

Válasz Dr. Abonyi János egyetemi tanár, az MTA doktora

„Oldószer, reagens vagy kicsapószer: a szuperkritikus szén-dioxid változatos felhasználási lehetőségei”
című akadémiai doktori értekezésemről készített

opponensi véleményére

Köszönöm Abonyi János professzor elismerő szavait és az értekezés nyilvános vitára tűzésének támogatását. A bírálóban feltett kritikai észrevételekre és kérdésekre (dőlttel jelölve) az alábbi válaszokat adom.

Az eredmények átfogó értékelését jobban segítette volna, ha az összefoglalás a dolgozat felépítését követi. A dolgozat fejezetei és a tézisek tartalma és sorrendje sajnos nincsenek összhangban, teljesen más felépítést követnek. Ez a szokatlan megoldást nem látom indokoltnak. Úgy érzem, hogy nagyban segítette volna az értekezés eredményeinek ismertetését, ha az egyes alfejezetek zárásaként az eredmények tézisszerű összefoglalása is megtörténik a kapcsolódó tézispontok és publikációk pontos megnevezésével.

A kritikai észrevételt elfogadom, talán célszerűbb lett volna egyetlen elhatározott sorrendhez és felépítéshez a dolgozat egészében és a téziszűzetben is tartanom magam. A dolgozat írásakor az volt a célom, hogy a vizsgált rendszereket a szén-dioxid szerepe alapján csoportosítsam, és a vegyipari művelettanhoz kötődő alapvető gondolkodásmódomnak megfelelően értékeljem. Az is munkált bennem, hogy a bevezetés és az összefoglalás a dolgozat egészének áttekintése nélkül is önállóan jól olvasható és logikailag egységes legyen. Továbbá a téziszűzetet a tézispontok egységességének rendelttem alá. Ezt a három szempontot nem tudtam egyetlen egységes sorrenddel elérni. Például a 4. tézispont, amely általánosított megállapítást fogalmaz meg 4a alpontja a 4.2.1, a 4b alpontja a 7.1.2, a 4c alpontja a 7.2 alfejezetekben ismertetett eredményekre épül. Ugyanezt a legtöbb többi tézispontról is elmondhatom. Megfontoltam, hogy hogyan lehetne az egyes fejezetek (4.-7.) végén külön összefoglalásban az oda illeszkedő tézispontokat ismertetni, de a fő tézispont nélkül, csak az alpontokat nem tartottam könnyen érthetőnek. Az egyes fő tézispontok pedig több különböző fejezetben ismertetett eredmények összefoglaló, általánosított megállapításai, ezeket nem szerettem volna többször ismételni az értekezésben. Elfogadom azonban, hogy legalább a három különféle tárgyalási sorrend helyett kettő jobb lett volna.

*Milyen esetekben javasolja az kidolgozott folyamatos enzimkatalizált kinetikus rezolválás alkalmazását?
Milyen problémákat kell megoldani az állandó termékminőség biztosításának érdekében?*

A kidolgozott folyamatos enzimkatalizált kinetikus rezolválási eljárás, a bemutatott mintapéldától függetlenül véleményem szerint akkor különösen előnyös, ha

- immobilizált enzimkészítmény rendelkezésre áll és az enzim nem igényel a működéséhez kofaktorokat,
- minden reagens és termék is oldódik szuperkritikus szén-dioxidban,
- valamint a szén-dioxid nyomás- és hőmérsékletfüggő oldóképességének felhasználásával a reakció után közvetlenül legalább részlegesen el lehet választani a célterméket a visszamaradt reagensektől és esetleges melléktermékektől.

Az állandó termékminőség biztosításának érdekében először is megfelelő szabályozással állandósult üzemállapotban kell tartani a teljes rendszert, valamint monitorozni kell az enzim aktivitásvesztését. Kritikus lépés a reagensek hatékony keverése és a megfelelő áramlási viszonyok biztosítása a reaktorban. Ezek a feladatok azonban nem térnek el más, folyamatos katalitikus töltött ágyas reaktor rendszer / technológia esetén megoldandó feladatoktól. Nagyobb kapacitás esetén a szén-dioxid újrafelhasználása fontos feladat, amivel nem foglalkoztunk az eddigi kutatási munka során. Itt egyrészt energiahatékonyság, másrészt oldószer tisztaság szempontjából vizsgálva optimalizálni kell a reakciót követő elválasztási lépéseket.

