

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96125099

※申請日期：96.7.10

※IPC 分類：

B01D 33/06 (2006.01)
B01D 25/36 (2006.01)
B03D 1/08 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於自反應混合物中分離樹脂之裝置

APPARATUS FOR THE SEPARATION OF A RESIN FROM A
REACTION MIXTURE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商席克爾公司

SICOR INC.

代表人：(中文/英文)

愛德華 A 特勞佛

TRAUFFER, EDWARD A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州愛芬市休斯路19號

19 HUGHES, IRVINE, CALIFORNIA 92618, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾曼尼及多 雷斯提莉
RESTELLI, ERMENEGILDO
2. 艾斯佩迪托 佛萊斯
FORACE, ESPEDITO
3. 艾菲歐 麥斯納
MESSINA, ALFIO
4. 安東尼歐 菲瑞
FERRERI, ANTONIO

國 籍：(中文/英文)

1. 義大利 ITALY
2. 義大利 ITALY
3. 義大利 ITALY
4. 義大利 ITALY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年07月10日；60/819,951

2. 美國；2006年07月31日；60/834,606

3. 美國；2006年09月27日；60/847,805

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涵蓋用於自反應混合物中、特別是自醱酵液中分離樹脂之裝置，及使用此裝置自反應混合物中分離樹脂之過程。

【先前技術】

自反應混合物中分離產物有時可能非常複雜且乏味，導致低的產物產率且有時亦導致低純度。舉例而言，當固體存在於具有使自固體中分離產物複雜的不同性質之反應混合物時，證明此問題。另一實例為醱酵過程，其中諸如微生物之生物製劑在有機或無機物質上生長，且在生長期間或在生長之後，生物製劑產生感興趣之有機物質。通常，過濾所得醱酵液以移除無用的生物質量(亦即，微生物細胞)，且在分批或層析管柱中用結合感興趣之特定產物之樹脂處理所得澄清濾液。接著洗滌樹脂以移除不必要的雜質，且用適合之溶劑混合物溶離所要產物。在下游過程期間，合成及天然樹脂被廣泛地用於恢復及純化醱酵產物。

最近，以上方法已藉由在醱酵期間添加樹脂或在過濾之前將樹脂添加至收集液中來實施，如下列各者中所揭示的：Journal Ind. Microbiol. 5:283-288；Journal of Industrial Microbiology 1996, 16, 305-308；J. Antibiot. 55:141-146；Biotechnology and Bioengineering, 78(3):280-288, (2002)；Letters in Applied Microbiology 2003, 37, 196-200；美國專利申請案US 2005/0170475 A1及J. Nat. Prod. 2002, 65, 570-572。

此方法具有若干優點，例如，其可增加醱酵之生產力且/或改良產物穩定性，且/或增加萃取率。

在該等過程中，存在關於自反應混合物(例如，完全醱酵液)中分離樹脂之顧慮，其提出嚴肅的技術問題，尤其在該過程係以工業規模進行時。

一種用於自反應混合物中分離樹脂之已知裝置為"膨脹床吸附"，其由現為 GE Healthcare group 之部分之 Amersham Biosciences 供應，該"膨脹床吸附"為使用 STREAMLINE™ 吸附劑之單元操作及用於自粗原料直接回收蛋白質之管柱。然而，膨脹床吸附("EBA")技術最常用於蛋白質之初步捕獲。

在 J. Antibiot. 55:141-146, (2002) 中，將 8.9×33 cm 之管柱用於捕獲產物。

在 Biotechnology and Bioengineering, 78(3):280-288, (2002) 中，僅處理醱酵液之小樣本，而非處理全部醱酵液。在此等樣本中，樹脂藉由重力沈降且傾析含有細胞之培養液。

在 Letters in Applied Microbiology 2003, 37, 196-200 中，藉由以 1670g 離心分離含有菌絲體之培養樣本與樹脂 10 分鐘，且丟棄培養上澄液。

美國專利申請案 US 2005/0170475 A1 揭示藉由用 10 公克 XAD16 珠子攪拌 6 小時來處理一公升醱酵液。接著離心分離混合物並移除上澄液。

J. Nat. Prod. 2002, 65, 570-572 揭示使用線網過濾籃自 1000 L 醱酵液收集二十公升 XAD16 樹脂。

此項技術中存在對於自反應混合物(特別是整個醱酵液)中分離樹脂之更多裝置的需要。

【發明內容】

在一實施例中，本發明提供一種用於自反應混合物中分離樹脂之裝置，其中該裝置為一旋轉圓柱形管柱，其具有一側孔及各自配備一由一支撐柵格支撐之多層網篩的兩個凸緣(管柱之任一末端上一個)。

在另一實施例中，本發明提供一種用於自反應混合物中分離樹脂之過程，其包含給管柱裝上反應混合物、自反應混合物濾去樹脂、洗滌樹脂及自樹脂溶離產物，其中樹脂在整個過程期間保持在管柱中。

