

Mehrdimensionale Fraktionierung von Feinstpartikeln mittels magnetischer, kontinuierlicher Gegenstromchromatographie

zur Erlangung des akademischen Grades eines
DOKTORS DER INGENIEURWISSENSCHAFTEN (Dr.-Ing.)

von der KIT-Fakultät für Chemieingenieurwesen und Verfahrenstechnik
des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT)

genehmigte
DISSERTATION

von
M. Sc. Carsten-René Arlt
aus Hechingen

Referent: apl. Prof. Dr.-Ing. Matthias Franzreb

Korreferent: Prof. Dr.-Ing. Hermann Nirschl

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2022



Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung -
Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz (CC BY-NC-ND 4.0 DE):
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.de>

Danksagung

Zum Anfang der vorliegenden Arbeit möchte ich an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen allen Menschen zu danken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Insbesondere möchte ich mich hierzu an erster Stelle bei meinem hochgeachteten Doktorvater Herrn apl. Prof. Dr.-Ing. Matthias Franzreb zutiefst bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, das zu Grunde liegende Forschungsprojekt, auf welcher diese Dissertation aufgebaut ist, in seiner Arbeitsgruppe zu erarbeiten. Vielen Dank für diese aufregende Themenstellung, die fachlichen Diskussionen, welche den Fortschritt der Arbeit stets gefördert haben und die freundliche Atmosphäre, welche jederzeit motiviert hat.

Ebenfalls besonderer Dank gebührt Prof. Dr.-Ing. Hermann Nirschl, weil er sich für das Koreferat für diese Arbeit bereit erklärt hat.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) möchte ich einen großen Dank aussprechen, welche für die Bearbeitung dieser Dissertation unter seinen Schwerpunktsprojekt 2045 die finanzielle Grundlage lieferte. Ferner möchte ich mich an dieser Stelle für alle Kooperationen und den interessanten Austausch innerhalb dieses Schwerpunktprojektes bedanken. Außerdem danke ich dem Karlsruhe House of Young Scientists (KHYS) für die finanzielle Unterstützung bezüglich meines Auslandsaufenthalts am Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, USA.

Ein ganz großer Dank gilt M. Sc. Dominik Brekel, M. Sc. Jonas Gärtner, M. Sc. Corinna Kipke und M. Sc. Laura Kuger, welche durch ihre Abschlussarbeiten und hilfswissenschaftlichen Tätigkeiten stets zum Fortschritt der Arbeit beigetragen haben. Laura Kuger möchte ich ferner beglückwünschen, dieses interessante Forschungsthema weiterführen zu können, und bedanke mich für die tatkräftige Unterstützung insbesondere zur Finalisierung dieser Arbeit. Gleichsam bin ich der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Dr.-Ing Franzreb für die angenehme und konstruktive Arbeitsatmosphäre zu Dank verpflichtet. Besonders möchte ich mich bei Dr. Ing. Raphael Greifenstein, Dr. Ing. André Tschöpe, M. Sc. Huyen-Tram Tran und M. Sc. Robin Wagner für die fachlichen Anregungen und konstruktiven Diskussionen, aber auch für die persönliche Unterstützung, auf welche ich mich stets verlassen konnte, bedanken. Ferner möchte ich mich bei Dr. Brenner-Weiß sowie Dipl.-Ing. Frank Kirschhöfer für die fachliche Unterstützung beim Umgang mit den

Analysesystemen und bei M. Sc. Benedict Sapotta für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen bedanken. Ebenfalls gebührt Karin Vavatzanidis mein Dank, welche stets mit Anregungen und Korrekturen zu dieser Arbeit beigetragen hat.

Ein ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern Robert und Gisela, sowie meinen Geschwistern Alexander und Ellen danken, welche mich in allen Lebenslagen unterstützt haben. Ohne sie wäre ein Gelingen meines akademischen Wegs nicht möglich gewesen.

Vor allem aber möchte ich mich bei meiner Frau Iris und meiner Tochter Ariadne danken, welche mich mit ihrer Liebe und Motivation zu dem gemacht haben, der ich heute bin.

Zusammenfassung

Die Verwendung magnetischer Nanopartikel (MNPs) zeigt eine stetig wachsende technische Bedeutung. Vor allem in medizintechnischen Disziplinen, wie beispielsweise der Krebsbehandlung oder Diagnostik, aber auch im technischen Bereich, wie in der Abwasserbehandlung, ist ein wachsendes Potenzial zu erkennen. Diese Entwicklung beruht auf der besonderen Eigenschaft der MNPs, dass sie durch die Anwendung eines externen Magnetfeldes einzigartige Kontrollmechanismen bieten. Für diese Kontrolle sind eine möglichst enge Partikelgrößenverteilung und eine hohe Reinheit wichtige Qualitätsparameter. Allerdings kann bei der Synthese dieser Partikel diese Anforderungen nur bis zu einem gewissen Grad erreicht werden, wodurch für großtechnische Produktionen nachgeschaltete Fraktionierungsmethoden notwendig sind. Jedoch sind diese aufgrund einer komplexen Überlagerung von Oberflächen- und Volumenkräften, welche im nanometrischen Bereich vorliegt, aus aktueller technischer Perspektive besonders aufwendig. Neben der Ultrazentrifugation, welche sich in diesem Gebiet aktuell etabliert hat, gibt es bisher nur Methoden im analytischen Maßstab, um beispielsweise die Breite der Größenverteilung in einem solchen Nachbearbeitungsschritt zu verringern. Ziel dieser Dissertation war es daher, durch den Einsatz einer magnetischen Chromatographie ein alternatives Verfahren zu entwickeln, welches Potenzial zur Prozessierung industrieller Mengenströme aufweist. Dieses Potenzial wurde in der vergleichsweise einfachen Skalierbarkeit der Flüssigchromatographie erkannt, welches insbesondere durch die Etablierung einer kontinuierlichen Fahrweise, einer sogenannten Simulated Moving Bed (SMB)-Chromatographie, erreicht werden sollte.

Für die Konzeption dieser neuartigen Anwendung einer magnetischen Chromatographie musste zuerst eine geeignete Fraktionierungsmatrix gefunden werden. Der zu Grunde liegende Fraktionierungsmechanismus liegt in der magnetischen Interaktion dieser Matrix mit den zu fraktionierenden Nanopartikeln, wobei die magnetische Kraft mit der hydrodynamischen Kraft und der Diffusionskraft in Wettbewerb tritt. Um den magnetischen Effekt zu verstärken, wurde die Erzeugung starker magnetischer Feldgradienten durch den Einsatz einer magnetisierbaren Chromatographiematrix genutzt. Für eine verlässliche Packungsqualität der Chromatographiematrix wurden möglichst kugelförmige Stahlpartikel mit einer guten, jedoch nicht permanenten Magnetisierbarkeit benötigt. Anhand der Charakterisierung mehrerer Materialien im Größenbereich von 10 bis 50 μm wurde ein

geeignetes Matrixmaterial gefunden. Basierend auf den hierdurch vorliegenden Daten konnten zunächst modellbasierte Untersuchungen des Fraktionierungsprinzips, beispielsweise durch die Programmpakete COMSOL und Open LB, erfolgen. In diesen Studien konnte bereits ein erfolgreicher Fraktionierungseffekt von MNPs postuliert werden. So konnte bei MNPs mit einem Durchmesser von 60 nm unter Einsatz von einem externen Magnetfeld von 10 mT eine normalisierte Retention am Einzeldraht von nahezu 1 ermittelt werden, folglich entsprach die mittlere Retentionszeit der MNPs praktisch der Verweilzeit der Flüssigkeit. Mit einem Durchmesser von 200 nm wurde bereits ein Wert von 1,5 ermittelt, das heißt diese Partikel benötigen eine um 50 % längere Zeit um die Säule zu passieren.

Zu Beginn der experimentellen Untersuchungen dieser neuartigen Fraktionierungsmethode wurden die nötigen Magnetfeldkomponenten in Form von Mehrspulenanordnungen konzipiert und gefertigt. Diese boten eine variable Applizierung eines homogenen Magnetfeldes im Fraktionierungsraum mit einer maximalen magnetischen Flussdichte von 18 mT. In Einzelsäulenexperimenten, welche unter pulsartiger Injektion eines kleinen Probenvolumens in einen kontinuierlichen Fluidstrom betrieben wurden, konnte die oben genannte Skalierbarkeit des Prozesses belegt werden, indem das Säulenvolumen erfolgreich um den Faktor 5,8 ohne Qualitätseinbußen gesteigert wurde. Im Verlaufe der Dissertation wurden mehrere Prozessfahrweisen der magnetischen Chromatographie erforscht. So konnte allein durch die intrinsische magnetische Wechselwirkung der MNPs mit der Säulenmatrix, das heißt ohne Verwendung eines externen Magnetfeldes, bereits ein Fraktionierungseffekt beobachtet werden, welcher durch die spontane Magnetisierung der MNPs erklärt werden konnte. Ferner konnte bei zu starken Interaktionen eine temporäre Anlagerung von MNPs an der Fraktionierungsmatrix festgestellt werden, welche ebenfalls nutzbar gemacht werden konnte. Auf Basis dieser Effekte konnten zunächst in Einzelsäulenversuchen mittels magnetischer Chromatografie erfolgreiche Fraktionierungen von Partikelgemischen hinsichtlich der magnetischen Suszeptibilität sowie von Partikelarten mit breiter Größenverteilung hinsichtlich der Partikelgröße erzielt werden. Schließlich gelang auch der proof-of-concept einer mehrdimensionalen Fraktionierung indem die MNPs aus einem Partikelgemisch zunächst über die Suszeptibilität und anschließend nochmals hinsichtlich der Partikelgröße fraktioniert wurden. Für den Fall der Größenfraktionierung konnte für vier verschiedene MNPs-Spezies eine Trennschärfe bis zu 0,67 erzielt werden, was einer technisch scharfen Fraktionierung entspricht.

Durch die Anwendung eines SMB-Prinzips auf die Überführung der magnetischen Chromatographie in einen kontinuierlichen Prozess. Hierbei dienten die Einzelsäulenergebnisse als wichtige Datengrundlage für die komplexe Parameterfindung. Anhand dieser Daten sowie verschiedener Iterationsexperimente konnte effizienter, kontinuierlicher Fraktionierungsprozess für MNPs für beide der genannten Trennmerkmale erreicht werden. So ergab die Fraktionierung eines Partikelgemisches anhand ihrer magnetischen Suszeptibili-

tät eine Kontaminantenabreicherung von 92 bis 100 % bei einer Raum-Zeit-Ausbeute von 1,65 g/(L·h) und Wiederfindungsraten von 98 %. Ein besonders herausragendes Ergebnis ergab die Übertragung der Größenfraktionierung von MNPs in einen kontinuierlichen Prozess. Hierbei konnte eine Steigerung der Trennschärfe auf 0,76 bei einer Raum-Zeit-Ausbeute von 2,94 g/(L·h) und Wiederfindungsraten von 99,9 % erzielt werden.

Die in dieser Dissertation entwickelte magnetische Chromatographiemethode erreicht somit im Vergleich zum aktuellen Stand der Technik eine hohe Konkurrenzfähigkeit, insbesondere für die kontinuierliche Größenfraktionierung von MNPs, da sie eine hohe Raum-Zeit-Ausbeute bei vergleichsweise geringem Energieeintrag bietet.

Abstract

The use of magnetic nanoparticles (MNPs) shows a steadily growing technical importance. Particularly in medical technology disciplines, such as cancer treatment or diagnostics, but also in the technical field, such as in wastewater treatment, a growing potential can be seen. This development is based on the special property of MNPs that they offer unique control mechanisms by applying an external magnetic field. For this control, the narrowest possible particle size distribution and high purity are important quality parameters. However, synthesis of these particles can only achieve these requirements to a certain extent, necessitating downstream fractionation methods for large-scale production. However, due to a complex superposition of surface and volume forces, which is present in the nanometric range, these are particularly complex from a current technical perspective. Besides ultracentrifugation, which is currently established in this field, there are so far only methods on an analytical scale to reduce, for example, the width of the size distribution in such a post-processing step. Therefore, the aim of this dissertation was to develop an alternative method by using magnetic chromatography, which has potential for processing industrial volume streams. This potential was recognized in the comparatively simple scalability of liquid chromatography, which was to be achieved in particular by establishing a continuous mode of operation, a so-called simulated moving bed (SMB) chromatography.

For the conception of this novel application of a magnetic chromatography, first a suitable fractionation matrix had to be found. The underlying fractionation mechanism lies in the magnetic interaction of this matrix with the nanoparticles to be fractionated, where the magnetic force competes with the hydrodynamic force and the diffusion force. To enhance the magnetic effect, the generation of strong magnetic field gradients was exploited by using a magnetizable chromatography matrix. For reliable packing quality of the chromatography matrix, spherical steel particles with good but not permanent magnetizability were needed as much as possible. Based on the characterization of several materials in the size range of 10 to 50 μm a suitable matrix material was found. Based on the data thus obtained, model-based studies of the fractionation principle could first be carried out, for example using the COMSOL and Open LB program packages. In these studies, a successful fractionation effect of MNPs could already be postulated. Thus, for MNPs with a diameter of 60 nm, a normalized retention on the single wire of nearly 1

could be determined using an external magnetic field of 10 mT, consequently, the average retention time of MNPs practically corresponded to the residence time of the liquid. With a diameter of 200 nm, a value of 1.5 was already determined, which means that these particles require a 50 % longer time to pass the column.

At the beginning of the experimental investigations of this novel fractionation method, the necessary magnetic field components were designed and fabricated in the form of multi-coil arrays. These offered a variable application of a homogeneous magnetic field in the fractionation space with a maximum magnetic flux density of 18 mT. In single column experiments, which were operated under pulse-like injection of a small sample volume into a continuous fluid stream, the above-mentioned scalability of the process was demonstrated by successfully increasing the column volume by a factor of 5.8 without compromising quality. Several process modes of magnetic chromatography were explored during the course of the dissertation. For example, a fractionation effect could already be observed by the intrinsic magnetic interaction of the MNPs with the column matrix alone, i.e. without using an external magnetic field, which could be explained by the spontaneous magnetization of the MNPs. Furthermore, in the case of too strong interactions, a temporary accumulation of MNPs at the fractionation matrix could be detected, which could also be made usable. Based on these effects, successful fractionation of particle mixtures with respect to magnetic susceptibility as well as of particle species with a broad size distribution with respect to particle size could first be achieved in single column experiments using magnetic chromatography. Finally, the proof-of-concept of a multidimensional fractionation was achieved by fractionating the MNPs from a particle mixture first with respect to the susceptibility and then again with respect to the particle size. For the size fractionation case, a selectivity up to 0.67 could be obtained for four different MNPs species, which corresponds to a technically sharp fractionation.

By applying a SMB principle to the transfer of magnetic chromatography to a continuous process. Here, the single column results served as an important data basis for the complex parameter finding. Based on these data and various iteration experiments, efficient continuous fractionation process for MNPs could be achieved for both of the mentioned separation features. Thus, fractionation of a mixture of particles based on their magnetic susceptibility resulted in contaminant depletion of 92 to 100 % with a space-time yield of 1.65 g/(L·h) and recoveries of 98 %. A particularly outstanding result was obtained by transferring the size fractionation of MNPs to a continuous process. Here, an increase in selectivity to 0.76 was achieved with a space-time yield of 2.94 g/(L·h) and recoveries of 99.9 %.

The magnetic chromatography method developed in this dissertation thus achieves high competitiveness compared to the current state of the art, especially for continuous size fractionation of MNPs, since it offers high space-time yield with comparatively low energy input.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Formelverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	5
2.1. Grundlagen des Magnetismus	5
2.1.1. Elektrodynamischer Hintergrund	5
2.1.2. Magnetische Grundgrößen	7
2.1.3. Magnetisierung von Materie	8
2.1.4. Magnetische Raumwirkung	11
2.1.5. Einfluss der Partikelgröße auf die Magnetisierung	15
2.2. Magnetseparation	17
2.3. Flüssigchromatographie	20
2.4. Simulated Moving Bed Chromatographie	23
2.5. Partikeltechnik	25
2.5.1. Charakterisierung von Partikelsystemen	25
2.5.2. Evaluation von Fraktionierungseigenschaften	27
2.6. Nanopartikeltechnik	30
2.6.1. Nanopartikelsynthese	31
2.6.2. Nanopartikel - Fraktionierungstechniken	32
3. Material und Methoden	37
3.1. Chemikalien und Verbrauchsmaterialien	37
3.2. Geräteliste	39
3.3. Nanopartikel-Proben	40
3.3.1. Matrix-Material	41

3.4.	Chromatographie-Säulenaufbau	42
3.4.1.	Packungsvorgang	42
3.5.	Fraktionierungsprinzip der magnetischen Chromatographie	44
3.6.	Magnetfeldquelle	47
3.7.	Einzelsäulensystem	49
3.8.	Aufbau des Mehrsäulensystems	51
3.8.1.	Bestimmung der SMB-Prozessparameter	54
3.9.	Analysemethoden	57
3.9.1.	Alternierendes Gradientmagnetometer und Hall-Sonde	57
3.9.2.	Zetasizer und Partikelgrößenmesser	58
3.9.3.	Nanopartikel-Konzentrationsbestimmung	60
3.9.4.	Elektronenmikroskop	61
3.9.5.	Weiterführende Datenanalysen	62
3.10.	In-Silico Studien	65
4.	Ergebnisse und Diskussion	67
4.1.	Charakterisierung	67
4.1.1.	Charakterisierung der Matrixmaterialien	67
4.1.2.	Charakterisierung der Nanopartikelproben	71
4.1.3.	Charakterisierung der magnetischen Komponenten	74
4.2.	In-Silico Analyse	76
4.3.	Referenzversuch mit einer unmagnetischen Fraktionierungsmatrix	80
4.4.	Einzelsäulenexperimente - Fraktionierung nach Suszeptibilität	81
4.4.1.	Upscale-Experimente	87
4.5.	Einzelsäulenexperimente - Größenfraktionierung	91
4.5.1.	Evaluation des Magnetfeldeinflusses	91
4.5.2.	Initiale Untersuchung der Größenfraktionierung	95
4.5.3.	Upscale-Experimente	98
4.5.4.	Verbesserung der Fraktionierungseffizienz durch Einsatz variieren- der Fließgeschwindigkeiten	101
4.6.	SMB-Experimente	105
4.6.1.	Kontinuierliche Fraktionierung nach Suszeptibilität	105
4.6.2.	Kontinuierliche Größenfraktionierung	112
5.	Fazit und Ausblick	119
	Literaturverzeichnis	123
	Anhang	135

Anhang	135
A. Berechnung der Spulenanordnung für die magnetische Chromatographie .	135
B. Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Nanopartikel	136
C. Gemessene magnetische Flussdichte der Magnetspulen	139
D. DLS-Messparameter	139
E. Comsol-Simulationen mit Mehrdrahtmodellen	140
F. Polymethylmethacrylat-Matrix	142
G. Magnetfeldeinwirkung auf Silikat-Partikel	143
H. Elementaranalyse von Durchfluss- und Elutionspeak der magnetfeldgestützten Nanopartikelfraktionierung nach Suszeptibilität	144
I. Chromatogramme einer Fraktionierung einer Partikelsuspension aus Sica-star (100 nm)- und Nanomag-D-Spio Nanopartikeln unter Variation der Flussrate	145
J. Auszug aus der Elementaranalyse der Aufskalierten, magnetfeldgestützten Nanopartikelfraktionierung nach Suszeptibilität	146
K. Zusätzliche Daten für die Durchführung der Größenfraktionierungen im Einzelsäulenexperiment	147
L. Zusätzliche Daten der SMB-Suszeptibilitätsfraktionierungen	149
M. Zusätzliche Daten der SMB-Größenfraktionierungen	151
 Publikationen	 153

Tabellenverzeichnis

2.1. Magnetische Einordnung	10
2.2. Zonenaufteilung einer kontinuierlichen Chromatographie	23
2.3. Partikelgrößenverteilung - Index	26
2.4. Einordnung der Trennschärfen	29
2.5. Auflistung verschiedener Größenfraktionierungsmethoden für Nanopartikel	34
3.1. Chemikalienliste	37
3.2. Verbrauchsmaterialliste	38
3.3. Geräteliste	39
3.4. Nanopartikelproben	40
3.5. Matrixmaterialien	41
3.6. Verwendete Chromatographiesäulen	42
3.7. Parameter der Helmholtz-Spulenordnung	47
3.8. Aufgaben der einzelnen Zonen einer Simulated Moving Bed Chromatographie	51
4.1. Partikelgrößen der Matrixmaterialien	68
4.2. Magnetische Eigenschaften der Matrixmaterialien	69
4.3. Partikelgrößen der Nanopartikel	71
4.4. Magnetische Eigenschaften der Nanopartikel	72
4.5. Henry-Koeffizienten der Nanopartikelvarianten	105
4.6. Henry-Koeffizienten für die kontinuierliche Größenfraktionierung	112
D.1. Parameter der Fluide für die DLS-Messungen	139
D.2. Parameter der Nanopartikel für die DLS-Messungen	139
E.3. Modellparameter für die COMSOL-Einzeldrahtsimulationen	140
L.4. SMB-Prozessparameter der Versuchsreihe aus Abbildung 4.21	149
L.5. SMB-Prozessparameter der Versuchsreihe aus Abbildung 4.22	149
M.6. SMB-Prozessparameter der Versuchsreihe aus Abbildung 4.23	151
M.7. SMB-Prozessparameter der Versuchsreihe aus Abbildung 4.24	151

Abbildungsverzeichnis

2.1.	Exemplarische Hysteresekurve eines ferromagnetischen Materials	9
2.2.	Darstellung von Magnetfeldern mit Hilfe von Feldlinien	11
2.3.	Flussdichteverlauf bei Helmholtz-Spulenordnungen	13
2.4.	Domänenbildung bei Nanopartikeln	16
2.5.	Beispielchromatogramme	21
2.6.	Schematische Darstellung einer Simulated Moving Bed Chromatographie	24
2.7.	Partikelgrößenverteilung und Verteilungssumme	26
2.8.	Prinzipien der Trennkurven	28
2.9.	Abscheideeffizienz nach Partikelgröße	33
3.1.	Kraftwirkungen in der Nähe eines zylindrischen Drahtes	44
3.2.	Schematische Darstellung der Konkurrenz von Magnetkraft und Fluidkraft in der magnetischen Chromatographie	45
3.3.	Schematische Darstellung der Betriebsmodi für eine magnetische Chro- matographie	46
3.4.	Aufbau der Helmholtz-Spulenordnung	48
3.5.	Einsäulensystem: Experimenteller Aufbau	49
3.6.	Mehrsäulensystem: Prozessschema	52
3.7.	Laboraufbau der kontinuierlichen Chromatographieanlage	53
3.8.	Dreiecks-Diagramm	55
3.9.	Visualisierung der Bestimmung von charakteristischen Retentionszeiten der Grob- und Feinfraktion	56
3.10.	Prinzip einer DLS-Messung	59
4.1.	Elektronenmikroskopaufnahmen der Matrixmaterialien	68
4.2.	Hysteresekurven der Matrixmaterialien	69
4.3.	Hysteresekurven der magnetischen Nanopartikel	71
4.4.	Zeta-Potenzial der Nanopartikel	73
4.5.	Magnetfeldcharakterisierung der Helmholtz-Spulen	75
4.6.	COMSOL-Simulation am Einzeldraht für die Ermittlung der Nanoparti- kelretention	76
4.7.	OpenLB-Simulation der Magnet-und Fluidkraft	78

4.8. Chromatogramme der Fraktionierungsexperimente mit einer Polymethylacrylatmatrix	80
4.9. Chromatogramme von Silica- und Magnetitpartikeln in Einzelstoff-Systemen	82
4.10. Vergleich der Chromatogramme unterschiedlicher Matrixmaterialien zur Suszeptibilitätsfraktionierung	83
4.11. Elementaranalyse der Peakfraktionierung aus 4.10	85
4.12. Aufskalierte, magnetfeldgestützte Nanopartikelfraktionierung nach Suszeptibilität	88
4.13. Suszeptibilitätsfraktionierung von Synomag- und Sicastar-Nanopartikeln .	89
4.14. Chromatogramme mit zeitlich variablen Magnetfeld	92
4.15. Partikelrückgewinnung und Peakmaximumverschiebung zu Abbildung 4.14	94
4.16. Chromatographieversuche im analytischen Maßstab für die Größenfraktionierung von MNPs	96
4.17. Volumetrische Verteilungsdichten der Größenfraktionierung im analytischen Maßstab mit Trennfunktion	97
4.18. Chromatogramme und volumetrische Größenperzentilen der Größenfraktionierung im hochskalierten Maßstab	99
4.19. Volumetrische Verteilungsdichten der Größenfraktionierung im hochskalierten Maßstab mit Trennfunktion	100
4.20. Einzelsäulenexperimente zur Größenfraktionierung durch Variation des Volumenstroms	102
4.21. SMB-Experiment einer Partikelfraktionierung nach ihrer Suszeptibilität ohne externes Magnetfeld	106
4.22. SMB-Experiment einer Partikelfraktionierung nach ihrer Suszeptibilität mit einem externen Magnetfeld von 6,5 mT	110
4.23. SMB-Experiment einer Partikelfraktionierung nach ihrer Größe ohne externes Magnetfeld	113
4.24. SMB-Experimente einer Partikelfraktionierung nach ihrer Größe anhand einer Stufenelution mittels Fluidkraft	116
B.1. Rastertransmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen der Nanopartikel	136
B.2. Rastertransmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen der Nanopartikel	138
C.3. Gemessene magnetische Flussdichte der Magnetspulen	139
E.4. Comsol-Simulationen mit Mehrdrahtmodellen	141
E.5. Comsol-Simulation mit vier Drähten für die Ermittlung der Nanopartikelretention	141
F.6. Mikroskopiebild der PMMA-Matrix	142
G.7. Chromatogramme zur Auswirkung von Magnetfelder bis 14,3 mT auf Silikatpartikel	143

H.8. Elementaranalyse von Durchfluss- und Elutionspeak einer Fraktionierung nach Suszeptibilität bei 6,5 mT	144
I.9. Chromatogramme einer Fraktionierung einer Partikelsuspension aus Sica-star (100 nm)- und Nanomag-D-Spio Nanopartikeln unter Variation der Flussrate	145
J.10. Elementaranalyse der Peakfraktionierung aus 4.12	146
K.11. Partikelrückgewinnung und mittlere Partikelretention für Experimente mit konstanten Magnetfeldern.	147
K.12. Zusammenfassung der Experimente unter Verwendung eines Permanentmagneten.	147
K.13. UV-Signal von drei Experimenten zur Größenfraktionierung einer Suspension der Partikelsorte Nanomag-D und Fraktionierungsergebnisse	148
L.14. Kontinuierliche Nanopartikelfraktionierung ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes in einer SMB mit einer Variation der Schaltzeit.	150
M.15. UV-Signal des Raffinat- sowie des Extraktstroms des SMB-Experimentes zur Größenfraktionierung von Synomag und Nanomag-D-Spio auf Grundlage der spontanen Magnetisierung	151
M.16. UV-Signal des Raffinat- sowie des Extraktstroms des SMB-Experimentes zur Größenfraktionierung der Nanomag-D-Partikel anhand einer Stufenelution mittels Fluidkraft	152

Formelverzeichnis

Lateinische Formelzeichen

A_s	Assymetriefaktor [-]	m_x	Flussratenverhältnis [-]
B	Magnetische Flussdichte [T]	M	Magnetisierung [$A \cdot m^{-1}$]
c	Konzentration [$g \cdot L^{-1}$]	M_r	Remanensmagnetisierung [$A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$]
C_t	Curie-Konstante [$m^3 \cdot K \cdot mol^{-1}$]	M_s	Sättigungsmagnetisierung [$A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$]
$d_{10/50/90}$	Percentil-Durchmesser [m]	M_r	Verbundmagnetisierung [$A \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$]
$d_{h,p}$	Hydrodynamischer Partikeldurchmesser [m]	N	Windungszahl [-]
d_{krit}	Kritischer Partikeldurchmesser [m]	N_{ges}	Partikelgesamtmenge [-]
d_p	Partikeldurchmesser [m]	q	Ladung [C]
d_s	Spulendurchmesser [m]	q_x	Verteilungsdichte [-]
D	Diffusionskoeffizient [$m^2 \cdot s^{-1}$]	Q	Volumenstrom [$m^3 \cdot s^{-1}$]
D_{El}	Elektrische Flussdichte [$C \cdot m^{-2}$]	Q_x	Verteilungssumme [-]
E	Elektrische Feldstärke [$V \cdot m^{-1}$]	r_s	Radialer Abstand [m]
F_C	Coulomb-Kraft [N]	r_a	Spulenaußenradius [m]
F_{cent}	Zentrifugalkraft [N]	r_i	Spulinnenradius [m]
F_d	Diffusioskraft [N]	r_m	Mittlerer Spulenradius [m]
F_F	Fluidkraft [N]	R	Peakauflösung [-]
F_{grav}	Gewichtskraft [N]	s	Sedimentationskoeffizient [-]
F_m	Magnetkraft [N]	S	Drahtelementlänge [m]
F_W	Füllfaktor [-]	t_0	Säulenverweilzeit [s]
H	Magnetische Feldstärke [$A \cdot m^{-1}$]	t_{Anlage}	Peripherieverweilzeit [s]
H_c	Koerzitivfeldstärke [$A \cdot m^{-1}$]	$t_{R,x}$	Elutionszeit [s]
H_d	Demagnetisierungsfeld [$A \cdot m^{-1}$]	t_{total}	Anlagenverweilzeit [s]
H_i	Inneres Magnetfeld [$A \cdot m^{-1}$]	T	Temperatur [K]
H_x	Henry-Koeffizient [-]	$T(X)$	Trenngrad [T]
I	Stromstärke [A]	T_C	Curie-Temperatur [K]
J	Elektrische Stromdichte [$A \cdot m^{-2}$]	u_f	Geschwindigkeit Fluid [$m \cdot s^{-1}$]
J_{mag}	Magnetische Polarisation [$V \cdot s \cdot (A \cdot m)^{-1}$]	u_p	Geschwindigkeit Partikel [$m \cdot s^{-1}$]
k_B	Boltzmann-Konstante [$J \cdot K^{-1}$]	V_p	Partikelvolumen [m^3]
l_{Leiter}	Leiterlänge [m]	V_s	Säulenvolumen [m^3]
l_S	Spulenlänge [m]	w_x	Peakbreite [s]

Griechische Formelzeichen

$\varepsilon_{El,0}$	Dielektrizitätskonstante [$A \cdot s \cdot (V \cdot m)^{-1}$]
ε	Säulenporosität [-]
η	Dynamische Viskosität [$N \cdot s \cdot m^{-2}$]
κ_i	Magnetische Volumenssuszeptibilität [$kg \cdot m^{-3}$]
κ_m	mittlere Volumenssuszeptibilität [$kg \cdot m^{-3}$]
κ_t	Trennschärfe [-]
λ	Wellenlänge [m]
μ_0	Magnetische Feldkonstante [$N \cdot A^{-2}$]
μ_r	Relative Permeabilität [-]
ν_x	Massenanteil [-]
η_f	Dynamische Viskosität [$Pa \cdot s$]
θ_{sed}	Sedimentationsrate [$m \cdot s^{-1}$]
ρ_{El}	Elektrische Ladungsdichte [$C \cdot m^{-3}$]
ρ_f	Fluiddichte [$kg \cdot m^{-3}$]
ρ_p	Partikeldichte [$kg \cdot m^{-3}$]
χ	Magnetische Suszeptibilität [-]
χ_i	Intrinsische Suszeptibilität [-]
ω	Winkelgeschwindigkeit [s^{-1}]

Abkürzungsverzeichnis

AGM	Alternierendes Gradient-Magnetometer
ESEM	Environmental Scanning Electron Microscop
DFG	Deutsche Forschungs Gesellschaft
DLS	Dynamic Light Scattering
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FEP	Perfluorethylen-propylen
FFF	Feldflussfraktionierung
FPLC	experimentelle Proteinaufreinigungschromatographie
HGMS	Hochgradienten-Magnetseparation
ICP-OES	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
KIT	Karlsruher Institut für Technologie
LC	Flüssigchromatographie
mFFF	magnetische Feldflussfraktionierung
MNPs	magnetische Nanopartikel
PEEK	Polyetheretherketon
PMMA	Polymethylmethacrylat
PSD	Partikelgrößenverteilung
PVA	Polyvinylalkohol
PTFE	Polytetrafluorethylen
SEC	Größenausschlusschromatographie
SLM	selektive Laser-Verschmelzung
SMB	Simulated Moving Bed-Chromatographie
SPIONs	Superparamagnetic iron oxide nanoparticles
TMB	True Moving Bed-Chromatographie
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-Aminomethan
UV	Ultraviolettstrahlung
VIS	Sichtbares Licht

1. Einleitung

Der Begriff der Nanotechnik hält in unseren Alltag einen zunehmenden Einzug und findet sich mittlerweile auch auf Verbrauchsware wieder. Hierbei bezieht sich diese Bezeichnung auf Materialien oder Stoffsysteme in einem Größenbereich von unter 1000 nm [1]. Eine besondere Rolle in dieser technischen Disziplin spielt hierbei der Einsatz von sogenannten Nanopartikeln [2]. In dieser besonders kleinen Dimension zeigen viele Materialien eine verbesserte Nutzbarkeit oder gar neue physikalische und chemische Eigenschaften. So ergeben sich viele Vorteile wie eine verbesserte Oberflächenreaktivität oder die Verstärkung von Massen- und Elektronentransfereffekten [3, 4]. Ferner bieten sie aufgrund ihres Oberflächen-Volumen-Verhältnisses eine hervorragende Grundlage für funktionalisierte Teilchen [5, 6]. Nanopartikel sind aufgrund dieser Vorteile bereits in einer großen chemischen und morphologischen Vielfalt verfügbar [7]. Folglich gewinnt die Verwendung von Nanopartikeln aus technischer Sicht zunehmend an Bedeutung und ist bereits in vielen Industriezweigen etabliert. So werden Nanopartikel in der Kosmetik [8], der Lebensmittelindustrie [9], der Solarindustrie [10] oder in der LCD-Industrie [11] eingesetzt, um einige Beispiele zu nennen. Eine besondere Nanopartikelvariante, auf welche in dieser Dissertation der Fokus gerichtet wird, sind sogenannte magnetische Nanopartikel (MNPs). Hierbei handelt es sich um Nanopartikel, die aufgrund ihrer Materialbestandteile eine hohe magnetische Adressierbarkeit aufweisen. Hierdurch resultiert eine besondere Kontrollierbarkeit, welche in diversen technischen Disziplinen, insbesondere jedoch in der Diagnostik und Medizintechnik auf großes Interesse stößt [12]. So werden sie hier beispielsweise als wirksames Werkzeug zur Tumorbekämpfung postuliert [13].

Ein zunehmendes Problem stellt jedoch die hierfür notwendige großtechnische Produktion von Nanopartikeln mit hohen Qualitätsansprüchen dar [14]. Hier herrscht meist eine weitgehende Unvereinbarkeit von einem großen Produktionsdurchsatz und der Erfüllung von Qualitätsparametern der hergestellten Nanopartikel, wie eine uniforme Größe, Form oder Reinheit. Eine hieraus ersichtliche Problemlösung ist die nachgeschaltete

Prozessierung des resultierenden Produktes, um die gewünschten Einzelpartikel- und Kollektiveigenschaften zu erzielen. Jedoch stoßen die bisher bekannten technischen Methoden oft an ihre Grenzen, wenn Mengenströme an Nanopartikeln im industriellen Maßstab aufgereinigt werden sollen. Grund hierfür ist eine komplizierte Überlagerung von Volumen- und Molekularkräften, welche diese Prozessierung erschweren [15]. So ist beispielsweise die Aufreinigung von heterogenen Nanopartikelgemischen nach wie vor problematisch. Eigenschaften wie das kolloidale Aggregationsverhalten [16] und ein großes Oberflächen-Volumen-Verhältnis erschweren den Aufreinigungsprozess [17]. Aber auch mögliche unerwünschte Verunreinigungen, die im Produktionsprozess entstanden sind, wie Restpolymere, Abrieb und Nebenprodukte, müssen entfernt werden. Während molekulare Verunreinigungen wie Lösungsmittel oder Monomere durch Dialyse [18] oder Membranfiltration [19] entfernt werden können, gibt es nur wenige Verfahren für die Klassifikation von Ziel-Nanopartikeln und Verunreinigungen, wenn sie die gleiche Größe haben [20, 21].

Eine weitere große Herausforderung stellt die selektive Fraktionierung von Nanopartikeln im industriellen Maßstab dar, die bisher nur in begrenztem Umfang gelöst wurde [22, 23]. Zwar gibt es Verfahren zur chargenweisen oder semikontinuierlichen Fraktionierung von Nanopartikeln nach ihrer Größe, aber keine kontinuierlichen Prozesse im industriellen Maßstab mit zufriedenstellenden Fraktionierungseffizienzen [24]. Aus diesen Gründen ist die hochauflösende Größenfraktionierung von Nanopartikeln nach wie vor ein intensiv untersuchtes wissenschaftliches Gebiet. Unter Größenfraktionierung versteht man in diesem Zusammenhang die selektive Aufteilung von Partikelkollektiven mit einer breiten Größenverteilung in zwei oder mehr Fraktionen, die sich in ihrem mittleren Partikeldurchmesser unterscheiden.

In der vorliegenden Dissertation sollte eine neuartige Methode untersucht werden, die für die genannten Probleme einen möglichen Lösungsansatz bietet. Hierfür wurde ein neuer Ansatz in der Flüssigchromatographie verwendet, welcher sich als sogenannte magnetische Chromatographie zusammenfassen lässt. Bei diesem noch jungen Forschungsgebiet wird ein zu prozessierendes Material in einen durchflossenen Fraktionierungsraum eingebracht, der eine magnetische Interaktion mit einer stationären Phase ermöglicht [25]. Durch diese Interaktion ist eine Retardierung einzelner Bestandteile, beispielsweise eines Partikelkollektivs, möglich. In dieser Arbeit wurde eine solche stationäre Phase unter der Verwendung von möglichst sphärischen Stahlpartikeln im mikrometrischen Maßstab realisiert. Die stationäre Phase konnte zudem durch den Einsatz einer Elektromagnetspule magnetisiert werden.

Das Ziel der Dissertation war hierbei, eine erfolgreiche multidimensionale Fraktionierung von Nanopartikeln mit Hilfe dieser magnetischen Chromatographie zu erzielen. Als erste Fraktionierungsparameter wurden hierzu zum Einen die Suszeptibilität, also die materialbezogene magnetische Adressierbarkeit eines Partikelkollektivs, und zum Anderen die Par-

tikelgröße gewählt. Ebenfalls sollte aufgrund des bekannten Potenzials chromatografischer Verfahren für industrielle Maßstäbe, die Skalierbarkeit der magnetischen Chromatographie untersucht werden. Neben einer Vergrößerung der genutzten Chromatographiesäulen sollte dabei insbesondere das Potenzial kontinuierlicher Chromatographieverfahren genutzt werden. Dieser Ansatz sollte durch die Realisierung eines sogenannten Simulated Moving Bed-Chromatographie (SMB)-Verfahrens verfolgt werden. Die Funktionalität der zyklischen sowie der kontinuierlichen Nanopartikelfraktionierung sollte durch die Prozessierung verschiedener Modellpartikelkollektive untersucht werden, indem nach den oben genannten Trennmerkmalen eine Fraktionierung erzielt wird. Anhand der Ergebnisse sollte die Qualität und die Effizienz dieser neuartigen Methode bewertet werden.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Grundlagen des Magnetismus

Als Magnetismus versteht man eine Volumenkraftwirkung zwischen magnetischen Ladungen. Diese stammen grundsätzlich von gerichtet bewegten elektrischen Strömungen [26, 27]. Die Kraftwirkung, welche von einer magnetischen Quelle ausgeht, wird als Magnetfeld bezeichnet. Allgemein kann bei Materien, von welchen ein Magnetfeld ausgeht, eine Unterscheidung von Elektromagneten und Permanentmagneten erfolgen. Auf Teilchenebene zeigen sich bei Permanentmagneten magnetische Momente, welche durch Rotationen von Elektronen um die eigene Achse entstehen. Ein Magnetfeld resultiert aus einer Gleichausrichtung der Elektronenspins auf atomarer Ebene. Aus makroskopischer Sicht lässt sich das Material dann als Dipol beschreiben, welcher mit anderen Ladungsträgern wechselwirken kann [28]. Hieraus entspringt ein stetiges Magnetfeld, welches wiederum mit externen magnetischen Einflüssen wechselwirken kann. Im Gegensatz dazu leiten sich bei einem Elektromagneten die magnetischen Krafteinflüsse von fließenden elektrischen Ladungen ab [29, 30]. Das Feld des Elektromagneten wird folglich neben den externen Einflüssen zusätzlich durch den Stromfluss bestimmt [31]. Im Folgenden werden die physikalische Herkunft des Magnetfeldes, wichtige Kenngrößen sowie die Ermittlung der magnetischen Flussdichte in einem Magnetfeld erläutert.

2.1.1. Elektrodynamischer Hintergrund

Wie bereits in Kapitel 2.1 erwähnt, erfolgt der Ursprung eines Magnetfeldes aus der Bewegung von Elektronen als Ladungsträger. Hieraus entsteht primär ein elektrisches Feld, dessen Stärke durch die vektorielle elektrische Feldstärke E in V/m dargestellt werden kann, welche als die Coulomb Kraft F_C pro Ladung q definiert ist. Aus dieser kann wiederum die sogenannte elektrische Flussdichte D_{El} in C/m² ermittelt werden, indem die Dielektrizitätskonstante $\varepsilon_{El,0}$ im Vakuum einbezogen wird.

$$E = \frac{F_C}{q} \quad (2.1)$$

$$D_{El} = E \cdot \varepsilon_{El,0} \quad (2.2)$$

$$\varepsilon_{El,0} = 8,853 \cdot 10^{12} \frac{A \cdot s}{V \cdot m}$$

Das Phänomen des Elektromagnetismus lässt sich durch die sog. Maxwell-Gleichungen, benannt nach James Clerk Maxwell, mathematisch beschreiben. Unter diesen Gleichungen werden elektrische Ladungen und deren Bewegungen mit den resultierenden elektrischen und magnetischen Feldern in Zusammenhang gebracht. In Kombination mit dem Lorentz-Kraftgesetz beschreiben diese Gleichungen alle klassischen elektromagnetischen Phänomene [12]. Die makroskopischen Maxwell-Gleichungen für allgemeine zeitveränderliche Felder in der Differentialform ergeben sich hieraus wie folgt [32]:

$$\nabla \times E = -\frac{\delta B}{\delta t} \quad (2.3)$$

$$\nabla \times H = J + \frac{\delta D}{\delta t} \quad (2.4)$$

$$\nabla \cdot D_{El} = \rho_{El} \quad (2.5)$$

$$\nabla \cdot B = 0 \quad (2.6)$$

$$\nabla \cdot J = -\frac{\delta \rho_{El}}{\delta t} \quad (2.7)$$

Hieraus kann gefolgert werden, dass bewegte elektrische Ladungen ein Magnetfeld generieren [31]. Hieraus ergeben sich wichtige magnetische Grundgrößen, wie die magnetische Flussdichte B in T und die magnetische Feldstärke H in A/m. Ferner werden hier die elektrische Stromdichte J in A/m² und die elektrische Ladungsdichte ρ_{El} in C/m³ definiert. Der Operator $\nabla \times$ steht für die Rotation des Vektorfeldes, während der Operator $\nabla \cdot$ die Divergenz eines Vektorfeldes bezeichnet. Gleichung 2.3, auch bekannt als Faradaysches Induktionsgesetz, beschreibt, wie ein zeitlich veränderliches Magnetfeld ein räumlich veränderliches elektrisches Feld induziert, während Gleichung 2.4, welche das Ampere'sche Gesetz darstellt, zeigt, dass Magnetfelder entweder durch elektrische Ströme oder zeitlich veränderliche elektrische Felder erzeugt werden. Zusammen beschreiben sie die Ausbreitung von elektromagnetischen Wellen. Gleichung 2.5 und 2.6 werden als Gaußsches Gesetz bzw. als Gaußsches Gesetz des Magnetismus bezeichnet. Gleichung 2.5 gibt den Einfluss der Ladungsdichte auf das elektrische Feld an. Sie besagt, dass der elektrische Fluss durch eine beliebige hypothetische geschlossene Fläche proportional zu der von dieser Fläche eingeschlossenen elektrischen Nettoladung ist, was in ihrer Integralform deutlich wird. Das Gaußsche Gesetz des Magnetismus besagt, dass es im Gegensatz zu elektrischen Ladungen keine magnetischen Monopole gibt und dass B immer ein solenoi-

dales Vektorfeld ist. Stattdessen wird durch magnetische Dipole ein magnetisches Feld induziert. Aus der Kombination des Gaußschen und des Ampere'schen Gesetzes ergibt sich die Kontinuitätsgleichung (siehe Gleichung 2.7), die den Ladungserhaltungssatz angibt. Sie besagt, dass die Nettoladungsmenge immer erhalten bleibt.

Anhand dieser Beziehungen konnte der Hintergrund zum elektrodynamischen Zusammenhang des Magnetfeldes dargelegt werden. Im folgenden Kapitel soll nun die Kraftwirkung des physikalische Phänomens des Magnetismus vorgestellt werden.

2.1.2. Magnetische Grundgrößen

Bereits im vorangehenden Kapitel wurden die magnetische Flussdichte B und die Feldstärke H eingeführt. Beide Größen geben vektoriell die Ausprägung und räumliche Orientierung des wirkenden Magnetfeldes an. Die Beziehung beider Größen erfolgt analog zu den Größen in Gleichung 2.2 und lautet wie folgt [29]:

$$\begin{aligned} B &= H \cdot \mu_0 \\ \mu_0 &= 4\pi \cdot 10^{-7} \frac{V \cdot s}{A \cdot m} \end{aligned} \quad (2.8)$$

Hierbei ist μ_0 die Proportionalitätskonstante, analog zu $\varepsilon_{El,0}$ im Vakuum. Um nun die magnetische Wirkung auf Materien zu transferieren, ist eine sogenannte Permeabilitätszahl μ_r , auch als relative Permeabilität, notwendig, wodurch sich die Beziehung 2.8 wie folgt ergänzt:

$$B = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot H \quad (2.9)$$

Die relative Permeabilität gibt somit an, ob sich eine Materie abschwächend oder verstärkend auf die Magnetfeldwirkung ausübt. Dieser Faktor kann je nach Material als Konstante oder als magnetfeldabhängige Funktion angenommen werden, was in Kapitel 2.1.3 näher erläutert wird. Anstatt μ_r als Faktor einzuführen kann ebenfalls die Darstellung der magnetischen Polarisation J_{Mag} beziehungsweise der Magnetisierung M gewählt werden. In diesem Fall bildet J_{Mag} die Differenz der magnetischen Flussdichte und M die Differenz der Feldstärke zwischen dem Vakuum und der gegebenen materiellen Umgebung (siehe Gleichung 2.10) [33]:

$$B = \mu_0 \cdot H + J_{Mag} = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot (M + H) \quad (2.10)$$

Neben der Permeabilität kann auch die magnetische Suszeptibilität χ zur Darstellung der materiellen Umgebung des Magnetfeldes verwendet werden, was in Gleichung 2.11

dargestellt ist [31, 34].

$$\chi = \mu_r - 1 \quad (2.11)$$

Durch die Kombination aus Gleichungen 2.9, 2.10 und 2.11 lässt sich folgende Beziehung herleiten:

$$M = \chi \cdot H \quad (2.12)$$

Ist die Permeabilität und somit auch die Suszeptibilität von der magnetischen Feldstärke unabhängig, wird von einem linearen Verhalten des Stoffes gesprochen (beispielsweise bei dia- und paramagnetischen Materialien). Bei ferromagnetischen Materialien hingegen liegt bei zunehmender Feldstärke ein nichtlineares Verhalten, ein sogenanntes Hystereseverhalten [26, 29] vor, was im folgenden Kapitel konkretisiert wird.

2.1.3. Magnetisierung von Materie

Wie in Abschnitt 2.1.2 erwähnt, kann sich die magnetische Flussdichte in einem Magnetfeld ändern, wenn eine Materie in dieses eingebracht wird. Dabei wird die Materie magnetisiert, was sich dadurch äußert, dass die magnetischen Dipole der Materie, je nach Stärke des Magnetfeldes, neu ausgerichtet werden. Hierbei ist die Ausrichtung vom Charakter des Materials abhängig. Wird das Medium parallel zum Magnetfeld ausgerichtet, spricht man von *Paramagnetismus*. Durch diese parallele Ausrichtung wird das Magnetfeld verstärkt ($\mu_r > 1$). Richten sich die Dipole entgegengesetzt des Magnetfeldes aus, spricht man von *Diamagnetismus*. In diesem Fall wird das Feld abgeschwächt ($\mu_r < 1$). Eine spezielle Form der Magnetisierung stellt der *Ferromagnetismus* dar. Im Gegensatz zu para- und diamagnetischen Materialien behält hier die Materie eine Restmagnetisierung bei, auch wenn das äußere Magnetfeld entfernt wird ($\mu_r \gg 1$) [35]. Dies ist das typische Material für einen Permanentmagneten. Klassische ferromagnetische Materialien sind Kobalt, Nickel und das namensgebende Eisen. Auch bestimmte Eisenoxide und Legierungen, sowie seltene Erden wie Gadolinium, Dysprosium, Neodym oder Holmium sind ferromagnetisch. Während bei dia- und paramagnetischen Medien die Magnetisierung proportional zur Feldstärke verläuft, weisen ferromagnetische Materialien ein bei zunehmender Feldstärke nichtlineares Verhalten auf. Der Ferromagnetismus kann durch das Atommodell Niels Bohrs erläutert werden [36]: Da bei ferromagnetischen Materialien die inneren Elektronenschalen nicht vollständig beladen sind, kommt es dort zu ungepaarten Elektronen. Diese Elektronen weisen einen Spin auf, welcher mit den ungepaarten Nachbarlektronen wechselwirkt und sich nach ihnen ausrichtet. Dadurch entstehen Domänen mit gleichgerichteten Elektronenspins, den weisschen Bezirken, welche durch sogenannte

Bloch-Wände voneinander getrennt sind [26, 37, 38]. Diese sind Grund für die in Kapitel 2.1.2 erwähnte variable Suszeptibilität [39]. Üblicherweise sind die weisschen Bezirke ungeordnet ausgerichtet, wodurch sich kein makroskopisches Magnetfeld ausprägt [29]. Setzt man das ferromagnetische Material einem äußeren Magnetfeld aus, orientieren sich, bei zunehmender Feldstärke, die weisschen Bezirke entlang der Feldlinien. Entfernt man das Magnetfeld, bleibt eine Restpolarisation, auch Remanenz genannt, zurück [29, 40]. Bei einer weiteren Polarisation in die Gegenrichtung kehrt sich dieser Vorgang um. Der Verlauf der Magnetisierung lässt sich in einer Hystereseschleife darstellen (siehe Abbildung 2.1).

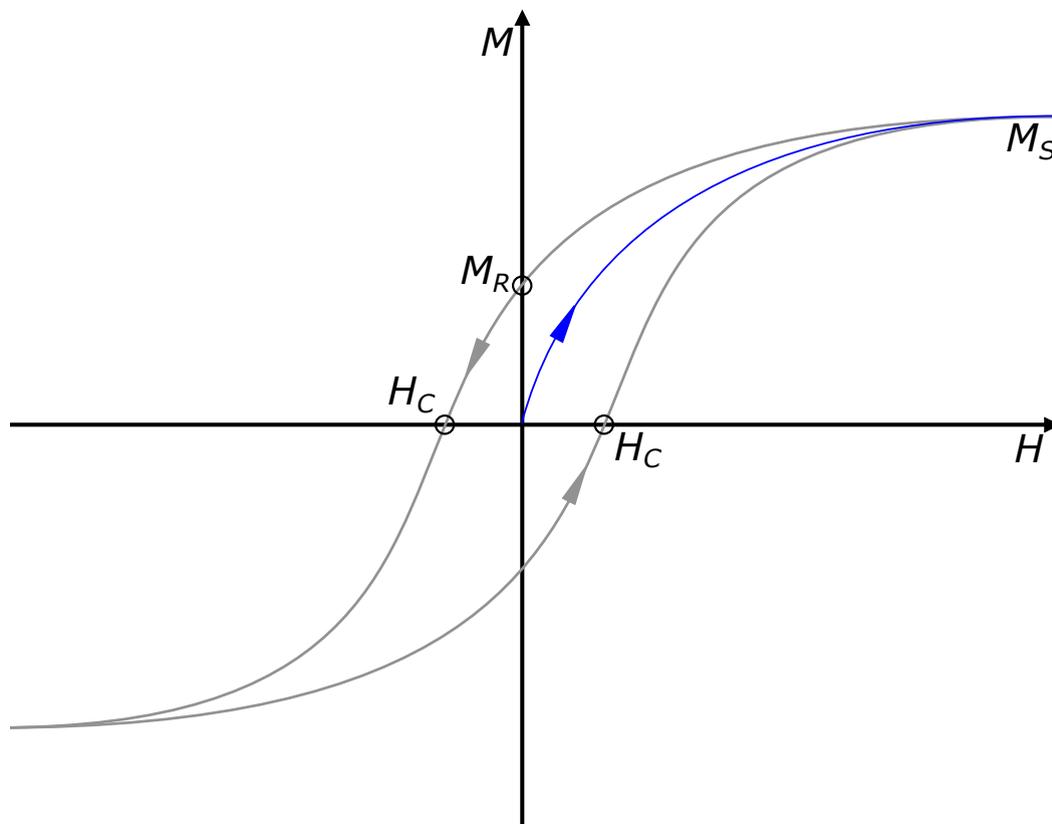


Abbildung 2.1.: Exemplarische Hysteresekurve eines ferromagnetischen Materials mit M_R als Remanenzmagnetisierung, M_S als Sättigungsmagnetisierung und H_C als Koerzitivfeldstärke.

In diesem Zusammenhang soll ebenfalls angemerkt werden, dass para- und diamagnetische Materialien, im Gegensatz zu ferromagnetischen Materialien, ein äußerst enges, fast punktgleiches Hystereseverhalten aufweisen. Die am Ursprung beginnende Aufwärtskurve ist die anfängliche Magnetisierungskurve, die bei steigenden Magnetfeldstärken H schnell ansteigt, bis die Sättigungsmagnetisierung M_S erreicht ist. Wenn H nun reduziert wird, nimmt die Magnetisierung mit einem anderen Kurvenverlauf ab. Für eine Magnetfeldstärke von Null wird die Remanenzmagnetisierung M_R erreicht. Um ein ferromagnetisches Material wieder in einen endmagnetisierten Zustand zu bringen, ist eine dem Feld entgegengerichtete Koerzitivfeldstärke H_C nötig. Diese kann für eine weiterführende Klassifizierung von ferromagnetischen Materialien genutzt werden: Bei kleinen H_C -Werten

(< 500 A/m) spricht man von weichmagnetischen, bei großen H_C -Werten (> 10 kA/m) von hartmagnetischen Stoffen [35]. Bei Letzteren handelt es sich um typische Rohstoffe zur Produktion technischer Permanentmagnete. Der Magnetisierungszustand von ferromagnetischen Materialien hängt nicht nur vom angelegten Magnetfeld ab, sondern auch von der magnetischen Vorgeschichte, der Form und der Größe des Materialstücks, worauf in Kapitel 2.1.5 näher eingegangen werden soll. Eine weitere Möglichkeit, eine Entmagnetisierung zu erreichen, ist durch die Überschreitung der sogenannten Curie-Temperatur T_C . An diesem materialspezifischen Temperaturpunkt findet ein reversibler Phasenübergang ferromagnetischer Materialien in ihre paramagnetische Hochtemperaturform statt, da hier die Ausrichtung der magnetischen Momente durch thermische Energie gelöst wird. Die Beziehung der Temperatur und der materialspezifischen Suszeptibilität ergibt sich nach dem Curie-Weiss-Gesetz wie folgt:

$$\chi = \frac{C_t}{T - T_C} \quad (2.13)$$

Mit der materialspezifischen Curie-Temperatur T_C und der Curie-Konstanten C_t . Zwei weitere, seltenere magnetische Verhaltensweisen sind der Antiferro- und Ferrimagnetismus. In antiferromagnetischen Materialien, wie z. B. Chrom oder Hämatit, sind die magnetischen Momente der Untergitter vom Betrag her gleich aber entgegengesetzt ausgerichtet und kompensieren sich somit gegenseitig. Folglich ist die Magnetisierung der weisschen Bezirke gleich Null. Auch ferrimagnetische Materialien enthalten verschränkte Untergitter und ihre magnetischen Momente sind antiparallel ausgerichtet. Allerdings sind ihre Absolutwerte und die Anzahl der Gitter jedoch unterschiedlich, daher wird die Magnetisierung nur teilweise kompensiert. Entsprechend verhalten sich ferrimagnetische Materialien analog zu Ferromagneten. Analog zur Curie-Temperatur wird bei ferrimagnetischen Materialien von der Néel-Temperatur gesprochen. In Tabelle 2.1 wird eine Auflistung der vorgestellten magnetischen Eigenschaften mit ihren zugehörigen Parameterbereichen gezeigt.

Tabelle 2.1.: Magnetische Eigenschaften einer Materie anhand seiner relativen Permeabilität oder Suszeptibilität

Magnetisierungstyp	Relative Permeabilität	Suszeptibilität
Diamagnetisch	< 1	< 0
Paramagnetisch	> 1	0 bis 1
Antiferromagnetisch	> 1	> 0
Ferrimagnetisch	≫ 1	≫ 1
Ferromagnetisch	≫ 1	≫ 1

In Kapitel 2.1.2 wurden bereits einige grundlegende Größen zur Bestimmung eines Magnetfeldes genannt. Im folgenden Kapitel werden in der Form des Biot-Savart-Gesetzes die mathematischen Beziehungen zur Berechnung der magnetischen Flussdichte in Umgebung eines stromdurchflossenen Leiters dargelegt.

2.1.4. Magnetische Raumwirkung

Wie bereits in Kapitel 2.1.2 beschrieben wurde, kann die resultierende magnetische Feldstärke durch die Kenngröße H ausgedrückt werden [29]. Anhand des Durchflutungsgesetzes kann das Linienintegral der magnetischen Feldstärke um einen stromdurchflossenen Leiter in Gleichung 2.14 dargestellt werden:

$$\oint H dl_{\text{Leiter}} = I \quad (2.14)$$

Hierbei drückt l_{Leiter} die Länge des Leiters in m und I die Stromstärke in A aus. Innerhalb des integrierten Raumes werden zusammenlaufende Ströme unter Beachtung ihres Vorzeichens akkumuliert. Hierdurch übt ein Magnet auf seine Umgebung ein Magnetfeld aus. Dieses Feld beinhaltet die Fähigkeit, eine Kraft auf andere magnetische Materie auszuüben. Eine weit verbreitete schematische Darstellung dieser Kraftwirkung erfolgt in sogenannten Feldlinien [29]. Hierbei handelt es sich um eine tangentielle Kraft, dargestellt als konzentrische Feldlinien, welche stets vektoriell rechtsdrehend um den Leiter fließen. Eine schematische Darstellung dieser Feldlinien ist in Abbildung 2.2A zu sehen.

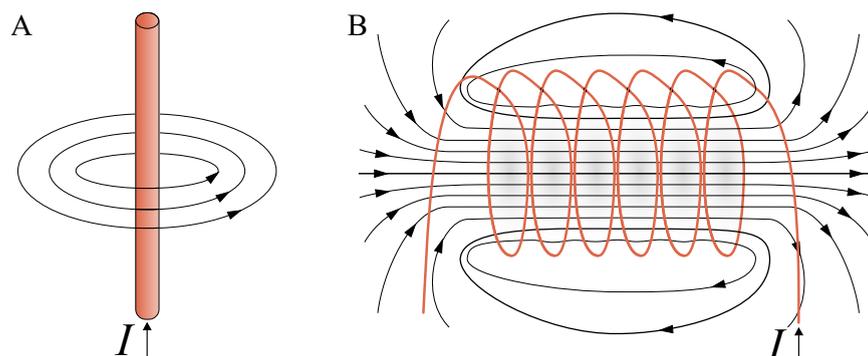


Abbildung 2.2.: Darstellung von Magnetfeldern mit Hilfe von Feldlinien. A: Magnetfeld eines stromdurchflossenen Leiters. B: Kumulatives Magnetfeld bei einer stromdurchflossenen spiralförmigen Leiterbahn. Die Richtung der Feldlinien bildet mit der Stromrichtung rechtsdrehende Kreisbahnen. I gibt die Stromstärke mit Flussrichtung an.

Wie zu Anfang des Kapitels 2.1 bereits erwähnt, bezeichnet man das Phänomen des Magnetfeldes eines stromdurchflossenen Körpers als Elektromagnetismus. Die in Kapitel 2.1.1 dargelegten mathematischen Beziehungen macht man sich zur Konstruktion technischer Elektromagnete zu nutze. Die wichtigsten technischen Elektromagnete bestehen aus aufgewickelten Drähten, sogenannten Elektrosolen. Um die Kraftwirkung gezielt technisch zu nutzen, ist ein direkter Bezug zwischen magnetischer Flussdichte, Stromstärke und Abstand zum Leiter nötig, um die wirkenden Kräfte zu ermitteln. Zu diesem Zweck kann das sogenannte Biot-Savart-Gesetz angewandt werden. Anhand einer Stromstärke I , welches ein Drahtelement ds durchfließt, kann hierdurch die Flussdichte

$B(r)$ an einem Punkt mit dem Abstand zum Draht mit dem Vektor $r_s - r'_s$ errechnet werden. Diese Gesetzmäßigkeit wird in Gleichung 2.15 gezeigt [41–43].

$$B(r) = \frac{\mu_0 \cdot \mu_r \cdot I}{4\pi} \int_S \frac{ds \times (r_s - r'_s)}{|r_s - r'_s|^3} \quad (2.15)$$

Dieses Gesetz zeigt einen Zusammenhang zwischen Magnetkraft und Abstand zum Leiter. Die Gleichung 2.15 zeigt die Volumenwirkung der Flussdichte und kann für Berechnungen im dreidimensionalen Raum angewendet werden [44].

Verlaufen nun mehrere Leiterelemente parallel zueinander, so akkumuliert sich der Effekt proportional zu der Anzahl der Leiter. Dieser elektromagnetische Effekt wird technisch durch den Einsatz von spulenförmigen Leiterbahnen gezielt genutzt. Hierdurch kann ein Magnetfeld gezielt durch die Anzahl der Windungen N und der Spulenlänge l_s einer solchen Spule akkumuliert und definierte Magnetfelder erstellt werden, was durch Abbildung 2.2B skizziert und durch Gleichung 2.16 definiert wird [39].

$$B = \frac{\mu_0 \cdot \mu_r \cdot N \cdot I}{l_s} \quad (2.16)$$

Hieraus wird ersichtlich, dass im Inneren der Spule durch die Akkumulation eine hohe Feldliniendichte vorliegt, welche parallel zur Spulenachse verläuft. Im Gegensatz hierzu wird das Magnetfeld außerhalb der Spule diffus und somit geringer.

Eine mögliche Anwendung dieser Gleichung findet sich bei kreisrunden Elektrosolen. Eine besondere Anordnung stellt dabei die sogenannte Helmholtz-Spule dar. Bei einer Helmholtz-Spule, benannt nach Hermann von Helmholtz (1821 - 1894), handelt es sich um eine Anordnung von mindestens zwei kreisrunden Spulen, deren Abstand zueinander dem mittleren Radius eines Spulenelementes entspricht. Durch die Überlagerung der Magnetfelder beider Einzelsolen, welche als Superposition bezeichnet wird, entsteht im Mittelraum ein homogenes Magnetfeld [39, 45]. Ändert man den Abstand der Spulen zueinander, so stellt sich bei einer Abstandsverringerung ein Maximum und bei einer Abstandsvergrößerung ein Minimum der Flussdichte ein. Ferner ist bei einer Anordnung mit mehr als zwei Spulen eine Adaption der Windungszahl notwendig, um weiterhin ein homogenes Magnetfeld innerhalb der gesamten Spulenachse zu generieren. Eine solche Konfiguration ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn ein homogenes Magnetfeld benötigt wird, jedoch große Durchmesser der Spulen vermieden werden sollen. Die hier genannten Modellierungsformen werden in Abbildung 2.3 veranschaulicht.

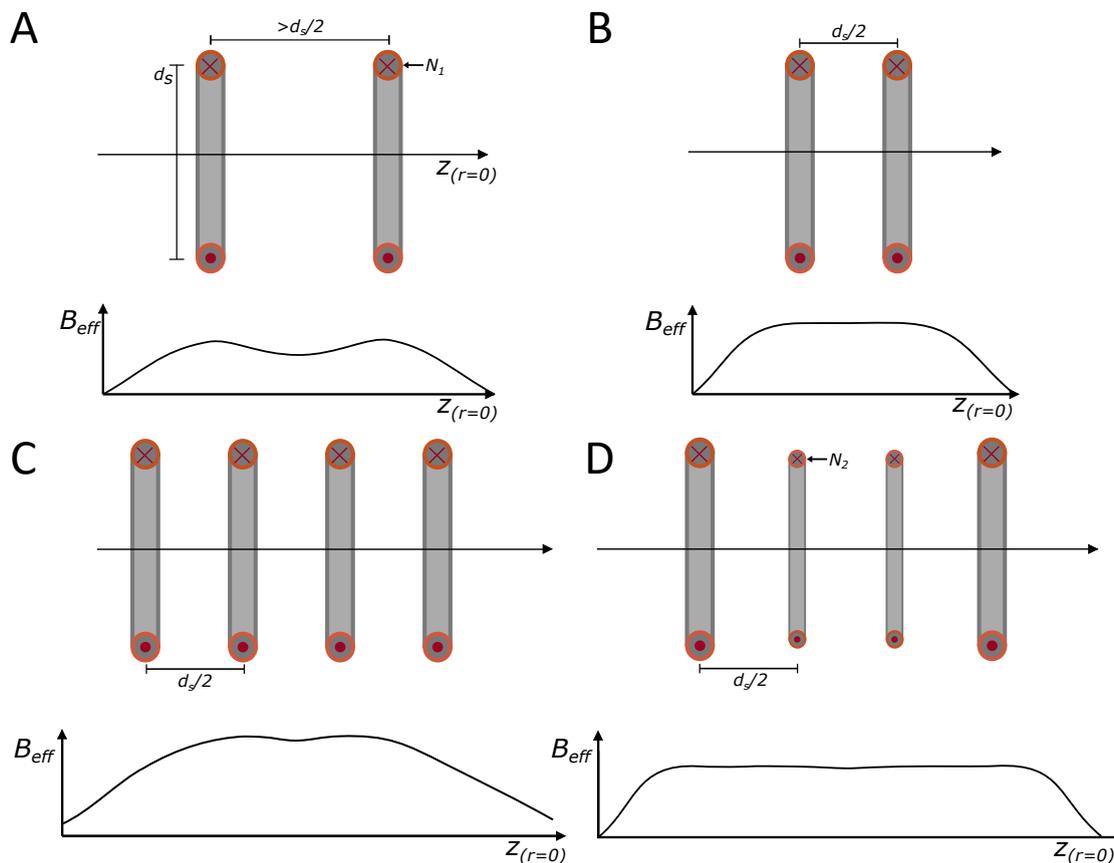


Abbildung 2.3.: Schematische Darstellung des Flussdichteverlaufs bei Helmholtz-Spulenarrangements im Querschnitt mit der kumulativen, effektiven magnetischen Flussdichte B_{eff} auf der mittleren Spulenachse $z(r=0)$. Die Länge d_s entspricht den mittleren Spulendurchmesser, N_1 beziehungsweise N_2 geben Windungszahlen dieser Spulen an. A: Spulenpaar mit einem größeren Abstand als die Helmholtz-Konfiguration mit einer inhomogenen magnetischen Flussdichte innerhalb des Spulenpaares. B: Spulenpaar in Helmholtz-Konfiguration: Das Magnetfeld ist im Bereich des Spulenpaares homogen. C: Helmholtz-Konfiguration aus vier gleichen Spulen: Auf der Achse $z(r=0)$ zeigt sich ein inhomogenes Magnetfeld aufgrund der Superposition aller beteiligten Spulen. D: Adaptierte Helmholtz-Konfiguration aus vier Spulen: Um die Superposition anzupassen wurde die Windungszahl N_2 der beiden mittleren Spulen reduziert.

