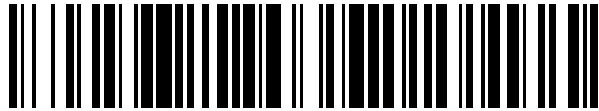


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 679**

51 Int. Cl.:

**B01D 15/18** (2006.01)

**B01D 15/36** (2006.01)

**B01J 47/02** (2006.01)

**B01J 47/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2004 E 10179291 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2316551**

54 Título: **Un sistema de lecho móvil simulado**

30 Prioridad:

**25.02.2003 US 449784 P**

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

**25.02.2013**

73 Titular/es:

**DUPONT NUTRITION BIOSCIENCES APS  
(100.0%)**

**Langebrogade 1, Postboks 17  
1001 Copenhagen K, DK**

72 Inventor/es:

**PAANANEN, HANNU;  
KUISMA, JARMO;  
HEIKKILÄ, HEIKKI;  
RAVANKO, VILI;  
LEWANDOWSKI, JARI y  
KÄRKI, ARI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 396 679 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Un sistema de lecho móvil simulado.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un sistema para fraccionar una disolución en dos o más fracciones enriquecidas ventajosamente con diferentes componentes usando resinas con un pequeño tamaño de perla. Particularmente, la presente invención se refiere a un sistema para fraccionar una disolución mediante un procedimiento cromatográfico de lecho móvil simulado (SMB, por sus siglas en inglés) usando resinas con un pequeño tamaño de perla. El sistema de la invención se puede aplicar al fraccionamiento de disoluciones como disoluciones de melazas, disoluciones de vinaza y licores de cocción al sulfito, por ejemplo. El sistema SMB puede ser continuo o secuencial, o comprender 10 una combinación de un procedimiento continuo y un procedimiento secuencial. El sistema de la invención se aplica especialmente a fraccionamientos en columnas a escala industrial.

**Antecedentes de la invención**

15 La eficacia de las columnas cromatográficas se puede expresar como el número de platos teóricos. La ecuación de van Deemter da la altura equivalente de un plato teórico (HETP, por sus siglas en inglés), que es dependiente del tamaño de perla, la velocidad de difusión y el caudal lineal.

En el caso de la cromatografía industrial, donde se utilizan velocidades de fluido relativamente altas, se puede usar una versión simplificada de la ecuación de van Deemter:

$$\text{HETP} = A d_p + B d_p^2 u$$

Donde

20  $d_p$  = el tamaño de perla

$u$  = velocidad lineal intersticial

$A = 2A_m/(ud_p)$

$B = 2\varepsilon/(1-\varepsilon)(K'_i/1+K'_i)2/(15D_iK_i)$

$A_m$  = coeficiente de mezcla axial

25  $K_i$  = coeficiente de reparto para el componente  $i$

$K'_i$  = factor de capacidad para el componente  $i$

$\varepsilon$  = porosidad del lecho

$D_i$  = coeficiente de difusión para el componente  $i$  en la fase sólida

La caída de presión puede ser estimada usando la ecuación de Blake-Kozeny

30 
$$\Delta P/L = (((1-\varepsilon)^2)/\varepsilon^3)(150\mu/d_p^2)u$$

Donde

$\Delta P$  = caída de presión

$\varepsilon$  = porosidad del lecho

$\mu$  = viscosidad del fluido

35  $L$  = longitud del lecho

$u$  = velocidad lineal intersticial

A la misma velocidad lineal, la misma porosidad del lecho, la misma dispersión y el mismo número de platos teóricos, se pueden calcular los gráficos presentados en la Figura 1, que ilustran la capacidad y las caídas de presión frente al tamaño de perla.

40 Los gráficos de la Figura 1 indican claramente que se puede alcanzar una eficacia mucho más alta con un tamaño de perla más pequeño. Se pueden usar lechos de resina más cortos con un tamaño de perla más pequeño para dar el mismo número de platos teóricos. La caída de presión aumenta al disminuir el tamaño de perla, pero este aumento es limitado por la disminución simultánea de la longitud del lecho necesitado para el mismo número de platos teóricos en un sistema. Este método se ha usado en la mejora del rendimiento de columnas a escala

analítica. Giacobello et al. han mostrado un gráfico similar en Journal of Chromatography A, 872 (2000) 23-35.

En columnas a escala industrial se ha probado este método pero con poco éxito.

Se han advertido los siguientes problemas:

- 5           - la caída de presión a través del lecho de material de relleno de la columna aumenta demasiado y limita el caudal,
- los picos cromatográficos forman cola en gran medida, causando dilución excesiva y picos que se solapan,
- la HETP no disminuye de acuerdo con lo esperado, y el lecho cromatográfico tiene que ser más largo que lo esperado,
- la capacidad conseguida es menor que la esperada como el resultado del caudal disminuido,
- 10          - con las disoluciones de alimentación concentradas y las altas cargas de alimentación usadas en la cromatografía a escala industrial los problemas anteriores han sido prohibitivos.

15          Se ha usado un tamaño medio de perla en el intervalo de 300-360  $\mu\text{m}$  para sistemas cromatográficos en el campo de los edulcorantes. Este intervalo ha ofrecido el mejor compromiso entre el diseño actual de hardware y el rendimiento, y casi todos los proveedores de cromatografía a escala industrial usan estos tamaños de resina, con una longitud total de lecho de resina en el intervalo 14-24 metros. Sólo se conoce una compañía que usa una resina en el intervalo de 220-240  $\mu\text{m}$  y, de hecho, consigue similar resolución con un lecho de resina de sólo 8 metros. Sin embargo, las altas caídas de presión a través de los lechos de resina limitan el caudal lineal en este sistema y la muy alta capacidad esperada no se ha alcanzado.

20          La patente de EE.UU. 4.673.507 (Brown) describe un aparato y un procedimiento para intercambio iónico. Se consigue una distribución de flujo de fluido sustancialmente uniforme a través del área de sección transversal del lecho empleando resinas de un tamaño de perla pequeño y que son mantenidas en una condición sobrerrellenada. En esta publicación de patente se muestran lechos poco profundos con una alta relación D/L.

25          La patente de EE.UU. 4.537.217 (Allen) describe un aparato separador de fluidos y un método de distribución de fluidos adaptado para aplicaciones cromatográficas. El aparato separador de fluidos comprende platos de distribución, que tienen canales recursivos en un lado del plato y orificios distribuidos uniformemente en el otro lado del plato. Sin embargo, hay varias desventajas relacionadas con esta realización. Una de las realizaciones es aplicable como tal sólo en una columna, que es cuadrada en sección transversal. Para columnas circulares el aparato de separación comprende aberturas de distribución, que están situadas dentro de áreas definidas por los perímetros de círculos concéntricos. Sin embargo, la aplicación para columnas con una sección transversal circular es muy difícil de aumentar a escala para usarse en columnas con un diámetro sustancialmente mayor que 0,3 m.

35          La solicitud de patente internacional WO 01/54790 (Amalgamated Res. Inc.) describe un aparato de columna para un sistema de procesamiento de fluidos que contiene un lecho poco profundo de material entre los fractales transportadores de fluido de una gran área superficial activa. En dicho aparato dicho lecho poco profundo de material se ha provisto como una columna que tiene mayor diámetro que altura. Una ventaja de esta invención es que no se requiere un lecho sobrerrellenado para obtener una distribución de flujo uniforme a través del aparato.

            Biressi G. et al. (Journal of Chromatography A, 876 (2000) 3-15) indican que la longitud óptima de la columna depende del tamaño de partícula de la resina usada. Cuanto más pequeño es el tamaño de partícula más corta será la longitud óptima de la columna.

**Definiciones relacionadas con la invención**

40          En la presente invención, un compartimento se refiere a una sección del equipo cromatográfico que contiene un lecho de material de relleno de columna y que comprende una parte anterior para distribuir el fluido a la parte media que comprende el lecho de material de relleno, y una parte posterior para recoger el fluido de esta parte media.