【實施方式】

本發明之裝置允許自反應混合物中分離樹脂，同時避免操作者與樹脂之實體接觸(亦即，樹脂自反應混合物之手動移除)。又，此裝置允許進行產物自樹脂之溶離，無需為了溶離步驟而自過濾器手動地移除樹脂且將其置於管柱中。因此，當進行大規模反應時，此裝置係較佳的。此外，當產物較濃時，此裝置尤其有利，從而避免產物與環境之接觸，自操作者觀點看，此亦係一所需要之因素。

本發明提供一種用於自反應混合物中分離樹脂之裝置，其中該裝置為旋轉圓柱形管柱，其具有一側孔及各自配備一由一支撐柵格支撐之多層網篩的兩個凸緣(管柱之任一末端上一個)。較佳地，反應混合物為來自固相化學合成法之醱酵液或混合物。較佳地，樹脂為聚合吸附樹脂。更

佳地，樹脂為聚苯乙烯/二乙烯苯吸附樹脂(例如，Amberlite XAD16，Amberlite XAD4，Diaion HP20，Amberlite XAD1600，Amberlite XAD1180，Diaion HP21，Sepabeads SP825，Sepabeads SP850，Sepabeads SP70，Sepabeads SP700或Sepabeads SP207)或聚丙烯系吸附樹脂(例如，Amberlite XAD7或Diaion HP2MG)。Amberlite XAD為Rohm and Haas Co.之商標，且Diaion及Sepabeads樹脂係由Mitsubishi Chemical供應。亦存在此等類型樹脂之其他供應商。或者，可使用起不同吸附相互作用(例如，離子交換、親和力、金屬親和力、疏水性相互作用等)之樹脂。

現將參看圖1描述本發明之裝置之一較佳實施例。以下實施例不欲限制本發明之範疇，且熟習此項技術者應認識到，存在在本發明之範疇內的其他實施例。

如圖1中所陳述的，該裝置包含一附著至一支撐結構2之圓柱形管柱1，以使得圓柱形管柱1可藉由至支撐結構2的至少一附著點10圍繞其水平軸(亦即，徑向軸)旋轉。管柱1較佳為一空的層析管柱。支撐結構2可具有任何形狀或尺寸且可固定或移動(例如，安裝在輪上)，其限制條件為：該結構允許管柱1旋轉。至少一附著點10可包括允許管柱1圍繞其徑向軸旋轉之任何構件。雖然，為了符合本發明，管柱1可藉由至少一附著點10安裝至支撐結構2，但較佳存在兩個附著點10(管柱1之每一側上有一個)，且此等附著點10較佳位於管柱1的中間且較佳彼此徑向相對地定位。較

佳地，兩個附著點10各自包括一焊接在管柱1之外側壁之中間的軸(垂直於管柱1)，其中該等附著點10在管柱1之相對側上。較佳地，該等軸經由一軸承系統與支撐結構2接觸，允許管柱1旋轉，且一個軸被連接至一空氣驅動馬達以促進旋轉。圓柱形管柱1包括一側孔3及兩個凸緣4/5(其可被稱為頂凸緣4及底凸緣5)，其中當管柱1處於垂直位置時，頂凸緣4位於比底凸緣5高的垂直位置。凸緣4/5各自配備一網篩6，其較佳為多層的且由一支撐柵格7支撐。側孔3較佳大致定位在該圓筒之縱向部件之中心且較佳與圓筒之內部部件連通。另外，圓柱形管柱1之末端係於管柱之每一側上連接至入口8/出口9。管柱1之尺寸可根據待過濾之樹脂的量及分離之難度改變，且熟習此項技術者應能夠確定適當的管柱尺寸。

視情況，當所需操作溫度不同於環境溫度時，管柱1可為夾套的。

較佳，界定網篩6之篩孔尺寸，使得樹脂及所附著之產物保留在管柱1內，而濾出反應混合物之其餘部分(例如，不溶廢料，在發酵反應之狀況下，包括微生物細胞、反應混合物之不溶及/或未使用組份)。較佳地，提供圖中未顯示之額外孔及連接件，其在凸緣4/5之任一末端或兩個末端上以允許處理流體流動且允許諸如壓力計及/或溫度計之儀錶之安裝。

較佳地，圖1中出現之裝置的部件1-5及7-10係由選自金屬合金、塑膠、玻璃及玻璃襯裏材料組成之群之材料製

成，其中該材料係根據洗滌及溶離過程中所使用之溶劑而選擇。更佳地，該材料為金屬合金，且最佳為不銹鋼。較佳地，網篩6係由金屬合金或塑膠製成。較佳地，任何密封墊或O形環係由與所用溶劑相適合之材料製成。較佳地，該材料為聚四氟乙烯(PTFE)。

凸緣4/5用於穩定該系統。因此，只要能支撐管柱1，該等凸緣可具有任何所要形狀。

本發明提供一種用於自反應混合物中分離樹脂之過程，其包含給管柱裝上反應混合物、自反應混合物濾出樹脂及所附著之產物、洗滌樹脂及所附著之產物及自樹脂溶離產物，其中樹脂在整個過程期間(亦即，在過濾、洗滌及溶離步驟期間)保持在管柱中。

