(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 001 535**

(51) Int. CI.:

G01N 30/60 (2006.01)
G01N 30/56 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2012 PCT/EP2012/051512**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12104278**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2012 E 12703740 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024 EP 2671074**

(54) Título: **Soporte para columna de cromatografía**

(30) Prioridad:

02.02.2011 EP 11153063

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2025

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacher Strasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

BLASCHYK, ANDREAS

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

Soporte para columna de cromatografía

En el presente documento se informa de un soporte para columna de cromatografía que permite situar una frita móvil dentro de una columna de cromatografía en una posición deseada. El soporte comprende tres patas y tres conectores conectados al extremo superior de las patas proporcionando un soporte en todo el diámetro de la columna para una frita móvil.

Antecedentes de la invención

El diseño de procedimientos cromatográficos preparativos a gran escala puede ser muy complejo y puede implicar muchos factores que no son principalmente "cromatográficos". Estos factores incluyen el procedimiento de empaquetamiento de la columna, la caída de presión hidrodinámica y la distribución del flujo. En última instancia, estos factores influyen en la economía del procedimiento.

Stickel, J.J. y Fotopoulos, A. (Biotechnol. Prog. 17 (2001) 755-751) informan de relaciones presión-flujo para lechos empaquetados de medios de cromatografía comprimibles a escala de laboratorio y de producción.

Para columnas de filtración en gel a escala técnica, el problema de la compactación del relleno de gel que da como resultado una capacidad reducida se puede evitar mediante la disposición de paredes de separación en el interior de la columna de cromatografía con una dirección paralela a la pared de la columna, como se informa en el documento EP 0 005 708.

En el documento EP 0 176 891 se informa de una columna para cromatografía a alta presión que comprende elementos de soporte adicionales para la estabilización del empaquetamiento de la columna.

En el documento US 3.398.512 se informa de una columna de cromatografía. El aparato de cromatografía tal como se informa en el mismo comprende una columna del tipo que tiene una entrada de gas, una salida de gas, al menos una pared de columna que interconecta la entrada de gas y la salida de gas y que confina el material particulado sólido de empaquetamiento, y medios para evitar y reducir la distorsión del perfil del componente mediante enderezamiento o remodelación de los perfiles de componentes después de que hayan sufrido una distorsión.

En el documento US 5.770.061 se describe que, al proporcionar columnas de cromatografía con placas que sean permeables al flujo de líquido pero que transporten el material de relleno, el material de relleno se puede dividir en varias capas superpuestas, disminuyendo por tanto la diferencia de presión sobre la altura total del material de relleno (véanse, por ejemplo, los documentos GB 1.203.439, US 3.539.505). También se han hecho intentos de eliminar las desventajas de las columnas grandes por medio de diversas paredes dispuestas en la columna y que tienen la dirección del eje vertical de la columna. Estas paredes dividen la columna en varias secciones paralelas de una sección transversal más pequeña, extendiéndose dichas secciones continuamente por todo el lecho de relleno o por casi todo el lecho (véanse, por ejemplo, los documentos EP 0 005 708, US 5.124.133, US 3.298.527).

En el documento WO 91/014490 se informa sobre un compresor de suspensiones que facilita la obtención de un empaquetamiento de lecho absorbente homogéneo en columnas de cromatografía de líquidos, mejorando por tanto la eficacia de las columnas e incrementando la exactitud de los resultados obtenidos de este modo.

En el documento US 6.440.301 se informa de un aparato que facilita el uso de material de vidrio de laboratorio de tamaño y configuración estándar como columna de cromatografía. También se informa de un apoyo de matriz de acero inoxidable, definiendo el apoyo una abertura central y definiendo además una ranura circunferencial de diámetro reducido acoplada a una junta de estanqueidad, tal como una junta tórica.

En el documento US 3.374.606 se informa de un procedimiento y un aparato para separaciones cromatográficas que comprende placas de tamiz que se pueden disponer en cualquier secuencia o posición dentro del lecho empaquetado o material de separación en una columna de cromatografía, separando de este modo la columna en una serie de zonas de separación.

En el documento US 5.770.061 se ha informado de que la capacidad y el resultado de separación de columnas de separación grandes se pueden mejorar notablemente disponiendo en la columna una estructura interna que sea ligera, autoportante y fácil de instalar en la columna. Con más detalle se informa de una columna de separación que se caracteriza por que su espacio de material de relleno comprende en la dirección vertical al menos dos zonas entre las cuales no existen medios que obstaculicen el flujo vertical y que están divididas por medio de paredes sustancialmente verticales en secciones separadas, estando las zonas dimensionadas de tal manera que el borde superior de las paredes en la zona más alta esté por debajo de la superficie superior del material de relleno de la columna en las condiciones de funcionamiento de la columna.

El documento US 4.259.186 divulga una columna de filtración en gel alargada que tiene una pared externa y al menos una cámara de gel definida en la misma y está adaptada para llenarse con un gel de filtro, estando dicha cámara de gel subdividida por una pluralidad de paredes divisorias interiores dispuestas paralelas a la pared de la columna, siendo dichas paredes divisorias de una longitud más corta que la longitud de la cámara de gel.

En el documento US 4.351.621 se informa de un conector para mobiliario combinado. En el documento EP 1 606 615 se informa de un distribuidor de flujo para columna de cromatografía a alta velocidad. En el documento JP 2008-241 624 se informa de una unidad de introducción de líquido usado en una columna de cromatografía. En el documento JP 62-042051 se informa de un dispositivo de cromatografía.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a

un dispositivo que comprende

- una columna de cromatografía,
- i) una frita móvil y un soporte para columna de cromatografía, o bien ii) dos fritas móviles y dos soportes para columna de cromatografía, consistiendo cada soporte para columna de cromatografía en
- al menos un plano de simetría,
- un eje de simetría,
- tres patas en forma de varillas,
- tres conectores rectos,

con lo que los conectores definen un plano que es perpendicular al eje de simetría del soporte,

con lo que los conectores se conectan entre sí en el eje de simetría,

con lo que cada pata se conecta a un conector,

con lo que cada pata es perpendicular al plano definido por los conectores,

con lo que todas las patas están en el mismo lado del plano definido por los conectores.

en el que todas las fritas móviles y los soportes para columna de cromatografía están en el interior de la columna de cromatografía,

en el que la frita móvil y el soporte para columna de cromatografía tienen ambos un diámetro externo que es de desde un 90 % a un 99 % del diámetro interno de la columna de cromatografía,

en el que la frita móvil y el soporte para columna de cromatografía se colocan dentro del material de cromatografía, y

con lo que la frita móvil está por encima del soporte para columna de cromatografía cuando la columna de cromatografía se coloca verticalmente y se observa desde un lado.

En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía es una única entidad.

En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía comprende múltiples entidades.

En un modo de realización, los conectores tienen una anchura de menos de a 8,0 mm.

En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía tiene un diámetro de menos de 12,5 cm.

En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía está hecho de acero inoxidable o silicona o politetrafluoroetileno o vidrio.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se divulga un soporte para columna de cromatografía que comprende

- un eje de simetría,
- al menos un plano de simetría que es perpendicular al eje de simetría,
- al menos tres patas que son perpendiculares al plano de simetría,
- al menos tres conectores rectos,

con lo que los conectores definen el plano de simetría que es perpendicular al eje de simetría del soporte,

con lo que los conectores se conectan entre sí en o alrededor del eje de simetría,

con lo que cada pata se conecta a un conector,

con lo que cada pata es perpendicular al plano definido por los conectores,

con lo que todas las patas están en el mismo lado del plano definido por los conectores,

con lo que el plano definido por los conectores no es sólido.

Se ha descubierto que la interfaz de contacto entre la frita móvil colocada sobre el soporte para columna de cromatografía y la columna de cromatografía en la que está colocado el dispositivo no interferirá con las propiedades de la frita móvil soportada.

Se ha descubierto que, para la construcción del soporte para columna de cromatografía, se debe tener en cuenta el hecho de que está colocado dentro del material de cromatografía y, por tanto, está rodeado por este. Por tanto, el soporte para columna de cromatografía se construye de manera que minimice la perturbación del material de cromatografía durante el procedimiento de empaquetamiento de la columna. Adicionalmente, se construye de manera que minimice la perturbación de la fase móvil que fluye a través del material de cromatografía durante un procedimiento de separación cromatográfica.

