



Doctoral Thesis

Optimizing model predictive control of multi-column chromatographic processes

Author(s):

Grossmann, Cristian

Publication Date:

2009

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005932877> →

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. 18499

Optimizing model predictive control of multi-column chromatographic processes

A dissertation submitted to
ETH ZURICH

for the degree of
DOCTOR OF SCIENCES

presented by

CRISTIAN GROSSMANN

Dipl. Chem. Ing. ETH
ETH Zurich
born 28.11.1981
citizen of Aarburg, AG, Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Manfred Morari, examiner
Prof. Dr. Marco Mazzotti, co-examiner
Prof. Dr. Massimo Morbidelli, co-examiner

2009

Abstract

The manufacturing and downstream processing of single enantiomer drugs and therapeutic biopharmaceuticals requires advanced separation and purification techniques in order to meet the stringent requirements imposed by the regulatory agencies such as the Food and Drug Administration (FDA) or the European Medicines Agency (EMA). Multi-column chromatographic processes, like simulated moving bed (SMB) and multi-column solvent gradient purification (MCSGP) processes, have attracted interest in the fields of fine chemicals, pharmaceuticals and biotechnology for this task. Multi-column chromatographic processes can be rapidly and reliably scaled up from drug development to industrial production, a rather important feature in industries where time-to-market is crucial.

However, optimal operation of multi-column chromatographic processes is still an open and challenging issue. This is because of the uncertainty involved in determining the physical data that is used in the process models. The models describing the dynamics of such processes are rather complex, due to their cyclic and hybrid nature, with inlet/outlet port switching, strong nonlinearities and delays. The full economic potential of the multi-column chromatographic processes can be realized by using a feedback control scheme that will guarantee the fulfilment of product constraints while respecting process limitations in the face of uncertainty. The current work deals with different aspects of the optimization and control of multi-column chromatographic processes.

The main contributions made by this thesis can be put into three categories: (1) Systematic methods to build reduced order linear models. (2) Application of optimizing model predictive control to multi-column chromatographic processes. (3) Development and implementation of online monitoring techniques for chiral SMB separations and experimental work to validate the control concepts for the SMB process.

(1) Systematic methods to build reduced order linear models: This thesis proposes a 'cycle to cycle' optimizing control scheme based on linear model predictive control (MPC). A fundamental part of this approach is the linear dynamical model that describes the evolution of the process on a cycle to cycle basis.

Two different approaches to build the linear models are presented. The first is a modeling framework that describes multi-column chromatographic processes with nonlinear and hybrid first principle models that can be cast in a general formulation. This formulation is then simplified in a number of steps that yield a reduced order linear model that captures the most important features of the process. These reduced order linear models are then used in the MPC formulation effectively.

The second approach is a system identification method developed in the course of this thesis that can be used to build linear dynamical models of low order from input/output data. The system identification method, called NucID, is shown to be superior to common system identification techniques when applied to sets of data with missing entries, which is often the case in the process industry. The NucID method allows one to build reduced order models from data sets with missing entries or identification experiments, where the outputs do not have to be sampled as frequently as the inputs can be changed. This will lower the cost and waste of the products during the identification experiment.

(2) Application of optimizing model predictive control to multi-column chromatographic processes: The cycle to cycle controller was implemented for the MCSGP process and its performance was assessed through simulations on a virtual MCSGP plant. Two different mixtures to be separated were considered: an antibody variant separation case taken from the literature and a peptide mixture separation case as an industrial example. The controller was able to fulfill the purity requirements while increasing the productivity of the process with respect to the current practice reported in literature. This represents the first automatic control scheme developed for the MCSGP process.

The performance of the cycle to cycle controller for the SMB process was assessed both through simulation studies and experiments. The simulations evaluate the performance of the controller under a wide range of nonlinear chromatographic conditions described by the generalized Langmuir isotherms. The results showed that even without the knowledge of the underlying nonlinear adsorption behavior, it is possible to operate an SMB at maximum productivity while fulfilling purity constraints by using the cycle to cycle control schemes. This is a major breakthrough since the time consuming task of determining the complete adsorption isotherm of a new mixture to be separated becomes redundant.

