

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 834**

51 Int. Cl.:

G01N 1/34 (2006.01)

B01D 61/24 (2006.01)

B01D 61/28 (2006.01)

B01D 63/08 (2006.01)

G01N 30/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2018** **PCT/EP2018/071821**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2019** **WO19030404**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2018** **E 18749831 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 3665465**

54 Título: **Celda de diálisis para la preparación de muestras para la Cromatografía lónica**

30 Prioridad:

11.08.2017 EP 17185845

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2025

73 Titular/es:

METROHM AG (100.00%)
Ionenstrasse
9100 Herisau, CH

72 Inventor/es:

LÄUBLI, MARKUS;
FRENZEL, WOLFGANG;
MARKEVICIUTE, INGA y
ABDERHALDEN, DANIEL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 028 834 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).

DESCRIPCION

Celda de diálisis para la preparación de muestras para la Cromatografía Iónica

La presente invención se refiere a una celda de diálisis para la preparación de muestras de acuerdo con el concepto genérico de la reivindicación 1, a un dispositivo para la preparación de muestras de acuerdo con el concepto genérico de la reivindicación 7 así como uso de una celda de diálisis de acuerdo con la reivindicación 10. La presente invención se refiere además a un sistema de Cromatografía Iónica y/o un sistema para Cromatografía Líquida de Alto Desempeño que comprende una celda de diálisis de acuerdo con el concepto genérico de la reivindicación 1.

En muchos procedimientos de análisis químico es necesario someter una muestra a una preparación, antes de que se pueda ejecutar el verdadero análisis. De este modo, por ejemplo muestras para el análisis mediante Cromatografía Iónica, aparte de los iones que van a ser analizados, el o los analitos, contienen frecuentemente componentes de la matriz que pueden ser corrosivos o conducir a precipitaciones. Estos hacen que ocasionalmente los análisis sean difíciles o incluso imposibles. Además, las muestras fuertemente cargadas pueden deteriorar la columna de separación o conducir a una reducción significativa de su vida útil. Numerosas aplicaciones analíticas suponen de manera obligatoria correspondientemente una adecuada preparación de muestras. Mientras la totalidad de los pasos tradicionales de preparación de muestras fueron ejecutados manualmente, en los últimos años se han introducido las denominadas técnicas en línea de preparación de muestras. Estas hacen posible la automatización completa del procedimiento de preparación.

De este modo, el documento EP 0 820 804 A1 describe una diálisis en línea, que se aplica en particular para la Cromatografía Iónica. El mencionado procedimiento de diálisis es ejecutado mediante una celda de diálisis que exhibe un canal de donador y un canal de aceptador que se extiende de modo paralelo a él. Entre estos dos canales está dispuesta una membrana de diálisis con permeabilidad selectiva. La diálisis es ejecutada como la denominada Diálisis de Flujo Detenido. Al respecto, se conduce una muestra líquida, también denominada solución de donador, de manera continua por el canal de donador. Un flujo de líquido de una solución de aceptador a través del canal de aceptador es detenido simultáneamente por un cierto periodo. Por los gradientes de concentración entre la solución de donador y de aceptador, ocurre una difusión de los analitos desde la solución de donador a la solución de aceptador. Una vez se ha ajustado esencialmente un equilibrio de concentración, se alimenta la solución de aceptador a una separación cromatográfica de iones.

El intervalo de tiempo desde la detención de la corriente de aceptador hasta el final de la diálisis, que está dado típicamente por una transferencia de la solución de aceptador desde la celda de diálisis, es denominado como tiempo t_D de diálisis.

La tasa R de recuperación está definida como la relación de la concentración de analitos en el canal de aceptador a la concentración de analitos en el canal de donador, al final del tiempo t_D de diálisis. La tasa R de recuperación aumenta típicamente de manera estrictamente monótona con el aumento del tiempo t_D de diálisis.

Se denomina como tiempo t_A de equilibrio, el tiempo en el cual la concentración de analitos en el canal de aceptador ha alcanzado esencialmente aquella en el canal de donador. En el presente contexto, el tiempo t_A de equilibrio corresponde a la duración de la diálisis, después de la cual el cambio relativo de la concentración de analitos en el canal de aceptador es por primera vez menor que 2%/min.

La técnica descrita separa no sólo partículas del o de los analitos, sino también coloides, componentes de aceite y moléculas grandes. En particular las muestras que tienen proteína pueden ser procesadas con ello directamente mediante Cromatografía Iónica. Esto ahorra pasos de trabajo manual que consumen tiempo, como por ejemplo una precipitación de las proteínas mediante el reactivo de Carrez. Aunque las muestras estén cargadas con partículas y no pueda aplicarse una filtración debido al bloqueo de los filtros, la diálisis en línea representa una preparación practicable de muestras.

Aunque esta técnica de preparación de muestras tiene muchas ventajas, existe por regla general el problema de que la diálisis es el paso limitante de la velocidad del proceso análisis. Esto es una desventaja en particular en un procesamiento en serie de muchas muestras, puesto que el procedimiento es intensivo en tiempo y en costes por la preparación de muestras. Además, existe el problema de que con muestras fuertemente cargadas puede ocurrir una fuga parcial de los contaminantes de la matriz por la membrana de diálisis. El comparativamente elevado esfuerzo por muestra durante la Diálisis de Flujo Detenido, representa otra desventaja.

Los documentos US 4,311,789 y US 4,491,011 divulgan aparatos para análisis, que están precedidos por una unidad de diálisis. La celda de diálisis está configurada en cada caso de modo que a través de un canal se conduce un medio fluido complejo, principalmente sangre, en donde en este canal se encuentra otra conducción de fluido, que está formada total o parcialmente de una membrana con permeabilidad selectiva, por ejemplo una fibra o capilar de una membrana con permeabilidad selectiva. En esta otra conducción de fluido se suministra la solución de aceptador. Cuando el volumen del canal de aceptador tiene, al menos en secciones, un volumen V_A que es menor que un volumen V_D del canal de donador que se extiende de modo

paralelo a aquel, esto puede tener efectos ventajosos sobre el tiempo de equilibrio. Las celdas de diálisis conocidas operan sin embargo sin controles adecuados de la diferencia de presión entre canal de donador y canal de aceptador. Por gradientes de presión en el canal de donador y/o de aceptador, ocurre una filtración indeseada. Por la formación de una torta de filtro, en particular en matrices cargadas con partículas, se cambia la permeabilidad de la membrana de diálisis. Incluso, la permeabilidad puede cambiarse para los analitos individuales, en cada caso de manera diferencial. El tiempo t_A de equilibrio es influenciado mediante ello de manera imprevisible y difícilmente controlable.

Por ello, es un objetivo de la presente invención superar las desventajas mencionadas anteriormente en el estado de la técnica. En particular, es un objetivo de la presente invención acortar el tiempo t_A de equilibrio y con ello alcanzar un mayor rendimiento total de muestras. Además, la presente invención se basa en el problema de alcanzar una mejor separación del o de los analitos de la matriz, para muestras fuertemente cargadas. Además, es un objetivo de la presente invención, suministrar un dispositivo y un procedimiento para la preparación de muestras mediante diálisis, mediante el cual sea posible un equilibrio confiable y preciso en un tiempo t_A controlable de equilibrio.

Estos objetivos son logrados mediante una celda de diálisis para la preparación de muestras para la Cromatografía Iónica, que exhibe los rasgos de la reivindicación 1. La celda de diálisis comprende un canal de donador y un canal de aceptador que se extiende de modo paralelo a él, así como una membrana de diálisis con permeabilidad selectiva. El canal de donador y el canal de aceptador están separados uno de otro por la membrana de diálisis con permeabilidad selectiva. Mediante ello en particular un analito disuelto en una solución de donador en el canal de donador, puede llegar a través de la membrana de diálisis a la solución de aceptador en el canal de aceptador. El canal de aceptador tiene, al menos en secciones, un volumen V_A que es menor que un volumen V_D del canal de donador que se extiende de modo paralelo a él.

Se ha mostrado que mediante una construcción asimétrica así de la celda de diálisis, pueden disminuirse de manera notable los tiempos t_A de equilibrio. Esto conduce a más cortos tiempos t_D de diálisis y con ello un rendimiento total mayor de muestras, lo cual está asociado con un claro ahorro de tiempo y costes. Además, mediante más cortos tiempos t_D de diálisis, se reduce el intervalo de tiempo durante el cual la membrana de diálisis está en contacto con la matriz de muestras. Mediante ello puede reducirse de manera significativa la fuga de contaminantes de la matriz. Además, la diálisis puede ser ejecutada con un volumen de muestras claramente más pequeño.

La celda de diálisis de acuerdo con la invención comprende dos semiceldas, entre las cuales está dispuesta la membrana de diálisis con permeabilidad selectiva. El canal de donador y el canal de aceptador están diseñados en cada caso como una depresión en una superficie de contacto de una de las semiceldas con la membrana de diálisis. Esta construcción de la celda de diálisis ha probado ser en particular robusta, conveniente en costes en la manufactura y amigable con el usuario respecto a la operación y mantenimiento.

Además, en una construcción así los volúmenes de ambas semiceldas son conocidos y constantes. Mediante una elección adecuada de la cantidad/caudal del líquido aceptador o donador alimentado y descargado respectivamente puede evitarse una sobrepresión o baja presión en una de las semiceldas. Una sobrepresión o baja presión así conduce a la filtración, que puede tener un efecto perturbador sobre el equilibrio de concentración de los analitos en la solución de donador y de aceptador que se ajusta como consecuencia de la difusión. Por ejemplo, ante una sobrepresión en el canal de donador, puede ocurrir filtración hacia el canal de aceptador.

La diálisis libre de presión, es decir, la diálisis en ausencia de un gradiente de presión dentro de la celda de diálisis, prueba ser en particular ventajosa si los líquidos donadores debieran someterse a la diálisis, los cuales se basan en medios o matrices cambiantes. Con matrices constantes, como se presentan ejemplo durante la diálisis y/o análisis de suero sanguíneo en aplicaciones medicinales, se ajustan de manera conveniente el caudal y con ello la presión, soportado sobre valores de experiencia con el correspondiente esfuerzo, sin perjudicar por ello en exceso la precisión de los valores analíticos. Con matrices cambiantes, como ocurre frecuentemente por el contrario en el análisis de iones, una diferencia de presión conduce a tiempos de diálisis o tiempos de equilibrio no controlados e impredecibles.