Eine mögliche Vereinfachung von Spulenwirkungen ist die Definition eines definierten Bezugspunktes der Kraftwirkung. Für die Berechnung der Einzelspulen kann beispielsweise der mittlere Radius r_m herangezogen werden (siehe Gleichung 2.17). Während der innere Spulenradius r_i durch Konstruktion des Spulenkörpers definiert wird, ist der Außenradius r_a von der Wicklungsqualität des Leiters abhängig. Um eine stabile Homogenität zu erreichen, sollte die Wicklung möglichst symmetrisch sein [45, 46]. Eine solche Wicklung wird als orthozyklische Wicklung bezeichnet. Im Gegensatz hierzu wird eine ungeordnete

Wicklung als wilde Wicklung bezeichnet, in welcher durch die asymmetrische Überlagerung der Wicklungslagen größere Hohlräume entstehen. Durch eine Näherungsgleichung 2.18 kann hierdurch unter Einbezug des Leiterdurchmessers d_l und der Spulenkörperbreite l_s der Außenradius berechnet werden, wobei der Füllfaktor F_w bei einer orthozyklischen Wicklung mit 0,907 und bei einer wilden Wicklung mit 0,73 angenommen wird [31]:

$$r_m = \frac{r_i + r_a}{2} \quad (2.17)$$

$$r_a = \frac{d_l^2 \cdot N \cdot \pi}{4 \cdot l_s \cdot F_w} + r_i \quad (2.18)$$

Anhand der in diesem Kapitel gezeigten Beziehungen können definierte Magnetfelder einer Spule simuliert und folgend konstruiert werden, um sie auf entsprechende technische Applikation anwenden zu können. Das in Gleichung 2.15 gezeigte Biot-Savart-Gesetz kann nun verwendet werden, um die magnetischen Flussdichten zu errechnen. Insbesondere soll hier die mittlere Symmetrieachse z untersucht werden. Hierzu muss zuerst für jede Einzelspule das Biot-Savartsche Gesetz angepasst werden. Anhand des Prinzips der Superposition der Magnetfelder kann ein System mit mehreren gleichgerichteten Spulen erstellt werden, um ein homogenes Magnetfeld im Spulenzentrum zu erhalten (siehe Abbildung 2.3). Für eine Einzelspule ergibt sich hieraus eine Beziehung, welche im Anhang A eingesehen werden kann. Anhand einer Spulenanzahl x_s kann hierdurch das Magnetfeld an einer Stelle z akkumuliert werden. Hierzu müssen die Säulenpositionen auf der z -Achse definiert und bei der Superposition durch die Verschiebung z_n , und gegebenenfalls verschiedene Windungszahlen N_n berücksichtigt werden. Etabliert ist hierbei eine Definition des Mittelpunktes der z -Achse in der Mitte der Spulenordnung. Hierdurch ergibt sich unter Einbezug dieser Punkte eine Akkumulation mehrerer Spulen nach den Gleichungen 5.1 und 5.2, welche in folgender Beziehung mündet [44, 47, 48]:

$$B(z) = \frac{\mu_0 \cdot \mu_r \cdot I}{2 \cdot l_s} \cdot \sum_{n=1}^{x_s} g_n(z + z_n, l_s, N_n, r_i, r_a) \quad (2.19)$$

$$\begin{aligned}
g_n(z + z_n, l_s, N_n, r_i, r_a) = & \frac{N_n}{r_a - r_i} \left((z + z_n + \frac{l_s}{2}) \cdot \ln \left(\frac{r_a + \sqrt{r_a^2 + \left(z + z_n + \frac{l_s}{2}\right)^2}}{r_i + \sqrt{r_i^2 + \left(z + z_n + \frac{l_s}{2}\right)^2}} \right) \right. \\
& \left. - (z + z_n - \frac{l_s}{2}) \cdot \ln \left(\frac{r_a + \sqrt{r_a^2 + \left(z + z_n - \frac{l_s}{2}\right)^2}}{r_i + \sqrt{r_i^2 + \left(z + z_n - \frac{l_s}{2}\right)^2}} \right) \right)
\end{aligned} \tag{2.20}$$

Bei Spulen in einer Helmholtz-Anordnung sind folglich z_n entsprechend der Säulenposition Multiplen des Faktors r_m (siehe Gleichung 2.17). Anhand dieser Beziehungen können nun die für diese Dissertation notwendigen magnetfeldgenerierenden Komponenten dimensioniert und produziert werden.

2.1.5. Einfluss der Partikelgröße auf die Magnetisierung

Im Rahmen dieser Dissertation ist insbesondere der magnetische Umgang mit Feinstpartikeln im Nanometerbereich von großer Bedeutung. Wie bereits in Abschnitt 2.1.3 erwähnt, hängen die magnetischen Eigenschaften von ferromagnetischen Materialien nicht nur vom angelegten Magnetfeld ab, sondern auch von der Form und Größe des entsprechenden Stoffes [49]. Insbesondere auf den Einfluss der Partikelgröße soll in diesem Kapitel näher eingegangen werden. Wenn die Partikelgröße hinreichend klein ist, besteht das Partikel nur aus einer einzigen magnetischen Domäne (Weisscher Bezirk), welche aus diesem Grund auch als Single-Domain-Partikel bezeichnet werden [50]. Einzeldomänen-Teilchen besitzen auch ohne Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes eine Magnetisierung, die in der Regel mit den Achsen des Kristallgitters des Partikelmaterials korreliert. Dieses Phänomen wird auch als spontane Magnetisierung bezeichnet [51]. Der maximale Durchmesser für kugelförmige Single-Domain-Partikel wird als kritische Größe d_{krit} bezeichnet [38] und liegt zum Beispiel zwischen 50 nm und 126 nm für Magnetit [35, 52–54]. Für diesem Durchmesser erreicht die Koerzitivfeldstärke H_C ihr Maximum. Über dieser kritischen Größe hinaus bildet ein Körper mehrere magnetische Domänen und es erfolgt eine Reduktion der nötigen Koerzitivfeldstärke aufgrund einer Verschiebung der Grenzen der Weisschen Bezirke, welche auch als Bloch-Wände bezeichnet werden. Ferner hat die Suszeptibilität an diesem Durchmesser ein lokales Minimum. Bei einer weiteren Reduktion des Partikeldurchmessers fluktuiert zunehmend die Magnetisierung in beide Richtungen aufgrund der thermischen Bewegung, welche ab einer Unterschreitung eines materialspezifischen Durchmessers selbst bei Temperaturen unterhalb der Curie-Temperatur T_C eine freie Rotation

der Elektronenspins ermöglicht. Bei Magnetit liegt dieser Durchmesser beispielsweise bei etwa 10 nm. Dieses Verhalten wird als *Superparamagnetismus* bezeichnet [54, 55].

Der Superparamagnetismus basiert auf den gleichen Gesetzmäßigkeiten wie der Paramagnetismus, mit dem Unterschied, dass die magnetischen Momente einzelner Atome durch die Momente ganzer Teilchen ersetzt werden. Messungen der Magnetisierung einer größeren Anzahl von superparamagnetischen Teilchen führen zu einer beobachteten Nettomagnetisierung von Null, da die Magnetisierung jedes Teilchens zufällig ausgerichtet ist, was als spontane Magnetisierung bezeichnet werden kann. Wenn ein äußeres Feld angelegt wird, richten sich die Momente der Teilchen aus und die Nettomagnetisierung steigt bis zur Sättigung an. Sobald das Feld jedoch entfernt wird, verlieren die Teilchenmomente ihre Kohärenz aufgrund der thermischen Energie und es bleibt keine Nettomagnetisierung erhalten. Die Dauer dieses Vorgangs wird auch als Néel-Relaxationszeit τ_N bezeichnet, welche auch eine charakteristische Größe für superparamagnetische Partikel darstellt [56, 57]. Analog hierzu ist auch die Brown-Relaxation zu erwähnen, welche sich jedoch auf thermische Stöße mit der Trägerflüssigkeit bezieht, während die Richtung der Magnetisierung der Teilchen selbst fest verankert bleibt [56]. Die hier genannten Eigenschaften sind in Abbildung 2.4 illustriert.

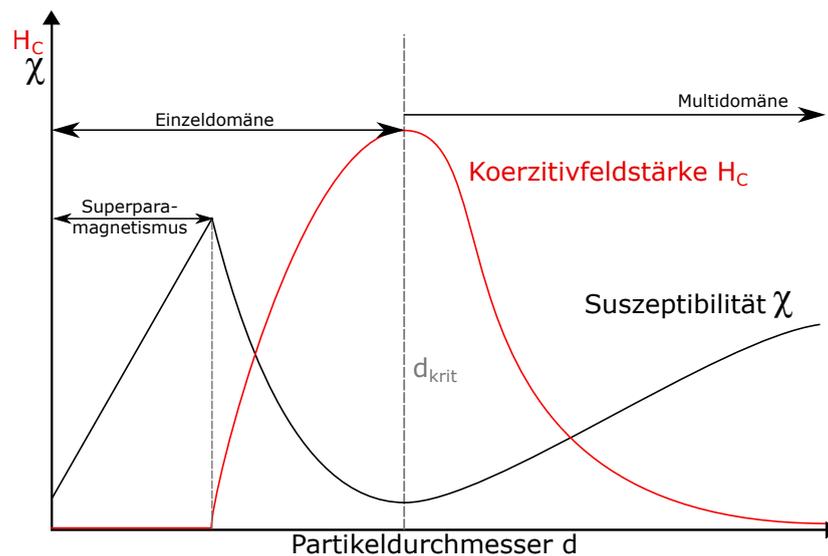


Abbildung 2.4.: Domänenbildung bei Nanopartikeln. Gezeigt werden die Koerzitivfeldstärke H_C und Suszeptibilität χ in Abhängigkeit der Partikelgröße. d_{krit} gibt den kritischen Partikeldurchmesser an, an welchen Partikel aus energetischen Gründen von den magnetischen Multidomänen zum Ein-Domänen-System übergehen. Bei einer weiteren Reduktion der Partikelgröße geht H_C gegen 0, unter diesem Durchmesser werden die Teilchen als superparamagnetische Partikeln bezeichnet.

Als weiteren Parameter zur Charakterisierung magnetischer Partikel kann auch das Remanenzverhältnis als charakteristische Größe $M_r \div M_s$ herangezogen werden, auch bekannt als Stoner-Wolfarth-Wert [58–60].

Hierdurch zeigt sich die Besonderheit von superparamagnetischen Teilchen: Sie weisen eine äußerst geringe Koerzitivfeldstärke und eine geringe messbare Remanenz auf, ähnlich wie paramagnetische Materialien, kombinieren diese Eigenschaft jedoch mit einer hohen Sättigungsmagnetisierung, vergleichbar mit ferromagnetischen Materialien. Durch die genannte Vereinigung von ferromagnetischen und paramagnetischen Eigenschaften zeigen sich bei magnetischen Nanopartikeln einzigartige technische Anwendungen, welche in Kapitel 2.6 ausführlich diskutiert werden. Ebenfalls wird in diesem Kapitel erwähnt, dass bei magnetischen Nanopartikeln Verbundmaterialien aus Fällungsreaktionen, wie beispielsweise Magnetit in Dextran verwendet werden. Neben einer alternativen Funktionalisierung bietet dies den Vorteil, Nanopartikel über den kritischen Partikeldurchmesser mit superparamagnetischen Eigenschaften herzustellen. Für solche Verbundpartikel können die magnetischen Eigenschaften hergeleitet werden. In Kapitel 2.1.2 wurde bereits die magnetische Suszeptibilität beschrieben. Diese kann wiederum in die magnetische Volumensuszeptibilität κ_i und die Materialdichte ρ aufgeteilt werden, was in Gleichung 2.21 dargestellt ist. Hierdurch kann Gleichung 2.12 für die Magnetisierung des Verbundpartikels M_V in Form von Gleichung 2.22 neu interpretiert werden [34].

$$\chi = \frac{\kappa_i}{\rho} \quad (2.21)$$

$$M_V = x_{m,v} \cdot \kappa_m \cdot H_i \quad (2.22)$$

H_i stellt hierbei eine quasihomogene innere Feldstärke der Mischung dar, während κ_m die mittlere Volumensuszeptibilität und $x_{m,v}$ den Volumenanteil der magnetischen Verbundkomponente angibt [61].

2.2. Magnetseparation

Magnetische Fraktionierungsverfahren werden zur Aufkonzentrierung von magnetischen Materialien als Wertstoff, sowie zur Entfernung von magnetisierbaren Partikeln aus Prozessflüssigkeiten bereits seit dem 19. Jahrhundert umfassend angewendet [62]. Bei der Separation werden die magnetischen Partikel innerhalb einer Suspension durch ein inhomogenes Magnetfeld beeinflusst, was entweder zu einer Ablenkung oder final zu einer Rückhaltung der Partikel führt. Dabei soll die magnetische Kraftwirkung auf die abzutrennenden Materialien als die dominierende Kraft wirken [63]. Im Prozess sind Einflussgrößen wie Partikelform und Größe sowie Material meist gegeben, wodurch die Stärke des Magnetfeldes und dessen Gradient eine mögliche Einflussparameter auf die Prozesseffizienz bieten. Das externe Magnetfeld kann durch einen Permanentmagneten oder einem Elektromagneten erzeugt werden. Weiterhin wirken elektrostatische und elektromagnetische

Interpartikulärkräfte, welche die Abscheidung beeinflussen. Folglich muss für eine erfolgreiche Abscheidung der Partikel aus der umgebenden Flüssigkeit die Magnetkraft F_m größer sein als die Summe der konkurrierenden Kräfte $F_{Konkurrenz}$, was wie folgt definiert werden kann [35]:

$$F_m = \mu_0 \cdot \mu_r \cdot V_p \cdot M_p \cdot \nabla H \geq \sum F_{Konkurrenz} \quad (2.23)$$

In Gleichung 2.23 wurde auch die Magnetkraft F_m als explizite Volumenkraftwirkung beschrieben. In diesem Fall wird als Vereinfachung angenommen, dass die Kraft auf das Zentrum eines Partikels wirkt. Hierbei stellt M_p die Magnetisierung des Partikels (siehe Gleichungen 2.12 und 2.22), ∇H der magnetische Feldstärkegradient und V_p das Partikelvolumen dar. Aufgrund der direkten Proportionalität zum Partikelvolumen kann gefolgert werden, dass die Magnetkraft proportional zur dritten Potenz des Partikeldurchmessers ist [35]. Die Konkurrenzkräfte F_{ges} können je nach Bauart des Magnetseparators variieren [62]. In der Regel sind jedoch Volumen-Beschleunigungskräfte beteiligt, beispielsweise die Gravitationskraft F_{grav} oder eine applizierte Zentrifugalkraft F_{cent} . Diese Kräfte können wie folgt definiert werden [39]:

$$F_{grav} = 9,81 \frac{m}{s^2} \cdot (\rho_p - \rho_f) \cdot V_p \quad (2.24)$$

$$F_{cent} = \omega_{cent}^2 \cdot r_{cent} \cdot (\rho_p - \rho_f) \cdot V_p \quad (2.25)$$

Hierbei handelt es sich bei $\rho_p - \rho_f$ um die Dichtedifferenz zwischen dem Partikel und dem umgebenden Fluid. Die Zentrifugalkraft beinhaltet die Rotationsfrequenz ω_{cent} und den Abstand r_{cent} zum Rotationszentrum. Wiederum handelt es sich hierbei um Volumenkräfte, die in kubischer Beziehung zum Partikeldurchmesser stehen. Eine weitere wichtige Einflussgröße der Flüssigphase ist die hydrodynamische Widerstands- beziehungsweise Antriebskraft F_F . Diese wird nach Stokes in Gleichung 2.26 definiert [64]:

$$F_F = 6\pi \cdot \eta_f^2 \cdot d_{h,p} \cdot (u_f - u_p) \quad (2.26)$$

In dieser Beziehung finden sich die dynamische Viskosität des Fluids η_f , der hydrodynamische Partikeldurchmesser $d_{h,p}$ sowie die Differenz der Bewegungsgeschwindigkeit zwischen Partikel und Fluid $u_f - u_p$. In dieser Kraft zeigt der Partikeldurchmesser lediglich einen linearen Zusammenhang. Aus den bisherigen Beobachtungen kann festgehalten werden, dass hierdurch die hydrodynamische Kraft für kleine Partikel ($<50 \mu m$) eine führende Kraft ist, während die Gravitationskraft eine wichtige Rolle für größere Partikel darstellt [35]. Für diesen Bereich muss auch zunehmend mit abnehmender Partikelgröße die Brownsche Bewegung berücksichtigt werden. Die Brownsche Bewegung ist die

scheinbar zufällige Bewegung von Teilchen in einer Flüssigkeit aufgrund ihrer Zusammenstöße mit anderen Teilchen oder Molekülen der Flüssigkeit [65]. Für die Beschreibung der Brownschen Bewegung kann die Stokes-Einstein-Gleichung verwendet werden, welche diese Bewegung über den Diffusionskoeffizienten D mit Hilfe der Boltzmann-Konstante k_B in Gleichung 2.27 beschreibt [66].

$$D = \frac{k_B \cdot T}{6\pi \cdot \eta_f \cdot d_{h,p} \cdot 0,5} \quad (2.27)$$

$$k_B = 1,38064852 \cdot 10^{-23} \frac{J}{K}$$

Diese Gleichung stellt den Zusammenhang der Partikelbewegung durch ein Fluid mit der Annahme als ideal sphärische Partikel mit deren hydrodynamischen Durchmesser her. Eine weitere Darstellung der Diffusion als eine unmittelbare Kraft F_d kann nach Fletcher über die Partikelkonzentrationsdifferenz $\nabla c/c$ erfolgen [67–69]:

$$F_d = -k_B \cdot T \cdot \frac{\nabla c}{c} \quad (2.28)$$

Durch ein Entfernen des externen Magnetfeldes kann nach der Abscheidung in einem Folgeschritt die magnetisch separierte Partikelphase gewonnen werden, indem die Konkurrenzkräfte zu einer Ablösung führen. Konventionelle Magnetseparatoren sind oftmals auf ferromagnetische Partikel mit einem minimalen Durchmesser von etwa 50 μm limitiert [62, 70]. Um diese Limitation zu überwinden, ist eine sogenannte Hochgradienten-Magnetseparation (HGMS) nötig. Hierbei werden hohe magnetische Flussdichten über 1 T verwendet [24]. HGMS ist ein effektives Verfahren zum Trennen oder Filtern von feinen und schwach magnetischen Partikeln und findet breite Anwendung in der Mineralaufbereitung, Wasseraufbereitung [70, 71] oder der Zell- und Proteinreinigung [72, 73]. Durch den Einsatz des Frantz-Ferrofilters konnte die magnetische Abscheidung von kleineren und nur schwach magnetischen Teilchen ermöglicht werden [74]. Erreicht wird dies durch die Kombination von starken Magnetfeldern und hohen Magnetfeldgradienten. Hierzu wird ein ferromagnetisches Struktursystem, eine sogenannte Matrix, in das magnetische Fraktionierungssystem eingebracht. Das angelegte Magnetfeld induziert magnetische Momente in der ferromagnetischen Matrix, was zu hohen Magnetfeldgradienten in der Nähe der Matrixelemente führt. Magnetisch beeinflussbare Teilchen bewegen sich entlang des Gradienten in Richtung der magnetisierten Matrixelemente und werden letztendlich an deren Oberfläche separiert. Hierbei spielt die Wahl des richtigen Matrixmaterials eine wichtige Rolle. Dieses muss einen ausreichenden Füllfaktor innerhalb des Separationsraumes bieten, sowie geeignete magnetische Eigenschaften aufweisen. Ersterer darf beispielsweise nicht zu gering sein, um geeignete Gradienten zu erzeugen, jedoch auch nicht zu hoch um zu Verstopfungen durch separierte Partikel zu führen. Zudem sollte die Matrix eine

gute Magnetisierbarkeit besitzen, um die Erzeugung starker Gradienten zu ermöglichen, jedoch eine geringe Remanenz, um keine permanente Separation der Partikel zu erhalten.

2.3. Flüssigchromatographie

Chromatographische Prozesse stellen heute eine unersetzliche Methode für die molekulare Aufarbeitung von Mehrkomponentensystemen dar. Grundsätzlich fußt das Prinzip der Chromatographie auf der Differenz der Affinität verschiedener Stoffe zu einer Transportphase, der sogenannten mobilen Phase, und zu einer immobilen Phase, der stationären Phase [75]. Der Aggregatzustand der mobilen Phase unterscheidet zwei grundsätzlich etablierte Methoden: die Gaschromatographie und die Flüssigchromatographie (LC), wobei sich die Ausführungen dieser Dissertation auf die LC beschränken. In der Bioprozesstechnik und der Pharmaindustrie ist die LC fester Bestandteil vieler Plattform-Prozesse [76]. Die grundsätzliche Einteilung von LC-Prozessen erfolgt nach dem molekularen Bindebeziehungsweise Retentionsmechanismus der jeweiligen stationären Phase. Als Beispiele können hier die Hydrophobizität (hydrophobe Interaktions-Chromatographie) oder die Oberflächenladung (Ionenaustauschchromatographie) eines Analyt genannt werden. Eine besondere Erwähnung soll hier die Größenausschlusschromatographie (SEC) finden, welche auf der Basis der Diffusion innerhalb der stationären Phase (siehe Kapitel 2.2) als Fraktionierungseigenschaft basiert, und somit für molekulare Fraktionierungen nach Größe eine weite Verbreitung findet [77]. Die erwähnte stoffspezifische Affinitätsdifferenz bei allen Chromatographiearten wird genutzt, um über die Länge eines Reaktionskanals hinweg eine Fraktionierung des Komponentengemischs zu erhalten, indem die Einzelkomponenten verschiedene Verweilzeiten, sogenannte Elutionszeiten, aufweisen. Dieser Kanal wird allgemein als Chromatographiesäule bezeichnet. Der Ablauf eines chromatographischen Prozesses lässt sich anhand eines Chromatogramms nachverfolgen. Ein Chromatogramm ist im Grunde die Ausgabe eines Chromatographie-Laufs anhand eines messbaren Detektionssignals, gemessen am Ende der Säule. Die Komponenten treten in definierten Zeitintervallen aus der Säule aus, wodurch das Analysesignal idealerweise eine Gausche Glockenform aufweist. Diese Signalspitzen werden als Peaks bezeichnet. Häufige Detektionssignale sind dabei optische Messungen (häufig im UV-Wellenlängenbereich) oder Leitfähigkeitsmessungen. Exemplarische Chromatogramme sind in Abbildung 2.5 dargestellt.

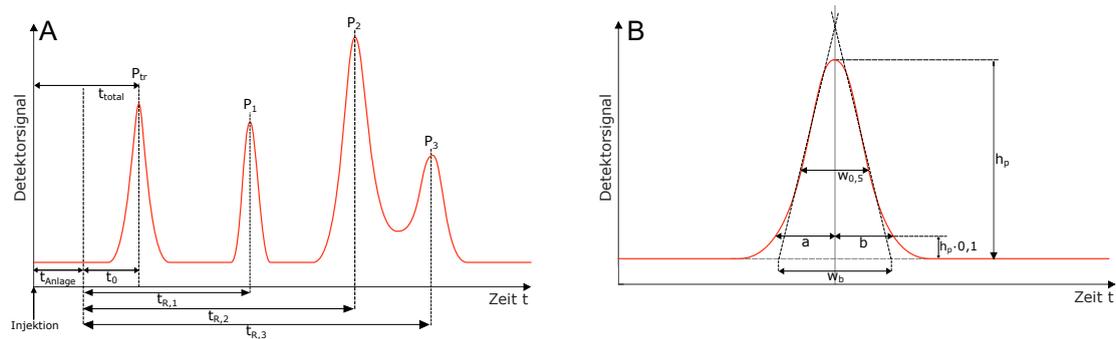


Abbildung 2.5.: Typische Chromatogramme als Detektorsignale über Zeit einer Flüssigchromatographie. A: Chromatogramm mit Tracer-Peak P_{tr} mit dem Säulentotvolumen t_0 und mehreren Analyt-Peaks P_x mit den zugehörigen Elutionszeiten $t_{R,x}$. Die Zeit t_{Anlage} zeigt das Peripherievolumen der Anlage, mit welcher eine Chromatographieapparatur betrieben wird. B: Exemplarischer Einzel-Peak mit wichtigen Parametern zur Bestimmung der Peak-Asymmetrie. a und b geben die Breiten zur Peakmitte auf 10% der Peakhöhe h an, während $w_{0,5}$ die Gesamtbreite auf halber Höhe angibt. Die Größe w_b gibt die Peakbasisbreite an.

Hierbei handelt es sich bei Abbildung 2.5A um einen Fraktionierungsprozess von 3 Komponenten mit jeweiliger Elutionszeit $t_{R,x}$ sowie eines sogenannten Tracers. Ein Tracer ist eine inerte Standardsubstanz, die zur Definition von Eigenschaften innerhalb eines Chromatographiesystems eingesetzt werden kann. In diesem Fall dient diese zur Ermittlung der Gesamtzeit t_{total} , welche sich wiederum aus der Verweilzeit in der Anlage (t_{Anlage}) und in der Säule selbst (t_0) ergibt. Diese Verweilzeit in der Anlage wird durch diverse Peripherie verursacht, wie beispielsweise durch Kapillarleitungen, Reservoirs, Detektoren und Pumpsysteme. Die Verweilzeit in der Säule ergibt sich aus dem verfügbaren Flüssigvolumen in selbiger, welche durch die Gesamtporosität ε_t beschrieben werden kann. Daher kann die Säulenporosität ε_t mittels eines kleinen, inerten Tracers anhand der bestimmten Säulenverweilzeit berechnet werden:

$$\varepsilon_t = \frac{t_0 \cdot Q}{V_c} \quad (2.29)$$

Hierbei bildet V_c das Säulenvolumen und Q den Volumenstrom der mobilen Phase. Die Porosität kann sich je nach Prozessart nochmals in eine Zwischenraum- und Partikelporosität aufteilen [78]. Dies soll im Rahmen dieser Dissertation jedoch nicht berücksichtigt werden. In der Flüssigchromatographie ist die Peakform ein wichtiges Qualitätsmerkmal, da sich aus ihr grundlegende Leistungsparameter wie Peakhöhe, -fläche, -auflösung und -asymmetrie extrahieren lassen. Diese Parameter erlauben eine Vorhersage der Fraktionierungseigenschaften des jeweiligen Prozesses. Weitere Fraktionierungseigenschaften können auch von dem oben genannten Retentionsmechanismus abhängen und müssen gegebenenfalls methodenspezifisch betrachtet werden.

Zur Vorhersage der Qualität des Füllkörperbetts einer chromatographischen Säule werden durch Tracermoleküle erzeugte Peaks näher untersucht, was in Abbildung 2.5B im Detail gezeigt wird. Eine wichtige Kenngröße für die Packungsqualität der stationären Phase ist der Asymmetriefaktor A_s . Er berechnet sich aus dem Quotienten der Strecken links (a) und rechts (b) der Peakmitte bei 10% der Peakhöhe h_p :

$$A_s = \frac{a}{b} \quad (2.30)$$

Ein Asymmetriefaktor von 1 weist somit auf eine ideale Packung hin, welche eine perfekte Gaussche Glockenform aufweist. Abweichungen entstehen von Störungen in der Packung wie Kanalbildung, Hohlräume oder Blockaden. Ein Peak mit $A_s < 1$ zeigt ein Fronting-Verhalten, während ein Asymmetriewert $A_s > 1$ als Tailing bezeichnet wird.

Zwei weitere Parameter, welche aus der exemplarischen Peakanalyse von Abbildung 2.5B entnommen werden können, sind die Peak-Basisbreite (w_b) sowie die Peakbreite auf halber Peakhöhe h_p ($w_{0,5}$). Über diese Parameter kann eine Aussage über die Güte einer chromatographischen Fraktionierung formuliert werden, der sogenannten Peak-Auflösung R . In Gleichung 2.31 ist diese anhand der genannten Werte definiert [79].

$$R = \frac{2 \cdot (t_{R,x+1} - t_{R,x})}{w_{b,x} + w_{b,x+1}} = \frac{1,18 \cdot (t_{R,x+1} - t_{R,x})}{w_{0,5,x} + w_{0,5,x+1}} \quad (2.31)$$

So entspricht eine Auflösung ab 1,5 beispielsweise einer Basislinienseparation und somit einer vollständigen Trennung. Ein Beispiel hierzu kann aus Abbildung 2.5 A entnommen werden, wenn man die Peaks P_1 und P_2 betrachtet. Beachtet man jedoch die Peaks P_2 und P_3 , so sieht man, dass die Basislinie nicht erreicht wird und folglich eine unvollständige Fraktionierung der beiden Analyte vorliegt. Beispielsweise liegt bei einer Auflösung von 1,0 eine Überschneidung der Peakflächen von 3% vor [79]. Für die Optimierung von chromatographischen Prozessen bieten sich eine Vielzahl von Parametern an, wie beispielsweise die Säulenlänge L_S oder die physikalischen beziehungsweise chemischen Eigenschaften von stationärer und mobiler Phase. Zu diesem Zweck eignen sich Modellierungsmethoden, wie das General-Rate-Modell, um *in silico* schnelle Prozessoptimierungen zu erzielen [80].

Ein weiterer Vorteil von LC-Methoden ist die gute Skalierbarkeit des Prozesses vom analytischen bis hin zum industriellen Maßstab [81, 82]. Der klassische Betrieb erfolgt jedoch lediglich chargenweise. Aus diesem Grund gibt es Verfahrensvarianten, die diese Limitation überwinden sollen. Im kommenden Kapitel soll sich mit dieser Thematik beschäftigt werden.

2.4. Simulated Moving Bed Chromatographie

Die häufigste Betriebsweise bei chromatographischen Prozessen erfolgt in einzelnen konsekutiven Durchführungen, welche als Batches bezeichnet werden. Diese bringt jedoch Nachteile, wie eine verminderte Produktivität oder eine starke Verdünnung des Produktes mit sich [83]. Aus diesem Grund wurden mehrere Ansätze für eine kontinuierliche Betriebsvariante für chromatographische Prozesse entwickelt. Von diesen Varianten soll hier die sogenannte Simulated Moving Bed-Chromatographie (SMB) erläutert werden, da dieses Verfahren eine zentrale Bedeutung in dieser Dissertation einnimmt. Der gedankliche Ursprung dieses Verfahrens findet sich in der Unterteilung eines zyklischen, chromatographischen Fraktionierungssystems in 4 Zonen, einer sogenannten True Moving Bed-Chromatographie (TMB). Bei diesem Verfahrenskonzept wird eine Zirkulation der stationären Phase entgegengesetzt zur konstanten Flussrichtung der mobilen Phase angenommen. Die Unterteilung der Aufgaben der einzelnen Zonen ist in Tabelle 2.2 gegeben [79].

Tabelle 2.2.: Zonenaufteilung einer True Moving Bed-Chromatographie (TMB) nach [79]

Zone	Aufarbeitungsschritt
1	Desorption der Komponente mit höherer Affinität
2	Desorption der Komponente mit geringerer Affinität
3	Adsorption der Komponente mit höherer Affinität
4	Adsorption der Komponente mit geringerer Affinität

Eine technische Umsetzung einer TMB ist bis heute allerdings nicht möglich, da eine dispersionsfreie Bewegung der stationären Phase in dieser Form technisch nicht möglich ist. Aus diesem Grund wurde dieses Gedankenexperiment erweitert, indem die zyklische Säule durch eine zyklische Rotation von 4 einzelnen Zonen simuliert wird, woraus der Name der SMB gefolgert wurde. Diese Aufteilung wird durch eine komplexe Reihenverschaltung von mehreren Chromatographiesäulen erreicht, welche über Multifunktionsventile verschaltbar sind. Dabei erfolgt die zyklische Rotation in definierten Zeitabständen, sodass eine vergleichbare Fraktionierungswirkung zu einer TMB resultiert [84]. Bei jeder Schaltung wird eine vollständig regenerierte Säule in Zone 4 zugeführt, bevor diese zum Durchbruch kommt. Am Beginn von Zone 3 erfolgt die zu fraktionierende Substrat-Aufgabe. Durch einen Fraktionierungsschritt in Zone 2 und die Regeneration der Säule durch die Elution der hochaffinen Komponente in Zone 1 kann somit der Kreislauf geschlossen werden [85]. Im Allgemeinen wird in SMB-Prozessen der Produktstrom der schwach wechselwirkenden Komponente als Raffinat und der stark wechselwirkenden als Extrakt bezeichnet. Eine schematische Darstellung eines SMB-Prozesses kann Abbildung 2.6 entnommen werden, bei welchem ein exemplarischer Stoff A eine geringe und ein Stoff B eine hohe Affinität zur stationären Phase aufweist.

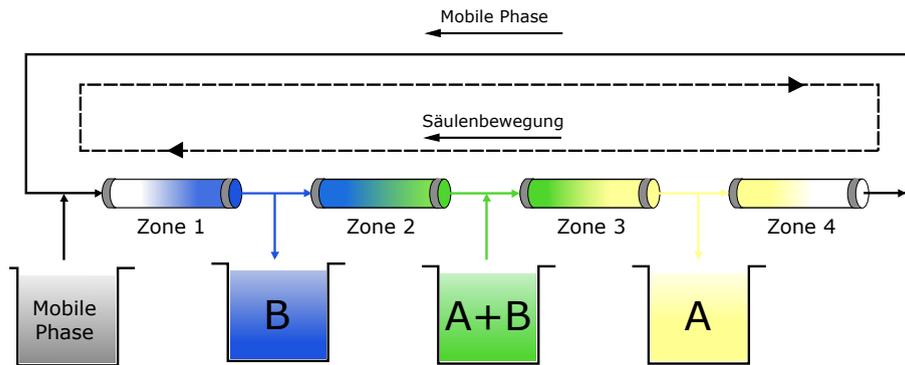


Abbildung 2.6.: Schematische Darstellung einer Simulated Moving Bed Chromatographie (SMB) in einer Konfiguration aus 4 Zonen. Das Prinzip beruht auf einer zyklischen Schaltung der Säulenpositionen entgegen der Flussrichtung der mobilen Phase. Ein binäres Stoffgemisch AB wird zwischen Zone 2 und 3 hinzugefügt. Hierbei zeigt Stoff A eine geringe und Stoff B eine hohe Interaktion mit der stationären Phase auf. Durch eine geeignete Schaltzeit dieser Säulenbewegung erfolgt eine zyklisch kontinuierliche Fraktionierung in die Stoffe A und B.

Ihren Ursprung findet die SMB in der Petrochemie, wo sie erstmals 1961 von Broughton und Gerhold großtechnisch eingesetzt wurde [86, 87]. Im weiteren Verlauf etablierte sich die Methode auch zunehmend in der Zuckerindustrie und für chirale Trennungen, bis sie auch in der Pharmaindustrie und Biotechnologie aufgrund der oben genannten Vorteile ein breites Interesse weckte [88]. Zu den größeren Limitationen einer klassischen SMB gehören jedoch ein hoher Optimierungsbedarf der Prozessparameter, der hohe technische Aufwand und die Limitation auf binäre Fraktionierungen. Letzteres Problem kann beispielsweise durch die Einführung weiterer Zonen überwunden werden [89, 90]. Ein Ansatz, um den technischen Aufwand einer SMB zu reduzieren, wurde experimentell beispielsweise durch die Reduktion auf 3 Zonen erzielt [91, 92]. Im Allgemeinen sind SMB-Prozesse für ihre Komplexität bekannt, da zahlreiche Parameter gleichzeitig optimiert werden müssen [93]. Im Kapitel 3.8.1 soll auf die in dieser Arbeit verwendeten Methoden der Prozessoptimierung eingegangen werden.

Eine interessante Anwendung hierbei, welche die SMB für die Prozessierung von Nanopartikeln nutzte, stammt von Satzer und Jungbauer, welche das Verfahren anwendeten, um funktionalisierte Partikel nach einem Beladungsschritt umzupuffern [94]. Im Gegensatz hierzu nutzt die vorliegende Dissertation jedoch die SMB für die Fraktionierung von Nanopartikeln mit verschiedenen Charakteristika. Die großen Herausforderungen hierbei Disziplin werden in Kapitel 2.6 besprochen.

2.5. Partikeltechnik

Die Klassierung von Partikelsystemen ist eine der zentralen Problemstellungen mit denen sich die mechanische Verfahrenstechnik befasst. Klassischerweise beschäftigt sich diese mit Pulversystemen und deren Fließverhalten für die Prozessverarbeitung, aber auch mit anderen partikelhaltigen Dispersionssystemen. Diese Dispersionssysteme bestehen aus den Einzelpartikeln, welche als die disperse Phase bezeichnet werden, und dem die Partikel umgebenden Medium, der sogenannten kontinuierlichen Phase [95, 96]. In fluidischen Systemen ist im Rahmen dieser Arbeit die kontinuierliche Phase mit der mobilen Phase aus Kapitel 2.3 analog. Die hieraus entwickelten Konzepte lassen sich auf Partikelsysteme im nanometrischen Maßstab anwenden. Alle multimolekularen Partikelsysteme bestehen in der Regel aus Einzelementen mit verschiedenen Größen oder hydrodynamischen Durchmessern, wodurch diese als ein polydisperses Kollektiv bezeichnet werden [97]. Hierzu im Gegensatz steht der Idealfall eines Partikelkollektivs, in dem alle Partikel eine identische Größe besitzen welches als monodisperses System bezeichnet wird.

2.5.1. Charakterisierung von Partikelsystemen

Ein polydisperses System, welches anhand der Partikelgröße charakterisiert wird, besteht aufgrund der großen Menge an Einzelpartikeln mit selbst infinitesimalen Unterschieden quasi aus einem nie vollständig identifizierbaren Partikelkollektiv. So besteht beispielsweise ein cm^3 gefüllt mit Partikeln mit einem Durchmesser von 10 nm aus etwa 10^9 Partikeln [98]. Aus diesem Grund müssen als eine analysierbare Größe definierte Partikelgrößenintervalle \bar{d}_p mit den Intervallgrenzen $d_{p,i}$ und $d_{p,i-1}$ wie folgt definiert werden [96]:

$$\bar{d}_p = \frac{d_{p,i} + d_{p,i-1}}{2} \quad (2.32)$$

Die Intervallgrenzen werden hierbei meist durch die Fraktionierungsgrenzen einer Anlage (wie beispielsweise die Porengröße einer Siebanlage) oder durch die Messgenauigkeit einer Analyseverfahren vorgegeben. Werden die Größen eines Partikelkollektivs auf diese Weise identifiziert, spricht man von einer Partikelgrößenverteilung (PSD) [99]. Eine hierbei weit verbreitete Darstellungsweise ist über die sogenannte Verteilungsdichte q_r . Der Index r gibt hierbei die Messeigenschaft, beziehungsweise Mengenart an, nach welcher die PSD aufgeschlüsselt wird. Die Indices für die verschiedenen Parameter werden in Tabelle 2.3 gezeigt [96].

Tabelle 2.3.: Auflistung der Indices r für eine Partikelgrößenverteilung

Index r	Messparameter	Abhängigkeit zum Partikeldurchmesser $\sim d_p^x$
0	Anzahl	0
1	Länge	1
2	Oberfläche	2
3	Volumen	3
i	Streuintensität	6

Aus dieser Tabelle ist ebenfalls ersichtlich, dass alle genannten Parameter von der Partikelgröße d_p ableitbar sind, und somit nur verschiedene Darstellungsvarianten dieser sind. Der Index i für die Streuintensität stellt hierbei lediglich eine indirekte Eigenschaft dar, hierauf soll in Kapitel 3.9.2 näher eingegangen werden. Die Verteilungsdichte q_r gibt hierbei den Anteil $n_{r,i}$ der Partikelmenge mit definiertem Durchmesser an der Gesamtmenge N_{ges} an, was in Gleichung 2.33 definiert und in Abbildung 2.7A illustriert ist [97, 100].

$$q_r(d_{p,i}) = \frac{n_{r,i}}{N_{ges}} \quad (2.33)$$

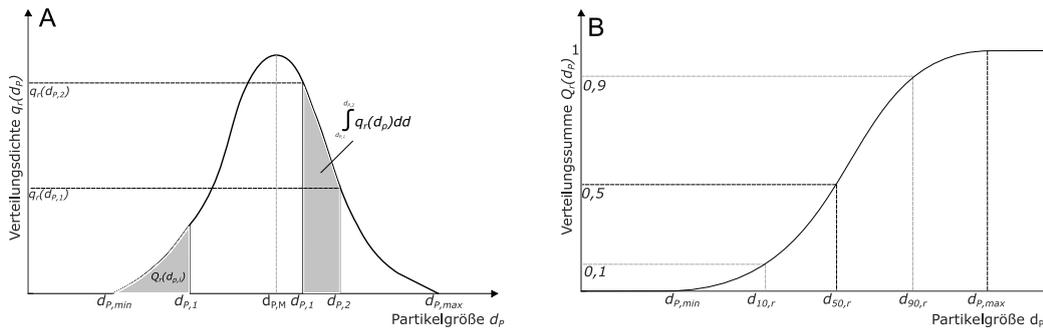


Abbildung 2.7.: Partikelgrößenverteilungsdigramme. A: Die Verteilungsdichte $q_r(d_p)$ zeigt den Anteil der Partikel mit dem Durchmesser $d_{p,i}$ an dem Partikelkollektiv. $d_{p,max}$ und $d_{p,min}$ zeigen hier die maximal beziehungsweise minimal ermittelte Partikelgröße an, während $d_{p,M}$ den Modalwert mit den höchsten Anteil zeigt. B: Die Partikelsummenverteilung ergibt sich aus der Integration der Verteilungsdichte. Die Werte $d_{10,r}$, $d_{50,r}$ und $d_{90,r}$ geben die jeweiligen Durchmesser an, an welchen 10, 50 oder 90 % des Partikelgesamtanteils erreicht wurden.

Hierbei ist die PSD in Abbildung 2.7A als stetige Darstellung gezeigt. Aufgrund von technischen Limitationen und der in Gleichung 2.5.1 gezeigten Beziehung werden die Größen meist in Intervallen aufgetragen, man spricht hier von einem Histogramm. Hierdurch ergibt sich die folgende Definition für die Datenpunkte unter Einbezug der Intervallbreite [97]:

$$q_{r,i}(d_p) = \frac{n_{r,i}}{N_{ges} \cdot (d_{p,i} - d_{p,i-1})} \quad (2.34)$$

Für die Indikation und Analyse des polydispersen Partikelgemisches ist in folge dessen

die Partikelsummenverteilung beziehungsweise Verteilungssumme Q_r eine wichtige Eigenschaft. Diese ergibt sich aus der Integration der Verteilungsdichte q_r , was in Gleichung 2.35 dargestellt ist. Durch diese Aufsummation erreicht Q_r bei einer vollständigen Betrachtung des Partikelgemischs einen Wert von 1 (siehe Gleichung 2.36)[96]:

$$Q_{r,i}(d_{p,i}) = \int_{d_{p,min}}^{d_{p,i}} q_{r,i}(d_{p,i}) dd_{p,i} \quad (2.35)$$

$$Q_r(d_{p,max}) = \int_{d_{p,min}}^{d_{p,max}} q_r(d_p) dd_p = 1 \quad (2.36)$$

Ein Beispiel einer solchen Summenverteilung ist in Abbildung 2.7B dargestellt. Ebenfalls sind in dieser Abbildung die Werte $d_{10,r}$, $d_{50,r}$ und $d_{90,r}$ zu sehen. Diese Werte geben die jeweiligen Durchmesser an, an welchen 10, 50 oder 90 % des Partikelgesamtanteils erreicht wurden. Der $d_{50,r}$ gibt hierbei den Median der entsprechenden Messgröße r an. Obwohl dieser Wert oft als Nenngröße der Partikelmenge genannt wird, gibt er keine Information über den Verlauf oder die Breite der PSD [98]. Weitere kann durch Einbezug der $d_{10,r}$ und $d_{90,r}$ -Werte in der Verteilungsweite, der sogenannten Span angegeben werden [101]:

$$Span = \frac{d_{90,r} - d_{10,r}}{d_{50,r}} \quad (2.37)$$

Aus den hier gezeigten Beziehungen kann die PSD eines Partikelsystems hinreichend identifiziert werden. Das folgende Kapitel beschäftigt sich auf dieser Grundlage mit der konsekutiven Betrachtung der Klassierung solcher Systeme, hier insbesondere mit der Größenfraktionierung.

2.5.2. Evaluation von Fraktionierungseigenschaften

Die Fraktionierung eines Partikelsystems beschäftigt sich mit der Fraktionierung eines solchen in mehrere Teile anhand einer Eigenschaft. Häufig handelt es sich bei dieser Eigenschaft um die Partikelgröße. Ein solcher Prozessschritt wird häufig nach der Synthese eines Produktionsprozesses nachgeschaltet, um eine charakteristische Partikelgrößenverteilung zu gewährleisten [100]. In diesem Falle soll von einer Klassifizierung in zwei Fraktionen mit der Größe d_s als Fraktionierungskriterium ausgegangen werden. Hierbei soll ein Partikelkollektiv in Form eines Aufgabegutes (im Folgenden als Feed bezeichnet) in eine sogenannte Grob- ($d_{p,i,grob} > d_s$) und eine Feinfraktion ($d_{p,i,fein} < d_s$) aufgeteilt werden, welche im weiteren Verlauf Grob- und Feingut genannt werden. Hierbei müssen die jeweiligen Massenanteile ν_x berücksichtigt werden, welche diese Produktströme annehmen [102]. Dies wird in den Gleichungen 2.38 bis 2.40 definiert.

$$\nu_{Grob} = \frac{m_{Grob}}{m_{Feed}} \quad (2.38)$$

$$\nu_{Fein} = \frac{m_{Fein}}{m_{Feed}} \quad (2.39)$$

$$\nu_{Grob} + \nu_{Fein} = 1 \quad (2.40)$$

Hierbei stellen die Größen m_{Grob} , m_{Fein} und m_{Feed} die jeweiligen Massenströme dar. Gleichung 2.40 setzt hierbei bei einer binären Fraktionierung voraus, dass das komplette Aufgabegut berücksichtigt wird [96]. Erfolgt eine theoretische vollständige Trennung anhand der Partikelgröße d_s , so wird von einer idealen Trennung gesprochen [102]. Eine solche Fraktionierung wird in Abbildung 2.8A gezeigt. Hierbei wurden die Massenanteile in Form der volumetrischen Verteilungsdichte q_3 aufgetragen.

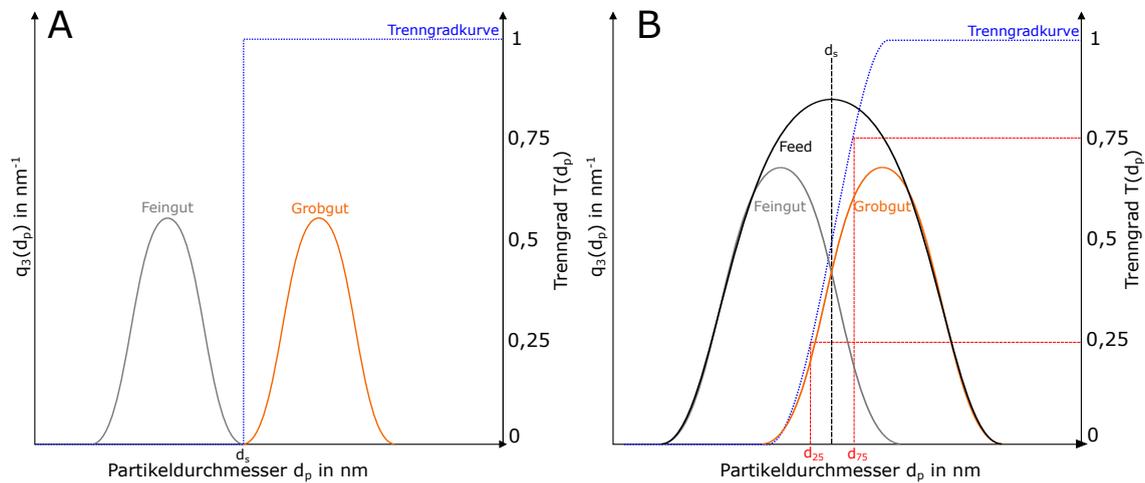


Abbildung 2.8.: Größenverteilungen mit zugehörigen volumetrischen Verteilungsdichten $q_3(d_p)$ über dem Partikeldurchmesser d_d von Grob- und Feingut einer bimodalen Größenfraktionierung anhand einer Fraktionierungsvoraussetzung d_s . Zusätzlich wird die zugehörige Trennkurve $T(d_d)$ der Fraktionierungen gezeigt. Zu dieser sind die Kennwert-Durchmesser d_{25} und d_{75} zuzuordnen, an welchen die Trennkurve die Werte 0,25 beziehungsweise 0,75 erreicht. A: ideale Trennung eines bimodalen Partikelkollektivs, B: reale Fraktionierung eines Partikelkollektivs mit einer durchgängigen Partikelgrößenverteilung.

Wie der Name bereits verlauten lässt, ist die ideale Trennung eher als Ausnahmefall zu betrachten und ist meist nur bei Partikelgemischen mit bereits einer sogenannten bimodalen Verteilung technisch vorstellbar (siehe Abbildung 2.8A) [96, 99, 103]. Den Regelfall bildet die sogenannte reale Fraktionierung, welche in Abbildung 2.8B dargestellt wird. Hierbei wird ersichtlich, dass bei einer realen Fraktionierung die Trenneigenschaft d_s nur bedingt eingehalten werden kann, und sich die Verteilungsdichten $q_3(d_p)$ von Grob- und Feingut überschneiden. Ein gängiges Maß, um die Effizienz einer Größenfraktionierung zu definieren, ist die Trennkurve, welche auch als Trenngradkurve, Teilungskurve oder

Tromp'sche-Kurve bezeichnet wird [96, 102, 104]. Die Trennkurve definiert sich aus den Quotienten des jeweiligen Anteils der Grobgut-Fraktion (siehe Gleichung 2.38) durch die Gesamtmenge:

$$T(d_p) = \frac{\nu_{Grob} \cdot q_{3,Grob}(d_p)}{\nu_{Grob} \cdot q_{3,Grob}(d_p) + \nu_{Fein} \cdot q_{3,Fein}(d_p)} \quad (2.41)$$

In Abbildung 2.8 sind die zugehörigen Trennkurven ebenfalls einzusehen. Hierbei wird ersichtlich, dass bei einer idealen Trennung eine Trennkurve als Stufenfunktion dargestellt werden kann, da Grob- und Feingut keine Überschneidungen aufweisen. Somit ist das Ziel einer realen Fraktionierung eine möglichst hohe Steigung zu erzielen, was als Trennschärfe bezeichnet wird. Eine Möglichkeit, um die Trennschärfe zu quantifizieren, ist über die Selektivität κ_t , welche wie folgt nach Eder definiert wird [96, 105]:

$$\kappa_t = \frac{d_{25}}{d_{75}} \quad (2.42)$$

Die Durchmesser d_{25} und d_{75} , welche ebenfalls in Abbildung 2.8 B gezeigt werden, sind die entsprechenden Partikelgrößen, an welchen die Trennfunktion $T(d_p)$ die Werte 0,25 beziehungsweise 0,75 erreicht. Hierbei ist zu erwähnen, dass je nach Anwendung auch alternative Partikeldurchmesser d_x als Grundlage zur Berechnung von κ_t verwendet werden können [96]. Die verschiedenen Qualitätseinordnungen der Klassierung von κ_t erfolgte durch Rumpf für den mikrometrischen Bereich [106]. Diese wird in der vorliegenden Dissertation als Grundlage für den nanometrischen Bereich übernommen und ist in Tabelle 2.4 aufgelistet [105]:

Tabelle 2.4.: Qualitätseinstufungen verschiedener Selektivität (κ_t) nach Rumpf [106]

κ_t	Qualitätseinstufung
0 bis 0,3	Unzureichende Fraktionierung
0,3 bis 0,6	Übliche/hinreichende technische Fraktionierung
0,6 bis 0,8	Scharfe technische Fraktionierung
0,8 bis 0,9	Analytische Fraktionierung
1	Ideale Fraktionierung

Im Folgenden soll diese Selektivität κ_t als Synonym als Maß der Trennschärfe dienen. Durch diese Einordnung kann die Qualität einer Fraktionierung bewertet werden. Die besondere Rolle der Fraktionierung von Nanopartikeln ist dabei eine junge wissenschaftliche Disziplin, welche im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

2.6. Nanopartikeltechnik

Die Nanotechnologie ist ein schnell wachsender Zweig der Wissenschaft, der große Fortschritte in verschiedenen Forschungsbereichen aufweist. Die Relevanz des Themas wurde erstmals 1960 durch Richard Feynman in einer Lesung mit dem Titel „there is plenty of room at the bottom“ publik [107], während der Titel *Nanotechnologie* erstmals 1974 durch Norio Taniguchi geprägt wurde [108]. Hierbei ist besonders das Thema der Nanomaterialien aufgrund ihrer abstimmbaren physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften mit verbesserter Leistung gegenüber größeren Dimensionen von besonderer Bedeutung [109]. Die Bausteine dieser wissenschaftlichen Disziplin sind die Nanopartikel. Nanopartikel sind als feste kolloidale Partikel mit einer Größe von 10 bis 1000 nm definiert und bieten viele Vorteile gegenüber größeren Partikeln, wie z.B. die Flexibilität in Struktur und Größe, Biokompatibilität, vielseitige Funktionalisierungsmöglichkeiten, ein erhöhtes Oberflächen-Volumen-Verhältnis und verbesserte magnetische Eigenschaften [110, 111]. Im Rahmen dieser Arbeit soll insbesondere eine Spezialform von Nanopartikeln näher untersucht werden, welche als MNPs bezeichnet werden. Diese zeigen eine rasant steigende Anwendung in vielen wissenschaftlichen Themen auf. Auf technischer Ebene werden MNPs zunehmend für die Sensorik [112], Trenn- und Extraktionstechniken [113, 114], Magnetlager [115], Katalyse [116, 117] und Abwasserbehandlung [118, 119] eingesetzt. Das wohl präsenteste als auch ambitionierteste Interessengebiet findet sich jedoch in der Medizintechnik, in welcher der Einsatz von MNPs große Beachtung findet. Hierzu zählt beispielsweise die radiologische Diagnostik [120]. Explizit werden hier MNPs in der Kernspinresonanz-Diagnostik (auch allgemein bekannt unter der englischen Abkürzung NMR für Nuclear Magnetic Resonance) verwendet, wo sie hochfrequentierte große NMR-Anlagen durch den Einsatz miniaturisierter Magnetresonanz-Analysegeräte ersetzen sollen [121, 122]. Dies erfolgt durch die Analyse von Biomarkern in Gewebe- und Flüssigkeitsproben, in welchen MNPs als Näherungssensoren fungieren, die die Spin-Spin-Relaxationszeit von Wassermolekülen in der Nähe der MNPs modulieren [121, 123]. Eine weitere Variante des diagnostischen Einsatzes von MNPs findet sich bei Immunoassays [124, 125] und Protein- [126] sowie DNA-Purifikationen [127, 128]. Hierzu werden die Oberflächen der MNPs entsprechend funktionalisiert, um entsprechende makromolekulare Produkte zu adsorbieren. Darauf folgend werden sie mit Hilfe eines Capture-Schrittes magnetisch abgetrennt, um die Zielprodukte aufzureinigen (analog zu Kapitel 2.2). Ein großes, weiteres Anwendungsgebiet ist die magnetische Hyperthermie, bei der der Einsatz von räumlich fokussierten Magnetfeldern in Kombination mit definierten MNPs eine sehr hohe und einzigartige Spezifität für die Tumorbehandlung bietet [129–131]. In diesem Verfahren kann die Effizienz der Tumorbestrahlung verbessert werden, indem MNPs in das zu zerstörende Gewebe eingebracht werden und hier gezielter angeregt werden können, um das Tumorgewebe thermisch zu schädigen [132]. Ein weiteres Forschungsgebiet ist die sogenannte Targeted-Drug-Therapie bei der durch eine geeignete Funktionalisierung, zum

Beispiel mit monoklonalen Antikörpern, oder anderen medizinischen Wirkstoffen, eine besonders hohe Spezifität für eine lokale Applikation von Wirkstoffen im Körper erreicht werden kann. Durch den Einsatz von MNPs kann hier durch eine magnetische Fixation in einen bestimmten Körpersegment eine Verbesserung dieser lokalen Wirkungsweise erfolgen [133–136]. Zu guter Letzt soll an dieser Stelle das noch sehr junge Forschungsgebiet der Gentherpaie erwähnt werden, in welcher MNPs als Mediatoren für den Erbgut-Einbau eine gut kontrollierbare Verwendung finden [137, 138].

Hieraus zeigt sich, dass der Einsatz von Nanopartikeln und auch insbesondere von MNPs einen zukunftsweisenden Technologiezweig darstellt. Ein wichtiger Qualitätsparameter ist hierbei eine möglichst enge PSD der Nanopartikel (siehe Kapitel 2.5.1) [139]. Als primärer Schritt wird diese in der Partikelsynthese erreicht, womit sich im folgenden Kapitel beschäftigt wird.

2.6.1. Nanopartikelsynthese

Die Synthese von Nanopartikeln hat insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten einen stetig steigenden Stellenwert eingenommen [140]. Grundsätzlich gibt es zwei Herangehensweisen bei der Synthese von Nanopartikeln: den Top-Down-Ansatz und den Bottom-Up-Ansatz [141]. Bei der Top-Down-Methode werden Bulk-Materialien in die Nanopartikel-Einzelfragmente zerlegt, während bei der Bottom-Up-Methode hingegen über molekulare Bausteine Cluster in nanometrischer Größe gebaut werden. Generell werden Top-Down-Ansätze gegenüber Bottom-Up Ansätze als nachteilhaft angesehen, da Verunreinigungen des Partikelsystems, beispielsweise durch das Mahlmittel, wahrscheinlicher sind [142]. Der wohl klassischste Ansatz der Nanopartikelsynthese ist die mechanische Zerkleinerung durch Mahlen [143]. Diese kann durch die reaktive Zerkleinerung ergänzt werden, bei der während des Mahlvorgangs eine chemische oder chemisch-physikalische Reaktion stattfindet. Die Partikelsysteme zeigen jedoch eine breite PSD und deutliche Aggregation [144]. Weitere Top-Down-Methoden sind die Nanolithographie [145], Laserablation [146] oder thermische Zersetzung [147]. Im Gegensatz hierzu werden Bottom-Up-Methoden eine gute Kontrolle über die Größen und Formen der Partikelsysteme zugeschrieben [144]. Zu diesen gehört beispielsweise die Mikroemulsion [148], in welcher ein Zwei-Phasen-System zur Herstellung von Nanopartikeln verwendet wird. Dazu wird eine Wasser-Öl-Mikroemulsion durch Dispersion von nanoskaligen Wassertröpfchen in einer Ölphase hergestellt, die durch Tensidmoleküle an der Grenzfläche stabilisiert wird [51]. Ein weiteres Verfahren ist die sogenannte Sol-Gel-Methode, in welcher kolloidale Feststoffe (Sol) mit einer gelösten Makromolekül-Komponente (Gel) zusammengebracht wird und aufgrund seiner Simplizität als eines der verbreitetsten Synthesemethoden gilt [141, 143]. Einen ähnlichen Ruf genießen die Co-Präzipitationsverfahren [51, 149]. Hierbei werden als Reagenzien zwei oder mehr wasserlösliche Salze verwendet, die miteinander reagieren. In der flüssigen Phase bilden sich ein oder mehrere Salze, die wasserunlöslich sind.

Wenn die Konzentration dieses Produkts das Löslichkeitsprodukt im Reaktionsmedium überschreitet, findet eine Ausfällung statt [150]. Insbesondere die zwei zuletzt genannten Methoden werden maßgeblich für die Synthese von den in Kapitel 2.6 genannten MNPs verwendet [143, 151]. Als ferromagnetische Bestandteile in MNPs werden vor allem Magnetit und Maghemit verarbeitet [152]. Aufgrund der nanometrischen Struktur weisen MNPs mit Magnetit/Maghemit-Anteilen sehr häufig wegen der kleinen Domänengrößen einen superparamagnetischen Charakter auf (siehe Kapitel 2.1.5) weshalb diese als Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) bezeichnet werden [153].

Prozessbedingt kann jedoch kein Verfahren eine völlig uniforme Partikelqualität erreichen. Beispielsweise ist es bei den genannten Syntheseverfahren nur bis zu einem gewissen Grad möglich, Partikel mit einer möglichst gleichen Partikelgröße und somit einer engen PSD zu erzielen, obwohl es sich hier um einen wichtigen Parameter handelt [154–156]. Aufgrund dessen werden im nächsten Kapitel die wichtigsten Fraktionierungsmethoden für den nanometrischen Bereich diskutiert.

2.6.2. Nanopartikel - Fraktionierungstechniken

Die vorliegende Dissertation wurde durch die Unterstützung des Schwerpunktprogramm 2045 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) ermöglicht. Dieses Verbundprojekt beschäftigt sich mit der hochspezifischen mehrdimensionalen Fraktionierung technischer Feinstpartikel, da der Bedarf an stetig besser dimensionierten Partikelsystemen wächst, die Technologie aber an seine Grenzen stößt. Sowohl für den molekularen als auch den zweistelligen Mikrometerbereich ($>10 \mu\text{m}$) sind eine Vielzahl großtechnischer Verfahren etabliert. Grund hierfür ist eine klare Abgrenzung und Kenntnis der wirkenden Kräfte, welche für eine Fraktionierung ausgeschöpft werden können. So sind für Fraktionierungsprozesse ab dem Mikrometerbereich vor allem Volumenkräfte von Bedeutung [157], während im Subnanometerbereich Brownsche Bewegung, Diffusion und Konvektion eine große Rolle spielen [24]. Bei Partikeln im Nanometer- und einstelligen Mikrometerbereich handelt es sich jedoch um einen mittleren Partikelgrößenbereich, in welchem eine komplexe Kräfteüberlagerung vorliegt ohne Dominanz eines einzelnen Effekts. Eine anschauliche Darstellung dieses Phänomens ist beispielsweise aus der Schwebstoff-Filtertechnik bekannt, in welcher der nanometrische Übergangsbereich als „most penetrating particle size“ bekannt ist, welcher in Abbildung 2.9 illustriert ist [15]:

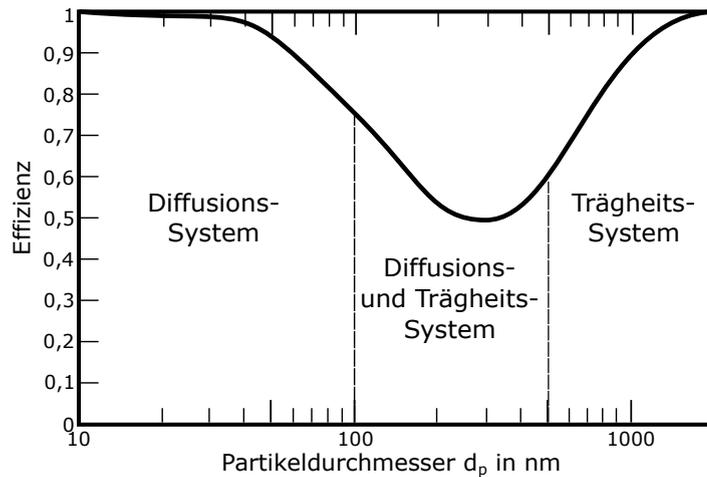


Abbildung 2.9.: Abscheideeffizienz nach Partikelgröße bei einem Luftfilter mit den jeweils maßgeblichen Fraktionierungskräften. Der kombinierte Zwischenbereich, in dem sowohl Diffusion als auch Trägheitskräfte signifikant sind, wird aufgrund der mangelnden Effizienz auch als „most penetrating particle size“ bezeichnet (adaptiert nach [15]).

Wie in der Abbildung zu sehen ist, sorgt die Überlagerung der vorherrschenden Kräfte für eine deutliche Reduktion der Reinigungseffizienz der Filter. Diese allgemeine Problematik lässt sich auf die meisten klassischen, gut erforschten Fraktionierungsprozesse im molekularen beziehungsweise makroskopischen Bereich übertragen. Aus diesem Grund ist ein aktueller Fokus der Forschung, zunehmend effiziente und verlässliche Fraktionierungsverfahren für diesen genannten Bereich zu erzielen, indem eine der wirkenden Kräfte amplifiziert und somit zur dominierenden Kraft gemacht wird. Zu den untersuchten Ansätzen zählen die Gelelektrophorese [158], akustische Fraktionierung [157], selektive Agglomeration [159, 160] sowie aerodynamische Linsen [161]. Zudem zeigt besonders die Größenfraktionierung von Nanopartikeln über SEC großes Potenzial [162]. Die gute Skalierbarkeit von Chromatographieprozessen bedingt das Potential für eine Anwendung im größeren Maßstab (siehe Kapitel 2.3). Bei SEC sind die Trenngrenzen jedoch durch die Porengrößen der verfügbaren Fraktionierungsmatrix limitiert. Außerdem ist die Größenfraktionierung auf Partikel unterschiedlicher Größe beschränkt. Darüber hinaus existieren naturgemäß auch weitere bereits bewährte Ansätze, wie die Membran- und Ultrafiltration [163, 164], bei welcher in gewissen Anwendungsbereichen jedoch Membran-Fouling ein großes Problem darstellt [165]. Ein verbreitetes Analyseverfahren für Nanopartikel-systeme ist die Feldflussfraktionierung (FFF) [166, 167]. Erstmals von Giddings erdacht, war dieses Verfahren ein Versuch, Erkenntnisse der Flüssigchromatographie auf Granulatmessungen zu übertragen [103, 168], was an späterer Stelle in diesem Kapitel weiter vertieft werden soll. Durch die Applikation einer Fluidkraft F_{fl} (siehe Kapitel 2.2) sollen in diesen Verfahren Partikel beispielsweise anhand ihrer Größe fraktioniert werden. Dies erfolgt in der Regel durch einen Flusskanal mit einem laminaren Strömungsprofil, anhand dessen Partikel mit entsprechenden Varianzen verschiedene Verweilzeiten aufweisen [103].

Eine wesentliche Beeinträchtigung dieser Prozessvariante sind jedoch die geringen Durchsätze, welche eine industrielle Applikation aktuell verhindern [169]. Da ein wesentlicher Forschungsfokus dieser Dissertation auf der Größenfraktionierung von Nanopartikel liegt, sind die genannten Fraktionierungsmethoden in Tabelle 2.5 nochmals zusammengefasst, zusammen mit den typischen Trennschärfen (siehe Kapitel 2.5.2) und aus der Literatur bekannten Größenbereichen des Durchsatzes.

Tabelle 2.5.: Übersicht verschiedener bekannter Größenfraktionierungsmethoden mit zugehörigen Größenbereichen des Durchsatzes und erzielten Trennschärfen. Der zur Trennschärfe zugehörige Probeindex gibt an, ob experimentell eine bimodales Gemisch zweier deutlich unterschiedlicher Partikelgrößen (B) oder einer Realprobe (R) verwendet wurde. Ferner wurde der durch die Literatur ersichtliche Nanopartikeldurchsatz angegeben, zusammen mit einer Bewertung der Skalierbarkeit (gut skalierbare Prozesse wurden mit einem Pfeil markiert).

Fraktionierungstechnik	Dimension	Trennschärfe (Probeindex)	Durchsatz	Referenz
Gelelektrophorese	50 - 300 nm	1 (B)	Analytisch	[158]
Ultraschall	1 - 5 μm	0,88 (R)	Analytisch (\uparrow)	[157]
Präzipitation	1 - 3 nm	0,7 (R)	Analytisch (\uparrow)	[105]
SEC	10 - 60 nm	0,8 (B)	Analytisch (\uparrow)	[162]
	1 - 3 nm	0,94 (B)	Analytisch	[170]
FFF	10 - 400 nm	1 (B)	Analytisch	[166, 171]
Ultrafiltration	20 - 500 nm	-	Analytisch (\uparrow)	[172]
Ultrazentrifugation	10 - 200 nm	0,8 (R)	Präparativ	[21]
	1 - 25 nm	0,35-0,75 (R)	Analytisch (\uparrow)	[173]

Anhand der gelisteten Trennschärfen in dieser Tabelle wird ersichtlich, dass viele der genannten Verfahren durchaus das Potenzial für technisch anwendbare Fraktionierungen aufweisen. Jedoch kann hieraus auch entnommen werden, dass die meisten bisher erforschten Verfahren zum aktuellen Zeitpunkt auf einen analytischen Durchsatz beschränkt sind. Insbesondere die Verfahren mit den potenziell größten Trennschärfen, FFF und Gelelektrophorese, erweisen sich für einen großtechnischen Einsatz als schwierig.

Eine deutliche Ausnahme in dieser Übersicht findet sich im wohl etabliertesten Verfahren für eine Nanopartikelfraktionierung, nämlich in der Ultrazentrifugation [174–176]. Diese wird hauptsächlich zur Fraktionierung von Feinstpartikeln nach Größe oder Dichte angewandt und ist bisher das dominierende Verfahren, welches Fraktionierungsdurchsätze über den analytischen Maßstab hinaus erreicht [177]. Bei diesem Verfahren wird durch eine starke Rotationsbewegung die Wirkung der Trägheitskräfte amplifiziert, um Sedimentationseffekte zu erzielen (siehe Gleichung 2.25). Bei nanometrischen kolloidalen Systemen kann hierdurch je nach Partikelgröße diese Kraft als dominierende Kraft wirken und somit eine Größen- oder Dichtefraktionierung erzielt werden [21]. Hierzu hatte bereits 1924 Svedberg die Relation der Sedimentationsrate θ_{sed} zu dessen Durchmesser über die

Stokes-Relation wie folgt definiert [178, 179]:

$$d_p = \sqrt{\frac{18 \cdot \eta_f \cdot s}{\rho_p - \rho_f}} \quad (2.43)$$

$$s = \frac{\theta_{sed}}{\omega_{cent} \cdot r_{cent}} \quad (2.44)$$

Hierbei stellen ρ_x die jeweiligen Dichten von Partikel beziehungsweise Fluid dar. Der Sedimentationskoeffizient s beinhaltet neben der eben genannten Sedimentationsrate auch analog zu Gleichung 2.25 die Rotationsfrequenz ω_{cent} und Abstand r_{cent} zum Zentrum der Zentrifuge. Der Einsatz von Ultra-Röhrenzentrifugen benötigt jedoch sehr hohe Drehzahlen von etwa 25000 bis 80000 Umdrehungen pro Minute [177, 180, 181], welche die maximale Hochskalierbarkeit begrenzen und einen hohen Energieeintrag erfordern [182]. Ferner sind lediglich bisher semikontinuierliche Fahrweisen bei Ultrazentrifugationsprozessen bekannt [21]. Daraus resultiert der Nachteil einer Sedimentablagerung in der Zentrifuge, welche die Verweilzeit der Partikel und damit die Abscheideleistung über die Prozesszeit reduziert, wodurch die Produktqualität auch während des Einsatzes variiert [175]. Ferner ist die Trennschärfe stark von der Feedmenge abhängig [21, 177].