Se ha descubierto que el soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento se puede hacer como una única pieza (por ejemplo, mediante colado del material moldeado en un molde de fundición) o a partir de múltiples piezas (por ejemplo, mediante conexión de las piezas entre sí, tal como mediante atornillado o unión).

El soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento no está fijado a la columna de cromatografía. Se puede retirar de la columna sin necesidad de desmontarlo primero de la columna.

El soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento soporta el empaquetamiento de la columna de cromatografía en el interior del empaquetamiento. Por el contrario, las columnas de cromatografía, así como las placas superior y/o inferior en el interior de la columna de cromatografía, soportan el empaquetamiento de la columna de cromatografía desde el exterior. El soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento forma un marco en el interior del empaquetamiento de la columna de cromatografía. Esta estructura respalda la estabilidad y homogeneidad del empaquetamiento del material de cromatografía desde el interior del empaquetamiento. Por el contrario, una columna de cromatografía común soporta el empaquetamiento del material de cromatografía solo desde el exterior.

Por tanto, un empaquetamiento de columna de cromatografía que comprende un soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento tiene una estabilidad mejorada en comparación con un empaquetamiento de columna de cromatografía en una columna de cromatografía convencional sin el soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento.

En un procedimiento de purificación por cromatografía en columna de líquidos, el material de cromatografía se localiza en un alojamiento de columna (columna de cromatografía) y se indica como “fase estacionaria”. Para posibilitar que una fase estacionaria interactúe con sustancias/polipéptidos en una solución aplicada a la misma, la fase estacionaria se rodea de/se incluye en una “fase móvil”. El término “fase móvil” indica un líquido, por ejemplo, una solución acuosa tamponada, una mezcla de agua y un disolvente orgánico, o un disolvente orgánico, que se usa en el procedimiento de purificación cromatográfica en el que se emplea una fase estacionaria.

Diferentes procedimientos de cromatografía están bien establecidos y se usan ampliamente para la recuperación y purificación de polipéptidos, tales como cromatografía de afinidad con proteínas microbianas (por ejemplo, cromatografía de afinidad con proteína A o proteína G), cromatografía de intercambio iónico (por ejemplo,

intercambio catiónico (resinas de carboximetilo), intercambio aniónico (resinas de aminoetilo) e intercambio en modo mixto), adsorción tiófila (por ejemplo, con beta-mercaptoetanol y otros ligandos SH), cromatografía de interacción hidrófoba o de adsorción aromática (por ejemplo, con Phenyl-Sepharose, resinas aza-arenófilas o ácido m-aminofenilborónico), cromatografía de afinidad de quelatos metálicos (por ejemplo, con material de afinidad por Ni(II) y Cu(II)), cromatografía de exclusión por tamaño y procedimientos electroforéticos (tales como electroforesis en gel, electroforesis capilar) (véase, por ejemplo, Vijayalakshmi, M. A., Appl. Biochem. Biotech. 75 (1998) 93-102).

En una separación o purificación por cromatografía en columna de un polipéptido en bruto se emplea normalmente una columna de cromatografía que comprende un material de cromatografía y una fase móvil. La fase móvil se hace pasar a la fuerza a través de la columna de cromatografía y, con ello, a través del material de cromatografía aplicando presión a la fase móvil. Mediada por la fase móvil, también se aplica la presión al material de cromatografía, con lo que se establece una caída de presión desde la entrada de la columna de cromatografía hacia la salida de la columna de cromatografía. En la salida de la columna de cromatografía, la presión ha caído a la presión atmosférica exterior. Por tanto, la fuerza de presión más alta se aplica a la fracción superior del material de cromatografía en la columna de cromatografía.

La presión aplicada depende normalmente, por una parte, del tamaño de partícula del material de cromatografía, así como de la viscosidad de la fase móvil, ya que se establece un flujo constante a través de la columna de cromatografía, pero no una presión constante. En general, se incrementa la presión con la disminución del tamaño de las partículas del material de cromatografía. A un caudal constante a través del material de cromatografía, un cambio en la viscosidad de la fase móvil, por ejemplo, durante la regeneración o limpieza del material de cromatografía, da como resultado un cambio de la presión aplicada al material de cromatografía. El material de cromatografía no es, en general, un material insensible a la presión, es decir, se puede comprimir y expandir después de una compresión. Por lo tanto, con un incremento de la presión aplicada, el material de cromatografía se comprime y la altura del material de cromatografía en el interior de la columna de cromatografía, es decir, la altura de lecho, se reduce. De manera similar, con una disminución de la presión aplicada, el material de cromatografía se expande de nuevo y la altura del material de cromatografía en el interior de la columna de cromatografía se incrementa como máximo a la altura antes de la aplicación de la presión. Esta compresión y expansión del material de cromatografía es, al mismo tiempo, un procedimiento macroscópico de todo el material de cromatografía y un procedimiento microscópico de las partículas individuales del material de cromatografía. Con números crecientes de dichos ciclos de compresión-expansión, las partículas del material de cromatografía se rompen en partículas más pequeñas. Con un tamaño de partícula decreciente de las partículas del material de cromatografía, el empaquetamiento del material de cromatografía se vuelve más compacto y, con ello, al mismo tiempo se incrementa la presión requerida para mantener un flujo de fase líquida constante a través de la columna de cromatografía, es decir, del material de cromatografía. Esto, a su vez, da como resultado una rotura adicional de las partículas del material de cromatografía que, de nuevo, da como resultado una presión incrementada, y así sucesivamente.

En general, se puede hacer funcionar una separación en columna de cromatografía hasta una presión máxima. Cuando se alcanza este límite de presión superior, se ha de reemplazar el empaquetamiento de la columna de cromatografía en su totalidad.

El soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento proporciona una serie de ventajas.

El soporte como se informa en el presente documento es móvil dentro de la columna, es decir, se puede colocar en cualquier lugar a lo largo del eje de la columna. Por tanto, la altura del soporte y con ello la altura de la sección horizontal correspondiente de la columna de cromatografía es variable y se puede ajustar a las propiedades del material de cromatografía usado con el soporte. Además, dado que el soporte es móvil dentro de la columna, se evitan daños a la pared interna de la columna de cromatografía.

El soporte como se informa en el presente documento puede estar hecho de cualquier material que se pueda usar en cromatografía en columna, tal como Teflón (politetrafluoroetileno), acero inoxidable, silicona o vidrio. En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento está hecho de politetrafluoroetileno o acero inoxidable o silicona o vidrio. Esto permite disponer de un soporte inerte que no interfiere ni interactúa con el material de cromatografía (empaquetamiento de la columna) ni con las sustancias que se van a separar. En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía está hecho de un material cromatográficamente inerte.

Debido a que el soporte como se informa en el presente documento no está fijado a la columna de cromatografía, el soporte se puede aplicar y también retirar de la columna de una manera sencilla. Además, debido a que el soporte se puede retirar de la columna, se puede limpiar y desinfectar fácil y eficazmente. En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía en el dispositivo como se informa en el presente documento se puede mover libremente dentro de la columna de cromatografía. En un modo de realización, el soporte para columna de cromatografía en el dispositivo como se informa en el presente documento está dentro

de la columna de cromatografía pero no está fijado a la pared interna de la columna de cromatografía.

Además, con el soporte como se informa en el presente documento es posible proporcionar una adición flexible y en general aplicable a las columnas de cromatografía existentes. Con ello se reducen los costes necesarios para ampliar la aplicabilidad de las columnas de cromatografía existentes.

El soporte como se informa en el presente documento se puede proporcionar en muchas variaciones diferentes de diámetro y altura y, con ello, es aplicable a una multitud de columnas de cromatografía diferentes. Pero el diámetro del soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento es siempre menor que el diámetro interno de la columna de cromatografía para garantizar una libre movilidad en el interior de la columna ya sea durante el empaquetamiento de la columna y/o el uso de la columna.

En general, el soporte como se informa en el presente documento se usa en combinación con una frita móvil. En esta combinación, el soporte puede proporcionar un efecto estabilizador en todo el material de cromatografía en el interior de la columna.

