



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103157294 B

(45) 授权公告日 2015.07.29

(21) 申请号 201210551546.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2005.05.14

B01D 15/08(2006.01)

## (30) 优先权数据

B01D 15/24(2006.01)

102004025000.6 2004.05.21 DE

(56) 对比文件

## (62) 分案原申请数据

US 2003/0111622 A1, 2003.06.19, 说明书第  
15-76段, 图1-5.

200580024665.5 2005.05.14

US 6386508 B1, 2002.05.14, 说明书第3栏  
第14行至第7栏第26行, 图1-5.

(73) 专利权人 拜尔技术服务有限责任公司

CN 1317087 A, 2001.10.10, 说明书实施例,  
图1-9.

地址 德国莱沃库森

审查员 贾宁

(72) 发明人 J. 斯特鲁比 K.-U. 克拉特

G. 诺思 J. 格雷芬伯格 S. 博克

H. 坎斯 P. 贾哈恩 B. 祖斯坦

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘维升 李炳爱

权利要求书1页 说明书8页 附图3页

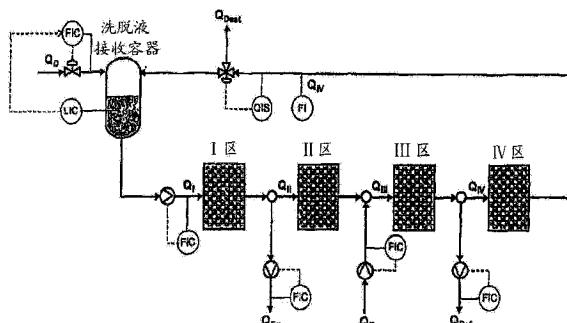
## (54) 发明名称

利用集成多柱色谱制备化学品和药品的方法

## (57) 摘要

本发明涉及利用集成多柱色谱制备化学品和药品的方法。进一步地，本发明涉及用于在以小规模和生产规模制备化学品例如手征性药物、异构体或生物分子的情况下进行物质分离的基于模拟移动床(SMB=逆流色谱)技术的色谱方法。特别是记载了一种借助逆流色谱工艺分离混合物的方法，其中将待分离的混合物和洗脱液连续提供给一个柱回路，所述柱回路由一个以上装有吸附剂并串联连接的色谱柱组成，且包含至少一种分离组分的萃取液流以及包含至少一种其它组分的残液流在所述柱回路的其它位置被连续地除去，且其中通过顺序打开沿所述柱的液体添加位置和去除位置，在由所述混合物和洗脱液组成的流动液相以及固相吸附剂之间产生相对运动，其特征在于，在所述循环中只采用了一个洗脱液供应泵和洗脱液补偿容器，而没有采用循环泵。

CN 103157294 B



1. 适用于 SMB (模拟移动床) 工艺的模块化阀系统 (MVS)，其由母板构成，在母板上安装有至少一个由阀套和操纵套组成的阀，其中操纵套具有内置充气空间，它被带有密封件的活塞分成下操纵空间和上操纵空间，且下操纵空间通过封板和另外的密封件与阀套隔开，其中在活塞上设有延长的阀杆，该阀杆穿过阀套直达母板区域中的密封座，阀套和操纵套采用带密封件的定心板彼此固定，具有第二固定装置即带相应密封件的密封座的阀套定位在母板上，由此通过具有在母板内的侧面横向通道的进料通道由在阀套产物空间内的密封座提供通道连接，其中从产物空间出来又有用于排出产物的输出通道，它与进料通道一起构成流动通道，此外，阀杆双侧延长至活塞，由此一方面阀杆穿过上操纵空间到达操纵套之外，另一方面阀杆通过阀套延长进入密封座，阀杆具有与阀座匹配的密封轮廓并且在关闭位置完全封闭延长的横向通道并阻止产物流。

2. 权利要求 1 的 MVS，特征在于它以六角形棒的形式构建在母板上。

## 利用集成多柱色谱制备化学品和药品的方法

[0001] 本申请是申请号为 200580024665.5 的申请的分案申请，申请号为 200580024665.5 申请的申请日是 2005 年 5 月 14 日。

[0002] 本发明涉及用于在以小规模和生产规模制备化学品例如手征性药物、异构体或生物分子的情况下进行物质分离的基于模拟移动床 (SMB = 逆流色谱) 技术的色谱方法。

[0003] SMB 是一种通过模拟 (模仿) 吸附剂与流动相 (液体、气体或者以超临界状态) 之间的逆流来实现连续物质分离的方法。

[0004] A. J. de Rosset 和 R. W. Neuzil 的美国专利 US3,706,612 记述了中试规模的模拟移动床 (逆流色谱) 装置。同样，其中描述了当所述装置以大规模操作并且使用循环泵来保证该工艺中的液体循环时的操作问题。此发明 (US A3706612) 记述了在每个吸附剂床的开始端使用阀来防止反向流动。

[0005] M. W. Golem 的美国专利 US4,434,051 描述了一种通过使用大量多路阀而不是单个旋转阀来实现逆流色谱的装置。

[0006] 在 Journal of Chromatography, 590 (1992), 113–117 页的论文中记述了外消旋混合物在手征性吸附剂上的分离，其中使用了交替排列的 8 个吸附室和 4 个旋转阀。

[0007] 美国专利 US3,268,605 记述了一种控制系统，它借助于流量调节器控制三个主流的流速并借助于压力调节器控制第四个主流。Bayer AG. 的 W092/16274 中记述了用于手征性物质的类似控制构思。此参考文献采用了一系列双通阀来模拟吸附剂的逆流。

[0008] 但是，在所有这些已知技术中，分离效能都被循环流动泵的滞留体积削弱，这必须通过额外的手段来补偿，例如通过异步调节 (Asynchrones Takte)、柱长变化或流量适配 [例如在 EP0688590A1 中，Sepharex (Novasep)，"Totvolumenkompensation der Kreislaufpumpe durch Reduktion des Volumens" (通过减小容积来进行循环泵的死体积补偿) (Länge)；如 EP0688589A1, Sepharex (Novasep) 中的“异步调节”；EP0688588A1 “Durchsatzänderung der Rezyklierpumpe” (循环泵的通量变化)。在 Novasep 的 DE19833502A1 中，为此记述了通过同时变化至少两个通量来借助于压力进行 SMB 基础调节。

