

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 943 844**

51 Int. Cl.:

**B01D 15/18** (2006.01)

**G01N 30/44** (2006.01)

**G01N 30/46** (2006.01)

**G01N 30/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2019 PCT/JP2019/039702**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20100471**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2019 E 19884887 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023 EP 3839497**

54 Título: **Método de separación cromatográfica usando una técnica de tipo lecho móvil simulado y sistema de separación cromatográfica usando una técnica de tipo lecho móvil simulado**

30 Prioridad:

**16.11.2018 JP 2018215950**

**08.05.2019 JP 2019088523**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.06.2023**

73 Titular/es:

**ORGANO CORPORATION (100.0%)  
2-8, Shinsuna 1-chome Koto-ku  
Tokyo 136-8631, JP**

72 Inventor/es:

**OKADA, KAZUO;  
OGINO, MASAHIRO;  
SATO, KOHEI;  
TSURUTA, MASAKI y  
MIYAJIMA, TOSHIKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 943 844 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método de separación cromatográfica usando una técnica de tipo lecho móvil simulado y sistema de separación cromatográfica usando una técnica de tipo lecho móvil simulado

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado y a un sistema de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado.

### Antecedentes de la invención

10 En la separación cromatográfica mediante un esquema de lecho móvil simulado, se construye un sistema de circulación en el que una pluralidad de columnas de relleno unitarias (en lo sucesivo en la presente memoria, también denominadas simplemente "columnas de relleno" y pueden denominarse "columnas") rellenas con un adsorbente que tiene una capacidad de adsorción selectiva con respecto a un componente específico de dos o más componentes contenidos en una disolución de alimentación, están conectados en serie a través de tuberías y la columna de relleno en la parte más aguas abajo y la columna de relleno en la parte más aguas arriba están conectadas en forma continua. Se suministra una disolución de alimentación y un eluyente a este sistema de circulación, una fracción con una velocidad de movimiento rápida (fracción débilmente adsorbtiva), una fracción con una velocidad de movimiento lenta (fracción fuertemente adsorbtiva) y, si es necesario, una fracción con una velocidad de movimiento intermedia (fracción de adsorción intermedia) en el sistema de circulación se extraen de diferentes posiciones, respectivamente, y luego, la posición de suministro de la disolución de alimentación, la posición de suministro de eluyente, la posición de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, la posición de extracción de la fracción de adsorción intermedia, y la posición de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se desplazan hacia una dirección de circulación de fluido del sistema de circulación mientras se mantiene una determinada relación posicional. Al repetir esta operación, se logran artificialmente operaciones de tratamiento del lecho móvil capaces de realizar continuamente el suministro de disolución de alimentación.

25 La bibliografía de patente 1 describe un método para separar continuamente tres o más fracciones que difieren en afinidad por un adsorbente repitiendo, en un solo aparato de lecho móvil simulado mejorado, una etapa de extracción de una fracción de adsorción intermedia mientras se suministra un eluyente y una disolución de alimentación y una etapa de extracción de una fracción débilmente adsorbtiva y una fracción fuertemente adsorbtiva mientras se suministra un eluyente.

30 En la separación cromatográfica general convencional mediante un esquema de lecho móvil simulado que incluye la técnica descrita en el documento WO 2016/053484 A1 o en la bibliografía de patentes 1, básicamente, se usa un tipo de eluyente. Por lo tanto, en el caso de que se suministre a un sistema de circulación una disolución de alimentación que contenga un componente que tenga una propiedad fuertemente adsorbtiva con respecto a un adsorbente o una disolución de alimentación que contenga un componente que cause fácilmente colas (un fenómeno en el que la distribución de la concentración se vuelve amplia), es necesario utilizar una gran cantidad de eluyente para desorber (eliminar) estos componentes. El uso de una gran cantidad de eluyente provoca un aumento en el coste de concentración de un líquido de extracción y también conduce a una disminución en la cantidad de producción de un producto diana purificado por adsorbente.

40 Por otro lado, en la separación cromatográfica mediante un esquema de lecho móvil simulado, también se ha informado del uso de dos o más tipos de eluyentes, véase, p. ej., el documento JP 2017-205721A. Por ejemplo, la bibliografía de patentes 2 describe que se usa un primer eluyente que tiene una fuerza de desorción débil y un segundo eluyente que tiene una fuerza de desorción fuerte y un tiempo para suministrar estos eluyentes y una disolución de alimentación y un tiempo para extraer una fracción débilmente adsorbtiva, una fracción de adsorción intermedia, y una fracción fuertemente adsorbtiva se configuran como una combinación específica, por lo que se logre un alto rendimiento de separación con una pequeña cantidad de adsorbente.

### Lista de citas

#### 45 Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: patente japonesa n.º 1998860

Bibliografía de patentes 2: patente japonesa n.º 4606092

### Compendio de la invención

#### Problema técnico

50 La separación cromatográfica del esquema de lecho móvil simulado también se ha estudiado en su aplicación a los campos médicos, ya que se puede obtener continuamente una sustancia diana que se quiere purificar con una alta pureza. Por ejemplo, en la producción de fármacos de anticuerpos, en un extracto o disolución de cultivo de células cultivadas que producen anticuerpos, además de los anticuerpos diana, se forman fragmentos de anticuerpos, que se han generado por escisión o procesos similares, y no funcionan como anticuerpos, o agregados, que se generan por la

agregación de anticuerpos, volviéndose enormes. En general, los fragmentos tienen pocos sitios de interacción con el adsorbente y una propiedad débilmente adsorptiva con respecto al adsorbente. Por otro lado, los agregados tienen una propiedad fuertemente adsorptiva con respecto al adsorbente. Por lo tanto, en el caso de aplicar la separación cromatográfica del esquema de lecho móvil simulado para la purificación de fármacos de anticuerpos, es necesario fraccionar un anticuerpo diana como una fracción de adsorción intermedia que muestra una propiedad adsorptiva intermedia con respecto al adsorbente. Por otro lado, con respecto a una fracción débilmente adsorptiva y una fracción fuertemente adsorptiva, es necesario eliminar suficientemente ambas fracciones con una tasa de eliminación alta.

Además, en el uso práctico de dicha separación cromatográfica, también es importante que la cantidad necesaria de adsorbente se reduzca tanto como sea posible para mejorar la eficiencia del tratamiento de separación y, por lo que, se logre una reducción de costes.

Sin embargo, los presentes inventores han realizado estudios sobre la separación cromatográfica mediante un esquema de lecho móvil simulado convencional que incluye las técnicas descritas en las bibliografías de patentes respectivas descritas anteriormente y, como resultado, han encontrado que los objetos anteriores son difíciles de lograr suficientemente.

En este sentido, la presente invención proporciona un método de separación cromatográfica que utiliza un esquema de lecho móvil simulado capaz de fraccionar un componente diana de purificación en una disolución de alimentación con una pureza elevada utilizando una cantidad menor de adsorbente.

Además, la presente invención también proporciona un sistema de separación cromatográfica adecuado para llevar a cabo el método de separación cromatográfica descrito anteriormente.

## Disolución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en vista de los problemas descritos anteriormente y, como resultado, han encontrado que los problemas descritos anteriormente pueden resolverse utilizando dos o más tipos de eluyentes y estableciendo un puerto de suministro de la disolución de alimentación, un puerto de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva, un puerto de extracción de la fracción de adsorción intermedia y un puerto de extracción de la fracción débilmente adsorptiva para tener una relación posicional específica en un sistema de circulación en un método de separación cromatográfica usando un esquema de lecho móvil simulado. Se han realizado estudios adicionales sobre la base de estos descubrimientos para completar así la presente invención.

Los problemas descritos anteriormente se resolvieron por los siguientes medios.

[1] Un método de separación cromatográfica de lecho móvil simulado que incluye la separación de un componente débilmente adsorptivo, un componente fuertemente adsorptivo y un componente de adsorción intermedia que tiene una propiedad adsorptiva intermedia en relación con ambos componentes, con respecto a un adsorbente, con dos o más tipos de eluyentes, mediante el uso de un sistema de circulación en el que una pluralidad de columnas de relleno unitarias llenas con el adsorbente están conectadas en serie y sin fin a través de tuberías, estando contenidos el componente débilmente adsorptivo, el componente fuertemente adsorptivo y el componente de adsorción intermedia en una disolución de alimentación,

en el que un puerto F de suministro de la disolución de alimentación, dos o más puertos D de suministro de eluyente correspondientes a los dos o más tipos de eluyentes, un puerto A de extracción de una fracción débilmente adsorptiva que contiene el componente débilmente adsorptivo, un puerto B de extracción de una fracción de adsorción intermedia que contienen el componente de adsorción intermedia, y un puerto C de extracción de una fracción fuertemente adsorptiva que contiene el componente fuertemente adsorptivo se proporcionan en las tuberías del sistema de circulación, y las posiciones del puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción, y el puerto C de extracción se configuran como se describe en los siguientes (a) a (c):

(a) el puerto B de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos;

(b) el puerto C de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto F de suministro de la disolución de alimentación o el puerto C de extracción se proporciona en el lado aguas arriba del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos; y

(c) el puerto A de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto B de extracción o el puerto A de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto B de extracción con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos, y

en el que el método de separación cromatográfica incluye repetir secuencialmente las siguientes etapas (A) y (B):

[etapa (A)]

5 una etapa de suministrar simultáneamente o por separado la disolución de alimentación y los dos o más tipos de eluyentes desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación y los dos o más puertos D de suministro de eluyente, respectivamente, y extraer simultáneamente o por separado la fracción débilmente adsorbtiva, la fracción de adsorción intermedia y la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción, respectivamente; y

[etapa (B)]

10 una etapa de desplazar el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, los puertos D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción hacia el lado aguas abajo, mientras se mantiene una relación posicional relativa entre ellos, después de terminar la etapa (A).

15 [2] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en [1], en el que la etapa (A) está configurada por una pluralidad de sub-etapas, y la pluralidad de sub-etapas incluye una sub-etapa de suministro de la disolución de alimentación y una sub-etapa de no suministrar la disolución de alimentación.

20 [3] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en [1] o [2], en el que el puerto C de extracción se proporciona en el lado aguas abajo de un puerto D1 de suministro de eluyente que suministra un eluyente d1 que tiene la mayor fuerza de desorción de los dos o más tipos de eluyentes, al menos una columna de relleno unitaria está dispuesta entre el puerto D1 de suministro de eluyente y el puerto C de extracción y, en la etapa (A), durante el suministro del eluyente d1, se suministra la misma cantidad de la fracción fuertemente adsorbtiva que la cantidad del eluyente d1 suministrada se extrae del puerto C de extracción.

25 [4] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [3], en el que el puerto B de extracción se proporciona en el lado aguas abajo de un puerto D2 de suministro de eluyente que suministra un eluyente d2 que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de los dos o más tipos de eluyentes, al menos una columna de relleno unitaria está dispuesta entre el puerto D2 de suministro de eluyente y el puerto B de extracción y, en la etapa (A), durante el suministro del eluyente d2, un intervalo de tiempo en el que se proporciona la misma cantidad de la fracción de adsorción intermedia que la cantidad del eluyente d2 suministrado se extrae del puerto B de extracción.

30 [5] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [4], en el que se utilizan de cuatro a seis tipos de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

35 [6] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [5], en el que el sistema de circulación tiene cuatro o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cuatro secciones 1 a 4 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-1), (A2-1) y (A3-1) se realizan en la etapa (A) utilizando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-1)>

40 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

50 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2;

<sub-etapa (A2-1)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva desde el puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un

extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto D-III de suministro de eluyente, y se extrae la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

5 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2; y

<sub-etapa (A3-1)>

10 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 3 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva desde el puerto A de extracción, por lo que

15

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

20 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

[7] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [5], en el que el sistema de circulación tiene cuatro o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cuatro secciones 1 a 4 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-2), (A2-2) y (A3-2) se realizan en la etapa (A) utilizando los dos o más tipos de eluyentes:

25

<sub-etapa (A1-2)>

30 suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2, y

35 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2;

<sub-etapa (A2-2)>

40 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

45 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2; y

50 <sub-etapa (A3-2)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-2), extraer la fracción de adsorción intermedia desde el puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 3 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

[8] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [5], en el que el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-3), (A2-3) y (A3-3) se realizan en la etapa (A) utilizando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-3)>

suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2,

se establece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3 para que sea igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, o se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3; y

<sub-etapa (A2-3)>

suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y

<sub-etapa (A3-3)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-3), extraer la fracción de adsorción intermedia desde el puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del

puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

5 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

10 [9] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [5], en el que el sistema de circulación tiene siete o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-4), (A2-4) y (A3-4) se realizan en la etapa (A) utilizando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-4)>

15 suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

20 se fortalece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2,

25 se establece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3 para que sea igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, o se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3; y

<sub-etapa (A2-4)>

30 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

40 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y

<sub-etapa (A3-4)>

45 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d2 desde el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-4), extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, se suministra un eluyente d-V desde un puerto D-V de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-V de suministro de eluyente, y se extrae la fracción débilmente adsorbtiva desde el puerto A de extracción, por lo que

50 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza

de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

5 [10] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [5], en el que el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-5), (A2-5) y (A3-5) se realizan en la etapa (A) utilizando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-5)>

10 suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5  
15 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3;

<sub-etapa (A2-5)>

20 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que  
25

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

30 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y

<sub-etapa (A3-5)>

35 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva desde el puerto A de extracción, por lo que

40 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

45 [11] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [5], en el que el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-6), (A2-6) y (A3-6) se realizan en la etapa (A) utilizando los dos o más tipos de eluyentes:

50 <sub-etapa (A1-6)>

suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 3 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1, 2 y 3, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1, 2 y 3;

<sub-etapa (A2-6)>

suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3; y

<sub-etapa (A3-6)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se utiliza un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

[12] El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado descrito en uno cualquiera de [1] a [5], en el que el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-7), (A2-7) y (A3-7) se realizan en la etapa (A) utilizando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-7)>

suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de

desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3;

<sub-etapa (A2-7)>

5 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción, suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción, por lo que

10 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y

15 <sub-etapa (A3-7)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva desde el puerto A de extracción, por lo que

20 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

25 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

[13] Un sistema de separación cromatográfica de lecho móvil simulado que separa un componente débilmente adsorptivo, un componente fuertemente adsorptivo y un componente de adsorción intermedia que tiene una propiedad adsorptiva intermedia en relación con ambos componentes, con respecto a un adsorbente, con dos o más tipos de eluyentes, mediante el uso de un sistema de circulación en el que una pluralidad de columnas de relleno unitarias llenas con el adsorbente están conectadas en serie y sin fin a través de tuberías, estando contenidos el componente débilmente adsorptivo, el componente fuertemente adsorptivo y el componente de adsorción intermedia en una disolución de alimentación,

30 en el que un puerto F de suministro de la disolución de alimentación, dos o más puertos D de suministro de eluyente correspondientes a los dos o más tipos de eluyentes, un puerto A de extracción de una fracción débilmente adsorptiva que contiene el componente débilmente adsorptivo, un puerto B de extracción de una fracción de adsorción intermedia que contienen el componente de adsorción intermedia, y un puerto C de extracción de una fracción fuertemente adsorptiva que contiene el componente fuertemente adsorptivo se proporcionan en las tuberías del sistema de circulación, y las posiciones del puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción, y el puerto C de extracción se configuran como se describe en los siguientes (a) a (c):

(a) el puerto B de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos;

45 (b) el puerto C de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto F de suministro de la disolución de alimentación o el puerto C de extracción se proporciona en el lado aguas arriba del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos; y

(c) el puerto A de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto B de extracción o el puerto A de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto B de extracción con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos, y

50 en el que el sistema de separación cromatográfica tiene un medio para repetir secuencialmente las siguientes etapas (A) y (B):

[etapa (A)]

5 una etapa de suministrar simultáneamente o por separado la disolución de alimentación y los dos o más tipos de eluyentes desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación y los dos o más puertos D de suministro de eluyente respectivamente, y extraer simultáneamente o por separado la fracción débilmente adsorbtiva, la fracción de adsorción intermedia y la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción, respectivamente; y

[etapa (B)]

10 una etapa de desplazar el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, los puertos D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción hacia el lado aguas abajo, mientras se mantiene una relación posicional relativa entre ellos, después de terminar la etapa (A).

15 En la presente memoria descriptiva, las expresiones "aguas arriba" y "aguas abajo" se utilizan con respecto a la dirección de flujo de un fluido en el sistema de circulación. Es decir, la expresión "lado aguas arriba" con respecto a una parte determinada del sistema de circulación significa un lado por el que el fluido fluye hacia esa parte, y la expresión "lado aguas abajo" significa un lado por el que el fluido sale de la parte.

20 En la presente memoria descriptiva, la expresión "componente fuertemente adsorbtivo" significa un componente que tiene una fuerte fuerza de adsorción con respecto a un adsorbente de una pluralidad de componentes contenidos en una disolución de alimentación, la expresión "componente débilmente adsorbtivo" significa un componente que tiene una fuerza débilmente adsorbtiva con respecto al adsorbente de la pluralidad de componentes contenidos en la disolución de alimentación, y la expresión "componente de adsorción intermedia" significa un componente que tiene una fuerza de adsorción más débil con respecto al adsorbente que el componente fuertemente adsorbtivo y que tiene una fuerza de adsorción más fuerte con respecto al adsorbente que el componente débilmente adsorbtivo. Es decir, las expresiones "fuertemente adsorbtivo", "de adsorción intermedia" y "débilmente adsorbtivo" indican la fuerza relativa de la fuerza de adsorción cuando se compara la fuerza de adsorción de cada componente contenido en la disolución de alimentación con respecto al adsorbente.

El "componente fuertemente adsorbtivo", el "componente de adsorción intermedia" y el "componente débilmente adsorbtivo" descritos anteriormente pueden estar compuestos por un solo componente, respectivamente. Además, la pluralidad de componentes puede tener la misma o diferente fuerza de adsorción.