現將參看圖2至圖4描述本發明之過程之一較佳實施例(詳言之，如應用於來自醱酵液之反應混合物的該過程之一較佳實施例)。以下實施例不欲限制本發明之範疇，且熟習此項技術者應認識到，存在在本發明之範疇內的其他實施例。

如圖2至圖4中所陳述的，提供一種用於自反應混合物分離樹脂之製程，其包含於管柱1中加入反應混合物、自反應混合物濾出樹脂、洗滌樹脂及自樹脂溶離產物，其中樹脂在整個製程期間留在管柱1中。產物可藉由任何機制(包括(但不限於)吸收、吸附、離子相互作用、親和力相互作用及疏水性相互作用)附著至樹脂。較佳地，產物係選自由巨環內酯類(特別是聚酮巨大內酯)、多肽類、醣肽類、

核苷酸類及蒽環黴素類組成之群。更佳地，產物係選自由埃博黴素(Epothilone)(特別是埃博黴素D)、絲裂黴素、環孢素、博萊黴素(Bleomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)及氟達拉賓(Fludarabine)組成之群。最佳地，產物為埃博黴素D。

較佳地，經由管柱1之側孔3加入反應混合物，同時維持管柱1處於水平位置，如圖2中所示。較佳地，接著濾去樹脂，同時藉由在經由入口8/出口9中之至少一者將反應混合物之廢料推出管柱1的同時使樹脂保持在管柱1中，管柱1仍維持處於水平位置。較佳地，藉由重力推出廢料，但亦可使用壓力、真空或兩者之任意組合。壓力及/或真空可藉由將泵或其他壓力產生設備附接至入口8/出口9中之任一者或兩者及/或側孔3而施加至管柱1。或者，壓力及/或真空可經由凸緣4/5中之任一者或兩者上的一額外口或連接件而施加至管柱1。

廢料可為不需要且可藉由過濾過程排除之生物體或任何其他組份。生物體可含有微生物細胞、發酵培養基(例如，麵粉、澱粉、碳酸鈣等)之不溶及/或未使用組份。較佳地，廢料經由入口8/出口9中之一離開管柱1。視情況，入口8/出口9兩者可用於移除廢料，因此使過濾表面加倍。視情況，可使用壓力或真空以加速過濾。較佳地，如圖2中所描繪的，在阻塞之狀況下，可使用廢棄反應混合物或使用新溶劑藉由反沖洗清洗網篩6。用於反沖洗之溶劑較佳為與洗滌所用相同之溶劑。

洗滌樹脂及所附著之產物係藉由添加溶劑至管柱1進行。該溶劑可經由側孔3或入口8/出口9中之任一者添加。較佳地，洗滌包括在添加溶劑至管柱1之前將管柱1移動至垂直位置(如圖3所示)。較佳地，該溶劑係選自由下列各物組成之群：水，酸性水(例如，諸如鹽酸及硫酸之無機酸水溶液，或諸如甲酸或乙酸之有機酸水溶液等)，鹼性水(例如，諸如氫氧化鈉及氫氧化鉀之氫氧化物鹼性水溶液，或諸如碳酸鈉或碳酸鉀之碳酸鹽鹼性水溶液等)，緩衝溶液，溶解或部分溶解於水或緩衝溶液中之有機溶劑，及其混合物。較佳地，有機溶劑包括(但不限於)丙酮、甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷及/或乙酸乙酯。較佳地，有機溶劑為甲醇。較佳地，溶劑為水。可使用與產物之穩定性及溶解度相容的任何緩衝液。緩衝液包括(但不限於)醋酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽及銨化合物(例如，醋酸鈉或醋酸)。較佳地，如圖3中所陳述的，溶劑係自最上部入口/出口8添加或使用壓力自最底部入口/出口9添加。較佳地，在洗滌期間最小量或無產物與樹脂分開。

較佳地，重複洗滌以確保廢料之分離。較佳地，管柱1可往復旋轉(亦即，水平至垂直且反之亦然)。自底部洗滌可使樹脂懸浮。

較佳地，如圖4中所陳述的，產物之溶離係藉由將管柱1置於垂直位置且經由頂部入口/出口8添加適合之溶劑進行。較佳，該溶劑係選自由可用於洗滌步驟之相同溶劑

(如上所述)、不混水有機溶劑及其混合物組成之群，其限制條件為：用於溶離之溶劑在組成及比例上不等同於用於洗滌之溶劑。舉例而言，當水與洗滌步驟中所使用之有機溶劑之混合物亦用於溶離時，用於溶離步驟的水與有機溶劑之比率比用於洗滌步驟的要小，以使得產物可在溶離步驟期間溶離且在洗滌步驟期間不溶離。所需之特定比率將取決於產物及所使用之樹脂，且可由熟習此項技術者在製程開發期間經由常規實驗容易地確定。不混水有機溶劑包括(但不限於)甲苯及二氯甲烷。較佳地，含有產物之溶離液係自底部入口/出口9收集。

