

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. November 2009 (19.11.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/138055 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
B01D 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2009/000603

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. April 2009 (29.04.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 023 833.3 14. Mai 2008 (14.05.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **HAPILA GMBH** [DE/DE]; Otto-Schott-Str. 9, 07552 Gera (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GRAWE, Detlef** [DE/DE]; Am Kötschauer Weg 10, 99510 Kleinromstedt (DE). **EILERS, Robert** [DE/DE]; Am Birnstiel 33, 07745 Jena (DE). **GLIESING, Sabine** [DE/DE]; Riedstr. 2, 07743 Jena (DE).

(74) Anwalt: **DONATH, Dirk**; Patent- und Rechtsanwaltskanzlei Bock Bieber Donath, Hans-Knöll-Str. 1, 07745 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ARRANGEMENT AND METHOD FOR PRODUCING HIGH-PURITY CRYSTALS

(54) Bezeichnung: ANORDNUNG UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON HOCHREINEN KRISTALLEN

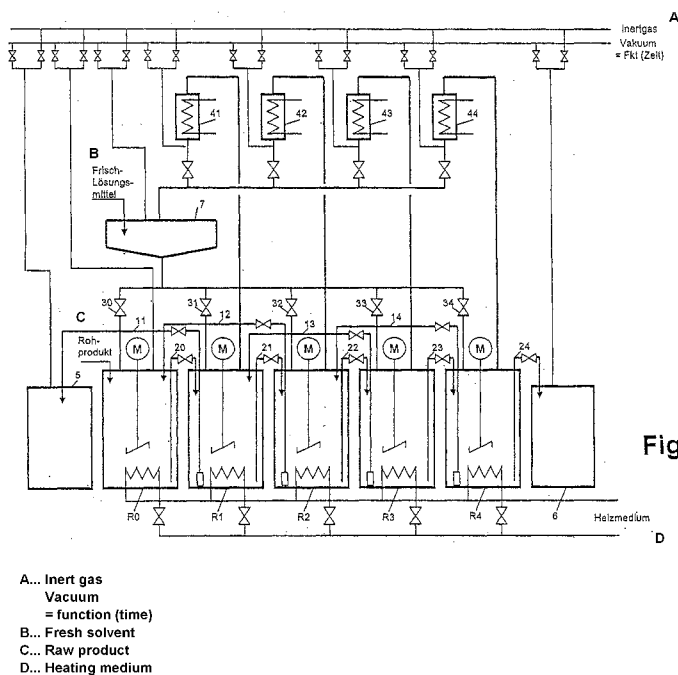


Fig. 1

(57) Abstract: The present invention relates to an arrangement and to a method for producing high-purity crystals, such as temperature-sensitive pharmaceutical agents, in a countercurrent crystallization process. The aim of the invention is to design an arrangement and devise a method for producing high-purity crystals, particularly temperature-sensitive pharmaceutical agents, in a countercurrent crystallization process, which do not have the disadvantages of the prior art. Said aim is achieved in that the arrangement comprises a plurality of crystallizers (R0 to Rn, with n being an integer and ≥ 2), n mother liquor lines (11 to 1n), each of which has a shut-off valve, and n+1 crystallization product lines (20 to 2n), each of which has a shut-off valve, wherein a mother liquor flow can be generated which is directed from a crystallizer to the second-next crystallizer in the direction of decreasing purity, and a crystallization product flow can be generated which is directed from a dissolved crystallization product that is about to crystallize to the next crystallizer in the direction of higher purity.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderun-

gen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Anordnung und ein Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen, bspw. von thermisch sensiblen pharmazeutischen Wirkstoffen, im Gegenstromkristallisationsprozess. Die Aufgabe der Erfindung, eine Anordnung und ein Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen, insbesondere von thermisch sensiblen pharmazeutischen Wirkstoffen, im Gegenstromkristallisationsprozess anzugeben, welche die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen, wird dadurch gelöst, dass die Anordnung eine Vielzahl von Kristallisatoren (R_0 bis R_n , wobei n ganzzahlig und ≥ 2 ist), n Mutterlaugenleitungen (11 bis $1n$) mit je einem Absperrventil und $n+1$ Kristallisatleitungen (20 bis $2n$) mit je einem Absperrventil umfasst, wobei ein Mutterlaugenfluss generierbar ist, der von einem Kristallisator zu dem übernächsten Kristallisator in Richtung abnehmender Reinheit gerichtet ist, und ein Kristallisatfluss generierbar ist, der von einem gelösten, vor der Kristallisation stehenden Kristallisat in den nächsten Kristallisator in Richtung höherer Reinheit gerichtet ist.

Anordnung und Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Anordnung und ein Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen, bspw. von thermisch sensiblen pharmazeutischen Wirkstoffen, im Gegenstromkristallisationsprozess.

Gattungsgemäße Anordnungen weisen Kristallisatoren auf, die kolonnenartig im Gegenstromprinzip betrieben werden, wodurch ein Trennungseffekt bei in Mutterlagen enthaltenen Substanzen erzeugt wird, welcher die Reinigung dieser Substanzen erlaubt.

Die Reinigung von Substanzen durch Kristallisation ist seit vielen Jahren bekannt. Zur Aufreinigung von Substanzen insbesondere von pharmazeutischen Wirkstoffen ist die Kristallisation immer noch eine der effektivsten Reinigungsmethoden. Sind sehr hohe Endreinheiten ($> 99.99\%$) erforderlich, stößt die konventionelle Kristallisation schnell an ihre Grenzen. In der Praxis liegt oftmals ein komplexes Verunreinigungsprofil mit 5 bis 10 Nebenprodukten vor, die sich im Zielprodukt zwar prinzipiell durch Kristallisation abreichern lassen, jedoch sehr unterschiedliche Abreicherungseigenschaften aufweisen. Eine hohe Endreinheit kann dann nicht in einem Kristallisationsschritt erreicht werden, sondern es muss in mehreren Stufen und Fraktionen kristallisiert werden. Die Reinheit verhält sich dabei umgekehrt proportional zur erzielten Ausbeute. Damit erhöht sich der zeitliche Aufwand und die Ausbeuteverluste wachsen gar exponentiell mit der Stufenzahl. So beträgt beispielsweise nach fünffacher Umkristallisation die Gesamtausbeute bei 70% je Stufe nur noch 17 %. Der größte Teil der Substanz befindet sich in Mutterlagen. Nur über einen aufwendigen Fraktionierungsprozess lässt sich ein Teil davon auf die gewünschte Endreinheit bringen.

Auf dem Feld der Destillation und Extraktion ist es durch kontinuierliches Trennen und Vereinigen der Phasen im Gegenstromprozess möglich, die auf den Verteilungsgleichgewichten beruhenden Trenneffekte zu multiplizieren und damit sehr effiziente Trennverfahren zu entwickeln. Diese finden ihre apparative Umsetzung

in den Rektifikations – oder Extraktionskolonnen bzw. Mixer-Settler-Anlagen.