45          Un compartimento de alimentación se refiere a una sección del equipo cromatográfico que recibe el fluido de alimentación. En un SMB secuencial, típicamente, un compartimento recibe el fluido de alimentación. También es posible construir un SMB secuencial para que la alimentación entre en más que un compartimento. En un SMB continuo todos los compartimentos reciben típicamente el fluido de alimentación una vez durante cada ciclo, y por lo tanto todos los compartimentos pueden ser también compartimentos de alimentación.

            Una columna puede estar compuesta de uno o varios compartimentos.

**Breve descripción de las figuras**

50          La Figura 1 muestra la capacidad y caídas de presión frente al tamaño de perla.

La Figura 2 muestra el perfil de conductividad en la salida de la columna en el Ejemplo 4.

### Descripción de la invención

5 El sistema de separación de la invención tiene el objetivo de conseguir una HETP de un orden de magnitud más pequeño usando un tamaño de perla de resina que es mucho más pequeño que el usado actualmente en sistemas industriales. Disminuir el tamaño de perla en un 50% disminuiría la HETP teóricamente hasta en un 75%. Si se puede mantener el mismo caudal en tal sistema, la capacidad sería cuatro veces más alta que en los sistemas conocidos. En la práctica tales aumentos no son posibles debido a limitaciones técnicas, pero es posible doblar o incluso triplicar la capacidad actual. Sin embargo, esto no ha tenido éxito en sistemas de escala industrial debido a los problemas descritos anteriormente.

10 La presente invención se refiere a un sistema de lecho móvil simulado (SMB) para fraccionar una disolución en dos o más fracciones, comprendiendo el sistema al menos dos compartimentos que comprenden un dispositivo de distribución, un lecho de resina y un dispositivo de recogida, en donde al menos uno de los compartimentos sirve como compartimento de alimentación. El sistema se caracteriza porque el diámetro de los compartimentos es al menos aproximadamente un metro y la altura de los compartimentos es de aproximadamente 0,2 a  
15 aproximadamente 2,0 m, y los compartimentos están uniformemente y totalmente rellenos con una resina de intercambio iónico basada en un polímero con un tamaño de perla en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  como material de relleno de la columna, y la resina tiene una distribución de tamaños uniforme, y en donde el volumen de mezcla de los gradientes de concentración entre diferentes componentes causados por los dispositivos de distribución y recogida en los compartimentos y las tuberías intermedias entre los  
20 lechos de resina de dos compartimentos adyacentes no es más que 5% del volumen de cada uno de los compartimentos adyacentes, y el volumen de mezcla de los gradientes de concentración se mide inyectando en el sistema un gradiente de concentración que tiene un volumen de gradiente original, que es el volumen en el que la concentración de la alimentación en el sistema aumenta de 1 g/100 ml a 45 g/100 ml, midiendo la cantidad de volumen que hace falta para que la concentración aumente hasta el valor del gradiente de concentración inyectado  
25 en la salida del sistema medido, determinando el volumen de mezcla descontando el volumen de gradiente original del volumen medido del gradiente de salida.

Las realizaciones preferidas de la invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

Según la presente invención, los problemas relacionados con los sistemas industriales conocidos que usan un pequeño tamaño de perla han sido solucionados con los siguientes parámetros:

30 1. Cuanto más pequeño es el tamaño de perla, más cortos compartimentos se pueden usar.

Si la HETP disminuye en un 75%, entonces también se puede disminuir la altura del compartimento en aproximadamente la misma cantidad (= 50-75%). Esto minimiza el aumento de caída de presión causado por el menor tamaño de perla, y permite mantener caudales lineales similares con razonables valores de presión.

35 2. El movimiento de la resina en el compartimento es minimizado. Esto se puede realizar en la práctica rellenando el compartimento de resina totalmente, para que durante la operación normal el compartimento permanezca lleno y uniforme.

3. Los compartimentos son uniformemente y completamente rellenos con el material de relleno. Esto significa que la resina tiene una distribución de tamaños uniforme y estrecha, y el sistema de relleno permite la consecución de un llenado uniforme.

40 4. Cuando los compartimentos son cortos, es importante minimizar el volumen de mezcla causado por los dispositivos de distribución y recogida en los compartimentos y las tuberías intermedias entre los compartimentos.

45 Los compartimentos usados en el sistema de la presente invención se llenan con una resina de intercambio iónico basada en un polímero que tiene un tamaño de perla en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de aproximadamente 125 a aproximadamente 160  $\mu\text{m}$ . En una realización preferida de la invención, el compartimento se llena con una resina de intercambio iónico basada en un polímero que tiene un tamaño de perla de aproximadamente 125 a aproximadamente 130  $\mu\text{m}$ . La resina debe tener una distribución de tamaños uniforme. Preferiblemente el 75% y más preferiblemente el 80% de las perlas de resina están dentro del intervalo  $\pm 20\%$  del tamaño medio de perla.  
50

El material de relleno de la columna se puede seleccionar de resinas de intercambio catiónico y resinas de intercambio aniónico. La resina se selecciona dependiendo de la mezcla de materia prima a ser fraccionada y/o los productos a ser recuperados. Las resinas y sus propiedades son bien conocidas por los expertos en la técnica.

55 La base polimérica de la resina se refiere a un esqueleto de estireno o acrílico. El esqueleto acrílico procede preferiblemente de acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de metilo o acrilonitrilo o ácidos

acrílicos o mezclas de los mismos. El esqueleto de estireno o acrílico puede ser reticulado con un agente de reticulación, p.ej., divinilbenceno (DVB). Un grado de reticulación adecuado es de aproximadamente 1 a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 8%.

5 La resina de intercambio catiónico puede ser una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte o una resina de intercambio catiónico de ácido débil. La resina de intercambio catiónico puede estar en una forma de metal monovalente y/o divalente, tal como una forma de  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ , o una forma de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y/o  $\text{Sr}^{2+}$ . También pueden ser útiles resinas en forma de  $\text{H}^+$  o  $\text{NH}_4^+$ . Sin embargo, también se pueden usar otras formas iónicas.

10 La resina de intercambio aniónico puede ser una resina de intercambio aniónico de base fuerte o de base débil, que tiene preferiblemente un esqueleto acrílico. Las resinas de intercambio aniónico pueden estar en forma de  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  o  $\text{SO}_4^{2-}$ . Sin embargo, también se pueden usar otras formas iónicas.

Un material de relleno de columnas preferido en el sistema de la invención es una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte en una forma de metal monovalente, que está predominantemente en forma de  $\text{Na}^+$  y/o  $\text{K}^+$ . Otro material de relleno de columnas preferido en el sistema de la invención es una resina de intercambio catiónico de ácido débil en una forma de metal monovalente, que está predominantemente en forma de  $\text{Na}^+$  y/o  $\text{K}^+$ .

15 Las resinas pueden ser resinas de tipo macroporoso o resinas de tipo gel. Preferiblemente las resinas son resinas de tipo gel.

Los fabricantes de resinas son, por ejemplo, Finex, Dow, Bayer y Rohm & Haas.

También son útiles como materiales de relleno de columnas las zeolitas, piropolímeros carbonosos y carbón activado unido a un polímero.

20 El compartimento del sistema de la presente invención es típicamente corto/poco profundo. La altura del compartimento es, preferiblemente, aproximadamente 0,2 a 2,0 metros. Más preferiblemente, la altura del compartimento es aproximadamente 0,5 a 1,5 metros. La altura óptima del compartimento está relacionada con el tamaño de perla, como muestran las siguientes realizaciones preferidas.

25 En una realización preferida de la invención, el tamaño de perla de la resina es de aproximadamente 100 a aproximadamente 160  $\mu\text{m}$ . La altura óptima del compartimento está entre 0,5 y 1,0 metros, y la relación del diámetro a la altura del compartimento está en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 12. La altura total del lecho de resina es típicamente de 2 a 6 metros.

30 En otra realización preferida de la invención, el tamaño de perla de la resina es de aproximadamente 170 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . La altura óptima del compartimento está entre 1,0 y 2,0 metros, y la relación del diámetro a la altura del compartimento es de aproximadamente 2 a 6. La altura total del lecho de resina es típicamente de 6 a 15 metros.

La altura del compartimento corresponde preferiblemente a la altura del lecho de resina en dicho compartimento. El volumen del compartimento corresponde preferiblemente al volumen del lecho de resina relleno en dicho compartimento.

