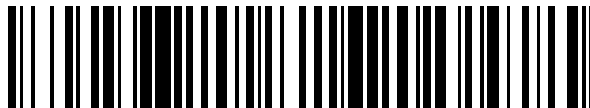


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 022**

51 Int. Cl.:

B01J 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2010 PCT/GB2010/050005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010 WO10079349**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2010 E 10700130 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2385875**

54 Título: **Método y aparato de fase móvil dual**

30 Prioridad:

07.01.2009 US 143092 P

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

23.05.2018

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, RICHARD, RUSSELL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 669 022 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

Método y aparato de fase móvil dual

5 La presente invención se refiere a métodos que implican una fase sólida móvil y una fase fluida móvil. Se refiere, además, a aparatos y sistemas para realizar tratamientos que implican una fase sólida móvil y una fase fluida móvil, y a procesos, aparatos y sistemas para sintetizar, seleccionar y/o analizar moléculas así como a otras materias. Entre otras cosas, la invención se refiere a algunas modalidades con síntesis en fase sólida, por ejemplo, la síntesis de matrices de polímeros biológicos u otros sobre celulosa y otros materiales en fase sólida.

10

Antecedentes

Primero se describirá la técnica anterior que describe la química de la síntesis en fase sólida.

15 Una revisión útil de la preparación de matrices de péptidos unidos a celulosa es Hilpert K y otros, Cellulose-bound peptide arrays: Preparation and applications, Biotechnol. Genet. Engineer. Rev. 2007, 24:31-106. Hilpert y otros enseñan que la celulosa es un polisacárido con grupos hidroxilo libres y que, dado que estos grupos hidroxilo son menos reactivos que los grupos amino, la unión directa de los aminoácidos a menudo conduce a bajos rendimientos. Para hacer que la celulosa sea adecuada para la síntesis de péptidos, la superficie de la celulosa se modifica para cambiar la funcionalización de los grupos hidroxilo a amino. Se enseña, además, que la modificación de la celulosa a menudo implica la inserción de una molécula espaciadora que permite un mejor acceso a los grupos amino en la celulosa. Después de la funcionalización, se enseña que los aminoácidos se acoplan ya sea como una solución de éster activo (p. ej., pentafluorofenil éster) o como mezclas activadas *in situ*. La *activación in situ* se describe como llevada a cabo mayormente con DIC (N,N'-diisopropil carbodiimida) y HOBt (N-hidroxibenzotriazol) poco antes del acoplamiento. Las páginas 34-42 de Hilpert y otros se mencionan aquí en particular debido a que describen el pretratamiento de la celulosa y la síntesis de péptidos. Las técnicas para seleccionar matrices de péptidos se describen más adelante en el mismo artículo. Hilpert y otros mencionan, además, sustratos no celulósicos (en la página 33) y la síntesis de compuestos no peptídicos (en la página 43).

20

25

30 Mutulis F y otros, J. Comb. Chem.2003, 5:1-7 describen un método para producir bibliotecas de péptidos no aleatorias mediante el uso de discos de algodón. Los discos se activaron en TFA (25 % v/v en DCM) (para protonar los grupos hidroxilo del algodón). Para permitir la síntesis de péptidos se unió un espaciador al algodón para proporcionar acceso a la molécula de reactivo y después se unió un enlazador al espaciador para proporcionar un sitio reactivo para la síntesis en fase sólida de Fmoc. El espaciador fue ácido 6-aminocaproico ($H_2N-(CH_2)_5-COOH$) y el enlazador era enlazador Fmoc Rink 4-[(2,4-dimetoxifenil)(Fmoc-amino)metil]-fenoxiacético. Después se sintetizaron péptidos con diferentes secuencias de aminoácidos en diferentes discos.

35

40 La síntesis de matrices de oligonucleótidos en celulosa se describe por Frank W y otros, Nucl. Acids.Res. 1983, 11:4365-4377. Los discos de papel se pretrataron mediante el acoplamiento de nucleósidos protegidos -3'-succinatos se acoplaron a los discos mediante condensación de sus funciones carboxílicas con los grupos hidroxilo de la celulosa en presencia de MSNT (1-(mesitileno-sulfonilo)-3-nitro-1,2,4,-triazol). Después de la desprotección, un fosfodiéster protegido con una base dimetoxi tritilada se acopla al disco de papel pretratado y los bloques de construcción de fosfodiéster protegidos con una base dimetoxi tritilada adicional se unen paso a paso para formar el oligonucleótido completo.

45

45 Fromont C y otros, Chem. Commun. 2000, 283-284 describe el uso de dendrímeros simétricos de ramificación triple para aumentar la carga de una fase sólida en forma de perlas de resina. Los autores describen la síntesis de un dendrímero simétrico triramificado en la fase sólida con una amplificación de carga de 18 veces. Los monómeros de dendrímeros trifuncionales se prepararon a granel por alquilación de tris con acrilonitrilo seguido de la hidrólisis de nitrilo en una solución saturada de HCl en MeOH seco para dar el éster metílico. El grupo amino impedido del éster metílico se convirtió en el isocianato correspondiente por tratamiento con Boc_2O y DMAP como se describe por Knölker para dar un monómero simétrico estable (Knölker HJ y otros, Angew. Chem., Int. Head. Engl. 1995, 34: 2497) una resina de amino metil poliestireno se derivó directamente con el isocianato. El éster metílico se desplazó por propano-1,3-diamina. El proceso se repitió para proporcionar perlas de dendrímero de Generación 2.0. El uso de vidrio como sustrato para la unión de analitos o moléculas biológicas se conoce bien. Por ejemplo, la hoja de datos de Millipore "DNA Nucleoside Controlled Pore Glass (CPG®) media" describe el uso de productos de ADN-CPG para la síntesis en fase sólida de oligonucleótidos mediante el uso de química de fosforamida. La hoja de datos se identifica como Lit. núm. DS0010EN00 Rev. A 03/06.

50

55

60 Shenoy N R y otros, Protein Sci.1992, 1:58-67 describe el uso de polietileno modificado con ácido carboxílico como un soporte en fase sólida para polipéptidos. Los péptidos se unen mediante el acoplamiento del grupo amino N-terminal de los péptidos a los grupos carboxilo activados de la película. El polietileno modificado con ácido carboxílico (película de PE-COOH) se proporcionó por Pall Corporation de Long Island, Nueva York. Los rendimientos más altos de péptido unido covalentemente se obtuvieron cuando se usó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente activador.

65

Se conoce, además, el uso de las llamadas resinas "CLEAR" (resina acrílica etoxilada reticulada) como soportes para la síntesis de péptidos en fase sólida. Tales productos CLEAR se describen en las patentes de los EE. UU. núm. 5910554 y 5656707 y se producen por Peptides International, Inc.

Sanghvi Y S y otros, Pure and Applied Chemistry, 2001, 73:175-180 describen químicas de soporte sólido reutilizables para la síntesis de oligonucleótidos. La tecnología de soporte sólido reutilizable se basa en el uso de un brazo espaciador de ácido diacético de hidroquinona entre el extremo 3' del primer nucleósido y el soporte funcionalizado con hidroxilo. Los detalles de la química se publicaron en Pon R T y otros, Nucleic Acids Research, 1999, 27:15-31.

5

Para un artículo de revisión relacionado con los desarrollos en los soportes de síntesis en fase sólida ver Sucholeiki, Molecular Diversity, 1999, 4:25-30. Los nuevos soportes de síntesis en fase sólida descritos incluyen dendrímeros de poliamidoamina y polioxietileno-polioxipropileno y polioxietileno-poliestireno reticulados unidos al soporte de TentaGel.

10

La PEGilación en fase sólida de una proteína se describió por Lee B K y otros in Bioconjugate Chem., 2007, 18:1728-1734. El interferón α -2a recombinante se absorbió en una resina de intercambio catiónico y se PEGiló en el extremo N-terminal mediante aldehídos mPEG mediante alquilación reductiva mediante el uso de NaBH_3CN como agente reductor.

15

Una clase de polímero cada vez más importante son los polímeros de semiconductores orgánicos. Turner D y otros, Mat. Res. Soc. Symp. Proc., 2003, 771:L8.8.1-L8.8.5 describen una estrategia sintética en fase sólida para la producción de semiconductores orgánicos. La estrategia usa un enlazador basado en germanio y protocolos de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki y se demostró tanto para la síntesis iterativa de un oligo-3-alkilthiofeno regio-regular como de una oligoarilamina. Turner y otros. se incluyen en esta descripción, al igual que las referencias 1, 2, 3 y 4 de Turner y otros.

20

Para obtener más información sobre los reactivos, sustratos y las técnicas de síntesis en fase sólida, consulte Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions, Florencio Zaragoza Dörwald, Wiley-VCH, segunda edición, 2002, ISBN 352730603X.

25

Se describirá a continuación la técnica anterior relacionada con métodos realizados mediante el uso de una fase sólida móvil.

30

El documento EP 0385433A2 describe un método y aparato para la síntesis continua en un portador sólido. El portador sólido, por ejemplo en forma de una banda o hilo, tiene grupos funcionales y se pasa a través de zonas sucesivas de reacción y procesamiento en una secuencia correspondiente a las etapas de reacción y procesamiento de la síntesis en cuestión. Las zonas de reacción y procesamiento están en forma de baños de líquido, y el portador que viene de la etapa sintética precedente se presiona entre un par de rodillos para eliminar la mayor parte del líquido de la etapa anterior.

35

El documento EP 1304162A2 describe un método y un aparato para la preparación de matrices de polímeros en la superficie de una banda alargada flexible. El aparato incluye un cabezal dispensador y, opcionalmente, otras estaciones de tratamiento que incluyen baños de reactivos y baños de agua, el último es para enjuagar. Puede incluirse una estación de detección para detectar la fluorescencia. La banda continua se conduce a través de estas diversas etapas del aparato para que los tratamientos sucesivos se lleven a cabo en etapas sucesivas.

40

El documento US 2002/0001544A1 describe un sistema y método para el procesamiento de alto rendimiento de gotitas. Las gotitas se dispensan sobre una superficie móvil desde una o más estaciones de adición de reactivo a través de las cuales se mueve la superficie móvil. Puede lograrse una síntesis combinatoria y los ensayos pueden realizarse directamente sobre los productos de la reacción química en la superficie en movimiento.

45

El documento PCT/GB2008/002288, no publicada antes de la fecha de prioridad de esta solicitud y en nombre de Swedish Biomimetics 3000 Ltd, describe un método de reacción en fase sólida que comprende un material alargado con una sustancia proporcionada sobre él a través de al menos una zona de reacción y hace reaccionar dicha sustancia en la zona. El material alargado puede pasarse a través de una pluralidad de zonas de reacción y aclarado, y pueden recogerse datos del material alargado mediante un aparato de prueba. Se describe que la zona de reacción es, preferentemente, un conducto. El conducto puede definirse por un aparato que comprende tres bloques cuboidales que se acoplan entre sí en una disposición cara a cara de manera que dos bloques ocupan posiciones terminales y el tercer bloque ocupa una posición central, cada bloque terminal tiene en su cara acoplada al bloque central un canal que se comunica con el canal en el otro bloque terminal a través de una abertura pasante en el bloque central. Más particularmente, cada bloque terminal tiene un canal definido en su cara acoplada al bloque central y, cuando el aparato se ve en su orientación normal (orientación de funcionamiento), el canal se extiende desde la parte superior del bloque terminal hasta terminar sobre la parte inferior del bloque. El bloque central tiene una abertura pasante hacia su fondo, en cuya abertura se monta, preferentemente, un rodillo. La respectiva cara de acoplamiento del bloque central cierra cada canal para formar un conducto en cada lado del bloque central, mientras que la abertura en el bloque central interconecta los conductos para formar un conducto continuo que comprende los dos conductos a cada lado del bloque central y la apertura. Se proveen apropiadas entradas/salidas para el fluido y el material alargado.

60

Breve resumen de la descripción

65

Esta descripción contiene descripciones de aparatos, sistemas y métodos para usar en el procesamiento de una fase sólida móvil alargada. La descripción comprende en particular mejoras y/o modificaciones de la descripción del PCT/GB2008/002288.

En un aspecto de la invención, se proporciona un sistema para someter una fase sólida alargada móvil longitudinalmente (1) a una pluralidad de tratamientos sucesivos, que comprende una pluralidad de dispositivos de contacto de fase (400, 401, 500) para contactar la fase sólida alargada móvil con una fase fluida que fluye (2), cada dispositivo de contacto de fase comprende (i) un conducto (3) que es circular o no circular en su sección transversal y define un lumen que contiene tanto la fase fluida que fluye (2) como la fase sólida alargada móvil (1), (ii) los puertos de la fase fluida (7, 8) en comunicación con el lumen para permitir que la fase fluida entre al lumen, fluya a través de él y salga de él, y (iii) puertos de la fase sólida (9, 10) en comunicación con el lumen para permitir que la fase sólida móvil entre en el lumen, se mueva a través de él y salga de él, con el dispositivo de contacto de fase adaptado para evitar la salida de fluido desde su interior a través de los puertos de la fase sólida; en donde:

el sistema se dispone para que se defina una vía de la fase sólida entre los dispositivos de contacto de fase sucesivos (400, 401, 500) de manera tal que la fase sólida pueda moverse a través de los dispositivos de contacto de fase sucesivos uno tras otro;

un primer dispositivo de contacto de fase (400) y un segundo dispositivo de contacto de fase (401) se disponen sucesivamente a lo largo de la vía y se disponen para recibir fluido de una primera fuente de fluido común; un tercer dispositivo de contacto de fase (500) a lo largo de la vía se dispone para recibir fluido de una segunda fuente de fluido.

Esta descripción incluye, además, un aparato para contactar una fase sólida alargada móvil con una fase fluida que fluye, que comprende: un conducto que es de sección transversal circular o no circular y que define un lumen para contener tanto la fase fluida que fluye como la fase sólida alargada móvil; puertos de la fase fluida en comunicación con el lumen para permitir que la fase fluida entre en el lumen, fluya a través de él y salga de él; y puertos de la fase sólida en comunicación con el lumen para permitir que la fase sólida móvil ingrese al lumen, se mueva a través de él y salga de él. El aparato puede adaptarse para evitar la salida de fluido desde su interior a través de los puertos de la fase sólida.

En una modalidad, el conducto comprende una región en la que el conducto sufre un cambio de dirección. En otra modalidad, el conducto no experimenta un cambio de dirección.

El fluido puede ser un líquido. El fluido puede ser una espuma fluida o un gel fluido. Alternativamente, el fluido puede ser un gas.

El conducto puede configurarse para acomodar una fase sólida en forma de una cinta que tiene un ancho de al menos 10 mm, p. ej. de aproximadamente $\frac{3}{4}$ de pulgada (aproximadamente 19 mm) o más, opcionalmente de aproximadamente 22 mm o más y a menudo de no más de aproximadamente 30 cm, p. ej. de no más de aproximadamente 20 cm. En modalidades, el conducto se configura para acomodar una cinta que tiene un ancho de no más de aproximadamente 10 cm, p. ej. De no más de aproximadamente 5 cm. El conducto puede proporcionar una pequeña holgura (p. ej., de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm, especialmente de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm) más allá del ancho de una cinta como se acaba de mencionar. Por lo tanto el conducto puede tener una dimensión de sección transversal más larga que es de al menos aproximadamente 10 mm, por ejemplo, de al menos aproximadamente 11 mm, y opcionalmente de aproximadamente 20 mm o más, como en el caso de aproximadamente 22 mm o más. En modalidades, el conducto puede tener una dimensión de sección transversal más larga de no más de aproximadamente 30 cm, p. ej., de no más de aproximadamente 20 cm o más y opcionalmente de no más de aproximadamente 10 cm, como en el caso de no más de aproximadamente 5 cm, por ejemplo. En modalidades particulares, el conducto tiene una dimensión de sección transversal más larga que es de aproximadamente 20mm a aproximadamente 25mm, p. ej., que es de aproximadamente 20mm, aproximadamente 21 mm, aproximadamente 22mm, aproximadamente 23mm, aproximadamente 24mm o aproximadamente 25mm.

En modalidades, el conducto es generalmente de sección transversal rectangular y tiene una altura (dimensión de sección transversal más corta) de entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 5 mm, y opcionalmente de al menos aproximadamente 1.2 mm, por ejemplo, al menos aproximadamente 1.4 mm. La altura puede ser de no más de aproximadamente 4 mm, p. ej., de no más de aproximadamente 3 mm; a menudo la altura es de no más de aproximadamente 2.5 mm, p. ej., de no más de aproximadamente 2.3 mm. En modalidades, la altura es de no más de aproximadamente 1.8 mm. Por lo tanto la altura puede ser de aproximadamente 1.2 mm a aproximadamente 2.5 mm, p. ej., de 1.2 mm a 2.3 mm, opcionalmente de aproximadamente 1.5 mm o de aproximadamente 2 mm o intermedia entre esos dos valores.

Se incluyen modalidades en las que la longitud del lumen en el que las fases sólida y fluida están en contacto es de aproximadamente 25 cm a aproximadamente 500 cm, p. ej., de aproximadamente 25 cm a aproximadamente 300 cm, de aproximadamente 50 cm a aproximadamente 500 cm, de aproximadamente 50 cm a aproximadamente 300 cm, por ejemplo, de aproximadamente 50 cm a aproximadamente 200 cm, tal como de aproximadamente 70 cm a aproximadamente 150 cm, por ejemplo.

En algunas modalidades, el dispositivo de contacto de fase incluye una estructura que define el conducto cuya estructura comprende una primera placa que tiene una cara sobre la cual se define un canal abierto y, en acoplamiento con la primera placa, una segunda placa que cierra el perímetro del canal. La primera y la segunda placas pueden mantenerse de forma liberable en acoplamiento. En modalidades, las placas se acoplan indirectamente a través de un material de

sellado, por ejemplo, una junta sólida o una "junta líquida", es decir, una grasa o pasta. En modalidades, al menos una de las placas primera y segunda proporciona sobre ella o en ella un sensor dispuesto para determinar un parámetro de una fase fluida contenida en el canal, una fuente de energía dispuesta para exponer el canal a la energía, o ambos

5 El lumen puede contener una fase sólida alargada. La fase sólida alargada puede comprender una especie seleccionada de un polímero y uno o más bloques de construcción sintéticos para un polímero unido a un sustrato; el polímero puede ser un polímero biológico o un polímero no biológico. En modalidades, el polímero no es un poli(aminoácido). La fase sólida puede comprender una pequeña molécula orgánica unida a un sustrato.

10 En la descripción se incluyen modalidades en las que el dispositivo de contacto de fase no es como se describe en la patente núm. PCT/GB2008/002288, en particular en el que el dispositivo de contacto de fase no comprende un material de sellado entre las placas. Otra modalidad en la que el dispositivo de contacto de fase no es como se describe en la
 15 patente núm. PCT/GB2008/002288 es una en la que el dispositivo de contacto de fase no comprende tres bloques cuboidales que se acoplan en una disposición cara a cara de manera que dos bloques ocupan posiciones terminales y el tercer bloque ocupa una posición central, cada bloque terminal tiene en su cara acoplada al bloque central un canal que se comunica con el canal en el otro bloque terminal a través de una abertura pasante en el bloque central. Por consiguiente, se describe un dispositivo de contacto de fase que incluye una estructura que define el conducto que comprende una primera placa que tiene una cara sobre la que se define un canal abierto y, en acoplamiento con la primera
 20 placa, una segunda placa que cierra el perímetro del canal, pero en donde el dispositivo de contacto de fase no es como se describe en el documento PCT/GB2008/002288.

Además se incluye en la descripción un aparato para realizar un proceso que implica una fase sólida alargada móvil y que define (i) un conducto para contener la fase sólida y opcionalmente para contener, además, una fase fluida que fluye en
 25 contacto con la fase sólida, y (ii) puertos de la fase sólida en comunicación con el interior del conducto para permitir que la fase sólida móvil entre en el conducto, se mueva a través de él y salga de él, el aparato comprende tres placas, cada una de las cuales comprende dos caras opuestas, las placas se interconectan liberablemente en una relación cara a cara de tal manera que existe una placa intermedia entre la primera y la segunda placas terminales, las placas interconectadas forman una unidad que tiene un primer extremo y un segundo extremo, la placa intermedia tiene una abertura definida en ella hacia el segundo extremo de la unidad para definir una canal entre sus dos caras, la abertura tienen opcionalmente
 30 un rodillo dispuesto giratoriamente en ella, y en donde:

la primera placa terminal y la placa intermedia definen entre ellas un primer brazo del conducto;
 la segunda placa terminal y la placa intermedia definen entre ellas un segundo brazo del conducto;
 los brazos primero y segundo se extienden en una dirección desde el primer extremo de la unidad hasta el segundo
 35 extremo de la unidad y cada uno termina en, y en conexión fluida con, la abertura; y
 al menos una de las placas comprende: un sensor dispuesto para determinar un parámetro de la fase sólida; un sensor dispuesto para determinar un parámetro de la fase fluida; una fuente de energía para exponer el interior del conducto a la energía; y un dispositivo de deposición para depositar una sustancia sobre la fase sólida.

40 La unidad puede tener puertos de la fase fluida en comunicación con el interior del conducto para permitir que la fase fluida ingrese al conducto, fluya a través de él y salga de él. Los brazos primero y segundo pueden tener cada uno una región hacia el primer extremo de la unidad cuya región está en comunicación con los puertos de la fase sólida y los puertos de la fase fluida, el puerto de la fase sólida de cada brazo se separa más hacia el primer extremo de la unidad con respecto al puerto de la fase fluida del brazo.
 45

Un proceso de la invención para tratar una fase sólida alargada móvil (1) con una fase fluida que fluye (2), que comprende mover la fase sólida y la fase fluida a través de un lumen de un conducto (3) en el que las dos fases entran en mutuo
 50 contacto, el proceso que somete a una fase sólida alargada móvil longitudinalmente (1) a una pluralidad de tratamientos sucesivos, el proceso comprende pasar la fase sólida alargada a través de un sistema del primer aspecto. Más particularmente, tal proceso puede comprender mover la fase sólida a través de un primer puerto de la fase sólida de un dispositivo de contacto de fase al lumen del dispositivo de contacto de fase, a través del lumen y hacia afuera a través de un segundo puerto de la fase sólida del dispositivo de contacto de fase; lo que provoca que una fase fluida entre en el lumen del dispositivo de contacto de fase a través de un primer puerto de la fase fluida, fluya a través del lumen y salga a través de un segundo puerto de la fase fluida.
 55

Se describe adicionalmente un sistema para llevar a cabo un proceso heterogéneo, que comprende: un aparato de tratamiento configurado para contener una fase fluida que fluye y una fase sólida alargada que se mueve longitudinalmente en contacto mutuo; un dispositivo de accionamiento controlable para mover la fase sólida a través del aparato de
 60 tratamiento; un dispositivo dosificador de fluido controlable para proporcionar un flujo controlado de la fase fluida al aparato de tratamiento; un sensor dispuesto para detectar un parámetro de la fase sólida después de que la fase sólida pase a través del aparato de tratamiento; un procesador adaptado para estar en comunicación de señal con el sensor y con al menos uno del dispositivo de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido para recibir una señal de entrada del sensor y enviar una señal de salida a al menos uno de los dispositivos de accionamiento y al dispositivo de medición del fluido, el procesador programado para controlar al menos uno de los dispositivos de accionamiento y el dispositivo de
 65 medición de fluido en respuesta al parámetro detectado.

Otro elemento de la descripción reside en un sistema modular para llevar a cabo un proceso heterogéneo, que comprende: una pluralidad de conjuntos de tratamiento para poner en contacto una fase sólida alargada móvil longitudinal con una fase fluida que fluye, los conjuntos se proporcionan en una disposición modular y cada conjunto define un lumen para contener la fase sólida móvil y la fase fluida que fluye en contacto entre sí, y cada conjunto es capaz de conectarse de manera liberable en un primer lado a una parte de un segundo conjunto dicho y en un segundo lado a una parte de un tercer conjunto dicho para formar una zona de tratamiento que comprende tres de dichos conjuntos en sucesión y que define una vía continua para que una fase sólida alargada se mueva a través de los conjuntos de tratamiento comprendidos en la zona de tratamiento.

Se describe, además, un proceso para sintetizar y seleccionar moléculas, que comprende: mover una fase sólida alargada a través de estaciones de tratamiento secuenciales, cada una para realizar una etapa respectiva de síntesis en fase sólida, al menos una de las estaciones de tratamiento se adapta para direccionar espacialmente bloques de construcción sintéticos sobre la fase sólida, con lo que se forma en la fase sólida al final de la síntesis un conjunto de áreas espacialmente distintas, cada área ocupada por moléculas del producto final de una estructura predeterminada respectiva; mover la fase sólida sobre la que se forma el conjunto a través de una estación de tratamiento donde se pone en contacto con un agente que, cuando entra en contacto con un analito que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta medible; medir la cantidad de la respuesta medible de cada área espacialmente distinta; e identificar una estructura de la molécula del producto final que da como resultado una respuesta medible más alta. En algunas modalidades opcionales, al menos otra de las estaciones de tratamiento comprende un aparato de la presente descripción para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase fluida que fluye; tal aparato puede usarse para lavar la fase sólida alargada o para poner en contacto la fase sólida con un agente químico o biológico.

Se describe adicionalmente un aparato para usar en la síntesis y selección de moléculas, el aparato proporciona una vía para que una fase sólida alargada se mueva a través de ella y comprende dispuestas a lo largo de la vía en una dirección desde arriba hacia abajo: estaciones de tratamiento secuencial, cada una para realizar una etapa respectiva de una síntesis en fase sólida, al menos una de las estaciones de tratamiento que comprende varios dispositivos de deposición para la deposición dirigida espacialmente de bloques de construcción sintéticos sobre la fase sólida; una estación de tratamiento para poner en contacto la fase sólida con un agente que, cuando entra en contacto con un analito que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta medible; y una estación de medición para medir la cantidad de respuesta medible de cada área espacialmente distinta, el aparato comprende, además, una computadora que se adapta para estar en comunicación de señal con, o que está en comunicación de señal con, la estación de medición y programada para identificar la mayor respuesta medible y para determinar la estructura de la molécula del producto final correspondiente a partir de los datos disponibles para la computadora.