Adicionalmente, el control de la presión es soportado cuando la diálisis es ejecutada en el procedimiento de Flujo Detenido.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el canal de aceptador tiene sobre por lo menos 50%, preferiblemente por lo menos 70%, de modo más preferido por lo menos 90% de su longitud, un volumen V_A , que es menor que un volumen V_D del canal de donador que se extiende de modo paralelo a él. En una forma de realización más preferida de la presente invención, el canal de aceptador tiene sobre toda su longitud un volumen V_A , que es menor que un volumen V_D del canal de donador que se extiende de modo paralelo a él.

El canal de aceptador puede tener, al menos en secciones, un volumen por unidad de longitud V_A/L de 0.005 mm³/mm a 2.0 mm³/mm, preferiblemente de 0.020 mm³/mm a 1.5 mm³/mm, de modo más preferido de 0.10

mm³/mm a 1.0 mm³/mm. El canal de donador puede tener, al menos en secciones, un volumen por unidad de longitud V_D/L de 0.25 mm³/mm a 3.5 mm³/mm, preferiblemente de 0.30 mm³/mm a 3.0 mm³/mm, de modo más preferido de 0.35 mm³/mm a 2.0 mm³/mm. Los canales de donador y de aceptador tienen al respecto usualmente en cada caso una longitud de 10 mm a 1000 mm, preferiblemente de 20 mm a 500 mm, de modo más preferido de 100 mm a 300 mm.

Se ha mostrado que un dimensionamiento tal del canal de donador y/o del canal de aceptador es ventajoso en particular en aplicaciones en la Cromatografía Iónica. Por un lado, con ello pueden alcanzarse tiempos t_A de equilibrio claramente más cortos. Por otro lado, con estas dimensiones se asegura que la cantidad de sustancia de analito que es alimentada a la columna de separación, está entre los límites de detección de un sistema común de Cromatografía Iónica. Desde el punto de vista del canal de donador, con estas dimensiones se asegura además que también con muestras fuertemente cargadas, en particular con partículas, no ocurre obstrucción de la misma.

La membrana de diálisis con permeabilidad selectiva puede tener un tamaño de poro de 0.01 μ m a 1.0 μ m, preferiblemente de 0.02 μ m a 0.5 μ m, de modo más preferido de 0.05 μ m a 0.2 μ m. Puesto que mediante la construcción asimétrica de acuerdo con la invención de la celda de diálisis, con la misma membrana de diálisis se alcanza más rápidamente una tasa R de recuperación necesaria, para una aplicación analítica dada puede usarse también una membrana de diálisis de poro más fino, sin que tenga que aceptarse un tiempo t_A de equilibrio más prolongado. Mediante ello, en particular para muestras fuertemente cargadas, puede alcanzarse una mejor separación de la matriz del o de los analitos.

La membrana de diálisis con permeabilidad selectiva puede consistir en un material, que es elegido de entre una lista consistente en acetato de celulosa, nitrato de celulosa, fluoruro de polivinilideno, policarbonato, ésteres mixtos de celulosa, hidrato de celulosa y celulosa regenerada. Preferiblemente, el material es elegido de entre una lista consistente en fluoruro de polivinilideno, policarbonato y ésteres mixtos de celulosa, o poliamida. Estos materiales de membrana han mostrado ser particularmente ventajosos en particular durante la separación de cationes metálicos e iones inorgánicos.

El canal de donador y el canal de aceptador pueden tener diseño lineal, en forma de espiral o en forma de meandro. En relación con la longitud de los canales, esto hace posible una configuración particularmente compacta de la celda de diálisis.

La sección transversal a través del canal de donador y/o del canal de aceptador puede tener forma de segmento circular, en particular forma semicircular, forma de semielipse, cuadrada o rectangular. Éstas geometrías del canal han probado ser particularmente ventajosas, tanto desde el punto de vista de la manufactura de las semiceldas, como también respecto a sus características de desempeño.

Sin embargo, en particular se prefiere si la sección transversal de canal de donador tiene diseño semicircular. Por la configuración semicircular, pueden fluir sin impedimento componentes de alto peso molecular, por ejemplo grasas o proteínas, con máxima superficie de exposición de la solución de donador a la membrana de diálisis.

Además, en particular se prefiere si la sección transversal a través del canal de aceptadores es, al menos en secciones, un rectángulo que sobre el lado que se aparta de la membrana de diálisis exhibe esquinas redondeadas. En este caso, se entienden por esquinas redondeadas, los segmentos que conectan el segmento del canal de aceptador opuesto a la membrana de diálisis, con los límites laterales del canal de aceptador adyacentes a la membrana de diálisis. Estos segmentos tienen sección transversal en forma de arco circular y exhiben un radio r de curvatura entre 0.05 y 1 mm, preferiblemente entre 0.1 y 0.8 mm, muy en particular preferiblemente entre 0.2 y 0.4 mm. Adicional o alternativamente, la relación del lado que limita con la membrana de diálisis respecto a la profundidad del rectángulo es preferiblemente de 80:1 a 10:1, en particular preferiblemente de 40:1 a 15:1 y muy en particular preferiblemente de 25:1 a 20:1.

Mediante la elección de las dimensiones mencionadas anteriormente, al líquido donador se opone por cada segmento de la celda un volumen tan pequeño como es posible de líquido aceptador, con superficies de contacto sin embargo mayores entre líquido aceptador y membrana de diálisis. En otras palabras, el canal de aceptador tiene un volumen V_A , que es mínimo en comparación con el segmento V_D de volumen del canal de donador que se extiende de modo paralelo a aquel, lo cual acorta el tiempo t_A de equilibrio.

Las esquinas redondeadas impiden la contaminación de las celdas por acumulación de líquido aceptador, en comparación con esquinas no redondeadas. Tal contaminación ocurre típicamente por la desaceleración en la velocidad de flujo en la cercanía de la pared del canal, lo cual sería acentuado en las esquinas no redondeadas. El problema de la acumulación de líquido aceptador que fluye lentamente es el resultado también de la elección de un radio de curvatura muy pequeño. Si por el contrario se elige un radio de curvatura muy grande, existe el peligro de que la membrana de diálisis, que en solución acuosa puede hincharse a un espesor de hasta 0.15 mm, se adhiera a las paredes y/o el fondo de la depresión de la semicelda y así impida el flujo a través de la

semicelda. Por ello, se prefiere que el radio de curvatura esté entre 0.05 y 1 mm, preferiblemente entre 0.1 y 0.8 mm, muy en particular preferiblemente entre 0.2 y 0.4 mm.

Además, se prefiere que la celda de diálisis esté configurada de modo que en el canal de aceptador se forme por lo menos uno, preferiblemente varios elementos de soporte que separan la membrana de diálisis del lado del canal de aceptador que se aparta de la membrana de diálisis. Preferiblemente, los elementos de soporte exhiben una altura correspondiente a la profundidad del canal de aceptador. Preferiblemente, los elementos de soporte tienen diseño simétricamente cilíndrico con un diámetro de borde superior de apoyo entre 5 y 500 μm , preferiblemente entre 10 y 200 μm , muy en particular preferiblemente entre 30 y 60 μm . La geometría de la sección transversal de los apoyos puede sin embargo también desviarse de la simetría cilíndrica. Preferiblemente la superficie, por consiguiente la superficie de sección transversal, del soporte disminuye desde el borde superior del lado de la membrana. Preferiblemente, los elementos de soporte están distribuidos en un patrón regular sobre el ancho del canal de aceptador, en particular preferiblemente una serie de elementos de soporte está dispuesta en el centro del canal de aceptador. Preferiblemente, las distancias entre en cada caso dos soportes vecinos y/o entre un soporte y el borde superior de canal inmediatamente vecino, son siempre iguales.

Es una función del por lo menos un elemento de soporte, que el volumen del canal se mantenga constante sobre el lado del aceptador y que no se haga más pequeño por ejemplo como consecuencia del hundimiento de la membrana de diálisis bajo la fuerza de la gravedad o bajo presión. Básicamente, también pueden aplicarse elementos de soporte en el lado del donador, para impedir una disminución del volumen sobre el lado del donador, por ejemplo como consecuencia del hundimiento de la membrana de diálisis por la fuerza de la gravedad o bajo presión, en dirección del canal de donador. Puesto que el canal de aceptador exhibe de acuerdo con la invención un volumen V_A menor en comparación con el volumen V_D del canal de donador que se extiende de modo paralelo a él, el efecto relativo de un hundimiento en el canal de aceptador es sin embargo más grande y un impedimento potencial de flujo resultante de ello es más restrictivo, que sobre el lado del donador.

La forma y número de los elementos de soporte es elegida de modo que, por un lado, se garantiza la estabilidad del dispositivo y, por otro lado, se impide tan poco como es posible el flujo del fluido a través del canal, y además se cubre tan poco como es posible la superficie de la membrana. Para ello son adecuadas en particular formas de cono truncado o elementos de soporte curvados de modo cóncavo por el lado del revestimiento.

Preferiblemente, los elementos de soporte forman una pieza con la semicelda. Preferiblemente, los elementos de soporte son fabricados mediante fresado, moldeo por inyección, estampado en caliente o impresión en 3D.

La presente invención se refiere además a un dispositivo para la preparación de muestras para un procedimiento de análisis químico en un proceso de diálisis, en donde el procedimiento de análisis químico es cromatografía, con una celda de diálisis como se describió anteriormente, caracterizado porque el circuito de donador exhibe un primer dispositivo de bomba, que transporta el líquido donador hacia la celda de diálisis, y exhibe un segundo dispositivo de bomba que transporta el líquido donador desde la celda de diálisis. Adicional o alternativamente, el circuito de aceptador exhibe un primer dispositivo de bomba, que transporta el líquido aceptador hacia la celda de diálisis, y un segundo dispositivo de bomba que transporta el líquido aceptador desde la celda de diálisis.

Las en cada caso dos bombas por cada circuito de fluido pueden ser ajustadas a la misma cantidad de entrega por unidad de tiempo, y mediante ello garantizan presión constante en la respectiva semicelda de aceptador o semicelda de donador.

Cuando en los circuitos de donador o de aceptador se usa en cada caso sólo una bomba, entonces se requiere un elemento de cierre, por ejemplo una válvula, que detenga el flujo. Con ello puede alcanzarse la condición de Flujo Detenido para la diálisis.

Preferiblemente, el primer dispositivo de bomba y el segundo dispositivo de bomba del circuito de donador se combinan en una bomba de dos canales, preferiblemente una bomba peristáltica de dos canales. Preferiblemente, adicional o alternativamente se combinan el primer dispositivo de bomba y el segundo dispositivo de bomba del circuito de aceptador en una bomba de dos canales, preferiblemente una bomba peristáltica de dos canales.