對每一步驟(過濾、洗滌、溶離)之各種過程參數(溫度、壓力、時間等)的限制係基於用於裝置之材料的穩定性以及樹脂及所附著之產物的穩定性。該等限制對熟習此項技術者而言係顯而易見的。

已根據某些較佳實施例描述了本發明，其他實施例對熟習此項技術者而言將自考慮本說明書變得顯而易見。本發明係藉由參考詳細描述本發明之過程及組成之以下實例而進一步定義。熟習此項技術者將顯而易見，在不脫離本發明之範疇的情況下，可實現對材料及方法之許多修改。

實例

實例1：自含有埃博黴素之反應混合物中分離樹脂

藉由在吸附樹脂存在之條件下醱酵黃色黏球菌(*Myxococcus xanthus*)菌株進行埃博黴素D之製造，如以全文引用之方式併入本文中的Lau J, Frykman S, Regentin R,

Ou S, Tsuruta H, Licari P, Optimizing the Heterologous Production of Epothilone D in *Myxococcus xanthus*, *Biotechnology and Bioengineering*, 78(3):281-288, (2002)中所描述的。在醱酵過程的最後，以如下方式使用上述設備將樹脂自細胞分離：

將 8300 L 含有 233.6 g 埃博黴素 D 之醱酵液及 180 L XAD16(購自 Rohm & Haas Co.之苯乙烯/二乙烯苯聚合吸附樹脂)經由側孔 3 裝入處於水平位置之具有 100 cm 之高度及 60 cm 之內徑的管柱 1。過濾在 2 小時內進行。將管柱 1 移動至垂直位置且用 800 L 純水以 600 L/h 之流動速率洗滌樹脂，直至觀察不到混濁。在用過的醱酵液中偵測不到活性。

接著使用 2300 L 84:16(v/v)之甲醇/水混合物自樹脂溶離產物埃博黴素 D，以 96.1 % 之產量回收 224.5 g 之 EPO D 活性。將所獲得溶液提供給純化過程之後續步驟，如以全文引用之方式併入本文中的 Arslanian RL, Parker CD, Wang PK, McIntire JR, Lau J, Starks C, Licari PJ, Large-Scale Isolation and Crystallization of Epothilone D from *Myxococcus xanthus* Cultures, *J. Nat. Products*, 65:570-572 (2002)中所報告的。

實例 2：自含有絲裂黴素之反應混合物中分離樹脂

可將 8100 L 收集液與 2000 L 甲醇及 200 L XAD4 樹脂結合，並在室溫下攪拌 16 小時。接著可經由側孔 3 將懸浮液裝入處於水平位置之管柱 1 中以過濾樹脂。接著可將管柱 1 移動至垂直位置且用 1000 L 純水反沖洗洗滌。可接著用甲醇溶離產物絲裂黴素，且可恢復收集液中所含的約 95% 之

原始活性，其中計劃回收係基於除以收集液中之產物之量(原始活性)的溶離液中之產物之預期量。以下實例之預測產量係類似地測定。

實例3：自含有絲裂黴素之反應混合物中分離樹脂

可將7800 L收集液與2000 L甲醇及180 L XAD16樹脂結合，並在室溫下攪拌16小時。接著可經由側孔3將懸浮液裝入處於水平位置之管柱1以過濾樹脂。接著可將管柱1移動至垂直位置並用1000 L純水反沖洗洗滌。接著可用甲醇溶離產物絲裂黴素，且可恢復收集液中所含的約92%之原始活性。

實例4：自含有絲裂黴素之反應混合物中分離樹脂

可在2%(w/v)之XAD7樹脂存在之情況下進行絲裂黴素之醱酵。在醱酵過程的最後，接著可經由側孔3將醱酵液裝入處於水平位置之管柱1。可接著在用純水洗滌樹脂之同時除去用過的醱酵液。接著應使用6倍管柱容積之乙酸乙酯以85%之萃取率回收產物絲裂黴素。

實例5：自含有環孢素之反應混合物中分離樹脂

可將2850 L環孢素醱酵液與350 L甲醇及200 L XAD16樹脂結合，並在室溫下攪拌16小時。接著可經由側孔3將懸浮液裝入處於水平位置之管柱1以過濾樹脂。可接著將管柱1移動至垂直位置且用1000 L純水反沖洗洗滌。可接著用甲醇溶離產物環孢素，且可恢復收集液中所含的約85%之原始活性。

實例6：自含有道諾黴素之反應混合物中分離樹脂

在醱酵過程的最後，將8500 L道諾黴素收集液在酸性條件下於30℃下攪拌處理20小時。可接著用NaOH溶液將pH調整為6，且可接著添加200 L HP20樹脂，且可接著將懸浮液在室溫下攪拌另外16小時。可接著過濾懸浮液、經由側孔3將懸浮液裝入處於水平位置之管柱1。可接著將管柱1移動至垂直位置且用1000 L純水洗滌。可接著用丙酮溶離產物道諾黴素，且可恢復收集液中所含的約70%之原始活性。