La descripción incluye, además, un aparato para usar en la síntesis y selección de moléculas, el aparato proporciona una vía para que una fase sólida alargada se mueva, el aparato comprende dispuestas a lo largo de la vía en una dirección aguas abajo: estaciones de tratamiento secuenciales, cada una para realizar una etapa respectiva de una síntesis en fase sólida, al menos una de las estaciones de tratamiento que comprende varios dispositivos de deposición para la deposición espacialmente dirigida de bloques de construcción sintéticos sobre la fase sólida y al menos una de las estaciones de tratamiento que comprende un aparato de la presente descripción para poner en contacto una fase sólida alargada móvil con una fase fluida que fluye; una estación de tratamiento para poner en contacto la fase sólida con un agente que, cuando entra en contacto con un analito que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta medible; y una estación de medición para medir la cantidad de la respuesta medible de cada área espacialmente distinta.

Se debe mencionar, además, un método para tratar una fase sólida móvil alargada con una fase fluida que fluye, que comprende hacer que la fase fluida fluya en dirección en contracorriente y, en contacto con, la fase sólida. Las dos fases pueden mantenerse en contacto en un conducto que tiene un perímetro cerrado. El método puede ser un método para lavar la fase sólida con una fase líquida, o un método para provocar o permitir que un agente químico o biológico comprendido en la fase fluida se una a la fase sólida o reaccione con la fase sólida, o ambos.

El fluido puede ser un gas o líquido y con mayor frecuencia es un líquido que un gas.

Los aspectos y las modalidades de la invención se describen en la siguiente descripción y reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Las modalidades de la invención se describen a continuación con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales: La Figura 1 es una sección transversal longitudinal a través de un dispositivo de contacto de fase de acuerdo con una primera modalidad de la invención; La Figura 2 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de placas y cojinetes de rodillos que forman una combinación de dispositivos de contacto de fase de acuerdo con una segunda modalidad de la invención; La Figura 3 es una vista lateral de las placas y los cojinetes de rodillos de la Figura 2;

- La Figura 4 es una vista en perspectiva de una placa central presentada en la Figura 2;
 La Figura 5 es una vista en perspectiva de las placas terminales presentadas en la Figura 2;
 La Figura 6 es una vista en perspectiva de una placa terminal presentada en la Figura 2;
 La Figura 7 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un módulo que incorpora una combinación de dispositivos de contacto de fase de acuerdo con la segunda modalidad de la invención;
 Las Figuras 8 y 9 muestran el módulo de la Figura 7 respectivamente en forma parcial y completamente ensamblada;
 La Figura 10 es una vista en perspectiva de una porción de una estructura que muestra dos módulos de la Figura 7 montados en la estructura, los dos módulos tienen respectivos sistemas de accionamiento con rodillos que se acoplan entre sí;
 La Figura 11 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de placas y cojinetes de rodillos que forman una combinación del dispositivo de contacto de fase de acuerdo con una tercera modalidad de la invención;
 La Figura 12 es una vista lateral esquemática de una incorporación de módulo a una combinación de dispositivos de contacto de fase de acuerdo con la tercera modalidad de la invención;
 La Figura 13 es una vista lateral esquemática de una parte del sistema de fase móvil dual de acuerdo con la invención;
 La Figura 14 es una vista en perspectiva esquemática de una zona de deposición de un sistema de acuerdo con la invención;
 La Figura 15 es una perspectiva esquemática de un conjunto de deposición de acuerdo con la invención;
 La Figura 16 es una vista en perspectiva de un segundo conjunto de deposición de la invención, que comprende una placa superior y una placa inferior;
 Las Figuras 17 y 18 son las vistas lateral y en planta, respectivamente, de la placa superior del conjunto de deposición de la Figura 16;
 Las Figuras 19 y 20 son las vistas laterales y en planta, respectivamente, de la placa inferior del conjunto de deposición de la Figura 16;
 La Figura 21 es un diagrama esquemático de un sistema que comprende aparatos de acuerdo con la segunda modalidad de la invención;
 La Figura 22 es un plan esquemático de un sistema de la invención que comprende múltiples zonas de tratamiento; y
 La Figura 23 es un plano esquemático de una fuente de fluido presentada en la Figura 22.

Descripción detallada

- A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta descripción, los términos "comprende" y "contiene" y sus variaciones, significan "que incluye, pero no se limita a", y no pretenden excluir (y no lo hacen) otras partes, aditivos, componentes, enteros o etapas.
- A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta descripción, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera lo contrario. En particular, cuando se usa el artículo indefinido, la descripción (cuyo término abarca tanto la descripción como las reivindicaciones) debe entenderse como que contempla la pluralidad así como también la singularidad, a menos que el contexto requiera lo contrario.
- Los elementos, enteros, características, componentes, partes o grupos químicos descritos junto con un aspecto particular, modalidad o ejemplo de la invención deben entenderse como que pueden aplicarse a cualquier otro aspecto, modalidad o ejemplo descrito en la presente invención a menos que sean incompatibles con el mismo. Todas las características descritas en esta descripción (que incluyen cualquier reivindicación, resumen y figuras adjuntas), y/o todas las etapas de cualquier método o proceso así descrito, pueden combinarse en cualquier combinación, excepto las combinaciones donde al menos algunas de tales características y/o etapas son mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los detalles de cualquiera de las modalidades anteriores. La invención se extiende a cualquier característica novedosa, o a cualquier combinación novedosa de estas, descritas en esta descripción (incluidas cualquiera de las reivindicaciones, resumen y figuras adjuntas), o a cualquier etapa novedosa, o combinación novedosa de estas, de cualquier método o procesos descritos.
- La atención del lector se dirige a todos los textos y documentos que se presentan de manera concurrente con o previos a esta descripción junto con esta solicitud y que están abiertos a la inspección pública con esta descripción, y los contenidos de todos estos textos y documentos se incorporan en la presente como referencia.
- Se incluyen en la invención sistemas y métodos para usar en la síntesis en fase sólida. La química en fase sólida no requerirá dilucidación para el lector experto, pero, no obstante, el lector se dirige a las publicaciones mencionadas bajo el encabezado "Antecedentes" para obtener más información sobre los materiales y métodos que pueden usarse en la síntesis en fase sólida.
- Como se usa en la presente descripción, el término "placa" se usa para referirse a un miembro que define una cara o caras según lo requiere el contexto del término. El término "placa" no implica que el miembro sea delgado, es decir, tenga una dimensión notablemente menor que sus otras dos dimensiones; así, por ejemplo, no puede hacerse distinción entre los términos "placa" y "bloque", ya que en esta descripción ambos términos tienen el mismo significado. No obstante, para ahorrar costes de material, una placa puede ser delgada, pero este no es un requisito técnico obligatorio y la delgadez no es una característica de la invención, a pesar de ser una característica de las placas de algunas modalidades de la invención. Una placa típica es generalmente de forma cúbica, pero esto no es un requisito técnico obligatorio y una forma

cuboidal no es una característica de las placas usadas en la invención, a pesar de ser una característica de las placas de algunas modalidades de la invención.

5 La presente invención se refiere a procesos que implican una fase sólida móvil, así como a sistemas y aparatos para usar en tales métodos. Las subpartes de tales métodos, aparatos y sistemas se incluyen, además, en el alcance de la invención.

10 La invención se refiere en general a cualquier proceso que implique poner en contacto una fase sólida móvil con una fase fluida móvil. Durante el proceso, por lo tanto, la fase sólida se mueve o puede moverse; por ejemplo, el movimiento de la fase sólida puede ser un movimiento que, para fines prácticos, se consideraría continuo (incluido el movimiento continuo accionado por un motor paso a paso, que de hecho gira en pasos de alta frecuencia). En algunas modalidades, la fase sólida es estacionaria durante la modalidad de un proceso y luego se mueve a otro dispositivo de contacto de fase para someterse a otro proceso. En otras modalidades, la fase sólida se mueve intermitentemente durante la ejecución de una etapa de un proceso. La fase fluida fluye durante al menos parte de un proceso de la descripción y puede fluir continuamente. Así, la invención incluye modalidades en las que la fase sólida se pone en contacto con, p. ej., rodeado por, una corriente de fluido durante parte o la totalidad de un proceso. Un fluido puede fluir continuamente durante un proceso, pero en algunas modalidades el flujo de fluido es discontinuo. En muchas modalidades, tanto la fase sólida como la fase fluida se mueven continuamente entre el comienzo y el final de un proceso.

20 Como se pondrá de manifiesto, un fluido es típicamente un líquido pero puede ser un gas. Para el propósito de esta descripción, el término "líquido" incluye materiales similares a líquidos, por ejemplo, espumas o geles.

25 La fase sólida es de forma alargada, por ejemplo, una banda flexible alargada o una cuerda. Comprende un sustrato, por ejemplo un polímero natural o sintético, del cual el algodón y otros materiales celulósicos son un ejemplo. Los materiales alternativos se describen más adelante en esta descripción así como anteriormente en la presente descripción bajo el título "Antecedentes". El proceso puede servir para modificar el sustrato, por ejemplo activarlo, funcionalizarlo o cambiar su funcionalidad, en cualquiera de esos casos típicamente para preparar la fase sólida para unirle una sustancia. Así, la fase sólida puede tener una sustancia unida a ella, a menudo covalentemente pero a veces no covalentemente. La unión no covalente puede ser por adsorción; puede implicar enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos o fuerzas de van der Waals, o una combinación de estas. Una sustancia puede ser un espaciador o un enlazador, o una combinación de estos, cuya función es permitir o facilitar el anclaje, p. ej., enlace covalente, de una segunda sustancia a la fase sólida. Una sustancia unida a un sustrato puede comprender un material de partida o un intermediario en un proceso sintético, por ejemplo, un monómero, oligómero o polímero intermediario formado como un intermediario en la preparación de un polímero de producto final. Un producto final puede comprender por lo tanto una sustancia que tiene unidades repetitivas; la sustancia más pequeña es un dímero, p. ej., un dipéptido; más a menudo el número de unidades repetitivas es mayor que dos y un producto final puede ser un polímero, p. ej., un polímero biológico o un polímero no biológico. Una sustancia que tiene unidades repetitivas puede ser un poli(aminoácido). Como polímeros biológicos pueden mencionarse polipéptidos, polinucleótidos y polisacáridos. Como polímeros no biológicos pueden mencionarse polímeros semiconductores orgánicos.

40 Los polímeros particulares que pueden prepararse son polímeros semiconductores orgánicos, por ejemplo, fabricados según el procedimiento de Turner y otros (ver más arriba). Un sustrato adecuado se funcionaliza con grupos hidroxilo que se funcionalizan adicionalmente para proporcionar un conector gemilo reactivo (ver el esquema 3 de Turner y otros).

45 La aplicación de los sistemas y métodos de la descripción a la síntesis de moléculas semiconductoras orgánicas se incluye en la invención. La invención por lo tanto incluye un polímero semiconductor orgánico unido a una fase sólida alargada. La fase sólida puede ser como se describe en la presente descripción.

50 Entre los procesos sintéticos se incluyen aquellos en los que una sustancia unida a un sustrato se somete a un proceso que comprende una modificación sintética. Por ejemplo, una molécula biológica o no biológica, p. ej., el oligómero biológico o el polímero biológico puede modificarse mediante la unión de uno o más sacáridos, p. ej., para proporcionar un aminoácido, polipéptido o lípido con un grupo unido que comprende uno o una pluralidad de sacáridos. Una molécula, p. ej., el polímero completado, por ejemplo, un PEG o polisacárido completado, puede acoplarse directa o indirectamente a una sustancia (por ejemplo, un polipéptido) unida a un sustrato; un ejemplo de acoplamiento indirecto es a través de un poli(aminoácido) que incluye una secuencia escindible por una proteasa. Tal poli(aminoácido) escindible puede usarse para acoplar un lípido, por ejemplo, un ácido graso, a otra molécula, p. ej., un polipéptido.

60 Una sustancia unida a un sustrato puede ser un material de partida o intermediario en un proceso sintético para formar una molécula que no comprende unidades repetitivas, p. ej., una pequeña molécula orgánica que tiene un peso molecular de, por ejemplo, menos de 1000, opcionalmente menos de 500.

65 Cuando una fase sólida es un material intermediario o de partida para una síntesis unida a esta, la fase sólida se somete a un proceso de síntesis en fase sólida. En otros procesos, una sustancia unida a una fase sólida no se destina a un uso sintético, sino para otro proceso, por ejemplo, la realización de un ensayo. Típicamente, un ensayo implica exponer una sustancia a otra sustancia y controlar, y opcionalmente medir, una interacción entre los dos; por ejemplo, la interacción puede ser vinculante o puede comprender una reacción u otro cambio de estado, como en el caso de una enzima y un

5 sustrato. Un ensayo puede implicar exponer una sustancia a dos o más sustancias adicionales, por ejemplo, a una primera estructura biológica, p. ej., una molécula, y una segunda molécula biológica que es capaz de interactuar con la primera estructura biológica; en este caso, el ensayo puede implicar supervisar, y opcionalmente medir, cualquier inhibición en la interacción causada por la sustancia unida al sustrato. Una sustancia unida a un sustrato para uso en un ensayo puede ser una estructura biológica, p. ej., una molécula biológica, o molécula sintética destinada a usarse en un ensayo que implica una estructura biológica o una estructura que tiene, al menos en un sentido cualitativo, una actividad de una estructura biológica, como en el caso de una molécula que comprende un fragmento de una proteína cuyo fragmento tiene, al menos cualitativamente, una actividad de unión de la proteína.

10 Un proceso de la descripción, o mediante el uso de un sistema de la descripción, puede comprender sintetizar una molécula y después someterla a un ensayo. Alternativamente, un proceso puede comprender una síntesis después de la cual la molécula sintetizada se escinde del sustrato, o puede comprender ensayar una sustancia presintetizada (ya sea químicamente sintetizada o en una célula biológica u organismo vivo) que se une al sustrato. Se vuelve a enfatizar que la descripción no se limita a procesos que comprenden una síntesis y/o un ensayo, ya que cualquier proceso que comprenda el tratamiento de una fase sólida con una fase fluida se abarca por la descripción. Se entenderá, por supuesto, que el proceso típicamente requiere que la fase sólida se presente en forma flexible y alargada.

20 La Figura 1, por lo tanto, ilustra un proceso para tratar una fase sólida alargada móvil 1 con una fase fluida que fluye 2, que comprende mover la fase sólida 1 y la fase fluida 2 a través de un conducto 3 en el que las dos fases 1 y 2 entran en contacto mutuo. En la Figura 1 se ilustra, además, un dispositivo de contacto de fase para usar en la modalidad del método recién mencionado, que comprende un conducto 3 que define un lumen para contener tanto la fase fluida que fluye 2 como la fase sólida alargada móvil 1. El dispositivo de contacto de fase incluye necesariamente los puertos de la fase fluida 7, 8 en comunicación con el lumen para permitir que la fase fluida entre en el lumen, fluya a través de él y salga de él así como los puertos de la fase sólida en comunicación con el lumen para permitir la fase sólida móvil para entrar al lumen, moverse a través de él y salir de él. Estos puertos se describirán más adelante. En uso, los puertos de la fase fluida están respectivamente en comunicación con una fuente de fluido y una línea de salida de fluido; típicamente, los puertos de la fase fluida de un dispositivo de contacto de fase de la invención se conectan a un tubo o tubería, opcionalmente se conectan al puerto por un conector (no mostrado en la Figura 1) que se integra o acopla firmemente al dispositivo de contacto de fase. Los tubos o tuberías de entrada pueden acoplarse directa o indirectamente a una fuente de fluido o depósito de fluido mientras que los tubos o tuberías de salida pueden acoplarse directa o indirectamente a, por ejemplo, un drenaje o equipo de procesamiento para reprocesar el fluido (por ejemplo, eliminar especies no deseadas) para reutilizar. La forma del conducto en sección transversal no es crítica para la invención y, por lo tanto, puede ser circular o no circular. Cuando la fase sólida 1 tiene la forma de una cinta, el conducto puede tener una dimensión relativamente larga para acomodar el ancho de la cinta perpendicular a una dimensión relativamente corta, por ejemplo, el conducto puede ser generalmente rectangular en sección transversal. Sin embargo, la descripción incluye modalidades en las que la fase sólida tiene forma de cinta y el conducto tiene una sección transversal circular o cuadrada. Como ya se mencionó, la forma de la sección transversal del conducto no es crítica para la invención y no se limita a las formas individuales que se acaban de mencionar.

40 El proceso para tratar la fase sólida 1 con la fase líquida 2 es poner en contacto las dos fases para realizar un proceso deseado. La presente invención no se limita en cuanto a la naturaleza del proceso que se lleva a cabo, sino que, en muchos casos, el proceso comprenderá: una etapa de síntesis en fase sólida; una etapa de un ensayo; o, ya sea como parte de una síntesis en fase sólida o de un ensayo o de otro modo, el lavado de la fase sólida.

45 La invención no se limita en cuanto a la identidad de la fase sólida 1 o de la fase líquida 2. Las identidades de las dos fases se determinan, al menos en parte, por el proceso que se realiza. La fase sólida alargada 1 típicamente comprende una banda o banda alargada flexible. Una forma de banda aumenta la relación del área superficial al volumen y se considera que es ventajosa, pero la invención incluye, además, otros formatos de fase sólida, por ejemplo, puede ser una cuerda o hilo.

50 La fase sólida 1 comprende un sustrato y puede comprender opcionalmente una sustancia unida a este. El material de sustrato puede comprender una banda tejida o no tejida, u otro material fibroso, por ejemplo, una cuerda o hilo que comprende fibras múltiples. Excepcionalmente, la fase sólida puede ser un monofilamento. En modalidades más frecuentes, el sustrato puede comprender una película de polímero, por ejemplo, en forma de una cinta.

55 Cuando la fase sólida 1 se usa para la síntesis en fase sólida, a menudo es conveniente que el sustrato comprenda algodón u otro material celulósico, ya que los materiales de celulosa son porosos, hidrófilos, flexibles, estables en muchos solventes orgánicos y tienen grupos hidroxilo que son grupos funcionales útiles a través de los cuales pueden unirse sustancias al algodón. Como alternativa al algodón, puede usarse otro material celulósico, aunque es poco probable que los materiales de papel ordinarios tengan suficiente resistencia. El uso de una cinta de algodón, es decir, una fase sólida celulósica representativa, se describe con más detalle más adelante en la descripción.

60 Como una alternativa a los materiales celulósicos, pueden mencionarse polímeros sintéticos, por ejemplo, una película de polímero o una banda fibrosa. Las películas poliméricas pueden comprender películas de una sola capa o películas multicapa que tienen una superficie adecuada para la unión de una sustancia a tratar. Los polímeros sintéticos ejemplares que pueden formar la fase sólida o una superficie de la fase sólida incluyen la resina "CLEAR" de polietileno modificada

con carboxilo tal como se describe en las patentes de los EE. UU. núm. 5910554 y 5656707 y soportes sólidos reutilizables.

Otro sustrato alternativo es una cinta o banda de fibra de vidrio.

5

La fase fluida puede ser una fase gaseosa que comprende un gas reactivo, por ejemplo, ozono. Como ejemplo del uso de ozono puede mencionarse la división de los engarces de sulfona activados por la ozonólisis, para liberar un producto de un soporte de fase sólida, como se enseña en Chang Y-F y otros, Tetrahedron Letters, 2008, 49:543-547. Más usualmente, la fase fluida es una fase líquida. El líquido puede consistir en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o puede comprender una mezcla de líquidos miscibles. El líquido puede ser un solvente. Alternativamente, el líquido puede ser una solución, que comprende uno o más solutos en un solvente, por ejemplo, agua o un solvente orgánico, o una mezcla de solventes. La fase líquida puede comprender una emulsión o una dispersión. El líquido puede contener al menos un reactivo para experimentar una reacción química con la fase sólida, por ejemplo, una etapa de síntesis en fase sólida, por ejemplo, la adición de un grupo protector, la eliminación de un grupo protector, la activación de un grupo funcional o la adición de un bloque de construcción sintético tal como, por ejemplo, un aminoácido, nucleótido, sacárido u otra unidad formadora de polímero biológico (a menudo, pero no siempre, un monómero). Cuando el proceso realizado en el lumen definido por el conducto 3 es un proceso de lavado, la fase líquida consiste típicamente en un solvente, por ejemplo, un compuesto de solvente simple o una mezcla de compuestos de solventes.

10

15

20

El conducto tiene adecuadamente superficies fabricadas de un material sustancialmente inerte a la fase fluida. Por ejemplo, el lumen que define la superficie puede fabricarse de un material inerte para los reactivos usados en la síntesis de péptidos en fase sólida, síntesis de ácidos nucleicos en fase sólida o síntesis de polisacáridos en fase sólida. Son ejemplos el vidrio, politetrafluoroetileno (PTFE), un material cerámico, o un material de metal inerte, por ejemplo, acero inoxidable, una aleación de titanio o una aleación de níquel. Las aleaciones metálicas inertes están disponibles comercialmente bajo la marca registrada Hastelloy. El vidrio y el PTFE, por ejemplo, son inertes para todos los agentes químicos que se encuentran en el uso normal. La superficie que define el lumen puede formarse por una combinación de materiales inertes. Más usualmente, se usa un único material inerte. El material o materiales inertes pueden formar la totalidad del dispositivo que define el conducto o un revestimiento sobre al menos la superficie que define el lumen.

25

30

De regreso ahora a la Figura 1, se observará que el conducto 3 no sufre un cambio de dirección, ya que tiene la forma de un conducto recto o canal; esta es una característica de algunas modalidades de la invención.

El conducto 3 de la Figura 1 se forma en un dispositivo de contacto de fase que comprende placas opuestas, concretamente una primera placa 4 y una segunda placa 5 que se disponen en una relación cara a cara opuesta, las caras opuestas definen entre ellas una longitud de conducto que se extiende en una dirección paralela al par de placas. Las placas 4 y 5 pueden interconectarse de forma liberable, para facilitar el montaje del dispositivo de contacto de fase para la limpieza y su montaje. Al menos una de las placas primera y segunda 4 y 5 tiene en su cara enfrentada a la otra placa un canal 6 que está abierto en una dirección enfrentada a la placa opuesta, de manera que el canal puede estar cerrado, excepto por los puertos necesarios para la entrada y la salida de la fase sólida y la fase fluida, cuando la primera y la segunda placas 4 y 5 se acoplan entre sí. En la modalidad ilustrada, solo una de las dos placas tiene tal canal formado en ella, concretamente la segunda placa 5 que se dispone en la parte inferior del dispositivo de contacto de fase cuando el dispositivo de contacto de fase está en su orientación operativa.

35

40

Como se mencionó anteriormente, el dispositivo de contacto de fase que se muestra en la Figura 1 incluye los puertos 7 y 8 de la fase fluida en comunicación con el lumen 3 para permitir que la fase fluida entre en el lumen, fluya a través de él y salga de él. El dispositivo de contacto de fase incluye, además, los puertos de la fase sólida 9 y 10 en comunicación con el lumen 3 para permitir que la fase sólida móvil entre en el lumen, se mueva a través de él y salga de él. Las dos fases deben separarse sustancialmente fuera del lumen y, por esa razón, el dispositivo de contacto de fase de la Figura 1 funciona con su puerto de salida de fluido bajo succión. En otras modalidades, el dispositivo de contacto de fase puede adaptarse para evitar la salida de fluido desde su interior del lumen 3 (en este caso particular) a través de los puertos de la fase sólida 9 y 10. Por ejemplo, el dispositivo de contacto de fase puede usarse con una fase fluida en forma de líquido y la salida de la fase líquida a través de los puertos de la fase sólida 9 y 10 puede evitarse al colocar los puertos de la fase sólida 9 y 10 espaciados por encima de los puertos de la fase de fluido 7 y 8, cuando se considera el dispositivo de contacto de fase en uso. En la Figura 1, los puertos de la fase sólida 9 y 10 se definen en los extremos superiores de los respectivos canales de puertos 11 y 12 que se forman en la primera placa (superior) 4.

45

50

55

Se apreciará que, en el dispositivo de contacto de fase de la Figura 1, la fase sólida 1 debe sufrir un cambio de dirección en la unión entre los dos canales de los puertos 11, 12 y el conducto 3; el área de los rodillos de guía 13 y 14 provistos con el fin de guiar la fase sólida 1 a través de cada cambio de dirección. Los dos rodillos de guía pueden girarse libremente. Típicamente, la fase sólida 1 se acopla a un rodillo de accionamiento que sirve para mover la fase sólida y al menos uno de los rodillos de guía 13, 14 puede ser un rodillo de accionamiento. Cualquier rodillo de accionamiento se acopla adecuadamente a un motor eléctrico u otro aparato de accionamiento (no mostrado).

60

Es ventajoso que las caras de interconexión de las placas 4 y 5 sean lo más planas posible para reducir o evitar la fuga de líquido. Adicional o alternativamente, puede proporcionarse una junta sólida o una denominada "junta líquida" en la interfaz entre las placas. La junta líquida puede ser una grasa insoluble en el solvente que se usará en el dispositivo de

65

tratamiento. En un ejemplo, se usa una grasa de silicona como una junta líquida, p. ej., se esparce sobre las superficies de acoplamiento de las placas. Una junta sólida puede ser una hoja de PTFE. Puede usarse un sistema de contención dual que tiene dos juntas, p. ej., dos juntas sólidas o una junta sólida y una junta líquida. Una clase de modalidades de la invención comprende dispositivos de contacto de fase para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase fluida que fluye que incluye un conducto definido por placas que tienen caras que se unen directa o indirectamente entre sí; las características mencionadas en este párrafo pueden aplicarse a cualquier dispositivo de contacto de fase de la descripción.

La fase sólida puede moverse a través del dispositivo de contacto de fase en cualquier dirección, al igual que la fase fluida. Como se muestra por las flechas en la Figura 1, la fase fluida 2 puede moverse en contracorriente a la fase sólida 1, es decir, las dos fases pueden moverse en direcciones opuestas a través del conducto 3. Alternativamente, las dos fases pueden moverse en paralelo, es decir, en la misma dirección a través del conducto 3, ya sea a velocidades iguales o diferentes. El movimiento de la fase sólida puede ser intermitente o continuo, el movimiento continuo se observa como más común (en este contexto, el movimiento impulsado por un motor paso a paso se considera continuo). Similarmente, se prevé que el flujo de líquido continuo sea normal pero la invención incluye el uso de un flujo de fluido intermitente. Típicamente, tanto la fase sólida como la fase fluida se mueven continuamente.

