

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Dezember 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/113101 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01D 15/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005313
- (22) Internationales Anmeldedatum:
14. Mai 2005 (14.05.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2004 025 000.6 21. Mai 2004 (21.05.2004) DE
- (54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS WITH INTEGRATED MULTICOLUMN CHROMATOGRAPHY
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHEMISCHEN UND PHARMAZEUTISCHEN PRODUKTEN MIT INTEGRIERTER MEHRSAULEN-CHROMATOGRAPHIE
- (57) Abstract: The invention relates to a chromatographic method for material separation in the production of chemicals such as chiral pharmaceuticals, isomers or biomolecules on a large and small scale, based on simulated moving bed technology.
- (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein chromatographisches Verfahren zur Stofftrennung im Rahmen der Herstellung von Chemikalien wie z.B. chiralen Pharmazeutika, Isomeren oder Biomolekülen im Kleinmaßstab und Produktionsmaßstab, basierend auf Simulated Moving Bed (SMB = Gegenstrom Chromatographie) Technologie.
- (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): **STRUBE, Jochen** [DE/DE]; Letterhausstr. 22, 58099 Hagen (DE). **KLATT, Karsten-Ulrich** [DE/DE]; Gierener Weg 54, 51379 Leverkusen (DE). **NOETH, Gerhard** [DE/DE]; Isidor-Caro-Str. 56, 51061 Köln (DE). **GREIFENBERG, Joern** [DE/DE]; Overather Str. 10, 51429 Bergisch Gladbach (DE). **BÖCKER, Sebastian** [DE/DE]; Heinrich-Brüning Str. 192, 51371 Leverkusen (DE). **KANSY, Heinz** [DE/DE]; Thymianweg 13, 51061 Köln (DE). **JÄHN, Peter** [DE/DE]; Strassburger Str. 23 b, 51375 Leverkusen (DE). **JUSTEN, Berthold** [DE/DE]; Am Siefertbusch 82, 51399 Burscheid (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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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, 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:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- 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.



WO 2005/113101 A2

Verfahren zur Herstellung von chemischen und pharmazeutischen Produkten mit integrierter Mehrsäulen-Chromatographie

Die Erfindung betrifft ein chromatographisches Verfahren zur Stofftrennung im Rahmen der Herstellung von Chemikalien wie z.B. chiralen Pharmazeutika, Isomeren oder Biomolekülen im Kleinmaßstab und Produktionsmaßstab, basierend auf Simulated Moving Bed (SMB = Gegenstrom Chromatographie) Technologie.

SMB ist ein Verfahren, das kontinuierliche Stofftrennungen erlaubt, indem Gegenstrom zwischen Adsorbens und Mobiler Phase (Flüssigkeit, Gas oder im überkritischen Zustand) imitiert (simuliert) wird.

10 US Patent No 3,706,612 von A.J. de Rosset und R. W. Neuzil beschreibt eine Simulated Moving Bed (Gegenstrom Chromatographie) Anlage im Pilotmaßstab. Ebenso wird dort ein Betriebsproblem beschrieben, wenn solche Anlagen im Großmaßstab betrieben werden und eine Kreislaufpumpe benutzt wird, um den Umlauf der Flüssigkeit im Prozess zu gewährleisten. Diese Erfindung (US A 3 706 612) beschreibt die Verwendung eines Ventils am Ausgangsende jedes Adsorbensbettes, um einen entgegengesetzten Fluss zu verhindern.

US Patent No 4,434,051 von M. W. Golem beschreibt einen Apparat, der Gegenstrom Chromatographie erlaubt, indem eine große Anzahl von Mehrwege-Ventilen anstatt eines einzigen Rotationsventils benutzt werden.

20 Die Trennung von racemischen Gemischen an chiralen Adsorbens wird in einem Artikel im Journal of Chromatography, 590 (1992), pp. 113-117 beschrieben, dort wird eine alternative Anordnung aus 8 Adsorptions-Kammern und 4 Rotationsventilen benutzt.

US Pat No. 3,268,605 beschreibt ein Steuerungssystem, welches die Flussrate von dreien der Hauptströme durch Flussregler und den vierten Strom durch einen Druckregler steuert. Ein ähnliches Steuerungskonzept für chirale Stoffsysteme wird in WO 92/16274 der Bayer AG beschrieben. Diese Referenz verwendet eine Reihe von Zweiwege-Ventilen, um den Gegenstrom des Adsorbens zu simulieren.

30 In all diesen bekannten Techniken wird jedoch die Trennleistung durch das Holdup-Volumen der Kreislaufstrom-Pumpe gestört, was durch zusätzliche Maßnahmen, wie z.B. Asynchrones Takten, Veränderung der Säulenlängen oder Flussanpassung [wie z.B. in EP 0688590 A1, Sepharex (Novasep), „Totvolumenkompensation der Kreislaufpumpe durch Reduktion des Volumens“ (Länge); „asynchrones Takten“ wie in EP 0688589 A1, Sepharex (Novasep); EP 0688588 A1 „Durchsatzänderung der Rezyklrierpumpe“] ausgeglichen werden muss. In DE 19833502 A1 der

Novasep, wird dazu die SMB Basisregelung über Druck durch gleichzeitige Variation von mindestens zwei Durchsätzen beschrieben.

Konsequenter Weise wurde das Asynchrone Takten in einer Zone zum asynchronen Takten mehrerer oder aller Zonen (WO 00/25885 A) weiterentwickelt.

- 5 Beispiele für den Einsatz der SMB Technologie liefern z.B. die WO 93/04022 A der Daicel in welcher SMB zur Racemattrennung mit anschließender Re-Racemisierung des unerwünschten Isomers eingesetzt wird, oder WO 91/13046 A der Daicel welche den Einsatz von SMB mit chiraler stationäre Phase ebenfalls zur Racemattrennung beschreibt.

- Der Stand der Technik zur Regelung der internen und externen Mengenströme bei der simulierten
10 Gegenstromchromatographie ist z.B. in US Pat. 4499115, US Pat. 5685992, US Pat. 5762806, EP 960642 A1 und DE 19833502 A1 beschrieben.

- Üblicherweise werden dort zur Förderung der Fluide 5 Pumpen eingesetzt, wobei sich jeweils eine Pumpe in den entsprechenden Zu- und Abfuhrleitungen - Feed- Eluens, Extrakt - und Raffinatleitungen - befindet, und eine weitere Pumpe innerhalb eines geschlossenen Kreislaufes angeordnet ist. Zur Simulation des Feststoffgegenstromes wird nach einem bestimmten Zeitintervall,
15 der Taktzeit τ , umgetaktet, d.h. durch entsprechende Ventilschaltungen werden die Zugabe- und Entnahmestellen um eine Säule in Fließrichtung der Fluidphase verschoben. Die Kreislaufpumpe „wandert“ somit durch die einzelnen Zonen und fördert während eines Umlaufs unterschiedliche Volumenströme.

