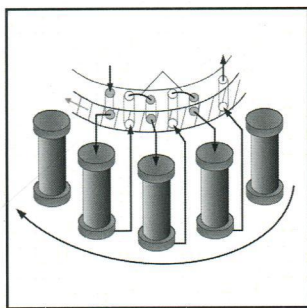


# Х И М И И

## Препаративная хроматография

ПОД РЕД.  
Х. ШМИДТА-ТРАУБА,  
М. ШУЛЬТЕ,  
А. ЗАЙДЕЛЯ-МОРГЕНШТЕРНА



ТЕХНОСФЕРА



# М И И Р Х И М И И

## Препаративная хроматография

Редакторы оригинального издания  
Хеннер Шмидт–Трауб  
Михаэль Шульте  
Андреас Зайдель–Моргенштерн

Перевод с английского  
И.В. Важениной  
д.ф.–м.н. Е.А Козловского  
к.х.н. Р.А. Федорова  
Р.И. Загитовой  
к.т.н. М.Б. Бару

Под общей редакцией  
к.т.н. М.Б. Бару  
И.В. Важениной  
д.х.н. С.М. Староверова

ТЕХНОСФЕРА  
Москва  
2022

УДК 543.544.5

ББК 24.58

П68

**П68 Препаративная хроматография**

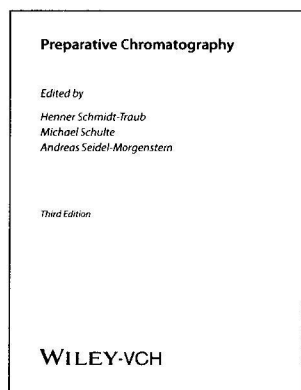
Под ред. Х. Шмидта-Трауба, М. Шульте, А. Зайделя-Моргенштерна

М.: ТЕХНОСФЕРА, 2022. – 664 с., ISBN 978-5-94836-642-5

За 7 лет, которые прошли со времени второго издания книги, практика и теория препаративной хроматографии ушли далеко вперед, что побудило авторов подготовить третье издание.

Появились новые материалы, послужившие основой для создания неподвижных фаз, в особенности для разделения больших биомолекул, и расширившие возможности разработки методов. Проведены более подробные исследования для улучшения количественной оценки многокомпонентных равновесий. В книге обобщены недавние достижения в части оптимизации правил и методов проектирования и эксплуатации хроматографического оборудования. Кроме того, благодаря сотрудничеству инженеров-технологов и математиков были разработаны и могут быть применены к широкому кругу задач более быстрые и более эффективные алгоритмы моделирования и особенно оптимизации хроматографических процессов.

Авторы рассматривают препаративную хроматографию и решаемые ею задачи с точки зрения как химиков, так и инженеров-технологов, чтобы улучшить взаимопонимание и передачу знаний между обеими дисциплинами.



УДК 543.544.5

ББК 24.58

© 2020 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany  
Все права защищены. Данный перевод опубликован по лицензии оригинального издателя «Wiley-VCH GmbH».

© АО «РИЦ «ТЕХНОСФЕРА», перевод на русский язык, оригинал-макет, оформление, 2022

ISBN 978-5-94836-642-5

ISBN 978-3-527-34486-4 (англ.)

## Содержание

Предисловие авторов .....	20
Предисловие к русскому переводу третьего издания «Препаративной хроматографии» .....	22
Предисловие редакторов русского перевода .....	23
Об авторах .....	25
Перечень принятых сокращений .....	26
<b>Глава 1. Введение .....</b>	<b>38</b>
<i>Хеннер Шмидт-Трауб и Рейнхард Дитц</i>	
1.1. Хроматография и тенденции ее развития .....	38
1.2. Цель книги .....	41
1.3. Как читать эту книгу .....	42
Литература .....	44
<b>Глава 2. Основные понятия и общая терминология .....</b>	<b>46</b>
<i>Андреас Зайдель-Моргенштерн</i>	
2.1. Принципы и особенности хроматографии .....	46
2.2. Анализ и описание хроматограмм .....	50
2.2.1. Понятие пористости .....	50
2.2.2. Времена удерживания и коэффициенты емкости .....	53
2.2.3. Эффективность хроматографического разделения .....	55
2.2.4. Разрешение .....	58
2.2.5. Падение давления .....	61
2.3. Массоперенос и гидродинамика .....	62
2.3.1. Принципы массопереноса .....	63
2.3.2. Распределение жидкости в колонке .....	65
2.3.3. Дефекты упаковки .....	66
2.3.4. Внеколоночные эффекты .....	67
2.4. Термодинамика состояния равновесия .....	67
2.4.1. Определение изотерм .....	67
2.4.2. Модели адсорбции .....	68
2.4.2.1. Изотермы однокомпонентной адсорбции .....	69
2.4.2.2. Многокомпонентные изотермы на основе модели Ленгмюра .....	71
2.4.2.3. Конкурентные изотермы, основанные на теории идеального адсорбционного раствора .....	72
2.4.2.4. Изотермы с учетом стерических факторов .....	75
2.4.3. Связь между изотермой и формой пика .....	76
2.5. Перегрузка колонки и режимы работы .....	80
2.5.1. Стратегии перегрузки .....	80
2.5.2. За пределами изократического элюирования периодического действия .....	81
Литература .....	83