Milyen megoldandó K+F feladatok merülhetnek fel a kidolgozott eljárások méretnövelésével kapcsolatban? Van-e ezen a területen esetleg már olyan tapasztalat amely az eljárások gyártásban való alkalmazhatóságára vonatkozik (pl. méretnövelési és ismételhetőség problémák)?

Általánosságban nehéz válaszolni erre kérdésre, hiszen a különböző rendszerek méretnövelésének eltérő nehézségei lehetnek. Magam nem vettem részt valós méretnövelési munkában a dolgozatban bemutatott területeken.

A gyógyszeriparban folyamatos, intenzív fejlesztési irány a folyamatos szintézisek fejlesztése. Évi 100 kg termék előállításához (300 üzemeltetési nappal és napi 24 órás üzemeltetéssel számolva) 0,23 g/min termék tömegáram szükséges. A dolgozatomban bemutatott *transz*-ciklohexán-1,2-diol enantioszelektív konszekutív enzimkatalizált acilezése esetén ez a produktivitás 0,66 g enzimkészítményt tartalmazó töltött reaktoroszloppal elérhető. Ez csupán 3,3-szoros méretnövelés a bemutatott kísérleti berendezéshez képest, ami különösebb nehézség nélkül laboratóriumi eszközparkkal megvalósítható lenne.

A félfolyamatos kicsapásos kristályosítások esetén hasonló kapacitású, kvázi folyamatos kialakítás a számításaink szerint az alkalmazott készülékméretekkkel és berendezéselemekkel három párhuzamosan kötött kristályosítóval megoldható. Valószínűleg hosszabb távon gazdaságosabb gyártás valósítható meg akkor, ha egy-egy nagynyomású berendezést több különböző feladatra alkalmaznak, egyenként rövidebb ideig. Ekkor szükséges a berendezés méretnövelése. A kicsapásos

kristályosítás méretnövelését megoldották már (pl. CrystechPharma) természetesen ezen fejlesztések részletei nem elérhetőek a szakirodalomban. A méretnövelési tanulmányok a kicsapásos kristályosítások esetén jellemzően 10-szeres méretnövelési lépést tartalmaznak, és megfelelő geometriai kialakítás esetén a hozam és a szemcseméret eloszlás megfelelően azonos marad a laboratóriumi berendezésben elért értékekkel.¹ A szuperkritikus kicsapásos kristályosítás méretnövelését bemutató tudományos publikációkban a produktivitás jellemzően 0,02-0,2 kg/h szilárd, mikronizált termék tartományba esik.

Az areogélek szárítására vonatkozó eredmények a Drying of resorcinol–formaldehyde gels with CO₂ publikáció hivatkozása alapján is jelentős érdeklődésre tartanak számot. Ahogy a dolgozat is rögzíti, mára a különféle aerogélek szuperkritikus szárítása egyre inkább elterjed eljárás. Milyen próbálkozások történtek az irodalomban és az Ön kutatásai során ezen eljárások optimális üzemeltetési paramétereinek meghatározására, a termékminőség biztosítására és javítására?

A szuperkritikus szárítás hatásának feltérképezésével a mai napig is intenzíven foglalkoznak. A Web of Science adatbázisban végzett friss, szigorú, kulcsszavas keresés (aerogel a témában és a címben „supercritical drying”) az elmúlt 5 évből 21 találatot adott. Ha nem korlátoztam a címre a keresést 256 találatot kaptam. Alapvetően, ha a szárítás biztosítja, hogy ne keletkezzen a pórusok belsejében két fázis sem a szárítás alatt sem a nyomáscsökkentéskor (ezt szárítás során elérendő kritikus visszamaradó oldószerkoncentrációval jellemzik, a koncepció megegyezik azzal, amit a dolgozatomban bemutatok) valamint az áramlási viszonyok nem olyan szélsőségesek, hogy a gél töredezéséhez vezessenek, akkor kisebb, pl. gömb alakú gélek esetén a működési paraméterek a gél szerkezetét minimálisan befolyásolják csak. Az áramlási viszonyok, a pórusszerkezet, a nyomás, hőmérséklet stb. elsősorban az anyagátbocsátás sebességét (és a szárítás egyenletességét) befolyásolják, ezért a szén-dioxid felhasználás vagy szárítási idő szerinti optimalizálás a jellemző cél. A szárítás kinetikájának matematikai leírását is számos publikációban megtalálhatjuk. A kidolgozott számítási módszereket is felhasználva fejlesztett ki Smirnova professzor csoportja egy olyan félfolyamatos, ellenáramú szárító berendezést, amelyben az oszlop tetején betáplált szuszpenzió