Aus diesem Grund besteht nach wie vor ein Bedarf an gut skalierbaren Klassifizierungsmethoden. Beispielsweise ist der Einsatz der HGMS (siehe Kapitel 2.2) aufgrund der magnetischen Adressierbarkeit von MNPs eine weit verbreitete Anwendung für deren Aufbereitung [183, 184], da hier die Magnetkraft als dominierende Kraft eingesetzt werden kann. Hierdurch eignen sich solche Systeme als erster Capture-Schritt bei Feinstpartikelsystemen, beispielsweise für die Erzaufreinigung [185]. Auch in diesem Gebiet existieren einige semikontinuierliche HGMS-Prozessfahrweisen (Beispielsweise mit Karusell-Mechanismen [186]), die jedoch eine hohe mechanische Komplexität aufweisen. Ferner sind meist stärkere Magnetfelder über 1 T für die Separationsprozesse nötig [184]. Die größte Limitation in dieser Prozessfahrweise ist jedoch die geringe Größenselektivität innerhalb von para- und ferri-, beziehungsweise ferromagnetischen Partikelsystemen, sowie die Beschränkung auf solche. Um folglich eine HGMS für eine Größenfraktionierung anzuwenden, müssten den in flüssigen Partikelsuspensionen immer vorhandenen Diffusions-, Gravitations-, hydrodynamischen und Trägheitskräften weitere Kräfte überlagert werden, um weitere Einflussparameter zu erzielen. Durch die Verwendung eines überlagerten Magnetfeldes auf die bereits genannte FFF entwickelte sich das Verfahren der sogenannten magnetische Feldflussfraktionierung (mFFF) [187]. Diese Technik beruht auf der Konkurrenz zwischen der Magnetkraft, welche senkrecht zum Kapillarfluss wirkt und deren Größe proportional zur magnetischen Suszeptibilität der Partikel ist, und den hydrodynamischen Kräften und der Partikeldiffusion [24]. Da es sich bei der Magnetkraft um eine Volumenkraft handelt aber die fluidische Kraft lediglich eine lineare Abhängigkeit von der

Partikelgröße aufweist (siehe Kapitel 2.2), sollen hierdurch die Verweilzeitunterschiede amplifiziert werden. Eine Pionierleistung auf diesem Gebiet erfolgte 1996 von Ohara, welcher den Begriff Magnetchromatographie hierfür verwendete und somit an die vorhin genannten Ideen von Giddings anknüpfte [188, 189]. Bereits im selben Jahr übernahm Nomizu diesen Begriff, verwendete aber im Gegensatz zu Ohara eine kleine, mit magnetisierbaren Edelstahlkugeln gefüllte Chromatographiesäule als Fraktionierungskanal für die Aufarbeitung von MNPs [190]. In dieser Arbeit wurde das Verfahren jedoch nicht auf seine Effektivität als Größenfraktionierungsmethode untersucht, sondern lediglich der Einfluss auf die Retentionszeit (siehe Kapitel 2.3). Auch andere Arbeiten konnten bestätigen, dass durch den Einsatz einer engmaschigen, magnetisierbaren Matrix wesentlich geringere Magnetfeldstärken nötig waren, um deutliche Fraktionierungsergebnisse zu erzielen [191]. Analog zur FFF zeigt die mFFF jedoch gleiche Limitationen bezüglich geringer Durchsätze auf [187, 192]. Der Ansatz der magnetischen Chromatographie ist Ausgangspunkt dieser Dissertation, da hier die Vorteile von mFFF und HGMS, folglich die selektive Partikelfraktionierung, mit der Skalierbarkeit und Prozessvariabilität einer Chromatographie vereint werden können.

3. Material und Methoden

Im Folgenden sollen alle nötigen Materialien und Geräte sowie die verwendeten Analyseverfahren, welche für die Experimente dieser Arbeit nötig waren, dargelegt werden. Hierzu werden alle Verbrauchsmaterialien, Chemikalien und Geräte tabellarisch aufgelistet. Die verwendeten Nanopartikel sowie die Stahl-Mikropartikel, welche in der Chromatographiematrix zum Einsatz kamen, werden aufgrund ihres großen Stellenwertes danach genauer beschrieben. Anschließend werden die Versuchsaapparaturen in ihrem Aufbau detailliert dargelegt, sowie die darin genutzten Offline-Messmethoden und Datenanalysen. Am Ende des Kapitels folgt die Beschreibung der in-silico Methoden, welche für die Funktionsanalyse verwendet wurden.

3.1. Chemikalien und Verbrauchsmaterialien

Tabelle 3.1.: Verwendete Chemikalien

Chemikalie	Hersteller und Standort	Reinheit/ Konzentration
Aceton	Sigma Aldrich, St. Louis, USA	99.5 %
Dinatriumhydrogenphosphat	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	99,9 %
Ethanol	VWR International, Radnor, USA	99,9 %
Isopropanol	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	100 %
Natriumchlorid	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	≥99 %
Natriumhexametaphosphat	Sigma Aldrich, St. Louis, USA	≥96 %
Natriumhydroxid	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	99,5 %
Methanol	VWR International, Radnor, USA	99,9 %
Salzsäure	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	37 %
Salpetersäure	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	65 %
TRIS-Base	Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland	≥99,9 %
TRIS-Salzsäure	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland	≥99,9 %
Triton X-100	Thermo Fischer Scientific, Waltham, USA	1 %

Tabelle 3.2.: Verwendete Verbrauchsmaterialien

Artikel	Hersteller und Standort	Abmaße
Einwegküvetten	VWR International, Radnor, USA	Lichtweg: 10 mm
Einwegspritzen	Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland	Volumen: 1 mL, 5 mL, 10 mL, 20 mL
FEP-Kapillaren	VICI Jour, Schenkon, Schweiz	ø(außen): 3,175 mm, ø(innen): 1,59 mm
Laborflaschen	VWR International, Radnor, USA	Diverse Größen
Mikrotiterplatten	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen	Flachboden, 96 Kavitäten
PEEK-Kapillaren	CS-Chromatographie GmbH, Langerwehe, Deutschland	ø(außen): 1,59 mm, ø(innen): 0,25 mm
PEEK-Kapillaren	CS-Chromatographie GmbH, Langerwehe, Deutschland	ø(außen): 1,59 mm, ø(innen): 0,7 mm
Pipetten	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	Diverse Größen
Pipettenspitzen	VWR International, Radnor, USA	Diverse Größen
PTFE-Filterkappen	Diba Industries, Danbury, USA	Für Säulen-ø:3 mm Porengröße: 5 µm
Reaktionsgefäße	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	Volumen: 2 mL, 5 mL
Reaktionsgefäße	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Deutschland	Volumen: 0,5 mL, 1 mL, 2 mL
Mikrorückschlagventile	IDEX Health and Science, Oak Harbor, USA	Für PEEK-Kapillaren
Säulenfilterplatten	Diba Industries, Danbury, USA	ø:6,6 mm, Porengröße: 5 µm, 10 µm
Karbonplättchen	Agar Scientific Ltd, Stansted, Großbritannien	ø:12 mm
Quarzglasküvette	Malvern Instruments, Malvern, Großbritannien	Typ: ZEN2112
Zentrifugenröhrchen	Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen	Volumen: 15 mL , 50 mL

3.2. Geräteliste

Tabelle 3.3.: Verwendete Geräte

Geräte und Zubehör	Hersteller und Standort	Artikelname
3D-Drucker	Stratasys, Rehovot, Israel	Mojo
3D-Drucker	Stratasys, Rehovot, Israel	Objet EDEN 260VS
AGM	Princeton Measurements Corporation, Princeton, USA	2900 Micro Mag
Analysewaage	OHAUS Co., Parsippany, USA	Adventurer AX224
Audioverstärker	FG-Elektronik, Nürnberg, Deutschland	500 Watt Sinus POWER-FET
Elektronenmikroskop	Philips, Amsterdam, Niederlande	XL30 ESEM-FEG
Entmagnetisierungss- spule	Magnet-Physik Dr. Steingroever GmbH, Köln, Deutschland	EM-60
FPLC-System	Cytiva, Chicago, USA	Äkta purifier 100
Funktionsgeber	Rigol DG1022, Rigol Technologies Inc., Peking, China	
Hall-Sonde	Magnet-Physik Dr. Steingroever GmbH, Köln, Deutschland	FH 31/4
ICP-Spektrometer	PerkinElmer, Waltham, USA	OptimaTM 8000
Labornetzteil	Distrelec Group AG, Uster, Schweiz	320-KA3005D
Labornetzteil	Manson Engineering Industrial Ltd, Hong Kong	SSP8160
Magnetrührer	Heidolph Instruments GmbH & CO. KG, Schwabach, Deutschland	MR 3004 Safety
Mikrotiterplatten- photometer	PerkinElmer, Waltham, USA	Multimode Plate Reader
Amperemeter	Mastech Group LLC., Brea, USA	MY64
Amperemeter	Conrad Elektronik SE, Hirschau, Deutschland	Voltcraft VC175
Partikelanalysator	Ankersmid, Nijverdal, Niederlande	CL100-S
pH-Meter	WTW, Weilheim, Deutschland	inoLab pH Level 2
Reinstwassersystem	Sartorius AG, Göttingen, Deutschland	Arium H ₂ O Pro
SMB-Anlage	Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Berlin, Deutschland	Azura Lab SMB System
Spritzenpumpe	Harvard Apparatus, Cambridge, USA	Pico Plus
Spritzenpumpe	CETONI GmbH, Korbußen, Deutschland	neMESYS 290N
Stromzähler	EM-3000	BASETech, Hirschau, Deutschland
Trockenschrank	Memmert GmbH und Co.KG, Schwabach Deutschland	
Ultraschallbad	Branson Ultrasonic Corporation, Danbury, USA	Branson 2200
UV-Analysegeräte der SMB-Anlage	Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Berlin, Deutschland	UVD 2.1L
Zetasizer (DLS-Analysegerät)	Malvern Instruments, Malvern, Großbritannien	ZetaSizer Nano ZSP

3.3. Nanopartikel-Proben

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war die mehrdimensionale Fraktionierung von Nanopartikeln, genauer gesagt Fraktionierung von Nanopartikeln nach ihrer Größe sowie ihrer magnetischen Suszeptibilität. In beiden Fällen ist durch ein äußeres Magnetfeld auf die Partikel einwirkende magnetische Moment für den Fraktionierungserfolg entscheidend. Aus diesem Grund wurden vorzugsweise Nanopartikelsysteme verwendet, die durch einen Massenanteil an Eisenoxiden gute magnetische Eigenschaften aufweisen. In den Fraktionierungsexperimenten mit der magnetischen Suszeptibilität als Trennmerkmal lagen in den eingesetzten Partikelmischungen neben einer dieser MNPs-Varianten zudem rein diamagnetische Silikatpartikel vor. Eine Auflistung der verwendeten Nanopartikel ist in Tabelle 3.4 gegeben.

Tabelle 3.4.: Nanopartikelproben

Markenname	Nenngröße n. Hersteller	Zusammensetzung	Hersteller und Standort
PVA-Magnetpartikel	-	Magnetit in PVA-Beschichtung	Chemagen Biopolymer Technology, Baesweiler, Deutschland
Nanomag-D-spio	100 nm	Magnetit-Dextran-Cluster	Micromod Partikeltechnologie GmbH, Rostock, Deutschland
Synomag	50 nm	Maghemit-Dextran-Core-Shell	Micromod Partikeltechnologie GmbH, Rostock, Deutschland
Nanomag-D	250 nm	Magnetit-Dextran-Core-Shell	Micromod Partikeltechnologie GmbH, Rostock, Deutschland
Sicastar	50 nm	Silikat	Micromod Partikeltechnologie GmbH, Rostock, Deutschland
Sicastar	100 nm	Silikat	Micromod Partikeltechnologie GmbH, Rostock, Deutschland

Die technische Bedeutung von MNPs wurde in Kapitel 2.6 ausgiebig dargelegt. Auch die in Tabelle 3.4 gelisteten Silikat-Partikel zeigen interessante Anwendungsgebiete, beispielsweise in der DNA-Aufreinigung oder der Biotechnologie [193, 194]. Alle Nanopartikel wurden als stabile Suspension in Reinstwasser gelagert. Für einen Einsatz in den magnetischen Chromatographieprozessen wurden diese Suspensionen mit einem 1 mM Tris(hydroxymethyl)-Aminomethan (TRIS)-Puffer mit einem pH von 9,5 auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Auf die Pufferwahl soll in Kapitel 4.1.2 eingegangen werden. Eine Ausnahme bilden hierbei die Polyvinylalkohol (PVA)-Magnetpartikel, welche zu Beginn der Dissertation verwendet wurden. Diese wurden mit einem 20 mM Natriumphosphat-Puffer mit einem pH von 6,5 verdünnt. Anschließend wurde letztere Suspension

in einem Ultraschallbad vorbehandelt und mit einem Spritzenfilter mit einer Porengröße von 450 nm vorgefiltert, um größere Agglomerate auszuschließen.

3.3.1. Matrix-Material

Der zu Grunde liegende Fraktionierungsmechanismus liegt in der magnetischen Interaktion externer Magnetfelder mit den Nanopartikeln. Um diesen Effekt zu verstärken, wurde die Erzeugung starker magnetischer Feldgradienten durch den Einsatz einer magnetisierbaren Chromatographiematrix genutzt. Hierzu wurden im Verlauf dieser Arbeit mehrere Matrixmaterialien verwendet. Für eine verlässliche Packungsqualität der Chromatographiematrix werden möglichst kugelförmige Stahlpartikel mit einer Größe von 10 bis 50 μm benötigt. Diese Eigenschaften werden von Druckmaterialien für die 3D-selektive Laser-Verschmelzung (SLM) aus der additiven Fertigung erfüllt. Die in dieser Arbeit verwendeten Matrixmaterialien sind in Tabelle 3.5 aufgelistet.

Tabelle 3.5.: Chromatographie-Matrixmaterialien

Name	Charge	Hersteller	Massenanteil in %					
			Fe	C	Cr	Co	Mn	Ni
SRA-150	W140401E	H.C. Stark	83,95	0,16	12,5	-	0,17	-
TruForm 316-3	FE-217	Praxair	68,1		16,66	0,01	0,51	11,31
TruForm 174-2	15	Praxair	76,01		15,67	3,19	0,02	4,06

Ferner wurde für eine Negativ-Kontrolle eine Matrix aus Polymethylmethacrylat (PMMA) (microParticels GmbH, Berlin, Deutschland) als Chromatographiematerial verwendet. Dieses hatte eine monodisperse sphärische Partikelform mit einem Durchmesser von 17 μm . Um die hier gezeigten Materialien als Chromatographiematrix zu verwenden, mussten diese in die in Kapitel 3.4 beschriebenen Säulensysteme eingepackt werden. Der hierzu nötige Vorgang wird im kommenden Kapitel 3.4.1 erläutert.

3.4. Chromatographie-Säulenaufbau

Für die Durchführung der magnetischen Flüssig-Chromatographieexperimente wurden im Verlauf der Arbeit mehrere Säulensysteme verwendet. In frühen Untersuchungsstadien der magnetischen Größenfraktionierung wurde zunächst eine Stahl-Chromatographiesäule mit einer Chromatographiebettlänge von 12 cm und einen Innendurchmesser von 3 mm verwendet. Um größere Kontaminanten oder Partikelagglomerate auszuschließen, wurden je zwei Polytetrafluorethylen (PTFE)-Filterplatten mit einer Porengröße von 1 μm sowohl am Ende als auch am Anfang des Chromatographiebettes eingefügt. Um einen Abschirmungs- oder Interaktionseffekt des stählernen Außenmaterials in späteren Experimenten auszuschließen, wurden im Laufe der Arbeit die Stahlsäulen durch Borosilikat-Glassäulen der Omnifit BenchMark-Serie ersetzt. Diese wiesen eine Chromatographie-Bettlänge von 10 cm und ebenfalls einen Innendurchmesser von 3 mm auf. Hierbei bestand der Schutz vor Agglomeraten aus zwei PTFE-Fritten mit einer Porengröße von 5 μm , welche in den Endstücken der Glassäule fest verankert waren. Für die Umsetzung des Prozesses als kontinuierliches Verfahren wurden im späteren Forschungsverlauf größere Borosilikat-Chromatographiesäulen der Serie Omnifit EZ: Solvent Plus herangezogen. Diese hatten einen Innendurchmesser von 6,6 mm und eine Chromatographie-Bettlänge von 12 cm. Der Agglomeratschutz bestand hierbei aus PTFE-Filterplatten, wahlweise mit einem Porendurchmesser von 5 oder 10 μm . Eine Übersicht der verschiedenen Säulensysteme ist in Tabelle 3.6 zu finden.

Tabelle 3.6.: Verwendete Chromatographiesäulen

Material	Hersteller und Standort	Innen- ϕ	Gesamtlänge	Bettlänge
Borosilikatglas	Diba Industries, Danbury, USA	3 mm	130 mm	100 mm
Borosilikatglas	Diba Industries, Danbury, USA	6,6 mm	150 mm	120 mm
Stahl	-	3 mm	140 mm	120 mm

Im Folgenden wird der Packungsvorgang dieser Säulen mit den in Kapitel 3.3.1 vorgestellten Matrixmaterialien genauer beschrieben.

3.4.1. Packungsvorgang

Die Packungsqualität einer Chromatographie-Matrix ist ein bedeutender Faktor für deren Fraktionierungseigenschaften. Für einen verlässlichen, reproduzierbaren Fraktionierungsvorgang wird aus diesem Grund eine möglichst homogene Chromatographiematrix angestrebt. In dieser Arbeit zeigten die verwendeten Matrixmaterialien eine runde Partikelform auf. Deshalb wäre als Idealpackung eine kubisch-zentrierte Kugelpackung erstrebenswert. Aufgrund polydisperser Partikelgrößen und Formen, den daraus resultierenden sterischen Behinderungen, sowie unterschiedlichen Sinkgeschwindigkeiten, ist eine solche Packung jedoch nur bedingt realisierbar. Hierdurch kann es beispielsweise zur Kanalbildung oder

lokalen Rückvermischungsräumen kommen, welche die Fraktionierungsleistung beeinträchtigen können. Diese genannten Effekte müssen aus diesem Grunde minimiert werden. Zunächst wurde ein heterogenes Methanol-Matrixmaterial-Gemisch, ein sogenannter Slurry, erstellt. Von diesem wurde nach einem händischen Aufschütteln mit einer Pipette der trübe Methanol-Überstand abgeschöpft, um Verunreinigungen und Abriebe zu entfernen. Dieser Vorgang wurde dreimal durchgeführt. Je nach Säulenausführung wurden verschiedene Säulenpackungsmethoden angewandt. Die Säulen mit einem Innendurchmesser von 3 mm wurden zu diesem Zweck auslaufseitig an eine Spritzenpumpe angeschlossen, welche durch Aufziehen einer Spritze einen Unterdruck erzeugte. Während der Zugabe des Slurry konnte somit das überschüssige Methanol abgezogen werden. Hierbei war eine stoßartige Zugabe des Slurry nötig, um Partikelgrößenschichtungen durch Sedimentationsunterschiede zu vermeiden. Dieser Vorgang wurde wiederholt bis ein vollständiges Chromatographiebett vorhanden war. Bei der größeren Säulenvariante mit 6,6 mm konnte das überschüssige Methanol oberhalb der Packung durch eine Pipette entfernt werden. Durch einen variablen Stempel konnten minimale Abweichungen in der Betthöhe ausgeglichen werden. Zur Finalisierung wurden die Säulen unabhängig ihrer Bauart an eine präparative experimentelle Proteinaufreinigungschromatographie (FPLC)-Station angeschlossen und unter graduell zunehmenden Fluss komprimiert. Die maximalen Flussraten betragen hier 0,5 mL/min bei den Säulen mit einem Innendurchmesser von 3 mm beziehungsweise 8 mL/min bei der 6,6 mm-Variante. Nach der finalen Verdichtung wurde gegebenenfalls weiterer Slurry hinzugegeben und erneut verdichtet. Nach Fertigstellung der Säulen wurden diese mit Hilfe des in Kapitel 3.7 beschriebenen Laboraufbaus in Hinblick Ihrer Eignung für einen Fraktionierungsvorgang analysiert. Dies erfolgte anhand der in Kapitel 2.3 beschriebenen Asymmetriestimmung mittels einer 1 % (*v/v*) Acetonlösung in dreifacher Ausführung. Hierbei wurde ein Asymmetriewert von 1,6 als Maximum für eine geeignete Fraktionierungssäule gewählt. Die hierdurch erstellten Säulen dienten als wichtigstes Instrument für die durchgeführten Fraktionierungsversuche. Im Folgenden soll das grundsätzliche Verfahren zur Fraktionierung von Nanopartikeln, inklusive der verschiedenen Betriebsmodi erläutert werden.

3.5. Fraktionierungsprinzip der magnetischen Chromatographie

In der vorliegenden Dissertation wurde mit der magnetischen Chromatographie eine neuartige Methode der Flüssigchromatographie evaluiert und etabliert. Das grundlegende Fraktionierungsprinzip ist hierbei mit dem der Magnetseparation verwandt (siehe Kapitel 2.2). Auch hier ist die Kräfteüberlagerung von Magnet-, Fluid- und Diffusionskraft maßgeblich. Insbesondere sind die Magnetkraft aufgrund eines äußeren Magnetfeldes und die Fluidkraft aufgrund des Volumenstroms die zwei maßgeblichen Prozessgrößen, welche für die Prozesskontrolle verwendet werden können. Abbildung 3.1 zeigt anhand der Verhältnisse im Bereich eines Einzeldrahts eine vereinfachte Darstellung der Bedingungen innerhalb einer magnetischen Chromatographiesäule in Form von Einzeldrahtmodellen, welche mit der Software COMSOL erstellt wurde (siehe Kapitel 3.10). Die hierzu gehörigen Modellparameter sind im Anhang E zu finden.

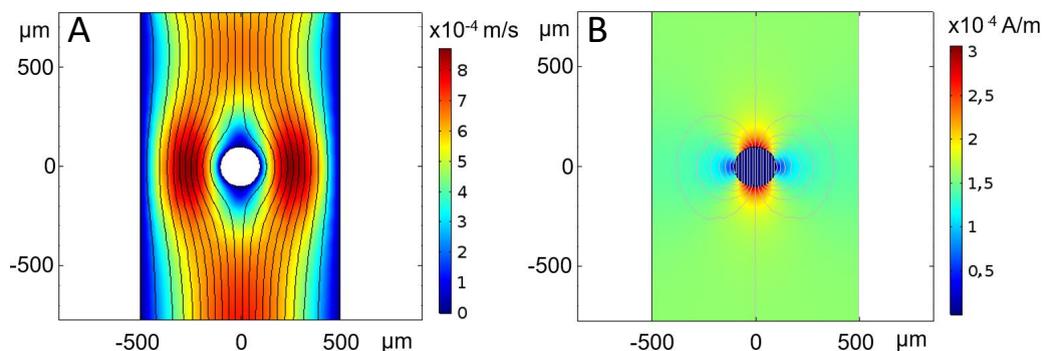


Abbildung 3.1.: Simulierte strömungs- und Magnetfeldverteilungen in der Nähe eines zylindrischen Drahtes. A: Fließgeschwindigkeiten der mobilen Phase, B: Magnetfeldverteilung, welche durch ein homogenes äußeres Magnetfeld parallel zur Flussrichtung appliziert wird.

Die linke Abbildung zeigt das Strömungsprofil um einen Zylinder mit 20 µm Durchmesser, wobei die Geschwindigkeit durch die Farbskala dargestellt ist. Bei einer mittleren Geschwindigkeit von $5 \cdot 10^{-4}$ m/s bildet sich ein laminares Strömungsprofil mit einer nahezu stagnierenden Zone um den Zylinder aus. Das rechte Diagramm zeigt die Magnetfeldverteilung um den magnetisierbaren Draht bei einem moderaten Hintergrundmagnetfeld von $1,591 \cdot 10^4$ A/m (20 mT), wobei die lokale Magnetfeldstärke wiederum durch die Farbskala angezeigt wird. Aus dem Vergleich der beiden Plots wird deutlich, dass die Magnetisierung des Drahtes in der vorgegebenen Längsanordnung zwischen der Strömung und der äußeren Magnetfeldrichtung zwei Bereiche erhöhter Magnetfeldstärke bildet, die ferro-, ferri- und paramagnetische Nanopartikel in Richtung der Zonen mit niedriger Strömungsgeschwindigkeit anziehen. Dies wiederum hat zur Folge, dass Partikel mit einer höheren magnetischen Beeinflussbarkeit, beispielsweise durch eine erhöhte Suszeptibilität oder Größe, mit einer verstärkten Häufigkeit in die Bereiche gezogen werden, in welcher eine geringe Fließgeschwindigkeit vorliegt. Die Diffusionskraft wiederum hat die Funktion, Partikel in unmittelbarer Nähe des Drahtes in Suspension zu halten, um eine permanente

Separation zu vermeiden. In einer Fraktionierungsmatrix, welche aus einer großen Vielzahl solcher Elemente besteht, hat dies die Konsequenz, dass Partikel mit einer höheren magnetischen Beeinflussbarkeit eine größere Verweilzeit innerhalb der Chromatographiesäule besitzen. Dieses Verfahren ist in Abbildung 3.3 als Betriebsmodus A schematisch dargestellt. Voraussetzung dieser Prozessverfahrensweise ist, dass die Magnetkraft nicht über die Summe von Fluid- und Diffusionskraft dominiert. In diesem Falle würde keine dauerhafte Anhaftung der Partikel an der Drahtoberfläche resultieren, wie es bei der klassischen Hochgradienten-Magnetscheidung der Fall ist (siehe Kapitel 2.2). In Abbildung 3.2 ist das Kräftegleichgewicht zwischen den kontrollierbaren Prozessgrößen der Fluidkraft und Magnetkraft qualitativ dargestellt.

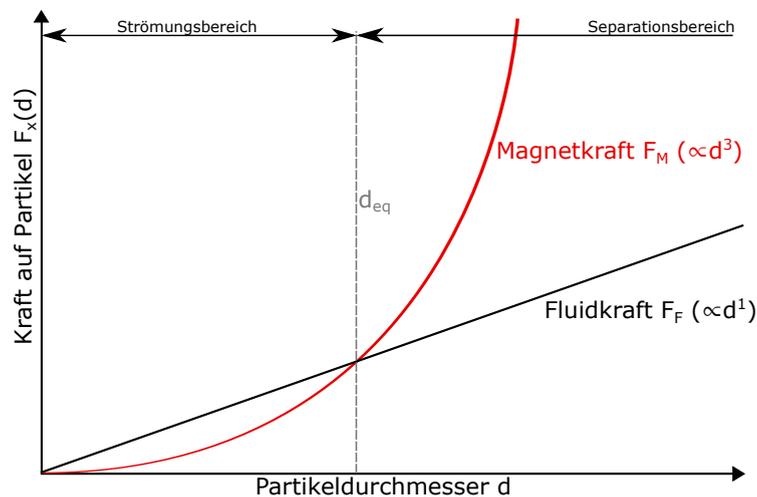


Abbildung 3.2.: Schematische Darstellung der Konkurrenz von Magnetkraft F_M und Fluidkraft F_F in der magnetischen Chromatographie. Unterhalb einer Partikelgröße d_{eq} liegt eine strömungsdominierte Prozessfahrweise vor, während über dieser Größe eine Separation der Partikel aufgrund der Magnetkraft vorliegt.

Anhand dieser Abbildung ist zu sehen, dass aufgrund des linearen Zusammenhangs der Fluidkraft (siehe Gleichung 2.26) und der kubischen Abhängigkeit der Magnetkraft (siehe Gleichung 2.23) eine Partikelgröße d_{eq} existiert, bei der die beiden Kräfte dem Betrag nach gleich sind. Hierbei ist zu erwähnen, dass es sich um eine gemittelte, qualitative Betrachtung handelt, da innerhalb der Fraktionierungsmatrix starke lokale Unterschiede des Strömungs- und Magnetfelds existieren. Für Partikel mit einer Größe unterhalb d_{eq} liegt ein strömungsdominierter Prozesszustand vor, für den das oben beschriebene Fraktionierungsprinzip mit konstanten Betriebsbedingungen und unterschiedlichen Verweilzeiten angewendet werden kann. Oberhalb dieser Partikelgröße beginnt der Bereich, in dem eine Separation der Partikel an der Matrix aufgrund der Magnetkraft stattfindet. Hier besteht die Möglichkeit einer alternativen Prozessfahrweise, die ebenfalls in dieser Dissertation

untersucht wurde: anstatt eine Varianz der Verweilzeit der Partikel anhand des konstanten, internen Kräfteverhältnisses zu erzielen, größere Partikel beziehungsweise Partikel mit höherer magnetischer Suszeptibilität temporär an der Matrix fixiert werden, um sie in einen Folgeschritt durch eine Reduktion der externen Magnetkraft und/oder einer Steigerung der Fluidkraft durch Erhöhung des Volumenstroms wieder in die Strömungsphase zu überführen. Diese Prozessvariante ist in Abbildung 3.3 als Betriebsmodus B schematisch dargestellt.

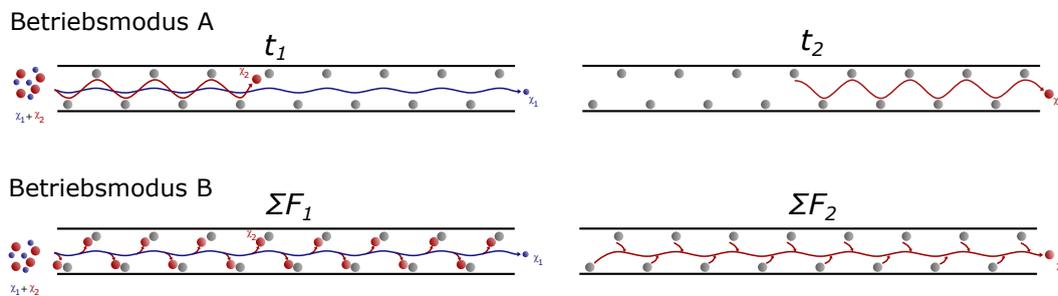


Abbildung 3.3.: Schematische Darstellung der Betriebsmodi für eine magnetische Chromatographie für eine Fraktionierung von Partikeln anhand ihrer magnetischen Adressierbarkeit. Betriebsmodus A zeigt hierbei einen Fraktionierungsmechanismus, welcher anhand der Konkurrenz einer konstanten Magnet- und Fluidkraft eine Retardierung von Partikeln mit einer höheren magnetischen Beeinflussbarkeit zur Folge hat. Hierdurch erfolgt eine Fraktionierung durch verschiedene Verweilzeiten t_1 und t_2 der beiden Partikeltypen. Betriebsmodus B zeigt eine temporäre Separation von Partikeln mit einer höheren magnetischen Adressierbarkeit, um diese in einem Folgeschritt durch eine Änderung des Kräftegleichgewichts, beispielsweise durch Entfernung des externen Magnetfeldes oder Erhöhung der Fluidkraft, wieder zu resuspendieren.

Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung von Betriebsweise B ist hierbei eine geringe Remanenz des Matrixmaterials. Ist diese zu hoch, ist die Kontrollierbarkeit der Magnetkräfte durch Entfernung eines externen Magnetfeldes eingeschränkt, was zu einer permanenten Fixierung von Nanopartikeln mit einer hohen magnetischen Adressierbarkeit führt.

Nach der Beschreibung des grundlegenden Prinzips des Fraktionierungsprozesses wird im Folgenden der experimentelle Laboraufbau zur Durchführung der Fraktionierung beschrieben.

3.6. Magnetfeldquelle

Für die variable Magnetisierung der Chromatographiematrix kam ein regelbares homogenes Magnetfeld mit axialer Feldausrichtung hinsichtlich der Chromatographiesäule zum Einsatz. Dieses wurde durch eine selbst konstruierte und gefertigte Helmholtz-Spulenordnung aus vier Spulen erzielt, wobei die Auslegung der Spulen anhand der in Kapitel 2.1.4 angeführten Beziehungen erfolgte. Die Fertigung der Spulenkörper erfolgte mittels eines 3D-Filamentdruckers. Der Kupferdraht wurde über einen Spulenwickler manuell appliziert, wobei jedoch eine sogenannte wilde Wicklung nicht vermeidbar war. Die einzelnen Spulen wurden über ein ebenfalls 3D-gedrucktes Stecksystem miteinander verbunden. Die technischen Parameter des Spulensystems sind in Tabelle 3.7 aufgelistet, während die genaue Dimensionierung in Abbildung 3.4 dargestellt ist.

Tabelle 3.7.: Parameter der Helmholtz-Spulenordnung

Parameterbezeichnung	Index	Wert mit Einheit
Anzahl der Windungen der äußeren Spulen	N_1	300
Anzahl der Windungen der inneren Spulen	N_2	172
Füllfaktor	F_w	0,73
Leiterdurchmesser (Kupferdraht)	d_l	0,7 mm
Gesamtspulenlänge	$l_{s,ges}$	11,3 cm
Spuleninnenradius	r_i	3 cm
Spulenaußenradius	r_a	4,58 cm
Mittlerer Radius	r_m	3,79 cm

Der gezeigte Aufbau wurde hierzu in vierfacher Ausführung für die Verwendung im Mehrsäulensystem erstellt. Auf die genaue magnetische Charakterisierung und Eignung dieses Aufbaus wird in Kapitel 4.1.3 genauer eingegangen. Die erforderliche Bestromung der Helmholtz-Spulen erfolgte je nach Projektfortschritt auf zweierlei Weise. Zum Einen wurde jede Spule mit einem Audioverstärker verbunden, welcher ein elektrisches Signal eines digitalen Funktionsgebers umsetzte (siehe Abbildung 3.5A). Diese Anordnung wurde genutzt, um den Einfluss zeitlich variabler, beziehungsweise zyklisch alternierender Magnetfelder zu untersuchen. Zum Anderen erfolgte die Bestromung im späteren Projektverlauf durch Labornetzgeräte, welche eine maximale Gleichstromleistung von 5 A bei 30 V lieferten (siehe Abbildung 3.5B).

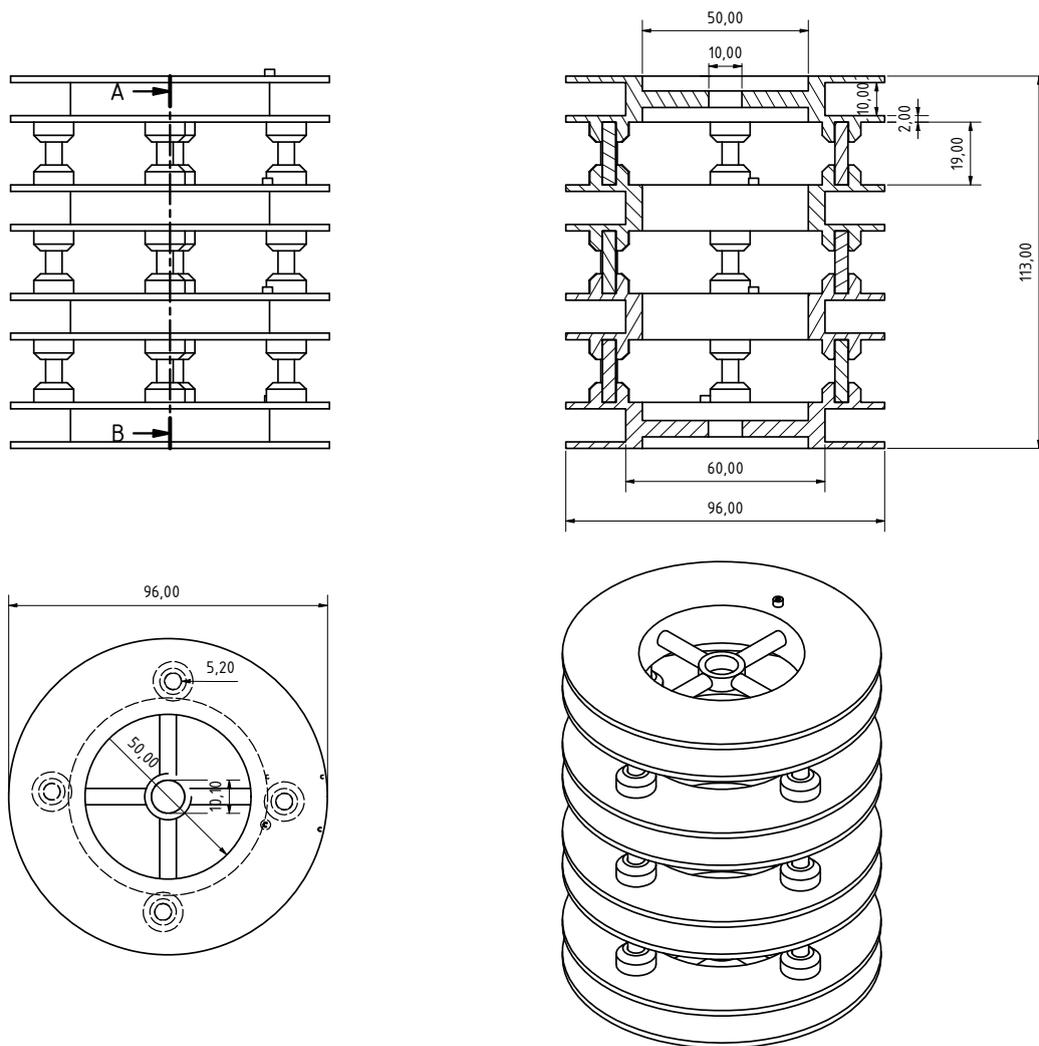


Abbildung 3.4.: Dimensionierung der Helmholtz-Spulenkörper für die Erzeugung des axial homogenen Magnetfeldes für die Magnetisierung des Matrixmaterials. Alle Abmaße werden in mm angegeben.

Anhand dieses Aufbaus konnten magnetische Flussdichten bis zu 18 mT im axialen Zentrum generiert werden. Eine nähere Charakterisierung des Magnetfeldes erfolgt ebenfalls in Kapitel 4.1.3. Die Abwärme der Spulen wurde durch Luftkühlung abgegeben. Die Limitation bildeten hierbei maßgeblich die Spulenkörper, welche aus einem Kunststoffilament gefertigt waren und bei hohen Stromstärken der Abwärmeentwicklung nicht standhalten konnten.

Durch diesen Aufbau konnte ein kontrollierbares Magnetfeld auf eine Chromatographiesäule appliziert werden. Dies konnte genutzt werden, um den Einfluss verschiedener Magnetfelder auf eine magnetische Fraktionierung von Nanopartikeln zu untersuchen. Im folgenden Kapitel wird die Realisierung einer magnetischen Chromatographie im Batchverfahren dargelegt.

3.7. Einzelsäulensystem

Im Folgenden soll der Prozessaufbau des magnetischen Chromatographieverfahrens im Einzelsäulenmodus erklärt werden. Die in Kapitel 3.4 beschriebenen Chromatographiesäulen wurden hierzu in ein FPLC-System integriert. In Abbildung 3.5 sind je nach Ausführung die Prozessschemata sowie eine Fotografie des Laboraufbaus gezeigt.

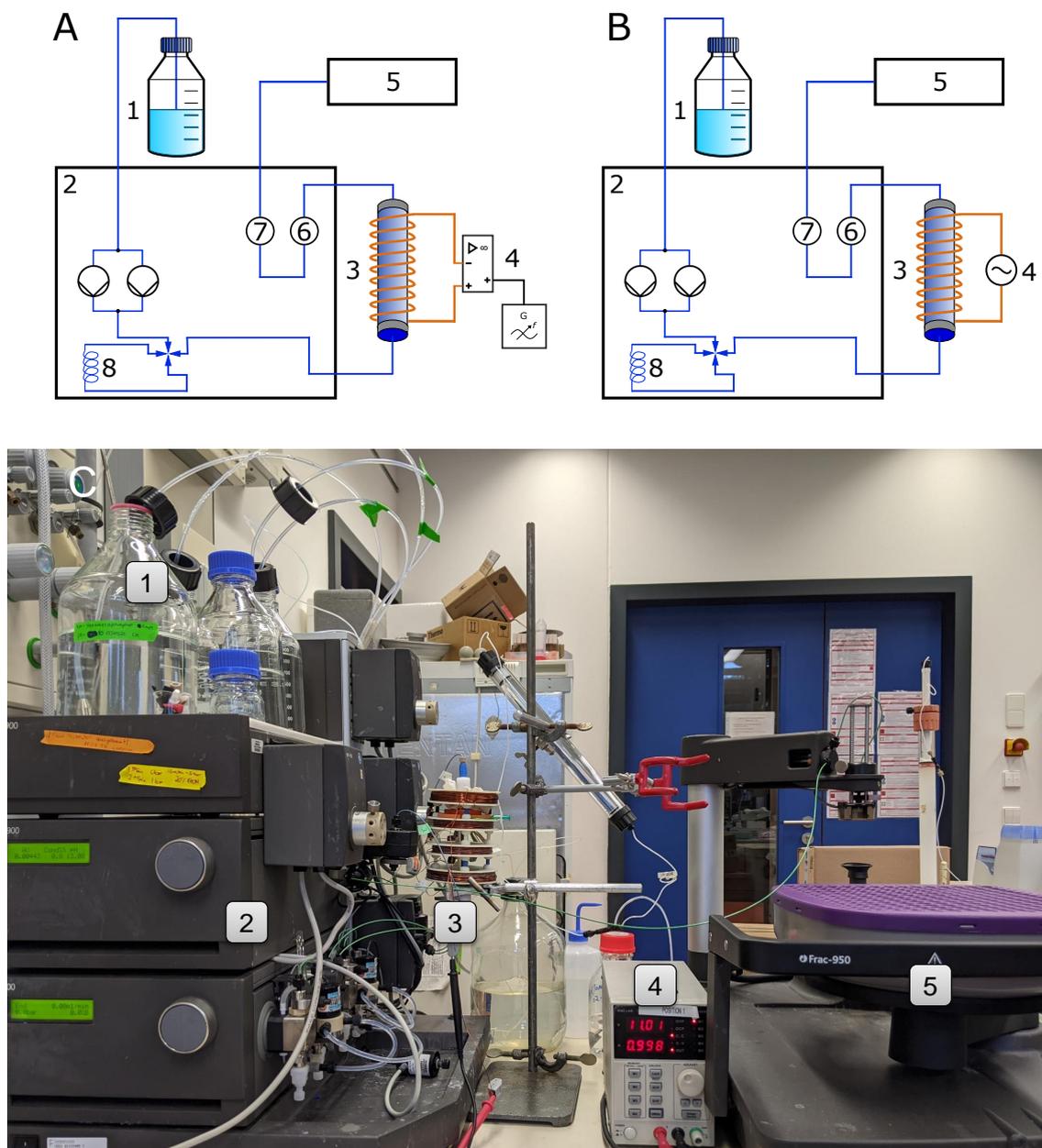


Abbildung 3.5.: Experimenteller Aufbau für den magnetisch-chromatographischen Fraktionierungsprozess als Einzelsäulensystem. A: Prozessschema mit Kombination aus Funktionsgeber und Audioverstärker für die Bestromung der Spule. B: Prozessschema mit Labornetzteil als Gleichstromquelle. C: Fotografie des Laboraufbaus. 1: Prozesslösungsreservoirs; 2: FPLC-Anlage; 3: Chromatographiesäule eingebettet in einen Helmholtz-Spulenbau; 4: Spannungsquelle; 5: Fraktionssammler; 6: UV-Zelle; 7: Leitfähigkeitszelle; 8: Probeninjektionsschleife.

Durch die Integration in ein kommerzielles FPLC-System konnten vollautomatisierte Operationsprotokolle definiert werden, welche eine Reproduzierbarkeit aller Prozesse gewährleisten. Die Bedienung des Prozessstandes erfolgte über die Software UNICORN™ 5.2. Die verwendeten Magnetspulen wurden bereits in Kapitel 3.6 umfassend präsentiert. Für alle Verbindungen wurden Polyetheretherketon (PEEK)-Kapillaren mit einem Innendurchmesser von 0,25 mm verwendet, um die axiale Dispersion der Peripherie zu minimieren und so hochauflösende Peaks zu erzielen. Der Abfluss der Säule wurde stetig von zwei Durchflussmesszellen analysiert, die die UV-Intensität bei $\lambda = 280\text{nm}$ und die Leitfähigkeit registrierten. Die Proben wurden über eine Probenschleife mit einem Gesamtvolumen von 100 μL bei Säulen mit einem Durchmesser von 3 mm beziehungsweise 100 bis 500 μL bei einem Innendurchmesser von 6,6 mm injiziert. Als Laufmittel diente analog zu Kapitel 3.3 ein entgaster 1 mM TRIS-Puffer mit einem pH von 9,5. Die Entgasung fand durch eine Verdrängung mit Helium statt, welche dem Puffer für 15 min zugefügt wurde. Hierbei bildeten die Experimente unter Verwendung der PVA-Magnetpartikel projektfortschrittsbedingt eine Ausnahme, hier wurde entgastes Reinstwasser verwendet, welches auf einen pH-Wert von 6,5 titriert wurde. Ferner war im Falle der PVA-Magnetpartikel nach einer Verdünnung auf etwa 0,58 mg/mL eine Vorbehandlung notwendig, welche eine Behandlung im Ultraschallbad für 15 min sowie eine Vorfilterung mit einem Spritzenfilter mit einer Porengröße von 450 nm beinhaltete. Alle anderen Partikelsysteme wurden durch die Stammlösung ohne Vorbehandlung direkt auf die nötigen Konzentrationen mit dem entsprechenden Laufpuffer verdünnt. Anhand der im System integrierten Kolbenpumpe konnten potenziell Volumenströme bis zu 50 mL/min generiert werden. Die jeweils verwendete Flussrate richtete sich nach den jeweiligen Verfahren, sowie nach der Säulengröße. Bei einer Verwendung des Matrixmaterials SRA-150 wurde ferner eine Entmagnetisierung mittels einer Entmagnetisierungsspule nach jeder Experimentalreihe durchgeführt, um eine potenzielle Remanenz zu entfernen. Zu Beginn jeder Experimentalreihe wurden die Säulen mit dem entsprechenden Laufpuffer equilibriert. Anhand eines Fraktionssammlers konnten die einzelnen Phasen eines Fraktionierungsvorgangs aufgefangen und in Folgeschritten analysiert werden. Das Fraktionsvolumen betrug hierbei 0,1 mL für Säulen mit einem Durchmesser von 3 mm und 0,25 mL bei Säulen mit einem Durchmesser von 6,6 mm. Nach jedem Versuchslauf wurde die Säule ohne Anlegen eines Magnetfeldes mit Puffer gespült, um etwaige residuale Partikelreste zu entfernen. Alle Experimente wurden für eine fundierte Datengrundlage in dreifacher Ausführung durchgeführt.

Die Durchführung von Einzelsäulenexperimenten diente hierbei als Grundlage für die Transferierung des Verfahrens auf eine kontinuierliche Mehrsäulenordnung. Im folgenden Kapitel soll diese erläutert werden.

3.8. Aufbau des Mehrsäulensystems

Ein übergeordnetes Ziel dieser Dissertation war es, ein verlässliches, mehrdimensionales Verfahren für die Fraktionierung von Nanopartikeln zu entwickeln, welches potenziell im industriellen Maßstab einsetzbar ist. Ein Nachteil der in Kapitel 3.7 vorgestellten Einzelsäulendurchführungen ist die diskontinuierliche Betriebsweise in Chargen, welche die Raum-Zeitausbeute signifikant limitiert. Zur Überwindung dieser Limitierung wurde das Verfahren auf ein kontinuierliches Chromatographiesystem übertragen. Hierbei handelte es sich um ein SMB-Verfahren, welches bereits in Kapitel 2.4 vorgestellt wurde. Dieses Verfahren approximiert einen kontinuierlichen Gegenstrom-Betriebsmodus eines chromatographischen Systems, bei dem sich die stationäre Phase entgegengesetzt zur Flussrichtung der mobilen Phase bewegt. Die Experimente zur kontinuierlichen Fraktionierung der Nanopartikelgemische wurden folglich in einem kommerziellen SMB-System durchgeführt, welches für das neue Verfahren weitreichend adaptiert wurde. Der Fluss wird durch drei Kolbenpumpen mit Förderraten bis zu 50 mL/min innerhalb des Kreislaufsystems, sowie einer des Feeds zugehörigen Kolbenpumpe mit einer Förderrate von maximal 10 mL/min gesteuert. Die Flussrichtung wird durch sieben Multipositionsventile und durch acht Rückschlagventile gesteuert. Diese Anordnung würde die Integration von bis zu acht Chromatographiesäulen in das System ermöglichen, jedoch wurden alle SMB-Experimente unter Verwendung von nur vier Säulen durchgeführt. Folglich wurde in dieser Arbeit eine klassische Betriebsweise mit vier Zonen verwendet. Das Fraktionierungsprinzip, welches in Kapitel 3.5 bereits beschrieben wurde, ist hierbei auf das Mehrsäulensystem übertragen worden. Mit Hilfe der vier Pumpen konnte der Fluss innerhalb jeder Zone unabhängig eingestellt werden. Jede Chromatographiesäule wurde ferner mit einer separat ansteuerbaren Helmholtz-Magnetspulenordnung analog zu Kapitel 3.7 ausgestattet. Hierdurch konnten die Prozessbedingungen in jeder Zone einzeln durch die bei Bedarf variable Applikation des Magnetfeldes sowie durch die Einstellung des Volumenstroms angepasst werden. Analog zu den in Kapitel 2.4 erläuterten Definitionen für SMB-Systeme ist die Partikelspezies, welche prozessbedingt aufgrund der Größe oder des Materials eine höhere Affinität zur Matrix aufweist, im Extrakt zu finden, während die Partikelspezies mit geringerer Affinität im Raffinat zu finden sind. Die Aufgabe der jeweiligen Zone ist in Tabelle 3.8 aufgelistet.

Tabelle 3.8.: Aufgaben der einzelnen Zonen einer Simulated Moving Bed Chromatographie für die Fraktionierung von Nanopartikeln

Zone	Funktion
I	Elution des Extraktes und Regeneration der Säulen
II	Retardierung des Extraktes und Entfernung des Raffinates
III	Retardierung des Extraktes und Elution des Raffinates
IV	Vorbereitung der Elution reinen Raffinates

Anhand dieser Anforderungen ergab sich ein komplexes fluidisches Schaltsystem für das SMB-Verfahren, welches in Abbildung 3.6 dargestellt wurde. In Abbildung 3.7 wird wiederum eine Fotografie des Laboraufbaus gezeigt.

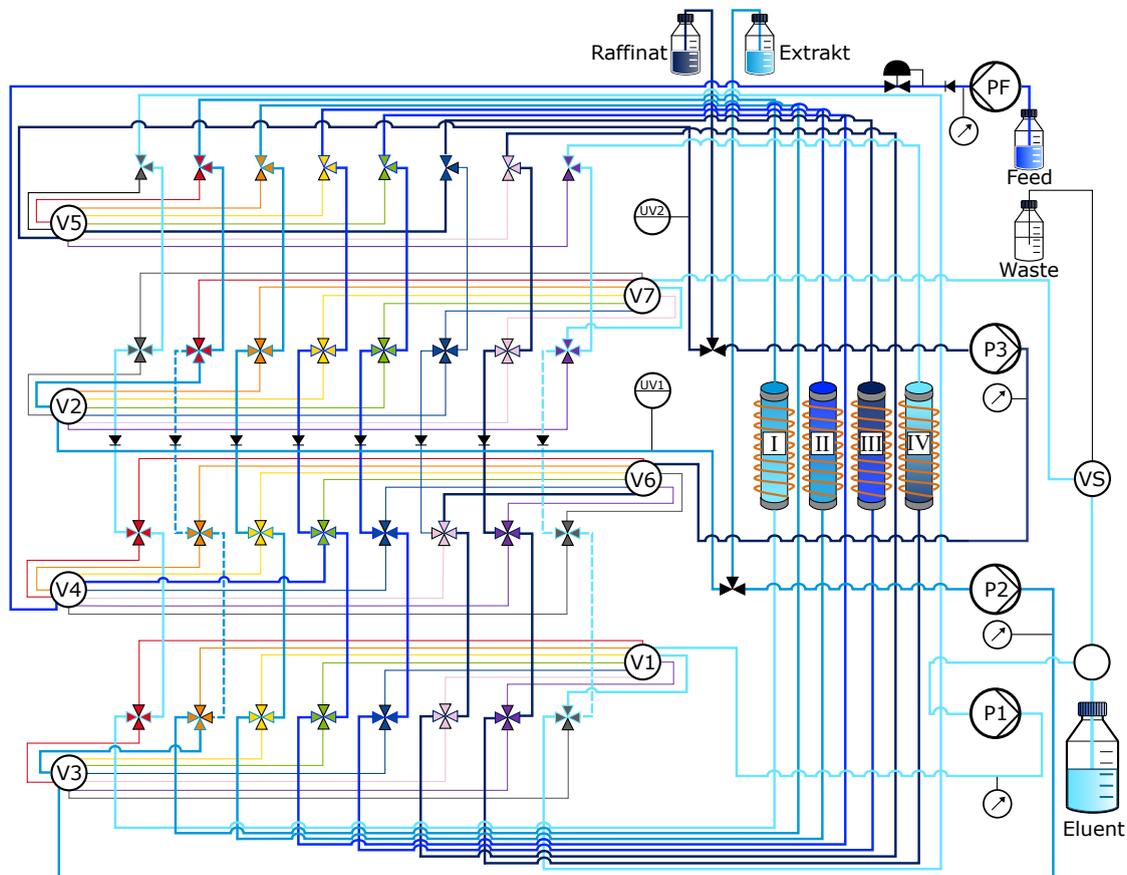


Abbildung 3.6.: Prozessschema für den Aufbau des Mehrsäulensystems. Gezeigt wird die Momentaufnahme während eines Fraktionierungsprozesses, welcher durch Schaltungen der Ventile kontinuierlich fortgesetzt wird. In dieser Momentaufnahme werden alle aktiven Kapillaren durch verdickte Linien angezeigt. Schmale Linien zeigen inaktive Kapillaren, die durch die Verschaltung temporär unzugänglich sind. Gestrichelte Linien zeigen wiederum zugängliche Kapillaren, welche durch die Pumpensteuerung inaktiviert werden. Durch eine gleichzeitige Verschaltung aller Multipositionsventile erfolgt die Zonenwanderung. Diese Ventile werden durch den Buchstaben V gekennzeichnet, während die Pumpen mit dem Index P beschrieben wurden. Letztere sind jeweils immer unmittelbar mit einem Barometer verbunden, welches den jeweiligen Druck anzeigt. Ferner sind vor dem Raffinat- beziehungsweise Extraktausgang zwei UV-Messgeräte vorhanden, um eine Onlineanalyse zu gewährleisten. Ein manuelles Schaltventil VS gibt die Option, den SMB-Kreislauf zu öffnen, wodurch die mobile Phase aus Zone IV in einem Waste-Gefäß endete, anstatt in Zone I mit neuem Eluenten eingespeist zu werden. Nach der Feedpumpe PF wurde ein Gegendruckventil eingebaut, um eine stabile Förderrate zu erzielen.

Die Systempumpen P hatten hierbei einen maximalen Fördervolumenstrom von 50 mL/min, während die Feedpumpe PF ein Maximum von 10 mL/min aufwies. Nach der Feedpumpe PF wurde ein Gegendruckventil eingebaut, um eine stabile Förderrate zu erzielen, da diese einen Mindestförderdruck benötigt, der ansonsten unterschritten wurde. Alle Pumpen weisen einen Maximaldruck von 150 bar auf. Die Druckkontrolle des

Systems erfolgte über Barometer, welche unmittelbar hinter jede Pumpe geschaltet wurden. Für die Verbindung der Säulen und der Ventile wurden PEEK-Schläuche mit einem Innendurchmesser von 0,75 mm verwendet. Die Online-Analyse des Extrakts und des Raffinats wurde mit zwei UV-Zellen bei $\lambda = 280\text{nm}$ durchgeführt. Aufgrund der periodisch schwankenden Ablaufkonzentrationen wurden Extrakt- und Raffinatproben über mehrere komplette Schaltzyklen für weitere Analysen gepoolt. Für eine alternative Betriebsweise enthält das System auch ein manuelles Schaltventil VS, das den Kreislauf nach Zone IV und vor dem Eluentenzulauf öffnen kann. Um einen Verlust der Pumpenleistung durch eine mögliche Beschädigung durch Nanopartikel auszuschließen, wurde vor jedem Experiment die Flussrate der Pumpen und des Gesamtsystems durch Auslitern überprüft. Auch nach jedem Experiment erfolgte eine gravimetrische Kontrolle von Extrakt und Raffinat, sodass geringe Abweichungen in der Förderrate errechnet werden konnten. Aufgrund des größeren Aufwands eines SMB-Experimentes, sowie aufgrund seiner kontinuierlichen Natur wurden diese Versuche in Doppelbestimmung durchgeführt.

Das System wurde über die Software PurityChrom MCC gesteuert und kontrolliert. Diese bot die Möglichkeit, die Vorhersage von klassischen SMB-Prozessparametern durchzuführen. Hierzu war, falls diese Funktion genutzt werden konnte, eine Ermittlung verschiedener Daten anhand der Einsäulenexperimente nötig. Diese Ermittlung soll im folgenden Kapitel erläutert werden.



Abbildung 3.7.: Laboraufbau der kontinuierlichen Chromatographieanlage. 1: Reservoirgefäße für mobile Phase. 2: Multipositionsventil. 3: Pumpe mit Barometer. 4: Labornetzteile zur Bestromung der Magnetspulen. 5: Magnetspulen mit eingefassten magnetischen Chromatographiesäulen. 6 UV-Onlineanalysegeräte. 7: Reservoirs für Produkt- und Feedströme.

3.8.1. Bestimmung der SMB-Prozessparameter

Für das SMB-Verfahren ist eine koordinierte Auswahl der einzelnen Flussraten in den vier einzelnen Zonen erforderlich. Für eine erfolgreiche Fraktionierung des Partikelgemisches in Raffinat und Extrakt müssen die jeweiligen Flussraten in allen Zonen in einem geeigneten Verhältnis stehen. Eine Möglichkeit, um dieses Verhältnis zu ermitteln, kann über das von Mazotti et al definierte, dimensionslose Flussratenverhältnis m_i nach Gleichung 3.1 erfolgen [195, 196].

$$m_i = \frac{Q_i \cdot t_s - V_c \cdot \varepsilon_t}{V_c \cdot (1 - \varepsilon_t)} \quad (3.1)$$

Dabei ist Q_i die Flussrate in der jeweiligen Zone und t_s die Schaltzeit. Ein anderer weit verbreiteter Faktor für die Auslegung eines SMB-Prozesses sind die sogenannten Henry-Koeffizienten H_i der zu fraktionierenden Stoffe. Diese Koeffizienten geben einen stoffspezifischen Wert an, welcher die Affinität eines Stoffes i zum Matrixmaterial quantifizieren kann. Je größer die Differenz der Henry-Koeffizienten zweier Stoffe i , umso einfacher ist eine Fraktionierung. Sie können aus den Retentionszeiten der Einsäulenversuche (siehe Kapitel 3.7) der einzelnen Komponenten bestimmt werden, welche aus den Chromatogrammen gewonnen werden konnten:

$$H_i = \left(\frac{t_{R,i}}{t_0} - 1 \right) * \frac{\varepsilon_t}{1 - \varepsilon_t} \quad (3.2)$$

Basierend auf den Henry-Koeffizienten kann nun ein SMB-Prozess ausgelegt werden, um eine möglichst effiziente Fraktionierung zu erzielen. Unter der Annahme lokaler Gleichgewichtszustände zwischen mobiler und stationärer Phase lassen sich Grenzen für die Flussratenverhältnisse in den einzelnen Zonen definieren. Hierbei müssen für diese Prozesseigenschaft insbesondere für die Zonen II und III folgende Bedingungen herrschen [195–197]:

$$H_2 \leq m_{II} \leq H_1; H_2 \leq m_{III} \leq H_1 \quad (3.3)$$

Des Weiteren müssen für die Regeneration der Säulen für Elution des Extraktes in Zone I, sowie für eine fehlerfreie Präparation in Zone 4, folgende Bedingungen vorliegen [85, 198]:

$$m_I \geq H_2; m_I \geq H_1; m_{IV} \leq H_2; m_{IV} \leq H_1 \quad (3.4)$$

Ferner ergibt sich durch eine Zugabe eines Feedstroms zwischen Zone II und III stets folgende Beziehung:

$$m_{II} < m_{III} \quad (3.5)$$

Anhand dieser Beziehungen kann durch die Definition einer Schaltzeit t_s sowie der Flussraten Q_i , welche diese Bedingungen erfüllen, eine erste Näherungslösung für die Prozessparameter für eine erfolgreiche bimodale Fraktionierung ermittelt werden. Die Flussraten Q_i in den einzelnen Zonen sollten aufgrund von Einflüssen der axialen Dispersion (siehe Kapitel 3.9.5) sowie Interaktionseffekten mit der Fraktioniermatrix in dem Größenbereich der Einzelsäulenexperimente liegen, mit welchen die Henry-Koeffizienten bestimmt wurden. Auf Basis der hier gezeigten Randbedingungen ergibt sich eine anschauliche Darstellungsweise, welche als Dreiecks-Methode bezeichnet wird. Eine Skizzierung dieser ist in Abbildung 3.8 zu finden. Der hier ersichtliche ideale Betriebspunkt W gibt hierbei einen maximalen Durchsatz eines Feedstroms und somit eine maximale Produktivität an, bei welchen die Bedingungen für einen reinen Raffinat- und Extraktstrom erfüllt werden. Hierbei handelt es sich jedoch um einen idealisierten Wert, welcher in der Praxis aufgrund seiner Fehleranfälligkeit bei leichten prozessbedingten Schwankungen kaum realisierbar ist.

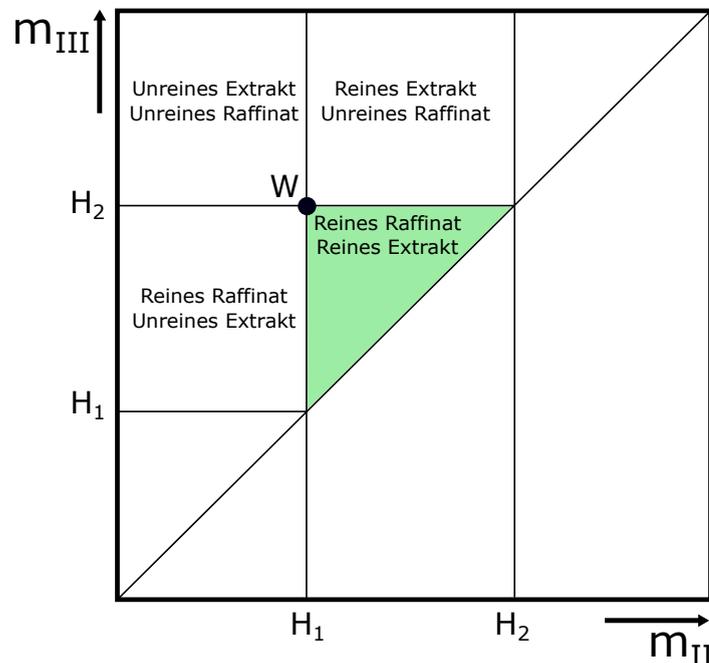


Abbildung 3.8.: Dreiecks-Diagramm als schematische Darstellung zur Findung eines Betriebspunktes für einen Simulated Moving Bed-Prozess mit einer vollständigen bimodalen Fraktionierung (adaptiert nach [79]). Hierbei wird das Flussratenverhältnis m_{III} über dem Flussratenverhältnis m_{II} aufgetragen. Durch die Henry-Koeffizienten H_1 und H_2 werden zielführende Betriebspunkte eingegrenzt (in der Abbildung als grüne Fläche dargestellt). Der Punkt W gibt hierbei den optimalen Betriebspunkt mit der höchsten Produktivität an.

Aufgrund ihres bimodalen Fraktionierungsprinzips wird ein SMB-Verfahren in den meisten Anwendungen zur Trennung von zwei definierten Substanzen eingesetzt. Eine Nanopartikelsuspension mit einer breiten Partikelgrößenverteilung stellt jedoch eine praktisch nahezu unendliche Anzahl verschiedener Spezies dar, wenn die Partikelgröße als Fraktio-

nierungseigenschaft dienen soll. In diesem Fall kann durch Einführung einer geeigneten Retentionszeit oder eines Retentionsvolumens eine bimodale Fraktionierung definiert werden, die das Chromatogramm eines entsprechenden Einsäulenversuchs in eine grobe und eine feine Fraktion aufteilt, was in Abbildung 3.9 visualisiert ist.

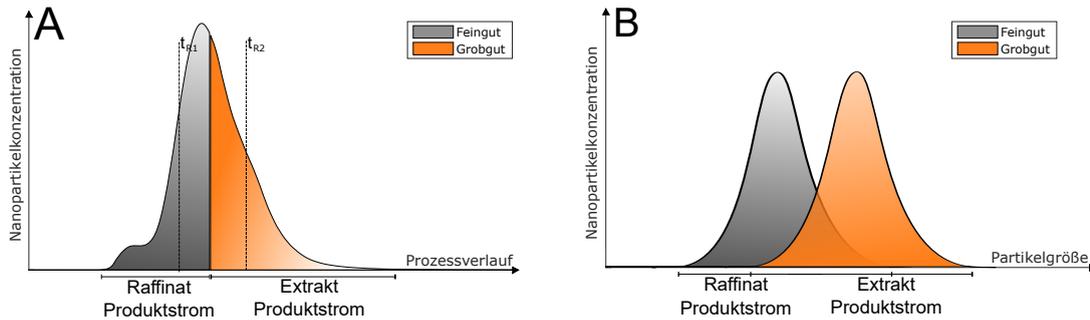


Abbildung 3.9.: Visualisierung der Bestimmung von charakteristischen Retentionszeiten der Grob- und Feinfraktion. Abbildung A: Chromatogramm eines Einzelsäulenexperiments bei Injektion eines Pulses einer Nanopartikelsuspension mit breiter Größenverteilung. Aufgrund der magnetischen Wechselwirkung ist die Retentionszeit der verschiedenen Partikel größenabhängig, was zu einem breiten Peak führt, wobei kleinere Partikel die Säule früher verlassen als größere. Somit kann ein erster Abschnitt des Peaks als fein definiert werden, während der zweite Abschnitt als grob definiert wird. Die Lage der jeweiligen Flächenmitten der beiden Abschnitte definiert die charakteristischen, mittleren Retentionsvolumina, sowie die entsprechenden charakteristischen Retentionszeiten. Aus diesen können die jeweiligen charakteristischen Henry-Koeffizienten bestimmt werden. Abbildung B: Visualisierung der groben und feinen Materialgrößenverteilung eines entsprechenden bimodalen Fraktionierungsexperimentes.

Eine virtuelle Teilung des Chromatogramms ist in Abbildung 3.9A dargestellt. Diese Teilung wurde nun genutzt, um die notwendigen charakteristischen Henry-Koeffizienten der beiden Fraktionen zu bestimmen. Dazu wurde der jeweilige Peakabschnitt als eine einzige Spezies angenommen. Das charakteristischen Retentionsvolumina bzw. die charakteristischen Retentionszeiten resultieren dabei den entsprechenden Werten der Flächenmittelpunkte der beiden Peakabschnitte. Die Aufteilung zwischen den Abschnitten wurde so gewählt, dass sie die Gesamtpeakfläche halbiert, um annähernd gleiche Massenströme von Grob- und Feingut zu erreichen. Eine Veranschaulichung dieser Annahme kann 3.9B entnommen werden. Somit entspricht t_{R1} des Flächenzentrums des ersten Peakabschnitts dem Zeitpunkt, an dem ein Viertel der gesamten Partikelmasse den Säulenauslauf passiert hat. Folglich entspricht t_{R2} der Retentionszeit der Flächenzentrums des zweiten Abschnitts, bei welchem drei Viertel der gesamten Partikelmasse das System verlassen haben:

$$\frac{1}{4} = \frac{\int_0^{t_{R1}} c(t) dt \cdot Q}{M_{total}} \quad \frac{3}{4} = \frac{\int_0^{t_{R2}} c(t) dt \cdot Q}{M_{total}} \quad (3.6)$$

Die zeitabhängige Partikelkonzentration wird durch $c(t)$ und die Gesamtpartikelmasse durch M_{total} wiedergegeben. Bei Kenntnis der charakteristischen Retentionszeiten können

die entsprechenden Henry-Koeffizienten für Grob- und Feinanteile nach Gleichung 3.2 berechnet werden.