35 El movimiento de la resina en el compartimento debe ser minimizado. Esto se hace en la práctica rellenando el compartimento totalmente con la resina para que durante la operación normal el compartimento permanezca lleno. De acuerdo con la presente invención, el compartimento tiene un relleno uniforme. Relleno uniforme significa que el compartimento está totalmente relleno con una resina que tiene una distribución de tamaños uniforme, de una manera que permite la consecución de una resistencia igual/uniforme de flujo a través del área de sección transversal entera del lecho de resina en el compartimento. Preferiblemente, el relleno uniforme se mantiene esencialmente sin cambios durante la operación normal. Los compartimentos se diseñan preferiblemente para que la presión mecánica causada por la resina pueda ser tolerada.

45 Los sistemas SMB se realizan normalmente con compartimentos y/o columnas múltiples en serie, que forman el lecho cromatográfico total. Un sistema SMB industrial típico puede comprender 2-20 compartimentos y/o columnas. La relación rendimiento/coste óptima se puede conseguir normalmente con sistemas que comprenden 3-8 compartimentos y/o columnas. Los compartimentos y/o columnas están llenos con material de relleno, que hace la separación cromatográfica real. Entre los compartimentos y/o columnas individuales el fluido que se mueve en el sistema es recogido del lecho de material de relleno de la columna corriente arriba en una tubería con un dispositivo de recogida. La tubería puede contener instrumentos en línea, como un medidor de densidad, medidor de conductividad, polarímetro, refractómetro, medidor de presión, etc. La tubería normalmente va hacia una bomba, que actúa como un intensificador de presión entre los compartimentos y/o columnas. La descarga de la bomba va a través de una tubería hacia el siguiente compartimento y/o columna corriente abajo. También esta tubería puede contener instrumentos en línea, como un medidor de flujo, medidor de presión, etc. Un dispositivo de distribución distribuye el flujo hacia la parte superior del lecho de resina en el siguiente compartimento y/o columna corriente abajo.

- 5 Cada lecho de resina hace una cierta cantidad de separación, que se basa en los factores de separación entre los componentes presentes en la alimentación y la longitud del lecho. Si el factor de separación es 1, los componentes no son separados en absoluto. Si el factor de separación difiere de 1, los componentes serán separados, si está disponible un lecho cromatográfico suficientemente largo. Si el factor de separación es más alto que 2 o más pequeño que 0,5 pero diferente de 1, un lecho cromatográfico relativamente corto puede proporcionar buena separación. En la mayoría de aplicaciones para el azúcar, los factores de separación son normalmente de 0,5 a 0,9 o de 1,1 a 2, lo que significa que los picos son separados sólo en una cantidad relativamente pequeña en cada columna individual.
- 10 La mezcla entre compartimentos y/o columnas causada por el (los) dispositivo(s) de recogida, dispositivo(s) de distribución, tuberías, instrumentación en línea, bombas, etc. debe ser siempre un orden de magnitud más pequeña que la separación efectuada por cada lecho de resina. De lo contrario, la mezcla entre compartimentos y/o columnas destruye o reduce significativamente la separación, que el lecho de resina consigue. Si cada lecho puede separar los componentes deseados en un 20% del volumen del lecho y el volumen de mezcla real entre los lechos es 10% del volumen del lecho, esto naturalmente disminuirá la eficacia de separación en un 50% aproximadamente.
- 15 Se debe apuntar que este volumen de mezcla no está directamente relacionado con los volúmenes físicos reales de las tuberías, bombas, dispositivos de distribución y recogida, etc. El volumen de mezcla es dependiente de lo bien que estén funcionando los dispositivos de distribución y recogida. Sólo se puede medir por métodos de ensayo adecuados. Se puede hacer un ensayo inyectando un gradiente de concentración pronunciado (la concentración aumenta, por ejemplo, de 1 a 45 g/100 ml en un volumen muy pequeño, como 1 litro) en el sistema y midiendo hasta
- 20 qué punto este gradiente se hace menos pronunciado por la mezcla causada en las tuberías, bombas, dispositivos de distribución y recogida, etc., que están típicamente entre los compartimentos y/o columnas. La mezcla en el lecho de resina debe ser minimizada en el sistema de ensayo. Midiendo cuántos litros hacen falta para que la concentración aumente de 1 a 45 g/100 ml en la salida del sistema medido, se puede determinar el volumen de mezcla descontando el volumen del gradiente original del volumen medido del gradiente de salida.
- 25 Particularmente, dado que el compartimento y/o columna es corto/poco profundo (0,2-2,0 m), es importante minimizar el volumen de mezcla causado por el dispositivo de distribución y de recogida dentro del compartimento. De manera similar, es importante minimizar el volumen de mezcla en las tuberías intermedias entre los compartimentos adyacentes.
- 30 El volumen de mezcla se refiere a la mezcla de los frentes del fluido en los dispositivos de distribución y de recogida y en las tuberías intermedias entre los compartimentos adyacentes. El volumen de mezcla en el sistema no debe exceder de 5% del volumen del compartimento. Preferiblemente, no debe ser más que 2%. En un compartimento con una altura de 1 m, el volumen de mezcla no debe exceder de 5 cm y debe ser preferiblemente menor que 2 cm del compartimento.
- El sistema de la presente invención permite el uso de compartimentos que tienen un diámetro de 1 metro o más.
- 35 Preferiblemente el dispositivo de distribución distribuye el fluido hacia un compartimento uniformemente, con un mínimo tiempo de retardo, con una mínima distribución de tiempos de retardo y con una mínima mezcla de los frentes de fluido.
- 40 Preferiblemente el dispositivo de recogida recoge el fluido de un compartimento uniformemente, con un mínimo tiempo de retardo, con una mínima distribución de tiempos de retardo y con una mínima mezcla de los frentes de fluido.
- 45 El fluido es también distribuido y/o recogido con mínima turbulencia en toda la sección transversal del compartimento. La escasez de tiempo de retardo y la mínima distribución de tiempos de retardo en la distribución y/o recogida del fluido en una operación de separación potencia la separación de las fracciones deseadas. Preferiblemente, cuando se usa el dispositivo de distribución y/o recogida por ejemplo en una columna cromatográfica, los volúmenes de mezcla de los frentes de fluido están al mínimo. El pequeño volumen de mezcla del frente de fluido permite una mejor utilización del material de relleno de la columna. Esto significa que se puede conseguir una mejor separación de los productos deseados con una cantidad más pequeña de material de relleno de la columna.
- 50 El frente de fluido significa el gradiente de concentración entre diferentes componentes en la fase móvil, por ejemplo el gradiente de concentración entre la alimentación y el eluyente. El tiempo de retardo en el dispositivo de distribución y/o recogida es el volumen del dispositivo dividido por el caudal del fluido. La distribución de tiempos de retardo es la extensión de los tiempos de distribución/recogida. Una distribución de tiempos de retardo mínima significa que el fluido introducido en un compartimento y/o una columna es distribuido desde cada punto en el dispositivo de distribución esencialmente al mismo tiempo, o que el fluido que fluye fuera de un compartimento y/o
- 55 una columna es recogido desde cada punto en el dispositivo de recogida esencialmente al mismo tiempo.
- Se describe un dispositivo de distribución y/o recogida preferido en una solicitud en tramitación con la presente, PCT/FI03/00989.

En una realización de la invención, el compartimento de alimentación del sistema es más corto que uno o más de los otros compartimentos del sistema. El compartimento de alimentación puede ser más corto que todos los demás compartimentos del sistema. En una realización de la invención, el compartimento de alimentación es más corto que el siguiente compartimento del sistema.

5 Opcionalmente, el sistema de la presente invención comprende un compartimento de alimentación que es corto/poco profundo comparado con la altura total de la columna cromatográfica. La altura del compartimento de alimentación es preferiblemente igual a o menor que 1/6 de la altura total de los compartimentos del equipo. Más preferiblemente, la altura del compartimento de alimentación es igual a o menor que 1/8 de la altura total de los compartimentos del equipo.

