



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Új, automatizálható, nyomás alatti olvadáspont-mérő rendszer fejlesztése

Készítette: Arany Dóra

MSc, II. évfolyamos vegyészmérnök hallgató

Témavezető: Dr. Kőrösi Márton

Egyetemi adjunktus, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Konzulens: Dr. Székely Edit

Egyetemi tanár, Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

Lezárva: Budapest, 2022. október 12.

Tartalomjegyzék

1.	JELÖLÉSJEGYZÉK	4
2.	BEVEZETÉS.....	5
3.	IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	6
3.1.	Szuperkritikus fluidumok	6
3.1.1.	A szuperkritikus szén-dioxid és alkalmazási területei	7
3.1.2.	Az olvadási hőmérséklet nyomásfüggése.....	9
3.1.3.	Olvadási hőmérséklet mérése nagynyomású közegben	13
3.2.	Adatsimítási módszerek.....	19
3.3.	A választott modellvegyület, az ibuprofen	21
4.	KÍSÉRLETI MUNKA.....	22
4.1.	Felhasznált anyagok.....	22
4.2.	A mérések során használt berendezések	22
4.2.1.	Teledyne ISCO 260D fecskendő elvű szivattyú	22
4.2.2.	Nagynyomású látóüveges cella	23
4.2.3.	Differenciáلمانométer	24
4.3.	Készülékfejlesztés.....	25
4.3.1.	Fűtés optimalizálása	28
4.3.2.	A kiindulási és a végnyomás hatásának vizsgálata	31
4.3.3.	A bemért minta mennyiségének vizsgálata	32
4.3.4.	Mérés menete	33
4.4.	Az új készülékkel végzett mérések kiértékelésének menete.....	34
5.	EREDMÉNYEK ÉS KIÉRTÉKEELÉS	40
5.1.	Látóüveges cellában végzett kísérletek	40
5.1.1.	Ibuprofen olvadási hőmérsékletének vizsgálata	40
5.2.	Ibuprofenen végzett mérések kiértékelése	41
6.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	46
7.	KITEKINTÉS	47
7.1.	3-klórmandulasav olvadási hőmérsékletének vizsgálata.....	47
8.	IRODALOM JEGYZÉK.....	49
9.	MELLÉKLET	52
9.1.	Az ibuprofen olvadási görbéi	52
9.2.	Ibuprofen nyomásfüggő olvadási hőmérsékleti adatai	55

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Kőrösi Mártonnak, aki lehetőséget biztosított arra, hogy a kutatócsoportban dolgozzak, és nagy figyelemmel követte munkámat. Külön szeretném megköszönni az építő jellegű kritikákat, a türelmet és a nyitottságot, amivel a felmerülő problémákhoz és kérdésekhez fordult.

Köszönetet szeretnék mondani konzulensemnek, Dr. Székely Editnek, aki szintén figyelemmel és érdeklődéssel követte munkámat, és óriási szakmai tudásával nagyban hozzájárult a kutatásom előrehaladásához.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani Béri Jánosnak, aki technikai tudásával segítette a készülék összeépítését és az adatgyűjtő rendszer kialakítását.

Ezenkívül szeretném megköszönni a kutatócsoport összes tagjának a jó hangulatot és a támogató légkört.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak, hogy mindenben, így tanulmányaim során is támogatnak.

A 2019-1.3.1-KK-2019-00004 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a 2019-1.3.1-KK pályázati program finanszírozásában valósult meg.

A Kulturális és Innovációs Minisztérium **ÚNKP-22-2-III-BME-91** kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.



1. JELÖLÉSJEGYZÉK

JELÖLÉS	MÉRTÉKEGYSÉG	MEGNEVEZÉS
SZ	[-]	szabadsági fokok száma
F	[-]	fázisok száma
K	[-]	komponensek száma
T_{op}	[°C]	olvadási hőmérséklet
$\Delta_{op}V_m$	$\left[\frac{m^3}{mol}\right]$	olvadás során bekövetkező moláris térfogat változás
$\Delta_{op}S_m$	$\left[\frac{J}{mol \cdot K}\right]$	olvadás során bekövetkező moláris entrópia változás
$\bar{y}$	[MPa]	átlagos (nyomáskülönbség) értékek az aktuálisan vizsgált mozgóablakban
$2m + 1$	[-]	mozgóablak mérete (m pozitív egész szám)
y_i	[MPa]	aktuálisan vizsgált mozgóablak középső értéke (munkámban nyomáskülönbség)
SS_{res}	[MPa ²]	reziduális szórásnégyzet
n	[db]	vizsgált minták száma
$\Delta p'_T$	$\left[\frac{MPa}{^\circ C}\right]$	nyomáskülönbség első deriváltja
Δp_T	[MPa]	nyomáskülönbség
$\Delta p'_{korT}$	$\left[\frac{MPa}{^\circ C}\right]$	nyomáskülönbség első deriváltja alapvonalkorrekció után
m	$\left[\frac{MPa}{^\circ C^2}\right]$	meredekség (alapvonal korrekció számításához)
b	$\left[\frac{MPa}{^\circ C}\right]$	tengelymetszet (alapvonal korrekció számításához)
T	[K]	hőmérséklet
p	[MPa]	nyomás
x	[-]	móltört
ee	[-]	enantiomertisztaság
V	[cm ³]	térfogat

2. BEVEZETÉS

Különböző komponensek szén-dioxid nyomás alatt bekövetkező olvadáspont-csökkenését kihasználják a polimerfeldolgozásban, de ismerete elősegítheti nagynyomású mikronizálási folyamatok tervezését is. A legtöbb vegyület olvadási hőmérséklete mechanikai, hidrosztatikai nyomás hatására emelkedik, azonban azon nagynyomású fluidumok, melyek a szilárd komponensben, vagy annak olvadékában oldódni képesek, az olvadási hőmérséklet csökkenését okozhatják [1].

Az olvadási hőmérséklet meghatározására nagynyomású közegben számos módszer létezik, legelterjedtebbek a vizuális mérési módszerek, azonban legtöbb információt a nagynyomású differenciális pásztázó kalorimetria és a tranzitometria szolgáltatja. Kutatásom fő célja egy új, nyomás alatti szilárd-folyadék fázisátmenet vizsgálatára alkalmas műszer fejlesztése volt, a megépítéstől kezdve a mérési módszer kidolgozásán és a validáláson keresztül, a teljeskörű kiértékelésig.

Az új készülék működése sok előnnyel jár a korábbi kutatómunkám során elvégzett, látóüveges cellában történő mérésekkel szemben. Egy automatizált rendszert dolgoztam ki, ami produktívabb munkát tesz lehetővé, hiszen csak a mérés indítása és kiértékelése során szükséges ténylegesen jelen lenni a mérést végző személynek. Emellett fontos különbség, hogy ebben az esetben az olvadást kísérő nyomásváltozást műszeresen regisztrálom, ezzel csökkentve vizuális mérések során felmerülő emberi hiba lehetőségét.

A mérések során egy üres referencia és egy mintatartó cella között kialakult nyomáskülönbséget vizsgáltam. A hőmérséklet emelése során a két mintatartó közötti nyomáskülönbség lineárisan változik, azonban, amikor a minta elkezd olvadni, a felette lévő tér nyomása a közeg mintába történő oldódása miatt nagyobb mértékben csökken. Az így kialakult nyomáskülönbség-változás detektálható differenciál manométerrel. A mérés során kapott hőmérséklet – nyomáskülönbség adatsorozat megfelelő simítás és numerikus deriválás után DSC méréshez hasonló módon onset és offset hőmérsékletek meghatározásával értékelhető ki.

Az újonnan fejlesztett készülékkel a későbbiekben lehetőség nyílik az olvadási hőmérsékleten felül egyéb, a folyamatra jellemző többletinformáció szolgáltatására is. Ezen kívül komplexebb fázisegyensúlyok, mint például eutektikumot képző anyagok olvadási viselkedésének vizsgálatára is alkalmas lehet.

Dolgozatomban a készülékfejlesztés és a mérési módszer kidolgozásának menetét, az új módszer validálását, valamint az általam kidolgozott kiértékelési módszert mutatom be.

3. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

3.1. Szuperkritikus fluidumok

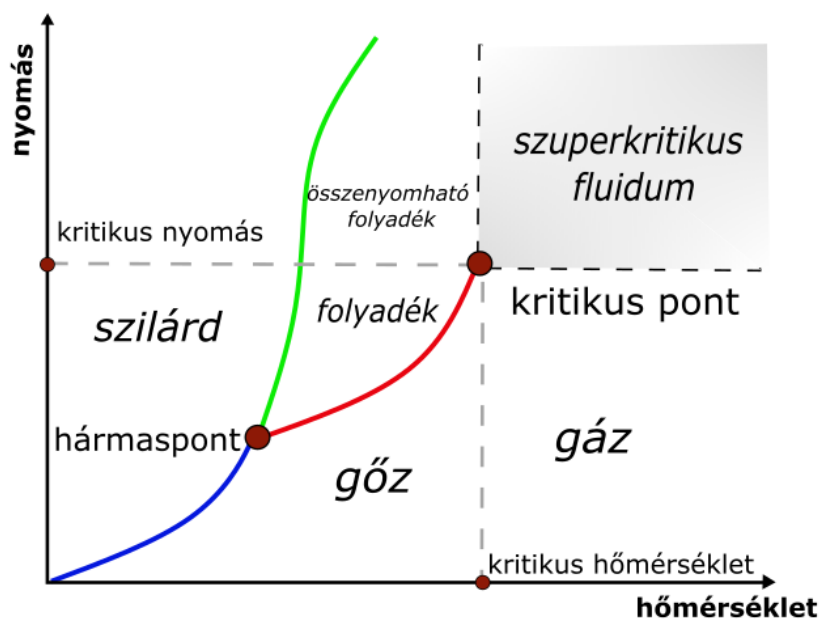
A szuperkritikus fluidumok régóta ismertek, az első publikáció 1822-ben jelent meg, és a jelenség termodinamikai alapjait a XIX. század végén fektette le Thomas Andrews [2], aki először mutatta be a kritikus pontot egykomponensű nyomás – hőmérséklet fázisdiagramon. Ennek ellenére a szuperkritikus fluidumok ipari alkalmazása az elmúlt évtizedekben terjedt el [3].

Az egyes rendszerek átfogó, egyensúlyi állapotainak megértése és leírása Willard Gibbs nevéhez köthető, aki munkája során az 1870-es években megalkotta a termodinamika egyik alapegyenletét (1. egyenlet) [4].

$$SZ + F = K + 2 \quad (1)$$

Ahol az SZ a szabadsági fokok számát, F a fázisok számát, K pedig a komponensek számát jelöli. Az általa meghatározott egyenlet összefüggést teremt zárt rendszerekben a komponensek, fázisok, illetve a szabadsági fokok száma között.

Egykomponensű rendszerek esetén leggyakrabban a nyomás – hőmérséklet fázisdiagramokat alkalmazzák, többkomponensű rendszerek esetén gyakran tüntetik fel az adott fázisátalakulást (állandó nyomáson) jellemző hőmérsékletet az összetétel függvényében. Az alábbi ábrán (1. ábra) egy egykomponensű rendszer sematizált fázisdiagramja látható.



1. ábra: Egykomponensű rendszer nyomás-hőmérséklet fázisdiagramja

A diagram egy speciális pontja a kritikus pont, amihez tartozó nyomás (kritikus nyomás) felett az anyag nem létezhet gőz halmazállapotban, és a hozzá tartozó hőmérséklet (kritikus hőmérséklet) felett az anyag nem cseppfolyósítható. Amennyiben mind a nyomás és a hőmérséklet a kritikus pont felett található, szuperkritikus fluidumról beszélhetünk, melyekre a gázokhoz hasonló viszkozitás és diffuzivitás, valamint a folyadékokhoz hasonló oldóképesség és sűrűség jellemző. A kritikus pont környezetében a szuperkritikus fluidumok termodinamikai tulajdonságai a nyomás és a hőmérséklet megfelelő változtatásával szabályozhatók [5].

Napjainkban igen komoly figyelmet fordítanak olyan alternatív technológiák fejlesztésére, melyek segítségével a hagyományos módszerek környezetterhelése csökkenthető. Az új technológiák céljai közé tartozik az energiafelhasználás csökkentése, a toxikus segédanyagok felhasználásának minimalizálása, nagyobb hatásfok elérése, jobb minőségű és a vásárló egyedi elképzeléseinek megfelelő termékek előállítása, valamint a melléktermékek mennyiségének csökkentése és hatékony újra-felhasználása [5][3]. A szuperkritikus fluidumok (SCF) megoldást nyújthatnak számos problémára. Legnagyobb előnyük, hogy termodinamikai paramétereik, mint a diffuzivitás, sűrűség és viszkozitás a kritikus pont környezetében szabályozhatóak megfelelő nyomás és hőmérséklet beállításával. Ipari léptékben legszélesebb körben szuperkritikus szén-dioxidot (SC-CO₂) használnak, de szuperkritikus propánt is alkalmaznak a bitumen aszfalténmentesítése során alkalmazott extrakciós eljárásokhoz [6]. Speciális esetekben, mint veszélyes anyagot tartalmazó szennyvizek ártalmatlanítása [7] vagy biomassa energiahordozóvá történő átalakítása [8] során szuperkritikus vizet (SCW) is alkalmaznak.

3.1.1. A szuperkritikus szén-dioxid és alkalmazási területei

Előnyös tulajdonságai miatt szuperkritikus fluidumok közül leggyakrabban szén-dioxidot alkalmaznak. Habár a szén-dioxid üvegházhatású gáz, környezetbarát oldószernek tekinthető, hiszen kis koncentrációban nem mérgező, nem karcinogén, nem mutagén, nem gyúlékony és meglehetősen inert. A szén-dioxid viszonylag könnyen elérhető körülmények között vihető szuperkritikus állapotba, kritikus hőmérséklete 31,1 °C kritikus nyomása 7,38 MPa [5].

Mivel a nagynyomású technológiák kiépítése drága és nagyfokú biztonsági intézkedéseket igényel, általában értékes komponensek kinyerésére, illetve egyéb feldolgozása során alkalmazzák főként textil-, gyógyszer-, és élelmiszeriparban. Nagyobb léptékű technológiák esetén jellemző, hogy a nyomásmentesítés során felszabaduló szuperkritikus szén-dioxid teljes mértékben visszanyerhető, és újra felhasználható, különösebb tisztítási folyamatok nélkül is. A

termékekben visszamaradó szén-dioxid mennyisége is csekély, inertsége miatt nyomnyi mennyisége nem is befolyásolja a termékek felhasználását.

Folyadékszerű tulajdonságai lehetőséget adnak szárításra, ahol azt használják ki, hogy a szuperkritikus szén-dioxid jól elegyedik különböző szerves oldószerekkel. A szárítani kívánt mintán átáramoltatják a szuperkritikus fluidumot, ami magával viszi az esetleges oldószermaradványokat. Ennek a technológiának előnye, hogy a szárítás elvégezhető anélkül, hogy magas hőmérsékletnek tennék ki az adott anyagot. A technológiát aerogélek és mikro-elektromechanikai rendszerek szárításánál [5], valamint a biológiai minták pásztázó elektronmikroszkópos mérésre történő előkészítése során használják[9].

A szuperkritikus fluidumokat gyakran alkalmazzák biokémiai reakciók reakcióközegeként, vagy oldószerként, legismertebb alkalmazási területe a szuperkritikus fluidum extrakció. Az eljárás során szintén azt használják ki, hogy a szuperkritikus-szén dioxid jó oldószere az egyes növények értékes komponenseinek (pigmentek, aromák, olajok, vitaminok), ennek köszönhetően bizonyos esetekben kiválthatók vele a korábban alkalmazott szerves extrahálószerrek. Ezt a technológiát alkalmazzák a tea, illetve a kávé szuperkritikus szén-dioxiddal történő koffeinmentesítése során is[5].

A szuperkritikus szén-dioxidot textilek, faanyagok, nanocsövek és aerogélek impregnálása során is alkalmazzák kevésbé vízzoldható vegyületek esetén. Érdekességként említem meg, hogy léteznek ilyen módon előállítható gyógyszerhatóanyagot tartalmazó intraokuláris lencsék vagy kontaktlencsék is. Egy tanulmány szerint a szuperkritikus fluidummal történő impregnálás során a lencsék optikai tulajdonságai nem változnak [10].

Szintén oldószerként alkalmazzák a szén-dioxidot az úgynevezett (Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS)) eljárás során, amikor a mikronizálni kívánt anyagot SC-CO₂ -ban (jobb oldhatóság érdekében segédoldószert is szoktak alkalmazni) oldják, majd hirtelen nyomás mentesítik a rendszert, aminek köszönhetően a szén-dioxid távozik és a paraméterek beállításától függően kívánt morfológiájú részecskék keletkeznek [11]. Gyakran alkalmazzák ezt a módszert gyógyszer hatóanyag hordozók előállítására, ebben az esetben a hordozót, leggyakrabban politejsavat és kopolimerjeit, valamint a hatóanyagot együtt oldják fel szén-dioxidban a fúvókán át történő nyomáscsökkentés előtt [11].

Olyan célkomponensek esetén, melyek oldhatósága rosszabb, azonban képesek szén-dioxidot elnyelni az úgynevezett *Particles from Gas Saturated Solutions* (PGSS) eljárást alkalmazzák. Ebben az esetben a szén-dioxid oldott anyagként viselkedik, ezzel csökkentve a szilárd anyag

olvadási hőmérsékletét. A szén-dioxidra nézve telített olvadékot egy kisebb nyomású térbe juttatva a szén-dioxid hirtelen távozik a rendszerből, ennek köszönhetően az olvadékból szabályozható morfológiájú szilárd szemcsés anyag keletkezik. A nyomás, hőmérséklet, illetve az expanzió során alkalmazott fúvóka méretének megfelelő beállításával jól kontrollálhatóan, meghatározott méretű részecskék állíthatók elő [12].

A szuperkritikus szén-dioxid felhasználható kristályosításra, alkalmas lehet kívánt morfológia létrehozására is. Ebben az esetben a szén-dioxid az előbbiektől eltérő módon nem oldószerként vagy oldott anyagként van jelen a folyamatban, hanem antiszolvensként (kicsapószerként) viselkedik. Kifejezetten olyan anyagok szerves oldószerből történő átkristályosítása során alkalmazzák, melyek szuperkritikus szén-dioxidban rosszul oldódnak (például *Supercritical AntiSolvent* (SAS) eljárás). A folyamat alapja, hogy a szén-dioxid beoldódik az eredeti (jellemzően poláros jellegű) oldószerbe, majd a nagy mennyiségű jelenléte lecsökkenti az addigi oldhatóságot, aminek köszönhetően az oldat túltelítetté válik és megindul a kristályképződés [5]. A jelenséget kihasználják polimerkompozitok előállítására [13], valamint rezolválás során [14].

3.1.2. Az olvadási hőmérséklet nyomásfüggése

A szilárd-folyadék fázisegyensúlyok egy speciális esete a nyomás, illetve a nagynyomású közeg olvadási hőmérsékletre gyakorolt hatása. Megfelelő nagynyomású közegben az olvadási- illetve fagyási hőmérsékletek csökkenthetők, amit a műanyag-, gyógyszer-, és élelmiszeriparban a könnyebb megmunkálás érdekében, illetve mikronizálási eljárások során [15] használnak ki. Különösen fontos a biológiailag lebomló műanyagok esetében, mint például az alifás poliészterek és a polikaprolakton, hogy a feldolgozás alacsony hőmérsékleten történjen. Szuperkritikus szén-dioxid jelenlétében az olvadási hőmérséklet csökkenthető, ami lehetővé teszi a polimerek kíméletesebb feldolgozását [16]. Ezen kívül ezt a jelenséget használják ki egyes mikronizálási eljárások során, mint például a korábban említett PGSS [11].

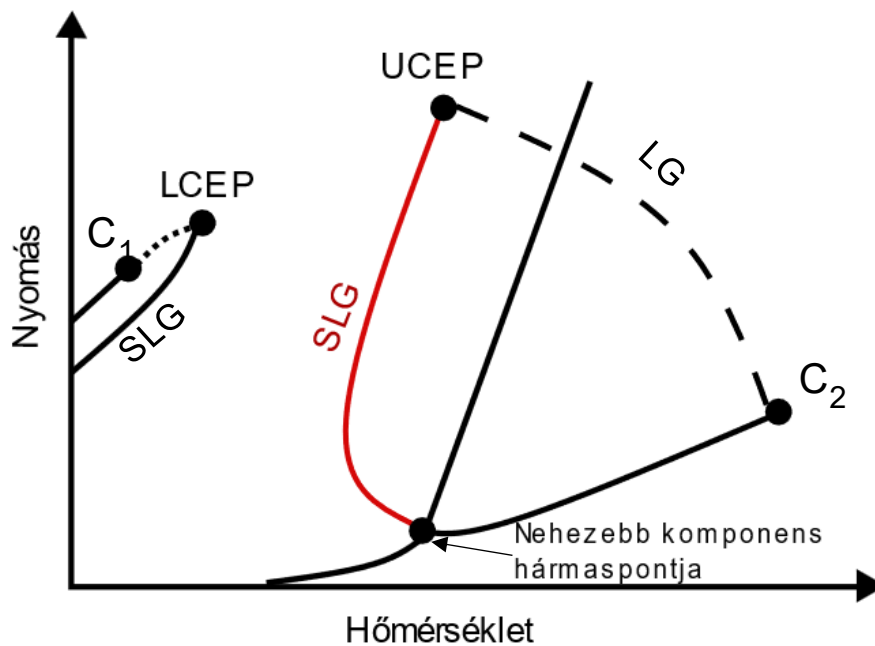
Nagynyomású közegben végzett mérések során az olvadási hőmérsékletet két egymással konkurens hatás befolyásolja. Az egyik a hidrosztatikai (vagy mechanikai) nyomás által okozott olvadási hőmérséklet-változás, amelyet a Clapeyron-egyenlet alapján egy lineáris összefüggéssel lehet meghatározni, és az 2. egyenlet írja le:

$$T_{op} = \frac{\Delta_{op} V_m}{\Delta_{op} S_m} \cdot p + T_{op(p=0)} \quad (2)$$

T_{op} és $T_{op(p=0)}$ az olvadási hőmérséklet [K] adott nyomáson, illetve $p = 0$ esetén, $\Delta_{op}V_m$ az olvadás során bekövetkező moláris térfogatváltozás $\left[\frac{m^3}{mol}\right]$, $\Delta_{op}S_m$ pedig az olvadás során bekövetkező entrópiaváltozás $\left[\frac{J}{mol \cdot K}\right]$. Az olvadási hőmérséklet-változás a legtöbb tiszta anyag esetén mechanikai, vagy inert közeg által kifejtett hidrosztatikai nyomás hatására olvadási hőmérséklet-növekedés formájában jelentkezik. Ennek oka, hogy a szilárd anyagok moláris térfogata legtöbbször kisebb, mint a folyadékhoz tartozó érték, tehát $\Delta_{op}V_m$ pozitív előjelű [4].

Nagynyomású közeg esetén az olvadási hőmérsékletet szintén nagyban befolyásoló jelenség a gáz, illetve fluid állapotú anyag beoldódása a szilárd komponens olvadékába. A közeg által okozott olvadási hőmérséklet csökkenés nagyban függ a minta és közeg egymásban való oldhatóságától, azonban általában kisebb nyomástartományokban érhető el jelentősebb olvadáspont-csökkenés. Minél jobban oldódik a gáz a nehezebb komponens olvadékában, annál nagyobb olvadási hőmérséklet-csökkenést okoz [17]. Az irodalomban számos példa található a szén-dioxid nyomás alatti olvadási hőmérséklet vizsgálatra. Többen vizsgálták például a naftalin szén-dioxid bináris rendszert, illetve a bifenil viselkedését szén-dioxid nyomás alatt [1] [18] [19] Minden esetben azt figyelték meg, hogy a nyomás növelésének hatására az olvadási hőmérséklet először csökken, vagyis a közeg beoldódásának hatása érvényesül. További nyomásemelés hatására az olvadási hőmérséklet emelkedik, aminek magyarázata, hogy magasabb nyomás tartományban jobban érvényesül a hidrosztatikai nyomás okozta olvadási hőmérséklet emelkedés.