Solch ein Gedanke lässt sich prinzipiell auch auf die Kristallisation übertragen, denn auch hier beruht der Trenneffekt (Reinigungseffekt) auf der unterschiedlichen Verteilung der einzelnen Verunreinigungen zwischen den Phasen Kristallisat und Mutterlauge. Doch die technologische Umsetzung des multiplikativen Trenneffektes analog zur Extraktion/Rektifikation ist schwierig, da es sich bei den Phasenübergängen um Fest-Flüssig-Transfers handelt.

Bezüglich der klassischen kontinuierlichen Verfahrensführung in kolonnenartigen Ausrüstungen gibt es eine Reihe von Veröffentlichungen (DE 32 39 244 A1, EP 0242 18 A1, US 3 154 395, US 4 279 130). Diese Prozesse sind komplex und störanfällig, die dazugehörigen Apparate kompliziert und auf das jeweilige Kristallisationsproblem zugeschnitten. Oftmals haben sie wegen schwieriger Stoffübergangsverhältnisse einen nur geringen Bodenwirkungsgrad (G. Matz, „Fraktionierte Kristallisation“, Chemie-Ingenieur-Technik, 52, (1980), Nr.7, S. 562-570). In der industriellen Praxis haben sie sich im Unterschied zu Rektifikations- bzw. Extraktionskolonnen als Standardverfahren nicht durchsetzen können. Die Alternative zur klassischen kontinuierlichen Verfahrensführung in kolonnenartigen Ausrüstungen ist ein mehrstufiger Prozess in getrennten, technologisch gleichartigen Kristallisationseinheiten. Auch dieser kann mehr oder weniger kontinuierlich gestaltet werden.

Es ist eine Reihe von Verfahren und Anlagen zur fraktionierten, mehrstufigen Kristallisation bekannt (siehe bspw. US 4 787 985, US 5 127 921).

Gemäß diesen Offenbarungen werden die Ausbeuteverluste bei vielfachem Kristallisieren durch eine Gegenstromführung von Mutterlauge und Kristallisat vermindert. Durch eine partielle Rückführung von Kristallisat und Mutterlauge auf jeder Stufe kann zudem der Reinigungseffekt je Stufe erhöht werden. Dies geht natürlich zu Lasten des Durchsatzes.

Ein Nachteil der bisher bekannten Verfahren und Anlagen ist der hohe apparative und verfahrenstechnische Aufwand. Eine Vielzahl von

verfahrenstechnischen Grundoperationen, die jede für sich apparativ getrennt betrieben werden, sind gemäß dem bekannten Stand der Technik im Mengenfluss miteinander verschaltet.

5 Gemäß US 5 127 921 sind beispielsweise je Kristallisationsstufe ein Kristallisator, ein Lösegefäß, eine externe Fest-Flüssigtrenneinrichtung und diverse Puffergefäße für Mutterlauge und Kristallisat notwendig. Außerdem sind Pumpen zum Lösungstransport und Vorrichtungen zur Rücklaufteilung und für den Fall einer Eindampfung der Lösung auch
10 noch Destillatvorlagen erforderlich.

Diese mangelnde technologische Kompaktheit führt notwendigerweise zu einer komplexen Verschaltung der Anlagenteile und bei hoher Stufenzahl zu einem hohen apparativen Aufwand. Infolgedessen sind auch die Automatisierung zur Aufrechterhaltung eines stationären
15 Gegenstromregimes und die Steuerung zur Synchronisierung aller Stufen sehr problematisch, zumal externe fest-flüssig Trennungen (Zentrifugen, Filter etc.) und Feststofftransporte zwischen Separatoren und Lösegefäßen erforderlich sind, die je nach Beschaffenheit des kristallinen Materials (Korngröße) sehr aufwändig sein können.

20 Auch die apparative Trennung zwischen Lösevorgang und Kristallisation ist nachteilig, da sich auf den Kühlflächen des Kristallisators schwer lösbare Krusten bilden können. Die Kristallisation erfolgt nach diesem Verfahren durch Abkühlung einer möglichst gesättigten Lösung. Daher wird die Ausbeute in erster Linie vom Temperaturgradienten der
25 Löslichkeit bestimmt. Dies bedeutet aus wirtschaftlicher Sicht trotz Gegenstromprinzip eine deutliche Einengung des Ausbeutespielraumes. Viele Substanzen, vor allem pharmazeutische Wirkstoffe, haben keinen ausreichenden Löslichkeitsgradienten, um mit einem vertretbaren energetischen Aufwand wirtschaftliche Ausbeuten zu erzielen.

30 Eine zusätzliche Eindampfung wäre, obwohl nicht beschrieben, zwar denkbar, erfordert aber neben den ohnehin schon hohen anlagentechnischen, weitere apparative, technologische und auch logistische Aufwendungen.

35 Auch in US 4 787 985 wird ein Gegenstromkristallisationsprozess zur Reinigung von chemischen Substanzen mittels einer Vielzahl sich

wiederholender, identischer technologischer Stufen beschrieben. Aber auch hier sind je Stufe mehrere technische Grundoperationen apparativ getrennt voneinander verschaltet: Kristallisator, Rekristallisator, Filtereinrichtung, Separator, Eindicker und/oder Waschkolonnen und Pumpen. Es wird ein vollkontinuierlicher Prozess beschrieben, welcher
5 aber, wie in allen Beispielen beschrieben, nur für Kristallisationen aus der Schmelze und nicht aus Lösungsmitteln geeignet ist.

In US 5 505 924 wird ebenfalls ein mehrstufiger Gegenstromkristallisationsprozess mit entsprechender Anlage
10 beschrieben. Innerhalb der u-förmigen Kristallisationseinheiten befinden sich Heiz- und Kühlzonen zur örtlich getrennten Auflösung und Rekristallisation. Der Transport des Kristallisates zur nächsten Kristallisationseinheit erfolgt als Feststoff über perforierte Container, welche in der Kühlzone das Kristallinat aufnehmen. Die Mutterlauge
15 wird durch Abtropfen bzw. Waschen nach ihrem Entfernen aus der Kühlzone abgetrennt. Diese Kristallinatcontainer werden dann über eine automatisierbare Transporttechnologie in die Heizzone der nächsten Kristallisationseinheit zum Lösen eingebracht. Diese offene
20 Transporttechnologie ist nur geeignet für wässrige Lösungen. Außerdem erfolgt die Überführung des Kristallisates nicht vollständig. Auch hier ist das beschriebene Verfahren nur anwendbar bei einer ausreichend großen Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit. Die Ausbeute wird ausschließlich durch die Temperaturdifferenz zwischen Heiz- und
25 Kühlzone bestimmt. Dies ist, wie oben bereits erwähnt, in vielen Fällen jedoch nicht ausreichend zur Erzielung wirtschaftlicher Ausbeuten.