實例7：自含有博萊黴素之反應混合物中分離樹脂

可在3%(w/v)之HP20樹脂存在之條件下在10000 L的醱酵槽中進行博萊黴素之醱酵。在醱酵過程的最後，可接著經由側孔3將醱酵液裝入處於水平位置之管柱1。可接著在用純水洗滌樹脂的同時除去用過的醱酵液。接著應使用7倍管柱容積之80:20(v/v)之純水/丙酮混合物以90%之萃取率回收產物博萊黴素。

實例8：自含有氟達拉賓之反應混合物中分離樹脂

在1000 L之不銹鋼反應器中，可將2400 g的2-氟腺嘌呤懸浮在pH為7的400 L磷酸鹽緩衝液/二甲基甲醯胺80:20(v/v)混合物中。可接著將6000 g阿拉伯糖尿嘧啶(ARA-U)及8400 g E.Coli NP25細胞糊狀物添加100 L XAD16樹脂。可接著在60℃下將懸浮液攪拌24小時，且接著使用處於水平位置之管柱1過濾以除去無用的細菌細胞及非結合副產物。可接著將管柱1移動至垂直位置並用400 L純水洗滌。可接著用90:10(v/v)之二甲基甲醯胺/純水混合物溶離產物

氣達拉賓，且藉由添加額外水至萃取物而沈澱。

【圖式簡單說明】

圖1為處於垂直位置的本發明之裝置之一實施例之側視圖的示意圖。

圖2為在自反應混合物濾去樹脂期間處於水平位置的本發明之裝置之一實施例之側視圖的示意圖。

圖3為在洗滌樹脂期間處於垂直位置的本發明之裝置之一實施例之側視圖的示意圖。

圖4為在自樹脂溶離產物期間處於垂直位置的本發明之裝置之一實施例之側視圖的示意圖。

【主要元件符號說明】

- | | |
|----|------|
| 1 | 管柱 |
| 2 | 支撐結構 |
| 3 | 側孔 |
| 4 | 凸緣 |
| 5 | 凸緣 |
| 6 | 網篩 |
| 7 | 支撐柵格 |
| 8 | 入口 |
| 9 | 出口 |
| 10 | 附著點 |

五、中文發明摘要：

本發明提供一種用於自反應混合物分離樹脂之裝置。該裝置包含一設有側孔、兩個入口/出口及兩個凸緣之管柱。每一凸緣設有由支撐柵格支撐之多層網篩。管柱本身係附接至一支撐結構。本發明提供一種使用此裝置自反應混合物移除樹脂之製程，其中添加反應混合物至該裝置且濾出樹脂，當排出廢料時使樹脂保留在管柱中。接著洗滌並溶離所保留之樹脂以提供純化產物。

六、英文發明摘要：

An apparatus is provided for the separation of a resin from a reaction mixture. The apparatus comprises a column fitted with a side port, two inlet/outlet ports, and two flanges. Each flange is fitted with a multilayer net screen supported by a support grid. The column itself is attached to a support structure. A process is provided for using this apparatus to remove a resin from a reaction mixture, wherein the reaction mixture is added to the apparatus and the resin is filtered off, remaining in the column as the waste leaves. The remaining resin is then washed and eluted to provide a purified product.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於自反應混合物分離樹脂之裝置，其包含一可旋轉圓柱形管柱，其中該圓柱形管柱之每一末端具備一網篩。
2. 如請求項1之裝置，其中位於該圓柱形管柱每一末端的該等網篩係裝配至一支撐柵格。
3. 如請求項2之裝置，其中每一支撐柵格設有一凸緣。
4. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該網篩包含多個層。
5. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該管柱可圍繞一徑向軸旋轉。
6. 如請求項5之裝置，其中該管柱係藉由至少一個附著點安裝至一支撐結構上，其中該附著點可使該管柱圍繞一徑向軸旋轉。
7. 如請求項6之裝置，其中該管柱係藉由兩個附著點安裝至該支撐結構上，其中該等附著點係彼此徑向相對地定位，使該管柱圍繞一徑向軸旋轉。
8. 如請求項7之裝置，其中該兩個附著點中之每一點係藉由一焊接至該管柱之一外表面上之軸接合，其中每一軸係裝配至該支撐結構。
9. 如請求項8之裝置，其中該等軸之每一軸經由一軸承系統與該支撐結構接觸。
10. 如請求項8或9之裝置，其中至少一個軸係連接至一馬達。

11. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該圓柱形管柱設有一與該圓筒之內部部件連通之側孔。
12. 如請求項11之裝置，其中該側孔係定位在該圓筒之縱向部件上。
13. 如請求項12之裝置，其中該側孔係大致定位在該圓筒之縱向部件之中心。
14. 如前述請求項中任一項之裝置，其中每一凸緣設有至少一個與該圓筒之該內部部件連通之入口/出口。
15. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該網篩或該網篩之該等多個層形成一含有附著產物之該樹脂保留在該管柱內，同時使該反應混合物之剩餘部分通過的篩孔尺寸。
16. 如請求項14至15中任一項之裝置，其中該等凸緣中之一者或兩者設有可處理流體流動及/或安裝儀錶之額外孔。
17. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該管柱設有一絕緣層。
18. 如請求項17之裝置，其中該絕緣層為一夾套。
19. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該管柱、該支撐結構、該側孔、該入口/該出口、該等凸緣及該支撐柵格係由選自由金屬合金、塑膠、玻璃襯裏材料及玻璃組成之群之材料製成。
20. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該管柱、該支撐結構、該側孔、該入口/該出口、該等凸緣及該支撐柵格係由金屬合金製成。
21. 如請求項20之裝置，其中該金屬合金為不銹鋼。

22. 如前述請求項中任一項之裝置，其中該裝置係描繪於圖1至圖4中。

23. 一種用於自反應混合物分離樹脂之製程，其包含於該管柱中加入反應混合物、自該反應混合物濾出該樹脂、洗滌該樹脂及自該樹脂溶離產物，其中該樹脂在整個製程期間保留在該管柱中。

24. 如請求項23之製程，其包含：

(a) 於如請求項1至22中任一項所定義之裝置之該圓柱形管柱中加入含有具有附著產物之樹脂之反應混合物；

(b) 自該反應混合物過濾具有附著產物之該樹脂，使得剩餘反應混合物作為廢料自該管柱移除；

(c) 用第一種溶劑洗滌具有附著產物之該樹脂；及

(d) 用第二種溶劑自該樹脂溶離該附著之產物，

其中該樹脂在步驟(b)至(d)期間保留在該管柱中。

25. 如請求項24之製程，其中當該管柱處於水平位置時，該反應混合物係經由該側孔加入。

26. 如請求項23至25中任一項之製程，其中該過濾係利用處於水平位置之該管柱進行。

27. 如請求項24至26中任一項之製程，其中該廢料係自至少一個入口/出口移除。

28. 如請求項27之製程，其中該廢料係自兩個入口/出口移除。

29. 如請求項24至28中任一項之製程，其中在該過濾步驟期間，對管柱施加壓力或真空以移除該廢料。

30. 如請求項24至29中任一項之製程，其中該洗滌步驟(c)係在該管柱處於垂直位置時藉由經由最上部入口/出口添加該第一種溶劑進行。
31. 如請求項24至30中任一項之製程，其中該第一種溶劑係選自由水、酸性水、鹼性水、緩衝溶液、有機溶劑及其混合物組成之群，其限制條件為所選擇之任何有機溶劑可溶解或部分溶解於水或任何所選緩衝溶液中。
32. 如請求項31之製程，其中該有機溶劑係選自由下列各物組成之群：丙酮，甲醇，乙醇，異丙醇，四氫呋喃，乙腈，二甲基甲醯胺，二甲基亞砷，乙酸乙酯，及其混合物。
33. 如請求項32之製程，其中該有機溶劑為甲醇。
34. 如請求項31之製程，其中該第一種溶劑為水。
35. 如請求項31至34中任一項之製程，其中該緩衝溶液為包含選自由醋酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽及銨組成之群之緩衝劑的溶液。
36. 如請求項24至35中任一項之製程，其中該溶離步驟(d)係在該管柱處於垂直位置時藉由經由該最上部入口/出口添加該第二種溶劑進行。
37. 如請求項24至36中任一項之製程，其中該第二種溶劑係選自由該第一種溶劑中之任一種、不與水混溶之有機溶劑及其混合物組成之群。
38. 如請求項37之製程，其中該不與水混溶之有機溶劑係選自由甲苯及二氯甲烷組成之群。

39. 如請求項24至38中任一項之製程，其中該所附著之產物係選自由巨環內酯類、多肽類、醣肽類、核苷酸類及蒽環黴素類組成之群。
40. 如請求項24至38中任一項之製程，其中該所附著之產物係選自由埃博黴素(Epothilone)、絲裂黴素、環孢素、道諾黴素(Daunorubicin)、博萊黴素(Bleomycin)及氟達拉賓(Fludarabine)組成之群。
41. 一種如請求項1至22中任一項之裝置用於自反應混合物中分離樹脂的用途。
42. 如請求項41之用途，其中該反應混合物包含選自由巨環內酯類、多肽類、醣肽類、核苷酸類及蒽環黴素類組成之群之產物。
43. 如請求項41之用途，其中該產物係選自埃博黴素、絲裂黴素、環孢素、道諾黴素、博萊黴素及氟達拉賓。