A szuperkritikus szén-dioxidot is tartalmazó biner rendszereknek több típusa ismert, az osztályzás a komponensek fizikai-kémiai tulajdonságainak (mint például hármaspont és kritikuspont) relatív viszonya alapján történik. A szén-dioxid - szilárd anyag rendszerekre általában az alábbi ábrán (2. ábra) található általános fázisdiagram jellemző [20]. Ezt a típusú fázisdiagramot abban az esetben alkalmazhatjuk, amennyiben a nehezebb komponens hármaspontja magasabb hőmérsékletű, mint a könnyebb komponens kritikus hőmérséklete, valamint a két komponensnek nincs olyan közös hőmérséklettartománya, ahol mindkét anyag folyékony halmazállapotú [21]. A dolgozatomban bemutatott olvadáspont mérések során vizsgált anyag, az ibuprofen is ebbe a kategóriába tartozik. Az általam vizsgált szilárd – folyadék – gáz (SLG) fázisegyensúlyt pirossal jelöltem.



2. ábra: Nagynyomású szén-dioxid - szilárd minta általános egyensúlyi diagramja, C1 és C2 a könnyebb és nehezebb komponens kritikus pontja, LCEP (lower critical end point) és UCEP (upper critical end point), SLG a szilárd-folyadék-gáz fázisegyensúlyi görbét jelöli, LG pedig a folyadék gáz kritikus görbét [20][18]

Az szilárd-folyadék-gáz egyensúlyi állapotot leíró görbe a nehezebb komponens hármaspontjából indul, és az úgynevezett *Upper Critical End Point*-ig (UCEP) tart, ahol metszi a nehezebb komponens kritikus pontjából induló LG görbét. Az UCEP jelentősége, hogy annál magasabb hőmérsékleten nem beszélhetünk szilárd-folyadék átmenetről. A rendszerben először a nyomás növelésének hatására az olvadási hőmérséklet csökken, majd egy minimum olvadási hőmérsékleten keresztül növekedésnek indul, azonban a görbe mindvégig a tiszta komponens olvadási hőmérsékleténél alacsonyabb hőmérséklet tartományban halad [18].

Az olvadáspont-csökkenés igen széles skálán mozog: előfordul, hogy gyakorlatilag nem változtatja meg az olvadási hőmérsékletet a nagynyomású oldószer jelenléte, azonban bizonyos ionos folyadékok esetén számottevő mértékben, szélsőséges esetben akár 120 °C-ot is csökkenhet az olvadáspont [22].

Vizsgálták az olvadáspont csökkenését szuperkritikus szén-dioxidban például lipidek esetében. A kutatás során azt figyelték meg, hogy a minimális olvadási hőmérséklethez tartozó nyomásnál magasabb értékeken az olvadási hőmérséklet a nyomástól függetlenül szinte változatlan marad. A legkisebb elérhető olvadási hőmérséklet sztearin esetén 58 °C volt, ami 15 °C-kal alacsonyabb, mint az atmoszférikus nyomáson regisztrált érték, míg trilaurin esetén ez 27 °C volt, ami 20 °C-os csökkenést jelent az atmoszférikus nyomáson mért olvadásponthoz képest[23].

Az olvadáspont csökkenés jelenségét vizsgálták olyan modellvegyületeken is, mint a naftalin vagy a benzoésav, naftalin esetében a legnagyobb elérhető csökkenés az atmoszférikus nyomáson mért olvadásponthoz képest 20 °C volt 10,59 MPa és annál magasabb nyomástartományban, míg benzoésav esetén 18,65 MPa nyomásnál érték el 25 °C-os olvadáspont csökkenést [24].

Segédoldószer jelenlétében az olvadási hőmérséklet tovább csökkenthető, és ez függ az anyagi minőségétől és mennyiségétől is. A segédoldószer előnye, hogy már akár 2V/V%-os jelenlétükkel is nagy hatással lehetnek az olvadási hőmérsékletre, olyan oldószeres esetén, melyek jó oldószerai a szilárd mintának. Általában akkor beszélünk segédoldószeres elegyről, ha az oldószer maximum 10V/V%-ban van jelen.

Vizsgálták az említett naftalin olvadási hőmérsékletét szintén szuperkritikus szén-dioxid közegben 2, 4, illetve 8 V/V% pentán jelenlétében, ahol megfigyelték a segédoldószer hatására fellépő olvadási hőmérséklet csökkenést. Érdekes, hogy ugyan a segédoldószer mennyiségének növelése csökkentette az olvadási hőmérsékletet, de a nyomás növelésének hatására az olvadási hőmérséklet növekedett az alacsonyabb nyomásértékeknél mértékhez képest. Egy másik kísérletsorozatban a 2-naftol olvadását vizsgálták szén-dioxid közegben eltérő nyomásokon (10-20 MPa nyomástartományban) és különböző mennyiségű metanol segédoldószer mellett. A segédoldószer 2 V/V%-os jelenléte 10,8 MPa nyomáson közel 60 °C-os további csökkenést okozott az olvadási hőmérsékletben a tiszta szén-dioxid nyomás alatt mért 110 °C-kos értékhez képest. Érdekes módon a metanol 4 V/V%-os jelenléte esetén csak 10 °C-kal csökkent tovább az olvadási hőmérséklet a 2 V/V%-os metanol jelenléthez képest, ez azonban az atmoszférikus nyomáson mért olvadásponthoz (121 °C) képest ez közel 80°C-os csökkenést jelent [1].

A Piroxicam vegyületet vizsgálták nagynyomású szén-dioxid (20-40 MPa) és etanol, aceton, valamint etilacetát 5-10 V/V % oldószer jelenlétében. A kísérletsorozat során megfigyelték, hogy az azonos koncentrációban alkalmazott, de eltérő anyagi minőségű oldószeres hatására különböző mértékben csökkent az olvadási hőmérséklet. Megállapították továbbá, hogy amennyiben a segédoldószer jelenléte olvadási hőmérséklet-csökkenést okozott, a mennyiségének növelése során az olvadási hőmérséklet tovább csökkent, 10 V/V% aceton jelenléte 23 MPa nyomás alatt 172 °C-ra csökkentette az atmoszférikus nyomáson 200 °C-os olvadási hőmérsékletet. [25].

3.1.3. Olvadási hőmérséklet mérése nagynyomású közegben

Egyes polimerek feldolgozása során kihasználják a nagynyomású szén-dioxid által okozott olvadási hőmérséklet csökkenést, ezért szükség van a szilárd-folyadék fázisegyensúlyok ismeretére nagynyomású közegben. A szén-dioxidnak több szerepe is lehet polimerfeldolgozásban, mint például az olvadási vagy üvegesedési hőmérséklet csökkentése a könnyebb megmunkálhatóság érdekében. Ilyen például a polivinil-pirrolidon feldolgozás, ahol a szén-dioxidot lágyítószerként használják [26]. Ezenkívül a különböző mikronizálási eljárások során is függ a termék morfológiája a felhasznált szén-dioxid paramétereitől.

Gyakran előfordul, hogy egyes jelenségek vizsgálata csak közel egyedileg kialakított berendezéssel, illetve mérési módszerrel lehetséges. A leggyakrabban alkalmazott módszerek az első és utolsó olvadáspont (*first and last melting point*) illetve fagyáspont (*first and last freezing point*) vizsgálata.

Az első olvadáspont vizsgálata esetében fokozatos fűtés mellett figyelik meg a mintát, és az első megjelenő olvadékcsepphez vagy egyéb erre utaló jelhez tartozó hőmérsékletet jegyzik fel [20], [27]. Hasonlóan az előbbi módszerhez lehetséges az utolsó olvadáspontot figyelni. Ebben az esetben is fokozatos fűtés mellett figyelik a mintát, azonban azt a hőmérsékletet jegyzik fel, amikor a teljes minta megolvadt. Végtelen lassú fűtési sebesség és egykomponensű tiszta anyag esetén az első és utolsó olvadáspont egybe esik. Ebből adódik, hogy általában az első megjelenő olvadékcsepphez tartozó hőmérsékletet tekintik az adott anyag olvadáspontjának, azonban a rendszer mélyebb tanulmányozásának érdekében érdemes a teljes olvadási folyamatot vizsgálni, és mindkét hőmérsékletet feljegyezni.

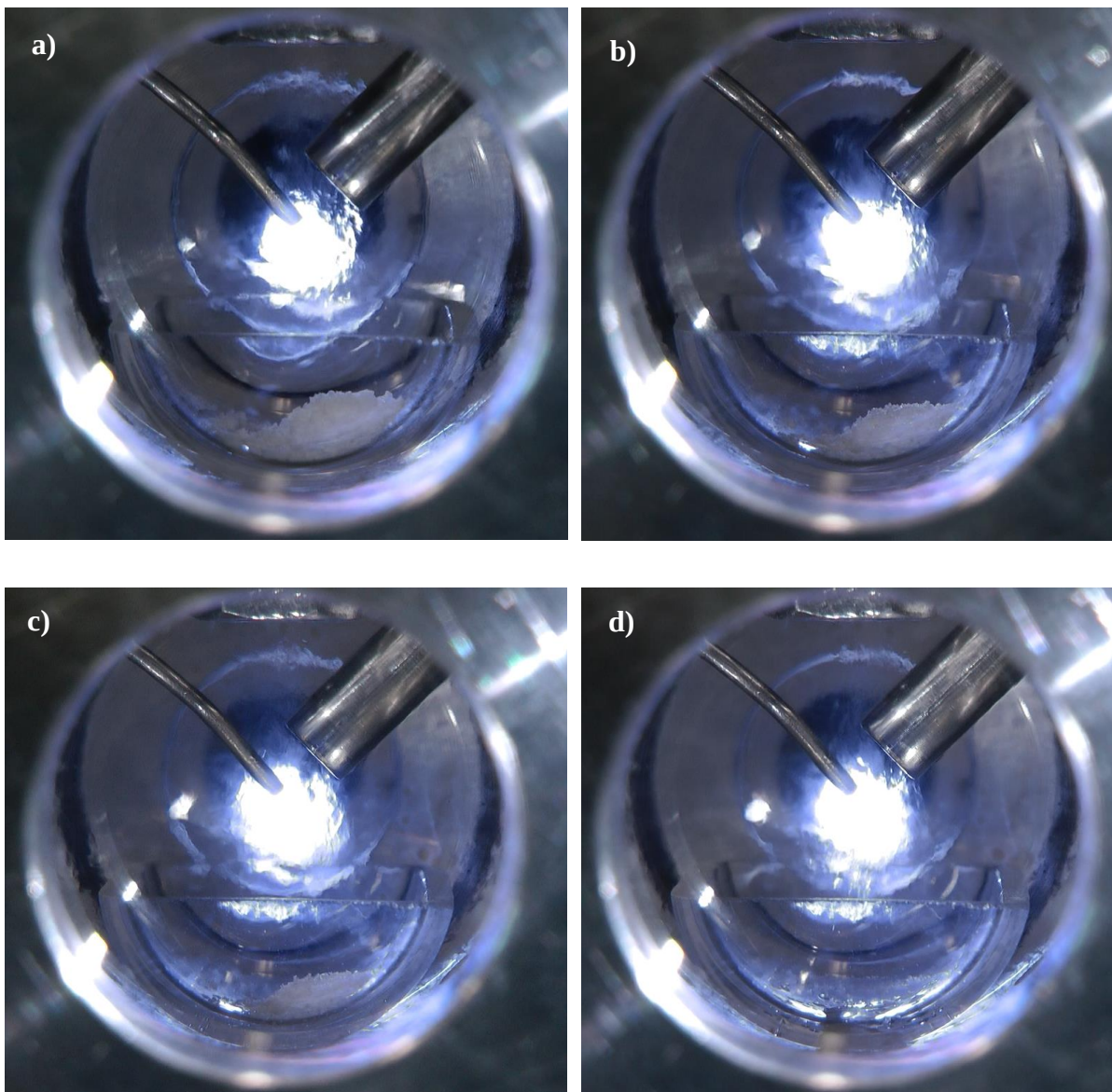
Egy másik gyakran alkalmazott módszer, az első fagyáspont megfigyelése. Ebben az esetben a mintát megolvasztják, majd fokozatos hűtés mellett figyelik a fázisátalakulást. A mérési módszer előnye, hogy a mérés kezdetén az olvadék biztosan telített szén-dioxiddal. Azt a hőmérsékletet jegyzik fel, amikor a minta megszilárdulása megkezdődik, az első szilárd szemcse megjelenik [28].

Leggyakrabban vizuális megfigyelésen alapuló módszereket alkalmaznak, azonban lehetséges az olvadási hőmérsékletet és az azt kísérő termodinamikai változásokat nagynyomású differenciális pásztázó kalorimetriával (HP-DSC) és tranzitometriával is követni. Ezenkívül a gáz, illetve fluidum nehezebb komponensbe történő beoldódása során fellépő nyomásváltozás megfigyelésén alapuló izochor módszerekkel is lehetséges az olvadási hőmérséklet meghatározása [28].

3.1.3.1. Vizuális megfigyelésen alapuló módszerek

Az olvadási hőmérsékletet nagynyomású közegben legegyszerűbben vizuális módon lehet meghatározni, leggyakrabban fázisegyensúlyok mérésére alkalmas nagynyomású látóüveges cellát használnak, azonban előfordul, hogy a készüléket egyedileg át kell alakítani a méréshez. A módszer nagy előnye, hogy széles körben alkalmazható, például nemcsak egykomponensű nagynyomású közegben lehet az olvadási hőmérsékletet vizsgálni, hanem segédoldószer jelenlétében is [29]. A vizuális megfigyelés során egy zafír látóüvegen keresztül lehet a rendszerben zajló folyamatokat figyelemmel követni.

Kutatócsoportunkban korábban megvalósítottunk egy módszert, melynek segítségével a már nyomás alá helyett készülékbe lehet a mérendő szilárd mintát juttatni, ez lehetővé teszi segédoldószer jelenlétében is az olvadási hőmérséklet mérését. A berendezés különlegessége, hogy lehetőség van a nyomás és a hőmérséklet egymástól független szabályzására, ami lehetővé teszi, az olvadási folyamat megfigyelését izobar és izoterm körülmények között egyaránt. A készülék segítségével megvizsgáltuk a 3-klórmandulasav királis olvadási fázisdiagramját [29]. Az alábbi ábrán (3. ábra) a látóüveges cellában végzett mérések során rögzített képek segítségével mutatom be a szilárd minta olvadásának folyamatát. A mérést 16 MPa nyomáson, ciklohexán – izopropil-acetát (7:3 arányú) segédoldószer jelenlétében, 50% enantiomerfeleslegű mintán végeztem. Az a) ábrán látható a minta a mérés indításának pillanatában, a b) ábrán a fűtés során bekövetkezett hirtelen térfogatváltozás figyelhető meg, amikor a hőmérséklet elérte az eutektikus hőmérsékletet. A c) ábrán megfigyelhető az első olvadékcsepp megjelenése, a d) ábrán pedig az olvadék figyelhető meg.



3. ábra: A 3-klórmandulasav olvadási viselkedéséről készült képsorozat: a) mérés kezdete; b) térfogatcsökkenés; c) első olvadékcsepp megjelenése; d) teljes olvadék

Előfordul, hogy a vizsgálni kívánt minta mennyisége túl kevés ahhoz, hogy lehetőség legyen szabad szemmel megfigyelni a jelenséget. Ilyen esetben is lehetséges vizuális megfigyeléseket alkalmazni. Ezen módszerek annyiban térnek el a hagyományos vizuális megfigyeléstől, hogy a mintát egy polarizációs mikroszkóppal összekötött videokamerán keresztül lehet megfigyelni. Ennek a technikának a segítségével lehetségessé válik akár $2\text{ }\mu\text{m}$ -es kristályok detektálása is [30], valamint az fagyási hőmérséklet meghatározása mellett a kristály képződés kinetikája is megfigyelhető. Mirisztinsav és ibuprofen kristályképződési folyamatát tanulmányozták nagynyomású szén-dioxid közegben. Mindkét vegyület esetén azt figyelték meg, hogy a

nyomás növelésének hatására a kristályosodás sebessége is növekedett, azonban állandó nyomáson, de magasabb hőmérsékleten az ibuprofen kristályosodási sebessége csökkent [31].

Speciális, skálázott mintatartóval ellátott látóüveges cellában meg lehet figyelni az olvadás során végbemenő térfogatváltozást is. Egy tanulmányban lipidek olvadási hőmérsékletét vizsgálták és az olvadási hőmérséklet mellett a minta térfogatváltozását is rögzítették. A kísérletek első lépése a lipidek megolvasztása volt, annak érdekében, hogy megszüntessék a kristálymemóriát. Ezt követően 100 μ l mintát töltöttek egy 200 μ l térfogatkalibrált üvegcsébe, amit nagynyomású látóüveges cella segítségével helyeztek nyomás alá. A mintát először körülbelül 5°C-kal a várt olvadási hőmérséklet alá hűtötték, majd melegítés során figyelték a minta olvadását és térfogatváltozását. A minták térfogata az olvadás során megnövekedett a szén-dioxid mintába történő oldódása miatt [27].

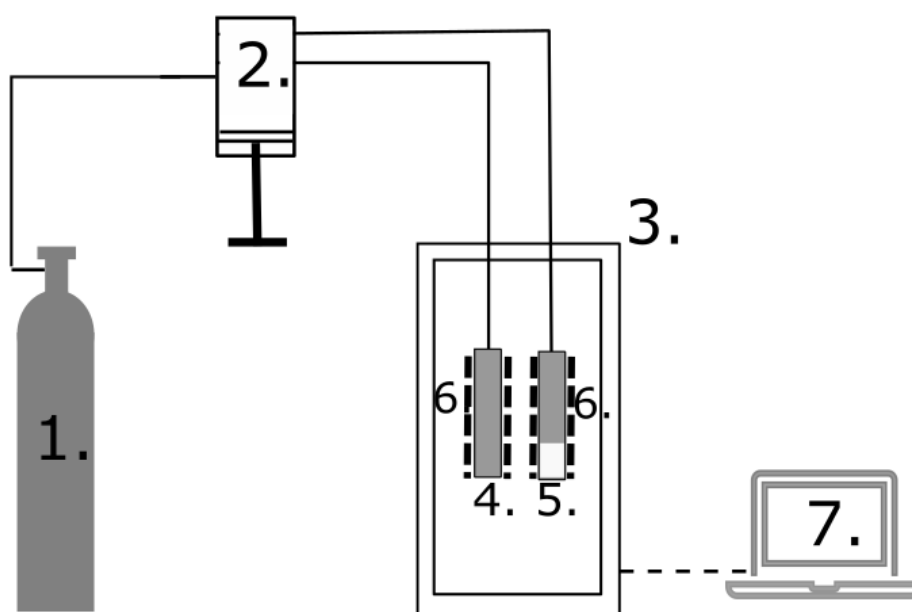
3.1.3.2. Nagynyomású kalorimetrikus módszerek

Amennyiben nemcsak az olvadási hőmérséklet, hanem a hozzá tartozó termodinamikai paraméterek, mint például a fázisátalakulást kísérő entalpiaváltozás ismerete is fontos, megoldást jelenthet a nagynyomású differenciális kaloriméter (*high pressure differential scanning calorimetry* (HP-DSC)) [32]. A differenciális pásztázó kalorimetria egy kvantitatív termoanalitikai módszer, mely a hőáram változását méri, miközben mind az üres referenciacella, mind a minta hőmérséklete egy beállított programnak megfelelően változik. A nagynyomású DSC igen széles nyomástartományban alkalmazható, egyes berendezések akár 1 GPa nyomáson is képesek működni [33]. A nagynyomású DSC működési elve nem tér el nagyban az atmoszférikus nyomáson alkalmazott módszertől.

A DSC-nek két fő típusát lehet megkülönböztetni, az egyik a teljesítmény- a másik a hőáram-kompenzációs mérési módszer. A teljesítmény-kompenzációs mérés során a minta és a referenciaanyag melegítésére két külön kemencét használnak. A fűtés közben mindkét cella hőmérsékletét folyamatosan mérik. A fázisátalakulás során azonban megváltozik a minta és a referenciacella egyforma hőmérsékletprofil mentén történő melegítéséhez szükséges hőteljesítmény. A hőmérsékleti egyensúly fenntartásához szükséges teljesítményt mérik, amely egyenesen arányos a mintában bekövetkező változásokhoz szükséges energiával. Ezzel szemben a hőáram kompenzációs mérés során a referenciacellát és a mintát közös kemencében melegítik, melyek hőmérséklete a fázisátalakulás során eltérően változik. Az ennek hatására kialakult különbséget két egymással szembekötött termoelemmel lehet mérni. A minta és a referencia cella hőáramának különbsége arányos a mért hőmérséklet-különbséggel, ez lehetővé teszi a látenshők és a fajhő meghatározását [34] Mindkét módszer alkalmas többkomponensű

szilárd-folyadék, így például eutektikus viselkedést mutató anyagok, keverékek fázisdiagramjának felvételére is.

A nagynyomású DSC működési elve nem tér el jelentősen a bemutatott atmoszférikus nyomáson alkalmazott készülékekétől. Gázpalackból egy szivattyú segítségével a kívánt nyomás alá helyezhető a referencia és a mintatartó cella, azonban ezek a mérőcellák jóval nagyobb méretűek, és több mintát igényelnek, mint az atmoszférikus nyomáson alkalmazottak. A nagyobb mintatartó hőmérsékletének precíz mérésének érdekében több hőmérőt alkalmaznak mind a referenciacella, mind a mintatartó esetében. A nagynyomású DSC sematikus rajza az alábbi ábrán (4. ábra) látható [26].



4. ábra: Nagynyomású DSC sematikus rajza, ahol 1. Gázpalack, 2. Fecskendő-elvű szivattyú, 3. Kaloriméter, 4. Referencia cella, 5. Mintatartó cella, 6. Hőmérők, 7. Számítógépes adatfeldolgozás és szabályzás

Az atmoszférikus DSC mérések során kapott információk alkalmasak lehetnek az egyes anyagok kvantitatív meghatározására is, azonban nagynyomású közeg esetén kalibráció szükséges, hiszen a közeg olvadékba történő oldódása is hőeffektussal járó folyamat, ami nem különíthető el az olvadást kísérő hőáramtól.

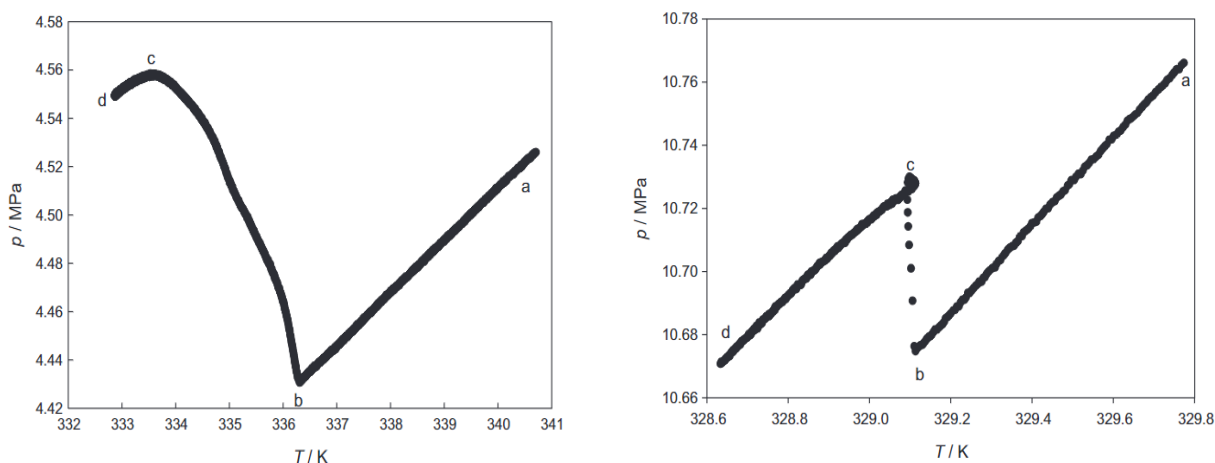
A differenciális pásztázó kalorimetriához hasonló elven működő berendezés, a pásztázó tranzitométer, azonban a DSC-vel ellentétben a mintatartók térfogata változtatható, ami lehetővé teszi fázisátalakulások izobar körülmények között történő vizsgálatát is. A mérés során az adatgyűjtő egyszerre szolgáltat nyomás, térfogat, valamint hőmérséklet és hőáram adatokat, ami a nagynyomású DSC-hez képest többletinformációt jelent. A kalorimetria és a térfogati

információk ismerete lehetővé teszi a fázisátalakulás teljesebb körű termodinamikai leírását [35].

