PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/31141**
C08B	**A2**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juni 1999 (24.06.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/03657

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. Dezember 1998 (09.12.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 55 352.4	14. Dezember 1997 (14.12.97)	DE
197 55 353.2	14. Dezember 1997 (14.12.97)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: THÜRINGISCHES INSTITUT FÜR TEXTIL– UND KUNSTSTOFF–FORSCHUNG E.V. [DE/DE]; Breitscheidstrasse 97, D–07407 Rudolstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: BEYER, Christine [DE/DE]; Marktstrasse 36, D–07407 Rudolstadt (DE). MEISTER, Frank [DE/DE]; August–Bebel–Strasse 2a, D–07407 Rudolstadt (DE). MICHELS, Christoph [DE/DE]; Gabelsbergerstrasse 3, D–07407 Rudolstadt (DE). RIEDEL, Bernd [DE/DE]; Ortstrasse 16, D–07318 Dorfkulm (DE). TAEGER, Eberhard [DE/DE]; Nr. 26, D–07407 Weißbach (DE).

(74) Anwalt: FECHNER, J.; Im Broeltal 118, D–53773 Hennef (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, KR, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING REGULAR POROUS CELLULOSE PEARLS, CORRESPONDING CELLULOSE PEARLS AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON REGULÄREN PORÖSEN PERLCELLULOSEN, DIE PERLCELLULOSEN UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing regular porous pearls of cellulose with a particle size of 2 to 1000 μm, comprising the following steps: a) a cellulose with a degree of polymerisation of 150 to 2000 is dissolved in a solvent to form a 0.5 to 25 mass % solution, b) the cellulose solution is reduced to fine particles and dispersed in a dispersion agent which does not mix with the cellulose solution and which has a degree of viscosity of 10 to 8000 mPa.s, c) the disperse particles of the solution are solidified into regular pearl particles 1) after the dispersion has been cooled to below the melting temperature of the cellulose solution and the hardened particles of cellulose solution have been separated from the dispersion agent or 2) directly in the solution by precipitation with a precipitating agent which mixes with the solvent, and d) the pearl particles are separated from the liquid mixture of the solvent, the precipitating agent and optionally, the dispersing agent.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung regulärer, poröser Perlcellulose mit einem Teilchengrössenbereich von 2 bis 1000 μm, bei dem man a) eine Cellulose mit einem Polymerisationsgrad in dem Bereich von 150 bis 2000 in einem Lösungsmittel zu einer 0,5 bis 25 Masse–%igen Lösung auflöst, b) die Celluloselösung fein zerteilt und in einem nicht mit ihr mischbaren, eine Viskosität in dem Bereich von 10 bis 80000 mPa.s aufweisenden Dispersionsmittel dispergiert, c) die dispersen Lösungsteilchen 1) nach Abkühlung der Dispersion unter die Schmelztemperatur der Celluloselösung und Abtrennung der erstarrten Celluloselösungsteilchen von dem Dispersionsmittel oder 2) direkt in der Dispersion durch Ausfällen mit einem mit dem Lösungsmittel mischbaren flüssigen Fällungsmittel zu regulären Perlteilchen verfestigt, und d) die Perlteilchen von dem flüssigen Gemisch aus Lösungsmittel, Fällungsmittel und ggfs. Dispersionsmittel abtrennt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

Verfahren zur Herstellung von regulären porösen Perlcellulosen, die Perlcellulosen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung regulärer poröser Perlcellulosen mit einem Teilchengrößenbereich von 2 bis 1.000 µm. Die Erfindung betrifft ferner eine Perlcellulose mit bestimmten Eigenschaften sowie die Verwendung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Perlcellulosen.

Reguläre, poröse Perlcellulosen stellen im Vergleich zu anderen Trenn- und Trägermaterialien ein relativ preiswertes, stabiles Material mit vielseitig einstellbaren chemischen Eigenschaften dar. In zunehmenden Umfang gewinnen Celluloseformkörper als chromatographisches Material, als Träger für Enzyme, Zellen und andere Liganden, z. B. nach Aktivierung und Kopplung von Proteinen erheblich an Bedeutung.

Die bekannten Verfahren zur Herstellung derartiger Celluloseformkörper unterscheiden sich im wesentlichen in der Art des verwendeten Cellulosematerials, der verwendeten Lösungsmittel, der Art und Weise der Koagulation bzw. Regenerierung sowie der Zerteilungstechnologie.

So beschreiben die Schutzrechte JP 48-2173, JP 48-60753, JP 62-191033, CS 172640, US 2 543 928, DE 2005 408, u. a. die Verwendung von alkalischen Cellulosexanthogenatlösungen (Viskose), die entweder in ein saures Fällbad gesprüht oder nach Dipergieren in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel durch saure oder thermische Zersetzung regeneriert werden. Nachteilig bei dieser Vorgehensweise ist, daß von den bei der Regenerierung frei werdenden Schwefelverbindungen, den anfallenden Dünnsäuren sowie Salzlösungen bzw. durch die verwendeten organischen Lösungsmittel ein erhebliches Umweltgefährdungspotential ausgeht.