Después de que una fase sólida sale de un dispositivo de contacto de fase de la invención, puede pasar a una o más estaciones de proceso adicionales, por ejemplo, como se describe más adelante en esta descripción, en cada una de las cuales se realiza un proceso que implica la fase sólida. Finalmente, después de que se completan todos los procesos que implican la fase sólida móvil, la fase sólida puede reutilizarse, adecuadamente después del procesamiento para este fin, cortarse en tramos y someterse a procesamiento por lotes, p. ej., para escindir las moléculas unidas a la fase sólida o eliminarlas.

Un aparato de la técnica anterior para tratar una fase sólida móvil con una fase líquida tiene, con la excepción de una modalidad del documento PCT GB/2008/002288 (no publicado antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud), pasaba la fase sólida a través de un tanque de la fase líquida en lugar de un conducto. El uso de un conducto tiene beneficios significativos. Particularmente, la composición de un líquido en un tanque y la variación de composición en todo el tanque no son controlables. Así, a medida que una fase sólida se mueve a través de un tanque de reactivo líquido o líquido de lavado, la composición líquida cambiará a medida que experimenta la reacción o lava sustancias no unidas de la fase sólida; además, la composición de la fase líquida cambiará no solo en el tiempo sino, además, en el espacio, ya que los volúmenes de líquido alejados de la fase sólida estarán relativamente sin cambiar en comparación con aquellos que están cerca de la fase sólida. Incluso si las fases líquidas frescas se cargan continuamente en un tanque, y se descarga un flujo correspondiente, esto no dará como resultado un control adecuado de la composición líquida en el tanque, ya que habrá un flujo de líquido complejo en el tanque dando lugar a diferentes tasas de reemplazo del líquido en diferentes volúmenes del tanque. Por el contrario, el uso de una corriente de fluido que fluye permite un control estricto sobre la composición y el recambio continuo del fluido. El flujo de fluido y/o el movimiento de la fase sólida puede regularse para ajustar las condiciones en el conducto, por ejemplo, si la supervisión de la fase sólida que pasó por el conducto revela que el proceso realizado en el conducto se realizó de manera insuficiente, entonces la velocidad de flujo del líquido puede aumentarse. Opcionalmente, esta regulación puede estar automáticamente bajo el control de un sistema automatizado de monitoreo y control.

De la misma manera que la composición del reactivo en el conducto puede ser altamente sensible a los cambios en el flujo de fluido, la temperatura del líquido en el conducto puede ser altamente sensible a los cambios de temperatura del fluido de entrada.

Una ventaja particular del método y del dispositivo de contacto de fase descrito con referencia a la Figura 1 es que permiten el movimiento a contracorriente de la fase sólida y la fase fluida. Tal tratamiento a contracorriente asegura que la fase sólida a punto de salir del conducto se ponga en contacto con la fase fluida más fresca que contiene la mayor concentración de reactivo o, en el caso de un líquido de lavado, está al menos sustancialmente libre de las impurezas que se lavan de la fase sólida. Dichos procesos de contracorriente permiten, por lo tanto, maximizar la calidad de la fase sólida que abandona el conducto.

Las Figuras 2-10 de los dibujos ilustran una segunda modalidad del dispositivo de contacto de fase para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase de fluido que fluye. Se recordará que el dispositivo de contacto de fase comprende un conducto que define un lumen para contener tanto la fase de fluido que fluye como la fase sólida móvil alargada así como los puertos de la fase fluida y los puertos de la fase sólida, ambos en comunicación con el lumen y para permitir a las fases respectivas entrar en el lumen, moverse a través de él y salir de él, el dispositivo de contacto de fase se adaptó para evitar la salida de fluido desde su interior a través de los puertos de la fase sólida. El dispositivo de contacto de fase de las Figuras 2-10 es más particularmente para usar con una fase fluida que es una fase líquida.

Las Figuras 2-10 ilustran adicionalmente un aspecto de la invención, concretamente un sistema modular para llevar a cabo un proceso heterogéneo, que comprende: una pluralidad de conjuntos de tratamiento 100 para poner en contacto una fase sólida alargada móvil longitudinalmente 1 con una fase fluida que fluye, los conjuntos 100 proporcionados en una disposición modular y cada conjunto que define un lumen para contener la fase sólida móvil y la fase fluida que fluye en contacto entre sí, y cada conjunto puede conectarse de manera liberable en un primer lado a una parte de un segundo

- conjunto mencionado 100 y en un segundo lado a una parte de un tercer conjunto mencionado 100 para formar una zona de tratamiento que comprende tres conjuntos de tratamiento mencionados en sucesión y que define una vía continua para que una fase sólida alargada se mueva a través de los conjuntos de tratamiento comprendidos en la zona de tratamiento. La disposición modular puede comprender un módulo que contiene una pluralidad de los conjuntos de tratamiento, p. ej., dispuestos en serie por lo que los conjuntos en combinación sirven para proporcionar una vía de la fase sólida. La disposición modular puede comprender los conjuntos individuales 100, o uno o más de ellos, proporcionados como un módulo.
- Es una característica de los sistemas de la invención, por lo tanto, que proporcionen una vía de la fase sólida. Tal vía puede incluir uno o más rodillos de guía para guiar la fase sólida a lo largo de la vía, por ejemplo, para guiar la fase sólida fuera de los dispositivos de tratamiento así como, opcionalmente, dentro de los dispositivos de tratamiento. Un rodillo guía puede girar libremente o puede acoplarse a un motor para accionar el rodillo y por lo tanto la fase sólida. Uno o más rodillos de guía de un sistema de la invención pueden ser rodillos de accionamiento de esta manera.
- Un sistema modular para llevar a cabo un proceso heterogéneo puede comprender, además, uno o una combinación de: un módulo de accionamiento que comprende un dispositivo de accionamiento controlable para la aplicación directa o indirecta de fuerza a la fase sólida para moverla a lo largo de la vía, el sistema se adapta para el módulo de accionamiento que debe montarse de manera que permanezca en una posición fija con respecto a los conjuntos de tratamiento durante el funcionamiento del sistema; un módulo de medición que comprende un dispositivo de medición de fluido controlable para proporcionar un flujo controlado de la fase fluida a los dispositivos de tratamiento, el sistema se adapta para que el módulo de medición de fluido se monte de manera que permanezca en posición fija con respecto a los conjuntos de tratamiento durante el funcionamiento del sistema; un módulo sensor que comprende un sensor dispuesto para detectar un parámetro de la fase sólida después de que la fase sólida pasa a través de la zona de tratamiento, el sistema se adapta para que el módulo sensor se monte de manera que permanezca en posición fija con respecto a los conjuntos de tratamiento durante operación del sistema; un módulo sensor que comprende un sensor dispuesto para detectar un parámetro de la fase fluida después de que la fase fluida pasa a través de la zona de tratamiento, el sistema se adapta para que el módulo sensor se monte de manera que permanezca en posición fija con respecto a los conjuntos de tratamiento durante la operación del sistema; un procesador adaptado para estar en comunicación por señal con el sensor y con al menos uno de entre el dispositivo de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido para recibir una señal de entrada del sensor y enviar una señal de salida al menos uno del dispositivo de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido, el procesador programado para controlar al menos uno de entre el dispositivo de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido en respuesta al parámetro detectado. En modalidades el sistema modular no incluye el dispositivo de accionamiento.
- El sistema modular puede incluir además una estructura en la que los conjuntos de tratamiento, el módulo de accionamiento, el módulo de medición y el módulo de sensor se adaptan para montarse. Al menos algunos de los conjuntos de tratamiento pueden disponerse en una o más pilas de dispositivos de tratamiento, la pila o cada pila es un módulo que comprende una carcasa en la que se alojan una pluralidad de conjuntos de tratamiento que se acoplan entre sí y que están en, o son capaces de introducirse en, comunicación fluida con una fuente de fluido común para los dispositivos de tratamiento de esa pila, la pila o cada pila se adapta para montarse en la estructura.
- En la descripción se incluye un sistema modular para llevar a cabo un proceso heterogéneo, el sistema comprende una pluralidad de dispositivos de tratamiento 100 para poner en contacto una fase sólida alargada móvil longitudinalmente con una fase fluida que fluye. Cada dispositivo 100 puede describirse como que constituye una unidad y, en cualquier caso, define un lumen para contener la fase sólida móvil y la fase fluida que fluye en contacto entre sí. Los dispositivos se mantienen juntos como un módulo o "pila" que comprende la pluralidad de módulos. La pluralidad de dispositivos de tratamiento 100 define una vía continua para que una fase sólida alargada se mueva a través de dispositivos sucesivos de la pluralidad en una dirección corriente arriba a corriente abajo.
- Más particularmente, las Figuras 2-10 ilustran un sistema modular para llevar a cabo un proceso heterogéneo que comprende una pluralidad de tales dispositivos de tratamiento 100, en el que cada dispositivo se adapta para una conexión liberable en un sitio corriente arriba a un segundo dispositivo 100 y un sitio corriente abajo de un tercer dispositivo 100 para formar una zona de tratamiento que define una vía continua para que una fase sólida alargada se mueva a través de dispositivos sucesivos en una dirección de aguas arriba a aguas abajo. Tal sistema modular permite el ensamblaje de pilas que comprenden cualquier cantidad deseada de dispositivos de tratamiento individuales, es decir, mientras que proporciona módulos o pilas de dispositivos de tratamiento 100, el sistema permite una flexibilidad completa en cuanto al tamaño elegido de tales pilas.
- Se entenderá que, en la modalidad ilustrada por las Figuras 2-10, cada dispositivo de tratamiento 100 constituye un dispositivo de contacto de fase para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase de fluido que fluye como se mencionó anteriormente. Más particularmente, la fase fluida es una fase líquida. Como se describirá con mayor detalle más adelante, el dispositivo de contacto de fase se adapta de manera que, cuando está en una orientación vertical, los puertos de la fase sólida 107, 108 se separan por encima de los puertos de la fase de fluido 109, 110.
- Como también se explicará con más detalle más adelante, las Figuras 2-10 son ilustrativas de una clase de modalidades en las que el conducto 103 comprende una región en la que sufre un cambio de dirección. Más particularmente, las Figuras

2-10 ilustran miembros de esta clase de modalidad en la que el conducto 103 comprende dos brazos que se interconectan por la región en la que el conducto experimenta un cambio de dirección, el dispositivo de contacto de fase se configura para que los dos brazos estén en posición vertical y en interconexión fluida en sus extremos inferiores cuando el dispositivo de contacto de fase está en su configuración operativa (está en uso). Las Figuras 2-10 también ilustran miembros de la clase de modalidades en las que el conducto comprende una región en la que experimenta un cambio de dirección en el que la región comprende un rodillo 115 cuyo eje de rotación es transversal a la dirección y movimiento de la fase sólida y que se dispone para guiar la fase sólida a través de su cambio de dirección.

Similarmente a la Figura 1, la modalidad de las Figuras 2-10 describe un dispositivo de contacto de fase en el que el conducto 103 se define por una pluralidad de placas interconectadas liberables, las placas comprenden un par de placas en relación cara a cara opuestas y las caras opuestas definen entre ellas una longitud del conducto que se extiende en una dirección paralela al par de placas. Más particularmente, se muestra que cada dispositivo de contacto de fase 100 ilustrado en las Figuras 2-10 comprende tres placas 116, 117 y 118. Las placas 116, 117 y 118 son típicamente de forma generalmente cuboidal e, independientemente de su forma, cada una comprende dos caras opuestas. Las tres placas de cada dispositivo se interconectan en una relación cara a cara, la interconexión es normalmente liberable como se ilustra en las figuras, para facilitar el desmontaje de cada dispositivo, con el fin de limpiarlo o desmontarlo. Las tres placas se interconectan de manera que hay una placa intermedia 117 entre una primera placa terminal 116 y una segunda placa terminal 118, las placas interconectadas forman una unidad que tiene un extremo superior 119 que se dispone en la parte superior de la unidad cuando la unidad está en uso y un extremo inferior 120 que se dispone en el fondo de la unidad cuando la unidad se orienta para su uso. La placa intermedia 117 tiene una abertura 121 definida en su interior hacia el extremo inferior 120 de la unidad para definir un canal entre las dos caras de la placa intermedia 117. La abertura 121 tiene el rodillo 115 dispuesto de forma giratoria en el mismo.

La primera placa terminal 116 y la placa intermedia 117 definen entre ellas un primer brazo del conducto, mientras que la segunda placa terminal 118 y la placa intermedia 118 definen entre ellas un segundo brazo del conducto, los dos brazos se extienden en una dirección de la parte superior de la unidad a la parte inferior de la unidad y cada uno termina en, y en conexión fluida con, la abertura 121. Cada uno de los dos brazos del conducto tiene una región superior en comunicación con los puertos de la fase sólida 107, 108 y con los puertos de la fase fluida 109, 110, el puerto de la fase sólida de cada brazo se separan hacia arriba del puerto de la cara fluida del brazo. Normalmente, los dos puertos de la fase sólida de cada unidad se separan hacia arriba de los dos puertos de la fase fluida de cada unidad. Se observará en la modalidad ilustrada que ambos puertos de la fase sólida 109 y 110 se separan por encima de ambos puertos de la fase líquida 107 y 108, que es una característica de ciertas modalidades de la invención que se adaptan para su uso con una fase fluida que es líquida. Por lo tanto los dispositivos de contacto de fase de las Figuras 2-10 usan la gravedad para separar la fase sólida de la fase líquida y, como se mencionó anteriormente, esta es una característica de muchas modalidades de la invención. Como una alternativa al uso de la gravedad para separar la fase líquida de la fase sólida en los dispositivos de contacto de fase de la invención, pueden usarse cierres adecuados, y esta es una característica de los dispositivos de contacto de fase adaptados para usar con fases fluidas que son gaseosas.

Con atención más particularmente en la modalidad de las Figuras 2-10, se representa una placa intermedia 117 en la Figura 5. Se verá que la placa intermedia 117 tiene las caras opuestas 122 y 123. Cada una de las caras opuestas 122 y 123 define en ella un canal respectivo 124, 125. Los canales 124, 125 se extienden desde el extremo superior de la placa intermedia 117 hasta la abertura pasante 121 que define un canal entre las dos caras opuestas 122, 123 de la placa intermedia 117. Una porción de la abertura 121 es ocupada por el rodillo 115 y, en la modalidad ilustrada, un cojinete 126 en el que el rodillo 115 se monta de forma giratoria. El cojinete 126 se ajusta cómodamente en la abertura 121 en la modalidad ilustrada. En algunas modalidades, se proporcionan medios de sujeción para mantener el cojinete 126 en la abertura 121. En cualquier caso, la placa central 117 normalmente, pero no siempre, tiene un rodillo 115 montado en la abertura 121. Se observará que se define un canal para el paso de la fase sólida y de la fase líquida entre el rodillo 115 y el cojinete 126; independientemente del diseño de la abertura 121 y de cualquier rodillo asociado y cojinete opcional, es una característica de la modalidad ilustrada que la placa intermedia 117 en la unidad completa 100 define en ella un canal pasante para el paso tanto de la fase sólida como de la fase líquida desde un lado de la placa intermedia 117 a la otra.

Las dos placas extremas 116 y 118 son convenientemente del mismo diseño, con el fin de reducir el número de componentes diferentes. Sin embargo, este no es un requisito de la invención.

Como se describe con relación a la Figura 1, es ventajoso que las caras de interconexión de las tres placas 116, 117, 118 sean lo más planas posible para reducir o evitar la fuga de fluido. Adicional o alternativamente, y como se describe, además, en relación con la Figura 1, puede proporcionarse una junta sólida o una denominada "junta líquida" en la interfaz entre las placas. Como una junta líquida puede usarse una grasa insoluble en el solvente que se usará en el dispositivo de tratamiento. En un ejemplo, se usa una grasa de silicona como una junta líquida, p. ej., se esparce sobre las superficies de acoplamiento de las placas. Como una junta sólida puede mencionarse una lámina de PTFE. Puede usarse un sistema de contención dual que tiene dos juntas, p. ej., dos juntas sólidas o una junta sólida y una junta líquida.

Cada una de las caras opuestas 122 y 123 de cada placa intermedia 117 proporciona por lo tanto un canal respectivo 124 o 125 que, en el dispositivo de contacto de fase completado, se abre en una dirección enfrentada a la placa terminal respectiva 116 o 118. Se recordará que, en el dispositivo de contacto de fase completado, la primera placa terminal 116 está en relación cara con cara con una cara respectiva 122, 123 de una placa intermedia 117. El canal 124 y su placa

terminal enfrentada 116 definen el primer brazo del conducto del dispositivo de contacto de fase 100, mientras que el canal 125 y su placa terminal enfrentada 118 definen el segundo brazo del conducto. Los dos brazos del conducto están en comunicación entre sí a través de la abertura 121, y en la modalidad ilustrada más específicamente a través del volumen libre formado entre el rodillo opcional 115 y su cojinete opcional 126.

Como puede verse más claramente en la Figura 4, el canal 125 tiene una región superior ensanchada 127 y el canal opuesto 124 es de construcción de imagen especular. Por lo tanto se observará que la Figura 4 ilustra modalidades de la invención en las que los brazos primero y segundo tienen una región superior de mayor área en sección transversal que el resto del canal. La región inferior y más estrecha del canal 125, que ocupa la mayor parte de su longitud, se diseña en la modalidad ilustrada como un ajuste perfecto para una fase sólida alargada en forma de una cinta. Esto es ilustrativo de una característica opcional de la invención que el lumen de un conducto acomoda una fase sólida en una forma relativamente ajustada; por ejemplo, esto puede evitar cualquier riesgo de formación de volúmenes estáticos de fluido. En la modalidad ilustrada, el canal 125 tiene la forma de un canal que tiene tres paredes dispuestas como tres paredes de un rectángulo. En la modalidad ilustrada, la pared más larga del rectángulo, es decir, la base del canal, tiene un ancho de 22 mm o un poco más de 22 mm (por ejemplo, 23-24 mm), para ajustar cómodamente una cinta que tiene un ancho de 22 mm. La profundidad del canal (la altura de las paredes más cortas) es convenientemente de 1.2 mm a 2.5 mm, p. ej., de 1.5 mm a 2 mm. Se encontró que, en el caso de un canal en forma de dimensiones transversales de 22 mm x 2 mm, puede haber un riesgo de que la fase sólida en movimiento (cinta móvil) tienda a tirar de un menisco en la parte superior de la fase líquida fuera de la parte superior del canal 125, para provocar el derrame de líquido. Se encontró que la provisión de una región superior cuyo ancho se incrementa de 22 mm a 27 mm reduce significativamente el riesgo de derrame de líquido. Se cree que, en términos generales, cuando un dispositivo de contacto de fase de la invención tiene un conducto que comprende una región vertical que termina en su extremo superior en un puerto de la fase sólida abierto, cualquier riesgo de derrame de líquido desde el puerto de la fase sólida puede reducirse mediante el aumento de la sección transversal de una región superior del canal adyacente al puerto de fase sólida. Se cree, además, que muchos factores afectarán el riesgo de derrame a través del líquido que sale de un puerto de la fase sólida, incluida la velocidad de marcha de la fase sólida, la identificación del material en fase sólida, la composición de la fase líquida y las dimensiones del conducto, y por lo tanto no es posible especificar en qué circunstancias los dispositivos de contacto de fase se beneficiarían de tener una región de conducto de área de sección transversal ampliada adyacente a un puerto de fase sólida orientado hacia arriba. No obstante, puede establecerse en términos generales que la provisión de dicha región de área de sección transversal aumentada adyacente a un puerto de fase sólida orientado hacia arriba reducirá cualquier riesgo de derrame de líquido fuera del puerto de la fase sólida.

Como ya se describió, cada una de las caras opuestas 122, 123 de la placa intermedia 117 se acopla por una placa terminal respectiva 116, 118 para cerrar la abertura orientada hacia fuera del canal respectivo. Para reducir el número de diseños de componentes diferentes, es conveniente, pero lejos de ser esencial, que la primera placa terminal 116 y la segunda placa terminal 118 compartan un diseño común. Por consiguiente, la Figura 5 ilustra una placa terminal 116 y una placa terminal idéntica 118. La placa terminal 116 define en su interior un orificio de fase fluida 109 que, en uso, está en comunicación fluida con el brazo del conducto definido por el canal 125 de una placa intermedia enfrentada 117 y la placa terminal 116. Similarmente, la placa de extremo 118 define en su interior un puerto de la fase fluida que se comunica con el brazo del conducto definido por el canal 124 de la placa terminal enfrentada 117. Los puertos de la fase fluida 109, 110 en uso proporcionan comunicación entre el conducto de un dispositivo de contacto de fase y una línea de flujo de salida de fluido. En la modalidad de las Figuras 2-10, sucede que los puertos de la fase fluida se definen como las aberturas de un orificio pasante entre caras opuestas de la placa terminal respectiva 116, 118.

En resumen, cada dispositivo de contacto de fase 100 de la modalidad de las Figuras 2-10 comprende una placa central que tiene caras opuestas, cada una de las cuales se acopla a una cara correspondiente de una placa terminal. Cada placa terminal y su cara de acoplamiento de la placa intermedia definen entre ellas un brazo del conducto que, cuando el dispositivo de contacto de fase se orienta para su uso, se extiende desde un puerto de la fase sólida orientado hacia arriba definido en un extremo superior del dispositivo de contacto de fase hasta una abertura pasante entre las dos caras de la placa central, la abertura pasante proporciona un volumen a través del cual puede pasar la fase sólida y la fase líquida durante el uso del dispositivo de contacto de fase. La abertura pasante se dispone típicamente hacia el extremo inferior de la placa central. Cada brazo del conducto puede definirse por un canal en la cara respectiva de la placa central en acoplamiento con su placa terminal adyacente o, como se representa en el documento PCT/GB2008/002288, cada brazo del conducto puede definirse entre un canal formado en una cara de cada placa terminal y la cara de acoplamiento de la placa central. Sin embargo, la invención no se limita a estas dos disposiciones y se contemplan otras construcciones, incluyendo la provisión de canales en ambas caras de la placa central y en las caras de acoplamiento de las placas extremas, así como disposiciones asimétricas en las que un brazo del conducto se define por un canal en la placa central y una cara plana de acoplamiento de una placa terminal mientras que el otro brazo del canal se define por una cara plana de la placa central y un canal definido en la cara de acoplamiento de la placa terminal colindante.

Se observará que, en la placa central ilustrada en la Figura 4, la placa central es de construcción laminar, que comprende un panel central y las láminas ranuradas respectivas 129, las paredes laterales de las ranuras que definen las paredes laterales de los canales en forma de canal 124 y 125. Esta es solo una posible construcción de la placa central, ya que son posibles muchas otras variantes, incluida una placa central de una sola pieza.

En uso, las tres placas de cada dispositivo 100 se interconectan, ya sea de forma permanente o liberable. A este respecto, se prefiere la interconexión con el dispositivo liberable, para permitir que el dispositivo se desmonte para su limpieza u otros fines. Típicamente, las placas se sujetan juntas de manera liberable. Convenientemente, tal sujeción puede realizarse mediante un sujetador liberable, por ejemplo, mediante una disposición de perno y tuerca. Con ese fin, las placas extremas 116 y 118 y la placa central 117 definen agujeros de pernos en su interior. En la unidad ensamblada 100, cada orificio de perno de cada placa se alinea con un orificio de perno correspondiente en las otras dos placas y cada conjunto de orificios de perno alineados acomoda un perno u otro sujetador.

Cada dispositivo 100 ilustrado en las Figuras 2, 3, 6, 7 y 8 se muestra en esas figuras para incorporarse en un sistema modular que comprende una pluralidad de dispositivos de tratamiento, los dispositivos de tratamiento forman una zona de tratamiento que define una vía continua para que una fase sólida alargada se mueva a través de dispositivos sucesivos. Los dispositivos plurales forman juntos una pila de dispositivos y, en la pila ensamblada, los dispositivos individuales se conectan de manera liberable entre sí. De hecho, en la modalidad ilustrada, la pila consiste en placas individuales fijadas entre sí para formar las placas terminales y las placas centrales de los respectivos dispositivos. Por lo tanto se ilustra una pila de dispositivos de tratamiento, la pila comprende una pluralidad de placas en contacto cara a cara para definir los dispositivos de tratamiento respectivos, cada dispositivo de tratamiento comprende una placa central que tiene caras opuestas, cada cara se acopla con una respectiva placa terminal, cada una de las caras opuestas de la placa central y su placa terminal acoplada que se define entre un brazo de un conducto y los dos brazos de conducto están en comunicación por lo que se forma un conducto que define un lumen adaptado para acomodar una fase sólida móvil alargada y una fase líquida que fluye en contacto entre sí. Se proporcionan puertos de acceso para permitir que la fase sólida y la fase líquida entren y salgan del conducto, se definen opcionalmente los puertos de la fase sólida como una boca orientada hacia arriba de los dos brazos, los puertos de la fase líquida se espacian por debajo de los puertos de la fase sólida para permitir una separación sustancial de las dos fases por gravedad.

En la modalidad representada, cada dispositivo 100 comprende su propio conjunto distinto de tres placas 116, 117 y 118. Posicionado entre las placas terminales de los dispositivos de tratamiento adyacentes 100 están las placas espaciadoras 130, una o más placas espaciadoras 130 se disponen entre las placas extremas contiguas. En la modalidad ilustrada, las placas espaciadoras 130 son de diseño similar a las placas terminales 116 y 118 e incluyen un orificio pasante para proporcionar un canal de líquido continuo entre los dispositivos de tratamiento de unión 100, por lo que, por ejemplo, el líquido puede dejar un primer dispositivo 100 a través de un puerto de fase líquida 109 y luego viajar a un puerto de fase líquida 110 de un segundo dispositivo de tratamiento adyacente 100 a través de orificios pasantes en una placa de extremo 116 del primer dispositivo de tratamiento, el orificio pasante de intercomunicación de una placa espaciadora 131 y la intercomunicación a través agujero de una placa terminal de acoplamiento 118 del segundo dispositivo de tratamiento 100. Las placas espaciadoras se proporcionan para permitir que el espacio para los rodillos se posicione a lo largo de la vía de la fase sólida entre cada dispositivo 100; tales rodillos se describen más adelante, en particular con referencia a las Figuras 7 y 8.