10 En las realizaciones anteriores de la invención, donde el compartimento de alimentación es corto/poco profundo, el volumen de mezcla combinado de los frentes de fluido no es más que 5%, preferiblemente no más que 2% del volumen del más corto de los compartimentos adyacentes.

15 El uso del compartimento de alimentación poco profundo mejora adicionalmente las cifras de rendimiento del equipo SMB y el proceso de separación esencialmente. El llamado fenómeno de digitación viscosa es sustancialmente minimizado, y el efecto de formación de colas de los cromatogramas es entonces disminuido de manera correspondiente. El efecto de formación de colas de los cromatogramas es un problema real de las aplicaciones cromatográficas industriales, donde los flujos lineales y las cargas de sustancias secas son intensos. Además, el diseño de compartimento de alimentación poco profundo minimiza el movimiento de la resina. El movimiento de la resina en una columna es aleatorio, y como es irregular y turbulento, mezcla las fronteras y disminuye los resultados de separación de un procedimiento SMB.

20 El sistema de la presente invención se puede aplicar al fraccionamiento de disoluciones tales como disoluciones de melaza, disoluciones de vinaza y licores de cocción al sulfito usando un método SMB. El método SMB puede ser continuo o secuencial, o comprender una combinación de un procedimiento continuo y un procedimiento secuencial.

Preferiblemente el método SMB es un método SMB secuencial.

25 Preferiblemente el método SMB utilizado es un método de dos perfiles o un método en bucle repetido. Estos métodos se describen en detalle en la patente de EE.UU. N° 6.224.776 o la solicitud de patente de EE.UU. 200110009236 y la solicitud de patente de EE.UU. N° 20030006191, respectivamente.

El sistema de la invención funciona bien con velocidades superficiales altas (caudal volumétrico / área de sección de transversal de la columna), típicamente velocidades más altas que 1 metro/hora.

30 El sistema de la invención es especialmente útil para disoluciones de alimentación concentradas que tienen una carga de alimentación mayor que 10 kg de sustancia seca por metro cúbico del volumen de la columna por ciclo.

35 El sistema de la invención es particularmente muy adecuado para separar sustancias que son difíciles de separar de mezclas que las contienen. Tales mezclas de alimentación incluyen típicamente las siguientes: licores de cocción al sulfito, melazas, especialmente melazas B y/o melazas C, vinaza, jarabes de fructosa y/o glucosa, zumos derivados de la remolacha azucarera, mezclas de azúcar invertido, hidrolizados de almidón, hidrolizados de madera, disoluciones de suero de leche y otras disoluciones que contienen lactosa, disoluciones que contienen lactulosa, disoluciones que contienen maltosa, disoluciones que contienen maltitol, disoluciones que contienen aminoácidos, caldos de fermentación que contienen diversos ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido glucónico, hidrolizados de bagazo, disoluciones que contienen ramnosa, arabinosa, manosa, rafinosa, inositol, manitol, sorbitol, xilitol, eritritol, ácido glutámico, glicerol, tagatosa, isomaltulosa, trehalosa, ribosa, 6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosido-D-sorbitol (1,6-GPS) y 1-O- $\alpha$ -D-glucopiranosido-D-manitol (1,1-GPM), etc. Preferiblemente, la disolución a ser fraccionada es una disolución de melazas, una disolución de vinaza o un licor de cocción al sulfito. La disolución de melazas comprende preferiblemente melazas de remolacha azucarera y/o caña de azúcar. Como se emplea en la presente memoria, el término "licor de cocción al sulfito" significa un licor empleado en la cocción de celulosa con sulfito o una parte del mismo, un licor que resulta de la cocción o una parte del mismo, un licor usado en la cocción al sulfito o una parte del mismo o un licor retirado de la cocción al sulfito durante la cocción o una parte del mismo.

45 Los productos que son recuperados usando el sistema de la invención incluyen glucosa, fructosa, sacarosa, betaína, ramnosa, arabinosa, manosa, rafinosa, lactosa, lactulosa, maltosa, maltitol, inositol, manitol, glicerol, xilitol, xilosa, sorbitol, eritritol, ribosa, 6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosido-D-sorbitol (1,6-GPS) y 1-O- $\alpha$ -D-glucopiranosido-D-manitol (1,1-GPM), ácidos orgánicos, y/o especialmente aminoácidos, tales como ácido glutámico.

50 La selectividad de una separación cromatográfica es ilustrada por un factor de separación  $\alpha$  ( $\alpha = k_1/k_2$ , donde  $k_1$  es el factor de retención para el compuesto 1 y  $k_2$  es el factor de retención para el compuesto 2). El sistema de la invención es particularmente muy adecuado para separar sustancias que tienen un factor de separación de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2.

55 El eluyente usado en la invención descrita anteriormente es preferiblemente agua, pero son útiles incluso disoluciones de sales y agua. Además, alcoholes tales como etanol, y mezclas de agua y alcohol, tal como una

mezcla de agua y etanol, son eluyentes útiles.

La temperatura del fraccionamiento cromatográfico depende de la resina seleccionada, por ejemplo. La temperatura en el fraccionamiento cromatográfico está típicamente en el intervalo de 50 a 100°C, preferiblemente 55 a 90°C. Se sabe que una temperatura de separación más alta disminuye la viscosidad y mejora el rendimiento de separación.

5 Además de la cromatografía, la invención también se puede aplicar a sistemas de intercambio iónico o adsorción.

La invención será clarificada adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que describen los ensayos realizados pero no deben ser considerados como limitantes de la aplicabilidad de la invención. Los Ejemplos 1, 2 y 3 describen sistemas a escala piloto que usan columnas con un diámetro menor que 1,0 m. El Ejemplo 4 ilustra la medida del volumen de mezcla en un lecho de resina muy corto que tiene un diámetro de 1,0 m. El Ejemplo 4 indica que las restricciones del volumen de mezcla de la presente invención pueden ser cumplidas con columnas que tienen un diámetro grande de 1 metro y más.

**EJEMPLO 1.**

**ENSAYO DE CROMATOGRAFÍA SMB CON UNA RESINA DE INTERCAMBIO CATIÓNICO DE 350 µM DE TAMAÑO DE PERLA**

15 El equipo de ensayo incluyó seis columnas conectadas en serie, una bomba de alimentación, bombas de reciclado, una bomba de agua eluyente, así como válvulas de entrada y de producto para las diversas corrientes de proceso. El equipo incluyó unidades de control de flujo para controlar el flujo de alimentación, el flujo de eluyente y el flujo de las etapas de circulación. Se usaron medidores de conductividad en cada columna para medir la conductividad del flujo saliente, y se usó un medidor de densidad en la última columna para medir la densidad del flujo saliente. La altura de cada columna fue 4 m y cada columna tenía un diámetro de 0,111 m. Las columnas fueron rellenas con una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte de tipo gel de 350 µm de tamaño de perla (DOW 99K/350) en forma de Na<sup>+</sup>. Se midió que el 98% de las perlas de resina estaban dentro del intervalo de ± 20% del tamaño medio de perla.

20 El (los) compartimento(s)/columna(s) fueron totalmente y uniformemente rellenos con la resina usando una solución salina al 8% para encoger la resina durante la operación de llenado para que el lecho de resina llenara eficazmente el compartimento entero. La concentración salina se eligió para que, durante la operación normal, la concentración salina en cualquier compartimento del sistema nunca excediera de la concentración salina durante el relleno de ese compartimento. Esto asegura que los compartimentos quedan totalmente rellenos durante la operación y que el movimiento de la resina dentro de un compartimento es minimizado eficazmente.

25 El material de alimentación fue melazas de remolacha azucarera. Las melazas se diluyeron a 60% en peso y se carbonataron con carbonato de sodio (1,5% en base a sustancia seca (DS), temperatura 60°C, 3 h de tiempo de retención). Después, la disolución carbonatada se filtró con un filtro de presión Seitz usando Kenite 300 como auxiliar de filtración (pre-revestimiento 1 kg/m<sup>2</sup>, cuerpo-alimentación 0,5% en base a DS). La concentración de la alimentación se ajustó a 69,6 g/100 ml. La composición de la alimentación se expone en la tabla a continuación, mediante la cual se dan los porcentajes en base a peso de sustancia seca.