3.1.3.3. Izochor megfigyelésen alapuló módszer

Egy újabb mérési módszer az olvadási hőmérséklet vizsgálatára nagynyomású közegben, mellyel az olvadás során kialakuló nyomásváltozást vizsgálták. A nagynyomású közeg a minta olvadása közben az olvadékba oldódik, ami nyomáscsökkenést okoz. A minta visszafagyasztása során éppen ezzel ellentétes folyamat játszódik le [17]. Ezt a jelenséget kihasználva fokozatos fűtés, illetve hűtés mellett a nyomást rögzítik a hőmérséklet függvényében. Az olvadás, illetve a fagyás során kialakult ugrásszerű nyomásváltozást lehetséges detektálni ezzel a módszerrel, melynek legnagyobb előnye, hogy csökkenthető a vizuális kiértékelésből adódó hiba lehetősége.

A kísérleteket nagynyomású látóüveges cellában végezték, videokamerával is figyelték a mérés folyamatát. A cella hőmérsékletét percenként 0,2 K-nel csökkentették, majd a várt fagyáspont 5 K-es környezetében a hűtés sebességét 0,03 K/percre csökkentették. Az alábbi ábrán (5. ábra) látható a szerzők által bemutatott tipikus hőmérséklet-nyomás diagram, melyet fagyás során rögzítettek szén-dioxid – szilárd komponens rendszerekben. A bal oldali ábrán a nyomás kisebb, a közeg gáz halmazállapotú, míg a jobb oldali ábrán nagyobb, aminek köszönhetően a szén-dioxid szuperkritikus állapotú.



5. ábra: Tipikus hőmérséklet - nyomás diagram nagynyomású közegben végzett fagyáspont mérés esetén a minimális fagyásponthoz tartozó nyomásnál alacsonyabb (bal), illetve magasabb (jobb) nyomáson [28]

Megfigyelhető, hogy az a és b pontok között a nyomás és a hőmérséklet folyamatosan csökken egészen a b pontig. Itt hirtelen nyomásnövekedés következik be. Ennek oka az, hogy az adott hőmérsékleten megindul a folyadék-szilárd fázisátalakulás, aminek következtében az addig

telített oldatban lévő szén-dioxid felszabadul. A c pont jelzi a fagyási folyamat végét, ekkorra a teljes minta szilárd halmazállapotba kerül, és ettől a pillanattól kezdve a nyomás újra folyamatos csökkenő tendenciát mutat a hőmérséklet csökkentésének hatására.

A módszer segítségével megmérték például szén-dioxid + naftalin, a szén-dioxid + palmitinsav, szén-dioxid + zsírsavak, és egyéb biner elegyek viselkedését. A szén-dioxid nyomás alatt lévő rendszerekben minden esetben nyomástól függő mértékű fagyáspont csökkenést tapasztaltak [28] [36]

3.2. Adatsimítási módszerek

A mérési adatok kiértékelése során szükség van zajszűrésre vagy az adatok simítására. Minden esetben arra kell törekedni, hogy ezen folyamatok során a jel-zaj arány növelése mellett jelentős mennyiségű adat ne vesszen el. A simítás előnye a zajszűréssel szemben, hogy közvetlenül a mérés dimenziójában alkalmazható, nem igényel egyéb bonyolult matematikai műveleteket, mint például a Fourier transzformáció [37].

Az adatsimítás az egyik legegyszerűbb módja a mozgó átlag technika alkalmazása. Lényege, hogy előre megválasztott, páratlan számú, szomszédos adatpont (tehát a mozgó ablak) átlagát számítjuk. Az ilyen módon kiszámolt számtani átlagokat ($\bar{y}$) lehet ábrázolni az x értékekből képzett ablak középponti értékének függvényében. A következő ablakot úgy képzik, hogy elhagyják a korábbi adatsor első pontját, és figyelembe veszik a soron következő mérési pontot, és az előző módszer szerint helyettesíthetők a mérési pontok a számtani átlaggal. A műveletet az alábbi képlettel (3. egyenlet) lehet leírni

$$\bar{y} = \sum_{j=-m}^{j=+m} \frac{y_{i+j}}{2m+1} \quad (3)$$

Ahol $2m+1$ az ablak mérete (m pozitív egész szám) és y_i az aktuális ablak közepén elhelyezkedő mérési pont.

A simítások többszöri elvégzése kritikus, mert a jel torzulása arányos a számítási ciklusok számával és erősen függ a választott ablakmérettől is [38]. Annak érdekében, hogy a mozgóátlaggal történő simítást többször egymás után is el lehessen végezni jelentősebb adatvesztés nélkül, egy olyan algoritmust dolgoztak ki, mely simításonként ellenőrzi, hogy nem torzult-e az adatsor. A vizsgálat során minden egyes lépésnél egy küszöbszámot kell meghatározni, amely általában a zaj becsült szórásával vagy annak többszörösével egyenlő. Amennyiben a számolt átlag és az ablak közepén elhelyezkedő érték különbségének abszolút

értéke kisebb, mint a megadott küszöbérték, az átlagot változatlanul hagyják, azonban, ha nagyobb akkor az adott ablakhoz tartozó átlagot az eredeti érték és a küszöbszám megfelelő előjeles összegével helyettesítik. Az ilyen módon kapott új adatsort újra lehet simítani ugyanezzel a módszerrel, minden lépésben új küszöbszámot alkalmazva. A módszer egyszerűen és hatásosan alkalmazható például DSC mérések kiértékelése során abban az esetben, ha a kapott jel nagyon kicsi vagy ha a jel deriváltjára van szükség [38]. Az általam fejlesztett készülék által szolgáltatott hőmérséklet – nyomáskülönbség adatok simítását is ezzel az egyszerű, de hatékony módszerrel végeztem. A számítás részletes matematikai leírása a [4.4.fejezetben](#) található.

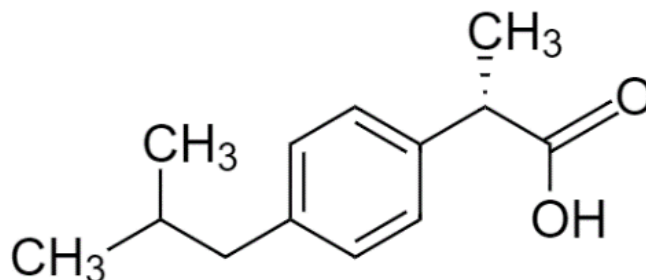
Amennyiben nem szükséges a valós idejű kiértékelés, lehetőség nyílik arra, hogy az adatsimítás során egy függvényt alkalmazzunk a vizsgált pont környezetében. Ilyen esetekben a Savitzky-Golay módszert alkalmazzák[37], melynek során az adatpontok simítása egy polinom függvény illesztésével történik. Ennek a módszernek az az előnye, hogy a csúcs elmozdulása könnyebben elkerülhető. Minden ablakban a kiválasztott $2m+1$ adatpontra tökéletesen illeszthető egy $2m$ -ed fokú polinom, aminek köszönhetően a polinomfüggvény értéke az ablak középpontjában megegyezik a mérési ponttal, ez azonban nem eredményez javulást a jel-zaj arányban. Amennyiben alacsonyabb rendű polinomot illesztünk az adatpontokra, a polinom értéke nem fog pontosan megegyezni az egyes mérési pontokhoz tartozó mért értékkel, azonban nagy mértékű zajszűrést eredményez.

Kiugró pontok esetén lehetőség van az adatok súlyozott mozgóátlagolására, melynek során a kiugró értékeket bizonyos mértékben elhanyagoljuk. Ezt a módszert és a Savitzky-Golay technikát gyakran alkalmazzák kromatográfiás és spekrometriás mérések kiértékelése során, azonban analitikai kémiai minőségellenőrzésre nem alkalmasak [37].

A simítások során minél nagyobb a választott ablak, annál jobb lesz a jel-zaj arány, azonban annál nagyobb lesz a csúcs torzítása is. Meg kell találni azt az ablakméretet, ami elegendően széles ahhoz, hogy a jel-zaj arányt megfelelően kicsire csökkentse, azonban ne torzítsa magát a csúcst. Tapasztalatok alapján az ablakméretet úgy választják, hogy az ne haladja meg a csúcs félértékszélességének 1,5-szeresét. Minden esetben optimalizálni kell a simítási folyamatot, beleértve a típusát, a mozgó ablak méretét, az esetlegesen felhasznált polinom fokszámát és hogy a simítási ciklus hányszor ismételhető meg [37].

3.3. A választott modellvegyület, az ibuprofen

Az ibuprofen ((*R,S*)-2-(4-izobutilfenil)-propionsav) nemszteroid típusú gyulladáscsökkentők családjába tartozik. Gyulladáscsökkentő hatásán kívül fájdalom- és lázcsillapítóként alkalmazzák. A vegyület molekulaszervezete az alábbi ábrán (6. ábra) látható.



6. ábra: (*S*)-(+)- ibuprofen molekulaszervezete

Az ibuprofen királis vegyület, mely (sok más gyógyszeriparban alkalmazott vegyülethez hasonlóan) két enantiomerének biológiai hatása nem ugyanolyan. *In vivo* körülmények között kimutatták, hogy az (*S*)-(+)-ibuprofen 160-szor hatékonyabb, mint az (*R*)-(-)-izomer, azonban a kevésbé hatékony forma is képes átalakulni biokonverzió során a hatékonyabb izomerré. Az átalakuláshoz szükséges idő miatt az (*S*)-(+) forma háromszor gyorsabban fejt kihatását, mint az antipód [39]. Annak ellenére, hogy az egyik enantiomer sokkal hatékonyabb, a mai napig racém formában forgalmazzák, hiszen az enantiomerpárja is fájdalomcsillapító tulajdonságokkal rendelkezik, valamint a szerkezet képes azt átalakítani a hatékony formába.

Kutatómunkám során az ibuprofent választottam a készülék validálására, mert az irodalomban több alkalommal is leírták már az ibuprofen olvadási tulajdonságait nagynyomású közegben[31] [40]. Megfigyelték, hogy az ibuprofen olvadási hőmérséklete 0,1-10 MPa nyomástartományban csökken, majd egy minimum értéket ($\sim 48\text{ }^{\circ}\text{C}$) elérve 10-30 MPa nyomástartományban állandó hőmérsékletértékre áll be a nyomástól gyakorlatilag függetlenül. A vegyületre jellemző alacsony és széles nyomástartományban megfigyelhető állandó olvadási hőmérséklet alkalmassá tette, hogy az újonnan fejlesztett műszer validálása során az ibuprofent alkalmazzam.

4. KÍSÉRLETI MUNKA

Kísérleti munkám célja az volt, hogy megvalósítsak egy új, automatizálható nyomás alatti olvadási hőmérséklet mérő berendezést. A műszer legfontosabb eleme egy digitális differenciálmérő, mely képes érzékelni az olvadás során bekövetkező nyomásváltozást. A műszer fejlesztése közben számos problémát kellett megoldani, illetve nagy hangsúlyt kellett fektetni a műszer optimális paramétereinek meghatározására is. A megfelelő paraméterek beállítása után a műszer működését ibuprofen olvadási viselkedésével vizsgáltam különböző nyomásokon, hiszen az ibuprofen olvadási viselkedése számos irodalomban megtalálható[40], [41]. A mérési eredményeket ezekkel az irodalmi adatokkal, valamint nagynyomású látóüveges cellában végzett kísérletekkel vettem össze.

A készülékfejlesztésen, optimalizáláson és validáláson kívül kidolgoztam a rögzített adatok kiértékelésének módját is. Az általam kidolgozott módszer egy új, könnyen automatizálható, gyors, viszonylag olcsó és precíz lehetőséget nyújt az olvadási hőmérséklet meghatározására nagynyomású közegben.

4.1. Felhasznált anyagok

A racém, 98% tisztaságú ibuprofent (CAS NR 15687-27-1) Tokyo Chemical Industry-től szereztük be. A kísérleteimhez nélkülözhetetlen volt a Linde Gáz Magyarország Kft. által gázpalackba töltött szén-dioxid (Biogon C), amelynek tisztasága 99,5% feletti.

4.2. A mérések során használt berendezések

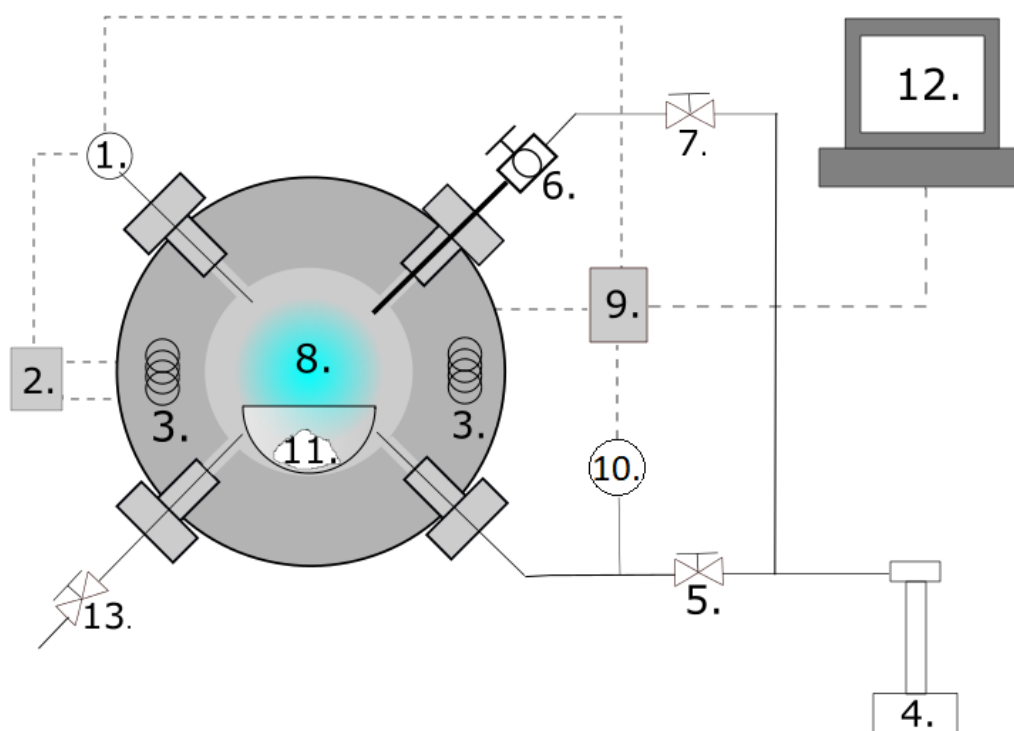
4.2.1. Teledyne ISCO 260D fecskendő elvű szivattyú

Ennek az eszköznek a segítségével lehetőség nyílik arra, hogy a szén-dioxid nyomását és térfogatáramát pontosan szabályozni tudjuk. A szivattyú hengerét a laboratóriumban található szén-dioxid palackról töltöttem fel, a palackból folyadék állapotú szén-dioxidot vételeztem. Az ISCO szivattyú elektronikája lehetővé teszi, hogy szükség szerint állandó térfogatáramot vagy állandó nyomást tartson fent. Állandó nyomás esetén a gáz térfogatáramát egy szelep segítségével lehet szabályozni. Az ISCO szivattyú pillanatnyi beállításait egy kijelző panelen tudjuk követni. Méréseim során a szivattyú azon tulajdonságait használtam ki, hogy képes állandó nyomáson tartani a kiáramló szén-dioxidot, ami lehetővé tette a műszerben a rendszernyomás precíz beállítását.

4.2.2. Nagynyomású látóüveges cella

A validáláshoz szükséges referencia méréseket vízszintes, hengeralakú nagynyomású látóüveges cellában végeztem. A készüléket a németországi New Ways of Analytics GmbH. gyártotta. A látóüveges cella alkalmas fázisegyensúlyi mérések, illetve nagy nyomáson és magas hőmérsékleten zajló kísérletek elvégzésére, valamint azok megfigyelésére a zafír látóüvegen keresztül.

A cella legnagyobb előnye egy mozgatható dugattyú, aminek köszönhetően a készülék térfogata változtatható, így a nyomás akár állandó értéken is tartható a hőmérséklettől, valamint a cellában található anyag mennyiségétől függetlenül. A készülékben elérhető legnagyobb üzemi nyomás 75 MPa, a legmagasabb üzemi hőmérséklet pedig 200 °C. A cella részleteit, illetve működését a 7. ábra segítségével mutatom be.



7. ábra: Nagynyomású látóüveges cella sematikus ábrázolása, ahol 1. Termoelem; 2. Hőmérséklet-szabályzó; 3. Fűtőszálak; 4. Teledyne ISCO 260D dugattyús szivattyú; 5. Szabályozó szelep; 6. Gömbcsap; 7. Szabályozó szelep 8. Mozgatható dugattyú és világítás; 9. Analóg-digitál átalakító; 10. Nyomástávadó; 11. Mintatartó üvegcsónak; 12. Számítógépes adatfeldolgozó program; 13. Mintavételi szelep

A cellában végzett olvadási hőmérséklet mérésekhez a szükséges üveg mintatartót (11.) a fedél leszerelése után, mintával együtt vagy üresen (szén-dioxidban való oldhatóságtól vagy a vizsgálni kívánt közegtől függően) kell a még nyomásmentes készülékbe helyezni. A cellát egy szelep (5.) segítségével szabályozva lehet szén-dioxid nyomás alá helyezni, ami a korábbiakban

leírt Teledyne ISCO 260D típusú fecskendő elvű szivattyú (4.) segítségével történik. Amennyiben a mintatartó üresen kerül a cellába, a mintát a nyomás alatt lévő, előmelegített készülékbe egy gömbcsapon (6.) keresztül lehet bejuttatni. A szilárd mintát ilyenkor gondos porítás után a gömbcsap cellától távolabbi oldalára töltjük be. A gömbcsap zárt állása esetén a két oldalán eltérő nyomás alakítható ki, aminek köszönhetően azt megnyitva a szilárd minta a kisebb nyomású (ebben az esetben a cella belseje) térbe hullik. Ez azért előnyös, mert lehetővé teszi, az olvadási viselkedés megfigyelését segédoldószeres közegben is, aminek eddigi nehézségét az okozta, hogy a szilárd mintát a már előmelegített, homogén oldószer – széndioxid elegybe kell juttatni. A cella belsejében végbemenő folyamatokat a cellafedélbe épített zafírüvegen keresztül lehet figyelemmel követni.

A cella fűtését két elektromos fűtőszál (3.) biztosítja, amelyeket összeszerelés után a cella falába lehet csúsztatni, és egy hőmérsékletszabályzón (2.) keresztül a kívánt hőmérséklet beállítható. Ezen kívül a cella hőmérséklete vízűtéssel is szabályozható, a hűtőfolyadékot a cella falában keringtetve. A nyomás szabályozása a cella hátsó felében található mozgatható dugattyú segítségével történik, a cellatérfogat körülbelül 41 és 68 cm³ között változtatható. (A minimális térfogat értéke a dugattyút mozgó hidropneumatikus rendszer töltöttségétől függ.) Amennyiben a cellában uralkodó nyomás maximális cellatérfogat esetén is meghaladja a szükséges értéket, az alsó fázis mintavételi szelep (13.) segítségével csökkenthető óvatosan a nyomás. (Ilyenkor mindaddig, amíg a cellában homogén fluid fázis található, a leengedés során nem változik meg annak összetétele, ami különösen előnyös segédoldószeres vizsgálatok esetén) A mérést követően ezen a szelepen keresztül lehet a cellát nyomásmentesíteni. A nyomásmentesítés során kiáramló gázt minden esetben folyadékcsapdán vezetjük át. A hőmérő (1.), a nyomástávadó (10.) és a dugattyú pozícióját mérő műszer adatait egy jelátalakító (9.) és egy számítógépes adatgyűjtő program (12.) segítségével lehet követni.

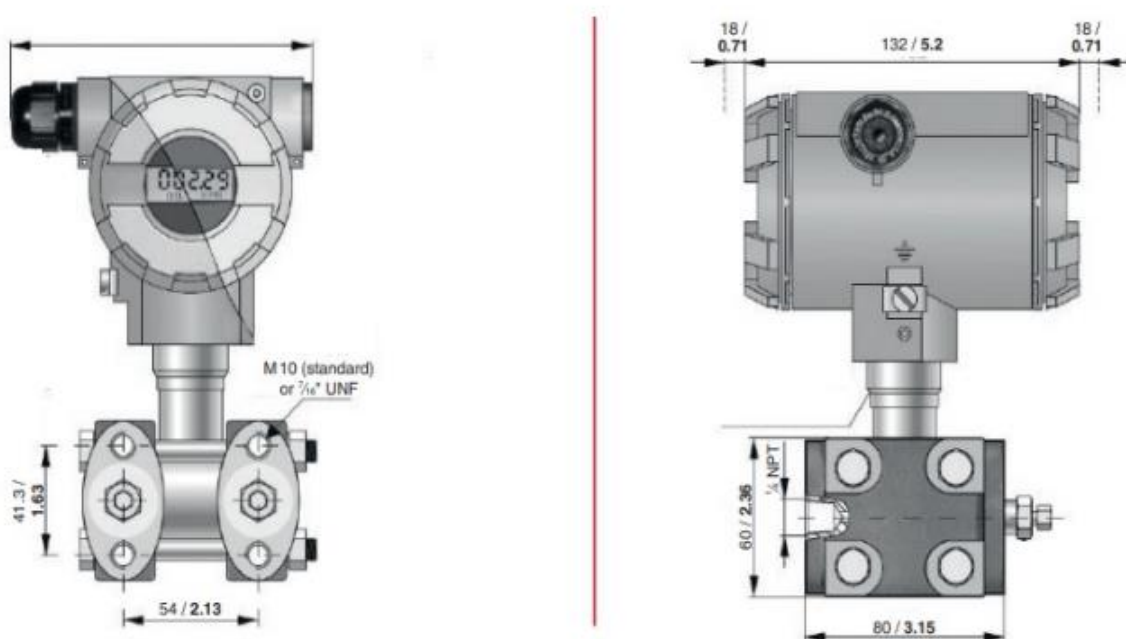
Az ilyen módon kialakított berendezéssel a kutatócsoporttal korábban vizsgáltuk több vegyület olvadási viselkedését. A bemutatott mérési módszer lehetővé teszi olvadási hőmérséklet precíz meghatározását nagynyomású közegben, akár segédoldószer vagy segédoldószer-elegyek jelenlétében is [29], [42].

