

PATENTAMT der DDR

(21) WP B 01 D / 295 623 4

(22) 27. 10. 86

(45) 16. 05. 90

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Pohl, Hans-Dieter, Dr.-Ing.; Hafner, Klaus, Dipl.-Ing.; Wondraczek, Reinhard, Dr. sc. nat.; Reusche, Günther, DD

(54) Vorrichtung zur präparativen Flüssigkeits-Gegenstromchromatographie

(55) Gegenstromchromatographie; präparative Trenneinheiten; rotierend; hintereinandergeschaltete Plattensegmente; plananliegende Seitenflächen; zylindrische Kammer; Bohrung

(57) Die Erfindung, Vorrichtung zur präparativen Flüssigkeits-, Gegenstromchromatographie, löst die Aufgabe, biologisch aktive Wirkstoffe zu isolieren. Das Wesen der Erfindung liegt in den rotierenden Trenneinheiten, die aus hintereinandergeschalteten Plattensegmenten bestehen, die plananliegende Seitenflächen mit oder ohne Dichtelement besitzen und die zylindrischen Kammern mit Mittenbohrung aufweisen. Fig. 2

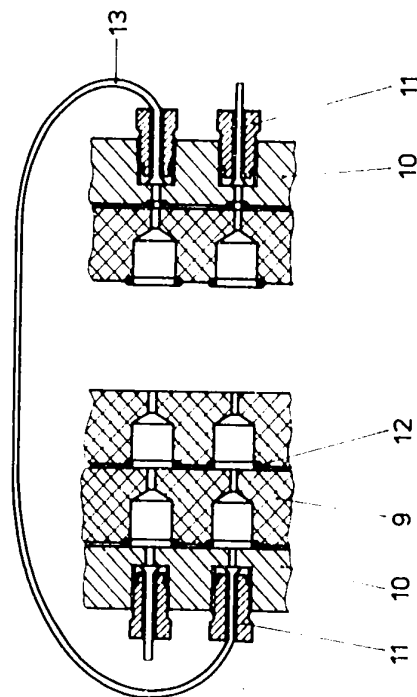


Fig. 2

Patentansprüche:

1. Vorrichtung zur präparativen Flüssigkeits-Gegenstromchromatographie mit mindestens zwei hintereinander verschlauchten, gegenüberliegenden, selbstauswuchtend gelagerten, um eine gemeinsame Achse rotierenden Trenneinheiten und Neigungsverstelleinrichtung, **gekennzeichnet durch** Trenneinheiten (6a, 6b) aus hintereinandergeschalteten Plattensegmenten (9) mit plananliegenden Seitenflächen mit oder ohne Dichtelement (12) und zylindrischen Kammern mit Bohrung.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **gekennzeichnet durch** eine Mittenbohrung der zylindrischen Kammer.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur präparativen Flüssig-Flüssig-Chromatographie unter Ausnutzung des Prinzips der Gegenstromverteilung. Die Vorrichtung dient der Trennung von Komponenten, die in den zur Anwendung kommenden flüssigen Phasen unterschiedliche Verteilungskoeffizienten besitzen. Damit liegt ein Hauptanwendungsgebiet dieser Vorrichtung in der Isolierung von Pharmaka oder anderen biologisch aktiven Wirkstoffen aus Prozessen der technischen Mikrobiologie und aus Naturprodukten.

Charakterisierung des bekannten Standes der Technik

Bekannt sind Vorrichtungen zur Flüssig-Flüssig-Verteilungschromatographie, wie die Droplet Countercurrent Chromatography (DCCC), Helix Countercurrent Chromatography (HCCC) Rotation Locular Countercurrent Chromatography (RLCCC), Gyration Locular Countercurrent Chromatography (GLCCC), Planetary Countercurrent Chromatography (PLCCC) und die Centrifugal Acceleration Field Countercurrent Chromatography (CAFCCC) (US-Patent 4324661, US-Patent 4487693, DE-OS 3203246).