Ein weiterer Nachteil der aufgeführten veröffentlichten Verfahren besteht darin, dass zur Aufrechterhaltung des Übersättigungszustandes der Lösung während der Kristallisation die notwendige Wärme über
30 Kühlflächen transportiert wird. Dies kann bei längeren Prozesszeiten zu schwer lösbaren Ablagerungen führen, die für die Stabilität im stationären Betrieb sehr nachteilig sein können.

Für Kristallisate, die nicht in Suspension kristallisieren, sondern zur Ablagerung auf Apparateflächen neigen, sind die Verfahren und Anlagen nach dem aufgeführten Stand der Technik nicht geeignet.

5 Ferner können in Abhängigkeit von den Kristallisationseigenschaften Feinkornanteile eine externe Filtration und Waschung stark erschweren.

Weitere Verfahrenstechniken und Ausrüstungen zur mehrstufigen fraktionierten Kristallisation sind bisher vor allem auf dem Gebiet der Schmelzkristallisation (siehe bspw. EP 0891 798 A1 sowie G.
10 Wellinghoff, K. Wintermantel: „Schmelzkristallisation theoretische Voraussetzungen und technische Grenzen“, Chemie-Ingenieur-Technik Nr. 9., S. 881-891) entwickelt worden. Diese Verfahren beruhen vor allem auf der Ausbildung von Kristallschichten auf metallischen Oberflächen, wodurch eine technologisch einfache Trennung von
15 Mutterlauge und Kristallisat möglich wird. Diese Verfahren sind aber in der Regel wegen der thermischen Sensitivität vieler Pharmawirkstoffe am Schmelzpunkt ungeeignet zu deren Reinigung.

DE 602 07 852 A1 offenbart ein Kristallisationsverfahren bei dem
20 mehrere Kristallisatoren gleichzeitig kontinuierlich (nicht batchweise) im Gleichstrom (nicht im Gegenstrom) betrieben werden. In den Kristallisationsstufen werden dabei unterschiedliche Eindampfungsgrade einer Suspension erreicht und es erfolgt kein, wie in der mehrstufigen, fraktionierten Kristallisation üblich, vollständiges Lösen und
25 Kristallisieren je Stufe. Es handelt sich unter dem Blickwinkel der Reinigungskristallisation um ein einstufiges Verfahren. Die Verdampfungswärme wird durch stufenweises Entspannen und damit Abkühlen der Suspension von einem Überdruck bis zum Normaldruckniveau bereitgestellt. Destillat kann zur Verdünnung und
30 damit zur Steuerung der Abreinigung zurückgeführt werden.

Bei dem Verfahren gemäß DE 602 07 852 A1 erfolgt die Rückgewinnung von kristalliner Terephthalsäure, die weniger als 150 Teile pro Million auf Gewichtsmasse (ppmw) p-Toluylsäure bezogen auf
35 das Gewicht der Terephthalsäure enthält, dass vier Schritte umfasst:

Im ersten Schritt wird eine Lösung aus Terephthalsäure und p-Toluylsäure mit einer Temperatur von 260 bis 320°C und einem bestimmten Druck beaufschlagt, der ausreichend ist, um das Lösungsmittel in der Flüssigphase zu erhalten.

5 Im zweiten Schritt wird die Lösung von Schritt (1) in eine Kristallisationszone eingespeist, welche eine Vielzahl in Reihe geschalteter Kristallisatoren umfasst, in welchen die Lösung einer geschwindigkeitsbestimmten Verdampfungskühlung durch sequenziellen Reduzierung des Drucks und der Temperatur unterzogen wird, um die
10 Kristallisation von Terephthalsäure zu bewirken, wobei der Druck der Lösung am Ende der Kristallisationszone Umgebungsdruck oder weniger ist.

Im dritten Schritt erfolgt das Kondensieren von aus den Kristallisatoren verdampften Lösungsmitteln und die Rückführung des kondensierten
15 Lösungsmittels in die Kristallisationszone an einem Punkt, der auf den Kristallisor folgt, aus welchem es erhalten wurde.

Im vierten und letzten Schritt des Verfahrens erfolgt die Gewinnung von fester, kristalliner Terephthalsäure durch Flüssig-Fest-Flüssig-Trennung bei Umgebungsdruck.

20 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, eine Anordnung und ein Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen, insbesondere von thermisch sensiblen pharmazeutischen Wirkstoffen, im Gegenstromkristallisationsprozess anzugeben, welche die zuvor stehend
25 genannten Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen.

Die Ziele der vorliegenden Erfindung bestehen im Einzelnen darin:

- eine mehrstufige, auf dem Gegenstromprinzip beruhende
30 Kristallisationstechnologie bereitzustellen, mit welcher bei nur geringem manuellen Bedienaufwand und mit hoher Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit ein hochreines Kristallisat mit sehr guter Ausbeute hergestellt werden kann,
- eine anlagentechnisch kompakte Lösung vorzuschlagen, bei der die
35 Operationen Lösen, Kristallisieren, Phasentrennen räumlich bzw.

- 7 -

apparativ nicht getrennt voneinander, sondern innerhalb eines Kristallisators (Standardapparat, vorzugsweise beheizbarer Rührreaktor) ohne aufwendige Peripherie durchgeführt werden können,

5

- eine technologisch einfach durchzuführende Phasentrennung sowie Stofftransporte zur Realisierung des Gegenstroms zwischen den Kristallisationsstufen zu ermöglichen,

10

- anlagentechnisch eine Lösung anzugeben, welche parallel betriebene Stufen vorsieht, in denen bezüglich Reinigungseffekt und Ausbeute in allen Stufen ein hohes Maß an Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit erzielt werden kann.

15

- eine Stufenausbeute, die in weiten Bereichen unabhängig von der Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit einstellbar ist, zu ermöglichen,

20

- Kristallisationsphasen zu gewährleisten, in denen Kristallwachstum begünstigt und Keimbildung gehemmt werden und somit sowohl ein hoher Reinigungseffekt als auch eine gute Phasentrennung ermöglicht wird,

25

- eine weitgehend automatisierbare und an die Reinigungsaufgabe problemlos anpassungsfähige Technologie bereitzustellen,

30

- die Vermeidung von Störungen im Prozessablauf durch kristalline Ablagerungen auf Kristallisatorbauteilen während der Kristallisationsphase zu vermeiden,

und dabei die Realisierung einer stationären, quasikontinuierlichen Betriebsweise zu gewährleisten.

35

Diese Aufgabe wird durch eine Anordnung gemäß Anspruch 1 oder 2 und ein Verfahren gemäß Anspruch 9 oder 10. gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen werden in den nachgeordneten Ansprüchen angegeben.