4.2.3. Differenciálmanométer

Az újonnan fejlesztett készülék legfontosabb eleme az ARMANO Messtechnik GmbH által forgalmazott digitális differenciálmanométer. A precíziós készülék alkalmas a nyomáskülönbség meghatározására beállítástól függően akár $-7 \cdot 10^{-4}$ és $+7 \cdot 10^{-4}$ MPa között, de

alkalmazható 0-7 MPa nyomáskülönbség tartományban is. Az általam alkalmazott készülék -0,8 és +0,8 MPa között képes 10^{-5} MPa pontossággal mérni a két ág között kialakult nyomáskülönbséget. A kijelzett érték előjele attól függ, hogy a készülék melyik bemenetén mérhető nagyobb nyomás.

A nyomáskülönbséget egy piezorezisztív szenzor érzékeli, melyet a mérendő közegtől speciális manométerfolyadék és egy Hastelloy C276 (króm-nikkel-molibdén ötvözet) fém membrán választ el. A nyomásmérő cella speciális kialakításának köszönhetően a berendezés akár 42 MPa túltöltésből vagy hirtelen eresztésből adódó nyomás sokkot is képes elviselni. A készülék műszaki rajza az alábbi ábrán (8. ábra) látható.



8. ábra: Az új készülék kialakítása során alkalmazott differenciálmérő [43]

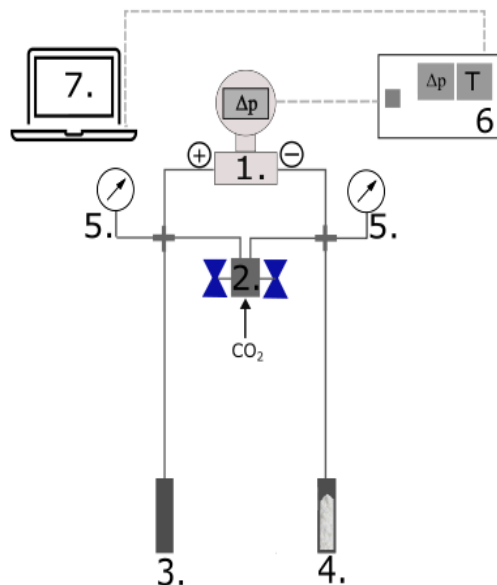
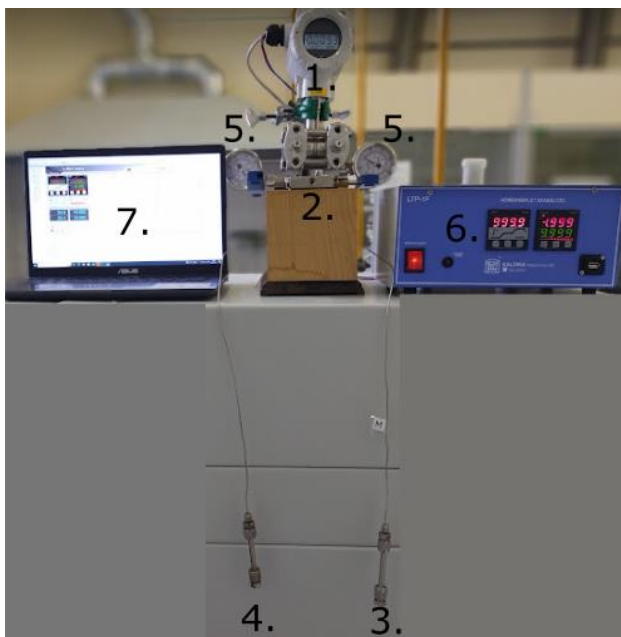
A kijelzett érték mellett a készülék az általa mért nyomáskülönbséggel arányos jelet ad 4-20 mA tartományban, így alkalmas digitális adatgyűjtés megvalósítására a kívánt nyomástartományban. Ugyanígy állítható a mérni kívánt nyomáskülönbség-tartomány is. Az általunk használt berendezés -0,8 és +0,8 MPa tartományban képes a nyomáskülönbséget mérni, azonban csak 0-0,8 MPa közötti nyomástartományban szolgáltat kiértékelhető jelet (4-20 mA).

4.3. Készülékfejlesztés

A készülékfejlesztés célja egy új, automatizálható mérési módszer létrehozása, ami a DSC-hez hasonló módon alkalmas lehet az olvadási hőmérsékleten kívül az olvadási folyamatra jellemző

többl adatok szolgáltatására is. Munkám során a készülék kialakításával, egy reprodukálható méréseket lehetővé tevő mérési módszer megvalósításával, majd az ilyen módon kialakított készülék validálásával foglalkoztam. A készülék működése az olvadás során bekövetkező nyomáskülönbség változáson alapul. Az olvadási hőmérsékletet nagynyomású közegben két egymással konkurens hatás befolyásolja. Az egyik a hidrosztatikai, illetve mechanikai nyomás által indukált olvadási hőmérséklet növekedés, a másik pedig a nagynyomású közeg beoldódása a szilárd mintába, illetve annak olvadékába, aminek következménye az olvadási hőmérséklet csökkenése. TDK dolgozatom elkészítése során fejlesztett készülék az utóbbi jelenségen alapuló nyomásváltozást képes detektálni. Az alacsonyabb olvadási hőmérséklet a szén-dioxid mintába történő beoldódásának következménye, ennek köszönhetően a folyamat során a mintát tartalmazó cellában nyomáscsökkenést észlelhetünk.

Az újonnan fejlesztett készülék kialakítása során törekedni kellett a lehető legegyszerűbb megvalósításra, ennek érdekében a nyomástartó csatlakozások számát próbáltuk csökkenteni, mert leggyakrabban ezek okoznak szivárgást a készüléken. Ez azért nagyon fontos, mert az olvadás során bekövetkező nyomáskülönbség detektálása precíziós feladat, a legkisebb nem kívánt nyomásváltozás is ellehetetleníti a mérést. Ezen kívül a továbbiakban szeretném vizsgálni az olvadás során a mintába oldódó szén-dioxid mennyiségét is az olvadási hőmérséklet, illetve a bemért minta tömegének függvényében, amihez szintén teljesen gáztömör kialakításra van szükség. A készülék összeépítése során Swagelok rozsdamentes acél elemekkel dolgoztunk. Annak érdekében, hogy a minta feletti térrészbe egészen kis mennyiségű szén-dioxidot is elegendő legyen bejuttatni, a csővezeték rendszer kialakítására $1/16''$ átmérőjű, nyomástartó rozsdamentes acél csöveket használtunk. Minél kisebb mennyiségű szén-dioxid található a minta felett, a szilárd anyagba vagy annak olvadékába történő beoldódás annál jelentősebb nyomáskülönbséget eredményez a referenciacellához képest. A referencia-cella mintát nem tartalmaz, benne a szén-dioxidot izochor körülmények között melegítjük. A kialakított készülék fényképe, sematikus rajza az alábbi ábrán (9. ábra) látható.



9. ábra: A megvalósított berendezés (bal), és az új készülék sematikus rajza (jobb), ahol 1. Differenciálmanométer, 2. Feltöltő szelep, 3. Referenciacella, 4. Mintatartó, 5. Rendszernyomást ellenőrző manométerek, 6. Adatgyűjtő, 7. Rögzített adatokat feldolgozó számítógép

A differenciálmanométer (1.) két mintatartó közötti nyomáskülönbséget mér érzékenysége (a legkisebb, kijelezhető érték) 10 Pa. A differenciálmanométert $\frac{1}{16}$ " átmérőjű, nyomástartó rozsdamentes acél csőrendszer köti össze a feltöltő szeleppel (2.), a mintatartókkal (3-4.) valamint a rendszernyomás ellenőrzése céljából csatlakoztatott hagyományos manométerekkel (5.). A szelep (2.) segítségével a mintatartó és a referencia-cella egymástól elszigetelhető, ezáltal lehetővé teszi a mérés során a két cella feletti atmoszféra egymástól elkülönített vizsgálatát. A differenciálmanométer segítségével csak a két mintatartó közötti nyomáskülönbséget tudjuk figyelemmel követni, a rendszernyomást azonban nem, ami olvadáspont mérés során nagyon fontos információ, ezért két manométert (5.) szereltünk be a mintatartókhoz.

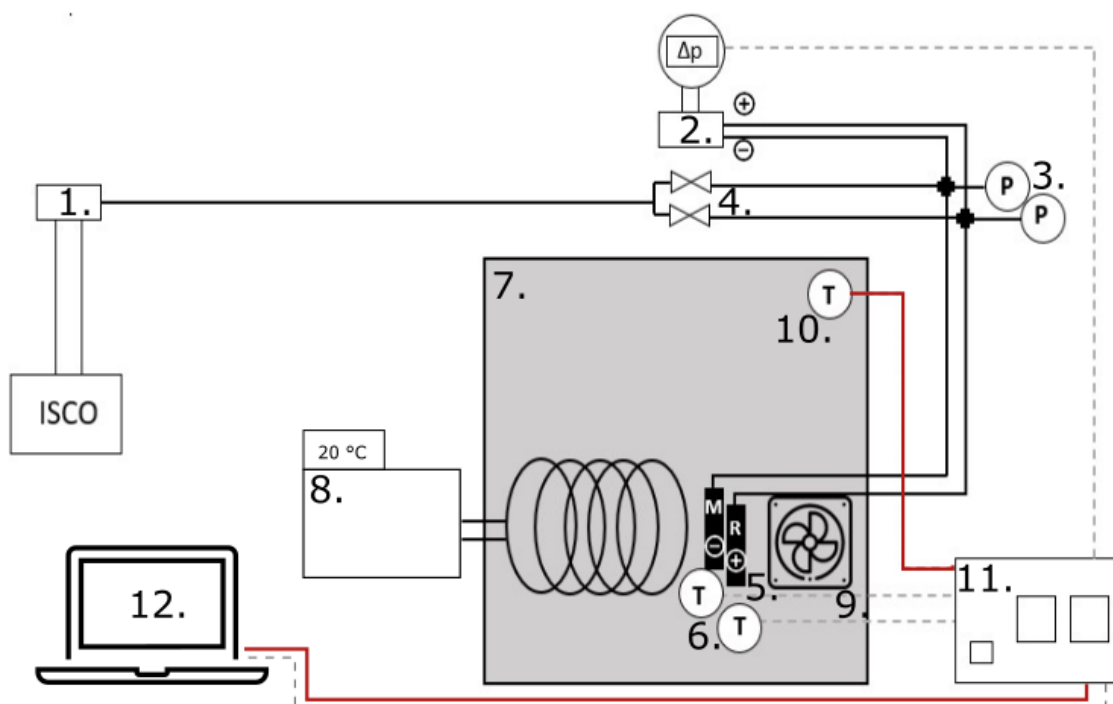
A mintatartók $\frac{1}{4}$ " átmérőjű nyomástartó rozsdamentes acél csövek, melyeket vakdugóval zártam le. Az egyikbe (4.) vizsgálni kívánt anyagot mértem be, a másikat (3.) referencia mintatartóként alkalmaztam és üresen hagytam. A minta a mintatartóba a rendszer megbontásával helyezhető, ami az $\frac{1}{16}$ " - $\frac{1}{4}$ " váltó $\frac{1}{4}$ " oldalán lehetséges. A két mintatartót egy bemeneti csatlakozóval, de két, egymással összeköttetésben álló kimenettel rendelkező szelepen (2.) keresztül lehet nyomás alá helyezni, a már említett fecskendőszivattyú segítségével. A szén-dioxid a szelepen keresztül az $\frac{1}{16}$ " átmérőjű, nyomástartó fém csőrendszerbe áramlik, ahonnan eljut a differenciálmanométer testébe, az analóg

manométerekhez, és a mintatartókba. A két mintatartó egymástól függetlenül is nyomás alá helyezhető, azonban egyszerre is fel lehet tölteni őket annak érdekében, hogy a mérés kezdetén ne alakulhasson ki nyomáskülönbség a mintatartó és a referencia cella között.

A differenciálmanométer által mért adatokat egy HAGA KD481 típusú automata adatrögzítő rendszer segítségével tudtam nyomon követni (6.). A készülék 4-20 mA jelet ad attól függően, hogy mekkora nyomáskülönbség alakult ki a két mintatartó között. A rögzített nyomáskülönbség és hőmérséklet adatokat egy számítógépes adatgyűjtő program (7.) segítségével tudtam tárolni, majd az általam kidolgozott módszerrel kiértékelni.

4.3.1. Fűtés optimalizálása

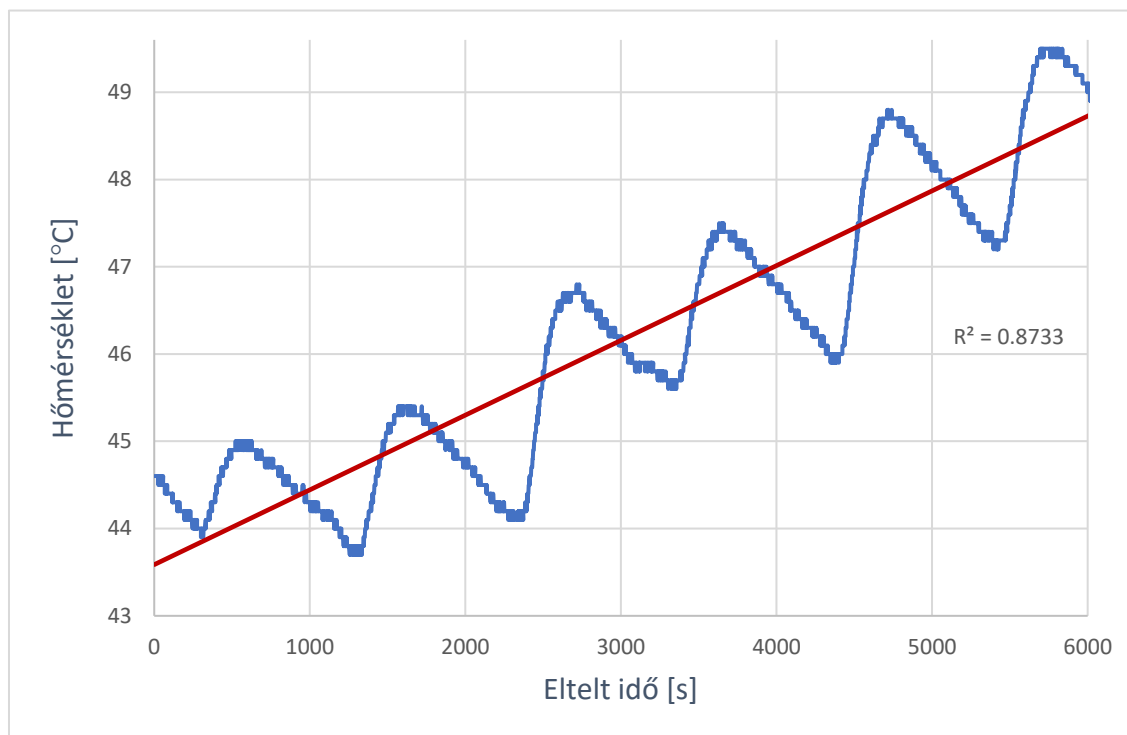
Miután megbizonyosodtam róla, hogy a készülék eresztésmentes és az adatgyűjtő megfelelően működik, meg kellett valósítani a méréshez elengedhetetlen homogén hőmérsékletet, valamint az egyenletes fűtést. Ezt egy szabályozható légtermosztáttal (7.) terveztem megoldani. A berendezés sematikus rajza az alábbi ábrán (10. ábra) látható.



10. ábra: Az új készülék sematikus rajza szabályozó kemencével, ahol 1. ISCO dugattyús szivattyú, 2. Differenciálmanométer, 3. Rendszernyomásmérő manométerek, 4. Szabályozó szelep, 5. Referencia és mintatartó cellák, 6. Hőmérők, 7. Légtermosztát, 8. Hűtés, 9. Légkeverés, 10. Szabályozókör hőmérő, 11. Hőmérsékletszabályzó és adatgyűjtő, 12. Szabályzó és adatfeldolgozó számítógép

A légtermosztátban végzett mérések során a hőmérséklet nem követte precízen a beállított programot. A nem kívánatos kilengéseket PID szabályzó (11.) hangolásával próbáltam

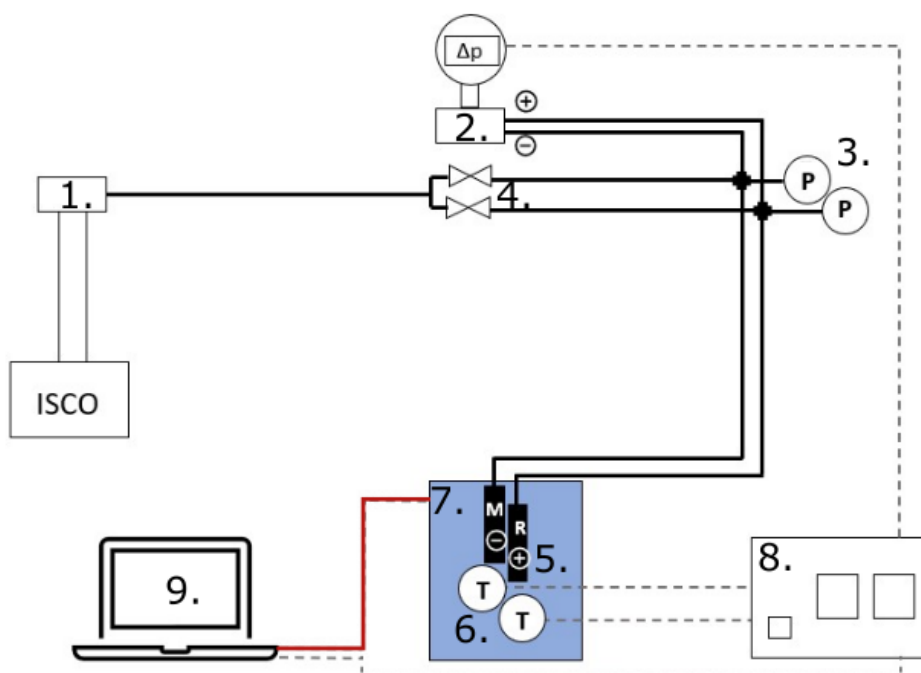
csökkenteni, azonban nem sikerült elérni elegendően precíz lineáris hőmérséklet profilt. A homogén hőmérséklet és a szabályzás túllendülésének elkerülése érdekében légkeverést (9.) és hűtést (8.) építettem be, hogy a kemencének kontrollált hővesztesége legyen. Mindezek ellenére sem sikerült kiküszöbölni a fűtés során megjelenő hőmérséklet kilengéseket, egyenletes fűtés helyett egy lépcsőzetes hőmérsékletprofil alakult ki a mérések során, mely az alábbi ábrán (11. ábra) látható. Kék jelölővel a kemence belsejében mért hőmérsékletet ábrázoltam, a piros egyenes pedig az elérni kívánt hőmérséklet profilt jelöli.



11. ábra: A szabályozható kemencében mért hőmérsékletprofil (kék), illetve a kívánt hőmérsékletprofil (piros)

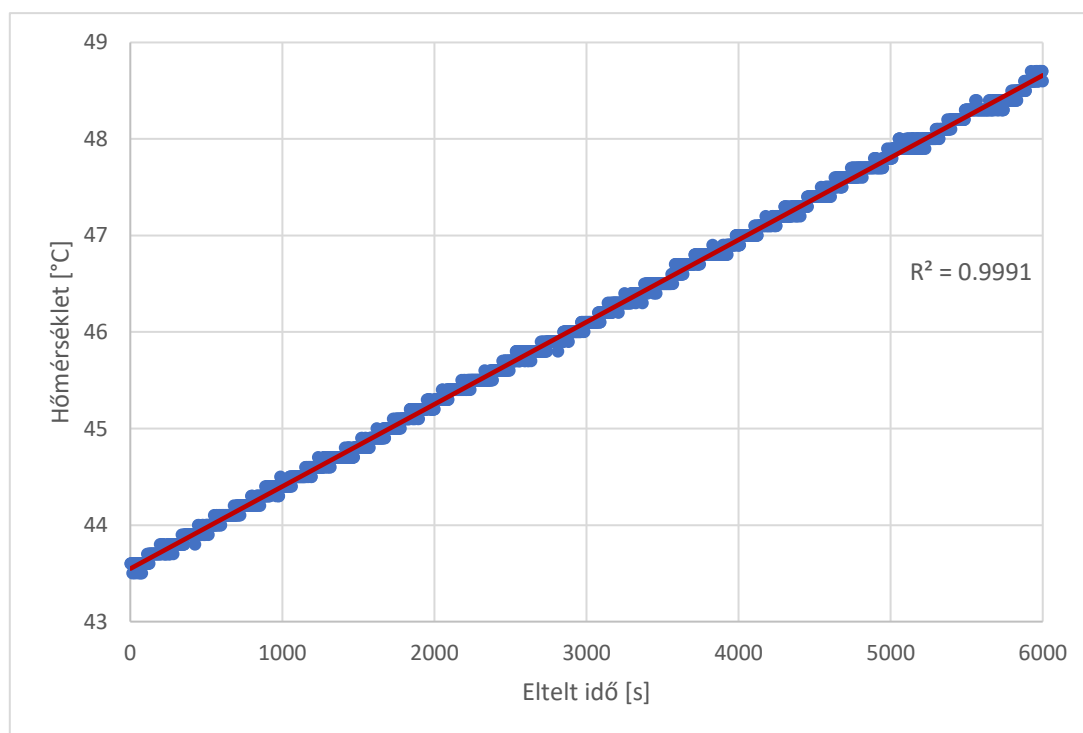
Jól látható, hogy a megkívánt hőmérsékletprofilhoz képest akár $\pm 1,5$ °C eltérés is megjelenhet, amely mellett nem lehetséges olvadási hőmérséklet precíz meghatározása, hiszen a hőmérséklet kilengése miatt az olvadási hőmérséklet környezetében többször is megolvad, illetve visszafagy a minta, ami a differenciálmanométeren ingadozó jelet okoz.

Ezt követően a készülék mintatartóit folyadékközegbe helyeztem, annak érdekében, hogy jobban szabályozható legyen a hőmérséklet. Az új kialakítás az alábbi ábrán (12. ábra) látható.



12. ábra: Az új készülék sematikus rajza a folyadéktermosztátba merített cellákkal, ahol 1. ISCO dugattyús szivattyú, 2. Differenciálmánométer, 3. Rendszernyomásmérő manométerek, 4. Szabályozó szelep, 5. Referencia és mintatartó cellák, 6. Hőmérők, 7. Folyadéktermosztát, 8. Adatgyűjtő, 9. Szabályzó és adatfeldolgozó számítógép

A következő ábrán (13. ábra) jól látható, hogy a folyadék hőmérséklete a termosztát (7.) segítségével lineárisan szabályozható.



13. ábra: A rendszer hőmérsékletprofilja folyadék termosztát szabályozással

A fűtési sebesség helyes megválasztása szintén rendkívül fontos a mérés szempontjából. Törekedni kellett a lehető legkisebb fűtési sebesség elérésére, hogy minél precízebben tudjam meghatározni az olvadási hőmérsékletet. Ezeket figyelembevéve 15 °C/h fűtési sebesség bizonyult a legmegfelelőbbnek, azonban a lehető legszűkebb olvadási tartomány eléréséhez a szabályozható termosztát segítségével lehetőség nyílik arra is, hogy előzetes mérések után a minta várható olvadási hőmérsékletének szűk hőmérséklettartományában a fűtést lassítsuk.

4.3.2. A kiindulási és a végnyomás hatásának vizsgálata

Figyelmet kellett még fordítani a kívánt végnyomáshoz tartozó kiindulási nyomás becslésére is, ugyanis a rendszer izochor, így nincs lehetőség a nyomás szabályzására a mérés során. A mérések során azonban azt figyeltem meg, hogy a nyomás gyakorlatilag nem változik a hőmérséklet emelés hatására. Ennek oka az lehet, hogy csak a mintatartókat helyeztem a termosztátba, a differenciálmánométer teste és a csőrendszer hőmérséklete állandó, szobahőmérsékletű volt a mérések teljes ideje alatt. Az egymástól elszeparált ágak rendszernyomását mechanikus, csőrugós manométerekről olvastam le, skálájuk beosztása 1 MPa, ami nem teszi lehetővé az abszolút nyomás változásának kellően finom mérését. A készülék további fejlesztése során ezek helyére (9. ábra) is nyomástávadók beépítését tervezem. A kiindulási és végső rendszernyomásokat az 1. táblázatban foglaltam össze.

