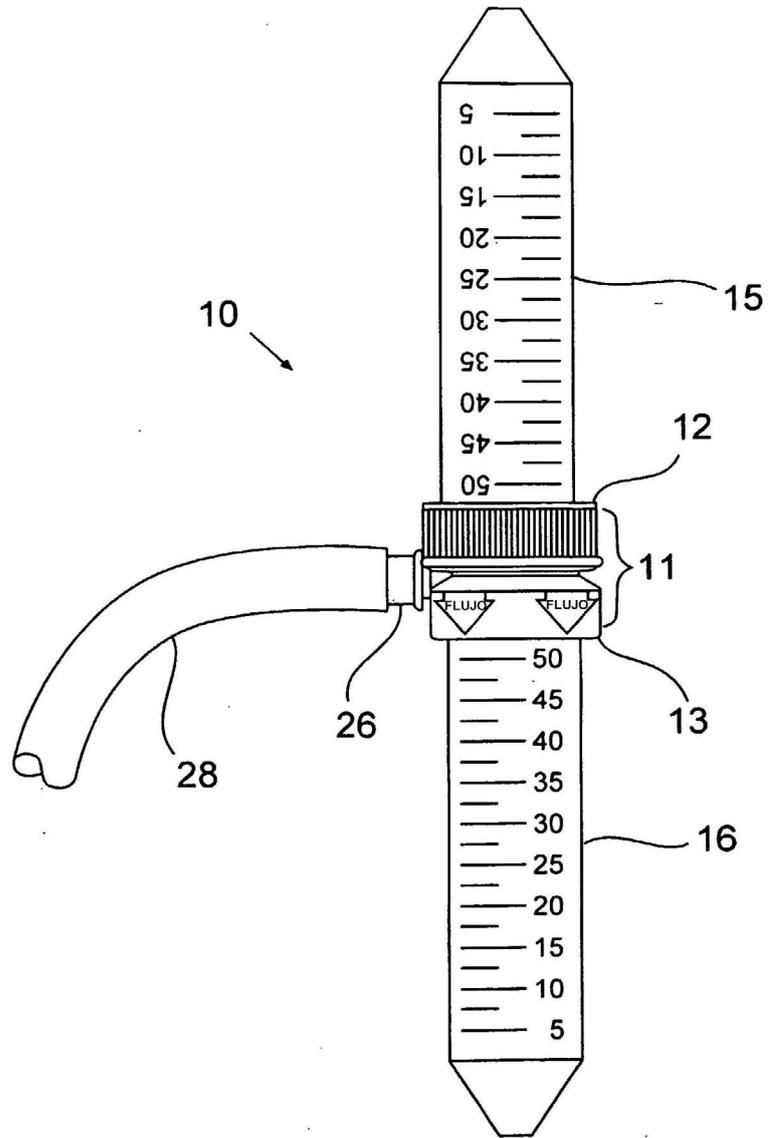


Figura 1

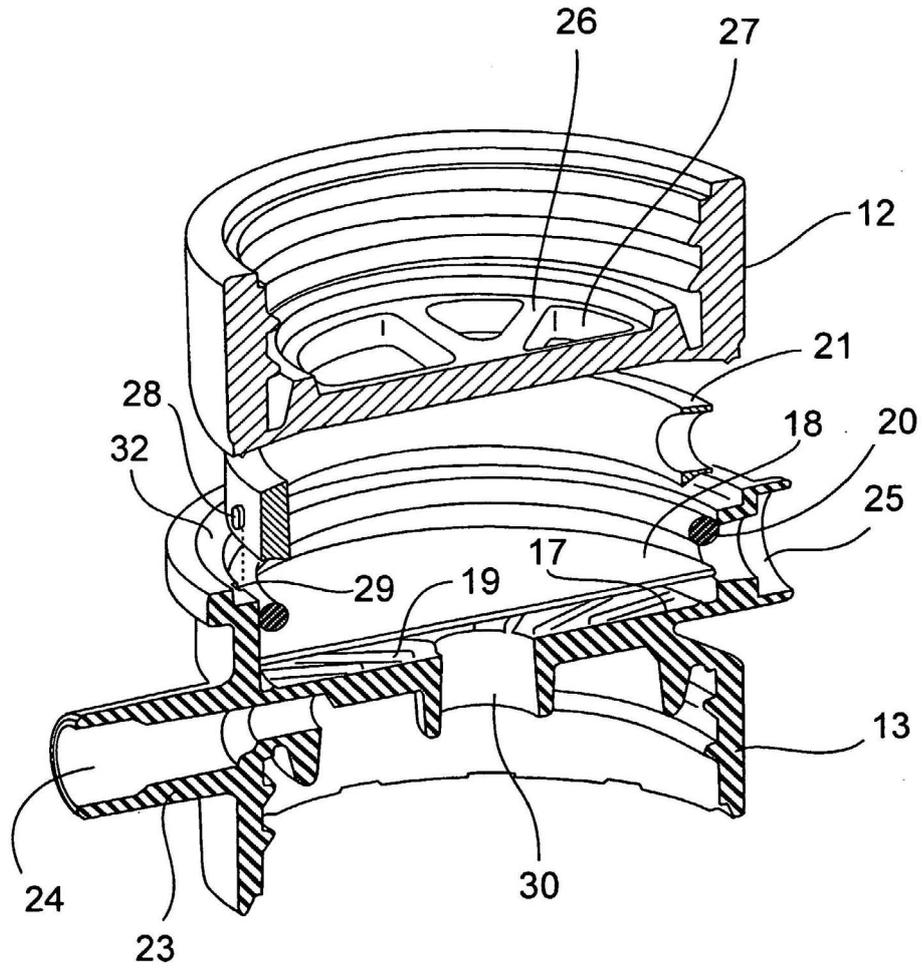


