



Kémiai reakciók Raman-jel alapú szabályozásának fejlesztése

OTDK dolgozat

Bata Henrik

(Vegyészmérnöki MSc. II. évf.)

Témavezető: **Dr. Csontos István**

(egyetemi adjunktus)

Konzulens: **Farkas Attila**

(doktorandusz)

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2014

Dolgozatban előforduló rövidítések és betűszavak

ATR-FTIR	csillapított teljes reflexiós Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (<i>attenuated total reflectance Fourier transformation infrared spectroscopy</i>)
CLS	klasszikus legkisebb négyzetek módszere (<i>classical least squares</i>)
FDA	Élelmiszer és Gyógyszerfelügyelőség (Food and Drug Administration)
FTIR	Fourier transzformációs infravörös spektroszkópia (<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>)
MCR-ALS	többszörös görbefejtés – váltakozó legkisebb négyzetek módszere (<i>multivariate curve resolution – alternating least squares</i>)
MIR	közép-infravörös spektroszkópia (<i>middle infrared spectroscopy</i>)
MS	tömegspektrometria (<i>mass spectrometry</i>)
NIR	közeli infravörös spektroszkópia (<i>near-infrared spectroscopy</i>)
PAT	folyamatfelügyelő,-analizáló technológiák (<i>process analytical technology</i>)
PLC	programozható logikai vezérlő (<i>programmable logic controller</i>) folyamatirányító számítógép
SCADA	felügyeleti, vezérlő- és adatgyűjtő (<i>supervisory control and data acquisition</i>)
SFC	Szekvenciális funkciódiagram (<i>sequential function chart</i>)
TCP/IP	átviteli vezérlő protokoll/internet protokoll (<i>transmission control protocol/internet protocol</i>)
UV/VIS	ultraibolya-látható fény spektroszkópia (<i>ultraviolet-visible spectroscopy</i>)
VB	Visual Basic

Tartalomjegyzék

1 Szakirodalmi áttekintés	4
1.1. Raman spektroszkópia	4
1.2. Folyamatfelügyelő,-analizáló technológiák (PAT).....	5
1.2.1. Lehetséges nyomon követő analizáló módszerek	6
1.2.2. A Raman spektroszkópia alkalmazása PAT technológiákhoz	7
1.2.3. A PAT alkalmazása a gyógyszeriparban.....	8
2 A kísérleti módszerek és fejlesztések	11
2.1. Spektrumok értékelése	11
2.2. A Raman spektrométerrel összekapcsolt számítógéppel szabályozott reaktor.....	12
2.3. Hardveres fejlesztések	14
2.3.1. Adagolórendszer kialakítása	14
2.3.2. Adagolórendszer tovább fejlesztése	15
2.4. Szoftveres fejlesztések	15
2.4.1. VB Excel alapú kemometriai szoftver fejlesztése.....	15
2.4.2. MATLab alapú kemometriai szoftver fejlesztése	16
3 Kísérleti munka	19
3.1. Oximképzési reakciók vizsgálata.....	19
3.1.1. A komponensek előkészítése a szabályozott reakció végrehajtáshoz.....	19
3.1.2. Referencia spektrumok meghatározása.....	20
3.1.3. Savas közegben végbemenő oximképzési reakció szabályozása - végpontjelzés ...	23
3.1.4. Semleges közegben végzett oximképzési reakció szabályozása - intermediér koncentrációjának szabályozás	25
4 Melléklet.....	35
4.1. MCR-ALS módszerrel meghatározott Raman spektrumok.....	35
4.2. Egyéb kísérletekből származó spektrumok.....	36
4.3. A reakcióelegyek hőmérsékleteinek alakulása különböző oximképző kísérletekben ..	36

Bevezetés

Kutatómunkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karán a Szerves Kémia és Technológia Tanszéken végeztem, melynek során bekapcsolódtam egy Raman-spektroszkópiai detektálással működő folyamatfelügyelő analitikus technológián (PAT, Process Analytical Technology) alapuló laboratóriumi reaktor fejlesztésébe. Tudományos diákköri dolgozatom ehhez a projekthez kapcsolódik és az eddig elvégzett munkámat foglalja össze.

A projekt 2009-ben indult meg. Bekapcsolódásomig megoldották a reaktor folyamatirányító számítógéppel (PLC-vel) történő hőmérsékletszabályozását, a Raman spektrométer PLC-vel történő kommunikációját, és a Raman spektrumok valós idejű értékelését. A munkámat megelőzően a reaktorban elsősorban gyógyszerhatóanyagok kristályosítását tanulmányozták [1].

Munkám célja az volt, hogy a kristályosítási feladatok megvalósítására épített berendezést úgy fejlesszem tovább, hogy az alkalmas legyen tetszőleges kémiai folyamat Raman jel alapú szabályozására. Modellreakcióként egy erőteljesen exoterm, intermedierek felhalmozódással járó, ezáltal potenciális biztonságtechnikai kockázatot jelentő oximképzési reakciót vizsgáltam.

Az elvégzett fejlesztések jelentőséget növeli az a tény, hogy mind ez idáig a szakirodalomban nem jelent meg olyan közlemény, amely kémiai reakciók Raman jel alapú szabályozásának megvalósításáról szól.

1 Szakirodalmi áttekintés

1.1. Raman spektroszkópia

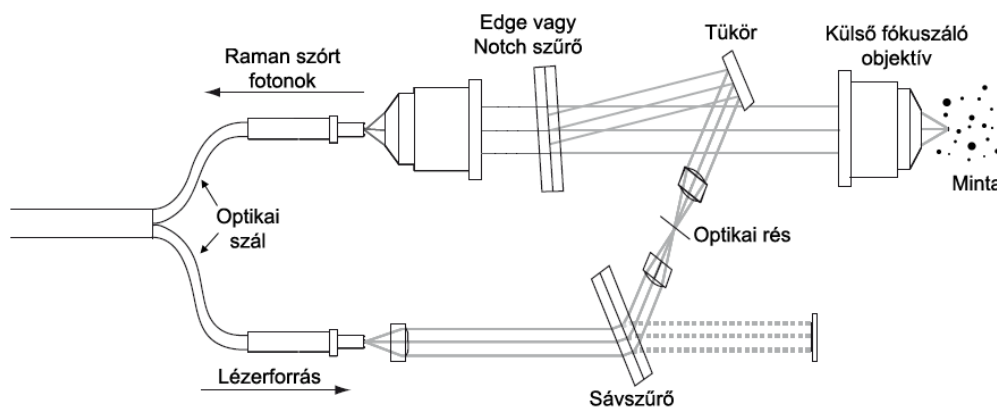
A Raman spektroszkópia egy optikai molekula spektroszkópia módszer, amely kvantumkémiai átmenet szerint a forgási és rezgési spektroszkópia családjába tartozik [2].

A mintába belépő sugárzás homogén fázisú mintákban az atomokon, molekulákon, heterogén fázisú mintákban, határfelületeken szóródik, jellemzően megváltozik a sugárzás haladási iránya. Amennyiben a beeső és szóródott fény hullámhossza különbözik, a Raman szóródás jelensége lép fel. A Raman spektroszkópiában gyakran infravörös tartományban működő lézereket alkalmaznak, mert nagy teljesítménnyel üzemeltethetőek, és a mintában nem okoznak elektronátmenetet, így fluoreszcenciás zavarás is kisebb. Mivel a Raman szóródás mértéke igen kicsi, ezért igen érzékeny detektorokra (CCD) van szükség.

Az infravörös és a Raman-spektroszkópia egymást kiegészítő technikák. Az előbbit a molekula dipólus momentuma, az utóbbit a kötés polarizáltsága befolyásolja.

A Raman-spektrumokat Raman-eltolódás skálán szokás ábrázolni. A Raman-sávok alatti terület a besugárzó fényt szóró molekulák számával, ezáltal mintabeli koncentrációjukkal arányos.

A Raman spektrométer valós idejű detektálásra annak szondával kombinálása teszi alkalmassá. Egy ilyen Raman szonda elméleti felépítése és az annak optikai útvonala az 1. ábrán látható. A spektrométerekhez optikai szállal csatolt szondák alkalmazásának elsődleges követelménye a nagy teljesítményű lézerforrás használata, hiszen az amúgy is kis intenzitású Raman szórt fotonok detektálást nehezíti a dinamikus rendszerekben fellépő fizikai fényszóródás jelensége.



1. ábra A Raman szonda elméleti felépítése [3]

1.2. Folyamatfelügyelő,-analizáló technológiák (PAT)

A PAT definícióját az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága (Food and Drug Administration, FDA) határozta meg 2004. szeptemberében. E definíció megalkotását 2002-ben kezdte meg a FDA, számos más hasonló témában tevékenykedő amerikai, illetve nemzetközi szervezete bevonásával, például az Európai Gyógyszerügynökség, Japán Egészségügyi Minisztérium, stb. A 2004-es kiadvány szerint [4] a PAT egy olyan keretrendszer, amely az előállítás során korszerű analitikai eszközök segítségével méréseket készít a gyártási folyamatban résztvevő anyagról, anyagokról. Az elkészített méréseket valós időben elemzi (az elemzés ideje jóval rövidebb, mint a folyamaté) azzal a céllal, hogy a folyamatban lezajló mechanizmusok megértésével a folyamat kritikus paramétereit megfelelő értékek közötti tartva szavatolja a végtermék kritikus minőségi jellemzőit.

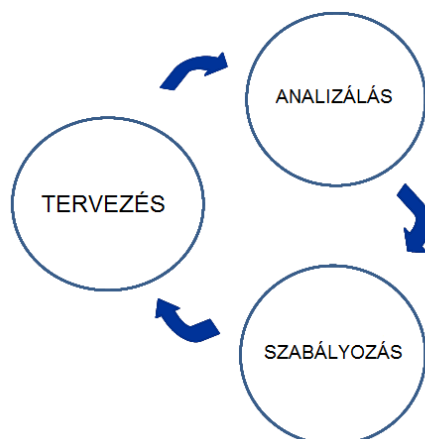
Jól megértettnek akkor nevezőnk egy adott folyamatot, ha az alábbi megállapítások teljesülnek [5]:

- minden kritikus paraméter változékonyságának forrását azonosítjuk és magyarázzuk a változékonyság okát,
- kritikus paramétereket szabályozni, vezérelni tudjuk,
- a termék minőségi jellemzői biztosítottak, a megfelelő kiindulási anyagok, technológiai, gyártási, környezetvédelmi, és egyéb feltételek mellett.

Leggyakrabban az alábbi célok miatt alkalmazzák PAT-ot [5]:

- jobb folyamat, mechanizmus megértés,
- hozam, kitermelés javítás, valamint a hulladékkeletkezés megelőzés, nem megfelelő minőségű sarzsok és termékek elkerülése,
- gyártási folyamat lerövidítése,
- költségek csökkentése (kevesebb hulladék, kisebb fajlagos energiafogyasztás).

A PAT megvalósítás három, egymástól jól elkülöníthető, lépésből áll [5], ezt szemlélteti a 2. ábra. Első lépés a tervezés. Meg kell határozni, az egyes folyamat kritikus paramétereit (módosított jellemző), amelyekkel befolyásolni tudjuk a kritikus minőségi paramétereket (szabályozott jellemzők). Ezt követi második lépésben az analitikai fázis, a rendszernek képesnek kell lennie a szabályozott jellemzők mérésére, analizálására. A végső harmadik lépés pedig a módosított jellemzők szabályozása, vezérlése. A cikk szerint előfordulhat, hogy az elvárt összetett szabályozási struktúra nem megoldható, így akár a folyamat iteratívvá is válhat.



2. ábra A PAT megvalósításának lépései [5]

A hagyományos összetett szabályozási rendszerek megvalósításának, megtervezésének folyamatát, az alábbi lépésekben foglalták össze [6]:

1. szabályozási cél megállapítása,
2. szabályozott jellemzők kiválasztása,
3. lehetséges zavarások számbavétele,
4. módosított, illetve módosítható jellemzők kiválasztása,
5. a szabályozott és módosított jellemzők szabályozókörebe történő összekapcsolása.

Ha összevetjük a két tervezési metódus, azt következtetést vonhatjuk le, hogy a PAT nem más, mint az összetett szabályozási feladatok, egy része (vagy egésze), amely abban különbözik a többitől, hogy az ehhez tartozó szabályozott jellemzők (és a szabályozásukra használt módosított jellemzők) „kitüntetett figyelmet élveznek”. Ezeknek a jellemzőknek és a hozzájuk köthető folyamatoknak a minél mélyrehatóbb megismerése fejlett analitikai technikákat igényel. Mindazonáltal a PAT a folyamatirányítás egy elméleti, filozófiai megközelítése, nem egy bevett vegyipari eljárás, amelynek kidolgozott lépései vannak.

1.2.1. Lehetséges nyomon követő analizáló módszerek

Egy folyamatban résztvevő anyagok analizálása történhet valós időben, vagy a folyamattól térben vagy időben elválasztva, eszerint megkülönböztetünk:

- at-line (mintavétel, minta előkészítés, analizálás valós időben),
- on-line (mintavétel, analizálás valós időben, minta visszavezetés a folyamatba),
- in-line (nincs minta vétel, analizálás valós időben),
- off-line (mintavétel, analízis nem valós időben)

technikákat. Az off-line technikákat a PAT-ban nem alkalmazzák, mivel ugyan a folyamat megismerésére alkalmasak lehetnek, azonban a folyamat valós idejű befolyásolására nem alkalmasak.

Egy a 2005-től 2010-ig terjedő időszakot vizsgáló tanulmány szerint [7] a PAT technológiák megvalósításában alkalmazott analitikai technikák között a spektroszkópiai módszerek állnak az első helyen 38%-kal, ezt követik az elektrokémiai eljárások 28%-kal, míg a szemcseméretet meghatározó technikák 6%-ot tesznek ki. A spektroszkópiai módszerek előnye a gyors, roncsolásmentes detektálás, illetve a nem-invazív alkalmazhatóságuk. Az adatgyűjtő, modellező és szabályozó szoftverek alkalmazása 12%-kal elmarad a különböző analitikai technológiákhoz viszonyítva, mivel ezek a legösszetettebb és legbonyolultabb megoldások, ezért azokat csak igen indokolt esetekben alkalmazzák [3].

