

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5021466号  
(P5021466)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日(2012.6.22)

|                         |           |              |         |
|-------------------------|-----------|--------------|---------|
| (51) Int. Cl.           |           | F 1          |         |
| GO 1 N 30/42            | (2006.01) | GO 1 N 30/42 |         |
| BO 1 D 15/08            | (2006.01) | BO 1 D 15/08 |         |
| BO 1 D 15/00            | (2006.01) | BO 1 D 15/00 | 1 O 1 A |
| GO 1 N 30/46            | (2006.01) | GO 1 N 30/46 | A       |
| GO 1 N 30/26            | (2006.01) | GO 1 N 30/26 | H       |
| 請求項の数 5 (全 14 頁) 最終頁に続く |           |              |         |

|               |                               |           |                     |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2007-517065 (P2007-517065)  | (73) 特許権者 | 504109610           |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年5月14日 (2005.5.14)        |           | バイエル・テクノロジー・サービシーズ・ |
| (65) 公表番号     | 特表2008-500544 (P2008-500544A) |           | ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテ |
| (43) 公表日      | 平成20年1月10日 (2008.1.10)        |           | ル・ハフツング             |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2005/005313             |           | Bayer Technology Se |
| (87) 国際公開番号   | W02005/113101                 |           | r v i c e s G m b H |
| (87) 国際公開日    | 平成17年12月1日 (2005.12.1)        |           | ドイツ連邦共和国51368レーフェルク |
| 審査請求日         | 平成20年5月12日 (2008.5.12)        |           | ーゼン                 |
| (31) 優先権主張番号  | 102004025000.6                | (74) 代理人  | 100100158           |
| (32) 優先日      | 平成16年5月21日 (2004.5.21)        |           | 弁理士 鮫島 睦            |
| (33) 優先権主張国   | ドイツ (DE)                      | (74) 代理人  | 100068526           |
| 前置審査          |                               |           | 弁理士 田村 恭生           |
|               |                               | (74) 代理人  | 100132263           |
|               |                               |           | 弁理士 江間 晴彦           |
|               |                               |           | 最終頁に続く              |

(54) 【発明の名称】 複数のカラムを組み合わせたクロマトグラフィーを用いて化学品および医薬品を調製する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

擬似移動床式クロマトグラフィー法によって物質混合物を分離する方法であって、  
吸着体が充填され、かつ、直列に接続された2つ以上のクロマトグラフィーカラムから  
成るカラム回路に対して、溶離液と分離される物質混合物とを連続的に供給し、

溶離液と分離される物質混合物とが供給されたカラム回路の箇所とは異なるカラム回路  
の箇所から、分離された成分を少なくとも1種類含んで成る抽出液ストリームと、その分  
離された成分とは異なる成分を少なくとも1種類含んで成るラフィネート・ストリームと  
を連続的に抜き出し、

液体が供給されるカラムおよび液体が拔出されるカラムが順次切り替わるように液体供  
給箇所および液体拔出箇所を順次開けることによって、物質混合物と溶離液とから成る液  
体の移動相と固体相の吸着体とを相対的に移動させており、

1つの溶離液供給ポンプおよび溶離液補償容器のみを用い、該溶離液供給ポンプは、該  
溶離液補償容器の後方側に位置し、循環用の循環ポンプに取って替わり、

前記溶離液補償容器の後方側に位置する前記溶離液供給ポンプによって、一定の流れの  
溶離液ストリームを前記直列に接続された2つ以上のクロマトグラフィーカラムの第1カ  
ラムにのみ直接的に送液し、また

質量流れの制御に際して、溶離液補償容器の充填レベルを制御することによって、全体  
の物質収支を合わせている、ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

擬似移動床式クロマトグラフィー法での循環に、多くとも4つのポンプを用いることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

抽出液またはラフィネートの抜き出しを行う排出ポンプを制御バルブの代わりに少なくとも1つ用いることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

オンライン検出および制御バルブを用いることによって、循環に際して汚染された溶離液を自動的に抜き出すことを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

循環に際して戻されるストリームを測定することによって質量流れの制御の精度を向上させており、それゆえ、測定データの収支を用いて冗長化が達成されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化学物質（例えば、キラル医薬物質、異性体または生体分子）の調製に際して、擬似移動床方式（SMB＝向流クロマトグラフィー）に基づいて、小規模または生産規模で混合物物質の分離を行うクロマトグラフィー法に関する。

【背景技術】

【0002】

SMBは、吸着体と移動相（液体状態、ガス状態または超臨界状態の移動相）との向流状態を模擬することによって、物質を連続的に分離する方法である。

20

【0003】

米国特許第3706612号（A. J. de RossetおよびR. W. Neuzil）には、パイロットスケールの擬似移動床ユニットが開示されている。米国特許第3706612号には、そのような擬似移動床ユニットを大きいスケールで実施する際の操作上の問題が開示されていると共に、プロセスにおいて液体を循環させるべく循環ポンプを用いることが開示されている。この米国特許に開示されている発明では、逆流を防止するために、各々の吸収床の開始端にバルブを使用している。

【0004】

30

米国特許第4434051号（M. W. Golem）には、単一のロータリーバルブに代えて多方向バルブを数多く用いて向流クロマトグラフィーを実施する装置が開示されている。

【0005】

ジャーナル・オブ・クロマトグラフィー（Journal of Chromatography）590（1992）の第113頁～第117頁には、キラル吸着体でのラセミ混合物の分離が開示されており、代替的な態様として、8つの吸着チャンバーおよび4つのロータリーバルブを用いている。

