



## Kétkomponensű szteroid elegy szimulált mozgóágyas elválasztásának számítógéppel segített tervezése I.

<sup>1</sup>Temesvári K., <sup>1</sup>Aranyi A., <sup>2</sup>Balogh S., <sup>2</sup>Bánkuti Gy., <sup>2</sup>Csukás B.

<sup>1</sup>Richter Gedeon Rt. Budapest, 1103 X., Gyömrői út 19-21.

<sup>2</sup>Kaposvári Egyetem, Kaposvár, 7400 Guba Sándor u. 40.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szimulált mozgóágyas (SMB) kromatográfiás elválasztás kvázi-stacionárius, ellenáramú művelet, nagyszámú paraméterrel, ezért a folyamattervezést és optimalást szinte lehetetlen pusztán kísérleti úton megoldani. Jelen és következő közleményünkben az általunk kidolgozott folyamattervezési és optimalási metodikát kívánjuk ismertetni, kétkomponensű nem-izomer szteroid keverék SMB elválasztásának példáján bemutatva. Ez magában foglalja az alapadatok kísérleti meghatározását (adszorpciós egyensúly mérése, kinetika, hidrodinamika identifikálása az SMB oszlopokban); Morbidelli úgynevezett „háromszög elméletének” alkalmazását, egy megvalósítható kezdeti megoldás paraméter együttesének meghatározása céljából; az optimális műveleti paraméterek meghatározását számítógépes szimuláció alkalmazásával.

(Kulcsszavak: szimulált mozgóágy, preparatív kromatográfia, dinamikus szimuláció, folyamattervezés)

### ABSTRACT

#### Computer-Aided Process Design of the Separation of a Two-Component Steroid Mixture by Simulated Moving Bed Technique I.

K. <sup>1</sup>Temesvári, A. <sup>1</sup>Aranyi, S. <sup>2</sup>Balogh, Gy. <sup>2</sup>Bánkuti, B. <sup>2</sup>Csukás

<sup>1</sup>Gedeon Richter Ltd., Budapest 10. P.O.B. 27. H-1475 Hungary

<sup>2</sup>University of Kaposvár, Kaposvár, H-7400 Guba Sándor u. 40. Hungary

A method, combining laboratory scale equilibrium and elution experiments, simplified model based heuristic rules, as well as sophisticated dynamic simulation was applied to design the separation of a two-component steroid crude mixture in a given laboratory-scale Simulated Moving Bed unit. The adsorption equilibrium isotherms of the pure components were determined by Frontal Analysis method. Langmuir isotherm model was fitted to the measured isotherm data. With the knowledge of these a priori data, elution chromatograms of the pure components were measured for the identification of the hydrodynamic and kinetic parameters in the SMB columns. The first estimations of the SMB parameters were derived by means of Morbidelli's triangle theory. Starting from a feasible solution, stepwise improvement of the SMB process was carried out by the detailed dynamic simulation, according to a strategy, based on the role of the design parameters. Simultaneously, laboratory-scale SMB experiments were carried out. Agreement between the measured and calculated data was found. In the next step, the dynamic simulation was applied for the improvement of the specific capacity parameters of the SMB separation (production rate, solvent consumption, recovery). In comparison

*with the simple elution chromatographic separation method, considerable improvement of specific capacity parameters was obtained.*

(Keywords: Simulated Moving Bed, preparative chromatography, dynamic simulation, process design)

## BEVEZETÉS

A szimulált mozgóágyas technikát az 1950-es évektől kezdték alkalmazni a petrokémiai iparban (pl. xilolok elválasztására), illetve a cukoriparban (glükóz-fruktóz elválasztásra), ahol nagy termelési volumenű elválasztásokat hajtottak végre kétkomponensű rendszerekben.

A gyógyszeripari alkalmazás az 1990-es években indult a fejlett iparral, magas technikai színvonallal rendelkező országokban. Főleg enantiomerek, izomerek elválasztására, illetve egyéb kétkomponensű (vagy pszeudo-kétkomponensű) anyagi rendszerek szétválasztására alkalmazzák, de ma már lehetőség van kettőnél több komponens elválasztására is, megfelelő készülék kialakítással (*Nicoud, 1999; Charton és Nicoud, 1995*).

A technika alapjait számos közleményben ismertették (*Nicoud és Bailly, 1992; Blehaut és Nicoud, 1998*). A folyamat elvének megértéséhez segítséget nyújt, ha először elvégezzünk egy gondolat kísérletet. Ehhez képzeljünk el egy végtelenített csövet (lásd *1. ábra* felső része), melyben a szilárd fázis az egyik, a folyadék fázis pedig vele ellentétes irányban áramlik. A szétválasztani kívánt A+B elegyet folyamatosan tápláljuk be a cső egyik pontján. Ha megfelelően választjuk meg a szilárd és a folyadék fázis áramlási sebességét, akkor elérhető, hogy a kevésbé kötődő A komponens a folyadék fázissal halad az egyik, míg a jobban kötődő B komponens a szilárd fázissal a másik irányba. Ilyen módon a két komponens elválasztható egymástól és a cső két elvételi pontján megkapjuk a tiszta termékeket. A kevésbé kötődő komponenst tartalmazó terméket raffinátumnak, míg a jobban kötődő komponenst tartalmazót extraktumnak nevezzük. Az elvett folyadékmennyiséget friss oldószerrel kell pótolnunk a cső egy negyedik pontján. A két betáplálási és két elvételi pont négy zónát jelöl ki a csövön. A két középső zónát elválasztó, míg a két szélsőt tisztító zónának nevezzük a funkciójuk alapján. Ugyanis, ha a folyadék A komponenst tartalmazva lép az I.-es zónába, szennyeződik a B komponens, míg ha a szilárd fázis B komponenst tartalmazva lép a IV.-es zónába, szennyeződik az A komponens.

A fentebb ismertetett technika a valódi mozgóágy (True Moving Bed). Ennek megvalósítása azonban számos problémát vet fel. A szilárd fázis mozgását lehetetlen megoldani, de a hatékonyság is rossz lenne a nagy tányérmagasság miatt, amit az ágy fellazultsága okoz. Ezért a valódi mozgó ágy helyett a szimulált mozgóágyas technikát (Simulated Moving Bed) alkalmazzák, amelynél az előbbi problémák kiküszöbölhetők. Ebben az esetben a szilárd fázis valójában nem áramlik, hanem oszlopokba van töltve. A mozgását úgy szimulálják, hogy a betáplálási és elvételi pontok helyét a folyadék fázis áramlási irányával megegyezően bizonyos időközönként arrébb léptetik, miközben az egymáshoz viszonyított helyzetük állandó marad (lásd *1. ábra* alsó része).

Másik megoldás, hogy az oszlopokat mozgatjuk a folyadék áramlási irányával ellentétesen. Ezt a megoldást alkalmazták az általunk használt KNAUER CSEP 9116 készülékben is (*2. ábra*).