- 20 Figur 2 zeigt einen üblichen SMB Prozess. Der Fluidstrom durchläuft beim SMB-Betrieb im Kreislauf mehrere mit Adsorbens gefüllte Festbettsäulen. Die Anlage wird durch die kontinuierliche Zugabe bzw. Entnahme der Feed-, Desorbens, Extrakt- und Raffinatströme in vier funktionelle Zonen unterteilt. Jede einzelne dieser Zonen übernimmt dabei eine spezielle Trenn- bzw. Aufarbeitungsfunktion. Dargestellt ist auch der Recyclestrom, gefördert durch eine Recyclepumpe.
25 Je funktioneller Zone, zwischen den Positionen der externen Zu- und Abfuhrströme, befinden sich jeweils ein bis mehrere Chromatographische Säulen. Das sich bei geeigneter Wahl der Betriebsparameter im zyklisch stationären Zustand innerhalb der SMB Anlage einstellende Konzentrationsprofil der zu trennenden Hauptkomponenten ist schematisch auf dem rechten Teil von Figur 2 relativ zu den Positionen der Zu- und Abfuhrströme zum Zeitpunkt des Taktendes
30 dargestellt.

Figur 3 und 4 zeigen schematisch den apparativen Aufbau eines üblichen SMB Verfahrens mit der Anordnung von Einzelventilen in zwei aufeinanderfolgenden Takten. In der Zufuhrleitung jeder

Säule 2 Einzelventile für die Schaltung von alternativ Feed- oder Eluensstrom und in der Abfuhrleitung jeder Säule 3 Einzelventile für alternativ Raffinat-, Extrakt- oder Recyclingstrom. Bei jedem weiteren Takt werden die Ventilschaltungen um eine Position auf die nächste Säule verlagert.

- 5 Sind die Verbindungsleitungen zwischen den Säulen unterschiedlich lang und beinhalten ein gegenüber dem Säulenvolumen nicht zu vernachlässigendes Totvolumen, so muss dieser Tatsache Rechnung getragen, und einer damit evtl. verbundenen Verschlechterung der Trennleistung entgegengewirkt werden. Mögliche Abhilfe schaffen ein asynchrones Umschalten der Ventile (EP 688589 B1), eine spezifische Anpassung der Zonenvolumina (EP 688690 B2) oder eine Anpassung
10 der Fördermenge der Kreislaufpumpe (EP 688588 B1).

Für einen kontinuierlichen, bestimmungsgemäßen Betrieb ist die möglichst exakte Einhaltung der internen und externen Mengenströme eine unabdingbare Voraussetzung. Dazu werden üblicherweise drei der vier zugeführten und abgeführten Mengenströme (Q_F , Q_D , Q_{Ex} und Q_{Raf}) konstant geregelt, während der vierte Teilstrom über einen spezifizierten Systemdruck so nachgeregelt wird,
15 dass dieser Systemdruck konstant bleibt womit die Gesamtmassenbilanz eingehalten wird.

Diese bislang übliche Betriebsweise von SMB Chromatographieanlagen weist daher folgende gravierende Nachteile auf:

- Die Druckregelung muss einerseits sämtliche Störungen im Bereich der Mengenströme möglichst schnell und exakt kompensieren, andererseits wird sie selbst durch betriebsbedingte Druckschwankungen (z.B. auch durch die zyklischen Umschaltvorgänge) teilweise empfindlich gestört. Insbesondere bei hohen Reinheitsanforderungen und/oder kurzen Zykluszeiten kann dieses zu Instabilitäten bis hin zum Verlust der Trennleistung führen.
 - Das Schließen der Mengenbilanz über eine Druckregelung erfordert einen permanent geschlossenen Kreislauf. Kurzfristiges Öffnen des Kreislaufes z.B. zum Ausschleusen von Verunreinigungen ist hiermit nicht möglich.
 - Die interne Kreislaufpumpe wird mit ständig wechselnden Mengenströmen konfrontiert, des weiteren verursacht diese Art der Verschaltung variable Totvolumina und somit inhärente Prozessstörungen, die kompensiert werden müssen. Wie bereits erwähnt, gestaltet sich dieses insbesondere bei kurzen Zykluszeiten und anspruchsvollen Trennaufgaben vielfach
25 als schwierig.
- 30

Im bestimmungsgemäßen Kreislaufbetrieb existieren beim SMB Prozess generell 4 interne (Q_I , Q_{II} , Q_{III} und Q_{IV}) und 4 externe Mengenströme (Q_F , Q_D , Q_{Ex} und Q_{Raf}), die über folgende Massenbilanzen

$$\begin{aligned} Q_I &= Q_D + Q_{IV} \\ Q_{II} &= Q_I - Q_{Ex} \\ Q_{III} &= Q_{II} + Q_F \\ Q_{IV} &= Q_{III} - Q_{Raf} \end{aligned} \quad (1)$$

5 miteinander verknüpft sind. Für die Festlegung des Betriebspunktes müssen 3 externe und ein interner Mengenstrom sowie die Taktzeit τ derart spezifiziert werden, dass die Trennaufgabe gelöst und dadurch wirtschaftlich optimaler Betrieb bei Einhaltung der vorgegebenen Produkteinheiten erzielt wird. Die Taktzeit τ bestimmt dabei die „Geschwindigkeit“ des scheinbaren
10 Feststoffgegenstroms.

Im gesamten Stand der Technik werden zum Betrieb der SMB jedoch grundsätzlich Kreislaufpumpen eingesetzt, was zu den bereits beschriebenen Problemen durch das Holdup Volumen der Pumpe führt.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass wider Erwarten keine Kreislaufstrom-Pumpe notwendig ist, um den Fluidkreislauf in einem SMB aufrecht zu erhalten.
15

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein SMB Verfahren in welchem statt des bisher üblichen 5 Pumpen- Konzeptes ein 4 Pumpen-Konzept angewendet wird, indem der Eluentstrom mit konstantem Fluss sowie Extrakt-, Raffinat- und Feed-Strom gepumpt werden. Für die zwei Auslass-Ströme sind dabei alternativ auch Regelventile anstelle zwangsfördernder Pumpen
20 möglich.

Figur 1 zeigt das Prinzip der erfindungsgemäßen SMB Chromatographieanlage. Die Anlage ist hier nur schematisch dargestellt, es fehlen z.B. die enthaltenen detaillierten Leitungswege, die Ventilverschaltungen sowie die sonstige Instrumentierung. Des weiteren repräsentieren zur besseren Übersicht die dargestellten Blöcke jeweils die funktionellen Zonen und nicht einzelne
25 Trennsäulen. Das Symbol FI stellt eine kontinuierliche Durchflussmessung dar, FIC und LIC repräsentieren kontinuierliche Durchfluss- bzw. Standregelungen inklusive der dazu benötigten Mess- und Stelleinrichtungen. Q stellt, mit unterschiedlichen Indices versehen, jeweils einen Mengenstrom dar, der an einer bestimmten Stelle der Chromatographieanlage auftritt.

Der Kreislaufstrom wird, wie in Figur 1 zu erkennen, mit einem Zwischenbehälter unterbrochen/getrennt. Das erlaubt neben einer robusten Mengenstromregelung zusätzlich eine Ausschleusung von Fraktionen mit potentiellen Verunreinigungen im laufenden Betrieb, die durch geeignete online Analytik wie z.B. UV, NIR, RI oder US bestimmt werden können (in Figur 1 als QIS gekennzeichnet). Die direkt hinter dem Zwischenbehälter ortsfest angeordnete Pumpe fördert dabei den Eluentsstrom mit konstantem Fluss direkt in die erste Trennsäule der SMB Chromatographieanlage, und zwar unabhängig davon, ob das Eluens nach Durchströmen der Anlage ausgeschleust oder in geschlossenem Kreislauf über den Zwischenbehälter rückgeführt wird.