Allen bekannten Vorrichtungen, in denen die Trennprinzipien Kreuzstromextraktion, Gegenstromchromatographie. Kreuzstromextraktion mittels zentrifugaler Transferkräfte, Mehrphasenverteilung mittels Phasentransferesikels zur Anwendung kommen, ist es gemeinsam, daß das zu isolierende Wertprodukt in einer mobilen Phase über eine stationäre Phase transferiert wird.

Dabei wird ausgenutzt, daß in jedem Transferschritt eine Verarmung der mobilen Phase an Nebenprodukt eintritt und somit eine räumliche bzw. zeitliche Trennung zwischen Wert- und Nebenprodukt erzielt wird. Die Transferschritte werden dadurch realisiert, daß entweder der Volumenstrom selbst kompartimentiert ist (DCCC) oder der Volumenstrom durch einzelne Kompartimente geleitet wird, wie z. B. bei HCCC, RLCCC, CAFCCC. Die Kompartimentierung wird durch den geometrischen Aufbau der Säuleneinheit in Form von Kammer- oder Wendelsäulen und durch Aufprägung physikalischer Kräfte (Zentrifugalkraft, Oberflächenspannung) erzielt.

Bei den bekannten technischen Lösungen liegen die Säulen als schraubenförmig gewendelte Trennröhren oder röhrenförmige Gehäuse mit einer Mehrzahl von beabstandeten inneren Trennwänden, die mit schmalen Mittenöffnungen ausgebildet sind, vor.

Den technischen Lösungen unter Verwendung von Einzelsäulen ist gemeinsam, daß eine Veränderung der Zahl der Kompartimente und damit der Trennleistung (z. B. ausgedrückt durch H. E. T. P.) durch Hinzufügen bzw. Wegnahme von Einzelsäulen erzielt wird.

Diese führt nachteilig zu Unsymmetrien der Säulenanordnung und Schlauchverbindungsveränderungen. Dadurch entstehen für das Betreiben ein zusätzlicher Justieraufwand, eine Veränderung des Totvolumens (Schlauchverbindungen zwischen den Einzelsäulen) und Dichtprobleme.

Ziel der Erfindung

Mit Hilfe der Vorrichtung soll eine ökonomische Trennung von biologisch aktiven Substanzen im präparativen Maßstab erfolgen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zu beschreiben, die im präparativen Maßstab eine verlustarme, schonende Trennung biologisch aktiver Substanzen in gelöster Form mit hoher Selektivität und Reproduzierbarkeit gestattet und eine einfache Modifikation der Trenngeschwindigkeit ohne Veränderung des Totvolumens und ohne zusätzlichen Justieraufwand erlaubt.

Diese Aufgabe wird durch eine Vorrichtung gelöst, die folgendermaßen aufgebaut ist:

Eine Flüssigkeitspumpe ist über einen Injektor mittels Schlauch mit mindestens zwei hintereinander verschlauchten Trenneinheiten verbunden. Diese Trenneinheiten sind gegenüberliegend in einem Gestell selbstauswuchtend gelagert und werden über ein Getriebe derartig angetrieben, daß sie um eine gemeinsame Achse mit einstellbarer Zentrifugalbeschleunigung rotieren, ohne selbst zu rotieren.

Erfindungsgemäß besteht jede Trenneinheit aus hintereinandergeschalteten Plattensegmenten, die plananliegende Seitenflächen mit oder ohne Dichtelement besitzen, die eine größtmögliche Anzahl von zylindrischen Kammern mit Bohrung, z. B. Mittenbohrung enthalten. Mit geringem Aufwand wird in vorteilhafter Weise erreicht, daß ein großes Trennleistungs-Masse-Verhältnis bei minimalem Antriebsmoment erreichbar ist und zudem in Verbindung mit dem beschriebenen Antrieb eine zentrifugalkraftgradientenfreie Trennung erfolgt.