1. ábra

A valódi mozgó ágy (felső) és a szimulált mozgó ágy (alsó) összehasonlítása

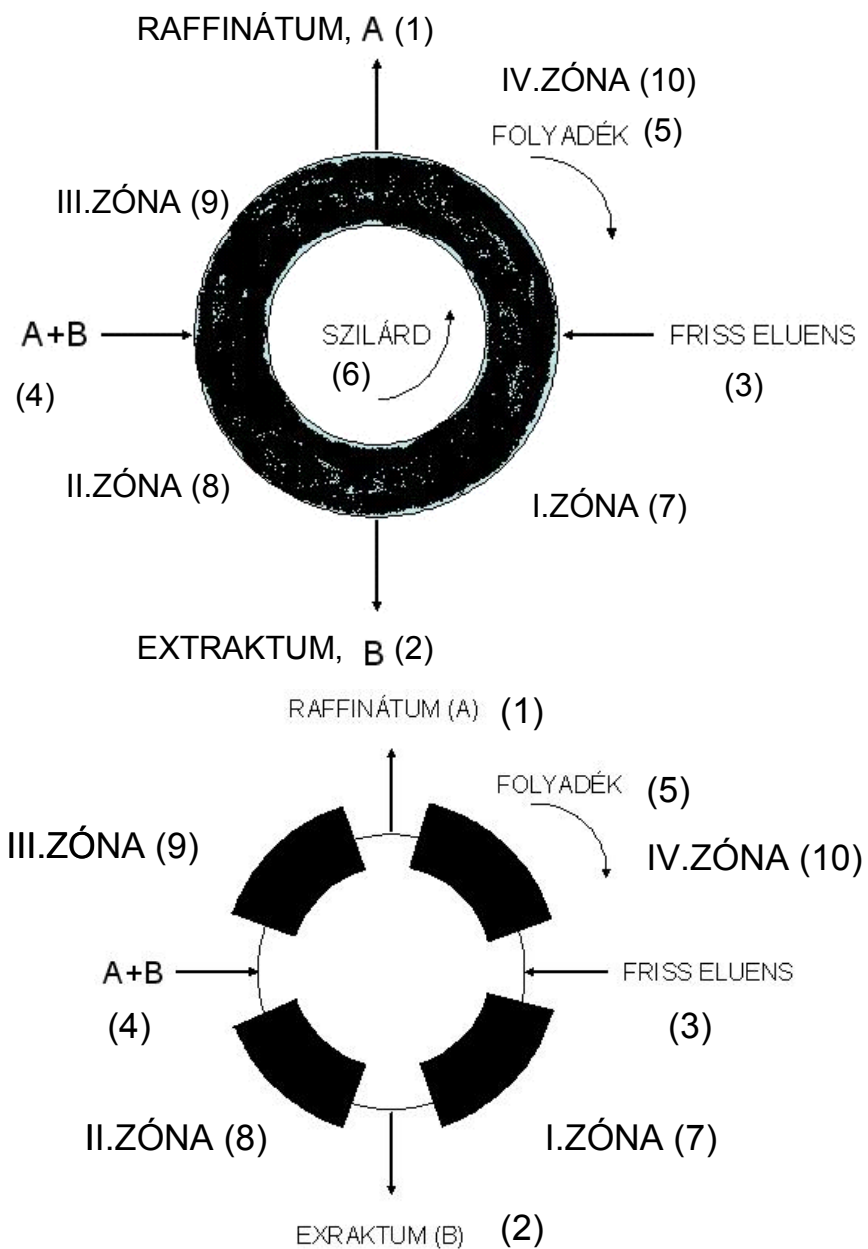
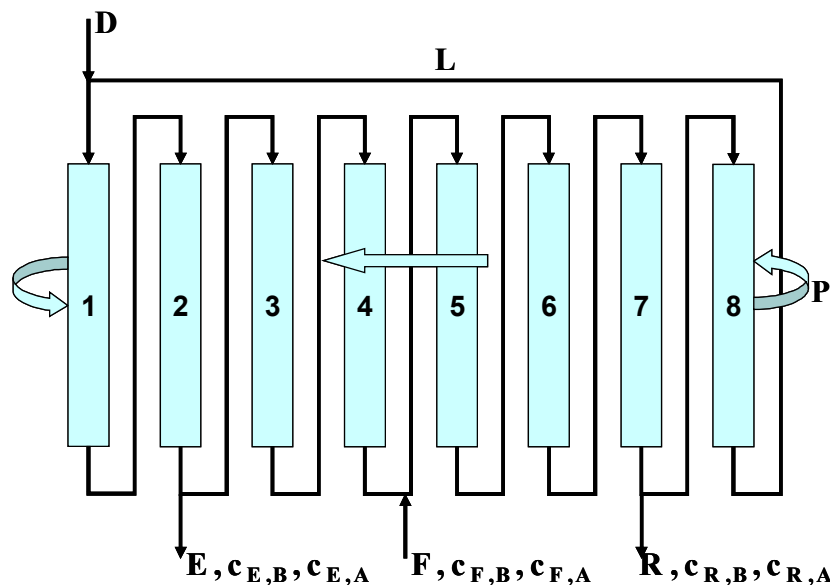


Figure 1: Comparison of True Moving Bed (upper) and Simulated Moving bed (lower)

Raffinate, A(1), Extract, B(2), Eluent(3), Feed, A+B(4), Liquid flow direction(5), Solid flow direction(6), Zone I(7), Zone II.(8), Zone III.(9), Zone IV.(10)

**2. ábra**

**A szimulált mozgóágyas egyik gyakorlatban alkalmazott megvalósítási módja**



*1-8: Columns, D: Eluent, L: Liquid recycle, P: „Rotation of the packing”, Column switching time step, E: Extract, F: Feed, R: Raffinate, c: concentration, B: More retained compound, A: Less retained compound*

*Figure 2: One of the applied practical solutions of the Simulated Moving Bed*

A szimulált mozgóágyas folyamat paraméterei:

- a töltet minősége;
- a folyadékfázis minősége;
- az oszlopok száma, mérete;
- a belépő és a belső folyadék áramok, valamint a kilépő folyadék áramok aránya (betáplálás-F, friss eluens-D, folyadék recirkuláció-L, raffinátum-R, extraktum-E,  $E/(E+R)$ );
- a betáplálási koncentráció  $c_{F,B}$ ,  $c_{F,A}$  (jobban kötődő komponens-B kevésbé kötődő komponens-A);
- a szilárd fázis „áramlási sebességét”, meghatározó kapcsolási idő-P.

Fontos, hogy a raffinátumban és az extraktumban milyen koncentrációprofilok alakulnak ki, hiszen a cél az előírt tisztaságú termékek elvétele jó fajlagos paraméterek biztosítása mellett (extraktumbeli koncentrációk:  $c_{E,A}$ ,  $c_{E,B}$ , Raffinátumbeli koncentrációk:  $c_{R,A}$ ,  $c_{R,B}$ ). A szimulált mozgóágyas kromatográfias elválasztás kvázi-stacionárius, ellenáramú művelet, nagyszámú paraméterrel, ezért a folyamattervezést és optimalást szinte lehetetlen pusztán kísérleti úton megoldani.