10 Dadurch, dass eine Kreislaufstrompumpe eingespart wird und eine Eluentpumpe mit konstantem Fluss verwendet wird, ist es nicht notwendig, die Trennleistung störende Holdup-Volumen der Kreislaufstrom Pumpe durch zusätzliche Maßnahmen auszugleichen, wie z.B. Asynchrones Takten, Säulenlängenveränderung oder Flussanpassung (s.o. Stand der Technik). Auch die Weiterentwicklung des Asynchronen Taktens in einer Zone zu dem Asynchronen Takten mehrerer
15 oder aller Zonen wird so überflüssig, denn die Trennleistung kann im erfindungsgemäßen Verfahren schon direkt durch die Holdup-optimierte Verschaltung der erfindungsgemäßen Chromatographieanlage erreicht werden.

Ebenso kann durch die beschriebene Ausschleusung von verunreinigten Eluensfraktionen im Kreislaufstrom aufwendiges Anhalten oder sogar An- und Abfahren der Anlage vermieden werden.
20 Dies erhöht neben der robusteren Steuerung weiterhin die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens durch die beschriebene Erfindung.

Das erfindungsgemäße robustere Trennverfahren der Mehr-Säulen-Chromatographie im Gegenstrombetrieb erlaubt zudem eine effizientere Einbindung in den Herstellungsprozess von Chemikalien und Pharmazeutika. So kann ein Reaktor vorgeschaltet und das ausgehende Produkt direkt
25 als Feed mit der Mehr-Säulen Chromatographie Anlage verbunden werden. Ebenso sind Rückführungen von nicht Zielfraktionen nach weiteren Umlagerungen oder Reaktionen, wie z.B. Re-Racemisierung mittels pH- oder Temperaturshift, in das Feedgemisch oder den Reaktor effizienter möglich.

Ein weiterer Punkt ist, dass sowohl die nachgeschaltete Lösungsmittelaufarbeitung als auch
30 Produktaufarbeitung mittels Eindampf-, Trocknungs- und oder Kristallisations-Stufen effizienter durchzuführen ist, da durch die beschriebene Erfindung der Durchsatz höher, die Produktverdünnung niedriger und die Betriebsströme konstanter sind; denn es kann technisch ein Betriebspunkt gewählt werden, der näher am theoretischen Optimum ist.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ersetzt zudem ein neuartiges Modular-Valve-System (MVS), welches selbst ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung ist, die bekannten Ein- bzw. Mehrwegearmaturen und besticht dabei durch seine Vielseitigkeit. In einem einzigen Verteilerkörper können die zu schaltenden Verfahrenswege durch Einbringen der Ventilköpfe realisiert werden. Des Weiteren können auch Prozessparameter (wie z.B. Druck, Temperatur oder Konzentrationen) über entsprechende Adaptionen ermittelt werden. Das MVS zeichnet sich durch seine kompakte Bauweise, die modulare Erweiterbarkeit, cGMP-relevante Merkmale (Vermeiden von Totvolumina, gute Reinigbarkeit) und hohe Wartungsfreundlichkeit aus. Ventilsitze können auf einfachste Weise ausgetauscht und den Bedürfnissen angepasst werden. Die Kompaktheit ermöglicht sehr kurze Schaltzeiten bei sehr hohen Schaltzyklen. Durch diese wesentlichen Verbesserungen kann im Pilot- und Produktionsmaßstab die Anlagenverfügbarkeit deutlich erhöht werden. Außerdem ist es mit der Erfindung möglich, Anlagen näher am theoretischen Optimum zu betreiben, was den Durchsatz/die Produktivität der Gesamtanlage erhöht.

Aus WO 03/052308 ist bereits ein Ventil bekannt, welches modular aufgebaut ist und pneumatisch betätigt werden kann. Kennzeichnend für dieses Ventil ist ein äußerst geringer Schließweg der Ventilspindel. Auf Grund der Konstruktion dieses Ventils ist jedoch nur eine monodirektionale Durchströmung des Ventils möglich, womit dieses Ventil für den erfindungsgemäßen Einsatz unbrauchbar ist.

Um die Vereinfachung des SMB Verfahrens hin zum erfindungsgemäßen Verfahren zu erleichtern und eine verbesserte und damit bevorzugte Ausführungsform zu ermöglichen, war es notwendig ein Ventil zu entwickeln, welches extrem geringe Schließzeiten bei AUF-/ZU-Stellung hat, eine sehr hohe Anzahl von Schaltzyklen leistet, ohne Verschleißerscheinungen zu zeigen, geringste produktseitige Toträume aufweist, kleine bauliche Abmessungen hat und von beiden Seiten mit Produkt durchströmbar ist, so dass neben der Ventilfunktion in der Grundanwendung auch betriebliche Reinigungsvorgänge durch umgekehrte Strömungsrichtungen und CIP- (Cleaning in Place) bzw. SIP- (Sterilization in Place) Prozeduren einfach durchführbar sind. Ausserdem durften hohe Prozessanforderungen hinsichtlich Druck und Temperatur die Funktionalität des Ventils nicht einschränken. Insbesondere bei der Verschaltung von mehreren Ventilen auf kleinstem Raum ist es unbedingt notwendig, Kompaktventile mit wenigen Bauteilen in modularer Bauweise zu realisieren, die bei Schaltvorgängen ein sehr niedriges hold up und somit scharfe Trennleistungen ermöglichen. Das ideale Ventil sollte trotz eines kleinen Schaltweges eine Stellungsanzeige haben, durch die der Anwender jederzeit die konkrete Ventilstellung erkennen kann. Die automatische bzw. selbsttätige Schaltung des Ventils in eine vorgegebene prozessseitige Sicherheitsstellung bei Steuerenergie-Ausfall sollte im besten Fall auch noch ermöglicht werden. Diesen Anforderungen

ist kein aus dem Stand der Technik bekanntes Ventil in vollkommen zufrieden stellender Weise gewachsen.

