

# Simulated Moving Bed Chromatographie ein kontinuierliches Chromatographieverfahren

*Friederike Sander und Matthias Lübbert*

*Wissenschaftliche Gerätebau Dr. Ing. Herbert Knauer GmbH, Berlin*

## Kurzfassung

Herkömmliche säulenchromatographische Aufreinigungsmethoden weisen einige Nachteile, wie eine schlechte Ausnutzung der stationären Phase, einen hohen Lösemittelverbrauch und eine Diskontinuität des Prozesses auf. In diesem Artikel wird ein kontinuierliches Chromatographieverfahren näher vorgestellt, das so genannte Simulated Moving Bed Verfahren. Dieses Verfahren weist einige ökonomische Vorteile gegenüber der herkömmlichen Säulenchromatographie auf.

## Einleitung

In technischen Anwendungen sind kontinuierliche Prozesse von Vorteil, die eine Automatisierbarkeit und somit höhere Durchsätze und Ausbeuten erlauben und weniger Arbeitszeit in Anspruch nehmen. Chromatographie ist eine der leistungsfähigsten und am häufigsten verwendeten Aufreinigungsmethoden zur Isolierung vieler verschiedener Produkte vom Labor- bis in den Produktionsmaßstab [1]. Traditionelle säulenchromatographische Verfahren werden hierbei in der Regel diskontinuierlich betrieben. Die chromatographische Säule enthält das zur Trennung verwendete Adsorbens und wird von der fluiden Phase, meist von oben nach unten durchströmt.

Eine gewisse Menge der Feedmischung, die die zu trennenden Substanzen enthält, wird auf die Säule aufgegeben und mit der fluiden Phase zum Säulenausgang bewegt. Durch Wechselwirkungen mit der stationären Phase bildet sich für eine Substanz während der Wanderung der Mischung über die Länge der Säule ein Konzentrationsprofil aus, wie es in Abbildung 1 dargestellt ist. Im Falle einer idealen Säule, in der keinerlei Massentransfereffekte auftreten, würde sich ein wie in Abbildung 1 a dargestelltes rechteckiges Konzentrationsprofil ausbilden. In realen Säulen sind Massentransfereffekte jedoch nicht zu vernachlässigen, was zu einer gewissen Streuung und Verbreiterung des Konzentrationsprofils führt, wie es in Abbildung 1 b dargestellt ist [2].

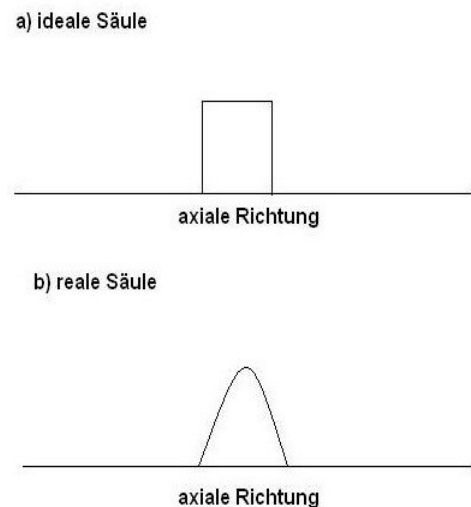


Abb.1: Konzentrationsprofile einer a) idealen Säule und b) einer realen Säule über die Länge der Säule (adaptiert nach [2]).

Um die Zielkomponente in reiner Form zu erhalten, sollten Konzentrationsprofile der zu trennenden Substanzen vollständig voneinander getrennt werden, so dass am Säulenausgang keinerlei Überlappung mehr vorliegt. Dieses Vorgehen führt jedoch zu einem großen Verbrauch und einer schlechten Ausnutzung des Säulenmaterials [3, 4]. Da das Laufmittel nur bedingt recyclebar ist, kommt es hierbei zu einem großen Verbrauch an verwendetem Eluent. Ein weiterer Nachteil der traditionellen Säulenchromatographie liegt darin, dass die Zielkomponente nach einer Aufreinigung meist in stark verdünnter Form vorliegt, so dass der Aufreinigung häufig noch weitere Schritte zur Aufkonzentrierung folgen müssen [1, 5].