【0006】

米国特許第3268605号には、3つの主ストリームの流速を流量調整弁で制御する一方、4つのストリームを圧力調整弁で制御する制御システムが開示されている。キラル物質系に対する同様の分離機構が、国際特許公開（WO）第92/16274号（Bayer AG）に開示されている。この国際特許公開92/16274号には、吸着体の向流を模擬するために、多くの2方向バルブを用いている。

40

【0007】

しかしながら、上述した従来技術の全ては、循環ポンプのホールドアップ体積によって分離性能が損なわれており、それを非同期タイミング、カラム長さの変更または流れ調整などの付加的な手段によって補う必要がある。例えば、欧州特許（EP-A1）第0688590号（セファレックス（Sepharex）/ノヴァセップ社（Novasep））に開示されている「体積を減じることによる循環ポンプのデッド・スペースの補償（T

50

otvolumenkompensation der Kreislaufpumpe durch Reduktion des Volumens)」；欧州特許（EP-A1）第0688589号（セファレックス/ノヴァセップ社）に開示されている「非同期タイミング」；欧州特許（EP-A1）第0688589号（セファレックス/ノヴァセップ）に開示されている「循環ポンプの流量変更（Durchsatzänderung der Rezykliepumpe）」参照のこと。ノヴァセップ社のドイツ特許（DE-A1）第19833502号には、SMB系の圧力による制御を、少なくとも2つの処理量を同時に変化させることによって行うことが開示されている。

【0008】

結果的には、1つのゾーンで非同期タイミングを行うことから、より多くのゾーンまたは全てのゾーンで非同期タイミングを行うように更なる開発が行われている（国際特許公開00/25885号参照）。

10

【0009】

例えば、国際特許公開（WO-A）第93/04022号（ダイセル）には、光学分割にSMBを用い、その後、不要な異性体を再ラセミ化することが開示されている。また、国際特許公開（WO-A）第91/13046号（ダイセル）では、光学分割にキラル固定相を用いたSMBを使用しており、SMB技術の利用が示されている。

【0010】

例えば、米国特許第4499115号、同5685992号、同5762806号、欧州特許（EP-A1）第960642号およびドイツ特許（DE-A1）第19833502号には、擬似向流クロマトグラフィーにおいて内部質量流および外部質量流を制御する従来技術が開示されている。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

常套的には、流体の移送に5つポンプが用いられる。フィード・ライン、溶離液ライン、抽出液ラインおよびラフィネート・ライン等の供給ラインおよび出口ラインには各々ポンプが配置されており、閉回路内には更なるポンプが配置されている。固体の向流が擬似されるように、所定の時間間隔を経た後に、時間間隔が再設定される。即ち、適当なバルブ回路を用いることによって、供給箇所および抽出し箇所を流体相の流れ方向に沿って隣のカラムへと移動させている。従って、循環ポンプは、サイクルに際して、各々のゾーンを「移動」し、種々の流れを形成している。

30

【0012】

図2は、常套的なSMB法を示している。SMB法の実施に際して、流体ストリームは、吸着体が充填されている多くの固定床カラムを循環するように流れる。ユニットは、フィード・ストリーム、脱着剤ストリーム（または脱離液ストリーム）、抽出液ストリーム、ラフィネート・ストリームの連続的な供給または抽出し行われる4つの機能ゾーンに分けられている。これらの機能ゾーンは、特別な分離機能または処理機能を各々有している。図2には、循環ポンプによって移送を行う循環ストリームが示されている。各々の機能ゾーンは、いずれも1つまたは複数のクロマトグラフィーカラムを有しており、ストリームが外部から供給される箇所とストリームが抽出される箇所との間に配置されている。SMBユニットの循環状態が定常状態にある場合に形成される「分離される主成分の濃度プロファイル」は、図2の右側に示している（操作パラメーターは適当に選択されている）。尚、濃度プロファイルは、サイクルの終了時の濃度プロファイルを示しており、ストリームの外部供給箇所とストリームの抽出箇所とに対応するように示している。

40

【0013】

図3および図4は、バルブを個別に備えた常套的なSMB法の装置構成を模式的に示している。尚、図3および図4は、それぞれ2つの連続するサイクル状態を示している。カラム2の供給ラインには、フィード・ストリームと溶離液ストリームとを切り換えるバルブが個々に設けられている一方、カラム3の出口ラインには、ラフィネート・ストリーム

50

と抽出液ストリームと循環ストリームとを切り換えるバルブが個々に設けられている。各々の更なるサイクルに際しては、バルブ回路が隣のカラムへと移るように順次切り換えられている（または逐次切り換えられている）。

【 0 0 1 4 】

カラム同士を接続する接続ラインの長さが種々に異なり、また、そのような接続ラインがカラム体積に対して無視できない程のデッド・スペースを有する場合には、分離性能が損なわれることになるので、対処が必要である。その対処手段としては、バルブの非同期な切換え（欧州特許（E P - A 1）第 6 8 8 5 8 9 号参照）、ゾーン体積の特別な調整（欧州特許（E P - B 2）第 6 8 8 6 9 0 号参照）または循環ポンプの出力の調整（欧州特許（E P - B 1）第 6 8 8 5 8 8 号参照）がある。

10

【 0 0 1 5 】

意図した通りの連続運転を行うためには、内部質量流量および外部質量流量を考えられ得る程度に最も正確に設定することが不可欠である。このため、常套的には、供給される質量流量および抜き出される質量流量の 4 つの質量流量（ $Q_F$ 、 $Q_D$ 、 $Q_{E_x}$  および  $Q_{R_{a f}}$ ）のうち 3 つの質量流量を常に制御すると共に、系の圧力が一定に維持されるように、特別な系圧力によって 4 つの流れを再調整して、全体の物質収支を合わせている。

