

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 389**

51 Int. Cl.:
B01J 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08775837 .1**
- 96 Fecha de presentación: **03.07.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2162208**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2010**

54 Título: **Aparato y método de reacción en fase sólida**

30 Prioridad:
03.07.2007 GB 0712922

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.11.2012

73 Titular/es:
**SWEDISH BIOMIMETICS 3000 LTD (100.0%)
The Oxford Science Park Magdalen Centre
Robert Robinson Avenue
Oxford OX4 4GA, GB**

72 Inventor/es:
PREWER, ANDREW

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 390 389 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

Aparato y método de reacción en fase sólida.

La presente invención se refiere a un método de reacción en fase sólida y a un aparato adecuado para llevar a cabo el método.

- 5 Desde su invención, los métodos de síntesis en fase sólida se han usado ampliamente en la preparación de una amplia variedad de compuestos.

10 El concepto de síntesis en fase sólida es simplemente la unión de una especie de partida a un material insoluble a través de un grupo ligante que se escindirá bajo las condiciones correctas. Las reacciones se llevan a cabo sobre la especie que se lava y a continuación se somete a etapas adicionales de reacción y de lavado. Finalmente, el producto se escinde del material insoluble y se recoge.

15 Típicamente, se usan perlas de resina como material inerte e insoluble sobre las que se tienen lugar las reacciones. Por ejemplo, en la síntesis de péptidos, un aminoácido amino-prottegido se une a una perla de resina, formando un enlace covalente entre el grupo carbonilo y la resina. Entonces se desprotege el grupo amino y se hace reaccionar con el grupo carbonilo del siguiente aminoácido amino-prottegido. Ahora la perla soporta dos aminoácidos. Se repite este ciclo para formar la cadena de péptido deseada. Después de que hayan finalizado todas las reacciones, el péptido sintetizado se escinde de la perla.

Originalmente, el método se usaba exclusivamente para la síntesis de péptidos, más recientemente, se ha usado la versatilidad de esta metodología para preparar grandes bibliotecas de compuestos, que a su vez han producido un gran número de potenciales candidatos a fármacos.

- 20 La fabricación de algunos productos farmacéuticos complejos ahora se lleva a cabo usando métodos de fase sólida. La complejidad de estos procesos determina el coste de fabricación y por lo tanto la disponibilidad del producto a los pacientes.

25 Las principales ventajas del método de fase sólida son la fácil puesta en marcha; frecuentemente un lavado con disolvente es todo lo que se necesita, y la capacidad de forzar las reacciones a su finalización usando grandes excesos de reactivos.

30 El documento de Patente Europea de número EP 0385433 A2 describe un método y un aparato para la síntesis en continuo sobre un soporte sólido. El soporte sólido, por ejemplo en forma de una banda o hilo, tiene grupos funcionales y se hace pasar a través de sucesiva zonas de procesamiento y de reacción en una secuencia que se corresponde con las etapas de procesamiento y de reacción de la síntesis que se trate. Las zonas de procesamiento y de reacción están en forma de baños de líquido, y el soporte procedente de la etapa de síntesis precedente se presiona entre un par de rodillos para eliminar la mayor parte del líquido de la etapa precedente.

35 El documento de Patente Europea de número EP 1304162 A2 describe un método y aparato para la preparación de matrices de polímero sobre la superficie de una banda alargada flexible. El aparato incluye un cabezal de distribución y, opcionalmente, otras estaciones de tratamiento que incluyen baños de reactivos y baños de agua, siendo el último para el lavado. Se puede incluir una estación de detección para la detección por fluorescencia. La banda se conduce a través de estas diversas etapas del aparato para los tratamientos sucesivos que se van a llevar a cabo en las etapas sucesivas.

40 El Documento de Patente de los EE.UU. de número US 2002/0001544 A1 describe un sistema y método para el procesamiento de alto rendimiento de gotitas. Las gotitas se dispensan sobre una superficie en movimiento desde una o más estaciones de adición de reactivos a través de las cuales se desplaza la superficie en movimiento. Se puede llevar a cabo una síntesis combinatoria y se pueden realizar ensayos directamente sobre los productos de reacción química sobre la superficie en movimiento.

45 El Documento de Patente de número DE 10 2004 008 319 A1 describe un sistema de reactor de fase sólida en continuo en el que un elemento uni-dimensional se mueve a través de una pluralidad de zonas de reacción, una después de la otra. Las zonas de reacción se ilustran como tanques o baños.

El Documento de Patente de número WO 02/13961 describe cómo un filamento a lo largo del cual se distribuyen los compuestos se puede hacer pasar secuencialmente a través de una pluralidad de baños en los que sobre el filamento se depositan ácidos nucleicos u otros materiales constitutivos de los compuestos.

50 El Documento de Patente de Japón de número JP 2003/66021 describe un aparato para llevar a cabo cromatografía líquida fraccionada secuencial en la que una fase estacionaria de tipo cinta pasa a través de tanques con cuatro funciones.

Las reacciones en fase sólida se llevan a cabo actualmente como procesos por lotes, usando varios lavados de perlas de resina tal como se ha mencionado anteriormente. Existen limitaciones inherentes en el procesamiento por lotes, y un proceso en continuo tiene una serie de ventajas con respecto a un proceso por lotes. Un proceso en

continuo puede ser más eficiente, más predecible, más seguro y más sencillo de operar, y más fácil de automatizar que un proceso por lotes, y reduce tanto los costes medioambientales como los de fabricación. Además, un proceso en continuo permite que los procedimientos a escala de pruebas se amplíen a través de la paralelización que es la replicación de muchos reactores o procesos idénticos para producir un rendimiento de productos equivalente al de un proceso a gran escala. Además, un proceso en continuo proporciona la facilidad de la optimización ya que se pueden encontrar las condiciones ideales mediante el barrido de una variable sobre un intervalo predeterminado y la aplicación automática para un intervalo de parámetros en lugar de llevar a cabo numerosas reacciones por lotes con condiciones fijas. Aún no se ha propuesto un método viable para la síntesis en fase sólida en continuo.

La presente invención trata de abordar esta cuestión.

10 La presente invención, por lo tanto, se refiere a un método de reacción en fase sólida que comprende hacer pasar un material alargado con una sustancia proporcionada sobre el mismo a través de al menos una zona de reacción, y hacer reaccionar dicha sustancia en dicha zona. Al usar un material alargado se permite que se lleve a cabo un proceso en continuo.

15 En un aspecto, la invención proporciona un aparato adecuado para un método de reacción en fase sólida que comprende hacer pasar un material insoluble alargado (1) con una especie de partida unida al mismo a través de un grupo ligante escindible a través de al menos una zona de reacción (2), y hacer reaccionar dicha especie en dicha zona, comprendiendo el aparato:

un material alargado insoluble con una especie de partida unida al mismo a través de un grupo ligante escindible;

20 una zona de reacción (2) dispuesta de tal manera que el material alargado (1) se pueda mover a través de la zona de reacción de tal manera que la especie pueda reaccionar en la zona de reacción; y

25 siendo cada zona de reacción un conducto que comprende una fuente de fluido conectada a una entrada a la zona de reacción de tal modo que el fluido se pueda suministrar a la zona de reacción desde la fuente, comprendiendo el fluido al menos un reactivo para la reacción con dicha especie, y fluyendo el fluido suministrado a la zona de reacción a través de la zona y saliendo a través de una salida de la zona de reacción.

30 En otro aspecto, en la presente invención se proporciona método de síntesis en fase sólida que comprende hacer pasar un material alargado con una especie de partida unida al mismo a través de un grupo ligante escindible a través de al menos una zona de reacción y hacer reaccionar dicha especie en dicha zona, siendo la zona de reacción un conducto y estando la fuente de fluido conectada a una entrada a la zona de reacción y suministrándose el fluido a la zona de reacción desde la fuente, comprendiendo el fluido al menos un reactivo para la reacción con dicha especie, y fluyendo el fluido suministrado a la zona de reacción a través de la zona y saliendo a través de una salida de la zona de reacción.

Para mejorar la eficiencia de una reacción química se pueden usar microondas y/o ultrasonidos.

35 El material alargado se puede hacer pasar a través de al menos una zona de reacción de forma continua o intermitente.

Preferentemente, dicha sustancia se hace reaccionar con una sustancia en disolución, proporcionándose dicha disolución en dicha zona. Alternativamente o adicionalmente, dicha sustancia se puede hacer reaccionar con un líquido o con un gas proporcionado en dicha zona.

Preferentemente, dicha sustancia se proporciona sobre dicho material en una de dichas zonas de reacción.

