ETH zürich

ETH Library

Control of simulated moving beds and advanced multi-column processes for chiral separations

Doctoral Thesis

Author(s):
Langel, Christian

Publication date:
2010

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-006103267

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. 18937

CONTROL OF SIMULATED MOVING BEDS AND ADVANCED MULTI-COLUMN PROCESSES FOR CHIRAL SEPARATIONS

Dissertation submitted to the

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

Christian Langel

Chemical Engineer, TU Munich

born on November 16th, 1979

Citizen of Germany

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Marco Mazzotti (ETH Zurich), examiner
Prof. Dr. Massimo Morbidelli (Politecnico di Milano), co-examiner
Dr. Stefanie Abel (Carbogen-Amcis), co-examiner

Zurich 2010

Abstract

The production of single enatiomer drugs requires advanced separation techniques to meet the strict regulations on the purity requirements dictated by regulatory agencies such as the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMEA). Over the last years multi-column chromatographic processes, like simulated moving bed (SMB), have become a well established technique for the separation of fine chemicals and production of single enantiomer drugs. This is especially true for the purification of species characterized by low selectivities, i.e. difficult to separate, such as chiral molecules for single enantiomer drug development. There are two striking advantages of the SMB technology. Firstly, compared to batch chromatography, it has a higher productivity and lower solvent consumption, which results in lower production costs. Secondly, and even more important in pharmaceutical industry, SMB separation processes can be rapidly and reliably scaled up from drug development to industrial production scale, a very important feature in an industry where time to market is very crucial. However, when operating small scale SMB units the extra-column dead volume might become comparable to the column volume and one has to consider its effect on the separation performance of the unit.

This thesis presents guidelines and rules to calculate the extra-column dead volume for the different sections of an SMB unit and it is demonstrated how to account for it in the calculation of the operating parameters. The rules are validated through detailed simulations and experiments, separating a racemic mixture of an Allene into its pure enantiomers.

In production scale SMB units the effect of extra-column dead volume can be neglected. Nevertheless, the full exploitation of the economic advantages of SMB units is still an open issue due to the uncertainties about the physical properties of the mixture to be separated. Therefore, in operational practice, SMB units are most often operated conservatively to guarantee the purity specifications enforced by the regulatory agencies.

To address this issue different control schemes have been proposed in literature but in general the presented concepts depend on the availability of accurate physical data about the mixture to be separated, i.e. the complete adsorption isotherm. Obtaining these data can be a time consuming task which is in conflict with realizing a short time to market. This limitation was overcome by the 'cycle to cycle' control concept developed at ETH Zurich, which requires only minimal information about the system to be separated, namely the Henry constants of the compound to be separated and the average overall void fraction of the columns installed in the SMB unit. The proposed control concept is based on linear model predictive control (MPC) and was implemented experimentally for the separation of guaifenesin enantiomers making use of optical detectors, i.e. polarimeter, UV detector, to determine the feedback information required by the controller. The performance of the controller depends directly on the accuracy of the feedback information from the plant and it was found that the measurements of the polarimeter are greatly affected by pressure fluctuations in the measuring cell and by impurities in the system.

Therefore, one of the aims of this thesis was to develop a new automated on-line HPLC monitoring system for chiral separations that overcomes the limitations of the old one. The performance of the new monitoring system was successfully tested for the separation of a racemic mixture of guaifenesin enantiomers at low feed concentrations. In a next step for the first time the 'cycle to cycle' optimizing controller was experimentally applied for a nonlinear chiral separation of guaifenesin enantiomers, i.e. at high feed concentrations. To benchmark the performance of our controller various case studies were carried out ranging from pump disturbances to changes in the feed mixture during an ongoing separation experiment. The experimental results clearly validate the most valuable asset of the 'cycle to cycle' controller: the controller can meet the product specifications and improve the separation performance with the knowledge of the linear adsorption behavior only, even if the separation at stake is governed by an unknown nonlinear adsorption isotherm. This is an important achievement since it is well known that the productivity of an SMB unit increases with the total feed concentration and therefore, this

regime is the most interesting one for industry, particularly for pharmaceutical applications and chiral separations. Moreover, the time consuming task of determining the complete adsorption isotherm for a new separation problem becomes unnecessary which helps to realize a short time to market. The 'cycle to cycle' controller together with the new automated on-line HPLC monitoring system offer a fast and reliable way to set up new chiral SMB separation. To demonstrate this important feature of our control concept the separation of a new compound was carried out, namely the separation of Troeger's Base enantiomers on the stationary phase CHIRALPAK^{TM} AD using pure ethanol as mobile phase. It is shown that the proposed control concept is simple enough to be implemented quickly and reliably for a new separation campaign.