**TABLA 1**

Composición de la alimentación	
Concentración, g/100 ml	69,6
pH, -	9,3
Sacarosa, % en DS	56,5
Betaína, % en DS	6,9
Otros, % en DS	36,6

40 El fraccionamiento se realizó por medio de una secuencia de 9 etapas de un procedimiento SMB de dos perfiles como se expone a continuación (el procedimiento se describe en detalle en la patente de EE.UU. N° 6.224.776). La alimentación y el eluyente se usaron a una temperatura de 85°C y se usó agua como eluyente.

Etapas 1: Se bombearon 2,0 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 45 l/h, y se recogió una fracción de reciclado de la columna 6.

Etapas 2: Se bombearon 9,8 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 42 l/h y se recogió una fracción residual de la misma columna. Simultáneamente, se bombearon 10,1 l de agua en la columna 2 a un



caudal de 43 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 4. También simultáneamente se bombeó agua en la columna 5 a un caudal de 72 l/h, y se recogieron en primer lugar 4,4 l de fracción reciclada y después 12,2 l de fracción que contenía sacarosa de la columna 6.

5 Etapa 3: Se bombearon 1,8 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 45 l/h y se recogió una fracción que contenía sacarosa de la columna 6.

Etapa 4: Se hicieron circular 7,5 l en el bucle del juego de columnas (la circulación del perfil de separación fue continuada), formado con todas las columnas, a un caudal de 48 l/h.

Etapa 5: Se bombeó 1,0 l de agua en la primera columna a un caudal de 50 l/h y se recogió una fracción que contenía betaína de la columna 6.

10 Etapa 6: Se bombearon 10,2 l de agua en la primera columna a un caudal de 62 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 2. Simultáneamente, se bombearon 10,2 l de agua en la columna 3 a un caudal de 63 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 5. También simultáneamente se bombearon 3,7 l de agua en la columna 6 a un caudal de 23 l/h y se recogió una fracción que contenía betaína de la misma columna.

15 Etapa 7: Se bombearon 10,3 l de agua en la primera columna a un caudal de 53 l/h y se recogió una fracción que contenía betaína de la columna 6.

Etapa 8: Se bombearon 10,1 l de agua en la primera columna a un caudal de 59 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 3. Simultáneamente, se bombeó agua en la columna 4 a un caudal de 58 l/h y se recogieron en primer lugar 3,0 l de fracción que contenía betaína y después 6,8 l de fracción residual de la columna 6.

20 Etapa 9: Se hicieron circular 8,2 l en el bucle del juego de columnas, formado con todas las columnas, a un caudal de 50 l/h.

Durante la cromatografía SMB, las etapas de ensayo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se repitieron al menos 9 veces. Después del equilibrado del sistema, se extrajeron las siguientes fracciones del sistema: una fracción residual de todas las columnas, fracciones que contenían sacarosa de la columna 6, fracciones de reciclado de la columna 6 y fracciones que contenían betaína de la columna 6. Los resultados, que incluyen análisis de HPLC para las fracciones combinadas, se exponen en la Tabla 2 a continuación:

25

**TABLA 2**

Fracciones	Sacarosa	Betaína	Reciclado	Residual
pH, -	10,3	9,6	9,7	7,3
Volumen, l	14,0	18,0	6,4	57,2
Concentración, g/100 ml	31,4	4,1	21,2	5,5
Sacarosa, % en DS	94,2	0,7	61,2	10,8
Betaína, % en DS	0,0	83,2	0,0	0,4
Otros, % en DS	5,8	16,1	38,8	88,8

30 El rendimiento global calculado a partir de las fracciones de producto es 92,3% para la sacarosa y 98,0% para la betaína. La longitud total del ciclo de separación fue 72 min y la capacidad de separación basada en las fracciones de producto fue 29,7 kg de sustancia seca / hora / m<sup>3</sup> de resina.

Se estimó que el volumen de mezcla fue 1,7% del volumen del lecho de resina.

**EJEMPLO 2.**

**ENSAYO DE CROMATOGRAFÍA SMB CON UNA RESINA DE INTERCAMBIO CATIÓNICO DE 220 µM DE TAMAÑO DE PERLA**

35 El equipo de ensayo incluyó seis columnas conectadas en serie, una bomba de alimentación, bombas de reciclado, una bomba de agua eluyente, así como válvulas de entrada y de producto para las diversas corrientes de proceso. El equipo incluyó unidades de control de flujo para controlar el flujo de alimentación, el flujo de eluyente y el flujo de las etapas de circulación. Se usaron medidores de conductividad en cada columna para medir la conductividad del flujo saliente, y se usó un medidor de densidad en la última columna para medir la densidad del flujo saliente. La altura de las columnas 1, 3, 4 y 6 fue 1,5 m, y la altura de las columnas 2 y 5 fue 1,8 m. Cada columna tenía un diámetro de 0,111 m. Las columnas fueron rellenas uniformemente con una resina de intercambio catiónico de ácido

40

fuerte de tipo gel de 220 µm de tamaño de perla (Mitsubishi UBK 530) en forma de Na<sup>+</sup>. Se midió que el 95% de las perlas de resina estaban dentro del intervalo de ± 20% del tamaño medio de perla.

5 El (los) compartimento(s)/columna(s) fueron totalmente y uniformemente rellenos con la resina usando una solución salina al 8% para encoger la resina durante la operación de llenado para que el lecho de resina llenara eficazmente el compartimento entero. La concentración salina se eligió para que, durante la operación normal, la concentración salina en cualquier compartimento del sistema nunca excediera de la concentración salina durante el relleno de ese compartimento. Esto asegura que los compartimentos quedan totalmente rellenos durante la operación y que el movimiento de la resina dentro de un compartimento es minimizado eficazmente.

10 El material de alimentación fue melazas de remolacha azucarera. Las melazas se diluyeron a 60% en peso y se carbonataron con carbonato de sodio (1,5% en base a DS, temperatura 60°C, 3 h de tiempo de retención). Después, la disolución carbonatada se filtró con un filtro de presión Seitz usando Kenite 300 como auxiliar de filtración (pre-revestimiento 1 kg/m<sup>2</sup>, cuerpo-alimentación 0,5% en base a DS). La concentración de la alimentación se ajustó a 69,6 g/100 ml. La composición de la alimentación se expone en la Tabla 3, mediante la cual se dan los porcentajes en base a peso de sustancia seca.

15

**TABLA 3**

Composición de la alimentación	
Concentración, g/100 ml	69,6
pH, -	9,3
Sacarosa, % en DS	56,3
Betaína, % en DS	5,6
Otros, % en DS	38,1

El fraccionamiento se realizó por medio de una secuencia de 8 etapas de un procedimiento SMB de dos perfiles expuesto a continuación (el procedimiento se describe en detalle en la patente de EE.UU. N° 6.224.776). La alimentación y el efluente se usaron a una temperatura de 85°C y se usó agua como eluyente.

20 Etapa 1: Se bombearon 1,2 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 40 l/h y se recogió una fracción de reciclado de la columna 6.

25 Etapa 2: Se bombearon 3,1 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 34 l/h y se recogió una fracción residual de la misma columna. Simultáneamente, se bombearon 3,4 l de agua en la columna 2 a un caudal de 37 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 4. También simultáneamente se bombeó agua en la columna 5 a un caudal de 76 l/h y se recogieron en primer lugar 1,4 l de fracción reciclada y después 5,6 l de fracción que contenía sacarosa de la columna 6.

Etapa 3: Se bombearon 0,4 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 40 l/h y se recogió una fracción que contenía sacarosa de la columna 6.

30 Etapa 4: Se hicieron circular 4,3 l en el bucle del juego de columnas (la circulación del perfil de separación fue continuada), formado con todas las columnas, a un caudal de 40 l/h.

Etapa 5: Se bombearon 4,0 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 55 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 2. Simultáneamente, se bombearon 4,0 l de agua en la columna 3 a un caudal de 55 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 5. También simultáneamente se bombearon 2,5 l de agua en la columna 6 a un caudal de 32 l/h y se recogió una fracción que contenía betaína de la misma columna.