En la modalidad ilustrada, la pila de dispositivos de tratamiento tiene placas terminales 132 de diseño diferente a las placas espaciadoras 131, aunque en otras modalidades las placas terminales y placas espaciadoras son de diseño idéntico. Como se ilustra en la Figura 6, las placas terminales 132 tienen un orificio pasante que, en la pila montada, está en comunicación de líquido con un orificio pasante correspondiente en la placa extrema adyacente 116 o 118, para permitir que el líquido entre y salga del dispositivo de tratamiento adyacente 100. En las figuras, se muestra que el orificio pasante 133 incluye una curvatura en ángulo recto de manera que termina en una puerta lateral 134 de la placa terminal 132.

La pila de dispositivos de tratamiento ilustrada por las Figuras 2-9 comprende una pluralidad de dispositivos de tratamiento que proporcionan una trayectoria continua de flujo de líquido entre un puerto de líquido terminal 135 de una primera placa terminal 132 a un segundo puerto de fluido terminal 135 de una segunda placa terminal 132. Los puertos de líquido de los dispositivos de tratamiento sucesivos 100 están, por lo tanto, en comunicación de líquido entre sí para proporcionar una vía de fluido líquido desde un dispositivo de tratamiento 100 al siguiente. Sin embargo, en modalidades alternativas, las placas espaciadoras 131 no contienen un orificio pasante para proporcionar comunicación de líquido entre los dispositivos de tratamiento sucesivos a cada lado de la placa espaciadora 131 pero, en cambio, las placas espaciadoras proporcionan puertos de líquido accesibles en un borde del espaciador para permitir que el líquido entre y salga de la pila a través de los puertos de líquido accesibles, cada placa espaciadora tiene un primer puerto accesible de acceso de líquido en comunicación con un primer dispositivo de tratamiento 100 y un segundo puerto de líquido accesible en comunicación con un puerto de fase líquida de un segundo dispositivo de tratamiento 100.

En algunas modalidades de las pilas de dispositivos de tratamiento, las placas espaciadoras 131 se dispensan por completo mientras que, como se mencionó anteriormente, otras modalidades incluyen una pluralidad de placas espaciadoras entre dispositivos de tratamiento sucesivos 100. La descripción incluye además pilas en las que los dispositivos de tratamiento adyacentes 100 comparten placas terminales comunes, de manera que la pila comprende una pluralidad de placas centrales 117, las adyacentes de las cuales se separan por una única placa que sirve como placa terminal para los dos dispositivos de tratamiento sucesivos 100.

Se recordará que la pila de dispositivos de tratamiento puede definir una única vía de flujo de líquido a través de los dispositivos sucesivos de la pila o, alternativamente, la vía de flujo de líquido de cada dispositivo de tratamiento puede desconectarse de la trayectoria de flujo de líquido de cada otro dispositivo de tratamiento o, aún como una alternativa

más, al menos dos dispositivos de tratamiento sucesivos pueden estar a lo largo de una vía de flujo común mientras que al menos otro dispositivo de tratamiento se encuentra en una vía de flujo de líquido no conectado. Sin embargo, se aplica una situación diferente en relación con la fase sólida alargada, ya que todos los dispositivos de tratamiento de una pila sirven para proporcionar una zona de tratamiento común para la misma fase sólida. Por consiguiente, se define una vía de la fase sólida entre dispositivos de tratamiento sucesivos, para permitir que la fase sólida abandone el conducto de un primer dispositivo de tratamiento a través de un puerto de la fase sólida del mismo y entre en un puerto de la fase sólida del próximo dispositivo de tratamiento sucesivo. Con ese fin, pueden proporcionarse rodillos de guía entre dispositivos de tratamiento sucesivos, como se ilustra a modo de ejemplo en las Figuras 7 y 8.

Las Figuras 7-10 ilustran una pila de dispositivos de tratamiento 99 que incluye, además de los dispositivos de tratamiento 100 y cualquiera de las placas espaciadoras 131 y de las placas terminales 132 una carcasa en la que se alojan los dispositivos de tratamiento y los componentes asociados, que incluyen rodillos de guía, como se describirá a continuación.

En consecuencia, la Figura 7 muestra una pluralidad de rodillos giratorios 136 dispuestos para guiar la fase sólida a lo largo de su vía. Específicamente, se muestran los rodillos 136 para guiar la fase sólida entre los dispositivos de tratamiento 100 (en este caso, los dos rodillos centrales sirven para guiar la fase sólida entre los tres dispositivos de tratamiento 100 de la pila ilustrada) y, además, los rodillos 136 dispuestos para guiar la fase sólida fuera del primer y último dispositivo de tratamiento de la pila.

Cada rodillo puede girar libremente o puede accionarse para que pueda actuar como un rodillo de accionamiento para hacer que la fase sólida se mueva. Por ejemplo, puede haber un solo rodillo accionado o una pluralidad de rodillos accionados y, como se muestra en las Figuras 7 y 8, todos los rodillos pueden accionarse. Así, cada rodillo 136 se monta en un eje 137 y cada eje 137 tiene una rueda dentada 138 montada en el eje para girar con ella. En la modalidad ilustrada, hay cuatro rodillos y, por consiguiente, cuatro ejes 137 y cuatro engranajes asociados 138, pero las Figuras 7 y 8 ilustran una sola disposición entre numerosas otras posibilidades. Las ruedas dentadas 138 se acoplan entre sí a través de ruedas dentadas intermedias 139 que giran libremente sobre respectivos ejes (que no se muestran por razones de claridad). Uno de los ejes de rodillos 137, en este caso el eje representado 137a, se adapta para accionarse por un motor eléctrico u otro dispositivo de accionamiento adecuado, en este caso montado en él para girar con una rueda 140 acoplada con una correa de transmisión o cadena de transmisión (no se muestra). El eje accionado 137a puede disponerse alternativamente para accionarse por un motor directamente o a través de uno o más engranajes. Se enfatiza de nuevo en este punto que la disposición precisa de los rodillos 136 no es importante, aunque se tendrá en cuenta que las Figuras 7-9 son ilustrativas de modalidades en las que al menos un rodillo asociado con la pila de dispositivos de tratamiento es un rodillo de accionamiento, adaptado para acoplarse a, o en el estado de acoplado a, un motor eléctrico u otro aparato de accionamiento.

En modalidades, el eje accionado 137a puede acoplarse a un motor u otro aparato de accionamiento a través de una o más pilas intermedias de dispositivos de tratamiento. Es una característica de algunas modalidades de la invención, por lo tanto, que los dispositivos de tratamiento se dispongan en pilas modulares que cada una comprende un sistema de accionamiento que comprende un rodillo para mover la fase sólida y en el que las pilas se adaptan para los sistemas de accionamiento de la pilas adyacentes a las que conectarse; de esta manera, un motor u otro aparato de accionamiento acoplado al sistema de accionamiento de un primer apilamiento puede conducir los sistemas de accionamiento de una o más pilas adicionales a través del intermediario de la primera pila. En la modalidad de las Figuras 7-10, la pila incluye un eje de accionamiento designado 137b que puede acoplarse a una segunda pila para impulsar los rodillos de la segunda pila, por ejemplo a través de una rueda 1406 (omitida en las Figuras 7-9 para mayor claridad) montado en el eje de accionamiento 137b para girar con él y una correa o cadena que acopla el rodillo con una rueda accionada 140 de la segunda pila.

El resto de la carcasa no se describirá en detalle, ya que su construcción es fácilmente evidente a partir de las Figuras 7, 8 y 9. Se verá que la carcasa en este caso comprende seis paneles laterales 141-146 que pueden atornillarse entre sí para formar los seis lados de una caja cúbica. La rueda de la correa de accionamiento 140 permanece expuesta y se proporciona acceso para la fase sólida alargada, en este caso por las ranuras 147. El alojamiento definido por los paneles laterales 141-146 proporciona, además, acceso a un sistema de fluidos (que comprende una fuente de fluido y una línea de salida de fluido), en este caso por medio de los orificios de acceso a los fluidos 149 y conectores opcionales 150 que se acoplan de manera hermética con el terminal puerto de la fase líquida 135.

La Figura 10 ilustra dos pilas de tratamiento modulares montadas en un marco. Los sistemas de accionamiento por rodillos de las dos pilas 99 se acoplan juntos de modo que el sistema de accionamiento por rodillo de una pila puede accionarse por el sistema de accionamiento por rodillo de la otra pila, que a su vez se acopla a un motor u otro accionamiento. Específicamente, una rueda de accionamiento 140b de una primera pila se acopla mediante una correa 180 a una rueda accionada 140 de una segunda pila. Los módulos 99 se adaptan para su montaje en una estructura, representada por un carril 181.

Una fase sólida alargada puede enhebrarse a través de una pila 99 cuando se retira un panel de esta, como se ilustra, por ejemplo, en la Figura 8. En modalidades, una pila se adapta para la alimentación automática de una fase sólida a través de ella.

Las dimensiones ilustrativas de un dispositivo de un conducto de un dispositivo de la descripción se describieron previamente en esta descripción. Cuando la longitud de un conducto es insuficiente para que un proceso se complete adecuadamente en una sola unidad, puede llevarse a cabo un proceso en una pluralidad de dichas unidades dispuestas en serie, por lo que la longitud total del conducto dentro del cual se realiza el proceso se extiende. Se recordará que tales unidades plurales pueden acomodarse convenientemente en un único módulo o pila, para lo cual todos los dispositivos dentro de un módulo o pila están convenientemente en comunicación de fluido con una fuente de fluido común, ya sea a través de una o más unidades de tratamiento intermedias o no.

En modalidades de la invención, una fuente de energía se dispone para exponer a la energía al menos parte del lumen de un dispositivo de contacto de fase para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase de fluido que fluye. La fuente de energía puede comprender un transductor de ultrasonidos, un magnetrón, un láser, un diodo emisor de luz, una lámpara de vapor de mercurio u otra fuente de UV, u otra fuente de radiación electromagnética, o una fuente de calor. Se apreciará que puede proporcionarse una combinación de fuentes de energía para permitir que el lumen se exponga a la energía de más de una fuente de energía, ya sea al mismo tiempo o por separado. Las Figuras 11, 12 y 13 proporcionan ejemplos de dispositivos de contacto de fase que incorporan tales fuentes de energía.

La Figura 11 es una vista en despiece ordenado de las placas que constituyen los dispositivos de tratamiento 100 de una pila de dispositivos de tratamiento que incorpora transductores de ultrasonidos. Como en el caso de la modalidad de las Figuras 2-9, cada dispositivo de tratamiento 100 comprende una placa central 117 y una placa terminal 116, 118 que definen juntas un conducto y sus puertos asociados. Se proporciona una placa espaciadora entre el dispositivo de tratamiento 100 adyacente. En este caso, la placa espaciadora tiene la forma de una placa transdutora 150, que comprende uno o más transductores ultrasónicos 151 que pueden acoplarse a un suministro eléctrico adecuado. Como en el caso de la modalidad de las Figuras 2-9, las placas transductoras 150 pueden contener un orificio pasante para proporcionar comunicación de líquido entre los dispositivos de tratamiento sucesivos 100, de modo que los dispositivos de tratamiento se disponen a lo largo de una trayectoria de flujo de líquido común. Alternativamente, la vía de flujo de líquido de cada dispositivo de tratamiento puede desconectarse de la vía de flujo de líquido de cada otro dispositivo de tratamiento, o algunos de los dispositivos de tratamiento pueden disponerse a lo largo de una vía de flujo de líquido común mientras que al menos otro dispositivo no comparte la misma vía de flujo de líquido. Los transductores 151 pueden reemplazarse por, o complementarse por, otra fuente de energía, por ejemplo, una fuente de radiación electromagnética, por ejemplo, luz ultravioleta o luz visible. En este caso, las placas terminales 116, 118 se fabrican de un material adecuado para que la placa terminal permita el paso de la radiación electromagnética.

En variantes de los dispositivos de contacto de fase de las Figuras 11 y 12, se prescinde de las placas terminales intermedias 116, 118 entre dispositivos de tratamiento, y la placa transdutora 150 (o una placa fuente de energía alternativa que contiene una o más fuentes de energía adicionales o alternativas) actúa como una placa final común para los dispositivos de tratamiento en los lados opuestos de la placa transdutora 150.

La Figura 12 ilustra la pila de dispositivos de tratamiento en funcionamiento. Se muestra que los transductores de ultrasonidos 151 emiten energía acústica indicada por las líneas discontinuas 152 que entran en una porción del lumen de cada dispositivo de tratamiento para exponer la fase sólida y la fase líquida de contacto a la energía de los ultrasonidos, con el fin de acelerar una reacción entre un reactivo en la fase líquida y un reactivo unido a la fase sólida. Más particularmente, una fase sólida alargada 1, particularmente una cinta, se guía sobre un rodillo 153 y entra en un primer brazo de un conducto. La fase sólida 1 pasa por el brazo del conducto a un rodillo 115 dispuesto en una abertura pasante en la placa central 117, pasa sobre el rodillo y sube un segundo brazo del conducto antes de guiarse por un rodillo 154 a un segundo dispositivo de tratamiento, después de lo cual la fase sólida pasa sobre otro rodillo 154 a un tercer dispositivo de tratamiento, después de lo cual la fase sólida pasa sobre un rodillo 154 antes de abandonar la pila.

La Figura 13 ilustra una pila de dispositivo de tratamiento 202 en la que se proporciona un magnetrón (fuente de microondas) por encima de los dispositivos de tratamiento 100 para exponer al menos una parte de cada lumen dentro de la pila a la radiación de microondas.

La Figura 13 ilustra, además, un aspecto de la invención que reside en un sistema para someter una fase sólida alargada móvil longitudinalmente para producir tratamientos sucesivos, que comprende una pluralidad de dispositivos de contacto de fase para poner en contacto la fase sólida móvil alargada con una fase fluida que fluye. Cada dispositivo contactable por fase comprende (i) un conducto que es circular o no circular en sección transversal y define un lumen para contener tanto la fase fluida que fluye como la fase sólida alargada móvil, (ii) los puertos de la fase fluida en comunicación con el lumen para permitir que la fase fluida entre en el lumen, fluya a través de él y salga de él, y (iii) puertos de la fase sólida en comunicación con el lumen para permitir que la fase sólida móvil ingrese al lumen, se mueva a través de él y salga de él. En la modalidad ilustrada, los dispositivos de contenido de fase ese representan por dispositivos de tratamiento 100. Los sistemas dispuestos para que se defina una vía de la fase sólida entre los dispositivos de contacto de fase sucesivos tal que la fase sólida pueda moverse a través de los dispositivos de contacto de fase sucesivos uno tras otro. Un primer dispositivo de contacto de fase 300 y un segundo dispositivo de contacto de fase 301 se disponen sucesivamente a lo largo de la vía y se disponen para recibir fluido de una primera fuente de fluido común. Un tercer dispositivo de contacto de fase 302 a lo largo de la vía se dispone para recibir fluido de una segunda fuente de fluido.

Más particularmente, la Figura 13 ilustra un sistema en el que el primer dispositivo de contacto de fase 300 y el segundo dispositivo de contacto de fase 301 se disponen para recibir fluidos de la primera fuente de fluido con un puerto de fase de fluido del primer dispositivo de contacto 300 tiene comunicación de fluido con el puerto de la fase fluida del segundo dispositivo de contacto de fase por lo que el flujo puede fluir desde el primer dispositivo de contacto de la fase hasta el segundo dispositivo de contacto de fase.

Como se ilustra en la Figura 13, el primer dispositivo de contacto de fase 300 y el segundo dispositivo de contacto de fase 301 se acoplan de manera liberable y, más particularmente, se disponen en la misma pila de dispositivos de contacto de fase. Al considerar el sistema de la Figura 13 como un todo, se observará que ilustra un sistema que tiene dispositivos de contacto de fase sucesivos en los que al menos algunos de los dispositivos se disponen en una o más pilas de dispositivos de contacto de fase, cada una de ellas comprende una pluralidad de dispositivos de contacto de fase que se acoplan entre sí, y pueden acoplarse entre sí de manera liberable. Los dispositivos de contacto de fase de cada módulo están típicamente en, o son capaces de ponerse en, comunicación de fluido con una fuente de fluido común para los módulos de contacto de fase de esa pila.

Como se ilustra en la Figura 13, cada pila de dispositivo de tratamiento 202, 203 incluye una carcasa, que en la modalidad ilustrada incluye paneles laterales, que incluyen los identificados como paneles laterales 142, 143, 145 y 146. La carcasa de cada pila acomoda los dispositivos de contacto de fase de esa pila y se conecta a rodillos dispuestos para guiar la fase sólida a lo largo de la vía de fase sólida fuera de los dispositivos de contacto de fase. Las pilas 202, 203 ilustradas por la Figura 13 se muestran que incluyen cuatro rodillos alojados en la carcasa de la pila; el número de rodillos es necesariamente variable, en dependencia del número de dispositivos de contacto de fase y de los rodillos conectados a la carcasa pueden incluir uno o más rodillos dispuestos fuera de la carcasa, usualmente así como uno o más rodillos dentro de la carcasa. Opcionalmente, al menos un rodillo de cada pila (es decir, al menos uno de los rodillos conectados a la carcasa de una pila) es un rodillo de accionamiento conectado con, o capaz de conectarse con, un dispositivo de accionamiento para hacer que el rodillo gire y conduzca la fase sólida. La pila 202 puede comprender un magnetrón 157 para microondas, u otra fuente de energía, para exponer el interior del conducto a la energía. En este caso, la energía comprende microondas indicadas por el área punteada generalmente debajo del magnetrón 157.

La Figura 13 ilustra una vía de la fase sólida que comprende dos pilas de tratamiento, 202, 203 y, corriente abajo de la pila 202, un módulo sensor 204 que comprende un dispositivo sensor (la Figura 13 ilustra un módulo sensor 204 que contiene tres dispositivos sensores) para determinar un parámetro de la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía. Por lo tanto se observará que la Figura 13 ilustra un sistema como el descrito en la presente descripción para someter una fase sólida alargada longitudinalmente móvil a una pluralidad de tratamientos sucesivos, cuyo sistema incluye un dispositivo sensor dispuesto fuera de los dispositivos sucesivos de contacto de fase del sistema para determinar un parámetro de la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía de la fase sólida. El dispositivo sensor comprende típicamente un detector de radiación electromagnética, por ejemplo, esto puede detectar la fluorescencia de uno o más marcadores fluorescentes, por ejemplo, un tinte fluorescente, nanocristales semiconductores o combinaciones de estos. El sensor puede comprender un espectrómetro, por ejemplo, un espectrómetro UV. El sensor puede detectar cualquier otro marcador detectable o cualquier otro parámetro detectable de la fase sólida. En particular, se contempla que los rayos UV y/o los espectrómetros IR serán útiles para formar un análisis químico de cualquier fase sólida que se usara como soporte para la síntesis en fase sólida, como una herramienta para medir la pureza y/o si una reacción química se completó. En otras modalidades, el sensor puede ser útil para detectar la unión de una sustancia marcador a un analito acoplado a la fase sólida; los marcadores adecuados para estos y otros fines incluyen radionucleidos, sustancias fluorescentes (por ejemplo, tintes o nanocristales semiconductores), sustancias de luminiscencia y sustancias magnéticas (por ejemplo, partículas magnéticas).

En la disposición particular ilustrada en la Figura 13, tres espectrómetros se disponen en un módulo de detección 204. Cada espectrómetro comprende una fuente de radiación 258, 259, 260 y un detector de radiación 158, 159, 160. La Figura 13 muestra esquemáticamente por líneas discontinuas la radiación emitida desde cada fuente y reflejada por la fase sólida 1 para que se reciba por el detector respectivo. Cuando un sistema comprende varios sensores dispuestos en una zona de detección común, similar a la disposición de la Figura 12, cada sensor puede ser diferente de todos los demás o, alternativamente, al menos dos de los múltiples sensores pueden ser iguales, por ejemplo, que sirvan para la verificación del parámetro detectado.

Como se muestra en la Figura 13, se proporcionan rodillos apropiados a lo largo de la vía de la fase sólida fuera de las pilas de dispositivos de contacto de fase 202, 203, y en la Figura 13 estos rodillos exteriores a las pilas 202, 203 comprenden rodillos 161-164 asociados con la zona de detección.

La Figura 13, similarmente a las Figuras 9, 10 y 12, sirve, además, para ilustrar una característica adicional de muchas modalidades de la descripción, concretamente la modularidad. Los sistemas modulares comprenden aquellos en los que al menos una parte de los componentes se proporcionan como módulos, es decir, como componentes independientes que pueden intercambiarse, adicionarse al sistema, eliminarse del sistema o combinarse para formar al menos parte del sistema sin desmontarlo de los módulos. Adecuadamente, dicho sistema modular comprende una estructura (no mostrado) en el cual los componentes modulares del sistema pueden acoplarse de manera liberable. Un sistema de la descripción para someter una fase sólida alargada móvil longitudinalmente a una pluralidad de tratamientos sucesivos puede ser por lo tanto un sistema modular que comprende una estructura sobre la que pueden montarse dispositivos de

contacto de fase modulares y opcionalmente uno o más componentes modulares adicionales del sistema, p. ej., acoplado de forma liberable, a lo largo de la vía de la fase sólida. Típicamente, al menos algunos de los sucesivos módulos de contacto de fase se disponen en una o más pilas de módulos de contacto de fase modulares, aunque esta no es una característica esencial de tal sistema modular. Cuando un sistema modular incluye pilas modulares, cada una comprende una pluralidad de dispositivos de contacto de fase que se acoplan entre sí (por ejemplo, mediante sujeción) y que en algunas modalidades están en, o pueden ponerse, comunicación de fluido con una fuente de fluido común para los dispositivos de contacto de fase de esa pila. Por consiguiente, en un sistema de la descripción en el que un primer dispositivo de contacto de fase y un segundo dispositivo de contacto de fase se disponen sucesivamente a lo largo de la vía de la fase sólida y se disponen para recibir fluido de una primera fuente de fluido común, el sistema típicamente comprende pilas de dispositivos de contacto de fase y el primer y segundo dispositivos de contacto de fase se disponen típicamente en la misma pila. Como se ilustra en la Figura 13, tal sistema modular puede incluir además un dispositivo sensor modular, ilustrado como módulo 204. En variantes del sistema, el dispositivo sensor modular 204 se reemplaza por, o suplementa con, un dispositivo de deposición modular para depositar un reactivo o solvente en la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía. Tal dispositivo de deposición modular puede ser similar al módulo 204 pero tiene los dispositivos sensores 158, 159, 160 reemplazados por uno o más cabezales de deposición, por ejemplo, cabezales de chorro de tinta, como se describe a continuación.

La Figura 14, por lo tanto, ilustra una zona de deposición de un sistema de la descripción, la zona de deposición comprende al menos un dispositivo o cabezal de deposición. En el caso de la Figura 14, hay tres dispositivos de deposición 165, 166 y 167. El o cada dispositivo de deposición se adapta para depositar un reactivo sobre la fase sólida 1 a medida que la fase sólida se mueve a lo largo de la vía. Se entenderá que el reactivo depositado por los cabezales de deposición puede incluir una combinación de reactivos, por ejemplo, un bloque de construcción sintético y un catalizador o activador, y que el reactivo (ya sea un único reactivo o una combinación de reactivo) típicamente se depositará en solución o dispersión en un vehículo líquido. Dispositivos de deposición ilustrativos son dispensadores piezoeléctricos de un solo fluido o dispensadores piezoeléctricos de múltiples fluidos, similares a los que se usan en las impresoras de chorro de tinta. Sin embargo, puede usarse cualquier dispositivo de deposición controlable.

Los dispositivos de deposición, por ejemplo, los dispensadores piezoeléctricos, pueden proporcionarse en forma modular o no modular. En cuanto a la presentación modular de los dispositivos de deposición, pueden mencionarse varias opciones. Como ya se describió, el módulo 204 de la Figura 13 puede modificarse para reemplazar el uno o más detectores en él con uno o más dispositivos dispensadores. En otra variante modular, un dispositivo de tratamiento 100 se modifica para incluir uno o más dispositivos dispensadores en una de las placas que forman el dispositivo, típicamente una placa terminal 116, 118. Opcionalmente, pueden incluirse uno o más dispositivos dispensadores en ambas placas terminales 116 y 118, como se muestra en la Figura 15, donde los cabezales dispensadores, p. ej., los dispensadores piezoeléctricos se indican con los números de referencia 165, 166, 167 y 165a, 165b y 165c. Ventajosamente, el o cada dispositivo dispensador se acopla a un procesador, por ejemplo, una computadora, que se programa para controlar los dispensadores para el direccionamiento espacial de los materiales depositados. Así, cuando hay múltiples cabezales dispensadores, cada dispensador depositará en algunas modalidades su reactivo en un área espacialmente distinta de la fase sólida 1. Esto es útil, por ejemplo, en la síntesis en fase sólida, donde puede depositarse un bloque de construcción sintético diferente desde cada una de una pluralidad de cabezales de deposición diferentes. Así, cuando se sintetiza un polímero biológico u otro polímero (por ejemplo, un polímero semiconductor orgánico), cada cabezal de deposición puede depositar un monómero u oligómero diferente, por ejemplo, un aminoácido u oligopéptido diferente en el caso de la síntesis de polipéptidos, un nucleótido u oligonucleótido diferente en el caso de la síntesis de ácidos nucleicos y un monosacárido u oligosacárido diferente en el caso de la síntesis de polisacáridos. En el caso de la síntesis en fase sólida, se aplicarán bloques de construcción sintéticos adicionales a la fase sólida en los precedentes y/o los siguientes pasos para construir la molécula completa, p. ej., el polímero completado. Tales etapas adicionales pueden incluir la deposición de un reactivo desde un cabezal de deposición, por ejemplo la deposición de múltiples reactivos en una etapa de direccionamiento espacial adicional, o poner en contacto la fase sólida con una fase líquida como se describe en la presente descripción, o una combinación de estos.

En ciertas variantes de la Figura 15, el dispositivo de contacto de fase es para contactar una fase sólida móvil alargada con una fase fluida que fluye y una placa puede comprender uno o más sensores para determinar un parámetro de la fase fluida contenida en el dispositivo de contacto de fase en lugar de o en adición a, uno o más cabezales dispensadores.

