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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2006 (14.12.2006)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/131286 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
B01D 15/18 (2006.01) *G01N 30/46* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/005341

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juni 2006 (03.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 026 486.7 9. Juni 2005 (09.06.2005) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **TOUMI, Abdelaziz** [DE/DE]; Vohwinkelallee 27, 40229 Düsseldorf (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH**; Law And Patents, Patents And Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

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

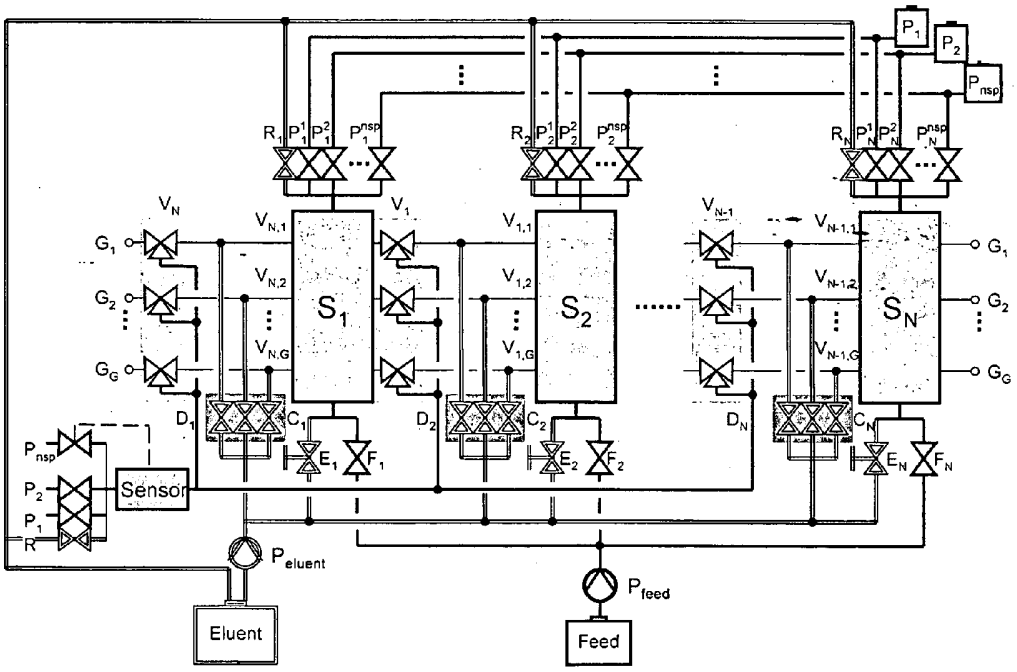
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** A SEMI-CONTINUOUS CHROMATOGRAPHIC METHOD AND CORRESPONDING DEVICE FOR THE SEPARATION OF BINARY AND MULTI-COMPONENT MIXTURES

(54) **Bezeichnung:** EIN CHORMATOGRAPHISCHES QUASI-KONTINUIERLICHES VERFAHREN UND ENTSPRECHENDE VORRICHTUNG ZUR TRENNUNG VON BINÄREN UND MEHRSTOFFGEMISCHEN



[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2006/131286 A1

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Abstract: The invention relates to a semi-continuous chromatographic method for the separation of binary and multi-component mixtures and corresponding devices.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein chromatographisches quasi-kontinuierliches Verfahren zur Trennung von binären und Mehrstoffgemischen und die dazugehörigen Vorrichtungen.

Ein chromatographisches quasi-kontinuierliches Verfahren und entsprechende Vorrichtung zur Trennung von binären und Mehrstoffgemischen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein chromatographisches quasi-kontinuierliches Verfahren zur Trennung von binären und Mehrstoffgemischen und die dazugehörigen Vorrichtungen.

Chromatographische Verfahren ermöglichen die Auftrennung bzw. Aufreinigung von chemischen, feinchemischen, biologischen und pharmazeutischen Produkten. Gegenüber anderen thermischen Trennverfahren weisen sie den besonderen Vorteil auf, dass sie bei moderaten und somit produktschonenden Temperaturen durchgeführt werden können (M. Juza, M. Mazzotti und M. Morbidelli, Trends in Biotechnology, 18, 2000, Seiten 108-118; S. Imamoglu, Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 76, 2002, Seiten 211-231). In vielen Anwendungen, insbesondere im Life Science Bereich, können die darüber hinaus an die Endprodukte geknüpften hohen Reinheitsanforderungen oft nur mit Hilfe chromatographischer Verfahren erzielt werden (M. Schulte und J. Strube, Journal of Chromatography A 906, 2001, Seiten 399-416).

Weit verbreitet ist das so genannte Batch-Verfahren. Es ist besonders flexibel und technisch vergleichsweise einfach aufzubauen. In aufeinander folgenden Zyklen wird jeweils ein endlicher Puls des aufzutrennenden Stoffgemisches auf die chromatographische Säule aufgegeben. Danach wird mit einem oder mehreren Lösungsmitteln eluiert. Die unterschiedlichen Stoffkomponenten werden beim Durchströmen der chromatographischen Säule unterschiedlich stark adsorbiert, trennen sich infolgedessen auf und werden am Ausgang der Säule fraktioniert. Danach folgt eine Phase der Festbett-Regenerierung. Ein neuer Batch kann erst dann gestartet werden, wenn entweder der vorherige Batch beendet ist oder die am stärksten adsorbierbare Komponente des vorherigen Batches hinreichend weit gewandert ist, um nicht von der schwächer adsorbierbaren Komponente überholt zu werden. Das Batch-Verfahren benötigt daher in der Regel viel Zeit zur Aufreinigung einer gegebenen Produktmenge.

Neben der batchweisen Fahrweise existieren kontinuierliche Alternativen, die vornehmlich in der mittel- und großtechnischen Produktion ihren Einsatz finden (B. Clay, Chemical Market Report 259, 2001, Seite 15). Sie weisen in der Regel einen geringeren Lösungsmittelverbrauch auf und erlauben eine höhere Produktivität. Das Prinzip der kontinuierlichen Gegenstromchromatographie ist aus M. Negawa und F. Shoji, Journal of Chromatography 590, 1992, Seiten 113-117 bekannt. Geeignete Anlagen zur Durchführung der kontinuierlichen Gegenstromchromatographie wie insbesondere die so genannten Simulated Moving Bed (SMB)-Anlagen sind beispielsweise beschrieben in US 2,621,149 B; US 2,985,589 B und kommerziell erhältlich.

Dabei werden im Allgemeinen in einer SMB-Anlage mehrere Einzelsäulen zu einem geschlossenen Kreis verbunden. An einer Stelle im Kreis wird Feed zugeführt, welcher in der Regel ein binäres Gemisch (A+B) enthält. An einer weiteren Stelle im Kreis wird reines Lösungsmittel zugeführt. Das sich ergebende interne Konzentrationsprofil für das Stoffgemisch A+B stellt sich nach einer Anfahrphase ein. Die schwächer adsorbierende Komponente (A) wird im so genannten Raffinat-Auslass abgezogen, während die stärker adsorbierbare Komponente (B) im Extrakt-Auslass gewonnen wird. Beim Betrieb der SMB-Anlage werden die Einlässe und Auslasse über Ventile wie zum Beispiel Einzelventile, Mehrwegventile, Ventilblöcke, Klappen oder Rotationsventile, periodisch, aber nicht notwendigerweise gleichzeitig in Richtung der Flüssigkeitsströmung weitergeschaltet, so dass scheinbar eine Gegenstrombewegung von Flüssigkeitsstrom und stationärer Phase entsteht. Die im SMB-Prozess zwischen den jeweiligen Ein- und Auslassen identifizierten Zonen haben die folgenden Rollen im gesamten Trennprozess:

Zone I: **Desorption** der **stark** adsorbierbaren Komponente (A),

Zone II: **Desorption** der **schwach** adsorbierbaren Komponente (B),

Zone III: **Adsorption** der **stark** adsorbierbaren Komponente (A),

Zone IV: **Adsorption** der **schwach** adsorbierbaren Komponente (B).

In der Patentliteratur findet man eine Reihe von Weiterentwicklungen des Simulated Moving Bed Verfahrens, hauptsächlich mit dem Ziel bessere Trennleistungen zu erzielen und/oder das Verfahren auf Mehrstofftrennungen zu erweitern.

Im Patent US 6,712,973 B wird z.B. eine asynchrone Schaltung der Zu- und Abfuhrstellen vorgenommen, wodurch sich zusätzliche Freiheitsgrade zur Beeinflussung der mittleren Zonenlängen ergeben. Im Patent US 5,102,553 B ist eine Fahrweise patentiert, bei der die Volumenströme während einer Schaltperiode verändert werden können, wodurch die Produktentnahme sowohl im Extrakt als auch im Raffinat besser an den zeitlichen Verlauf des axialen Konzentrationsprofils angepasst werden kann. H. Schramm, M. Kaspereit und A. Seidel-Morgenstern, Journal of Chromatography A 1006, 2003, Seiten 77-86 schlagen darüber hinaus eine Modulation der Feedkonzentrationen vor, die zu einer deutlichen Steigerung der Produktivität führt. Der wirtschaftliche Vorteil gegenüber der konventionellen SMB-Fahrweise wird in diesem Falle jedoch stark von den Löslichkeitsgrenzen des Stoffgemisches im Eluent beschränkt. US Patent 6,602,420 B beschreibt schließlich eine Methode zur Aufreinigung von Saccharose mithilfe des SMB-Verfahrens, bei der der so genannte „Displacement" Effekt ausgenutzt wird. Der „Displacement" Effekt beschreibt hierbei die Eigenschaft der Komponenten hochkonzentrierter

Lösungen, infolge von Wechselwirkungsmechanismen sich gegenseitig verdrängen zu können, woraus ein zusätzlicher Trenneffekt resultiert.