El soporte como se proporciona en el presente documento mejora el procedimiento de empaquetamiento, dado que se puede realizar un empaquetamiento homogéneo del material de cromatografía ya antes de la aplicación del soporte. Después del uso de la columna (columna de un solo uso) o cuando haya que reemplazar el material de cromatografía (columna de usos múltiples), se puede retirar fácilmente el soporte con el material de cromatografía, al igual que con una columna que no comprenda un soporte como se informa en el presente documento. También es posible realizar el procedimiento de empaquetamiento con el soporte como se informa en el presente documento ya introducido en la sección horizontal respectiva de la columna de cromatografía.

Se ha descubierto que el soporte como se informa en el presente documento se puede usar con cualquier columna de cromatografía proporcionando al material de cromatografía en la misma una estructura interna y un soporte sin necesidad de modificar la columna de cromatografía.

Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento para soportar el material de cromatografía en una columna de cromatografía.

En un modo de realización, el soporte está hecho de acero inoxidable o silicona o politetrafluoroetileno o vidrio.

El soporte consiste en

- al menos un plano de simetría,
- un eje de simetría,
- tres patas,
- tres conectores rectos,

con lo que los conectores definen un plano que es perpendicular al eje de simetría del soporte,

con lo que los conectores se conectan entre sí en o alrededor del eje de simetría,

con lo que cada pata se conecta a un conector,

con lo que cada pata es perpendicular al plano definido por los conectores,

con lo que todas las patas están en el mismo lado del plano definido por los conectores.

Es además ventajosa la estructura simétrica única del soporte, especialmente cuando está hecho de un material inerte.

Mediante la arquitectura abierta del soporte, es decir, debido a la ausencia de una fijación permanente a la pared interna de la columna de cromatografía, el material de cromatografía está provisto de una estructura interna sin introducir compartimentos que estén herméticamente cerrados a otros compartimentos en el interior de la columna. Mediante la estructura abierta (i) se puede obtener el empaquetamiento del material de cromatografía en una forma más homogénea, (ii) se puede evitar la formación de tensión en el interior del empaquetamiento, (iii) se garantiza el flujo y el transporte de masa en toda la sección transversal de la columna de cromatografía, (iv) es posible un procedimiento sencillo de empaquetamiento y desempaquetamiento. Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un soporte para columna de cromatografía para proporcionar una estructura interna a un material de cromatografía en una columna de cromatografía.

Además, la región de empaquetamiento soportada puede ser desde la parte inferior de la columna hasta la parte superior sin ninguna área no soportada entre o por encima o por debajo del empaquetamiento del material de cromatografía.

Adicionalmente, se puede empaquetar individualmente cada una de las secciones horizontales proporcionadas por una combinación de un soporte como se informa en el presente documento y una frita móvil, permitiendo el empaquetamiento de una columna de cromatografía desde la parte inferior hacia la parte superior. Además, en cada sección horizontal se puede introducir un material de cromatografía diferente, proporcionando por tanto un medio para la denominada cromatografía híbrida.

En combinación con una frita móvil, el soporte como se informa en el presente documento proporciona un soporte vertical así como horizontal del material de cromatografía en el interior de la columna de cromatografía. Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un soporte para columna de cromatografía para proporcionar soporte vertical y horizontal del material de cromatografía en el interior de una columna de cromatografía.

Por tanto, el soporte como se informa en el presente documento proporciona un medio para usar las columnas de cromatografía usadas actualmente de una manera más flexible y al mismo tiempo minimizar los costos asociados con la flexibilidad, ya que solo hay que añadir el novedoso soporte.

En la parte superior de la figura 1 se muestra un soporte de referencia que tiene cuatro patas en forma de planos (áreas completas). Las patas y los conectores se combinan en una única unidad y el soporte no comprende conectores adicionales. El borde superior de la pata corresponde al conector. Los planos de las patas forman un ángulo de 90° entre sí y con el plano definido por los bordes superiores de las patas (es decir, los conectores). El diámetro del soporte y el área externa de las patas (es decir, el borde externo de las patas que es el borde en la dirección de la columna y perpendicular al plano definido por los bordes/conectores superiores) se pueden adaptar a cualquier diámetro de columna, de modo que el soporte se pueda introducir en y retirar de cualquier columna sin fricción ni daño a la superficie interna de la columna. La altura del soporte como se informa en el presente documento es variable y se puede ajustar a la aplicación específica. El área inferior del soporte se puede adaptar a la base sobre la que se vaya a colocar el soporte. En la mayoría de los casos, la base es una frita. La base soporta el soporte y lleva su peso sin que la pared de la columna se vea afectada. El área superior del soporte para columna de cromatografía se forma de manera que sea adecuada como base para una frita de columna móvil (separador de columna de cromatografía móvil) o bien se pueda colocar el adaptador superior de la columna sobre la misma. Por lo tanto, se garantiza que todo el empaquetamiento esté estabilizado por el soporte como se informa en el presente documento. Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un soporte para estabilizar el empaquetamiento de una columna de cromatografía. Si se usa un separador de columna móvil, se puede colocar sobre el separador otro soporte, opcionalmente con una forma diferente, hasta alcanzar como máximo la longitud máxima de la columna. Sin embargo, también es posible que solo una parte del empaquetamiento de la columna de cromatografía esté equipada con el soporte como se informa en el presente documento.

En la parte inferior de la figura 1 se muestra otro soporte de referencia. Este soporte consta de seis patas, cada una en forma de plano, divididas simétricamente. El borde superior de cada una de las seis patas representa los seis conectores con los que las patas forman una unidad. Las patas están unidas entre sí formando un círculo alrededor del eje de simetría del soporte. La presión esperada en el interior de una columna y la función del soporte que se demanda determinan el número de patas. Estas dependen del medio de cromatografía usado y de las condiciones del procedimiento.

En la parte superior de la figura 2 se muestra otro soporte de referencia. Las patas tienen forma de plano y forman una unidad conjuntamente con los conectores, que están representados por los bordes superiores de cada una de las patas. Son características de este soporte de referencia las aberturas alargadas en los planos de las patas del soporte. Esta forma ofrece un soporte mejorado para el material cromatográfico y es especialmente adecuada para geles blandos. Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un soporte para columna de cromatografía para estabilizar el empaquetamiento de geles de cromatografía blandos. Sin estar ligado a ninguna teoría, se asume que el material cromatográfico puede encontrar más área de soporte/contacto en las zonas estrechas. La carga y la presión son absorbidas por el soporte y transmitidas en forma reducida a las capas inferiores del empaquetamiento de la columna. Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un soporte para columna de cromatografía para adsorber la presión en el interior de un empaquetamiento de columna de cromatografía. Otra característica es la interconexión transversal que se obtiene. Por lo tanto, es posible un flujo lateral entre las secciones individuales constituidas por las patas del soporte. Por tanto, es posible un flujo lateral entre las secciones individuales definidas por las patas del soporte y el eje de simetría del soporte. Esto debería proporcionar una transferencia de masa y un rendimiento de columna mejorados. La homogeneidad del paquete durante la vida de la columna permanece inalterada. Las tensiones que aparecen se distribuyen mejor en el lecho de la columna, que solo se interrumpe parcialmente.

En la parte central de la figura 2 se muestra otro soporte ejemplar. Las patas tienen forma de placa perforada.

Además cada uno de los conectores forma una única unidad con las patas individuales. Algunas de las patas se conectan entre sí en el eje de simetría del soporte. El soporte comprende patas adicionales que no están conectadas entre sí alrededor de o en el eje de simetría. Este soporte se caracteriza por el hecho de que unos orificios en el interior de los planos de las patas del soporte proporcionan la interconexión transversal. Las patas están hechas de placas perforadas. El soporte comprende además al menos dos, especialmente tres, patas circulares (y conectores redondos) que tienen todos radios diferentes con respecto al eje de simetría del soporte. Por tanto, un primer número de patas (los conectores) se conectan entre sí en el eje de simetría del soporte y todas las patas (conectores) se conectan entre sí mediante las patas circulares (conectores redondos) del soporte. El soporte comprende tres patas circulares (conectores redondos), con lo que la primera pata circular (conector redondo) tiene un radio con respecto al eje de simetría del soporte de una sexta parte del diámetro total del soporte, la segunda pata circular (conector redondo) tiene un radio de un tercio del diámetro total del soporte, y la tercera pata circular (conector redondo) tiene un radio de la mitad del diámetro total del soporte. Todas las patas también se conectan entre sí mediante otros conectores redondos. La relación entre las áreas libres y los espacios de las paredes es diferente a la de los ejemplos descritos anteriormente. En este caso, aquí se obtienen más secciones para el empaquetamiento, lo que puede ser beneficioso para diámetros de columna grandes. Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un conector que comprende patas circulares y placas perforadas como patas para estabilizar el empaquetamiento de columna de columnas de cromatografía de gran diámetro. El término "columna de cromatografía de gran diámetro" indica una columna de cromatografía con un diámetro interno de 15 cm o más.

