

Iterative Optimierung kontinuierlicher chromatographischer Prozesse

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

Dr.-Ing.

von der Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen

der Technischen Universität Dortmund

genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Malte Behrens

aus

Bergisch Gladbach

Tag der mündlichen Prüfung: 24.08.2015

1. Gutachter: Prof. Dr. Sebastian Engell

2. Gutachter: Prof. Dr. Seidel-Morgenstern

Dortmund 2016

Schriftenreihe des Lehrstuhls für
Systemdynamik und Prozessführung
herausgegeben von Prof. Dr.-Ing. Sebastian Engell

Band 1/2016

Malte Behrens

**Iterative Optimierung kontinuierlicher
chromatographischer Prozesse**

D 290 (Diss. Technische Universität Dortmund)

Shaker Verlag
Aachen 2016

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Dortmund, Technische Univ., Diss., 2015

Copyright Shaker Verlag 2016

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-4420-1

ISSN 1867-9498

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Zusammenfassung

Kontinuierliche chromatographische Prozesse stehen in Konkurrenz zu etablierten kontinuierlichen Trennverfahren. Ver- und Betreiber solcher Prozesse unterliegen dem wirtschaftlichen Druck, den Energie- und Hilfsmitelesatz nah am verfahrenstechnischen Minimum zu halten. Bei gegebenem Design ist dafür die Online-Optimierung oder die optimierende Regelung auf Basis rigoroser Simulationsmodelle eine wirksame und robuste Methode, solange Modellfehler algorithmisch kompensiert werden. Für den Simulated Moving Bed (SMB) Prozess - der bekannteste Vertreter kontinuierlicher chromatographischer Prozesse - wurde die optimierende Regelung unter ökonomischen Gesichtspunkten bereits erfolgreich angewendet. Die vorliegende Arbeit zeigt an zwei weiteren Beispielen, der annularen Chromatographie und der ternären Trennung nach dem Multi Column Solvent Gradient Purification (MCSGP) Prozess, dass eine modellbasierte Online-Optimierung unter ökonomischem Gütefunktional auch bei kontinuierlichen Prozessen mit anderen dynamischen und simulationstechnischen Herausforderungen als der SMB-Prozess erfolgreich angewendet werden kann. Zwei Aspekte stehen im Fokus: Die erstmalige Einbindung einer zweidimensionalen Simulation in das Optimierungskonzept (für die annulare Chromatographie) sowie die Kompensation von strukturellen Modellfehlern durch die sogenannte Gradientenmodifikation (für beide Prozesse). Die angewandten Optimierungsalgorithmen sind eine Adaption der iterativen Stellgrößenoptimierung für die Batch-Chromatographie durch den modifizierten ISOPE-Algorithmus mit Gradientenmodifikation (Integrated Set-point Optimization and Parameter Estimation with Gradient Modification and Finite Difference Perturbation when Necessary). Für die zweidimensionale Simulation der annularen Chromatographie wurde ein numerisches Verfahren hergeleitet, welches bis zu 25 mal schneller ist als ein Standardverfahren der selben Fehlerordnung und welches keiner Iteration zwischen den Zuständen in den beiden physikalischen Phasen bedarf. Durch die gezielte Wahl zusätzlicher Betriebspunkte und die dadurch signifikant verringerte Anzahl an notwendigen Simulationsaufrufen benötigte der Gesamtalgorithmus 74% weniger

Rechenzeit. Es wurde gezeigt, dass eine Parameterschätzung trotz Gradientenmodifikation die Anzahl an Nebenbedingungsverletzungen reduziert. Am Beispiel eines simulierten MCSGP-Prozesses wurde erstmals an einem geschalteten kontinuierlichen Mehrsäulenverfahren eine modellbasierte Online-Optimierung mit Gradientenmodifikation durchgeführt. Bisherige Algorithmen zur Online-Optimierung des MCSGP-Prozesses haben weder den Lösungsmittelverbrauch als ökonomierelevanten Parameter optimiert noch strukturelle Modellfehler berücksichtigt.

