(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 769 328**

(51) Int. Cl.:

G01N 30/60 (2006.01)
B01D 15/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2011 PCT/EP2011/005217**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12055499**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2011 E 11771036 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 2633307**

(54) Título: **Dispositivo para la separación por cromatografía de una mezcla de sustancias y su uso**

(30) Prioridad:

29.10.2010 DE 102010049789

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2020

(73) Titular/es:

FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH (100.0%)
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.H., DE

(72) Inventor/es:

LEINENBACH, HANS-PETER;
GERNER, FRANZ-JOSEF;
KUHN, STEFAN y
PRIESNITZ, PATRICK

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 769 328 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la separación por cromatografía de una mezcla de sustancias y su uso

La invención se refiere a un dispositivo para la separación por cromatografía de una mezcla de sustancias, que está configurado como carcasa y que contiene un medio de separación en la zona parcial central. En la zona parcial superior del dispositivo se encuentra un canal de entrada radial para el fluido que se va a separar, que se extiende hasta el centro de la zona parcial superior y amplía la misma en forma de cúpula. La carcasa dispone de un canal de salida en la zona parcial inferior. En el interior del dispositivo, los elementos de separación sirven para delimitar la zona parcial superior e inferior del medio de separación. La configuración constructiva de acuerdo con la invención del dispositivo permite, a este respecto, una distribución uniforme del fluido y un flujo en esencia simultáneo a través del medio de separación.

Para lograr un buen rendimiento de separación en los procesos de separación por cromatografía, se requiere una distribución uniforme del fluido que se va a separar en el medio de separación así como un flujo simultáneo a través del medio de separación. Los dispositivos conocidos se aplican en muchas áreas, tales como, por ejemplo, en áreas técnicas, analíticas, médicas y farmacéuticas.

Tales dispositivos de cromatografía consisten en una carcasa o columna, que habitualmente están divididas en una zona parcial superior, inferior y central. En la zona parcial central se encuentra, por norma general, el medio de separación, que también se puede denominar fase estacionaria o adsorbente. La fase estacionaria consiste normalmente en un sólido, un gel o una sustancia aplicada sobre un soporte.

El medio o fluido que se va a separar, también conocido como fase móvil, fluye a través del medio de separación. La mezcla de sustancias de la fase móvil, a este respecto, puede ser líquida y/o estar cargada con sustancias suspendidas o sólidas.

En algunos tipos de aplicación, las zonas parciales superior y/o inferior disponen de un espacio libre que delimita las mismas del medio de separación, la llamada fase estacionaria. Para fijar el medio de separación en la zona parcial central, a menudo se proporcionan elementos de separación que consisten en cribas o redes. En muchos casos, estos están equipados en combinación con estructuras de soporte para la mejora de la estabilidad, así como con elementos internos especiales destinados a posibilitar una característica de fluido mejorada.

Las zonas parciales superior e inferior se pueden cerrar por un dispositivo de cierre superior o inferior, que puede estar configurado como una cubierta o tapa terminal.

La alimentación y la descarga del medio que se va a separar se pueden realizar de forma axial o radial.

Por el estado de la técnica ya se conocen muchos dispositivos de cromatografía o de adsorción.

Así, el documento EP 0 507 245 B1 describe una carcasa de adsorbedor con una disposición de distribuidor, que está configurada con forma de embudo y se estrecha cónicamente hacia el centro de la carcasa. Por ello se consigue una sedimentación rápida y/o completa del medio de separación y una separación mejorada de la solución que se va a separar.

El documento US 2001/002581 A1 describe el diseño de una carcasa de filtro en la que un filtro está dispuesto alrededor de un tubo cilíndrico o en el interior de un tubo cilíndrico. La entrada y la salida del fluido son radiales, situándose con la tubería de entrada y la tubería de salida a la misma altura. De los dibujos se desprende que el fluido separado, delante del tubo de salida, fluye a través de un espacio en forma de campana, que forma un espacio de gas a través del cual se produce la ventilación del sistema de filtración.

Por el documento EP 1 574 244 A2 se conoce una cubierta terminal para un dispositivo de filtración con una alimentación o descarga radial. En la cubierta terminal están previstos elementos de guía, por los que el fluido experimenta una inversión de dirección. Los elementos de guía están dispuestos en la zona de un canal en esencia circular o en forma de círculo parcial.

La solicitud WO 03/005018 A1 se ocupa de la optimización de sistemas de distribución de fluido, conectándose las estructuras de distribución de fluido utilizadas para los sistemas de filtración de manera fija a una red para la retención del medio de separación. Con ello se pretende evitar problemas de higiene y la formación de volúmenes muertos, así como conseguir una característica mejorada de flujo del fluido que se va a separar.

El documento DE 10 2008 053 131 A1 describe un procedimiento y una disposición para la esterilización de una carcasa de adsorbedor y del adsorbente, estando presentes la carcasa de adsorbedor y el adsorbente que se va a esterilizar por separado, pero formando un sistema cerrado a través de un equipo de unión.