Andere Verfahren, beispielsweise nach DD 259 533, schlagen die Verwendung von Cellulosecarbamatlösungen

vor. Dabei ist die Notwendigkeit einer kostenintensiven Nachbehandlung, bei der Harnstoff mit heißem Wasser entfernt und Restcarbamatgruppen mit Natronlauge zersetzt werden müssen, von besonderem Nachteil.

Eine weitere Gruppe von Schutzrechten geht von hochsubstituierten organolöslichen Celluloseestern aus, wobei bevorzugt Celluloseacetat mit durchschnittlichem Sustitutionsgrad (DS) zwischen 2 und 3 eingesetzt wird. Das Grundprinzip dieser über Celluloseacetatperlen als Zwischenprodukt verlaufenden Verfahren besteht darin, daß man Celluloseacetat bevorzugt in einem Halogenkohlenwasserstoff löst, die Polymerlösung dispergiert und durch Verdunsten des Lösungsmittels verfestigt. Nach dem Separieren der Cellulosacetatteilchen erfolgt in der Regel die Abspaltung der Acetatgruppen durch Behandlung mit Natronlauge, beispielsweise JP 53-7759. Da bei einem solchen Vorgehen nur Teilchen mit geringer Porosität erhalten werden, wurden eine Vielzahl von Verfahren vorgeschlagen, die das Erzeugen einer höheren Porosität der resultierenden Celluloseformkörper zum Ziel haben. Die Methode der Wahl ist dabei der Zusatz verschiedener Porenbildner zur Celluloseacetatlösung. Die Schutzrechte JP 56-24429, JP 24430, JP 62-267339, JP 63-68645 und US 4312980 schlagen die Verwendung von linearen Alkohlen vor. Motozato u. a. , J. Chromatogr. 298 (3), (1984) 499-507, bevorzugen hierfür Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Toluol u. ä.. Im Schutzrecht JP 63-68645 wird darüber hinaus die Verwendung von langkettigen Carbonsäuren bzw. Carbonsäureestern zu diesem Zweck vorgeschlagen. Nachteilig bei all diesen Modifizierungen bleibt die Notwendigkeit der Verwendung von toxischen Halogenkohlenwasserstoffen als Lösungsmittel.

Das Verfahren der Schutzrechte SU 931 727 und SU 1031 966, die eine Herstellung von Celluloseperlen

ausgehend von Celluloseacetat mit einem DS von 2 aus einer Ethylacetat-n-Butanol-Mischung zum Gegenstand haben, erlaubt keine Einstellung von Porositäten < 75 %. Die vorgeschlagene Verwendung von Ölsäure erfordert zusätzliche Waschprozesse unter Einsatz flüchtiger organischer Lösungsmittel.

Ein Vorgehen, wie im Schutzrecht DD 295 861 aufgezeigt, zur Herstellung von perlförmigen Cellulosepartikeln unter Verwendung von Cellulosesilylethern benutzt ebenfalls flüchtige Kohlenwasserstoffe bzw. toxische Halogenkohlenwasserstoffe als Lösungsmittel. Bei der sauren bzw. alkalischen Regenerierung verbleiben merkliche Anteile an Silylseitengruppen, die eine Anwendung für chromatographische bzw. medizinische Zwecke erheblich einschränken.

Für die direkte Auflösung der Cellulose wurden bisher schlecht handhabbare Lösungsmittel vorgeschlagen. So beschreiben die Schutzrecht DE 1792 230, FR 1575419, US 3 597 350 die Verwendung von Cuoxam u. ä..

Das Schutzrecht JP 80-44312 sowie Kuga, J. Chromatogr. 195, (1980), 221-230 schlagen ein Arbeiten in CaSCN-Schmelzen vor.

Weiterhin werden in JP 82 - 159802 Dimethylsulfoxid-Paraformaldehyd-Mischungen als Lösungsmittel beschrieben. Insbesondere die Mehrkomponentenlösungsmittel bereiten erhebliche Probleme beim Einbringen von höhermolekularen Cellulosen in Mengen über 5 %. Weiterhin lassen sich diese Lösungsmittelgemische nur sehr eingeschränkt recyclisieren.

In Bezug auf die Zerteilung der Polymerlösung nach Austritt aus einer Düse werden im wesentlichen 3 Technologien beschrieben. So lehren beispielsweise die Schutzrechte US 5 047 180 und US 5 328 603 die Herstellung von sphärischen Formkörpern durch Zerstäuben (Atomisieren) einer Polymerlösung. Im zuletzt genannten