Abstract

The decision to embed continuous chromatography into production processes needs to be justified by a comparison to classical unit operations. Thus, suppliers and users of chromatographic systems are exposed to the economic pressure to design and operate them at an efficient operating point regarding utility consumption. The application of online optimizing control based on rigorous models turned out to be a suitable strategy to realize this requirement as long as model errors can be compensated. The present work demonstrates the effectiveness of model based online optimization algorithms for two examples, the Continuous Annular Electro-Chromatography (CAEC) and the Multi Column Solvent Gradient Purification (MCSGP) process. The focus of this work is on two different aspects: The challenging inclusion of a simulation of a two dimensional distributed system into an online optimization scheme (CAEC process) and the compensation of structural model mismatches by gradient modification (both processes). The algorithms used are adaptations of a set point control strategy applied to batch chromatography, called Integrated Set-point Optimization and Parameter Estimation with Gradient Modification and Finite Difference Perturbation when Necessary (ISOPE FDPN). For the simulation of annular chromatography, a numerical scheme was derived which is up to 25 times faster than a standard method and does not need iterations between the solutions for the two different physical phases. Compared to the reference optimization algorithm the number of simulation calls within the optimization was significantly reduced, resulting in 4 times shorter optimization time. This was possible by replacing an optimization based selection of some set points by a simple a priori positioning strategy. With a simulated MCSGP process as an example, an online optimization with gradient modification was applied for the first time to a continuous chromatographic multi column process. Previously published optimizing control schemes for this process neither minimized the solvent consumption nor compensated structural model mismatches.

INHALTSVERZEICHNIS

	ZUSAMMENFASSUNG	I
	ABSTRACT	III
	SYMBOLVERZEICHNIS.....	XI
1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	15
1.1	Einleitung	15
1.2	Zielsetzung und Aufbau	16
2	CHROMATOGRAPHIE	17
2.1	Das chromatographische Prinzip und seine Varianten	17
2.2	Kapillare Elektrochromatographie (CEC)	18
2.3	Kontinuierliche chromatographische Prozesse	20
2.3.1	Annulare Chromatographie (AC).....	20
2.3.2	Kontinuierliche annulare Elektrochromatographie (Continuous Annular Electro-Chromatography, CAEC) - eine Kombination der Kapillarelektrophorese und der annularen Chromatographie	21
2.3.3	Der MCSGP-Prozess (quasi-kontinuierlich)	22
3	STAND DER TECHNIK: REGELUNG, MODELLBASIERTE OPTIMIERUNG UND PROZESSFÜHRUNG CHROMATOGRAPHISCHER PROZESSE	26
3.1	Iterative Stellgrößenoptimierung der Batch Chromatographie	26
3.1.1	Die Idee	26
3.1.2	Allgemeine mathematische Formulierung nach Gao (26).....	29
3.1.3	Schätzung der Gradienten und Gewährleistung einer hinreichenden Schätzgenauigkeit.....	30

INHALTSVERZEICHNIS

3.2	Kontinuierliche Verfahren	33
3.2.1	Klassische Regelungskonzepte.....	34
3.2.2	Modellbasierte lineare Regelungskonzepte (Model Predictive Control)	34
3.2.3	Online-Optimierung von SMB-Prozessen.....	35
3.2.4	Modellbasierte optimierende Regelung (optimizing MPC)	36
3.3	Der Kern dieser Arbeit: Der Transfer von iterativen Optimierungsstrategien aus der Batch-Chromatographie auf kontinuierliche Verfahren	39
4	MODELLIERUNG CHROMATOGRAPHISCHER PROZESSE.....	42
4.1	Modellierung des chromatographischen Phasensystems	42
4.2	Modellierung der annularen Elektrochromatographie	43
4.2.1	Transportphänomene, Vereinfachungen und resultierende Massenbilanz.....	44
4.2.2	Randbedingungen	47
5	NUMERISCHE SIMULATION DES 2D-LK-MODELLS	48
5.1	Einleitung	48
5.2	Herleitung des expliziten EHOCS ADSI-Schemas mit zustandsabhängigem Quellterm (EHOCS ADSI)	51
5.3	Einbettung der ODE des Quellterms zur Definition der Quelloperatoren S^{1*} und S^{2*} am Beispiel des Lumped Kinetic Modells	58
5.4	Übersetzung der Operatornotation in Matrizen für zwei Komponenten	63
5.5	Vergleich des EHOCS ADSI Verfahrens mit einem etablierten Verfahren	68
5.5.1	Vorüberlegung	68
5.5.2	Das Monotonie-Kriterium als Maß für numerische Stabilität.....	69
5.5.3	Vergleich 1: Quadratischer zentraler Konzentrationsimpuls.....	70
5.5.4	Vergleich 2: Annulare Chromatographie	87