Se incluyen en la descripción, además, variantes de la Figura 15 en las que el dispositivo de contacto de fase es para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase fluida que fluye y una placa puede comprender una o más fuentes de energía en lugar de, o en adición a, uno o más cabezales dispensadores y/o sensores.

Por lo tanto la invención proporciona, además, dispositivos de contacto de fase para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase fluida que fluye, que comprende: un conducto que es de sección transversal circular o no circular y que define un lumen que contiene tanto la fase de fluido que fluye como la fase sólida móvil alargada; puertos de la fase fluida en comunicación con el lumen para permitir que la fase fluida entre en el lumen, fluya a través de él y salga de él; y puertos de la fase sólida en comunicación con el lumen para permitir que la fase sólida móvil entre en el lumen, se mueva a través de él y salga de él, el conducto comprende: un sensor dispuesto para determinar un parámetro de una fase fluida contenida en el lumen, una fuente de energía dispuesta para exponer el lumen a la energía, o ambos. Otras características opcionales de dicho dispositivo de contacto de fase pueden ser como se describe en otra parte de

la presente descripción en relación con un dispositivo de contacto de fase para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase de fluido que fluye.

5 La Figura 15 y sus variantes son modalidades de un dispositivo de contacto de fase para realizar un proceso que implica una fase sólida móvil alargada y que define (i) un conducto para contener la fase sólida y opcionalmente contener, además, una fase fluida que fluye en contacto con la fase sólida y (ii) puertos de la fase sólida en comunicación con el interior del dispositivo de contacto de fase para permitir que la fase sólida móvil entre en el conducto, se mueva a través de él y salga de él, el dispositivo de contacto de fase comprende tres placas, cada una de las cuales comprende dos caras opuestas, las placas que se interconectan de manera liberable en una relación cara a cara de manera que existe una placa intermedia entre las placas extremas primera y segunda, las placas interconectadas forman una unidad que tiene un primer extremo y un segundo extremo, la placa intermedia tiene una abertura definida hacia el segundo extremo de la unidad para definir un canal entre sus dos caras, la abertura tiene opcionalmente un rodillo dispuesto giratoriamente en la misma, y en donde: la primera placa terminal y la placa intermedia definen entre ellas un primer brazo del conducto; la segunda placa terminal y la placa intermedia definen entre ellas un segundo brazo del conducto; los brazos primero y segundo se extienden en una dirección desde el primer extremo de la unidad hasta el segundo extremo de la unidad y cada uno termina en, y en conexión de fluido con, la abertura; y al menos una de las placas comprende: un sensor dispuesto para determinar un parámetro de la fase sólida; un sensor dispuesto para determinar un parámetro de la fase fluida; una fuente de energía para exponer el interior del conducto a la energía; y un dispositivo de deposición para depositar una sustancia sobre la fase sólida. La unidad puede tener puertos de la fase fluida en comunicación con el interior del conducto para permitir que la fase fluida ingrese al conducto, fluya a través de él y salga de él. Los brazos primero y segundo pueden tener cada uno una región hacia el primer extremo de la unidad cuya región está en comunicación con los puertos de la fase sólida y los puertos de la fase fluida, el puerto de la fase sólida de cada brazo se separa más hacia el primer extremo de la unidad con respecto al puerto de la fase fluida del brazo.

25 Un dispositivo de deposición modular alternativo se ilustra mediante la Figura 16, que comprende una variante del dispositivo de contacto de fase de la Figura 1. Así, el dispositivo de contacto de fase de la Figura 16 comprende una primera o una placa superior 4a en acoplamiento cara con cara con una segunda o placa inferior 5a. Las dos placas se conectan juntas, p. ej., conectadas de manera liberable, por ejemplo, por medio de pernos alojados en orificios de pernos 30.

30 La estructura de la primera placa 4a se muestra más claramente en las Figuras 17 y 18. Define puertos de la fase sólida 9 y 10 y, como se explicará más adelante, opcionalmente incluye, además, puertos de la fase líquida 7 y 8. Se definen en la primera placa 4a, además, uno o más orificios pasantes en alineación con la vía de la fase sólida, para permitir que los dispensadores se monten por encima y/o en los orificios pasantes para que los reactivos dispensados entren en contacto con la fase sólida 1. En la modalidad ilustrada, cada uno de los tres cabezales dispensadores 165, 166, 167 se monta encima de un orificio pasante respectivo 169, 170, 171 como alternativa a que cada cabezal dispensador se provea de un agujero pasante individual, un orificio pasante común o ranura puede proveerse para todas los cabezales dispensadores, en el caso de un sistema que tenga varios cabezales distribuidores.

40 La segunda placa 5a puede verse mejor en las Figuras 19 y 20, donde puede verse que la segunda placa 5a tiene definido en su interior un canal longitudinal 6, que se muestra en forma de un canal hueco, para acomodar la fase sólida 1.

45 Como se ilustra en la Figura 16, el aparato de deposición incluye adicionalmente los rodillos 13, 14 para guiar la fase sólida 1 dentro y fuera del canal 6 a través de los puertos de la fase sólida 9 y 10. Los rodillos 13 y 14 pueden acomodarse en canales de puerto respectivos 11 y 12 en comunicación con los puertos de la fase sólida 9 y 10.

50 Como se mencionó anteriormente, el dispositivo de contacto de fase de las Figuras 16-20 incluye los puertos opcionales de la fase líquida 7 y 8. A este respecto, el dispositivo de contacto de fase de las Figuras 16-20 puede adaptarse para usarse como dispositivos de contacto de fase para poner en contacto la fase sólida alargada móvil 1 con una fase líquida que fluye mediante el retiro de los cabezales dispensadores 165, 166, 167 y el bloqueo de los orificios pasantes 169, 170, 171, por ejemplo, mediante enchufes adecuados. Los puertos de fase líquida 7 y 8 están en comunicación de líquido con el canal 6 que, junto con la primera placa, forma un conducto que define un lumen para contener tanto una fase líquida que fluye como la fase sólida alargada móvil. Los puertos 7 y 8 de fase fluida pueden, por lo tanto, conectarse a un tubo (no mostrado) para suministrar una fase líquida que fluye al conducto y sacarlo del conducto. Tal dispositivo de contacto de fase es similar al de la Figura 1, ya que no se adapta bien para evitar que la fase líquida salga del dispositivo de contacto de fase a través de los puertos de la fase sólida 9 y 10, y la fuga de la fase líquida a través de los puertos de la fase sólida se previene adecuadamente mediante la eliminación de la fase líquida que fluye bajo succión.

60 La Figura 21 es una ilustración esquemática de un sistema que comprende dispositivos de contacto de fase de la descripción para poner en contacto una fase sólida móvil alargada con una fase de fluido que fluye. La Figura 21 pretende principalmente mostrar diferentes elementos de un sistema, o una sección de sistema, de la descripción y su interacción en lugar de representar el dispositivo de contacto de fase específico de un sistema práctico. Similarmente a la Figura 13, un sistema de la descripción ilustrada por la Figura 21 comprende una pluralidad de dispositivos de contacto de fase, donde el sistema se dispone para que se defina una vía de la fase sólida entre dispositivos sucesivos de contacto de fase de modo que la fase sólida pueda moverse a través de los sucesivos dispositivos uno tras otro, un primer dispositivo de contacto de fase para 100 y un segundo dispositivo de contacto de fase para 101 dispuestos sucesivamente a lo largo de

la vía y dispuestos para recibir fluido de una primera fuente de fluido común, y un tercer dispositivo de contacto de fase 500 a lo largo de la vía dispuestos para recibir fluido de una segunda fuente de fluido. Un puerto de la fase fluida del dispositivo de contacto de primera fase 400 puede estar en comunicación de fluido con un puerto de la fase fluida del segundo dispositivo de contacto de fase 401 para permitir que el fluido fluya desde el primer dispositivo de contacto de fase 400 al dispositivo de contacto de segunda fase 401; alternativamente, el primer 400 y segundo dispositivos de contacto de fase 401 pueden disponerse para recibir fluido de la primera fuente de fluido en que ambos se disponen para comunicarse con la primera fuente de fluido a través de una vía de flujo que no incluye dicho dispositivo de contacto de fase. En esta última disposición, el primer y segundo dispositivos de contacto de fase pueden conectarse a una fuente de fluido, por ejemplo, un depósito de fluido, a través de un tubo conectado a un puerto de la fase fluida del dispositivo respectivo que actúa como un puerto de entrada de fluido.

El primer 400 y segundo 401 dispositivos de contacto de fase pueden acoplarse de forma liberable y, como se muestra en la modalidad ilustrada, pueden disponerse en una pila de dispositivos de contacto de fase en los que todos los dispositivos de contacto de fase pueden estar en, o ser capaces de ponerse en, comunicación de fluido con una fuente de fluido común para todos los dispositivos de contacto de fase de la pila. La pila puede incluir una carcasa que acomoda los dispositivos de contacto de fase de la pila. Para mayor claridad, la carcasa no se muestra en la Figura 21, la carcasa adecuada es como se ilustra en las Figuras 7-9. La carcasa puede conectarse a los rodillos 453-457 dispuestos para guiar la fase sólida a lo largo de la vía de la fase sólida fuera de los dispositivos de contacto de fase. Como se ilustra en las Figuras 7-9, al menos un rodillo de la pila puede ser un rodillo de accionamiento en conexión con un dispositivo de accionamiento para hacer que el rodillo gire y conduzca la fase sólida 1.

El sistema ilustrado en la Figura 21 incluye, además, un dispositivo de deposición dispuesto fuera de los sucesivos módulos de contacto de fase, para depositar un reactivo sobre la fase sólida 401 a medida que se mueve a lo largo de la vía. En el caso de la Figura 21, se muestra que hay tres dispositivos de deposición 165, 166 y 167, aunque se apreciará que en términos generales puede haber un dispositivo de deposición o una pluralidad de dispositivos de deposición. Independientemente del número de dispositivos de deposición, en algunas modalidades de la invención se disponen en un dispositivo de tratamiento modificado como se ilustra, por ejemplo, en la Figura 15 o la Figura 16, aunque esta no es una característica esencial de la invención.

La invención incluye sistemas que comprenden una zona de deposición en la que se disponen una pluralidad de dispositivos de deposición, como en el caso de los dispositivos ilustrados 465, 466 y 467, para depositar reactivos sobre la fase sólida 1 en una dirección espacial.

Se muestra que el sistema ilustrado por la Figura 21 incluye un dispositivo sensor dispuesto fuera de los sucesivos módulos de contacto de fase para determinar un parámetro de la fase sólida 1 mientras se mueve a lo largo de la vía y, en la modalidad mostrada, se ilustran dos dispositivos sensores 458 y 459 como que siguen al segundo dispositivo de contacto de fase 401 a lo largo de la vía de la fase sólida. Por lo tanto se verá que la Figura 21 ilustra un sistema que tiene una vía de la fase sólida que se dispone a lo largo de ella en sucesión (i) un dispositivo de deposición para depositar un reactivo sobre la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía; (ii) después un módulo de contacto de fase; y (iii) después un dispositivo sensor para determinar un parámetro de la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía. Al considerar ahora el sistema de la Figura 21 con más detalle, se muestra que incluye una fase sólida, particularmente una banda flexible alargada 1, por ejemplo una cinta, que se mueve a lo largo de una vía de la fase sólida. El sistema incluye un suministro sólido 472 que se muestra como un carrete en la Figura 21 pero, alternativamente, puede ser, por ejemplo, un cartucho u otro contenedor que comprende cinta u otra fase sólida plegada libremente en un compacto, p. ej., serpentina, arreglo. Tal recipiente de fase sólida plegada permite ventajosamente que la fase sólida se retire del suministro de fase sólida 472 con la aplicación de una fuerza menor de la que podría requerirse para la extracción de la fase sólida de un carrete. La fase sólida pasa a través de una pluralidad de estaciones de tratamiento, cada una para realizar una etapa respectiva de un proceso global, por ejemplo, una síntesis de etapa sólida. En la modalidad ilustrada, la primera estación de tratamiento comprende una zona de deposición que contiene uno o más dispositivos de deposición, que se muestran como dispositivos de deposición 465, 466, 467. Típicamente, los dispositivos de deposición se adaptan para direccionar espacialmente los reactivos sobre la fase sólida 1. Por ejemplo, en el caso de la síntesis en fase sólida, cada uno de los dispositivos puede direccionar espacialmente un bloque de construcción sintético respectivo, mediante el cual la zona de deposición forma en la fase sólida 1 un conjunto de áreas espacialmente distintas, cada área ocupada por un bloque de construcción diferente. Al final de la síntesis, por lo tanto se formará en la fase sólida un conjunto de áreas espacialmente distintas, cada área ocupada por moléculas del producto final de una estructura predeterminada respectiva. Por ejemplo, la síntesis en fase sólida puede ser una síntesis de un polímero biológico, p. ej., un polipéptido. En este caso de deposición espacialmente dirigida, cada uno de una pluralidad de dispositivos de deposición en la zona de deposición deposita un aminoácido diferente, cada uno para formar el aminoácido inicial del polipéptido que va a crecer a partir del aminoácido inicial.

Después de la deposición del primer reactivo, la fase sólida se lava mediante el pase a través de uno o más dispositivos de tratamiento en los que la fase sólida se pone en contacto, particularmente a contracorriente, con un líquido de lavado. En la modalidad ilustrada, la fase sólida 1 pasa a través de una pila 473 que comprende una multiplicidad de dispositivos de tratamiento interconectados, que incluyen el primer y segundo dispositivos de tratamiento 400, 401. Los dispositivos de tratamiento ilustrativos son como se ilustra en las Figuras 8 y 9. Después del paso a través de la pila 473, la fase sólida se expone a uno o más sensores, ilustrados como los sensores 458, 449 para determinar la finalización adecuada de la

primera etapa de síntesis. Por ejemplo, una de la síntesis 458 puede ser un espectrómetro ultravioleta y el otro de los sensores un espectrómetro infrarrojo, para permitir que los espectros UV e IR de la fase sólida se supervisen para asegurar que los aminoácidos u otros bloques sintéticos previamente depositados sobre la fase sólida se corrija acoplado a la fase sólida en sus respectivas áreas definidas.

5

La Figura 21 es un diagrama abreviado y no muestra las múltiples zonas de tratamiento que se requerirían para completar una síntesis de etapa sólida. Cada zona de tratamiento lleva a cabo una etapa de la síntesis en fase sólida, de modo que, en general el sistema realiza la síntesis en la fase sólida a medida que avanza por las diversas etapas de tratamiento. Un sistema típico para realizar una síntesis en fase sólida puede por lo tanto comprender los siguientes tipos de zonas de

10

1. Una zona de pretratamiento.

Un sistema puede comprender al menos una "zona de pretratamiento" para realizar uno o más pretratamientos iniciales antes de que comience la síntesis. Un pretratamiento típico sirve para proporcionar a la fase sólida grupos funcionales apropiados sobre los que comenzar la síntesis; según corresponda, espaciadores y/o enlazadores pueden unirse a la fase sólida para facilitar la unión de bloques de construcción sintéticos. Los grupos funcionales no deseados pueden tener una protección para evitar reacciones posteriores. En el caso de un algodón u otro sustrato celulósico, el pretratamiento puede comprender una etapa de lavado inicial opcional, seguida de la activación ácida, fijación de un espaciador, lavado opcional, protección, desprotección, lavado opcional y fijación de un enlazador, p. ej., un enlazador de Rink. Cada una de estas etapas se llevará a cabo en una zona de tratamiento separada y, en algunas modalidades, cada pretratamiento comprende poner en contacto la fase sólida con un fluido que fluye, por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase de la descripción. Cada zona de pretratamiento comprende típicamente un dispositivo de contacto de fase de la invención para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase fluida móvil. Cada zona de pretratamiento puede, independientemente de cada otra zona de pretratamiento, comprender una pila de dispositivos como se describió previamente.

15

20

25

Una zona de pretratamiento puede incluir una fuente de energía como se describió previamente.

30

2. Una zona de síntesis

Un sistema para realizar la síntesis en fase sólida comprenderá al menos dos zonas de síntesis en las que la fase sólida se pone en contacto con un bloque de construcción sintético, p. ej., un monómero u oligómero de un polímero biológico o una parte futura de otra molécula orgánica. Como monómeros pueden mencionarse aminoácidos, nucleótidos y monosacáridos. Por lo tanto el bloque de construcción sintético se pone en contacto con la fase sólida en una zona de síntesis, y al entrar en contacto la fase sólida reacciona con un grupo reactivo para unirse al sustrato. Un bloque de construcción sintético puede ser un primer bloque de construcción sintético con el que se pone en contacto la fase sólida, en cuyo caso se acopla al sustrato directamente o a través de uno o más restos intermedios (por ejemplo, un espaciador y un enlazador). Alternativamente, un bloque de construcción sintético puede ser un segundo o un bloque de construcción sintético posterior que reacciona con un resto ya formado por uno o más bloques de construcción sintéticos previos.

35

40

Un bloque de construcción sintético puede ponerse en contacto con la fase sólida ya sea mediante deposición desde un cabezal de deposición o al poner en contacto la fase sólida con una fase líquida que fluye, por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase de la descripción. En muchas modalidades para realizar la síntesis en fase sólida, al menos una etapa de contacto comprende poner en contacto el estado sólido con una fase líquida que fluye, p. ej., mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase descrito en la presente descripción para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase fluida móvil. Una zona de síntesis puede comprender una pila de dispositivos como se describió previamente. En una clase de modalidades, al menos una etapa implica la deposición de un bloque de construcción sintético desde un cabezal de deposición, por ejemplo, en una etapa pueden depositarse una pluralidad de bloques de construcción sintéticos en áreas espacialmente distintas para proporcionar una matriz de diferentes moléculas acopladas al sustrato. La invención incluye, además, sistemas que comprenden una zona de síntesis que tiene un único cabezal de deposición, o varios cabezales de deposición, para depositar un único bloque de construcción sintético. Algunos procesos típicos comprenden (i) al menos una etapa sintética en la que una pluralidad de bloques de construcción sintéticos se direccionan espacialmente a la fase sólida desde los cabezales de deposición para formar una matriz y (ii) al menos una etapa sintética en la que se pone en contacto un solo bloque de construcción sintético con la fase sólida, por ejemplo, puede ponerse en contacto el área completa de una matriz con el mismo bloque de construcción sintético; un ejemplo de tal proceso es uno en el que se sintetiza un conjunto de polipéptidos y todos los polipéptidos tienen un aminoácido común en una posición en la secuencia. Cuando una etapa sintética implica poner en contacto la fase sólida con un único bloque de construcción sintético (en oposición al contacto con varios bloques de construcción y formar un conjunto), el bloque de construcción sintético único puede depositarse desde un cabezal de deposición o contactando la fase sólida con una fase líquida que fluye, por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase de la descripción.

45

50

55

60

Una zona de síntesis puede incluir una fuente de energía como se describió previamente, por ejemplo, para acelerar la velocidad de la reacción sintética.

65

3. Una zona de lavado.

Frecuentemente, una fase sólida se lava después de ponerse en contacto con un reactivo, para eliminar el reactivo que no reaccionó. Tales etapas de lavado pueden ocurrir después de la adición de un bloque de construcción sintético, después de poner en contacto una fase sólida con un ligando o analito, o después de poner en contacto la fase sólida con algún otro reactivo, por ejemplo, un agente para adicionar o eliminar un grupo protector o activar un grupo funcional. Una zona de lavado pone en contacto la fase sólida con una fase líquida que fluye, por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase de la invención, p. ej., una pila de dispositivos de tratamiento. La fase líquida (el líquido de lavado) puede fluir en la dirección opuesta a la dirección de movimiento de la fase sólida, es decir, las dos fases pueden estar en contracorriente. Una zona de lavado puede incluir una fuente de energía como se describió previamente, por ejemplo, con el fin de aumentar la solubilidad de una sustancia no deseada o acelerar su disolución.

4. Una zona de desprotección

La síntesis en fase sólida puede implicar la desprotección de un grupo funcional protegido de un resto unido al sustrato antes de una etapa de síntesis. Tal desprotección se efectúa típicamente al poner en contacto la fase sólida con uno o más reactivos y, en tal caso, una zona de desprotección puede poner en contacto la fase sólida con una fase fluida que fluye (normalmente una fase líquida que fluye), por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase de la invención, p. ej., una pila de dispositivos de tratamiento. La desprotección puede efectuarse o promoverse mediante irradiación, por ejemplo, con radiación UV; una zona de desprotección puede por lo tanto incluir una fuente de radiación UV u otra dispuesta para exponer el lumen a la radiación. La fase fluida puede fluir en la dirección opuesta a la dirección del movimiento de la fase sólida, es decir, las dos fases pueden estar en contracorriente. Una zona de desprotección puede incluir una fuente de energía como se describió previamente con el fin de acelerar la reacción de desprotección. Una vía de fase sólida puede comprender las siguientes zonas de tratamiento en sucesión: una zona de desprotección, una zona de lavado y después una zona de síntesis; en modalidades, se dispensa la zona de lavado.

5. Una zona de activación

La síntesis en fase sólida puede implicar la activación de un grupo funcional protegido de un resto unido al sustrato antes de una etapa de síntesis. Tal activación se efectúa típicamente al poner en contacto la fase sólida con uno o más reactivos y, en tal caso, una zona de activación puede poner en contacto la fase sólida con una fase fluida que fluye (usualmente una fase líquida que fluye), por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase de la invención, p. ej., una pila de dispositivos de tratamiento. La fase fluida puede fluir en la dirección opuesta a la dirección del movimiento de la fase sólida, es decir, las dos fases pueden estar en contracorriente. Una zona de activación puede incluir una fuente de energía como se describió previamente para acelerar la reacción de activación. Una ruta de fase sólida puede comprender las siguientes zonas de tratamiento en sucesión: una zona de activación, una zona de lavado y después una zona de síntesis; en modalidades, se dispensa la zona de lavado.

La lista anterior de posibles zonas de tratamiento no es exhaustiva. Por ejemplo, un sistema de síntesis o sección de síntesis de un sistema puede incluir una zona de transformación de grupo funcional en la que se efectúa una transformación de grupo funcional, por ejemplo, al poner en contacto la fase sólida con uno o más reactivos mediante el uso de uno o más cabezales de deposición y/o un dispositivo de contacto de fase de la descripción para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase de fluido que fluye.

En adición a las zonas de tratamiento, por ejemplo, como se mencionó anteriormente, un sistema para la síntesis en fase sólida puede comprender una zona del sensor, como se ilustra por los sensores 458 y 459 en la Figura 21. Uno o más parámetros de la fase sólida se determinan en una zona del sensor. Como se desee, la fase sólida puede por lo tanto exponerse a uno o más sensores para determinar al menos un parámetro de la fase sólida. Los parámetros que se determinan podrían incluir la detección de, por ejemplo, uno o más picos de un espectro UV o IR característico de un producto deseado o una impureza no deseada. Adicional o alternativamente para que los sensores determinen uno o más parámetros de la fase sólida, una zona del sensor puede incluir uno o más sensores dispuestos para determinar uno o más parámetros de la fase fluida antes o después de su paso a través de una zona de tratamiento.

El sistema ilustrado por la Figura 21, por lo tanto, incluye una sección de síntesis en fase sólida, simbolizada por la zona de deposición que comprende el uno o más cabezales de depósito 465, 466, 467, la pila de dispositivo de tratamiento 473 y la zona del sensor que comprende uno o más sensores 458, 459. En la práctica, un sistema de síntesis de fase sólida o una sección de fase sólida de un sistema, incluirá zonas de tratamiento apropiadas para realizar todas las etapas de una síntesis en fase sólida a medida que se mueve a través del sistema o sección; puede incluir, además, una o más zonas de sensor. Típicamente, una zona del sensor se posicionará corriente abajo de una zona de síntesis a lo largo de una vía de la fase sólida; una zona de lavado puede colocarse entre la zona de síntesis y la zona del sensor. Una sección de sistema o sistema puede comprender una pluralidad de zonas de síntesis seguidas por zonas del sensor respectivas, o puede tener una única zona del sensor.

Corriente abajo de la sección de síntesis en fase sólida en la dirección del movimiento de la fase sólida, la Figura 21 ilustra una sección de ensayo que comprende una zona de contacto que comprende, por ejemplo, un cabezal de deposición 565, una zona de lavado que comprende el tercer dispositivo de contacto de fase 500 y un sensor 558. En la zona de contacto la fase sólida 1 se pone en contacto con un agente que, cuando entra en contacto con un analito que tiene una

propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta detectable; en consecuencia, al determinar adicionalmente cualquier respuesta detectable, puede determinarse si la fase sólida 1 incluye el analito. La respuesta detectable puede medirse, si se desea, para proporcionar un aspecto cuantitativo a la determinación. La zona de contacto puede comprender, por ejemplo, uno o más cabezales de deposición o uno o más dispositivos de contacto de fase de la descripción para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase de fluido que fluye.

El agente en contacto con la fase sólida en la sección de ensayo puede comprender un compañero de unión para el analito que se une al analito para formar un conjugado. La formación de conjugado es una respuesta detectable en tal caso; en la práctica, la fase sólida a menudo se lavará para eliminar la pareja de unión no unida antes de que se detecte la respuesta detectable. Así, el conjugado puede detectarse mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, mediante el marcado del agente con un marcador detectable o mediante la puesta en contacto de la fase sólida con un compañero de unión del detector marcado, p. ej., un anticuerpo, para el primer compañero de unión depositado. El agente puede ser, por ejemplo, una sustancia biológica, p. ej., una molécula o receptor biológico, o puede ser un compañero de unión para una sustancia biológica, p. ej., un anticuerpo a una sustancia fisiológicamente activa.

En otras modalidades, el agente en contacto con la fase sólida en la sección de ensayo puede comprender un sustrato del analito que actúa sobre el analito para producir una respuesta detectable. Como ejemplos pueden ser sustratos de enzima, por ejemplo, sustratos cromogénicos.

En modalidades, el sistema se usa para sintetizar y seleccionar compuestos para actividad biológica útil, particularmente para actividad biológica indicativa de uso farmacéutico potencial. Por lo tanto el sistema puede usarse para sintetizar y seleccionar posibles candidatos a fármacos. Por ejemplo, el agente en contacto con la fase sólida puede comprender un objetivo de fármaco, por ejemplo, una enzima, una parte de una enzima, un receptor o una parte de un receptor. El ensayo mide ventajosamente la potencia de la interacción entre uno o más analitos que se sintetizaron en la fase sólida y el agente.

