

Obrada i regeneracija matičnih lugova nakon kristalizacije farmaceutskih proizvoda

Travančić, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:683009>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Valentina Travančić

**OBRADA I REGENERACIJA MATIČNIH LUGOVA NAKON
KRISTALIZACIJE FARMACEUTSKIH SPOJEVA**

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Aleksandra Sander, prof. dr. sc.

Članovi povjerenstva:

Aleksandra Sander, prof. dr. sc.

Jasna Prlić Kardum, prof. dr. sc.

Igor Dejanović, doc. dr. sc.

Zagreb, srpanj 2018. godine

Ovaj rad izrađen je u PLIVI Hrvatska d.o.o na odjelu Razvoj i istraživanje, u Pilotnom postrojenju pod mentorstvom prof. dr. sc. Aleksandre Sander, Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu te uz pomoć dr. sc. Franje Jovića.

Zahvala

Prvenstveno se želim zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Aleksandri Sander koja je kroz nekoliko posljednjih godina prenosila svoje znanje na mene i poticala me u ostvarivanju ciljeva. Također svoju zahvalu upućujem i cijeloj ekipi sa Zavoda za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo koji su uvijek bili tu za mene i kao kolege i kao prijatelji.

Posebnu zahvalu upućujem ekipi iz PLIVE koja mi je pomogla pri izradi diplomskog rada, osobito dr. sc. Franji Joviću i dr.sc. Ozrenu Wittinu koji su mi omogućili da svoje znanje proširim kroz rad s njima. Veliko hvala i Marku i Anti koji su mi pomagali pri radu. Neizmjereno hvala cijeloj ekipi i nadam se kako naša suradnja tu ne prestaje.

I na samom kraju najveću zahvalu upućujem svojim bližnjima, roditeljima i prijateljima koji su me uvijek ohrabivali i podržavali.

SADRŽAJ

SAŽETAK	6
1. UVOD	8
2. TEORIJSKI DIO	10
2.1 Destilacija kroz povijest	10
2.2 Općenito o destilaciji	11
2.2.1 Proces destilacije	11
2.3 Termodinamička fazna ravnoteža para-kapljevina- kapljevina.....	12
2.3.1 <i>K</i> - vrijednost i relativna hlapivost	12
2.3.2 Idealni i neidealni sustavi	14
2.3.3 Fazni dijagram	17
2.3.4 Zeotropni i azeotropni sustavi	19
2.3.5 Modeli koeficijenta aktivnosti	21
2.3.5.1 NRTL.....	21
2.3.5.2 UNIFAC	23
2.3.5.3 UNIFAC MODIFICIRANI	24
2.4 Vrste destilacije	25
2.4.1 Šaržna destilacija	25
2.4.2. Specijalne destilacije	26
2.4.2.1 Azeotropna destilacija	27
2.4.2.2 Ekstraktivna destilacija.....	28
3. EKSPERIMENTALNI DIO	30
3.1 Cilj	30
3.2 Materijal	30
3.3 Aparatura	31
3.4 Procesni simulatori	34
3.5 Provedba destilacije.....	34
3.6. Destilacija uz pomoćnu komponentu	36

3.7 Ekstraktivna destilacija.....	38
3.7.1 Sustav tetrahidrofuran – voda	38
3.7.2 Sustav 2-metiltetrahidrofuran – voda	40
3.8 Određivanje koeficijenta prijenosa topline.....	41
3.9 Karakterizacija uzoraka	43
3.9.1 Plinska kromatografija.....	43
3.9.2 Karl –Fischer metoda	44
4.REZULTATI	46
4.1 Procesne simulacije i dijagrami.....	46
4.2 Rezultati provedenih eksperimenata.....	51
5. RASPRAVA	59
6. ZAKLJUČAK.....	68
7. LITERATURA	69
8. POPIS SIMBOLA	71
9. PRILOG	73
10. ŽIVOTOPIS.....	74

SAŽETAK

Razvojem industrije i tehnologije, počela se razvijati i farmaceutska industrija, koja je danas jedan od vodećih sektora. Lijekovi koji se proizvode postoje u raznim formama, od kojih su najčešće forme u obliku praha i tableta, proizvedene procesom kristalizacije. Procesom kristalizacije nastaje nova, kristalna faza, uglavnom iz otopine. Kod takvih kristalizacija potrebno je obratiti pozornost na otapalo koje se koristi. Osim što otapalo mora otapati određenu tvar i biti kemijski čisto, u obzir se moraju uzeti i ekonomičnost, sigurnost i stabilnost otapala. Nakon kristalizacije otapala se izdvajaju u obliku matičnih lugova, točnije smjese otapala, aktivne tvari i drugih nečistoća koje zaostanu za vrijeme procesa kristalizacije. Za regeneraciju otapala koriste se razni separacijski procesi, od kojih je destilacija najčešća.

U ovom je radu istražena mogućnost regeneracije organskih otapala (korištenih u PLIVI, Istraživanje i Razvoj) različitim metodama separacije. Literaturno su istražene različite mogućnosti separacije kao npr. destilacije, ekstrakcije i pervaporacije¹ ili njihovih kombinacija. Najveći naglasak je dan na destilaciju i to šaržnu destilaciju pri atmosferskom ili sniženom tlaku, zatim destilaciju uz pomoćnu komponentu (tzv. *entrainer* – etilen glikol ili propilen glikol), te ekstraktivnu ili Dean Stark destilaciju. Cilj je bio provesti regeneraciju tetrahidrofurana (THF) iz matičnih lugova proizvodnje djelatnih farmaceutskih tvari, te ispitati koji proces omogućava regeneraciju THF-a do željene čistoće, uzimajući u obzir i ekonomičnost. Provedeni su šaržni eksperimenti destilacije matičnih lugova u koloni sa sitastim pliticama sa 10 teorijskih plitica, te u šaržnom reaktoru sa jednostavnom kolonom i Dean – Stark nastavkom. Svi eksperimenti su opisani matematičkim modelima i simulacijama pomoću programa *ChemCAD* i *DynoChem*. U obzir se uzela mogućnost zamjene organskih otapala ekološki prihvatljivim otapalima (kao npr. 2-metiltetrahidrofur).

Ključne riječi: destilacija, ekonomičnost, matični lug, regeneracija

SUMMARY

With the growth of industry and technology, pharmaceutical industry also started to advance and today it became one of the leading industries. Pharmaceuticals are produced in many forms, typically in bulk dosage forms and tablets, mainly by crystallization. In the process of crystallization new phase is produced from the solution. In that type of crystallization it is

¹ membranski separacijski procesi

necessary to choose the best solvent. Not only does the solvent need to dissolve the right compound, it must be chemically clean, economical, safe and stable. After crystallization, solvents are separated in form of mother liquor, that is, mixture of solvents, active compound and other impurities that are left in from the process of crystallization. Distillation is the main separation process for regeneration of solvent.

In this paper the possibility of regeneration of organic solvents (used in PLIVA, R&D) with different separation processes, such as distillation, extraction and pervaporation, or its combinations, to targeted specified purity is explored. In the process of regeneration many types of distillation are used: batch distillation at atmospheric and reduced pressure, distillation with entrainer (ethylene glycol, propylene glycol) and extractive or Dean – Stark distillation. The main objective was to regenerate THF from mother liquor from production of active pharmaceutical ingredients and to investigate the possibility of the regeneration to target specification as well as economy. Experiments of distillation of mother liquors were conducted in column with 10 theoretical sieve trays and batch reactor with simple column and Dean – Stark trap. Experimental data were correlated with mathematical models using software's *ChemCAD* and *Dynochem*. Also, the substitution of organic solvents with green solvents (such as 2-Me THF) was explored.

Keywords: mother liquor, regeneration, distillation, economy

1.UVOD

Gotovo svaka druga osoba dnevno uzme određeni lijek. Tako velika potražnja za lijekovima zahtjeva i sve veću proizvodnju. Veliku ulogu u proizvodnji lijekova imaju organska otapala. Primjena organskih otapala u farmaceutskoj industriji iznimno je velika jer se koriste u organskim sintezama lijekova, pri separaciji i pročišćavanju produkata sinteze kao i začišćenje procesne opreme. Nedostaci primjenjivanih otapala mogu se uvidjeti s ekonomskog i ekološkog aspekta. Osim negativnog utjecaja na okoliš, cijena organskih otapala je u većini slučajeva visoka što nameće pitanje regeneracije. Kao što je u sažetku navedeno, jedan od najčešćih procesa dobivanja lijekova je proces kristalizacije u kojem upravo otapala zaostaju u obliku matičnih lugova. U ovom radu ispitana je regeneracija organskih otapala pomoću toplinskog procesa destilacije. Destilacija je jedan od najčešće korištenih procesa u kemijskoj industriji upravo zbog niskih investicijskih troškova, a kod kojeg je moguć visok stupanj separacije.

Naglasak u ovom radu je stavljen na tetrahidrofur i 2- metiltetrahidrofur, otapala koja se koriste pri sintezi API-ja u PLIVI, Istraživanje i Razvoj. Oba otapala zajedno s vodom tvore azeotropne sustave što predstavlja izazov kod regeneracije, gdje se želi postići balans između željenih specifikacija i prihvatljivih troškova. Separacije navedenih sustava otapala do željenih specifikacija putem konvencionalnih metoda destilacije nisu moguće. P. Gomez i I. Gil u svom radu² navode kako je jedan od načina separacije sustava tetrahidrofur – voda ekstraktivna destilacija pomoću dodatnog otapala. Ekstraktivna destilacija jedna je od specijalnih metoda destilacije koja se upravo koristi kod azeotropnih sustava ili kod sustava čija su vrelišta bliska. U industriji se najčešće radi o procesu u dvije kolone gdje u prvoj koloni dolazi do odvajanja željenog otapala kao gornjeg produkta (produkta iz vrha kolone to jest lakše hlapive komponente) i pomoćnog otapala i ostatka smjese kao donjeg produkta. Nakon toga donji produkt ulazi u drugu kolonu gdje se odvija regeneracija pomoćnog otapala. U laboratoriju se također može provoditi ekstraktivna destilacija, ali u manjem mjerilu gdje se osim pomoćnog otapala može provoditi ekstraktivna destilacija i uz Dean – Stark nastavak koji je detaljnije opisan u poglavlju Eksperimentalni dio. Osim ekstraktivne destilacije kao specijalne metode, mogu se primjenjivati i azeotropna destilacija, te destilacija uz inert (vodena para).

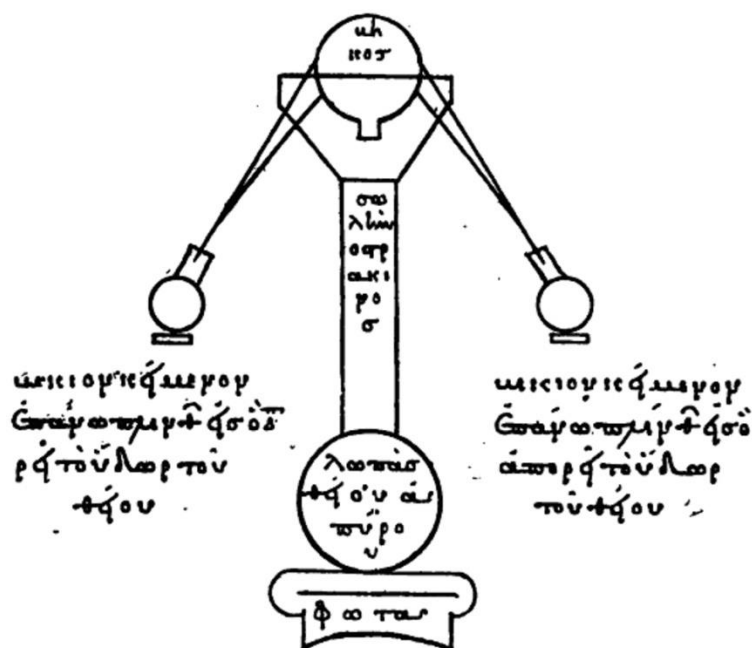
²*Simulation of the Tetrahydrofuran Dehydration Process by Extractive Distillation in Aspen Plus*

Cilj ovog diplomskog rada je bio upravo ispitati mogućnost regeneracije organskih otapala, tetrahidrofurana i 2- metiltetrahidrofurana pomoću konvencionalnih metoda destilacije, njihova ograničenja te specijalne metode destilacije, kao što su ekstraktivna destilacija uz pomoćnu komponentu te Dean – Stark nastavak.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Destilacija kroz povijest

Destilacija je jedan od najviše izučavanih procesa u kemijskoj industriji, kao što navode i brojni autori u svojim radovima.³ Početak korištenja destilacije datira još iz doba prije Krista gdje postoje brojni zapisi koji svjedoče o korištenju procesa destilacije prilikom pripreve alkoholnih pića, eteričnih ulja ili pak *eliksira života*. Koliko je destilacija star proces svjedoče zapisi još iz doba Mezopotamije gdje se navodi kako se za proces destilacije koristio lonac s dvostrukom stjenkom. U staroj Grčkoj otkriven je način odvajanja pitke vode iz morske, ali i odvajanje frakcija vina. Otkriveno je kako zagrijavanjem vina dolazi do isparavanja *vatrenog* alkohola, čije su se pare skupljale na poklopcu i kondenzirale. Aparatura je unaprijeđena dodatkom cjevčice pomoću kojeg se kondenzat skupljao i dodatno hladio, nakon čega je odlazio u sabirnu posudu. Osim Grka s procesom destilacije upoznali su se i Egipćani koji su ostavili i pisani trag, te shemu aparature, slika 1.



Slika 1. Aparatura za destilaciju iz doba starih Egipćana

³French J. – *The Art of Distillation*

Beer E. – *Destilacija*

Kister H. – *Distillation Design*

Kitab Kimya al-'Itr wa alTas'idat

Evidences of Ancient Distillation, Sublimation and Extraction in Mesopotamia

Collection des anciens alchimistes grecs

Koncept aparature bio je sličan kao kod Grka, te se djelomično zadržao i do danas. Brojne civilizacije preuzele su metodu destiliranja i u svojim kulturama pa je tako i Alkindus, matematičar, filozof i kemičar bio jedan od prvih ljudi koji je opisao proces destilacije etanola. Osim toga, u svojim knjigama je pisao i o destilaciji eteričnih ulja, gdje je navedeno kako svako ulje zahtjeva drugačije uvjete prilikom destilacije. Svojom knjigom⁴ je postavio temelje procesa destilacije. Izvedba aparature nije bila zadovoljavajuća, osobito pri kondenzaciji nastalih para. Tek u 16. stoljeću dolazi do napretka kondenzacije uvođenjem zavojnice koja je omogućavala bolju izmjenu topline, a samim time i bolju kondenzaciju. Nakon toga, otkrivena je frakcijska destilacija, gdje je uočeno kako frakcije uzete na različitim visinama imaju različite sastave. Početkom 19. stoljeća otkrivena je i kontinuirana destilacija gdje se prvi put upotrijebio i naziv *kolona*, a osim toga počela su se koristiti punila i plitice. Daljnjim razvojem industrije razvio se i sam proces destilacije, gdje su poboljšani procesi hlađenja, kontrola temperature i tlaka, što je utjecalo i na kvalitetu samog destilata.

2.2 Općenito o destilaciji

2.2.1 Proces destilacije

Destilacija je toplinski separacijski proces kod kojeg dolazi do razdvajanja dvo- ili višekomponentne smjese na pojedine komponente. Do razdvajanja dolazi zbog razlike u hlapivosti pojedinih komponenata, točnije zbog razlike u temperaturama vrelišta. Zagrijavanjem pojne smjese dolazi do isparavanja lakše hlapive komponente koja se zatim hladi i kondenzira. Odvojeni kondenzat, odnosno destilat, sadrži više lakše hlapive komponente, dok donji produkt sadrži više teže hlapive komponente.

Destilacija se često naziva „*radnim konjem kemijske industrije*“, jer je jedan od najučestalijih procesa kod kojeg je omogućena velika brzina prijenosa tvari (niska investicijska ulaganja). Problem kod destilacije se javlja zbog velikog utroška energije. Kako bi se smanjili troškovi energije, koriste se različite izvedbe destilacijskih kolona uz međukondenzatore i međugrijače.

U odnosu na druge separacijske procese destilacijom se može postići visok stupanj separacije uz razumnu cijenu opreme. Osim toga, *scale-up* faktor je mali, odnosno dvostruko povećanje

⁴*Kitab Kimya al-'Itr wa al Tas'idat*

kapaciteta destilacijske kolone rezultira porastom investicijskih troškovaza samo 1,5 puta. Kod drugih separacijskih procesa *scale-up* faktori vode višestupnjevitom radu.

Destilacija se najčešće koristi kod razdvajanja alifatskih i aromatskih ugljikovodika, vode i alkohola, ravnolančanih od razgranatih ugljikovodika, te olefina i alkana. Ne može se provoditi u slučajevima kada je razlika u hlapivosti komponenti mala, ukoliko se odvaja mala količina komponente koja ima visoko vrelište, kod procesa kod kojih je jedna od komponenti termički nestabilna ili kod smjesa koje su korozivne i koje lako prljaju opremu. U tim slučajevima koriste se drugi separacijski procesi.

Postoje brojni tipovi destilacije od šaržne, polukontinuirane, kontinuirane do specijalnih tipova kao što su ekstraktivna ili destilacija uz kemijsku reakciju koji su detaljno opisani u poglavlju 2.4.

2.3. Termodinamička fazna ravnoteža para.– kapljevina

Poznavanje fazne ravnoteže para – kapljevina omogućava jednostavnije i brže rukovođenje procesom destilacije. Na osnovu ravnoteže para– kapljevina smjese koja se separira moguće je dimenzioniranje destilacijske kolone, točnije određivanje potrebne veličine kolone, promjera i visine.

2.3.1. K – vrijednost i relativna hlapivost

Destilacija je proces u kojem se na osnovu razlike u hlapivosti pojedinih komponenti provodi separacija. K – vrijednost i relativna hlapivost osnovne su veličine čije poznavanje olakšava izvođenje procesa destilacije.

K – vrijednost predstavlja konstantu ravnoteže para – kapljevina i može se definirati kao mjera isparljivosti odnosno kao mjera tendencije komponente u smjesi za isparavanjem.

$$K_i = \frac{\text{množinski udio komponente } i \text{ u pari}}{\text{množinski udio komponente } i \text{ u kapljevini}} \quad (1)$$

Omjer K – vrijednosti lakše hlapivih komponenata s K – vrijednosti najteže hlapive komponente predstavlja relativnu hlapivost, α . Relativna hlapivost predstavlja mjeru lakoće separacije. Što je veća razlika u relativnoj hlapivosti pojedinih komponenata u smjesi, to je lakša njihova separacija. Ukoliko je hlapivost pojedinih komponenata jednaka, relativna hlapivost iznositi će 1. To znači kako su temperature vrelišta pojedinih komponenata slične,

odnosno tlak para komponenata ima slična svojstva, te separacija putem destilacije nije moguća.

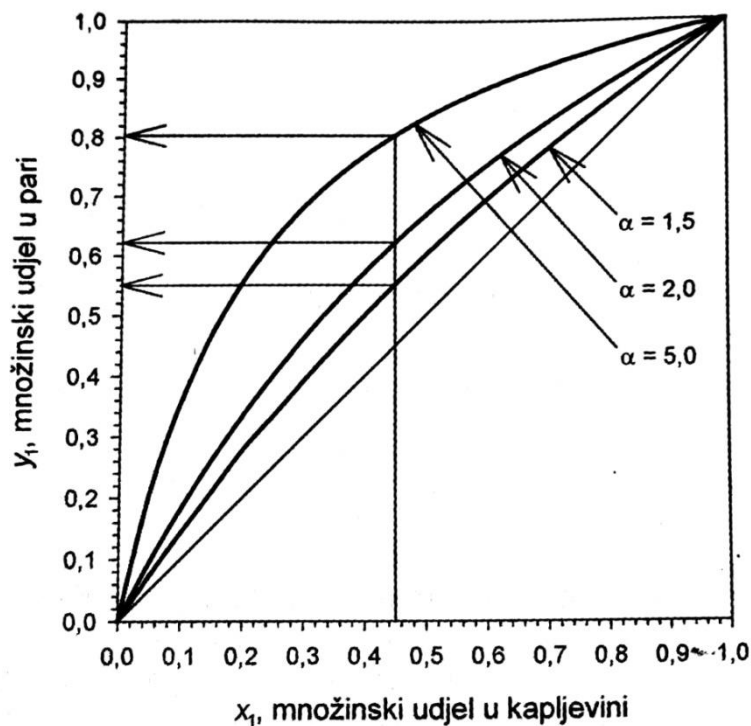
Relativna hlapivost može se definirati izrazima:

$$\alpha_{i,j} = \frac{K_i}{K_j} = \frac{y_i}{y_j} \quad (2)$$

odnosno,

$$y_1 = \frac{\alpha_{1,2} \cdot x_1}{1 + (\alpha_{1,2} - 1) \cdot x_1} \quad (3)$$

Jednadžba (3) predstavlja množinski udio lakše hlapive komponente u pari kao funkciju množinskog udjela lakše hlapive komponente u kapljevinu i relativne hlapivosti. Na slici 2 prikazana je ovisnost udjela komponente u pari o udjelu u kapljevinu.



Slika 2. Krivulje ravnoteže para – kapljevinu u ovisnosti o relativnoj hlapivosti

Na osnovu prikazanog dijagrama može se uočiti kako pri udjelu, $x = 0,45$ (udio lakše hlapive komponente u kapljevinu), porastom relativne hlapivosti raste i udio lakše hlapive komponente u pari. Porastom relativne hlapivosti raste i tendencija lakše hlapive komponente za prelazak u parno stanje.

2.3.2. Idealni i neidealni sustavi

Ovisno o mješljivosti i rezultatima miješanja, točnije o promjeni volumena i razvijanju topline prilikom miješanja, razlikuju se idealne i neidealne smjese.

Idealne smjese su one smjese kod kojih se komponente miješaju pri bilo kojim molnim udjelima i kod kojih ne dolazi do promjene volumena prilikom miješanja. Osim toga, prilikom miješanja ne dolazi ni do razvijanja topline. Kod takvih sustava pare se ponašaju u skladu s zakonom idealnog plina, odnosno parna smjesa se ponaša u skladu s Daltonovim zakonom, dok kapljevitna smjesa u skladu s Raoultovim zakonom.

