

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 704**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/165** (2006.01)  
**B01D 15/00** (2006.01)  
**B01D 15/08** (2006.01)  
**B01D 15/32** (2006.01)  
**B01J 20/32** (2006.01)  
**B01J 20/10** (2006.01)  
**B01J 20/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2008 PCT/US2008/067440**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2008 WO09002794**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2008 E 08771434 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2164614**

54 Título: **Métodos para la filtración dinámica de productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**22.06.2007 US 766881**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.07.2017**

73 Titular/es:

**GENERAL ELECTRIC COMPANY (100.0%)  
1 River Road  
Schenectady, NY 12345, US**

72 Inventor/es:

**LEACH, ANDREW MICHAEL;  
MILLER, PETER;  
TELFYAN, ERIC JOHN y  
WHITT, DAVID BRANDON**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 627 704 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

Métodos para la filtración dinámica de productos farmacéuticos

5 **Antecedentes**

La invención se refiere en general a métodos para la filtración de productos farmacéuticos.

10 Durante un proceso de preparación farmacéutica se requiere que se eliminen uno o más componentes químicos del producto final por motivos de seguridad o eficacia. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "componentes químicos" se refiere a uno o más productos químicos presentes en la mezcla inicial utilizada para preparar el producto farmacéutico. Los componentes químicos pueden incluir cualquier forma de compuestos añadidos intencionalmente, o presentes a partir de impurezas materiales, o presentes de la contaminación de un producto farmacéutico no refinado que no se desean en el producto farmacéutico final. Varios métodos de filtración y separación se conocen en la técnica para la eliminación de componentes químicos de una mezcla para obtener un producto farmacéutico que es adecuado para ser administrado a un sujeto. Los métodos de eliminación convencionales requieren normalmente el uso de disolventes o materiales que añaden involuntariamente materia adicional a la mezcla que no se desea en el producto farmacéutico final. La materia no deseada debe eliminarse del dispositivo antes de realizar el proceso de filtración. Esta materia no deseada puede incluir disolventes que se utilizan para preparar el dispositivo para realizar la filtración o separación o disolventes o materiales añadidos a la mezcla. Alternativamente, esta materia no deseada puede incluir también materiales biológicamente relevantes, tales como endotoxinas, proteínas, ácidos nucleicos, bacterias o virus que se contienen en el sistema de acondicionamiento o disolventes y se introducen posteriormente en el dispositivo de filtración. Las etapas adicionales implican la adición y la eliminación posterior de los disolventes y otros materiales del dispositivo o la mezcla se suma a la complejidad del proceso de filtración y a la complejidad de los equipos del proceso. Además, estas etapas adicionales dan lugar a una duración temporal mayor para el proceso de filtración global. Además, se requieren mecanismos de control de calidad para asegurar que la materia no deseada no se transporta al producto farmacéutico. Además, existe la posibilidad de contaminación de la mezcla debido al material extraño que entra en el dispositivo de filtración mientras se llevan a cabo las etapas de administración y eliminación de la materia no deseada del dispositivo.

Por lo tanto, es necesario explorar nuevos métodos y dispositivos para la filtración de productos farmacéuticos que no requieren la adición de disolventes u otros materiales al dispositivo de filtración o a la mezcla farmacéutica y que son relativamente más fáciles de realizar. Además, son necesarios nuevos métodos y dispositivos que pueden pre-acondicionarse y almacenarse, de manera tal que estos dispositivos están listos para su utilización para la filtración sin realizar etapas adicionales para el acondicionamiento del dispositivo inmediatamente antes de la filtración. Además, es necesario que se selle un dispositivo para evitar que cualquier material extraño entre en el dispositivo antes o durante la filtración, o una vez que el dispositivo esté preparado y almacenado para la filtración.

40 **Breve descripción**

En una realización, se proporciona un dispositivo para la filtración dinámica de un producto farmacéutico. El dispositivo incluye una resina configurada para retener selectivamente uno o más componentes de una mezcla que tiene el producto farmacéutico, en el que la resina se configura para ser activada por un medio de la mezcla. El dispositivo incluye además al menos un material de posicionamiento dispuesto de forma adyacente a la resina, en el que el material de posicionamiento se configura para proporcionar soporte mecánico a la resina para retener al menos parcialmente la resina en posición.

50 En otra realización, se proporciona un sistema para el filtrado del producto farmacéutico que se va a administrar a un paciente. El sistema incluye un dispositivo de filtración, un cuerpo del filtro y una resina dispuesta en el cuerpo del filtro y configurada para filtrar una mezcla de un producto farmacéutico, en el que la mezcla comprende un medio de manera tal que el medio se configura *in situ* para activar la resina. El dispositivo de filtración incluye además un material de posicionamiento configurado para soportar la resina en el cuerpo del filtro, en el que el dispositivo de filtración se configura para filtrar especies tanto solubles como insolubles de la mezcla del producto farmacéutico.

55 En otra realización, se proporciona un método de filtración de un producto farmacéutico no refinado. El método incluye la mezcla de un tampón, un agente quelante, y uno de un medio ácido, un medio básico, o un medio neutro, con el producto farmacéutico no refinado para formar una mezcla de filtración; y hacer pasar la mezcla de filtración por un dispositivo de filtración.

60 En otra realización, se proporciona un dispositivo para la filtración dinámica de un producto farmacéutico. El dispositivo incluye una resina configurada para retener selectivamente uno o más componentes de una mezcla que tiene el producto farmacéutico, y al menos un material de posicionamiento dispuesto de forma adyacente a la resina, en el que el material de posicionamiento se configura para proporcionar soporte mecánico a la resina para retener al menos parcialmente la resina en posición. El dispositivo se configura para eliminar los componentes tanto solubles como insolubles de la mezcla que comprende el producto farmacéutico.

## Dibujos

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor cuando la siguiente descripción detallada se lea con referencia a los dibujos adjuntos en los que los caracteres similares representan partes similares en todos los dibujos, en los que:

- 5 Las FIGS. 1-2 son vistas laterales en sección transversal que ilustran disposiciones alternativas de resinas y el material de posicionamiento, de acuerdo con aspectos de la presente técnica;
- 10 La FIG. 3 es una vista en perspectiva de un difusor empleado en la configuración del filtro de la FIG. 2;
- Las FIGS. 4-8 son esquemas que ilustran dispositivos de filtración a modo de ejemplo para la filtración de un producto farmacéutico, de acuerdo con los aspectos de la presente técnica; y
- 15 La FIG. 9A es una vista lateral en sección transversal que ilustra un dispositivo de filtración radial para la filtración de un producto farmacéutico, de acuerdo con los aspectos de la presente técnica;
- La FIG. 9B es una vista superior del dispositivo de filtración radial de la FIG. 9A;
- 20 La FIG. 10 es una vista lateral en sección transversal de un dispositivo de filtración que tiene una forma cónica en la posición de salida; y
- La FIG. 11 es una ilustración de un sistema de IRM y dispositivos de filtración a modo de ejemplo; de acuerdo con los aspectos de la presente técnica.

25

## Descripción detallada

Las realizaciones de la presente técnica se relacionan con dispositivos y métodos para la filtración dinámica de productos farmacéuticos que retienen selectivamente uno o más componentes de una mezcla del producto farmacéutico. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "filtración dinámica" se refiere a la capacidad que tiene un dispositivo de filtración para eliminar o filtrar uno o más componentes de una mezcla que tiene una solubilidad variable con el tiempo en un medio de la mezcla que transporta el producto farmacéutico. Como se describirá con detalle a continuación, la solubilidad de los componentes puede variar con el cambio de presión, la temperatura, el volumen, el pH del medio, por ejemplo. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "producto farmacéutico" incluye un compuesto o una mezcla de compuestos que es farmacéuticamente relevante. El producto farmacéutico puede ser el producto final que se está utilizando. Alternativamente, el producto farmacéutico puede ser un producto intermedio formado mientras se elabora un compuesto farmacéutico. Uno o más componentes que se retienen selectivamente por el dispositivo de filtración son generalmente impurezas o compuestos no deseados presentes en el producto farmacéutico que no se desean en el producto final. Uno o más componentes pueden ser los subproductos formados a partir de una reacción que implica dos o más reactivos utilizados para formar el producto farmacéutico, por ejemplo.

