

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfiás elválasztás
alkalmazási lehetőségének vizsgálata a gyógyszeripari
gyakorlatban**

Készítette

Temesvári Krisztina

Témavezető

Dr. Szánya Tibor

Pannon Egyetem

Vegyészmérnöki Tudományok Doktori Iskola

Készült

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.

Budapest, 2007.

A szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfiás elválasztás alkalmazási lehetőségének vizsgálata a gyógyszeripari gyakorlatban

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében

Írta:
Temesvári Krisztina

Készült a Pannon Egyetem Vegyészmérnöki Tudományok Doktori Iskolája keretében

Témavezető: **Dr. Szánya Tibor**

Elfogadásra javaslom (igen / nem)

.....
(aláírás)

A jelölt a doktori szigorlaton % -ot ért el,

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslom:

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

Bíráló neve: igen /nem

.....
(aláírás)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján% - ot ért el

Veszprém,

.....
a Bíráló Bizottság elnöke

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....

.....
Az EDT elnöke

TARTALOMJEGYZÉK

I. KIVONATOK	6
II. BEVEZETÉS	9
III. SZAKIRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	13
1 Adszorpciós egyensúly a folyadékkromatográfiában	13
1.1 Az adszorpciós izotermák jelentősége a preparatív folyadékkromatográfiában	16
1.2 Az adszorpciós egyensúly modelljei	17
1.2.1 A Langmuir modell	17
1.2.2 Heterogén adszorpció	19
1.2.3 Többkomponensű rendszerek	19
1.3 Adszorpciós izotermák meghatározása	21
1.3.1 Egyensúlyi elmélet	21
1.3.2 Dinamikus módszerek	24
1.3.2.1 Elúciós kromatográfiás módszerek	24
1.3.2.2 Frontális kromatográfiás módszerek	25
1.3.3 Az izoterma meghatározás numerikus módszere, CEP (Computation of Elution Profiles) módszer (Kromatogram illesztés, „Chromatogram Fitting”)	29
1.3.4 Kompetitív izotermák meghatározására alkalmas módszerek	29
2 Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia	30
2.1 Analitikai és preparatív folyadékkromatográfia	31
2.2 A preparatív folyadékkromatográfiás műveletek felosztása	32
2.2.1 Szakaszos műveletek	32
2.3 Preparatív folyadékkromatográfiás elválasztások modellezése	33
3 Folyamatos üzemű preparatív folyadékkromatográfiás műveletek	36
3.1 Valódi mozgóágyas ellenáramú eljárás	37
3.2 Szimulált mozgóágyas ellenáramú eljárás	39
3.2.1 A szimulált mozgóágyas technika alkalmazása a gyógyszer- és finomkémiai iparban	41
3.2.2 Szimulált mozgóágyas elválasztások folyamattervezése és optimalálása	45
3.2.2.1 Folyamattervezés és optimalálás hagyományos modellekkel	46
3.2.2.2 Morbidelli háromszög elmélete	47
3.2.2.3 A folyamatok generikus kétrétegű háló modellje	52
3.2.2.4 A szimulált mozgóágyas eljárás generikus kétrétegű háló modellje [51, 52, 75]	54
3.2.2.5 Az általunk kidolgozott megoldási algoritmus egy konkrét elválasztás és adott SMB egység esetén	57
3.2.2.6 Az SMB elválasztás teljesítmény-jellemzői [38]	58
4 A szakaszos elúciós kromatográfiás elválasztási technikák és a folyamatos üzemű szimulált mozgóágyas kromatográfiás műveletek összehasonlítása	61

5	Különleges eljárások	63
5.1	A Varicol eljárás	63
5.2	Gradiens SMB eljárás	64
5.3	PowerFeed, Parciális Feed és ModiCon eljárások	66
6	Integrált rendszerek	66
IV.	KÍSÉRLETI RÉSZ	69
7	Anyagok és módszerek	69
7.1	A felhasznált anyagok	69
7.2	Az alkalmazott készülékek	69
7.3	Analitikai módszerek	71
7.4	Adszorpciós egyensúlyi adatok meghatározása	73
7.4.1	A kolonna holtterfogatának és a kolonnán kívüli holtternek a meghatározása	74
7.5	Elúciós kísérletek	75
7.6	SMB kísérletek	76
7.7	A Morbidelli háromszög elméleten alapuló kezdeti becslés módszere	78
8	Kísérleti eredmények és értékelés	78
8.1	Az adszorpciós egyensúlyt leíró modell	78
8.2	A kinetikai és hidrodinamikai paraméterek identifikálása az SMB oszlopokban	80
8.3	Morbidelli háromszög elméletének alkalmazása egy megvalósítható kezdeti műveleti paraméter együttes meghatározása céljából	83
8.4	Az elválasztás teljesítménynövelése	96
8.4.1	Tizenhat oszlopos, zárt körös, izokratikus SMB kísérletek	110
8.4.2	Tizenhat oszlopos, nyitott körös, gradiens SMB kísérlet	124
V.	ÖSSZEFOGLALÁS	131
VI.	TÉZISPONTOK	136
VII.	THESES	138
VIII.	IRODALOMJEGYZÉK	140
IX.	FÜGGELÉK	I

I. KIVONATOK

A szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfiás elválasztás alkalmazási lehetőségének vizsgálata a gyógyszeripari gyakorlatban

A szerző a Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékével együttműködve kidolgozott metodika alkalmazásával végezte el a vizsgált kétkomponensű nem izomer szteroid nyers keverék szimulált mozgóágyas kromatográfiás technikával való elválasztásának folyamattervezését, és meghatározta a közel optimális folyamatparamétereket.

Az alkalmazott metodika magában foglalta:

- Az alapadatok (a komponensek adszorpciós egyensúlya a kiválasztott kromatográfiás fázisrendszerben, az anyagátadási kinetika és a hidrodinamikai jellemzők) részben kísérleti meghatározását,
- Morbidelli úgynevezett „háromszög elméletének” alkalmazását egy megvalósítható kezdeti megoldás paraméter együttesének meghatározása céljából,
- A közel optimális műveleti paraméterek meghatározását számítógépes szimuláció alkalmazásával.

A számításokhoz a folyamatok generikus, kétrétegű háló modelljének közvetlen számítógépi leképezésén alapuló általános rendeltetésű dinamikus szimulátor preparatív SMB kromatográfiás folyamatok leírására készített speciális adaptációját, az ADCHROM 5.0 programcsomagot használta fel, amelyet a Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékén fejlesztettek ki.

A számítógépes szimulációs vizsgálatok alapján kiválasztott folyamatparaméterekkel SMB kísérleteket végzett. Megvizsgálta az SMB egységben az oszlopszám változtatásának, valamint a zónánkénti oszlopelosztásnak, a betáplálási összkoncentrációnak, ezen felül a többi műveleti paraméternek (rotációs időlépés, folyadék recirkuláció, a betáplálás és a friss eluens térfogatárama, valamint a termék elvételek térfogatáram arányának változtatása) az elválasztásra gyakorolt hatását.

Az első nyolc oszlopos SMB kísérletek alapján megállapította, hogy a mért és az alkalmazott szimulációs modellel számított eredmények egyezése igen jó, így a modell jól

használható a vizsgált elválasztási feladat folyamattervezésére, és a közel optimális üzemeltetési paraméterek meghatározására.

A további kísérletek során a művelet fajlagos paramétereinek javítását (termelékenység növelése, fajlagos oldószer-felhasználás csökkentése) valósította meg tizenhat oszlop alkalmazásával, kihasználva a zónánkénti tetszőleges oszlopelosztás által biztosított többlet szabadsági fokát a rendszernek.

Mivel az aceton:diklór-metán 50:50 v/v% eluens elegy kevésbé poláris oldószer komponensében, a diklór-metánban a szteroid nyerskeverék oldhatósága jóval nagyobb, mint magában az eluensben, gradiens nyitott körös eljárást javasolt 3-5-8-0 oszlopelosztással, az elválasztás fajlagos adatainak további javítására. Ezzel a megoldással a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.-nél már működő elúciós technikával megvalósított elválasztáshoz képest jelentős termelékenység növekedést, valamint fajlagos oldószer-felhasználás csökkenést ért el, jó kihozattal és a megfelelő terméktisztaság biztosításával.

ABSTRACT

Examination of Application Possibility of Simulated Moving Bed Chromatographic Separation in Pharmaceutical Industry

The simulated moving bed chromatographic separation of a two-component non-isomer steroid crude mixture was investigated both in theoretical and experimental way. A methodology, combining laboratory scale equilibrium and elution experiments, simplified model based rules (Morbidelli's triangle theory), as well as sophisticated dynamic simulation was applied to design the separation and determine the suboptimum process parameters. The computer simulation was made by the new method, based on the Direct Computer Mapping of the Generic, Bi-layered Net Model. Taking the computer simulation results into consideration, SMB experiments were carried out. The effects of operational variables (total number of columns in the SMB unit, number of columns per zones, feed concentration, inlet and outlet flow rates, column switching time and liquid recycle) on the performance parameters of the separation were studied. In comparison with simple batch elution chromatographic separation method, considerable improvement of specific capacity parameters was obtained.

AUSZUG

Verwendungsmöglichkeiten der Simulierten Gegenstromchromatographie in der Pharmaindustrie

Die chromatographische Trennung einer Rohmischung aus zwei nichtisomeren Steroiden mittels simulierter Gegenstromchromatographie wurde theoretisch und experimentell untersucht. Eine Methodik, die Gleichgewichts- und Elutionsuntersuchungen im Labormaßstab, vereinfachte heuristische Regeln auf Modellbasis (Morbidellis Dreieck-Theorie), sowie anspruchsvolle dynamische Simulationen kombiniert, wurde angewandt, um die Trennung auszulegen und optimierte Prozessparameter zu bestimmen. Die Computersimulation wurde mit einer neuen Methodik generiert, die auf Direct Computer Mapping des gewöhnlichen zweischichtigen Modells basiert. Aufgrund der Simulationsergebnisse, wurden SMB Experimente durchgeführt. Der Einfluss der Betriebsparameter (Gesamtanzahl der Säulen in der SMB-Anlage, Anzahl der Säulen je Zone, Zulaufkonzentration, Zu- und Abflussraten, Taktzeit und Recyclestrom) auf die Leistungsparameter der Trennung wurde untersucht. Im Vergleich mit einfacher Batch-Elutionschromatographie wurde eine signifikante Verbesserung der Parameter für die Trennkapazität erreicht.

II. BEVEZETÉS

A gyógyszeriparnak napjainkban új kihívásokkal kell szembenéznie a gyógyszer hatóanyagok kutatása, fejlesztése és gyártása területén. Az éleződő piaci versenyben nagyon fontossá vált az, hogy az originális készítmények esetén a piacra kerülési idő a lehető legrövidebb legyen, generikus termékek esetében pedig lehetőleg első generikus szállítóként kell megjeleníteni a piacon a szabadalmi oltalom lejártának pillanatában. A hatóanyagok tisztaságára vonatkozó hatósági előírások jelentősen szigorodnak. A szigorítások egyik célja a szennyező komponensek mennyiségének csökkentése révén a gyógyszerek szedéséből eredő kockázatok mérséklése. A másik, nem kevésbé jelentős tényező az, hogy a minőségi szigorítások a piaci verseny igen fontos és hatékony eszközét jelentik, hiszen az előírásoknak nem megfelelő tisztaságú hatóanyag, illetve az ebből készült gyógyszerkészítmény eladhatatlanná válik. A környezetbe (levegőbe, vízbe, talajba) történő káros anyagok emisszió határértékeinek drasztikus csökkentése, a határértékek szigorú ellenőrzése és túllépésének szankcionálása napjainkban igen nehéz feladatokat ró a gyógyszergyártással foglalkozó cégekre, ezért a hulladékmentes illetve a hulladékszegény gyártási technológiák kidolgozása és bevezetése fokozott mértékben előtérbe került. A fenti szempontoknak a kutatásra, fejlesztésre és gyártásra vonatkozó szabályozási elveknek (cGLP – current Good Laboratory Practice, cGCP – current Good Clinical Practice, cGMP – current Good Manufactory Practice) megfelelően kell eleget tenni.

A Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt., az egyetlen független, magyar irányítás alatt álló gyógyszergyártó társaság számára létfontosságú, hogy ezeknek az új kihívásoknak meg tudjon felelni.

A gyógyszer hatóanyagok kutatásában, fejlesztésében és gyártásában egyre nagyobb szerepet játszik a korszerű elválasztástechnikai műveletek széleskörű alkalmazása. A hagyományos elválasztási műveletekkel (desztilláció, extrakció, kristályosítás, stb.) sok esetben csak nagy nehézségek árán, vagy egyáltalán nem oldhatók meg az új kihívások által támasztott elválasztási feladatok, ezért új, modern technikák bevezetése vált szükségessé. Ezek közül legjelentősebb a nagyhatékonyságú preparatív folyadékkromatográfia, melyen belül két nagy csoport különböztethető meg:

- Szakaszos üzemű preparatív nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (Batch Preparative High Performance Liquid Chromatography)

- Folyamatos üzemű szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfia (Continuous Simulated Moving Bed Liquid Chromatography – SMB)

A korszerű nagyhatékonyságú kromatográfias műveleteket már igen elterjedten alkalmazzák a fejlett nyugat-európai, Egyesült Államok-beli és japán gyógyszergyárak. Bár a hazai gyógyszeripar, különösen a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. jelentős kutatási-fejlesztési munkát végzett az elmúlt évtizedben a szakaszos üzemű preparatív folyadékkromatográfia, a kapcsolódó oldószer regeneráló, rektifikációs rendszer fejlesztése, kromatografáló oszlopok kifejlesztése, kivitelezése, és a kromatográfias elválasztások számítógépes szimulációja területén, és számos esetben a kromatográfias eljárás ipari realizálására is sor került, az előbbieken említett fejlett ipari országokhoz viszonyítva azonban technológiai lemaradás tapasztalható. Ez a lemaradás különösen a folyamatos üzemű szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfia területén áll fenn.

A kromatográfias műveletek számítógépes szimulációjával kapcsolatos kutatás és fejlesztés, az akkori Műszaki Kémiai Kutatóintézet Rendszermérnöki Laboratóriumával (ma Kaposvári Egyetem Informatika Tanszék) együttműködve, kb. egy évtizedes múltat tekint vissza. A közös munka eredményeként kifejlesztettünk egy, a szakaszos elúciós folyadékkromatográfias elválasztás különféle megvalósítási módjainak (egyszerű elúció, egyszeri vagy többszöri recirkuláció, recirkuláció “peak-shaving” technikával) szimulálására alkalmas szoftvert.

Míg a szakaszos elúciós elválasztások optimalálása kísérletes úton is megvalósítható, igaz, jóval nagyobb idő, energia és nyersanyag ráfordítással, addig a nagyszámú paraméterrel rendelkező, kvázi-stacionárius, ellenáramú szimulált mozgóágyas kromatográfias elválasztás folyamattervezését és optimalálását hatékony számítógépes szimulációval lehet csak elvégezni.

A művelet számítógéppel segített tervezéséhez és optimalálásához szükség van az adott kromatográfias rendszerről és a vizsgált komponensekről rendelkezésre álló ismereteinkre, és előnyösen alkalmazhatók a már létező, elméleti megalapozottságú tervezési szabályok is.

Csoportunk a Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékével együttműködve 2001-től kezdett intenzíven foglalkozni szimulált mozgóágyas kromatográfias elválasztások vizsgálatával, a kezdetekben még csak számítógépes szimuláció eszközével. Megvalósíthatósági tanulmányt készítettünk egy, a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. számára igen fontos királis molekula két enantimerjének SMB-vel történő elválaszthatóságára vonatkozóan. Ekkor dolgoztunk ki egy folyamattervezési, optimalási metodikát, amely magában foglalja:

- Az alapadatok (a komponensek adszorpciós egyensúlya a kiválasztott kromatográfiás fázisrendszerben, az anyagátadási kinetika és a hidrodinamikai jellemzők meghatározása az SMB egység oszlopaiban) részben kísérleti meghatározását,
- Morbidelli úgynevezett „háromszög elméletének” alkalmazását, egy megvalósítható kezdeti megoldás paraméter együttesének meghatározása céljából,
- A közel optimális műveleti paraméterek meghatározását számítógépes szimuláció alkalmazásával.

SMB elválasztások modellezésénél alapvető fontosságú, hogy a komponensek adszorpciós izotermáit korrekt módon határozzuk meg. A munka során feladatommá vált, hogy az irodalomban leírt módszerek közül gyors, könnyen kivitelezhető, általánosan alkalmazható és pontos eredményt szolgáltató módszert válasszak ki adszorpciós egyensúlyi izotermák meghatározására. Ez az előzmény talán elfogadhatóvá teszi, hogy a dolgozat irodalmi részében viszonylag nagy részletességgel foglalkozom az adszorpciós egyensúly és az izoterma meghatározás témakörével.

A Veszprémi Egyetem Vegyipari Műveleti Tanszékével illetve a Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékével közösen pályázatot nyújtottunk be a Széchenyi Terv Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Program 2002 keretében az Oktatási Minisztériumba

ÚJ, HULLADÉKSZEGÉNY KROMATOGRÁFIÁS ELJÁRÁSOK BEVEZETÉSE A GYÓGYSZERIPARBAN

címmel. A pályázat sikeres volt, így lehetőségünk volt – Magyarországon elsőként – SMB készüléket vásárolni, és a kidolgozott metodikát a gyakorlatban is kipróbálni és alkalmazni. A pályázati munka keretében nyílt módomban e dolgozat elkészítésére is.

A vizsgált feladat egy kétkomponensű, nem izomer szteroid nyers keverék szimulált mozgóágyas kromatográfiás technikával való elválasztása volt. A keverék egy szteroid molekula (szubsztrát) biológiai úton történő átalakításából (úgynevezett szteroid biokonverzióból) származik. A konverzió eredményeként keletkező nyers keverékben a termék:szubsztrát arány 80:20 m/m%. Az előzetesen már kiválasztott kromatográfiás fázisrendszerben a kevésbé kötődő komponens az „A” szteroid, amely a termék, a jobban kötődő komponens pedig a „B” szteroid, amely a szubsztrát. Az elválasztási feladat ipari jelentőségű.

Az optimalálás célkitűzései a következők voltak:

- A céltermékben szennyezésként jelenlévő „B” komponens maximális mennyisége 0,3 m/m% lehet,
- Az „A” komponens esetében a kihozatalnak legalább 95 m/m%-nak kell lennie,
- Növelni kell a termelékenységet,
- Lehetőség szerint kis fajlagos eluens-felhasználás mellett kell végrehajtani az elválasztást.

Munkám során a fentebb leírt metodika alkalmazásával végeztem el a két komponens elválasztásának folyamattervezését, és meghatároztam a közel optimális folyamatparamétereket.

Vizsgáltam az SMB egységben az oszlopszám változtatásának, valamint a zónánkénti oszlopelosztásnak, a betáplálási összkoncentrációnak, ezen felül a többi műveleti paraméternek (rotációs időlépés, folyadék recirkuláció, a betáplálás és a friss eluens térfogataránya, valamint a termék elvételek térfogatáram arányának változtatása) az elválasztásra gyakorolt hatását.

A számításokhoz a folyamatok generikus, kétrétegű háló modelljének közvetlen számítógépi leképezésén alapuló általános rendeltetésű dinamikus szimulátor preparatív SMB kromatográfiás folyamatok leírására készített speciális adaptációját, az ADCHROM 5.0 programcsomagot használtam fel, amelyet a Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékén fejlesztettek ki. A szimuláció során az oszlopokat összetett Langmuir egyensúlytól való eltérést, mint hajtóerőt figyelembe vevő kinetikus átadást, és kismértékű keveredést is megengedő áramlást leíró elemi folyamatokkal (aktív elemekkel) modelleztem. A ciklikus oszlopcseré az állapotot leíró modellbeli elemek (passzív elemek) ciklikus cseréjével valósul meg, ami lényegében a parciális differenciálegyenlet-rendszerek rendszerének ciklikusan változó kezdeti és peremfeltételek mellett történő korrekt numerikus kezelését jelenti.

A számítógépes szimulációval kapott rotációs időlépésre átlagolt termék koncentráció profilokat összehasonlítottam az SMB kísérletek során kapott eredményekkel.

A raffinátumban elvezetett céltermékre meghatároztam a műveletre jellemző fajlagos paramétereket. Az SMB művelettel elért eredményeket a cégünkben már működő szakaszos elúciós elválasztás megfelelő adataival összevetve értékeltem.

III. SZAKIRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

1 Adszorpció egyensúly a folyadékkromatográfiában

A kromatográfiás folyamat során a minta komponensei megoszlanak a mozgó és az álló fázis között. Egy adott komponens két fázis közötti megoszlásának jellemzésére a megoszlási hányados használatos, amely a két fázisban levő egyensúlyi koncentrációk hányadosa. Ha a fázisokat ideálisnak tekintjük [1]:

$$K = \frac{C_{\text{álló}}}{C_{\text{mozgó}}} \quad (1)$$

ahol

$C_{\text{álló}}$: koncentráció az állófázisban

$C_{\text{mozgó}}$: koncentráció a mozgófázisban

Az ideális viselkedéstől való eltérést az aktivitási együtthatókkal vesszük figyelembe:

$$K_{\text{akt}} = \frac{\gamma_{\text{álló}} \cdot C_{\text{álló}}}{\gamma_{\text{mozgó}} \cdot C_{\text{mozgó}}} \quad (2)$$

ahol

$\gamma_{\text{álló}}$: aktivitási együttható az állófázisban

$\gamma_{\text{mozgó}}$: aktivitási együttható a mozgófázisban

A komponens visszatartása a tölteten arányos a megoszlási állandóval, és a retenció idővel (t_R) jellemezhető. Minthogy a retenció idő függ az áramlási sebességtől és a kolonna méreteitől, a dimenziómentes visszatartási tényezőt (vagy retenció tényezőt) célszerű használni.

A visszatartási tényező (retention factor, k) megadja, hogy egy vizsgált komponens az elválasztás során mennyi időt tartózkodott az állófázison, viszonyítva a mozgófázisban töltött időhöz:

$$k = \frac{t_R - t_0}{t_0} = \frac{n_{\text{álló}}}{n_{\text{mozgó}}} \quad (3)$$

ahol

t_0 : a holtidő, vagyis a nem kötődő komponens oszlopon való áthaladási ideje

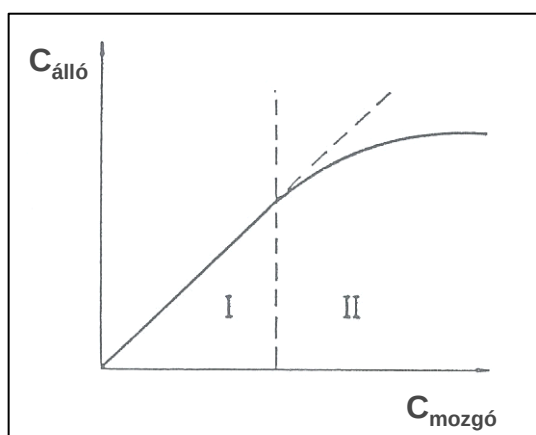
t_R : a retenciós idő, vagyis a minta beadagolásától a csúcsmaximum megjelenéséig eltelt idő

Mivel az állófázisban töltött idő arányos az állófázisbeli egyensúlyi koncentrációval, a retenciós tényező (k) úgy is definiálható, mint az adott komponens mennyiségének ($n_{\text{álló}}$ és $n_{\text{mozgó}}$) hányadosa a két fázisban. Az adott rendszerben tehát a retenciós tényező (k) egyértelműen jellemzi a kolonna kapacitását az adott komponensre, és a kromatogramból közvetlenül meghatározható [1, 2].

Az egyensúlyi koncentrációk alakulása az adszorpciós izoterma alapján vizsgálható [2]. Az egyensúlyi izoterma általában két (speciális esetekben több) tartományra osztható. A lineáris szakaszban (1. ábra I. szakasz) a kolonnára adagolt mintamennyiség kisebb, mint ami az adszorpciós izoterma meredekségének változását okozza, így a $\frac{C_{\text{álló}}}{C_{\text{mozgó}}}$ hányados, k és t_R

ebben a tartományban konstansok. Ez a „lineáris kromatográfia” területe, a retenció nem függ a betáplált mennyiségtől. Ez az analitikai elválasztásokra jellemző. A második, a „nem lineáris kromatográfia” területe, (1. ábra II. szakasz) mert itt a két fázisban a vizsgált komponens koncentrációjának aránya változik, így a $\frac{C_{\text{álló}}}{C_{\text{mozgó}}}$ hányados, k és t_R függnak a

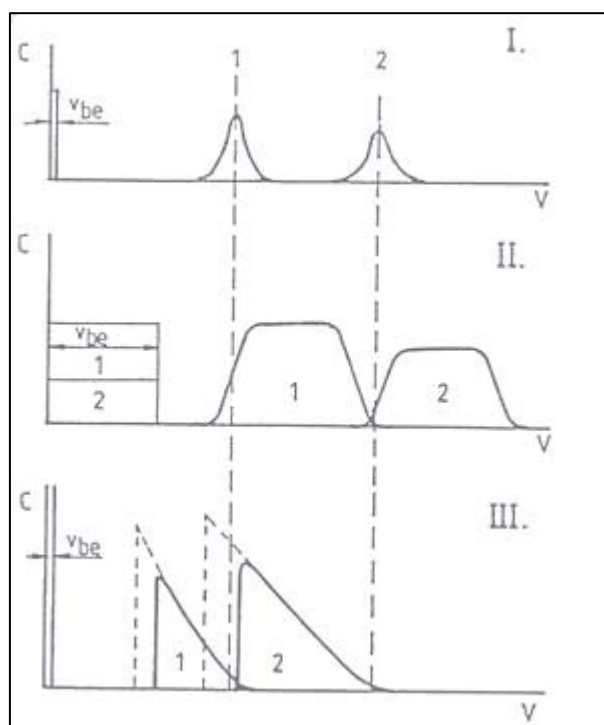
$C_{\text{mozgó}}$ oldatfázisbeli koncentrációtól, vagyis a betáplált mennyiségtől. Ez a túlterhelt kolonnákra jellemző, a preparatív elválasztások esetén.



1. ábra

Adszorpciós izoterma; I: lineáris kromatográfia, II: nem lineáris kromatográfia területe [2]

Kétféle túlterhelés lehetséges: térfogati és koncentrációs túlterhelés. A 2. ábrán láthatjuk a túlterhelés hatását a csúcsok alakjára.



2. ábra

A túlterhelés hatása a csúcsok alakjára

I.: analitikai bemérés, II.: térfogati túlterhelés, III.: koncentráció túlterhelés, c: koncentráció,
V: mintatérfogat [2]

Túlterhelt állapotban két új jelenség lép fel. A kiszorítás (displacement) és az alácsúszás (tag along effect).

A kiszorítás (displacement) lényege, hogy a nagy koncentrációban jelenlévő, jobban szorbeálódó második komponens mintegy kiszorítja az első komponens az állófázisból, és zónáját összenyomja.

A második hatás (tag along effect) akkor lép fel, ha az első komponens koncentrációja lényegesen nagyobb, mint a második komponensé. Ekkor ennek molekulái befedik, telítik az állófázist. A jobban szorbeálódó komponens molekulái csak részben férnek hozzá az állófázishoz, ezért gyorsabban haladnak, mint tiszta állapotban és egy elnyúlt zónát képeznek. Ennek következtében a két zóna egymásba tolódik, a második komponens mintegy alácsúszik az első komponens csúcsának, és az elválasztás lényegesen romlik.

1.1 Az adszorpciós izotermák jelentősége a preparatív folyadékkromatográfiában

Az adszorpciós izotermák ismerete lehetőséget ad a kromatográfiás retenciót meghatározó fizikai folyamat vizsgálatára. Az izotermáknak kulcsszerepük van a preparatív és termelő méretű kromatográfiás eljárások vizsgálatában és folyamattervezésében. Jelentőségük, hogy széles koncentrációtartományban mennyiségileg leírják az oldott anyag egyensúlyi megoszlását a két fázis között a kromatográfiás folyamatban. Így az adszorpciós izotermák átfogó vizsgálata információt ad az oldószerről, az oldott anyagról és az adszorbensről, valamint azokról a kölcsönhatásokról ezen résztvevők között, melyek az adszorpciós folyamat alatt végbemennek. Ezért igény volt olyan izotermamérési módszerek kifejlesztésére, amelyek gyorsak, pontosak, könnyen kivitelezhetők [3]. Ma már számos módszer létezik adszorpciós izotermák meghatározására, amelyeket a dolgozat 1.3 fejezetében részletesebben is ismertetek.

Amikor csak egyetlen szorbeálódó komponens van jelen, vagy az oldatkoncentrációk olyan kicsik, hogy nem mutatkozik kölcsönhatási effektus a komponensek között, a különféle komponensek egyedi izotermái kielégítően jellemzik az adszorpciót. Ez jellemző az analitikai elválasztásokra.

Ha az oldat különféle adszorbeálódni képes komponenseket tartalmaz elegendően nagy koncentrációban, akkor ezen komponensek kölcsönösen befolyásolják egymás adszorpcióját. Az ilyen körülmények között kapott izotermákat nevezzük kompetitíveknek. Többkomponensű elegyek elválasztásának tanulmányozásakor nagy oldatkoncentrációknál az egyedi komponensek adszorpciós izotermáit ki kell egészíteni a komponensek közötti kölcsönhatás vagy az adszorpciós helyekért folyó verseny kvantitatív leírásával. Ez a jelenség elhanyagolható az analitikai kromatográfiában alkalmazott kis koncentrációknál, de jelentős a termelő méretű tisztítási folyamatokban, ahol a koncentrációk nagyobbak és domináns effektus a frontális és kiszorításos kromatográfiában [4].

A nem lineáris kromatográfia elmélete lehetővé teszi a preparatív kromatogramok elegendően pontos számítását, ha az elegykomponensek egyensúlyi izotermái és a kolonna működési körülményei ismertek. Így ez az elmélet azt a háttérrel szolgáltatja, amely szükséges az elválasztás kísérleti körülményeinek optimalizálásához [5].

1.2 Az adszorpció egyensúly modelljei

1.2.1 A Langmuir modell

Langmuir 1916-ban javasolt egy modellt gáz-szilárd rendszerben lejátszódó adszorpcióra [3]. A modell elméleti háttere nagy jelentőségű, mert megalapozta a BET (Brunauer-Emmet-Teller) elméletet [6, 7], és kiindulópontját jelentette más kifinomultabb izoterma egyenleteknek.

A Langmuir egyenlet eredeti formája kinetikus. Az adszorbens felületét úgy képzeljük el, hogy N^s db ekvivalens és független hely áll rendelkezésre a lokalizált adszorpcióra. (Vagyis 1 db molekula/1 db hely.) Azon helyek aránya, melyeket N^a molekula foglal el:

$$\theta = \frac{N^a}{N^s} \quad (4)$$

A kinetikus gázelméletből adódóan az adszorpció sebessége függ a nyomástól (p) és az üres helyek részarányától ($1-\theta$). A deszorpció sebessége függ θ -tól és az aktiválási energiától, E -től, ami megegyezik az adszorpció energia abszolút értékével.

Egyensúlyt azon θ és p értékeknél ér el a rendszer, ahol az adszorpció és a deszorpció sebessége azonos:

$$\frac{dN^a}{dt} = \alpha \cdot p \cdot (1 - \theta) - \beta \cdot \theta \cdot \exp\left(-\frac{E}{R \cdot T}\right) = 0 \quad (5)$$

ahol α és β karakterisztikus együtthatók adott gáz-szilárd rendszerre. Ideális esetben egy adszorbeált molekula deszorpciójának valószínűsége a felületről független a felület borítottságától, (vagyis nincs kölcsönhatás az adszorbeált molekulák között). Így E értéke konstans egy adott rendszerre. Ezáltal az (5) egyenlet alkalmazható a teljes monomolekuláris borítottság tartományára. Átrendezve és egyszerűsítve a fenti egyenletet, megkapjuk a közismert Langmuir izoterma egyenletet:

$$\theta = \frac{b \cdot p}{1 + b \cdot p} \quad (6)$$

ahol b az adszorpció koefficiens, exponenciális kapcsolatban van az adszorpció energia (E) abszolút értékével:

$$b = K \cdot \exp\left(\frac{E}{R \cdot T}\right) \quad (7)$$

Itt K egyenlő az adszorpciós és deszorpciós együtthatók hányadosával, $\frac{\alpha}{\beta}$ -val [6].

A Langmuir modellt egyszerűsége miatt sokan átvették folyadék-szilárd rendszerben lejátszódó adszorpció esetére is [3, 5, 8]. Itt feltételezték, hogy a kolonntelítési kapacitás a komponensekre azonos, és mind a mozgófázisban oldott mintakomponensek oldata, mind az állófázis ideális, vagyis nincsen molekuláris kölcsönhatás a visszatartott komponensek között. Az adszorbens felülete homogén és monomolekuláris az adszorpció.

Folyadék-szilárd adszorpció esetén a Langmuir egyenlet [5]:

$$\frac{q}{q_s} = \frac{b \cdot c}{1 + b \cdot c} \quad (8)$$

ahol

q : a folyadékfázisbeli koncentrációval egyensúlyt tartó szilárdfázisbeli koncentráció

q_s : a kolonntelítési kapacitás

c : a folyadékfázisbeli koncentráció

b : adszorpciós koefficiens, mely az adszorpciós energiával kapcsolatos

A Langmuir egyenlet $q_s \cdot b = a$ helyettesítéssel felírható a következőképpen is [3]:

$$q = \frac{a \cdot c}{1 + b \cdot c} \quad (9)$$

ahol

a : az izoterma meredeksége. Kis oldott anyag koncentrációnál:

$$a = K \quad (10)$$

ahol

K : a szorpciós folyamat egyensúlyi állandója a Henry törvény tartományában és kapcsolatban van a k retenciós faktoral:

$$k = K \cdot F \quad (11)$$

ahol

F : a fázisarány

Annak ellenére, hogy a Langmuir modellt széles körben alkalmazzák a folyadék-szilárd adszorpciós kísérletekben kapott adatok leírására, sokan kritizálják, mert le van szűkítve homogén felület és monomolekuláris borítottság esetére.

Mindazonáltal a Langmuir izoterma az adszorpciós folyamatok kvantitatív analízisére jól alkalmazható és fizikai alapja van, ellentétben az olyan empirikus egyenletekkel, mint például a Freundlich modell.

1.2.2 Heterogén adszorpció

Előfordulnak olyan esetek, amikor az adszorbens felületét nem tekinthetjük energetikailag homogénnek. Például, a fordított fázisú folyadékkromatográfiában a szilikagél alapú töltetek esetén a felületnek vannak kémiaiilag kötött apoláris csoportokkal (pl. C18) borított részei, míg maradhatnak reagálatlan szabad szilanol csoportok is. Hasonló a helyzet az end-cappelt fázisok esetén, ahol ugyan javul a borítottság, de még így is számolnunk kell maradó szilanol csoportokkal. Másik eset az enantiomerek elválasztása, amikor egyrészt figyelembe kell venni a királis szelektorokkal való kölcsönhatást és a nem királis kölcsönhatásokat [1, 5, 7, 9, 10, 11]. Ilyenkor az azonosnak tekintett felülethányadokat külön-külön vesszük figyelembe.

A fentebb leírt esetekre alkalmazható a Bi-Langmuir modell, két Langmuir izoterma összege. (Feltételezve, hogy energetikailag kétféle, de azokon belül homogénnek tekintett felülethányadról van szó, és ezek egymástól függetlenül viselkednek.)

$$q = \frac{q_{s,1} \cdot b_1 \cdot c}{1 + b_1 \cdot c} + \frac{q_{s,2} \cdot b_2 \cdot c}{1 + b_2 \cdot c} \quad (12)$$

Az irodalomban a Bi-Langmuir izotermán kívül lehet példát találni a Tri- és a Quadri-Langmuir modell alkalmazására is [7].

1.2.3 Többkomponensű rendszerek

Többkomponensű rendszerre a Langmuir modell a következőképpen írható fel [4, 12]:

$$q_i = \frac{a_i \cdot c_i}{1 + \sum_{j=1}^N b_j \cdot c_j} = q_s \frac{b_i \cdot c_i}{1 + \sum_{j=1}^N b_j \cdot c_j} \quad (13)$$

ahol

a_i és b_i : az i komponens paraméterei

N : a komponensek száma az elegyenben

q_i : az i komponens oldatfázisbeli összkoncentrációval egyensúlyt tartó szilárdfázisbeli koncentrációja

q_s : a telítési kapacitás

Kétkomponensű rendszere:

$$q_1 = \frac{a_1 \cdot c_1}{1 + b_1 \cdot c_1 + b_2 \cdot c_2} \quad (14)$$

$$q_2 = \frac{a_2 \cdot c_2}{1 + b_1 \cdot c_1 + b_2 \cdot c_2} \quad (15)$$

Ismert, hogy ugyanazon paraméterek használata az egyszerű és összetett Langmuir egyenletben ellentétes a Gibbs-Duhem összefüggéssel, hacsak $\frac{a_i}{b_i}$ nem azonos az összes komponensre nézve. Mivel ezen feltétel általában nem áll fenn valós rendszerekben, az egykomponensű izotermák megfelelő paraméterei nem fejezhetik ki pontosan a valóságot, amikor a többkomponensű, vagy kompetitív Langmuir egyenletben használjuk őket [4].

Annak ellenére, hogy a kompetitív Langmuir izoterma termodinamikai szempontból ellentmondásos olyan esetekben, amikor $\frac{a_i}{b_i}$ nem azonos az összes komponensre, mégis nagy népszerűségnek örvend egyszerűsége miatt. Az irodalomban számos esetben találunk példát alkalmazására [4, 8, 13, 14, 15, 16, 17].

A kompetitív Langmuir egyenlet esetén a szelektivitás konstans:

$$\alpha_{ji} = \frac{a_j}{a_i} = \frac{q_s \cdot b_j}{q_s \cdot b_i} = \frac{b_j}{b_i} \quad (16)$$

Néha a konstans szelektivitás feltételezése nem fogadható el, és a Langmuir izotermánál összetettebb adszorpciós izotermát kell alkalmazni. Változó szelektivitású adszorpciós izotermát kapunk a Langmuir izoterma lineáris taggal való kiegészítése után, melyet gyakran használnak enantiomerek adszorptív elválasztása esetén. Ezt nevezik módosított Langmuir izotermának. Habár elméletileg a lineáris tag koefficiense az egyes komponensekre eltérő, a legtöbb gyakorlati esetben feltételezik, hogy egyforma mindkét enantiomerre, így kapjuk a következő kifejezést [12]:

$$q_i = \frac{q_s \cdot b_i \cdot c_i}{1 + \sum_{j=1}^N b_j \cdot c_j} + \lambda_i \cdot c_i \quad i = 1, \dots, N \quad (17)$$

Az irodalomban olvasottak alapján használatosak még a következő izoterma függvények:

- Négyzetes izoterma modell, olyan kétkomponensű rendszereknél, ahol a két izoterma keresztezi egymást [13, 18, 19]
- LeVan és Vermeulen izoterma [13]
- Fowler izoterma, mely alkalmazható kétkomponensű elegyekre is, és a két komponens kompetitív viselkedése számítható vele [13]
- A Freundlich-féle adszorpciós izoterma [20]
- A Langmuir-Freundlich izoterma [21]
- A Toth izoterma modell [22]

1.3 Adszorpciós izotermák meghatározása

Adszorpciós egyensúlyi izotermák meghatározására számos módszert fejlesztettek ki, melyeket csoportosíthatunk úgy, mint statikus [3, 12, 21] és dinamikus módszerek. A statikus módszerek esetén csak az egyensúlyi állapotból nyerhető információt hasznosítják az adszorpciós izotermák meghatározására, nem vizsgálják a koncentráció-idő görbét. A szakaszos és folyamatos üzemű preparatív folyadékkromatográfiás elválasztások folyamattervezéséhez és optimalásához szükséges adszorpciós egyensúlyi adatok meghatározására főképp a dinamikus módszereket használják [16].

Néhány fontos kísérleti módszer a kromatográfia egyensúlyi elméletén alapul, ezért a következőkben először erről lesz szó.

1.3.1 Egyensúlyi elmélet

Az egyensúlyi elmélet szerint a két fázis között minden időben egyensúlyi állapot van, nincs axiális diszperzió, és az anyagátadási gátlást elhanyagoljuk. Ez a legegyszerűbb modell, mégis lehetővé teszi, hogy következtetéseket lehessen levonni a kromatográfiás elválasztás minőségére vonatkozóan. Feltéve, hogy az adszorpciós izotermák ismertek, az egyensúlyi elmélet segítségével a kromatogramok számíthatók a tömegmérleg egyenletek alapján. Megfordítva, a koncepció lehetőséget ad adszorpciós izotermák meghatározására a kromatográfiás profilokból [12, 22].

A fentiekben megfogalmazott egyszerűsítések mellett egy komponensre a tömegmérleg egyenlet adott kromatográfiás rendszerben a következő:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + F \cdot \frac{\partial q}{\partial t} + u \cdot \frac{\partial c}{\partial z} = 0 \quad (18)$$

ahol

q: a szilárfázisbeli koncentráció, egyensúlyban a c folyadékfázisbeli koncentrációval

u: a mozgó fázis lineáris sebessége ($u = L/t_0$, L a kolonnahossz és t_0 a holtidő)

F: a fázisarány ($F = V_s/V_m = (1-\varepsilon)/\varepsilon$, ahol ε a töltet teljes porozitása, vagyis a szemcsék közti és a szemcséken belüli holtterfogatokat is figyelembe vesszük)

z: hosszkoordináta

t: idő

Írjuk át a fenti egyenletet a következő formába:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{u}{1 + F \cdot \frac{dq}{dc}} \cdot \frac{\partial c}{\partial z} = 0 \quad (19)$$

A (19) egyenlet szerint minden mozgófázisbeli c koncentrációhoz tartozik egy u_z migrációs sebesség:

$$u_z = \frac{u}{1 + F \cdot \frac{dq}{dc}\bigg|_c} = \frac{u}{1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot \frac{dq}{dc}\bigg|_c} \quad (20)$$

illetve, ha a c koncentrációhoz tartozó retenciós időt fejezzük ki:

$$t_R = t_0 \left(1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot \frac{dq}{dc}\bigg|_c \right) \quad (21)$$

Tekintsünk egy V teljes térfogatú, ε teljes porozitással rendelkező kolonnát! Először hozzuk egyensúlyba tiszta eluenssel, ($c^1 = 0$) majd $t = 0$ időpillanatban c^F koncentrációjú oldatot adagoljunk az oszlopra. Az adagolás időtartama t_{inj} . Két esetet vizsgálunk.

Az elsőnél az injektálás időtartama elegendő arra, hogy teljesen telítsük a kolonnát a betáplált oldattal, amely aztán áttör az oszlopon és ennek során áttörési görbét kapunk. (Frontális kromatográfia.)

A második esetben az injektálás rövid időtartamú, az injektált mennyiség kisebb, a minta után eluenst áramoltatunk az oszlopon és elúciós profilt kapunk, ahol a kimeneti koncentráció nem éri el a betáplálási koncentráció értékét. (Elúciós kromatográfia.)

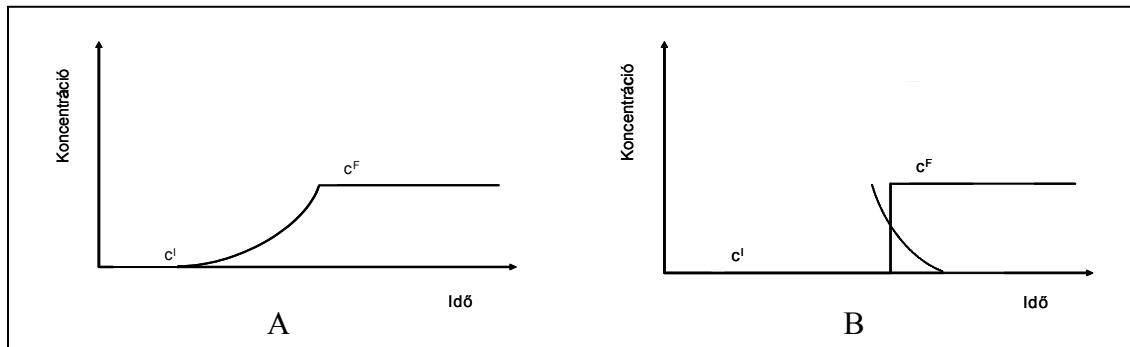
Frontális kromatográfia

Frontális kromatográfiánál, ha az izoterma és deriváltja ismert, az áttörési görbe megszerkeszthető. Az izoterma alakjától függően két általános esetet lehet megkülönböztetni.

Ha dq/dc növekszik c növekedésével, akkor a kisebb koncentrációjú folyadékelemek gyorsabban haladnak, mint a nagyobb koncentrációjú folyadékelemek. A (21) egyenletnek megfelelően az áttörés relatív hosszú ideig tart. Ezt a típusú áttörési görbét diszperzívnek nevezzük. A másik elnevezés erre a jelenségre a „nem élesedő front”. (3.A ábra)

Ha dq/dc csökken c növekedésével, (mint a Langmuir izoterma esetén) a (21) egyenlet nem valós szituációt ír le, mivel eszerint a nagyobb koncentrációjú folyadékelemek előbb lépnének ki az oszlopból, mint a kisebb koncentrációjú folyadékelemek, ami fizikailag lehetetlen. Ebben az esetben az áttörési görbe az anyagmérlegnek megfelelően, mint hirtelen koncentrációugrás (shock, lépcsős függvény) jelenik meg. Ekkor a (21) egyenlet helyett a következő kifejezést kell használni, hogy meghatározzuk a pozícióját a kompresszív, vagy más néven élesedő frontnak (3.B ábra):

$$t_{R,shock} = t_0 \left(1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot \frac{q(c^F)}{c^F} \right) \quad (22)$$



3. ábra

Diszperzív (A) és kompresszív (B) áttörési görbék [12]

A fentiek kiterjeszthetők olyan általános kiindulási koncentrációkra, ahol $c^l \geq 0$. Feltételezve, hogy az izotermának nincs inflexiós pontja, c^l és c^F között, diszperzív front jelentkezik a (21) egyenletnek megfelelően, ha

$\left. \frac{dq}{dc} \right|_{c^l} < \left. \frac{dq}{dc} \right|_{c^F}$

Ha $\left. \frac{dq}{dc} \right|_{c^l} > \left. \frac{dq}{dc} \right|_{c^F}$, élesedő front jelenik meg a következő kifejezés szerinti időnél:

$$t_{R,shock} = t_0 \cdot \left(1 + \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot \frac{q(c^F) - q(c^I)}{c^F - c^I} \right) \quad (23)$$

Elúciós kromatográfia

A frontális esetben leírtak érvényesek az elúciós kromatogramok számításánál is. Az izoterma nem lineáris szakaszán dolgozva, az eluálódó csúcsnak lesz kompresszív és diszperzív része is. Az izoterma alakja határozza meg, hogy a csúcs eleje (adszorpciós oldal), vagy a hátsó része (deszorpciós oldal) kompresszív. Langmuir típusú (kedvező) izoterma esetén a csúcs eleje kompresszív, hátsó része diszperzív, míg kedvezőtlen alakú izoterma esetén a csúcs eleje lesz diszperzív és a hátsó része kompresszív [12].

1.3.2 Dinamikus módszerek

A kromatográfia egyensúlyi elmélete lehetőséget adott a dinamikus kísérleti módszerek kidolgozásához. A dinamikus módszerek mind oszlopkromatográfias módszerek. A kolonna bemenetén egy meghatározott koncentrációváltozásra adott válaszfüggvény matematikai analízisen alapulnak. A számítás egyszerűsítése céljából négyszögimpulzus szerint változtatják meg a bemeneti koncentrációt. A négyszögimpulzus szélessége (vagyis a mintaadagolási idő szerint) két esetet különböztetünk meg:

- Elúciós kromatográfias módszerek (rövid mintaadagolási idő, és kis mintamennyiség)
- Frontális kromatográfias módszerek (hosszú mintaadagolási idő, és nagy mennyiségű minta)

Ezeknek a módszereknek nincs minden esetben szabatos magyar elnevezésük, illetve az angol elnevezés használatos, ezért azokat tüntettem fel. Ahol van, ott szerepeltettem a magyar elnevezést. Dolgozatomban csak a frontális kromatográfias módszereket kívánom részletesen tárgyalni.

1.3.2.1 Elúciós kromatográfias módszerek

- ECP (Elution by Characteristic Points) módszer [3, 10, 16, 17, 22, 23]
- Impulzus módszer (Pulse Method, Perturbációs módszer) [12, 22, 24, 25]
- Retenciós idő módszer (RTM, Retention Time Method, „Peak maxima” method) [12, 22]

1.3.2.2 Frontális kromatográfiás módszerek

1. FA (Frontal Analysis) módszer

Az FA módszert egymástól függetlenül James és Phillips, valamint Schay és Székely alkalmazta először [3, 22]. A módszer lényege, hogy lépcsős függvény szerint egyre növekvő koncentrációváltoztatást hoznak létre az oszlop bemenetén, majd felveszik az egyes lépcsőkhöz tartozó áttörési görbéket. Ha az egyes lépéseket külön vesszük fel, a meghatározás pontosabb lehet, azonban így időigényesebb a módszer, mert minden lépcső felvétele után tökéletesen regenerálni és mozgófázissal kondicionálni kell a kolonnát.