Prema Daltonovom zakonu vrijedi kako je parcijalni tlak komponente i jednak umnošku množinskog udjela komponente i u pari i tlaka sustava, jednadžba (4).

$$p_i = y_i \cdot P \quad (4)$$

gdje je p_i parcijalni tlak komponente i ,

P tlak sustava,

y_i množinski udio komponente i u pari.

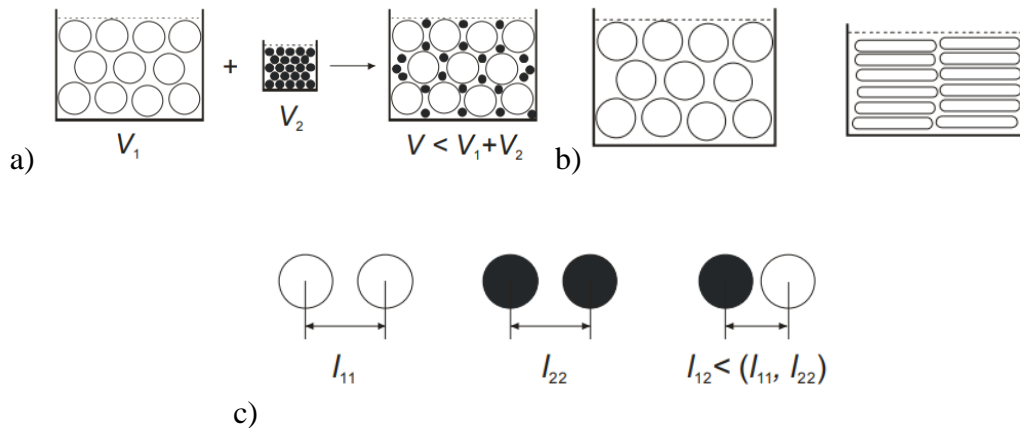
Prema Raoultovom zakonu vrijedi kako je parcijalni tlak komponente i u parnoj fazi u ravnoteži proporcionalan množinskom udjelu komponente i u kapljevinu, jednadžba (5).

$$P_i = x_i \cdot p_{0,i} \quad (5)$$

$$y_i \cdot P = p_i = p_{0,i} \cdot x_i \quad (6)$$

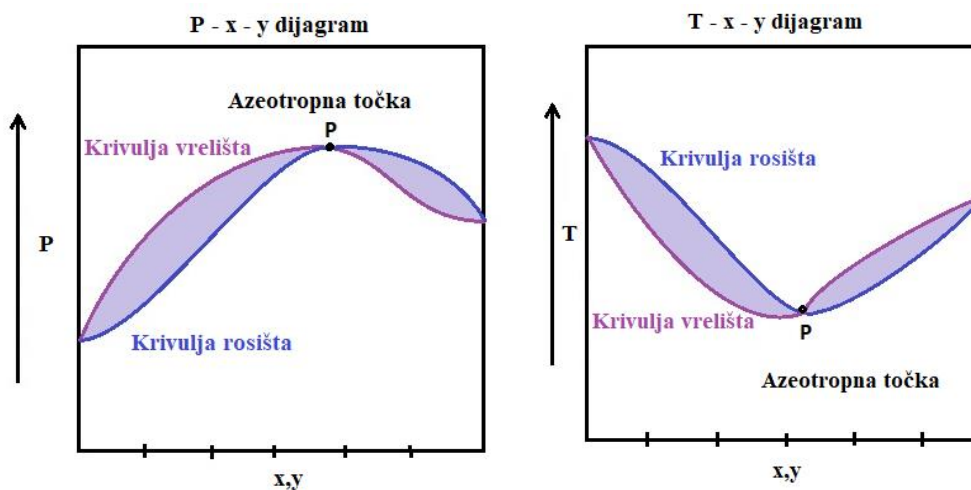
gdje je $p_{0,i}$ tlak para čiste komponente i .

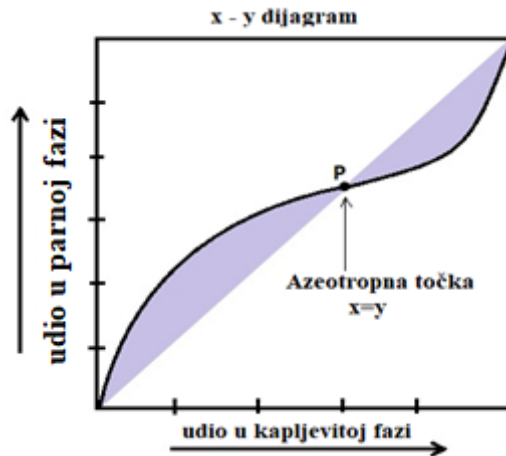
Za razliku od idealnih smjesa kod realnih smjesa dolazi do odstupanja prilikom miješanja pojedinih komponenti. Do odstupanja dolazi zbog razlike u obliku i veličini čestica te različitim međudjelovanjima, slika 3.



Slika 3. Uzroci odstupanja od idealnosti kod smjesa a) volumen, b) oblik, c) međudjelovanja

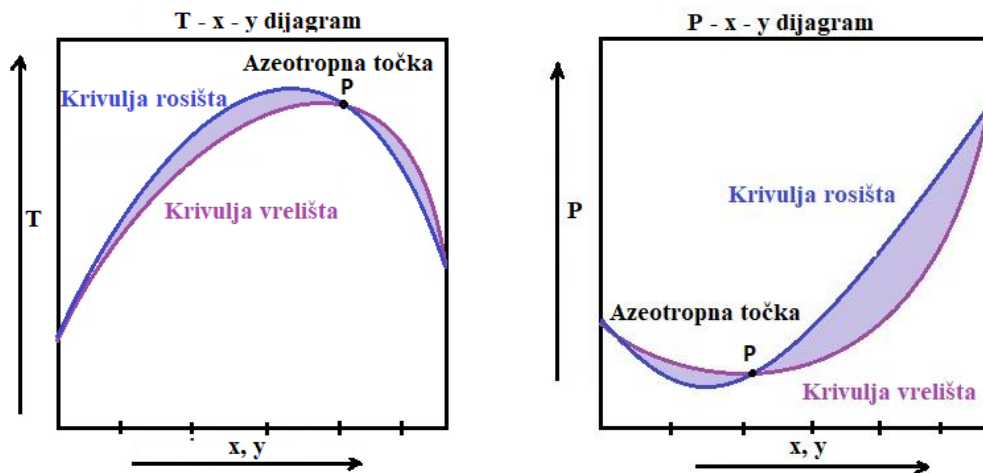
Privlačne sile koje djeluju među različitim molekulama su različite. Ukoliko su privlačne sile između različitih molekula slabije nego između istovrsnih molekula molekule se tada u smjesi drže slabijim silama nego što su kod čistih kapljevin pa tijekom miješanja dolazi do endotermne ekspanzije volumena i povišenja tlaka para. U tom slučaju dolazi do pozitivnog odstupanja od Raoultovog zakona, što se očituje maksimalnim tlakom i minimalnim vrelištem, slika 4.

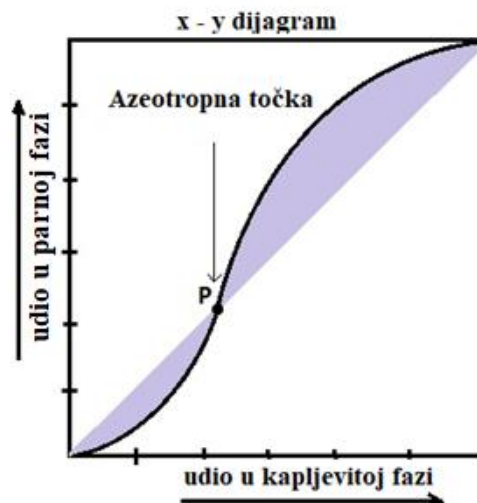




Slika 4. Pozitivno odstupanje od Raoultovog zakona

U drugom slučaju su privlačne sile koje vladaju među različitim molekulama veće od privlačnih sila između istovrsnih molekula pa se molekule u smjesi drže jačim silama nego što su sile kod čistih kapljevitina. Miješanjem takvih molekula dolazi do egzotermne kontrakcije volumena i povišenja temperature vrelišta. U tom slučaju radi se o negativnom odstupanju Raoultovog zakona što se očituje minimalnim tlakom i maksimalnom temperaturom vrelišta, slika 5.





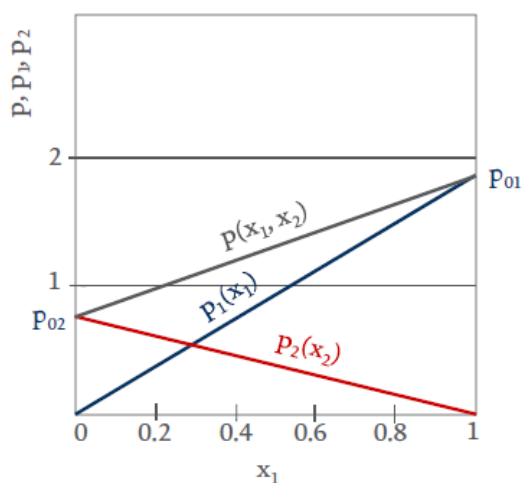
Slika 5. Negativno odstupanje od Raoultovog zakona

Prilikom destilacije radni tlak je najčešće u rasponu od 0,5–5 bara pri čemu se uzima kapljevinu kao realni sustav, a para kao idealni.

2.3.3. Fazni dijagrami

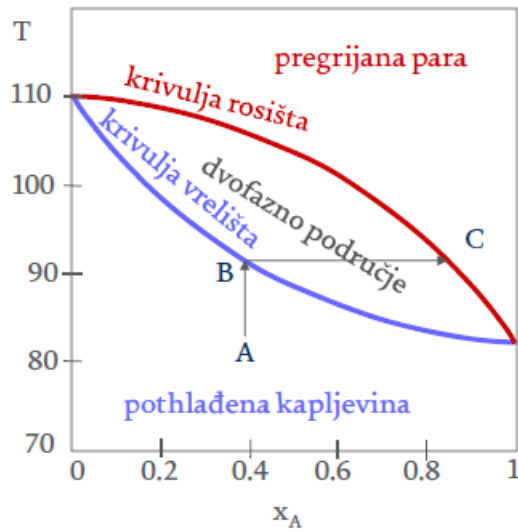
Fazni dijagrami su grafički prikazi koji prikazuju međusobnu ovisnost dvije od tri varijable i to: sastava, temperature i tlaka, gdje je treća varijabla konstantna. Najčešći dijagrami koji se koriste su:

1. Dijagram tlaka- parcijalni tlakovi komponenata i ukupan tlak u ovisnosti o molnom udjelu komponente u kapljevitj pri konstantnoj temperaturi, slika 6.



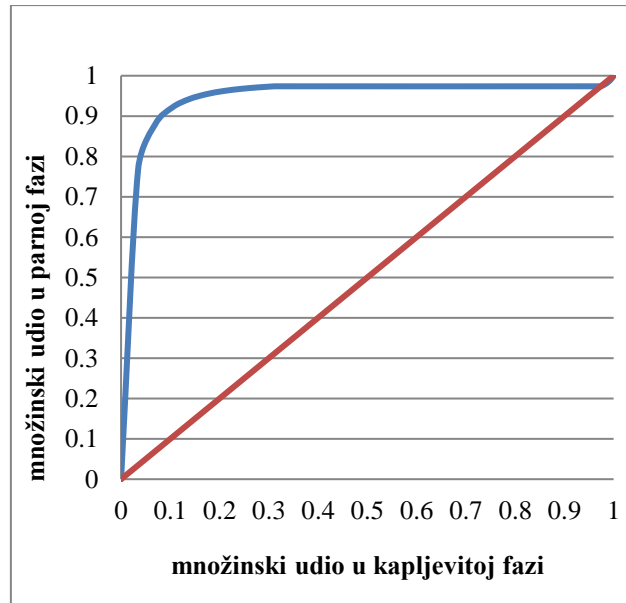
Slika 6. Dijagram tlaka

2. Dijagram vrenja- krivulje rosišta i vrelišta su u ovisnosti o sastavu kapljevine pri konstantnom tlaku, slika 7.



Slika 7. Dijagram vrenja

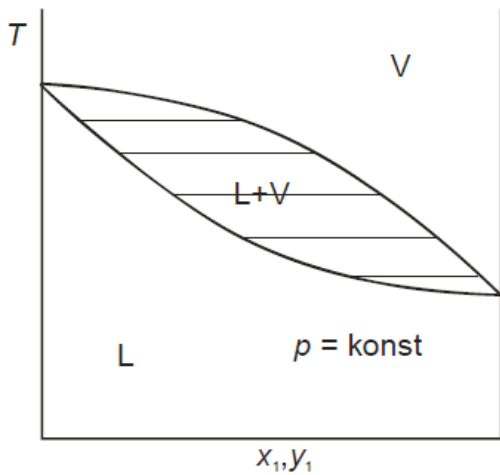
3. Ravnotežni dijagram $x - y$ –sastav pare u ravnoteži s kapljevinom, slika 8.



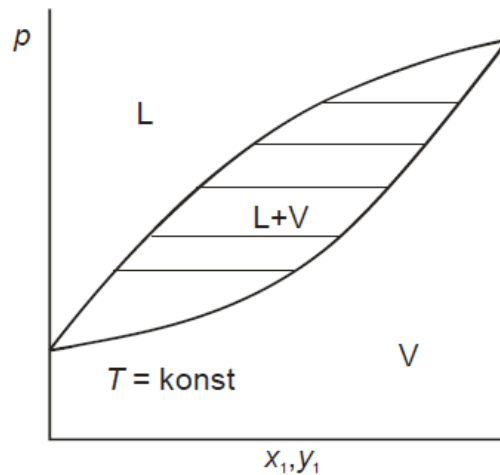
Slika 8. Ravnotežni dijagram para – kapljevina

2.3.4. Zeotropni i azeotropni sustavi

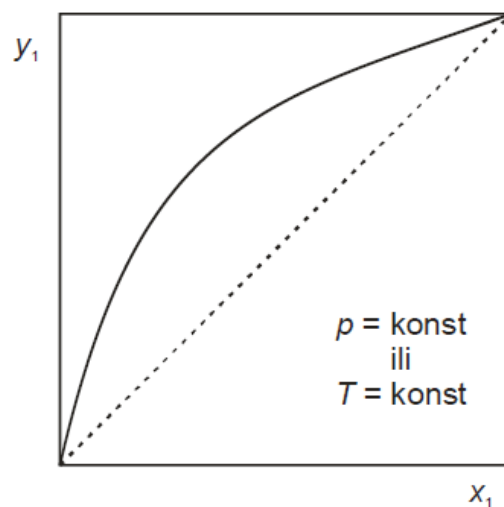
U poglavlju 2.3.2. navedena je podjela smjese na idealne i neidealne sustave, kao i uzroci pojave neidealnosti. Sustavi koji pokazuju idealno ponašanje nazivaju se još i zeotropni sustavi. Smjese koje tvore zeotropni sustav imaju vrelišta između vrelišta čistih komponenta i kod takvih smjese omogućeno je razdvajanje na čiste komponente procesom destilacije. Na slikama 9, 10 i 11 prikazani su fazni dijagrami za zeotropni sustav. Na T - x - y dijagramu prikazana je ovisnost temperature o sastavu u kapljevitij i parnoj fazi pri stalnom tlaku, dok je kod p - x - y dijagrama prikazana ovisnost tlaka o sastavu pri stalnoj temperaturi. Oba dijagrama prikazuju stabilna područja pare i kapljevine, te heterogeno područje koje je omeđeno krivuljama rosišta i vrelišta. Unutar heterogenog područja nalaze sevezne linije koje povezuju sastave kapljevine i pare, koji su u ravnoteži, pri stalnoj temperaturi ili stalnom tlaku.



Slika 9. T - x - y dijagram pri p =konst.



Slika 10. p - x - y dijagram pri T = konst.

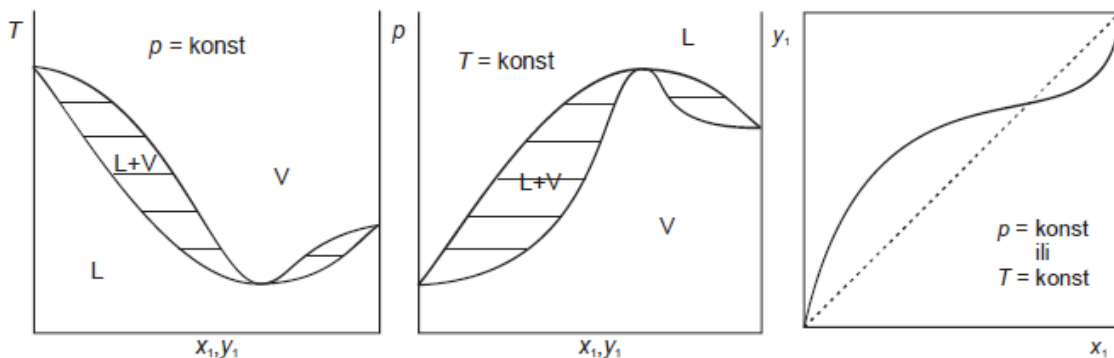


Slika 11. x - y dijagram pri p, T = konst.

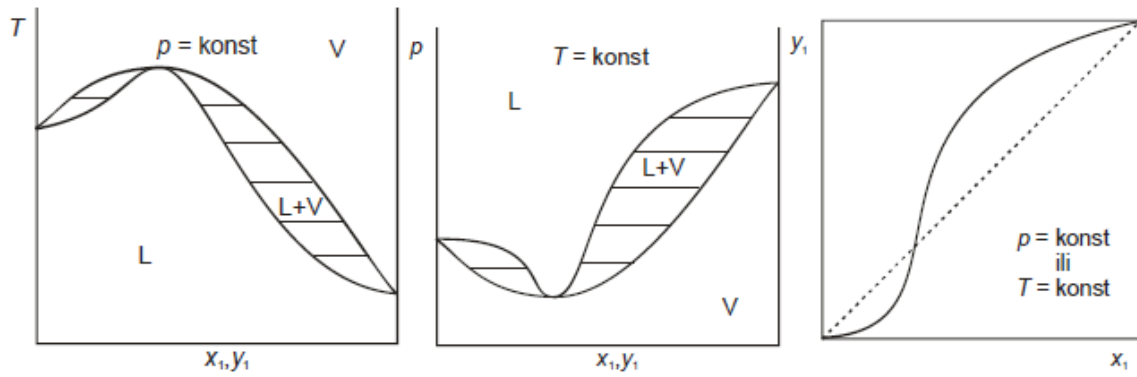
Slika 11 predstavlja ravnotežni dijagram za zeotropni sustav pri konstantnom tlaku ili temperaturi. Na grafu su prikazani ravnotežni sastavi pare i kapljevine u međusobnoj ovisnosti. Ravnotežna krivulja može se odnositi na stalan tlak ili stalnu temperaturu. Najčešće se primjenjuju ravnotežne krivulje pri stalnom tlaku jer mogu poslužiti za analizu destilacijskog procesa pomoću McCabe – Thieleove metode.

Kao što je navedeno, idealne smjese opisuju se Raoultovim zakonom. U slučaju neidealnih smjesa dolazi do pozitivnog ili negativnog odustapanja od Raoultovog zakona i takvi sustavi nazivaju se azeotropi. Neidealnost takvih sustava opisuje se koeficijentom aktivnosti koji se uvodi u Raoultov zakon.

Sustavi koji pokazuju pozitivno odstupanje od Raoultovog zakona imaju koeficijent aktivnosti veći od 1. To su sustavi kod kojih su prisutna slabija međudjelovanje i gdje se kapljevine miješaju jer se na taj način povećava entropija sustava. Entropija sustava je u stanju ravnoteže maksimalna. Entalpija miješanja kod takvih sustava je pozitivna i ona odmaže miješanju, što rezultira težnjom čestica kapljevine da pobjegnu iz entalpijski nepovoljnog položaja u parnu fazu. To rezultira upravo povećanjem parcijalnog tlaka u odnosu na idealni. Oni sustavi kod kojih je koeficijent aktivnosti manji od 1 pojavljuju se kod kapljevine gdje postoje jaka međudjelovanja komponenata. U tom slučaju je entalpija negativna. Čestice kapljevine teže u entalpijski povoljno okruženje kapljevine i dolazi do negativnog odstupanja. Kod sustava u kojima komponente imaju bliska vrelišta može doći do velikih odstupanja od Raoultovih zakona gdje dolazi do pojave minimuma i maksimuma. Upravo je to karakteristika azeotropnih smjesa da tvore sustave koji imaju minimalna ili maksimalna vrelišta u odnosu na vrelišta čistih komponenata. Na slikama 12 i 13 prikazani su fazni dijagrami T - x - y , p - x - y i x - y koji prikazuju azeotropne sustave. Na dijagramima se može uočiti azeotropna točka, koja predstavlja točku u kojoj su sastavi pare i kapljevine jednaki.



Slika 12. Fazni dijagrami za azeotropni sustav s maksimalnim vrelištem



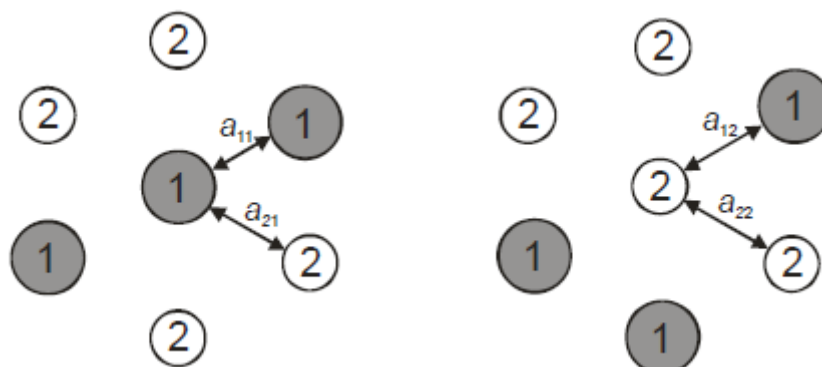
Slika 13. Fazni dijagrami za azeotropni sustav s minimalnim vrelištem

2.3.5. Modeli koeficijenta aktivnosti

Modeli su matematičke funkcije koje se uvode u kemijsko inženjerstvo u svrhu opisivanja ovisnosti termodinamičkih svojstava otopina o temperaturi, tlaku i sastavu otopine. Modeli se koriste kako bi se eksperimentalni podaci zamijenili matematičkim funkcijama koje su pogodne za određene proračune u kemijskom inženjerstvu. Neki od najčešće korištenih modela su: NRTL, UNIFAC, Wilsonov model, UNIQUAC i drugi.