Das Wesen des erfindungsgemäßen Verfahrens und der erfindungsgemäßen Anordnung besteht in der Herstellung von hochreinen Kristallen durch deren mehrstufige Kristallisation aus Lösungen. In den gemäß der Erfindung batchweise betriebenen Kristallisationsstufen werden Kristallisat und Mutterlauge ohne externe
5 Abtrennung des Kristallisates im Gegenstrom geführt. Alle Transporte zwischen den Kristallisatoren erfolgen sequentiell und nur als Lösung. Die Löse- und Kristallisationsprozesse in den Kristallisatoren dagegen verlaufen parallel und bezüglich der Prozessbedingungen zeitlich
10 synchron. Somit wird eine hohe Verfahrenseffizienz erreicht. Der Übersättigungsverlauf während der Kristallisation wird durch alternierende Heiz- und Verdampfungsphasen im Vakuum mit einem an die stofflichen Besonderheiten angepassten Vakuumprofil für alle Kristallisatoren gleich eingestellt. Die dabei erzeugten
15 Temperaturschwingprofile begünstigen das Kristallwachstum und die Abreicherung der Verunreinigungen. Hieraus ergibt sich eine hohe Reproduzierbarkeit und Übereinstimmung sowohl der Ausbeuten als auch der Reinigungseffekte für alle Kristallisationsstufen. Mit einer kompakten, weitgehend automatisierten und an das Reinigungsproblem
20 gut anpassbaren Anlage, kann in quasikontinuierlicher Betriebsweise bei geringem Bedienaufwand ein hochreines Kristallisat mit sehr guter Ausbeute gewonnen werden.

Realisiert wird dies gemäß der vorliegenden Erfindung dadurch

- 25
- dass aus allen Kristallisatoren während der Kristallisationsphase im Parallelbetrieb unter gleichen Temperatur- und Druckverhältnissen bezogen auf die Einsatzmenge, anteilig die gleiche Menge Lösungsmittel kontinuierlich verdampft und damit die Übersättigung
30 in allen Kristallisationsstufen synchronisiert wird,
 - dass diese kontinuierliche Eindampfung unter Vakuum erfolgt und die hierzu erforderliche Verdampfungswärme dem Suspensionsvolumen entzogen wird, das sich dabei entsprechend
35 abkühlt,

- dass die Verdampfungswärme dem Suspensionsvolumen vor der Kristallisationsphase zugeführt wird,
- 5 • dass Heizphase und Verdampfungsphase (Kristallisationsphase) für alle Kristallisatoren im Parallelbetrieb alternierend solange betrieben werden, bis die notwendige Stufenausbeute erreicht wird,
- 10 • dass alle Transporte zwischen den Kristallisatoren zur Realisierung des Gegenstromes von Mutterlauge und Kristallinat nach einem vorgebbaren Ablaufschema sequentiell durchgeführt und nur klare Lösungen gefördert werden,
- 15 • dass diese Transporte vorzugsweise durch bedienarme automatisierte Ablaufsteuerungen (Erzeugung von Druckdifferenzen durch Vakuum und / oder Inertgas, Schaltung von Ventilen bzw. Schaltung von Pumpen) ausgeführt werden,
- 20 • dass die Abtrennung der Mutterlauge vom Kristallinat innerhalb des Kristallisators erfolgt,
- 25 • dass die Prozessfunktion der Kristallisationsphase einer Stufe vorzugsweise mit dem Siedepunkt bei Normaldruck beginnt und mit dem Siedepunkt nahe Raumtemperatur unter entsprechendem Vakuum endet,
- 30 • dass für alle Kristallisatoren gleich und synchron die Prozessfunktion als zeitlich gesteuertes Vakuum in einem definierten Zeitfenster ausgeführt wird,
- 35 • dass durch die alternierende Abfolge von Heiz- und Kühlphasen (Temperaturschwingprofile) innerhalb einer Kristallisationsstufe eine Körnvergrößerung und Verbesserung des Abreicherungs-effektes erreicht wird, da sich nur der Feinkornanteil in den Heizphasen löst und in den Abkühlphasen auf die größeren Kristalle aufkristallisiert wird und zwar unter der Voraussetzung, dass durch die gezielte Steuerung der Übersättigung mittels Vakuumprofil eine

Keimneubildung vermieden und das Kristallwachstum für eine gute Abreicherung der Verunreinigungen ausreichend verlangsamt wird,

- 5 • dass dies durch eine an die Löslichkeitskurve und die Kristallisationseigenschaften der Substanz optimal anpassbare Prozessfunktion gegeben ist (in der Literatur als Prozessführung in der metastabilen Zone bezeichnet),
- 10 • dass alle Kristallisatoren in einen gemeinsamen Destillatsammler destillieren, von welchem das Destillat auf die Kristallisatoren für den folgenden Lösetakt rückverteilt wird, und
- 15 • dass die Befüllung der Kristallisatoren mit Frischlösungsmittel aus der Destillatvorlage füllstandsgesteuert erfolgt, wobei die Sollwerte der Füllstände in den einzelnen Reaktoren in Abhängigkeit von der gewünschten Ausbeute und der Löslichkeitsfunktion festgelegt werden.

20 Die Erfindung wird nachfolgend an Hand der in den Figuren gezeigten Ausführungsbeispiele erläutert, ohne auf diese beschränkt zu sein.

Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels für die erfindungsgemäße Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen und

25 Fig. 2 eine schematische Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels für die erfindungsgemäße Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen.

1. Ausführungsbeispiel

30 (Betreiben der Anordnung mit mobiler Kristallisationsphase)

Wie aus Figur 1 ersichtlich, besteht die Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen aus einer Vielzahl von Kristallisatoren (R_0 bis R_n , wobei n ganzzahlig und ≥ 2 ist), n Mutterlaugenleitungen ($1l$ bis $1n$) mit je einem Absperrventil, $n+1$ Kristallisationsleitungen (20 bis $2n$) mit je

5 einem Absperrventil, $n+1$ Absperrventilen (30 bis $3n$) zur Lösungsmitteldosierung, n Kondensatoren (41 bis $4n$) sowie einem Vorratsgefäß (5) für Abfall, einem Vorratsgefäß (6) für reines Produkt und einem Vorratsgefäß (7) für Destillat- bzw. Frischlösungsmittel, wobei jeweils die Kristallisatoren R_n und R_{n-2} über die Mutterlaugenleitung 1_n und jeweils die Kristallisatoren R_n und R_{n+1} über die Kristallisatleitung 2_n miteinander verbunden sind.

10 Die Mutterlaugenleitung 1_1 führt vom Kristallisator R_1 zum Vorratsgefäß (5) für Abfall, die Kristallisatleitung 2_n führt vom Kristallisator R_n zum Vorratsgefäß (6) für reines Produkt.

15 Durch diese Anordnung ist ein Mutterlaugenfluss generierbar, der von einem Kristallisator zu dem übernächsten Kristallisator in Richtung abnehmender Reinheit gerichtet ist, sowie ein Kristallisatfluss generierbar, der von einem gelösten, vor der Kristallisation stehenden Kristallisat in den nächsten Kristallisator in Richtung höherer Reinheit gerichtet ist.

20 In dieser Anordnung sind Kristallisat und Mutterlauge in den einzelnen Kristallisationsstufen batchweise im Gegenstrom zueinander führbar, wobei eine von der gewünschten Reinheit des Kristallisates abhängige Anzahl von Kristallisatoren (R_0 bis R_n) eingesetzt wird.