El documento US 2009/0321338 desvela un aparato de cromatografía que configura entre la zona de cabeza o de fondo y la frita superior o inferior un espacio libre en el que desemboca la entrada de fluido o la salida de fluido.

El documento US 4722786 muestra una columna de cromatografía que presenta una parte central abombada, por la que entra la conducción de entrada.

El documento EP 0106419 describe un aparato de cromatografía en el que el fluido se introduce tangencialmente en una zona superior cónica del aparato.

En la inmunoaféresis terapéutica se utilizan sistemas en los que se emplean carcasas de pequeño volumen o carcasas complejas de mayor tamaño, por ejemplo de vidrio.

Una desventaja de estos sistemas es que son muy caros y están diseñados como aplicaciones multiuso. Los sistemas multiuso también conllevan el riesgo de una contaminación debido a su uso repetido en los pacientes y al hecho de que se tienen que almacenar en soluciones de conservación entre los tratamientos individuales.

En sistemas en los que las columnas cargadas se regeneran varias veces durante el tratamiento, se producen efectos de dilución y de descarte de plasma. Estas desventajas son siempre particularmente críticas cuando:

- se requieren muchos ciclos de regeneración por tratamiento y/o
- mayores volúmenes de columna.

Las columnas utilizadas en los sistemas desechables no se regeneran en el intervalo de un tratamiento. Por lo tanto, el riesgo de diluciones de plasma y/o pérdida de plasma ocurre en este caso solo en pequeña medida o no ocurre en absoluto.

Los sistemas desechables existentes, tales como, por ejemplo, los adsorbentes que trabajan con ligandos de aminoácidos, solo son adecuados para ciertas indicaciones debido a sus bajas capacidades de unión así como a sus selectividades insuficientes.

Los medios de separación con baja capacidad de unión requieren el uso de mayores volúmenes de columna. Sin embargo, solo se pueden conseguir mayores volúmenes con diámetros al mismo tiempo más grandes de las carcasas, ya que, de lo contrario, el tiempo de tratamiento aumenta de manera desproporcionada.

Un aumento del diámetro de la carcasa permite ciertamente altos caudales volumétricos de plasma, pero se producen problemas de distribución que hacen que el fluido que se va a procesar entre en el medio de separación en momentos diferentes. En estos casos se produce el arrastre de plasma y, por lo tanto, diluciones no deseadas. Este peligro aumenta en particular con un lecho de columna expuesto a un flujo lateral.

Si, por el contrario, se utilizan columnas de diámetro pequeño, es necesario ejecutar flujos de plasma mayores. Existe, a este respecto, el riesgo de que la capacidad de unión se reduzca, ya que en este caso el flujo lineal (cm/min) aumenta y el tiempo para la interacción intramolecular de los equivalentes de unión se hace demasiado corto. Además, existe un mayor riesgo de que se produzca una presión de adsorbedor o de columna excesivamente alta durante la fase de lavado, ya que esta se lleva a cabo con caudales volumétricos esencialmente mayores.

La invención se basa ahora en el objetivo de poner a disposición un dispositivo multifuncional para la separación por cromatografía, en particular por cromatografía de afinidad, de una mezcla de sustancias, que posibilite una distribución uniforme de fluido en el medio de separación y un flujo uniforme a través de la fase estacionaria, de modo que con ello se puedan eliminar las desventajas de los sistemas anteriores. Al mismo tiempo, el dispositivo debe disponer de una forma constructiva plana.

Otro objetivo de la invención es poner a disposición un dispositivo de este tipo, que permita su uso como un artículo desechable.

Además, el dispositivo debe ser económico, fácil de fabricar y sencillo y seguro de manejar.

El objetivo se resuelve de acuerdo con la invención por las características de la reivindicación 1. El fluido que se va a separar, a este respecto, se conduce a través de una entrada radial en la zona parcial superior del dispositivo hasta su centro, que está abierto al espacio interior de la carcasa después de la entrada al interior de la carcasa. En el centro de la zona parcial superior y/o inferior, el canal de entrada se amplía en forma de cúpula en forma de un segmento esférico plano.

Se desprenden formas de realización ventajosas de la invención de las reivindicaciones dependientes.

Sorprendentemente, se encontró que con la ampliación en forma de cúpula se logra una ralentización de la distribución de fluido en el lado opuesto de la abertura de flujo de entrada. Con la construcción de acuerdo con la invención se impide que el fluido que se va a separar choque sin frenar con la pared de carcasa opuesta a la abertura de flujo de entrada y ya penetre en el medio de separación, mientras que el fluido que se va a separar entra en el medio de separación solo con un retraso en el lado cerca del flujo de entrada. Esto da lugar a una entrada casi simultánea del fluido que se va a separar en toda la superficie del medio de separación, lo que a su vez da lugar a un flujo en esencia uniforme del fluido a través del medio de separación.