Weitere in der Patentliteratur bekannte Verfahren sind ISMB und SSMB. Im so genannten Improved SMB-Prozess (ISMB) wird im Hauptunterschied zum konventionellen SMB-Prozess die Zu- und Abfuhr vom Recycling entkoppelt (D. Costesson, G. Rearick und M. Kearne, Zuckerindustrie 125, 2000, Seiten 333-335). Nachdem die Zufuhr von Feed und Eluent und die Abfuhr von Raffinat und Extrakt erfolgt sind, findet ein reines Recycling statt. Anschließend werden die Ports synchron eine Säule weiter in Strömungsrichtung geschaltet. Der Energiebedarf der Recycling-Phase ist ein dominierender Faktor in den Gesamtkosten großtechnischer Anlagen. Dies kann im ISMB-Prozess reduziert werden, da die Recycling-Pumpe nicht permanent fördert (F. Lutin, M. Bailly und D. Bar, Desaltination 148, 2002, Seiten 121-124). Der Sequential SMB-Prozess (SSMB) ist für die Gewinnung von mehreren Fraktionen eines Stoffgemisches konzipiert und wird ausschließlich in der Zuckerindustrie eingesetzt (S. Baudouin und X. Lancrenon, Industries Alimentaires et Agricoles, 120, 2003, Seiten 42-48). Ähnlich dem SMB-Prozess sind mehrere Säulen in einem geschlossen Kreis angeordnet. Im Gegensatz zur konventionellen SMB-Fahrweise gestaltet sich die Zu- und Abfuhr in diskontinuierlicher Weise. Darüber hinaus kann Feed an mehreren Stellen im Kreis zugeführt werden. Die Produktströme können ebenfalls jederzeit am Ausgang jeder Säule aufgesammelt werden. Das Recycling unreiner Fraktionen kann entweder in der gleichen oder in einer benachbarten Säule erfolgen. SSMB entspricht einer intelligenten Anordnung mehrerer Batch-Säulen, ist im Grunde genommen ein diskontinuierliches Verfahren und nutzt nur teilweise die Vorteile eines simulierten Gegenstroms. Darüber hinaus resultiert ein komplexes Scheduling-Problem, welches für den optimalen Betrieb solcher Anlagen gelöst werden muss.

In der Patentschrift US 6,805,799 wird eine neue Fahrweise „SMB-Focusing" vorgestellt, mit deren Hilfe Mehrstoffgemische in einer „SMB-Anlage" aufgetrennt werden können. Hierbei wird ein Gradientenprofil erreicht, indem Unterschiede z.B. in Salzgehalt oder pH-Wert von Zone zu Zone eingestellt werden. Dadurch soll am Ausgang jeder Zone nur eine Komponente eluieren. Feed wird in der ersten Zone aufgegeben und die Komponenten werden sukzessive entsprechend ihrer Elutionskraft in den jeweiligen Zonen gewonnen. Ähnlich dem SSMB-Prozess wird hier der Gegenstromeffekt nicht ausgenutzt. Dieser Aufbau entspricht vielmehr einem gekoppelten Betrieb mehrerer Batch-Säulen. Die Anwendung dieser Fahrweise beschränkt sich auf Trennprobleme, bei denen eine zusätzliche äußere Einflussgröße z.B. (Salzgehalt oder pH-Wert) auf die Trennwirkung gefunden werden kann. Darüber hinaus muss ein signifikanter Gradient gebildet werden.

Der konventionelle SMB-Prozess sowie alle bisher bekannten kontinuierlichen Erweiterungen (VARICOL, PowerFeed, ModiCon, ISMB, etc.) können prinzipbedingt nur für binäre Trennaufgaben eingesetzt werden. Selbst die Gewinnung einer Komponente aus einem Gemisch ist nur möglich, wenn letztere die am stärksten oder am schwächsten adsorbierbare Komponente ist. Dies ist ein Nachteil gegenüber der Batch-Fahrweise, die somit einen flexibleren Betrieb ermöglicht. Das ist der Grund, weshalb der Hauptanteil industrieller Anwendungen in Batch-Fahrweise erfolgt.

Aufgrund der Tatsache, dass der konventionelle SMB-Prozess ein Mehrstoffgemisch nur in zwei Fraktionen aufteilen kann, erfordert deren Anwendung auf Mehrstofftrennungen die Nutzung mehrerer SMB-Anlagen, die zum Beispiel in einer Kaskade angeordnet werden. Patent US 6,602,420 B beschreibt zum Beispiel die industrielle Gewinnung von Saccharose mit einer Kaskade aus zwei SMB-Anlagen. Dies bedeutet jedoch ein beachtliches Investitionsvolumen. Wirtschaftlich günstiger ist der Betrieb einer einzigen SMB-Anlage, worin die einzelnen Trennschritte zeitlich nacheinander durchgeführt werden, bis das Mehrstoffgemisch in seine einzelnen Bestandteile aufgetrennt ist. Allerdings ist dies mit einem hohen Produktions- und Zeitaufwand verbunden. In diesem Falle verliert die SMB-Technologie jedoch gegenüber der Batch-Fahrweise die bisher gepriesenen Vorteile bezüglich Produktivität und Lösungsmittelverbrauch.

Neben der Bach-Chromatographie hat sich bei der Trennung von Mehrstoffgemischen auch die so genannte annulare Chromatographie etabliert (Finke et al., J. Agric. Food Chem., 50, 2002, Seiten 185-201; F. Hilbrig, Journal of Chromatography B, 790, 2003, Seiten 1-17). Bei der annularen Chromatographie wird der Feed ortsfest auf eine rotierende Säule zugeführt, während auf den restlichen Umfang Eluent aufgegeben wird. Durch die Rotation der chromatographischen Säule entstehen Bänder, die an unterschiedlichen Winkeln austreten. Somit lässt sich ein Mehrstoffgemisch in seine einzelne Bestandteile auftrennen. In der annularen Chromatographie erfolgt die Trennung trotz der radialen Bewegung hauptsächlich in axialer Richtung. Daher entspricht die annulare Chromatographie einem Batch-Verfahren mit vielen kreisförmig angeordneten Säulen. Dabei werden deutlich hohe Mengen an Lösungsmittel benötigt. Schwierigkeiten beim Verteilen der Lösung auf den Kopf sowie die Aufsammlung der Produkte am Boden einer CAC-Einheit (continuous annular chromatography) sind bekannt und eine gleichmäßige Zu- und Abfuhr der Stoffkomponenten auf eine rotierende Säule stellen eine ingenieurtechnische Herausforderung dar, die bisher für eine große Anlage mit entsprechend hohem Durchsatz nicht zufriedenstellend gelöst werden konnte. Vorteilhaft ist jedoch die Möglichkeit, ein Mehrstoffgemisch kontinuierlich aufzutrennen.

Es bestand daher der dringende Bedarf für ein chromatographisches Verfahren, dass die Trennung von binären und Mehrstoffgemischen ermöglicht, wobei das Verfahren wirtschaftlich in einer einzigen Anlage anwendbar sein sollte.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein chromatographisches quasi-kontinuierliches Verfahren zur Trennung von binären und Mehrstoffgemischen in einer Anlage, die aus mehreren aneinander in eine Richtung X im Kreis gebundenen Einzelsäulen besteht, dadurch gekennzeichnet, dass eine zweidimensionale Trennung dadurch erreicht wird, dass

a) im Schritt 1 der Periode p, in einer Säule m Feed und in die anderen Säulen ein Eluentenstrom in die Richtung Y zugeführt werden,

b) im Schritt 2 der Periode p, ein Eluentenstrom durch die gebundenen Säulen in die Richtung X fließt und einen so genannten Kreisstrom bildet,

c) im Schritt 1 der Periode p+1, in der Säule m+1 weiteres Feed und in die anderen Säulen weiterer Eluentenstrom in Richtung Y zugeführt werden,

d) im Schritt 2 der Periode p+1, wieder ein Eluentenstrom durch die gebundenen Säulen in die Richtung X fließt und einen so genannten Kreisstrom bildet,

e) und sich a) bis d) kontinuierlich wiederholen.

Das erfindungsgemäße Verfahren baut auf dem Prinzip der simulierten Gegenstromchromatographie auf. Überaschenderweise wurde durch Modifikation des SMB Prozesses, bei der die Stoffkomponenten ähnlich der annularen Chromatographie auf diagonale Bänder wandern, erreicht, dass diese Stoffkomponenten in einem einzigen Apparat aufgetrennt werden können. Das erfindungsgemäße Verfahren kombiniert außerdem die Batch Fahrweise mit der SMB-Technologie, welche eine quasi-kontinuierliche Trennung von Mehrstoffgemischen ermöglicht. Aufgrund dieser Kombination profitiert das neue Verfahren sowohl von der Flexibilität des Batch-Verfahrens als auch von der höheren Produktivität und geringerem Lösungsmittelverbrauch des SMB-Verfahrens. Darüber hinaus wird gegenüber der üblichen Batch-Fahrweise das Adsorbens besser ausgenutzt. Ein Prozessführungskonzept ist hierfür einfacher zu realisieren als im Falle des konventionellen SMB-Verfahrens. Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich für die Trennung von binären Gemischen und vermag somit den konventionellen SMB-Prozess zu ersetzen. Es kann außerdem im Gegensatz zum herkömmlichen SMB-Prozess auch zur Trennung von Mehrstoffgemischen eingesetzt werden.

Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird anhand der Fig.1 erläutert.

Die Fig.1 zeigt die Basiselemente einer Vorrichtung für das erfindungsgemäße Verfahren, ohne sich darauf zu begrenzen.

Mehrere chromatographische Säulen (S*), mindestens 2, vorzugsweise 3 bis 12, werden in Reihe geschaltet. In radialer Y-Richtung (1) wird der Boden entlang der kompletten Breite beaufschlagt und bildet die Säulenzufuhr (A*), gegenüber befindet sich die Säulenabfuhr (B*). Jede Säule ist mit einem speziellen Verteiler (V*), der eine Verteilerzufuhr (C*) und eine Verteilerabfuhr (D*) aufweist, an die Nachbarsäule in Richtung X verbunden. Der chromatographische Kreis wird geschlossen, indem das Ende der letzten Säule mit dem Anfang der ersten Säule, durch einen Verteiler V_A verbunden wird. Alternativ wird das Ende der letzten Säule mit dem Anfang der ersten Säule durch zwei Verteiler V_E um die Leitung K in der Reihefolge V_E-K-V_A verbunden.

Die chromatographischen Säulen (S*) weisen, wie eine SMB-Säule in der X-Richtung, zwei seitliche Fritten und Filter auf. Zusätzlich ermöglichen in der Y-Richtung zwei weitere Fritten und Filter den Strom in der Y-Richtung. Jede Säule ist mit einer stationären Phase gefüllt, die je nach Trennproblem eine normale, reversed, chirale, Ionenaustausch- oder Polymer-Phase sein kann. Sie werden vorzugsweise folgendermaßen gepackt: die unteren sowie die seitlichen Fritten und Filter werden zunächst eingebaut, die Feststoffphase wird von oben bevorzugt im Slurry-Verfahren aufgefüllt und durch einen hydraulisch angetriebenen Stempel oder einen Flüssigkeitsstrahl komprimiert. Danach werden die obere Fritte und der Filter eingebaut.

In der Periode p wird im Schritt 1 (=Injektionsphase) Feed in die Säule S_m durch die Feed Zufuhr A_m zugeführt, alle andere Säulen erhalten frisches Eluent. Alle Verteiler (V*) sind dabei in X-Richtung geschlossen, so dass die aufgegebene Flüssigkeit die Säule (S*) an der Säulenabfuhr (B*) verlässt. Die Abfuhr (B*) jeder Säule kann hierbei über Fraktionierventile mit allen Produktbehältern verbunden werden. Während der Injektionsphase kann der Volumenstrom jeder Säule unabhängig voneinander eingestellt werden. In dieser Richtung wird das Verfahren im Grunde genommen als Batch-Verfahren betrieben. Hier sollten die Volumenströme so eingestellt werden, dass die jeweilige Zielkomponente in der gewünschten Reinheit und Ausbeute gewonnen wird.

Im zweiten Schritt wird entlang der X-Richtung (2) getrennt, indem frisches Lösungsmittel an der Verteilerzufuhr (C_m) eines gegebenen Verteilers (V_n) zugeführt wird, wobei üblicherweise $m \geq n$ ist. An der Verteilerabfuhr (D_n) des gleichen Verteilers (V_n) wird der Kreisstrom abgeführt. V_n ist in X-Richtung zu; alle anderen Verteiler (V*) sind in X-Richtung offen und ermöglichen somit

einen Kreisstrom durch alle Säulen. Das gesamte Konzentrationsprofil wird in X-Richtung gefördert.

An der Verteilerabfuhr (D_n) können sich zwei Situationen ergeben:

1. entweder tritt reines Lösungsmittel aus, welches weiterverwendet werden kann,
2. oder es treten die am leichtesten adsorbierbaren Komponenten auf, welche in die entsprechenden Produktbehälter geleitet werden können.

Dieses Verfahren entspricht somit einer geschickten Kombination der SMB- und Batch-Fahrweise in einem einzigen Apparat, wobei beide Fahrweisen sozusagen abwechselnd durchlaufen werden. Die Stoffkomponenten wandern, wie die folgenden Illustrationen zeigen, ähnlich der annularen Chromatographie auf unterschiedliche Querbahnen. Die Trennung erfolgt hierbei entlang von zwei Koordinaten, was ein grundsätzlicher Unterschied zur annularen sowie zu den bisher bekannten traditionellen chromatographischen Verfahren darstellt. Es handelt sich um ein echt zweidimensionales chromatographisches Verfahren. Die Trajektorie, entlang derer die Bahnen der verschiedenen Komponenten sich bilden, kann dabei durch die in radialer und axialer Richtung eingestellten Volumenströme beeinflusst werden.

Es ist Aufgabe der Prozessauslegung, abhängig vom vorliegenden Stoffgemisch sowie dessen thermodynamischen Eigenschaften, den Trennprozess so zu gestalten, dass nur die jeweils gewünschte Komponente am oberen Ausgang (B*) einer gegebenen Säule (S*) gewonnen werden kann. Die Trennung in axialer Richtung X ähnelt dem konventionellen SMB-Prozess, wobei sie ohne Zufuhr von Feed stattfindet. Deshalb kann dieser Schritt im Vergleich zum konventionellen SMB-Prozess relativ einfach ausgelegt werden. Der Volumenstrom kann so eingestellt werden, dass am Ende der Periode die mit frischem Eluent beaufschlagte Säule (S_n) vollkommen regeneriert wird, d.h. dass nur reines Lösungsmittel die Säule verlässt.

Die richtigen Werte für die Volumenströme werden anhand einer modellbasierten Auslegungsrechnung oder experimentell ermittelt.

Um das dynamische Verhalten dieses Prozesses verstehen und analysieren zu können, wurde das folgende mathematische Modell aufgebaut. Jede Säule wird sowohl in axialer als auch radialer Richtung in Stufen aufgeteilt, in denen ein thermodynamisches Gleichgewicht zwischen flüssiger und fester Phase angenommen wird. Dieses Stufenmodell (plate model), welches in Fig. 2 in axialer Richtung graphisch dargestellt wird, gibt sehr gut das dynamische Verhalten chromatographischer Trennungen wieder und ermöglicht eine realitätsnahe Studie der dynamischen Eigenschaften. Die Anzahl der Stufen ist ein Maß für die hydrodynamische Effizienz und wird

anhand der Van-Deemter Gleichung ermittelt (Guiochon, G. 2002 , Journal of Chromatography A, 965, 129-161):

$$J\{,K\} = \frac{B\{,H\}}{\mathrm{HETP}}, \mathrm{HETP} = A + Bu \text{ und } u = \frac{Q}{A\varepsilon_{ext}}.$$

HETP ist die Height Equivalent to Theoretical Plate, ein Maß für die fluiddynamische Effizienz einer chromatographischen Säule, und wird experimentell anhand von Pulsversuchen ermittelt.

Folgende Gleichung ergibt sich in axialer X-Richtung, wenn man die Massenbilanz um eine Stufe betrachtet:

$$C_i^{j-1,k} = C_i^{j,k} + \frac{T_0^J}{J}\frac{\partial C_i^{j,k}}{\partial t} + \frac{1-\varepsilon_{ext}}{\varepsilon_{ext}}\frac{T_0^J}{J}\frac{\partial \overline{C}_i^{j,k}}{\partial t}, \quad i = 1,\cdots,n_{sp}; j = 1,\cdots,J; k = 1,\cdots,K$$

Analog hierzu kann folgende Gleichung in radialer Y-Richtung aufgestellt werden:

$$C_i^{j,k-1} = C_i^{j,k} + \frac{T_0^K}{K}\frac{\partial C_i^{j,k}}{\partial t} + \frac{1-\varepsilon_{ext}}{\varepsilon_{ext}}\frac{T_0^K}{K}\frac{\partial \overline{C}_i^{j,k}}{\partial t}, \quad i = 1,\cdots,n_{sp}; j = 1,\cdots,J; k = 1,\cdots,K$$

$C_i^{j,k}$ beschreibt hierbei die Konzentration in der Flüssigphase der Komponente k in der (i,j)-Stufe, wobei i die horizontale Position (axiale X-Richtung) und j die vertikale Position (radiale Y-Richtung) wiedergibt. $\overline{C}_i^{j,k}$ ist wiederum die entsprechende Konzentration in der Feststoffphase. n_{sp} entspricht der Anzahl an Komponenten. Zwischen der Flüssig- und Feststoffphase herrscht ein Adsorptionsgleichgewicht, welches allgemeingültig durch die folgende, so genannte Isothermengleichung, beschrieben wird:

$$\overline{C}_i^{j,k} = f(C_1^{j,k}, C_2^{j,k}, \cdots, C_{n_{sp}}^{j,k}),$$

Viele Stofftrennungen folgen einem linearen Adsorptionsgesetz. Dies ist insbesondere der Fall bei stark verdünnten Lösungen. Sie werden durch die so genannten Henry-Koeffizienten charakterisiert:

$$\overline{C}_i^{j,k} = H_i C_i^{j,k}.$$

T_0 ist die Retentionszeit und entspricht der von einer nicht adsorbierbaren Substanz benötigten Zeit, die chromatographische Säule in die jeweilige axiale oder radiale Richtung zu durchlaufen. ε_{ext} beschreibt schließlich die Porosität der Packung.

