

(12)

Patentschrift

- (21) Anmeldenummer: A 891/2007 (51) Int. Cl.⁸: **B01D 15/08** (2006.01)
(22) Anmeldetag: 2007-06-06
(43) Veröffentlicht am: 2009-02-15

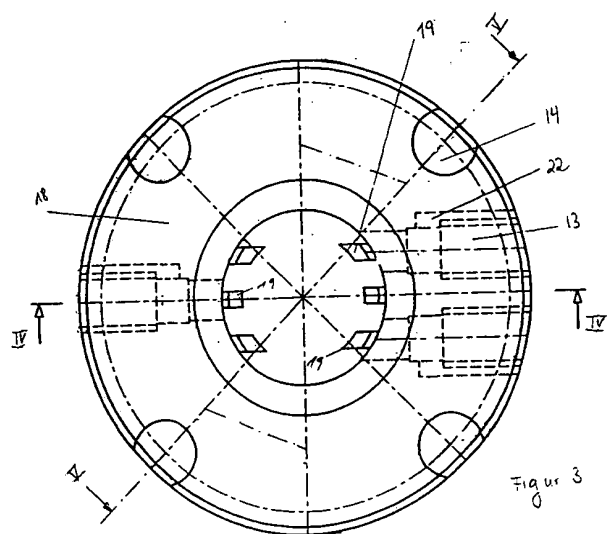
(56) Entgegenhaltungen:
EP 1635173A1 US 2004/0129641A1
US 2006/0273012A1

(73) Patentinhaber:
VOGELBUSCH GESELLSCHAFT M.B.H.
A-1051 WIEN (AT)

(72) Erfinder:
LEHR MARKUS DIPL.ING.
ZURNDORF (AT)
PÖTSCHACHER PETER DR.
WIEN (AT)
BUHLERT KERSTIN
WIEN (AT)
JUNGBAUER ALOIS DR.
WIEN (AT)

(54) EINRICHTUNG ZUR VERTEILUNG VON FLÜSSIGEN MEDIEN IN TRENNSÄULEN

- (57) Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zur Verteilung von flüssigen Medien in Trennsäulen, insbesondere für den Labormaßstab, die einen Mantel, Zu- und Ableitungen und innen einen oder mehrere Verteiler/Sammler aufweist. Zwecks gleichmäßiger Verteilung und Zuführung bzw. Ableitung eines Flüssigkeitsteilstromes an einer beliebigen Stelle der Trennkolonne sind die Verteiler/Sammler (15) aus gesinterterem oder porösem formbeständigem Material gebildet.



Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zur Verteilung von flüssigen Medien in Trennsäulen, insbesondere für den Labormaßstab, die einen Mantel, Zu- und Ableitungen und innen einen oder mehrere mit Zu-/Ableitungen versehene Verteiler/Sammler aufweist.

5 Die Säulenchromatographie ist eine in der chemischen und biopharmazeutischen Verfahrenstechnik weit verbreitete Technik, um Stoffgemische in ihre Einzelkomponenten aufzutrennen, wobei die Trennung auf unterschiedlichen Prinzipien beruhen kann. Diese Trennprinzipien sind im Stand der Technik ausgiebig beschrieben worden, und beinhalten zum Beispiel Größenausschluss-, Kationentausch-, Anionentausch- und Gelfiltrationschromatographie. Ein spezielles chromatographisches Verfahren ist das „simulierte Fließbett-Verfahren“ bzw. SMB-Chromatographie (Simulated Moving Bed (SMB)-Chromatographie), bei welchem ein quasi-kontinuierlicher Gegenstrom in einem Festbett erzeugt wird. Die üblichen Anlagenkonstruktionen verwenden dazu mindestens vier entsprechend verschaltete Säulen. Eine Weiterbildung dieser Ausführung ist die sogenannte „Einzelsäulen-SMB“, bei der das Gegenstromprinzip durch das Umschalten der Zu- und Abläufe an verschiedenen Stellen direkt im Bett bewerkstelligt wird. Dieser einfachere Aufbau und insbesondere der Wegfall der Schlauchverbindungen zwischen den einzelnen Säulen führen zu einer einfacheren Reinigung und folglich Sterilisierung der beteiligten Komponenten. Dadurch wird die SMB-Chromatographie als ein kontinuierliches Aufreinigungsverfahren in der biopharmazeutischen Industrie interessant. Die SMB-Chromatographie ist ausführlich in der einschlägigen Literatur beschrieben. Für eine detaillierte Beschreibung siehe zum Beispiel US Patent 5.156.736, Schoenrock und das österreichische Patent AT412.258 B, Vogelbusch Gesellschaft M.B.H.. Ein beispielhafter Trennvorgang eines ternären Gemisches ist später beschrieben.

25 Bei großtechnischen SMB-Chromatographiesäulen erfolgt das Einbringen bzw. Abziehen der Flüssigkeit (entweder des Stoffgemisches bzw. der Reinkomponente) durch Rohre, welche mit entsprechenden Öffnungen bzw. Schlitzen versehen sind. Für Trennsäulen im Labormaßstab ist diese Ausgestaltung der Verteiler bzw. Sammler aufgrund der kleineren Abmessungen nicht geeignet. Weiters wäre die Gefahr gegeben, dass die in den Verteiler bzw. Sammlerrohren vorgesehenen Bohrungen durch das Packungsmaterial verstopft werden und damit die Trennung verhindert wird. Die in Trennkolonnen für die chromatographische Trennaufgabe verwendeten Packungsmaterialien weisen im Allgemeinen einen Trennkorndurchmesser von 1 µm - 300 µm auf. Diese Materialien können annähernd sphärisch oder auch irregulär ausgebildet sein. Für analytische und präparative Trennaufgaben verwendet man in der Regel Materialien mit Trennkorngrößen < 40 µm. Zum Zwecke der Prozessentwicklung bzw. Prozessoptimierung werden Trennmaterialien in Säulen gepackt, die für industrielle Trennaufgaben entwickelt wurden. Sie haben meist einen Trennkorndurchmesser von > 40 µm.