40 Dicho material es sustancialmente insoluble en el contenido de dicha al menos única zona de reacción. Preferentemente, dicho material es un polímero. Dicho polímero puede ser natural o sintético. Dicho material comprende grupos que permiten la unión de al menos una especie ligante de dicha sustancia. Dicha al menos única especie ligante puede comprender grupos hidroxilo, amino, o amida libres, o cualquier otro grupo adecuado. En una realización, dicho material es celulosa. En dicha realización se puede usar algodón. La celulosa o el algodón se pueden pre-tratar adecuadamente. Por ejemplo, el algodón se puede empapar en una disolución de agente de acoplamiento (diisopropilcarbodiimida), y de un espaciador (ácido aminohexanoico). El espaciador es una molécula flexible que mejora el acceso del agente ligante a la especie solvatada. El cordón se lava, se desprotege, y a continuación se acopla un agente ligante (Rink) al espaciador usando el agente de acoplamiento HATU.

50 Preferentemente, el material alargado está en una forma que maximiza la relación de área superficial a volumen. Por ejemplo, el material alargado puede ser una tira, cordón, hilo, cinta o de cualquier otra forma adecuada. Al maximizar la relación de área superficial a volumen se maximiza el grado de la reacción entre los reactivos y la sustancia, y se maximiza el uso de los reactivos.

Usar tal material alargado es mucho más simple y conveniente que con otras formas de fase sólida, por ejemplo las resinas en perlas requieren el uso de costosos recipientes de vidrio fritado.

- 5 El material alargado se puede exponer fácilmente a fuentes de energía de longitud de onda corta, tales como ultrasonidos, microondas y otras ondas electromagnéticas en virtud de su pequeña sección transversal. Con los procesos por lotes, debido a su gran tamaño, es mucho más difícil exponer la totalidad del lote a estas fuentes de energía. Estas fuentes de energía pueden acelerar las reacciones químicas y mejorar los rendimientos y la pureza del producto en comparación con la aplicación de una energía térmica equivalente.
- Preferentemente, dicha al menos única zona de reacción está configurada para optimizar la exposición de los reactivos a dichas fuentes de energía. Se ha demostrado que el uso de microondas y/o ultrasonidos mejora la eficiencia de algunas reacciones químicas. Estas técnicas son importantes para reducir el coste medioambiental de los procesos químicos a través de la reducción del consumo de materiales y energía.
- 10 Preferentemente, dicho material alargado se hace pasar a través de una pluralidad de dichas zonas de reacción. Dicha sustancia se puede hacer reaccionar en cada zona de reacción.
- Preferentemente, dicho material alargado se hace pasar a través de al menos una zona de lavado, en la que el material alargado y/o dicha sustancia se somete a lavado por un agente de lavado.
- 15 El material alargado se puede hacer pasar a través de la menos única zona de lavado de forma continua o intermitente.
- Preferentemente, dicho material alargado se hace pasar a través de una pluralidad de zonas de lavado.
- La al menos única zona de reacción y/o de lavado puede albergar al menos un reactivo en cualquier fase adecuada para las reacciones deseadas. Preferentemente, las zonas de reacción y de lavado albergan una pluralidad de dichos reactivos. Preferentemente, la al menos única zona de reacción está configurada para asegurar el uso óptimo del reactivo a través del control del flujo del material alargado y de dicho al menos único reactivo.
- 20 El método anterior permite la reacción o reacciones de dicha sustancia sobre el material alargado en dicha zona o zonas de reacción, además el lavado del material y/o de dicha sustancia se lleva a cabo de forma continua, a medida que el material alargado pasa de zona a zona.
- El material alargado puede ser una forma de cinta de una matriz de fase sólida insoluble.
- 25 Preferentemente, dicho material alargado se hace pasar a través de zonas de reacción y de lavado de forma alternativa.
- Preferentemente, dicha al menos única zona de reacción está equipada con un aparato para el análisis para la recogida de datos de dicho material alargado.
- 30 Preferentemente el movimiento del material alargado a través de la al menos única zona de reacción o, en su caso, a través de las zonas de reacción y/o de las zonas de lavado se efectúa mediante un medio de transmisión.
- El medio de transmisión puede comprender al menos una unidad giratoria tal como un rodillo, carrete o cualquier otro dispositivo adecuado. En una realización, el material alargado es magnético y el medio de transmisión comprende al menos una bobina de inducción usada para crear un campo magnético tal que se efectúe dicho movimiento del material alargado.
- 35 Cuando el medio de transmisión comprende una pluralidad de unidades giratorias, un medio de control está preferentemente conectado operativamente a los medios de transmisión de tal manera que las unidades giratorias giran de forma sincronizada las unas con las otras. Esto asegura que se mantenga una tensión constante en el material alargado. Esto se puede conseguir conectando las unidades giratorias con una correa de transmisión, preferentemente con una correa transmisión dentada.
- 40 Del mismo modo, cuando el medio de transmisión comprende una pluralidad de bobinas de inducción, un medio de control está preferentemente conectado operativamente a las bobinas de inducción para controlar un campo magnético creado por las bobinas de inducción de tal manera que se mantiene una tensión constante en el material alargado.
- Preferentemente, dichas zonas se pueden conectar entre sí y con dicho medio de transmisión. Esta capacidad de conexión es preferentemente modular. De esta manera, se puede conectar entre sí una larga cadena de zonas de reacción y/o zonas de lavado y un o una pluralidad de medios de transmisión a fin de proporcionar una larga cadena de etapas de reacción y de lavado. Tal capacidad de conexión permite que se varíen fácilmente las combinaciones y secuencias de dichas zonas permitiendo que se produzcan un amplio intervalo de reacciones usando este método. Dichas zonas se pueden fabricar y vender como "unidades independientes", lo que permite que se pueda montar y
- 50 desmontar rápidamente una planta de proceso adecuada para usar tal método.
- En una disposición se proporciona un número de módulos sustancialmente idénticos dispuestos para ser conectados entre sí.

Un producto de reacción puede permanecer unido al material alargado a medida que el material alargado se retira de dicha al menos única zona de reacción. El producto entonces se puede escindir de dicho material alargado. Antes de que el producto se escinda, un espectrómetro puede analizar el producto.

Alternativamente, el producto se puede separar del material alargado en la zona de reacción.

5 Los reactivos y/o agentes reactivos que pueden estar en diferentes reactores o los reactivos se pueden depositar sobre áreas definidas del material alargado. Esto permite que se preparen un gran número de compuestos diferentes sobre el material alargado y también permite que cada uno de estos compuestos sea objeto de análisis, por ejemplo análisis biológico o espectrográfico.

10 La reacción de dicha sustancia puede comprender la etapa de hacer reaccionar la sustancia con una disolución para formar un producto que es insoluble en la disolución y, a continuación se puede retirar de la disolución. Esto puede comprender la etapa de formar un complejo de metal entre la sustancia y una sustancia presente en la disolución. Alternativamente o adicionalmente, esto puede comprender la etapa de formar un compuesto biológico entre la sustancia y una sustancia presente en la disolución. La sustancia presente en la disolución puede estar en cualquier forma, por ejemplo, en suspensión o en disolución.

15 En una realización de la invención, la sustancia es un reactivo.

El método puede comprender la etapa de analizar dicha sustancia o el producto de una o más reacciones con dicha sustancia para su actividad biológica.

El material alargado se puede hacer pasar a través de una pluralidad de zonas de reacción de forma secuencial en las que al menos dos de dichas zonas contienen diferentes reacciones.

20 El miembro alargado puede ser sin fin. En este caso, el miembro alargado puede ser en la forma de un bucle. Cuando el miembro alargado es sin fin, el miembro alargado se puede hacer pasar de forma continua o intermitente a través de dicha al menos única zona de reacción y/o dicha al menos única zona de lavado.

El método se puede usar independientemente o en conjunción con un reactor por lotes tradicional.

25 El aparato comprende una fuente de fluido conectada a una entrada a la zona de reacción de tal modo que se pueda suministrar el fluido a la zona de reacción desde la fuente de fluido y en el que el fluido comprende al menos un reactivo para la reacción con dicha sustancia. Preferentemente, el fluido es un líquido. Más preferentemente, el líquido es una disolución. Preferentemente, el fluido suministrado a la zona de reacción fluye a través de la zona y sale a través de una salida de la zona de reacción.

30 Preferentemente, un medio de transmisión efectúa el movimiento del miembro alargado a través de la zona de reacción. El medio de transmisión puede ser un motor de paso a paso, una bobina de inducción o cualquier otro dispositivo adecuado.

Preferentemente, el medio de transmisión está conectado operativamente a un medio de control. Cuando el medio de transmisión es un motor, el medio de control comprende preferentemente un ordenador conectado a un controlador del motor.

35 La unidad de ordenador está preferentemente conectada operativamente al motor de paso a paso a través del controlador del motor. La velocidad de rotación del motor se puede ajustar preferentemente mediante las entradas apropiadas a la unidad de ordenador. El motor se dispone preferentemente para accionar el miembro alargado a través de la zona de reacción. Preferentemente se usa un dispositivo flexible para acoplar el motor al miembro alargado.

