



Országos tudományos diákköri dolgozat

3D nyomtatott áramlásos kémiai reaktormodulok tervezése és tesztelése

Készítette:

Heller Bence
Középiskolás diák, Piarista Gimnázium, Budapest

Témavezető:

Dr. Bálint Erika
Egyetemi docens

Konzulens:

Orosz János Máté
Doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék
2023

Lezárva: 2023. 11. 12.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőm Dr. Bálint Erika egyetemi docensnek, aki lehetőséget nyújtott számomra a kutatásban való részvételhez középiskolásdiákként, valamint azért, amiért szakmai útmutatásaival irányt mutatott a dolgozat létrejöttéhez.

Köszönettel tartozom továbbá konzulensem Orosz János Máté doktoráns részére, akihez bármikor fordulhattam segítségért mind elméleti, mind gyakorlati kérdéseimmel. Köszönöm neki a felém tanúsított türelmet, baráti hozzáállást, mely nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Szeretném továbbá köszönetemet kifejezni Dr. Popovics-Tóth Nóra posztdoktornak a dolgozat elkészítésében nyújtott szakmai segítségért.

Hálámat szeretném kifejezni a kutatócsoport összes munkatársának és hallgatójának baráti és szakmai támogatásukért, valamint a kellemes laboratóriumi hangulatért.

Emellett köszönettel tartozom kémia tanáromnak Gelencsér László tanár úrnak, aki a háttérből bátorított és segítette a dolgozat elkészülését, valamint Dr. Bolgár Bence Márton tanár úrnak az elektronikai részben történő segítségéért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Barátaim és Családom támogatását, akik a dolgozat elkészülése alatt mellettem álltak és bátorítottak.



A kutatás a Servier Kutatóintézet Zrt. és a Nemzeti Laboratórium PharmaLab, RRF-2.3.1-21-2022-00015 pályázat finanszírozásával készült.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	5
2. Irodalmi előzmények.....	6
2.1. Az áramlásos kémia.....	6
2.1.1. Áramlásos kémiai reaktorok	7
2.2. A 3D nyomtatás áttekintése és alkalmazása az áramlásos kémiában	8
2.2.1. A 3D nyomtatásról	8
2.2.2. A 3D nyomtatás menete, fajtái.....	8
2.3. A 3D nyomtatás alkalmazása az áramlásos kémiában	10
2.4. A nifedipin alkalmazása, előállításának lehetőségei	12
2.4.1. A nifedipin jelentősége.....	12
2.4.2. A nifedipin szakaszos előállítása.....	12
2.4.3. A nifedipin előállítása áramlásos kémiai rendszerben	15
3. Kísérleti rész	17
3.1. Szakaszos és áramlásos előkísérletek a nifedipin (4) szintézisére	18
3.1.1. A nifedipin szintézise szakaszos rendszerben	18
3.1.2. A nifedipin szintézise áramlásos kémiai rendszerben.....	19
3.2. A 3D nyomtatott reaktor	20
3.2.1. A 3D nyomtatott reaktorok tervezése	20
3.2.2. A 3D nyomtatott reaktorok nyomtatása, tesztelése.....	21
3.2.2.1. Polipropilén reaktor	22
3.2.2.2. Karbonszálerősített poliamid reaktor	24
3.3. Az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszer	25
3.3.1. A fűtőrendszer működése.....	25
3.3.2. A fűtőrendszer tesztelése	27
3.4. A nifedipin szintézise 3D nyomtatott áramlásos kémiai reaktorban.....	35
4. Kísérletek részletes leírása.....	37
4.1. Alkalmazott szoftverek, készülékek	37
4.1.1. A 3D nyomtatott reaktorokhoz használt tervező szoftver leírása.....	37
4.1.2. A 3D nyomtatott reaktorokhoz használt szeletelő szoftver leírása	38
4.1.3. A kísérleti munkához alkalmazott 3D nyomtató leírása	41
4.1.4. Az Asia® rendszerek leírása	42

4.2. A 3D nyomtatott reaktorok tervezési paramétere	43
4.3. 3D nyomtatási paraméterek	45
4.3.1. Polipropilén reaktorok	45
4.3.2. Karbonszál-erősített reaktorok	46
4.4. Az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszer felépítése	47
4.5. Általános előirat a nifedipin (4) előállítására	48
4.5.1. Szakaszos előállítás	49
4.5.2. Asia [®] áramlásos kémiai reaktorban történő előállítás	49
4.5.3. 3D nyomtatott áramlásos kémiai PP reaktorban történő előállítás	49
4.6 Alkalmazott analitikai berendezések	49
5. Összefoglalás	51
6. Irodalomjegyzék	52

1. Bevezetés

Az utóbbi években egyre több publikáció jelenik meg az áramlásos kémia alkalmazására a gyógyszeripar területén. Legnagyobb előnyeiként a technológia nyújtotta biztonság, valamint az állandó és magas minőségű, folyamatos termelés emelhető ki. Ennek köszönhetően az áramlásos kémia a jövő meghatározó szerves szintetikus gyártástechnológiájává fejlődhet.

A 3D nyomtatás alkalmazhatóságát az ipar és tudomány területén egyaránt nagy intenzitással kutatják. A technológia segítségével egy számítógépes tervet lehet a valóságban létrehozni, melyek a prototípusoktól kezdve a tényleges ipari alkatrészekig széles körben alkalmazhatók. A módszer további előnye, hogy egyszerű a használata, valamint a kisebb méretű 3D nyomtatók nem igényelnek jelentős anyagi ráfordítást.

Kutatómunkámat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszékén Dr. Bálint Erika vezetésével működő Innovatív Gyógyszeripari és Kirechnológiai Kutatócsoportban végeztem. Az áramlásos kémiával és készülékeivel a 2022/2023-es tanév tavaszi félévében ismerkedtem meg, témavezetőm, Dr. Bálint Erika, valamint konzulensem, Orosz János Máté segítségével.

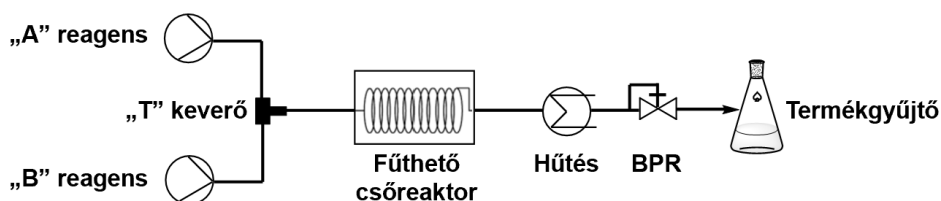
Kutatómunkám során célul tűztük ki 3D nyomtatott áramlásos kémiai reaktorok fejlesztését, mellyel egy költséghatékony, környezetkímélő technológiát kívántunk kidolgozni egyszerűbb gyógyszerhatóanyagok szintézisére. További célunk volt egy Arduino-vezérelt fűtőblokk megalkotása, tesztelése, valamint alkalmazása a 3D nyomtatott áramlásos kémiai rendszer melegítéséhez.

2. Irodalmi előzmények

2.1. Az áramlásos kémia

Az áramlásos kémia napjaink egyik leggyorsabban fejlődő technológiája a gyógyszeriparban. Népszerűségét számos pozitív tulajdonságának köszönheti, melyekkel nemcsak költséghatékony, hanem környezetbarát is. Ezenkívül egyszerűbb és biztonságosabb reakciókivitelezést tesz lehetővé.

Egy áramlásos kémiai reakció során a reagensek oldatai egy keverőelemben egyesülnek egymással, és ezt követően egy csőreaktorban vagy mikroreaktorban megy végbe a reakció (1. ábra).



1. ábra: Egy áramlásos kémiai rendszer felépítése

Ez a fajta reakciótér lehetővé teszi az anyagok folyamatos betáplálását egy pumpa vagy adagolórendszer segítségével, mellyel folyamatos termelést lehet elérni szemben a szakaszos előállítással. A folyamatos reakcióvezetés segítségével a folyamatokat valós időben is követhetjük in-line analitika (infravörös spektroszkópia vagy NMR) segítségével. Egy nyomásszabályozó eszközzel (*back pressure regulator*, BPR) könnyedén az oldószer forráspontja fölé emelhető a reakció hőmérséklete, ezzel is növelve a reakciósebességet és a konverziót. A technológia további előnye, hogy ellentétben a szakaszos előállítással, a több lépcsős folyamatok könnyen összekapcsolhatók. Ennek a technológiának azonban nagy hátránya, hogy a reaktorba betáplált szilárd szemcséket tartalmazó oldatok eldugíthatják a rendszert, ezért csak homogén oldatokkal szabad dolgozni. További hátrányt jelent a szakaszos technológiához képest az áramlásos rendszerek magas költsége, főleg üzemi méretben, ami jelentősen akadályozza ennek a folyamatos technológiának az elterjedését a gyógyszeriparban. Az áramlásos kémia előnyeit és hátrányait az alábbi táblázat foglalja össze (1. táblázat) [1-6].

1. táblázat: Az áramlásos kémia előnyeinek és hátrányainak összehasonlítása

Áramlásos kémia	
Előnyök	Hátrányok
Kis energiafelhasználás	Reakció közben nem történhet kiválás, csapadék képződés
Biztonságos reakcióvégzés veszélyes anyagokkal	A betáplált oldatoknak homogénnek kell lenniük
Széles hőmérsékleti tartomány, magas nyomás	Reakció illesztése a technológiához
Könnyű méretnövelés, automatizálás	Nagy beruházás, karbantartás igény
Kis anyagmennyiségek, kis térfogat	
Folyamatos gyártást tesz lehetővé	
Csövek kis átmérője, nagy fajlagos felület	

A folyamatos rendszerek kialakításuk miatt bizonyos paraméterekben különböznek a szakaszosaktól. Ilyen például a tartózkodási idő reakcióidő helyett, melyen a reaktor hasznos térfogatának és az áramlási sebességnek a hányadosát értjük. Emellett a sztöchiometria fogalma is megváltozik, ugyanis folyamatos rendszerben ezt a reagensek koncentrációja és több reagens egyidejű beadagolása esetén az áramlási sebességek aránya határozza meg.

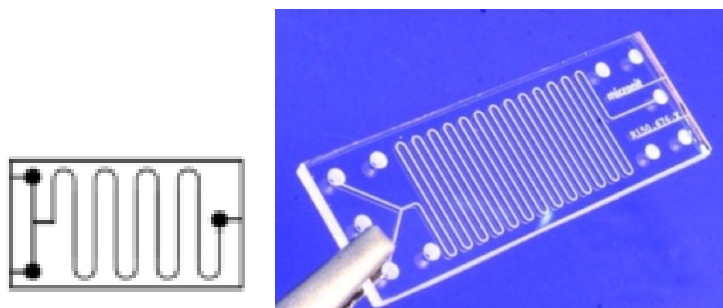
2.1.1. Áramlásos kémiai reaktorok

A folyamatos rendszerekben leginkább alkalmazott reaktor típus az úgynevezett csőreaktor (2. ábra). Ennél a fajta elrendezésnél kis átmérőjű (1/8" vagy 1/16") csöveket tekercselnek fel, melyben a reakció végbemegy. A csövek anyaga sokféle kémiaileg ellenálló anyag lehet, mint például a perfluoro-alkoxialkán (PFA), poli(tetrafluoretilén) (PTFE), poli(vinilidénfluorid) (PVDF), vagy fémek, mint például a rozsdamentes acél. Az áramlásos kémiai reaktorok maximális hő- és nyomástűrését a csőanyag határozza meg. A kutatócsoportunkban használt Asia® laboratóriumi rendszereiben PFA csövek találhatók, így a reaktor 125 °C-os hőmérsékletig megbízhatóan üzemeltethető még több, mint 10 bar túlnyomáson is. A rozsdamentes acél csövek nagy előnye, hogy több száz bar nyomást is képesek elviselni.



2. ábra: Csőreaktor jelölése (bal oldalon), valamint az Asia[®] csőreaktor (jobb oldalon)

Egy másik reaktor típus az úgynevezett mikro/chip reaktor (3. ábra). Ezek olyan reaktorok, melyeknek csatornáit 1 mm-es átmérőnél kisebbek. Ennek köszönhetően nagyon kis méretű, valamint nagyon rövid tartózkodási idejű (akár ms nagyságrendű) reakciók is kivitelezhetővé válnak.



3. ábra: Chip reaktor jelölése (bal oldalon) és egy chip reaktor (jobb oldalon)

2.2. A 3D nyomtatás áttekintése és alkalmazása az áramlásos kémiában

2.2.1. A 3D nyomtatásról

Napjaink egyik feltörekvő technikája a 3D nyomtatás (additív technológia), ennek oka a technológia rendkívül univerzális jellege. Ezen tulajdonságának köszönhetően rengeteg területen felhasználható: az autógyártástól; a házépítésen; az ételnyomtatáson; a hajógyártáson át a 3D nyomtatott, beültethető implantátumokig. Sokrétűségét annak is köszönheti, hogy használata könnyen elsajátítható, alapanyagai olcsók, emellett egyszerűen kivitelezhető, akár egy laptopról a webböngészőn keresztül is.

2.2.2. A 3D nyomtatás menete, fajtái

A 3D nyomtatás során egy számítógéppel megtervezett digitális tárgyat (computer-aided design, CAD) egy 3D nyomtató segítségével hozunk létre a valóságban.

A folyamat első lépéseként a digitális tervet át kell konvertálni egy háromdimenziós objektummá, melyre a „standard tessellation language format” (STL) formátum szolgál.

Az STL formátum a számítógép számára értelmezhető 3D terv, amit bármelyik 3D nyomtató szeletelő szoftvere (slicer software) kezelni tud. A szoftver segítségével a nyomtató számára értelmezhető kóddá (G-CODE) tudjuk alakítani az objektumot. Ezt a program úgy éri el, hogy rétegekre bontja a digitális tárgyat és térbeli koordinátákat rendel a tárgy pontjaihoz. A szeletelés („slicing”) paraméterei tetszőlegesen beállíthatók (pl.: rétegmagasság, hőmérséklet, méret, stb.).

A 3D nyomtatók a kódból hozzák létre a fizikai tárgyat, melyre több különböző eljárás létezik, attól függően, hogy milyen nyomtatóval rendelkezünk [7]. A kémiában a legelterjedtebbek a „szálas” (fused filament fabrication, FFF) nyomtatók. Ezekkel a berendezésekkel egy műanyag- vagy fémszál egy 200-400 °C-os fűvókán áthaladva megolvad és az olvadt anyag a nyomtatófej mozgatásával a megfelelő pozícióba kerül, majd megszilárdul. Egy másik technológia a sztereolitográfia (SLA), ahol egy lézer vagy LCD panel egy folyékony fotoreaktív gyantát világít meg a megfelelő pontokban, ezzel az adott helyeken megszilárdítva az anyagot. A harmadik technológia az SLM (selective laser melting), melyet legtöbbször különböző fémek nyomtatásánál alkalmaznak. A nyomtató kiindulási anyagként fémport alkalmaz, melyet a megfelelő pozícióban elhelyezve egy lézer segítségével megolvaszt, ezáltal rögzítve azt.

A nyomtatási technológiák nagyban eltérnek egymástól különböző tulajdonságaikban, amit a 2. táblázat foglal össze. Asztali méretet tekintve a legolcsóbb technológia az FFF, ezt követik költségben az SLA, majd az SLM nyomtatók (utóbbiak félüzemi vagy üzemi méretűek). Míg az FFF nyomtatással legtöbbször kész terméket kapunk, addig az SLA és SLM technológiával készült tárgyakat utókezelni kell [8]. A „gyantás” nyomtatás után az elkészült test még tartalmaz némi gyantát a külsején, valamint a belsejében, ezért azt először izopropanolos mosással el kell távolítani, végül a tárgyat UV fénnel kell besugározni, hogy a test teljesen megszilárduljon. Az SLM nyomtatás esetén a tárgy belsejében maradt polimer- vagy fémportól kell megszabadulni, amihez legtöbbször homokfűvót használnak.