Wird der Betriebsmodus B aus Kapitel 3.5 in Betracht gezogen, so ist die Approximation nach Morbidelli et al nicht anwendbar. In diesem Fall ist ein Henry-Koeffizient lediglich für die schwächer interagierende Partikelmenge anwendbar. Hierzu muss aufgrund der in Kapitel 3.5 beschriebenen Kräfte-Relation für die Auslegung eines SMB-Prozesses ein Basisvolumenstrom Q_{bf} anhand der Einsäulenexperimente approximiert werden, mit welcher das Flussratenverhältnis m_3 definiert nach Gleichung 3.7 werden kann. Q_{bf} entspricht dabei einem Volumenstrom bei dem im Einzelsäulenexperiment idealerweise etwa 50 % der injizierten Partikelmasse in der Säule zurückgehalten wird.

$$m_{3,BetriebsmodusB} = \frac{Q_{bf} \cdot t_s - V_c \cdot \varepsilon_t}{V_c \cdot (1 - \varepsilon_t)} \quad (3.7)$$

Zusätzlich kann anhand Gleichung 3.2 ein Henry-Koeffizient H_{bf} berechnet werden. Da bei den SMB-Prozessen eine variable Steuerung der Flussraten, sowie der Magnetfelder in den einzelnen Zonen möglich ist, können in Zone I die Prozessbedingungen für die Elution der stärker wechselwirkenden Komponente eingestellt werden. Das hierzu nötige Kräfteverhältnis kann wiederum in Einzelsäulenexperimenten ermittelt werden. Durch diese Randbedingungen kann für die Erstellung eines SMB-Prozesses entsprechend Betriebsmodus B erste Näherungslösung für die Betriebsparameter ermittelt werden:

$$m_I \geq m_{III} \geq m_{II} \geq H_{bf}; m_{IV} \geq H_{bf}; m_{III} \leq m_{III,min}(Q_{bf,min}) \quad (3.8)$$

3.9. Analysemethoden

In diesem Kapitel sollen alle weiterführenden Analysemethoden präsentiert werden, welche nötig waren, um das in dieser Dissertation vorliegende, neuartige Verfahren hinreichend zu analysieren und charakterisieren. Hierbei werden in den Kapiteln 3.9.1 bis 3.9.4 Offline-Analysemethoden beschrieben, während Kapitel 3.9.5 die weiterführende Prozessierung der Versuchsdaten vorstellt.

3.9.1. Alternierendes Gradientmagnetometer und Hall-Sonde

Für eine Charakterisierung der magnetischen Eigenschaften der Helmholtz-Spulen wurde die magnetische Flussdichte mit einer Hall-Sonde gemessen. Das Messprinzip der Sonde beruht auf dem sogenannten Hall-Effekt. Die Sonde beinhaltet Sensoren, welche aus dünnen Halbleiterschichten bestehen. Wird dieser Sensor in ein Magnetfeld eingebracht, werden durchfließende Elektronen im Halbleiter senkrecht von ihrer Fließrichtung hin zu dem Magnetfeld abgelenkt. Dadurch kommt es senkrecht zur Stromrichtung zu einer elektrischen Spannung im Leiter, welche als Hall-Spannung bezeichnet wird. Diese

kann bei einer gegebenen Ausgangsspannung der Hall-Sonde als proportionale Größe zur Berechnung der anliegenden magnetischen Flussdichte verwendet werden.

Mit Hilfe eines alternierenden Gradientenmagnetometers (AGM) können die magnetischen Eigenschaften eines Materials analysiert werden. Hierzu war eine Präparation der zu untersuchenden Materialien notwendig. Diese wurden in einen Klebefilm gefüllt, gewogen und versiegelt, sodass eine Fixierung erzielt wurde. Die Probenmenge wurde gravimetrisch bestimmt und sollte abzüglich des Leergewichtes der Kapillare maximal 5 mg betragen. Im Falle der Nanopartikelsuspensionen war hierfür eine Trocknung in einem Trockenschrank für 48 Stunden bei 60°C notwendig. Für die Messung wurde das zu untersuchende Material an ein mit einem Piezosensor verbundenes Pendel fixiert. Darauf folgend wurde das Material in einem konstanten Magnetfeld magnetisiert. Zusätzlich wurde über Magnetspulen ein alternierender Feldgradient erzeugt, welcher ein magnetisches Moment auf das magnetisierte Material ausübte. Dieses Moment ist proportional zu der auf das Material wirkenden Feldstärke und versetzt durch die Alternierung das Pendel in Bewegung [199]. Am Sockel des Pendelschaftes ist ein piezoelektrisches Bimorphelement, welches durch die horizontalen Ausschläge eine Spannung erzeugt, installiert. Diese Spannung kann folglich als Messgröße der Intensität der Magnetisierung der Probe verwendet werden. Durch eine Variation der Feldstärke zur Probenmagnetisierung können hierdurch Hystereseschleifen erstellt werden [200]. Vor der Messung wurde das Gerät unter Verwendung eines Nickelstandards kalibriert. Anhand der Einwaage konnte die Magnetisierungskurve auf die Masse der Probe bezogen werden, um Materialeigenschaften wie die Remanenz oder Sättigungsmagnetisierung zu bestimmen.

3.9.2. Zetasizer und Partikelgrößenmesser

Die PSD der Nanopartikel wurde mit Hilfe der dynamischen Lichtstreuung (Dynamic Light Scattering (DLS)) gemessen. In diesem Verfahren erfolgt die Partikelgrößenbestimmung anhand der Brownschen Bewegung der Partikel (siehe Kapitel 2.2). Dieses Verfahren eignet sich, um die hydrodynamische Größe von Partikeln zwischen 0,1 nm und 10 µm zu bestimmen. Hierzu wird mit einem Laser ($\lambda = 632,8$ nm) bei einer konstanten Intensität ein zu untersuchendes disperses System bestrahlt. Unter einem konstanten Streuwinkel von 173° wird mit einem Detektor Laserstreuungen detektiert. Durch die Brownsche Bewegung der dispersen Partikel entsteht hierdurch ein fluktuierendes Intensitätssignal. Da die Brownsche Bewegung maßgeblich von der Partikelgröße abhängig ist, weisen kleinere Partikel eine wesentlich stärkere messbare Fluktuation auf als größere Partikel. Dieses Prinzip ist in Abbildung 3.10 dargestellt.

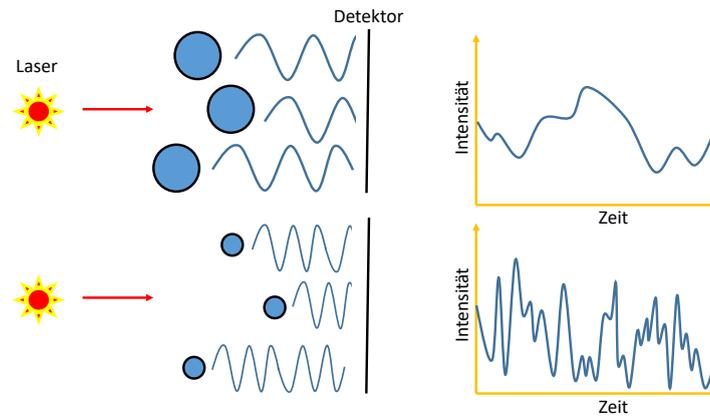


Abbildung 3.10.: Prinzip einer DLS-Messung. Anhand eines Lasers mit einer konstanten Intensität kann an einem Detektor eine fluktuierende Intensität des durch die Partikel gestreuten Lichtes verzeichnet werden. Die Stärke der Fluktuation ist dabei maßgeblich von der Partikelgröße abhängig.

Das zeitabhängige Intensitätssignal dient als Rohwert für die Ermittlung der Partikelgröße. Mit Hilfe der in Gleichung 2.27 gezeigten Stokes-Einstein-Beziehung kann eine sogenannte Autokorrelationsfunktion erstellt werden [201]. Für diese Ermittlung sind eine konstante Temperatur, die Viskosität der mobilen Phase, sowie der Brechungsindex der Nanopartikelprobe notwendig. Eine Auflistung dieser Parameter wird im Anhang D gezeigt. Durch die Autokorrelation kann nun eine Konzentration der einzelnen Partikelgrößen, folglich eine PSD, ermittelt werden. Diese kann wiederum auf eine volumetrische oder numerische PSD umgerechnet werden. In der vorliegenden Dissertation wurde grundsätzlich die volumetrische PSD betrachtet, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Die resultierenden PSDs konnten anschließend gemäß Kapitel 2.5.2 analysiert werden. Zur PSD-Bestimmung wurde eine Quartzglasküvette (ZEN2112) verwendet. Diese wurde vor Benutzung mit Reinstwasser und Aceton ausgespült. Alle Partikelgrößenbestimmungen wurden in dreifacher Ausführung durchgeführt.

Für die DLS-Messungen wurde ein Zetasizer verwendet. Die Namensgebung dieses Analyserätes deutet auf eine weitere Funktion hin, die Bestimmung des sogenannten Zetapotenzials ζ , welche mit der Oberflächenladung der Nanopartikel korreliert. Durch Anlegen eines elektrischen Feldes kann diese Oberflächenladung genutzt werden, um eine Bewegung von geladenen Nanopartikeln in Richtung einer Elektrode zu erzielen. Je höher die Oberflächenladung des Teilchens, desto höher ist die Wanderungsgeschwindigkeit. Diese Wanderungsgeschwindigkeit kann genutzt werden, um das Zetapotenzial ζ eines Partikels zu bestimmen, was in Gleichung 3.9 unter Einbezug von Gleichung 2.2 dargestellt ist.

$$\zeta = 4\pi \cdot \frac{v\eta_f}{D_{El}} \quad (3.9)$$

Hierbei ist v die Wanderungsgeschwindigkeit. Für die Bestimmung des Zetapotenzials

wurde eine Kapillarzelle (DTS1070) verwendet. Vor jeder Messung wurde diese mit Ethanol gereinigt und gespült. Das Potenzial wurde in Abhängigkeit vom pH-Wert der Suspension im Bereich von 1 bis 12 in dreifacher Ausführung bestimmt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 1-molarer Salzsäure oder 1-molarer Natronlauge eingestellt

Für eine Analyse der PSD der verschiedenen Matrixmaterialien wurde aufgrund des Größenbereichs ein anderes Messverfahren angewandt. Hierzu wurde ein Zweikanal-Partikelanalysator verwendet, bestehend aus einem Kanal zur Größenbestimmung und einem zur Formermittlung. Die Größenbestimmung erfolgt durch einen 2 mW-Helium-Neon-Laser ($\lambda = 632,8 \text{ nm}$). Die Formermittlung erfolgt durch eine dynamische Videoanalyse, welche jedoch in der vorliegenden Dissertation nicht genutzt wurde. Durch eine schnelle Rotation dieses Laserstrahls wird ein Kreis auf einem CCD-Sensor abgebildet. Diese Abbildung wird durch passierende Partikel unterbrochen. Durch die Messung der Unterbrechungszeit t und der Rotationsgeschwindigkeit v des Laserstrahls kann die die Größe eines Partikels, welches in dem kurzen Zeitraum als ruhend angenommen wird, ermittelt werden:

$$d = v \cdot t$$

Anhand dieses Verfahrens können Partikelgrößen von 0,1 bis 3600 μm ermittelt werden, durch welche eine PSD erstellt werden kann [202]. Für die Analyse der Matrixmaterialien wurde eine Konzentration von 5 mg/L verwendet. Die Probeneingabe erfolgt über eine Küvette. Aufgrund der Dichte der Partikel wurden wegen der hohen Sinkgeschwindigkeiten die Proben während der Messung mit einer Pipette resuspendiert.

3.9.3. Nanopartikel-Konzentrationsbestimmung

Die Offline-Konzentrationsbestimmung von stofflich homogenen Nanopartikelsuspensionen erfolgte mittels UV-VIS Spektroskopie mit einem Mikrotiterplatten-Messgerät. Hierbei entsprach die Wellenlänge mit $\lambda = 280 \text{ nm}$ der Online-Aufzeichnungen der Fraktionierungsexperimente. Für eine Dreifachbestimmung wurde jeweils ein Volumen von 100 μL in die Kavitäten einer 96-Well-Bodenplatte pipettiert. Auf jeder Platte wurde auch die Extinktion des entsprechenden Blindwertes der mobilen Phase analysiert. Anhand von Messpunkten zwischen 0 und 0,5 g/L Nanopartikelsuspension wurde eine Kalibriergerade extrapoliert. Partikelkonzentrationen oberhalb dieses Messbereiches zeigten keinen linearen Zusammenhang mehr, weshalb Proben in diesem Bereich bei Bedarf verdünnt wurden. Gemäß dem Lambert-Beer'schen Gesetz hängt die Extinktion bei konstanter Schichtdicke nur von der Konzentration und einem spezifischen Koeffizienten ab, der mit Hilfe der Kalibrierkurve ermittelt werden konnte. Anschließend wurde der Mittelwert des Leerwertes gemessen und von den Mittelwerten der Probenmessungen subtrahiert. Anhand dieser Kalibriergerade konnte eine Messfunktion erstellt werden, um die Nanopartikelkonzentration

von Fraktionsproben bestimmen zu können.

Im Falle von stofflich heterogenen Nanopartikelsuspensionen war diese optische Konzentrationsanalyse aufgrund überlagernder Signale nicht möglich. Aus diesem Grund wurde hierfür die optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma ICP-OES angewandt. In diesem Verfahren können durch Argon-Plasma angeregte Atome und der darauffolgenden, elementspezifischen Emission dieser Atome die Zusammensetzung der Suspension sowohl qualitativ als auch quantitativ untersucht werden. Für die Messung wurden je 80 μL einer Nanopartikelsuspensionsprobe mit 16 μL TritonX-100, 32 μL Salpetersäure (65 %) und 1,472 mL Reinstwasser vermischt. Die Salpetersäure diente hierbei als Lösemittel für die in der Suspension befindlichen Partikel. Nach der Auflösung liegen die Bestandteile in ionisierter Form vor. Das Gemisch wurde anschließend für 10 min im Ultraschallbad behandelt. Durch Zerstäubung bei einer Flussrate von 1 bis 1,5 mL/min wird die zu untersuchende Probelösung unter Beimischung von Argon-Gas in ein Argonplasma geleitet, wo es auf 5.000 bis 10.000 K erhitzt wird. Hierdurch werden die Probenpartikel im etwa 5 cm langen Plasmastrahl zunächst getrocknet, dann verdampft und schließlich atomisiert. Die äußeren Elektronen der in der Probe enthaltenen Elemente werden angeregt und strahlen dabei in einer jeweils typischen Wellenlänge (qualitative Bestimmung). Diese Emission wird detektiert, sodass die Strahlungsintensität quantitative Rückschlüsse auf den Inhalt ergibt. In der vorliegenden Dissertation konnten hierdurch die elementaren Anteile von Silizium und Eisen ermittelt werden, welche Rückschlüsse über die Anteile von dia- und paramagnetischen Nanopartikel (siehe Tabelle 3.4) erlauben. Die Konzentrationsanalyse erfolgte jeweils in Dreifachbestimmung.

3.9.4. Elektronenmikroskop

Für eine vertiefte Analyse der Größe, Form und Struktur der Partikel wurden diese in einem Environmental Scanning Electron Microscop (ESEM) charakterisiert. Mit Hilfe dieses Verfahrens konnten Proben mit einem Elektronenstrahl abgerastert und elektronenmikroskopisch untersucht werden. Im Falle des Matrixmaterials war eine trockene Applikation auf einen Probehälter möglich. Im Falle der Nanopartikelsuspensionen wurden diese auf den Probehälter pipettiert und im Trockenschrank bei 60°C für 24 Stunden getrocknet. Anschließend wurden die getrockneten Proben durch Sputtern mit einer 4 nm Platinschicht beschichtet. Die zu untersuchenden Proben wurden in die Probenkammer gelegt. Dann wurde ein Vakuum angelegt, welches einen Druck zwischen 130 Pa und 1300 Pa erreicht. Ein Elektronenstrahl wird auf die Probe fokussiert, was zum Auswurf von Sekundärelektronen aus der Probenoberfläche führt. Diese Sekundärelektronen werden dann durch das elektrische Feld eines Detektors beschleunigt und analysiert. Das detektierte Signal wird in ein Bild der Probe umgewandelt. Mit dieser Methode ist es möglich Proben um den Faktor 50 bis 5100 zu vergrößern.

3.9.5. Weiterführende Datenanalysen

Retentionsfaktoren

Für die Berechnung der mittleren Verweilzeiten wird zunächst die Masse der Partikel, Δm , die die Chromatographiesäule zwischen der Zeit t und $t + \Delta t$ verlassen, in Gleichung 3.10 berechnet [203].

$$\Delta m = c(t) \cdot Q \cdot \Delta t \quad (3.10)$$

Durch einen konstanten Volumenstrom Q ergibt sich hieraus eine Verweilzeitverteilung $E(t)$, welche sich wie folgt definiert:

$$E(t) = \frac{c(t) \cdot Q}{m_{Feed}} = \frac{c(t)}{\int_0^{\infty} c(t) dt} \quad (3.11)$$

Der Anteil der Partikel, der sich weniger als die Zeit t im Reaktor befunden hat, wird durch die kumulative Verteilungsfunktion $F(t)$ ausgedrückt:

$$F(t) = \int_0^t E(t) dt \quad (3.12)$$

Hieraus kann schließlich die mittlere Verweilzeit t_m wie folgt abgeleitet werden:

$$t_m = \int_0^{\infty} t \cdot E(t) dt \quad (3.13)$$

Da in dieser Dissertation nicht-poröse Stahlkugelmatrizen verwendet werden, kann zur Verweilzeitbestimmung ein Injektionsimpuls eines Tracers verwendet werden (wie beispielsweise Aceton oder ein gelöstes Salz), der nicht mit der Matrixoberfläche interagiert und nicht vom Magnetfeld beeinflusst wird. Dieser zeigt folglich die mittlere Verweilzeit $t_{m,s}$, welche die durchschnittliche Zeit darstellt, welche ein injiziertes Volumenkompartiment in der Säule verbleibt. Wenn die Transition von Nanopartikeln durch die magnetisierte Matrix verzögert wird, sollte ihre mittlere Verweilzeit $t_{m,p}$ länger sein als die des Salzes und der Retentionsfaktor k kann anhand Gleichung 3.14 definiert werden.

$$k = \frac{t_{m,p} - t_{m,s}}{t_{m,s}} \quad (3.14)$$

Hierbei ist zu beachten, dass bei asymmetrischen Peaks diese Definition von der üblichen Retentionsfaktor-Definition abweicht, die normalerweise die Zeit des Peakmaximums anstelle der mittleren Verweilzeit des Peaks verwendet. Durch Bezug auf die Retentionszeit eines Referenz-Peaks k_r ohne externen Magnetfeldeinfluss konnten hierdurch auch Verschiebungen eines Peaks anhand eines externen Magnetfeldes quantifiziert werden. Diese

Verschiebung wurde durch die Retentionszeit k_n beschrieben. Dieses Verhältnis wurde in dieser Arbeit als normalisierte Retention bezeichnet und wurde wie folgt definiert:

$$\text{Normalisierte Retention} = \frac{k_n}{k_r} \quad (3.15)$$

Dispersion und Diffusion

Die axiale Dispersion von Analyten kommt durch hydrodynamische Effekte zustande und sorgt für Peak-Verbreiterungseffekte [79]. Aus diesem Grund kann diese mit einem Koeffizienten D_b quantifiziert und untersucht werden. In der vorliegenden Dissertation wird diese zum einen in Gleichung 3.16 empirisch nach Chung und Wen [204, 205], zum anderen in Gleichung 3.17 anhand experimenteller Daten ermittelt.

$$D_{b,emp} = \frac{2R_{p,m} \cdot \varepsilon_t \cdot u_{int}}{0,2 + 0,11 \cdot Re^{0,48}} \quad (3.16)$$

$$D_{b,ex} = \frac{L_S}{16} \cdot \frac{w_b^2}{t_r} \cdot \frac{u_{int}}{2} \quad (3.17)$$

Hierbei gibt $R_{p,m}$ den Partikelradius der Matricelemente, u_{int} die Zwischenraumgeschwindigkeit, Re die Reynoldszahl und L_S die Säulenlänge an. Ein weiterer Parameter ist der Diffusionskoeffizient, welcher bereits in Gleichung 2.27 vorgestellt wurde.

Ausbeute und Reinheit

Ein zusätzlicher, wichtiger Parameter für eine qualitative Beurteilung der Fraktionierungsprozesse ist die Gesamtausbeute Y , welche sich wie folgt definiert:

$$Y = \frac{\sum V_{\text{Fraktionen}} \cdot C_{\text{Fraktionen}}}{V_{\text{Feed}} \cdot C_{\text{Feed}}} \quad (3.18)$$

Alternativ konnte durch eine geeignete Kalibrierung eine direkte Konzentrationsbestimmung der Fraktionen mit Hilfe der Chromatogramm-Peakflächen erfolgen. Aus der Gesamtausbeute kann wiederum die Raum-Zeit-Ausbeute Y_{RZ} wie folgt ermittelt werden:

$$Y_{RZ} = \frac{Y}{\sum V_R} \quad (3.19)$$

Hierbei stellt $\sum V_R$ das nötige Gesamtreaktionsvolumen dar, welches für die Fraktionierung notwendig ist. Im Falle der Fraktionierungen von Nanopartikelgemischen anhand ihrer Suszeptibilität war ferner als Qualitätskriterium die Reinheit der jeweiligen Partikelproduktströme notwendig. Diese wurde nach folgender Gleichung definiert:

$$\text{Reinheit}(\%) = \frac{M_{\text{Zeilpartikel}}}{M_{\text{Gesamt}}} = \frac{V_{\text{Produktlösung}} \cdot c_1}{\sum V_{\text{Produktlösung}} \cdot c_x} \quad (3.20)$$

Trennschärfe bei Einsäulenexperimenten mit einem Peak

In Kapitel 2.5.2 wurde die Trennschärfe als wichtige Kenngröße für die Güte einer Größenfraktionierung definiert. Im Falle von Einsäulenexperimenten erfolgte bei Durchführung von Betriebsmodus A (siehe Kapitel 3.5) eine Fraktionierung eines einzelnen Peaks in mehrere Fraktionen, um diesen genauer zu untersuchen. Für die Trennschärfe ist jedoch die Definition in eine Grob- und eine Feinfraktion nötig. Nach der Bestimmung der differentiellen Peakflächen A_i , die mit den differentiellen Massen dieser Fraktionen und deren individuellen Partikelgrößenverteilungen korrelieren, konnte die Trennkurve berechnet werden. Dazu musste zunächst eine Fraktionszahl $n_{schnitt}$ definiert werden, die die Grenze zwischen den frühen Fraktionen, die zu einer kumulierten Feinfraktion gehören, und den späteren Fraktionen, die zu einer kumulierten Grobfraktion gehören, festlegt. Im nächsten Schritt wurden die volumetrischen Verteilungsdichten q_3 (siehe Kapitel 2.5.1 des Feingutes in Gleichung 3.21 und des Grobgutes in Gleichung 3.22) berechnet.

$$q_{3,Feingut}(d) = \sum_{i=1}^{n_{schnitt}-1} q_{3,i}(d) \frac{A_i}{\sum_{i=1}^{n_{schnitt}-1} A_i} \quad (3.21)$$

$$q_{3,Grobgut}(d) = \sum_{i=n_{schnitt}}^{n_{ges}} q_{3,i}(d) \frac{A_i}{\sum_{i=n_{schnitt}}^{n_{ges}} A_i} \quad (3.22)$$

Hierdurch konnte die Definition einer Trennkurve analog zu Gleichung 2.41 erfolgen, um die Fraktionierungsqualität zu evaluieren.

3.10. In-Silico Studien

Für ein tieferes Verständnis des Prozesses der Fraktionierung von Nanopartikeln mittels Magnetchromatographie, wurde für eine in-silico Evaluation verschiedener Prozessparameter die Software COMSOL Multiphysics verwendet. Bei COMSOL Multiphysics handelt es sich um ein Finite Elemente Programm zur Berechnung von Multiphysikproblemen beispielsweise aus der Strukturmechanik, Wärmeübertragung, Strömungsmechanik oder Elektrodynamik. Hierzu wurden verschiedene Geometrien, welche repräsentativ für die Matrixeigenschaften gewählt wurden, auf der Grundlage der verschiedenen wirkenden Kräfte untersucht. So wurden beispielsweise Einzel- und Mehrdraht-Simulationen auf Grundlage der Interaktion von Magnet-, Diffusions- und Fluidkraft nach Ebner et al evaluiert [69]. Die Drahtmodelle fungierten hierbei repräsentativ als 2D-Abbildungen der Kugelförmigen Matrix. Anhand dieser Studien konnten Aussagen über den Einfluss der Größe der Matrixelemente und Nanopartikel, sowie deren Interaktion mit den fluidischen und magnetischen Kräften getroffen werden. Zusätzlich wurde eine dreidimensionale Kugelpackung statisch in Hinsicht ihrer Magnetfelddichtevertelung bei einer externen Magnetisierung untersucht. In Kooperation mit Krause et al wurde ferner eine intensive Evaluation der Kugelpackung mit Hilfe der Software Open-LB durchgeführt [206].

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Charakterisierung

Da die Materialeigenschaften, z.B. Größe, Form und Magnetisierungsverhalten, sowohl des Matrixmaterials als auch der magnetischen Nanopartikel einen wesentlichen Einfluss auf das Rückhalteverhalten und die Fraktionierungsleistung der magnetischen Chromatographie haben, wurden die verwendeten Materialien eingehend getestet und charakterisiert.

4.1.1. Charakterisierung der Matrixmaterialien

Im vorliegenden Kapitel werden die in dieser Dissertation verwendeten Matrixmaterialien, welche in Kapitel 3.3.1 bereits kurz vorgestellt wurden, im Hinblick auf ihre Eignung für eine magnetische Chromatographie charakterisiert. Hierzu wurden insbesondere die magnetischen Eigenschaften, die Form und die Partikelgröße evaluiert. Die Prämisse, nach welcher die aufgelisteten Matrixmaterialien ausgewählt wurden, war, dass kleinere Partikel höhere Magnetfeldgradienten erzeugen und daher besser für die Fraktionierung schwach magnetischer Materialien geeignet sind. Dem entgegen wirkt ein zunehmender Druckverlust bei einer Minimierung der Partikelgröße, sowie eine zuverlässige Rückhaltung des Matrixmaterials im Säulenkörper, ohne als Filter wirkende physikalische Barrieren für die Nanopartikelfraktionierung zu schaffen.

Die Matrixpartikelkollektive wurden mit Hilfe des beschriebenen Partikelgrößenmessgerätes hinsichtlich ihrer volumenbasierten PSD untersucht (siehe Kapitel 3.9.2). Die hieraus resultierenden $d_{10,3}$, $d_{50,3}$ und $d_{90,3}$ -Werte sowie die Span (siehe Kapitel 2.5.1) sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1.: Partikelgrößen der Matrixmaterialien

Material	$d_{10,3}$ in μm	$d_{50,3}$ in μm	$d_{90,3}$ in μm	Span
SRA-150	8,5	18,5	34,2	1,39
TruForm 316-3	16,4	31,3	47	0,98
TruForm 174-2	18,3	32	54,4	1,09

Die d-Werte beider TruForm-Matrixmaterialien zeigen nur sehr geringe Abweichungen zwischen 2 bis 5 % von den Herstellerangaben. Mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 32 μm zeigten beide Matrixmaterialien eine gute Eignung für die Magnetisierung in einer Chromatographiesäule. Besonders die geringen Span-Werte von 0,98 bzw 1,09 zeigen eine gute Uniformität, welche ebenfalls für eine magnetisch kontrollierte Fraktionierung von Vorteil ist, da durch die geringere Größenvarianz uniformere Kanäle zu erwarten sind [207]. Mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 18,5 μm zeigen anhand der oben genannten Prämisse die SRA-150 Partikel die geeignetste durchschnittliche Partikelgröße für eine magnetische Fraktionierung auf. Mit einer Span von 1,39 jedoch herrscht eine größere Varianz in der Partikelgröße vor. Diese kann zu einem erschwerten Packungsvorgang der Säule führen, da eine kontrollierte Kugelschüttung schwerer zu erzielen ist. Folglich besteht die Möglichkeit, dass diese nicht uniforme Fraktionierungsmatrix zu größeren Fraktionierungsvarianzen führen könnte. Vergleicht man die hier gezeigten Matrixmaterialien mit üblichen Fraktionierungsmatrizen aus der LC, so wird ersichtlich, dass diese einen ähnlichen Größenbereich aufweisen [208]. Aufgrunddessen sind durch die fluidischen Kanäle ähnliche Rückdrücke zu erwarten. Im Gegensatz zu diesen zeigen die Stahlpartikel jedoch keine Druckempfindlichkeit in ihrer Stabilität.

Neben der Partikelgrößenverteilung wurde auch die Partikelform der übrigen Matrixmaterialien mit Hilfe von ESEM-Aufnahmen analysiert (siehe Kapitel 3.9.4). Es ist in Abbildung 4.1 zu sehen, dass das Matrixmaterial SRA-150 aus Partikeln mit teilweise großen Abweichungen von der idealen Kugelform besteht.

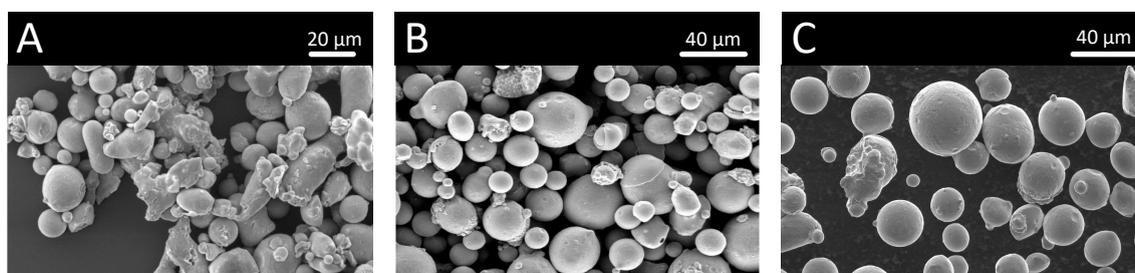


Abbildung 4.1.: Elektronenmikroskopaufnahmen der Matrixmaterialien. A: SRA-150 (Vergrößerung: $\times 750$). B: TruForm 316-3 (Vergrößerung: $\times 500$). C: TruForm 174-2 (Vergrößerung: $\times 500$).

Für die TruForm-Materialien (dargestellt in Abbildung 4.1 B und C) sind mehr kugelförmige Partikel mit einem deutlich geringeren Anteil an abweichenden Partikelformen zu

beobachten. Zusätzlich zu einer homogenen Größe der Matrixpartikel ist eine sphärische Form erforderlich, um einen gleichmäßigen Abstand zwischen den Partikeln in der Chromatographiesäule zu erreichen. In den Räumen zwischen den Kugeln werden gleichmäßige Magnetfeldgradienten erzeugt und ein im Wesentlichen homogener Flüssigkeitsstrom appliziert. Diese Konfiguration ist wünschenswert, um eine stetige und reproduzierbare Fraktionierung und Rückhaltung der Nanopartikeln zu erreichen.

Für das in dieser Dissertation vorliegende Verfahren sind insbesondere die magnetischen Eigenschaften der Matrixmaterialien ausschlaggebend. Aufgrund dessen wurden die Matrixmaterialien mit dem in Kapitel 3.9.1 beschriebenen AGM analysiert. Die resultierenden Hysteresekurven sind in Abbildung 4.2 dargestellt, die hieraus ermittelten Kenngrößen sind in Tabelle 4.2 gezeigt.

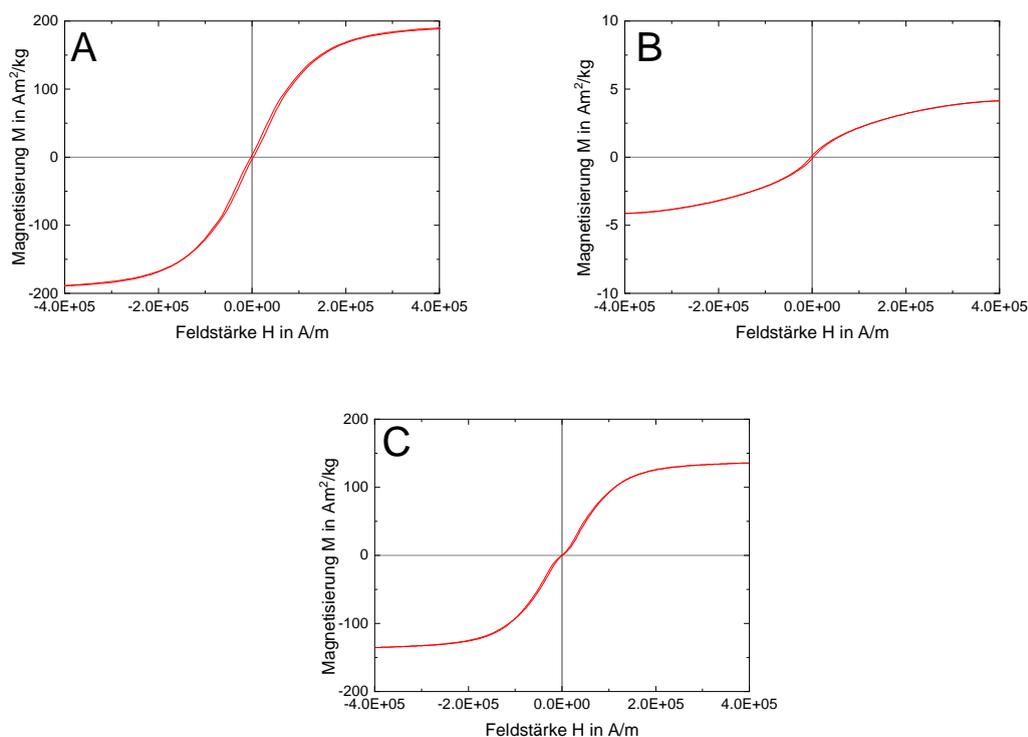


Abbildung 4.2.: Hysteresekurven der Matrixmaterialien. Die Magnetisierung M ist gegen die magnetische Feldstärke H aufgetragen. A: SRA-150. B: TruForm 316-3. C: TruForm 174-2.

Tabelle 4.2.: Magnetische Eigenschaften der Matrixmaterialien

Material	Koerzitivfeldstärke H_C in A/m	Remanenz M_r in mAm^2/kg	Sättigungsmagnetisierung M_s in Am^2/kg	M_r/M_s in %
SRA-150	2439	2970	192,3	1,54
TruForm 316-3	2803	112,6	4,135	2,7
TruForm 174-2	698,1	363,8	135,7	0,26

Aufgrund der Zusammensetzung aller Werkstoffe, welche aus hohen Anteilen an Eisen und Chrom bestehen (siehe Tabelle 3.5), wurde ein ferromagnetisches Verhalten mit einer niedrigen Remanenz erwartet. Die resultierenden Magnetisierungskurven in Abbildung 4.2 zeigen erwartungsgemäß ein ferromagnetisches Verhalten, was an den Hystereseschleifen zu erkennen ist. Mit einem Wert von $192,3 \text{ Am}^2/\text{kg}$ zeigt das Matrixmaterial SRA-150 die größte Sättigungsmagnetisierung, und kann somit potenziell die stärksten Feldgradienten generieren. Das Material TruForm 316-3 zeigt hier mit einer Sättigungsmagnetisierung von $4,135 \text{ Am}^2/\text{kg}$ eine vergleichsweise geringe Sättigungsmagnetisierung auf. Die Eignung eines Werkstoffs für die magnetische Abscheidung wird auch durch seine Koerzitivfeldstärke H_C bestimmt. Weichmagnetische Werkstoffe mit einem Wert von H_C unter 1 kA/m sind als Matrixmaterial wünschenswert, da sie leicht magnetisierbar sind und vor allem fast keine remanente Magnetisierung beibehalten, wenn das Magnetfeld entfernt wird [33, 39]. Dieses Verhalten ermöglicht eine einfache Entfernung der gesammelten Nanopartikel von der Säule nach einem Retentionsversuch. Allerdings behalten die TruForm 316-3-Partikel mit einem H_C -Wert von 2803 A/m , sowie die SRA-150-Partikel mit 2970 A/m jedoch eine Remanenzmagnetisierung bei. Diese spiegelt sich bei beiden Materialien ebenfalls im M_r/M_s -Verhältnis wieder, welche bei SRA-150 $1,54 \%$ und bei TruForm 316-3 bei $2,7 \%$ liegt. Hierdurch können bei Entfernung des Magnetfeldes potenziell Nanopartikel irreversibel zurückgehalten werden. Ferner ist eine möglichst geringe Restmagnetisierung für einen kontinuierlichen Betrieb in einer SMB zwingend erforderlich, da hier eine Entmagnetisierung für eine Regeneration nicht einfach zu realisieren ist. Unter dieser Betrachtung zeigte das Material TruForm 174-2 mit einer Sättigungsmagnetisierung von $135,7 \text{ Am}^2/\text{kg}$ eine geeignete Magnetisierbarkeit, sowie mit einer vergleichsweise geringen M_r/M_s -Relation von $0,26 \%$ die besten allgemeinen Bedingungen für eine kontinuierliche Betriebsweise. Auffällig hierbei ist jedoch der Verlauf der Hystereseschleife, welcher einen verengenden Effekt am Systemursprung aufweist, der beliebig oft replizierbar war (siehe Abbildung 4.2C). Folglich zeigte das Material eine Tendenz zu einer selbstständigen Entmagnetisierung bei Nichtvorhandensein eines externen Magnetfeldes, welches sich in diesem Projekt als vorteilhaft erwies. Aus diesen, sowie aus oben genannten Gründen hinsichtlich der Partikelform wurde dieses Matrixmaterial für den maßgeblichen Anteil der in dieser Dissertation gezeigten Experimente verwendet. Zu Beginn der Arbeit wurden zunächst aufgrund der vielversprechenden Sättigungsmagnetisierung und Partikelgröße die SRA-150 Partikel für erste Größenfraktionierungsprozesse verwendet. Neben dem Nachteil der höheren Remanenz und der ungleichmäßigen Partikelform ergab sich nach dem ersten Jahr der Arbeit durch die Aufgabe der Produktlinie durch den Hersteller ferner eine nicht ausreichende Verfügbarkeit, wodurch das Material nicht für Upscale-Experimente nicht weiter berücksichtigt werden konnte.

4.1.2. Charakterisierung der Nanopartikelproben

In Kapitel 3.3 wurden die Nanopartikel bereits grundlegend vorgestellt. In diesem Kapitel folgen die Analyse der PSDs, die magnetischen Eigenschaften sowie eine Analyse des Zetapotentials. Die Analyse der PSDs erfolgte, wie in Kapitel 3.9.2 beschrieben, mittels DLS. Die ermittelten Medianwerte sowie die zugehörigen Span-Werte sind in Tabelle 4.3 aufgelistet.

Tabelle 4.3.: Kenngrößen der volumetrischen und intensitätsbasierten PSDs. Die Indizes setzen sich jeweils zusammen aus dem abgelesenen Perzentil (10, 50 oder 90) in nm und der daraus resultierenden Span, sowie der Art der Verteilung (volumetrisch: 3; intensitätsbasiert: 6).

	$d_{10,3}$	$d_{50,3}$	$d_{90,3}$	Span	$d_{10,6}$	$d_{50,6}$	$d_{90,6}$	Span
PVA-Magnetpartikel	93,2	154	265	1,12	107	168	265	0,94
Nanomag-D-spio	32,4	48,7	85,1	1,08	43,3	76,3	131	1,15
Synomag	24,5	34,2	51,8	0,8	29,4	43,5	65,5	0,83
Nanomag-D	144	255	465	1,26	149	250	429	1,12
Sicastar (50 nm)	22,6	32	48,8	0,81	27,6	41	61,3	0,82
Sicastar (100 nm)	71,8	99,5	142	0,71	81	111	154	0,66

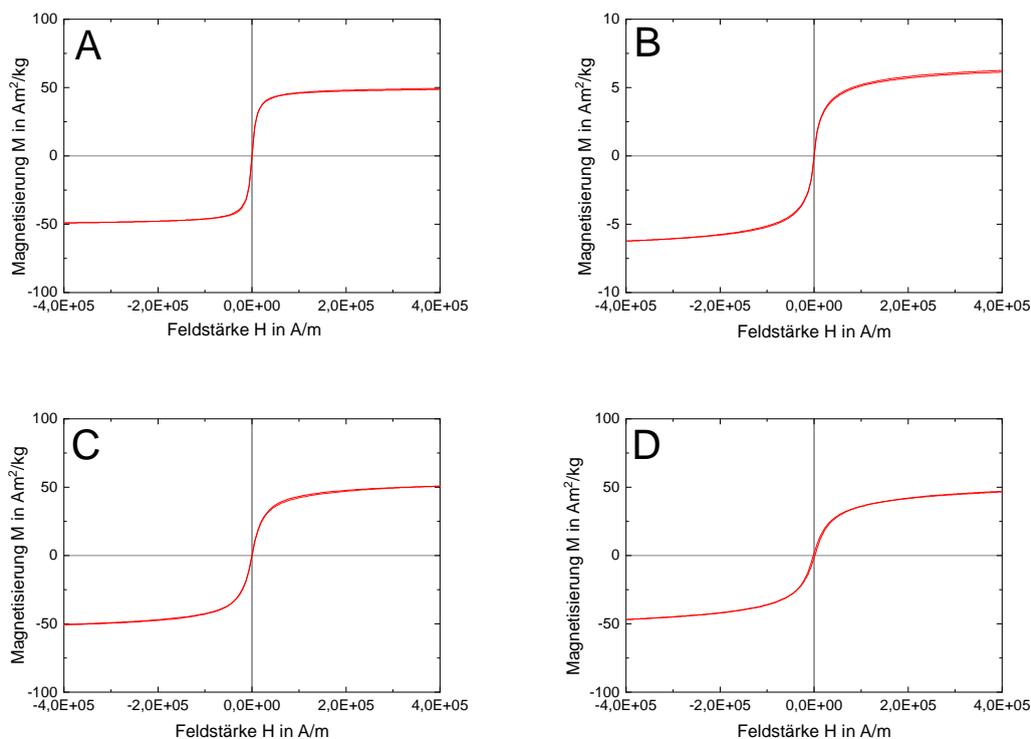


Abbildung 4.3.: Hysteresekurven der magnetischen Nanopartikel. Die Magnetisierung M ist gegen die magnetische Feldstärke H aufgetragen. A: PVA-Magnetpartikel. B: Nanomag-D-spio. C: Synomag. D: Nanomag-D.

Werden diese Daten mit den Herstellerangaben der Produktlinien Nanomag-D und Sicastar (100 nm) verglichen (siehe Tabelle 3.3), so sind gute Übereinstimmungen mit den Analysewerten zu beobachten. Bei den Produktlinien Sicastar (50 nm), Nanomag-D-Spio und Synomag sind jedoch signifikante Abweichungen erkennbar. Wie in Kapitel 2.6.2

bereits dargelegt, sind Synthese als auch Fraktionierung in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Größenbereich große technische Herausforderungen. Folglich zeigen diese kommerziellen Produkte die gemessenen Abweichungen. Die Analyse der PSDs der Ausgangspartikelkollektive, dient somit als Grundlage für alle gezeigten Experimente. Folglich dienen sie als Referenzpunkt für alle Fraktionierungen. Im Folgenden sollen insbesondere die volumetrisch gewichteten PSDs als Analysegrundlage dienen.

In Abbildung 4.3 sind die Ergebnisse der magnetischen Analysen aller eisenhaltigen Nanopartikel illustriert. Hierbei ist für jede Nanopartikel-Produktlinie ein enges Hystereverhalten zu erkennen, welches ein superparamagnetisches Verhalten der Nanopartikel andeutet. Ferner zeigen alle Nanopartikel eine vergleichbare Sättigungsmagnetisierung. Eine Ausnahme bilden hierbei die Nanomag-D-Spio-Partikel, welche eine deutlich geringere Sättigungsmagnetisierung aufweisen. Die zugehörigen Daten sind in Tabelle 4.4 gezeigt.

Tabelle 4.4.: Magnetische Eigenschaften der Nanopartikel

	H_C in A/m	M_r in mAm^2/kg	M_s in Am^2/kg	M_r/M_s in %
PVA-Magnetpartikel	119	209	53,5	0,4
Nanomag-D-spio	58,3	19,1	6,2	0,3
Synomag	5,02	14,6	48,8	$3 \cdot 10^{-4}$
Nanomag-D	1586	1699	46,7	3,6

Hierbei konnte aufgrund der geringen M_r/M_s -Verhältnisse festgehalten werden, dass bei allen Nanopartikelspezies ein superparamagnetisches Verhalten vorliegt. Ausnahme bilden hierbei die Nanomag-D-Nanopartikel, welche ein erhöhtes Verhältnis von 3,6 % zeigen. Eine Untersuchung im ESEM zeigte jedoch Eisenoxid-Primärpartikel mit Durchmessern von 10 bis 20 nm, was wiederum auf ein superparamagnetischen Eigenschaften hinweist (siehe Anhang B). Diese Eigenschaft der Primärpartikel konnte durch den Beitrag eines Projektpartners ebenfalls in den Partikelspezies Nanomag-D-Spio und Synomag bestätigt werden (siehe Anhang B), bei welchen ebenfalls magnetische Primärpartikel aus Magnetit (Nanomag-D-Spio) und Maghemit (Synomag) unter einem Durchmesser von 20 nm festgestellt werden konnten. Ferner konnte hierbei beobachtet werden, dass die Synomag-Primärpartikel eine kugelförmige Struktur aufweisen, während die Nanomag-D-Spio-Primärpartikel Agglomerat-artige Strukturen aufweist.

Für die Fraktionierung verschiedener Nanopartikelspezies anhand ihrer Suszeptibilität wurde in dieser Dissertation eine Kombination aus Sicastar-Partikeln und einer eisenoxidhaltigen Partikelvariante verwendet. Aus diesem Grund wurde diesbezüglich ein geeignetes flüssiges Milieu benötigt, in welchen keine Agglomeration beider Partikelspezies vorliegt. Hierzu ist eine gleich gepolte Oberflächenladung notwendig, um Abstoßungseffekte zwischen den Partikeln zu erzielen. Zu diesem Zweck wurde das Zeta-Potenzial als zielführender Parameter ermittelt. Als Modellsystem diente die Kombination aus Sicastar (100 nm)-Partikeln, sowie die Partikelvariante Nanomag-D-Spio. Da die Oberflächenla-

zung eines Kolloids vom pH-Wert abhängig ist, wurde das Zeta-Potential der Nanopartikel in 1 mM TRIS im pH-Bereich von 3 bis 11 untersucht (siehe Abbildung 4.4).

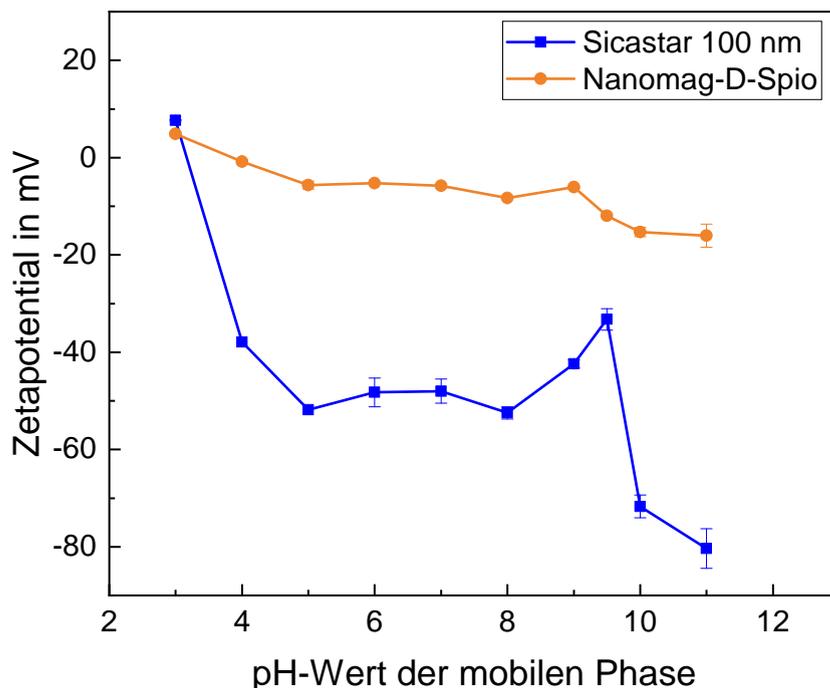


Abbildung 4.4.: Zeta-Potenzial der Sicastar (100 nm) und Nanomag-D-Spio Nanopartikel. Das Potenzial der jeweiligen Nanopartikelvariante ist über dem pH-Wert der mobilen Phase (1 mM TRIS-Puffer) aufgetragen.

Anhand des Verlaufs des Zeta-Potentials kann festgehalten werden, dass es mit steigendem pH-Wert zunehmend negativ wird. Die Maxima sind hierbei -80,4 mV für Sicastar (100 nm) und -16 mV für Nanomag-D-Spio jeweils bei pH 11. Im Bereich zwischen pH 3 und 4 findet bei beiden Partikelspezies eine Umpolarisierung vom Positive ins negative statt. Da im höheren pH-Bereich beide Partikelspezies ein negatives Zetapotenzial aufweisen, wurde ein TRIS-Puffer über einem pH von 9 als geeignet für alle Experimente definiert. Andere Puffersysteme, sowie Pufferungen mit höheren Ionenstärken zeigten einen negativen Einfluss auf die Fraktionierungseffizienz, sowie auf die PSD der Ausgangssuspensionen. Dies könnte den Grund haben, dass bei zu hohen Ionenstärken die die Nanopartikel umhüllende elektrische Doppelschicht komprimiert wird, sodass ungewollte Agglomerate entstehen können. In den kommerziell erhältlichen Suspensionen wird Reinstwasser als Flüssigphase verwendet. Jedoch bietet dieses keine pH-Kontrolle, weshalb es für die chromatographischen Experimente nur bedingt geeignet ist. Insbesondere für einen kontinuierlichen Betrieb war aus diesem Grund die Pufferwirkung des TRIS-Puffers vorteilhaft. Reinstwasser wurde lediglich in Kapitel 4.5.1 und 4.5.2 als mobile Phase verwendet, da zu diesem Zeitpunkt noch kein geeigneteres Puffersystem bekannt war.

4.1.3. Charakterisierung der magnetischen Komponenten

Für die Erzeugung des Magnetfeldes, welches auf die Chromatographiesäulen appliziert werden sollte, wurden vier Helmholtz-Spulen verwendet, die nach Kapitel 2.1.3 dimensioniert wurden. Hierzu wurden vier baugleiche Spulenkörper verwendet, wobei die beiden äußeren Spulen eine höhere Windungszahl aufweisen. Das für die Auslegung genutzte Gleichungssystem findet sich im Anhang A. Mit Hilfe dieses Aufbaus sollte eine homogene Magnetfeldverteilung innerhalb des Spulenzentrums erzielt werden, um eine gleichmäßige Magnetisierung des Matrixmaterials zu erzielen. In Abbildung 4.5A ist der errechnete Magnetfeldverlauf in der Spulenmitte der einzelnen Helmholtzspulen zu erkennen. Ferner sind die Magnetfeldverläufe der Einzelspulen eingetragen. Wie zu erkennen, liegt auf der Zentralachse der Spulenanordnung über eine Länge von 8 cm ein nahezu homogenes Magnetfeld vor. Diese Homogenität konnte ferner in einer COMSOL-Simulation bestätigt werden, welche in Abbildung 4.5D zu sehen ist. Als Grundlage für diese Simulation wurde der Aufbau genommen, welcher in Kapitel 3.6 beschrieben wurde. Ebenfalls ist hierbei zu sehen, dass die Homogenität auch im Bereich um die Zentralachse vorliegt, wodurch der Aufbau sowohl für die Säulen mit einem Innendurchmesser von 3 mm, als auch von 6,6 mm verwendet wurde.

Mit Hilfe der in Kapitel 3.9.1 beschriebenen Hall-Sonde wurde außerdem im jeweiligen Abstand von 1,6 cm jede der konstruierten Helmholtz-Spulen auf der zentralen Spulenachse abgerastert. Ferner wurden hier verschiedene Stromstärken zwischen 0,125 A und 2,5 A angelegt. Das exemplarische Ergebnis einer Spulencharakterisierung ist hierbei in Abbildung 4.5B zu sehen, während das Ergebnis für alle konstruierten Spulen im Anhang C eingesehen werden kann. Wie zu erkennen, werden insbesondere bei geringen Stromstärken äußerst homogene Magnetfelder induziert. Ab einer Stromstärke von 1,5 A zeigen sich bei der Messung geringe Standardabweichung im axialen Verlauf von $\pm 0,07$ mT, welche bei einer Stromstärke von 2,4 A auf $\pm 0,12$ mT steigen. Dies entspricht hierbei einer maximalen Abweichung von etwa 1 %, welche als nicht prozessrelevant eingestuft wurde. Diese leichten Abweichungen decken sich hierbei mit den errechneten Spulenauslegungen in Abbildung 4.5A. Abbildung 4.5C zeigt Messwerte der magnetischen Flussdichte in Abhängigkeit der Stromstärke im Spulenzentrum sowie die zugehörige Kalibriergerade. Anhand der Regressionsgeraden konnte eine verlässliche Steuerung des zentralen Magnetfeldes durch die gewählte Eingangsstromstärke ermittelt werden. Der lineare Zusammenhang betrug hierbei $B = 6,68 \cdot I$.

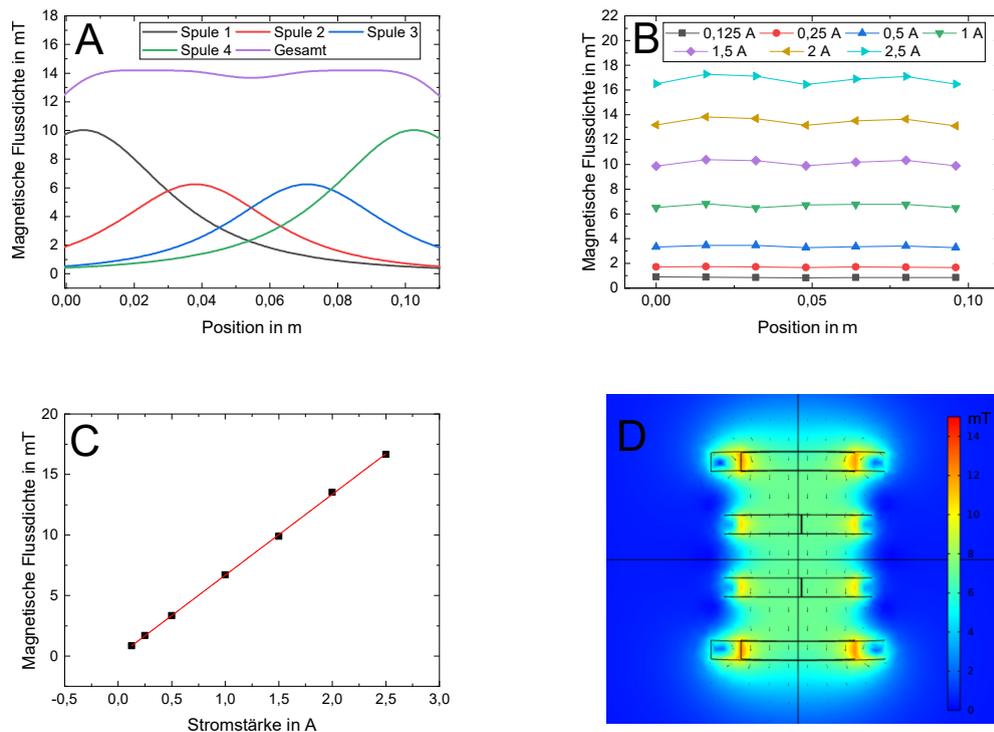


Abbildung 4.5.: Magnetfeldcharakterisierung der Helmholtz-Spulen. A: Theoretisch ermittelte magnetische Flussdichte auf der zentralen Achse mit einer Eingangsstromstärke von 2 A aufgetragen über die Position in m. B: Gemessene magnetische Flussdichte einer Spulenordnung aufgetragen über den Messpunkten entlang der Spulenachse in Abständen von 1,6 cm unter Variation der Stromstärke. C: Gemessene Kalibrierung mit linearer Regression der magnetischen Flussdichte in Abhängigkeit der Stromstärke im Spulenzentrum. Der ermittelte lineare Zusammenhang lautet $B = 6,68 \cdot I$. D: COMSOL-Simulation der Spulenordnung basierend auf den Parametern und der Geometrie von Kapitel 3.6. Es wurde eine Eingangsstromstärke von 2 A verwendet.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit Hilfe der in Kapitel 2.1.3 genannten Beziehungen erfolgreich eine Magnetfeldquelle für ein kontrollierbares, homogenes Magnetfeld ausgelegt und realisiert werden kann. Die Limitierung des in Kapitel 3.6 vorgestellten Systems ist lediglich durch die thermische Stabilität bedingt. Durch alternative, thermisch stabilere Materialien des Spulenkörpers, beziehungsweise eine aktive Kühlung (beispielsweise mit einer Wasserkühlung) könnte diese Limitation überwunden werden.

4.2. In-Silico Analyse

In Kapitel 4.1.3 konnte bereits eine aufschlussreiche Simulation eines Magnetfeldes gezeigt werden. In diesem Kapitel soll nun unter Berücksichtigung der hydrodynamischen, sowie der Magnet- und Diffusionskräfte eine Simulationsstudie einer magnetischen Chromatographie, wie sie in dieser Dissertation experimentell untersucht wird, erfolgen. Als Modell dient hier ein Einzeldraht, analog zu den illustrierten Simulationen in Abbildung 3.1. Die hierzu verwendeten Modellparameter sind im Anhang E zu finden. Um einen realistischeren Modellaufbau zu erreichen, wurden periodische Randbedingungen auf die Kanalwände angewandt. Dies hat den Vorteil, dass die Verhältnisse in einem Füllkörperbett mit mehr als nur einem Draht genauer simuliert werden können. Um den Einfluss der verschiedenen Parameter auf die Nanopartikelretardierung im Verlauf der Drahtumströmung zu bewerten, wurde für jeden Lauf die normalisierte mittlere Retention der Partikel innerhalb der kreisförmigen Domäne um den Draht und am Kanalauslauf bestimmt (siehe Gleichung 3.15). Folglich ist bei einer normalisierten Retention von 1 die Verweilzeit des Versuchs gleich der Verweilzeit bei 0 mT und somit kann keine Rückhaltewirkung auf die Partikel beobachtet werden. Retentionswerte größer als 1 bedeuten, dass die Verweilzeit für den Lauf größer ist als die Verweilzeit der Partikel bei 0 mT. Zu Beginn der Simulationsstudie konnte bei Berücksichtigung des gesamten Partikelkollektivs am Ausgang keine signifikante Rückhaltung der Partikel ermittelt werden. Dies ist auf die große Menge an Partikeln zurückzuführen, die das Einzeldrahtmodell passieren, ohne nahe genug an den Draht heranzukommen, um von der Magnetkraft beeinflusst zu werden. Aus diesem Grund wurde in der Simulation nur der Rückhalt innerhalb des kreisförmigen Bereichs um den Draht berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Simulation für eine Variation der Strömungsgeschwindigkeit und der Nanopartikeldurchmesser ist in Abbildung 4.6 zu sehen.

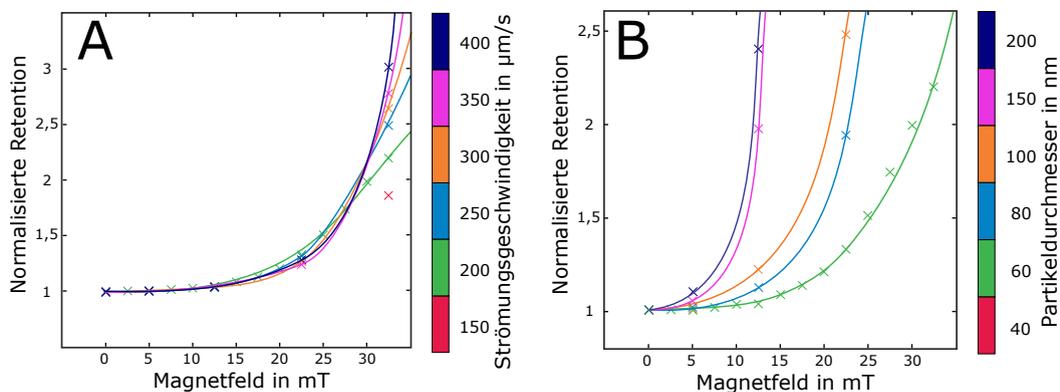


Abbildung 4.6.: COMSOL-Simulation am Einzeldraht für die Ermittlung der Nanopartikelretention. Es wurde ein konstanter Einzeldrahtdurchmesser von 25 µm angenommen. A: Variation der Strömungsgeschwindigkeit bei einem konstanten Partikeldurchmesser $d_p = 60$ nm B: Variation des Nanopartikeldurchmessers bei einer konstanten Strömungsgeschwindigkeit von 300 µm/s. Die ermittelte Retention wird gegen die von außen angelegte magnetische Flussdichte aufgetragen. Die verschiedenen variierten Parameterwerte werden durch die Farblegende angezeigt.

Wie in Abbildung 4.6A zu sehen ist, wurde die Strömungsgeschwindigkeit zwischen 150 und 400 $\mu\text{m/s}$ variiert. Es ist ein nahezu exponentieller Anstieg der Retention mit steigendem angelegtem Magnetfeld zu beobachten. Hierbei ist ebenfalls ersichtlich, dass bis zu einem Magnetfeld von ca. 20 mT kein signifikanter Einfluss der Flussratenvariation zu erkennen ist. Dies deckt sich mit der in Kapitel 3.5 getroffenen Annahme, dass unter bestimmten Bedingungen der Magnetfeldeinfluss dominiert. Bei höheren Magnetfeldern zeigt sich jedoch wider der Erwartung eine steigende Retention mit zunehmenden Fließgeschwindigkeiten. Die hohen Strömungsgeschwindigkeiten führen die Stromlinien näher am Draht vorbei, sodass die Partikel näher an die Drahtoberfläche transportiert werden. Beachtet man Abbildung 4.6B, so ist ein deutlicher Einfluss des Retentionsverhaltens in Abhängigkeit mit dem Partikeldurchmesser zu beobachten. Wiederum kann allgemein eine Zunahme der Retention mit zunehmendem Magnetfeld beobachtet werden. Insbesondere wird hier jedoch eine zunehmende normalisierte Retention mit zunehmenden Partikeldurchmesser beobachtet. So ist bei einem Partikeldurchmesser von 60 nm bei einem angelegten Magnetfeld von 10 mT nur eine geringfügige Retention erkennbar, während bei 200 nm bereits eine normalisierte Retention von 1,5 erkennbar ist. Bei Nanopartikelgrößen von 150 nm und 200 nm war über Magnetfeldern von 12,5 mT bereits im Rahmen der Simulation kein Ergebnis ermittelbar, da hier keine Konvergenz erfolgte. Analog gilt dies für 100 und 80 nm bei Magnetfeldern über 22,5 mT. Oberhalb dieser Werte ergab sich in der Simulation eine permanente Separation eines Teils der Nanopartikel, wodurch keine Berechnung der mittleren Verweilzeit möglich ist. Folglich wurde für eine Durchführung von Betriebsmodus A (siehe Kapitel 3.5) je nach Partikelsorte ein Schwellenwert für die Intensität des Magnetfeldes abgeleitet, welcher nicht überschritten werden darf, um eine Partikelseparation zu vermeiden. Die hier gezeigten Studien wurden ebenfalls mit zwei und vier Drähten innerhalb des Simulationsraumes durchgeführt. In diesen beiden Studien konnte das hier gezeigte Ergebnis erneut bestätigt werden. Für eine Simulation mit vier Drähten können die Ergebnisse in Anhang E eingesehen werden.

In Zusammenarbeit mit Jan Marquard sowie weiteren Mitarbeitern des Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik des KIT [206] entstand ferner eine 3D-Simulation des generierten Magnetfelds sowie der Durchströmung der verwendeten Fraktionierungsmatrix mit der Software OpenLB. Hierzu wurde die gesamte Fraktionierungsmatrix als ideale Kugelpackung evaluiert. Als Grundlage dienten hierbei die geometrischen und magnetischen Materialeigenschaften vom Matrixmaterial Truform 174-2. Als uniforme Größe wurde der $d_{50,3}$ -Wert dieses Matrixmaterials verwendet. Hierbei wurden zwei Anordnungsgeometrien der Matrix untersucht, welche als primitiv kubisch und körperzentriert kubisch angenommen wurden. Diese Anordnungen wurden gewählt, da die reale Porosität ε_t der Chromatographiesäulen mit 0,35 bis 0,43 zwischen diesen beiden Idealformen liegt. Eine Illustration der magnetischen Kraftwirkungen sowie der Strömungsfelder innerhalb dieser Geometrien ist in Abbildung 4.7 zu sehen.

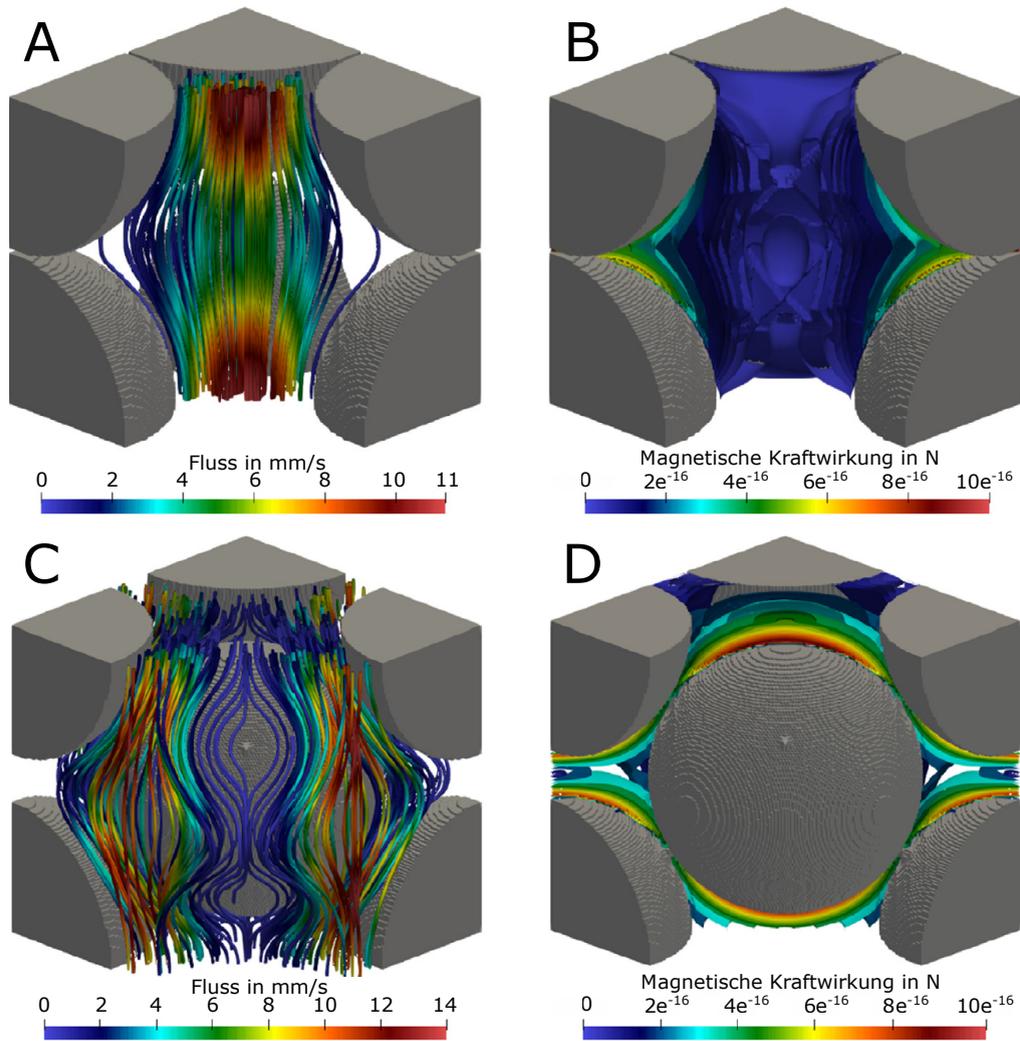


Abbildung 4.7.: OpenLB-Simulation der Magnet- und Fluidkraft anhand einer primitiv kubischen (A und B) und körperzentriert kubischen (C und D) Kugelpackung. Es wurden Partikel mit einem Durchmesser von $31\ \mu\text{m}$ angenommen. Abbildungen A und C bilden jeweils mit einer Farbskala die Flussgeschwindigkeit ab, während B und D analog die magnetische Kraftwirkung in N angibt.