Egy előrejelzés szerint [8] a rezgési spektroszkópiát alkalmazó PAT technológiák hányada nőni fog, azon belül is különösen a NIR, MIR és Raman spektroszkópiás megoldásoké. Indokként említik az egyre jobb minőségű félvezető detektorok megjelenését és az egyre olcsóbb optikai szálakat. További előnyük, hogy régóta alkalmazzák őket kémiai térképezésre is, és az ott kifejlesztett összetettebb algoritmusok már alkalmazhatóak valós idejű elemzésekre, értékelésekre is a számítási kapacitások rohamos fejlődése miatt.

1.2.2. A Raman spektroszkópia alkalmazása PAT technológiákhoz

Egy a kifejezetten a Raman spektroszkópia vegyipari alkalmazásaival foglalkozó könyvben [9] tételesen összegyűjtötték, hogy milyen előnyökkel jár Raman spektroszkópiát alkalmazni PAT technológiákhoz. Mindazonáltal alkalmazásának hátrányai is lehetnek [10].

Előnyök:

- Minden anyagnak egyedi Raman jel van, egyértelmű kémiai azonosító, ami a kémiai reakciók jobb és mélyebb megértéséhez vezethet.
- Homonukleáris kétatomos molekulák is mérhetők vele, mint például a H_2 , N_2 , és O_2 .
- Hatékonyan alkalmazható vizes közegben is, mivel a vízmolekuláknak gyenge a Raman-jele.
- Különböző fizikai állapotú anyagok mérése alkalmas, például folyadékok, iszapok, paszták, szilárd, porok, stb..
- Általában nem szükséges minta előkészítés, így a mintákat roncsolásmentesen lehet mérni.

- Számos különböző típusú üveg, illetve polimer nem vagy csak kis mértékben Raman aktív, így az anyagok mintatartóban vagy akár megfelelő anyagú szerkezeti elemeken keresztül is mérhetőek.
- A mintákat lehet mérni távolról optikai interfész segítségével (Raman szonda).
- A modern Raman műszerek könnyen használhatók, használatuk már nem igényel külön magasan képzett szakembert.
- Gyors mérés, melynek időtartama általában pár másodperctől és 2-3 percig terjed.
- Az egyszerű kalibrációs módszerek jól alkalmazhatók a Raman spektrumokon. Mivel a magas fokú spektrális sűrűség miatt (sok csúcs hozzárendelhető egy adott funkciós csoporthoz), egyszerű egyváltozós modellek felhasználásával is (csúcsterület, csúcsmagasság, csúcs pozíció) jó mérési pontosságot lehet elérni.

Hátrányok:

- Más spektroszkópiai mérésekhez képest a szükséges berendezések ára magasabb.
- Kis mennyiségű fluorescens szennyezőre is érzékeny, azonban ez a mérési tartomány megfelelő megválasztásával kiküszöbölhető.
- Ha az alkalmazott lézer intenzitása túl nagy, az megemelheti a minta hőmérsékletét, ami a spektrum megváltozásához vezethet. Rosszabb esetben a pedig minta termikus bomlását idézheti elő.

Az előnyöket és hátrányokat összevetve megállapítható, hogy a Raman spektroszkópia sok „kellemes” tulajdonsággal rendelkezik a PAT technológiában való alkalmazás szempontjából. Ezen felül a módszer legtöbb hátránya megfelelő körültekintéssel kiküszöbölhető. Ezzel összhangban igen széles körben alkalmazzák a PAT-ban, például hidrogénezésnél [11][12], hidrolízisnél [13], mikrohullámú reaktorban végzett reakciók vizsgálatára [14], stb.

1.2.3. A PAT alkalmazása a gyógyszeriparban

A PAT dinamikus terjed a gyógyszeripar különböző ágaiban. Az alábbi fejezet PAT alkalmazásokat mutat be a vegyipar különböző szegmenseiből, hogy rávilágítson a PAT keretrendszer alkalmazásának széleskörű elterjedtségére és alkalmazásának lehetőségeire.

Egy a PAT alkalmazási lehetőségeit a elemző értekezésében a szerző kifejti, hogy számos analitikai eszköz áll rendelkezésre az egyes hatóanyagok morfológiai jellemzésére, ám ezek nagy része nem alkalmas a folyamatok valós idejű elemzésére [3]. Az iparban polimorfok

azonosíthatására használatos analitikai eljárások (röntgen diffrakció, szilárd fázisú mágneses magrezonancia, termikus analízis, szemcseméretet meghatározó lézer diffrakció, stb.) hátránya, hogy azok nem alkalmasak valós idejű analitikai eredmények szolgáltatására. További hátrányokat is említ, például sok esetben szükséges minta előkészítés, amely során eredeti kristályos forma átalakulhat, és hogy maga a mintavétel is megzavarhatja a rendszert. Mindezek miatt arra következtetésre jut, hogy nem tudhatjuk, hogy az egészből kiragadott kis részlet milyen mértékben reprezentatív a teljes rendszerre. A mintavétel nélküli PAT technológiák alkalmazásával azonban, valós idejű információ kapható a rendszer állapotáról annak zavarása nélkül, így lehetővé válik a kristályosítási folyamatok mélyebb megértése, optimalizálása, illetve szabályozása a valós idejű analitikai információ révén. A nyomon követő analitikai technológia alapján a kristályosításhoz alkalmazott analitikai módszereket két csoportra osztja: az oldatfázis jellemzésére, illetve a szilárd fázis jellemzésére alkalmas módszerekre. Azonban léteznek olyan analitikai módszerek, amelyek mindkét fázis egyidejű megfigyelését lehetővé teszik, például a Raman és NIR spektroszkópia. A kristályosításban leggyakrabban a morfológia, illetve a szemcseméret eloszlás szabályozására alkalmazzák a PAT-ot.

A PAT-ot a biotechnológiában is széleskörűen alkalmazzák. A biotechnológiai folyamatok bonyolultsága és összetettsége miatt mind upstream-ben, mind downstream-ben használják. Az 1. táblázat a PAT alkalmazására hoz példákat a biotechnológiából [5]. Mivel a víz erősen MIR és NIR aktív a biotechnológiában inkább Raman vagy ATRFTIR spektroszkópiát alkalmaznak, de NIR alkalmazására is van példa (lásd 1. táblázat).

1. táblázat Példák PAT alkalmazására a biotechnológiában

Analitikai eszköz	PAT alkalmazásának célja
NADH fluoreszcens enzim elemző	a sejtek fiziológiai állapotának szabályozása ipari fermentációs reaktorban
NIR, MIR	sejt koncentráció mérés alapján a szubsztrát és tápanyag arány szabályozása fermentációban
CO ₂ érzékelő	oldott CO ₂ koncentráció és a közepes tápanyagszint szabályozása
NIR spektrométer	nedvességtartalom követése a fagyasztva szárítás során az injekciós üvegben (végpontjelzés)
MS	CO ₂ , O ₂ és CH ₄ gázelegy analízise az anyagcsere folyamatok ellenőrzésére

Az irodalomban számos példa található a kémiai reakciók nyomon követésére és szabályozására. Például extraktív elektropray ionizációs tömegspektroszkópiát használnak acetilezések végpontjelzésére [15], illetve szalicilsav és ecetsavanhidrid reakcióját is

optimalizálták már UV/VIS spektroszkópiával [16]. Kémiai reakció nyomon követésre és elemzésére található magyarországi példa is [17], ahol különböző Kabachnik-Fields reakciókat vizsgáltak in situ FTIR spektroszkópiával. A PAT technológiák elterjedését elősegíti, hogy már több nagy műszergyártó cég fejleszt kémiai folyamatok nyomon követésre és vizsgálatára alkalmas műszereket, szoftvereket [8].

A gyógyszeripar másik nagy területén, a gyógyszerformálásban is gyorsan terjedtek a PAT megoldások [8]. Ebben a szegmensben is a vibrációs spektroszkópiás módszereknek van a legnagyobb jelentősége. Leggyakrabban granulálás, szárítás, bevonatok, keverék homogenitásának nyomon követésére és szabályozására alkalmazzák. Ezekre soroltam fel néhány példát a 2. táblázatban.

2. táblázat A PAT alkalmazásai a gyógyszerformálásban [5]

Alkalmazás	Analitikai módszer	PAT alkalmazásának célja
gyors, pontos tablettá azonosítás	akusztikus rezonancia spektroszkópia	személyre szabott gyógyszerek hatóanyagtartalmának ellenőrzése, a gyógyszer beteghez szállítás előtt,
por állagú anyagáram jellemzése	NIR	por állagú anyagáramban a szegregációk és agglomerációk elkerülése
ranitidin tartalom meghatározása	NIR	granulátum minőségi jellemzése és a hatóanyag mennyiségi meghatározása tablettákban
görgős tömörítési eljárás, száraz granulálás	termikus kibocsájtást érzékelő szenzor	berendezés betáplálásának összetételének ellenőrzése

A PAT-ot a folyamatok megértésén keresztül biztonságtechnikai problémák megoldására is lehet alkalmazni. Erre remek példa, hogy az igen heves Grignard reakciók biztonságos kivitelezését is megoldották valós idejű FTIR spektroszkópia segítségével [18].

A szakirodalom áttekintése után megállapíthatjuk, hogy a PAT-ot a modern gyógyszeripar széleskörűen alkalmazza a hatóanyaggyártástól a gyógyszerformálásig. Annak ellenére, hogy a Raman spektroszkópia az egyik legtöbb előnnyel rendelkező analitikai módszer a PAT területén, kémiai reakciók szabályozásával kapcsolatos forrás nem volt fellelhető a szakirodalomban.

2 A kísérleti módszerek és fejlesztések

2.1. Spektrumok értékelése

A Raman spektrumok értékelés három fő lépésbe foglalható össze: előfeldolgozás, CLS módszerrel történő paraméterillesztés és az illesztett paraméterek utólagos feldolgozása.

A spektrumok felvétele során számos nehézséggel kellett megküzdeni. Egyrészt igen kis intenzitásértékeket mértem egy viszonylag széles hullámhossztartományon, így az elkészült spektrum nagy mennyiségű zajt tartalmaztak. Ezért szükség volt a nyers felvételek korrigálására, előfeldolgozására azok értékelése előtt. Ezek a következők voltak: alapvonal korrekció és normalizálás. A szonda és a reakcióelegy közötti teret a reaktor „üvegablaka” választotta el, mely folytonos spektruma mindig hozzáadódott a mintából származó jelekhez. Ezen zaj mértéke erősen függött a szonda és „üvegablak” egymáshoz képesti beállításától, ezért az megnehezítette a különböző mérésekben készült spektrumok összehasonlítását. Ennek a hatásnak a kiküszöbölésére alapvonal korrekciót alkalmaztam. A normalizálást alkalmazásának a spektrumokon két oka volt. Egyrészt az alkalmazott lézer által leadott teljesítmény nem volt állandó, másrészt az alkalmazott MCR-ALS algoritmus kimeneti eredményei is normalizált spektrumok voltak, ezért azt mindegyik spektrumon alkalmaztam. Normalizálás alatt az alábbi eljárást értem: egy spektrum összes intenzitás értékének összegével elosztjuk az eredeti spektrum minden intenzitás értékét. Minden esetben az alapvonal korrekció elvégzése után alkalmaztam a normalizálást.

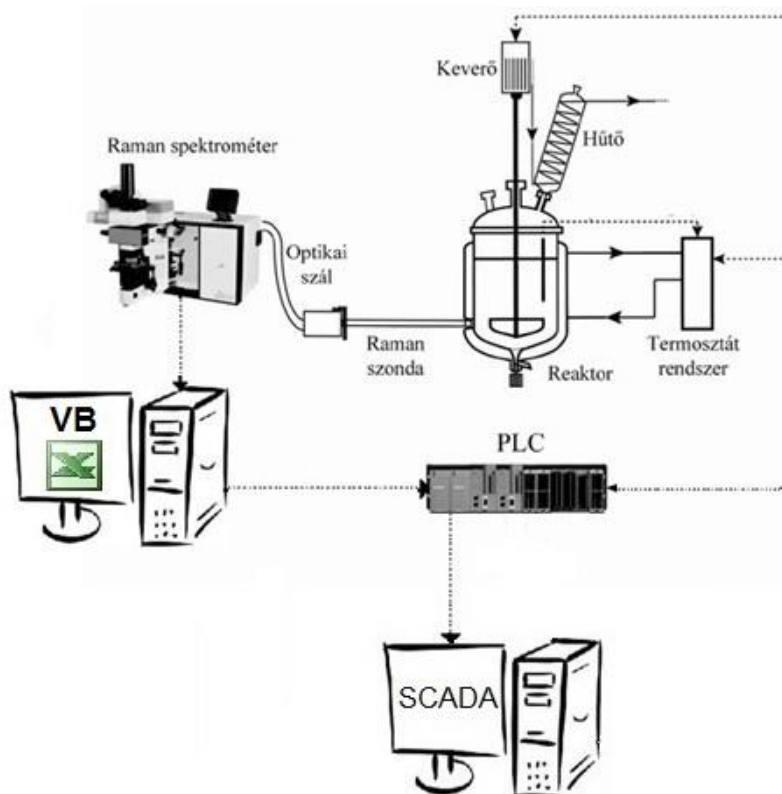
A spektrumokat az előfeldolgozás után CLS módszerrel értékeltem ki. Az algoritmus lényege, hogy a spektrumot más spektrumok (*referencia spektrumok*) lineáris kombinációjaként állítja elő. Az egyes hullámhossz helyeken az illeszkedés jóságát a legkisebb négyzetek módszere szerint jellemezzük [3]. Az illesztés során e négyzetösszegek minimalizálására törekszünk, a legmegfelelőbb lineáris együtthatók megválasztásával. Az illesztett paramétereket *spektrális koncentrációként* definiáltam, amely tájékoztatást ad a valós koncentráció viszonyokról [19].

A meghatározott spektrális koncentrációkat végül felülvizsgáltam. Ha valamelyik illesztett paraméter negatívnak adódott, annak értékét 0-ra állítottam, mivel a negatív koncentrációnak nincs fizikai értelme. Végezetül pedig a spektrális koncentrációkat 100%-ra normalizáltam, a spektrumoknál is alkalmazott módszerrel. A negatív értékek 0-ra állítása, mindig megelőzte a spektrális koncentrációk normalizálást.