2. táblázat: Az FFF, SLA és SLM 3D nyomtatási technológiák összehasonlítása

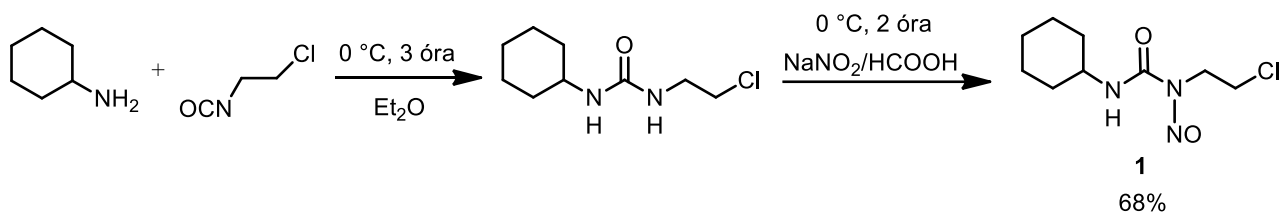
Nyomtatási technológiák	FFF	SLA	SLM
Ár [Ft]	80 000 – 4 000 000	100 000 – 3 500 000	500 000 – 350 000 000
Pontosság [mm]	$\pm 0,05-0,2$	$\pm 0,01$	$\pm 0,1$
Gyorsaság	20 – 150 mm/s	20 – 40 mm/s	2800 cm ³ /óra – 4000 cm ³ /óra
Utókezelés	Legtöbbször nem szükséges	Szükséges	Szükséges

2.3. A 3D nyomtatás alkalmazása az áramlásos kémiában

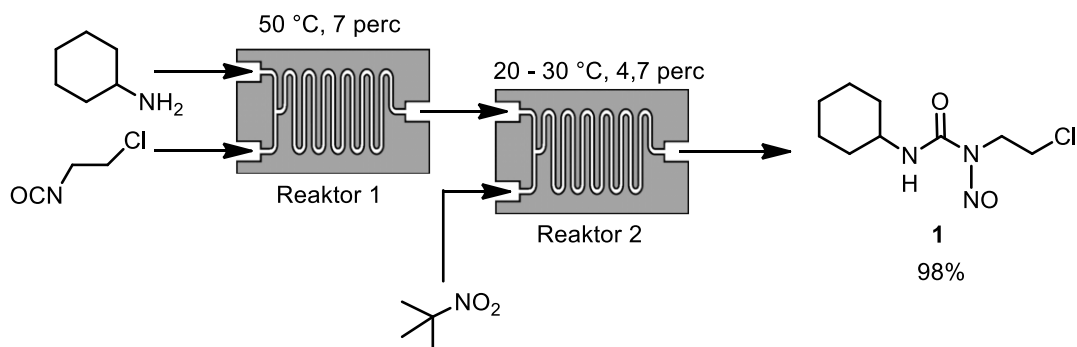
Az additív technológiával készült áramlásos kémiai reaktorok alacsony költségük, valamint adott reakcióra szabható tulajdonságuk miatt áttörést jelenthetnek a gyógyszeripar üzemi léptékű termelésében. Az irodalomban azonban eddig csak kevés példa létezik olyan gyógyszer-szintézisekre, melyeket áramlásos 3D nyomtatott reaktorokban valósítottak meg.

2021-ben skót kutatók a lomusztin (**1**) rákellenes gyógyszert szintetizálták folyamatos rendszerben, 3D nyomtatott reaktorok segítségével [9]. A reaktorok nyomtatásához egy FFF megoldással működő Ultimaker 2+ nyomtatót használtak, mellyel polipropilént (PP) nyomtattak az anyag kiváló vegyszerállósága miatt. A kutatás különlegessége az volt, hogy a két áramlásos reaktort sorba kötötték (4. ábra), így megszakítás nélkül végre tudták hajtani a kétlépéses szintézist, ezáltal időt és energiát spórolva. A reaktorok 0,56 ml térfogatúak voltak, amikben a reakciót 0,04 ml/perc-es áramlási sebességgel hajtották végre. A folyamat végén a kívánt terméket (**1**) 98%-os termeléssel kapták meg.

Szakaszos reakcióvezetés:

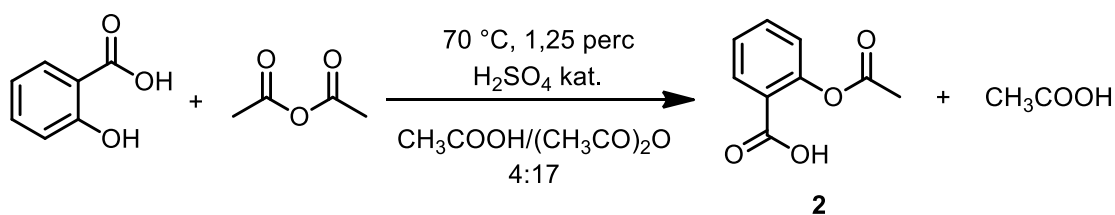


Folyamatos reakcióvezetés:



4. ábra: A lomusztin (**1**) szakaszos és áramlásos előállítása 3D nyomtatott reaktorokban

Egy másik, 2022-ben megjelent közleményben a Johannesburgi Egyetem kutatói az aszpirin (**2**) szintézisét végezték el 3D nyomtatott reaktorokban (5. ábra) [10]. A reaktorok nyomtatását FFF technológiával működő nyomtatóval (Prusa i3 MK3S) végezték el, mellyel szintén PP-t nyomtattak, ezen felül a csatlakozókat is ők készítették egy SLA típusú készülék (Anycubic photon mono) segítségével, melyhez egy növényi alapú műgyantát (Anycubic EC U.V.) használtak. A szintézishez 1,50 ml térfogatú reaktort alkalmaztak, a szalicilsavat ecetsav/ecetsavanhidrid 4:17 arányú elegyében oldották fel (ahol az anhidrid 17 ekvivalens mennyiségű volt a szalicilsavhoz viszonyítva, „A” oldat), valamint kénsavval katalizálták a reakciót („B” oldat). Az „A” oldatot 1 ml/perc, míg a „B” oldatot 0,2 ml/perc áramlási sebességgel juttatták a reaktorba fecskendőpumpákkal, végül a reakciót 1 ml/perc áramlási sebességű vízzel állították meg a reaktor végén. Az O-acilezést 70 °C-on valósították meg, ahol a fűtőközeg egy forró vízfürdő volt. A reakció végén kiváló, 99,8%-os termelést értek el.

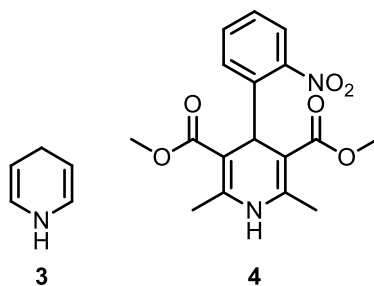


5. ábra: Az aszpirin (**2**) előállítása

2.4. A nifedipin alkalmazása, előállításának lehetőségei

2.4.1. A nifedipin jelentősége

Kutatómunkám során a dihidropiridinek (3) családjába tartozó molekulával, a nifedipin (4) előállítására végeztem kísérleteket (6. ábra). Napjainkban vérnyomáscsökkentőként alkalmazzák, valamint a koraszülés megelőzésében is fontos szerepe lehet [11-13]. A magas vérnyomás vagy hipertónia a korai halálozás legfőbb oka, melyet alátámaszt a World Health Organization (WHO) becslése, ami szerint a betegség a 30-79 éves korosztályból közel 1,28 milliárd felnőttet érint és az esetek alig fele van kezelve és diagnosztizálva [14]. A gyógyszer jelentőségét bizonyítja, hogy az Egyesült Államokban 2021-ben 4,7 millió alkalommal írták fel, ezzel a 135. legtöbbet felírt gyógyszer lett az országban. Emellett helyet kapott a WHO létfontosságú Gyógyszerek Listáján (List of Essential Medicines) is [15-16].



6. ábra: A dihidropiridin alapváz (3) és a nifedipin (4) szerkezete

Vérnyomáscsökkentő hatását az erek falában található simaizmok fejtik ki. Az izmok összehúzódásuk során Ca^{2+} átmenetet hajtanak végre különböző ioncsatornákon [11-12]. A nifedipin antagonistá hatásaival e csatornák egyikét, az L-típusú kalcium-ion csatornát blokkolja, így meggátolva az ionok áramlását. A csökkent ion-koncentráció miatt a sejtek elernyednek, ami az érfalak tágulását eredményezi.

A nifedipint legtöbbször tabletták formájában alkalmazzák a gyógyászatban. A készítmény 20-120 mg hatóanyag tartalommal kerül forgalomba, mely hazánkban vényköteles [17].

2.4.2. A nifedipin szakaszos előállítása

A nifedipin (dimetil-[2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboxilát]) az 1,4-dihidropiridinek családjába tartozó vegyület, melyet legtöbbször háromkomponensű reakcióval állítanak elő. A kondenzációs reakció kiindulási anyaga a 2-nitrobenzaldehyd, reagensként a legtöbb esetben metil-acetoacetátot és valamilyen nitrogénforrást (ammóniát, ammóniumsókat vagy metil-3-aminokrotonátot) alkalmaznak. Ennek a hatóanyagnak az előállítására számos példa létezik az irodalomban, ebben az irodalmi áttekintésben az általános

szintézisstratégia (alkoholokban végzett kondenzáció) mellett a zöldkémiai és katalitikus átalakításokra is kiemeltem néhány példát.

1882-ben *Arthur Rudolf Hantzsch* végezte el elsőként ezt a reakciót [18]. A 2-nitrobenzaldehyd (**5**), metil-acetoacetát (**6**) és ammónia reakciója metanolos közegben ment végbe.

A további irodalmi példákat a 3. táblázatban foglaltam össze. Egy 2013-as kutatásban *Blajovan* és munkatársa különböző körülmények között vizsgálták meg a nifedipin előállítását, melyet 2-nitrobenzaldehyd (**5**), metil-acetoacetát (**6**) és ammónia kondenzációjával hajtottak végre [19]. A legnagyobb termelést (85%) 65-68 °C-on érték el, hosszú, 8 órás reakcióidővel (3. táblázat/1. sor). *El-Moselhy* és kollégái ammónia helyett ammónium-acetátot használtak ammóniaforrásként, de így hosszabb reakcióidő mellett is csak alacsonyabb termeléssel jutottak a kívánt termékhez (3. táblázat/2. sor) [20].

2013-ban *Sohal* és munkatársai glicerín oldószerben valósították meg a kondenzációt, zöldkémiai szempontokat is figyelembe véve, 90 °C-on, az előző példához képest hosszabb reakcióidő mellett, és 87%-os termeléssel jutottak a nifedipinhez (3. táblázat/3. sor) [21].

Kínai kutatók ionos oldószert (*N*-butilpiridínium-tetrafluoroborátot, [BPy][BF₄]) alkalmaztak reakcióközegként a kondenzációhoz 100 °C feletti hőmérsékleten, és 3 óra után közel kvantitatív (97%) termeléssel jutottak a nifedipinhez (3. táblázat/4. sor) [22].

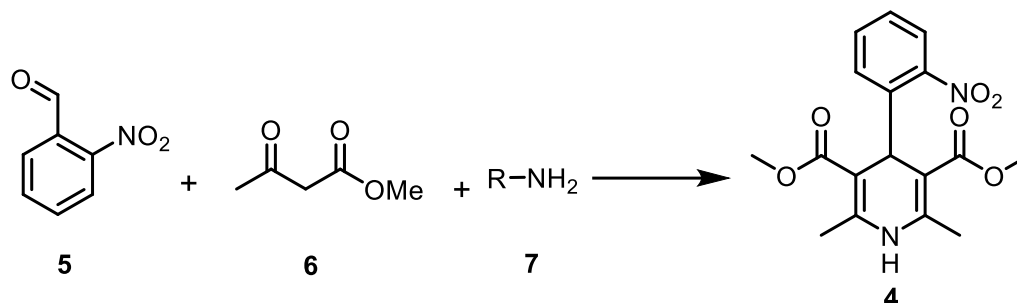
Indiai kutatók 1995-ben mikrohullámú (MW) besugárzás hatására szintetizálták a vegyületet [23]. A reakciót 5 perc alatt hajtották végre egy háztartási mikrohullámú sütőben, amelyben a paraméterek (teljesítmény, hőmérséklet) nem szabályozhatók, így a kísérletek nehezen reprodukálhatók. A három kiindulási anyagot (**5**, **6**, metil-3-aminokrotonát) nátrium-butyl-monoglikol-szulfát (NaBMGS) 50%-os vizes oldatában oldották fel. A folyamat végén mindössze 50%-os termelést értek el (3. táblázat/5. sor).

2005-ben a nifedipin szintézisét egy indiai kutatócsoport Zn(L-prolin)₂ katalizátorral valósította meg [24]. A Zn(L-prolin)₂ Lewis-savként volt jelen a közegben, melyet L-prolin és cink-nitrát kondenzációjával állítottak elő. A reagenseket (**5**, **6**, ammónium-acetát) és a katalizátort alumínium-oxidra adszorbeálták, majd a lapot egy 15 ml-es autoklávába helyezték 70 °C-on 3,5 órán át. A folyamat végén a katalizátor teljes mennyiségét visszanyerték és 85%-os termelést értek el (3. táblázat/6. sor).

Brazil kutatók szilikagél hordozón rögzített indium katalizátor (In-SiO₂) segítségével hajtották végre a kondenzációs reakciót [25]. Az In-SiO₂ kompozitot szol-gél módszerrel tetraetil-ortoszilikát és indium-triklorid segítségével hozták létre. A kiindulási anyagokat (**5**, **6**,

ammónium-acetát) a katalizátorral oldószer nélkül 100 °C-on 30 percig melegítették, és a folyamat végén a nifedipint 85%-os termeléssel kapták meg (3. táblázat/7. sor).

3. táblázat: Irodalmi példák a nifedipin szakaszos előállítására



Sorszám	Nitrogén-forrás (7)	Oldószer	Katalizátor	T, t	Termelés [%]	Hivatkozás
1.	NH ₃	etanol	–	65-68 °C, 8 óra	85	[19]
2.	Ammónium-acetát	metanol	–	65 °C, 12-24 óra	79	[20]
3.	Ammónium-acetát	glicerín	–	90 °C, 1-2 óra	87	[21]
4.	Ammónium-acetát	[BPy][BF ₄]	–	100-110 °C, 2-3 óra	97	[22]
5.	Metil-3-aminokrotonát	50% NaBMGS vizes oldata	–	MW, 5 perc	50	[23]
6.	Ammónium-acetát	–	Zn(L-prolin) ₂	70 °C, 3,5 óra	85	[24]
7.	Ammónium-acetát	–	In/SiO ₂	100 °C, 30 perc	85	[25]

2.4.3. A nifedipin előállítása áramlásos kémiai rendszerben

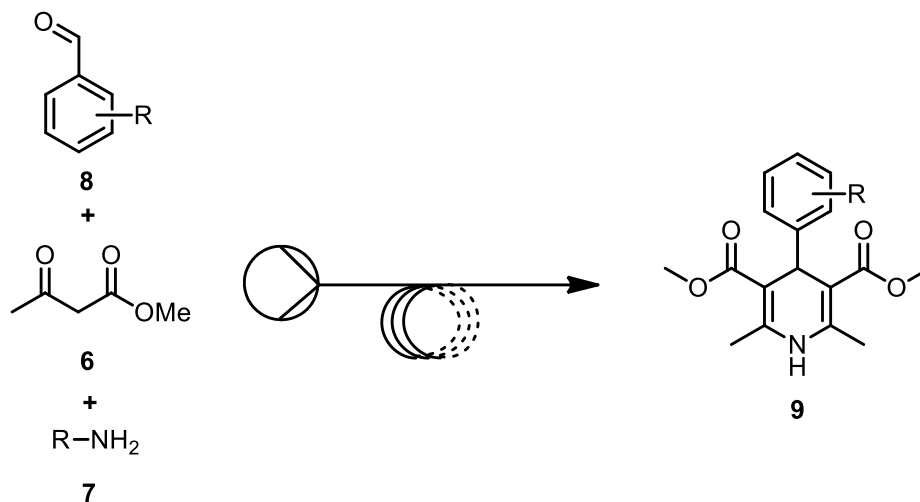
A nifedipin szakaszos előállítása mellett létezik néhány áramlásos kémiai megvalósításra is példa az irodalomban (4. táblázat) [26-29]. Az áramlásos reakcióvezetés lehetővé tette a magasabb nyomás alkalmazását, így az oldószer forráspontja felett végzett reakciók gyorsabban végbementek, mint a hagyományos, szakaszos reakciók.

Egy német kutatócsoport állította elő elsőként a kívánt terméket (9) áramlásos kémiai rendszerben. Ők a reakcióhoz 2-nitrobenzaldehydet (0,5 M, 1,0 ekv.), metil-acetoacetátot (1,0 ekv.) és metil-3-aminokrotonátot (1,0 ekv.) alkalmaztak metanol oldószerben [26]. A kondenzációs reakciót egy 10 ml-es reaktorban 150 °C-on, 0,167 ml/perc-es áramlási sebességgel, 60 perc tartózkodási idő mellett, 17 bar nyomáson hajtották végre, és kristályosítás után a nifedipint 71%-os termeléssel kapták meg (4. táblázat/1. sor).

2001-ben *Khadilkar* és munkatársai mikrohullámú besugárzás hatására valósították meg a nifedipin folyamatos szintézisét [27]. A reakciót egy Omega-alakú 65 mL-es reaktorban végezték el, melyet egy 750 W teljesítményű mikrohullámú sütőbe helyeztek el. A reagenseket (6-8) egy hidrotrop anyag jelenlétében (nátrium-*p*-toluilszulfonát, NaPTSA) vitték reakcióba, és 18 perces reakcióidő után, kikristályosítást követően 42%-os termelést állapítottak meg (4. táblázat/2. sor).

2023-ban kazahsztáni kutatók mikrohullámú áramlásos kémiai rendszerben állították elő a nifedipint [28]. A reagenseket (6, 8, ammónia) etanolos közegben 15 percen keresztül áramoltatták át egy 800 W teljesítményű, átalakított mikrohullámú sütőn. A folyamat végén 80%-os termelést állapítottak meg (4. táblázat/3. sor).

Baraldi és munkatársai a nifedipin izomerének áramlásos kémiai szintézisét valósították meg etanol oldószerben [29]. Ez a kondenzáció a nifedipin előállításához képest gyorsabban, 6 perc alatt ment végbe 120 °C-on, melynek oka a kiindulási anyag (3-nitrobenzaldehyd) nagyobb reaktivitása lehet (4. táblázat/4. sor).