Közleményünkben az általunk kidolgozott folyamattervezési optimalási és szabályozási metodikát kívánjuk ismertetni, kétkomponensű nem-izomer szteroid keverék SMB elválasztásának példáján bemutatva.

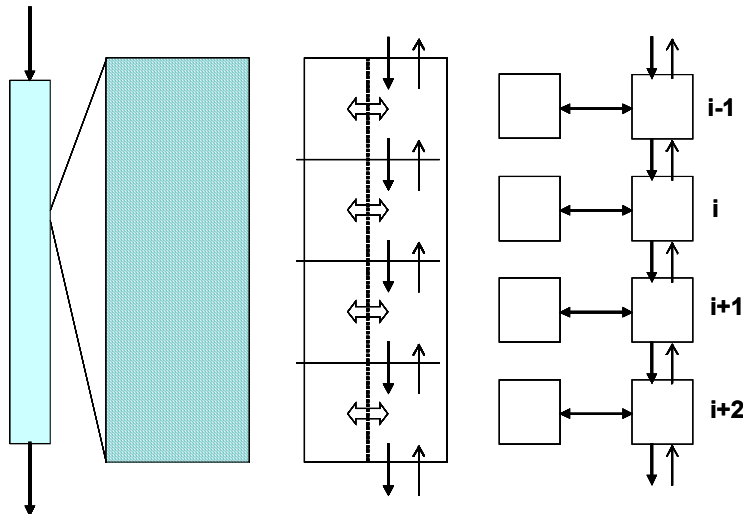
A metodika magában foglalja:

- az alapadatok kísérleti meghatározását (Jacobson *et al.*, 1984; Jacobson *et al.*, 1987; Guiochon *et al.*, 1994; Gritti *et al.*, 2003);
- Morbidelli úgynevezett „háromszög elméletének” alkalmazását, egy megvalósítható kezdeti megoldás paraméter együttesének meghatározása céljából (Juza *et al.*, 2000; Mazzotti *et al.*, 1997; Gentilini *et al.*, 1998; Migliorini *et al.*, 1998);
- és az optimális műveleti paraméterek meghatározását számítógépes szimuláció alkalmazásával (Csukás és Pózna, 1996; Csukás *et al.*, 1999; Csukás, 1998; Csukás és Bánkuti, 2003).

A 3. ábrán az látható, hogy miként alakítjuk ki a töltött kromatográfias oszlop dekompozíciójával a passzív és aktív elemekből felépülő strukturális modellt. Először az oszlop hossza mentén alakítunk ki rétegeket, melyeket az opcionálisan keveredéseket is tartalmazó lefelé áramlás kapcsol össze. Ezután az oszlopot nyugvó szilárd és áramló folyadék fázisra bontjuk, majd mindkét fázisban megkülönböztetjük azokat a komponenseket, amelyek részt vesznek az adszorpció/deszorpció folyamatokban.

### 3. ábra

#### Egy kromatográfias oszlop felbontása



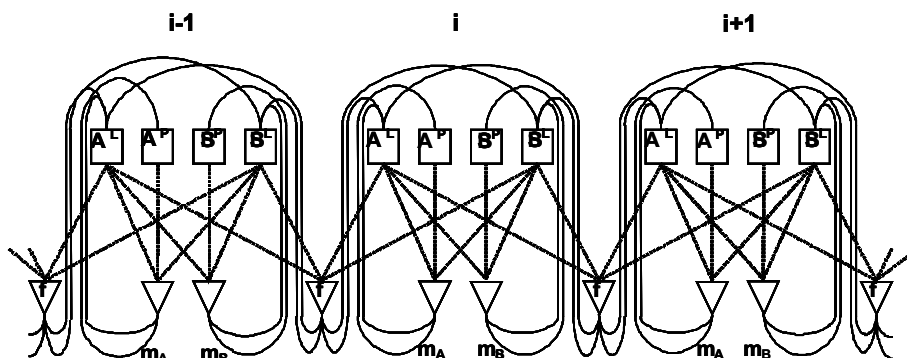
$i$ : the ordinal number of the spatial element

Figure 3: Decomposition of a chromatographic column

Az  $i-1$ . az  $i$ . és  $i+1$ . térelemek részletes generikus kétrétegű háló modellje a 4. ábrán látható. A rajzon négyzetekkel szimbolizáljuk a folyadék és szilárdfázisbeli komponenseket. A háromszögek a komponens átadást és az opcionálisan kétirányú kevert áramlást jelképezik a szomszédos térrészek között. A teljes diszkrét modell egy komplex és akár párhuzamosan is végrehajtható struktúrát határoz meg. A szimuláció során az állapotot jellemző mennyiségek és az egyedi elemi folyamatok sebességei egyaránt megjeleníthetők az output-ban. A módszer arra is lehetőséget nyújt, hogy a számított adatokat egy, az eredeti modellel gyengén izomorf, egyszerűsített modellbe aggregáljuk.

#### 4. ábra

##### Három szomszédos térelem részletes strukturális modellje



*i*: cell identifier, *m*: mass transfer, *t*: transportation, *A*: amount of the less retained compound, *B*: amount of the more retained compound, Upper indexes: *L*: liquid phase, *P*: packing phase, Lower indexes: *A*: less retained compound, *B*: more retained compound

Figure 4: Generic Bi-layered Net model of three neighbouring cells

### ANYAG ÉS MÓDSZER

#### A felhasznált anyagok

A vizsgált elválasztási feladat kétkomponensű nem izomer szteroid nyers keverék elválasztása volt. A keveréket a Richter Gedeon Rt. állítja elő.

Az izoterma méréseknél és az elúciós kromatogramok felvételénél tiszta (>99 m/m%) komponenseket használtunk, melyeket a nyers keverék preparatív folyadék-kromatográfiás tisztítása és szétválasztása után kaptunk.

Az SMB kísérleteknél modellelegyeket alkalmaztunk, melyeket a tiszta komponensekből készítettünk, a valódi nyerskeverék összetételének megfelelően.

YMC GEL Silica 6 nm S-50  $\mu\text{m}$  adszorbenst használtunk (YMC, Europe GmbH (Schermbeck/Weselerwald, Germany). Az alkalmazott oldószerkelegy diklórmetán:acetón 50:50 v/v% volt (Merck KGaA Darmstadt, Germany).

#### Az alkalmazott készülékek

Az izoterma mérésre használt készülék felépítése a következő volt: gradiens HPLC pumpa (SpectraSYSTEM P2000), differenciál refraktométer (KNAUER), rekorder (Radelkis OH-850), termosztát (JET-STREAM Plus), injektor (Rheodyne, 20  $\mu\text{l}$  loop).

Egy 250 $\times$ 4 mm-es oszlopot megtöltöttünk állófázissal (a töltet tömege az oszlopban 1,217 g volt). A méréseket 25°C-on végeztük, az áramlási sebesség 0,5 ml/perc volt.