40

Como se apreciará, normalmente, un proceso de filtración de un producto farmacéutico requiere una etapa adicional de acondicionamiento del dispositivo de filtración inmediatamente antes de hacer pasar la mezcla que tiene el producto farmacéutico por el dispositivo. En los dispositivos de filtración convencionales, que se emplean para la filtración de una mezcla farmacéutica, el acondicionamiento del dispositivo antes de la filtración suele implicar el uso de productos químicos adicionales en forma de agentes o disolventes acondicionadores. Como se utiliza en la presente memoria, el término "acondicionamiento" se refiere a una modificación de una o más partes del dispositivo de filtración, de manera tal que una o más partes se configuran para retener las impurezas o los componentes químicos de la mezcla después de someterse a la modificación. Los ejemplos no limitativos de la modificación pueden incluir la humectación de una superficie de una resina, la creación de condiciones en la resina que permitan que los productos químicos se filtren para interactuar con la superficie de la resina, o la creación de una interfase líquido/sólido de una interfase sólido/gas. Por ejemplo, algunos dispositivos convencionales se acondicionan utilizando alcohol. El alcohol añadido para la etapa de acondicionamiento debe eliminarse posteriormente para filtrar el producto farmacéutico. Además, el disolvente u otros materiales utilizados para el acondicionamiento no se desean normalmente en el producto final, por lo tanto, esta materia no deseada debe eliminarse del dispositivo de filtración una vez que se acondicione el dispositivo, y antes de que comience el proceso de filtración. La eliminación de tales productos químicos requiere etapas de proceso suplementarias, y por lo tanto, más tiempo de proceso.

50

Además, el acondicionamiento en el punto de utilización puede causar el problema potencial de tener materiales biológicamente relevantes introducidos en el sistema desde el proceso de acondicionamiento *in situ* (es decir, a través de los disolventes y agua). Asimismo, en sistemas que requieren el acondicionamiento del filtro en el punto de utilización, las etapas adicionales de eliminación del disolvente del filtro son parte integrante de la etapa de filtración y contribuyen a prolongar el proceso de filtración. Las etapas adicionales conducen a un proceso de fabricación prolongado del producto farmacéutico, también debido a la limitación del tiempo, o al número de etapas del proceso, o a la complejidad del proceso, , a veces puede que no sea posible separar por completo el agente acondicionador

60

65

del producto farmacéutico, lo que origina un producto farmacéutico contaminado. En consecuencia, la supresión de la etapa de acondicionamiento justo antes de la filtración impide la administración de estos agentes acondicionadores indeseados, impide el uso de etapas adicionales requeridas para separar los agentes acondicionadores y otros productos químicos añadidos para facilitar el acondicionamiento del dispositivo antes de la filtración, y reduce enormemente el riesgo de introducción de materiales biológicamente relevantes indeseados. Como se describirá con detalle a continuación, los dispositivos de filtración de la presente técnica no requieren la adición de materia no deseada durante o justo antes de la filtración. En consecuencia, los dispositivos de filtración de la presente técnica no requieren etapas adicionales empleadas en dispositivos de filtración convencionales para eliminar la materia no deseada previamente administrada antes de llevar a cabo la filtración de la mezcla. En una realización, el dispositivo de filtración se configura para acondicionarse durante la filtración. En otra realización, el dispositivo de filtración se pre-acondiciona y almacena en condiciones controladas antes de la filtración.

En algunas realizaciones, el dispositivo de filtración se configura para que sea acondicionado por el medio de la mezcla farmacéutica. Como se describirá con detalle a continuación, en las presentes realizaciones, el dispositivo de filtración incluye una resina que se activa por el medio de la mezcla durante el proceso de filtración. La resina activada se configura para retener selectivamente uno o más componentes de una mezcla que comprende el producto farmacéutico. Por lo tanto, empleando el dispositivo de la presente técnica, las etapas adicionales que implican el acondicionamiento del dispositivo antes de la filtración son redundantes. Una combinación de resina y medio puede elegirse en función de su compatibilidad mutua. Además, el medio puede elegirse de manera tal que el medio puede separarse con facilidad del producto farmacéutico. Alternativamente, el medio puede elegirse de manera tal que el medio puede retenerse en el producto farmacéutico final, sin contribuir a cualquier efecto perjudicial para el producto farmacéutico.

La mezcla del producto farmacéutico puede incluir un medio tal que la resina se configura para acondicionarse *in situ* por el medio o la mezcla de filtración. En otras palabras, el dispositivo se configura para filtrar uno o más componentes de la mezcla sin acondicionarse antes de la filtración. En su estado activado, la resina se configura para filtrar uno o más componentes no deseados de la mezcla del producto farmacéutico mediante la retención de los componentes no deseados y permitiendo que el resto de la mezcla pase por la resina. La resina puede configurarse para la retención química, la retención mecánica, o ambas de uno o más componentes de la mezcla farmacéutica. En ciertas realizaciones, el material de resina es un material poroso. En las presentes realizaciones, el material de resina tiene una superficie superior, y por lo tanto, una mayor eficacia de filtración química. Características tales como tamaño de partículas, forma de partículas, y la eficacia de envase del material de resina pueden afectar la capacidad del lecho de resina para eliminar materias particuladas. En la filtración mecánica, el tamaño de partículas de la materia particulada que debe filtrarse es probablemente mucho más grande que el tamaño de poros de los materiales de resina. En una realización, el tamaño de poros de la resina se encuentra en un intervalo de aproximadamente 60 Å a aproximadamente 4.000 Å.

En algunas realizaciones, la resina se adapta con una modificación de la superficie. La elección de los materiales de resina puede variar dependiendo de si la resina se configura para que sea activada por el medio de la mezcla, o si la resina se pre-activa y se almacena en el dispositivo. En realizaciones en las que se configura la resina para que sea activada por el medio, se requiere que la resina contenga funcionalidades polares/hidrófilas adecuadas. Por ejemplo, la superficie del material particulado que entra en contacto con la mezcla, la masa (o sustratos) de la resina puede modificarse con una o más funcionalidades no polares, o una combinación de funcionalidades no polares y polares, de manera tal que la superficie modificada puede activarse por el medio. Normalmente, los sustratos pueden ser una base polimérica. Las funcionalidades polares se eligen de manera tal que permiten que el medio active la resina pero sin repercutir negativamente en la retención de uno o más componentes por la funcionalidad hidrofóbica de la resina. En caso de los dispositivos de filtración, cuando la resina se configura para que sea activada por el medio de la mezcla, el medio de la mezcla puede ser una base acuosa. El medio de base acuosa puede ser neutro, básico o ácido en la naturaleza. En ciertas realizaciones, el medio de base acuosa puede cambiar dinámicamente de ácido a básico, o de básico a ácido, o de un pH neutro a un estado básico o ácido, o de un estado ácido o básico a un pH neutro. Cuando la mezcla farmacéutica pasa por el dispositivo, uno o más de los componentes se atrapan por las funcionalidades hidrofóbicas y/o polares en la resina y por tanto, se retienen selectivamente. El resto de la mezcla se deja pasar por el dispositivo.

En algunas realizaciones, las resinas pueden activarse basándose en la morfología. La resina puede tener una morfología adecuada, de manera tal que la resina puede mojarse por un medio de base acuosa, por ejemplo. Como se apreciará, es deseable que la resina tenga un carácter hidrofóbico para retener las impurezas, y sea compatible con la mezcla que va a filtrarse. En ciertas realizaciones, las resinas pueden incluir poros que tienen tamaños de manera tal que cuando se ejerce una presión, los poros permiten que el medio de la mezcla farmacéutica moje la superficie de la resina permitiendo la interacción de los componentes químicos que se filtran de la mezcla farmacéutica con la funcionalidad de la resina. En las presentes realizaciones, los poros de la resina pueden mojarse por el medio incluso en ausencia de fracciones hidrófilas en la resina. En una realización, la presión se utiliza además de la resina de gran tamaño de poro para lograr la humectación. La presión, en este caso, es la presión fluidica de la mezcla farmacéutica que se introduce en el dispositivo. En una realización a modo de ejemplo, un caudal de la mezcla en el dispositivo de filtración se encuentra en un intervalo de aproximadamente 3 ml/s a aproximadamente 12 ml/s. En otra realización, una presión adicional puede requerirse para activar la resina.