A mérési eredmények utólagos feldolgozásához az MCR-ALS algoritmust is használtam, a ki nem preparálható reakció komponens spektrumának megbecsléséhez. Az MCR-ALS egy felderítő statisztikai módszer, amely matematikai háttere úgy lett megalkotva, hogy figyelembe veszi az analitikai kémiai jelsorozatok jellegzetességeit [19]. Az algoritmus bemenete a spektrumok halmaza, illetve a feltételezett komponensek száma. A kimenete a becsült komponensek spektrumai és azok időbeni változása.

2.2. A Raman spektrométerrel összekapcsolt számítógéppel szabályozott reaktor

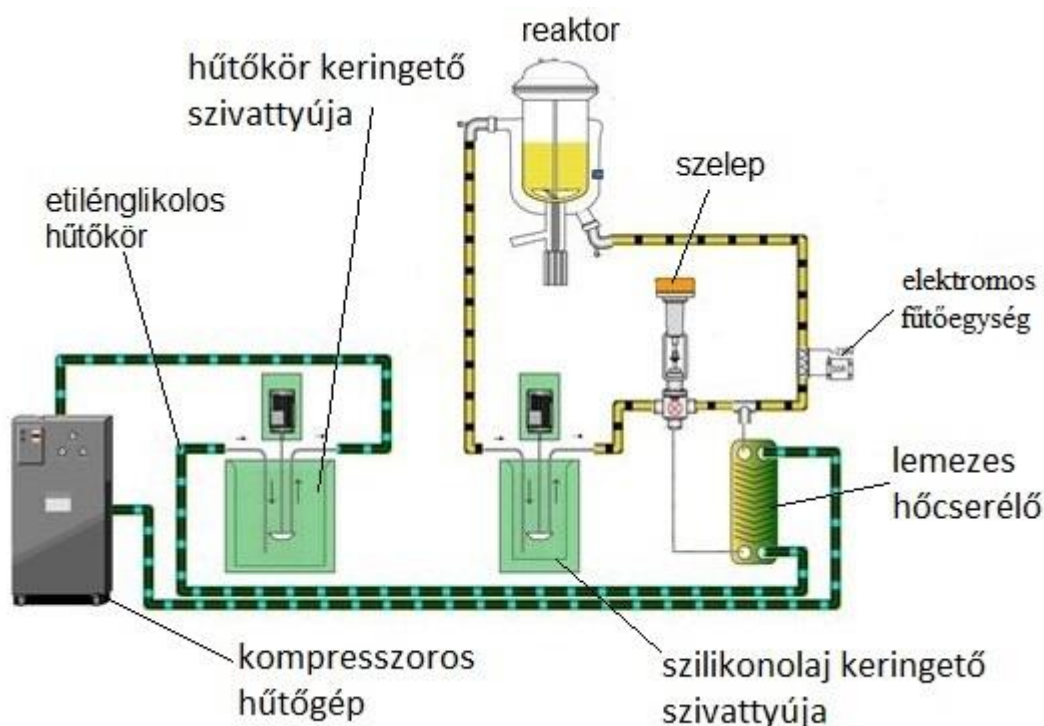
A méréseket és fejlesztéseket egy számítógép vezérelt laboratóriumi reaktoron végeztem el, amelyet a kutatócsoportunk épített. E berendezés főbb részeit szemlélteti a 3. ábra az elvégzett fejlesztéseim előtt.



3. ábra A laboratóriumi reaktor főbb részei a fejlesztések előtt

A reaktor egy duplikált falú 150 cm³ űrtartalmú, üvegből készült keverővel ellátott tartályreaktor. A berendezés szabályozásának feladatát egy Stardom FCN típusú PLC végzi. A reaktor hőmérséklete és a keverő fordulatszáma is szabályozható. A köpenyben a szivattyúval keringetett szilikon olajat, egy 1kW-os fűtőegység melegíti, illetve egy glikolos

hűtőrendszer hűti egy lemezes hőcserélőn keresztül. Azt hogy az olaj, melyik egység felé áramlik, egy szabályozószelep határozza meg, amelynek az állását a PLC szabályozza. A hűtő-fűtő rendszer felépítését a 4. ábra szemlélteti.



4. ábra A hűtő-fűtő rendszer felépítése

A spektrumokat a reaktorban lévő elegyről egy Raman spektrométer készíti el, a spektrumfelvételt egy lézerszonda, egy pár optikai szál, valamint a reaktoron kialakított ablak tesz lehetővé. A gerjesztő fényforrás egy 785 nm-en működő 300 mW-os dióda lézer. A felvett spektrumokat a spektrométer a spektrométer vezérlő számítógépnek továbbítja, ahol azokat kiértékelése (spektrális koncentrációk meghatározása) egy VB (Visual Basic) program és a Microsoft Excel program Solver bővítményének segítségével történik meg. A kalkulált koncentrációértékeket a szoftver a PLC-nek továbbítja. A PLC-hez helyi hálózaton keresztül kapcsolódik egy felügyelő és adatgyűjtő (SCADA) számítógép, amellyel irányítható a PLC működése és megjeleníthető a gyűjtött adatok időbeni alakulása. Ezen felül ezzel a számítógéppel lehet programozni magát a PLC-t is. A SCADA szoftver a csatlakoztatott eszközökről érkező adatokat is tárolja. A berendezés alkatrészeinek részletesebb adatait a 3. táblázatban soroltam fel, a táblázat a fejlesztések során a rendszerhez épített eszközöket is tartalmazza.

3. táblázat A mérőberendezés perifériáinak részletes adatai

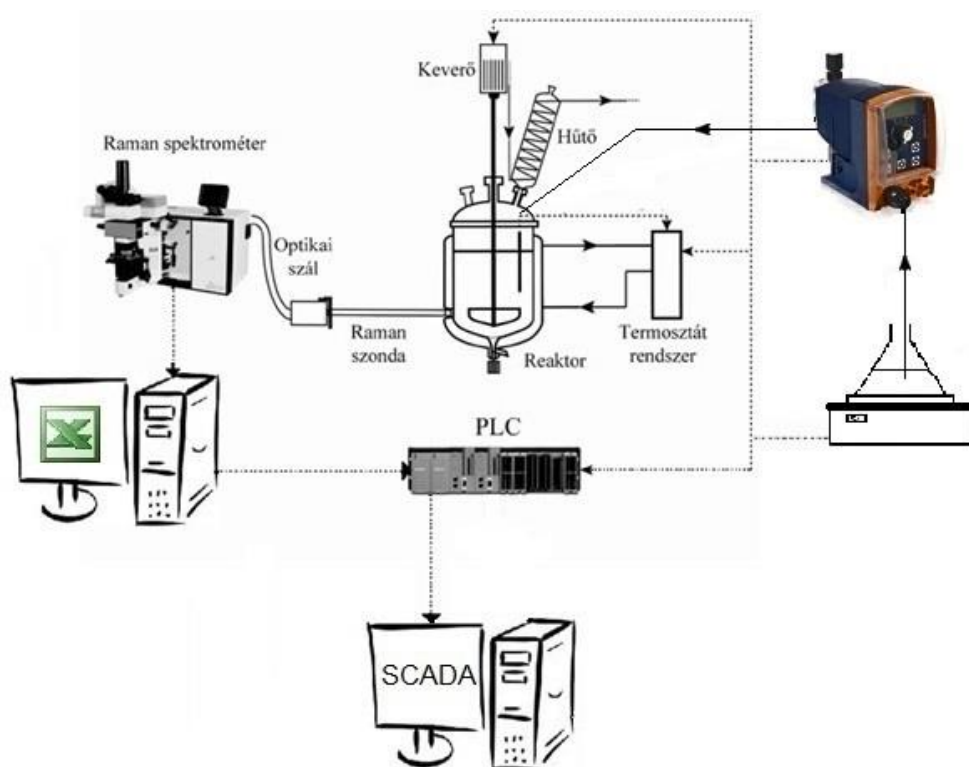
Alkatrész	Gyártó cég	Típusa	Cég székhelye
tartályreaktor	Normag Labor- and Prozesstechnik GmbH	-	Ilmenau, Németország
PLC	Yokogawa Electric Corporation	Stardom FCN	Tokyo, Japán
membrán szivattyú	ProMinent GmbH	gamma/L	Heidelberg, Németország
digitális mérleg	Kern & Sohn GmbH	KB 600-2	Balingen, Németország
keverő	IKA-Werke Kft. & Co. KG	Eurostar power control-visc	Staufen, Németország
Raman-spektrométer	Horiba Jobin Yvon SAS	Labram	Lille, Franciaország
infúziós pumpa	Harvard Apparatus Ltd.	Withdraw Harvard 33 Twin Syringe Pumps	Edenbridge, Egyesült Királyság
Raman szonda	Horiba Jobin Yvon SAS	Labram	Lille, France

2.3. Hardveres fejlesztések

2.3.1. Adagolórendszer kialakítása

Az adagolási rendszer kialakításához egy gamma/L típusú membrán szivattyú, valamint egy KB 600 2 típusú digitális mérleget használtam. Első lépésként a két eszköz és a PLC közötti kommunikációt oldottam meg. A membrán szivattyút 4-20 mA es analóg jellel lehet vezérelni. Ennek kezelését a PLC beépített függvényeivel oldottam meg. A mérleget soros, RS232-es digitális porton keresztül lehetett csatlakoztatni a PLC-hez. Az ilyen típusú portok kezeléshez is vannak beépített függvények a PLC programkönyvtárában, azonban a mérlegből érkező adatok értelmezéséhez saját függvényeket kellett írnom, ami a beérkező adatokat megfelelően tördelte, hogy azok értelmezhetőek legyenek. Ezen felül a PLC-t alkalmassá tettem arra, tárazó parancsot küldjön a mérlegnek.

Az adagolórendszer szabályozóköreinek kialakítása során a szabályozott jellemző a beadagolt anyag tömege a módosított jellemző pedig a szivattyú membránjának löketfrekvenciája volt. A szabályozóköriben PID szabályozót alkalmaztam, melyet Ziegler-Nichols eljárással hangoltam be. A berendezés struktúráját az adagolórendszer kiépítése után az 5. ábra szemlélteti.



5. ábra A berendezés felépítése az adagoló rendszerrel

2.3.2. Adagolórendszer tovább fejlesztése

Az előzőekben ismertetett adagolórendszerrel elvégzett kísérletek közben kiderült, hogy kis adagolási sebességek esetén ($5 \text{ cm}^3/\text{perc}$ alatt) a membránszivattyú adagolás pontossága, megbízhatósága nem minden esetben volt kielégítő. Ilyenkor a reagens adagolását egy Harvard 33 típusú fecskendős adagolóval oldottam meg. Az infúziós pumpa PLC-hez való csatlakoztatása a mérleg csatlakoztatásához hasonlóan történ (RS232, kommunikációs függvények fejlesztése).

2.4. Szoftveres fejlesztések

2.4.1. VB Excel alapú kemometriai szoftver fejlesztése

A szoftverfejlesztésre azért volt szükség, mert az eredeti VB-Excel alapú programot specifikusan egy kristályosítási művelet spektrumainak értékelésére írták meg [1]. A program CLS módszerrel történő Raman spektrum kiértékelést végzete. Használatához három referencia spektrum megadására volt szükség egy előre definiált Excel adattáblában, a spektrumok alapvonal korrekciójához szükséges alapvonal pontokat pedig egy külső szövegfájlban kellett megadni.

A program működése közben a Raman spektrométerből érkező intenzitásértékeket beírta a megfelelő cellákba az Excel adattáblában, majd elindította az Excel megfelelően paraméterezett Solver bővítményét. A futtatás eredményei a referencia spektrumok spektrális koncentrációi voltak.

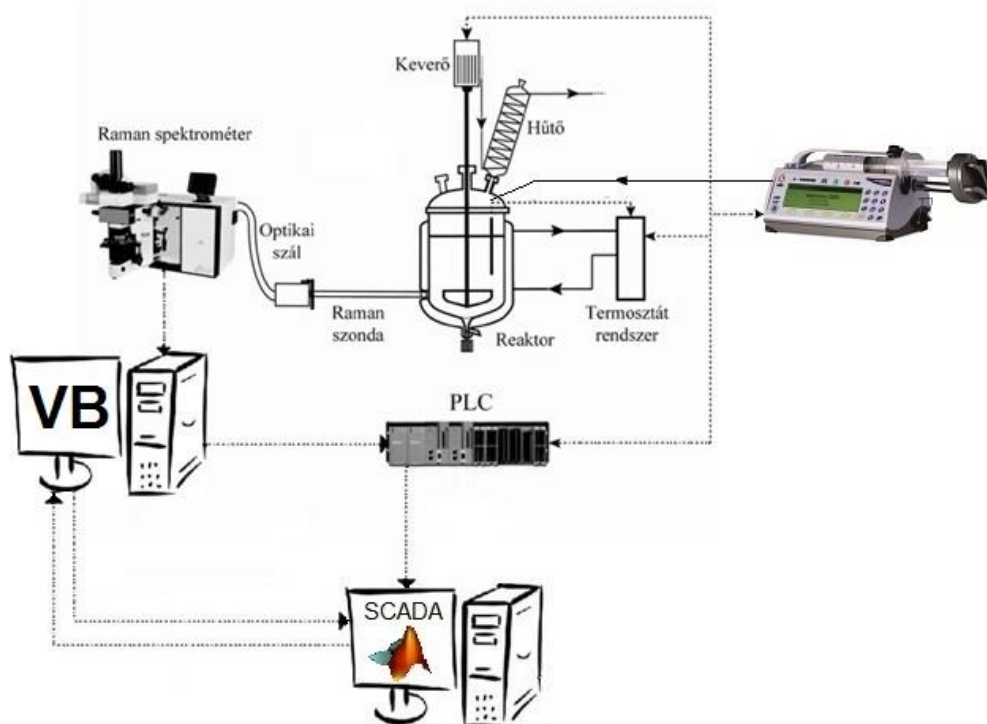
A fejlesztés során a programot úgy bővítettem ki, hogy tetszőleges számú referencia spektrum megadása legyen lehetséges, választható opcióként adtam meg a spektrumok normalizált módon történő CLS-es értékelhetőségét, lehetőséget biztosítottam az illesztett paraméterek normalizálására, illetve azt hogy azok ne vehessenek fel negatív értéket.