35 Etapa 7: Se bombearon 3,4 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 55 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 3. Simultáneamente, se bombeó agua en la columna 4 a un caudal de 62 l/h y se recogieron en primer lugar 1,0 l de fracción que contenía betaína y después 2,7 l de fracción residual de la columna 6.

40 Etapa 8: Se hicieron circular 2,8 l en el bucle del juego de columnas, formado con todas las columnas, a un caudal de 50 l/h.

Durante la cromatografía SMB las etapas de ensayo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 se repitieron al menos 9 veces. Después del equilibrado del sistema, se extrajeron las siguientes fracciones del sistema: una fracción residual de todas las columnas, fracciones que contenían sacarosa de la columna 6, fracciones de reciclado de la columna 6 y fracciones que contenían betaína de la columna 6. Los resultados, que incluyen análisis de HPLC para las fracciones

combinadas, se exponen en la Tabla 4 a continuación:

**TABLA 4**

Fracciones	Sacarosa	Betaína	Reciclado	Residual
pH, -	10,3	9,5	9,6	7,8
Volumen, l	6,0	7,4	2,6	20,6
Concentración, g/100 ml	28,0	3,0	17,7	5,1
Sacarosa, % en DS	93,0	2,8	50,8	8,2
Betaína, % en DS	0,0	73,7	0,1	1,6
Otros, % en DS	7,0	23,5	49,1	90,2

5 El rendimiento global calculado a partir de las fracciones de producto es 94,4% para la sacarosa y 90,7% para la betaína. La longitud total del ciclo de separación fue 33 min y la capacidad de separación basada en las fracciones de producto fue 57,8 kg de sustancia seca / hora / m<sup>3</sup> de resina.

Se estimó que el volumen de mezcla fue 2,2% del volumen del lecho de resina.

### EJEMPLO 3.

#### 10 ENSAYO DE CROMATOGRAFÍA SMB CON UNA RESINA DE INTERCAMBIO CATIÓNICO DE 127 µM DE TAMAÑO DE PERLA

15 El equipo de ensayo incluyó seis columnas conectadas en serie, una bomba de alimentación, bombas de reciclado, una bomba de agua eluyente, así como válvulas de entrada y de producto para las diversas corrientes de proceso. El equipo incluyó unidades de control de flujo para controlar el flujo de alimentación, el flujo de eluyente y el flujo de las etapas de circulación. Se usaron medidores de conductividad en cada columna para medir la conductividad del flujo saliente, y se usó un medidor de densidad en la última columna para medir la densidad del flujo saliente. La altura de cada columna fue 0,5 m, y cada columna tenía un diámetro de 0,111 m. Las columnas fueron rellenas uniformemente con una resina de intercambio catiónico de ácido fuerte de tipo gel de 127 µm de tamaño de perla (Finex CS13GC) en forma de Na<sup>+</sup>. Se midió que el 80% de las perlas de resina estaban dentro del intervalo de ± 20% del tamaño medio de perla.

20 El (los) compartimento(s)/columna(s) fueron totalmente y uniformemente rellenos con la resina usando varios pulsos de solución salina al 20% para encoger la resina durante la operación de llenado, para que el lecho de resina llenara eficazmente el compartimento entero. La concentración salina se eligió para que, durante la operación normal, la concentración salina en cualquier compartimento del sistema nunca excediera de la concentración salina durante el relleno de ese compartimento. Esto asegura que los compartimentos quedan totalmente rellenos durante la operación y que el movimiento de la resina dentro de un compartimento es minimizado eficazmente.

25 El material de alimentación fue melazas de remolacha azucarera. Las melazas se diluyeron a 60% en peso y se carbonataron con carbonato de sodio (1,5% en base a DS, temperatura 60°C, 3 h de tiempo de retención). Después, la disolución carbonatada se filtró con un filtro de presión Seitz usando Kenite 300 como auxiliar de filtración (pre-revestimiento 1 kg/m<sup>2</sup>, cuerpo-alimentación 0,5% en base a DS). La concentración de la alimentación se ajustó a 55,3 g/100 ml. La composición de la alimentación se expone en la Tabla 5 a continuación, mediante la cual se dan los porcentajes en base a peso de sustancia seca.

**TABLA 5**

Composición de la alimentación	
Concentración, g/100 ml	55,3
pH, -	9,5
Sacarosa, % en DS	54,8
Betaína, % en DS	5,4
Otros, % en DS	39,8

El fraccionamiento se realizó por medio de una secuencia de 9 etapas de un procedimiento SMB de dos perfiles como se expone a continuación (el procedimiento se describe en detalle en la patente de EE.UU. N° 6.224.776). La alimentación y el eluyente se usaron a una temperatura de 85°C y se usó agua como eluyente.

5 Etapa 1: Se bombearon 0,5 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 45 l/h, y se recogió una fracción de reciclado de la columna 6.

10 Etapa 2: Se bombearon 0,7 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 30 l/h y se recogió una fracción residual de la misma columna. Simultáneamente, se bombearon 1,0 l de agua en la columna 2 a un caudal de 60 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 4. También simultáneamente se bombeó agua en la columna 5 a un caudal de 80 l/h, y en primer lugar se recogieron 0,5 l de fracción reciclada y después 0,9 l de fracción que contenía sacarosa de la columna 6.

Etapa 3: Se bombearon 0,4 l de disolución de alimentación en la primera columna a un caudal de 40 l/h y se recogió una fracción que contenía sacarosa de la columna 6.

Etapa 4: Se hicieron circular 1,1 l en el bucle del juego de columnas (la circulación del perfil de separación fue continuada), formado con todas las columnas, a un caudal de 40 l/h.

15 Etapa 5: Se bombearon 0,3 l de agua en la columna 6 a un caudal de 65 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 2.

20 Etapa 6: Se bombearon 0,6 l de agua en la primera columna a un caudal de 55 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 2. Simultáneamente, se bombearon 0,9 l de agua en la columna 3 a un caudal de 52 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 5. También simultáneamente se bombearon 0,7 l de agua en la columna 6 a un caudal de 70 l/h y se recogió una fracción que contenía betaína de la misma columna.

Etapa 7: Se bombearon 1,5 l de agua en la primera columna a un caudal de 55 l/h y se recogió una fracción que contenía betaína de la columna 6.

25 Etapa 8: Se bombearon 1,0 l de agua en la primera columna a un caudal de 57 l/h y se recogió una fracción residual de la columna 3. Simultáneamente, se bombeó agua en la columna 4 a un caudal de 71 l/h y se recogieron en primer lugar 0,5 l de fracción que contenía betaína y después 0,7 l de fracción residual de la columna 6.

Etapa 9: Se hicieron circular 1,2 l en el bucle del juego de columnas, formado con todas las columnas, a un caudal de 45 l/h.

30 Durante el ensayo de cromatografía SMB, las etapas de ensayo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se repitieron al menos 9 veces. Después del equilibrado del sistema, se extrajeron las siguientes fracciones del sistema: una fracción residual de todas las columnas, fracciones que contenían sacarosa de la columna 6, fracciones de reciclado de la columna 6 y fracciones que contenían betaína de la columna 6. Los resultados, que incluyen análisis de HPLC para las fracciones combinadas, se exponen en la Tabla 6 a continuación:

**TABLA 6**

Fracciones	Sacarosa	Betaína	Reciclado	Residual
pH, -	10,4	9,1	9,8	7,5
Volumen, l	1,3	2,7	1,0	5,2
Concentración, g/100 ml	29,6	2,5	19,9	4,9
Sacarosa, % en DS	92,7	7,1	57,5	10,8
Betaína, % en DS	0,3	67,6	0,2	0,5
Otros, % en DS	7,0	25,3	42,3	88,7

35 El rendimiento global calculado a partir de las fracciones de producto es 91,7% para la sacarosa y 94,9% para la betaína. La longitud total del ciclo de separación fue 11,5 min y la capacidad de separación basada en las fracciones de producto fue 127,2 kg de sustancia seca / hora / m<sup>3</sup> de resina.

Se estimó que el volumen de mezcla fue 4,0% del volumen del lecho de resina.