En la parte inferior de la figura 2 se muestra el soporte del dispositivo de acuerdo con la presente invención. En el presente documento, el soporte se muestra en el interior de una columna cromatográfica. La columna comprende un soporte como se informa en el presente documento y una frita de columna de cromatografía móvil colocada sobre el mismo. Estos elementos son flexibles y no están conectados permanentemente a la pared de la columna ni a otros componentes de la columna ni entre sí. El soporte comprende tres patas en forma de varilla y tres conectores conectados entre sí en el eje de simetría del soporte.

En la figura 3 se muestra una columna cromatográfica de forma ejemplar que está equipada con varios soportes diferentes. La columna comprende además varios separadores de columna de cromatografía móviles. La pared de la columna solo ofrece la guía para los soportes y los separadores de columna móviles que se deslizan a lo largo de la pared de la columna de cromatografía mientras se mueven. No hay que modificar la pared de la columna. Ninguno de los elementos está conectado o fijado permanentemente a la pared de la columna. Una columna de este tipo también se puede empaquetar con diferentes materiales cromatográficos en las secciones horizontales individuales constituidas por un par de soporte y separador. Por tanto, en el presente documento se divulga el uso de un soporte como se informa en el presente documento y una frita móvil para definir secciones horizontales en una columna de cromatografía. La composición de todos los elementos usados se puede cambiar de forma muy sencilla y en todo momento. El desempaquetamiento de la columna se puede realizar de manera convencional. Los soportes y separadores móviles de la columna de cromatografía usados se pueden retirar fácilmente de la columna conjuntamente con el empaquetamiento de la columna. Todas las piezas de equipamiento usadas se pueden limpiar o reemplazar parcialmente de forma independiente.

En la figura 4 se muestra un diagrama de flujo de presión de una columna de cromatografía que comprende un material cromatográfico de DEAE-Sepharose. La curva de la izquierda muestra el comportamiento típico de un material cromatográfico de DEAE-Sepharose en columnas empaquetadas de manera convencional. En la curva de la derecha se muestra el comportamiento de un dispositivo de acuerdo con la presente invención que comprende una columna equipada con dos soportes y dos separadores de columna cromatográfica. Se puede observar que el caudal máximo de la columna empaquetada de forma convencional es menos de la mitad del caudal que se ha logrado con la columna que comprende un soporte como se informa en el presente documento (24 l/h en lugar de 55 l/h). Se puede observar que tiene lugar una triple descompresión (de 1,5 bar a 0,5 bar) en el área de flujo de 22 l/h, lo que representa un flujo de procedimiento típico (detalles de la columna sin soporte como se informa en el presente documento: 4 l de suspensión de DEAE-Sepharose, altura del lecho: 24 cm; eluyente usado: 0,0005 mol (conductividad 5 mS) de solución de KCl; detalles de la columna que comprende un soporte como se informa en el presente documento: altura del soporte usado: 8 cm, fuerza del separador usado: 5 mm, 4 l de suspensión de DEAE-Sepharose distribuidos en tres compartimentos, altura del lecho: 24 cm, eluyente usado: 0,0005 mol (conductividad 5 mS) de solución de KCl).

En la figura 5 se muestra un diagrama de flujo de presión de una columna de cromatografía que comprende un material cromatográfico de HA-Ultrogel. La curva de la izquierda muestra el comportamiento típico de HA-Ultrogel en columnas que funcionan sin un soporte como se informa en el presente documento. En la curva de la derecha se muestra el comportamiento de un dispositivo de acuerdo con la presente invención que comprende una columna que comprende dos soportes como se informa en el presente documento y dos separadores de columna cromatográfica móviles. Se puede observar que el flujo máximo de la columna sin el soporte como se informa en el presente documento es menor que el caudal de la columna que comprende un soporte como se informa en el presente documento (8 l/h en lugar de 15 l/h) (detalles de la columna sin un soporte como se informa en el presente documento: 4 l de suspensión de HA-Ultrogel, altura del lecho: 24 cm; eluyente usado: 0,0005 mol (conductividad 5 mS) de solución de KCl; detalles de la columna que comprende un soporte como se

informa en el presente documento: altura del soporte usado: 8 cm, fuerza del separador usado: 5 mm, 4 l de suspensión de DEAE-Sepharose distribuidos en tres compartimentos, altura del lecho: 24 cm, eluyente usado: 0,0005 mol (conductividad 5 mS) de solución de KCl).

Por tanto, en el presente documento se divulga un dispositivo que comprende

- una columna de cromatografía,
- al menos un separador de columna de cromatografía móvil, y
- al menos un soporte como se informa en el presente documento.

El dispositivo de acuerdo con la presente invención comprende dos separadores de columna de cromatografía y dos soportes como se informa en el presente documento. Tanto el separador como el soporte tienen un diámetro externo que es menor que el diámetro interno de la columna de cromatografía. El diámetro del soporte y del separador es de desde un 90 % a un 99 % del diámetro interno de la columna de cromatografía. Todos los modos de realización del soporte como se explica anteriormente son también modos de realización de los soportes comprendidos en el dispositivo de acuerdo con la presente invención. A continuación se explican modos de realización específicos de los separadores comprendidos en el dispositivo de acuerdo con la presente invención.

La presencia de un separador de columna de cromatografía divide la columna de cromatografía en una cámara de columna de cromatografía superior y una cámara de columna de cromatografía inferior. El separador tiene una posición variable dentro de la columna de cromatografía. Esta "movilidad" la proporciona un anillo de guía. Por tanto, el separador se puede deslizar verticalmente dentro de la columna y el separador queda incluido en el material de cromatografía.

Un separador de columna de cromatografía que consiste en un anillo de guía y una frita montada en el mismo no interfiere con el procedimiento de separación cromatográfica. El separador permite, por ejemplo, que solo haya que intercambiar una fracción del material de cromatografía cuando se alcanza la presión máxima de funcionamiento, sin necesidad de reemplazar todo el empaquetamiento de la columna de cromatografía. Es decir, el separador de columna de cromatografía permite que el material de cromatografía en una cámara superior de la columna de cromatografía se pueda intercambiar sin interferir con el material de cromatografía en una cámara inferior de la columna de cromatografía. La retirada parcial del material de cromatografía es posible, ya que el separador, por una parte, divide el material de cromatografía total en la columna de cromatografía en fracciones distintas y, por otra parte, evita que el material de cromatografía empaquetado en la cámara inferior de la columna de cromatografía se vea perturbado tras la retirada del material de cromatografía en la cámara superior de la columna de cromatografía. De esta manera, se puede usar adicionalmente al menos la fracción del material de cromatografía que no se exponga a los cambios de presión máxima y, de esta manera, no se fragmente, sin un impacto negativo en la eficacia de la separación. Pero, reteniendo una fracción del material de cromatografía, se puede lograr una reducción del coste de los productos.

El separador de columna de cromatografía comprende un anillo de guía en el que se puede montar una frita hecha de cualquier material inerte. Un “material inerte” es un material que no interfiere con el procedimiento de separación por cromatografía, es decir, un cromatograma obtenido con una columna de cromatografía que contiene uno o más separadores de columna de cromatografía como se informa en el presente documento es idéntico a un cromatograma obtenido con una columna de cromatografía que no contiene separadores de columna de cromatografía en/con condiciones de otro modo idénticas. Dichos materiales inertes son, por ejemplo, metal, especialmente acero inoxidable, silicona, polipropileno, polietileno, politetrafluoroetileno, materiales sinterizados o combinaciones de los mismos, especialmente acero inoxidable recubierto de politetrafluoroetileno.

En la figura 6 se muestran separadores de columna de cromatografía ejemplares. En la figura 6a) se representa un separador con una única frita que comprende una frita (1) y un elemento de conexión (2). En la figura 6b) se muestra un separador con una frita superior (3) y una frita inferior (4) y un elemento de conexión (2). En la figura 6c) se muestra la sección transversal vertical del anillo de guía del separador que comprende dos áreas en sección transversal axialmente simétricas (5 y 6), en el que cada una de las áreas en sección transversal axialmente simétricas tiene a) una estructura ahusada, en la que el ahusamiento es desde el exterior hacia el interior del anillo de guía y b) una muesca (8) con una abertura dirigida hacia el interior del anillo de guía para montar una frita.