2.4.2. MATLab alapú kemometriai szoftver fejlesztése

A kísérletezések során világossá vált, hogy az alkalmazott VB-Excel program hosszú futási ideje (35-40 másodperc) túl nagy holtidőt vitt a rendszerbe, amely jelentős minőségi hátrányokkal járt a megvalósítani kívánt szabályozási algoritmusok szempontjából. Az Excel táblázat több ezer cellahivatkozást tartalmazott, ami jelentősen lelassította az értékelési folyamatot. A program hosszú futási idejét eredményező okok között lehet említeni még az azt futtató számítógép hardverének „gyengeségét”. Ezen felül az új megoldás keresését a meglévő program nehézkes továbbfejleszthetőség is indokolta. A Raman méréseket végrehajtó és a programot futtató számítógép nagyobb teljesítményű számítógépre történő cseréjére nem volt lehetőség. A teljes VB program kiiktatása ugyanakkor szintén nem lett volna célszerű, mivel ez abban az eszközökkel való kommunikáció (PLC, Raman-spektrométer) már meg volt valósítva [20].

A problémát e számítógép tehermentesítésével oldottam meg. A számítógépen futó program feladatköreit arra szűkítettem, hogy a spektrométerből érkező spektrum adatokat TCP/IP kapcsolaton keresztül továbbítsa a kiértékelést végző számítógép felé, ezután a megnyitott kapcsolaton keresztül a kiértékelés eredményeit fogadja, majd azokat továbbítsa a PLC-nek. Így sikerült, a legnagyobb terhelést jelentő lépést, az Excel adattáblába való adatbevitelt, illetve a Solver bővítmény futtatását helyettesítenem. A TCP/IP kommunikációban mindig definiálni kell, hogy melyik szereplő a kliens, illetve hogy melyik a szerver. Ennek megválasztása önkényesen történt: a VB programot, mint szervert, a másik oldalon működő értékelő programot pedig, mint klienst definiáltam.

Mivel a PLC SCADA szoftverét futtató számítógépen jelentős kihasználatlan hardverkapacitással rendelkezett, ezért az értékelő szoftvert ezen a számítógépen alakítottam ki. A berendezés en elvégzett módosításokat a 6. ábra mutatja be.



6. ábra A fecskendő adagolóval kiegészített rendszer vázlata a MATLab-os fejlesztés után

2.4.2.1. A fejlesztő környezet kiválasztása

A TCP/IP szabványt szinte kivétel nélkül az összes programozási nyelv támogatja, ezért szabadon választhattam a kiértékelésére alkalmas szoftverek közül. A következő indokok miatt döntöttem a MATLab programcsomag mellett:

- a Tanszéken már alkalmazták a Raman-térképek eredményeinek kemometriai értékelésére,
- modern, negyedik generációs programnyelv,
- MATLab sok kemometriai függvényrel rendelkezik, amely a jövőbeni fejlesztéseket segítheti.

2.4.2.2. A fejlesztett szoftver bemutatása

A MATLab programomban a megírt algoritmusokat három fő csoportba soroltam: a spektrumok előfeldolgozását, értékelést és a számítógépek közötti kommunikációt megvalósító programrészekre.

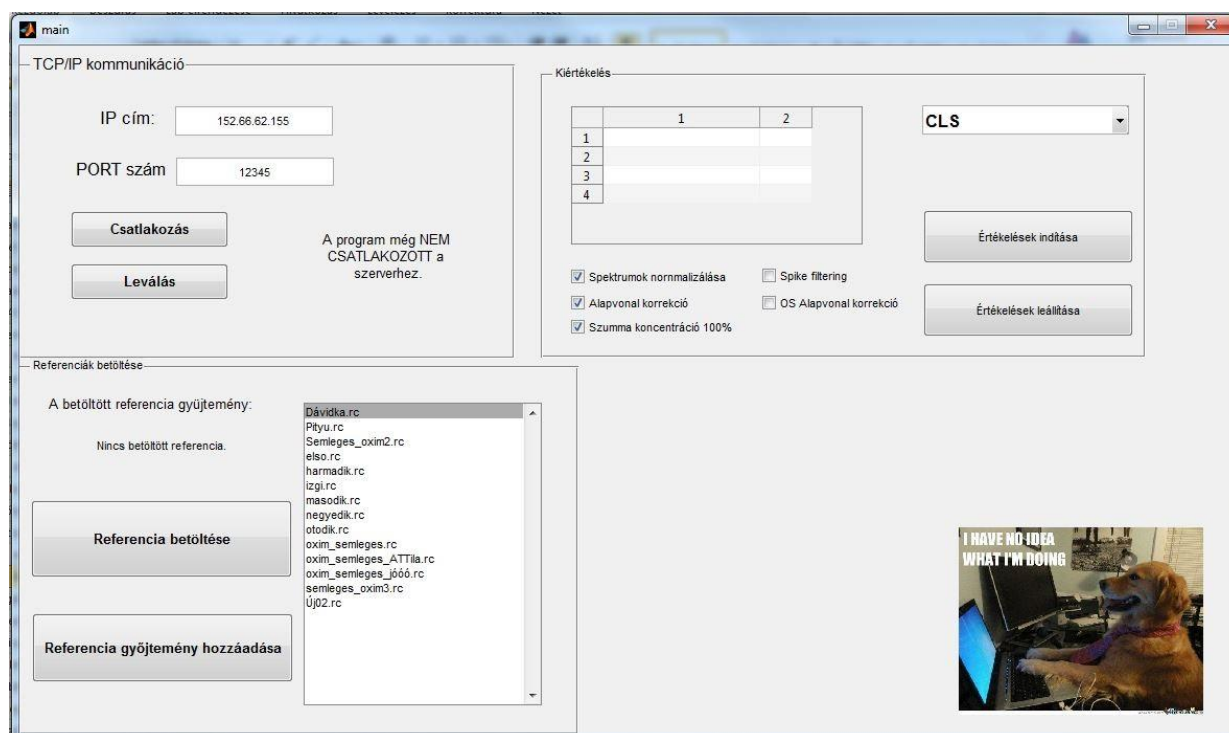
A program a következő előfeldolgozási feladatokra van felkészítve: lineáris alapvonalkorrekció, polinómialis alapvonalkorrekció, spektrum normalizálása. Ezeket választható lehetőségként építettem be. A CLS módszerrel történő értékeléshez tetszőleges

számú referencia spektrum megadható, az egyszer már megadott referencia spektrumokat a program megjegyzi és azokat egyszerűen kiválasztható módon tárolja. Lehetőség van a spektrális koncentrációk összegének normalizálására is, ami hasonlóan történik, mint a spektrumok normalizálása. A negatív spektrális koncentrációk kiküszöbölése is elérhető a programomban, mint választható opció.

A kommunikációt végző programrészek a TCP/IP kapcsolat felállítását, a VB-ből érkező intenzitás értékek fogadását, illetve a számított spektrális koncentráció értékek továbbítását valósítják meg VB program felé. A zavartalan adatforgalom érdekében a MATLAB és VB program között egyszerű kommunikációs protokollt dolgoztam ki. Minden üzenet három tagból áll. Az első tag egy adat típust jelző egész szám. A második tag az érkező adatok számosságát leíró egész szám. A harmadik tag pedig maga az adat. Ennek a saját és a TCP/IP protokollnak az alkalmazására a szerver oldali VB programot is felkészítettem.

A MATLAB program könnyebb kezelhetősége miatt, a programot grafikus kezelői felülettel is elláttam, ennek a felületnek az egyik ablaka látható a 7. ábrán.

A fejlesztés eredményeképpen a spektrumok kiértékelési idejét sikerült 30-40 másodpercről 1 másodperc alá csökkentenem, illetve a korábbi programhoz képest az értékelő szoftver alkalmazását jelentősen megkönnyítenem.

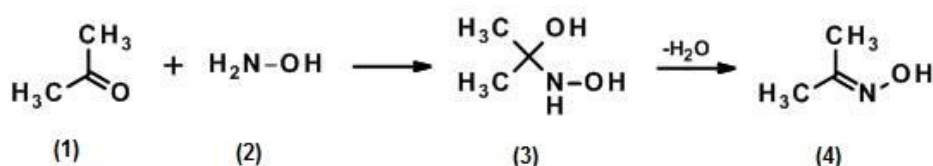


7. ábra A MATLAB keretrendszerben készült kliens oldali program főablaka

3 Kísérleti munka

3.1. Oximképzési reakciók vizsgálata

Modellreakciónak az aceton (1) és hidroxil-amin (2) reakcióját választottam, melynek lejátszódásának menetét a 1. reakcióegyenlet szemlélteti. Azért erre a reakcióra esett a választásom, mert jól modellezi az instabil intermedier képződésével járó, erősen exoterm reakciókat, amelyek túlmelegedése, „megfutása” tűz vagy robbanás kockázatát rejtik. Továbbá a kiindulási anyagok, a termék és az intermedier (3) jól megfigyelhetők Raman módszerrel, megfelelő körülmények között (hőmérséklet, pH) kellően hosszú ideig vizsgálható az instabil intermedier, a reakcióelegy vizes közegű, homogén fázisú.



1. reakcióegyenlet Aceton és hidroxil-amin oximképzési reakciója

A felsorolt érveken felül a reakció választása mellett szólt a tény, hogy ezzel kapcsolatban már infravörös spektroszkópiás méréseken alapuló tapasztalatok álltak rendelkezésre [21]. Az oximképző reakcióról tudjuk, hogy lejátszódásának gyorsaságában és az intermedier élettartamára jelentősen függ a pH-tól és a hőmérséklettől [22]. Leghosszabb életű az intermedier 8,5-9-es pH között. Erősen savas és lúgos közegben pedig gyorsan elbomlik vízre és acetoximra. Ennek oka, hogy savas közegben protonálódik az intermedier nitrogén atomja, ami felgyorsítja a bomlást. Lúgos közegben pedig a hidroxidion az intermedier nitrogénatomjának savas hidrogén atomját távolítja el, így gyorsítva annak bomlását.

3.1.1. A komponensek előkészítése a szabályozott reakció végrehajtáshoz

A reakciót savas, közel semleges és lúgos közegben vizsgáltam.

A **savas közegben** végzett kísérletek elején a reaktorba bemértem 60 cm³ vízben feloldott 10,00 g (0,144 mol) hidroxilamin-hidrokloridot (pH ~2,5).

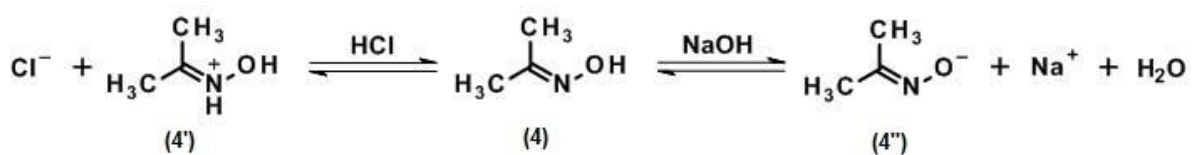
A **közel semleges közegben** végrehajtott kísérletekben 30 cm³ vízben feloldottam 5,80 g (0,144 mol) NaOH-ot és 30 cm³ vízben feloldott 10,00 g (0,144 mol) hidroxilamin-hidrokloridhot (pH~8,5).

A **lúgos közegben** végzett kísérletekben 30 cm³ vízben feloldottam 11,60 g (0,288 mol) NaOH-ot és 30 cm³ vízben feloldott 10,00 g (0,144 mol) hidroxilamin-hidrokloridot (pH~13,5).

10,6 cm³ (0,144 mol; 8,40 g) sztöchiometrikus mennyiségű acetont adagoltam.

3.1.2. Referencia spektrumok meghatározása

A CLS módszerrel történő spektrumértékelés referenciaspektrumok alkalmazásával történik, melyek a praktikusan a tiszta komponensek spektrumai. Ezek meghatározására elvégeztem a reaktorban egy-egy savas, semleges és lúgos közegű kísérletet (rendre 1., 2 és 3. kísérlet), melyekben sztöchiometrikus mennyiségű reagenst adagoltam impulzusszerűen a reaktorba. A reakciók lejátszódásának ideje alatt 1 perces expozíciós idejű spektrumokat készítettem a reakcióelegyekről. Ezeknek a kísérletnek a célja az volt, hogy a keletkező termékek mindegyik állapotáról (2. reakcióegyenlet) legyen Raman spektrum felvételem. A kiindulási reakció elegyek az 1-3. kísérletekben 5° C-ra voltak termosztálva és a reakciók ideje alatt a hőmérsékletszabályozó alapjele végig 5 °C volt. Ezen felül a felvettem a tiszta acetón spektrumát is. A 2. kísérletet lombikban is megismételtem és annak termékét kipreparáltam, majd a keletkezett kristályos acetoximnak is megmértem a Raman spektrumát. Továbbá ezt a kristályt desztillált vízben feloldottam és annak a Raman spektrumát is megmértem. Mivel az acetoxim gyenge sav (pKa=12.42), ezért az elkészített oldatban **4**-es szerkezetű acetoxim volt leginkább jelen. A kristályos termék és az oldat Raman spektruma különbözik, ezért a kristályos termékre a továbbiakban, mint külön vegyületekre fogok hivatkozni: *4'''-es vegyület*.



2. reakcióegyenlet Az acetoxim különböző formái

Ezeket túl elvégeztem egy 4. kísérletet is, ahol a 2. kísérletet ismételt meg 25 °C-on. Erre azért volt szükség, mert 5°C-on végzett 2. kísérlet során a termék egy része kristályos formában kivált. A kristályosodás az MCR-ALS módszer alkalmazását megnehezítette volna, túl sok komponens lett volna jelen az elegyben az elkészített spektrumok számához képest, ami módszer bizonytalanságát növelte volna. A 4. kísérlet alatt készült spektrumsorozatot, a spektrumtérképezés során is alkalmazott [23], MCR-ALS módszerrel elemeztem az intermedier **(3)** spektrumának megbecslésének céljából.

Az algoritmus futtatását MATLAB szoftverrel végeztem. A spektrumokon futtatva az algoritmust, azt találtam, hogy 4 darab komponens feltételezve adja a legéletszerűbb eredményt. Az így becsült komponensek spektrumai a mellékletben a 19. ábra-22. ábra mutatja be.

Az 1. , 2 és 3. kísérletekről, a kristályos acetoximról (**4'''**) és a belőle készült oldatról, a tiszta acetonról felvett, illetve a 4. kísérletből becsült spektrumokat összevetve a következő megállapításokra jutottam:

- 4. kísérletből MCR-ALS-sel számolt 4. komponensét a 3. kísérlet végén készült spektrumok (22. ábra és 23. ábra) hasonlítanak, vagyis a 4. komponens a deprotonált acetoxim (**4'**),
- az MCR-ALS-sel becsült 3. és 4. komponens hasonlít egymáshoz, azaz hasonló szerkezetűek, vagyis a 3. komponens az acetoxim semleges formája (**4**),
- 2. és 4. kísérlet elejéről származó spektrumok az MCR-ALS által becsült 1. komponensre hasonlítanak, tehát a 2. komponens az intermediér (**3**) spektrumának becslése.