**EJEMPLO 4.****MEDICIÓN DEL VOLUMEN DE MEZCLA EN UN COMPARTIMENTO CON UN LECHO DE RESINA MUY CORTO Y UN DIÁMETRO GRANDE**

5 Los ejemplos previos muestran que se puede conseguir una significativa mejora en la capacidad de separación usando materiales de relleno con tamaño de perla significativamente más pequeño que en la práctica industrial actual. Estos ensayos SMB se hicieron con columnas a escala piloto. A fin de mostrar que se puede conseguir el mismo tipo de mejora con columnas industriales que tienen un diámetro grande, se construyó la siguiente unidad de ensayo para medir el volumen de mezcla en una columna de diámetro grande. El equipo de ensayo incluyó una columna, un tanque de alimentación y un tanque de eluyente, una bomba de disolución de alimentación y una bomba de agua eluyente y válvulas de entrada para ambas corrientes de alimentación. El equipo incluyó también un medidor de masa flujo (Micro Motion) para medir el flujo y la densidad del flujo saliente, un medidor de conductividad para medir la conductividad del flujo saliente y una unidad de control de flujo para controlar los flujos de alimentación y de eluyente a la columna.

10 Los dispositivos de distribución y de recogida se construyeron como se presenta en la solicitud de patente en tramitación con la presente PCT/F103/00989.

15 La altura del lecho de resina fue 2 cm, correspondiente a la altura del compartimento de la columna. El diámetro de la columna fue 1,0 m. El muy corto lecho de resina se seleccionó a fin de minimizar la mezcla causada por el lecho de resina, y para indicar claramente cuánta mezcla puede causar la combinación de bombas de alimentación, tuberías, dispositivo de distribución, dispositivo de recogida e instrumentación en línea asociados con el lecho de resina. La columna se rellenó totalmente con una resina de intercambio catiónico de tipo gel de ácido fuerte de 350  $\mu\text{m}$  de tamaño de perla (DOW 99K/350) en forma de  $\text{Na}^+$ . La resina se rellenó en la columna en una disolución salina para asegurar que el compartimento se llenaba totalmente con la resina.

20 Como alimentación, se usó una disolución de sacarosa-sal al 45% en peso (80% de sacarosa y 20% de NaCl en base a peso de sustancia seca). La alimentación y el agua eluyente se usaron a una temperatura de 85°C, y antes del ensayo la columna y la resina se calentaron con un flujo de eluyente constante. Se bombearon 40 litros de la disolución de alimentación en la columna con un caudal de 40 l/min como primera etapa. Se bombearon 100 litros de agua eluyente a la columna con un caudal de 40 l/min como segunda etapa y la disolución de alimentación fue eluida de la columna.

25 La Figura 2 muestra el perfil de conductividad en la salida de la columna. A partir de este perfil podemos ver que la anchura del pulso de salida es aproximadamente 80 litros. El pulso de entrada fue de 40 litros de ancho y, por lo tanto, la salida se ha hecho 40 litros más ancha. La mezcla en las tuberías, dispositivo de distribución, los 2 cm de lecho de resina, dispositivo de recogida, tuberías e instrumentación en línea causa este ensanchamiento de pulso. El pulso tiene dos frentes de concentración, que están mezclados: el frente ascendente y el frente descendente. Por lo tanto, el volumen de mezcla se puede determinar tanto para el frente ascendente como el descendente. El volumen de mezcla para el frente ascendente es aproximadamente 10-12 litros, y aproximadamente 22 litros para el frente descendente, determinado a partir del perfil de conductividad en la Figura 2. Estos volúmenes incluyen la mezcla y separación cromatográfica causada por el lecho de resina (2 cm de altura = 16 litros de volumen de lecho). Este volumen de mezcla debe ser descontado de las cifras anteriores para obtener el volumen de mezcla real causado por las tuberías, instrumentos, y dispositivos de distribución y de recogida. Sin embargo, no hay manera de medir este volumen de mezcla de manera fiable, con lo que tenemos que depender de los volúmenes de mezcla medidos y advertir que los volúmenes de mezcla verdaderos deben ser más pequeños que los medidos. El frente ascendente tiene un volumen de mezcla menor que 10-12 litros, lo que en una columna de 1 m de diámetro significa menos que 1,2-1,5 cm de la altura de la columna vacía. El frente descendente tiene un volumen de mezcla menor que 22 litros, lo que en una columna de 1 m de diámetro significa menos que 2,8 cm de la altura de la columna vacía. Con el límite del volumen de mezcla del 5%, esto significaría que la altura mínima del compartimento sería  $2,8 \text{ cm} / 0,05 = 56 \text{ cm}$  de alto. Esto muestra claramente que la invención se puede realizar en columnas de gran diámetro usando estos tipos de dispositivos de distribución y de recogida.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema SMB para fraccionar una disolución en dos o más fracciones, comprendiendo el sistema al menos dos compartimentos, que comprenden un dispositivo de distribución, un lecho de resina y un dispositivo de recogida, en donde al menos uno de los compartimentos sirve como compartimento de alimentación, caracterizado por que el diámetro de los compartimentos es al menos aproximadamente un metro y la altura de los compartimentos es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,0 m, los compartimentos están uniformemente y totalmente rellenos con una resina de intercambio iónico basada en un polímero con un tamaño de perla en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , y la resina tiene una distribución de tamaños uniforme, y en donde el volumen de mezcla de los gradientes de concentración entre diferentes componentes causados por los dispositivos de distribución y recogida en los compartimentos y las tuberías intermedias entre los lechos de resina de dos compartimentos adyacentes no es más que 5% del volumen de cada uno de los compartimentos adyacentes, y el volumen de mezcla de los gradientes de concentración se mide inyectando en el sistema un gradiente de concentración que tiene un volumen de gradiente original, que es el volumen en el que la concentración de la alimentación en el sistema aumenta de 1 g/100 ml a 45 g/100 ml, midiendo la cantidad de volumen que hace falta para que aumente la concentración hasta el valor del gradiente de concentración inyectado en la salida del sistema medido, determinando el volumen de mezcla descontando el volumen de gradiente original del volumen medido del gradiente de salida.
2. El sistema según la reivindicación 1, en donde el tamaño de perla de la resina es de aproximadamente 100 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ .
3. El sistema según la reivindicación 1, en donde el tamaño de perla de la resina es de aproximadamente 125 a aproximadamente 160  $\mu\text{m}$ .
4. El sistema según la reivindicación 1, en donde el 75% de las perlas están dentro del intervalo de  $\pm 20\%$  del tamaño medio de perla.
5. El sistema según la reivindicación 1, en donde el volumen del lecho de resina relleno corresponde al volumen del compartimento.
6. El sistema según la reivindicación 1, en donde la resina rellena uniformemente los compartimentos para que el movimiento de la resina en los compartimentos sea minimizado eficazmente.
7. El sistema según la reivindicación 1, en donde la resina es una resina de intercambio catiónico fuerte.
8. El sistema según la reivindicación 7, en donde la resina está en una forma de metal monovalente.
9. El sistema según la reivindicación 8, en donde el metal monovalente es  $\text{Na}^+$ .
10. El sistema según la reivindicación 8, en donde el metal monovalente es  $\text{K}^+$ .
11. El sistema según la reivindicación 8, en donde el metal monovalente es una mezcla de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ .
12. El sistema según la reivindicación 7, en donde la resina está en una forma de metal divalente.
13. El sistema según la reivindicación 12, en donde el metal divalente es  $\text{Ca}^{++}$ .
14. El sistema según la reivindicación 12, en donde el metal divalente es  $\text{Mg}^{++}$ .
15. El sistema según la reivindicación 1, en donde la resina es una resina de intercambio catiónico débil.
16. El sistema según la reivindicación 1, en donde la resina es una resina de intercambio aniónico fuerte.
17. El sistema según la reivindicación 1, en donde la resina es una resina de intercambio aniónico débil.
18. El sistema según la reivindicación 1, en donde la resina está en la forma de un gel.
19. El sistema según la reivindicación 1, en donde la altura del compartimento es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 m.
20. El sistema según la reivindicación 1, en donde el tamaño de perla de la resina es de aproximadamente 100 a 160  $\mu\text{m}$  y la altura del compartimento está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1,0 m.
21. El sistema según la reivindicación 20, en donde la relación del diámetro a la altura del compartimento está en el intervalo de aproximadamente 6 a 12.
22. El sistema según la reivindicación 19, en donde la altura total de los compartimentos está en el intervalo de aproximadamente 2 a 6 m.