2.3.5.1. NRTL

NRTL je model koeficijenta aktivnosti kod kojeg je osnovni fizički model kapljevine stanični, odnosno *two – liquid* model. Prema staničnom modelu u kapljevine se razabiru dvije vrste stanica ovisno o čestici koja se nalazi u središtu stanice, slika 14.



Slika 14. Stanični model kapljevine

Za razliku od drugih modela, kao što je Wilsonov model, NRTL međudjelovanja opisuje Gibbsovom energijom pa tako oznaka za međudjelovanja, a , se označava s g . Prema NRTL-u ukupna Gibbsova energija međudjelovanja središnjih čestica u dvjema vrstama stanica

jednaka je sumi homogenenih i heterogenih međudjelovanja, uzimajući u obzir lokalne molarne udjele komponenata, jednačbe (7) i (8).

$$g^{(1)} = x_{11}g_{11} + x_{21}g_{21} \quad (7)$$

$$g^{(2)} = x_{12}g_{12} + x_{22}g_{22} \quad (8)$$

Kao i kod drugih modela, tako i kod NRTL modela uvodi se eksces Gibbsova energija, jednačba (9). Ona predstavlja razliku Gibbsove energije realnog i idealnog miješanja.

$$g^{ex} = x_1x_2\left[\frac{\tau_{21}G_{21}}{x_1+x_2G_{21}} + \frac{\tau_{12}G_{12}}{x_1G_{12}+x_2}\right] \quad (9)$$

gdje je

$$G_{12} = e^{-\alpha_{12}\tau_{12}} \quad (10)$$

$$G_{21} = e^{-\alpha_{12}\tau_{21}} \quad (11)$$

NRTL na osnovu para komponenata ima tri neovisna parametra. Parametri τ_{12} i τ_{21} su interakcijski parametri, jednačbe (12) i (13), dok je α_{12} parametar neslučajnosti.

$$\tau_{12} = (g_{12} - g_{22})/RT \quad (12)$$

$$\tau_{21} = (g_{21} - g_{11})/RT \quad (13)$$

Lokalnu koncentraciju čestica unutar pojedine stanice određuje u prvom redu ukupni sastav otopine, a zatim razlika interakcijske Gibbsove energije, što zajedno tvori statističku raspodjelu čestica. Parametar α_{12} dopušta odstupanja od slučajne raspodjele uslijed nedefiniranih razloga. Fizikalno značenje ovog parametra jest inverzna vrijednost koordinacijskog broja rešetke⁵ pa tako α_{12} iznosi $1/z$.

Jednačba za eksces Gibbsovu energiju se diferenciranjem se transformira u jednačbu za koeficijent aktivnosti, jednačbe (14) i (15):

$$\ln\gamma_1 = x_2^2 \left[\tau_{21} \left(\frac{G_{21}}{x_1+x_2G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12}G_{12}}{(x_1G_{12}+x_2)^2} \right] \quad (14)$$

$$\ln\gamma_2 = x_1^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_1G_{12}+x_2} \right)^2 + \frac{\tau_{21}G_{21}}{(x_1+x_2G_{21})^2} \right] \quad (15)$$

⁵broja najbližih susjeda čestice u rešetkastom opisu čestice

Kod modela NRTL parametri su korelativni što znači kako se određuju iz eksperimenata i vrijede za promatrani sustav u ograničenom području temperatura i tlakova. Model se koristi u širokom rasponu sustava, uključujući djelomično mješljive kapljevite smjese, kao i sustave s polarnim i nepolarnim komponentama. Jedan je od najviše primjenjivanih modela u industriji pomoću kojeg se opisuju ravnoteže para – kapljevina te kapljevina – kapljevina. Parametri koji su određeni za binarne sustave mogu se prenijeti i na višekomponente bez dodatnog eksperimentiranja.

2.3.5.2. UNIFAC

UNIFAC je model koeficijenta aktivnosti kod kojeg se uzima u obzir načelo rastavljanja doprinosa. Prema toj teoriji, Gibbsova energija, logaritmi koeficijenta aktivnosti su suma dvaju doprinosa i to kombinatornog i rezidualnog, jednačba (16).

$$\frac{g^{ex}}{RT} = \frac{g^C}{RT} + \frac{g^R}{RT} \quad (16)$$

Kombinatorni doprinos je entropijske prirode gdje se uzimaju u obzir doprinosi miješanja čestica različite veličine, volumena i doprinos razlike u obliku čestica. Rezidualni doprinos je doprinos međudjelovanja čestica. Izvodi se iz staničnog modela i uključuje lokalne koncentracije čestica, poput Wilsonovog i NRTL modela. Kombinatorni doprinos je prediktivan, što znači kako ne ovisi o eksperimentalnim podacima nego izračunatim i tabeliranim parametrima određenim iz van der Waalsovih atomskih radijusa i duljina kovalentnih veza.

Kod UNIFAC modela novost je u promatranju međudjelovanja čestica, odnosno kod rezidualnog doprinosa. Sustav se u osnovi promatra kao hipotetska otopina strukturnih grupa od kojih su sačinjene molekule komponenata. Koeficijent aktivnosti, jednačbe (17), (18) i (19), svake pojedine komponente zbroj je koeficijenata aktivnosti pripadajućih strukturnih grupa, slika 15.

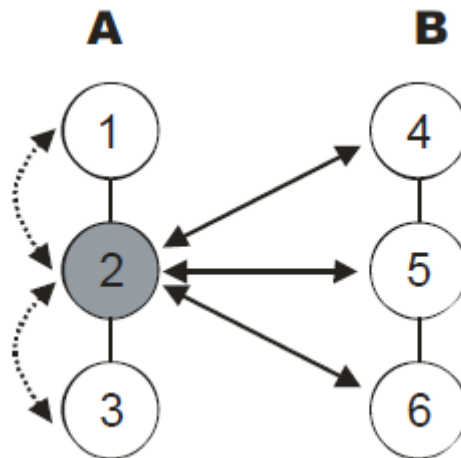
$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (17)$$

$$\ln \gamma_i^C = \ln \frac{\Phi_i}{x_i} + \frac{z}{2} q_i \ln \frac{\theta_i}{\Phi_i} + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j^N x_j l_j \quad (18)$$

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k^{N_{grp}} v_k^{(t)} \left(\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(t)} \right) \quad (19)$$

Na slici 15 vidi se kako se svaka komponenta sastoji od tri različite strukturne grupe. Koeficijentu aktivnosti grupe 2 komponente A pridonose međudjelovanja s grupama 4, 5 i 6

komponente B. Unutarmolekulska međudjelovanja 1-2 i 1-3 ne pridonose koeficijentu aktivnosti ako se kao standardno stanje odabere čista komponenta A.



Slika 15. Prikaz međudjelovanja u otopini strukturnih grupa

Parametri međudjelovanja strukturnih grupa najčešće se prikazuju kao funkcija temperature i nalaze se u tablicama. Tablice se popunjavaju na način da se obrade eksperimentalni podaci za ravnoteže para – kapljevinu i kapljevinu – kapljevinu gdje nakon toga model postaje prediktivan i moguće je odrediti koeficijente aktivnosti za bilo koji sustav bez obzira jesu li dostupni eksperimentalni podaci.

2.3.5.3. UNIFAC MODIFICIRANI

Kao i kod UNIFAC modela tako i kod modificiranog UNIFAC modela koeficijent aktivnosti predstavlja sumu kombinatornog i rezidualnog doprinosa. Razlika se uočava u kombinatornom doprinosu kod molekula koje se razlikuju u veličini i obliku, te kod temperaturne ovisnosti interakcijskih parametara.

Eksces Gibbsova energija:

$$\frac{g^E}{RT} = \frac{g^C}{RT} + \frac{g^R}{RT} \quad (20)$$

$$\frac{g^C}{RT} = \sum_i^N x_i \ln \gamma_i^C \quad (21)$$

$$\frac{g^R}{RT} = \sum_i^N x_i \ln \gamma_i^R \quad (22)$$

Koeficijent aktivnosti prikazan je u jednadžbi (23) gdje se vidi utjecaj kombinatornog i rezidualnog doprinosa.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (23)$$

gdje su :

$$\ln \gamma_i^C = 1 - \Phi_i' + \ln \Phi_i' - \frac{z}{2} q_i \left(1 - \frac{\Phi_i}{\theta_i} + \ln \frac{\Phi_i}{\theta_i} \right) \quad (24)$$

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k^{N_{grp}} v_k^{(i)} (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)}) \quad (25)$$

2.4. Vrste destilacije

Ovisno o složenosti sustava koji se razdvaja na komponente, postoje razne izvedbe destilacijskih kolona. Jedna od osnovnih podjela jest u odnosu na način na koji rade i to na: šaržne, polukontinuirane i kontinuirane.

Šaržna destilacijska kolona jest ona u koju se uvodi pojenje i nakon čega se provodi proces destilacije. Nakon završetka destilacijskog procesa u kolonu se može unijeti nova pojna smjesa. Za razliku od šaržne kolone, kod kontinuirane kolone pojna smjesa se uvodi kontinuirano bez prekida, osim u slučaju kvarova. Osim osnovne podjele kolona i samog procesa destilacije, postoji i specijalna podjela. Specijalna podjela destilacijskog procesa i kolone je u onim slučajevima kod kojih klasični pristup razdvajanja na čiste komponente nije dovoljan, primjerice kod azeotropa. U tom slučaju postoje azeotropna, ekstraktivna ili pak destilacija s vodenom parom.

Osim načina rada, destilacijske kolone se mogu podijeliti i s obzirom na unutrašnjost kolone pa tako postoje:

1. kolone s pliticama koje imaju funkciju zadržavanja kapljevine kako bi se omogućio što bolji kontakt između pare i kapljevine
2. kolone s punilima koji imaju ulogu poboljšati međufazni kontakt; mogu biti strukturirana i nasipna punila

2.4.1. Šaržna destilacija

Šaržna destilacija ima važnu ulogu u proizvodnji finih kemikalija, osobito u farmaceutskoj industriji. Najčešće se koristi za separaciju malih volumena visokovrijednih produkata. Također se često koristi u kemijskoj industriji kada je potrebno separirati male volumene u neredovitim odnosno sezonskim periodima, za separaciju smjese promjenjivog sastava te uklanjanje malih količina nečistoća.

Kao i kod kontinuirane destilacije i kod šaržne destilacije cilj je dobiti produkt željene čistoće. Kako bi se odredio koji je sustav šaržne destilacije najbolji za postizanje željene separacije

promatra se sastav produkta kod destilacije bez refluksa i destilacije s refluksom, koji može biti konstantan ili promjenjiv. Osim toga, promatra se i vrijeme potrebno za postizanje željene separacije. Određivanjem potrebnog vremena destilacije, minimalnog, R_{\min} i radnog refluksnog omjera, R te načina rada (konstantni ili promjenjivi refluks) može se dimenzionirati sustav za provođenje šaržne destilacije do željene čistoće.

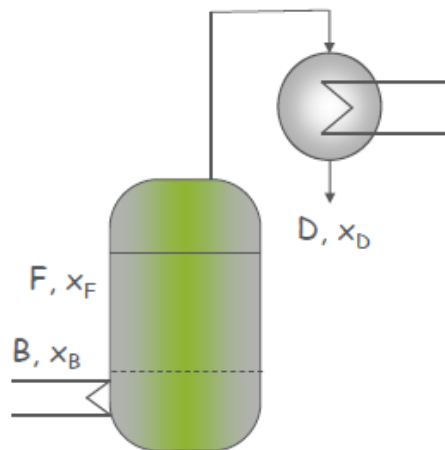
$$R = \frac{L}{D} \quad (26)$$

Jednadžba (26) predstavlja formulu za refluksni omjer gdje je

R – refluksni omjer,

L – količina gornjeg produkta koji se vraća kao refluks,

D – količina gornjeg produkta koji izlazi kao destilat.



Slika 16. Shematski prikaz šaržne destilacije

2.4.2 Specijalne destilacije

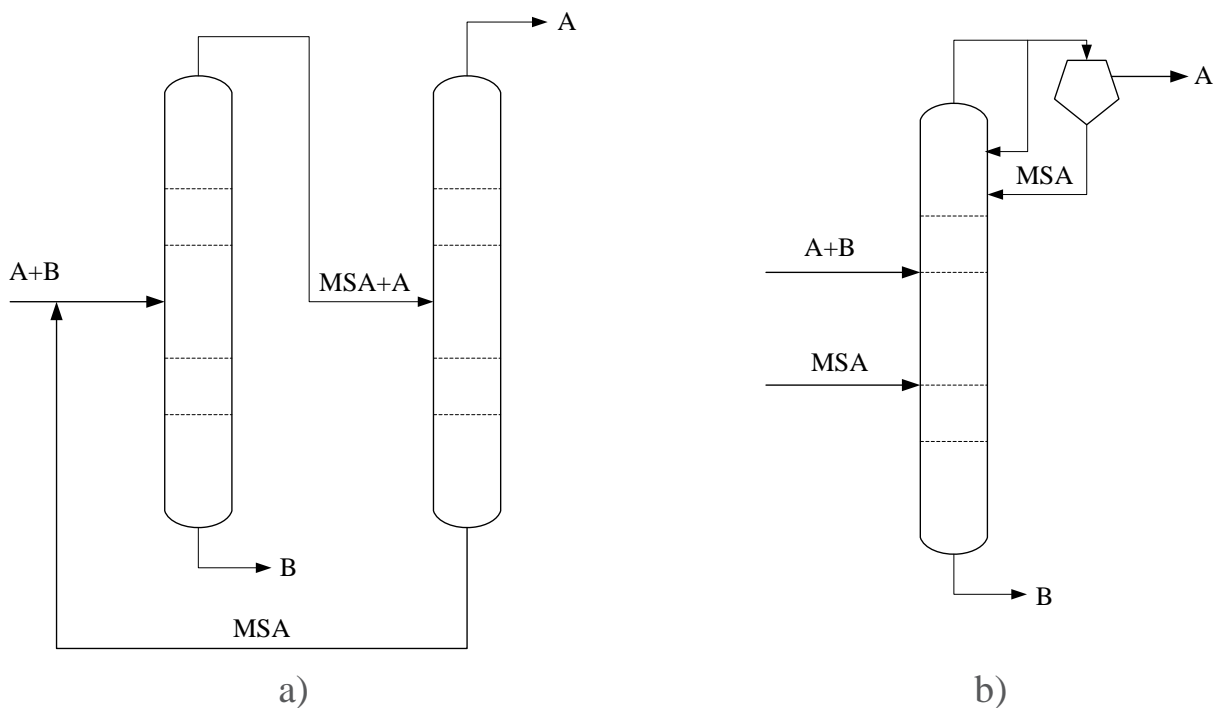
Komponente čije su relativne hlapivosti bliske najčešće se ne razdvajaju konvencionalnim metodama destilacije. Osnovni razlozi su veliki investicijski troškovi, kao povećanje broja plitica i veliki omjer pretoka. Najbolji primjer smjesa takvih komponenata jesu azeotropne smjese. Iz tih razloga koriste se specijalne metode destilacije kao što su ekstraktivna te azeotropna destilacija. Osim toga moguća je i destilacija uz prisutnost inerta, poput vodene

pare, kod koje je moguće destilirati teško hlapive tvari na nižim temperaturama i na atmosferskom tlaku.

2.4.2.1 Azeotropna destilacija

Azeotropna destilacija se primjenjuje u kemijskoj industriji i petrokemiji za separaciju smjese s uskim rasponom vrelišta ili azeotropnih sustava. Postoji nekoliko pristupa azeotropnoj destilaciji i to, slika 17:

1. kada izbor dodane komponente (MSA) tvori homogeni azeotrop s jednom ili obje komponente pojne smjese,
2. kada dolazi do promjene sastava azeotropa s promjenom tlaka sustava,
3. kada izborom dodatne komponente tvori heterogeni azeotrop s ostalim komponentama smjese.



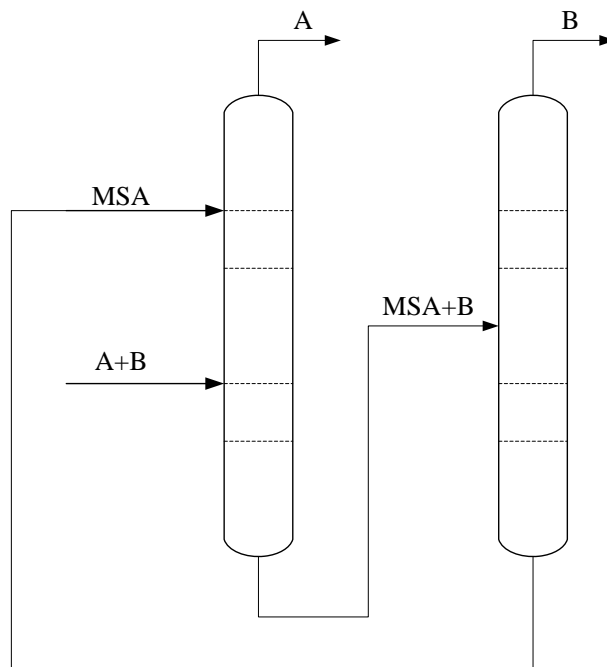
Slika 17. Azeotropna destilacija: a) homogena; b) heterogena

Kod sustava gdje dolazi do stvaranja homogenog azeotropa dodatkom treće komponente i kod promjene sastava azeotropa s promjenom tlaka sustava, pristupi se temelje na ravnoteži para – kapljevina, a kod sustava kod kojih se stvara heterogeni azeotrop pristup se temelji na ravnoteži trofaznog sustava para – kapljevina – kapljevina.

Kako bi se postigla željena separacija azeotropne smjese s minimalnim vrelištem potrebno je izabrati dodatnu komponentu koja ima najniže vrelište ili vrelište između vrelišta izvornih komponenata i čini azeotrop s minimalnim vrelištem s teže hlapivom komponentom. Kod takve destilacije teže hlapiva komponenta će izlaziti kao donji produkt, a lakše hlapiva komponenta kao gornji produkt. Kod azeotropnih smjesa s maksimalnim vrelištem dodatna komponenta treba tvoriti azeotrop s minimalnim vrelištem s komponentom višeg vrelišta ili azeotrop s maksimalnim vrelištem s komponentom nižeg vrelišta. I kod jednoj i kod drugog slučaja komponenta s nižim vrelištem se izdvaja kao gornji produkt, a komponenta s višim vrelištem kao donji produkt.

2.4.2.2 Ekstraktivna destilacija

Kao i kod azeotropne destilacije, ekstraktivna destilacija se koristi u kemijskoj industriji i petrokemiji za separaciju spojeva čija su vrelišta bliska ili kod azeotropa kod kojih je separacija konvencionalnim metodama destilacije neisplativa ili nemoguća. Ekstraktivna destilacija se može definirati kao destilacija kod koje dolazi do isparavanja uz prisutnost otapala visokog vrelišta, slika 18. Osnovna funkcija dodanog otapala jest poboljšanje isparljivosti ključne komponente.



Slika 18. Ekstraktivna destilacija

Kod izvođenja ekstraktivne destilacije otapalo koje se dodaje u sustav mora zadovoljiti određene kriterije i to:

1. mora mijenjati hlapivost ključne komponente
2. mora imati malu hlapivost kako bi izlazilo kao donji produkt
3. mora biti toplinski stabilno
4. ne smije kemijski reagirati s komponentama
5. ekonomski isplativo
6. ne smije biti korozivno i toksično
7. mora se lako odvajati od donjeg produkta
8. mora biti mješljivo s komponentama koje tvore azeotrop

Najčešća otapala koja se koriste kod ekstraktivne destilacije su: etilen glikol, propilen glikol, glicerol, 1,4- butandiol i brojna druga čije korištenje ovisi o brojnim faktorima koji su navedeni u tekstu.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1 Cilj

Cilj ovog diplomskog rada bilo je istraživanje mogućnosti regeneracije organskih otapala iz matičnih lugova pomoću različitih metoda separacije. Glavni fokus je dan na destilaciju, odnosno njene različite vrste: šaržna destilacija pri atmosferskom i sniženom tlaku, destilacija uz pomoćnu komponentu, gdje su se kao otapala koristili etilen glikol i propilen glikol, te ekstraktivna ili Dean Stark destilacija. Otapala koja su se regenerirala jesu tetrahidrofuran i 2-metiltetrahidrofuran koji se koriste u proizvodnji farmaceutskih djelatnih tvari. Prilikom regeneracije cilj je bio zadovoljiti željene specifikacije⁶, uzimajući u obzir ekonomičnost. Svi eksperimenti opisani su matematičkim modelima i simulacijama pomoću programa *DynoChem* i *ChemCAD*.