Der Segmentaufbau ermöglicht weiterhin eine einfache Modifizierung der Trenngeschwindigkeit durch einfache Plattensegmentreduzierung bzw. Kammer-Parallelschaltung.

Außerdem besitzt dieser Plattensegmentaufbau gegenüber dem bekannten Röhrenaufbau den Vorteil des feststehenden Totvolumens infolge der feststehenden Anzahl von Schlauchverbindungen bei Veränderung der Zahl der Kompartimente. Zur Erzielung günstiger Austauschvolumenverhältnisse dient eine an sich bekannte Neigungsverstelleinheit für das Gestell der Gesamttrenneinheit.

Der Ausgang der Gesamttrenneinheit ist mittels Schlauches mit dem nachfolgenden Auswertesystem verbunden.

Dynamisch arbeitet die Vorrichtung wie folgt:

Die Flüssigkeitsstrombestimmende Pumpe fördert die mobile Phase über den Injektor in die mit stationärer Phase gefüllten hintereinandergeschalteten Trenneinheiten. Über den Injektor wird die zu trennende Probe in den Strom der mobilen Phase eingeleitet und gelangt mit diesem Strom in die Trenneinheiten. Durch Wahl der Zentrifugalbeschleunigung, des Flüssigkeitsdurchsatzes und der Anzahl der hintereinandergeschalteten Plattensegmente sind Trenngeschwindigkeit und Selektivität einstellbar.

Die nachgeschaltete Auswerteeinheit (z. B. UV-Durchflußdetektor) detektiert die Fraktionen und übergibt diese an den Fraktionssammler.

Die Vorrichtung gestattet es, als Trennmedien solche flüssigen Phasen einzusetzen, deren Komponenten billig oder durch Recycling regenerierbar sind.

Ausführungsbeispiel

An einem Ausführungsbeispiel soll die Vorrichtung zur präparativen Flüssigkeits-Gegenstromchromatographie näher erläutert werden.

Es zeigen:

Fig. 1: Funktionsbild in Seitenansicht des Gesamtaufbaus der Vorrichtung

Fig. 2: Schnitt durch die Trenneinheit aus Plattensegmenten.

Gemäß Fig. 1 ist die Vorrichtung folgendermaßen aufgebaut:

Auf einer Grundplatte 1 ist über die Winkelverstelleinheit 8 das Gestell 3 montiert. Das Gestell 3 nimmt das Planetengetriebe 4, die Trenneinheiten 6a, 6b, den Lagerbock 7, den Motor 5 und die Schläuche 2a, 2b, 2c auf.

Die Trenneinheit ist erfindungsgemäß folgendermaßen aufgebaut (Fig. 2).

Zwischen zwei Endplatten 10 sind Plattensegmente 9 mit Kammern eingespannt, wobei jede Kammer eine große Öffnung (gleich Kammerdurchmesser) besitzt und einen Wandabschluß beinhaltet, in dem eine Mittenbohrung angebracht ist. Die Schläuche 13 sind über Schlauchverbinder 11 in den Endplatten 10 befestigt. Die Abdichtung der Plattensegmente erfolgt über Dichtelement 12.

Durch den Schlauch 2a gelangt ein über eine Pumpe geförderter Flüssigkeitsstrom in die Trenneinheit 6b, von dort über den Schlauch 2c in die Trenneinheit 6a und von dort über den Schlauch 2b aus der Trenneinheit 6a. Durch den Motor 5 werden die starr verbundenen Trenneinheiten 6a, 6b über das Planetengetriebe 4 angetrieben. Das Getriebe gestattet die Drehung der Trenneinheiten um die Mittelachse, ohne daß sich die Trenneinheiten selbst drehen. Mittels der Winkelverstelleinheit ist das Kammerauschvolumen modifizierbar.