- Überraschenderweise ist es aber möglich, ein MVS zu bauen, das die oben genannten Anforderungen in besonderer Weise erfüllt. Diese erfindungsgemäße MVS besteht aus einer Masterplatte (10), auf der mindestens ein erfindungsgemäßes Ventil montiert ist. Das erfindungsgemäße Ventil besteht aus einem Ventilgehäuse (20) und einem Steuergehäuse (30), wobei das Steuergehäuse einen innen liegenden Pneumatikraum hat, der durch einen Kolben (31) mit Dichtung (32) in einen unteren Steuerraum (33) und einen oberen Steuerraum (34) geteilt ist. Der untere Steuerraum ist durch eine Abschlussplatte (35) und zusätzliche Dichtungen (36) vom Ventilgehäuse getrennt.
- Am Kolben sitzt eine verlängerte Ventilspindel (37), die durch das Ventilgehäuse bis zum Dichtsitz (11) im Bereich der Masterplatte verläuft. Das Ventilgehäuse und das Steuergehäuse sind mit einer Zentrierplatte (21) mit Dichtungen (22) zueinander fixiert. Das Ventilgehäuse ist mit einer zweiten Fixierung, dem Dichtsitz (11) mit zugehörigen Dichtungen (12), zur Masterplatte positioniert, so dass über einen Zulaufkanal (13) mit seitlichem Querkanal (14) in der Masterplatte eine Kanalverbindung durch den Dichtsitz in den Produktraum des Ventilgehäuses geschaffen ist. Aus dem Produktraum ist wiederum ein Ableitkanal (15) für den Produktaustritt vorhanden wodurch mit dem Zulaufkanal zusammen ein Durchflusskanal gebildet wird. Die Ventilspindel ist zum Kolben beidseitig verlängert, so dass zum einen die Ventilspindel durch den oberen Steuerraum bis außerhalb des Steuergehäuses reicht und zum anderen die Ventilspindel durch das Ventilgehäuse bis in den Dichtsitz verlängert ist, wobei die Ventilspindel eine dichtende Kontur zum Ventil Sitz hat und in Zustellung den verlängerten Querkanal vollständig verschließt und den Produktdurchfluss verhindert. Der Dichtsitz ist mit seinen Dichtungen hälftig in der Masterplatte und hälftig im Ventilgehäuse positioniert, so dass sich alle Ventiltile während der Montage zwangsläufig zentrieren und positionieren.
- Des Weiteren ist eine kennzeichnende Besonderheit des MVS, dass mehrere Ventile raumsparend angeordnet sind, so dass eine gemeinsame Masterplatte mit einem gemeinsamen zentralen Zuführkanal mindestens zwei Ventilsätze mit gleicher Anzahl von Querkanälen aufnehmen kann und besonders tottraumarme Blockventile bildet, welche die in der Prozesschromatographie erforderliche scharfe Stofftrennung durch entsprechende Ansteuerung möglich machen.
- Diese erfindungsgemäße Art Ventil ist in einer weiteren besonderen Ausführungsform dadurch gekennzeichnet, dass der druckbeaufschlagte Steuerraum und der druckbeaufschlagte Produktraum durch einen drucklosen Raum getrennt sind und dadurch eine Leckageüberwachung ermöglicht wird.

Das erfindungsgemäße Ventil besitzt eine besondere Dichtkonturpaarung zwischen der unteren, verlängerten Ventilspindel und dem Dichtsitz, dadurch gekennzeichnet, dass unterschiedliche Konturpaarungen und Werkstoffpaarungen zusammenwirken um konzentrische Dichtkonturen zu bilden, welche den Produktdurchfluss bei Zustellung des Ventils sicher verhindern, wobei vorzugsweise eine Konturpaarung Rund zu kegelig verwendet wird.

Weitere bevorzugte Konturen für Ventilspindel und Dichtsitz sind konkave und oder konvexe Ausführungen von Kugel- und Kegellkonturen, aber auch die Kombination mit geraden Flächen ist möglich.

In einer besonderen Ausführungsform wird die dichtende Ventilspindel so ausgeführt, dass die dichtenden Enden der Ventilspindel ausgehöhlt werden, um eine vollständige Kugel einzusetzen, beide Teile zu verschweißen, und eine extrem glatte Oberflächenkontur für die Dichtfunktion zu erhalten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Ventilspindel mit Kugel verlängert die Kugel die Ventilspindel um den Kugelradius und ganz besonders bevorzugt verlängert die Kugel die Spindel um den halben Radius.

Besondere Vorteile bieten diverse Ausführungen der Ventile auf Masterplatten zur Aufnahme von mindestens zwei der erfindungsgemäßen Ventilsätze, wobei die Masterplatte in Form einer viereckigen oder sechseckigen Stange und besonders bevorzugt in räumlicher Form bis zum Dodekaeder ausgebildet ist, wobei die auf der Masterplatte befindliche Anzahl von Ventilen bezogen auf alle Flächen der Masterplatte um ein bis zwei verringert ist. Durch die gemeinsame Masterplatte ist es möglich zwei, drei, vier und mehr Ventile auf kleinstem Raum zu positionieren, wobei auf der Masterplatte für die zentrale Zu- und Abführung des Produkts ein bis zwei Flächen frei bleiben müssen.

Die Verlängerung der Ventilspindel durch das Steuergehäuse ermöglicht die äußere Anbringung eines Stellungsmelders, der die aktuelle Ventilstellung signalisiert.

Ebenfalls Gegenstand dieser Anmeldung sind daher auch Blockventile, welche aus einer Masterplatte bestehen auf der mindestens je zwei Ventilgehäuse mit Steuergehäuse und jeweils zugehörigen Innenbauteilen, und zu jedem Steuergehäuse ein Stellungsanzeiger angebracht ist.

Der Stellungsanzeiger ermöglicht dem Betreiber eine optische Anzeige der konkreten Ventilstellung, der Stellungsanzeiger basiert auf einer elektrischen und oder elektronischen und oder mechanische Signalerzeugung, so dass auch eine preiswerte optische Stellungsanzeige realisierbar wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Ventils befindet sich der Ventilsitz vollständig in der Masterplatte.

Der Schließweg der Ventilspindel ist bevorzugt kleiner 5 mm, besonders bevorzugt kleiner 3 mm und ganz besonders bevorzugt kleiner 1mm.

- 5 Zur Herstellung des Ventils können alle metallischen und nichtmetallischen Werkstoffe verwendet werden.

In einer weiteren Ausführungsform dichtet die Ventilspindelkontur das Ventil im Dichtsitz und der Durchmesser der Verlauf des konzentrischen Dichtbereiches der beiden Konturen ist größer als der hydraulische Durchmesser des Querkannels, bevorzugt liegt der Dichtbereich beim 1,1 bis 1,3-
10 fachen und besonders bevorzugt liegt der Dichtbereich auf einem Durchmesser im Dichtsitz vom 1,4 bis 1,6-fachen des hydraulischen Durchmessers des Querkannels.

Die erfindungsgemäßen Ventile sind insbesondere geeignet, um eine wechselseitige scharf trennende Produktdurchströmung in Prozess-Chromatographieanlagen zu gewährleisten. Besonders geeignet für die Verwendung in Prozess-Chromatographieanlagen sind klein gebaute
15 Blockventile mit zentraler Masterplatte.

In erfindungsgemäßen Prozess-Chromatographieanlagen, die im wesentlichen aus mehreren in Reihe geschalteten Säulen bestehen, wobei die Säulen beliebig unter einander und zu einander absperrenbar sein müssen, sind Ventile über die Produktzu- und die Produktableitung ständig mit Druck beaufschlagt, des weiteren werden die Ventile in kurzen Zeitabständen wechselnd
20 geschaltet um z.B. bei unterschiedlichen Fraktionen (Produktspezifikationen) eine schnelle und scharfe Trennung zu ermöglichen. Da die Produkte in der Regel sehr teuer sind, erhöht das erfindungsgemäße Ventil aufgrund der geringen Schließwege zwischen AUF- und ZUstellung die Leistungsfähigkeit der gesamten Prozesschromatographie-Anlage. Insbesondere wichtig ist die hohe Ventilfunktionalität der Ventile, die in Form einer hohen Dichtigkeit bei gleichzeitig hoher
25 Anzahl von Schaltzyklen erreicht wird. Daher ist auch eine Anwendung in Batch-Chromatographie-Anlagen möglich.