Dieses Modell beschreibt chromatographische Trennungen sehr gut, wie in vielen Publikationen eindrucksvoll illustriert wurde (u.a. Ludemann-Hombourger, O. und Nicoud, R.-M, 2000, Separation Science and Technology, 35, 1829-1862). Das mathematische Modell kann zusätzlich dazu dienen, den Prozess auszulegen.

Ob sich die eine oder andere Betriebsweise ergibt, hängt von der Wahl der Volumenströme sowie der Adsorptionseigenschaften der zu trennenden Komponente ab.

Die Säulen (S*) werden in zwei unterschiedliche Richtungen, vorzugsweise zueinander senkrechte Richtungen X (2) und Y (1), durchströmt.

Die Säulen können geometrisch entweder als zylindrische Teilringe (bei 2 Säulen ergeben sich Halbringe), oder quadratische Platten gestaltet werden. Wenn die Säulen Teilringe sind, dann entfällt der letzte Verteiler V_E, da das Ende der letzten Säule mit dem ersten Verteiler V_A direkt verbunden werden kann, wodurch sich ein zylindrischer Gesamtaufbau ergibt. Für den Hochdruckbereich, von 20 bis 200 bar, werden zylindrische druckfeste Formen bevorzugt, während im Niederdruckbereich quadratische Säulen ihren Einsatz finden können.

Zwischen den Säulen befinden sich in axialer X-Richtung die Verteiler (V*), die folgende Funktionen erfüllen:

1. Das radiale Konzentrationsprofil, welches in einer chromatographischen Säule (S*) entlang der Y-Richtung (1) entsteht, soll beim Durchströmen der Säule in X-Richtung (2), an die Nachbarsäule ohne große Vermischungseffekte transportiert werden können.

2. Jeder Verteiler (V*) soll beim Durchströmen der Säulen in X-Richtung (2) sowohl die Zufuhr eines frischen Eluentenstromes (durch C*) in den Kreisstrom als auch die Abfuhr des Kreisstromes (durch D*) erlauben.

3. Die Verteiler (V*) sollen beim Durchströmen der Säulen in Y-Richtung (1) die chromatographischen Säulen hydrodynamisch voneinander abtrennen (Kreisstrom und D* geschlossen), so dass jede Säule mit einem eigenen definierten radialen Volumenstrom beaufschlagt werden kann.

Die Fig. 3 zeigt eine besondere Ausführungsform der Vorrichtung mit gesamtem Aufbau des gesamten Systems samt Peripherie, bestehend aus Pumpen, Ventilen und Behältern.

N-Säulen sind in Reihe geschaltet. Ferner wird von einem allgemeinen Mehrstoffgemisch mit nsp-Komponenten ($nsp \geq 2$) ausgegangen. Jede Säule wird entlang der radialen Y-Richtung in

äquidistante bzw. in graduell feinere G-Bereiche aufgeteilt. Der Verteiler verbindet jeden G-Bereich g der Säule m mit dem G-Bereich g der Säule m+1, so dass das Konzentrationsprofil von der Säule m auf die Säule m+1 weitergeleitet wird. In jedem Bereich wird die Flüssigkeit aufgesammelt, anschließend durch eine Kombination von Sperrventilen (v*), die den Verteiler V* bilden, entweder auf die folgende Säule oder auf die Verteilerausfuhr (D*) geleitet. Dem Kreisstrom kann über die Verteilerzufuhr (C*), ein einfaches Ventil, frisches Eluent hinzugeführt werden. Der Eluent am Ausgang des Verteilers (D*) wird möglichst wieder verwendet, wobei er optional mit Hilfe eines Detektors analysiert und entsprechend fraktioniert werden kann.

In radialer Y-Richtung wird Feed oder Eluent auf die unteren Eingänge der Säulen aufgegeben. Hierbei kann der Feed auf mehrere Säulen gleichzeitig geleitet werden. Vorzugsweise wird Feed auf eine Säule aufgegeben, so dass reine Schaltventile (F_1-F_N) verwendet werden. Im Gegensatz hierzu werden Regelventile für den Eluenten-Eingang (E_1-E_N) vorgesehen, womit der Eluenten-Volumenstrom in radialer Y-Richtung jeder Säule unabhängig voneinander vorgegeben werden kann. Alternativ können an Stelle der Regelventile für den Eluenten-Zulauf Förderpumpen eingesetzt werden. Der Ausgang der Säule kann entweder über die Fraktionierventile P^1-P^{nsp} in einen der Produktbehälter geleitet werden oder anhand R in den Eluenten-Behälter zugeführt werden. Ein Waste-Behälter kann zusätzlich vorgesehen werden, um falsche Schnittfraktionen zu verwerfen (in Fig. 3 aus Übersichtsgründen nicht gezeichnet).

Die Fig. 4 zeigt eine weitere Darstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit insgesamt drei chromatographischen Säulen. Die Anschlüsse sind ebenfalls gekennzeichnet. Die chromatographischen Säulen S_1-S_3 weisen eine quadratische oder Teilring-Form auf, mit der Breite B, der Höhe H und der Tiefe T. In radialer Y-Richtung sind die Säulenzufuhren A_1-A_3 sowie die Säulenabfuhren B_1-B_3 zu finden. An den Säulenzufuhren wird mithilfe eines Zweiwegeventils jeweils Eluent oder Feed zugeführt. Die Säulenabfuhren B_1-B_3 werden mittels Fraktionierventilen auf die entsprechenden Ausgangsbehälter geschaltet. Bei einem Dreistoffgemisch mit drei Behältern eignen sich Dreiwegeventile. Ferner befinden sich zwischen den Säulen, in axialer X-Richtung, die Verteiler V_1-V_4. Die Verteiler unterteilen wie in Fig. 3 die Säulen in G-Bereiche und werden direkt an den Säulen befestigt. Fig. 4 zeigt exemplarisch eine Unterteilung in sechs Bereiche. Hierbei wird das radiale Strömungsprofil, welches bei der Durchströmung in X-Richtung entsteht, in Bereiche unterteilt, die von den Verteilern aufgesammelt und auf die nächste Säule verteilt werden. Gleichzeitig kann, wie in der Funktionsbeschreibung dargelegt, über die Anschlüsse C_1-C_4 frisches Lösungsmittel zugeführt werden. Über die jeweiligen Anschlüsse D_1-D_4 wird parallel hierzu ein Strom abgezogen.

Die Verteiler V* können entsprechend Fig. 3 mithilfe von Schaltventilen realisiert werden, mit dem Nachteil, dass neben der enormen Anzahl der erforderlichen Ventile auch viele Anschlüsse mit entsprechend hohem Holdup-Volumen entsteht.

In einer besonderen Ausführungsform werden die Verteiler V* als einzelne kompakte Bauteile gefertigt. Jeder Verteiler muss eine homogene Durchströmung ohne hohe Druckverluste ermöglichen, und insbesondere darf er das radiale Konzentrationsprofil nicht stark stören. In jeder Periode während der radialen Injektionsphase (Schritt 1), soll er die chromatographischen Bereiche voneinander trennen (X-Richtung geschlossen). In der axialen SMB-Trennphase (Schritt 2) hingegen, muss es möglich sein, über einen Verteiler Eluent in den Kreisstrom zuzuführen. Der zurücklaufende Strom soll an der gleichen Stelle abgeführt werden und eventuell wieder verwendet werden. Für das erfindungsgemäße Verfahren müssen alle Verteiler V* diese Funktionen erfüllen.

Dies wurde durch die in Fig. 5 dargestellte Konstruktion erreicht. Sie besteht aus zwei Bauteilen: einem Grundkörper (1) und einem rotierenden Zylinder (2). Im Verteiler-Grundkörper werden Wege für den Eluenten eingefräst, die jeweils die Verteilerabfuhr D* und –zufuhr C* bilden. In axialer Richtung sind im Grundkörper Kanäle vorgesehen, die durch einen rotierenden Zylinder zu- bzw. aufgemacht werden. Im Zylinder (2) sind nämlich auf der Höhe der Kanäle des Grundkörpers (1) Löcher zu finden. Dreht man den Zylinder (2), so können die Kanäle im Grundkörper (1) verbunden oder unterbrochen werden. Hierfür verengen sich die Kanäle in der Mitte hin zu einem zylindrischen Kanal (siehe Schnitt AA'), welcher durch den oben genannten Schließmechanismus nach Bedarf gesperrt wird.

Figuren

Die Fig. 1 bis 5 zeigen Vorrichtungen für das erfindungsgemäße Verfahren ohne sich darauf zu begrenzen.

Bezugszeichen:

1	Richtung Y
2	Richtung X
A*	Säulenzufuhr
B*	Säulenabfuhr
C*	Verteilerzufuhr
D*	Verteilerabfuhr
E_1-E_N	Eluenten-Eingang

F_1-F_N Feed Schaltventile

Die Elemente E und F bilden zusammen die Säulenzufuhr A*

G Unterteilung der Säule in der radialen Y-Richtung, weiter G-Bereiche genannt

P^1-P^{nsp} Fraktionierventile in die Produktbehälter

R Ventil + Leitung zum Eluenten-Behälter.