3.2 Materijal

Tablica 1. Tablični prikaz korištenih matičnih lugova pri izradi eksperimenata

Materijal	Kontrolni broj	Opis
Matični lug iz proizvodnje API-ja, II faze koji sadrži 2- metiltetrahidrofuran	49230218	Matični lug iz 2. faze pri proizvodnji API X; Š-1
Matični lugovi koji sadrže vodu, NMP i THF	/	Iz 1.faze pri proizvodnji API X

⁶Kromatografska čistoća THF-a – 99 %
Karl – Fischer (THF) – 0,1 %
Kromatografska čistoća 2-MeTHF-a – 99,9 %
Karl – Fischer (2-MeTHF) – 300 ppm

Tablica 2. Tablični prikaz korištenih otapala i soli pri eksperimentima

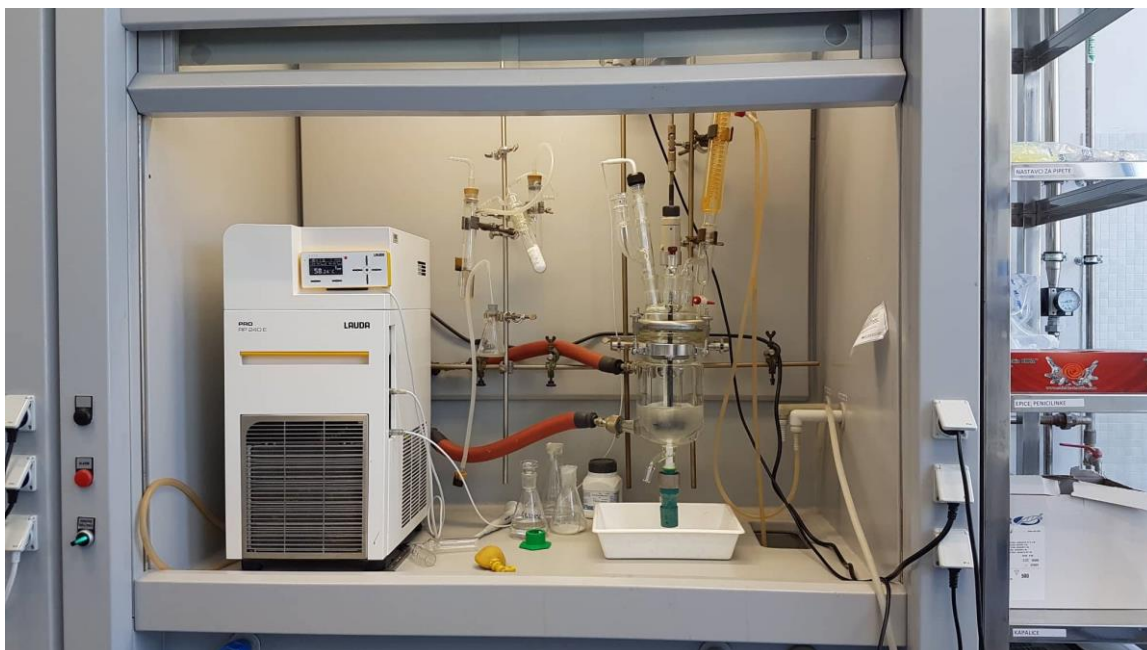
Materijal	Čistoća, %	CAS broj
Tetrahidrofuran	≥99,9	109-99-9
Aceton	≥99,5	67-64-1
Deionizirana voda		
Etilen glikol	99,8	107-21-1
Propilen glikol	≥99,5	57-55-6
NaOH	≥98,0	1310-73-2
K ₂ CO ₃	≥99,0	584-08-7
NaCl	≥99,0	7647-14-5

3.3 Aparatura

Destilacija pri atmosferskom i sniženom tlaku, te destilacija uz pomoćnu komponentu provodile su se na aparaturi za šaržnu destilaciju *UNIT DN30/ 2I*, čiji je proizvođač *NORMAG LABOR- und PROZESSTECHNIK GmbH*, slika 19.

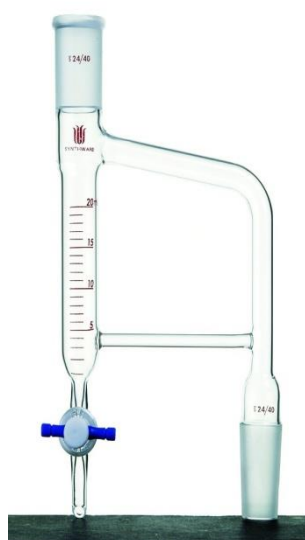


Slika 19. Aparatura za šaržnu destilaciju *UNIT DN30/ 2I*



Slika 21. Aparatura za provođenje ekstraktivne destilacije

Na slici 21 nalazi se termostat *LAUDA PRO P 2 E* pomoću kojeg je regulirana temperatura u reaktoru. Reaktor koji je korišten u procesu destilacije volumena je 1 L i ima dvostruku stjenku. Kroz kapu reaktora prolazi miješalo i sonda koja mjeri temperaturu smjese u reaktoru. Kroz jedan od otvora na kapi reaktora postavljen je Dean – Stark nastavak na kojeg se nastavlja hladilo.



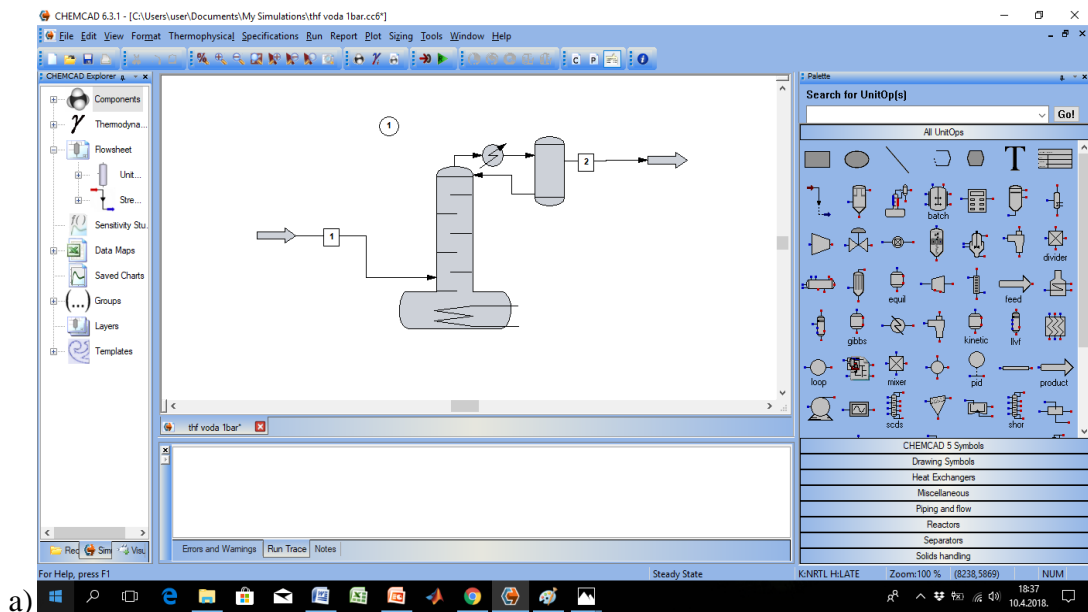
Slika 22. Dean – Stark nastavak

Dean – Stark nastavak koristi se prilikom izdvajanja vode iz reaktora u kombinaciji s hladilom i reaktorom,. Najčešće se koristi za separaciju heterogenih azeotropnih smjesa gdje

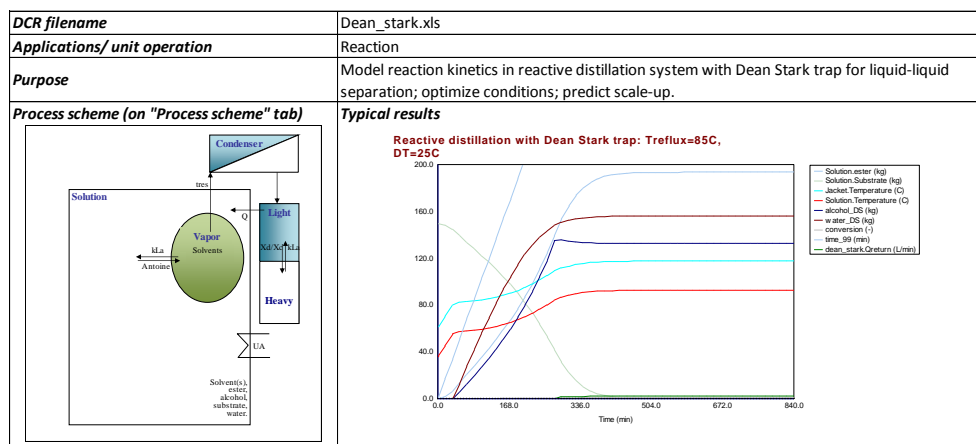
dolazi do razdvajanja organskog i vodenog sloja, ali i kod drugih reakcija kod kojih voda nastaje kao neželjeni produkt, gdje na osnovu razlike u gustoći dolazi do odvajanja vode.

3.4 Procesni simulatori

Programi *ChemCAD* i *DynoChem* korišteni su za izradu simulacija procesa destilacije, slika 23, kao i za izradu ravnotežnih dijagrama pojedinih sustava.



a)



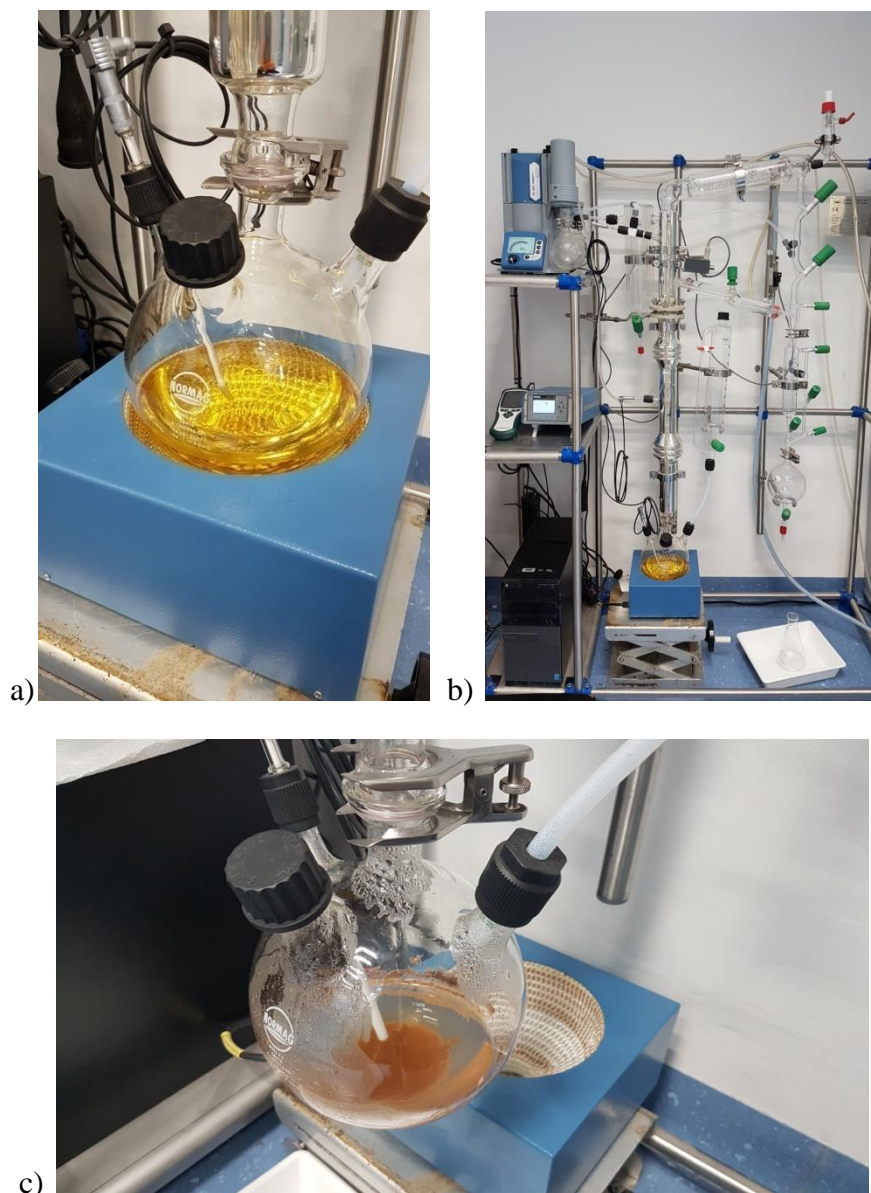
b)

Slika 23. Prikaz simulacije šaržne destilacije i ekstraktivne destilacije u programu: a) *ChemCAD*, i b) *DynoChemu*.

3.5. Provedba destilacije

Regeneracija otapala provodila se pri atmosferskom ili pri sniženom tlaku (100 – 300 mbara) na aparaturi za šaržnu destilaciju. U tikvicu s okruglim dnom uveden je matični lug slika 24a, s ciljem regeneracije otapala najnižeg vrelišta. Destilacija se provodila u koloni ispunjenoj

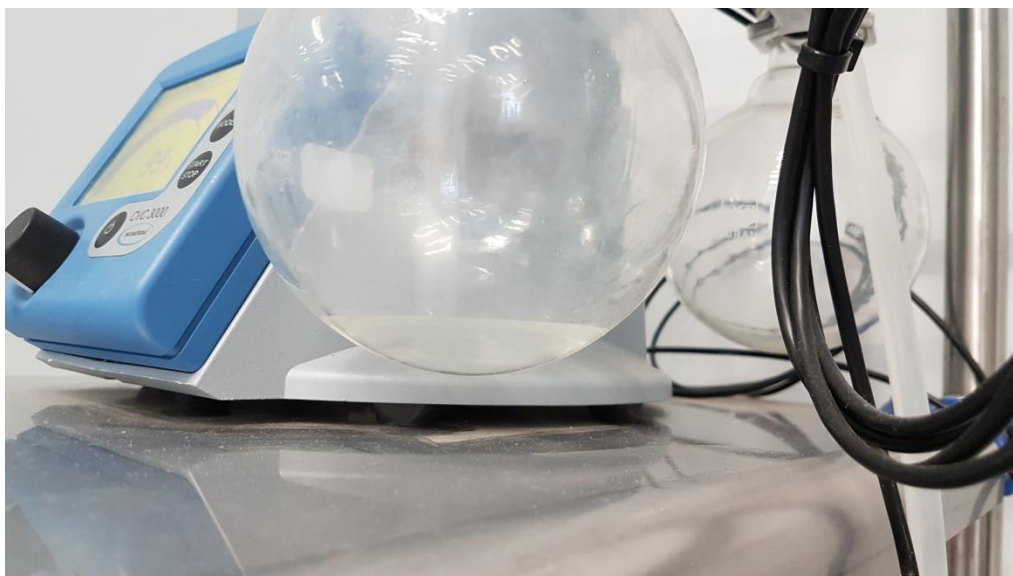
pliticama s ventilima, slika 24b. Na samom početku zadani su parametri kao što su tlak, temperatura dna, te refluksni omjer. Prije nego što se matični lug počeo grijati na vrelište postavljen je totalni refluks na vrhu kolone. Nakon zagrijavanja matičnog luga pomoću grijaće kape, temperature na dnu, u koloni i na vrhu su se uravnotežile nakon čega je počelo skupljanje proizvoda vrha kolone uz zadani refluksni omjer koji je najčešće iznosio $R = 3$. Frakcije su uzimane svakih 50 ml, te su bilježene temperature i vrijeme. Prikupljeni destilati su nakon toga analizirani na plinskom kromatografu i pomoću Karl – Fischer metode.



Slika 24. Prikaz šaržne destilacije matičnog luga koji se sastojao od metanola, tetrahidrofurana, vode i 10 %- tne otopine K_2CO_3 , pri sniženom tlaku a) na početku, b) za vrijeme, i c) na kraju procesa

Nakon provedene destilacije u tikvici s okruglim dnom zaostale su nečistoće koje nastaju za vrijeme procesa kristalizacije, slika 24c.

Prilikom destilacije tetrahidrofurana na tlaku od 127 mbara vakuum pumpa je povukla dio tetrahidrofurana zbog nemogućnosti ukapljivanja tetrahidrofurana pri tom tlaku, slika 25.



Slika 25. Tetrahidrofur prikupljen u vakuum pumpi

3.6 Destilacija uz pomoćnu komponentu

Sustav tetrahidrofur – voda jest azeotropni sustav koji se najčešće uklanja specijalnim metodama destilacije. U ovom poglavlju opisana je jedna od specijalnih metoda i to destilacija uz pomoćnu komponentu. Kao pomoćne komponente korištena su otapala etilen glikol i propilen glikol u različitim omjerima.

Destilacija se provodila na aparaturi za šaržnu destilaciju uz uvođenje pomoćne komponente na dnu, slika 26.

Eksperimenti su provedeni pri atmosferskom tlaku uz zadanu temperaturu dna od 80 °C u sva tri slučaja. Na samom početku pojna smjesa sastavljena od THF-a i vode u omjeru 1:1, zagrijana je u uvjetima totalnog refleksa. Nakon podešavanja zadanog refleksa, te nakon 50 minuta tijekom kojih se uspostavila ravnoteža uzeo se uzorak kako bi se odredio sadržaj vode u azeotropu. Nakon toga uvedeno je pomoćno otapalo koje se u sva tri eksperimenta uvodilo oko 20 minuta. Pojna smjesa zajedno s dodanim otapalom destilirana je pri totalnom refleksu

dodatnih pola sata. Nakon toga podešen je zadani refluks, koji je iznosio $R = 3$, te su skupljene frakcije svakih 50 ml. Prikupljene frakcije analizirane su kako bi se odredio sadržaj vode, točnije efikasnost pomoćne komponente.



Slika 26. Destilacija uz pomoćnu komponentu

Tablica 3. Tablični prikaz dodanih volumena pojedinih komponenti i njihovih vrelišta

Komponenta	Volumen, ml	T_v , °C (1 bar)
THF	350,00	66,00
Voda	350,00	100,00
Etilen glikol	300,00	197,30
Propilen glikol	300,00	188,20

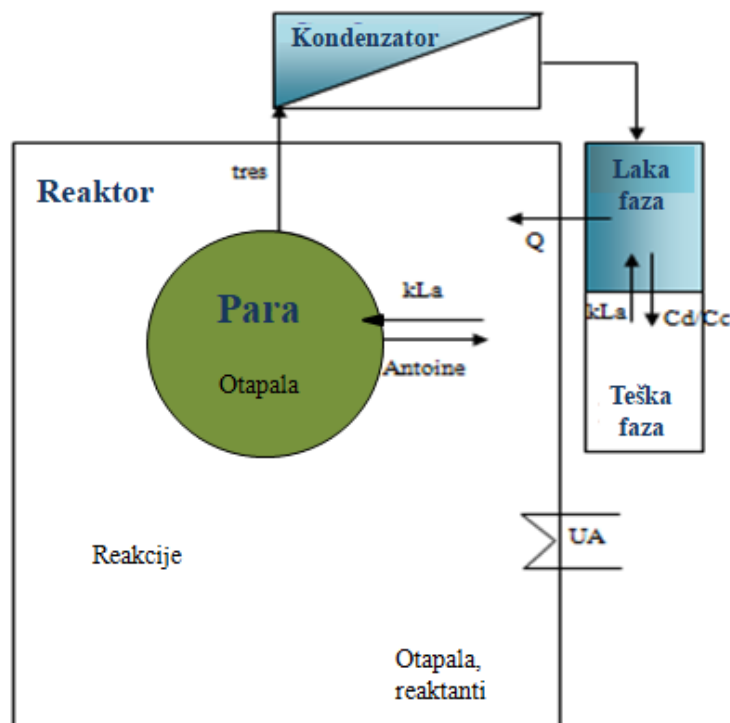
U prvom eksperimentu uvedeno je 30 % etilen glikola u odnosu na pojnu smjesu, dok se propilen glikola u jednom slučaju uvelo 20 %, a u drugom 30 % u odnosu na pojnu smjesu. Time se htjela ispitati ovisnost djelotvornosti otapala u odnosu na omjer otapala i pojne smjese.

3.7 Ekstraktivna destilacija

Ekstraktivna destilacija je jedan od specijalnih tipova destilacije pomoću kojeg se uklanja azeotrop. Ovom metodom cilj je bio ukloniti vodu iz sustava tetrahidrofuran – voda i 2-metiltetrahidrofuran – voda pomoću Dean – Stark nastavka.

3.7.1 Sustav tetrahidrofuran – voda

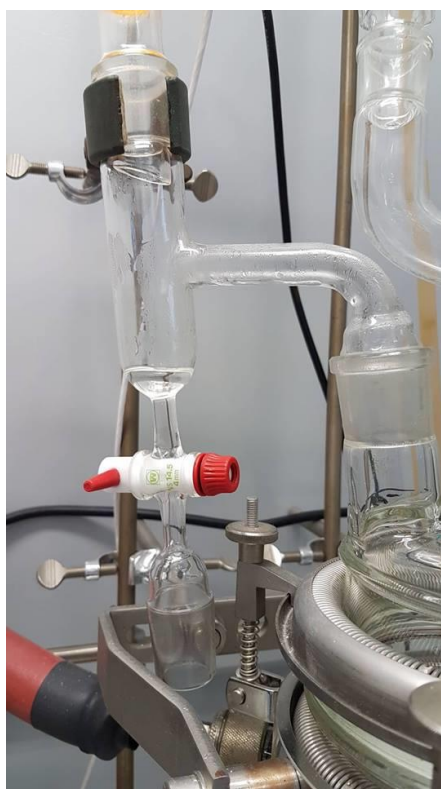
Simulacija procesa ekstraktivne destilacije tetrahidrofurana i vode napravljena je u programu *DynoChem*, slika 27. Proces se provodio na način da je smjesa otapala zagrijana na temperaturu iznad temperature vrelišta azeotropa, na 80 °C. Na temperaturi vrelišta azeotropa, 64 °C, došlo je do isparavanja azeotropa koji se kondenzirao pomoću hladila.



Slika 27. Shematski prikaz ekstraktivne destilacije u programu *DynoChem*

Nastali destilat prikupljen je u Dean – Stark nastavku u kojem dolazi do razdvajanja vode i drugog otapala na lakšu i težu komponentu. U ovom slučaju je voda bila teža komponenta, a tetrahidrofuran lakša komponenta koja se ponovno vraćala u reaktor. Kod ovakvog tipa destilacije tetrahidrofuran izlazi kao donji produkt.

Eksperiment se provodio pri atmosferskom tlaku i zadanoj temperaturi plašta od 80 °C u reaktoru volumena 1 L. U reaktor je uvedena smjesa tetrahidrofurana i vode u omjeru 9:1, točnije 450 ml tetrahidrofurana i 50 ml vode. Prilikom destilacije u Dean – Stark nastavku skupljen je destilat, slika 28.