<b>Глава 3. Неподвижные фазы</b> .....	<b>85</b>
<i>Михаэль Шульте</i>	
3.1. Обзор неподвижных фаз и методов их упаковки .....	85
3.2. Неорганические сорбенты .....	87
3.2.1. Активированный уголь .....	89
3.2.2. Синтетические цеолиты .....	90
3.2.3. Пористые оксиды: двуокись кремния, активированная окись алюминия, двуокись титана, двуокись циркония и окись магния .....	91
3.2.4. Двуокись кремния .....	92
3.2.4.1. Химические свойства поверхности .....	93
3.2.4.2. Нагрузочные характеристики сорбента .....	95
3.2.5. Диатомовая земля .....	96
3.2.6. Силикагель для обращенно-фазовой хроматографии .....	96
3.2.6.1. Силанизация поверхности силикагел .....	96
3.2.6.2. Силанизация .....	97
3.2.6.3. Исходные силаны .....	97
3.2.6.4. Исходные пористые силикагели .....	98
3.2.6.5. Реакции и условия их проведения .....	98
3.2.6.6. Эндкепирование .....	98
3.2.6.7. Хроматографические характеристики обращенно-фазовых силикагелей .....	100
3.2.6.8. Хроматографическая эффективность .....	100
3.2.6.9. Гидрофобные свойства, фактор удерживания (количество органического растворителя для элюирования), селективность .....	102
3.2.6.10. Селективность по форме молекулы .....	103
3.2.6.11. Силанольная активность .....	104
3.2.6.12. Чистота .....	104
3.2.6.13. Силикагель с улучшенной рН-стабильностью .....	105
3.2.7. Оксид алюминия .....	106
3.2.8. Диоксид титана .....	107
3.2.9. Другие оксиды .....	108
3.2.9.1. Оксид магния .....	108
3.2.9.2. Диоксид циркония .....	108
3.2.10. Пористое стекло .....	109
3.3. Поперечно-сшитые органические полимеры .....	110
3.3.1. Общие аспекты .....	111
3.3.2. Неподвижные фазы на основе гидрофобных полимеров .....	114
3.3.3. Неподвижные фазы на основе гидрофильных полимеров .....	116
3.3.4. Ионообменная хроматография (ИОХ) .....	116
3.3.4.1. Оптимизация ионообменных смол .....	122
3.3.5. Смешанный режим .....	124
3.3.6. Гидроксиапатит .....	126
3.3.7. Адсорбенты специального назначения .....	126
3.3.7.1. Аффинные сорбенты с белком А .....	129
3.3.7.2. Другие белки-рецепторы IgG: белок G и белок L .....	131