Egyedi izotermák meghatározása FA módszerrel

J. Jacobson, J. Frenz és Cs. Horváth különböző szerves vegyületek egyedi izotermáit határozták meg FA módszerrel szilikagél alapú C18-cal módosított állófázison és néhány eltérő összetételű eluens esetén [3]. Az oszlopon megkötődött mennyiséget a (24) integrális tömegmérleg egyenlet adja meg. (A 4. ábrán a görbe alatti terület a holtidőtől az áttörési görbe inflexió pontjáig megadja az adszorbeált mennyiséget.)

$$q(c_b) = q(c_a) + \frac{[(c_b - c_a) \cdot (V_f - V_D)]}{V_{sp}} \quad (24)$$

ahol

$q(c_a)$: a c_a koncentrációjú oldattal egyensúlyban lévő szilárd fázisbeli koncentráció

$q(c_b)$: a c_b koncentrációjú oldattal egyensúlyban lévő szilárd fázisbeli koncentráció

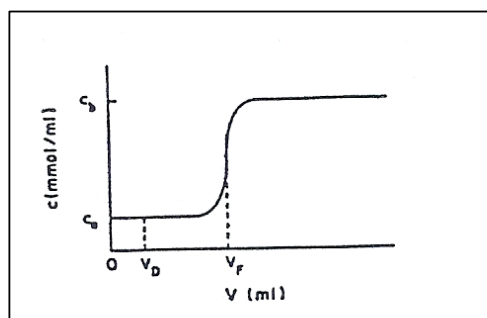
c_a, c_b : az egyes koncentráció lépcsőkhöz tartozó oldatkonzentráció

V_f : az adott komponens áttörési térfogata

V_D : a rendszer holttérfogata

V_{sp} : az adszorbens térfogata a kolonnában

A következő ábrán az áttörési görbe látható egy adott komponens esetén.



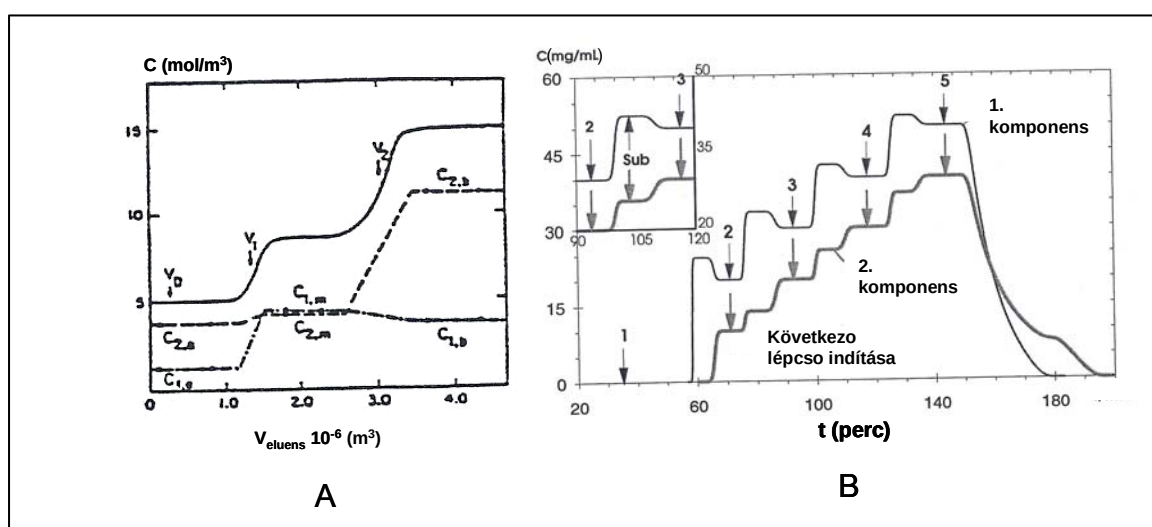
4. ábra

Egy komponenst tartalmazó oldat áttörési görbéje [3]

A frontális mérések kényelmesen végrehajthatók gradiens szivattyúval ellátott hagyományos folyadékkromatográf alkalmazásával is, így a különböző oldatkonzentrációk előállíthatók a megfelelő gradiens program beállításával.

Kompetitív izotermák meghatározása frontális módszerrel

Két komponens jelenléte esetén nem kapunk egyszerű áttörési görbéket. Ebben az esetben egy kétlépcsős front jelenik meg, annak következtében, hogy az oldat koncentrációját lépcsőzetesen megnöveltük a kolonna bemenetén [4, 22, 26]. Kétkomponensű kompetitív izotermák meghatározására ezen profilokat Jacobson és munkatársai használták fel először [22]. A következő ábra egy kétkomponensű elegy áttörési görbáját mutatja be.



5. ábra

Kétkomponensű elegy áttörési görbéje, A: egy lépcső, B: több egymás utáni lépcső [4, 22]

Az első lépcső különböző profilt ad a többi lépcső profiljához képest, ezt mutatja a 5.B. ábra. A kolonna kezdetben tiszta, komponenseket nem tartalmazó mozgófázissal van egyensúlyba hozva. Lépcsőzetesen növelve a koncentrációt, az első komponens „subplatója” koncentráltabb lesz az új betápláláshoz képest, míg a jobban kötődő komponensre nincs „subplató”. A további lépésekben azonban már nem üres a kolonna, és a második komponensnek is van „subplatója”. Ennek koncentrációja a régi és új betáplálás közé esik. Míg ezzel egyidejűleg, az első komponensre érvényes továbbra is, hogy a „subplató” koncentrációja az új betápláláshoz képest nagyobb. Ez a jelenség a komponensek közötti versengés, kiszorítás hatásának eredménye.

Mire a második komponens koncentrációja eléri a kolonna kimenetén az új betáplálási értéket, az első komponens koncentrációja visszacsökken az új betáplálásnak megfelelő koncentrációra. Végül is, mindkét komponens koncentrációja egyidejűleg a betáplálási összetételhez tart.

Az egy lépésben megkötődött anyagmennyiséget a következő mérlegegyenlettel írhatjuk le:

$$\Delta q_i = \frac{[(V_2 - V_D) \cdot (c_{i,b} - c_{i,a}) - (V_2 - V_1) \cdot (c_{i,m} - c_{i,a})]}{V_{sp}} \quad (25)$$

ahol

V_D : a rendszer holtterfogata

V_1, V_2 : az első és második komponens frontjának áttörési térfogata

V_{sp} : az adszorbens térfogata a kolonnában

Δq_i : az adszorbens térfogategységére vonatkoztatva az a és b állapotban megkötődött anyagmennyiségek különbsége

Ahhoz, hogy megkapjuk a tölteten megkötődött mennyiséget, ismernünk kell a rendszer holtterfogatán és az adszorbens térfogatán kívül a V_1 és V_2 áttörési térfogatokat és a $c_{1,m}, c_{2,m}$ „fállépcső” koncentrációkat. Ezen adatokat kísérleti úton határozhatjuk meg úgy, hogy mintát veszünk a koncentrációnövelést követő első lépcső megjelenésekor.

Egyszerűsíthető a mérés, és a koncentrációmérés kumulatív hibája is kiküszöbölhető, ha mindig tiszta mozgófázissal kondicionált oszlopra vezetjük az egyre növekvő összkoncentrációjú, de azonos relatív összetételű oldatokat, mert ekkor csak az első komponens fállépcső koncentrációját kell mérni.

Kompetitív adszorpciós izoterma meghatározásakor n darab izoterma felületet kapunk az $n+1$ dimenziós térben, ahol n a komponensek száma. Kétkomponensű elegyre két felületet kapunk, melyeket a következő függvénykapcsolatokkal írhatunk le: $f_1(c_1, c_2)$ és $f_2(c_1, c_2)$. Ezen felületek minimálisan négy paramétertől függenek. A paraméterek pontos meghatározásához nagyszámú mérés elvégzése szükséges. A tiszta komponensek izotermáin túl többféle (legalább három) állandó relatív összetételnél és széles összkoncentráció tartományban kell meghatározni izoterma pontokat. Ez a munka nagyon idő- és anyagigényes.

A módszer alkalmazásához nem szükséges nagy tányérszámmal rendelkező oszlop használata, de előfordulhat, hogy a hatékonyság mégis kicsinek bizonyul, vagy a koncentráció értékek túl nagyok. Ekkor a középső plató eltűnik, és helyette csúcsforma jelenik meg. Ebben az esetben rossz eredményeket kapunk. Ha viszont gondosan járunk el a kísérletek során, az eredmények reprodukálhatósága igen jó lesz.

A. Seidel-Morgenstern és munkatársai az FA módszerrel nemcsak biner, hanem terner elegyek kompetitív izoterma pontjait is meghatározták [27].

Összefoglalva, a frontális módszer (FA) előnye, hogy nem igényel detektor kalibrációt, az élesedő frontok természetéből adódóan lehetővé válik az izoterma pontok pontos meghatározása, még olyan esetekben is, ahol az anyagátadási kinetika lassú, mert az áttörési görbe felezőpontjának helyzete független az anyagátadási kinetikától és az axiális diszperziótól.

Szintén az élesedő frontok miatt nincs szükség különösen nagy hatékonyságú oszlopra, mert önmagában a kis tányérszám miatt nem következik be jelentős sávszélesedés.

Ha a kinetika nagyon lassú, akkor kisebb áramlási sebességet kell választani. Diffúz frontok és élesedő hátsó profilok esetén negatív koncentrációlépcsőket kell alkalmazni. (Nem Langmuir típusú izoterma esetén.)

Hátránya, hogy eléggé idő- és anyagigényes módszer, egy lépcsőből csak egy diszkrét pont határozható meg, ellentétben az ECP és FACP módszerekkel, ahol az egész izoterma megkapható a diffúz hátsó profil alapján [22].

Az irodalomban ezt tekintik manapság a legpontosabb módszernek, emiatt igen elterjedt az alkalmazása [7, 9, 11, 16, 28, 29, 30, 31].

2. FACP (Frontal Analysis by Characteristic Point) módszer [3, 22]

Ebben az esetben a frontális mérés(ek) (FA módszer) végén a kolonna eluenssel történő lemosása során kapott „negatív lépcsőt” használják fel az izoterma meghatározására. Egy lépcsőből számítható az egész izoterma. A detektor kalibrációjára szükség van, de erre

előnyösen felhasználhatók a frontális kísérletek (FA) lépcsői. Viszonylag nagy mennyiségű anyagot igényel, ahogyan az FA módszer is.

1.3.3 Az izoterma meghatározás numerikus módszere, CEP (Computation of Elution Profiles) módszer (Kromatogram illesztés, „Chromatogram Fitting”)

Ennél a módszernél néhány, többféle terheléssel kísérleti úton felvett kromatogram segítségével, numerikus számítási módszerekkel határozzák meg az adszorpciós izotermát, melynek során a kromatográfiás folyamatok leírására kifejlesztett modelleket alkalmazzák.

A numerikus módszerek célja, hogy igen fejlett számítógépi módszerek alkalmazásával csökkentsék a kísérleti munka erőforrás szükségletét. Összehasonlítva a statikus módszerekkel és néhány dinamikus módszerrel (Pulse Method vagy Perturbációs módszer, FACP, FA) sokkal gazdaságosabb, mert kevesebb anyagot és időt igényel a kromatogramok felvétele, mint az említett módszerek esetén a kísérletek elvégzése. A számítógépi idő, mely főképpen a kromatográfiás modellek szimulációjára fordítódik, csökkenthető nagy sebességű számítógépek alkalmazásával.

A CEP módszer alkalmazása során a kísérleti úton kapott, és a számított kromatogramok közötti eltérés minimalizálására törekednek. A módszer igényli, hogy a számítás során egy alkalmasan megválasztott izoterma modellt tételezzünk fel. Így ennek a meghatározási módszernek a fő hibája, hogyha a feltételezett izoterma modell nem írja le helyesen az adott rendszer viselkedését, rossz egyezést fogunk tapasztalni a referencia módszerrel kapott adatokkal. A legtöbbször a frontális módszert alkalmazzák összehasonlításként. A másik hibaforrás a koncentráció értékek extrapolációjából adódik. Az izoterma meghatározás hibája nagy lehet, ha olyan koncentrációértékekre is kiterjesztjük, amely értékeknél nincs a mért kromatogramokból származó adatforrás. A kromatográfiás folyamat leírására kiválasztott modelltől is függ az eredmény minősége [12, 22, 32].

1.3.4 Kompetitív izotermák meghatározására alkalmas módszerek

- FA (Frontal Analysis) módszer
- Impulzus módszerek (Pulse Methods)
- Az izoterma meghatározás numerikus módszere, CEP (Computation of Elution Profiles) módszer (Kromatogram illesztés, „Chromatogram Fitting”)

2 Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia

Kromatográfia gyűjtőnévvel foglaljuk össze azokat az elválasztási folyamatokat, amelyekben a komponenseknek egy nagy felületű állófázis és azon keresztülhaladó áramló fázis közötti eltérő megoszlása (differenciális szorpciója) következtében megy végbe az elválasztás. A kromatográfiás folyamat tehát a mintakomponenseknek az állófázison való keresztülhaladása során végbemenő ismételt szorpciós-deszorpciós folyamatainak eredménye.

A folyadékkromatográfia első gyakorlati megoldásai a századforduló körül kőolaj frakcionálásra illetve levélzöld festékanyagának preparatív elválasztására irányultak.

A folyadékkromatográfia „újászületése” a ’60-as évek végén kezdődött a nyomás alatti folyadékkromatográfiás készülékek és módszerek kifejlődésével és elterjedésével. Ezeket a módszereket „nagy nyomású”, „nagy sebességű” vagy „nagy teljesítőképességű” folyadékkromatográfiának nevezik. A korszerű nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) jellemzője, hogy kis szemcseméretű (5-30 μm), szűk szemcseméret-eloszlású töltetet használnak, a folyadék kényszeráramlással nagy nyomáson (50-300 bar) lép be, és viszonylag nagy, állandó sebességgel (1-5 cm/min) halad át az oszlopon.

Az analitikai HPLC látványos sikere ösztönzően hatott a preparatív alkalmazási lehetőségek vizsgálatára. A hagyományos kisnyomású folyadékkromatográfiás módszereket már hosszú ideje alkalmazzák különböző vegyületek, főleg biológiai anyagok elválasztására, illetve tisztítására. Gyártási eljárásokban is alkalmaztak kromatográfiás módszereket, például antibiotikumok, peptidek, fehérjék tisztítására.

A ’80-as évek elején azonban a preparatív és ipari elválasztások területén jelentős áttörés történt a nagyhatékonyságú, nyomás alatti módszerek kifejlesztésével és alkalmazásával. Ez a fejlődés szorosan kapcsolódik a biotechnológia ipari bevezetéséhez. A rekombináns DNS technológiák és a kapcsolódó módszerek olyan bonyolult anyagkeverékeket termelnek, melyek elválasztása, az értékes anyagok nagy tisztaságban való kinyerése a hagyományos műveletekkel nem, vagy csak rendkívül rossz hatásfokkal végezhető. A HPLC technikák és módszerek széles választéka lehetőséget nyújt különböző típusú kölcsönhatásokon alapuló elválasztások kombinált megvalósítására, nagy hatékonysággal, viszonylag rövid idő alatt és a termékek biológiai aktivitásának megtartásával [2].

2.1 Analitikai és preparatív folyadékkromatográfia

Az analitikai és a preparatív folyadékkromatográfias elválasztás célja alapvetően különböző, így megvalósításuk is eltérő megközelítést igényel. Míg az analitikai elválasztásnál a cél a lehető legtöbb információ nyérése a minta komponenseinek minőségéről és mennyiségéről, a preparatív elválasztások célja a mintából egy vagy több komponens adott tisztaságban való kinyerése.

Analitikai elválasztásoknál az elválasztás hatékonyságának növelésére a HPLC rendszerbe illesztett detektor érzékenysége által megszabott lehető legkisebb mintamennyiségekkel dolgoznak. (Az adszorpciós izoterma lineáris szakaszán.) Preparatív elválasztásoknál a lehető legnagyobb mintabemérést alkalmazzák, az egy ciklusban kinyerhető anyagmennyiség növelése céljából. (Az izoterma nem lineáris szakaszán dolgoznak.)

A termelő méretű ipari eljárásoknál alapvető célkitűzés a maximális nyereség, vagyis az adott tisztaságú termék előállítása minimális ráfordítási költséggel. A kromatográfias munkakörülmények megválasztása mellett ez természetesen magában foglalja a beruházási és üzemeltetési költségek meghatározását valamennyi járulékos költséggel (pl. oldószer regenerálás) együtt. E feladatok megoldása mérnöki szemléletet igényel, így az ipari eljárás kidolgozása és megvalósítása lényegében a vegyészmérnök feladata [2].

Az eljárás tervezésénél körültekintően kell a kromatográfias fázisrendszert kiválasztani, hogy a szelektivitás maximális legyen, a kolonnatelítési kapacitás pedig nagy legyen a komponensekre. Több paraméteres optimalizálást kell végezni, melynek során megfelelő méretű kolonnát kell választani, ehhez megfelelő szemcseméretű, szemcseméret eloszlású és alakú töltetet kell alkalmazni, optimalizálni kell az áramlási sebességet. Figyelembe kell venni a rendszer nyomáscsökkenését, mely függ az áramlási sebességtől, a töltet méretétől és alakjától, az oldószer és a minta viszkozitásától, a hőmérséklettől, a rendszer geometriai paramétereitől (csövek átmérője, szűrők lyukmérete) [33].

A termelő méretű eljárások során erősen túlterhelt tartományban dolgoznak. A folyamattervezés és optimalálás során annak érdekében, hogy kevesebb igen drága anyagot kelljen kísérleti célokra felhasználni, és hogy időt takarítsanak meg, az optimális műveleti paraméterek meghatározására szimulációs modelleket alkalmaznak, melyek segítségével az elválasztás minősége meghatározható, ha az alapadatok, főképpen a komponensek egyensúlyi

adatai, illetve a kromatográfiás rendszerben érvényes kinetikai és hidrodinamikai tulajdonságok is ismertek, vagy becsülhetők [5, 8, 22, 34, 35, 36, 37].

2.2 A preparatív folyadékkromatográfiás műveletek felosztása

A preparatív folyadékkromatográfia végrehajtási módja üzemvitel szerint lehet [38]:

- Szakaszos (batch)
- Félfolyamatos
- Folyamatos

2.2.1 Szakaszos műveletek

A szakaszos kromatográfiás elválasztás megvalósítására háromféle technika használható [2]:

- Frontális
- Kiszorításos
- Elúciós

Frontális kromatográfia esetében az elválasztandó folyadékelegyet állandó sebességgel vezetnek be a kromatográfiás oszlopba. Az oszlopon való áthaladás közben az egyes komponensek megoszlási együtthatójuknak megfelelően különböző mértékben kötődnek meg, és különböző sebességgel haladnak az áramlás irányában. Az oszlop végén először a legkevésbé szorbeálódó komponens jelenik meg (áttör), majd szorbeálódó képességük sorrendjében a többi komponens is. Frontális kromatográfia esetén csak a legkevésbé szorbeálódó komponens lép ki tisztán az oszlopból, a folyamatos betáplálás miatt a többi komponens a náluk gyengébben kötődőkkel együtt lép ki.

Kiszorításos kromatográfia esetén az elválasztandó minta bevitele után olyan kiszorító (displacer) anyagot vezetnek át az oszlopon, amely jobban szorbeálódik, mint az elválasztandó elegy komponensei, és kiszorítja azokat az állófázisból. A kiszorítás következtében a bemért minta komponensei megkötődő képességük sorrendjében elrendeződve külön zónákat alkotnak, és megfelelő oszlophossz után egymás után lépnek ki az oszlopból.

Elúciós kromatográfia esetén a bemért mintát egy kevésbé megkötődő folyadékkal (eluenssel) hajtják át az oszlopon. Az eluens állandó sebességgel halad, ebbe mérik be az

elválasztandó mintát. A minta komponensei szorbeálódó képességük sorrendjében haladnak előre az oszlopon, és adott kolonnahossz után egymástól elkülönülve lépnek ki az oszlopból.

Analitikai elválasztásra csaknem kizárólag elúciós technikát használnak. Preparatív kromatográfia esetén az elválasztás termelékenysége és gazdaságossága szempontjából határt jelent a töltet korlátozott terhelhetősége és az oszlop rossz kihasználása, mivel az elválasztás csak a működő elúciós zónában megy végbe. Ezért az ipari termelő berendezések létesítésénél – főleg biotechnológiai termékek elválasztásánál – egyre nő az érdeklődés a frontális és kizsorításos technika, illetve ezek különböző kombinált alkalmazása iránt, mert ezekkel nagyobb terhelés, így nagyobb termelékenység érhető el.

Ennek ellenére, többkomponensű minták szétválasztása esetén, és olyan tisztítási feladatoknál, ahol egy fő komponens mellett több igen kis mennyiségű szennyező komponens van jelen, (például gyógyszer-hatóanyagok tisztítása a technológiai folyamat során keletkező szennyező komponensektől) mégis az elúciós technikát használják a legelterjedtebben, mivel egy többkomponensű rendszer esetén, például frontális technika alkalmazásakor, csak az elsőként megjelenő komponenst kapjuk meg tisztán, a többi összetevő már az előzőekben áttört vegyületekkel szennyezett lesz [39, 40, 41, 42]. Ilyenkor többnyire a folyamatos üzemű elválasztási technikák sem alkalmazhatók.

A folyamatos üzemű eljárásokról részletesen a 3. fejezetben lesz szó.

2.3 Preparatív folyadékkromatográfias elválasztások modellezése

A finomkémiái és gyógyszeriparban mára általánossá vált az igen nagy értékű anyagok preparatív folyadékkromatográfias módszerrel történő tisztítása. Mivel termelő méretben a kolonnát jelentős túlterheléssel üzemeltetik, ezért a szétválasztani kívánt komponensek átlapolhatnak. A nagy koncentrációban jelenlévő komponensek kölcsönösen befolyásolják egymás adszorpcióját az aktív helyekért való versengés következtében. Így az elegy egy adott komponensének elúciós profilja el fog térni attól a profiltól, amit akkor kapnánk, ha a komponens ugyanolyan koncentrációban, de csak önmagában lenne jelen a mintában.

A nem lineáris kromatográfia elmélete lehetővé teszi a komponensek profiljainak meghatározását, ha az elegykomponensek egyensúlyi izotermái és a kolonna működtetési körülményei ismertek. Így ez az elmélet segítséget nyújt az elválasztás optimális körülményeinek meghatározásában, ezáltal lehetővé válik, hogy a kísérletek száma

csökkenjen, és így rövidebb idő alatt, kisebb költséggel valósuljon meg az elválasztás folyamattervezése és optimalása.

A kifejlesztett modellek egy része az oszlopnak egy infinitézimálisan kis szeletére felírt differenciális tömegmérleg egyenlet (vagy, ami a valós szituáció egy elválasztás során, több komponens esetén, egyenletrendszer) felírásán és megoldásán alapulnak. Természetesen kiegészítik ezeket az egyenleteket a megfelelő kezdeti és peremfeltételek.

A legegyszerűbb modell az 1.3.1 fejezetben már részletesen kifejtett egyensúlyi modell. Ennél bonyolultabb, és a valósághoz jobban közelítő az egyensúlyi-diszperziós modell [5, 22, 43]. Eszerint a modell szerint az elegy alkotóinak elúciós profilját meghatározzák az egyes komponensek kompetitív adszorpciós egyensúlyi izotermái, az axiális diszperzió és az anyagátadási gátlás.

Két komponens esetén a differenciális tömegmérleg egyenletek a következők:

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} + F \cdot \frac{\partial q_1}{\partial t} + u \cdot \frac{\partial c_1}{\partial z} = D_{ap} \cdot \frac{\partial^2 c_1}{\partial z^2} \quad (26)$$

$$\frac{\partial c_2}{\partial t} + F \cdot \frac{\partial q_2}{\partial t} + u \cdot \frac{\partial c_2}{\partial z} = D_{ap} \cdot \frac{\partial^2 c_2}{\partial z^2} \quad (27)$$

ahol

q_i és c_i : az i komponens állófázisbeli és mozgófázisbeli koncentrációi

t : az idő

z : hosszkoordináta

F : a fázisarány ($F = (1-\varepsilon)/\varepsilon$), ε a kolonna teljes porozitása

u : a mozgófázis lineáris sebessége

D_{ap} : a látszólagos axiális diszperziós koefficiens, mely figyelembe veszi az axiális diszperzió és az anyagátadási ellenállás eredő hatását

A differenciálegyenlet rendszert kiegészítik az egyensúlyi izoterma függvények:

$$q_1 = f_1(c_1, c_2) \quad (28)$$

$$q_2 = f_2(c_1, c_2) \quad (29)$$

és a látszólagos axiális diszperziós koefficiens és az elméleti tányérmagasság közötti összefüggés:

$$D_{ap} = \frac{H \cdot L}{2 \cdot t_0} \quad (30)$$

ahol

L: a kolonnahossz

t_0 : a holtidő

A kezdeti és peremfeltételek ismert kísérleti mennyiségek. Kezdetben a kolonna tiszta mozgófázissal van egyensúlyba hozva:

$$c_i(z, t = 0) = 0 \quad (31)$$

A peremfeltételek megadják az adszorbeálódó komponensek összetételét a kolonna bemenetén a kísérlet időtartama alatt:

$$c_i(z = 0, t) = f_i(t) \quad (32)$$

A fenti matematikai probléma megoldása különösen nehéz többkomponensű elegyekre, mert az izotermák összefüggnek, vagy csatoltak a tömegmérleg egyenletekkel. Nem létezik analitikus megoldás, de különböző algoritmusokkal lehetséges numerikus megoldásokat találni.

Az egyensúlyi-diszperziós modell kényelmesen használható az elúciós kromatográfián kívül más esetekben is, csak a megfelelő kezdeti és peremfeltételeket kell kiválasztani, melyek segítségével matematikailag meghatározzuk a működés módját.

A kinetikus modellekben a (26)-(27) tömegmérleg egyenletet kinetikai egyenlettel kombinálják [22, 44]. Ilyen módon a modellben a fázisok közötti komponensátadás sebességét is figyelembe veszik. Ez különösen olyan esetekben fontos, ahol a kromatográfiás folyamat során valamelyik részfolyamat gátolt, vagyis az a sebességet meghatározó lépés.

Az egyensúlyi-diszperziós modell alacsony tányérszámnál már nem írja le helyesen a komponensek koncentrációprofiljait. Amikor a kolonna hatékonysága kicsi ($NTP < 100$), akkor az anyagátadási kinetikát figyelembe kell venni a modellben, mert hatása a kromatográfiás csúcsok alakjára összehasonlítható, vagy nagyobb, mint a termodinamikai hatás, vagyis az izoterma nemlineáris viselkedésének hatása.

Az irodalomban több különböző szemléletű kinetikai modell leírása található meg. A nemlineáris kromatográfiában alkalmazott legegyszerűbb modellek közé tartoznak a lineáris kinetikus modellek. Ezekben belül igen népszerű az úgynevezett „szilárd film lineáris hajtóerő modell”, amely az anyagátadás sebességét az aktuális szilárdfázisbeli koncentrációnak az egyensúlyi szilárdfázisbeli koncentrációtól való eltérése alapján számítja [22, 44]:

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = \bar{k} \cdot (q_i^* - q_i) \quad (33)$$

ahol

q_i : az aktuális szilárdfázisbeli koncentráció

q_i^* : a folyadékfázisbeli koncentrációval egyensúlyt tartó szilárdfázisbeli koncentráció

$\bar{k}$: a látszólagos anyagátadási együttható

Az elegykomponensek elúciós profiljainak számítása során (amely az elválasztási körülmények optimalizálásához szükséges) az adszorpciós izotermák ismerete nélkülözhetetlen. Ezért kritikus lépés az adszorpciós izotermák kísérleti úton történő pontos meghatározása, és az adatpontokat korrekt módon leíró egyensúlyi függvény használata a (28), (29), illetve (33) egyenletben.

3 Folyamatos üzemű preparatív folyadékkromatográfiás műveletek

A folyamatos üzemű kromatográfiás elválasztás kétféle módon, a fázisok keresztáramú illetve ellenáramú érintkeztetésével valósítható meg.

A folyamatos üzemű kromatográfiás elválasztások jellemzője, hogy a szilárd fázis (adszorbens) és a betáplálás helye relatív mozgásban van. Az egyes komponensek a töltetágyban különböző sebességgel vándorolnak, és a betáplálási ponttól jellemző távolságban megfelelő deszorbens átvezetésével folyamatosan elvehetők.

Keresztáramú rendszerekben a szilárd fázis körgyűrű alakú ágyban van elhelyezve, amelyet a fix betápláló fej körül forgatnak. (Annuláris kromatográfia.) A szétválasztandó elegyet és az eluent folyamatosan vezetik be a körgyűrű tetején, az egymástól elváló komponensek pedig, ahogy a körgyűrű alja felé haladnak, spirális sávokat alkotva végül különböző helyeken lépnek ki. A legkevésbé szorbeálódó komponens a betáplálási ponthoz legközelebb, míg a legjobban kötődő komponens a legtávolabb vehető el [35, 45, 46].

Keresztáramú rendszerekben a kromatográfiás folyamat állandósult állapotú elválasztás a tengely és a kerület irányában. Ezek a rendszerek alkalmasak sok komponens szétválasztására, habár a technikai megvalósításuk elég nehéz. A problémát a forgó és álló részek közötti megfelelő tömítés és zárás elérése jelenti.

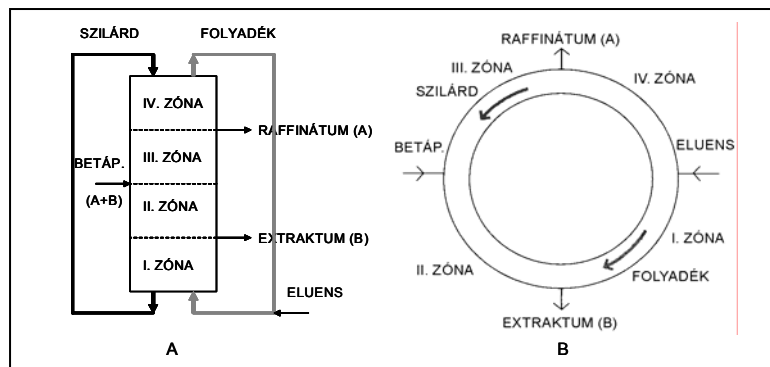
A fázisok ellenáramú érintkeztetését megvalósító eljárásoknál az elválasztás tengelyirányban történik, a töltetágy és a betáplálás relatív ellenáramú mozgása következtében. Itt is állandósult állapotú zónák alakulnak ki, ami folyamatos betáplálást és termékelvételt tesz lehetővé.

3.1 Valódi mozgóágyas ellenáramú eljárás

A valódi mozgóágyas ellenáramú eljárás (True Moving Bed, TMB) legkorábbi ipari megvalósítása az Union Oil Co. által a '40-es évek végén kifejlesztett hiperszorpciós eljárás volt gázelegyek folyamatos üzemű elválasztására [45]. Lényege, hogy a szilárd fázis (aktív szén) egy oszlopban állandó sebességgel csúszik lefelé, a kilépő adszorbent gázlift, vagy serleges elevátor szállítja az oszlop tetejére, így bezárul a körfolyamat. A fluid fázis vele ellenáramban felfelé áramlik, a kilépő fluid fázist kiegészítve friss deszorbensen (vízgőz, vagy egyéb deszorbeáló anyag) alul vezetik vissza az oszlopba. A szétválasztandó gázelegyet (A+B) folyamatosan adagolják az oszlop középső részén, ami két termékre bontható. A szilárd és fluid fázis áramlási sebességeinek megfelelő megválasztása esetén a kevésbé adszorbeálódó „A” komponens a fluid fázissal halad felfelé, míg a jobban kötődő „B” komponens a szilárd fázissal lefelé mozog. Az oszlop két adott pontján a szétválasztott komponensek adott tisztaságban elvehetők. A kevésbé kötődő „A” komponens az úgynevezett raffinátum áramban, a jobban kötődő „B” komponens pedig az úgynevezett extraktum áramban kapjuk. A betáplálási és elvételi helyek négy zónára osztják a kolonnát. (I., II., III., IV.) A két középső zónát (II., III.) elválasztó, a két szélső zónát (I., IV.) tisztító zónának nevezzük. Az egyes zónákra a következő kritériumoknak kell teljesülniük ahhoz, hogy tiszta „A” és „B” termékeket nyerjünk [47]:

- Az I zónában a jobban kötődő „B” komponensnek teljesen deszorbeálnia kell az adszorbensről,
- A II zónában a kevésbé kötődő „A” komponensnek is teljesen deszorbeálnia kell az adszorbensről,
- A III zónában a jobban kötődő „B” komponensnek teljes mértékben adszorbeálnia kell az adszorbensen,
- A IV zónában a kevésbé kötődő „A” komponensnek is teljes mértékben adszorbeálnia kell az adszorbensen.

A deszorpciót melegítéssel is segítik, az adszorpciós kapacitást pedig a regenerált adszorbens előhűtésével biztosítják. (6.A ábra)



6. ábra

Valódi mozgóágyas ellenáramú eljárás kétféle, egymással egyenértékű megjelenítése [47]

A belső áramok (Q) összefüggnek a bemenő/kimenő áramokkal az alábbi összefüggések szerint [47]:

$$Q_{II} = Q_I - Q_{\text{Extraktum}} \quad (34)$$

$$Q_{III} = Q_{II} + Q_{\text{Betáplálás}} \quad (35)$$

$$Q_{IV} = Q_{III} - Q_{\text{Raffinátum}} \quad (36)$$

$$Q_I = Q_{IV} + Q_{\text{Eluens}} \quad (37)$$

Ezenkívül a be- és kilépő áramokra érvényes a következő mérlegegyenlet:

$$Q_{\text{Extraktum}} + Q_{\text{Raffinátum}} = Q_{\text{Betáplálás}} + Q_{\text{Eluens}} \quad (38)$$

A hiperszorpciós eljárást az USA-ban a '60-as évek közepéig ipari méretben alkalmazták hőbontási gázok és földgázok elválasztására. Magyarországon a Magyar Ásványolaj és Földgáz Kísérleti Intézetben fejlesztettek ki hasonló eljárást metán parciális oxidáció véggázából tiszta acetilén kinyerésére [45].

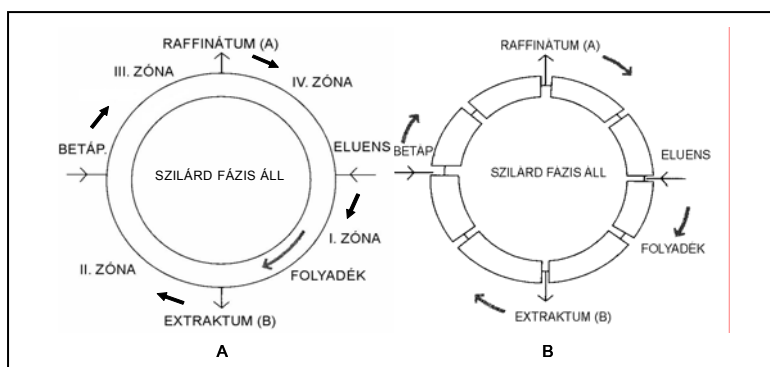
A valódi mozgóágy egy másik ábrázolásmódja látható a 6.B ábrán. Itt a fázisok egy végtelenített csőben áramlanak egymással ellenáramban.

A valódi mozgóágyas rendszer hátránya, hogy a szilárd fázis mozgatása miatt az adszorbens porlódik, ami veszteséget okoz, azon felül a mozgó ágy fellazult állapotban van, ez pedig nagyban csökkenti a hatékonyságot.

Ezek a nehézségek kiküszöbölhetők az úgynevezett Szimulált Mozgóágyas (SMB) technika alkalmazásával.

3.2 Szimulált mozgóágyas ellenáramú eljárás

Az elv szerint a szilárd fázis áll, a mozgó fázishoz képesti ellenáramú mozgását pedig úgy szimulálják, hogy a betáplálási és elvételi pontok helyét léptetik a mozgó fázis áramlási irányával megegyezően. Ez látható a 7.A ábrán. Ha a szilárd fázist oszlopokba töltjük, és zónánként egy vagy több oszlopot alkalmazunk, a betáplálási és elvételi pontoknak (a mozgó fázis áramlási irányával megegyezően történő) oszloponkénti léptetésével szimulálható a szilárd fázis áramlása. Ezt szemlélteti a 7.B ábra. Az „áramlási sebesség” a kapcsolási időtől függ. Ezt az időt nevezik még léptetési időnek, periódus időnek, vagy taktusidőnek is. Egy teljes körülfordulást egy ciklusnak nevezünk. Minél több oszlopot alkalmazunk, annál inkább közelítjük a valódi mozgóágyat. Ugyanis a fenti folyamat együtt jár egy előnytelen mozgófázis recirkulációval (a szilárd fázis „magával visz” az oszlopokban a szemcsék közti térben bizonyos mennyiségű mozgófázist) ami hatékonyság romlást eredményez a valódi mozgóágyas rendszerhez képest. Ez a káros folyamat az oszlopok számának növelésével mérsékelhető.



7. ábra

A szimulált mozgóágyas ellenáramú eljárás. A: Alapelv (be- és kimenetek folyamatos mozgatása), B: Megvalósítás (be- és kimenetek lépésenkénti mozgatása) [47]

A szimulált mozgóágyas technika ipari megvalósítására az Universal Oil Products (USA) által 1961-ben szabadalmaztatott SORBEX-eljárás kifejlesztésével került sor [48].

Az adszorbens egy kolonnában van elhelyezve, amely a betápláló és elvételi vezetékekkel négy szakaszra van osztva. A belépő és elvételi vezetékek egy többutas forgó szelephez csatlakoznak. Ennek a szelepnek a forgatásával valósul meg a betáplálás, az eluens bevezetés és a termékeltételek helyének bizonyos időközönkénti átkapcsolása, és ezzel az

eluens bevezetéssel ellenáramban az ágy mozgásának szimulálása. Az eluens áramlás beállítására az egyes szakaszokban a kolonna alján elhelyezett eluens cirkuláltató szivattyú szolgál.

A UOP SORBEX-eljárását később többféle elválasztási feladatra alkalmazták, elsősorban az olaj- és cukoriparban. (MOLEX-eljárás: n-paraffinok kinyerése benzin frakciókból, OLEX-eljárás: n-olefinek kinyerése olefin-paraffin elegyekből, PAREX-eljárás: p-xilol kinyerése aromás elegyekből, SAREX-eljárás: kukorica szirupból fruktóz elválasztása glükóztól és poliszacharidoktól.)

A Magyar Ásványolaj és Földgáz Kísérleti Intézetben a '60-as évek végén módosított eljárást dolgoztak ki folyadékelegyek szimulált mozgóágyas elválasztására. Itt nem egy oszlopot alkalmaztak, hanem több külön oszlopot, amelyek egy forgó központi szelepen keresztül csatlakoztak a be- és kilépő folyadék-vezetékhez. A központi szelepen lévő PTFE (poli-tetrafluor-etilén) tárcsán átvezető nyílások és bemarások voltak kiképezve. A tárcsa forgatásával a folyadék be- és elvezetések egy oszloppal továbbléptethetők voltak, így meg lehetett valósítani a fázisok ellenáramú érintkeztetését. A PTFE tárcsa cseréjével többféle oszlopkapcsolást lehetett megvalósítani. Ez az eljárás a UOP eljárásához viszonyítva nagyobb flexibilitást biztosított, és nem volt szükség eluens cirkuláltató szivattyúra [45].

Szimulált mozgóágyas berendezést az első megvalósítás óta többféleképpen is létrehoztak. Általában 4-24 oszlopot alkalmaznak, (ipari méretekben ma a leggyakoribb 6-12 [49]) 3-5 szivattyút, többállású szelepeket, melyekkel az áramlási utak kialakíthatók és változtathatók. Fontos különbség a rendszerek között a recirkuláltató szivattyú megléte vagy hiánya. Ha nincs recirkuláltató szivattyú, több szelepre van szükség. A kimenő áramokat is többféleképpen lehet szabályozni. Alkalmaznak erre a célra szivattyúkat, szelepeket, áramlásmérőket, illetve nyomásszabályozókat. Fontos követelmény, hogy nagyon pontosan legyenek szabályozva az áramlási sebességek, ($\leq 1\%$ eltérés megengedett) minimális legyen a rendszer holttérfogata, az oszlopok minősége pedig azonos legyen (azonos tányérszám, kapacitás) [47].

Ipari méretekben a töltetágy szimulált mozgatása a betáplálási és elvételi pontok léptetésével oldható meg legegyszerűbben a kolonnák nagy mérete és jelentős súlya miatt. (Licosep rendszer a IFP/SEPAREX-től, amely a mai NOVASEP elődje volt, PROCHROM cég rendszere.)

Kisméretű kísérleti, laboratóriumi berendezéseknél azonban megoldható a kolonnák bizonyos időlépésenkénti mozgatása a folyadék áramlási irányával ellentétesen egy speciális többutas szelep segítségével is, melynek felső része áll, itt vezetik be, illetve el a folyadékot,

alsó része pedig forog, így léptethetők az oszlopok. (KNAUER cég laboratóriumi méretű készülékei.) Ezek valójában mozgó kolonnás rendszerek, de ezekre is a „szimulált mozgóágyas berendezés” kifejezés terjedt el.

3.2.1 A szimulált mozgóágyas technika alkalmazása a gyógyszer- és finomkémiai iparban

Annak ellenére, hogy a termékeket nagy mennyiségben előállító olaj- és cukoriparban már az '50-es évektől használták a szimulált mozgóágyas technikát, a gyógyszer- és finomkémiai iparokba jóval később, a 90'-es évek elejétől kezdték bevezetni és alkalmazni. Ennek egyrészt szabadalmi okai voltak, másrészt sokan igen bonyolultnak ítélték a műveletet [47, 49].

Olyan esetekben, ahol a töltet nagy kapacitása miatt még nagy koncentrációban is az adszorpciós izoterma lineáris szakaszán dolgoztak, a működtetési paramétereket viszonylag könnyű volt meghatározni. Ez néhány kezdeti ipari alkalmazásnál volt jellemző, például cukrok izotermái ioncserélő gyantákon lineárisak maradnak még széles koncentrációtartományban is [50].

Azonban a gyógyszeripari és egyéb finomkémiai alkalmazásoknál már nem áll fenn ez a helyzet. Itt ugyanis erősen túlterhelt tartományban dolgoznak a minél nagyobb termelékenység elérése érdekében. Ilyen körülmények között a komponensek már befolyásolják egymás adszorpcióját. Ekkor a szimulált mozgóágyas elválasztás tervezése és optimalítása bonyolultabbá válik. A működtetési paraméterek meghatározásához alapvetően ismernünk kell a komponensek kompetitív adszorpciós izotermáit abban a koncentrációtartományban, ahol dolgozni fogunk.

A szimulált mozgóágyas elválasztásnak számos tervezési paramétere van [50, 51, 52]. Egy sok paraméteres, nemlineáris rendszer pusztán kísérleti úton történő optimalítása igen nehéz, szinte lehetetlen feladat. Ezért az optimális folyamat paraméterek meghatározásához szükség van hatékony számítógéppel segített tervezésre, ahol a kromatográfiás rendszert jól leíró szimulációs modellt alkalmazunk, pontosan meghatározott alapadatok segítségével.

A szimulált mozgóágyas technika bevezetése a gyógyszer- és finomkémiai iparba a fentebb leírt okokon kívül azért is csak az 1990-es években vált lehetségessé, mert a számítástechnika és a számítógépes szimuláció fejlettsége csak ekkorra érte el azt a szintet, ami lehetővé tette a szimulációval történő paraméter optimalítás hatékony alkalmazását. Megbízható, hatékony és robosztus elválasztási eljárások viszonylag rövid idő alatt történő

kidolgozása csak a számítógépes szimuláció és a laboratóriumi elválasztási kísérletek együttes végrehajtásával valósítható meg.

Az első gyógyszeripari és finomkémiai alkalmazások még nem voltak nagyon termelékenyek, inkább történeti jelentőségük van. Például az első nagyméretű optikai elválasztást, amely racem binaftol szétválasztása volt, LICOSEP rendszerben a Separex hajtotta végre Pirkle-típusú 3,5-DNBPG-szilika királis állófázison; d- és l-treonin elválasztását valósították meg szintén LICOSEP rendszerben Chirosolve L-Prolin tölteten; a Sandoz cég (Basel, Switzerland) ipari méretben oldotta meg egy királis epoxidjának két tiszta enantiomerre történő szétválasztását mikrokristályos cellulóz-triacetát állófázison [45, 47, 53].

A fentebbi korai példák is mutatják, hogy a szimulált mozgóágyas technikát a finomkémiai (élelmiszer, kozmetikai ipar) és a gyógyszeriparban királis vegyületek optikai izomerjeinek szétválasztására kezdték főként alkalmazni. Felismerték ugyanis, hogy sokszor a két enantiomer nagyon különböző biológiai hatással rendelkezik. Szerencsés esetben a hatásos enantiomer mellett a másik hatástalan, de előfordulhat hogy mérgező, vagy egyéb káros hatása van [54]. Legismertebb példa talán a Contergan nevű készítmény, melynél a hatóanyag, a Thalidomide egyik enantiomerje fejfájás- és hányinger-csillapító volt, míg a másik magzatkárosító hatással rendelkezett [55].

Ma már igen szigorú szabályok vannak a királis hatóanyagok optikai tisztaságára vonatkozóan. Még abban az esetben is, ha a másik enantiomer hatástalan, a szervezet terhelésének csökkentése érdekében biztosítani és igazolni kell az optikai tisztaságot [54]. Ezek a vizsgálatok magában foglalják az analitikai kromatográfias technikák alkalmazását. Sokáig a királis tölteteket (CSPs- Chiral Stationary Phases) csak analitikai vizsgálatok céljára alkalmazták, de ma már lehetőség van ezek preparatív célra történő felhasználására is.

Egy új, potenciális gyógyszermolekula kifejlesztésekor, amennyiben kiralitáscentrummal rendelkezik, minden esetben szükséges mindkét enantiomert tisztán előállítani, hogy a szükséges toxikológiai, farmakológiai és egyéb információkat a rendelkezésre álló izomerekkel elvégzett vizsgálatokból össze lehessen gyűjteni. A fejlesztésnek több stádiuma van, ezekben más-más tényező játszik kulcsszerepet. A fejlesztés legkorábbi fázisában az idő a fő tényező, a költségek nem játszanak fontos szerepet. Itt a cél az, hogy gyors és általánosan alkalmazható módszerrel állítsuk elő az enantiomereket. Ekkor még kis mennyiség (néhány mg-50 g) elég az elsődleges biológiai tesztekhez. Kromatográfias technika (a megfelelő CSP és eluens rendszer) alkalmazásával a feladat pár nap alatt elvégezhető. Ekkor enantioszelektív szintézis kidolgozása még nem célszerű, mert nagyon időigényes, több hét, vagy hónap lehet szükséges.

A korai fejlesztés második szakaszában már nagyobb mennyiségű anyagra (100 g-10 kg) van szükség, ekkor a kromatográfia szintén kiválthatja a hagyományos utakat. Különösen, mióta a szimulált mozgóágyas technika bevezetésre került a gyógyszeriparban. Habár a szakaszos preparatív elúciós kromatográfiát sikeresen alkalmazzák ezen a területen, az SMB technika sokszor előnyösebb volta miatt egyre népszerűbbé válik, mert összehasonlítva a szakaszos elúciós elválasztásokkal, a töltet egésze „dolgozik” tehát az állófázis kihasználása jobb. A folyamat folytonos, nincs közbenső frakció, amit recirkuláltatni kell és az oldószer szükséglet jelentősen csökkenthető (80-90%-kal). A méretnövelési lehetőségek is adóttak a későbbi ipari megvalósításhoz.

A késői fejlesztési szakaszban (5-100 kg) a költségek és a méretnövelés szempontjai a meghatározók. Ezért el kell határozni, hogy milyen folyamat szerint fog menni a gyártás. Ehhez össze kell hasonlítani a rendelkezésre álló lehetőségeket, melyekkel a kívánt optikai tisztaságban előállítható a célvegyület. A döntést az egyes előállítási eljárások költsége határozza meg.

Ma már a szimulált mozgóágyas technika versenyképes lehet az alternatív utakkal szemben, mivel a méretnövelés ipari méretig (akár több tonna /év) nem jelent problémát, valamint az oldószer recirkuláció és a melléktermékként jelentkező másik enantiomer racemizáció utáni visszavezetése a folyamatba kedvezően alakíthatja a költségszámítást. Összehasonlítva az enantioszelektív szintézissel, a kromatográfiás módszer előnyösebb lehet, ha a racemát előállítása jelentősen kevesebb reakciólépésben hajtható végre, mint az aszimmetrikus szintézisút [56]. Előfordulhat az az eset is, hogy a sztereospecifikus szintézis után nem kapjuk meg adott optikai tisztasággal a célterméket, utólagos tisztításra van szükség. Enzimatis rezolválás során az alkalmazott (sokszor igen drága) enzim elveszítheti az aktivitását [54]. Vannak olyan enantiomerek, melyek nem szintetizálhatók sztereoszelektív reakciókkal.