Schutzrecht wird darüber hinaus das Mehrkomponentenlösungsmittel Dimethylacetamid / LiCl als Celluloselösungsmittel verwendet. Ein solches System erfordert für die Herstellung regulärer Partikel Salzzusätze über 10 % . Das Schutzrecht EP 0268 866 realisiert die Zerteilung in Polymertropfen durch die Überlagerung der Längsbewegung der aus der Düse austretenden Polymerlösung durch eine rotierende Vibrationsbewegung. Im Schutzrecht DE 44 24 998 schließlich werden sphärische Partikel durch das Zerteilen einer aus der Düse austretenden Polymerlösung mittels extrem dünner, rotierender Schneidmesser hergestellt. Allen Verfahrensvarianten ist gleich, daß sich unmittelbar an das Zerteilen der Polymerlösung ein irreversibler Koalgulationssschritt anschließt. Damit ist es notwendig, daß die Polymerpartikel beim Passieren einer mehr oder weniger kurzen Fallstrecke die reguläre Form annehmen. Dies führt zu Problemen bei der Ausbildung einer idealen Kugelgestalt durch vorzeitiges Aushärten, Deformationen beim Aufprall auf den umschließenden Auffangzylinder und u. U. Verklebungen auf den Schneidmessern, so daß mehr oder wenig starke Abweichungen in Kauf genommen werden müssen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein Verfahren zur Herstellung von regulären, porösen Celluloseperlen zu schaffen, das technisch einfach und wirtschaftlich ist und die Erzeugung von Perlkörpern mit definiertem Teilchendurchmesser bei enger Teilchengrößenverteilung im Gesamtbereich von 2 bis 1.000 µm und bei hoher Variationsbreite der einstellbaren Porositäten gestattet. Insbesondere soll das Verfahren Celluloseperlen mit Teilchengrößen in dem Teilbereich von 2 bis 50 µm oder dem Teilbereich von 40 bis 1.000 µm erlauben. Vorzugsweise sollen dabei wenig oder nicht toxische, salzfreie Lösungsmittel, insbesondere Einkomponentenlösungsmittel zum Einsatz kommen. Darüber

hinaus soll ein Verfahren geschaffen werden, bei dem die aufgezeigten Nachteile der bekannten Verfahren vermieden werden. Schließlich soll eine neue Perlcellulose mit neuen Verwendungen geschaffen werden. Weitere Vorteile ergeben sich aus der folgenden Beschreibung.

Diese Aufgabe wird bei dem eingangs genannten Verfahren erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man

a) eine Cellulose mit einem Polymerisationsgrad in dem Bereich von 150 bis 2.000 in einem Lösungsmittel zu einer 0,5 bis 25 Masse-prozentigen Lösung auflöst,

b) die Celluloselösung fein zerteilt und in einem nicht mit ihr mischbaren, eine Viskosität in dem Bereich von 10 bis 80.000 mpa.s aufweisenden Dispersionsmittel dispergiert,

c) die dispersen Lösungsteilchen

1) nach Abkühlung der Dispersion unter die Schmelztemperatur der Celluloselösung und Abtrennung der erstarrten Celluloselösungsteilchen von dem Dispersionsmittel oder

2) direkt in der Dispersion

durch Ausfällen mit einem mit dem Lösungsmittel mischbaren flüssigen Fällungsmittel zu regulären Perlteilchen verfestigt, und

d) die Perlteilchen von dem flüssigen Gemisch aus Lösungmittel, Fällungsmittel und ggf. Dispersionsmittel abtrennt.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Herstellung von Perlcellulosen mit einem Teilchengrößenbereich von 2 bis 50 µm die Lösung mit 0,5 bis 15 Masseprozent Cellulose direkt in einem flüssigen, inerten Medium dispergiert und die Dispersion durch die Verfahrensweise der Stufen c) und d) weiterverarbeitet. Es wurde gefunden, daß die Trennung von Formbildung und Verfestigung durch die Umwandlung der Cellulosedispersion nach

Temperaturerniedrigung in eine Suspension zu wesentlichen Vereinfachungen im Herstellungsprozeß führt.

Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Perlcellulosen mit einem Teilchengrößenbereich von 50 bis 1.000 µm wird die Celluloselösung in der Stufe b) durch Druck zu wenigstens einem Strahl mit einem Durchmesser in dem Bereich von 40 bis 1.000 µm verformt, der Lösungsstrahl mit Hilfe rotierender Schneidstrahlen in definierte Segmente zerteilt und werden diese Lösungsteilchen in dem Dispersionsmittel aufgefangen und in Bewegung gehalten. Die Trennung der Prozeßschritte Zerteilen, Formbildung und Verfestigung führt auf einfache Weise zu hochregulärer Perlcellulose enger Teilchengrößenverteilung und zu variabel einstellbaren Porenvolumina und erlaubt eine wesentliche Vereinfachung des Herstellungsprozesses.

Weitere Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind durch die Unteransprüche 4 bis 28 definiert. So kann man das nicht mit Wasser mischbare, inerte Zerteil- bzw. Dispersionsmedium nach Phasentrennung der Suspension direkt, d. h. ohne zusätzliche Reinigungsstufen, wie z. B. Extrahieren usw., besonders vorteilhaft in den Verfahrenskreislauf zurückführen und ggf. nach Zusatz von Dispergierhilfsmitteln erneut für den Formbildungsprozeß nutzen.

Die nach der Filtration bzw. Zentrifugation abgetrennten, erstarrten Polymertröpfchen lassen sich vorteilhaft unter Erhalt der in der Formbildungsstufe erzeugten Eigenschaften in einem Fällbad verfestigen. Das abgetrennte Lösungsmittel/Fällungsmittelgemisch kann beispielsweise durch Einsatz thermischer Energie oder durch Membranen aufgetrennt werden, so daß auch das Einkomponentenlösungsmittel vorteilhaft in kurzer Flotte zirkulieren kann.