3.3.7.3. Сорбенты для производных/меченых соединений: аффинная хроматография на сорбентах с иммобилизованными металлами (АХИМ) .....	131
3.3.7.4. Другие аффинные сорбенты для меченых соединений .....	136
3.3.8. Специализированные адсорбенты .....	138
3.3.8.1. Низкомолекулярные лиганды .....	140
3.3.8.2. Природные полимеры (белки, полинуклеотиды) .....	142
3.3.8.3. Синтетические полимеры .....	145
3.4. Адвективные хроматографические адсорбенты .....	147
3.4.1. Адсорбционные мембраны и мембраны из привитых полимеров .....	148
3.4.2. Адсорбционные нетканые материалы .....	149
3.4.3. Композиты из волокон и частиц .....	152
3.4.4. Волокна с увеличенной площадью .....	152
3.4.5. Монолитные сорбенты .....	153
3.4.6. Хроматографические адсорбенты для более крупных молекул .....	156
3.5. Хиральные неподвижные фазы .....	157
3.5.1. Целлюлозные и амилозные ХНФ .....	158
3.5.2. ХНФ на основе антибиотиков .....	162
3.5.3. ХНФ на основе циклофруктанов .....	162
3.5.4. Синтетические полимеры .....	163
3.5.5. Направленная разработка селектора .....	164
3.5.6. Дальнейшее развитие .....	166
3.6. Свойства адсорбентов и их влияние на хроматографические характеристики .....	168
3.6.1. Химические и физические свойства адсорбентов .....	168
3.6.2. Морфология .....	168
3.6.3. Адсорбенты на основе твердых частиц: размер частиц и гранулометрический состав .....	169
3.6.4. Структура пор .....	171
3.6.5. Параметры структуры пор .....	172
3.6.6. Сравнительный рейтинг колонок .....	173
3.7. Обслуживание и регенерация сорбента .....	173
3.7.1. Удаление адсорбированных остаточных примесей без выгрузки сорбента из колонны .....	174
3.7.2. Промывка ионообменников .....	176
3.7.3. Промывка сорбентов с белком А .....	177
3.7.4. Кондиционирование поверхности силикагеля .....	179
3.7.5. Стерилизация адсорбентов без выгрузки из колонны .....	180
3.7.6. Консервация адсорбентов и колонн для хранения .....	181
Литература .....	181
<b>Глава 4. Выбор условий разделения .....</b>	<b>192</b>
<i>Михаэль Шульте</i>	
4.1. Постановка задачи .....	197
4.2. Подвижные фазы для жидкостной хроматографии .....	200
4.2.1. Стабильность .....	201

4.2.2.	Проблемы безопасности .....	203
4.2.3.	Условия эксплуатации.....	204
4.2.4.	Водные буферы .....	209
4.3.	Адсорбент и сочетание неподвижной и подвижной фаз .....	210
4.3.1.	Выбор подвижной и неподвижной фаз в зависимости от растворимости разделяемой смеси .....	211
4.3.2.	Повышение величины нагрузки на колонну при низкой растворимости разделяемой смеси.....	213
4.3.3.	Зависимость растворимости образца от его чистоты.....	215
4.3.4.	Градиенты общего вида для быстрого разделения .....	216
4.4.	Критерии выбора нормально-фазового режима .....	217
4.4.1.	Удерживание в НФХ.....	219
4.4.2.	Сила растворителя в жидкостной хроматографии на твердых сорбентах.....	221
4.4.3.	Контрольная методика тонкослойной хроматографии с использованием модели «ПРИЗМА» .....	224
4.4.3.1.	Этап (1): подгонка силы растворителя.....	230
4.4.3.2.	Этап (2): оптимизация селективности .....	231
4.4.3.3.	Этап (3): окончательная оптимизация силы элюента.....	232
4.4.3.4.	Этап (4): определение оптимального состава подвижной фазы.....	232
4.4.4.	Стратегия лаборатории промышленной препаративной хроматографии.....	233
4.4.4.1.	Стандартный метод градиентного элюирования на силикагеле .....	235
4.4.4.2.	Упрощенная методика .....	236
4.5.	Критерии выбора условий разделения в ОФ-режиме.....	238
4.5.1.	Удерживание и селективность в ОФХ.....	240
4.5.2.	Градиентное элюирование малых количеств продуктов в ОФХ.....	243
4.5.3.	Оптимизация изократических разделений.....	245
4.5.4.	Оптимизация градиентных разделений .....	248
4.5.5.	Практические рекомендации .....	252
4.6.	Критерии выбора условий для хиральных разделений .....	254
4.6.1.	Поиск ХНФ, пригодной для препаративного разделения .....	254
4.6.2.	Достижение необходимой энантиоселективности .....	255
4.6.3.	Оптимизация условий разделения .....	256
4.6.3.1.	Определение растворимости рацемата .....	256
4.6.3.2.	Выбор порядка элюирования .....	257
4.6.3.3.	Оптимизация состава подвижной фазы, в том числе с использованием изменения температуры.....	257
4.6.3.4.	Определение оптимального этапа для проведения разделения.....	257
4.6.4.	Практические рекомендации .....	258
4.7.	Последовательная обработка mAb с использованием сорбента с белком А и ИОХ.....	261
4.8.	Эксклюзионная хроматография (ЭХ) .....	267