Ma már számos töltet áll rendelkezésre ipari méretű elválasztási feladatok megoldására, mivel az enantiomerek kromatográfiás technikával való elválasztása aktív kutatási terület, ennek megfelelően a töltetek fejlesztése folyamatos. A királis töltetek a következő csoportokba oszthatók [57]:

- a) királis ligand-csere fázisok
- b) affinitás fázisok
- c) helikális polimer fázisok (cellulóz származékok)
- d) üreges vagy úgynevezett „cavity” fázisok (ciklodextrin)

- e) Pirkle típusú fázisok (aminosav származékok szilikagélen immobilizálva, akár ionos, akár kovalens kötéssel)

Ahhoz, hogy a szimulált mozgóágyas technikát a gyógyszeriparban enantiomerek elválasztására ipari méretben lehessen alkalmazni, a következő követelményeknek kell teljesülniük [47, 58]:

- Az állófázisokat a cGMP (current Good Manufacturing Practice) szerint kell gyártani,
- Nagy mennyiségben lehessen hozzáférni a megfelelő töltethez,
- Könnyű legyen a méretnövelés (ami teljesül, mivel már a módszerkidolgozás során analitikai méretben is azt a töltetet használják, mint az ipari méretű elválasztás során, csak szemcseméretbeli különbség lehet),
- cGMP szerinti kísérleti termelő méretű (pilot-plant) berendezésre van szükség, az ipari méretű folyamat optimalizálása céljából,
- A királis állófázis ára ne legyen túl magas a tiszta enantiomerek árához képest,
- A királis állófázisok preparatív alkalmazásánál alapvetően fontos szempontok a szelektivitás, terhelhetőség, hatékonyság. Ezeken felül még megfelelő kémiai és mechanikai stabilitással is kell rendelkezniük. Ha hosszú az élettartam, illetve nagyszámú termelési ciklust lehet megvalósítani, a töltet viszonylag magas ára könnyen megtérül.

Ipari méretben mindenképpen számolni kell nagy mennyiségű oldószer(elegy) keletkezésével. A korszerű eljárásoknál egyrészt gazdaságossági, másrészt környezetvédelmi szempontok miatt a keletkező oldószer(elegy)et regenerálják és visszaforgatják. Az ipari méretű szimulált mozgóágyas berendezésekhez ezért tartozik egy oldószer visszaforgató egység is. Ehhez kapcsolódó igény, hogy az eluens lehetőleg minél egyszerűbb legyen. Célszerűen kétkomponensű elegyeket (vagy tiszta oldószereket) kell használni a bonyolult többkomponensű elegyek helyett, a könnyebb visszaforgathatóság érdekében.

Ismerni kell a rendszer maximális teljesítőképességét, azért, hogy meg tudjuk határozni a folyamat robosztus működtetésének határait. Reprodukálható tisztaságot, hozamot, koncentráció értékeket kell biztosítani. Ehhez előzetes vizsgálatokra van szükség még a méretnövelés előtt, melyek egy része jól megválasztott számítógépes szimulációs modell segítségével elvégezhető [53].

A szimulált mozgóágyas technikát ma már az ipar számos területén használják. Alkalmazást nyert a biotechnológiában természetes anyagok és ízanyagok elválasztására, különböző anyagok sómentesítésére, aminosavak elválasztására, proteinek tisztítására, ionos vegyületek elválasztására, fémek kinyerésére, izotópok elválasztására [38, 49, 58].

Igen sok részletes esettanulmányt találunk a szakirodalomban, melyek konkrét gyógyszer- és finomkémiai ipari alkalmazásokról számolnak be [59, 60, 61, 62, 63]. A publikációk zöme királis elválasztással foglalkozik, ami bizonyítja, hogy a gyógyszeripar területén a szimulált mozgóágyas eljárás fő felhasználási területe racem elegyeknek a megfelelő optikai tisztaságú enantimerekre történő szétválasztása.

3.2.2 Szimulált mozgóágyas elválasztások folyamattervezése és optimalálása

Már a korábbi fejezetekben is volt arról szó, hogy a szimulált mozgóágyas elválasztás folyamattervezése és optimalálása hatékony számítógéppel segített tervezést igényel, az eljárás nagyszámú változtatható paramétere (szabadsági foka) miatt. Ezek a paraméterek a következőkben részletesebben is kifejtésre kerülnek a következő csoportosítás szerint, egy már rendelkezésre álló SMB egység esetén [52]:

A. A kromatográfiás rendszer anyagi tulajdonságai

Az elválasztani kívánt komponensek anyagi minősége; az alkalmazott folyadék fázis anyagi minősége, összetétele (a betáplálás és a friss oldószer összetétele el is térhet); az alkalmazott töltet anyagi minősége, tulajdonságai (szemcseméret, pórusméret, pórusméret eloszlás, fajlagos felület). Ezek a paraméterek adott hőmérsékleten egyértelműen meghatározzák az adszorpció egyensúlyt.

B. Az oszlopok jellemzői

Geometriai paraméterek (átmérő és hossz); a töltet tömege, az ágy holttere, kolonnán kívüli holtterek a csatlakozásoknál. Ezek a paraméterek az A. pontban felsoroltakkal együtt meghatározzák a kinetikát és a hidrodinamikai jellemzőket az oszlopban az áramlási sebesség függvényében.

C. Az adott SMB rendszer alapvető jellemzői

A behelyezhető oszlopok száma; a megvalósítható kapcsolási lehetőségek; az áramlási sebességek lehetséges értékei, melyeket meghatároz a rendszerben létrejövő nyomásesés nagysága (a készülék gyártója által meghatározott maximumot nem lehet túllépni, illetve vannak olyan, főleg királis töltetek melyek nem bírnak ki túl nagy nyomásesést, itt a felső határ általában 50 bar); és a szivattyúk kapacitása.

D. Az adott SMB rendszer aktuális konfigurációja

A konfigurációt meghatározza a zónák száma és a zónánkénti oszlopszám. Ezen felül a rendszerben lévő holtteret is figyelembe kell venni, amely létrejön egy adott elrendezésnél.

E. Szabályozható folyamat paraméterek

A betáplálás koncentrációja (amely függ például az oldhatóságtól, a viszkozitástól); a bemenő áramok értékei (betáplálás, friss oldószer); az oldószer recirkuláció sebessége, kapcsolási idő; az extraktum és a raffinátum áramok aránya (a rendszerre érvényesnek kell lenni az anyagmérlegnek, vagyis a bemenő áramok összegének egyenlőnek kell lenni a kimenő áramok összegével).

3.2.2.1 Folyamattervezés és optimalás hagyományos modellekkel

A tervezés során el kell készíteni az egység részletes modelljét. A hagyományos modelleknél legtöbbször a 2.3 fejezetben leírt egyensúlyi-diszperziós modellt használják, ciklikusan változó kezdeti és peremfeltételek mellett, amely az egyes oszlopkapcsolásoknak felel meg. A komponensekre felírt differenciális tömegmérleg egyenletrendszer kiegészíti az egyensúly és – kinetikus modelleknél – a két fázis közötti komponensátadás leírása [28, 44, 64]. A feladatot numerikus számítógépi módszerekkel oldják meg.

A valódi mozgóágy (TMB) esetén, annak folyamatos ellenáramú természete miatt, miután „elindítottuk”, egy idő után stacioner állapotot ér el, ahol minden folyamatváltozó állandó marad az egység minden pontján. Ezzel ellentétben, az SMB egység esetén ciklikus stacionárius állapot jön létre, amely során az egység ugyanolyan időfüggő viselkedést mutat minden időperiódus alatt két egymás utáni kapcsolás között. Ezért az SMB egység stacionárius állapotának leírásához időfüggő modell szükséges, míg a TMB egységnél időtől független elég. Ha a két egység konfigurációja egymással egyenértékű, (azaz ugyanolyan elválasztási teljesítmény-jellemzőket érnek el, feltéve, hogy a geometriai és az áramlástan konverziós szabályok teljesülnek) az ekvivalens TMB egység egyszerűbb modellje használható az SMB egység stacionárius állapotú elválasztási teljesítmény-jellemzőinek számítására, különösen tervezési célokra [65]. Ha a TMB-t vesszük alapul, az egyenértékű SMB egység megfelelő paramétereinek számításánál annak természetéből adódóan bizonyos konverziós szabályokat kell alkalmazni [44, 65]:

$$V_j = S_j \cdot V \quad (39)$$

$$\frac{V}{t^*} = \frac{Q_s}{1 - \varepsilon} \quad (40)$$

$$Q_j^{SMB} = \left[Q_j^{TMB} + \frac{Q_s \cdot \varepsilon}{1 - \varepsilon} \right] \quad (41)$$

ahol

V_j és $S_j \cdot V$: a TMB és az ekvivalens SMB egység j-edik szegmensének térfogata

S_j : az SMB egység j-edik szegmensében az alszegmensek (vagyis oszlopok) száma

t^* : az SMB egység kapcsolási ideje, vagyis az az időperiódus, ami két kapcsolás között eltelik

ε : az ágy porozitása

Q_s : a szilárd fázis térfogatárama a TMB egységben

Q_j^{SMB} és Q_j^{TMB} : a folyadékfázis térfogatárama az SMB egység és az ekvivalens TMB egység j-edik szegmensében

3.2.2.2 Morbidelli háromszög elmélete

A folyamattervezés kezdeti szakaszában hatékony segítséget nyújt egy igen szemléletes tervezési eljárásnak, Morbidelli úgynevezett háromszög elméletének alkalmazása [58, 65, 66, 67], amely az egyensúlyi elméleten alapul. Lényege, hogy az axiális keveredést és az anyagátadási ellenállást elhanyagoljuk, és feltételezzük, hogy a rendszeren belül mindenhol és minden időben fennáll az adszorpciós egyensúly. Ebben a modellben az ekvivalens TMB konfigurációt tekintjük, és a négyszegmenses TMB egység modell egyenleteit helyettesítjük négy anyagmérleg egyenlettel, az egyes j szegmensekre vonatkozóan. Ezt kiegészítik a peremfeltételek és tömegmérlegek a zónák végein és az egység csomópontjain. Az elmélet alkalmazható lineáris, valamint Langmuir, módosított Langmuir és bi-Langmuir típusú adszorpciós egyensúly esetén [67].

Az adszorbens egy szeletére egyensúlyi adszorpciót feltételezve, felírható az alábbi komponensmérleg egyenlet [38, 68]:

$$Q \cdot \left(\frac{\partial c}{\partial z} \right)_t + (1 - \varepsilon) \cdot A \cdot \left(\frac{\partial q}{\partial t} \right)_z + \varepsilon \cdot A \cdot \left(\frac{\partial c}{\partial t} \right)_z = 0 \quad (42)$$

ahol A: a keresztmetszet

Lineáris adszorpciós egyensúlyi izotermát tételezünk fel, vagyis

$$q = K \cdot c \quad (43)$$

$$Q \cdot \left(\frac{\partial c}{\partial z} \right)_t + (1 - \varepsilon) \cdot A \cdot K \cdot \left(\frac{\partial c}{\partial t} \right)_z + \varepsilon \cdot A \cdot \left(\frac{\partial c}{\partial t} \right)_z = 0 \quad (44)$$

A c koncentrációjú folyadékelem sebessége az oszlopban u_c :

$$\left(\frac{\partial z}{\partial t} \right)_c = u_c = \frac{\frac{Q}{A}}{\varepsilon + (1 - \varepsilon) \cdot K} \quad (45)$$

Esetünkben A és B kétkomponensű elegyet vizsgálunk, melyek adszorpciós egyensúlyi megoszlási hányadosa K_A illetve K_B . Esetünkben $K_A < K_B$.

$$K \text{ mértékegysége: } \frac{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ adszorbens}}}{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}}} \quad (46)$$

Gyakran használunk olyan adszorpciós izotermát, ahol

$$q \text{ mértékegysége: } \frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}} \quad (47)$$

Ezt át kell számítanunk a következő módon: 1 ml teljes oszlop térfogat ε ml folyadékot és $(1 - \varepsilon)$ ml szilárd térfogatot tartalmaz. 1 ml oszlop térfogatban az adszorbens halmazsűrűsége:

$$\rho_H = \frac{g \text{ adszorbens}}{ml \text{ oszlop térfogat}} \quad (48)$$

$$q = \frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}} = \frac{g \text{ komponens}}{(1 / \rho_H) \cdot (1 - \varepsilon) \text{ ml adszorbens}} \quad (49)$$

ahol az adszorbens valódi szilárd sűrűsége:

$$\frac{\rho_H}{(1 - \varepsilon)} = \rho_{sz} \quad (50)$$

$$\text{Tehát ha az adszorpciós megoszlási hányados, } K^* \text{ mértékegysége: } \frac{\frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}}}{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}}} \quad (51)$$

akkor K^* értékét ρ_{sz} értékkel kell megszorozni, hogy K értékét megkapjuk:

$$K = K^* \cdot \rho_{sz} \quad (52)$$

Definiáljuk az m_j paramétereket, melyek az úgynevezett áramlási sebesség arányok az egyes szegmensekben:

$$m_j = \frac{\text{nettó fluid fázis áramlási sebesség}}{\text{adszorbeált fázis áramlási sebesség}} =$$

$$= \frac{Q_j^{TMB} - Q_s \cdot \varepsilon}{Q_s \cdot (1 - \varepsilon)} \quad (53)$$

Az ekvivalens SMB egységre a konverziós szabályok segítségével [lásd (39)-(41) egyenlet] a következőképpen írható fel ugyanez:

$$m_j = \frac{Q_j^{SMB} \cdot t^* - V \cdot \varepsilon}{V \cdot (1 - \varepsilon)} \quad (54)$$

Már láttuk, hogy tökéletes szétválasztás esetén a következőknek kell teljesülniük:

- Az I. oszlopnak tökéletesen regenerálnak kell lenni, sem „B” sem „A” nem maradhat a tölteten,
- A II. oszlopon csak tiszta „B” komponens maradhat, az összes „A” komponensnek át kell kerülnie a III. oszlopba,
- A III. oszlopból csak „A” komponens távozhat az áramoltatási periódus végéig, „B” nem „törhet át” a III. oszlopon,
- A IV. oszlopba csak „A” komponens juthat, de „A” nem törhet át a IV. oszlopon.

Az egyes zónákban az áramlási sebesség arányokat, m_j -ket úgy kell meghatározni, hogy a fentiek teljesüljenek. Ha behelyettesítjük a 8. ábra jelöléseit minden zóna esetén a sebességre felírt (45) kifejezésbe, és felírjuk az egyes szegmensekre az áramlási sebesség arányokat, akkor megkapjuk a Morbidelli-féle kritériumokat teljes szétválasztás esetére.

Összefoglalva:

$$m_{IV} = \frac{\frac{(D-E+F-R)}{A} \cdot T - L \cdot \varepsilon}{L \cdot (1 - \varepsilon)} \langle K_A \quad (55)$$

$$K_A \langle m_{III} = \frac{\frac{D-E+F}{A} \cdot T - L \cdot \varepsilon}{L \cdot (1 - \varepsilon)} \langle K_B \quad (56)$$

$$K_A \langle m_{II} = \frac{\frac{D-E}{A} \cdot T - L \cdot \varepsilon}{L \cdot (1 - \varepsilon)} \langle K_B \quad (57)$$

$$m_I = \frac{\frac{D}{A} \cdot T - L \cdot \varepsilon}{L \cdot (1 - \varepsilon)} \rangle K_B \quad (58)$$

Lineáris esetben K_A és K_B egy háromszög alakú területet jelöl ki az (m_{II}, m_{III}) diagramon. [Lásd (66)-(67) kifejezés és 9.A ábra.] A fentebbi kritériumok teljesülése esetén az SMB egység műveleti pontja a háromszög területén belülre esik.

Ha $m_{II} < K_A$ és $K_A < m_{III} < K_B$, akkor tiszta raffinátumot (A) lehet előállítani, de az extraktum (B) nem tiszta. Ha $m_{III} > K_B$ és $K_A < m_{II} < K_B$, akkor tiszta extraktumot (B) lehet előállítani, de a raffinátum (A) nem tiszta. A fenti tartományokon kívül csak „A+B” keveréket lehet előállítani az extraktumban és a raffinátumban.

A négyszegmenses TMB egység állandósult állapota, ugyanúgy, ahogy az ekvivalens SMB egység ciklikus állandósult állapota, csak a betáplálási összetételtől és a négy áramlási sebesség aránytól (m_j -től, $j = 1, \dots, 4$) függ. Ebből következik, hogy az egyensúlyi elmélet alapján adott betáplálási összetételnél a tervezési probléma akár TMB akár SMB egységekre leegyszerűsödik az m_j paraméterek értékeire vonatkozó kiválasztási kritériumok meghatározására.

Amíg az izoterma lineáris szakaszán dolgozunk, vagyis híg oldatok esetén, a háromszöget csak az egyensúlyi paraméterek határozzák meg, a betáplálási koncentráció nem befolyásolja az alakját. De valós esetekben ez nem áll fenn, mivel az SMB egységet a legtöbb esetben jelentős túlterheléssel működtetik, a minél jobb termelékenység elérése érdekében. A lineáris esethez képest túlterhelt tartományban, kompetitív Langmuir izoterma esetén a tökéletes szétválasztáshoz szükséges és elégséges feltételek az áramlási sebesség arányokra a következőképpen alakulnak:

$$K_B = m_{I,\min} \langle m_I \rangle \infty \quad (59)$$

$$m_{II,\min}(m_{II}, m_{III}) \langle m_{II} \rangle m_{III} \langle m_{III} \rangle m_{III,\max}(m_{II}, m_{III}) \quad (60)$$

$$\begin{aligned} & \frac{-\varepsilon}{1-\varepsilon} \langle m_4 \rangle m_{4,\max}(m_2, m_3) = \\ & = \frac{1}{2} \left\{ K_A + m_{III} + b_A \cdot c_A^F \cdot (m_{III} - m_{II}) - \sqrt{[K_A + m_{III} + b_A \cdot c_A^F \cdot (m_{III} - m_{II})]^2 - 4 \cdot K_A \cdot m_{III}} \right\} \end{aligned} \quad (61)$$

Az (m_{II}, m_{III}) diagramon a fentebbi megkötések meghatározzák a tökéletes szétválasztás tartományát, amely „torzult” háromszög alakú. (9.B ábra) A határvonalakat a következő kifejezések írják le:

$$\text{wf egyenes} \quad [K_B - \omega_G \cdot (1 + b_B \cdot c_B^F)] \cdot m_{II} + b_B \cdot c_B^F \cdot \omega_G \cdot m_{III} = \omega_G \cdot (K_B - \omega_G) \quad (62)$$

$$\text{wb egyenes} \quad [K_B - K_A \cdot (1 + b_B \cdot c_B^F)] \cdot m_{II} + b_B \cdot c_B^F \cdot K_A \cdot m_{III} = K_A \cdot (K_B - K_A) \quad (63)$$

$$\text{ra görbe} \quad m_{III} = m_{II} + \frac{(\sqrt{K_B} - \sqrt{m_{II}})^2}{b_B \cdot c_B^F} \quad (64)$$

$$\text{ab egyenes} \quad m_{III} = m_{II} \quad (65)$$

A metszéspontok koordinátái a következők:

$$\text{a pont} \quad (K_B, K_B) \quad (66)$$

$$\text{b pont} \quad (K_A, K_A) \quad (67)$$

$$\text{f pont} \quad (\omega_G, \omega_G) \quad (68)$$

$$\text{r pont} \quad \frac{\omega_G^2}{K_B}, \frac{\omega_G \cdot [\omega_F \cdot (K_B - \omega_G) \cdot (K_B - K_A) + K_A \cdot \omega_G \cdot (K_B - \omega_F)]}{K_B \cdot K_A \cdot (K_B - \omega_F)} \quad (69)$$

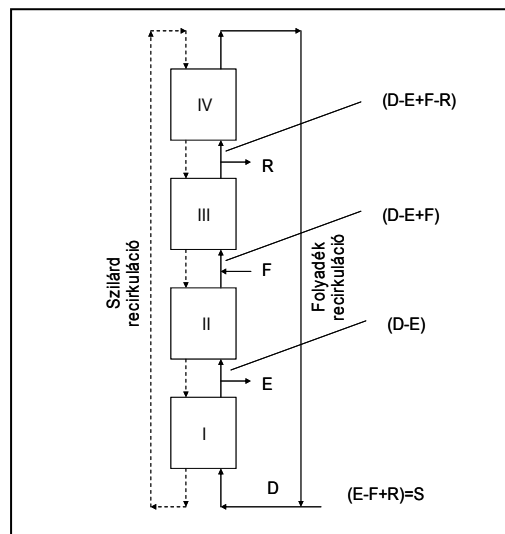
$$\text{w pont} \quad \frac{K_A \cdot \omega_G}{K_B}, \frac{\omega_G \cdot [\omega_F \cdot (K_B - K_A) + K_A \cdot (K_A - \omega_F)]}{K_A \cdot (K_B - \omega_F)} \quad (70)$$

A fentebbi egyenletek függnek a betáplálási összetételtől az ω_F és ω_G paramétereken keresztül, amelyek a következő másodfokú egyenlet gyökei ($\omega_G > \omega_F > 0$):

$$(1 + b_B \cdot c_B^F + b_A \cdot c_A^F) \cdot \omega^2 - [K_B \cdot (1 + b_A \cdot c_A^F) + K_A \cdot (1 + b_B \cdot c_B^F)] \cdot \omega + K_B \cdot K_A = 0 \quad (71)$$

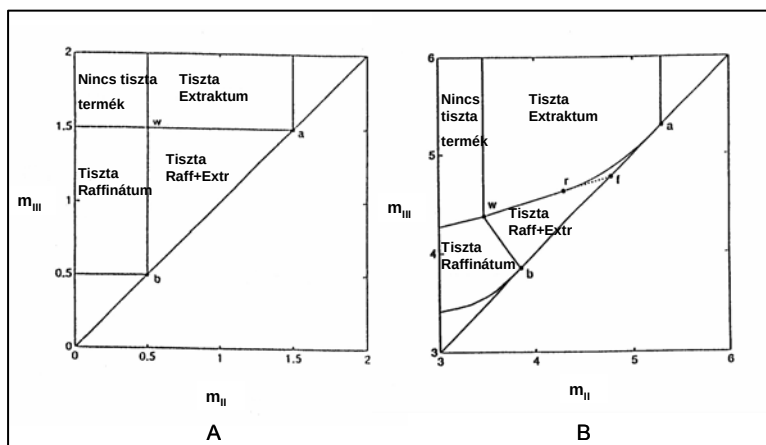
Ahogy a betáplálási koncentráció nő, az optimum pont (w) a bal alsó sarok felé tolódik el az (m_{II}, m_{III}) diagramon. Ezzel együtt a teljes szétválasztás területe kisebb és élesebb lesz, egyre inkább torzult háromszög alakot ölt. Ebből következik, hogy az optimális teljesítmény megtartása céljából a betáplálási koncentráció növekedésével a folyadék/szilárd áramlási sebesség arányok csökkenő értékeit kell választani mind a II-es mind a III-as szegmensben.

A rendszer nemlineáris viselkedésének erősödésével, azaz a betáplálási koncentráció értékének növelésével csökken a rendszer robusztussága, vagyis egyre inkább érzékenyebbé válik a véletlenül fellépő olyan zavaró hatásokra, mint például áramlási sebesség pontatlanságok az egyes zónákban, vagy a betáplálási összetétel kis változása, továbbá az olyan mérési bizonytalanságokra, mint az adszorpciós izotermák és az ágy holtterfogatának mérési hibája, vagy a számított kolonna geometria eltérése a valódi térfogattól. Mindazonáltal a fajlagos paraméterek (deszorbens szükséglet, termelékenység) javulnak a betáplálási koncentráció növekedtével, és egy végső aszimptotikus értékhez tartanak, ami azt jelenti, hogy egy bizonyos határon túl nem érdemes növelni a betáplálási koncentrációt, mert ez a teljesítmény-jellemzőknek csak kis mértékű javulását eredményezi, míg a robusztusság monoton csökken. Így végeredményben egy optimális betáplálási koncentráció értéket kell választani, melynél mind a fajlagos paraméterek, mind a rendszer robusztussága megfelelő [65].



8. ábra

Az SMB egység folyadékáramai [38]



9. ábra

Morbidelli ábra, A: Lineáris eset, B: Nem lineáris eset [65]

3.2.2.3 A folyamatok generikus kétrétegű háló modellje

A szokásos szimulációs módszerek nem hasznosítják megfelelően a modellezendő valóság struktúrájára és építőelemeire vonatkozó nyilvánvaló ismereteinket. A közvetlen számítógépi leképezésnél [69, 70, 71, 72] a megmaradási és információs folyamatok természetes építőelemeit közvetlenül leképezzük egy végrehajtható program generikus aktív és passzív elemeire.

A közelmúltban kifejlesztett generikus kétrétegű háló modell [73, 74] egy általános formális leírást ad a különféle diszkrét és folytonos, illetve kvantitatív és kvalitatív folyamatok célirányos és robusztus modelljének gyors kifejlesztéséhez.

A generikus kétrétegű háló modellben a különféle folyamatok állapotait és elemi változásait meghatározó jellemzőket teljesen azonos felépítésű passzív illetve aktív adat- és program-architektúrával írjuk le. Ennél az ismeretreprezentációnál a modell meghatározó szervező eleme sokkal inkább a változás, mint a mérlegegyenleteknél megszokott állapot. Az aktív elemi változások mérlegeken alapuló, egyszerű sztöchiometrikus folyamatok, vagy tetszőleges szabályok. A passzív elemek vagy a szóban forgó fizikai, kémiai, biológiai és egyéb rendszer állapotát meghatározó mértékek és mértékekből származtatott jellemzők, vagy tetszőleges adatszerkezetek. Az aktív elemek leolvassák a kapcsolódó passzív elemek output jellemzőit, kiszámítják a változást, és módosítják a kapcsolódó passzív elemek input adatait. Ilyen módon, a modell egy kétrétegű, visszacsatolt struktúrával tükrözi az állapotjellemzők és az egzakt, vagy heurisztikus módosító törvényszerűségek közötti kapcsolat lényegét.

A közvetlen számítógépi leképezésen alapuló generikus kétrétegű háló modell meghatározza a megmaradási és információs folyamatok közös vázszerkezetét. A hibrid folyamatok struktúrájának lényegét egyfelől a kétrétegű hálót kifeszítő di-digráf, másfelől a hatásutak, illetve az áramutak hálózatos struktúráit meghatározó két speciális gyűrű (kétműveletes absztrakt algebrai struktúra) jellemzi. A generikus kétrétegű háló modell formális leírása

$$\langle P, A, B, G, X, Y, \Phi, \Psi, r, t \rangle \quad (72)$$

tízessel adható meg.

A B és G kommunikációs csatornák rendre a

$$B(\tau) \subset P(\tau) \times A(\tau) \quad {}_j b_i(\tau) = (p_j(\tau), a_i(\tau)) \in B(\tau) \quad (73)$$

$$\exists_j \underline{b}(\tau) \mid \forall_i (p_j(\tau), a_i(\tau)) \in {}_j \underline{b}(\tau) \quad \exists \underline{b}_i(\tau) \mid \forall_j (p_j(\tau), a_i(\tau)) \in \underline{b}_i(\tau) \quad (74)$$

passzív→aktív illetve a

$$G(\tau) \subset A(\tau) \times P(\tau) \quad {}_i g_j(\tau) = (a_i(\tau), p_j(\tau)) \in G(\tau) \quad (75)$$

$$\exists_i \underline{g}(\tau) \mid \forall_j (a_i(\tau), p_j(\tau)) \in {}_i \underline{g}(\tau) \quad \exists \underline{g}_j(\tau) \mid \forall_i (a_i(\tau), p_j(\tau)) \in \underline{g}_j(\tau) \quad (76)$$

aktív→passzív kapcsolatokat jelölik ki.

A j index a j . passzív elemhez tartozó output, illetve input kapcsolatokat tartalmazó rendezett halmazokat jelöli. Hasonló módon az i index az i . aktív elemhez tartozó output és input kapcsolatokat meghatározó rendezett halmazokat definiálja.

A τ változó a folytonos vagy diszkrét t idő azon pontjait, illetve intervallumait határozza meg, amelyeknél a megfelelő elemek és kapcsolatok léteznek. Ilyen módon a háló illetve hálózati nézet mellett, az időtengely irányából nézve a generikus kétrétegű háló Gannt diagrammja is rendelkezésünkre áll.

A P passzív elemeket egyrészt az X állapotjellemzők, illetve az állapot változásának meghatározását leíró Ψ operátorok jellemzik:

$$\forall_j p_j \rightarrow X_j \in X; \quad \psi_j \in \Psi; \quad \psi_j = \left[\begin{array}{c|c} y_j & g_j \\ \hline j & x_j \end{array} \right] \quad (77)$$

ahol X egy tetszőleges adatszerkezet lehet, miközben a Ψ operátor azt írja le, hogy a kapcsolódó aktív elemektől a G kommunikációs csatornák mentén érkező változások miként módosítják az egyes állapotjellemzőket.

Az A aktív elemek legfontosabb jellemzője a Φ operátor. Ez az operátor azt határozza meg, hogy a kapcsolódó passzív elemektől érkező leolvasások ismeretében, miként lehet kiszámítani az adott elemi folyamat változásait:

$$\forall_i a_i \rightarrow \varphi_i \in \Phi; \quad \varphi_i = \left[\begin{array}{c|c} x_i & b_i \\ \hline i & y_i \end{array} \right] \quad (78)$$

A Φ operátor egy egyszerű leképezéstől az elemi folyamatot számító kisebb programrészletig bármi lehet.

3.2.2.4 A szimulált mozgóágyas eljárás generikus kétrétegű háló modellje [51, 52, 75]

A 10. ábrán az látható, hogy miként alakítjuk ki a töltött kromatográfiás oszlop dekompozíciójával a passzív és aktív elemekből felépülő strukturális modellt. Először az oszlop hossza mentén alakítunk ki rétegeket, melyeket az opcionálisan keveredéseket is tartalmazó lefelé áramlás kapcsol össze. Ezután az oszlopot nyugvó szilárd és áramló folyadék fázisra bontjuk, majd mindkét fázisban megkülönböztetjük azokat a komponenseket, amelyek részt vesznek az adszorpció/deszorpció folyamatokban.

Az $i-1$., az i . és $i+1$. térelemek részletes generikus kétrétegű háló modellje a 11. ábrán látható. A rajzon négyzetekkel szimbolizáljuk a folyadék és szilárdfázisbeli komponenseket. A háromszögek a komponens átadást és az opcionálisan kétirányú kevert áramlást jelképezik

a szomszédos térrészek között. A teljes diszkrét modell egy komplex és akár párhuzamosan is végrehajtható struktúrát határoz meg. A szimuláció során az állapotot jellemző mennyiségek és az egyedi elemi folyamatok sebességei egyaránt megjeleníthetők az output-ban. A módszer arra is lehetőséget nyújt, hogy a számított adatokat egy, az eredeti modellel gyengén izomorf, egyszerűsített modellbe aggregáljuk.

A modellben a komponensátadás kinetikáját a (33) egyenlet írja le, ahol a folyadékfázissal egyensúlyt tartó szilárdfázisbeli koncentrációt a kompetitív Langmuir modell alapján számítjuk. [(13) kifejezés.] Az SMB oszlopokban a (kismértékű keveredést is megengedő) áramlás leírására a visszakeveredékes kaszkád modell [69] szolgált.

Összefoglalva, az SMB kétrétegű háló modelljének elemei a következők:

Passzív elemek (P):

Jelentés: valamelyik oszlop adott térrészában valamelyik fázisban az egyik komponens mennyisége

Leképezés:
$$\left[\begin{array}{c} \text{a szorpció és az áramlás által okozott változások} \\ \text{a komponensek koncentrációja} \end{array} \right]$$

Lokális változók: extenzív és intenzív jellemzők, fajlagos kapacitás, pointer a referencia mértékhez, stb.

Lokális konstans: természetes korlátok, stb.

Program: összegzi a különböző aktív elemektől érkező változásokat, ellenőrzi a korlátokat, támogatja a numerikus algoritmus szabályozását és számítja a koncentrációkat.

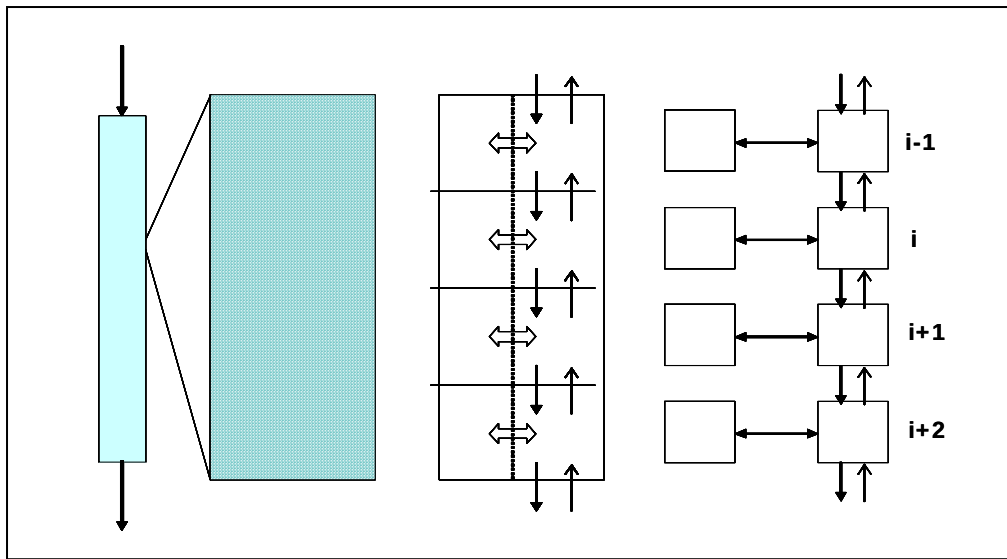
Aktív elemek (A):

Jelentés: egy elemi szorpciós folyamat

Leképezés:
$$\left[\begin{array}{c} \text{a folyadék és szilárd fázisbeli koncentrációk} \\ \text{a mennyiségek változása egy időlépés alatt} \end{array} \right]$$

Lokális konstansok: egyensúlyi és kinetikai paraméterek, stb.

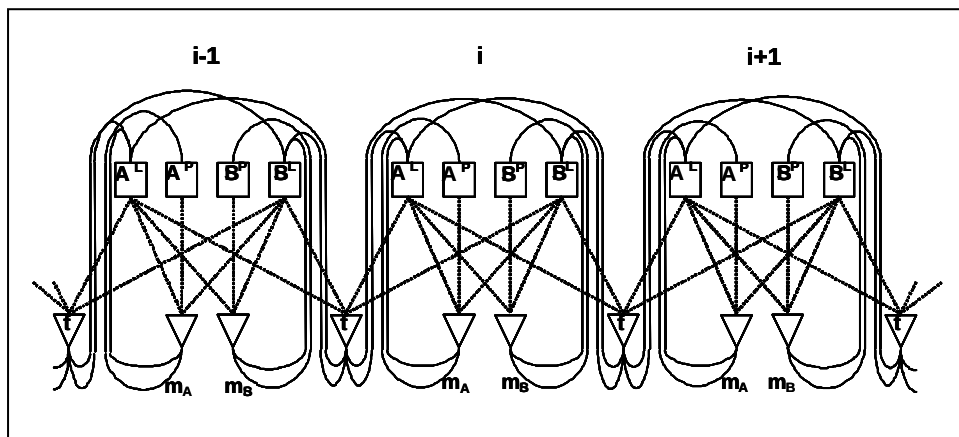
Program: számítja a kompetitív Langmuir egyensúlyt, a komponensátadás hajtóerejét, végül az adszorbeálódó, vagy deszorbeálódó mennyiséget az adott cellában a vizsgált komponensre egy időlépés alatt.



10. ábra

Egy kromatográfiás oszlop felbontása [51, 52]

i: térelem azonosító



11. ábra

Három szomszédos térelem részletes strukturális modellje [51, 52]

i: térelem azonosítója, m: anyagátadás, t: transzport, A: a kevésbé kötődő komponens mennyisége, B: a jobban kötődő komponens mennyisége, Felső indexek: L: folyadék fázis, P: szilárd fázis, Alsó indexek: A: kevésbé kötődő komponens, B: jobban kötődő komponens

3.2.2.5 Az általunk kidolgozott megoldási algoritmus egy konkrét elválasztás és adott SMB egység esetén

Amikor egy konkrét elválasztási problémát oldunk meg egy adott SMB egység esetén, a 3.2.2 fejezet A., B., de akár a C. pontjában leírtak is már meghatározottak, a D pontban leírtak változtathatók az SMB egység kialakítása által meghatározott módon. Ennek megfelelően a feladat általunk kidolgozott megoldási algoritmus a következő [52]:

1. Kiválasztjuk a komponensek megfelelő elválasztását biztosító kromatográfiás fázisrendszert, meghatározzuk a komponensek adszorpciós egyensúlyát az elválasztás hőmérsékletén; néhány mért és számított kompetitív egyensúlyi adat összehasonlításának segítségével ellenőrizzük a számított kompetitív egyensúlyi adatok alkalmazhatóságát.
2. Felvesszük az elválasztani kívánt komponensek kísérleti elúciós kromatogramjait tiszta állapotban és az elegyét is, az SMB egységben alkalmazott oszlopok egyikén. Lehetőség szerint többféle terheléssel végzünk kísérleteket, a koncentrációkat úgy választjuk meg, hogy közel essenek az SMB elválasztásoknál tervezett betáplálási koncentráció értékéhez. Ezek alapján az egyensúly ismeretében az SMB oszlopokra alkalmazott modell kinetikai és hidrodinamikai paramétereinek identifikálását végezzük el számítógépes szimulációval és a kapcsolódó genetikus algoritmussal.
3. Egy kiindulásnak tekintett műveleti paraméter együttes meghatározásához felhasználjuk Morbidelli háromszög elméletét. Ekkor még kis betáplálási koncentrációval dolgozunk.
4. Szimulációs vizsgálatokat végzünk a Morbidelli háromszög elmélet alapján kapott paraméter együttesekkel, és megpróbáljuk javítani a megoldást a következők szerint:
 - a) Vizsgáljuk az extraktum és a raffinátum összetételét, valamint az elemi adszorpciós/deszorpciós folyamatok létét, irányát és sebességét a zónákban. Ennek megfelelően hangolható a léptetési idő és az oldószer recirkuláció sebessége.
 - b) Javítjuk az elválasztást a friss oldószer áramának és az extraktum/raffinátum arányának változtatásával. (Visszatérünk az a) ponthoz)

- c) Jó elválasztás esetén növeljük a rendszer teljesítményét a betáplált anyagmennyiség növelésével, a léptetési idő és az oldószer recirkuláció gyorsításával és az extraktum/raffinátum arány változtatásával, ha szükséges.
- d) Ha nem kapunk jó elválasztást, csökkenteni kell a terhelést, és/vagy kompromisszumot kell kötni a tisztaság és anyagvesztés kérdésében annál a kimeneti áramnál, ahol ez megengedhető.
5. A számítógépes szimuláció alapján kapott műveleti paraméter együttesekkel SMB kísérleteket végzünk. A kísérleti és számítógépes szimulációs eredmények rossz egyezése esetén javítani kell a modellt az 1. vagy az azt követő lépésektől kezdve. Ha jó egyezést tapasztalunk a számított és a kísérleti SMB elválasztások eredményei között, a modell alkalmazható a további folyamattervezési lépéseknél. (A 4. ponttól kezdve)
6. Ha sem a kísérleti, sem a szimulált eredmények nem kielégítőek, akkor vissza kell térnünk a tervezés kezdeti szakaszára, a 3.2.2 fejezet D., C., B., esetleg A. pontjához is. Ha mind a kísérleti, mind a számított eredmények jók, akkor a folyamattervezést és optimalizálást a modell segítségével hatékonyan elvégezhetjük.

3.2.2.6 Az SMB elválasztás teljesítmény-jellemzői [38]

Az eljárás során kapott termékáramok tisztasága a következő összefüggésekkel számolható:

Az „A” komponens tisztasága a raffinátumban:

$$X_A^R = \frac{R \cdot c_A^R \cdot t^*}{R \cdot c_A^R \cdot t^* + R \cdot c_B^R \cdot t^*} \cdot 100 \text{ [m/m\%]} \quad (79)$$

A „B” komponens tisztasága az extraktumban:

$$X_B^E = \frac{E \cdot c_B^E \cdot t^*}{E \cdot c_A^E \cdot t^* + E \cdot c_B^E \cdot t^*} \cdot 100 \text{ [m/m\%]} \quad (80)$$

ahol:

R : a raffinátum térfogatárama [ml/perc]

c_A^R : a léptetési időre átlagolt „A” koncentráció a raffinátumban [mg/ml]

c_B^R : a léptetési időre átlagolt „B” koncentráció a raffinátumban [mg/ml]

t^* : a léptetési idő [perc]

E : az extraktum térfogatárama [ml/perc]

c_A^E : a léptetési időre átlagolt „A” koncentráció az extraktumban [mg/ml]

c_B^E : a léptetési időre átlagolt „B” koncentráció az extraktumban [mg/ml]

Az eljárás kihozatala, vagyis az adott komponens termékbeli és betáplálásbeli mennyiségének viszonya:

Az „A” komponensre:

$$\eta_A = \frac{R \cdot c_A^R \cdot t^*}{F \cdot c_A^F \cdot t^*} \cdot 100 \quad [\text{m/m \%}] \quad (81)$$

A „B” komponensre:

$$\eta_B = \frac{E \cdot c_B^E \cdot t^*}{F \cdot c_B^F \cdot t^*} \cdot 100 \quad [\text{m/m \%}] \quad (82)$$

ahol:

F : a betáplálás térfogatárama [ml/perc]

c_A^F : az „A” koncentrációja a betáplálásban [mg/ml]

c_B^F : a „B” koncentrációja a betáplálásban [mg/ml]

Az eljárás termelékenysége, azaz az egységnyi tömegű töltet által egységnyi idő alatt termelt termék mennyisége:

Az „A” komponensre:

$$P_A = \frac{R \cdot c_A^R \cdot t^*}{\frac{d_b^2 \cdot \pi}{4} \cdot l \cdot \rho_H \cdot t^* \cdot N} = \frac{R \cdot c_A^R \cdot t^*}{m_{\text{töltet}} \cdot t^*} \quad [\text{mg A/(g töltet perc)}] \quad (83)$$

A „B” komponensre:

$$P_B = \frac{E \cdot c_B^E \cdot t^*}{\frac{d_b^2 \cdot \pi}{4} \cdot l \cdot \rho_H \cdot t^* \cdot N} = \frac{E \cdot c_B^E \cdot t^*}{m_{\text{töltet}} \cdot t^*} \quad [\text{mg B/(g töltet perc)}] \quad (84)$$

ahol:

d_b : az oszlop belső átmérője [cm]

l : az oszlop hossza [cm]

ρ_H : a töltet halmazsűrűsége [g/ml]

N : a rendszer oszlopainak száma

$m_{töltet}$: az SMB egység oszlopaiban lévő töltet össztömege

A fajlagos friss eluens-felhasználás, vagyis az adott komponens egységnyi tömegének kinyeréséhez szükséges friss oldószer mennyisége:

Az „A” komponensre nézve:

$$S_A^F = \frac{S \cdot t^*}{R \cdot c_A^R \cdot t^*} \text{ [ml friss eluens/mg A termék]} \quad (85)$$

A „B” komponensre nézve:

$$S_B^F = \frac{S \cdot t^*}{E \cdot c_B^E \cdot t^*} \text{ [ml friss eluens/mg B termék]} \quad (86)$$

ahol:

S : a friss eluens térfogatárama [ml/perc]

A teljes fajlagos oldószer-felhasználásba azonban beleszámít a betáplálással bevitt oldószer mennyisége is [65]. A szerzők definiálják a deszorbens szükségletet, (DR) amely az a deszorbens tömeg, ami ahhoz szükséges, hogy egységnyi tömegű betáplált anyagot feldolgozzunk:

$$DR = \frac{(S + F) \cdot \rho \cdot t^*}{F \cdot c_T^F \cdot t^*} \text{ [mg oldószer/mg betáplált anyag]} \quad (87)$$

ahol

ρ : az oldószer sűrűsége (ha feltételezzük, hogy a betáplálás és a friss oldószer sűrűsége megegyezik) [mg/ml]

c_T^F : a teljes betáplálási koncentráció [mg/ml]

Ha a termékekre írjuk fel, a következő egyenletekhez jutunk:

Az „A” komponensre nézve a teljes fajlagos oldószer-felhasználás:

$$S_A^T = \frac{(S + F) \cdot t^*}{R \cdot c_A^R \cdot t^*} \text{ [ml oldószer/mg A termék]} \quad (88)$$

A „B” komponensre nézve a teljes fajlagos oldószer-felhasználás:

$$S_B^T = \frac{(S + F) \cdot t^*}{E \cdot c_B^E \cdot t^*} [\text{ml oldószer/mg B termék}] \quad (89)$$

4 A szakaszos elúciós kromatográfiás elválasztási technikák és a folyamatos üzemű szimulált mozgóágyas kromatográfiás műveletek összehasonlítása

A szakaszos elúciós technika a megfelelő kromatográfiás műveleti mód kiválasztásával az elválasztási feladatok teljes skálájára alkalmazható, az egyszerű kétkomponensű elválasztásoktól a bonyolult, jelentősen eltérő kötődési tulajdonságú vegyületeket is tartalmazó sokkomponensű elegyek szétválasztásáig. Tipikus elúciós feladat a nagy mennyiségű célkomponens mellett több kis mennyiségű szennyező komponenst tartalmazó nyerstermékek kromatográfiás tisztítása. A feladatok jellegének megfelelően végezhető izokratikus elúció (az eluens összetétele időben állandó a művelet során) és gradiens elúció is (az összetételt a művelet során időben úgy változtatjuk, hogy az eluens elúciós ereje növekedjen.)

Igen közeli tulajdonságú vegyületek szétválasztása esetében alkalmazható egyszeri vagy többszöri recirkuláció, az utóbbi az ún. “peak-shaving” technikával is kombinálható [36, 76, 77, 78, 79].

Az elúciós technika hátránya ugyanakkor, hogy az oszlopra injektált komponensek sávokban vándorolnak végig az oszlopon, ebből következően a szilárd fázis kapacitása nincs teljes mértékben kihasználva, a töltet egy része “nem dolgozik”, így a fajlagos álló fázis felhasználás értéke magas. Ez különösen speciális, drága állófázisok (kis szemcseméretű módosított szilikagél, királis állófázis) esetében jelentős költségnövelő tényező. A sávok vándorlása során a minta jelentős hígulása megy végbe, a tiszta komponens nagy térfogatban jön le az oszlopról, emiatt a fajlagos oldószer szükséglet is nagy, ami szintén költségnövekedést jelent és emellett környezetvédelmi szempontból sem előnyös. A kromatográfiás mód és az injektált mintamennyiség alkalmas megválasztásával még bonyolultabb elválasztási feladatoknál is nagy tisztaságú anyag állítható elő, de ennek az ára a kitermelés jelentős csökkenése lehet (a művelet szakaszos jellege miatt a vegyes frakciók újbóli kromatografálása nehezen oldható meg). További hátrány, hogy a berendezések automatizáltsága ellenére a szakaszos jelleg miatt az élőmunka szükséglet is nagy.

A szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfiás művelet alapvetően kétkomponensű elegyek szétválasztására alkalmas. Tipikusan ilyen feladat az optikai izomerek (enantiomerek) szétválasztása. Mint arról már az előző fejezetekben volt szó, az

SMB technika első gyógyszeripari és finomkémiai alkalmazásai is enantiomer elválasztások voltak, és napjainkban a szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfia ilyen irányú alkalmazása egyre nagyobb jelentőségűvé válik. Természetesen jól alkalmazható az SMB művelet egyéb kétkomponensű elegyek szétválasztására is (izomer elegyek, részlegesen lejátszódott kémiai vagy biokémiai konverzióból származó termékek, stb.). Három, vagy annál több komponens esetében egylépéses SMB elválasztás akkor alkalmazható, ha a célkomponens a legjobban vagy a legkevésbé kötődik az állófázishoz. Abban az esetben, amikor ez nem áll fenn, vagy ha több komponenst kell tisztán kinyerni, akkor több egymást követő szimulált mozgóágyas elválasztási lépés adhatja a megoldást.

A szimulált mozgóágyas technikának számos előnye van a szakaszos preparatív kromatográfiával szemben. Ezek az előnyök a folyamatos működésből következnek, valamint a mozgó és állófázis hatékony kihasználásából, amely lehetővé teszi az oldószerszükséglet csökkenést és a termelékenység növekedést. SMB elválasztás esetében a szilárd fázis teljes mennyisége részt vesz az elválasztásban, ezáltal a fajlagos szilárd fázis szükséglet lényegesen kisebb, mint az elúciónál. Ez különösen királis töltetek esetén (CSPs) és a szintén drága módosított szilikagélt alkalmazó elválasztásoknál fontos. A beadagolt minta csak kis mértékben hígul, ezért a fajlagos oldószer-felhasználás is töredéke az elúciósénak. Egészen 90%-os oldószer megtakarításról és többszörös termelékenység növekedésről számolnak be az irodalomban. Továbbá, nagy hatékonyság érhető el még nagyon kis szelektivitásnál is ($\alpha=1,05$) és viszonylag kis tányérszámmal.

