R01 00657

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

6.6.3/01

Kivonat

Eljárás és berendezés párhuzamosan végzett folyamatok és anyagi tulajdonságok vizsgálatára, keverő modullal integrált szelvényezett tömbű, gradiens hőmérsékletű blokk-reaktorban és ezek alkalmazásai

A bejelentés egy olyan berendezésre vonatkozik, amelynek lelke egy termikusan szigetelt jó hővezető-képességű anyagból (célszerűen alumíniumból) és a mintatartó blokkokat (5) elválasztó szigetelésből (7) (célszerűen 0,1 mm teflon rugalmas mechanikai kapcsolattal (15) összefogott reaktorblokk , amelyben tetszőleges geometriával célszerűen 96 db - 8x12-es geometriában elhelyezkedő - mintatartó furat (6) van, és a két szélső mintatartó blokk a hőmérséklete a mindkét oldalon elhelyezett Peltier-elemekkel (10) külön-külön szabályozható.

Ha a két véglap hőmérsékletét a szabályozóval (2) azonos értékre állítjuk, akkor a reaktorblokkban azonos hőmérséklet eloszlást kapunk (izoterm működés). Ha különböző hőmérséklet értékekre állítjuk, akkor a reaktorblokkban lineáris hőmérséklet gradiens alakul ki (gradiens működés). A gradiens működés egy oszlopban lévő furatokban azonos, az oszlopok között lineárisan változó hőmérsékletet eredményez. A hőmérséklet profil és az elérhető gradiens nagysága és a minimális elérhető hőmérséklet a szelvényezett elrendezésben a monolit (egytömbű) változathoz képest előnyösen alakítható.

A blokkreaktor felhasználásával hőmérséklet és egyéb paraméterfüggő kémiai, fizikai és biokémiai folyamatok valamint anyagi tulajdonságok vizsgálatának ideje jelentősen csökkenthető.

1. ~~Sz~~. ábra

R01 00657

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás és berendezés párhuzamosan végzett folyamatok és anyagi tulajdonságok vizsgálatára keverő modullal integrált szelvényezett tömbű gradiens hőmérsékletű blokk reaktorban és ezek alkalmazásai

A „Eljárás és berendezés párhuzamosan végzett folyamatok és anyagi tulajdonságok vizsgálatára gradiens blokkreaktorban és ezek alkalmazásai" című.....sz. magyar szabadalom 1-7 igénypontokban ismertetett jó hővezetésű homogén blokkot tartalmazó készülék összeállítással végzett munka során a következő kedvezőtlen működési sajátságokat tapasztaltuk:

1. Nehezen és csak indirekt módon beállítható hőmérséklettartomány
2. Nagy gradienskülönbség mintatartó furatok gradienssel párhuzamos oldalán
3. Hőmérséklet túllendülés
4. Hőmérséklet belengés
5. A gradiens blokk keverése mátrix keverővel nem volt hatásos

Ezek a működési sajátságok nehezítik a készülék elrendezés használatát különös tekintettel az automatikus alkalmazásra.

A készülék alapos vizsgálata és a párhuzamosan végzett hőtani modellezések során kiderült, hogy a homogén anyagszerkezetű tömb átfolyós rendszerű hűtés alkalmazása esetén a fenti 1-4. pontban felsorolt jelenségek és kedvezőtlen tulajdonságok nagy része nem szüntethető meg. Ezért olyan a gradiens irányára merőlegesen szelvényezett tömbű blokk kialakítását tűztük ki célul, amiben blokk jó hővezetésű mintatartó blokkjai és különböző termikus szigetelő tulajdonságú anyagok jó termikus érintkezéssel a reaktor hőáramlásának irányára merőlegesen váltakozva helyezkednek el. A jó hővezetés biztosítása érdekében a szelvényeket rugalmas mechanikus kapcsolattal erősítettünk össze. Észrevettük, hogy alkalmasan megválasztott anyagú szerkezeti elemek (alumínium és teflon) esetén kedvező hőtani tulajdonságokkal rendelkező szelvényezett blokkot kapunk. A teflon szigetelő réteg vastagságának változtatásával a blokk hosszirányban a hőmérséklet ingadozások kiegyenlítődnek és a gradiens nagyobb része a szigetelő rétegen esik, míg a mintatartó furat gradienssel párhuzamos két szélső pozíciójában mért hőmérsékletkülönbség csökken. A mintatartóban furat pontjaiban mért hőmérséklet homogenitása a szigetelő réteg vastagságával javul. Ugyanakkor a szigetelő réteg vastagságának növelésével gradiens kialakítása csak – a megnövekedett hőellenállásnak megfelelően – csak lassabban és nagyobb fűtő/hűtő teljesítmény alkalmazásával alakítható ki. Alkalmas vezető (póz ill.

ezüst) ill. szigetelő (teflon, acél stb.) alkalmazásával a szelvényezett reaktor blokk termokinetikus tulajdonságai (hőmérséklet profil kialakításához szükséges idő, teljesítmény igény) azonos gradiens mellett tovább javíthatók.

Az 1-3 pontokban felsorolt előnytelen működési tulajdonságok kiküszöbölésére a célszerűnek tűnik olyan hűtő-fűtő elem alkalmazása, amely a hűtési és a fűtési funkciót egymaga jól szabályozottan képes ellátni. Vizsgálataink alapján erre a feladatra a legalkalmasabbnak egy olyan Peltier-elemet találtunk, amely képes magas üzemi hőmérsékleten dolgozni. Mivel a Peltier-elem szimmetrikus működésű, a meghajtó feszültség polaritásával a hőáram irányát, az áram nagyságával a hőközlés teljesítményét tudtuk szabályozni. Az átfolyós hűtéses hőmérsékletszabályozással ellentétben a Peltier-elem esetleges hőmérséklet túllendülés esetén fordított feszültség ráadásával a hőmérséklet eltérést igen rövid időn belül képes korrigálni (aktív szabályozás). A Peltier-elemek hűtési ciklusában való működtetéséhez szükséges hidegoldalt egy folyamatosan áramló vizes hűtésű termikusan csatolt blokk biztosítja.

A mátrix mágneses kevertetés elégtelen volta (hátrányos működési tulajdonságok 5. Pont) miatt a reaktor edények mágneses kevertetését egy a blokk alá helyezett permanens mágnes rotor biztosítja.

A készülék egy lehetséges előnyös összeállítását a mellékelt ábrák szemléltetik. A mechanikai részeket (1. Ábra, 1): a szelvényezett gradiens blokkot, az érzékelőket, a Peltier-elemet és a mágneses rotort, valamint a meghajtó elektromos motort a gradiens reaktor blokk tartalmazza. A szabályozó egységbe (1. Ábra, 2):: építettük be az elektromos vezérlő egységet, a hozzá kapcsoló tápegységet a számítógépes, input/output csatlakozásokat szabályozó és kezelő, valamint kijelző szerveket. A két egységet több erű elektromos kábelcsatlakozás köti össze.

A készülék működése 80 ^{o}C-os fűtési tartományig a víz ki- és bemenetekre csatlakoztatott folyamatos áramú vízhűtéssel, ezen hőmérséklet felett a vízáramot megszüntetve folytathatjuk a fűtést. Automatizált üzemmódban a vízáram megszakítását a blokkhőmérséklet mérő szondák vezérelte mágnes szelepek végzik.