Un sistema típico, o sección de sistema, para realizar un ensayo puede comprender los siguientes tipos de zonas:

A. Una zona de contacto.

Un sistema puede comprender al menos una zona de contacto para poner en contacto la fase sólida con un agente de ensayo, concretamente un agente que, cuando contacta un analito que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta detectable. Una zona de contacto puede comprender un cabezal de deposición, p. ej., una pluralidad de cabezas de deposición. Una zona de contacto puede comprender un dispositivo de contacto de fase de la descripción para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase líquida que fluye, o puede comprender una pluralidad de tales dispositivos de contacto de fase. Una zona de contacto puede comprender una pila como se describe en la presente descripción de dispositivos para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase líquida que fluye.

Una zona de contacto puede incluir una fuente de energía como se describió previamente.

B. Una zona de lavado.

Una fase sólida puede lavarse después de ponerse en contacto con un agente de ensayo, para eliminar el agente que no se unió a la fase sólida. Tal lavado se requiere cuando el ensayo usa la presencia del agente de ensayo unido a la fase sólida como un indicador de la formación del conjugado. Una zona de lavado pone en contacto la fase sólida con una fase líquida que fluye, por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo de contacto de fase de la invención, p. ej., una pila de dispositivos de tratamiento. La fase líquida (el líquido de lavado) puede fluir en la dirección opuesta a la dirección de movimiento de la fase sólida, es decir, las dos fases pueden estar en contracorriente. Una zona de lavado puede incluir una fuente de energía como se describió previamente, por ejemplo, con el fin de aumentar la solubilidad de una sustancia no deseada o acelerar su disolución.

C. Una zona de detección

Después de que la fase sólida se pone en contacto con un agente de ensayo, y después de cualquier etapa de lavado necesaria o deseada, la fase sólida puede moverse a una zona de detección que comprende un sensor, p. ej., una pluralidad de sensores, para detectar y/o medir la respuesta detectable. Por ejemplo, si la respuesta detectable es la formación del conjugado y se detecta mediante la unión de un agente marcado a cualquier analito que se sintetizara en la fase sólida, el sensor detectará y/o medirá el marcador.

La lista anterior de zonas posibles en un sistema de ensayo no es exhaustiva.

Se apreciará que, aunque la Figura 21 ilustra la sección de ensayo como corriente abajo de una sección de síntesis, esta disposición no es necesaria. Por ejemplo, los analitos preformados pueden unirse a una fase sólida y luego analizarse mediante el uso de un sistema de análisis de fase sólida móvil de la descripción. Por lo tanto un sistema móvil de análisis

de fase sólida forma un aspecto de la invención, ya sea como un sistema en sí mismo o como un subsistema de un sistema más grande.

Después de la síntesis o después del ensayo, puede pasarse una fase sólida a través de una zona de escisión para escindir las moléculas unidas de la fase sólida. Adecuadamente, la escisión se realiza mediante el uso de una fase líquida que fluye y/o un dispositivo de contacto de fase de la descripción para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase de fluido que fluye. Entre otras alternativas, la fase sólida puede cortarse en secciones y las moléculas unidas pueden eliminarse mediante procesamiento por lotes. Una zona de escisión puede ser seguida por una zona de ensayo para determinar la integridad del proceso de escisión.

Identificadores

Un sistema de la invención puede incluir un dispositivo para aplicar uno o más indicios de identificación a la fase sólida. En particular, puede aplicarse un índice de identificación en asociación con cada área espacialmente distinta de una matriz. Tal índice puede comprender cualquier identificador legible, por ejemplo, un código de barras o una combinación de nanocristales semiconductores. El índice puede aplicarse directamente, por ejemplo, mediante impresión, o indirectamente, por ejemplo, mediante la aplicación de un marcador. Un sistema puede comprender además uno o más lectores para tales identificadores, por ejemplo, un escáner de código de barras, para permitir identificar cada área de una matriz. Tal sistema de identificadores y lectores de identificador puede ser útil para permitir que se identifique un área predeterminada de una matriz para la deposición de un reactivo desde un cabezal de deposición. Adicional o alternativamente, tal sistema de identificadores y lectores de identificación puede ser útil para permitir que se identifique un área predeterminada de una matriz en relación con la determinación de una respuesta detectable durante la modalidad de un ensayo; la identificación del área permitirá identificar la sustancia contenida en esa área. Una impresora u otro dispositivo para aplicar identificadores puede estar antes, dentro o después de una zona de deposición; cuando un dispositivo para aplicar identificadores se coloca antes de una zona de deposición a lo largo de una vía de la fase sólida, los identificadores aplicados pueden usarse para identificar áreas para la deposición de uno o más reactivos dentro de la zona de deposición posterior.

Los identificadores no espaciales se usan en algunos procesos. Por ejemplo, los bloques de construcción sintéticos variables (es decir, los bloques de construcción que pueden diferir entre diferentes moléculas de una matriz) pueden marcarse con identificadores, cada identificador es específico para un bloque de construcción predeterminado (por ejemplo, un aminoácido, nucleótido o monosacárido predeterminado). Una sustancia sintetizada puede identificarse mediante la identificación de los identificadores de sus bloques de construcción variables.

Automatización y retroalimentación

Uno o más elementos de un sistema de la descripción pueden estar en uso en comunicación de señal con una computadora o procesador, como se indica en 475 en la Figura 20. La computadora puede incluir una interfaz de operador, que se muestra en 476 en la Figura 20 como una pantalla de computadora y teclado. En algunas modalidades, la computadora puede mostrar uno o más parámetros medidos del sistema para permitir que un operador cambie una o más condiciones operativas a través de la interfaz del operador. Adicional o alternativamente, una computadora puede programarse para cambiar una o más condiciones operativas sensibles a uno o más parámetros medidos del sistema.

El diseño de métodos experimentales se conoce en la técnica como una técnica dirigida a la producción de información máxima (Maier W F y otros, *Angew. Chem., Inst. Ed.*, 2007, 46: 6016-6067; Cawse J N, *Experimental Design for Combinatorial and High Throughput Materials Development*; Wiley InterScience: New York, 2003). Originalmente desarrolladas para aplicaciones de descubrimiento de fármacos (Appell K y otros, *Combinatorial Chemistry and High-Throughput Screening in Drug Discovery and Development*. In *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis*; Ahuja S and Scypinski, Eds; Separation Science and Technology: San Diego, CA, 2001; pp 23-56), estas técnicas se suministran desde entonces para un número cada vez mayor de materiales. Puede usarse un sistema de automatización y retroalimentación de las modalidades de la descripción en tal diseño de métodos experimentales, en particular en la aplicación de un algoritmo genético.

De manera similar a los principios de evolución y selección natural que se encuentran en la naturaleza, los algoritmos genéticos generarán iterativamente generaciones sucesivas de condiciones de operación mediante la aplicación de operadores evolutivos, como la mutación y el cruce, de una manera proporcional a la aptitud física y autoadaptada, en tal forma que las poblaciones creadas experimentan una evolución constante a fin de acercarse a una solución óptima para el problema de optimización ((a) Holena. *Present Trends in the Application of Genetic Algorithms to Heterogeneous Catalysis*. M. In *High-Throughput Screening in Chemical Catalysis*; Hagemeyer, A, Strasser, P, Volpe A P, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004; págs. 153-174. (b) Cawse, J N *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 213-221. (c) Goldberg, D E *Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning*; Addison-Wesley: Reading, MA, 1989. (d) Holland J H, *Adaptation in Natural and Artificial Systems*, The University Press of Michigan: Ann Arbor, MI, 1975.). Contrariamente a otro diseño de estrategias de experimentos, los algoritmos genéticos permiten el uso de parámetros continuamente variables. Además, no se limitan por los límites de la biblioteca de inicio y así pueden escapar de los óptimos locales e ingresar a nuevas regiones del espacio de parámetros por sí mismos (ver Maier W F y otros, anteriormente). Todas las

publicaciones anteriores relacionadas con el diseño de los métodos experimentales y algoritmos genéticos se incluyen en la presente descripción en su totalidad como referencia para todos los fines.

5 Las condiciones de operación que pueden sujetarse a retroalimentación y control automatizados, p. ej., un algoritmo genético, incluyen: velocidad del estado sólido; interrupciones en el movimiento del estado sólido; velocidad del estado fluido; interrupciones en el movimiento del estado sólido; composición del estado fluido; operación de fuentes de energía (tasa de producción de energía y estado encendido/apagado); y selección de sustancias depositadas. Esta lista no es exhaustiva.

10 En aras de la claridad, la Figura 21 ilustra solo una minoría de posibles interconexiones de procesadores. Puede encontrarse una ilustración un poco más completa en la Figura 22.

15 La Figura 22 ilustra un sistema de la invención que comprende una sección de síntesis en fase sólida 680 y una sección de ensayo 681. Una fase sólida alargada 1, por ejemplo, una cinta o banda flexible alargada, se mueve a través del sistema desde un suministro de fase sólida 672, por ejemplo, un contenedor que contiene una fase sólida plegada libremente o un carrete. Cada sección del sistema comprende las siguientes zonas en la modalidad ilustrada:

La sección de síntesis 680:

- 20
- una zona de pretratamiento 682
 - una zona de síntesis 683
 - una zona de lavado 684
 - una zona de desprotección 685
 - una zona de lavado 686

25

 - una zona de síntesis 687
 - una zona de lavado 688
 - una zona del sensor 689.

La sección de ensayo 681:

- 30
- una zona de contacto 690
 - una zona de lavado 691
 - una zona de detección 692.

35 Se entenderá que el sistema de la Figura 22 es simplemente un ejemplo y que hay muchas variaciones en el número, tipo y/o el orden de las zonas y secciones son posibles.

40 Cada zona excepto la zona del sensor 689 y la zona de detección 692 se incluye en un sistema de fluidos y está en comunicación con un suministro de fluido y una salida de fluido. En la Figura 22, el suministro de fluido y la salida de fluido para cada zona se indican con el número de referencia para la zona seguido del sufijo "s" para el suministro de fluido y el sufijo "o" para la salida de fluido, p. ej., el suministro de fluido para la zona de pretratamiento 682 se designa como 682s y la salida de fluido para la zona de pretratamiento 682 se designa como 682o. En la modalidad ilustrada, por lo tanto, cada zona del sistema comprende un dispositivo de contacto de fase de la descripción para poner en contacto una fase sólida móvil con una fase de fluido que fluye. Tales dispositivos de contacto de fase pueden disponerse en una o más pilas como se describió previamente, aunque esta no es una característica obligatoria de la invención. En ocasiones, una zona puede incluir un dispositivo distinto de dicho dispositivo de contacto de fase, por ejemplo, puede incluir uno o más dispositivos de deposición.

45

50 Cada fuente de fluido 682s-691s comprende un dispositivo de medición de fluido controlable para proporcionar un flujo controlado de fase fluida al dispositivo de contacto de fase de tratamiento o dispositivos de contacto de fase comprendidos dentro de la zona en cuestión. El dispositivo dosificador de fluido controlable puede comprender una bomba controlable o una válvula controlable, o ambas. Una fuente de fluido puede comprender un depósito de fluido y una válvula para controlar el flujo de fluido desde el depósito de fluido y/o una bomba para bombear fluido desde el depósito. La Figura 23 ilustra la estructura de la fuente de fluido 685; se muestra que la fuente de fluido comprende una pluralidad de depósitos de fluido 693, 694, 695 cada uno contiene un fluido igual o diferente del fluido contenido en los otros y en comunicación con la zona de pretratamiento 682 a través de una línea que contiene una válvula respectiva 693,694 o 695.. Un depósito puede contener un solvente y el(los) otro(s) puede(n) contener un reactivo u otro solvente, pero esta es solo una opción entre otras. En cualquier modalidad de la invención, por lo tanto, la fuente de fluido puede comprender un único depósito de fluido o un sólido para mezclar con un fluido, puede proporcionarse un mezclador para mezclar el sólido con el fluido antes de suministrar el fluido a la zona de tratamiento con la que la fuente de fluido está en comunicación.

60

Cada salida puede estar, independientemente de cada otra salida, en un drenaje o, ventajosamente, el fluido de salida se trata y recicla donde sea posible.

El sistema incluye uno o más dispositivos de accionamiento para mover la fase sólida alargada 1 a través del sistema. Los dispositivos de accionamiento comprenden convenientemente un motor de accionamiento acoplado a un rodillo de accionamiento. En la modalidad ilustrada, cada zona incluye un rodillo de accionamiento acoplado a un motor designado por el sufijo "m", p. ej., el motor de accionamiento para conducir la fase sólida a través de la zona de pretratamiento 682 se designa como 682m. Los motores de accionamiento son ventajosamente controlables, por ejemplo, pueden ser motores paso a paso.

La zona de síntesis 683, la zona de desprotección 685 y la zona de síntesis 687 incluyen una fuente de energía como se describió previamente. Para facilitar la ilustración, las fuentes de energía se muestran como exteriores, pero acopladas a las zonas respectivas, como se indica en 683e, 685e y 687e. Se apreciará que las fuentes de energía pueden incorporarse en zonas de tratamiento como se describió previamente o pueden ubicarse fuera de las zonas de tratamiento, pero que la Figura 22 se destina a proporcionar una ilustración esquemática de las fuentes de energía incorporadas en las zonas de tratamiento.

Como se mencionó anteriormente, un sistema de la descripción puede contener una zona de escisión para escindir moléculas de la fase sólida, opcionalmente seguido de una zona de ensayo para verificar la integridad de la escisión.

El sistema comprende además un procesador 675 en comunicación con una interfaz de procesador 676. El procesador puede comprender una computadora y la interfaz del procesador puede comprender un teclado y una pantalla de visualización de video. Como se indica por las líneas de puntos en la Figura 22, el sistema comprende una vía de comunicación que conecta el procesador 675 con los elementos de detección del sistema y los elementos controlables del sistema. Los elementos controlables del sistema en este caso comprenden: cada fuente de fluido y en particular un dispositivo de medición de fluido comprendido en cada fuente de fluido, cada motor y cada fuente de energía. Los elementos sensores del sistema de la Figura 22 comprenden los sensores de la zona del sensor 689 y de la zona de detección 692. Los elementos controlables del sistema están, por lo tanto, en comunicación de señal con el procesador, o al menos se adaptan para estar en comunicación de señal con el procesador cuando el sistema está en funcionamiento. Donde hay una zona de escisión, los elementos controlables asociados con ella así como los elementos de detección de cualquier zona de ensayo posterior están en comunicación de señal con el procesador, o al menos se adaptan para estar en comunicación de señal con el procesador cuando el sistema está en funcionamiento. El procesador se programa para controlar los elementos controlables que responden a uno o más parámetros determinados por los elementos del sensor. El procesador puede programarse para controlar cada elemento controlable que responde a uno o más parámetros seleccionados independientemente cada otro elemento controlable, o el control de al menos un elemento controlable puede depender o asociarse con el control de al menos otro elemento controlable. Por ejemplo, la computadora (procesador) puede adaptarse para mejorar el lavado que responde a un nivel de pureza inaceptable que se detecta por un sensor; el lavado puede mejorarse, por ejemplo, mediante el aumento de la velocidad de flujo del líquido, mediante la disminución de la velocidad de movimiento de la fase sólida, o mediante el aumento de la regulación de una fuente de energía de una zona de lavado. En modalidades, el lavado puede mejorarse mediante la modificación del líquido de lavado que pasa a través de una zona de lavado, por ejemplo, el líquido de lavado puede comprender una mezcla de líquidos y las proporciones relativas de los líquidos individuales pueden cambiarse. Cualquiera o una combinación de estas medidas pueden adoptarse para mejorar el lavado.

El procesador puede adaptarse para cambiar las condiciones de una zona de reacción donde un parámetro detectado por un sensor indica que una reacción no se condujo suficientemente hasta su finalización, por ejemplo, un sensor puede detectar la presencia de un grupo funcional que estaba presente en la fase sólida cuando entró en la zona de reacción pero que no debería estar presente cuando la fase sólida salga de la zona de reacción, o una cantidad inaceptable de tal grupo funcional. En tal caso, la zona de reacción puede ser una zona de activación, una zona de protección, una zona de desprotección, una zona de transformación de grupos funcionales o una zona de síntesis, por ejemplo. La computadora puede adaptarse a (programarse para) alterar las condiciones del proceso para llevar a cabo la reacción hasta completarla, por ejemplo, mediante el aumento de la regulación de una fuente de energía, mediante el aumento de la velocidad del flujo de líquido, mediante el aumento de la concentración de reactivo o mediante el cambio de otra característica del líquido (por ejemplo, pH) o mediante el enlentecimiento de la velocidad de movimiento de la fase sólida.

Un procesador puede adaptarse para responder a parámetros determinados en una zona de detección de una sección de ensayo mediante el cambio de las condiciones de lavado para mejorar el lavado, en el caso de que el parámetro sea indicativo de la presencia de una sustancia no deseada.

En modalidades, la invención usa un sistema de ensayo (por ejemplo, un subsistema de ensayo) en la selección de moléculas, por ejemplo, en la selección biológica para fines farmacéuticos o de otro tipo. En tal caso, el sistema de ensayo puede comprender una zona de contacto en la que la fase sólida se pone en contacto con una sustancia de prueba. En algunas modalidades, la zona de contacto puede comprender un dispositivo de deposición. En modalidades particulares, la zona de contacto comprende un dispositivo de contacto de fase de la descripción para poner en contacto la fase sólida con un fluido que fluye. Cualquiera que sea la estructura de la zona de contacto, puede comprender una pluralidad de sustancias de prueba y adaptarse para seleccionar una o más sustancias de prueba para el contacto con la fase sólida. El procesador puede adaptarse para cambiar la selección de la(s) sustancia(s) de prueba. Por ejemplo, la computadora puede adaptarse para cambiar la sustancia de prueba en respuesta a un parámetro determinado por una zona de

detección del sistema de ensayo e indicativo de un nivel de interacción entre la sustancia unida a la fase sólida y la sustancia de prueba que cae por debajo de un umbral.

5 La invención incluye modalidades en las que el sistema contiene una sección de síntesis 680 seguida por una sección de ensayo 681, como se ilustra esquemáticamente en las Figuras 21, 22. En tal caso, el procesador 475, 675 puede adaptarse para cambiar la sustancia que se sintetiza en respuesta a un parámetro determinado por la sección de ensayo. Por ejemplo, la fase sólida puede sintetizar en ella una matriz de compuestos. La zona de ensayo se adapta para medir un parámetro indicativo de una interacción entre los compuestos sintetizados y una sustancia de prueba en contacto con la fase sólida. El parámetro puede indicar, por ejemplo, la afinidad entre los compuestos y la sustancia de prueba, un efecto inhibitor de los compuestos sobre la sustancia de prueba o la susceptibilidad de los compuestos a una actividad enzimática de la sustancia de prueba. El procesador se adapta a (se programa para) identificar compuestos de la matriz que tienen un parámetro predeterminado. El parámetro predeterminado puede ser, por ejemplo, un parámetro que caiga en o por encima de un valor umbral o puede ser un valor más alto medido por la zona de detección. Los compuestos que dieron lugar al parámetro predeterminado pueden identificarse mediante un identificador proporcionado en la fase sólida y se identifican mediante un lector comprendido en la sección de ensayo. El procesador 475, 675 puede adaptarse para cambiar la estructura de los compuestos de síntesis sintetizados en la sección de síntesis en respuesta al parámetro predeterminado.

20 En un ejemplo, los compuestos que se sintetizan en la fase sólida son polímeros biológicos, por ejemplo, polipéptidos. Los polímeros biológicos se marcan opcionalmente. Por lo tanto la fase sólida tiene una matriz de polímeros biológicos formados sobre ella, la matriz comprende zonas espacialmente distintas, cada área se ocupa por polímeros biológicos de una secuencia predeterminada respectiva. La fase sólida se mueve entonces a través de una estación de tratamiento (por ejemplo, una zona de contacto 690) donde se pone en contacto con un agente que, cuando entra en contacto con un analito (es decir, un polímero biológico en este caso) que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta medible. La respuesta medible puede comprender, por ejemplo, fluorescencia u otra característica medible de un marcador comprendido en el agente o puede ser un marcador visible creado como resultado de una acción del analito sobre los polímeros biológicos. En cualquier caso, la cantidad de la respuesta medible de cada área espacialmente distinta se mide por lo que puede identificarse una estructura de polímero que da como resultado una respuesta medible predeterminada. El procesador puede adaptarse para tomar esas estructuras identificadas e instruir a la sección sintética del sistema para cambiar las estructuras de los polímeros (por ejemplo, para cambiar uno o más de los bloques de construcción sintéticos que se usan en la síntesis de los polímeros) para crear una matriz de polímeros que representan modificaciones definidas de los polímeros identificados como poseedores de la respuesta medible predeterminada.

35 En otras modalidades, las moléculas sintetizadas en la fase sólida son moléculas orgánicas pequeñas que comprenden un resto cíclico que tiene un sustituyente. Se identifican una estructura o estructuras cíclicas que tienen una respuesta medible predeterminada y el procesador se adapta para cambiar las instrucciones a la sección sintética del sistema para cambiar los sustituyentes en la estructura cíclica que sintetiza (por ejemplo, añadir sustituyentes, eliminar sustituyentes o sustituir sustituyentes).

40 Se incluyen modalidades en las que los compuestos sintetizados en la fase sólida son moléculas orgánicas pequeñas que tienen un grupo funcional. El procesador puede adaptarse para indicar a la sección de síntesis que haga reaccionar el grupo funcional de una molécula identificada como que tiene una respuesta predeterminada con el fin de formar una pluralidad de estructuras diferentes.

45 Como se describió anteriormente, por lo tanto, un sistema puede adaptarse para seleccionar una matriz de compuestos para identificar aquellos que tienen una propiedad deseada, por ejemplo, una afinidad o una actividad biológica que cae en o está por encima de un umbral predeterminado. La biblioteca de moléculas puede expandirse después alrededor de esas estructuras identificadas, y la biblioteca expandida puede seleccionarse posteriormente para determinar cualquier compuesto adicional que tenga una propiedad mejorada.

50 Por lo tanto se describe un método que comprende sintetizar una primera biblioteca de compuestos, identificar miembros de la primera biblioteca que tienen una propiedad predeterminada, generar estructuras de una segunda biblioteca de compuestos mediante la variación de las estructuras de los compuestos identificados y sintetizar la segunda biblioteca de compuestos. Tales métodos forman un aspecto de la invención. La propiedad predeterminada puede ser una actividad de unión, una actividad inhibitora, una actividad agonista, una actividad antagonista o una actividad de sustrato (es decir, una capacidad para actuar como un sustrato). La propiedad predeterminada puede ser la posesión de tal actividad en o por encima de un umbral. La actividad predeterminada puede ser la posesión de la mayor tal actividad que poseen los miembros de la primera biblioteca. Las bibliotecas, o cualquiera de ellas, pueden sintetizarse por síntesis continua en una fase sólida móvil alargada; el proceso de síntesis y/o el sistema puede ser, pero no se requiere que sea, tal como se describe en la presente descripción. Las bibliotecas, o cualquiera de ellas, pueden ensayarse para la propiedad predeterminada en una fase sólida móvil alargada; el proceso de ensayo y/o el sistema puede ser, pero no se requiere que sea, tal como se describe en la presente descripción.

65 La tecnología descrita con referencia a las Figuras 21 y 22 incluye un proceso para sintetizar y seleccionar moléculas, que comprende: mover una fase sólida alargada a través de estaciones de tratamiento secuenciales, cada una para

realizar una etapa respectiva de síntesis en fase sólida, al menos una de las estaciones de tratamiento se adapta para direccionar espacialmente los bloques de construcción sintéticos sobre la fase sólida, mediante lo cual se forma en la fase sólida al final de la síntesis un conjunto de áreas espacialmente distintas, cada área ocupada por moléculas de producto final de una estructura predeterminada respectiva; mover la fase sólida en la que la matriz se forma a través de una estación de tratamiento donde se pone en contacto con un agente que, cuando entra en contacto con un analito que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta medible; medir la cantidad de la respuesta medible de cada área espacialmente distinta; e identificar una estructura de molécula de producto final que da como resultado una respuesta medible predeterminada. La respuesta medible predeterminada puede ser una respuesta en o por encima de un umbral especificado o puede ser la respuesta más alta de las respuestas de todas las áreas espacialmente distintas. El proceso puede comprender además los pasos de: repetir el proceso para sintetizar modificaciones de la estructura que da como resultado una respuesta medible predeterminada, cada modificación ocupa un área espacialmente diferenciada; y medir la cantidad de la respuesta medible de las áreas espacialmente distintas ocupadas por las modificaciones. Opcionalmente, una computadora programada para identificar la estructura de la molécula del producto final que da como resultado la respuesta medible predeterminada y para cambiar al menos una etapa sintética de la síntesis en fase sólida sensible a la estructura identificada hace que el proceso se repita con un cambio de bloque de construcción sintético en al menos una etapa sintética.

En algunas modalidades, las moléculas del producto final son biológicamente activas, por ejemplo, comprenden un polímero seleccionado entre un polisacárido, un polipéptido y un polinucleótido, y la modificación comprende cambiar la secuencia monomérica del polímero. En otras modalidades, las moléculas del producto final comprenden moléculas orgánicas pequeñas y la modificación comprende cambiar la estructura de al menos una parte de la molécula. Por ejemplo, las moléculas del producto final pueden comprender moléculas orgánicas pequeñas y la estructura que da como resultado una respuesta detectable predeterminada comprende un resto cíclico que tiene al menos un sustituyente y la modificación comprende cambiar la estructura del sustituyente; de esta manera, las moléculas del producto final pueden comprender una biblioteca de moléculas que tienen cada una un resto cíclico diferente y pueden identificarse uno o más restos cíclicos que tienen una respuesta detectable predeterminada indicativa de una actividad útil, y el patrón sustituyente de los restos cíclicos puede entonces variarse para optimizar aún más la estructura molecular para la actividad útil.

En otras modalidades, las moléculas del producto final comprenden moléculas orgánicas pequeñas y la estructura que da como resultado una respuesta detectable predeterminada comprende al menos un grupo funcional, y la modificación comprende hacer reaccionar el grupo funcional para formar una pluralidad de estructuras diferentes; de esta manera, las moléculas del producto final pueden comprender una biblioteca de moléculas que tienen cada una esqueleto o resto de armazón diferente y pueden identificarse uno o más restos de esqueleto que tienen una respuesta detectable predeterminada indicativa de una actividad útil, y el uno o más restos pueden entonces modificarse por derivación en uno o más grupos funcionales para optimizar aún más la estructura molecular para la actividad útil.