Figuren:

- Figur A zeigt ein Vierer - Ventilblock mit Masterplatte
Figur A' zeigt das erfinderische Ventil mit einzelnen Bauteilen
30 Figur B zeigt beispielhaft eine sechseckige Masterplatte bzw. -stange
Figur C zeigt den bevorzugten konzentrischen Dichtbereich
Figur D zeigt eine besondere Ausführung der dichtenden Ventilspindelkontur

In Figur A sind vier erfinderische Ventile (1, 2, 3, 4), gemäss Figur A', auf einer gemeinsamen Masterplatte montiert, gezeigt.

In der Figur A' sind alle Ventileinzelteile auf einer gemeinsamen Masterplatte (10) dargestellt. In Figur A' ist zu erkennen, dass die Masterplatte (10) einen zentralen Zulaufkanal (11) für das Produkt hat und vom Zulaufkanal vier Querkanäle (14) abzweigen zu den auf der Masterplatte adaptierten Ventilen. Auf der Masterplatte können mindestens zwei weitere Ventile montiert werden, in dem weitere Ventilgehäuse (20) und Steuergehäuse (30) mit entsprechenden Befestigungselementen (z.B. Schrauben) mit der Masterplatte lösbar verbunden sind. Das Ventilgehäuse wird mittels des Dichtsitzes (11) zur Masterplatte zentriert und die Zentrierung des Steuergehäuses erfolgt mit einer Zentrierplatte (21), die in die Abschlussplatte (35) eingreift. Im Steuergehäuse ist ein Kolben (31) mit festverbundener beidseitig verlängerter Ventilspindel (37), um einen oberen und unteren Steuerraum (33, 34) im Steuergehäuse zu bilden. Die verlängerte Ventilspindel erstreckt sich auf der einen Seite bis zum Dichtsitz und auf der anderen Seite bis außerhalb des Steuergehäuses, um außerhalb des Ventils ggf. einen Stellungsmelder aufnehmen zu können. Die inneren Teile des Ventils sind mit elastischen Dichtungen versehen, so dass ein durchströmendes Produkt gezielt durch das Ventil geleitet wird, nicht nach außen entweichen kann, Produktraum und Steuerraum voneinander getrennt sind und eine Leckage bzw. Versagen einer Dichtung erkannt wird. Des Weiteren dienen die eingesetzten Dichtungen dazu, einzelne Ventilbauteile in ihren Ebenen zu dichten. Die Dichtung (32) am Kolben trennt oberen und unteren Steuerraum. Die zwei Dichtungen (36) trennen den unteren Steuerraum vom drucklosen Ventilraum, wobei die innere Dichtung zur Ventilspindel und die äußere Dichtung am Steuergehäuse dichten. Die Zentrierplatte (21) weist ebenfalls zwei Dichtung (22) in einer Ebene auf, so dass eine den Produktraum zur Ventilspindel dichtet und die andere eine Bypassströmung verhindert. Die Zentrierplatte hat eine Querbohrung (23), die durch die Querbohrung des Ventilgehäuses (24) bis nach außen verlängert ist, so dass sich zwischen Produktraum und Steuerraum ein druckloser Zwischenraum bildet. Die Querbohrungen signalisieren eine Leckage bzw. ein Versagen der produktseitigen Dichtungen.

Die Durchströmung des Ventils mit Produkt erfolgt über den zentralen Zulaufkanal, den Querkanal (14) und den Dichtsitz, so dass das Ende der Ventilspindelkontur umströmt wird und das Produkt durch den Ableitkanal (15) aus dem Ventil strömen kann. Die Produktdurchströmung wird verhindert, wenn z.B. eine eingesetzte Druckfeder (38) im oberen Steuerraum den Kolben mit Ventilspindel in die Kontur des Dichtsitzes drückt. Das Ventil öffnet, wenn z.B. im unteren Steuerraum die angeschlossene Druckluft, Druck aufbaut und die erzeugte Druckkraft größer ist als die Federkraft im oberen Steuerraum, so dass der Kolben sich anhebt, die Ventilspindel aus dem Dichtsitz löst, und ein flüssiger oder gasförmiger Stoff passieren kann.

In der Figur A sind drei weitere Positionen der Masterplatte mit Ventilen besetzt, um ein Vierer-Blockventil zu bilden.

Figur B zeigt den Querschnitt einer sechseckigen Stange bzw. sechseckigen Masterplatte (10), wobei in der sechseckigen Masterplatte der zentrale Zulaufkanal (13) und die Querkanäle (14) eingebracht sind, sowie an jeder äußeren Fläche eine Aufnahmebohrung der Dichtsitz eingebracht ist. Die Figur B zeigt deutlich, dass auf engem Raum sechs Ventile mit dem Ventilgehäuse (20) und Steuergehäuse (30) positioniert werden können und bei einer Sechseckstange sogar ein Mehrfaches von sechs Ventilen hintereinander auf engstem Raum handhabbar ist. Es ist dabei jedoch nicht zwingend erforderlich jede Ventilposition zu bestücken.

10 In der Figur C ist die spezielle Dichtkontur der Ventilspindel (37) und des Dichtsitzes (11) dargestellt. Es ist zu erkennen, dass der bevorzugte Dichtbereich ($X_2 - X_1$) größer als der hydraulische Querschnitt des Querkanals ist. Das hat den Vorteil, dass bei einer hohen Anzahl von Schaltzyklen bei hohen Differenzdrücken die dichtenden Konturen nicht verformt werden.

In der Figur D ist eine spezielle Form der dichtenden Ventilspindelkontur (37) dargestellt. Hier erfolgt beispielhaft die Herstellung einer sehr glatten dichtenden Oberfläche, durch das Anbringen einer Kugel (37'). Die Kugel ragt dabei teilweise in den Querschnitt der Ventilspindel und ein Teil der Kugel steht erhaben als Schließkontur zur Verfügung.

Ebenfalls bevorzugt ist eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, in welcher eine bestimmte Mengenstromsteuerung eingesetzt wird, die überraschenderweise zu einer weiteren Performancesteigerung führt und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist.

Bei der erfindungsgemäßen SMB Anlage wird der Betriebspunkt über die externen Ströme Feed Q_F , Extrakt Q_{Ex} und Raffinat Q_{Raf} sowie den internen Eluensstrom Q_I und die Taktzeit τ spezifiziert.

Es wurde nun eine Mengenstromsteuerung gefunden (siehe Figur 1), in welcher die Mengenströme Q_F , Q_{Ex} , Q_{Raf} und Q_I kontinuierlich gemessen und über die Drehzahl der entsprechenden Pumpen direkt geregelt (4 Pumpen Fahrweise) werden. Alternativ ist auch die Einstellung der Produktströme Q_{Ex} und Q_{Raf} über geeignete Regelventile anstelle von Austragspumpen möglich (2 Pumpen Fahrweise). Die Einhaltung der Gesamtmassenbilanz, und damit die korrekte Einstellung des Desorbensstromes Q_D als verbleibender externer Strom, wird durch die Füllstandsregelung in der Eluensvorlage erreicht. Diese Füllstandsregelung kompensiert die durch Störungen und/oder Messfehler zwangsläufig verursachten Abweichungen von der nominellen Massenbilanz und bestimmt

zusammen mit der Aufschaltung der sich aus den Bilanzen ergebenden nominellen Desorbensmenge

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

den Durchfluss an frisch zugeführtem Desorbens (Eluens):

5
$$Q_D = Q_D^0 + \Delta Q_D^{LIC} \quad (3)$$

Dieser Wert wird dann über die Durchflussregelung der Desorbensmenge eingestellt und mittels kontinuierlicher Durchflussmessung überwacht.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform wird in die Recycleleitung nach Zone IV (Figur 1) eine kontinuierliche online Analysenmessung QIS eingebracht. Diese löst im Falle einer
10 Verunreinigung des rückgeführten Lösungsmittelstroms (z.B. Durchbruch von Produkt aus Zone IV) eine entsprechende Ventilschaltung aus, so dass der verunreinigte Lösungsmittelstrom ausgeschleust und nicht in die Eluensvorlage zurückgeführt wird.