A szimulált mozgóágyas elválasztások fentebbi kedvező tulajdonságai abból a tényből következnek, hogy – ellentétben a szakaszos elúciós preparatív kromatográfiával – az elválasztani kívánt komponensek koncentrációprofiljai átlapolhatnak az ágy hossza mentén, és csak a raffinátum és extraktum kimeneteknél követeljük meg a komponensek tisztaságát. Ez lehetővé teszi, hogy jelentős koncentráció-túlterheléses körülmények között dolgozzunk, vagyis az adszorpciós izoterma nemlineáris szakaszán, ami nagy termelékenység növekedést eredményez. Ezek a pozitív tulajdonságok különösen látványosak enantiomer elválasztások esetén, ahol az SMB technológia alkalmazása azzal az előnnyel jár, hogy lecsökken az optikailag tiszta termékek előállítási költsége, a tiszta enantiomerek rövid időn belül rendelkezésre állnak, javul mindkét enantiomer tisztasága, visszanyerése, hozzáférhetősége [65].

A termelékenység nagy, megfelelően méretezett SMB berendezéssel éves szinten 10-100 tonna termék is előállítható [49, 53, 80], ami elúcióval nehezen valósítható meg. A kapott termék igen tiszta, ugyanakkor a kitermelés is jobb, mint az elúció esetében. A folytonos,

teljesen automatikus működés következtében a fajlagos élőmunka szükséglet is kisebb az elúciósénál.

Összefoglalva megállapítható, hogy a szakaszos elúciós és a folytonos üzemű szimulált mozgóágyas folyadékkromatográfia nem egymással versenyző, hanem egymást kiegészítő műveletek a gyógyszeripari elválasztási feladatok megoldásánál. Amikor lehetséges, akkor célszerű az SMB művelet alkalmazása, mert ez jelentős gazdasági és környezetvédelmi előnyökkel jár. Bizonyos feladatoknál a két technika valóban versenyezhet egymással, ilyenkor a kapott eredmények alapos összehasonlításával választható ki az előnyösebben alkalmazható eljárás [33, 34, 35, 62].

Az oldószerek regenerálása és visszaforgatása mindkét technika esetében szükséges, de különösen fontos az elúciónál, mert a környezetvédelmi szempontok érvényre juttatása és a művelet gazdaságos végrehajtása csak így biztosítható.

5 Különleges eljárások

Ezeknek az eljárásoknak a kidolgozásával minden esetben azt célozták meg, hogy a velük egyenértékű hagyományos szimulált mozgóágyas technikával elérhető teljesítmény-jellemzőket tovább tudják javítani. Általánosan érvényes rájuk, hogy – eljárástól függően eltérő – de nagyobb szabadsági fokkal rendelkeznek a hagyományos SMB eljáráshoz képest, ezért bonyolultabbak, de több lehetőséget rejtenek magukban a hatékonyabb elválasztás megvalósítására.

5.1 A Varicol eljárás

A Varicol folyamat a szimulált mozgóágyas eljárásnak egy speciális megvalósítása [81, 82].

A hagyományos SMB eljárás esetén a fázisok szimulált ellenáramú mozgását a betáplálási és elvételi pontok helyének bizonyos Δt időközönkénti, a folyadék áramlási irányával megegyezően történő, oszloponkénti arrébb léptetésével oldják meg. A betáplálási és elvételi helyek egymással szinkronban lépnek tovább, így a zónánkénti oszlopszám mindig azonos marad. Az SMB eljárás konfigurációja megadható a zónánkénti oszlopszámmal.

Ezzel szemben a Varicol eljárásnál a betáplálási és elvételi pontok nem egymással összhangban lépnek arrébb egy Δt időintervallumon belül. Ebben az esetben a zónánkénti oszlopszám nem marad állandó a Δt idő alatt.

Amíg az SMB megfeleltethető az ekvivalens TMB-nek, addig a Varicol megfeleltethető az ekvivalens Varizone-nak. A Varizone folyamat elve, hogy a klasszikus TMB folyamatot úgy módosítjuk, hogy az egyes zónák hossza időben változik.

A Varizone gyakorlati megvalósítása a Varicol folyamat. Mivel egy időintervallum alatt a zónánkénti oszlopszám változik, ezért a Varicol folyamat a léptetési időre átlagolt zónánkénti oszlopszámmal jellemezhető, amely általában tört szám. Ebből következik, hogy míg a hagyományos négy zónás, négy oszlopos SMB esetén csak egyféle konfiguráció (1-1-1-1) lehetséges, addig a négyoszlopos Varicol esetén elvileg végtelen számú konfiguráció elképzelhető. Ez teszi a Varicol folyamatot nagyon sokoldalúvá és hatékonyá a hagyományos SMB-vel szemben, különösen csak kevés számú oszlop alkalmazása esetén.

Több tanulmányban [81, 82] olvashatunk az irodalomban arról, hogy a szerzők a Varicol folyamat nagyobb szabadsági fokát kihasználva az egyenértékű (azonos töltetmennyiséget alkalmazó) hagyományos SMB művelethez képest kedvezőbb fajlagos paraméterekkel (nagyobb termelékenység, kisebb fajlagos oldószerfogyasztás) rendelkező Varicol eljárásokat valósítottak meg.

5.2 Gradiens SMB eljárás

Az elúciós kromatográfiában régóta ismert és alkalmazott a gradiens mód, amikor az elválasztás időtartama alatt változtatják az oldószer összetételét egy előre meghatározott program szerint. A változtatás olyan módon történik, hogy az oldószerkelet elúciós erőssége növekedjen, ilyen módon az elválasztandó elegyben lévő nagyon eltérő polaritású molekulák reális időn belül elválaszthatók.

A gradiens mód alkalmazása a szimulált mozgóágyas technikában is felvetődött. Létrehozható nyomás, hőmérséklet, pH és oldószer gradiens. Az első kettő a szuperkritikus és gázfázisú alkalmazásoknál terjedt el, az utóbbi kettő alkalmazható a folyadékfázisú rendszereknél, de az oldószer gradiens (Solvent Gradient-SMB, SG-SMB) alkalmazása gyakoribb. Itt azonban az oldószer összetétel változtatás nem időben, hanem térben, az oszlopok hossza mentén történik. Az SMB egység egyes szegmenseiben olyan módon hangolják az oldószer összetételét, hogy az I-es és II-es zónában a jobban kötődő komponens

adszorpciójának erőssége és ezzel együtt retenciója csökkenjen, a III-as és IV-es zónában pedig a kevésbé kötődő komponens adszorpciójának erőssége és ezzel együtt retenciója növekedjen. Így olyan elválasztásoknál, ahol izokratikus módban kicsi a szelektivitás ($\alpha \sim 1,1-1,2$) a termelékenység növelhető az elválasztás szelektivitásának javítása révén.

Egy ilyen elválasztás tervezése azonban nagyon bonyolult [83, 84], mert sok olyan paramétert kell vizsgálni, amelyek változnak az oldószer összetétel változásával és egymásra is hatnak. Változik az egyensúlyi izoterma, a retenció, a viszkozitás, amely kritikus lehet a rendszerben létrejövő nyomásesés szempontjából, továbbá az oldhatóság, és ennek kapcsán akár oldhatósági problémák is felléphetnek a rendszerben. Gradiens alkalmazásoknál állhat elő olyan eset, amikor az oszlopokon belüli oldatfázisbeli koncentrácioprofil úgy alakul, hogy töményebb oldat jön létre, mint a betáplálás. Ekkor az anyag kiválhat az oszlopokon belül, ami nyomásnövekedést okoz, és az elválasztást az adott paraméterekkel lehetetlenné teszi.

A fentebb említett két tanulmányban [83, 84] a szerzők nem optimalást végeznek, csak egy tervezési folyamatot mutatnak be az egyensúlyi elmélet keretein belül, a Morbidelli-féle háromszög elmélet alkalmazásával. Úgy kell megválasztani a paramétereket, hogy egyidejűleg teljesüljenek a Morbidelli-féle kritériumok a teljes szétválasztásra vonatkozóan, és az oldószer-mérlegek is az egyes szegmensekre és a rendszer egészére vonatkozóan.

Attól függően, hogy milyen körülményeket választunk, a háromszög alakja és helyzete eltérően módosul az izokratikus esethez képest.

A szerzők azt az általános megállapítást teszik, hogy a lehetséges maximális különbséget kell létrehozni a betáplálás és a friss eluens összetétele közt, mert ekkor lesz a teljes szétválasztás (torzult) háromszögének területe a legnagyobb. (Ha a betáplálás célszerűen a gyengébb oldószerből történik.)

Az elválasztás finom beállítása is felvet egy sor problémát, mert ha változtatjuk akár a léptetési időt, akár a friss deszorbens áramát, (vagy a recirkulációs áramot zárt körnél) az oldószer összetétel változik az oszlopok hossza mentén, így a teljes szétválasztás tartománya is változni fog a finombeállítás során. Az egyszerűség kedvéért általánosságban ezért az mondható, hogy akár a léptetési időt, akár a recirkulációs, vagy friss deszorbens áramot növeljük, az a raffinátum kimenet irányába tolja a koncentráció frontokat, míg ha csökkentjük ezeket a paramétereket akkor az extraktum kimenet felé tolódnak el a frontok.

Végezetül megállapítható, hogy a gradiens SMB alkalmazása széleskörű előzetes vizsgálatot igényel, és jóval több adatra van szükség az oldószer összetételének függvényében a tervezéshez, mint az izokratikus mód esetén.

5.3 PowerFeed, Parciális Feed és ModiCon eljárások

Ezek az eljárások azért kerültek egy helyre, mert abban nagy köztük a hasonlóság, hogy bizonyos műveleti paraméterek értékeit változtatják ciklikusan mindegyik esetben egy kapcsolási időn belül. A periódikus változtatások a folyadék áramokat vagy a betáplálási koncentrációt érintik.

A folyadék áramokat változtatják egy kapcsolási időn belül a Parciális Feed [85] és a PowerFeed eljárásnál [86, 87]. A parciális Feed eljárásnál csak a betáplálási áram változik, illetve ennek megfelelően a raffinátum áram. A Powerfeednél több áramot is változtathatnak a szabadsági fokok számának megfelelően.

A betáplálási koncentráció ciklikus változtatását valósítják meg egy taktusidő alatt a ModiCon eljárásnál [64].

Az áramok változtatásának hátránya, hogy mivel nagy a változók száma, ezért nehéz optimalni a folyamatot, és a gyakorlati kivitelezése is nehezebb, mintha csak a bemeneti koncentrációt változtatjuk. Előnye viszont, hogy olyan esetekben is alkalmazható, ahol az oldhatósági határ közelében működtetik a készüléket, és így nincs mód további koncentrációnövelésre.

6 Integrált rendszerek

A tudományos életben és az iparban egyaránt egyre nagyobb érdeklődést mutatnak az integrált műveletek iránt, mivel így jelentősen javulhatnak a folyamatot jellemző hatékonysági mutatók. A leginkább kutatott terület manapság valószínűleg a reagáltató-szétválasztó egységek integrációja (egységgé alakítása), ilyen például a reaktív desztilláció.

Ezek az egységek magukban rejtik azt a lehetőséget, hogy egyensúlyra vezető folyamatok esetén a szétválasztó részben a reakciópartner(ek) és a termék(ek) szétválasztásával az egyensúly eltolása révén az egyensúlyi hozamot túllépve teljes konverziót érjünk el. Más részről a folyamattervezés során figyelembe kell venni, hogy a reagáltató-szétválasztó egységeket egy rendszerré kell alakítani, ezt pedig nem minden esetben lehet megvalósítani.

A szimulált mozgóágyas reaktor (SMBR) is ilyen integrált rendszer, amely szimulált mozgóágyas kromatográfiás (SMB) egységből és reaktor (R) egységből áll. A reaktív SMB alkalmazása gazdasági előnyökkel jár egyensúlyra vezető megfordítható reakciók esetén, mint

pl. számos hidrogénezési, izomerizációs, éterezési, észterezési reakció [88, 89]. A termékek *in situ* elválasztása elősegíti a reakciók lejártszódását az egyensúly eltolása révén, és ezzel együtt lehetővé válik a termékek nagy tisztaságban való kinyerése. Jobb adszorbens/katalizátor kihasználás, valamint oldószer szükséglet csökkenés érhető el, ha összekapcsoljuk a reakciót és az elválasztást. Amikor a katalitikus reakció magas hőmérsékletet igényel, vagy a termék(ek) erősebben kötődő komponens(ek), mint a reakciópartnerek, az adszorbenst és a katalizátort általában külön oszlopokba töltik [88].

Optikai elválasztásoknál termelő méretben az SMB elválasztás kombinálása a nem kívánt enantiomer racemizációjával és visszaforgatásával jelentősen javíthatja a hozamot és csökkentheti a racemát szükségletet. Enantioszelektív kristályosítással párosítva az SMB elválasztást, lehetővé válik, hogy kisebb tisztasági fokkal nyerjük ki a terméket, amelyet aztán a kristályosítás során kapunk a kellő optikai tisztasággal. A cél, hogy a termelékenység javuljon az összekapcsolt folyamatokban [53].

Amanullah és Mazzotti [90] egy királis vegyület, a Tröger bázis (TB) enantimerjeinek elválasztása kapcsán vizsgálták a szimulált mozgóágyas egység és két kristályosító (egy az extraktum és egy a raffinátum oldalon) egy hibrid rendszerként való üzemeltetését. A kromatográfiás rendszer Chiralpak AD töltet és tiszta etanol mozgófázis volt. A kristályosítás is etanoltól történt, így vált egyszerűvé a folyamatok rendszerbe kapcsolása. Az anyalúgokat a kristályosítókból közvetlenül visszaforgatták a hibrid folyamat elejére a betápláláshoz, az elpárologtatott etanolt pedig részben az SMB egység deszorbens áramába, részben a betáplálás oldatának elkészítéséhez recirkuláltatták.

Az etanol/(+)-TB/(-)-TB terner rendszerben létezik eutektikus pont. Ha az SMB egységből az extraktum és a raffinátum áramban az eutektikus pontnak megfelelő tisztaság felett vesszük el a termékeket, akkor kristályosítással mód van arra, hogy a tiszta enantiomereket kristályként kapjuk meg (feltéve, hogy nem képződik zárvány a kristályban). Az eutektikumnak megfelelő tisztasági érték alatt nem lehetséges a kristályosítással történő további szétválasztás, mert a két enantiomer ekkor együtt kristályosodik.

Mivel a cél a maximális termelékenység elérése volt minimális fajlagos oldószer elpárologtatás mellett, ezért többcélú optimalizálást végeztek. Követelmény a 99,9 m/m%-os enantiomer tisztaság elérése volt.

A hibrid rendszer működtetése révén jobb fajlagosokat értek el, mintha csak egy SMB egységet választottak volna a feladat megoldására, mert az SMB egység terméktisztaságait csökkenteni tudták egészen 97%-ig a kristályosítási lépés előtt, így nőtt a termelékenység. A kisebb terméktisztasághoz rövidebb oszlopok is megfeleltek, így az SMB

egység össztérfogata kisebb lett, ami növelte a SMB térfogategységére jutó átbocsátó képességet. Az oldószer elpárologtatás költsége is csökkent a kisebb SMB egység használatával. Ezeket az eredményeket optimálisan megválasztott betáplálási koncentrációérték mellett érték el.

Azonban a hibrid rendszer bonyolultabb, ezért kevésbé robosztus, mint egy önálló SMB egység, azon felül az SMB egységben mozgófázisként használt oldószerből nem minden esetben lehet a kristályosítást elvégezni. Maga a kristályosítási folyamat pedig rendszerfüggő, és önmagában is részletes vizsgálatot igényel.

IV. KÍSÉRLETI RÉSZ

7 Anyagok és módszerek

7.1 A felhasznált anyagok

A vizsgált feladat egy kétkomponensű nem izomer szteroid nyers keverék szimulált mozgóágyas kromatográfiás technikával való elválasztása volt. A keverék egy szteroid szubsztrát molekula biológiai úton történő átalakításából (úgynevezett szteroid biokonverzióból) származik. A konverzió eredményeként keletkező nyers keverékben a termék:szubsztrát arány 80:20 m/m%. A keveréket a Richter Gedeon Nyrt. állítja elő.

Az előzetesen már kiválasztott kromatográfiás fázisrendszerben a kevésbé kötődő komponens az „A” szteroid, amely a termék ($k = 3,082$), a jobban kötődő komponens pedig a „B” szteroid, amely a szubsztrát ($k = 8,046$), a két retenciós tényezőtől számított szelektivitás, $\alpha = 2,61$.

Az izotermaméréseknél és az elúciós kromatogramok felvételénél a tiszta (>99 m/m%) komponenseket használtam, melyeket a nyers keverék preparatív folyadékkromatográfiás tisztítása és szétválasztása után kaptam.

Az SMB kísérleteknél modellelegyeket alkalmaztam, melyeket a tiszta komponensekből készítettem el, a valódi nyers keverék összetételének megfelelően.

YMC GEL Silica 6 nm S-50 μm adszorbenst használtam, (YMC Europe GmbH Schermbeck/Weselerwald, Germany) az alkalmazott oldószer elegy aceton:diklór-metán 50:50 v/v% volt. (Merck KGaA Darmstadt, Germany)

7.2 Az alkalmazott készülékek

Izotermamérés

Az izotermamérésre használt készülék felépítése a következő volt: gradiens HPLC pumpa (SpectraSYSTEM P2000), differenciál refraktométer (KNAUER), rekorder (Radelkis OH-850), termosztát (JET-STREAM Plus), injektor (Rheodyne, 20 μl loop).

Egy 250X4 mm-es oszlopot megtöltöttem állófázissal (a töltet tömege az oszlopban 1,217 g volt). A méréseket 25°C-on végeztem, az áramlási sebesség 0,5 ml/perc volt.

Elúciós kísérletek

Az elúciós kísérleteknél THERMO SEPARATION[®] PRODUCTS folyadékkromatográfot alkalmaztam, mely a következő egységekből állt: gradiens pumpa (SpectraSYSTEM P2000), controller (SpectraSYSTEM SN4000), UV detektor (SpectraSYSTEM UV2000), termosztát (JET-STREAM Plus), injektor (Rheodyne, 2 ml loop), az adatgyűjtés OS2/PC1000 szoftverrel történt. Egy 250X10 mm-es oszlopot, melynek méretei egyeznek az SMB készülékben használt oszlopokéval, megtöltöttem adszorbenssel (a töltet tömege az oszlopban 7,85 g volt). Ezt az oszlopot használtam az elúciós kromatogramok felvételére. A kolonnát 25°C-ra termosztáltam, a mérési hullámhossz 330 nm volt.

Szimulált mozgóágyas kísérletek

A szimulált mozgóágyas kísérleteknél KNAUER CSEP 9116 laboratóriumi méretű SMB berendezést alkalmaztam. A készülék az alábbi egységekből épült fel:

- P1 FEED pumpa: KNAUER WellChrom HPLC-PUMP K-501 10 ml, illetve 50 ml kerámia fejjel,
- P2 ELUENS pumpa: KNAUER WellChrom HPLC-PUMP K-501 10 ml, illetve 50 ml kerámia fejjel,
- P3 RAFFINÁTUM pumpa: KNAUER WellChrom HPLC-PUMP K-501 50 ml kerámia fejjel,
- P4 EXTRAKTUM pumpa: KNAUER WellChrom HPLC-PUMP K-501 50 ml kerámia fejjel,
- 2 db. KNAUER WellChrom 6 lyukú, kétcsatornás váltó szelep mintavételhez,
- 2 db. KNAUER áramlásmérő műszer az EXTRAKTUM és RAFFINÁTUM áramának méréséhez,
- 1 db. KNAUER WellChrom Interface Box,
- 1 db. KNAUER Controller,
- 1 db. termosztálható szekrény,
- 1 db. 64 lyukú forgó szelep,
- 1 db. számítógép/KNAUER ValveChrom for Windows Version 1.6 és KNAUER ChromGate Version 3.1 adatgyűjtő szoftverek,
- kapillárisok, kétutas szelepek, tűszelepek.

A készülékbe maximálisan tizenhat oszlop szerelhető, melyek belső átmérője maximum 16 mm, hossza maximum 300 mm lehet. A lehetséges oszlopszámok négy, nyolc, tizenkettő, illetve tizenhat oszlop. Négy oszlop esetén minden zónában egy oszlop van. (Zárt kör esetén.) Tizenkét oszlop alkalmazása esetén minden zónában három oszlopnak kell lenni. Ebben az esetben a készülékkonstrukció miatt nem lehet más az elrendezés.

Nyolc és tizenhat oszlop beszerelése esetén lehet eltérő az egyes zónákban az oszlopszám. Nyolc oszlop esetén a lehetséges zónánkénti elrendezések: 2-2-2-2, 1-3-3-1, 3-1-1-3. Tizenhat oszlopnál tetszőlegesen változtatható a zónánkénti oszlopszám. A készülék a Függelékben az F-1.-F-3. ábrán, működésének vázlatos rajza az F-4. ábrán látható.

A kísérleteket nyolc és tizenhat oszlopos elrendezésekkel végeztem. Nyolc oszlopos konfiguráció esetén zónánként két oszlopot szereltem a készülékbe. Tizenhat oszlop esetén vizsgáltam a zónánkénti oszlopszám változtatásának hatását (2-6-6-2, 3-4-7-2 oszlop konfiguráció), és egy esetben vizsgáltam a háromzónás, úgynevezett nyitott körös megoldást (3-5-8-0 oszlop konfiguráció).

250X10 mm méretű oszlopokat szereltem be a berendezésbe, melyeket száraz töltési módszerrel töltöttem meg, vibrációval elősegítve a töltet tömörítést. A kolonnákat töltés után teszteltem tiszta „A” komponens injektálásával, hogy megbizonyosodjak a töltés minőségéről és egységességéről.

Az SMB elválasztásoknál igen fontos, hogy az alkalmazott oszlopok nagymértékben azonosak legyenek, mert ha nem így van, az rontja az elválasztást. Mindazonáltal kis különbségek előfordulhatnak az egyes oszlopok között. A beszerelésnél ügyelni kell arra, hogy az egymás után következő oszlopok sorrendjének helyes megválasztásával ezen kis különbségeket kompenzáljuk. A Függelékben az F-5. ábrán látható példaként nyolc oszlopos konfiguráció esetén a beszerelési sorrend a kapott retenciós idők alapján. A kolonnákat az I., III., V., VII., IX., XI., XIII., XV. pozícióba szereltem be, minden páros pozícióba rövid kapillárist tettem. A méréseket 25 °C-on végeztem.

7.3 Analitikai módszerek

Az elúciós kísérletek frakcióinak mérése

Az elúciós kísérletek frakcióinak koncentrációját fordított fázisú analitikai HPLC módszer alkalmazásával mértem, a 7.2 fejezetben ismertetett THERMO SEPARATION® PRODUCTS folyadékkromatográfon. Szilikagél alapú, C18-cal módosított állófázist (LiChrospher 100 RP

18 endcapped, 250×4 mm, szemcseméret 5 µm), és tetrahidrofurán:víz 20:80 v/v% eluenst alkalmaztam. Az injektált mintatérfogat 20 µl, az eluens áramlási sebessége 1,5 ml/perc, a mérési hullámhossz 210 nm, a kolonnatermosztát hőmérséklete 60 °C volt. A Függelék F-6. ábráján a két komponens elegyének kromatogramja látható, amely a fentebb leírt módszerrel készült.

SMB kísérletek

Az első SMB kísérletek (SMB-1, SMB-2, SMB-3) gyors, félkvantitatív elemzésére vékonyréteg kromatográfiás módszert alkalmaztam. TLC alumínium lapokra felvitt Silica gel 60 F₂₅₄ állófázist használtam. (Merck #1.05554.0001) A mozgófázis diklór-metán:acetone 50:50 v/v% volt. Az előhíváshoz egy specifikus előhívószert alkalmaztam. A kifejtelési távolság 10 cm volt. A kísérletek során vett minták vékonyréteg kromatogramjai a 22., 27., 32. ábrán láthatók az eredmények értékelésénél.

A további SMB kísérletek mintáit már analitikai HPLC berendezés segítségével elemeztem, melynek felépítése a következőkben különbözött az elúciós kísérletek frakcióinak mérésénél alkalmazottól: UV detektor helyett fényszórásos detektort alkalmaztam, (Polymer Laboratories PL-ELS 2100) melyet a munka megkezdése után szereztünk be, és az elúciós kísérletek mintáinak vizsgálatánál még nem állt rendelkezésre. Az új detektor alkalmazása azzal az előnnyel járt, hogy lehetett az SMB elválasztások oldószer elegyével kompatibilis eluenssel dolgozni, (vagyis normál fázisú folyadékkromatográfiás fázisrendszert alkalmazni) így nem kellett a mintákat bepárolni, csak a szükséges mértékben eluenssel hígítani. A szétválasztandó keverék komponenseinek olyan az UV spektruma, hogy csak 220 nm alatt van számottevő UV elnyelés, viszont ilyen kis hullámhossz értékeknél a kiválasztott acetone:diklór-metán:metanol 40:50:10 v/v% elegyben nem lehet detektálni a komponenseket az eluens jelentős UV elnyelése miatt. A fényszórásos detektor alkalmazásánál ilyen probléma nem lép fel, mert a detektorba jutó (komponenseket is tartalmazó) oldószer áramot porlasztjuk, az oldószert elpárologtatjuk, és a komponensek szemcséiről visszavert fényt detektáljuk. Tehát minden olyan anyagot mérni tudunk, amely az adott körülmények között nem párolog el.

Egy mérés az új analitikai HPLC módszerrel 10 perc alatt elvégezhető volt, ez nagyban segítette az SMB elválasztások minőségére vonatkozó gyors információnyerést. (Vö. Függelék F-6.-F-7. ábra.)

Az oszlop Merck, 250X4 mm, Lichrospher Si 60, szemcseméret 5 μm , az eluens a már említett aceton:diklór-metán:metanol 40:50:10 v/v % volt. Az eluens áramlási sebessége 1 ml/perc volt, a kolonnát 25°C-ra termosztáltam. A fényszórásos detektorban a porlasztás és az elpárolgatás hőmérséklete 32°C, a porlasztógáz áramlási sebessége 0,8 SLM (standard liter/perc) nitrogén volt. Az adatgyűjtést Windows NT/ChromQuest szoftver segítségével végeztem. Egy extraktum minta kromatogramja a Függelék F-7. ábráján látható.

7.4 Adszorpciós egyensúlyi adatok meghatározása

SMB folyamatok modellezésénél alapvető fontosságú, hogy a szétválasztandó komponensek, valamint az oldószer elegy polárisabb komponensének adszorpciós izotermáit nagy pontossággal határozzuk meg. Az irodalomban olvasottak alapján, értékelve az egyes módszerek előnyeit, hátrányait, frontális kromatográfiás (FA) módszert választottam erre a célra, mely egyszerűen kivitelezhető és helyesen végezve igen pontos eredményt ad. Nem feltételezi semmilyen izoterma modell érvényességét, valamint nem szükséges nagy hatékonyságú kolonna a méréshez. Az általam alkalmazott oszlopnál nem kaptam nagy értéket a tányérszám mérésnél. (A főkomponensből analitikai terhelésnek megfelelő injektált mennyiség esetén, 1 ml/perc áramlási sebességnél NTP = 155, 25 cm oszlophosszra.) A módszer hátránya, hogy viszonylag nagy anyagmennyiséget igényel, esetemben nem jelentett problémát.

Az aceton izotermájának mérésekor először tiszta diklór-metánnal hoztam egyensúlyba az oszlopot. Ezután a bemeneti aceton koncentrációt lépcsőzetesen növeltem 2-8 v/v% között 2 v/v%-onként és 10-40 v/v% között 10 v/v %-onként. Az egyes koncentráció lépcsőknek megfelelő áttörési görbéket regisztráltam. Az adott oldatfázisbeli koncentrációhoz tartozó szilárdfázisbeli egyensúlyi koncentrációt az áttörési görbe inflexiós pontjához tartozó térfogat és az oldatfázisbeli koncentráció ismeretében számítottam a (24) egyenlet szerint, azzal az eltéréssel, hogy a nevezőben nem töltettérfogatot, hanem a kolonnában lévő töltet tömegét vettem figyelembe.

Az egyes áttörési térfogatokból le kell vonni a rendszer holttérfogatát, ami a kolonna holtteréből és a kolonnán kívüli holtteréből adódik össze.

Az egyes eltérő aceton tartalmú aceton/diklór-metán elegyekből rendre 100 ml-t készítettem, a bemért aceton mennyiségét analitikai mérlegen mértem 3 tizedes pontossággal.

Az elegyítéskor bekövetkező térfogat kontrakciót elhanyagoltam, mert előzetes mérés alapján ez kisebb volt, mint 1%.

A komponensek izotermáinak mérésekor az oszlopot először tiszta, komponenseket nem tartalmazó mozgó fázissal (aceton:diklór-metán 50:50 v/v%) hoztam egyensúlyba. Ezután az adott komponenst tartalmazó oldat bemeneti koncentrációját lépcsőzetesen növeltem, a koncentráció lépcsőknek megfelelő áttörési görbéket regisztráltam. Az adott oldatfázisbeli koncentrációhoz tartozó szilárdfázisbeli egyensúlyi koncentrációt az aceton izotermájának meghatározása során leírtak szerint számítottam.

A méréseket 25 °C-on végeztem.

7.4.1 A kolonna holtterfogatának és a kolonnán kívüli holttérnek a meghatározása

Az izotermamérésre használt kolonna holtterfogatát gravimetriás módszerrel határoztam meg. Megmértem a szárazon töltött kolonna tömegét, majd először n-hexánnal illetve ezt követően diklór-metánnal történő egyensúlyba hozás után szintén lemértem a kolonna tömegét. A kolonna holtterfogatát és teljes porozitását a (90) és (91) egyenlet alapján számítottam.

$$V_h = \frac{m_{\text{diklór-metán}} - m_{\text{n-hexán}}}{\rho_{\text{diklór-metán}} - \rho_{\text{n-hexán}}} \quad (90)$$

$$\varepsilon = \frac{V_h}{V_{\text{oszlop}}} \quad (91)$$

ahol:

V_h : a töltött oszlop holtterfogata

$m_{\text{diklór-metán}}$: a diklór-metánnal töltött oszlop tömege

$m_{\text{n-hexán}}$: a n-hexánnal töltött oszlop tömege

$\rho_{\text{diklór-metán}}$: a diklór-metán sűrűsége

$\rho_{\text{n-hexán}}$: a n-hexán sűrűsége

V_{oszlop} : az üres oszlop térfogata

A rendszer kolonnán kívüli holtterét diklór-metán és diklór-metán:acetón 90:10 v/v% elegy segítségével, áttörési görbék felvételével és kiértékelésével határoztam meg úgy, hogy az oszlopot ismert térfogatú kapilláris helyettesítettem.

A kapott eredmények az 1. táblázatban láthatók.

Az oszlop névleges üres térfogata (ml)	A töltött oszlop holttérfogata (ml)	A rendszer kolonnán kívüli holttere (ml)	Teljes rendszer holttér (ml)	A kolonna teljes porozitása (ϵ)
3,142	2,526	4,250	6,776	0,804

1. táblázat

A kolonna holt tér és a kolonnán kívüli holt tér meghatározásának eredményét összefoglaló táblázat

7.5 Elúciós kísérletek

Felvettem a tiszta komponensek elúciós kromatogramjait különböző áramlási sebességeknél és terheléseknél (2. táblázat). Egy 250X10 mm-es oszlopot, melynek méretei egyeznek az SMB készülékben használt oszlopokéval, megtöltöttem adszorbenssel, ugyanolyan töltési módszerrel, mint amelyet az SMB kísérletekhez használt oszlopoknál alkalmaztam. (A töltet tömege az oszlopban 7,85 g volt.) Ezt az oszlopot használtam az elúciós kromatogramok felvételére. A mérések eredményeit, vagyis a rekonstruált kromatogramokat használtam fel az SMB oszlopokban a hidrodinamikai paraméterek és a komponensek kinetikai paramétereinek identifikálására.

A kiválasztott aceton:diklór-metán 50:50 v/v% összetételű eluensben a komponenseket nem tudtam detektálni 330 nm hullámhosszon, de az adott komponens által kiszorított aceton többletet igen. Amikor ez a csúcs megjelent a kromatogramon, megkezdtem a frakciószedést.

Az oldószer elpárologtatása és a visszamaradt anyag fordított fázisú eluensben való újraoldása után az egyes frakciók koncentrációját a 7.3 fejezetben ismertetett fordított fázisú analitikai HPLC módszer alkalmazásával határoztam meg. Az egymást követő frakciók koncentrációit az idő függvényében ábrázolva rekonstruáltam a komponensek elúciós kromatogramjait.

Komponens	Áramlási sebesség (ml/perc)	Injektált mennyiség (g) 2 ml eluensben oldva, 7,85 g töltetre
A	2	0,08090
	1	0,05144
B	2	0,03010
	3	0,03720

2. táblázat

Az elúciós kísérletek paraméterei

7.6 SMB kísérletek

A kísérleti paramétereket a 3. táblázatban foglaltam össze.

A nyolc és tizenhat oszlopos konfigurációk esetén kapott töltettömegek a 4. táblázatban láthatók.

Folyamat paraméterek	SMB-1	SMB-2	SMB-3	SMB-4	SMB-5	SMB-7	SMB-8	SMB-9	SMB-10	SMB-11
Kapcsolás	2-2-2-2	2-2-2-2	2-2-2-2	2-2-2-2	2-2-2-2	2-6-6-2	2-6-6-2	3-4-7-2	3-4-7-2	3-5-8-0
Betáplálás (ml/s)	0,025	0,025	0,0125	0,025	0,025	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Konc. B (mg/ml)	1	1	6	9	9	9	9	9	9	12
Konc. A (mg/ml)	4	4	24	36	36	36	36	36	36	48
Eluens (ml/s)	0,1217	0,1253	0,1317	0,1567	0,1767	0,3633	0,37	0,2534	0,28	0,39
Extraktum (ml/s)	0,1083	0,1083	0,1183	0,1484	0,1683	0,3233	0,35	0,2148	0,255	0,255
Raffinátum (ml/s)	0,0384	0,042	0,0259	0,0333	0,0334	0,09	0,07	0,0886	0,075	0,185
Rotációs időlépés (s)	1350	1350	1200	600	750	360	360	360	360	360
Recirkuláció (ml/s)	0,0367	0,0367	0,037	0,06	0,055	0,11	0,11	0,11	0,11	-

3. táblázat

A szimulált mozgóágyas kísérletek paramétereinek összefoglalása

Kísérlet száma	Összes töltet tömeg (g)
SMB-1, SMB-2, SMB-3 SMB-4, SMB5	63,12
SMB-7	128,65
SMB-8, SMB-9, SMB-10, SMB-11	128,75

4. táblázat

Az oszlopokba töltött adszorbens tömegek a szimulált mozgóágyas kísérleteknél

7.7 A Morbidelli háromszög elméleten alapuló kezdeti becslés módszere

Egy megvalósítható kezdeti megoldás műveleti paraméter együttesének meghatározása céljából alkalmaztam Morbidelli úgynevezett „háromszög elméletét”. A Morbidelli módszer alkalmazását az eredmények értékelésénél mutatom be.

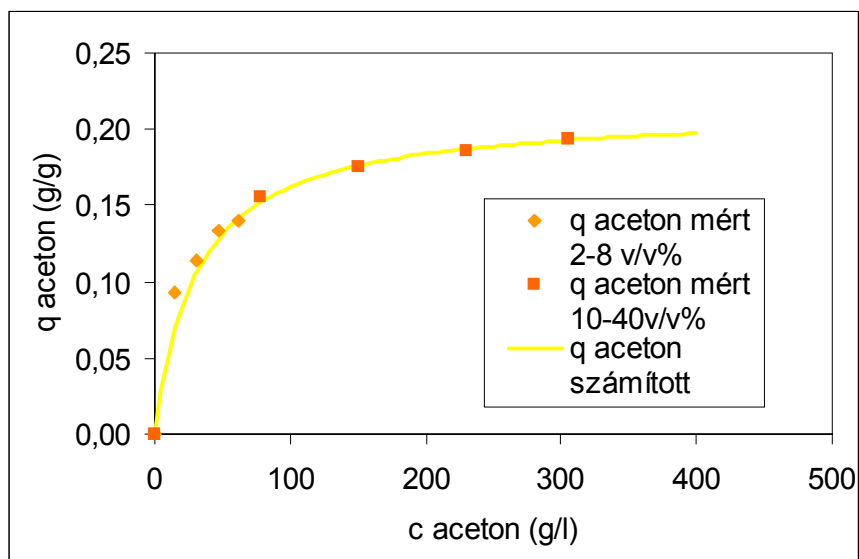
8 Kísérleti eredmények és értékelés

8.1 Az adszorpciós egyensúlyt leíró modell

Az oldószer elegy polárisabb komponensének mért adszorpciós izotermája és a ráillesztett Langmuir izoterma függvény látható a 12. ábrán. Az 5. táblázatban tüntettem fel az acetone Langmuir típusú izoterma függvényének paramétereit.

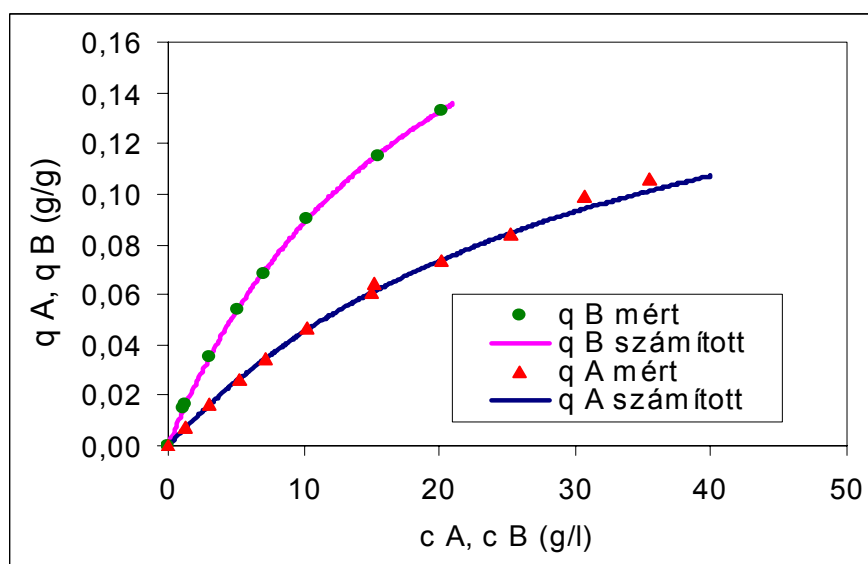
A komponensek acetone:diklórometán 50:50 v/v% oldószer elegyben mért izoterma pontjaira szintén Langmuir modellt illesztettem. A 13. ábrán láthatók a vizsgált komponensek mért adszorpciós egyensúlyi izotermái a Langmuir modellel összehasonlítva. A komponensek Langmuir paramétereit a 6. táblázatban tüntettem fel.

Tekintve, hogy a Langmuir modell jól leírja az egyensúlyt, a szimulációs modellben az egyensúlyi koncentrációkat a kompetitív Langmuir modellel számítottam, melyben a koefficiensek megegyeznek az egyedi komponensek állandóival. [Lásd (14) és (15) egyenlet.]



12. ábra

Aceton izotermája diklór-metánban



13. ábra

A vizsgált komponensek egyedi izotermái aceton:diklór-metán 50:50 v/v% oldószer elegyben

Polárisabb oldószer komponens	a $\left(\frac{\frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}}}{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}}} \right)$	b $\left(\frac{l \text{ folyadék}}{g \text{ komponens}} \right)$
Aceton	6,833	0,032140

5. táblázat

Az aceton diklór-metánban felvett izotermájának Langmuir paraméterei

Komponensek	a $\left(\frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}} \frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}} \right)$	b $\left(\frac{l \text{ folyadék}}{g \text{ komponens}} \right)$
A	5,859	0,029676
B	13,3	0,050386

6. táblázat

Az „A” és „B” komponensek Langmuir adszorpciós izotermáinak paraméterei

8.2 A kinetikai és hidrodinamikai paraméterek identifikálása az SMB oszlopokban

A Langmuir paraméterek ismeretében az SMB oszlopokban a kinetikai és hidrodinamikai paramétereket elúciós kromatogramok alapján identifikáltam a szimulációs modell segítségével. Az elúciós kísérleteket egy olyan oszlopon végeztem, melynek méretei egyeznek az SMB készülékben használt oszlopokéval. A rendelkezésre álló anyagok és idő korlátozottságát figyelembe véve mindkét komponensre két kromatogramot vettem fel, melyek közül az egyiket paraméter identifikálásra, (14.-15. ábra) a másikat a kapott paraméterek validálására használtam (16.-17. ábra). A 2. táblázatban tüntettem fel az elúciós kísérletek paramétereit.

Az identifikálásnál a dinamikus szimulátor egy speciális genetikus algoritmussal volt kombinálva. A genetikus algoritmus az identifikálandó paramétereket előre meghatározott tartományokon belül (az ún. lehetőségtérben) változtatta, és értékelte a szimulációt a mért és számított értékek integrált (összegzett) négyzetes különbsége alapján. Végül a javasolt megoldást finomítottam néhány szimulációs kísérlettel.

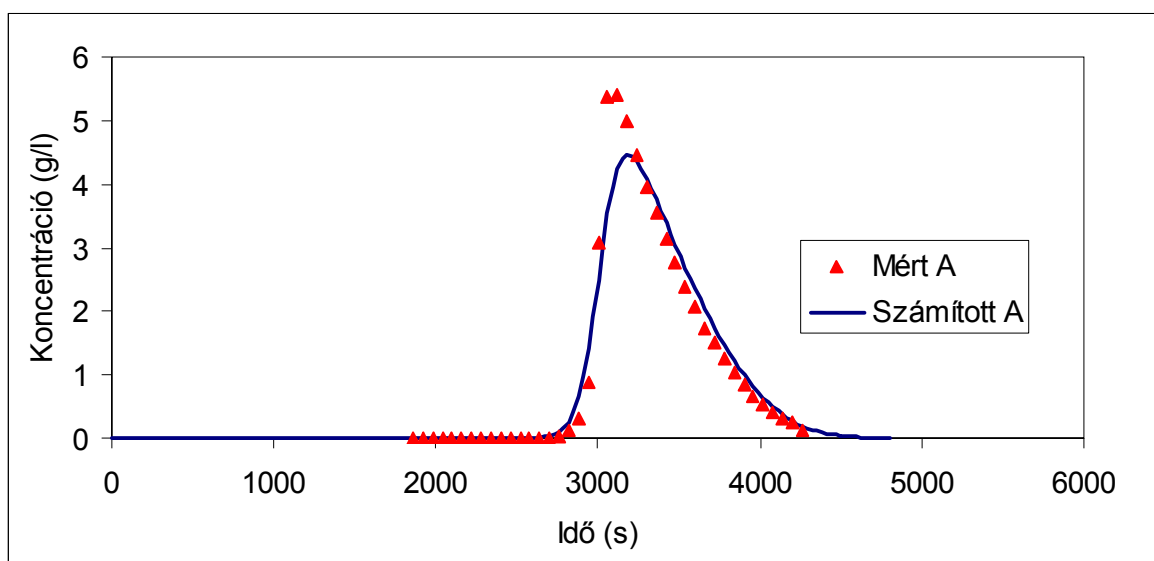
Mindezek alapján a modell rögzített hidrodinamikai és kinetikai paraméterei a következők voltak:

cellaszám (N) = 200,

átkeveredési paraméter (w) = 0,

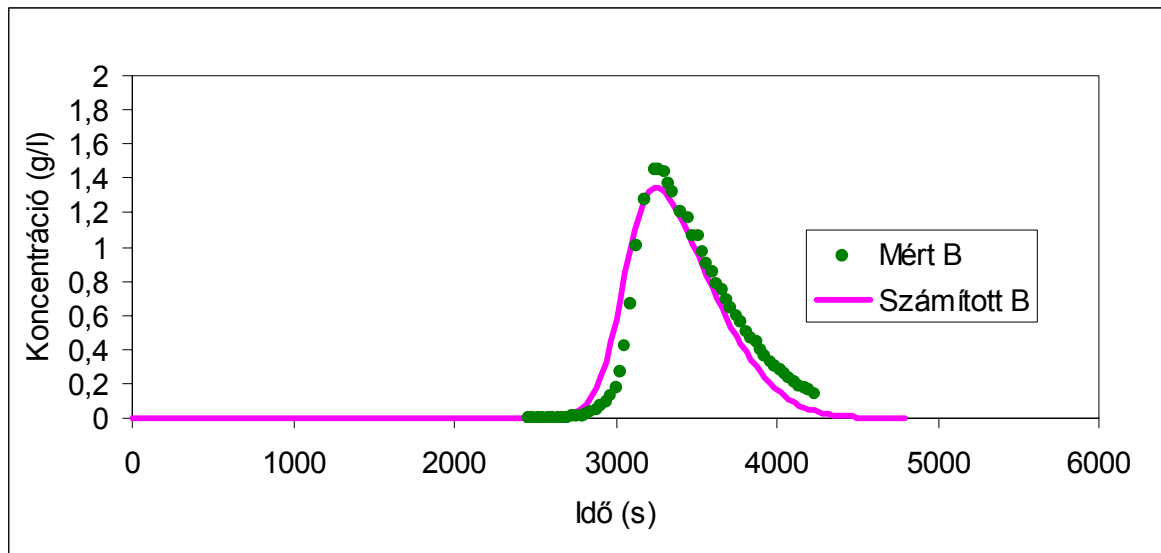
kinetikai paraméter mindkét komponensre ($\bar{k}$) = 0,2 1/s.

A továbbiakban ezen hidrodinamikai és kinetikai paramétereket alkalmaztam az összes SMB szimuláció során.



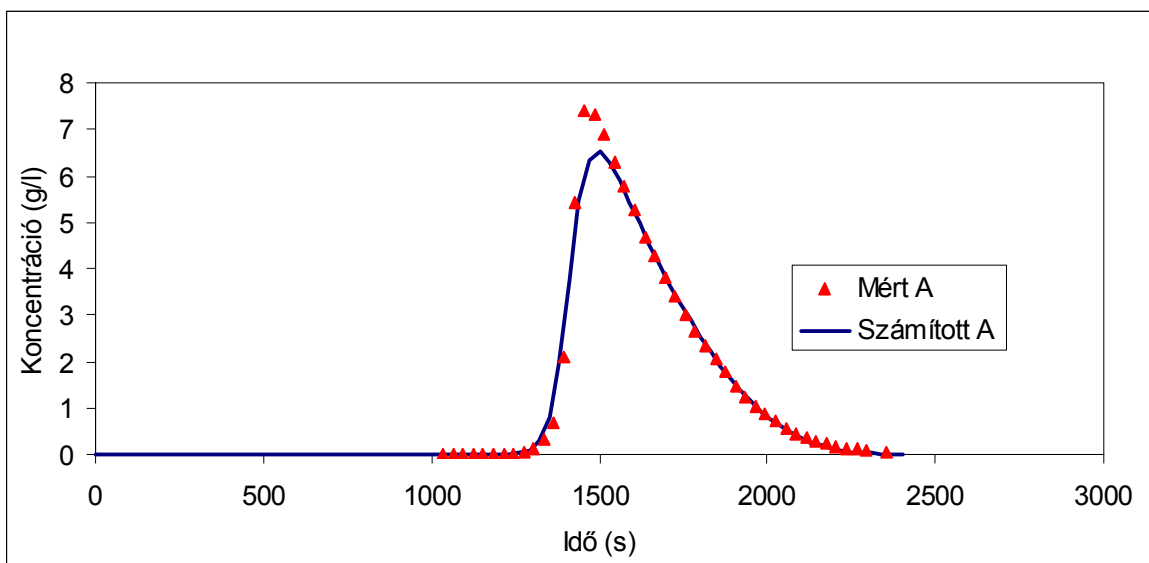
14. ábra

Az A komponens paraméter identifikálásra használt mért és szimulált elúciós kromatogramja,
 cellaszám (N) = 200, átkeveredési paraméter (w) = 0, kinetikai állandó ($\bar{k}$) = 0,2 1/s
 (2. táblázat, 2. sor)



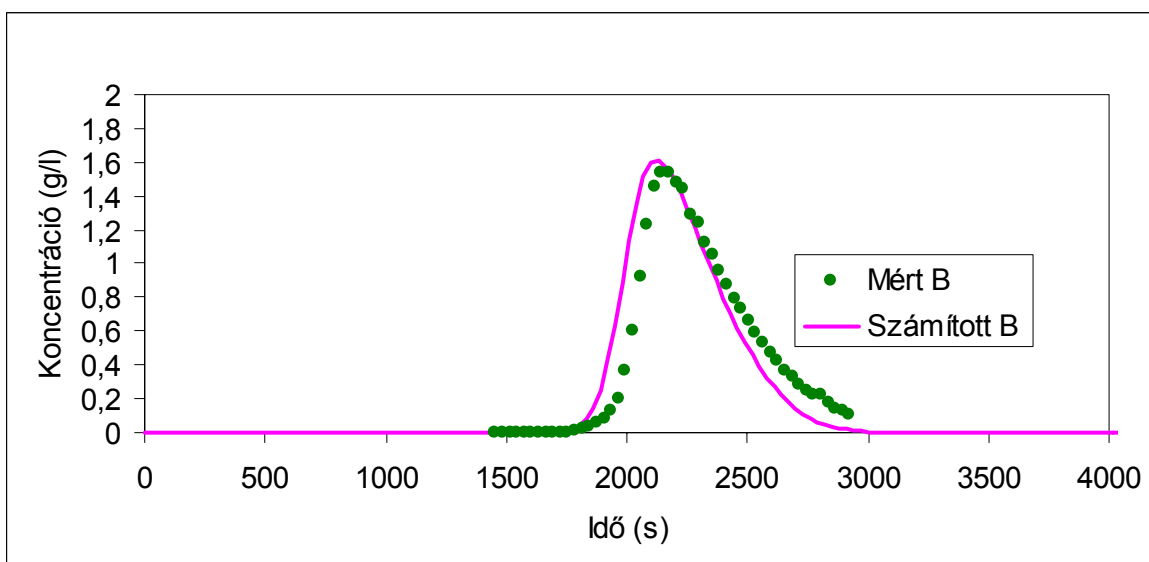
15. ábra

A B komponens paraméter identifikálásra használt mért és szimulált elúciós kromatogramja,
 cellaszám (N) = 200, átkeveredési paraméter (w) = 0, kinetikai állandó ($\bar{k}$) = 0,2 1/s
 (2. táblázat, 3. sor)



16. ábra

Az A komponens validálásra használt mért és szimulált elúciós kromatogramja,
 cellaszám (N) = 200, átkeveredési paraméter (w) = 0, kinetikai állandó ($\bar{k}$) = 0,2 1/s
 (2. táblázat, 1. sor)



17. ábra

A B komponens validálásra használt mért és szimulált elúciós kromatogramja,
 cellaszám (N) = 200, átkeveredési paraméter (w) = 0, kinetikai állandó ($\bar{k}$) = 0,2 1/s
 (2. táblázat, 4. sor)

8.3 Morbidelli háromszög elméletének alkalmazása egy megvalósítható kezdeti műveleti paraméter együttes meghatározása céljából

Egy lehetséges kezdeti műveleti paraméter együttes meghatározásához a nemlineáris Morbidelli diagramot használtam számítógépes szimulációs vizsgálatokkal kiegészítve. (A szimulációs vizsgálatok összefoglalása a 8. táblázatban látható.)