Az alumínium hővezető és teflon szigetelő réteg alkalmazása esetén is kedvező hőtani viselkedésű szelvényezett reaktor tömböt tudtunk kialakítani. A 1. és 2. ábrák készülék szerinti összeállítású készlékkel alumínium-teflon blokk esetén az elérhető hőmérséklet tartományt a reaktor furatokba helyezett kevertetett reaktor edénykék belső hőmérsékletének mérésével ellenőriztük

Egyik előnyös kiviteli alakja a találmányunknak, hogy a berendezés tetszőleges hőmérséklet-tartomány beállítását lehetővé tevő hőmérő(ke)t, hűtő csőcsonkokat , kábelrendszert és külön szabályozó egységet tartalmaz.

Egy másik esetben a berendezés mágneses (mátrix) keverő egységet tartalmaz.

A berendezés légnedvesség és oxigén kizárása valamint a forrásban lévő oldószer visszatartása érdekében (inertálható/hűthető) fedelet tartalmazhat.

A berendezés (többcsatornás) folyadékkezelő automatát tartalmaz.

A berendezés számítógépes vezérléshez alkalmas PC csatlakozóhelyet tartalmazhat.

A mérések automatizálásának elősegítésére a berendezés minta feldolgozására, mérésére, értékelésére szolgáló analitikai egységet tartalmaz az alábbiak szerint:

minta feldolgozására, szolgáló analitikai mintakezelő blokkot és a minták mérésére, értékelésére szolgáló analitikai vagy vizuális megfigyelő eszközhöz - adott esetben injektorral ellátott automata HPLC berendezést.

A találmány szerinti eljárás párhuzamosan végezett fizikai-, kémiai- és biokémiai folyamatok, szintézisek megvalósítására alkalmas inhomogén tömbhőmérsékletű blokkreaktorban . Az eljárás szerint X különböző összetételű elegy vizsgálatát Y különböző - T_1 és T_2 közötti hőmérsékleten - végezzük el a fentiekben ismertetett berendezés alkalmazásával folytatjuk le.

A hőmérsékleteket úgy is beállíthatjuk, hogy az eljárás során T_1 és T_2 közötti hőmérsékletek a $T_{xn}= T_1+\Box T_n$, előre meghatározott empirikus képlet szerint változnak és T_1 a fűtött oldal hőmérséklete.

Az eljárás során a T_1 és T_2 közötti hőmérséklet előnyösen : T_{X1}, T_{X2} ....T_{XN} a $T_{xn}= T_1+ a * \Box X$, lineáris egyenlet szerint változik, ahol "X" a kezdeti hőmérséklettől mért távolság, "a" pedig a hőmérséklet változásának °C/hosszmértékegység-dimenzióban kifejezett meredekségi koefficiense és T_1 a fűtött oldal hőmérséklete .

A fentiek szerinti berendezést fizikai-, kémiai- és biokémiai jelenségek szakaszos , kombinatorikus és egymással párhuzamosan történő - adott esetben eltérő vagy változó hőmérséklete(ke)n lejátszódó vizsgálatára alkalmazzuk.

Az előzőekben ismertetett készüléket valamely anyagi tulajdonság , - adott estben az olvadáspont, töréspontmutató, elektromos vezetőképesség, fluoreszcencia, fényelektromos effektusok, katalitikus hatás- szemrevételezéssel történő vagy műszeres vizsgálatára alkalmazzuk.

A berendezés egy mátrix formátumban elhelyezett - adott esetben kevertetett szakaszos üvegreaktorokkal ellátott - gradiens blokkreaktor , melyben kialakított hőáramlásra merőlegesen elhelyezkedő furatokban , célszerűen üvegből készült reaktoredények vannak.

A berendezés tetszőleges geometriájú és elrendezésű csőreaktor-idomokat tartalmaz, amely idomok a kialakított hőáramlásra merőlegesen helyezkednek el, és a csőszakaszokba betáplálásra alkalmas tápszivattyúk és egy kimenő csőszakaszhoz tároló edény van csatlakoztatva.

Ha a fémből készült (alumínium) blokkot hűtő/fűtő rendszerrel együtt megfelelő mértékben termikusan izoláljuk a környezettől, akkor a reaktor két végén beállított hőmérséklet szabályozással, a blokkokban található mátrix oszlopainak hőmérséklete gyakorlatilag tetszőleges tartományban lincárisan egyenletesen beállítható

Ha a reaktor mindkét oldalán található aktív hőmérséklet szabályozás pl.: elektromos fűtő és folyadékközvetítésű hűtő elem is, a reaktort képessé teszi hogy program szerint akár kényszer-hőáramlású hőgradiens- akár izoterm reaktorként működtessük.
Ez a fenti változathoz képest az alábbi technikai előnyöket biztosítja:

- Tetszőleges hőmérséklet tartomány beállítást biztosít szabályozással.
- Összefüggő szekvenciális folyamatok esetében (különösen multikomponensű ill. izolálás nélküli ún. „one pot" kémiai reakciónál) a különböző folyamat fázisokhoz

különböző optimális hőmérsékleti is tartományok tartoznak, amit az optimálási lépést követően az aktuális lépésre ill. reakció fázisra már tartani kell (izoterm szabályozással). Ezután következő a fázis hőmérsékleti és reakció körülmény kombinatorikus változtatása szükséges (gradiens szabályozás), a teljes szekvenciális folyamatsor végső lépéséig ismételve az optimalizálás ciklusát.

A fentiekben leírt inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokkreaktor– számos különböző geometriai elrendezésben és fizikai megvalósításban – alkalmas fizikai-, kémiai és biokémiai jelenségek kombinatorikus és egymással párhuzamosan történő vizsgálatára. A rendszer egyaránt alkalmas beállított hőmérséklet tartományokban –a geometriai megosztás függvényében történő - diszkrét folyamatok vizsgálatára

1. Inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokk kialakítása mátrix formátumban elhelyezett kevertetett szakaszos üvegreaktorokkal

Ha alumínium szelvényekből álló blokk kialakítását úgy végezzük, hogy az alumínium mintatartó szelvényekben kialakított hőáramlásra merőlegesen furatokat helyezünk el akkor ezekbe kémiai reakciók vagy fizikai vizsgálatokra alkalmas – célszerűen üvegből készült - tartókat (reaktoredényeket) helyezhetünk. (1. ábra) A blokk furataiban elhelyezett reaktoredények a stacioner hőáramhoz tartozó hőmérsékletet átveszik és bennük a reakciók a kívánt hőmérsékleten végrehajthatók. Ilyen kialakítású blokk 5 pont szerinti elrendezésben alkalmas automatikus eljárás fejlesztő munkaállomás kialakítására. Az így kialakított blokk egyaránt alkalmas izoterm (2. ábra) és gradiens (3. ábra) üzemmódban végrehajtott reakciók vizsgálatára.

2. Inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokk kialakítása mátrix formátumban a hőáramlásra merőlegesen elhelyezett folyamatos izoterm csőreaktorokkal

Ha alumínium szelvényekből álló blokk kialakítását úgy végezzük, hogy a kialakított hőáramlásra merőlegesen átmenő furatokat helyezünk el, ezekbe kémiai reakciók vagy fizikai vizsgálatokra alkalmas átmenő tetszőleges geometriájú és elrendezésű csőreaktor idomokat helyezhetünk. A csőszakaszokba a vizsgálandó elegy betáplálására alkalmas tápszivattyúkat helyezünk és a kimenő csőszakaszhoz tároló

edényt illesztünk. A blokk furataiban elhelyezett csőreaktorelemek a stacioner hőáramhoz tartozó hőmérsékletet átveszik és bennük a reakciók közelítőleg a kívánt hőmérsékleten , tetszőleges tartózkodási idővel folyamatos áramban végrehajthatók.

3. Eljárásfejlesztő rendszer kialakítása integrált szelvényezett tömbű gradiens reaktorral

Az eljárás fejlesztés általában többlépéses szintézisek optimalizálására használt módszer. Lényege, hogy a kémiai reakciót befolyásoló paramétereket (hőmérséklet, oldószer, koncentráció) addig változtatják, míg - az így nyert kinetikus (konverzió-idő) görbék alapján - optimális laboratórium eljárást nem kapnak. Ezt az optimális eljárást méretnövelés során egyre nagyobb és nagyobb készülékcsoportokban reprodukálják egészen a kívánt méretnagyság eléréséig. Ha a méretnövelés során a laboratóriumi eredményektől eltérő eredményeket tapasztalnak, az eljárásra új szempontok szerint végeznek optimálást. A klasszikus egyedi reakció kezelés miatt csak kevés számú egyedi reakció kezelnek, ami kevés információt szolgáltat a reakció viselkedésére a paramétertérben.

A hagyományos rendszer szekvenciális módszerrel egyedi reakció kezeléssel dolgozik.

Parallel szintézis alapú (kombinatorikus) rendszerek

A kombinatorikus elven alapuló eljárásfejlesztő rendszer alapjában véve abban különbözik a hagyományos eljárás fejlesztő rendszerektől, hogy parallel szintézis módszerekkel igyekeznek minél több on-line kinetikus adatot összegyűjteni a reakciók viselkedéséről

A kombinatorikus rendszereken alapuló eljárásfejlesztő platformok. 1998 végétől kezdtek megjelenni a kereskedelmi forgalomban. A reakció edényeket (10-12 db párhuzamosan kezelt) izoterm blokkokban helyezték el, vagy egyedi hőmérséklet szabályozást alkalmaztak. Az izoterm blokk csak azonos hőmérsékletű reakció edények kezelését tette lehetővé. Az egyedi hőmérséklet szabályozás ára igen magas a szabályozás 12-nél nagyobb számú edényre kényelmetlen. A lehetséges mérési pontok korlátozott számát az ún. faktoriális elv alkalmazásával bővítik, ami a hőmérséklettől függő paraméterek vizsgálata esetén nem feltétlenül vezet a globális optimum értékhez.

Gradiens elven alapuló modul

Az általunk kifejlesztendő rendszer lényege, hogy a reakciók paramétereinek kombinatorikus vizsgálatát a gradiens elv alkalmazásával kisebb méretben megsokszorozzuk. Az ilyen rendszer egyik előnye, hogy a az egyes reakció lépések szélesebb parametrikus vizsgálatából adódóan nagyobb a valószínűsége, hogy a reakció paraméterteréhez tartozó globális optimumot már az első lépésben, de mindenképpen a rendelkezésre álló eszközök alkalmazásával elérhetőnél jóval rövidebb időn belül megtaláljuk. A másik ilyen előny az, hogy a szélesebben vizsgált paramétertartomány lehetőséget ad a méretnövelések során fellépő esetleges eltérések értelmezésére ill. az alkalmazott „kontingencia" optimumok gyors és rangsorolt alkalmazására. (4. ábra)

A gradiens munkaállomás leírása:

A gradiens munkaállomás olyan moduláris felépítésű eszközök rendszere, amik az alábbi funkciókat látják el.

A. Reakcióelegy tárolása
B. Reakcióelegy termosztálása
C. Reakcióelegy kevertetése
D. Reakcióelegy légnedvességtől és oxigéntől
E. Reagens adagolás és mintavétel
F. Mintafeldolgozás és analízis

A moduláris-felépítés lehetővé teszi, hogy a rendszer már részleges kiépítés esetén is manuálisan működtethető legyen. A rendszerben a funkcionális és geometriai kritériumok betartása mellett a beépített elemek cserélhetők ill. a műveletek - szükség esetén további fejlesztéssel - tetszőleges szintig automatizálhatók.

Ennek megfelelően a gradiens munkaállomás az alábbi elemeket tartalmazza (5. ábra):

- Gradiens Blokkreaktor
- Szelepek és csapok
- Inertálható/hűthető fedél
- Analitikai mintakezelő blokk

- Folyadékkezelő automata
- Injektor
- HPLC

Gradiens Blokkreaktor

Ha mintatartó alumínium szelvények furatait - amik üvegedényeket termosztálják - úgy alakítjuk ki, hogy a képződött mátrix azonos geometriájú legyen egy well-plate-tel (8*12-es mátrix 9 mm-es raszterrel), akkor olyan blokkreaktort kapunk, amely folyadékkezelése és kevertetése könnyen megoldható kereskedelmi berendezések alkalmazásával. Egy ilyen geometriájú blokk tipikus hőmérséklet eloszlását a mutatja a szabadalom egyik mellékelt ábrája.

Ilyen kialakítású blokkokban olyan, reakció kinetikai vizsgálatok végezhetők X különböző összetételű reakció kinetikus görbéje vizsgálható egyszerre Y különböző hőmérsékleten a 4. ábra szerint:

Ennek megfelelően a blokk teljesítménye ekvivalens Y izoterm parallel szintézis reaktorral ill. X*Y számú egyedi szintetizátorral.

12 db platinahőmérő és a hozzájuk kapcsolt elektronikus mérőáramkörök valamint megfelelő geometriájú mechanikai tartó fésű kialakításával olyan „több csatornás parallel hőmérséklet mérőberendezést készítünk, amelyet egy mozdulattal, a vizsgálandó oldatokba helyezve és a csatlakozót számítógép soros bemenetére kötve közvetlenül az üvegreaktorokban lévő oldatok egyedi hőmérsékletét mérik „on-line" módon.

- Szelepek és csapok
- Inertálható/hűthető fedél
- Analitikai mintakezelő blokk
- Folyadékkezelő automata
- Injektor
- (HPLC)

Szelepek és csapok

A hűtési ciklusról fűtési ciklusra való változtatásánál a hőcserélőkből a hűtőfolyadékot el kell távolítani, mert a gradiens kialakulását zavarhatja. Ezt a csőszakasz nyomás alatti nitrogén gázos leürítésével lehet megoldani, háromállású csap vagy szelep segítségével.
A kezdeti prototípusban manuális, a későbbiekben elektronikus szabályozással kívánjuk az egységet működtetni.