[0009] 从而，在一个区内的异步调节被进一步发展成在多个或所有区内的异步调节 (W000/25885A)。

[0010] Daicel 的 W093/04022A 中给出了采用 SMB 技术的实例，其中将 SMB 用于无用异构体的随后再外消旋化，或者 Daicel 的 W091/13046A 记述了同样为进行外消旋化而使用具有手征性固定相的 SMB。

[0011] 在例如美国专利 US4499115、US5685992、US5762806、EP960642A1 和 DE19833502A1 中描述了用于调节模拟逆流色谱时的内部和外部物料流的现有技术。

[0012] 通常，其中为传输液体而采用 5 个泵，各有一个泵位于相应的供给和输出管线 - 进料、洗脱液、萃取液和残液管线上，还有一个泵设置在闭合回路之内。为模拟固体逆流，在特定的时间间隔之后，重新调整延迟时间 (Taktzeit)  $\tau$ ，即借助于相应的阀回路在流体相的流向上绕柱移动添加和去除位置。循环泵由此“迁移”穿过各个区并在一个周期内输送不

同的体积流量。

[0013] 图 2 显示了常规的 SMB 工艺。在 SMB 操作中,流体流在多个装满吸附剂的固定床柱的循环中流动。通过不断地添加或除去进料、脱吸剂、萃取液和残液流,该装置被再细分成四个功能区。这些区中每个都具有特定的分离或加工功能。还显示了通过循环泵传输的再循环流。每个功能区,在外部供给和排出流的位置之间,都设置了一到多个色谱柱。图 2 右部相对于循环结束时的供给和排出流的位置而示意性地显示了在适当选择循环稳态时的工作参数时在 SMB 装置内所建立的待分离的主要组分的浓度分布图。

[0014] 图 3 和图 4 示意显示在两个相继循环内具有单一阀的常规 SMB 工艺的装置结构。在每个柱 2 的供给管线中有用于切换交替进料或洗脱液流的单一阀,在每个柱 3 的输出管线中有用于交替残液、萃取液或再循环流的单一阀。在每个进一步的循环时,阀回路在一个位置处被转向下一个柱。

[0015] 如果柱之间连接管路长度不同并包含与柱容积相比不能忽视的死体积,则必须考虑此事实,且必须抵消与此可能相关的分离效能的下降。阀的异步切换 (EP683589B1)、具体适配区域容积 (EP688690B2) 或适配循环泵的输送量 (EP688588B1) 能提供可能的弥补。

[0016] 对于预期的连续操作,尽可能准确地遵守内部和外部物料流量是绝对必要的要求。为此,通常持续控制四个供给和排放物料流 ( $Q_F$ 、 $Q_D$ 、 $Q_{Ex}$  和  $Q_{Raf}$ ) 中的三个,而第四部分流借助于指定的系统压力进行再调整,由此使此系统压力保持恒定,从而保持总体物料平衡。

[0017] SMB 色谱装置的这种迄今为止的常规操作方式因此具有以下严重缺陷:

[0018] • 压力调节必须一方面尽可能快和精确地补偿物料流区域的所有故障,另一方面其本身有时显然会受与操作有关的压力变化(例如也受周期性切换步骤)干扰。特别是在高纯度要求和 / 或短循环周期的情形下,这可能会导致不稳定及至分离能力降低。

[0019] • 借助于压力调节所实现的物料平衡锁定要求永久闭路的循环。因此循环的短期打开(例如用于排出杂质)是不可能的。

[0020] • 内循环泵面临不断变化的物料流,而且这类切换导致变化的死体积和从而导致内在的工艺故障,这也必须加以补偿。如前所述,这常常被证明是非常困难的,特别是在短周期时间和高要求的分离任务的情形下。

[0021] 在预期的回路操作中,SMB 工艺中通常存在 4 个内部 ( $Q_I$ 、 $Q_{II}$ 、 $Q_{III}$  和  $Q_{IV}$ ) 和 4 个外部物料流 ( $Q_F$ 、 $Q_D$ 、 $Q_{Ex}$  和  $Q_{Raf}$ ),它们通过以下物料平衡彼此相联系:

$$[0022] Q_I = Q_D + Q_{IV}$$

$$[0023] Q_{II} = Q_I - Q_{Ex}$$

$$[0024] Q_{III} = Q_{II} + Q_F$$

$$[0025] Q_{IV} = Q_{III} - Q_{Raf}$$

[0026] (1)

[0027] 为确定操作点,必须指定三个外部和一个内部物料流以及延迟时间  $\tau$ ,以使分离任务能得以完成并可由此在保持给定产物纯度的同时实现经济上优化的操作。在这里,延迟时间  $\tau$  决定着表观固体逆流的“速度”。

[0028] 不过在整个现有技术中,SMB 的操作基本上都使用了循环泵,这导致了上述由于泵的滞留体积所引起的问题。

[0029] 现在意外发现,出乎意料循环流动泵并不是保持 SMB 内流体循环所必需的。

[0030] 因此本发明涉及一种 SMB 工艺, 其中不是使用以前常规的 5 泵方案, 而是使用 4 泵方案以恒流泵送洗脱液流以及萃取液流、残液流和进料流。在这里对于两个输出流, 也可替代地使用控制阀代替强制输送泵。

[0031] 图 1 显示了根据本发明所述 SMB 色谱装置的原理。在这里只是示意地显示该装置, 并未显示例如所包含的详细管线、阀回路和其它仪表设备。此外, 为了更好地综述, 所示单元块都表示功能区而非单个的分离柱。符号 FI 表示连续的流测量, FIC 和 LIC 表示连续的流调节或高度调节并包括为此所需的测量和控制设备。具有不同下标的 Q 分别表示出现在色谱单元某特定位置的物料流。