十一、圖式：

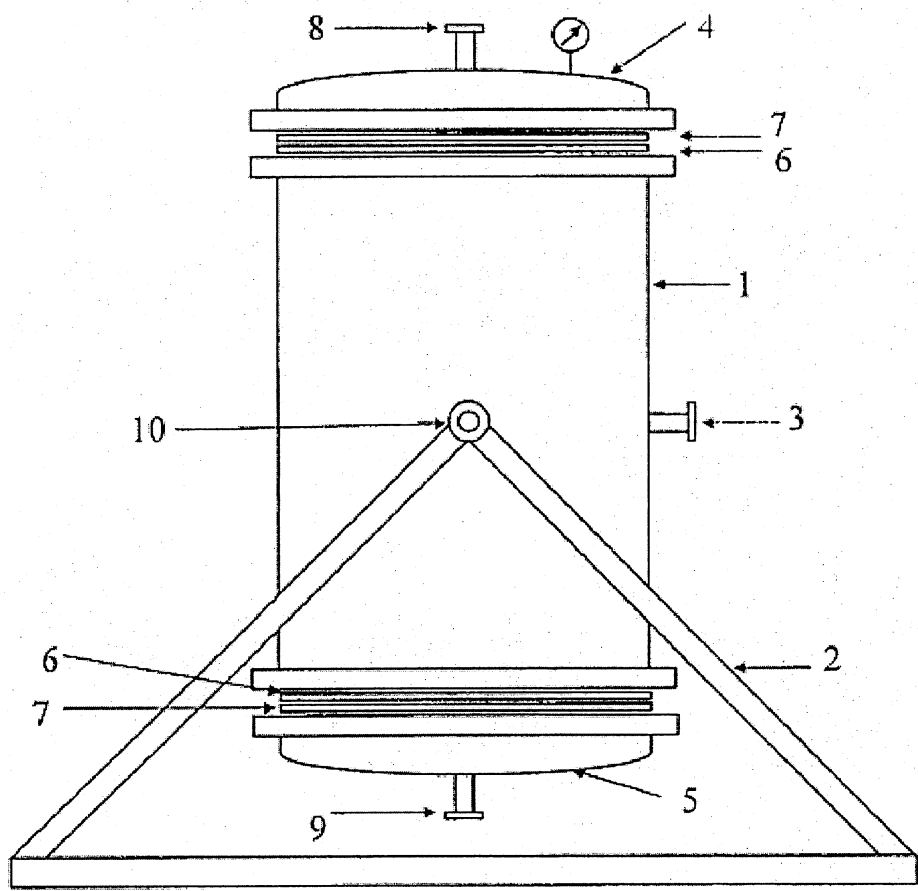


圖1

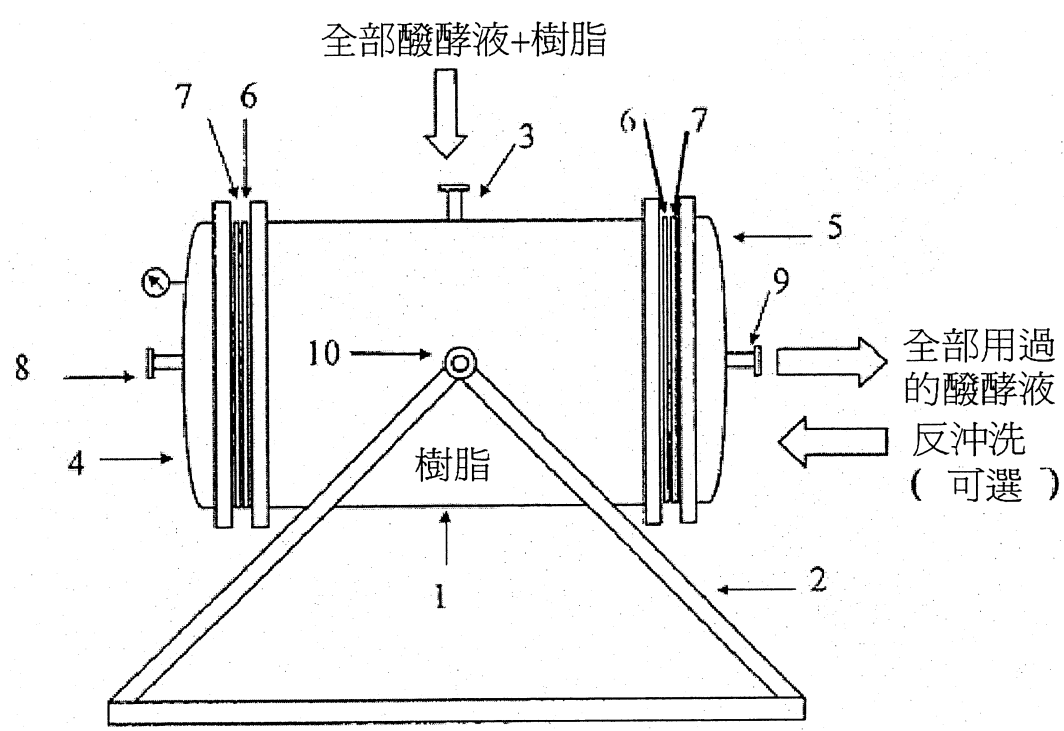
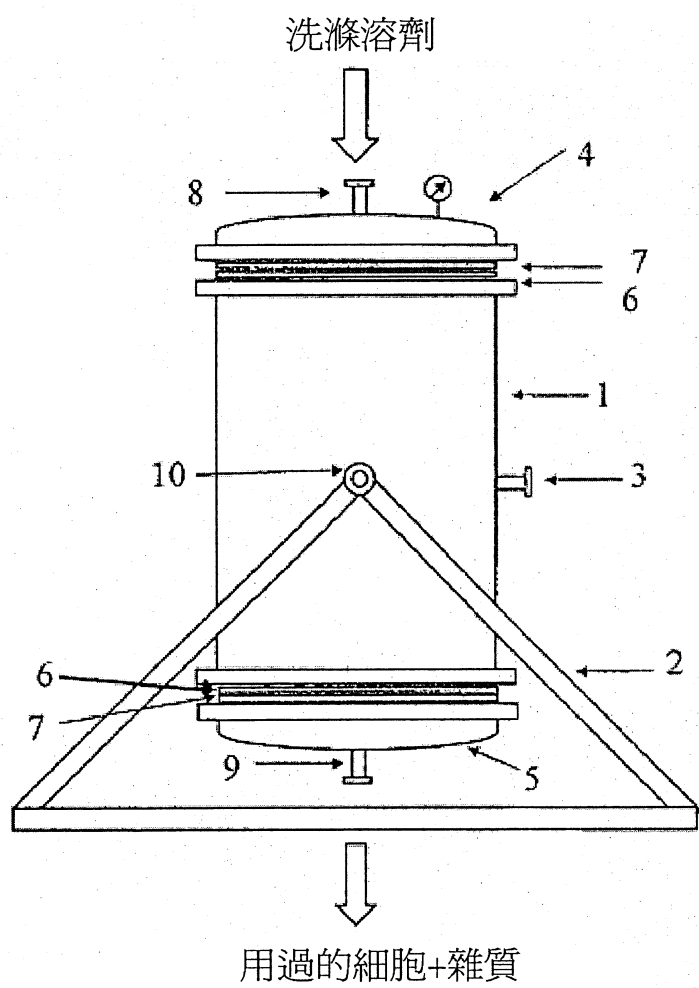


