



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0610795-8 A2**



* B R P I O 6 1 0 7 9 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 19/05/2006
(43) Data da Publicação: 09/11/2010
(RPI 2079)

(51) *Int.Cl.:*
G01N 30/56
G01N 30/52

(54) Título: **SISTEMA E MÉTODO DE RECHEIO DE COLUNAS**

(30) Prioridade Unionista: 20/05/2005 US 11/133580,
12/07/2005 US 11/179925, 12/07/2005 US 11/179925, 20/05/2005 US
11/133580

(73) Titular(es): GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES AB

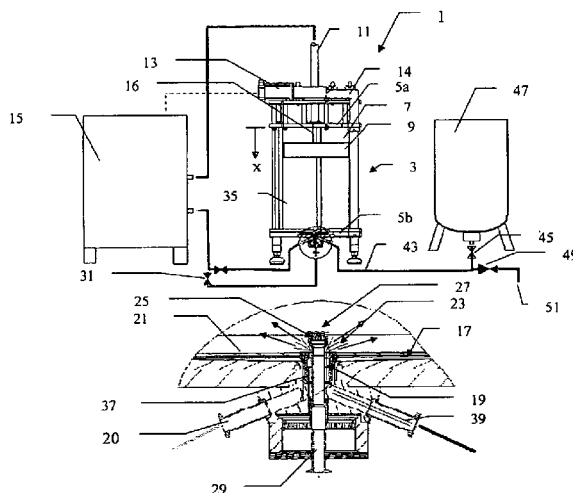
(72) Inventor(es): Bengt Asberg, Lars Andersson, Mats Olsson,
Torvald Andersson

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006004772 de 19/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/122824 de 23/11/2006

(57) **Resumo:** SISTEMA E METODO DE RECHEIO DE COLUNAS
Um sistema de recheio de coluna compreende uma unidade de controle munida de software para calcular o ponto de ruptura onde um adaptador móvel entra em contato com um leito sedimentado de agentes de leito. O ponto de ruptura calculado é usado pela unidade de controle para determinar quanto mais o adaptador móvel tem de estender para o interior da coluna de maneira a realizar um grau desejado de compressão de leito.



“SISTEMA E MÉTODO DE RECHEIO DE COLUNAS”

Campo da Invenção

A presente invenção trata de um sistema de recheio de agentes para colunas e um método de recheio de agentes para aplicação em colunas.

5 Mais especificamente, a invenção trata de aparelhos e métodos de recheio para aperfeiçoar o acondicionamento de agentes de cromatografia em colunas de cromatografia.

Fundamentos da Invenção

10 As colunas usadas na cromatografia de líquidos tipicamente compreendem um corpo tubular encerrando agentes de cromatografia porosos através dos quais um veículo líquido circula, com a separação se processando pela coleta de material entre o veículo líquido e a fase sólida do meio poroso. Tipicamente, o agente poroso é encerrado na coluna como um leito recheado, tipicamente formado consolidando uma suspensão de partículas descontínuas, 15 conhecida como pasta semi-fluida que é bombeada ou vazada ou aspirada para o interior da coluna, usualmente a partir de uma extremidade. A consolidação da pasta semi-fluida em um leito recheado é realizada comprimindo a pasta semi-fluida de maneira que seja acondicionada em um volume que é menor que o volume que teria ocupado caso sedimentada 20 somente sob a influência da ação da gravidade para formar um leito sedimentado. A eficiência da subsequente separação cromatográfica confia fortemente sobre o sistema de distribuição e coleta de líquido na entrada e saída de fluido do leito recheado, e sobre a compressão do leito recheado. Se a compressão do leito comprimido é demasiadamente baixa então as separações 25 cromatográficas realizadas no leito se ressentem da formação de “caudas”. Se a compressão do leito comprimido é demasiadamente alta então as separações cromatográficas realizadas no leito se ressentem da formação de “pontas” e a compressão é ideal então picos de separação formados durante o uso não exibem nem “pontas” nem “caudas” e são substancialmente simétricos. O

grau ideal de compressão requerido para uma coluna é determinado experimentalmente para cada dimensão de coluna (largura ou diâmetro), altura do leito e agentes do leito.