El uso de bombas de dos canales tiene como ventaja que el volumen de líquido donador o líquido aceptador alimentado a la celda de diálisis y el volumen de líquido donador o líquido aceptador descargado de la celda de diálisis es siempre igual, puesto que el mismo movimiento de recorrido entrega el líquido donador o aceptador. La alimentación de líquido a la respectiva semicelda y la descarga de líquido desde la respectiva semicelda están sincronizados automáticamente.

En particular se prefiere que la primera y la segunda bombas peristálticas de dos canales puedan ser controladas, de modo que puedan operarse independientemente una de otra. Típicamente, durante el tiempo t_D de diálisis se opera exclusivamente la primera bomba peristáltica, de modo que el líquido donador fluye

continuamente, mientras el líquido aceptador es mantenido en el canal de aceptador. Preferiblemente, después de transcurrido el tiempo t_A de equilibrio, se detiene la primera bomba peristáltica y se opera exclusivamente la segunda bomba peristáltica, de modo que fluye el líquido aceptador, mientras el líquido donador es mantenido en el canal de donador.

- 5 Una aptitud tal para el control tiene como ventaja que puede impedirse una baja presión o sobrepresión en una de las semiceldas, que podría conducir a una filtración indeseada.

- 10 Preferiblemente un primer capilar, que conecta una solución de receptáculo de aceptador, preferiblemente mediante el segundo dispositivo de bomba, con el canal de aceptador, y/o un segundo capilar, que conecta el canal de aceptador, preferiblemente mediante el primer dispositivo de bomba, con un dispositivo de inyección para la inyección en una columna de cromatografía, está(n) configurado(s) de modo que el diámetro del capilar es de máximo 0.5 mm, preferiblemente máximo 0.25 mm.

- 15 El diámetro elegido debería ser pequeño para limitar la difusión del o de los analitos durante el proceso de transferencia. Cuando la difusión a lo largo del capilar transcurre muy rápidamente, se reduce la tasa R máxima alcanzable de recuperación, cuyo efecto debería ser frenado por el uso de capilares con diámetro más pequeño. Por la misma razón, preferiblemente se mantiene también baja la velocidad de transferencia, lo cual a su vez es posibilitado por un diámetro pequeño de capilar.

La presente invención se refiere además al uso de una celda de diálisis como se describió en avance, para la preparación de muestras en un procedimiento de análisis químico, elegido de entre una lista consistente en Cromatografía Iónica (IC) y Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC).

- 20 Una membrana es usada como membrana de diálisis en una celda de diálisis, como se describió en avance, para la preparación de muestras para un procedimiento de análisis químico, elegido de entre una lista consistente en Cromatografía Iónica (IC) y Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC).

Se entiende sobre todo que en el marco de la presente invención, también pueden aplicarse técnicas de acoplamiento como IC-MS, HPLC-MS o CE-MS.

- 25 Ambos usos mencionados anteriormente pueden comprender los siguientes pasos:

- 30 - suministro de una solución de aceptador;
- introducción de una cantidad determinada de la solución de aceptador en el canal de aceptador o en un circuito de aceptador que contiene al canal de aceptador;
- retención de la cantidad determinada de la solución de aceptador en el canal de aceptador o en el circuito de aceptador que contiene al canal de aceptador;
- suministro de una solución de donador que contiene al menos un analito;
- paso de la solución de donador por el canal de donador, mediante lo cual el al menos un analito contenido en la solución de donador llega a la solución de aceptador a través de la membrana de diálisis.

- 35 Al respecto, se conduce solución fresca de donador a través del canal de donador, por lo menos hasta que la concentración del al menos un analito en la solución de aceptador es por lo menos 90%, preferiblemente por lo menos 95%, de modo más preferido por lo menos 99%, de la concentración del al menos un analito en la solución de donador.

En el punto de tiempo en el cual la concentración del analito en la solución de aceptador alcanza el umbral preestablecido, se realizan los siguientes pasos:

- 40 - retención de la solución de donador en el canal (2) de donador o en un circuito de donador que contiene al canal de donador;

- 45 - desviación de la solución de aceptador y alimentación de la solución de aceptador a un dispositivo de análisis, en particular elegido de entre una lista consistente en un dispositivo de Cromatografía Iónica (IC), un dispositivo para Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC), un dispositivo de electroforesis capilar (CE) y un dispositivo de espectrometría de masas (MS).

- 50 La retención de la solución de donador en el canal (2) de donador o en un circuito de donador que contiene al canal de donador durante la desviación de la solución de aceptador, tiene como ventaja que también durante la transferencia de la solución de aceptador al dispositivo de análisis, no ocurre ninguna diferencia de presión entre el canal de donador y el de aceptador, por ejemplo como consecuencia de conexión no sincronizada de las bombas que se encuentran en cada caso en el circuito de donador o de aceptador. Mediante ello se garantiza que no ocurra una filtración indeseada, lo cual podría afectar el equilibrio ajustado.

Al respecto, la solución fresca de donador puede ser conducida de manera continua a través del canal de donador. El caudal de la solución de donador a través del canal de donador puede estar en un intervalo de 0.01 ml/min a 10.0 ml/min, preferiblemente de 0.05 ml/min a 5.0 ml/min, preferiblemente de 0.10 ml/min a 1.0 ml/min.

Estos caudales han pasado la prueba, desde el punto de vista de la velocidad observada usualmente del intercambio de masas en una diálisis tal.

La presente invención se refiere además a un sistema de Cromatografía Iónica (IC) y/o un sistema para Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC), que comprende una celda de diálisis como se describió anteriormente.

De la siguiente descripción de un ejemplo de realización y de los dibujos, resultan otras ventajas y rasgos individuales de la invención.

Muestran esquemáticamente:

Figura 1: Representación de explosión en perspectiva de una celda de diálisis de acuerdo con la invención;

Figura 2: Representación de sección transversal de una celda de diálisis del estado de la técnica;

Figura 3: Representación de sección transversal de una celda de diálisis de acuerdo con la invención;

Figura 4: Sistema de Cromatografía Iónica (IC) que comprende una celda de diálisis de acuerdo con la invención;

Figura 5: Influencia del volumen V_A del canal de aceptador sobre la tasa R de recuperación;

Figuras 6 y 7: Comparación de una celda de diálisis de acuerdo con la invención con una del estado de la técnica, respecto a fuga de matriz de ligninas.

Figuras 8 y 9: Ejemplo de un procesamiento de muestras con una celda de diálisis de acuerdo con la invención.

Figuras 10 y 11: Sección transversal a través de un canal de aceptador de una celda de diálisis de acuerdo con la invención, con y sin elementos de soporte.

Figura 12: Vista en perspectiva de un canal de aceptador de una celda de diálisis de acuerdo con la invención.

Figuras 13 y 14: Sección transversal a través de dos arreglos alternativos de dos semiceldas de una celda de diálisis de acuerdo con la invención, en cada caso con elementos de soporte.

Figura 15: Representación esquemática de un dispositivo para la preparación de muestras para un procedimiento de análisis químico en un proceso de diálisis.

Como es evidente a partir de la figura 1, existe una forma de realización de una celda 1 de diálisis de acuerdo con la invención, de dos semiceldas 6 y 7, entre las cuales está dispuesta una membrana 4 de diálisis con permeabilidad selectiva. Las semiceldas 6 y 7 exhiben en sus superficies 8, 8' de contacto con la membrana 4 de diálisis, en cada caso una depresión en forma de espiral, que forma el canal 2 de donador o el canal 3 de aceptador. El canal 2 de donador está conectado con un tubo 9 de alimentación, a través del cual puede suministrarse una muestra. Además, el canal 2 de donador está conectado con una desviación 10, con la cual se desvía la muestra después de pasar por la celda 1 de diálisis y usualmente puede ser enviado a desecho 17 controlado. También el canal 3 de aceptador está conectado con un tubo 11 de alimentación con una desviación 12. El tubo 11 de alimentación y la desviación 12 del canal 3 de aceptador pueden ser incorporados en un circuito de aceptador. La solución de muestra conducida por el canal 2 de donador contiene al menos un analito, que en este caso se representa simbólicamente como ion 5 metálico, así como moléculas de matriz que en este caso se representan simbólicamente como proteínas 13. Los iones 5 metálicos pueden atravesar la membrana 4 de diálisis con permeabilidad selectiva (véanse las flechas), mientras son retenidas las proteínas 13. Con ello, puede procesarse una muestra que contiene iones 5 metálicos, por ejemplo por la Cromatografía Iónica.

La figura 2 muestra una sección transversal a través de una celda de diálisis genérica del estado de la técnica. Se reconoce que el canal 2 de donador así como el canal 3 de aceptador tienen un ancho w idéntico. Además, también la profundidad d_D del canal de donador es igual a la profundidad d_A del canal de aceptador. Por el contrario, en la figura 3 se representa una sección transversal correspondiente a la figura 2 de una celda de diálisis de acuerdo con la invención. Tanto el canal 2 de donador como también el canal 2 de aceptador exhiben todavía el ancho w . También, la profundidad d_D del canal de donador es idéntica respecto al ejemplo de acuerdo con la figura 2. Sin embargo, el canal de aceptador exhibe una profundidad d_A reducida. Se entiende por sí mismo que el canal 3 de aceptador exhibe con ello en la zona del plano de corte, un volumen por unidad de longitud V_A/L , que es menor que el volumen por unidad de longitud V_D/L correspondiente del canal 2 de donador.

La figura 4 muestra un sistema 14 de cromatografía, que comprende una celda 1 de diálisis de acuerdo con la invención. En dicho sistema 14, en un receptáculo 15 de muestras se suministra una solución de muestras, que en este caso se denomina también como solución de donador. La solución de donador es bombeada

mediante una bomba 16 a través de la primera semicelda 6 de la celda 1 de diálisis y después de ello es recolectada en un receptáculo 17 de recolección con el propósito de desecharla de modo controlado. Se suministra una solución de aceptador en un receptáculo 18 de aceptador y es bombeada mediante otra bomba 16' a través de la segunda semicelda 7 de la celda 1 de diálisis. El exceso de solución de aceptador es así mismo recolectado en un receptáculo 17' de recolección con el propósito de desecharlo de modo controlado. Como ya se ilustró anteriormente, para la ejecución de un denominado Diálisis de Flujo Detenido, se detiene el flujo de la solución de aceptador, denominada en este caso también como corriente de aceptador, por la semicelda 7, mientras la corriente de la solución de donador, denominada en este caso también como corriente de donador, continúa a través de la semicelda 6. Esto se mantiene hasta que la solución de aceptador dentro de la semicelda 7 exhibe una fracción mínima deseada de concentración de analito en la solución de donador dentro de la semicelda 6. Una fracción mínima tal puede ser por ejemplo 90%, 95% o 99%.