¹ Reverchon, E., De Marco, I., Caputo, G., Della Porta, G., Pilot scale micronization of amoxicillin by supercritical antisolvent precipitation, The Journal of Supercritical Fluids, 26(1), 1-7, 2003. DOI: 10.1016/S0896-8446(02)00186-9

Foster, N.R., Kurniawansyah, F., Tandya, A., Delgado, C., Mammucari, R., Particle processing by dense gas antisolvent precipitation: ARISE scale-up, Chemical Engineering Journal, 308, 535-543, 2017. DOI: 10.1016/j.cej.2016.09.019

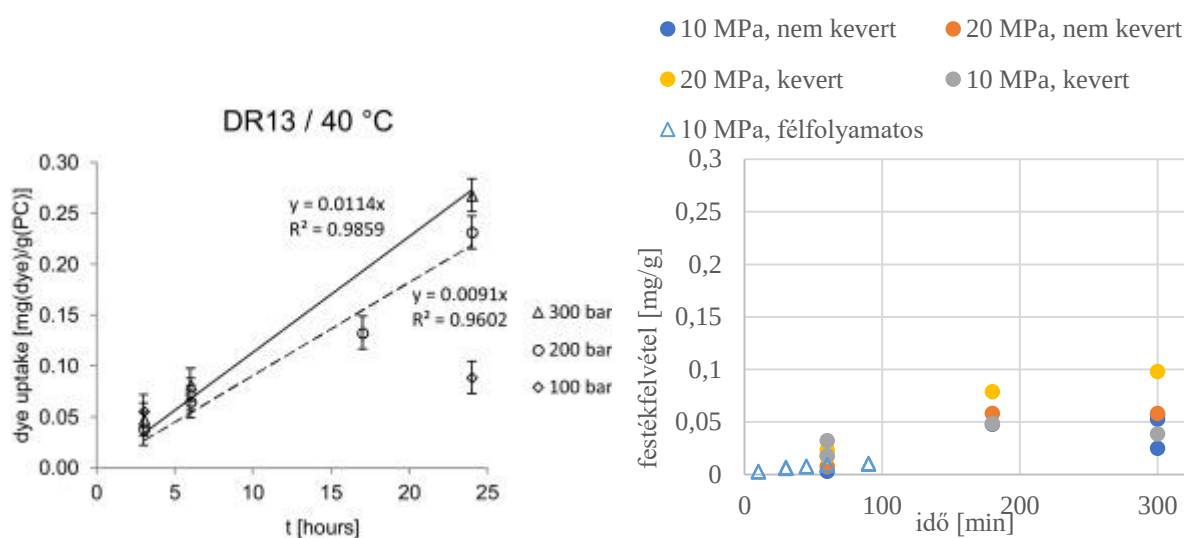
Adami, R., Reverchon, E., Järvenpää, E., Huopalahti, R., Supercritical AntiSolvent micronization of nalmefene HCl on laboratory and pilot scale, Powder Technology, 182(1), 105-112, 2008. DOI:10.1016/j.powtec.2007.05.026.

alkoholtartalmát a felfelé áramló szén-dioxid extrahálja, míg az aerogél szemcsék leülepednek az oszlop aljára (és zsilipen keresztül eltávolíthatók).²

A polimerfestési kísérletekben a festékfelvétel idejét 300 percig vizsgálta. Az ábrán egyes megoldások esetén (pl. 10MPa-kevert) a festékfelvétel jelentős visszaesése látható, míg 20MPa-kevert esetben a festékfelvétel monoton nő (esetleg jó lett volna látni, hogy meddig). Mi lehet az oka ennek a jelenségnek? A homogenitás mérésére milyen megoldást javasolna? Miként változott a homogenitás az idővel? Mi a módszer gyakorlati alkalmazásának előnye/hátránya?