Ein chromatographisches Verfahren, das kontinuierlich betrieben werden kann und zudem die operativen Nachteile der klassischen Säulenchromatographie vermeidet, ist das so genannte Simulated Moving Bed Verfahren. Dieses Verfahren wurde in den sechziger Jahren des 21. Jahrhunderts von Universal Oil zur Verwendung in der Ö Raffinerie entwickelt. In den vergangenen Jahrzehnten fand ein Downscale zum Einsatz des Verfahrens in der Zuckerindustrie und später auch zur Trennung von Enantiomergemischen statt. Heute ist SMB ein immer häufiger verwendetes Trennverfahren in verschiedensten Anwendungsbereichen [6].

Der SMB Prozess ermöglicht eine Trennung der Substanzmischung auch dann, wenn die Konzentrationszonen der zu trennenden Substanzen über die Länge des Säulenmaterials signifikant überlappen. Das führt zu einer verbesserten Ausnutzung des Adsorbens, zum anderen zu höheren Reinheiten der getrennten Substanzen und einem geringeren Eluentenverbrauch [2]. Die Produktivität eines SMB-Verfahrens ist im Vergleich zur klassischen Säulenchromatographie um ein Vielfaches höher, bei gleichzeitig geringerem Aufwand und geringeren Kosten. Der Prozess ist jedoch auf die Trennung binärer oder pseudo-binärer Mischungen begrenzt, da nur in zwei Fraktionen getrennt werden kann [1, 7].

Das Prinzip der SMB Chromatographie basiert auf dem True Moving Bed Prinzip, bei dem nicht wie im Falle der herkömmlichen Säulenchromatographie nur die fluide Phase in Bewegung ist, sondern sich die feste Phase in hierzu entgegengesetzter Richtung bewegt. Dieses Prinzip ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt. Durch verschiedene Ein- und Auslässe wird die feste Phase in vier Zonen unterteilt. Zwischen Zone II und III wird die zu trennende Feedmischung aufgegeben. In diesen beiden Zonen findet die Trennung der Komponenten statt. Die Feedmischung wird zunächst mit der fluiden Phase in Zone III transportiert. Hier soll eine möglichst vollständige Adsorption der stärker adsorbierenden Komponente A stattfinden, so dass diese mit der festen Phase in Zone II transportiert werden kann. Die weniger stark adsorbierende Komponente B kann so am Raffinatausgang zwischen Zone III und IV dem Prozess in reiner Form entnommen werden. In Zone II hingegen soll eine komplette Desorption der weniger stark adsorbierenden Komponente B stattfinden, so dass diese mit der fluiden Phase zurück in Zone III transportiert wird, während die stärker adsorbierende Komponente A am Extraktausgang zwischen Zone III und IV in reiner Form abgezogen werden kann.

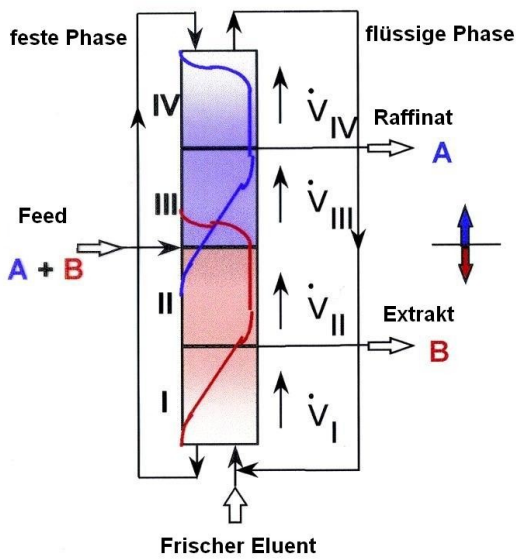


Abb.2: Prinzip des True moving bed-Prozesses. Die feste Phase bewegt sich gegenläufig zu der fluiden Phase. Durch die vier Ein- und Auslässe für Feed, Eluent, Extrakt und Raffinat entstehen vier verschiedene Trennzonen (I-IV) mit verschiedenen Volumenflussraten ( $\dot{V}_I$ - $\dot{V}_{IV}$ ).

Geschwindigkeit mit der sich die feste Phase bewegt, erreicht [1, 2, 7].

Nach einer gewissen Anlaufzeit stellt sich ein stationäres Konzentrationsprofil in den vier Trennzonen ein, wie es in Abbildung 3 dargestellt ist. An den Ausgängen für Extrakt und Raffinat können die Substanzen nun kontinuierlich mit gleichbleibender Konzentration abgezogen werden. Der hier beschriebene True Moving Bed Prozess, der auf einer realen Bewegung der festen Phase basiert, ist jedoch lediglich als Modell anzusehen.