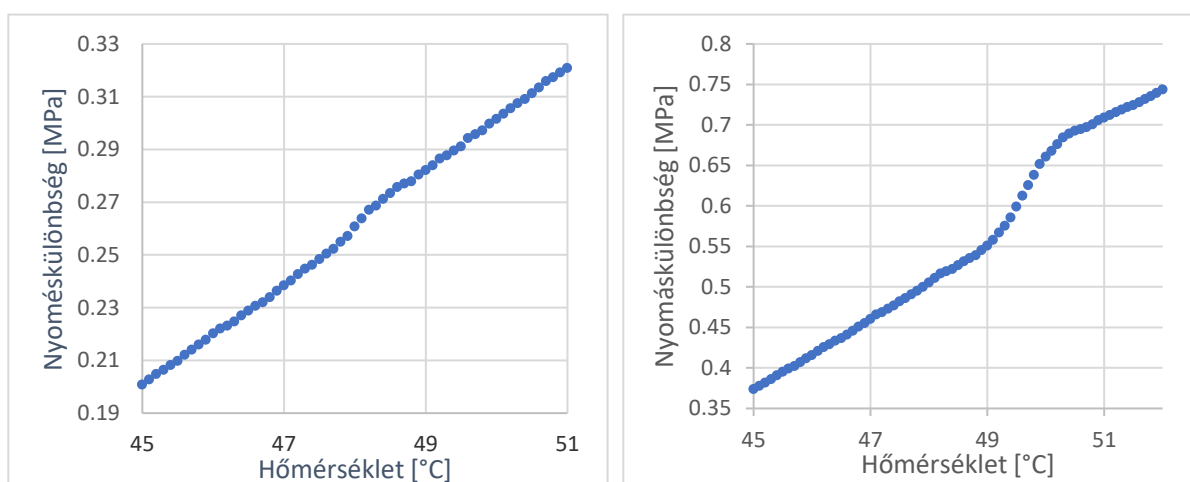
Kiindulási hőmérséklet [°C]	Kiindulási nyomás [MPa]	Vég hőmérséklet [°C]	Rendszernyomás az olvadás után [MPa]
35	8	55	8,3
35	10	50	10,7
35	12	50	12,5
35	16	50	16,3
70	16	97	16,7

1. táblázat: Kiindulási és vég-rendszernyomások

4.3.3. A bemért minta mennyiségének vizsgálata

A készülékfejlesztés során fontos lépés volt a minta mennyiségének megfelelő beállítása. Túl kevés minta esetén nem tud elegendő szén-dioxid beoldódni a mintába, ezáltal a nyomásváltozás nem lesz kellően éles, túl nagy mennyiségű minta az olvadási hőmérséklet-tartomány kiszélesedéséhez vezethet. Előzetesen kiszámítottam a mérhető nyomáskülönbséghez szükséges minta tömegét a mintatartó és a berendezés térfogatának figyelembevételével. A számítások az irodalomban leírt, hasonló elven alapuló módszer szerint történtek [28], ahol egy 25 cm^3 térfogatú cellában végezték a méréseket, és 1 g mintát töltöttek a készülékbe. Számításaim alapján a mintatartó térfogatát figyelembe véve arányosan körülbelül 100 mg minta szükséges ahhoz, hogy a hivatkozott forrásban leírthoz hasonló nagyságú jelet kapjunk. Ezen kívül ellenőriztem a szilárd minta oldhatósági adatait is az adott paraméterek mellett, elkerülve a teljes minta közegbe történő beoldódását [44].

Az első előkísérletek során 100 mg mintát helyeztem a mintatartóba, azonban ekkora mennyiségű minta olvadása során alig észrevehető jel keletkezett. A minta tömegének 500 mg-ra növelése látványos nyomáskülönbség-változást okozott az olvadás során. A 107 mg és az 505 mg bemért minta mérése során kapott jelek az alábbi ábrán (14. ábra) láthatók. Megfigyelhető, hogy a két mérés esetén ugyanazokhoz a hőmérséklet értékekhez eltérő nyomásértékek tartoznak. Ez azzal magyarázható, hogy mindkét mérést 35 °C -ról indítottam, és a nagyobb mennyiségű minta több szén-dioxidot képes elnyelni a melegítés során. Végül, a mérendő minta mennyiségét 250 mg-ra csökkentettem, ekkora minta esetén a jel még könnyen kiértékelhető, azonban elegendően kevés ahhoz, hogy ne szélesedjen ki az olvadási sáv.



14. ábra: Nyomáskülönbség a hőmérséklet függvényében 107 mg (bal) és 505 mg (jobb) bemért ibuprofen minta esetén 10 MPa szén-dioxid nyomás alatt

4.3.4. Mérés menete

A mérés során az első lépés a minta bemérése, amihez a rendszert a mintatartó és az $1/16''$ átmérőjű cső csatlakozásánál bontottam meg. Az ilyen módon leszerelt mintatartóba bemértem a kívánt mintamennyiséget, majd visszaszereltem azt. A minta tömegét analitikai mérlegen határoztam meg. Ezután a rendszer feltöltése következett szén-dioxiddal, amit korábban említett ISCO fecskendő elvű szivattyú segítségével oldottam meg, így a rendszer nyomását is a kívánt értékre tudtam beállítani. A feltöltés során mindkét szelep nyitott állapotban volt, ezzel elérve, hogy a mintát tartalmazó és a referencia mintatartó kezdeti nyomása egyforma legyen a mérés kezdetén. A rendszer feltöltésével párhuzamosan a folyadéktermosztátot a megfelelő kezdeti hőmérsékletre állítottam be. A mintatartókat a termosztátba helyeztem, majd elzártam a szelepeket, ezzel elkülönítve a szén-dioxid betáplálástól és egymástól a mintát tartalmazó és a referencia mintatartó feletti közeget.

Ezután ellenőriznem kellett, hogy a rendszer megfelelő módon tartja-e a nyomást, amihez meg kellett várni, míg a készülékben beáll az egyensúlyi állapot. A nagynyomású szén-dioxid oldódik a mintában, valamint a minta is a közegben, melyek nyomásváltozással járó folyamatok. A kiindulási hőmérsékleten az egyensúlyi állapot beállítását az jelzi, hogy a nyomáskülönbség állandó értékre áll be.

Az egyensúlyi állapot beálltát követően ellenőriztem a rendszer gáztömörtségét és elindítottam a programozható termosztáthoz korábban megírt hőmérsékletprofilt ($15\text{ }^{\circ}\text{C/h}$). A mérést követően a rendszert a mintatartón keresztül nyomásmentesítettem, mivel így csak egy robusztusabb, ugyanakkor könnyen cserélhető $1/4''$ csatlakozást kellett megbontanom.

Minden esetben, amikor a korábbtól eltérő összetételű mintát vizsgáltam, szükséges volt a készülék mosása. Ezt úgy oldottam meg, hogy a feltöltő szelep bemenetére a szén-dioxid szivattyú helyett egy HPLC szivattyút csatlakoztattam, melynek segítségével a teljes készüléket metanollal mostam át 2 órán keresztül 3 ml/perc folyadékárammal. A metanol a mintatartókon keresztül távozott a rendszerből. A holtterekben maradt metanolt szén-dioxidos mosással távolítottam el a készülékből háromszori átmosással az új minta bemérése előtt. Az oldószermentes környezet azért fontos, mert egyes szerves oldószerek, különösen a metanol, szén-dioxiddal elegyedve képesek nagyban befolyásolni, legtöbb esetben csökkenteni a mért olvadási hőmérsékletet [29]

4.4. Az új készülékkel végzett mérések kiértékelésének menete

A regisztrált idő – hőmérséklet – nyomáskülönbség adatokra feldolgozó algoritmust dolgoztam ki, amely az olvadás kezdeti és végső hőmérsékletének automatizált meghatározását teszi lehetővé. Megfelelő adatsimítás után a mért nyomáskülönbség-adatokat a hőmérséklet függvényében numerikusan deriválva egy csúcsot kaptam. Ezt a csúcsot értékeltem ki DSC mérések kiértékelésével analóg módon. A módszer lényege, hogy a csúcs inflexió pontjaiból érintőegyenest húzunk, majd megkeressük, hogy ez a két egyenes hol metszi az alapvonalat. A két metszéspont fogja adni az *onset* és *offset* értékeket, amelyek az olvadás kezdetét, illetve végét jelzik. Amennyiben ezek meghatározhatóak, az *onset* értéke fogja megadni az olvadási hőmérsékletet [45], a két érték közötti különbség pedig az olvadási tartományt. Abban az esetben, ha a csúcsnak nem határozható meg egyértelműen az *onset* és *offset* értéke, a csúcs maximum értékét tekintjük az olvadási hőmérsékletnek.

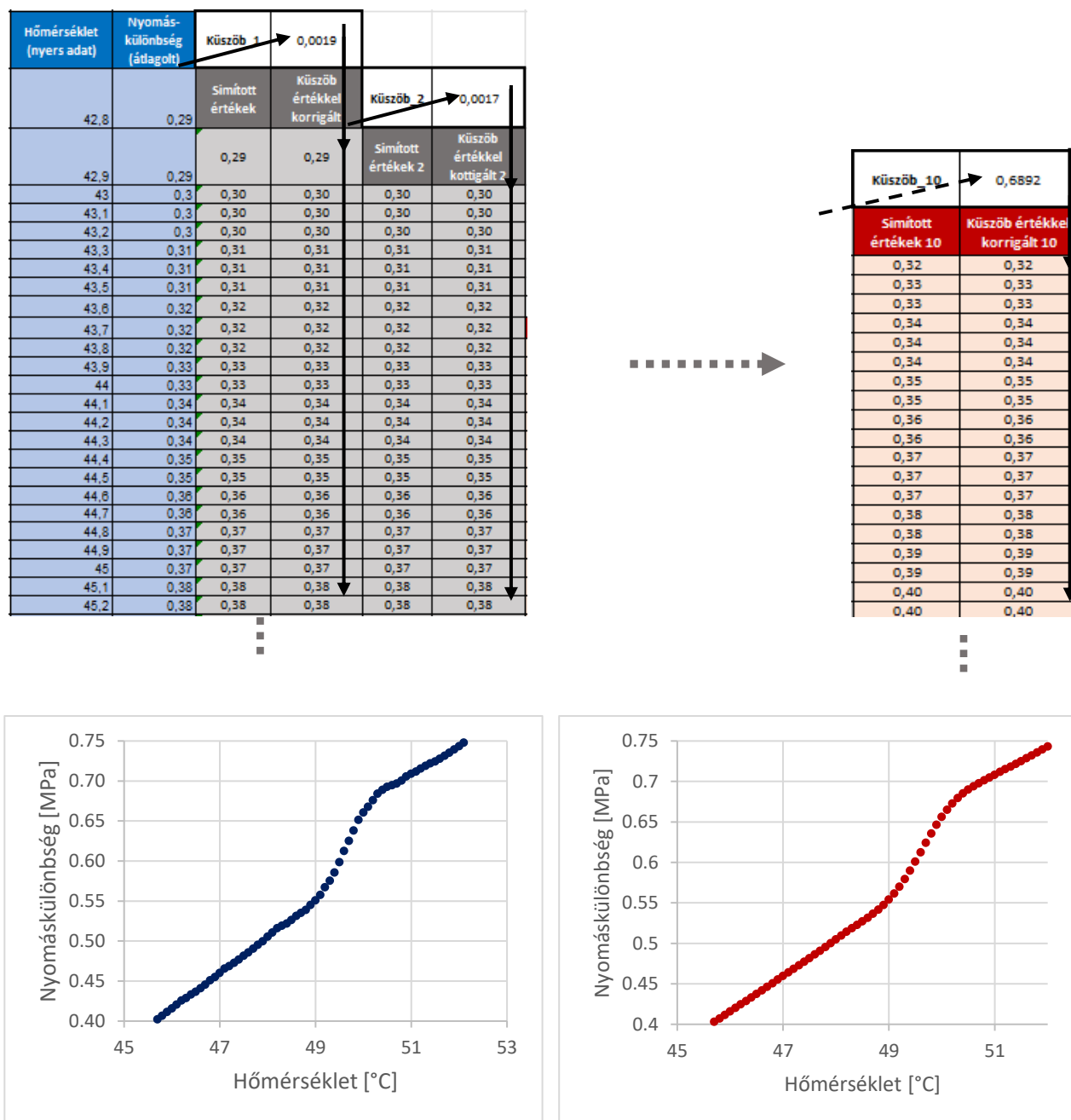
Az adatokat numerikus deriválás segítségével szerettem volna kiértékelni, azonban mivel az adatgyűjtő másodpercenként szolgáltatja a hőmérséklet- és nyomásértékeket a lassú felfűtés miatt egy hőmérsékletre több nyomáskülönbség érték is tartozott, így ilyen formában az adatsor nem volt kiértékelhető. Ezt a problémát úgy hidaltam át, hogy a kiértékelés első lépésében vettem minden hőmérsékletre az azon a hőmérsékleten mért nyomáskülönbségek átlagát, így két hőmérséklet-érték között a differenciahányados már számítható volt. Ezután következett maga a kiértékelési folyamat, melyet Excelben végeztem el.

Az adatok simítását az egyik legegyszerűbb simítási módszerrel, a többszörös mozgóátlag számítás módosított változatával [38] végeztem. Annak érdekében, hogy a lehető legkevesebb adatot veszítsem, minden simítási ciklus után megvizsgáltam a kapott adatokat. A vizsgálathoz egy küszöbszámot kell megadni, amit úgy határoztam meg, hogy az adatsor egy olyan szakaszára, mely lineárisnak tekinthető, egyenest illesztettem, majd a valós mérési pontok reziduális szórását számítottam.

$$k\ddot{u}szo\breve{b} = \sqrt{\frac{SS_{res}}{n - 2}} \quad (5)$$

Ahol SS_{res} a reziduális négyzetösszeg, n pedig a vizsgált pontok száma. Amennyiben az adott hőmérsékletre tartozó eredeti nyomáskülönbség érték és az ugyanahhoz a hőmérsékletre számolt átlagos nyomáskülönbség különbsége kisebb, mint a megadott küszöbszám, akkor a kiszámolt átlagos értéket változatlanul hagyjuk, azonban, ha meghaladja azt, az átlagot az eredeti érték és a küszöbszám megfelelő előjeles összegével helyettesítjük. Az ilyen módon

kapott új adatsort újra és újra lehet simítani, mindig új küszöbértéket meghatározva. A számolás menetének logikája az alábbi ábrán (15. ábra) látható



15. ábra: A számolás menetének logikája és a hőmérséklet-nyomás-különbség diagram 10 MPa nyomáson 505 mg ibuprofen mintáján bemutatva. A hőmérséklet szerint átlagolt adatsorra (bal), 10-szer simítva 3-as mozgóablak alkalmazása mellett (jobb)

Megfelelő számú simítás után a kapott adatsort numerikusan deriváltam, aminek köszönhetően egy csúcsot kaptam, melyet a nagynyomású differenciális pásztázó kalorimetriából ismert

módszerhez hasonlóan értékeltem ki. A differenciahányadost az alábbi összefüggés (5. *egyenlet*) alapján képeztem.

$$\Delta p'_T = \frac{\Delta p_T - \Delta p_{T-0,1}}{T - (T - 0,1)} \quad (5)$$

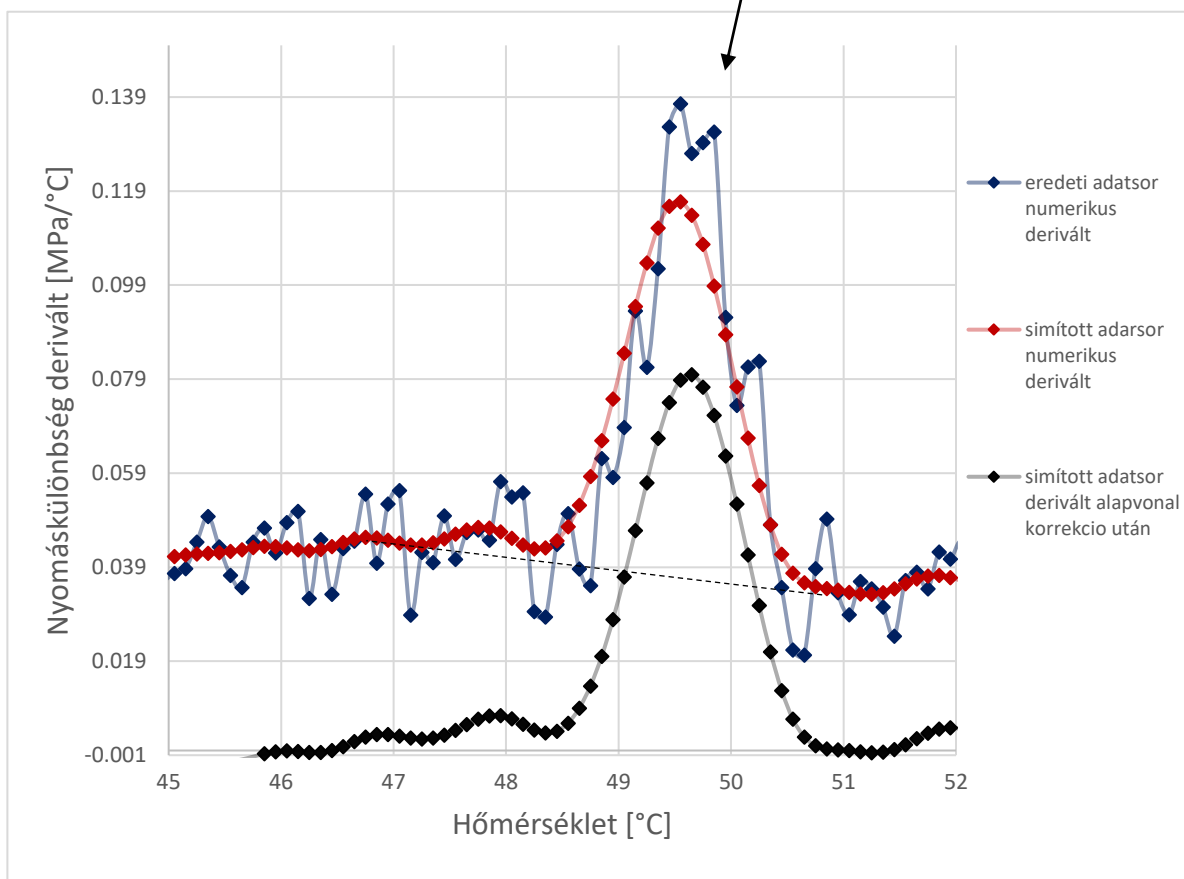
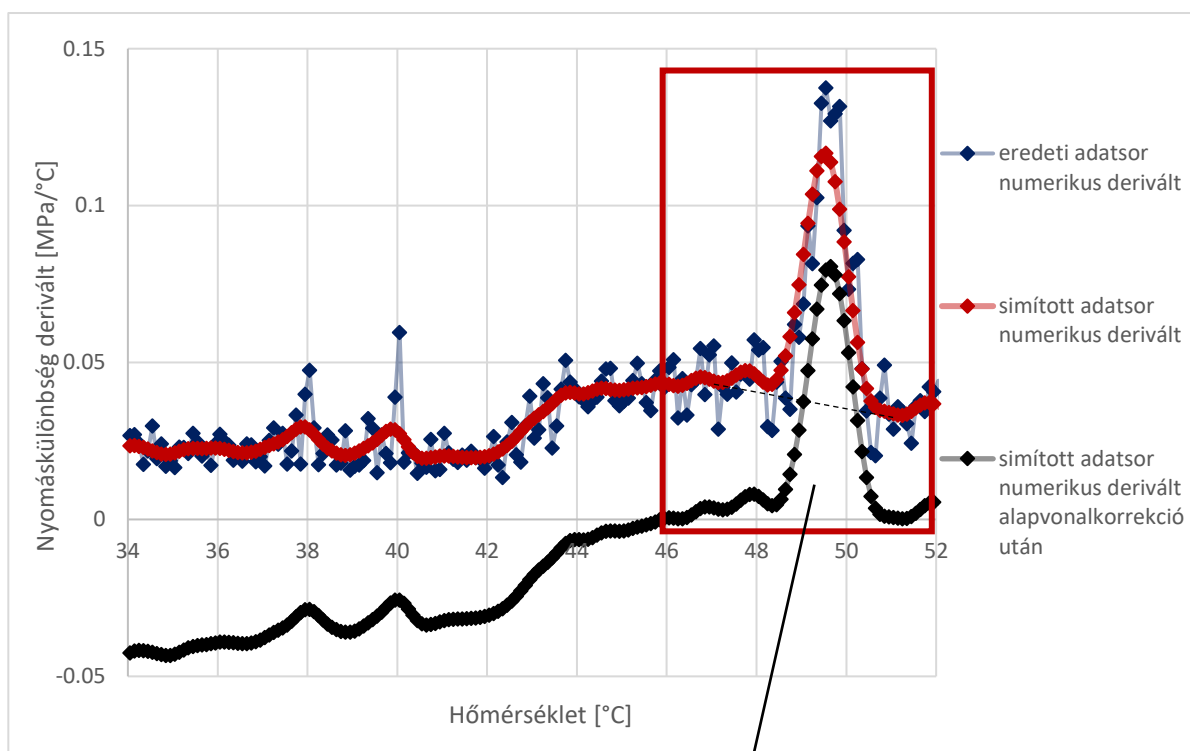
Ahol $\Delta p'_T \left[\frac{\text{MPa}}{^\circ\text{C}} \right]$ az adott hőmérséklethez tartozó eredeti nyomáskülönbség deriváltja, Δp_T és $\Delta p_{T-0,1}$ [MPa] egy adott hőmérsékletnél, és annál 0,1 °C-kal kisebb hőmérséklethez tartozó nyomáskülönbség értéke. T [°C] a hőmérsékletet jelöli.