25 In allen Kristallisatoren der erfindungsgemäßen Anordnung sind die Mutterlaugenleitungen zur möglichst vollständigen Abtrennung der Mutterlauge vorzugsweise mit einem Filtrationselement ausgerüstet, wobei diese Leitungen mit Absperrventilen, die vorzugsweise elektrisch oder pneumatisch angesteuert werden, versehen sind.

30 Vorteilhaft sind alle Kristallisatoren (R_0 bis R_n) einer gemeinsamen Vakuumquelle und einem gemeinsamen Vakuumregler sowie einer Inertgasquelle zugeordnet.

35 Vorzugsweise werden alle Kristallisatoren aus einer gemeinsamen Heizquelle parallel versorgt und jeder einzelne Kristallisator ist mit

einem Regelsystem ausgerüstet, über welches die Innentemperatur während der Heizphase gesteuert wird.

5 Den Kristallisatoren (R1 bis Rn) ist je ein Kondensator sowie eine gemeinsame Destillatvorlage zugeordnet, aus welcher Frischlösungsmittel auf die einzelnen Kristallisatoren verteilt wird.

Vorteilhaft sind alle Kristallisatoren (R0 bis Rn) mit Füllstandsregelung und Absperrventilen (30 bis 3n) in der Zuleitung des Frischlösungsmittels versehen.

10

Die erfindungsgemäße Anlage wird betrieben, in dem Kristallinat und Mutterlauge in den einzelnen Kristallisationsstufen batchweise im Gegenstrom zueinander geführt werden, wobei nach der Kristallisation, beginnend mit der Kristallisationsstufe der niedrigsten Reinheit, die Mutterlauge innerhalb des Kristallisators vom Kristallinat abgetrennt, 15 diese Mutterlauge in die übernächste Kristallisationsstufe in Richtung absteigender Reinheit transportiert wird, wohingegen das Kristallinat in der Kristallisationsstufe verbleibt und dort mit der Mutterlauge aus der übernächsten Kristallisationsstufe höherer Reinheit und/oder mit Frischlösungsmittel versetzt, gelöst, anschließend beginnend mit der 20 Kristallisationsstufe der höchsten Reinheit in die nächste Kristallisationsstufe in Richtung der höheren Reinheit transportiert und dort zeitgleich mit allen anderen Kristallisationsstufen einer Kristallisation unterzogen wird.

25

Vorteilhaft wird in den einzelnen Kristallisationsstufen während der Kristallisation im Parallelbetrieb unter gleichen Temperatur- und Druckverhältnissen bezogen auf die Einsatzmenge, anteilig die gleiche Menge Lösungsmittel kontinuierlich verdampft, wobei die 30 Übersättigungen und Ausbeuten in allen Kristallisationsstufen synchronisiert werden.

Vorzugsweise erfolgt dabei eine kontinuierliche Eindampfung unter Vakuum, wobei die hierzu erforderliche Verdampfungswärme dem 35 Suspensionsvolumen entzogen wird, das sich dabei entsprechend abkühlt.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird dieses Vakuum für alle Kristallisatoren gleich und synchron als zeitlich gesteuerte Vakuumfunktion in einem definierten Zeitfenster ausgeführt, wobei diese Vakuumfunktion zeitlich so gesteuert wird, dass nach der Primärkeimbildung die weitere Kristallisation durch Kristallwachstum erfolgt und eine erneute Keimbildung verhindert wird.

Die Vakuumfunktion der Kristallisationsphase einer Stufe beginnt vorzugsweise mit dem Siedepunkt bei Normaldruck und endet vorzugsweise mit dem Siedepunkt nahe Raumtemperatur unter entsprechendem Vakuum.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Verdampfungswärme dem Suspensionsvolumen in einer Heizphase vor der Verdampfungsphase (Kristallisationsphase) zugeführt, wobei Heizphase und Verdampfungsphase (Kristallisationsphase) alternierend solange betrieben werden, bis die notwendige Stufenausbeute erreicht ist.

Gemäß der Erfindung werden soviel Kristallisationsstufen mittels der Kristallisatoren (R_1 bis R_n) parallel betrieben, bis die erforderliche Reinheit im Kristallisat erreicht wird.

Bei der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Anordnung ist jedem Kristallisator eine bestimmte Reinheitsstufe zugeordnet, bspw. dem Kristallisator R_1 die Reinheitsstufe 1. Die Kristallisatoren sind bezüglich des Mutterlaugentransportes durch die Mutterlaugenleitungen von Kristallisator R_n nach Kristallisator R_{n-2} verschaltet. Das Kristallisat wird über die Kristallisatleitung nach jeder Kristallisation von der Stufe niedriger Reinheit in Richtung höherer Reinheit transportiert.

2. Ausführungsbeispiel

(Betreiben der Anordnung mit stationärer Kristallisatphase)

Bei einer weiteren möglichen Ausführungsform des Betriebes der erfindungsgemäßen Anordnung gemäß Fig. 2 verbleibt das Kristallisat,

während es den mehrstufigen Reinigungsprozess, bspw. Reinheitsstufe 1 ... 4, durchläuft, stationär in einem bestimmten Kristallisator.

Der Mutterlaugentransport erfolgt bezüglich der Reinheitsstufen nach dem gleichen Schema wie bei dem voran stehenden Ausführungsbeispiel

5 (Gegenstromführung von Reinheitsstufe n nach Reinheitsstufe n-2). Da aber die Kristallisatoren nach jedem Kristallisationsschritt andere Reinheitsstufen enthalten, muss die Verschaltung für den Mutterlaugentransport entsprechend flexibel sein. R0 dient wie in Fig. 1

als Lösegefäß für das Rohprodukt und der Mutterlauge von

10 Reinheitsstufe 2. Die Einspeisung der Lösung aus R0 erfolgt in den jeweiligen Kristallisator mit der Reinheitsstufe 1. Dieser wechselt nach jedem Kristallisationsschritt. Wenn in einem Kristallisator die höchste Reinheitsstufe erreicht ist, beginnt nach Austrag des Kristallisates mit

Einspeisung von Rohprodukt und Mutterlauge der Stufe 2 als Lösung der

15 Reinigungszyklus in diesem Kristallisator erneut. Die Kristallisationsschritte erfolgen nach demselben erfindungsgemäßen Verfahren in allen Kristallisatoren bezüglich der Prozessbedingungen zeitlich synchron und auf dieselbe Weise.