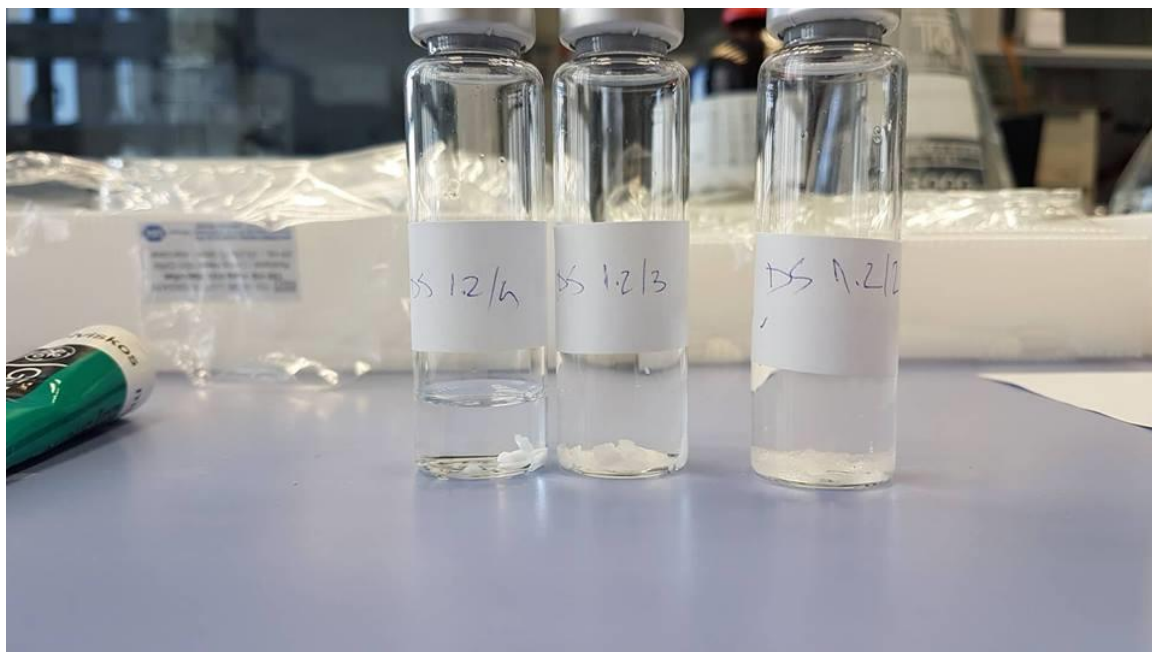


Slika 28. Prikaz prikupljanja smjese u Dean – Stark nastavak

Eksperiment se provodio 5 sati nakon čega nije došlo do razdvajanja slojeva. Iz toga razloga ispitana je mogućnost uklanjanja vode pojačavanjem ionske jakosti vode pomoću soli. U tablici 4. prikazane su pojedine soli koje su dodane u određene volumene uzorka.

Tablica 4. Tablični prikaz korištenih soli u procesu razdvajanja vode

Sol	Masa soli, g	Volumen uzorka, ml
NaCl	0,50	10
NaOH	0,58	10
K ₂ CO ₃	0,11	4



Slika 29. Uzorci azeotropa u koje su dodane određene soli

Uzorci su ostavljeni 24 h kako bi došlo do raslojavanja vode i tetrahidrofurana. Raslojavanje se postiglo u uzorku DS 1.2/3 gdje je dodana sol NaOH, nakon čega je uzorak odnesen na analizu pomoću Karl- Fischer metode.

3.7.2 Sustav 2-metiltetrahidrofurana – voda

Eksperiment se provodio pri atmosferskom tlaku i zadanoj temperaturi plašta od 90 °C u reaktoru volumena 1 L. U reaktor je uvedena smjesa 2- metiltetrahidrofurana – voda u omjeru 9:1, točnije 300 ml 2- metiltetrahidrofurana i 30 ml vode. Reakcija se provodila uz Dean – Stark nastavak gdje se prikupljao azeotrop. Na dnu Dean – Stark nastavka sakupljena je voda, slika 30, nakon čega je došlo do raslojavanja vode kao donjeg sloja i 2- metiltetrahidrofurana kao gornjeg sloja.

Prilikom svakog ispuštanja vode pomoću Dean – Stark nastavka uzet je uzorak iz reaktora kako bi se odredio sadržaj vode u smjesi. Uzeti uzorci su odneseni na analizu pomoću Karl – Fischer metode.



Slika 30. Prikaz raslojavanja 2- metiltetrahidrofurana i vode

3.8 Određivanje koeficijenta prijenosa topline

Koeficijent prijenosa topline⁷ određen je pomoću skokomične promjene temperature otapala. Eksperiment se provodio pomoću grijaće kape, koja je bila zagrijana na 70 °C, tikvice s okruglim dnom u koju se dodao aceton poznatog volumena i toplinskog kapaciteta. Grijaća kapa primaknuta je tikvici nakon čega je došlo do skokomične promjene temperature otapala u tikvici koja je mjerena pomoću termopara. Bilježena je temperatura otapala, odnosno pojne smjese, kao odzivna veličina nakon čega se grafičkim putem, te putem programa *DynoChem* odredio koeficijent prijenosa topline.

⁷Karakterizacija opreme određivanjem koeficijenta prijenosa topline



Slika 31. Određivanje koeficijenta prijenosa topline

3.9 Karakterizacija uzoraka

3.9.1 Plinska kromatografija

Sastav pojedinih uzoraka nakon procesa destilacije analiziran je kvantitativnom metodom pomoću plinskog kromatografa, slika 32. Plinska kromatografija je metoda odvajanja koja se zasniva na različitoj raspodjeli komponenti uzorka između dvije faze od kojih je jedna nepokretna odnosno stacionarna i druga pokretna odnosno mobilna. Stacionarna faza može biti čvrsta ili kapljevita, a mobilna plinovita. Osnovno načelo rada plinskog kromatografa jest: uzorak se injektira u instrument nakon čega mobilna faza (dušik ili helij) odnosi uzorak do kolone odnosno stacionarne faze. Različite komponente pod utjecajem mobilne faze putuju različitom brzinom i na taj način se razdvajaju. Detektor koji se nalazi na izlazu mjeri količinu uzorka koji izlazi iz kolone. Dobiveni kromatogrami kvalitativno i kvantitativno određuju sastav plinskog ili tekućeg uzorka. Plinski kromatograf koji se koristio za analizu jest *HP 5890A*.



Slika 32. Uređaj za GC analizu *HP 5890A*

3.9.2 Karl – Fischer metoda

Karl – Fischer je metoda za određivanje sadržaja vlage. Test se temelji na reagensu koji reagira s vodom i pretvara vodu u nevodljivu kemikaliju. Test određuje količinu vode u uzorku. Postoje dvije metode i to volumetrijska i kulorimetrijska.

Volumetrijska metoda određuje količinu ili volumen reagensa korištenog za pretvorbu vode. Reagens se dodaje dok se sva voda ne pretvori odnosno ukloni. Temelj Karl – Fischer metode je reakcija između joda i vode. Reakcija mijenja vodljivost uzorka koji sadrži vodu. Promjena vodljivosti određuje kraj reakcije. Uzorci su otopljeni u otapalu prije nego li titriranje počne. Otapalo je smješteno u zatvoreni spremnik ili titrirajuću ćeliju koja se sastoji od ulaza za uzorak, ulaz za uvođenje reagensa i miješalicu. Proces testiranja započinje uvođenjem uzorka koji se otapa u otapalu unutar titrirajuće ćelije. Time se mijenja električna vodljivost mješavine uzorka i otapala. Nakon toga slijedi dodavanje reagensa koji reagira s vodom kako bi vratio vodljivost na početno stanje. Količina vode u uzorku se određuje prema količini uzorka potrebnog da se dostigne početna vodljivost.

Kulometrijska metoda se koristi za male količine vode. U ovoj metodi reagens i otapalo se nalaze zajedno u titrirajućoj ćeliji. Kada se uzorak uvede u titrirajuću ćeliju i otopi, reagens se otpušta indukcijom struje. Količina struje potrebne za pretvorbu vode je određena količinom vode. Prednost kulorimetrijske metode je to što točno mjeri male količine vode. Titrant (elektron) se generira elektrokemijski na elektrodi pri konstantnoj jakosti struje. Struja teče kroz otopinu do trenutka kada indikator ukaže da je reakcija gotova. Tada se prekida tok struje kroz strujni krug i bilježi vrijeme trajanja reakcije. Ono što je u volumetriji standardna otopina u kulometriji je konstantna struja poznate jakosti. Koncentracija titranta ekvivalentna je jakosti generirane struje, a volumen titranta vremenu generiranja.

Za ovaj rad korištena je kulometrijska metoda u kojoj se koristi platinska elektroda. Prije svake analize potrebno je bilo napraviti dnevnu provjeru gdje se pratilo iskorištenje vodenog standarda koje mora biti između 97,5 - 102,5 % . Kao vodeni standard koristio se 1- metoksi-2-propanol.

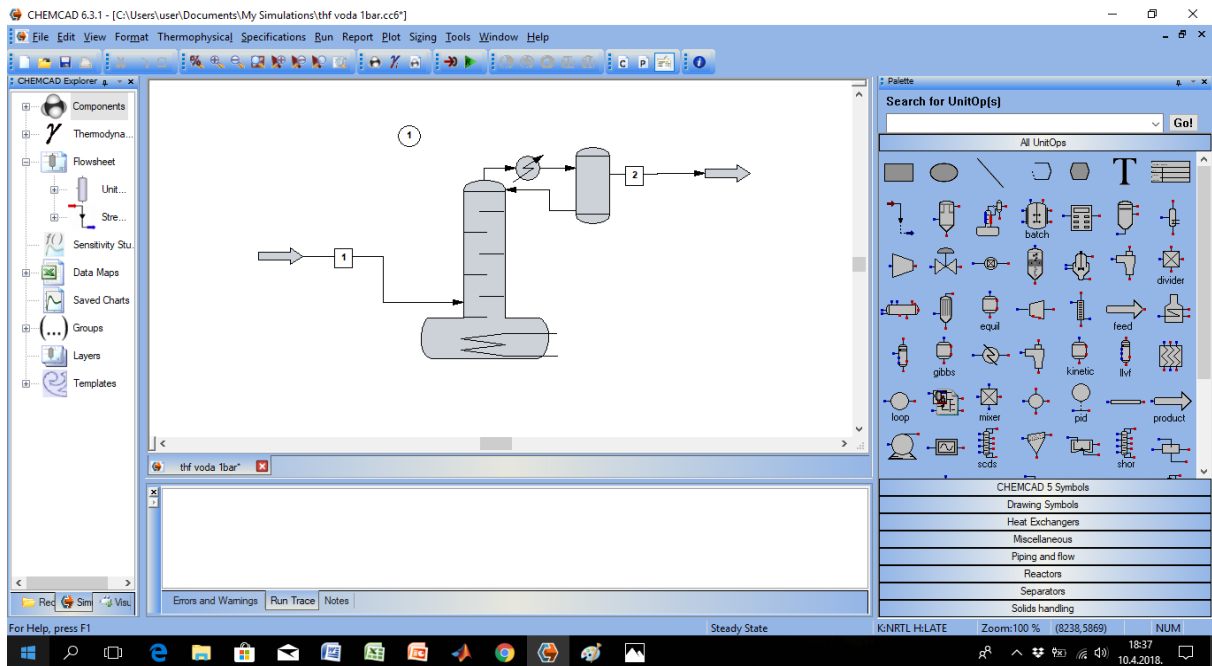


Slika 33. Karl – Fischer uređaj

4. REZULTATI

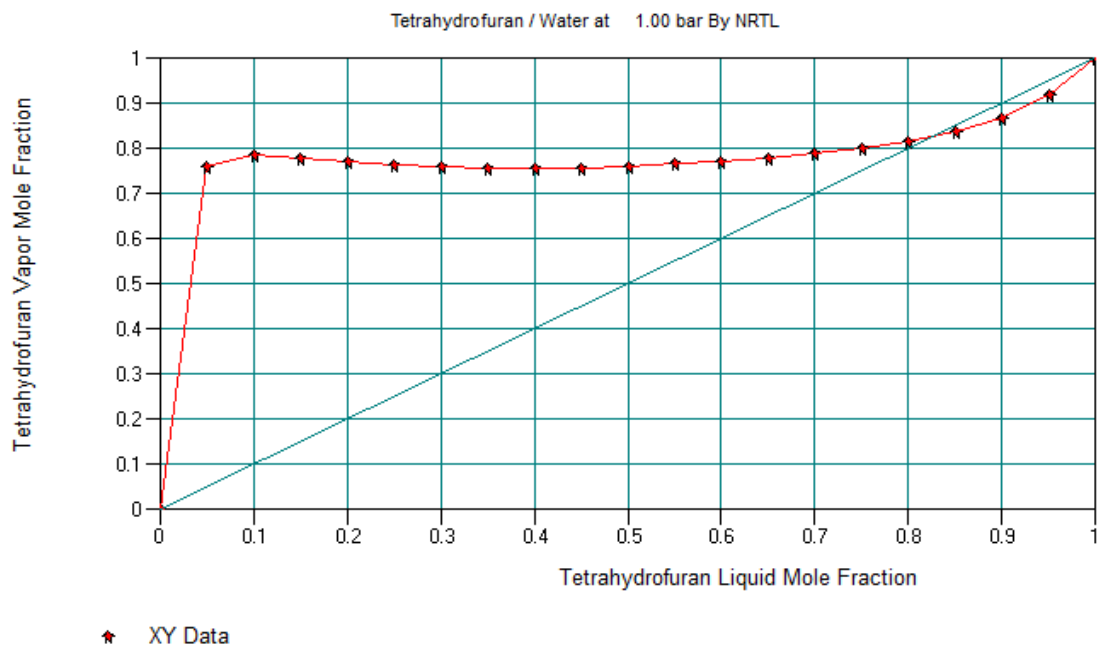
4.1 Procesne simulacije i dijagrami

Simulacije pojedinih procesa provedene su pomoću matematičkih modela korištenjem programskih paketa *ChemCAD* i *DynoChem*. Na slici 34 prikazana je simulacija šaržne destilacije napravljena u programu *ChemCAD*.

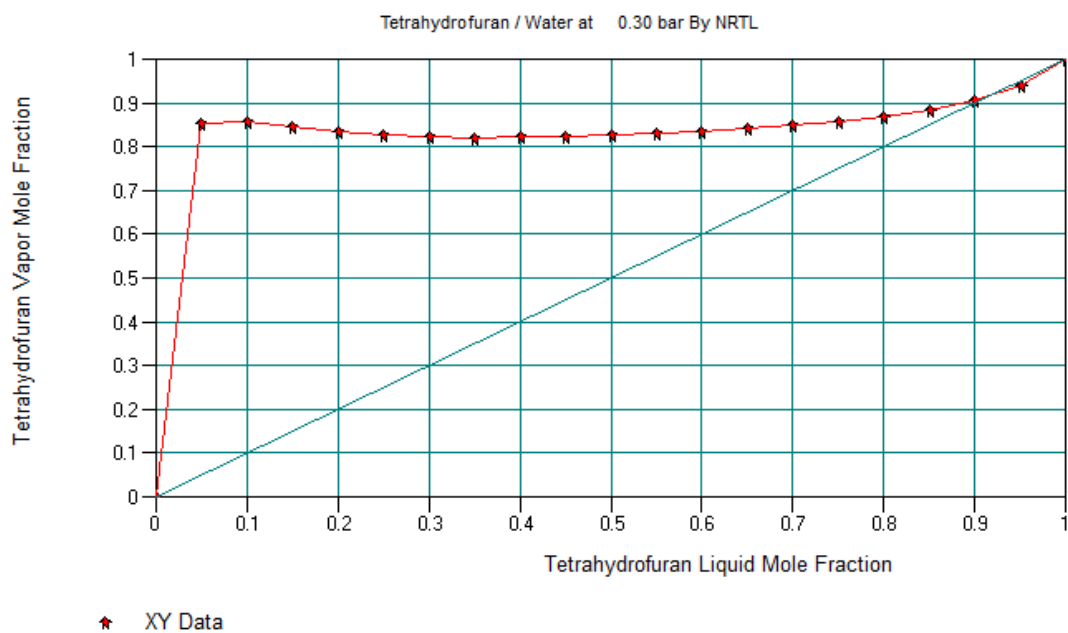


Slika 34. Simulacija šaržne destilacije pri atmosferskom tlaku u programu *ChemCAD*

Za proces šaržne destilacije pri atmosferskom i sniženom tlaku prikazani su ravnotežni dijagrami x - y za sustav tetrahidrofuran – voda te ternarni dijagram za sustav tetrahidrofuran – n -metilpirolidin - voda. U ovom slučaju za opisivanje sustava košten je matematički model NRTL u programu *ChemCAD* zbog boljeg opisivanja sustava za razliku od matematičkog modela UNIFAC. Na slici 37 prikazani su i eksperimentalni rezultati dobiveni nakon šaržne destilacije pri sniženom tlaku, 300 mbara.

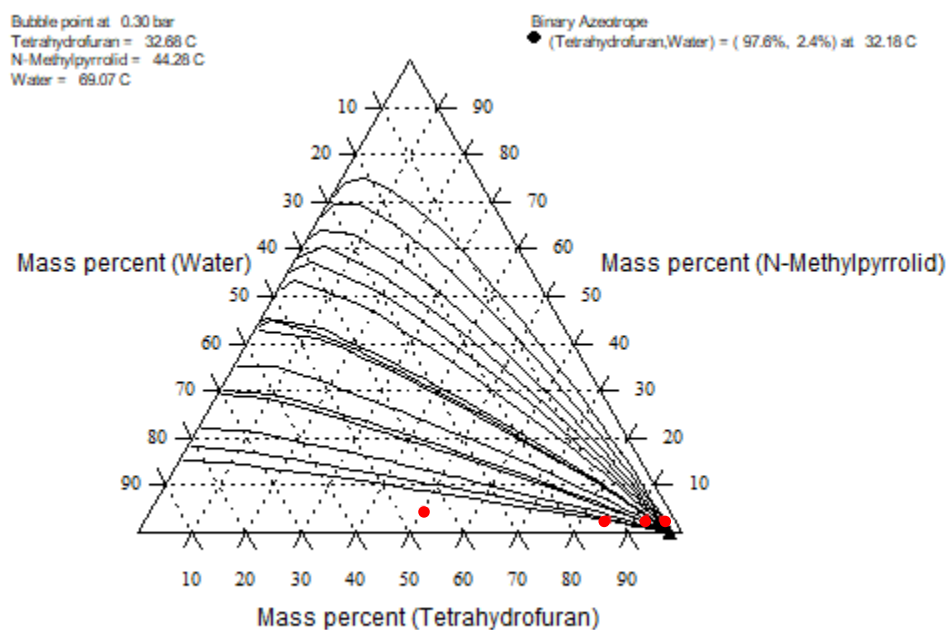


Slika 35. Ravnotežni dijagram para – kapljevina za sustav tetrahidrofuran voda u programu *ChemCAD* pri atmosferskom tlaku



Slika 36. Ravnotežni dijagram para kapljevina za sustav tetrahidrofuran – voda u programu *ChemCAD* pri sniženom tlaku, 300 mbara

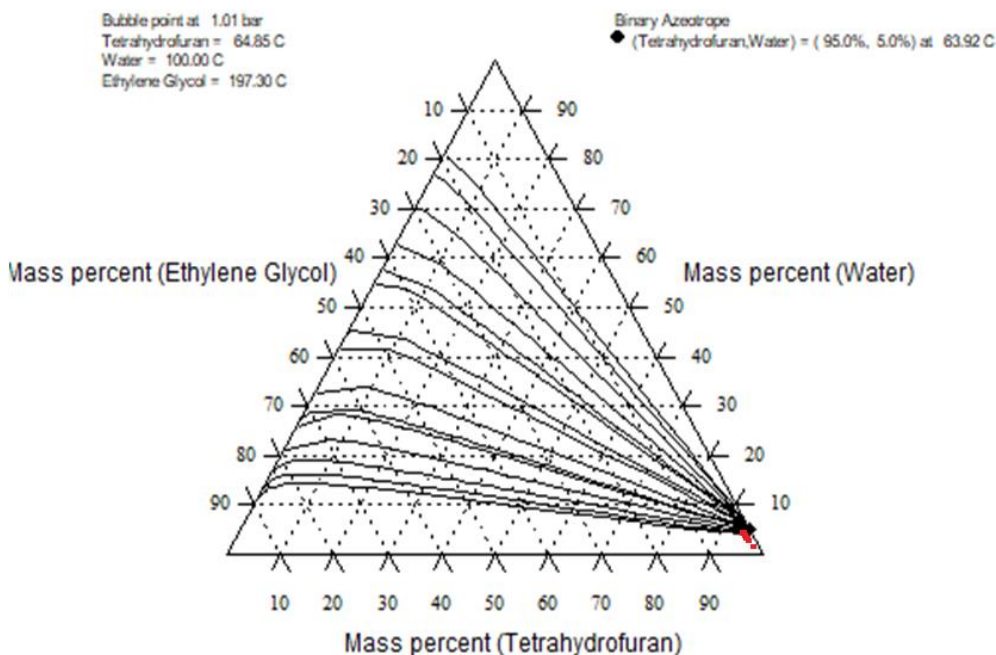
Residue Curve Map: Tetrahydrofuran / N-Methylpyrrolid / Water by NRTL



Slika 37. Ternarni dijagram sustava tetrahidrofur – voda – *n*-metilpirolidin

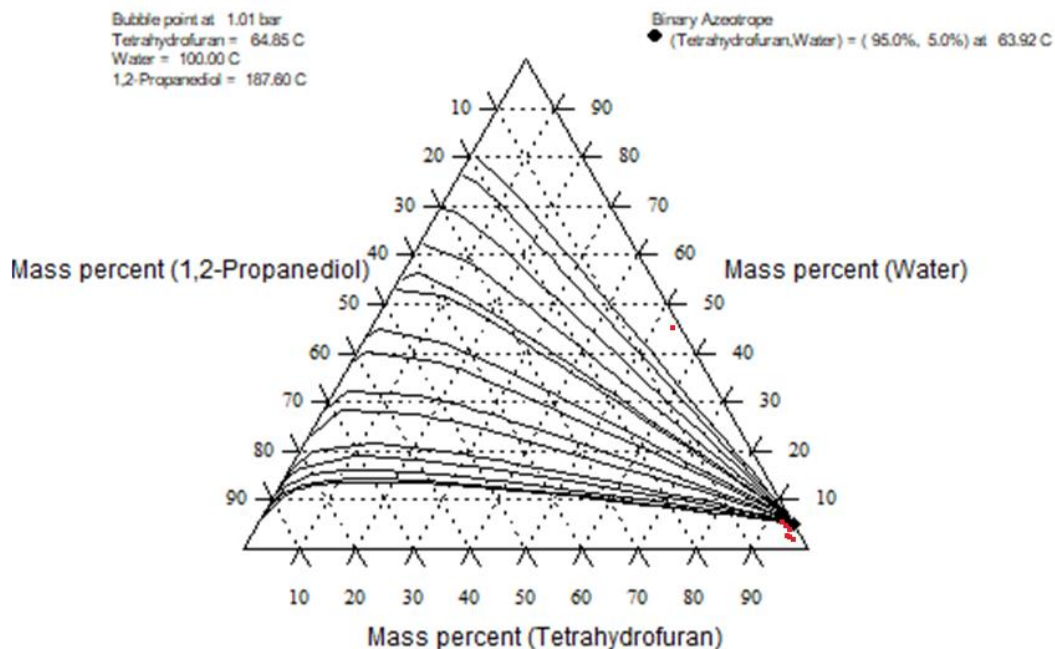
Za destilaciju uz pomoćnu komponentu prikazani su ternarni dijagrami za sustav etilen glikol – voda – tetrahidrofur, slika 38, te za sustav propilen glikol – voda – tetrahidrofur, slika 39. Grafički prikazi napravljeni su putem programa *ChemCAD* u kojem su sustavi opisani pomoću matematičkog modela NRTL. Na prikazanim ternarnim dijagramima točke predstavljaju rezultate dobivene nakon provedenih eksperimenata gdje se u obzir uzima pretpostavka kako je udio pomoćnih otapala u prikupljenim frakcijama zanemariv.