Gracias a la configuración en forma de cúpula de la entrada radial en el centro de la carcasa, es posible utilizar dispositivos de separación de gran volumen sin que se presenten los efectos desventajosos que se han descrito anteriormente.

A continuación, se explican con más detalle los distintos ejemplos de realización de la invención con referencia a los dibujos.

La figura 1 muestra una representación esquemática del dispositivo de acuerdo con la invención.

La figura 2 muestra una zona parcial superior y/o inferior del dispositivo de acuerdo con la invención inclusive un elemento de separación con estructura de soporte.

La figura 3 muestra la zona parcial superior externa del dispositivo de acuerdo con la invención.

Como se puede ver en la figura 1, el dispositivo (1) de acuerdo con la invención comprende una carcasa (2) con una zona parcial central (3), que contiene el medio de separación (4), una zona parcial superior (5) y una zona parcial inferior (6). La zona parcial superior (5) presenta además un canal de entrada (7) radial, que se extiende hasta el centro de la zona parcial superior (5) y termina en una ampliación (8) en forma de cúpula. La zona parcial central (3) está delimitada por elementos de separación (9, 10) de las zonas parciales superior e inferior (5, 6). Un espacio libre (11) y (12) se extiende desde la zona parcial superior y/o inferior (5, 6) hasta el medio de separación (4). Este espacio libre es necesario para que se pueda producir una distribución del fluido que se va a separar en el medio de separación (4) y que el fluido separado pueda descargarse libremente. El dispositivo presenta además un canal de salida (13) en la zona parcial inferior (6). El canal de salida (13) puede estar configurado de forma conocida por el experto en la materia.

La configuración constructiva de la zona parcial superior (5), en la que el canal de entrada (7) radial desemboca en una ampliación (8) en forma de cúpula, permite una distribución uniforme y simultánea del fluido que se va a separar en la superficie de entrada del medio de separación (4). Los sistemas convencionales con alimentación radial tienen a menudo la desventaja de que la distribución del fluido que se va a separar no incide en la superficie del medio de separación al mismo tiempo. Esto conduce a una distribución desigual del fluido que se va a separar en la superficie del medio de separación y a un flujo desigual del fluido que se va a separar a través del medio de separación. Como resultado, se configura un frente de avance oblicuo en el medio de separación, lo que lleva a las desventajas que se han expuesto anteriormente.

Las dimensiones del canal de entrada (7), de la ampliación (8) en forma de cúpula y del diámetro interno del dispositivo (1) están directamente relacionadas y se han de adaptar individualmente al respectivo tamaño del dispositivo (1).

Así, en una forma de realización particular del dispositivo (1), el diámetro interno puede presentar un tamaño de 3 a 15 cm, preferentemente de 4 a 12 cm, de forma particularmente preferente de 5 a 10 cm.

Esto resulta, en el dispositivo (1) de acuerdo con la invención, para el medio de separación (4) en una superficie de entrada en el intervalo de 7 a 180 cm^2, preferentemente de 13 a 115 cm^2, de forma particularmente preferente de 20 a 80 cm^2, para garantizar un rendimiento de separación óptimo.

El dispositivo (1) de acuerdo con la invención está concebido, a este respecto, de tal manera que la carcasa (2) puede alojar un volumen de medio de separación de 30 a 1.500 ml, preferentemente de 100 a 1.000 ml, y, por lo tanto, también es adecuado para el uso para carcasas de volumen grande.

La altura de relleno del medio de separación (4) se puede calcular mediante los tamaños indicados anteriormente. No obstante, la altura de relleno viene determinada sobre todo por el agente que se debe eliminar del fluido que se va a separar y la capacidad de unión del medio de separación (4).

En la aplicación en el campo médico o farmacéutico, se debe asegurar la esterilidad del dispositivo y del medio de separación. La esterilización se lleva a cabo, por norma general, mediante la esterilización por vapor o radiación ionizante de alta energía, tal como, por ejemplo, radiación UV, de rayos X, alfa, gamma o haz de electrones, prefiriéndose la radiación de haz de electrones.

En las aplicaciones de cromatografía de afinidad se utilizan a menudo proteínas, tales como, por ejemplo, anticuerpos, proteína A de estafilococo, proteína G o similares, así como péptidos como ligandos unidos al soporte. Para la esterilización de tales medios de separación solo se pueden seleccionar dosis de radiación en intervalos de límites relativamente estrechos, ya que de otra manera los medios de separación perderían su actividad. El medio de separación se puede encontrar, a este respecto, en el interior de la carcasa (esterilización de punto final) o en el exterior, en un compartimento independiente de una unidad de irradiación. En los sistemas en los que está prevista una esterilización de punto final, la capacidad de irradiación de la totalidad del dispositivo lleno desempeña un papel importante. Por lo tanto, una esterilización de punto final por norma general solo se considera en caso de medios de separación estables a la esterilización y/o secos para poder lograr una penetración suficiente de la radiación. Por lo tanto, se debe encontrar un equilibrio en el que se garantice una esterilidad suficiente y, al mismo tiempo, se evite una alteración de la actividad del medio de separación. Por lo tanto, el factor limitante de la dosis de radiación lo representa el material de adsorbedor o el medio de separación, que se debe esterilizar, que se encuentra en la carcasa.