【 0 0 1 6 】

それゆえ、SMB法を実施する従来のクロマトグラフィー・ユニットは、次のような欠点があった。

質量流量の全ての異常を、圧力制御によってできるだけ早く正確に補償しなければならず、ある場合では、圧力制御自体が、操作に関連した圧力変動（例えば、周期的な切換えによる圧力変動など）に起因して相当に乱される。

20

圧力制御で物質収支を合わせるには、長期にわたる閉ループの循環が必要である。それゆえ、例えば不純物を排出する等のために、循環を一時的に開放することが不可能である。内部の循環ポンプには、質量流量が連続的に変化する問題が生じ得る。更に、切換えに起因してデッド・スペースが変化するという必然的な不具合が生じ、それを補償しなければならない。上述したように、かかる不具合を補償することは困難であり、このことは、サイクル時間が短く、より厳密な分離を行う場合には特に困難といえる。

【 0 0 1 7 】

SMB法での回路の運転に際しては、4 つの内部質量流量（ $Q_I$ 、 $Q_{I I}$ 、 $Q_{I I I}$  および  $Q_{I V}$ ）および 4 つの外部質量流量（ $Q_F$ 、 $Q_D$ 、 $Q_{E_x}$  および  $Q_{R_{a f}}$ ）が一般的に関連しており、以下で示す物質収支に従って相互に関連している。

30

（式 1）

$$Q_I = Q_D + Q_{I V}$$

$$Q_{I I} = Q_I - Q_{E_x}$$

$$Q_{I I I} = Q_{I I} + Q_F$$

$$Q_{I V} = Q_{I I I} - Q_{R_{a f}}$$

【 0 0 1 8 】

処理ポイントの設定には、3 つの外部質量流量、1 つの内部質量流量およびピリオドタイム（*timing period*）を特定しなければならず、それらを、分離により所定の生成物純度となる経済的に最適な運転ができるように特定しなければならない。尚、ピリオドタイムによって、向流に流れる固定相の見かけ「速度」が決められる。

40

【 0 0 1 9 】

しかしながら、どの従来技術でもSMBの運転に際して、循環ポンプを基本的に用いているので、かかるポンプのホールドアップ体積（*hold up volume*）に起因した上述の問題が引き起こされることになる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 0 】

今回の発明に際しては、予想とは異なる結果が得られ、SMB法において循環ポンプを用いずに流体循環を維持できることを見出した。

50

## 【0021】

本発明は、上述したようなポンプを5つ備えた常套的な構成ではなく、ポンプを4つ備えた構成を有するSMB法に關している。この4つのポンプ構成では、抽出液ストリーム、ラフィネート・ストリームおよび供給ストリームが送液されると共に、溶離液ストリームが一定の流れで送液される。2つの流出ストリームに対しては、強制的に送液を行う吐出ポンプの代わりに、制御バルブを用いることも可能である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0022】

図1は、本発明のSMBクロマトグラフィーの原理を示している。主としてユニットのみを模式的に示している。例えば、配管経路は図面に含まれているが、バルブ回路および他の計装品は省略している。更に、全体が良く理解できるように、図示する矩形の要素は、機能ゾーンを表しており、個々の分離カラムを表しているものではない。記号「FI」は、連続流測定を表している。記号「FIC」および「LIC」は、連続流調整およびレベル調整をそれぞれ表しており、それゆえ、連続流またはレベル（液面）の調整に必要な測定デバイスおよび制御デバイスがそれぞれ設けられている。それぞれ異なる下付き記号が付されている「Q」は、クロマトグラフィー・ユニットの或る箇所における質量流量を表している。

10

## 【0023】

図1を見て分かるように、循環ストリームは、中間コンテナで遮断/分離されている。これにより、質量流量をロバスト制御できることに加えて、不純物が含まれている可能性を有するフラクションを運転中に抜き出すことができる。尚、フラクションの抜き出しは、例えばUV、NIR、RIまたはUSなどの適当なオンライン分析（図1では「QIS」で表す）によって決定することができる。中間コンテナの下流側に設けられているポンプによって、一定の流れの溶離液ストリームが、SMBクロマトグラフィー・ユニットの第1分離カラムへと送液される。尚、かかる溶離液ストリームの送液は、溶離液がSMBクロマトグラフィー・ユニットから抜き出される否か、または、溶離液が中間コンテナを介して閉ループの循環状態で戻されるか否かに拘わらず行われる。

20

## 【0024】

循環ポンプを用いずに溶離液ポンプで一定流れの溶離液ストリームを得るに際して、非同期タイミング（*asynchronous timing*）、カラム長さの変更またはフロー調整などの付加的な手段（従来技術で用いられる手段）によって、分離性能を損なう循環ポンプのホールドアップ体積を補償しなくてもよい。また、本発明のクロマトグラフィー・ユニットのホールドアップが最適化された回路によって、本発明の方法の分離性能が既に直接的に達成されている。従って、1つのゾーンで非同期タイミングを行うことから、より多くのゾーンまたは全てのゾーンで非同期タイミングを行おうとする更なる開発は必要ないといえる。

30

## 【0025】

更に、循環流の汚染された溶離液フラクションの抜き出しに起因するクロマトグラフィー・ユニットの面倒な中断またはスタートアップおよび停止は回避されている。そのため、ロバスト制御がより十分に行えることに加えて、本発明の方法の経済性が更に向上することになる。