Residue Curve Map: Tetrahydrofuran / Water / Ethylene Glycol by NRTL



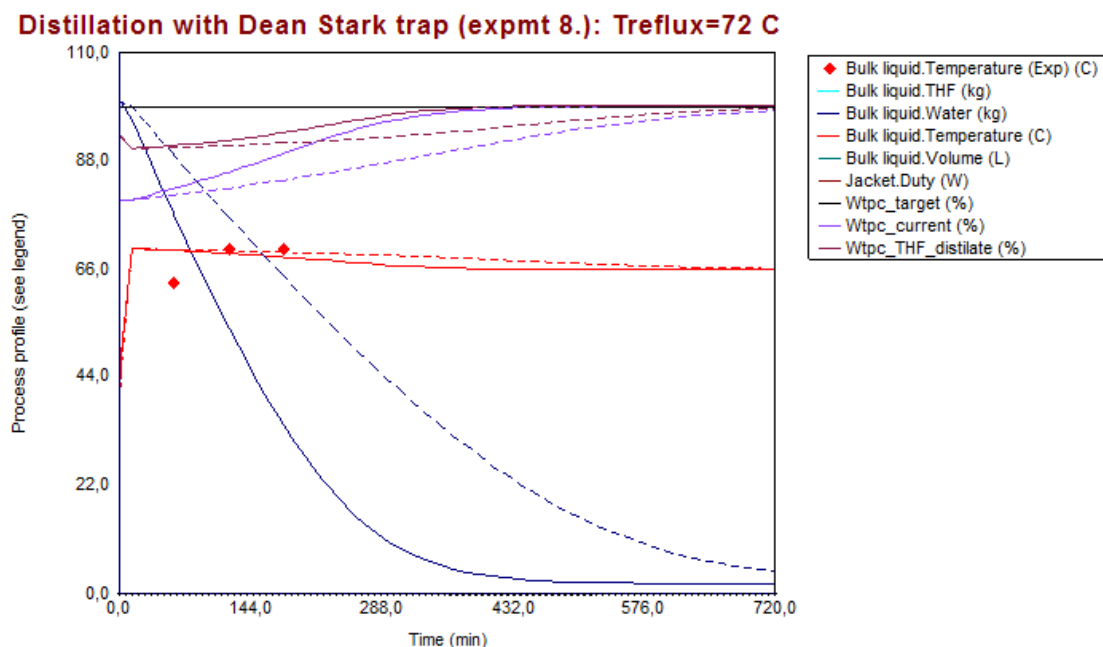
Slika 38. Ternarni dijagram za sustav tetrahidrofuran – voda – etilen glikol

Residue Curve Map: Tetrahydrofuran / Water / 1,2-Propanediol by NRTL

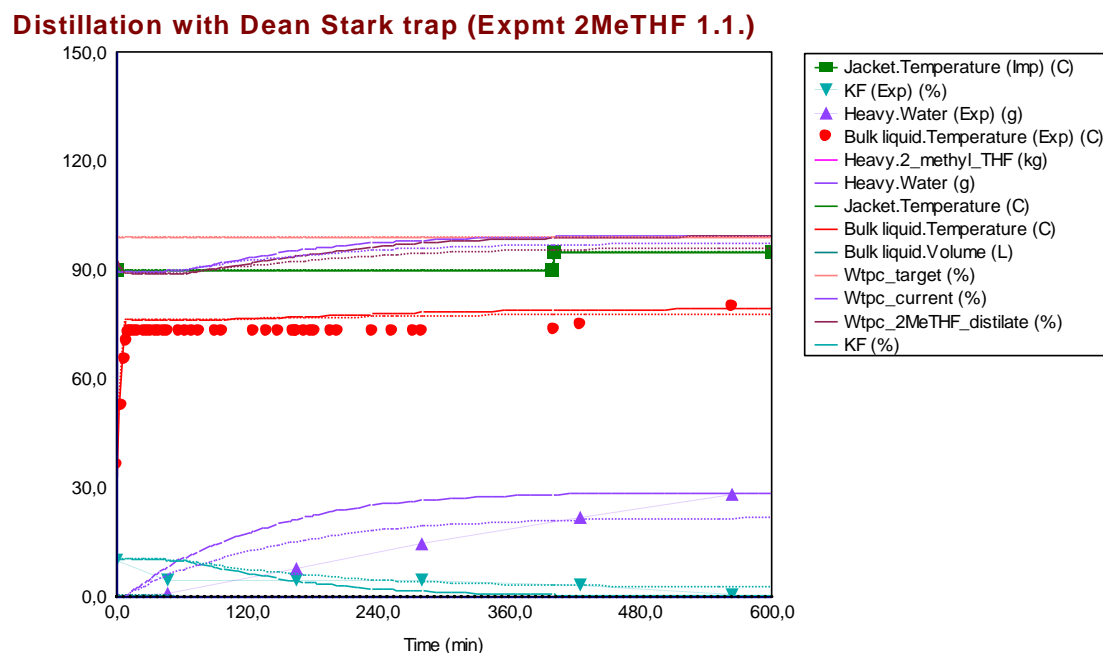


Slika 39. Ternarni dijagram za sustav tetrahidrofuran – voda – propilenglikol

Za proces ekstraktivne destilacije simulacije su napravljene u programu *DynoChem* te su grafički prikazane na slikama 40 i 41. Za opisivanje sustava korišteni su matematički modeli UNIFAC i UNIFAC modificirani.

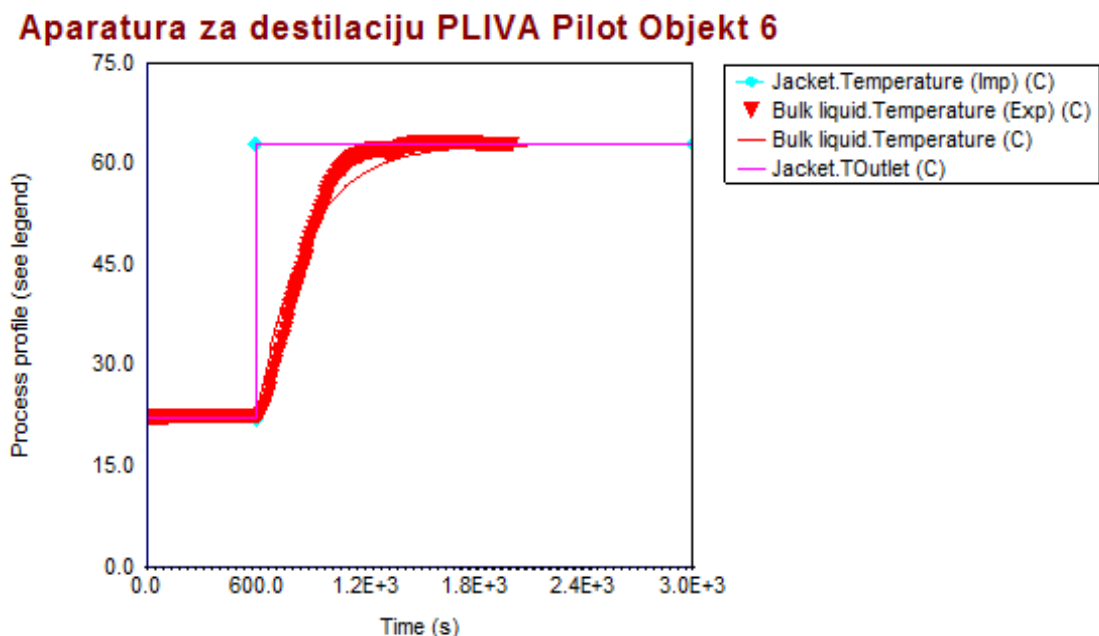


Slika 40. Grafički prikaz profila procesa ekstraktivne destilacije u *DynoChemu* za sustav THF- voda



Slika 41. Grafički prikaz profila procesa ekstraktivne destilacije u *DynoChemu* za sustav 2-MeTHF – voda

Simulacija za određivanje koeficijenta prijenosa napravljena je u programu *DynoChem* te grafički prikazana na slici 42. U tablici 5 prikazani su dobiveni rezultati nakon provedene simulacije.



Slika 42. Prikaz odziva izlazne varijable nakon skokomične promjene u programu *DynoChem*

Tablica 5. Rezultati dobiveni u programu *DynoChem* prilikom određivanja koeficijenta prijenosa topline

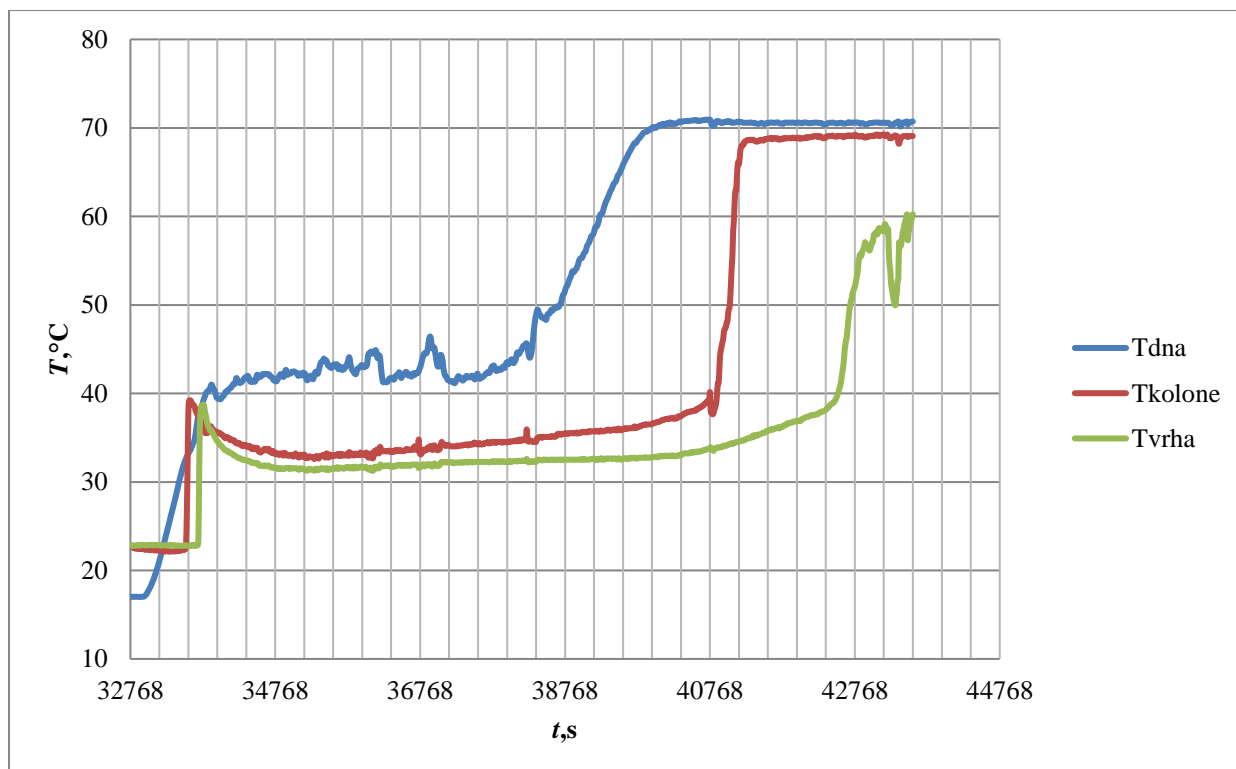
Ulazne veličine							
	Početne vrijednosti		Jedinica		Raspon		
<i>UA</i>	10,00		W/K		$-1,0 \cdot 10^{20} - 1,0 \cdot 10^{20}$		
Parametri i intervali							
	Konačna vrijednost	Jedinica	S.E	C.I (%)	t- statističko	t- kritično	Prob (%)
<i>UA</i>	3,183	W/K	0,0622	3,905	51,214	1,972	0,0

4.2 Rezultati provedenih eksperimenata

Nakon provedene destilacije pri sniženom tlaku bilježene temperature prikazane su u tablici 6, kao i putem grafičkog prikaza, slika 43.

Tablica 6. Tablični prikaz volumena pojedinih frakcija te temperatura na dnu, središtu i vrhu kolone prilikom uzorkovanja

	Volumen, ml	Vrijeme, h	$T_{\text{dna}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{kolone}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{vrha}}, ^\circ\text{C}$
Matični lug	430,00	9:06-12:05	17,02-70,72	22,74-69,08	22,8-60,24
1.frakcija	50,00	10:13	42,50	34,80	31,56
2.frakcija	50,00	10:36	44,82	34,68	32,36
3.frakcija	50,00	11:19	70,90	38,90	33,66
4.frakcija	39,00	11:59	70,60	69,24	58,42
ostatak	par ml	12:10			



Slika 43. Ovisnost temperature na dnu, u središtu i vrhu kolone o vremenu za destilaciju pri sniženom tlaku

Udio tetrahidrofurana te sadržaj vode, određeni plinskom kromatografijom i Karl – Fischer metodom, prikazani su u tablicama 7 i 8.

Tablica 7. Prikaz udjela tetrahidrofurana u pojedinim uzorcima pomoću plinske kromatografije

Uzorci	Udio, %
ML dest 1.1/1	93,86
ML dest 1.1/2	92,88
ML dest 1.1/3	86,04
ML dest 1.1/4	50,00

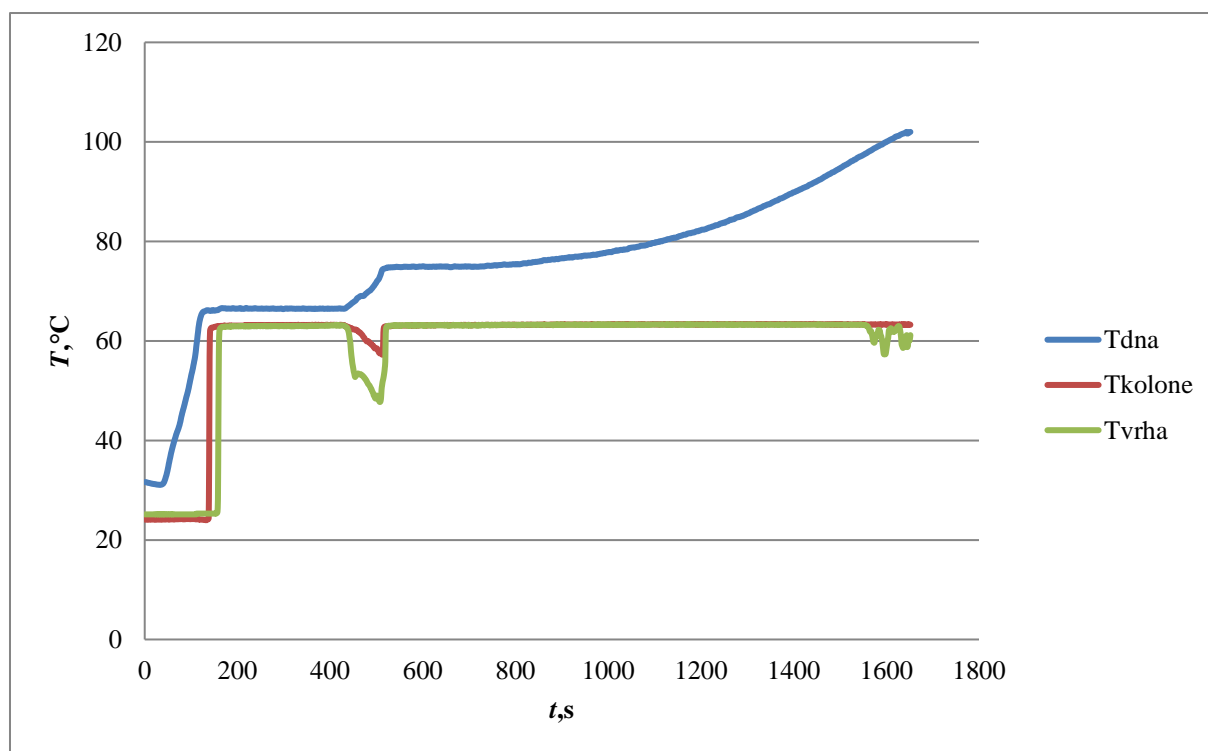
Tablica 8. Prikaz sadržaja vlage u pojedinim uzorcima pomoću Karl – Fischer metode

Uzorci	Sadržaj vode, %
ML dest 1.1/1	2,51
ML dest 1.1/2	2,81
ML dest 1.1/3	2,91
ML dest 1.1/4	4,13
čisti THF	0,01

Za proces destilacije uz pomoćnu komponentu bilježene temperature prikazane su u tablici 9 te grafičkim putem, slika 44.

Tablica 9. Tablični prikaz volumena pojedinih frakcija uzetih pri određenim temperaturama u određenom vremenu

	Volumen, ml:	Vrijeme, h:	$T_{\text{dna}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{kolone}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{vrha}}, ^\circ\text{C}$
POJNA SMJESA	700,00	10:29:00	31,62-102,00	24,1-63,24	25,14-61,16
Azeotrop	par ml	11:38:00	66,48	63,24	63,10
1.frakcija	50,00	12:56:00	76,38	63,30	63,24
2.frakcija	50,00	13:19:00	78,14	63,34	63,30
3.frakcija	50,00	13:43:00	81,34	63,30	63,32
4.frakcija	50,00	14:09:00	86,44	63,36	63,24
5.frakcija	50,00	14:35:00	93,52	63,30	63,26
6.frakcija	50,00	15:00:00	101,22	63,30	62,98
Ostatak	610,00 ml (+otapalo)				



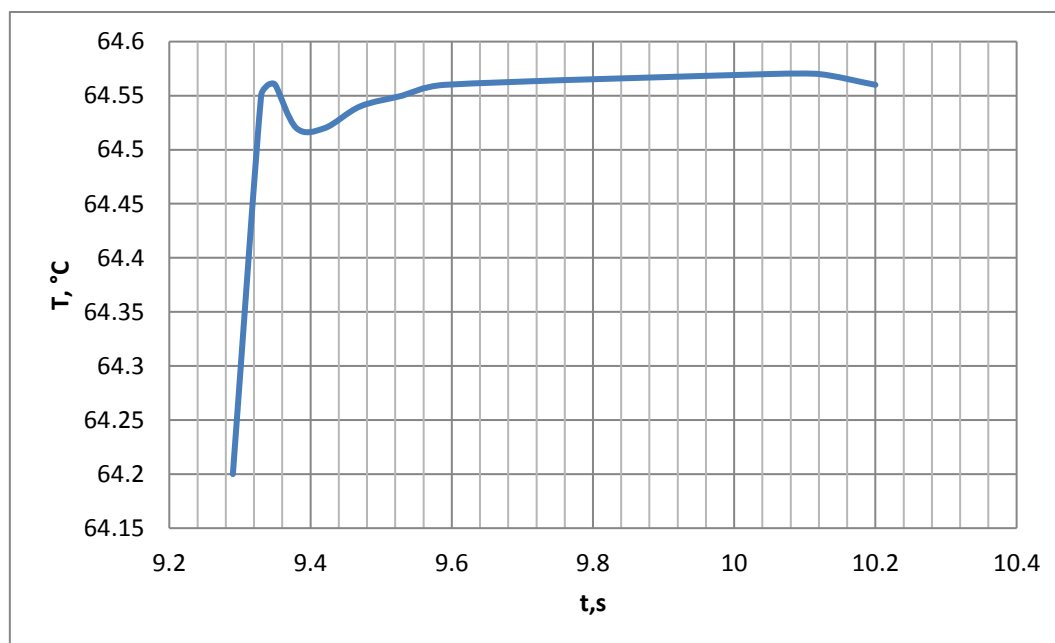
Slika 44. Ovisnost temperature na dnu, u središtu i vrhu kolone o vremenu za destilaciju uz pomoćnu komponentu

Sadržaj vode u pojedinim uzorcima nakon procesa destilacije uz pomoćnu komponentu, određen putem Karl – Fischer metode, prikazan je u tablici 10.