4. táblázat: Irodalmi példák a nifedipin és származékai áramlásos kémiai előállítására

Sorszám	R	Nitrogénforrás (7)	Oldószer	T, t	Termelés [%]	Hivatkozás
1.	2-NO ₂	Metil-3-aminokrotonát	metanol	150 °C, 60 perc	71	[26]
2.	2-NO ₂	Metil-3-aminokrotonát	50% NaPTSA vizes oldata	MW, 18 perc	42	[27]
3.	2-NO ₂	NH ₃	etanol	MW, 15 perc,	80	[28]
4.	3-NO ₂	NH ₃	etanol	120 °C, 6 perc	80	[29]

A bemutatott irodalmi példákból látható, hogy folyamatos, áramlásos kémiai szintézissel rövidebb reakcióidő mellett hasonló termelés érhető el a nifedipinre nézve, mint hagyományos, szakaszos reakcióvezetéssel. A szakaszos reaktorok ugyanakkor olcsóbbak mind laboratóriumi, mind üzemi méretben, mint az áramlásos kémiai rendszerek.

3. Kísérleti rész

Kutatómunkám során célul tűztük ki 3D nyomtatott reaktorok tervezését és nyomtatását, melyek alkalmasak lehetnek gyógyszerhatóanyagok áramlásos kémiai szintézisére a kereskedelmi forgalomban kapható áramlásos kémiai rendszerekhez hasonlóan, sokkal kisebb anyagi ráfordítás mellett. További célom volt egy Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszer kialakítása, tesztelése és alkalmazása a 3D nyomtatott reaktoron.

A reaktor tervezéséhez az Autodesk Fusion 360[®] számítógépes modellező (CAD) programot használtuk. A tervezés során először egy reaktorvázlat modelleztünk meg, amibe később létrehoztuk a megfelelő paraméterekkel rendelkező csatornát, melyben később a kísérletek játszódtak le. A csatornák kivezetéseit egy előre beállított UNF-1/4" 28-as menettel láttuk el, melyek kompatibilisek az Asia[®] áramlásos kémiai rendszerek fittingjeivel. A tárgy felső és alsó részére egy kézzel beilleszthető és kivehető fedél került, melyek alá egy egyenárammal működő szilikon fűtőlapot helyeztünk az eszköz fűtésére. Ezeken kívül a reaktorra került egy-egy hőmérséklet szenzor bemenet, melyekkel a reaktor belső hőmérsékletét tudtuk megfigyelni, szabályozni.

A reaktorok kinyomtatásához az Ultimaker S7-es nyomtatóját használtuk, mely lehetőséget biztosított számunkra, hogy többféle filamentet, akár kompozitokat is kipróbáljunk a nyomtatások során.

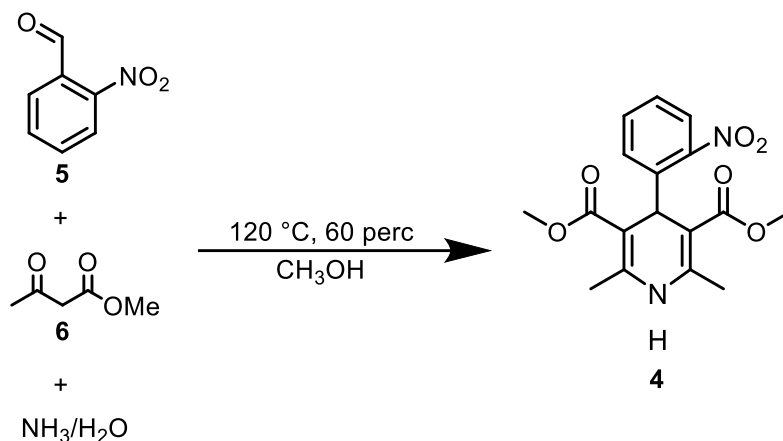
Számos irodalmi példában a 3D nyomtatott reaktorok fűtését úgy oldották meg, hogy a reaktort ráhelyezték egy laboratóriumi fűthető mágneses keverőre. Ez több szempontból is előnytelen, egyrészt az így végzett kísérletek a műanyagok hővezetési sajátságai miatt pontatlanok lesznek, másrészt a túl nagy teljesítményű fűtőlapok könnyen megolvashatják a reaktort, vagy vetemedést okozhatnak a test szélein. Az ilyen módszerrel fűtött, 3D nyomtatott reaktorrendszerek így ipari szempontból nehezen kivitelezhetők. Ennek a problémának a megoldására terveztem egy Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszert, melynek segítségével pontosabban lehet szabályozni a reaktor belső hőmérsékletét, valamint utat nyithat a 3D nyomtatott reaktorok ipari felhasználása felé.

A reaktor kémiai alkalmazhatóságát egy erélyesebb körülmények között végbemenő mintareakción, a nifedipin szintézisén keresztül vizsgáltam, melyet mind szakaszos, mind kereskedelmi forgalomban kapható áramlásos rendszerben elvégeztem. A kísérleteket 2-nitrobenzaldehyd (**5**), metil-acetoacetát (**6**) és ammónia reakciójaként hajtottuk végre metanolos közegben 120 °C-on, 60 percen keresztül.

3.1. Szakaszos és áramlásos előkísérletek a nifedipin (4) szintézisére

Az áramlásos kémiai reaktormodulok 3D nyomtatása és azok hő-, valamint eresztési tesztelésén kívül célom volt az általunk megalkotott legjobb tulajdonságokkal bíró reaktort egy mintareakción tesztelni. Ehhez a nifedipin szintézisét választottuk, mivel magas hőmérsékleten és magas nyomáson játszódik le, amellyel kiválóan tudtuk tesztelni az általunk készített reaktormodul strapabírását erélyes körülmények között is.

Ahogy az irodalmi bevezetőben részletezésre került, rengeteg példa és módszer létezik a nifedipin szintézisére, mi a 2-nitrobenzaldehyd (5), metilacetoacetát (6) és ammónia reakcióját választottuk metanol oldószer jelenlétében, melyet 120 °C-on, nyomás alatt, 60 perc reakcióidővel végeztünk el, mind szakaszos, mind áramlásos kémiai rendszerben (7. ábra).



7. ábra: A mintareakciónak kiválasztott nifedipinszintézis

3.1.1. A nifedipin szintézise szakaszos rendszerben

A nifedipin szakaszos szintézisét egy bombacsőben valósítottuk meg, hogy a megfelelő nyomáson tarthassuk a rendszert, és az oldószer ne forrjon el a folyamat közben. A bombacsövet egy 120 °C-os szilikon olajfürdőbe helyeztük, és a reakcióelegyet mágneses keverő segítségével kevertettük.

A szakaszos kísérletben 2-nitrobenzaldehyd (5) metanolos oldatához 2,2 ekvivalens metilacetoacetátot (6) és 1,1 ekvivalens mennyiségű metanolos ammónia oldatot adtunk. A végterméket kvantitatívan és kvalitatívan LC-MS mérések segítségével azonosítottuk, így 1 óra kevertetés után csupán 7%-os termékarányt állapítottunk meg, a közttermékek 54%-os mennyiségben voltak jelen a reakcióelegyben (8. ábra). A kapott eredmények alapján ilyen körülmények között a szakaszos kísérletben a nifedipin teljes konverziójához hosszabb reakcióidőre lenne szükség.



8. ábra: A nifedipin (4) szakaszos előállítása bombacsőben

3.1.2. A nifedipin szintézise áramlásos kémiai rendszerben

A nifedipin áramlásos kémiai szintézisét Asia[®] rendszerben hajtottam végre 120 °C-on, 100 psi nyomásszabályozó-egységet (BPR) alkalmazva, így a reakció 7 bar nyomáson játszódott le 60 perc alatt, 66,7 µl/perc-es áramlási sebesség mellett.

A kísérlethez ugyanazokat a mennyiségeket és reagenseket alkalmaztam, mint a szakaszos eljárásnál (2-nitrobenzaldehyd (5) metanolos oldatát, 2,2 ekvivalens metilacetoacetátot (6), 1,1 ekvivalens metanolos ammónia oldatát), és az összes komponenst egy, közös oldatban tápláltam be az áramlásos kémiai rendszerbe (9. ábra). LC-MS mérés alapján 100%-os konverziót értünk el, illetve a reakcióelegyben a nifedipin aránya 74%-os volt.



9. ábra: A nifedipin előállítása Asia[®] csőreaktorban

3.2. A 3D nyomtatott reaktor

Kutatásom fő célja egy olyan áramlásos kémiai reaktor létrehozása volt 3D nyomtatási technológiával, mely képes a magas hőmérsékletnek, valamint a nagy nyomásnak is ellenállni, ezáltal egy költséghatékonyabb utat nyitva ahhoz, hogy az áramlásos kémiai reakciók elérhetőbbé, népszerűbbé váljanak az ipar számára is.

A reaktor létrehozását először a szoftveres 3D tervezéssel kezdtük, ahol két féle reaktort alkottunk meg, melyekkel később teszteltük az áramlásos kémiai reakciók körülményeit. A tervezés után a létrehozott objektumokat az Ultimaker Cura[®] szeletelő programba helyeztük, ahol különböző nyomtatási paramétereket állítottuk be. A szeletelő program után a tárgyak 3D nyomtatása következett, melyhez egy Ultimaker[®] S7-es nyomtatót használtunk, a nyomtatások során többféle anyaggal is dolgoztunk, amelyek különböző fizikai, valamint kémiai tulajdonságait vettük figyelembe, az anyagok többek között politejsav (PLA), polipropilén (PP) és karbonszálerősített poliamid 6 (PA6-CF) voltak. Az elkészült reaktorokat szivárgás, hőállóság, valamint nyomástűrés szempontjából teszteltük le.

3.2.1. A 3D nyomtatott reaktorok tervezése

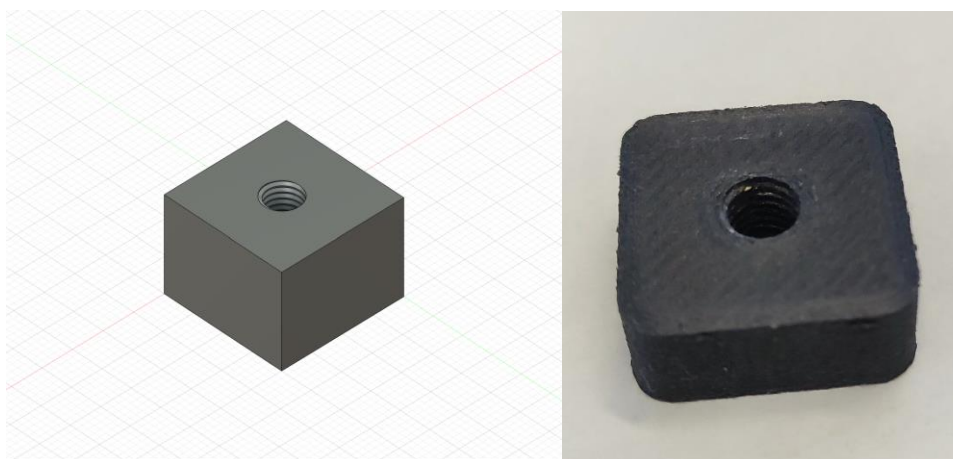
A reaktorok tervezését az Autodesk Fusion 360[®] nevű számítógépes modellező szoftverrel végeztük. A tervezés során elsődleges szempont volt a reaktor nyomástűrő-képességének és

teljes szerkezeti integritásának biztosítása, amelyek segítettek a tárgyak eresztését megakadályozni. Ezen kívül törekedtünk arra, hogy nyomtatáskor a lehető legkevesebb anyagot használjuk fel, azaz a modell kompakt, de mégis könnyen tervezhető legyen, egyszerű geometriai tulajdonságokkal. Két méretben terveztünk PP-ből és PA6-CF-ből reaktorokat, a kisebb (70x30 mm) testeket nyomástesztelésre, míg a nagyobbakat (130x81 mm) a fűtőrendszer tesztelésére és reakciók elvégzésére használtuk.

3.2.2. A 3D nyomtatott reaktorok nyomtatása, tesztelése

Az elkészített 3D modelleket az Ultimaker Cura[®] szeletelő programba importáltuk, ahol tesztre szabtuk a különböző nyomtatási paramétereket, melyek kulcs szerepet játszottak a reaktorok kémiai felhasználhatóságát tekintve.

Kutatásom során az első lépés a 3D nyomtatott reaktorok megvalósításához az Asia[®] fecskendőpumpához való csatlakoztatás volt. Az Asia[®] rendszerek UNF-1/4" 28-as típusú menetekkel kompatibilisek, így nekem is ezt a típust kellett alkalmaznom az összes reaktoron. Amikor egy új nyomtatási alapanyagra tértem át, minden esetben létrehoztam egy tesztmodult, amely egy 20x20x15 mm-es téglatest volt, ebbe a Fusion 360 tervezőprogramban található kompatibilis mentet illesztettem (10. ábra), és megvizsgáltam, hogy a fecskendőpumpa segítségével a téglatestre nyomást adva az elkezd-e eresztetni. Amennyiben nem tapasztaltam eresztést, továbbléptem a reaktormodulok nyomtatására és tesztelésére.



10. ábra: Az UNF-1/4" 28-as menet 3D terve, tesztmodulja

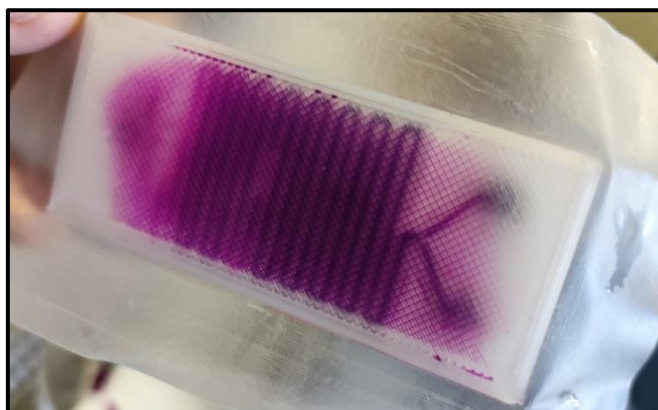
Kísérleteim során először a kisebb reaktor modellekkel kezdtem a tesztelést, mely egy 70x30 mm alapterületű téglalap alakú test volt. Ezen a típusú reaktoron teszteltük a különböző anyagokból készült eszközök szivárgásmentességét, valamint nyomástűrő-képességüket.

Azokból az anyagokból, melyek vegyszerállósága kimagasló volt, elkészítettük a legnagyobb reaktor típust a 130x81 mm alapterületű modellből. Ezeket a reaktorokat mind hőállóság, mind nyomástűrés szempontjából teszteltük.

3.2.2.1. Polipropilén reaktor

Kísérleteimet a Verbatim[®] polipropilénből (PP) készült filamentjével kezdtem, melyet a PP kiváló vegyszerállósága miatt választottunk, valamint az irodalomban is ezt az anyagot alkalmazták a legtöbbször 3D nyomtatott reaktorok nyomtatására. A PP azért is előnyös anyag a reaktorok nyomtatásához, mivel transzparens, ezért a színváltozással járó reakciókat vagy a folyadékok áramlását könnyen nyomon lehet követni benne.

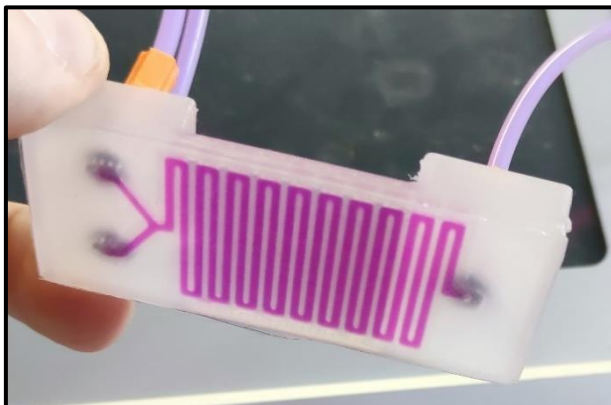
Az első 70x30 mm-es PP-ből nyomtatott reaktorra könnyen csatlakoztatni tudtuk az Asia rendszer pumpáit és a fitting, valamint a menet alja közötti O-gyűrű alkalmazásával a menetnél nem tapasztaltunk eresztést, azonban a falak és a kitöltés találkozásánál látható volt szivárgás (11. ábra).