40

## 【0026】

本発明で向流操作されるマルチカラム・クロマトグラフィーは、より十分に分離を行うことができるので、効率よく一体的に、化学品および医薬品を調製することができる。従って、リアクターを上流側に接続することができ、出発材料を、マルチカラム・クロマトグラフィー・ユニットへと送られるフィードとして直接的に供給することができる。同様に、例えばpHまたは温度を変化させて再ラセミ化する更なる再調整または反応を行った後の不要なフラクションの回収は、フィード混合物またはリアクターでより効率的に行うことができる。

## 【0027】

50

本発明の方法は、処理量がより多く、生成物 ( p r o d u c t ) の希釈がより少なく、そして、流れるフローがより一定となり、処理ポイントを理論的に最適となるように選択することができるので、蒸発工程、乾燥工程および/または晶析工程による溶剤処理および生成物処理を下流ストリームに対してより効率的に行うことができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の好ましい態様では、新規なモジュール式バルブシステム ( M V S ) が供される。この M V S 自体も、本発明の対象である。本発明の M V S は、1 方向フィッティング ( o n e - w a y f i t t i n g ) または多方向フィッティング ( m u l t i w a y f i t t i n g ) に取って替わるものであり、その汎用性に特徴を有している。切換えが行われることになるプロセス経路には、単一の分配体としてのバルブ・ヘッドが組み込まれる。更に、プロセス・パラメーター ( 例えば、圧力、温度または濃度 ) は、適当な手段によって決められる。M V S は、コンパクトな構成、モジュール拡張性、c G M P に関連する特徴 ( デッド体積がなく、良好な洗浄特性を有すること )、および、より容易なメンテナンスの点で特徴を有している。バルブシート ( または弁座 ) は非常に簡単に取り替えることができ、バルブシートを必要に応じて調整することができる。コンパクトであり、サイクル回数を多くして回路時間を非常に短くすることができる。このように大きな改善点を有しているので、パイロット規模および生産規模でユニットでの利用性が著しく増す。更に、本発明の M V S を用いれば、理論上最適に近い状態でユニットを運転することができるので、ユニット全体の処理量 / 生産量が増すことになる。

【 0 0 2 9 】

モジュール構造を有し、空気圧で作動するバルブは、国際特許公開第 0 3 / 0 5 2 3 0 8 号に開示されているように既知である。このバルブは、バルブスピンドルの閉ストロークが非常に短いという特徴を有するものの、その構造に起因して、一方向の流れしか許容しないので、本発明での使用には適さない。

【 0 0 3 0 】

本発明の方法に適合させるべく S M B 法が簡素化され、改良された好ましい態様を得るためには、以下のような機能を備えたバルブを開発する必要がある。

開 / 閉に際して閉鎖時間が極めて短い

磨耗することなく、多くの切換えサイクルを行うことができる

生成物が流れることになるデッド・スペース ( または生成物スペース ) が非常に小さい

構造的な寸法が小さい

バルブの両側から生成物が流れることができる

逆方向に流すことによって洗浄を行える

C I P ( 定置洗浄 : C l e a n i n g i n p l a c e ) または S I P ( 定置滅菌 : S t e r i l i z a t i o n i n P l a c e ) を簡単に実施できる

更には、高圧および高温のプロセス条件によってバルブ機能が制約を受けないバルブが好ましい。非常に狭いスペースに多くのバルブを備えた回路を得る場合には特に、モジュール設計の点で部品が少なくコンパクトになっており、ホールドアップが少なく、更には、切換えプロセスで分離特性が良いバルブが必要とされる。また、短い切換え経路であってもユーザーが実際のバルブ位置を常時確認できるように、バルブが位置表示器を備えていることが理想的である。制御エネルギーが異常となった場合に生成物スペースが所定の安全状態となるように自動的または機械的に切換えが行われることが好ましい。

以上のような条件を完全に満足するようなバルブは、従来技術の既知のバルブについて言えば存在しない。

【 0 0 3 1 】

驚くべきことに、本発明の M V S は、上述の条件を特に満たしている。この本発明の M V S は、本発明のバルブが少なくとも 1 つ設けられたマスターボード ( 1 0 ) ( m a s t e r b o a r d ) を有して成る。本発明のバルブは、バルブハウジング ( 2 0 ) および制御ハウジング ( 3 0 ) を有して成る。制御ハウジング ( 3 0 ) は、空気圧スペースを内部に有しており、その空気圧スペースは、シール ( 3 2 ) を備えたピストン ( 3 1 ) によ

って下方制御スペース(33)と上方制御スペース(34)とに分けられている。閉プレート(35)および付加的なシール(36)によって、下方制御スペースとバルブハウジングとが隔てられている。ピストン(31)には、バルブスピンドル(37)(または弁心棒37)が設けられている。バルブスピンドル(37)は、バルブハウジングを通してマスターボードの領域に設けられたシールシートにまで延在している。バルブハウジングと制御ハウジングとは、シール(22)を備えた中央プレート(21)を介して相互に接続されている(即ち、バルブハウジングが第1固定手段で固定されている)。バルブハウジングは、関連するシール(12)を用いて第2固定手段のシールシート(11)によってマスターボードに相対的に配置されており、それによって、マスターボードにて横断方向チャンネル(14)を有する供給チャンネル(13)とバルブハウジングおよびシールシートの生成物スペース(または生成物空間)とが接続されている。生成物が排出される排出チャンネル(15)は生成物スペースと連通しているため、供給チャンネル(13)および排出チャンネル(15)からフロー・チャンネルが形成されている。バルブスピンドルが、上方制御スペースを通して制御ハウジングの外側にまで延在すると共に、バルブハウジングを通してシールシートにまで延在している。バルブスピンドルは、バルブシートに対して封止可能な輪郭形状を有しており、閉位置にあるときは、横断方向チャンネルを完全に閉鎖して生成物流れを止める。シールシートの半分がシールと共にマスターボードに配置され、シールシートの残りの半分がシールと共にバルブハウジングに配置されており、全てのバルブ部品が中央に位置することになる。