Az elúciós kísérletekben THERMO SEPARATION® PRODUCTS folyadék-kromatográfot alkalmaztunk, mely a következő egységekből állt: gradiens pumpa (SpectraSYSTEM P2000), controller (SpectraSYSTEM SN4000), UV detektor (SpectraSYSTEM UV2000), termosztát (JET-STREAM Plus), injektor (Rheodyne, 2 ml loop), adatgyűjtés OS2/PC1000 szoftverrel. Egy 250 $\times$ 10 mm-es oszlopot, melynek méretei egyeznek az SMB készülékben használt oszlopokéval, megtöltöttünk adszorbenssel (a töltet

tömege az oszlopban 7,85 g volt). Ezt az oszlopot használtuk az elúciós kromatogramok felvételére. A kolonnát 25°C-ra termosztáltuk, a mérési hullámhossz 330 nm volt.

A szimulált mozgóágyas kísérletekben KNAUER CSEP 9116 laboratóriumi méretű SMB berendezést alkalmaztunk. A készülékben változtattuk az oszlopszámot (nyolc és tizenhat oszlopos elrendezés), valamint tizenhat oszlop esetén a zónánkénti oszlopszámot és egy esetben három zónás konfigurációt használtunk. 250×10 mm méretű oszlopokat szereltünk a berendezésbe, melyeket száraz töltési módszerrel töltöttünk meg, vibrációval elősegítve a töltet tömörítést. A kolonnákat töltés után teszteltük tiszta A komponens injektálásával, hogy megbizonyosodjunk a töltés minőségéről és egységességéről.

#### **Analitikai módszerek**

Az elúciós kísérletek frakcióinak koncentrációját fordított fázisú HPLC módszer alkalmazásával mértük. A készülék megegyezett az elúciós kísérletekben is alkalmazottal. Szilikagél alapú, C18-cal módosított állófázist (LiChrospher 100 RP 18 endcapped 250×4 mm, szemcseméret 5 µm) és tetrahidrofurán:víz 20:80 v/v% eluent alkalmaztunk. Az injektált mintatérfogat 20 µL, az eluens áramlási sebessége 1,5 ml/perc, a mérési hullámhossz 210 nm, a kolonnatermosztát hőmérséklete 60°C volt.

Az első SMB kísérletek (SMB-5 és SMB-6) gyors, fél kvantitatív elemzésére vékonyréteg kromatográfias módszert alkalmaztunk. TLC alumínium lapokra felvitt Silica gel 60 F<sub>254</sub> állófázist használtunk (Merck #1.05554.0001). A mozgófázis diklórmetán:acetón 50:50 v/v% volt. Az előhíváshoz egy specifikus vizualizációs reagenst alkalmaztunk. A kifejlesztési távolság 10 cm volt.

A további SMB kísérletek mintáit analitikai HPLC berendezés segítségével elemeztük, melynek felépítése a következőkben különbözött az elúciós kísérletek frakcióinak mérésénél alkalmazottól: UV detektor helyett fényszórásos detektort alkalmaztunk (Polymer Laboratories PL-ELS 2100) és az adatgyűjtést Windows NT/ChromQuest szoftver segítségével végeztük.

Normál fázisú folyadékkromatográfias fázisrendszert használtunk a mérések során. Az oszlop Merck, 250×4 mm, LiChrospher Si 60, 5 µm szemcseméretű, az eluens acetón:diklórmetán:metanol 40:50:10 v/v% volt. Az eluens áramlási sebessége 1 ml/perc volt, a kolonnát 25°C-ra termosztáltuk. A fényszórásos detektorban a porlasztás és elpárolgatás hőmérséklete 32°C és a porlasztó gáz áramlási sebessége 0,8 SLM (standard liter/perc) nitrogén volt.

#### **Adszorpciós egyensúlyi adatok meghatározása**

SMB folyamatok modellezésénél alapvető fontosságú, hogy a vizsgált komponensek adszorpciós izotermáit korrekt módon határozzuk meg. Frontális kromatográfias módszert választottunk erre a célra, (Jacobson *et al.*, 1984; Jacobson *et al.*, 1987; Guiochon *et al.*, 1994; Gritti *et al.*, 2003) mely egyszerűen kivitelezhető és pontos eredményt ad. Nem feltételezi semmilyen izoterma modell érvényességét, valamint nem szükséges nagyhatékonyágú kolonna a méréshez. Hátránya, hogy viszonylag nagy anyagmennyiséget igényel. Ennél a módszernél az oszlopot először tiszta, komponenseket nem tartalmazó mozgó fázissal hozzuk egyensúlyba. Ezután az adott komponens tartalmazó oldat bemeneti koncentrációját lépcsőzetesen növeljük, a koncentráció lépcsőknek megfelelő áttörési görbéket regisztráljuk. Az adott oldatfázisbeli koncentrációhoz tartozó szilárdfázisbeli egyensúlyi koncentráció egyszerűen számítható az áttörési görbék inflexiós pontjához tartozó térfogatok és az oldatfázisbeli koncentrációk ismeretében. Az áttörési térfogatokból le kell vonni a rendszer holttérfogatát, ami a kolonna és a kolonnán kívüli holttérből adódik össze (*I. egyenlet*).

$$q(c_b) = q(c_a) + \frac{(c_b - c_a) * (V_F - V_D)}{Q_{sp}} \quad (1)$$

ahol:

$q(c_b)$  a komponens  $c_b$  oldatfázisbeli koncentrációjával egyensúlyban lévő szilárfázisbeli koncentráció,

$V_F$  a komponens  $c_b$  oldatfázisbeli koncentrációjához tartozó áttörési térfogat,

$V_D$  a rendszer holtterfogata, beleértve a kolonna holtterfogatát is,

$c_b, c_a$  az adott komponens lépcsőzetesen növelt oldatfázisbeli belépő koncentrációja,

$Q_{sp}$  a töltet tömege a kolonnában.

Az izotermamérésre használt kolonna teljes porozitását gravimetriás módszerrel határoztuk meg. Megmértük a szárazon töltött kolonna tömegét, majd először n-hexánnal, illetve ezt követően diklór-metánnal történő ekvibrálás után szintén lemértük a kolonna tömegét. A kolonna teljes porozitását a 2. *egyenlet* alapján számítottuk.

$$\varepsilon = \frac{m_{\text{diklór-metán}} - m_{\text{n-hexán}}}{\rho_{\text{diklór-metán}} - \rho_{\text{n-hexán}}} \quad (2)$$

ahol:

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

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

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

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

### Elúciós kísérletek

Felvettük a tiszta komponensek elúciós kromatogramjait különböző áramlási sebességeknél és terheléseknél (1. táblázat).

#### 1. táblázat

**Az elúciós kísérletek kromatográfiai paraméterei**

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

*Table 1: Chromatographic parameters of elution experiments*

*Component(1), Volumetric flow rate (ml/min)(2), Injected amount (g) solved in 2 ml of eluent to 7.85 g packing(3)*

A kiválasztott diklór-metán:acetón 50:50 v/v% összetételű eluensben a komponenseket nem tudtuk detektálni 330 nm hullámhosszon, de az adott komponens által kiszorított acetón többletet igen. Amikor ez a csúcs megjelent a kromatogramon, megkezdjük a frakciószedést. Az oldószer elpárologtatása és a fordított fázisú eluensben való újra oldás után a frakciók koncentrációját a fentiekben ismertetett fordított fázisú analitikai HPLC módszer



alkalmazásával határoztuk meg. Az egymást követő frakciók koncentrációit az idő függvényében ábrázolva rekonstruáltuk a komponensek elúciós kromatogramjait.