4.9.	Общая оптимизация хроматографической системы .....	269
4.9.1.	Противоречия при оптимизации хроматографических систем.....	269
4.9.2.	Градиенты неподвижной фазы .....	272
	Литература .....	276
<b>Глава 5.</b>	<b>Методы разделения.....</b>	<b>281</b>
	<i>Мальте Касперайт и Хеннер Шмидт-Трауб</i>	
5.1.	Традиционные периодические разделения .....	281
5.1.1.	Изократический режим .....	281
5.1.2.	Градиентная хроматография .....	283
5.1.3.	Циркуляционная хроматография с замкнутым контуром.....	286
5.1.4.	Стационарная циркуляционная хроматография (СЦХ) .....	288
5.1.5.	Флип-флоп-хроматография .....	290
5.1.6.	Хроматографические реакторы периодического действия .....	291
5.2.	Непрерывные процессы.....	292
5.2.1.	Переключение колонн .....	293
5.2.2.	Радиальная хроматография.....	293
5.2.3.	Непрерывная противоточная хроматография с многоходовым краном для переключения колонн.....	294
5.2.4.	Изократическая хроматография с псевдодвижущимся слоем сорбента (SMB-хроматография).....	295
5.2.5.	SMB-хроматография с различными условиями разделения.....	300
5.2.5.1.	Система Vapicol .....	300
5.2.5.2.	Система PowerFeed .....	301
5.2.5.3.	Схемы частичной подачи образца, частичной отбраковки целевой очищенной фракции и фракционирования с повторным вводом .....	302
5.2.5.4.	Усовершенствованный/с прерываниями SMB-процесс (ISMB).....	303
5.2.5.5.	Схема Modicon.....	305
5.2.5.6.	Фракционирование с повторным вводом.....	305
5.2.6.	Градиентная SMB-хроматография .....	305
5.2.7.	Сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ) .....	307
5.2.7.1.	Сверхкритическая хроматография периодического действия .....	308
5.2.7.2.	Сверхкритическая хроматография в SMB-режиме.....	308
5.2.8.	Многокомпонентные разделения .....	309
5.2.9.	Многоколоночные системы для биоразделений.....	310
5.2.9.1.	Многоколоночная система хроматографического связывания, МСХС .....	311
5.2.9.2.	Многоколоночная противоточная очистка в градиенте растворителя (МПОГР) .....	318
5.2.10.	Противоточные хроматографические реакторы .....	321
5.2.10.1.	SMB-реактор.....	321
5.2.10.2.	SMB-реакторы с разнесением операций .....	322



5.3.	Выбор методов разделения .....	324
5.3.1.	Масштаб.....	325
5.3.2.	Интервал значений $k'$ .....	326
5.3.3.	Количество фракций.....	326
5.3.4.	Пример 1: лабораторный масштаб; две фракции.....	327
5.3.5.	Пример 2: лабораторный масштаб; три или более фракции .....	327
5.3.6.	Пример 3: промышленный масштаб; продукты с существенно различающимися значениями $k'$ .....	329
5.3.7.	Пример 4: промышленный масштаб, две основные фракции .....	330
5.3.8.	Пример 5: промышленный масштаб, три фракции .....	331
5.3.9.	Пример 6: промышленный масштаб, многостадийный процесс... 332	
	Литература .....	334
<b>Глава 6. Моделирование процессов хроматографического разделения.....</b>		<b>342</b>
<i>Андреас Зайдель-Моргенштерн</i>		
6.1.	Введение.....	342
6.2.	Модели для одиночных хроматографических колонн.....	342
6.2.1.	Модели равновесных стадий .....	343
6.2.1.1.	Дискретная модель Крейга .....	344
6.2.1.2.	Непрерывная модель Мартина и Синга .....	348
6.2.2.	Вывод уравнений материального баланса для непрерывных моделей .....	349
6.2.2.1.	Уравнения материального баланса.....	351
6.2.2.2.	Массоперенос за счет конвекции.....	354
6.2.2.3.	Аксиальная дисперсия .....	354
6.2.2.4.	Диффузия внутрь частиц .....	354
6.2.2.5.	Массообмен между фазами .....	355
6.2.2.6.	Адсорбция и десорбция с конечными скоростями .....	356
6.2.2.7.	Адсорбционные равновесия .....	357
6.2.3.	Равновесная модель хроматографии.....	357
6.2.4.	Модели с одним параметром, описывающим уширение зоны .....	363
6.2.4.1.	Равновесная дисперсионная модель.....	364
6.2.4.2.	Модель конечной скорости адсорбции .....	365
6.2.5.	Непрерывные модели эффективных скоростей.....	366
6.2.5.1.	Транспортные дисперсионные модели.....	367
6.2.5.2.	Модель эффективной конечной скорости адсорбции.....	368
6.2.6.	Модели обобщенных скоростей.....	368
6.2.7.	Начальные и граничные условия для колонны .....	370
6.2.8.	Безразмерные уравнения, используемые при математическом моделировании.....	372
6.2.9.	Сравнение различных модельных подходов.....	373
6.3.	Включение в модели внеколоночных эффектов.....	379
6.3.1.	Принципиальная схема экспериментальной установки и ее моделирование .....	379
6.3.2.	Моделирование размывания во внеколоночных объемах хроматографического оборудования .....	381