40 Preferentemente, se proporciona el conducto en al menos un bloque. Preferentemente, el aparato comprende al menos tres bloques, y el conducto se forma dentro de los bloques. Cada uno de los bloques puede ser generalmente en forma de cubo, teniendo cada uno una cara delantera, cara trasera, cara superior, cara inferior y caras laterales opuestas. Los bloques se forman preferentemente a partir de vidrio, poli(tetrafluoro-etano) (PTFE, del inglés poly(tetrafluoroethane)), o a partir de cualquier otro material adecuado. Los bloques pueden ocupar una orientación vertical y estar conectados entre sí de tal manera que los bloques ocupen posiciones delantera, central y trasera. En este caso, la cara trasera del bloque delantero está preferentemente en contacto con la cara delantera del bloque central y la cara trasera del bloque central está preferentemente en contacto con la cara delantera del bloque trasero.

50 Los bloques están preferentemente conectados entre sí por un medio de sujeción. Por ejemplo, se puede proporcionar una fila de aberturas a lo largo de los bordes laterales opuestos de cada bloque que se extiende en una dirección sustancialmente paralela a los bordes laterales e indentada hacia dentro de los bordes laterales. Dichas respectivas aberturas en los bloques están preferentemente alineadas entre sí, los pernos se hacen pasar preferentemente a través de dichas aberturas y las tuercas están preferentemente acopladas con los respectivos pernos para así fijar los bloques conjuntamente.

- 5 Preferentemente, se proporciona un canal a lo largo de la cara trasera del bloque delantero. En este caso, el canal tiene preferentemente una sección en U y se extiende desde la parte superior del bloque, en una dirección sustancialmente paralela a los bordes laterales del bloque. El canal termina preferentemente a una altura por encima de una parte inferior del bloque. Una cara delantera del bloque central está preferentemente en contacto con la cara trasera del bloque delantero de tal manera que cierra el canal, para formar un conducto.
- 10 Preferentemente, se proporciona una abertura de entrada en la cara delantera del bloque delantero hacia la parte superior del bloque. Un agujero de entrada se extiende preferentemente desde la abertura de entrada, en una dirección sustancialmente perpendicular al canal, y termina en un punto de intersección con el canal.
- 15 El bloque central se proporciona preferentemente con una abertura hacia una parte inferior del mismo y se extiende a través del bloque. Un rodillo se monta preferentemente de forma giratoria dentro de la abertura.
- En una disposición similar como con la del bloque delantero, se proporciona preferentemente un canal a lo largo de la cara delantera del bloque trasero. El canal tiene preferentemente una sección en U y se extiende desde la parte superior del bloque, en una dirección sustancialmente paralela a los bordes laterales del bloque. El canal termina preferentemente a una altura por encima de la parte inferior del bloque. Una cara trasera del bloque central está preferentemente en contacto con la cara delantera del bloque trasero de tal manera que cierra el canal, para formar un conducto.
- Dichos canales son preferentemente adecuados para recibir el miembro alargado.
- 20 Se proporciona preferentemente una salida en la cara trasera del bloque trasero hacia la parte superior del bloque. Un agujero de salida se extiende preferentemente desde la abertura de salida, en una dirección sustancialmente perpendicular al canal, y termina en un punto de intersección con el canal.
- La abertura en el bloque central interseca preferentemente los canales en los bloques delantero y trasero de tal modo que, en efecto, se crea un conducto continuo desde la abertura de entrada en el bloque delantero a la abertura de salida en el bloque trasero. Este conducto continuo forma preferentemente la zona de reacción.
- 25 El miembro alargado se alimenta preferentemente a la parte superior del bloque delantero a través del canal en el bloque. El miembro alargado pasa preferentemente hacia abajo a través del canal en el bloque delantero, se enrolla por debajo del rodillo en el bloque central, pasa hacia arriba a través del canal en el bloque trasero y sale a través de la parte superior del bloque trasero.
- 30 La fuente de fluido se conecta preferentemente a la abertura de entrada en el bloque delantero a través de una línea de alimentación de fluido. El fluido en la fuente de fluido se fuerza preferentemente a pasar bajo presión a través de la línea de alimentación de fluido, a entrar en la abertura de entrada, a través del agujero de entrada, a fluir hacia abajo a través del canal en el primer bloque, desde donde fluye hacia fuera a través de la cavidad en el bloque central, a fluir hacia arriba a través del canal en el bloque trasero, a salir a través del agujero de salida, a través de la salida en el bloque trasero, y a regresar a una sección de retorno de la línea de alimentación de fluido.
- 35 Se proporciona una sustancia que se va hacer reaccionar sobre el miembro alargado.
- El miembro alargado comprende preferentemente un material polimérico adecuado para albergar una reacción en fase sólida. Por ejemplo, el material polimérico es preferentemente sustancialmente insoluble en el fluido presente en la zona de reacción y comprende grupos que permiten la unión a al menos una especie ligante de la sustancia. En la presente realización, el material es celulosa o algodón. Puede ser apropiado cualquier grupo que pueda actuar como un grupo ligante.
- 40 Los tres bloques del reactor se pueden desmontar. Esto proporciona un medio de limpieza del aparato y también un medio fácil para hacer pasar la cinta de la fase sólida a través de los canales en los bloques.
- La entrada y salida para el miembro alargado se disponen preferentemente por encima de la entrada y de la salida para el fluido. De esta manera, el miembro alargado se puede separar fácilmente del fluido.
- 45 Puesto que existen puntos independientes de entrada y de salida para la cinta de la fase sólida y para el fluido, esto permite que la cinta de la fase sólida y el fluido fluyan en la misma dirección o en direcciones opuestas. El flujo en la dirección opuesta permite establecer un gradiente de concentración.
- 50 Una forma de aumentar el tiempo de reacción y/o la cantidad de producto producido por la reacción, bajo unas condiciones dadas, es aumentar el tamaño de la zona de reacción, por ejemplo aumentando la altura de los canales y la longitud de la cinta de la fase sólida. Sin embargo, debido a limitaciones físicas obvias, la altura de los canales es limitada y por lo tanto, el tiempo de reacción y/o la cantidad de producto que se puede producir bajo unas determinadas condiciones es limitada.
- La presente realización de la invención busca superar este problema. Un número de dichos bloques se pueden conectar entre sí lado con lado para formar una serie de zonas de reacción. En tal configuración, la cinta de la fase sólida se puede hacer pasar desde la salida de un bloque a la entrada de un bloque adyacente.

Una única fuente de fluido puede suministrar la totalidad de las zonas de reacción, con líneas de alimentación del fluido que se conectan con cada uno de los bloques unidos.

El montaje de los bloques puede ser de tal modo que se replique el camino de síntesis.

5 A fin de que se pueda entender la presente invención de una forma más completa, ahora se describirán las realizaciones de la misma con referencia a los dibujos adjuntos, de los cuales:

La Figura 1 es un diagrama esquemático de una reacción de síntesis de múltiples etapas en continuo;

La Figura 2 es un diagrama esquemático de una reacción de síntesis de múltiples etapas con recirculación;

La Figura 3 es un diagrama esquemático de una reacción de múltiples etapas fomentada por microondas;

10 La Figura 4 es un diagrama esquemático de un cordón magnético que es propulsado a través de las zonas de reacción mediante campos magnéticos;

La Figura 5 es un diagrama esquemático de un aparato de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención;

La Figura 6 es una vista ampliada del despiece del reactor mostrado en la Figura 5;

15 La Figura 7 es una vista del alzado de la parte delantera del bloque central de vidrio del reactor mostrado en las Figuras 5 y 6;

La Figura 8 es una vista de la sección transversal del bloque central de vidrio tomada a lo largo de la línea 99 de la Figura 7;

La Figura 9 es una vista del alzado de la parte delantera del bloque trasero de vidrio del reactor mostrado en las Figuras 5 y 6;

20 La Figura 10 es una vista de la sección transversal del bloque trasero de vidrio tomada a lo largo de la línea 100 de la Figura 9; y

La Figura 11 es una vista de la sección transversal del reactor de vidrio tomada a lo largo de la línea 101 de la Figura 6 pero con el reactor en su forma ensamblada.

25 Haciendo referencia a los dibujos, una reacción de síntesis en fase sólida comprende un cordón 1, que se hace pasar a través de una serie de zonas 2. El cordón 1 se alimenta desde el carrete de cordón 3 en la dirección de la flecha 7. Las zonas 2 como las que se ilustran en la Figura 1 caen fuera del alcance de la invención, las cuales requieren que el aparato comprenda una zona de reacción que es un conducto, pero aún así las Figuras 1 a 3 se mantienen para explicar al lector los procesos que tienen lugar al hacer pasar un material alargado a través de una serie de zonas.

30 El cordón 1 es un material polimérico adecuado para albergar una reacción en fase sólida. En la presente realización, el material es celulosa, o algodón. Sin embargo, por su puesto se puede usar un cordón que comprenda los grupos químicos que permitan la reacción con una especie química adecuada para la reacción que se tiene que llevar a cabo. Puede ser apropiado cualquier grupo que pueda actuar como un grupo ligante. La unión se puede escindir después de cualquier manera adecuada, tal como químicamente, enzimáticamente o usando radiación
35 Grupos tales como grupos hidroxilo, amino o amida libres pueden ser grupos ligantes adecuados, aunque existen muchos cientos de alternativas conocidas que también serían adecuadas.