10

**【0032】**

20

更に、MVSでは、空間を無駄なく使用して多くのバルブを設けることができるという特長を有している。かかるMVSでは、共通の中央供給チャンネルを備えた共通のマスターボードによって、用いられるバルブ数の横断方向チャンネルを有する少なくとも2つのバルブシートが設けられている。これにより、デッド・スペースの特に少ないブロック・バルブを得ることができ、クロマトグラフィーで必要とされる厳密な物質分離を適切に制御できる。

**【0033】**

更なる態様において、このような本発明のバルブは、圧力が加えられる制御スペースおよび生成物スペースが、圧力が加えられないスペースから隔てられている特長を有しており、その点でリークのモニタリングが可能となっている。

30

**【0034】**

本発明のバルブでは、バルブスピンドルとシールシートとから成る対が、特にシールを可能にする輪郭形状を備えている。そのような対では、種々の輪郭形状および材料から成る同心状のシール輪郭形状を有しており、その結果、バルブが閉位置にある場合には、生成物流れを安全に止めることができる。ちなみに、対の輪郭形状は円形～円錐形などの形状を有していることが好ましい。

**【0035】**

バルブスピンドルおよびシールシートの更に好ましい輪郭形状としては、球形および円錐形などから成る窪んだ形状および/または隆起形状の設計であるものの、そのような形状と平面とを組み合わせたような輪郭形状も可能である。

40

**【0036】**

ある態様のバルブスピンドルの設計では、バルブスピンドルの封止端部が球形状に形成され、封止機能にとって極めて滑らかな面を備えた輪郭形状となっている。球形状のバルブスピンドルの好ましい態様では、球体がバルブスピンドルの端部に設けられており、より好ましくは、球体の半分がバルブスピンドルから突出するように球体がバルブスピンドルに設けられている。

**【0037】**

本発明では、マスターボードに設けられるバルブの種々の態様に応じて、本発明のバルブを少なくとも2つ設けることができるという有利な効果が奏される。マスターボードは、正方形ロッド形状または六角形ロッド形状を有するように設計されており、特に好まし

50

くは十二面体までの多角形状を有している。マスターボードに設けられているバルブの数は、マスターボードの全ての面の数から1～2減じた数である。共通のマスターボードを用いることによって、非常に狭いスペースに2個、3個、4個のバルブおよびそれよりも多いバルブを設けることが可能である。尚、生成物の供給および排出が中央領域で行われるように、1つの領域または2つの領域がマスターボードには残されている。

【0038】

制御ハウジングからのバルブスピンドルを延長することによって、その時点のバルブ位置を示す位置検出器を外部に設けることが可能となる。

【0039】

それゆえ、本発明は、制御ハウジングおよび関連する内部部品を各々備えたバルブハウジングが少なくとも2つ設けられたマスターボードから構成されているブロック・バルブであって、各々の制御ハウジングに位置表示機が設けられたブロック・バルブにも関している。

10

【0040】

位置表示機によって、オペレーターは実際のバルブ位置を目視により確認することができる。かかる位置表示機は、電気的および/または電子のおよび/または機械的に信号を発生させる表示機である。従って、かかる目視確認用の位置表示機を安価に製造できる。

【0041】

本発明のバルブの好ましい態様では、バルブシートが、マスターボードに完全に配置されている。

20

【0042】

バルブスピンドルの閉ストロークは、好ましくは5mm未満であり、より好ましくは3mm未満、更に好ましくは1mm未満である。

【0043】

バルブ製造に用いる材料としては、あらゆる金属材料および非金属材料を用いることができる。

【0044】

更なる態様では、バルブスピンドルの輪郭形状とシールシートの輪郭形状に起因してバルブがシールされることになるが、バルブスピンドルとシールシートとの同心状シール領域の直径が、横断方向チャンネルの直径よりも大きく、好ましくは、かかる同心状シール領域が、横断方向チャンネルの直径の1.1～1.3倍となっている。特に好ましくは、シールシートにおける同心状シール領域の直径が、横断方向チャンネルの直径の1.4～1.6倍となっている。

30

【0045】

クロマトグラフィー・ユニットにおいては、本発明のバルブによって、分離される生成物の流れを迅速に切換えることができる。中央のマスターボードを備えた小さい構造のブロック・バルブは、クロマトグラフィー・ユニットでの使用に特に適している。

【0046】

本発明のクロマトグラフィー・ユニットは、直列に接続された複数のカラムから実質的に構成されている。カラム同士は、相互に随意に切り離すことができるようになっている。バルブは、生成物供給および生成物排出ラインに起因して連続的に加圧されている。更に、バルブは、短い時間間隔で交互に切り換えられるようになっており、それによって、迅速で正確な分離が可能となり、例えば異なるフラクション（生成物仕様）を得ることができる。開閉に伴う短い閉ストロークに起因して生成物が一般的に高価になる。バルブは、切換えサイクルが多くても耐リーク性が高く、その点で高い機能性を有しているので、バッチ式のクロマトグラフィー・ユニットを構築することも可能である。