A kérdés azokra a kísérletekre vonatkozik, amelyekben egy azofestékkel (DR-13 (2-(N-{4-[(2-klór-4-nitrofenil)diazetil]fenil}-N-etilamino)etanol)) polikarbonát gyöngyök színezését vizsgáltuk. A kérdéses 4.30 ábrán (1.b ábra a jelen válaszban) véleményem szerint a 10 MPa kevert esetben a visszaesés nem olyan jelentős, a mérések ismételhetőségét figyelembe véve, sőt nem csak azt nem lehet állítani, hogy visszaesett a festékfelvétel, hanem a növekedő trendet sem lehet kizárni. A kutatási munka során együtt dolgoztunk a TU Graz kutatócsoportjával, a szakaszos színezésekkel ők foglalkoztak részletesen, a dolgozatomban bemutatott mérési eredmények a saját ellenőrző, ismétlő méréseink voltak. A kutatómunkában a mi feladatunk a festék szén-dioxidban való oldhatóságának meghatározása volt, illetve közösen foglalkoztunk a gyöngyök hosszú idejű kezelése során megfigyelhető kifehéredés jelenségének megértésével. A szakaszos méréseink alapvető megállapítása az volt, hogy az eltérő berendezésben (ők 140 ml térfogatú, nem kevert berendezéssel dolgoztak, mi 12 ml térfogatú opcionálisan kevert berendezéssel) adott idő, nyomás és hőmérséklet esetén a festékfelvétel kissé nagyobb a kisebb méretű cellában, illetve kevertetés esetén. Az 1. ábrán a közös cikkünkben az általuk mért eredmények láthatóak bal oldalt a) ábra, és a dolgozatomban is bemutatott saját méréseket tartalmazó ábra (átskálázva a jobb összehasonlíthatóság kedvéért) jobb oldalon, b) ábra. Az egyensúlyi festékfelvétel 0,1 mg/g 10 MPa nyomáson, míg 20 illetve 30 MPa nyomáson 24 óra alatt sem érték el az egyensúlyi festékfelvételt. Az, hogy a különböző ideig színezett gyöngyök mindig (a vágási felületek is) homogén színűek voltak, valamint a festékfelvétel az egyes gyöngyök között minden esetben kis szórást mutatott, arra enged következtetni, hogy a folyamat sebességmeghatározó lépése nem a polimeren belüli diffúzió, hanem a festék adszorpciója lehet. Az azofesték koncentráció eloszlását a polimergyöngyök belsejében például nagyfelbontású infravörös-mikroszkóppal, vagy Raman-mikroszkóppal lehetne talán vizsgálni a polimergyöngyök felszeletelése után. Optikai mikroszkóppal színeltérést nem találtunk.

² Mißfeldt, F., Gurikov, P., Lölsberg, W., Weinrich, D., Lied, F., Fricke, M., Smirnova, I., Continuous Supercritical Drying of Aerogel Particles: Proof of Concept, Industrial & Engineering Chemistry Research, 59 (24), 11284-11295, 2020. DOI: 10.1021/acs.iecr.0c01356



1. ábra. Polikarbonát gyöngyök DR13 festékfelvétele az idő függvényében.

A fő oka annak, hogy a szakaszos berendezésben végzett színezésekről az érdeklődésem a félfolytonos berendezéskialakítás felé terelődött az az volt, hogy az utóbbi esetben az ismételhetőség sokkal jobb (szórás 0,003 mg/g 0,01-0,017 mg/g helyett).