Es evidente que el cordón 1 puede ser de distintos diámetros. El cordón 1 se puede sustituir por cualquier otra forma alargada adecuada, tal como una cinta, tira o hilo.

40 Es deseable maximizar la relación de área superficial a volumen del material polimérico. Al maximizar la relación de área superficial a volumen se maximiza el alcance de la reacción entre los reactivos y la especie química y se maximiza el uso de los reactivos. El cordón 1 pasa a través de una serie de zonas 2, que pueden implicar reacción o lavado. En la presente realización, las zonas albergan fases de reacción y de lavado de forma alternativa. Evidentemente, las zonas 2 pueden albergar fases adecuadas para cualquier reacción que se vaya a llevar a cabo; puede ser apropiada cualquier combinación de etapas de reacción o de lavado. Las zonas 2 pueden, por su puesto
45 albergar los reactivos en cualquier fase adecuada para las reacciones deseadas.

Al pasar el cordón 1 a través de las zonas de reacción, el cordón 1 se alimenta a través de dichas zonas 2, ya sea de forma continua o intermitente. Para la mayor parte, cuando se usa la metodología de la presente invención, en cualquier instante las diferentes partes del cordón 1 están pasando a través de diferentes zonas de reacción 2; esto contrasta con el método de reacción por el proceso tradicional por lotes.

En la presente realización se une una especie química al cordón 1 en una de las zonas 2 por las que pasa el cordón 1, pero es evidente que se puede proporcionar dicha especie sobre dicho cordón 1 antes de que se inicie el esquema de reacción de la Figura 1.

5 La especie experimenta entonces una reacción en la siguiente zona de reacción. El producto de esta reacción posteriormente se somete a una reacción adicional en otra zona de reacción, y así sucesivamente, hasta que en la zona 4, se escinde un producto del cordón y se retira para su almacenamiento en 5. El cordón 1 se elimina por la flecha 6, para ser reutilizado o desechado.

La Figura 2 muestra un esquema de reacción de tal manera que el cordón 1 se recicla de forma continua.

10 La Figura 3 es un diagrama esquemático de una reacción fomentada por microondas. Las zonas 9 y 10 contienen reactivos diferentes, y el cordón 1 se hace pasar de forma secuencial a través de éstas. El cordón 1 se somete a continuación a las microondas procedentes de la fuente de microondas 11 con el fin de fomentar una reacción entre dichos reactivos y una especie proporcionada sobre la superficie de dicho cordón. El cordón de 1 continúa por la flecha 12 para que las especies proporcionadas sobre el mismo se sometan a reacciones adicionales o para la escisión de un producto.

15 La Figura 4 es un diagrama esquemático que muestra cómo el movimiento del cordón 1 en dirección de la flecha 14 se efectúa a través de campos magnéticos generados por bobinas de inducción 13. En este caso, el cordón 1 es en sí mismo magnético. El cordón 1 podrá hacerse magnético a través de un cordón 1 imbuido con partículas magnéticas.

20 El método de la presente invención tiene numerosas aplicaciones, y se puede usar para diversas reacciones en fase sólida, incluyendo la síntesis en fase sólida tal como se ha descrito anteriormente, en la que se retira un producto del cordón.

25 También es posible la captura de un metal en el que la especie proporcionada sobre el cordón forma un complejo con el metal en disolución acuosa y de este modo se elimina dicho metal de dicha disolución. Sin embargo, esta aplicación no se limita a la captura de metales, ya que se pueden capturar otras especies, por ejemplo compuestos biológicos.

Además, existe la posibilidad de preparar una especie química sobre el cordón y entonces ensayar dicha especie para su actividad biológica sin escindir dicha especie del cordón.

30 El esquema de la presente invención tiene varias ventajas sobre la técnica anterior. En primer lugar el cordón se puede manejar fácilmente, usando rodillos y bobinas; mientras que las resinas en forma de perlas, usadas anteriormente, requieren costosos recipientes de vidrio fritado.

El cordón se puede exponer fácilmente a fuentes de energía, tales como ultrasonidos, microondas y otras ondas electromagnéticas. Esto es en virtud de la pequeña sección transversal del reactor (los grandes reactores por lotes requieren grandes y costosas disposiciones de fuentes).

35 Además, los reactivos/agentes reactivos se pueden depositar sobre áreas definidas del cordón, estas áreas definidas se corresponden a un producto en particular. Esto permite que se puedan preparar una pluralidad y, específicamente, un gran número de compuestos diferentes sobre el cordón, y someter a ensayo estos compuestos "espacialmente dirigidos", por ejemplo su ensayo biológico o espectrográfico.

40 En una realización alternativa de la invención, el cordón se puede usar como un reactivo soportado en un sólido. En esta aplicación, una entidad química en particular está presente sobre el cordón y éste se mueve a través de (una disolución de) los reactivos, de tal manera que el cordón agotado se extrae fácilmente del líquido una vez que se ha producido la reacción deseada. Esencialmente, esta es la imagen especular del método de funcionamiento descrito anteriormente, de tal modo que el(los) producto(s) deseado(s) se mantiene(n) en al menos una de las zonas de reacción después de que el cordón haya pasado a través de ellas.

45 La disposición de la invención descrita en la presente invención permite la producción en continuo en múltiples etapas de productos químicos complejos; se puede recoger un flujo continuo de producto.

El cordón se puede mover a contra-corriente del(de los) reactivo(s) usado(s), de tal manera que el reactivo fresco entra por un extremo y el reactivo agotado sale por el otro; usando de ese modo de una forma más eficaz dicho(s) reactivo(s). El movimiento del cordón a contra-corriente del(de los) reactivo(s) crea un gradiente de concentración de tal modo que se mejora la eficacia de dicho proceso de lavado.

50 En esta aplicación, el material alargado está alojado dentro de un conducto a medida que pasa a través de dichas zonas. El conducto tiene un área de sección transversal adecuada para contener el flujo de (la disolución de) los reactivos y al cordón. Cuando se usa un canal demasiado estrecho, el movimiento del cordón provoca el movimiento no deseado de (la disolución de) los reactivos. Cuando se usa un canal demasiado ancho, se desperdicia mucho(a) (disolución de) reactivo.

En las Figuras 5 a 11 se muestra una realización adicional de la invención. El aparato 9 comprende un reactor 10, una jeringa y un accionador de jeringa 11, un controlador de motor 12, un motor de paso a paso 13, una unidad de ordenador 14, una cinta de la fase sólida 15 y un espectrómetro 16.

5 El reactor 10 comprende un bloque delantero 17, un bloque central 18 y un bloque trasero 19. Cada uno de los bloques es generalmente de forma cúbica, y están fabricados a partir de vidrio. Alternativamente, los bloques pueden estar fabricados a partir de poli(tetrafluoro-etano) (PTFE, del inglés poly(tetrafluoro-ethane), que es más barato de mecanizar. Se proporciona una fila de aberturas 20 a lo largo de los bordes laterales opuestos de cada bloque 17, 18, 19 que se extienden en una dirección sustancialmente paralela a los bordes laterales, e indentadas hacia dentro de los bordes laterales. Las respectivas aberturas 20 en los bloques 17, 18, 19 están alineadas entre sí.
10 Los pernos 21 se pasan a través de las respectivas aberturas alineadas, y se acoplan las tuercas 22 con los respectivos pernos 21 para así fijar los bloques de vidrio 17, 18, 19 conjuntamente.

Se proporciona un canal 23 a lo largo de una cara trasera del bloque delantero 17. El canal 23 tiene una sección en U y se extiende desde un lado superior del bloque 17, en una dirección sustancialmente paralela a los bordes laterales del bloque 17. El canal 23 termina a una altura por encima del borde inferior del bloque 17. Una cara delantera del bloque central 18 está en contacto con una cara trasera del bloque delantero 17 de tal manera que cierra el canal 23 para formar un conducto. El canal 23 es de dimensiones adecuadas para recibir una cinta de la fase sólida 15.
15

Se proporciona una abertura de entrada 24 en la cara delantera del bloque delantero 17 hacia una parte superior del bloque 17 y se dispone a un lado del bloque 17. Se extiende un agujero de entrada 25 desde la abertura de entrada 24 en una dirección sustancialmente perpendicular al canal 23 y termina en un punto de intersección con el canal 23.
20

Se proporciona el bloque central 18 con una abertura 25 hacia una parte inferior del bloque 18, dentro de la cual se monta un rodillo 26 en modo giratorio con respecto al bloque.