Anhand der realen Porosität ε_t , welche zwischen diesen beiden Idealformen liegt, kann neben den in Kapitel 4.1.1 erlangten Erkenntnissen gefolgert werden, dass in der realen Fraktionierungsmatrix sowohl Bereiche mit magnetischen Toträumen vorhanden sind, wie sie in Abbildungen 4.7A und B zu sehen sind, als auch eng gepackte Areale mit starken Feldgradienten, analog zu Abbildungen 4.7C und D. Die Existenz solcher Toträume führt zu einer Verminderung der Fraktionierungsleistung, da hier nur einer geringe magnetische Interaktion von Partikeln bestimmter Trajektorien vorliegt. Der Einfluss dieser Bereiche könnte insbesondere dadurch verstärkt werden, dass in diesen Toträumen die Flussgeschwindigkeit am höchsten ist. Auf der anderen Seite können in den dicht gepackten Bereichen der körperzentrierten Geometrie starke lokale Ansammlungen von Nanopartikeln an Engstellen mit hohen Feldgradienten entstehen. Für zukünftige Entwicklungen der

magnetischen Chromatographie sollten aus diesen Gründen alternative Matrixgeometrien untersucht werden, welche ebenfalls wie die Kugelpackung eine gute Kontaktierung von mobiler und stationärer Phase bieten, jedoch in ihrer Kraftwirkung homogener sind. Die Studie konnte jedoch auch zeigen, dass in den in dieser Dissertation verwendeten Matrices eine magnetfeldabhängige Retentionswirkung entsteht. Zu diesem Zweck wurde eine Chromatographiesäule mit analogem geometrischen Ausmaß untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass sowohl eine Erhöhung der zu fraktionierenden Nanopartikelgröße, als auch eine Erhöhung des Magnetfeldes, zu einer Erhöhung der Verweilzeit innerhalb der Fraktionierungsmatrix führt. Damit stimmt dieses Ergebnis mit dem der oben gezeigten COMSOL-Simulation überein. Ferner wurde das numerische Ergebnis mit einem realen Größenfraktionierungsexperiment (siehe Kapitel 4.5) verglichen. Da die Simulation nur für definierte Partikelgrößen durchführbar war, während praktische Experimente mit polydispersen PSDs arbeiten, musste hierzu die Annäherung getroffen werden, dass als Verweilzeit einer Partikelgröße der Zeitpunkt gewählt wurde, zu dem 50 % (w/w) der jeweiligen Partikelspezies die Chromatographiesäule verlassen haben. Hierbei konnten gute Übereinstimmungen der Verweilzeiten mit Abweichungen von 1,7 bis maximal 5 % festgestellt werden. Dies beweist die Wirksamkeit des Größenfraktionierungsverfahrens sowie die Genauigkeit der Simulation [206].

Mit dem vorliegenden Kapitel konnte *in silico* die Funktionalität des Fraktionierungsprozesses gezeigt werden. Die folgenden Kapitel 4.3 bis 4.6 beschäftigen sich mit der experimentellen Untersuchung von Fraktionierungsprozessen mittels magnetischer Chromatographie.

4.3. Referenzversuch mit einer unmagnetischen Fraktionierungsmatrix

In einer ersten Experimentalreihe sollte untersucht werden, ob bereits allein durch das angelegte externe Magnetfeld ein Retentionseffekt erzielt wird, obwohl die Fraktionierungsmatrix aus einem praktisch unmagnetischen Material besteht. Zu diesem Zweck soll zuerst ein Negativ-Experiment gezeigt werden. Hierzu wurde ein schwach diamagnetisches Matrixmaterial, bestehend aus PMMA mit einer annähernd monodispersen Größe von 17 μm in einer Chromatographiesäule mit einem Innendurchmesser von 3 mm, gewählt. Diese Partikel wiesen hierbei eine sehr gute Uniformität in ihrer PSD sowie in ihrer Spherizität auf, was im Anhang F eingesehen werden kann. Aufgrund des diamagnetischen Charakters der Fraktionierungsmatrix werden keine signifikanten Magnetfeldgradienten erzeugt, wodurch auch keine Retardierung der magnetischen Nanopartikel innerhalb Säule auftreten sollte. Zur Validierung dieser Hypothese wurden Experimente ohne externes Magnetfeld, sowie mit einer magnetischen Flussdichte von 13,4 mT durchgeführt. Die Chromatogramme dieser Versuche sind in Abbildung 4.8 zu sehen. Für alle Experimente in diesem Abschnitt wurden die PVA-Magnetpartikel verwendet. Die Nanopartikel für den Injektionspuls waren in 20 mM Phosphatpuffer gelagert, während als Laufmittel Reinstwasser verwendet wurde.

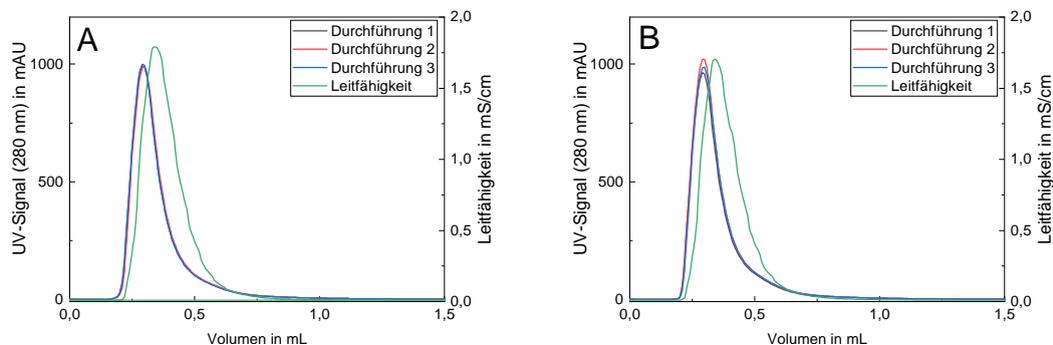


Abbildung 4.8.: Chromatogramme der Fraktionierungsexperimente der PVA-Magnetpartikel. Das UV-Signal bei einer Wellenlänge von 280 nm sowie die Leitfähigkeit wurden über das Volumen aufgetragen. A: Durchföhrung ohne externes Magnetfeld. B: Durchföhrung bei Anlegung eines externen Magnetfeldes von 13,4 mT.

In Abbildung 4.8 ist zu erkennen, dass der durch den Phosphatpuffer erzeugte Leitfähigkeitspeak als Tracer verwendet werden kann, da er weder durch das Matrixmaterial noch durch das Magnetfeld beeinflusst wird und für beide Fälle ein Peakmaximum bei einem Retentionsvolumen von 0,34 mL und nahezu übereinstimmende Peakformen aufweist. Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass das Triplikat für beide Magnetfeldstärken eine nahezu identische Peakform zeigen, womit eine hohe Reproduzierbarkeit gezeigt werden konnte. Vergleicht man die Peaks der Nanopartikel bei 0 mT mit den Peaks bei 13,4 mT, so kann keine Retention oder Peakverbreiterung festgestellt werden. Außerdem zeigt der UV-Peak eine vergleichbare Form wie der Leitfähigkeits-Peak, was ebenfalls darauf

hinweist, dass es keinen sichtbaren Einfluss der Matrix oder des Magnetfeldes gibt. Die zeitliche Verzögerung des Leitfähigkeitspeaks kann quantitativ damit erklärt werden, dass der zugehörige Detektor nach dem UV-Detektor folgt. Folglich erfolgt die Elution von Puffer als auch Nanopartikelsuspension zeitgleich. Mit diesen Beobachtungen konnte ein direkter Effekt über ein externes Magnetfeld in dem untersuchten Größenbereich ausgeschlossen werden.

4.4. Einzelsäulenexperimente - Fraktionierung nach Suszeptibilität

Mit Hilfe des in dieser Arbeit weiterentwickelten Verfahrens der magnetischen Chromatographie soll eine neuartige Methode entwickelt werden, Nanopartikel anhand ihrer magnetischen Eigenschaften zu fraktionieren. Eine naheliegende Prozessvariante ist folglich, Nanopartikel aus verschiedenen Materialien und daher mit verschiedenen magnetischen Suszeptibilitäten, voneinander zu trennen. In dem folgenden Kapitel soll aus diesem Grund die Fraktionierung eines Partikelgemisches aus diamagnetischen Silicatpartikeln sowie magnetisch induzierbaren Eisenoxidpartikeln untersucht werden. Ein Teil der Ergebnisse des Kapitels wurden dabei bereits veröffentlicht. Diese und die zugehörige Diskussion wurden für die Dissertation frei übersetzt und in den Kontext eingebettet [209].

In Kapitel 4.2 konnte bereits eine theoretische Funktionalität des Fraktionierungsprinzips nachgewiesen werden. Jedoch konnte hier auch beobachtet werden, dass bei zu starken Matrixmagnetisierungen eine vollständige Retention der Nanopartikel erfolgen kann, welche eine Durchführung von Betriebsmodus A (siehe Kapitel 3.5) verhindert. Verantwortlich hierfür sind maßgeblich zu starke Magnetfeldgradienten. Aus diesem Grund soll in der hier gezeigten Experimentalreihe der Vergleich zwischen einer Matrix mit einer schwächeren Sättigungsmagnetisierung (TruForm 316-3) und einer Matrix mit einer höheren Sättigungsmagnetisierung (TruForm 174-2) erfolgen (siehe Kapitel 4.1.1). Die erhoffte Erkenntnis ist hierbei, ob sich eine Matrix mit einer geringeren Sättigungsmagnetisierung in ihren Magnetfeldgradienten leichter kontrollieren lässt, sodass eventuelle Toträume mit geringer magnetischer Wirkung, aber auch Bereiche mit zu hohen Feldgradienten und permanenter Partikelretention reduziert werden. In einer ersten Versuchsreihe wurden hierzu beide Materialien in 10 cm Glas-Chromatographiesäulen mit einem Innendurchmesser von 3 mm gepackt (siehe Kapitel 3.4 und 3.4.1).

Zunächst erfolgte die Untersuchung der Nanopartikelspezies als Reinstoffsusensionen. Für eine vergleichbare Peakgröße wurden hierzu die Nanopartikelkonzentrationen angepasst. Hierdurch ergaben sich Konzentrationen von 1,25 g/L Sicastar (100 nm) beziehungsweise 0,25 g/L Nanomag-D-Spio Nanopartikeln. Diese Partikelkombination wurde aufgrund der vergleichbaren Nenngröße beider Partikelvarianten gewählt, um den Einfluss von Größeneffekten zu minimieren, welcher erst in Kapitel 4.5 genauer untersucht werden

soll. Der Einfluss des Magnetfeldes auf die Nanopartikel wurde vorerst nur für eine magnetische Flussdichte von 0,85 mT, welches nach einem Durchflussvolumen von 0,9 mL abgeschaltet wurde, sowie mit einer Durchführung ohne Magnetfeld untersucht. Es wurde stets ein Fluss von 0,5 ml/min verwendet. In Abbildung 4.9 sind die Chromatogramme der Einzelsäulenversuche dargestellt.

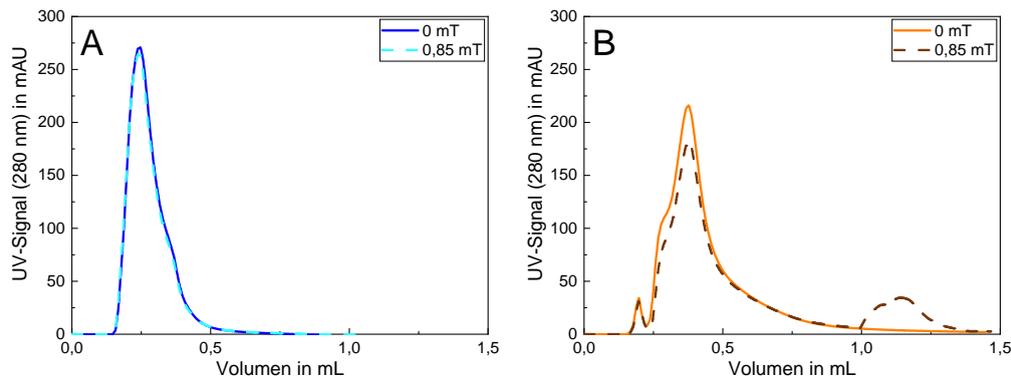


Abbildung 4.9.: Chromatogramme von Nanopartikel-Suspensionen einer mit TF 174-2 gepackten Borosilikatsäule mit einem Innendurchmesser von 3 mm mit einem Fluss von 0,5 mL/min bei Variation der magnetischen Flussdichte. Nach einem Durchflussvolumen von 0,9 mL wurde das Magnetfeld abgeschaltet. Es ist das Retentionsvolumen gegen die UV-Absorption bei 280 nm aufgetragen. A: 1,25 g/L Sicastar (100 nm) B: 0,25 g/L Nanomag-D-Spio.

Da in den hier gezeigten Durchführungen sowohl als Laufmittel, als auch als Probepuffer 1 mM TRIS mit pH 9,5 verwendet wurde, konnte das Retentionsverhalten nicht anhand der Leitfähigkeitsmessung bewertet werden. Aus diesem Grund wurde als Referenz ein Tracerexperiment mit Aceton durchgeführt. Hierbei ergab sich ein Säulen-Leervolumen von 0,22 mL. Betrachtet man die Silica-Nanopartikel in Abbildung 4.9A, so stimmt ihr einem Retentionsvolumen von 0,24 mL im Rahmen der Messgenauigkeit praktisch mit dem Retentionsvolumen des nicht interagierenden Tracers überein. Die gegenüber dem Injektionspuls zu beobachtende Peakverbreiterung ist auf die bei der Durchströmung der Matrix auftretende Dispersion zurück zu führen (siehe Anhang G). Durch einen Magnetfeldeinfluss mit einer Flussdichte von 0,85 mT ist ferner kein Einfluss auf Peakform, -position oder -fläche erkennbar. Der gleiche Effekt konnte auch bei stärkeren Magnetfeldern bis 17 mT beobachtet werden (siehe Anhang G). Dies ist durch das diamagnetische Verhalten der Silikatpartikel zu erklären. Diamagnetische Stoffe besitzen nur eine sehr schwache, repulsive Wechselwirkung mit einem inhomogenen Magnetfeld, das heißt es kommt zu keinen anziehenden Wechselwirkungen mit der Matrix. Im Vergleich dazu liegt bei den magnetithaltigen Nanopartikeln (siehe Abbildung 4.9B) bereits ohne Magnetfeld mit einem Retentionsvolumen von 0,37 mL eine signifikante Retention vor. Dieser Effekt kann durch die spontane Magnetisierung der Nanopartikel erklärt werden, welche in Kapitel 2.1.5 beschrieben wurde. Der Effekt lässt sich damit erklären, dass Magnetit-Nanopartikel von etwa 20 bis 70 nm zu groß für ein superparamagnetisches Verhalten sind, sondern

stattdessen Ein-Domänen-Kristallite bilden, in denen die atomaren magnetischen Momente ausgerichtet sind, was zu einer spontanen Magnetisierung der Nanopartikel führt. Auf makroskopischer Ebene sind die räumlichen Richtungen der Nanopartikelorientierung und die entsprechende Magnetisierung zufällig verteilt, was zu einer gegenseitigen Auslöschung führt. Bei Wechselwirkungen von einzelnen Nanopartikeln mit magnetisierbaren makroskopischen Körpern führt die spontane Magnetisierung in unserem Aufbau jedoch zu einer Anziehungskraft und einer entsprechenden Retardation und Retention. Folglich liegt bereits eine intrinsische magnetische Interaktion zwischen den magnetischen Nanopartikeln und der magnetisierbaren Matrix vor. Durch diesen Effekt kommt es bereits ohne ein externes Magnetfeld zu einer nutzbaren treibenden Kraft für die Fraktionierung magnetisch induzierbarer Nanopartikel. Beim Einsatz des Magnetfeldes mit einer Flussdichte von 0,85 mT kann beobachtet werden, dass die Peakfläche reduziert wird, sowie dass ein zweiter Peak nach Abschalten des Magnetfeldes erscheint. Dies zeigt, dass durch das Magnetfeld in dieser Matrix-Nanopartikelkombination eine teilweise, temporäre Adsorption der Nanopartikel an der Matrix erfolgt. Folglich konnte der in Kapitel 4.2 postulierte Effekt beobachtet werden, dass durch lokale, starke Feldgradienten, beispielsweise an den Berührungspunkten der Stahlpartikel der Matrix, für einen Teil der Nanopartikel eine vollständige Rückhaltung erfolgen kann. Der über die Peakflächen ermittelte Anteil dieser Nanopartikel entspricht dabei ca. 15 % .

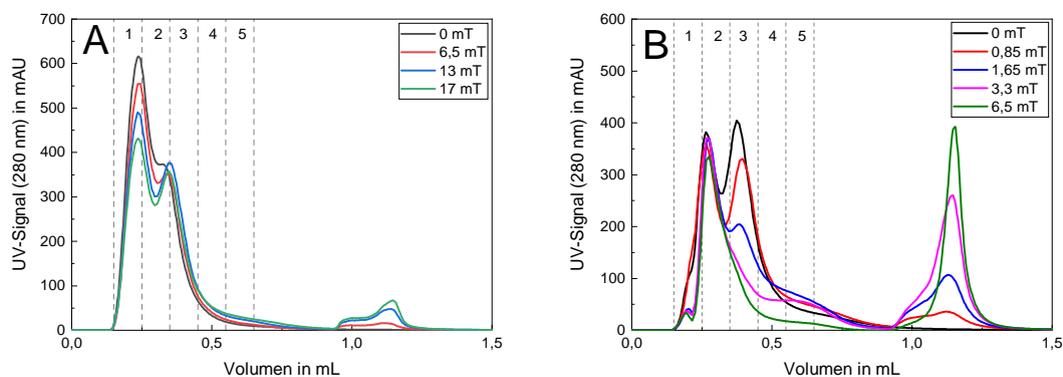


Abbildung 4.10.: Vergleich der Chromatogramme unterschiedlicher Matrixmaterialien zur Suszeptibilitätsfraktionierung von Nanopartikel-Gemischen von 1,25 g/L Sicastar (100 nm) und 0,25 g/L Nanomag-D-Spio in Borosilikatsäulen mit einem Innendurchmesser von 3 mm und einem Fluss von 0,5 mL/min bei Variation der magnetischen Flussdichte. Nach einem Durchflussvolumen von 0,9 mL wurde das Magnetfeld abgeschaltet. Es ist das Retentionsvolumen gegen die UV-Absorption bei 280 nm aufgetragen. Die gestrichelten Linien zeigen die Fraktionierung des Peaks in einzelne Proben. A: Matrixmaterial Truform 316-3. B: Matrixmaterial Truform 174-2.

Unter analogen Versuchsbedingungen wurde anschließend ein Gemisch beider Nanopartikelsuspensionen in Chromatographiesäulen mit den Matrixmaterialien Truform 316-3 bzw. Truform 174-2 untersucht werden. Während bei dem Matrixmaterial Truform 316-3 aufgrund der im Vergleich geringen Sättigungsmagnetisierung magnetische Flussdichten

von 6,5; 13 und 17 mT untersucht wurden, wurden bei dem Matrixmaterial Truform 174-2 geringere Intervalle von 0,85 mT bis 6,5 mT gewählt. Die aus diesen Versuchen resultierenden Chromatogramme sind in Abbildung 4.10 gezeigt.

Bei beiden Matrixmaterialien ist bei einer Durchführung ohne externes Magnetfeld ein Doppelpeak zu erkennen, welcher jedoch im Falle des Materials Truform 316-3 (Abbildung 4.10A) eine wesentlich schwächere Ausprägung des zweiten Peaks zeigt. Ebenfalls ist anhand dieser Abbildung zu erkennen, dass mit zunehmenden Magnetfeld die Ausprägung des zweiten Peaks zunimmt. Gleichzeitig ist jedoch nach Abschalten des Magnetfeldes analog zu Abbildung 4.10 die Entwicklung eines zweiten Peaks zu sehen, welcher mit zunehmenden Magnetfeld geringfügig zunimmt. Aus diesen Beobachtungen ist eine Fraktionierung der magnetithaltigen Partikel von den Silica-Partikeln anzunehmen. Mit zunehmenden magnetischen Flussdichten steigt auch die magnetfeldinduzierte Retention der Magnetit-Partikel. Die Auflösung der zwei Peaks (siehe Gleichung 2.31) zeigt eine deutliche Zunahme mit stärker werdendem Magnetfeld. Beträgt die Auflösung für 6,5 mT noch 0,56, steigt sie von 0,60 für 13 mT auf 0,64 für 17 mT an. Folglich ist eine Fraktionierung mit einem schwachem externen Feld in diesem Versuchsaufbau für eine Fraktionierung unzureichend, da ein größerer Anteil der magnetischen Nanopartikel innerhalb des Retentionsvolumens des ersten Peaks eluiert. Mit höheren magnetischen Flussdichten sind größere Wechselwirkungen zwischen stationärer Phase und Magnetit-Partikeln anzunehmen, da die Matrix zunehmend magnetisiert wird. Dadurch folgen diese nicht mehr den hydrodynamischen Stromlinien der mobilen Phase und werden in Regionen abgelenkt, in denen geringere Fließgeschwindigkeiten herrschen, analog zu den in Kapitel 3.5 getroffenen Annahmen. Das resultiert in einer späteren Elution der Magnetit-Nanopartikel im Vergleich zu den Silica-Nanopartikeln. Durch das Entfernen des Magnetfeldes nach 0,9 mL lässt sich die Elution eines weiteren Peaks beobachten. Dabei handelt es sich um die Detektion der Desorption von Magnetit-Nanopartikeln, die an dem Matrixmaterial temporär adsorbierten, analog zu 4.10B. Die Fläche dieses Elutionspeaks nimmt mit steigender magnetischer Flussdichte ebenfalls zu, da bei höheren magnetischen Flussdichten mehr Partikel adsorbiert werden. Auch beim Matrixmaterial Truform 174-2 ist zunächst eine höhere Auflösung des Doppelpeaks mit zunehmenden Magnetfeld zu beobachten. So ist bei einer Durchführung ohne Magnetfeld bereits eine Auflösung von 0,62 ermittelbar, während sie für 0,85 mT 0,64 beträgt. Bei zunehmenden Magnetfeldstärken jedoch ist eine stetige Abnahme der zweiten Doppelpeakhälfte zu beobachten, während die Peakfläche des Elutionspeaks nach Abschalten des Magnetfeldes zunimmt. Auch hier sind die magnetischen Nanopartikel aufgrund des Magnetfeldes temporär an die Matrix gebunden. Besonders auffällig ist, dass im Vergleich zum Material Truform 316-3 bereits bei geringeren magnetischen Flussdichten ein signifikant stärkerer Effekt erzielt werden konnte. Ebenfalls kann erkannt werden, dass bei der Versuchsdurchführung ohne externes Magnetfeld, bei welcher aufgrund der spontanen Magnetisierung der magnetithaltigen

Nanopartikel bereits einen Fraktionierungseffekt vorliegt, dieser Effekt im Falle des Matrixmaterials 174-2 ausgeprägter ist. Diese Effekte sind auf bessere Magnetisierbarkeit des Materials Truform 174-2 zurückzuführen, welche in Kapitel 4.1.1 festgestellt werden konnte. Zwar konnte anhand der in Abbildung 4.9 gezeigten Einkomponentensysteme eine Zuordnung des Doppelpeaks erfolgen, jedoch ist aufgrund der Überschneidung der Peaks eine genauere Analyse der Suspensionsgemische erforderlich. Hierzu wurden die Doppelpeaks fraktioniert (siehe Kapitel 3.7). Die Elementarzusammensetzungen der Fraktionen wurden darauf folgend mittels ICP-OES analysiert (siehe Kapitel 3.9.3). Im Folgenden sollen hierbei bei beiden Matrixmaterialien insbesondere die Durchführungen ohne externes Magnetfeld, sowie aufgrund der ähnlichen Auflösung die Durchführung mit einem Magnetfeld von 17 mT im Falle des Matrixmaterials Truform 316-3 mit dem Lauf des Matrixmaterials Truform 174-2 mit 0,85 mT verglichen werden. Die hieraus ermittelten Konzentrationen an Silizium und Eisen sind mit den jeweiligen zu fraktionierenden Nanopartikelspezies kongruent und können daher stellvertretend für dessen Konzentrationen angenommen werden. Die Ergebnisse der einzelnen Fraktionen sind in Abbildung 4.11 aufgezeigt.

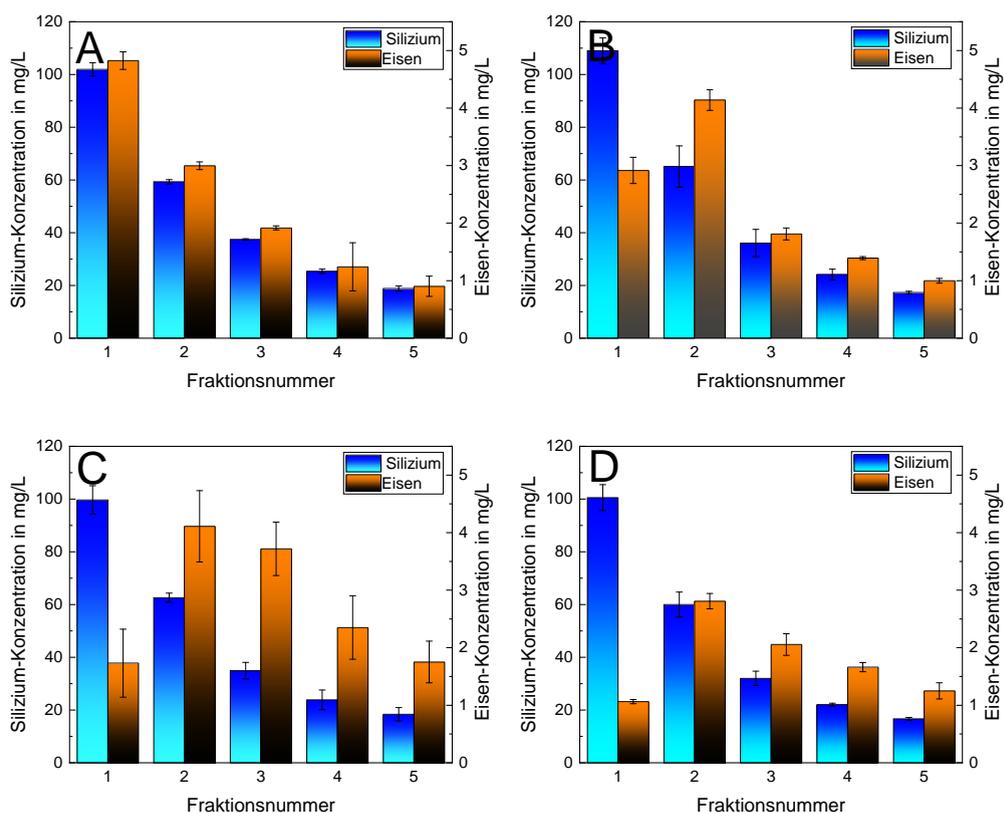


Abbildung 4.11.: Elementaranalyse der Peakfraktionierung aus Abbildung 4.10. Die jeweiligen elementaren Konzentrationen von Eisen und Silizium sind für die jeweiligen Fraktionen, welche aus einem Peakabschnitt von je 0,1 mL Durchflussvolumen bestehen, angegeben. A: Matrixmaterial Truform 316-3 ohne externes Magnetfeld. B: Matrixmaterial Truform 316-3 bei 17 mT. C: Matrixmaterial Truform 174-2 ohne externes Magnetfeld. D: Matrixmaterial Truform 174-2 bei 0,85 mT.

Anhand dieser Ergebnisse ist zu sehen, dass bei einer Durchführung ohne externes Magnetfeld im Falle des Matrixmaterials 316-3 keine hinreichende Fraktionierung der jeweiligen Nanopartikelspezies zu erkennen ist (siehe Abbildung 4.11A), obwohl nach Abbildung 4.10A eine teilweise Auftrennung zu vermuten wäre. In diesem Falle ist die Peakauflösung zu gering für eine technisch nutzbare Fraktionierung. Bereits in Fraktion 1 konnte mit 4,83 mg/mL Eisen die größte Konzentration an Magnetit-haltigen Partikeln, sowie mit 101,9 mg/mL Silizium auch die größte Konzentration von Sicastar-Partikeln nachgewiesen werden. Die große Diskrepanz in den Konzentrationen von Silizium und Eisen lässt sich durch den großen Unterschied in den verwendeten Nanopartikel-Konzentrationen erklären. Dieser Unterschied wurde gewählt, weil sonst aufgrund unterschiedlicher Absorptionskoeffizienten eine photometrische Analyse nicht möglich gewesen wäre. Die Nanomag-D-Spio-Nanopartikel zeigten schon bei niedrigen Konzentrationen sehr hohe Extinktionen, die die Extinktionen durch die Sicastar-Nanopartikel überdeckten. Außerdem ist der Gewichtsprozentsatz des Siliziums in den Sicastar-Nanopartikeln höher als der des Eisens in den Nanomag-D-Spio-Nanopartikeln, da letztere ein Kompositmaterial aus Magnetit und Dextran waren. Betrachtet man die Durchführung mit einem Magnetfeld von 17 mT in Abbildung 4.11B, so wird deutlich, dass zusammen mit der Verbesserung der Peakauflösung auch eine beginnende Fraktionierung der Nanopartikel zu beobachten ist. So ist hier in Fraktion 2 mit 4,14 mg/mL Eisen das größte Aufkommen von magnetithaltigen Nanopartikeln zu finden, während das größte Aufkommen an Sicastar-Partikeln weiterhin mit 109 mg/mL Silizium in Fraktion 1 nachgewiesen wurde. Ein analoges Ergebnis konnte ebenfalls in der Durchführung mit dem Matrixmaterial Truform 174-2 bei einer Durchführung ohne Magnetfeld nachgewiesen werden (siehe Abbildung 4.11C). Allerdings konnte trotz einer im Vergleich leicht geringeren Peakauflösung in der ersten Fraktion lediglich eine Eisenkonzentration von 1,73 mg/mL nachgewiesen werden, während bei dem anderen Matrixmaterial noch 2,91 mg/mL zu finden waren. Ferner ist in den Folgefraktionen 3 bis 5 auch bei Truform 174-2 eine höhere Eisenkonzentration, welche mit den Magnetit-Partikeln gleichzustellen ist, detektiert worden. Somit konnte unter den hier gezeigten Bedingungen mit dem Matrixmaterial Truform 174-2 bereits auf Grundlage der spontanen Magnetisierung eine verbesserte Fraktionierungsleistung nachgewiesen werden. Folglich resultiert aus der besseren Magnetisierbarkeit in diesem Versuchsrahmen mit den erreichbaren magnetischen Flussdichten eine effizientere Wirkungsweise. Bei der Durchführung mit einem Magnetfeld von 0,85 mT konnte dieser Effekt nochmals verstärkt werden (siehe Abbildung 4.11D). Insgesamt konnte in den 5 Fraktionen eine reduzierte Menge an Magnetpartikeln nachgewiesen werden. Im Elutionspeak nach der Abschaltung des Magnetfeldes konnte festgestellt werden, dass dieser aufgrund des fehlenden Siliziums lediglich aus Magnetitpartikeln besteht (siehe Anhang H). Die reduzierten Konzentrationen, welche auch in geringfügig in Abbildung 4.11B zu sehen sind, sind daher auf diese Rückhaltung von Magnetpartikeln zurückzuführen.

Folglich kann anhand dieser Rückhaltung gemäß Kapitel 3.8.1 eine kombinierte Wirkungsweise, die sowohl Fraktionierungseffekte nach Betriebsmodus A als auch Betriebsmodus B enthält, festgestellt werden, während bei Durchführungen ohne externes Magnetfeld eine Fraktionierung nur nach Betriebsmodus A erfolgt.

Aufgrund der in diesem Kapitel gewonnenen Erkenntnisse wurde beschlossen, für die kommenden Experimente ausschließlich das Matrixmaterial Truform 174-2 zu verwenden. Die Hypothese, dass anhand einer geringeren Sättigungsmagnetisierung eine verbesserte Prozesskontrolle erzielt werden kann, konnte in dem in dieser Arbeit betrachteten Magnetfeldbereich nicht bestätigt werden. Zudem zeigte das Matrixmaterial Truform 174-2 bereits ohne Magnetfeldeinsatz eine erfolgreiche Fraktionierung ohne temporäre Partikeladsorption.

4.4.1. Upscale-Experimente

Das in dieser Dissertation untersuchte Verfahren der magnetischen Chromatographie basiert auf verschiedenen Aspekten der Flüssigchromatographie. Ein Vorteil dieser Aufreinigungsmethode ist die vergleichsweise einfache Skalierbarkeit des Prozesses. Aus diesem Grund wurde der in Kapitel 4.4 untersuchte Prozess in einer Borosilikatsäule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm erneut untersucht. Hierdurch erfolgte eine Hochskalierung des Säulenvolumens um den Faktor 5,8. Unter dieser Voraussetzung konnten alle Durchfluss-, Injektions- und Fraktionsvolumina deutlich erhöht werden. So wurde beispielsweise der Volumenstrom von 0,5 mL/min auf 4 mL/min, und das Injektionsvolumen der Partikelsuspension von 100 μ L auf 500 μ L gesteigert. Grundlage für die Wahl des Volumenstroms war ein Variationsexperiment, welches im Anhang I eingesehen werden kann. Darüber hinaus wurde in diesem Maßstab das Magnetfeld nach 5 mL abgeschaltet. Ferner war der größere Prozessmaßstab zwingend notwendig, da eine Verwendung von Säulen mit einem Innendurchmesser von 3 mm in der verwendeten Prozessapparatur der SMB aufgrund des Förderbereichs der eingesetzten Pumpen nicht realisierbar wäre.

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Wirkung eines externen Magnetfeldes von 0 bis 6,5 mT in diesem größeren Säulenaufbau ausgewertet. Die hieraus resultierenden Chromatogramme, sowie die Reduktion der Peakfläche des Doppelpeaks in Abhängigkeit zu der magnetischen Flussdichte sind in Abbildung 4.12 aufgetragen.

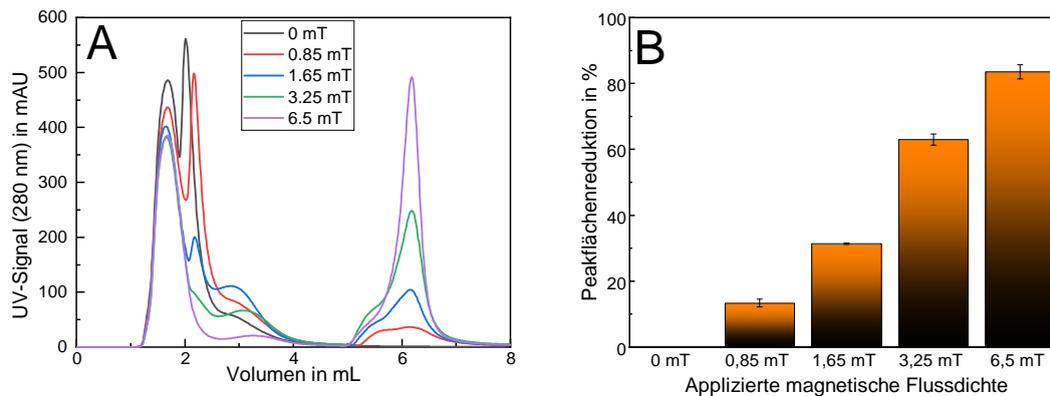


Abbildung 4.12.: Nanopartikel fraktionierung unter Anlegen eines externen Magnetfeldes von 0, 0,85, 1,65, 3,25 und 6,5 mT in einer Borosilikatsäule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm mit einer Truform 174-2 Matrix. A: Chromatogramm, nach der Injektion von 500 μ L einer Mischung aus Sicastar (100 nm)-Partikeln (1,25 g/L) und Nanomag-D-Spio-Partikeln (0,25 g/L). In dem Diagramm ist das UV-Signal (280 nm) gegen das Durchflussvolumen aufgetragen. Nach einem Volumen von 5 mL wurde das Magnetfeld abgeschaltet. B: Photometrisch bestimmter Prozentsatz der Reduktion der Peakfläche der Eisenoxid-Nanopartikel im Vergleich zu einer Ausführung ohne Magnetfeld.

Die resultierenden Chromatogramme in Abbildung 4.12A zeigen, dass die Fläche des zweiten Peaks, welcher analog zu den zuvor vorgestellten Versuchen maßgeblich die magnetischen Nanopartikel beinhaltet, mit zunehmender Feldstärke abnimmt. Dies kann erneut auf eine magnetische Retention zurückgeführt werden, die mit steigender magnetischen Flussdichte zunimmt. Bei einem Magnetfeld von etwa 6,5 mT wird eine erneut fast vollständige Fraktionierung der Nanopartikel beobachtet. Nach einem Volumen von 5 mL wurde das Magnetfeld abgeschaltet, was zu einem zweiten, scharfen Nanopartikel-Peak im Ausfluss führt. Abbildung 4.12B zeigt die prozentuale Reduktion der Peakfläche des Eisenoxid-Peaks im Vergleich zu einem Experiment ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes. Es wurde eine Retention von bis zu 83 % der ursprünglichen Peakfläche festgestellt. Das Experiment mit einem Magnetfeld von 6,5 mT wurde ebenfalls durch ICP-OES-Messungen untersucht (siehe Anhang H). Innerhalb der analytischen Genauigkeit konnte sowohl für den ersten Peak, welcher ausschließlich aus Silica-Nanopartikeln besteht als auch für den Peak, der sich nach Abschalten des Magnetfeldes ergab und Magnetit-Nanopartikel enthielt eine vollständige Fraktionierung der beiden Nanopartikelvarianten erreicht werden. Da bei hohen Magnetfeldern die Elution magnetischer Nanopartikel beliebig verzögert werden kann, während die diamagnetischen Siliziumdioxidpartikel eine sehr geringe Retardierung zeigen, kann folglich eine Basislinientrennung erreicht werden.

Im Anhang kann ein Auszug aus der zu Abbildung 4.12 zugehörigen Elementaranalyse eingesehen werden, welche das Ergebnis aus dem kleineren Maßstab in Kapitel 4.4 bestätigt (siehe Anhang J.10). Als ein weiteres Experiment wurde für die Grundlage der Parameterberechnung für die SMB-Versuche eine weitere Nanopartikelkombination

bestehend aus Sicastar (50 nm) und Synomag-Nanopartikeln untersucht. Hierfür wurde erneut eine Durchführung nach Betriebsmodus A (siehe Kapitel 3.8.1) angestrebt, indem kein externes Magnetfeld verwendet wurde und folglich die Fraktionierung auf Grundlage der spontanen Magnetisierung erfolgen sollte. Aufgrund der starken UV-Absorption wurde eine Konzentration der Synomag-Nanopartikel in der Ausgangssuspension von 0,015 g/L gewählt. Abbildung 4.13A zeigt die resultierenden Chromatogramme mehrerer Experimente ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes.

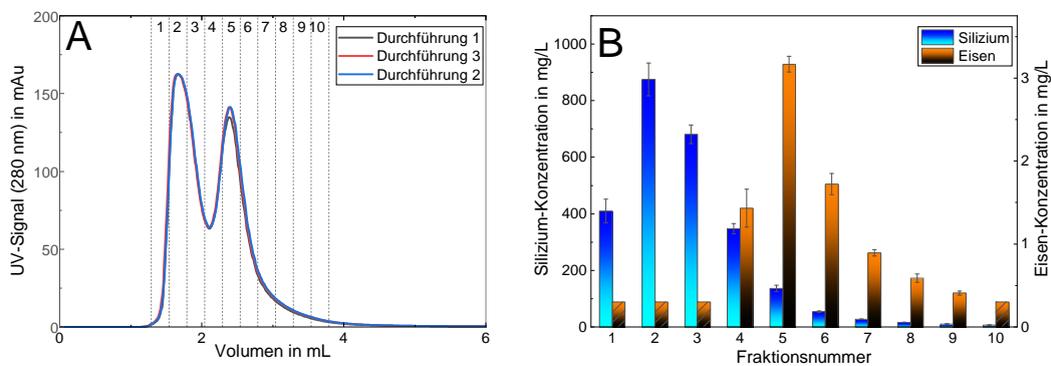


Abbildung 4.13.: Fraktionierung von Nanopartikeln ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes in einer Chromatographiesäule, die mit einer Matrix aus Truform 174-2 gefüllt ist. A: Chromatogramm, das aus der Injektion von 500 μ L eines Gemischs aus Sicastar (50 nm)- (1,25 g/L) und Synomag (0,015 g/L)-Nanopartikeln resultiert. Im Diagramm ist das detektierte UV-Signal (280 nm) gegen das Volumen der mobilen Phase aufgetragen. Das Signal zeigt einen klaren Doppelpick mit einer Auflösung von 0,93. Das Experiment wurde als Triplikat durchgeführt. Die gestrichelten Linien zeigen die Fraktionierung des Peaks in einzelne Proben. B: Ergebnisse der Elementaranalyse der fraktionierten Proben mittels ICP-OES. Gemessen wurden die elementaren Eisen- und Silizium-Konzentrationen. Die schraffierten Balken zeigen Ergebnisse unterhalb der Quantifizierungsgrenze.

An der Konsistenz der Dreifachbestimmung ist zu erkennen, dass das Experiment sehr gut reproduzierbar ist. Ferner kann zur Reproduzierbarkeit erwähnt werden, dass die Experimente über einen Zeitraum von mehreren Wochen und mit neu gepackten Säulen wiederholbar waren. Der Doppelpick zeigt eine Fraktionierung in zwei Nanopartikel-Fractionen an. Die Retentionszeiten der einzelnen Peaks entsprechen denen der Einzelpeaks der Silica- und Synomag-Nanopartikel. Basierend auf einer Peakanalyse wurde eine Peakauflösung von 0,93 ermittelt. Die effiziente Fraktionierung der beiden Nanopartikeltypen auch ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes beweist erneut die inhärente magnetische Wechselwirkung der Synomag-Nanopartikel mit den Stahlkugeln der Säulenmatrix. In weiteren Experimenten konnte die Fraktionierung über Monate hinweg mit der gleichen Säule reproduzierbar erreicht werden.

Um die Effizienz der Fraktionierung zu quantifizieren, wurde erneut das Chromatogramm in einzelne Fraktionen unterteilt, um eine Elementaranalyse mittels ICP-OES durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 4.13B dargestellt. Vergleicht man

Abbildung 4.13A und 4.13B, so lässt sich bestätigen, dass der erste Peak fast ausschließlich aus Siliziumdioxid-Nanopartikeln besteht. Hier lag die Eisenkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze. Im Gegensatz dazu bestand der zweite Peak hauptsächlich aus den Synomag-Nanopartikeln. Fasst man die Proben 1 bis 3 als gereinigte Silica-Nanopartikel und die Proben 5 bis 10 als gereinigte Synomag-Nanopartikel zusammen, so lassen sich zwei hypothetische Produktfraktionen unterscheiden. Beide Fraktionen erreichen eine Ausbeute von mehr als 75 % der ursprünglichen Menge an Nanopartikeln dieses Typs in der Mischung. Darüber hinaus konnte die jeweilige Menge des zweiten Partikeltyps, der als Verunreinigung des Produktes angesehen werden kann, in beiden Fällen um mehr als 90 % gegenüber der ursprünglichen Menge im Feed abgereichert werden.

Auf Grundlage der hier gezeigten Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der untersuchten magnetischen Chromatographie eine Fraktionierung anhand der magnetischen Suszeptibilität der Nanopartikelmaterialien erfolgen kann. Durch die Verwendung einer leicht magnetisierbaren Matrix in einem externen Magnetfeld können starke lokale Magnetfeldgradienten und eine entsprechende Erhöhung der lokalen Magnetkräfte auf suspendierte magnetische Mikro- und Nanopartikel um Größenordnungen erzielt werden, wenn man sie mit den allein durch das externe Magnetfeld induzierten Magnetkräften vergleicht. Hierbei konnte jedoch auch bereits ein Fraktionierungseffekt ohne ein externes Magnetfeld festgestellt werden. Die intrinsische magnetische Wechselwirkung resultiert aus der spontanen Magnetisierung der magnetischen Nanopartikel. Aufgrund ihrer geringen Größe bilden diese Nanopartikel hauptsächlich Ein-Domänen-Systeme, das heißt es existiert nur eine Orientierung des Kristallgitters im gesamten Partikel. Zum anderen sind die Magnetit-Nanopartikel zu groß, um superparamagnetisch zu sein. Dies bedeutet, dass die Orientierung der Magnetisierungsrichtung der Ein-Domänen-Kristallite zeitlich stabil ist, was zu einer spontanen Magnetisierung der Nanopartikel führt. Auf makroskopischer Ebene sind die räumlichen Richtungen der Nanopartikelorientierung und der entsprechenden Magnetisierungen statistisch verteilt, was zu einer gegenseitigen Auslöschung führt [51, 210]. Betrachtet man jedoch die Wechselwirkungen von einzelnen Nanopartikeln mit magnetisierbaren makroskopischen Körpern, so ergibt sich aus der spontanen Magnetisierung eine anziehende Kraft. Zu Beginn der Versuche bei 0 mT stand die Hypothese, dass sich diese Anziehungskraft in Form eines Zurückhaltens der Nanopartikel auch ohne Anlegen eines äußeren Magnetfeldes manifestiert. Es ist erwähnenswert, dass diese Art der Retention eine sehr energieeffiziente Fraktionierung von Nanopartikeln mit vergleichbaren physikalischen Eigenschaften ermöglicht.

Die in diesem Kapitel gezeigten Experimente dienen als wichtige Grundlage für die in Kapitel 4.6 gezeigten Prozessentwicklungen für eine kontinuierliche Fraktionierung. Zuvor soll mit der Größenfraktionierung von Nanopartikeln jedoch auf eine weitere zentrale Funktionsweise des hier erforschten Prozesses eingegangen werden.

4.5. Einzelsäulenexperimente - Größenfraktionierung

Wie bereits in Kapitel 2.6.2 beschrieben, konnte die selektive Fraktionierung von Nanopartikeln im industriellen Maßstab bisher nur bedingt gelöst werden. Auf Grundlage der in Kapitel 3.5 gezeigten Konkurrenz zwischen Magnet- und Fluidkraft soll in den folgenden Kapiteln die Effizienz einer magnetischen Chromatographie für eine Größenfraktionierung von MNPs untersucht werden. Zuerst sollen hierzu in einem ersten Schritt die Effekte eines zeitlich variablen Magnetfeldes auf das Retentionsverhalten und die Peakform untersucht werden. In einer folgenden Untersuchung soll eine Größenfraktionierung im analytischen Maßstab erfolgen, während darauf folgend eine Hochskalierung des Prozesses erfolgen soll. Einige gezeigte Ergebnisse sind dabei bereits veröffentlicht worden und wurden für die hier gezeigte Dissertation frei übersetzt und in den Kontext eingebettet [211, 212].

4.5.1. Evaluation des Magnetfeldeinflusses

Für die Versuchsreihen zur Retention und Größenfraktionierung von MNPs mittels Magnetchromatographie wurde zunächst eine Wechselstrom-Rechteckbetriebsart des Magnetfeldes gewählt. Als Probe dienten hierbei die PVA-Magnetpartikel (siehe Kapitel 3.3), als Matrixmaterial wurde SRA-150 verwendet (siehe Kapitel 3.3.1). Für die Versuche wurde eine Stahl-Chromatographiesäule mit einem Innendurchmesser von 3 mm in dem in Abbildung 3.5A gezeigten Aufbau verwendet. Ferner war für eine Stabilisierung des UV-Signals eine Vorsättigung der Säule mit 3 Nanopartikelpulsen notwendig. Es wurde hierbei eine durchgängige Zylinderspule verwendet, welche jedoch analoge Ergebnisse zu einem Aufbau in einer Helmholtz-Konfiguration zeigte. Hierdurch sollten die MNPs permanent vom Magnetfeld beeinflusst werden, um die Retention zu optimieren. Ferner sollte ein periodischer Wechsel der Magnetfeldorientierung zu einer entsprechenden, kurzen Rotation der Partikel führen und somit eine dauerhafte Bindung an die Matrixoberfläche verhindern. Abbildung 4.14 zeigt die resultierenden Chromatogramme für Pulsexperimente bei Rechteck-Wechselfeldamplituden von 0, 1, 2 und 5 mT sowie Signal-Frequenzen von 10 und 1000 mHz. Neben dem UV-Signal der ablaufenden Flüssigkeit ist auch erneut das Leitfähigkeitssignal des in allen injizierten Proben vorhandenen 20 mM Phosphatpuffers aufgetragen.

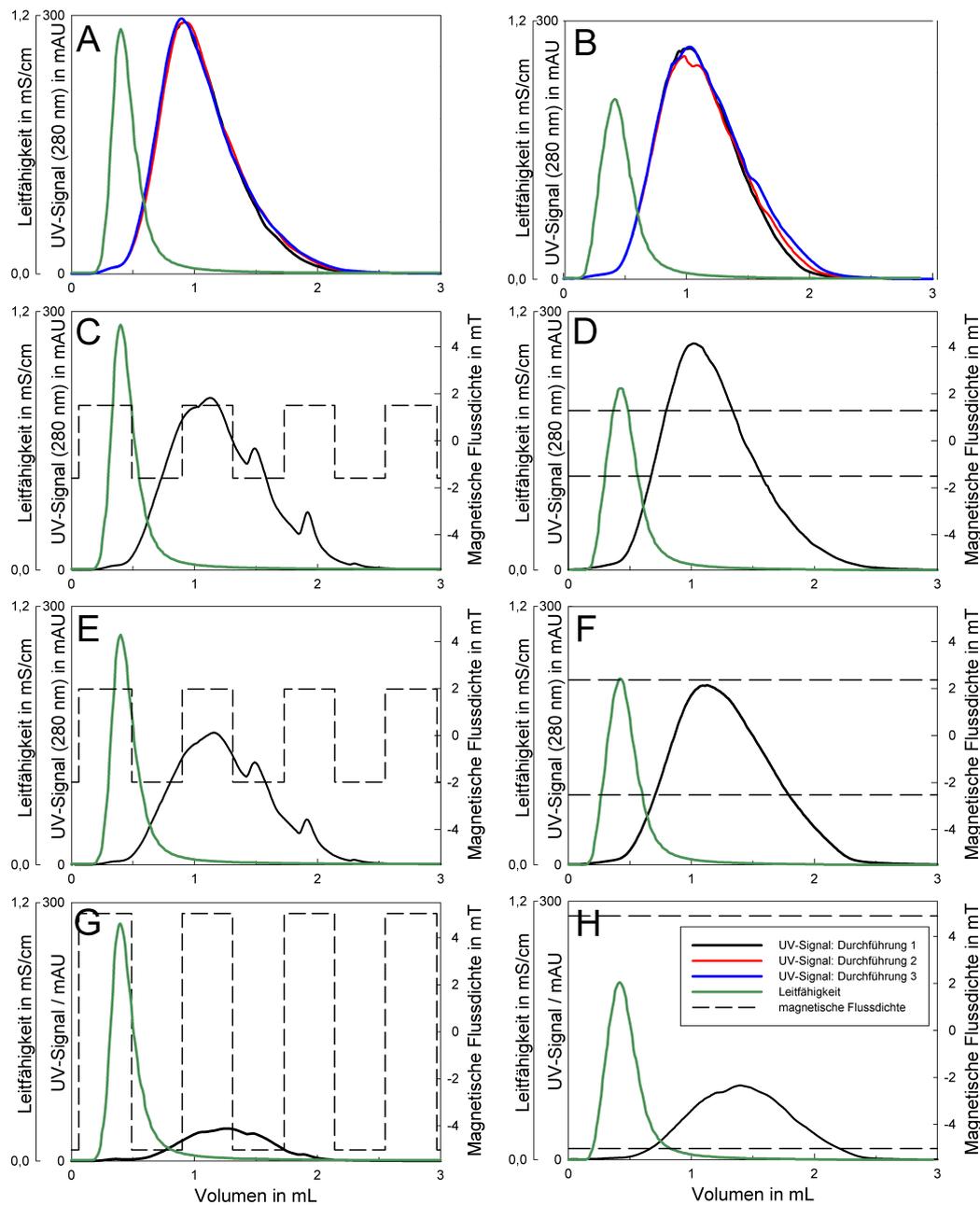


Abbildung 4.14.: Chromatogramme von Magnetchromatographie-Pulsexperimenten bei Anwendung eines longitudinalen Magnetfeldes mit zeitlich variierenden Rechtecksignalen. Das jeweilige Detektorsignal sowie die applizierten Magnetfelder sind über die Durchflussvolumina aufgetragen. Abbildungen A, C, E und G: Frequenz 0,01 Hz und 0, 1, 2 und 5 mT Amplitude, Plot B, D, F und H: Frequenz 1 Hz und 0, 1, 2 und 5 mT Amplitude. Abbildung H enthält ferner eine Legende für alle Graphen.

Wie bereits in Kapitel 4.3 und 4.4 erläutert dient das injizierte Salz als ein nicht wechselwirkender interner Tracer, der in allen Experimenten vorhanden ist. Im Gegensatz zum Salzpeak zeigt der UV-Peak in Abbildung 4.14A, welcher der Partikelkonzentration entspricht, analog zu Kapitel 4.4 eine deutliche Retention der MNPs, auch wenn kein externes Magnetfeld angelegt wird. Abbildung 4.14B zeigt die Ergebnisse eines Replikationsver-

suchs mit einer neu gepackten Säule und frischer Partikelsuspension. In diesem Fall schien die Packungsqualität etwas geringer zu sein, was zu einer verstärkten Peakverbreiterung führte. Dennoch ist der Effekt einer deutlichen Rückhaltung der MNPs auch ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes gut reproduzierbar. Ferner kann in den Chromatogrammen von Abbildung 4.14A und B beobachtet werden, dass, abgesehen vom Tailing-Bereich, die Durchführungen der aufeinanderfolgenden Versuche praktisch deckungsgleich sind. Wie später in Kapitel 4.5.2 zu sehen sein wird, liegt die durchschnittliche Größe der Nanopartikel innerhalb dieser Tailing-Region über 200 nm. Es ist wahrscheinlich, dass ein Teil dieser MNPs dauerhaft an den Matrixregionen mit den höchsten Feldgradienten anhaftet. Bei aufeinanderfolgenden Injektionen werden diese Regionen schnell gesättigt, woraufhin größere Nanopartikel im Abfluss mit hoher Retention erscheinen, was zu einer erhöhten Tailing-Tendenz des Peaks führt.

Die Abbildungen 4.14C, E und G zeigen die Chromatogramme für Pulsexperimente mit Rechteck-Wechselmagnetfeldern von etwa 1, 2 und 5 mT bei einer Frequenz von 10 mHz. Wie zu sehen ist, führt eine zunehmende Feldstärke zu einer verringerten Peakhöhe und zu einer Verbreiterung des Peakbereiches. Außerdem beginnt die Peakfläche zu sinken, was auf eine zunehmende Separierung von MNPs anstelle der angestrebten reversiblen Retardierung hinweist. Bei den Experimenten mit angelegten Magnetfeldamplituden von 1 und 2 mT zeigt das Chromatogramm kleine lokale Maxima im Ablauf des Peaks. Berücksichtigt man die Signalverzögerung, welche aus dem Durchflussvolumen zwischen Säulenende und UV-Detektor resultiert, so wird deutlich, dass diese Maxima bei einer Umschaltung der Magnetfeldrichtung um 180° entstehen. Aufgrund der Impedanz der elektrischen Spule erfolgt die Umschaltung der Stromrichtung nicht augenblicklich, sondern benötigt eine gewisse Zeit, in der der Strom und damit das Magnetfeld einen Zustand von null Ampere durchläuft und somit kein Feld vorhanden ist. Wie die Maxima zeigen, geht dieser Zustand des Nullfeldes mit einer beschleunigten Partikelfreisetzung einher. Dies zeigt die hohe Sensitivität der Nanopartikel-Retention gegenüber dem vorherrschenden Magnetfeld. Das Durchflussvolumen, in dem die Maxima auftreten, liegt bei ungefähr 0,15 bis 0,2 mL, was einer Zeitspanne von etwa 20 s entspricht. Die Abbildungen 4.14D, F und H zeigen die Chromatogramme für Pulsexperimente mit Rechteck-Wechselmagnetfeldern der gleichen Amplituden, aber mit einer Frequenz von 1 Hz. Die resultierenden Peaks zeigen die gleiche Tendenz wie bei den Experimenten bei 0,01 Hz, jedoch ist die Abnahme der Peakfläche weniger stark ausgeprägt. Darüber hinaus gibt es keine sichtbaren Spitzen, die mit dem Umschalten der Feldrichtung verbunden sind. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die kurze Dauer von 0,5 s zwischen zwei aufeinanderfolgenden Umschaltungen der Feldrichtung dazu führt, dass aufgrund von Mischeffekten keine lokalen Konzentrationsmaxima und -minima mehr unterscheidbar sind. Es ist zudem zu vermuten, dass bei 1 Hz die Impedanz der elektrischen Spule zu hoch ist, als dass das Magnetfeld dem Rechteckcharakter des Steuersignals folgen könnte und sich ein eher sinusförmig variieren-

des Magnetfeld mit reduzierter mittlerer Feldstärke ergibt. Aufgrund dieser reduzierten mittleren Feldstärke kommt es im Falle der Versuche mit 1 Hz im Vergleich zu den Versuchen bei 0,01 Hz trotz nominell gleicher, maximaler Amplitude zu höheren Peakmaxima im Ablauf. Aus den hier gezeigten Chromatogrammen konnte eine Berechnung der normalisierten Partikelrückgewinnung sowie der normalisierten Retention unter der Verwendung der in Kapitel 3.9.5 gezeigten Beziehungen erfolgen. Abbildung 4.15 fasst dementsprechend die wichtigsten Ergebnisse der Magnetchromatographie-Experimente mit Rechteck-Wechselstrom-Magnetfeldern unterschiedlicher Stärke bei Frequenzen von 0,01 Hz und 1 Hz zusammen.

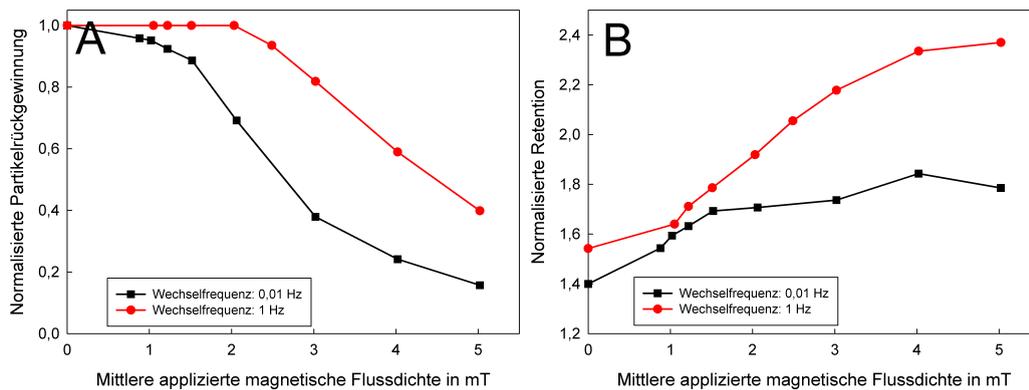


Abbildung 4.15.: Partikelrückgewinnung (A) und Peakmaximumverschiebung, dargestellt durch die normalisierte Retention (B) für Magnetchromatographie-Experimente mit Rechteck-Wechselstrom-Magnetfeldern bei Frequenzen von 0,01 Hz und 1 Hz zu Abbildung 4.14. Die Partikelrückgewinnung sowie die normalisierte Retention sind über den applizierten Magnetfeldern aufgetragen.

In dieser Abbildung wird gezeigt, dass bei den Experimenten mit 0,01 Hz das Ausmaß der permanenten Nanopartikelabscheidung in der Matrix, entsprechend der abnehmenden Partikelabschleife, mit zunehmender Magnetfeldstärke stark zunimmt. Bei 2 mT nimmt die Peakfläche im Vergleich zum Experiment ohne Magnetfeld um 30 % ab, und bei 5 mT beträgt sie weniger als 20 % der Peakfläche ohne Magnetfeld. Wenn eine Wechselstrom-Magnetfeldfrequenz von 1 Hz angelegt wird, verschiebt sich der Beginn der Abnahme der Partikelrückgewinnung zu effektiven magnetischen Flussdichten über 2 mT. Wie oben beschrieben, sind jedoch Rechteckwellen-Schaltfrequenzen von 1 Hz wahrscheinlich zu schnell für das Magnetfeld in unserem Aufbau, und es ergibt sich wahrscheinlich ein eher sinusförmiger Verlauf mit verminderter Durchschnittsstärke. Der Anstieg des Retentionsfaktors in Abhängigkeit von der angelegten Magnetfeldamplitude ist bei den Experimenten mit 1 Hz stärker ausgeprägt, beginnend bei einem k von etwa 1,5 bei 0 mT und ansteigend bis zu Retentionen von ungefähr $k = 2,3$ bei 5 mT. Dies zeigt erneut, analog zu Kapitel 4.4, dass aufgrund der spontanen Magnetisierung von Magnetit-Nanopartikeln bestehend aus nur einer magnetischen Domäne auch ohne Anlegen eines

externen Magnetfeldes eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Stahlmatrix und den Nanopartikeln besteht. Aufgrund dieser Wechselwirkung ist das durchschnittliche Rückhaltevolumen der Magnetit-Nanopartikel mehr als doppelt so groß wie das des Salz-Tracers. Durch Anlegen eines Magnetfeldes kann dieser Unterschied weiter vergrößert werden, allerdings auf Kosten einer abnehmenden Partikelrückgewinnung. Im untersuchten Fall sind Magnetfelder um 2 mT ein akzeptabler Kompromiss, mit k -Werten um 1,9 und einer Partikelrückgewinnung über 95 %. In einem Fraktionierungsprozess bilden die fehlenden 5 % eine Fraktion, die in der Matrix festgehalten wird und durch Ausschalten des externen Magnetfeldes freigesetzt werden können.

Analog hierzu wurden Pulsinjektionsversuche durchgeführt, bei denen die Säule durch konstante Magnetfelder beeinflusst wurde. Da die Peakformen den in Abbildung 4.14 gezeigten sehr ähnlich sind, wird im Anhang K nur die Zusammenfassung der resultierenden Partikelrückgewinnungen und Retentionsfaktoren dargestellt. Überraschenderweise funktionierte der beabsichtigte Betrieb der Nanopartikel-Retention ohne permanente Abtrennung bei moderaten Feldstärken bis zu 2 mT in einem verlässlichen Ausmaß. In diesem Bereich konnten Retentionsfaktoren von etwa 1,7 erreicht werden, wobei die Partikelrückgewinnung immer noch bei über 80 % lag. Dies zeigt, dass konstante Felder um 2 mT nicht zu einer verstärkten Abscheidung von Nanopartikeln führen und gleichzeitig den nachteiligen Effekt auf die Partikelrückhaltung von intermittierenden Perioden ohne Magnetfeld vermeiden.

4.5.2. Initiale Untersuchung der Größenfraktionierung

Im obigen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von konstanten Magnetfeldern mit moderater Stärke einen guten Kompromiss zwischen den Zielen einer hohen Retention und gleichzeitig hoher Rückgewinnung ergibt. Die Magnetfelder in den bisher beschriebenen Experimenten wurden durch eine durchgängige Zylinderspule in Kombination mit einer Stromversorgung und einem Wellengenerator erzeugt. Da jedoch konstante Magnetfelder anwendbar sind, können auch wesentlich einfachere Magnetfeldquellen, nämlich Permanentmagnete, eingesetzt werden. Die Erzeugung zylindrischer Permanentmagnetfelder ist jedoch anspruchsvoll und erfordert spezielle Anordnungen einer Vielzahl kleiner Permanentmagnete. Aus diesem Grund wurde überprüft, ob eine transversale Feldanordnung, die durch einen einfachen Block-Permanentmagneten erzeugt wird, ebenfalls für eine effiziente Nanopartikel-Retention geeignet ist. Eine transversale Anordnung bedeutet, dass die Magnetfeldlinien senkrecht zur Strömungsrichtung in der Säule verlaufen. Obwohl ein Permanentmagnet verwendet wurde, konnte die Feldstärke an der Stelle der Säule durch Variation des Abstands zum Magneten leicht verändert werden. Analog zum vorangehenden Kapitel war eine Vorsättigung der Chromatographiesäule mit drei Aufgabepulsen an Nanopartikelsuspension notwendig, um das UV-Signal zu stabilisieren. In Abbildung 4.16A ist zu erkennen, dass durch die Verwendung eines Magnetfeldes

von 3 mT ein Retentionsfaktor von 1,45 bei einer Wiederfindung von mehr als 95 % erreicht wird. Eine Übersicht über die Retentionseffizienz verschiedener magnetischer Flussdichten eines permanenten, transversalen Magnetfeldes ist Anhang K zu entnehmen. Um zu sehen, ob die beobachtete Retention und Verbreiterung der Ablaufpeaks durch die beabsichtigte Größenfraktionierung der magnetischen Nanopartikel verursacht wird, wurde das Experiment bei 3 mT mit einem Fraktionssammler wiederholt, der neun Ausflussproben von jeweils 0,25 mL sammelte (siehe Abbildung 4.16A). Anschließend wurden die partiellen Peakflächen dieser Proben, berechnet und die Partikelgrößenverteilung jeder Probe gemessen (siehe Abbildung 4.16B). Mit diesen Daten konnten die Trennkurve und die resultierende Trennschärfe berechnet werden (siehe Kapitel 2.5.2).

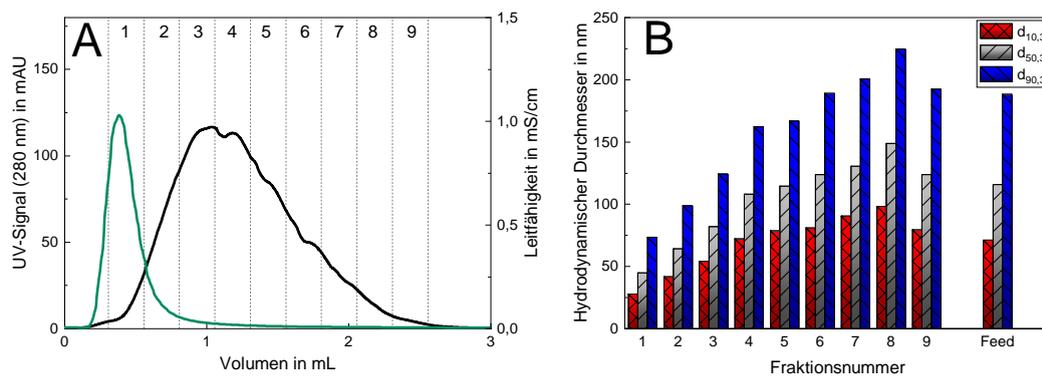


Abbildung 4.16.: Chromatographieversuche im analytischen Maßstab für die Größenfraktionierung von MNPs. Im Chromatogramm (A) sind das detektierte UV-Signal sowie die Leitfähigkeitsdetektion sind gegen das Volumen der mobilen Phase aufgetragen. Bei den Experimenten wurde ein Probenvolumen von 500 μ L in einen konstanten Pufferzufuhrstrom von 0,5 mL/min injiziert. Die eingesetzte Magnetfeldstärke betrug 3 mT. Die DLS-Ergebnisse (B) der gesammelten Fraktionen zeigen die jeweiligen Perzentilen der volumetrischen PSD $d_{10,3}$, $d_{50,3}$ und $d_{90,3}$.

Betrachtet man die in Abbildung 4.16B zusammengefassten $d_{10,3}$ -, $d_{50,3}$ - und $d_{90,3}$ -Werte der kumulativen Volumenverteilung, wird deutlich, dass die Fraktionen einem klaren Trend folgen, wobei die kleinsten Partikel in den frühen Fraktionen und die größeren in den späteren Fraktionen akkumuliert werden. Die einzige Ausnahme ist die allerletzte Probe, die eine sehr geringe Anzahl von Partikeln beinhaltet, die unterhalb der verlässlichen Messgrenze des DLS-Messverfahrens liegt. Für die weitere Analyse wurde die Fraktion 4 als der Schnitt gewählt, an dem die Grobfraction beginnt, während die Summe der Fraktionen 1 bis 3 die Feinfraktion bildet. Unter Verwendung dieser Definition konnten die gewichteten Volumendichteverteilungen und die in Abbildung 4.17A dargestellte Trennkurve erhalten werden. Obwohl die Volumendichteverteilungen der Fein- und Grobfraction eine gewisse Überlappung aufweisen, hat die Trennkurve bis zu einem Trenngrad von ca. 80 % den gewünschten steilen Anstieg. Die steile Steigung äußert sich auch in einer hohen Trennschärfe von 0,62. Nach der üblichen Definition markiert ein Wert von 0,6 den Übergang von einer technischen zu einer scharfen Trennung. Insbesondere im Hin-

blick auf die bekannten Herausforderungen von Größenfraktionierungen im Bereich von 100 nm kann eine Trennschärfe von 0,62 bei einer Massenrückgewinnung von 58 % der Grobfraction als sehr gutes Ergebnis angesehen werden, das die Eignung des vorgestellten Verfahrens zur Größenfraktionierung von magnetischen Nanopartikeln belegt.