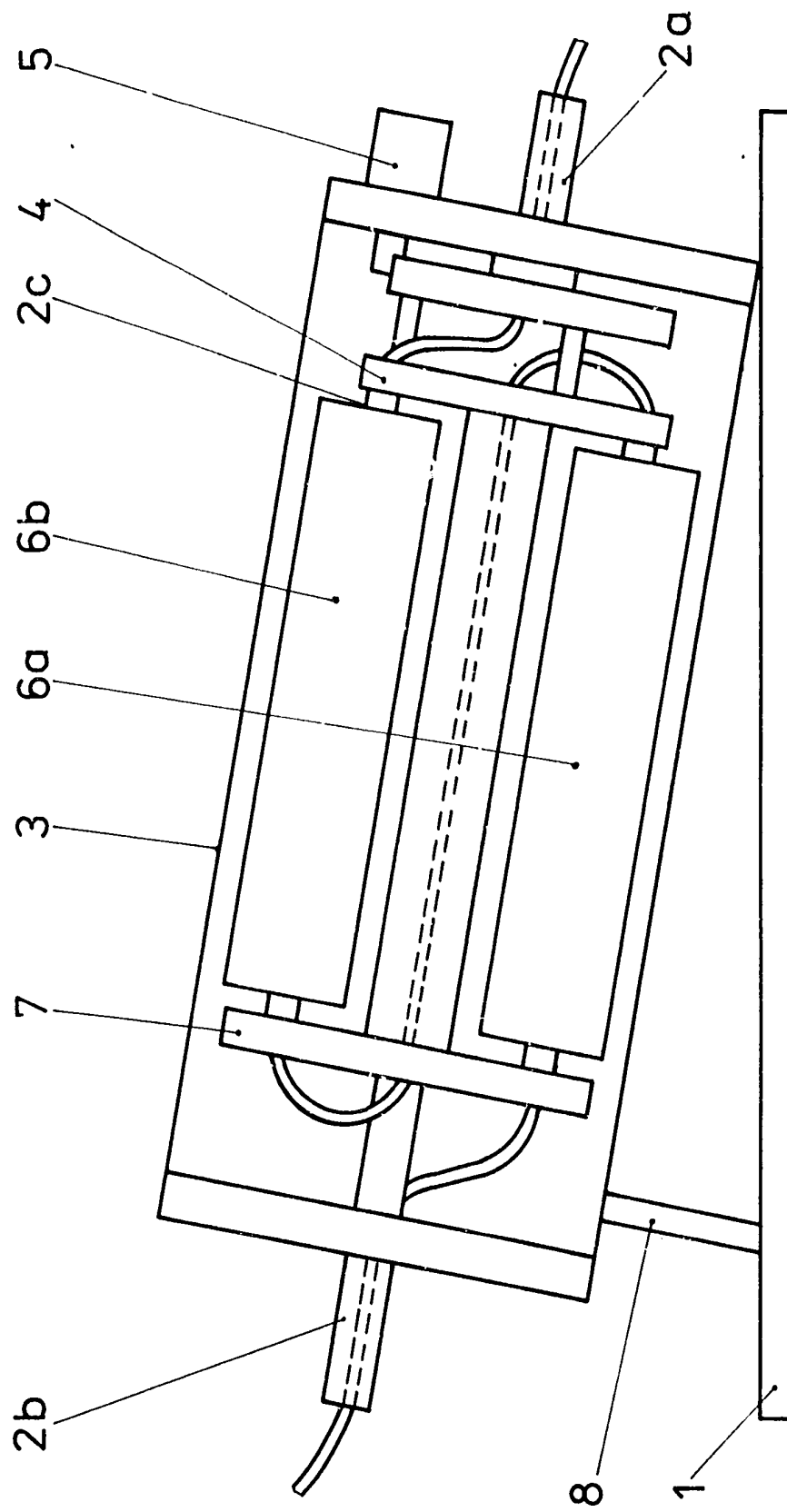


Fig. 1