En una disposición similar tal como con la del bloque delantero 18, se proporciona un canal 27 a lo largo de una cara delantera del bloque trasero 19. El canal 27 tiene una sección en U y se extiende desde un lado superior del bloque 19 en una dirección sustancialmente paralela a los bordes laterales del bloque 19. El canal 27 termina a una altura por encima de un borde inferior del bloque 19. Una cara trasera del bloque central 18 está en contacto con la cara delantera del bloque trasero 19 de tal manera que cierra el canal 27 para formar un conducto. El canal 27 es de dimensiones adecuadas para recibir una cinta de la fase sólida 15.
25

Se proporciona una abertura de salida 28 en una cara trasera del bloque trasero 19 hacia la parte superior del bloque 19 y se dispone a un lado del bloque 19. Se extiende un agujero de salida 29 desde la abertura de salida 28 en una dirección sustancialmente perpendicular al canal 27 y termina en un punto de intersección con el canal 27.
30

La cavidad 25 en el bloque central 18 se cruza con los canales de 23, 27 en los bloques delantero y trasero 17, 19 de tal manera que, en efecto, se crea un conducto continuo desde la abertura de entrada 24 en el bloque delantero 17 a la abertura de salida 28 en el bloque trasero 19. Este conducto continuo forma una zona de reacción.

35 La cinta de la fase sólida 15 se alimenta por la parte superior del bloque delantero 17 a través del canal 23 en el bloque 17. La cinta 15 pasa hacia abajo a través del canal 23 en el bloque delantero 17, se hace pasar por debajo del rodillo 26 en el bloque central 18, pasa hacia arriba a través del canal 27 en el bloque trasero 19 y sale a través de la parte superior del bloque trasero 19.

40 La unidad de ordenador 14 está conectada operativamente al motor paso a paso 13 a través del controlador del motor 12. La velocidad de rotación del motor 13 se puede ajustar mediante las entradas apropiadas a la unidad de ordenador 14. El motor 13 se dispone para accionar la cinta de la fase sólida 15 a través de la zona de reacción. Se usa un accionador flexible 29 para acoplar el motor 13 a la cinta de la fase sólida 15.

45 La jeringa y el accionador de jeringa 11 se controlan por la unidad de ordenador 14, y está conectada a la abertura de entrada 24 en el bloque delantero 17 a través de una línea de alimentación de fluido 30. El fluido de la jeringa 11 se fuerza por presión a través de la línea de alimentación del fluido 30 a pasar por la abertura de entrada 24 a través del agujero de entrada 25, a fluir hacia abajo a través del canal 23 en el bloque delantero 17, a través de la abertura 25 en el bloque central 18, a fluir hacia arriba a través del canal 27 en el bloque trasero 19, a través del agujero de salida 29 a través de la abertura de salida 28 en el bloque trasero 19, y a regresar a una sección de retorno de la línea de alimentación de fluido 30. En la presente realización el fluido es una disolución líquida, aunque, obviamente,
50 se puede usar un gas.

Se proporciona una sustancia que se va hacer reaccionar sobre la cinta de la fase sólida 15. Alternativamente, la sustancia se puede unir a la cinta de la fase sólida 15 en la zona de reacción. La cinta de la fase sólida 15 comprende un material polimérico adecuado para albergar una reacción en fase sólida. Por ejemplo el material polimérico es sustancialmente insoluble en la disolución presente en la zona de reacción y comprende grupos que permiten la unión a al menos una especie ligante de la sustancia. En la presente realización, el material es celulosa o algodón. Cualquier grupo que pueda actuar como un grupo ligante puede ser apropiado.
55

A medida que la cinta de la fase sólida 15 pasa a través de la disolución en la zona de reacción, la sustancia reacciona con la disolución para formar un producto. Una fuente de energía de microondas 90 expone a la cinta de la fase sólida 15 en la zona de reacción, a la radiación de microondas. Esto mejora la eficiencia de la reacción.

5 En este caso, el uso de los bloques de PTFE en vez de los bloques de vidrio, proporciona una ventaja ya que el PTFE es más transparente a las microondas que el vidrio.

El producto permanece unido a la cinta de la fase sólida 15 a la salida del reactor 10 y se puede escindir en una etapa posterior. Antes de que se escinda el producto, el espectrómetro 16 analiza el producto.

10 El reactor 10 se puede desmontar. Específicamente, se puede desmontar cada uno de los tres bloques del reactor 10. Esto proporciona un medio para la limpieza del aparato 17, 18, 19 y también un medio fácil para pasar la cinta de la fase sólida 15 a través de los canales 23, 27 en los bloques 17, 18, 19.

Puesto que existen puntos independientes de entrada y de salida para la cinta de la fase sólida 15 y para la disolución, esto permite que la cinta de la fase sólida 15 y la disolución fluyan en la misma dirección o en direcciones opuestas. El flujo en la dirección opuesta permite que se establezca un gradiente de concentración.

15 Una forma de aumentar el tiempo de reacción y/o la cantidad de producto producido por la reacción, bajo unas condiciones dadas, es aumentar el tamaño de la zona de reacción, por ejemplo aumentando la altura de los canales 23, 27 y la longitud de la cinta de la fase sólida 15. Sin embargo, debido a limitaciones físicas obvias, la altura de los canales 23, 27 es limitada, y por lo tanto es limitado el tiempo de reacción y/o la cantidad de producto que se puede producir bajo determinadas condiciones.

20 La presente realización de la invención busca superar este problema. Se pueden conectar entre sí un número de reactores 10 lado con lado para formar una serie de zonas de reacción. En tal configuración, la cinta de la fase sólida 15 se puede hacer pasar desde la salida de un reactor a la entrada de un reactor adyacente.

Una única fuente de fluido puede suministrar a la totalidad de las zonas de reacción, con líneas de alimentación del fluido que conectan cada uno de los reactores unidos.

25 Las realizaciones anteriores son únicamente a modo de ejemplo; son posibles muchas variaciones sin apartarse del alcance de la invención tal como se definen por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