Tablica 10. Prikaz sadržaja vode za pojedine frakcije pri različitim pomoćnim komponentama

Uzorak	Etilen glikol (30%)	Propilenglikol (30%)	Propilenglikol (20%)
Azeotrop	1,96% ⁸	5,17%	5,48%
1. frakcija	3,93%	5,05%	4,81%
2. frakcija	5,21%	4,78%	5,07%
3. frakcija	5,20%	4,94%	5,17%
4. frakcija	5,21%	5,36%	5,11%
5. frakcija	4,91%	5,35%	5,05%
6. frakcija	4,98%	4,21%	4,97%
Ostatak	/	53,98%	51,22%

Za vrijeme ekstraktivne destilacije sustava tetrahidrofuran – voda bilježene temperature prikazane su putem grafičkog prikaza , slika 45.



Slika 45. Grafički prikaz ovisnosti temperature u reaktoru o vremenu

⁸prisutnost acetona

Sadržaj vode, određen Karl – Fischer metodom, nakon dosoljavanja pojedinih uzoraka u procesu ekstraktivne destilacije sustava tetrahidrofuran – voda prikazan je u tablici 11.

Tablica 11. Tablični prikaz sadržaja vode u pojedinim uzorcima pomoću Karl – Fischer metode

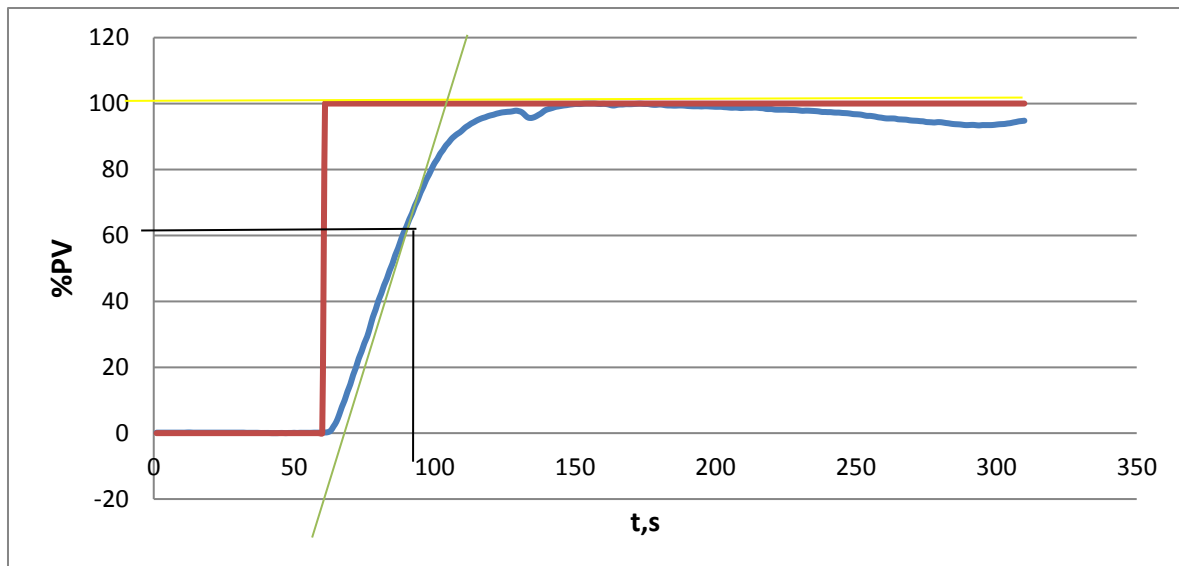
Uzorak	Masa uzorka, g	Sadržaj vode, %
Azeotrop	51,30	6,1151
DS 1.2/NaOH	19,86	0,1853

Za sustav 2-metiltetrahidrofuran – voda dobiveni rezultati nakon ekstraktivne destilacije prikazani su u tablici 12, gdje je prikazan sadržaj vode za pojedini uzorak.

Tablica 12. Tablični prikaz sadržaja vode u pojedinim uzorcima pomoću Karl – Fischer metode

Uzorak	Masa uzorka, mg	Sadržaj vode, %
2- MeTHF /MAT	25,74	0,3745
2-MeTHFdest 1.1/0	18,93	4,4161
2-MeTHFdest 1.1/1	23,15	4,3909
2-MeTHFdest 1.1/2	38,92	4,5788
2-MeTHFdest 1.1/3	45,89	4,5593
2-MeTHFdest 1.1/4	39,95	4,5043
2-MeTHFdest 1.1/5	30,38	3,1935
2-MeTHFdest 1.1/6	41,32	0,0328

Koeficijent prijenosa topline nakon provedenog eksperimenta određen je grafičkom metodom, slika 46. Dobiveni rezultati nakon eksperimenta prikazani su u tablici 13.



Slika 46. Grafički prikaz ovisnosti odziva izlazne varijable o vremenu, te skokomične promjene

$$Q = m \cdot c \cdot \Delta T = UA \cdot \Delta T \quad (27)$$

$$m = \rho \cdot V \quad (28)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \rho \cdot V \cdot c \cdot \frac{dT}{dt} = UA \cdot \Delta T \quad (29)$$

$$\frac{\rho \cdot V \cdot c}{UA} \frac{dT}{dt} + T_{pojne_smjese} = T_{plašta} \quad (30)$$

$$\tau = \frac{\rho \cdot V \cdot c}{UA} \quad (31)$$

$$k = 1$$

$$a = \Delta T$$

Ovdje su:

τ – vremenska konstanta

k – statička osjetljivost

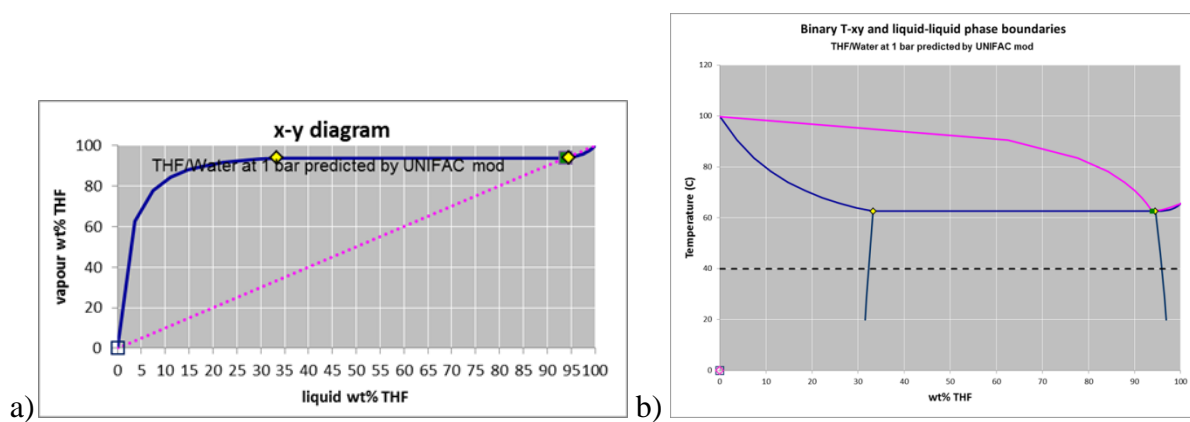
a – skokomična promjena

Tablica 13. Tablični prikaz dobivenih rezultata grafičkom metodom određivanja vremenske konstante

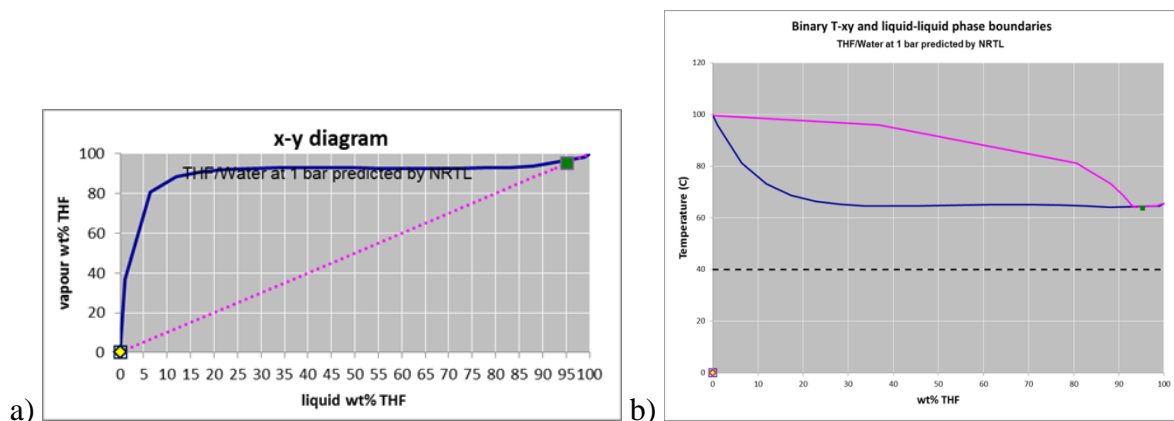
$\rho, \text{kg/m}^3$	784
V, m^3	0,0005
$C_p, \text{J/kgK}$	2160
τ, s	294
$UA, \text{W/m}^2\text{K}$	2,88

5. RASPRAVA

Regeneracija organskih otapala u farmaceutskoj industriji jedan je od bitnih koraka i zbog brige za okoliš, ali i iz ekonomskih razloga. Ukoliko je omogućena regeneracija otapala do željenih specifikacija koje određena industrija zahtijeva uz ekonomsku isplativost, postiže se znatan napredak jer se isto otapalo koristi više puta. Upravo je cilj ovoga rada bio ispitati mogućnost regeneracije tetrahidrofurana i 2- metiltetrahidrofurana, organskih otapala koja se koriste u proizvodnji aktivnih djelatnih tvari. Fazna ravnoteža u uzorcima matičnih lugova između komponenti korištenih u radu opisana je matematičkim termodinamičkim modelima NRTL, UNIFAC te UNIFAC modificirani u programima *ChemCAD* i *DynoChem*.



Slika 47. Sustav tetrahidrofuran – voda opisan pomoću modificiranog UNIFAC modela pri atmosferskom tlaku: a) x -y dijagram b) T - x -y dijagram

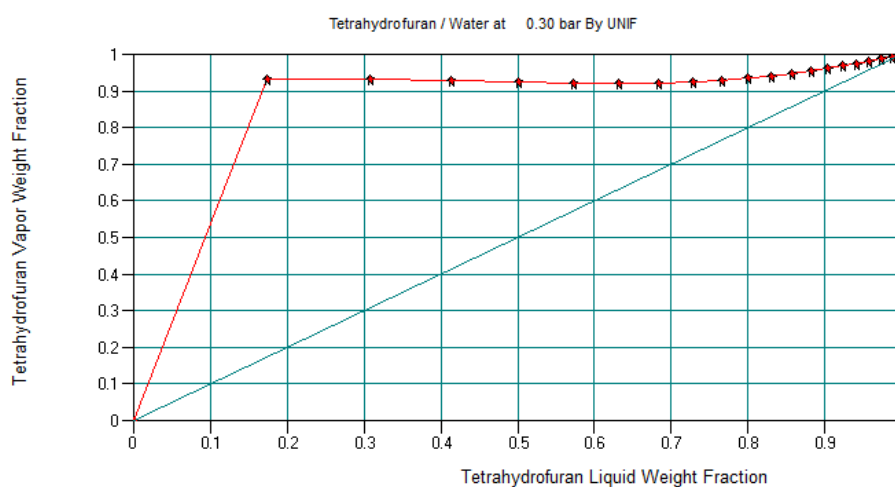


Slika 48. Sustav tetrahidrofuran – voda opisan pomoću NRTL modela pri atmosferskom tlaku: a) x -y dijagram b) T - x -y dijagram

Na osnovu simulacija u navedenim programima omogućeno je predviđanje uspješnosti regeneracije, ali i samim time ušteda vremena. Razlika među pojedinim matematičkim

modelima je u različitim doprinosima, što rezultira određenim razlikama pri opisivanju ravnoteže pojedinih sustava. Kao prvi primjer se može navesti azeotropna točka za sustav tetrahidrofur – voda koja prema UNIFAC modificiranom modelu iznosi 96,07 wt%, slika 47a, a prema NRTL modelu 97,79 wt% pri 300 mbara, slika 48a. Osim toga UNIFAC modificirani predviđa ravnotežu para – kapljevin – kapljevin pri atmosferskom tlaku za razliku od NRTL modela, slika 47b.

Za razliku od navedena dva modela, UNIFAC je pokazao najmanju točnost pa tako pri tlaku od 100 mbara sustav tetrahidrofur – voda ne tvori azeotrop, slika 49.

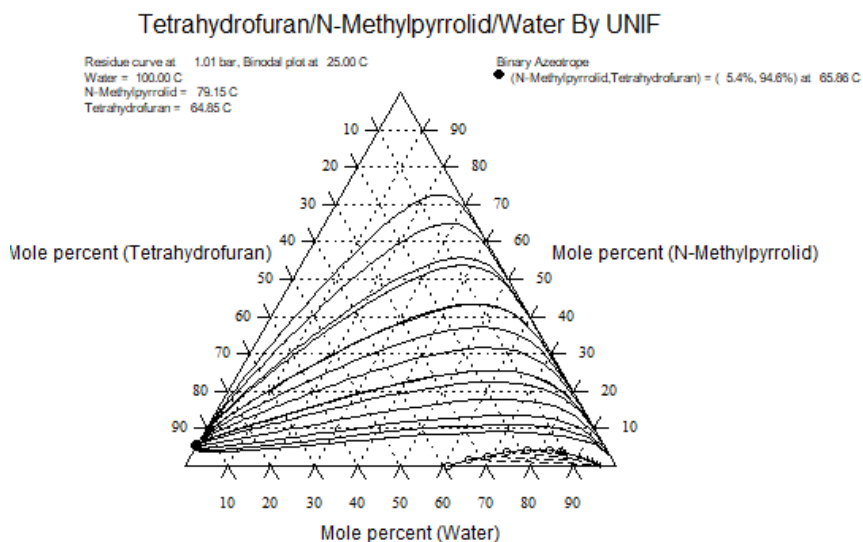


Slika 49. Ravnotežni dijagram $x - y$ za sustav tetrahidrofur – voda pri 300 mbara opisan pomoću modela UNIFAC (program *ChemCAD*)

Prilikom opisivanja sustava tetrahidrofur – n-metilpirolidin – voda u ternarnom dijagramu u programu *ChemCAD* za opisivanje se koristio matematički model NRTL, slika 37, koji je pokazao bolju točnost u odnosu na model UNIFAC. Jedan od razloga jest što matematički model UNIFAC prikazuje azeotrop između tetrahidrofurana i n –metilpirolidina pri 65,86 °C, slika 50, koji prema drugim matematičkim modelima, ali i provedenim eksperimentima nije postojan.

Model koji je pokazao bolju točnost u odnosu na druge modele i koji se najbolje slagao s dobivenim rezultatima nakon provedenih eksperimenata jest UNIFAC modificirani gdje se kao najbolji primjer može vidjeti kod ekstraktivne destilacije. Kao i UNIFAC i modificirani UNIFAC nakon obrade eksperimentalnih podataka postaje prediktivan i na taj način se mogu odrediti koeficijenti aktivnosti i kod onih sustava kod kojih nisu poznati eksperimentalni

podaci. Kod modificiranog UNIFAC-a u obzir se uzimaju doprinosi molekula različitog oblika i veličine, kao i ovisnost interakcijskih parametara o temperaturi na osnovu čega modificirani UNIFAC ima prednost u odnosu na druge modele.



Slika 50. Ternarni dijagram za sustav tetrahidrofurana – n-metilpirolidin – voda opisan matematičkim modelom UNIFAC pri atmosferskom tlaku

Na slici 35 prikazan je ravnotežni dijagram x - y za sustav tetrahidrofurana – voda pri atmosferskom tlaku gdje je sustav opisan pomoću NRTL modela. Na osnovu dijagrama vidljivo je kako se radi o azeotropnom sustavu s minimalnim vrelištem pri 64,26°C gdje je udio tetrahidrofurana u parnoj i kapljevitoj fazi 83,60 %. Samim time prikazano je kako destilacija pri atmosferskom tlaku za sustav tetrahidrofurana – voda nije dovoljno učinkovita za regeneraciju tetrahidrofurana u odnosu na zahtijevanu čistoću od 99 %. Na osnovu dijagrama iz programa *ChemCAD*, slika 36, snižavanjem tlaka pomiče se azeotropna točka u desno prema višem sadržaju THF-a, gdje u azeotropnoj točki pri 300 mbara udio tetrahidrofurana u parnoj i kapljevitoj fazi iznosi 93,6 %. Eksperimentom pri 300 mbara iz matičnog luga⁹ prikupljene frakcije nakon destilacije analizirane su na plinskom kromatografu i pomoću Karl – Fischer metode. Dobiveni rezultati prikazuju kako je u prvoj frakciji udio tetrahidrofurana 93,86 %, što ukazuje na prisutnost azeotropa, dok je pomoću Karl – Fischer metode utvrđeno kako u prvoj frakciji ima 2,51 % vode. Na osnovu ostalih rezultata u tablici 7 vidi se kako se napredovanjem destilacije smanjuje udio tetrahidrofurana pa tako u četvrtoj

⁹smjesa tetrahidrofurana, metanola, vode i 10% otopine K_2CO_3

frakciji ima svega 50 %, a vode 4,13 %. Ostatak koji je ispario jest metanol koji se nalazio u inicijalnom matičnom lugu. Dobiveni rezultati ukazuju na napredak u odnosu na destilaciju pri atmosferskom tlaku gdje se udio tetrahidrofurana sa 83,60 % u destilatu pomiče na 93,86 %. Prema teoriji, daljnjim snižavanjem tlaka mogla bi se postići željena specifikacija, ali u praksi najniži tlak na kojem se destilacija odvijala jest 127 mbara. Pri tom eksperimentu rashladni sustav nije mogao ukapljiti ispareni tetrahidrofurani zbog niskog vrelišta i lakog hlapljenja zbog čega je sav tetrahidrofurani otišao u okoliš zbog korištenja vakuum pumpe. Stoga je zaključeno da metoda atmosferske i vakuum destilacije nije prikladna za regeneraciju THF-a iz matičnih lugova i daljnji rad se usredotočio na modifikacije destilacije.

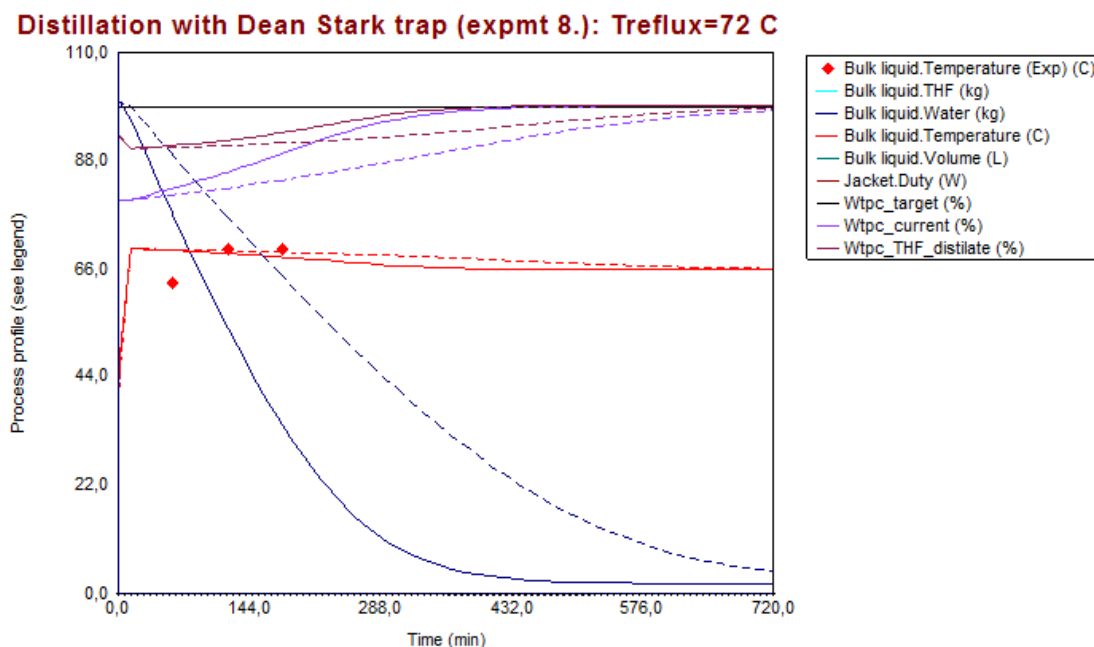
Za potpuno uklanjanje azeotropa potrebno je koristiti specijalne metode destilacije pa tako mnogi literaturni podaci navode ekstraktivnu destilaciju uz pomoćnu komponentu kao jednu od uspješnih metoda. U ovom radu ispitana je mogućnost regeneracije tetrahidrofurana iz smjese tetrahidrofurani – voda pomoću pomoćnih otapala i to etilen glikola i propilen glikola. U radu P. Gomeza i I. Gila¹⁰ kao i u radu S. Xua i H. Wanga¹¹ navode se upravo ova dva otapala uz glicerol kao najučinkovitija otapala pri uklanjanju azeotropa. Etilen glikol i propilen glikol imaju visoka vrelišta što je jedna od karakteristika pomoćnog otapala gdje njegova hlapivost mora biti mala kako bi se izdvajao kao donji produkt. Na osnovu provedenih eksperimenata s pomoćnim otapalom dobiveni rezultati prikazuju kako nije visoka učinkovitost pomoćnih otapala kao što se očekivalo. U eksperimentu u kojem je dodano 30 % propilen glikola u odnosu na smjesu tetrahidrofurani – voda udio vode se smanjuje za otprilike 1 %. Prema podacima iz navednih radova mjesto uvođenja pomoćnog otapala kao i udio u odnosu na početnu smjesu najviše utječu na učinkovitost otapala. Prema P. Gomezu uvođenjem pomoćnog otapala na vrhu kolone pospješuje se odvajanje tetrahidrofurana i vode gdje pomoćno otapalo „vuče“ vodu prema dnu dok tetrahidrofurani izlazi kao destilat. Izvedba aparature, slika 26, na kojoj se provodila destilacija omogućava uvođenje samo na dnu gdje se uvodi i pojna smjesa. Iako je uvođenje pomoćnog otapala na dnu, ono bi prema teoriji trebalo mijenjati ravnotežu sustava i tako pomicati azeotrop u desnu stranu. Pretpostavka koja se nameće jest da je vjerojatno potrebno uvesti još veći udio pomoćnog otapala u odnosu na pojnu smjesu što se pokazalo kao ekonomski neopravdano.