[0032] 如图 1 所示, 循环流被一中间容器打断 / 分开。除了增强物料流调节, 这还使得可以在运转操作中排出包含可能的杂质的部分, 这可以通过适合的在线分析例如 UV、NIR、RI 或 US( 在图 1 中标记为 QIS) 确定。位置固定地紧接中间容器之后设置的泵在这里以恒流直接向 SMB 色谱装置的第一个分离柱中输送洗脱液流, 其与洗脱液在流过所述装置之后排出还是经中间容器返回闭路循环无关。

[0033] 由于节省了一个循环流动泵和使用恒流的洗脱液泵, 因此通过额外的措施例如异步调节、变化柱长或流量适配 (参见上面现有技术) 来补偿破坏分离效能的循环流动泵滞留体积并不是必需的。因此将一个区中的异步调节进一步扩展到多个或所有区的异步调节也是多余的, 因为在根据本发明的工艺中分离效能可已经直接通过根据本发明的色谱装置的滞留最优化回路而达到。

[0034] 同样, 通过所述排出循环流中被污染的洗脱液部分, 可以避免费力的中断或乃至装置的启动和关闭。除了更稳固的控制之外, 由于所述发明这还进一步提高了工艺的经济性。

[0035] 根据本发明的在逆流操作中更加稳固的多柱色谱分离工艺此外还使得可以更有效地集成到化学品和药品的制备方法中。因此可以在上游连接反应器并使起始物料直接作为进料连接到多柱色谱装置。同样, 非目标部分在进一步重新整理或反应 (例如通过 pH 或温度变化进行的再外消旋化) 之后回收到进料混合物或反应器中可能会更有效。

[0036] 另一点在于下游连接的溶剂加工和产物加工都可以通过蒸发、干燥和 / 或结晶步骤更有效地进行, 因为通过所述发明处理量变得更高, 产物稀释度更低且工作流更恒定; 因为技术上可以选择一个更接近理论最佳点的操作点。

[0037] 在一个尤其优选的实施方案中, 一种新型的模块化阀系统 (MVS) (其本身也是本发明的一个主题) 进一步替换了已知的单路或多路装置且在此特征在于其多用性。待切换的工艺路径在单一分配器壳体内可以通过加入阀头来实现。此外, 工艺参数 (例如压力、温度或浓度) 也可以通过相应的调适来决定。所述 MVS 的特征在于其紧凑的构造方式、模块化扩展性、与 cGMP 相关的特征 (避免死体积、良好的清洗性) 以及维护的高度简易性。阀座可以以最简单的方法更换并按需要调节。紧凑性使得可以在非常高的回路循环情况下实现非常短的回路时间。通过这些显著改进, 此装置在试验和生产规模上的可用性得到了明显提高。此外, 使用本发明可以在操作装置时更接近理论最佳点, 这提高了整个装置的处理量 / 产率。

[0038] 从 WO03/052308 已知一种模块结构的和可气动驱动的阀。这种阀的特征在于阀杆的关闭行程极小。但是, 由于这种阀的结构, 只能实现阀的单向流动, 因此这种阀不能用于

根据本发明的应用。

[0039] 为了促进 SMB 工艺向根据本发明所述工艺的简化和产生一种改进的并从而优选的实施方案,必须开发一种阀,它在开 / 关位置具有极短的闭合时间,可执行极大量数的切换循环而不显示磨损迹象,具有最低的产物侧死空间,具有小结构尺寸并且从两侧都可流过产品,因此除了基本应用的阀功能之外还可简便地通过逆转流动方向实现操作清洗过程以及实现 CIP(原地清洗)或 SIP(原地灭菌)。此外,在压力和温度方面的高工艺要求不应限制阀的功能。特别是在最小的空间内具有多阀回路的情形下,绝对有必要制造具有少数几个模块设计构件的紧凑阀,它能在转换过程中产生极低的滞留和由此产生敏锐分离效能。尽管有小的转换路径,但理想的阀应当具有阀位指示器,通过它用户在任何时间都可以确定具体的阀位。在控制能量中断的情况下,阀向指定工艺侧安全位置的自动切换也应当最好仍能发生。现有技术已知的阀都不能完全令人满意地应付这些要求。

[0040] 不过,令人惊讶地,可以构建一种能以特殊方式满足上述要求的 MVS。根据本发明的这种 MVS 由母板 (10) 构成,其上安装有至少一个根据本发明的阀。根据本发明的阀由阀套 (20) 和操纵套 (30) 构成,操纵套具有内置充气空间,它被带有密封件 (32) 的活塞 (31) 分成下操纵空间 (33) 和上操纵空间 (34)。下操纵空间通过封板 (35) 和另外的密封件 (36) 与阀套隔开。在活塞上设有延长的阀杆 (37),它穿过阀套直达母板区域中的密封座 (11)。阀套和操纵套采用带密封件 (22) 的定心板 (21) 彼此固定。阀套用第二固定装置即带附属密封件 (12) 的密封座 (11) 定位到母板,由此通过具有在母板内的侧面横向通道 (14) 的进料通道 (13) 产生一个经过密封座到阀套产物空间内的通道连接。反过来,从产物空间出来有用于排出产物的输出通道 (15),它与进料通道一起构成流动通道。阀杆双侧延长至活塞,由此一方面阀杆穿过上操纵空间 (34) 到达操纵套之外,另一方面阀杆贯穿阀套延长进入密封座,其中阀杆具有与阀座匹配的密封轮廓并且在关闭位置完全封闭延长的横向通道并阻止产物流。密封座的定位使其密封一半在母板内一半在阀套内,由此所有的阀零件在安装时都被强制对中和定位。

[0041] 此外,所述 MVS 的一个区别特征在于多个阀以节省空间的方式设置,从而使具有同心进料通道的公用母板可以容纳至少两个具有相同横向通道数量的阀座并形成死空间特别低的断流阀,其使得可以通过相应的控制实现在工艺色谱中必需的敏锐物质分离。