Una vez ocurrida la diálisis, puede conmutarse la válvula 19 de inyección, mediante lo cual se alimenta el analito a la columna 20 de cromatografía. Mientras el analito es alimentado a la columna 20 de cromatografía, se detiene el flujo de donador. La verdadera parte de cromatografía del sistema 14 de cromatografía está en este caso representada de modo muy simplificado. Se suministra un eluyente en un receptáculo 21 de eluyente y se bombea mediante una bomba 16'', en particular una bomba de alta presión, por la válvula 19 de inyección a través de la columna 20 de separación. Una vez ocurrida la detección mediante el detector 22, se recolectan las muestras separadas por cromatografía iónica, así mismo en un receptáculo 17'' de recolección, con el propósito de desecharlas de modo controlado. Sin embargo, se entiende por sí mismo que en el marco de la presente invención, pueden realizarse también las denominadas técnicas en tándem, por ejemplo un acoplamiento con detector de conductividad y un espectrómetro de masas (MS).

La figura 5 muestra la influencia del volumen V_A del canal de aceptador sobre la tasa R de recuperación. Las barras 23, 23', 23'', 23''' representan en cada caso los valores observados para cloruro, mientras las barras 24, 24', 24'', 24''' representan datos para sulfato. Los valores representados muestran en cada caso la tasa R de recuperación después un tiempo t_D de diálisis de 2 min. Para todas las mediciones, se usó un canal de donador con una profundidad de 515 μm y un volumen V_D de 240 μl . Se probaron canales de aceptador con volúmenes V_A de 240 μl , 135 μl , 93 μl y 61 μl . Se reconoce que la tasa R de recuperación con volúmenes V_A decrecientes del canal de aceptador, para tiempo t_D de diálisis constante, es más alta.

En las figuras 6 y 7 se muestra una comparación de una celda de diálisis de acuerdo con la invención, con una tal del estado de la técnica, respecto de la fuga de moléculas de la matriz. En este contexto, se preparó una muestra con una concentración de lignina de 25 mg/l. La concentración de lignina fue determinada con un detector de UV a una longitud de onda de 274 nm. La gráfica 27 muestra la tasa B de fuga de matriz de lignina como función del tiempo t_D de diálisis, para una celda simétrica de diálisis con una profundidad de canal de donador o de canal de aceptador de 515 μm , un volumen V_D de canal de donador o volumen V_A de canal de aceptador de 240 μl y una membrana de acetato de celulosa con un tamaño de poro de 0.2 μm . Es evidente que la tasa B de fuga de matriz después de un tiempo t_D de diálisis de 4 min está por encima de 70%. En contraste, como se muestra en la gráfica 28, la tasa B de fuga de matriz para una celda de diálisis asimétrica con una profundidad de canal de donador de 515 μm , un volumen V_D de canal de donador de 240 μl , una profundidad de canal de aceptador de 515 μm , un volumen V_A de canal de aceptador de 90 μl y una membrana de policarbonato con tamaño de poro de 0.1 μm , aumenta de manera significativamente más lenta durante la duración de la diálisis y alcanza incluso con tiempo t_D de diálisis de 10 min sólo justamente un valor de 10%.

La figura 7 muestra la tasa R de recuperación de nitrato como función del tiempo t_D de diálisis para las configuraciones de diálisis mostradas en la figura 6. Las gráficas 29 y 30 muestran las tasas R de recuperación de nitrato correspondientes a las gráficas 27 o 28 de la figura 6. A partir de la figura 7 es evidente que la fuga de matriz reducida mostrado en la figura 6 para diálisis asimétrica con membrana de poro fino se presenta incluso en el caso que el tiempo t_A de equilibrio para diálisis asimétrica con membrana de poro fino, es menor que con diálisis simétrica con membrana de poro grande.

Las figuras 6 y 7 muestran que mediante el uso de una celda de diálisis asimétrica, respecto a una celda de diálisis simétrica, mediante la elección de membranas adecuadas se disminuye el tiempo t_A de equilibrio para los analitos y simultáneamente pueden disminuirse las fugas de matriz.

A continuación y mediante las figuras 8 y 9 se da un ejemplo de aplicación de una celda 1 de diálisis de acuerdo con la invención. En particular se determinó el contenido de nitrato y sulfato de muestras de agua de Britzer Kirchteich (Berlín, Alemania). Al respecto, se trata de un agua superficial, que exhibe signos de eutroficación y un elevado contenido de sustancias húmicas. Se recolectaron en total cinco muestras de agua y mediante cromatografía iónica se determinó la concentración de los aniones mencionados. La preparación de muestras ocurrió mediante Diálisis de Flujo Detenido.

Se usaron dos celdas de diálisis diferentes, que en cada caso tenían una construcción que corresponde a la mostrada en la figura 1. La primera celda de diálisis era una conocida a partir del estado de la técnica, en la cual tanto el canal de donador como también el canal de aceptador serían una profundidad de 515 μm y un volumen V_A o V_D de 240 μl . La segunda celda de diálisis era una de acuerdo con la invención, en donde el

canal de donador tenía así mismo una profundidad de 515 μm y un volumen V_D de 240 μl . El canal de aceptador tenía una profundidad de solamente 210 μm y un volumen V_A de 90 μl .

En ambos casos se usó una membrana de ésteres mixtos de celulosa con un diámetro de poro de 0.05 μm (Merck Millipore). Debido al pequeño tamaño de poro, esta membrana se distingue por una fuerte retención frente a sustancias potencialmente perjudiciales, en particular sustancias macromoleculares, como por ejemplo huminas o ligninas.

Como se muestra mediante las figuras 8 y 9, tanto para nitrato como también para sulfato se determinó el tiempo t_D de diálisis necesario, como ensayo previo. En este caso, para cada ion se prepararon y sometieron a diálisis soluciones estándar por una concentración de 5 mg/l. La figura 8 muestra los resultados para el anión nitrato. La gráfica 25 representa la tasa R de recuperación para un canal de aceptador con un volumen V_A de 240 μl . La gráfica 26 representa la correspondiente tasa R de recuperación para un canal de aceptador con un volumen V_A de 90 μl . Se reconoce que para la celda asimétrica de diálisis, ya con un tiempo t_D de diálisis de 2 min, para nitrato se da una tasa R de recuperación de más de 90%. Por el contrario, con la celda simétrica de diálisis este valor puede ser alcanzado después de un tiempo t_D de diálisis de más de 6 min. La figura 9 muestra una representación análoga para el anión sulfato. En este caso se reconoce que se alcanza una tasa R de recuperación de 90% con la celda asimétrica de diálisis, con aproximadamente 5 min tiempo t_D de diálisis, mientras que un valor correspondiente para la construcción simétrica de celda puede ser alcanzado sólo hasta después un tiempo t_D de diálisis de 15 min. La siguiente tabla compila resultados de estos ensayos previos para nitrato y sulfato, así como para otros aniones.

Anión	Tiempo t_D de diálisis [min]	Tasa R de recuperación [%]	Consumo de muestras [ml]	Tiempo t_D de diálisis [min]	Tasa R de recuperación [%]	Consumo de muestras [ml]
	Canal de aceptador de 240 μl (profundidad de 515 μm)			Canal de aceptador de 90 μl (profundidad de 210 μm)		
F^-	15	97.2	11.6	6	98.3	5.4
Cl^-	9	97.1	7.5	4	99.0	4.1
NO_2^-	11	98.2	8.8	4	98.5	4.1
Br^-	9	98.4	7.5	3	98.3	3.4
NO_3^-	9	97.1	7.5	3	98.8	3.4
SO_4^{2-}	24	94.8	16.3	8	96.4	6.8

Como puede verse en la tabla anterior, con la celda 1 asimétrica de diálisis para todos los aniones probados pudieron alcanzarse tiempos t_D de diálisis más cortos. Las tasas R de recuperación alcanzadas estuvieron en el mismo intervalo que con una celda simétrica de diálisis o frecuentemente fueron incluso mayores. Además, con una construcción asimétrica de la celda de diálisis pudo alcanzarse básicamente menor consumo de muestras.

En la siguiente tabla se compilan los contenidos de nitrato y sulfato para los análisis de agua superficial mencionados anteriormente.

Número de muestra	NO_3^-		SO_4^{2-}	
	Concentración [mg/l]	RSD [%]	Concentración [mg/l]	RSD [%]
1	0.317	4.7	3.74	1.1
2	0.099	4.6	3.80	0.5
3	0.132	4.4	3.84	0.6
4	0.068	6.5	3.85	1.3
5	0.074	1.7	3.83	0.2

Aparte del valor de concentración, para cada muestra individual se indica además la desviación (RSD) estándar relativa de la concentración.

En resumen, se registra que con una celda 1 de diálisis de acuerdo con la invención con construcción asimétrica, pueden alcanzarse tiempos t_D de diálisis claramente más cortos y con ello un mayor rendimiento de muestras. Además, se determinó que con una celda 1 tal de diálisis puede reducirse la cantidad de muestra necesaria, en por lo menos un factor de 2. El menor tiempo durante el cual la matriz está en contacto con la membrana 4 de diálisis, reduce además la fuga indeseada de componentes de la matriz, así como los impactos negativos acompañantes sobre el sistema de Cromatografía Iónica.

La figura 10 muestra una sección transversal a través de una semicelda 7 de aceptador de acuerdo con la invención, con un canal 3 de aceptador. La sección transversal a través del canal 7 de aceptador está formada como rectángulo, la cual sobre el lado m que se aparta de la membrana exhibe esquinas 29', 29" redondeadas. La relación del ancho w del lado que limita con la membrana 4 respecto a la profundidad d_A del rectángulo mostrado en la sección transversal, no es mostrada a escala. Lo mismo aplica para el radio r de curvatura. De acuerdo con la invención, la relación del ancho w del lado que limita con la membrana, respecto a la profundidad d_A del rectángulo mostrado en la sección transversal es de 80:1 a 10:1, en particular preferiblemente de 40:1 a 15:1 y muy en particular preferiblemente de 25:1 a 20:1. El radio de curvatura del segmento en forma de arco circular, que conecta el segmento m del canal 3 de aceptador opuesto a la membrana de diálisis, con los límites laterales del canal 3 de aceptador adyacentes a la membrana de diálisis, está entre 0.05 y 1 mm, preferiblemente entre 0.1 y 0.8 mm, muy en particular preferiblemente entre 0.2 y 0.4 mm. Mediante la configuración mostrada del canal, se minimiza la relación del volumen de fluido por segmento respecto a la superficie de contacto con la membrana 4 en el mismo segmento. Además, se impide que durante el flujo del fluido se deposite solución de aceptador en las esquinas 29', 29" de la sección transversal que se apartan de la membrana 4.