23. El sistema según la reivindicación 1, en donde el tamaño de perla de la resina es de aproximadamente 170 a 250  $\mu\text{m}$  y la altura del compartimento es de aproximadamente 1,0 a 2,0 m.
24. El sistema según la reivindicación 23, en donde la relación del diámetro a la altura del compartimento está en el intervalo de aproximadamente 2 a 6.
- 5 25. El sistema según la reivindicación 23, en donde la altura total de los compartimentos está en el intervalo de aproximadamente 6 a 15 m.
26. El sistema según la reivindicación 1, en donde el volumen de mezcla de los gradientes de concentración no es más que 2% del volumen del compartimento.
- 10 27. El sistema según la reivindicación 1, en donde el compartimento de alimentación es más corto que uno o más de los otros compartimentos del sistema.
28. El sistema según la reivindicación 27, en donde el compartimento de alimentación es más corto que los otros compartimentos del sistema.
29. El sistema según la reivindicación 27, en donde el compartimento de alimentación es más corto que el siguiente compartimento del sistema.
- 15 30. El sistema según la reivindicación 27, en donde la altura del compartimento de alimentación es igual a o menor que 1/6 de la altura total de los compartimentos del sistema.
31. El sistema según la reivindicación 30, en donde la altura del compartimento de alimentación es igual a o menor que 1/8 de la altura total de los compartimentos del sistema.
- 20 32. El sistema según la reivindicación 27, en donde el volumen de mezcla de los gradientes de concentración no es más que 2% del volumen del más corto de los compartimentos adyacentes.
33. El sistema según la reivindicación 1, en donde el factor de separación está entre 0,5-2,0 pero difiere de 1.
34. El sistema según la reivindicación 1, en donde el sistema SMB es un sistema SMB secuencial.
- 25 35. El sistema según la reivindicación 1, en donde la disolución a ser fraccionada se selecciona de licores de cocción al sulfito, melazas, especialmente melazas B y/o melazas C, vinaza, jarabes de fructosa y/o glucosa, zumos derivados de la remolacha azucarera, mezclas de azúcar invertido, hidrolizados de almidón, hidrolizados de madera, disoluciones de suero de leche y otras disoluciones que contienen lactosa, disoluciones que contienen lactulosa, disoluciones que contienen maltosa, disoluciones que contienen maltitol o disoluciones que contienen aminoácidos.
36. El sistema según la reivindicación 35, en donde la disolución a ser fraccionada se selecciona de una disolución de melazas, una disolución de vinaza y un licor de cocción al sulfito.
- 30 37. El sistema según la reivindicación 35, en donde el producto a ser recuperado es uno o más de los siguientes: glucosa, fructosa, sacarosa, betaína, ramnosa, arabinosa, manosa, rafinosa, lactosa, lactulosa, maltosa, maltitol, inositol, manitol, glicerol, xilitol, xilosa, sorbitol, eritritol, ribosa, 6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosido-D-sorbitol (1,6-GPS) y 1-O- $\alpha$ -D-glucopiranosido-D-manitol (1,1-GPM), ácidos orgánicos o aminoácidos, tales como ácido glutámico.
- 35 38. El sistema según la reivindicación 27, en donde el volumen de mezcla de los gradientes de concentración entre dos compartimentos adyacentes no es más que 2% del volumen del más corto de los compartimentos adyacentes.
39. El sistema según la reivindicación 1, en donde el gradiente de concentración inyectado al sistema es un gradiente de concentración que aumenta de 1 a 45 g/100 ml.
- 40 40. El sistema según la reivindicación 39, en donde la cantidad de volumen que hace falta para que la concentración aumente de 1 g/100 ml a 45 g/100 ml se mide en la salida del sistema.
41. El sistema según la reivindicación 1, en donde el gradiente de concentración entre diferentes componentes es el gradiente de concentración entre la alimentación y el eluyente.

<b>HETP</b>	Relac. directa con flujo lineal Relac. directa con $dp^2$
<b>Capacidad</b>	Relac. inversa con HETP
<b>Presión</b>	Relac. inversa con $dp^2$ Relac. directa con HETP

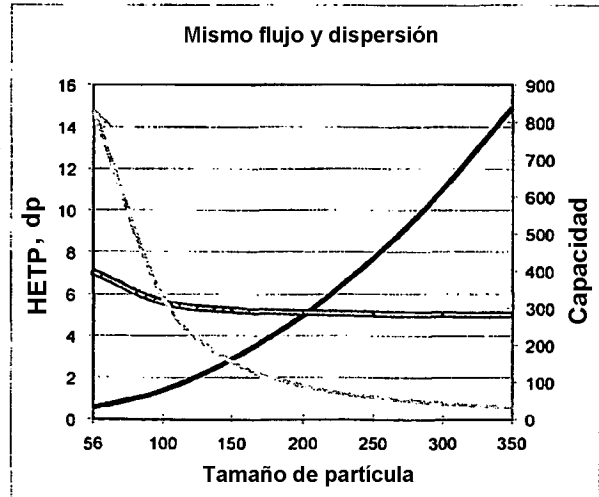
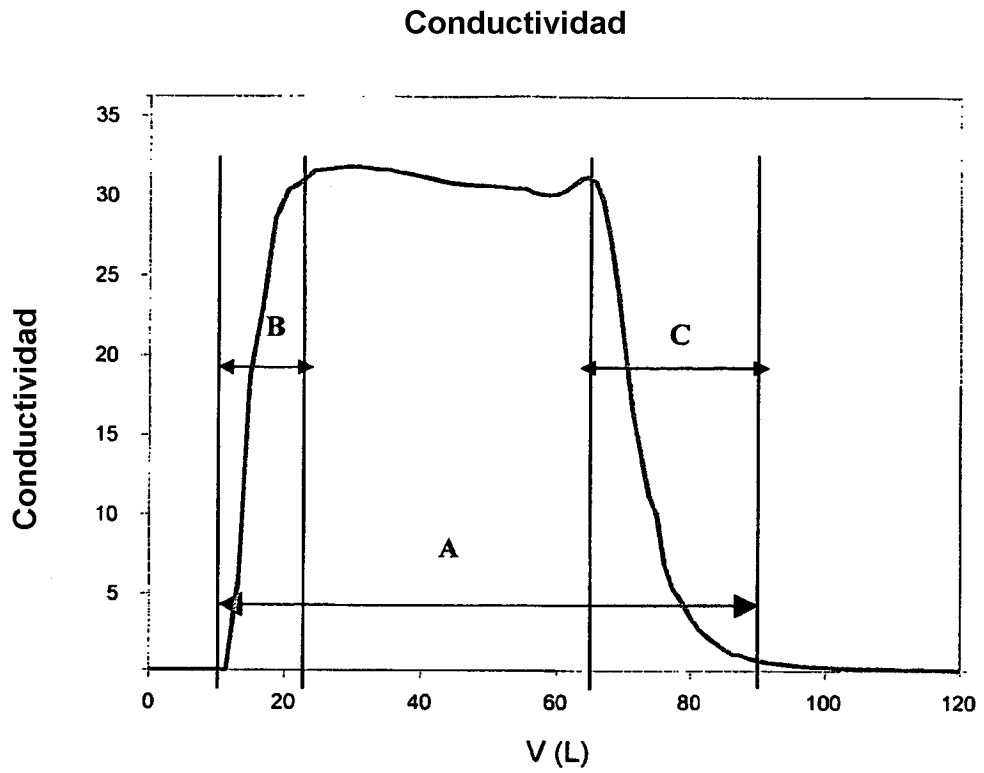


Figura 1.





- A = Anchura de pulso**
- B = Volumen de mezcla del frente ascendente**
- C = Volumen de mezcla del frente descendente**

**Figura 2.**