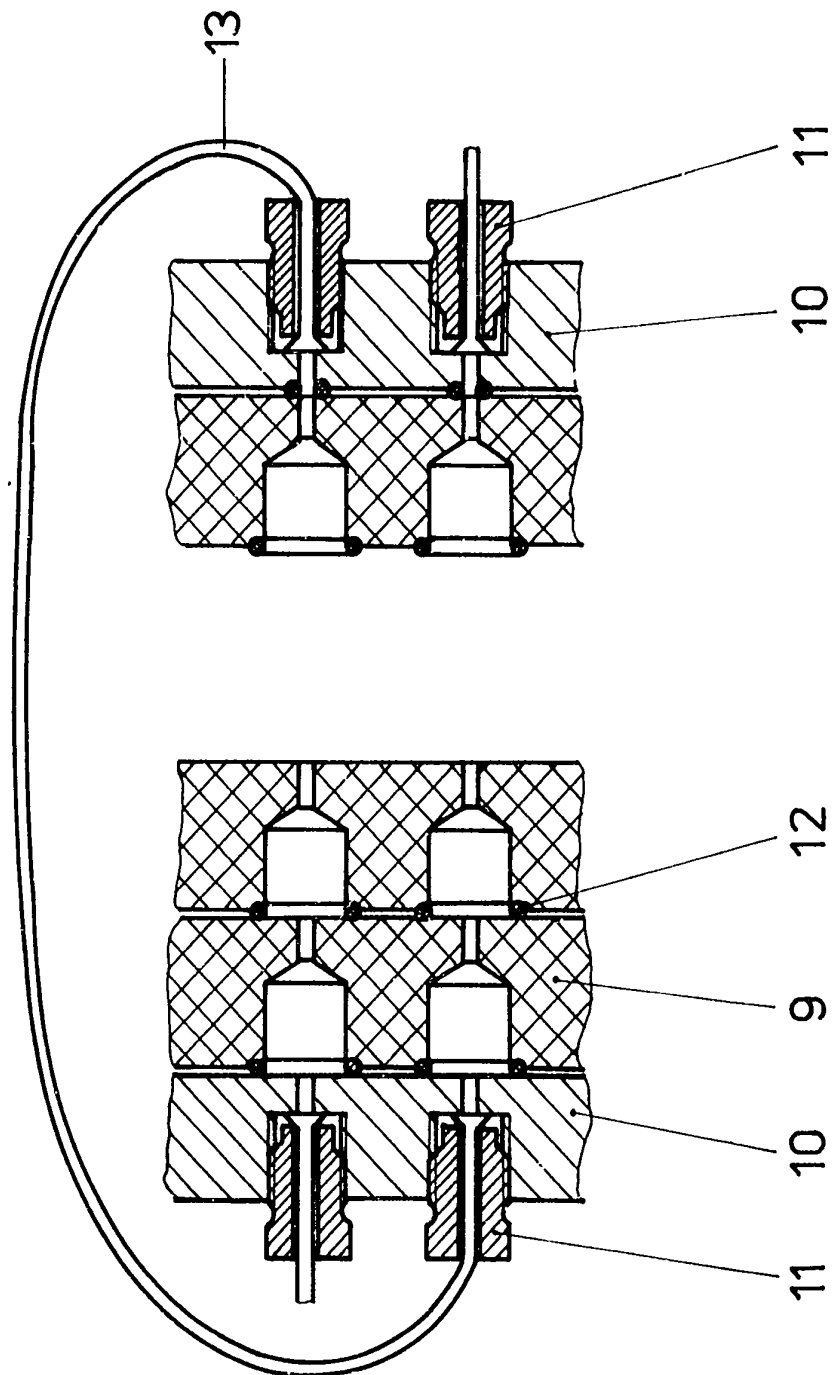


Fig.2