[0042] 根据本发明的这类阀在另一具体实施方案中的特征在于,加压的操纵空间和加压的产物空间被一个无压力的空间隔开并从而可以实现渗漏监控。

[0043] 根据本发明的阀具有位于下延长阀杆与密封座之间的特殊密封轮廓对,其特征在于不同的轮廓对和材料对共同作用,以形成同心的密封轮廓,该轮廓能在阀的关闭位置可靠地阻止产物流,其中优选地使用圆形到圆锥形的轮廓对。

[0044] 阀杆和密封座进一步优选的轮廓为凹和 / 或凸设计的球形和圆锥形轮廓,不过也可以与直面结合。

[0045] 在一个特殊实施方案中,密封阀杆设计成阀杆的密封端是被挖空的,以采用完全的球形、将两个部分接合并获得用于密封功能的极光滑表面轮廓。在球形阀杆的一个特别优选的实施方案中,所述球绕球形半径拉长阀杆,并特别优选地所述球绕一半半径拉长阀杆。

[0046] 母板上的阀的各种实施方案为接受至少两个根据本发明所述的阀组件提供了特

别的优点，其中母板设计成四角或六角柱的形式，且特别优选地设计成立体形状直至十二面体，其中位于母板上的阀数基于母板的所有面计减少一到两个。通过公用的母板，可以在最小的空间内设置两个、三个、四个和更多个阀，其中必须保留母板上的一到两个区域空闲以用于中心进料和产物排出。

[0047] 阀杆通过操纵套的延长使得可在外部施加一个阀位探测器，以指示当前阀位。

[0048] 同样，由此本发明还有一个主题为包括母板的断流阀，其由母板构成，在母板上设置有至少两个阀套，每个阀套都具有操纵套和各自相应的内构件，且每个操纵套上都附加了阀位指示器。

[0049] 阀位指示器使得操作员能得到具体阀位的可见指示，所述阀位指示器基于电和 / 或电子和 / 或机械信号产生，因此也可产生便宜的可视阀位指示器。

[0050] 在根据本发明所述阀的一个优选实施方案中，阀座完全位于母板内。

[0051] 阀杆的关闭行程优选地小于 5mm，特别优选地小于 3mm，并极特别优选地小于 1mm。

[0052] 所有的金属和非金属材料都可用于制备所述阀。

[0053] 在又一个实施方案中，阀杆轮廓将阀密封在密封座内，且两个轮廓的同心密封区域直径路径均大于横向通道的液力直径，优选地，密封范围为 1.1-1.3 倍并特别优选地密封区域位于在密封座内 1.4-1.6 倍于横向通道液力直径的直径上。

[0054] 根据本发明的阀特别适合于确保在工艺色谱装置中相互地敏锐分离产物流。具有中心母板的小构造断流阀特别适用于工艺色谱装置。

[0055] 在主要由多个串联的柱构成的根据本发明的工艺色谱装置中，柱任意地必须能够相互或彼此截断，阀通过产物供给和产物排出管线被持续加压，此外阀还能选择以短时间间隔切换以例如在不同部分（产品规格）的情形下实现快速敏锐的分离。因为产物通常都很贵，由于开和关位置之间的关闭行程短，根据本发明的阀提高了整个工艺色谱装置的效率。阀的高阀功能性非常重要，它以高密封性和同时高转换循环次数的形式实现。因此也可应用于分批式色谱装置。

#### 附图说明：

[0056] 图 1 是根据本发明所述 SMB 色谱装置的原理。

[0057] 图 2 是常规的 SMB 工艺。

[0058] 图 3 是在两个相继循环内具有单一阀的常规 SMB 工艺的装置结构 (SMB 循环的调节 1)。

[0059] 图 4 是在两个相继循环内具有单一阀的常规 SMB 工艺的装置结构 (SMB 循环的调节 2)。

[0060] 图 5 是多柱色谱工艺整合在制备化学品和药品例如外消旋物质的总工艺中 (外消旋化合物分离实施例)。

[0061] 图 6 是工艺流程图。

[0062] 附图：

[0063] 图 A 是带有母板的四阀模块

[0064] 图 A' 是具有单一构件的本发明阀

[0065] 图 B 是六角形母板或柱的例子

[0066] 图 C 是优选的同心密封区

[0067] 图 D 是密封阀杆轮廓的特殊设计方案

[0068] 在图 A 中,显示了安装在公用母板上的四个根据图 A' 所示本发明的阀 (1、2、3、4)。

[0069] 图 A' 中,显示了在公用母板 (10) 上的所有单独的阀零件。在图 A' 中可以看出,母板 (10) 具有产物的中心供应通道 (11),且从所述供应通道有四个横向通道 (14) 嵌开到适配在母板上的阀。至少有另外两个阀可被安装在母板上,其中另一具有相互固定元件(例如螺丝)的阀套 (20) 和操纵套 (30) 被可拆卸地连接到母板上。阀套通过密封座 (11) 定位在母板中心,而操纵套的对中使用定心板 (21) 来进行,该定心板 (21) 嵌入封板 (35) 中。在操纵套中是一个具有稳固连接的双侧延长的阀杆 (37) 的活塞 (31),以在操纵套内形成上下操纵空间 (33、34)。延长的阀杆在一侧向上延伸到密封座,而在另一侧延伸到操纵套之外,以在阀外在合适时能够容纳阀位探测器。阀的内部具有弹性密封,因此阀可以有目的地使产物流过而不外漏,产物空间和操纵空间彼此隔开且可以发现密封件的渗漏或故障。此外,所用密封件还用来将单独的阀零件密封在它们的平面内。活塞上的密封件 (32) 隔开上下操纵空间。两个密封件 (36) 将下操纵空间与无压的阀空间隔开,其中内密封件密封到阀杆而外密封件密封到操纵套。定心板 (21) 同样具有处于一个平面内的两个密封件 (22),因此其中一个密封产物空间到阀杆,而另一个阻止旁流。定心板具有横向钻孔 (23),它穿过阀套 (24) 的横向钻孔向外延长,由此在产物空间与操纵空间之间形成一个无压的中间空间。所述横向钻孔能指示产物侧密封件的渗漏或故障。