La figura 11 muestra una sección transversal a través de una semicelda 7 de aceptador de acuerdo con la invención con un canal 3 de aceptador, en el cual se aplican varios elementos 30', 30" de soporte, que separan la membrana 4 del lado m que se aparta de la membrana, del canal 3 de aceptador. Los elementos 30', 30" de soporte exhiben la altura d_A , que corresponde a la profundidad del canal 3 de aceptador. Los elementos de soporte están configurados en este caso con cilindros con cintura, para impedir tan poco como sea posible el flujo de fluido y simultáneamente ofrecer un soporte tan sólido como sea posible a la membrana 4. Mediante el ensanchamiento del perímetro hacia la membrana, se disminuye el riesgo de que la membrana 4 pudiera ser perforada por un extremo cónico del cilindro o una configuración cónica del elemento 30', 30" de soporte.

La figura 12 muestra una vista en perspectiva de una semicelda 7 de aceptador de acuerdo con la invención, con un canal 3 de aceptador. En este caso, los elementos de soporte tienen diseño con forma cónica cóncava curvada. Los elementos 30', 30" de soporte están formados como una pieza con el canal 3 de aceptador. Los elementos 30', 30" de soporte están dispuestos en el centro del ancho m del canal 3 de aceptador. La distancia entre en cada caso dos elementos de soporte adyacentes es constante sobre la longitud del canal. Se muestra además un tubo 11 de alimentación para una solución de aceptador. El elemento 30' de soporte está formado cerca del tubo 11 de alimentación, para evitar que la membrana 4 (no mostrada) se apoye en las paredes y/o en el fondo del canal 3 de aceptador también y justo en la abertura del tubo 11 de alimentación.

Las figuras 13 y 14 muestran en cada caso una sección transversal a través de un arreglo de en cada caso dos semiceldas de una celda de diálisis de acuerdo con la invención en estado ensamblado, en cada caso con elementos 30', 30" de soporte. En la figura 13 la semicelda 6 de donador que exhibe el canal 2 de donador, está formada de modo que la sección transversal muestra un semicírculo. La celda de aceptador que exhibe el canal 3 de aceptador está formada como ya se describió para las Fig. 10 a 12. En la Fig. 14 están formados elementos 30', 30" de soporte tanto en el canal 2 de donador, como también en el canal 3 de aceptador. Aunque esto no es lo preferido, es sin embargo una parte de la invención.

La figura 15 muestra una representación esquemática de un dispositivo para la preparación de muestras, para un procedimiento de análisis químico en un proceso de diálisis. Como ya en la figura 4, el sistema comprende una celda 1 de diálisis de acuerdo con la invención. La solución de donador en el receptáculo 15 de muestras es bombeada mediante una bomba 16 a través de la primera semicelda de la celda 1 de diálisis, y después de ello es conducida mediante la bomba 16" hasta un receptáculo 17 de recolección. La solución de aceptador en el receptáculo 18 de aceptador es bombeada mediante otra bomba 16', a través de la segunda semicelda de la celda 1 de diálisis. El exceso de solución de aceptador es recolectado así mismo en un receptáculo 17' de recolección con el propósito de desecharlo de modo controlado. El redireccionamiento de la solución de aceptador hasta el receptáculo 17' de recolección es impulsado adicionalmente mediante la bomba 16".

El Procedimiento de Flujo Detenido corresponde al procedimiento descrito en la figura 4. Adicionalmente, el sistema está configurado de modo que mientras el exceso de solución de aceptador es enviado al receptáculo

17' de recolección o la solución de aceptador que contiene la concentración predeterminada de analito es suministrada a un procedimiento de análisis, se detiene el flujo en el circuito de donador.

5 Mediante ello se asegura que siempre máximo una de las dos semiceldas de la celda 1 de diálisis exhiba un flujo. En otras palabras, se operan de manera alterna las bombas 16, 16" por un lado y las bombas 16' y 16''' por el otro. Durante el tiempo t_D de diálisis se operan exclusivamente las bombas del circuito de donador y, una vez transcurrido el tiempo t_D de diálisis, se operan exclusivamente las bombas del circuito de aceptador.

10 Si el líquido aceptador es enviado al receptáculo 17' de recolección o a la columna 20 de cromatografía, es determinado por la conmutación de la válvula 19 de inyección. La verdadera parte de la cromatografía del sistema de cromatografía puede exhibir, aparte del receptáculo 21 de eluyente y de la bomba 16''' de alta presión, un desgasificador 33 de un eluyente. Antes de la detección en el detector 22, la muestra separada por cromatografía puede atravesar por lo menos un módulo 32 supresor.

15 Aunque no se muestra, también es parte de la invención que la bomba 16 y la bomba 16" estén combinadas en una bomba de dos canales, preferiblemente en una bomba peristáltica de dos canales. Mediante ello se asegura que la afluencia y el drenaje del líquido donador hacia/desde la semicelda de donador sean determinados y mediante ello sincronizados por el mismo movimiento de recorrido. Las bombas 16' y 16''' del circuito de aceptador pueden estar formadas adicional o alternativamente como bomba de dos canales, en particular como bomba peristáltica de dos canales, de modo que la afluencia y el drenaje del líquido aceptador hacia/desde la semicelda de aceptador estén determinados y mediante ello sincronizados por el mismo movimiento de recorrido. Una forma tal de realización impide fluctuaciones de presión en las respectivas
20 semiceldas.

Además, es parte de la invención que el capilar 31 que conecta el receptáculo 18 de solución de aceptador mediante la bomba 16' con la semicelda de aceptador, así como el segundo capilar 31', que conecta la semicelda de aceptador con la válvula 19 de inyección, estén configurados de modo que el diámetro del capilar es de máximo 0.5mm.

REIVINDICACIONES

1. Celda (1) de diálisis para la preparación de muestras para la Cromatografía Iónica, que comprende un canal (2) de donador, un canal (3) de aceptador que se extiende de modo paralelo a él y una membrana (4) de diálisis con permeabilidad selectiva, en donde el canal (2) de donador y el canal (3) de aceptador están separados por la membrana (4) de diálisis con permeabilidad selectiva y en particular un analito (5) disuelto en una solución de donador en el canal (2) de donador, puede llegar a través de la membrana (4) de diálisis a una solución de aceptador en el canal (3) de aceptador, en donde el canal (3) de aceptador tiene, al menos en secciones, un volumen V_A que es menor que un volumen V_D del canal (2) de donador que se extiende de modo paralelo a él; caracterizada porque la celda de diálisis comprende dos semiceldas (6, 7) entre las cuales está dispuesta la membrana (4) de diálisis, en donde el canal (2) de donador y el canal (3) de aceptador están diseñados en cada caso como una depresión en una superficie (8, 8') de contacto de una de las semiceldas (6, 7) con la membrana (4) de diálisis.
2. Celda (1) de diálisis de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el canal (3) de aceptador tiene sobre por lo menos 50%, preferiblemente por lo menos 70%, de modo más preferido por lo menos 90%, de su longitud un volumen V_A , que es menor que un volumen V_D del canal (2) de donador que se extiende de modo paralelo a él.
3. Celda (1) de diálisis de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el canal (3) de aceptador tiene sobre la totalidad de su longitud un volumen V_A , que es menor que un volumen V_D del canal (2) de donador que se extiende de modo paralelo a él.
4. Celda (1) de diálisis de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la membrana (4) de diálisis tiene un tamaño de poro de 0.01 μm a 1.0 μm , preferiblemente de 0.02 μm a 0.5 μm , de modo más preferido de 0.05 μm a 0.2 μm .
5. Celda (1) de diálisis de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sección transversal a través del canal (3) de aceptador es, al menos en secciones, un rectángulo que sobre el lado (m) que se aparta de la membrana (4) de diálisis exhibe esquinas (29', 29'') redondeadas, en donde la relación del ancho (w) del lado que limita con la membrana (4) de diálisis respecto a la profundidad (d_A) de la sección transversal a través del canal (3) de aceptador de 80:1 a 10:1, es preferiblemente de 40:1 a 15:1 y muy en particular preferiblemente de 25:1 a 20:1; y/o en donde las esquinas (29', 29'') redondeadas exhiben un radio de curvatura de 0.05 a 1 mm, preferiblemente de 0.1 a 0.8 mm, muy en particular preferiblemente de 0.2 a 0.4 mm.
6. Celda (1) de diálisis de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en el canal (3) de aceptador se forman por lo menos uno, preferiblemente varios elementos (30', 30'') de soporte, que separan la membrana (4) de diálisis del lado (m) del canal (3) de aceptador, que se aparta de la membrana de diálisis.
7. Dispositivo para la preparación de muestras para un procedimiento de análisis químico en un proceso de diálisis, en donde el procedimiento de análisis químico es cromatografía, con una celda de diálisis de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el circuito de donador exhibe un primer dispositivo (16) de bomba, que transporta el líquido donador hacia la celda (1) de diálisis, y exhibe un segundo dispositivo (16'') de bomba, que transporta el líquido donador desde la celda (1) de diálisis, y/o el circuito de aceptador exhibe un primer dispositivo (16') de bomba, que transporta el líquido aceptador hacia la celda (1) de diálisis, y exhibe un segundo dispositivo (16''') de bomba que transporta el líquido aceptador desde la celda de diálisis.
8. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el primer dispositivo (16) de bomba y el segundo dispositivo (16'') de bomba del circuito de donador se combinan en una primera bomba de dos canales, preferiblemente en una primera bomba peristáltica de dos canales, y/o el primer dispositivo (16') de bomba y el segundo dispositivo de bomba (16''') del circuito de aceptador se combinan en una segunda bomba de dos canales, preferiblemente una segunda bomba peristáltica de dos canales.
9. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 u 8, en donde un primer capilar (31), que conecta una solución de receptáculo (18) de aceptador con un canal (3) de aceptador y/o un segundo capilar (31'), que conecta el canal (3) de aceptador con el inyector (19) de un dispositivo de cromatografía, exhibe(n) un diámetro de máximo 0.5 mm, preferiblemente máximo 0.25 mm.
10. Uso de una celda (1) de diálisis de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 y/o de un dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, para la preparación de muestras en un procedimiento de análisis químico, elegido de entre una lista que consiste en Cromatografía Iónica (IC) y Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC).
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende los siguientes pasos:
 - suministro de una solución de aceptador;
 - introducción de una cantidad determinada de la solución de aceptador en el canal (3) de aceptador o en un circuito de aceptador que contiene el canal (3) de aceptador;