En un modo de realización, el separador de columna de cromatografía comprende un anillo de guía y una frita montada en el anillo de guía.

En un modo de realización, el anillo de guía tiene una conformación circular y se usa en una columna de cromatografía de líquidos. En otro modo de realización, el anillo de guía tiene una sección transversal vertical

que comprende dos áreas en sección transversal axialmente simétricas (5 y 6), en la que cada una de las áreas en sección transversal axialmente simétricas tiene

a) una estructura ahusada, en la que el ahusamiento es desde el exterior hacia el interior del anillo de guía, y

b) una muesca (8) con una abertura dirigida hacia el interior del anillo de guía para montar una frita.

En un modo de realización, la muesca es una muesca rectangular. En otro modo de realización, cada una de las áreas en sección transversal tiene una conformación triangular y el lado más largo (7) tiene una longitud de al menos 1,5 veces el diámetro de la muesca (8). En otro modo de realización, el anillo está hecho de caucho, plástico, silicona, politetrafluoroetileno, polietileno o polipropileno.

En un modo de realización, la frita es

a) una única frita, o

b) dos fritas con una frita superior y una frita inferior.

En otro modo de realización a) la frita tiene un tamaño de poro de desde 1 µm a 20 µm o b) cada una de las fritas tiene un tamaño de poro de desde 1 µm a 20 µm independientemente la una de la otra, con lo que el tamaño de poro de la frita superior es más pequeño que el tamaño de poro de la frita inferior. En otro modo de realización, la frita está hecha de metal, silicona, polipropileno, polietileno, politetrafluoroetileno, materiales sinterizados o combinaciones de los mismos. En otro modo de realización, el separador comprende apoyos a distancia, todos unidos a un lado del separador.

En un modo de realización, el separador de columna de cromatografía se caracteriza por que

a) el separador separa una sección de la columna de cromatografía en una cámara superior de la columna de cromatografía y una cámara inferior de la columna de cromatografía, y

b) el separador tiene una posición variable dentro la columna de cromatografía al deslizarse a lo largo de la pared interna de la columna de cromatografía.

En un modo de realización, el separador de columna de cromatografía comprende una frita, en otro modo de realización, el separador comprende una frita superior y una frita inferior. En otro modo de realización, el separador de columna de cromatografía o la frita superior o la frita inferior tiene un tamaño de poro de desde 1 µm a 20 µm, con lo que el tamaño de poro de la frita superior es más pequeño que el tamaño de poro de la frita inferior. En otro modo de realización, la frita está hecha de metal, silicona, polipropileno, polietileno, politetrafluoroetileno, materiales sinterizados o combinaciones de los mismos.

El elemento de conexión o anillo de guía tiene una conformación circular con una sección transversal que puede tener cualquier conformación, siempre que tenga una muesca rectangular para acomodar la frita. Por ejemplo, en un modo de realización, la sección transversal del elemento de conexión tiene la conformación de un triángulo con una muesca rectangular para acomodar la frita en la esquina del triángulo con el ángulo interior más grande. En otro modo de realización, el elemento de conexión o anillo de guía tiene la sección transversal o proporciona áreas en sección transversal en forma de un triángulo, en otro modo de realización de un triángulo rectangular, en la que la frita se une a la esquina del triángulo con un ángulo interno de 90°. En otro modo de realización, el área en sección transversal del anillo de guía tiene una forma trapezoidal con la muesca rectangular para acomodar la frita que está en el lado más corto de los lados paralelos. En un modo de realización, el elemento de conexión tiene la forma de un rectángulo, en otro modo de realización de un rectángulo con ángulos internos de 90°, 90°, 80° y 100°. En un modo de realización, los ángulos internos de 80° y 100° están en el lado superior o en el lado inferior del rectángulo. En un modo de realización, el lado más largo del anillo de guía es el borde externo del separador y está en contacto con la pared de la columna de cromatografía cuando el separador se coloca en el interior de una columna de cromatografía. En otro modo de realización, el lado más largo tiene una orientación vertical. Todavía en otro modo de realización, las áreas en sección transversal del elemento de conexión o anillo de guía tienen la forma de un rectángulo con ángulos internos de 90° con la muesca rectangular para acomodar la frita en uno de los lados más cortos o, en el caso de un cuadrado, en uno de los lados. El lado con la muesca es el lado del elemento de conexión que se dirige hacia el centro del separador y, de manera similar, la columna de cromatografía o, en otras palabras, la muesca está en el lado del elemento de conexión o anillo de guía que es paralelo a la dirección del flujo de la fase móvil y que tiene un diámetro más pequeño que el diámetro externo de la frita. Además de evitar que la fase líquida y las partículas del material de cromatografía pasen el separador junto con la frita, el anillo de guía tiene la función de evitar la inclinación y, con ello, el bloqueo de todo el separador en la columna de cromatografía durante la compresión y expansión del material de cromatografía tras la aplicación de la presión exterior. El separador se coloca en el interior del material de cromatografía empaquetado en una columna de cromatografía. El separador se puede mover libremente y colocar exactamente en el interior de la columna, ya que se puede deslizar a lo largo de la pared interna de la columna de

cromatografía. Esto es útil durante el empaquetamiento de la columna de cromatografía y para retirar el separador de la columna de cromatografía. En un modo de realización, las áreas en sección transversal vertical del anillo de guía tienen la forma de un triángulo o trapezoide en las que el anillo de guía tiene una estructura ahusada, en la que el ahusamiento es desde el exterior hacia el interior del anillo de guía, es decir, el anillo de guía es más alto en su borde externo que en su borde interno o en la muesca, respectivamente. En un modo de realización, el borde externo del anillo de guía tiene una altura que es al menos 1,5 veces la altura de la muesca. En otro modo de realización, el borde externo del anillo de guía tiene una altura que es al menos 1,5 veces o dos veces o tres veces o más de tres veces la altura de la muesca.

Si el separador comprende una frita superior y una frita inferior, en un modo de realización el elemento de conexión o anillo de guía es un único elemento de conexión o anillo, y, en otro modo de realización, el elemento de conexión o anillo de guía está hecho de un elemento de conexión o anillo superior y un elemento de conexión o anillo inferior. En este último caso, los dos elementos de conexión o anillos tienen, en un modo de realización, un área de contacto que comprende el lado inferior del elemento de conexión o anillo superior y el lado superior del elemento de conexión o anillo inferior, con lo que los lados de contacto son lisos, es decir, no tienen muescas o ranuras, y están en línea con el lado inferior de la frita superior y el lado superior de la frita inferior, es decir, el lado inferior del elemento de conexión superior y el lado inferior de la frita superior forman una única superficie sin desplazamiento y, de manera similar, el lado superior del elemento de conexión o anillo inferior y el lado superior de la frita inferior forman una única superficie sin desplazamiento, con lo que ambas superficies son paralelas.

En general, el diámetro interno más pequeño del elemento de conexión o anillo de guía o del elemento de conexión superior y del elemento de conexión inferior es más pequeño que el diámetro externo de la frita, es decir, el elemento de conexión o anillo de guía se extiende sobre el perímetro externo de la frita hacia el centro de la columna de cromatografía.

El empaquetamiento de una columna de cromatografía con un material de cromatografía con un soporte y/o un separador de columna de cromatografía incluido se puede dividir en dos fases de empaquetamiento. El empaquetamiento se puede iniciar con el empaquetamiento de una primera fracción del material de cromatografía en la columna de acuerdo con los procedimientos generales. Después, el soporte y el separador de columna de cromatografía se pueden disponer en y encima de la primera fracción del material de cromatografía. Finalmente, se puede empaquetar la segunda fracción del material de cromatografía en la columna encima del separador de acuerdo con los procedimientos generales. Este procedimiento de empaquetamiento es un empaquetamiento desde la parte inferior hasta la parte superior. Por el contrario, las columnas que no contienen un soporte y un separador se empaquetan desde la parte superior, lo que requiere, entre otras cosas, una presión de empaquetamiento mayor. Por tanto, el soporte para columna de cromatografía como se informa en el presente documento proporciona un medio para empaquetar una columna de cromatografía en dos etapas secuenciales si se usa un soporte y un separador o en tres o más etapas secuenciales si se usan dos o más soportes y separadores. Con el soporte y el separador, la columna se puede dividir en una cámara superior y una cámara inferior (un soporte y un separador) o una cámara inferior, una cámara central y una cámara superior (dos soportes y dos separadores), siendo equivalente cada una por sí misma a una columna de cromatografía con altura de lecho reducida del material de cromatografía. Con la división de la columna de cromatografía en cámaras más pequeñas, se cambia la proporción entre el volumen (del material de cromatografía en una cámara) y la superficie (de la cámara), es decir, se reduce, y se incrementa la estabilidad del empaquetamiento del material de cromatografía.