30 La agrupación de los componentes respectivos en la disolución de alimentación en el "componente fuertemente adsorbtivo", el "componente de adsorción intermedia" y el "componente débilmente adsorbtivo" se puede establecer apropiadamente dependiendo de los fines. Cuando se utiliza como ejemplo un caso en el que la disolución de alimentación contiene cuatro tipos de componentes, dos tipos de componentes en orden descendente según la fuerza de adsorción con respecto al adsorbente pueden considerarse colectivamente como el componente fuertemente adsorbtivo, un componente que tiene la tercera fuerza de adsorción más fuerte con respecto al adsorbente se puede considerar como el componente de adsorción intermedia, y un componente que tiene la fuerza de adsorción más débil con respecto al adsorbente se puede considerar como el componente débilmente adsorbtivo. Además, un componente que tenga la fuerza de adsorción más fuerte con respecto al adsorbente también puede considerarse como el componente fuertemente adsorbtivo, un componente que tenga la segunda fuerza de adsorción más fuerte y un componente que tenga la tercera fuerza de adsorción más fuerte con respecto al adsorbente también pueden considerarse colectivamente considerándolos como el componente de adsorción intermedia, y un componente que tiene la fuerza de adsorción más débil con respecto al adsorbente también puede considerarse como el componente débilmente adsorbtivo. Además, un componente que tiene la mayor fuerza de adsorción con respecto al adsorbente también se puede considerar como el componente fuertemente adsorbtivo, un componente que tiene la segunda fuerza de adsorción más fuerte con respecto al adsorbente también se puede considerar como el componente de adsorción intermedia, y un componente que tiene la tercera fuerza de adsorción más fuerte con respecto al adsorbente y un componente que tiene la fuerza de adsorción más débil con respecto al adsorbente también se pueden considerar colectivamente como el componente débilmente adsorbtivo. También en el caso de que la disolución de alimentación contenga cinco o más clases de componentes, se puede realizar de manera similar la separación y purificación en base a diversas agrupaciones.

En la presente invención, la expresión "fuerza de desorción" del eluyente significa la fuerza del efecto de desorber un componente adsorbido en un adsorbente del adsorbente.

### **Efectos ventajosos de la invención**

55 Según el método de separación cromatográfica de tipo de lecho móvil simulado de la presente invención, un componente diana de purificación en una disolución de alimentación se puede fraccionar con una alta pureza mientras se suprime la cantidad de adsorbente utilizado. Además, el sistema de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención se puede utilizar adecuadamente para llevar a cabo el método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

**Breve descripción de los dibujos**

{FIG. 1}

La Figura 1 es un diagrama de sistema que ilustra un ejemplo de un sistema de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

5 {FIG. 2}

La Figura 2 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) en una realización del método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

{FIG. 3}

10 La Figura 3 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) después de que la etapa (A) ilustrada en la Figura 2 haya terminado y luego se lleva a cabo la etapa (B).

{FIG. 4}

La Figura 4 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) en otra realización del método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

{FIG. 5}

15 La Figura 5 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) después de que la etapa (A) ilustrada en la Figura 4 haya terminado y luego se lleva a cabo la etapa (B).

{FIG. 6}

La Figura 6 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) en otra realización más del método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

20 {FIG. 7}

La Figura 7 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) después de que la etapa (A) ilustrada en la Figura 6 haya terminado y luego se lleva a cabo la etapa (B).

{FIG. 8}

25 La Figura 8 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) en otra realización más del método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

{FIG. 9}

La Figura 9 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) después de que la etapa (A) ilustrada en la Figura 8 haya terminado y luego se lleva a cabo la etapa (B).

{FIG. 10}

30 La Figura 10 es un diagrama de flujo que ilustra un proceso de operación de etapa en gradiente de columna única en los Ejemplos 1 y 2 Comparativos.

{FIG. 11}

La Figura 11 es un diagrama de flujo que ilustra un proceso de operación de separación cromatográfica de tipo de fase móvil simulada en el Ejemplo 3 Comparativo.

35 {FIG. 12}

La Figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra un proceso de operación de separación cromatográfica de tipo de fase móvil simulada en el Ejemplo 4 Comparativo.

{FIG. 13}

40 La Figura 13 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) en otra realización más del método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

{FIG. 14}

La Figura 14 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) después de que la etapa (A) ilustrada en la Figura 13 haya terminado y luego se lleva a cabo la etapa (B).

{FIG. 15}

La Figura 15 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) en otra realización más del método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

{FIG. 16}

5 La Figura 16 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) después de que la etapa (A) ilustrada en la Figura 15 haya terminado y luego se lleva a cabo la etapa (B).

{FIG. 17}

La Figura 17 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) en otra realización más del método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención.

10 {FIG. 18}

La Figura 18 es un diagrama de flujo de las sub-etapas respectivas que constituyen la etapa (A) después de que la etapa (A) ilustrada en la Figura 17 haya terminado y luego se lleva a cabo la etapa (B).

### Descripción de realizaciones

15 Se describirán realizaciones preferidas de un método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención (en lo sucesivo en la presente memoria, también denominado simplemente "método de la presente invención").

20 El método de la presente invención se lleva a cabo usando un sistema de circulación en el que una pluralidad de columnas de relleno unitarias de llenas con un adsorbente están conectadas en serie y en forma sin fin a través de tuberías. El propio sistema de circulación utilizado en el esquema de lecho móvil simulado es de conocimiento público y, por ejemplo, puede hacerse referencia a los documentos JP-A-2009-36536 ("JP-A" significa una solicitud de patente japonesa publicada sin examinar), Patente Japonesa n.º 4606092 B2, y similares.

El sistema de circulación se describirá a continuación utilizando los dibujos; sin embargo, la presente invención no se limita a estas realizaciones, excepto por los requisitos definidos por la presente invención.

25 Incidentalmente, los dibujos que se describen a continuación son diagramas explicativos para facilitar la comprensión de la presente invención, y con respecto a los tamaños y las relaciones de magnitud relativa de las configuraciones respectivas, el grande o el pequeño a veces se cambian con fines ilustrativos, y la forma no muestra una relación real tal como es. Además, la presente invención no se limita a formas, relaciones de posiciones relativas y similares ilustradas en estos dibujos, excepto por los requisitos definidos por la presente invención.

30 Además, pueden determinarse condiciones distintas de los requisitos definidos por la presente invención, como la capacidad de una columna de relleno unitaria, las áreas de sección transversal intratubular y las longitudes de las tuberías, y la velocidad del flujo de un líquido que se suministrará al sistema de circulación, pueden ajustarse apropiadamente dependiendo de los fines.

35 En la Figura 1 se ilustra una realización preferida de un sistema de circulación utilizado en el método de la presente invención. Un sistema de circulación 100 ilustrado en la Figura 1 incluye cuatro columnas de relleno unitarias (columnas) (columnas 10a, 10b, 10c y 10d de relleno unitarias) llenas con un adsorbente Ab, una salida de cada columna de relleno unitaria está conectada a una entrada de una columna de relleno unitaria adyacente a través de una tubería 1, y las columnas de relleno unitarias respectivas están conectadas en serie como un todo.

40 Además, todas las columnas de relleno unitarias están conectadas en forma continua (en forma anular) conectando la salida de una columna de relleno unitaria del lado más aguas abajo (por ejemplo, la columna de relleno unitaria 10d) a la entrada de una columna de relleno unitaria más aguas arriba (por ejemplo, la columna de relleno unitaria 10a) a través de la tubería 1. Con tal configuración, un fluido puede circular en el sistema de circulación 100. Las columnas 10a a 10d de relleno unitarias pueden ser iguales o diferentes entre sí en la forma interna, el tamaño y la cantidad de adsorbente con el que se han rellanado. Es preferible utilizar las columnas 10a a 10d de relleno unitarias de las cuales la forma interior, el tamaño y la cantidad del adsorbente llenado son todos equivalentes (preferiblemente son los mismos).

45 En el sistema de circulación 100 se puede disponer una bomba de circulación P1 para permitir que un fluido fluya en la dirección de una flecha. La bomba de circulación P1 es preferiblemente una bomba dosificadora. Además, en el sistema de circulación 100, las válvulas de cierre R1, R2, R3 y R4 capaces de cerrar la circulación del fluido a la columna de relleno unitaria en el lado aguas abajo de la tubería 1 se proporcionan en la tubería 1 entre dos columnas de relleno unitarias adyacentes.

50 Las líneas 2a, 2b, 2c y 2d de extracción de la fracción débilmente adsorptiva para extraer una fracción que contiene en su mayor parte componentes débilmente adsorptivos con respecto al adsorbente Ab (denominada "fracción débilmente adsorptiva con respecto al adsorbente Ab" o simplemente denominada "fracción débilmente adsorptiva" en la presente

memoria descriptiva) están dispuestas de forma divergente entre las respectivas válvulas de cierre R1 a R4 y las salidas de las respectivas columnas 10a a 10d de relleno unitarias situadas en los lados aguas arriba de las mismas, respectivamente. Las válvulas A1, A2, A3 y A4 de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva capaces de abrir y cerrar las respectivas líneas de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva se proporcionan en las respectivas líneas 2a, 2b, 2c y 2d de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, respectivamente. Las respectivas líneas 2a, 2b, 2c y 2d de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva se unen en una sola tubería 2J de unión de la fracción débilmente adsorbtiva.

Además, de manera similar, las líneas 3a, 3b, 3c y 3d de extracción de la fracción de adsorción intermedia para extraer una fracción que contiene en su mayor parte componentes de adsorción intermedia con respecto al adsorbente Ab (denominada "fracción de adsorción intermedia con respecto al adsorbente Ab" o simplemente denominada como "fracción de adsorción intermedia" en la presente memoria descriptiva) están dispuestas de forma divergente entre las respectivas válvulas de cierre R1 a R4 y las salidas de las respectivas columnas 10a a 10d de relleno unitarias situadas en los lados aguas arriba de las mismas. Las válvulas B1, B2, B3 y B4 de extracción de la fracción de adsorción intermedia capaces de abrir y cerrar las respectivas líneas de extracción de la fracción de adsorción intermedia se proporcionan en las respectivas líneas 3a, 3b, 3c y 3d de extracción de la fracción de adsorción intermedia, respectivamente. Las respectivas líneas 3a, 3b, 3c y 3d de extracción de la fracción de adsorción intermedia se unen en una sola tubería 3J de unión de la fracción de adsorción intermedia.

Además, de manera similar, las líneas 4a, 4b, 4c y 4d de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva para extraer una fracción que contiene en su mayor parte componentes fuertemente adsorbtivos con respecto al adsorbente Ab (denominada "fracción fuertemente adsorbtiva con respecto al adsorbente Ab" o simplemente denominada como "fracción fuertemente adsorbtiva" en la presente memoria descriptiva) están dispuestas de forma divergente entre las respectivas válvulas de cierre R1 a R4 y las salidas de las respectivas columnas 10a a 10d de relleno unitarias situadas en los lados aguas arriba de las mismas. Las válvulas C1, C2, C3 y C4 de extracción de las fracciones fuertemente adsorbtivas capaces de abrir y cerrar las respectivas líneas de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se proporcionan en las respectivas líneas 4a, 4b, 4c y 4d de extracción de las fracciones fuertemente adsorbtivas, respectivamente. Las respectivas líneas 4a, 4b, 4c y 4d de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se unen en una sola tubería 4J de unión de la fracción fuertemente adsorbtiva.

En una etapa (A) descrita a continuación, algunas de las válvulas A1, A2, A3 y A4 de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva están en un estado de apertura. Una parte de conexión entre la línea de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva en la que se proporciona la válvula abierta de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva y la tubería 1 se convierte en un puerto A de extracción de una fracción débilmente adsorbtiva en la etapa (A) descrita a continuación.

Además, en la etapa (A) descrita a continuación, algunas de las válvulas B1, B2, B3 y B4 de extracción de la fracción de adsorción intermedia están en un estado de apertura. Una parte de conexión entre la línea de extracción de la fracción de adsorción intermedia en la que se proporciona la válvula de extracción de la fracción de adsorción intermedia abierta y la tubería 1 se convierte en un puerto B de extracción de una fracción de adsorción intermedia en la etapa (A) descrita a continuación.

Además, en la etapa (A) descrita a continuación, algunas de las válvulas C1, C2, C3 y C4 de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se encuentran en un estado de apertura. Una parte de conexión entre la línea de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva en la que se proporciona la válvula de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva abierta y la tubería 1 se convierte en un puerto C de extracción de una fracción fuertemente adsorbtiva en la etapa (A) descrita a continuación.

Se puede proporcionar una válvula de seguridad (o una válvula de seguridad) (no ilustrada) en una parte apropiada del sistema de circulación 100 para evitar que la presión del sistema de circulación 100 aumente excesivamente. Además, las válvulas de retención T1, T2, T3 y T4 para la prevención del reflujo se proporcionan preferiblemente entre dos columnas de relleno unitarias adyacentes.

Como se ilustra en la Figura 1, el interior del sistema de circulación 100 está configurado para poder suministrar una disolución de alimentación 7 alojada en un tanque 6 de disolución de alimentación. Además, el interior del sistema de circulación 100 está configurado para poder suministrar dos o más tipos de eluyentes. En la Figura 1, como ejemplo, se ilustra una realización en la que se suministran cuatro tipos de eluyentes.

La disolución de alimentación 7 es suministrada por una bomba P2 de suministro de la disolución de alimentación capaz de controlar el caudal de suministro a través de una línea 11 de suministro de la disolución de alimentación. La bomba P2 de suministro de la disolución de alimentación es preferiblemente una bomba dosificadora. La línea 11 de suministro de la disolución de alimentación se bifurca en cuatro líneas 11a, 11b, 11c y 11d divergentes de suministro de la disolución de alimentación como se ilustra en la Figura 1, y está configurada para poder suministrar la disolución de alimentación a las entradas de las respectivas columnas 10a, 10b, 10c y 10d de relleno unitarias a través de las respectivas líneas 11a, 11b, 11c y 11d divergentes de suministro de la disolución de alimentación. Las válvulas F1, F2, F3 y F4 de suministro de la disolución de alimentación que pueden abrirse/cerrarse se proporcionan en las respectivas líneas 11a, 11b, 11c y 11d divergentes de suministro de la disolución de alimentación, y la disolución de alimentación se suministra a través de una línea divergente de suministro de la disolución de alimentación que tiene

una válvula de suministro de la disolución de alimentación abierta a una columna de relleno unitaria conectada aguas abajo de la misma.

5 En la etapa (A) descrita a continuación, algunas de las válvulas F1, F2, F3 y F4 de suministro de la disolución de alimentación están abiertas. Una parte de conexión entre la línea divergente de suministro de la disolución de alimentación en la que se proporciona la válvula de suministro de la disolución de alimentación abierta y la tubería 1 se convierte en un puerto F de suministro de la disolución de alimentación en la etapa (A) descrita a continuación.

10 La Figura 1 ilustra una realización en la que se suministran cuatro tipos de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente. Un eluyente 9a alojado en un tanque de eluyente 8a se suministra a una línea 12 de suministro de eluyente mediante una bomba P3 de suministro de eluyente capaz de controlar el caudal de suministro. Un eluyente 9b alojado en un tanque de eluyente 8b se suministra a una línea 13 de suministro de eluyente mediante una bomba P4 de suministro de eluyente capaz de controlar el caudal de suministro. Un eluyente 9c alojado en un tanque de eluyente 8c se suministra a una línea 14 de suministro de eluyente mediante una bomba P5 de suministro de eluyente capaz de controlar el caudal de suministro. Además, un eluyente 9d alojado en un tanque de eluyente 8d se suministra a una línea 15 de suministro de eluyente mediante una bomba P6 de suministro de eluyente capaz de controlar el caudal de suministro.

15 Las bombas P3 a P6 de suministro de eluyente son preferiblemente una bomba dosificadora. La línea 12 de suministro de eluyente se bifurca en cuatro líneas 12a, 12b, 12c y 12d divergentes de suministro de eluyente como se ilustra en la Figura 1, y está configurada para poder suministrar los eluyentes a las entradas de las respectivas columnas 10a, 10b, 10c y 10d de relleno unitarias a través de las respectivas líneas 12a, 12b, 12c y 12d divergentes de suministro de eluyente. Las válvulas E1a, E2a, E3a y E4a de suministro de eluyente que pueden abrirse/cerrarse se proporcionan en las respectivas líneas 12a, 12b, 12c y 12d divergentes de suministro de eluyente, y el eluyente se suministra a través de una línea divergente de suministro de eluyente que tiene una válvula de suministro de eluyente abierta a una columna de relleno unitaria conectada aguas abajo de la misma.

20 De manera similar, la línea 13 de suministro de eluyente se bifurca en cuatro líneas 13a, 13b, 13c y 13d divergentes de suministro de eluyente, la línea 14 de suministro de eluyente se bifurca en cuatro líneas 14a, 14b, 14c y 14d divergentes de suministro de eluyente, la línea 15 de suministro de eluyente se divide en cuatro líneas 15a, 15b, 15c y 15d divergentes de suministro de eluyente, y cada línea de suministro de eluyente está configurada para poder suministrar cada eluyente a las entradas de las respectivas columnas 10a, 10b, 10c y 10d de relleno unitarias.

25 Las válvulas E1b, E2b, E3b y E4b de suministro de eluyente que pueden abrirse/cerrarse se proporcionan en las líneas 13a, 13b, 13c, 13d divergentes de suministro de eluyente, las válvulas E1c, E2c, E3c y E4c de suministro de eluyente que pueden abrirse/cerrarse se proporcionan en las líneas 14a, 14b, 14c y 14d divergentes de suministro de eluyente, y las válvulas E1d, E2d, E3d y E4d de suministro de eluyente que pueden abrirse/cerrarse se proporcionan en las líneas 15a, 15b, 15c, y 15d divergentes de suministro de eluyente, respectivamente.