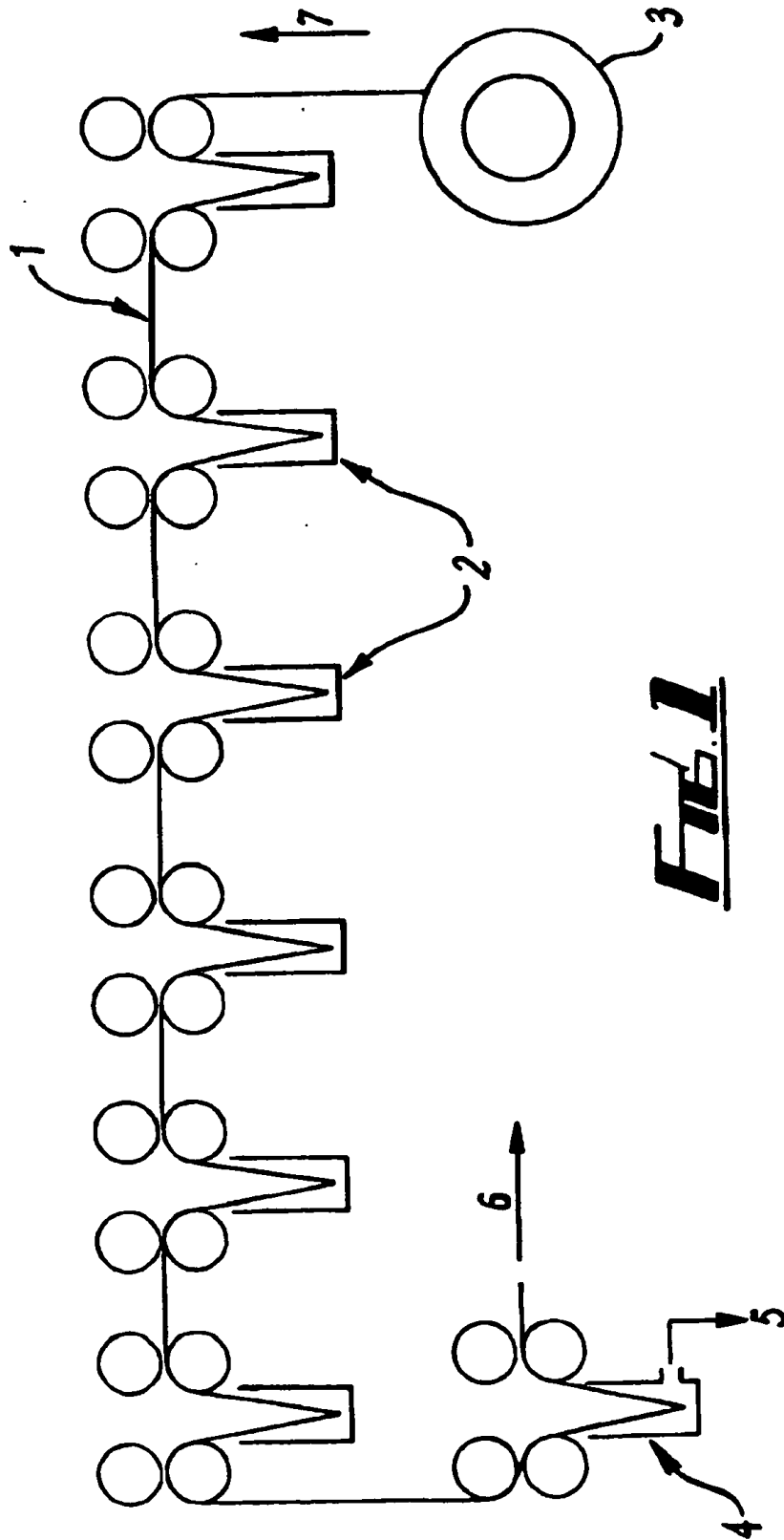
- 1.- Aparato adecuado para un método de reacción en fase sólida que comprende hacer pasar un material alargado insoluble (1) con una especie de partida unida al mismo a través de un grupo ligante escindible a través de al menos una zona de reacción (2) y hacer reaccionar dicha especie en dicha zona, comprendiendo el aparato:
- 5 un material alargado insoluble con una especie de partida unida al mismo a través de un grupo ligante escindible;
- una zona de reacción (2) dispuesta de tal manera que el material alargado (1) se puede mover a través de la zona de reacción de tal manera que la especie pueda reaccionar en la zona de reacción; y
- 10 siendo cada zona de reacción un conducto que comprende una fuente de fluido conectada a una entrada a la zona de reacción de tal modo que el fluido se puede suministrar a la zona de reacción desde la fuente, comprendiendo el fluido al menos un reactivo para la reacción con dicha especie, y fluyendo el fluido suministrado a la zona de reacción a través de la zona y saliendo a través de una salida de la zona de reacción.
- 2.- El aparato de la reivindicación 1, que comprende además un medio de transmisión (13) para efectuar el movimiento del material alargado a través de la zona de reacción.
- 15 3.- El aparato de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde el material alargado es una cinta de la fase sólida.
- 4.- El aparato de cualquier reivindicación precedente, en el que el fluido es un líquido.
- 5.- El aparato de cualquier reivindicación precedente en el que el conducto se forma dentro de al menos tres bloques, comprendiendo el aparato tres bloques dentro de los cuales se forma el conducto (23, 25, 27), siendo cada uno de los bloques generalmente en forma de cubo y con una cara delantera, cara trasera, cara superior, cara inferior y caras laterales opuestas, ocupando los bloques una orientación vertical y estando conectados entre sí de tal manera que los bloques ocupan posiciones delantera (17), central (18) y trasera (19), proporcionándose la entrada en la forma de una abertura de entrada (24) en la cara delantera del bloque delantero (17) hacia la parte superior del bloque, proporcionándose la salida en la forma de una abertura de salida (28) en la cara trasera del bloque trasero (19) hacia la parte superior del bloque, y proporcionándose el bloque central (18) con una abertura (25) hacia la parte inferior del bloque, en la que opcionalmente se monta un rodillo (26) dentro de la abertura (25).
- 20 6.- El aparato de la reivindicación 5, en el que los bloques están conectados entre sí por un medio de sujeción (21, 22).
- 7.- El aparato de la reivindicación 5, en el que un número de dichos bloques están conectados conjuntamente lado con lado para formar una serie de zonas de reacción, pasando el material alargado desde la salida de un bloque a la entrada de un bloque adyacente.
- 30 8.- El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material alargado (1) pasa a través de una pluralidad de zonas de reacción.
- 9.- El aparato de cualquier reivindicación precedente, en el que una entrada y una salida del material alargado hacia y desde la zona de reacción, respectivamente, se localizan por encima de la entrada y de la salida del fluido hacia y desde la zona de reacción, respectivamente.
- 35 10.- El aparato de cualquier reivindicación precedente, en el que el medio de transmisión comprende al menos una unidad giratoria tal como un rodillo o carrete y/o en el que una entrada y una salida para el material alargado hacia y desde cada zona de reacción se encuentran por encima de la entrada y de la salida hacia y desde la zona de reacción.
- 40 11.- Un método de síntesis en fase sólida que comprende hacer pasar un material alargado con una especie de partida unida al mismo a través de un grupo ligante escindible a través de al menos una zona de reacción y hacer reaccionar dicha especie en dicha zona, siendo la zona de reacción un conducto y estando una fuente de fluido conectada a una entrada a la zona de reacción y suministrándose el líquido a la zona de reacción desde la fuente, comprendiendo el fluido al menos un reactivo para la reacción con dicha especie, y fluyendo el fluido suministrado a la zona de reacción a través de la zona y saliendo a través de una salida de la zona de reacción.
- 45 12.- El método de la reivindicación 11, en el que el fluido es un líquido.
- 13.- El método de la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que el material alargado y el fluido fluyen en la misma dirección el uno del otro o en direcciones opuestas el uno del otro.
- 50 14.- El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la zona de reacción es como la de un aparato como el definido por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que opcionalmente se usan microondas y/o ultrasonidos para mejorar la eficiencia de una reacción química.

15.- Un método de la reivindicación 14, que incluye además una cualquiera o ambas de las siguientes características:

(a) el material alargado se hace pasar a través de al menos una zona de lavado, en la que el material alargado y/o dicha especie se somete a lavado por un producto de lavado; y

5 (b) se depositan diferentes reactivos sobre áreas definidas del material alargado, por lo que se preparan un gran número de compuestos diferentes sobre el material alargado y cada uno son objeto de ensayo.

16.- Un método de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que se escinde un producto de reacción del material alargado.