Die Elemente P und R bilden zusammen die Säulenabfuhr B*

S* Säule

K Verbindung zwischen dem ersten und dem letzen Verteiler, bildet den Kreisstrom,

V* Verteiler

V_E letzter Verteiler

V_A erster Verteiler

v* Sperrventilen des Verteilers zur Steuerung des Kreisstroms

H Höhe der Säule

B Breite der Säule

T Tiefe der Säule

B' Breite des Verteilers

T' Tiefe des Verteilers

Fig. 1: Basiselemente einer Vorrichtung für das neue Verfahren

Fig. 2: Stufenmodell einer chromatographischen Säule

Fig. 3: Aufbau des gesamten Systems mit Ventilen

Fig. 4: Anschlüsse und Aufbau

Fig. 5: Aufbau des Verteilers

Fig. 6: Simulation des neues Verfahrens am Beispiel eines Zweistoffgemisches

Fig. 7: Prinzip der Trennung eines tertiäres Stoffgemisches

Fig. 8: Konzentrationsprofil der Komponenten A,B und C (Studie 1)

Fig. 9: Konzentrationsprofil der Komponenten A,B und C (Studie 2)

Beispiele

Beispiel 1: Simulation der Trennung einer binären Stoffmischung

Fig. 6 illustriert die Funktionsweise dieses Verfahrens am Beispiel eines Zweistoffgemisches (A+B). Drei chromatographische Säulen werden hierzu verwendet. Es wird eine lineare Adsorption mit idealem Verhalten angenommen, d.h. ohne Berücksichtigung von Dispersions-, Diffusions- oder sonstigen frontverschmierenden Effekten. Weiterhin wird der Einfachheit halber angenommen, dass die leicht adsorbierbare Komponente (A) doppelt so schnell ist wie die schwer adsorbierbare Komponente (B). Ferner sind die Volumenströme in radialer Y-Richtung über alle Säulen gleich eingestellt (Q_y) und betragen die Hälfte des Volumenstromes in axialer X-Richtung (Q_x). Q_x wird wiederum so gewählt, dass die schwer adsorbierbare Komponente (B) am Ende des zweiten Schrittes insgesamt eine halbe Säulenlänge weiter gewandert ist. Das so konstruierte Beispiel soll an dieser Stelle nur dem Verständnis der einzelnen Schritte sowie des Gesamtverfahrens dienen.

Man kann in Fig. 6 verfolgen, wie sich die Konzentrationsprofile der Komponenten A und B über die drei chromatographischen Säulen im Laufe von sechs Perioden entwickeln. Bei der ersten Periode (Zeile 1 in Fig. 6) wird das Feed während der Feed-Phase/Schritt 1 auf die zweite Säule aufgegeben. Die Komponente A wandert bis zur Mitte der Säule, während Komponente B ein Viertel der Säule belädt. In der SMB-Trennungsphase/Schritt 2 fließt das Eluent in X-Richtung. Am Ende der ersten Periode befindet sich Komponente A sowohl in X- als auch in Y-Richtung weiter weg von der Komponente B, was das Ergebnis der zweidimensionalen Trennung ist (Zeile 1, Spalte 2, Fig. 6). Für die Periode 2, Schritt 1 wird der Feed nun auf die dritte Säule aufgegeben (Zeile 2, Spalte 1, Fig. 6). In diesem Schritt gewinnt man sowohl am Ausgang der zweiten als auch der dritten Säule die Komponente A. Komponente B benötigt aufgrund ihrer stärkeren Adsorption vier Perioden, um am Ausgang der ersten Säule abgeführt zu werden.

Wie Fig. 6 nun insgesamt zu entnehmen ist, lässt sich das Zweistoffgemisch anhand dieser Einstellungen auftrennen. Beide Komponenten werden getrennt an den jeweiligen oberen Ausgängen (Richtung Y) der Säulen abgeführt. Ähnlich dem konventionellen SMB-Prozess wird auch hier ein zyklisches Gleichgewicht erreicht. In diesem Falle und unter Annahme eines idealen Verhaltens stellt es sich nach genau vier Perioden ein. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass bei der vorgestellten Simulation lediglich drei chromatographische Säulen eingesetzt wurden, was im Falle des konventionellen SMB-Prozesses nicht möglich gewesen wäre. In diesem neuen Verfahren reichen gar zwei Säulen aus, was jedoch zu Lasten einer niedrigen Produktivität geht.

Beispiel 2: Trennung einer tertiären Stoffmischung

Beim Betrieb dieses neuen Verfahrens unterscheidet man, wie in Fig. 7 am Beispiel einer ternären Stofftrennung mit insgesamt sieben Säulen illustriert wird, zwischen zwei Schritten, die hintereinander ausgeführt werden und eine Periode des Systems bilden. Im ersten Schritt (=Feed Phase) wird in radialer Y-Richtung an einer Stelle (A_4) im Kreis Feed und ansonsten den restlichen Säulen (A_1-A_3, A_5-A_7) reines Lösungsmittel zugeführt. Die Verteiler (V_1-V_7) trennen in diesem Schritt die chromatographischen Säulen (S_1-S_7) voneinander, wodurch der Volumenstrom jeder einzelnen chromatographischen Säule unabhängig voneinander eingestellt werden kann. Die einzelnen Volumenströme werden hierbei so eingestellt, dass die jeweilige Zielkomponente an der jeweiligen Abfuhr (B_1-B_7) der jeweiligen chromatographischen Säule in der gewünschten Reinheit gewonnen wird. Die richtigen Werte für die Volumenströme werden anhand einer modellbasierten Auslegungsrechnung oder experimentell ermittelt.

Im zweiten Schritt (=SMB Trennungsphase) wird entlang der X-Richtung getrennt, indem frisches Lösungsmittel an einem Verteiler V_1 im Kreis durch C_1 zugeführt wird. Alle weiteren Verteiler V_2-V_7 sind in X-Richtung offen. Das gesamte Konzentrationsprofil wird in X-Richtung gefördert. Der Volumenstrom der SMB-Trennung wird so eingestellt, dass am Ende der Periode die mit frischen Eluenten beaufschlagte Säule (hier Säule 1) vollkommen regeneriert wird, d.h. dass nur reines Lösungsmittel die Säule verlässt. An der Verteilerabfuhr D1 können sich zwei Situationen ergeben:

1. entweder tritt reines Lösungsmittel auf, welches recycliert werden kann (Recyclingstrom),
2. oder es treten die am leichtesten adsorbierbaren Komponenten auf, welche in die entsprechenden Produktbehälter geleitet werden.

Ob sich die eine oder andere Betriebsweise ergibt, hängt von der Wahl der Volumenströme sowie der Adsorptionseigenschaften der zu trennenden Komponenten ab. Ein Mehrkomponenten-Detektor kann optional im Recyclingstrom eingebaut werden, um im Fall des Durchschlags einer unerwünschten Komponente auf Waste schalten zu können.

Sobald der zweite Schritt abgeschlossen ist, ist die Periode zu Ende und es folgt eine neue Periode. Die Zufuhrstellen für Feed und Eluent in radialer Richtung (A_1-A_7) sowie die Säulenabfuhren (B_1-B_7) werden eine Säule weiter in Strömungsrichtung bewegt. Gemäß Fig. 7 wird die Feedzufuhr von A4 auf A5 verschoben. Die Säulenausfuhren werden entsprechend mit den neuen Produktbehältern verbunden. In axialer Richtung wird die Eluentenzufuhr von Verteilerzufuhr C_1 auf C_2 und die Eluentenabfuhr von Verteilerabfuhr D_1 auf D_2 verschoben. Durch diese wiederholte Weiter-

schaltung bildet sich in axialer X-Richtung ein simulierter Gegenstrom zwischen der Feststoffphase und der Flüssigkeit aus.

Dies soll anhand einer ternären Stofftrennung mit den folgenden Stoffeigenschaften illustriert werden.

Folgende Studie wurde mit einer Anlage nach Fig. 4 mit Verteiler nach Fig. 5 durchgeführt.

Stoffeigenschaften eines ternären Gemisches

Parameter	**Wert**	**Beschreibung**
N [-]	6	Anzahl der Säulen
ε_{ext} [-]	0.4	Externe Porosität
B [cm]	10	Horizontale Länge einer Säule
H [cm]	10	Vertikale Länge einer Säule
T [cm]	2	Tiefe einer Säule
n_{sp} [-]	3	Anzahl der Komponenten
c_{fe} [g/l]	[2.5,2.5,2.5]	Feedkonzentration
A,B	[1e-4, 20]	Van-Deemter Parameter
H [-]	[2.0,1.5,1.0]	Henry-Koeffizienten
Startfeed	2	Position der ersten Feed-Zufuhr
Dauer Schritt 1 [s]	siehe Studien	Dauer der Feed-Injektion
Dauer Schritt 2 [s]	siehe Studien	Dauer der SMB-Trennung
Q_{hor} [ml/min]	siehe Studien	Horizontaler Volumenstrom
Q_{ver} [ml/min]	siehe Studien	Vertikaler Volumenstrom

Die Anzahl der chromatographischen Säulen beträgt sechs. Das erste Feed wird auf die zweite Säule aufgegeben (bei A_2). Die Eluentenzufuhr findet im Schritt 2 der Periode 1 (X-Richtung) am Verteiler 1 (durch C_1) statt. Freie Betriebsparameter sind die Volumenströme in axialer und radialer Richtung, die in den folgenden Studien variiert werden:

Studie 1: Start-Feed-Position = 5, Q_{hor}=15 ml/min, Q_{ver}=15ml/min

Abbildung 6 zeigt das sich ergebende zweidimensionale Konzentrationsprofil für die jeweiligen Komponenten (A,B,C) am Ende der zehnten Periode. Das Feed wurde gerade auf die vorletzte Säule in Position 5 zugeführt. Komponente A ist die am leichtesten adsorbierbare Komponente, C

die am stärksten und B die Zwischenkomponente. Die hochkonzentrierten Bereiche sind dunkelrot, während die reine Lösung blau ist. Man erkennt, dass die Komponenten entlang unterschiedlicher Bahnen wandern.