Inertálható/hűthető fedél

A reaktor működtetésénél számos esetben szükség lehet a munkanyílás lezárására. Érzékenyebb folyamatok vizsgálata esetén alkalmazható az inertálható fedél az alábbi funkciókat látja el:

- légnedvesség kizárása
- reflux biztosítása (forrásban lévő oldószer visszatartása)
- oxigén kizárása

A integrált szelvényezett tömbű gradiens reaktort nem szükséges a nyitva tartani, hiszen a kémiai gyakorlatnak megfelelően az adagolás és a mintavételezés a teljes reakcióidőnek csak kis részét teszi ki. A fenti hármas kritériumnak egy teljesen nyitott fedél is csak részlegesen képes eleget tenni. A forrásban lévő oldószergőzök lehűtésére egy olyan, a reaktor raszterével megegyező alumínium feltét alkalmazása a legcélszerűbb, amelyben egy kialakított körbefutó hűtő csőben áramoltatott hűtő folyadékkal az üveg reaktoredények nyakát kb. 10 mm. magasságban hűtővíz áramoltatással hűtjük. Így forrásban lévő oldószergőzök a hidegponton kondenzálva a reaktoredényekbe visszacsurognak. Ha a hűtött fedélre gáztömör fedőt helyezünk, a reaktor edények inertálása – az oldószer áthordás veszélye nélkül – egyszerű gázbevezetéses fedéllel megoldható. Legegyszerűbben a feladatot úgy lehet műszakilag megoldani, hogy a zárható fedél alá súlyzárral terhelt rendszerből áramoltatjuk a célszerűen levegőnél sűrűbb inert gázt. Ha a fedél alá porkihordás ellen védett tartóban légszárító szert, P_2O_5, H_2SO_4 akkor egyszerűen „dry box"-ot tudunk kialakítani a reakciók környezetében.

Folyadékkezelő automata

A folyadékkezelő automata az alábbi funkciókat látja el:

- reagens adagolás
- mintavétel a reakcióelegyből továbbítás az analitikai mintakezelő blokkba

- a feldolgozott minta bejuttatása az injektorba

Oldatfázisú reagens ill. oldószer adagolása könnyen megoldható kereskedelmi egy ill. több csatornás pipettorok alkalmazásával. A több csatornás pipettorok alkalmazása lehetővé teszi a inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokk oszlopainak időbeni szinkronizálását, így nem kell a 96 well-nek megfelelő külön időskálát felvenni.
Az automata 8 csatornás adagoló alkalmazása számos előnnyel jár a kézi pipettához képest:

- végezhető oszloponkénti adagolás, nem csak bemérés
- a reagens oldatokat zárt tartályból lehet kiadagolni
- az összes művelet automatikusan regisztrálható
- megfelelően homogén szuszpenzió is bemérhető

Analitikai mintakezelő blokk

Az analitikai egység a gradiens modulon belül az alábbi funkciókat látja el:

- minta feldolgozás
- minta hígítás tárolás

Ha a mintákat nem lehet közvetlenül az analizátorba jutatni szükség lehet a minták feldolgozására. Ez a lépés általában az alikvot minták reagáltatásából – ami a minták eltarthatóságát biztosítja - hígításából, esetlegesen extrakciójából áll. A feldolgozás során a keverést és a temperálást egy egyszerű izoterm blokk és egy Telesystem keverő biztosítja.
Szükség esetén esetleg további blokkokat kell alkalmazni kell alkalmazni.
A feldolgozott minta alkalmas eszközzel közvetlenül is a megfelelő mérőeszközbe vihető. A mintavétel számos eszközzel történhet, célszerűen magával a folyadékkezelő egységgel.
Ha a mintavétel és feldolgozás sebessége gyorsabb, mint az analitika mérés sebessége, mintakezelő blokk tárolási funkciót is képes ellátni.

Injektor

Automata HPLC-nél ill. más analitikai műszernél a műszerbe juttatást legcélszerűbben injektoron keresztül lehet megvalósítani

(HPLC)

- minta mérés értékelés

Megfelelő daughter-plate és kidolgozott eljárás esetén a méréseket végezhetjük parallel analitikai berendezések segítségével: plate-reader, vékonyréteg lap, stb.

Szekvenciális mintakezelésre alkalmas műszerek esetén a mérések végezhetők off-line módban is, mivel feltételezzük, hogy a minta paraméterei feldolgozás után már tovább nem változnak. Az analitikai mérőeszközök az alábbiak lehetnek: HPLC, GC, MS, IR, NMR, stb....

minta mérés értékelése

A mérés értékelése történhet vizuális módszerekkel ill. megfelelő szoftver segítségével.

A moduláris rendszernek megfelelően a rendszerelemek egymástól függetlenül manuálisan is irányíthatók. A fejlesztendő rendszerelemek eleve úgy készülnek, hogy számítógépes vezérlésre alkalmas csatlakozó helyet tartalmaznak.

1 ábra

Integrált szelvényezett tömbű Gradiens Blokkreaktor

Az 1. ábra a integrált szelvényezett tömbű gradiens reaktor 10 mm-es raszterű 8,2 mm-es 6 mintatartó furatokkal ellátott 8*12 helyes változatát ábrázolja felülnézeti és elölnézeti ábrákon. A gradiens blokk 12 darab jó hővezető fémből készült (célszerűen alumínium) 5 reaktorblokk szelvényből áll. Az 5 reaktorszelvényeken 8 db egyenként 8,2 mm-es furat található. . Az 5 reaktorszelvényeket egymástól 7 (11 db) 0,1 mm-es teflon szigetelő lap választja el. A két 5 szélső reaktorszelvény külső oldalához jó hővezető kapcsolattal erősített 9 reflektor tömböket illesztünk. A 9 reflektor tömbök , amik homogenizálják és pufferolják a hőáramlást külső felületére jó hővezető kapcsolattal vannak a Peltier-elemek (3-3 db) felerősítve A Peltier-elemek külső oldalához 12 átfolyós hűtőelem csatlakozik oldalához jó hővezető kapcsolattal. A 12 átfolyós hűtőelemben kialakított csőrendszer 13 kivezetésére csapvíz vagy egyéb hűtőfolyadék keringető rendszer csatlakoztatható. A benne áramoltatott hűtő folyadék 80 °C-os üzemi hőmérsékletig végzi a Peltier-elemek hűtését

A két szélső 5 reaktorszelvényben 8 platina hőmérők találhatók. A hőmérsékletszabályozást a beépített hőmérők mért értékei alapján a külön dobozba épített 2 szabályozó egység végzi. A 6 mintatartó furatokba 96 db 8,2 mm-es NÁ reaktoredényként szolgáló üvegcsövek illeszthetők. A kényszerhőáramlást a teljes

reaktortestet a 4 munkanyílás kivételével körülvevő a jó minőségű 11 reaktor külső szigetelés biztosítja. A szelvényezett blokk összefogását egy-egy 15 menetes orsón elhelyezett rugalmas rögzítésű anya biztosítja. A reaktor blokkok alatt egy nagyméretű és nagy kapacitású 19 mágnes rotort forgatunk A 17 csapágyazott tengelyen 20 elektromos motorral 21 ékszíjmeghajtáson keresztül az 1. ábrának megfelelő elrendezésben. A berendezést 3 reaktor blokk burkolat védi a mechanikai hatásoktól.

A 2 szabályozó egység és az 1 reaktor blokk között 37 elektromos kábelköteg végzi a fűtés energia szolgáltatását valamint a hőmérsékletmérés jeleinek továbbítását és hőmérséklet-, és fordulatszám szabályozást.

