



Doctoral Thesis

Design and operation of simulated moving bed processes for fine chemical and pharmaceutical separations

Author(s):

Abel, Stefanie

Publication Date:

2004

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004726129> →

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. 15504

**DESIGN AND OPERATION OF SIMULATED MOVING
BED PROCESSES FOR FINE CHEMICAL AND
PHARMACEUTICAL SEPARATIONS**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
DOCTOR OF TECHNICAL SCIENCES

presented by
STEFANIE ABEL
Dipl. Chem.-Ing.
born on May 10th, 1973
Citizen of Germany

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. M. Mazzotti (ETH Zurich), examiner
Prof. Dr. M. Morbidelli (ETH Zurich), co-examiner
Prof. Dr. M. Morari (ETH Zurich), co-examiner

Zurich 2004

Zusammenfassung

Aufgrund von immer strengeren Auflagen und ökologischen Bedenken geht der Trend in der Lebensmittelindustrie, der agrochemischen und pharmazeutischen Industrie sowie im Bereich der Biotechnologie immer stärker in Richtung hochreiner Produkte und rückstandsfreier Prozessführung. Diese Entwicklung fordert neue Technologien, insbesondere für Trennprozesse, die, sobald sie eingeführt sind, auch besser gesteuert werden können. Die präparative Chromatographie, insbesondere die Simulated Moving Bed (SMB) Technologie, wurde als Trenn- und Aufreinigungsprozess in den oben genannten Industriezweigen immer bedeutender. Dies ist auf die hohe Flexibilität und Effizienz sowie den hohen Reinheitsgrad der Produkte, der mit dieser Technologie erreicht werden kann, zurückzuführen. Heutzutage wird die SMB Technologie in diesen Industriezweigen bevorzugt für schwierige Trennaufgaben angewandt wie zum Beispiel die Trennung von Enantiomeren. Sie ist auch interessant für komplexe Trennaufgaben wie der Trennung von Bio-Molekülen oder von Naturstoffen, die aus mehreren schwer charakterisierbaren Komponenten bestehen. Daher gibt es zur Zeit eine grosse Zahl von möglichen Anwendungen der SMB Technologie im kleinen Massstab, die ein neues SMB Schema fordern, das die Flexibilität und Vielseitigkeit dieser Technologie ausnutzt. Für die sachgerechte Eingliederung von SMBs in die Produktion ist es wichtig, dass robusten Regelungsprozesse angewendet werden können. Dieser Aspekt der Prozesssteuerung muss angegangen werden. SMBs bestehen aus mehreren chromatographischen Kolonnen mit Zu- und Abläufen, deren Position im Kolonnen-Karusell periodisch weitergeschaltet wird. Daher erreichen SMBs nur einen zyklischen Stationärzustand, bei dem die Gemischzusammensetzungen sich periodisch ändern und haben eine nicht-lineare Dynamik mit Totzeiten und benötigen eine langwierige Analysetechnik für die Qualitätskontrolle der Produkte. Diese Eigenschaften stellen eine Herausforderung sowohl für die SMB Prozesstechnik als auch für die Regelung dar.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Bandbreite der Anwendungsgebiete für SMB Technologie zu erweitern. Dabei sollen nicht nur chirale Trennungen, sondern auch Mehrkomponententrennungen in mehrere Fraktionen berücksichtigt werden, wie z.B. die Trennung von Bio-Produkten. In diesem Zusammenhang wurden zwei neue SMB Schemata realisiert: das SMB mit Lösungsmittelgradient (SG-SMB) und die SMB Trennung in drei Fraktionen (3F-SMB). Darüber hinaus wurde die Möglichkeit der Kombination von SMB und Kristallisation betrachtet. Um ein Werkzeug für die sachgerechte Implementierung von

SMBs in Produktionsabläufe zur Verfügung stellen zu können, wurde ein optimierendes Regelungsschema für SMBs entwickelt und getestet. Diese technischen Neuerungen die in dieser Arbeit untersucht wurden, werden im Folgenden kurz beschrieben:

- Bei einem SMB mit Lösungsmittelgradient (SG-SMB) besteht die mobile Phase aus einer Mischung von zwei oder mehr Lösungsmitteln. Das SG-SMB strebt eine Verbesserung der Trennleistung an, indem ein Gradient in der Lösungsmittelzusammensetzung, im Gegensatz zu dem ursprünglichen isokratischen SMB Konzept, angewendet wird. Verschiedenen Zusammensetzungen der mobilen Phase entsprechen unterschiedliche Rückhaltezeiten für die adsorbierten Stoffe, was durch unterschiedliche Adsorptionsisothermen charakterisiert werden kann. In dieser Arbeit wird eine SMB Anlage untersucht, bei der Lösungsmittelmischungen mit zwei verschiedenen Zusammensetzungen jeweils am Feed- und am Lösungsmittelzulauf zugegeben werden. Dadurch stellen sich zwei verschiedene Zusammensetzungen der mobilen Phase jeweils in den ersten und den letzten beiden Abschnitten der Anlage ein. Um diesen Prozess zu optimieren wurden die Kriterien für die Auslegung von SMBs mit linearen und nicht-linearen Isothermen gemäss der Gleichgewichtstheorie für diesen Prozess-Modus erweitert. Es wird gezeigt wie der Bereich vollständiger Trennung hergeleitet werden kann und wie die optimalen Betriebsparameter gefunden werden können. Schlussendlich wird der SG-SMB Modus mit dem isokratischen Modus bezüglich Produktivität und Lösungsmittelverbrauch verglichen und Versuchsergebnisse werden gezeigt.
- Eine SMB Anlage in kleinem Massstab wurde als eine Modifizierung einer kommerziellen ÄKTATM explorer Anlage entwickelt und für die Trennung von verschiedenen Mischungen von Nukleosiden verwendet. Sowohl eine Trennung in zwei Fraktionen wie auch in drei Fraktionen wurde durchgeführt. Letztere wurde durch die Anwendung einer neuen SMB Konfiguration bzw. Betriebs-Modus (3F-SMB) ermöglicht. Experimente demonstrieren die Durchführbarkeit der 3F-SMB Trennung und bestätigen die prognostizierten Tendenzen die aus dem Adsorptionsverhalten der aufzutrennenden Komponenten hergeleitet wurden.
- Die Kombination von SMB und Kristallisation wird anhand einer Fallstudie für die Trennung der Enantiomere der Trögerschen Base untersucht. Es ist bekannt, dass die Produktivität einer SMB-Trennung mit steigender Reinheitsanforderung absinkt. Das Ziel des kombinierten Prozesses ist es die Gesamtproduktivität zu erhöhen, und zwar durch die Anreicherung der beiden Fraktionen durch SMB bis zu einer bestimmten Reinheit,

welche niedriger ist als gefordert, und anschliessender Aufreinigung durch den billigeren Kristallisationsprozess. [1]. In dieser Fallstudie konnte festgestellt werden, dass für das gewählte System tatsächlich eine Verbesserung erzielt werden kann, welche stark von der gewählten Reinheitsgrad im SMB Schritt abhängt [2, 3].

- Es wird eine neue optimierende adaptive Regelungsstrategie für SMBs vorgeschlagen: ein linearisiertes Prozess-Modell mit reduzierter Ordnung, das die periodische Natur des Prozesses widerspiegelt, wird für die Optimierung und Regelung verwendet. Die Stellgrössen sind dabei die vier internen Durchflussraten, welche über die externen Flussraten kontrolliert werden können. Der Prozess-Output besteht aus den Raffinat- und Extrakt-Konzentrationen, woraus die Ausbeute und die Reinheit der Produkte direkt bestimmt werden kann. Die Konzentrationsmessungen von Extrakt und Raffinat werden zusammen mit einem Kalman Filter als Feedback Information verwendet um Ungenauigkeiten des Prozess-Modells auszugleichen und um Prozess-Störungen zu bewältigen. Die Einschätzung des Anlagenstandes, die der Kalman Filter berechnet, wird für eine mehrstufige Vorhersage der Produktkonzentrationen verwendet. Diese dienen als Basis für die Berechnung der optimalen Anpassungen der Input-Parameter bzw. der internen Durchflussraten, die die Produktivität maximieren und den Lösungsmittelverbrauch minimieren, abhängig von einer festgelegten Mindestreinheit der Produkte. Die Realisierung dieses Konzepts wird diskutiert und die Implementierung mit einem simulierten 8-Säulen-SMB wird bewertet. Es wird gezeigt, wie die optimierende Regelungsstrategie es ermöglicht die SMB Anlage bei optimalen ökonomischen Bedingungen zu betreiben und wie sie mögliche Prozess-Störungen und Ungenauigkeiten des Prozess-Modells bewältigt.

Dieser Teil der Arbeit ist das Ergebnis einer Zusammenarbeit mit einem weiterer Doktorand, Gültekin Erdem (Prof. M. Morari), in einem Gemeinschaftsprojekt dreier ETH Institute: Prof. M. Mazzotti (Institut für Verfahrenstechnik), Prof. M. Morbidelli (Institut für Chemie- und Bio-Ingenieurwissenschaften) und Prof. M. Morari (Institut für Automatik).