圖2



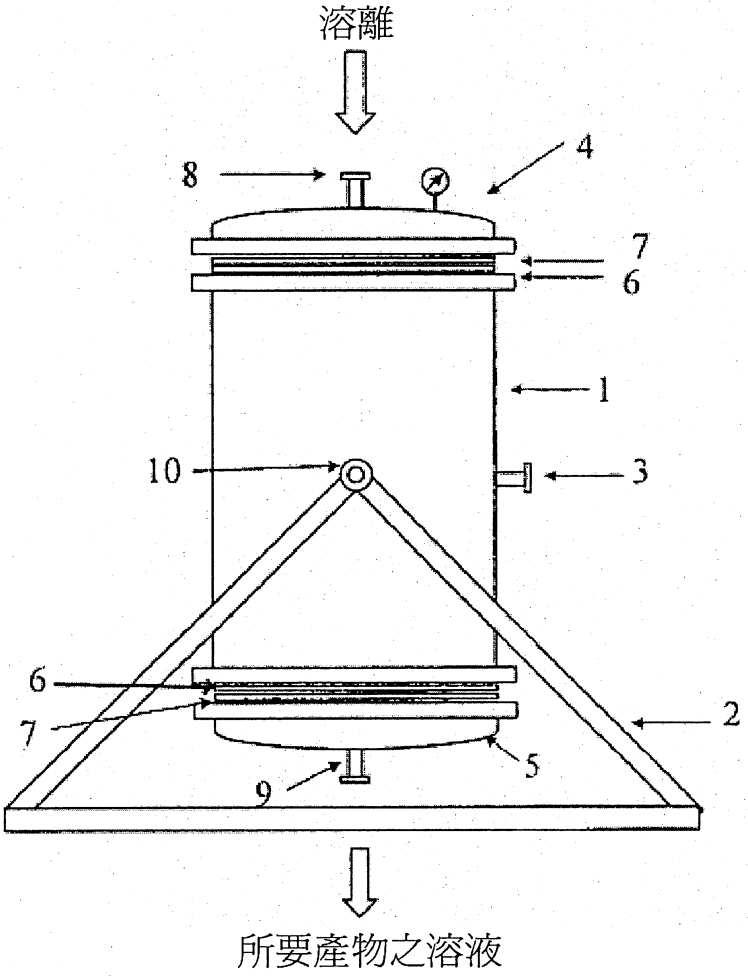


圖4

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- | | |
|----|------|
| 1 | 管柱 |
| 2 | 支撐結構 |
| 3 | 側孔 |
| 4 | 凸緣 |
| 5 | 凸緣 |
| 6 | 網篩 |
| 7 | 支撐柵格 |
| 8 | 入口 |
| 9 | 出口 |
| 10 | 附著點 |

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)