Anteriormente a qualquer método de separação, o leito tem de ser preparado a partir da pasta semi-fluida de partículas que tem de ser introduzida na coluna. O método de formação do leito é designado de 'procedimento de recheio' e um leito corretamente recheado constitui um fator crítico influenciando sobre o desempenho de uma coluna contendo um leito recheado. O alvo do procedimento de recheio é proporcionar um leito comprimido pelo grau ideal de compressão – o fator de compressão ideal. Colunas de grande capacidade de preferência são preparadas injetando no interior da coluna através de uma tubeira de pasta semi-fluida central, um volume predeterminado de uma pasta semi-fluida dotada de uma concentração especificada de partículas de agentes. Uma vez que o volume predeterminado de pasta semi-fluida tenha sido injetado no interior da coluna, ele pode ser comprimido baixando um adaptador móvel ao longo do eixo longitudinal da coluna no sentido do fundo da coluna, normalmente a uma velocidade constante, *e.g.* a razão de 1 cm por minuto. O líquido excedente durante este procedimento é removido na saída da coluna, enquanto as partículas são retidas por intermédio de um material filtrante, um denominado "suporte de leito", com poros demasiadamente pequenos para que as partículas os. O método de recheio está completo uma vez que o leito recheado tenha sido comprimido ao grau ideal. O grau de recheio é considerado como sendo proveitoso se o leito comprimido permite um satisfatório e robusto desempenho cromatográfico quantificado em termos da distribuição do tempo de permanência através do leito. Todavia, a produção de um leito idealmente comprimido não é de fácil realização na prática. O recheio do leito tem sido considerado como uma técnica mais exatamente do que uma ciência e a qualidade do leito recheado final está subordinada à

habilidade do operador controlador do enchimento da coluna. Uma razão para isto é de ser difícil assegurar que a efetiva concentração de pasta semi-fluida alimentada na coluna seja exatamente a mesma da concentração especificada usada no cálculo de quanta pasta semi-fluida deve ser alimentada ao interior da coluna. Durante o enchimento e subsequente acondicionamento da coluna, o operador manualmente seleciona e ajusta os parâmetros de recheio tais como taxas de vazão, velocidade de avanço do adaptador e compressão do leito, e tem de avaliar o ponto quando o adaptador inicia a compressão do leito. Este ponto é usado para calcular quanto mais o adaptador tem de se deslocar de maneira a obter o grau de compressão requerido. Enganos na seleção de qualquer um destes parâmetros de recheio podem resultar em uma coluna de desempenho insatisfatório. É particularmente difícil julgar a olho nu quando a compressão do leito efetivamente se inicia e um erro significativo neste ponto impossibilita a obtenção de um leito idealmente comprimido.

Conforme usado aqui e nas reivindicações apensas, o termo “sistema fluídico” é proposto para designar o aparelho no qual líquido quer é introduzido quer é extraído de uma célula em uma zona aproximadamente transversal à direção de fluxo através da célula. O termo “célula” é proposto para abranger os termos “vaso” e “coluna”, assim como qualquer outra estrutura utilizada pelos especialistas das técnicas de separação, para efetuar uma separação, e/ou reação, e/ou catalisação, e/ou extração de componentes de uma mistura colocando a mistura em contato com agentes trocadores sólidos ou líquidos, conhecido como o leito de recheio. A “zona de seção transversal” (ou região ou parte) refere-se a uma região dentro de uma célula delimitada por seções transversais da transversal orientada no sentido da célula (tipicamente aproximadamente perpendicular) da direção longitudinal de fluxo através da célula. “Direção longitudinal de fluxo” refere-se à direção de fluxo proveniente de uma entrada no sentido de uma saída dentro de uma

célula. “Longitudinal” é usado uniformemente para designar o trajeto de fluxo dominante de fluido através de uma célula sem considerar a direção. “Sistema de conexão de fluxo” refere-se a um sistema de canais ou trajetos que conectam dois pontos em um circuito fluido. “Sistema de distribuição” refere-se a estruturas através das quais fluidos são introduzidos em uma célula e “Sistema de coleta” refere-se a estruturas usadas para recolher fluidos de uma célula, em cada caso de uma zona de seção transversal.

“Altura de leito sedimentado” refere-se à altura de um leito de partículas de agente de leito” que é obtido quando um leito de partículas de agentes é formado após uma pasta semi-fluida de partículas de agentes ser permitida a se sedimentar somente sob a influência da gravidade – um leito deste tipo é designado de um “leito sedimentado”. “Altura de leito estabilizado” refere-se à altura de um leito de partículas de agente de leito que é obtida quando um leito de partículas de agente é formado após uma pasta semi-fluida ser formada a se sedimentar sob a influência da gravidade e uma força descendente adicional exercida sobre as partículas do leito, por exemplo pelo fluxo de fluido através do leito causada pelo baixamento de um adaptador móvel no sentido do leito e/ou líquido bombeado através do leito – um leito deste tipo é designado de um “leito estabilizado”.

20 Sumário da Invenção

O objetivo da invenção é proporcionar um sistema de recheio de coluna e um método para acondicionar agentes de recheio em uma coluna que supera as deficiências dos sistemas da técnica precedentemente existente. Modalidades da invenção são definidas nas reivindicações subordinadas.

25 Demais aperfeiçoamentos são mencionados nas reivindicações subordinadas.

Uma vantagem com dispositivos e métodos de acordo com presente invenção é que eles proporcionam leitos acondicionados a um grau de compressão ideal. Outra vantagem dos ditos dispositivos e métodos reside

no fato de permitirem o acondicionamento reproduzível e controlável de colunas cromatográficas.