[0070] 产物从阀中流过是通过中心供给通道、横向通道 (14) 和密封座进行的,因此阀杆轮廓的末端被环流且产物可以通过排出通道 (15) 从阀流出。如果例如使用的压力弹簧 (38) 在上操纵空间内将带阀杆的活塞压入密封座的轮廓内,则产物的流过被阻止。如果例如在下操纵空间内附属的压缩空气积累起压力且所产生的压力大于上操纵空间的弹簧弹力,则阀打开,由此活塞被升高,阀杆与密封座分离,液体或气态物质可以通过。

[0071] 在图 A 中,母板的另三个位置被阀占据以形成四断流阀。

[0072] 图 B 显示了六角形柱或六角形母板 (10) 的横截面,其中中心供给通道 (13) 和横向通道 (14) 结合在六角形母板内,且在每个外表面上都结合了密封座的一个接收钻孔。图 B 清楚表明可将六个带阀套 (20) 和操纵套 (30) 的阀设置在狭窄空间内,在六角形柱的情形下甚至可以在最窄的空间内一个接一个地放入多组六个阀。但是在这里并不迫切需要装备每个阀位。

[0073] 在图 C 中,显示了阀杆 (37) 和密封座 (11) 的特殊密封轮廓。可以看出优选的密封区 (X2-X1) 大于横向通道的液力横截面。其好处在于在高压差下具有高转换循环次数时密封轮廓不变形。

[0074] 在图 D 中,显示了密封阀杆轮廓 (37) 的一种特殊形式。在这里,例如通过采用球 (37'),可以产生非常光滑的密封面。这里,所述球部分突入阀杆的横截面且球的一部分保持凸起作为密封轮廓使用。

[0075] 同样优选的根据本发明工艺的一个实施方案中使用了某种物料流控制,它令人惊讶地能导致进一步地性能提升并同样是本发明的一个主题。

[0076] 在根据本发明的 SMB 装置中,操作点通过外部流即进料  $Q_F$ 、萃取液  $Q_{Ex}$  和残液  $Q_{Raf}$

以及内部洗脱液流  $Q_i$  还有延迟时间  $\tau$  来指定。

[0077] 现在发现了一种物料流控制（参见图 1），在其中物料流  $Q_F$ 、 $Q_{Ex}$ 、 $Q_{Raf}$  和  $Q_i$  被连续测量和通过相应泵的转速（4 泵过程）直接调节。或者，产物流  $Q_{Ex}$  和  $Q_{Raf}$  的调节也可以通过适合的调节阀代替排出泵来进行（2 泵过程）。借助于洗脱液接收容器内的装料高度调整还实现了对总物料平衡的遵守和由此对作为残余外部流的解吸剂流  $Q_D$  的正确调节。此装料高度调整能补偿不可避免地由干扰和 / 或测量误差引起的与标称物料平衡的偏差，并与以下平衡

$$[0078] Q_D^0 = Q_{Ex} + Q_{Raf} - Q_F + Q_{Dest} \quad (2)$$

[0079] 给出的标称解吸剂量的接入一起确定新添加的解吸剂（洗脱液）流量：

$$[0080] Q_D = Q_D^0 + \Delta Q_D^{LIC} \quad (3)$$

[0081] 然后通过解吸剂量的流量调节调整此值，并通过连续流量测量监视此值。

[0082] 在一个极优选的实施方案中，在 IV 区（图 1）之后向回收管线中引入了连续在线分析测量 QIS。在溶剂流回料被污染的情形（例如产物从 IV 区漏出），这将打开相应的阀回路，由此使污染的溶剂流被排出而不是被回收到洗脱液接收容器中。

[0083] 再循环流中的附加流量测量用于在与质量有关的再循环流排放的情况下确定  $Q_{Dest}$ ，在预期的操作中，利用通过测量在物料流测量和平衡中的流量  $Q_{Dest}$  所实现的冗余，可以对所有物料流进行测量数据验证（数据调整）且由此物料流调节的精度被进一步提高。

[0084] 根据本发明的物料流调节使得可以特别是通过省却压力调节来达到物料平衡而实现更精确和更稳固的物料流调节，以确保装置的分离效能。

[0085] 所述结合了装置和调节方案的根据本发明的极优选实施方案使得既能以闭式循环也能以开式循环操作。在开式循环的情况下，通过回收管线中的在线分析测量，可能的杂质将被直接排出。在常规的循环操作中，杂质排放只能通过产物流实现且由此将涉及产量的下降。

[0086] 根据本发明所提供的物料流测量时的冗余和基于它的流量测量的测量误差平衡进一步提高了物料流量调节的精度并由此确保分离任务的完成。

[0087] 使用根据本发明的装置和调整方案，可以避免可变的死体积和与之相关的工艺干扰。由此例如阀的异步开关等特殊对策将不再是必需的。

[0088] 以下实施例用于对本发明进行说明而非限制。

[0089] 图 5 显示了多柱色谱工艺整合在制备化学品和药品例如外消旋物质的总工艺中。可以不用反应之后的中间存储而直接将反应混合物连续导入色谱装置中。此外，还可实现直接加工以及溶剂从产物流萃取液和残液向洗脱液接收容器的再循环。在再次用于色谱装置之前必须测量和调整洗脱液的质量。对此，根据所需的洗脱液组成，有一系列离线方法（例如 GC 和 HPLC）和在线方法（例如超声波、kapazitativ、NIR）可用。从进料容器，固体或流体稠度的进料混合物以指定的洗脱液组成被引入另一容器中。萃取液和残液被从色谱装置提供给蒸发器，蒸发的溶剂被回收到洗脱液容器中。新鲜溶剂从不同的洗脱液接收容器中根据洗脱液混合物中所包含的溶剂数量不同而被计量加入，直到在提供给色谱装置的洗脱液中已经达到所需的洗脱液规格。在蒸发之后浓缩的产物被储存在容器中并通常在进一步的产物加工中被结晶、过滤和干燥。副产品 – 在此实施例中为“错误的”对映异构物 – 通常由于经济原因被再外消旋化（例如常常通过 pH 或温度变化）并在质量控制之后