Studie 2: Start-Feed-Position= 3, Q_{hor}=25 ml/min, Q_{ver}=15ml/min

Bei dieser Studie wurde der horizontale Volumenstrom um 10 ml/min erhöht, so dass die Komponenten stärker in axialer X-Richtung getrennt werden. Die Start-Feed-Position wurde gleichzeitig von der fünften auf die dritte Säule verschoben. Die Position der Querbahnen, entlang derer die Komponenten wandern, kann durch diese gezielte Änderung des axialen Volumenstromes und der Feed-Zufuhr-Stelle beeinflusst werden. In dieser Studie ist es gelungen, die Komponenten A und C relativ zur Zufuhr-Stelle jeweils nach rechts oder links wandern zu lassen, während die Zwischenkomponente B einen geradlinigen Weg zum Ausgang findet. Fig. 9 zeigt die stationären Konzentrationsprofile am Ende der zehnten Periode.

Patentansprüche

1. Chromatographisches quasi-kontinuierliches Verfahren zur Trennung von binären und Mehrstoffgemischen in einer Anlage, die aus mehreren aneinander in eine Richtung X gebundenen Einzelsäulen besteht, dadurch gekennzeichnet, dass eine zweidimensionale Trennung dadurch erreicht wird, dass,

   a im Schritt 1 der Periode p, in einer Säule m der Feed und in die anderen Säulen ein Eluentenstrom in die Richtung Y zugeführt werden,

   b im Schritt 2 der Periode p, ein Eluentenstrom durch die gebundenen Säulen in die Richtung X fließt und einen so genannten Kreisstrom bildet,

   c im Schritt 1 der Periode p+1, in der Säule m+1 weiteres Feed und in die anderen Säulen weiterer Eluentenstrom in Richtung Y zugeführt wird,

   d im Schritt 2 der Periode p+1, wiederum ein Eluentenstrom durch die gebundenen Säulen in die Richtung X fließt und einen so genannten Kreisstrom bildet,

   e und sich a) bis d) kontinuierlich wiederholen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im zweiten Schritt an der Verteilerzufuhr C_j eines gegebenen Verteilers V_n frisches Lösungsmittel zugeführt wird und an der Verteilerabfuhr D_j des gleichen Verteilers V_n der Kreisstrom abgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die getrennte Komponente in einem semikontinuierlichen Prozess an der Säulenabfuhr B* und eventuell zusätzlich an der Verteilerabfuhr Dn in der axialen Richtung X gewonnen wird.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Kreisstrom so eingestellt wird, dass am Ende jeder Periode die Säule Sn vollkommen regeneriert wird.

5. Vorrichtung zu chromatographische Trennung nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 2 chromatographische Säulen (S*) im Kreis geschaltet werden, und dass jede Säule in Y-Richtung (1) eine Säulenzufuhr (A*), gegenüber eine Säulenabfuhr (B*), aufweist, und dass jede Säule mit einem Verteiler (V*), der eine Verteilerzufuhr (C*) und eine Verteilerabfuhr (D*) aufweist, in der Richtung X an die Nachbarsäule verbunden ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Richtung X und Y zueinander senkrecht sind.

7. Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Saule S* eine quadratische oder Teilring-Form aufweist.

8. Vorrichtung nach Ansprüchen 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass jede Säule S* entlang der radialen Y-Richtung in äquidistante bzw. in graduell feinere G-Bereiche aufgeteilt wird, wobei jeder G-Bereich g der Säule m durch den Verteiler V* mit dem G-Bereich g der Säule m+1 verbunden ist.

9. Vorrichtung nach Ansprüchen 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Verteiler V* aus einer Kombination von Sperrventilen besteht.

10. Vorrichtung nach Ansprüchen 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Verteiler V* aus einem Grundkörper (1) besteht, der Wege für den Eluenten, die mit der Öffnung (3) verbunden sind, und in axial X-gerichtete Kanäle (4), die mit einem rotierenden Zylinder (2) auf und zu gemacht werden, aufweist.