11. ábra: A PP reaktor tesztelése KMnO₄ oldata áramoltatása közben

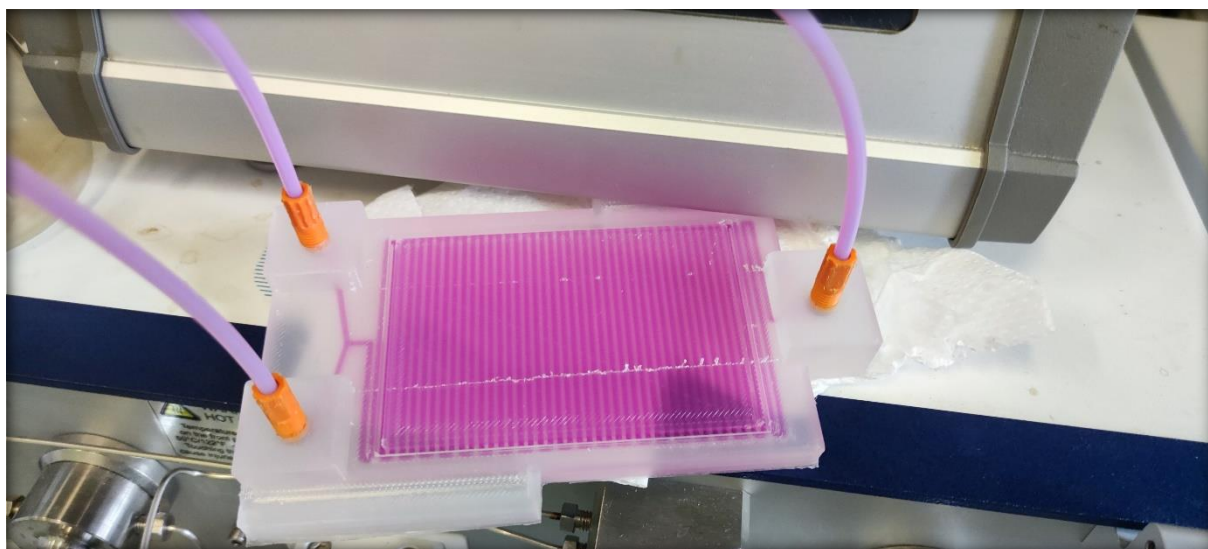
A probléma helyét a tárgy falai és a kitöltés találkozásánál feltételeztük, ugyanis a nyomtató alapbeállítása alapján a nyomtató nem teljesen tölti ki a területet, apró hézagok maradhatnak a falak vagy rétegek között, amely a reaktor szivárgásához vezethetett. A megoldást végül az UltimakerCura[®]-ban található „infill overlap” (kitöltés átlapolása a fallal) beállítás jelentette, mely egy olyan parancsot ad a nyomtatófejnek, hogy a kitöltés vonalait túlhúzza és a tárgyfalak vonalára csúsztassa. A beállítást 0,2 mm-es értékre állítva a falak és a kitöltésnél lévő szivárgás megszűnt, azonban a KMnO₄ oldattal történő vizsgálat alapján a tárgyon belül még mindig volt szivárgás.

A reaktor belső szivárgását a kitöltés hézagosságának tulajdonítottuk, ezért a kitöltés „flow”-t (áramlását) megnöveltük 130%-ra, ezáltal a nyomtató több anyagot áramoltatott át a fűvókán, így a fennmaradt üres helyeket kitöltötte. Végül szobahőmérsékleten tökéletesen szivárgásmentes reaktort akkor kaptunk, ha a fűvóka hőmérsékletet 230 °C-ra állítottuk. A kivezetés után nyomásszabályozót (BPR = back-pressure regulator) kötve a nyomást a reaktorban 10 barra állítottuk be, de még így sem tapasztaltunk szivárgást (12. ábra).



12. ábra: A szivárgás mentes PP reaktor

A kisebb reaktor sikeres tesztje után az ott alkalmazott nyomtatási beállításokkal kinyomtattuk a 130x81 mm-es reaktort is PP-ből, mely ugyanúgy szivárgásmentesnek bizonyult szobahőmérsékleten, 10 bar nyomáson (13. ábra).



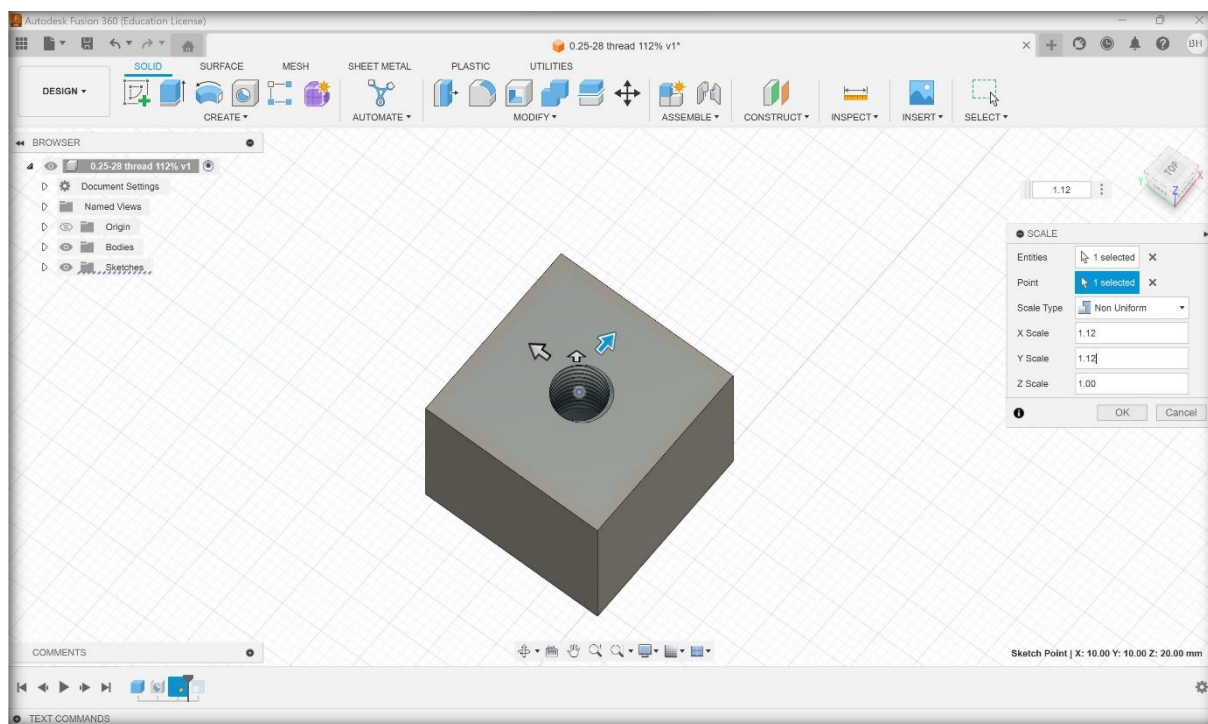
13. ábra: A 130x81 mm-es PP reaktor KMnO₄ oldat áramoltatása közben

3.2.2.2. Karbonszálerősített poliamid reaktor

A PP tesztjei után egy másik műanyagot, a karbonszálerősített poliamid 6 (PA6-CF) kompozitot használtunk, melyet a jobb hővezetése és jobb hőállóképessége miatt választottunk. A PA6-CF nyomtatásához a PP nyomtatásából tesztelt paraméterekkel álltunk neki, tehát itt már a kezdetektől fogva alkalmaztuk a magasabb „flow” százalékot, valamint a kitöltési beállításoknál használt 0,2 mm-es átlapolást.

A nyomtatáshoz használt fűvóka átmérője okozta falvastagság eltérése miatt azonban a PA6-CF filamentből nyomtatott első típusok csatornái eltömődtek. A probléma megoldását az jelentette, hogy a reaktor csatornáinak falvastagságát 0,6 mm-ről 1,2 mm-re növeltük, hogy a nyomtatófej egy falat egy oda-vissza mozgással tudjon létrehozni, és a csatornába ne kerüljön plusz anyag, ami eltömődést okozhat.

További problémaként merült fel, hogy a kompozit anyag speciális hőtágulási tulajdonsága miatt a menetek mérete a nyomtatás során lecsökkent, ezért az Asia rendszer UNF-1/4” 28 típusú fittingjei nem mentek bele a menetbe. A problémát úgy oldottuk meg, hogy egy tolómérővel megmértük a kinyomtatott menet átmérőjét és megnéztük, hogy mekkora a százalékos eltérés a programban szereplő mérethez képest, mely esetünkben 12%-kal kisebb volt. A különbséget úgy kompenzáltuk, hogy a tervező programban egy kész menetet X és Y irányba 112%-os átméretezésnek vetettünk alá és a változtatást követően a fittingeket a helyükre tudtuk csavarni (14. ábra).



14. ábra: Az UNF-1/4” 28-as típusú menet átméretezése X és Y irányba

A PA6-CF reaktort a fenti hibák elhárítása után sikeresen kinyomtattuk 285 °C-on megközelítőleg 9 óra alatt. A reaktor a kinyomtatás után szivárgásmentesnek bizonyult mind nyomásszabályozó (BPR) nélkül, mind egy 100 psi beállítású BPR használatával szobahőmérsékleten.

3.3. Az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszer

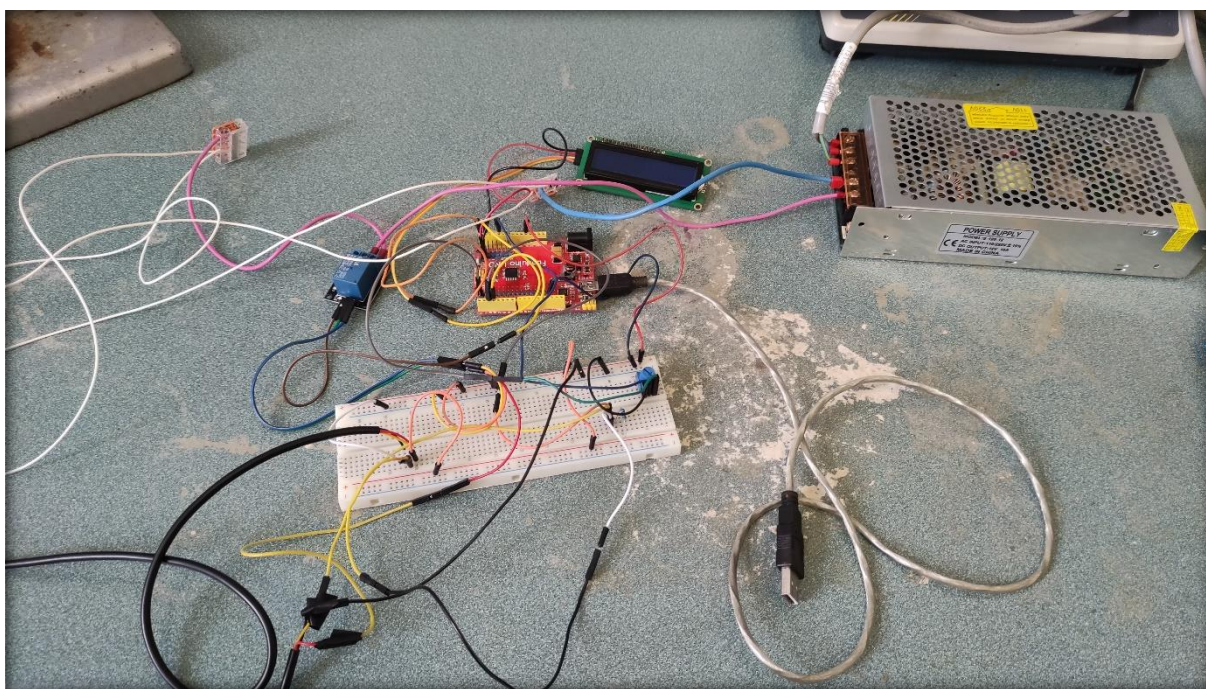
A 3D nyomtatott reaktorok fűtését az irodalomban sok esetben úgy oldották meg, hogy a reaktort egy laboratóriumi fűtőlappra helyezték, viszont ez számítógéppel nem vezérelhető. Kutatómunkám egyik célkitűzése volt, hogy egy olyan fűtőrendszert hozzak létre, amelynek segítségével követhető a 3D nyomtatott reaktorok hőmérséklete. Ez a megoldás jól egybevághat az iparban történő modernizációs folyamatokkal, ahol egyre inkább törekednek a központosított, számítógép-vezérlésű rendszerek kialakítására.

3.3.1. A fűtőrendszer működése

A számítógép-vezérelt fűtőrendszert egy Arduino UNO platform segítségével kívántam megvalósítani. Ezt a processzort egy LCD kijelzőt csatlakoztattam, ami lehetőséget adott az eszközbe érkező adatok megjelenítésére. A fűtést a reaktor felületére illesztett, két 12V feszültségű, 3,75W teljesítményű, egyenárammal működő szilikon fűtőlapp biztosította,

melyeket egy-egy relé modulhoz kapcsoltam. Ez a relé egy szoftveresen irányítható kapcsoló, ezáltal lehetőségem nyílt a fűtőlapok ki-, bekapcsolására az Arduino UNO-n keresztül. A reaktor két végénél, két DS18B20 típusú hőmérsékletszenzornak tervezünk helyet, melyekkel folyamatosan figyelemmel tudtuk követni a reaktorban lévő hőmérsékletet („*Actual*”).

A rendszer működését úgy terveztem meg, hogy egy potenciométer segítségével beállítható a kívánt hőmérséklet („*Targeted*”). Ezt az értéket az eszköz úgy éri el, hogy addig helyezi áram alá a fűtőlapokat, amíg a beállított hőmérséklet el nem éri, vagy minimálisan meghaladja azt, majd ha elérte a kívánt szintet lekapcsolja a fűtőtesteket, és ismét bekapcsolja őket, ha a hőmérséklet lecsökken a beállított érték alá (15. ábra).

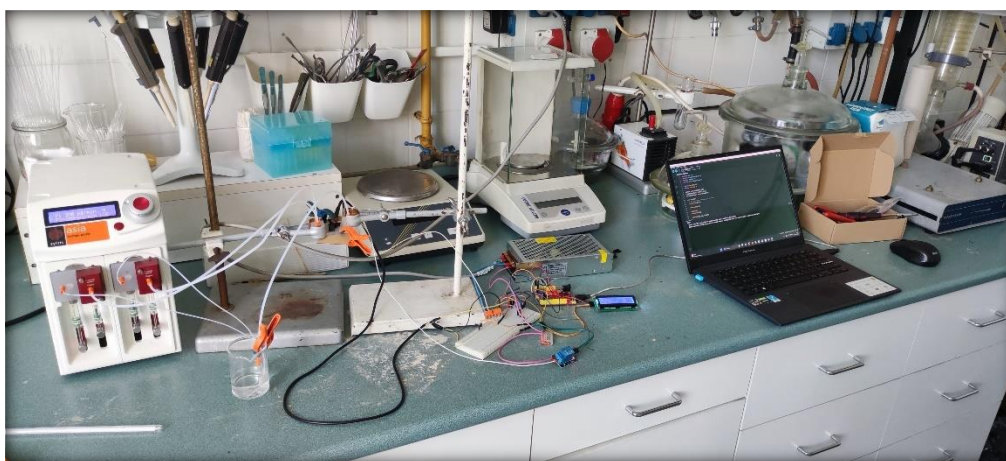


15. ábra: Az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszer

A rendszerhez a kódot az Arduino IDE programban készítettem el. Elsőként definiáltam a csatlakoztatott eszközök be-, illetve kimeneteit, majd a hőmérsékletszenzoroktól érkező adatokat kiírtam az LCD kijelzőre a potenciométerrel meghatározott hőmérséklettel együtt. A szenzoroktól érkező adatokat egy egyszerű „*if*” (ha) függvényvel hasonlítottam össze, mely feltétel ellenőrzése után kapcsolta fel-le a hozzácsatlakoztatott relét.

3.3.2. A fűtőrendszer tesztelése

A fűtőrendszert először az egyik kezdetleges, kisebb méretű (70x30 mm-es) PP reaktoron teszteltük le, aminek a hátránya az volt, hogy a szenzornak és a fűtőlapnak nem volt rögzített, fix pozíciója, ezért az eszközöket ideiglenesen rögzítettük szigetelőszalaggal és csipesszel. A reaktort az Asia[®] pumpához csatlakoztattuk és két állvány közé fogattuk be. A hőmérsékletszenzort a reaktor tetejére, a fűtőlapot, ami a reaktor kis mérete miatt kilógott alóla, az eszköz alá rögzítettük (16. ábra).



16. ábra: A fűtőrendszer tesztelése a 70x30 mm-es PP reaktoron

A kísérletben először azt vizsgáltuk, hogy áramlás nélkül, vízzel megtelítve mekkora maximális hőmérsékletet képes elérni a reaktor ezzel az elrendezéssel. Méréseink alapján ezt, a kezdeti 25°C-ról a reaktor 15 perc alatt érte el és a szenzor 50°C-os értéket mért, melyet a PP gyenge hővezetési tulajdonságának tulajdonítottunk. A fűtőblokk hőmérsékletét 65-67°C-osnak mértük, egyszerű higanyos hőmérővel.

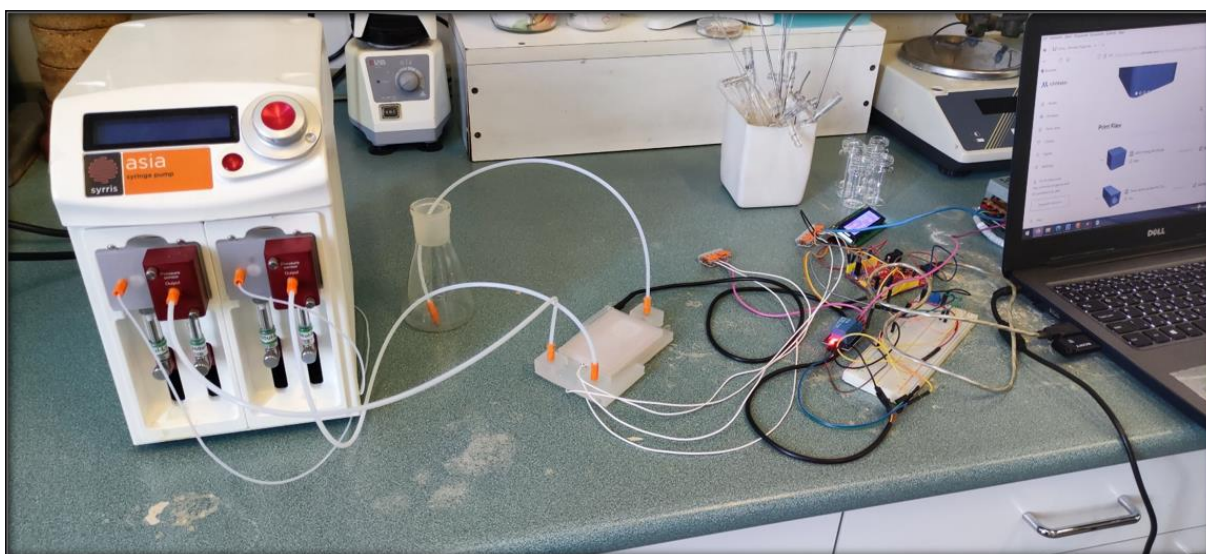
Következő lépésként megvizsgáltuk, hogy bruttó 400 $\mu\text{L}/\text{perc}$ -es áramlási sebességgel mekkora lesz a távozó oldószer okozta hőveszteség, melyet úgy állapítottuk meg, hogy a kimeneti csőcsatlakozást átmenetileg eltávolítottuk és egy higanyos hőmérővel megmértük a kijövő folyadék hőmérsékletét. A fent említett sebesség mellett a szenzor 41,4 °C-os értéket mért és a távozó folyadék hőmérsékletét 51-52°C-osnak mértük.