Descrição Sucinta dos Desenhos

5 A figura 1 mostra uma vista lateral esquemática de um sistema de recheio de agente de acordo com a presente invenção;

A figura 2 mostra um exemplo da forma típica de uma representação gráfica de força requerida para deslocar um adaptador móvel contra distância durante o acionamento de um leito sedimentado de agentes.

Descrição Detalhada da Invenção

10 A figura 1 mostra esquematicamente um sistema de recheio de coluna automatizado 1 de acordo com uma modalidade da presente invenção na qual componentes não relacionados com a presente invenção são omitidas para facilidade de ilustração dos princípios da presente invenção. O sistema 1
15 consiste de uma coluna 3 que compreende um tampo ou flange superior 5a e placa extrema inferior 5b circundada por uma parede de coluna cilíndrica 7. Interposto entre o tampo ou flange 5a e placa extrema inferior 5b na coluna 3 existe um adaptador móvel 9 (que pode ser munido de um sistema de distribuição de amostras, não mostrado, proposto para distribuir líquido
20 entrante substancialmente por igual através da seção transversal da coluna 3, e um suporte de leito, não mostrado, se estendendo através da seção transversal da coluna com uma malha bastante fina para prevenir que partículas do leito o
25 atravessassem) conectado com uma entrada de coluna 11 conectável com fontes de alimentação de líquidos (não mostradas) tais como misturas de amostra, eluentes, soluções tampão, etc. O adaptador móvel 9 é deslocável no sentido longitudinal da coluna por um atuador 13 (ou atuadores), tal como um motor elétrico, hidráulico ou pneumático ou atuador de êmbolo/cilindro, suportado sobre uma armação 14 passando através da extremidade superior da parede de
coluna 5. Dispositivos sensores de posição de adaptador móvel 16 são previstos para determinar a posição ('x') do adaptador móvel em relação a um

nível fixo, por exemplo, o lado superior da placa extrema inferior 5b, e um sinal correspondente a esta distância x é transmitido para uma unidade de controle 15. A operação do atuador 13 e o correspondente curso ascendente ou descende do adaptador móvel 9 é controlável pela unidade de controle automatizada 15. A unidade de controle 15 de preferência compreende hardware e software para controlar a operação da coluna 3. A unidade de controle 15 controla a abertura e fechamento de válvulas, a velocidade do curso do adaptador móvel e a extensão de deslocamento do adaptador móvel. A unidade de controle 15 é também munida de dispositivos para medir, registrar e analisar a força requerida para deslocar o adaptador móvel 9. A medição da força pode ser efetuada diretamente, por exemplo, medindo o torque-motor, medindo a corrente elétrica do motor, ou medindo a pressão ou corrente operacional do motor, ou indiretamente, por exemplo, medindo a pressão interior da coluna ou deformação da parede de recipiente, armação, tampo, adaptador móvel ou placa extrema, ou combinações dos mesmos.

A placa extrema inferior 5b suporta um sistema coletor de fluido 17 levando a um duto anular 19. O sistema coletor 17 é interposto entre um suporte de leito 21 e o duto anular 19, e é proposto para recolher o fluido uniformemente através da seção transversal da coluna e administrar o mesmo ao duto anular 19. O duto anular 19 é conectado com uma saída de fase móvel 20 que transporta a fase móvel para fora da coluna para processamento adicional. O suporte de leito 21 é proposto para suportar o peso do leito na coluna e prevenir que o agente do leito egresse da coluna. O suporte de leito 21, por exemplo, pode ser uma malha ou rede com aberturas bastante pequenas para impedir que os agentes do leito passem através do suporte de leito. A placa extrema inferior 5b adicionalmente compreende uma abertura central 23 no interior da qual um conjunto de tubeira móvel 25 é montável. O conjunto de tubeira compreende uma tubeira autolimpante (CIP) 27 conectada através de um conduto 29 e de uma válvula remotamente controlável 31 para

recircular fluido de limpeza no sistema. A válvula de recirculação 31 é controlável pela unidade de controle 15. A tubeira 27 é extensível de uma posição fechada na qual está engatada a prova de vazamento com o suporte de leito 21 e bloqueia a abertura central 23, para uma posição aberta na qual se estende através do suporte de leito 21 para o interior da cavidade 35 da coluna formada entre o suporte de leito 21 e o adaptador móvel 9. A abertura central 23 é circundada por um duto anular 19 que está conectado com um duto de agente 39 que é conectável com um encanamento 43 que é conectável através da válvula de tanque 45 com o tanque de pasta semi-fluida 47 e através da válvula de drenagem 49 com um dreno 51. O duto anular 19 está em comunicação fluídica com a cavidade de coluna 35 quando a tubeira 27 está na posição aberta e é bloqueada de comunicação fluídica com a cavidade 35 quando a tubeira 27 está retraída para a posição fechada.