En realizaciones en las que el dispositivo de filtración se pre-acondiciona y se almacena para su uso posterior, el dispositivo de filtración se pre-acondiciona con un disolvente, tal como un alcohol, para activar la resina, el filtro se enjuaga luego con agua para eliminar el disolvente. En una realización, el etanol puede utilizarse como el disolvente para el acondicionamiento del filtro. La ventaja de emplear etanol es que por lo general el producto farmacéutico tiene niveles de tolerancia con respecto al etanol. Los dispositivos de filtración pre-acondicionados pueden utilizarse directamente en el momento de la filtración sin tener que realizar ninguna etapa adicional relacionada con el acondicionamiento, reduciendo así el tiempo total de filtración. En las presentes realizaciones, la resina se activa y se almacena en el dispositivo antes de la filtración. La resina puede activarse utilizando disolventes u otros materiales acondicionadores. Si no se desean disolventes u otros materiales acondicionadores en el producto final, el dispositivo de filtración puede procesarse o lavarse para eliminar los disolventes o los otros materiales acondicionadores del dispositivo. En ciertas realizaciones, el dispositivo pre-acondicionado se conserva llevando la temperatura del dispositivo por debajo del punto de congelación del disolvente dejado en el dispositivo. Por ejemplo, en caso de resinas hidrófobas debido al desecado, el proceso se produce cuando el agua se expulsa de los poros con el tiempo y por tanto la resina puede perder su eficacia, la congelación del disolvente facilita el almacenamiento de los filtros con disolvente en ellos. En el caso de los filtros pre-acondicionados, las etapas adicionales requeridas para separar los productos químicos/disolvente acondicionadores del filtro antes de la filtración se llevan a cabo antes de almacenar el dispositivo. Por tanto, estas etapas adicionales no contribuyen a prolongar el proceso de filtración.

En algunas realizaciones, la resina puede activarse durante la fabricación del dispositivo de filtración. Una vez que se acondiciona al dispositivo, en algunos casos, se eliminan los disolventes, el dispositivo puede entonces sellarse para evitar que los contaminantes, tales como materiales biológicamente relevantes, entren en el sistema. En realizaciones en las que el agua actúa como disolvente, puede no requerirse eliminar los disolventes antes del sellado del dispositivo. Una vez acondicionado y almacenado, el dispositivo pre-acondicionado actúa como un dispositivo listo para su utilización que puede utilizarse directamente para la filtración sin realizar ninguna etapa de acondicionamiento antes de la filtración. En una realización, el dispositivo de filtración puede esterilizarse para eliminar cualquier material biológicamente relevante, por ejemplo. En una realización, el dispositivo pre-acondicionado se sella herméticamente para retener la esterilidad antes y durante la filtración. Cabe señalar que similares a los dispositivos pre-acondicionados, los dispositivos de filtración en los que la resina se configura para acondicionarse *in situ* por el medio o la mezcla de filtración pueden sellarse herméticamente para evitar que cualquier material extraño entre en el dispositivo, antes o durante la filtración. El filtro pre-acondicionado funciona con muchas resinas diferentes que tienen un carácter hidrófobo. La resina retiene uno o más componentes y es compatible con el medio/mezcla a filtrar. Ejemplos de tales resinas incluyen  $^{18}\text{C}$  a base de sílice utilizado en la extracción en fase sólida, o resinas empleadas en aplicaciones de cromatografía en columna rápida.

Además, el dispositivo incluye al menos un material de posicionamiento dispuesto de forma adyacente a la resina, en el que el material de posicionamiento se configura para proporcionar soporte mecánico a la resina para retener al menos parcialmente la resina en posición. Adicionalmente, el material de posicionamiento puede configurarse para retener al menos parcialmente uno o más componentes de la mezcla farmacéutica. El material de posicionamiento puede fabricarse de un material que es inerte a cualquier disolvente, medio, o componentes farmacéuticos en la mezcla. Además, para la aplicación de la atención sanitaria, el material de posicionamiento ha de ser adecuado para su uso en productos sanitarios cuando entra en contacto con un producto farmacéutico. En ciertas realizaciones, el material de posicionamiento puede incluir una frita, una membrana, un tamiz, un lecho de fibras, cualquier otro soporte mecánico. El material de posicionamiento puede ser una estructura continua o puede ser una estructura con patrones. Por ejemplo, el material de posicionamiento puede ser una placa porosa continua, o puede encontrarse en forma de rejilla. En algunas realizaciones, el material de posicionamiento en sí puede configurarse para retener selectivamente uno o más componentes de la mezcla farmacéutica. En una realización, el material de posicionamiento puede retener uno o más componentes mecánicamente. Por ejemplo, el material de posicionamiento puede ser un material poroso que tiene poros más pequeños que las partículas del componente a retener. Por ejemplo, el tamaño de poros del material de posicionamiento se encuentra en un intervalo de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros. En otra realización, el material de posicionamiento puede configurarse para retener químicamente uno o más componentes de la mezcla farmacéutica. El material de posicionamiento puede fabricarse de materiales, incluyendo, entre otros, polímeros porosos hidrófobos e hidrófilos que incluyen polietileno y Teflon™ que pueden utilizarse en aplicaciones médicas sin reaccionar con el medio o producto farmacéutico.

Como se describirá con respecto a las FIGS. 1-2 y 4-10, la resina y el material de posicionamiento pueden disponerse en varias configuraciones diferentes. En algunas realizaciones, la resina puede configurarse para la retención química de algunos de los componentes, mientras que el material de posicionamiento puede configurarse para la retención mecánica de los componentes idénticos o diferentes. La resina y el material de posicionamiento pueden ser complementarios entre sí en términos de la retención de uno o más componentes, por ejemplo la resina puede retener los componentes no deseables solubles de la mezcla y el material de posicionamiento pueden retener los componentes insolubles de la mezcla. Alternativamente, la resina y el material de posicionamiento pueden configurarse para retener uno o más componentes idénticos. En las presentes realizaciones, el material de posicionamiento puede utilizarse como una disposición de respaldo para retener los componentes dejados por la resina y viceversa.

En una realización, la mezcla farmacéutica puede incluir especies que son solubles en el medio. En la presente realización, la resina se configura para retener las especies solubles. En otra realización, la mezcla farmacéutica puede incluir especies que son insolubles en el medio. En la presente realización, el material de posicionamiento y/o la resina se configuran para retener las especies insolubles que se van a separar/extraer de la mezcla. En otras realizaciones, algunas de las especies pueden ser solubles mientras que otras pueden ser insolubles en el medio. En ciertas realizaciones, el dispositivo se configura para retener especies tanto solubles como insolubles de la mezcla farmacéutica. En la presente realización, el material de posicionamiento y/o la resina se configuran para retener algunas de las especies insolubles mientras que la resina se configura para retener las especies solubles que se separan de la mezcla farmacéutica. Además, en algunas realizaciones, la solubilidad de algunas de las especies en la mezcla farmacéutica puede variar con el tiempo como una función de las condiciones de los medios incluyendo el pH, la polaridad, la concentración y la temperatura. En las presentes realizaciones, la resina o el material de posicionamiento o ambos pueden configurarse para retener las especies que tienen una solubilidad variable con el tiempo. En las presentes realizaciones, el material de posicionamiento y/o la resina retienen los componentes insolubles durante ciertas fases del proceso de filtración. Como la solubilidad de los componentes se modifica por las propiedades de la solución, los materiales insolubles se vuelven solubles y entran de nuevo en la solución. Estos componentes solubilizados de nuevo se retienen así pues en la resina. Por ejemplo, en caso de una mezcla de agente paramagnético de electrones (APE) y ácido pirúvico, el APE es inicialmente insoluble y retenido por el material de posicionamiento. Posteriormente, cuando el APE se vuelve soluble, el APE puede eliminarse por la resina activada. Una ventaja de este método es que la solubilidad dinámica del APE puede controlarse mediante la modificación de la composición del medio y/o la variación de las condiciones de disolución, que incluyen una o más de una presión y temperatura, por ejemplo. La relación en volumen (o peso) de la resina y el material de posicionamiento se seleccionan para la aplicación dada o uso previsto. En un ejemplo, una mezcla farmacéutica en el intervalo de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 2 gramos requiere una resina en un intervalo de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 10 gramos.

Además, el dispositivo también incluye un cuerpo del filtro para alojar la disposición de la resina y el material de posicionamiento. El cuerpo del filtro puede tener varias formas y tamaños dependiendo de los requisitos de filtración. Por ejemplo, el cuerpo del filtro puede tener distribuciones para mezclar un medio en el producto farmacéutico para formar una mezcla farmacéutica. En otra realización, el cuerpo del filtro puede tener distribuciones para variar el flujo de una mezcla del producto farmacéutico a la resina. Como se describirá con respecto a las FIGS. 4-10, en algunas realizaciones, el cuerpo del filtro puede tener una pluralidad de disposiciones de resina y materiales de posicionamiento. En las presentes realizaciones, cada una de las pluralidades de disposiciones puede tener la misma configuración de la resina y el material de posicionamiento. Alternativamente, algunas o todas las pluralidades de disposiciones pueden tener configuraciones que son diferentes de otras.