### SMB kísérletek

A kísérleti paramétereket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

### 2. táblázat

A szimulált mozgóágyas kísérletek paraméterei

Folyamat paraméterek (1)	SMB-5	SMB-6	SMB-10	SMB-12	SMB-14	SMB-15	SMB-17	SMB-18
Kapcsolás (2)	2-2-2-2	2-2-2-2	2-2-2-2	2-2-2-2	2-6-6-2	2-6-6-2	3-4-7-2	3-5-8-0
Betáplálás (ml/s) (3)	0,025	0,025	0,025	0,025	0,05	0,05	0,05	0,05
Konc. B (mg/ml) (4)	1	1	9	9	9	9	9	12
Konc. A (mg/ml) (5)	4	4	36	36	36	36	36	48
Eluens (ml/s) (6)	0,1253	0,1217	0,1567	0,1767	0,3633	0,37	0,28	0,39
Extraktum (ml/s) (7)	0,1083	0,1083	0,1484	0,1683	0,3233	0,35	0,255	0,255
Raffinátum (ml/s) (8)	0,042	0,0384	0,0333	0,0334	0,09	0,07	0,075	0,185
Rotációs időlépés (s) (9)	1350	1350	600	750	360	360	360	360
Recirkuláció (ml/s) (10)	0,0367	0,0367	0,06	0,055	0,11	0,11	0,11	-

SMB-5-6, SMB-10, SMB-12, SMB-14-15, SMB-17-18 are the identification signs of SMB experiments

Table 2: Parameters of SMB experiments

Process parameters(1), Column configuration(2), Feed (ml/s)(3), Concentration of B component in the Feed (mg/ml)(4), Concentration of A component in the Feed (mg/ml)(5), Eluent flow rate (ml/s)(6), Extract flow rate (ml/s)(7), Raffinate flow rate (ml/s)(8), Column switching time (s)(9), Recycle flow rate (ml/s)(10)

### A Morbidelli háromszög elméleten alapuló kezdeti becslés módszere

Egy megvalósítható kezdeti megoldás paraméter együttesének meghatározására alkalmaztuk Morbidelli úgynevezett „háromszög elméletét” (Juza et al., 2000; Mazzotti et al., 1997; Gentilini et al., 1998; Migliorini et al., 1998), mely az egyensúlyi elméleten alapul (nincs axiális keveredés és anyagátadási gátlás, vagyis végtelen kolonna hatékonyságot tételezünk fel). A módszer alkalmazható lineáris és nem-lineáris izoterma esetére, Langmuir, bi-Langmuir és módosított Langmuir egyensúlyi modellt feltételezve.

A folyamatparamétereket négy dimenziómentes érték jellemzi ( $m_1, m_2, m_3, m_4$ ) az egyes zónáknak megfelelően.

$$m_j = \frac{u_j t^* - \varepsilon L}{(1 - \varepsilon)L} \quad j=1, \dots, 4 \quad (3)$$

ahol:

$m_j$  az áramlási sebesség arányok az SMB egyes szekcióiban,

$u_j$  az áramlási sebesség,

$t^*$  a kapcsolási idő,

$L$  az oszlopok hossza,

$\varepsilon$  a kolonna teljes porozitása.

A Morbidelli módszer alkalmazását az eredmények értékelése konkrét példával illusztráljuk.

### EREDMÉNY ÉS ÉRTÉKELÉS

A mért izoterma pontokra egykomponensű Langmuir modellt illesztettünk.

$$q_i = \frac{a_i c_i}{1 + b_i c_i} \quad (4)$$

ahol:

$q_i$  az  $i$  komponens  $c_i$  folyadékfázisbeli koncentrációjával egyensúlyt tartó szilárdfázisbeli koncentráció,

$a_i$  és  $b_i$  az  $i$  komponens Langmuir állandói.

A komponensek Langmuir paramétereit a 3. táblázatban tüntettük fel. Az izotermamérésre használt oszlop teljes porozitása ( $\epsilon$ ) 0,804.

#### 3. táblázat

**Az A és B komponensek Langmuir adszorpciós izotermáinak paramétereit**

Komponensek (1)	a (l/g) (2)	b (l/g) (3)
A	5,859	0,029676
B	13,3	0,050386

Table 3: Parameters of Langmuir adsorption isotherms of component A and B  
Components(1), Langmuir a coefficient (l/g)(2), Langmuir b coefficient (l/g)(3)

#### 5. ábra

**A vizsgált komponensek egyedi izotermái**

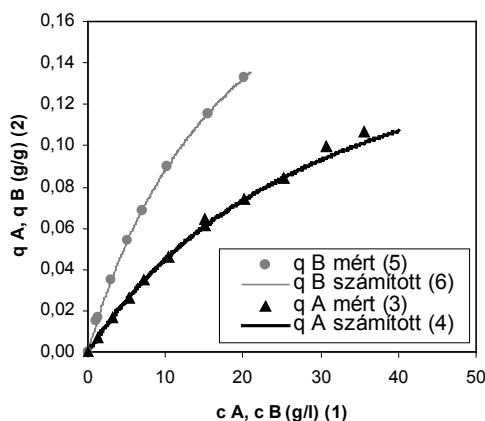


Figure 5: Individual adsorption equilibrium isotherms of the investigated compounds

Liquid phase concentration  $c_A$ ,  $c_B$  (g/l)(1), Solid phase concentration  $q_A$ ,  $q_B$  (g/g)(2),  $q_A$  measured(3),  $q_A$  calculated(4),  $q_B$  measured(5),  $q_B$  calculated(6)

A 5. ábrán láthatók a vizsgált komponensek mért adszorpciós egyensúlyi izotermái a Langmuir modellel összehasonlítva. Tekintve, hogy a Langmuir modell jól leírja az egyensúlyt, a szimulációs modellben az egyensúlyi koncentrációkat a kompetitív Langmuir modellel számítottuk, melyben a koefficiensek megegyeznek az egyedi komponensek állandóival.

$$q_i = \frac{a_i c_i}{1 + \sum b_j c_j} \quad (5)$$

A Langmuir paraméterek ismeretében az SMB oszlopokban a kinetikai és hidrodinamikai paramétereket elúciós kromatogramok alapján identifikáltuk a szimulációs modell segítségével. Az elúciós kísérleteket egy olyan oszlopon végeztük, melynek méretei egyeznek az SMB készülékben használt oszlopokéval. A rendelkezésre álló anyagok és idő korlátozottságát figyelembe véve, mindkét komponensre két kromatogramot vettünk fel, melyek közül az egyiket paraméter identifikálásra, a másikat a kapott paraméterek verifikálására használtuk.