Eine kontinuierliche, gegenläufige Bewegung von flüssiger zu fester Phase ist technisch so gut wie nicht realisierbar [1]. Die Bewegung der stationären Phase kann jedoch im Simulated Moving Bed Prozess simuliert werden. Hierbei wird anstelle einer großen Säule eine Anzahl vieler kleinerer Säulen in Reihe geschaltet. Der Aufbau erfolgt hierbei so, dass die Säulen sich in einem geschlossenen Kreislauf befinden, der von der fluiden Phase in einer Richtung durchströmt wird. Durch die vier bekannten Ein- und Auslässe für Feedmischung, Raffinat und Extrakt sowie frischem Eluenten findet auch hier eine Einteilung in die vier Trennzonen statt. Die

Zone I und IV sind als Regenerationszonen anzusehen. In Zone I findet durch die Zugabe von frischem Eluent eine Elution der stärker adsorbierenden Komponente statt, die daraufhin mit der fluiden Phase in Zone II transportiert wird. Die feste Phase ist dadurch regeneriert und kann in Zone IV erneut eingesetzt werden.

In Zone IV findet die Adsorption der schwächer adsorbierenden Substanz statt. Diese wird dann in adsorbierter Form mit der stationären Phase in Zone III transportiert. Auch die fluide Phase in Zone IV ist dadurch regeneriert und kann in Zone I wieder eingesetzt werden. Die Menge an abgezogenem Raffinat wird dem Prozess als frisches Laufmittel zwischen Zone I und IV wieder zugeführt. Eine optimale Trennleistung wird durch Einstellung der individuellen Flussraten in den verschiedenen Zonen und der

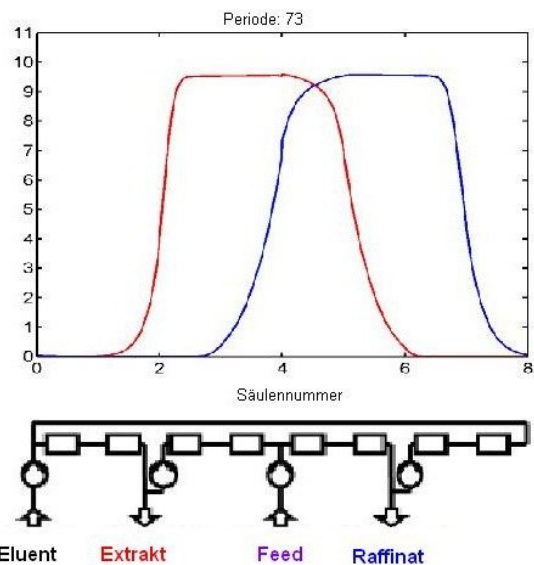


Abb.3: Einstellung eines stationären Konzentrationsprofils im True moving bed-Prozess über die vier Trennzonen nach einer gewissen Anlaufzeit.

Bewegung der festen Phase wird entweder durch periodisches Weiterschalten der Säulen entgegen der Flussrichtung der fluiden Phase erreicht oder durch Weiterschalten der Ein- und Auslässe in Flussrichtung der fluiden Phase [1, 2, 7]. Technisch wird das entweder durch die Verwendung eines Multifunktionsventils oder die Verwendung verschiedener Ventile, die nach einer bestimmten Zeit eine Position weiter geschaltet werden, erreicht. Hierbei ist die feste Phase zwar nicht real in Bewegung, es kann jedoch eine Bewegung simuliert werden.

Abbildung 4 zeigt eine SMB-Anlage der Firma Knauer GmbH, Berlin. Das gezeigte CSEP® C9116 System ist für Arbeiten im semi-präparativen Bereich, etwa zur Methodenentwicklung geeignet.

In den Prozess sind 4 Pumpen involviert. Zwei sorgen für die Zufuhr von Feedmischung und frischem Eluenten in das System, die beiden übrigen sorgen dafür, dass der innere Fluidstrom aufrechterhalten wird. Die Säulenweiterschaltung erfolgt hier über ein Multifunktionsventil mit 64 Anschlüssen. In das System können bis zu 16 Säulen integriert werden, die sich in einem bis zu 60°C erhitzbarem Säulenofen befinden.



Abb.4: CSEP® C9116 SMB Anlage der Knauer GmbH, Berlin zum Arbeiten im semi-präparativen Bereich.