Die Konzentration der Celluloselösung ist in weiten Grenzen in Abhängigkeit von der angestrebten Teilchengröße bzw. den Porenvolumina einstellbar, wobei zur Herstellung der erfindungsgemäßen regulären, porösen Perlcellulosen mit Teilchendurchmessern von 2 bis 50 µm bzw. 50 bis 1.000 µm Lösungen mit einer Cellulosekonzentration von 0,5 bis 15, vorzugsweise 1 bis 12, besonders bevorzugt von 2 bis 7 Masseprozent geeignet sind.

Die bei der Perlcelluloseherstellung in dem Größenbereich von 50 bis 1.000 µm benutzte Technik ohne rotierende Schneidmesser minimiert die Gefahr einer Verklebung des Schneidwerkzeugs mit Polymertröpfchen und trägt zusätzlich zur hohen Partikeleinheitlichkeit bei. Zur Teilchenvergleichmäßigung und Bildung einheitlicher Teilchengrößen ist es vorteilhaft, während und/oder nach dem Eintrag der Cellulosetröpfchen in das Dispergiermedium die Zerteilung mit einem üblichen Rührer solange aufrechtzuerhalten, bis durch Fällung bzw. Temperaturabsenkung eine stabile Suspension entstanden ist.

Bei der Erzeugung von Teilchen in dem Bereich von 2 bis 50 µm werden Viskositätsgradienten zwischen der Celluloselösung und dem Dispersionsmedium ausgenutzt. Zur Teilchenvergleichmäßigung und Bildung kleiner Teilchengrößen werden während und/oder nach dem Eintrag der Celluloselösung in das Dispergiermedium schnell rotierende Dispergiergeräte, beispielsweise vom Typ Ultra-Turrax im Drehzahlbereich von 1.000 bis 10.000 min^{-1} mit intensiv wirkenden Dispergierwerkzeugen, beispielsweise mit Schneid-Misch-Kopf oder Dispergierstäben eingesetzt. Anschließend läßt sich die Zerteilung/Dispersion mit einem üblichen Rührer solange aufrechterhalten, bis durch Temperaturabsenkung eine stabile Suspension entstanden ist.

Die ggf. erstarrten Polymertröpfchen werden durch Filtration oder Zentrifugieren abgetrennt und anschließend einem Fällbad zugeführt, in welchem sie verfestigt werden. Nach der Abtrennung der erhaltenen regulären, porösen Celluloseperlen vom Fällbad durch Filtration oder Zentrifugieren wird eine Wäsche/Reinigung mit Wasser oder niederen Alkoholen im Temperaturbereich von 3 bis 90°C durchgeführt.

Zweckmässigerweise setzt dem inerten Zerteil- bzw. Dispersionsmedium geeignete Emulgatoren, wie nicht-ionische Tenside aus der Gruppe der Polyoxyethylenalkylether, Polyoxyethylenarylalkylether oder Polyoxyethylensorbitanalkylether zu.

Die Perlcellulosen können anschließend aktiviert und ggf. über Spacer mit unterschiedlichen Liganden gekoppelt werden. Bei Bedarf werden sie getrocknet. Die erfindungsgemäßen Perlcellulosen sind durch einen Teilchengrößenbereich von 50 bis 1.000 µm, ein Porenvolumen von 5 bis 95 % und eine Ausschlußgrenze ≤ 5 x 10^6 Dalton oder aber durch einen Teilchengrößenbereich von 2 bis 50 µm, ein Porenvolumen < 50 % und eine Ausschlußgrenze ≤ 5 x 10^4 Dalton gekennzeichnet. Durch das erfindungsgemäße Verfahren bzw. die betreffende Ausführungsform des Verfahrens sind diese Eigenschaften in den genannten Bereichen jeweils eng einstellbar. Das Porenvolumen beschreibt den Anteil einer Cellulosekugel, der durch mehr oder weniger große Hohlräume gekennzeichnet ist. Das Porenvolumen läßt sich durch Elektronenmikroskopie verschiedener Schnitte durch die Cellulosekugel, durch Quecksilberporosimetrie oder bei bekannter Abhängigkeit mit dem Wasserrückhaltevermögen - CRC-Wert (DIN 53814) - bestimmen.

Die erfindungsgemäßen Perlcellulosen, insbesondere die mit einem Teilchengrößenbereich von 2 bis 50 µm, einem Porenvolumen von weniger als 50 % und einer

Ausschlußgrenze von ≤ 5 x 10^4 Dalton können vorteilhaft zum Beispiel als Trennmittel und Trägermittel für chromatographische und diagnostische Zwecke, z. B. für Diagnostika und Biokatalysatoren, als selektives oder spezifisches Adsorbens bei der Blutdetoxikation und als Zellkulturträger in der Biotechnologie, Biomedizin und Medizin eingesetzt werden. Besonders ist die Perlcellulose als Matrix für die Gelfiltrationschromatographie (GFC) geeignet, bei der aufgrund des Porendurchmessers bzw. der Ausschlußgrenze Moleküle, hauptsächlich Makromoleküle getrennt werden.