Another direction in the research field of advanced multi-column chromatographic processes aims at developing modified SMB schemes to improve the separation performance yet guaranteeing the specified purity specifications. One of these modifications is presented in this thesis, the intermittent simulated moving bed (I-SMB) process. This process is based on intermittent feed and product withdrawal and was first patented by the Nippon Rensui company under the name improved SMB (ISMB) process. This thesis presents the principle of the I-SMB process, the design criteria in the frame of the triangle theory, and the successful experimental implementation for the separation of the chiral compound (RS,RS)-2-(2,4-difluorophenyl)butane-1,2,3-triol, an important intermediate in the production of different antifungal drugs.

Zusammenfassung

Die Herstellung von chiralen Medikamenten erfordert fortschrittliche Trenn- und Aufreinigungstechniken, um die strengen Anforderungen an die Reinheit der Produkte zu erfüllen, die von Regulierungsbehörden wie der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMEA) vorgeschrieben werden. In den letzten Jahren haben sich Mehr-Kolonnen chromatographische Verfahren, wie Simulated Moving Bed (SMB) Chromatographie, für die Trennung von Feinchemikalien und die Herstellung von Medikamenten die nur eines der beiden Enantiomere enthalten dürfen durchgesetzt. Dies gilt insbesondere für die Trennung von Stoffen die nur eine geringe Selektivität aufweisen, das heisst schwer zu trennen sind, wie zum Beispiel chirale Moleküle. Es gibt zwei markante Vorteile der SMB-Technologie. Erstens, erreicht sie eine höhere Produktivität und niedrigeren Lösungsmittelverbrauch als die Standard Batch-Chromatographie, was zu niedrigeren Produktionskosten führt. Zweitens und noch wichtiger, SMB-Anlagen können schnell und zuverlässig von Labor auf Produktionsgrösse skaliert werden. Dies ist in der pharmazeutischen Industrie von grösster Bedeutung, da die Medikamente schnellstmöglich auf dem Markt zugelassen werden sollen. Wesentlich ist jedoch beim Betrieb von kleinen SMB Anlagen den Effekt des Totvolumens auf die Trennleistung der Anlage zu berücksichtigen.

Diese vorliegende Arbeit präsentiert Leitlinien und Regeln für die Berechnung des Totvolumens in den verschiedenen Sektionen einer SMB-Anlage und es wird gezeigt wie das Totvolumen in der Berechnung der Betriebsparameter berücksichtigt werden muss. Die Regeln wurden durch ausführliche Simulationsstudien und Experimente validiert, wobei ein racemisches Gemisch eines "Allene" in seine beiden reinen Enantiomere getrennt wurde.

In grösseren SMB-Anlagen, wie sie für die Produktionsphase verwendet werden, kann der Effekt des Totvolumens auf die Trennleistung vernachlässigt werden. Trotzdem ist die volle Ausnutzung der wirtschaftlichen Vorteile welche

die SMB Technologie bietet aufgrund der Unsicherheiten bei der Bestimmung der physikalischen Eigenschaften der zu trennenden Mischung immer noch schwierig. Aus diesem Grund werden SMB-Anlagen in der Regel unter konservativen Betriebsbedingungen gefahren um die Produktspezifikationen, die von den Regulierungsbehörden verlangt werden, zu gewährleisten.