3. Ausführungsbeispiel

(Betreiben der Anordnung zur Trennung von Stoffgemischen)

Eine weitere Ausführungsform des Betriebes besteht in der Kombination von je zwei Anordnungen nach Fig. 1 oder Fig. 2 zu einer

25 Aufreinigungs- und einer Rückgewinnungssektion. Dabei besteht die

Möglichkeit nichteutektische Gemische vollständig zu trennen bzw. die Trennung bis zum theoretisch möglichen Grad durchzuführen. Das

Rohprodukt wird dann auf der Reinheitsstufe eingespeist, die seinem Verunreinigungsgrad entspricht. Alle Kristallisationsstufen mit höherem

30 Reinheitsgrad sind dann der Aufreinigungssektion und alle Stufen mit niedrigerem Reinheitsgrad sind der Rückgewinnungssektion zugeordnet. Unter Umständen ist es dabei sinnvoll, durch Rückführung von gereinigtem Kristallinat bzw. von Mutterlauge an den jeweiligen Enden der Reinigungskette den Auf- bzw. Abreinigungseffekt zu verstärken.

Der Vorteil der erfindungsgemäßen mehrstufigen Kristallisations-
technologie besteht darin, dass der kinetische Faktor des Stoffüberganges
sicher beherrschbar ist, das heißt, die Übersättigung und das
Kornwachstum werden so beeinflusst, dass nicht nur ein grobes, gut
5 abtrennbares Kristallinat entsteht, sondern auch eine maximale
Abreicherung der Verunreinigungen reproduzierbar erreicht wird.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren und mittels der
erfindungsgemäßen Anordnung sind die kritischen Parameter, welche
die Übersättigung und das Kornwachstum beeinflussen, in der Vielzahl
10 von Kristallisationsstufen in gleicher Weise und zeitlich synchron
steuerbar, so dass die Reproduzierbarkeit des Reinigungseffektes, der für
die Qualitätssicherung und die Validierung der Herstellverfahren
pharmazeutischer Wirkstoffe außerordentlich bedeutsam ist, gegeben ist.

15 Alle in der Beschreibung, den nachfolgenden Ansprüchen und der
Zeichnung dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in
beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

Bezugszeichenliste

	R0 bis R4	-	Kristallisatoren (Rührreaktoren)
5	11 bis 14	-	Mutterlaugenleitungen mit Absperrventil und Filtrationselement
	20 bis 24	-	Kristallisatleitungen mit Absperrventil
	30 bis 34	-	Absperrventile für die Lösungsmitteldosierung
	41 bis 44	-	Kondensatoren
	5	-	Vorratsgefäß für Abfall
10	6	-	Vorratsgefäß für reines Produkt
	7	-	Vorratsgefäß für Lösungsmittel
	80 bis 84	-	Absaugleitungen mit Absperrventil und Filtrationselement
	90 bis 96	-	Zugabeleitungen mit Absperrventil
15	99	-	zentrale Transportleitung
	n	-	ganze Zahl (≥ 0)

Patentansprüche

1. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen umfassend eine Vielzahl von Kristallisatoren, Mutterlaugenleitungen und Kristallisatleitungen, dadurch gekennzeichnet, dass
- 5 die Vielzahl von Kristallisatoren (R_0 bis R_n , wobei n ganzzahlig und ≥ 2 ist) n Mutterlaugenleitungen (11 bis $1n$) mit je einem Absperrventil, $n+1$ Kristallisatleitungen (20 bis $2n$) mit je einem Absperrventil (wobei n ganzzahlig sowie ≥ 0 ist) aufweist, wobei
- 10 die Kristallisatoren (R_0 bis R_n) über die Mutterlaugenleitungen (11 bis $1n$) und die Kristallisatleitungen (20 bis $2n$) so verbunden sind, dass im Betriebszustand ein Mutterlaugenfluss generierbar ist, der von einem Kristallisator zu dem übernächsten Kristallisator in Richtung abnehmender Reinheit gerichtet ist, und ein
- 15 Kristallisatfluss generierbar ist, der von einem gelösten, vor der Kristallisation stehenden Kristallisat in den nächsten Kristallisator in Richtung höherer Reinheit gerichtet ist, und die Anordnung $n+1$ Absperrventile (30 bis $3n$) zur Lösungsmitteldosierung, n Kondensatoren (41 bis $4n$) sowie ein
- 20 Vorratsgefäß (5) für Abfall (wobei n ganzzahlig sowie ≥ 0 ist), ein Vorratsgefäß (6) für reines Produkt und ein Vorratsgefäß (7) für Destillat- und / oder Frischlösungsmittel besitzt, die über Leitungen mit den Kristallisatoren verbunden sind.
- 25 2. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen umfassend eine Vielzahl von Kristallisatoren, Mutterlaugenleitungen und Kristallisatleitungen, dadurch gekennzeichnet, dass die Vielzahl von Kristallisatoren (R_0 bis R_n , wobei n ganzzahlig und ≥ 2 ist) mit je einer Absaugleitung (80 bis $8n$) mit Absperrventil sowie je einer
- 30 Zugabeleitung (90 bis $9n$) mit Absperrventil, n Kondensatoren (41 bis $4n$), einem Vorratsgefäß (5) für Abfall, einem Vorratsgefäß (6) für reines Produkt und einem Vorratsgefäß (7) für Destillat- oder Frischlösungsmittel mit nachgeordnetem Absperrventil (30) zur
- 35 Lösungsmitteldosierung (wobei n ganzzahlig sowie ≥ 0 ist) verbunden ist, wobei alle Kristallisatoren (R_0 bis R_n) und alle Vorratsgefäße ($5 - 7$) mit ihren Absaugleitungen (80 bis $8n$) oder

- Zugableitungen [90 bis 9(n+2)] über eine zentrale Transportleitung (99) verbunden sind, so dass im Betriebszustand ein Mutterlaugenfluss generierbar ist, der von einem Kristallisator mit der Reinheitsstufe n zu dem übernächsten Kristallisator mit der Reinheitsstufe n-2 in Richtung abnehmender Reinheit gerichtet ist.
3. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mutterlaugenleitungen / Absaugleitungen zur möglichst vollständigen Abtrennung der Mutterlauge mit einem Filtrationselement versehen sind.
4. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass alle Kristallisatoren (R0 bis Rn) und Vorratsgefäße (5; 6; 7) einer gemeinsamen Vakuumquelle und einem gemeinsamen Vakuumregler sowie einer Inertgasquelle zugeordnet sind.
5. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass alle Kristallisatoren aus einer gemeinsamen Heizquelle parallel versorgt und jeder einzelne Kristallisator mit einem Regelsystem ausgerüstet ist, mittels dessen die Innentemperatur während der Heizphase steuerbar ist.
6. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass den Kristallisatoren (R1 bis Rn) je ein Kondensator sowie eine gemeinsame Destillatvorlage zugeordnet ist, aus welcher Frischlösungsmittel auf die einzelnen Kristallisatoren verteilbar ist.
7. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass alle Kristallisatoren (R0 bis Rn) mit

Füllstandsregelung und Schaltventil (30 bis 3n) in der Zuleitung des Frischlösungsmittels versehen sind.