Die Ausschlußgrenze charakterisiert jene Grenze der Größe eines Hohlraumes (Pore), bis zu der ein Molekül z. T. auch nur partiell in diesen Hohlraum einzudringen vermag. Sie stellt also die größtmögliche Dimension eines Moleküles dar, für die eine chromatographische Trennung noch möglich ist. Die Ausschlußgrenze wird mit Hilfe der Permeationsmessung bekannter Substanzen mit definierter Molekülgröße bestimmt. Im vorliegenden Fall werden Ausschlußgrenzen an Hand der Permeation von hochmolekularem Dextranblau ermittelt (vgl. J. Baldrian u. a.: „Small-angle scattering from macroporous polymers: styrene divinylbenzene copolymers, cellulose in bead form" in Coll. Chechoslov. Chem. Commun. 41 (1976) 12, S. 3555-3562). Teilchengröße, Porenvolumen und Ausschlußgrenze werden von Herstellern und Anwendern immer in ihrer Gesamtheit zur Produktcharakterisierung und Vergleichbarkeit der verschiedenen Erzeugnisse genutzt.

Der hier gebrauchte Terminus „regulär" bedeutet gleichmäßig im Sinne der Einheitlichkeit der geometrischen Form. Ideal geformte Kugeln gestatten eine optimale Packungsdichte (hexagonal dichteste Kugelpackung). Bei chromatographischen Trennprozessen können mit „regulären" Perlen gute Fließbedingungen für die zu trennende Phase und eine gute mechanische

Stabilität der Packung erreicht werden. Im Ergebnis werden dann engverteilte Trennkurven bestimmt. Die Verwendung irregulärer Partikel (ungleichmäßige geometrische Form) hat große Totvolumina (auf der Säule länger verbleibende Phase, Verschleppen der verschiedenen Fraktionen) und eine geringe mechanische Stabilität zur Folge. Die Trennkurven haben eine breite Verteilung und zeigen ein sogenanntes „Tailing".

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

In einem Planschliffgefäß werden 16,5 g naß aufgeschlagene Cellulose mit einem Cuoxam-DP von 482 und einem Wassergehalt von 60 % sowie 1163 g einer 50 %igen wäßrigen N-Methylmorpholin-N-oxid-Lösung (NMMNO-Lösung) 60 min. intensiv bei 85°C gerührt. Anschließend werden bei konstanter Temperatur unter weiterem Rühren 80 ml Wasser im Vakuum entzogen, wobei eine Celluloselösung mit 6 Ma-% Cellulose entsteht. Die Polymerlösung wird bei 75°C in 200g Paraffinöl (Viskosität > 110 mPa.s), dem 2,5 g Tween® 80 (Polyoxyethylenlaurylether, Produkt der Firma ICI) zugefügt wurde, mit einem Ultra-Turrax mit einem Schneid-Mischkopf-Werkzeug bei 9.000 min^{-1} dispergiert. Zur Aufrechterhaltung der Dispersion wird mit einem Rührwerk bei 250 min^{-1} unter Abkühlen auf 35°C nachgerührt, wobei die Polymertröpfchen erstarren. Die so erhaltene Suspension wird durch Zentrifuigeren getrennt, und die erstarrten Polymertröpfchen werden bei Raumtemperatur in ein wäßriges Fällbad, das 70 % Isopropanol enthält, überführt. Das abgetrennte Dipersionsmedium wird erneut zum Dispergieren genutzt. Die Celluloseperlen haben einen mittleren Teilchendurchmesser von 25 µm und ein Porenvolumen von annähernd 40 %.

Beispiel 2

In einem Planschliffgefäß werden 7,5 g naß aufgeschlagene Cellulose mit einem Cuoxam-DP von 1.634 und 168,2 g einer 50 %igen wäßrigen NMMNO-Lösung gegeben. Zur Lösungsherstellung werden der Mischung bei 85°C unter Vakuum 76 ml Wasser entzogen, wobei eine 3 %ige Celluloselösung entsteht. Zur Herstellung der Perlcellulose wird analog Beispiel 1 verfahren.

Die so erhaltene Perlcellulose hat einen mittleren Teilchendurchmesser von 15 µm, ein Porenvolumen von 47 % und eine Ausschlußgrenze von 2×10^3 Dalton.

Beispiel 3

7,5 g naß aufgeschlagene Cellulose analog Beispiel 1 werden in einem Planschliffgefäß in 168,2 g 50 %iges, wäßriges NMMNO, in dem zuvor 1,0 g ZnO unter intensivem Rühren verteilt wurde, eingetragen und bei 85°C 60 min intensiv gerührt. Unter Vakuum werden 76 ml Wasser entzogen, so daß eine nahezu 3 %ige Celluloselösung entsteht. Die Polymerlösung wird bei 75°C in 200 g Siliconöl (Viskosität 53 mPa.s), dem 3 g Brij® 35 zugesetzt wurden, mit einem Ultra-Turrax bei 10.000 min^{-1} dispergiert. Nach 15 min. wird der Ultra-Turrax abgeschaltet und die entstandene Dispersion unter Rühren mit 250 min^{-1} auf 25°C abgekühlt. Nach Abzentrifugieren der erstarrten Polymertröpfchen werden nach Fällen im wäßrigen Bad Celluloseperlen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 10 µm und 8 % Porenvolumen erhalten. Die Oberfläche der Formkörper zeichnet sich durch eine geringe Porosität aus.