40 Der Konstruktion der Anschlussstücke kommt dabei eine große Bedeutung für die gleichmäßige Verteilung des Flüssigkeitsstromes über den Querschnitt der Kolonnenpackung zu. Der Flüssigkeitsstrom, der der Kolonne über eine Kapillare oder einen Schlauch zugeführt wird, muss am Kolonneneingang gleichmäßig verteilt werden. Eine ungleichmäßige Verteilung würde die Trennleistung der Säule deutlich verschlechtern. Derzeit wird diese Verteilung der Flüssigkeit meist durch Verteilerplatten mit speziell gefertigten Nuten, Netzen oder einfachen Glaskugeln erreicht. Oft wird jedoch nur der Schlauch oder die Kapillare am Kolonnendeckel eingeführt. Derzeit existiert noch keine Vorrichtung mit der es möglich ist, unter kontrollierten Bedingungen einen gleichmäßig verteilten Flüssigkeitsstrom innerhalb einer Labortrennsäule zu oder abzuführen. Daher beschränken sich Trennaufgaben im Labormaßstab nur auf Verfahren bei denen die Zuläufe oben zugeführt und die Abläufe am Kolonnenboden gesammelt werden. Verfahren bei denen entweder ein Teilstrom an einer anderen Stelle als am Kolonneneingang zugeführt und am Kolonnenausgang abgeführt wird, können derzeit im Labormaßstab mangels Verteilervorrichtung nicht durchgeführt werden.

55 Zur Erläuterung wird im Folgenden als Beispiel eine Trennung eines ternären Gemisches (A, B und C) mittels Einzelsäulen-SMB gemäß dem Stand der Technik beschrieben. Das ternäre

Stoffgemisch (A, B und C) wird über eine Zuleitung am oberen Ende der Trennkolonne aufgegeben. Aufgrund der unterschiedlichen Retentionszeiten der drei Substanzen A, B und C (wobei die Retentionszeiten der drei Reinsubstanzen in folgender Reihenfolge zunehmen: $A < B < C$) wandert A sehr rasch durch die Trennkolonne, während C stark zurückgehalten wird. Während C am Säuleneingang akkumuliert, wandern die Substanzen A und B durch die Säule, jedoch mit unterschiedlicher Wanderungsgeschwindigkeit. Durch diesen Unterschied in den Wanderungsgeschwindigkeiten wird das resultierende binäre Gemisch (A und B) weiters aufgetrennt. Infolge der höheren Retentionszeit von B sammelt sich B in der Mitte der Trennsäule, während A bis an den Kolonnensumpf wandert. Wäre es nun möglich, Flüssigkeitsströme an einer beliebigen Stelle einer Trennsäule zu- oder abzuführen, dann könnte im vorangehenden Beispiel die Reinsubstanz A am Kolonnensumpf abgezogen werden, während die Reinsubstanz B in der Säulenmitte abgezogen werden könnte.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Einrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, mit welcher der Flüssigkeitsstrom an bestimmten Stellen innerhalb der Kolonnenpackung der Trennsäule gleichmäßig aufgebracht bzw. abgezogen werden kann.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass die Verteiler/Sammler aus gesintertem oder porösem formbeständigem Material gebildet sind. Aufgrund der im gesinterten bzw. porösen Material inhärent vorhandenen Kanäle bzw. Poren wird der einzubringende Flüssigkeitsstrom über den ganzen Querschnitt fein verteilt, wobei gleichzeitig die Möglichkeit der Miniaturisierung von Trennsäulen für den Labormaßstab gegeben ist. Der Vorteil der erfindungsgemäßen Einrichtung liegt also darin, dass ein Stoffgemisch gleichmäßig verteilt über den Querschnitt einer Labortrennsäule aufgegeben bzw. abgezogen werden kann. Dadurch wird unter äquivalenten Bedingungen zu einer großtechnischen Trennung das Erreichen einer maximalen Trennleistung sichergestellt. Außerdem bietet die erfindungsgemäße Einrichtung die Möglichkeit, Flüssigkeitsteilströme an einer beliebigen Stelle der Trennkolonne einzubringen bzw. abzuziehen, unter Berücksichtigung der Anforderung, dass ein Großteil des Kolonnenquerschnittes für sowohl die Durchströmung des Mediums als auch für die, bei der Chromatographie typischen Bewegung des Absorbens durch Expandieren und Schrumpfen in Abhängigkeit der Beladung des Trennmediums, zur Verfügung steht.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann jeder Verteiler/Sammler aus gesintertem oder porösem formbeständigem Material bestehen und als Rohr bzw. länglicher, mit einer Axialbohrung versehener Quader ausgebildet sein. Diese Ausgestaltung ermöglicht eine einfache Herstellung der erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler unter Verwendung eines beliebigen im Stand der Technik bekannten Verfahrens, ohne eine Beeinträchtigung der Verteilungseigenschaften in Kauf nehmen zu müssen.

In einer noch weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verteiler/Sammler aus Sintermetall hergestellt sein. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform können die Verteiler/Sammler aus Sinterkeramik hergestellt sein. Die Verwendung der Sintermetall- bzw. Sinterkeramik-Technologie erlaubt die Herstellung von Verteilern mit definierter Porengröße bei gleichzeitig definierter Porosität. Die Porengröße zusammen mit der Porosität der Verteiler/Sammler sorgt für eine feine Verteilung des Stoffgemisches über den Kolonnenquerschnitt.