En algunas realizaciones, el dispositivo también puede incluir un difusor configurado para distribuir la mezcla en una pluralidad de corrientes. El difusor se utiliza antes de que el material de posicionamiento distribuya uniformemente la mezcla sobre toda la cara del material de posicionamiento. El difusor puede emplearse para homogeneizar la mezcla antes de que la mezcla se filtre por la resina. Al igual que con el material de posicionamiento, el difusor puede fabricarse de un material que es inerte a cualquier disolvente, medio, o componentes farmacéuticos en la mezcla.

En ciertas realizaciones, el dispositivo que se desvela se describe en el contexto del análisis de resonancia magnética nuclear (RMN), y particularmente con respecto a la formación de imágenes de resonancia magnética (IRM). Cabe señalar que las técnicas descritas en la presente memoria pueden aplicarse en diversos sistemas distintos a IRM. Asimismo, el dispositivo puede emplearse para utilizar compuestos farmacéuticos distintos a los empleados en IRM.

La espectroscopia de IRM y RMN carecen de sensibilidad debido a la polarización normalmente muy baja de los espines nucleares de las muestras utilizadas. Existe un número de técnicas para mejorar la polarización de espines nucleares en la fase sólida. Estas técnicas se conocen como técnicas de hiperpolarización y dan lugar a un aumento de la sensibilidad. Como se utiliza en la presente memoria, el término "polarizar" o "polarización" se refiere a la modificación de las propiedades físicas de un material sólido para su posterior uso en IRM. Además, como se utiliza en la presente memoria, el término "hiperpolarizado" se refiere a polarizado a un nivel sobre el que se encuentra a temperatura ambiente y 1T, que se describe adicionalmente en el documento US 6.466.814. En las técnicas de hiperpolarización, una muestra de un agente de formación de imágenes, por ejemplo  $^{13}\text{C}$ -piruvato u otro agente de formación de imágenes metabólico polarizado similar, se introduce o se inyecta en el sujeto al que se le está tomando imágenes. Normalmente,  $^{13}\text{C}$ -piruvato se mezcla con sal sódica de tris(8-carboxil-2,2,6,6-tetra(2-(1-metoxi-2,2-d2-etil))-benzo[1,2-d:4,5-d'] bis(ditol-4-il)metilo, más comúnmente conocido como agente paramagnético de electrones (APE) para potenciar la polarización de  $^{13}\text{C}$ . Como se apreciará, APE, un agente de procesamiento debe eliminarse del producto farmacéutico antes de administrar el producto al sujeto.

En un ejemplo, cuando se forman 100 ml de un producto farmacéutico, aproximadamente 10 a 50 micromoles de APE se añaden al ácido pirúvico. Suponiendo que no hay filtración, esta cantidad de APE da lugar a una concentración de APE de 100 a 500 micromolares en el producto de disolución. Es deseable tener una concentración de APE inferior o igual a los niveles permitidos en el producto de disolución, que corresponde a una alta eficacia de filtración. Por ejemplo, el dispositivo de filtración puede ser superior a aproximadamente el 90 por

ciento. Por consiguiente, se requiere reducir la concentración de APE a un límite permisible en el producto que sigue la polarización y la disolución de la muestra de ácido pirúvico congelado. En la realización contemplada actualmente, el APE se filtra al menos parcialmente utilizando dispositivos de filtración de la presente técnica.

- 5 El APE exhibe solubilidad que varía con el pH. Con un pH inferior a 4, el APE es predominantemente insoluble y forma material particulado con un diámetro superior o igual a 10 micrómetros. Superior a un pH 4, el APE es soluble en soluciones acuosas.

10 En ciertas realizaciones, el ácido pirúvico y APE se encuentran inicialmente en un pequeño vial en estado congelado. Una solución acuosa, conocida como el medio de disolución, se utiliza para fundir el ácido pirúvico y APE y transportarlo a través de un filtro a un recipiente receptor final. Este medio de disolución también puede utilizarse para modificar el pH del producto según sea necesario. Debido al tiempo asociado con el proceso de fusión, el líquido que llega al filtro puede en cualquier momento dado tener una concentración de ácido y APE variada así como el pH oscila de 2-12. Estos perfiles de concentración y de pH varían como una función del tiempo durante el proceso de disolución.

15 En los métodos y dispositivos de acuerdo con la presente invención, una muestra sólida del ácido pirúvico congelado y APE puede polarizarse pese a la fase sólida mediante cualquier método conocido apropiado, p. ej., polarización de fuerza bruta, o polarización nuclear dinámica, mientras se mantiene a una baja temperatura (p. ej., bajo 100 K) en un campo magnético fuerte (p. ej., 1-25 T). Después de que la muestra sólida se haya polarizado, se funde con una pérdida mínima de polarización. En lo siguiente, "medios de fusión" se considerarán en el sentido de lo siguiente: un dispositivo capaz de proporcionar energía suficiente a la muestra polarizada sólida para fundirla o de otro modo llevar la muestra polarizada en una solución para su introducción en el sujeto al que se le está tomando imágenes. Como se utiliza en la presente memoria, el término "sólido" se refiere a materiales sólidos; materiales semisólidos o cualquier combinación de los mismos siempre que el material requiera alguna transformación para alcanzar un estado líquido adecuado para su introducción en un sujeto al que se le está tomando imágenes.

20 Volviendo ahora a la FIG. 1, una resina se dispone en forma de una capa 10. Un material de posicionamiento 12 se dispone en un lado de la resina 10 en una dirección de un flujo de una corriente de la mezcla como se representa por la flecha 14. Normalmente, el material de posicionamiento 12 se configura para proporcionar soporte mecánico a la resina 10 para retener al menos parcialmente la resina 10 en su posición. El material de posicionamiento 12 puede ser una capa continua. Aunque no se ilustra, el material de posicionamiento 12 puede incluir una estructura con patrones. Por ejemplo, el material de posicionamiento 12 puede ser una rejilla, o una pluralidad de varas, un marco. Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, el material de posicionamiento 12 también se puede emplear para ayudar a la resina a retener selectivamente uno o más componentes de la mezcla.

25 La FIG. 2 ilustra una realización alternativa de las disposiciones de la resina y el material de posicionamiento de la FIG. 1. En la realización ilustrada, la resina 16 incluye materiales de posicionamiento 18 y 20 a ambos lados de la resina 16 en la dirección de flujo de la mezcla como se ilustra por la flecha 22. Como se describe con respecto a la FIG. 1, los materiales de posicionamiento 18 y 20 pueden tener patrones sólidos o no sólidos. Además, la configuración de la realización ilustrada se puede repetir. En otras palabras, el dispositivo puede emplear una pila que tiene una pluralidad de resinas 16, dispuesta entre una pluralidad de materiales de posicionamiento 18 y 20. En una realización, el material de posicionamiento 18 puede configurarse para actuar como un difusor. Generalmente, la resina se aprieta contra el material de posicionamiento. No obstante, una distancia entre la parte superior del cuerpo del filtro y el difusor/material de posicionamiento puede ser deseable en algunos casos. Por ejemplo, en caso de un cuerpo del filtro que emplea una pluralidad de pares de resina-material de posicionamiento, la distancia entre el material de posicionamiento de un par y la resina del par adyacente puede permitir la remezcla del producto antes del siguiente lecho de resina. Este enfoque también puede ser beneficioso en situaciones en las que el lecho de resina previo se ha saturado localmente con el componente químico (p. ej., APE) que se va a filtrar provocando la fuga mientras que otras áreas permanecen insaturadas. Esta situación puede surgir si el difusor no distribuye uniformemente el flujo, por ejemplo. Por tanto, los espacios permiten la redistribución de la mezcla. Como se describirá con respecto a la FIG. 7, una placa difusora distinta también puede aplicarse, además de los materiales de posicionamiento 18 y 20.

30 La FIG. 3 ilustra una vista en perspectiva de un difusor 24 que puede emplearse en lugar o además del material de posicionamiento 18. El difusor 24 incluye una placa 26 que tiene una pluralidad de orificios pasantes 28. La mezcla se distribuye en una pluralidad de corrientes, que pasa por los orificios pasantes 28. Las corrientes se unen finalmente en la resina, por ejemplo la resina 16, como se muestra en la FIG. 2.

35 La FIG. 4 ilustra un dispositivo de filtración 30 a modo de ejemplo que tiene una entrada 32, la dirección del flujo de la mezcla en la entrada 32 se representa por la flecha 33. El dispositivo 30 incluye una estructura en capas 34 que tiene disposiciones alternativas de capas de material de posicionamiento 36 y resinas 37. La dirección del flujo de la mezcla filtrada se ilustra por las flechas 38 que salen hacia fuera del cuerpo del filtro 39 por las salidas 40.