Se proporcionan los siguientes ejemplos y figuras para ayudar al entendimiento de la presente invención, cuyo verdadero alcance se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción de las figuras

Figura 1 El soporte como se informa en el presente documento: superior: elemento que tiene cuatro patas en forma de áreas completas, estas en ángulos de 90° entre sí; inferior: elemento que tiene seis patas.

Figura 2 El soporte como se informa en el presente documento: superior: elemento con cuatro patas que comprende aberturas alargadas en las áreas de las patas; central: elemento con orificios redondos en las patas que proporcionan una interconexión transversal; inferior: elemento que tiene tres patas en el interior de una columna de cromatografía.

Figura 3 Esquema de una columna cromatográfica que comprende varios soportes diferentes como se informa en el presente documento y varios separadores de columna de cromatografía.

Figura 4 Diagrama de flujo de una columna de cromatografía de DEAE-Sepharose: curva izquierda: columna sin un soporte como se informa en el presente documento; curva derecha: columna con un soporte como se informa en el presente documento.

Figura 5 Diagrama de flujo de una columna de cromatografía de HA-Ultrogel: curva izquierda: columna sin un soporte como se informa en el presente documento; curva derecha: columna con un soporte como se informa en el presente documento.

Figura 6 Separadores de columna de cromatografía ejemplares: a) separador con una única frita que comprende una frita (1) y un elemento de conexión (2); b) separador con una frita superior (1) y una frita inferior (3) y un elemento de conexión superior (2) y un elemento de conexión inferior (4); c) sección transversal vertical del anillo de guía del separador que comprende dos áreas en sección transversal axialmente simétricas (5 y 6), teniendo cada una i) una estructura ahusada, en la que el ahusamiento es desde el exterior hacia el interior del anillo de guía e i) una muesca (8) con una abertura dirigida hacia el interior del anillo de guía para montar una frita.

Figura 7 Valores de presión durante las regeneraciones y números de ciclos de una columna de cromatografía que no comprende el soporte como se informa en el presente documento.

Figura 8 Valores de presión durante las regeneraciones y números de ciclos de una columna de cromatografía que comprende el soporte como se informa en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1

Empaquetamiento de una columna de cromatografía que comprende un soporte como se informa en el presente documento

Durante el procedimiento de empaquetamiento de columnas que están equipadas con los elementos de soporte de lecho flexibles como se informa en el presente documento, la inserción y distribución homogénea del medio cromatográfico es muy importante. Existen dos posibilidades para lograr un empaquetamiento homogéneo. La primera es colocar primero el elemento de soporte de lecho flexible en la columna y luego insertar la suspensión. En este caso, la suspensión se debe introducir homogéneamente en la columna. La otra posibilidad es introducir primero la suspensión en la columna, homogeneizarla en la columna y luego introducir el elemento de soporte del lecho colocándolo directamente en la suspensión en la columna. Durante el asentamiento, se forma un lecho de columna homogéneo que incluye el elemento. Después del tiempo de asentamiento especificado, se puede colocar una frita de columna intermedia sobre el elemento de soporte del lecho o se puede bloquear la columna con un adaptador. Si se usa una frita de columna intermedia, se puede colocar encima otro elemento de soporte de lecho flexible y se puede iniciar el empaquetamiento del siguiente compartimento de columna. El procedimiento se puede repetir hasta que se rellene/empaquete toda la altura de la columna.

Ejemplo 2

Separación cromatográfica usando una columna de cromatografía convencional que no comprende un soporte como se informa en el presente documento: número de ciclos y características de presión para el uso del material de cromatografía

En el presente documento se muestra el ciclo de vida de una columna de HPLC empaquetada convencionalmente. Se puede observar en la figura 7 que la presión directamente después del empaquetamiento es de aproximadamente 40 bar. Esta se incrementa después del cuadragésimo ciclo de regeneración a aproximadamente 70 bar.

Detalles del empaquetamiento:

Diámetro de la columna:	30 cm
Tipo de columna:	compresión dinámica sin elementos de soporte del lecho ni fritas de columna intermedias
Altura de lecho:	aproximadamente 40 cm
Material cromatográfico usado:	Vydac C4
Caudal:	162 l/h

Los valores de presión durante las regeneraciones y los números de ciclo se muestran en la figura 7.

Ejemplo 3

Separación cromatográfica usando una columna de cromatografía convencional que comprende un soporte como se informa en el presente documento: número de ciclos y características de presión para el uso del material de cromatografía

En el presente documento se muestra una columna de HPLC con un soporte como se informa en el presente documento y una frita de columna intermedia. Se puede observar que se puede obtener una presión inicial menor después del empaquetamiento en comparación con la columna del ejemplo 2. Globalmente, se puede obtener un curso de presión más estable a lo largo de los ciclos de uso. También se puede alcanzar un número máximo de ciclos de 98 sin necesidad de volver a empaquetar la columna. La frita de columna intermedia sin el soporte como se informa en el presente documento cumple una función de soporte del lecho en los medios de HPLC que solo son comprimibles en una medida muy baja.

Detalles del empaquetamiento:

Diámetro de la columna:	15 cm
Tipo de columna:	compresión dinámica con frita de columna intermedia
Altura de lecho:	aproximadamente 40 cm
Material cromatográfico usado:	Vydac C4
Caudal:	35 l/h

Los valores de presión durante las regeneraciones y los números de ciclo se muestran en la figura 8.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo que comprende

- una columna de cromatografía,

- i) una frita móvil y un soporte para columna de cromatografía, o bien ii) dos fritas móviles y dos soportes para columna de cromatografía, consistiendo cada soporte para columna de cromatografía en

- al menos un plano de simetría,

- un eje de simetría,

- tres patas en forma de varillas,

- tres conectores rectos,

con lo que los conectores definen un plano que es perpendicular al eje de simetría del soporte,

con lo que los conectores se conectan entre sí en el eje de simetría,

con lo que cada pata se conecta a un conector,

con lo que cada pata es perpendicular al plano definido por los conectores,

con lo que todas las patas están en el mismo lado del plano definido por los conectores,

en el que todas las fritas móviles y los soportes para columna de cromatografía están en el interior de la columna de cromatografía,

en el que la frita móvil y el soporte para columna de cromatografía tienen ambos un diámetro externo que es de desde un 90 % a un 99 % del diámetro interno de la columna de cromatografía,

en el que la frita móvil y el soporte para columna de cromatografía se colocan dentro del material de cromatografía, y

con lo que la frita móvil está por encima del soporte para columna de cromatografía cuando la columna de cromatografía se coloca verticalmente y se observa desde un lado.