In weiterer Ausbildung kann vorgesehen werden, dass der Durchgangswiderstand der Sammler/Verteiler durch die Wahl der Wandstärke der Verteiler/Sammler-Rohre eingestellt ist. Je dicker die Wandstärke der Verteiler/Sammler-Rohre, desto länger ist der Weg für die Substanzen um durch die Kanäle bzw. Poren zu wandern, um in weitere Folge auf das Packungsmaterial zu treffen, d.h. der Durchgangswiderstand durch den Verteiler/Sammler ist größer. Dies bedingt, dass der Druck, der notwendig ist, um den Flüssigkeitsstrom über die Verteiler/Sammler abzugeben, hoch sein muss. Dies kann insbesondere bei drucksensiblen Biomolekülen zum Verlust der Aktivität führen. Insbesondere beim Abziehen der Reinsubstanzen ist dies wichtig, da der erzielbare Unterdruck begrenzt ist. Folglich können durch Verringern des

Durchgangswiderstandes (geringere Wandstärke) die für das Aufbringen der Flüssigkeitsströme erforderlichen Über- bzw. Unterdrucke reduziert werden, wodurch drucksensible Moleküle durch die erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler in die Trennsäule eingeführt bzw. aus diesen abgezogen werden können. Weiters kann die Säule aufgrund der geringeren Betriebsdrücke in einfacherer Ausführung gestaltet werden. Weiters können durch Wahl des Verhältnisses zwischen Durchmesser der Innenbohrung und der Stärke des porösen Materials die einzelnen Druckverluste so eingestellt werden, dass eine gleichmäßige Verteilung der Flüssigkeitsströme über den gesamten Kolonnenquerschnitt gewährleistet wird.

In Weiterbildung der vorliegenden Erfindung kann vorgesehen werden, dass die Verteiler/Sammler vor dem Einbau in die Einrichtung an der Außenoberfläche angeätzt sind. Die Verteiler/Sammler werden hauptsächlich mit einer Säure angeätzt, wobei die Säure vorzugsweise Salzsäure ist. Der Ätzvorgang der Verteiler/Sammler bewirkt, dass die an den Oberflächen der Sintermetall- bzw. Sinterkeramik-Materials durch den Herstellungsvorgang verschlossenen Poren geöffnet werden. Damit wird wiederum sichergestellt, dass der Flüssigkeitsstrom aus allen den dem Sintermaterial inhärenten Poren austreten kann und somit eine gleichmäßige Verteilung des Flüssigkeitsstroms über den Querschnitt erfolgt. Dies ist insbesondere beim Abziehen von Flüssigkeit aus der Trennsäule von Bedeutung, da der notwendige Unterdruck nicht beliebig hoch gewählt werden kann.

Vorzugsweise kann in der erfindungsgemäßen Einrichtung die Porosität der Verteiler/Sammler von dem Anschluss an die Zu- und/oder Ableitung ausgehend über den Verlauf zunehmen. Die stetige Zunahme der Porosität führt dazu, dass aufgrund der geringeren Porosität in der Nähe des Anschlusses an die Zu- und/oder Ableitung jener Anteil des Flüssigkeitsstroms der über die Poren austreten kann im Verhältnis zu dem gesamten Volumenstrom klein ist, und dadurch Flüssigkeit bis ans gegenüberliegende Ende der Verteiler/Sammler vordringen kann. Wiederum wird eine gleichmäßige Verteilung der Flüssigkeit über den gesamten Querschnitt der Trennsäule erreicht.

In einer weiteren Ausführungsform kann/können der/die Verteiler/Sammler unter Verwendung einer abdichtenden Verbindungstechnik, wie z.B. Kleben, auf Stegen bzw. Auflagern befestigt bzw. mit der Zu- und/oder Ableitung verbunden werden. Durch Verwenden einer abdichtenden Verbindungstechnik wird einerseits der unsachgemäße Austritt der Medien an der Verbindungsstelle verhindert und andererseits eine durch den Austritt hervorgerufene ungleichmäßige Verteilung des Flüssigkeitsstromes unterbunden. Da die Verteiler/Sammler nur an beiden Enden an Auflagern befestigt sind, kann der Flüssigkeitsstrom über den gesamten Umfang herum aus den Verteiler/Sammlern austreten. Dies stellt gegenüber der traditionellen Befestigung auf Stegen, die über den gesamten Säulendurchmesser verlaufen, eine wesentliche Verbesserung dar. Bei Verwendung der herkömmlichen Stege wird eine gesamte Seitenfläche der Verteiler/Sammler durch den Steg verschlossen und steht somit für die Flüssigkeitsabgabe nicht zu Verfügung.

Der Gegenstand der Erfindung wird nachstehend anhand eines bevorzugten Ausführungsbeispiels und der beigefügten Zeichnungen beschrieben.