6.3.2.1.	Система инъекции/ввода .....	381
6.3.2.2.	Трубопроводы .....	381
6.3.2.3.	Детектор .....	381
6.4.	Численные методы и программное обеспечение (ПО) .....	382
6.4.1.	Аналитические решения .....	382
6.4.2.	Численные методы решения .....	383
6.4.2.1.	Дискретизация .....	383
6.4.2.2.	Общий алгоритм решения и программное обеспечение .....	387
	Литература .....	389
<b>Глава 7.</b>	<b>Определение параметров моделей .....</b>	<b>393</b>
	<i>Андреас Зайдель-Моргенштерн, Андреас Юнке и Хеннер Шмидт-Трауб</i>	
7.1.	Классы параметров хроматографических разделений .....	393
7.1.1.	Расчетные проектировочные параметры .....	393
7.1.2.	Рабочие параметры .....	394
7.1.3.	Параметры моделей .....	394
7.2.	Метод определения параметров моделей .....	395
7.3.	Детекторы и оценка параметров .....	398
7.3.1.	Калибровка детекторов .....	399
7.3.2.	Оценка параметров .....	400
7.3.3.	Расчеты по хроматограммам .....	401
7.4.	Определение параметров упакованного слоя .....	401
7.4.1.	Мертвый объем колонны и пористость упакованного слоя .....	401
7.4.2.	Аксиальная дисперсия .....	402
7.4.3.	Падение давления .....	403
7.5.	Изотермы адсорбции .....	403
7.5.1.	Построение изотерм адсорбции .....	403
7.5.2.	Расчет коэффициентов Генри .....	405
7.5.3.	Статические методы построения изотерм .....	407
7.5.3.1.	Метод адсорбции в объеме .....	408
7.5.3.2.	Метод адсорбции-десорбции .....	408
7.5.3.3.	Метод циркуляции .....	408
7.5.4.	Динамические методы .....	409
7.5.5.	Фронтальный анализ .....	409
7.5.6.	Анализ размытых фронтов .....	415
7.5.7.	Метод максимума пика .....	417
7.5.8.	Метод отклонений/ малых возмущений .....	417
7.5.9.	Аппроксимация хроматограмм кривыми .....	421
7.5.10.	Анализ данных и точность .....	422
7.6.	Кинетика массопереноса .....	423
7.6.1.	Корреляции .....	424
7.6.2.	Применение метода моментов .....	426
7.7.	Параметры хроматографической установки .....	427
7.8.	Экспериментальная валидация моделей упакованного слоя колонны и параметров моделей .....	429
7.8.1.	Традиционная периодическая хроматография на одной колонне .....	429

7.8.2. Хроматография с псевдодвижущимся слоем сорбента.....	432
7.8.2.1. Построение моделей и параметры .....	432
7.8.2.2. Экспериментальная валидация.....	438
Литература .....	442

## **Глава 8. Разработка и оптимизация процесса разделения.....445**

*Андреас Юпке, Андреас Бизелли, Мальте Касперайт, Мартин Лейнциц и Хеннер Шмидт-Трауб*