Die zusätzliche Durchflussmessung im Recyclestrom dient bei qualitätsbedingter Ausschleusung des Recyclestromes zur Bestimmung von Q_{Dest} , im bestimmungsgemäßen Betrieb wird durch die
15 Ausnutzung der mit der Messung des Durchflusses Q_{Dest} erzielten Redundanz bei den Mengestrommessungen und -bilanzen eine Messdatenvalidierung (Data Reconciliation) für sämtliche Mengenströme vorgenommen und damit die Genauigkeit der Mengestromregelung zusätzlich erhöht.

Die erfindungsgemäße Mengestromregelung ermöglicht – insbesondere durch den Verzicht auf
20 eine Druckregelung zur Schließung der Massenbilanz – eine genauere und robustere Einstellung der Mengenströme zur Sicherung der Trennleistung der Anlage.

Die ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Ausführung einer Kombination von Anlagen- und Regelungskonzept ermöglicht sowohl den Betrieb mit geschlossenem als auch mit offenem
25 Kreislauf. Bei offenem Kreislauf kann mittels der online Analysemessung in der Recycleleitung eine evtl. Verunreinigung direkt ausgeschleust werden. Im konventionellen Kreislaufbetrieb ist eine Ausschleusung von Verunreinigungen nur über die Produktströme möglich und somit mit einem Verlust an Ergebnis verbunden.

Die Redundanz bei den erfindungsgemäß vorgesehenen Mengenstrommessungen und der darauf aufbauende Messfehlerabgleich für die Durchflussmessungen erhöht zusätzlich die Genauigkeit der Mengenstromregelung und sichert damit die Erfüllung der Trennaufgabe.

5 Mit dem erfindungsgemäßen Anlagen- und Regelungskonzept werden variable Totvolumina und die damit verbundenen Prozessstörungen vermieden. Spezielle Gegenmaßnahmen wie z.B. das asynchrone Schalten der Ventile sind somit nicht mehr erforderlich.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung illustrieren ohne sie jedoch einzuschränken:

10 Figur 5 zeigt die Integration des Mehrsäulen Chromatographie Prozesses in ein Gesamtverfahren zur Herstellung von chemischen und pharmazeutischen Substanzen am Beispiel von Razemischen Substanzen. Es besteht die Möglichkeit direkt ohne Zwischenspeicher nach der Reaktion die Reaktionsmischung kontinuierlich in die Chromatographieanlage zu leiten. Weiterhin ist die direkte Aufarbeitung und das Recycling des Lösungsmittels aus den Produktströmen Extrakt und Raffinat in die Eluentvorlage möglich. Die Qualität des Eluenten muss vor erneuter Verwendung
15 in der Chromatographieanlage gemessen und eingestellt werden. Dazu bieten sich je nach geforderter Eluentzusammensetzung eine Reihe von offline Methoden (wie z.B. GC und HPLC) und online Methoden (wie z.B. Ultraschall, kapazitativ, NIR) an. Aus einem Feedbehälter wird in einem weiteren Behälter das Feedgemisch von fester oder fließfähiger Konsistenz in der spezifizierten Eluentzusammensetzung vorgelegt. Extrakt und Raffinat werden aus der Chromatographie Anlage Verdampfern zu geführt und das verdampfte Lösungsmittel in die Eluentvorlagebehälter recyclet. Frisches Lösungsmittel wird aus verschiedenen Eluentvorlagebehältern je nach Anzahl der an der Eluentmischung beteiligten Lösungsmittel zudosiert, bis die geforderte Eluentspezifikation in der Eluent-Zufuhr zur Chromatographie Anlage erreicht ist. Das nach den
20 Verdampfern eingegangte Produkt wird in Behältern gespeichert und in der weiteren Produkt-aufarbeitung in der Regel kristallisiert, gefiltert, getrocknet. Das Nebenprodukt – im Beispielfall das „falsche“ Enantiomer - wird meist aus wirtschaftlichen Gründen re-racemisiert (häufig z.B. durch pH oder Temperatur Wechsel) und nach Qualitätskontrolle dem aus der originären Reaktionsstufe kommenden Feedgemisch zugesetzt.

Figuren

Bezugszeichen zu den Figuren

5	1,2,3,4	Ventile
	10	Masterplatte
	11	Dichtsitz
	12	Dichtungen des Dichtsitzes
	13	Zulaufkanal
10	14	Querkanal
	15	Ableitkanal
	16	
	20	Ventilgehäuse
15	21	Zentrierplatte
	22	Dichtungen der Zentrierplatte
	23	Querbohrung Zentrierplatte
	24	Querbohrung Ventilgehäuse
20	30	Steuergehäuse
	31	Kolben
	32	Dichtungen
	33	Unterer Steuerraum
	34	Oberer Steuerraum
25	35	Abschlussplatte
	36	Dichtungen der Abschlussplatte
	37	Ventilspindel
	37	Kugel
	38	Druckfeder
30		

Patentansprüche

1. Verfahren zur Trennung eines Stoffgemisches mit Hilfe eines Gegenstrom-Chromatographieverfahrens, bei dem einer aus mehr als einer hintereinandergeschalteten, mit einem Adsorbens gefüllten Chromatographiesäulen bestehenden Säulenschaltung ein zu
5 trennendes Stoffgemisch und das Eluens kontinuierlich zugeführt werden und an anderen Stellen der Säulenschaltung ein mindestens eine abgetrennte Komponente enthaltender Extraktstrom, sowie ein mindestens eine andere Komponente enthaltender Raffinatstrom kontinuierlich entnommen werden und bei dem eine Relativbewegung zwischen einer aus dem Stoffgemisch und dem Eluens bestehenden flüssigen, mobilen Phase und dem Ad-
10 sorbens in fester Phase durch sequentielles Öffnen von Flüssigkeitszugabe- und -entnahmestellen entlang der Säulen erzeugt wird, dadurch gekennzeichnet, dass nur eine Eluenszufuhrpumpe und ein Eluenausgleichsbehälter, aber keine Kreislaufpumpe im Kreislauf eingesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass höchstens 4 Pumpen im
15 Chromatographiekreislauf eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindesten eine Austragspumpe, Extrakt oder Raffinataustrag, durch ein Regelventil ersetzt ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine automatische Aus-
schleusung von verunreinigtem Eluent im Kreislauf über eine online Detektion und ein
20 Regelventil ermöglicht wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass durch Messung des Recyclatstromes und die damit erzielte Redundanz über einen Messdatenabgleich die Genauigkeit der Mengenstromsteuerung erhöht wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Mengenstromregelung
25 die Einhaltung der Gesamtmassenbilanz durch eine Füllstandsregelung im Eluenausgleichsbehälter erreicht wird.
7. Modulare Ventiltechnik (MVS), bestehend aus einer Masterplatte, auf der mindestens ein Ventil, bestehend aus einem Ventilgehäuse und einem Steuergehäuse, wobei das Steuer-
gehäuse einen innen liegenden Pneumatikraum hat, der durch einen Kolben mit Dichtung
30 in einen unteren Steuerraum und einen oberen Steuerraum geteilt und der untere Steuer-
raum durch eine Abschlussplatte und zusätzliche Dichtungen vom Ventilgehäuse getrennt
ist, wobei am Kolben eine verlängerte Ventilspindel sitzt, die durch das Ventilgehäuse bis