En algunos procesos, dicho agente comprende un miembro de unión marcado y la medición comprende lavar la fase sólida y después medir un parámetro indicativo de la cantidad de marcador unido a la fase sólida a través de las moléculas del producto final; o dicho agente comprende una enzima y un sustrato enzimático, el sustrato enzimático tiene un parámetro medible que se modifica por la actividad de la enzima sobre el sustrato, y la medición comprende medir dicho parámetro medible. El sustrato de la enzima puede ser cromogénico o fluorogénico, por ejemplo. El contacto con el agente puede comprender el contacto secuencial de la fase sólida con la enzima y después con el sustrato de la enzima.

Se ilustra, además, por las Figuras 21 y 22 un sistema para usar en la síntesis y selección de moléculas, el sistema proporciona una vía a lo largo de la cual puede moverse una fase sólida alargada y que comprende dispuestas a lo largo de la vía en una dirección de arriba hacia abajo: estaciones de tratamiento secuencial, cada una para realizar una etapa respectiva de una síntesis en fase sólida, al menos una de las estaciones de tratamiento que comprende dispositivos de deposición en plural para la deposición dirigida espacialmente de bloques de construcción sintéticos sobre la fase sólida; una estación de tratamiento para poner en contacto la fase sólida con un agente que, cuando entra en contacto con un analito que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para tal analito para crear una respuesta medible; y una estación de medición para medir la cantidad de respuesta medible de cada área espacialmente distinta, el sistema comprende, además, una computadora que se adapta para estar en comunicación de señal con, o que está en comunicación de señal con, la estación de medición y programada para identificar la respuesta medible predeterminada y determinar la estructura de la molécula del producto final correspondiente a partir de los datos disponibles para la computadora.

Las Figuras 21 y 22 ilustran adicionalmente un sistema para usar en la síntesis y la selección de moléculas, el sistema proporciona una vía para que una fase sólida alargada se mueva, el sistema comprende dispuesto a lo largo de la vía en una dirección corriente abajo: estaciones de tratamiento secuencial, cada una para realizar una etapa respectiva de una síntesis en fase sólida, al menos una de las estaciones de tratamiento que comprende dispositivos de deposición plurales para la deposición espacialmente dirigida de bloques de construcción sintéticos sobre la fase sólida y al menos una de las estaciones de tratamiento que comprende los dispositivos de contacto de fase de la descripción; una estación de tratamiento para poner en contacto la fase sólida con un agente que, cuando entra en contacto con un analito que tiene una propiedad predeterminada, experimenta un proceso específico para dicho analito para crear una respuesta medible; y una estación de medición para medir la cantidad de la respuesta medible de cada área espacialmente distinta.

De regreso a la Figura 21, esta ilustra esquemáticamente la aplicación de la invención a la medicina personalizada. El número de referencia 560 indica una consulta entre un paciente y un médico. Se toma una muestra del paciente y un científico indicado en 561 proporciona al cabezal de deposición 565 una sustancia derivada de la muestra que se asocia con la enfermedad del paciente. La sustancia puede ser un receptor celular mutante asociado con un cáncer, por ejemplo.

5 El sistema funciona entonces para sintetizar compuestos y seleccionarlos para una interacción especificada con la sustancia, por ejemplo, afinidad de unión con ella. Por lo tanto se prepara y selecciona una biblioteca inicial, a partir de la cual se identifican compuestos seleccionados que tienen un rendimiento en un cierto nivel. La biblioteca inicial se expande alrededor de esos compuestos seleccionados, para crear una segunda biblioteca de compuestos cuyas estructuras representan la modificación de los compuestos seleccionados. La expansión puede controlarse completamente por la computadora 475 mediante el uso de un algoritmo apropiado con el cual se programa o puede implicar al menos una

10 entrada humana parcial como se indica por la línea de puntos en la Figura 21. La segunda biblioteca se explora para identificar cualquier compuesto que tenga un rendimiento mejorado y, según se desee, el procedimiento puede repetirse una o más veces para crear una tercera y opcionalmente otras posteriores bibliotecas hasta que se identifiquen que uno o más compuestos tienen propiedades satisfactorias para usar en el tratamiento del paciente. Conceptualmente, tales compuestos pueden considerarse derivados del sistema corriente abajo del sensor 558 y transferirse al médico facultativo para su uso en el tratamiento del paciente en una consulta adicional 560.

Para concluir con relación a las Figuras 21 y 22, ilustran un sistema para llevar a cabo un proceso heterogéneo, que comprende: un aparato de tratamiento configurado para contener una fase fluida que fluye y una fase sólida alargada que se mueve longitudinalmente en contacto mutuo; un dispositivo de accionamiento controlable para mover la fase sólida a través del aparato de tratamiento; un dispositivo dosificador de fluido controlable (una bomba o una válvula, o una combinación de estos) para proporcionar un flujo controlado de la fase fluida al aparato de tratamiento; un sensor dispuesto para detectar un parámetro de la fase sólida después de que la fase sólida pase a través del aparato de tratamiento; un procesador adaptado para estar en comunicación de señal con el sensor y con al menos uno del dispositivo de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido para recibir una señal de entrada del sensor y enviar una señal de salida a al menos uno del dispositivo de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido, el procesador se programa para controlar al menos uno de los dispositivos de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido en respuesta al parámetro detectado. Como ya se mencionó, el sistema puede comprender un sensor dispuesto para detectar un parámetro de la fase fluida después de que la fase fluida pase a través del aparato de tratamiento, adicionalmente o

20 25 30

alternativamente al sensor dispuesto para detectar un parámetro de la fase sólida; en tal caso, el procesador se adapta para estar en comunicación de señal con el sensor para recibir una señal de entrada del sensor y enviar una señal de salida a al menos uno del dispositivo de accionamiento y el dispositivo de medición de fluido.

El sistema puede comprender además una fuente de energía controlable (por ejemplo, una fuente de calor, un transductor ultrasónico o un magnetrón, láser, diodo emisor de luz, lámpara de vapor de mercurio (fuente UV) u otra fuente de radiación electromagnética) que se dispone para que la energía suministrada desde la fuente al menos a la fase fluida y a la fase sólida donde están en contacto mutuo, y que está en comunicación de señal con el procesador, el procesador se programa para controlar la fuente de energía sensible al parámetro detectado.

40 Escalado

Los sistemas de la invención pueden ampliarse para la síntesis a granel o a semigranel al proporcionar sistemas de síntesis plurales, particularmente múltiples, que realizan la misma síntesis. En otras palabras, puede proporcionarse una pluralidad de sistemas de síntesis idénticos en paralelo.

45 EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos 1 a 8 sirven para ilustrar la química de pretratar la cinta de algodón lista para usar en la síntesis continua de péptidos en fase sólida mediante el uso de química de Fmoc. Los ejemplos ilustran la química mediante el uso de la metodología por lotes, pero la química puede aplicarse en un proceso continuo mediante el uso de un sistema y método de la invención.

Ejemplo 1.

55 Pretratamiento de la cinta de algodón antes de la derivación química

- 1 Registrar la masa seca de algodón lo más cercana 0.01 g.
- 2 Haga funcionar una lavadora doméstica sin detergente ni textiles para eliminar los residuos.
- 3 Desenrollar la cinta de algodón y colocarla en la lavadora con 10 ml de detergente.
- 4 Tener en cuenta la marca y el modelo de la lavadora, junto con el detergente.
- 5 Configurar la máquina para un ciclo caliente (65 C).
- 6 Una vez que la máquina haya terminado, retirar la cinta y secar a temperatura ambiente durante la noche.
- 7 Grabar la masa de la cinta.
- 8 Colocar la cinta en un vaso de precipitados que contenga 1125 ml de agua destilada y caliente hasta que hierva.
- 9 Continuar hirviendo el algodón por 5 minutos y después apagar el fuego.
- 10 Una vez frío, retirar el algodón del agua y colocarlo en 200 ml de etanol al 99 %. Permitir que repose durante la noche.

ES 2 669 022 T3

- 11 Retirar el algodón del alcohol y succionar hasta secar en un embudo de filtro de vacío.
- 12 Registrar la masa de algodón y regresarla al embudo del filtro y succionar durante otros 2 minutos.
- 13 Registrar la masa de algodón, si está dentro del 10 % de la masa del valor registrado en el paso 12 y después terminar, si no se repite hasta que la masa se encuentre dentro del límite aceptable.
- 5 14 Tomar dos muestras de 1.5 cm de la cinta, una de cada extremo. Registrar las masas de las muestras a 0.001 g y guárdelas en recipientes herméticos etiquetados en un congelador.

Ejemplo 2.

10 Activación ácida del algodón

- 1 Dividir el algodón en tres lotes aproximadamente iguales, y registrar la masa de cada uno. Identificar cada uno (A, B y C).
- 2 Adicionar las masas de los tres lotes y utilizar esto para calcular el volumen de TFA/DCM que se necesita mediante el uso de la fórmula: $V = 10 \text{ ml} \times M$, donde V es el volumen del 25 % v/v TFA/DCM necesario, y M es la masa de algodón en gramos.
- 15 3 Preparar la solución ácida mediante la adición del volumen calculado de TFA (0.25 V) gota a gota a un recipiente agitado que contenga el volumen calculado de DCM (al 1 ml más cercano)
- 4 Colocar los tres lotes de cinta de algodón en tres frascos cónicos de vidrio rotulados.
- 20 5 Verter los volúmenes requeridos de TFA/DCM en cada matraz, y tapar los matraces con algodón.
- 6 Dejar los frascos por aproximadamente 60 minutos (+ o - 5 minutos).
- 7 Retirar cada lote de algodón del ácido y colocarlo en un vaso de precipitados que contenga 6 ml por gramo de algodón de DCM y dejarlo durante 5 minutos.
- 8 Lavar cada lote de algodón con DCM mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 25 9 Lavar cada lote de algodón con DIPEA/DCM al 5 % mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 10 Lavar cada lote de algodón con DCM mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 11 Succionar hasta secar en un embudo de vacío.
- 12 Colocar cada lote de algodón en un matraz cónico etiquetado que contiene 1.3 ml por gramo de algodón de DMF.
- 13 Dejar por aproximadamente 2 horas y proceder directamente al ejemplo 3.

30

Ejemplo 3.

Unión del espaciador ácido aminohexanoico al algodón

- 35 1 Calcular el volumen de reactivo necesario a 1.3 ml de solución por gramo de algodón.
- 2 Colocar el volumen calculado de DMF en un matraz cónico. Después adicionar las masas calculadas de HOBt y ácido Fmoc-aminohexanoico a la DMF de modo que su concentración sea de 0.6 M. Adicionar suficiente volumen de N-metilimidazol para dar una concentración de 1.2 M.
- 40 3 Agitar hasta que todos los sólidos se disuelvan, y después adicionar gota a gota durante 15 minutos el volumen requerido de DIC para dar una concentración de 0.6 M.
- 4 Dejar que la solución se agite por 15 minutos más.
- 5 Colocar cada lote de algodón en un matraz cónico etiquetado y adicionar la solución como se preparó en las etapas 2, 3 y 4. Tapar la parte superior del matraz con algodón.
- 6 Colocar los frascos cónicos en un sonicador durante una hora.
- 45 7 Dejar los matraces a temperatura ambiente (registrar al 1 C más cercano) durante aproximadamente 16 horas (+ o - 1 hora).
- 8 Lavar con DMF mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 9 Lavar con etanol mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 10 Lavar con DCM mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 50 11 Tomar dos muestras de 1.5 cm de cada uno de los lotes (una de cada extremo) y colocarlas en viales etiquetados y guardarlos en un congelador.

Ejemplo 4.

55 Lavado

- 1 Colocar el algodón o la cinta en un matraz.
- 2 Adicionar el volumen correcto de solvente (6 ml por g de material).
- 3 Dejar por 10 minutos.
- 60 4 Retirar el algodón o la cinta del solvente y succionar hasta secar en el embudo de vacío durante 30 segundos. Repetir las etapas 1, 2, 3 y 4 dos veces más.

Ejemplo 5.

65 Determinación de la carga

Determinación de la carga mediante el uso del procedimiento descrito en Biotechnology and Bioengineering, vol. 61, núm. 1, 2000, pág. 55-60.

- 1 Tomar muestras de 6 x 10 mg de cada lote de cinta y colocarlas en viales de vidrio marcados individualmente.
- 2 Registrar con precisión la masa de cada muestra hasta 0.00001 g.
- 5 3 Colocar en cada vial con una finpipeta 1000 µl de 20 % v/v de piperidina en DMF.
- 4 Tapar los viales y dejarlos en remojo durante 24 horas a temperatura ambiente.
- 5 De cada uno de los viales tomar una alícuota de 50 µl y transferirla a otro vial marcado y llevar hasta 5000 µl con la adición de 4950 µl de DMF.
- 6 Construir un blanco mediante el uso de 50 µl de piperidina al 20 % de piperidina/DMF y 4950 µl de DMF.
- 10 7 Establecer la absorbancia máxima para el espectrómetro UV-vis a 301 nm.
- 8 Registrarla absorbancia de cada muestra contra el blanco.
- 9 Determinar la carga mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$FS=(1000A)/(M(7800D))$$

15

donde:

FS es la carga en mmol g⁻¹

A es absorbancia

M es la masa de la muestra en mg

20 D es el factor de dilución de 0.01 y

7800 es el coeficiente de extinción en l mol⁻¹ cm⁻¹

Ejemplo 6.

25 Tapado

- 1 Registrar la masa de cada lote de cinta.
- 2 Mezclar una solución de 1:2:3 v/v/v anhídrido acético/N-metilimidazol/DMF mediante la adición gota a gota del anhídrido acético a la DMF y el N-metilimidazol.
- 30 3 Colocar cada lote en un matraz cónico y adicionar 1.3 ml por g de cinta de la solución de la etapa 2 a cada uno.
- 4 Dejar los frascos por 1 hora.
- 5 Retirar cada lote de cinta y succionar el embudo de vacío durante 30 segundos.
- 6 Lavar con DMF mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 7 Lavar con etanol mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 35 8 Lavar con DCM mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 9 Tomar dos muestras de 1.5 cm de cada lote y colocarlas en viales marcados y guardarlos en el congelador.

Ejemplo 7

40 Desprotección

Procedimiento

- 1 Preparar una solución del 20 % v/v de dietilamina en DMF.
- 45 2 Colocar cada lote de cinta en un matraz cónico marcado.
- 3 Adicionar 2 ml por g de cinta de la solución al 20% de dietilamina/DMF a cada matraz.
- 4 Dejar los matraces a temperatura ambiente (registrar) durante 15 minutos.
- 5 Retirar cada lote de cinta y succionar hasta secar en el embudo de vacío.
- 6 Lavar con DMF mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 50 7 Lavar con etanol mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 8 Lavar con DCM mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 9 Secar hasta masa constante.
- 10 Registrar la masa de cada lote.

55 Ejemplo 8

Unión del enlazador de Rink a la cinta

- 1 Registrar la masa de cada lote de cinta.
- 60 2 Desproteger cada lote de cinta mediante el uso del procedimiento del ejemplo 7.
- 3 Colocar cada lote de cinta en un matraz que contiene 1.3 ml por g de cinta de DMF y dejar que se hinche durante dos horas.
- 4 Calcular la cantidad de reactivos necesarios para dar 3 equivalentes de ácido de Rink y HATU por grupo activo en la cinta mediante la asunción de una carga de 140 µmol g⁻¹.
- 65 5 Calcular la masa de DIPEA necesaria para dar 6 equivalentes.
- 6 Disolver el HATU y el ácido de Rink en 1.3 ml de DMF por gramo de cinta. Adicionar DIPEA y agitar durante 1 minuto.

ES 2 669 022 T3

- 7 Retirar cada pedazo de cinta y succionar en el embudo de vacío durante 30 segundos.
- 8 Colocar cada uno de los lotes de cinta en un matraz que contenga la solución preparada en la etapa 5.
- 9 Colocar los frascos en el sonicador y sonicar durante 1 hora.
- 10 Dejar los frascos en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 5 11 Retirar cada uno de los lotes de cinta de los reactivos y succionar hasta secar en el embudo de vacío.
- 12 Lavar con DMF mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 13 Lavar con etanol mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 14 Lavar con DCM mediante el uso del procedimiento del ejemplo 4.
- 15 Tomar dos muestras de 1.5 cm de cada uno de los lotes (una de cada extremo) y colocarlas en viales etiquetados y
10 guardarlos en un congelador.

Reivindicaciones

1. Un sistema para someter una fase sólida alargada móvil longitudinalmente (1) a una pluralidad de tratamientos sucesivos, que comprende una pluralidad de dispositivos de contacto de fase (400, 401, 500) para poner en contacto la fase sólida móvil alargada con una fase de fluido que fluye (2), cada dispositivo de contacto de fase comprende (i) un conducto (3) que es circular o no circular en su sección transversal y define un lumen para contener tanto la fase de fluido que fluye (2) como la fase sólida alargada móvil (1), (ii) puertos de la fase fluida (7, 8) en comunicación con el lumen para permitir que la fase fluida ingrese al lumen, fluya a través de él y salga de él, y (iii) puertos de la fase sólida (9, 10) en comunicación con el lumen para permitir que la fase sólida móvil entre en el lumen, se mueva a través de él y salga de él, el dispositivo de contacto de fase se adapta para evitar la salida de fluido desde su interior a través de los puertos de la fase sólida; en donde:
- el sistema se dispone para que se defina una vía de la fase sólida entre los dispositivos de contacto de fase sucesivos (400, 401, 500) de manera tal que la fase sólida pueda moverse a través de los dispositivos de contacto de fase sucesivos uno tras otro;
- un primer dispositivo de contacto de fase (400) y un segundo dispositivo de contacto de fase (401) se disponen sucesivamente a lo largo de la vía y se disponen para recibir fluido de una primera fuente de fluido común;
- un tercer dispositivo de contacto de fase (500) a lo largo de la vía se dispone para recibir fluido de una segunda fuente de fluido.
2. Un sistema de la reivindicación 1 en donde el primer y segundo dispositivos de contacto de fase (400, 401) se disponen de la manera de A o B:
- A. para recibir fluido desde la primera fuente de fluido de manera que un puerto de la fase fluida del primer dispositivo de contacto de fase (400) está en comunicación de fluido con un puerto de la fase fluida del segundo dispositivo de contacto de fase (401) por el cual el fluido puede fluir desde el primer dispositivo de contacto de fase al segundo dispositivo de contacto de fase; o
- B. para recibir fluido de la primera fuente de fluido de manera que ambos se disponen para comunicarse con la primera fuente de fluido a través de una vía de flujo que no incluye ningún dispositivo de contacto de fase.
3. Un sistema de la reivindicación 1 o 2, donde el primer y segundo dispositivos de contacto de fase (400, 401) se acoplan de manera liberable, el primer y segundo dispositivos de contacto de fase cada uno comprende opcionalmente placas interconectadas de manera liberable, las placas comprenden un par de placas que están en relación cara a cara opuesta y que definen entre sus caras opuestas una longitud del conducto que se extiende en una dirección paralela al par de placas, y en donde una placa del par de placas del primer dispositivo de contacto de fase es compartida por el segundo dispositivo de contacto de fase para formar una placa del par de placas del segundo dispositivo de contacto de fase.
4. Un sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos algunos de los dispositivos de contacto de fase sucesivos se disponen en una o más pilas de dispositivos de contacto de fase (473), cada una de ellas comprende una pluralidad de dispositivos de contacto de fase que se acoplan entre sí y que están en, o pueden ponerse en, comunicación fluida con una fuente de fluido común para los dispositivos de contacto de fase de esa pila, dichos primer y segundo dispositivos de contacto de fase se disponen en la misma pila, opcionalmente en donde la pila o cada pila incluye además una carcasa que aloja los dispositivos de contacto de fase y rodillos conectados dispuestos para guiar la fase sólida a lo largo de la vía de la fase sólida fuera de los dispositivos de contacto de fase, opcionalmente donde al menos un rodillo de cada pila es un rodillo de accionamiento en conexión con un dispositivo de accionamiento para hacer que el rodillo gire y conduzca la fase sólida.
5. Un sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que incluye además (a) y/o (b):
- (a) un dispositivo de deposición dispuesto fuera de los módulos sucesivos de contacto de fase para depositar un reactivo en la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía, p. ej., en donde la vía dispone a lo largo de ella sucesivamente (i) un dispositivo de deposición para depositar un reactivo sobre la fase sólida mientras se mueve a lo largo de la vía, después (ii) un módulo de contacto de fase y (iii) un dispositivo sensor para determinar un parámetro de la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía, el dispositivo se dispone opcionalmente entre dos de los sucesivos módulos de fase de contacto;
- (b) un dispositivo sensor (558) dispuesto fuera de los dispositivos sucesivos de contacto de fase para determinar un parámetro de la fase sólida a medida que se mueve a lo largo de la vía.
6. Un sistema de la reivindicación 5 (a) que comprende además una zona de deposición en la que se disponen una pluralidad de dispositivos de deposición (465, 466, 467) a lo largo de la vía para depositar reactivos en la fase sólida en forma espacialmente dirigida.
7. Un sistema de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde, para cada dispositivo de contacto de fase, la fase fluida es una fase líquida, y en donde la adaptación para evitar dicha salida de fluido es que el aparato se adapta de manera que cuando el aparato está en posición vertical, los puertos de la fase sólida (9, 10) se

espacian por encima de los puertos de la fase de fluido (7, 8), por lo que en uso la fase líquida no entra en contacto con los puertos de la fase sólida.

- 5 8. Un sistema de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde, para cada dispositivo de contacto de fase, el conducto (3) comprende una región en la que el conducto sufre un cambio de dirección, opcionalmente en donde el conducto comprende dos brazos que se interconectan por dicha región, el aparato se configura para que los dos brazos estén en posición vertical y en interconexión de fluido en sus extremos inferiores cuando el aparato está en uso.
- 10 9. Un sistema de la reivindicación 8, en donde la región comprende un rodillo (115) cuyo eje de rotación es transversal a la dirección del movimiento de la fase sólida y que se dispone para que la fase sólida corra sobre una parte de su circunferencia en la medida en que la fase sólida cambia de dirección.
- 15 10. Un sistema de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el sistema comprende, además, al menos un rodillo entre cada uno de los módulos de contacto de fase a lo largo de la vía de la fase sólida, para guiar la fase sólida cuando se mueve de un dispositivo de contacto de fase al siguiente.
- 20 11. Un proceso para tratar una fase sólida alargada móvil (1) con una fase fluida que fluye (2), que comprende mover la fase sólida y la fase fluida a través de un lumen de un conducto (3) en el que las dos fases entran en contacto mutuo, el proceso somete a una fase sólida alargada móvil longitudinalmente (1) a una pluralidad de tratamientos sucesivos, el proceso comprende pasar la fase sólida alargada a través de un sistema de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10.
- 25 12. Un proceso de la reivindicación 11 en donde la fase fluida se hace fluir a través del lumen en una dirección opuesta al movimiento de la fase sólida.
- 30 13. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12 en donde la fase sólida alargada (1) comprende un sustrato y opcionalmente una sustancia unida a esta, y opcionalmente en donde el sustrato comprende algodón u otro material celulósico, un polímero sintético o vidrio.
- 35 14. Un proceso de la reivindicación 13 en donde la fase fluida es una fase líquida y el proceso comprende la síntesis en fase sólida, y el reactivo reacciona con el sustrato o una sustancia unida a este para eliminar un grupo protector, activar un grupo funcional o adicionar un bloque de construcción sintético al sustrato o la sustancia por formación de enlace covalente.
- 40 15. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que comprende una etapa de una síntesis en fase sólida.
- 45 16. Un proceso de la reivindicación 15 en donde el proceso tiene un producto final que es un polímero biológico, p. ej., un polipéptido, un polinucleótido o un polisacárido.
- 50 17. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que comprende una etapa de un ensayo.
18. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 que comprende un lavado de la fase sólida.
19. Un procedimiento de la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en donde la fase sólida tiene una sustancia unida a esta covalentemente.
20. Un procedimiento de la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en donde la fase sólida tiene una sustancia unida a esta de forma no covalente, p. ej., por adsorción.
21. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 20 en donde la fase fluida es una fase líquida.