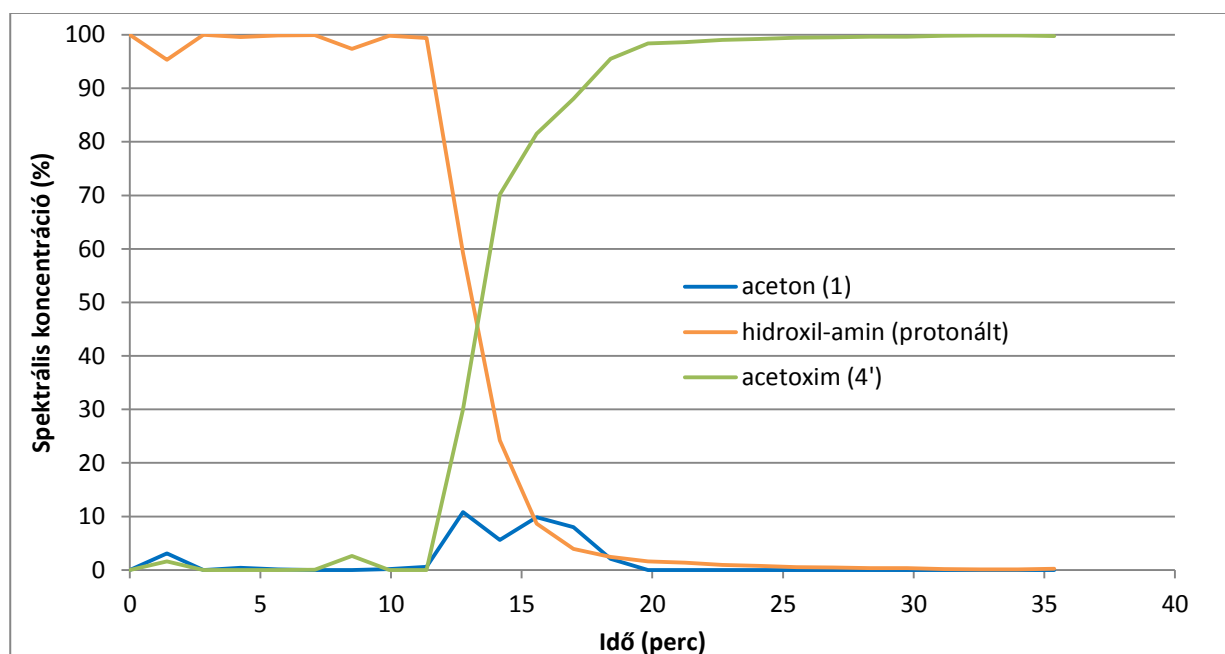
Mindezen a megfigyeléseket figyelembe véve a savas és közel semleges közegben végzett reakciók valós idejű értékeléséhez referencia spektrumokat választottam. A savas közegben végzett reakciókhoz a következőket:

- az 1. kísérlet elejéről egy spektrumot, az aceton hozzáadása előtt (**2-es** vegyület protonált formája),
- az 1. kísérlet végéről egy spektrumot (**4'**),
- az acetonról készült spektrumot (**1**).

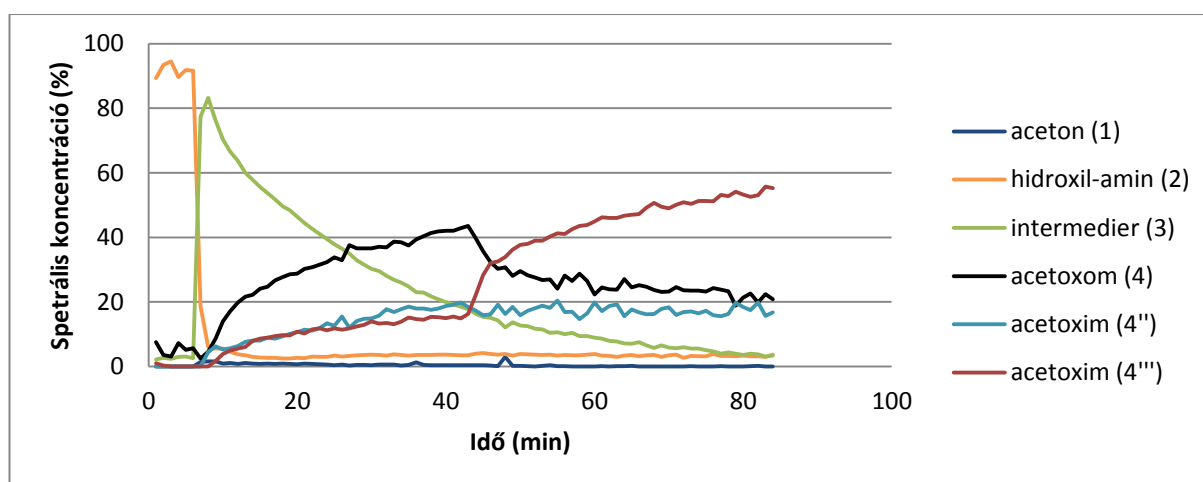
A semleges közegben végzett reakciókhoz pedig a következőket:

- a 2. kísérlet elejéről egy spektrumot (**2**),
- a 3. kísérlet végéről egy spektrumot (**4''**),
- az MCR-ALS által becsült intermediert spektrumát (**3**),
- a kristályos acetoxim (**4'''**),
- kristályos acetoxim oldat (**4**),
- aceton (**1**).

A referenciák megfelelő kiválasztását alátámasztva CLS módszerrel utólag értékeltem a 1 és 2. kísérletet (8. ábra és 9. ábra). Az ábrákon jól látható, hogy a savas közegben a reakció 8 perc alatt lejátszódott, míg semlegesített közegben ehhez megközelítőleg 70 perc kellett. A 9. ábrán jól látható, hogy az acetón (1) hozzáadása után összes reagáló kiindulási anyagból pillanatszerűen intermedier keletkezett. Továbbá megfigyelhető a termék kristályosodásának kezdete is a 43. perc körül, amikor ugrásszerű változás következett be a 4-es és 4'''-s vegyület spektrális koncentráció görbéjén.



8. ábra A savas közegben végzett oximálási reakció utólagos értékelése CLS módszerrel



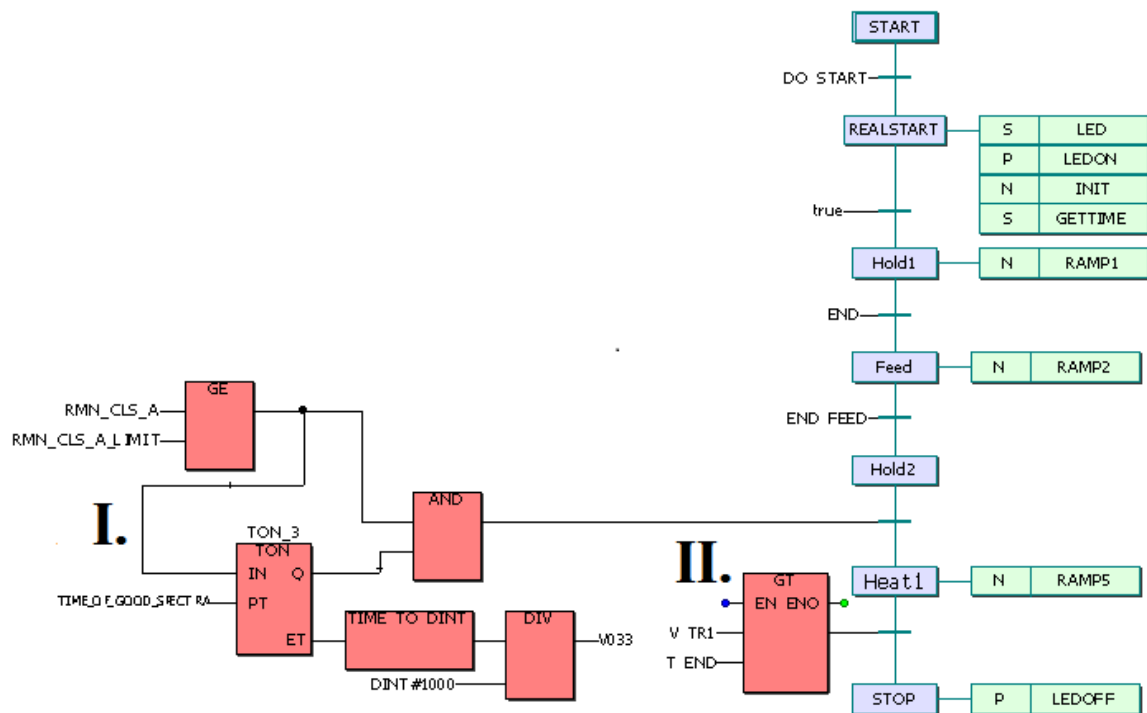
9. ábra A közel semleges közegben végzett oximálási reakció utólagos értékelése CLS módszerrel

3.1.3. Savas közegben végbemenő oximképzési reakció szabályozása - végpontjelzés

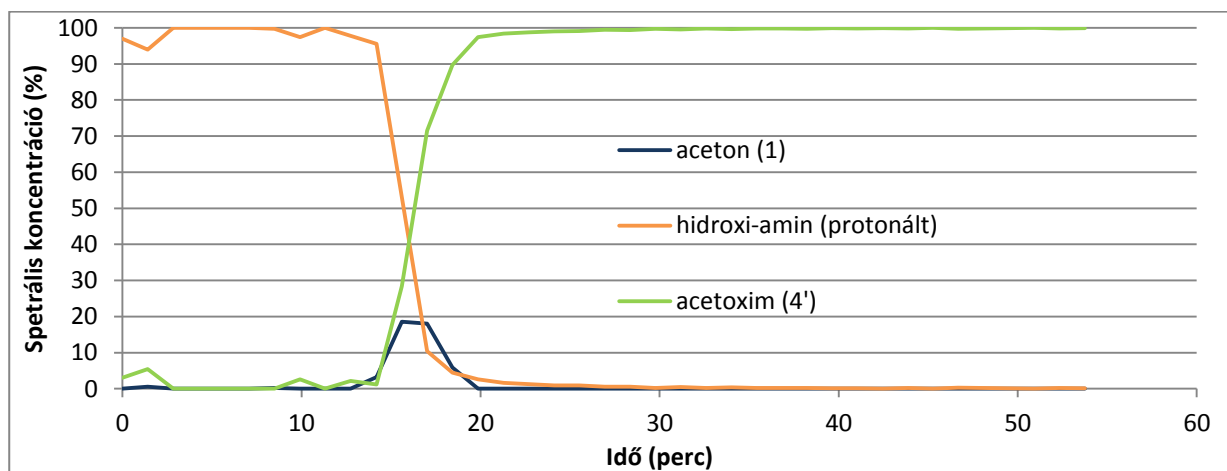
A Raman-jel alapú szabályozás megvalósításának következő lépése a savas közegben végzett oximképzési reakció automatikus végpontérzékelésének kidolgozása volt. A reakció szabályozott végrehajtására írt PLC programom SFC diagramja a 10. ábrán látható. A szabályozás ideje alatt a spektrumok értékelésére a 2.4.1. *fejezetben* ismertetett VBA-Excel szoftvert használtam, a 3.1.2 *fejezetben* megadott módon választott referencia spektrumokkal.

Az 5. kísérletben a 3.1.1. *fejezetben* ismertetett savas kiindulási elegyet mértem be a reaktorba. Az SFC program elindítása után, a szükséges paraméterek értékeinek megadása történt (*REALSTART*), majd egy 10 percig tartó hőmérséklettartó szakasz kezdődött (*Hold1* fázis), amely alatt az elegy hőmérséklete beállt 10 °C-ra. Ezt követően a program 8,40 g acetont adagolt (*Feed* fázis), a 2.3.1 *fejezetben* ismertetett membrán szivattyús adagolórendszer segítségével. Majd a hőmérsékletet állandó értéken tartotta (*Hold2* fázis), amíg az *I. feltétel* nem teljesült, azaz ameddig az acetoxim spektrális koncentrációja (*RMN_CLS_A*) magasabb nem lett, mint az előírt érték (*RMN_CLS_A_LIMIT*=99 %) legalább az előírt ideig (*TIME_OF_GOOD_SPETRA*=15 perc). Ezt követően az SFC program a hőmérsékletszabályozó alapjelét 25 °C-ra állította. A program akkor ért véget, amikor a *II. feltétel* is teljesült, vagyis az elegy hőmérséklete (*V_TR1*) elérte a 25 °C-ot (*T_END*).

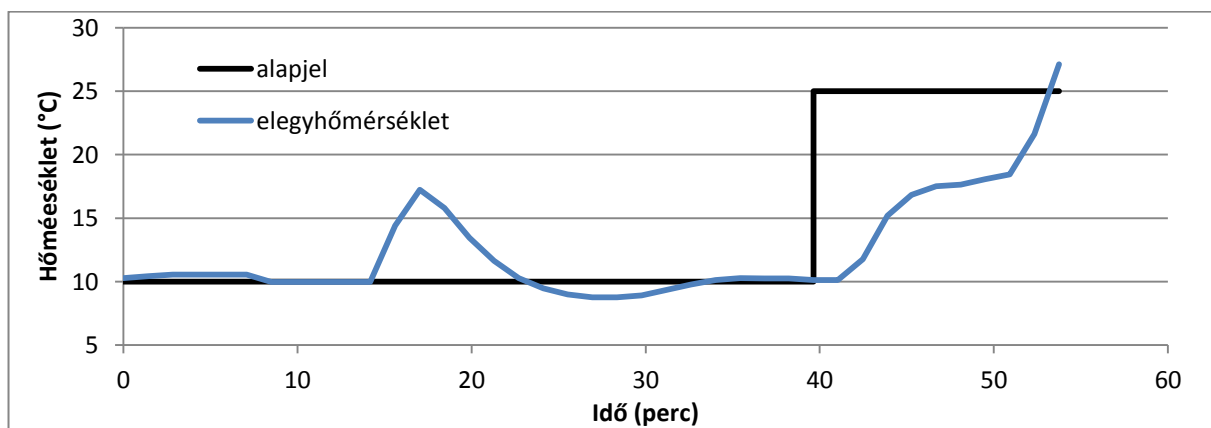
A 11. ábra a valós időben számolt spektrális koncentrációkat, míg 12. ábra a hőmérsékletszabályozó alapjelét, illetve az elegy hőmérsékletének alakulását mutatja az 5. kísérlet során. Látható, hogy az aceton megjelent az értékelésben és ezzel párhuzamosan a reakcióhőtől és a szobahőmérsékletű acetontól az elegyhőmérséklete jelentősen megnövekedett, amit hőmérsékletszabályozó körülbelül 10 perc alatt tudott kompenzálni. A termék koncentrációja a 25. perc környékén emelkedett 99 % fölé, majd ennek megfelelően a 40. perc környékén az alapjel is módosult.