A bekapcsolást a 31 ki-, bekapcsoló gombbal végezzük. A 19 mágneses rotor fordulatszámát a 24 fordulatszám szabályozó gombbal vezéreljük. A 26 adatbeviteli billenőkapcsolóval a készülék megfelelő oldali hőmérsékletszabályozóját „SET MODE" –ba állítjuk, a 25 hőmérséklet szabályozó potméterrel beállítjuk a kívánt értéket, amit a 29 digitális kijelzőn ellenőrizhetünk, majd a 26 adatbeviteli billenőkapcsoló ismétel megnyomásával a készüléket „WORK MODE"- ba állítjuk. A kívánt hőmérséklet értéket a készülék szabályozással biztosítja. A másik oldali hőmérséklet értéket a fenti lépéseknek megfelelően állítjuk be.

2. ábra

Példa szelvényezett tömbű gradiens blokk izoterm működésére.

Az ábra a szelvényezett tömbű gradiens blokkreaktor üveg kevertetett reaktoredényeiben mért reprezentatív hőmérséklet eloszlását mutatja. Izoterm beállításoknál A Peltier-elemek alkalmazásával az elérhető minimális hőmérséklet lecsökkent az átfolyós homogén tömb jellemző értékeihez képest. A maximális hőmérsékletet a Peltier-elemek terhelhetősége korlátozza. A hőmérséklet értékek közvetlenül szabályozhatók.

3. ábra

Példa szelvényezett tömbű gradiens blokkreaktor gradiens működésére.

Az ábra a szelvényezett tömbű gradiens blokkreaktor üveg kevertetett reaktoredényeiben mért reprezentatív hőmérséklet eloszlását mutatja gradiens működés esetén. A szelvényezett tömb kialakítása és Peltier-elemek alkalmazása lehetővé tette, hogy nagyobb maximális hőmérséklet gradienst (> 80 ^{o}C)alakítsunk ki a reaktor szélső mintatartó szelvényei között maximális (100 oC feletti hőmérséklet

esetén), ill. lehetővé vált a –15 - +25 °C-os hőmérséklet tartomány egy mérésben való vizsgálata (minimális elérhető hőmérséklet beállítás esetén).

4. ábra

Optimális reakció hőmérséklet megállapítása

Az integrált szelvényezett tömbű gradiens blokkban a mátrix sorainak megfelelően azonos kémiai reakciók kinetikus izotermáinak (termékkoncentráció az idő függvényében) egy lehetséges képét ábrázolja. A kiemelt görbe az adott összetételnek megfelelő maximális termékképződést mutatja.

5. ábra

Eljárásfejlesztő rendszer kialakítása inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokkal.

A gradiens munkaállomás az alábbi elemeket tartalmazza

38. PC
39. Gradiens Blokkreaktor
40. Szelepek és csapok
41. Inertálható/hűthető fedél
42. Analitikai mintakezelő blokk
43. Folyadékkezelő automata
44. Injektor
45. HPLC

A 39 gradiens blokkreaktor, amelynek üvegedényeiben a kémiai reakciót vizsgáljuk a minták feldolgozására szolgáló 42 analitikai mintakezelő blokkal együtt 41 inertálható/hűthető fedéllel vannak ellátva és 44 injektorral együtt a minta és reagens mozgatást és adagolást végző 43 folyadékkezelő automata munkaterében vannak elhelyezve. A 40 szelepek és csapok csővezetékeken keresztül a 39 gradiens blokkreaktort kapcsolják a hűtőközeghez valamint nyomás alatti levegő vagy nitrogén forráshoz, ezek az elemek, helytakarékosság miatt a 43 folyadékkezelő automata munkaterén kívül vannak telepítve. A 44 injektor a 45 analitikai mérőberendezés mintabeviteli helyével (HPLC) van összekötve.

Példák

1. példa

Anyagi tulajdonságok kombinatorikus vizsgálata

A 6 furatokba behelyezzük a 8 mm-es üveg-reaktoredénykéket és a mágneses keverőket. Beállítjuk a reaktor két végén kívánt blokk hőmérsékletet. A kiindulási anyag(ok)ból és reagens(ek)ből törzsoldatokat készítünk és a reaktor edénykékbe pipettázzuk. A szilárd anyagot megfelelő oldószeres szuszpenzióból pipettával vagy kalibrált kanulával mérjük be.

A reakció edénykékből a megfelelő oldatokból pipettával meghatározott időnként alikvot mintát veszünk és azt feldolgozva megfelelő analízissel az elegy összetételét meghatározzuk. A komponensek mennyiségét táblázatban rögzítjük.

Szükség esetén a kísérletet eltérő hőmérséklet tartományban megismételjük.

Az 1. Példában a szabadalom tárgyát képező készülékkel az alábbi tulajdonságok hőmérséklet szerinti vizsgálatát végeztük el:

Szilárd anyagok és folyadékok oldhatóságát oldószerekben

Megoszlási hányadosok meghatározása

A fenti adatok alapján az alábbi fizikai kémiai folyamatokat modelleztük.

Kristályosítás

Extrakció

2. példa

Kémiai eljáráskutatás és –fejlesztés inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokkreaktorral félmanuális módszerrel.

Az 1. ábra szerinti elrendezésben végrehajtott kémiai reakció. A 6 furatokba behelyezzük a 8 mm-es üveg-reaktoredénykéket és a mágneses keverőket. Beállítjuk a reaktor két végén kívánt blokk hőmérsékletet. A kiindulási anyag(ok)ból és reagens(ek)ből törzsoldatokat készítünk és a reaktor edénykékbe pipettázzuk. A szilárd anyagot megfelelő oldószeres szuszpenzióból pipettával vagy kalibrált kanulával mérjük be.

A reakció edénykékből pipettával meghatározott időnként alikvot mintát veszünk és azt feldolgozva megfelelő analízissel az elegy összetételét meghatározzuk. A komponensek változását táblázatban rögzítjük.

Szükség esetén a kísérletet eltérő hőmérséklet tartományban megismételjük.

A kísérleti berendezésben a 2. Példát az alábbi kémiai reakciókra sikerrel alkalmaztuk:

Claisen kondenzáció

Érzékeny anyagok (1,3-dioxo-butánsav észterek) hidrolízise

Heck reakció (aromás bróm-aldehidek kapcsolása trimetilsziliacetilénnel)

Kondenzációk (dioxo vegyületek kondenzációja hidrazinokkal)

Ullmann reakció (aromás halogén vegyületek reakciója (poli)aminokkal)

Hidrazonok Fischer indol reakciója

Schiff bázis reakciók

3. példa

Kémiai eljáráskutatás és –fejlesztés 5. ábra szerinti elrendezésben automatikusan

A inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokkot többcsatornás mágneses keverőre helyezzük. A 6 furatokba behelyezzük a 8 mm-es üveg-reaktoredénykéket és a mágneses keverőket. Beállítjuk a reaktor két végén kívánt blokk hőmérsékletet és a termosztát hőmérsékletét. A kiindulási anyag(ok)ból és reagens(ek)ből és a minta hígításához és feldolgozásához használt hígító folyadékból törzsoldatokat készítünk. A hígító oldatot az analitikai izoterm blokk, a kiindulási anyag(ok) és reagens(ek) oldatait a inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokk reaktor edénykékbe pipettázzuk az automata folyadékkezelő robottal. A szilárd anyagot megfelelő oldószeres szuszpenzióból folyadékkezelő robottal vagy kalibrált kanulával mérjük be. A reakció teret az inertáló fedél teljes elzárásával inertáljuk.