Es zeigen:

Figur 1 einen Vertikalschnitt einer Labortrennsäule unter Verwendung von drei erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler-Einrichtungen sowie einem Kopf- und Sumpfvorteiler;

Figur 2 einen Vertikalschnitt durch einen Kopfvorteiler für eine Trennsäule für den Labormaßstab;

Figur 3 einen Grundriss der erfindungsgemäßen Verteilers/Sammler-Einrichtung, wobei die Sinterröhrchen der Übersichtlichkeit wegen weggelassen wurden;

Figur 4 einen Schnitt durch die erfindungsgemäße Verteilers/Sammler-Einrichtung nach Linie IV-IV der Figur 3, wobei die Sinterröhrchen der Übersichtlichkeit wegen weggelassen wurden;

Figur 5 einen Schnitt der erfindungsgemäßen Verteilers/Sammler-Einrichtung nach Linie V-V der Figur 3;

Figur 6 einen Schnitt durch ein mit einem Keil versehenes Passstück, welches dazu vorgesehen ist, die Öffnung, die notwendig ist, um das Verteilröhrchen in den Verteiler/Sammler einzuführen, zu verschließen;

Figur 7 einen Klemmnippel mit einem Innen- und einem Außengewinde, welcher das Passstück der Figur 6 in der entsprechenden Öffnung einklemmt und dadurch das Passstück gegen den Verteiler/Sammler abdichtet;

Figur 8 einen Schraubnippel mit einer zentralen Bohrung entlang der Längsachse, welcher einerseits die Zu- bzw. Ableitung aufnimmt und andererseits die Übergangsstelle zwischen Schraubnippel und Passstück mittels Dichtungsring abdichtet;

Figur 9 eine Schnittzeichnung der erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler-Einrichtung mit eingebauten Sinterröhrchen und Passstücken;

Figur 10 einen Schnitt der erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler-Einrichtung mit eingebautem Passstück, Klemm- und Schraubnippel nach Linie X-X der Figur 9.

Eine Trennkolonne für den Laborbetrieb ist in Figur 1 schematisch dargestellt und besteht im Wesentlichen aus dem Kopfverteiler 1, dem Sumpfverteiler 2, einer oder mehreren erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler-Einrichtungen 3 und mehreren Kolonnenschüssen 4. Die einzelnen Komponenten der Trennsäule werden über eine Gewindestange 5 und entsprechenden Muttern 5' miteinander verbunden, wobei zwischen den einzelnen Teilen O-Ringe 6 in entsprechende Nuten eingelegt sind, um eine dichte Trennsäule zu ergeben. Der Kopfverteiler 1 und der Sumpfverteiler 2 sind baugleich, sind jedoch bei der zusammengesetzten Trennsäule spiegelverkehrt angesetzt. Eine spiegelverkehrte Ausführung der Kopf- 1 bzw. Sumpfverteiler 2 ist jedoch nicht zwingend. So ist bei einer anderen Ausführungsform der Kopfverteiler mit einer eigenen Befülleinrichtung versehen, welcher beim Sumpfverteiler nicht vorgesehen ist, sodass diese Bauteile nicht mehr gleich sind. Im Allgemeinen ist der Sumpfverteiler ein Sammler der das Medium über den Kolonnenquerschnitt sammelt und dieses einem zentralen Abfluss zuführt. Der prinzipielle Aufbau eines Kopf- 1 bzw. Sumpfverteilers 2 ist in Figur 2 gezeigt. Der Kopf- 1 bzw. Sumpfverteiler 2 besteht aus einem Kopfteil 12 und einem Unterteil 16, die miteinander mittels Schrauben 8 verbunden sind. Zwischen den beiden Teilen 12 und 16 ist zwecks Abdichtung ein O-Ring 6 in einer entsprechenden Nut 17 vorgesehen. Zum Zwecke der Flüssigkeitsaufbringung auf die Trennsäule, weist der Kopfteil 12 eine zentrale Bohrung 9 auf, deren unteres Ende in einer sternförmigen Nutenanordnung 10 mündet. Der Flüssigkeitsstrom wird mittels Pumpe über eine Leitung zu der zentralen Bohrung 9 befördert, und in weiterer Folge wird der Flüssigkeitsstrom über die Nutenanordnung 10 auf der Sinterplatte 11 verteilt. Durch die Sinterplatte 11 wird der Flüssigkeitsstrom gleichmäßig über den Querschnitt der Trennsäule aufgebracht. Die Sinterplatte 11 liegt auf mehreren Auflagevorsprüngen 17 auf, die ein integraler Bestandteil der Unterteil 16 sind. Die Sinterplatte 11 wird durch die Schrauben 8 zwischen dem Kopfteil 12 und der Unterteil 16 eingeklemmt. Der Flüssigkeitsstrom wandert nach Austreten aus der Sinterplatte 11 durch die mit Packungsmaterial gefüllte Säule in Richtung des Sumpfverteilers 2. Die einzelnen Substanzen des Flüssigkeitsstromes werden aufgrund der Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Substanzen und dem Packungsmaterial unterschiedlich stark vom Packungsmaterial zurückgehalten und wandern folglich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit.

Wie eingangs erwähnt, weist eine SMB-Chromatographiesäule einen oder mehrere erfindungsgemäße Verteiler/Sammler-Einrichtungen auf. Diese dienen dem Zweck der Einbringung von Stoffgemisch („Feed“) oder Elutionspuffer („Eluent“) an einer vorgewählten Stelle entlang des Säulenverlaufes bzw. um eine Substanz bzw. ein Substanzgemisch (Raffinat oder Extrakt) an einer vorgewählten Stelle abzuziehen. Die erfindungsgemäße Verteiler/Sammler-Einrichtung 3 besteht im Wesentlichen aus einem Ring 18, an dessen Peripherie Bohrungen 14 zur Aufnahme der Gewindestangen 5 (siehe Figur 1) vorhanden sind (Figur 3), um die einzelnen Komponenten der Trennsäule dicht miteinander zu verbinden. Zur Aufbringung bzw. Abziehen der Fluide sind Sinterröhrchen 15 (Figur 5) innerhalb des Rings 18 angeordnet und an beiden