30 En la etapa (A) descrita a continuación, una parte de conexión entre la línea divergente de suministro de eluyente en la que se proporciona la válvula de suministro de eluyente abierta y la tubería 1 se convierte en un puerto D de suministro de eluyente. En el método de la presente invención, dado que se utilizan dos o más tipos de eluyentes, en la etapa (A) descrita a continuación, hay una pluralidad de válvulas de suministro de eluyente que se pueden abrir. Por lo tanto, en la etapa (A) descrita a continuación, el puerto D de suministro de eluyente existe por el número (dos o más) correspondiente a los tipos de eluyente que se van a utilizar.

35 Posteriormente, se describirá el funcionamiento del sistema de circulación cuando el sistema de circulación lleva a cabo el método de la presente invención; sin embargo, la presente invención no se limita a estas realizaciones, excepto por los requisitos definidos por la presente invención.

40 En el método de la presente invención, el sistema de circulación se configura de manera que las posiciones del puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto A de extracción de una fracción débilmente adsorbtiva, el puerto B de extracción de una fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de una fracción fuertemente adsorbtiva tiene una relación que satisface los siguientes (a) a (c). Es decir, en la repetición de las etapas (A) y (B) que se describen a continuación, la relación posicional relativa entre el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto A de extracción de una fracción débilmente adsorbtiva, el puerto B de extracción de una fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de una fracción fuertemente adsorbtiva satisface (a) a (c) en todo momento.

45 (a) El puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia se proporciona en el lado aguas abajo del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos.

50 (b) El puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se proporciona en la tubería que tiene el puerto F de suministro de la disolución de alimentación o el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se proporciona en el lado aguas arriba del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos.

55 En la presente memoria, la expresión "el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se proporciona

en la tubería que tiene el puerto F de suministro de la disolución de alimentación" significa que ninguna columna de relleno unitaria está dispuesta entre el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva y el puerto F de suministro de la disolución de alimentación.

5 Además, en un caso en el que "el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se proporciona en la tubería que tiene el puerto F de suministro de la disolución de alimentación", el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se proporciona aguas arriba en la misma tubería que el puerto F de suministro de la disolución de alimentación. Esto es aplicable a todas las relaciones entre los puertos de extracción y los puertos de suministro proporcionados en las mismas tuberías. Es decir, en el sistema de circulación, en el que un cierto puerto de extracción y un cierto puerto de suministro se proporcionan en la misma tubería (en el caso de que se proporcionen un puerto de extracción y un puerto de suministro sin una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos), el puerto de extracción se proporciona aguas arriba en la misma tubería que el puerto de suministro. Esto es para evitar que el líquido suministrado se extraiga del puerto A de extracción antes de que el líquido llegue a la columna de relleno unitaria aguas abajo del mismo.

15 El (b) anterior es preferiblemente una realización en la que el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se proporciona en el lado aguas arriba del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos.

20 (c) El puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva se proporciona en la tubería que tiene el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia o el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva se proporciona en el lado aguas abajo del puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia con al menos una unidad columna de relleno interpuesta entre ellos.

En la presente memoria, la expresión "el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva se proporciona en la tubería que tiene el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia" significa que ninguna columna de relleno unitaria está dispuesta entre el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva y el puerto de extracción de la fracción de adsorción intermedia. B.

25 El (c) anterior es preferiblemente una realización en la que el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva se proporciona en el lado aguas abajo del puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia con al menos una columna de relleno interpuesta entre ellos.

En el método de la presente invención, las siguientes etapas (A) y (B) se repiten secuencialmente utilizando el sistema de circulación.

### 30 [Etapas (A)]

35 Etapa de suministrar simultáneamente o por separado la disolución de alimentación y los dos o más tipos de eluyentes desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación y los dos o más puertos D de suministro de eluyente, respectivamente, y extraer simultáneamente o por separado una fracción débilmente adsorbtiva, una fracción de adsorción intermedia, y una fracción fuertemente adsorbtiva del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva, respectivamente.

40 En la presente memoria, en la etapa (A), el total de la cantidad de disolución de alimentación suministrada desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación y la cantidad de eluyente suministrado desde el puerto D de suministro de eluyente coincide con el total de la cantidad de la fracción débilmente adsorbtiva extraída del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, la cantidad de fracción de adsorción intermedia extraída del puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y la cantidad de fracción C fuertemente adsorbtiva extraída del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva. Es decir, en un estado en el que el líquido se suministra al sistema de circulación, se extrae del interior del sistema de circulación la misma cantidad de líquido que la cantidad de líquido suministrado.

45 Más específicamente, en el caso de que se suministre un líquido desde un cierto puerto de suministro (X) y el líquido se extraiga de un puerto de extracción (Y) en el lado aguas abajo del mismo, cuando el líquido no se suministre desde el lado aguas abajo de X y el lado aguas arriba de Y, la cantidad de líquido extraído de Y es la misma que la cantidad de líquido suministrado desde X. Además, cuando el líquido se suministra desde el lado aguas abajo de X y el lado aguas arriba de Y, la cantidad de líquido extraído de Y es igual al total de la cantidad de líquido suministrado desde X y la cantidad de líquido suministrado desde el lado aguas abajo de X y el lado aguas arriba de Y. Por ejemplo, en la sub-etapa (A1-1) de la Figura 2, la cantidad suministrada del eluyente suministrado desde el puerto D1 de suministro de eluyente es la misma que la cantidad extraída de la fracción fuertemente adsorbtiva extraída del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva. Además, de manera similar, en la sub-etapa (A1-1), el total de la cantidad suministrada del eluyente suministrado desde el puerto D2 de suministro de eluyente y la cantidad suministrada de la disolución de alimentación suministrada desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación es la misma que la cantidad de la fracción débilmente adsorbtiva extraída del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva.

Además, la expresión "suministro simultáneo o por separado" significa que un líquido se suministra sin diferencias de tiempo (sin retraso en el tiempo de suministro) o se suministra con diferencias de tiempo (con retraso en el tiempo de suministro). Sin embargo, en una etapa (A), en caso de que dos o más puertos de suministro que suministren dos o más tipos de líquidos estén dispuestos en la misma tubería (en caso de que dos o más puertos de suministro estén dispuestos en la tubería sin una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos, y se suministren diferentes líquidos desde cada uno de los dos o más puertos de suministro), los suministros de los dos o más tipos de líquidos no se realizan simultáneamente. Es decir, en una etapa (A), los suministros de los dos o más tipos de líquidos se realizan como sub-etapas diferentes. De manera similar, en una etapa (A), en el caso de que dos o más puertos de extracción que extraen dos o más tipos de fracciones estén dispuestos en la misma tubería (en el caso de que dos o más puertos de extracción estén dispuestos en la tubería sin una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos, y se extraen diferentes fracciones de cada uno de los dos o más puertos de extracción), las extracciones de los dos o más tipos de fracciones no se realizan simultáneamente. Es decir, en una etapa (A), las extracciones de los dos o más tipos de fracciones se realizan como sub-etapas diferentes.

#### [Etapa (B)]

Etapa de desplazar el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, los puertos D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva hacia el lado aguas abajo, mientras se mantiene una relación posicional relativa entre ellos, después de terminar la etapa (A).

Este desplazamiento el lado aguas abajo significa que el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, los puertos D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva se desplazan por una columna de relleno unitaria al lado aguas abajo mientras se mantiene la relación posicional relativa entre ellos.

Por ejemplo, en la etapa (A), en un caso donde una parte de conexión entre la línea divergente de suministro de la disolución de alimentación en la que se proporciona la válvula F1 de suministro de la disolución de alimentación y la tubería 1 es el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, este puerto F de suministro de la disolución de alimentación se desplaza a una parte de conexión entre la línea divergente de suministro de la disolución de alimentación en la que se proporciona la válvula F2 de suministro de la disolución de alimentación y la tubería 1 por la etapa (B). Lo mismo se aplica al puerto D de suministro de eluyente, al puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, al puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y al puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva. Además, el desplazamiento de cada puerto de suministro y cada puerto de extracción hacia el lado aguas abajo por una unidad de columna de relleno se puede realizar regulando la apertura/cierre de varias bombas o varias válvulas dispuestas en el sistema de circulación.

Como resultado de llevar a cabo la etapa (B), en la etapa posterior (A) (denominada etapa (A2)), se realiza el suministro y la extracción de un líquido con respecto a cada columna de relleno unitaria en el lado aguas abajo que la etapa (A1) por una columna de relleno unitaria. El suministro y la extracción de un líquido se realizan de forma similar al caso en el que el suministro y la extracción de un líquido se realizan con respecto a cada columna de relleno unitaria en la etapa (A) (denominada etapa (A1)) inmediatamente antes de la etapa (B).

La etapa (A) está configurada preferiblemente por una pluralidad de sub-etapas. En este caso, es posible organizar adecuadamente en qué sub-etapas se suministra la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, se suministra cada eluyente de dos o más tipos de eluyentes desde los dos o más puertos D de suministro de eluyente, se extrae la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, se extrae la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, y se extrae la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva, dependiendo de los fines y en el intervalo en el que los efectos de la presente invención no se ven afectados.

En particular, en el método de la presente invención, la etapa (A) incluye preferiblemente una sub-etapa de suministrar una disolución de alimentación y una sub-etapa de no suministrar una disolución de alimentación. Es decir, es preferible que haya un momento en el que se suministre una disolución de alimentación y un momento en el que no se suministre una disolución de alimentación en la etapa (A).

En la etapa (A), se suministran dos o más tipos de eluyentes. Un puerto de suministro de un eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte de estos dos o más tipos de eluyentes se proporciona preferiblemente en una tubería en el lado aguas arriba con respecto al puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva con la columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos. El puerto de suministro restante del eluyente y el puerto de suministro de la disolución de alimentación se proporcionan preferiblemente en la misma tubería que el puerto de suministro del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte o se proporcionan aguas arriba del puerto de suministro del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte, con la columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos. La expresión "siempre en la misma tubería que la del puerto de suministro del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte o más aguas arriba que el puerto de suministro del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte con la columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos" significa que se proporciona un puerto un suministro de un

5 eluyente que no sea el eluyente más fuerte o un puerto de suministro de la disolución de alimentación en cualquier tubería en el intervalo que comienza en la tubería en la que se proporciona el puerto de suministro del eluyente más fuerte, se extiende hacia el lado aguas arriba y termina en la tubería en la que se proporciona el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva (en otras palabras, significa que se proporciona un puerto de suministro de un eluyente que no sea el eluyente más fuerte o un puerto de suministro de la disolución de alimentación en cualquier tubería en el intervalo que comienza en la tubería en la que se proporciona el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva, se extiende hacia el lado aguas abajo y termina en la tubería en la que se proporciona el puerto de suministro del eluyente más fuerte; además, en otras palabras, en el caso de que se proporcionen dos o más columnas de relleno entre el puerto de suministro del eluyente más fuerte y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva, no se proporciona un puerto de suministro de un eluyente o un puerto de suministro de la disolución de alimentación en las tuberías que conectan las dos o más columnas de relleno unitarias). En este caso, en caso de que los eluyentes que no sean el eluyente más fuerte sean de dos o más tipos, algunos de los dos o más puertos de suministro correspondientes pueden estar provistos en la misma tubería y cada uno de los puertos de suministro puede estar provisto en una tubería separada con la columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos. 10 Además, los puertos de suministro de eluyentes que no sean el eluyente más fuerte y el puerto de suministro de la disolución de alimentación pueden proporcionarse en la misma tubería. 15

Incidentalmente, proporcionar un puerto de suministro de puertos de suministro de eluyentes distintos del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte en la misma tubería que para el puerto de suministro del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte es una realización preferida de la presente invención.

20 En la etapa (A), durante el suministro del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte de dos o más tipos de eluyentes, se emplea preferiblemente una realización en la que se suministra la misma cantidad de una fracción fuertemente adsorbtiva que la cantidad suministrada del eluyente que tiene la fuerza de desorción más fuerte que se extrae aguas abajo del mismo. En este caso, se emplea preferiblemente una realización en la que al menos una columna de relleno unitaria está dispuesta entre el puerto de suministro del eluyente que tiene la mayor fuerza de desorción y el puerto de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva aguas abajo del mismo y no existen otros puertos de suministro entre ellos. 25

30 En la etapa (A), es preferible proporcionar un intervalo de tiempo (sub-etapa) en el que se extrae aguas abajo del mismo la misma cantidad de una fracción de adsorción intermedia que la cantidad suministrada del eluyente que tiene la segunda mayor fuerza de desorción mientras se suministra el eluyente que tiene la segunda mayor fuerza de desorción de dos o más tipos de eluyentes. En este caso, se dispone al menos una columna de relleno unitaria (preferiblemente, una pluralidad de columnas de relleno unitarias) entre el puerto de suministro del eluyente que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte y el puerto de extracción de la fracción de adsorción intermedia aguas abajo del mismo. Además, incluso si existen otros puertos de suministro entre la tubería en la que se proporciona el puerto de suministro del eluyente que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte y la tubería en la que se proporciona el puerto de extracción de la fracción de adsorción intermedia en el lado aguas abajo del mismo, no se suministra un líquido desde los otros puertos de suministro en el intervalo de tiempo en el que se extrae la fracción de adsorción intermedia. 35

Durante la realización de la etapa (A), es preferible extraer en todo momento la fracción débilmente adsorbtiva. Por lo tanto, incluso en el caso de que la etapa (A) esté configurada por una pluralidad de sub-etapas, es preferible extraer la fracción débilmente adsorbtiva en la pluralidad de sub-etapas en todo momento.

40 En el método de la presente invención, es preferible usar tres o más tipos de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente, más preferible usar cuatro o más tipos de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente, más preferible usar de cuatro a seis tipos de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente y, particularmente preferible, usar cuatro o cinco tipos de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

45 El tipo de eluyentes no está particularmente limitado y se establece adecuadamente mediante una relación con el tipo de adsorbentes o el tipo de componentes en una disolución de alimentación. Por ejemplo, en el caso de utilizar una resina de intercambio iónico como adsorbente, se puede preparar una pluralidad de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente, cambiando la concentración de sal del eluyente. Por ejemplo, en el caso de usar una resina de intercambio catiónico, se puede usar una pluralidad de eluyentes que tienen concentraciones de NaCl cambiadas como dos o más tipos de eluyentes. 50

A continuación se describirán realizaciones preferidas de combinaciones de sub-etapas en la etapa (A). Estas realizaciones se pueden realizar utilizando el sistema de la Figura 1 o un sistema capaz de llevar a cabo una realización diana conforme al sistema de la Figura 1. Además, las realizaciones descritas a continuación son simplemente ejemplos de la presente invención y, por ejemplo, desde el punto de vista de la fuerza de desorción relativa, se pueden preparar dos o más tipos de eluyentes posicionados como el eluyente d-1 descrito a continuación, y el tipo del eluyente d-1 que se va a utilizar también se puede cambiar entre las sub-etapas de suministro del eluyente d-1. Lo mismo se aplica a los eluyentes d-II a d-V. 55

Es decir, con respecto al "eluyente d-1" en una realización de la presente invención, en el caso de utilizar el "eluyente d-1" en diferentes sub-etapas en la realización, los "eluyentes d-1" utilizados en las diferentes sub-etapas pueden ser

iguales o diferentes entre sí. Lo mismo se aplica a los eluyentes d-II a d-V.

#### **-Realización 1-**

5 En la Realización 1, se usa un sistema de circulación que tiene cuatro o más columnas de relleno unitarias. En la presente memoria, se supone que este sistema de circulación está dividido en cuatro secciones 1 a 4 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de manera que cada sección tiene al menos una columna de relleno unitaria. Además, como eluyente, se utilizan cuatro tipos de eluyentes d-I a d-IV, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

En esta Realización 1, las siguientes sub-etapas (A1-1), (A2-1) y (A3-1) se realizan en la etapa (A).

10 En la presente invención, la expresión "las sub-etapas X, Y y Z se realizan en la etapa (A)" significa que la etapa (A) incluye las sub-etapas X, Y y Z, y el orden para realizar las sub-etapas X, Y y Z se pueden establecer apropiadamente en el intervalo en el que los efectos de la presente invención no se vean afectados. Además, la etapa (A) puede incluir sub-etapas distintas de las sub-etapas X, Y y Z.

15 Como una realización en la que "las sub-etapas X, Y y Z se realizan en la etapa (A)", normalmente, una realización en la que las sub-etapas X, Y y Z se realizan en orden como la etapa (A) se ejemplifica, pero la presente invención no se limita a esta realización. Es decir, la expresión "las sub-etapas X, Y y Z se realizan en la etapa (A)" no se limita a una realización en la que la sub-etapa Y se realiza inmediatamente después de la sub-etapa X, la sub-etapa -la etapa Z se realiza inmediatamente después de la sub-etapa Y, la etapa (B) se realiza inmediatamente después de la sub-etapa Z y la sub-etapa X se realiza inmediatamente después de la etapa (B). Por ejemplo, en la realización que incluye otras sub-etapas, se pueden combinar otras sub-etapas (sub-etapas distintas de las sub-etapas X, Y y Z) en al menos una antes de la sub-etapa X (entre la etapa (B) y la sub-etapa X), entre las sub-etapas X e Y, entre las sub-etapas Y y Z, y entre la sub-etapa Z y la etapa (B), en el intervalo en el que los efectos de la presente invención no se ven perjudicados. Hay un caso en el que se puede obtener un efecto diana incluso incorporando sub-etapas adicionales distintas de las sub-etapas X, Y y Z mediante el ajuste del caudal de suministro, la velocidad del flujo, la fuerza del eluyente o similares, y esto puede ser entendido fácilmente por los expertos en la materia a la que pertenece la presente memoria descriptiva.

#### **<Sub-etapa (A1-1)>**

20 Se suministra un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae de un puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se utiliza como puerto C de extracción, se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se utiliza como puerto D-II de suministro de eluyente, se suministra una disolución de alimentación desde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae de un puerto de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto A de extracción puerto, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

40 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2.

En la sub-etapa (A1-1), el suministro de cada líquido y la extracción de cada fracción descritas anteriormente se realizan de forma continua (es decir, en la sub-etapa (A1-1), en todo momento, todo el suministro de cada líquido y la extracción de cada fracción descrita anteriormente se realizan sin interrupción). Lo mismo se aplica a cada sub-etapa descrita a continuación.

