

Methode zur Auslegung
von integrierten Downstream Processing Verfahren
am Beispiel der hydrophoben Interaktions- und
Ionenaustauschchromatographie

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors

<der Ingenieurwissenschaften>

vorgelegt von
Christian Borrmann
aus Goslar

genehmigt von der Fakultät Mathematik/Informatik und Maschinenbau
der Technischen Universität Clausthal,

Tag der mündlichen Prüfung
30.09.2011

Vorsitzender der Prüfungskommission
Prof. Dr.-Ing. Gunther Brenner
Institut für Technische Mechanik
Technische Universität Clausthal

Hauptberichterstatter
Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube
Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik
Technische Universität Clausthal

Mitberichterstatter
Prof. Dr.-Ing. Marcus Grünwald
Institut für Thermo- und Fluidodynamik
Ruhruniversität Bochum

D104
Dissertation Clausthal
2011

Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik

Christian Borrmann

**Methode zur Auslegung von
integrierten Downstream Processing Verfahren
am Beispiel der hydrophoben Interaktions-
und Ionenaustauschchromatographie**

D 104 (Diss. TU Clausthal)

Shaker Verlag
Aachen 2012

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Clausthal, Techn. Univ., Diss., 2011

Copyright Shaker Verlag 2012

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-0718-3

ISSN 2193-6560

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Kurzzusammenfassung

Die hydrophobe Interaktions- und die Ionenaustauschchromatographie stellen essentielle Aufreinigungsschritte bei der Produktion von pharmazeutischen Produkten, wie z.B. Antikörpern oder Proteinen, dar [Sommerfeld 2005]. Der Bedarf nach diesen hochwertigen Wirkstoffen wächst stark [Gottschalk 2006]. Die Kombination von experimenteller Modellparameterbestimmung im Labormaßstab und detaillierter physiko-chemischer Modellierung stellt einen Ansatz für eine zukünftige konzeptionelle Prozessentwicklung dar. Weiter kann die Prozesssimulation einen wichtigen Anteil zur Untersuchung der Prozessrobustheit bzw. der kritischen Parameter beitragen.

In dieser Arbeit werden die hydrophobe Interaktions- sowie die Ionenaustauschchromatographie detailliert physikochemisch modelliert und kombiniert. Ansätze zur Modellparameterbestimmung werden detailliert beschrieben und bewertet. Die physikochemische Modellierung erfolgt auf Basis eines axialen Dispersionsmodells unter Berücksichtigung der Porendiffusion. Die Versuche werden sowohl mit einem realen Fermentationsgemisch als auch mit einem Antikörper als Reinstoff durchgeführt. Die Durchführung der Versuche wird dabei in Relation zum Substanz- und Zeitaufwand minimiert und optimiert. Die für die Simulation benötigten Parameter werden anhand von experimentellen Daten modellbasiert ermittelt. Die Übertragbarkeit der Daten wird durch Validierungsversuche mit präparativen Säulengeometrien gezeigt.

Eine Vorhersage der Aufreinigung eines Fermentationsgemisches ist mit den ermittelten Modellparametern durchführbar. Für die Zielkomponente wird durch die Kombination von IEC und HIC eine Reinheit von nahezu 100 % erreicht. Die simulativen Ergebnisse werden durch experimentelle Daten validiert.

Eine Gesamtprozessoptimierung ist nur durch eine Kombination der beteiligten Schritte effizient durchführbar. Die Summe der Einzeloptima entspricht nicht immer dem Gesamtoptimum. So kann das Optimum eines Schrittes zu einem deutlichen schlechterem Ergebnis im zweiten Schritt und somit gegebenenfalls auch gesamten Trennergebnis führen. Dieser Modellierungsansatz kann nicht nur für die Entwicklung eingesetzt werden, sondern auch in der Produktion z.B. zur Vorhersage der Trennung bei veränderten Betriebsparametern.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen für die unermüdliche Unterstützung bedanken, die zu einem erfolgreichen Abschluss meiner Promotion beigetragen haben. Natürlich gibt es noch viele weitere Personen, die mich unterstützt haben, jedoch nicht namentlich genannt werden. Auch diesen Personen bin ich sehr dankbar.

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube für die einmalige Möglichkeit danken, meine Doktorarbeit über dieses hochinteressante Thema unter seiner Aufsicht durchführen zu können. Insbesondere bin ich dankbar für die vielen fruchtbaren Diskussionen, die kontinuierlichen Ratschläge und Unterstützungen der letzten Jahre. Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube sowie Herrn Prof. Dr.-Ing. Marcus Grünewald für die Begutachtung meiner Doktorarbeit danken.