60 La FIG. 5 ilustra un dispositivo de filtración 42. El dispositivo de filtración 42 puede emplear cualquier combinación de las configuraciones o partes de las FIGS. 1-2, o sus derivados. En la realización actualmente contemplada, el

dispositivo 42 incluye una disposición 44 que tiene una resina 46 dispuesta sobre un material de posicionamiento 48. El dispositivo 42 incluye además un cuerpo del filtro 45 que tiene una entrada 50 y una salida 52 para que la mezcla entre y salga del dispositivo 42, como se representa por las flechas 51 y 53, respectivamente.

5 La FIG. 6 ilustra una realización alternativa del dispositivo 42 de la FIG. 5. En la realización ilustrada, el dispositivo 54 incluye una pluralidad de disposiciones 56 dispuestas en el cuerpo 62. Cada una de las pluralidades de disposiciones 56 puede o no ser idéntica. En la realización ilustrada, cada una de las configuraciones 56 incluye una resina 58 y un material de posicionamiento 60. Además, el cuerpo 62 incluye una entrada 64 y una salida 66 para el acceso y salida de la mezcla como se representa por las flechas 65 y 67, respectivamente.

10 La FIG. 7 ilustra otra realización de los dispositivos 42 y 54 de las FIGS. 5 y 6, respectivamente. En la realización ilustrada, el dispositivo 68 emplea una resina 72, los materiales de posicionamiento 74 y 76. El dispositivo 68 incluye además un difusor 78. Además, el dispositivo 68 incluye un cuerpo del filtro 80 que tiene una entrada 82 y una salida 84, para dirigir el flujo de la mezcla como se ilustra por las flechas 83 y 85, respectivamente.

15 Con referencia además a la FIG. 7, en una realización, la mezcla farmacéutica tiene un gradiente de pH variable con el tiempo, de manera tal que se encuentra en una mezcla de piruvato y APE. Inicialmente, el pH de la mezcla tiende a ser ácido y, con el tiempo, el pH aumenta y cambia hacia neutro o básico. En la presente realización, se emplea un filtro que contiene una resina 72 dispuesta entre los materiales de posicionamiento 74 y 76 de entrada y salida. Adicionalmente, un difusor 78 se utiliza antes de que el material de posicionamiento 74 en la entrada distribuya uniformemente el líquido sobre toda la superficie de la resina 72. En la presente realización, el ácido pirúvico y APE se disuelven con una solución acuosa que tiene un pH básico, tal como hidróxido de sodio que contiene agua. Además, otros modificadores o tampones del pH también pueden añadirse a la mezcla farmacéutica. En una realización adicional, cuando la mezcla farmacéutica comprende ácido pirúvico y APE que se someten a hiperpolarización, a medida que el proceso de fusión de ácido pirúvico comienza, la relación de ácido a base en la solución sobre el ácido pirúvico congelado y APE se domina por el ácido y por lo tanto el pH de la solución es ácido. En este estado, la solución que se filtra inicialmente tiene un pH <4, haciendo APE insoluble. En este momento, el APE, siendo un material particulado insoluble, está atrapado en el material posicionamiento 74 en la entrada o en la superficie frontal del lecho de resina 72. Al mismo tiempo, la solución acuosa de ácido pirúvico pasa por el material de posicionamiento 74 en la entrada, entra en el lecho de resina 72, humedeciendo y de este modo activando la resina 72, pasa a través del material posicionamiento 76 en la salida y sale del filtro. A medida que la disolución continúa, la relación de ácido a base en el vial disminuye, causando un cambio en el pH del líquido dejando el vial con un pH más neutro o básico. A medida que la mezcla llega a la filtro, APE, en el líquido o tras haber sido atrapado previamente en el material de posicionamiento 74 en la entrada o frente al lecho de resina 72, se vuelve soluble y entra en el lecho de resina 72. En el lecho de resina 72, el APE soluble se retiene en la resina activada 72, mientras que el ácido pirúvico y el piruvato de sodio pasan por el filtro al recipiente de recepción.

Volviendo ahora a la FIG. 8, un dispositivo de filtración 86 incluye un material de posicionamiento 88 y un difusor 90 dispuesto sobre el material de posicionamiento 88 en la dirección de flujo de la mezcla. El dispositivo 86 no incluye una resina. Tal dispositivo 86 puede emplearse en casos en los que la mezcla farmacéutica contiene solo las especies insolubles que necesitan separarse del producto farmacéutico. El dispositivo incluye además una entrada 94 y una salida 96 y la dirección del flujo de la mezcla en el dispositivo 86 se ilustra por las flechas 98 y 100.

45 En la realización ilustrada de la FIG. 8, el pH de la mezcla puede estar en el intervalo ácido. En una realización, se emplea un dispositivo 68 que contiene solo el material posicionamiento 88 sin un lecho de resina. Un difusor 90 se utiliza antes de que el material de posicionamiento 88 distribuya uniformemente la mezcla sobre toda la cara del material de posicionamiento 88. En la presente realización, el ácido pirúvico y APE se disuelven con una solución acuosa que tiene un pH neutro, tal como agua pura. En este estado, la solución que se filtra inicialmente tiene un pH <4, haciendo APE insoluble. En este momento, el APE, siendo un material particulado insoluble, está atrapado en el material de posicionamiento 88. Al mismo tiempo, la solución acuosa de ácido pirúvico pasa por el material de posicionamiento 88. Posteriormente, el ácido pirúvico se neutraliza para formar piruvato de sodio en un recipiente receptor.

Volviendo ahora a la FIG. 9A, se ilustra un dispositivo de filtración 104 radial. La FIG. 9B ilustra la vista superior del dispositivo 104. El material de resina 106 y el material de posicionamiento 108 se disponen de forma co-centrada en torno al paso 110 para el acceso de la mezcla por el acceso 111. Tal dispositivo de filtración 104 se puede emplear en aplicaciones de filtración en las que la mezcla entra en el dispositivo 104 a un alto caudal. Además, el dispositivo de filtración 104 puede emplearse para aplicaciones de filtración a gran escala. La mezcla entra en el paso 110 en una dirección ilustrada por la flecha 112, y se distribuye en dirección radial (como se ilustra por las flechas 114), debido a la presión de la mezcla entrante y a la disposición de la resina y los materiales de posicionamiento. La mezcla filtrada a continuación, se percola a través del material de resina 106 y el material de posicionamiento 108 para entrar en el paso entre las paredes del cuerpo del filtro 116 y la disposición y el material de resina 106 y el material de posicionamiento 108 como se ilustra por las flechas 118. La mezcla sale entonces (flecha 120) a través de la salida 122 del cuerpo del filtro 116 pasando por un paso entre las paredes del cuerpo del filtro y la placa de soporte 124 que mantiene la disposición del material de resina 106 y el material de posicionamiento 108. Aunque no se ilustra, en una disposición alternativa, el dispositivo de filtración puede también funcionar si la vía de mezcla está

representada al voltear la dirección de las flechas 112, 114, 118 y 120 en 180°. Es decir, la mezcla a filtrar entra en el cuerpo del filtro 116 por la ubicación 122 y se mueve por el paso entre las paredes del cuerpo del filtro 116 y la disposición del material de resina 106 y el material de posicionamiento 108. La mezcla entra entonces en la disposición del material de resina 106 y el material de posicionamiento 108 a filtrar. La mezcla filtrada se recoge en la ubicación 111.

Volviendo ahora a la FIG. 10, se ilustra un dispositivo de filtración 128 que tiene un cuerpo del filtro 130, una entrada 132 y una salida 134. Las flechas 133 y 135 representan la dirección del flujo de la mezcla. Una porción 136 del cuerpo del filtro 130 tiene una sección transversal cilíndrica, mientras que el resto de la porción 138 del cuerpo del filtro 130 tiene una forma cónica. La forma cónica de la porción 138 facilita la salida fácil de la mezcla del cuerpo del filtro 130 después de la filtración. El dispositivo de filtración 128 incluye, además, un difusor 140 que tiene un sustrato 142 con orificios 144. El dispositivo de filtración 128 incluye también un material de resina 145 dispuesto entre dos materiales de posicionamiento 146.

En ciertas realizaciones, un producto farmacéutico no refinado se mezcla con un medio básico, un tampón y un agente quelante para formar una mezcla de filtración. Por ejemplo, el producto farmacéutico no refinado puede incluir ácido pirúvico, y un agente paramagnético de electrones. El medio básico puede incluir hidróxido de sodio, el tampón puede incluir tris(hidroximetil)-aminometano (TRIS). La presencia del agente quelante puede facilitar la separación de iones metálicos de la mezcla. A continuación, la mezcla entra en el cuerpo del filtro a través de la entrada. Una vez en el interior del cuerpo del filtro, la mezcla pasa por la resina y el material de posicionamiento, y sale del dispositivo a través de la salida.