De maneira a acondicionar a coluna com agentes de leito, a unidade de controle é programada com informações de agentes pertinentes, tal como a altura de leito de recheio desejada (que pode diferir da altura de leito de recheio efetiva) e concentração de pasta semi-fluida presumida, o volume da pasta semi-fluida (que tem uma concentração de partículas especificada que é presumida ser realizada na prática) a ser alimentado à coluna e a velocidade de descida de adaptador necessária para conferir a altura de leito sedimentado requerida, e o grau de compressão requerido do leito – o “fator de compressão” – necessário para prestar o desempenho ideal. O grau de compressão de leito requerido pode ser conferido como uma porcentagem da altura de leito sedimentado, por exemplo, se a quantidade de pasta semi-fluida alimentada ao interior da coluna é suficiente para conferir uma altura de leito sedimentado de 1 metro a uma velocidade de descenso de adaptador de 1 cm/min e o grau de compressão requerido é de 15% então a altura de leito alvo será de 85 cm. Tipicamente a proporção de compressão requerida é de 15% então a altura de leito visada será de 85%. Tipicamente o grau de

compressão requerido pode estar entre 1% e 50% e está subordinada, dentre outras, da dimensão de coluna, tipo e dimensão de partículas do agente do leito e da altura de leito sedimentado. O volume predeterminado de partículas de agente de leito contendo pasta semi-fluida é introduzido na coluna, por exemplo, por aspiração elevando o adaptador móvel 9 sob o controle da unidade de comando 15 com a válvula 45 do tanque de pasta semi-fluida aberta, a tubeira 27 na posição estendida aberta e a válvula de recirculação 31 fechada – isto causa a pasta semi-fluida a ser aspirada do tanque de pasta semi-fluida 47 através da válvula de pasta semi-fluida 45 ao longo do conduto 43 através do orifício 39 e através do duto anular 19 para o interior da cavidade 35. O adaptador móvel 9 é detido pela unidade de comando 15 quando atinge a distância x necessária para aspirar o volume requerido de pasta semi-fluida para o interior da coluna.

Na modalidade de recheio a abertura da válvula de agente 37 é fechada retraindo a tubeira 27 e fechar a válvula do tanque de pasta semi-fluida 45. A saída de fase móvel 20 é aberta para permitir que o fluido excedente egresse da coluna. O adaptador móvel 9 é baixado a uma velocidade constante (*e.g.* entre 0,5 e 10 cm/minuto) e à medida que baixa encontra o leito sedimentado e passa a efetuar sua compressão axialmente – esta posição é designada de “ponto de ruptura”. A compressão de um leito de partículas em uma coluna com um adaptador móvel pode ser definida como se iniciando na posição do adaptador móvel em que existe um trajeto contínuo de partículas através de substancialmente a totalidade da área em seção transversal da coluna entre o adaptador e o término da coluna no sentido da qual está se deslocando. No caso de um sistema em que o descenso do adaptador no sentido do término da coluna a uma velocidade constante foi caracterizado por uma força continuamente crescente requerida para mover o adaptador, esta posição é mostrada por um aumento na taxa de aumento na força requerida para mover o adaptador. Assim, no ponto de ruptura a força

requerida para mover o adaptador móvel 9 à velocidade constante aumenta devido à crescente resistência ao deslocamento do adaptador causada pelas partículas do leito ser forçadas a entrar em relação mais estreita entre si conforme o posto a meramente deslocar o líquido para preencher vazios no leito. O adaptador móvel 9 é baixado pela distância necessária para comprimir o leito até a compressão de leito desejada ser alcançada.

De maneira a obter o grau correto de compressão do leito se faz necessário determinar o ponto de ruptura. Nos sistemas manualmente operados isto é determinado pelo operador. Um sistema automatizado tem de possuir um mecanismo automatizado para determinar o ponto de ruptura. Isto não é fácil devido a fatores tais como fricção variável entre a parede da coluna e o adaptador móvel, heterogeneidades no leito sedimentado, erros de medição, etc. uma representação gráfica na vida real de posição de adaptador x contra força f não segue a curva teórica. Isto é ilustrado na figura 2. A linha pontilhada mostra uma representação gráfica teórica de como a força do atuador deve variar contra a posição de adaptador móvel quando o adaptador desce por uma coluna. A primeira posição A da representação gráfica teórica indica um aumento em força quando o adaptador principia a se deslocar e a forçar líquido para o exterior da coluna. A parte B mostra uma curva plana que representa o adaptador pressionando líquido para fora da coluna enquanto baixando a uma velocidade constante. Isto sedimenta ou estabiliza o leito. A parte C mostra um aumento substancialmente constante na força quando o agente no leito é compactado e comprimido. A interseção de partes B e C é o ponto de ruptura que representa o início de compressão do leito sedimentado. A posição do adaptador neste ponto corresponde à altura de leito sedimentado. Esta altura é usada como o ponto de partida para calcular quanto mais o adaptador necessita se deslocar de maneira a alcançar a altura de leito compactado idealmente comprimido. A posição do adaptador na extremidade oposta da parte C corresponde ao leito compactado idealmente comprimido.