A reakció edénykékből folyadékkezelő robottal meghatározott időnként alikvot mintát veszünk és azt a megfelelően előkészített hígító oldathoz adjuk. Feldolgozva megfelelő analízissel az elegy összetételét meghatározzuk. A komponensek változását táblázatban rögzítjük.

Szükség esetén a kísérletet eltérő hőmérséklet tartományban megismételjük.

4. példa

Több komponensű vagy „one pot" reakciók optimálása

A több komponensű és „one pot" reakciók közös eleme, hogy több szekvenciális folyamat együttes optimumát fázisokra lebontva kell megkeresni az egyes részfolyamatokhoz tartozó különböző kinetikus görbék alapján. Az optimálást a 4. példa szerinti eljárással végezzük azzal a különbséggel, hogy az egyes nem izolált fázisokat egymást követő elemi lépésekben végezzük. Az első elemi lépésben az első

fázis kombinatorikus vizsgálatával vesszük fel a megfelelő kinetikus görbéket (gradiens működés: inhomogén tömbhőmérséklet pl. :3. ábra) . A második elemi lépésben az előző fázis vizsgálatánál kapott optimális hőmérséklet, reakció idő és egyéb reakció paraméter értékeket (T_{1o}, t_{1o}, c_{1o}...) már homogénen az egész blokkra alkalmazzuk. Ennek megfelelően - a gradiens blokk hőmérsékletét a kétoldali szabályozással izotermre állítjuk (2. ábra) és az első lépésben megállapított optimális (t_{1o}) reakció idő letelte után alkalmazzuk a következő fázis kombinatorikus (hőmérséklet gradiens (3. ábra) és egyéb paraméterek (c) szerinti) vizsgálatát. Az így kapott optimális értékeket (T_{1o}, t_{1o}, c_1...; T_{2o}, t_{2o},c_{2o}...) alkalmazzuk a ezt követően már két egymást követő izoterm T_{1o} ill. T_{2o} ciklusban az adott t_{1o} ill. t_{2o} ideig alkalmazva következő fázisra és ezt követően végezzük a harmadik fázis kombinatorikus optimálását. A fenti elemi lépéseket ugyanezen algoritmus szerint végezzük az összes fázis optimalizálásáig.

5. példa

Biokémiai folyamatok hőmérséklet szerinti optimálása

Enzimek hőtűrésének vizsgálata

Enzimek aktivitása a hőmérséklet emelésével növekszik az Arrhenius egyenletnek megfelelően. A hőmérséklet emelés hatására az enzim szerkezete ugyanakkor előnytelenül változik (pl. denaturáció). A két ellentétes folyamat eredője általában optimumhoz vezet. A 1 ábra szerinti elrendezésben végrehajtható a biokémiai reakció a blokkban megfelelően kialakított hőmérséklet tartományban. A inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokk soraiban azonos enzimreakciókat vizsgálunk a hőmérséklet függvényében. Az enzim kinetikus görbék a szokásos biokémiai ill. analitikai módszerekkel meghatározhatók. A kinetikus görbék ismeretében az adott enzimreakcióhoz tartozó optimális hőmérséklet(tartomány) megadható. A reaktorblokk soraiban az enzim reakcióra ható egyéb paramétereknek hőmérséklet függését vagy más enzimreakciót (enzim vagy szubsztrát különböző) vizsgálhatunk.

Az 5 ábra szerinti elrendezésben az optimálás automatikusan végrehajtható.

6. példa

Mikrobiológiai folyamatok hőmérséklet szerinti optimálása

Mutáns törzsek hőtűrését inhomogén tömbhőmérsékletű gradiens blokkban vizsgálhatjuk a 4. példa szerinti eljárással azzal a különbséggel, hogy a

reaktoredényekbe táptalajt és a besugárzással kialakított mutáns törzsek alikvot mennyiségét pipettázzuk és a megfelelő inkubálási periódus leteltével a baktériumok szaporodását mikroszkóp alatt vizsgáljuk.

Igénypontok :

1.) Berendezés párhuzamosan végezett fizikai, kémiai és biokémiai folyamatok, szintézisek megvalósítására Integrált szelvényezett tömbű blokkreaktorban azzal jellemezve, hogy a berendezés egy jó hővezetésű és szigetelő tulajdonságú elemek kombinációjából –adott esetben alumínium szelvényből (5) és teflon (7)–készült szelvényezett reaktorblokkból, hűtő/fűtő elemekből –adott esetben Peltier-elem (10) , az ezeket körülvevő szigetelésből (11), burkolatból (3), - adott esetben a minták behelyezésére szolgáló munkanyílásból (4) – adott esetben reakcióedény tartó furatokból (6) és egyéb reakcióparamétereket beállító egységekből (2, 38) áll.

2.) Az 1. igénypont szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy tartalmazza a tetszőleges hőmérséklet-tartomány beállítását lehetővé tevő hőmérő(ke)t (8), hűtő csőcsonkokat (13), kábelrendszert (37) és külön szabályozó egységet (2).

3.) Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a berendezés – adott esetben beépített - mágneses –adott esetben mátrix - keverő egységet tartalmaz (motor (20), ékszíj (21), ékszíjtárcsa (18), tengelycsapágy (17), mágneses rotor (19)).

4.) Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, a hűtőközeg keringtetésére alkalmas hűtő-csővezetéke(ke)t valamint hűtőközeg keringtetésének kizárására és a hűtőközeg-leürítésére szolgáló szelepeket és csapokat (40) tartalmaz.

5.) Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a berendezés légnedvesség és oxigén kizárása érdekében – adott esetben inertálható/hűthető - reaktor fedelet (41) tartalmaz.

6.) Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a berendezés –adott esetben többcsatornás - folyadékkezelő automatát (43) tartalmaz.

7.) Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a berendezés számítógépes vezérléshez alkalmas PC csatlakozást tartalmaz (36).

8.) Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a berendezés minta feldolgozására, szolgáló analitikai mintakezelő blokkot (42) tartalmaz.

9.) Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti berendezés azzal jellemezve, hogy a minták mérésére, értékelésére szolgáló analitikai vagy vizuális megfigyelő eszközhöz - adott esetben injektorral (44) ellátott automata HPLC (45) berendezéshez - csatlakozik.

10.) Eljárás párhuzamosan végezett fizikai-, kémiai- és biokémiai folyamatok, szintézisek valamint anyagi tulajdonságok vizsgálatának megvalósítására gradiens blokkreaktor (39) azzal jellemezve, hogy X különböző összetételű elegy vizsgálatát Y adott esetben különböző - T_1 és T_2 közötti -hőmérsékleten végezzük el az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti berendezés alkalmazásával.