Beispiel 4

11 g einer mikrokristallinen Cellulose mit einem Cuoxam-DP von 150 und einem Restfeuchtegehalt von 12 % werden in 90 g NMMNO-Monohydrat eingetragen und unter Rühren bei 90°C homogen gelöst. Die Polymerlösung wird in 200 g Paraffinöl mit einer Viskosität bei 20°C von > 110 mPa.s, das 2,5 g Tween® 85 (Polyoxy-

ethylensorbitantrioleat) enthält, bei 80°C mit einem Ultra-Turrax und Dispersionswerkzeug bei 9.500 min^{-1} dispergiert. Nach 25 min. wird der Ultra-Turrax abgeschaltet und die entstandene Dispersion unter Abkühlen bei 250 min^{-1} weiter gerührt. Nach 35 minütigem, langsamen Rühren der Dispersion bei 35°C zentrifugiert man die erstarrten Polymertröpfchen ab und trägt sie zur Verfestigung in ein wäßriges Fällbad ein, dem 70 % Isopropanol zugesetzt wurden. Die erhaltene Perlcellulose hat einen mittleren Teilchendurchmesser von 5 µm und ein Porenvolumen von 10 %.

Beispiel 5

4 g trocken gemahlener Zellstoff mit einem Cuoxam-DP von 1.634 werden bei Raumtemperatur in 196 g Trifluoressigsäure (98 %ig, Kp. = 72°C) langsam unter Rühren eingetragen. Unter langsamem Rühren bei 25°C wird der Zellstoff in einem Planschliffgefäß mit Rückflußkühler aufgelöst. Zur Vervollständigung der Auflösung wird nach 2 h auf 50°C erwärmt und weitere 30 Minuten gerührt. Dann wird wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Celluloselösung wird in 200 g Paraffinöl mit einer Viskosität bei 20°C von 25 bis 50 mPa.s, das 2,5 g Tween® 85 enthält, bei 25°C mit einem Ultra-Turrax und Dispergierwerkzeug bei 9.500 min^{-1} dispergiert. Nach 25 min. wird der Ultra-Turrax abgeschaltet und die entstandene Dispersion unter Abkühlen auf -20°C bei 250 min^{-1} weiter gerührt. Die erstarrten Polymertröpfchen werden bei dieser Temperatur abzentrifugiert und zur Fällung in ein alkoholisches Bad, das Isopropanol und tert.Butanol in einem Verhältnis 50/50 (V/V) enthält, eingetragen. Die erhaltenen Celluloseperlen besitzen einen mittleren Teilchendurchmesser von 10 µm und ein Porenvolumen von 10 %.

Beispiel 6

In einem Planschliffgefäß werden 12,5 g naß aufgeschlagene Cellulose mit einem Cuoxam-DP von 1,634

und einem Wassergehalt von 60 % zusammen mit 252 g einer 50 %igen wäßrigen N-Methylmorpholin-N-oxid-Lösung bei 85°C intensiv gerührt. Anschließend destilliert man 85 g Wasser unter Vakuum und Rühren ab und setzt 50 g wasserfreien DMSO zu. Zur Vervollständigung der Auflösung werden weitere 30 g Wasser abdestilliert, so daß eine 2,5 %ige Celluloselösung entsteht.

Die Polymerlösung wird bei 70°C durch ein Düsenloch mit einem Durchmesser von 50 µm gepreßt und der abgespritzte Lösungsstrang durch einen unter 100 bar stehenden, rotierenden Flüssigkeitsstrahl aus Paraffinöl zu regulären, zylindrischen Segmenten mit einer Höhe von ca. 45 µm zerteilt. Die in Spritzrichtung herabfallenden Lösungspartikel werden in einem zylindrischen Gefäß aufgefangen, das ein Dispersionsmedium aus 300 g Paraffinöl enthält, dem 1 g Brij® 35 (Polyoxyethylenlaurylether, nicht-ionischer Emulgator der Firma ICI) hinzugefügt wurde. Die zylindrischen Segmente werden bei einer Temperatur von 75°C unter langsamen Rühren (200 min^{-1}) zu Lösungströpfchen geformt, die nach Absenken der Temperatur auf 10°C zu regulären, festen Partikeln erstarren. Die festen Teilchen werden vom Dipersionsmedium abfiltriert und anschließend in einem wäßrigen Fällbad, das 50 Ma-% DMSO enthält, verfestigt. Die erhaltene Perlcellulose besitzt einen mittleren Teilchendurchmesser von 55 µm ± 10 %, und ein Porenvolumen von ca. 65 %.

Beispiel 7

25 g Cellulose mit einem DP von 482 und 60 % Restfeuchte werden mit 163 g 50%iger NMMNO-Lösung und 5g Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 35.000 intensiv bei 85°C gemischt. Unter Vakuum und Rühren wird dem Gemisch bei konstanter Temperatur 80 ml Wasser entzogen, so daß eine feindisperse Emulsion aus Celluloselösung und PEG entsteht. Die Emulsion wird ohne

weitere Verweilzeit durch ein Düsenloch mit einem Durchmesser von 50 gepreßt und der abgespritzte Strang in gleicher Weise wie im Beispiel 6 in Segmente zerteilt. Diese werden in einem Polyalkylsiloxan mit einer Viskosität von 50 Pa.s, daß 2,5 g Emulgator (Brij® 35) enthält, aufgefangen. In der unter langsamen Rühren auf 50°C abgekühlten Dispersion werden die geformten Polymertröpfchen durch Zusetzen von 1.500 g entsalztem Wasser gefällt. Das in den Perlcellulosen verbliebene PEG wird mittels Heißwasserextraktion vollständig entfernt, so daß reguläre Partikel mit 60 µm Durchmesser und einem Porenvolumen von 83 % erhalten werden.