Az identifikáláshoz speciális genetikusan kombináltuk a dinamikus szimulátort. A genetikusan az identifikálandó paramétereket előre meghatározott tartományokon belül (az ún. lehetőségtérben) változtatta és értékelte a szimulációt, a mért és a számított értékek integrált (összegzett) négyzetes különbsége alapján. Végül a javasolt megoldást finomítottuk néhány szimulációs kísérlettel.

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

- cellaszám (N) = 200,
- átkeveredési paraméter (w) = 0,
- kinetikai jellemző mindkét komponensre (k) = 0.2 1/s.

A fentiekben megadott modellparaméterek validálását illusztráltuk a 6., 7. ábrán. A továbbiakban ezen hidrodinamikai és kinetikai paramétereket alkalmaztuk az összes SMB szimuláció során.

Egy lehetséges kezdeti műveleti paraméteregyüttes meghatározásához a nemlineáris Morbidelli diagramot használtuk számítógépes szimulációs vizsgálatokkal kiegészítve.

Az 8. ábrán látható egy ötlépéses folyamatparaméter keresés Morbidelli diagramon ábrázolva. Itt a folyadék recirkuláció sebességét (L) és a rotációs időlépést ( $T_p$ ) változtattuk. A cél az volt, hogy találjunk a háromszögön belül egy pontot, vagy az aktuális feladatban a háromszögön kívül, a tiszta raffinátum tartományában, ami a háromszög bal éle mellett helyezkedik el. Ez megfelel annak az esetnek, amikor a nagyobb termelékenység érdekében megengedünk kismértékű szennyezést az extraktumban.

Vizsgálataink alapján a 2. táblázatban látható paraméter együttest (SMB-5) választottuk az első SMB kísérlethez. A raffinátum azonban ebben a kísérletben kis mértékben ugyan, de szennyeződött B komponenssel (lásd 9. ábra), ezért egy kicsit változtattunk az eluens és a raffinátum áramlási sebességén, hogy tiszta raffinátumot kapjunk (2. táblázat SMB-6 kísérlet).

A 10-13. ábrán láthatók az SMB-6 kísérlet jellemzői. Itt elsődlegesen a megfelelő raffinátum tisztaság elérése volt a cél, ennek ezért még híg oldattal dolgoztunk. A 10. és a 11. ábrán a rotációs időlépésre kiábrázolt mért és szimulált raffinátum, továbbá extraktum összetételek láthatók. A 12. ábrán az oszlopok hossza mentén kialakult szimulált átlagos folyadékfázisbeli profilt tüntettük fel. A 13. ábrán bemutatott átadási sebességprofil a térfogategységben időegység alatt a fázisok között forgalmazott komponens mennyiségét szemlélteti (a pozitív értékek az adszorpciót, a negatív számok

6. ábra

Az A komponens mért és szimulált elúciós kromatogramja, cellaszám (n)=200, átkeveredési paraméter (w)=0, kinetikai állandó (k)=0,2 1/s

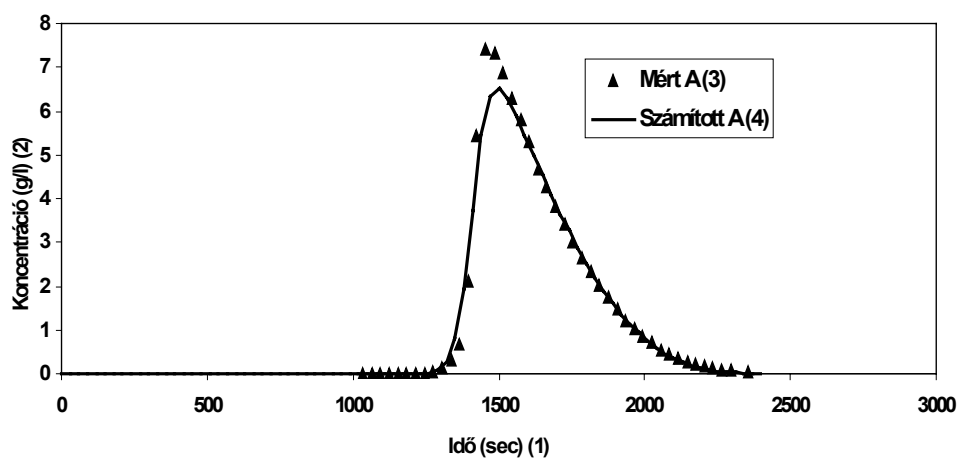


Figure 6: Simulated and measured elution chromatogram of component A, number of compartments (n) = 200, mixing coefficient (w)=0, kinetic constant (k)=0.2 s<sup>-1</sup>

Time (sec)(1), Concentration (g/l)(2), Measured A(3), Calculated A(4)

7. ábra

A B komponens mért és szimulált elúciós kromatogramja, cellaszám (n)=200, átkeveredési paraméter (w)=0, kinetikai állandó (k)=0,2 1/s

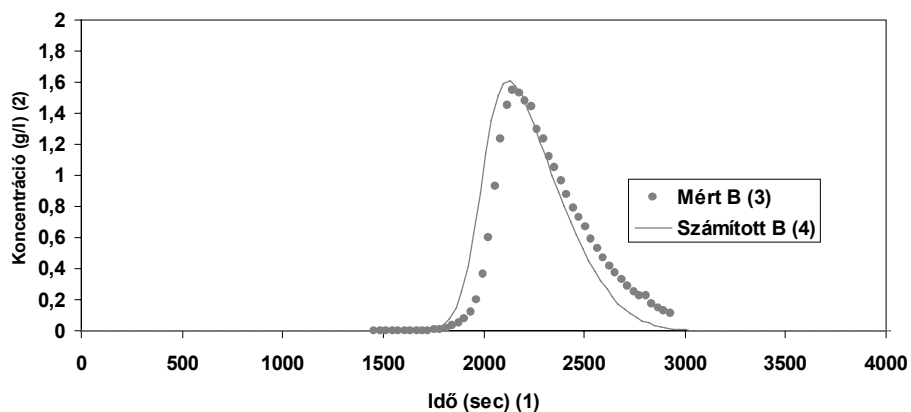


Figure 7: Simulated and measured elution chromatogram of component B, number of compartments (n) = 200, mixing coefficient (w)=0, kinetic constant (k)=0.2 s<sup>-1</sup>

Time (sec)(1), Concentration (g/l)(2), Measured B(3), Calculated B(4)