Ezután elvégeztem a csúcs alapvonal korrekcióját. A numerikusan derivált adatsoron kijelöltem az olvadási csúcsot magába foglaló hőmérséklet-tartományt. A tartomány kezdő- és végpontjára egyenest illesztettem, majd minden nyomáskülönbség értékből kivontam az illesztett egyenes adott hőmérsékletnél felvett értékét az alábbi összefüggés (6. *egyenlet*) alapján.

$$\Delta p'_{\text{korrt}_T} = \Delta p'_T - (T \cdot m + b) \quad (6)$$

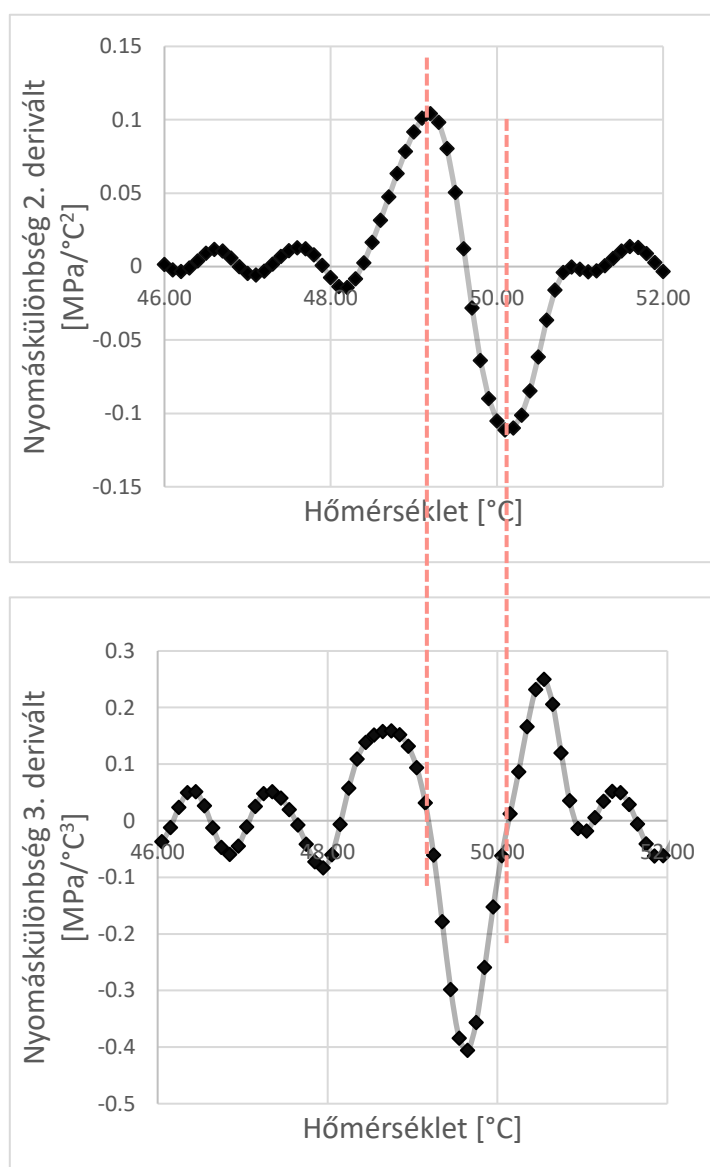
Ahol $\Delta p'_{\text{korrt}_T} \left[\frac{\text{MPa}}{^\circ\text{C}} \right]$ az adott hőmérséklethez tartozó korrigált nyomáskülönbség derivált értéke, $\Delta p'_T \left[\frac{\text{MPa}}{^\circ\text{C}} \right]$ az adott hőmérséklethez tartozó eredeti nyomáskülönbség deriváltja, T [°C] a hőmérséklet, m az illesztett egyenes meredeksége $\left[\frac{\text{MPa}}{^\circ\text{C}^2} \right]$, b az illesztett egyenes tengelymetszete $\left[\frac{\text{MPa}}{^\circ\text{C}} \right]$.

A következő ábrákon (16. *ábra*-18. *ábra*) az első deriválás után kapott csúcs teljeskörű kiértékelését mutatom be az 505 mg racém ibuprofenen 10 MPa nyomás alatt végzett mérés alapján. A hőmérséklet szerint átlagolt (kék) és a simított adatsor numerikus deriváltja (piros), valamint az alapvonalkorrekció utáni adatsor (fekete) az alábbi ábrán (16. *ábra*) látható. A felső ábrán a teljes fűtési tartományban ábrázoltam a görbét, majd a kiértékeléshez szükséges hőmérséklet-intervallumra leszűkítve. Megfigyelhető 42 °C környékén egy lépcsőszerű ugrás az addig közelítőleg konstans nyomáskülönbség-derivált értékekben. Ennek oka, hogy a készülék eresztett (buborékok jelentek meg a folyadékfürdőben), azonban ezt a hibát gyorsan tudtam korrigálni. Látható, hogy az eresztés megszüntetése után a nyomáskülönbség-derivált újra beáll egy közelítőleg konstans értékre, ami elegendően nagy hőmérséklettartományt fed le az alapvonal korrekció elvégzéséhez.



16. ábra: 505 mg racém ibuprofen 10 MPa nyomás alatt végzett méréshez tartozó eredeti (kék) és simított (piros) adatsorok numerikus deriváltjai, valamint az alapvonal korrekció utáni adatsor (fekete)

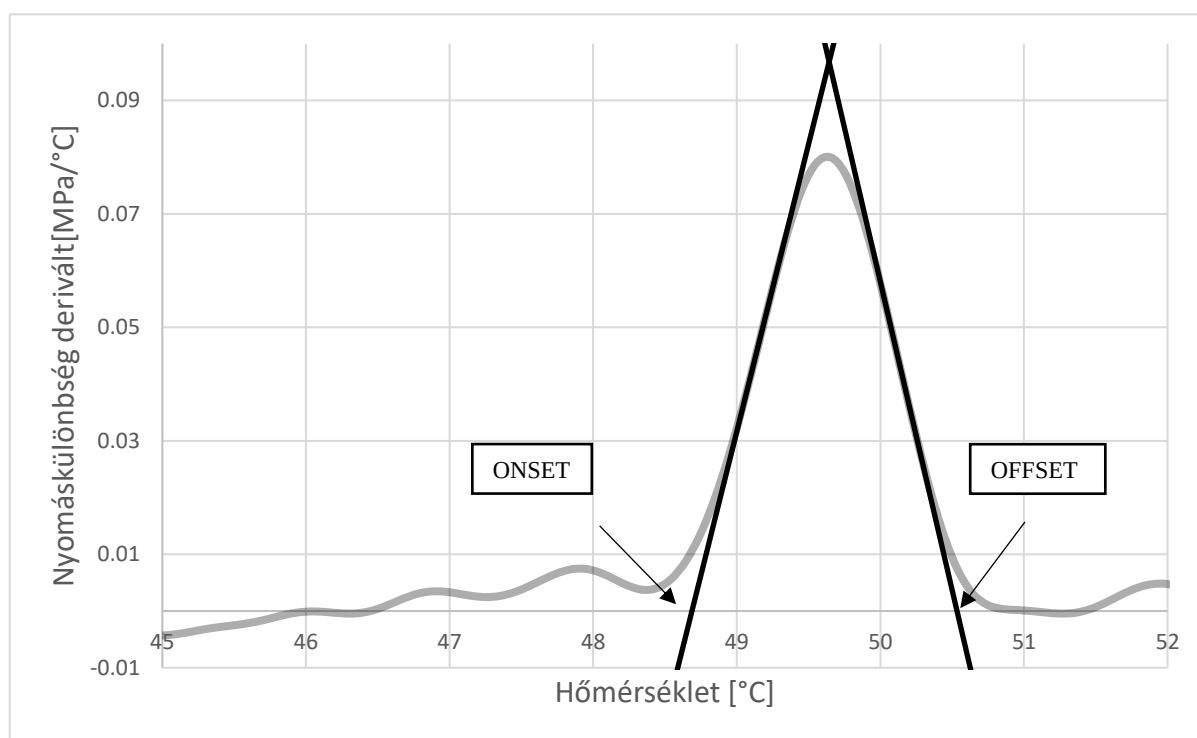
Az alapvonalkorrekción után a csúcs inflexiós pontjaiból érintőt húztam. Az így kapott egyenes zéruspontjai megadják az *onset* és az *offset* hőmérsékletet. Az inflexiós pontokat a második, illetve harmadik deriváltak segítségével határoztam meg. Egy adott függvénynek inflexiós pontja van, ahol a derivált függvénynek lokális szélsőértéke van és a második derivált értéke nulla. A kiértékelés során megkerestem a második derivált maximum, illetve minimum helyét, ami megegyezik az inflexióspont helyével is. A harmadik deriválton leellenőriztem, hogy az előbb meghatározott helyeken a függvénynek zérushelye van-e. A következő ábrán (17. ábra) a második és harmadik derivált látható.



17. ábra: 505 mg racém ibuprofen 10 MPa nyomás alatt végzett méréshez tartozó simított adatsor második és harmadik deriváltja

A második derivált maximum és minimum helyén felvett y értékek megadják a két inflexiós pontba húzható érintő meredekségét. Ezek az adatok (egy ismert pont, illetve az egyenes

meredeksége) elegendőek, hogy az inflexiós pontokba érintőt húzzunk és megvizsgáljuk azok zérushelyeit. A két zérushely meghatározza az *onset* és az *offset* hőmérsékleteket, és a kettő közötti hőmérséklet-különbség megmutatja az olvadási sávot. Az inflexiós pontba húzott érintők, valamint az általuk kimetszett *onset* és *offset* hőmérsékletek az alábbi ábrán (18. ábra) láthatók. A minta olvadási hőmérsékletének az ilyen módon meghatározott *onset* hőmérsékletet tekintem.



18. ábra: 505 mg racém ibuprofen 10 MPa nyomás alatt végzett méréshez tartozó korrigált derivált adatsorhoz húzott érintők (onset és offset pontok) meghatározása)

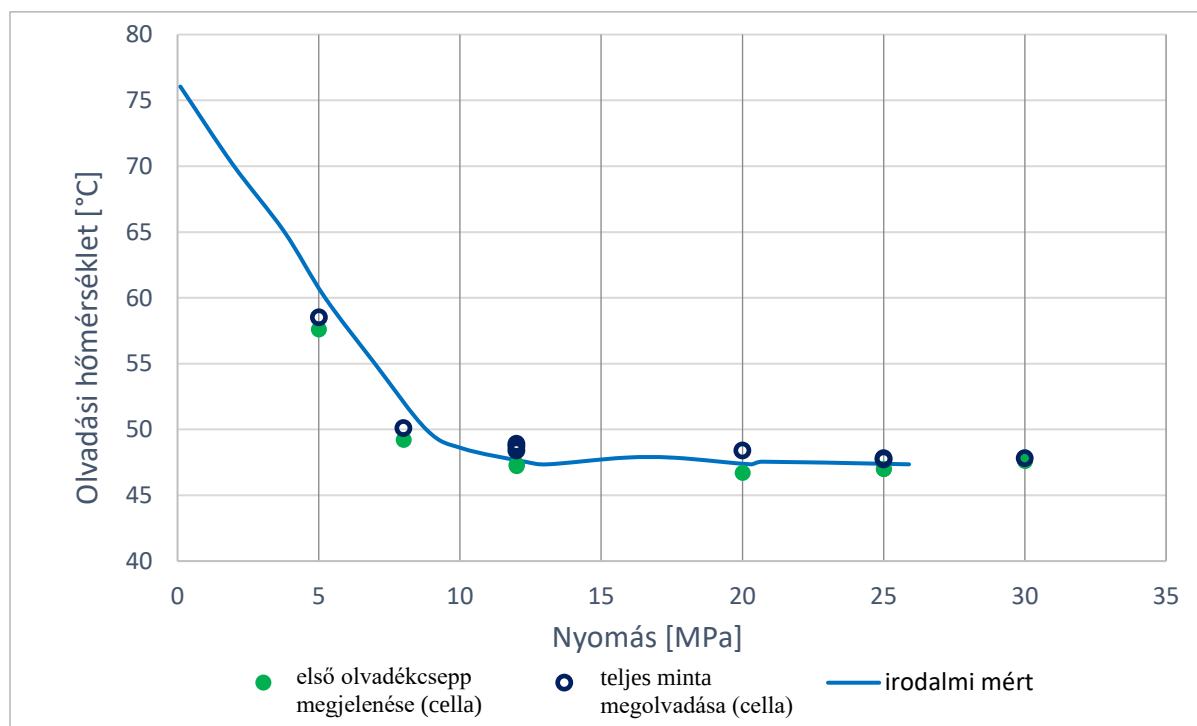
5. EREDMÉNYEK ÉS KIÉRTÉKELÉS

5.1. Látóüveges cellában végzett kísérletek

Az újonnan fejlesztett készülék validálására egy ismert vegyületet használtam [40], mely oladási viselkedését először nagynyomású látóüveges cellában vizsgáltam. Az általam választott anyag a racém ibuprofen, aminek különböző nyomásokon mértem az oladási hőmérsékletét 8-30 MPa nyomástartományban.

5.1.1. Ibuprofen oladási hőmérsékletének vizsgálata

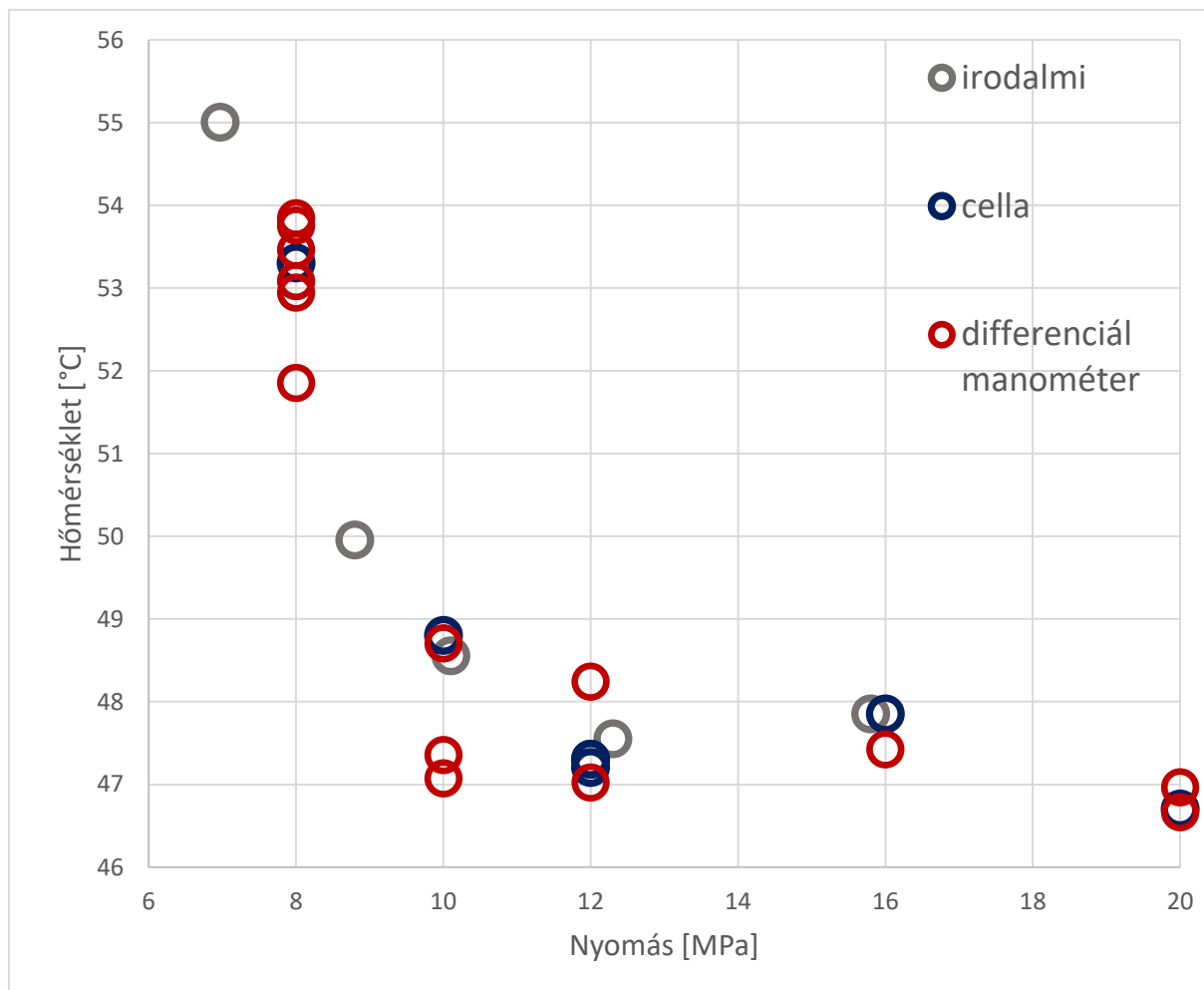
Az ibuprofen egy gyakran alkalmazott királis gyógyszermolekula, melynek oladási hőmérséklete irodalmi adatok szerint 10-25 MPa nyomástartományban gyakorlatilag független a nyomástól. Emiatt a tulajdonsága miatt választottam a vegyületet az új készülék validálásához, mivel a fejleszteni kívánt műszer izochor folyamaton alapul, a nyomás szabályzására nincs lehetőség. A látóüveges cellában mért eredményeket irodalmi adatokkal vettem össze, majd látván, hogy azok reprodukálhatóak, kiszélesítettem az eddig vizsgált nyomástartományt egészen 30 MPa-ig. A hivatkozott forrás [40] mért adatait kék vonallal ábrázoltam az alábbi ábrán (19. ábra)



19. ábra: Az ibuprofen irodalmi forrásban leírt [40] és általam látóüveges cellában mért nyomásfüggő oladási hőmérséklete szén-dioxid közegben

5.2. Ibuprofenen végzett mérések kiértékelése

Az alábbi ábrán (20. ábra) az ibuprofen olvadási hőmérsékletére vonatkozó adatok láthatóak, összehasonlítva az irodalmi, a cellában és az új készülékkel mért eredményeket.



20. ábra: Az ibuprofen új készülékkel mért olvadási hőmérsékletének (piros) összehasonlítása irodalmi adatokkal (szürke) [40] valamint a nagynyomású látóüveges cellában mért értékekkel (kék)

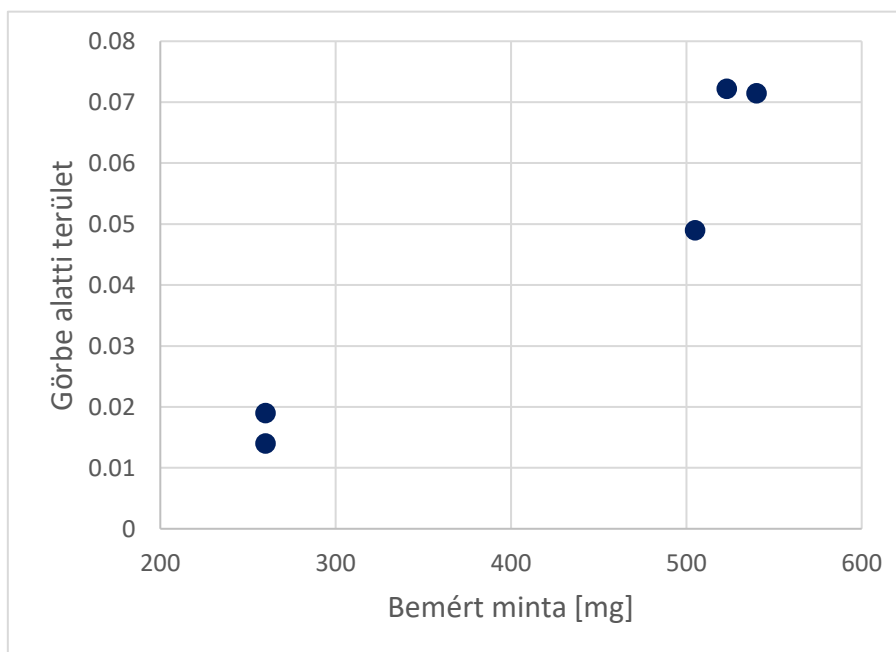
Megfigyelhető, hogy jól reprodukálhatóak a korábbi mérések. Ezen kívül érdemes megjegyezni, hogy 8 MPa nyomáson 6 párhuzamos, 10 MPa és 20 MPa nyomáson 3-3 párhuzamos mérést végeztem. Az olvadási hőmérséklet adatok táblázatosan összefoglalva a 2. mellékletben találhatóak, amely tartalmazza az onset hőmérsékleten kívül az offset értéket is, valamint a csúcsmaximumot. Ezenkívül kiszámoltam a mért olvadási hőmérsékletek nyomásonkénti átlagos értékét, valamint a hozzájuk tartozó szórásokat Olvadási hőmérsékletnek

az onset értéket tekintem, ebből kifolyólag ezekre az értékekre végeztem el a számításokat. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltam össze.

Nyomás [MPa]	Átlagos onset érték [°C]	Onset értékek szórása [°C]
8	53,03	0,73
10	47,7	0,71
20	46,42	0,69

2. táblázat: Ibuprofen nyomásfüggő olvadási hőmérsékleteinek átlagos értékei és a hozzájuk tartozó szórások

Ezek után vizsgáltam a kapott görbék alatti területeket és összevettem a bemért minta mennyiségével. Feltételezhető, hogy a görbe alatti terület, vagyis a meghatározott onset és offset hőmérsékletek közötti határozott integrál értéke és a bemért minta között érdemes összefüggést keresni.



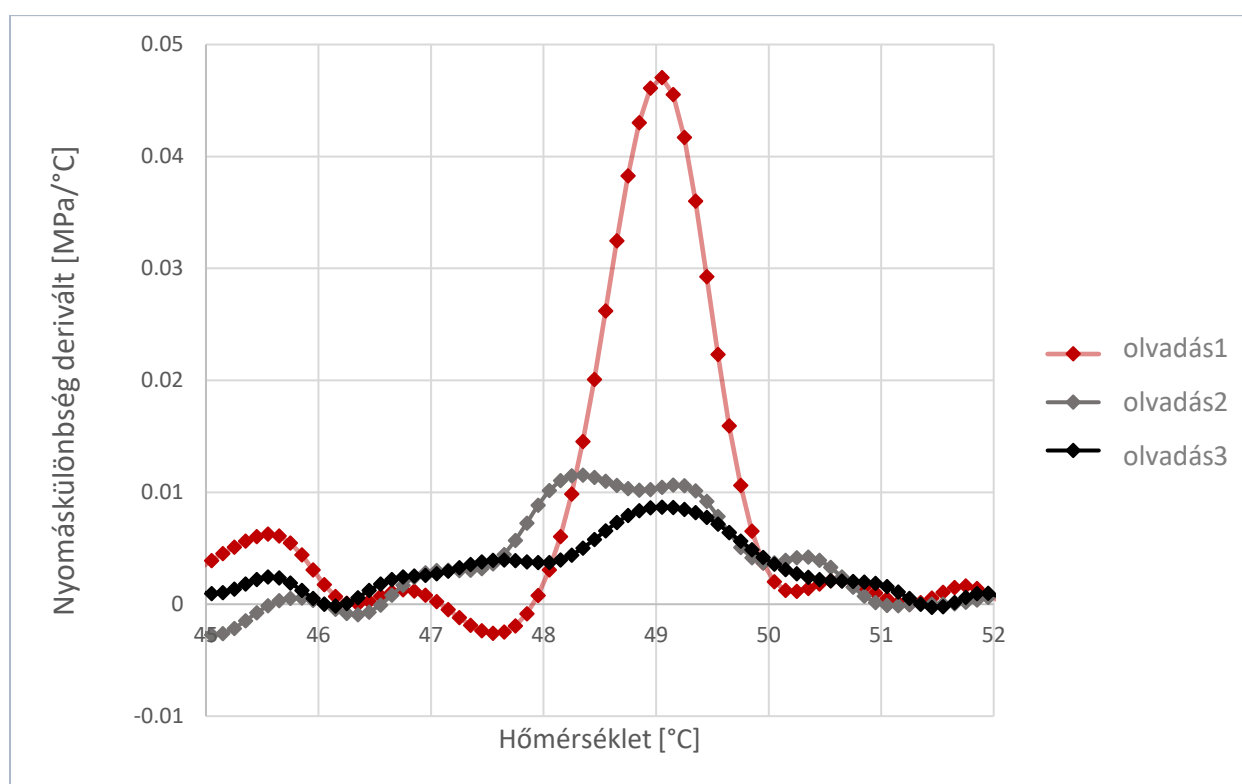
21. ábra: A görbe alatti terület a bemért minta tömegének függvényében

Érdekes még megfigyelni, hogy a bemért minta tömege és a kapott jel nagysága között tendencia figyelhető meg. Minél több mintát mértem be a mérés során, annál nagyobb csúcsot

kaptam. Az egyes görbék alatti területet kiszámoltam, majd ábrázoltam azokat a bemért minta tömegének függvényében (21. ábra).

Amenyiben sikerül ezt az összefüggést megtalálni, a későbbiekben a fejlesztett készülék segítségével lehetőségünk nyílna az olvadási folyamat, mint fizikai-kémiai jelenség mélyebb megértésére is. Az új mérési módszer arra is lehetőséget adhat, hogy meghatározzuk a folyamat során a mintába oldódó szén-dioxid mennyiségét.