40

【0047】

図面

図Aは、マスターボードに設けられた4バルブブロックを示している。

図A'は、種々の部品を備えた本発明のバルブを示している。

50



図Bは、六角形のマスターボードまたはロッドを例示的に示している。

図Cは、好ましい態様の同心状シール領域を示している。

図Dは、封止を供するバルブスピンドル輪郭形状についての所定の設計を示している。

【0048】

図Aは、共通のマスターボードに、図A`の本発明のバルブが4つ設けられている態様を示している。

【0049】

図A`には、共通のマスターボード(10)に設けられた種々の部品が示されている。マスターボード(10)には、生成物を供給する中央供給チャンネル(11)が設けられており、その中央供給チャンネル(11)から4つの横断方向チャンネル(14)が分岐していることが図A`から理解できる。マスターボードには、更にバルブを少なくとも2つ設けることができる。この場合、適当な取付要素(例えばネジ)でもって更なるバルブハウジング(20)および制御ハウジング(30)をマスターボードに取外し可能な状態で接続させることになる。バルブハウジングは、シールシート(11)によって、マスターボードの中央に配置されている。制御ハウジングは、中央プレート(21)を用いて中央に配置されており、制御ハウジングが閉プレート(35)と係合している。制御ハウジングの内部では、延在するバルブスピンドル(37)がピストン(31)に接続されている。また、制御ハウジング内では、上方制御スペース(34)と下方制御スペース(33)とが形成されている。バルブスピンドルは、一方の端部がシールシートにまで延在している一方、他方の端部が制御ハウジングの外側にまで延在している。従って、適切な場合では、バルブの外側に位置表示機を設けることができる。バルブの内部パーツには弾性シールが設けられており、生成物流れがバルブの外側へと漏れることのないようになっている。また、生成物スペースと制御スペースとは相互に隔てられており、シールからのリークまたはシールの損傷を認識することができる。更に、用いられるシールは、その有するシール面で個々のバルブ要素をシールする機能を有している。ピストンに設けられたシール(32)は、上方制御スペースと下方制御スペースとを分ける機能を有している。2つのシール(36)は、下方制御スペースと加圧されないバルブスペースとを分ける機能を有しており、内側のシールがバルブスピンドルに対してシール機能を有している一方、外側のシールが制御ハウジングに対してシール機能を有している。同様に、中央プレート(21)は一方の面に2つのシール(22)を有している。中央プレート(21)に設けられた2つのシールの一方は、バルブスピンドルに対して生成物スペースをシールする機能を有し、もう一方のシールは、バイパス流れを防止する機能を有している。中央プレートは横断方向ドリル穴(23)を有している。この横断方向ドリル穴は、バルブハウジング(24)を通るように横断方向に外側へと延在しており、それによって、生成物スペースと制御スペースとの間に圧力のかからない中間スペースが形成されている。横断方向ドリル穴によって、生成物側のシールからのリークまたは生成物側のシールの損傷を把握することができる。

【0050】

バルブスピンドルの端部が自由に動くとき、中央供給チャンネル、横断方向チャンネル(14)およびシールシートによって、生成物がバルブを流通することができ、生成物がバルブから排出チャンネル(15)を通過して流出することになる。例えば、上方制御スペースに設けられている圧力スプリング(38)によって、バルブスピンドルを備えたピストンがシールシートの方向に押圧されると、生成物の流通が止められる。また、例えば、下方制御スペースにて圧縮された空気によって圧力が増し、それにより生じた圧縮力が上方制御スペースに設けられたスプリング力よりも大きくなると、バルブが開くことになる。バルブが開く場合では、ピストンが持ち上げられ、バルブスピンドルがシールシートから離れるので、液体またはガス状物質が流れることができる。

【0051】

図Aは、マスターボードの別の3つの領域に更に3つのバルブが設けられた4-ブロック・バルブを示している。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 2 】

図Bは、六角形状ロッドまたは六角形状マスターボード(10)の断面図を示している。中央供給チャンネル(13)および横断方向チャンネル(14)は、六角形状マスターボード内に設けられており、シールシートを受けるドリル穴が各外面に設けられている。また、図Bには、バルブハウジング(20)および制御バルブ(30)を各々備えた6個のバルブが狭いスペースに配置されていることが明確に示されている。また、六角形状ロッドの場合、狭いスペースであっても6個のバルブを各々順にハンドリングすることができる。

## 【 0 0 5 3 】

図Cは、バルブスピンドル(37)およびシールシート(11)のシール部の所定の輪郭形状を示している。この図からは、好ましいシール領域(X2-X1)が、横断方向チャンネルの断面よりも大きいことが分かる。このことは、様々な高い圧力下で多くの切換えサイクルが行われても封止用輪郭形状が変形しないという利点が奏されることを意味している。

## 【 0 0 5 4 】

図Dは、封止バルブスピンドル輪郭形状(37)の特別な形態が示されている。ここでは、封止バルブスピンドルの端部に、例えば球体(37')を設けて、非常に滑らかな封止面を得ている。この球体は、バルブスピンドル内に埋め込まれるように部分的に設けられており、球体の一部が封止部として機能する。

## 【 0 0 5 5 】

質量流量制御が行われる方法も同様に好ましく、性能が驚くべき程に向上する。そのような方法も本発明の対象である。

## 【 0 0 5 6 】

本発明のSMBユニットでは、外部ストリーム $Q_F$ 、抽出液ストリーム $Q_{E_x}$ 、ラフィネート・ストリーム $Q_{R_a f}$ 、内部溶離液ストリーム $Q_I$ およびピリオドタイムを用いることによって、操作点(operating point)を特定している。