被添加到由初始反应阶段导出的进料混合物中。

- [0090] 附图
- [0091] 附图标记
- [0092] 1,2,3,4 阀
- [0093] 10 母板
- [0094] 11 密封座
- [0095] 12 密封座的密封件
- [0096] 13 供应通道
- [0097] 14 横向通道
- [0098] 15 排放通道
- [0099] 16
- [0100] 20 阀套
- [0101] 21 定心板
- [0102] 22 定心板的密封件
- [0103] 23 定心板的横向钻孔
- [0104] 24 阀套的横向钻孔
- [0105] 30 操纵套
- [0106] 31 活塞
- [0107] 32 密封件
- [0108] 33 下操纵空间
- [0109] 34 上操纵空间
- [0110] 35 封板
- [0111] 36 封板的密封件
- [0112] 37 阀杆
- [0113] 37' 球
- [0114] 38 压力弹簧

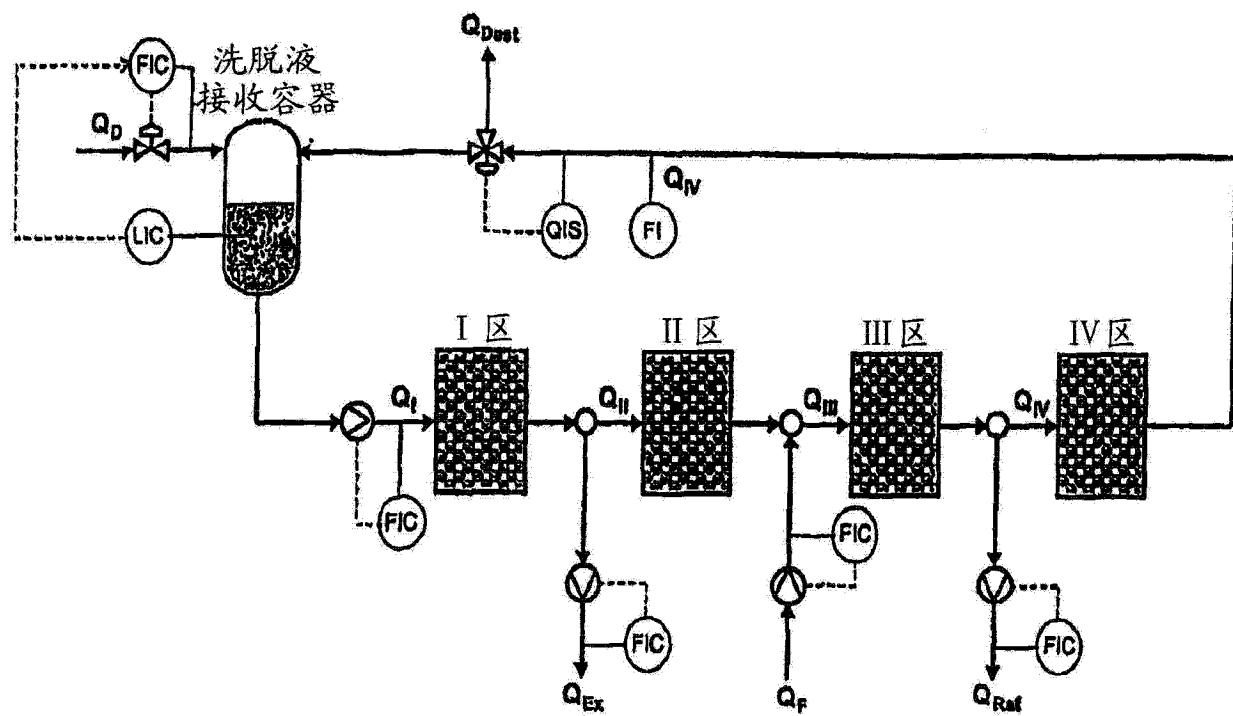