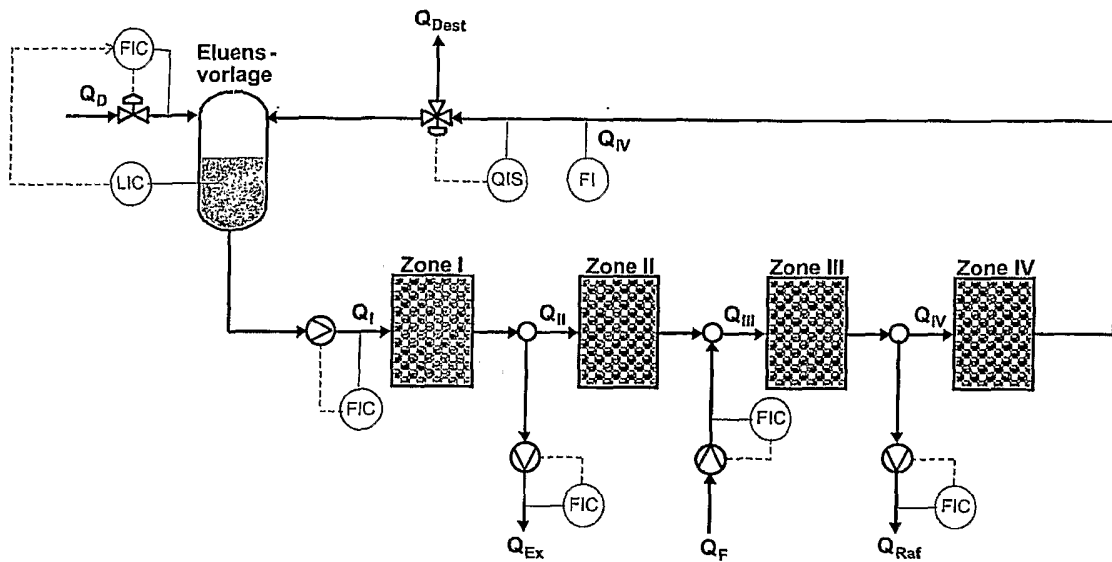
zum Dichtsitz im Bereich der Masterplatte verläuft, das Ventilgehäuse und das Steuergehäuse mit einer Zentrierplatte mit Dichtungen zueinander fixiert sind, das Ventilgehäuse mit einer zweiten Fixierung, dem Dichtsitz mit zugehörigen Dichtungen, zur Masterplatte positioniert ist, so dass über einen Zulaufkanal mit seitlichem Querkanal in der Masterplatte eine Kanalverbindung durch den Dichtsitz in den Produktraum des Ventilgehäuses geschaffen ist wobei aus dem Produktraum wiederum ein Ableitkanal für den Produktaustritt vorhanden ist, wodurch mit dem Zulaufkanal zusammen ein Durchflusskanal gebildet wird, weiterhin ist die Ventilspindel zum Kolben beidseitig verlängert, so dass zum Einen die Ventilspindel durch den oberen Stellraum bis außerhalb des Stellgehäuses reicht und zum anderen die Ventilspindel durch das Ventilgehäuse bis in den Dichtsitz verlängert ist, wobei die Ventilspindel eine dichtende Kontur zum Ventilsitz hat und in Zustellung den verlängerten Querkanal vollständig verschließt und den Produktdurchfluss verhindert, montiert ist.

8. MVS gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es auf einer Masterplatte in Form einer sechseckigen Stange aufgebaut ist.

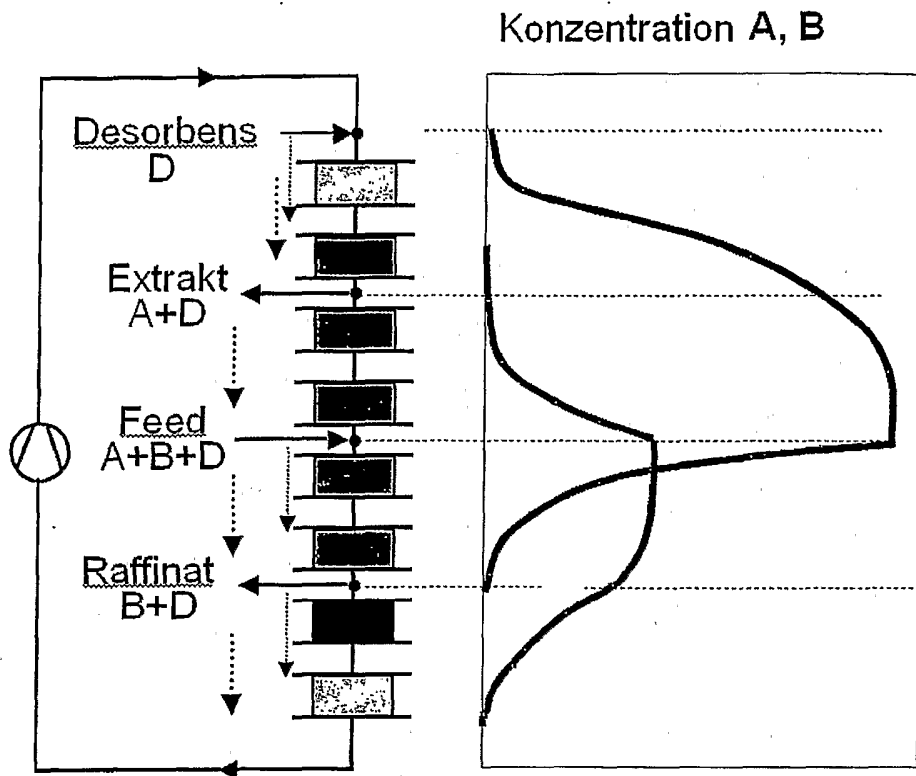
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Ventilsystem, gemäß Anspruch 6 verwandt wird.

10. Verfahren zur Herstellung eines Produktes, dadurch gekennzeichnet dass das aus der Reaktion kommende Produktgemisch direkt in ein Verfahren nach Anspruch 1 eingespeist und danach aufgearbeitet wird.

