



Doctoral Thesis

Tecnologia a letto mobile simulato per la separazione cromatografica continua d'enantiomeri

Author(s):

Zenoni, Gianmarco

Publication Date:

2000

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004102005> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 13880

**TECNOLOGIA A LETTO MOBILE SIMULATO PER LA
SEPARAZIONE CROMATOGRAFICA CONTINUA
D'ENANTIOMERI**

Dissertazione presentata al
POLITECNICO FEDERALE DI ZURIGO
per il conseguimento del titolo di
Dottore in scienze tecniche

da

Gianmarco Zenoni
Dipl. Chem. Ing. ETH
nato il 13. novembre 1973
attinente di Lugano (TI)

accettata su proposta di
Prof. Dr. M. Morbidelli, Relatore
Prof. Dr. M. Mazzotti, Correlatore
Prof. Dr. A. Togni, Correlatore

Zurigo 2000

Riassunto

I processi di separazione cromatografica in continuo basati sulla tecnologia a letto mobile simulato (SMB, *Simulated Moving Bed*) stanno assumendo una sempre maggiore importanza nell'industria farmaceutica e in quella chimica per la separazione degli enantiomeri.

Nel 1992 la “*Food and drug administration*”, seguita dalla “*Council for Proprietary Medicinal Products*” hanno imposto che un farmaco contenente un composto racemico non possa più essere commercializzato senza che sia stata sperimentata prima *in vitro* l'attività biologica dei singoli isomeri ottici.

Questo ha fatto crescere l'interesse nella tecnologia a letto mobile simulato, per separazioni su piccola e media scala.

In quest'ottica abbiamo progettato e costruito un impianto HPLC-SMB, il quale è stato dotato di una sezione analitica composta da due rivelatori, un UV ed un polarimetro, disposti in serie. Questa speciale sezione ha il vantaggio di poter analizzare in continuo le concentrazioni dei due enantiomeri nelle correnti d'uscita senza dover prelevare dei campioni da analizzarsi off-line e, inoltre, crea le premesse per lo sviluppo di una metodologia di controllo on-line della separazione.

La prima separazione SMB è stata fatta con la Base di Tröger su triacetato di cellulosa microcristallina. Questo sistema modello è stato scelto per effettuare uno studio completo del comportamento del processo in condizioni statiche e dinamiche, nonché un'analisi dei metodi d'ottimizzazione d'unità di questo tipo.

In seguito abbiamo rivolto la nostra attenzione a separazioni d'interesse industriale, in particolare quella di due n-terpenoidi, α -ionone e α -damascone. Per questo studio abbiamo utilizzato per la prima volta in un impianto SMB una fase stazionaria chirale di β -ciclodestrina funzionalizzata, dimostrando che questa è versatile e utilizzabile anche in un processo di separazione in continuo.

Infine ci siamo occupati di una separazione per l'industria farmaceutica, dimostrando che si possono ottenere elevate purezze e produttività con poche prove sperimentali SMB.

Abstract

Continuous chromatographic separation processes based on the Simulated Moving Bed technology have been gaining greater and greater interest for applications in the fine chemical and pharmaceutical industries, in particular for the resolution of enantiomers.

In 1992 the “*Food and drug administration*” and the “*Council for Proprietary Medicinal Products*” stated that a drug containing a racemic mixture can not be commercialized without an *in vitro* experimentation of the biological activity of the pure enantiomers.

This has increased the interest in the Simulated Moving Bed technology for separations at small and medium scale.

With this respect we have designed and built up an HPLC-SMB unit, which is equipped with two detectors, an UV and a polarimeter arranged in series. This system allows to determine the enantiomer concentration at any time, and moreover it provides promising perspectives for developing an on-line control of the separation.

The first SMB separation has been performed on Tröger’s base using microcrystalline cellulose triacetate as chiral stationary phase. This example has been chosen in order to study in detail the behavior of SMBs in dynamic and static conditions, as well as to optimize this kind of unit.

After this we focused our attention on separations of industrial interest, two flavor ketons: α -ionone and α -damascone. The separations were performed using commercial HPLC-columns, with modified β -cyclodextrin as chiral selector, showing that this chiral stationary phase is versatile and stable also in continuous chromatographic separation processes.

Finally we applied our SMB knowledge to demonstrate that it is possible to obtain high purities and excellent yields for a new separation with a few SMB experiments.