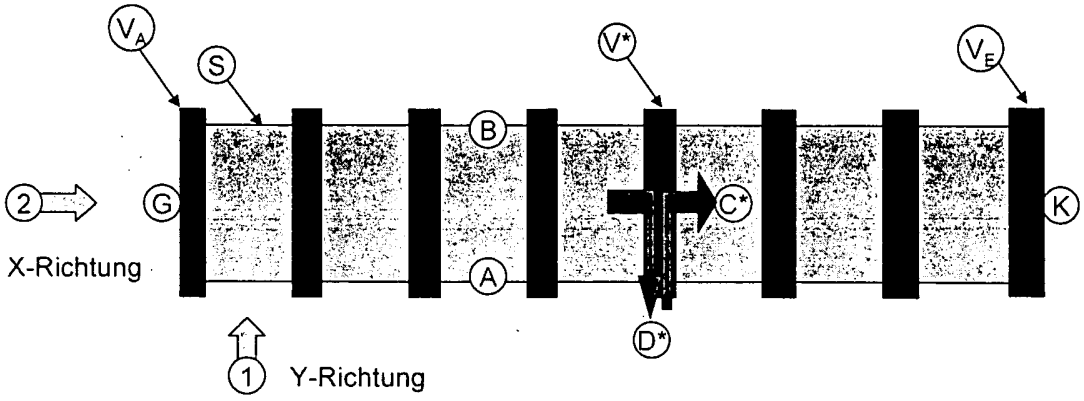


Fig. 1

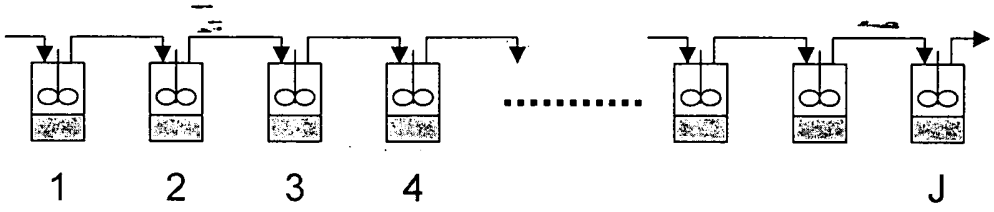


Fig.2

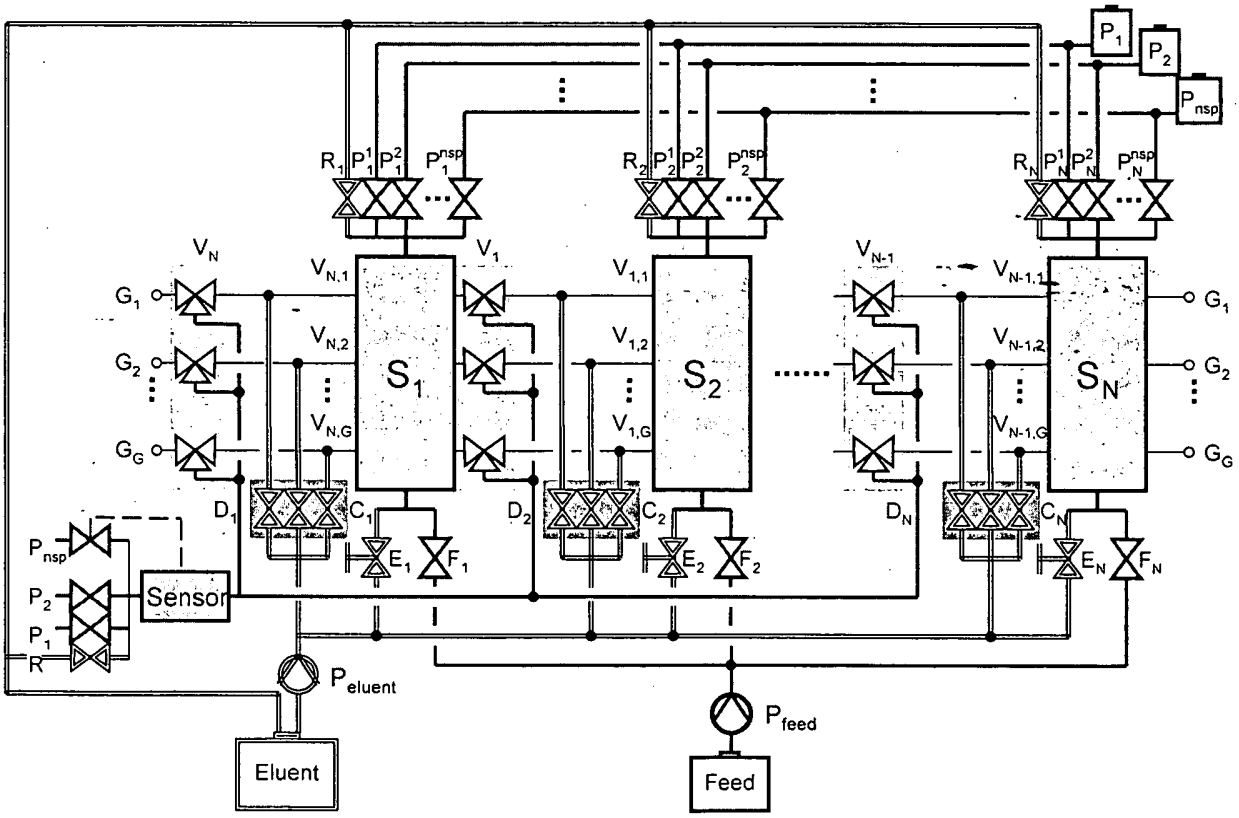


Fig. 3

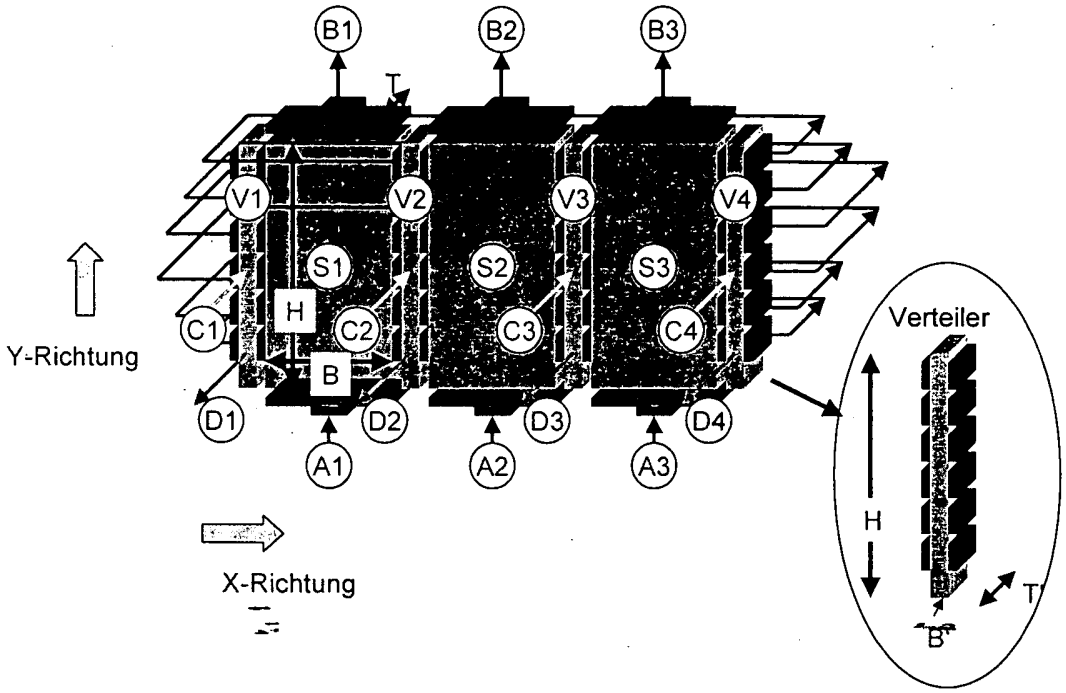

B1
B2
B3
V1
V2
V3
V4
S1
S2
S3
H
C1
C2
C3
C4
B
D1
D2
D3
D4
A1
A2
A3
Y-Richtung
X-Richtung
Verteiler
H
T'
B'

Fig. 4

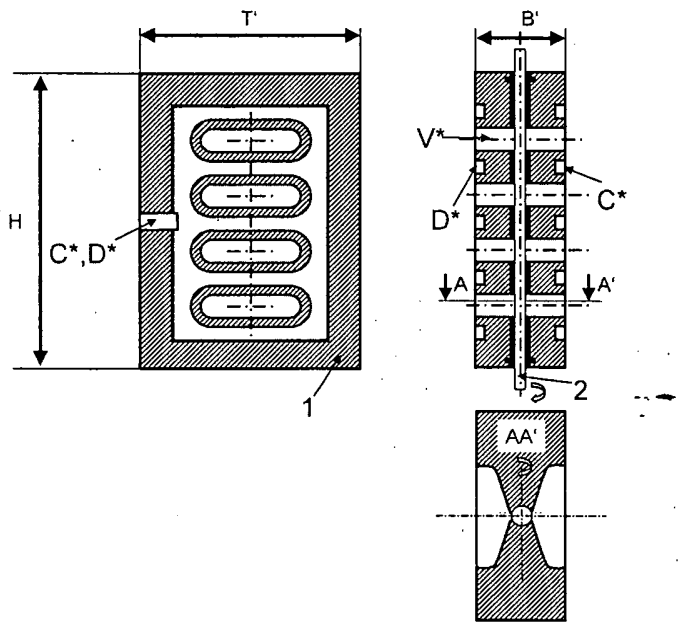
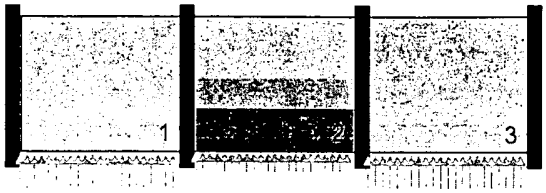
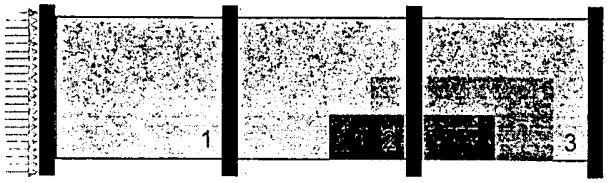
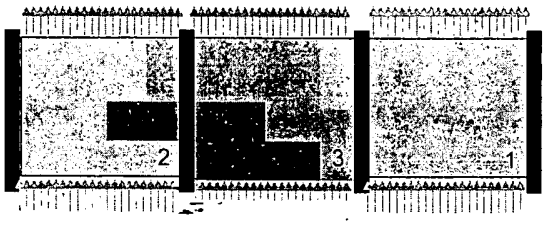
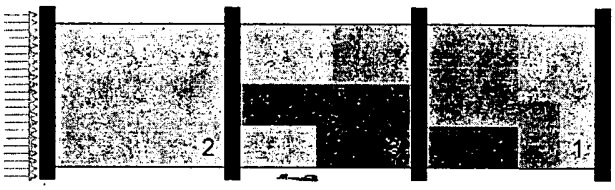
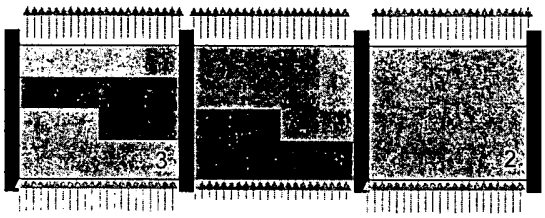
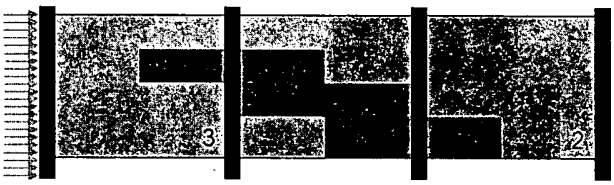
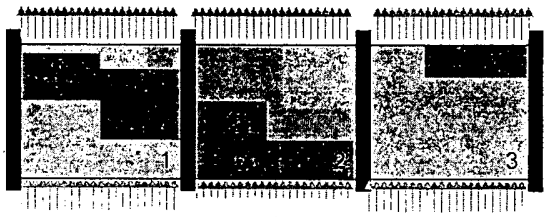
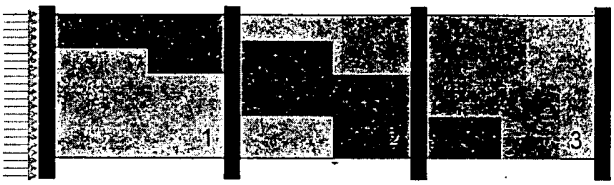
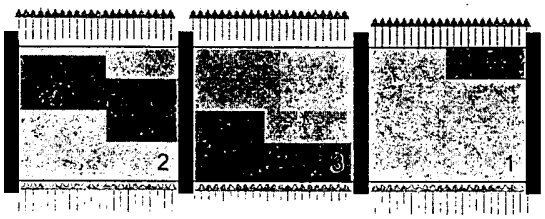
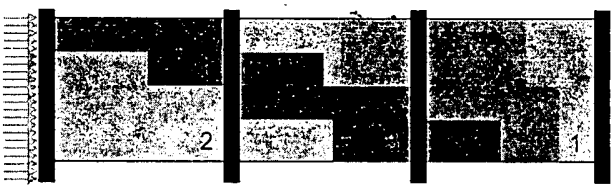
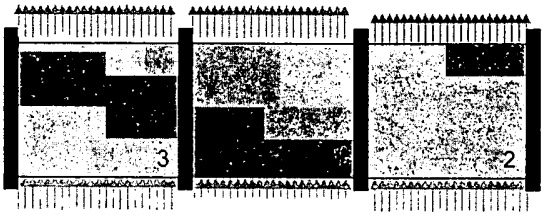
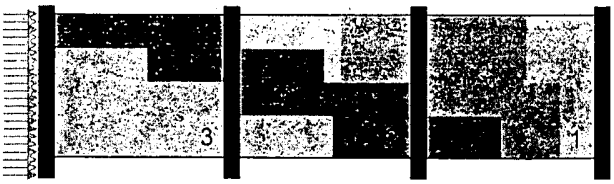
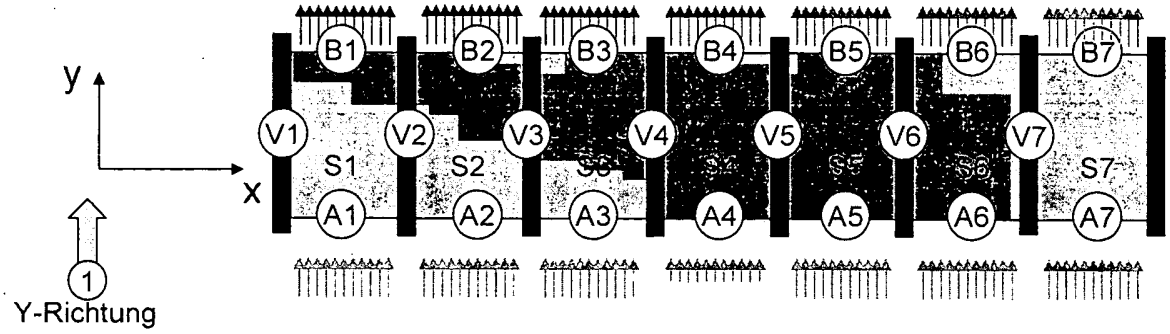