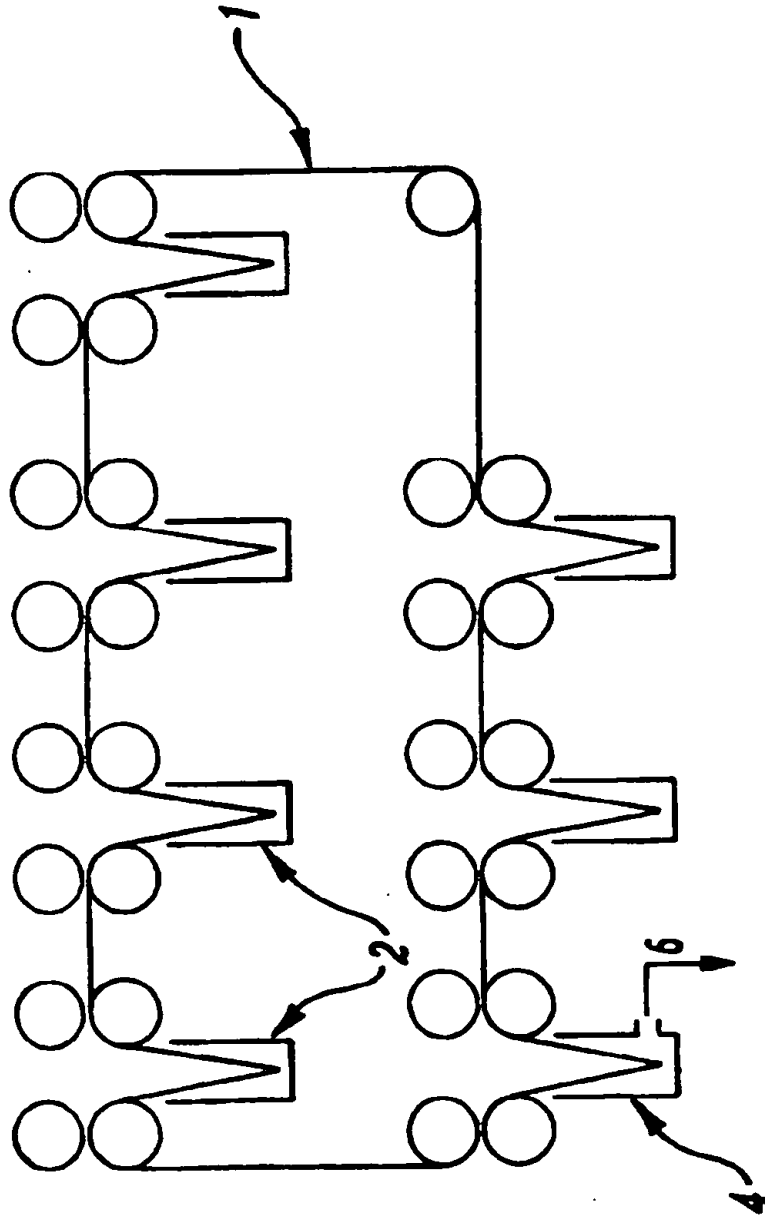


FIG. 2

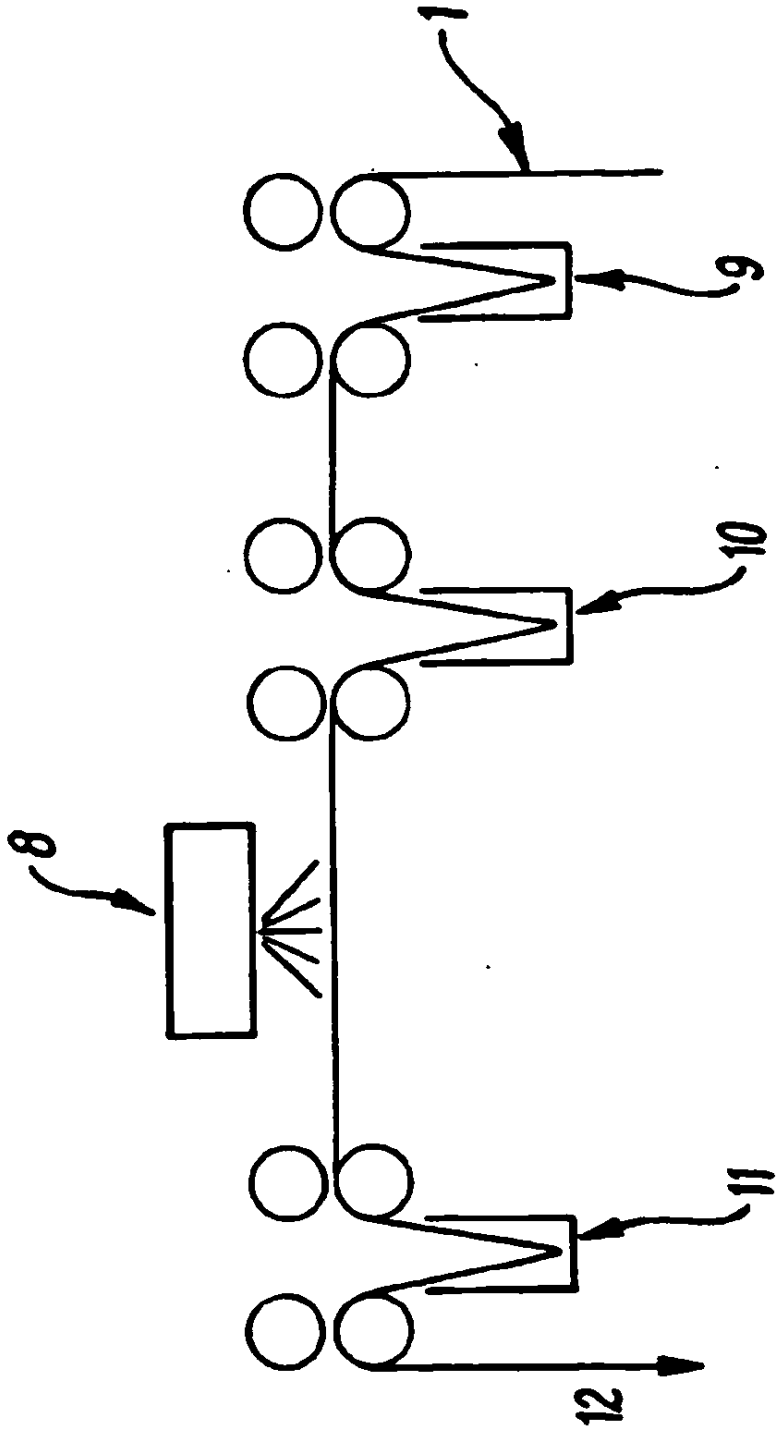


Fig. 3

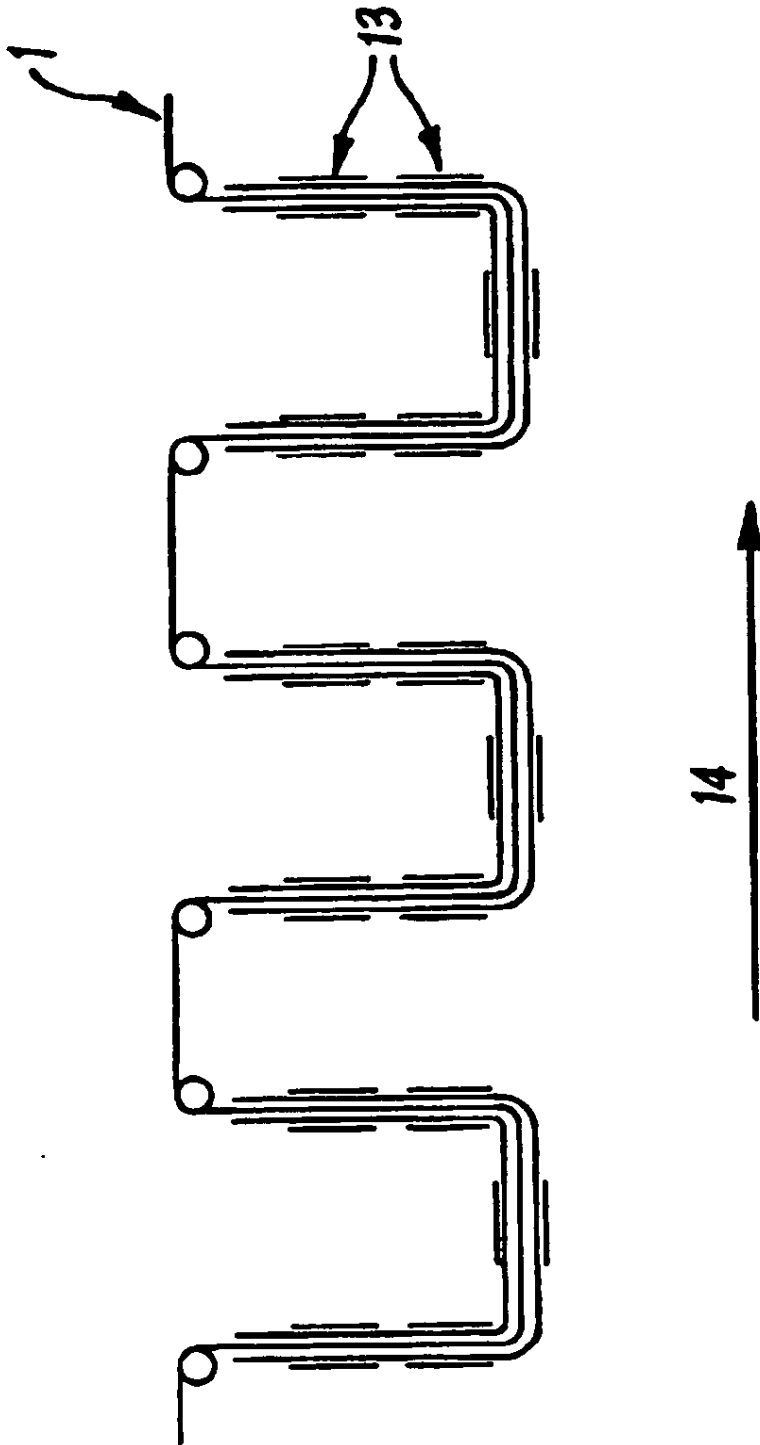


FIG. 4

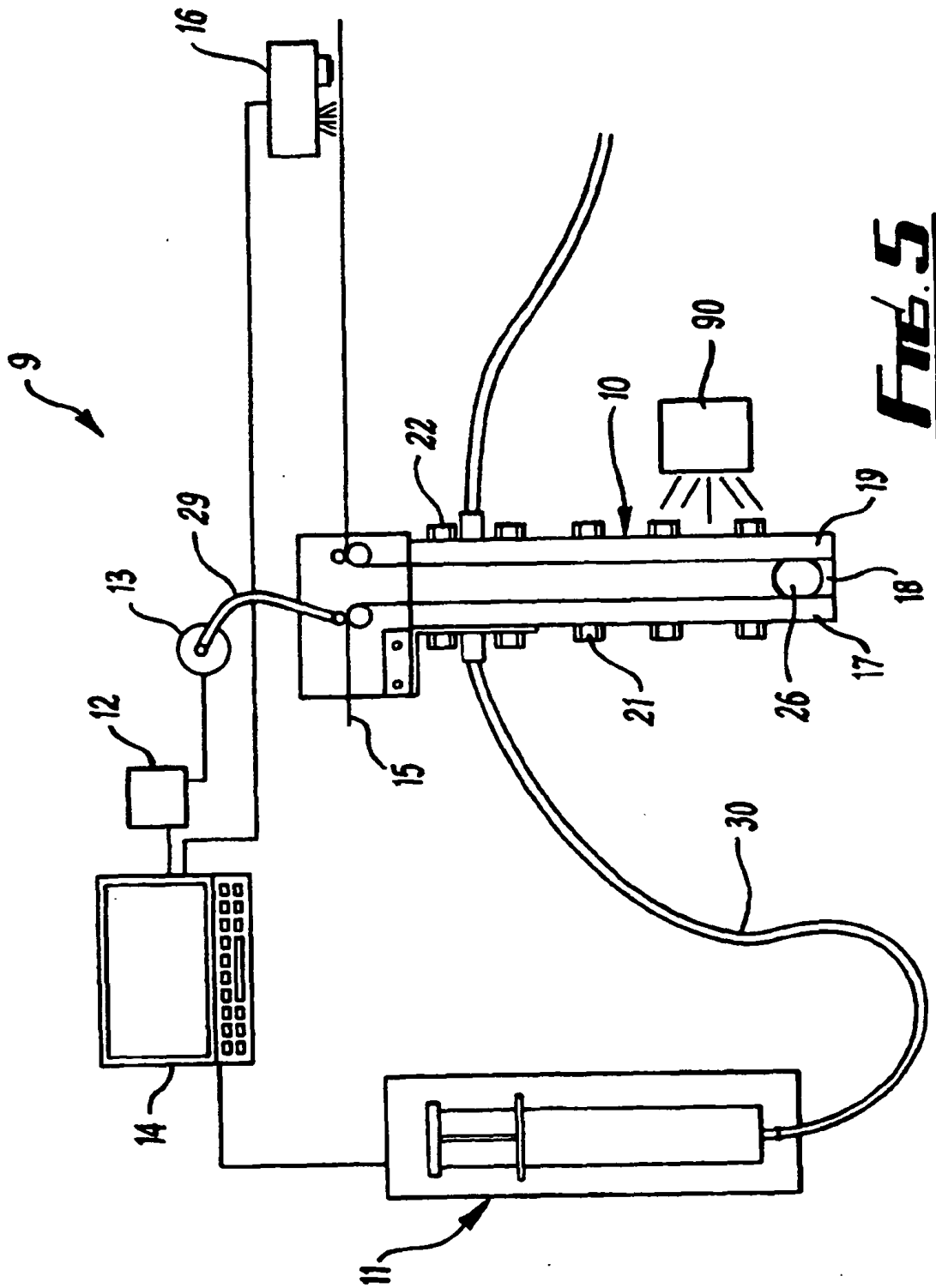


FIG. 5

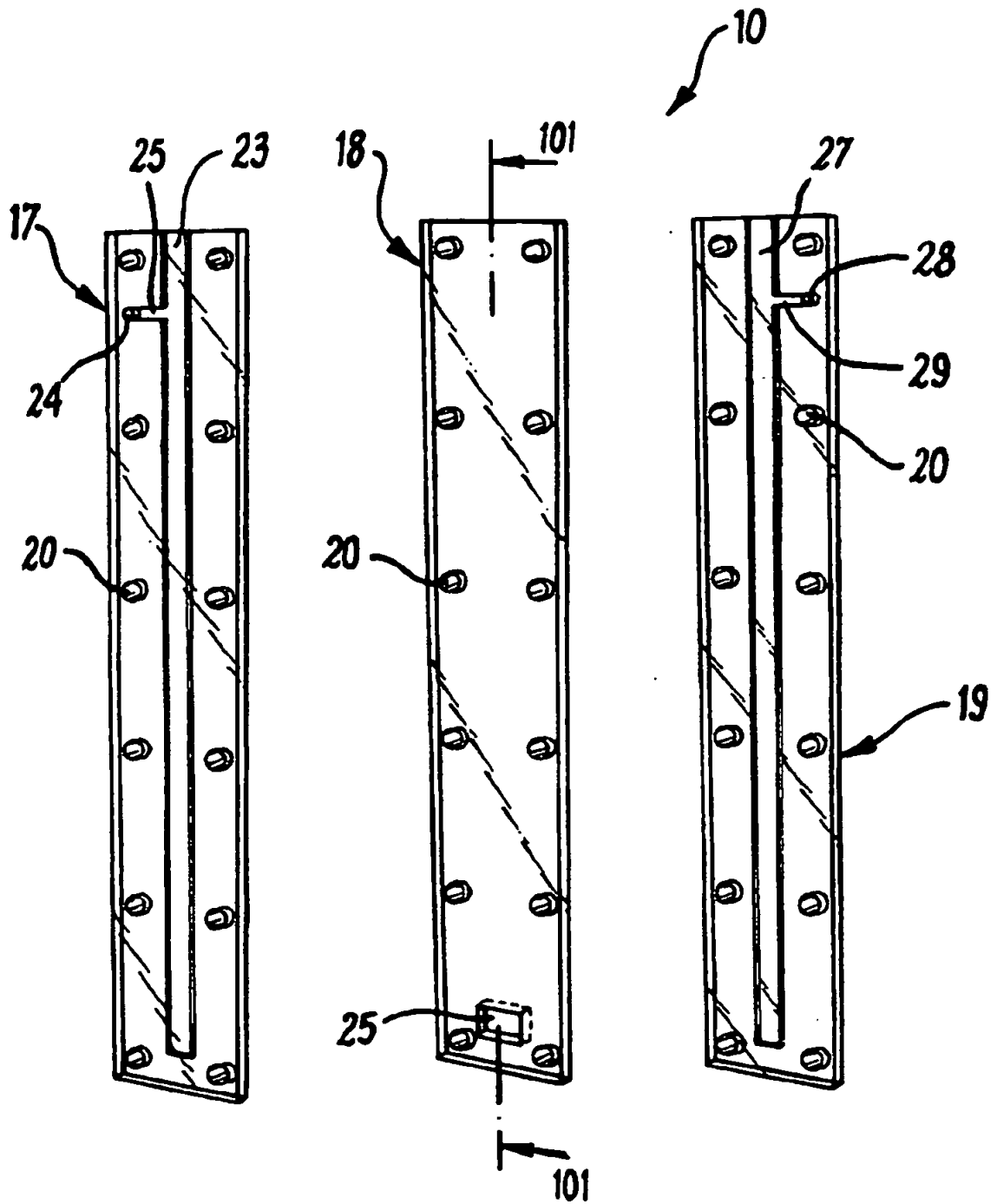


