

# Simulated moving bed technology for continuous chromatographic reactions and separations

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Migliorini, Cristiano

**Publication date:**

2000

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004026664>

**Rights / license:**

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

ETH Diss. 13655

**SIMULATED MOVING BED TECHNOLOGY FOR  
CONTINUOUS CHROMATOGRAPHIC REACTIONS  
AND SEPARATIONS**

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of  
DOCTOR OF TECHNICAL SCIENCES

presented by

Cristiano Migliorini  
dott. ing. Politecnico di Milano  
born in Novara, Italy, on December 22<sup>nd</sup>, 1972.  
Citizen of Italy

accepted on the recommendation of

Prof. Marco Mazzotti (ETH), examiner



Prof. Massimo Morbidelli (ETH), co-examiner

Prof. Giorgio Carta (University of Virginia, USA), co-examiner

2000

## Abstract

Continuous chromatographic separation processes based on the Simulated Moving Bed technology have been gaining greater and greater interest since the beginning of the '90s for applications in the fine chemical and pharmaceutical industries, in particular for the resolution of enantiomers. These are small-scale applications that are carried out in a simple apparatus constituted of standard chromatographic devices, i.e., HPLC columns, chromatographic valves and volumetric pumps. The stationary phases adopted, in particular for enantioseparations, are the same used for analytical HPLC columns, with small average particle size and high column efficiency. The demand of optically pure compounds and the increasing trend towards restricting the use of racemate drugs require the development of preparative-scale technologies for the separation of enantiomers. In this frame continuous chromatography through the Simulated Moving Bed (SMB) technology has provided one of the most convenient solutions for numerous applications in pharmaceutical and fine chemical industries (food, cosmetics, etc.). This interest has motivated a great deal of experimental and theoretical work to achieve a better understanding of the behaviour of SMBs and to devise useful tools for design and process development purposes. This dissertation focuses on the following points:

- application of the Equilibrium Theory approach for the design of robust operating conditions for new fine chemical separations when systems of with non-constant selectivity are considered (Extension of the triangle theory from Langmuir to bi-Langmuir IAS and RAS isotherms)
- study of effect the extracolumn dead volume on the performances of small scale SMB units
- analysis of non-ideal effects, i.e. finite mass transfer rate, axial dispersion and extracolumn band broadening
- experimental short-cut design of new chiral SMB separations

Beside classical separation applications, the SMB technology has been also proposed for hybrid processes, where chromatographic separation and chemical reaction take place in the same unit thus allowing to carry equilibrium limited reactions beyond equilibrium conversion. With reference to these applications, the goal of this work is to develop a detailed model of Simulated Moving Bed reactors (SMBR) and to extend the triangle theory approach as far as possible. Two model systems representative of a large class of applications are studied and optimization with the triangle theory is discussed.

## Riassunto

I processi di separazione cromatografica continua con la tecnologia a letto mobile simulato (SMB) hanno acquisito una sempre più grande importanza dall'inizio degli anni '90 per applicazioni nell'industria farmaceutica e di chimica fine, in particolare per la separazione degli enantiomeri. Queste applicazioni di piccola scala vengono condotte in apparecchi semplici costituiti da normali colonne HPLC, valvole e pompe volumetriche. Le fasi stazionarie usate, in particolare per separazione di enantiomeri sono le stesse usate per colonne HPLC ad uso analitico, caratterizzate da particelle di piccolo diametro ed elevata efficienza di separazione. La forte richiesta di composti otticamente attivi e la crescente tendenza a restringere l'uso di principi attivi racemi richiedono lo sviluppo di tecnologie preparative per la separazione di enantiomeri. In questo contesto, la cromatografia continua a letto mobile simulato fornisce una delle più convenienti soluzioni per le numerose applicazioni nell'industria farmaceutica e di chimica fine (industria alimentare, cosmetici,...). Questo interesse ha promosso una grande quantità di ricerca sperimentale e teorica per raggiungere una migliore comprensione del funzionamento dell'SMB e per trovare strumenti per la progettazione e lo sviluppo del processo. Questa dissertazione si concentra sui seguenti punti:

- applicazione della teoria dell'equilibrio (equilibrium theory) per la progettazione di condizioni operative robuste per nuove separazioni in sistemi a selettività non costante (estensione della teoria dell'equilibrio dall'isoterma Langmuir alle isoterme bi-Langmuir e IAS)
- studio dell'effetto del volume morto tra le colonne sulle prestazioni di SMB di piccola scala
- analisi degli effetti non ideali, cioè velocità finita del trasporto materiale, dispersione assiale e dispersione nei volumi morti
- procedura semplificata per la progettazione di nuove separazioni chirali con SMB

La tecnologia SMB è stata proposta, oltre che per le classiche applicazioni in separazione, anche per processi ibridi, dove la separazione cromatografica e la reazione chimica avvengono nello stesso apparato permettendo di raggiungere completa conversione anche per reazioni la cui conversione è limitata dall'equilibrio chimico. L'obiettivo di questa parte del lavoro è di sviluppare un modello di reattore SMB e criteri di progetto applicando l'approccio della teoria dell'equilibrio. Due sistemi modello che rappresentano una vasta gamma di applicazioni sono studiati e l'ottimizzazione del processo con la teoria dell'equilibrio è discussa.