Figura 2

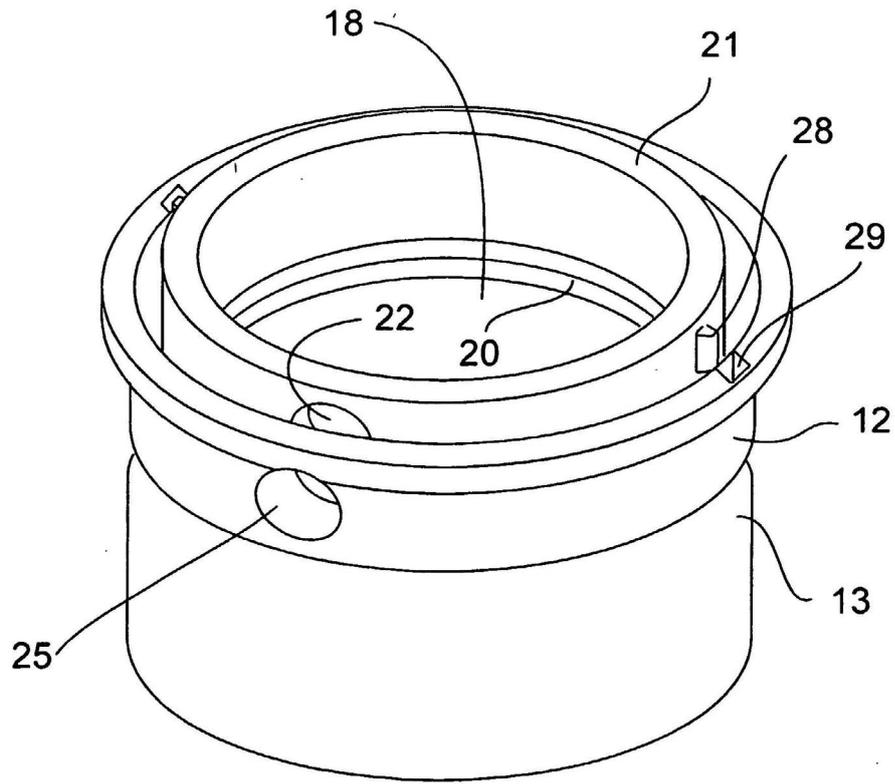


Figura 3

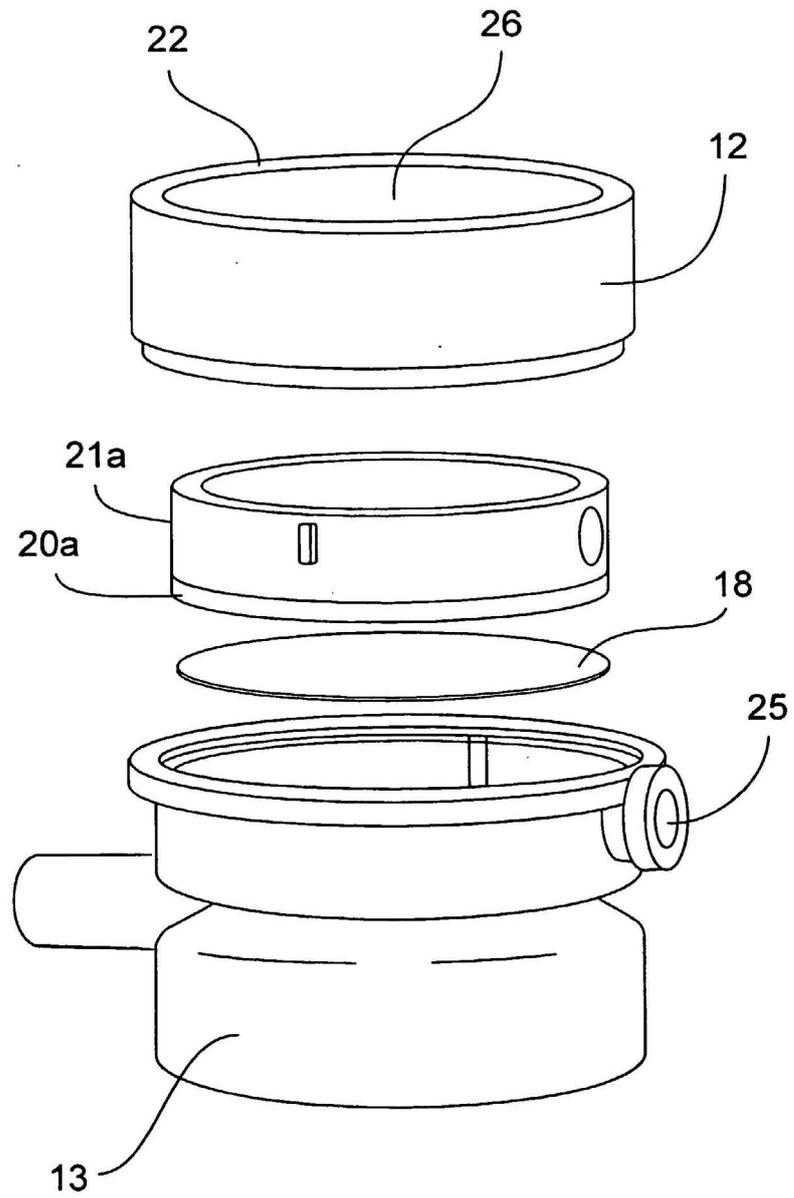