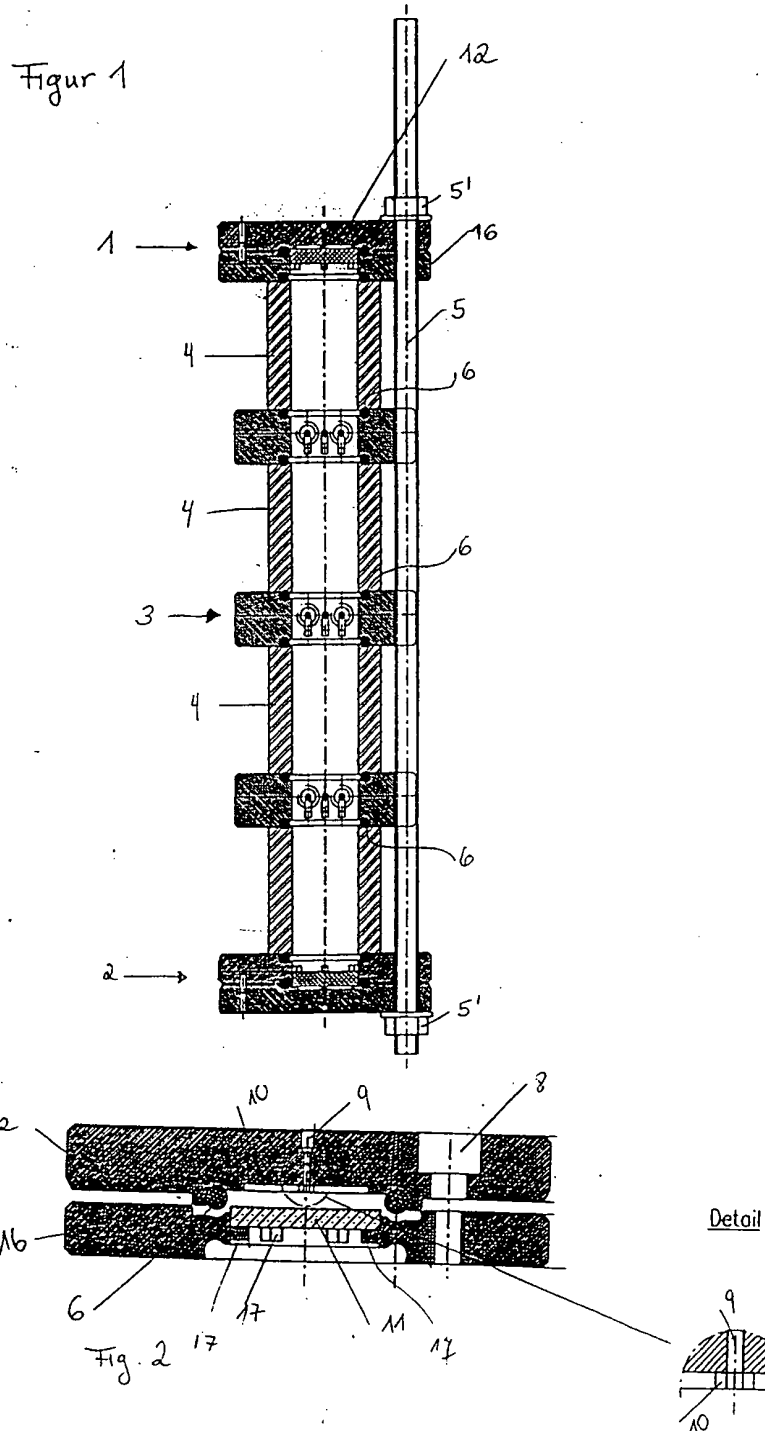
Enden an den Auflagern 19, z.B. durch Verklebung oder dergleichen bzw. mittels formschlüssiger Verbindung befestigt. Im vorliegenden Beispiel weisen die Sinterröhrchen in Form einen quadratischen Außenquerschnitt auf, dessen Seitenlänge 2 mm beträgt, und sind mit einer Innenbohrung mit einem Durchmesser von 1 mm versehen. Diese wurden vom Hersteller aus einer 2 mm starken Platte (SIKA-R, GKN Sinter Metals) herausgeschnitten (erodiert). Dadurch sind die Sinterröhrchen auf den beiden geschnittenen Seiten durch den Erosionsvorgang behandelt, während die restlichen zwei Seiten unbehandelt sind, so dass die Oberflächen der Sinterröhrchen 15 eine unterschiedliche Beschaffenheit aufweisen, die wiederum die Porosität an der Oberfläche der Sinterröhrchen 15 negativ beeinflussen. Um eine gleichmäßige Verteilung des Flüssigkeitsstromes zu garantieren, wurden die Sinterröhrchen 15 vor dem Einbau in den Ring 18 in 25 % Salzsäure (HCl) für 10 Minuten geätzt. Dadurch wird sichergestellt, dass die durch das Erodieren verschlossenen Poren der Seitenflächen geöffnet werden, und somit für das Verteilen des Flüssigkeitsstromes zur Verfügung stehen. Die Auflager 19 selbst, bilden einen integralen Teil des Rings 18, wie in Figur 4 gezeigt ist. Die Anordnung der Sinterröhrchen in der erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler-Einrichtung sowie der Anschluss an die Zu- bzw. Ableitungen sind in den Figuren 9 und 10 gezeigt. Im vorliegenden Beispiel sind 3 Sinterröhrchen 15 in der erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler-Einrichtung eingebaut, die jeweils an den Auflagern 19 an beiden Enden befestigt sind (Figur 9). Jedes Sinterröhrchen 15 wird dabei von einer separaten Schlauchleitung angeströmt. Bei dieser Konfiguration befinden sich nur die Sinterröhrchen in der Säule, die auf Auflagern angeklebt sind, wodurch störende Auflagestege vermieden werden können (Figuren 3, 4 und 10). Dazu ist in dem Ring 18 für jedes Sinterröhrchen eine Anschlussanordnung 13 vorgesehen. Die Anschlussanordnung besteht aus drei Teilen, nämlich dem Passstück 21 (Figur 6), dem Klemmnippel 25 (Figur 7) und dem Schraubnippel 26 (Figur 8). Das Passstück 21 (Figur 6) besteht aus einem rotationssymmetrischen Körper 28 und einem darauf aufgesetzten Keil 21, wobei ein Ende des rotationssymmetrischen Körpers 28 dem Innendurchmesser des Rings angepasst ist, d.h. dieses Ende weist eine entsprechende Rundung auf (Figur 6). Weiters sind im Körper 28 zwei Bohrungen 23, 24 vorgesehen. Wie oben bereits erwähnt, werden ein- bzw. austretende Flüssigkeitsströme über die Sinterröhrchen 15 verteilt bzw. abgezogen. Dazu werden die Zu- bzw. Ableitungen an Kanülen 15' befestigt, die ihrerseits mit den Sinterröhrchen 15 verbunden sind. Diese Verbindung, im vorliegenden Fall eine Klebverbindung, ist im Detail A der Figur 9 gezeigt. Dabei stoßt die Kanüle 15' an das Sinterröhrchen 15 an und wird an der Stoßstelle verklebt. Die Bohrung des Sinterröhrchens 15 ist auf dieser Seite angesenkt, wobei der äußere Durchmesser der Ansenkung dem Innendurchmesser der Kanüle 15' entspricht (Detail A, Figur 9). Durch diese konstruktive Ausbildung des Überganges zwischen der Kanüle 15' und dem Sinterröhrchen 15 wird ein kontinuierlicher Übergang gewährleistet und damit der Bildung von Toträumen, in denen es zu Kontaminationen der ein- bzw. austretenden Flüssigkeitsströmen kommen könnte, vorgebeugt. Das Zusammenwirken der drei Teile 20, 25 und 26 der Anschlussanordnung 13 ist in Figur 10 gezeigt. Nachdem die Kanüle 15' am Sinterröhrchen 15, wie oben erläutert, befestigt wurde, werden diese bei ausgebautem Passstück 20 in den Verteiler/Sammler eingesetzt. In weiterer Folge wird das Passstück 20 mit dem abgerundeten Ende in die Anschlussanordnung 13 eingeführt und zwar derart, dass der Keil 21 in die Keilnut 22 (Figur 5) eingreift, um ein Verdrehen des Passstückes 20 in der Anschlussanordnung 13 bei Eindrehen des Klemmnippels 25 zu verhindern, wodurch sichergestellt ist, dass die Krümmung des Innendurchmessers der Kolonnen exakt weitergeführt wird und dadurch der Fluss im Innern der Kolonne nicht durch ein vorspringendes Passstück gestört wird (Figur 9, 10). Der Klemmnippel 25 übernimmt zwei Aufgaben. Erstens sichert der Klemmnippel 25 das Passstück 20 in der Anschlussanordnung 13 und zweitens drückt der Klemmnippel den O-Ring 29, der zwischen dem Passstück 20 und der Anschlussanordnung 13 angeordnet ist, gegen die entsprechende Bohrung in der Anschlussanordnung 13 (Figuren 6 und 10), wodurch die Verbindung zwischen Passstück 20 und Verteiler/Sammler abgedichtet wird. Der Klemmnippel 25 weist zusätzlich zur Aufnahme des Schraubnippels 26 ein Innengewinde auf, in welcher eine Bohrung 27 vorgesehen ist, durch welche der Zu- bzw. Leitungsschlauch in die Anschlussanordnung 13 eingeführt wird. Der Schraubnippel 26 wird zuerst über die an das Verteilröhrchen 15 befestigte Kanüle 15' gestülpt und dann in den Klemmnippel 25 eingeschraubt (Figur 10). Um die Kanüle 15' gegen das