- retención de la cantidad determinada de la solución de aceptador en el canal (3) de aceptador o en el circuito de aceptador que contiene el canal (3) de aceptador;
 - suministro de una solución de donador que contiene al menos un analito (5);
 - paso de la solución de donador por el canal (2) de donador, mediante lo cual el al menos un analito (5) contenido en la solución de donador llega a la solución de aceptador a través de la membrana (4) de diálisis,
- 5 en donde se conduce solución fresca de donador a través del canal (2) de donador, por lo menos hasta que la concentración del al menos un analito (5) en la solución de aceptador es por lo menos 90%, preferiblemente por lo menos 95%, de modo más preferido por lo menos 99%, de la concentración del al menos un analito (5) en la solución de donador.
- 10 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque en el punto de tiempo en el cual la concentración del al menos un analito (5) en la solución de aceptador es por lo menos 90%, preferiblemente por lo menos 95%, de modo más preferido por lo menos 99%, de la concentración del al menos un analito (5) en la solución de donador, se realizan los siguientes pasos:
- retención de la solución de donador en el canal (2) de donador o en un circuito de donador que contiene al canal de donador;
 - desviación de la solución de aceptador desde el canal (3) de aceptador y alimentación de la solución de aceptador al procedimiento de análisis de un dispositivo de análisis elegido de entre una lista que consiste en un dispositivo de Cromatografía Iónica (IC) y un dispositivo para Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC).
- 15
- 20 13. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 o 12, en donde la solución fresca de donador es conducida continuamente a través del canal (2) de donador, hasta el punto de tiempo en el cual la concentración del al menos un analito (5) en la solución de aceptador es por lo menos 90%, preferiblemente por lo menos 95%, de modo más preferido por lo menos 99%, de la concentración del al menos un analito (5) en la solución de donador.
- 25 14. Sistema de Cromatografía Iónica (IC) y/o Sistema para Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC), que comprende una celda (1) de diálisis de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6.

DIBUJOS

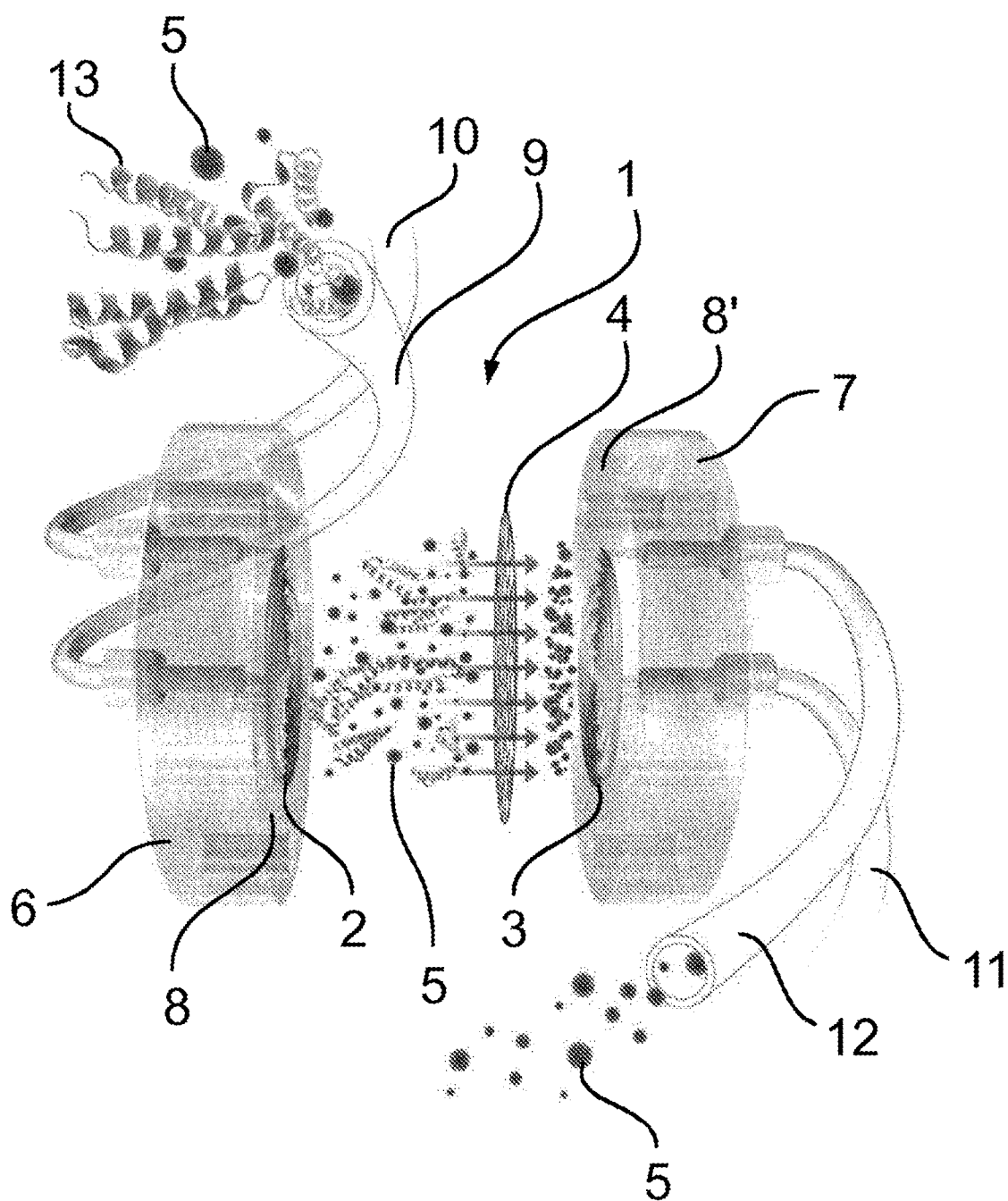


Fig. 1

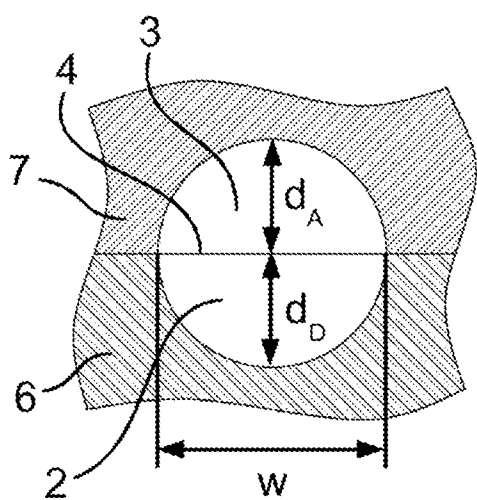


Fig. 2

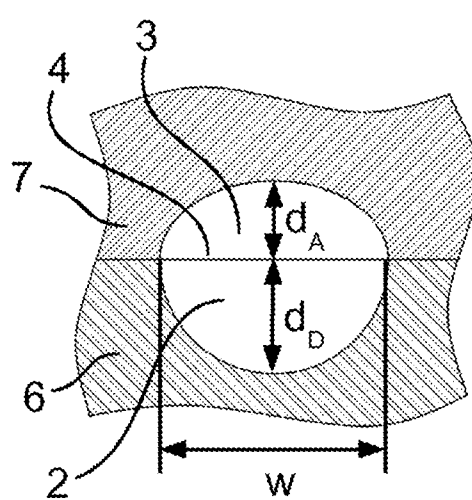


Fig. 3

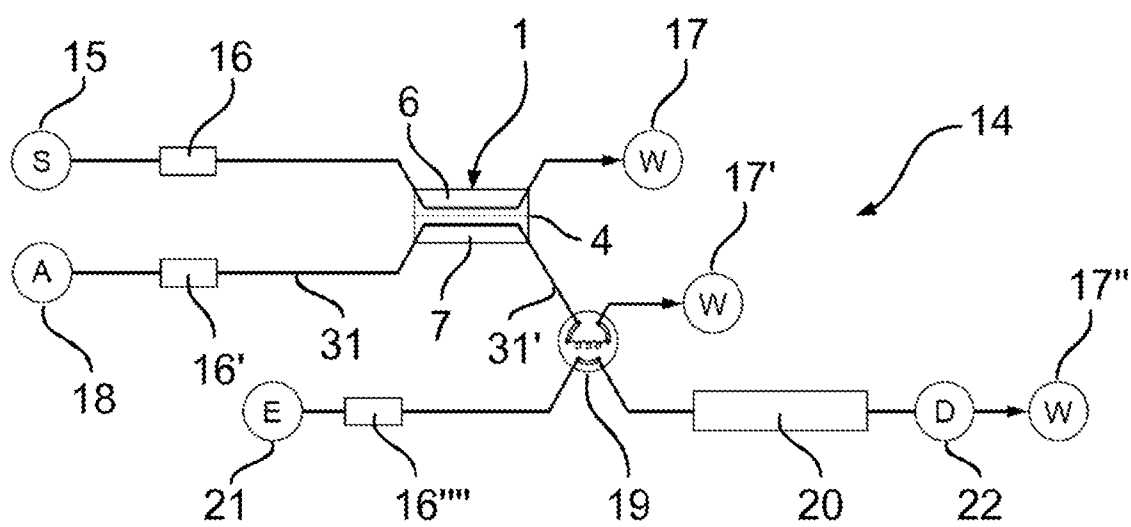
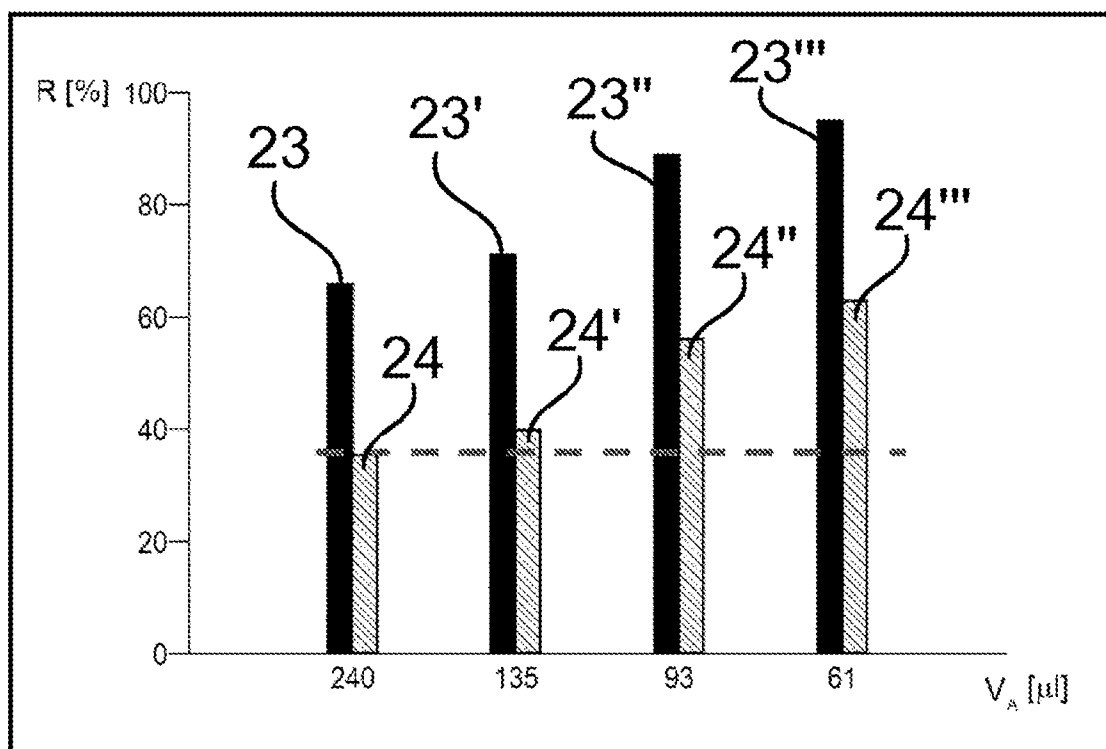