Az előző méréshez hasonlóan megvizsgáltuk a hőmérsékletváltozást 2000 $\mu\text{L}/\text{perc}$ áramlási sebesség mellett is. A reaktor tetején lévő hőmérséklet ekkor a szenzor alapján 35,5°C volt, a távozó folyadéknak pedig 41-42°C-os értéket állapítottunk meg (5. táblázat).

5. táblázat: A fűtőrendszer tesztelése a 3x7 cm-es PP reaktoron

Kísérlet száma	Áramlási sebesség (μL/perc)	Szenzor által mért hőmérséklet (°C)	Távozó oldószer hőmérséklete (°C)
1.	0	50	-
2.	400	41,4	51-52
3.	2000	35,5	41-42

A rendszert egy későbbi reaktoron is leteszteltük, melyben már a mintareakció elvégzését is terveztük. A 130x81 mm-es PP reaktoron már helyet kapott a két szenzor rögzített helye, valamint a szilikon fűtőlapok helyei is (egy a reaktortér felett, egy alatta). A fűtőlapokat egy külön nyomtatott fedél tartotta stabilan a helyükön (17. ábra).

**17. ábra:** A fűtőrendszer tesztelése a 130x81 mm-es PP reaktoron

Erre a konstrukcióra már két fűtőlap is került, azonban a reaktor méret is több, mint duplája volt az előbbihez képest. A tesztelés menete hasonló volt az első kísérletéhez, tehát először azt vizsgáltuk meg, hogy áramlási sebesség nélkül, vízzel feltöltve a testet, meddig képes felfűteni a reaktor. A reaktor maximális hőmérséklete így 49,8 °C lett, ami nem meglepő, tekintve, hogy az új reaktor mérete nagyjából duplája az előzőnek.

Az áramlási sebességet a korábbi kísérlethez hasonlóan először 400 µl/perc-es sebességgel teszteltük, ekkor a szenzor által mért hőmérséklet 47,5 °C volt és az általunk a kivezetésnél mért hőmérséklet 49 °C volt.

Következő lépésként 1000 µl/perc-es áramlási sebességgel is leteszteltük a reaktort, ekkor a szenzor által mért hőmérséklet 44,1 °C volt, ami miatt feltételeztük, hogy a kilépő fluidum hőmérséklete is alacsonyabb lesz az előző méréshez képest, azonban a kivezetésnél 51 °C-ot mértünk.

Ezt a konstrukciót 2000 µl/perc-es áramlási sebességgel is leteszteltük, ekkor a szenzor által mért hőmérséklet 39,5 °C volt és a kivezetésnél mért hőmérséklet 49 °C-ra esett vissza (6. táblázat).

6. táblázat: A 130x81 mm-es PP reaktor fűtésesztje

Kísérlet száma	Áramlási sebesség (µl/perc)	Szenzor által mért hőmérséklet (°C)	Távozó oldószer hőmérséklete (°C)
1.	0	49,8	-
2.	400	47,5	49
3.	1000	44,1	51
4.	2000	39,5	49

A nagyobb méretű reaktorról végzett fűtési teszt eredményeiből látható, hogy a vizsgált tartományon belül a távozó oldószer hőmérséklete nem függött az áramlási sebesség nagyságától. A tesztek másik konklúziója, hogy 2x3,75 W fűtőteljesítménnyel nem lehet elérni egy ekkora méretű PP reaktorban 50°C-nál magasabb hőmérsékletet. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy mekkora az elérhető legmagasabb hőmérséklet a 130x81 mm-es PP reaktor esetén, anélkül, hogy komolyan deformálódna vagy megolvadna, ezért azt leteszteltük egy laboratóriumi 800 W fűtési teljesítményű mágneses keverőn is. A mágneses keverő hőmérsékletszabályozóját szorosan a fűtőlaphoz illesztettük, így a fűtőlapp aktuális hőmérsékletét tudtuk leolvasni, és a PP reaktort a forró felületre helyeztük (18. ábra).



18. ábra: A 130x81 mm-es PP reaktor hűesztje laboratóriumi mágneses keverőlapon

Az első teszt során a fűtőlapot 60 °C-ra állítottuk be és tárgy hőmérsékletét áramlási sebesség nélkül mértük a kivezetéshez helyezett hőmérővel, mellyel 57 °C-os értéket állapítottunk meg (7. táblázat/1. kísérlet). Következő lépésként továbbra is áramlási sebesség nélkül 100 °C-ra állítottuk a fűtőlapot és a felfűtés után a kilépő fluidum esetén 81 °C-ot mértünk (7. táblázat/2. kísérlet). Végül 120 °C-ra állítottuk a mágneses keverő hőfokát és higanyos hőmérővel 102 °C-ot mértünk a kivezetésnél (7. táblázat/4. kísérlet).

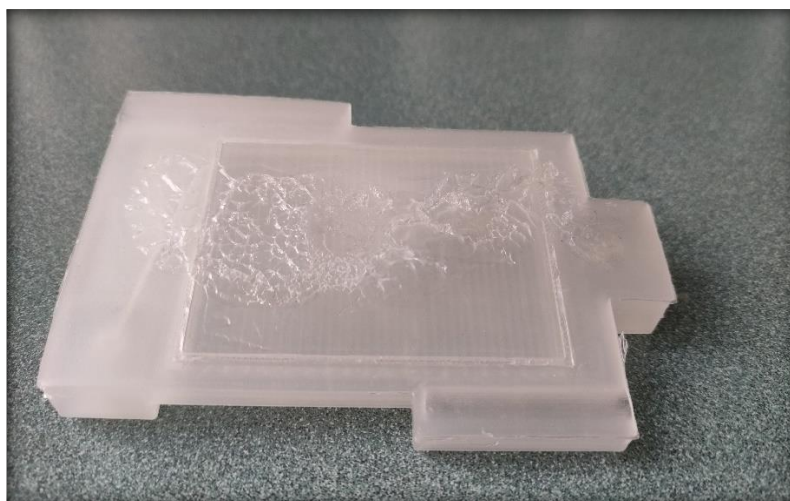
A fűtőlapot 100 °C-ra beállítva 3 áramlási sebességet is teszteltük (7. táblázat/5-7. kísérletek). Először 400 µl/perc-es áramlási sebesség mellett a kiáramló folyadék hőmérsékletét 79 °C-nak mértük. Később az áramlási sebességet megemeltük 1000 µl/perc-re, ekkor a kivezetésnél 78 °C-ot mértünk. A harmadik kísérlet során 2000 µl/perc-es áramlási sebességet alkalmaztunk, ekkor a folyadék hőmérsékletének 75 °C-ot állapítottunk meg.

Utolsó kísérletként a 800 W-os fűtőlapot 120 °C-ra állítva, 400 µl/perc-es áramlási sebesség mellett is leteszteltük, így a reaktor kivezetésénél mért hőmérséklet 90 °C-os volt (7. táblázat/8. kísérlet).

7. táblázat: A laboratóriumi fűthető mágneses keverőn elvégzett PP reaktor hőtesztje

Kísérlet száma	Áramlási sebesség ($\mu\text{l}/\text{perc}$)	A 800 W-os mágneses keverőn beállított hőmérséklet ($^{\circ}\text{C}$)	A reaktor kivezetésénél mért hőmérséklet ($^{\circ}\text{C}$)
1.	0	60	57
2.	0	100	81
3.	0	110	91
4.	0	120	102
5.	400	100	79
6.	1000	100	78
7.	2000	100	75
8.	400	120	90

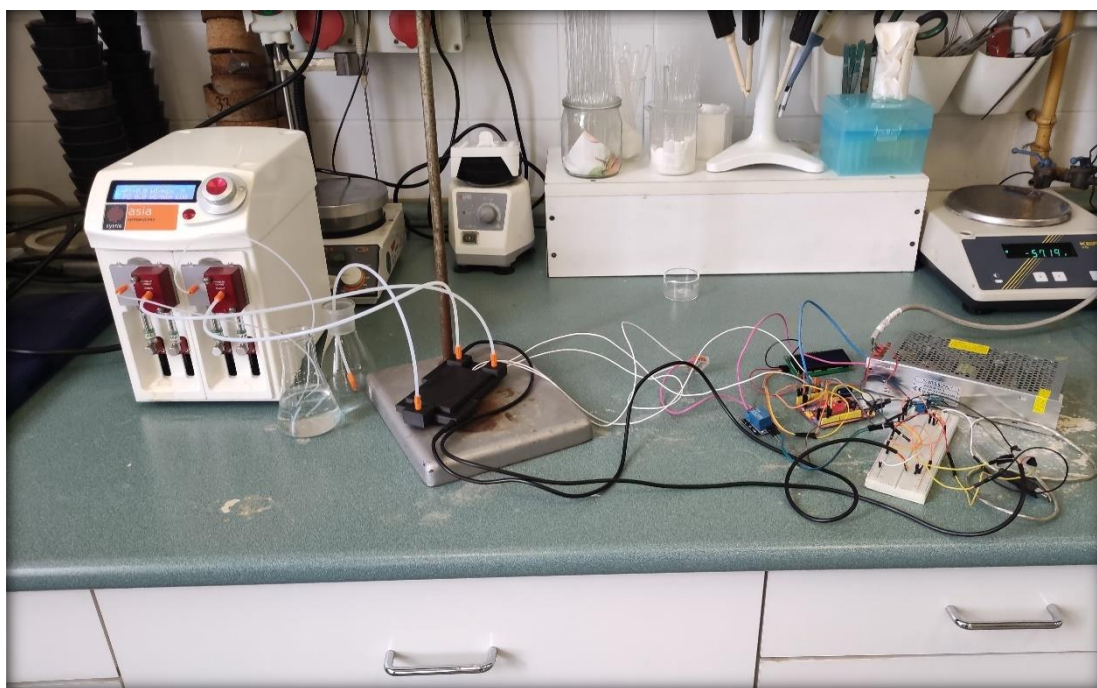
A reaktor alja a kísérletek során 110-120 $^{\circ}\text{C}$ -os hőmérsékleten olvadni kezdett, valamint a test 60 $^{\circ}\text{C}$ fölött kis mértékben (<2 mm), míg 110 $^{\circ}\text{C}$ fölött nagy mértékű (>2 mm) deformációt szenvedett, azonban eresztést továbbra sem tapasztaltunk (19. ábra).

**19. ábra:** A megolvadt és deformálódott PP reaktor

A laboratóriumi fűthető mágneses keverőn történt kísérletek után arra a következtetésre jutottunk, hogy PP-ből készült reaktorok súlyos deformálódása és megolvadása miatt az ebből az anyagból készült reaktorok maximum 80 °C-os belső hőmérséklettel üzemeltethetők metanol oldószerrel, valamint az anyag rossz hővezetési tulajdonságai miatt elengedhetetlen nagyobb teljesítményű fűtőlapok használata.

A polipropilén anyagú testek hőtesztjének további konklúziója, hogy a nifedipin szintéziséhez meghatározott 80 °C-os határ nem elegendő, ezért egy másik polimert, a karbonszál-erősített poliamid 6-ot (PA6-CF) választottuk a további kísérletek elvégzéséhez.

A PA6-CF-ből kinyomtatott reaktort először az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszeren teszteltük le. A reaktor modellje a PP-nél is alkalmazott 130x81 mm típusú reaktor volt a fűtőrendszerhez szükséges szenzor bemenetekkel és fűtőlap rögzítő fedelekkkel. Az eszközt víz oldószer jelenlétében teszteltük. A fűtőegység bekapcsolása után a reaktor megközelítőleg 55 perc után érte el a szenzorok által mért maximális, 43 °C-os hőmérsékletet (20. ábra).



20. ábra: A PA6-CF-ből készült 130x81 mm-es reaktor az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszerrel és az Asia® fecskendőpumpához csatlakoztatva

A reaktort ezután 400 µl/perc-es áramlási sebesség mellett teszteltük, melynek következtében a szenzorok által érzékelt hőmérséklet 43,4 °C-ra nőtt, melyből azt a következtetést vontuk le, hogy ilyen alacsony áramlási sebesség mellett a víz eloszlatja a hőt a

reaktorban. A távozó oldószer hőmérsékletét kézi hőmérővel lemérve 48 °C-ot állapítottunk meg (8. táblázat/2. kísérlet).

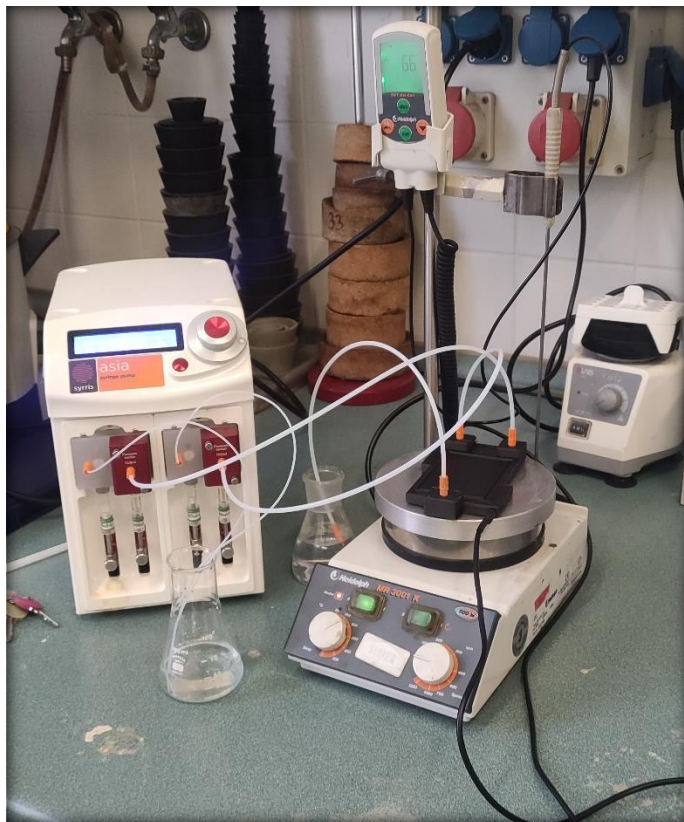
A fecskendőpumpát 1000 µl/perc-es áramlási sebességen üzemeltetve a szenzorok által mért hőmérséklet 37,2 °C-ra csökkent és a kiáramló folyadék hőmérsékletét 54 °C-nak mértük (8. táblázat/3. kísérlet).

Az áramlási sebességet 2000 µl/perc-re állítva a szenzorok által mért hőmérséklet 34,4 °C-ra csökkent és a kiáramló folyadék hőmérsékletét 52 °C-nak mértük, ezzel megerősítve a PP tesztjéből származó tapasztalatot, ami szerint az áramlási sebességtől független a távozó folyadék hőmérséklete (8. táblázat/4. kísérlet).

8. táblázat: A 130x81 mm-es PA6-CF reaktor hőtesztje az Arduino vezérelt fűtőrendszerrel

Kísérlet sorszáma	Áramlási sebesség (µl/perc)	Szenzorok által mért hőmérséklet (°C)	Kézi hőmérővel mért hőmérséklet (°C)
1.	0	43	-
2.	400	43,4	48
3.	1000	37,2	54
4.	2000	34,4	52

A PA6-CF reaktorról elvégzett hőtesztnek is alátámasztották az előzőleg ugyanebből a 3D tervből kinyomtatott PP reaktor eredményeit, mely szerint a 2x3,75 W teljesítményű fűtőlapok nem elegendőek a reaktorok magasabb hőmérsékletre való felfűtésére. Mivel a célunk az volt, hogy a reaktort magas hőmérsékleten és nyomáson is alkalmazni tudjuk, ezért az eszközt a PP-hez hasonlóan egy 800W-os fűthető mágneses keverőre helyeztük (21. ábra).



21. ábra: A PA6-CF reaktor hűesztje a fűthető mágneses keverőlapon

A mágneses keverőlap hőmérőjét a fűtőlaphoz közel helyeztük el és a hőmérsékletet 120 °C-ra állítottuk be. Mivel a kísérleteinket a későbbiekben metanol oldószerrel terveztük végrehajtani, ezért ebben a kísérletben víz helyett metanolt alkalmaztunk oldószerként. A metanol alacsony forráspontja és az alkalmazott hőmérséklet viszont megkövetelte a nyomásszabályozó egység (BPR) használatát, ezért nem volt lehetőségünk a kimenetnél a távozó folyadék hőmérsékletének ellenőrzésére.