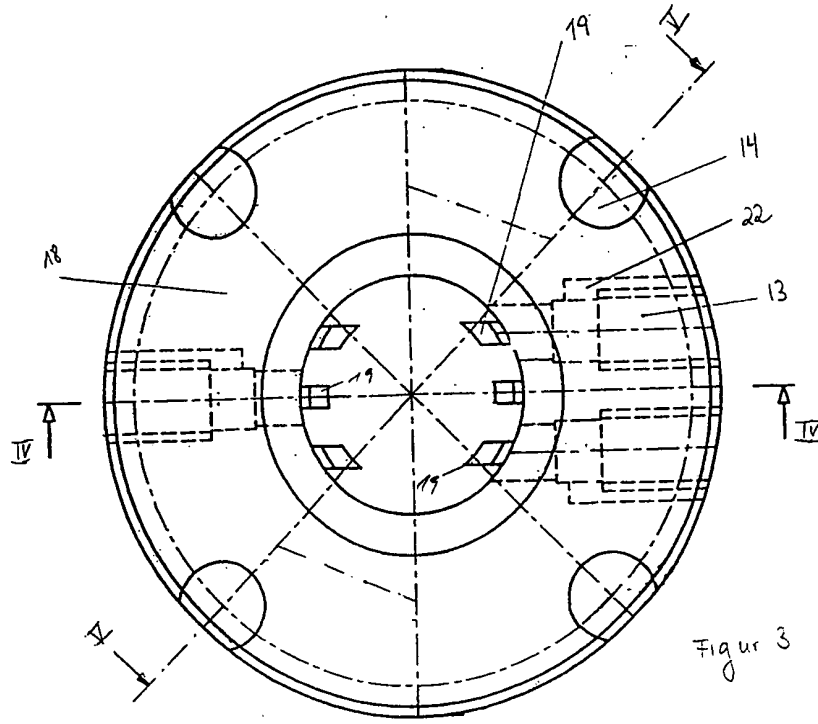
Passstück 20 abzudichten, ist im Passstück 20 eine entsprechende Rille vorgesehen, die einen O-Ring 31 aufnimmt (Figur 6). Der O-Ring 31 wird durch den Schraubnippel 26, durch dessen Innenbohrung 27 die Kanüle 15' verläuft, festgeklemmt. Da die Sinterröhrchen, wie oben erwähnt ist, aufgebohrt sind, muss auch das der Kanüle 15' gegenüberliegende Ende verschlossen werden. Im vorliegenden Fall erfolgt dies durch Verkleben der Öffnung. Durch die erfindungsgemäße Verteiler/Sammler-Einrichtung ist es nun möglich, dass im Betrieb Flüssigkeitsteilströme der Kolonne unterschiedlich zugeführt werden, wie etwa frischer Elutionspuffer, wobei gleichzeitig bereits getrennte Reinsubstanzen an anderer Stelle abgezogen werden können, ohne dass der jeweilige Flüssigkeitsstrom die ganze Säule durchwandern muss. Dies ist insbesondere in der Prozessentwicklung bzw. -optimierung von Bedeutung, da im Labormaßstab jene Parameter bzw. Trennprinzipien herausgefunden werden sollen, mit welchen später die Stoffgemische großtechnisch getrennt werden sollen. Auch die Kombination von unterschiedlichen Trennprinzipien, wie Kationentauscher und Anionentauscher, HIC und Ionentauscher, Gelfiltration und Ionentauscher, um nur einige zu nennen, können mit dem erfindungsgemäßen Verteiler/Sammler-Einrichtung im Labormaßstab realisiert werden.