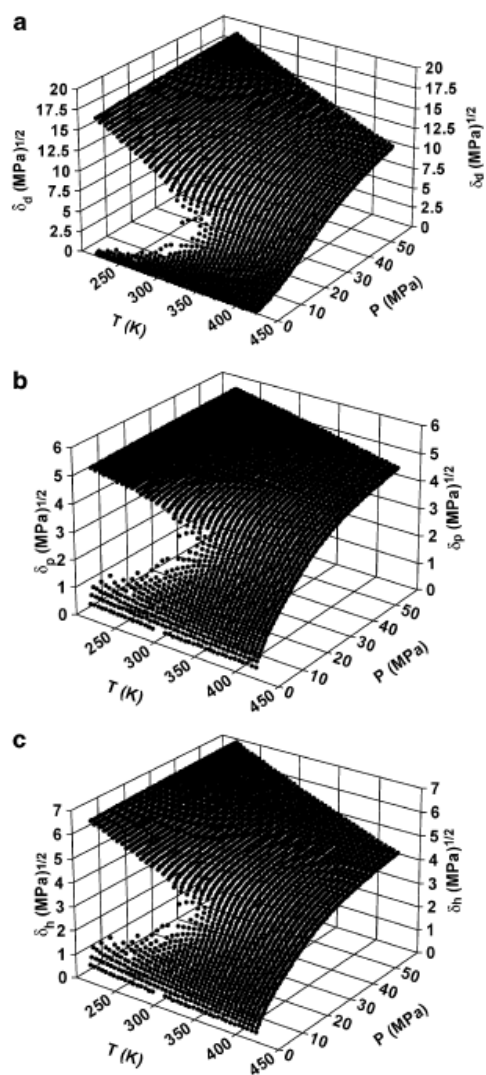
Rendkívül érdekes modellezési kérdés is előkerül a 6.3 fejezetben, amikor a rendszer szelektivitásának leírására a Hansen oldhatósági paraméter két tagja mellett a nyomást választja mint független változót. A megfontolással teljes mértékben egyetértve felmerült a kérdés, hogy mit gondol, mennyire lett volna érdemes a kérdést alaposabban megvizsgálni (pl. keresztvalidálás alkalmazásával, a változók függetlenségének statisztikai eszközökkel történő ellenőrzésével)?

A Hansen oldhatósági paraméterek használatának számos nehézsége adódik, ezek egyike, amit a Bíráló is kiemelt, azaz, hogy a tagok, különösen szuperkritikus fluidumok esetében nem függetlenek egymástól. Egyetérttek a Bírálóval, hogy a terület további vizsgálatokat igényel. A dolgozat beadása óta folytattuk a munkát, mert valóban nagyon érdekesek az eredmények, és lehetőséget teremtenek (még a paraméterek összefüggése esetén is) arra, hogy az optimalizáláshoz szükséges kísérletek számát töredékére lehessen csökkenteni.

³ Varga, D., Alkin, S., Gluschnitz, P., Péter-Szabó, B., Székely, E., Gamse, T., Supercritical fluid dyeing of polycarbonate in carbon dioxide, The Journal of Supercritical Fluids, 116, 111-116, 2016. DOI: 10.1016/j.supflu.2016.05.018

2021. februárjában publikációra benyújtott új kéziratunkban egyrészt segédoldószeret tartalmazó szuperkritikus fluidum esetén javasolunk új, az irodalomban használnál megalapozottabb módszert a hidrogénkötés kialakítási képességre jellemző tag számítására, másrészt statisztikai módszerekkel (ridge regresszió) törekszünk a hatások jobb elkülönítésére. A ridge regresszió olyan esetekben segíthet a modell független változóhoz tartozó együtthatók helyesebb meghatározásában, amikor ezen változók között (lineáris) összefüggés van.

A Hansen paraméterek számítási módja szuperkritikus szén-dioxid esetében pontosan ez az eset, ahogy ez az eredeti a számítási módszert bemutató Williams cikkben⁴ szereplő ábrákon (2. ábra) jól megfigyelhető. A gáz antiszolvens frakcionálás nyomás és hőmérséklettartományában (10-20 MPa nyomás- és 35-55 °C hőmérséklettartomány) a három Hansen paraméter hasonlóan, de nem azonosan függ a nyomástól és a hőmérséklettől. A paraméterek közötti összefüggésnek jelentős irodalma van nem csak szén-dioxid esetében. Ennek ellenére, bár az egy oldhatósági paramétert használó Hildebrandt-féle megközelítés, a Hansen-paramétereket két oldhatósági paraméterre összevonó megoldások közül pl. a Bagley féle megközelítés is megfelelő leírást tesz lehetővé, a három oldhatósági paraméteres Hansen-féle módszer talán a leginkább elterjedt napjainkban.⁵