En ciertas realizaciones, el dispositivo de filtración, tal como el dispositivo 42 o 54 se puede emplear en el análisis de resonancia magnética nuclear (RMN), particularmente para la formación de imágenes por resonancia magnética nuclear (IRM) y espectroscopia de RMN de alta resolución analítica. Por ejemplo, el dispositivo puede emplearse para la filtración de materiales polarizantes antes de su administración en el cuerpo de un paciente con el fin de la formación de imágenes por resonancia magnética (IRM).

Haciendo referencia a la FIG. 11, un sistema 150 a modo de ejemplo se muestra para producir muestras hiperpolarizadas para su uso en un dispositivo de IRM, e incluye un criostato 152 y un subsistema de polarización 154 para procesar material de un recipiente 156 y da lugar al material hiperpolarizado. Una línea 158 de suministro de material se utiliza para suministrar el material hiperpolarizado al sujeto 160 en un escáner de IRM 162.

En la realización mostrada en la FIG. 11, las muestras hiperpolarizadas se utilizan en una aplicación de formación de imágenes *in vivo*. Se aprecia que las muestras hiperpolarizadas también pueden producirse utilizando los métodos y técnicas descritos a continuación para el análisis de resonancia magnética nuclear (RMN). Un filtro 164 se une a la línea de suministro 158 y se coloca entre el criostato 152 y el sujeto 160 para filtrar el material hiperpolarizado, antes de que se administre al sujeto 160. El filtro 164 incluye un material de resina 166 y un material de posicionamiento 168, como se ha discutido anteriormente con respecto a las FIGS. 4-10. Aunque no se ilustra, en algunas realizaciones, dos o más filtros, tales como filtros 164 pueden emplearse en una disposición en serie en el sistema 150. En las presentes realizaciones, la pluralidad de filtros 164 puede disponerse de manera tal que una salida de un filtro sirve como una entrada para el filtro adyacente en la dirección del sujeto 160. Cada uno de los filtros de dos o más filtros puede tener configuraciones idénticas o diferentes, composiciones de la resina, el material de posicionamiento y/o un difusor.

Si bien solo ciertas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente memoria, muchas modificaciones y cambios se les ocurrirán a los expertos en la materia. Por lo tanto, se entiende que las reivindicaciones anexas tienen por objeto incluir todas estas modificaciones y cambios que caen dentro del verdadero espíritu de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de filtración de un producto farmacéutico no refinado, que comprende:
  - 5       mezclar un tampón, un agente quelante y uno de un medio ácido, un medio básico o un medio neutro, con el producto farmacéutico no refinado para formar una mezcla de filtración, en el que el producto farmacéutico no refinado comprende ácido pirúvico y un agente paramagnético de electrones; y hacer pasar la mezcla de filtración por un dispositivo para la filtración dinámica de un producto farmacéutico, que comprende
  - 10       una resina configurada para ser activada durante el proceso de filtración por el medio de la mezcla a filtrar; en su estado activado, dicha resina está configurada para extraer por filtración uno o más componentes no deseados de la mezcla del producto farmacéutico reteniendo los componentes no deseados y permitiendo al resto de la mezcla pasar por la resina;
  - 15       al menos un material de posicionamiento dispuesto de forma adyacente a la resina, en donde el material de posicionamiento está configurado para proporcionar un soporte mecánico a la resina para retener al menos parcialmente la resina en posición; y
  - 20       un cuerpo del filtro para alojar la resina y el material de posicionamiento; en el que la resina y/o el material de posicionamiento del dispositivo están configurados para retener especies insolubles mientras que la resina está configurada para retener especies solubles que se van a separar de la mezcla.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el medio de la mezcla es de base acuosa.
3. El método de la reivindicación 2, en el que el medio de base acuosa cambia dinámicamente de ácido a básico, o de básico a ácido, o de un pH neutro a condiciones o bien básicas o bien ácidas o de un estado ácido o básico a un pH neutro.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la solución que se filtra inicialmente tiene un pH < 4.
5. El método de la reivindicación 1, en el que el producto farmacéutico no refinado comprende especies que tienen solubilidad variable con el tiempo en la mezcla; siendo insolubles dichas especies insolubles en condiciones ácidas y solubles en condiciones básicas; estando retenidas dichas especies insolubles en el material de posicionamiento y siendo filtradas dichas especies solubles por la resina.
6. El método de la reivindicación 1, en el que el producto farmacéutico no refinado comprende especies tanto solubles como insolubles.
7. El método de la reivindicación 1, en el que el caudal de la mezcla en el dispositivo de filtración se encuentra en un intervalo de aproximadamente 3 ml/s a aproximadamente 12 ml/s.
8. El método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de filtración comprende además un difusor para distribuir temporalmente la mezcla que comprende los productos farmacéuticos en una pluralidad de corrientes.
9. El método de la reivindicación 1, en el que la resina se adapta para modificaciones de superficie, en el que las modificaciones de superficie incluyen una funcionalidad no polar o una combinación de una funcionalidad no polar y otra polar.
10. El método de la reivindicación 1, en el que un tamaño de poros de la resina se encuentra en un intervalo de aproximadamente 60 Å a aproximadamente 4000 Å.
11. El método de la reivindicación 1, en el que al menos un material de posicionamiento está configurado para retener uno o más componentes de la mezcla que comprende el producto farmacéutico.
12. El método de la reivindicación 1, en el que el material de posicionamiento está configurado para retener componentes insolubles de la mezcla.
13. El método de la reivindicación 1, en el que se dispone al menos un material de posicionamiento en un lado, o a ambos lados, de la resina en una dirección de flujo de una corriente de la mezcla.
14. El método de la reivindicación 1, en el que al menos un material de posicionamiento comprende una frita, una membrana, un lecho de fibras, un tamiz, un soporte o combinaciones de los mismos.