A reaktor a 110-120 °C-os hőmérséklet tartományban erősen deformálódott, de PP-ből nyomtatott reaktorról ellentétben nem olvadt meg. Emiatt úgy döntöttünk, hogy elkezdjük az oldószer betáplálását.

Miután a fecskendőpumpákból, 1 ml/perc-es áramlási sebességgel a reaktortérbe került a metanol néhány percig tartotta a 7 bar nyomást, azonban néhány perc után egy sercegő hang kíséretében a reaktor jobb oldalán a reaktor kilyukadt és eresztetni kezdett, ezáltal a nyomás lecsökkent.

A teszt konklúziójaként azt vontuk le, hogy az egyoldalú fűtés miatt bekövetkező súlyos vetemedési problémák miatt a reaktor fizikai szerkezete meggyengülhetett, ezért a nagy nyomáson lévő folyadék a reaktorfal leggyengébb részét átszakította.

A mágneses keverőn végrehajtott kísérlet után úgy döntöttünk, hogy a reaktort még egyszer kinyomtatjuk és megpróbáljuk a nagymértékű vetemedést elkerülni. Ehhez azt a módszert választottuk, hogy a reaktort egy 120 °C-ra melegített szilikon olajfürdőbe helyezzük egy fűthető mágneses keverőre (22. ábra). A kísérlethez ebben az esetben is egy 100 psi-re beállított BPR-t alkalmaztunk a magas hőmérséklet miatt és az előző teszthez hasonlóan metanolt áramoltattunk át a reaktoron 1 ml/perc-es áramlási sebességgel.



22. ábra: A PA6-CF reaktor fűtése szilikonolaj-fürdőben

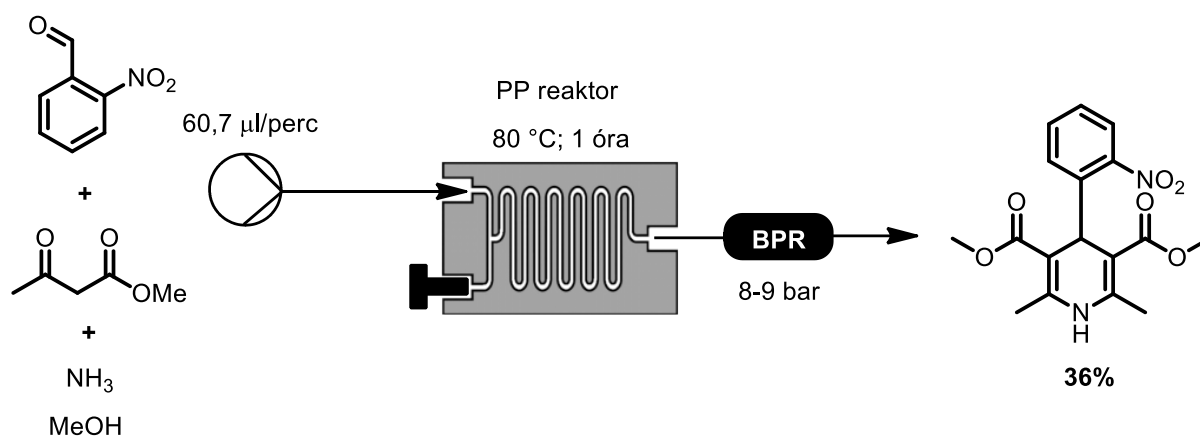
A reaktorból kilépő folyadékban azonban néhány perc elteltével fehér színű csapadékot figyeltünk meg, ami nem sokkal később eldugította a kivezető csövet. Mivel a reaktort éppen tiszta metanollal mostuk át, a kilépő fehér színű anyag nem lehetett más, mint a reaktor anyaga, a nylon.

Ennek a kísérleti tapasztalatnak a nyomán választ kerestünk erre a jelenségre az irodalomban. Booji és kollégái szabadalmukban kifejtették, hogy a poliamid 6-ot a metanol 110 °C felett, 2 bar túlnyomáson képes feloldani, viszont hosszabb szénláncú alkoholok esetében ez csak magasabb hőmérsékleten és nyomáson történik meg [32].

3.4. A nifedipin szintézise 3D nyomtatott áramlások kémiai reaktorban

Kutatásunk során PP reaktorok vizsgálatát is elvégeztük, így úgy döntöttünk, hogy a nifedipin áramlások szintézisét kisebb hőmérsékleten valósítjuk meg egy 3,64 ml belső térfogatú, 130x81 mm méretű PP modulban. 80 °C-on metanol oldószerben sikeresen

végrehajtottuk a hatóanyag szintézisét (23. ábra). A reaktort fűtött vízfürdőbe helyeztük (24. ábra), és a kivezető cső után 7 bar-os nyomásszabályozót csatlakoztattunk. A kiindulási anyagot és a reagenseket tartalmazó oldatot 60,7 $\mu\text{l}/\text{perc}$ áramlási sebességgel tápláltuk be, ami a reaktorban 1 órás tartózkodási időt jelentett. A kísérlet befejeztével LC-MS mérés alapján (222 nm) 36%-os termékarányt értünk el, amely elmarad a 120°C-on, Asia[®] rendszerben kapott eredménytől.



23. ábra: A nifedipin áramlásos szintézise 3D nyomtatott PP reaktorban



24. ábra: A nifedipin szintézise 3D nyomtatott PP reaktorban 80 °C-os vízfürdőben

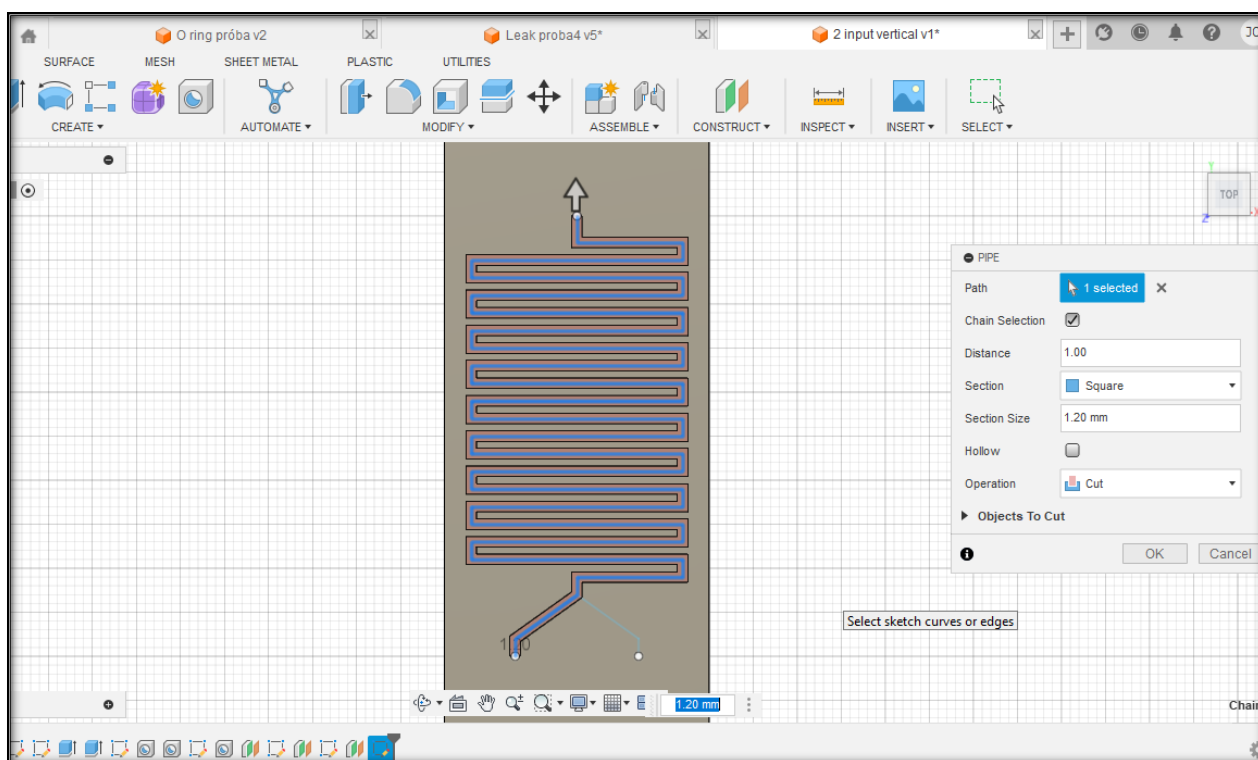
A konverzió és termékarány növelése érdekében jövőbeni terveink között szerepel más alapanyagból készült reaktorok hűtésztelése olyan oldószerek átáramoltatásával (pl. metanol, etanol, izopropil-alkohol, egyéb poláris szerves oldószerek), melyekben a nifedipin szintézise jó termeléssel megvalósítható.

4. Kísérletek részletes leírása

4.1. Alkalmazott szoftverek, készülékek

4.1.1. A 3D nyomtatott reaktorokhoz használt tervező szoftver leírása

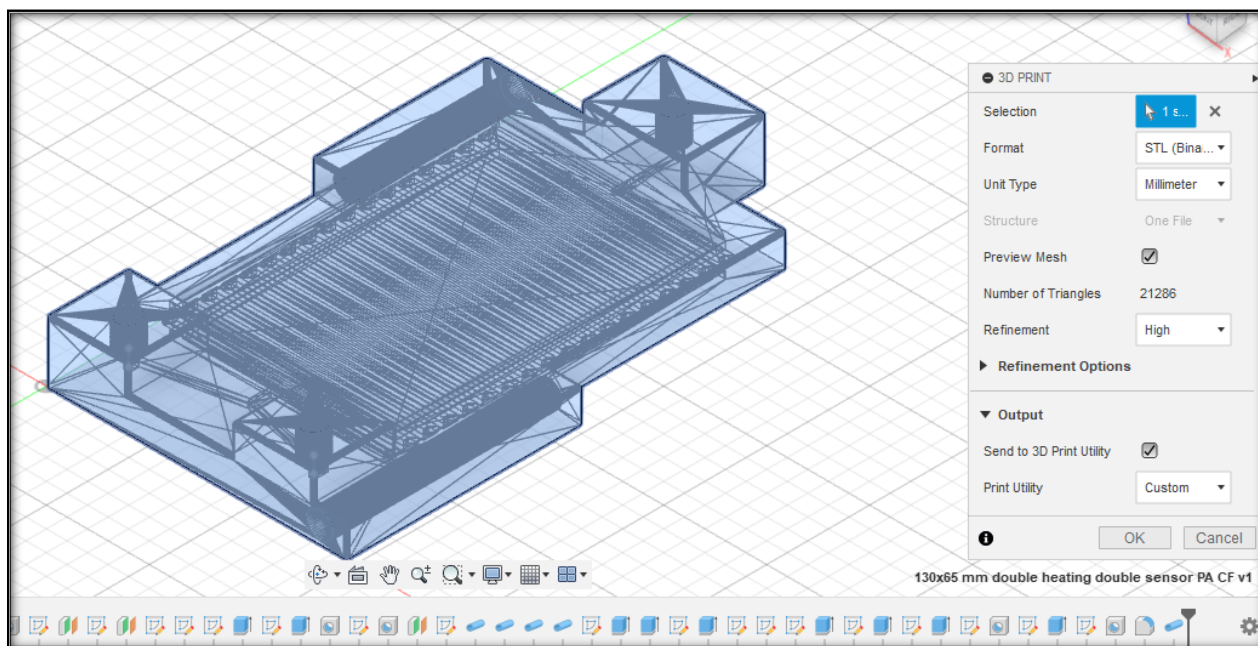
A polipropilén, valamint a karbonszál-erősített poliamid reaktorok tervezéséhez is az Autodesk Fusion 360® szoftver 2.0 verzióját használtuk. Ez egy felhőalapú, számítógépes modellezéshez (CAD), valamint tervezéshez alkalmazható program. Egyetemi hallgatók számára ingyenesen hozzáférhető, előnye más CAD szoftverekhez képest, hogy az új felhasználó akár néhány óra vagy nap tanulás után képes magabiztosan bonyolultabb formákat modellezni (25. ábra).



25. ábra: Az Autodesk Fusion 360® felhasználói felülete tervezés közben

A program nemcsak lehetővé teszi, de ajánlja is, hogy az új felhasználó saját munkacsoportot hozzon létre, így a felhőalapú adatbázis segítségével a munkatársakkal megoszthatók az egyes modellek, sőt, egyszerre többen is dolgozhatnak ugyanazon modell megtervezésén. Kutatómunkám szempontjából fontos, hogy a szoftver beépített 3D nyomtatás funkcióval rendelkezik, így a modell megalkotását követően ezt a funkciót kiválasztva a test egyenesen a beállított szeletelő alkalmazásba (esetemben az UltiMaker Cura® 5.3.0) kerül .stl formátumban, ahol majd a nyomtatási paramétereket lehet finomhangolni. Mielőtt továbblépnénk a szeletelő programba, a Fusion 360®-ban még meg tudjuk tekinteni belülről is

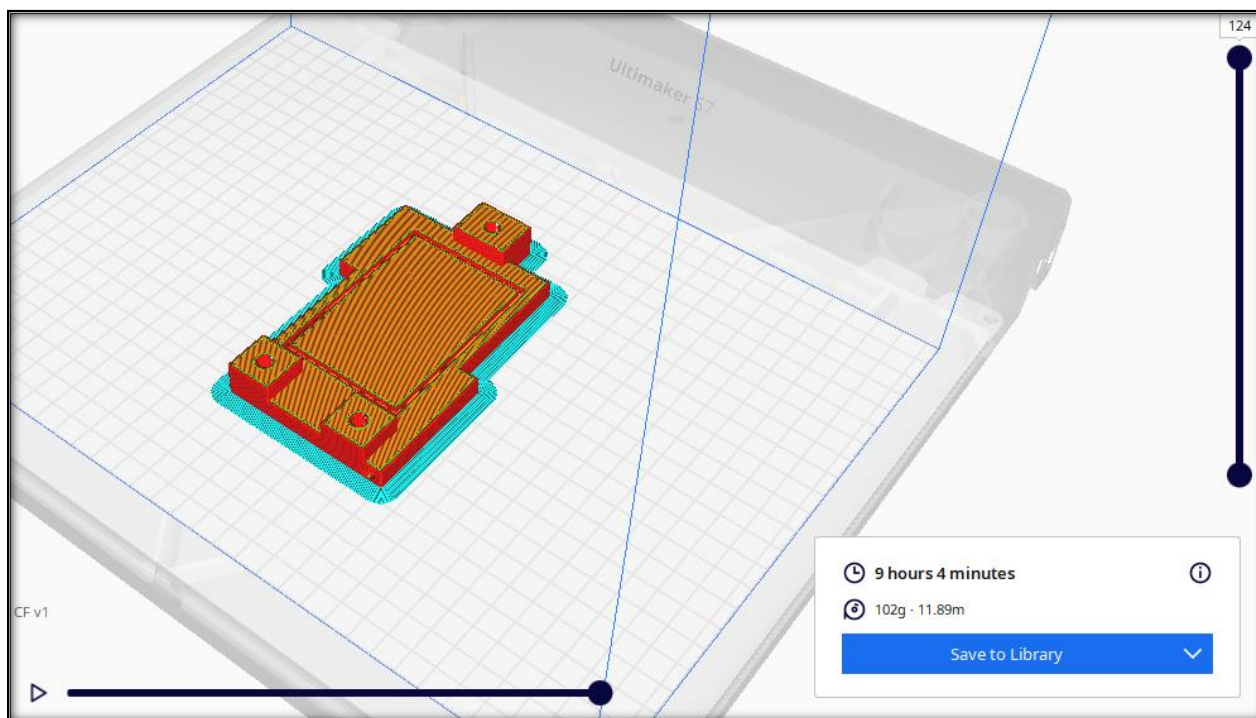
a tervezett modellünket, és ha szükséges, az esetleg felmerülő szemmel látható hibákat kijavíthatjuk (26. ábra).



26. ábra: Betekintés a tervezett modell belsejébe a „Preview Mesh” funkcióval

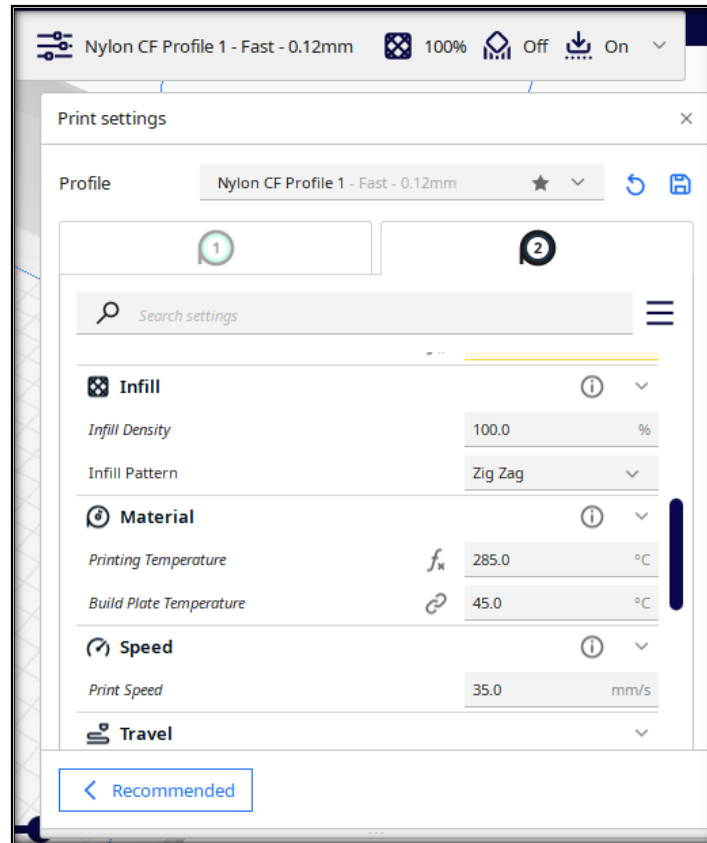
4.1.2. A 3D nyomtatott reaktorokhoz használt szeletelő szoftver leírása

A 3D nyomtatni kívánt számítógépes modellből a nyomtató számára értelmezhető, úgynevezett G-kódra van szükségünk, ami tulajdonképpen a .stl formátumú modell rétegekre szeletelt verziója, illetve különböző utasítások a 3D nyomtató számára. Ezt a szeletelő szoftverek segítségével kapjuk meg, kutatómunkám során az Ultimaker Cura® program 5.3.0-s verzióját használtam. Miután a Fusion 360® programból a megfelelő .stl fájlt megnyitjuk, a Cura®-ban található virtuális 3D nyomtató asztal közepén megjelenik a modellezett test. A szeletelés gombra kattintva a szoftver rétegekre bontja az objektumot, és a „Preview” funkcióval különböző színnel megjelöli a test 3D nyomtatás szempontjából elkülönülő részeit (27. ábra).