8. ábra

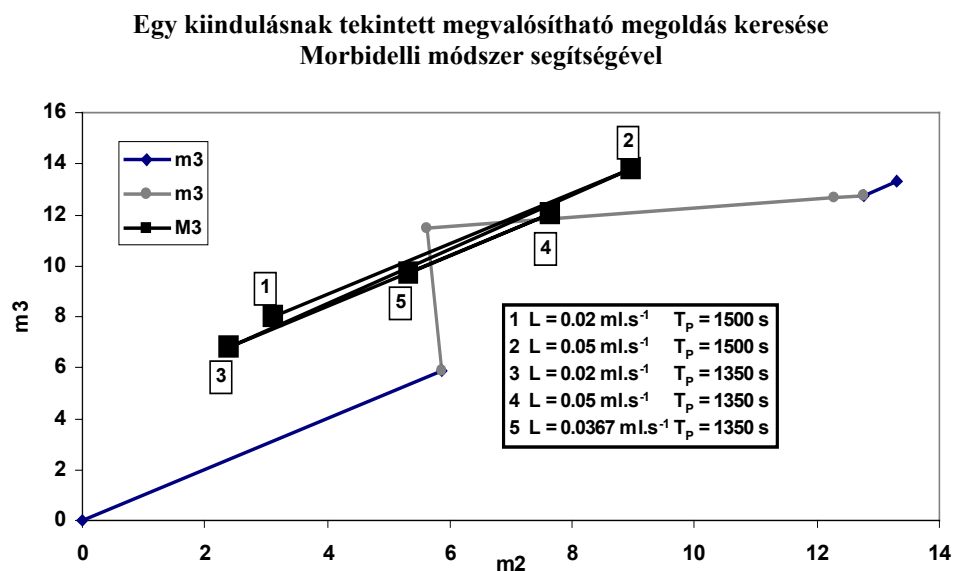


Figure 8: Search for a first feasible solution by Morbidelli method

$m_2$  and  $m_3$  are dimensionless values corresponding to the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> zones of the SMB unit, 1, 2, 3, 4, 5 points represent different operational conditions

9. ábra

**SMB-5 kísérlet mintáinak vékonyréteg kromatogramja**

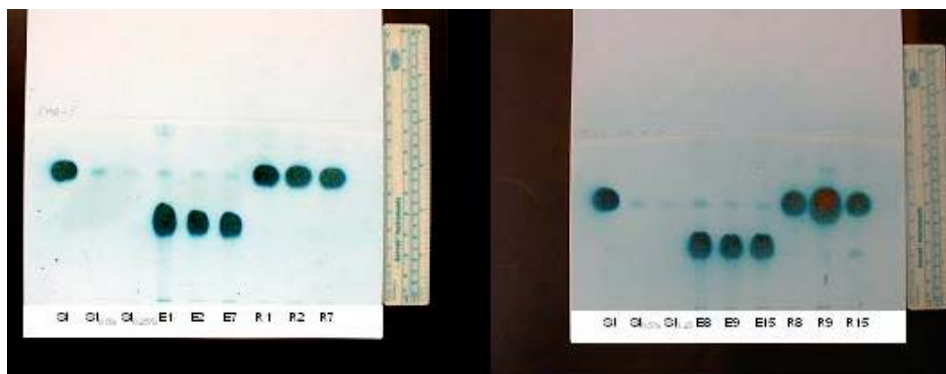
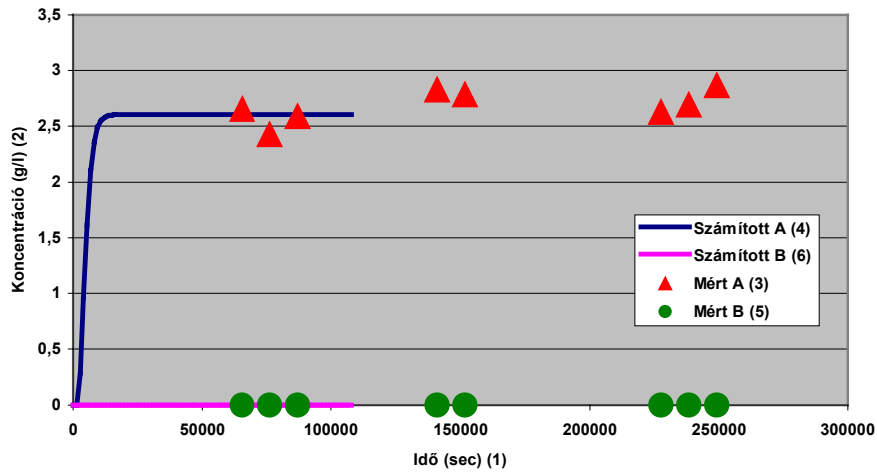


Figure 9: Thin-layer chromatogram of SMB-5 experiment

$St$ ,  $St_{0.5\%}$ ,  $St_{0.25\%}$ : Standard solutions of component A in different dilution (Standard: 20 mg A/ml), R1-15: Raffinate samples, E1-15: Extract samples

**10. ábra**

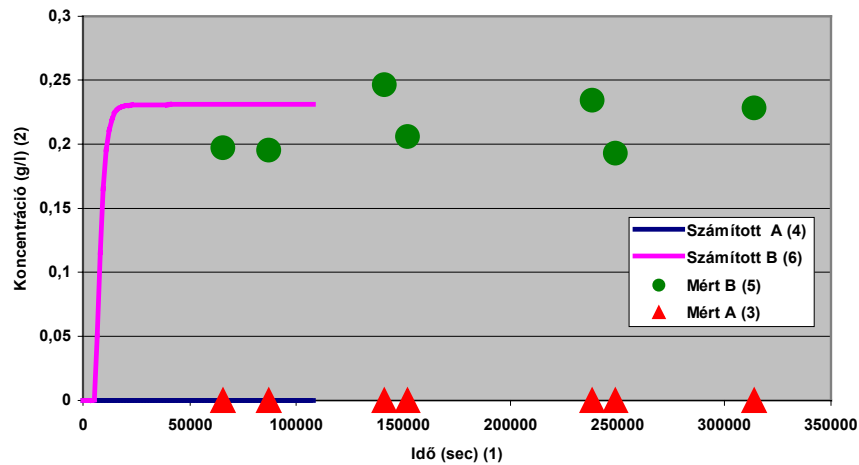
**Mért és szimulált átlagos raffinátum összetétel az SMB-6 kísérletben**



*Figure 10: Simulated and measured average raffinate composition of experiment SMB-6*  
 Time (sec)(1), Concentration (g/l)(2), Measured A(3), Calculated A(4), Measured B(5), Calculated B(6)

**11. ábra**

**Mért és szimulált átlagos extraktum összetétel az SMB-6 kísérletben**



*Figure 11: Simulated and measured average extract composition of experiment SMB-6*  
 Time (sec)(1), Concentration (g/l)(2), Measured A(3), Calculated A(4), Measured B(5), Calculated B(6)

12. ábra

Átlagos oldatfázisbeli koncentráció profil az SMB-6 kísérletben

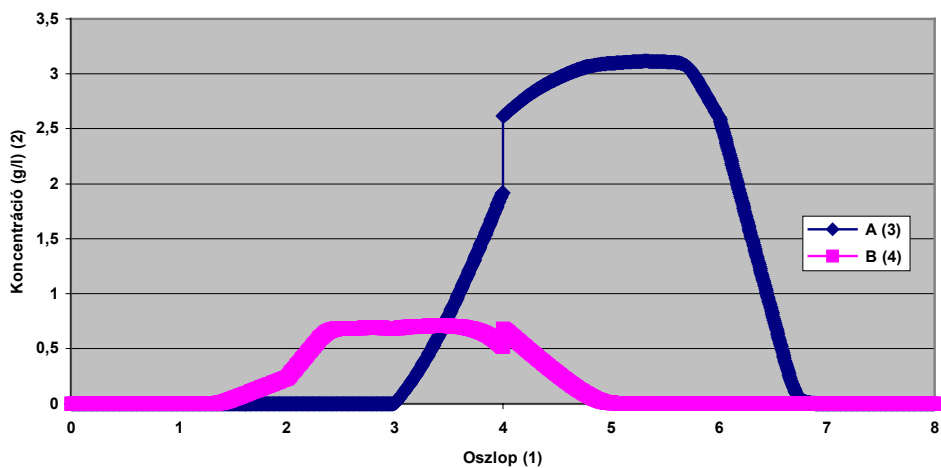


Figure 12: Average liquid concentration profiles of experiment SMB-6

Number of columns in the SMB unit(1), Concentration (g/l)(2), Calculated A(3), Calculated B(4)