45 Además, en la presente invención y la presente memoria descriptiva, la descripción del nivel de fuerza de la fuerza de desorción del eluyente descrito en cada sub-etapa corresponde a la descripción del nivel de fuerza de la fuerza de desorción del eluyente en la sub-etapa pertinente, pero no corresponde a la descripción del nivel de fuerza de la fuerza de desorción del eluyente en diferentes sub-etapas. Por ejemplo, en un caso en el que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 se describe como la más fuerte en una sub-etapa que constituye la etapa (A) y la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 se describe como la más fuerte en otra sub-etapa que constituye la etapa (A), la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en una sub-etapa y la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en la otra sub-etapa pueden ser iguales o diferentes entre sí.

**<Sub-etapa (A2-1)>**

5 El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente, un eluyente d-III se suministra desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

10 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2.

El puerto D-III de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-1) se proporciona en la misma tubería que el puerto F de suministro de la disolución de alimentación en la sub-etapa (A1-1).

**<Sub-etapa (A3-1)>**

15 El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente, una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia mientras que un extremo aguas abajo de la sección 3 se usa como puerto B de extracción, se suministra un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-IV de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

20 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4 en la sub-etapa (A2-1) también es preferiblemente igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 4 en la sub-etapa (A3-1).

Como ejemplo de la sub-etapa (A1-1), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A1-1ej), pero la sub-etapa (A1-1) no se limita a la sub-etapa (A1-1ej).

30 **<Sub-etapa (A1-1ej)>**

Un eluyente d1, que tiene la fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D1 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D1 de suministro de eluyente,

35 una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se usa como puerto C de extracción,

un eluyente d2, que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de los cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

40 una disolución de alimentación se suministra desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y

una fracción débilmente adsorptiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto A de extracción.

45 Como ejemplo de la sub-etapa (A2-1), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A2-1ej), pero la sub-etapa (A2-1) no se limita a la sub-etapa (A2-1ej).

**<Sub-etapa (A2-1ej)>**

El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva,

el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente,

un eluyente d3 que tiene la fuerza de desorción más débil de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D3 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto D3 de suministro de eluyente, y

5 una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva.

El puerto D3 de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-1ej) se proporciona en la misma tubería que el puerto F de suministro de la disolución de alimentación en la sub-etapa (A1-1).

Como ejemplo de la sub-etapa (A3-1), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A3-1ej), pero la sub-etapa (A3-1) no se limita a la sub-etapa (A3-1ej).

10 <Sub-etapa (A3-1ej)>

El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva,

el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente,

15 una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 3 se usa como puerto B de extracción,

un eluyente d4 que tiene la tercera fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D4 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D4 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva.

20 Se utiliza como ejemplo un caso en el que cada sección tiene una columna de relleno unitaria, y un diagrama de flujo en un caso en el que las sub-etapas (A1-1ej), (A2-1ej) y (A3-1ej) se realizan secuencialmente en la etapa (A) se ilustra en la Figura 2. En la Figura 2, un recuadro cuadrado indica una columna de relleno unitaria, y el número en el recuadro indica el número de la columna de relleno unitaria (el número se da en orden desde la izquierda).

25 Después de la etapa (A) en la que las sub-etapas (A1-1ej), (A2-1ej) y (A3-1ej) se realizan secuencialmente, el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva se desplazan hacia el lado aguas abajo, manteniendo una relación posicional relativa entre ellos, mediante la etapa (B) y luego las sub-etapas (A1-1ej), (A2-1ej) y (A3-1ej) se realizan secuencialmente. El diagrama de flujo en este caso se ilustra en la Figura 3. La columna de relleno unitaria dispuesta en cada sección ilustrada en la Figura 2 se desplaza hacia el lado aguas abajo una por una en la Figura 3. En este caso, un proceso en el que se inicia la etapa (A) ilustrada en la Figura 2 y luego se realiza la etapa (B) se designa como un conjunto, este proceso se realiza en cuatro conjuntos, y vuelve a la realización ilustrada en la Figura 2 de nuevo.

#### -Realización 2-

35 De manera similar a la Realización 1, en la Realización 2 también se usa un sistema de circulación que tiene cuatro o más columnas de relleno unitarias. En la presente memoria, se supone que este sistema de circulación está dividido en cuatro secciones 1 a 4 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de manera que cada sección tiene al menos una columna de relleno unitaria. Además, como eluyente, se utilizan cuatro tipos de eluyentes d-I a d-IV, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

En esta Realización 2, las siguientes sub-etapas (A1-2), (A2-2) y (A3-2) se realizan secuencialmente como la etapa (A).

40 <Sub-etapa (A1-2)>

Se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se utiliza como puerto D-II de suministro de eluyente, se suministra una disolución de alimentación desde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, mientras que el extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2.

**<Sub-etapa (A2-2)>**

Se suministra un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae de un puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se utiliza como puerto C de extracción, se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se utiliza como puerto D-II de suministro de eluyente, se suministra un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

- 5
- 10 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2.

- 15 El puerto D-I de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-2) se proporciona en la misma tubería que el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A1-2). Además, el puerto D-III de suministro de eluyente se proporciona en la misma tubería que el puerto F de suministro de la disolución de alimentación.

La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en esta sub-etapa (A2-2) es preferiblemente más fuerte que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en la sub-etapa (A1-2).

**<Sub-etapa (A3-2)>**

El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-2), una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia mientras que un extremo aguas abajo de la sección 3 se utiliza como puerto B de extracción, un eluyente d-IV se suministra desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se utiliza como puerto D-IV de suministro de eluyente, y se extrae una fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

- 25
- se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- 30 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

Como ejemplo de la sub-etapa (A1-2), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A1-2ej), pero la sub-etapa (A1-2) no se limita a la sub-etapa (A1-2ej).

**<Sub-etapa (A1-2ej)>**

Un eluyente d2 que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

- 40 una disolución de alimentación se suministra desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y

una fracción débilmente adsorbtiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto A de extracción.

- 45 Como ejemplo de la sub-etapa (A2-2), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A2-2ej), pero la sub-etapa (A2-2) no se limita a la sub-etapa (A2-2ej).

**<Sub-etapa (A2-2ej)>**

Un eluyente d1, que tiene la fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D1 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D1 de suministro de eluyente,

- 50 una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva

mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se usa como puerto C de extracción,

un eluyente d2, que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de los cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

5 un eluyente d3 que tiene la fuerza de desorción más débil de los cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D3 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto D3 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva.

10 El puerto D1 de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-2ej) se proporciona en la misma tubería que el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A1-2ej). Además, el puerto D3 de suministro de eluyente se proporciona en la misma tubería que el puerto F de suministro de la disolución de alimentación en la sub-etapa (A1-2ej).

Como ejemplo de la sub-etapa (A3-2), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A3-2ej), pero la sub-etapa (A3-2) no se limita a la sub-etapa (A3-2ej).

#### <Sub-etapa (A3-2ej)>

15 El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva,

el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-2ej),

una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 3 se usa como puerto B de extracción,

20 un eluyente d4 que tiene la tercera fuerza de desorción más fuerte de los cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D4 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D4 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva.

25 Se utiliza como ejemplo un caso en el que cada sección tiene una columna de relleno unitaria, y un diagrama de flujo en un caso en el que las sub-etapas (A1-2ej), (A2-2ej) y (A3-2ej) se realizan secuencialmente en la etapa (A) se ilustra en la Figura 4. En la Figura 4, un recuadro cuadrado indica una columna de relleno unitaria, y el número en el recuadro indica el número de la columna de relleno unitaria.

30 Después de la etapa (A) en la que las sub-etapas (A1-2ej), (A2-2ej) y (A3-2ej) se realizan secuencialmente, el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva se desplazan hacia el lado aguas abajo, manteniendo una relación posicional relativa entre ellos, mediante la etapa (B) y luego las sub-etapas (A1-2ej), (A2-2ej) y (A3-2ej) se realizan secuencialmente. El diagrama de flujo en este caso se ilustra en la Figura 5. La columna de relleno unitaria dispuesta en cada sección ilustrada en la Figura 4 se desplaza hacia el lado aguas abajo una por una en la Figura 5. En este caso, un proceso en el que se inicia la etapa (A) ilustrada en la Figura 4 y luego se realiza la etapa (B) se designa como un conjunto, este proceso se realiza en cuatro conjuntos, y vuelve a la realización ilustrada en la Figura 4 de nuevo.

#### -Realización 3-

40 En la Realización 3, se usa un sistema de circulación que tiene cinco o más columnas de relleno unitarias. En la presente memoria, se supone que este sistema de circulación está dividido en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de manera que cada sección tiene al menos una columna de relleno unitaria. Además, como eluyente, se utilizan cuatro tipos de eluyentes d-I a d-IV, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

En esta Realización 3, las siguientes sub-etapas (A1-3), (A2-3) y (A3-3) se realizan secuencialmente como la etapa (A).

#### <Sub-etapa (A1-3)>

45 Se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-II de suministro de eluyente, se suministra una disolución de alimentación desde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, se suministra un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción

50

débilmente adsorptiva, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como el puerto A de extracción, por lo que

se fortalece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2,

5 se establece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3 para que sea igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2 o se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3.

**<Sub-etapa (A2-3)>**

10 Se suministra un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae de un puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se utiliza como puerto C de extracción, se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se utiliza como puerto D-II de suministro de eluyente, el eluyente d-III se suministra desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

20 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en esta sub-etapa (A2-3) es preferiblemente más fuerte que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en la sub-etapa (A1-3).

25 El puerto D-I de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-3) se proporciona en la misma tubería que el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A1-3).

**<Sub-etapa (A3-3)>**

30 El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-3), una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción, un eluyente d-IV se suministra desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se utiliza como puerto D-IV de suministro de eluyente, y se extrae una fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

35 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

40 Como ejemplo de la sub-etapa (A1-3), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A1-3ej), pero la sub-etapa (A1-3) no se limita a la sub-etapa (A1-3ej).

**<Sub-etapa (A1-3ej)>**

Un eluyente d2 que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente.

45 se suministra una disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación,

50 un eluyente d3 que tiene la fuerza de desorción más débil de los cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D3 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D3 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsortiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción.

Como ejemplo de la sub-etapa (A2-3), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A2-3ej), pero la sub-etapa (A2-3) no se limita a la sub-etapa (A2-3ej).

5 **<Sub-etapa (A2-3ej)>**

Un eluyente d1, que tiene la fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D1 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D1 de suministro de eluyente,

10 una fracción fuertemente adsortiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se usa como puerto C de extracción,

un eluyente d2, que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de los cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

el eluyente d3 se suministra al puerto D3 de suministro de eluyente, y

15 una fracción débilmente adsortiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva.

El puerto D1 de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-3ej) se proporciona en la misma tubería que el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A1-3ej).

Como ejemplo de la sub-etapa (A3-3), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A3-3ej), pero la sub-etapa (A3-3) no se limita a la sub-etapa (A3-3ej).

20 **<Sub-etapa (A3-3ej)>**

El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsortiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva,

el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-3ej),

25 una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción,

un eluyente d4 que tiene la tercera fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D4 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se usa como puerto D4 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsortiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva.

30 Se utiliza como ejemplo un caso en el que cada sección tiene una columna de relleno unitaria, y un diagrama de flujo en un caso en el que las sub-etapas (A1-3ej), (A2-3ej) y (A3-3ej) se realizan secuencialmente en la etapa (A) se ilustra en la Figura 6. En la Figura 6, un recuadro cuadrado indica una columna de relleno unitaria, y el número en el recuadro indica el número de la columna de relleno unitaria.

35 Después de la etapa (A) en la que las sub-etapas (A1-3ej), (A2-3ej) y (A3-3ej) se realizan secuencialmente, el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva se desplazan hacia el lado aguas abajo, manteniendo una relación posicional relativa entre ellos, mediante la etapa (B) y luego las sub-etapas (A1-3ej), (A2-3ej) y (A3-3ej) se realizan secuencialmente. El diagrama de flujo en este caso se ilustra en la Figura 7. La columna de relleno unitaria dispuesta en cada sección ilustrada en la Figura 6 se desplaza hacia el lado aguas abajo una por una en la Figura 7. En este caso, un proceso en el que se inicia la etapa (A) ilustrada en la Figura 6 y luego se realiza la etapa (B), se designa como un conjunto, este proceso se realiza en cinco conjuntos, y vuelve a la realización ilustrada en la Figura 6 de nuevo.

**-Realización 4-**

45 En la Realización 4, se utiliza un sistema de circulación que tiene siete o más columnas de relleno unitarias. En la presente memoria, se supone que este sistema de circulación está dividido en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de manera que cada sección tiene al menos una columna de relleno unitaria. Además, como eluyente, se utilizan cinco tipos de eluyentes d-I a d-V, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

En esta Realización 4, las siguientes sub-etapas (A1-4), (A2-4) y (A3-4) se realizan secuencialmente como la etapa (A).

**<Sub-etapa (A1-4)>**

Se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-II de suministro de eluyente, se suministra una disolución de alimentación desde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se usa como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, se suministra un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2,

se establece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3 para que sea igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, o se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3.

**<Sub-etapa (A2-4)>**

Se suministra un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae de un puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se utiliza como puerto C de extracción, se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se utiliza como puerto D-II de suministro de eluyente, se suministra un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-IV de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en esta sub-etapa (A2-4) es preferiblemente más fuerte que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en la sub-etapa (A1-4).

El puerto D-I de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-4) se proporciona en la misma tubería que el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A1-4).

**<Sub-etapa (A3-4)>**

El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-4), una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción, se suministra un eluyente d-V desde un puerto D-V de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se usa como puerto D-V de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

Como ejemplo de la sub-etapa (A1-4), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A1-4ej), pero la sub-etapa (A1-4) no se limita a la sub-etapa (A1-4ej).

**<Sub-etapa (A1-4ej)>**

Un eluyente d2 que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de cinco tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D2

de suministro de eluyente.

se suministra una disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación,

5 un eluyente d3 que tiene la fuerza de desorción más débil de los cinco tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D3 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D3 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsortiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción.

10 La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5 en la sub-etapa (A3-3) también es preferiblemente igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5 en la sub-etapa (A3-4).

Como ejemplo de la sub-etapa (A2-4), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A2-4ej), pero la sub-etapa (A2-4) no se limita a la sub-etapa (A2-4ej).

**<Sub-etapa (A2-4ej)>**

15 Un eluyente d1 que tiene la fuerza de desorción más fuerte de cinco tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D1 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsortiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se usa como puerto C de extracción,

20 un eluyente d2 que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de los cinco tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

un eluyente d4 que tiene la cuarta fuerza de desorción más fuerte de los cinco tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D4 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como

25 puerto D4 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsortiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva.

El puerto D1 de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-4ej) se proporciona en la misma tubería que el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A1-4ej).

30 Como ejemplo de la sub-etapa (A3-4), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A3-4ej), pero la sub-etapa (A3-4) no se limita a la sub-etapa (A3-4ej).

**<Sub-etapa (A3-4ej)>**

El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsortiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva,

el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-4ej),

35 una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción,

un eluyente d5 que tiene la tercera fuerza de desorción más fuerte de cinco tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D5 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se usa como

40 puerto D5 de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsortiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva.

En la Figura 8 se ilustra un diagrama de flujo en un caso donde las sub-etapas (A1-4ej), (A2-4ej) y (A3-4ej) se realizan secuencialmente en la etapa (A). En la Figura 8, un recuadro cuadrado indica una columna de relleno unitaria, y el número en el recuadro indica el número de la columna de relleno unitaria. Además, una realización ilustrada en la Figura 8 tiene siete columnas de relleno unitarias e incluye una columna de relleno unitaria en la sección 1, dos

45 columnas de relleno unitarias en la sección 2, dos columnas de relleno unitarias en la sección 3, una columna de relleno unitaria en la sección 4 y una columna de relleno unitaria en la sección 5.

Después de la etapa (A) en la que las sub-etapas (A1-4ej), (A2-4ej) y (A3-4ej) se realizan secuencialmente, el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la

5 fracción débilmente adsorptiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva se desplazan hacia el lado aguas abajo, manteniendo una relación posicional relativa entre ellos, mediante la etapa (B) y luego las sub-etapas (A1-4ej), (A2-4ej) y (A3-4ej) se realizan secuencialmente. El diagrama de flujo en este caso se ilustra en la Figura 9. La columna de relleno unitaria dispuesta en cada sección ilustrada en la Figura 8 se desplaza hacia el lado aguas abajo una por una en la Figura 9. En este caso, un proceso en el que se inicia la etapa (A) ilustrada en la Figura 8 y luego se realiza la etapa (B) se designa como un conjunto, este proceso se realiza en siete conjuntos, y vuelve a la realización ilustrada en la Figura 8 de nuevo.

**-Realización 5-**

10 En la Realización 5, se usa un sistema de circulación que tiene cinco o más columnas de relleno unitarias. En la presente memoria, se supone que este sistema de circulación está dividido en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de manera que cada sección tiene al menos una columna de relleno unitaria. Además, como eluyente, se utilizan cuatro tipos de eluyentes d-I a d-IV, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

En esta Realización 5, las siguientes sub-etapas (A1-5), (A2-5) y (A3-5) se realizan secuencialmente como la etapa (A).

15 **<Sub-etapa (A1-5)>**

Se suministra una disolución de alimentación desde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, se suministra un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3.

25 **<Sub-etapa (A2-5)>**

Se suministra un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae de un puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se utiliza como puerto C de extracción, se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se utiliza como puerto D-II de suministro de eluyente, el eluyente d-III se suministra desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

35 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

**<Sub-etapa (A3-5)>**

40 El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente, una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción, se suministra un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se usa como puerto D-IV de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

45 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

50 La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en esta sub-etapa (A3-5) es preferiblemente igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en la sub-etapa (A2-5).