27. ábra: A számítógépes modell szeletelt változata a Cura[®] szoftverben

A Cura[®] a legtöbb, 3D nyomtatásban használt anyaghoz alapértelmezett nyomtatási beállításokkal rendelkezik, így megkönnyítve a paraméterek optimalizálását. Ha szükséges, a szeletelés előtt és után is megváltoztathatjuk az alapértelmezett nyomtatási beállításokat, mint például a nyomtatási hőmérséklet, rétegvastagság, nyomtatási sebesség, visszahúzás (retraction) mértéke, adhéziót segítő elemek (pl. brim) megléte, stb. (28. ábra).

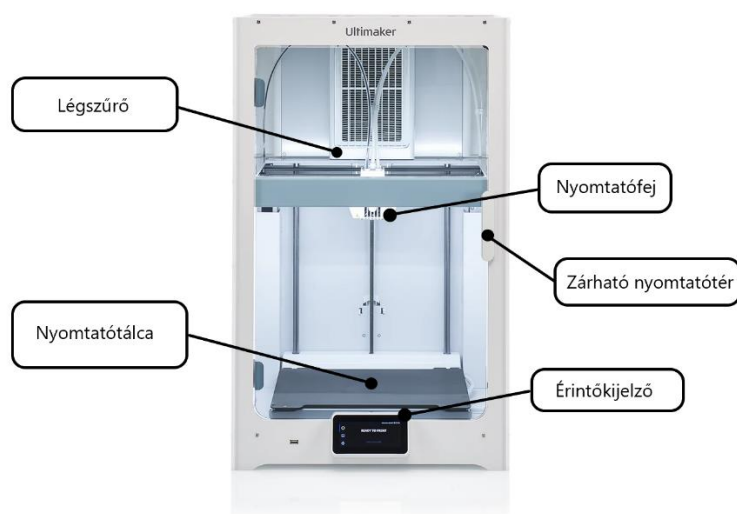


28. ábra: Nyomtatási paraméterek beállítása a Cura[®]-ban

Ezt követően az adott beállítások mellett a program kiszámolja a nyomtatáshoz szükséges időt és anyagmennyiséget, valamint az interface jobb oldalán található csúszka segítségével megtekinthetjük a rétegek szintjéről szintjére, hogy hogyan fog felépülni a valóságban a 3D-s modell. Amennyiben szükséges, ebben a szoftverben a G-kód számos részletén tudunk módosítani (pl. a nyomtatás adott magasságban álljon meg, vagy valamely paraméter változzon meg adott értékre, stb.). Ha beállítottuk a nyomtatási paramétereket, és meggyőződünk róla, hogy a szeletelt test megfelel az elvárásainknak, akkor elmenthetjük azt egy USB-adathordozóra. A Cura[®] az UltiMaker nyomtatóval rendelkező felhasználói számára biztosít egy UltiMaker Digital Factory[®] nevű felhőalapú alkalmazást is, amivel adathordozóra másolás nélkül, Wi-Fi-n keresztül elindítható a számítógépről a nyomtatás. Ezen kívül a Digital Factory[®]-ban ingyenesen akár több száz szeletelt modellt is tárolhatunk, valamint kamerán keresztül élőben követhetjük a nyomtatás folyamatát az interneten (ha az UltiMaker nyomtatónk rendelkezik kamerával).

4.1.3. A kísérleti munkához alkalmazott 3D nyomtató leírása

Kutatásom során a 3D tervezett reaktorokat az Ultimaker® S7-es 3D nyomtatójával nyomtattuk ki. A nyomtató egy 330 x 240 x 300 mm-es zárt nyomtatótérrel rendelkezik, mely a nehezen nyomtatható, vetemedő anyagoknál (főleg PP) volt előnyös. A nyomtató automata szintezőszenzorral van ellátva, mely segítette a nagy felületen a tárgyasztallal érintkező tárgyak pontos nyomtatását. A berendezés egy 2 fejű nyomtatófejjel rendelkezik, mely lehetőséget biztosít egyszerre akár 2 filament használatához is. A tárgyasztalt 140 °C-ig tudjuk felfűteni, melyet egy PEI-vel bevont rugalmas fémlemez fed, amelynek köszönhetően egyszerű eltávolítani az elkészült tárgyakat a felületről. A nyomtatót a beépített Wi-Fi kapcsolatnak köszönhetően a felhőből tudjuk irányítani, de lehetőségünk van manuálisan, a nyomtató alján található érintőpanelen keresztül is vezérelni a készüléket. A felhőszolgáltatásnak köszönhetően az Ultimaker® Digital Factory-ből akár távolról is figyelni lehet a nyomtatás állását, mivel a készülék rendelkezik egy beépített kamerával (29. ábra).



29. ábra: Az Ultimaker S7 3D nyomtató felépítése

Kísérleteink során többek között a Verbatim® polipropilénből (PP) készült filamentjével dolgoztunk, melyet a gyárilag a nyomtatóba szerelt 0,4 mm átmérőjű „AA” fűvókán keresztül nyomtattunk 230 °C-os hőmérsékleten. A különböző kompozitok (Polymaker® PA6-CF, Polymaker® PA6-GF) nyomtatásához szükség volt egy kopásnak ellenálló, Ultimaker® „CC”

fúvókára. Ez a fej egy 0,6 mm átmérőjű rubinbéléssel van ellátva, mely ellenállóbb a durva anyagokkal (pl. kompozitokkal) szemben.

4.1.4. Az Asia[®] rendszerek leírása

A nifedipin áramlásos kémiai szintézisét a Syrris által gyártott Asia[®] rendszerekben végeztem el. A reagenseket (2-nitrobenzaldehyd, metilacetoacetát, ammónia) tartalmazó oldatokat az Asia[®] fecskendőpumpákkal juttattam a csőreaktorba (30. ábra).



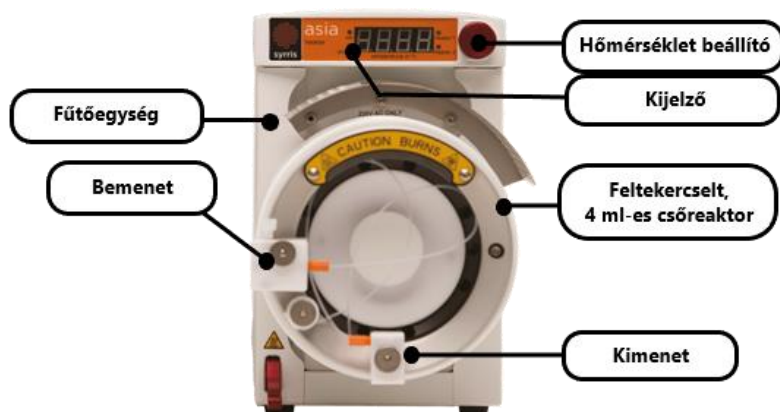
30. ábra: Az Asia fecskendőpumpa

A berendezés 2 db pumpából áll, melyek egymás mellett helyezkednek el a reaktoron és segítségükkel széles határok között (1 $\mu\text{l}/\text{perc}$ – 10 ml/perc) lehet változtatni az áramlási sebességet. Az eszköz konstrukciójából látszik, hogy egyszerre két oldat betáplálását tudja elvégezni. A rendszer maximálisan 20 bar (300 psi) nyomásig üzemeltethető és vegyszerállósága is kiváló. Az eszköz emellett kiegészíthető további elemekkel, melyek megvásárlásával a fecskendőpumpákat számítógép-vezérelve is kezelhetjük, valamint lehetővé teszik az online adatgyűjtést. A készülék manuális irányítása is egyszerű, a bal felül található tekerőgombbal vezérelhető az egység, mellyel az eszköz felső részén található LCD kijelzőn tudjuk irányítani az áramlási sebességet. Emellett reakció közben a kijelzőn nyomon követhető a rendszer nyomása is.

Kutatómunkám során a készüléket 66,7 $\mu\text{l}/\text{perc}$ -es áramlási sebességgel használtam. A csöveket mind az Asia[®] csőreaktorhoz, mind az általunk készített 3D reaktorhoz az Asia[®] saját gyártású UNF-1/4" 28-as menettel ellátott fittingjeivel csatlakoztattam a reaktorokhoz.

A nifedipin szintézise magas hőmérsékleten játszódik le, ezért szükségem volt egy olyan áramlásos kémiai reaktorra, mely képes elérni a 120 °C-os hőmérsékletet, ehhez az Asia[®] csőreaktorát használtam. A reaktor térfogata 4 ml és a maximálisan elérhető hőmérséklet 125 °C.

A csőreaktor egy fűtőmodul köré van feltekercselve. A fűtőmodul nagyjából 8 °C/perc fűtési sebességgel állítja be a kívánt hőmérsékletet a reakciótérben, melyet a reakció végeztével egy ventilátor segítségével hűt le. A készüléket a bal felső sarkában található tekerhető gombbal lehet irányítani, a beállított és az aktuális hőmérsékletet pedig a beépített 3x8 szegmenses kijelzőn követhetjük. A csőreaktor emellett rendelkezik egy saját, három bemenetű mixerrel is (31. ábra).



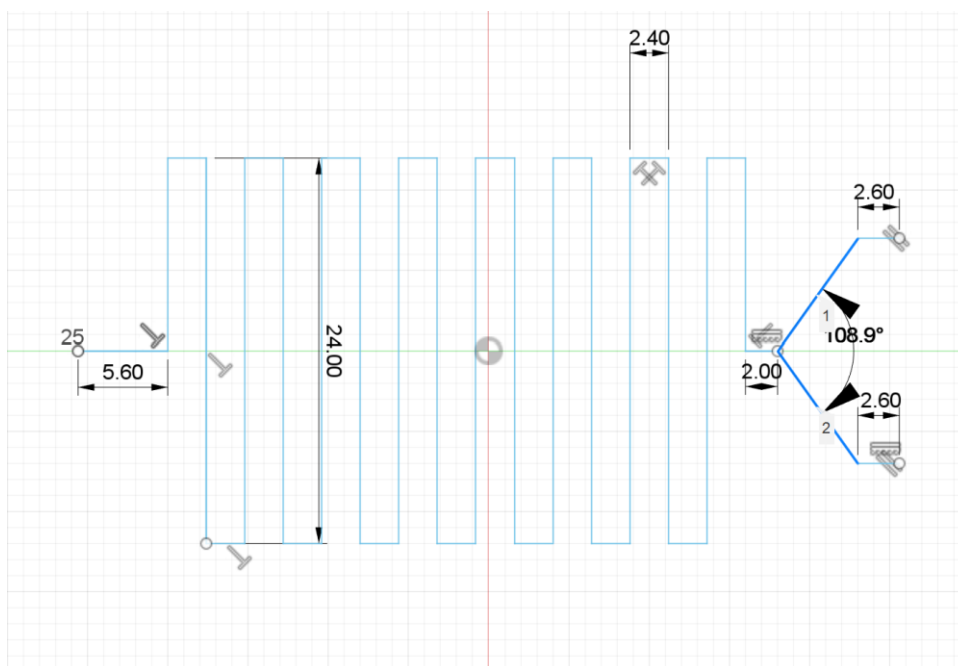
31. ábra: Az Asia csőreaktor felépítése

4.2. A 3D nyomtatott reaktorok tervezési paraméterei

Mindkét reaktortípust (70x30 mm, 130x81 mm) az Autodesk Fusion 360[®] nevű szoftver 2.0-s verziójában terveztük meg. A kisebb (70x30 mm) reaktor esetében a test dimenzióit, a fittingek csatlakoztatásához szükséges meneteket és a test belsejében lévő csőrendszert terveztük meg (9. táblázat, 32. ábra).

9. táblázat: A kisebb reaktorok tervezési paraméterei

Test hossza [mm]	70
Test szélessége [mm]	30
Test magassága a bemeneteknél/kimenetnél [mm]	11
Test magassága a reaktortérnél [mm]	4
Bemeneti/kimeneti felületek hossza [mm]	20
Modellezett menet típusa	UNF-1/4" 28
Menet mélysége [mm]	7
Csövek keresztmetszete	Négyzet
Csövek szélessége [mm]	1,2



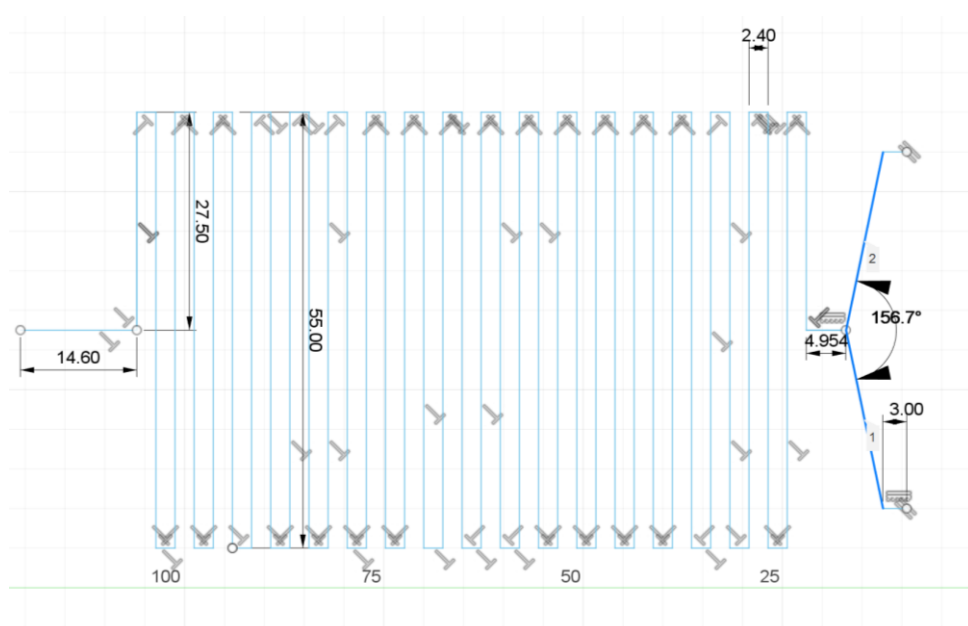
32. ábra: A 70x30 cm-es reaktor belső felépítése

A nagyobb (165x81 mm) reaktor esetén a menetekben és a csőrendszeren kívül az Arduino-vezérelt fűtéshez használt szilikonlapok fedelének, valamint a hőmérsékletszenzoroknak a helyét is megterveztük (10. táblázat, 33. ábra).

10. táblázat: A nagyobb reaktorok tervezési paramétereit

Test hossza [mm]	165
Test szélessége [mm]	81
Test magassága a bemenetekenél/kimenetnél [mm]	15
Test magassága a reaktortérnél [mm]	8
Bemeneti/kimeneti felületek mérete [mm]	20x20
Modellezett menet típusa	UNF-1/4" 28 (PA-CF reaktor esetén x és y irányban 112%-os nagyított verziója)
Menet mélysége [mm]	7
Csövek keresztmetszete	Négyzet
Csövek szélessége [mm]	1,2
Szilikon fűtőlapok fedelének hagyott hely mérete [mm]	77x52

Szilikon fűtőlapok fedele vájatának szélessége [mm]	1,2 (PP esetén) vagy 0,6 (PA-CF esetén)
Szilikon fűtőlapok fedele vájatának mélysége [mm]	1,8
Hőmérsékletszenzorok helyének átmérője [mm]	6,4 (PP esetén) vagy 7 (PA-CF esetén)
Hőmérsékletszenzorok helyének mélysége [mm]	55,5 (a bemeneteknél), 40,5 (a kimenetnél)



33. ábra: A 130x81 mm-es reaktor belső felépítése

4.3. 3D nyomtatási paraméterek

A nyomtatási paramétereket az UltiMaker Cura® szoftver 5.3.0-s verziójában állítottuk be. A finomabb paramétereket (pl. kitöltés-flow, kitöltés átlapolása a fallal) a nyomtatási beállítások „Expert” módjában tudtuk megváltoztatni.

4.3.1. Polipropilén reaktorok

A kisebb (70x30 mm), valamint a nagyobb (130x81 mm) reaktorok esetében is ugyanazokkal a nyomtatási paraméterekkel dolgoztunk (11. táblázat).