Para una esterilidad suficiente, se debe alcanzar una dosis mínima de radiación de 25 kGy en todo el dispositivo (1). Esto se aplica tanto a los dispositivos que se someten a una esterilización de punto final como a los dispositivos en los que el medio de separación se encuentra en un recipiente independiente. La dosis máxima de radiación depende de las respectivas propiedades del medio de separación utilizado, no superando habitualmente la dosis máxima de irradiación un valor de aproximadamente 34 kGy.

En una forma de realización particularmente preferida, mediante una entrada y salida (7, 13) radial del fluido que se va a separar se hace posible proporcionar espesores de capa a partir de 2,5 mm, preferentemente a partir de 1,5 mm y más, para las superficies exteriores (24, 24', 24", 24'") del dispositivo (1) de acuerdo con la invención. Una geometría de carcasa delgada de este tipo permite una esterilización de punto final con radiación ionizante, incluso si se trata de medios de separación más lábiles a la esterilización.

La figura 2 representa una zona parcial superior (5) del dispositivo (1) de acuerdo con la invención, terminando el canal de entrada (7) radial en una ampliación (8) en forma de cúpula en el centro del dispositivo (1). La ampliación (8) en forma de cúpula está configurada en forma de un segmento esférico plano.

En una forma de realización particular, el diámetro interno de la ampliación (8) en forma de cúpula, preferentemente en forma de segmento esférico, puede estar en el intervalo de 4 a 20 mm, preferentemente de 8 a 16 mm.

Además, el canal de entrada (7), que se amplía en el centro de la zona parcial superior (5) del dispositivo en forma de segmento esférico, puede presentar un diámetro de luz de como máximo 5 mm, preferentemente como máximo 4,2 mm.

Habitualmente, para la conexión del canal de entrada a una conexión de tubo flexible se utilizan conexiones Luer o Luer-Lock. En una forma de realización particularmente preferente, el canal de entrada está configurado de tal forma que se estrecha cónicamente desde un diámetro de Luer o Luer-Lock normalizado en el lado de la conexión hacia la ampliación en forma de segmento esférico.

El canal de entrada (7) está abierto hacia el espacio interior de la carcasa después de la entrada al interior de la carcasa, para optimizar aún más la distribución uniforme y simultánea del medio que se va a separar. Los tamaños y las dimensiones definidos a este respecto se pueden mantener.

En una forma de realización particularmente preferente se puede prever un elemento de separación (17) como otra configuración constructiva del dispositivo (1). El elemento de separación (17) está colocado debajo de la ampliación (8) en forma de segmento esférico. Para tales elementos de separación se utilizan habitualmente cribas, redes o similares, que sirven para fijar el medio de separación (4) en la zona parcial central (3) de la carcasa (2). A este respecto, las cribas o redes usadas como elementos de separación (17) se colocan con frecuencia sobre una estructura de soporte (18) para la estabilización. El elemento de separación (17) se puede soldar o adherir a la estructura de soporte (18) para formar una unidad de una sola pieza. La aplicación de una estructura de soporte (18) sobre los elementos de separación (17) configurados como criba o red se puede realizar en un procedimiento de moldeo por inyección.

La estructura de soporte (18) puede estar compuesta de policarbonato (PC), polietileno (PE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(tereftalato de butileno) (PBT), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), poliamida (PA) y/o copoliéster. De este modo, los elementos de separación (17), incluido el equipo de soporte (18), se pueden fabricar de forma sencilla y económica.

La estructura de soporte (18) se caracteriza, además, porque en el centro de la estructura de soporte (18), como parte integral, se encuentra un elemento distribuidor (19) que también puede denominarse placa desviadora y está configurada como una superficie cerrada. El elemento distribuidor (19) se encuentra frente a la ampliación (8) en forma de segmento esférico. El elemento distribuidor (19) central es impermeable al fluido que se va a separar, que fluye hacia abajo desde la ampliación (8) en forma de cúpula, y, por lo tanto, favorece la distribución simultánea y uniforme del fluido que se va a separar en la superficie del medio de separación (4), de modo que se consigue un frente de avance prácticamente horizontal en el medio de separación (4).

El dispositivo (1) se caracteriza, a este respecto, porque

- el diámetro del elemento distribuidor (19) central cerrado puede presentar un tamaño de 10 a 25 mm, preferentemente de 16 a 18 mm y
- el diámetro interior (20) del lado abierto de la ampliación (8) en forma de segmento esférico puede presentar un tamaño de 4 a 12 mm, preferentemente de 6 a 8 mm.