Figura 4

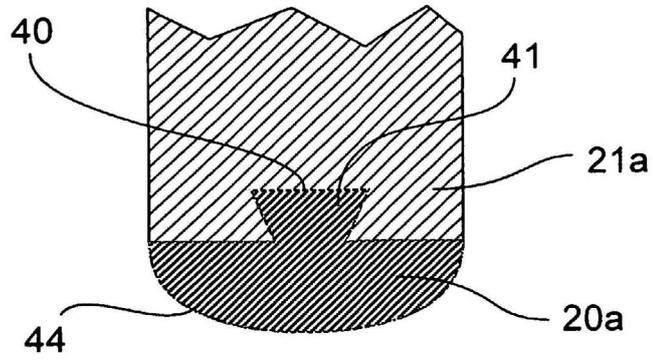


Figura 5a

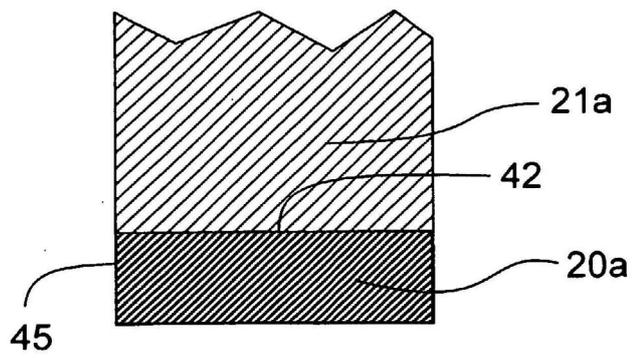