The simulation studies also showed that the cycle to cycle controller can effectively use the five degrees of freedom of the SMB unit, i.e the four sectional flow rates and the switch time, as manipulated variables in order to further increase the productivity of the process.

In the case of chiral SMB separations it can be advantageous to combine

different monitoring techniques to get a better control performance. This thesis proposes also a multi-rate control scheme that extends the capability of the cycle to cycle controller to make use of additional measurements that may work at widely varying time scales, e.g. HPLC analysis and UV detectors. Its performance was assessed through simulations on the chiral separation of the guaifenesin enantiomers. The biggest advantage of this approach is demonstrated by the results: it is possible to detect regeneration problems of the liquid and solid phase in the SMB process, which cannot be done with average concentration measurements alone.

(3) Development and implementation of online monitoring techniques for chiral SMB separations and experimental work to validate the control concepts for the SMB process: Experimental implementation of the cycle to cycle controller has been carried out for achiral (mixture of uridine and guanosine) and chiral (a mixture of Guaifenesin enantiomers) separations in an eight-column laboratory scale SMB unit. The experimental runs were designed to challenge the performance of the controller under linear and nonlinear chromatographic conditions, with uncertainties in the system and major disturbances to be rejected. The controller was able to fulfill the purity constraints while maximizing the productivity in the wide variety of experiments and scenarios that were investigated.

In the frame of the chiral SMB separations two different monitoring techniques were developed and implemented. The first technique combines a UV detector and a polarimeter that measure the absorbance of UV light and the rotation angle of polarized light, respectively. Even though the controller fulfilled the purity constraints within the experimental accuracy relying on this monitoring technique, the performance of the controller was hindered by the low accuracy of the polarimeter. Therefore, a further analytical technique was developed and implemented. The second monitoring technique was an HPLC online monitoring system to analyze the average concentration of the product streams from cycle to cycle. This monitoring system overcomes the limitations imposed by optical detectors to monitor the concentrations of chiral species. Its accuracy and reliability are superior to the previous monitoring technique and are entirely satisfactory. The HPLC monitoring system represents a valuable contribution to monitor and control SMB separations, especially in the frame of the cycle to cycle optimizing controller.

The experimental and simulation results presented in this thesis clearly validate the most valuable asset of the SMB cycle to cycle controller: the controller can deliver the specified purities and maximize the productivity even if the isotherm governing the separation is unknown and despite disturbances in the SMB unit. The time consuming task of determining the complete adsorption isotherm of a

new mixture to be separated becomes redundant. The controller and the approach presented in this thesis offer a fast and reliable way to set up chiral SMB separations in a shorter time.

Zusammenfassung

Die Herstellung und Weiterverarbeitung von chiralen Medikamenten und therapeutischen Biopharmazeutika erfordert fortgeschrittene Trennung und Aufreinigungstechniken, um die strengen Spezifikationen zu erfüllen, die von den Regulierungsbehörden, wie der Food and Drug Administration (FDA) oder der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) auferlegt werden. Mehr-Kolonnen chromatographische Prozesse, wie Simulated Moving Bed (SMB) Chromatographie und Multi-column solvent gradient purification (MCSGP) Prozesse haben das Interesse im Bereich der Feinchemie, Pharma- und Biotechnologie für diese Aufgabe geweckt. Mehr-Kolonnen chromatographische Prozesse können in sämtlichen Massstäben angewendet werden. Aus diesem Grund gilt Chromatographie als gute Wahl zur Entwicklung neuer Medikamente, da es in der Pharmaindustrie von entscheidender Bedeutung ist, dass die Produkte schnellstmöglich auf dem Markt gebracht werden können.