A linha cheia na figura 2 mostra uma representação de um traçado prático de como a força do atuador varia contra a posição de adaptador móvel quando o adaptador baixa por uma coluna. Na parte B a força varia para cima e para baixo e a transição entre a parte B e a parte C não é indicada por um ponto de ruptura agudo, porém, por uma curva. Isto torna
5 difícil determinar exatamente onde a compressão do leito se inicia.

Para realizar isto, a unidade de controle 15 é munida de software que pode operar um algoritmo de compressão de leito que calcula quando a compressão de leito pelo adaptador entrando em contato com o leito sedimentado se inicia (isto é, determina o ponto de ruptura) e quando a
10 compressão do leito deve terminar (isto é, quando o leito tiver sido comprimido ao grau requerido a partir do ponto de ruptura). Em uma modalidade da presente invenção, o algoritmo pode tomar uma média do sinal s correspondente à força necessária para deslocar adaptador móvel registrada
15 durante parte ou a totalidade do tempo que o adaptador móvel está se deslocando sem estar em contato com o leito (isto é, a parte B da curva de força contra posição) e uma média do pendente da curva registrada durante uma parte do tempo que o leito está sendo comprimido (isto é, a parte C da curva de força contra posição), e calcular a interseção destas duas partes. Isto
20 requer que o software seja suscetível de determinar se um valor de sinal está na parte B ou na parte c da curva. Uma maneira de realizar isto é estimar uma posição X_1 que é a altura estimada do leito sedimentado e calcular a força média F_{av} durante o curso do adaptador móvel através de uma proporção de seu deslocamento de sua posição de partida (quando $X=0$) para a posição X_1 .
25 Por exemplo, a média poderia cobrir o período de $X=0,1 \times X_1$ a $X=0,9 \times X_1$, ou de $X=0,2 \times X_1$ a $X=0,73 \times X_1$, etc. A máxima força F_{max} registrada nesta região poderia também ser armazenada. Uma vez que o adaptador móvel tenha atingido o leito sedimentado a força requerida para mover o adaptador principiará a se elevar. O software poderia ser programado para iniciar o

cálculo do pendente da curva de força contra distância uma vez que a força atinja um múltiplo (*e.g.* 2 vezes, 2,5 vezes, 3 vezes, etc.) da força máxima F_{\max} registrada anteriormente. Isto pode ser feito comparando a força efetiva e posição contra uma ou mais leituras de força e posição prévias. O pendente calculado é então usado para calcular uma interseção calculada com uma linha correspondente à força média F_{av} . A distância X_{cal} nesta interseção é então presumida ser a posição onde o adaptador móvel entrou em contato com o leito sedimentado e principiou a efetuar sua compressão – o ponto de ruptura calculado. Isto pode ser repetido e um valor médio da posição de ponto de ruptura calculado X_{cal} calculado. Quando o adaptador móvel se desloca sua posição de X_{cal} é calculada e quando excede uma distância correspondente a uma compressão de leito de, por exemplo, 75% da compressão de leito desejada baseada sobre a corrente X_{cal} , o último valor de corrente X_{cal} é presumido ser a altura real do leito sedimentado, a posição extrema requerida do adaptador móvel necessária para conferir a compressão de leito requerida é calculada e o deslocamento do adaptador móvel é prosseguido até atingir a posição extrema requerida.

Na modalidade alternativa da presente invenção, o adaptador móvel não é movido por um motor, porém, bombeando líquido, tal como água, para dentro ou para fora do espaço selado entre o adaptador e o tampo 5a. O algoritmo de compressão do leito monitora a pressão neste espaço. A pressão neste espaço principia a se elevar (ou, se a pressão monitorada estava exibindo uma taxa de aumento substancialmente constante, a taxa de aumento principia a aumentar) quando o adaptador atinge o leito e o algoritmo calcula a posição em que o aumento de pressão se inicia. O sinal de pressão é muito ruidoso e o aumento pode ser não linear – caso em que, o uso de filtro especificado abaixo remove o ruído e torna o aumento substancialmente linear.

O início do aumento de pressão é calculado observando o sinal

de pressão filtrado (dp) e o capturar a posição corrente (x) quando o sinal de admissão se eleva acima de níveis especificados. Existem dois dos ditos níveis – dp1 e dp2 – onde dp2 é maior que dp1. Quando o nível dp2 é atingido os parâmetros para uma linha reta através dos pontos capturados (x1,dp1) (x2,dp2) são calculados. Esta linha é presumida se aproximar do pendente ascendente do sinal. O ponto onde esta linha cruza o eixo x é então presumido ser a posição onde a compressão do leito se inicia e é designada de ponto de interrupção. Este ponto pode então ser usado para determinar o deslocamento de coluna adicional requerido para conferir a compressão de leito desejada.

