



Doctoral Thesis

## Modeling of reactive- and bio-chromatographic processes

**Author(s):**

Ströhlein, Guido

**Publication Date:**

2007

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005344386> →

**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 NO. 16950

# Modeling of reactive- and bio- chromatographic processes

A dissertation submitted to the  
ETH Zurich

for the degree of Doctor of Sciences

Presented by  
Guido Ströhlein

Diplom-Ingenieur der Verfahrenstechnik  
Technische Universität Hamburg-Harburg, Hamburg, Germany  
born March 21<sup>st</sup> 1977  
Citizen of Germany

Accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Massimo Morbidelli, examiner  
Prof. Dr. Marco Mazzotti, co-examiner

Zurich, 2007

## **Abstract**

Chromatography is an adsorption based separation process and commonly used for analytical as well as preparative purposes. In this work, the focus has been set on the modeling of preparative liquid chromatography and its application to chromatographic reactors and bioseparations.

In the first part of the present work, the integration of a heterogeneously catalyzed, equilibrium limited reaction with a chromatographic separation process into a so-called chromatographic reactor has been investigated. The latter is most efficiently operated as a continuous, countercurrent process, i.e. a Simulated-Moving-Bed reactor (SMBR). Based on the equilibrium theory model, i.e. assuming infinitely fast mass transfer and reaction kinetics, a new modeling approach for the SMBR has been developed. It allows an easy calculation of the operating region of SMBRs, within which complete conversion and full separation can be obtained. Using the esterification of acetic acid with methanol on a strong cation-exchange resin as a model system, the equilibrium theory based modeling approach has been compared with more detailed approaches and shows sufficient accuracy. For this model system, the influence of the ion-exchange capacity of the resin on the performance of the SMBR has been analyzed. This analysis took into account the change of the adsorptive properties of the resin as well as the change in the reaction kinetics and showed that the best performance can be obtained close to the full functionalization of the resin. Using the esterification of acrylic acid with methanol on a strong cation-exchange resin, a quick and robust approach for the determination of the modeling parameters has been developed. Minimizing the experimental effort and exploiting the power of simulation and optimization tools, a good estimate of 12 model parameters values has been obtained with low confidence intervals. The optimization of the SMBR for the esterification of acrylic acid has been performed and shows a promising performance.

The equilibrium theory model also proved to be very useful in the second part of this work, where the influence of the composition of the solvent in the injection volume, i.e. the sample solvent composition, on the peak shape and on the peak retention time in a batch column during isocratic elution has been investigated. This influence becomes especially pronounced if the adsorption of the solute is strongly influenced by a modifier being contained in the eluent, as it is often the case in the

chromatographic separation of peptides and proteins. For a diluted single solute injection, phenomena as double peaks, anti-Langmurian peak shapes and distorted retention times can be explained in detail with the developed approach. Different sample solvent compositions have been investigated and general guidelines were derived about how to avoid the above mentioned phenomena. By transforming the model equations from the physical plane, i.e. column length and time, into the hodograph plane, i.e. the concentration space, the previous findings could be explained based on fundamental mathematics. In particular, it was possible to proof that an infinitely high solute concentration can arise from the equilibrium theory model. The developed model has been applied to the isocratic elution of injections of a polypeptide and a monoclonal antibody. It has been successfully verified experimentally for both systems that the sample solvent composition often distorts the retention time for very low residence times in the column. The prediction of double peaks and anti-Langmurian peak shapes could also be verified experimentally on both systems.

In the third part of this work, the equilibrium theory model has been used to improve the understanding of a new continuous chromatographic process which is able to perform three fraction separations and to implement modifier gradients. The combination of counter-current operation and solvent gradients proves to be very powerful and allows a lot of flexibility for operation. For each section of the new process, tasks have been defined which have to be accomplished in order to obtain 100% yield and purity. These tasks have then been formulated in terms of mathematical inequalities with respect to the flow-rate ratio, i.e. the ratio of fluid to simulated solid flow. Detailed simulation verified the predicted area of operation and showed that purity and yield undergo a maximum as function of the flow-rate ratios of each section.

## Zusammenfassung

Chromatographie ist ein auf der selektiven Adsorption beruhender Trennprozess und wird sowohl für analytische als auch für präparative Zwecke eingesetzt. In dieser Arbeit wurde der Schwerpunkt auf die Modellierung der präparativen Flüssig-Chromatographie gelegt, insbesondere in den Gebieten der chromatographischen Reaktoren sowie der Bioseparationen.