10. ábra SFC diagram a savas közegben végzett oximálási reakció szabályozására



11. ábra Valós időben számolt spektrális koncentráció profilok savas közegben végzett oximálási reakcióban



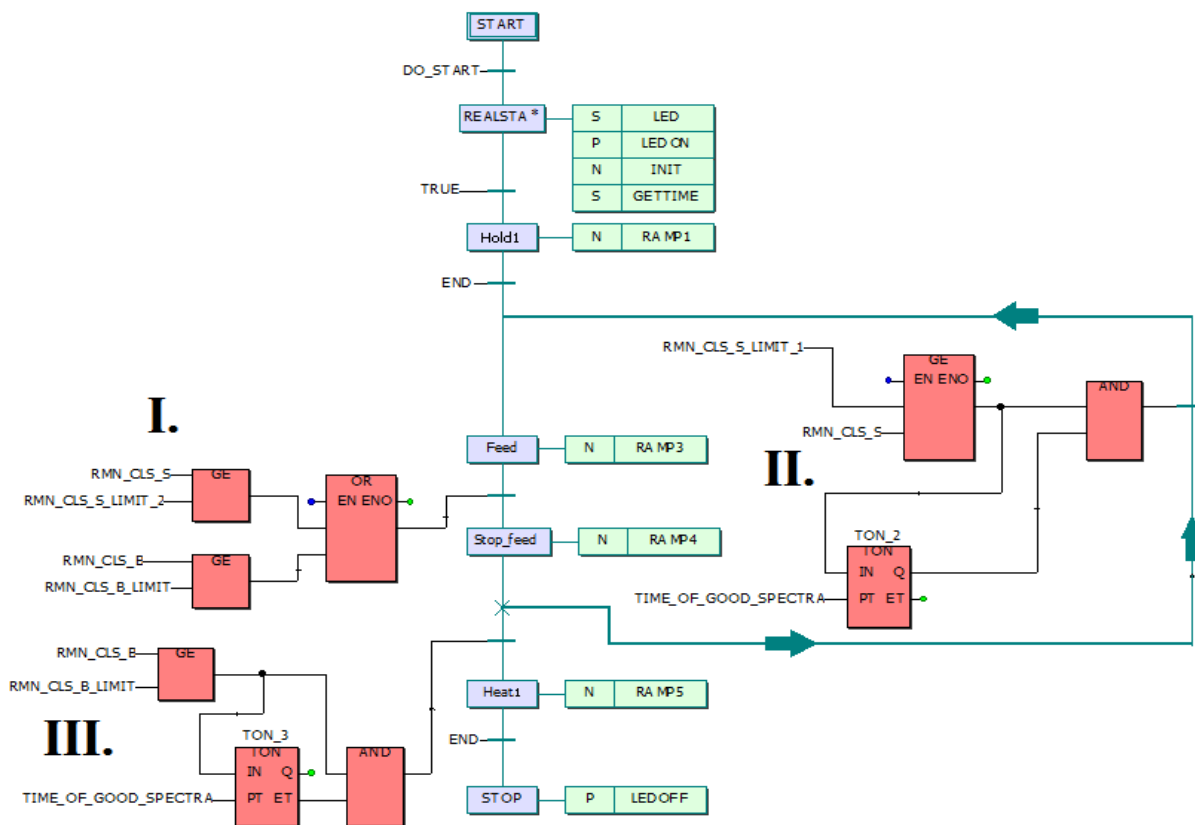
12. ábra Az reakcióelegy hőmérséklete és a PLC által kiadott alapjel savas közegben végzett oximálási reakcióban

3.1.4. Semleges közegben végzett oximképzési reakció szabályozása - intermedier koncentrációjának szabályozás

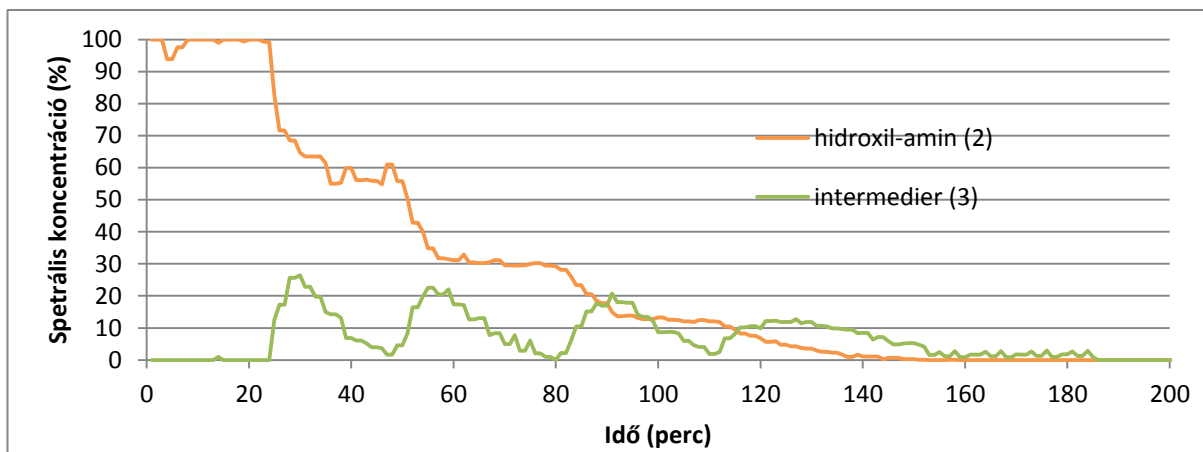
A semleges közegben végzett kísérletekben az instabil intermedier koncentrációját szabályoztam, úgy hogy az az előírtnál magasabb, potenciálisan veszélyes értéket ne érhesse el. A szabályozást különböző szabályozási algoritmusokkal is elvégeztem: kétállásos szabályozó, P, és PI algoritmusokkal, melyeket rendre az 6,7 és 8. kísérletekben valósítottam meg. A 6. kísérletben 2.3.1. *fejezetben* ismertetett membránszivattyús adagolórendszert és a 2.4.1. *fejezetben* ismertetett VB-Excel alapú szoftvert, míg a 7. és 8. kísérletben az 2.3.2. *fejezetben* leírt fecskendő adagolórendszert és a 2.4.2. *fejezetben* ismertetett MATLAB alapú szoftvert használtam. A Raman spektrumok CLS módszerrel való értékeléséhez pedig a 3.1.2. *fejezetben* kiválasztott közel semleges körülményekhez tartozó referencia spektrumokat használtam.

Az 6. kísérlethez megvalósított szabályozás koncepciója az volt, hogy ha az intermedier spektrális koncentrációja 20 % fölé emelkedik, akkor az adagolást a szabályozó leállítja, ha 3 % alá csökken, akkor pedig az adagolást ismét elindítja. Ezt a szabályozási módszert megvalósító PLC program SFC diagramja a 13. ábrán látható. A program az elindítását követően, a szükséges paraméterek értékeinek megadása történik (*REALSTART*), majd egy 10 perces hőmérséklettartás kezdődik, hogy az elegy hőmérséklete stabilizálódjon 5 °C-on (*Hold1* fázis). Ez után következett a reagens (aceton) adagolása (*Feed* fázis). Az adagolás addig tart, amíg az *I. feltétel* nem teljesül. Az *I. feltétel* akkor teljesül, ha az intermedier spektrális koncentrációja (*RAMAN_CLS_S*) a *RAMAN_CLS_S_LIMIT_2* változóban megadott határérték (20 %) fölé emelkedik, vagy a kiindulási hidroxil-amin spektrális koncentrációja (*RAMAN_CLS_B*) a *RAMAN_CLS_B_LIMIT* változóban megadott érték (3 %) alá csökken. Ezt követően leáll az adagolás (*Stop_feed* fázis). Ebből a fázisból akkor lép tovább, ha vagy a *II.* vagy *III. feltétel* teljesül. Ha az intermedier spektrális koncentrációja 3 % (*RAMAN_CLS_S_LIMIT_1*) alá csökken 4 percig (*TIME_OF_GOOD_SPECTRA*), akkor a *II. feltétel* teljesül és a rendszer visszaugrik az adagolási fázisra. Ha az hidroxil-amin spektrális koncentrációja (*RAMAN_CLS_B*) csökken a *RAMAN_CLS_B_LIMIT* változóban megadott érték (3 %) alá 4 percig (*TIME_OF_GOOD_SPECTRA*), akkor a *III. feltétel* teljesül és kilép az adagolási ciklusból. A *III. feltétel* teljesülését követően pedig az SFC program egyenletesen 25 C-ra emeli a hőmérsékletet 10 perc alatt (*Heat2* fázis). Amint a hőmérsékletszabályozó alapjele elérte a 25 °C-ot a program befejeződik.

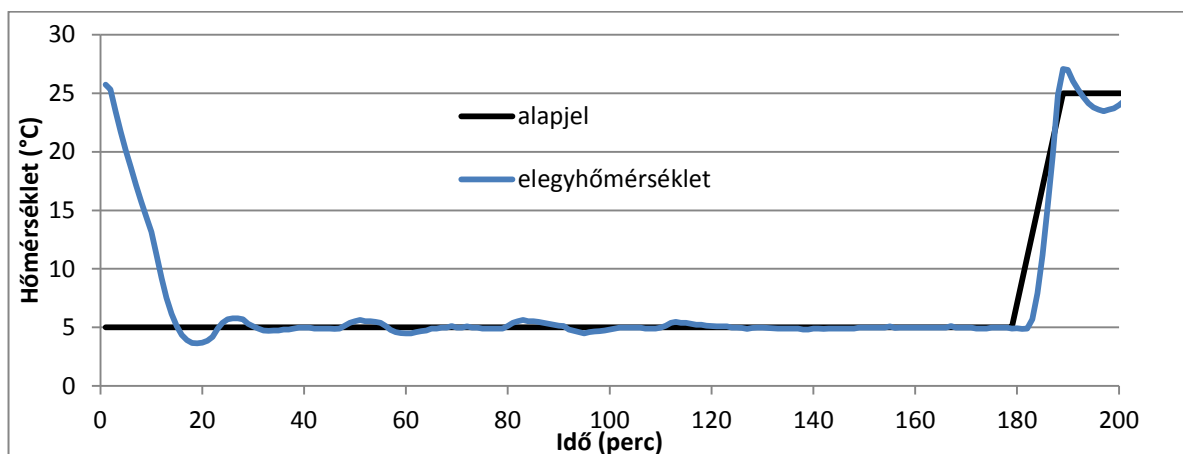
A reaktorba mértem a 2. kísérletben is alkalmazott kiindulási elegyet és elvégeztem az 6. kísérletet a korábban ismertetett PLC programmal. A kísérlet alatt számot hidroxil-amin (2) és intermedier (3) spektrális koncentrációkat, illetve az elegy hőmérsékletét és hőmérsékletszabályozó alapjelét a 14. ábra és 15. ábra szemlélteti. A kalkulált spektrális koncentrációkból látható, hogy a program három adagolási ciklust végzett el, majd végül már nem volt elég kiindulási anyag a reakcióelegyben, hogy az intermedier koncentrációja elérje a 20 %-ot (*RAMAN_CLS_S_LIMIT_2*). Amikor a hidroxil-amin spektrális koncentrációja (*RAMAN_CLS_B*) 3 % alá csökkent legalább 4 perc időtartamra (*TIME_OF_GOOD_SPECTRA*) a 130. perc körül, akkor a program elkezdte felmelegíteni az elegyet.



13. ábra A semleges közegben végzett oximképzési reakció fecskendő adagolóval történő szabályozására alkalmazott PLC program SFC diagramja



14. ábra A hidroxil-amin és az intermedier spektrális koncentrációk alakulása a semleges közegben végzett oximképzési reakcióban (VB-Excel alapú koncentrációsámítás, membrán szivattyús adagoló, kétállásos szabályozó)



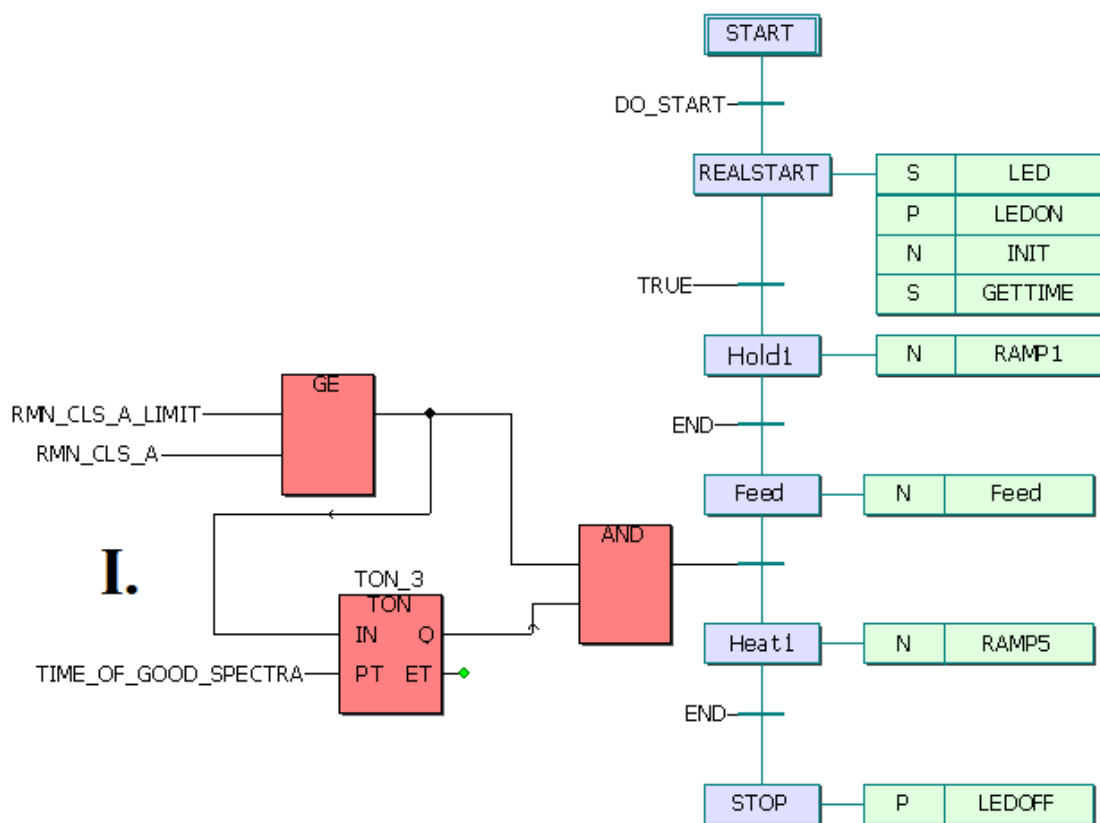
15. ábra Az elegy hőmérséklete és a PLC által kiadott hőmérséklet alapjel az 6. kísérletben

Az 7 és 8. kísérletekben is ugyanazt reakciót végeztem el, mint az 6. kísérletben. A különbség az adagolást szabályozó algoritmusban volt, kétállásos szabályozás helyett P, illetve PI algoritmust alkalmaztam, amit a precízebben vezérelhető adagolószivattyú és a gyorsabb spektrumértékelés tett lehetővé. Ezért az 7. és 8. kísérletet szabályozó PLC program is egyszerűbbé és hatékonyabbá válhatott. A kísérletek során alkalmazott program SFC diagramját a 16. ábra mutatja be. A kísérletekben a szabályozott jellemző az intermedier spektrális koncentrációja, míg a módosított jellemző az adagolási sebesség volt.