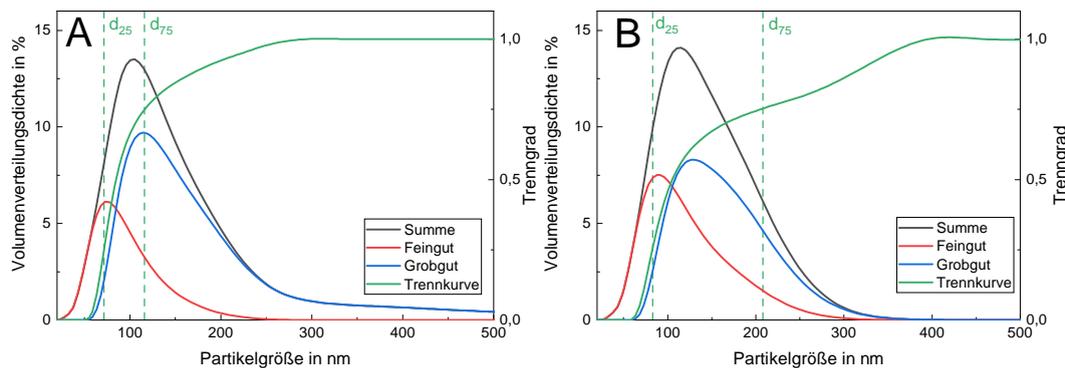


Abbildung 4.17.: Volumetrische Verteilungsdichten der Größenfraktionierung im analytischen Maßstab mit dem Matrixmaterial SRA-150 mit Trennfunktion. Die jeweiligen Dichteverteilungen sind über den Partikelgrößen angegeben. Die Volumendichten sind mit dem Massenanteil des jeweiligen Fraktionskollektivs gewichtet. Die grünen, gestrichelten Linien zeigen die Partikelgrößen an, bei denen der Trenngrad 25 % und 75 % erreicht. A: Trenngrad bei einem konstanten transversalen Magnetfeld von 3 mT. B: Trenngrad basierend auf spontaner Magnetisierung (ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes).

Die Durchführung der gleichen Fraktionierung und Analyse für ein Experiment ohne externes Magnetfeld ergab im Vergleich hierzu eine weniger steile Trennkurve und folglich eine Trennschärfe von nur 0,4 (siehe Abbildung 4.17B). Wie zuvor bereits erwähnt, liegt für diesen Fraktionierungseffekt ohne externes Magnetfeld die spontane Magnetisierung der Einzeldomänenpartikel zu Grunde. Da die magnetische Kraft eine Volumenkraft ist, hängt die Stärke dieser Magnetisierung auch hier von der Partikelgröße ab. Folglich zeigen größere Partikel eine stärkere magnetische Wechselwirkung mit der Stahlmatrix als kleinere Partikel. Nähern sich Nanopartikel der leicht magnetisierbaren Stahlmatrix in einem Abstand, der kleiner ist als etwa das Zweifache ihres Durchmessers, tritt eine von der Partikelgröße abhängige, anziehende magnetische Wechselwirkung auf. Dies führt dazu, dass kleine Partikel nur in geringem Maße zurückgehalten werden und daher diese Partikeltypen dazu neigen, die Chromatographiesäule früher zu verlassen. Die Folge ist, dass kleinere Partikelgrößen in den ersten Teilen des Peaks im Chromatogramm zu beobachten sind. Größere Partikel hingegen treffen auf eine stärkere Retention und sind in der Regel am Ende des Peaks zu finden, da die stärkere Wechselwirkung zu einer längeren Verweilzeit in der Säule führt. Der Grund für die geringere Effizienz im Vergleich zu der Durchführung mit externem Magnetfeld liegt vor allem darin, dass ohne externes Magnetfeld die Feinfraktion auch einen gewissen Anteil an größeren Partikeln bis 300 nm enthält. Dies ist vermutlich darin begründet, dass die Wechselwirkung aufgrund der spontanen Partikelmagnetisierung nur eine sehr geringe Reichweite besitzt und ein

Anteil der größeren Partikel die Säule durchströmt ohne in eine entsprechende Nähe zu der Stahlmatrix zu gelangen. Wird ein Magnetfeld angelegt, ergeben sich aufgrund der wesentlich größeren Dimensionen der magnetisierten Stahlmatrix auch wesentlich größere Reichweiten der magnetischen Wechselwirkung. Hierdurch weisen alle Partikel oberhalb von etwa 200 nm ein größeres Rückhaltevolumen auf und landen in der Grobfraction oder absorbieren bis zu einem gewissen Grad vorübergehend an der Matrix. Bei 3 mT wurde bis zum Ausschalten des Magnetfeldes eine Partikelrückgewinnung von 95 % erreicht, was einer Rückhaltung von 5 % der Partikel in der Matrix entspricht. Ein Vergleich der Häufigkeitsverteilung des Feeds und der Grobfraction nach der Fraktionierung zeigt, dass Ersterer Partikel bis zu 450 nm aufweist, während Letztere eine maximale Größe im Bereich von 300 nm hat. Der Prozess erzeugt also drei Fraktionen: die Feinfraktion, die Grobfraction und diejenige, die erst nach Abschalten des externen Feldes freigesetzt wird. Wenn das Prozessziel darin besteht, eine schmale Partikelgrößenfraktion mit einer unteren und einer oberen Größengrenze zu erzeugen, könnte diese Eigenschaft des Prozesses vorteilhaft sein, da sie sowohl Feinanteile als auch Partikel eliminiert, die so groß sind, dass sie in einem Durchgang vorübergehend fixiert werden. Folglich zeigt dieser Versuch ein erfolgreiches Fraktionierungsverfahren nach dem Betriebsmodus A (siehe Kapitel 3.5), da die größeren MNPs eine stärkere Interaktion mit der Chromatographiematrix aufweisen als die kleineren Partikelspezies, jedoch weitestgehend keine permanente Bindung stattfindet. Für einen kontinuierlichen Betrieb mit einer Vielzahl an Magnetisierungszyklen könnte selbst die Restmagnetisierung des Matrixmaterials SRA-150 problematisch werden, da hieraus eine zeitliche Varianz der Produktströme resultieren könnte. Da ein wichtiges Ziel dieser Dissertation die Umsetzung des Fraktionierungsvorgangs auf ein kontinuierliches Chromatographieverfahren ist, war ferner eine Hochskalierung des Prozesses notwendig, was Gegenstand des nächsten Kapitels ist.

4.5.3. Upscale-Experimente

Im vorangehenden Kapitel konnten im analytischen Maßstab erfolgreich Größenfraktionierungen von MNPs durchgeführt werden. Für eine Umsetzung auf ein kontinuierliches System, sowie für einen erhöhten Durchsatz, war eine Aufskalierung des Prozesses notwendig. Mit Hilfe der im vorangehenden Kapitel gewonnen Erkenntnisse wurden Einzelsäulenexperimente mit den neuen, größeren Chromatographiesäulen analog zu Kapitel 4.4.1 durchgeführt und ausgewertet. Für diese Experimente wurde fortan das Matrix-Material Truform 174-2 aufgrund der in Kapitel 4.1.1 genannten Gründe wie der äußerst geringen Remanenz, verwendet. Bei dieser Hochskalierung traten jedoch neue Problemstellungen auf: selbst bei geringen externen Magnetfeldern von beispielsweise 0,85 mT konnten hier bereits größere Peakflächenreduktionen festgestellt werden, welche analog in Kapitel 4.4.1, insbesondere in Abbildung 4.12 bereits beobachtbar war. Aus diesem Grund soll in einer ersten Experimentalreihe eine Durchführung ohne externen Magnetfeld gezeigt wer-

den, welche im vorangehenden Kapitel im Falle von Einzelsäulenexperimenten mit MNPs unterschiedlicher Suszeptibilität ebenfalls eine Fraktionierungswirkung erzielen konnte.

Als Probenmaterialien dienten in dieser Versuchsreihe die Nanopartikel Synomag und Nanomag-D-Spio. Diese boten den Vorteil, dass sie selbst ohne Vorsättigung der Chromatographiesäule eine völlige Rückgewinnung der MNPs aufwiesen. Ferner war bei diesen MNPs-Proben keine Vorprozessierung mittels Filter und Ultraschallbad notwendig. Hierdurch konnte von einer exakten Quantifizierung der Nanopartikel im Aufgabepuls ausgegangen werden, um homogenere, reproduzierbarere Ergebnisse zu erzielen. In dieser Versuchsreihe wurden Nanopartikelkonzentrationen von 0,25 mg/mL gewählt. Wie bereits in den Versuchen in Kapitel 4.4.1 ermittelt, konnte durch den Einsatz der größeren Chromatographiesäulen eine Hochskalierung des Reaktionsvolumens um den Faktor 5,8 erzielt werden. Ferner konnte der Volumenstrom auf 4 mL/min und das Injektionsvolumen auf 500 μ L erhöht werden. Die resultierenden Chromatogramme für die getesteten Partikeltypen sowie die Ergebnisse der DLS-Messungen der einzelnen Peakabschnitte sind in Abbildung 4.18 dargestellt.

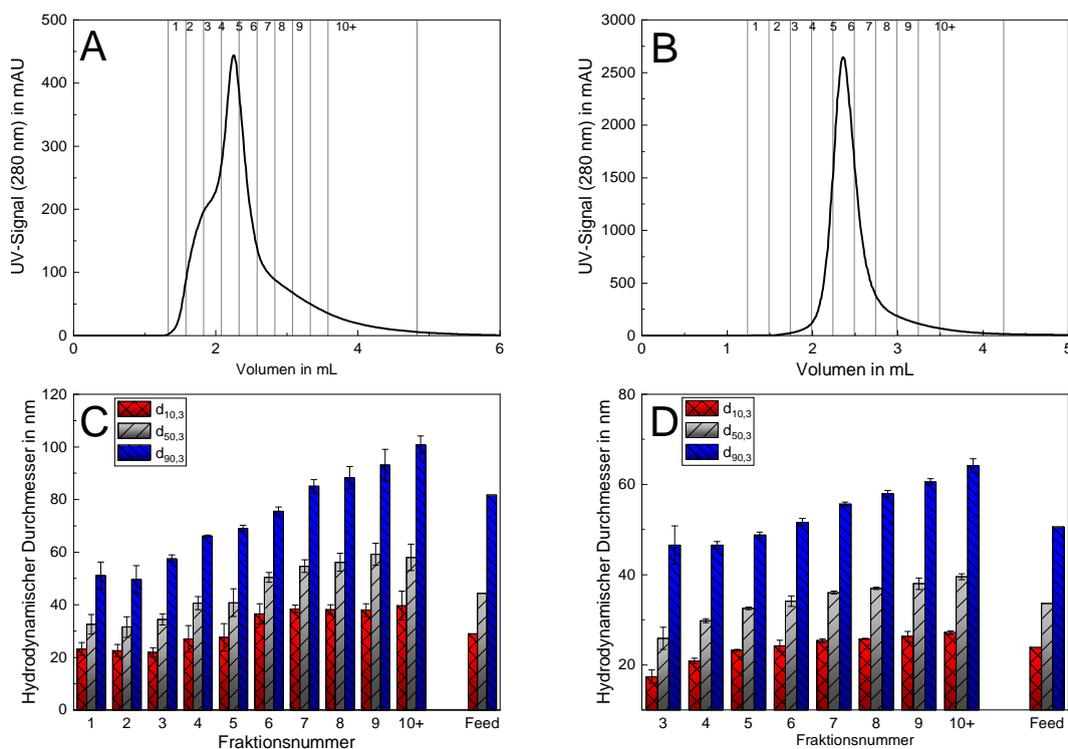


Abbildung 4.18.: Chromatogramme der hochskalierten Experimente zur Größenfraktionierung der Nanopartikelsuspensionen und die entsprechenden DLS-Analyseergebnisse. Bei den Experimenten wurde ein Probenvolumen von 500 μ L, das eine Nanopartikelsuspension von 0,25 mg/mL enthält, in einen konstanten Pufferzufuhrstrom von 4 mL/min injiziert. Die Experimente wurden ohne Einsatz einer externen Magnetfeldquelle durchgeführt. Die DLS-Ergebnisse der gesammelten Fraktionen zeigen die jeweiligen Perzentilen der volumetrischen PSD $d_{10,3}$, $d_{50,3}$ und $d_{90,3}$. Abbildung A+C: Synomag-Partikel, Abbildung B+D: Nanomag-D-Spio-Partikel.

Basierend auf den DLS-Ergebnissen der Einsäulenexperimente konnte der jeweilige $d_{50,3}$ -Werte der Fraktionen bestimmt werden. Wie erwartet nimmt der Median der Partikelgröße im Peakverlauf des Fraktionierungsexperiments zu. Im Falle der Synomag-Partikel stieg der $d_{50,3}$ von 24 nm in Fraktion 1 auf 37 nm in Fraktion 10 an. Im Falle der Nanomag-D-Spio-Partikel war der Unterschied sogar noch ausgeprägter und reichte von 32,5 nm in Fraktion 1 bis 59 nm in Fraktion 9 und 10. Hieraus lässt sich folgern, dass eine Größenfraktionierung im größeren Maßstab mit dem Matrixmaterial Truform 174-2 erfolgreich war. Für eine qualitative Bewertung der Fraktionierung wurde analog zu Kapitel 4.5.2 eine Trenngradberechnung anhand einer Fraktion als Schnittgröße durchgeführt. Hierbei beinhalten bei der Durchführung mit Nanomag-D-Spio die Fraktionen 1 bis 4 die Feinfraktion, während 5 bis 10 das Grobgut darstellen. Hierdurch konnte eine virtuelle Aufteilung der Peakfläche in 55 % Feingut und 45 % Grobgut erfolgen. Bei Synomag wurde für das Feingut die Fraktionen 1 bis 5 verwendet, während die Fraktionen 6 bis 10 als Grobfraktion zusammengefasst wurden. Hierdurch ergab sich eine Aufteilung von 66 % der Peakfläche im Feingut und 34 % im Grobgut. Die hieraus resultierenden Verteilungsdichten, sowie die zugehörigen Trenngradkurven sind in Abbildung 4.19 dargestellt.

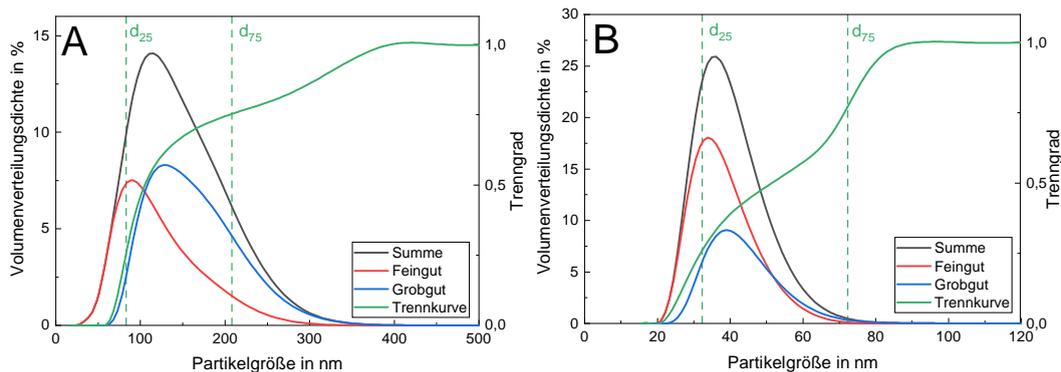


Abbildung 4.19.: Volumetrische Verteilungsdichten der Größenfraktionierung ohne externen Magnetfeldeinfluss im hochskalierten Maßstab mit dem Matrixmaterial Truform 174-2 und die Trennkurven. Die jeweiligen Dichteverteilungen sind über den Partikelgrößen angegeben. Die Volumendichten sind mit dem Massenanteil des jeweiligen Fraktionskollektivs gewichtet. Die grünen, gestrichelten Linien zeigen die Partikelgrößen an, bei denen der Abscheidegrad 25 % und 75 % erreicht. A: Nanomag-D-Spio-Nanopartikel. B: Synomag.

Anhand der Abbildungen kann beobachtet werden, dass erneut zwei erfolgreiche Größenfraktionierungen erzielt werden konnten. Jedoch wird insbesondere im Falle der Synomag-Partikel (siehe Abbildung 4.19B) deutlich. Vergleicht man die Kurven mit denjenigen des analytischen Maßstabs in Abbildung 4.17, so wird deutlich, dass Grobgut und Feingut stärkere Überlappungen aufweisen. Dies ist Grund hierfür könnte die ungenaue Auflösung der Peakfraktionen sein. Kleinere Fraktionsvolumina hätten jedoch beim verwendeten Volumenstrom zu größeren Fehlern geführt. Ferner zeigen die Synomag-Nanopartikel bereits im Ursprungszustand mit einer Span von 0,83 eine besonders enge PSD auf, welche sich außerdem in einem geringen Messgrößenbereich befindet. Hierdurch zeigt sich nur

eine begrenzte Menge an Datenpunkten der DLS-Messung, was sich in einem weniger exakten Graphen äußert. Die Folge ist eine weniger ausgeglichene Verteilung in Grob- und Feingut (34 % gegenüber 66 %). Betrachtet man die Trennkurven beider MNPs-Varianten, so ist bei beiden Versuchsreihen eine Trennschärfe von 0,45 erzielt worden, was erneut einen technisch anwendbaren Prozess beweist. Somit konnte erfolgreich eine Hochskalierung analog zum vorangehenden Kapitel erfolgen, wobei die Prozessqualität beibehalten wurde. Auch die Trennkurve der Synomag-Partikelvariante besitzt aufgrund der geringen Auflösung des Graphen der Verteilungsdichten einen un stetigem Verlauf der Steigung.

Die erfolgreiche Hochskalierung einer MNPs-Größenfraktionierung im Einzelsäulenexperiment war eine wichtige Vorbedingung für eine Translation des Prozesses auf das in dieser Arbeit verwendete Mehrsäulensystem. Dabei wurde eine Konzeptionierung von Betriebsmodus A angestrebt, bei welcher eine Varianz der effektiven Fließgeschwindigkeit von MNPs unterschiedlicher Größe genutzt wird (siehe Kapitel 4.6.2).

4.5.4. Verbesserung der Fraktionierungseffizienz durch Einsatz variierender Fließgeschwindigkeiten

Im vorangehenden Kapitel konnte eine erfolgreiche Fraktionierung von Nanopartikeln unter 150 nm gezeigt werden. Vorversuche unter Einsatz größerer Nanopartikelsuspensionen, wie beispielsweise Nanomag-D oder die PVA-Magnetpartikel, zeigten jedoch die Beobachtung, dass eine anteilige permanente Rückhaltung der Partikelsuspension in der Chromatographiesäule vorliegt. Dieser Effekt lässt sich unter Anbetracht der in Kapitel 4.5.2 gewonnenen Erkenntnisse dadurch erklären, dass insbesondere größere Partikelspezies eine verstärkte Interaktion mit dem Matrixmaterial eingehen. Um diese Interaktion zu überwinden, ist folglich eine Verstärkung der Konkurrenzkräfte notwendig. Hierfür bietet sich naheliegend eine Erhöhung der Fließgeschwindigkeit an, welche zu einer Erhöhung der auf die Partikel wirkende Fluidkraft führt. In Vorversuchen konnte hierdurch zwar eine permanente Rückhaltung der Partikel vermieden werden, jedoch führte dies auch zu einer schlechten Fraktionierung da kleinere und größere Partikel nahezu gleichzeitig eluieren. In dieser Beobachtung wurde das Potenzial einer Methode nach dem Betriebsmodus B (siehe Kapitel 3.8.1) erkannt, indem unter einem Basisvolumenstrom eine partielle Partikelanlagerung an der Matrix zugelassen wird. Nach einer Elution der ungebundenen Partikel wird der Volumenstrom erhöht, um eine Elution der temporär gebundenen Partikel zu erzielen. Dieses Vorgehen ist einer Stufenelution im Falle der klassischen LC gelöster Substanzen vergleichbar, bei der durch eine sprunghafte Änderung der mobilen Phase, wie beispielsweise die Salzkonzentration oder der pH-Wert, die Fraktionierung verbessert wird. Anhand der Übertragung dieser Verfahrensweise auf den Fall der Magnetchromatographie wurde erwartet, dass die Fraktion der gebundenen Nanopartikel eine größere PSD aufweist als die ungebundene. Als Erweiterung dieser Methode wurde ferner eine

Applikation eines externen Magnetfeldes berücksichtigt. Bereits in Kapitel 4.4 konnte gezeigt werden, dass unter Einsatz eines applizierten Magnetfeldes eine hohe Steigerung der Fraktionierungsleistung erzielt werden kann. Auch in diesem Kapitel konnte jedoch festgehalten werden, dass es auch bei geringen magnetischen Flussdichten zu anteiligen Rückhaltungen der MNPs kommt (siehe Abbildung 4.12B). Als Lösungsansatz wurde auch im Falle der Magnetchromatographie mit Einsatz externen Magnetfelder ein zweistufiges Vorgehen entwickelt, bei dem zunächst bei geringer Fließgeschwindigkeit die feineren Fraktionen eluieren und anschließend durch eine Erhöhung der Fließgeschwindigkeit und unter Entfernung des externen Magnetfeldes auch die größeren Partikelfraktionen gewonnen werden können.

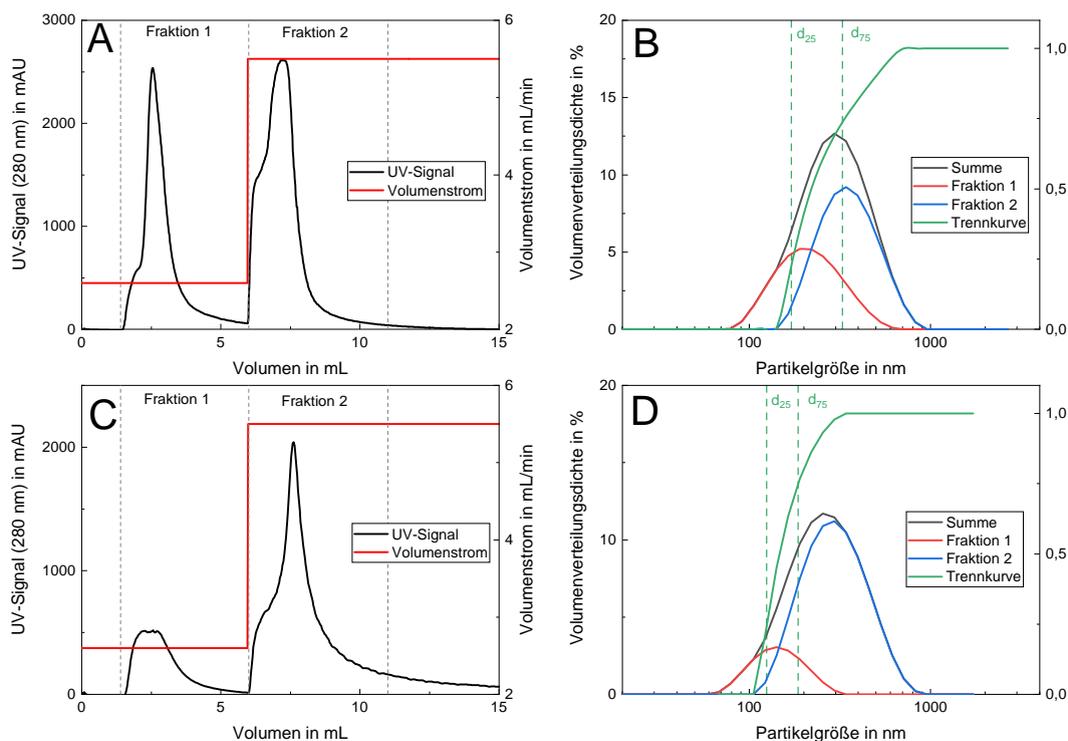


Abbildung 4.20.: Einzelsäulenexperimente zur Größenfraktionierung einer Suspension der Partikelsorte Nanomag-D unter stufenweiser Variation des Volumenstroms ohne und mit dem Einfluss eines externen Magnetfeldes. Es erfolgte der Einsatz des Matrixmaterial Truform 174-2 in einer Chromatographiesäule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm. A+C: Chromatogramme der Experimente zur Größenfraktionierung. In den Experimenten wurde ein Probenvolumen von 500 μL , das eine Nanopartikelsuspension von 1 g/L enthielt, in einen konstanten Pufferzufuhrstrom von $Q_{\text{bf}} = 2,6 \text{ mL/min}$ injiziert, welcher nach einem Durchflussvolumen von 6 mL auf 5,5 mL/min erhöht wurde. B+D: Volumetrische Verteilungsdichten mit den resultierenden Trennkurven. Aufgrund der breiten Größenverteilung der Nanomag-Partikel wurde hier eine logarithmische Auftragung der Partikelgröße gewählt. Die Volumendichten sind mit dem Massenanteil des jeweiligen Fraktionskollektivs gewichtet. Die grünen, gestrichelten Linien zeigen die Partikelgrößen an, bei denen die Trennkurve 25 % und 75 % erreicht. Abbildungen A und B zeigen die Durchführung ohne ein externes Magnetfeld, C und D zeigen die Ergebnisse eines Experiments mit einer Magnetfeldapplikation von 0,68 mT während der Versuchsphase mit einem Volumenstrom von 2,6 mL/min.

Für beide Verfahrensweisen, d.h. eine Flussratenvariation ohne und mit dem Einsatz eines zusätzlichen externen Magnetfelds, wurde in einer Experimentalreihe ein Partikelpuls mit einem konstanten Basisvolumenstrom von $Q_{bf} = 2,6 \text{ mL/min}$ mit einer vorgesättigten Chromatographiesäule fraktioniert, nachdem die Säule mit einer Nanopartikelsuspension vorgesättigt wurde. In diesen Versuchen wurde die MNPs-Probe Nanomag-D in einer Suspensionskonzentration von 1 g/L angewandt. Nach einem Durchflussvolumen von 6 mL wurde dieser Volumenstrom auf $5,5 \text{ mL/min}$ erhöht. In der Durchführung mit externem Magnetfeld wurde ferner an diesem Punkt das Magnetfeld ausgeschaltet. Das zugehörige Chromatogramm ist in Abbildung 4.20A dargestellt. Wie anhand des UV-Verlaufes in Abbildung 4.20A zu sehen ist, eluiert bei einem konstanten Basisvolumenstrom von $Q_{bf} = 2,6 \text{ mL/min}$ im Falle des Versuchs ohne externes Magnetfeld ein Massenanteil von ca. 50% der Nanomag-D Partikel. Die Elution erfolgt in Form eines scharfen Peaks, der bis zu einem Durchflussvolumen von 5 mL nahezu wieder auf das Niveau der Basislinie abfällt. Das Peak-Maximum liegt dabei analog zu den Größenfraktionierungen aus Kapitel 4.5.3, was erneut eine leichte Peakretention aufgrund der spontanen Magnetisierung zeigt. Eine Erhöhung des Volumenstroms auf $5,5 \text{ mL/min}$ führt zu einem zweiten, ebenfalls scharf ausgeprägten, Peak. Dieser Peak zeigt, dass durch eine Erhöhung der Fließgeschwindigkeit eine Elution des Anteils der zunächst schwach an die Matrix gebundenen Nanopartikeln stattfindet. Der Peakverlauf zeigte hierbei bei der Dreifachbestimmung eine hohe Reproduzierbarkeit, was in Anhang K.13A eingesehen werden kann. Für eine genauere Untersuchung wurde erneut der Graphverlauf in Fraktionen unterteilt. Hierbei wurde deutlich, dass im Verlauf des ersten Peaks analog zu den in Kapitel 4.5.3 gezeigten Ergebnisse eine zunehmende Partikelgröße vorliegt. Hierdurch konnte erneut der Größenfraktionierungseffekt durch die spontane Magnetisierung bestätigt werden (siehe Anhang K.13B). Interessanter jedoch war, dass generell im Vergleich zur eingehenden PSD eine deutlich kleinere Partikelgröße vorliegt. Im Gegensatz dazu wurden im zweiten Peak nach Erhöhung der Flussrate wesentlich größere Partikelgrößen nachgewiesen. Für einen Vergleich beider Peaks wurden die Fraktionen der jeweiligen Peaks zu den in Abbildung 4.20A ausgewiesenen Poolfraktionen 1 ($Q_{bf} = 2,6 \text{ mL/min}$) und 2 ($Q = 5,5 \text{ mL/min}$) vereint. Diese gepoolten Fraktionen wurden daraufhin mittels DLS analysiert, um eine Gesamtaussage über die zwei Peaks zu treffen. Die Ergebnisse hierzu sind in Abbildung 4.20B zu sehen. Wie erwartet liegen die Partikelgrößen in Fraktion 1 in einem wesentlich kleineren PSD-Bereich als die Partikelgrößen in Fraktion 2. Wird Fraktion 1 als Feingut und Fraktion 2 als Grobgut definiert, resultiert die in grün eingezeichnete Trennkurve. Anhand dieser wurde ein Trenngrad von $0,57$ festgestellt, welcher sich folglich im technisch anwendbaren Arbeitsbereich befindet. Die Verfahrensweise mit stufenweiser Variation der Fließgeschwindigkeit führt demnach zu einer Verbesserung der Trenneffizienz der Größenfraktionierung. Eine genauere Ansicht der Volumendichteverteilung in Abbildung 4.20B zeigt aber auch, dass nach wie vor das Problem besteht, dass ein signifikanter An-

teil größerer Nanopartikel die Chromatographiesäule rasch durchläuft und in das Feingut fraktioniert wird.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde daher untersucht, inwiefern sich ein externes Magnetfeld auf die Fraktionierungsleistung des Versuches auswirkt. Hierzu wurde während der ersten Versuchsphase, folglich bei einem Basisvolumenstrom von $Q_{bf} = 2,6 \text{ mL/min}$ ein Magnetfeld von $0,68 \text{ mT}$ appliziert. Im Moment des Beginns der zweiten Versuchsphase, folglich bei der Erhöhung des Volumenstromes auf $5,5 \text{ mL/min}$, wurde das Magnetfeld ausgeschaltet. Das hieraus entstehende Chromatogramm wird in Abbildung 4.20C gezeigt. Im Vergleich zu der Durchführung ohne externes Magnetfeld wird hier besonders deutlich, dass der Durchfluss-Peak in der ersten Versuchsphase signifikant schrumpft. Dies ist auf die Magnetisierung der Fraktionierungsmatrix zurück zu führen. Durch die externe Magnetisierung zeigt die Matrix eine wesentlich größere Kapazität für die temporäre Retention von MNPs auf. Nach Erhöhung der Fliessgeschwindigkeit und simultaner Abschaltung des Magnetfeldes ist ein ausgeprägter zweiter Peak zu erkennen. Allerdings war das Peakmaximum des zweiten Peaks im Vergleich zu dem Versuch ohne externem Magnetfeld leicht verzögert. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die zurückgehaltenen Partikel bereits im oberen Teil der Säule an die Matrix angelagert und folglich zu einem späteren Zeitpunkt eluiert wurden. Unerwarteterweise waren die Peakflächen der Grobfraction im Vergleich zum Lauf ohne Magnetfeld kleiner, was zeigt, dass wahrscheinlich nicht alle geladenen MNPs bei der gewählten Flussrate von $5,5 \text{ mL/min}$ eluiert werden konnten. Analog zu der Durchführung ohne externes Magnetfeld wurde eine DLS-Analyse der beiden Einzelpeaks durchgeführt, deren Ergebnis in Abbildung 4.20C gezeigt wird. Hierbei wird zunächst deutlich, dass der Feingutanteil aufgrund der geringen Fläche des ersten Peaks im Vergleich zum Grobgut relativ gering ist. Folglich wird ein großer Anteil der MNPs durch die Matrix zurückgehalten. Betrachtet man jedoch die Größenbereiche, so wird deutlich, dass im Vergleich zu der Durchführung ohne Magnetfeld die PSD des Feingutes in einem wesentlich kleineren Partikelgrößenbereich liegt. Dies spiegelt sich auch in der Trennkurve wieder, welche einen Trenngrad von $0,67$ erreicht. Folglich konnte durch den Einsatz eines externen Magnetfeldes eine Steigerung der Fraktionierungseffizienz hin zu einer analytischen Qualität erreicht werden, welche die im Kapitel 4.5.2 gezeigten analytischen Maßstab sogar übertreffen. Jedoch weisen die hier gezeigten Ergebnisse den Kritikpunkt auf, dass sich eine exakte Quantifizierung der Partikelrückgewinnung als schwierig erweist. Grund hierfür ist die notwendige Vorsättigung der Chromatographiesäule, welche die Aussage über die Konzentrationen der aufgegebenen und verlassenden Partikelströme verfälschen können. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit, ist ein wesentliches Ergebnis der Einsäulenexperimente aber, dass diese die notwendigen Parameter für eine Auslegung des kontinuierlichen SMB-Chromatographieprozesses liefern, was Gegenstand des nächsten Kapitels ist.

4.6. SMB-Experimente

Ein angestrebtes Ziel dieser Dissertation ist die Evaluation der Nanopartikel-Fraktionierung mittels der entwickelten, kontinuierlichen Magnetchromatografie hinsichtlich ihres Potenzials für eine Skalierung in den präparativen beziehungsweise industriellen Maßstab. In einer ersten Untersuchung sollte die Eignung des SMB-Prozesses für eine Fraktionierung nach Suszeptibilität bewertet werden. Darauf folgend sollte die Effizienz für eine präparative Größenfraktionierung von MNPs untersucht werden. Aus diesen zwei Einzelverfahren sollte zuletzt noch eine sukzessive Verschaltung beider Prozessvarianten erfolgen, um das Potential des Verfahrens für eine multidimensionale Fraktionierung nachzuweisen. Ein Teil der Ergebnisse dieses Kapitels sind dabei bereits veröffentlicht worden und wurden für die hier gezeigte Dissertation frei übersetzt und in den Kontext eingebettet [209, 212].

4.6.1. Kontinuierliche Fraktionierung nach Suszeptibilität

Der Einsatz des SMB-Systems soll eine kontinuierliche Fraktionierung von einem Partikelkollektiv in zwei Produktströme (Extrakt und Raffinat) erzielen. Als erste Experimentreihe wurde hierzu eine klassische bimodale Fraktionierung gewählt. Hierzu eignete sich die Fraktionierung zweier Partikelspezies analog zu Kapitel 4.4, da hier je nach Partikelmaterial eine andere stoffliche Suszeptibilität vorlag. Durch die hieraus resultierenden Retentionsunterschiede in einem SMB-Magnetchromatographiesystem kann bei richtig gewählter Periode der Säulenverschaltung ein zyklisch-stabiler Zustand erreicht werden, in dem eine isokratische Fraktionierung eines Feedstroms in ein Raffinat und einen Extraktstrom durchgeführt wird. Hierbei soll als erste Versuchsreihe ein kontinuierlicher Prozess ohne die Verwendung von externen Magnetfeldern untersucht werden. Als Datengrundlage für die Auslegung des SMB-Prozesses wurden die in Kapitel 4.4.1 ermittelten Chromatogramme verwendet. Hierdurch konnten anhand der in den Kapiteln 2.3 und 3.8.1 gezeigten Hintergründe die Henry-Koeffizienten ermittelt werden, welche für die Berechnung der Flussratenverhältnisse benötigt werden (siehe Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5.: Henry-Koeffizienten der Nanopartikelvarianten innerhalb einer Flussrate von 2,44 mL/min bei einer Chromatographie-Säule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm. Für die Fraktionierungsmatrix wurde das Material Truform 174-2 verwendet.

	Sicastar (50/100 nm) H_{Sic}	Synomag H_{Syn}	Nanomag-D-Spio H_{Nan}
Henry-Koeffizient	0,11	0,37	0,36

An den gelisteten Henrykoeffizienten ist zu erkennen, dass im Falle beider Sicastar-Nanopartikelvarianten (Nenngröße 50 beziehungsweise 100 nm) keine Unterschiede im Henry-Koeffizienten auftreten. Dies hat den Grund, dass beide Partikelsorten aufgrund ihrer diamagnetischen Natur in den untersuchten Bedingungen keine Interaktion mit der Matrix aufweisen. Im Falle beider MNPs-Spezies ist lediglich ein geringer Unterschied der Henry-Koeffizienten zu beobachten, obwohl in Kapitel 4.1.2 ein deutlicher Unterschied

in ihren magnetischen Eigenschaften festgestellt wurde. Nach den dort festgestellten Ergebnissen sollten die Synomag-Nanopartikel aufgrund ihrer deutlich erhöhten Magnetisierbarkeit eine wesentlich stärkere Interaktion aufweisen, als die Nanomag-D-Spio Partikel. Grund für den geringen Unterschied könnten hier die unterschiedlichen PSD-Bereiche sein. Da die Nanomag-D-Spio eine größere mittlere Partikelgröße besitzen, resultieren trotz geringerer Magnetisierung ähnliche Volumenkräfte wie im Falle der Synomag-Nanopartikel, wodurch netto ähnliche Fraktionierungseffekte auftreten.

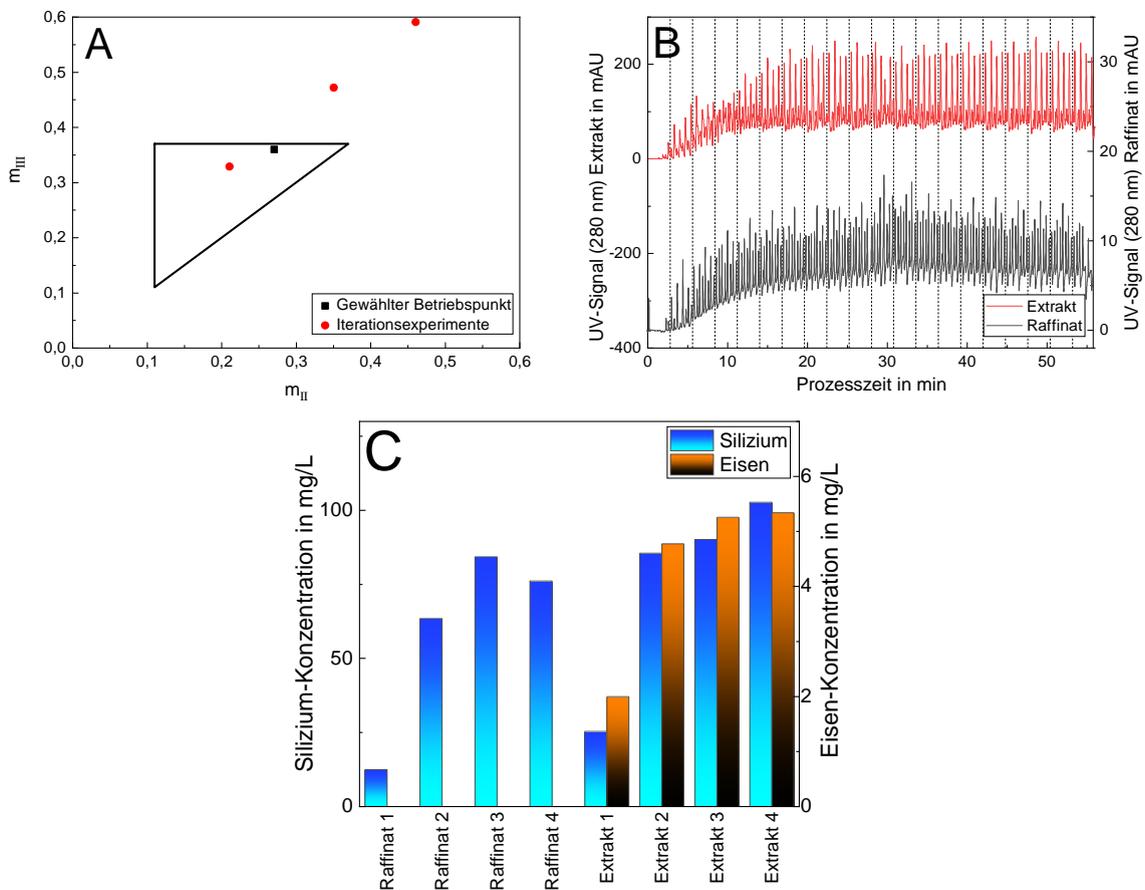


Abbildung 4.21.: SMB-Experiment einer Partikelfraktionierung nach ihrer Suszeptibilität ohne externes Magnetfeld auf Grundlage der spontanen Magnetisierung. A: m_{II} - m_{III} -Diagramm für die Auslegung eines SMB-Prozesses zur Abscheidung von Sicastar (50 nm)- und Synomag-Partikeln ohne externes Magnetfeld. Der schwarze Punkt stellt den in der Versuchsreihe gewählten Betriebspunkt dar. Die roten Punkte stellen zuvor durchgeführte Screeningexperimente dar, deren Ergebnisse dem Anhang L entnommen werden können. B: SMB-Chromatogramm, resultierend aus der kontinuierlichen Zudosierung von 0,496 mL/min einer Mischung aus Sicastar (50 nm) (1,25 g/L) und Synomag (0,05 g/L) Nanopartikeln. Im Diagramm ist das UV-Signal ($\lambda = 280$ nm) in den beiden Abflüssen, dem Raffinat und dem Extrakt, in Abhängigkeit von der verstrichenen Zeit aufgetragen. Das Signal zeigt einen periodisch-zyklischen Verlauf, der charakteristisch für SMB-Prozesse ist. Das Experiment wurde als Duplikat durchgeführt. Die erhaltenen Proben wurden über 5 SMB-Zyklen gepoolt, wobei die einzelnen Zyklen durch gestrichelte Linien gekennzeichnet sind. C: Ergebnisse der Elementaranalyse der Produktströme mittels ICP-OES, bei welcher die elementaren Eisen- und Siliziumkonzentrationen der gepoolten Proben analysiert wurden.

In den ersten hier gezeigten Experimentalreihen wurden verschiedene SMB-Experimente mit der Partikelkombination Nanomag-D-Spio und Sicastar (100 nm) durchgeführt. Diese Ergebnisse dienen als erste Iterationen für eine erfolgreiche Fraktionierung und können dem Anhang L entnommen werden. Als finales Experiment wurden wegen des leicht verbesserten Henry-Koeffizienten die Kombination Sicastar (50 nm) und Synomag verwendet. Um die Produktivität des Systems zu erhöhen, wurde die Konzentration von Synomag-Nanopartikeln in dieser Versuchsreihe, im Gegensatz zu den in Kapitel 4.4.1 gezeigten Einzelsäulenexperimente auf 50 mg/L erhöht, während die Konzentration von 1,25 g/L Sicastar (50 nm)-Nanopartikeln beibehalten wurde. Abbildung 4.21A zeigt ein m_{II} - m_{III} -Diagramm (siehe Kapitel 3.8.1), sowie die Betriebspunkte aus Vorversuchen in rot und dem gewählten Betriebspunkt des SMB-Prozesses in schwarz. Durch die Öffnung eines Schaltventils der SMB konnte in diesen Versuchen der aus der vierten Zone austretende Strom als dritter Ablaufstrom, zusätzlich zu Extrakt und Raffinat, untersucht werden (siehe Kapitel 3.8). Hierbei zeigte sich, dass bei einer zu hohen Schaltzeit des SMB-Zyklus bereits Sicastar-Partikel aus dieser Zone eluieren (siehe Abbildung L.14C im Anhang). Im Falle der Schließung des SMB-Kreislaufes würde dies zu einem unerwünschten Durchbruch der Silikatpartikel in den Extraktablauf führen. Als Fazit dieser Versuche konnte festgestellt werden, dass das dimensionslose Flussratenverhältnis m_{IV} maximal einen Wert von 0,10 annehmen darf um den genannten Durchbruch zu verhindern. Ferner konnte an diesen Ergebnissen erkannt werden, dass trotz des postulierten Arbeitsbereichs des Morbidelli-Dreiecks in Abbildung 4.21A mindestens ein dimensionsloses Flussratenverhältnis $m_{III} = 0,33$ vorhanden sein muss, um eine Verschleppung von Silikat-Nanopartikel in das Extrakt aufgrund des Verschaltens der Säulen zu verhindern. Grund hierfür sind die hohen Peakbreiten der Einzelsäulenexperimente, welche zu einer hohen Verteilung der Retentionszeiten führen. Folglich wurde in diesem Versuch ein m_{III} -Wert von 0,37 gewählt, um die genannten Randbedingungen zu erfüllen und hierdurch einen möglichst reinen Extraktstrom zu gewinnen. Alle Betriebsparameter, welche für das in Abbildung 4.21 gezeigte SMB-Experiment verwendet wurden, werden im Anhang in Tabelle L.4 aufgelistet. Zudem zeigt Abbildung 4.21A, dass die entsprechend der Dreieckstheorie geforderten Randbedingungen für die dimensionslosen Flussratenverhältnisse m_{II} und m_{III} erfüllt sind. Das Diagramm und die zusätzlichen Ergebnisse aus Abbildung L.14C im Anhang zeigen aber auch, dass ohne die Anwendung eines externen Magnetfeldes, das zulässige Betriebsfenster der SMB-Magnetchromatographie eher klein ist.

Anhand des UV-Verlaufs dieses SMB-Prozesses, der in Abbildung 4.21B zu sehen ist, lässt sich beobachten, dass zu Prozessanfang sowohl im Extrakt, als auch im Raffinat nur geringe Nanopartikelkonzentrationen vorliegen. Ein solcher Verlauf ist für SMB-Prozesse typisch und liegt an der Gegenstromfahrweise der simulierten Säulenbewegung. Durch diese ist eine mehrfache Verschaltung der Säulen notwendig, bevor die eluierte Stoffmengen der Stoffmenge im Zulauf entspricht. Hieraus entsteht eine Akkumulation der

Stoffe im System, bis zum Erreichen des sogenannten Steady State. Da dieser jedoch aufgrund der zeitlichen Schaltung der SMB periodisch schwankt, wird dieser auch als zyklisch beziehungsweise cyclic Steady State bezeichnet. Nach ca. 14 min, was etwa 5 kompletten SMB-Zyklen entspricht, ist in diesem Prozess ein solcher Zustand für das Extrakt erreicht worden, während das Raffinat weiterhin eine leicht steigende Tendenz aufweist. Dies blieb über den Verlauf der durchgeführten Versuche konstant. In diesem zyklisch-stabilen Zustand findet ein konstanter Fraktionierungsprozess mit periodischen Schwankungen der Nanopartikelkonzentrationen in den Extrakt- und Raffinatströmen statt. Durch die Zusammenführung der Abflussströme über ein Zeitintervall von fünf Zyklen, kann ein Feedstrom in zwei Produktströme mit gleichbleibender Qualität fraktioniert werden. Diese Proben wurden mittels ICP-OES auf ihre elementare Zusammensetzung analysiert (siehe Abbildung 4.21C). Bei den ersten beiden Proben, die den Zyklen 1 bis 5 und 6 bis 10 entsprechen, wurden allmählich ansteigende Silizium- und Eisenkonzentrationen festgestellt. Dies entspricht den jeweiligen Chromatogrammen, da der zyklisch-stationäre Zustand noch nicht erreicht wurde. Es ist zu beobachten, dass das Raffinat die reinen Siliziumdioxidpartikel ohne Verunreinigung durch Synomag-Partikel enthält. Dies stimmt mit der Beobachtung des Chromatogramms aus den Einsäulenexperimenten (siehe Kapitel 4.4.1) überein, die zeigte, dass die Silikatpartikel eine kürzere Retentionszeit haben und daher erwartungsgemäß im Raffinat landen. Insgesamt konnten 92 % jeder Partikelspezies in den Produktströmen wiedergewonnen werden. Von den eingesetzten Silikat-Nanopartikeln wurden jedoch nur 32 % (w/w) im Raffinat gefunden, das eine hohe Reinheit von 100 % (w/w) aufwies. Der hohe Unterschied in der Intensität der UV-Absorption zwischen dem Raffinat und dem Extrakt kann durch die Anwesenheit der Synomag-Nanopartikel im Extrakt erklärt werden. Aufgrund der hohen Silica-Verunreinigung in diesem Produktstrom stieg die Reinheit der Synomag-Partikel nur von 3,8 % auf 5,1 % (w/w). Daraus ergibt sich ein Aufreinigungsfaktor von 1,34. Die Ergebnisse belegen eine unvollständige Fraktionierung der Silikatpartikel. Wie in den Einsäulenexperimenten gezeigt wurde, konnte ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes keine Basislinientrennung der Partikeltypen erreicht werden. Daher konnte an dieser Stelle nur eine Abnahme der Silikatpartikel im Extrakt und ein verunreinigungsfreies Raffinat mit geringer Ausbeute erreicht werden. Eine Änderung der Schaltzeit des Experiments, die zu einer Verschiebung der dimensionslosen Durchflussraten führt, ist hier ein kritischer Faktor. Wie oben bereits erwähnt, ist das in dieser Versuchsreihe festgestellte zulässige Betriebsfenster jedoch insbesondere wegen der hohen Peakbreiten eher klein. Für einen effizienten Betrieb der Magnetchromatographie-SMB ist daher eine Verbesserung der Fraktionierleistung erforderlich. Eine Möglichkeit wäre, die effektive Fraktionierungslänge jeder Zone zu erhöhen, indem die Anzahl der Chromatographiesäulen auf acht verdoppelt wird. Dies würde jedoch einen erheblichen Aufwand hinsichtlich der benötigten Säulen, Armaturen etc. bedeuten und auch den Druckabfall im System auf ein möglicherweise

kritisches Niveau erhöhen.

Wie in den Einsäulenexperimenten gezeigt, ist ein weiterer Ansatz zur Erhöhung der Fraktionseffizienz die Anwendung von externen Magnetfeldern, die für jede Säule individuell gesteuert werden. Mit dieser Betriebsmethode konnte eine Basislinientrennung in Einsäulenexperimenten erreicht werden. Mit Hilfe von einzelnen Helmholtzspulen, in denen die Chromatographiesäulen montiert waren, wurde in den Säulen, die sich in Zone 2, 3 und 4 befanden, eine magnetische Flussdichte von 6,5 mT erzeugt (siehe Abbildung 3.6). Hierdurch konnte die in Kapitel 3.8.1 beschriebene Prozessauslegungsweise von Betriebsmodus B angewandt werden, indem die Bedingungen der Beziehung 3.8 eingehalten werden. In Erwartung einer verbesserten Fraktionierungsleistung wurde die Konzentration der MNPs weiter auf 125 mg/L erhöht. Aufgrund der steuerbaren Wechselwirkungsstärke mit Hilfe eines externen Magnetfeldes sollte eine verbesserte Fraktionierungsleistung erreicht werden. Da die Dreieckstheorie in Folge der Ermittlung der Henry-Koeffizienten nur die Retention der Peakmaxima betrachtet, kann dieser Effekt nicht erfasst werden. Durch die Möglichkeit, das externe Magnetfeld abzuschalten, werden die magnetischen Nanopartikel in Zone 1 mit dem Flüssigkeitsstrom transportiert und gelangen teilweise in Zone 2. Innerhalb der Zone 2 werden diese Partikel jedoch durch das aktive Magnetfeld stark gebremst und am Transport in die Zone 3 gehindert. Durch dieses Prinzip ist der scheinbare Henry-Koeffizient der Synomag-Nanopartikel frei wählbar. Dadurch war es auch möglich, einen Betriebspunkt der SMB mit einem höheren dimensionslosen Flussratenverhältnis m_{III} zu wählen, um die zuvor beobachteten Verunreinigungen im Extraktstrom stark zu reduzieren. Die Darstellung dieses m_{II} - m_{III} -Verhältnisses ist in Abbildung 4.22A mit dem gewählten Betriebspunkt dargestellt, der sich aus den Prozessparametern im Anhang in Tabelle L.5 ergibt.

Aus dieser Dreiecksdarstellung ist zu erkennen, dass die Wahl des Betriebspunktes durch den Einsatz des Magnetfeldes stark vereinfacht werden kann. Im Vergleich zu den SMB-Versuchen ohne Magnetfeld konnte ein höheres dimensionsloses Flussratenverhältnis m_{III} gewählt werden, um die zuvor beobachtete Silikatverunreinigung im Extraktstrom zu reduzieren. Mit Hilfe dieses Prozessdesigns wurden weitere SMB-Experimente durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Abbildung 4.22B und C zu sehen. Das UV-Signal des Extrakts zeigt scharfe UV-Peaks, wobei das Signal zwischen den Schaltvorgängen auf nahezu 0 mAU zurückgeht (Abbildung 4.22B). Dies zeigt, dass innerhalb der Zyklen eine vollständige Elution und Regeneration der Säule in Zone 1 erreicht wurde. Beim Raffinat ist zu beobachten, dass das Signal einige relativ kleine Schwankungen aufweist und nie auf Null zurückgeht. Dies kann durch die fehlende Wechselwirkung zwischen den Silica-Nanopartikeln und der Säulenmatrix erklärt werden. Diese hat zur Folge, dass die Silica-Nanopartikel die Säulen in etwa mit der gleichen Geschwindigkeit wie die Flüssigkeit passieren und im Ablauf in einer konstanten Konzentration erscheinen.

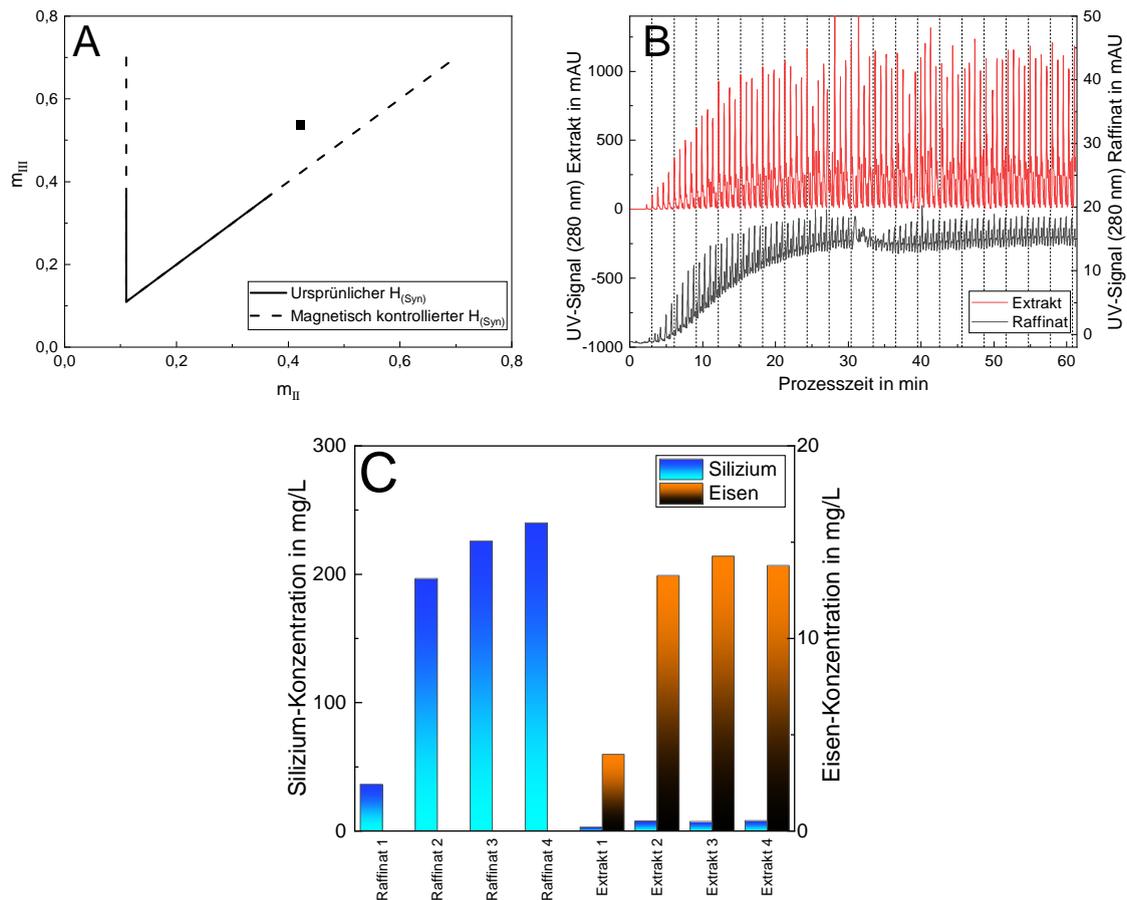


Abbildung 4.22.: SMB-Experiment einer Partikelfraktionierung nach ihrer Suszeptibilität mit magnetfeldkontrollierter Elution der MNPs. A: m_{II} - m_{III} -Diagramm für die Auslegung eines SMB-Prozesses zur Fraktionierung einer Mischung aus Sicastar (50 nm)- und Synomag-Partikeln. Der schwarze Punkt stellt den in der Versuchsreihe gewählten Betriebspunkt dar. B: SMB-Chromatogramm, resultierend aus der kontinuierlichen Dosierung von 0,496 mL/min einer Mischung aus Sicastar (50 nm) (1,25 g/L) und Synomag (0,125 g/L) Nanopartikeln. In den magnetfeldüberlagerten Zonen wurde eine magnetische Flussdichte von 6,5 mT induziert. Im Diagramm ist das UV-Signal ($\lambda = 280$ nm) der beiden Ablaufströme, dem Raffinat und dem Extrakt, in Abhängigkeit der verstrichenen Zeit aufgetragen. Das Signal zeigt einen periodisch-zyklischen Verlauf, der charakteristisch für SMB-Prozesse ist. Die erhaltenen Proben wurden über 5 SMB-Zyklen gepoolt, wobei die gestrichelten Linien die einzelnen Zyklen kennzeichnen. C: Ergebnisse der Elementaranalyse der Eisen- und Siliziumkonzentrationen der Produktströme mittels ICP-OES.

Eine weitere Auffälligkeit des UV-Verlaufs ist nach dem zehnten Zyklus nach etwa 30 Minuten zu beobachten. Diese Unregelmäßigkeit ist bei beiden Durchführungen der Doppelbestimmung beobachtet worden. Hier liegt vermutlich ein systematischer Fehler vor, da das verwendete SMB-System nach dem zehnten Zyklus die Datenaufzeichnung neu startet. Betrachtet man die Elementaranalysen mittels ICP-OES (Abbildung 4.22C), so ist wiederum ein kontaminationsfreies Raffinat zu erkennen. Im Gegensatz zu den SMB-Experimenten ohne Anlegen eines Magnetfeldes zeigt auch der Extrakt eine gute Abreicherung von Silica-Nanopartikeln. Somit konnte die Effizienz des Prozesses durch den Einsatz der magnetfeldgesteuerten Fraktionierung und der damit möglichen Verlän-

gerung der Schaltzeit drastisch erhöht werden. Insgesamt konnte eine Abreicherung von 100 % der Magnetitpartikel im Extrakt und 92 % der Silikat-Nanopartikel im Raffinat erreicht werden. Für die Synomag-Partikel wurde in diesem Experiment ein Aufreinigungsfaktor von 6,96 erreicht. Diese Beobachtung stimmt auch mit den Annahmen aus dem $m_{II}-m_{III}$ -Diagramm (Abbildung 4.22A) überein. Der Aufbau ermöglichte eine kontinuierliche Fraktionierung von Nanopartikeln mit einem Nenndurchmesser von 50 nm mit einer Raum-Zeit-Ausbeute von 1,65 g/(L·h). Die Wiederfindungsrate beider Partikelsorten lag über 98 %. Darüber hinaus eröffnet die Entwicklung eines SMB-Aufbaus, bei dem die Wechselwirkung zwischen den Zielpartikeln und der Säulenmatrix in jeder Zone individuell gesteuert werden kann, eine Vielzahl neuer Möglichkeiten für neuartige Fraktionierungsprozesse.

Mit diesem Kapitel konnte gezeigt werden, dass die in Kapitel 4.4 gezeigten Einsäulenversuche anhand einer SMB erfolgreich in einen kontinuierlichen Prozess überführt werden können. SMB-Prozesse erlauben ein einfaches Upscaling und damit Durchsätze von bis zu mehreren L/h oder sogar m^3/h . Im Vergleich zu klassischen Verfahren zur Nanopartikelfraktionierung, wie beispielsweise Ultrazentrifugen, ist der Energieverbrauch der eingesetzten Magnetspulen aufgrund der geringen eingesetzten Flussdichten niedrig. Eine Besonderheit des neuen Fraktionierungsverfahrens ist die individuelle Anpassungsfähigkeit der Stärke der Wechselwirkung mit der Matrix in jeder Zone der SMB. Diese Eigenschaft eröffnet eine Vielzahl von neuen Möglichkeiten für neuartige Betriebsmodi, die mit einem konventionellen SMB nicht realisierbar sind. Ein Beispiel für eine solche neue Betriebsart wäre die vereinfachte Fraktionierung einer Feed-Suspension in mehr als zwei Produktströme in einem Mehrsäulenaufbau. Aufgrund der isokratischen Arbeitsweise, bei der die Affinität jedes Probenmaterials zur stationären Phase konstant bleibt, sind klassische SMB-Prozesse nicht ohne hohen technischen Aufwand für Gradientenelutionsprozesse geeignet. Der vorgestellte Aufbau erlaubt jedoch solche Gradienten der Wechselwirkungsstärke zwischen verschiedenen Säulen oder bei Anwendung maßgeschneiderter elektrischer Spulen, sogar innerhalb einer Säule. Damit wäre es möglich, neuartige Gradientenbetriebsarten, beispielsweise mit multimodalen Nanopartikelmischungen mit unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitäten, in einen einzigen SMB-Prozess zu fraktionieren.

Neben der hier gezeigten Betriebsart mit der Partikelfraktionierung anhand ihrer stoffbezogenen, magnetischen Suszeptibilität wurde in Kapitel 4.5 für den Fall der magnetischen Einsäulenchromatografie auch die Nutzung der Partikelgröße als Fraktionierungsmerkmal demonstriert. Die dort gewonnenen Erkenntnisse sollen nun ebenfalls als Grundlage für weitere Prozessvarianten der kontinuierlichen Chromatographie dienen.

4.6.2. Kontinuierliche Größenfraktionierung

Auch für die Herausforderung der Größenfraktionierung von MNPs bietet der Einsatz einer SMB einen vielversprechenden Ansatz die Übertragung des Fraktionierungsprinzips auf einen kontinuierlichen Prozess. Jedoch ist eine klassische Prozessauslegung auf Grundlage der Henry-Koeffizienten hierbei nicht trivial, da im Falle einer Größenfraktionierung hinsichtlich des Fraktionierungsmerkmals ein breites Spektrum unterschiedlicher Partikeltypen anstelle zweier, in ihren Eigenschaften klar verschiedener, Spezies vorliegen. Wie bereits in Kapitel 3.8.1 dargelegt, kann eine Auslegung durch die virtuelle Aufteilung des aus einem Einzelsäulenexperiment resultierenden, breiten Ablaufpeaks in eine Fein- und eine Grobgutfraktion dennoch erfolgen. In einer ersten Experimentalreihe soll zuerst eine kontinuierliche Größenfraktionierung ohne externen Magnetfeldeinfluss untersucht werden. Auf Basis der in Kapitel 4.5.3 gezeigten Ergebnisse lassen sich hierdurch die Tabelle 4.6 gelisteten Koeffizienten ermitteln.

Tabelle 4.6.: Mittlere Henry-Koeffizienten der Fein- und Grobgutfraktion von MNPs im Falle einer Magnetchromatographie ohne Einsatz eines externen Magnetfelds. Es wurde eine Flussrate von 4 mL/min bei einer Chromatographie-Säule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm angewandt. Für die Fraktionierungsmatrix wurde das Material Truform 174-2 verwendet.

Partikelsorte	Koeffizient Feingut (H_{fein})	Koeffizient Grobgut (H_{grob})
Synomag	0,11	0,51
Nanomag-D-Spio	0,105	0,6

Anhand der ermittelten Parameter konnten nun die notwendigen Betriebsparameter für die kontinuierliche Mehrsäulenchromatographie ohne Einsatz eines externen Magnetfelds berechnet werden. Im Falle der Synomag-Nanopartikel bei einer Feed-Konzentration von 0,25 mg/mL, entsprechend der Konzentration des Aufgabepulses in Kapitel 4.5.3 entsprach, zeigte sich bei der kontinuierlichen Betriebsweise eine Überladung der Säulenmatrix, die mit einem un stetigen UV-Signal und zu großen Massenströmen im Raffinat einherging und eine zuverlässige Fraktionierung verhinderte. Aus diesem Grund wurde die Feed-Konzentration auf 0,05 mg/mL reduziert. Bei den Nanomag-D-Spio-Partikeln konnten auch bei einer Feed-Konzentration von 0,25 mg/mL keine Durchbrucheffekte beobachtet werden, daher wurde die Konzentration des Aufgabepulses des Einzelsäulenexperiments auch bei der kontinuierlichen Prozessführung beibehalten. Die Betriebsparameter können dem Anhang M.6 entnommen werden. Analog zu den in Kapitel 4.6.1 gezeigten SMB-Versuchen ist erneut ein aufbauendes UV-Signal aus den dort diskutierten Gründen zu beobachten. Da der Graph generell einen zu Kapitel 4.6.1 analogen Verlauf hat, wird von diesem lediglich im Anhang M ein Auszug aus der zyklisch-stationären Phase gezeigt, welche sich nach etwa 20 Minuten einstellte. Dieser Zeitpunkt wurde als Referenzpunkt für den kontinuierlichen Fraktionierungsprozess gewählt. Eine Bilanzierung der Feed-, Extrakt- und Raffinatströme auf Basis der photometrischen Messungen der

Nanopartikelkonzentrationen ergab eine Rückgewinnungsrate der Nanopartikel von 100 %. Dieser Wert konnte über den gesamten zyklischen Steady State ermittelt werden. Die Online-Aufzeichnung der UV-Signale erlaubte auch die Bestimmung des Massenanteils des Feedstroms, der in den Extrakt- bzw. Raffinatstrom gelangt. Diese Werte wurden in photometrischen Offline-Analysen bestätigt. Hierdurch ergab sich im Falle der Synomag-Nanopartikel eine Aufteilung der Gesamtmasse von 43,3 % im Raffinat und 56,6 % im Grobgut. Bei der MNPs-Variante Nanomag-D-Spio gelang mit Anteilen von 47,8 % im Feingut und 52,2 % im Grobgut eine noch exaktere Aufteilung. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der Fraktionierungsprozess zu einer Verdünnung der Nanopartikelsuspensionen mit der mobilen Phase führt. Basierend auf der DLS-Messung wurde eine Analyse der Größenverteilung von Raffinat und Extrakt durchgeführt. Die Ergebnisse der SMB-Prozesse der beiden Nanopartikeltypen sind in Abbildung 4.23 dargestellt.

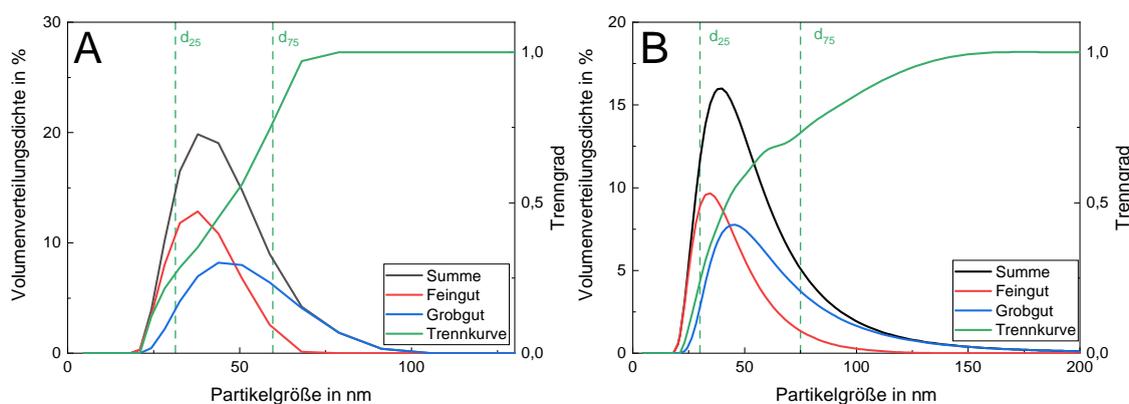


Abbildung 4.23.: Volumetrische Verteilungsdichten und resultierende Trennkurve der Größenfraktionierung von MNPs mittels der SMB-Chromatographie ohne externes Magnetfeld. Die jeweiligen Dichteverteilungen sind über den Partikelgrößen angegeben. Die Volumendichten sind mit dem Massenanteil des jeweiligen Fraktionskollektivs gewichtet. Die grünen, gestrichelten Linien zeigen die Partikelgrößen an, bei denen die Trennkurve 25 % und 75 % erreicht. A: Synomag B: Nanomag-D-Spio.