A 3.2.2.2 fejezetben leírt módon először át kellett számolnom a komponensek egységnyi töltettömegre megadott izotermájának Langmuir „a” paraméterét, hogy a Morbidelli háromszög jellemző pontjait meghatározzam, és a műveleti paraméterek által meghatározott (m_{II}, m_{III}) pontokat ábrázolni tudjam. Ezen felül számítanom kellett m_I és m_{IV} értékeit, valamint az m_{IV} kritikus értéket.

A Langmuir „b” paramétert nem kellett átszámítani, mert nem lép fel dimenzionális inhomogenitás m_{IV} kritikus számításánál. [Lásd (61) egyenlet.]

A számításhoz használt adatok [számítás menete a (46)-(52) egyenlet alapján]:

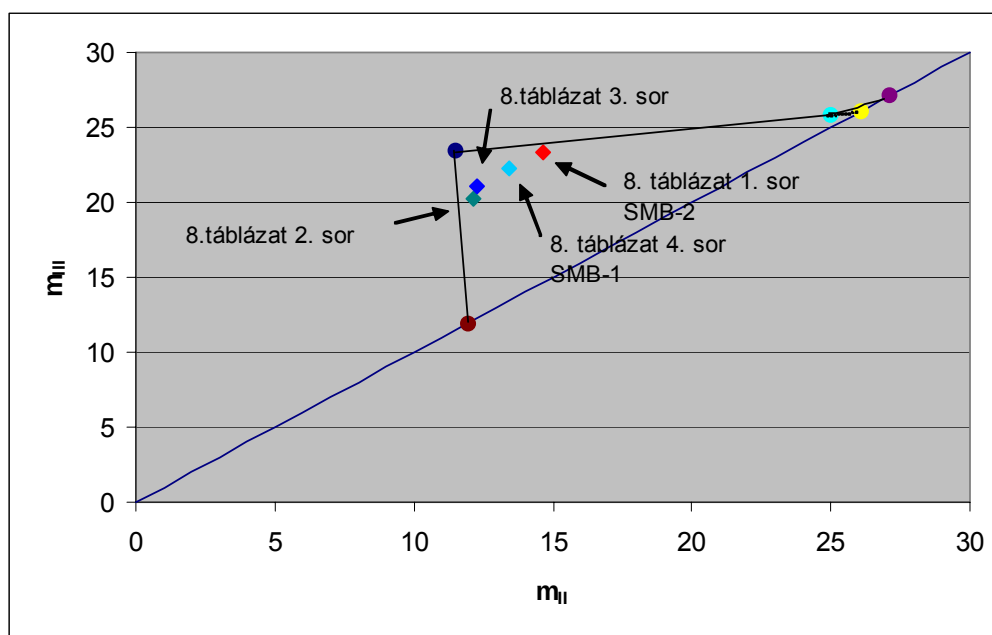
A 4. táblázat első sora alapján egy oszlopban átlagosan 7,89 g töltet van. Egy oszlop névleges üres térfogata 19,625 ml. Ebből a halmazsűrűség (ρ_H) $0,40 \frac{g \text{ töltet}}{ml \text{ oszloptérfogat}}$. Az adszorbens valódi szilárd sűrűsége (ρ_{sz}) a halmazsűrűség és ε értéke (0,804) ismeretében $2,04 \frac{g \text{ töltet}}{ml \text{ töltet}}$. A komponensek Langmuir „a” paraméterét (6. táblázat) ρ_{sz} értékével szorozva kapjuk a 7. táblázat adatait.

Komponensek	Langmuir a $\left(\frac{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ adszorbens}}}{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}}} \right)$
A	11,950
B	27,130

7. táblázat

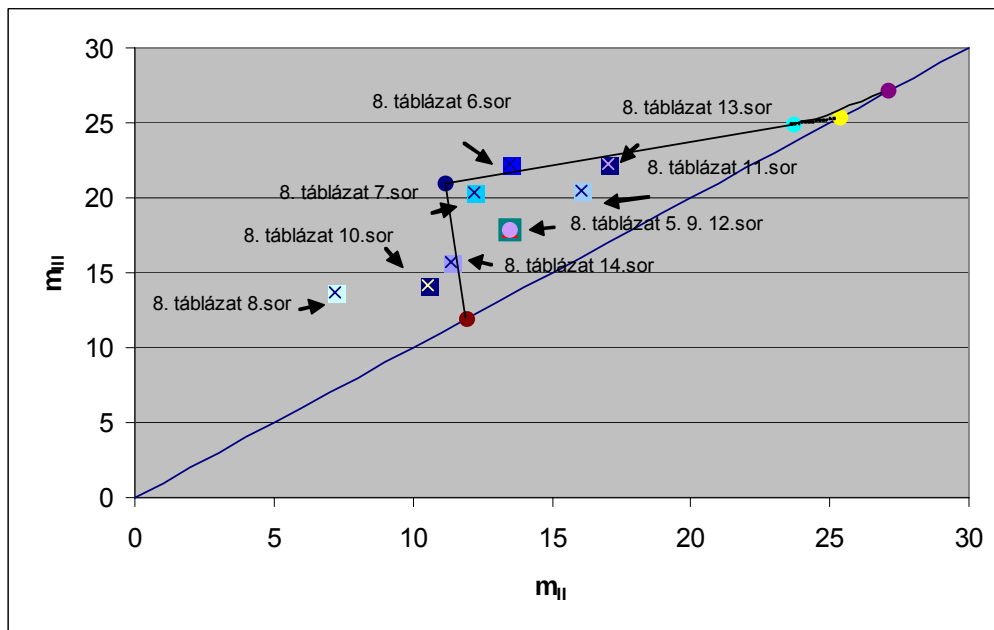
A Morbidelli háromszög ábrázolásához átszámított Langmuir paraméterek

A 18.-21. ábrán látható a 8. táblázat adatainak nem lineáris Morbidelli diagramon való ábrázolása. A cél az volt, hogy találjak egy megvalósítható paraméter együttest a háromszögön belül, vagy az aktuális feladat esetén a háromszögön kívül, de a tiszta raffinátum tartományában, ami a háromszög bal éle mellett helyezkedik el. Ez megfelel annak az esetnek, amikor a nagyobb termelékenység érdekében megengedünk kismértékű szennyezést az extraktumban. A 9. táblázatban tüntettem fel a szimulációs kísérletek (8. táblázat) műveleti paramétereit alapján számított m_j értékeket.



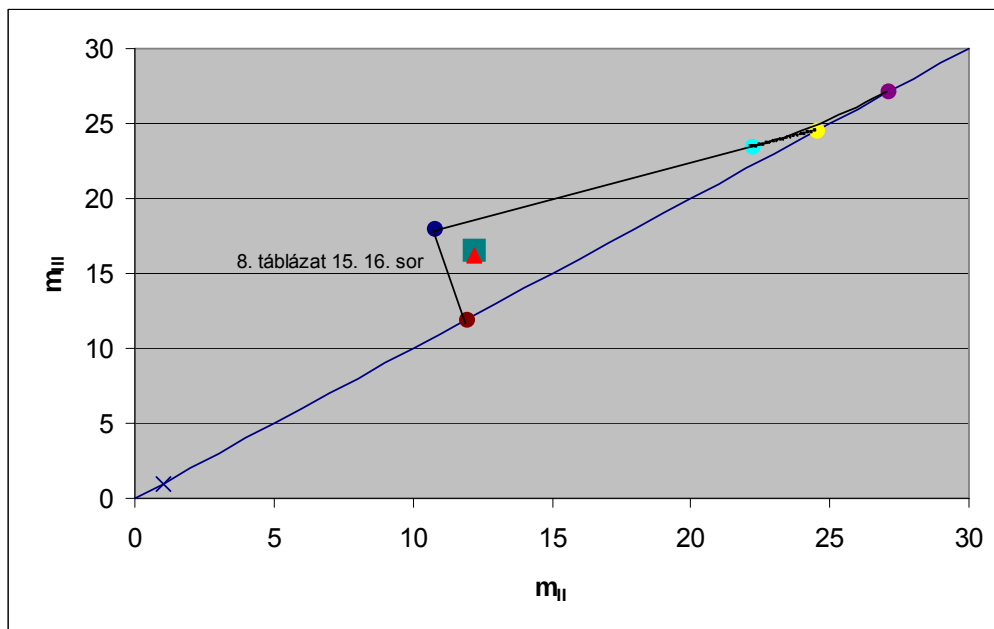
18. ábra

Egy kiindulásnak tekintett megvalósítható megoldás keresése Morbidelli módszer segítségével 5 g/l összkoncentráció esetén



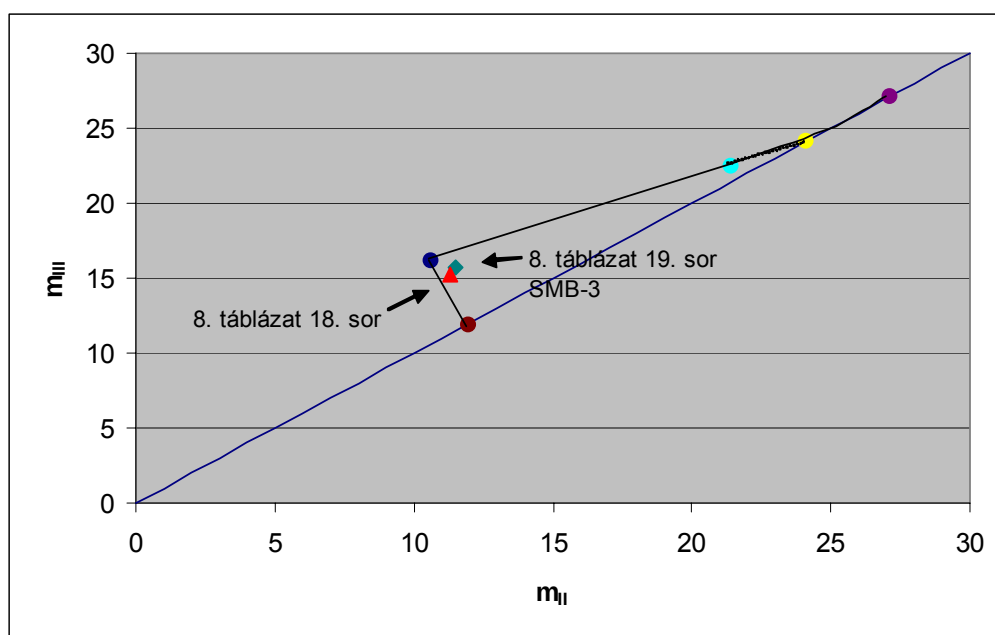
19. ábra

A 8. táblázatban szereplő számítógépes szimulációs vizsgálatok műveleti paraméter együtteseivel által meghatározott pontok 10 g/l összkoncentráció esetén



20. ábra

A 8. táblázatban szereplő számítógépes szimulációs vizsgálatok műveleti paraméter együtteseivel által meghatározott pontok 20 g/l összkoncentráció esetén



21. ábra

A 8. táblázatban szereplő számítógépes szimulációs vizsgálatok műveleti paraméter együttese által meghatározott pontok 30 g/l összkoncentráció esetén

Sorszám	Betáp. (ml/s)	c _A (g/l)	c _B (g/l)	Rotációs időlépés (s)	Recirk. (ml/s)	Eluens (ml/s)	Extraktum (ml/s)	Extraktum A (g/l)	Extraktum B (g/l)	Raffinátum (ml/s)	Raffinátum A (g/l)	Raffinátum B (g/l)	Tisztaság A (m/m%)	Kihozatal A (m/m%)	Termelékenység mg A/(kg töltet óra)	Termelékenység mg A/(g töltet perc)	Friss eluens szükséglet (ml/mg A)	Fajlagos oldószer- felhasználás (ml/mg A)
1	0,0250	4	1	1350	0,0367	0,1253	0,1083	7,70E-09	0,2305	0,042	2,3809	7,74E-04	99,97	100,00	5703	0,0951	1,2530	1,5030
2	0,0250	4	1	1250	0,0367	0,1217	0,1083	9,17E-07	0,2308	0,0384	2,6040	2,40E-06	100,00	99,99	5703	0,0951	1,2171	1,4671
3	0,0250	4	1	1350	0,0330	0,1217	0,1083	5,85E-07	0,2308	0,0384	2,6042	1,03E-05	100,00	100,00	5703	0,0951	1,2170	1,4670
4	0,025	4	1	1350	0,0367	0,1217	0,1083	9,00E-09	0,2308	0,0384	2,6042	9,01E-05	100,00	100,00	5703	0,0951	1,2170	1,4670
5	0,0125	8	2	1350	0,0367	0,1317	0,1183	1,50E-08	0,2113	0,0259	3,8610	2,23E-08	100,00	100,00	5703	0,0951	1,3170	1,4420
6	0,0250	8	2	1350	0,0367	0,1317	0,1183	1,95E-08	0,3955	0,0384	5,2083	8,36E-02	98,42	100,00	11407	0,1901	0,6585	0,7835
7	0,0250	8	2	1250	0,0367	0,1317	0,1183	2,30E-09	0,4226	0,0384	5,2083	1,89E-04	100,00	100,00	11407	0,1901	0,6585	0,7835
8	0,0250	8	2	1000	0,0300	0,1517	0,1383	4,77E-01	0,3615	0,0383	3,4892	0,00E+00	100,00	66,82	7622	0,1270	1,1352	1,3222
9	0,0125	8	2	1350	0,0367	0,1317	0,1183	1,50E-08	0,2113	0,0259	3,8610	2,23E-08	100,00	100,00	5703	0,0951	1,3170	1,4420
10	0,0125	8	2	1125	0,0367	0,1317	0,1183	3,28E-02	0,1113	0,0259	3,7510	0,00E+00	100,00	97,15	5541	0,0923	1,3556	1,4843
11	0,0125	8	2	1350	0,0440	0,1317	0,1183	4,35E-02	0,2113	0,0259	3,6624	4,95E-06	100,00	94,86	5410	0,0902	1,3884	1,5202
12	0,0125	8	2	1350	0,0367	0,1098	0,0964	1,68E-08	0,2593	0,0259	3,8610	2,22E-08	100,00	100,00	5703	0,0951	1,0980	1,2230
13	0,0125	8	2	1620	0,0367	0,1317	0,1183	3,80E-02	0,2113	0,0259	3,6874	3,02E-04	99,99	95,50	5447	0,0908	1,3790	1,5099
14	0,0125	8	2	1350	0,0306	0,1317	0,1183	3,36E-03	0,2113	0,0259	3,8455	1,00E-10	100,00	99,60	5681	0,0947	1,3223	1,4478
15	0,0125	16	4	1350	0,0330	0,1317	0,1183	5,00E-10	0,4227	0,0259	7,7220	8,25E-07	100,00	100,00	11407	0,1901	0,6585	0,7210
16	0,0125	16	4	1250	0,0367	0,1317	0,1183	2,50E-09	0,4227	0,0259	7,7220	2,30E-07	100,00	100,00	11407	0,1901	0,6585	0,7210
17	0,0125	20	5	1250	0,0367	0,1317	0,1183	2,00E-10	0,5283	0,0259	9,6525	2,61E-06	100,00	100,00	14259	0,2376	0,5268	0,5768
18	0,0125	24	6	1200	0,0360	0,1317	0,1183	5,85E-05	0,6340	0,0259	11,5830	2,79E-06	100,00	100,00	17110	0,2852	0,4390	0,4807
19	0,0125	24	6	1200	0,0370	0,1317	0,1183	3,20E-07	0,6340	0,0259	11,5830	4,51E-06	100,00	100,00	17110	0,2852	0,4390	0,4807
20	0,0125	21	9	1200	0,0370	0,1317	0,1183	0,00E+00	0,9510	0,0259	10,1350	1,97E-06	100,00	100,00	14971	0,2495	0,5017	0,5493
21	0,0125	22,5	7,5	1200	0,0370	0,1317	0,1183	1,80E-09	0,7925	0,0259	10,8590	3,11E-06	100,00	100,00	16041	0,2673	0,4683	0,5127
22	0,0125	25,5	4,5	1200	0,0370	0,1317	0,1183	2,24E-05	0,4755	0,0259	12,3070	5,89E-06	100,00	100,00	18180	0,3030	0,4132	0,4524

8. táblázat
A szimulációs vizsgálatok adatainak összefoglalása

Sorszám	Q1 ml/perc	Q2 ml/perc	Q3 ml/perc	Q4 ml/perc	ml	mlI	mlII	mlIV	mlIVkr
1	0,1620	0,0537	0,0787	0,0367	52,75	14,74	23,52	8,78	11,03
2	0,1584	0,0501	0,0751	0,0367	47,37	12,18	20,30	7,82	10,84
3	0,1547	0,0464	0,0714	0,0330	50,19	12,18	20,96	7,48	10,84
4	0,1584	0,0501	0,0751	0,0367	51,49	13,48	22,26	8,78	10,94
5	0,1684	0,0501	0,0626	0,0367	55,00	13,48	17,87	8,78	10,47
6	0,1684	0,0501	0,0751	0,0367	55,00	13,48	22,26	8,78	10,19
7	0,1684	0,0501	0,0751	0,0367	50,62	12,18	20,30	7,82	10,06
8	0,1817	0,0434	0,0684	0,0300	43,14	7,18	13,68	3,70	8,99
9	0,1684	0,0501	0,0626	0,0367	55,00	13,48	17,87	8,78	10,47
10	0,1684	0,0501	0,0626	0,0367	45,15	10,55	14,21	6,63	9,93
11	0,1757	0,0574	0,0699	0,0440	57,56	16,04	20,43	11,34	10,79
12	0,1465	0,0501	0,0626	0,0367	47,31	13,48	17,87	8,78	10,47
13	0,1684	0,0501	0,0626	0,0367	66,82	17,00	22,26	11,35	10,78
14	0,1623	0,0440	0,0565	0,0306	52,86	11,34	15,73	6,64	10,09
15	0,1647	0,0464	0,0589	0,0330	53,70	12,18	16,57	7,48	9,29
16	0,1684	0,0501	0,0626	0,0367	50,62	12,18	16,24	7,82	9,34
17	0,1684	0,0501	0,0626	0,0367	50,62	12,18	16,24	7,82	8,97
18	0,1677	0,0494	0,0619	0,0360	48,22	11,31	15,21	7,13	8,46
19	0,1687	0,0504	0,0629	0,0370	48,53	11,62	15,52	7,44	8,55
20	0,1687	0,0504	0,0629	0,0370	48,53	11,62	15,52	7,44	8,78
21	0,1687	0,0504	0,0629	0,0370	48,53	11,62	15,52	7,44	8,66
22	0,1687	0,0504	0,0629	0,0370	48,53	11,62	15,52	7,44	8,44

9. táblázat

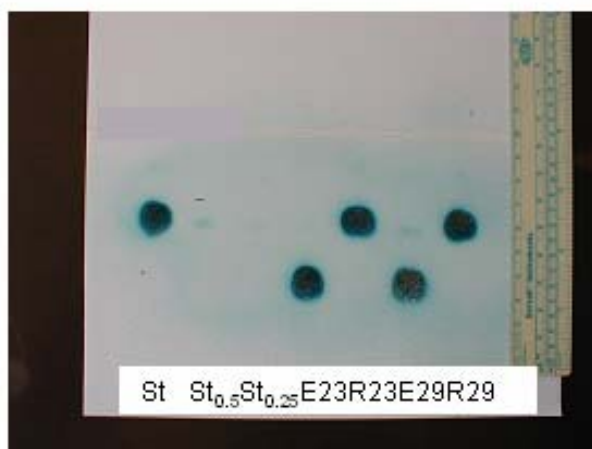
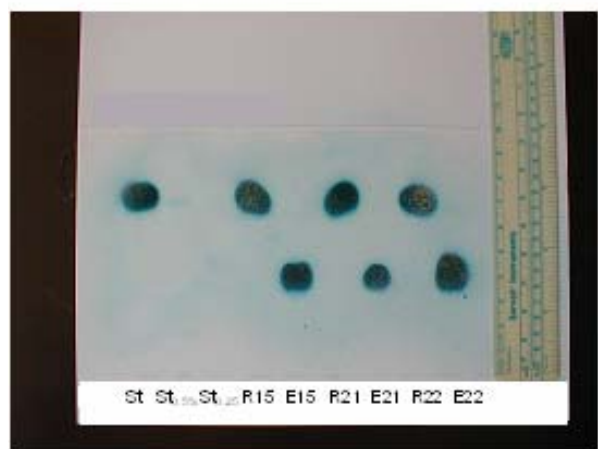
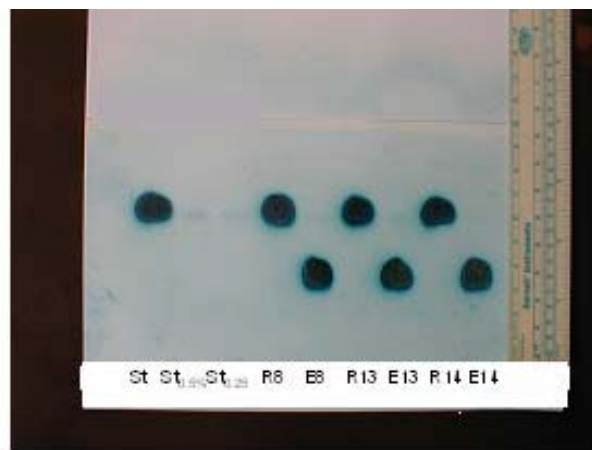
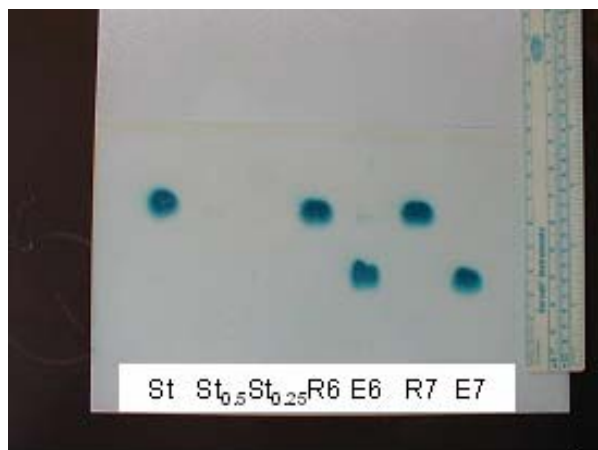
A 8. táblázat adatai alapján számított m_j értékek

A Morbidelli módszer alkalmazásával és a meglévő alapadatok birtokában számítógépes szimulációs vizsgálatok alapján a 8. táblázat 4. sorában látható paraméter együttest (SMB-1) választottam az első SMB kísérlethez. Ekkor még az volt a cél, hogy tiszta termékeket kapjak, és ismerkedjem a készülékkel, hiszen gyakorlatilag az első kísérletek voltak a beüzemelési kísérletek is. Ezért a betáplálási összkoncentrációt kicsire, 5 g/l-re választottam.

Tudomásom szerint több ilyen típusú készülék nincs az országban, így a felmerülő problémák megoldása, amely készülékfüggő volt, bizonyos részben szintén az én feladatom lett. Nem volt egyszerű megoldani az áramok stabilan tartását, mert ahogy a Függelék F-4. ábrájából kitűnik, a termékek elvezetését szelepekkel oldják meg, a folyadék körforgását pedig két szivattyú tartja fent. A másik két szivattyú a betáplálásokat végzi. Ez a négy szivattyú ilyen módon egy rendszerbe kötve befolyásolja egymás szállító teljesítményét, és könnyen instabillá válhat az egész rendszer működése. A tapasztalatom az volt, hogy olyan nyomásviszonyokat kell létrehozni a szabályozó szelepekkel a rendszeren belül, hogy az egyes szivattyúkhoz tartozó szakaszokon fellépő nyomásesésekben ne legyen nagy különbség. Így hosszú távon stabil működést tudtam elérni.

A 22. ábrán mutatom be az SMB-1 kísérlet vékonyréteg kromatogramjait a megfelelő hígítású standardak mellett. [10 g/l-es törzsoldat 0,5%-osra (200-szoros hígítás) és 0,25 %-osra (400-szoros hígítás) hígított oldatait.] A 23.-24. ábrán a rotációs időlépésre átlagolt mért és szimulált raffinátum és extraktum összetételek láthatók. A 25. ábrán az oszlopok hossza mentén kialakult szimulált átlagos folyadékfázisbeli profilt tüntettem fel. A 26. ábrán bemutatott anyagátadási sebességprofil a térfogategységben időegység alatt a fázisok között forgalmazott komponens mennyiségét szemlélteti (a pozitív értékek az adszorpciót, a negatív számok pedig a deszorpciót jelzik). Az elemi folyamatoknak ez az újszerű szemléltetése a szokásosan a koncentrációk ismeretében való spekuláció helyett közvetlenül kiváló áttekintést ad az egyes oszlopokban lejátszódó előnyös és előnytelen folyamatokról. A továbbiakban ennek részletesebb kifejtésére is sor kerül.

A későbbi kísérletek során ezen jó megoldás fajlagos paramétereit igyekeztem javítani.

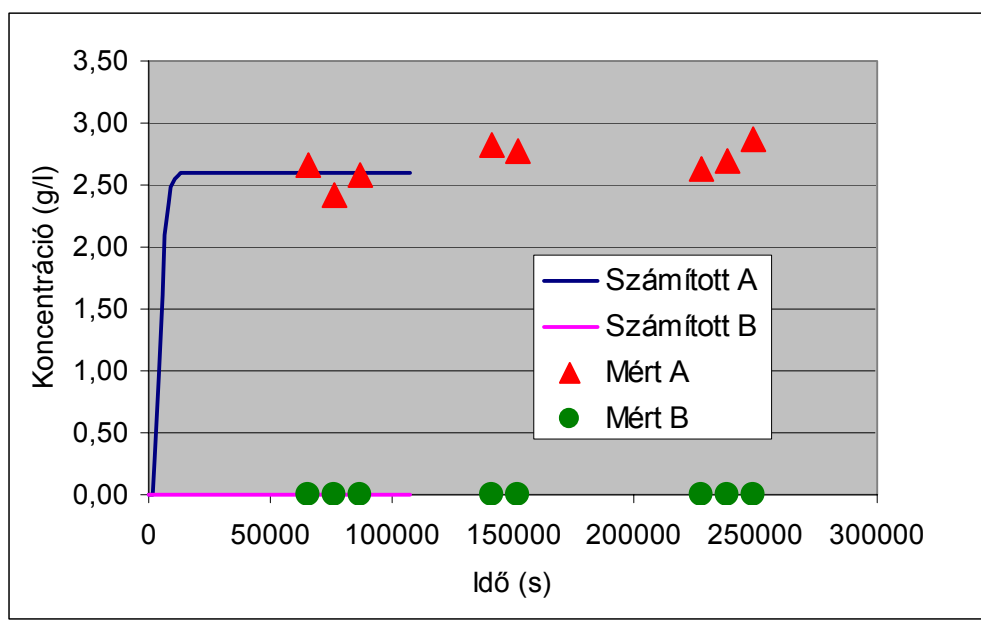


22. ábra

SMB-1 kísérlet mintáinak vékonyréteg kromatogramja

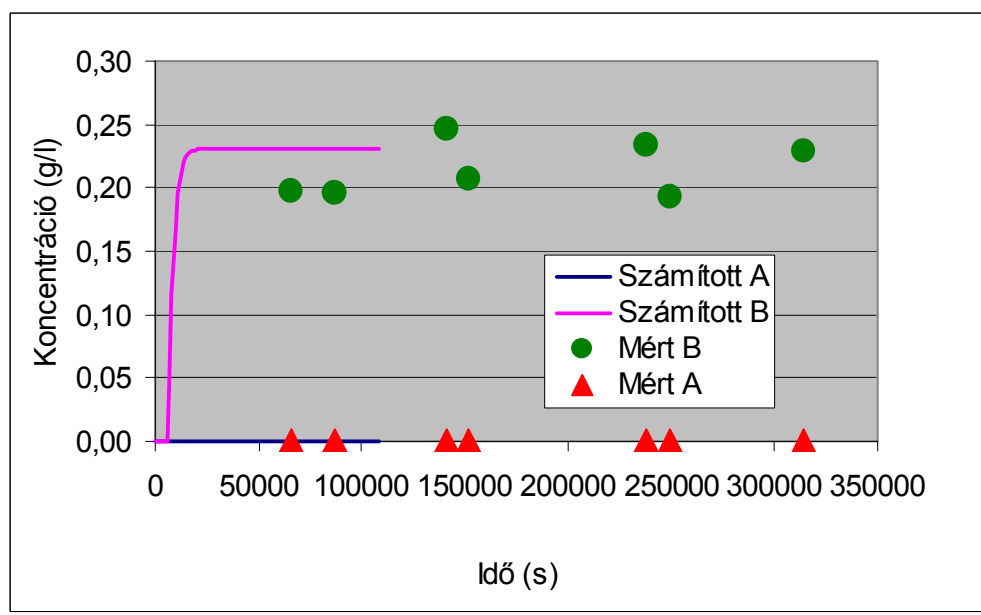
St: 10 g/l, St_{0.5}: St 200X-os hígítása, St_{0.25}: St 400X-os hígítása

R: raffinátum, E: extraktum



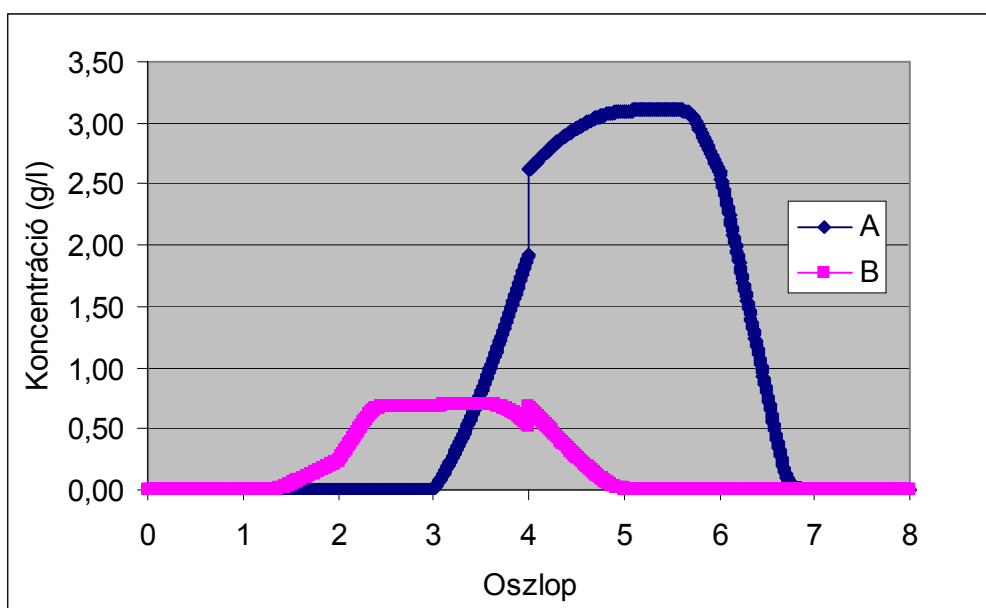
23. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-1 kísérletben



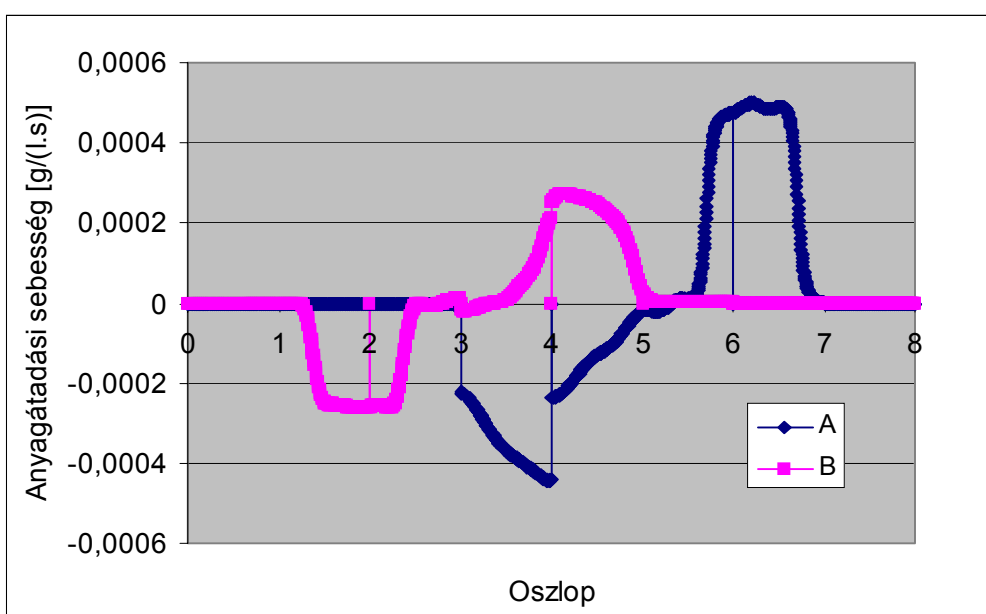
24. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-1 kísérletben



25. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profil az SMB-1 kísérletben

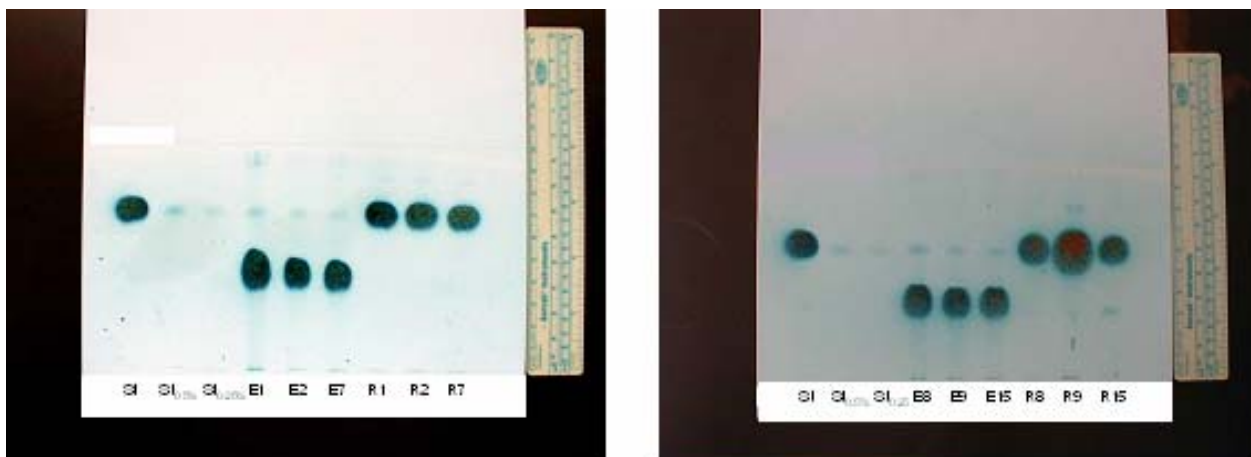


26. ábra

Anyagátadási sebesség profilok az SMB-1 kísérletben

Abból a célból, hogy megvizsgáljam, hogy a rendszer mennyire robosztus, a paramétereket úgy változtattam meg, hogy a háromszög felső élének közelébe jusson a műveleti paraméterek által meghatározott pont (18. ábra). Ez az a határvonal, amit átlépve a Morbidelli háromszög elmélet szerint, a raffinátum szennyezett lesz, és csak tiszta

extraktumot lehet előállítani. Az SMB-2 kísérlet vékonyréteg kromatogramjaiból látszik, hogy a 15. ciklusban a raffinátum elromlott, szennyeződött a jobban kötődő „B” komponenssel, míg az extraktum tisztasága megfelelő volt, a 0,25 m/m %-os limit alatt maradt (27. ábra). Ezt az eredményt alátámasztja a számítógépes szimuláció eredménye is (8. táblázat 1. sora). A 28.-31. ábrán láthatók az átlagos mért és szimulált raffinátum és extraktum összetételek, a szimulált átlagos oldatfázisbeli koncentráció profil és az anyagátadási sebességprofilok az SMB-2 kísérlet esetén.

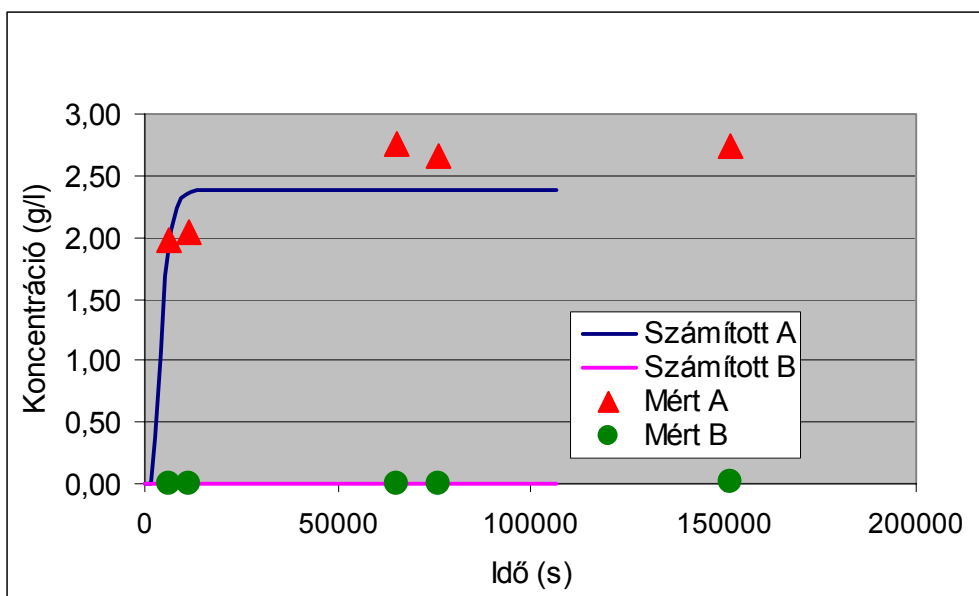


27. ábra

SMB-2 kísérlet mintáinak vékonyréteg kromatogramja

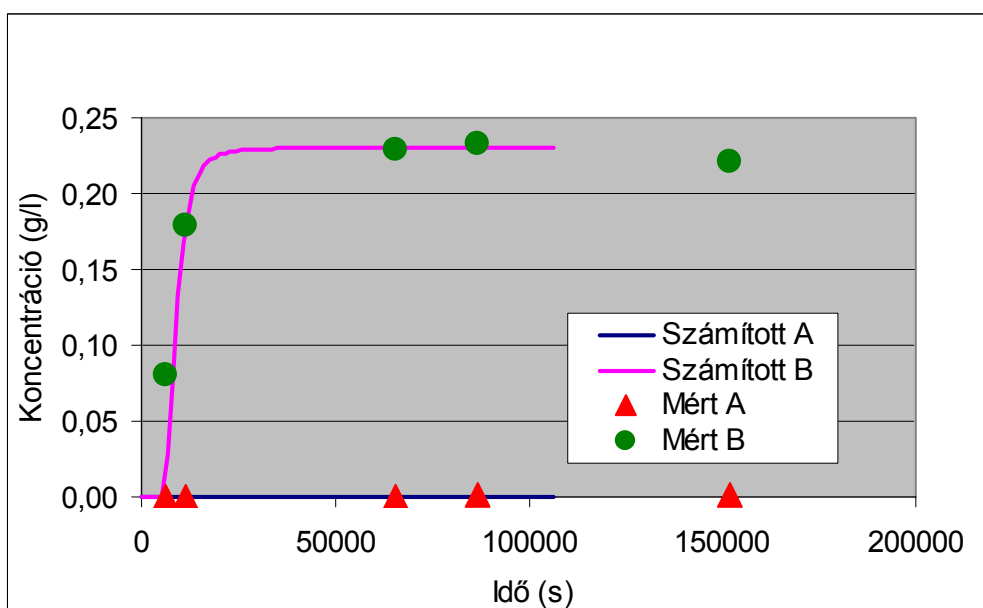
St: 10 g/l, St_{0,5%}: St 200X-os hígítása, St_{0,25%}: St 400X-os hígítása

R: raffinátum, E: extraktum



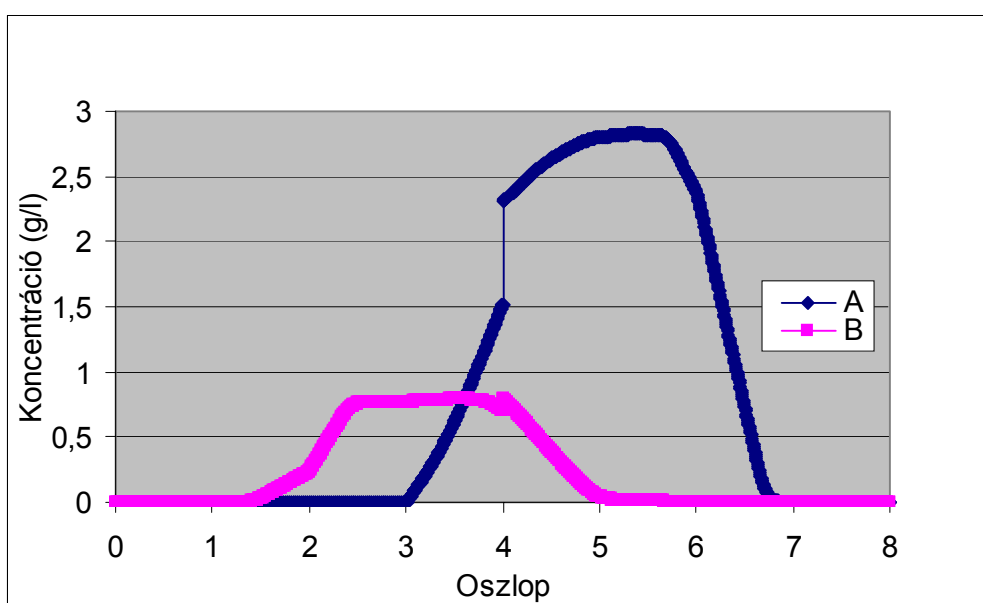
28. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-2 kísérletben



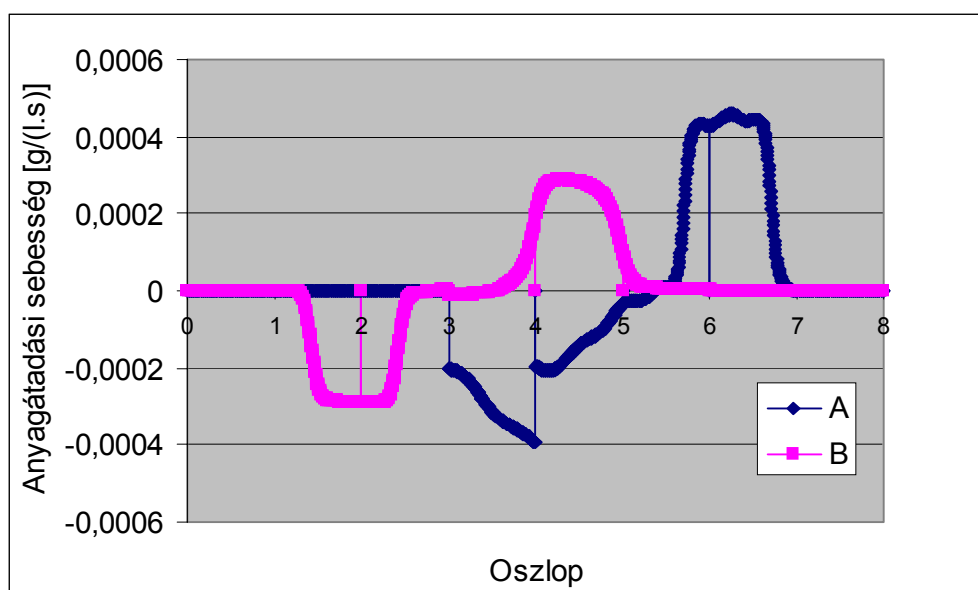
29. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-2 kísérletben



30. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profil az SMB-2 kísérletben



31. ábra

Anyagátadási sebesség profilok az SMB-2 kísérletben

Az első kísérletek és az elvégzett szimulációs vizsgálatok alapján a következőket állapítottam meg:

Egy jó kezdeti megoldás ismeretében a két recirkulációs áram (az oszlop rotáció és az oldat recirkuláció) beállításához jól hasznosítható a következő diagnózis:

- Ha az oldat recirkulációs sebessége túl kicsi, akkor a kevésbé kötődő komponens a szilárd fázissal haladva az extraktumba kerül.
- Ha az oldat recirkulációs sebessége túl nagy, akkor a kevésbé kötődő komponens az oldattal recirkulálva az extraktumba kerül.
- Ha a rotációs időlépés túl nagy (azaz a töltet recirkulációs sebessége túl kicsi), akkor a jobban kötődő komponens a folyadék fázissal haladva a raffinátumba kerül.
- Ha a rotációs időlépés túl kicsi (azaz a töltet recirkulációs sebessége túl nagy), akkor a jobban kötődő komponens a szilárd fázissal haladva a raffinátumba kerül.

Ennek alapján a két recirkulációs áram szabályozását biztosító elsődleges szabályok a következők:

- Ha a gyengébben kötődő komponens a recirkuláló oldat árammal a IV. zóna vége felé tart, akkor csökkenteni kell az oldat recirkulációs áramot.

- Ha az erősebben kötődő komponens a raffinátum kimenet (azaz az III. zóna vége) felé tart, akkor növelni kell a szilárd recirkulációs áramot (azaz csökkenteni kell a rotációs időlépést).
- Ha az erősebben kötődő komponens a recirkuláló szilárd árammal az I. zóna eleje felé tart, akkor csökkenteni kell a szilárd recirkulációs áramot (azaz növelni kell a rotációs időlépést).
- Ha a gyengébben kötődő komponens az extraktum kimenet (azaz a II. zóna eleje) felé tart, akkor növelni kell az oldat recirkulációs áramot.

A jól beállított recirkulációs áram arányok esetén a betáplált elválasztandó oldat mennyisége és/vagy koncentrációja, valamint szükség szerint az eluens betáplálás és az oldat kiadagolások növelésével, illetve a két recirkulációs áram arányos emelésével meg lehet kísérelni a műveleti egység kapacitásának növelését. A jó elválasztást meghatározó felület alakja olyan, hogy ha egyszer megtaláltuk a helyes recirkulációs áram arány által kijelölt viszonylag keskeny, meredek "gerincet", akkor ezen a gerincen "feljebb lehet kapaszkodni" a nagyobb teljesítmények irányába. Ezt a megállapítást a Morbidelli háromszög elmélet is alátámasztja, hiszen minél nagyobb betáplálási koncentrációval dolgozunk, a teljes szétválasztási tartomány annál keskenyebb lesz, tehát egyre szűkebb tartományban tudunk csak mozogni a jó eredményt adó műveleti paraméterek kiválasztásakor.