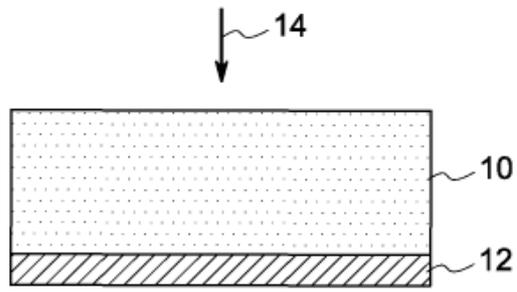


FIG. 1

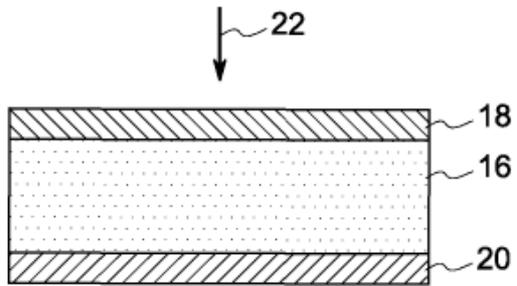


FIG. 2

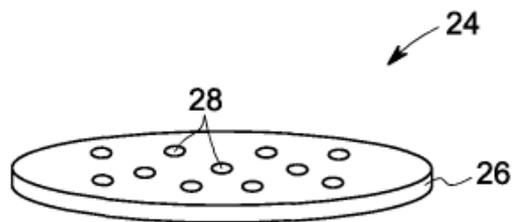


FIG. 3

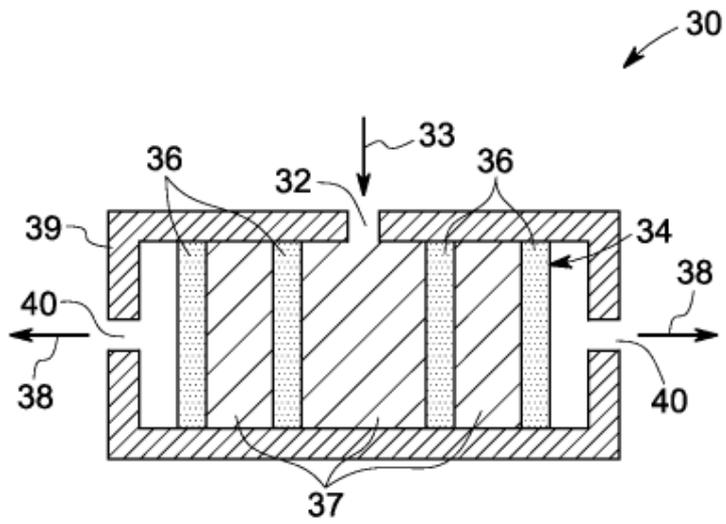


FIG. 4

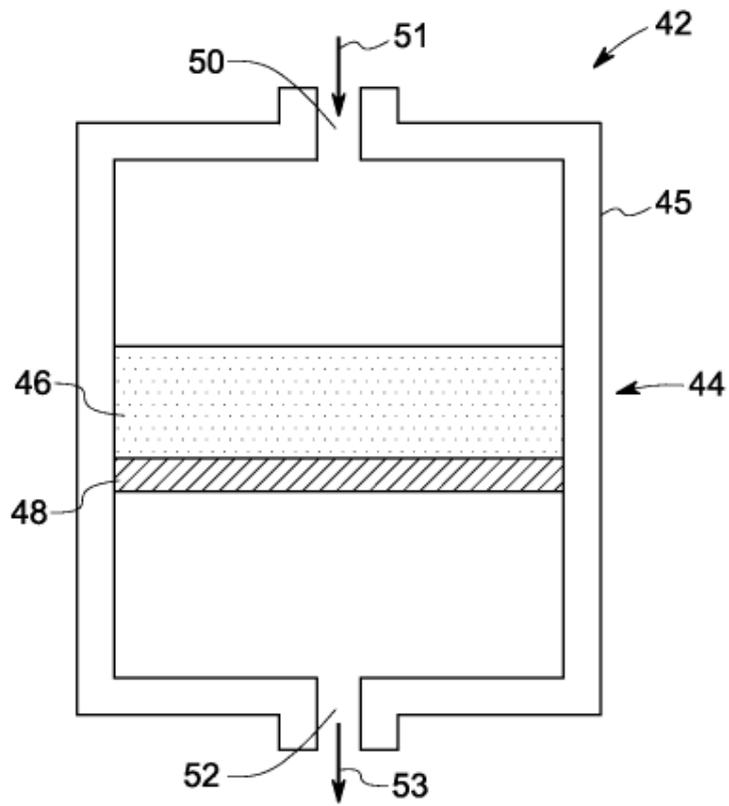


FIG. 5

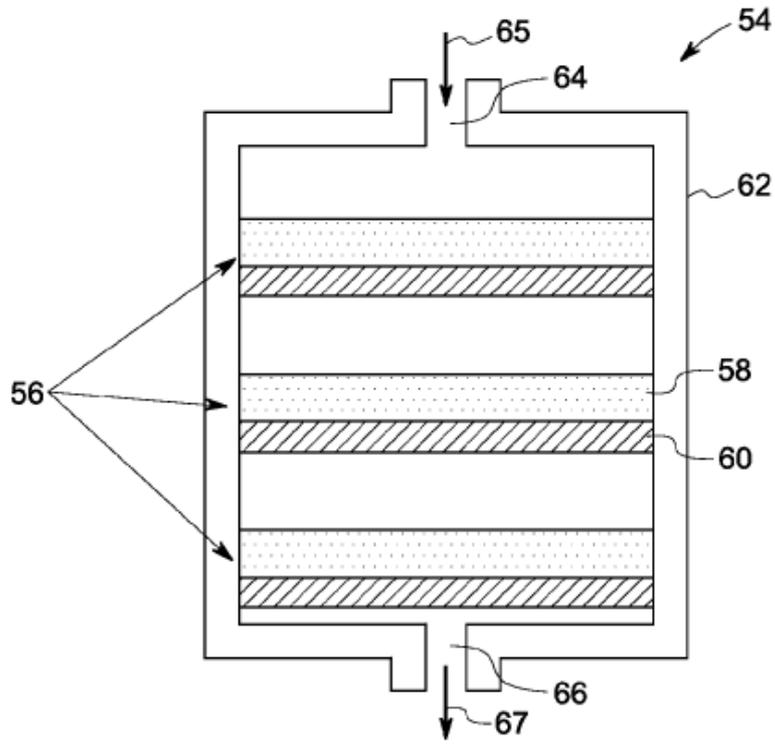


FIG. 6