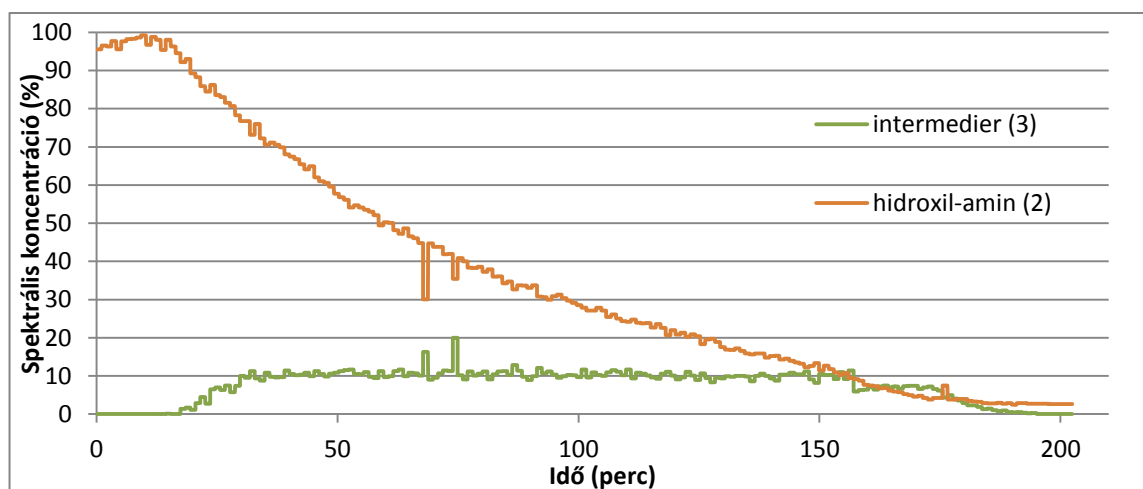
A szabályozó program itt is, hasonlóan az 5. és 6. kísérletekhez, a szükséges paraméterek értékeinek megadásával kezdődik (*REALSTART*), majd rögtön egy 10 perces hőmérséklettartással folytatódik, hogy az elegy hőmérséklete stabilan beálljon 5 °C-ra (*Hold* fázis). Ennek lejártá után elkezdődik az aceton adagolása a fecskendő adagoló készülékkel (*Feed* fázis). Az adagolás addig tart, amíg a kiindulási anyag spektrális koncentrációja (*RAMAN_CLS_A*) a *RAMAN_CLS_A_LIMIT* változóba előírt érték (1 %) alá

nem csökken legalább 3 percre (*TIME_OF_GOOD_SPECTRA*). Akkor az *I. feltétel* teljesült az adagolást a szabályozó leállította, és a PLC az elegy hőmérsékletét lineáris alapvonal vezetéssel 10 perc alatt 25°C-ra emelte (*Heat1* fázis). A program akkor ért véget, amikor az alapjel elérte a 25 °C-ot.

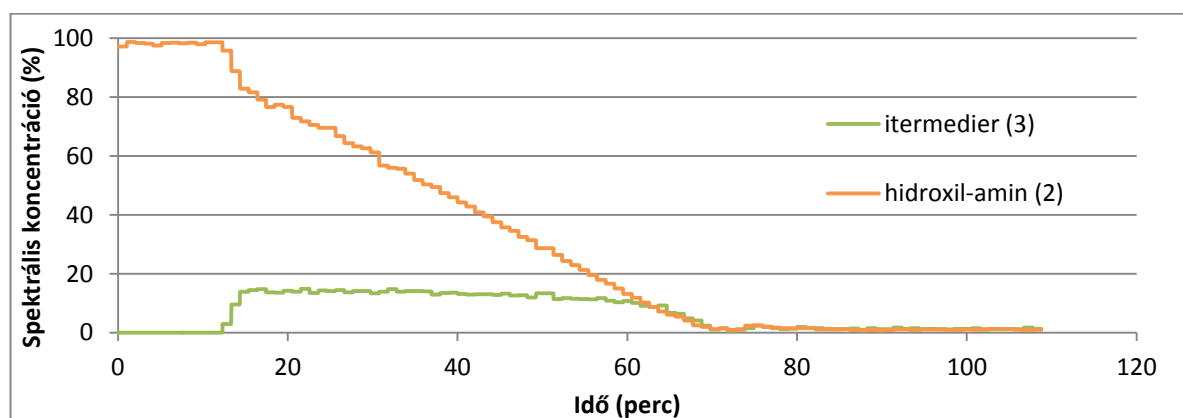
A 17. ábra a hidroxil-amin (2) és az intermedier (3) spektrális koncentrációjának alakulását mutatja a 7. kísérletben, amit az előzőekben ismertetett SCF programmal végeztem el. Az intermedier koncentrációjának alakulásában felfedezhető a P szabályozó maradó eltérése. A szabályozó alapjele 15 % volt. A 8. kísérletben (18. ábra) a szabályozás minősége tovább javult. A PI szabályozásnak köszönhetően a maradó eltérés csökkent.



16. ábra A semleges közegben végzett oximképzési reakció fecskendős adagolóval történő szabályozására alkalmazott PLC program SFC diagramja



17. ábra A hidroxil-amin és az intermedier spektrális koncentrációi a semleges közegben végzett oximképzési reakcióban (MATlab alapú koncentrációsámítás, fecskendős adagoló, P szabályozó)



18. ábra A hidroxil-amin és az intermedier spektrális koncentrációi a semleges közegben végzett oximképzési reakcióban (MATlab alapú koncentrációsámítás, fecskendős adagoló, PI szabályozó)

Az intermedier felhalmozódásának megakadályozásának következtében az ebben a fejezetben bemutatott kísérletek alatt a reakcióelegyek hőmérséklete is jól szabályozhatóvá vált, ezt a tényt igazolja 12. ábra és a mellékletben a 4.3. fejezetben látható 24. ábra és 25. ábra. Az itt elvégzett kísérletekben az alkalmazott anyagok kis mennyisége miatt nem kellett a reakció „megfutásától” tartani. Azonban az itt bemutatott módszer méretnövelés után is alkalmazható növelve a gyártási folyamat biztonságát és biztosítva az egyenletes termékminőséget.

Összefoglalás

A spektrometriás nyomon követési módszerek alkalmazása dinamikusan terjed a vegyipar különböző területein. Különösen igaz ez a gyógyszeriparra, ahol a PAT ajánlások egyre jobban előtérbe kerülnek a minőség biztosítása érdekében. A PAT elveknek megfelelő Raman alapú módszereket már fejlesztettek vegyipari problémák megoldására, azonban kémiai reakciók Raman-jel alapú szabályozásáról szóló publikációk mind ez idáig nem jelentek meg.

Munkám során egy kristályosítási feladatok megvalósítására épített berendezést úgy fejlesztettem tovább, hogy az alkalmas legyen kémiai reakciók Raman-jel alapú szabályozására is. Egy membránszivattyú és egy mérleg felhasználásával kialakítottam a félfolytonos technológiákhoz szükséges adagolórendszert, és kidolgoztam az adagolás szabályozáshoz szükséges kommunikációs és szabályozó algoritmusokat. Az adagolórendszert később kiegészítettem egy fecskendős adagolóval, amely pontos adagolásra volt képes kis térfogatáramok esetén is. VB-Excel alapú programot készítettem, amellyel lehetővé vált tetszőleges számú reakciókomponens koncentrációjának nyomon követése. A kemometriai számítások hatékonyságának növelése céljából átalakítottam a rendszer adatfeldolgozási struktúráját: a számításigényes feladatrészeket a helyi hálózaton keresztül egy nagy teljesítményű számítógéphez irányítottam, ezáltal a spektrumok kiértékelési idejét jelentősen csökkenteni lehetett. A spektrumok kemometriai értékelését végző programrészt egy korszerű keretrendszeren belül alakítottam ki, amely a jövőbeni fejlesztéseket is segíteni fogja. A program a Raman spektrumokból CLS módszerrel állapította meg a komponensek spektrális koncentrációját.

A fentiek szerint kialakított rendszer alkalmazhatóságát reakciómodellen segítségével vizsgáltam. A modell a hidroxil-amin és aceton erősen exoterm oximképzési reakciója volt, amelyet savas és semlegesített közegben végeztem el. Az utóbbi esetben instabil intermedier halmozódhat fel a pH és a hőmérséklet függvényében. Az intermediert nem lehet tiszta állapotban előállítani, ezért a hozzá tartozó referenciaspektrumot MCR-ALS módszerrel állapítottam meg. A savas közegben végzett oximképzési reakció esetében a kidolgozott szabályozó algoritmus a valós időben számított koncentrációkból a reakció pontos végpontját állapította meg. A semlegesített közegben végzett oximképzési reakció esetében a szabályozó algoritmus meggátolta az intermedier felhalmozódását, és így megakadályozta egy potenciálisan veszélyes reakcióelegy kialakulását.

Az elvégzett hardveres és szoftveres fejlesztéseknek köszönhetően megoldottam oximképzéssel járó reakciók Raman-jel alapú szabályozását. A kidolgozott módszer általánosítható, más kémiai folyamatok szabályozására is alkalmas. Az elvégzett munka legfontosabb részei alapját képezték az Organic Process Research & Development folyóiratban megjelent cikknek [24].

Hivatkozásjegyzék

- [1] H. Pataki, I. Csontos, Z. K. Nagy, B. Vajna, M. Molnar, L. Katona, and G. Marosi, "Implementation of Raman Signal Feedback to Perform Controlled Crystallization of Carvedilol," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 17, no. 3, pp. 493–499, Mar. 2013.
- [2] G. Pokol, A. Gyurcsányi, Róbert E. Simon, L. Bezúr, G. Horvai, V. Horváth, and K. M. Dudás, *Analitikai kémia*. Budapest: Műegyetemi Kiadó, 2011.
- [3] H. Pataki, "Gyógyszerhatóanyagok újfajta kristályosítása PAT technológia alkalmazásával", doktori értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, pp 16-29, 2013.
- [4] A. Afnan, "PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance," no. December, 2004.
- [5] A. S. Rathore, R. Bhambure, and V. Ghare, "Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products.," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 398, no. 1, pp. 137–54, Sep. 2010.
- [6] P. Mizsey, *Folyamatirányítási rendszerek*. Budapest: Typotex Kiadó, 2011, pp. 176–187.
- [7] "MARKET ANALYSIS & PERSPECTIVES REPORT, PAT Instrumentation: The Pharmaceutical and Biotechnology Market for Process Analytical Technology; Strategic Directions International, Inc.," 2005.
- [8] W. Chew and P. Sharratt, "Trends in process analytical technology," *Anal. Methods*, vol. 2, no. 10, p. 1412, 2010.
- [9] E. By, *PHARMACEUTICAL APPLICATIONS OF RAMAN SPECTROSCOPY*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2008, pp. 117–162.
- [10] T. Vankeirsbilck, A. Vercauteren, W. Baeyens, G. Van der Weken, F. Verpoort, G. Vergote, and J. P. Remon, "Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis," *rends Anal. Chem.*, vol. 21, no. 12, pp. 869–877, Dec. 2002.
- [11] J. Wiss and A. Zilian, "Online Spectroscopic Investigations (FTIR/Raman) of Industrial Reactions: Synthesis of Tributyltin Azide and Hydrogenation of Chloronitrobenzene," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 7, pp. 1059–1066, 2003.
- [12] V. S. Tumuluri, M. S. Kemper, A. Sheri, S. Choi, I. R. Lewis, M. A. Avery, and B. A. Avery, "Use of Raman Spectroscopy to Characterize Hydrogenation Reactions Abstract.," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 10, no. 5, pp. 927–933, 2006.
- [13] O. Svensson, M. Josefson, and F. W. Langkilde, "Reaction monitoring using Raman spectroscopy and chemometrics," *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 49, no. 1, pp. 49–66, Sep. 1999.