Beispiel 8

15 g Cellulose analog Beispiel 6 werden mit 163 g 50%iger NMMNO-Lösung bei 80°C gemischt und im Vakuum unter Entzug von 80 ml Wasser aufgelöst. Zur Celluloselösung gibt man anschließend bei gleicher Temperatur 50 g ε-Caprolactam und rührt solange weiter bis eine homogene Masse entstanden ist. Die Polymerlösung wird bei 75°C durch ein Düsenloch mit einem Durchmesser von 100 µm gepreßt und analog Beispiel 6 zu zylinderförmigen Polymersegmenten zerteilt. Die nach langsamen Rühren geformten Polymertröpfchen läßt man durch Absenken der Temperatur der Dispersion auf 35°C erstarren, filtriert den Feststoff ab und fällt in ein Bad, das 50 % Caprolactam und 50 % Isopropanol enthält. Die Celluloseperlen besitzen einen Teilchendurchmesser von 150 µm und ein Porenvolumen von 87 %.

Beispiel 9

Es wird analog Beispiel 6 gearbeitet, jedoch eine Cellulose mit einem DP von 532 eingesetzt. Die erhaltenen Celluloseperlen haben bei gleichem Teilchendurchmesser ein Porenvolumen von 70 %.

Beispiel 10

Es wird analog zu Beispiel 8 gearbeitet, jedoch anstelle von Caprolactam 2 g hydrolysierte Markerbsenstärke mit einem Molekulargewicht von 240.000 in die Polymerlösung eingearbeitet, indem die Markerbsenstärke in der wäßrigen NMMNO-Lösung feinverteilt vorgequollen und die naß aufgeschlagene Cellulose anschließend eingetragen wird. Die erhaltenen Celluloseperlen haben einen Teilchendurchmesser im Mittel von 175 µm und ein Porenvolumen von 80 %, wobei größtenteils Meso- und Makroporen gebildet werden.

Beispiel 11

4 g trocken gemahlener Linters-Zellstoff mit einem DP von 1.634 wird bei Raumtemperatur in 96 g Trifluoressigsäure (98 %ig, K_p = 72°C) in einem Planschliffgefäß mit Rührer und Rückflußkühler eingetragen und bei 25°C 2 h gerührt. Zur Vervollständigung der Auflösung wird auf 50°C erwärmt und weitere 30 min. gerührt. Die Lösung wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur analog Beispiel 6 zerteilt und unter Abkühlen auf -20°C bei 250 min^{-1} weiter gerührt. Die erstarrten Polymertröpfchen werden bei dieser Temperartur abzentrifugiert und zur Fällung in ein alkoholisches Bad, das Isopropanol und tert.-Butanol in einem Verhältnis 50/50 (V/V) enthält, eingetragen. Die Perlcellulose hat einen mittleren Teilchendurchmesser von 60 µm und ein Porenvolumen von 10%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung regulärer, poröser Perlcellulose mit einem Teilchengrößenbereich von 2 bis 1.000 µm, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Cellulose mit einem Polymerisationsgrad in dem Bereich von 150 bis 2.000 in einem Lösungsmittel zu einer 0,5 bis 25 Masse-%igen Lösung auflöst,

b) die Celluloselösung fein zerteilt und in einem nicht mit ihr mischbaren, eine Viskosität in dem Bereich von 10 bis 80.000 mPa.s aufweisenden Dispersionsmittel dispergiert,

c) die dispersen Lösungsteilchen

1) nach Abkühlung der Dispersion unter die Schmelztemperatur der Celluloselösung und Abtrennung der erstarrten Celluloselösungsteilchen von dem Dispersionsmittel oder

2) direkt in der Dispersion

durch Ausfällen mit einem mit dem Lösungsmittel mischbaren flüssigen Fällungsmittel zu regulären Perlteilchen verfestigt, und

d) die Perlteilchen von dem flüssigen Gemisch aus Lösungmittel, Fällungsmittel und ggf. Dispersionsmittel abtrennt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung von Percellulosen mit einem Teilchengrößenbereich von 2 bis 50 µm die Lösung mit 0,5 bis 15 Masse-% Cellulose direkt in einem flüssigen, inerten Medium dispergiert und die Dispersion nach den Stufen c1) und d) weiterverarbeitet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung von Perlcellulosen mit einem Teilchengrößenbereich von 50 bis 1.000 µm die Celluloselösung in der Stufe b)

durch Druck zu wenigstens einem Strahl mit einem Durchmesser in dem Bereich von 40 bis 1.000 µm verformt,

den Lösungsstrahl mit Hilfe rotierender Schneidstrahlen in definierte Segmente zerteilt, und