Fig. 1

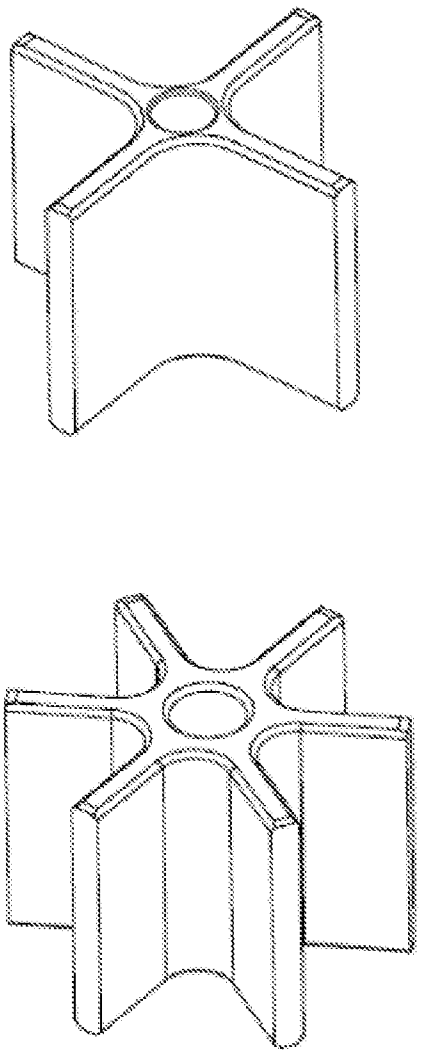


Fig. 2

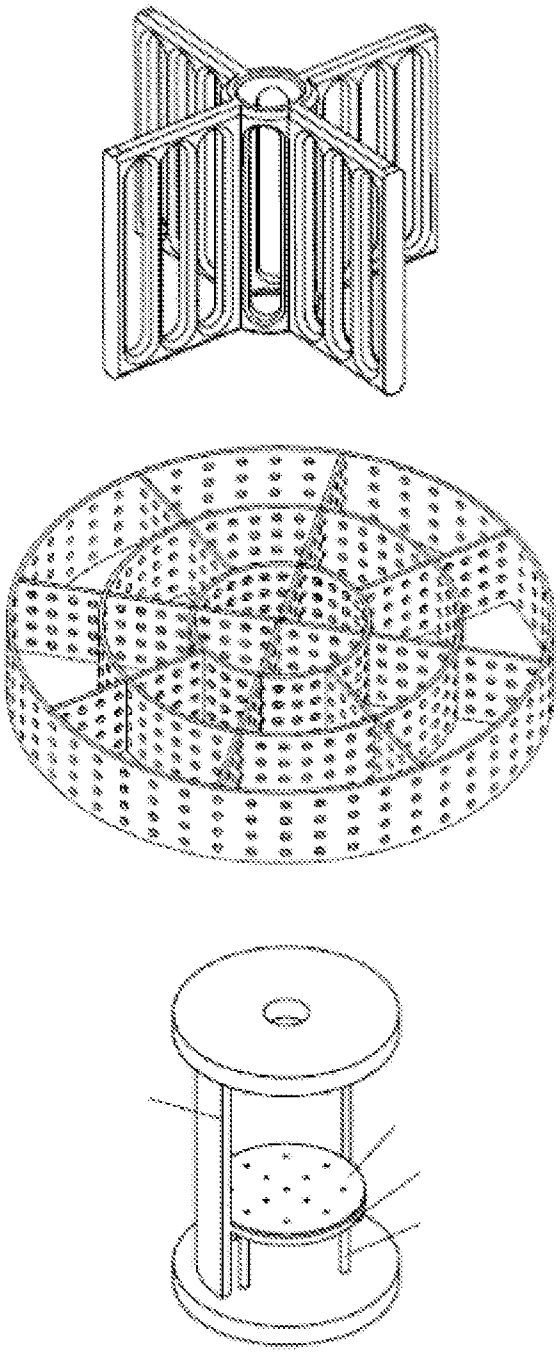


Fig. 3

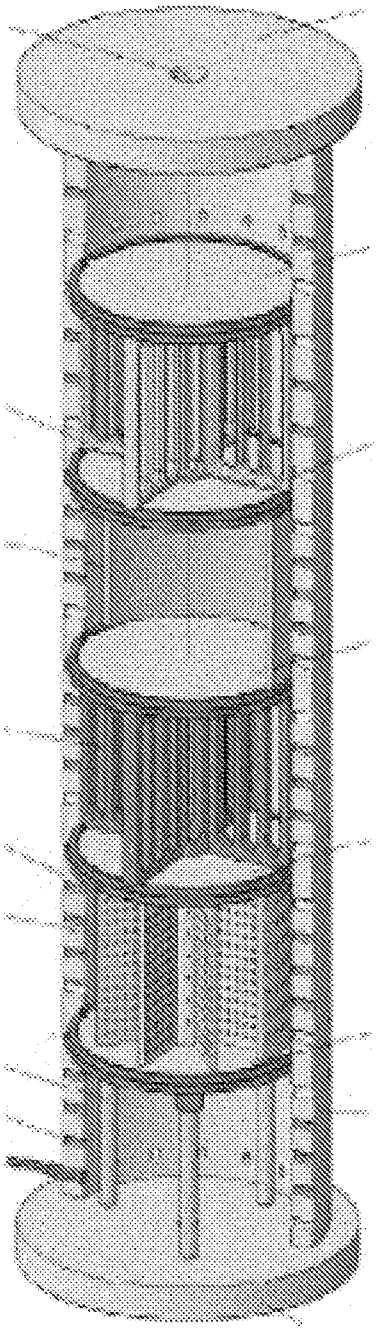


Fig. 4

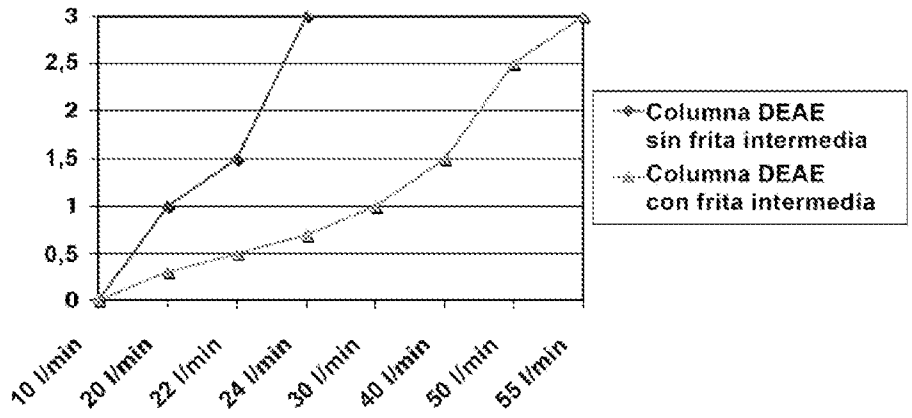

3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
10 l/min
20 l/min
22 l/min
24 l/min
30 l/min
40 l/min
50 l/min
55 l/min
Columna DEAE sin frita intermedia
Columna DEAE con frita intermedia

Fig. 5

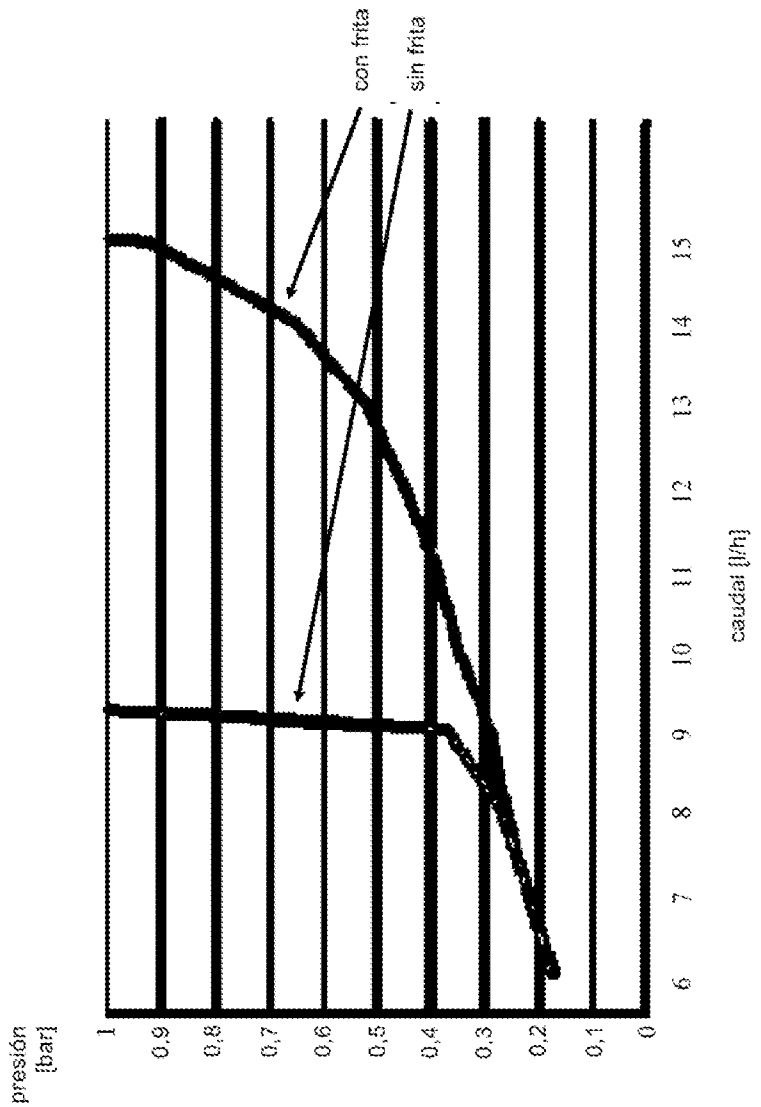
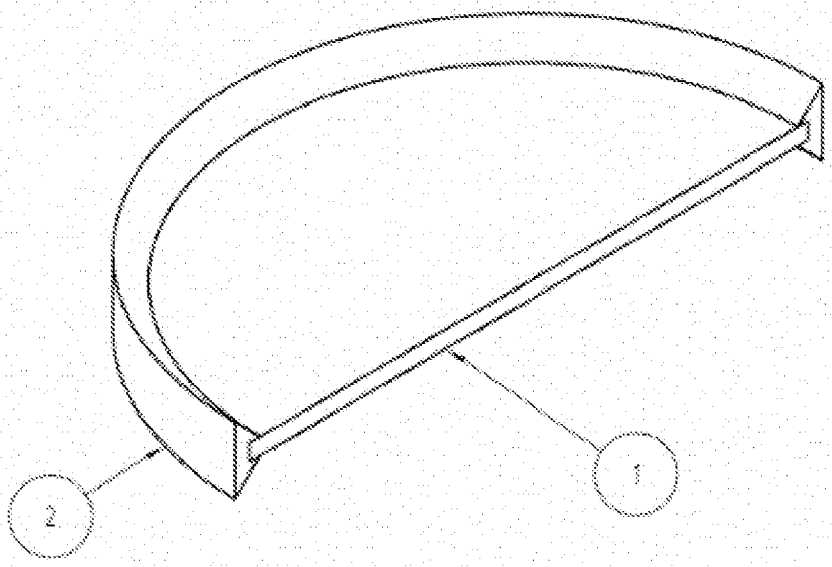