10 Construção do Filtro

O filtro converte o sinal de pressão em um sinal que é plano e quase zero exceto quando o sinal de entrada é aumentado; então o sinal também é aumentado.

A implementação corrente é um IIR-filtro sucedido por uma diferença:

$$y(n) = a*y(n-1) + b*y(n-2) + c*x(n) \quad (1)$$

$$S(n) = y(n) - y(n-1)$$

Por testes usando dados efetivos os seguintes parâmetros foram selecionados:

$$a = 1,9495, b = 0,95, c = 0,005$$

O raciocínio por trás deste filtro é este:

Imagine-se um sistema mecânico com uma massa m conectado com uma mola e o todo no interior de um meio viscoso. Afixar o sinal de entrada como a posição da extremidade de mola solta e teremos:

$My'' + ry' + k(y-x) = 0$ (y= posição da massa. x = posição da extremidade oposta da mola, r = viscosidade, k = coeficiente de mola).

Isto pode ser reformulado como $y'' + (r/m) y' + (k/m) y = (k/m) x$ ou $y'' + Ay' + By = Cx$.

Aproximando derivadas com diferenças:

$$y'(n-1) = (y(n)+2y(n-1) + y(n-2))/h \quad (2)$$

$$y''(n-1)=(y(n) + 2y(n-1) + y(n-2))/h^2 \quad (3)$$

Por razões de estabilidade selecionamos a amostra (n-1) para y e x.

Isto resulta em:

$$Y_{n-2} - 2y_{n-1} + y_{n-2} + (hr/m)(y_{n-1}-y_{n-2})+(h^2k/m)(y_{n-1}-x_{n-1})= 0 \quad (4)$$

5 reagrupar:

$$y_{n-2}+(h^2k/m)+(hr/m(-2))y_{n-1} + (1 - (hr/m))y_{n-2} = (h^2k/m)x_{n-1} \quad (5)$$

ou

$$y_{n-2}(2 - (h^2k/m) - (hr/m)) - (hr/m)y_{n-1} + (h^2k/m)x_{n-1} \quad (6)$$

com $a = (2 - (h^2k/m) - (hr/m))$, $b = ((hr/m)-1)$, $c = (h^2k/m)$ obtemos (1)

10 Experimentos com m,r,k nos proporcionarão os valores ideais. Isto é fácil uma vez que m pode ser interpretado como “peso”, r como “engraxamento” e k como “elasticidade”.

A diferença é adicionada para remover componentes de baixa frequência e linearizar a pressão crescente.

15 Embora a invenção tenha sido ilustrada por exemplos de modalidades nas quais a pasta semi-fluida é aspirada para o interior das colunas. Adicionalmente é também concebível mover o adaptador a velocidades não constantes durante a sedimentação do leito e compressão do leito sedimentado, por exemplo, iniciando a sedimentação do leito a uma
20 velocidade de adaptador de *e.g.* 10 cm/min e baixando a velocidade do adaptador a medida que o adaptador se aproxima da altura de leito sedimentada estimada e a seguir continuando a baixa o adaptador a uma velocidade mais lenta *e.g.* de 0,5 cm/min. Estas velocidades de adaptador são
25 adaptador apropriada pode ser usada, por exemplo, a partir de menos de 0,5 cm/min *e.g.* 0,1 cm/min a mais de 10 cm/min, *e.g.* 12,5 cm/min.

É concebível, outrossim, que um sistema de recheio de acordo

com a presente invenção seja munido de controles manuais para que um operador seja permitido a controlar a velocidade do adaptador durante parte ou a totalidade do procedimento de recheio e o software é usado para monitorar o deslocamento do adaptador e calcular o ponto de interrupção. A

5 posição do ponto de interrupção calculada, opcionalmente com informações sobre a posição calculada do adaptador necessária para realizar o fator de compressão desejado, pode ser fornecida ao operador que então controla o movimento do adaptador até atingir a posição correspondente à compressão de leito desejada.

10 A invenção foi ilustrada por exemplos de modalidades nas quais a coluna é cilíndrica e tem um diâmetro constante, desse modo habilitando uma correlação linear entre o volume de cilindro e altura do leito, é também concebível adaptar a presente invenção para aplicação a outros perfis de coluna nos quais a correlação é não linear.