13. ábra

Anyagátadási sebesség profilok az SMB-6 kísérletben

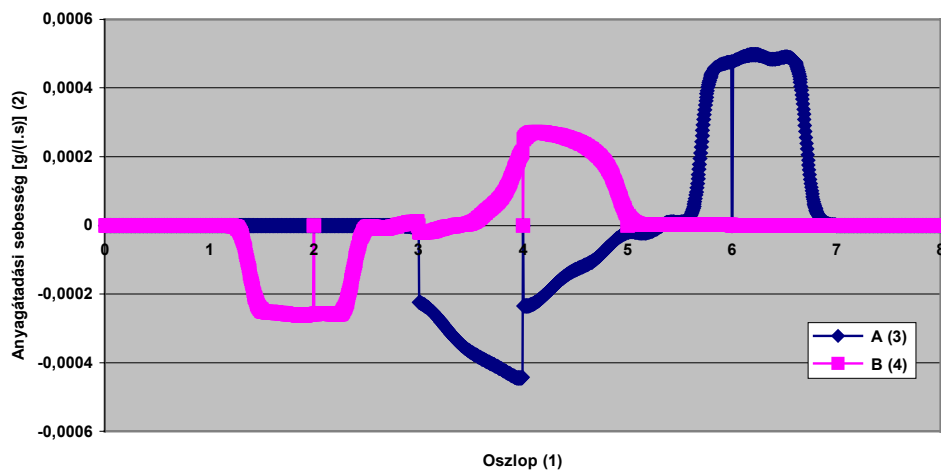


Figure 13: Mass transfer rate profiles of experiment SMB-6

Number of columns in the SMB unit(1), Mass transfer rate [g/(ls)](2), Calculated A(3), Calculated B(4)

pedig a deszorpciót jelzik). Az elemi folyamatoknak ez az újszerű szemléltetése a szokásos – koncentrációk ismeretében való spekuláció – helyett, közvetlenül kiváló áttekintést ad az egyes oszlopokban lejátszódó előnyös és előnytelen folyamatokról. A következőkben ezen jó megoldás fajlagos paramétereit igyekeztünk javítani.

A szimulációs vizsgálatok elméleti alapjait valamint a szimulációval segített folyamattervezés részletes eredményeit közleményünk második részében ismertetjük.

## IRODALOM

- Blehaut, J, Nicoud, R.M. (1998). Recent aspects in simulated moving bed. *Analysis Magazine*, 7. 60-70.
- Charton, F, Nicoud, R.M. (1995). Complete design of a simulated moving bed. *J. Chromatogr. A.*, 702. 97-112.
- Csukás B. (1998). Simulation by Direct Mapping of the Structural Models onto Executable Programs. *AIChE Annual Meeting, Miami, Paper #239/9.*
- Csukás B., Balogh S., Kovács S., Aranyi A., Kocsis Z., Bartha L. (1999). Process Design by Controlled Simulation of the Executable Structural Models. *Comput. Chem. Engng.*, 23 Suppl. 569-572.
- Csukas B., Bankuti Gy. (2003). Direct computer mapping of process models. In: Grossmann IE and McDonald C (eds) *Foundations of Computer Assisted Process Operations, A View to the Future Integration of R&D, Manufacturing and the Global Supply Chain*, *AIChE INFORMS*, 577-581.
- Csukas B., Bankuti Gy. (2003). Hybrid, quantitative and qualitative process simulation by the Generic Bi-layered Net model. In: *Proceedings of 2003 IEEE International Symposium on Intelligent Signal Processing*, Budapest, 283-289.
- Csukas B., Bankuti Gy. (2003). Generic Bi-layered Net model of conservational and informational processes. In: *Dagli, Buczak, Ghosh, Embrechts and Ersoy (eds) Smart Engineering System Design: Neural Networks, Fuzzy Logic, Evolutionary Programming, Data Mining and Complex Systems* *ASME Press, New York*, 769-774.
- Gentilini, A., Migliorini, C., Mazzotti, M., Morbidelli, M. (1998). Optimal operation of simulated moving-bed units for non-linear chromatographic separations II. Bi-Langmuir isotherm. *J. Chromatogr. A.*, 805. 37-44.
- Gritti, F., Gotmar, G., Stanley, J.B., Guiochon, G. (2003). Determination of single component isotherms and affinity energy distribution by chromatography. *J. Chromatogr. A.*, 988. 185-203.
- Guiochon, G., Golshan Shirazi, S., Katti, A.M. (1994). *Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography*, Academic Press, London, 49-135.
- Jacobson, J., Frenz, J., Horváth, Cs. (1984). Measurement of adsorption isotherms by liquid chromatography. *J Chromatogr*, 316. 53-68.
- Jacobson, J.M., Frenz, J.H., Horváth, Cs. (1987). Measurement of competitive adsorption isotherms by frontal chromatography. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 26. 43-50.
- Juza, M., Mazzotti, M., Morbidelli, M. (2000). Simulated moving-bed chromatography and its application to chirotechnology. *TIBTECH*, 18. 108-118.
- Mazzotti, M., Storti, G., Morbidelli, M. (1997). Optimal operation of simulated moving bed units for nonlinear chromatographic separation. *J. Chromatogr. A.*, 769. 3-24.
- Migliorini, C., Mazzotti, M., Morbidelli, M. (1998). Continuous chromatographic separation through simulated moving beds under linear and nonlinear conditions. *J. Chromatogr. A.*, 827. 161-173.



- Nicoud, R.M. (1999). The separation of optical isomers by simulated moving bed chromatography. *Pharmaceutical Technology Europe*, 11. 36-44.
- Nicoud, R.M. Bailly, M. (1992). Choice and optimization of operating mode in industrial chromatography. Proceedings of "PREP 92", NANCY (France), 6-8 April, ISBN 2-905267-18-6. 205-220.

Levelezési cím (*corresponding author*):

**Temesvári Krisztina**

Richter Gedeon Rt., 1475 Budapest 10. PF. 27.

Technológiai Fejlesztési Laboratórium I., Kromatográfiás Egység

*Gedeon Richter Ltd., Budapest 10. P.O.B. 27. H-1475 Hungary*

*Technological Development I., Chromatography Laboratory*

Tel.: +36-1-431 4093, fax: +36-1-260 6650

E-mail: k.temesvari@richter.hu, csukas@mail.atk.u-kaposvar.hu