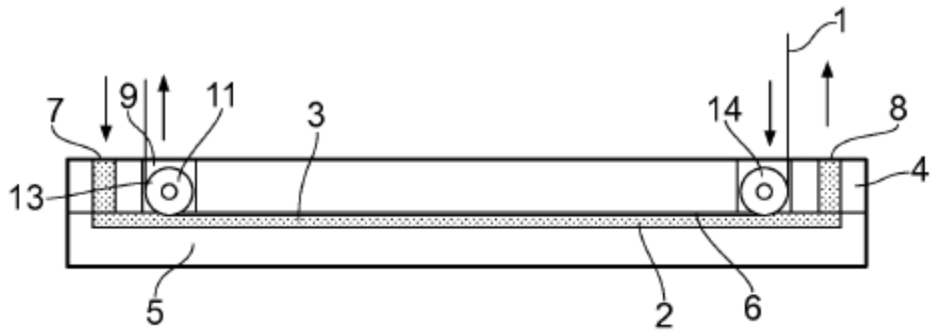


FIG. 1

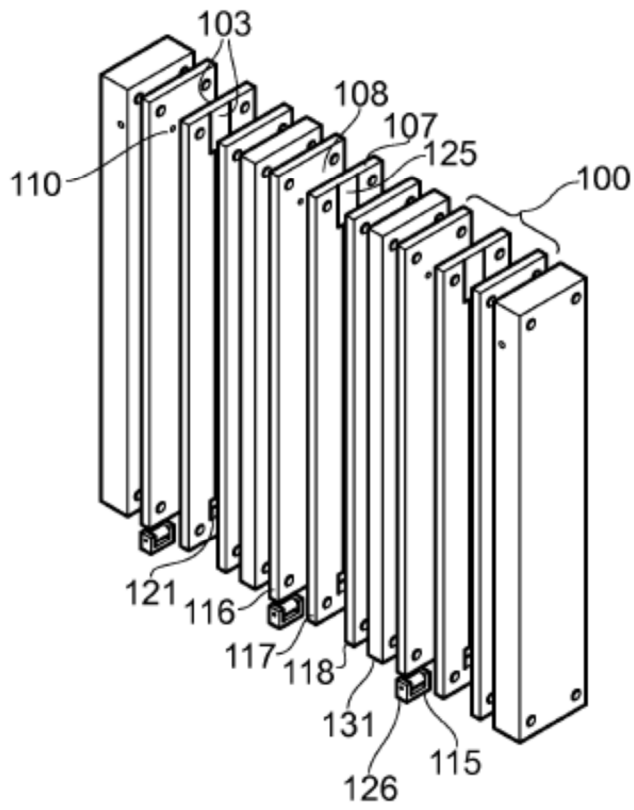
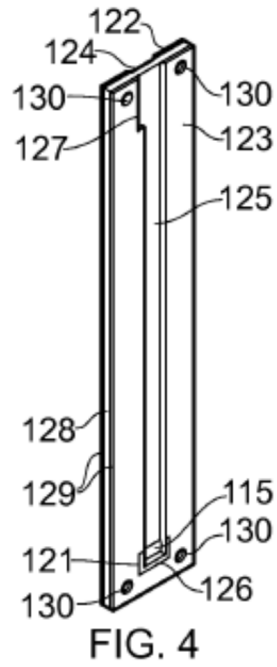
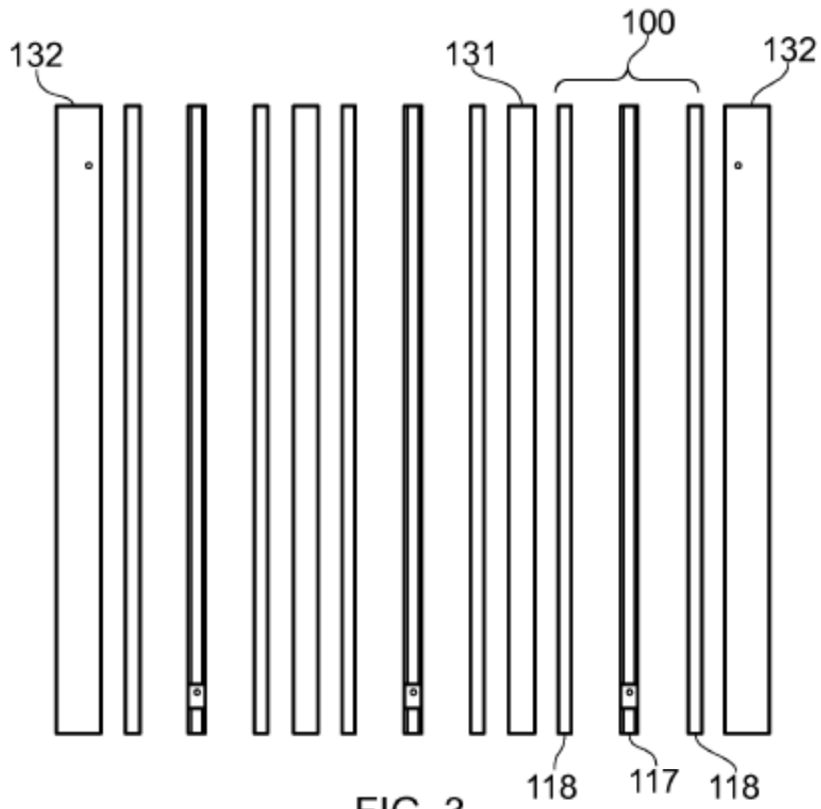


FIG. 2



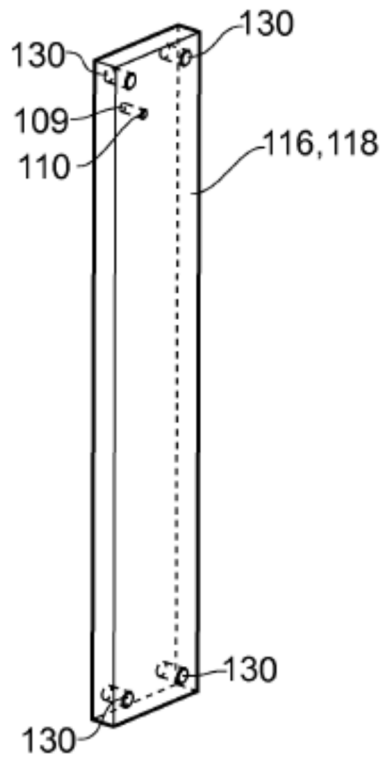


FIG. 5

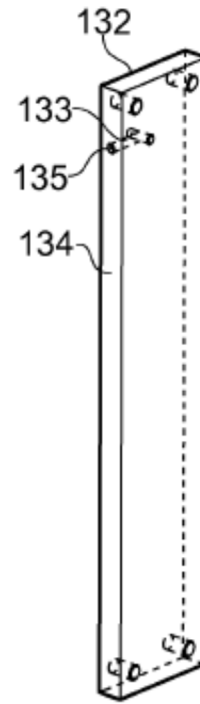


FIG. 6

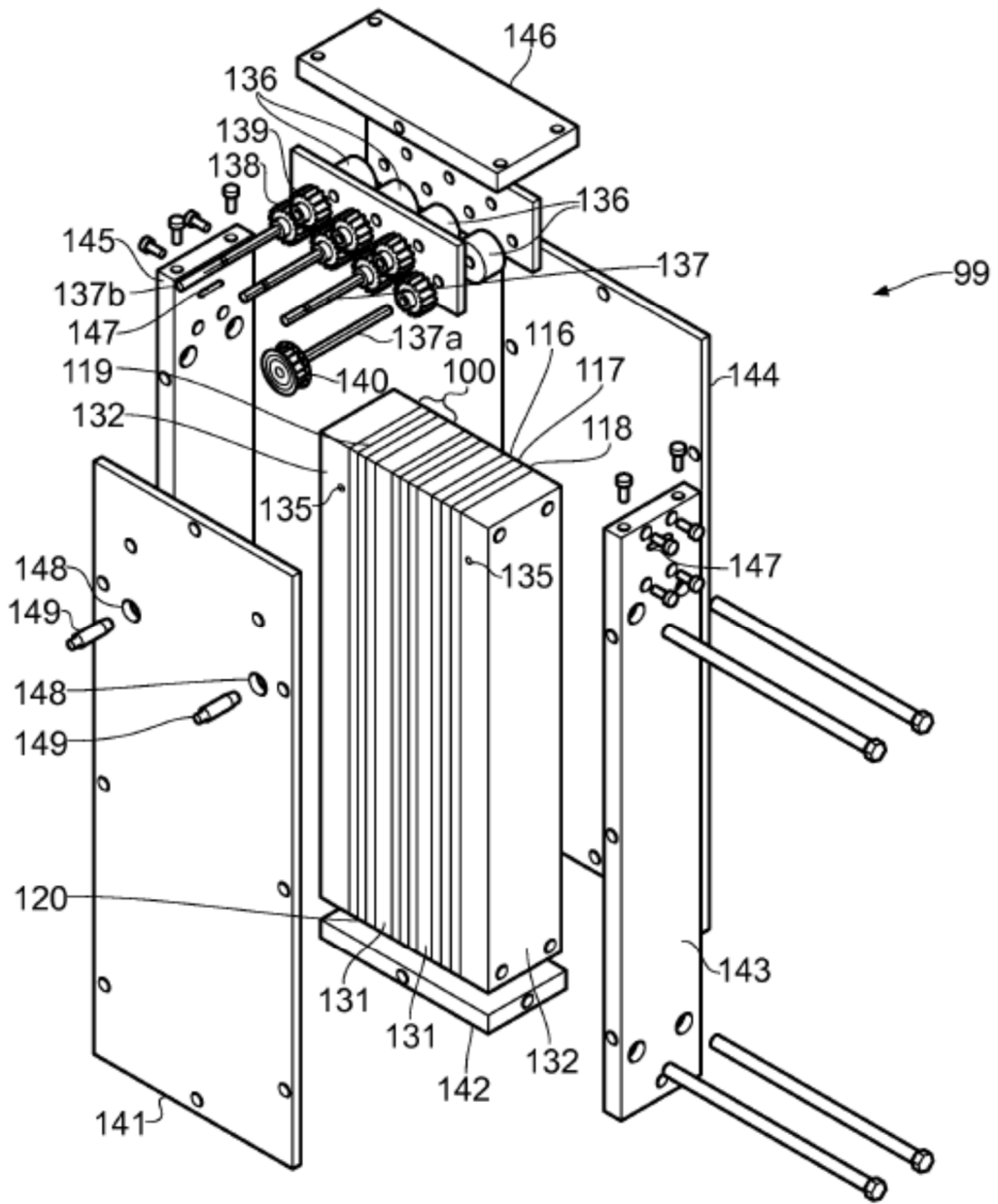


FIG. 7

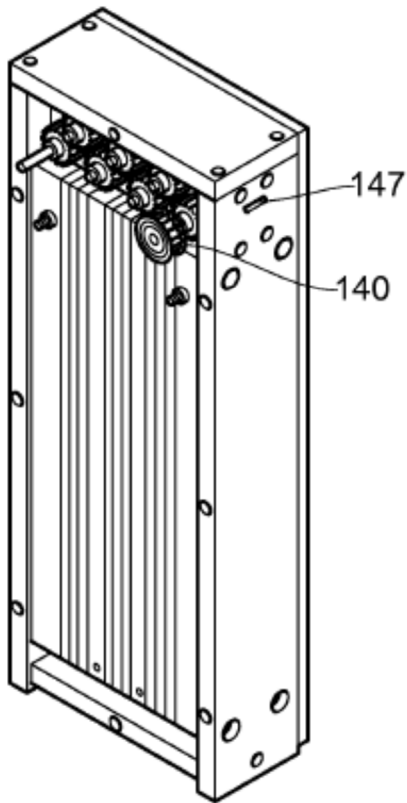


FIG. 8

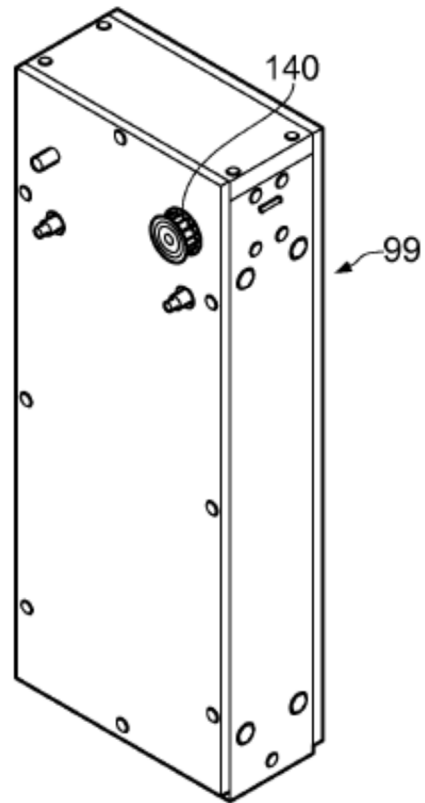


FIG. 9

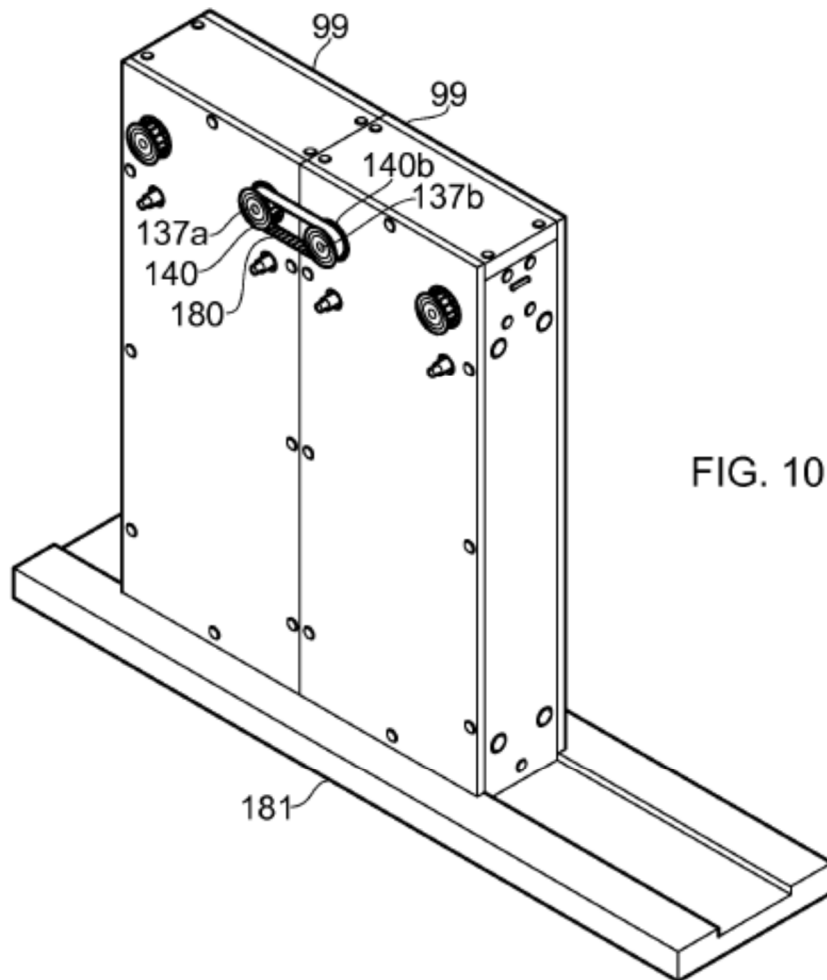


FIG. 10

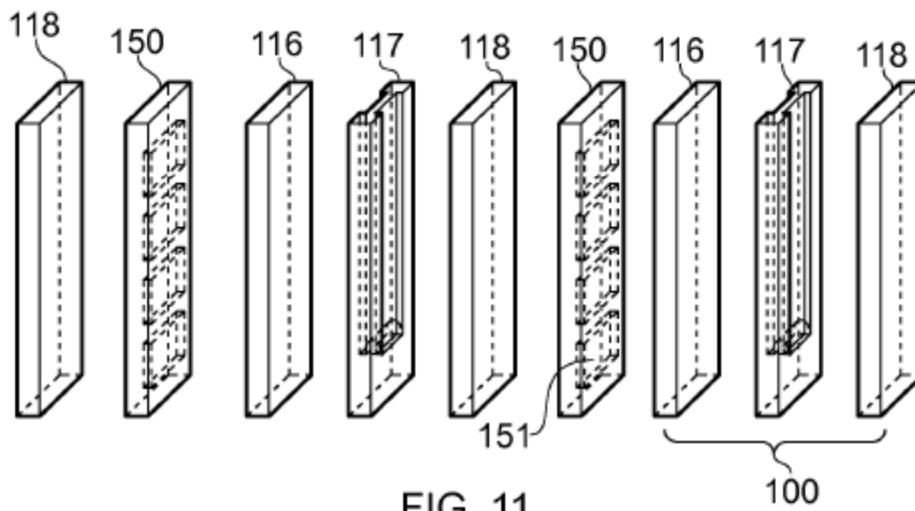


FIG. 11

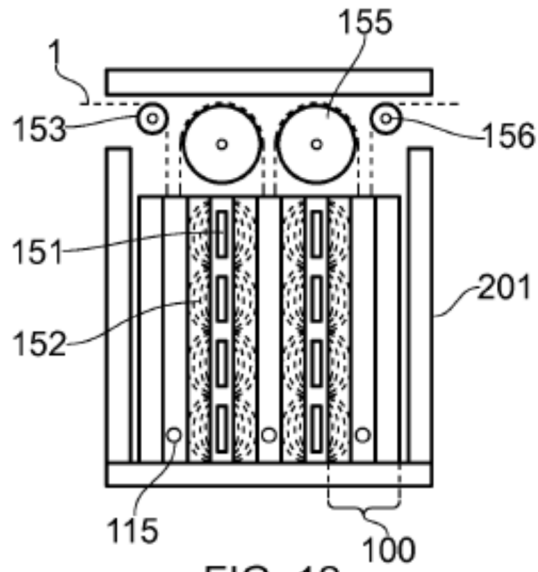


FIG. 12

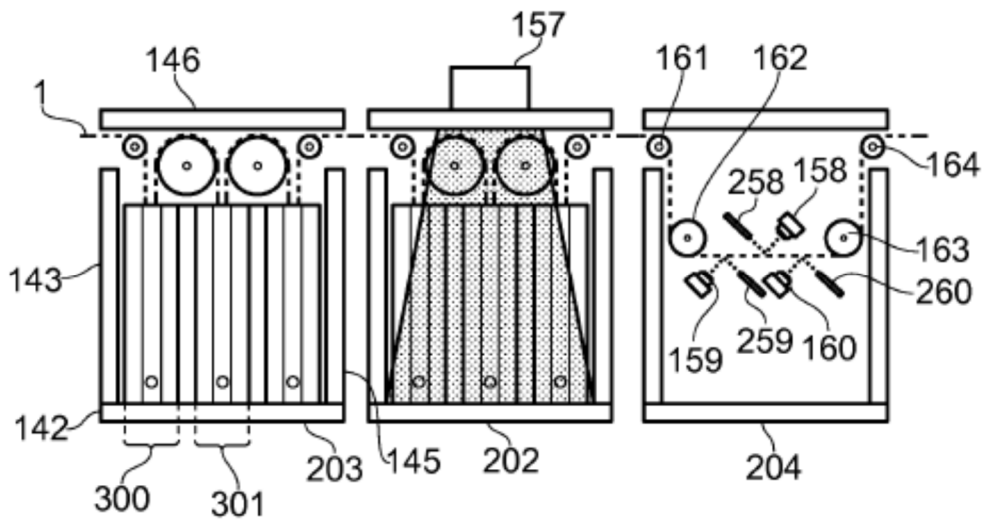


FIG. 13

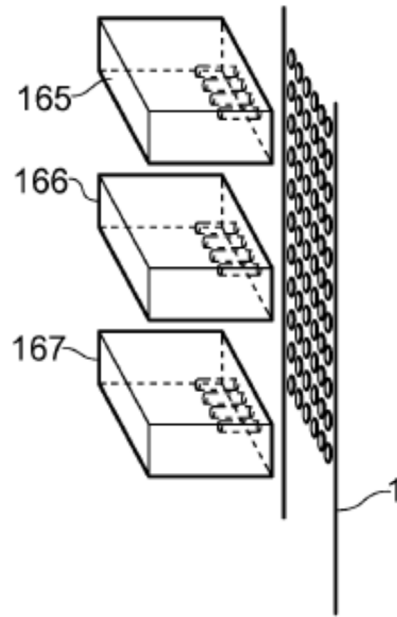


FIG. 14

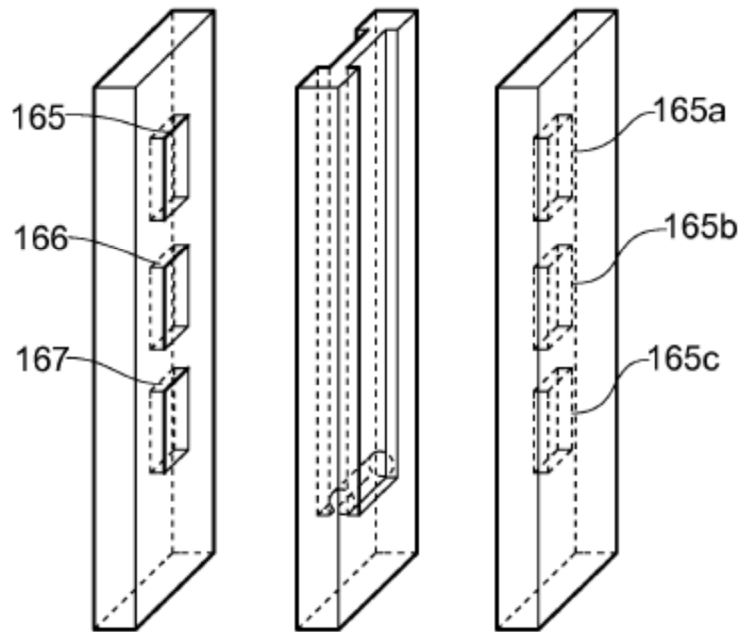


FIG. 15

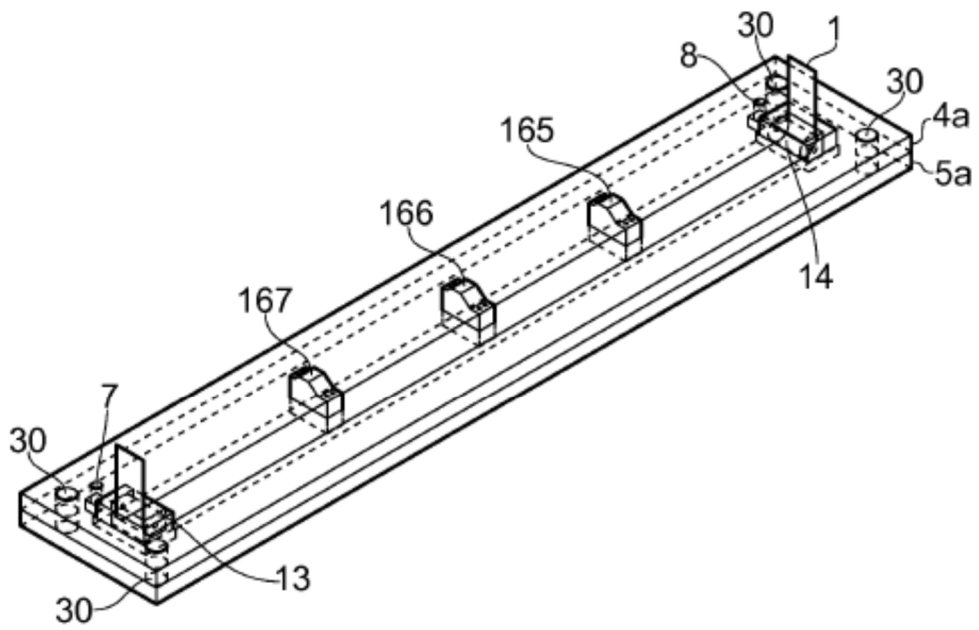


FIG. 16

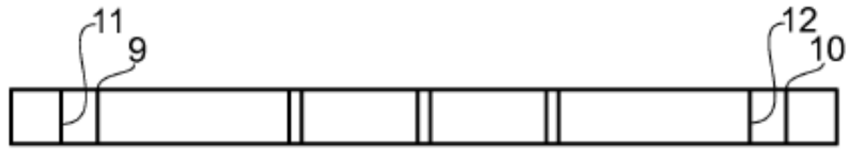


FIG. 17

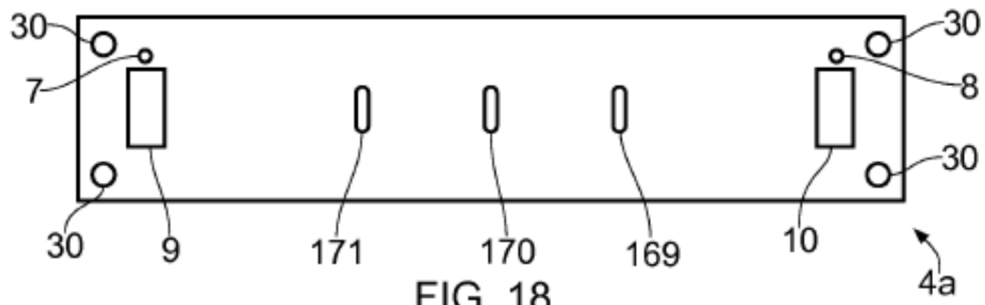


FIG. 18

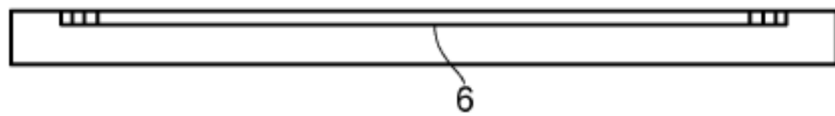


FIG. 19



FIG. 20

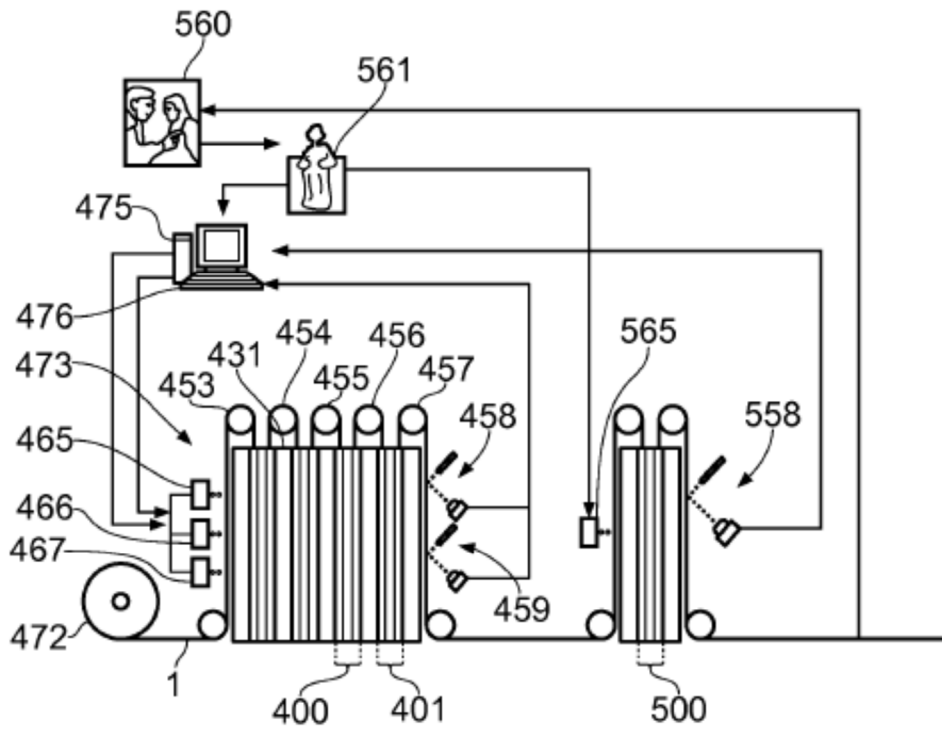


FIG. 21