## Prozessauslegung

Der wichtigste Schritt in SMB-Prozessen ist die Auslegung der richtigen Betriebsparameter, insbesondere der Flussraten in den einzelnen Trennzonen und die Schaltzeit für die Säulen, die die Geschwindigkeit der festen Phase simuliert.

Es wurden verschiedene Methoden zur Auslegung von SMB-Prozessen entwickelt. Die am häufigsten verwendete Methode basiert auf dem von Morbidelli entwickelten Dreiecksmodell. Dieses Modell basiert darauf, dass innerhalb der verwendeten Säulen weder Diffusions-, noch Massentransfereffekte auftreten und die Adsorption durch eine Langmuir-Adsorptionsisotherme beschrieben werden kann. Es kann die Tatsache berücksichtigt werden, dass bei starker Überladung des Säulenmaterials, also im nicht-linearen Bereich der Adsorptionsisotherme, gearbeitet werden kann, wie es in präparativen Aufreinigungsprozessen in der Regel der Fall ist [1, 6, 7, 8].

Um eine vollständige Trennung der Feedmischung zu erreichen, müssen die Flussraten in den Trennzonen so eingestellt werden, dass die stärker retardierte Substanz A zum Extraktausgang, während die weniger stark retardierte Substanz zum Raffinatausgang befördert wird. Betrachtet man nur die Zonen II und III, in denen die eigentliche Trennung stattfindet, so kann man unter Beachtung verschiedener Randbedingungen die Flussraten in den Trennzonen berechnen. Zunächst wird der Separationsfaktor  $S_{ij}$  definiert [8].

$$S_{ij} = \frac{F_s}{F_j \cdot K_i} \quad (1)$$

$F_s$  = Flussrate der festen Phase

$F_j$  = Flussrate der fluiden Phase in Zone j,

$K_i$  = Gleichgewichtskonstante des Adsorptionsgleichgewichts der Komponente i

Da die Flussrate der festen Phase in allen Zonen gleich ist, ist es jedoch praktikabler das s.g. Flussratenverhältnis zu verwenden [8]:

$$m_j = \frac{F_j}{F_s} \quad (2)$$

Das Einsetzen von Gleichung 2 in Gleichung 1 und die Beachtung der Tatsache, dass ein Trennungsfaktor von größer als 1 bedeutet, dass sich die Komponente mit dem Lösungsmittel bewegt, während ein Trennungsfaktor von kleiner als 1 eine Bewegung mit der festen Phase bedeutet, führt zu folgenden Randbedingungen zum Erreichen einer vollständigen Trennung in den Zonen II und III [8].

$$K_B < m_{II} < K_A \quad \text{und} \quad K_B < m_{III} < K_A$$

$K_A$  ,  $K_B$  Gleichgewichtskonstanten der Adsorptionsgleichgewichte von Komponenten A u. B.

Um einen positiven Feedfluss zu erreichen muss zudem folgende Bedingung erfüllt sein:

$$m_{II} < m_{III}$$

Für die Flussratenverhältnisse in den Regenerationszonen I und IV gelten folgende Bedingungen [1]:

$$m_I \geq K_B \quad \text{und} \quad m_I \geq K_A$$

$$m_{IV} \leq K_B \quad \text{und} \quad m_{IV} \leq K_A$$

Man kann nun die Region in der vollständige Trennung der Komponenten eintritt konstruieren, indem man bei konstantem  $m_I$  und  $m_{IV}$  alle Ungleichungen in ein  $m_{II} - m_{III}$  -Diagramm einzeichnet. Man erhält den in Abbildung 5 gestrichelt dargestellten dreiecksförmigen Bereich, in dem eine komplette Trennung der Feedmischung erfolgt.

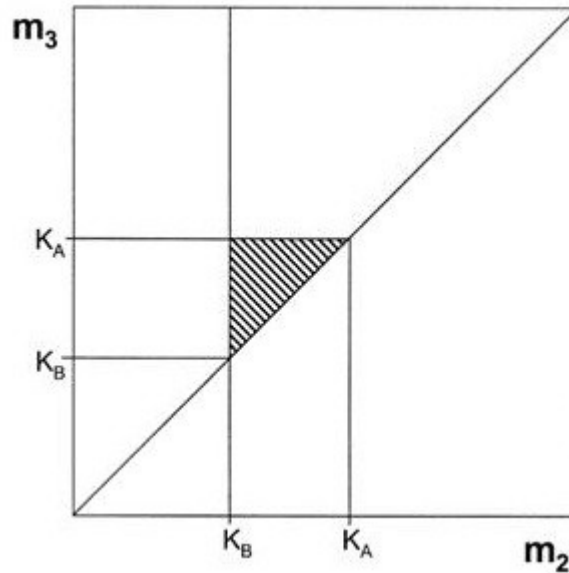


Abb.5: Graphische Bestimmung des Bereichs in dem bei konstanten Volumenflussraten in Zone I und IV eine komplette Trennung der Feedmischung erfolgt [8].