Se puede calcular un valor de relación entre los diámetros del elemento distribuidor (19) central cerrado y los diámetros interiores (20) del lado abierto de la ampliación (8) en forma de segmento esférico.

Así resulta

- del diámetro del elemento distribuidor (19) central cerrado y

- del diámetro interior (20) del lado abierto de la ampliación (8) en forma de segmento esférico una relación en el intervalo de 2,6/1 a 2,3/1, de forma particularmente preferente de 2,5/1 a 2/1.

El diámetro interior (20) del lado abierto de la ampliación (8) en forma de segmento esférico puede estar en el intervalo de 0,5/1 a 4/1, de forma particularmente preferente de 1,5/1 a 3,5/1, en relación con el diámetro de la luz del canal de entrada (7).

Dado que el diámetro del equipo de soporte (18) y el diámetro interior de la carcasa (2) presentan el mismo tamaño, resulta

- del diámetro del equipo de soporte (18) o del diámetro interior de la carcasa (2) y
- del diámetro del elemento distribuidor (19) central cerrado una relación de 6,2/1 a 2,5/1, preferentemente de 5,3/1 a 3,1/1, de forma particularmente preferente de 4/1 a 3,5/1.
- El elemento distribuidor (19) central se puede unir a la zona de borde de la estructura de soporte (18) como parte integral de la estructura de soporte (18) con al menos 2 travesaños (21) opuestos, preferentemente de 4 a 8 travesaños (21) opuestos.

Los travesaños (21) sirven además para servir de apoyo a la criba habitualmente flexible. Sin embargo, también se pueden utilizar para la fijación y la colocación del elemento distribuidor (19).

Los travesaños (21) pueden servir simultáneamente como elementos distanciadores, para que el elemento de separación (17) y/o la estructura de soporte (18) no se apoyen directamente sobre el medio de separación (4). No obstante, también pueden estar colocados elementos distanciadores en la zona del borde exterior de la estructura de soporte (18) de forma adecuada.

Para posibilitar un flujo de fluido sin impedimentos y uniforme en la zona parcial superior (5) del dispositivo (1), el elemento de separación (17) y/o la estructura de soporte (18) no deberían hacer tope con el borde inferior de la ampliación (8) en forma de cúpula. Esto se puede lograr al estar colocados elementos distanciadores (22) debajo de la ampliación (8) en forma de segmento esférico. Los elementos distanciadores (22), por ejemplo en forma de puntas, están preferentemente dispuestos de forma periférica alrededor de la ampliación (8) en forma de segmento esférico.

También se puede conseguir una separación por los elementos distanciadores (22) mediante la elevación de la estructura de soporte (18) anular.

En otra forma de realización preferente, como se muestra en la figura 3, la zona parcial superior (5) puede estar configurada como cubierta terminal de carcasa o tapa de carcasa (16). A este respecto, el medio que se va a separar entra a través de la abertura de flujo de entrada (15) en el canal de entrada (7), que se amplía en el centro de la tapa de carcasa (16) en forma de segmento esférico. La tapa de carcasa (16) se puede enroscar o aplicar sobre la sección parcial central (3) de la carcasa o se puede unir de otra forma a la carcasa (2). El extremo del canal de entrada (7) situado frente a la ampliación (8) en forma de cúpula sirve para la conexión de una conducción de tubo flexible para el suministro del medio que se va a separar y puede estar configurado como conexión Luer o Luer-Lock (14), tal y como se representa en la figura 2. Sin embargo, la conducción de tubo flexible también se puede aplicar directamente.

En otra forma de realización preferente, el canal de salida o descarga (13) para la descarga del fluido separado también está dispuesto radialmente, de forma correspondiente al canal de entrada (7), tal y como se representa en la figura 2.

En una forma de realización particularmente preferente, el canal de salida (13) se puede extender hasta el centro del dispositivo (1) y, del mismo modo, convertirse en una ampliación (8') en forma de cúpula, preferentemente en forma de segmento esférico, con un diámetro interno (20'), tal y como se muestra en la figura 1.

En una forma de realización muy particularmente preferente, el canal de salida (13) presenta las mismas características y la misma estructura así como las mismas indicaciones de tamaño que las descritas para el canal de entrada (7).

Gracias a la forma constructiva idéntica de la forma de realización que se ha descrito anteriormente se facilita al usuario el manejo y se evitan errores de funcionamiento relacionados con el montaje, ya que el usuario no tiene que prestar atención a una dirección de instalación predeterminada del dispositivo.

Para reducir los flujos de trabajo durante la aplicación rutinaria del dispositivo (1) (conservación, almacenamiento, enjuague y preparación para la reutilización) y/o para evitar contaminaciones, es ventajoso prever el dispositivo (1) como un artículo desechable.

El dispositivo (1) de acuerdo con la invención es adecuado para su uso en el campo técnico, preferentemente analítico, médico y farmacéutico.