Fig. 4

**Fig. 5**

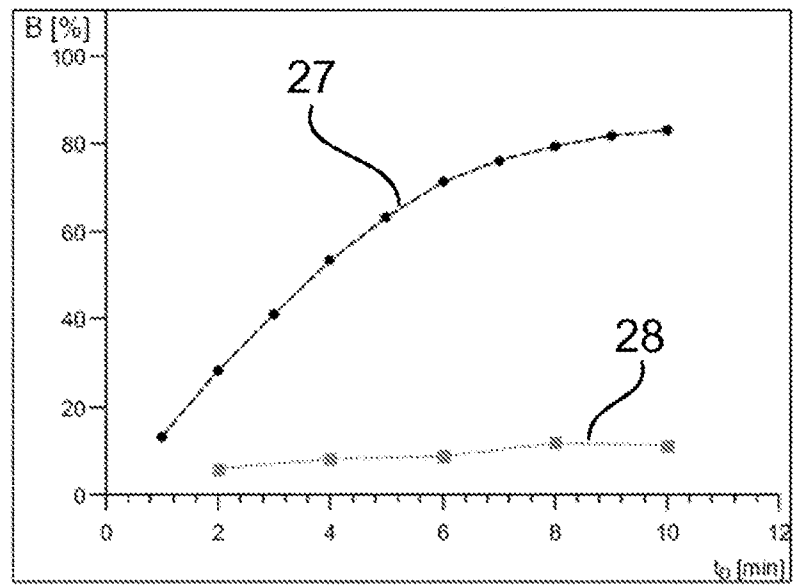


Fig. 6

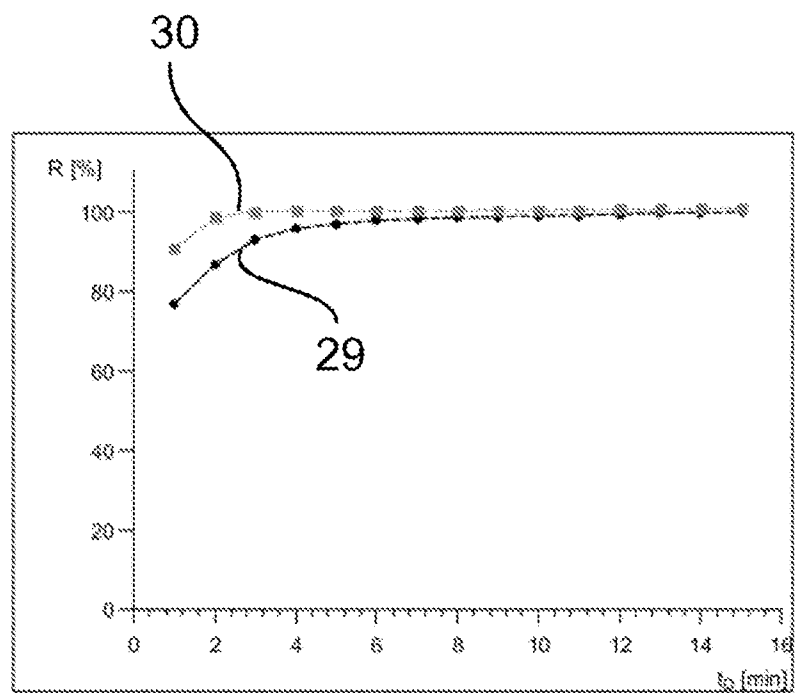


Fig. 7

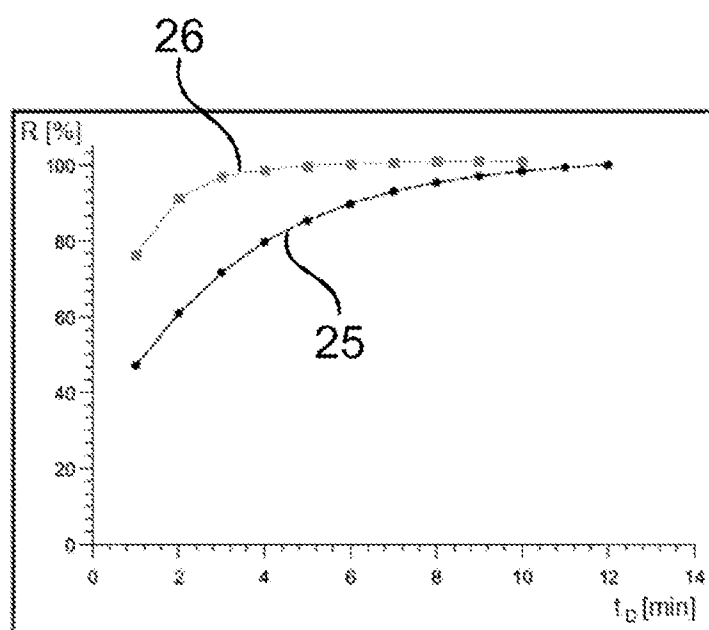


Fig. 8

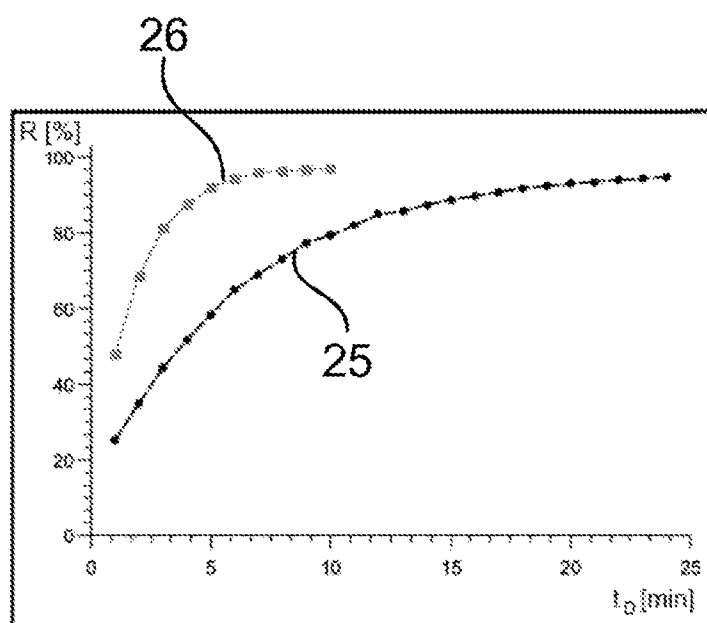


Fig. 9

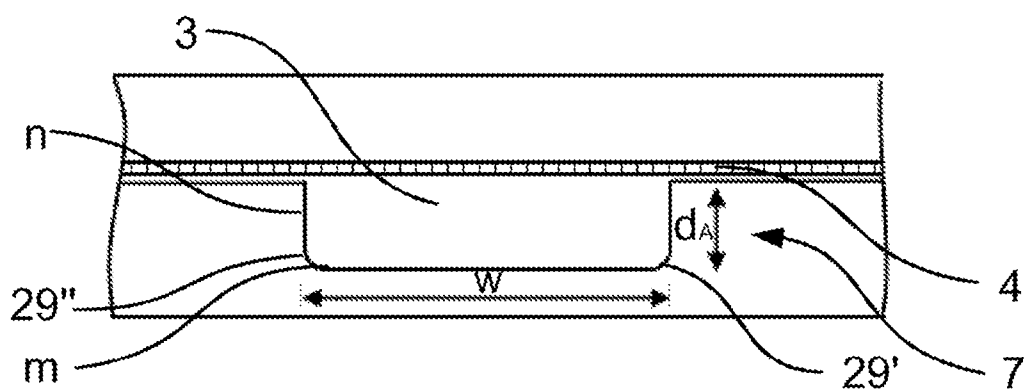