FIG. 6

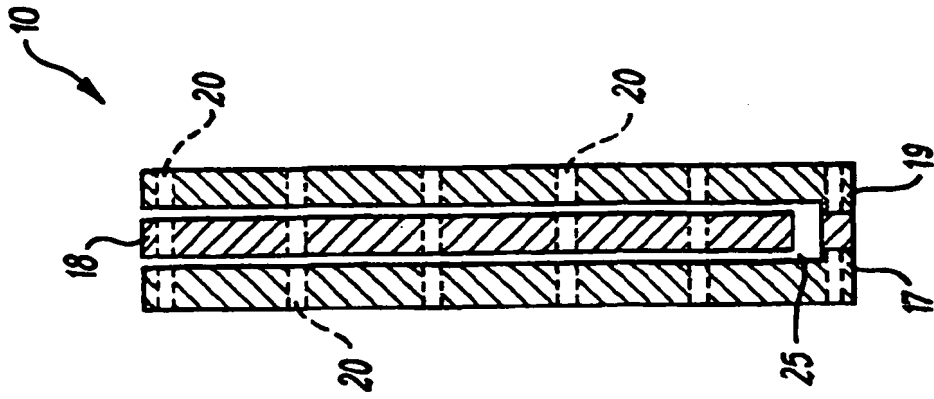


FIG. 11

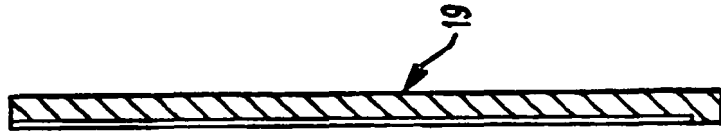


FIG. 10

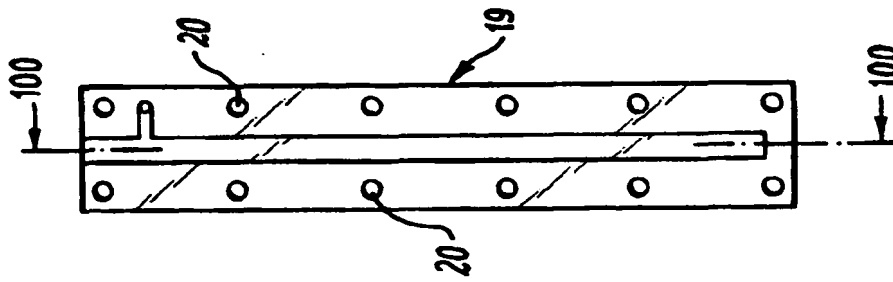


FIG. 9



FIG. 8

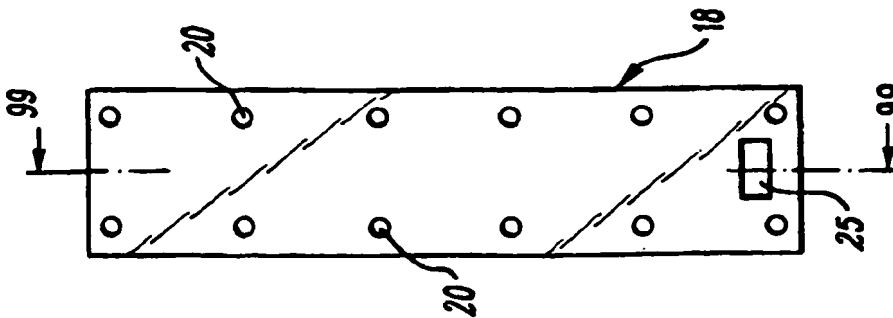


FIG. 7