El dispositivo (1) sirve en particular para el empobrecimiento en sustancias de una mezcla de sustancias, preferentemente para el empobrecimiento en péptidos o proteínas, de forma particularmente preferente citocinas, lipoproteínas de baja

densidad (LDL), proteínas extrañas tóxicas, tales como, por ejemplo, toxinas animales. Además, el dispositivo (1) sirve para el empobrecimiento en anticuerpos, pudiendo tratarse de anticuerpos tanto endógenos como exógenos, por ejemplo, anticuerpos terapéuticamente eficaces. Las sustancias de las que se va a realizar el empobrecimiento también pueden ser de origen bacteriano, tanto de bacterias gramnegativas como de bacterias grampositivas, tales como, por ejemplo, endotoxinas (lipopolisacáridos) o enterotoxinas, por ejemplo la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1) así como la enterotoxina B estafilocócica (*Staphylococcus aureus*) (SEB).

De forma particularmente preferente se realiza el empobrecimiento a partir de sangre entera o de plasma sanguíneo.

A continuación, la invención se explica con más detalle mediante ejemplos de ensayo.

Ejemplo 1

En un ensayo modelo se utilizó un dispositivo con un diámetro de entrada del medio de separación de 62 mm. Esto corresponde a un área de entrada del fluido que se va a separar en el medio de separación de unos 30 cm^2. Con una altura de 47 mm, el volumen del medio de separación es de 140 ml. Para la fase estacionaria se utilizó un material de cromatografía de afinidad a base de metacrilato.

La fase móvil se condujo a través de un canal de entrada radial al punto centro de la carcasa. El canal de entrada radial tenía un diámetro de luz de 4,2 mm y está abierto después del paso al interior de la carcasa hacia abajo. Se amplía en el centro de la carcasa en forma de cúpula. La ampliación en forma de cúpula presentaba un diámetro interior de esfera de 17 mm. Se utilizó una solución de fenolftaleína como fase móvil y se introdujo a través del canal de entrada radial a un caudal de 30 ml/min. El diámetro interior del lado abierto hacia abajo de la ampliación en forma de cúpula era de 7 mm.

El dispositivo disponía además de un elemento de separación que consistía en una estructura de soporte con un elemento distribuidor central. El diámetro de la estructura de soporte era de 59 mm y el diámetro de la placa de distribución central, de 17 mm.

30 segundos después del inicio de la entrada mediante flujo de la solución de fenolftaleína como fase móvil, se detuvo el tiempo y se determinó la distribución del líquido sobre la superficie del medio de separación. Se encontró a este respecto que en este momento casi el 100 % de la superficie de la fase estacionaria estaba cubierta. Al observar el curso del fluido que se iba a separar a través del medio de separación, apareció durante el tiempo de separación un frente de avance en esencia horizontal.

Ejemplo 2

Para un ensayo comparativo se utilizó una estructura de ensayo análoga con las dimensiones y los materiales descritos anteriormente, pero sin la ampliación en forma de cúpula. La estructura de ensayo presentaba además cantos de distribución en la tapa del dispositivo, que estaban destinados a garantizar una mejor distribución en la superficie del medio de separación. También en este ejemplo, el tiempo se detuvo 30 segundos después del inicio de la entrada mediante flujo de la solución de fenolftaleína y se determinó la distribución del líquido sobre la superficie del medio de separación. A este respecto se mostró una distribución de líquido significativamente peor por encima del medio de separación a lo largo de la zona del borde en el lado del canal de entrada. La humectación desigual de la zona del borde ocupó una circunferencia de aproximadamente 1/3 de la superficie del medio de separación.

Comparado con el dispositivo de acuerdo con la invención, sorprendentemente se encontró que en un dispositivo con conducción de canal abierta y elemento distribuidor, pero sin una ampliación en forma de cúpula (véase el ejemplo 2), se produce una distribución desigual y, por tanto, retardada del fluido que se va a separar en el medio de separación. Sorprendentemente, los cantos de distribución en la tapa no contribuyeron de manera notable a una distribución uniforme del fluido que se iba a separar. Como consecuencia de la distribución desigual a lo largo del tiempo de separación, se produjo un frente de avance oblicuo del fluido que se iba a separar dentro del medio de separación.

Con el dispositivo de acuerdo con la invención, se logró una distribución prácticamente uniforme y simultánea del fluido que se iba a separar en el medio de separación debido a la construcción especial del dispositivo. El resultado fue un frente de avance en esencia horizontal en el medio de separación, por lo que se pueden eliminar las desventajas mencionadas al principio.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (1) para la separación por cromatografía de una mezcla de sustancias, que comprende

- una carcasa (2),
- una zona parcial central (3) que contiene el medio de separación (4),
- una zona parcial superior (5) que presenta un canal de entrada (7) radial hasta el centro de la zona parcial superior (5), estando el canal de entrada (7) radial abierto al espacio interior de la carcasa después de la entrada al interior de la carcasa,

  - una zona parcial inferior (6) que presenta un canal de salida,

- elementos de separación (9, 10) que separan la zona parcial superior e inferior (5, 6) del medio de separación (4), caracterizado porque el canal de entrada (7) radial se amplía en el centro de la zona parcial superior (5) en forma de cúpula en forma de un segmento esférico plano.

2. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el canal de salida (13) se amplía en el centro de la zona parcial inferior (6) en forma de cúpula.

3. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la ampliación (8) en forma de cúpula en forma de un segmento esférico plano presenta un diámetro interno de esfera de 4 a 20 mm.

4. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los canales de entrada y/o salida (7, 13), que se amplían en el centro de las zonas parciales superior y/o inferior (5, 6) en forma de cúpula o en forma de segmento esférico, presentan un diámetro de luz de como máximo 5 mm.

5. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los diámetros de la ampliación (8) en forma de cúpula o en forma de segmento esférico y de los canales de entrada y/o de salida (7, 13) presentan una relación de 0,5/1 a 4/1.

6. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la carcasa (2) presenta un diámetro interno de 3 a 15 cm.

7. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el medio de separación (4) presenta un área de entrada de 7 a 180 cm^2.

8. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el medio de separación presenta un volumen de 30 a 1500 ml.

9. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la carcasa presenta superficies exteriores (24, 24', 24", 24'''') con un espesor de capa a partir de 1,5 mm.

10. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el canal de salida (13) está abierto al espacio interior de la carcasa después de la entrada al interior de la carcasa.

11. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las zonas parciales superior e inferior (5, 6) son idénticas en su construcción los canales de entrada y salida (7, 13) radial y a la ampliación (8) en forma de cúpula o en forma de segmento esférico.

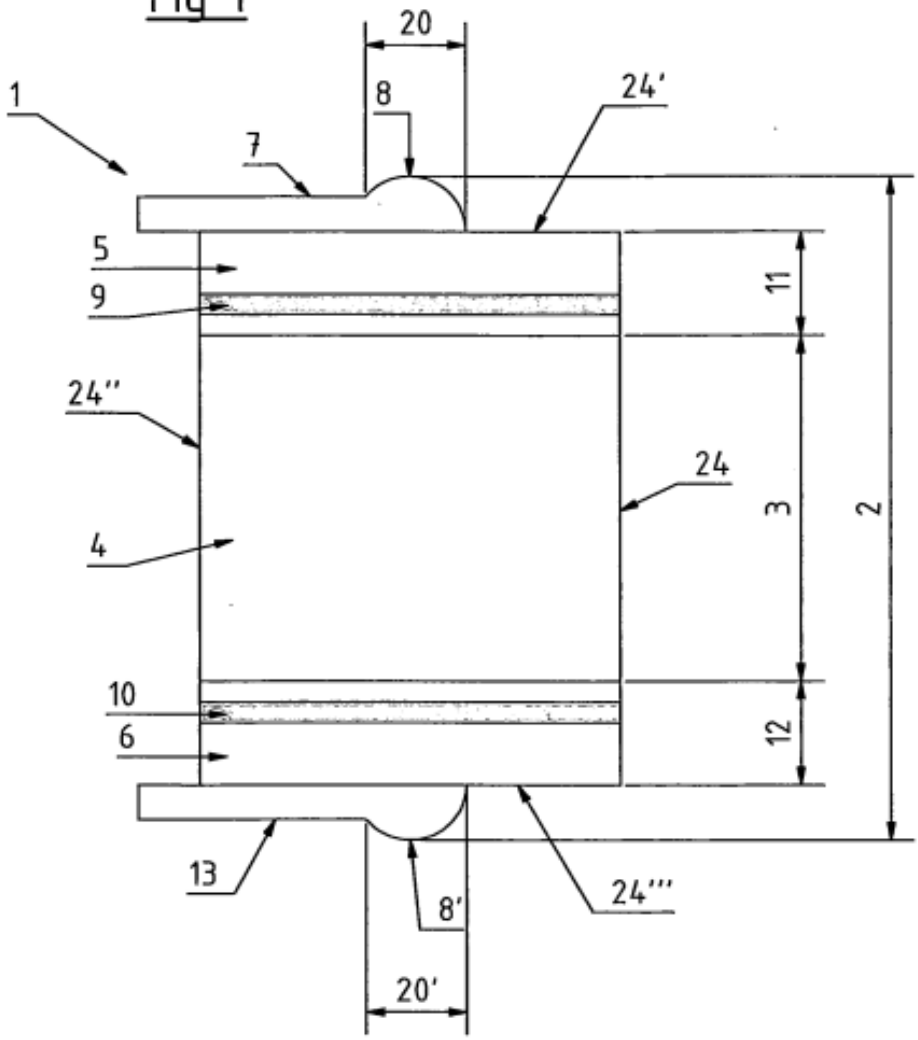
12. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque un elemento de separación (17), que está configurado como un elemento de criba o red, se encuentra por encima y/o por debajo de la ampliación (8) en forma de cúpula o en forma de segmento esférico.

13. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque sobre el elemento de separación (17) configurado como un elemento de criba o red está aplicada una estructura de soporte (18), que presenta un elemento distribuidor (19) que está configurado como una superficie central cerrada.

14. Uso del dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1 para el empobrecimiento en sustancias de una mezcla de sustancias que contiene péptidos o proteínas.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 14, tratándose, en el caso de los péptidos o las proteínas, de citocinas, lipoproteínas de baja densidad (LDL), proteínas extrañas tóxicas, anticuerpos, endotoxinas y/o enterotoxinas.

Fig 1



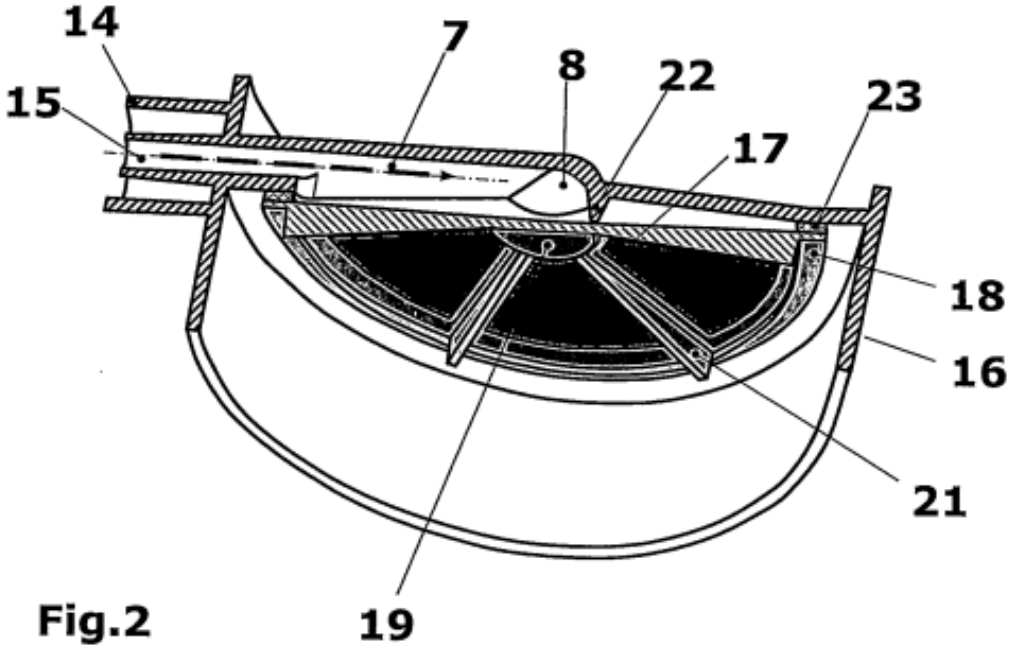


Fig.2

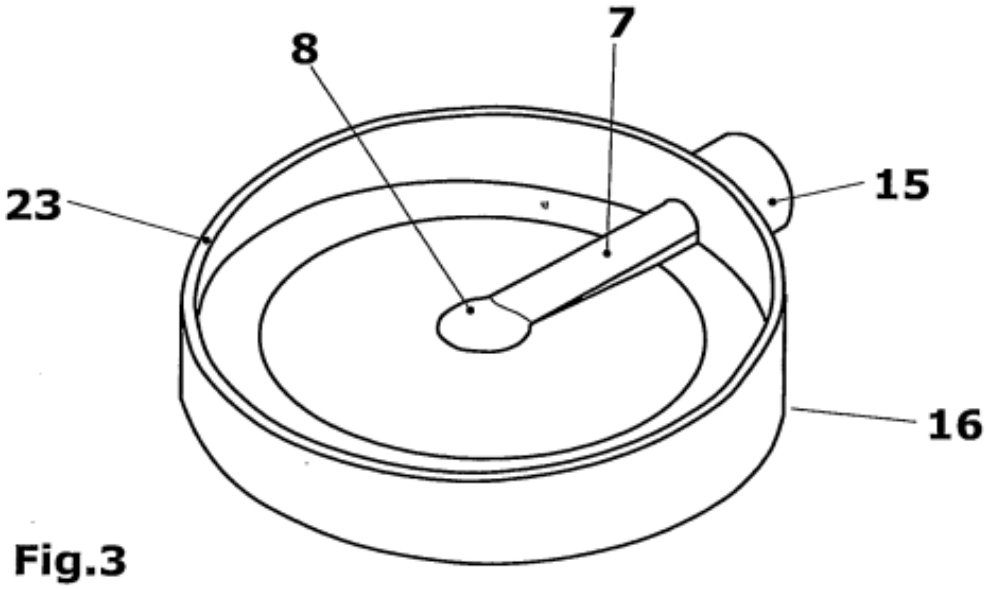


Fig.3