15 Aqueles versados na técnica tendo o benefício dos ensinamentos da presente invenção conforme exposta acima, podem efetuar numerosas modificações na mesma. Estas modificações devem ser interpretadas como sendo abrangidas dentro do âmbito da presente invenção conforme definida nas reivindicações apensas.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de recheio de colunas que compreende uma coluna tendo um eixo longitudinal e um adaptador móvel, o adaptador móvel sendo deslocável enquanto sendo monitorado por uma unidade de controle, o dito sistema caracterizado pelo fato de que compreende um dispositivo de compressão incluindo software e hardware de automação, ao longo do eixo longitudinal da coluna para comprimir um leito sedimentado de agente de leito na coluna para formar um leito compactado comprimido que é comprimido a um grau predeterminado em que a unidade de controle é munida de software para determinar um ponto de ruptura quando o adaptador móvel principia a comprimir o leito sedimentado.

2. Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito software é capaz de calcular a distância que o adaptador móvel tem de se deslocar do ponto de ruptura para realizar o grau predeterminado de compressão do leito e é suscetível de controlar o deslocamento do adaptador móvel para uma posição correspondente àquela distância.

3. Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o software é capaz de produzir um sinal legível por operador correspondente à posição do ponto de ruptura.

4. Sistema de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato do software é capaz de calcular a distância que o adaptador móvel tem de se deslocar do ponto de ruptura para realizar o grau predeterminado de compressão de leito e ser suscetível de produzir um sinal legível por operador correspondente àquela distância.

5. Sistema de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a coluna é uma coluna de cromatografia e o leito compreende um agente de cromatografia.

6. Método de recheio de colunas caracterizado pelo fato de que

compreende:

munir um sistema de recheio de coluna de uma unidade de controle automatizado compreendendo software e hardware de automação;

5 utilizar a unidade de controle para monitorar o deslocamento de um adaptador móvel em uma coluna contendo um leito sedimentado de agente de leito; e

usar a unidade de controle para determinar o ponto de ruptura quando o adaptador móvel principia a comprimir o leito sedimentado.

10 7. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de, após determinar o dito ponto de ruptura, usar o software para calcular a distância que o adaptador móvel tem de se deslocar do ponto de ruptura para realizar o grau predeterminado de compressão de leito e mover o adaptador móvel para a posição correspondente àquela distância.

15 8. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de produzir um sinal legível pelo operador correspondente à posição do ponto de ruptura.

20 9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de calcular a distância que o adaptador móvel tem de percorrer a partir do ponto de ruptura para realizar o grau predeterminado de compressão de leito e produzir um sinal legível por operador correspondente àquela distância.

25 10. Método de acordo com a reivindicação 1, o método caracterizado pelo fato que é realizado sobre uma coluna de cromatografia e o leito compreende um agente de cromatografia.