11.) Eljárás párhuzamosan végezett izolálás nélküli szekvenciális fizikai-, kémiai- és biokémiai folyamatok, szintézisek valamint anyagi tulajdonságok vizsgálatának azzal jellemezve, hogy a első lépésben az 1-9. igénypontok szerinti berendezést inhomogén (gradiens) üzemmódban működtetve meghatározzuk a folyamatfázishoz tartozó optimális hőmérséklet, idő és beállított egyéb paramétereket, majd a második lépésben az első lépés körülményeit egységesen az egész blokkra alkalmazzuk és a berendezést homogén (izoterm) üzemmódban működtetve a készüléket az első folyamatfázist először optimális körülmények között elvégezzük, majd a készülék üzemmódját ismét inhomogén (gradiens) módba helyezve meghatározzuk a második folyamatfázishoz tartozó optimális értékeket, és így tovább a teljes folyamatfázis-sor teljes optimálásáig.

12.) A 10. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során a T_1 és T_2 közötti hőmérséklet : T_{X1}, T_{X2} ....T_{XN} egy lineáris egyenlet szerint változik :

$$T_{xn} = T_1 + a * \square X,$$

ahol "X" a kezdeti hőmérséklettől mért távolság, "a" pedig a hőmérséklet változásának °C/hosszmértékegység- dimenzióban kifejezett meredekségi koefficiense és T_1 a fűtött oldal hőmérséklete .

13.) A 10. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az eljárás során T_1 és T_2 közötti hőmérsékletek : T_{X1}, T_{X2} ....T_{XN} egyenként előre meghatározott értékre beállíthatóak és a :

$$T_{xn}= T_1+\square T_n ,$$

előre meghatározott empirikus képlet szerint változik és T_1 a fűtött oldal hőmérséklete.

14.) Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti inhomogén tömbhőmérsékletű blokkreaktort tartalmazó berendezés alkalmazása fizikai-, kémiai- és biokémiai jelenségek szakaszos , kombinatorikus és egymással párhuzamosan történő - adott esetben eltérő vagy változó hőmérséklete(ke)n lejátszódó vizsgálatára.

15.) Az 1.-2. vagy 4.-9. igénypont szerinti inhomogén tömbhőmérsékletű blokkreaktort tartalmazó berendezés alkalmazása folyamatos csőreaktorban lejátszódó folyamatok vizsgálatára , ahol célszerűen kialakított hőáramlásra merőlegesen vagy azzal párhuzamosan elhelyezett csőreaktorban áramlik a vizsgálandó fluidum.

16.) Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti inhomogén tömbhőmérsékletű blokkreaktort tartalmazó berendezés alkalmazása eljárás-fejlesztési, kutatási, fejlesztési feladatok megvalósítására, ahol többlépéses befolyásoló - hőmérsékleti, oldószer, koncentráció, katalizátor és egyéb - paramétereinek egy vagy több lépésben történő optimalizálására.

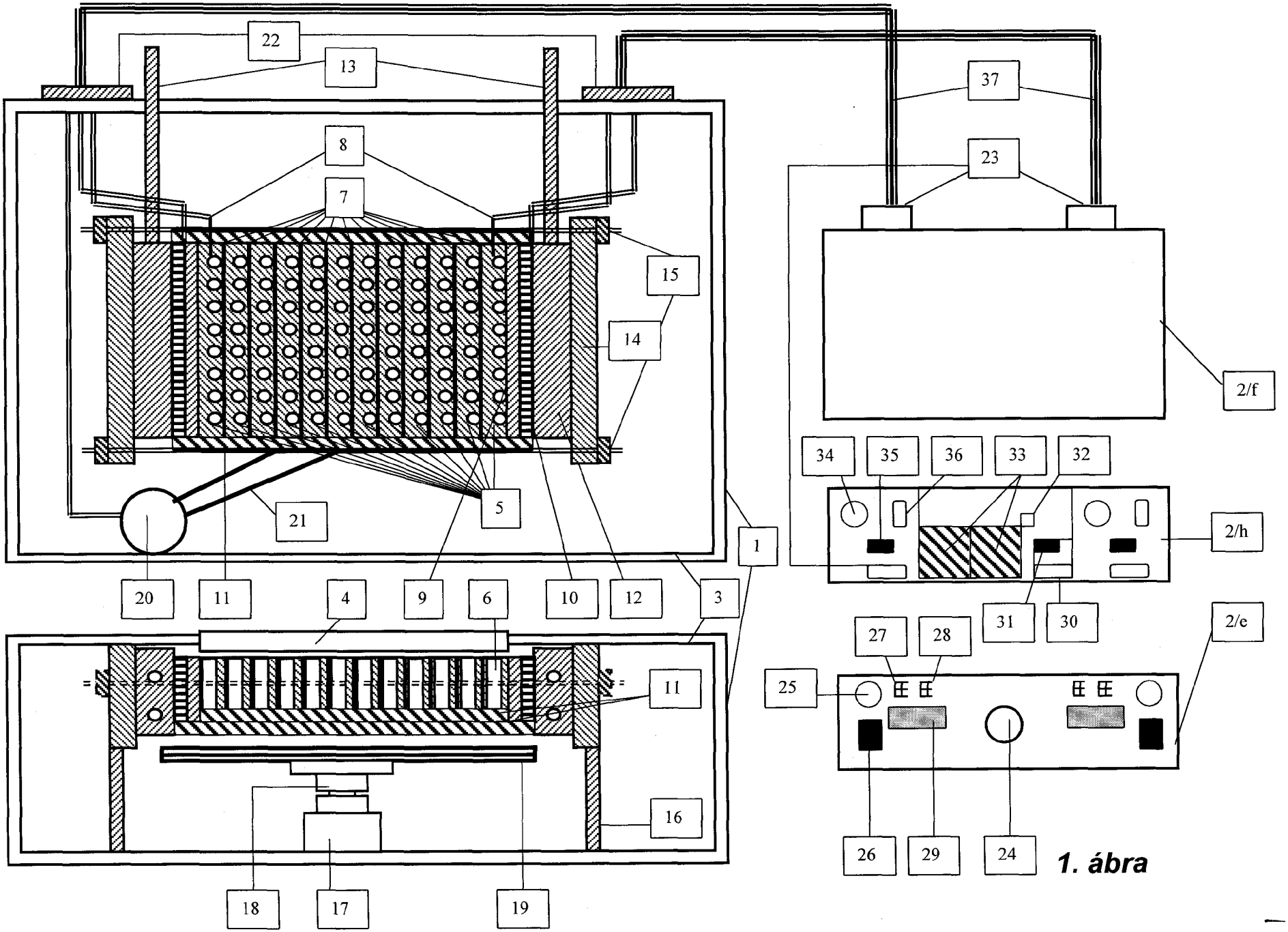
17.) 1-9- igénypontok szerinti berendezés alkalmazása többkomponensű vagy többlépéses ("one pot") reakciók optimálására.

02.05.15.

5/1.