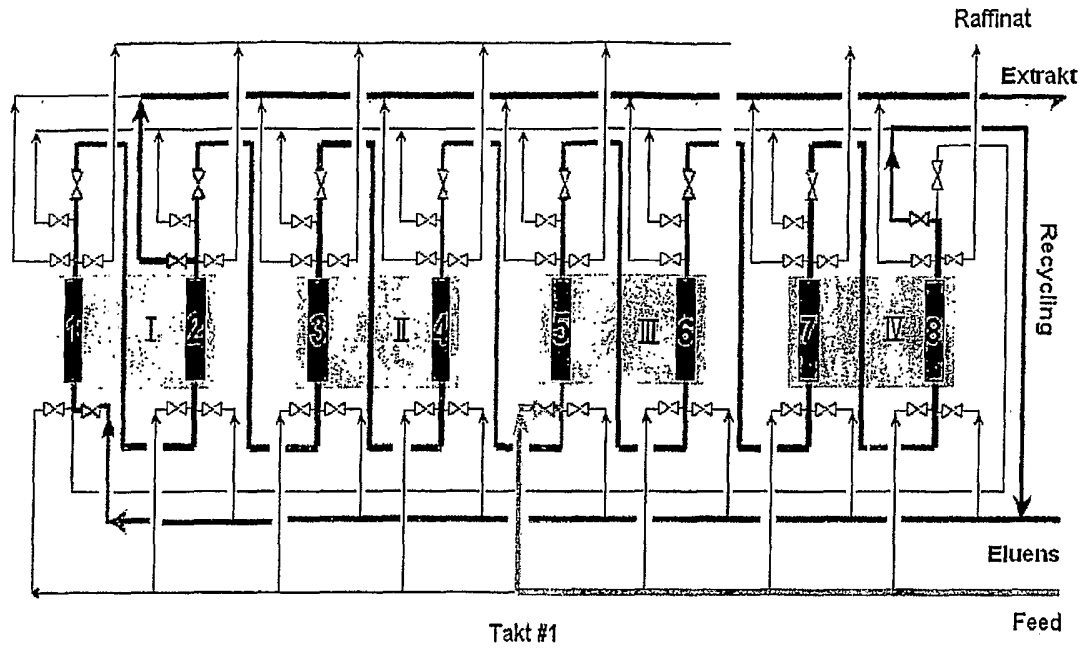
Figur 1



Figur 2



Figur 3 Takt 1 des SMB-Zyklus



Figur 4 Takt 2 des SMB-Zyklus

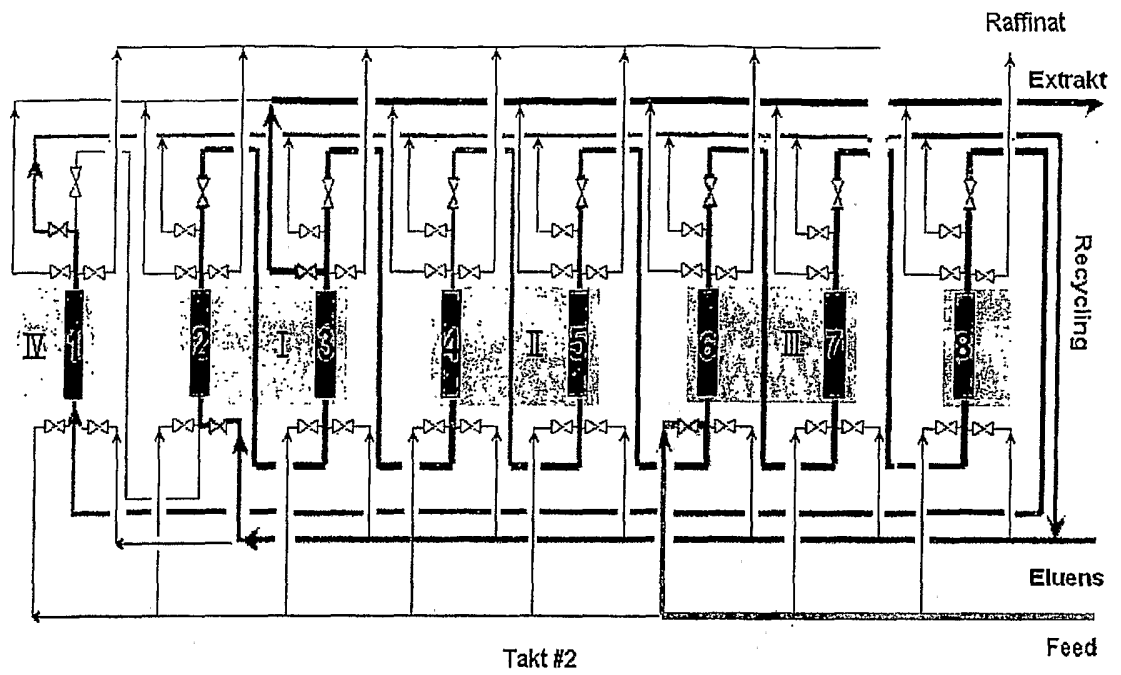


Fig. 5: Beispiel einer Racemattrennung

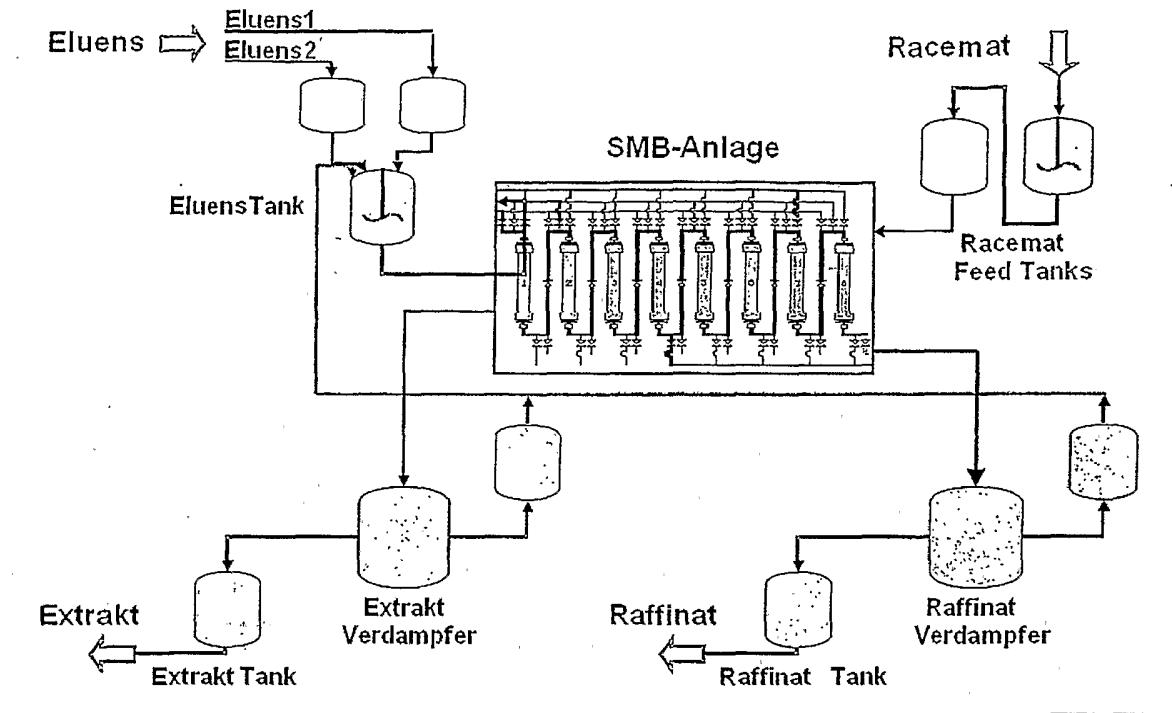


Fig 6

