



Doctoral Thesis

Model-Based Design and Description of Chromatographic Processes

Author(s):

Khalaf, Rushd

Publication Date:

2016

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010636839> →

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. 23285

Model-Based Design and Description of Chromatographic Processes

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Rushd Khalaf

Bachelor of Engineering, University of McGill, Canada

Master of Science, ETH Zurich, Switzerland

Born September 03, 1988

Citizen of:

Canada and Lebanon

Accepted on the recommendation of:

Prof. Dr. Massimo Morbidelli, examiner

Prof. Dr., Andrew DeMello, co-examiner

Dr. Alessandro Butté, co-examiner

2016

Abstract

Column chromatography is the method of choice for the purification of bio-pharmaceuticals. Due to the different types available, and to the gentleness of its operation, chromatography is an indispensable tool for almost all biopharmaceutical industrial production processes. Despite this importance, a very limited amount of work has been done to describe chromatographic processes mechanistically, and in detail. Furthermore, an even smaller effort has been put into designing these processes with mechanistic knowledge.

Traditionally, chromatography is designed using trial and error methods. This is due to the lack of understanding of the interactions between the injected analytes and the stationary phase. In fact, the non-linear nature of chromatography lends itself to difficulties in describing its behavior. Complex feeds and a multitude of process parameters to define further compounds this difficulty. However, recent advances in the mathematical modeling of chromatographic processes have made model-based description and design an interesting tool.

Model-based tools use two distinct sets of equations to simulate chromatographic behavior of analytes. The first, the mass balance equations, define the conservation of mass along the column. The second, the isotherm, defines the thermodynamics of adsorption onto the chromatographic phase. In essence, the different model parameters are first measured, then the model is used to simulate the process. This imparts great advantages on model-based design: first, the experiments used for parameterizing the model are well defined, and require less raw material. Second, the design is done *in silico*, which requires less time, and no raw materials. This also means that extremely large sets of simulated chromatograms can be generated in the time it takes to run a single experiment. Finally, model-based design is a knowledge-based tool. In order to run the simulations, the adsorption and mass transfer mechanisms must be known and understood.

In this work, model based tools are applied to a variety of chromatographic techniques. These tools are used to describe, design and optimize mixed mode, reversed phase and ion exchange chromatography processes. These are built to provide a maximum amount of information while minimizing the amount of experiments that need to be run. In particular, the ability of these tools to be effective in their descriptive and design power is emphasized in throughout this thesis.

Résumé

La chromatographie de colonne est la méthode de choix pour la purification de composés biopharmaceutiques. Grâce aux différents types disponibles, et à la douceur de son opération, la chromatographie est un outil indispensable pour presque tous les procédés industriels de production biopharmaceutique. Malgré cette importance, très peu de travail a été accompli sur la description mécanistique, et en détails, de procédés chromatographiques. De plus, un effort encore plus petit a été investi dans le développement de ces procédés en utilisant des connaissances mécanistiques.

Traditionnellement, la chromatographie est développée de manière empirique et expérimentale. Ceci est dû au manque de savoir concernant les interactions entre les analytes injectés et la phase stationnaire. En effet, la nature non-linéaire de la chromatographie contribue à la difficulté d'en décrire son comportement. Des solutions d'injections complexes et une multitude de paramètres de procédé à définir contribuent aussi à cette difficulté. Cependant, de récentes avancées dans la description mathématique de procédés chromatographiques ont rendu l'utilisation d'outils de modélisation très intéressante.

Les outils de modélisations utilisent deux séries d'équations distinctes pour simuler le comportement chromatographique de divers analytes. La première, les équations de bilan de masse, définissent la conservation de masse autour de la colonne. La deuxième, l'isotherme, définit la thermodynamique d'adsorption sur la phase chromatographique. Les différents paramètres des modèles sont d'abord mesurés, puis le modèle est utilisé pour simuler le procédé. Cela attribue plusieurs avantages de taille au développement utilisant des outils de modélisations: premièrement, les expériences de calibrations sont bien définies, et utilisent moins de matériel brut. Deuxièmement, le développement est fait *in silico*, ce qui requiert moins de temps, et aucun matériel brut. Cela veut aussi dire qu'un très grand nombre de simulations peut être généré dans le temps qu'il faut pour réaliser une seule expérience. Finalement, utiliser des outils de modélisations est une méthode basée dans le savoir. Pour pouvoir faire des simulations, il faut savoir et comprendre les mécanismes d'absorption et de transfert de masse.

Dans ce travail, des outils de modélisation sont appliqués à une variété de techniques chromatographiques. Ces outils sont utilisés pour décrire, développer, et optimiser des procédés de chromatographie multimodale, en phase inverse, et en échange d'ions. Ces outils

sont construit pour générer un maximum d'information tout en minimisant l'effort expérimental requis. En particulier, la capacité de ces outils d'être efficaces dans leurs pouvoirs de description et de développement est soulignée à travers cette thèse.