Zusammengefasst stellt die erfindungsgemäße Verteiler/Sammlereinrichtung einen wesentlichen Fortschritt für die Prozessentwicklung und -optimierung dar, indem die bewährte SMB-Chromatographie jetzt auch im Labormaßstab durchgeführt werden kann.

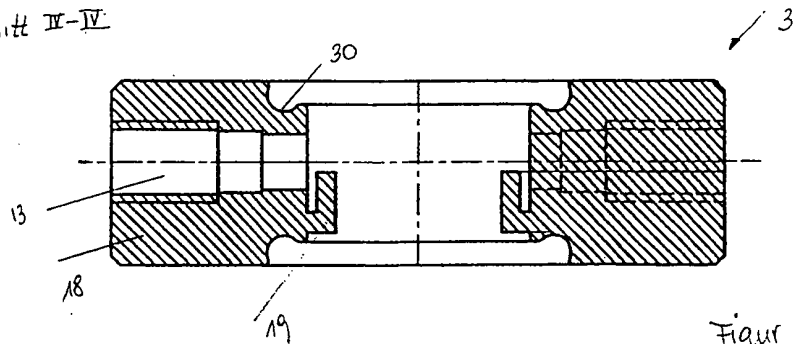
Patentansprüche:

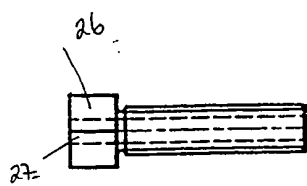
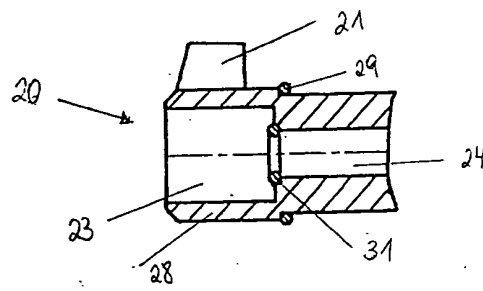
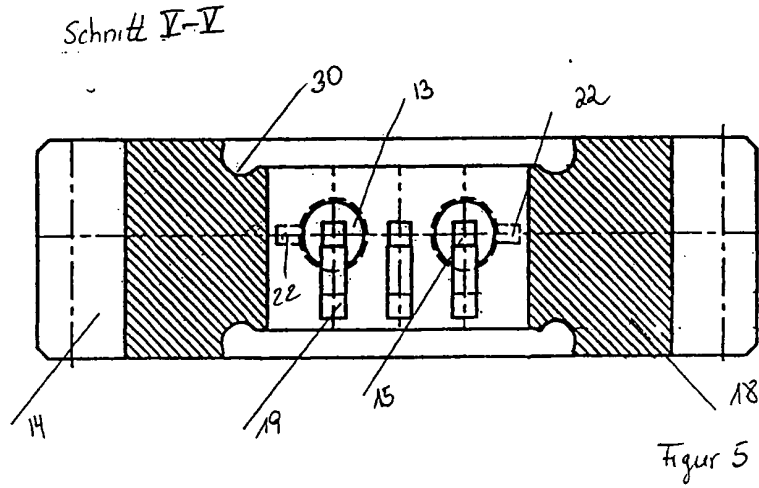
1. Einrichtung zur Verteilung von flüssigen Medien in Trennsäulen, insbesondere für den Labormaßstab, die einen Mantel, Zu- und Ableitungen und innen einen oder mehrere mit Zu- und Ableitungen versehene Verteiler/Sammler aufweist, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Verteiler/Sammler (15) aus gesintertem oder porösem formbeständigem Material gebildet sind.
2. Einrichtung nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass jeder Verteiler/Sammler (15) aus gesintertem oder porösem formbeständigem Material besteht und als Rohr bzw. länglicher, mit einer Axialbohrung versehender Quader ausgebildet ist.
3. Einrichtung nach Anspruch 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Verteiler/Sammler (15) aus Sintermetall hergestellt sind.
4. Einrichtung nach Anspruch 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Verteiler/Sammler (15) aus Sinterkeramik hergestellt sind.
5. Einrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, dass der Durchgangswiderstand der Sammler/Verteiler (15) durch die Wahl der Wandstärke der Verteiler/Sammler-Rohre eingestellt ist.
6. Einrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, *dadurch gekennzeichnet*, dass die Verteiler/Sammler (15) vor dem Einbau in die Einrichtung an der Außenoberfläche angeätzt sind.
7. Einrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, *dadurch gekennzeichnet*, dass ausgehend von dem Anschluss der Verteiler/Sammler (15) an die Zu- und/oder Ableitung die Porosität der Verteiler/Sammler (15) über ihren Längsverlauf zunimmt.
8. Einrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, *dadurch gekennzeichnet*, dass der/die Verteiler/Sammler (15) unter Verwendung einer abdichtenden Verbindungstechnik, wie z.B. Kleben, auf Stegen bzw. Auflagern (19) befestigt bzw. mit der Zu- und/oder Ableitung verbunden sind.