8.1. Основные принципы и определения .....	445
8.1.1. Характеристики, затраты и целевые функции .....	445
8.1.1.1. Технологические критерии .....	446
8.1.1.2. Экономические критерии.....	448
8.1.1.3. Целевые функции.....	449
8.1.2. Степени свободы .....	450
8.1.2.1. Категории параметров .....	450
8.1.2.2. Безразмерные рабочие и проектные параметры .....	451
8.1.3. Масштабирование с безразмерными параметрами .....	455
8.1.3.1. Влияние различных значений НЕТР для каждого компонента.....	456
8.1.3.2. Влияние концентрации сырья.....	457
8.1.3.3. Примеры периодических разделений на одной колонне .....	458
8.1.3.4. Примеры SMB-процессов .....	461
8.2. Традиционные периодические разделения на одной колонне .....	462
8.2.1. Режим фракционирования (стратегия ограничений).....	462
8.2.2. Проектирование и оптимизация колонн для периодических разделений .....	463
8.2.2.1. Характеристики процесса, зависящие от числа стадий и фактора загрузки .....	463
8.2.2.2. Стратегия проектирования и оптимизации .....	469
8.2.2.3. Другие стратегии .....	472
8.3. Циркуляционная хроматография.....	474
8.3.1. Разработка метода разделения в стационарной циркуляционной хроматографии.....	474
8.3.2. Масштабирование в циркуляционной хроматографии с замкнутым контуром (ЦХЗК).....	477
8.4. Обычная изократическая SMB-хроматография.....	482
8.4.1. Соображения относительно оптимального профиля концентрации SMB-процесса .....	483
8.4.2. Методы проектирования, основанные на TMB-моделях (упрощенные методы).....	484
8.4.2.1. Теория треугольника для идеальной модели с линейными изотермами .....	485
8.4.2.2. Теория треугольника для идеальной модели и нелинейных изотерм адсорбции .....	487

8.4.2.3.	Краткое руководство по применению теории треугольника для систем с неизвестными изотермами, предположительно принадлежащими к изотермам Ленгмюровского типа.....	489
8.4.3.	Проектирование и оптимизация процессов, основанные на строгом моделировании .....	492
8.4.3.1.	Оценка рабочих параметров .....	493
8.4.3.2.	Оптимизация рабочих параметров для линейных изотерм, основанная на анализе процесса .....	494
8.4.3.3.	Оптимизация рабочих параметров для нелинейных изотерм, основанная на понимании процесса.....	495
8.4.3.4.	Оптимизация проектных параметров .....	498
8.5.	Изократическая SMB-хроматография при изменяемых рабочих условиях .....	503
8.5.1.	Сравнение характеристик системы Varicol и обычного SMB-разделения.....	504
8.5.2.	Сравнение характеристик систем Varicol, PowerFeed и Modicon с обычным SMB-разделением.....	508
8.5.3.	Тенденции изменения эффективности разделений в случае применения SMB-концепций с изменяемыми рабочими условиями .....	513
8.6.	Градиентная SMB-хроматография .....	514
8.6.1.	Ступенчатый градиент .....	514
8.6.2.	Многоколоночная очистка в градиенте растворителя.....	520
8.7.	Многоколоночные системы для биоразделений.....	525
8.7.1.	Схема двухколоночного SMB-процесса селективного связывания.....	526
8.7.2.	Моделирование многоколоночных систем хроматографического связывания (MCXC) .....	528
	Литература .....	532

## **Глава 9. Управление процессом.....539**

*Себастьян Энгелл и Ахим Кинле*

9.1.	Стандартное управление процессом .....	540
9.2.	Усовершенствованное управление процессом .....	540
9.2.1.	Онлайн-оптимизация традиционной периодической хроматографии.....	541
9.2.2.	Усовершенствованное управление в SMB-хроматографии.....	544
9.2.2.1.	Контроль чистоты продуктов в SMB-процессах.....	545
9.2.2.2.	Непосредственная оптимизация контроля чистоты продуктов в SMB-процессах.....	547
9.2.3.	Усовершенствованный расчет параметров и оценка состояния SMB-процессов .....	552
9.2.4.	Адаптивное регулирование от цикла к циклу.....	553
9.2.5.	Управление сопряженными с SMB-процессами для получения очищенных энантиомеров.....	556
	Литература .....	558