Mein Dank gilt auch allen Angestellten des Instituts für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik für die Unterstützung während meiner Promotion. Hierbei möchte ich vor allem die Unterstützung von Herrn Dipl.-Ing. Christoph Helling, zunächst mit seiner Diplomarbeit und später als Kollege, hervorheben. Er hat mich mit seinen Ratschlägen und den zahlreichen fruchtbaren Diskussionen sowohl als Kollege als auch als Freund während meiner Promotionszeit sehr unterstützt. Des Weiteren möchte ich noch besonders Frau Dipl.-Chem. Nadine Kruse und Herrn Dipl.-Ing. Florian Grote für ihre Unterstützung auf wissenschaftlicher und persönlicher Ebene danken. Weiterhin möchte ich mich noch bei Herrn Dipl.-Ing. Simon Both, Herrn Dipl.-Ing. Jan Eggersgluß, Herrn Dipl.-Ing. Holger Fröhlich, Herrn Dipl.-Chem. Jan Josch und sowie Herrn Dipl.-Ing. Markus Kaßing für die gemeinsame Zeit und wertvolle Anregungen bedanken. Den Herren Uwe Halling, Klaus Kielgast, Roland Mecke, Wolfgang Otto sowie vor allem den Herren Jürgen Blum, Frank Steinhäuser und Volker Strohmeyer möchte ich für ihre Unterstützung, insbesondere bei der Durchführung von Versuchen sowie das gemeinsame Anlagen-Troubleshooting, danken. Neben allen Kolleginnen und Kollegen möchte ich mit Frau Karin Müller noch eine weitere besonders hervorheben. Sie war während meiner Promotionszeit immer eine seelische Stütze und hat es immer wieder geschafft einen mit ihrer Art aufzubauen und zu motivieren. Karin, einen herzlichen Dank für alles!

Neben den genannten ehemaligen Kolleginnen und Kollegen bin ich auch noch weiteren Personen zu Dank verpflichtet, die mich während meiner

Promotionszeit unterstützt haben. Den Herren Dipl.-Ing. Werner Bäcker, Dr.-Ing. Martin Lohrmann und Dipl.-Ing. Sven Sommerfeld der Bayer Technology Services GmbH möchte ich für die Möglichkeit der Durchführung des gemeinsamen Projektes und die fachlichen Diskussionen danken. Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Reinhard Ditz, Merck KGaA, für die zahlreichen Diskussionen und Ratschläge.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen Eltern für ihre große moralische Unterstützung während meiner Studien- und Promotionszeit bedanken. Des Weiteren möchte ich ihnen auch für die Möglichkeit der Durchführung meines Studiums meinen Dank aussprechen, ohne sie wäre das alles nicht möglich gewesen.

Christian Borrmann

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Grundlagen der Chromatographie..... | 3 |
| 2.1 Historische Entwicklung | 3 |
| 2.2 Allgemeine Grundlagen..... | 5 |
| 2.3 Chromatographie in der Praxis | 17 |
| 3. Experimentelle Konfiguration..... | 21 |
| 4. Modellierung | 28 |
| 5. Fehlerbetrachtung und -diskussion | 35 |
| 5.1 Fehlerrechnung präparatives Arbeiten und Anlagensetup..... | 35 |
| 5.2 Parametervariation | 38 |
| 5.3 Fehlerrechnung Monte-Carlo-Simulation | 41 |
| 6. Hydrophobe Interaktionschromatographie | 43 |
| 6.1 Grundlagen Hydrophobe Interaktionschromatographie | 43 |
| 6.2 Stand des Wissens - Modellierung hydrophobe Interaktionschromatographie..... | 53 |
| 6.3 Experimentelle Modellparameterbestimmung..... | 62 |
| 6.3.1 Fluiddynamik der Anlage | 63 |
| 6.3.2 Fluiddynamik Säulenpackung..... | 66 |
| 6.3.3 Bestimmung der Phasengleichgewichtsisothermen | 76 |
| 6.3.4 Aufreinigung Fermentationsgemisch | 99 |
| 6.3.5 Zusammenfassung Modellierung und Simulation der hydrophoben Interaktionschromatographie | 103 |
| 7. Ionenaustauschchromatographie | 104 |
| 7.1 Grundlagen Ionenaustauschchromatographie | 104 |
| 7.2 Stand des Wissen - Modellierung Ionenaustausch-chromatographie.. | 111 |
| 7.3 Experimentelle Modellparameterbestimmung..... | 117 |
| 7.3.1 Fluiddynamik der Anlage | 117 |
| 7.3.2 Fluiddynamik Säulenpackung..... | 120 |
| 7.3.3 Bestimmung der Phasengleichgewichtsisothermen | 123 |
| 7.3.4 Aufreinigung Fermentationsgemisch | 131 |
| 7.3.5 Zusammenfassung Modellierung und Simulation der Ionenaustauschchromatographie..... | 134 |
| 8. Kombination von hydrophober Interaktions- und Ionenaustauschchromatographie | 135 |
| 8.1 Aufreinigung Fermentationsgemisch..... | 135 |
| 8.2 Theoretische Studie zur Aufreinigung eines Gemisches | 140 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| 9. Zusammenfassung | 146 |
| 10. Symbolverzeichnis..... | 149 |
| 11. Abkürzungsverzeichnis..... | 155 |
| 12. Literaturverzeichnis | 156 |
| 13. Abbildungsverzeichnis | 168 |
| 14. Tabellenverzeichnis..... | 172 |