- 5 8. Anordnung zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Zugabeleitungen (90 bis 9n) der Kristallisatoren mit ihren Absperrventilen verschlossen sind, wobei die Lösungen und Lösungsmittel über die Absaugleitungen (80 bis 8n) zugebbar sind.
- 10 9. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip unter Verwendung einer Anordnung gemäß einem oder mehrerer der Ansprüche 1 und 3 bis 7 bei dem Kristallinat und Mutterlauge in den einzelnen Kristallisationsstufen (R0 bis Rn) batchweise im Gegenstrom zueinander geführt werden, wobei nach der Kristallisation, 15 beginnend mit der Kristallisationsstufe der niedrigsten Reinheit, die Mutterlauge innerhalb des Kristallisators vom Kristallinat abgetrennt, diese Mutterlauge in die übernächste Kristallisationsstufe in Richtung absteigender Reinheit transportiert wird, wohingegen das Kristallinat in der Kristallisationsstufe 20 verbleibt und dort, mit der Mutterlauge aus der übernächsten Kristallisationsstufe höherer Reinheit und/oder mit Frischlösungsmittel versetzt, gelöst, anschließend beginnend in der Kristallisationsstufe der höchsten Reinheit in die nächste Kristallisationsstufe in Richtung höherer Reinheit transportiert und 25 dort zeitgleich mit allen anderen Kristallisationsstufen einer Kristallisation unterzogen wird.
- 30 10. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip unter Verwendung einer Anordnung gemäß einem oder mehrerer der Ansprüche 2 bis 8 bei dem Kristallinat und Mutterlauge in den einzelnen Kristallisationsstufen batchweise im Gegenstrom zueinander geführt werden, wobei nach der Kristallisation, beginnend mit der Kristallisationsstufe der 35 niedrigsten Reinheit, die Mutterlauge innerhalb eines Kristallisators vom Kristallinat abgetrennt, diese Mutterlauge in die übernächste Kristallisationsstufe in Richtung absteigender Reinheit transportiert

5 wird, wohingegen das Kristallinat in der Kristallisationstufe verbleibt und dort mit der Mutterlauge aus der übernächsten Kristallisationsstufe höherer Reinheit und/oder mit Frischlösungsmittel versetzt, gelöst und zeitgleich mit allen anderen Kristallisationsstufen einer Kristallisation unterzogen wird.

10 11. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass in den einzelnen Kristallisationsstufen während der Kristallisation im Parallelbetrieb unter gleichen Temperatur- und Druckverhältnissen, bezogen auf die Einsatzmenge anteilig die gleiche Menge Lösungsmittel kontinuierlich verdampft wird.

15 12. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Übersättigungen und Ausbeuten in allen Kristallisationsstufen synchronisiert werden.

20 13. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine kontinuierliche Eindampfung unter Vakuum erfolgt und die hierzu erforderliche Verdampfungswärme dem Suspensionsvolumen entzogen wird, das sich dabei
25 entsprechend abkühlt.

30 14. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Vakuum für alle Kristallisatoren gleich und synchron als zeitlich gesteuerte Vakuumfunktion in einem definierten Zeitfenster ausgeführt wird.

35 15. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Vakuumfunktion zeitlich so gesteuert wird, dass nach der Primärkeimbildung die weitere Kristallisation

durch Kristallwachstum erfolgt und eine erneute Keimbildung verhindert wird.

- 5 16. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Vakuumfunktion der Kristallisationsphase einer Stufe mit dem Siedepunkt bei Normaldruck beginnt und mit dem Siedepunkt nahe Raumtemperatur unter entsprechendem Vakuum endet.
- 10 17. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Verdampfungswärme dem Suspensionsvolumen in einer Heizphase vor der
15 Verdampfungsphase (Kristallisationsphase) zugeführt wird.
18. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Heizphase und die Verdampfungsphase
20 (Kristallisationsphase) alternierend solange betrieben werden, bis die notwendige Stufenausbeute erreicht wird.
19. Verfahren zur Herstellung von hochreinen Kristallen im Gegenstromprinzip gemäß Anspruch 9 oder 10, dadurch
25 gekennzeichnet, dass R1 bis Rn Kristallisationsstufen parallel betrieben werden, bis die erforderliche Reinheit im Kristallisat erreicht wird.
- 30 20. Verfahren zur Trennung von Stoffgemischen unter Verwendung der Kombination von zwei Anordnungen gemäß einem oder mehrerer der Ansprüche 1 bis 8, die im Verfahren gemäß einem oder
35 mehrerer der Ansprüche 9 bis 19 betrieben werden, wobei die eine Anordnung als Aufreinigungssektion und die andere Anordnung als Rückgewinnungssektion betrieben und das Rohprodukt auf der Reinheitsstufe eingespeist wird, die seinem Verunreinigungsgrad entspricht.