11. táblázat: A PP reaktorok nyomtatásához használt paraméterek

Nyomtatási sebesség	25 mm/s
Fúvóka hőmérséklet	230 °C
Asztal hőmérséklet	95 °C
Rétegvastagság	0,12 mm
Falvastagság	1,6 mm
Kitöltés	100%
Flow	105%
Kitöltés-flow	130%
Visszahúzás mértéke	6,5 mm
Visszahúzás sebessége	45 mm/s
Adhézió az asztalon	Magigoo® PP adhezív stift és 25 mm-es brim
Felső/alsó borítórétegek	Nincs, kitöltéssel helyettesítve
Kitöltés átlapolása a fallal	0,2 mm

Az egyéb nyomtatási beállítások megfelelnek a Cura® program PP esetén alapértelmezett paramétereinek.

4.3.2. Karbonszál-erősített reaktorok

A kisebb (70x30 mm) és nagyobb (130x81 mm) karbonszál-erősített PA reaktorok nyomtatási paramétereinek között csak az adhézióban volt különbség, mivel a nagyobb reaktor számára szükségesnek véltük brim nyomtatását is a test köré, hogy az asztról történő vetemedést minimalizáljuk (12. táblázat).

12. táblázat: A PA-CF reaktorok nyomtatási paramétere

Nyomtatási sebesség	35 mm/s
Fúvóka hőmérséklet	285 °C
Asztal hőmérséklet	45 °C
Rétegvastagság	0,12 mm
Falvastagság	1,2 mm
Kitöltés	100%
Flow	105%
Kitöltés-flow	105%
Visszahúzás mértéke	5,0 mm
Visszahúzás sebessége	45 mm/s
Adhézió az asztalon	Magigoo® PA adhezív stift (és 2,5 mm-es brim a nagyobb reaktor esetében)
Felső/alsó borítórétegek	Nincs, kitöltéssel helyettesítve
Kitöltés átlapolása a fallal	0,2 mm

Az egyéb nyomtatási beállítások megfelelnek a Cura® program PA6-CF esetén alapértelmezett paramétereinek.

4.4. Az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszer felépítése

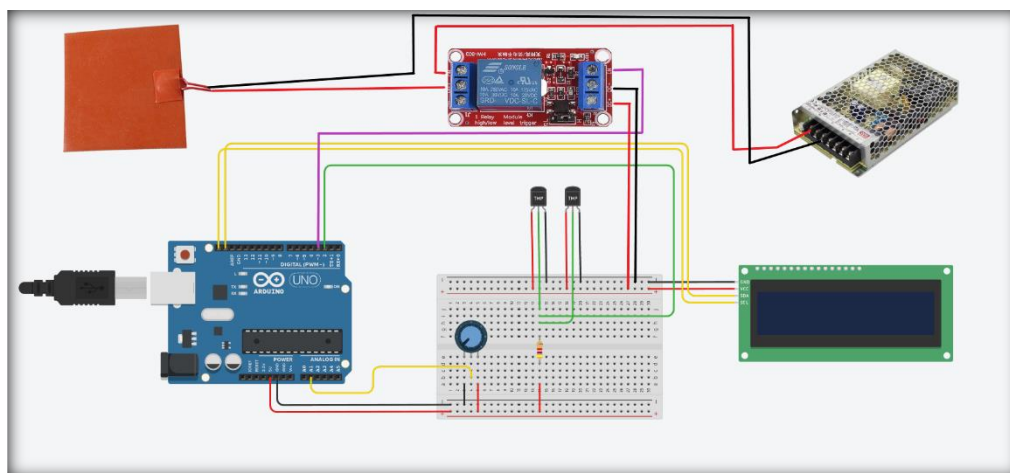
A fűtőrendszert egy Arduino UNO mikrovezérlő segítségével valósítottam meg. Az Arduino egy nyíltforráskódú, szabad szoftveres elektronikai fejlesztőplatform, melynek segítségével az elektronikai rendszerek könnyen kezelhetők, hozzáférhetőek. A fejlesztő platform két része az IDE és az „Arduino Board” (Arduino Panel). Előbbi segítségével megírhatjuk az általunk alkalmazni kívánt programot C/C++ programozási nyelven, melyet később az „Arduino Board” -ra feltöltve elektronikus eszközöket vezérelhetünk. Az Arduino UNO egy kereskedelmi forgalomból könnyen beszerezhető, olcsó készülék, mely a nyílt forráskódnak köszönhetően bárki számára elérhetővé teszi az elektronikus eszközök használatát, irányítását.

Az Arduino panelhez egy LCD kijelzőt csatlakoztattam I2C kommunikáció segítségével, melyet egy letölthető könyvtár parancsaival irányítottam [30]. A kijelzőn megjelenítettem az

aktuális hőmérsékletet, melyet két DS18B20 típusú hőmérsékletszenzor átlagából kaptam. A szenzorok működési tartománya $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig terjed, miközben $\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os pontosságot biztosítanak. A szenzorokkal BUS kommunikációval kommunikáltam egy szintén letölthető könyvtár segítségével [31]. A kijelzőn emellett kijeleztem a potenciométer állásából származó hőmérsékletet, melyet úgy kaptam meg, hogy a maximális 1024-es értéket elosztottam az általunk maximális értéként alkalmazni kívánt $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ arányával és így a potenciométer elcsavarásával lehetett állítani a hőmérsékletet $0\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$ között.

Az Arduino egyik kimenetéhez csatlakoztattam egy relé modult, amely egy szoftveresen vezérelhető kapcsoló. A modult az Arduino úgy tudja szabályozni, hogy a kimenetelén kimenő 5V-os feszültséget vagy felkapcsolja („HIGH”) vagy lekapcsolja („LOW”), ezáltal működésbe hozva a relében lévő elektromágnest, amely egy fémlapot mozgat, aminek a mozgatása következtében az áramkör vagy megszakad vagy létrejön.

A reléhez két darab 3,75 W teljesítményű 12 V-os szilikon fűtőlapot csatlakoztattam. A fűtőtestekhez szükséges 12 V-ot pedig egy külső áramforrásból biztosítottam a rendszer működéséhez (34. ábra).



34. ábra: Az Arduino által vezérelt fűtőrendszer

4.5. Általános előírat a nifedipin (4) előállítására

A nifedipin (4) szintézisét minden kísérletben ugyanazokkal az anyagmennyiségekkel végeztük, azonos hőmérsékleten. A reakciókhoz 2,5 mmol (0,378 g) 2-nitrobenzaldehydet (5), 5,5 mmol metil-acetoacetátot (6) (0,6 ml) és 2,75 mmol (0,4 ml) 7 M koncentrációjú ammóniás metanol oldatot mértem össze 5 ml metanol oldószerben. A reakciókat $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, 60 percen

keresztül végeztem. A reakcióelegyből 10 µl mintát vettem, melyet acetonitrillel 1 ml-re hígítottam, majd a termék összetételt minden esetben LC-MS méréssel igazoltam.

4.5.1. Szakaszos előállítás

A nifedipin (4) szakaszos előállítást egy 100 ml térfogatú bombacsőben hajtottam végre a leírt anyagmennyiségekkel. A 120 °C fok eléréséhez az eszközt egy szilikon olajfürdőbe helyeztük egy fűthető mágneses keverőre és az elegyet 60 percen keresztül kevertettük.

4.5.2. Asia® áramlásos kémiai reaktorban történő előállítás

A nifedipin (4) szintézisét a leírt anyagmennyiségekkel egy Asia® áramlásos kémiai készülékben végeztem egy 7 bar beállítású BPR segítségével. A 4 ml térfogatú fűthető Asia® csőreaktort 120 °C-ra állítottam be és a reakció megkezdése előtt 5 percen keresztül 1 ml/perc-es áramlási sebességgel mostam át metanollal.

A reagenseket egy pumpával tápláltam be 75 percen keresztül, 66,7 µl/perc-es áramlási sebességgel, ezt követően 5 percen keresztül tiszta metanolt tápláltam a rendszerbe változatlan áramlási sebességgel. Ezután a terméket 5 percig gyűjtöttem változatlan áramlási sebesség mellett mintavétel céljából. A rendszert a reakció után 1 ml/perc-es áramlási sebességgel mostam át 5 percen keresztül tiszta metanol oldószerrel.

4.5.3. 3D nyomtatott áramlásos kémiai PP reaktorban történő előállítás

A nifedipin (4) szintézisét a leírt anyagmennyiségekkel egy 130x81 mm méretű, 3,64 ml belső térfogatú 3D nyomtatott áramlásos kémiai reaktorban végeztem egy 7 bar beállítású BPR segítségével. A PP reaktort egy 80 °C-os vízfürdőbe helyeztem, és a reakció megkezdése előtt 5 percen keresztül 1 ml/perc áramlási sebességgel mostam át metanollal. A reagenseket 75 percen keresztül tápláltam a 3D nyomtatott reaktorba 60,7 µl/perc-es áramlási sebességgel. Ezután a terméket 5 percig gyűjtöttem változatlan áramlási sebesség mellett mintavétel céljából. A rendszert a reakció után 1 ml/perc-es áramlási sebességgel mostam át 5 percen keresztül tiszta metanol oldószerrel.

4.6 Alkalmazott analitikai berendezések

Az LC-MS vizsgálatokat egy Agilent 1200 folyadékkromatográfiás készüléken végeztük, melyhez egy 6130 kvadrupól tömegspektrométert csatoltak ESI ionforrással. A vizsgálatokat 40 °C-on végeztük Gemini C18 típusú oszlopon (150 mm x 4,6 mm, 3 µm; Phenomenex), ahol a mozgófázis áramlási sebessége 0,50 ml/perc volt. A használt eluenskeverék két összetevője: A: 0,1% ammónium-formiát tartalmú víz, B: 0,1% ammónium-formiát és 8% víztartalmú

acetonitril. A mérések a következő program szerint történtek: 0-3 perc 5% B, 3-13 perc gradiens elúció, 13-20 perc 100% B. Az injektált térfogat 2 μ l. A kromatográfiás profil 222, illetve 254 nm-en lett rögzítve. A MSD működési paraméterei a következők: pozitív ionizációs mód, szkennelési spektrum m/z = 120-1200-ig, szárítógáz hőmérséklete 300 °C, nitrogénáramlási sebesség 10 l/min, porlasztónyomás 60 psi, kapilláris feszültség 2500 V.

5. Összefoglalás

Kutatásom során célul tűztük ki 3D nyomtatott reaktorok fejlesztését egyszerűbb gyógyszerhatóanyagok szintézisére. Emellett célom volt egy Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszer létrehozása és tesztelése a 3D nyomtatott reaktorokon.

Kétféle reaktort terveztünk meg a Fusion[®] 360 tervező program segítségével. A kisebb reaktor 70x30 mm alapterületű volt, melyen később a különböző műanyagokból kinyomtatott reaktorok tulajdonságait (szivárgás, nyomástűrés) teszteltük. A nagyobb, 130x81 mm alapterületű reaktoron helyet kaptak az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszerhez szükséges szenzor bemenetek és a szilikon lapok rögzítéséhez szükséges elemek.

A reaktorokat két anyagból, polipropilénből (PP) és karbonszálerősített poliamid 6-ból (PA6-CF) nyomtattuk ki egy Ultimaker S7-es nyomtatóval. A nyomtatásnál a figyelmünket a reaktorok szivárgásmentességére fordítottuk, amely szobahőmérsékleten mind a két anyag esetében megvalósult még 10 bar nyomáson is.

Az Arduino UNO által vezérelt fűtőrendszert mind a két anyagból kinyomtatott reaktorokon teszteltük és megállapítottuk, hogy elengedhetetlen a nagyobb teljesítményű (>7,5 W) fűtőlapok használata. A reaktorokat emellett fűthető mágneses keverőlapon is teszteltük, ahol konklúzióként levontuk, hogy a PP reaktorok maximális alkalmazási hőmérséklete 80 °C. A PA6-CF-ből készült reaktormodulokat nem találtuk alkalmasnak magasabb hőmérsékleten (>100 °C) és nagy nyomáson végbemenő reakciókhoz metanol oldószerrel, ugyanakkor a nyomtatott reaktorok teljes mértékben alkalmasak lehetnek más oldószerek alkalmazásával, valamint enyhébb körülményeket igénylő reakciókhoz.

A reaktorok strapabírását egy magas hőmérsékleten és nagy nyomáson lejátszódó reakcióval, a nifedipin szintézisével terveztük demonstrálni, amelyet végül 80 °C-on tudtunk végrehajtani, a terméket 36%-os konverzióval kaptuk.

Jövőbeni terveink között szerepel a reaktorok tesztelése más oldószerek alkalmazásával (pl: etanol, IPA, stb.), valamint egyéb polimerek és kompozitok tesztelése is a reaktorok anyagaként. Továbbá a fűtőrendszer vezérlését is szeretnénk az eddig alkalmazott relés változatról egy PID (Proportional Integral Derivate) által szabályozott rendszerre cserélni egy MOSFET alkalmazásával.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 11796-11893.
- [2] Bana, P., Mikrohullámú és áramlásos kémiai szintézismódszerek alkalmazhatóságának vizsgálata. *Doktori értekezés*, BME-VBK, **2021**.
- [3] Örkényi, R., Áramlásos kémiai módszerek alkalmazása a gyógyszerhatóanyagok és hatóanyag jelöltek szintézisében. *Doktori értekezés*, BME-VBK, **2019**.
- [4] Vörös, A., Szerves kémiai reakciók megvalósíthatóságának vizsgálata folyamatos reaktorokban. *Doktori értekezés*, BME-VBK, **2014**.
- [5] Deák, P.; Vörös, A.; Mizsey, P., Folyamatos áramlású reaktorok és folyamatos gyártások a gyógyszeriparban I.-III., *Magyar Kémikusok Lapja*, **2022. szeptember-november**
- [6] Greiner, I., Áramlásos kémia, Richter Gedeon Nyrt, *Msc előadás anyag*, BME-VBK, **2020**.
- [7] Prabhakar, M. M.; Saravanan, A. K.; Lenin, A. H.; Jerin leno, I.; Mayandi, K.; Ramalingam, P. S., *Mater. Today: Proc.*, **2021**, *45*, 6108-6114.
- [8] Dizon, J. R. C.; Gache, C. C. L.; Cascolan, H. M. S.; Cancino, L. T.; Advincula, R. C., *Technologies*, **2021**, *9*, 61.
- [9] Hou, W.; Bubliauskas, A.; Kitson, P. J.; Francoia, J.-P.; Powell-Davies, H.; Gutierrez, J. M. P.; Frei, P.; Manzano, J. S.; Cronin, L., *ACS Cent. Sci.*, **2021**, *7*, 212-218.
- [10] Alimi, A. O.; Potgieter, K.; Khumalo, A. A.; Zwane, K.; Mashishi, L. S. M.; Gaborone, O. G.; Meijboom, R., *J. Flow Chem.*, **2022**, *12*, 265-274.
- [11] Khan, K. M.; Patel, J. B.; Schaefer, T. J., *Europe PMC*, **2019**.
- [12] Henry, P. D., *Am. J. Cardiol.*, **1980**, *46*, 1047-1058.
- [13] Flenady, V.; Wojcieszek, A. M.; Papatsonis, D. N. M.; Stock, O. M.; Murray, L.; Jardine, L. A.; Carbonne, B., *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2014**, *6*, 1-136.
- [14] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [15] <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>
- [16] <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
- [17] <https://www.drugs.com/monograph/nifedipine.html>
- [18] Hantzsch, A., *Liebigs Ann.*, **1882**, *215*, 1-82.
- [19] Blajovan, R.; Modra, D., *New Frontiers in Chemistry*, **2013**, *22*, 47-56.
- [20] El-Moselhy, T. F.; Sidhom, P. A.; Esmat, E. A.; El-Mahdy, N. A., *Chem. Pharm. Bull.*,

- 2017**, 65, 893-903.
- [21] Sohal, H. S.; Goyal, A.; Sharma, R.; Khare, R., *Eur. J. Chem.*, **2014**, 5, 171-175
- [22] Wu, X. Y., *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 454-459.
- [23] Khadilkar, B. M.; Gaikar, V. G.; Chitnavis, A. A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8083-8086.
- [24] Sivamurugan, V.; Suresh K., R.; Palanichamy, M.; Murugesan, V., *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, 42, 969-974.
- [25] Affeldt, R. F.; Benvenuti, E. V.; Russowsky, D., *New J. Chem.*, **2012**, 36, 1502-1511.
- [26] Guidi, M.; Moon, S.; Anghileri, L.; Cambié, D.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K., *React. Chem. Eng.*, **2021**, 6, 220-224.
- [27] Khadilkar, B. M.; Madyar, V. R., *Org. Proc. Res. Dev.*, **2001**, 5, 452-455.
- [28] Khrustalev, D.; Yedrissov, A.; Khrustaleva, A.; Mustafin, M.; Bekisheva, K., *Mater. Today: Proc.*, **2023**, 81, 1204-1208.
- [29] Baraldi, P. T.; Noël, T.; Wang, Q.; Hessel, V., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2090-2092.
- [30] <https://reference.arduino.cc/reference/en/libraries/liquidcrystal-i2c/>
- [31] <https://www.arduino.cc/reference/en/libraries/dallastemperature/>
- [32] Booji, M.; Hendrix, J. A. J.; Frentzen, Y. H.; Beckers, N. M. H. EP 0759456 A1