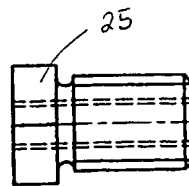


Schnitt IV-IV

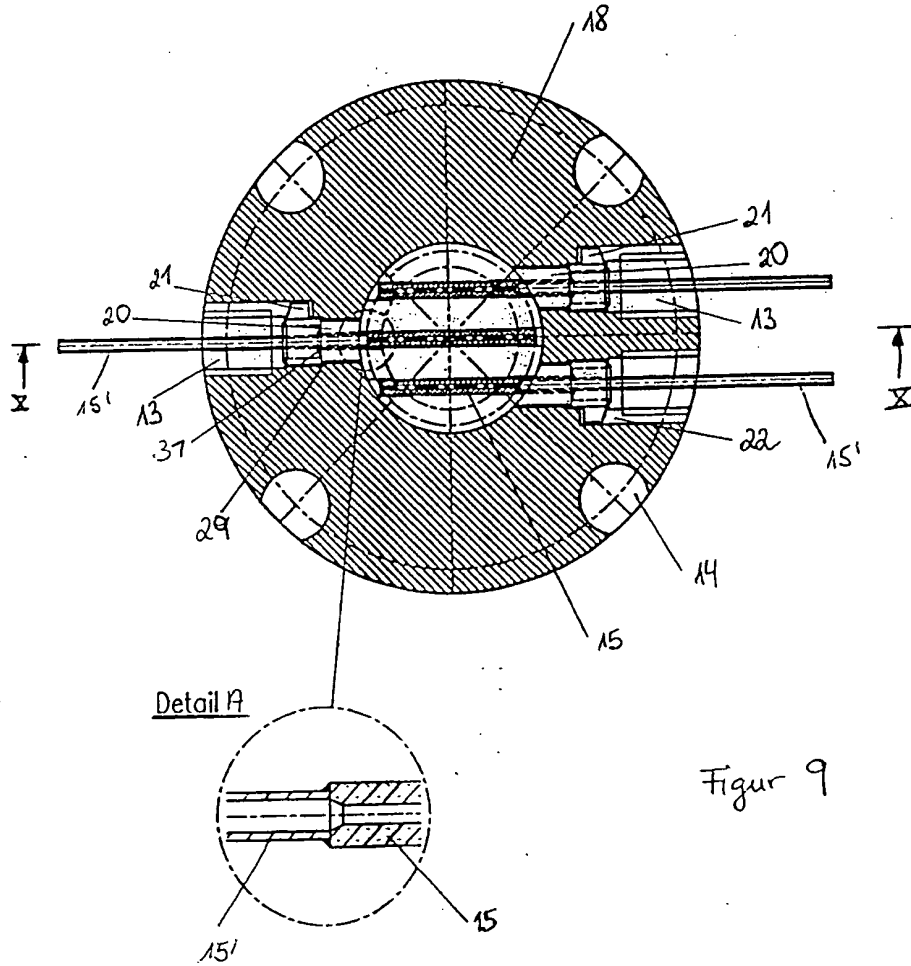




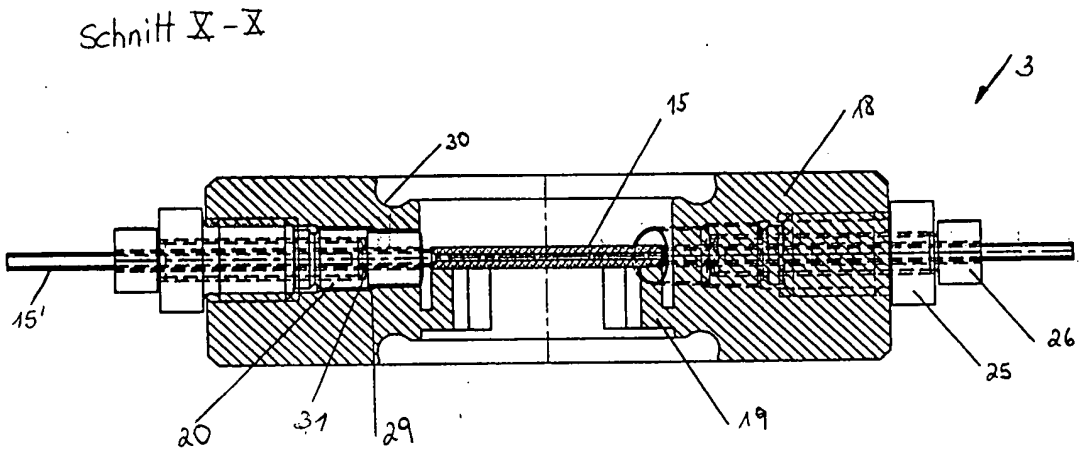
Figur 8



Figur 7



Figur 9



Figur 10