- [14] A. de la Hoz and A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2013.
- [15] L. Zhu, G. Gamez, H. W. Chen, H. X. Huang, K. Chingin, and R. Zenobi, "Real - time , on - line monitoring of organic chemical reactions using extractive electrospray ionization tandem mass spectrometry," *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, vol. 22, no. 19, pp. 2993–2998, 2008.
- [16] D. Joiner, J. Billeter, M. E. McNally, R. Hoffman, and P. Gemperline, "Kinetic modeling of the reaction and crystallization of acetylsalicylic acid using ATR UV - vis spectroscopy," *Res. Creat. Achiev. Week*, 2011.
- [17] G. Keglevich, N. Z. Kiss, D. K. Menyhárd, A. Fehérvári, and I. Csontos, "A Study on the Kabachnik-Fields Reaction of Benzaldehyde, Cyclohexylamine, and Dialkyl Phosphites," *Heteroat. Chem.*, vol. 23, no. 2, pp. 171–178, 2012.
- [18] H. Kryk, G. Hessel, W. Schmitt, and N. Tefera, "Safety aspects of the process control of Grignard reactions," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 62, no. 18–20, pp. 5198–5200, Sep. 2007.
- [19] B. Vajna "Sokváltozós görbefulbontási és regressziós módszerek a Raman-térképezésben", doktori értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, pp 53-78, 2012.
- [20] M. Molnár, "Gyógyszeripari kristályosító modelljének ir ányítása Yokogawa alapú rendszerrel", szakdolgozat, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, pp 37-42, 2014.
- [21] G. Keglevich, I. Csontos, N. Szilágyi, and I. Greiner, "A Study of the pH Dependence of the Two - Step Oximation of Acetone by in situ Fourier Transform Infrared Spectroscopy," *Chem. Eng. Technol.*, vol. 31, no. 3, p. 2008, 2008.
- [22] J. Hilie, R. C. Dempsey, R. A. Evangelista, E. T. Jarvi, and J. M. Wilsonlb, "Secondary Amine Catalysis of the Oximation of Acetonela," *J. Org. Chem.* 42., vol. 42, no. 9, pp. 1593–1599, 1977.
- [23] L. Zhang, M. J. Henson, and S. S. Sekulic, "Multivariate data analysis for Raman imaging of a model pharmaceutical tablet," *Anal. Chim. Acta*, vol. 545, no. 2, pp. 262–278, Jul. 2005.
- [24] I. Csontos, H. Pataki, A. Farkas, H. Bata, B. Vajna, K. Z. Nagy, G. Keglevich, and G. Marosi, "Feedback control of oximation reaction by inline Raman spectroscopy," *Org. Process Res. Dev.*, 2014.

Köszönetnyilvánítás

A TDK dolgozatomban ismertettet eredmények eléréséhez, illetve magának a dolgozatnak a megírásához számtalan barát és kolléga segítsége nélkül sohasem valósult volna meg. Köszönöm Dr. Marosi Györgynek, hogy biztosította a munkám anyagi feltételeit és évek óta tartó munkájával olyan kutatócsoportot hozott létre, amelynek körében a hosszadalmas mérések és a végtelennek tűnő kutatómunka könnyed baráti légkörben valósulhatott meg.

Név szerint is szeretném megemlíteni az alábbi személyeket, akik ötleteikkel, gondolataikat, szakmai hozzáértésükkel sokat segítettek a munkám során:

Farkas Attila

Dr. Vajna Balázs

Kovács Dániel

Szabó Alex

Nagy Dávid

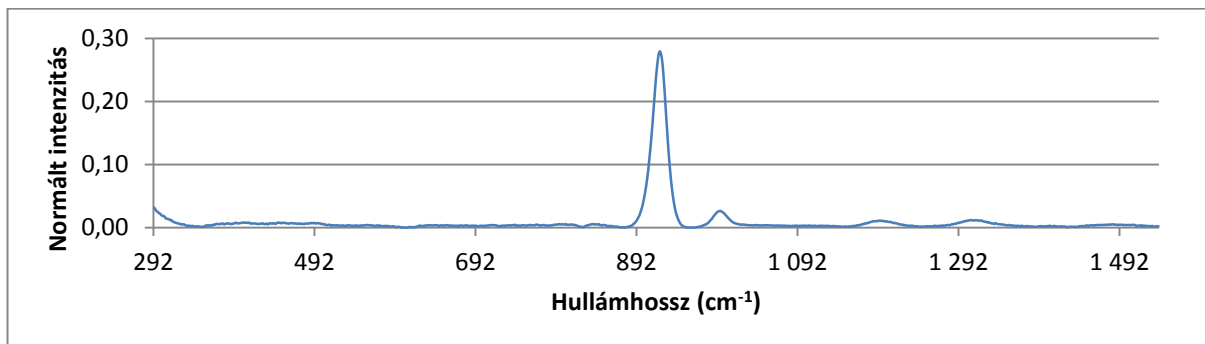
Habár a TDK dolgozat formai követelményei megkövetelik, hogy az elvégzett munkáról egyes szám első személyben írjak az elvégzett kísérletek során kivétel nélkül csapatban végeztük Dr. Csontos Istvánnal és Dr. Pataki Hajnalkával. Az ő segítségük és irántam tanúsított türelmük nélkül ezek az eredmények talán sohasem születnek meg.

„Nem az a fontos, hogy honnan jössz, hanem hogy hová mész.”

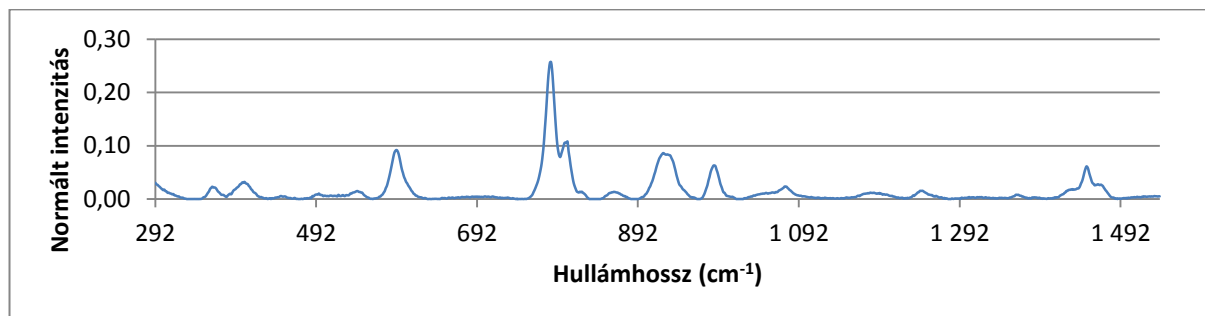
Illyés Gyula

4 Melléklet

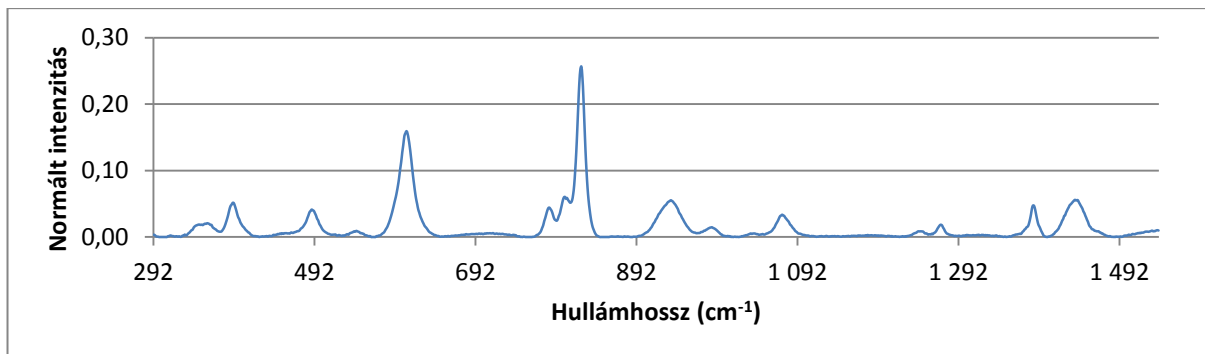
4.1. MCR-ALS módszerrel meghatározott Raman spektrumok



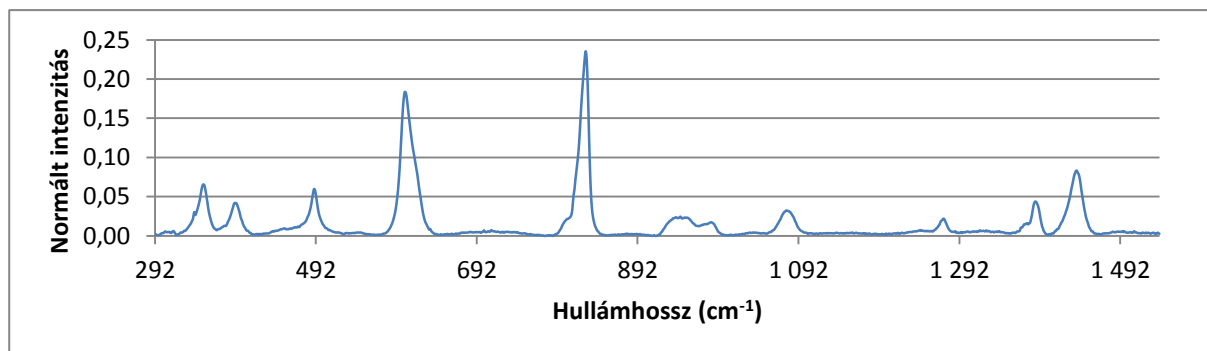
19. ábra MCR-ALS 1. komponens



20. ábra MCR ALS 2. komponens

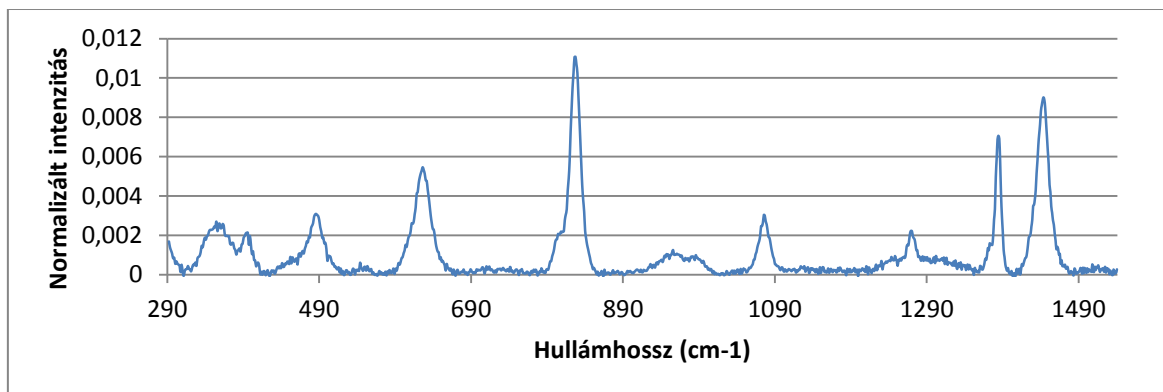


21. ábra MCR ALS 3. komponens



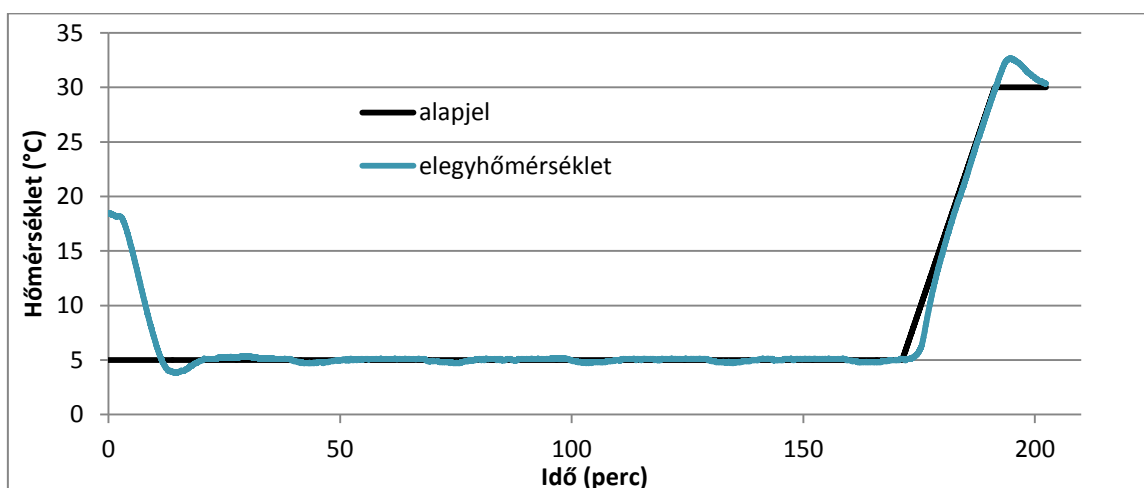
22. ábra MCR ALS 4. komponens

4.2. Egyéb kísérletekből származó spektrumok

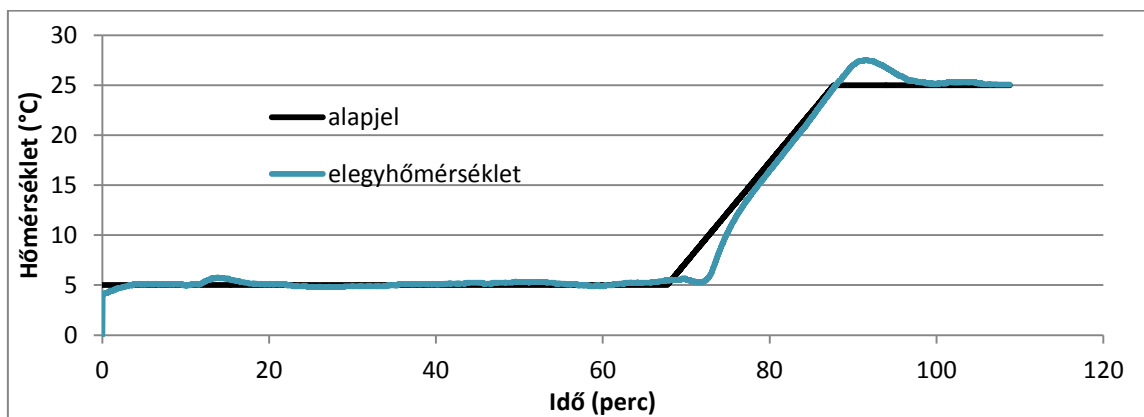


23. ábra A 3. kísérlet végéről származó spektrum (plonomiális alapvonal korr., normalizálás)

4.3. A reakcióelegyek hőmérsékleteinek alakulása különböző oximképző kísérletekben



24. ábra Az elegy hőmérséklete és a PLC által kiadott hőmérséklet alapjel az 7. kísérletben



25. ábra Az elegy hőmérséklete és a PLC által kiadott hőmérséklet alapjel az 8. kísérletben