Como ejemplo de la sub-etapa (A1-5), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A1-5ej), pero la sub-etapa (A1-5) no se limita a la sub-etapa (A1-5ej).

**<Sub-etapa (A1-5ej)>**

5 Se suministra una disolución de alimentación desde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación,

un eluyente d3 que tiene la fuerza de desorción más débil de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D3 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D3 de suministro de eluyente, y

10 una fracción débilmente adsorptiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción.

Como ejemplo de la sub-etapa (A2-5), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A2-5ej), pero la sub-etapa (A2-5) no se limita a la sub-etapa (A2-5ej).

**<Sub-etapa (A2-5ej)>**

15 Un eluyente d1, que tiene la fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D1 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se usa como puerto C de extracción,

20 un eluyente d2, que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de los cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

el eluyente d3 se suministra al puerto D3 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva.

25 Como ejemplo de la sub-etapa (A3-5), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A3-5ej), pero la sub-etapa (A3-5) no se limita a la sub-etapa (A3-5ej).

**<Sub-etapa (A3-5ej)>**

El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva,

el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente,

30 una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción,

un eluyente d4 que tiene la tercera fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D4 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se usa como puerto D4 de suministro de eluyente, y

35 una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva.

Se utiliza como ejemplo un caso en el que cada sección tiene una columna de relleno unitaria, y un diagrama de flujo en un caso en el que las sub-etapas (A1-5ej), (A2-5ej) y (A3-5ej) se realizan secuencialmente en la etapa (A) se ilustra en la Figura 13. En la Figura 13, un recuadro cuadrado indica una columna de relleno unitaria, y el número en el recuadro indica el número de la columna de relleno unitaria.

40 Después de la etapa (A) en la que se realizan secuencialmente las sub-etapas (A1-5ej), (A2-5ej) y (A3-5ej), el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva se desplazan hacia el lado aguas abajo, manteniendo una relación posicional relativa entre ellos, mediante la etapa (B) y luego las sub-etapas (A1-5ej), (A2-5ej) y (A3-5ej) se realizan  
45 secuencialmente. El diagrama de flujo en este caso se ilustra en la Figura 14. La columna de relleno unitaria dispuesta en cada sección ilustrada en la Figura 13 se desplaza hacia el lado aguas abajo una por una en la Figura 14. En este caso, un proceso en el que se inicia la etapa (A) ilustrada en la Figura 13 y luego se realiza la etapa (B) se designa como un conjunto, este proceso se realiza en cinco conjuntos, y vuelve a la realización ilustrada en la Figura 13 de nuevo.

**-Realización 6-**

5 En la Realización 6, se usa un sistema de circulación que tiene cinco o más columnas de relleno unitarias. En la presente memoria, se supone que este sistema de circulación está dividido en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de manera que cada sección tiene al menos una columna de relleno unitaria. Además, como eluyente, se utilizan cuatro tipos de eluyentes d-I a d-IV, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

En esta Realización 6, las siguientes sub-etapas (A1-6), (A2-6) y (A3-6) se realizan secuencialmente como la etapa (A).

**<Sub-etapa (A1-6)>**

10 Se suministra un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-II de suministro de eluyente, una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia mientras que un el extremo aguas abajo de la sección 3 se usa como puerto B de extracción, se suministra un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras que el extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-IV de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, mientras que 15 un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como el puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1, 2 y 3, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1, 2 y 3.

**<Sub-etapa (A2-6)>**

20 Se suministra un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae de un puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se utiliza como puerto C de extracción, se suministra una disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de 25 suministro de la disolución de alimentación, se suministra un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

30 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3.

La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en esta sub-etapa (A2-6) es preferiblemente más fuerte que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en la sub-etapa (A1-6).

35 El puerto D-I de suministro de eluyente en esta sub-etapa (A2-6) se proporciona en la misma tubería que el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A1-6).

**<Sub-etapa (A3-6)>**

40 El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D-II de suministro de eluyente, el eluyente d-III se suministra desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

45 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

La fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en esta sub-etapa (A3-6) es preferiblemente igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1 en la sub-etapa (A2-6).

50 Como ejemplo de la sub-etapa (A1-6), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A1-6ej),

pero la sub-etapa (A1-6) no se limita a la sub-etapa (A1-6ej).

**<Sub-etapa (A1-6ej)>**

5 Un eluyente d2 que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 3 se usa como puerto B de extracción,

10 un eluyente d4 que tiene la tercera fuerza de desorción más fuerte de los cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D4 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D4 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsorptiva se extrae de un puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción.

Como ejemplo de la sub-etapa (A2-6), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A2-6ej), pero la sub-etapa (A2-6) no se limita a la sub-etapa (A2-6ej).

15 **<Sub-etapa (A2-6ej)>**

Un eluyente d1, que tiene la fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D1 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D1 de suministro de eluyente,

20 una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se usa como puerto C de extracción,

se suministra una disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación,

25 un eluyente d3 que tiene la fuerza de desorción más débil de los cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D3 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D3 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva.

Como ejemplo de la sub-etapa (A3-6), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A3-6ej), pero la sub-etapa (A3-6) no se limita a la sub-etapa (A3-6ej).

30 **<Sub-etapa (A3-6ej)>**

El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsorptiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva,

el eluyente d2 se suministra desde un puerto D2 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D2 de suministro de eluyente,

35 el eluyente d3 se suministra al puerto D3 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsorptiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva.

40 Se utiliza como ejemplo un caso en el que cada sección tiene una columna de relleno unitaria, y un diagrama de flujo en un caso en el que las sub-etapas (A1-6ej), (A2-6ej) y (A3-6ej) se realizan secuencialmente en la etapa (A) se ilustra en la Figura 15. En la Figura 15, un recuadro cuadrado indica una columna de relleno unitaria, y el número en el recuadro indica el número de la columna de relleno unitaria.

45 Después de la etapa (A) en la que las sub-etapas (A1-6ej), (A2-6ej) y (A3-6ej) se realizan secuencialmente, el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorptiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorptiva se desplazan hacia el lado aguas abajo, manteniendo una relación posicional relativa entre ellos, mediante la etapa (B) y luego las sub-etapas (A1-6ej), (A2-6ej) y (A3-6ej) se realizan secuencialmente. El diagrama de flujo en este caso se ilustra en la Figura 16. La columna de relleno unitaria dispuesta en cada sección ilustrada en la Figura 15 se desplaza hacia el lado aguas abajo una por una en la Figura 16. En este caso, un proceso en el que se inicia la etapa (A) ilustrada en la Figura 15 y luego se realiza la etapa (B) se designa como un conjunto, este proceso se realiza en cinco conjuntos, y vuelve a la realización ilustrada en la Figura 15 de nuevo.

**-Realización 7-**

5 En la Realización 7, se usa un sistema de circulación que tiene cinco o más columnas de relleno unitarias. En la presente memoria, se supone que este sistema de circulación está dividido en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo, de manera que cada sección tiene al menos una columna de relleno unitaria. Además, como eluyente, se utilizan cuatro tipos de eluyentes d-I a d-IV, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.

En esta Realización 7, las siguientes sub-etapas (A1-7), (A2-7) y (A3-7) se realizan secuencialmente como la etapa (A).

**<Sub-etapa (A1-7)>**

10 Se suministra un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae de un puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se utiliza como puerto C de extracción, se suministra una disolución de alimentación desde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, se suministra un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción, de este modo

- se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- 20 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3.

**<Sub-etapa (A2-7)>**

25 El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 2 se usa como puerto D-II de suministro de eluyente, el eluyente d-III se suministra desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

- se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- 30 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

**<Sub-etapa (A3-7)>**

35 El eluyente d-I se suministra desde el puerto D-I de suministro de eluyente, una fracción fuertemente adsorbtiva se extrae del puerto C de extracción, el eluyente d-II se suministra desde el puerto D-II de suministro de eluyente, una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción, se suministra un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se usa como puerto D-IV de suministro de eluyente, y una fracción débilmente adsorbtiva se extrae del puerto A de extracción, por lo que

- se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- 45 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

Como ejemplo de la sub-etapa (A1-7), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A1-7ej), pero la sub-etapa (A1-7) no se limita a la sub-etapa (A1-7ej).

**<Sub-etapa (A1-7ej)>**

50 Un eluyente d1, que tiene la fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes, se suministra desde un puerto D1 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 1 se usa como puerto D1 de

suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsortiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva mientras que un extremo aguas abajo de la sección 1 se usa como puerto C de extracción,

5 se suministra una disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, mientras que un extremo aguas arriba de la sección 3 se utiliza como puerto F de suministro de la disolución de alimentación,

un eluyente d3 que tiene la fuerza de desorción más débil de los cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D3 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 4 se usa como puerto D3 de suministro de eluyente, y

10 una fracción débilmente adsortiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 5 se usa como puerto A de extracción.

Como ejemplo de la sub-etapa (A2-7), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A2-7ej), pero la sub-etapa (A2-7) no se limita a la sub-etapa (A2-7ej).

**<Sub-etapa (A2-7ej)>**

15 El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsortiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva,

el eluyente d3 se suministra desde el puerto D3 de suministro de eluyente, y

una fracción débilmente adsortiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva.

20 Como ejemplo de la sub-etapa (A3-7), se menciona una sub-etapa de llevar a cabo la siguiente sub-etapa (A3-7ej), pero la sub-etapa (A3-7) no se limita a la sub-etapa (A3-7ej).

**<Sub-etapa (A3-7ej)>**

El eluyente d1 se suministra desde el puerto D1 de suministro de eluyente,

una fracción fuertemente adsortiva se extrae del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva,

el eluyente d2 se suministra desde el puerto D2 de suministro de eluyente,

25 una fracción de adsorción intermedia se extrae de un puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, mientras que un extremo aguas abajo de la sección 4 se usa como puerto B de extracción,

un eluyente d4 que tiene la tercera fuerza de desorción más fuerte de cuatro tipos de eluyentes se suministra desde un puerto D4 de suministro de eluyente mientras que un extremo aguas arriba de la sección 5 se usa como puerto D4 de suministro de eluyente, y

30 una fracción débilmente adsortiva se extrae del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva.

Se utiliza como ejemplo un caso en el que cada sección tiene una columna de relleno unitaria, y un diagrama de flujo en un caso en el que las sub-etapas (A1-7ej), (A2-7ej) y (A3-7ej) se realizan secuencialmente en la etapa (A) se ilustra en la Figura 17. En la Figura 17, un recuadro cuadrado indica una columna de relleno unitaria, y el número en el recuadro indica el número de la columna de relleno unitaria.

35 Después de la etapa (A) en la que se realizan secuencialmente las sub-etapas (A1-7ej), (A2-7ej) y (A3-7ej), el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsortiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsortiva se desplazan hacia el lado aguas abajo, manteniendo una relación posicional relativa entre ellos, mediante la etapa (B) y luego las sub-etapas (A1-7ej), (A2-7ej) y (A3-7ej) se realizan secuencialmente. El diagrama de flujo en este caso se ilustra en la Figura 18. La columna de relleno unitaria dispuesta en cada sección ilustrada en la Figura 17 se desplaza hacia el lado aguas abajo una por una en la Figura 18. En este caso, un proceso en el que se inicia la etapa (A) ilustrada en la Figura 17 y luego se realiza la etapa (B) se designa como un conjunto, este proceso se realiza en cinco conjuntos, y vuelve a la realización ilustrada en la Figura 17 otra vez.

45 En el método de la presente invención, el suministro de un líquido diana a un lugar diana o la extracción de un líquido diana desde un lugar de extracción diana se puede realizar ajustando adecuadamente el funcionamiento de una bomba en cada lugar y abriendo/cerrando una válvula en cada lugar que se proporcionan en un sistema de circulación. Es decir, se conocen públicamente métodos para suministrar un fluido diana y extraer una fracción diana en un sistema de circulación. Además, la tasa de flujo de suministro y la tasa de flujo de extracción de cada líquido también se pueden configurar de manera apropiada según fines tales como la eficiencia del tratamiento.

En el método de la presente invención, un componente diana de purificación puede ser cualquiera de un componente fuertemente adsorptivo, un componente de adsorción intermedia y un componente débilmente adsorptivo y, en particular, el método de la presente invención es un método adecuado para purificar un componente de adsorción intermedia. El método de la presente invención se puede usar adecuadamente para la purificación de proteínas. Dado que un

5 componente de adsorción intermedia se puede obtener con una alta pureza mediante el método de la presente invención, el método de la presente invención es un método adecuado para obtener una proteína diana a partir de una disolución de alimentación que contiene una proteína diana, así como su hidrolizado o agregado.

La proteína no está particularmente limitada y, por ejemplo, se puede usar un anticuerpo como componente diana de purificación. En la presente invención, el "anticuerpo" puede ser un anticuerpo natural, un anticuerpo quimérico y un

10 anticuerpo fragmentado por una enzima o similar (por ejemplo, el fragmento F(ab')<sub>2</sub>, el fragmento Fab' o el fragmento Fab). Además, también se incluyen un anticuerpo monocatenario y dímeros (diacuerpos), trímeros (triacuerpos) o minicuerpos de los mismos. Además, el anticuerpo puede ser un anticuerpo de dominio único. Dicho sea de paso, estos son meros ejemplos, todas las proteínas que tienen una capacidad de unión específica con respecto a antígenos y derivados de los mismos están incluidas en el concepto de anticuerpo en la presente invención.

Un anticuerpo altamente purificado por el método de la presente invención se puede aplicar como fármaco de anticuerpo. Es decir, un anticuerpo contenido en una disolución de alimentación se fracciona aplicando el método de la presente invención, por lo que se pueda proporcionar un método para producir un fármaco de anticuerpo. Más específicamente, según el método de la presente invención, se puede obtener un fármaco de anticuerpo usando una disolución de cultivo de células productoras de anticuerpos y/o un extracto de células productoras de anticuerpos como

15 disolución de alimentación y fraccionando un anticuerpo contenido en la disolución de alimentación. En la presente invención, el significado de la expresión "disolución de cultivo de células productoras de anticuerpos" o "extracto de células productoras de anticuerpos" incluye un estado en el que la disolución de cultivo de células productoras de anticuerpos o el extracto de células productoras de anticuerpos se someten a diversos tratamientos tales como como tratamiento de separación centrífuga y tratamiento de separación cromatográfica para ser fraccionados, purificados, etc. hasta cierto punto.

En el método de la presente invención, se selecciona apropiadamente un adsorbente con el que rellenar la columna de relleno unitaria según un componente diana de purificación, y se pueden adoptar diversos adsorbentes. Por ejemplo, una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida, una resina de intercambio catiónico débilmente ácida, una resina de intercambio aniónico fuertemente básica, una resina de intercambio aniónico débilmente básica, un

30 adsorbente sintético, zeolita, gel de sílice, gel de sílice modificado con grupos funcionales (preferiblemente gel de sílice modificado con octadecilsililo), otros materiales para cromatografía de filtración en gel o un adsorbente de afinidad pueden usarse como adsorbente.

En el caso de que un componente diana de purificación sea una proteína, el adsorbente es preferiblemente una resina de intercambio iónico. En particular, puede usarse adecuadamente una resina de intercambio catiónico.

El sistema de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención es un sistema para llevar a cabo el método de la presente invención. Es decir, el sistema de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado de la presente invención es un sistema que tiene la configuración del sistema de circulación descrito anteriormente en el que el sistema de circulación puede repetir secuencialmente el funcionamiento de la etapa (A) y el funcionamiento de la etapa (B) descritas anteriormente.

#### 40 Ejemplos

A continuación en la presente memoria, la presente invención se describirá con más detalle basándose en ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

#### [Preparación de la disolución de alimentación]

Se cultivaron células productoras de inmunoglobulina G2 (IgG2) de ser humano, el sobrenadante de la disolución de cultivo de las mismas se desalinizó por diálisis y la concentración de sal se ajustó mediante la adición de NaCl para obtener una disolución de alimentación. Los contenidos del anticuerpo contenido en este sobrenadante, fragmentos y agregados del mismo son como se describe a continuación. En la siguiente tabla, el fragmento 1 se estableció como proteína contenida en la fracción que tiene un pico cercano a un peso molecular de 5000 y con un peso molecular inferior a 25.000, y el fragmento 2 se estableció como proteína contenida en la fracción que tiene un peso molecular

50 peso molecular de 25.000 o más y menos de 50.000. Además, el anticuerpo se estableció como proteína contenida en la fracción que tiene un pico cerca de un peso molecular de 150.000 y que tiene un peso molecular de 50.000 o más y menos de 300.000. Además, el agregado se estableció como proteína contenida en la fracción que tiene un peso molecular de 300.000 o más. Las composiciones de los componentes que se describen a continuación se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando una columna analítica (Tosoh Corporation TSKgel G3000SWXL).

55

Tabla 1

Componente en el sobrenadante del medio de cultivo	Concentración (g/l)
Fragmento 1	0,02
Fragmento 2	0,326
Anticuerpo	1,564
Agregado	0,090

**[Adsorbente utilizado en la columna de relleno unitaria (columna)]**

5 Una resina de intercambio catiónico (nombre comercial: Fractogel (marca registrada) EMD  $\text{SO}_3^-$  (M), fabricada por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) se utilizó como adsorbente.

**[Eluyente]**

Se prepararon disoluciones de tampón de fosfato que tenían diversas concentraciones de NaCl utilizando el líquido A y el líquido B siguientes y se utilizaron como eluyente.

**<Líquido A>**

10 20 mM de tampón fosfato pH 6.0

**<Líquido B>**

20 mM de tampón fosfato que contiene NaCl a una concentración de 0,3 M (17,53 g/l) pH 6,0

**[Ejemplo 1 Comparativo] Gradiente escalonado de una sola columna****<Columna>**

15 Una columna que tiene un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 100 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,05 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

20

Tabla 2

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	2,39
D2	2,66
D3	17,53

**<Condiciones de funcionamiento>**

Los siguientes procesos 1 a 6 se realizaron secuencialmente. El diagrama de flujo de los procesos 1 a 6 se ilustra en la Figura 10.