Figura 5b

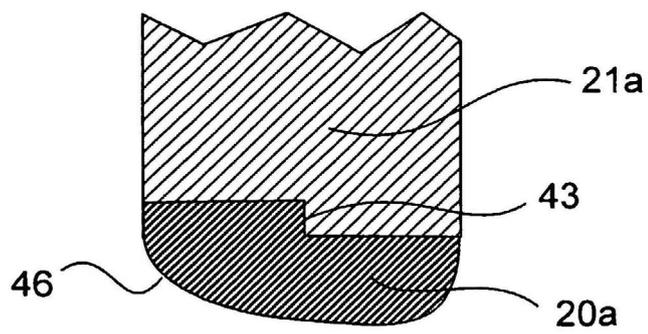


Figura 5c

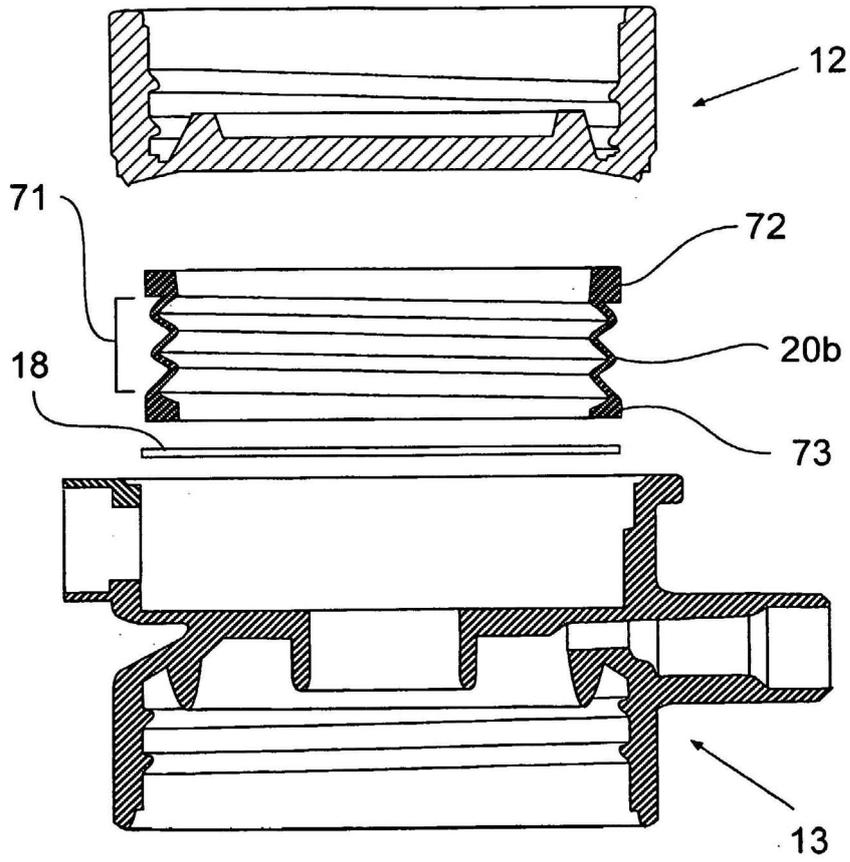


Figura 6

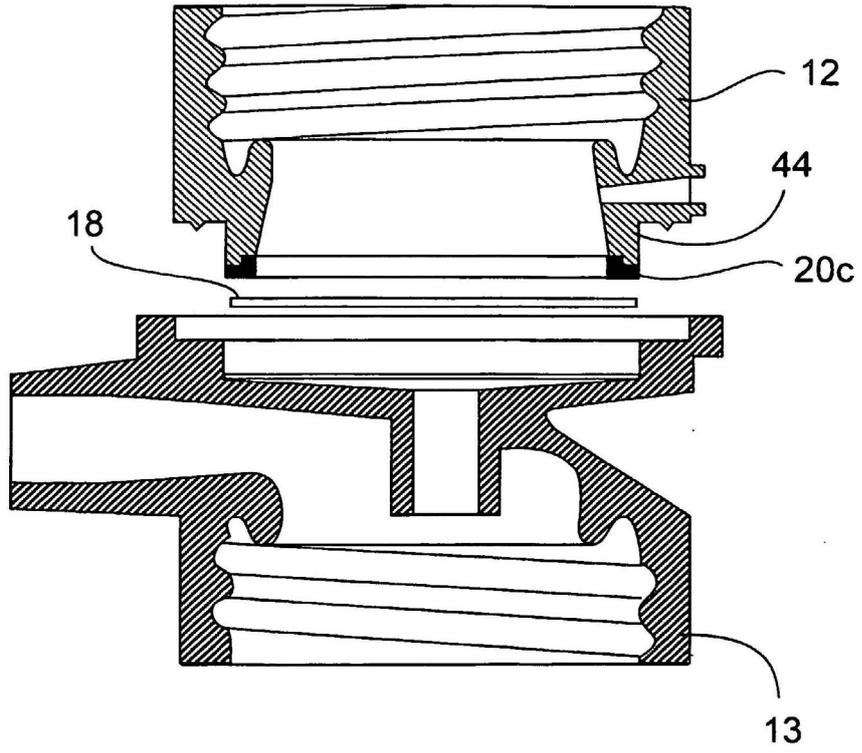


Figura 7