Der optimale Betrieb von Mehr-Kolonnen chromatographischen Prozessen ist noch eine offene Frage und Herausforderung. Dies vor allem aufgrund der Unsicherheiten bei der Bestimmung der physikalischen Daten, die in den Prozess-Modelle zur Optimierung verwendet werden. Die Modelle zur Beschreibung der Dynamik dieser Prozesse sind sehr komplex. Die Modelle sind zyklisch und hybrid, mit starke Nichtlinearitäten und Verzögerungen. Das wirtschaftlichen Potenzial der Mehr-Kolonnen chromatographischen Prozesse kann durch die Benutzung angemessener Ansätze zur Regelung erschlossen werden. Diese Arbeit befasst sich mit der optimierenden Regelung von Mehr-Kolonnen chromatographischen Prozessen.

Diese Arbeit schlägt eine cycle to cycle optimierende Regelung vor, welche auf einem linear Model predictive Controller (MPC) basiert ist. Ein wesentlicher Teil dieses Konzepts ist das lineare dynamische Modell zur Beschreibung der zeitlichen Entwicklung des Prozesses. Zwei verschiedene Ansätze für den Aufbau solcher linearen Modelle werden vorgestellt. Der erste Ansatz ist ein Modellierungsrahmen zur Beschreibung der Mehr-Kolonnen chromatographischen Prozesse mit voller Ordnung, einem nichtlinearen, hybrides Modell, das auf Grundprinzipien basiert ist. Diese Modelle werden in eine allgemeine Formulierung gebracht. Diese Formulierung wird dann vereinfacht in einer Reihe von Schritten, um ein lineares

Modell reduzierter Ordnung zu erstellen, das im MPC benutzt werden kann.

Der zweite Ansatz ist eine System-Identifikationsmethode, dass in dieser Thesis entwickelt worden ist, um lineare dynamische Modelle geringer Ordnung aus Input / Output-Daten zu bilden. Die System- Identifikationsmethode, NucID genannt, zeigt eine bessere Leistung als gewöhnliche System-Identifikationsmethoden, wenn es sich um Datensätze mit fehlenden Angaben handelt, wie es normalerweise der Fall in der Prozessindustrie ist. Die NucID Methode ermöglicht auch Modelle reduzierter Ordnung aus Identifizierungsexperimenten zu erstellen, in denen die Ausgänge nicht so oft wie die Eingänge abgetastet werden können. Dies erniedrigt die Kosten und Abfälle der Produkte während Identifizierungsexperimente.

Der cycle to cycle Regler wurde für den MCSGP Prozess implementiert. Seine Leistung wurde durch Simulationen auf einer virtuellen MCSGP Anlage bemessen. Zwei verschiedene, zu trennende Mischungen wurden berücksichtigt: eine Antikörper Varianten Trennung aus der Literatur und eine Mischung von Peptiden als industrielles Beispiel. Der Regler ist in der Lage, die Reinheiten zu erfüllen und gleichzeitig die Produktivität des Prozesses zu maximieren. Die Leistung des Reglers ist in der Simulation zufrieden stellend, es gibt aber immer noch eine Lücke zu füllen, nämlich die experimentellen Umsetzung.

Der cycle to cycle Regler wurde für den SMB Prozess implementiert und durch Simulationen und experimentelle Arbeiten studiert. Die Simulationen bewerten die Leistung des cycle to cycle Reglers über ein breites Spektrum von linearen und nichtlinearen chromatographischen Bedingungen, die von der generalisierten Langmuir Isotherme beschrieben werden können. Die Ergebnisse zeigten, dass es auch ohne die Kenntnis des zugrunde liegenden nichtlinearen Adsorptionsverhalten möglich ist, mit dem cycle to cycle Regler den Betrieb eines SMB Prozesses bei maximaler Produktivität und unter Erfüllung der Reinheitsspezifikationen zu erreichen. Die Simulationenstudien zeigten auch, dass der Regler die vier Flussraten und die Switchzeit vom SMB Prozess effektiv als Eingangsgrößen benutzen kann. Dies erlaubt eine zusätzliche Steigerung der Produktivität.