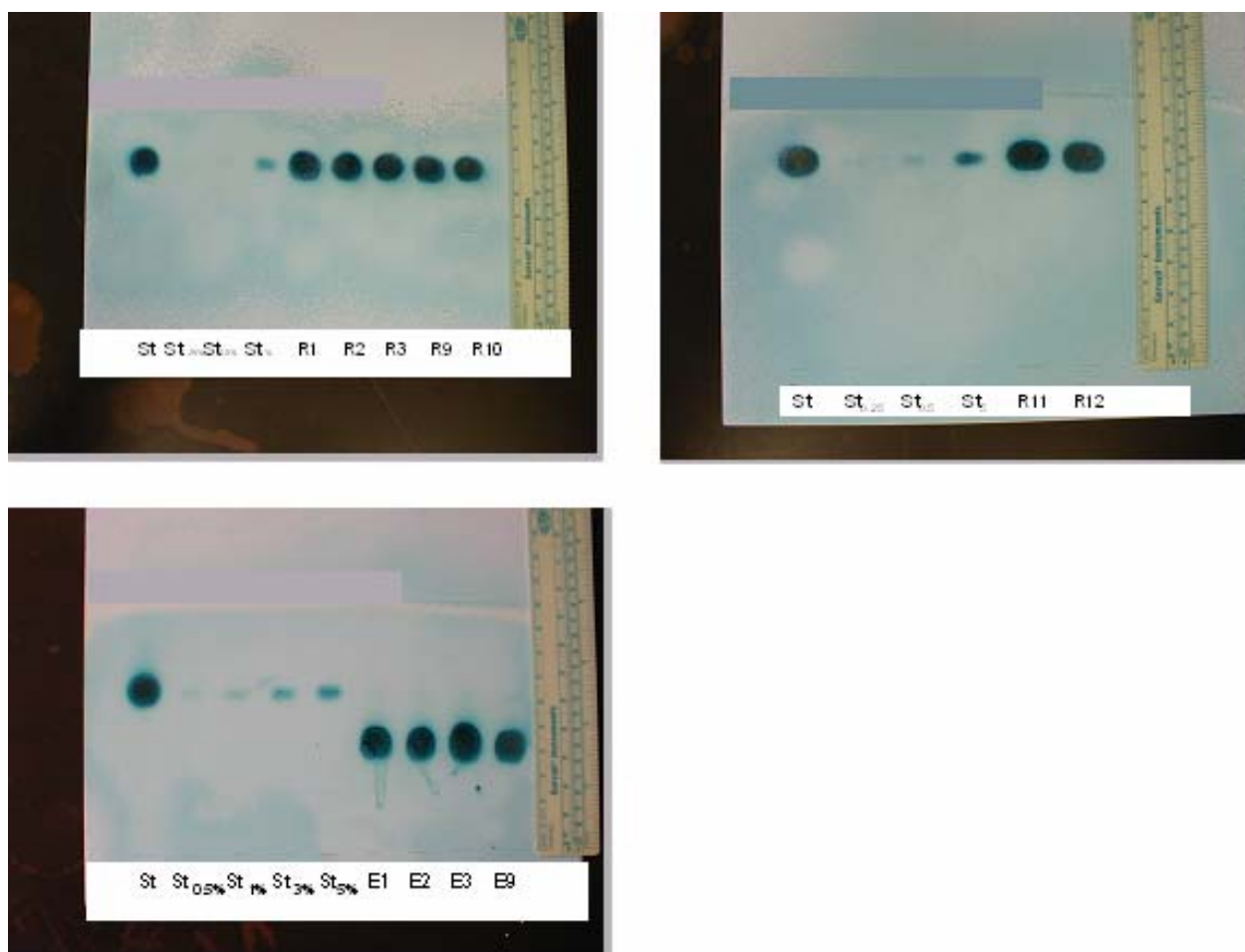
8.4 Az elválasztás teljesítménynövelése

A kísérleti rész 8.3 fejezetében bemutatott, Morbidelli-féle háromszög elmélet alapján választott kezdeti megoldásból kiindulva, a raffinátum tisztaságát és a nagyobb teljesítményt célul kitűzve, valamint a gyengébben kötődő komponens csekély extraktumbeli veszteségét megengedve a következő gondolatmenetet alkalmaztam:

- A fentebb leírt, recirkulációs áramokra vonatkozó megállapítások figyelembevételével kedvezőbb recirkulációs áramokat kerestem.
- A kiindulási koncentrációk, illetve a betáplálási térfogatáramok növelésével növeltem a rendszer teljesítményét.
- Módosítottam az eluens beadagolást és az extraktum/raffinátum arányt.
- Ciklikusan megismételtem az előző három lépést.

Ilyen módon több szimuláció után eljutottam egy olyan megoldáshoz, ahol az első két kísérlethez képest hatszoros volt a betáplálási koncentráció (30 g/l), amely a termelő üzemi méretben megvalósított szakaszos elúciós HPLC-s módszerhez mérhető (annál kevéssel rosszabb) teljesítmény-jellemzők mellett tiszta raffinátumot állított elő, és emellett az extraktum is tiszta volt. (8. táblázat 19. sor, SMB-3 kísérlet, 21. és 32. ábra)

Sajnos, ezt a kísérletet 12 ciklus után le kellett állítani műszaki probléma miatt. A P2 eluens szivattyú (Függelék F-4. ábra) nem szállított folyadékot, valószínűleg levegősődés miatt. A mért és számított termékprofilok összehasonlítását és a folyamat magyarázata szempontjából fontos számított eredményeket a 33.-36. ábrán mutatom be.



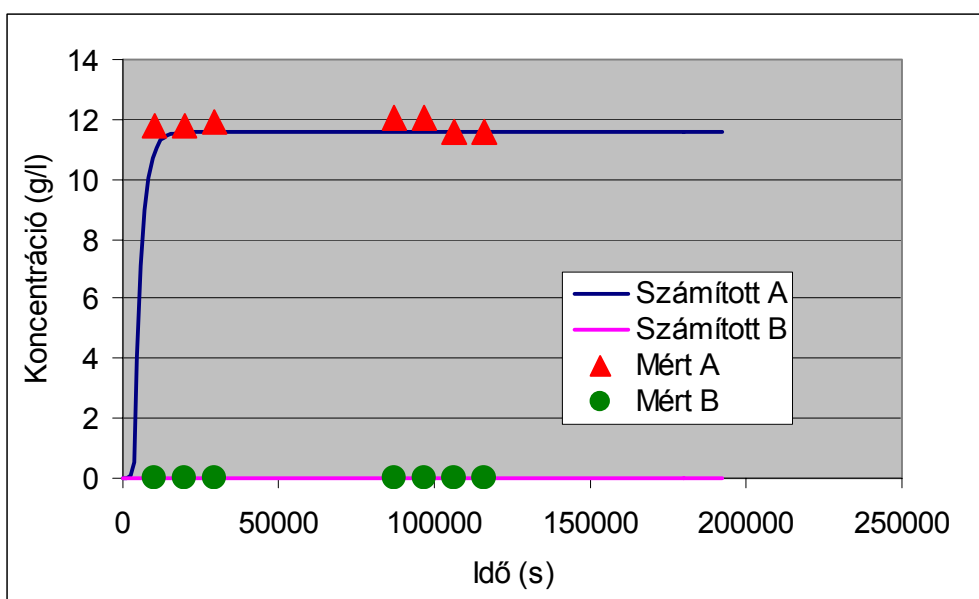
32. ábra

SMB-3 kísérlet mintáinak vékonyréteg kromatogramja

St: 10 g/l, St_{0,5%}: St 200X-os hígítása, St_{0,25%}: St 400X-os hígítása, St_{1%}: St 100X-os hígítása,

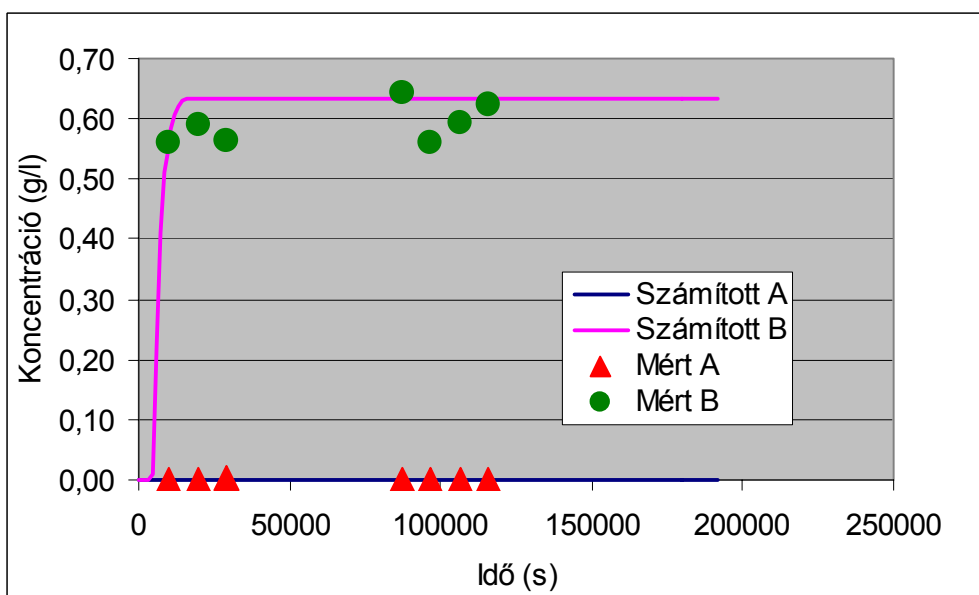
St_{3%}: St_{1%} 3X felvive, St_{5%}: St 20X hígítása

R: raffinátum, E: extraktum



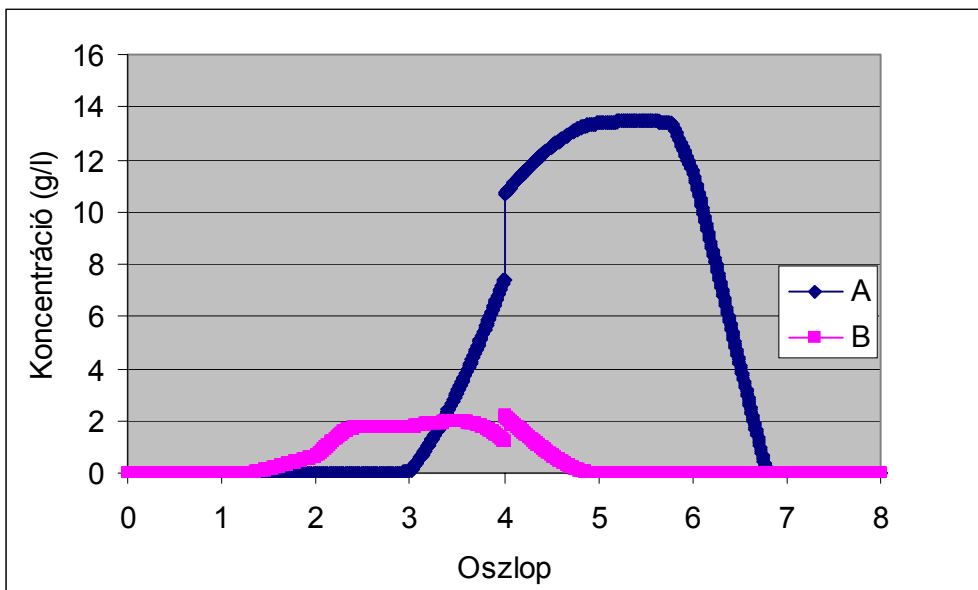
33. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-3 kísérletben



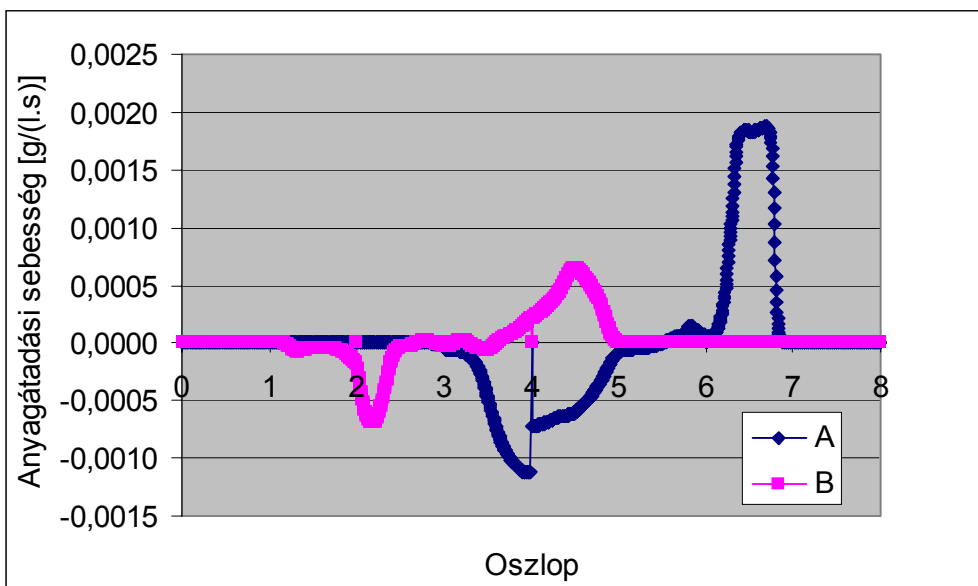
34. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-3 kísérletben



35. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profil az SMB-3 kísérletben



36. ábra

Anyagátadási sebesség profilok az SMB-3 kísérletben

Az anyagátadási sebességprofil értelmezése

Az SMB-3 kísérlet esetében térek ki az anyagátadási sebességprofil részletes magyarázatára, mert ez volt az SMB kísérletek sorában az első, amely már összemérhető teljesítmény-jellemzőkkel rendelkezett a termelő méretű szakaszos elúciós HPLC-s elválasztáshoz viszonyítva. Itt már közepesen nagy, 30 g/l összkoncentrációjú betáplálással dolgoztam túlterhelt tartományban, ami az SMB elválasztásokra jellemző, és a követelményeknek megfelelő minőségű termékeket kaptam az elválasztás során, tehát egy jól működő SMB folyamat sebességprofilját mutatom be.

Az alkalmazott szimulációs módszer lehetővé teszi az elemi folyamatok irányának és sebességének vizsgálatát. Ez nagyon hasznos elem diagnosztikai szempontból is, hiszen a szimuláció során láthatjuk és értelmezhetjük, hogyha a folyamat rossz irányba megy, akkor ennek mi az oka és hogyan lehet elkerülni, illetve javítani rajta. A 36. ábrán látható az SMB-3 kísérlet esetében az egyes komponensekre az anyagátadási folyamatok rotációs időlépésre átlagolt számított sebességprofilja kvázi-stacionárius állapotban, az oszlopok hossza mentén. A pozitív (adszorpció) és a negatív (deszorpció) tartományok a folyamatok sebességét mutatják [g/(l·s)] mértékegységben. A görbék tipikus kvázi-stacionárius állapotot írnak le, ahol a pozitív és negatív tartományban lévő görbe alatti területek összegei megegyeznek egymással mindkét komponensre.

A sebességprofil analízise alapján az egyes oszlopokban lejátszódó folyamatokról és az egyes oszlopok szerepéről részletes képet kapunk. (37. ábra)

1. oszlop: A jobban kötődő komponens nagyon kis (maradék) mennyiségének deszorpciója, amely lehetővé teszi, hogy a kapcsolási idő végén tiszta legyen az oszlop.

2. oszlop: Az erősebben kötődő komponens deszorpciója együtt jár a kevésbé kötődő vegyület kismértékű deszorpciójával, mely nagyon kis koncentrációban, de a recirkulációval ide jut. Az extraktum összetételét ez az oszlop határozza meg elsődlegesen.

3. oszlop: Még mindig a jobban kötődő komponens deszorpciója dominál, amely ennek a komponensnek a töltethez való igen nagy adszorpciós affinitását jelzi. A deszorbeálódott mennyiség később adszorbeálódni fog, amely nagymértékű belső recirkulációt eredményez erre a komponensre. Ezt a belső recirkulációt segítjük elő a megnövelt eluens recirkulációs sebességgel és a lecsökkentett kolonna kapcsolási idővel. Azonban ez a kevésbé kötődő komponens kis mennyiségének recirkulációját, és ezáltal az extraktum kis mértékű szennyeződését is okozza.

4. oszlop: Ebben az oszlopban a kevésbé kötődő vegyület deszorpciója a domináns folyamat, amelynek köszönhetően ez a komponens továbbmegy a folyadék áramlásával

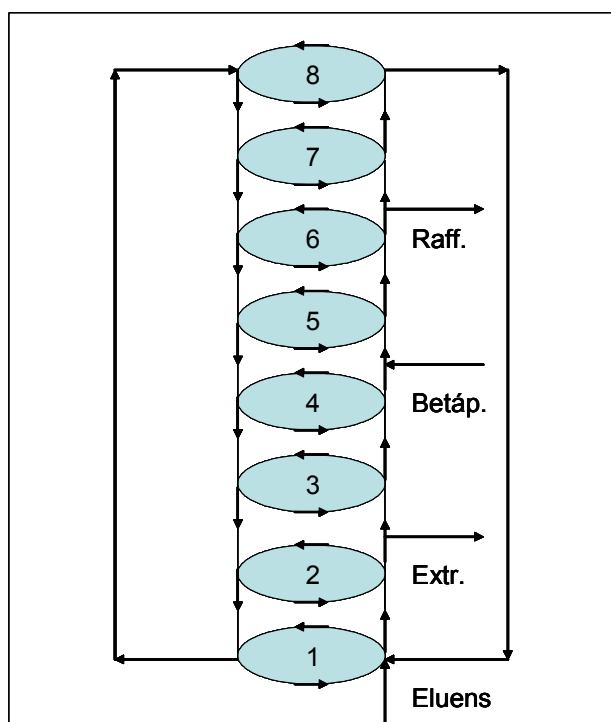
megegyezően a raffinátum kimenet irányába. Ez az oszlop adszorbeálja a jobban kötődő komponens recirkuláló mennyiségét, amely deszorbeálódott az extraktum kimenet után.

5. oszlop: Ez az oszlop adszorbeálja az erősebben kötődő, és deszorbeálja a kevésbé kötődő komponens. A komponensek közötti kompetitív adszorpció miatt a jobban kötődő komponens adszorpciója során a kevésbé kötődő komponens deszorbeálódik, „kiszorítódik” az állófázisból.

6. oszlop: Ez az oszlop telítődve van a gyengébben kötődő komponens nagy koncentrációjú oldatával, ezért az adszorpció sebessége kicsi. Ez garantálja a tiszta raffinátumot a kolonna kimeneténél, amely tiszta kevésbé kötődő komponensből áll, amely az 5. oszlopban deszorbeálódott.

7. oszlop: A gyengébben kötődő komponens adszorpciója főképpen ebben az oszlopban megy végbe. Az itt adszorbeálódott mennyiség a kolonna kapcsolás után (ahogy ez az oszlop egyet visszalép) deszorbeálódik.

8. oszlop. Ebben az esetben nincs jelentős szerepe. Más esetekben teljessé teszi a kevésbé kötődő komponens adszorpcióját, hogy a recirkuláló oldat megfelelő biztonsággal tisztán léphessen ki az oszlop végén.



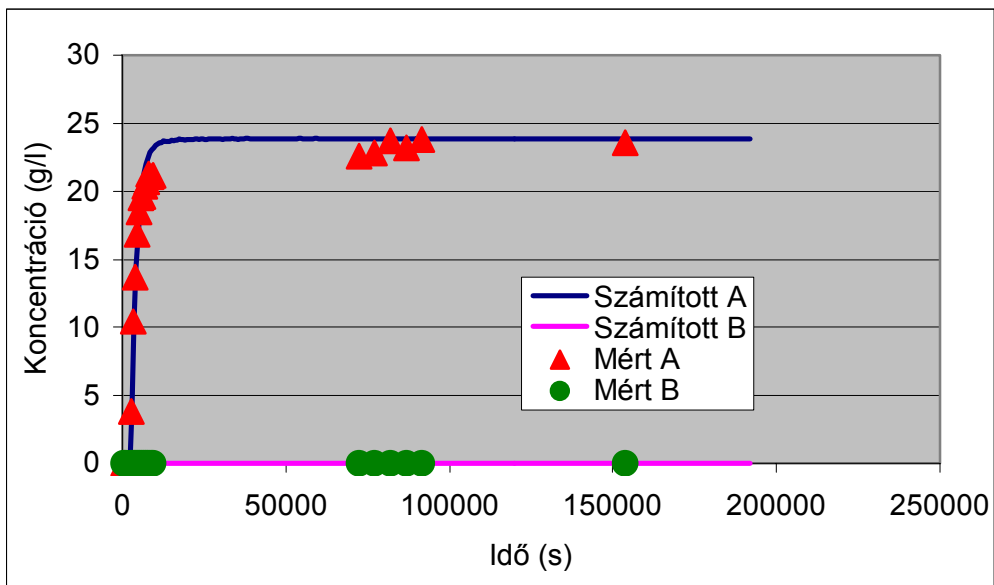
37. ábra

Az SMB folyamat során lehetséges anyagforgalom útjai

Az első három kísérletnél néhány esetben a mért koncentráció értékek viszonylag nagy szórása betudható annak, hogy ekkor még a bepárolt minták tömegének mérése alapján számítottam a rotációs időlépésre átlagolt termékkoncentrációkat, ami nem bizonyult elég pontosnak, főképpen az extraktum mintáknál, ahol a híg oldatok miatt igen kicsi tömegeket (néhány mg) kellett visszamérni bepárlás után. Másik ok lehet, hogy ekkor még nem volt eléggé begyakorolt a mintavétel, illetve a bepárlás során néhány mintánál adódhattak veszteségek.

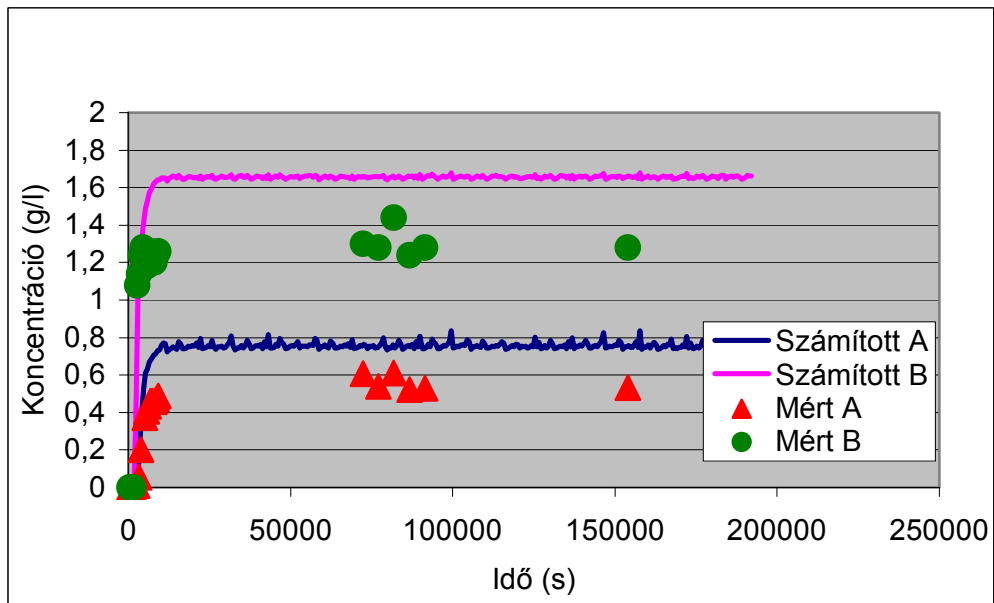
A továbbiakban az eddig elért legjobb megoldásból kiindulva megkísértem tovább növelni a 8 oszlopos rendszer teljesítményét. Az SMB-4 jelű kísérlet megtervezéséhez a következő gondolatmenet vezetett:

- A betáplált térfogatáramot kétszeresére növeltem, de a betáplálási összkoncentrációt úgy választottam meg, hogy az oldhatósági határérték alatt legyen 10%-kal. (Előzetes mérés alapján a kiválasztott oldószerkeletben a szétválasztandó nyers keverék oldhatósága 50 g/l.)
- A nagyobb anyagforgalommal összhangban és a szimulációs kísérletek tapasztalatait figyelembe véve megnöveltem mindkét recirkulációs áramot. (Kisebb rotációs időlépés, nagyobb oldat recirkuláció.)
- A nagyobb elválasztási teljesítménnyel összhangban és a szimulációs kísérletek tapasztalatait figyelembe véve megnöveltem a friss eluens áramot. A bejutó többlet oldószert elosztottam az extraktum és a raffinátum kivezetés között.
- A kísérleti és szimulációs eredmények (38.-40. ábra) alapján a raffinátum minősége megfelelő volt, de az extraktumba sok „A” komponens került, ami lerontotta a kihozatalt a céltermékre nézve. Az azonban megállapítható, hogy a mért és szimulált adatok egyezése igen jó, tehát a szimulációs programot felhasználhatjuk az SMB folyamat tervezésére és a közel optimális műveleti paraméterek meghatározására.



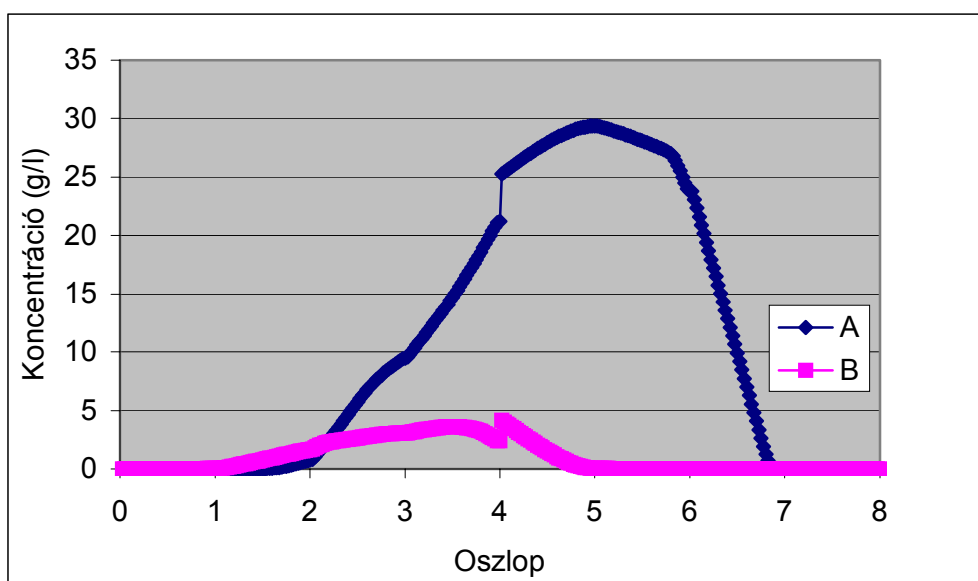
38. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-4 kísérletben



39. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-4 kísérletben



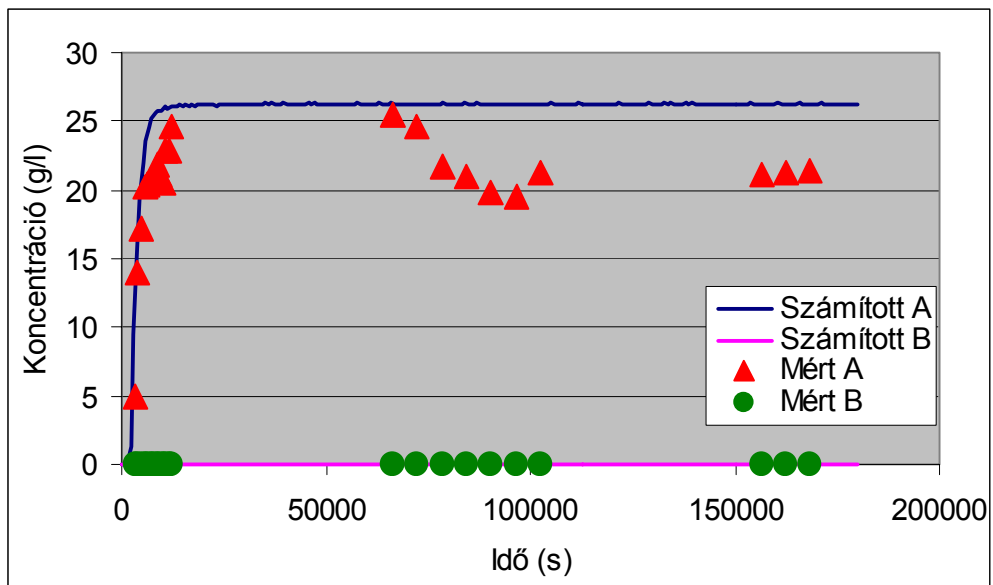
40. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profil az SMB-4 kísérletben

Az SMB-4 kísérlet és a további szimulációk eredményét figyelembe véve az SMB-5 kísérletnél két módosítást hajtottam végre a következők szerint:

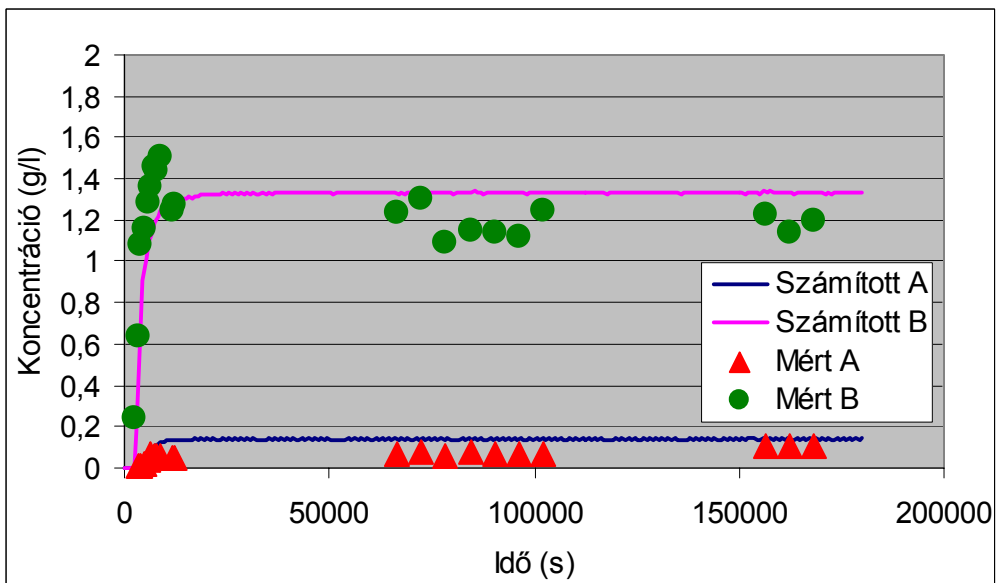
- Csökkentettem a recirkulációs áramokat (a szilárd recirkulációt nagyobb mértékben, mint az oldat recirkulációt) az SMB-4 kísérlethez képest olyan módon, hogy a főkomponens zónája ne húzódjon el túl széles sávban az oszlopok hossza mentén, ezáltal ne legyen túl nagy a veszteség, ami a főkomponensből az extraktumba kerül. (43. ábra)
- Ugyanakkor, a raffinátum tisztaságának biztosítása érdekében az SMB-4 kísérlethez képest növeltem a friss eluens áramot és az extraktum/raffinátum arányt.

Ezzel a megoldással a tiszta raffinátum termék mellett (41. ábra) sikerült csökkenteni az extraktum szennyezettségét is, (42. ábra) és így már megfelelő kihozataalt tudtam elérni. (46. ábra)



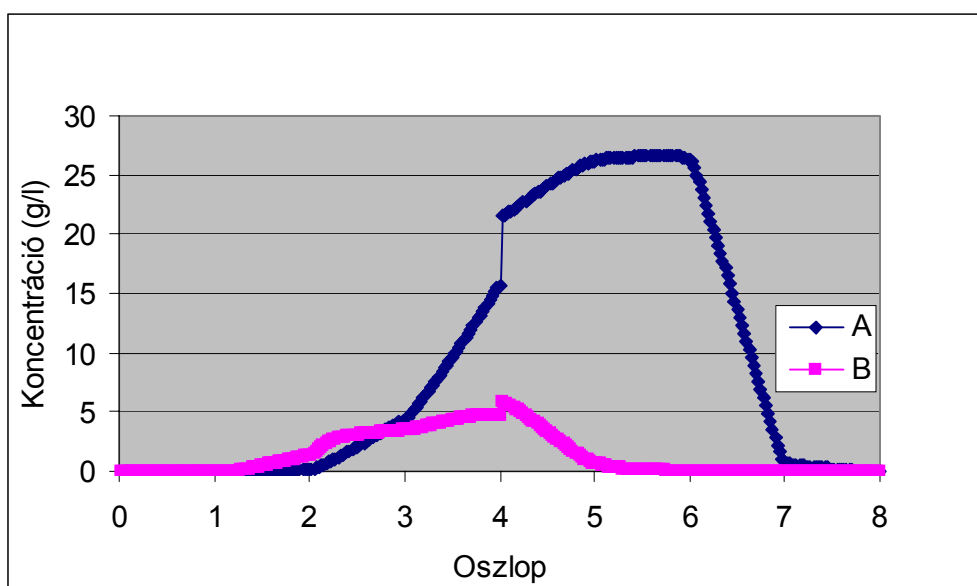
41. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-5 kísérletben



42. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-5 kísérletben

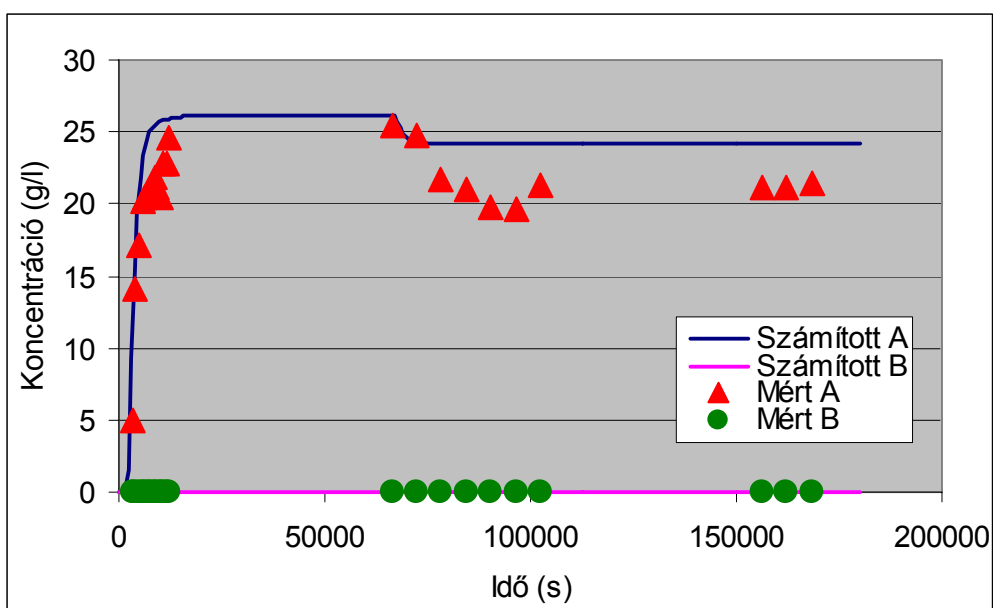


43. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profil az SMB-5 kísérletben

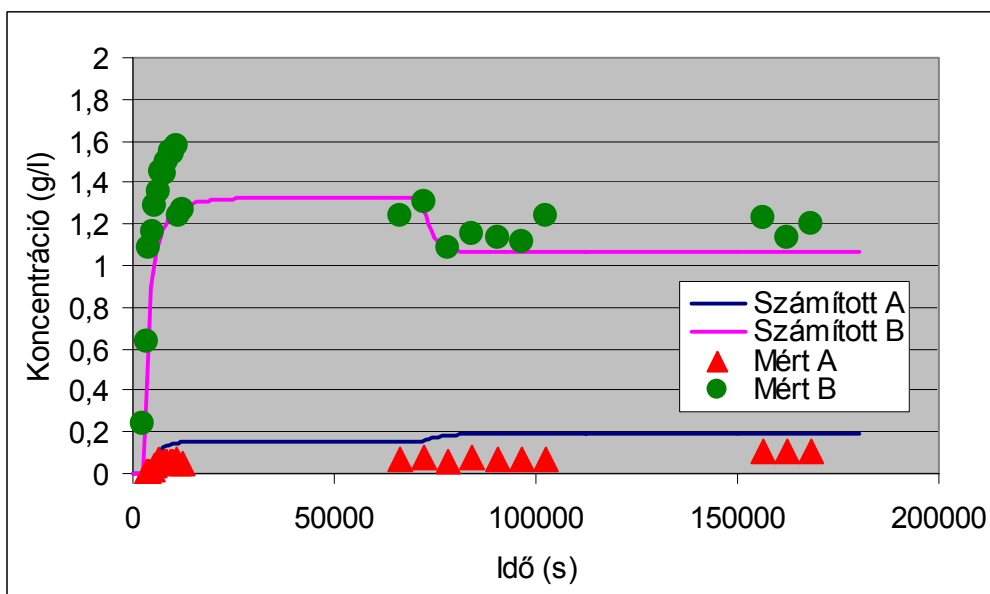
Sajnos, ennél a kísérletnél rövidebb idővel a kvázi-stacionárius állapot beállta után a szétválasztandó oldatot betápláló (P1) szivattyú által szállított térfogatáram valószínűsíthetően lecsökkent, ami a mért koncentráció értékek csökkenéséből jól látszik. A készülék konstrukciója olyan, hogy üzemszerű állapotban a P1 szivattyú térfogatáramát nem lehet közvetlenül mérni. Ezen felül 0,1-0,3 ml/perc-es térfogatáram változást nem lehetett érzékelni a szivattyú elektronikusan regisztrált nyomásgörbéjén sem, mivel a P1 szivattyú által mért nyomáscsökkenés értékét a többi szivattyú nyomáscsökkenése is befolyásolta.

Mivel igen tömény oldatot tápláltam be kis áramlási sebességgel ($0,025 \text{ ml/s} = 1,5 \text{ ml/perc}$), nagyon kicsi térfogatáram változás is jelentős hatással van a koncentráció profilokra. Ezt a zavarást modelleztem számítógépes szimulációval, melynek eredménye az 44.-45. ábrán látható. Sajnos, a kísérlet megismétlésére nem volt mód az idő és a rendelkezésre álló anyag mennyiségének korlátozottsága miatt.



44. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-5 kísérletben,
66000 s-tól a betáplálás értéke 1,5 ml/percről 1,2 ml/percre módosítva



45. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-5 kísérletben
66000 s-tól a betáplálás értéke 1,5 ml/percről 1,2 ml/percre módosítva

Az SMB-5 kísérlet munkapontja körül végzett lehetséges paraméter módosítások szimulációs vizsgálatával ezután már nem sikerült jobb eredményt elérni. (10. táblázat)

Sorszám	Betáp. (ml/s)	c _A (g/l)	c _B (g/l)	Rotációs időlépés (s)	Recirk. (ml/s)	Eluens (ml/s)	Extraktum (ml/s)	Extraktum A (g/l)	Extraktum B (g/l)	Raffinátum (ml/s)	Raffinátum A (g/l)	Raffinátum B (g/l)	Tisztaság A (m/m%)	Kihozatal A (m/m%)	Termelékenység mg A/(kg töltet óra)	Termelékenység mg A/(g töltet perc)	Friss eluens szükséglet (ml/mg A)	Fajlagos oldószer- felhasználás (ml/mg A)
SMB-5 szimuláció	0,0250	36	9	750	0,0550	0,1767	0,1683	1,45E-01	1,3406	0,0334	26,1803	1,80E-02	99,93	97,16	49872	0,8312	0,2021	0,2307
1	0,0250	36	9	750	0,0550	0,1944	0,1683	7,57E-06	1,0419	0,0511	17,5215	9,42E-01	94,90	99,42	51036	0,8506	0,2172	0,2452
2	0,0250	36	9	750	0,0550	0,1767	0,1515	2,21E-05	1,1702	0,0502	17,8885	9,21E-01	95,10	99,84	51248	0,8541	0,1967	0,2245
3	0,0250	36	9	750	0,0495	0,1767	0,1683	3,30E-01	1,3335	0,0334	25,3665	5,01E-03	99,98	94,14	48322	0,8054	0,2086	0,2381
4	0,0250	36	9	675	0,0550	0,1767	0,1683	4,74E-01	1,3519	0,0334	24,7016	1,12E-03	100,00	91,67	47055	0,7843	0,2142	0,2445

10. táblázat

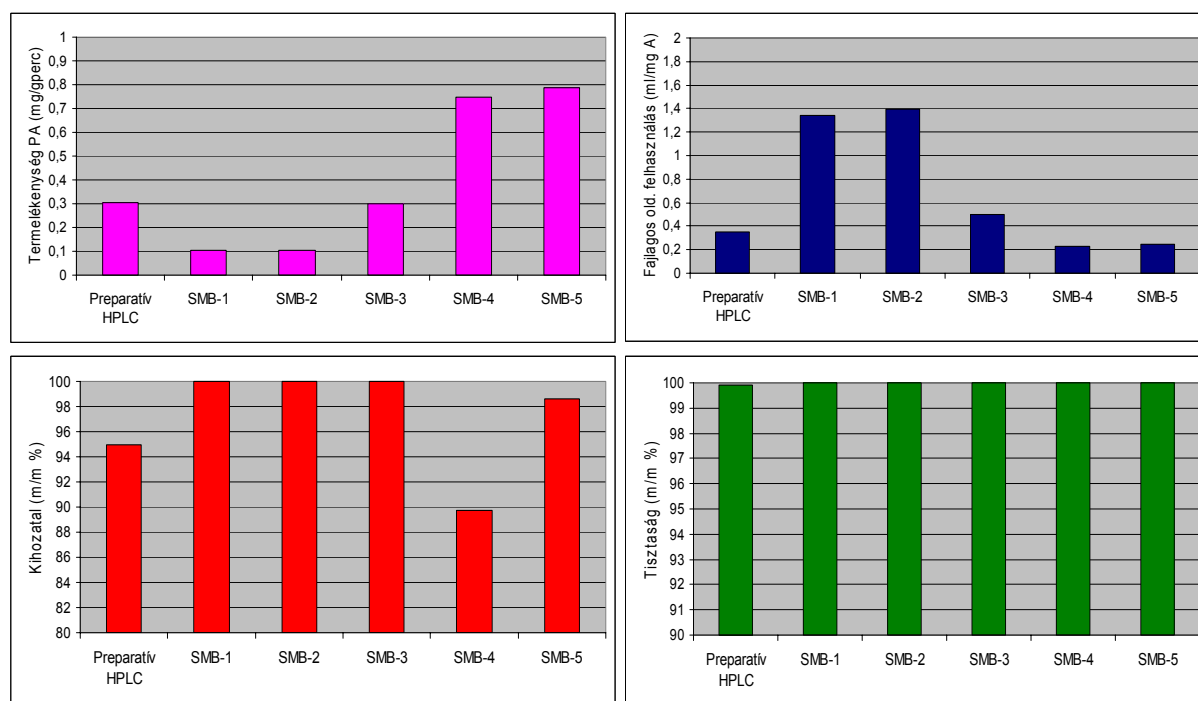
Az SMB-5 kísérlet munkapontja körül a lehetséges paraméter módosításokkal lefuttatott szimulációs vizsgálatok eredményeiből számított műveleti jellemzők

Kék színnel jelölt adatok: A követelményeknek megfelelő értékek

Piros színnel jelölt adatok: A követelményektől kissé elmaradó értékek

Összefoglalva megállapítható, hogy valószínűleg eljutottam a nyolc oszlopos 2-2-2-2 kapcsolású rendszer teljesítőképességének felső határához izokratikus módban, zárt kör esetén. A nyolc oszlopos rendszerben nem volt lehetőségem a kapcsolás tetszőleges módosítására. A még szóba jöhető 1-3-3-1 oszlop elrendezés esetén az első és az utolsó zónában csupán egyetlen oszlop alkalmazása viszont nem garantálta volna a jó elválasztást. (Az első és utolsó oszlopok ugyanis egyfajta biztonsági tartalékot jelentenek a recirkulációs áramok tisztítására).

A következő ábrán oszlopdiagramon mutatom be a nyolc oszloppal végzett SMB kísérletek fajlagos adatait, összehasonlítva a termelő méretű szakaszos elúciós eljárás megfelelő adataival. Látható, hogy a már nyolc oszlop alkalmazása esetén is kicsit több mint két és félszeres termelékenység növekedést lehetett elérni, a fajlagos oldószer-fogyasztás körülbelül kétharmad részére csökkent, a kihozatal javult 3,62%-kal, a tisztaság pedig a kívánalmaknak megfelelő volt.



46. ábra

Nyolc oszlopos 2-2-2-2 oszlopelosztással végzett kísérletek fajlagos adatai

8.4.1 Tizenhat oszlopos, zárt körös, izokratikus SMB kísérletek

A nyolc oszlopos elrendezés vizsgálata után tizenhatra növeltem a berendezésben az oszlopok számát. A nagyobb oszlopszám hatása az elválasztási teljesítmény növekedése mellett mindkét frakció tisztaságának biztosíthatóságában, valamint a fajlagos oldószer-felhasználás csökkenésében kell, hogy jelentkezzen. Mindez nem jelenik meg csupán attól, hogy a korábbiakban alkalmazott zónánkénti két oszlopot négy oszlopra cseréljük.

A vizsgált esetben ugyanis a nehézségek egy részét éppen a két komponens közötti igen nagy szelektivitás okozza, azáltal hogy az ellenáramban a teljesítmény fokozása során „túl messze” kerülnek egymástól a komponensek frontjai. Ezért nem tudjuk a teljesítményt a tizenhat oszlopos rendszerben a nyolc oszlopos rendszerhez képest duplájára növelni. A megfelelő minőségű termékek biztosítása érdekében a betáplálási térfogatáramot és a recirkulációs áramokat csak óvatosan, maximum 60%-kal növelhetjük a legjobb nyolc oszlopos elválasztáshoz képest. (SMB-5) A 11. táblázatban tüntettem fel a tizenhat oszlopos, 4-4-4-4 oszloposztású rendszer esetében elvégzett szimulációs vizsgálatok közül azokat, amelyek tisztaság és/vagy kihozatal szempontjából megfelelőnek bizonyultak. Kék színnel jelöltem a táblázatban azokat az értékeket, amelyekre az előzetesen meghatározott tisztasági követelmény (a „B” komponens maximális mennyisége 0,3 m/m% lehet a raffinátumban) és/vagy a kihozatal > 95 m/m% feltételek teljesültek.