con frita
sin frita
presión [bar]
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
caudal [l/h]
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

Fig. 6

a)



b)

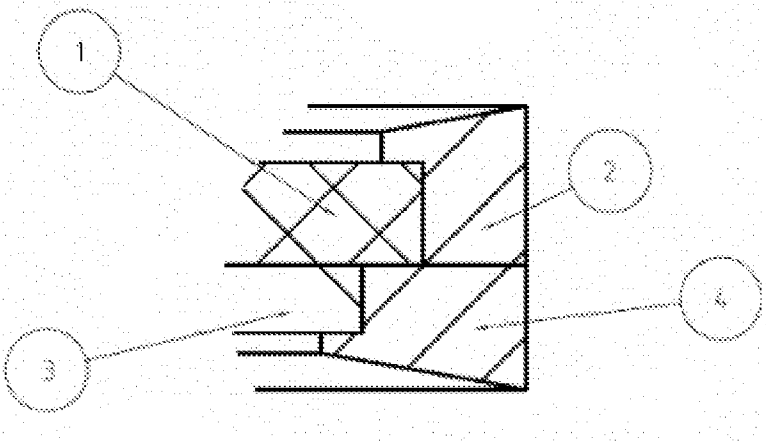


Fig. 6

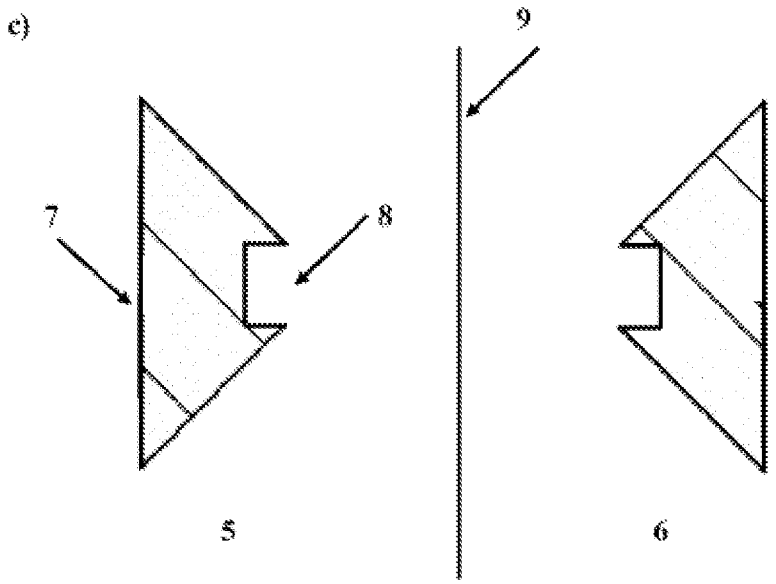


Fig. 7

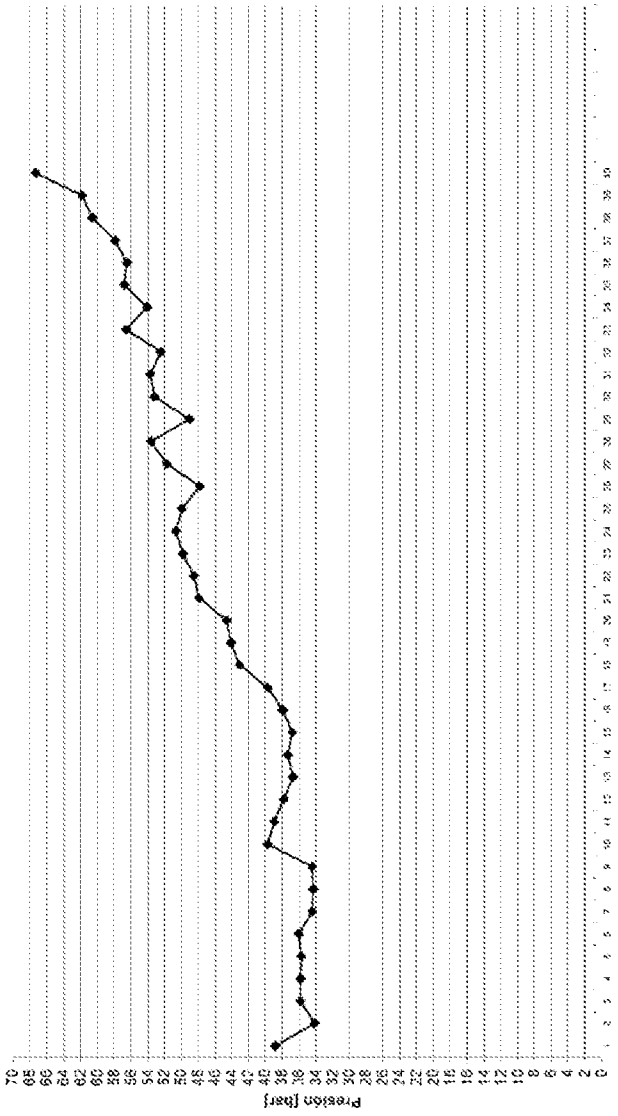
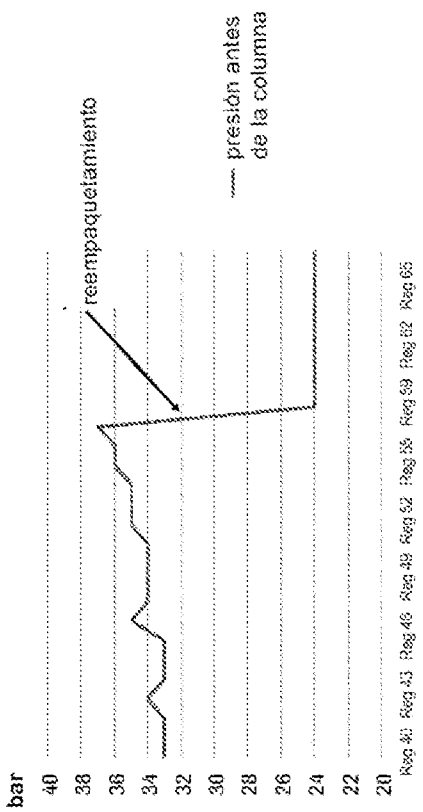


Fig. 8


bar
40
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
reempaquetamiento
presión antes de la columna
Reg 40
Reg 43
Reg 46
Reg 49
Reg 52
Reg 55
Reg 59
Reg 62
Reg 65