Die Effektivität des cycle to cycle Reglers wurde experimentell für chirale und achirale Trennungen bestätigt. Die Experimente sollten die Leistung des Reglers unter linearen und nichtlinearen chromatographische Bedingungen testen. Als achirale Trennung wurde in einer SMB mit acht Kolonnen und vier Sektionen die Separation einer binären Mischung von Nukleosiden (Uridin und Guanosine) durchgeführt. Als online Überwachungssystem wurden UV-Detektoren verwendet. Dies erlaubte es sehr genaue Messungen der durchschnittlichen Konzentration der Produktströme zu machen. Der cycle to cycle Regler erreichte einen Betrieb des SMB Prozesses mit maximaler Produktivität und unter Erfüllung der Rein-

heitsspezifikationen.

Im Rahmen der SMB chiralen Trennungen wurde eine razemische Mischung aus die Guaifenesin Enantiomeren betrachtet. Im Laufe der Experimente wurden zwei verschiedenen Überwachungstechniken entwickelt, die mit dem Regler getestet worden sind. Die erste Technik kombiniert einen UV-Detektor und ein Polarimeter, dass die Absorption von UV-Licht bzw. den Rotationswinkel von polarisiertem Licht misst. Eine erhebliche Arbeit musste investiert werden, um die Beschränkungen des Polarimeters umzugehen. Der Regler erfüllte die Reinheitsspezifikationen innerhalb der experimentellen Genauigkeit, aber seine Leistung wurde durch die geringe Genauigkeit des Polarimeters behindert. Die zweite Technik war ein HPLC online Überwachungssystem um die durchschnittliche Konzentration der Produktströme in jedem Zyklus zu messen. Das HPLC online Überwachungssystem überwindet die Grenzen, die durch optische Sensoren gesetzt werden. Die Genauigkeit und Zuverlässigkeit sind sehr zufriedenstellend und der Regler konnte eine gute Leistung erbringen, um einen Betrieb des SMB Prozesses mit maximaler Produktivität und unter Erfüllung der Reinheitsspezifikationen zu erreichen. Das HPLC online Überwachungssystem stellt einen wertvollen Beitrag zur Überwachung und Regelung der SMB Prozesse, insbesondere im Rahmen der cycle to cycle optimierende Regelung.

Im Fall von chiralen Trennungen kann es von Vorteil sein, die Kombination verschiedener Überwachungstechniken zu kombinieren um eine bessere Leistung des Reglers zu erreichen. Diese Arbeit stellt einen Multi-Takt Regler vor, der die Fähigkeit hat, zusätzliche Messungen zu nutzen, die auf sehr unterschiedlichen Zeitskalen abgetastet werden können, z.B. HPLC-Analyse und UV-Detektoren. Der Multi-Takt Regler basiert auf Modell-prädiktiver Regelung und erfordert ein lineares Modell. Das Multi -Takt lineare Modell für den Regler wurde aus der allgemeinen Modellformulierung für Mehr-Kolonnen chromatographische Prozesse gebildet und auf das SMB-Prozess implementiert. Seine Leistung wurde durch Simulationen mit der chiralen Trennung der Guaifenesin Enantiomere getestet. Der grösste Vorteil dieses Ansatzes ist, dass es möglich ist Regenerationsprobleme der flüssigen und der festen Phase im SMB-Prozess zu erkennen, was aus der durchschnittlichen Konzentrationsmessungen allein nicht möglich ist.

Die Simulationen und experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit validieren deutlich den wertvollsten Vorteil des SMB cycle to cycle Reglers: Der Regler kann die angegebenen Reinheiten erbringen und Produktivität steigern, auch wenn die betrachtete Trennung durch eine unbekannt nichtlineare Adsorptionisotherme charakterisiert wird. Dies ist ein entscheidender Durchbruch, da die zeitaufwändige Aufgabe der Feststellung der vollständigen Adsorptionisotherme einer neuen Mis-

chung damit überflüssig wird. Der vorgestellte Regler und die Vorgehensweise zur Modelbildung in dieser Arbeit bieten eine schnelle und zuverlässige Art und Weise, SMB chirale Trennungen innert kürzester Zeit zu optimieren.