A két kritérium egyszerre csak a 11. táblázat 3. sorára teljesült. A 11. táblázat 7-8. sorában pedig két olyan szimulációt tüntettem fel, amelyeknél a kihozatal néhány százalékkal marad el a határértéktől. Ha megnézzük e három szimulációs kísérlet esetében a rotációs időlépésre átlagolt oldatfázisbeli koncentrációprofilokat, látható, hogy vannak olyan oszlopok az I. és a IV. zónában, amelyek nincsenek kihasználva. (47.-49. ábra)

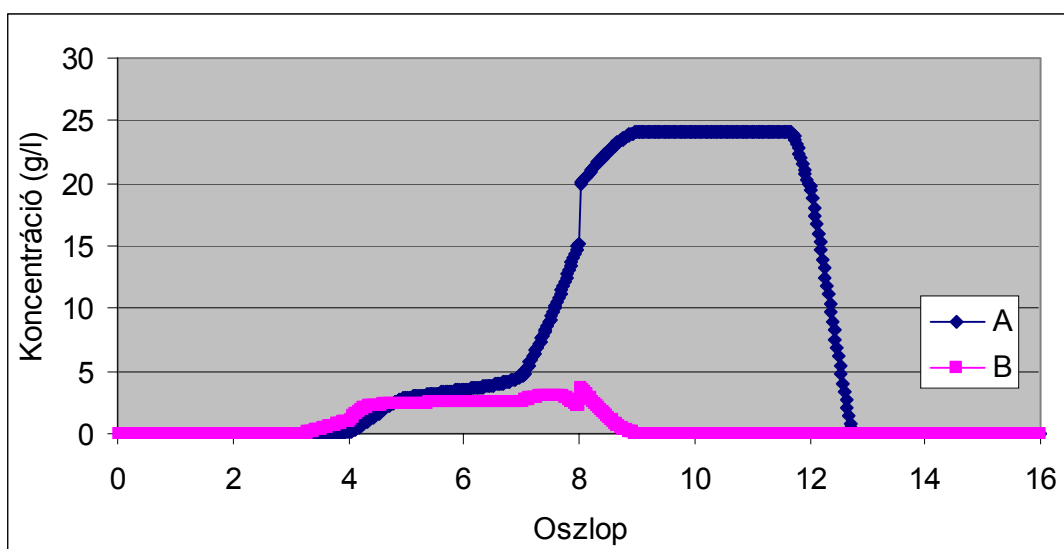
Sorszám	Betáp. (ml/s)	c _A (g/l)	c _B (g/l)	Rotációs időlépés (s)	Recirk. (ml/s)	Eluens (ml/s)	Extraktum (ml/s)	Extraktum A (g/l)	Extraktum B (g/l)	Raffinátum (ml/s)	Raffinátum A (g/l)	Raffinátum B (g/l)	Tisztaság A (m/m%)	Kihozatal A (m/m%)	Termelékenység mg A/(kg töltet óra)	Termelékenység mg A/(g töltet perc)	Friss eluens szükséglet (ml/mg A)	Fajlagos oldószer- felhasználás (ml/mg A)
1	0,0400	36	9	480	0,0880	0,2830	0,2695	1,67E-01	1,3027	0,0535	25,9852	1,71E-01	99,35	96,54	38902	0,6484	0,2036	0,2323
2	0,0400	36	9	480	0,0888	0,2830	0,2695	2,16E-01	1,2849	0,0535	25,7199	2,25E-01	99,13	95,56	38505	0,6417	0,2057	0,2347
3	0,0300	36	9	480	0,0888	0,2830	0,2695	1,11E-01	0,9935	0,0535	19,7050	3,51E-07	100,00	97,61	29500	0,4917	0,2684	0,2969
4	0,0400	36	9	480	0,0888	0,2830	0,2156	1,34E-12	0,8851	0,1074	13,3778	1,56E+00	89,53	99,78	40205	0,6701	0,1970	0,2248
5	0,0400	36	9	480	0,0888	0,2830	0,2965	1,80E+00	1,2173	0,0265	34,3122	4,39E-07	100,00	63,14	25444	0,4241	0,3112	0,3552
6	0,0400	36	9	480	0,0888	0,2260	0,2695	3,97E+00	1,3342	0,0535	7,1042	4,78E-14	100,00	26,39	10636	0,1773	0,5946	0,6999
7	0,0400	36	9	400	0,0888	0,2830	0,2695	6,63E-01	1,3520	0,0535	23,7835	9,07E-08	100,00	88,36	35606	0,5934	0,2224	0,2538
8	0,0400	36	9	480	0,0705	0,2830	0,2695	4,96E-01	1,3328	0,0535	24,3245	3,00E-06	100,00	90,37	36416	0,6069	0,2175	0,2482

11. táblázat

Izokratikus, zárt körös, 16 oszlopos, 4-4-4-4 oszlop elrendezésű SMB egység szimulációs vizsgálatának műveleti paraméterei és számított fajlagos adatai

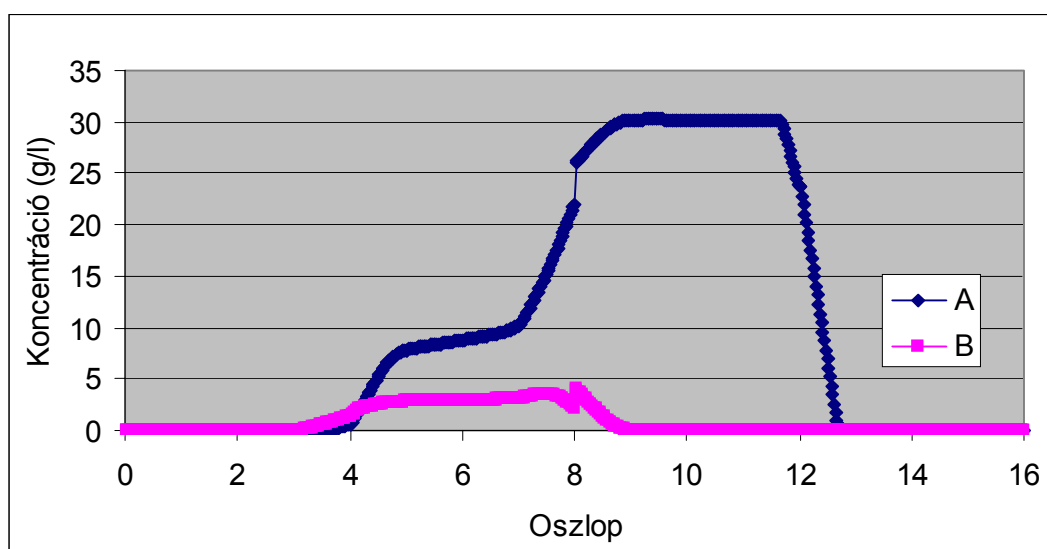
Kék színnel jelölt adatok: A követelményeknek megfelelő értékek

Piros színnel jelölt adatok: A követelményektől kissé elmaradó értékek



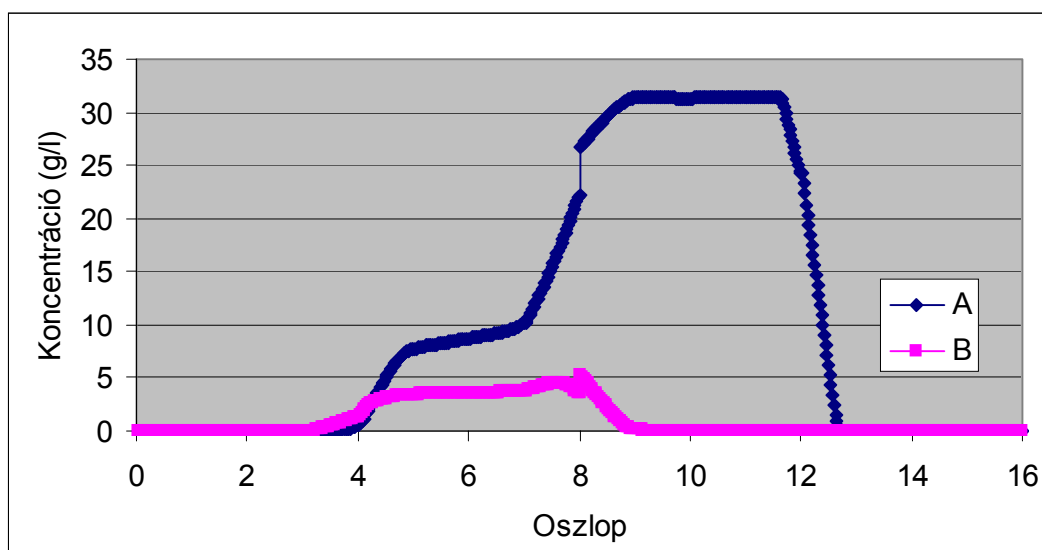
47. ábra

11. táblázat 3. sorához tartozó átlagos oldatfázisbeli koncentrációprofilok



48. ábra

11. táblázat 7. sorához tartozó átlagos oldatfázisbeli koncentrációprofilok



49. ábra

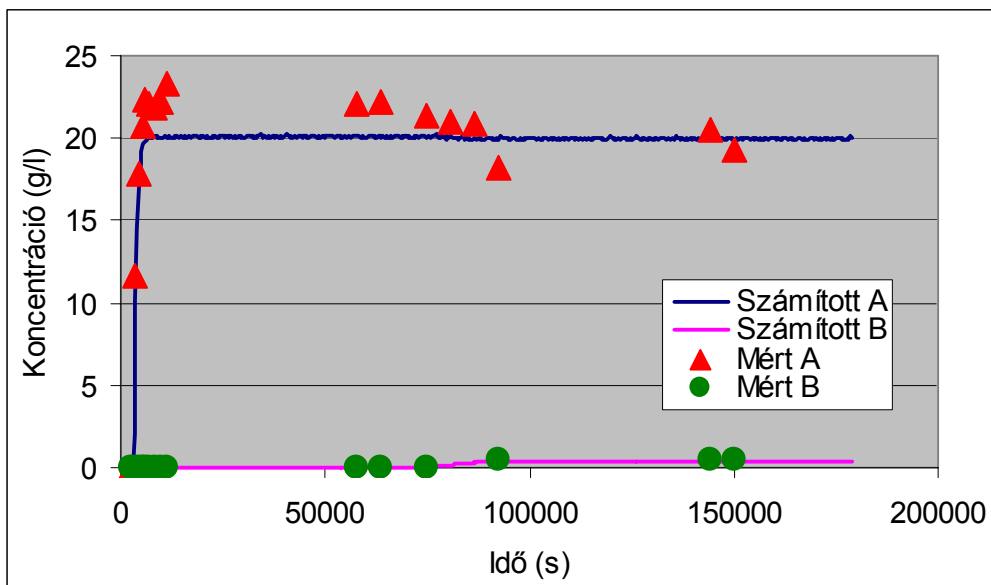
11. táblázat 8. sorához tartozó átlagos oldatfázisbeli koncentrációprofilok

Összehasonlítva a 11. táblázat 3. sorának fajlagos adatait a 10. táblázat első sorában feltüntetett SMB-5 szimuláció (nyolc oszlopos rendszer, 2-2-2-2 oszlopelosztás) megfelelő adataival, látható, hogy a tizenhat oszlopos rendszer esetében a termelékenység jelentősen kisebb, a fajlagos oldószer-felhasználás pedig nagyobb.

A tizenhat oszlopos, 4-4-4-4 oszlopelosztású SMB egység szimulációs vizsgálata és a kapott számítási eredmények alapján úgy döntöttem, hogy nincs értelme a 4-4-4-4 oszlop elrendezéssel kísérletet végezni. A továbbiakban ezért az egyes zónák oszlopszámának változtatásában rejlő többlet szabadsági fok hasznosításával folytattam a munkát.

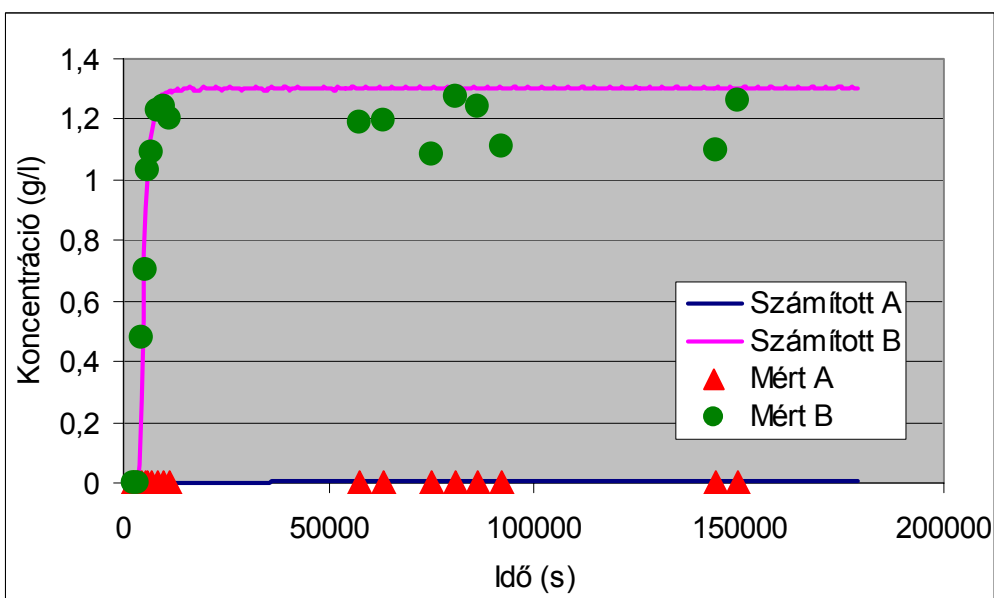
- Áttértem a 2-6-6-2 oszlop elosztásra (3. táblázat, SMB-7, SMB-8 kísérlet),
- 0,05 ml/s-ra (tehát a 2-2-2-2 rendszerben elérhető duplájára) növeltem az eredeti összetételű betáplálási áramot,
- Ennek arányában növeltem a recirkulációs áramokat,
- Arányosan növeltem a friss eluens mennyiségét, de a biztosan tiszta extraktum biztosítására törekedve a többletet elosztottam az extraktum és a raffinátum elvezetése között (lásd 3. táblázat, SMB-7 kísérlet).

A fenti paraméterekkel elvégzett kísérlet esetében azonban 16 teljes ciklus után a jobban kötődő „B” komponens a megengedettnél nagyobb mennyiségben jelent meg szennyeződésként a raffinátumban, miközben az extraktum tiszta maradt. (Lásd 50.-52. ábra.)



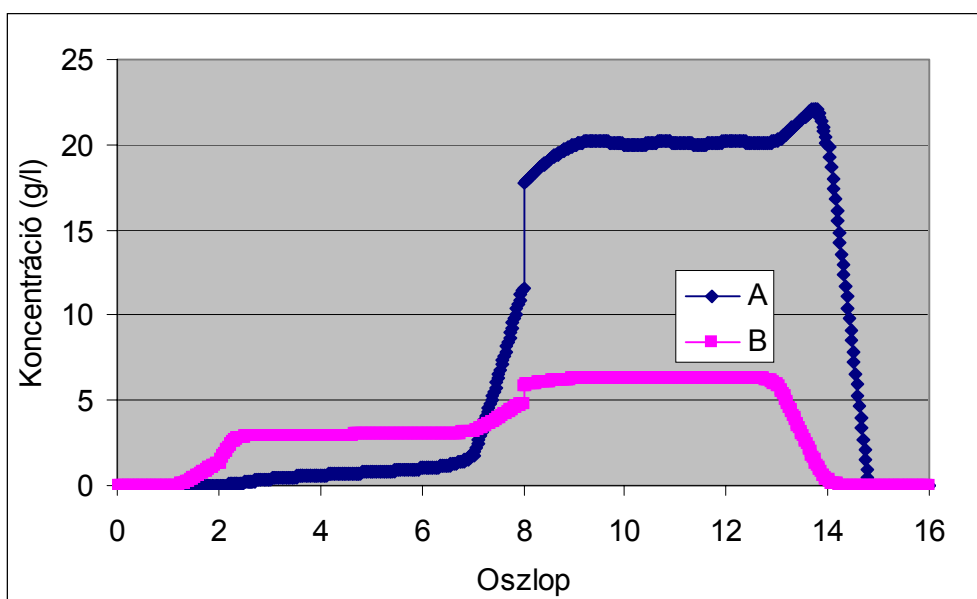
50. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-7 kísérletben



51. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-7 kísérletben



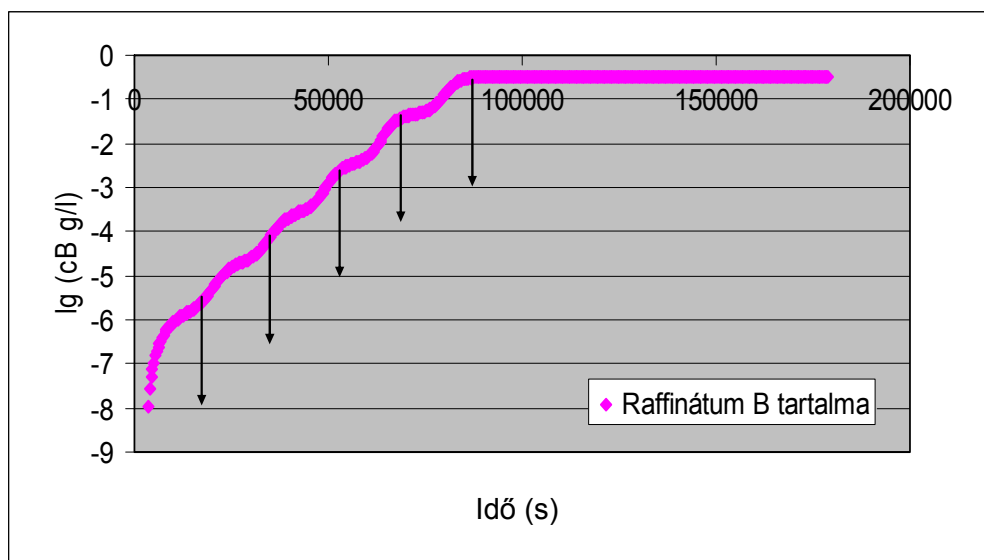
52. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profilok az SMB-7 kísérletben

A hosszabb időtartamú szimuláció elemzése alapján megállapítottam, hogy a raffinátum elszennyeződése egy nagyon lassú tranziens folyamat eredménye, ami a hosszabb időtartamú szimuláció alapos elemzésével elkerülhető. A szennyeződés több eluens felhasználásával és nagyobb extraktum/raffinátum elvételi arány alkalmazásával kiküszöbölhető.

Az SMB-7 kísérlet során a számottevő szennyeződés csak a 16. ciklus után jelent meg. Figyelemre méltó azonban, ha logaritmikus skálán ábrázoljuk a szennyezés időbeli alakulását a raffinátumban. A 53. ábrán jól megfigyelhető, hogy a raffinátum szennyezés tartalma már a korai stádiumban is mintegy három ciklusszám periodicitással ismétlődő lépcsős függvény szerint változik. (Az ábrán a nyilak közötti távolság felel meg három ciklus időtartamának.)

Mindez azt jelenti, hogy a 16 ciklus után bekövetkező, analitikailag is kimutatható szennyezés megjelenése előtt a szimulációban megjelenő, még nem mérhető koncentráció értékek már előrevetítik a lehetséges szennyeződést. Ugyanakkor, a mindenkor paraméterektől függően, más esetben hasonló jelenség még lassabban is kialakulhat, (ahogy megtörtént a későbbiekben az SMB-9 kísérletnél) így a nagyon hosszú, precíz szimuláció sem nyújt teljes garanciát, hacsak nem elemezzük részletesen a látszólag jelentéktelen kis értékek alakulását.

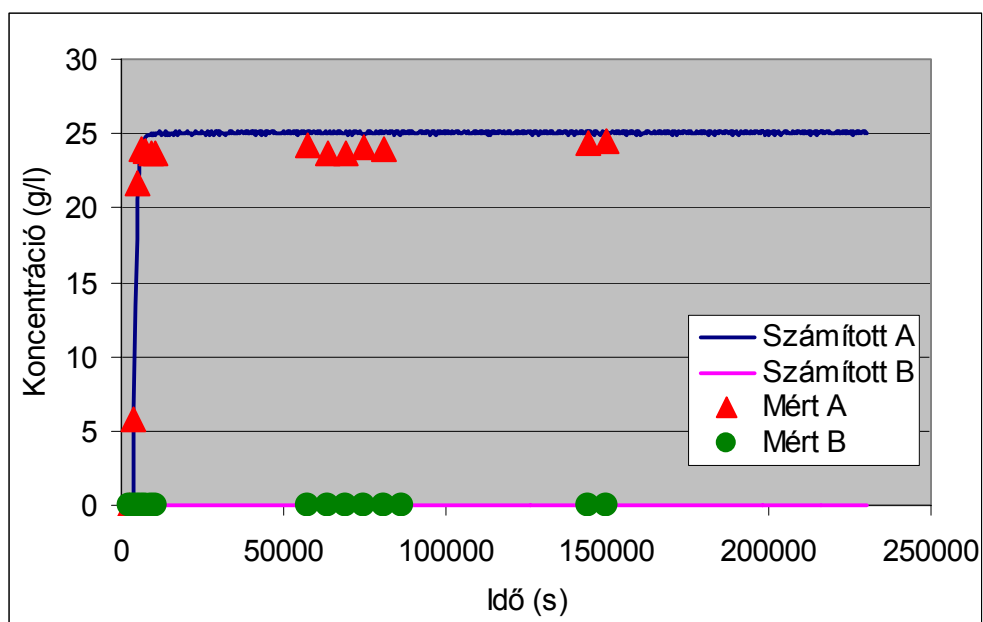


53. ábra

A raffinátum szennyezésének alakulása az időben az SMB-7 kísérletben logaritmikus skálán ábrázolva

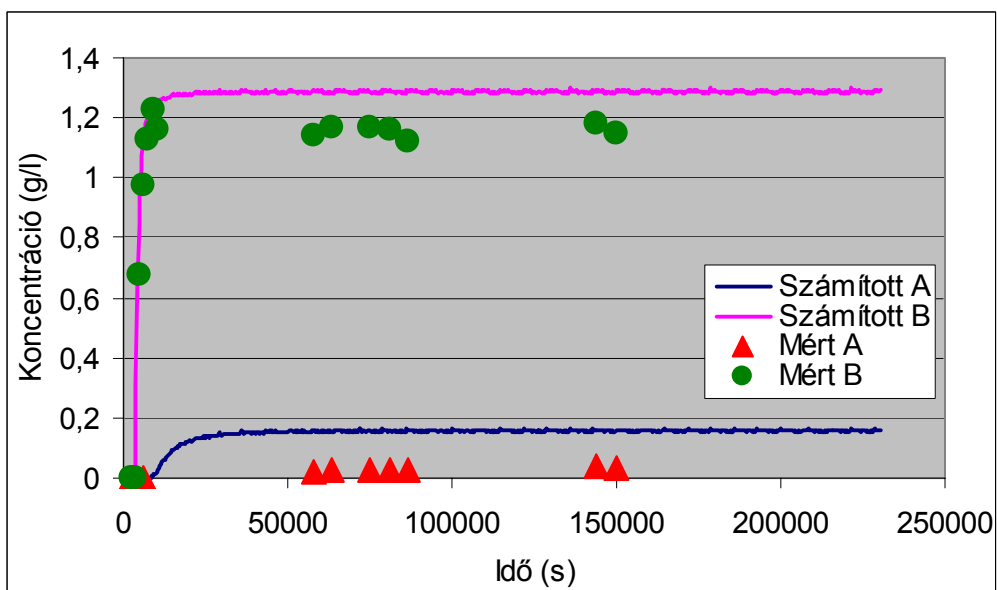
Ezek alapján az SMB-8 kísérlet során az SMB-7 kísérlet paramétereire képest megnöveltem a friss eluens mennyiségét, valamint az extraktum/raffinátum arányt. (Lásd 3. táblázat.) Így a legjobb nyolc oszlopos kísérlethez viszonyítva csak kismértékben megnövekedett fajlagos oldószer-felhasználással tudtam tiszta raffinátumot és kevés „A” komponenst tartalmazó extraktumot előállítani. (12. táblázat, 54.-56. ábra.)

A raffinátum szennyezettségének alakulása az időben logaritmikus skálán ábrázolva a 57. ábrán látható. Az SMB-8 kísérlet hosszú időtartamú szimulációs vizsgálata során a raffinátum „B”komponens tartalma állandó, igen kis koncentráció értéken maradt.



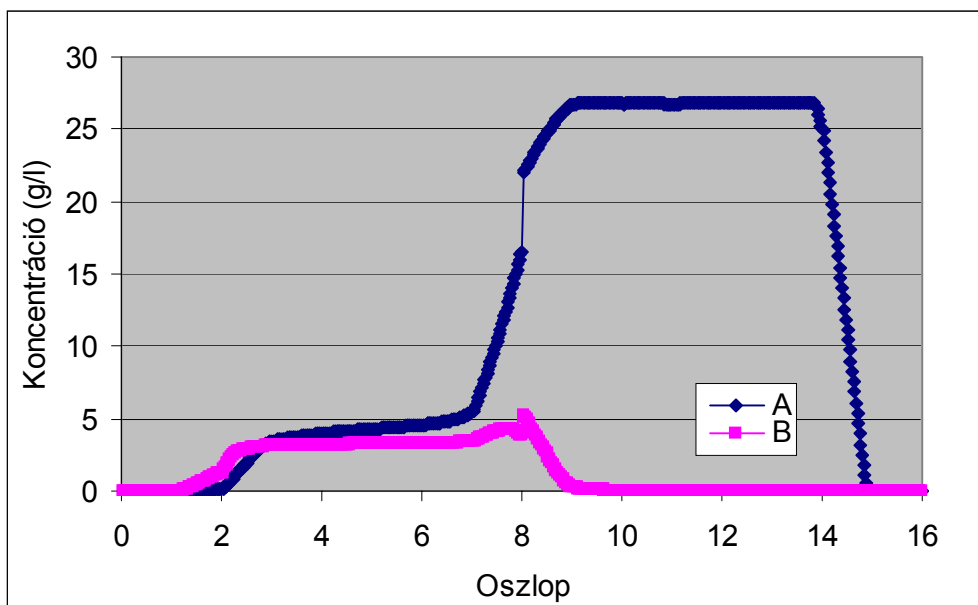
54. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-8 kísérletben



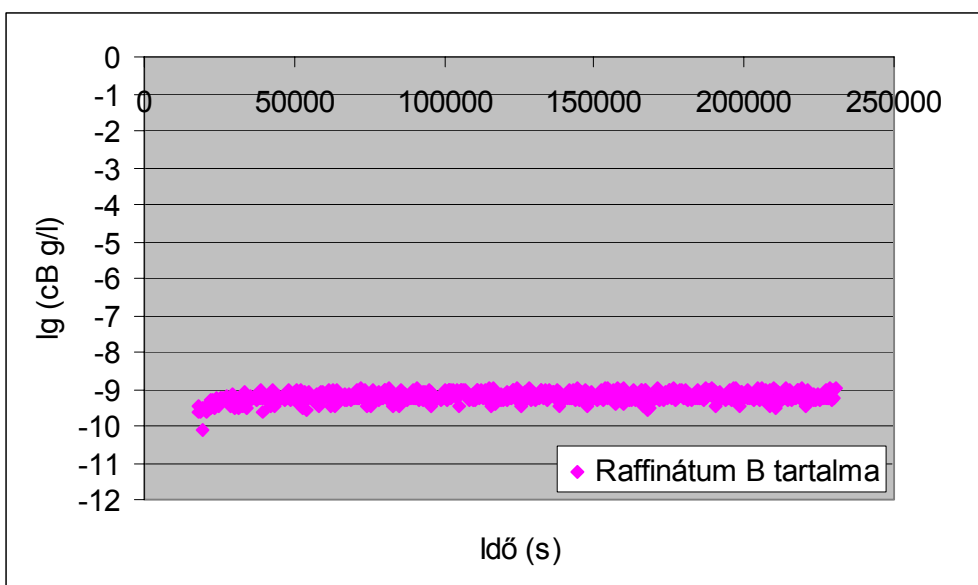
55. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-8 kísérletben



56. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profilok az SMB-8 kísérletben



57. ábra

A raffinátum szennyezésének alakulása az időben az SMB-8 kísérletben logaritmikus skálán ábrázolva

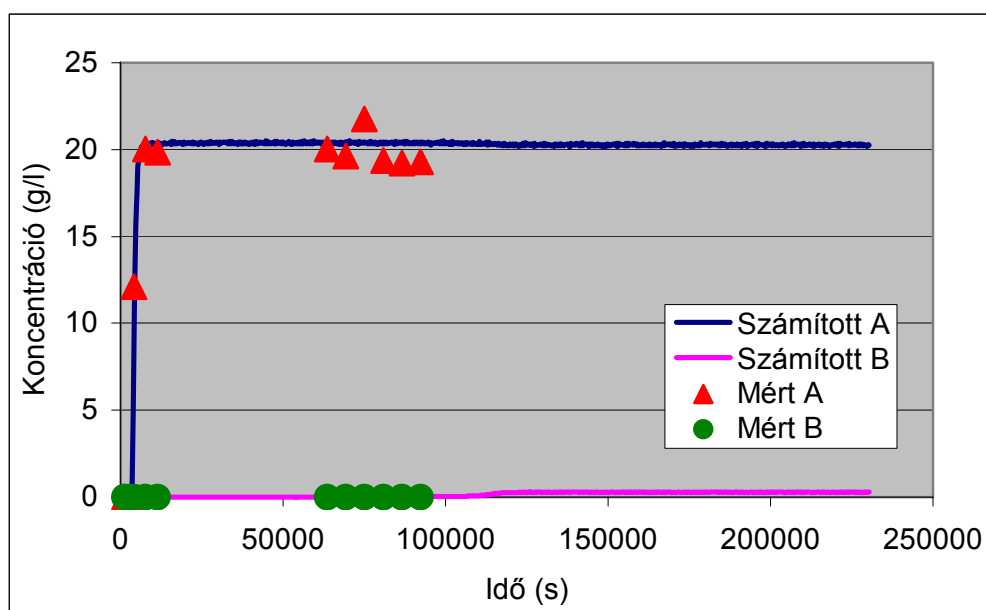
Ezt követően az oszlopok zónánkénti elosztásának további finomításával a fajlagos oldószer-felhasználás csökkentésére törekedtem. Számítógépes szimulációs vizsgálatok alapján ez úgy érhető el, hogy változatlan oldat recirkuláció és rotációs időlépés mellett áttérünk a 3-4-7-2 kapcsolásra. (3. táblázat, SMB-9 kísérlet.) A nagy oszlopszámot a III-as és II-es zónában az indokolja, hogy itt történik a nagy mennyiségű, kevésbé kötődő „A” komponens és a kisebb mennyiségű, de igen jól kötődő „B” komponens szétválasztása. Az I-es zónában pedig azért kell több oszlop, hogy elkerüljük a raffinátum elszennyeződését, mert itt történik az adszorbeálódott „B” komponens kimosása a rendszerből.

Az előzőekben leírtak szerinti kapcsolat esetén valóban csökkenthető a fajlagos oldószer-felhasználás, (12. táblázat SMB-9 kísérlet adata összevetve SMB-8 kísérlet adatával) ugyanakkor (elsősorban a II. zóna jobb működése érdekében) bizonyos fokig növelni kell a raffinátumban elvezetett oldat áram arányát.

A 58.-61. ábra alapján látható azonban, hogy hosszabb szimulációs idő után a raffinátum minősége a fentiek alapján elindított kísérletnél is kedvezőtlenül alakult. Ezért ezt a kísérletet még a termék minőségének romlása előtt leállítottam, ugyanis a méréssel közel egyidejűleg derült fény a lassú tranziens folyamatok problémakörére. Ezen felül, ennél a kísérletnél a jobban kötődő komponens megjelenése a raffinátumban későbbre tolódott, mint az SMB-7 kísérlet esetén.

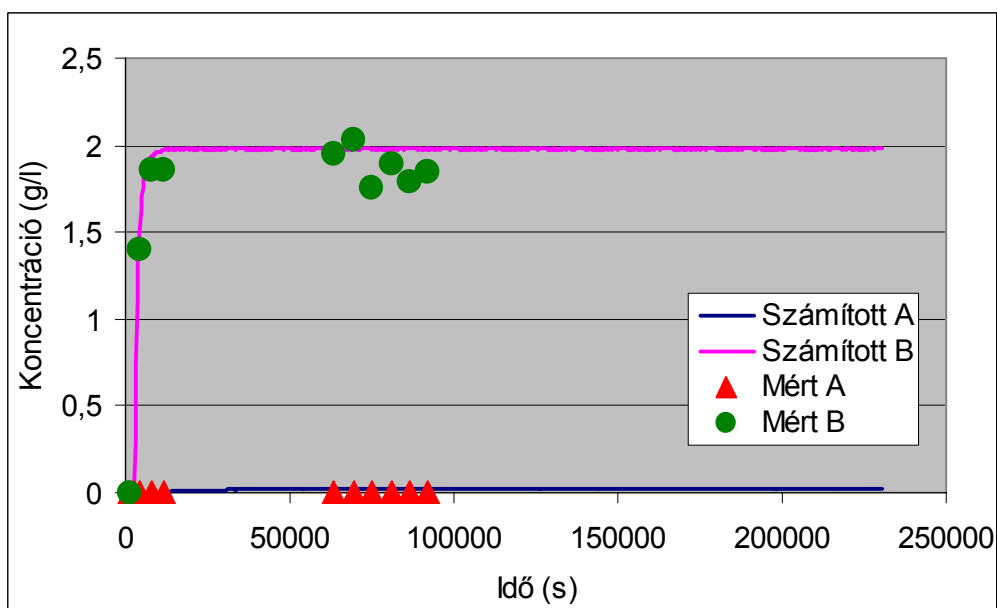
A raffinátum tisztaságának biztosítása érdekében ennél a kapcsolásnál is ugyanolyan módosítást hajtottam végre, mint az SMB-7 kísérletnél, megnöveltem a friss eluens mennyiségét és az extraktum/raffinátum arányt. (3. táblázat SMB-10 kísérlet.)

Ezekkel a változtatásokkal már tiszta raffinátum terméket kaptam, amely a hosszabb távú szimuláció időtartama alatt (230000 s) sem mutatott változást (62.-65. ábra). A fajlagos oldószer-fogyasztás pedig ennél a kísérletnél volt a legkisebb, ha a — végeredményben — rossz minőségű terméket szolgáltató SMB-9 kísérlet eredményét nem vesszük figyelembe. (Lásd 12. táblázat, SMB-10 kísérlet.)



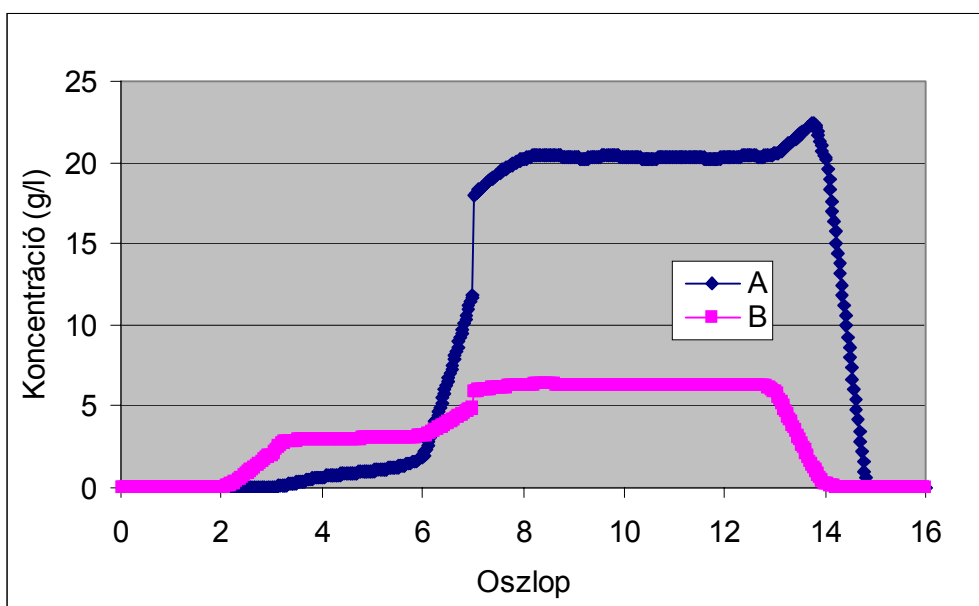
58. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-9 kísérletben



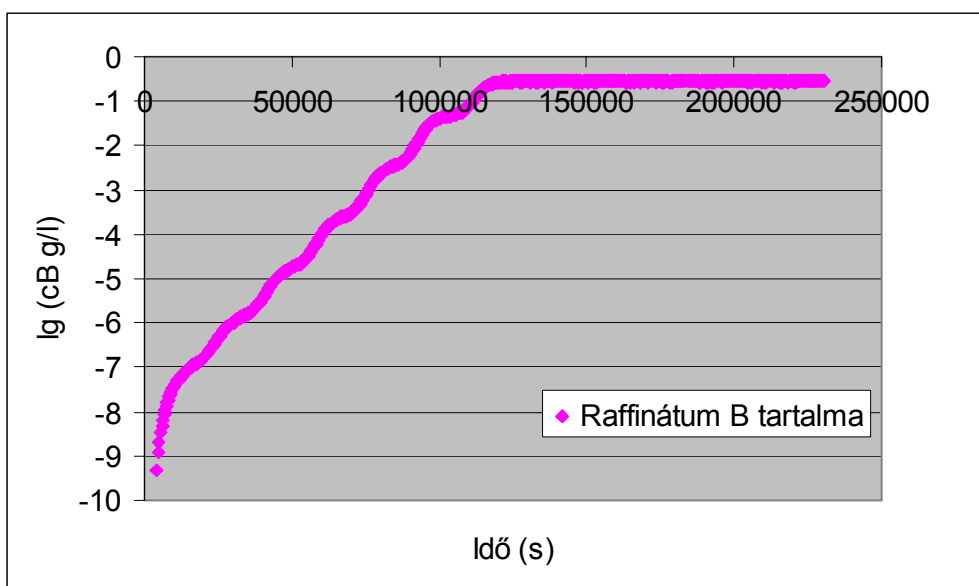
59. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-9 kísérletben



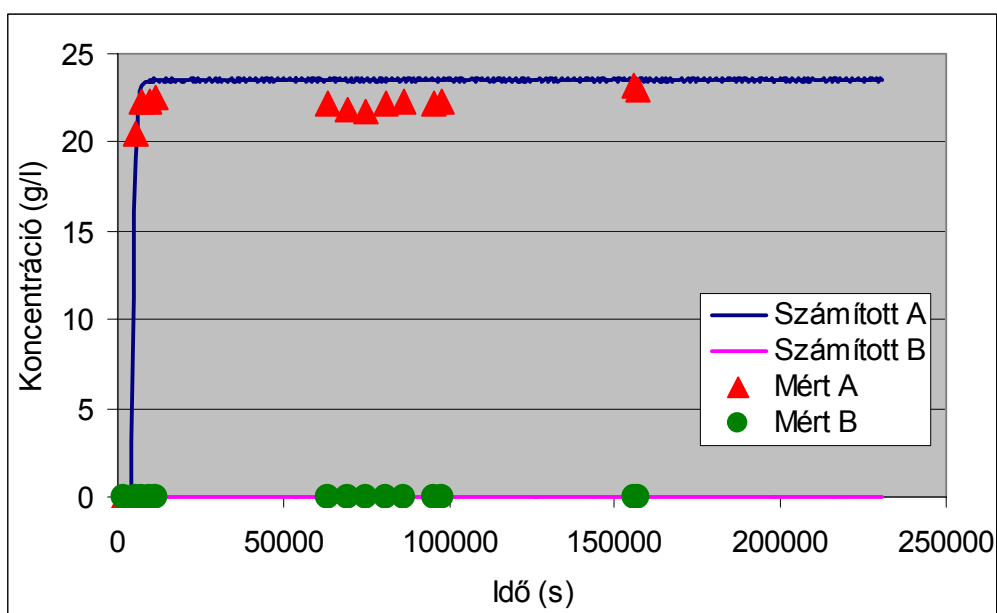
60. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profilok az SMB-9 kísérletben



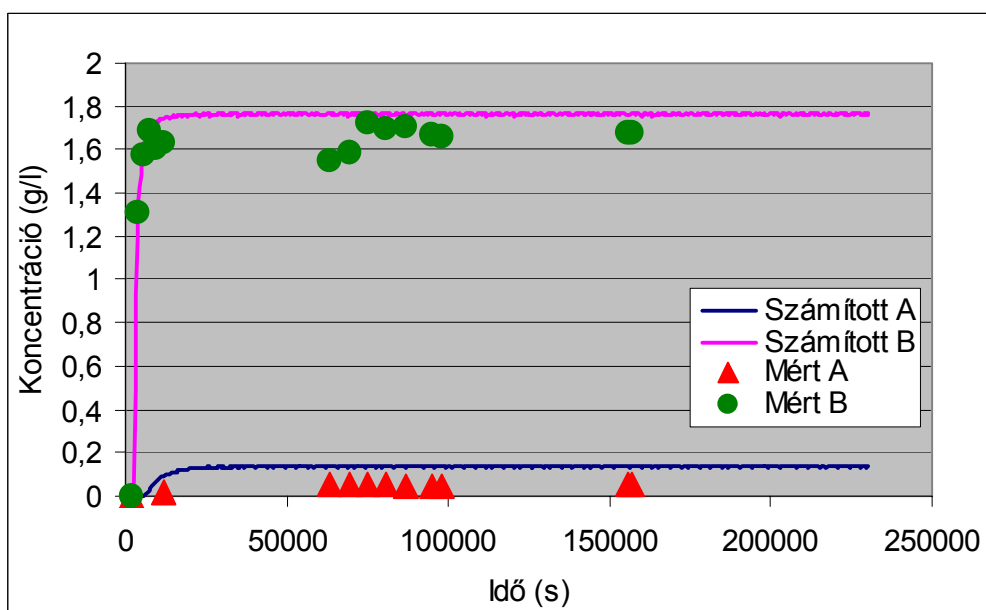
61. ábra

A raffinátum szennyezésének alakulása az időben az SMB-9 kísérletben logaritmikus skálán ábrázolva



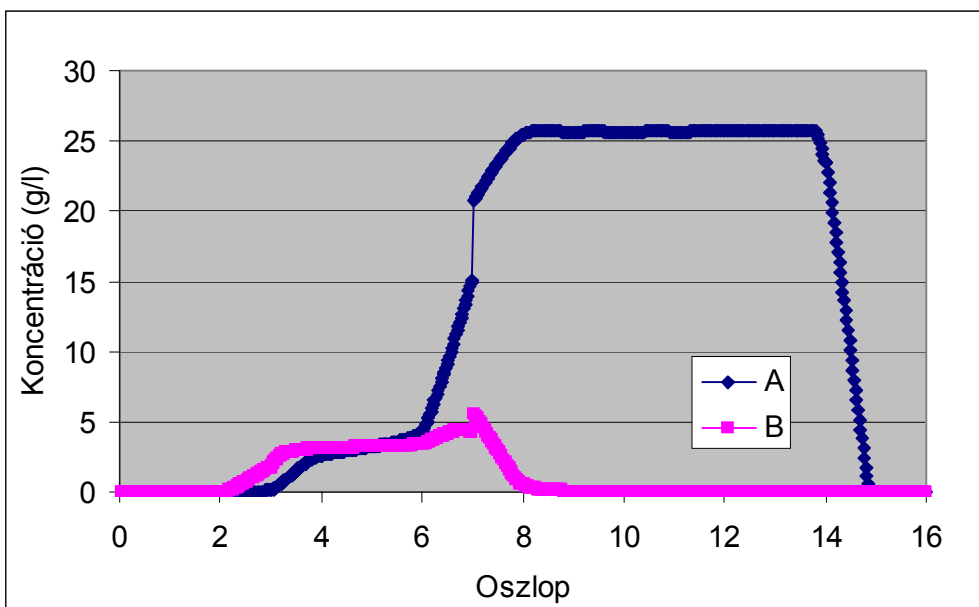
62. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-10 kísérletben



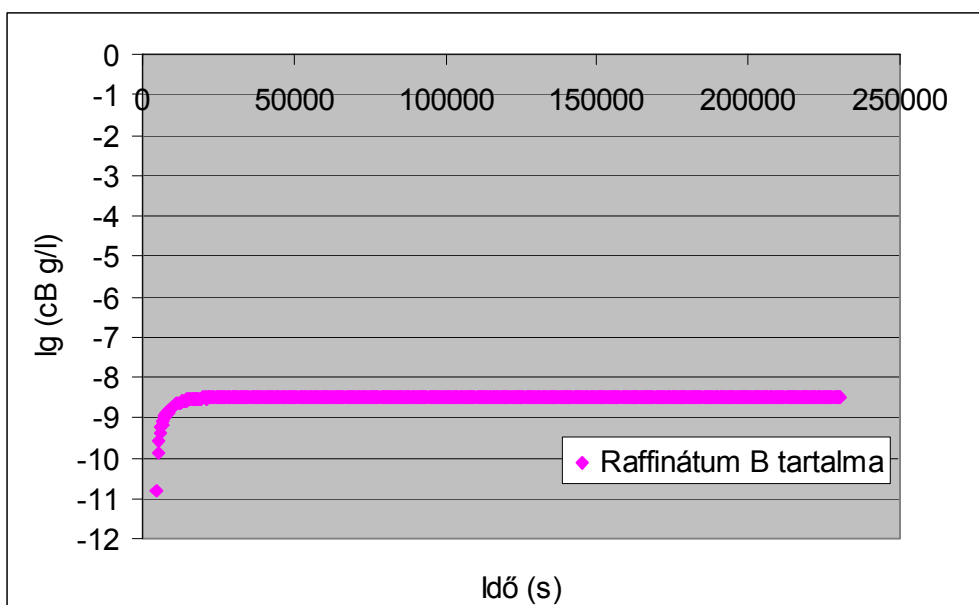
63. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-10 kísérletben



64. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profilok az SMB-10 kísérletben



65. ábra

A raffinátum szennyezésének alakulása az időben az SMB-10 kísérletben logaritmikus skálán ábrázolva

8.4.2 Tizenhat oszlopos, nyitott körös, gradiens SMB kísérlet

Végül megvizsgáltam a nyitott körös megoldást, (3. táblázat SMB-11 kísérlet) amikor nincs folyadék recirkuláció a rendszerben. Ennél a kísérletnél a szétválasztandó „A+B” elegyet tiszta diklór-metánban oldottam fel, és így tápláltam be a készülékbe. Ez az irodalmi rész 5.2 fejezetében ismertetett gradiens SMB eljárásnak felel meg. Ebben a szerencsés esetben ki lehetett használni, hogy a nyers keverék oldhatósága sokkal jobb az oldószer elegy kevésbé poláris komponensében, a diklór-metánban, (oldhatóság $\gg 60\text{g/l}$) mint az aceton:diklór-metán 50:50 v/v% elegyben, amelyben az oldhatósági határérték 50 g/l. Az oszlopok elosztását a zárt körös aszimmetrikus izokratikus tizenhat oszlopos elrendezéshez (3-4-7-2) képest úgy módosítottam, hogy az eredetileg a IV. zónában lévő két oszlopot elosztottam a II. és III. zóna között. Így kaptam a 3-5-8-0 elosztást.

Mivel ebben a kísérletben a szétválasztandó komponenseket tartalmazó oldat és a friss eluens betáplálás oldószer összetétele eltért, ezért a szimulációs modellben az acetont is, mint komponenst vettem figyelembe.

A modell input adatainál ezért meg kellett adni az aceton egyensúlyi adatait diklór-metán oldószerből felvéve. Viszont a komponensek egyensúlyi adatai csak aceton:diklór-metán 50:50 v/v% elegyben megmérve álltak rendelkezésemre. Ennek az volt az oka, hogy tiszta diklór-metánból nem sikerült meghatározni a szteroid komponensek adszorpciós egyensúlyát, a töltethez való igen erős affinitásuk miatt. Egy áttörési görbe felvétele több órát vett igénybe, amiben nem volt benne az oszlop regenerálása, így gyakorlatilag kivitelezhetetlen volt a mérés. A hosszú mérési idő miatt egyéb gyakorlati nehézségek is felléptek, ami a diklór-metán igen nagy illékonyásával függött össze. (A hosszú mérési idő alatt a törésmutató detektor diklór-metánnal feltöltött referencia cellájának kiürülése, valamint a szivattyú melegezése folytán gőzképződés és az ennek következtében fellépő kavitáció.)

A fentebb felsorolt okok miatt a tiszta szteroid komponensek adszorpciós izotermáit diklór-metán oldószerből az alkalmazott szilikagélen számítással határoztam meg. A számítás menete a következő volt:

Az aceton Langmuir típusú izoterma egyenlete diklór-metánból:

$$q_{ac} = \frac{a_{ac} \cdot c_{ac}}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}} = \frac{6,833 \cdot c_{ac}}{1 + 0,032140 \cdot c_{ac}} \left[\frac{\text{g komponens}}{\text{g adszorbens}} \right] \quad (92)$$

Az „A” komponens Langmuir típusú izoterma egyenlete aceton:diklór-metán 50:50 v/v% oldószer elegyből:

$$q_A = \frac{a_{A,elegy} \cdot c_A}{1 + b_{A,elegy} \cdot c_A} = \frac{5,859 \cdot c_A}{1 + 0,029676 \cdot c_A} \left[\frac{\text{g komponens}}{\text{g adszorbens}} \right] \quad (93)$$

A „B” komponens Langmuir típusú izoterma egyenlete aceton:diklór-metán 50:50 v/v% oldószer elegyből:

$$q_B = \frac{a_{B,elegy} \cdot c_B}{1 + b_{B,elegy} \cdot c_B} = \frac{13,300 \cdot c_B}{1 + 0,050386 \cdot c_B} \left[\frac{\text{g komponens}}{\text{g adszorbens}} \right] \quad (94)$$

Ha kompetitív izotermával számolunk az „A” komponensnél, vagyis az acetont is komponensként vesszük figyelembe az aceton:diklór-metán 50:50 v/v%-os elegyből:

$$\begin{aligned} q_A &= \frac{a_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac} + b_A \cdot c_A} = \\ &= \frac{\frac{a_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}}{\frac{1}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}} + \frac{b_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}} + \frac{b_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}} = \frac{\frac{a_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}}{\frac{1 + b_{ac} \cdot c_{ac} + b_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}} = \frac{\frac{a_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}}{1 + \frac{b_A \cdot c_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}} \end{aligned} \quad (95)$$

Ugyanígy a „B” komponensre:

$$q_B = \frac{a_B \cdot c_B}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac} + b_B \cdot c_B} = \frac{\frac{a_B \cdot c_B}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}}{1 + \frac{b_B \cdot c_B}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}}} \quad (96)$$

Feltéve, hogy az aceton és diklór-metán térfogatok additívek:

1000 ml aceton	792 g
<u>1000 ml diklór-metán</u>	<u>1336 g</u>
2000 ml oldószer elegy	792 g acetont tartalmaz.
1000 ml oldószer elegy	396 g acetont tartalmaz.

$$\text{Így} \quad c_{ac} = 396 \text{ g/l} \quad (97)$$

A kompetitív Langmuir egyenletekből [(95)-(97) egyenlet] számíthatók a komponensek Langmuir állandói tiszta diklór-metán oldószerre vonatkoztatva a következőképpen:

$$\frac{a_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}} = a_{A,elegy} = \frac{a_A}{1 + 0,032140 \cdot 396} = 5,859 \left(\frac{\frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}}}{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}}} \right) \quad (99)$$

Ebből

$$a_A = 80,426 \left(\frac{\frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}}}{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}}} \right) \quad (100)$$

$$\frac{b_A}{1 + b_{ac} \cdot c_{ac}} = b_{A,elegy} = \frac{b_A}{1 + 0,032140 \cdot 396} = 0,029676 \left(\frac{l \text{ folyadék}}{g \text{ komponens}} \right) \quad (101)$$

$$b_A = 0,4074 \left(\frac{l \text{ folyadék}}{g \text{ komponens}} \right) \quad (102)$$

A „B” komponensre a fentiekhez hasonlóan végezve a számítást:

$$a_B = 182,600 \left(\frac{\frac{g \text{ komponens}}{g \text{ adszorbens}}}{\frac{g \text{ komponens}}{ml \text{ folyadék}}} \right) \text{ és } b_B = 0,6918 \left(\frac{l \text{ folyadék}}{g \text{ komponens}} \right) \quad (103)$$

A modellbe az acetont mért és a szteroid komponensek fentebb számított Langmuir paramétereit beírva, a számítást elvégezve kapjuk a 66.-67. ábrán látható raffinátum- és extraktumbeli rotációs időlépésre átlagolt termék összetételeket.