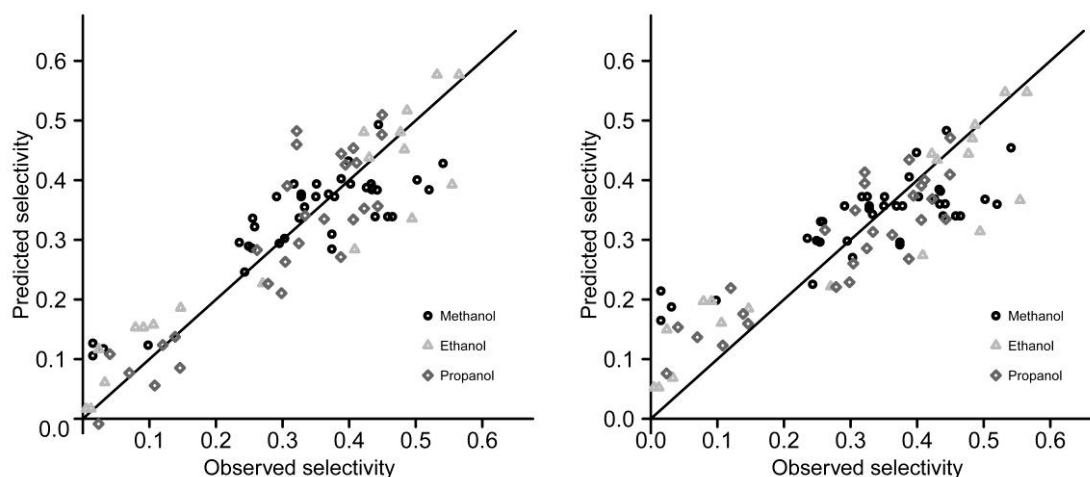


2. ábra. A szén-dioxid Hansen paramétereinek nyomás és hőmérsékletfüggése (Reprinted with permission from⁴. Copyright (2021) American Chemical Society.)

⁴ Williams, L.L., Rubin, J.B., Edwards, H.W., Calculation of Hansen Solubility parameter values for a range of pressure and temperature conditions, including the supercritical fluid region, Industrial & Engineering Chemistry Research, 43(16), 4967–4972, 2004. DOI:10.1021/ie0497543

⁵ Özdemir, C., Güner, A., Solubility profiles of poly(ethylene glycol)/solvent systems, I: Qualitative comparison of solubility parameter approaches, European Polymer Journal, 43(7), 3068-3093, 2007. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2007.02.022.

A doktori értekezésemben elsősorban azt a megfigyelést szerettem volna bemutatni, hogy az oldhatósági paramétereket figyelembevéve az alkalmazott szerves oldószertől függetlenül (alkoholok homológ sora esetén) egyetlen modellel le lehet írni a vizsgált rendszert. A pontosított modell nem csak mindhárom Hansen paramétert, de a nyomást és hőmérsékletet is tartalmazza független változóként. Az eredeti modellben (és statisztikai szempontból a javított modellben is) indokolja a hőmérséklet elhagyhatóságát, hogy a mérések során a hőmérsékletet csak szűk tartományban (35-55 °C) változtattuk. Véleményem szerint a hőmérséklet és nyomás oldhatósági paramétereken kívüli szerepeltetése a modellben azért lehet szükséges, mert a kialakuló diasztereomer-képzési egyensúly során az oldatfázisban az ibuprofén egyensúlyi enantiomer tisztaságát (az egyensúlyi állandón keresztül) a hőmérséklet és a nyomás közvetlenül is befolyásolja, nem csupán az oldhatósági viszonyok befolyásolásával. A 3. ábrán a dolgozatomban is bemutatott ibuprofén – 1-feniletán-1-amin rendszer gáz antiszolvens frakcionálása során a kísérleti eredményekre legkisebb négyzetek módszerével és ridge regresszióval kapott illeszkedés látható. A ridge regresszióval kapott eredmények szükségszerűen gyengébb illeszkedést mutatnak, azonban a modell még mindig megfelelő annak érdekében, hogy a szükséges kísérletek számát csökkenteni lehessen.



a) a modell illeszkedése, legkisebb négyzetek b) a modell illeszkedése, ridge regresszió

3. ábra. A szelektivitást leíró modellek ibuprofén – feniletilamin gáz antiszolvens frakcionálása során

Végezetül szeretném ismételtan megköszönni Abonyi János professzor dicsérő szavait, és gondolatébresztő kérdéseit, amelyek a további munkámhoz is hozzájárulnak amellet, hogy lehetőséget biztosítottak az értekezésemben helyhiány miatt csak megemlített jelenségek elemzésére.

Budapest, 2021. február 19.

Dr. Székely Edit