T'
H
C*,D*
1
B'
V*
D*
C*
A
A'
2
AA'

Fig 5

Fig. 6

Periode	Feed-Phase /Schritt 1	SMB-Trennungsphase/Schritt 2
1		
2		
3		
4		
5		
6		

1. Schritt: Feed-Zufuhr und Elution der Produkte in radialer Richtung



2. Schritt: Trennung in axialer Richtung und Lösungsmittelrecycling

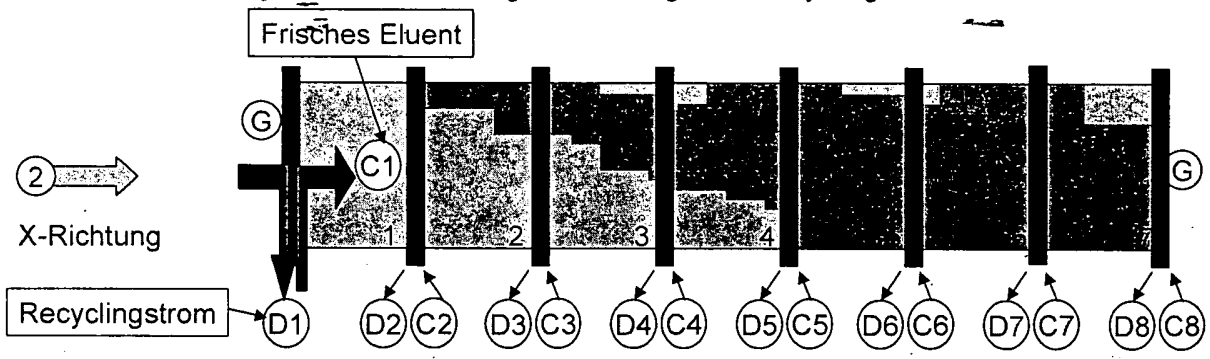


Fig. 7

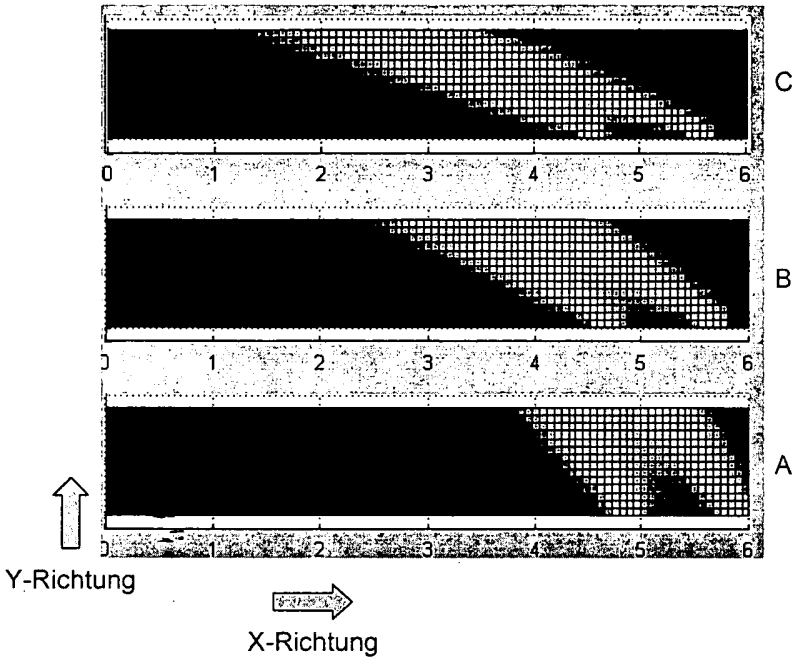


Fig 8

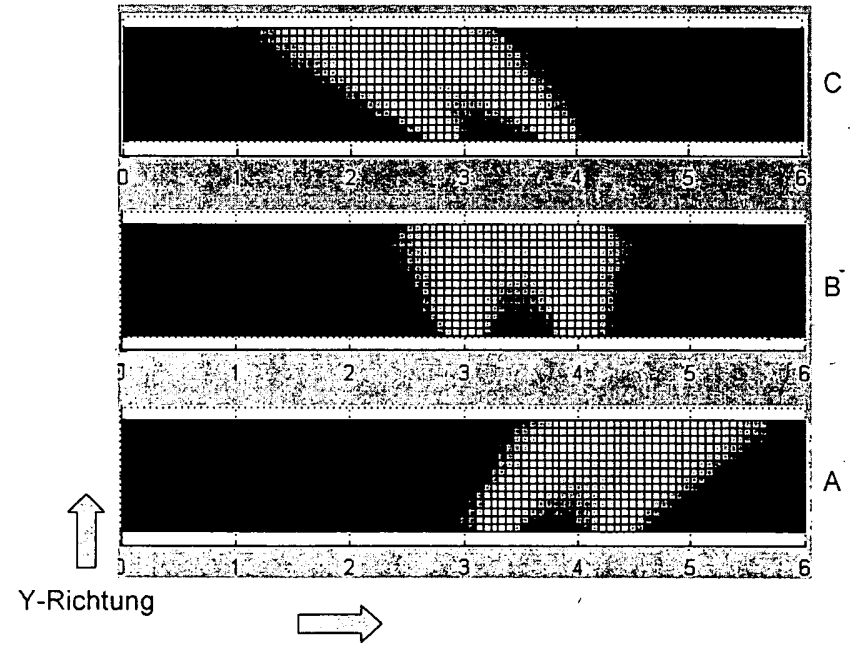


Fig 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005341

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01D15/18 G01N30/46

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01D G01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 139 680 A (TARNOPOLSKY ET AL) 18 August 1992 (1992-08-18) column 7, line 7 - column 8, line 12; figures	1-10
A	WO 01/87924 A (PURDUE RESEARCH FOUNDATION; WANG, NIEN-HWA, LINDA; XIE, YI; MUN, SUNGY) 22 November 2001 (2001-11-22) figures	1-10

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 July 2006	07/08/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Fourgeaud, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005341

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JENSEN T B ET AL: "Novel simulated moving-bed method for reduced solvent consumption" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 873, no. 2, March 2000 (2000-03), pages 149-162, XP004202666 ISSN: 0021-9673 the whole document	1-10
A	HILBRIG F ET AL: "Continuous annular chromatography" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES & APPLICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 790, no. 1-2, 25 June 2003 (2003-06-25), pages 1-15, XP004426785 ISSN: 1570-0232 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/005341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5139680 A	18-08-1992	NONE	
WO 0187924 A	22-11-2001	AU 7483701 A	26-11-2001
		EP 1349866 A2	08-10-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/005341

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. B01D15/18 G01N30/46

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
B01D G01N

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 139 680 A (TARNOPOLSKY ET AL) 18. August 1992 (1992-08-18) Spalte 7, Zeile 7 - Spalte 8, Zeile 12; Abbildungen	1-10
A	WO 01/87924 A (PURDUE RESEARCH FOUNDATION; WANG, NIEN-HWA, LINDA; XIE, YI; MUN, SUNGY) 22. November 2001 (2001-11-22) Abbildungen	1-10

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26. Juli 2006	07/08/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Fourgeaud, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/005341

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JENSEN T B ET AL: "Novel simulated moving-bed method for reduced solvent consumption" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 873, Nr. 2, März 2000 (2000-03), Seiten 149-162, XP004202666 ISSN: 0021-9673 das ganze Dokument	1-10
A	HILBRIG F ET AL: "Continuous annular chromatography" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES & APPLICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 790, Nr. 1-2, 25. Juni 2003 (2003-06-25), Seiten 1-15, XP004426785 ISSN: 1570-0232 das ganze Dokument	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/005341

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5139680 A	18-08-1992	KEINE	
WO 0187924 A	22-11-2001	AU 7483701 A	26-11-2001
		EP 1349866 A2	08-10-2003