Kutatásom során vizsgáltam azt is, hogy ugyanannak a mintának többszöri megolvasztása befolyásolja-e az olvadási hőmérsékletet. A mérés során háromszor fűtöttem fel olvadási hőmérséklet fölé a rendszert nyomásmentesítés nélkül. A kiértékelés során kapott görbék az alábbi ábrán (22. ábra) láthatók.

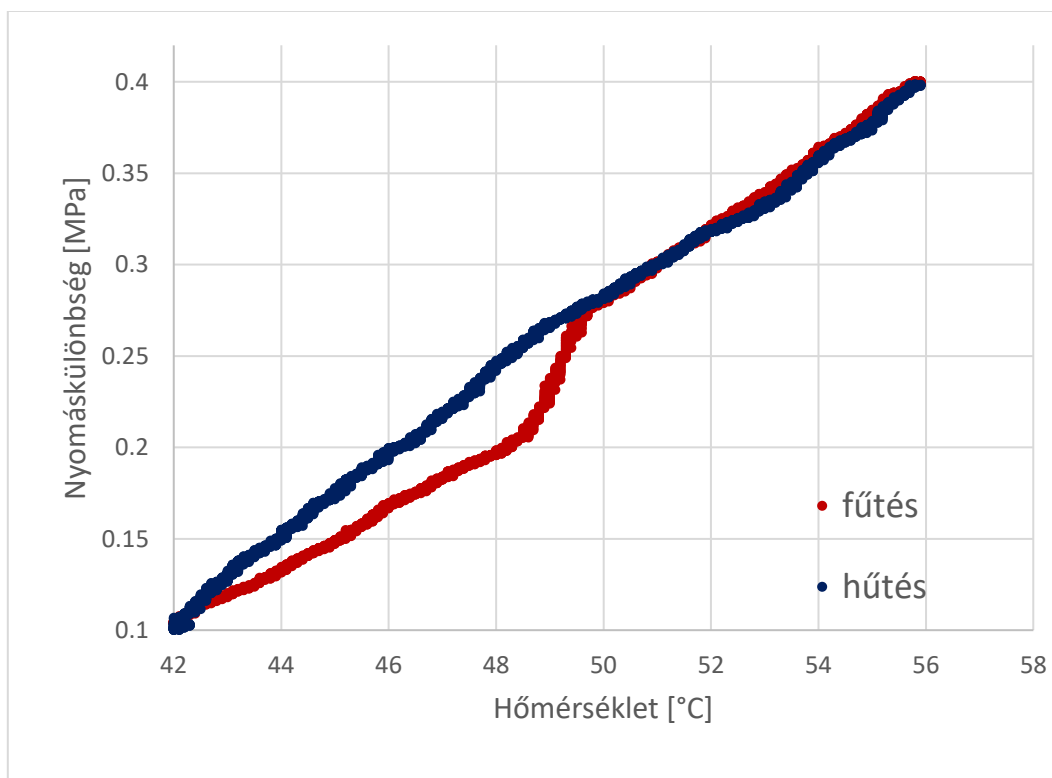


22. ábra: Ibuprofen többszöri megolvasztásának olvadási görbéi 210 mg minta és 12 MPa rendszernyomás esetén

Azt tapasztaltam, hogy az olvadási hőmérsékletek között nincs számottevő különbség, azonban az integrálás során kapott csúcsok alatti terület jelentősen lecsökken. Ennek feltételezhetően az lehet az oka, hogy az ibuprofen nem csak kristályos formában fordul elő. Létezik a vegyületnek egy amorf módosulata, melynek üvegesedési hőmérséklete atmoszférikus nyomáson 45 °C, ami 23 °C-kal alacsonyabb, mint az I. típusú kristályos formájához tartozó olvadáspont. Ezen kívül ismert még a II. típusú kristályos formája, melynek olvadási hőmérséklete 17 °C. Lehetséges, hogy a nagynyomású közeg hatására a minta a hűtés ellenére

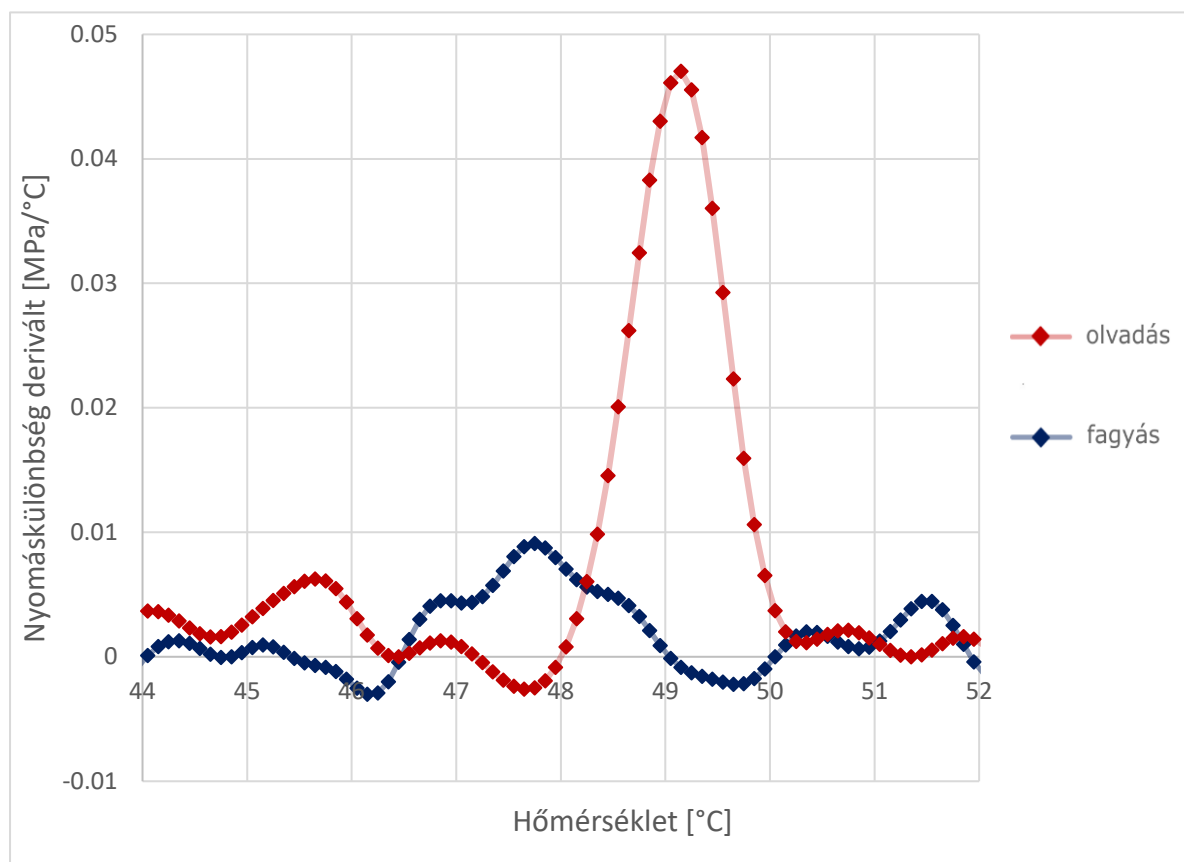
nem képes az I. típusú kristályszerkezetbe visszaalakulni. A jelenséget korábban RESS mérések során figyelték meg [46].

A készülék segítségével nemcsak az olvadási hőmérsékletet, hanem a visszafagyás hőmérsékletét is lehet mérni. Az alábbi ábrán (23. ábra) látható, hogy a nyomáskülönbség a visszahűtési szakaszon az olvadási sáv végéig követi a felfűtés során kapott adatokat. Fagyás esetén sokkal kevésbé éles jelet kapunk, ráadásul 1-1,5 °C-kal alacsonyabb hőmérsékleten az olvadáshoz képest. Megfigyelhető azonban, hogy a visszafagyás után ugyanarra a nyomáskülönbség értékre tér vissza, ami megerősíti, hogy a fagyás során szén-dioxid távozik a mintából, valamint azt is, hogy a készülék eresztésmentesen üzemel.



23. ábra: 12 MPa szén-dioxid nyomás alatt végzett hőmérséklet-nyomáskülönbség adatpárok

A következő ábrán (24. ábra) az olvadáshoz (piros) és a fagyáshoz (kék) tartozó adatsorokat ábrázoltam. Míg az olvadás 48,3 és 50 °C között, a fagyás 46,47 és 48,80 °C között játszódik le, ami egy 2 °C körüli eltérést jelent ebben az esetben.



24. ábra: Az ibuprofen olvadási és fagyási hőmérséklete 12 MPa szén-dioxid nyomás alatt

A fagyáshoz tartozó csúcs alatti terület az újraolvasztáshoz hasonló méretű és jellegű, ez szintén magyarázható azzal, hogy nagynyomású körülmények között az ibuprofen átalakulhat más típusú kristályos vagy amorf formába.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám során célom egy új, automatizálható gáznyomás alatti szilárd-folyadék fázisegyensúly mérésére alkalmas készülék fejlesztése volt. Célom volt továbbá a műszer megépítésén kívül annak validálása és az általa rögzített adatok teljeskörű kiértékelése.

A készülék kialakítása során nagy figyelmet fordítottam az eresztésmentes megvalósításra, ennek érdekében minimalizáltam a nyomástartó csatlakozók számát, mert legtöbb esetben ezek okozhatnak szivárgást a készülékben. A berendezés megvalósítása után vizsgáltam a mérési paraméterek hatását. Kialakítottam a készülék megfelelően precíz fűtését egy folyadéktermosztát segítségével, ezenkívül vizsgáltam a mérések során kialakuló rendszernyomás-változást, valamint előzetes számítások és mérési tapasztalatok alapján optimalizáltam a mérendő minta mennyiségét.

A rögzített idő – hőmérséklet – nyomáskülönbség adatok feldolgozására algoritmust dolgoztam ki, melynek használata lehetővé teszi az olvadás kezdeti és végső hőmérsékletének automatizált meghatározását. Az adatokat megfelelő adatsimítás után numerikusan deriváltam, aminek köszönhetően egy csúcsot kaptam, melynek alapvonalkorrekciója után az inflexiós pontjaiból húzott érintők kimetszik az olvadáshoz tartozó *onset*, illetve *offset* hőmérsékleteket. A kiértékelést követően azt tapasztaltam, hogy az irodalmi és a nagynyomású látóüveges cellában végzett mérések során kapott az adatok precízen reprodukálhatóak az új készülékkel, segítségével az olvadási hőmérséklet kis tömegű mintából (250 mg) meghatározható akár 1,5 °C pontossággal.

Megfigyeltem továbbá egy tendenciát a mintatömegek és az olvadás során kapott csúcsok integrálterülete között. Minél több mintát mértem be a készülék mintatartó cellájába, annál nagyobb a görbe alatti területet kaptam, ami feltételezhetően az olvadás során elnyelt szén-dioxid mennyiségével arányos.

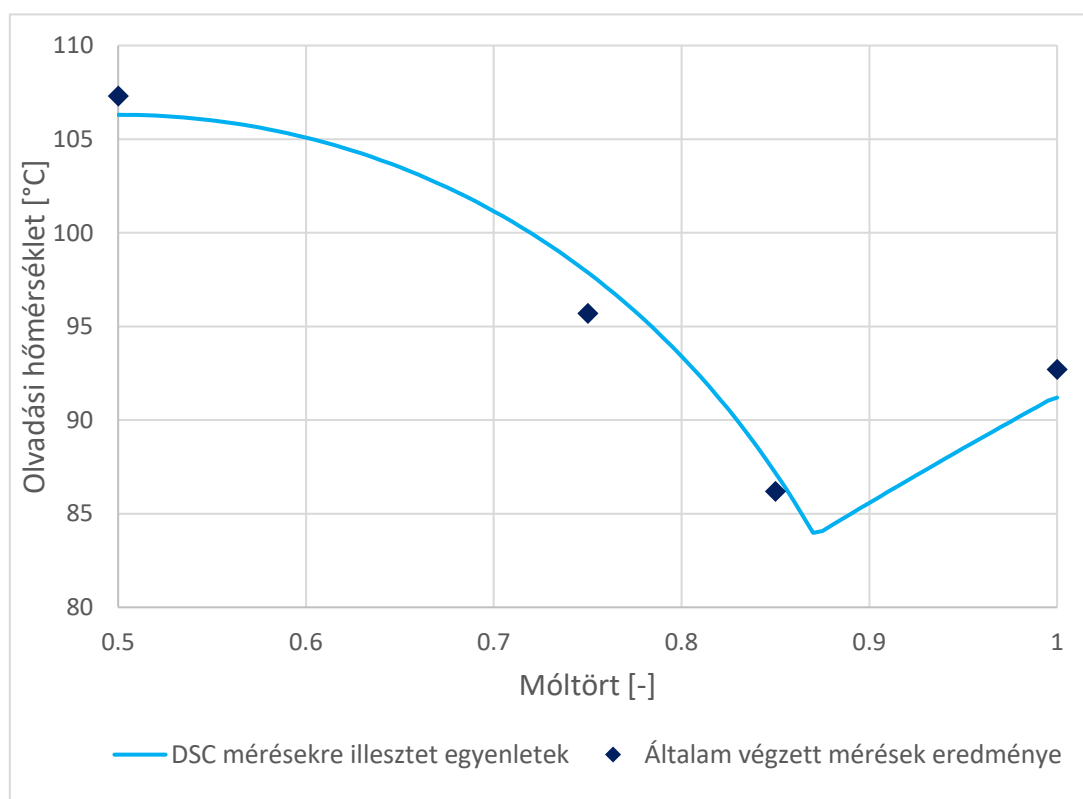
A kidolgozott módszer egy új, könnyen automatizálható és precíz lehetőséget biztosít az olvadási hőmérséklet meghatározására nagynyomású közegben, amely sokkal olcsóbb és gyorsabb mérést tesz lehetővé, mint a nagynyomású DSC, hasonló pontosság mellett. Az általam fejlesztett műszerrel a későbbiekben lehetőség nyílik az olvadási folyamat mélyebb megismerésére. Céljaim közé tartozik a műszer további fejlesztése, egyéb anyagok, például eutektikus viselkedést mutató vegyületek vizsgálata, valamint az olvadási folyamat alatt a mintába oldódó szén-dioxid mennyiségének és a mintatömeg összefüggésének meghatározása.

7. KITEKINTÉS

7.1. 3-klórmandulasav olvadási hőmérsékletének vizsgálata

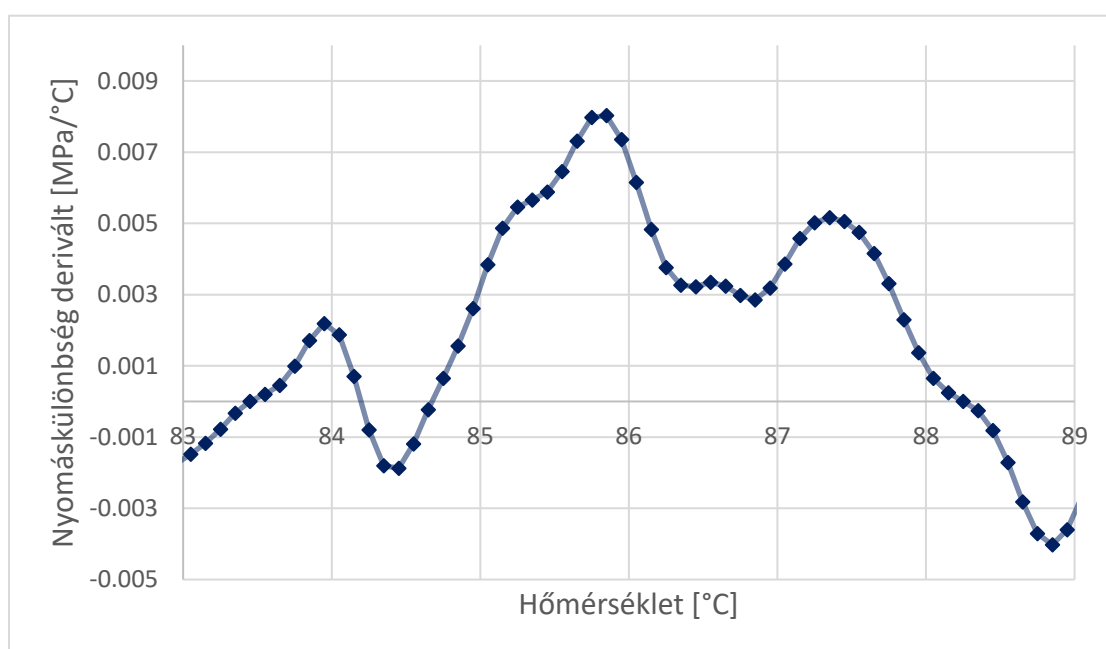
A 3-klórmandulasav látóüveges cellában végzett vizsgálatát korábbi munkám során végeztem el, szakdolgozatom témája a vegyület olvadási viselkedésének részletes tanulmányozása volt nagynyomású közegben. Méréseimet nagynyomású differenciális pásztázó kaloriméterrel végzett mérések is alátámasztják.

A vegyület az enantiomerösszetétel függvényében eutektikus viselkedést mutat, melynek eutektikus összetétele körülbelül 74% enantiomertisztaságnál ($x_{(R)-3\text{-klórmandulasav}}=0,87$) található, amihez a minimális olvadási hőmérséklet tartozik. A 3-klórmandulasav esetében ez az érték $84,1^{\circ}\text{C}$. A méréseim szinte tökéletesen illeszkednek a nagynyomású DSC-ben végzett mérések során kapott eredményekből számított görbére. Az általam végzett mérések során meghatározott olvadási hőmérsékleteket kék jelölővel ábrázoltam az alábbi ábrán (25. ábra). A DSC mérések során kapott olvadási hőmérsékletek és a Prigogine Defay-Schröder van Laar egyenletek segítségével minden összetételhez kiszámítható a várható olvadási hőmérséklet. Ezen számított értékeket a világoskék görbe segítségével ábrázoltam [29].



25. ábra: 3-klórmandulasav királis olvadási fázisdiagramja DSC mérések alapján és az általam végzett mérések

Az újonnan fejlesztett készülékkel vizsgáltam különböző enantiomertisztaságú 3-klórmandulasav minták olvadási diagramját. A 70 %-os enantiomertisztaságú minta olvadási hőmérsékletvizsgálata során két olvadási csúcs figyelhető meg (26. ábra), az egyik az eutektikus hőmérsékletnél a másik pedig 2 °C-kal magasabb hőmérsékleten. A két csúcs annyira közel helyezkedik el egymáshoz, hogy átlapolnak, aminek eredményeként a két csúcs nem értékelhető ki külön-külön. Megadható az eutektikus összetétel olvadásához tartozó *onset* érték, valamint a 70%-os enantiomertisztaságú ($x_{(R)-3\text{-klórmandulasav}}=0,85$) mintához tartozó *offset* érték. Ezenkívül a csúcsmaximumok szolgálhatnak még egyértelmű információval az olvadási hőmérsékletről. A 70%-os minta olvadása során rögzített adatok simított, alapvonalkorrigált derivált ábrázolása az alábbi ábrán látható.



26. ábra: 70% enantiomertisztaságú 3-klórmandulasav olvadási diagramja 16 MPa szén-dioxid nyomás alatt

8. IRODALOM JEGYZÉK

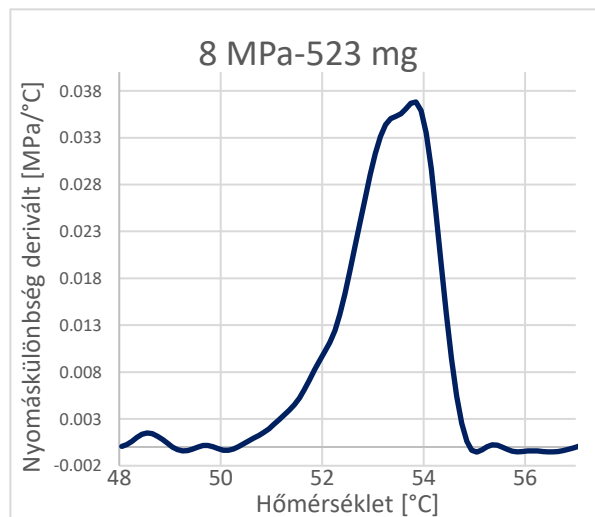
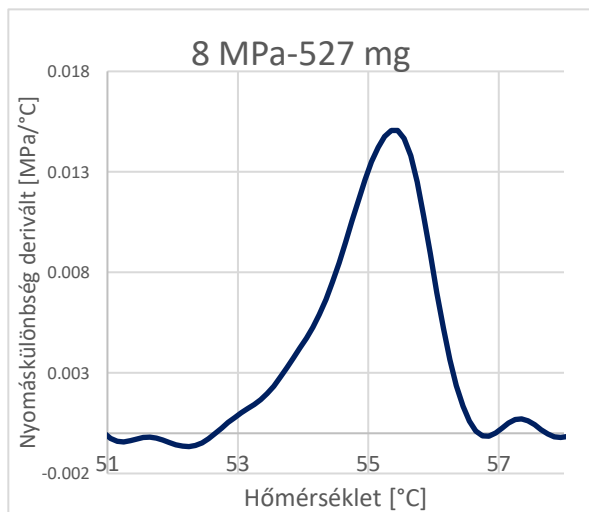
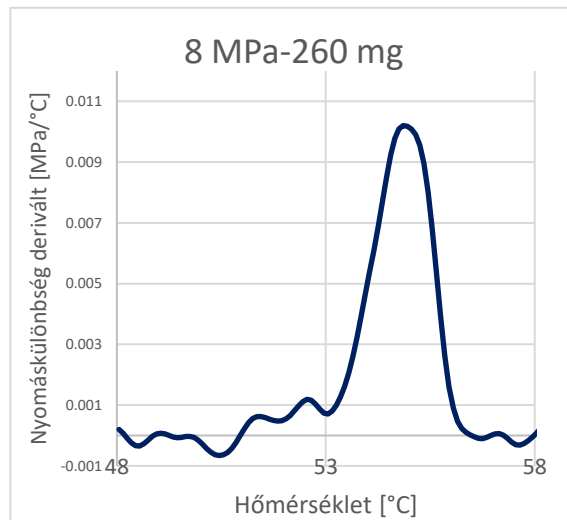
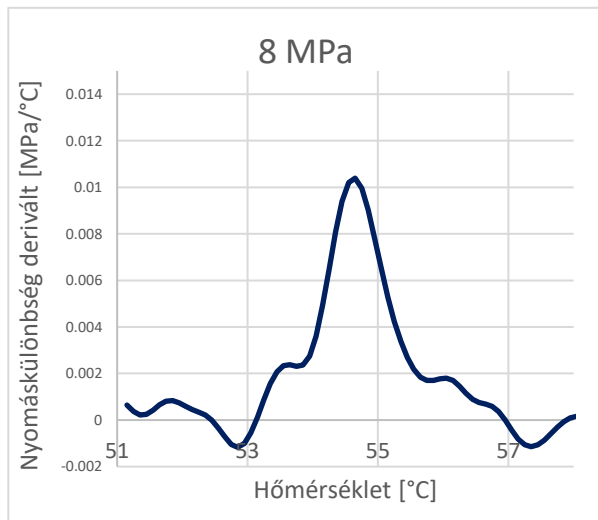
- [1] R. M. Lemert and K. P. Johnston, "Solid-liquid-gas equilibria in multicomponent supercritical fluid systems," *Fluid Phase Equilib*, vol. 45, no. 2–3, pp. 265–286, 1989, doi: 10.1016/0378-3812(89)80262-6.
- [2] Thomas Andrews, "XVIII. The Bakerian Lecture - On the Continuity of Gaseous and Liquid States of Matter," *J Annales de Chimie*, p. 432, Accessed: Oct. 07, 2022. [Online]. Available: <https://royalsocietypublishing.org/>
- [3] Ž. Knez, M. Pantić, D. Cör, Z. Novak, and M. Knez Hrnčič, "Are supercritical fluids solvents for the future?," *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification*, vol. 141. Elsevier B.V., p. 107532, Jul. 01, 2019. doi: 10.1016/j.cep.2019.107532.
- [4] M. Zrínyi, "A kémiai termodinamika alapjai," *A Fizikai Kémia Alapjai*, pp. 5–22, 2015.
- [5] Knez, E. Markočič, M. Leitgeb, M. Primožič, M. Knez Hrnčič, and M. Škerget, "Industrial applications of supercritical fluids: A review," *Energy*, vol. 77, pp. 235–243, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.energy.2014.07.044.
- [6] M. D. Deo and F. v. Hanson, "Asphaltene rejection via supercritical fluid extraction," *Fuel*, vol. 73, no. 9, pp. 1493–1498, Sep. 1994, doi: 10.1016/0016-2361(94)90069-8.
- [7] S. Zhang *et al.*, "A Review of Challenges and Recent Progress in Supercritical Water Oxidation of Wastewater," *Chem Eng Commun*, vol. 204, no. 2, pp. 265–282, Feb. 2017, doi: 10.1080/00986445.2016.1262359.
- [8] N. Boukis and I. Katharina Stoll, "Gasification of biomass in supercritical water, challenges for the process design—lessons learned from the operation experience of the first dedicated pilot plant," *Processes*, vol. 9, no. 3, pp. 1–17, Mar. 2021, doi: 10.3390/pr9030455.
- [9] J. R. Williams, A. A. Clifford, and S. H. R. Al-Saidi, "Supercritical Fluids and Their Applications in Biotechnology and Related Areas," 2002.
- [10] A. Bouledjoudja, Y. Masmoudi, Y. Li, W. He, and E. Badens, "Supercritical impregnation and optical characterization of loaded foldable intraocular lenses using supercritical fluids," *J Cataract Refract Surg*, vol. 43, no. 10, pp. 1343–1349, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.033.
- [11] G. Gangapurwala, A. Vollrath, A. De, S. Luis, and U. S. Schubert, "pharmaceutics PLA/PLGA-Based Drug Delivery Systems Produced with Supercritical CO₂-A Green Future for Particle Formulation?," doi: 10.3390/pharmaceutics12111118.
- [12] E. Székely and B. Simándi, "A szuperkritikus szén-dioxid alkalmazásai, Magyar Kémiai Folyóirat-Előadások 23 120. évfolyam, 1. szám," 2014.
- [13] C. A. García-González, A. Vega-González, A. M. López-Periago, P. Subra-Paternault, and C. Domingo, "Composite fibrous biomaterials for tissue engineering obtained using a supercritical CO₂ antisolvent process," *Acta Biomater*, vol. 5, no. 4, pp. 1094–1103, 2009, doi: 10.1016/J.ACTBIO.2008.10.018.
- [14] M. Kőrösi, J. Madarász, T. Sohajda, and E. Székely, "A fast, new method to enhance the enantiomeric purity of non-racemic mixtures: self-disproportionation of enantiomers in the gas antisolvent fractionation of chlorine-substituted mandelic acid derivatives," *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 28, no. 11, pp. 1568–1572, 2017, doi: 10.1016/j.tetasy.2017.09.005.

