



## MODELLIERUNG UND SIMULATION VON CHROMATOGRAPHIE MIT SPHÄRISCHEN BEADS

Im BMBF-Verbundprojekt »Analyse, Modellierung und Simulation von chromatographischen Aufreinigungsverfahren« AMSCHA entwickeln wir Modelle zur Simulation der Trennung von Protein- und Zellsuspensionen. Gemeinsam mit der TU Kaiserslautern und der Hochschule Darmstadt werden auf verschiedenen Größenskalen Untersuchungen vorgenommen. Das Chemie- und Pharmaunternehmen Merck KGaA und der Hersteller von Lichtmikroskopen Leica Microsystems unterstützen das Forschungsprojekt.

Die Trennung von Zielstoffen aus einer Suspension ist ein wichtiger und oft unterschätzter Schritt bei der Wirkstoffherstellung in der pharmazeutischen Industrie. Dabei ist die Chromatographie als Trennverfahren sowohl im Labor als auch in der Industrie nicht mehr wegzudenken. Eine etablierte Form ist die Säulenchromatographie. Die Effizienz und der Durchsatz dieser Säulen hängt von den Prozessbedingungen und den verwendeten Chromatographiematerialien ab.

### Proteinaufreinigung modellieren, simulieren und optimieren

In einem Teil des Projekts betrachten wir die Separation von Proteinsuspensionen durch chromatographische Aufreinigungsverfahren. Ziel ist es, aus einer Mischung verschiedener Proteine ein bestimmtes Protein zu extrahieren. Dies geschieht mithilfe von sphärischen, mikroporösen Beads (Perlen). Bei der Säulenchromatographie wird ein zylindrisches Rohr – die Trennsäule – mit einer stationären Phase – den Beads – gepackt und dann von der Proteinsuspension durchflossen. Hierbei lagert sich ein Teil der Proteine in den Beads an.

Der Industriepartner Merck führt hierzu im Labor verschiedene Experimente durch. Auf Basis von statischen und dynamischen Messungen der Bindungskapazitäten (Proteinkonzentration) bestimmen wir geeignete Modellparameter, um die Prozesse in der Simulation abzubilden. Zusätzlich visualisiert Merck bei den statischen Versuchen die Beladungsprofile der Beads mithilfe von konfokaler Lasermikroskopie.

Hierbei ist eine gekoppelte skalenübergreifende Modellierung notwendig, um sowohl die Effekte auf der Beadskala (Mikroskala) als auch auf der Säulenskala (Makroskala) zu berücksichtigen. Benötigte Modellparameter sind die Transport- und Adsorptionseigenschaften des Beads sowie die Beschreibung des Proteinübergangs von der Lösung in den Bead. Auf Basis der statischen Experimente ist eine Voraussage und die Optimierung des dynamischen Prozesses möglich. Durch diese Simulationstechnik lassen sich außerdem die Beladung der Beads auch für den dynamischen Prozess visualisieren und so weitere Optimierungsmöglichkeiten im Design der Säule generieren.

1 *Mikroskop-Aufnahme eines Chromatographie-Beads und konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie-Aufnahme eines gelabelten Beads; die Farbintensität entspricht der Beladung (helles Rot: stärkste Beladung).*

2 *Übersicht über die Simulation einer Chromatographiesäule (dynamische Prozessbedingungen); links: Konzentrationsprofil in der Säule, rechts: Beladung der einzelnen Beads auf verschiedenen Höhen in der Säule.*

3 *Vergleich der simulierten Protein-Durchbruchkurve mit experimentellen Daten*