25 Las siguientes condiciones de operación se establecieron de modo que los porcentajes de recuperación para el fragmento 1 y el fragmento 2 en la fracción débilmente adsorptiva fueran del 98% o más, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia fuera del 98% o más, y la recuperación el porcentaje para el agregado en la fracción fuertemente adsorptiva fuera del 98% o más. Esto también es igual en cada uno de los Ejemplos Comparativos y los Ejemplos descritos a continuación.

30

Tabla 3

Proceso	Tiempo (min)	Velocidad de flujo (ml/min)
1	5,03	9,11
2	8,50	9,11
3	0,71	9,11
4	39,46	9,11
5	0,66	9,11
6	3,60	9,11

**<Resultado>**

**-Porcentaje de recuperación-**

- 5 Los porcentajes de recuperación del fragmento 1 y el fragmento 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla. Este porcentaje de recuperación se calcula mediante  $100 \times [\text{Masa en la fracción}]/[\text{Masa en la disolución de alimentación}]$ .

Tabla 4

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,2
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

10

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

- 15 La cantidad tratada (unidad: "l (litro)-disolución de alimentación" de la disolución de alimentación por volumen (unidad: "l (litro)-R", R es una abreviatura de resina) del adsorbente y por tiempo (unidad: "h (hora))" se designó como la eficiencia del tratamiento de separación. Incidentalmente, en el sistema de múltiples columnas que utiliza una pluralidad de columnas descrito a continuación, el volumen del adsorbente es la cantidad total de adsorbentes contenidos en todas las columnas.

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 1 Comparativo fue de  $6,04 \text{ (l-disolución de alimentación)/(l-R) \cdot h}$ .

**[Ejemplo 2 Comparativo] Gradiente escalonado de una sola columna**

**<Columna>**

- 20 Una columna que tiene un tamaño de un diámetro interior de 10 mm x una longitud de 400 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,05 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

25

Tabla 5

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	2,35
D2	2,62
D3	17,53

**<Condiciones de funcionamiento>**

Los siguientes procesos 1 a 6 se realizaron secuencialmente. El diagrama de flujo de los procesos 1 a 6 es como se ilustra en la Figura 10.

Tabla 6

Proceso	Tiempo (min)	Velocidad de flujo (ml/min)
1	5,99	43,3
2	6,35	43,3
3	0,63	43,3
4	22,48	43,3
5	0,58	43,3
6	3,55	43,3

5

**<Resultado>**

**-Porcentaje de recuperación-**

Los porcentajes de recuperación del fragmento 1 y el fragmento 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

10

Tabla 7

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 2 Comparativo fue de 12,51 (I-disolución de alimentación)/(I-R)-h.

15

**[Ejemplo 3 Comparativo] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de múltiples columnas**

**<Columna>**

Cuatro columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 100 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,23 g/l.

20

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

Tabla 8

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	2,28
D3	2,23

**<Condiciones de funcionamiento>**

Un diagrama de flujo de funcionamiento del Ejemplo 3 Comparativo se ilustra en la Figura 11. Las etapas primera a cuarta ilustradas en la Figura 11 se establecieron como un ciclo y se realizaron 10 ciclos. Un etapa de cambiar el

25

puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto D de suministro de eluyente (D1 a D3), el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia y el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva al lado aguas abajo por una columna mientras se mantienen las relaciones posicionales relativas de la misma entre las etapas respectivas.

- 5 Incidentalmente, las etapas primera a cuarta ilustradas en la Figura 11 corresponden a la etapa (A) de la presente invención, pero son diferentes de la etapa (A) y no están configuradas por una pluralidad de sub-etapas (es decir, una etapa está configurada por una sub-etapa). Todos "D1", "D2" y "D3" en la Figura 11 son puertos de suministro de eluyente, y los eluyentes D1, D2 y D3 se suministran a los mismos, respectivamente. "C" en la Figura 11 indica un puerto de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva y se extrae una fracción fuertemente adsorbtiva del mismo.
- 10 De manera similar, "B" indica un puerto de extracción de la fracción de adsorción intermedia y se extrae una fracción de adsorción intermedia del mismo, y "A" indica un puerto de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva y se extrae una fracción débilmente adsorbtiva del mismo.

15 Las velocidades de flujo de suministro de los eluyentes (D1 a D3) y la disolución de alimentación (F) en cada etapa ilustrada en la Figura 11 se configuran como se describe a continuación. Incidentalmente, aunque la velocidad de flujo del líquido que se va a extraer no se describe en la siguiente tabla, la velocidad de flujo de la fracción fuertemente adsorbtiva extraída del puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva es la misma que la velocidad de flujo del eluyente D1 suministrado. Además, la velocidad de flujo de la fracción de adsorción intermedia extraída del puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia es la misma que la velocidad de flujo del eluyente D2 suministrado. Además, la velocidad de flujo de la fracción débilmente adsorbtiva extraída del puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva es el total de la velocidad de flujo del eluyente D3 suministrado y la velocidad de flujo de la disolución de alimentación suministrada desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación. Esto es, el caudal de suministro y el caudal de extracción son los mismos en todo momento, y lo mismo se aplica a los Ejemplos Comparativos y los Ejemplos que se describen a continuación.

20

Tabla 9

Tiempo (min) de una etapa	Velocidad de flujo (ml/min)			
	D1	D2	D3	F
29,9	2,14	18,7	1,79	3,73

25

**<Resultado>**

**-Porcentaje de recuperación-**

30 Los porcentajes de recuperación del fragmento 1 y el fragmento 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 10

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	Más de 99
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 3 Comparativo fue de 7,11 (I-disolución de alimentación)/(I-R)·h.

35 **[Ejemplo 4 Comparativo] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de múltiples columnas**

**<Columna>**

Cuatro columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 100 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,24 g/l.

40

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

Tabla 11

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	2,26
D3	2,24

5 **<Condiciones de funcionamiento>**

Un diagrama de flujo de funcionamiento del Ejemplo 4 Comparativo se ilustra en la Figura 12. Las etapas primera a cuarta ilustradas en la Figura 12 se establecieron como un ciclo y se realizaron 10 ciclos. Incidentalmente, las respectivas etapas ilustrados en la Figura 12 están configuradas por dos sub-etapas de una primera sub-etapa y una segunda sub-etapa, la segunda sub-etapa no es para realizar el suministro y extracción de un líquido sino para hacer circular un fluido en el sistema de circulación.

10

Las velocidades de flujo de suministro de los eluyentes (D1 a D3) y la disolución de alimentación (F) en cada etapa ilustrada en la Figura 12 se configuran como se describe a continuación.

Tabla 12

	Tiempo (min) de la sub-etapa	Velocidad de flujo (ml/min)			
		D1	D2	D3	F
Primera sub-etapa	32,7	1,90	17,4	1,33	3,82
Segunda sub-etapa	0,48	Circulación 0,94			

15 **<Resultado>**

**-Porcentaje de recuperación-**

Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

20

Tabla 13

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	Más de 99
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 4 Comparativo fue de  $7,19 \text{ (I-disolución de alimentación)/(I-R) \cdot h}$ .

**[Ejemplo 1] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de varias columnas**

25 **<Columna>**

Cuatro columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 100 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 1,93 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

Tabla 14

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	3,59
D3	1,93
D4	2,21

5 **<Condiciones de funcionamiento>**

La etapa (A) se configuró mediante la combinación de sub-etapas ilustradas en la Figura 2. Esta etapa (A) y la etapa (B) posterior a la misma se consideraron como una serie, y esta serie se realizó cuatro veces y se consideró como un ciclo, y se realizaron 10 ciclos. Las velocidades de flujo de los eluyentes (D1 a D4) y la disolución de alimentación (F) suministrada en cada etapa (A) se establecieron como se describe a continuación.

10

Tabla 15

	Tiempo (min) de la sub-etapa	Velocidad de flujo (ml/min)				
		D1	D2			F
Sub-etapa (A1-1)	4,93	10,76	4,41			21,77
Sub-etapa (A2-1)	1,73	10,76	4,41	D3	21,77	
Sub-etapa (A3-1)	3,75	13,87	5,62		D4	15,21

**<Resultado>**

**-Porcentaje de recuperación-**

15

Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 16

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

20

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 1 fue de 19,696 (I-disolución de alimentación)/(I-R)·h.

**[Ejemplo 2] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de varias columnas**

**<Columna>**

Cuatro columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm x una longitud de 100 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,02 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

5

Tabla 17

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	3,57
D3	2,02
D4	2,21

**<Condiciones de funcionamiento>**

10

La etapa (A) se configuró mediante la combinación de sub-etapas ilustradas en la Figura 4. Esta etapa (A) y la etapa (B) posterior a la misma se consideraron como una serie, y esta serie se realizó cuatro veces y se consideró como un ciclo, y se realizaron 10 ciclos. Las velocidades de flujo de los eluyentes (D1 a D4) y la disolución de alimentación (F) suministrada en cada etapa (A) se establecieron como se describe a continuación.

Tabla 18

	Tiempo (min) de la sub-etapa	Velocidad de flujo (ml/min)				
		D1	D2	D3	D4	F
Sub-etapa (A1-2)	6,82		2,39			17,65
Sub-etapa (A2-2)	1,67	3,25	2,39	17,65		
Sub-etapa (A3-2)	3,86	7,80	5,38		7,37	

**<Resultado>**

15

**-Porcentaje de recuperación-**

Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 19

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

20

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 2 fue de 18,610 (I-disolución de alimentación)/(I-R)-h.

**[Ejemplo 3] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de varias columnas**

**<Columna>**

Cinco columnas con un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 805 mm

**<Disolución de alimentación>**

5 La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,46 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

Tabla 20

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	2,46
D3	0,00
D4	1,98

10 **<Condiciones de funcionamiento>**

La etapa (A) se configuró mediante la combinación de sub-etapas ilustradas en la Figura 6. Esta etapa (A) y la etapa (B) posterior a la misma se consideraron como una serie, y esta serie se realizó cinco veces y se consideró como un ciclo, y se realizaron 10 ciclos. Las velocidades de flujo de los eluyentes (D1 a D4) y la disolución de alimentación (F) suministrada en cada etapa (A) se establecieron como se describe a continuación.

15

Tabla 21

	Tiempo (min) de la sub-etapa	Velocidad de flujo (ml/min)				
		D1	D2	D3	D4	F
Sub-etapa (A1-3)	10,39		D2 0,003	D3 4,56		F 18,54
Sub-etapa (A2-3)	3,66	D1 2,90	D2 8,95	D3 2,20		
Sub-etapa (A3-3)	8,25	D1 2,49	D2 21,42		D4 2,03	

**<Resultado>**

**-Porcentaje de recuperación-**

20 Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 22

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 3 fue de 16,499 (I-disolución de alimentación)/(I-R)h.

**[Ejemplo 4] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de varias columnas**

**<Columna>**

5 Siete columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 100 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,57 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

10 Tabla 23

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	2,57
D3	0,00
D4	0,37
D5	1,80

**<Condiciones de funcionamiento>**

15 La etapa (A) se configuró mediante la combinación de sub-etapas ilustradas en la Figura 8. Esta etapa (A) y la etapa (B) posterior a la misma se consideraron como una serie, y esta serie se realizó siete veces y se consideró como un ciclo, y se realizaron 10 ciclos. Las velocidades de flujo de los eluyentes (D1 a D5) y la disolución de alimentación (F) suministrada en cada etapa (A) se establecieron como se describe a continuación.

Tabla 24

	Tiempo (min) de una etapa	Velocidad de flujo (ml/min)					
			D2	D3			F
Sub-etapa (A1-4)	8,18		0,004	6,86			16,07
Sub-etapa (A2-4)	3,84	D1 2,94	D2 10,68		D4 5,73		
Sub-etapa (A3-4)	4,47	D1 3,43	D2 19,02			D5 2,18	

**<Resultado>**

20 **-Porcentaje de recuperación-**

Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorptiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorptiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 25

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 4 fue de 15,225 (I-disolución de alimentación)/(I-R)·h.

5 Como se ha descrito anteriormente, se encuentra que, en la separación cromatográfica de tipo de lecho móvil simulado, un componente débilmente adsorbtivo, un componente fuertemente adsorbtivo y un componente de adsorción intermedia pueden ser suficientemente altamente purificados y fraccionados con una cantidad menor del adsorbente utilizado utilizando dos o más tipos de eluyentes y estableciendo la relación posicional entre el puerto A de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva, el puerto B de extracción de la fracción de adsorción intermedia, el puerto C de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva y el puerto F de suministro de la disolución de alimentación en el sistema de circulación a un relación especificada definida en la presente invención. Basándose en el presente ejemplo, se muestra que se puede obtener un anticuerpo diana con una pureza elevada y una eficiencia elevada en una fracción de adsorción intermedia.

**[Ejemplo 5] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de varias columnas**

15 **<Columna>**

Cinco columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 80 mm

**<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,46 g/l.

**<Eluyente>**

20 Se utilizaron los siguientes eluyentes.

Tabla 26

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	2,46
D3	0,00
D4	1,98

25 La etapa (A) se configuró mediante la combinación de sub-etapas ilustradas en la Figura 13. Esta etapa (A) y la etapa (B) posterior a la misma se consideraron como un conjunto, y este conjunto se realizó cinco veces y se consideró como un ciclo, y se realizaron 10 ciclos. Las velocidades de flujo de los eluyentes (D1 a D4) y la disolución de alimentación (F) suministrada en cada etapa (A) se establecieron como se describe a continuación.

Tabla 27

	Tiempo (min) de una etapa	Velocidad de flujo (ml/min)				
		D1	D2	D3	D4	F
Sub-etapa (A1-5)	10,39			D3 4,56		F 18,54
Sub-etapa (A2-5)	3,66	D1 2,90	D2 8,95	D3 2,20		
Sub-etapa (A3-5)	8,25	D1 2,49	D2 21,42		D4 2,03	

**<Resultado>**

**-Porcentaje de recuperación-**

5 Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 28

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

10 La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 5 fue de 16,502 (I-disolución de alimentación)/(I-R)·h.

**[Ejemplo 6] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de varias columnas**

**<Columna>**

Cinco columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 80 mm

**<Disolución de alimentación>**

15 La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,55 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

Tabla 29

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	2,55
D3	0,00
D4	2,03

20 **<Condiciones de funcionamiento>**

La etapa (A) se configuró mediante la combinación de sub-etapas ilustradas en la Figura 15. Esta etapa (A) y la etapa (B) posterior a la misma se consideraron como un conjunto, y este conjunto se realizó cinco veces y se consideró como un ciclo, y se realizaron 10 ciclos. Las velocidades de flujo de los eluyentes (D1 a D4) y la disolución de alimentación (F) suministrada en cada etapa (A) se establecieron como se describe a continuación.

25

Tabla 30

	Tiempo (min) de la sub-etapa	Velocidad de flujo (ml/min)				
			D2		D4	
Sub-etapa (A1-6)	5,98		25,06		1,91	
Sub-etapa (A2-6)	8,24	D1 2,35		D3 5,30		F 21,05
Sub-etapa (A3-6)	3,31	D1 2,92	D2 10,55	D3 2,66		

**<Resultado>****-Porcentaje de recuperación-**

- 5 Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 31

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

10 **-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 6 fue de 18,898 (I-disolución de alimentación)/(I-R) h.

**[Ejemplo 7] Tipo de lecho móvil simulado con gradiente de varias columnas****<Columna>**

Cinco columnas que tienen un tamaño de un diámetro interior de 10 mm × una longitud de 80 mm

15 **<Disolución de alimentación>**

La concentración de NaCl en la disolución de alimentación se estableció en 2,55 g/l.

**<Eluyente>**

Se utilizaron los siguientes eluyentes.

Tabla 32

Tipo de eluyente	Concentración de NaCl (g/l) del eluyente
D1	17,53
D2	2,55
D3	0,00
D4	2,03

20

**<Condiciones de funcionamiento>**

La etapa (A) se configuró mediante la combinación de sub-etapas ilustradas en la Figura 17. Esta etapa (A) y la etapa (B) posterior a la misma se consideraron como un conjunto, y este conjunto se realizó cinco veces y se consideró como un ciclo, y se realizaron 10 ciclos. Las velocidades de flujo de los eluyentes (D1 a D4) y la disolución de

alimentación (F) suministrada en cada etapa (A) se establecieron como se describe a continuación.

Tabla 33

	Tiempo (min) de una etapa	Velocidad de flujo (ml/min)				
		D1	D2	D3	D4	F
Sub-etapa (A1-7)	10,39	2,90		4,56		18,54
Sub-etapa (A2-7)	3,66	2,90	8,95	2,20		
Sub-etapa (A3-7)	8,25	2,49	21,42		2,03	

**<Resultado>**

5 **-Porcentaje de recuperación-**

Los porcentajes de recuperación de los fragmentos 1 y 2 en la fracción débilmente adsorbtiva, el porcentaje de recuperación del anticuerpo en la fracción de adsorción intermedia y el porcentaje de recuperación del agregado en la fracción fuertemente adsorbtiva se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 34

Fracción	Componente recuperado	Porcentaje de recuperación (%)
Fracción débilmente adsorbtiva	Fragmento 1	Más de 99
	Fragmento 2	98,0
Fracción de adsorción intermedia	Anticuerpo	98,0
Fracción fuertemente adsorbtiva	Agregado	98,0

10

**-Eficiencia del tratamiento de separación-**

La eficiencia del tratamiento de separación en el Ejemplo 7 fue de 16,502 (I-disolución de alimentación)/(I-R)h.

15 Habiendo descrito nuestra invención en relación con estas realizaciones y ejemplos, es nuestra intención que la invención no esté limitada por ninguno de los detalles de la descripción, a menos que se especifique lo contrario, sino que se interprete en términos generales dentro de su espíritu y alcance como se establece en las reivindicaciones que la acompañan.

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud de Patente n.º 2018-215950 presentada en Japón el 16 de noviembre de 2018 y la Solicitud de Patente n.º 2019-088523 presentada en Japón el 8 de mayo de 2019, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria.