Fig. 10

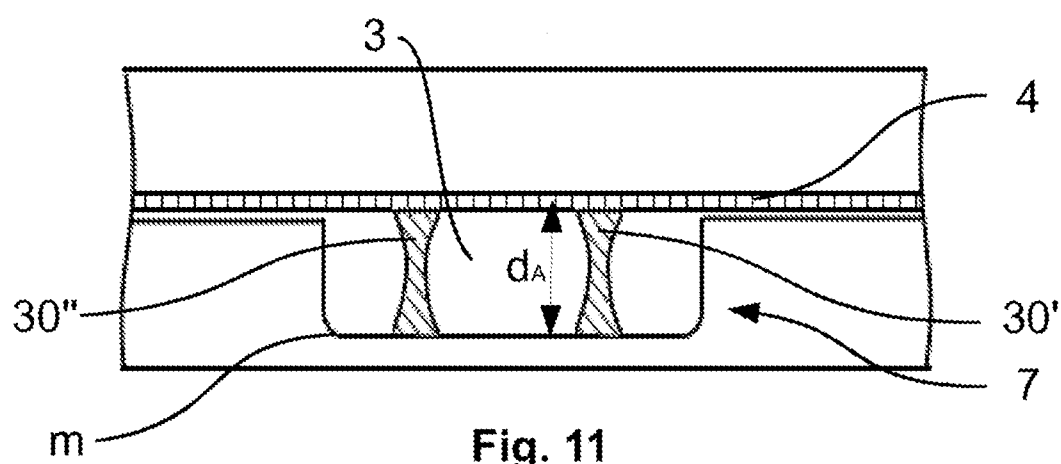


Fig. 11

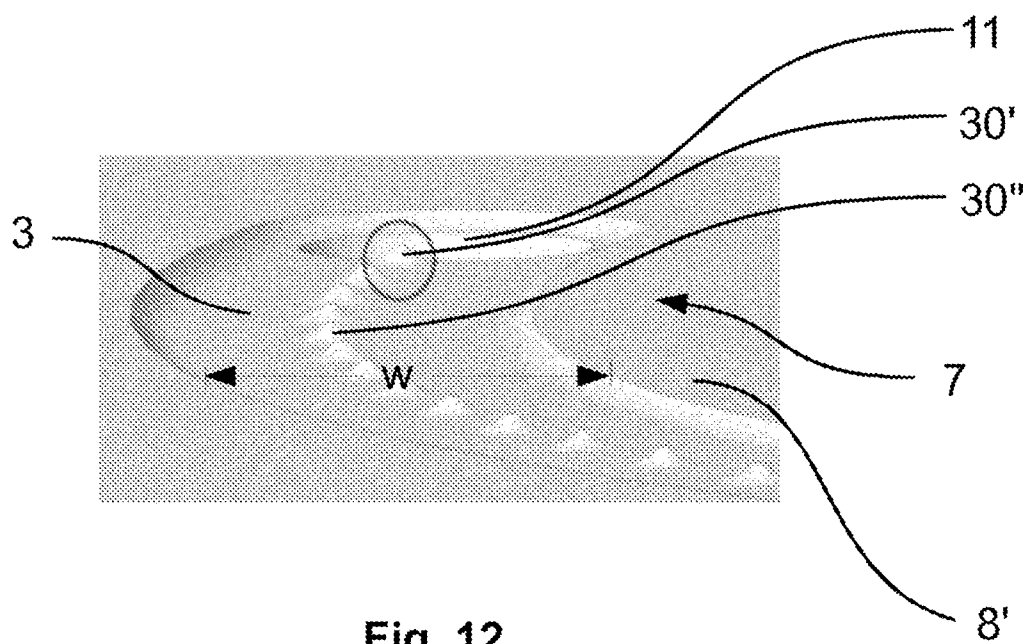


Fig. 12

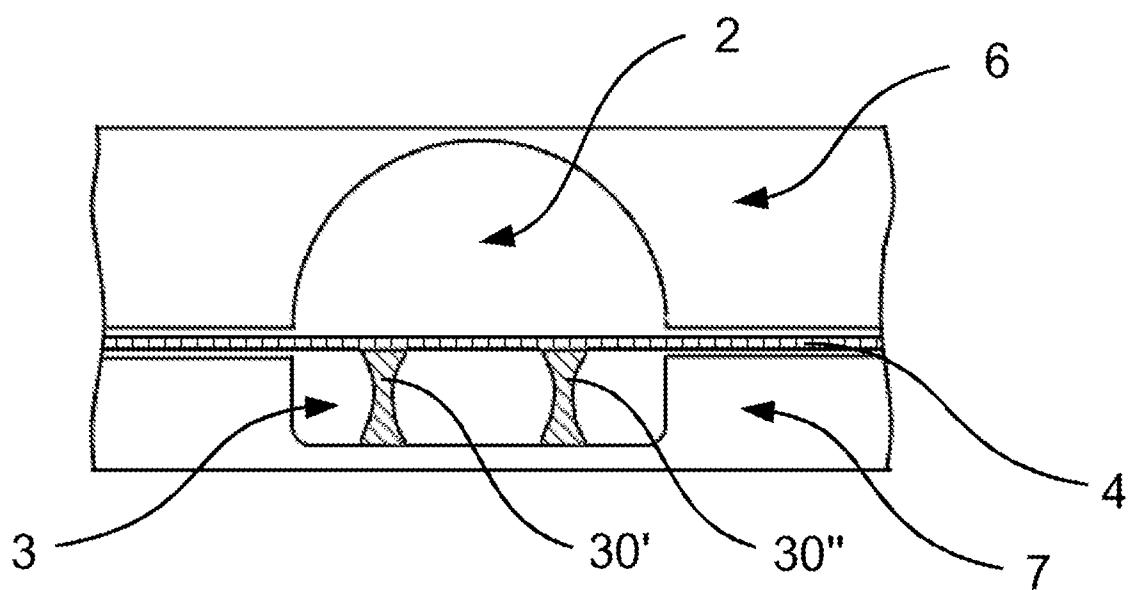


Fig. 13

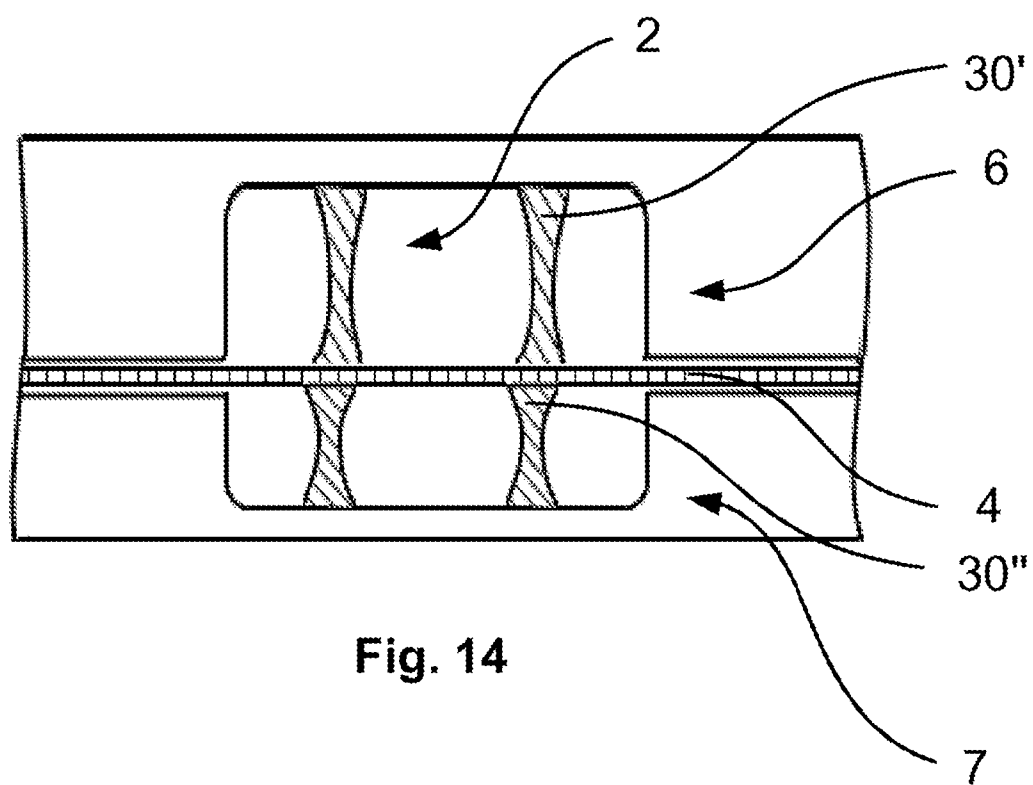


Fig. 14

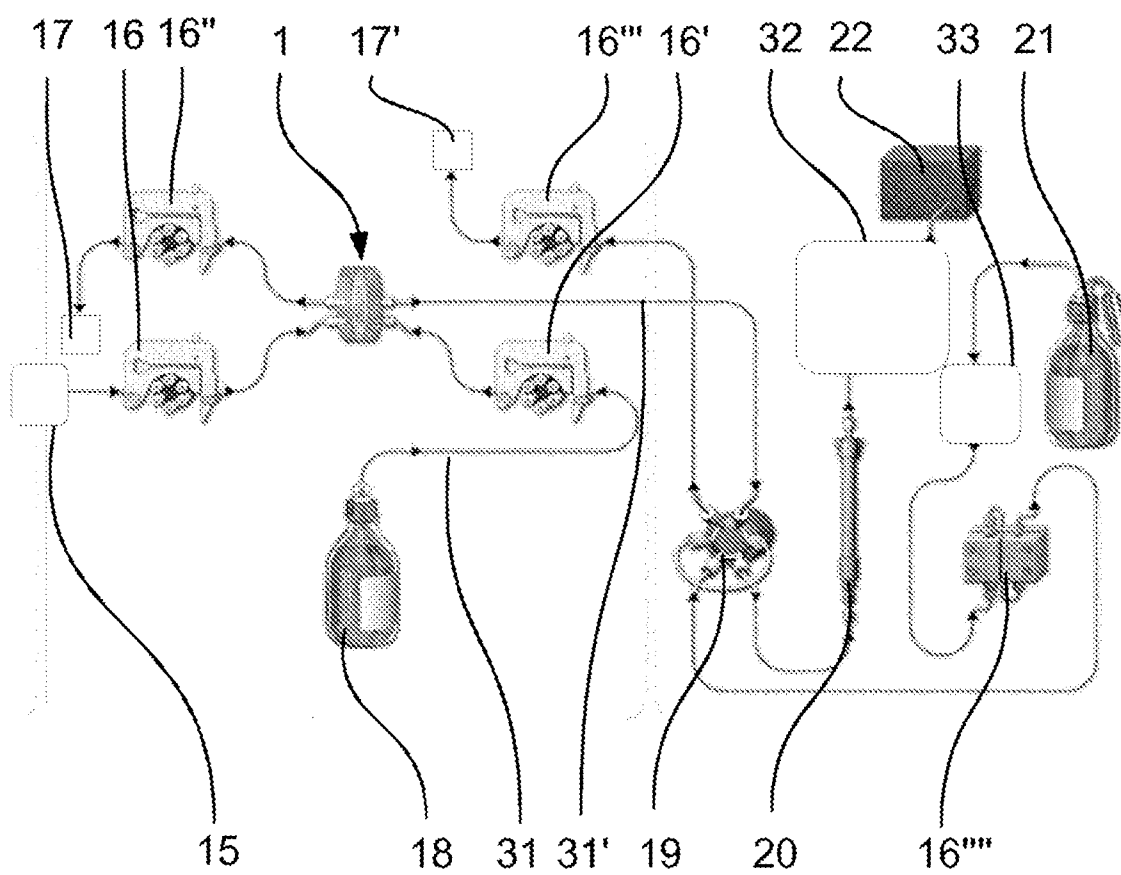


Fig. 15