Zur Lösung dieses Problemes werden in der Literatur verschiedene Regelkonzepte vorgeschlagen. Diese Konzepte setzen im Allgemeinen die Kenntnis der genauen physikalischen Daten der zu trennenden Komponenten voraus, das heisst das Vorhandensein der vollständigen Adsorptionsisotherme. Da die Bestimmung dieser Daten in der Regel eine zeitraubende Aufgabe ist, führt das zu Problemen der zeitgerechten Markteinführung, welches das primäre Interesse der Industrie ist. Das an der ETH Zurich entwickelte 'cycle to cycle' Regelkonzept bietet hier eine industrieorientierte Lösung an, welche nur minimale Informationen über die zu trennenden Komponenten benötigt, nämlich die Henry-Konstanten der zu trennenden Stoffe und die durchschnittliche Porosität der verwendeten chromatographischen Säulen. Das vorgeschlagene Konzept zur Regelung basiert auf einem sogenannten Linear Model Predictive Controller (MPC) und wurde experimentell für die Trennung von Guaifenesin Enantiomeren getestet. Dabei wurden zur Bestimmung der "feedback information", welche vom Regler benötigt wird, optische Detektoren (Polarimeter und UV-Detektor) verwendet. Die Leistungsfähigkeit des Reglers hängt stark von der Genauigkeit der "feedback information", welche der Regler von der Anlage erhält ab und es wurde festgestellt, dass die Messungen des Polarimeters von Druckschwankungen in der Messzelle und von Verunreinigungen im System stark betroffen sind.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, ein neues automatisches online Überwachungssystem zu entwickeln, welches auf Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) basiert und in der Lage ist, die "feedback information" für den Regler präzise und zuverlässig zu bestimmen und damit die Grenzen des alten Systems überwindet. Die Leistungsfähigkeit des neuen online HPLC Überwachungssystems wurde experimentell getestet indem die Trennung

von Guaifenesin Enantiomeren bei niedrigen Konzentrationen des Feedstromes erfolgreich durchgeführt wurde. In der nächsten Phase des Projektes wurde der 'cycle to cycle' Regler zum ersten Mal für eine nichtlineare chirale Trennung von Guaifenesin Enantiomere eingesetzt, das heisst bei hohen Konzentrationen des Feedstromes. Um die Leistungsfähigkeit unseres Reglers bewerten und beurteilen zu können wurden verschiedene Fallstudien durchgeführt. Dabei handelte es sich einerseits um simulierte Störungen der unterschiedlichen Pumpen innerhalb der SMB-Anlage oder andererseits um absichtlich herbeigeführte Änderungen der Konzentration des Feedstromes während eines laufenden Experimentes. Die experimentellen Ergebnisse bestätigen eindrucksvoll das wertvollste Potential des vorgeschlagenen Konzeptes zur Regelung von SMB-Anlagen: Der Regler erfüllt die Produktspezifikationen und verbessert die Trennleistung auch unter nicht linearen Adsorptionsbedingungen, lediglich basierend auf dem Wissen über das lineare Adsorptionsverhalten der zu trennenden Stoffe. Dieses ist um so wichtiger da - wie allseits bekannt - die Produktivität einer SMB-Anlage mit steigender Konzentration des Feedstromes zunimmt. Damit ist dieses Regime das interessanteste für die Industrie, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen und chirale Trennungen. Darüber hinaus wird die zeitraubende Aufgabe, die vollständige Adsorptionsisotherme für eine neue Trennung zu bestimmen hinfällig. Dieses hilft den Firmen ihre Produkte schnell auf dem Markt zu plazieren. Das 'cycle to cycle' Regelkonzept zusammen mit dem neuen online HPLC Überwachungssystem bietet eine schnelle und zuverlässige Methode zum Einrichten neuer chiraler SMB-Trennungen. Um diese wichtige Eigenschaft des Regelkonzeptes zu demonstrieren wurde die Trennung von Troeger's Base Enantiomeren auf der stationären Phase CHIRALPAK^{TM} AD unter Verwendung von reinem Ethanol als mobile Phase durchgeführt. Es wird gezeigt, dass das vorgeschlagenen Konzept zur Regelung von SMB-Anlagen einfach genug ist, um rasch und zuverlässig für eine neue Trennung eingesetzt werden zu können.

Eine andere Richtung im Bereich der Forschung über Mehr-Kolonnen chromatographischer Trennprozesse zielt darauf ab, neue Prozesse zu entwickeln,

welche eine höhere Trennleistung erreichen dabei aber immmer noch die geforderten Produktspezifikationen erfüllen. Einer dieser modifizierten Prozesse wird in dieser Arbeit vorgestellt, der "Intermittent Simulated Moving Bed" (I-SMB)-Prozess. Dieser Prozess basiert auf partieller Zufuhr des Feedstromes und Abfuhr der Produktströme und wurde zunächst von der Firma Nippon Rensui unter dem Namen "Improved SMB" (ISMB)-Prozess patentiert. Die vorliegende Arbeit erläutert das Prinzip des I-SMB-Prozesses, erklärt die Design Kriterien im Rahmen der "Triangle Theory", und präsentiert die erste experimentelle Umsetzung für die Trennung der chiralen Verbindung (RS,RS)-2-(2,4-difluorophenyl)butane-1,2,3-triol, ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Herstellung von verschiedenen Antimykotika.