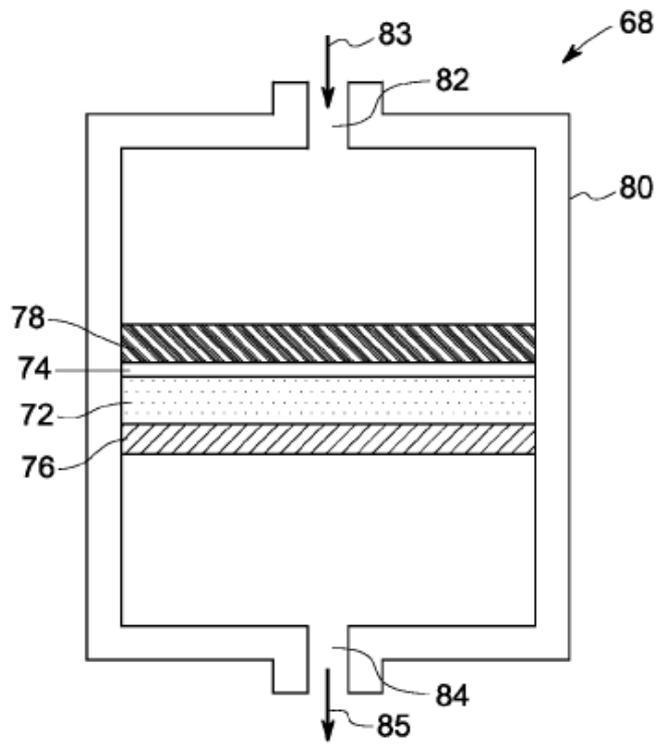


FIG. 7

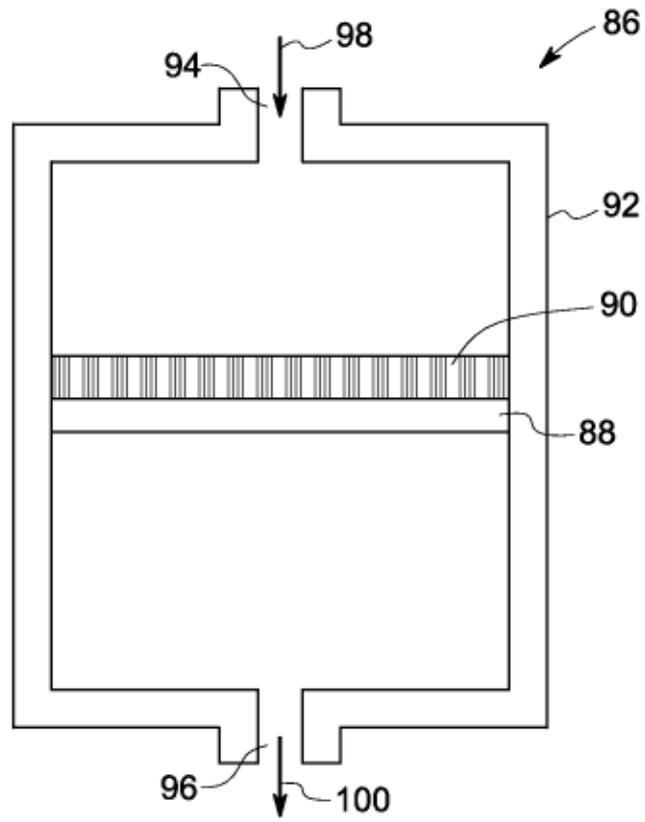


FIG. 8

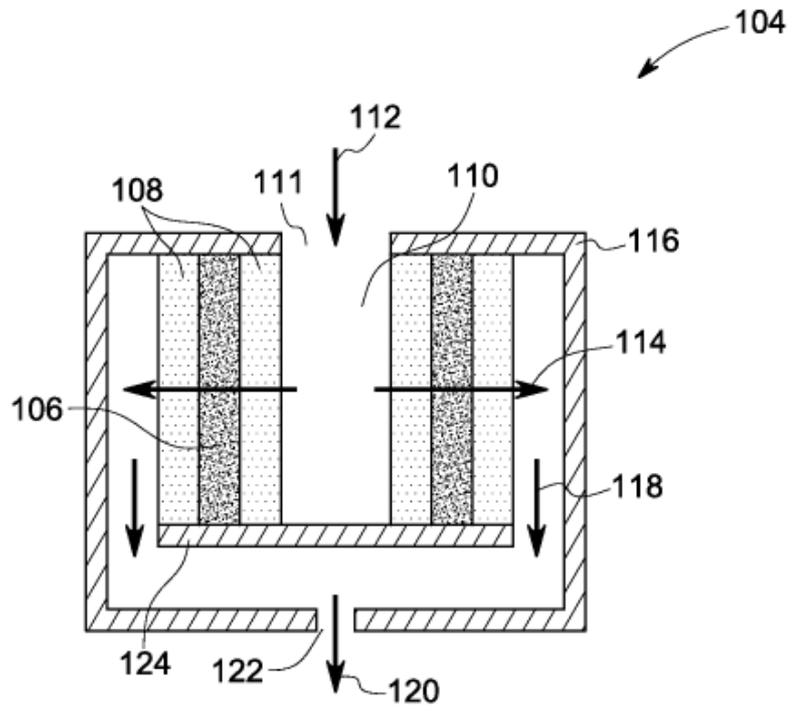


FIG. 9A

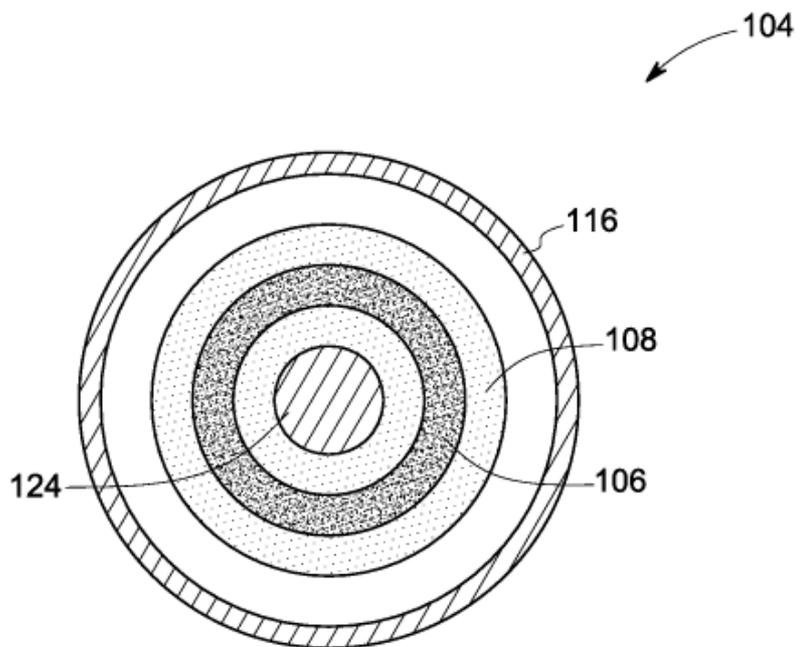


FIG. 9B

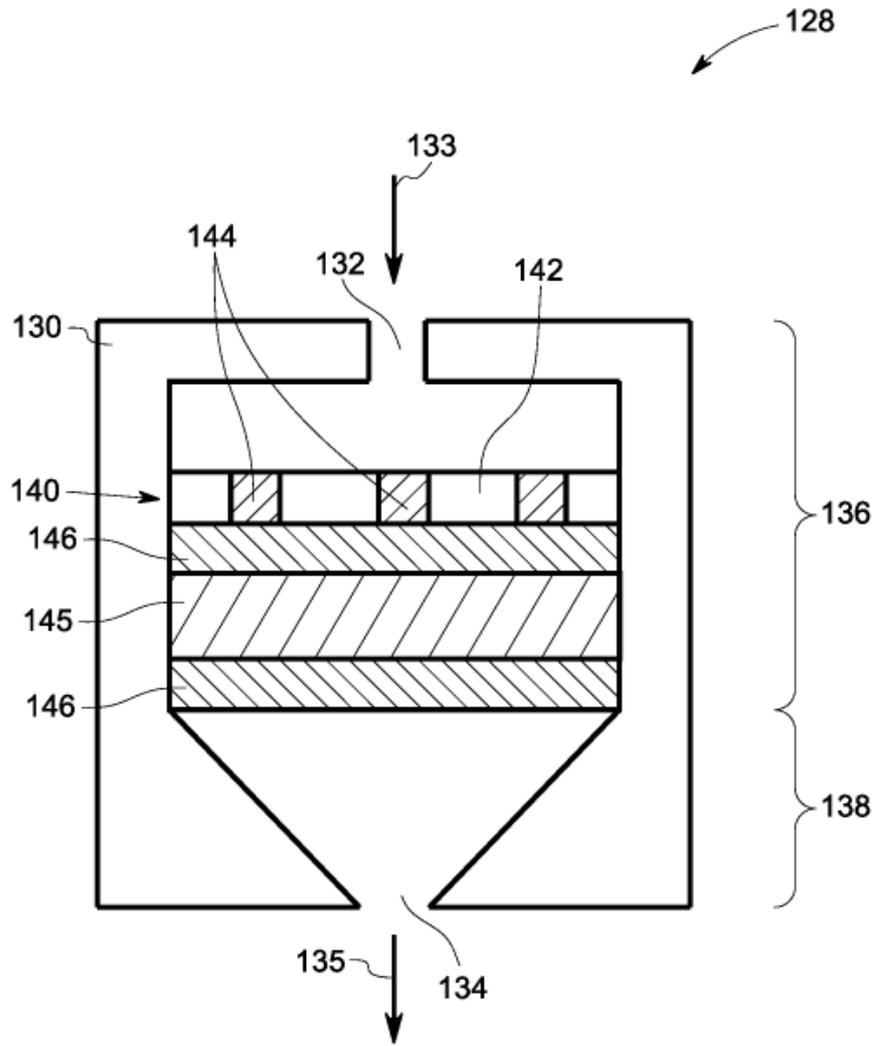


FIG. 10

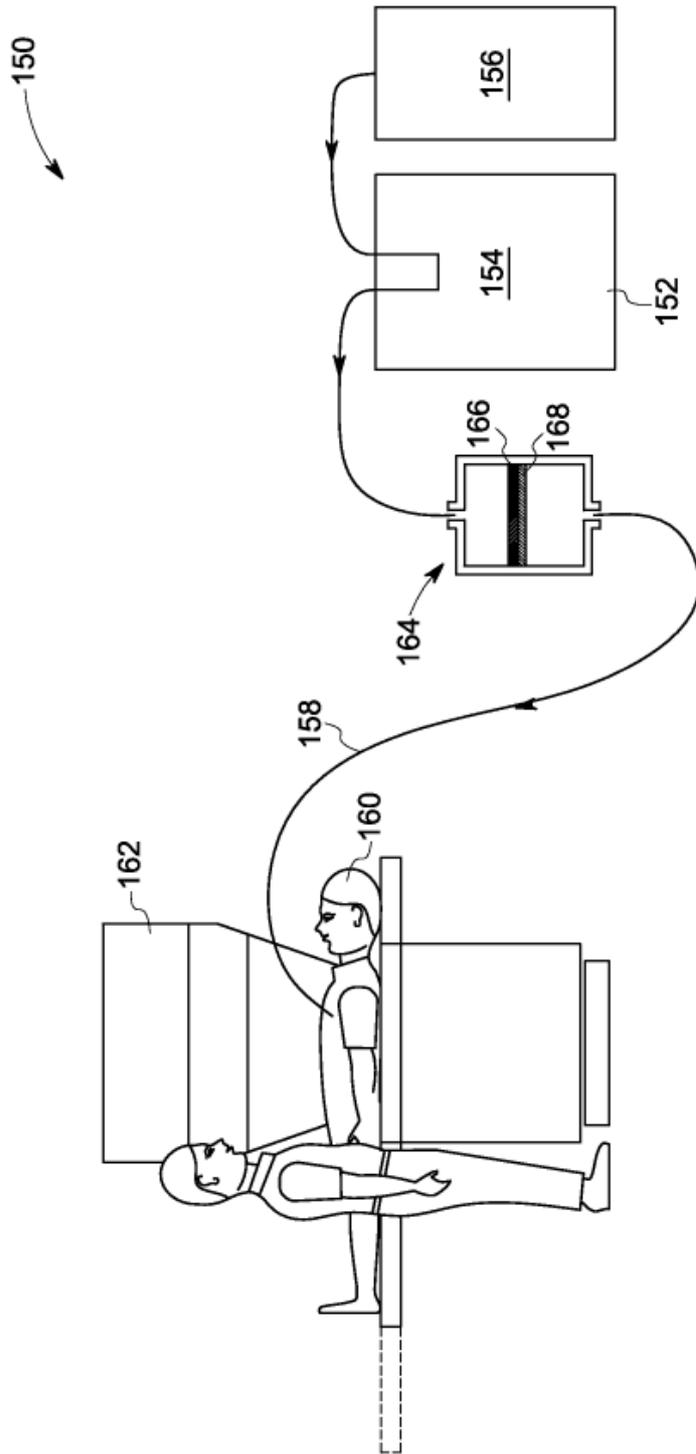


FIG. 11