Betrachtet man die hier gezeigten die Trennkurven, so zeigt sich eine Fraktionierung der beiden Nanopartikeltypen von technischer Qualität. Die Volumenverteilungen lassen deutliche Unterschiede in der Größenverteilung zwischen Grobgut (Extraktstrom) und Feingut (Raffinatstrom) erkennen. Um eine potenzielle Veränderung des Partikelkollektivs durch beispielsweise Agglomeration auszuschließen, wurden die Grob- und Feinfraktion gepoolt und erneut mittels DLS analysiert. Das Ergebnis war eine Größenverteilung, die mit der des Feeds übereinstimmte. Dies zeigt, dass das Partikelkollektiv durch den Prozess nicht verändert, sondern wie erwartet lediglich in zwei Fraktionen aufgeteilt wird. Basierend auf den d_{25} - und d_{75} -Werten der Trennkurve konnte wiederum die Trennschärfe berechnet werden. Im Falle der Nanomag-D-Spio-Partikel betrug die Trennschärfe hierbei 0,4. Dies zeigt eine leichte Verschlechterung der Trennschärfe gegenüber der in Kapitel 4.5.3 gezeigten theoretischen Trennschärfe von 0,45. Diese reduzierte Trennschärfe

zeigt, dass eine weitere Optimierung der Trennschärfe im kontinuierlichen SMB-Prozess wünschenswert ist. Dies kann beispielsweise durch eine Optimierung der Flussraten oder durch die Säulen-Schaltzeit erfolgen. Im Falle der Synomag-Partikel lag eine Trennschärfe von 0,52 vor, und somit eine Verbesserung im Vergleich zu den Einzelsäulenexperimenten (0,45). Ferner könnte, im Gegensatz zu den Nanomag-D-Spio-Partikeln, der Prozess bereits in einer optimierteren Version vorliegen. Folglich ist für beide Partikeltypen der kontinuierliche SMB-Prozess ohne Einsatz eines externen Magnetfelds als technische Trennungen anzuerkennen, da sie eine Trennschärfe von über 0,4 erreicht wurde. Trotz der deutlicheren Unterschiede in der mittleren Partikelgröße in der Grob- und Feinfraktion, zeigt die Fraktionierung mit Nanomag-D-Spio-Partikeln eine geringere Fraktionierungsleistung als die Fraktionierung mit Synomag-Partikeln. Dies ist auf eine starke Abnahme der Steigung der Trennkurve oberhalb eines hydrodynamischen Durchmessers von 50 nm zurückzuführen, die durch ein ausgeprägteres Tailing der Feinfraktion hin zu größeren Partikelspezies verursacht wird. Dies könnte darauf hinweisen, dass in diesem Größenbereich ein Abscheidemechanismus, der nur auf spontaner Magnetisierung beruht, an Effizienz verliert. Dieser Effekt wird wahrscheinlich durch die geringere Magnetisierbarkeit des Nanomag-D-Spio-Partikeltyps verstärkt (siehe Kapitel 4.1.2). Um die Abscheideeffizienz des kontinuierlichen Prozesses weiter zu erhöhen, kann die Anwendung eines externen Magnetfeldes herangezogen werden. Zudem ist, wie bereits in Kapitel 4.5.3 diskutiert, eine Optimierung der Fraktionierungsmatrix für diesen Partikelgrößenbereich notwendig. Für die hier gezeigte kontinuierliche Größenfraktionierung konnte eine Raum-Zeit-Ausbeute von bis zu 0,3 g/(L·min) erzielt werden. Im direkten Vergleich ist eine beispielhafte Raum-Zeit-Ausbeute der Ultrazentrifugation höher und erreicht anhand der aus dieser Quelle ersichtlichen Daten einen Wert von 0,53 g/(L·h) [21]. Der angewandte Ultrazentrifugationsprozess war jedoch im Hinblick auf den Austrag des Grobguts nicht kontinuierlich. Daher wird die effektive Raum-Zeit-Ausbeute durch Stillstandszeiten des Gerätes reduziert. Außerdem wurde bei der Ultrazentrifugation gröbere Partikelgrößen fraktioniert. Ferner konnte in der hier gezeigten Experimentalreihe keine graduelle Verschlechterung des Trenngrades beobachtet werden, wie sie bei Zentrifugationsprozessen beobachtet werden kann [175].

Zum Abschluss der SMB-Versuchsreihen, sollte der Einfluss eines externen Magnetfelds auch für den Fall der kontinuierlichen Größenfraktionierung von MNPs untersucht werden. Die Ausgangsbedingungen sind hierbei im Vergleich zur kontinuierlichen Fraktionierung auf Basis der Materialeigenschaften komplexer. Während bei der Fraktionierung dia- und superparamagnetischer Nanopartikel, der Einsatz eines externen Magnetfelds praktisch ausschließlich die Retention der magnetischen Partikel beeinflusste, erhöht das externe Magnetfeld im Falle der Größenfraktionierung der MNPs die Wechselwirkung der Partikel mit der Matrix sowohl für kleinere als auch größere Partikel. Die Frage war, ob sich dennoch Betriebsbedingungen finden lassen, bei denen der Einsatz des Magnetfeldes die

Retentionsunterschiede zwischen verschiedenen Partikelgrößen verstärkt und damit die Fraktionierungseffizienz verbessert. Als Grundlage für die Ermittlung der SMB-Parameter dienten hierfür die in Kapitel 4.5.4 gezeigten Ergebnisse, in welchen die Nanomag-D-Nanopartikel als Probesuspension dienten (siehe Kapitel 3.3). Unter Verwendung der minimalen Basisflussrate $Q_{bf,min.}$, die in den Einsäulenexperimenten bestimmt wurde, konnte ein Henry-Koeffizient der Feinfraktion H_{bf} bestimmt werden. Hiervon ausgehend konnten auch die anderen Betriebsparameter für die kontinuierliche Mehrsäulenchromatographie bestimmt werden. Für den MNPs-Feed wurde eine Konzentration von 2 mg/mL Nanomag-D-Partikelsuspension eingesetzt. Analog zu den Einzelsäulenexperimenten war auch im SMB-Prozess eine Vorsättigung des Fraktionierungssystems nötig, um einen stabilen Fraktionierungsvorgang zu erzielen. Folglich wurde auch im SMB-System eine Vorsättigung bis zum zyklischen Steady State ausgeführt, was bedeutet, dass keine signifikante Änderung des UV-Signals mehr ersichtlich war. Dieser zyklische Steady State wurde, analog zu allen vorangehenden Experimenten, für die Auswertung des kontinuierlichen Fraktionierungsprozesses verwendet. Ebenfalls wurden analog zu Kapitel 4.5.4 zwei Versuchsbedingungen des SMB-Betriebes untersucht. Zum einen wurde eine Experimentreihe ohne externes Magnetfeld durchgeführt. Ein wesentlicher Unterschied zu den in Abbildung 4.23 gezeigten Ergebnissen ist hierbei die vergleichsweise hohe Flussrate in Zone 1, welche eine Elution der temporär gebundenen Nanomag-D-Partikel erwirken soll. Zum anderen wurde eine magnetfeldunterstützte Prozessfahrweise verwendet, in welcher zusätzlich in Zone 2 und 3 ein externes Magnetfeld von 0,68 mT induziert wurde. Die für diesen Prozess ermittelten Betriebsparameter, sowie die UV-Verläufe der Detektoren für Raffinat und Extrakt für beide Betriebsvarianten, können im Anhang M eingesehen werden.

Analog zu der oben gezeigten Größenfraktionierung nach Betriebsmodus A konnte durch photometrische Analysen die Aufteilung der Massenströme von Feed in Extrakt- und Raffinatstrom ermittelt werden. Hierbei gelangte bei dieser Parameterwahl im Falle der Durchführung ohne externes Magnetfeld lediglich 5,2 % der MNPs-Partikel in den Grobgutanteil, während 94,8 % der Partikel im Feingut aufgefunden werden konnten. Hierdurch kann ein stark unausgewogenes Partikelkonzentrationsverhältnis zwischen Fein- und Grobfraktion unter diesen Prozessbedingungen festgestellt werden. Für einen Einsatz ohne externes Magnetfeld sind aus diesem Grund Anpassungen der Flussraten in den einzelnen Zonen nötig. So führt eine Reduktion der Flussrate in den Zonen 2 und 3 zu einer Erhöhung des ins Feingut überführten Partikelanteils, aber auch zu einer Beeinflussung der Fraktionierungswirkung. Anhand eines Basisvolumenstroms $Q_{bf} = 5,08$ mL/min konnte eine Verteilung von 16,7 % der MNPs-Partikel im Feingut, beziehungsweise 83,3 % der Partikel im Grobgut ($Q_{Zone\ 1} = 8,5$ mL/min) erzielt werden. Jedoch soll für eine bessere Vergleichbarkeit mit der Versuchsdurchführung mit Magnetfeld hier das Experiment mit den gleichen Flussparametern gezeigt werden. Insgesamt zeigte sich hierbei eine Partikel-

Wiederfindungsrate über den Prozessverlauf von 99 %, welche allerdings zwischen 94 % und 105 % fluktuierte. Im Vergleich hierzu konnte in der magnetfeldgestützten Variante 99,9 % wiedergefunden werden, welche eine geringere Fluktuation zwischen 97,5 % und 102 % aufzeigte. Diese Werte belegen, dass beide Durchführungsvarianten hervorragende Wiederfindungsraten zeigen. Die Prozessfahrweise mit Magnetfeld zeigt jedoch einen kontrollierteren Prozessverlauf auf. Ferner zeigte das Massenaufteilungsverhältnis der MNPs hier mit 51,3 % im Feingut und 48,7 % im Grobgut eine fast gleichmäßige Aufteilung. Auch im Anlauf des Prozesses zeigt die Durchführung unter Magnetfeldeinfluss deutliche Vorteile. Die photometrischen Konzentrationsanalysen ergaben, dass bei einer Durchführung ohne Magnetfeld der zyklische Steady State erst nach 15 bis 20 Zyklen erreicht wird, während bei der Durchführung mit Magnetfeld dies schon nach 8 bis 9 Zyklen der Fall ist. Mit DLS-Analysen soll nun analog zu den vorangehenden Experimenten die Fraktionierungseffizienz diskutiert werden. Hierzu wurden erneut jeweils 5 SMB-Zyklen der Experimente gepoolt und nach volumetrischer Gewichtung mit den zugehörigen Massenstromanteilen die zugehörige Trennkurve ermittelt (siehe Abbildung 4.24).

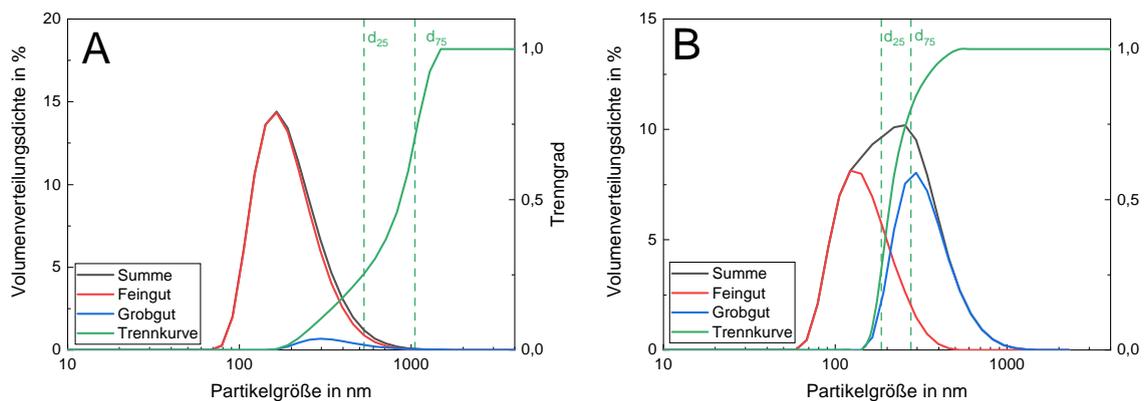


Abbildung 4.24.: Volumetrische Verteilungsdichten der SMB-Größenfraktionierungen von Nanomag-D-Partikeln ohne und mit Einsatz eines externen Magnetfeldes. Aufgetragen sind die Volumendichteverteilungen des jeweiligen Fraktionskollektivs gewichtet anhand ihrer Massenanteile sowie die hieraus resultierende Trennkurve. Aufgrund der breiten Größenverteilung der Nanomag-D-Partikel wurde eine logarithmische Auftragung angewandt. Die grünen, gestrichelten Linien zeigen die Partikelgrößen an, bei denen die Trennkurve 25 % und 75 % erreicht. A: Ohne externes Magnetfeld, B: Einsatz eines externen Magnetfeldes von 0,68 mT in den Trennzonen 3 und 4.

Anhand dieser Ergebnisse ist zu erkennen, dass in beiden Experimentalreihen eine erfolgreiche kontinuierliche Größenfraktion erzielt werden konnte. Hierbei konnte, wie erwartet, jeweils im Raffinat eine PSD im kleineren, sowie im Extrakt im größeren Nanometerbereich festgestellt werden. Im Falle der Ausführung ohne externes Magnetfeld (siehe Abbildung 4.24A) konnte hierbei eine Trennschärfe von 0,482 festgestellt werden, was auf eine technische Trennung hinweist (siehe Kapitel 2.5.2). Allerdings zeigt sich auch, dass der geringe Massenanteil des Grobguts die Trennkurve stark verzerrt und zu großen Unsi-

cherheiten führt. Im Gegensatz hierzu konnte unter Magnetfeldeinfluss (siehe Abbildung 4.24B) anhand der gleichmäßigen Aufteilung eine Trennkurve erzielt werden, welche quasi einen Lehrbuchverlauf zeigt (siehe Abbildung 2.8B). Die Trennkurve zeigt über ihren Verlauf eine hohe Steigung auf, welche sich im Trenngrad mit einem Wert von 0,762 widerspiegelt. Somit konnte eine äußerst effiziente Fraktionierung im scharfen technischen Trennbereich erreicht werden, welche ferner ein kontinuierliches Prozessprinzip aufweist. Diese Verbesserung gegenüber der Ausführung ohne Magnetfeld beruht vor allem auf der verbesserten Retention größerer MNPs durch Anlegen eines externen Magnetfeldes an die Zonen 2 und 3. Dadurch weist die Partikelgrößenverteilung der Feinfraktion eine signifikante Verringerung des Anteils höherer Partikelgrößen auf, was zu der erwähnten hohen Steigung der Trennfunktion führt. Durch den Einsatz einer hohen Konzentration des MNPs-Feeds konnte in dieser Versuchsreihe eine kontinuierliche Raum-Zeit-Ausbeute bis 2,94 g/(L·h) erzielt werden, welche über den ganzen Prozessverlauf keine Qualitätsschwankung aufweist. Hierdurch zeigt die hier gezeigte Prozessvariante ein sehr großes Potenzial für eine industrielle Anwendbarkeit für eine kontinuierliche Größenfraktionierung von MNPs mit hohem Durchsatz, guter Fraktionierungseffizienz und mit allen bereits in Kapitel 4.6.1 genannten Vorteilen. Das Verfahren weist im Vergleich zu den in Tabelle 2.5 gelisteten Fraktionierungsmethoden bereits deutlich Durchsätze im präparativen Bereich auf, welche bisher nach aktuellem Kenntnisstand lediglich durch die Ultrazentrifugation erzielt werden können. Während diese jedoch in dem Ruf stehen, einen hohen Energieaufwand zu benötigen [182], ist der nötige Energieaufwand für die fluidischen und magnetischen Komponenten des SMB-Verfahrens wesentlich geringer einzustufen. So konnte beispielsweise im aktuellen Versuchsaufbau ein energetischer Aufwand von 5,68 kW·h pro Gramm MNPs ermittelt werden, wobei hierbei allein 39 % für die eingesetzten UV-Detektoren für die Online-Prozessanalyse aufgewendet wurden. Durch gezielte Optimierungen kann hierdurch in einen größeren Maßstab der Energiebedarf pro Gramm Produkt nochmals erheblich reduziert werden.

5. Fazit und Ausblick

Mit dieser Dissertation konnte unter Einsatz der magnetischen Chromatographie eine neuartige Methode für die mehrdimensionale Fraktionierung von Nanopartikeln entwickelt werden, welche eine interdisziplinäre Schnittstelle zwischen der Flüssigchromatographie und der mechanischen Verfahrenstechnik darstellt. Aufgrund dieser Fusion war eine umfassende Studie zu den wirkenden Kräften notwendig und es wurden diverse Materialcharakteristika vorgestellt und analysiert. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen konnten Nanopartikel, insbesondere magnetische Nanopartikel (MNPs), sowohl anhand ihrer Größe, als auch anhand ihrer Suszeptibilität erfolgreich fraktioniert werden. Der Nachweis der Fraktionierung erfolgte zunächst in Modellversuchen mit Chromatographiesäulen von nur 0,7 mL Packungsvolumen und wurde anschließend auf Säulen mit ca. 4 mL Packungsvolumen skaliert. Abschließend wurde dieses Verfahren durch die Verwendung einer Mehrsäulenchromatographie auf einen kontinuierlichen Prozess transferiert, was für den Fall einer Nanopartikelfraktionierung nach aktuellem Kenntnisstand eine Neuheit darstellt.

Die Prozessierung von Nanopartikeln stellt aufgrund der komplexen Überlagerung von Oberflächen- und Volumenkräften eine besondere Herausforderung dar. In der hier untersuchten Methode sollte anhand der Magnetkraft eine dominierende Fraktionierungsgröße eingeführt werden, welche in Konkurrenz zu der Diffusions- und Fluidkraft eine kontrollierbare Fraktionierung ermöglicht. Dies erfolgt indem die Magnetkraft durch die Verwendung einer reversibel magnetisierbaren Fraktionierungsmatrix in Kombination mit einem extern induzierbaren Magnetfeld intensiviert und hierdurch nutzbar gemacht werden kann. Diese Matrix bestand aus feinen, möglichst sphärischen, ferromagnetischen Stahlpartikeln, welche eine möglichst uniforme Größe im zweistelligen mikrometrischen Bereich aufwiesen. Unter Einsatz von verschiedenen Messmethoden wurden die Eigenschaften dieser Matrix analysiert. Anhand der gesammelten Erkenntnisse wurden hierbei mehrere Materialien auf ihre Eignung für den Fraktionierungsprozess evaluiert. Parallel wurden

auch die aufzureinigenden Nanopartikelsysteme charakterisiert, wodurch ein besonderes Verhalten von MNPs erklärt werden konnte, welche als spontane Magnetisierung bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um die Eigenschaft, dass die in die Polymermatrix eingebetteten, magnetischen Kerne der Nanopartikel, welche ferro- oder ferrimagnetische Eigenschaften aufweisen, aufgrund ihrer Gesamtgröße aus nur einer magnetischen Domäne bestehen. Diese magnetische Domäne besitzt unterhalb der Curietemperatur eine spontane Magnetisierung. Folglich können MNPs auch ohne ein externes Magnetfeld mit der ferromagnetischen Matrix der Chromatographiesäule in Interaktion treten. Schließlich zeigte eine Charakterisierung der selbsterstellten Magnetfeldkomponenten ein homogenes Magnetfeld, welches auf die Fraktionierungsmatrix appliziert werden konnte. Hierbei konnten axiale Abweichungen von maximal $\pm 0,07$ mT erzielt werden. Durch diesen Aufbau wurden variable magnetische Flussdichten von bis zu 18 mT induziert.

Im Zuge der Systemcharakterisierung wurden auf Grundlage der vorliegenden Matrixmaterialien in-silico-Studien durchgeführt, welche anhand von Einzeldrahtmodellen eine grundsätzliche Retardierung von Nanopartikeln mit einer positiven Suszeptibilität aufzeigten. Hierbei wurde der Einfluss verschiedener Fließgeschwindigkeiten und Partikeldurchmesser untersucht. Beispielsweise ist bei Nanopartikeln mit einem Durchmesser von 60 nm unter Einsatz von einem externen Magnetfeld von 10 mT eine im Bezug zu einer Fraktionierung ohne Magnetfeld normalisierte Retention am Einzeldraht von nahezu 1 und somit kaum eine Retardierung erkennbar. Demgegenüber besitzt der gleiche Nanopartikeltyp mit 200 nm Durchmesser eine normalisierte Retention von 1,5, das heißt diese Partikel benötigen eine um 50 % längere Zeit um die Säule zu passieren. Mehrdrahtmodelle konnten belegen, dass sich diese Aussage auch auf komplexere Matrixgeometrien übertragen lässt. Auch in dreidimensionalen Studien konnten wichtige Erkenntnisse über die Kräfteverteilung in der Fraktionierungsmatrix erzielt werden. So zeigte sich, dass die verwendete Kugelpackung starke lokale Schwankungen des Verhältnisses zwischen von Fluid- und Magnetkraft aufweist, die zu unerwünschten permanenten Partikelanlagerungen führen können. Diese Erkenntnisse können daher für eine zukünftige Optimierung der Fraktionierungsmatrix genutzt werden. Ferner konnte durch eine Simulation des Gesamtsystems eine gute Übereinstimmung mit praktischen Ergebnissen mit einer maximalen Abweichung von 5 % gezeigt werden.

Als erste experimentelle Modellversuchsreihe wurden Nanopartikel auf Grundlage ihrer magnetischen Suszeptibilität fraktioniert. Für diese Praxisversuche wurden Siliziumdioxid-, sowie Eisenoxid-Dextran-Nanopartikel verwendet. Aufgrund der zuvor erwähnten spontanen Magnetisierung zeigte sich, dass diese magnetischen Einzeldomänen-Nanopartikel auch ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes zu einer attraktiven Wechselwirkung mit der Säulenmatrix neigen. Daher konnte eine moderate Fraktionierung mit einer Chromatogramm-Peakauflösung von 0,93 zwischen diesen beiden Nanopartikelarten unterschiedlicher Suszeptibilität erreicht werden. Durch den Einsatz eines externen Ma-

gnetfeldes konnte die Fraktionierungseffizienz jedoch bis zu einer Basislinientrennung mit Peakauflösungen über 1,5 gesteigert werden. Diese Methode hatte eine hohe Reproduzierbarkeit und konnte auch nach vielzähligen Durchläufen über eine Zeitspanne von mehreren Monaten eine stetig hohe Fraktionierungsqualität aufweisen. Beide Prozessvarianten wurden ohne Qualitätseinbußen im Laufe der Dissertation um den Faktor 5,8 hochskaliert. Beide Ansätze wurden zudem auf einen kontinuierlichen Prozess unter Verwendung eines Mehrsäulen-Chromatographiesystems übertragen. Zu diesem Zweck wurde eine sogenannte Simulated Moving Bed-Chromatographie (SMB) angewendet. Hierzu wurden die nötigen Prozessparameter anhand der Einzelsäulenexperimente ermittelt. In einer ersten Versuchsreihe ohne externe Magnetfelder konnte gezeigt werden, dass ein Raffinatstrom erhalten werden kann, der nur Siliziumdioxid-Nanopartikel enthält, jedoch der Großteil beider Partikeltypen in den Extraktstrom gelangt. Durch Anlegen externer Magnetfelder, die mit der SMB-Zone, in der die jeweilige Kolonne arbeitet, variieren, konnten die Prozessparameter weiter optimiert werden, was zu einer effektiven und kontinuierlichen Nanopartikelfraktionierung bei einer Raum-Zeit-Ausbeute von $1,65 \text{ g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ führte. Die Kontaminantenabreicherung des Raffinats und des Extraktstroms erreichte 92 bzw. 100 %.

Auch bei der Größenfraktionierung von Nanopartikeln konnte in Einzelsäulenexperimenten ein deutlicher Einfluss der spontanen Magnetisierung gezeigt werden. So konnte bereits in frühen Stadien dieser Dissertation für ein Nanopartikelkollektiv eine Trennschärfe von 0,4 ohne die Verwendung eines externen Magnetfeldes erzielt werden. Durch Applizierung eines externen Magnetfeldes konnte die Trennschärfe sogar auf 0,62 erhöht werden, ein Wert, der insbesondere im Bereich der Nanopartikelfraktionierung als scharfe Trennung eingestuft wird. Auch dieser Versuchsaufbau konnte um den Faktor 5,8 hochskaliert werden, brachte jedoch hierbei neue Problemstellungen mit sich. So zeigten sich bei Verwendung externer Magnetfelder, oder Partikeln mit einem Durchmesser über 100 nm, Separationen von Partikeln auf dem Matrixmaterial. Unter Verwendung von Nanopartikeln kleiner als 100 nm konnte die Größenfraktionierung von Nanopartikeln auf Grundlage der spontanen Magnetisierung ohne Prozessanpassungen erfolgen und schließlich in ein kontinuierliches Verfahren übertragen werden. Die hierzu erforderlichen Betriebsparameter des komplexen SMB-Systems wurden aus Einzelsäulenexperimenten nach der etablierten Dreiecksmethode extrahiert. In diesen SMB-Versuchen konnten Trennschärfewerte von 0,52 und 0,4 erreicht werden. Diese Werte deuten darauf hin, dass die entwickelte Nanopartikelfraktionierung ohne Einsatz eines externen Magnetfeldes, auf Basis eines modifizierten SMB-Prinzips, Größenfraktionierungen von technischer Qualität erzielt. Ein bekannter Vorteil flüssigchromatographischer Methoden ist ihre einfache Skalierbarkeit. Mit einer Raum-Zeit-Ausbeute von bis zu $0,3 \text{ g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ bei Wiederfindungsraten von 100 % stellt dieses Verfahren eine interessante Option dar. Für die Größenfraktionierung größerer Partikelvarianten wurde das Verfahren neu evaluiert, indem die Flusskraft als Konkurrenzkraft

erhöht wurde. Hierdurch konnten die Partikel, welche aufgrund der magnetischen Interaktion an dem Matrixmaterial gebunden waren, wieder gelöst werden. Die Trennschärfe konnte in Einzelsäulenexperimenten hierbei durch den Einsatz eines externen Magnetfeldes auf 0,67 gesteigert werden. Diese Verfahrensvariante zeigte wiederum eine hohe Eignung für die Anwendung der SMB-Prozessfahrweise. Durch die individuelle Kontrollierbarkeit der Fluss- und Magnetkraft in den einzelnen Zonen der SMB erreichte die Trennschärfe der Größenfraktionierung im kontinuierlichen Betrieb schließlich Werte von bis zu 0,76. Anhand dieser angepassten Prozessfahrweise konnte ferner die Raum-Zeit-Ausbeute auf einen Wert von 2,94 g/(L·h) bei einer Wiederfindungsrate von 99,9 % gesteigert werden. Vergleicht man dies mit bisher bekannten Verfahren (siehe Tabelle 2.5), so zeigt sich, dass der kontinuierliche Einsatz der magnetischen Chromatographie eine äußerst vielversprechende Methode für die industrielle Größenfraktionierung von Nanopartikeln ist.

Eine Weiterführung des in dieser Dissertation bearbeiteten Forschungsthemas ist durch die Verlängerung des Schwerpunktprogramms 2045 des DFG gegeben. Die in dieser Dissertation gezeigte mehrdimensionale Nutzbarkeit des Systems ermöglicht bereits eine serielle Durchführung der Fraktionierungen nach Größe und magnetischer Suszeptibilität. Somit könnte, beispielsweise durch die Einführung weiterer Zonen in der SMB, eine simultane Fraktionierung nach beiden Trennmerkmalen innerhalb eines Prozessschrittes erfolgen. Insbesondere kann jedoch als Ansatzpunkt für die weitere Entwicklung eine Optimierung der Fraktionierungsmatrix in Betracht gezogen werden. Bereits in den Simulationsstudien zeigten sich Nachteile der Kugelpackung, da hier magnetische Hot-Spots entstehen, welche nur geringe Fluidkräfte erfahren. Ferner zeigten sich bei der Verwendung zu großer Matrixelemente zu geringe Magnetfeldgradienten in den fluidischen Kanälen. Ein alternativer Ansatz wäre die Verwendung von einzelnen Drahtnetzen oder einer Stahlwolle mit geringen Drahtdurchmessern und optimierten magnetischen Eigenschaften. Unter diesen Verbesserungen kann ein erweitertes Spektrum von fraktionierbaren Nanopartikelsystemen in Betracht gezogen werden. So könnten bei geeigneten Feldgradienten paramagnetische Nanopartikel, wie seltene Erden, fraktioniert werden. Eine weitere mögliche Fraktionierungsdimension, welche in Zukunft verfolgt werden könnte, ist die geometrische Form der Nanopartikel, da diese einen Einfluss auf die Magnetisierung hat.

Literaturverzeichnis

- [1] UCHEGBU, I.F. ; SCHATZLEIN, A.G.: Nanotechnology in drug delivery. In: *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* (2003), S. 469–492
- [2] BENELMEKKI, M.: An introduction to nanoparticles and nanotechnology. In: *Designing hybrid nanoparticles*. Morgan & Claypool Publishers, 2015
- [3] WELCH, C.M.: Compton RG The Use of Nanoparticles in Electroanalysis: A Review. In: *Anal. Bioanal. Chem* 384 (2006), S. 601–619
- [4] JAMKHANDI, P.G. ; GHULE, N.W. ; BAMER, A.H. ; KALASKAR, M.G.: Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. In: *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 53 (2019), S. 101174
- [5] WELCH, M.J. ; HAWKER, C.J. ; WOOLEY, K.L.: The advantages of nanoparticles for PET. In: *Journal of Nuclear medicine* 50 (2009), Nr. 11, S. 1743–1746
- [6] CHEN, W.: Nanoparticle fluorescence based technology for biological applications. In: *Journal of nanoscience and nanotechnology* 8 (2008), Nr. 3, S. 1019–1051
- [7] NGUYEN, K.T.: Targeted nanoparticles for cancer therapy: promises and challenge. (2011)
- [8] ARROYO, G.V. ; MADRID, A.T. ; GAVILANES, A.F. ; NARANJO, B. ; DEBUT, A. ; ARIAS, M.T. ; ANGULO, Y.: Green synthesis of silver nanoparticles for application in cosmetics. In: *Journal of Environmental Science and Health, Part A* 55 (2020), Nr. 11, S. 1304–1320
- [9] DAS, M. ; ANSARI, K.M. ; TRIPATHI, A. ; DWIVEDI, P.D.: Need for safety of nanoparticles used in food industry. In: *Journal of biomedical nanotechnology* 7 (2011), Nr. 1, S. 13–14
- [10] MILANESE, M. ; COLANGELO, G. ; CRETÌ, A. ; LOMASCOLO, M. ; IACOBAZZI, F. ; DE RISI, A.: Optical absorption measurements of oxide nanoparticles for application as nanofluid in direct absorption solar power systems–Part I: water-based nanofluids behavior. In: *Solar Energy Materials and Solar Cells* 147 (2016), S. 315–320
- [11] STARK, W.J. ; STOESSEL, P.R. ; WOHLLEBEN, W. ; HAFNER, A.: Industrial applications of nanoparticles. In: *Chemical Society Reviews* 44 (2015), Nr. 16, S. 5793–5805
- [12] ANSELMO, A.C. ; MITRAGOTRI, S.: Nanoparticles in the clinic. In: *Bioengineering & translational medicine* 1 (2016), Nr. 1, S. 10–29
- [13] JOSE, J. ; KUMAR, R. ; HARILAL, S. ; MATHEW, G.E. ; PRABHU, A. ; UDDIN, M.S. ; ALEYA, L. ; KIM, H. ; MATHEW, B. u.a.: Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool. In: *Environmental Science and Pollution Research* 27 (2020), Nr. 16, S. 19214–19225
- [14] PARK, K.: Nanotechnology: What it can do for drug delivery. In: *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society* 120 (2007), Nr. 1-2, S. 1
- [15] LEE, K.W. ; LIU, B.Y.H.: On the minimum efficiency and the most penetrating particle size for fibrous filters. In: *Journal of the Air Pollution Control Association* 30 (1980), Nr. 4, S. 377–381
- [16] HOTZE, E.M. ; PHENRAT, T. ; LOWRY, G.V.: Nanoparticle aggregation: challenges to understanding transport and reactivity in the environment. In: *Journal of environmental quality* 39 (2010), Nr. 6, S. 1909–1924
- [17] SPELTER, L.E. ; NIRSCHL, H.: Classification of fine particles in high-speed centrifuges. In: *Chemical engineering & technology* 33 (2010), Nr. 8, S. 1276–1282

- [18] ROLLAND, A.: Clinical pharmacokinetics of doxorubicin in hepatoma patients after a single intravenous injection of free or nanoparticle-bound anthracycline. In: *International journal of pharmaceutics* 54 (1989), Nr. 2, S. 113–121
- [19] ALELE, N. ; STREUBEL, R. ; GAMRAD, L. ; BARCIKOWSKI, S. ; ULBRICHT, M.: Ultrafiltration membrane-based purification of bioconjugated gold nanoparticle dispersions. In: *Separation and Purification Technology* 157 (2016), S. 120–130
- [20] LIMAYEM, I. ; CHARCOSSET, C. ; FESSI, H.: Purification of nanoparticle suspensions by a concentration/diafiltration process. In: *Separation and Purification Technology* 38 (2004), Nr. 1, S. 1–9
- [21] KONRATH, M. ; BRENNER, A.K. ; DILLNER, E. ; NIRSCHL, H.: Centrifugal classification of ultrafine particles: Influence of suspension properties and operating parameters on classification sharpness. In: *Separation and Purification Technology* 156 (2015), S. 61–70
- [22] RUSHTON, A. ; WARD, A.S. ; HOLDICH, R.G.: *Solid-liquid filtration and separation technology*. John Wiley & Sons, 2008
- [23] SAJEESH, P. ; SEN, A.K.: Particle separation and sorting in microfluidic devices: a review. In: *Microfluidics and nanofluidics* 17 (2014), Nr. 1, S. 1–52
- [24] KOWALCZYK, B. ; LAGZI, I. ; GRZYBOWSKI, B.A.: Nanoseparations: Strategies for size and/or shape-selective purification of nanoparticles. In: *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 16 (2011), Nr. 2, S. 135–148
- [25] MANOUCHEHRI, M. ; SEIDI, S. ; ABDULLAH, F.O.: Application of magnetic nanomaterials in magnetic-chromatography: A review. In: *Talanta* (2021), S. 122273
- [26] GRIFFITHS, D.J.: *Elektrodynamik : eine Einführung*. 3., aktualisierte Aufl. [d. engl. Ausg.]. München : Pearson Studium, 2011 (ph - PhysikAlways learning). – ISBN 978–3–86894–057–2
- [27] TIPLER, P. A. ; MOSCA, G. (Hrsg.) ; WAGNER, J. (Hrsg.): *Physik : für Wissenschaftler und Ingenieure*. 7. Aufl. 2015. Berlin, Heidelberg : Springer Spektrum, 2015 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978–364–25416–6–7
- [28] SCHENK, W. ; KREMER, F. (Hrsg.) ; BEDDIES, G. (Hrsg.) ; FRANKE, T. (Hrsg.) ; GALVOSAS, P. (Hrsg.) ; RIEGER, P. (Hrsg.) ; KREMER, F. (Hrsg.): *Physikalisches Praktikum*. 14., überarb. u. erw. Aufl. 2014. Wiesbaden : Springer Spektrum, 2014 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978–365–80066–6–2
- [29] HERING, E. ; MARTIN, R. (Hrsg.) ; STÖHRER, M. (Hrsg.): *Physik für Ingenieure*. 11. Aufl. 2012. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2012 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978–3–642–22569–7
- [30] NOLTING, W.: *Grundkurs Theoretische Physik 3 : Elektrodynamik*. 10. Aufl. 2013. Berlin, Heidelberg : Springer Spektrum, 2013 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978–364–23790–5–5
- [31] KALLENBACH, E. (Hrsg.) ; EICK, R. (Hrsg.) ; FEINDT, K. (Hrsg.) ; KALLENBACH, M. (Hrsg.) ; QUENDT, P. (Hrsg.) ; STRÖHLA, T. (Hrsg.): *Elektromagnete : Grundlagen, Berechnung, Entwurf und Anwendung*. 3., bearbeitete und ergänzte Auflage. Wiesbaden : Vieweg+Teubner, 2008 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978–3–8351–9241–6
- [32] DONNEVERT, J.: *Die Maxwellschen Gleichungen : Vom Strömungsfeld des Gleichstroms zum Strahlungsfeld des Hertzschen Dipols*. Wiesbaden, 2015 (SpringerLinkSpringer eBook Collection)
- [33] MICHALOWSKY, L. (Hrsg.): *Magnettechnik : Grundlagen und Anwendungen; mit 88 Tabellen*. Leipzig [u.a.] : Fachbuchverl., 1993. – ISBN 3–343–00799–4
- [34] LEHNER, G.: *Elektromagnetische Feldtheorie : für Ingenieure und Physiker*. 8. Aufl. 2018. Berlin, Heidelberg, [2018] (SpringerLink)
- [35] SVOBODA, J.: *Magnetic techniques for the treatment of materials*. Dordrecht [u.a.] : Kluwer Academic Publishers, 2004. – ISBN 1–4020–2038–4
- [36] STÖHR, J. ; SIEGMANN, H. C.: *Magnetism : from fundamentals to nanoscale dynamics; with ... 39 tables*. Berlin : Springer, 2006 (Springer series in solid-state sciences ; 152). – ISBN 3–540–30282–4; 978–3–540–30282–7
- [37] KITTEL, C. ; GALT, J.: Ferromagnetic domain theory. In: *Solid state physics* Bd. 3. Elsevier, 1956, S. 437–564
- [38] KITTEL, C.: Physical theory of ferromagnetic domains. In: *Reviews of modern Physics* 21 (1949), Nr. 4, S. 541
- [39] MESCHEDER, D.: *Gerthsen Physik*. 25. Aufl. 2015. Neuauflage 2015. Berlin, Heidelberg : Springer Spektrum, 2015 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978–366–24597–7–5

- [40] HEINTZE, J. ; BOCK, Peter [. (Hrsg.): *Lehrbuch zur Experimentalphysik Band 2: Kontinuumsmechanik und Thermodynamik*. 1. Aufl. 2016. Berlin, Heidelberg : Springer Spektrum, 2016 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978-3-662-45768-9
- [41] HAGMANN, G.: *Grundlagen der Elektrotechnik*. 16., durchges. und korrig. Aufl. Wiebelsheim : Aula-Verl., 2013. – ISBN 9783891047798
- [42] NOLTING, W.: *Grundkurs Theoretische Physik 3 : Elektrodynamik*. Berlin, Heidelberg, 2011 (Springer-LehrbuchSpringer eBook CollectionSpringerLink)
- [43] KÜPFMÜLLER, K. (Hrsg.) ; MATHIS, W. (Hrsg.) ; REIBIGER, A. (Hrsg.): *Theoretische Elektrotechnik : Eine Einführung*. 18. Berlin, Heidelberg, 2008 (Springer-LehrbuchSpringerLinkSpringer eBook Collection)
- [44] HUBER, E. ; URBAN, M.: *Helmholtzspulen zur Kalibrierung von Magnetfeldsensoren*. Karlsruhe, 1995
- [45] CROSSER, M.S. ; SCOTT, S. ; CLARK, A. ; WILT, P.M.: On the magnetic field near the center of Helmholtz coils. In: *Review of Scientific Instruments* 81 (2010), Nr. 8, S. 084701
- [46] BEIRANVAND, R.: Magnetic field uniformity of the practical tri-axial Helmholtz coils systems. In: *Review of Scientific Instruments* 85 (2014), Nr. 5, S. 055115
- [47] HAUBITZER, W.: Das magnetische feld und die induktivität einer mehrlagigen zylinderspule. In: *Archiv für Elektrotechnik* 60 (1978), Nr. 2, S. 103–109
- [48] PAUS, H.: *Physik in Experimenten und Beispielen*. 3., aktualisierte Auflage. München : Hanser, [2007]. – ISBN 3446411429; 9783446411425
- [49] CABALLERO-HERNANDEZ, J. ; GOMEZ-RAMIREZ, A. ; DURAN, J.D. ; GONZALEZ-C., Fernando ; Z., Andrey Y. ; LOPEZ-LOPEZ, M.T.: On the effect of wall slip on the determination of the yield stress of magnetorheological fluids. In: *Applied Rheology* 27 (2017), Nr. 1, S. 30–37
- [50] MAJETICH, S.A. ; JIN, Y.: Magnetization directions of individual nanoparticles. In: *Science* 284 (1999), Nr. 5413, S. 470–473
- [51] BIEHL, P. ; LÜHE, M. Von d. ; DUTZ, S. ; SCHACHER, F.H.: Synthesis, characterization, and applications of magnetic nanoparticles featuring polyzwitterionic coatings. In: *Polymers* 10 (2018), Nr. 1, S. 91
- [52] BUTLER, R. ; BANERJEE, Subir K.: Theoretical single-domain grain size range in magnetite and titanomagnetite. In: *Journal of Geophysical Research* 80 (1975), Nr. 29, S. 4049–4058
- [53] LESLIE-PELECKY, D.L. ; RIEKE, R.D.: Magnetic properties of nanostructured materials. In: *Chemistry of materials* 8 (1996), Nr. 8, S. 1770–1783
- [54] LI, Q. ; KARTIKOWATI, C.W. ; HORIE, S. ; OGI, T. ; IWAKI, T. ; OKUYAMA, K.: Correlation between particle size/domain structure and magnetic properties of highly crystalline Fe₃O₄ nanoparticles. In: *Scientific reports* 7 (2017), Nr. 1, S. 1–7
- [55] HUBER, D.L.: Synthesis, properties, and applications of iron nanoparticles. In: *Small* 1 (2005), Nr. 5, S. 482–501
- [56] S., Klaus: *Ferrofluide im Überblick : Eigenschaften, Herstellung und Anwendung von magnetischen Flüssigkeiten*. 1st ed. 2020. Wiesbaden, 2020 (essentialsSpringer eBook Collection)
- [57] DIECKHOFF, J. ; EBERBECK, D. ; SCHILLING, M. ; LUDWIG, F.: Magnetic-field dependence of Brownian and Néel relaxation times. In: *Journal of applied physics* 119 (2016), Nr. 4, S. 043903
- [58] TUNG, L.D. ; KOLESNICHENKO, V. ; CARUNTU, D. ; CHOU, N.H. ; O'CONNOR, C.J. ; SPINU, L.: Magnetic properties of ultrafine cobalt ferrite particles. In: *Journal of Applied Physics* 93 (2003), Nr. 10, S. 7486–7488
- [59] PATIL, R.M. ; SHETE, P.B. ; THORAT, N.D. ; OTARI, S.V. ; BARICK, K.C. ; PRASAD, A. ; NINGTHOUJAM, R.S. ; TIWALE, B.M. ; PAWAR, S.H.: Superparamagnetic iron oxide/chitosan core/shells for hyperthermia application: Improved colloidal stability and biocompatibility. In: *Journal of magnetism and magnetic materials* 355 (2014), S. 22–30
- [60] TANNOUS, C. ; GIERALTOWSKI, J.: The Stoner–Wohlfarth model of ferromagnetism. In: *European journal of physics* 29 (2008), Nr. 3, S. 475
- [61] FRANZREB, M.: *Magnettechnologie in der Verfahrenstechnik wässriger Medien*, Karlsruhe, Diss., 2003

- [62] OBERTEUFFER, J.: Magnetic separation: A review of principles, devices, and applications. In: *IEEE Transactions on Magnetics* 10 (1974), Nr. 2, S. 223–238
- [63] KNOLL, J.: *Haftmechanismen von funktionalisierten magnetischen Kompositpartikeln in der Hochgradienten-Magnetseparation*. Karlsruhe, [2017]
- [64] C. A., Fernando: *Solid-Liquid Separation in the Mining Industry*. Cham, 2014 (Fluid Mechanics and Its Applications ; 105SpringerLinkSpringer eBook Collection)
- [65] BROWN, R.: XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. In: *The philosophical magazine* 4 (1828), Nr. 21, S. 161–173
- [66] EINSTEIN, A.: Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. In: *Annalen der physik* 4 (1905)
- [67] FLETCHER, D.: Fine particle high gradient magnetic entrapment. In: *IEEE Transactions on Magnetics* 27 (1991), Nr. 4, S. 3655–3677
- [68] MOESER, G.D. ; ROACH, K.A. ; GREEN, W.H. ; A. T., Hatton ; LAIBINIS, P.E.: High-gradient magnetic separation of coated magnetic nanoparticles. In: *AIChE Journal* 50 (2004), Nr. 11, S. 2835–2848
- [69] CHOOMPON-ANOMAKHUN, N. ; EBNER, A.D. ; NATENAPIT, M. ; RITTER, J.A.: Simulation of dynamic magnetic particle capture and accumulation around a ferromagnetic wire. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 428 (2017), S. 493–505
- [70] GE, W. ; ENCINAS, A. ; ARAUJO, E. ; SONG, S.: Magnetic matrices used in high gradient magnetic separation (HGMS): A review. In: *Results in physics* 7 (2017), S. 4278–4286
- [71] ZHAO, X. ; LI, S. ; HAN, S. ; ZHANG, P. ; JIN, J. ; GUO, P.: Application of S-HGMS and chemical coupling technology in river water treatment. In: *Progress in Superconductivity and Cryogenics* 22 (2020), Nr. 2, S. 12–16
- [72] FRANZREB, M. ; SIEMANN-HERZBERG, M. ; HOBLEY, T. J. ; THOMAS, O.: Protein purification using magnetic adsorbent particles. In: *Applied microbiology and biotechnology* 70 (2006), Nr. 5, S. 505–516
- [73] EBELER, M. ; LIND, O. ; NORRMAN, N. ; PALMGREN, R. ; FRANZREB, M.: One-step integrated clarification and purification of a monoclonal antibody using Protein A Mag Sepharose beads and a cGMP-compliant high-gradient magnetic separator. In: *New biotechnology* 42 (2018), S. 48–55
- [74] FRANTZ, S.G.: *Magnetic separator*. März 16 1937. – US Patent 2,074,085
- [75] MEYER, V.R.: *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*. 10., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Weinheim : WILEY-VCH, 2009. – ISBN 978–3–527–32046–2
- [76] LIU, H.F. ; MA, J. ; WINTER, C. ; BAYER, R.: Recovery and purification process development for monoclonal antibody production. In: *MAbs* Bd. 2 Taylor & Francis, 2010, S. 480–499
- [77] MORI, S. ; BARTH, H.G.: *Size exclusion chromatography*. Springer Science & Business Media, 2013
- [78] CARTA, G. ; JUNGBAUER, A. (Hrsg.): *Protein chromatography : process development and scale-up*. 2nd edition. Weinheim, [2020]
- [79] SCHMIDT-TRAUB, H. (Hrsg.) ; SCHULTE, M. (Hrsg.) ; SEIDEL-MORGENSTERN, A. (Hrsg.): *Preparative chromatography*. Third edition. Weinheim, 2020
- [80] LEWEKE, S. ; LIERES, E. von: Chromatography analysis and design toolkit (CADET). In: *Computers & Chemical Engineering* 113 (2018), S. 274–294
- [81] SUTHERLAND, I.A.: Recent progress on the industrial scale-up of counter-current chromatography. In: *Journal of Chromatography A* 1151 (2007), Nr. 1-2, S. 6–13
- [82] ÖTES, O. ; FLATO, H. ; RAMIREZ, D.V. ; BADERTSCHER, B. ; BISSCHOPS, M. ; CAPITO, F.: Scale-up of continuous multicolumn chromatography for the protein capture step: from bench to clinical manufacturing. In: *Journal of biotechnology* 281 (2018), S. 168–174
- [83] RODRIGUES, A.E. ; PEREIRA, C.S. ; SANTOS, J.C.: Chromatographic reactors. In: *Chemical engineering & technology* 35 (2012), Nr. 7, S. 1171–1183

- [84] SEIDEL-MORGENSTERN, A. ; KESSLER, L.C. ; KASPEREIT, M.: New developments in simulated moving bed chromatography. In: *Chemical Engineering & Technology: Industrial Chemistry-Plant Equipment-Process Engineering-Biotechnology* 31 (2008), Nr. 6, S. 826–837
- [85] RUTHVEN, D.M. ; CHING, C.B.: Counter-current and simulated counter-current adsorption separation processes. In: *Chemical Engineering Science* 44 (1989), Nr. 5, S. 1011–1038
- [86] RAJENDRAN, A. ; PAREDES, G. ; MAZZOTTI, M.: Simulated moving bed chromatography for the separation of enantiomers. In: *Journal of Chromatography A* 1216 (2009), Nr. 4, S. 709–738
- [87] BROUGHTON, D.B. ; GERHOLD, C.G.: *Continuous sorption process employing fixed bed of sorbent and moving inlets and outlets*. Mai 23 1961. – US Patent 2,985,589
- [88] ANICETO, J. P. ; SILVA, C.M.: Simulated moving bed strategies and designs: from established systems to the latest developments. In: *Separation & Purification Reviews* 44 (2015), Nr. 1, S. 41–73
- [89] PAREDES, G. ; ABEL, S. ; MAZZOTTI, M. ; MORBIDELLI, M. ; STADLER, J.: Analysis of a simulated moving bed operation for three-fraction separations (3F-SMB). In: *Industrial & engineering chemistry research* 43 (2004), Nr. 19, S. 6157–6167
- [90] XIE, Y. ; CHIN, C.Y. ; PHELPS, D.S. ; LEE, C. ; LEE, K.B. ; MUN, S. ; WANG, N.L.: A five-zone simulated moving bed for the isolation of six sugars from biomass hydrolyzate. In: *Industrial & engineering chemistry research* 44 (2005), Nr. 26, S. 9904–9920
- [91] PALACIOS, J.G. ; KRAMER, B. ; KIENLE, A. ; KASPEREIT, M.: Experimental validation of a new integrated simulated moving bed process for the production of single enantiomers. In: *Journal of Chromatography A* 1218 (2011), Nr. 16, S. 2232–2239
- [92] SONG, S. ; PARK, M. ; KIM, I.H.: Three-zone simulated moving-bed (SMB) for separation of cytosine and guanine. In: *Korean Journal of Chemical Engineering* 29 (2012), Nr. 7, S. 952–958
- [93] MIHLBACHLER, K. ; SEIDEL-MORGENSTERN, A. ; GUIOCHON, G.: Detailed study of Tröger's base separation by SMB process. In: *AIChE journal* 50 (2004), Nr. 3, S. 611–624
- [94] SATZER, P. ; WELLHOEFER, M. ; JUNGBAUER, A.: Continuous separation of protein loaded nanoparticles by simulated moving bed chromatography. In: *Journal of Chromatography A* 1349 (2014), S. 44–49
- [95] RIPPERGER, S. ; NIKOLAUS, K. (Hrsg.): *Entwicklung und Planung verfahrenstechnischer Anlagen*. Berlin, [2020] (VDI-BuchSpringer eBook Collection)
- [96] STIESS, M. (Hrsg.): *Mechanische Verfahrenstechnik - Partikeltechnologie 1*. 3. Berlin, Heidelberg, 2009 (Springer-LehrbuchSpringer-LehrbuchSpringer eBook CollectionSpringerLink)
- [97] SCHWISTER, K. ; LEVEN, V. (Hrsg.): *Verfahrenstechnik für Ingenieure : Lehr- und Übungsbuch*. München, 2013
- [98] SCHULZE, D.: *Pulver und Schüttgüter : Fließeigenschaften und Handhabung*. 4., ergänzte Auflage. Berlin, [2019] (Chemische TechnikChemische Technik / VerfahrenstechnikSpringer eBook CollectionSpringer eBooks)
- [99] YU, A.B. ; STANDISH, N.: A study of particle size distributions. In: *Powder Technology* 62 (1990), Nr. 2, S. 101–118
- [100] KONRATH, M.: *Klassierung von Feinstpartikeln mittels schnelldrehender Sedimentationszentrifugen*. 1. Auflage. München : Verlag Dr. Hut, [2016] (Verfahrenstechnik). – ISBN 9783843928632
- [101] DYANKOVA, S. ; DONEVA, M. ; TODOROV, Y. ; TERZIYSKA, M.: Determination of particle size distribution and analysis of a natural food supplement on pectin base. In: *IOSR J. Pharm* 6 (2016), S. 1–8
- [102] BOHNET, M. (Hrsg.): *Mechanische Verfahrenstechnik*. Weinheim, 2007
- [103] BERNHARDT, I.C.: *Particle size analysis: Classification and sedimentation methods*. Bd. 5. Springer Science & Business Media, 1994
- [104] FARZANEGAN, A. ; GHOLAMI, M. ; RAHIMIAN, M.H.: Multiphase flow and tromp curve simulation of dense medium cyclones using Computational Fluid Dynamics. In: *Journal of Mining and Environment* 4 (2013), Nr. 1, S. 67–76
- [105] MENTER, C. ; SEGETS, D.: Scalable classification of nanoparticles: A proof of principle for process design. In: *Advanced Powder Technology* 30 (2019), Nr. 11, S. 2801–2811

- [106] RUMPF, H.: *Mechanische Verfahrenstechnik*. München : Hanser, 1975. – ISBN 3446119876
- [107] FEYNMAN, R.P. u. a.: There's plenty of room at the bottom. In: *California Institute of Technology, Engineering and Science magazine* (1960)
- [108] TANIGUCHI, N.: On the basic concept of nanotechnology. In: *Proceeding of the ICPE* (1974)
- [109] JEEVANANDAM, J. ; BARHOUM, A. ; CHAN, Y.S. ; DUFRESNE, A. ; DANQUAH, M.K.: Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. In: *Beilstein journal of nanotechnology* 9 (2018), Nr. 1, S. 1050–1074
- [110] JEELANI, P.G. ; MULAY, P. ; VENKAT, R. ; RAMALINGAM, C.: Multifaceted application of silica nanoparticles. A review. In: *Silicon* 12 (2020), Nr. 6, S. 1337–1354
- [111] MCNAMARA, K. ; TOFAIL, S.A.: Nanoparticles in biomedical applications. In: *Advances in Physics: X* 2 (2017), Nr. 1, S. 54–88
- [112] ROCHA-SANTOS, T.A.: Sensors and biosensors based on magnetic nanoparticles. In: *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 62 (2014), S. 28–36
- [113] ZHOU, K. ; ZHOU, X. ; LIU, J. ; HUANG, Z.: Application of magnetic nanoparticles in petroleum industry: A review. In: *Journal of Petroleum Science and Engineering* 188 (2020), S. 106943
- [114] FRANZREB, M.: New classes of selective separations exploiting magnetic adsorbents. In: *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 46 (2020), S. 65–76
- [115] SCHERER, C.y ; FIGUEIREDO, N. ; M., Antonio: Ferrofluids: properties and applications. In: *Brazilian journal of physics* 35 (2005), Nr. 3A, S. 718–727
- [116] LU, A.H. ; SCHMIDT, W. ; MATOUSSEVITCH, N. ; BÖNNEMANN, H. ; SPLIETHOFF, B. ; TESCHE, B. ; BILL, E. ; KIEFER, W. ; SCHÜTH, F.: Nanoengineering of a magnetically separable hydrogenation catalyst. In: *Angewandte Chemie* 116 (2004), Nr. 33, S. 4403–4406
- [117] TSANG, S.C. ; CAPS, V. ; PARASKEVAS, I. ; CHADWICK, D. ; THOMPSETT, D.: Magnetically separable, carbon-supported nanocatalysts for the manufacture of fine chemicals. In: *Angewandte Chemie* 116 (2004), Nr. 42, S. 5763–5767
- [118] GOVARTHANAN, M. ; JEON, C.H. ; JEON, Y.H. ; KWON, J.H. ; BAE, H. ; KIM, W.: Non-toxic nano approach for wastewater treatment using *Chlorella vulgaris* exopolysaccharides immobilized in iron-magnetic nanoparticles. In: *International Journal of Biological Macromolecules* 162 (2020), S. 1241–1249
- [119] GAO, F.: An overview of surface-functionalized magnetic nanoparticles: preparation and application for wastewater treatment. In: *ChemistrySelect* 4 (2019), Nr. 22, S. 6805–6811
- [120] HEPPEL, M.: Magnetic nanoparticles for nanomedicine. In: *Magnetochemistry* 6 (2020), Nr. 1, S. 3
- [121] SHAO, H. ; YOON, T.J. ; LIONG, M. ; WEISSLEDER, R. ; LEE, H.: Magnetic nanoparticles for biomedical NMR-based diagnostics. In: *Beilstein journal of nanotechnology* 1 (2010), Nr. 1, S. 142–154
- [122] HAUN, J.B. ; YOON, T.J. ; LEE, H. ; WEISSLEDER, R.: Magnetic nanoparticle biosensors. In: *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2 (2010), Nr. 3, S. 291–304
- [123] LEE, H. ; SUN, E. ; HAM, D. ; WEISSLEDER, R.: Chip–NMR biosensor for detection and molecular analysis of cells. In: *Nature medicine* 14 (2008), Nr. 8, S. 869
- [124] ZHANG, Z. ; XIE, J. ; YU, J. ; LU, Z. ; LIU, Y.: A novel colorimetric immunoassay strategy using iron (iii) oxide magnetic nanoparticles as a label for signal generation and amplification. In: *Journal of Materials Chemistry B* 5 (2017), Nr. 7, S. 1454–1460
- [125] GAO, L. ; FAN, K. ; YAN, X.: Iron Oxide Nanozyme: A Multifunctional Enzyme Mimetics for Biomedical Application. In: *Nanozymology* (2020), S. 105–140
- [126] FISCHER, I. ; HSU, C. ; GÄRTNER, M. ; MÜLLER, C. ; OVERTON, T.W. ; THOMAS, O.R. ; FRANZREB, M.: Continuous protein purification using functionalized magnetic nanoparticles in aqueous micellar two-phase systems. In: *Journal of Chromatography A* 1305 (2013), S. 7–16
- [127] BERENSMEIER, S.: Magnetic particles for the separation and purification of nucleic acids. In: *Applied microbiology and biotechnology* 73 (2006), Nr. 3, S. 495–504

- [128] CHIANG, C. ; SUNG, C. ; WU, T. ; CHEN, C. ; HSU, C.: Application of superparamagnetic nanoparticles in purification of plasmid DNA from bacterial cells. In: *Journal of Chromatography B* 822 (2005), Nr. 1, S. 54–60
- [129] PANKHURST, Q.A. ; CONNOLLY, J. ; JONES, S.K. ; DOBSON, J.: Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. In: *Journal of physics D: Applied physics* 36 (2003), Nr. 13, S. R167
- [130] RAOUF, I. ; LEE, J. ; KIM, H.S. ; KIM, M.H.: Parametric investigations of magnetic nanoparticles hyperthermia in ferrofluid using finite element analysis. In: *International Journal of Thermal Sciences* 159 (2021), S. 106604
- [131] CAIZER, C.: Optimization Study on Specific Loss Power in Superparamagnetic Hyperthermia with Magnetite Nanoparticles for High Efficiency in Alternative Cancer Therapy. In: *Nanomaterials* 11 (2021), Nr. 1, S. 40
- [132] BAÑOBRE-LÓPEZ, M. ; TEIJEIRO, A. ; RIVAS, J.: Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment. In: *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 18 (2013), Nr. 6, S. 397–400
- [133] PANKHURST, Q.A. ; THANH, N.T. ; JONES, S.K. ; DOBSON, J.: Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. In: *Journal of Physics D: Applied Physics* 42 (2009), Nr. 22, S. 224001
- [134] DHAVALA, R.P. ; DHAVALA, R.P. ; SAHOO, S.C. ; KOLLU, P. ; JADHAV, S.U. ; PATIL, P.S. ; DONGALE, T.D. ; CHOUGALE, A.D. ; PATIL, P.B.: Chitosan coated magnetic nanoparticles as carriers of anticancer drug Telmisartan: pH-responsive controlled drug release and cytotoxicity studies. In: *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 148 (2021), S. 109749
- [135] VEISEH, O. ; GUNN, J.W. ; ZHANG, M.: Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. In: *Advanced drug delivery reviews* 62 (2010), Nr. 3, S. 284–304
- [136] GHOLAMI, A. ; MOUSAVI, S.M. ; HASHEMI, S.A. ; GHASEMI, Y. ; CHIANG, W.H. ; PARVIN, N.: Current trends in chemical modifications of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery in cancer chemotherapy. In: *Drug metabolism reviews* 52 (2020), Nr. 1, S. 205–224
- [137] GRABOWSKA, M. ; GRZEŚKOWIAK, B.F. ; ROLLE, K. ; MRÓWCZYŃSKI, R.: Magnetic Nanoparticles as a Carrier of dsRNA for Gene Therapy. In: *Bio-Carrier Vectors*. Springer, 2021, S. 69–81
- [138] DOWAIDAR, M. ; ABDELHAMID, H.N. ; HÄLLBRINK, M. ; FREIMANN, K. ; KURRIKOFF, K. ; ZOU, X. ; LANGEL, Ü.: Magnetic nanoparticle assisted self-assembly of cell penetrating peptides-oligonucleotides complexes for gene delivery. In: *Scientific reports* 7 (2017), Nr. 1, S. 1–11
- [139] HYEON, T.: Chemical synthesis of magnetic nanoparticles. In: *Chemical Communications* (2003), Nr. 8, S. 927–934
- [140] ZHAO, C.X. ; HE, L. ; QIAO, S.Z. ; MIDDELBERG, A.P.: Nanoparticle synthesis in microreactors. In: *Chemical Engineering Science* 66 (2011), Nr. 7, S. 1463–1479
- [141] EALIA, S.A.M. ; SARAVANAKUMAR, M.P.: A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* Bd. 263 IOP Publishing, 2017, S. 032019
- [142] SHARMA, G. ; KUMAR, A. ; SHARMA, S. ; NAUSHAD, M. ; DWIVEDI, R. P. ; ALOTHMAN, Z.A. ; MOLA, G.T.: Novel development of nanoparticles to bimetallic nanoparticles and their composites: a review. In: *Journal of King Saud University-Science* 31 (2019), Nr. 2, S. 257–269
- [143] T.K.T., Nguyen (Hrsg.): *Magnetic nanoparticles : from fabrication to clinical applications : theory to therapy, chemistry to clinic, bench to bedside*. Online-Ausg. Boca Raton, FL, c2012
- [144] BENELMEKKI, M.: *Designing hybrid nanoparticles*. San Rafael, CA, 2015 (IOP concise physics)
- [145] KIREMITLER, N.B. ; PEKDEMIR, S. ; PATARROYO, J. ; KARABEL, S. ; TORUN, I. ; PUNTES, V.F. ; ONSER, M.S.: Assembly of plasmonic nanoparticles on nanopatterns of polymer brushes fabricated by electrospinning nanolithography. In: *ACS Macro Letters* 6 (2017), Nr. 6, S. 603–608
- [146] SEMALTIANOS, N.G.: Nanoparticles by laser ablation. In: *Critical reviews in solid state and materials sciences* 35 (2010), Nr. 2, S. 105–124
- [147] NAVALADIAN, S. ; VISWANATHAN, B. ; VISWANATH, R.P. ; VARADARAJAN, T.K.: Thermal decomposition as route for silver nanoparticles. In: *Nanoscale research letters* 2 (2007), Nr. 1, S. 44–48

- [148] CAPEK, I.: Preparation of metal nanoparticles in water-in-oil (w/o) microemulsions. In: *Advances in colloid and interface science* 110 (2004), Nr. 1-2, S. 49–74
- [149] JEONG, J.R. ; LEE, S.J. ; KIM, J.D. ; SHIN, S.C.: Magnetic properties of γ -Fe₂O₃ nanoparticles made by coprecipitation method. In: *physica status solidi (b)* 241 (2004), Nr. 7, S. 1593–1596
- [150] GHOSH CHAUDHURI, R. ; PARIA, S.: Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. In: *Chemical reviews* 112 (2012), Nr. 4, S. 2373–2433
- [151] LU, A.H. ; SALABAS, E. ; SCHÜTH, F.: Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. In: *Angewandte Chemie International Edition* 46 (2007), Nr. 8, S. 1222–1244
- [152] SCHWAMINGER, S.P. ; SYHR, C. ; BERENSMIEIER, S.: Controlled synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles: Magnetite or maghemite? In: *Crystals* 10 (2020), Nr. 3, S. 214
- [153] SHABATINA, T.I. ; VERNAYA, O.I. ; SHABATIN, V.P. ; MELNIKOV, M.Y.: Magnetic Nanoparticles for Biomedical Purposes: Modern Trends and Prospects. In: *Magnetochemistry* 6 (2020), Nr. 3, S. 30
- [154] SUN, S. ; ZENG, H.: Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles. In: *Journal of the American Chemical Society* 124 (2002), Nr. 28, S. 8204–8205
- [155] HOU, Y. ; KONDOH, H. ; OHTA, T. ; GAO, S.: Size-controlled synthesis of nickel nanoparticles. In: *Applied Surface Science* 241 (2005), Nr. 1-2, S. 218–222
- [156] SUROWIEC, Z. ; BUDZYŃSKI, M. ; DURAK, K. ; CZERNEL, G.: Synthesis and characterization of iron oxide magnetic nanoparticles. In: *Nukleonika* 62 (2017), Nr. 2, S. 73–77
- [157] SANDMANN, K. ; FRITSCHING, U.: Selective Particle Classification in Ultrasonically Excited Aerosols. In: *Chemie Ingenieur Technik* 92 (2020), Nr. 5, S. 635–642
- [158] BARANSKI, M. ; GARNWEITER, G.: Restricted and Unrestricted Migration Mechanisms of Silica nanoparticles in Agarose Gels and Their Utilization for the Separation of Binary Mixtures. In: *The Journal of Physical Chemistry C* 124 (2020), Nr. 9, S. 5157–5166
- [159] RHEIN, F. ; RUSS, F. ; NIRSCHE, H.: Collision case model for population balance equations in agglomerating heterogeneous colloidal systems: Theory and experiment. In: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 572 (2019), S. 67–78
- [160] SCHREIER, J. ; FURAT, O. ; CANKAYA, M. ; SCHMIDT, V. ; BRÖCKEL, U.: Automated Evaluation of Contact Angles in a Three-Phase System of Selective Agglomeration in Liquids. In: *Image Analysis & Stereology* 39 (2020), Nr. 3, S. 187–196
- [161] FURAT, O. ; MASUHR, M. ; KRUIS, F.E. ; SCHMIDT, V.: Stochastic modeling of classifying aerodynamic lenses for separation of airborne particles by material and size. In: *Advanced Powder Technology* 31 (2020), Nr. 6, S. 2215–2226
- [162] SÜß, S. ; METZGER, C. ; DAMM, C. ; SEGETS, D. ; PEUKERT, W.: Quantitative evaluation of nanoparticle classification by size-exclusion chromatography. In: *Powder technology* 339 (2018), S. 264–272
- [163] AKTHAKUL, A. ; HOCHBAUM, A.I. ; STELLACCI, F. ; MAYES, A.M.: Size fractionation of metal nanoparticles by membrane filtration. In: *Advanced Materials* 17 (2005), Nr. 5, S. 532–535
- [164] PANSARE, V.J. ; TIEN, D. ; THONIYOT, P. ; PRUD'HOMME, R.K.: Ultrafiltration of nanoparticle colloids. In: *Journal of Membrane Science* 538 (2017), S. 41–49
- [165] WU, N. ; WYART, Y. ; SIOZADE, L. ; GEORGES, G. ; MOULIN, P.: Characterization of ultrafiltration membranes fouled by quantum dots by confocal laser scanning microscopy. In: *Journal of membrane science* 470 (2014), S. 40–51
- [166] BAALOUSHA, M. ; STOLPE, B. ; LEAD, J.R.: Flow field-flow fractionation for the analysis and characterization of natural colloids and manufactured nanoparticles in environmental systems: a critical review. In: *Journal of Chromatography A* 1218 (2011), Nr. 27, S. 4078–4103
- [167] KAMMER, F. Von d. ; LEGROS, S. ; HOFMANN, T. ; LARSEN, E.H. ; LOESCHNER, K.: Separation and characterization of nanoparticles in complex food and environmental samples by field-flow fractionation. In: *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 30 (2011), Nr. 3, S. 425–436

- [168] GIDDINGS, J.C.: A new separation concept based on a coupling of concentration and flow nonuniformities. In: *Separation Science* 1 (1966), Nr. 1, S. 123–125
- [169] RODA, B. ; ZATTONI, A. ; RESCHIGLIAN, P. ; MOON, M.H. ; MIRASOLI, M. ; MICHELINI, E. ; RODA, A.: Field-flow fractionation in bioanalysis: A review of recent trends. In: *Analytica chimica acta* 635 (2009), Nr. 2, S. 132–143
- [170] SÜß, S. ; BARTSCH, K. ; WASMUS, C. ; DAMM, C. ; SEGETS, D. ; PEUKERT, W.: Chromatographic property classification of narrowly distributed ZnS quantum dots. In: *Nanoscale* 12 (2020), Nr. 22, S. 12114–12125
- [171] ZATTONI, A. ; RODA, B. ; BORGHI, F. ; MARASSI, V. ; RESCHIGLIAN, P.: Flow field-flow fractionation for the analysis of nanoparticles used in drug delivery. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 87 (2014), S. 53–61
- [172] MORI, Y.: Size-selective separation techniques for nanoparticles in liquid. In: *KONA powder and particle journal* 32 (2015), S. 102–114
- [173] KOHSAKOWSKI, S. ; SEISER, F. ; WIEDERRECHT, J.P. ; REICHENBERGER, S. ; VINNAY, T. ; BARCIKOWSKI, S. ; MARZUN, G.: Effective size separation of laser-generated, surfactant-free nanoparticles by continuous centrifugation. In: *Nanotechnology* 31 (2019), Nr. 9, S. 095603
- [174] CHANDRA, K. ; KUMAR, V. ; WERNER, S.E. ; ODOM, T.W.: Separation of stabilized MOPS gold nanostars by density gradient centrifugation. In: *Acs Omega* 2 (2017), Nr. 8, S. 4878–4884
- [175] WINKLER, M. ; SONNER, H. ; GLEISS, M. ; NIRSCHL, H.: Fractionation of ultrafine particles: Evaluation of separation efficiency by UV–vis spectroscopy. In: *Chemical Engineering Science* 213 (2020), S. 115374
- [176] SPELTER, L.E. ; MEYER, K. ; NIRSCHL, H.: Screening of colloids by semicontinuous centrifugation. In: *Chemical engineering & technology* 35 (2012), Nr. 8, S. 1486–1494
- [177] KONRATH, M. ; GORENFLO, J. ; HÜBNER, N. ; NIRSCHL, H.: Application of magnetic bearing technology in high-speed centrifugation. In: *Chemical Engineering Science* 147 (2016), S. 65–73
- [178] WOHLLEBEN, W. ; COLEMAN, V.A. ; GILLILAND, D.: Analytical centrifugation. In: *Characterization of Nanoparticles*. Elsevier, 2020, S. 225–247
- [179] SVEDBERG, T. ; RINDE, H.: The ultra-centrifuge, a new instrument for the determination of size and distribution of size of particle in amicroscopic colloids. In: *Journal of the American Chemical Society* 46 (1924), Nr. 12, S. 2677–2693
- [180] FLEGLER, A. ; SCHNEIDER, M. ; PRIESCHL, J. ; STEVENS, R. ; VINNAY, T. ; MANDEL, K.: Continuous flow synthesis and cleaning of nano layered double hydroxides and the potential of the route to adjust round or platelet nanoparticle morphology. In: *RSC advances* 6 (2016), Nr. 62, S. 57236–57244
- [181] WALTER, J. ; GORBET, G. ; AKDAS, T. ; SEGETS, D. ; DEMELER, B. ; PEUKERT, W.: 2D analysis of polydisperse core–shell nanoparticles using analytical ultracentrifugation. In: *Analyst* 142 (2017), Nr. 1, S. 206–217
- [182] MYAKONKAYA, O. ; EASTOE, J.: Low energy methods of phase separation in colloidal dispersions and microemulsions. In: *Advances in colloid and interface science* 149 (2009), Nr. 1-2, S. 39–46
- [183] MIRSHAHGHASSEMI, S. ; EBNER, A.D. ; CAI, B. ; LEAD, J.R.: Application of high gradient magnetic separation for oil remediation using polymer-coated magnetic nanoparticles. In: *Separation and Purification Technology* 179 (2017), S. 328–334
- [184] GARCÍA, P.F. ; BRAMMEN, M. ; WOLF, M. ; REINLEIN, S. ; ROMAN, M.F. von ; BERENSMEIER, S.: High-gradient magnetic separation for technical scale protein recovery using low cost magnetic nanoparticles. In: *Separation and purification technology* 150 (2015), S. 29–36
- [185] XIONG, T. ; REN, X. ; XIE, M. ; RAO, Yuhuan ; P., Yongjun ; CHEN, L.: Recovery of Ultra-Fine Tungsten and Tin from Slimes Using Large-Scale SLon-2400 Centrifugal Separator. In: *Minerals* 10 (2020), Nr. 8, S. 694
- [186] DOBBY, G. ; KELLAND, D.: Magnetite-coal separation by continuous HGMS. In: *IEEE Transactions on Magnetics* 18 (1982), Nr. 6, S. 1698–1700
- [187] LATHAM, A.H. ; FREITAS, R.S. ; SCHIFFER, P. ; WILLIAMS, M.E.: Capillary magnetic field flow fractionation and analysis of magnetic nanoparticles. In: *Analytical chemistry* 77 (2005), Nr. 15, S. 5055–5062