Abstract

The evolution of food, agrochemical, pharmaceutical and biotechnology industries is clearly moving towards purer products and cleaner processes, due to stricter regulations and growing environmental concerns. This trend calls for better technologies, particularly separation process technologies, which are better controlled once implemented. Preparative chromatography, particularly using SMBs, has been increasing its importance as a separation and purification process in the above mentioned industries, since it is flexible, energy efficient and achieves high purity performance. Nowadays, the SMB technology is adopted in these industries for difficult applications, such as the resolution of enantiomers, and it is considered attractive for complex separation tasks, such as bio-separations or separation of natural compounds involving a number of difficult-to-characterize compounds. Therefore, there are now a large number of potential small-scale applications of the SMB technology that call for a new SMB paradigm, which exploits the flexibility and versatility of the technology. Proper implementation of SMBs in production will require the application of robust control techniques. The issue of process control under uncertainties has to be addressed. SMBs are constituted of several chromatographic columns with inlets and outlets, whose position within the column carousel switches periodically. Therefore SMBs reach only a cyclic steady state, where compositions change periodically and exhibit nonlinear dynamics with dead-times and lengthy analytic techniques for product quality assessment. These features pose fundamental questions and challenges on both SMB technology and control theory.

The aim of this work is to broaden the range of SMB applications and include not only chiral separations but also multi-component multi-fraction separations, e.g. bio-separations. In this context two new SMB paradigms have been realized, i.e. the solvent gradient SMB (SG-SMB) and the three fraction SMB (3F-SMB). Furthermore, the possibility of combining SMB and crystallization is considered and in order to provide a tool to implement the SMB process properly in production, an optimizing control scheme for SMBs has been developed and tested. These technical innovations investigated in this work are described briefly below:

- In the solvent gradient mode (SG-SMB) the mobile phase consists of a mixture of two or more solvents. The SG-SMB aims at further improving separation performance by applying a gradient in solvent composition in contrast to the original isocratic SMB concept. To different mobile phase compositions corresponds a different retention behavior of the solutes, i.e. different adsorption isotherms. In this work a SMB unit is studied with solvent mixtures of two different compositions entering the unit at the feed and desorbent inlet ports, respectively. Thereby two different mobile phase compositions are established in sections 1 and 2, and sections 3 and 4, respectively. To optimize this process the equilibrium theory design criteria for SMB separations with linear and nonlinear isotherms are extended to describe this operation mode. It is shown how the region of separation is derived and how the optimal operating conditions can be found. Finally the solvent gradient mode is compared with the isocratic mode in terms of productivity and solvent consumption and experimental results are shown.
- A desktop SMB unit developed as a modification of the commercial ÄKTA™-explorer working platform has been utilized for the separation of different mixtures

of nucleosides. Both two fraction and three fraction SMB separations have been carried out, the latter made possible by the adoption of a new SMB configuration and operating mode (three fraction SMB, 3F-SMB, operation). Experiments demonstrate the feasibility of the 3F-SMB operation, and confirm the trends predicted based on considerations about retention of the components to be separated along the unit.

- The combination of SMB and cristallization is investigated in a case study for the separation of the enantiomers of Troger's base. It is well known that the productivity of an SMB separation decreases with increasing purity constraint. The goal of the combined process is to increase the overall productivity by enriching the two fractions by SMB up to a certain purity, which is lower than the target purity, and complete the purification by a cristallization step, which is usually cheaper than SMB [1]. It was found that an improvement for the chosen system is indeed possible, and it strongly depends on the chosen purity limit for the SMB process [2, 3].

- A new optimization based adaptive control strategy for the SMB is proposed: A linearized reduced order model, which accounts for the periodic nature of the SMB process is used for the optimization and control purposes. The manipulated variables are the four internal flow rates, which can be controlled via external flows. The outputs of the process include the raffinate and extract concentrations, from which the product yield and purities can be determined directly. Concentration measurements at the raffinate and extract outlets are used as the feedback information together with a Kalman filter to remove model errors and to handle disturbances. The state estimate from the Kalman filter is then used for the multi-step prediction of the outlet concentrations. These serve as the basis for the calculation of the optimal input adjustments, which maximize the productivity and minimize the desorbent consumption subject to constraints on product purities. The realization of this concept is discussed and the implementation on a virtual eight column SMB platform is assessed. It is shown how the optimizing control strategy enables to run the SMB plant at its economical optimal conditions and how it handles possible disturbances and model uncertainties.

This part of the work is the outcome of a collaboration with another Ph.D. student, Gültekin Erdem (Prof. M. Morari), in a joined project involving three institutes at ETH, i.e. Prof. M. Mazzotti (Institute of Process Engineering), Prof. M. Morbidelli (Institute for Chemical and Bio-Engineering) and Prof. M. Morari (Automatic Control Laboratory).