## 【 0 0 5 7 】

驚くべきことであるが、 $Q_F$ 、 $Q_{E_x}$ 、 $Q_{R_a f}$ および $Q_I$ の質量流量を連続的に測定し、用いられているポンプ(4つのポンプ)をローテンションする速度によって直接的に $Q_F$ 、 $Q_{E_x}$ 、 $Q_{R_a f}$ および $Q_I$ の質量流量を制御することによって質量流量の制御を行えることを今回見出した(図1参照)。別法にて、排出ポンプの代わりに適当な制御バルブを用いることによって、生成物ストリーム $Q_{E_x}$ および $Q_{R_a f}$ を調整することができる(2ポンプ操作)。溶離液受器の充填レベルを制御することによって、全体の物質収支を合わすことができるので、外部ストリームである脱着剤ストリーム $Q_D$ を正確に調整することができる。乱れおよび/または測定誤差に起因して必然的に生じ得る僅かな物質収支のずれは、充填レベル制御で補償される。以下の収支から脱着剤量が決められる。

(式2)

$$Q_D^0 = Q_{E_x} + Q_{R_a f} - Q_F + Q_{D e s t}$$

新たに加えられる脱着剤(脱離液)の流れは次のようになる：

(式3)

$$Q_D = Q_D^0 + Q_D^{L I C}$$

そして、この値は、脱着剤量の流れ制御で調整でき、連続流れ測定によってモニタリングすることができる。

## 【 0 0 5 8 】

特に好ましい態様では、ゾーンIVの下流側の循環ラインに、連続オンライン分析測定 $Q_{I S}$ が導入される(図1参照)。戻される溶剤ストリームが汚染されている場合(例えば、生成物に関してゾーンIVからの破過がある場合)では、対応するバルブ回路が機能することによって、かかる汚染されている溶剤ストリームが、溶離液受器に戻されないように抜き出される。

## 【 0 0 5 9 】

10

20

30

40

50

循環ストリームの付加的な流れ測定は、循環ストリームが品質の観点から抜き出される場合、質量流量測定および質量流量収支で流れ  $Q_{D e s t}$  を測定し、意図した運転における  $Q_{D e s t}$  を決定することができる。全ての流れに対して測定データの妥当性が検証されるので（データ調整されるので）、質量流量制御の精度は高くなっている。

【0060】

本発明で行う質量流量制御は、物質収支を合わすのに圧力制御を特に用いておらず、ユニットの分離性能の確認に際して、質量流量をより正確かつよりロバストに調整することができる。

【0061】

ユニットと制御機構とが組み合わせられた本発明の特に好ましい態様では、閉ループ循環系の運転と開ループ循環系の運転との双方を行うことができる。開ループ循環系の場合、循環ラインでオンライン分析を行うことによって、考えられ得る不純物を直接的に排出することができる。常套的な循環操作では、不純物の排出は生成物ストリームによるのみ行うことができるので、収率が低下する。

【0062】

本発明で供される質量流量測定の冗長化及びそれに基づいた流れ測定の測定誤差調整によって、質量流量制御の精度が増すことになり、分離作用が機能しているかを確認することができる。

【0063】

本発明のユニットおよび制御機構を用いることによって、可変のデッド体積およびそれに関連するプロセスの乱れが回避されている。それゆえ、例えばバルブの非同期的な切換えなどの特別な手段を講じる必要はもはやないといえる。

【0064】

以下で説明する実施例は、本発明を例示するためのものであり、本発明を制限するものではない。

【0065】

図5は、ラセミ物質として例示される化学物質および医薬物質を調製する方法を、複数のカラムを用いたクロマトグラフィー法で実施する態様を示している。反応混合物は、反応後に貯留させることなく、クロマトグラフィー・ユニットに直接的に送ることができる。更に、抽出液およびラフィネートのストリームから溶剤を直接的に処理したり、溶離液受器へと循環させたりできる。溶離液をクロマトグラフィー・ユニットで再度用いるに先だって溶離液の品質が測定および調整される。かかる測定には、必要とされる溶離液組成に応じて、種々のオフライン手法（例えばGCおよびHPLCなど）およびオンライン手法（例えば、超音波、容量に基づく分析、NIR）を利用することができる。供給コンテナから更なる別のコンテナへと、所定の溶離液組成を有した一定の固形状または流体状のフィード混合物が導入される。抽出液およびラフィネートは、クロマトグラフィー・ユニットから蒸発器へと送られ、蒸発させた溶剤が溶離液コンテナへと循環される。溶離液受器から得られる新しい溶剤は、溶離液混合物に関連する溶剤の数に応じて測定されるが、クロマトグラフィー・ユニットへと送られる溶離液供給にとって必要とされる溶離液条件が得られるまで測定される。蒸発後に濃縮させた生成物はコンテナに貯留させた後、一般的に、晶析、濾過および乾燥と更に処理する。副生成物（例えば、望ましくない「光学異性体」）は、通常、経済的な理由から再ラセミ化させ（その際、例えば、pHまたは温度を変える）、その品質を調整した後、元の反応工程から得られるフィード混合物に加えられる。

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】図1は、本発明のSMBクロマトグラフィーの原理を示している。