- [188] OHARA, T. ; MORI, S. ; ODA, Y. ; WADA, Y. ; TSUKAMOTO, O.: Feasibility of magnetic chromatography for ultra-fine particle separation. In: *IEEJ Transactions on Power and Energy* 116 (1996), Nr. 8, S. 979–986
- [189] KARKI, K. ; WHITBY, E. ; PATANKAR, S. ; WINSTEAD, C. ; OHARA, T. ; WANG, X.: A numerical model for magnetic chromatography. In: *Applied Mathematical Modelling* 25 (2001), Nr. 5, S. 355–373
- [190] NOMIZU, T. ; NAKASHIMA, H. ; SATO, M. ; TANAKA, T. ; KAWAGUCHI, H.: Magnetic chromatography of magnetic fine particles suspended in a liquid with a steel-bead column under a periodically intermittent magnetic field. In: *Analytical sciences* 12 (1996), Nr. 6, S. 829–834
- [191] YAVUZ, C.T. ; MAYO, J.T. ; WILLIAM, W.Y. ; PRAKASH, A. ; FALKNER, J.C. ; YEAN, S. ; CONG, L. ; SHIPLEY, H.J. ; KAN, A. ; TOMSON, M. u.a.: Low-field magnetic separation of monodisperse Fe₃O₄ nanocrystals. In: *science* 314 (2006), Nr. 5801, S. 964–967
- [192] CARPINO, F. ; ZBOROWSKI, M. ; WILLIAMS, P.S.: Quadrupole magnetic field-flow fractionation: A novel technique for the characterization of magnetic nanoparticles. In: *Journal of magnetism and magnetic materials* 311 (2007), Nr. 1, S. 383–387
- [193] TAN, W. ; WANG, K. ; HE, X. ; ZHAO, X.J. ; DRAKE, T. ; WANG, L. ; BAGWE, R.P.: Bionanotechnology based on silica nanoparticles. In: *Medicinal research reviews* 24 (2004), Nr. 5, S. 621–638
- [194] SPRENGER-HAUS-SELS, M.: *Process for reactivating silica surfaces for the isolation of nucleic acids*. Mai 20 2010. – US Patent App. 13/321,464
- [195] JENSEN, T.B. ; REIJNS, T.G. ; BILLIET, H.A. ; WIELEN, L.A. van d.: Novel simulated moving-bed method for reduced solvent consumption. In: *Journal of Chromatography A* 873 (2000), Nr. 2, S. 149–162
- [196] MAZZOTTI, M. ; STORTI, G. ; MORBIDELLI, M.: Optimal operation of simulated moving bed units for nonlinear chromatographic separations. In: *Journal of Chromatography A* 769 (1997), Nr. 1, S. 3–24
- [197] MAZZOTTI, M. ; STORTI, G. ; MORBIDELLI, M.: Supercritical fluid simulated moving bed chromatography. In: *Journal of chromatography A* 786 (1997), Nr. 2, S. 309–320
- [198] RODRIGUES, A.: *Simulated moving bed technology: principles, design and process applications*. Butterworth-Heinemann, 2015
- [199] GRAHAM, C.D.: High-sensitivity magnetization measurements. In: *Journal of Materials Science & Technology* 16 (2000), Nr. 2, S. 97–101
- [200] FLANDERS, P.J.: An alternating-gradient magnetometer. In: *Journal of Applied Physics* 63 (1988), Nr. 8, S. 3940–3945
- [201] BHATTACHARJEE, S.: DLS and zeta potential—what they are and what they are not? In: *Journal of controlled release* 235 (2016), S. 337–351
- [202] VAN DER SCHOOT, A.: Dual-channel particle size and shape analyzer. In: *China Particuology* 2 (2004), Nr. 1, S. 44–45
- [203] LEVENSPIEL, Octave: *Chemical reaction engineering*. John Wiley & Sons, 1998
- [204] CHUNG, S.F. ; WEN, C.Y.: Longitudinal dispersion of liquid flowing through fixed and fluidized beds. In: *AIChE Journal* 14 (1968), Nr. 6, S. 857–866
- [205] RASTEGAR, S.O. ; GU, T.: Empirical correlations for axial dispersion coefficient and Peclet number in fixed-bed columns. In: *Journal of Chromatography A* 1490 (2017), S. 133–137
- [206] MARQUARDT, J.E. ; ARLT, C.R. ; TRUNK, R. ; FRANZREB, M. ; KRAUSE, M.J.: Numerical and experimental examination of the retention of magnetic nanoparticles in magnetic chromatography. In: *Computers & Mathematics with Applications* 89 (2021), S. 34–43
- [207] CARPINO, Francesca ; MOORE, Lee R. ; ZBOROWSKI, Maciej ; CHALMERS, Jeffrey J. ; WILLIAMS, P S.: Analysis of magnetic nanoparticles using quadrupole magnetic field-flow fractionation. In: *Journal of magnetism and magnetic materials* 293 (2005), Nr. 1, S. 546–552
- [208] NWEKE, M.C. ; MCCARTNEY, R.G. ; BRACEWELL, D.G.: Mechanical characterisation of agarose-based chromatography resins for biopharmaceutical manufacture. In: *Journal of Chromatography A* 1530 (2017), S. 129–137

- [209] ARLT, C.R. ; BREKEL, D. ; FRANZREB, M.: Continuous fractionation of nanoparticles based on their magnetic properties applying simulated moving bed chromatography. In: *Separation and Purification Technology* 259 (2021), S. 118123
- [210] DUTZ, Silvio ; HAYDEN, ME ; SCHAAP, Allison ; STOEBER, Boris ; HÄFELI, Urs O.: A microfluidic spiral for size-dependent fractionation of magnetic microspheres. In: *Journal of magnetism and magnetic materials* 324 (2012), Nr. 22, S. 3791–3798
- [211] ARLT, C.R. ; TSCHÖPE, A. ; FRANZREB, M.: Size fractionation of magnetic nanoparticles by magnetic chromatography. In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 497 (2020), S. 165967
- [212] ARLT, C.R. ; BREKEL, D. ; NEUMANN, S. ; RAFAJA, D. ; FRANZREB, M.: Continuous size fractionation of magnetic nanoparticles by using simulated moving bed chromatography. In: *Frontiers of Chemical Science and Engineering* (2021), S. 0

Anhang

A. Berechnung der Spulenordnung für die magnetische Chromatographie

Im folgenden soll das Biot-Savartsche Gesetz für eine Einzelspule gezeigt werden, welche als Grundlage für Gleichung 2.19 verwendet wurde. Diese wurde ebenfalls durch eine Anpassung von Gleichungen 5.1 und 5.2 erstellt [47, 48].

$$B(z) = \frac{\mu_0 \cdot \mu_r \cdot I}{2 \cdot l_s} \cdot g(z, l_s, N, r_i, r_a) \quad (5.1)$$

$$g(z, l_s, N, r_i, r_a) = \frac{N}{r_a - r_i} \left(\left(z + \frac{l_s}{2} \right) \cdot \ln \left(\frac{r_a + \sqrt{r_a^2 + \left(z + \frac{l_s}{2} \right)^2}}{r_i + \sqrt{r_i^2 + \left(z + \frac{l_s}{2} \right)^2}} \right) - \left(z - \frac{l_s}{2} \right) \cdot \ln \left(\frac{r_a + \sqrt{r_a^2 + \left(z - \frac{l_s}{2} \right)^2}}{r_i + \sqrt{r_i^2 + \left(z - \frac{l_s}{2} \right)^2}} \right) \right) \quad (5.2)$$

B. Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Nanopartikel

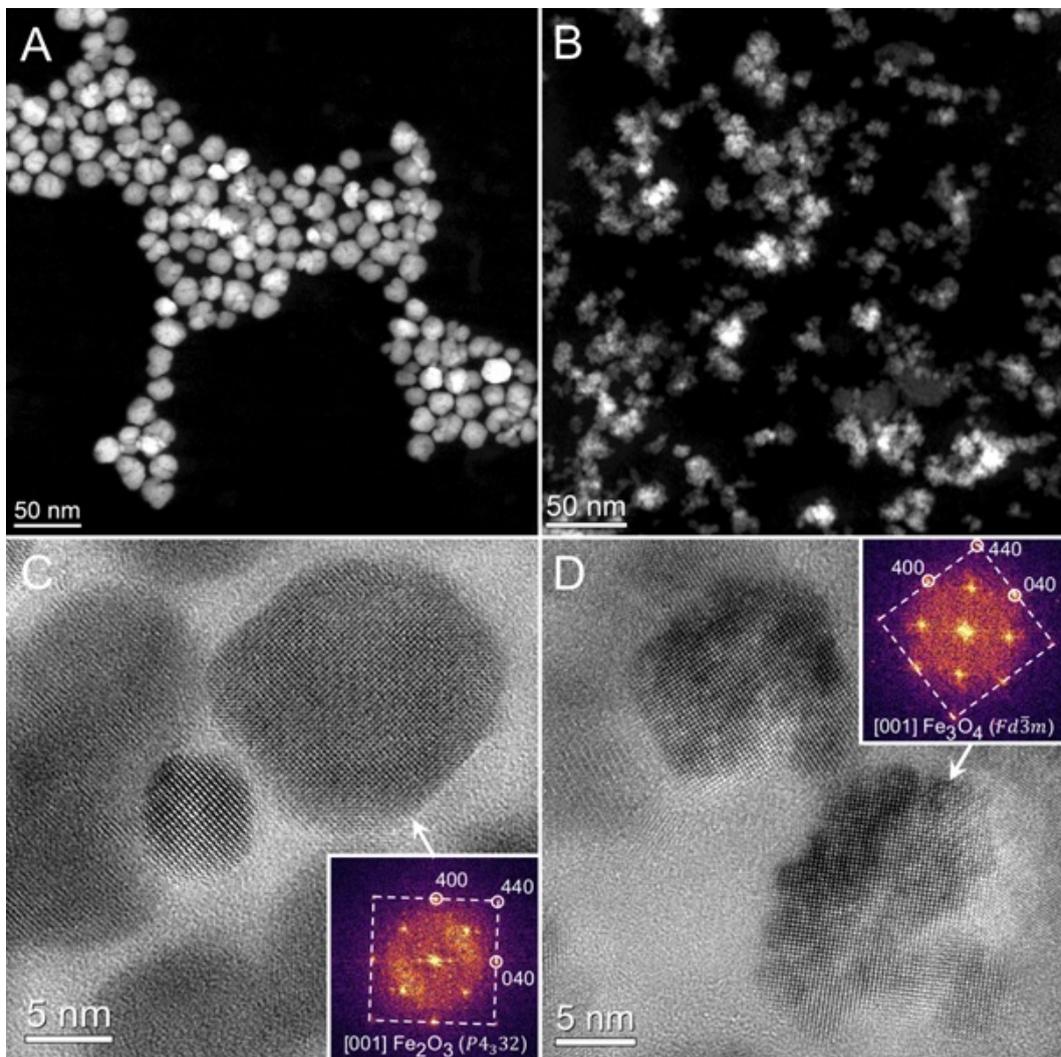


Abbildung B.1.: Rastertransmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen (A + B) und hochauflösende elektronenmikroskopische Aufnahmen (C + D) der Partikelvarianten Synomag (A + C) und Nanomag-D-Spio (B + D), die im Experiment verwendet wurden. Die schnellen Fourier-Transformationen in den Abbildungen C und D sind auf der Grundlage von Maghemit. Diese Ergebnisse entstanden in Zusammenarbeit mit Stefan Neumann sowie weiteren Mitarbeitern des Instituts für Werkstoffwissenschaft der Bergakademie Freiberg und veröffentlicht in [212].

Die hier gezeigten Abbildungen entstanden in Zusammenarbeit mit Stefan Neumann sowie weiteren Mitarbeitern des Instituts für Werkstoffwissenschaft der Bergakademie Freiberg, welche diese Aufnahmen getätigt haben. Dies und die hierzu zugehörige Erläuterung wurden bereits veröffentlicht und werden an dieser Stelle frei übersetzt [212]. In dieser Abbildung sind mehrere elektronenmikroskopische Aufnahmen der im Experiment verwendeten Nanopartikel zu sehen. Für die Analyse mit dem Transmissionselektronenmikroskop wurden in Wasser suspendierte Nanopartikel auf einem Standardgitter aus Kupfer zerstäubt, das mit einem amorphen Kohlenstofffilm bedeckt war. Die elektronenmikroskopischen Experimente wurden an einem JEOL JEM 2200FS (JEOL Ltd, Tokio, Japan) Trans-

missionselektronenmikroskop durchgeführt, das mit einer Feldemissionskanone bei 200 kV, einem ultrahochauflösenden Objektiv ($C_s = 0,5 \text{ mm}$), einem In-Column-Energiefilter (Ω -Filter) und einem CESCOR-Sondenaberrationskorrektor (CEOS GmbH, Heidelberg, Deutschland) ausgestattet war. Die Transmissionselektronenmikroskopaufnahmen wurden sowohl im scannenden Transmissionsmodus unter Verwendung eines ringförmigen Hochwinkel-Dunkelfelddetektors als auch im hochauflösenden Standardmodus aufgenommen. Aufgrund der Z-Kontrast-Abbildung mit einem Hochwinkel-Ring-Dunkelfelddetektor erscheinen die Eisenoxidkerne der Nanopartikel, die aus Eisenoxid und Dextran bestehen, in den Aufnahmen in Abbildung B.1A und B.1B hell. Während die Synomag-Nanopartikel eine nahezu kugelförmige Gestalt haben (siehe Abbildung B.1A), weisen die Nanomag-Nanopartikel eine Agglomerat-artige Struktur auf (siehe Abbildung B.1B). In den hochauflösenden Mikrofotografien (siehe Abbildungen B.1C und B.1D) ist zu erkennen, dass die Größe der Eisenoxidkerne bei beiden Partikeltypen unter 20 nm liegt. Diese Partikelgrößen stimmen sehr gut mit den in der DLS-Analyse ermittelten hydrodynamischen Durchmessern überein. Die einkristallinen Kerne mit solchen Durchmessern stellen einzelne magnetische Domänen dar, was die Annahme einer spontanen Magnetisierung dieser Partikel unterstützt. Die als Einschübe in den Abbildungen B.1C und B.1D dargestellten schnellen Fourier-Transformationen bestätigen die Kristallstruktur der Nanopartikel, nämlich Maghemit (Raumgruppe $P4_332$) und Magnetit (Raumgruppe $Fd\bar{3}m$) für die Synomag- beziehungsweise die Nanomag-D-Spio-Probe. Obwohl beide Kristallstrukturen ähnliche Gitterparameter aufweisen, können sie voneinander unterschieden werden, da die niedrigere kristallografische Symmetrie von Maghemit zusätzliche Beugungsflecken in den schnellen Fourier-Transformationen erzeugt, die in Abbildung B.1C zu sehen sind, die im entsprechenden Bild von Magnetit nicht sichtbar sind (siehe Abbildung B.1D).

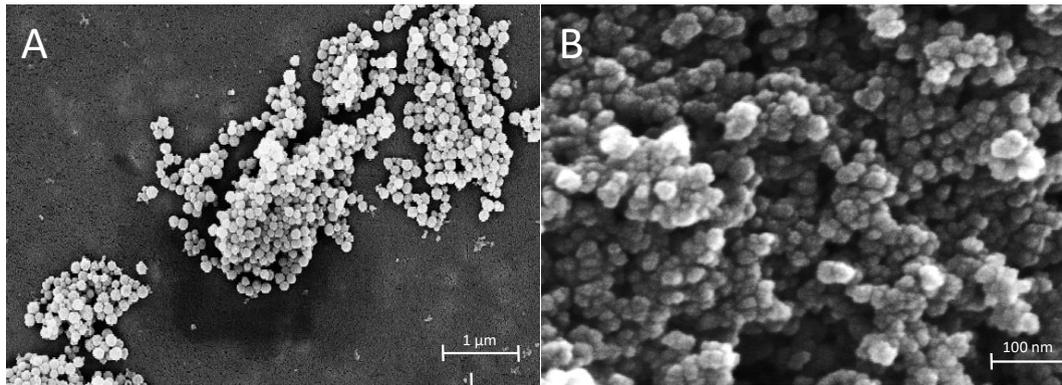


Abbildung B.2.: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der verwendeten magnetischen Nanopartikel. A: PVA-Magnetpartikel mit einer Vergrößerung von 50000. Die Partikel zeigen eine fast kugelförmige Form mit einer rauen Oberfläche. Die Aufnahme erfolgte mittels eines Rasterelektronenmikroskops B: Nanomag-Nanopartikel mit einer Vergrößerung von 160000. Hier sind die Magnetit-Primärpartikel zu erkennen. Die Aufnahme erfolgte mittels eines ESEM.

Abbildung B.2A zeigt Rasterelektronenmikroskopaufnahmen der PVA-Magnetpartikel. Hierbei ist eine nahezu kugelförmige Form, jedoch mit einer rauen Oberfläche zu erkennen. Die Unebenheiten bestehen aus Magnetit-Nanokristallen, die in eine weniger dichte Matrix aus PVA eingebettet sind. Abbildung B.2B zeigt eine Aufnahme der Nanomag-Nanopartikel mittels ESEM. Hierbei konnte jedoch keine Aufnahme des Gesamtpartikels erzielt werden, sondern lediglich von den Primärpartikel aus Magnetit, welche in Dextran eingebettet sind. Hierbei ist eine primäre Partikelgröße von 10 bis 20 nm zu erkennen. Magnetitpartikel dieser Größe bilden magnetische Einzeldomänen, was bedeutet, dass sie keine intrapartikulären Domänenwände bilden. Jedes Teilchen bildet stattdessen eine eigene Domäne, deren Magnetisierung in eine einheitliche Richtung ausgerichtet ist, was zu charakteristischen Materialeigenschaften führt.

C. Gemessene magnetische Flussdichte der Magnetspulen

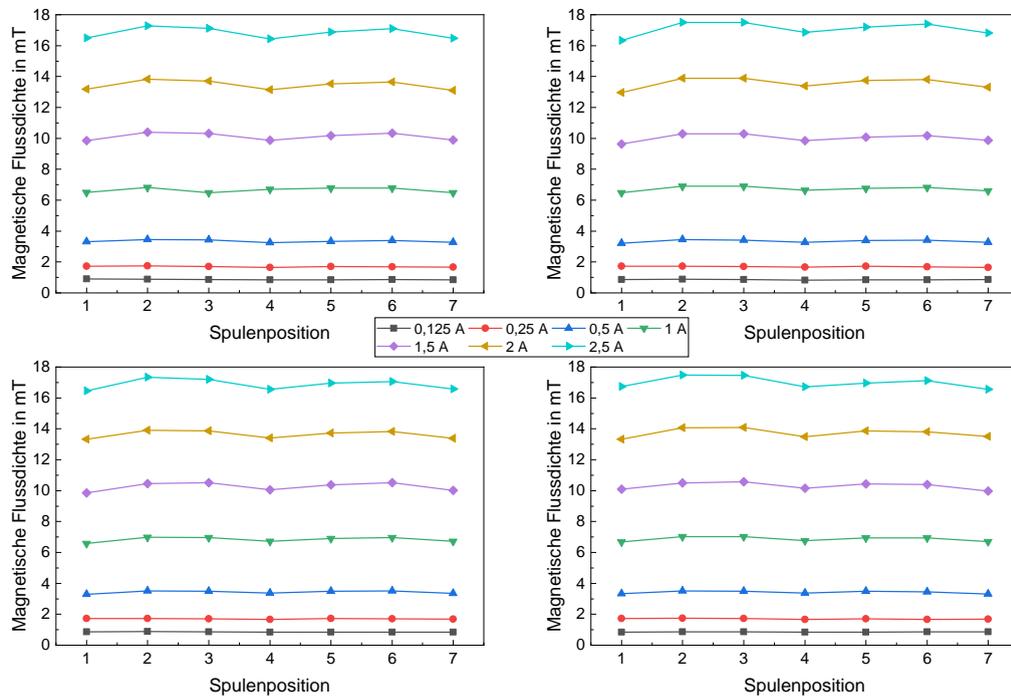


Abbildung C.3.: Gemessene magnetische Flussdichte der vier konstruierten Magnetspulen aufgetragen über den Messpunkten der Spulenachse in Abständen von 1,6 cm unter Variation der Stromstärke. Es entsteht ein linearer Zusammenhang von $y = 6,68 \cdot x$.

D. DLS-Messparameter

Tabelle D.1.: Messparameter der Fluide zur Bestimmung der PSDs der Nanopartikel mittels DLS

Stoff	Refraktärindex	Viskosität	Temperatur
Wasser	1,330	0,9308	23
TRIS-Puffer	1,330	0,9141	23

Tabelle D.2.: Messparameter der Nanopartikel zur Bestimmung der PSDs mittels DLS

Stoff	Refraktärindex	Absorptionsindex
Magnetit+Dextran/PVA	1,590	0,01
Silikat	1,464	0,002

E. Comsol-Simulationen mit Mehrdrahtmodellen

Tabelle E.3.: Modellparameter für die COMSOL-Einzeldrahtsimulationen aus den Kapiteln 4.2 und 3.5

Parameter	Einheit	Wert
Dichte Wasser	kg/m ³	997,1
Viskosität Wasser	Pa·s	8,9·10 ⁻⁴
Systemtemperatur	K	298,5
Initialer Volumenanteil der Nanopartikel	-	1·10 ⁻⁴
Maximaler Volumenanteil der Nanopartikel	-	0,64
Maximale Gemischviskosität	Pa·s	10 ⁸ · Viskosität Wasser
Gewichtsanteil von Magnetit im Nanopartikel	-	0,9
Dichte des Füllmaterials im Nanopartikel	kg/m ³	950
Dichte des Magnetits im Nanopartikel	kg/m ³	5050
Initiale Suszeptibilität des Drahtes	-	1000
Initiale Suszeptibilität der Nanopartikel	-	1000
Sättigungsmagnetisierung des Eisendrahtes	A/m	1735·10 ³
Sättigungsmagnetisierung des Magnetits der Nanopartikel	A/m	455·10 ³

In Tabelle M.7 sind alle nötigen Parameter, welche für die Durchführung der COMSOL-Simulation notwendig waren. Anhand Abbildung E.4 kann erkannt werden, dass sowohl das Mehrdrahtmodell mit 2, als auch mit 4 Drähten die Aussagen über die Flussgeschwindigkeit und Magnetfeldverteilung der Einzeldrahtmodelle aus Kapitel 4.2 bestätigen. Dies gilt ebenfalls für die Variationen der Strömungsgeschwindigkeiten und des Nanopartikelradius in Abbildung E.5.

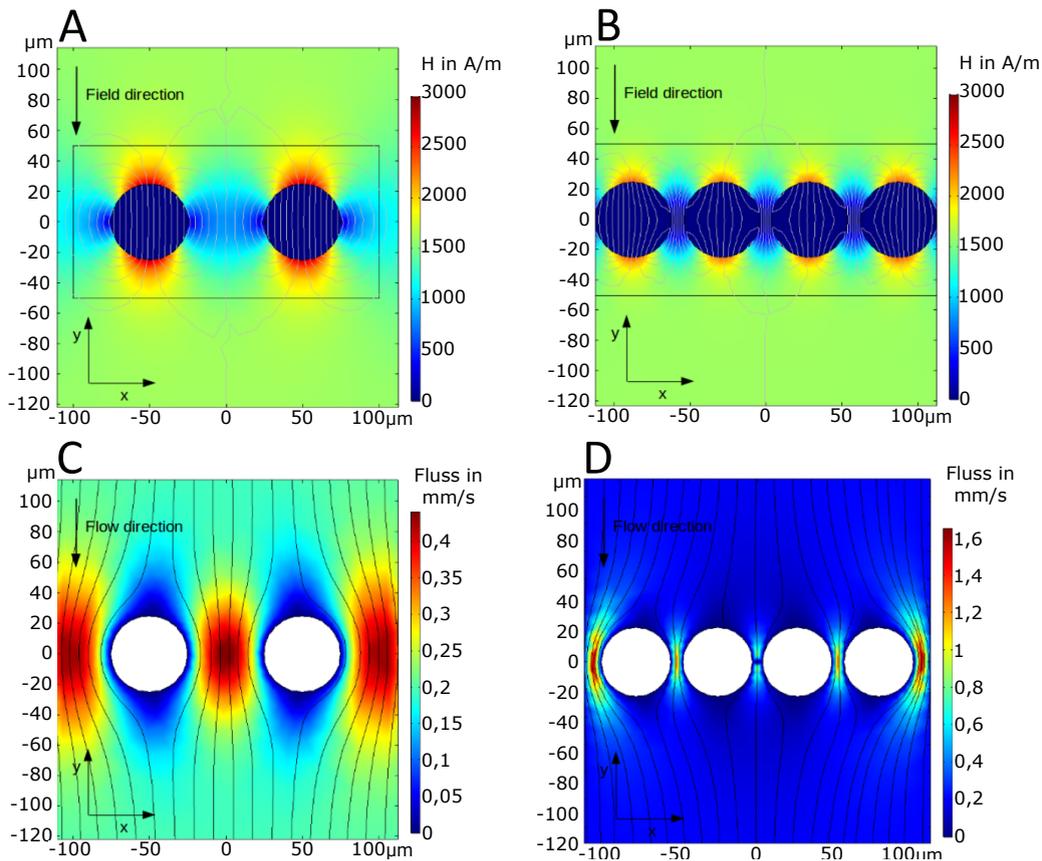


Abbildung E.4.: Comsol-Simulationen mit Mehrdrahtmodellen mit zwei (A + C) und vier (B + D) Drähten. Gezeigt wird die simulierte strömungs- und Magnetfeldverteilungen in der Nähe der zylindrischen Drähte. Abbildungen A und B zeigen jeweils eine Simulation der Magnetfeldverteilung, während Abbildung C und D die Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase zeigt.

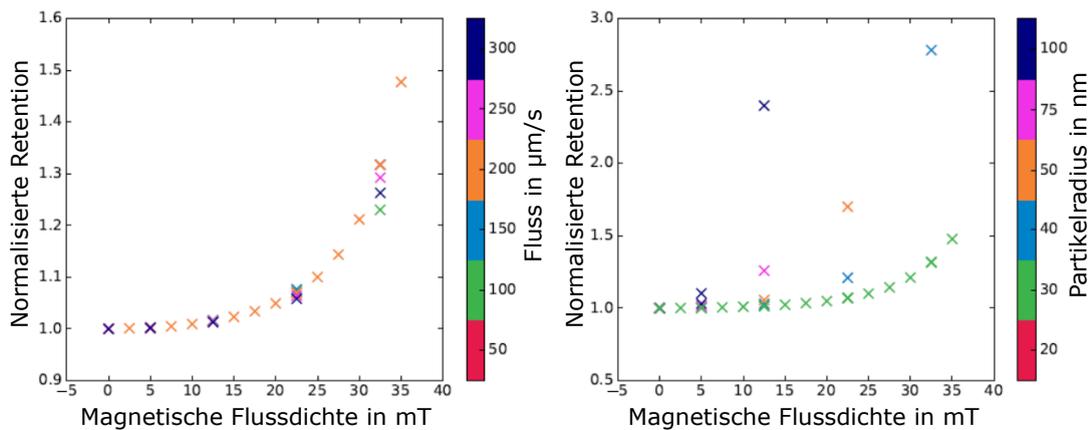


Abbildung E.5.: Comsol-Simulation mit vier Drähten für die Ermittlung der Nanopartikelretention. Es wurde ein konstanter Einzeldrahtdurchmesser von $25 \mu\text{m}$ angenommen. A: Variation der Strömungsgeschwindigkeit bei einem konstanten Partikeldurchmesser $d_p = 60 \text{ nm}$; B: Variation des Nanopartikeldurchmessers bei einer konstanten Strömungsgeschwindigkeit von $300 \mu\text{m/s}$. Die ermittelte Retention wird gegen die von außen angelegte magnetische Flussdichte aufgetragen. Die verschiedenen variierten Parameterwerte werden durch den Farbbalken angezeigt.

F. Polymethylmethacrylat-Matrix

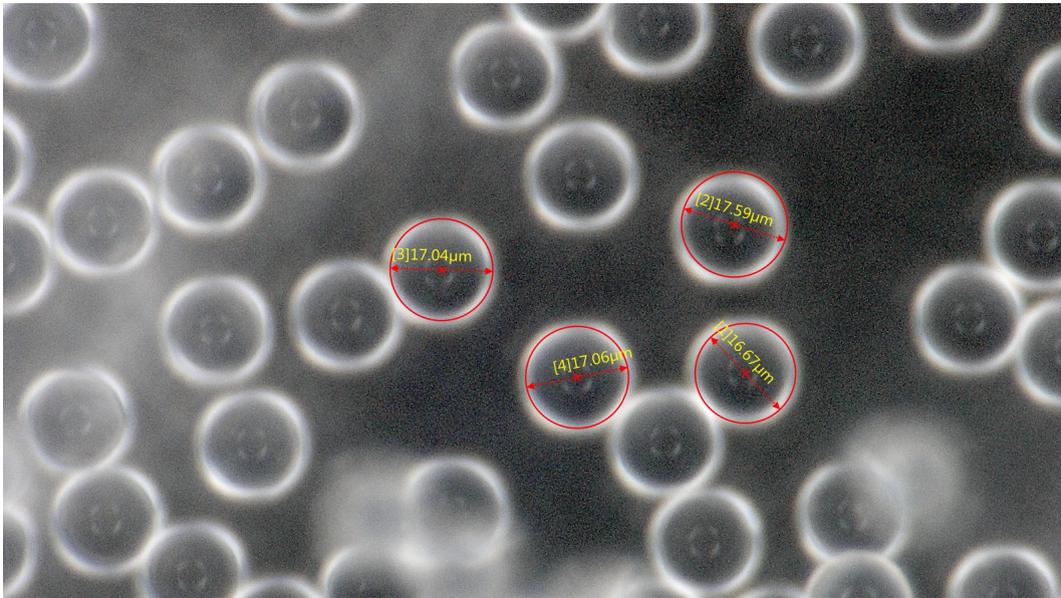


Abbildung F.6.: Lichtmikroskopiebild der PMMA-Matrix mit einem Vergrößerungsfaktor von 10000.

Anhand der Abbildung F.6 kann erkannt werden, dass die verwendeten PMMA-Mikropartikel über eine nahezu perfekte Spherizität verfügen. Ferner kann eine fast monodisperse Partikelgröße von 17 μm ermittelt werden. Aus diesem Gründen wurde dieses Matrixmaterial für die Negativ-Experimente als äußerst geeignet erachtet, da hierdurch das Erzielen einer nahezu idealer Kugelpackung der Chromatographiesäule ermöglicht wurde. Dies konnte bei dem Packungsvorgang der Chromatographiesäule bestätigt werden, da hier ein Assymetriewert von 1 erzielt wurde.

G. Magnetfeldeinwirkung auf Silikat-Partikel

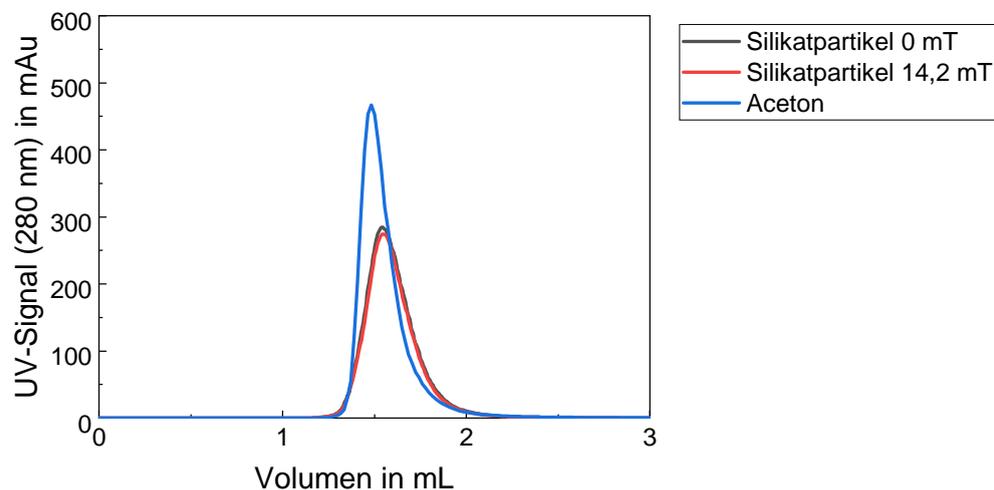


Abbildung G.7.: Chromatogramm der Injektion von Aceton (1 % v/v) und Silikatpartikeln (100 nm, 2,5 g/L) in eine mit einer Truform 174-2-Matrix gefüllten Borosilikatsäule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm bei einer Flussrate von 2,44 mL/min. Der Aceton-Peak diente als Tracer-Experiment. Alle Injektionen hatten ein Volumen von 100 μ L. In einem weiteren Chromatographie-Experiment wurde der Einfluss eines externen Magnetfeldes von 14,2 mT auf das Retentionsvolumen von Silica-Nanopartikeln untersucht. Im Diagramm ist das UV-Signal (280 nm) gegen das Durchflussvolumen der durch die Säule gepumpten mobilen Phase aufgetragen. Alle Experimente wurden in dreifacher Ausführung durchgeführt.

Abbildung G.7 zeigt einen Vergleich eines Tracer-Experiments zur Überprüfung der Säulenpackung der Chromatographie-Matrix mit Experimenten mit Silikat-Nanopartikelproben. Es ist nur eine geringe Asymmetrie des Aceton-Peaks zu erkennen, was auf eine gute Packungsqualität hinweist. Der Aceton-Peak dient als Tracer, der nicht mit der Matrix interagiert und die Referenz für die minimale Verweilzeit in der Säule liefert. Daher wurde dieser Versuch mit dem Elutionsvolumen von Silica-Nanopartikeln verglichen. Aufgrund der diamagnetischen Eigenschaft sollten die Nanopartikel keine Wechselwirkung mit der Fraktionierungsmatrix haben und das gleiche Retentionsvolumen wie Aceton aufweisen. Wie zu sehen ist, stimmen die experimentellen Ergebnisse fast mit dieser Annahme überein, allerdings ist eine geringe Erhöhung der Retentionszeit der Silikatpartikel im Vergleich zur Retentionszeit des Aceton-Peaks zu beobachten. Eine mögliche Ursache könnte eine sterische Hinderung der Nanopartikel innerhalb der Matrix sein. Eine weitere wichtige Beobachtung ist das Fehlen einer magnetischen Wechselwirkung der Silikat-Partikel mit der Matrix. Der Siliziumdioxid-Peak, der sich ergibt, während ein externes Magnetfeld von 14,2 mT angelegt wird, ist praktisch identisch mit dem, der in Abwesenheit eines Magnetfeldes erhalten wird. Der Diffusionskoeffizient der Silikat-Nanopartikel wurde nach Stokes-Einstein berechnet und erreichte einen relativ niedrigen Wert von $4,9 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$. Für eine erste Abschätzung wurde die axiale Dispersion nach Chung und Wen berechnet und erreichte einen Wert von $3 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}$ (siehe Kapitel 3.9.5). Weiterhin wurde die axiale Dispersion nach Gleichung 3.17 anhand experimenteller Daten ermittelt und beträgt

$1,605 \cdot 10^{-7} m^2/s$. Wie man sehen kann, zeigen diese Werte eine gute Übereinstimmung. Dies zeigt, dass die Peakverbreiterung eindeutig von der Dispersion dominiert wird.

H. Elementaranalyse von Durchfluss- und Elutionspeak der magnetfeldgestützten Nanopartikelfraktionierung nach Suszeptibilität

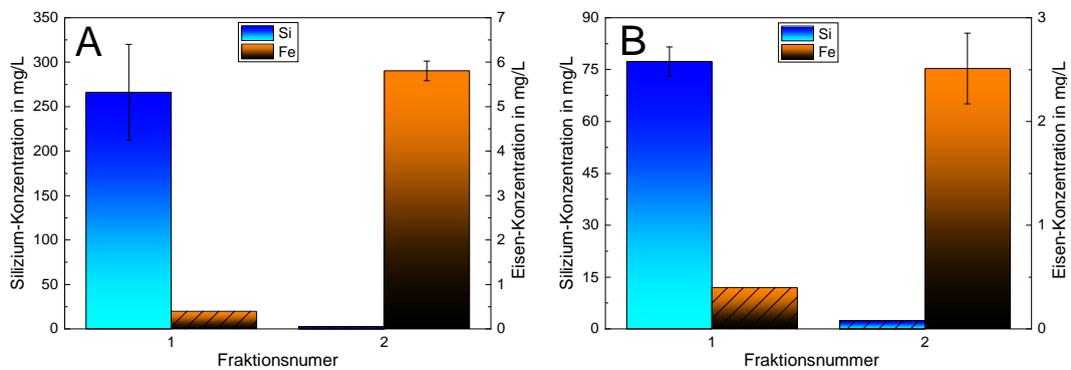


Abbildung H.8.: Elementaranalyse von Durchfluss- und Elutionspeak eines Fraktionierungsversuches von Nanomag-D-Spio-Partikeln und Sicastar (100 nm)-Partikeln bei einem applizierten Magnetfeld von 6,5 mT. Die jeweiligen elementaren Konzentrationen von Eisen und Silizium sind für die jeweiligen Fraktionen angegeben. Fraktion 1 beschreibt hierbei den Durchflusspeak, während Fraktion 2 den Elutionspeak nach Abschaltung des Magnetfeldes beinhaltet. Eine schraffierte Balkenfläche zeigt ein Ergebnis unterhalb der Nachweisgrenze. A: Durchführung bei einer Säule mit 3 mm (siehe Abbildung 4.10B. B: Durchführung bei einer Säule mit 6,6 mm (siehe zu Abbildung 4.12).

I. Chromatogramme einer Fraktionierung einer Partikelsuspension aus Sicastar (100 nm)- und Nanomag-D-Spio Nanopartikeln unter Variation der Flussrate

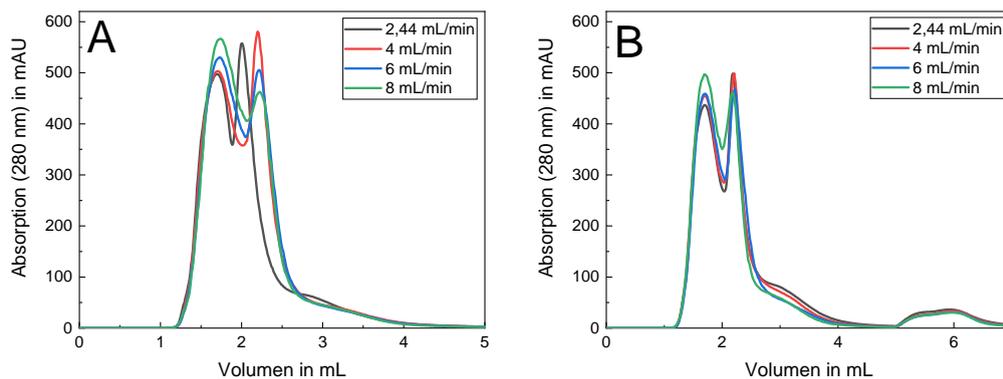


Abbildung I.9.: Chromatogramme einer Fraktionierung einer Partikelsuspension bestehend 1,25 g/L Sicastar (100 nm)- und 0,25 g/L Nanomag-D-Spio Nanopartikel in 1 mM TRIS pH 9,5 beim Durchfluss einer Borosilikatsäule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm. Als Matrixmaterial wurde Truform 174-2 verwendet. Die Flussrate wurde mit 2,44; 4; 6 und 8 mL/min variiert. Die UV-Absorption bei 280 nm wurde über das Volumen aufgetragen. A: Durchführung ohne externes Magnetfeld B: Durchführung bei einer magnetischen Flussdichte von 0,85 mT.

Die Fraktionierung des Nanopartikelgemisches ohne Magnetfeldeinfluss (siehe Abbildung I.9A) zeigt eine Auswirkung auf die Peakauflösung für verschiedene Flussraten. Es zeigt sich eine Verschiebung der Peakfläche vom zweiten zum ersten Peak für steigende Flussraten. Das vermehrte Auftreten von Magnetit-Partikeln im ersten Peak führt zu einer leichten Verschiebung der Retentionsvolumina dieses Peaks hin zu größeren, späteren Retentionsvolumina. Dies resultiert zusätzlich in einer geringeren Resolution von 0,49 bei 2,44 mL/min im Vergleich zu 0,61 bis 0,62 für 4 bis 8 mL/min. Durch die höhere Verweilzeit innerhalb der Säule sollten für geringere Flussraten größere Retentionsvolumina der Magnetitpartikel entstehen. Eine längere Verweilzeit der Nanopartikel in der Chromatographiesäule resultiert in mehr Möglichkeiten mit der stationären Phase in Wechselwirkung zu treten und dadurch eine spätere Retention. Eine mögliche Erklärung wäre, dass für langsame Flussraten sich ebenfalls stärkere intrapartikuläre Wechselwirkungen zwischen Silica- und Magnetit-Partikel ausbilden, die eine spätere Retention behindern. Durch den Einfluss eines Magnetfeldes von 0,85 mT wird für jede untersuchte Flussrate eine höhere chromatographische Auflösung der zwei Peaks im Vergleich zu den Durchführungen ohne Magnetfeld erreicht. Dies kann auf höhere magnetische Interaktionen zwischen stationärer Phase und Magnetit-Nanopartikel zurückgeführt werden. Durch die stärkere Wechselwirkung verlassen Magnetit-Partikel die Säule zu späteren Zeitpunkten oder adsorbieren an der stationären Phase. Letzteres äußert sich durch den zusätzlichen Peak durch Ausschalten des Magnetfeldes nach 5 mL. Dabei handelt es sich um

Magnetit-Nanopartikel, die durch magnetische Anziehungskräfte an das Matrix-Material reversibel adsorbierten. Durch die Abschwächung der anziehenden Wechselwirkungen durch Entfernen des externen Magnetfeldes werden diese im Anschluss wieder desorbiert.

J. Auszug aus der Elementaranalyse der Aufskalierten, magnetfeldgestützten Nanopartikelfraktionierung nach Suszeptibilität

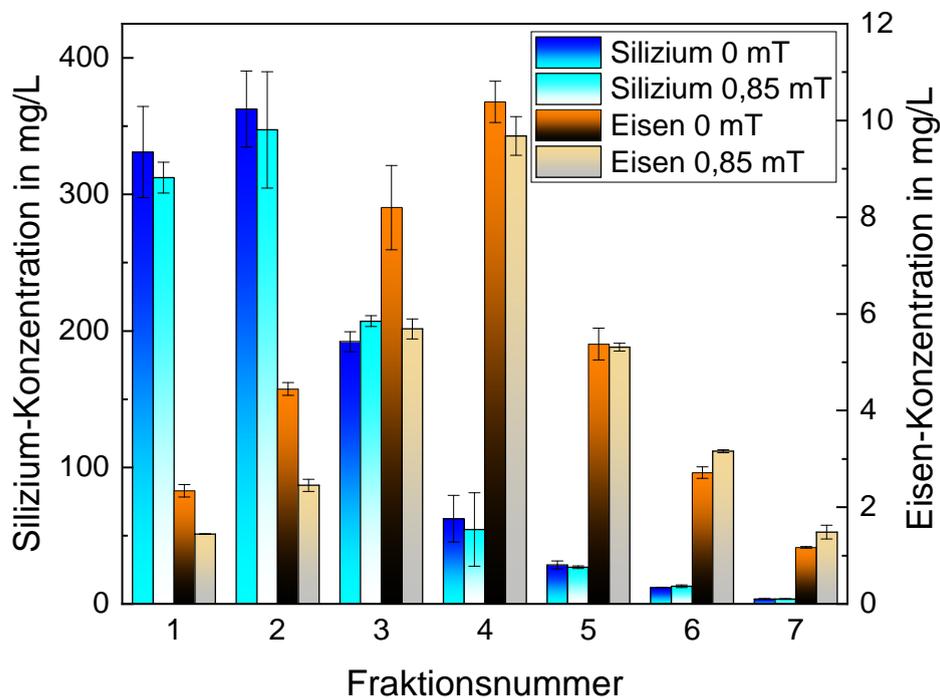


Abbildung J.10.: Elementaranalyse der Peakfraktionierung der aufskalierten, magnetfeldgestützten Nanopartikelfraktionierung nach Suszeptibilität (siehe Abbildung 4.12) für 0 und 0,85 mT. Die jeweiligen elementaren Konzentrationen von Eisen und Silizium sind für die jeweiligen Fraktionen, welche aus einem Peakabschnitt von je 0,25 mL Durchflussvolumen bestehen, angegeben.

K. Zusätzliche Daten für die Durchführung der Größenfraktionierungen im Einzelsäulenexperiment

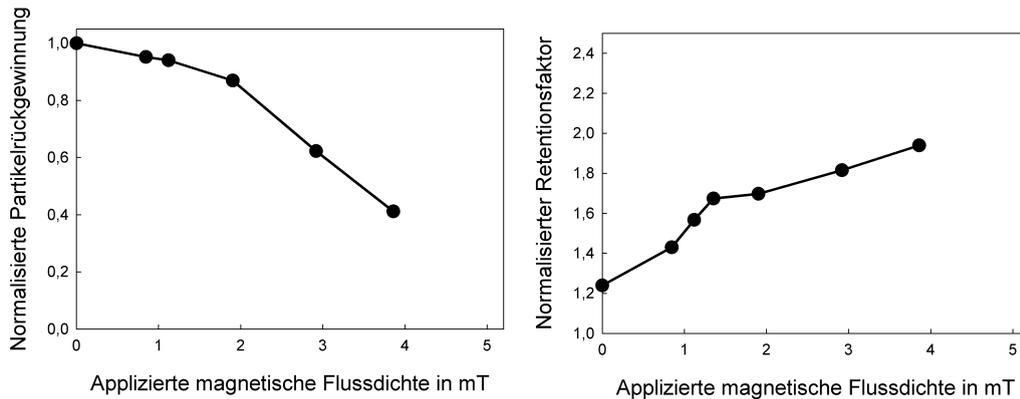


Abbildung K.11.: Partikelrückgewinnung und mittlere Partikelretention für Magnetchromatographie-Experimente mit konstanten Magnetfeldern zwischen 0 und 4 mT. Die Partikelrückgewinnung sowie die normalisierte Retention sind über den applizierten Magnetfeldern aufgetragen.

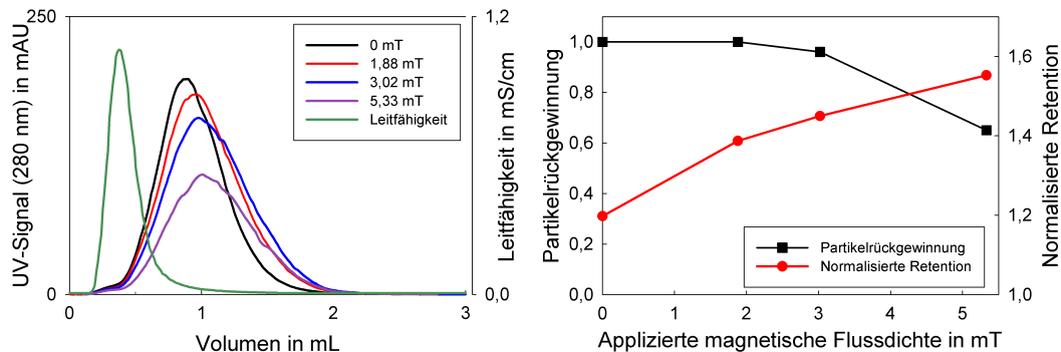


Abbildung K.12.: Zusammenfassung der Magnetchromatographie-Experimente unter Verwendung eines Permanentmagneten. A: Chromatogramme von Pulsexperimenten mit konstanten transversalen Feldern von 0, 2, 3 und 5 mT; B: Partikelrückgewinnung und mittlere Partikelretention des magnetischen Nanopartikels als Funktion der angelegten Feldstärke. Das UV-Signal ist über dem Durchflussvolumen aufgetragen.

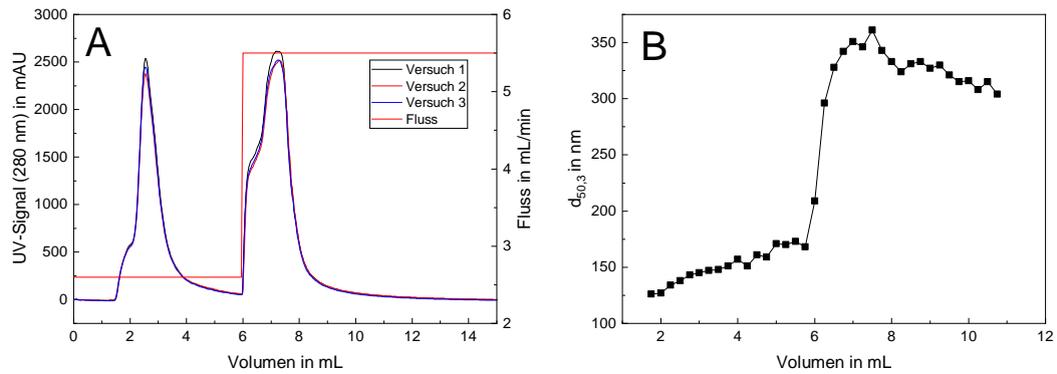


Abbildung K.13.: A: UV-Signal von drei Experimenten zur Größenfraktionierung einer Suspension der Partikelsorte Nanomag-D ohne Einsatz eines externen Magnetfeldes. Es erfolgte der Einsatz des Matrixmaterial Truform 174-2 in einer Chromatographiesäule mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm. In den Experimenten wurde ein Probenvolumen von 500 μ L, das eine Nanopartikelsuspension von 1 g/L enthielt, in einen konstanten Pufferzufuhrstrom von $Q_{b,f} = 2,6$ mL/min injiziert, welcher nach einem Durchflussvolumen von 6 mL auf 5,5 mL/min erhöht wurde. B: Ergebnisse der zugehörigen DLS-Analysen der Fraktionen. Die volumetrischen Medianwerte $d_{50,3}$ der einzelnen Fraktionen sind über den Entnahmeverhalten aufgetragen.

L. Zusätzliche Daten der SMB-Suszeptibilitätsfraktionierungen

Tabelle L.4.: Prozessparameter für eine Fraktionierung nach dem Fraktionierungsmerkmal Suszeptibilität von Sicastar (50 nm) (1,25 g/L) und Synomag (0,05 g/L) mittels SMB auf Grundlage der spontanen Magnetisierung (siehe Abbildung 4.21)

Parameter	Einheit	Wert
Zyklusdauer	min	2,8
Säulenschaltzeit	min	0,7
m_I	-	0,616
m_{II}	-	0,271
m_{III}	-	0,37
m_{IV}	-	0,1
Fluss Extraktstrom	mL/min	1,355
Fluss Raffinatstrom	mL/min	0,916
Fluss Feed	mL/min	0,496
Fluss Laufpuffer	mL/min	1,775

Tabelle L.5.: Prozessparameter für eine Fraktionierung nach dem Fraktionierungsmerkmal Suszeptibilität von Sicastar (50 nm) (1,25 g/L) und Synomag (0,05 g/L) mittels SMB unter Einsatz eines externen Magnetfeldes von 6,5 mT (siehe Abbildung 4.22)

Parameter	Einheit	Wert
Zyklusdauer	min	3,04
Säulenschaltzeit	min	0,76
m_I	-	0,715
m_{II}	-	0,421
m_{III}	-	0,514
m_{IV}	-	0,1
Fluss Extraktstrom	mL/min	1,035
Fluss Raffinatstrom	mL/min	0,654
Fluss Feed	mL/min	0,327
Fluss Laufpuffer	mL/min	1,359

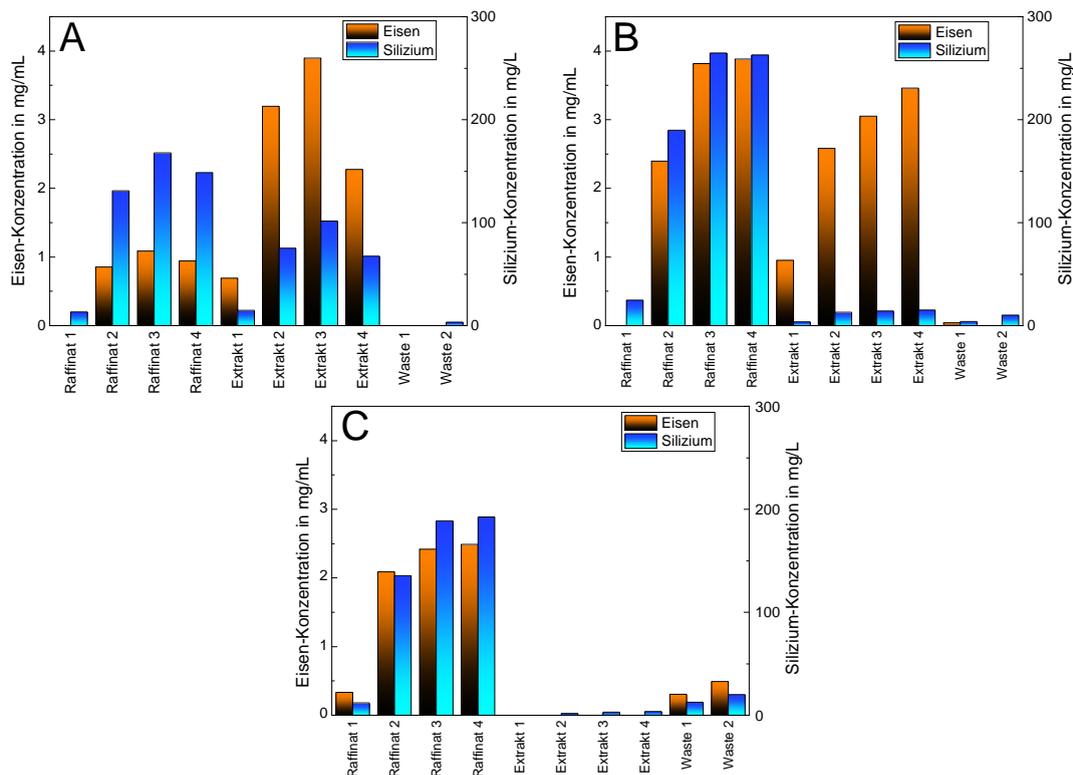


Abbildung L.14.: Kontinuierliche Nanopartikelfraktionierung ohne Anlegen eines externen Magnetfeldes in einer SMB mit vier Säulen mit einem Innendurchmesser von 6,6 mm mit dem Matrixmaterial Truform 174-2 mit einer Variation der Schaltzeit. Als Probenmaterial wurde eine kontinuierliche Injektion von 0,327 mL/min einer Mischung aus Sicastar (100 nm) (1,25 g/L) und Nanomag-D-Spio (0,25 g/L) Nanopartikeln verwendet. Nach Zone 4 wurde der SMB-Kreislauf geöffnet und der austretende Fluss (der sogenannte Waste) wurde für die weitere Analyse gesammelt. A - C: Ergebnisse der Elementaranalyse der Produktströme mittels ICP-OES. Gemessen wurden die elementaren Eisen- und Silizium-Konzentrationen. Die erhaltenen Proben von Extrakt und Raffinat wurden über 5 SMB-Zyklen gepoolt, während der Abfall über 10 SMB-Zyklen gepoolt wurde. A: $m_{III} = 0,33$, Säulenschaltzeit = 0,68 min; B: $m_{III} = 0,47$, Säulenschaltzeit = 0,76 min; C: $m_{III} = 0,59$, Säulenschaltzeit = 0,84 min.

In Abbildung L.14 ist das Ergebnis von Experimenten mit dem in dieser Arbeit verwendeten System unter Variation der Schaltzeit des SMB-Prozesses dargestellt. Bei den Experimenten wurde ein Feedstrom verwendet, der eine Mischung aus mit Nanomag-D-Spio und Sicastar (100 nm)-Nanopartikeln enthält. Die Abbildungen L.14A bis L.14C resultieren aus Versuchen mit zunehmender Schaltzeit, folglich mit steigender Flüssigkeitsverweilzeit in den einzelnen Zonen. Dies lässt den Schluss zu, dass eine zu kurze Verweilzeit zu einer Verschleppung beider Partikeltypen in den Extrakt führt (Abbildung L.14A). Abbildung L.14B zeigt, dass eine vollständige Abreicherung von Verunreinigungen bei einer Fraktionierung ohne Magnetfeld aufgrund der fehlenden Basislinienfraktionierung schwierig ist. In Abbildung L.14C ist zu erkennen, dass eine zu lange Verweilzeit in Zone 4 zu einem Durchfluss führt. Hier wurde eine signifikante Menge an Nanopartikeln im Waste nachgewiesen. Außerdem zeigen die Raffinatkonzentrationen erneut das Fehlen einer ausreichenden Fraktionierung.

M. Zusätzliche Daten der SMB-Größenfraktionierungen

Tabelle M.6.: Prozessparameter für eine Größenfraktionierung mittels SMB auf Grundlage der spontanen Magnetisierung für die Partikelvarianten Nanomag-D-Spio und Synomag (siehe Abbildung 4.23)

Parameter	Einheit	Wert Synomag	Wert Nanomag-D-Spio
Zyklusdauer	min	3,28	3,36
Säulenschaltzeit	min	0,82	0,84
m_I	-	0,73	0,75
m_{II}	-	0,44	0,45
m_{III}	-	0,5	0,51
m_{IV}	-	0,1	0,105
Fluss Extraktstrom	mL/min	1,232	1,232
Fluss Raffinatstrom	mL/min	0,654	0,654
Fluss Feed	mL/min	0,327	0,327
Fluss Laufpuffer	mL/min	1,559	1,559

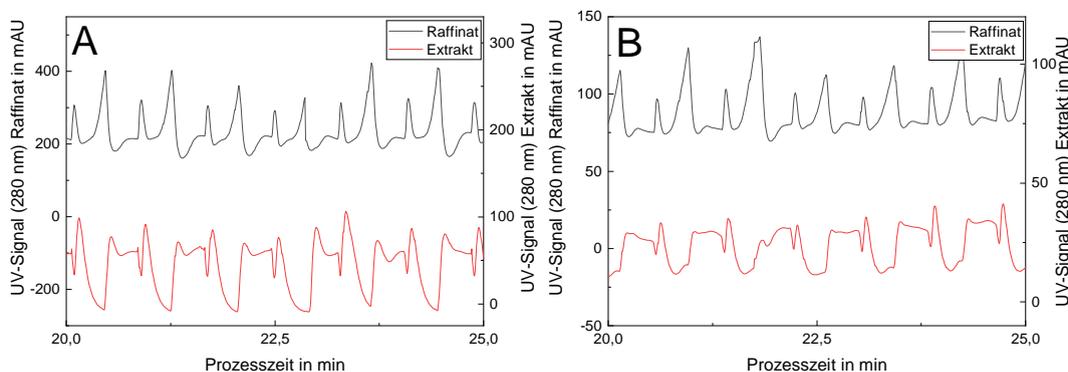


Abbildung M.15.: UV-Signal ($\lambda = 280$ nm) des Raffinat- sowie des Extraktstroms des SMB-Experimentes zur Größenfraktionierung von Synomag (A) und Nanomag-D-Spio (B) auf Grundlage der spontanen Magnetisierung. Das Signal zeigt einen periodisch-zyklischen Verlauf, der charakteristisch für SMB-Prozesse ist.

Tabelle M.7.: Prozessparameter für eine Größenfraktionierung mittels SMB auf Grundlage der Variation der Fluidkraft für die Partikelsorte Nanomag-D (siehe Abbildung 4.24). Aufgrund der Bedeutung der Fluidkraft (siehe Kapitel 4.5.4) werden hier anstelle der Flussratenverhältnisse m_x die jeweiligen Flussraten der Zonen gezeigt.

Parameter	Einheit	Wert
Zyklusdauer	min	4
Säulenschaltzeit	min	1
Flussrate Zone 1	mL/min	8,5
Flussrate Zone 2	mL/min	4,79
Flussrate Zone 3	mL/min	5,08
Flussrate Zone 4	mL/min	0,86
Fluss Extraktstrom	mL/min	3,71
Fluss Raffinatstrom	mL/min	4,22
Fluss Feed	mL/min	7,64
Fluss Laufpuffer	mL/min	0,29

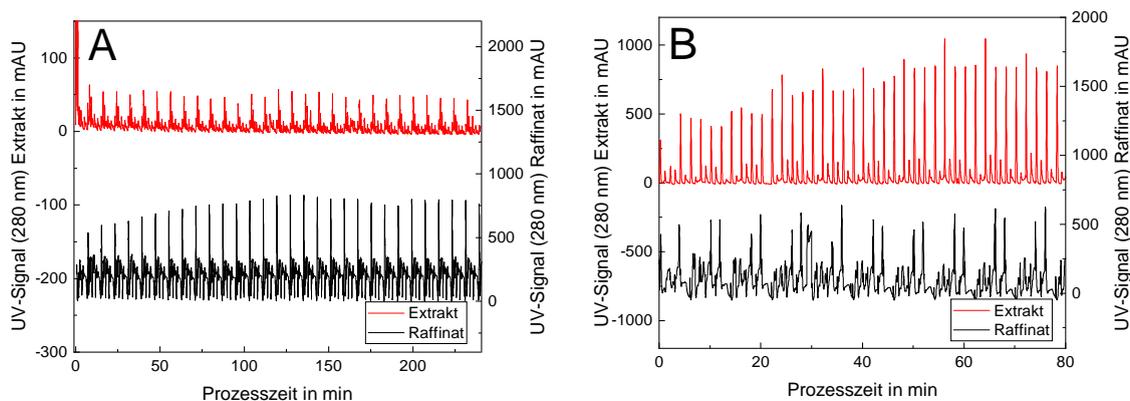


Abbildung M.16.: UV-Signal ($\lambda = 280 \text{ nm}$) des Raffinat- sowie des Extraktstroms des SMB-Experimentes zur Größenfraktionierung der Nanomag-D-Partikel durch Variation der Flusskraft. Das Signal zeigt einen periodisch-zyklischen Verlauf, der charakteristisch für SMB-Prozesse ist. A: Ohne externes Magnetfeld. B: Einsatz eines extern applizierten Magnetfeldes mit einer Flussdichte von $0,68 \text{ mT}$ in den Zonen 2 und 3.

In Abbildungen M.15 und M.16 sind die jeweiligen Ausschnitte der Verläufe der SMB-Experimente für eine kontinuierliche Größenfraktionierung dargestellt. Bei den Experimenten ohne Applizieren eines externen Magnetfeldes (siehe Abbildung M.15) wird hierbei ein Ausschnitt aus dem zyklischen Steady State gezeigt. Hierbei kann beobachtet werden, dass die Verläufe der einzelnen Schaltzyklen einen sehr homogenen Verlauf in beiden Versuchsreihen aufweisen. Im Vergleich zu den SMB-Verläufen in Abbildung M.16 sind außerdem wesentlich kleinere UV-Signale zu erkennen. Dies ist durch die wesentlich geringeren Nanopartikelkonzentrationen des Feeds zu erklären ($0,05 \text{ mg/mL}$ beziehungsweise $0,25 \text{ mg/mL}$ im Gegensatz zu 2 mg/mL). Auch die SMB-Größenfraktionierung mit einer Stufenelution mittels Fluidkraft in Abbildung M.16 zeigt eine gute Homogenität des UV-Verlaufs im zyklischen Steady State. Anhand der UV-Signale ist ferner zu erkennen, dass trotz gleicher Flussparameter im Raffinat bei der Durchführung ohne externes Magnetfeld eine höhere Nanopartikelkonzentration eluiert als in der Durchführung mit einem Magnetfeld mit einer Flussdichte von $0,85 \text{ mT}$. Im Gegensatz hierzu ist beim Extrakt das Gegenteil der Fall. Dies zeigt eine erfolgreiche Rückhaltung der Nanopartikel mittels des Magnetfeldes, welche in Zone 1 wiederum durch die Stufenelution gewonnen werden.

Publikationen

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Arlt, C.-R., Laura, K., Franzreb, M., Magnetic/Flow controlled continuous size fractionation of magnetic nanoparticles using simulated moving bed chromatography, in revision (minor)

Marquardt, J., Arlt, C.-R., Trunk, R., Franzreb, M., Krause, M., Numerical and experimental examination of the retention of magnetic nanoparticles in magnetic chromatography. *Computers and Mathematics with Applications*, 2021, 89, 34-43, DOI: 10.1016/j.camwa.2021.02.010

Arlt, C.-R., Brekel, D., Neumann, S., Rafaja, D., Franzreb, M., Continuous size fractionation of magnetic nanoparticles by using simulated moving bed chromatography. *Frontiers in Chemical Engineering*, 2021, DOI: 10.1007/s11705-021-2040-3

Arlt, C.-R., Brekel, D., Franzreb, M., Continuous fractionation of nanoparticles based on their magnetic properties applying simulated moving bed chromatography. *Separation and Purification Technology*, 2021, 295, 118123, DOI: 10.1016/j.seppur.2020.118123

Arlt, C.-R., Tschöpe, A., Franzreb, M., Size fractionation of magnetic nanoparticles by magnetic chromatography. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2020, 497, 165967. DOI: 10.1016/j.jmmm.2019.165967

Hübner, J., Arlt, C.-R., Franzreb, M., Automated, quantitative DNA purification and spectrometric analysis from whole blood samples in a compartmented reactor device. *Royal Society of Chemistry*, 2018, 4, 575-586. DOI: 10.1039/C8RE00187A

Lau, P., Arlt, C.-R., Potthoff, M., Kind, M., Particle exchange in horizontal two-compartment fluidized beds – CFD simulation and experimental validation. *Advanced Powder Technology*, 2017, 28, 543-552. DOI: 10.1016/j.apt.2016.10.023

Hübner, J., Heinzler, R., Arlt, C.-R., Hohmann, S., Brenner-Weiß, G., Franzreb, M., An automated and compartmented fluidic reactor device for multi-step sample-to-answer processes using magnetic particles. *Royal Society of Chemistry*, 2017, 2, 349-365. DOI: 10.1039/C6RE00219F

Vorträge

Arlt, C.-R., Franzreb, M.: Continuous size fractionation of nanoparticles by magnetic chromatography, *Seminar on Chromatographic Separation Science*, 2019, Quedlinburg

Arlt, C.-R., Franzreb, M.: Continuous fractionation of nanoparticles by magnetic field controlled multi-column chromatography, *European Society of Biochemical Engineering Sciences*, 2018, Lissabon

Poster

Arlt, C.-R., Franzreb, M.: C11: Kontinuierliche Fraktionierung von Feinstpartikeln mittels magnetfeldgesteuerter Gegenstromchromatografie, *Begutachtungskolloquium SPP 2045/2*, 2020, Frankfurt am Main

Arlt, C.-R., Schmiege, B., Franzreb, M., Brenner-Weiss, G.: 3D-printing of Bacteria in hydrogels for analytical or synthetic processes, *Annual Congress Biotechnology*, 2017, Jülich