图 1

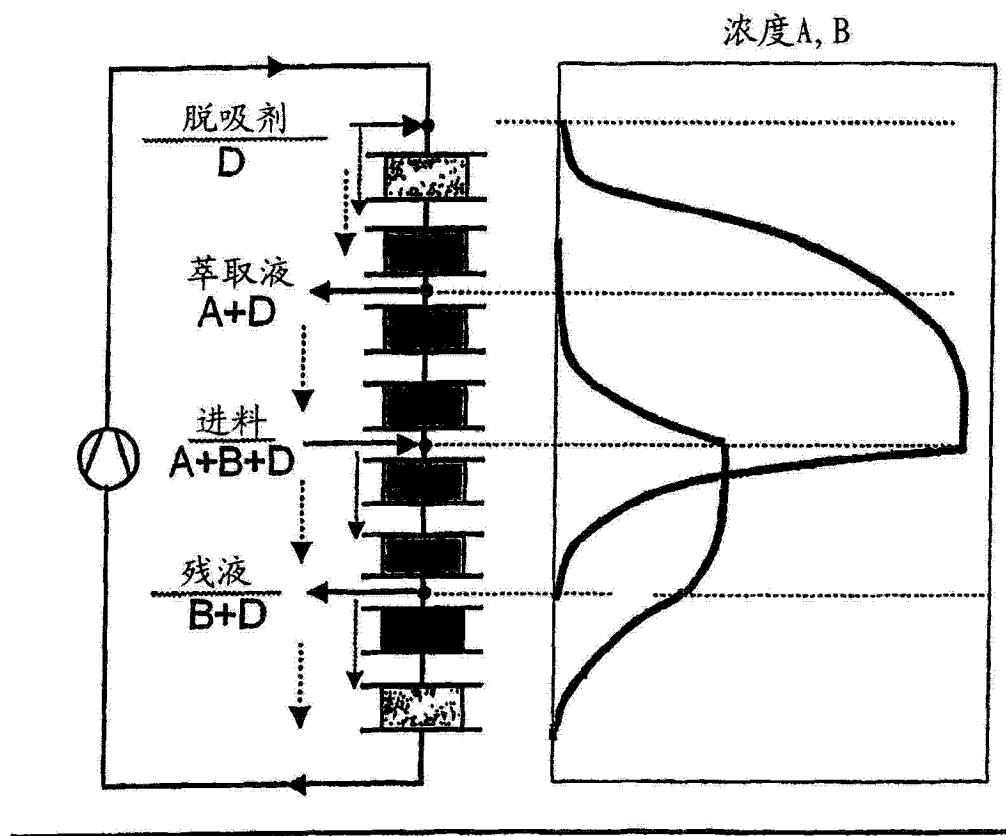


图 2

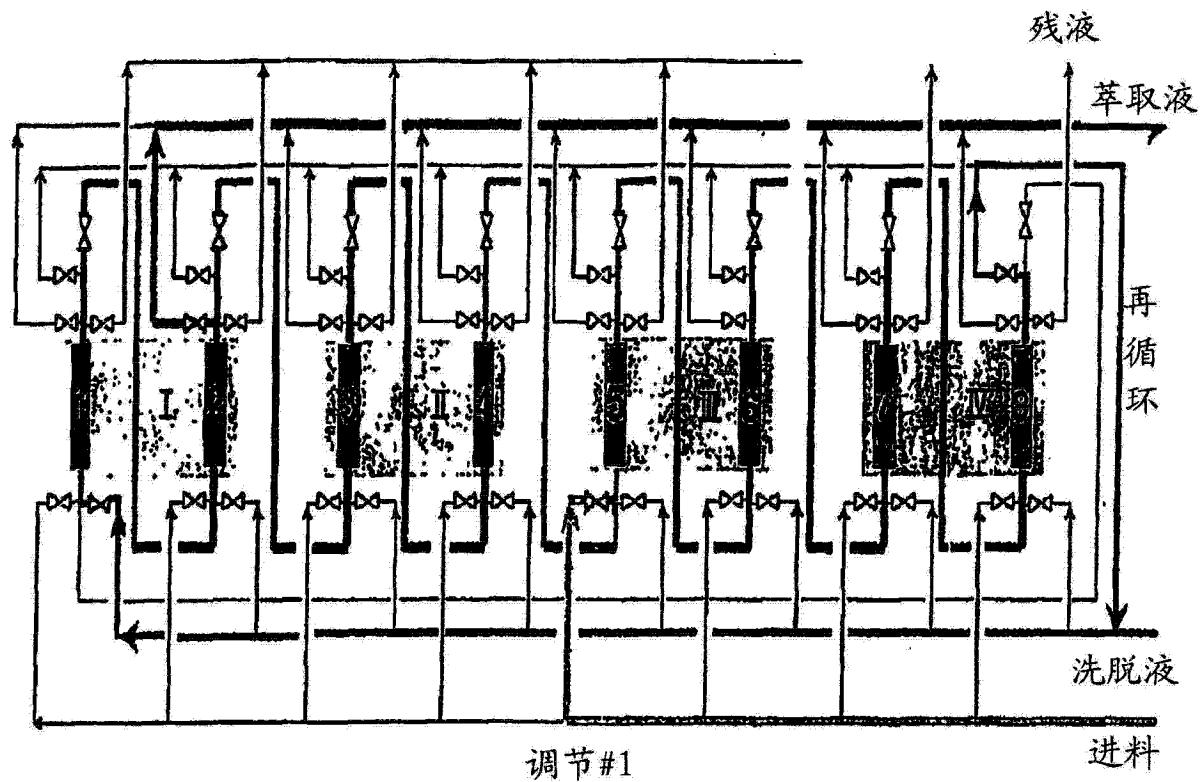


图 3

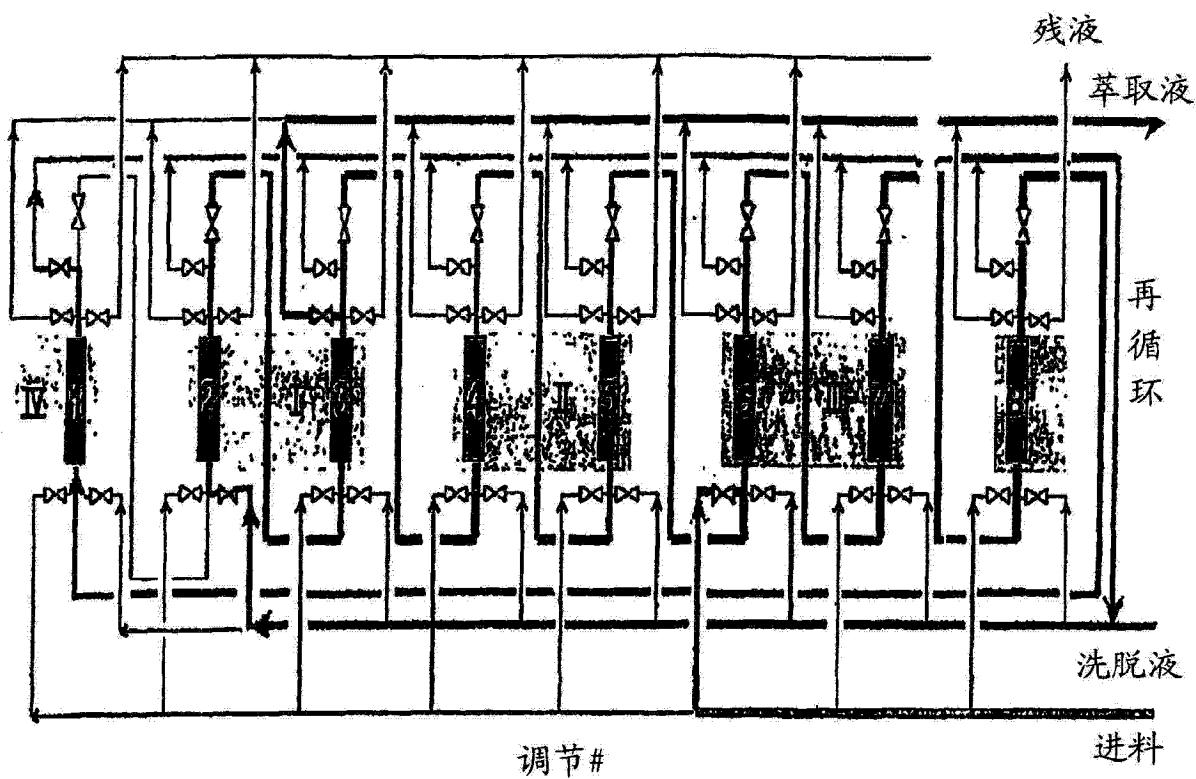


图 4

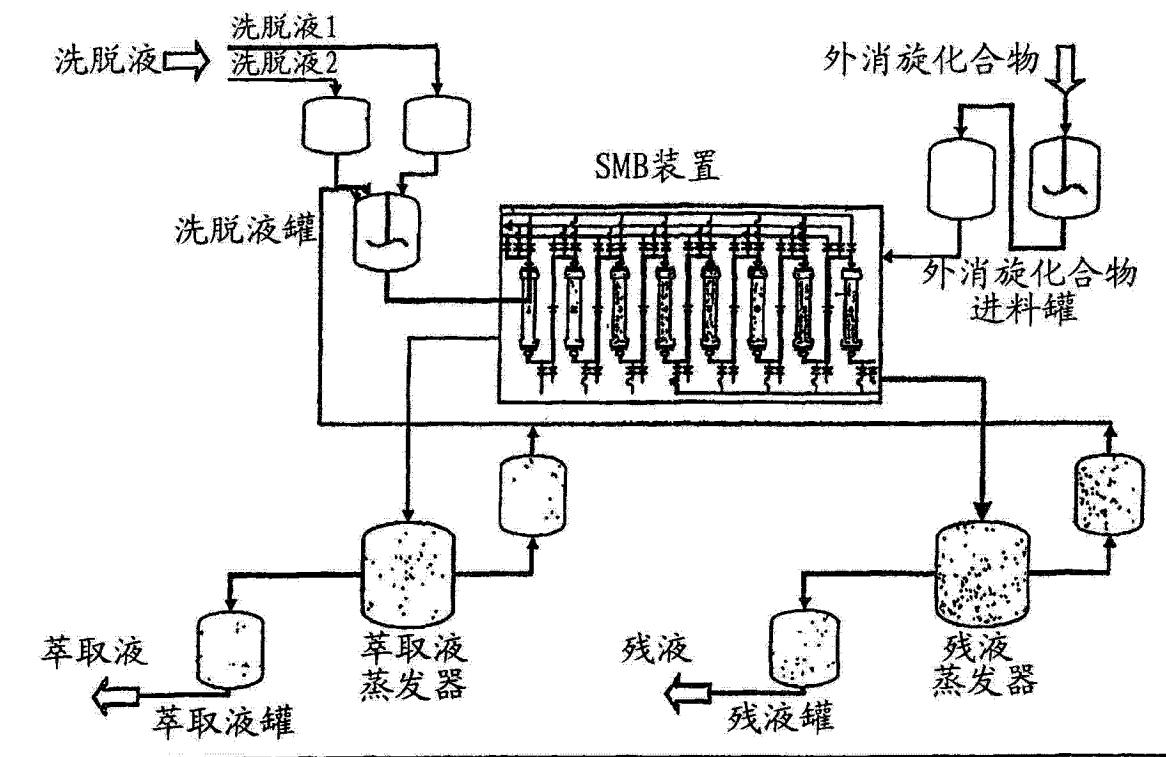


图 5

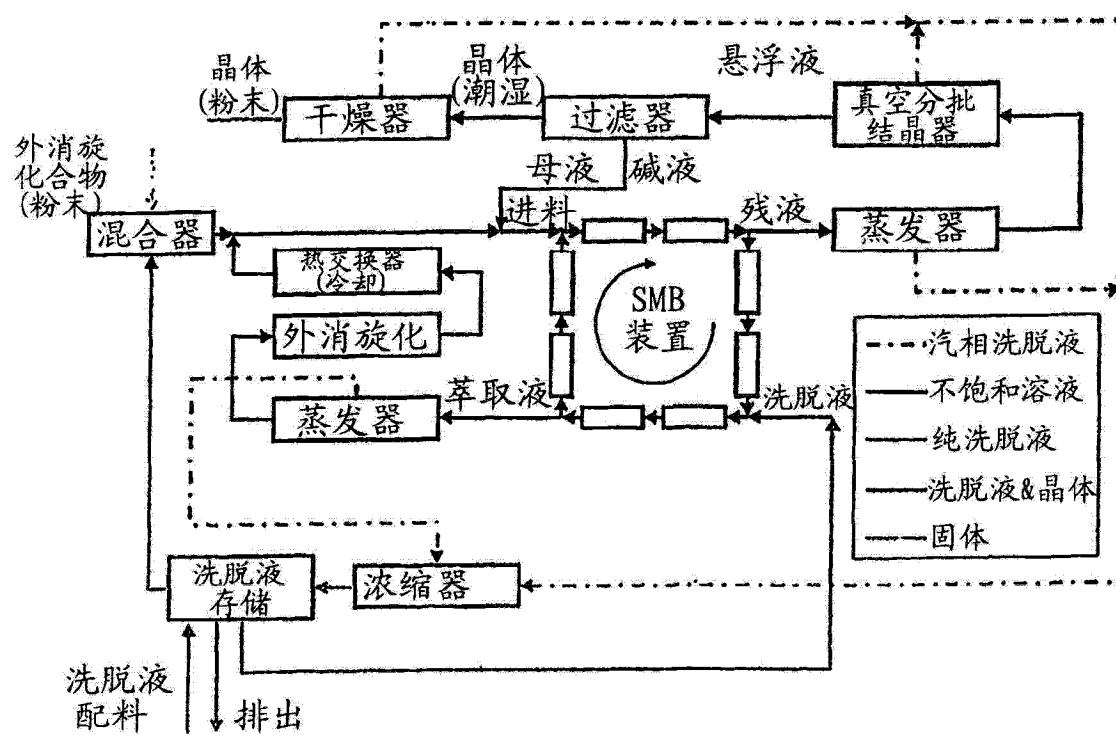


图 6