【図2】図2は、常套的なSMB法を示している。

【図3】図3は、個別のバルブを備えた常套的なSMB法の装置構成を模式的に示している。

10

20

30

40

50

【図4】図4は、個別のバルブを備えた常套的なSMB法の装置構成を模式的に示している。

【図5】図5は、ラセミ物質として例示される化学物質および医薬物質を調製する方法を複数のカラムを用いたクロマトグラフィー法で行う態様を示している。

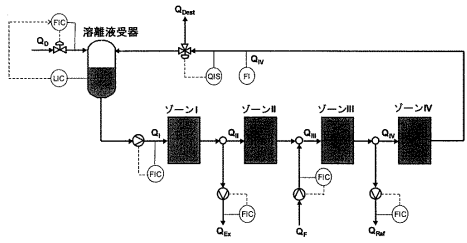
【符号の説明】

【0067】

- |                  |                   |    |
|------------------|-------------------|----|
| 1, 2, 3, 4 . . . | バルブ               |    |
| 10 . . .         | マスターボード           |    |
| 11 . . .         | シールシート            |    |
| 12 . . .         | シールシートのシール        | 10 |
| 13 . . .         | 供給チャンネル           |    |
| 14 . . .         | 横断方向チャンネル         |    |
| 15 . . .         | 排出チャンネル           |    |
| 20 . . .         | バルブハウジング          |    |
| 21 . . .         | 中央プレート            |    |
| 22 . . .         | 中央プレートのシール        |    |
| 23 . . .         | 中央プレートのドリル穴       |    |
| 24 . . .         | バルブハウジングの横断方向ドリル穴 |    |
| 30 . . .         | 制御ハウジング           |    |
| 31 . . .         | ピストン              | 20 |
| 32 . . .         | シール               |    |
| 33 . . .         | 下方制御スペース          |    |
| 34 . . .         | 上方制御スペース          |    |
| 35 . . .         | 閉プレート             |    |
| 36 . . .         | 閉プレートのシール         |    |
| 37 . . .         | バルブスピンドル          |    |
| 37' . . .        | 球体                |    |
| 38 . . .         | 圧カスプリング           |    |

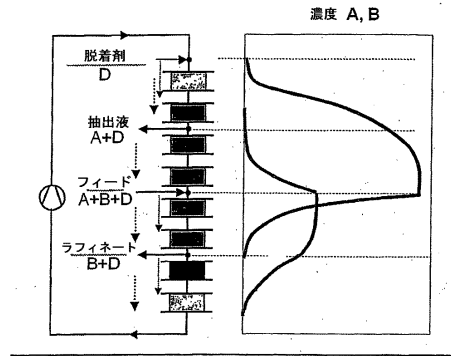
【 図 1 】

Figure 1



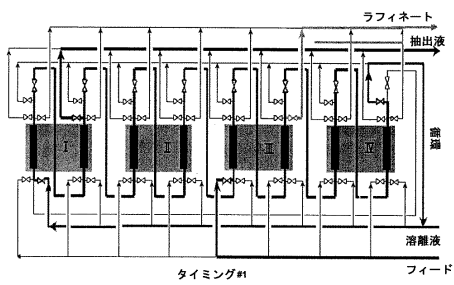
【 図 2 】

Figure 2



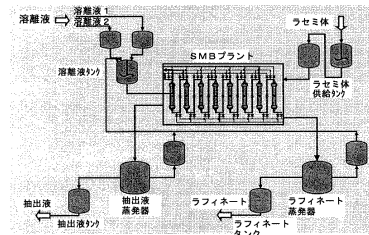
【 図 3 】

Figure 3 SMBサイクルのタイミング1



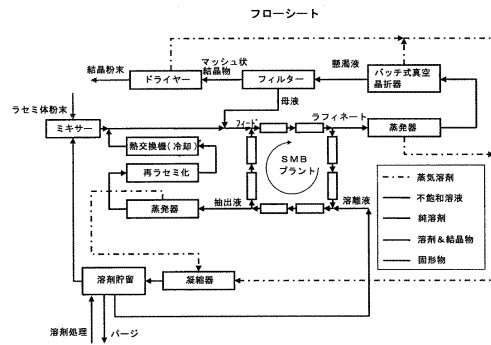
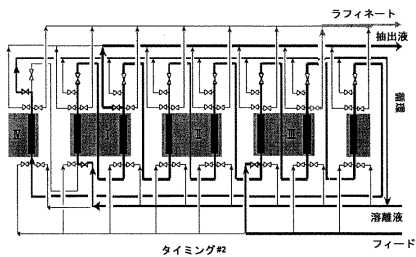
【 図 5 】

Figure 5: ラセミ体分離の例



【 図 4 】

Figure 4 SMBサイクルのタイミング2



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 G 0 1 N 30/88 (2006.01) G 0 1 N 30/88 W  
 G 0 1 N 30/88 2 0 1 W

- (72)発明者 ヨッヘン・シュトルーベ  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 8 0 9 9ハーゲン、レッターハウスシュトラーセ 2 2 番
- (72)発明者 カルステン・ウルリッヒ・クラット  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 9レーフェルクーゼン、ギーレナー・ヴェーク 5 4 番
- (72)発明者 ゲルハルト・ネート  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 0 8 2 3ケルン、ヴァインスベルクシュトラーセ 1 0 8 番
- (72)発明者 イエルン・グライフェンベルク  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 1 4 2 9ベルギッシュ・グラートバッハ、オフィラター・シュトラ  
 セ 1 0 番
- (72)発明者 ゼバスティアン・ベッカー  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 3レーフェルクーゼン、フリードリッヒ - バイエル - シュトラ  
 セ 1 4 番
- (72)発明者 ハインツ・カンシー  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 1 0 6 1ケルン、テューミアーンヴェーク 1 3 番
- (72)発明者 ペーター・イエーン  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 5レーフェルクーゼン、シュトラスブルガー・シュトラ  
 セ 2 3  
 ベー 番
- (72)発明者 ベルトルト・ユステン  
 ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 9 9ブルシャイト、アム・ジーファーブッシュ 8 2 番

審査官 宮澤 浩

- (56)参考文献 特開平 0 8 - 2 2 9 3 0 6 ( J P , A )  
 特開平 0 3 - 1 7 2 6 8 8 ( J P , A )  
 特開平 1 1 - 2 2 8 4 5 5 ( J P , A )  
 特開平 0 9 - 2 0 6 5 0 2 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 4 - 0 7 7 3 2 9 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 30/42  
 B01D 15/00  
 B01D 15/08  
 G01N 30/26  
 G01N 30/46  
 G01N 30/88