INHALTSVERZEICHNIS

6	EFFIZIENZSTEIGERUNG DER ITERATIVEN STELLGRÖBENOPTIMIERUNG DURCH GEOMETRISCHE BERECHNUNG ZUSÄTZLICHER BETRIEBSPUNKTE.....	94
7	ITERATIVE STELLGRÖBENOPTIMIERUNG DER ANNULAREN ELEKTRO-CHROMATOGRAPHIE	97
7.1	Modellierung und Simulation des CAEC-Apparates	98
7.2	Monotonie der Gradienten: Berechnung der Ausgangsgrößen und Feinjustierung der Sammelscheibe	102
7.3	Steuerung der Sammelscheibe bei Eingangssprüngen	105
7.4	Steuerbarkeit der vollständigen Fraktionierung in die Sammelbehälter bei Basislinientrennung dreier Komponenten	108
7.5	Iterative Betriebsparameteroptimierung für die kontinuierliche annulare Elektrochromatographie	110
7.5.1	Numerische Ergebnisse zu Fallstudie 1.....	113
7.5.2	Fallstudie 2: Einbeziehung einer Parameterschätzung als Teil der Betriebsparameteroptimierung	115
7.6	Modellvalidierung	120
7.6.1	Einleitung und experimentelles Vorgehen.....	120
7.6.2	Massentransfer und Adsorptionsparameter	121
7.6.3	Beschreibung der Hydrodynamik.....	125
7.7	Implementierung am Prototypen	127
8	MODELLIERUNG UND MODELLBASIERTE OPTIMIERUNG DES MCSGP-PROZESSES ZUR TRENNUNG DREIER AMINOSÄUREN..	131
8.1	Modellierung des MCSGP-Prozesses	131

INHALTSVERZEICHNIS

8.2	Beispielsystem: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zur präparativen Trennung von Tryptophan, Phenylalanin und Methionin.	132
8.3	Modellvereinfachung	133
8.4	Bestimmung der Modellparameter (offline)	134
8.4.1	Bestimmung der Isothermenparameter aus den Gleichgewichtsbeladungen ...	135
8.4.2	Bestimmung des effektiven Massentransferwiderstandes.....	135
8.4.3	Modellvalidierung	137
8.5	Die Effizienz des 6-Säulen MCSGP-Prozesses zur Trennung der drei Aminosäuren im Vergleich zu sequentieller Batch-Chromatographie	138
8.5.1	Definition des Trennproblems und des verfahrenstechnischen Optimierungsproblems	138
8.5.2	Optimale Prozessführung der sequentiellen Batch-Chromatographie	140
8.5.3	Optimale Prozessführung des MCSGP-Prozesses.....	141
8.5.4	Diskussion und Fazit	143
9	ONLINE-OPTIMIERUNG DES MCSGP-PROZESSES DURCH ITERATIVE STELLGRÖBENOPTIMIERUNG BEI DER TRENNUNG DREIER AMINOSÄUREN	145
9.1	Steuerbarkeit und Beobachtbarkeit	146
9.2	Formulierung des Optimierungsproblems	150
9.3	Algorithmus und numerische Lösung	151
9.4	Studie 1: Algorithmische Validierung und Wahl der Stellgrößen	153
9.4.1	Das Testsystem	153
9.4.2	Konfiguration 1: QDe, QDeP und T als Stellgrößen.....	155
9.4.3	Konfiguration 2: QFe, QDeP und T als Stellgrößen.....	158
9.4.4	Konfiguration 3: QDe, QDeP, QFe und T als Stellgrößen	159
9.4.5	Einfluss der lokalen Beschränkung Δu	163
9.4.6	Schlussfolgerung und bevorzugte Wahl der Parameter	164
9.4.7	Diskussion	165

INHALTSVERZEICHNIS

9.5	Studie 2: Fallstudie zur Trennung der drei Aminosäuren Tryptophan, Methionin und Phenylalanin mittels des MCSGP-Prozesses	167
9.5.1	Experimentelles Design.....	167
9.5.2	Ergebnisse und Diskussion.....	168
9.6	Echtzeitfähigkeit	169
10	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION.....	172
11	AUSBLICK	175
A	ANHANG	177
A.1	Differenzenformeln	177
A.2	General Rate Modell nach (26) für den Vergleich zwischen modellbasierter und geometrischer Berechnung zusätzlicher Betriebspunkte	178
A.3	Durchbruchskurven der Aminosäuren auf Kromasil C18	179
A.4	Berechnung zusätzlicher Betriebspunkte für den MCSGP-Prozess	184
A.5	Softwarestruktur der Stellgrößenoptimierung für den MCSGP-Prozess	184
12	LITERATURVERZEICHNIS.....	188