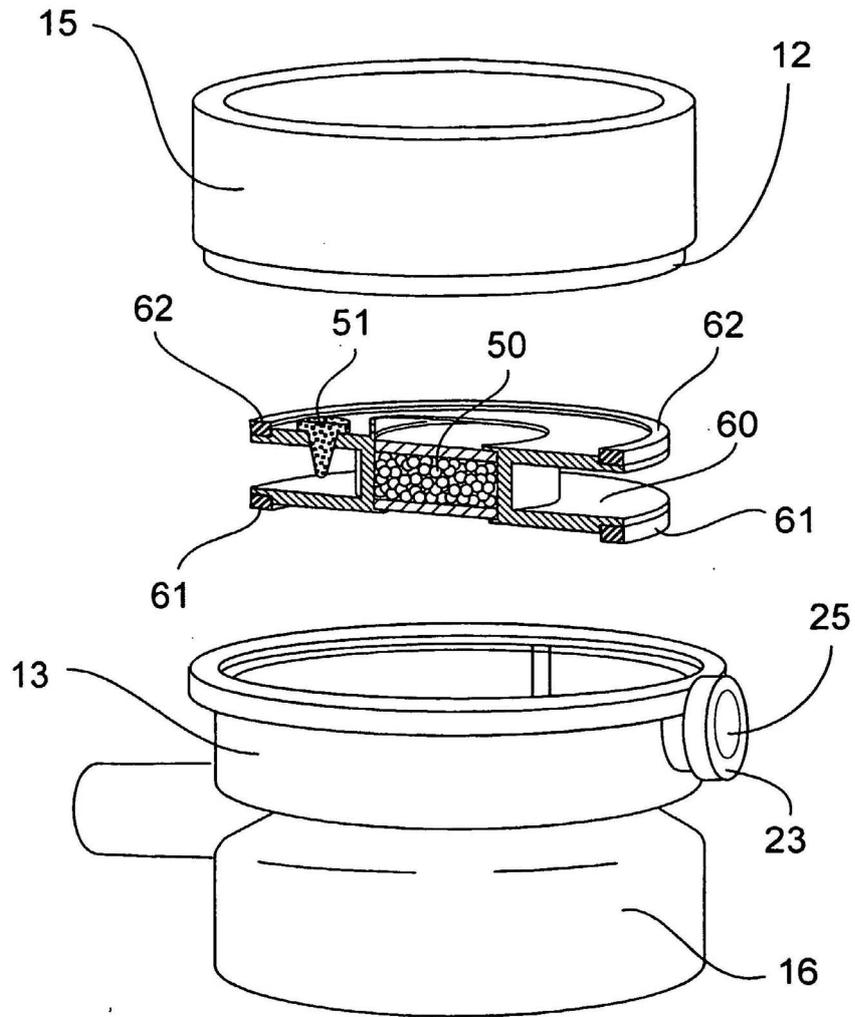


Figura 8

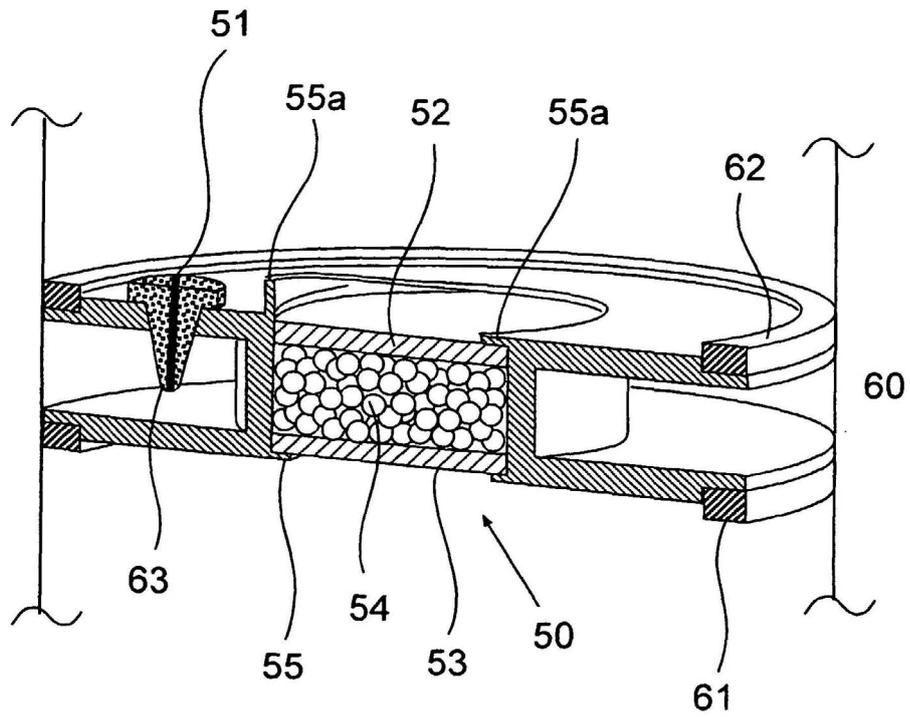


Figura 9