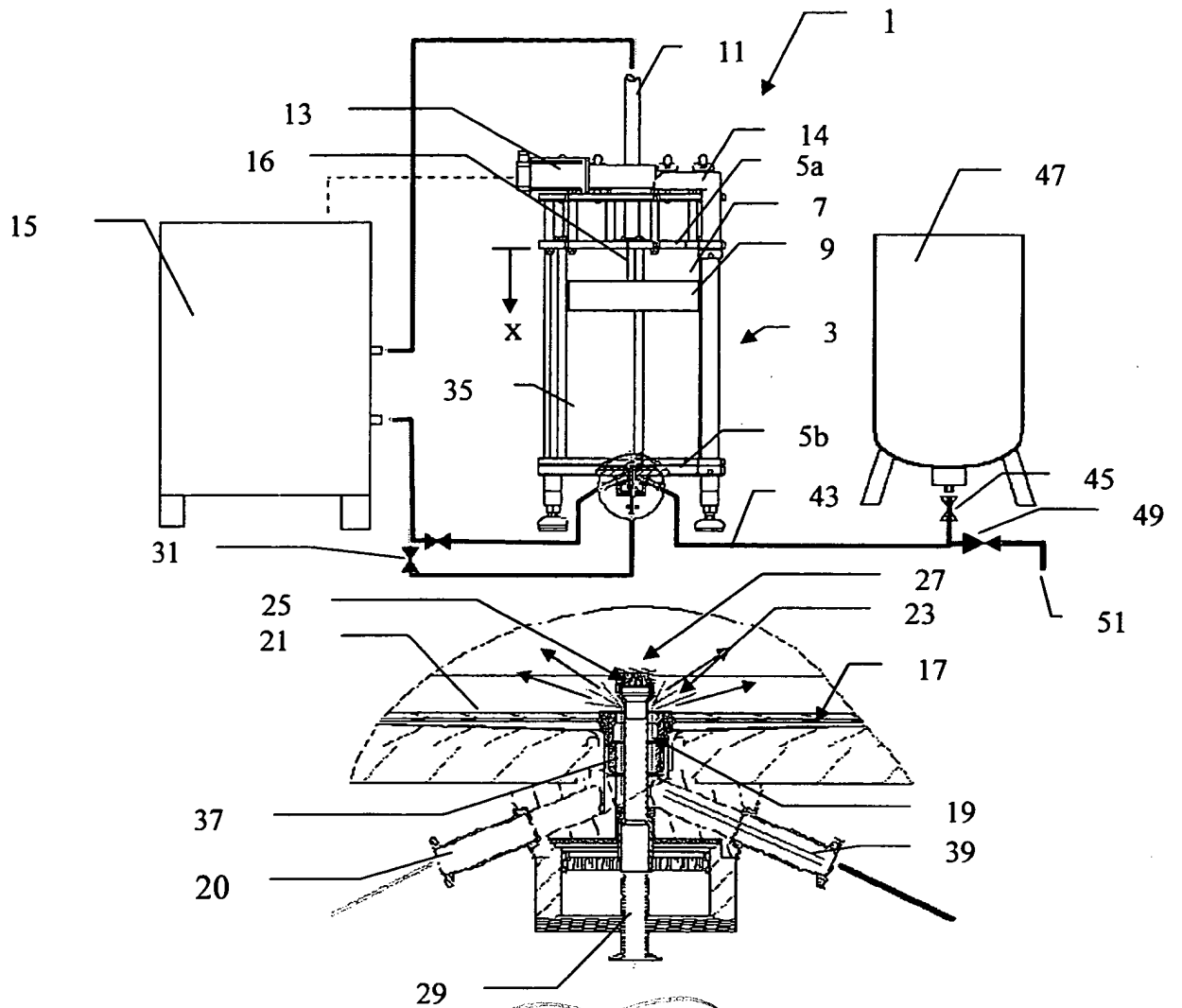
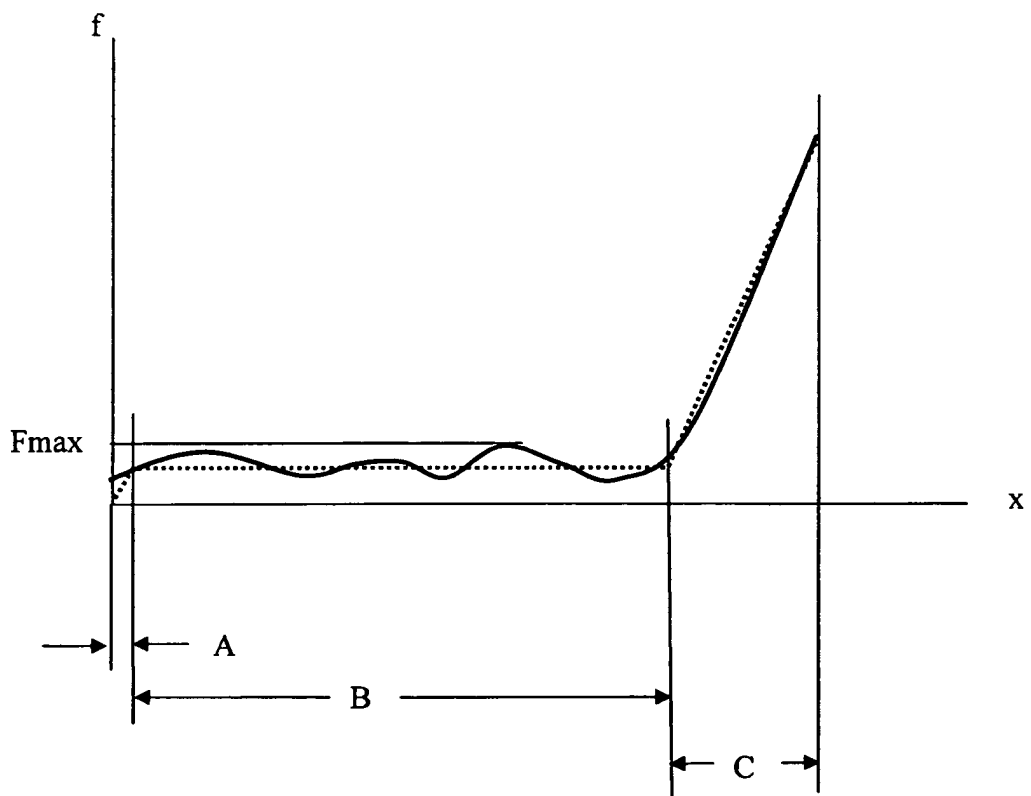


Figura 1

**Figura 2**

RESUMO

“SISTEMA E MÉTODO DE RECHEIO DE COLUNAS”

Um sistema de recheio de coluna compreende uma unidade de controle munida de software para calcular o ponto de ruptura onde um adaptador móvel entra em contato com um leito sedimentado de agentes de leito. O ponto de ruptura calculado é usado pela unidade de controle para determinar quanto mais o adaptador móvel tem de estender para o interior da coluna de maneira a realizar um grau desejado de compressão de leito.