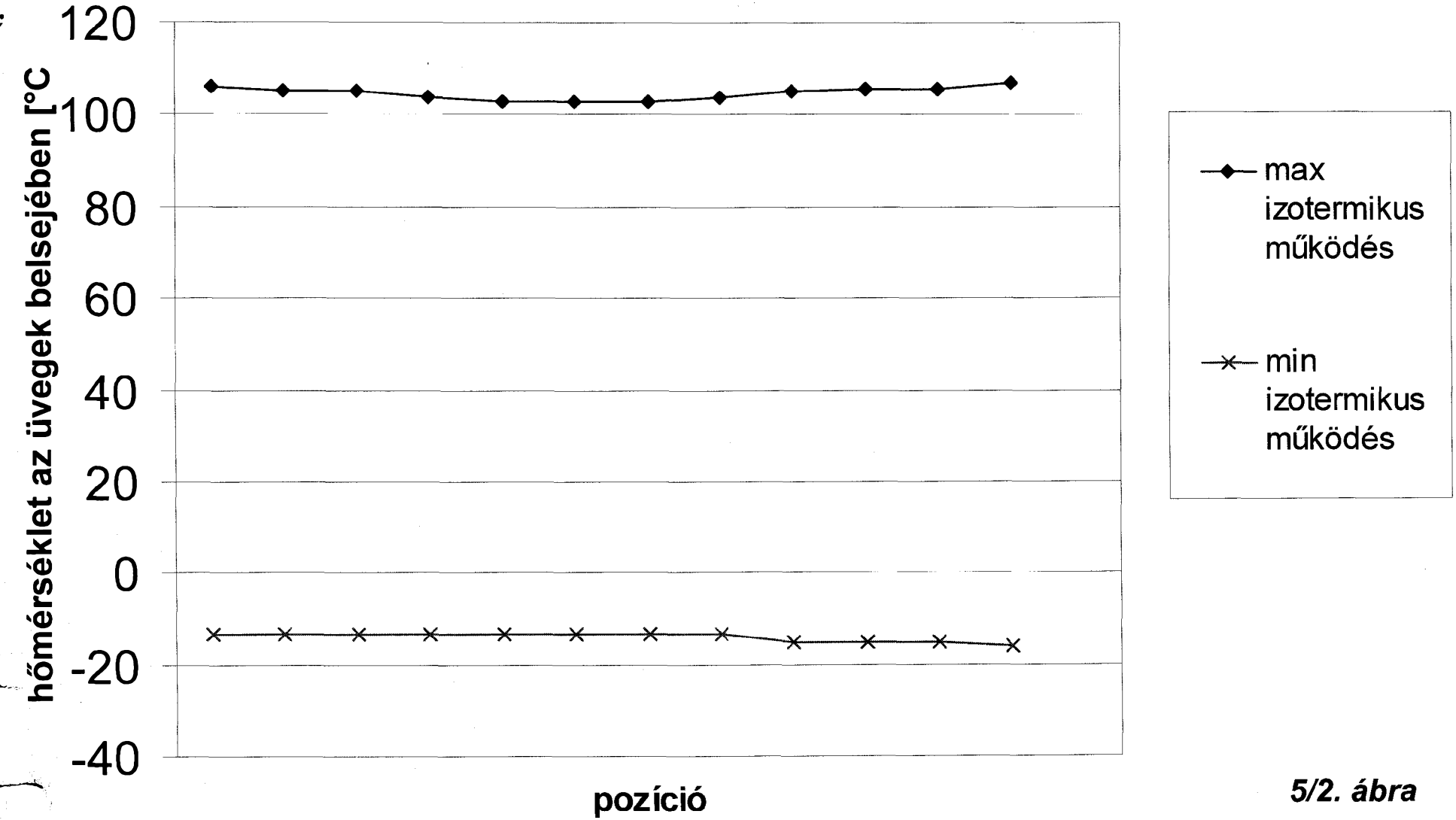
P 01 00657

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



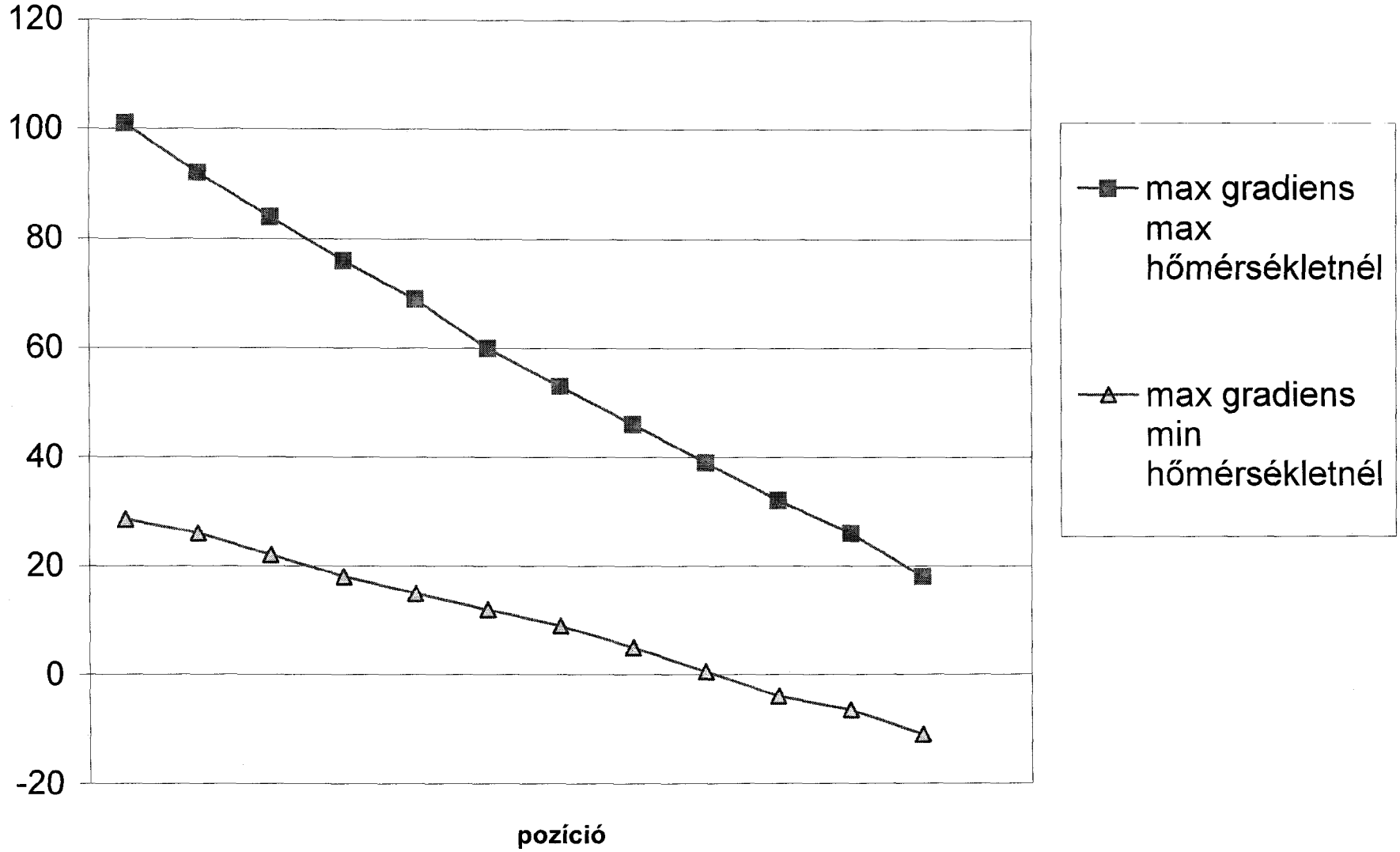
1. ábra

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



5/2. ábra

5/3,



P 01 00657
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5/3. ábra

ÖSSZÉTÉTELI
LDÁNY

4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5. ábra