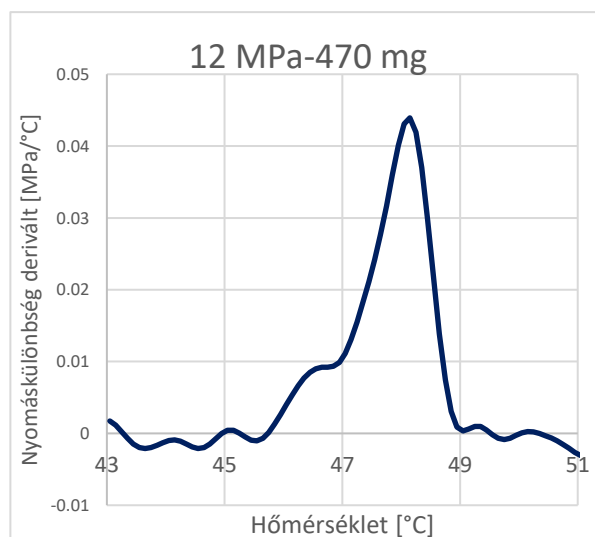
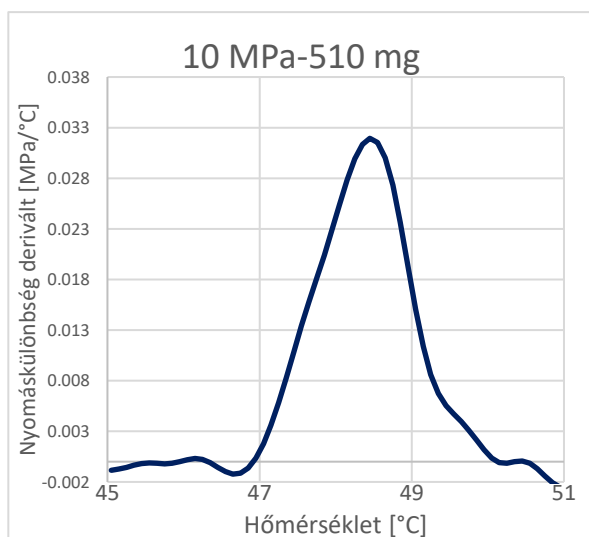
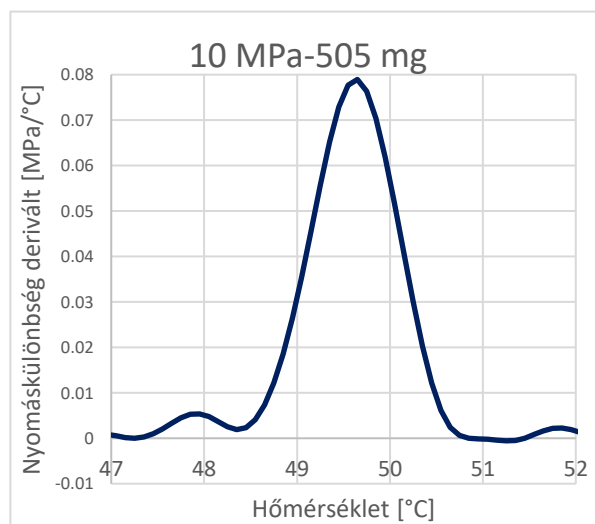
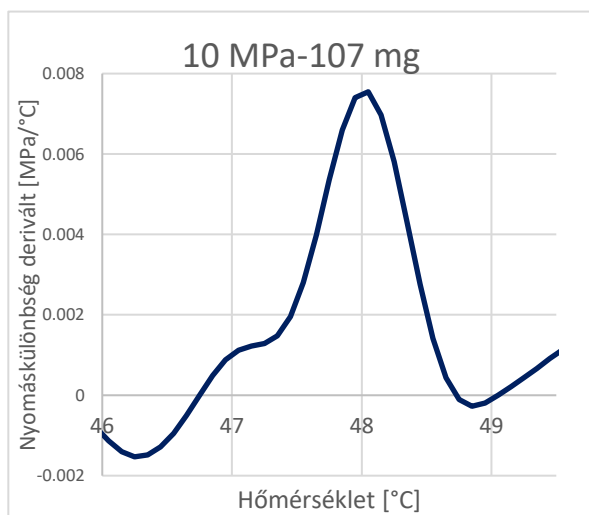
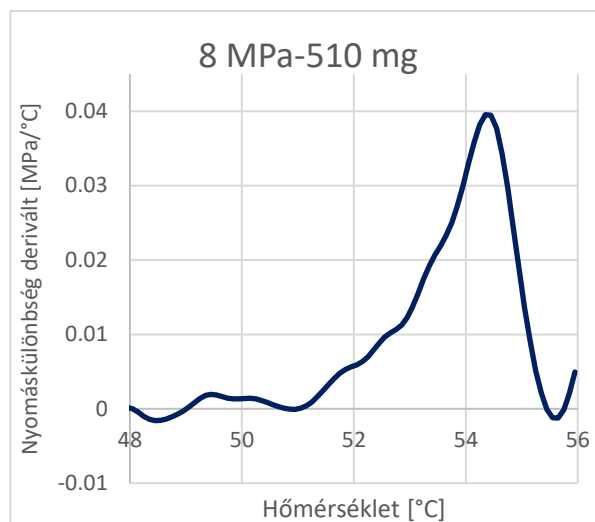
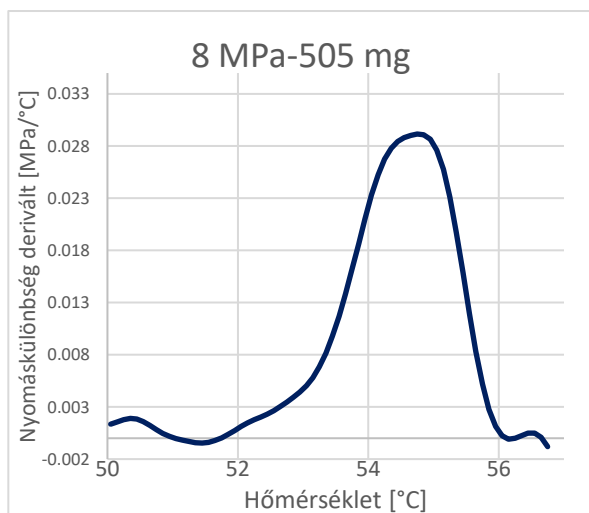
- [15] J. Jung and M. Perrut, "Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 20, no. 3, pp. 179–219, 2001, doi: 10.1016/S0896-8446(01)00064-X.
- [16] Z. Lian, S. A. Epstein, C. W. Blenk, and A. D. Shine, "Carbon dioxide-induced melting point depression of biodegradable semicrystalline polymers," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 39, no. 1, pp. 107–117, Nov. 2006, doi: 10.1016/J.SUPFLU.2006.02.001.
- [17] K. Fukné-Kokot, A. König, Ž. Knez, and M. Škerget, "Comparison of different methods for determination of the S-L-G equilibrium curve of a solid component in the presence of a compressed gas," *Fluid Phase Equilib*, vol. 173, no. 2, pp. 297–310, May 2000, doi: 10.1016/S0378-3812(00)00437-4.
- [18] M. Mchugh and M. E. Paulaitis, "Solid Solubilities of Naphthalene and Biphenyl in Supercritical Carbon Dioxide," *J. Chem. Eng. Data*, vol. 25, pp. 326–329, 1980, Accessed: Oct. 04, 2022. [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
- [19] P. L. Cheong, D. Zhang, K. Ohgaki, and B. C. Y. Lu, "High pressure phase equilibria for binary systems involving a solid phase," *Fluid Phase Equilib*, vol. 29, no. C, pp. 555–562, Oct. 1986, doi: 10.1016/0378-3812(86)85054-3.
- [20] R. Dohrn, E. Bertakis, O. Behrend, E. Voutsas, and D. Tassios, "Melting point depression by using supercritical CO₂ for a novel melt dispersion micronization process," 2006, doi: 10.1016/j.molliq.2006.08.026.
- [21] B. C-Y Lu, D. Zhang, and W. Sheng, "Solubility enhancement in supercritical solvents," 1990.
- [22] A. M. Scurto *et al.*, "Melting point depression of ionic liquids with CO₂: Phase equilibria," *Ind Eng Chem Res*, vol. 47, no. 3, pp. 493–501, 2008, doi: 10.1021/ie070312b.
- [23] H. Hammam and B. Sivik, "Phase behavior of some pure lipids in supercritical carbon dioxide," *J Supercrit Fluids*, vol. 6, no. 4, pp. 223–227, 1993, doi: 10.1016/0896-8446(93)90030-2.
- [24] E. Bertakis *et al.*, "Measurement and thermodynamic modeling of solid-liquid-gas equilibrium of some organic compounds in the presence of CO₂," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 41, no. 2, pp. 238–245, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.supflu.2006.10.003.
- [25] H. E. Grandelli, J. C. Hassler, A. Whittington, and E. Kiran, "Melting point depression of Piroxicam in carbon dioxide + co-solvent mixtures and inclusion complex formation with β -cyclodextrin," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 71, pp. 19–25, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.supflu.2012.07.001.
- [26] "DSC Measurements under Pressure for Accelerated Materials Testing."
- [27] O. N. Ciftci and F. Temelli, "Melting point depression of solid lipids in pressurized carbon dioxide," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 92, pp. 208–214, 2014, doi: 10.1016/j.supflu.2014.05.009.
- [28] S. González-Arias, F. J. Verónico-Sánchez, O. Elizalde-Solis, A. Zúñiga-Moreno, and L. E. Camacho-Camacho, "An enhanced 'first freezing point' method for solid-liquid-gas equilibrium measurements in binary systems," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 104, pp. 301–306, Aug. 2015, doi: 10.1016/J.SUPFLU.2015.07.009.
- [29] M. Kőrösi, J. Béri, D. Arany, C. Varga, and E. Székely, "Experimental investigation of chiral melting phase diagrams in high-pressure CO₂ containing organic modifiers," *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 178, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.SUPFLU.2021.105352.
- [30] J. M. S. Fonseca, R. Dohrn, and S. Peper, "High-pressure fluid-phase equilibria: Experimental methods and systems investigated (2005-2008)," *Fluid Phase Equilib*, vol. 300, no. 1–2, pp. 1–69, Jan. 2011, doi: 10.1016/J.FLUID.2010.09.017.

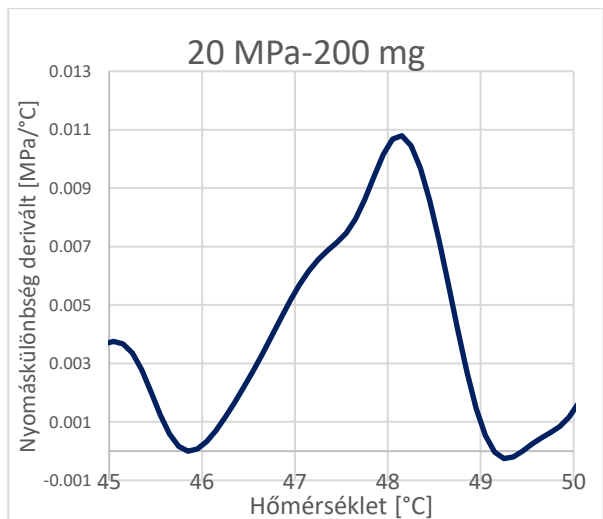
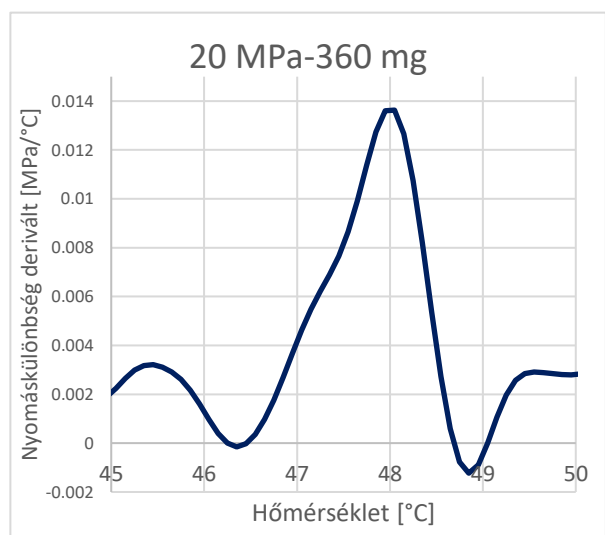
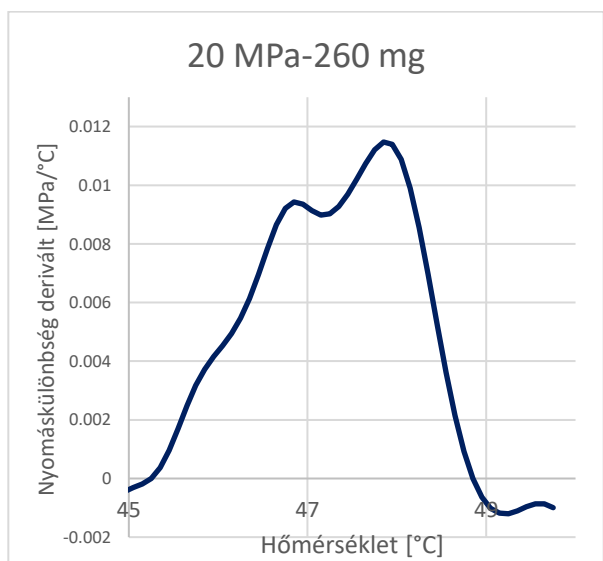
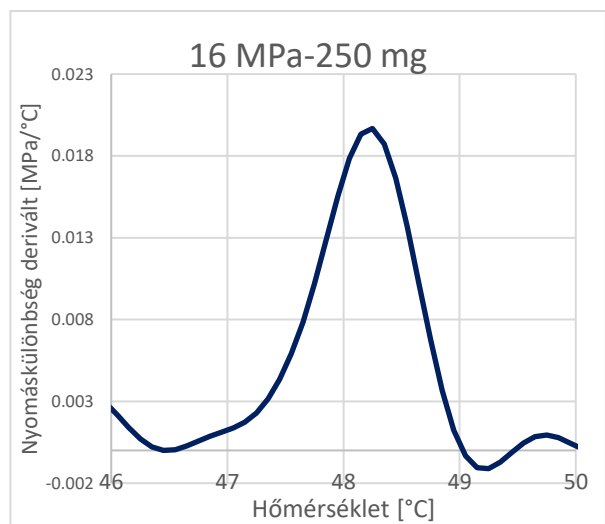
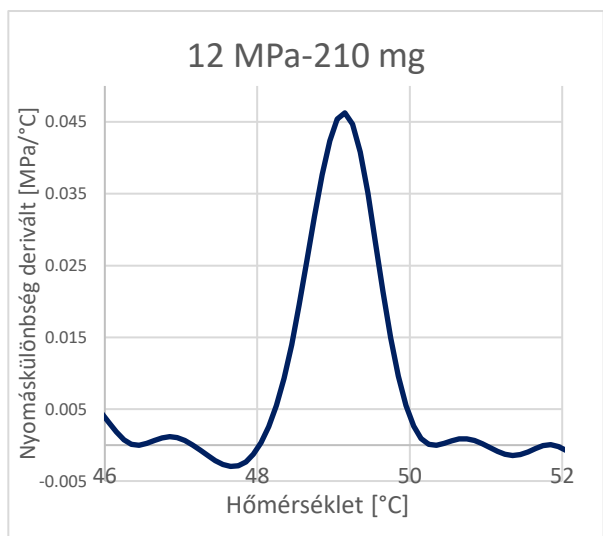
- [31] D. Hua *et al.*, “A high-pressure polar light microscopy to study the melt crystallization of myristic acid and ibuprofen in CO₂,” *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 87, pp. 22–27, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.supflu.2013.12.023.
- [32] S. Spilimbergo, G. Luca, N. Elvassore, and A. Bertucco, “Effect of high-pressure gases on phase behaviour of solid lipids,” *Journal of Supercritical Fluids*, vol. 38, no. 3, pp. 289–294, Oct. 2006, doi: 10.1016/J.SUPFLU.2005.11.016.
- [33] V. Kutcherov and A. Chernoutsan, “Crystallization and glass transition in crude oils and their Fractions at high pressure,” *Int J Thermophys*, vol. 27, no. 2, pp. 474–485, Mar. 2006, doi: 10.1007/S10765-005-0005-2.
- [34] R. I. M. Almoselhy, “Applications of Differential Scanning Calorimetry (DSC) in Oils and Fats Research. A Review,” *American Research Journal of Agriculture*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, Dec. 2020, doi: 10.21694/2378-9018.20002.
- [35] S. L. Randzio, “Scanning Transitiometry,” 1996. doi: 10/3/2022 8:39:14 AM.
- [36] F. J. Verónicoverónico-Sánchezsánchez *et al.*, “Experimental Procedure for Measuring Solid–Liquid–Gas Equilibrium in Carbon Dioxide + Solute,” 2016, doi: 10.1021/acs.jced.6b00348.
- [37] D.L. Massart, B.G. M. Vandeginste, S.N. Deming, Y. Michotte, and Kaufman, “Datahandling in Science and Technology 2,” 1998, pp. 210–253. doi: 10.1016/s0922-3487(08)70211-9.
- [38] H. Flammersheim, N. Eckardt, J. Wiley, and Cichester, “A Simple and Effective Method for Smoothing DSC Curves,” *Journal of Thermal Analysis*, vol. 37, p. 339, 1991.
- [39] L. Lorincz *et al.*, “Gas antisolvent fractionation based optical resolution of ibuprofen with enantiopure phenylglycinol,” *Journal of CO₂ Utilization*, vol. 27, pp. 493–499, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jcou.2018.09.004.
- [40] H. Uchida, M. Yoshida, Y. Kojima, Y. Yamazoe, and M. Matsuoka, “Measurement and Correlation of the Solid-Liquid-Gas Equilibria for the Carbon Dioxide + S-(+)-Ibuprofen and Carbon Dioxide + RS-Ibuprofen Systems,” 2005, doi: 10.1021/je034228o.
- [41] J. Hong, D. Hua, X. Wang, H. Wang, and J. Li, “Solid-liquid-gas equilibrium of the ternaries ibuprofen + myristic acid + CO₂ and ibuprofen + tripalmitin + CO₂,” *J Chem Eng Data*, vol. 55, no. 1, pp. 297–302, Jan. 2010, doi: 10.1021/JE900342A/ASSET/IMAGES/LARGE/IE-2009-00342A_0003.JPEG.
- [42] M. Korösi, J. Béri, A. Hanu, S. Kareth, and E. Székely, “High-pressure melting equilibrium of chiral compounds: A practical study on chlorinated mandelic acids under carbon dioxide atmosphere,” *Journal of CO₂ Utilization*, vol. 37, pp. 173–179, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jcou.2019.11.026.
- [43] “ARMANO Adjustable Differential Pressure Transmitter manual,” 2020. [Online]. Available: www.armano-messtechnik.com
- [44] I. v. Kuznetsova, I. I. Gilmudinov, I. M. Gilmudinov, A. A. Mukhamadiev, and A. N. Sabirzyanov, “Solubility of ibuprofen in supercritical carbon dioxide,” *Russian Journal of Physical Chemistry B*, vol. 7, no. 7, pp. 814–819, Dec. 2013, doi: 10.1134/S1990793113070105.
- [45] “Evaluation and interpretation of peak temper-atures of DSC curves. Part 1: Basic principles.”
- [46] R. D. Oparin, A. M. Vorobei, and M. G. Kiselev, “Polymorphism of Micronized Forms of Ibuprofen Obtained by Rapid Expansion of a Supercritical Solution,” *Russian Journal of Physical Chemistry B*, vol. 13, no. 7, pp. 4–13, 2019, doi: 10.1134/S1990793119070200.

9. MELLÉKLET

9.1. Az ibuprofen olvadási görbéi







9.2. Ibuprofen nyomásfüggő olvadási hőmérsékleti adatai

Nyomás [bar]	Bemért minta tömege [mg]	Onset [°C]	Csúcs maximum [°C]	Offset [°C]
8	260	53,46	54,85	56,02
8	523	51,85	53,85	54,71
8	540	52,94	54,35	55,34
8	260	53,84	54,65	55,55
8	505	53,08	54,75	55,85
8	527	55,35	56,41	56,41
átlag		53,03	54,63	55,65
10	107	47,35	48,05	48,67
10	510	47,07	48,45	49,05
10	505	48,7	49,65	50,57
átlag		47,71	48,71	49,43
12	210	48,24	49,15	50
12	470	47,02	48,15	48,81
átlag		47,63	48,65	49,40
16	250	47,42	48,25	48,94
20	360	46,96	48,05	50,58
20	260	45,65	47,85	48,81
20	200	46,66	48,15	49,03
átlag		46,42	48,02	49,47