**Глава 10. Хроматографическое оборудование: проектирование и эксплуатация ...562***Хеннер Шмидт-Трауб и Артур Сусанто*

10.1.	Проблемы концептуального проектирования хроматографических процессов .....	563
10.1.1.	Основные факторы, определяющие стоимость хроматографической системы .....	564
10.1.2.	Разработка схемы разделения .....	566
10.1.2.1.	Практический пример: крупномасштабный биотехнологический проект .....	567
10.2.	Инженерные задачи .....	570
10.2.1.	Задачи, связанные с выполнением санитарных норм .....	573
10.2.2.	Вопросы, связанные с приемочными испытаниями и квалификацией оборудования .....	577
10.3.	Коммерчески доступные хроматографические колонны .....	578
10.3.1.	Общие параметры конструкции .....	580
10.3.1.1.	Адаптер, перемешаемый вручную .....	580
10.3.1.2.	Адаптер с электрическим или гидравлическим приводом .....	580
10.3.2.	Колонны высокого и низкого давлений .....	581
10.3.2.1.	Химическая совместимость .....	583
10.3.2.2.	Устройство фильтра .....	583
10.3.2.3.	Особые аспекты биоразделений .....	588
10.4.	Коммерчески доступные хроматографические системы .....	590
10.4.1.	Общие аспекты конструкции систем высокого и низкого давлений .....	590
10.4.2.	Материалы .....	591
10.4.3.	ЖХНД-системы для традиционных периодических разделений .....	592
10.4.3.1.	Точки входа .....	592
10.4.3.2.	Краны/клапаны для управления направлением потока .....	594
10.4.3.3.	Насосы .....	595
10.4.3.4.	Формирование градиента с помощью насосов и дозирующих клапанов .....	596
10.4.4.	Традиционная ВЭЖХ периодического действия .....	597
10.4.4.1.	Общие положения .....	597
10.4.4.2.	Точки входа и выхода .....	599
10.4.4.3.	Насосы .....	600
10.4.4.4.	Насосы и трубопроводы .....	601
10.4.5.	Системы непрерывного действия: SMB .....	604
10.4.5.1.	Общие положения .....	604
10.4.5.2.	Ключевой выбор: стратегия переработки .....	605
10.4.5.3.	Насосы, входы и выходы из системы .....	605
10.4.5.4.	Краны и трубопроводы .....	605
10.4.6.	Вспомогательные системы .....	606
10.4.6.1.	Резервуар для приготовления суспензии сорбента .....	606
10.4.6.2.	Насосы для перекачивания суспензии и упаковочные станции .....	607
10.4.6.3.	Подъемные и перемешающие механизмы .....	607

10.4.6.4. Проверка целостности фильтра.....	608
10.4.7. Детекторы .....	608
10.5. Методы упаковки .....	611
10.5.1. Выбор колонны и методологии упаковки .....	611
10.5.2. Приготовление суспензии .....	611
10.5.3. Подготовка колонны.....	614
10.5.4. Упаковка потоком .....	614
10.5.5. Упаковка с помощью динамической аксиальной компрессии (ДАК) .....	617
10.5.6. Упаковка в заранее фиксированном объеме .....	618
10.5.7. Комбинированный метод: (упаковка в заранее фиксированном объеме + ДАК).....	618
10.5.8. Упаковка с помощью вакуума .....	620
10.5.9. Упаковка с помощью вибрации.....	621
10.5.10. Уравновешивание колонны.....	622
10.5.11. Тестирование и хранение колонны .....	623
10.5.11.1. Тестовые системы.....	623
10.5.11.2. Гидродинамические свойства и эффективность колонны .....	624
10.5.11.3. Хранение колонны и адсорбента .....	625
10.6. Устранение неисправностей .....	625
10.6.1. Технические сбои .....	626
10.6.2. Потеря производительности.....	626
10.6.2.1. Повышение давления .....	626
10.6.2.2. Падение эффективности хроматографической колонны.....	630
10.6.2.3. Изменение профиля элюирования .....	631
10.6.2.4. Потеря чистоты/ выхода целевого продукта .....	632
10.6.3. Стабильность колонны .....	633
10.7. Одноразовая технология для биоразделений .....	634
10.7.1. Предупакованные колонки .....	636
10.7.2. Мембранная хроматография .....	638
Литература .....	640
<b>Приложение. Данные, характеризующие разделения тестовых образцов.....</b>	<b>642</b>
А.1. EMD53986.....	642
А.2. Основание Трегера .....	644
А.3. Глюкоза и фруктоза .....	645
А.4. $\beta$ -фенетилацетат .....	647
Литература .....	648
<b>Предметный указатель .....</b>	<b>655</b>