1 / 2

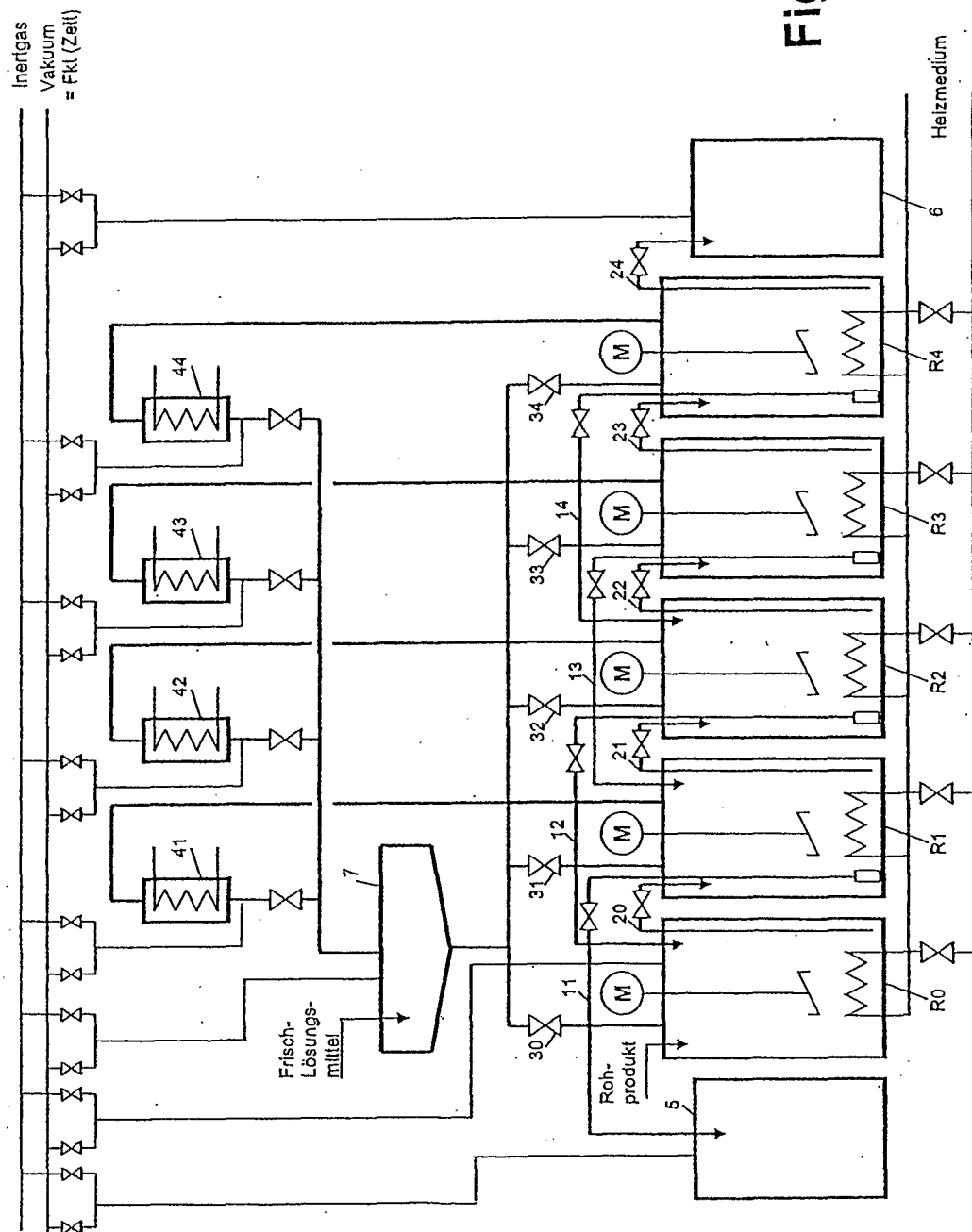
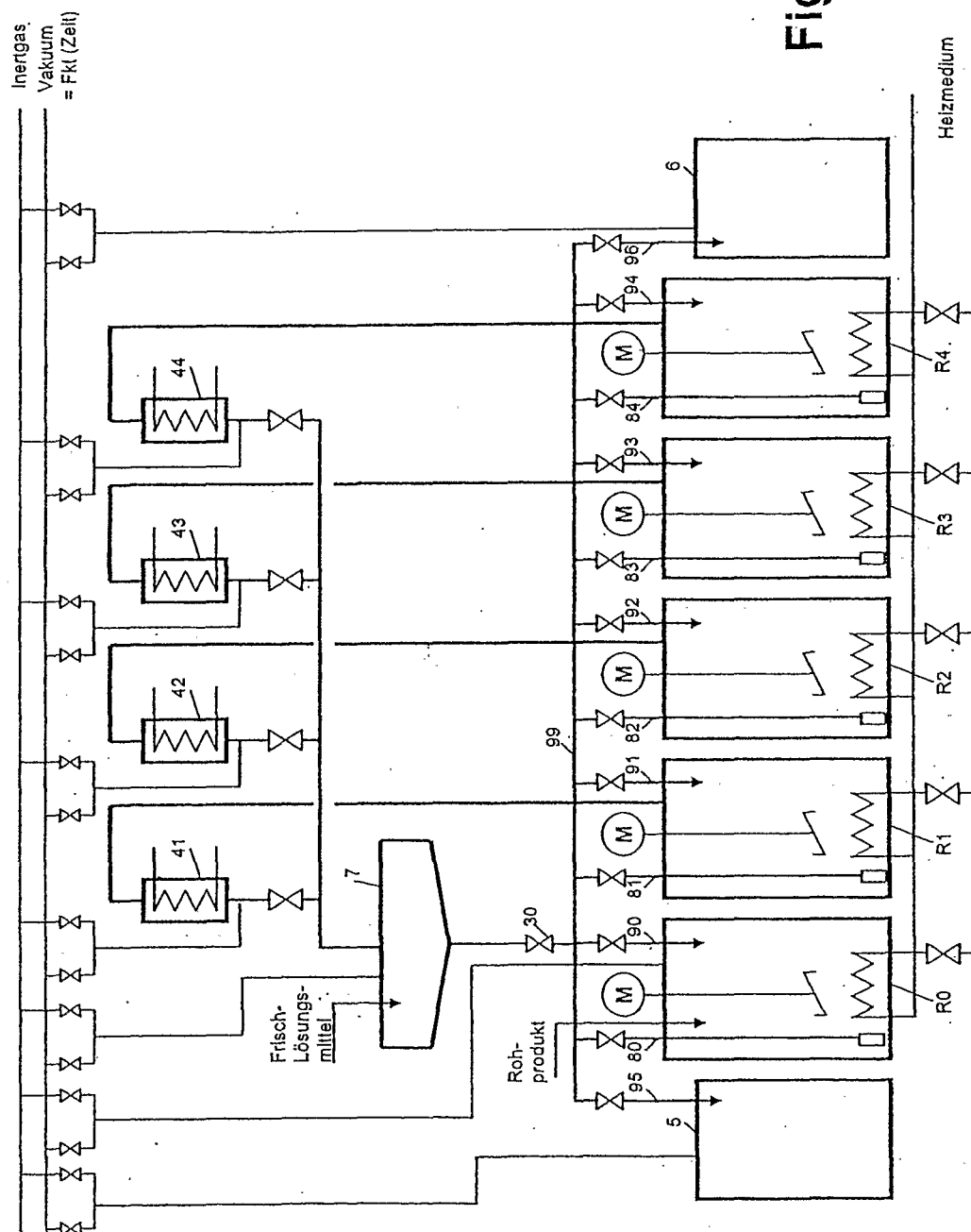


Fig. 1

2/2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DE2009/000603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. B01D9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 154 395 A (STINE LAURENCE O ET AL) 27 October 1964 (1964-10-27) cited in the application column 5, line 15 - column 11, line 55; figure 1	1-20
A	US 2 579 421 A (EGAN CLARK J) 18 December 1951 (1951-12-18) column 2, line 10 - column 8, line 20	1-20
A	US 5 466 266 A (GRIFFITHS KENNETH F [US]) 14 November 1995 (1995-11-14) the whole document	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2009

Date of mailing of the international search report

23/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Roider, Josef

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2009/000603

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3154395	A	27-10-1964	NONE	
US 2579421	A	18-12-1951	NONE	
US 5466266	A	14-11-1995	EP 0721791 A1	17-07-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2009/000603

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. B01D9/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

B01D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 154 395 A (STINE LAURENCE O ET AL) 27. Oktober 1964 (1964-10-27) in der Anmeldung erwähnt Spalte 5, Zeile 15 - Spalte 11, Zeile 55; Abbildung 1	1-20
A	US 2 579 421 A (EGAN CLARK J) 18. Dezember 1951 (1951-12-18) Spalte 2, Zeile 10 - Spalte 8, Zeile 20	1-20
A	US 5 466 266 A (GRIFFITHS KENNETH F [US]) 14. November 1995 (1995-11-14) das ganze Dokument	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. September 2009

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/09/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Roider, Josef

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2009/000603

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3154395	A	27-10-1964	KEINE		
US 2579421	A	18-12-1951	KEINE		
US 5466266	A	14-11-1995	EP	0721791 A1	17-07-1996