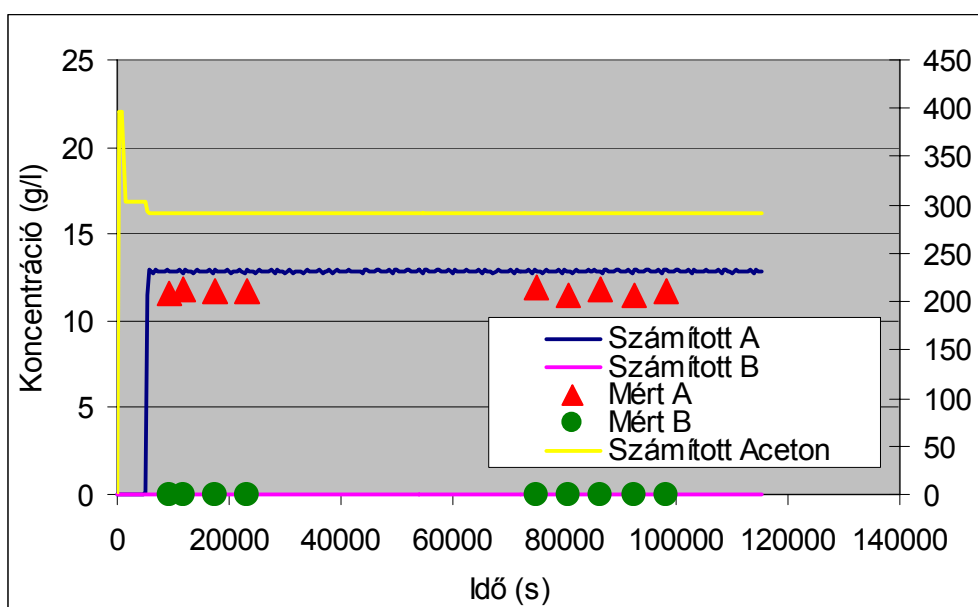
Számítógépes szimuláció alapján vizsgálva az oszlopok hossza mentén kialakult oldatfázisbeli koncentrációprofilokat, látható, ahogy az acetont koncentráció változik az oszlopok hossza mentén. (68. ábra) A betáplálási ponttól jobbra, a III. zónában a friss eluens összetételénél (396 g acetont/l oldószer elegy) kisebb az acetont koncentráció a betáplálással bevitt diklór-metán miatt. Az I. és II. zónában nagyobb, de az oszlopokkal arrébb lépő, acetont nézve „hígabb” oldószer jelenléte befolyásolja az I. és II. zóna oldószer összetételét is. Az I. zóna első két oszlopában áll csak be a 396 g/l acetont koncentráció, ami a friss eluens összetételének felel meg.

A szteroid komponensek esetében a legfőbb koncentráció is 40 g/l alatt van, tehát nem történhet meg az anyag kiválása az oszlopokban. A kisebb acetont koncentráció

miatt amúgy is 50 g/l feletti érték az oldhatósági határ. (Az oldhatóság aceton:diklór-metán 50:50 v/v% elegyben 50 g/l.)

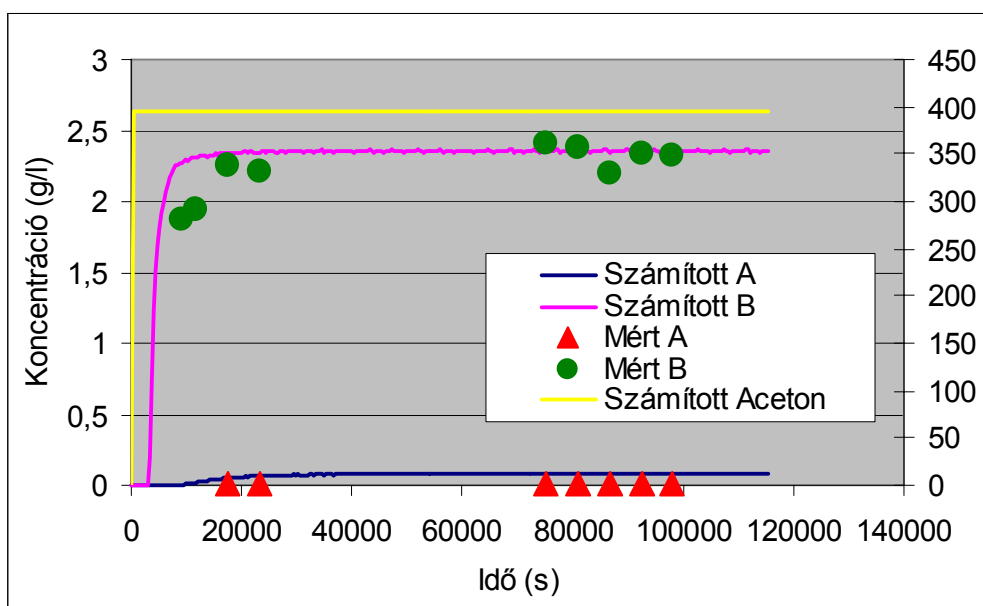
A III. zónában jól látható oldatfázisbeli koncentráció hullámzás az SMB működésének kvázi-stacionárius jellegéből adódik. Minden oszlopléptetésnél adott acetontartalmú oszlopra adagoljuk tiszta diklór-metánból a betáplálást. Ugyanakkor a friss eluens betáplálás révén az I. és II. zónán át a III. zónába acetontartalmú oldószer jut. Az aceton és a komponensek közötti kompetitív adszorpció eredménye a kevésbé kötődő komponens és az aceton frontjának hullámzása az oszlopok hossza mentén.

Izokratikus esetben az acetont nem vettem figyelembe külön komponensként, ezért ott a számításnál ez a jelenség nem figyelhető meg.



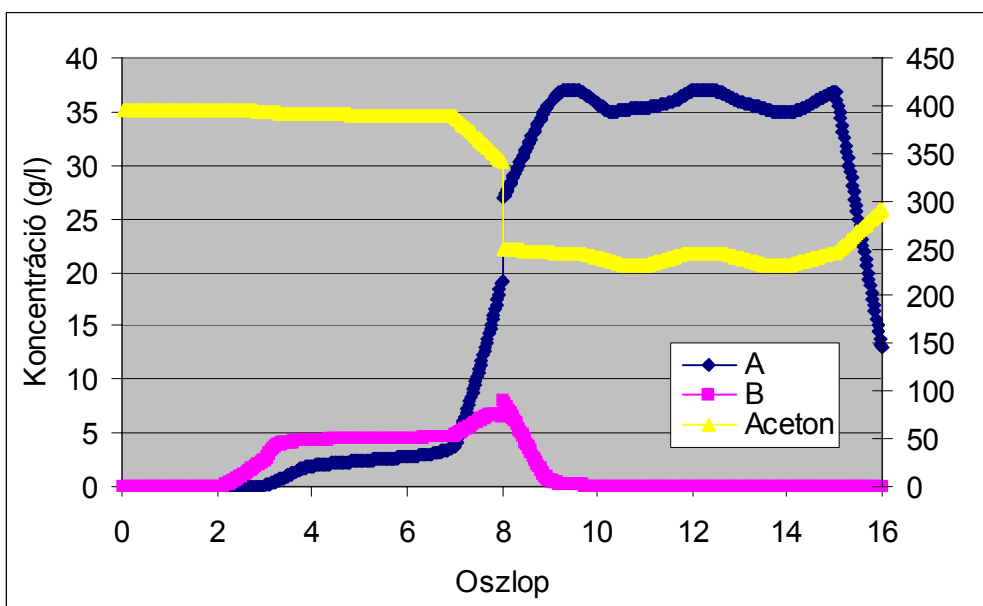
66. ábra

Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-11 kísérletben



67. ábra

Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-11 kísérletben



68. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profilok az SMB-11 kísérletben

A nyitott körös gradiens SMB eljárás előnye abban nyilvánult meg, hogy az izokratikus esetben alkalmazott legtöményebb betápláláshoz (45 g/l összkoncentráció) képest 15 g/l-vel töményebb (60 g/l összkoncentráció) oldat feldolgozása révén a fajlagos paraméterek jelentős javulását értem el. (12. táblázat)

Végeredményben nyitott körös gradiens SMB eljárás alkalmazásával, aszimmetrikus oszlopelosztással sikerült a legkedvezőbb fajlagos paraméterekkel rendelkező elválasztást elérni. A termelékenységet az elúciós technikához képest több mint háromszorosára tudtam növelni, (ez pontosan 236%-os növekmény) a fajlagos oldószer-fogyasztást kevesebb, mint kétharmad részére csökkenteni, (ez pontosan 43% csökkenés) jobb kihozattal és a megfelelő terméktisztaság biztosításával. (12. táblázat)

Az SMB-9 kísérlet esetén volt csak számottevően kedvezőbb a fajlagos oldószer-felhasználás, itt azonban az elvégzett hosszú időtartamú szimulációs vizsgálat alapján megállapítottam, hogy hosszabb idő után leromlik a termék minősége, így ezt a kísérletet még a minőségromlás előtt leállítottam. A számított adatok ezért a még jó minőségű termékre vonatkoznak. (12. táblázat)

Kísérletek	Betáp. A:B (g/l)	Termelékenység mg A/(g töltet perc)	Termelékenység mg A/(kg töltet óra)	Friss eluens fajlagos (ml/mg A)	Fajlagos oldószer-felhasználás (ml/mg A)	Kihozatal A (m/m%)	Tisztaság A (m/m%)
Preparatív HPLC		0,3025	18151	0,3540	0,3540	95,00	>99,90
Izokratikus, 8 oszlopos, 4 zónás, oszlopok felosztása: 2-2-2-2							
SMB-1	4:1	0,1037	6222	1,1151	1,3442	100,00	~100,00
SMB-2	4:1	0,1022	6132	1,1315	1,3978	100,00	~100,00
SMB-3	24:6	0,2995	17970	0,4180	0,5026	100,00	~100,00
SMB-4	36:9	0,7468	44808	0,1994	0,2312	89,70	~100,00
SMB-5	36:9	0,7891	47346	0,2128	0,2429	98,62	~100,00
Izokratikus, 16 oszlopos, 4 zónás							
SMB-7 2-6-6-2	36:9	0,8114	48684	0,2088	0,2376	100,00	97,46
SMB-8 2-6-6-2	36:9	0,7920	47520	0,2177	0,2471	99,31	~100,00
SMB-9 *** 3-4-7-2	36:9	0,8285	49710	0,1425	0,1706	100,00	~100,00
SMB-10 3-4-7-2	36:9	0,8065	48390	0,1618	0,1907	99,25	~100,00
Gradiens, 16 oszlopos, 3 zónás							
SMB-11 3-5-8-0	48:12	1,0175	61050	0,1786	0,2015	99,86	~100,00

12. táblázat

Az elvégzett SMB kísérletek fajlagos adatainak összefoglaló táblázata az elúciós preparatív HPLC-s elválasztás megfelelő adataival

összehasonlítva

Megjegyzés: *** A minőségromlás előtti állapotra számított adatok.

V. ÖSSZEFOGLALÁS

Dolgozatom témája egy, a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. számára ipari jelentőségű, kétkomponensű, nem izomer szteroid nyers keverék szimulált mozgóágyas (SMB) kromatográfiás technikával való elválasztásának kidolgozása és megvalósítása volt. Az anyagkeverék egy szteroid molekula (szubsztrát) biológiai úton történő átalakításából (úgynevezett szteroid biokonverzióból) származott. A konverzió eredményeként keletkezett nyers keverékben a termék:szubsztrát arány 80:20 m/m% volt. Az előzetesen már kiválasztott kromatográfiás fázisrendszerben a kevésbé kötődő komponens a céltermék „A” szteroid volt, a jobban kötődő komponens a szubsztrát molekulaként használt „B” szteroid volt.

A szakirodalmi összefoglalóban áttekintettem az adszorpciós egyensúly főbb modelljeit és a szétválasztani kívánt komponensek oldatból történő adszorpciója esetében használatos izoterma meghatározási módszereket. A preparatív folyadékkromatográfia témakörén belül ismertettem a folyamatos üzemű ellenáramú eljárásokat, különös tekintettel a szimulált mozgóágyas (SMB) eljárásra. Tárgyaltam az ezen technikák alkalmazása során használt folyamattervezési és optimalizációs módszereket.

Kísérleti munkám során a Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékével együttműködve kidolgozott metodika alkalmazásával végeztem el a vizsgált kétkomponensű nem izomer szteroid nyers keverék szimulált mozgóágyas (SMB) kromatográfiás technikával való elválasztásának folyamattervezését, és meghatároztam a közel optimális műveleti paramétereket.

Az elválasztási feladat számítógéppel segített folyamattervezésének elvégzéséhez szükség volt a komponenseknek az adott kromatográfiás fázisrendszerben mért adszorpciós egyensúlyi adataira. Kísérletileg felvett elúciós kromatogramok alapján identifikáltam az SMB oszlopokban a hidrodinamikai és kinetikai paramétereket az alkalmazott szimulációs modell segítségével.

Az első SMB kísérletek paramétereinek megtervezéséhez alkalmaztam Morbidelli háromszög elméletét. A kiindulásnak tekintett, megvalósítható műveleti paraméterekkel, illetve ezek környezetében számítógépes szimulációs vizsgálatokat végeztem.

A számításokhoz a folyamatok generikus, kétrétegű háló modelljének közvetlen számítógépi leképezésén alapuló általános rendeltetésű dinamikus szimulátor preparatív SMB kromatográfiás folyamatok leírására készített speciális adaptációját, az ADCHROM 5.0

programcsomagot használtam fel, amelyet a Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékén fejlesztettek ki.

Vizgáltam az SMB egységben az oszlopszám változtatásának, valamint a zónánkénti oszlopelosztásnak, a betáplálási összkoncentrációnak, ezen felül a többi műveleti paraméternek (rotációs időlépés, folyadék recirkuláció, a betáplálás és a friss eluens térfogatárama, valamint a termék elvételek térfogatáram arányának változtatása) az elválasztásra gyakorolt hatását.

A kísérleti eredményeket összevettem a számítógépes szimulációval kapott eredményekkel. Az első SMB kísérletek alapján megállapítottam, hogy a mért és az alkalmazott szimulációs modellel számított eredmények egyezése igen jó, így a modell jól használható a vizsgált elválasztási feladat folyamattervezésére és a közel optimális üzemeltetési paraméterek meghatározására.

A raffinátumban elvezetett céltermékre meghatároztam a műveletre jellemző fajlagos paramétereket. Az SMB művelettel elért eredményeket összehasonlítottam a cégünknel már működő szakaszos elúciós elválasztás megfelelő adataival.

A nyolcoszlopos kísérletek során 5 g/l-ről 45 g/l-re növeltem a betáplált oldat összkoncentrációját. A legjobbnak ítélt SMB-5 kísérlettel kicsit több mint két és félszeres termelékenység növekedést lehetett elérni, a fajlagos oldószer-fogyasztás körülbelül kétharmad részére csökkent, a kihozatal 3,62%-kal javult a termelő méretű szakaszos elúciós eljárás megfelelő adataival összehasonlítva, a tisztaság pedig a kívánalmaknak megfelelő volt.

A nyolcoszlopos rendszerben nem volt lehetőségem a kapcsolás tetszőleges módosítására. A még szóba jöhető 1-3-3-1 oszlop elrendezés esetén az első és az utolsó zónában csupán egyetlen oszlop alkalmazása viszont nem garantálta volna a jó elválasztást.

A kísérletek további részében nyolcra tizenhatra növeltem a berendezésben az oszlopok számát a műveleti jellemzők további javítása céljából.

Számítógépes szimulációs vizsgálatok alapján úgy döntöttem, hogy 4-4-4-4 oszlopelosztással nincs értelme kísérletet végezni, mert nem lehet a teljesítményt a tizenhat oszlopos rendszerben a nyolc oszlopos rendszerhez képest duplájára növelni. A megfelelő minőségű termékek biztosítása érdekében a betáplálási térfogatáramot és a recirkulációs áramokat csak óvatosan, maximum 60%-kal lehetett növelni a legjobb nyolc oszlopos elválasztáshoz képest. (SMB-5 kísérlet) A vizsgált esetben ugyanis a nehézségek egy részét éppen a két komponens közötti igen nagy szelektivitás okozta, azáltal hogy az ellenáramban a teljesítmény fokozása során „túl messze” kerültek egymástól a komponensek frontjai.

Ennél az elrendezésnél a jó minőségű terméket jó (vagy még elfogadható) kihozattal előállító szimulációk esetében a szélső zónákban lévő oszlopok egy része kihasználatlan maradt.

A továbbiakban ezért az egyes zónák oszlopszámának változtatásában rejlő többlet szabadsági fok hasznosításával folytattam a munkát.

- Áttértem a 2-6-6-2 oszlop elosztásra,
- 0,05 ml/s-ra (tehát a 2-2-2-2 rendszerben elérhető duplájára) növeltem az eredeti összetételű betáplálási áramot,
- Ennek arányában növeltem a recirkulációs áramokat,
- Arányosan növeltem a friss eluens mennyiségét, de a biztosan tiszta extraktum biztosítására törekedve a többletet elosztottam az extraktum és a raffinátum elvezetése között (SMB-7 kísérlet).

A fenti paraméterekkel elvégzett kísérlet esetében azonban 16 teljes ciklus után a jobban kötődő „B” komponens a megengedettnél nagyobb mennyiségben jelent meg szennyeződésként a raffinátumban, miközben az extraktum tiszta maradt.

A hosszabb időtartamú szimuláció elemzése alapján megállapítottam, hogy a raffinátum elszennyeződése egy nagyon lassú tranziens folyamat eredménye, ami a hosszabb időtartamú szimuláció alapos elemzésével elkerülhető. A szennyeződés több eluens felhasználásával és nagyobb extraktum/raffinátum elvételi arány alkalmazásával kiküszöbölhető.

Ezek alapján az SMB-8 kísérlet során az SMB-7 kísérlet paramétereire képest megnöveltem a friss eluens mennyiségét, valamint az extraktum/raffinátum arányt. Így a legjobb nyolc oszlopos kísérlethez viszonyítva csak kismértékben megnövekedett fajlagos oldószer-felhasználással tudtam tiszta raffinátumot és kevés „A” komponenst tartalmazó extraktumot előállítani.

Ezt követően az oszlopok zónánkénti elosztásának további finomításával a fajlagos oldószer-felhasználás csökkentése céljából folytattam munkámat. Számítógépes szimulációs vizsgálatok alapján változatlan oldat recirkuláció és rotációs időlépés mellett áttértem a 3-4-7-2 oszlopkapcsolásra. (SMB-9 kísérlet)

A nagy oszlopszámot a III-as és II-es zónában az indokolta, hogy itt történik a nagy mennyiségű, kevésbé kötődő „A” komponens és a kisebb mennyiségű, de igen jól kötődő „B” komponens szétválasztása. Az I-es zónában pedig azért kellett több oszlop, hogy elkerüljem a

raffinátum elszennyeződését, mert itt történt az adszorbeálódott „B” komponens kimosása a rendszerből.

Az előzőekben leírtak szerinti kapcsolás esetén csökkenthető volt a fajlagos oldószer-felhasználás, (0,25 ml/mg „A”-ról 0,17 ml/mg „A”-ra) ugyanakkor (elsősorban a II. zóna jobb működése érdekében) bizonyos fokig növelni kellett a raffinátumban elvezetett oldat áram arányát. (Az SMB-8 kísérletnél az extraktum/raffinátum térfogatáram arány 5, míg az SMB-9 kísérletnél ugyanez 2,4.)

Azonban hosszabb szimulációs idő után a raffinátum minősége a fentiek alapján elindított kísérletnél is kedvezőtlenül alakult. Ezért ezt a kísérletet még a termék minőségének romlása előtt leállítottam, ugyanis a méréssel közel egyidejűleg derült fény a lassú tranziens folyamatok problémakörére. A raffinátum tisztaságának biztosítása érdekében ennél a kapcsolásnál is ugyanolyan módosítást hajtottam végre, mint az SMB-7 kísérletnél, megnőveltem a friss eluens mennyiségét és az extraktum/raffinátum arányt. (SMB-10 kísérlet)

Ezekkel a változtatásokkal már tiszta raffinátum terméket kaptam, amely a hosszabb távú szimuláció időtartama alatt (230000 s) sem mutatott változást, és a fajlagos oldószer-fogyasztás értéke is csökkent az SMB-8 kísérlethez képest 0,25 ml/mg „A”-ról 0,19 ml/mg „A”-ra.

Az SMB-7 és SMB-9 kísérlet során tapasztaltak felhívták a figyelmemet arra, hogy az elválasztás romlása igen hosszú idő alatt is bekövetkezhet. Segítséget nyújt a folyamattervezésnél, ha logaritmikus skálán ábrázoljuk a termékek szennyezés profiljának időbeli alakulását. Az SMB-7 kísérlet során például a raffinátum szennyezés tartalma már a korai stádiumban is mintegy három ciklusszám periodicitással ismétlődő lépcsős függvény szerint változott (növekedett). Mindez azt jelenti, hogy a később bekövetkező, analitikailag is kimutatható szennyezés megjelenése előtt a szimulációban megjelenő, még nem mérhető koncentráció értékek már előrevetítik a lehetséges szennyeződést. Ugyanakkor, a mindenkor paraméterektől függően, más esetben hasonló jelenség még lassabban is kialakulhat, (ahogy megtörtént az SMB-9 kísérletnél is) így a nagyon hosszú, precíz szimuláció sem nyújt teljes garanciát, hacsak nem elemezzük részletesen a látszólag jelentéktelen kis értékek alakulását. (Meg szeretném jegyezni, hogy az én kísérleteim maximálisan négy napra voltak tervezhetők gyakorlati okok miatt, így ennél hosszabb időtartamú szimulációk nem készültek.)

Végül megvizsgáltam a nyitott körös gradiens eljárást, (SMB-11 kísérlet) amelyben a szétválasztandó „A+B” elegyet tiszta diklór-metánban oldottam fel, és így tápláltam be a készülékbe. Ebben a szerencsés esetben ki lehetett használni, hogy a nyers keverék

oldhatósága sokkal jobb az oldószer elegy kevésbé poláris komponensében, a diklór-metánban, (oldhatóság $\gg 60\text{ g/l}$) mint az aceton:diklór-metán 50:50 v/v% elegyben, amelyben az oldhatósági határérték 50 g/l . Az oszlopok elosztását a zárt körös aszimmetrikus izokratikus tizenhat oszlopos elrendezéshez (3-4-7-2) képest úgy módosítottam, hogy az eredetileg a IV. zónában lévő két oszlopot elosztottam a II. és III. zóna között. Így kaptam a 3-5-8-0 elosztást.

A nyitott körös gradiens SMB eljárás előnye abban nyilvánult meg, hogy az izokratikus esetben alkalmazott legtöményebb betápláláshoz (45 g/l összkoncentráció) képest 15 g/l -vel töményebb (60 g/l összkoncentráció) oldat feldolgozása révén a fajlagos paraméterek jelentős javulását értem el.

Végeredményben a nyitott körös gradiens SMB eljárás alkalmazásával, aszimmetrikus oszlopelosztással sikerült a legkedvezőbb fajlagos paraméterekkel rendelkező elválasztást elérni. A termelékenységet az elúciós technikához képest több mint háromszorosára tudtam növelni, (ez pontosan 236%-os növekmény) a fajlagos oldószer-fogyasztást pedig kevesebb, mint kétharmad részére csökkenteni, (ez pontosan 43% csökkenés) jobb kihozattal ($99,86\text{ m/m\%}$) és a megfelelő terméktisztaság ($\sim 100\text{ m/m\%}$) biztosításával.

VI. TÉZISPONTOK

1. A gyógyszeripari alkalmazások körében Magyarországon elsőként készítettem szisztematikusan egymásra épülő kísérletsorozatot tizenhat oszlop alkalmazásáig bővíthető szimulált mozgóágyas (SMB) kromatográfiás készüléken. A méréseket egy olyan kétkomponensű, nem izomer szteroid nyers keverék esetében végeztem el, ahol a komponensek aránya „A:B” 80:20 m/m% volt.

2. A Kaposvári Egyetem Informatika Tanszékével együttműködve kidolgozott, összetett metodika alkalmazásával — amely részben az SMB modelljéhez szükséges alapadatok kísérleti meghatározásából, részben szakértői szabályok alkalmazásából és új modellezési stratégián alapuló, részletes számítógépes szimulációs vizsgálatokból áll — elvégeztem a vizsgált komponensek szimulált mozgóágyas (SMB) kromatográfiás elválasztásának folyamattervezését, és meghatároztam a közel optimális folyamatparamétereket.

Az első SMB kísérletek alapján megállapítottam, hogy a mért és az alkalmazott szimulációs modellel számított eredmények egyezése igen jó, így a modell jól használható az adott feladat megoldásához.

3. A számítógépes szimulációs vizsgálatok eredményei alapján kiválasztott kísérletek során — a műveleti jellemzők fokozatos javítását szem előtt tartva — meghatároztam izokratikus, zárt körös rendszerben a leghatékonyabb oszlopkonfigurációt.

Az adott kromatográfiás rendszerben az adott anyagpárra a komponensek közötti nagy szelektivitás, a „B” komponens viszonylag nagy töltethez való affinitása és az „A” komponens nagy aránya miatt izokratikus zárt körös esetben a 3-4-7-2 oszlopelosztás eredményezte a legkedvezőbb műveleti jellemzőkkel rendelkező (nagy termelékenység, kis fajlagos oldószer-felhasználás, nagy kihozatal) és jó minőségű terméket szolgáltató elválasztást.

4. Megállapítottam, hogy bizonyos paraméter együtteseknél létezik a „lassú tranziens” jelensége, ami miatt a termék minőségének romlása hosszabb idő után is bekövetkezhet, tehát nem áll be a kvázi-stacionárius állapot. A szennyezés mennyiségének időbeli változása (növekedése) periódikus viselkedést mutatott a vizsgált két esetben. A periódusos növekedés

és a ciklusidő között kapcsolatot tudtam kimutatni. A mérhető mennyiségű szennyezés időbeli megjelenése a termékben függött az oszlopkonfigurációtól. A 3-4-7-2 oszlopkonfigurációnál később következett be a minőségromlás, mint a 2-6-6-2 oszlopkonfigurációnál. Az előbbieken felsoroltak miatt a következő általános érvényű tanulságokat vontam le:

- A kísérletek megvalósítása előtt hosszú időtartamú szimulációval kell vizsgálni a termék szennyezés profiljának időbeli alakulását.
- A számítások során nem szabad elhanyagolni a látszólag jelentéktelennek tűnő kis koncentráció értékeket sem.

5. Kihasnálva azt a kedvező esetet, hogy az acetón:diklór-metán 50:50 v/v% eluens elegy kevésbé poláris oldószer komponensében, a diklór-metánban a szteroid nyerskeverék oldhatósága jóval nagyobb, mint magában az eluensben, gradiens nyitott körös eljárást javasoltam 3-5-8-0 oszlopelosztással, az elválasztás fajlagos adatainak további javítására. Ezzel a megoldással a termelékenységet az elúciós technikához képest több mint háromszorosára tudtam növelni, a fajlagos oldószer-fogyasztást pedig kevesebb, mint kétharmad részére csökkenteni, jobb kihozattal és a megfelelő terméktisztaság biztosításával.

VII. THESES

1. Firstly in the Hungarian pharmaceutical industry a systematically designed series of experiments on a sixteen-column simulated moving bed (SMB) unit was executed and studied. The task under investigation was the simulated moving bed chromatographic separation of a two-component non-isomer steroid crude mixture. The composition of the compounds in the mixture was “A:B” 80:20 m/m%.

2. A design methodology was elaborated in cooperation with the Department of Informatics, University of Kaposvár, for the determination of the suboptimum process parameters. The applied method combined (i) the laboratory measurements of the fundamental data (adsorption equilibrium, mass transfer kinetics and hydrodynamic properties of the columns), used in the detailed model of the SMB unit; (ii) simplified model based relationships (Morbidelli's triangle theory) for the estimation of the first feasible process; and (iii) sophisticated dynamic simulations with the developed new design strategy.

The experimental data were compared to the results of computer simulation and good agreement was found. In consequence, the simulation model proved to be applicable for the actual process design.

3. Based on computer simulation results, SMB runs were executed in order to improve the performance parameters of the separation. The most effective column configuration was determined in isocratic, closed-loop system.

Because of the high selectivity of the studied compounds, the relatively high affinity of the “B” compound to the packing and the high amount of “A” compound in the given two-component crude mixture, the best separation performance (high productivity, low specific solvent consumption, high recovery and good product quality) was reached with 3-4-7-2 column configuration in case of isocratic, closed-loop SMB process.

4. The phenomenon of “slow transient processes” was observed at some sets of process parameters. In these cases there was no quasi steady-state in the system, and the quality of the product was changed in a long time horizon. The growing impurity in the product was periodical. This periodicity was a function of cycle time. The appearance of the analytically detectable amount of impurity was altered with the column configuration. In case of 3-4-7-2 configuration, the “B” compound could be detected in the raffinate after longer time, than in case of 2-6-6-2 configuration. Because of these observations, the following conclusions were made:

- Long-term simulation investigations have to be performed before carrying out SMB runs, to investigate the existence of stable quasi steady-state of the system.
- The very small, non-measurable concentration values in computer simulation studies must not be neglected.

5. Utilizing the higher solubility of the crude mixture in methylene-chloride (the less polar solvent component of the eluent) than in acetone:methylene-chloride 50:50 v/v% eluent mixture, gradient open-looped SMB process with 3-5-8-0 column configuration was suggested to improve further the performance of the separation. The productivity was more than threefold, the specific solvent consumption was less than two-thirds of the batch elution chromatographic process. The recovery was very high and the purity of the product met the requirements.

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

1. Szepeszy L (1983) Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia elmélete és gyakorlata, Budapesti Műszaki Egyetem Mérnöki Továbbképző Intézet, Budapest, ISBN 963 431 406 6
2. Szepeszy L, Békássy S (1992) Magyar Kémikusok Lapja XLVII (2): 45-52
3. Jacobson J, Frenz J, Horváth Cs (1984) J of Chromatography 316: 53-68
4. Jacobson J M, Frenz J H, Horváth Cs (1987) Ind Eng Chem Res 26: 43-50
5. Katti A M, Diack M, Zoubair El Fallah M, Golshan-Shirazi S, Jacobson S C, Seidel-Morgenstern A, Guiochon G (1992) Acc Chem Res 25: 366-374
6. Rouquerol F, Rouquerol J, Sing K (1999) Adsorption by Powders and Porous Solids Principles, Methodology and Applications, Academic Press, London, ISBN 0-12-598920-2
7. Gritti F, Guiochon G (2005) J of Chromatography A 1098: 82-94
8. Jacobson S, Golshan-Shirazi S, Katti A M, Czok M, Ma Z, Guiochon G (1989) J of Chromatography 484: 103-124
9. Gritti F, Guiochon G (2005) J of Chromatography A 1097: 98-115
10. Ravald L, Fornstedt T (2001) J of Chromatography A 908: 111-130
11. Gritti F, Guiochon G (2004) J of Chromatography A 1043: 159-170
12. Nicoud R M, Seidel-Morgenstern A (1996) Isolation & Purification 2: 165-200
13. Zhu J, Katti A M, Guiochon G (1991) J of Chromatography 552: 71-89
14. Jacobson J M, Frenz J (1990) J of Chromatography 499: 5-19
15. Amanullah M, Mazzotti M (2006) J of Chromatography A 1107: 36-45
16. Jandera P, Bunčková S, Míhlbachler K, Guiochon G, Bačková V, Planeta J (2001) J of Chromatography A 925: 19-29
17. Zhang L, Selker J, Qu A, Velayudhan A (2001) J of Chromatography A 934: 13-29
18. Golshan-Shirazi S, Zoubair El Fallah M, Guiochon G (1991) J of Chromatography 541: 195-206
19. Lin B, Ma Z, Golshan-Shirazi S, Guiochon G (1989) J of Chromatography 475: 1-11
20. Erdey-Grúz T (1972) A fizikai kémia alapjai, Műszaki Könyvkiadó, Budapest
21. James E A, Do D D (1991) J of Chromatography 542: 19-28
22. Guiochon G, Golshan Shirazi S, Katti A M (1994) Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography, Academic Press, London

23. Miyabe K, Khattabi S, Cherrak D E, Guiochon G (2000) J of Chromatography A 872: 1-21
24. Gritti F, Felinger A, Guiochon G (2004) Chromatographia Supplement 60: 3-12
25. Heuer C, Küsters E, Plattner T, Seidel-Morgenstern A (1998) J of Chromatography A 827: 175-191
26. Ma Z, Guiochon G (1992) J of Chromatography 603: 13-25
27. Lisec O, Hugo P, Seidel-Morgenstern A (2001) J of Chromatography A 908: 19-34
28. Kaspereit M, Jandera P, Škavrada M, Seidel-Morgenstern A (2002) J of Chromatography A 944: 249-262
29. Arnell R, Forssén P, Fornstedt T (2005) J of Chromatography A 1099: 167-174
30. Gritti F, Gotmar G, Stanley B J, Guiochon G (2003) J of Chromatography A 988: 185-203
31. Guiochon G (2005) J of Chromatography A 1079: 7-23
32. Gao W, Engell S (2005) Computers and Chemical Engineering 29: 2242-2255
33. Katti A M, Jagland P (1998) Analusis Magazine 26 (7): 38-46
34. Colin H (1998) Analusis Magazine 26 (7): 15-17
35. Seidel-Morgenstern A (1998) Analusis Magazine 26 (7): 46-55
36. Temesvári-Takács K, Aranyi A, Csukás B, Balogh S (1998) Computer Assisted Design of Industrial Scale Chromatographic Separations, Proceedings of SPICA 98 International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques, Strasbourg-France 23-25 September 1998
37. Szánya T, Hanák L, Argyelán J, Miron M, Marton Gy (1998) Mathematical Modelling of Displacement Chromatography, Proceedings of SPICA 98 International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques, Strasbourg-France 23-25 September 1998
38. Szánya T, Hanák L (2001) Szimulált mozgóréteges folyadékkromatográfia „Finomkémiai műveletek II.” szakmérnöki jegyzet, Vegyipari Műveleti Tanszék, Veszprémi Egyetem, Veszprém
39. Himbert F, Pennanec R, Guillaumet G, Lafosse M (2004) Chromatographia 60: 269-274
40. Yang X, Liu K, Xie M (1998) J of Chromatography A 813: 201-204
41. Zhang X, Geoffroy P, Miesch M, Julien-David D, Raul F, Aoudé-Werner D, Marchioni E (2005) Steroids 70: 886-895
42. Heitmann D, Ziehr H, Müthing J (1998) J of Chromatography B 710: 1-8

43. Golshan-Shirazi S, Guiochon G (1988) *Anal. Chemistry* 60: 2634-2641
44. Wang X, Ching C B (2004) *J of Chromatography A* 1035: 167-176
45. Szepeszy L, Békássy S (1996) *Magyar Kémikusok Lapja* 51 (6): 239-246
46. Wolfgang J, Prior A (1998) Preparative Continuous Annular Chromatography (P-CAC) as a Continuous Downstream Process for Biotechnology, Proceedings of SPICA 98 International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques, Strasbourg-France 23-25 September 1998
47. Nicoud R-M (1999) *Pharm Tech Europe* 11 (3): 36-44
48. Broughton D R (1961) U.S. patent 2,985,589
49. Nicoud R-M, Majors R E (2000) *LCGC* 18 (7): 680-687
50. Khattabi S, Cherrak D E, Mhlbachler K, Guiochon G (2000) *J of Chromatography A* 893: 307-319
51. Temesvári K, Aranyi A, Balogh S, Bánkúti Gy, Csukás B (2004) *Acta Agraria Kaposváriensis* 8 (3): 117-133
52. Temesvári K, Aranyi A, Csukás B, Balogh S (2004) *Chromatographia Supplement* 60: 189-199
53. Nicoud R-M (1999) *Pharm Tech Europe* 11 (4): 28-34
54. Maier N M, Franco P, Lindner W (2001) *J of Chromatography A* 906: 3-33
55. Meyring M, Chankvetadze B, Blaschke G (2000) *J of Chromatography A* 876: 157-167
56. Francotte E R (2001) *J of Chromatography A* 906: 379-397
57. Rodrigues A E, Lu Z P, Loureiro J M, Pais L S (1995) *Journal of Chromatography A* 702: 223-231
58. Juza M, Mazzotti M, Morbidelli M (2000) *TIBTECH* 18: 108-118
59. Nagamatsu S, Murazumi K, Matsumoto H, Makino S (1996) Optical resolution of a pharmaceutical intermediate by simulated moving bed chromatography, Proceedings of the ChiralEurope '96 Symposium (Strasbourg, October 1996). Spring Innovations Ltd: Stockport, UK, 97-101
60. Francotte E, Richert P, Mazzotti M, Morbidelli M (1998) *J of Chromatography A* 796: 239-248
61. Santos M A G, Veredas V, Silva Jr I J, Correia C R D, Furlan L T, Santana C C (2004) *Brazilian Journal of Chemical Engineering* 21 (1): 127-136
62. Grill C M, Miller L, Yan T Q (2004) *J of Chromatography A* 1026: 101-108
63. Lee H-J, Xie Y, Koo Y-M, Wang N-H L (2004) *Biotechnol Prog* 20: 179-192

64. Schramm H, Kienle A, Kaspereit M, Seidel-Morgenstern A (2003) *Chem Eng Sci* 58 (23-24): 5217-5227
65. Mazzotti M, Storti G, Morbidelli M (1997) *J of Chromatography A* 769: 3-24
66. Gentilini A, Migliorini C, Mazzotti M, Morbidelli M (1998) *J of Chromatography A* 805: 37-44
67. Migliorini C, Mazzotti M, Morbidelli M (1998) *J of Chromatography A* 827: 161-173
68. Nagy M, Molnár Z, Szánya T, Hanák L, Argyelán J, Ravasz B, Turza G, Aranyi A, Temesvári K (2005) *Magyar Kémiai Folyóirat* 111 (2): 88-91
69. Csukás B, Pózna E (1996) *Hungarian J of Ind Chem* 24(1): 69-80
70. Csukás B, Balogh S, Kováts S, Aranyi A, Kocsis Z, Bartha L (1999) *Comput Chem Eng Supplement* (23): 569-572
71. Csukás B (2001-2007) Megmaradási és információs folyamat modellek közvetlen számítógépi leképezése, Akadémiai Doktori Értekezés, Kézirat
72. Csukas B, Balogh S (1998) *Computers in Industry* 36: 181-197
73. Csukas B, Balogh S, Bankuti G (2005) *Generic Bi-Layered Net Programming: General Software for the Simulation of Hybrid Processes*. In: *Artificial intelligence applications and innovations : IFIP TC12 WG12.5--Second IFIP Conference on Artificial Intelligence Applications and Innovations (AIAI2005)*, Beijing, China, Li D and Wang B eds. Springer, New York, 701-710
74. Csukas B (2000) *Conservation, Information, Evolution – Foundations of Process Engineering Science*, Somogyi F ed. *Environmental Science'2000*, Veszprémi Egyetemi Kiadó, Veszprém, 55-86 (in Hungarian)
75. Temesvári K, Aranyi A, Balogh S, Bánkuti Gy, Csukás B (2006) *Acta Agraria Kaposváriensis* (megjelenés alatt)
76. Nadler G, Dartois C, Eggleston D S, Haltiwanger R C, Martin M (1998) *Tetrahedron: Asymmetry* 9: 4267-4273
77. Grill C M (1998) *J of Chromatography A* 796: 101-113
78. Verzele M, Dewaele C (1986) *Preparative high performance liquid chromatography „A practical guideline”*, „Drukkerij De Muyter”, B-9800 Deinze, Belgium pp. 124-125
79. Subramanian G (ed) (1995) *Process scale liquid chromatography*, Weinheim, Federal Republic of Germany, ISBN 3-527-28672-1, pp. 77-78
80. Schulte M, Strube J (2001) *J of Chromatography A* 906: 399-416
81. Ludemann-Hombourger O, Pigorini G, Nicoud R M, Ross D S, Terfloth G (2002) *J of Chromatography A* 947: 59-68

82. Toumi A, Engell S, Ludemann-Hombourger O, Nicoud R M, Bailly M (2003) J of Chromatography A 1006: 15-31
83. Abel S, Mazzotti M, Morbidelli M (2002) J of Chromatography A 944: 23-39
84. Abel S, Mazzotti M, Morbidelli M (2004) J of Chromatography A 1026: 47-55
85. Zang Y, Wankat P C (2002) Ind Eng Chem Res 41 (10): 2504-2511
86. Kloppenburg E, Gilles E D (1999) Chem Eng Technol 22 (10): 813-817
87. Zhang Z, Mazzotti M, Morbidelli M (2003) J of Chromatography A 1006: 87-99
88. Zhang Y, Hidajat K, Ray A K (2004) Biochemical Engineering Journal 21 (2): 111-121
89. Ströhlein G, Mazzotti M, Morbidelli M (2005) Chem Eng Sci 60: 1525-1533
90. Amanullah M, Mazzotti M (2006) J of Chromatography A 1107: 36-45

IX. FÜGGELÉK



F-1. ábra

KNAUER CSEP 9116 SMB egység



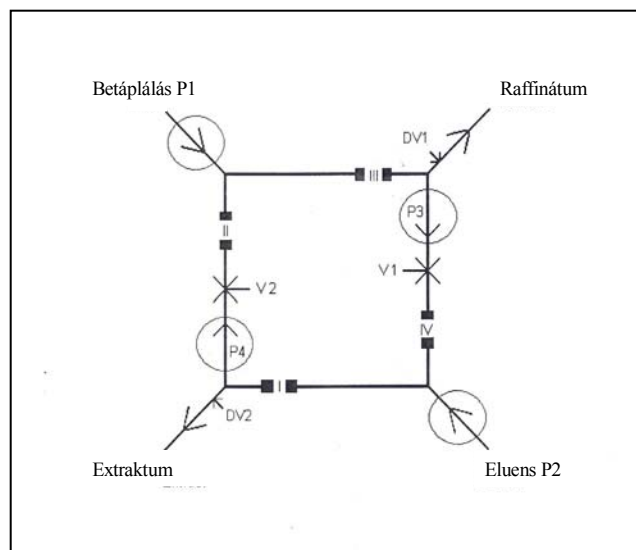
F-2. ábra

A forgó szelep 16 darab oszloppal



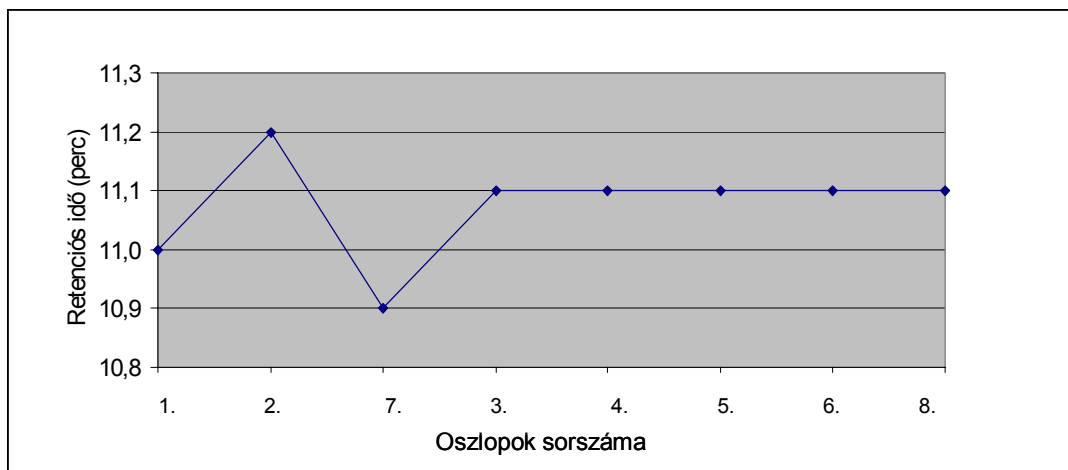
F-3. ábra

A forgó szelep a folyadék be- és elvezetésekkel

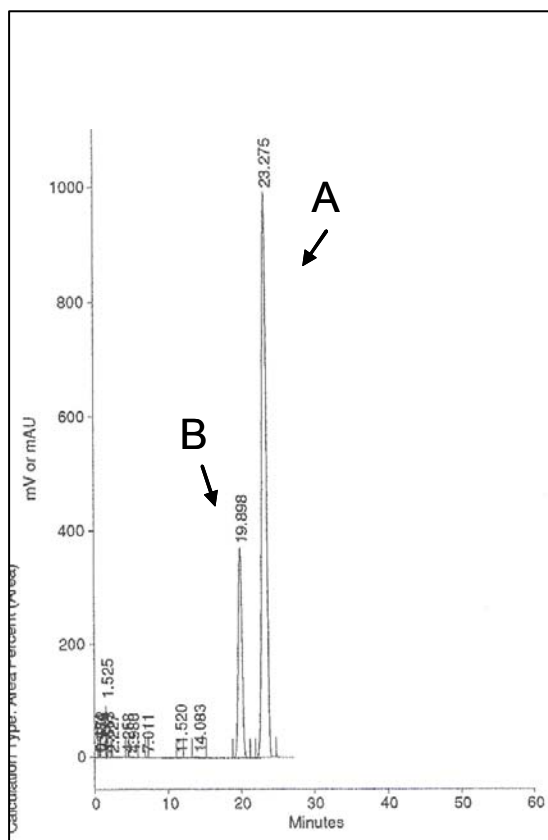


F-4. ábra

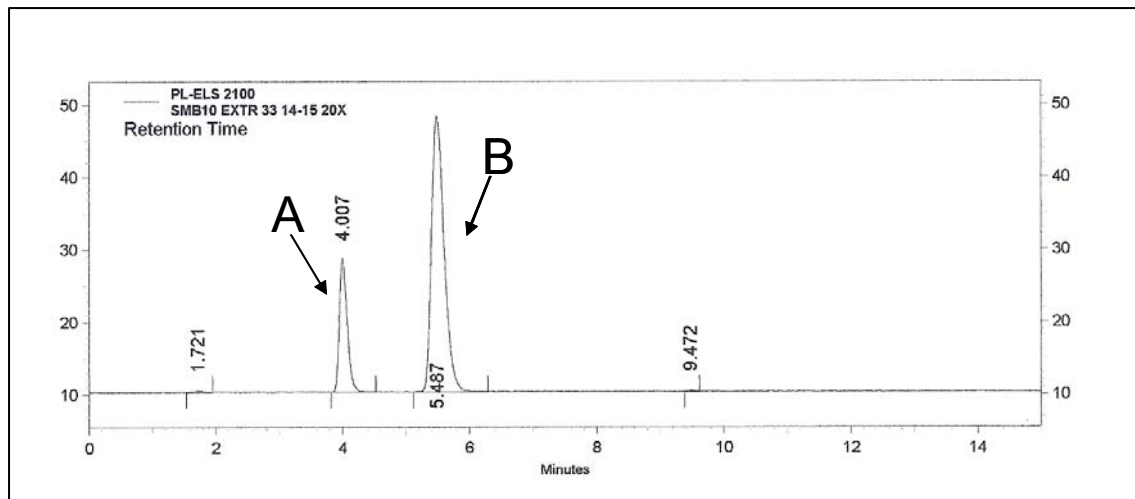
KNAUER CSEP 9116 SMB egység működésének vázlatos rajza
V1-V2: kétutas szelepek, DV1-DV2: tűszelepek, P1-P4: szivattyúk



Az oszlopok beszerelési sorrendje az injektált „A” komponens retenciós ideje alapján, nyolc oszlop esetén



A két komponens elegyének kromatogramja, amely az elúciós kísérletek frakcióinak mérése során alkalmazott módszerrel készült



F-7. ábra

SMB-10 kísérlet 33. ciklus 14-15 pozícióban vett extraktum átlagminta 20-szoros hígítású oldatának kromatogramja

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni Aranyi Antalnak, Czibula Lászlónak, Bódi Józsefnek és Greiner Istvánnak, amiért a dolgozat elkészítését lehetővé tették, és munkámat támogatták.

Köszönöm konzulensem, Szánya Tibor segítségét és támogatását.

Szeretném megköszönni kollégáimnak, Kovács Attilánénak, Lesták Sándornénak és Horváth Zoltánnak a kísérleti munkában való részvételt.

Hálás köszönetemet fejezem ki Csukás Bélának, amiért munkámat végig segítette, a dolgozat elkészítését is figyelemmel kísérte, és értékes tanácsokat adott.

Köszönöm Balogh Sándornak a közös munkában való együttműködését.

Köszönöm minden tanáromnak és kollégámnak hogy eddigi pályám során segítettek munkámat.

Budapest, 2007.

Temesvári Krisztina