20 **Descripción de los símbolos**

- 100 Sistema de circulación
- 10a, 10b, 10c, 10d Columna de relleno unitaria (columna)
- Ab Adsorbente
- R1, R2, R3, R4 La válvula de cierre
- 25 2a, 2b, 2c, 2d Línea de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva
- A1, A2, A3, A4 Válvula de extracción de la fracción débilmente adsorbtiva
- 3a, 3b, 3c, 3d Línea de extracción de la fracción de adsorción intermedia
- B1, B2, B3, B4 Válvula de extracción de la fracción de adsorción intermedia
- 4a, 4b, 4c, 4d Línea de extracción de la fracción fuertemente adsorbtiva

## ES 2 943 844 T3

	C1, C2, C3, C4	Válvula de extracción de la fracción fuertemente adsortiva
	T1, T2, T3, T4	Válvula de retención
	1	Tubería
	2J	Tubería de unión de la fracción débilmente adsortiva
5	3J	Tubería de unión de la fracción de adsorción intermedia
	4J	Tubería de unión de la fracción fuertemente adsortiva
	6	Tanque de disolución de alimentación
	7	Disolución de alimentación
	8a, 8b, 8c, 8d	Tanque de eluyente
10	9a, 9b, 9c, 9d	Eluyente
	11	Línea de suministro de la disolución de alimentación
	11a, 11b, 11c, 11d	Línea divergente de suministro de la disolución de alimentación
	F1, F2, F3, F4	Válvula de suministro de la disolución de alimentación
	12, 13, 14, 15	Línea de suministro de eluyente
15	12a, 12b, 12c, 12d	Línea divergente de suministro de eluyente
	13a, 13b, 13c, 13d	Línea divergente de suministro de eluyente
	14a, 14b, 14c, 14d	Línea divergente de suministro de eluyente
	15a, 15b, 15c, 15d	Línea divergente de suministro de eluyente
	E1a, E2a, E3a, E4a	Válvula de suministro de eluyente
20	E1b, E2b, E3b, E4b	Válvula de suministro de eluyente
	E1c, E2c, E3c, E4c	Válvula de suministro de eluyente
	E1d, E2d, E3d, E4d	Válvula de suministro de eluyente
	P1	Bomba de circulación
	P2	Bomba de suministro de la disolución de alimentación
25	P3, P4, P5, P6	Bomba de suministro de eluyente

## REIVINDICACIONES

1. Un método de separación cromatográfica de lecho móvil simulado que comprende separar un componente débilmente adsorbtivo, un componente fuertemente adsorbtivo y un componente de adsorción intermedia que tiene una propiedad adsorbtiva intermedia en relación con ambos componentes, con respecto a un adsorbente, con dos o más tipos de eluyentes mediante el uso de un sistema de circulación en el que una pluralidad de columnas de relleno unitarias llenas con el adsorbente están conectadas en serie y sin fin a través de tuberías, estando contenidos el componente débilmente adsorbtivo, el componente fuertemente adsorbtivo y el componente de adsorción intermedia en una disolución de alimentación,
- 5 en donde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación, dos o más puertos D de suministro de eluyente correspondientes a los dos o más tipos de eluyentes, un puerto A de extracción de una fracción débilmente adsorbtiva que contiene el componente débilmente adsorbtivo, un puerto B de extracción de una fracción de adsorción intermedia que contiene el componente de adsorción intermedia, y un puerto C de extracción de una fracción fuertemente adsorbtiva que contiene el componente fuertemente adsorbtivo se proporcionan en las tuberías del sistema de circulación, y las posiciones del puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción, y el puerto C de extracción se configuran como se describe en los siguientes (a) a (c):
- 10 (a) el puerto B de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos;
- (b) el puerto C de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto F de suministro de la disolución de alimentación o el puerto C de extracción se proporciona en el lado aguas arriba del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos; y
- 20 (c) el puerto A de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto B de extracción o el puerto A de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto B de extracción con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos, y en donde el método de separación cromatográfica comprende repetir secuencialmente las siguientes etapas (A) y (B):
- 25 [etapa (A)]
- una etapa de suministrar simultáneamente o por separado la disolución de alimentación y los dos o más tipos de eluyentes desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación y los dos o más puertos D de suministro de eluyente, respectivamente, y extraer simultáneamente o por separado la fracción débilmente adsorbtiva, la fracción de adsorción intermedia, y la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción, respectivamente; y
- 30 [etapa (B)]
- una etapa de desplazar el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, los puertos D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción hacia el lado aguas abajo, mientras se mantiene una relación posicional relativa entre ellos, después de terminar la etapa (A).
- 35
2. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según la reivindicación 1, en el que la etapa (A) está configurada por una pluralidad de sub-etapas, y la pluralidad de sub-etapas incluye una sub-etapa de suministro de la disolución de alimentación y una sub-etapa de no suministrar la disolución de alimentación.
3. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según la reivindicación 1 o 2, en el que el puerto C de extracción se proporciona en el lado aguas abajo de un puerto D1 de suministro de eluyente que suministra un eluyente d1 que tiene la fuerza de desorción más fuerte de los dos o más tipos de eluyentes, al menos una columna de relleno unitaria está dispuesta entre el puerto D1 de suministro de eluyente y el puerto C de extracción y, en la etapa (A), durante el suministro del eluyente d1, se extrae del puerto C de extracción la misma cantidad de la fracción fuertemente adsorbtiva que la cantidad del eluyente d1 suministrado.
- 40
4. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el puerto B de extracción se proporciona en el lado aguas abajo de un puerto D2 de suministro de eluyente que suministra un eluyente d2 que tiene la segunda fuerza de desorción más fuerte de los dos o más tipos de eluyentes, al menos una columna de relleno unitaria está dispuesta entre el puerto D2 de suministro de eluyente y el puerto B de extracción y, en la etapa (A), durante el suministro del eluyente d2, se proporciona un intervalo de tiempo en el que se extrae del puerto B de extracción la misma cantidad de la fracción de adsorción intermedia que la cantidad de eluyente d2 suministrado.
- 45
5. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde se utilizan de cuatro a seis tipos de eluyentes, cada uno de los cuales tiene una fuerza de desorción diferente.
- 50

6. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sistema de circulación tiene cuatro o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cuatro secciones 1 a 4 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-1), (A2-1) y (A3-1) se realizan en la etapa (A) usando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-1)>

suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D2 de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2;

<sub-etapa (A2-1)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva desde el puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2; y

<sub-etapa (A3-1)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 3 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva desde el puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

7. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sistema de circulación tiene cuatro o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cuatro secciones 1 a 4 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-2), (A2-2) y (A3-2) se realizan en la etapa (A) usando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-2)>

suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación

desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto A de extracción, por lo que

5 se fortalece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2;

<sub-etapa (A2-2)>

10 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

20 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 2; y

<sub-etapa (A3-2)>

25 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-2), extraer la fracción de adsorción intermedia desde el puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 3 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

30 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

35 8. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-3), (A2-3) y (A3-3) se realizan en la etapa (A) usando los dos o más tipos de eluyentes:

40 <sub-etapa (A1-3)>

45 suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2,

50 se establece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3 para que sea igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2 o se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3; y

<sub-etapa (A2-3)>

5 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

10 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

15 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y

<sub-etapa (A3-3)>

20 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-3), extraer la fracción de adsorción intermedia desde el puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

25 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

30 9. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sistema de circulación tiene siete o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-4), (A2-4) y (A3-4) se realizan en la etapa (A) usando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-4)>

35 suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

40 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1 y 2,

45 se establece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3 para que sea igual a la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2 o se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 1 y 2, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3; y

<sub-etapa (A2-4)>

50 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva

- 5 del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que
- se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- 10 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y
- <sub-etapa (A3-4)>
- 15 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d2 desde el puerto D2 de suministro de eluyente en la sub-etapa (A2-4), extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-V desde un puerto D-V de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-V de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva desde el puerto A de extracción, por lo que
- 20 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.
- 25 10. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-5), (A2-5) y (A3-5) se realizan en la etapa (A) usando los dos o más tipos de eluyentes:
- 30 <sub-etapa (A1-5)>
- 35 suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que
- se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, y
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3;
- 40 <sub-etapa (A2-5)>
- 45 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que
- se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,
- 50 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y
- se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza

de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y

<sub-etapa (A3-5)>

5 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva desde el puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

10 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

15 11. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-6), (A2-6) y (A3-6) se realizan en la etapa (A) usando los dos o más tipos de eluyentes:

<sub-etapa (A1-6)>

20 suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 3 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción mientras usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

se fortalece la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1, 2 y 3, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 3 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 1, 2 y 3;

30 <sub-etapa (A2-6)>

35 suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción, por lo que

se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

40 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3; y

<sub-etapa (A3-6)>

45 suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorptiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente mientras se utiliza un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorptiva del puerto A de extracción, por lo que

50 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3.

- 5 12. El método de separación cromatográfica de tipo lecho móvil simulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el sistema de circulación tiene cinco o más columnas de relleno unitarias, el sistema de circulación se divide en cinco secciones 1 a 5 que son anularmente continuas desde el lado aguas arriba hasta el lado aguas abajo de modo que cada sección tenga al menos una columna de relleno unitaria, y las siguientes sub-etapas (A1-7), (A2-7) y (A3-7) se realizan en la etapa (A) usando los dos o más tipos de eluyentes:

10 <sub-etapa (A1-7)>

suministrar un eluyente d-I desde un puerto D-I de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 1 como puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 1 como puerto C de extracción, suministrar la disolución de alimentación desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 3 como puerto F de suministro de la disolución de alimentación, suministrar un eluyente d-III desde un puerto D-III de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 4 como puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 5 como puerto A de extracción, por lo que

20 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 3;

25 <sub-etapa (A2-7)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar un eluyente d-II desde un puerto D-II de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 2 como puerto D-II de suministro de eluyente, suministrar el eluyente d-III desde el puerto D-III de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva del puerto A de extracción, por lo que

30 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 4 y 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2 y 3; y

35 <sub-etapa (A3-7)>

suministrar el eluyente d-I desde el puerto D-I de suministro de eluyente, extraer la fracción fuertemente adsorbtiva del puerto C de extracción, suministrar el eluyente d-II desde el puerto D-II de suministro de eluyente, extraer la fracción de adsorción intermedia del puerto B de extracción mientras se usa un extremo aguas abajo de la sección 4 como puerto B de extracción, suministrar un eluyente d-IV desde un puerto D-IV de suministro de eluyente mientras se usa un extremo aguas arriba de la sección 5 como puerto D-IV de suministro de eluyente, y extraer la fracción débilmente adsorbtiva desde el puerto A de extracción, por lo que

40 se fortalece más la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1,

se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de las secciones 2, 3 y 4, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 1, y

45 se debilita la fuerza de desorción del eluyente que pasa a través de la sección 5, más que la fuerza de desorción del eluyente que pasa por las secciones 2, 3 y 4.

- 50 13. Un sistema de separación cromatográfica de lecho móvil simulado que separa un componente débilmente adsorbtivo, un componente fuertemente adsorbtivo y un componente de adsorción intermedia que tiene una propiedad adsorbtiva intermedia en relación con ambos componentes, con respecto a un adsorbente, con dos o más tipos de eluyentes, mediante el uso de un sistema de circulación en el que una pluralidad de columnas de relleno unitarias llenas con el

adsorbente están conectadas en serie y sin fin a través de tuberías, estando contenidos el componente débilmente adsorptivo, el componente fuertemente adsorptivo y el componente de adsorción intermedia en una disolución de alimentación,

5 en donde un puerto F de suministro de la disolución de alimentación, dos o más puertos D de suministro de eluyente correspondientes a los dos o más tipos de eluyentes, un puerto A de extracción de una fracción débilmente adsorptiva que contiene el componente débilmente adsorptivo, un puerto B de extracción de una fracción de adsorción intermedia que contiene el componente de adsorción intermedia, y un puerto C de extracción de una fracción fuertemente adsorptiva que contiene el componente fuertemente adsorptivo se proporcionan en las tuberías del sistema de circulación, y las posiciones del puerto F de suministro de la disolución de alimentación, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción, y el puerto C de extracción se configuran como se describe en los siguientes (a) a (c):

(a) el puerto B de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos;

15 (b) el puerto C de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto F de suministro de la disolución de alimentación o el puerto C de extracción se proporciona en el lado aguas arriba del puerto F de suministro de la disolución de alimentación con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos; y

(c) el puerto A de extracción se proporciona en la tubería que tiene el puerto B de extracción o el puerto A de extracción se proporciona en el lado aguas abajo del puerto B de extracción con al menos una columna de relleno unitaria interpuesta entre ellos, y

20 en donde el sistema de separación cromatográfica tiene un medio para repetir secuencialmente las siguientes etapas (A) y (B):

[etapa (A)]

25 una etapa de suministrar simultáneamente o por separado la disolución de alimentación y los dos o más tipos de eluyentes desde el puerto F de suministro de la disolución de alimentación y los dos o más puertos D de suministro de eluyente respectivamente, y extraer simultáneamente o por separado la fracción débilmente adsorptiva, la fracción de adsorción intermedia, y la fracción fuertemente adsorptiva del puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción, respectivamente; y

[etapa (B)]

30 una etapa de desplazar el puerto F de suministro de la disolución de alimentación, los puertos D de suministro de eluyente, el puerto A de extracción, el puerto B de extracción y el puerto C de extracción hacia el lado aguas abajo, mientras se mantiene una relación posicional relativa entre ellos, después de terminar la etapa (A).