Weitere wichtige Parameter sind die Konzentration der Feedmischung, die Anzahl an Säulen in einer Trennzone, die Länge der Säulen, der Säulendurchmesser und die Partikelgröße der stationären Phase. Diese Parameter können jeweils im Labormaßstab bestimmt und optimiert werden. Zur Auslegung eines SMB Prozesses wird in der Regel eine Simulationssoftware verwendet, die die optimalen Bedingungen zur Aufreinigung liefern kann. Im Batch-Betrieb werden zunächst die Adsorptionsisothermen, die Porosität des Säulenmaterials sowie die Anzahl der theoretischen Böden der Säulen bestimmt. Aus den bestimmten Parametern kann die Simulationssoftware im Anschluss den Prozess simulieren.

## Modifikationen

Im klassischen SMB Verfahren wird der Prozess mit konstanten Betriebsparametern gefahren. Neuere Entwicklungen führen immer häufiger zu Betriebsweisen, die mit einer Modulation der Betriebsparameter während der Schaltintervalle einhergehen. So können z.B. variierende Schaltzeiten für die einzelnen Säulen oder Veränderungen von Flussraten während der Schaltzeit zu höheren Effizienz des Prozesses führen.

Die neueste Modifikationsmöglichkeit ist das von Seidel-Morgenstern entwickelte „ModiCon“-Verfahren. Hierbei wird während einer Schaltzeit die Konzentration des zugegebenen Feedstroms geändert. Allgemein führt eine möglichst hohe Konzentration an zugegebenem Feed zu hohen Ausbeuten und einem geringen Lösemittelverbrauch. Das Problem ist hierbei jedoch eine gewisse Instabilität des Prozesses. So können schon geringe Schwankungen in den Flussraten oder anderen Prozessparametern zu verunreinigten Produktströmen am Extrakt- und Raffinatausgang führen. Eine Lösung ist es daher, die Feedkonzentration innerhalb eines Schaltintervalls zu verändern. Hierfür wird das Schaltintervall in zwei Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt wird Feedmischung einer gewissen Konzentration in den Prozess gepumpt. Im zweiten Abschnitt wird die Konzentration geändert. Die Wahl der Abschnitte und die Variation in der Feedkonzentration hängen vom jeweiligen Separationsproblem ab [9]. Das patentierte ModiCon-Verfahren wird exklusiv von der Firma Knauer GmbH, Berlin vertrieben.

**Literatur:**

- [1] S. *Imamoglu*, *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 76 (2002): 211-231.
- [2] S. *Mun*, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 32 (2009): 1-27.
- [3] D. *Vetter*, *BIOSpektrum*, 16 (2009): 314-316.
- [4] D. *Sahoo*, A. *Andersson*, B. *Mattiason*, *Journal of Chromatography B*, 877 (2009): 1651-1656.
- [5] Y. *Lü*, B. *Su*, Y. *Yang*, Q. *Ren*, P. *Wu*, J. *Jiang*, *Journal of Zhejiang University SCIENCE A*, 10 (2009) 758-766.
- [6] G. *Paredes*, M. *Mazotti*, *Journal of Chromatography A*, 1142 (2007): 56-68.
- [7] Z. *Molnar*, M. *Naguy*, A. *Aranyi*, L. *Hanah*, J. *Argyelan*, I. *Pencz*, T. *Szanya*, *Journal of Chromatography A* 1075 (2005): 77-86.
- [8] T.B. *Jensen*, T.G.P. *Reijns*, H.A.H. *Billiet*, L.A.M. *von der Wielen*, *Journal of Chromatography A*, 873 (2000): 149-162.
- [9] H. *Schramm*, M. *Kaspereit*, A. *Keule*, A. *Seidel-Morgenstern*, *Chemie-Ingenieur-Technik* 75 (2003), 379-383.