Im ersten Teil dieses Buches wird die Integration einer heterogen katalysierten, gleichgewichtslimitierten Reaktion mit einem chromatographischen Trennprozess in einem sogenannten chromatographischen Reaktor untersucht. Letztere werden am effizientesten als kontinuierlicher Gegenstromprozess betrieben, d.h. in einem Simulated-Moving-Bed Reaktor (SMBR). Basierend auf dem Gleichgewichtstheoriemodell, d.h. unter Annahme eines infinit schnellen Stofftransportes und Reaktionsablaufs, wurde ein neuer Modellierungs-Ansatz für SMBRs entwickelt. Dieser erlaubt eine schnelle und einfache Berechnung des SMBR-Betriebsbereiches, innerhalb dessen vollständige Umwandlung der Reaktanten und komplette Trennung der Produkte erreicht werden kann. Am Beispiel der Veresterung von Essigsäure mit Methanol auf einem starken Kationenaustauscherharz konnte gezeigt werden, dass das Gleichgewichtstheoriemodell im Vergleich zu den detaillierten Modellen eine ausreichende Genauigkeit aufweist. Für dieses Modellsystem wurde zudem der Einfluss der Ionenaustauschkapazität des Harzes auf die Leistung des SMBRs analysiert. Diese Analyse berücksichtigte die Änderung der adsorptiven Eigenschaften des Harzes sowie der Reaktionskinetik als Funktion der Ionenaustauschkapazität und ergab, dass die beste Leistung bei annähernd vollständiger Funktionalisierung des Harzes erreicht wird. Am Beispiel der Veresterung von Acrylsäure mit Methanol auf einem starken Kationenaustauscherharz wurde eine robuste und schnelle Methode entwickelt, mit deren Hilfe sich die Modellparameter für chromatographische Reaktoren bestimmen lassen. Mit minimalem experimentellem Aufwand und durch Nutzung leistungsstarker Simulations- und Optimierungswerkzeuge konnte eine Bestimmung von 12 Modellparametern mit niedriger Standardabweichung erreicht werden. Die numerische Optimierung eines SMBRs für die Veresterung von Acrylsäure mit

Methanol wurde durchgeführt und ergab eine aussichtsreiche Leistung der SMBRs im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren.

Das Gleichgewichtstheoriemodell erwies sich auch im zweiten Teil dieser Arbeit als sehr nützlich. In diesem wird für eine Einzelsäule der Einfluss der Zusammensetzung des Lösungsmittels im injizierten Volumen auf die Peakform und die Peakverweilzeit für einen isokratischen Betrieb mit einem binären Eluenten untersucht. Dieser Einfluss tritt insbesondere dann auf, wenn die Adsorption der gelösten Komponente stark durch die Zusammensetzung des binären Eluenten beeinflusst wird, wie z.B. bei der chromatographischen Aufreinigung von Peptiden und Proteinen. Mit der auf dem Gleichgewichtstheoriemodell basierenden Methode können für Injektionen einer verdünnten Komponente Phänomene wie Doppelpeaks, Anti-Langmuir-Peakformen und verzerrte Peakverweilzeiten im Detail erklärt werden. Verschiedene Bereiche der Zusammensetzung des injizierten binären Lösungsmittels wurden untersucht und generelle Regeln zur Vermeidung der oben erwähnten Phänomene wurden aufgestellt. Durch die Transformierung der Modellgleichungen aus dem physikalischen Raum, d.h. Kolonnenlänge und Zeit, in den sogenannten hodographischen Raum der Konzentrationen konnten die vorherigen Ergebnisse auf Basis fundamentaler mathematischer Zusammenhänge analysiert werden. Insbesondere konnte mit Hilfe dieser Transformation der Beweis erbracht werden, dass sich unendlich hohe Konzentrationen des gelösten Stoffes aus dem Gleichgewichtstheoriemodell ergeben können. Das entwickelte Modell wurde auf die isokratische Elution von einem Polypeptid und einem monoklonalen Antikörper angewandt. Dadurch konnten experimentell für beide Systeme die Vorhersagen aus dem Gleichgewichtstheoriemodell erfolgreich verifiziert werden.

Im dritten Teil dieser Arbeit wurde das Gleichgewichtstheoriemodell dafür verwendet, das Verständnis eines neu entwickelten, kontinuierlichen, chromatographischen Dreifractionen-Trennprozesses zu verbessern. Die Kombination aus Gegenstrom-Betrieb und der Möglichkeit, Lösungsmittelgradienten zu implementieren, erwies sich als sehr leistungsstark und erlaubt eine hohe Flexibilität für den Betrieb. Für jede Sektion dieses Prozesses wurden bestimmte Aufgaben abgeleitet, welche erfüllt sein müssen, um vollständige Ausbeute und 100% Reinheit zu erreichen. Die Aufgaben wurden in Form von mathematischen Ungleichungen formuliert, welche als zentralen

Betriebsparameter das Flussratenverhältnis, d.h. den Quotient aus Flüssig- und simulierter Feststoffflussrate, enthalten. Mit Hilfe von Simulationen mit einem detaillierten Modell konnten die Vorhersagen verifiziert werden. Ferner wurde gezeigt, dass die Reinheit und die Ausbeute mit variierendem Flussratenverhältnis durch ein Maximum laufen.