FIG. 1

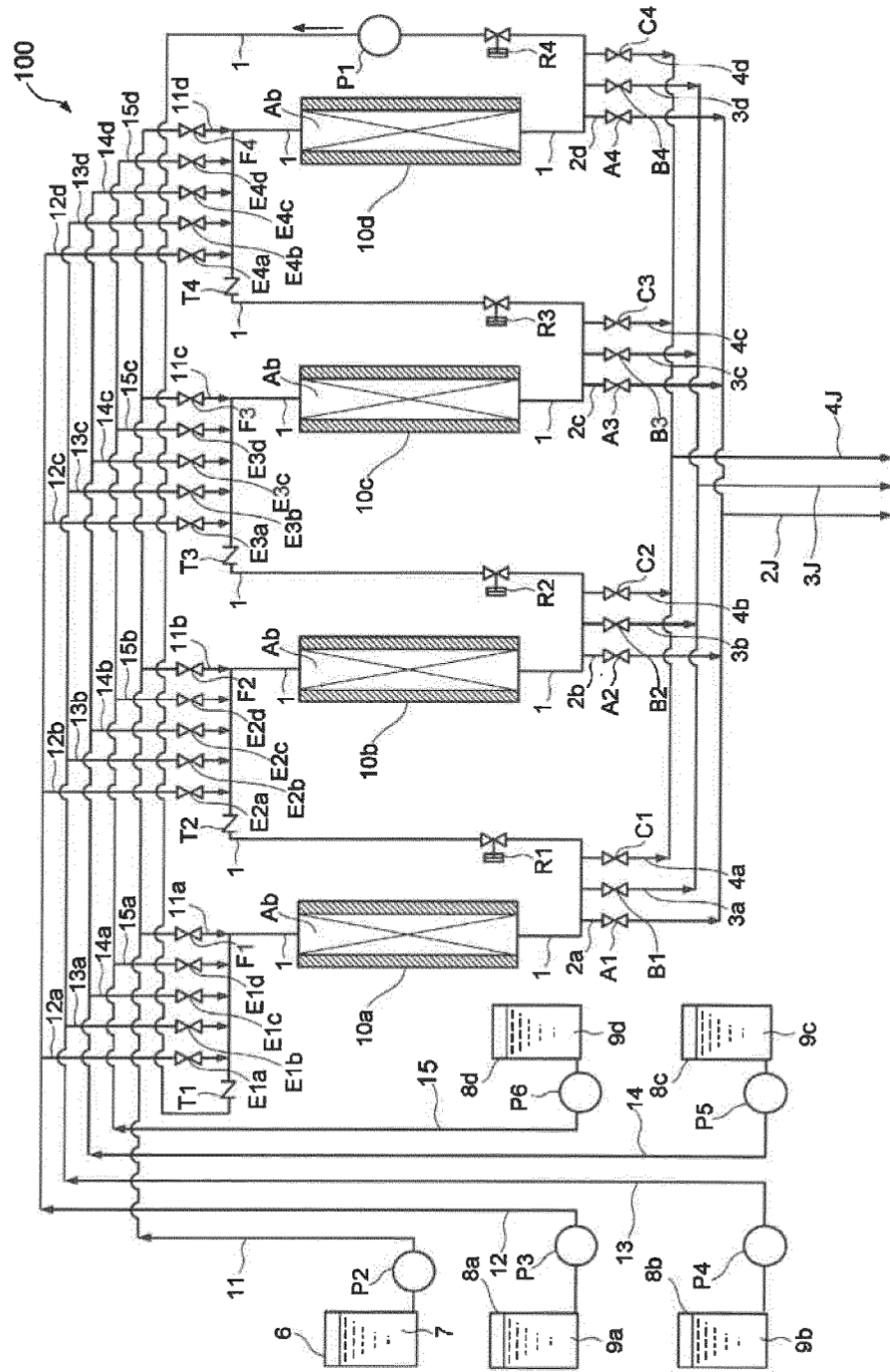


FIG. 2

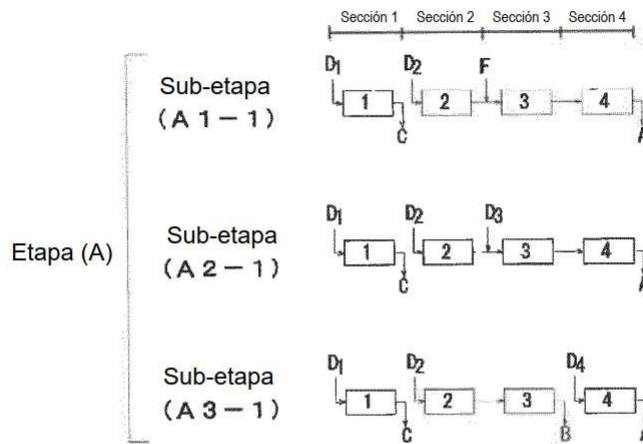


FIG. 3

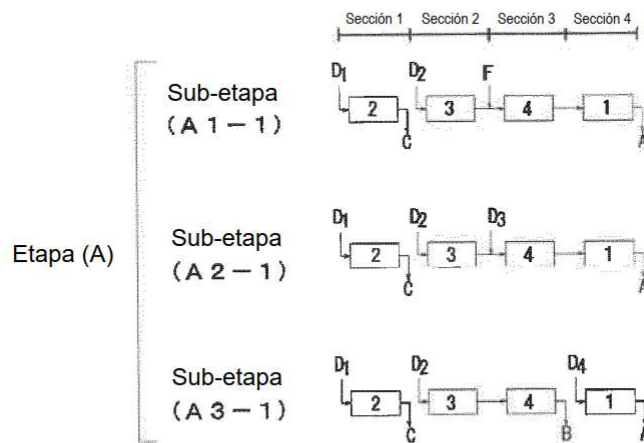


FIG. 4

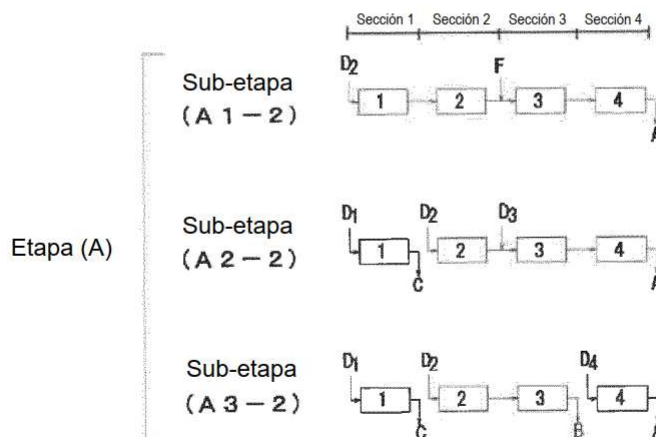


FIG. 5

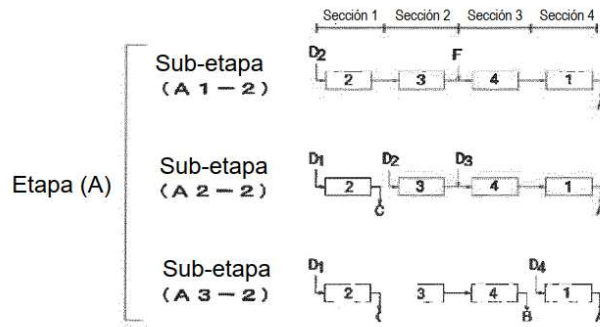


FIG. 6

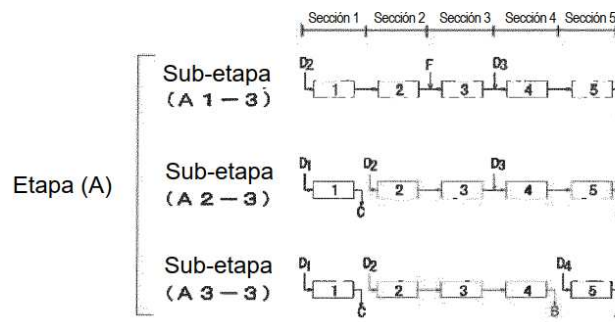


FIG. 7

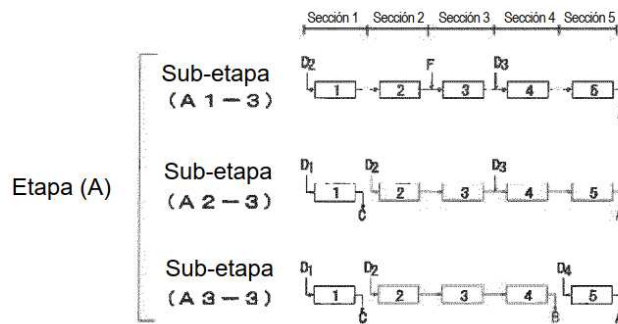


FIG. 8

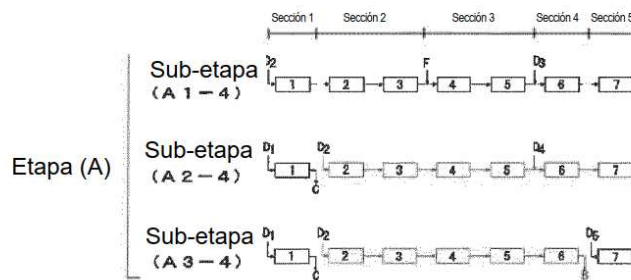


FIG. 9

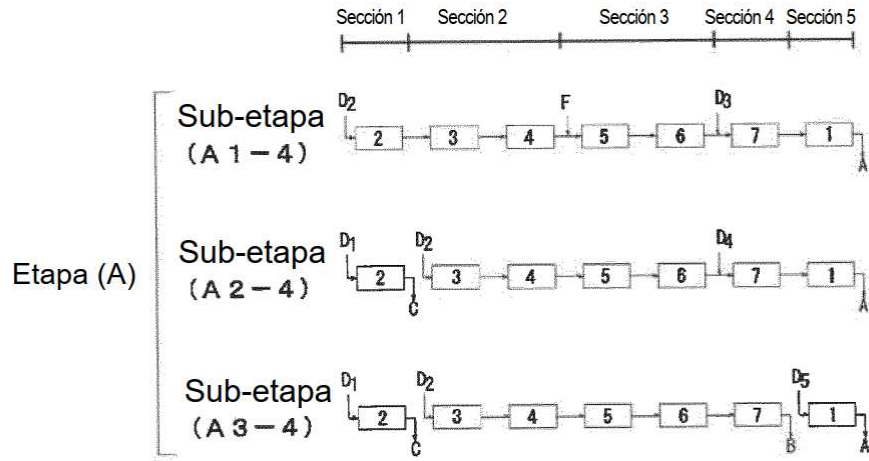
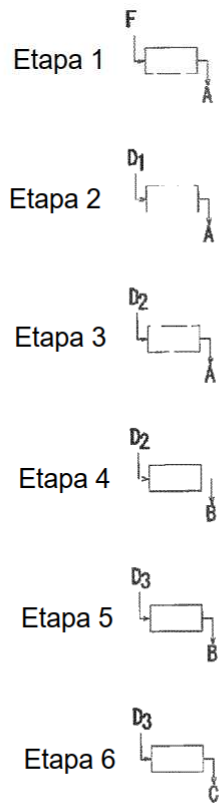


FIG. 10



**FIG. 11**

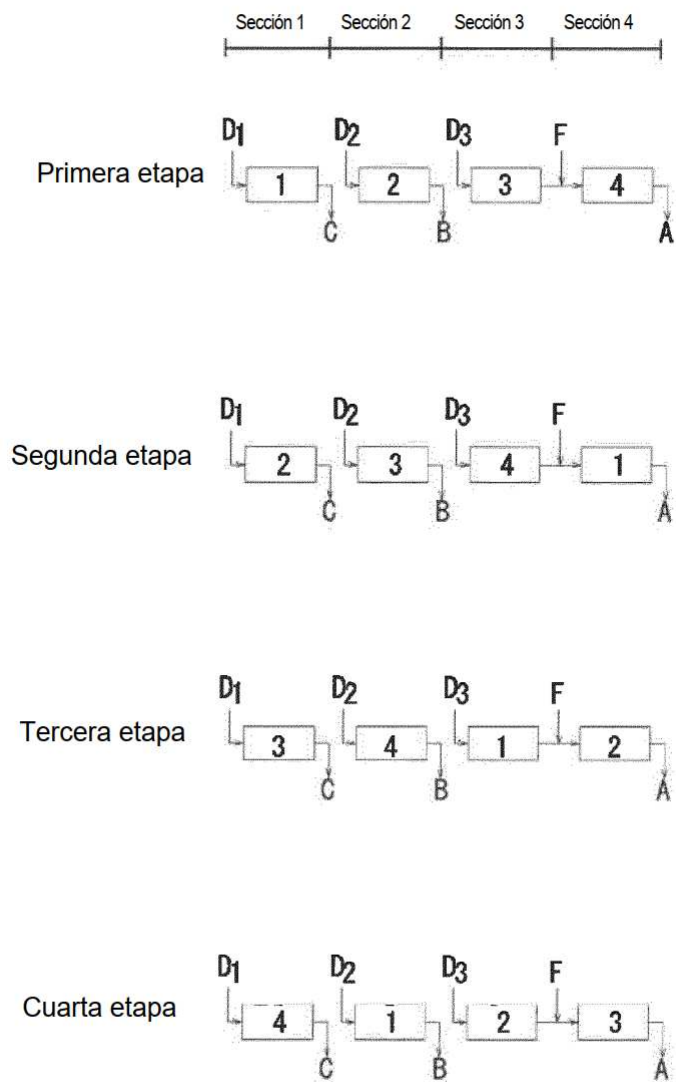


FIG. 12

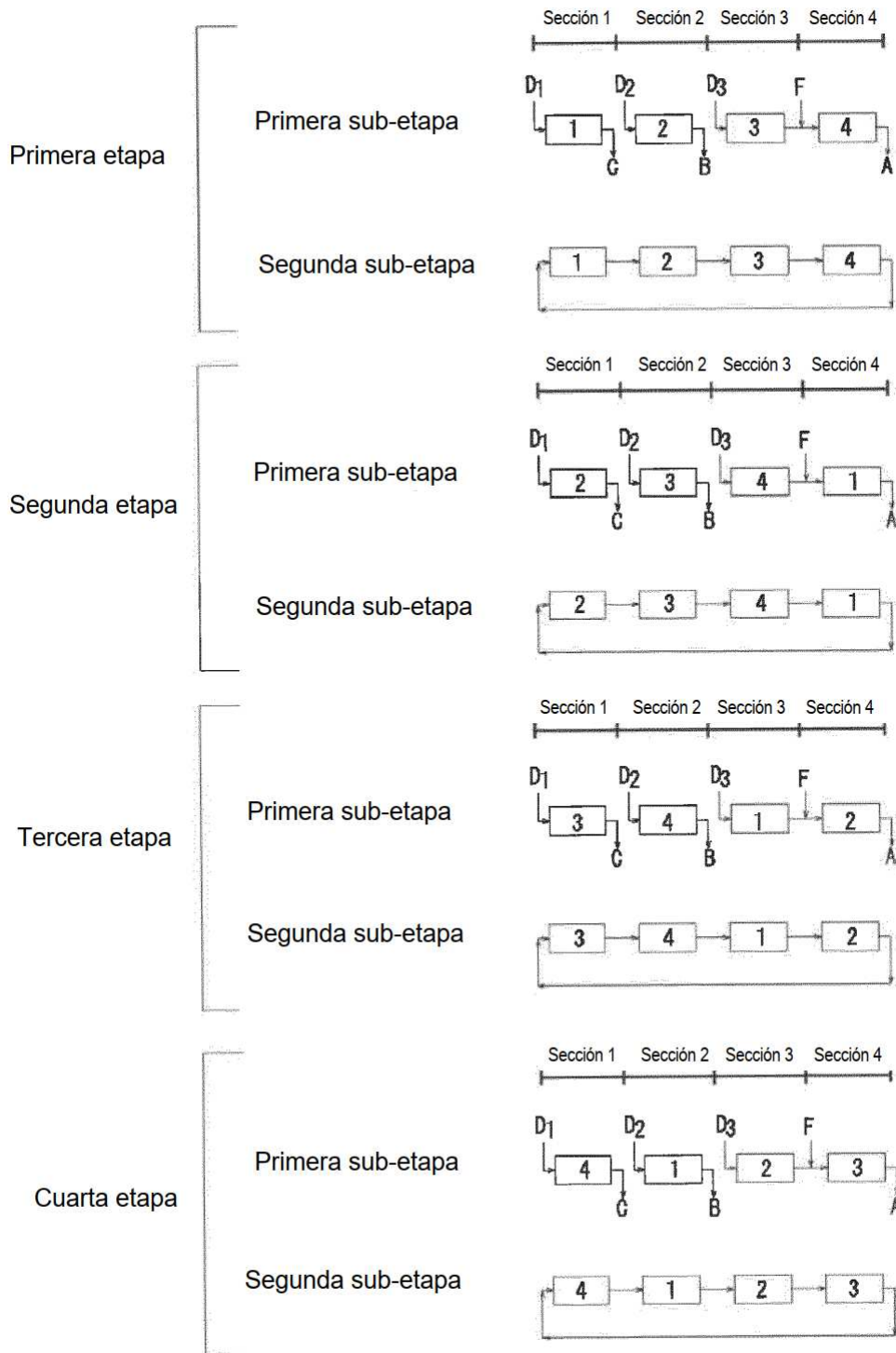


FIG. 13

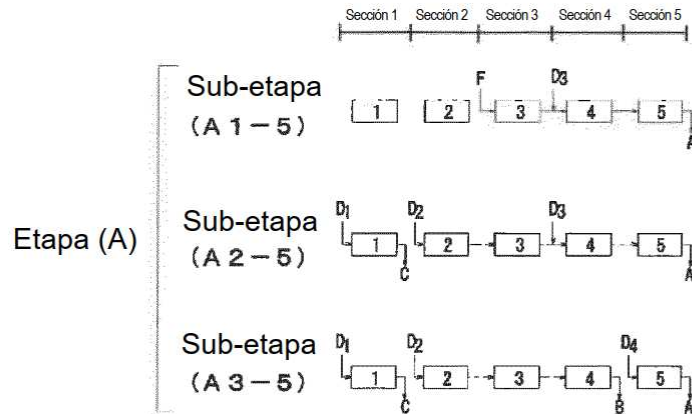


FIG. 14

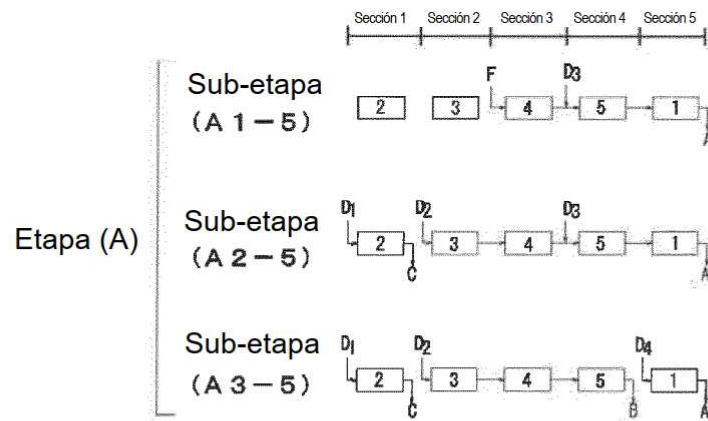


FIG. 15

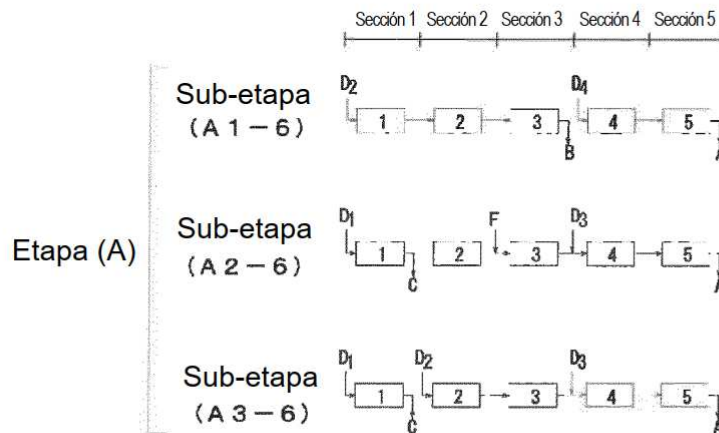


FIG. 16

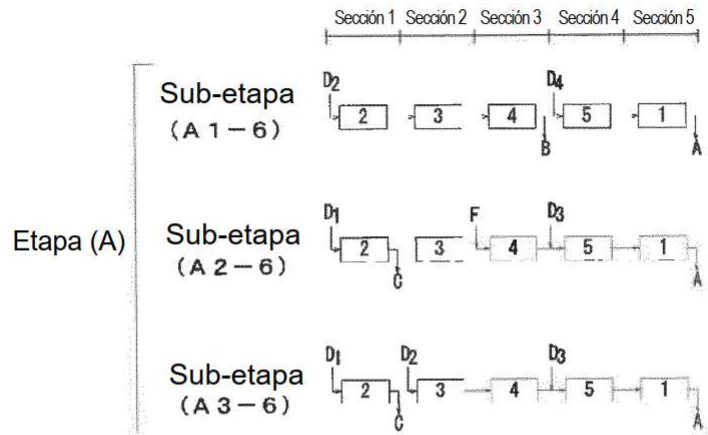


FIG. 17

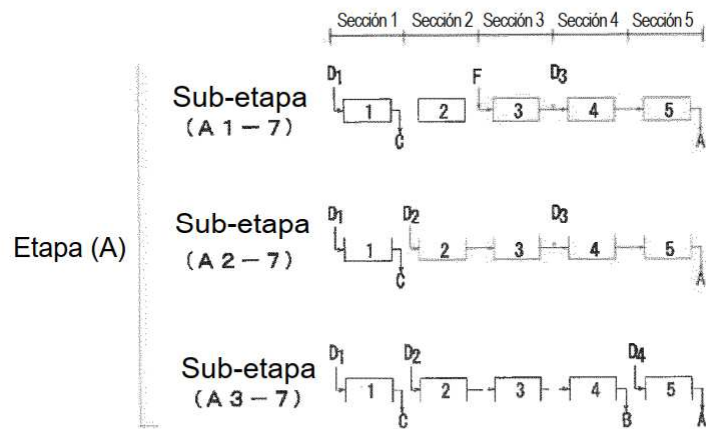


FIG. 18