die Lösungsteilchen in dem Dispersionsmittel auffängt und in Bewegung gehält.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel mit Wasser mischbar ist, das Dispersionsmittel wasserfrei und nichtm mit Wasser mischbar ist und das Fällungsmittel wenigstens zum Teil aus Wasser besteht.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel salzfrei ist und/oder das Fällungsmittel eine wässrige Salzlösung ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) 5 bis 200 Masse-% , bezogen auf die Cellulose, wenigstens eines inerten Feststoffs zusetzt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe a) ein pulverförmiges Material mit Teilchendurchmessern in dem Bereich von 50 bis 3.000 nm zusetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß man den Feststoff unter Polysacchariden, wie Stärke, Xanthan und Galaktomannanen, und anorganischen Verbindungen, wie Zinkoxid, mit Teilchendurchmessern von < 40 nm auswählt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man in de Stufe a) wenigstens ein inertes Verdünnungsmittel aus der aus Dimethylsulfoxid, Laktamen, Polyethylenglykol und Polypropylenglykol bestehenden Gruppe zusetzt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man das Dispersionsmittel aus der aus Polyalkylsiloxanen, Paraffinen und Polypropylenglykolen bestehenden Gruppe auswählt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Stufe b) unter der Wirkung eines Scherfeldes eines Dispergierwerkzeugs durchführt, das mit einer Drehzahl n in dem Bereich von 10^3 bis 10^4 min^{-1} rotiert.

12. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Celluloselösung durch wenigstens eine Düse extrudiert und die Schneidstrahlen durch eine komprimierte inerte Flüssigkeit erzeugt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe b) 1 bis 30 Masse-%, bezogen auf eingesetzte Cellulose, wenigstens eines Emulgators zusetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man den Emulgator unter nichtionischen Tensiden der aus Polyoxyethylenalkylether, Polyoxyethylenaryl-alkylether und Polyoxyethylensorbitanalkylether bestehenden Gruppe auswählt.

15. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dispersion in der Stufe b) durch einen langsam rotierenden Rührer bewegt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dispergierung in der Stufe b) bei einer Temperatur in dem Bereich von 60 bis 100 °C, vorzugsweise von 70 bis 85°C durchführt.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe c1) auf eine Temperatur in dem Bereich von 0 bis 60 °C, vorzugsweise von 15 bis 50°C abkühlt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verfestigung der Lösungsteilchen in der Dispersion der Stufe c2) bei einer Temperatur in dem Bereich von 30 bis 70 °C durchführt.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Abtrennung in der Stufe c1) durch Filtrieren oder Zentrifugieren durchführt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ausfällung in der Stufe c) mit wenigstens einem Fällungsmittels aus der aus Wasser, niederen Alkoholen und Polyolen mit einem Molekulargewicht < 600 bestehenden Gruppe durchführt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel in der Stufe a) ein Einkomponentenlösungsmittel einsetzt, das man unter tertiären Aminoxiden, vorzugsweise N-Methylmorpholin-N-oxid-Monohydrat, oder Trifluoressigsäure auswählt.

22. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe b) mit einem Volumenverhältnis von Celluloselösung zu Dispersionsmittel in dem Bereich von 1:1 bis 1:20, vorzugsweise 1:2 bis 1:5 arbeitet.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe a) eine Lösung mit einer Cellulosekonzentration in dem Bereich von 1 bis 5 Masse-%, vorzugsweise von 2 bis 7 Masse-% bildet.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe a) Cellulose mit einem Polymerisationsgrad von 200 bis 1.500 einsetzt.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Stufe b) ein Dispersionsmittel mit einer Viskosität in dem Bereich von 15 bis 5.10^4 mPa.s einsetzt.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß man das in der Stufe c1) abgetrennte Dispersionsmittel oder das aus dem Gemisch der Stufe d) abgetrennte Dispersionsmittel in die Stufe b) zurückführt.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß man das in der Stufe d) anfallende Gemisch aus Lösungsmittel und Fällungsmittel trennt und das Lösungsmittel in die Stufe a) und das Fällungsmittel in die Stufe c) zurückführt.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß man die Abkühlung in der Stufe c1) unter Rührung durchführt.

29. Perlcellulose mit einem Teilchengrößenbereich von 2 bis 50 µm, einem Porenvolumen von < 50 % und einer Ausschlußgrenze ≤ 5.10^4 Dalton.

30. Perlcellulose mit einem Teilchengrößenbereich von 50 bis 1.000 µm, einem Porenvolumen von 5 bis 95 % und einer Ausschlußgrenze ≤ 5.10^6 Dalton.

31. Verwendung der nach einem Verfahren der Ansprüche 1 bis 28 hergestellten Perlcellulosen als Träger für Diagnostika, Biokatalysatoren oder Zellkulturen.

32. Verwendung der nach einem Verfahren der Ansprüche 1 bis 28 hergestellten Perlcellulosen als Matrix für stationäre Phasen in der Chromatographie, vorzugsweise für die Gelfiltrationschromatographie und zur Trennung und Reinigung von Biomolekülen.

33. Verwendung der nach einem Verfahren der Ansprüche 1 bis 28 hergestellten Perlcellulosen als Adsorbens in der Medizin und Medizintechnik, vorzugsweise bei der Wundheilung und bei der extrakorporalen Detoxikation.