Za razliku od ekstraktivne destilacije uz pomoćnu komponentu (otapalo) veću učinkovitost pokazala je ekstraktivna destilacija uz Dean – Stark nastavak. Učinkovitost Dean – Stark

¹⁰*Simulation of the Tetrahydrofuran Dehydration Process by Extractive Distillation in Aspen Plus*

¹¹*Separation of Tetrahydrofuran–Water Azeotropic Mixture by Batch Extractive Distillation Process*

nastavka ispitana je na sustavima tetrahidrofuran – voda i 2-metiltetrahidrofuran – voda. Napravljene su simulacije za oba sustava u programu *DynoChem* koji ujedno omogućava praćenje profila procesa tijekom vremena.



Slika 51. Prikaz profila procesa za sustav tetrahidrofuran – voda u programu *DynoChem* uz uvjet temperature plašta: a) 100°C (puna crta), i b) 80°C (crtkano)

Na slici 51 prikazan je profil procesa ekstraktivne destilacije uz Dean Stark nastavak. Može se uočiti kako udio tetrahidrofurana (ljubičaste linije) u reaktoru i destilatu s vremenom raste i postiže željenu specifikaciju (crna linija) nakon nekog vremena. Na slici su vidljive pune i iscrtkane linije kako bi se pokazao utjecaj razlike temperature u plaštu reaktora i masi otapala u reaktoru na brzinu procesa. Puna linija predstavlja proces kod kojeg je temperatura plašta 100 °C, a u masi otapala oko 64 °C (temperatura azeotropa), dok iscrtkana linija predstavlja proces kod kojeg je manja razlika u temperaturi ($T_{\text{plašta}} = 80 \text{ °C}$). Vidljivo je kako se s većom temperaturnom razlikom brže postiže željena specifikacija. Za razliku od prikazane simulacije koja je koristila UNIFAC model fazne VLLE ravnoteže, pomoću kojeg se uspješno predviđa željena separacija, eksperiment koji je proveden pokazuje kako sustav tetrahidrofuran – voda nije moguće razdvojiti Dean –Stark nastavkom jer ne dolazi do odvajanja slojeva. Time je pokazano odstupanje od idealnih modela i ograničenost korištenja takvih modela. U radu dalje nije istraživano korištenje drugih modela osim spomenutih.

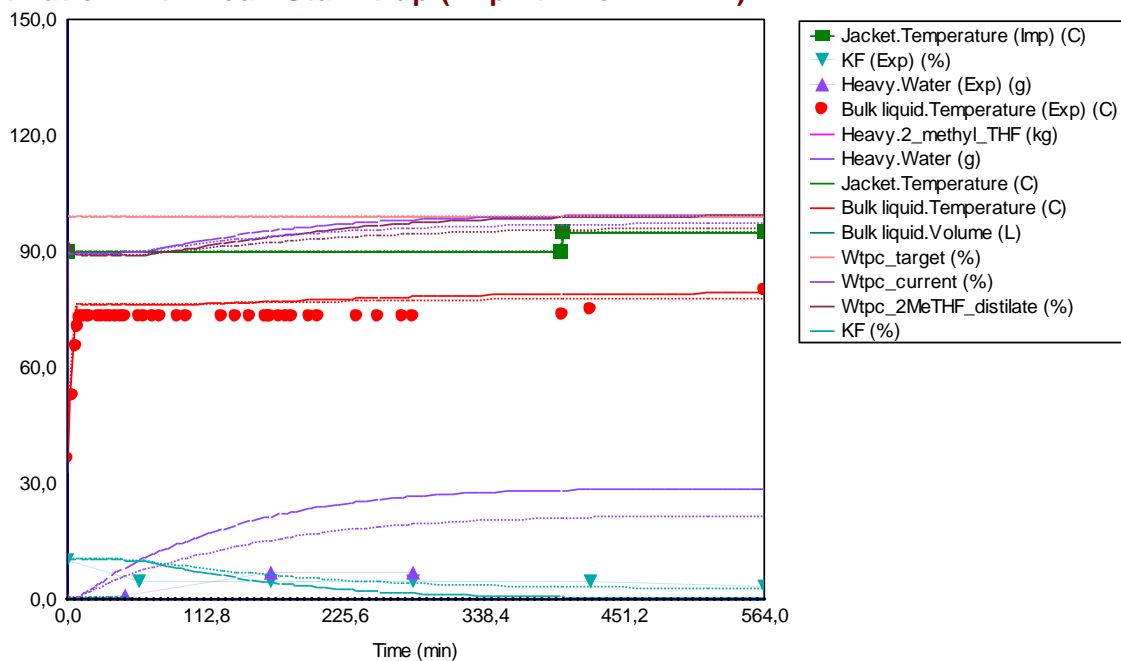
Daljnji rad se fokusirao na pospješavanje separacije kapljevina-kapljevina. Iz tog razloga ispušten je uzorak iz Dean – Stark nastavka kako bi se ispitala mogućnost raslojavanja

pomoću soli. Korištene su NaOH, K₂CO₃ te NaCl. Dodavanjem soli željela se povećati ionska jakost vode i na taj način smanjiti mješljivost tetrahidrofurana i vode kako bi se osiguralo raslojavanje. Nakon 24 sata došlo je do raslojavanja u uzorku s NaOH te nakon provedene analize na Karl – Fischer uređaju dobiveni su rezultati koji zadovoljavaju specifikacije. Udio vode nakon raslojavanja pomoću NaOH iznosi 0,1853 %. Time je pokazano da je moguće postići regeneraciju THF-a iz vodenog matičnog luga uz kombinaciju separacijskih tehnika. Međutim, kod ovakvog postupka raslojavanja pomoću soli potrebno je u obzir uzeti stabilnost tetrahidrofurana. Tetrahidrofuran kao i drugi eteri duljim stajanjem na zraku započinje autooksidaciju i za posljedicu ima stvaranje 2- hidroksiperoksida. Peroksidi mijenjaju svoju formu duljim stajanjem gdje dolazi do problema jer čak i pri sobnoj temperaturi može doći do njihovog raspada, a samim time i burne reakcije. Iz tog razloga se komercijalnom tetrahidrofuranu dodaju stabilizatori. Prema literaturnim podacima postoji više stabilizatora koji se mogu koristiti, a neki od njih su butilhidroksitoluen fenolni antioksidansi ili čak bakrov klorid¹². Peroksidni broj tetrahidrofurana iznosi 0,12 i određen je titracijom. Korištenjem NaOH za regeneraciju THF-a generiraju se peroksidi koji su jaki oksidansi i smetaju u reakcijama sinteze API-ja. Ukoliko je udio peroksida veći od 0,5 % NaOH je potrebno dodavati polagano kako ne bi došlo do burne reakcije.

Ekstraktivna destilacija uz Dean – Stark nastavak se provodila i na sustavu 2-metiltetrahidrofuran – voda . Za razliku kod prvog sustava gdje nije došlo do raslojavanja u Dean – Stark nastavku kod ovog sustava je došlo do uspješnog raslojavanja. Uzorci analizirani pomoću Karl – Fischer metode zadovoljavaju specifikacije tražene od strane industrije pa tako u zadnjem uzorku udio vode iznosi 0,0328 %. Kao i u prvom slučaju simulacija je napravljena u *DynoChemu* na osnovu kojeg se mogao pratiti profil procesa.

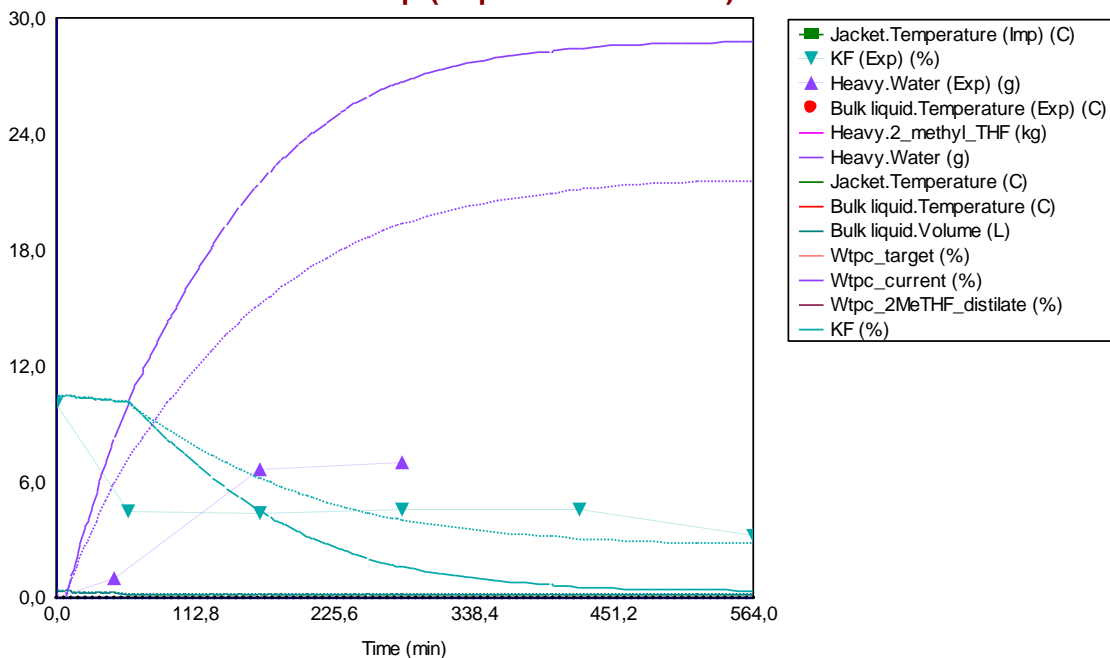
¹²Bretherick L. – *Handbook of Reactive Chemical Hazards*

Distillation with Dean Stark trap (Expmt 2MeTHF 1.1.)



Slika 52. Prikaz profila procesa za sustav 2- metiltetrahidrofuran – voda uz korištenje različitih modela: a) UNIFAC (puna linija), i b) modificirani UNIFAC (crtkana)

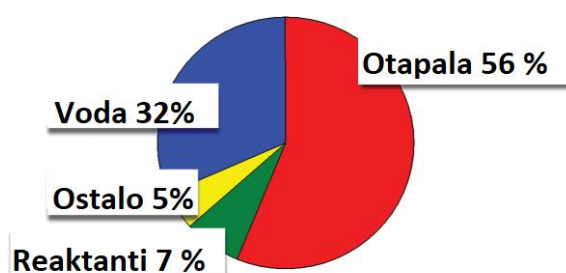
Distillation with Dean Stark trap (Expmt 2MeTHF 1.1.)



Slika 53. Prikaz profila procesa za sustav 2-metiltetrahidrofuran – voda (KF- voda) uz korištenje različitih modela: a) UNIFAC (puna linija), i b) modificirani UNIFAC (crtkana)

Na slikama 52 i 53 prikazani su profili procesa ekstraktivne destilacije za sustav 2-metiltetrahidrofuran – voda. Kod ovog slučaja puna linija i iscrtkana predstavljaju termodinamičke matematičke modele fazne ravnotežepara-kapljevina-kapljevina kojima je opisan proces. Puna linija predstavlja UNIFAC, a iscrtkana linija UNIFAC modificirani. Ovom usporedbom željelo se ustanoviti koji se model bolje slaže s eksperimentalnim podacima. Na slici 52 može se uočiti kako nakon 400 minuta dolazi do postizanja željene specifikacije (označene kao $w_{tpc_{target}} = 99\%$) odnosno udjela 2- metiltetrahidrofurana koji se povećava tijekom vremena ($w_{tpc_{current}}$). Na slici 53 prikazan je odnos vode koja se uklanjala iz reaktora (masa vodenog sloja u Dean Stark nastavku - označene kao Heavy.water model i izmjerene točke), te KF, sadržaj vode u reaktoru koji je izmjeren pomoću Karl - Fisher metode određivanje vlage u uzorku (točke). Vidljivo je kako u ovom slučaju bolje poklapanje UNIFAC modificiranog modela s eksperimentalnim podacima.

Osim procesa destilacije određen je i koeficijent prijenosa topline kako bi se odredile karakteristike procesne opreme. Dobiveni koeficijent prijenosa topline iznosi $2,88 \text{ W/m}^2\text{K}$ prema eksperimentalnim podacima, dok prema *DynoChemu* $3,18 \text{ W/m}^2\text{K}$. Razlika u dobivenim vrijednostima je u tome što se koeficijent prijenosa topline iz eksperimentalnih podataka odredio grafičkom linearnom metodom dok je u *DynoChemu* određivana nelinearnim optimiranjem. Vrijednosti koje su dobivene slažu se s literaturnim podacima za laboratorijsku opremu.

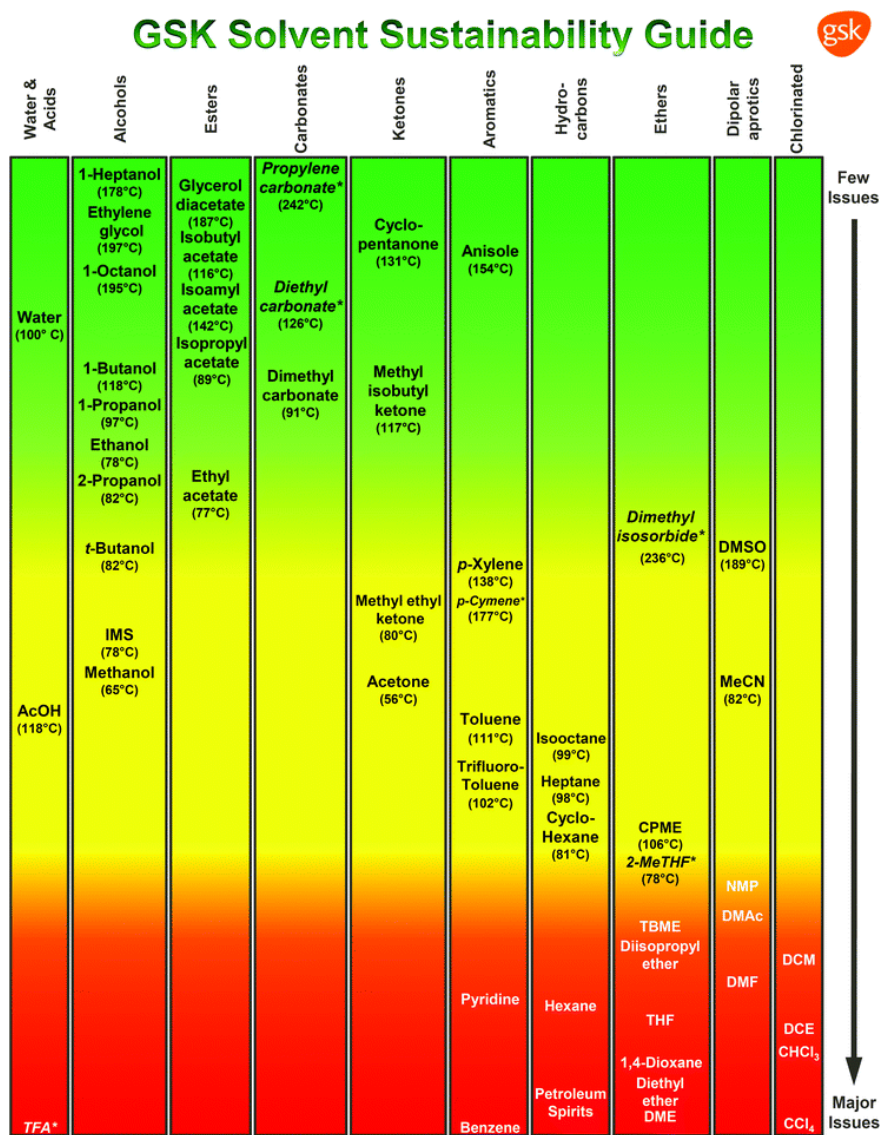


Slika 54. Dijagram raspodjele pojedinih sirovina u procesu proizvodnje aktivne djelatne tvari. Prema istraživanju¹³ napravljenom 2007. godine za 1 kg aktivne djelatne tvari potrebno je oko 46 kg sirovina. Prema grafu, slika 54, 56 % sirovina otpada na otapala što znači kako je

¹³Henderson Richard K., Jimenez- Gonzales C., Constable D.J.C., Alston S.R., Inglis G.G.A., Fisher G., Sherwood J., Binks S.P., Curzons A.D., *Expanding GSK's solvent selection guide- embedding sustainability into solvent starting at medicinal chemistry*, GSK, UK (2011.)

potrebno 22 kg otapala za 1 kg aktivne djelatne tvari. Uspješnom regeneracijom otapala ostvarile bi se velike uštede. Obzirom da regeneracija u dosta slučajeva nije isplativa, u današnje vrijeme sve se više organska otapala pokušavaju zamijeniti s ekološki prihvatljivijim.

Na slici 55 prikazan je popis otapala koja se koriste u farmaceutskoj industriji gdje su razvrstani prema nedostatcima. Vidljivo je kako je tetrahidrofuran otapalo koje spada u crvenu zonu te kako je moguća njegova zamjena s drugim otapalima poput 2-metiltetrahidrofurana. U jednoj od reakcija napravljena je zamjena gdje su dobiveni produkti bili zadovoljavajuće kvalitete.



Slika55. GSK vodič za odabir otapala

6. ZAKLJUČAK

Konvencionalne metode destilacije kao što su šaržna destilacija pri atmosferskom i sniženom tlaku učinkovite su za uklanjanje zeotropnih sustava kao što su *n*-metilpirolidin i voda, dok kod azeotropnih sustava nisu učinkovite. Na osnovu provedenih eksperimenata može se zaključiti kako sustav tetrahidrofurana – voda tvore azeotrop s minimalnim vrelištem, 64,26 °C što predstavlja izazov kod regeneracije. Snižanjem tlaka do 300 mbaraazeotrop se pomiče prema ciljanoj specifikaciji (93,86 %). U svrhu uklanjanja azeotropa ispitane su specijalne metode destilacije, poput ekstraktivne destilacije uz pomoćnu komponentu te uz Dean – Stark nastavak. Dobiveni rezultati nakon ekstraktivne destilacije uz pomoćnu komponentu pokazuju kako etilen glikol i propilen glikol ne pokazuju veliku učinkovitost pri uklanjanju azeotropa. Udio propilen glikola u udjelu 0,3 u odnosu na pojnu smjesu uklanja azeotrop za 1 %. Razlog loše učinkovitosti može biti u omjeru pomoćne komponente i matičnog luga te mjestu uvođenja pomoćne komponente. Na osnovu simulacije u DynoChemu dobiven je profil procesa destilacije uz Dean – Stark nastavak gdje je uočeno kako nakon nekog vremena dolazi do postizanja željene specifikacije tetrahidrofurana u destilatu i reaktoru. Eksperimentom je utvrđeno kako nije moguće raslojavanje u Dean – Stark nastavku te se iz tog razloga ispitao utjecaj soli pri raslojavanju otapala. Zadovoljavajuće rezultate pokazala je sol NaOH pomoću koje je došlo do raslojavanja. Rezultati dobiveni Karl – Fischer metodom pokazuju kako je udio vode 0,18 % vode što zadovoljava tražene specifikacije. Sustav 2-metiltetrahidrofurana – voda tvori azeotrop koji je u ovom slučaju uspješno uklonjen pomoću Dean – Stark nastavka. Do raslojavanja je došlo u nastavku nakon čega su uzorci prikupljeni tijekom procesa analizirani. Dobiveni rezultati pokazuju kako udio vode opada s vremenom gdje se nakon nekog vremena postiže udio 2- metiltetrahidrofurana koji zadovoljava specifikacije, 0,03 %. Organska otapala poput tetrahidrofurana u današnje vrijeme se pokušavaju zamijeniti otapalima koja su ekološki prihvatljivija. Kao primjer uspješne zamjene može se navesti 2- metiltetrahidrofurana gdje su dobiveni produkti bili zadovoljavajuće kvalitete.

7.LITERATURA

1. Beer E. *Destilacija*, Zagreb: Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa, Zagreb, (2006.), 3-25; 165-277
2. Sander A. *Destilacija* (nastavni materijal – prezentacija) ; preuzeto s <http://moodle.srce.hr/2015-2016/course/view.php?id=9353> (veljača 2018.)
3. Hilmen E. *Separation od Azeotropic Mixtures: Tools for Analysis and Studies on Batch Distillation Operation*, Norwegian University of Science and Technology Department of Chemical Engineering (2000.), 9-66; 170-205
4. Gomez P., Gil I. *Simulation of the Tetrahydrofuran Dehydration Process by Extractive Distillation in Aspen Plus*, Proceedings of European Congress of Chemical Engineering, Copenhagen, (2007.), 1-17
5. Seader J.D., Henley Ernest J., Raper D. Keith *Separation Process Principles Chemical and Biochemical Operations, Third Edition*, USA (2011.)
6. Xu S., Wang H. *Separation of Tetrahydrofuran- Water Azeotropic Mixture by Batch Extractive Distillation Process*, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin, China (2006.)
7. Alder, C. M., Hayler, J. D., Henderson, R. K., Redman, A. M., Shukla, L., Shuster, L. E., & Sneddon, H. F. (2016). Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*, 18(13), 3879-3890
8. Henderson Richard K., Jimenez- Gonzales C., Constable D.J.C., Alston S.R., Inglis G.G.A., Fisher G., Sherwood J., Binks S.P., Curzons A.D., *Expanding GSK's solvent selection guide- embedding sustainability into solvent starting at medicinal chemistry*, GSK, UK (2011.)
9. Rogošić M., *Kemijsko- inženjerska termodinamika, Nastavni tekstovi*, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb (2013.), 155-218; 237-263
10. Byrne F.P., Jin S., Paggiola G., Petchey T. H. M., Clark J. H., Farmer T. J., Hunt A. J., McElroy C.R., Sherwood J., *Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides*, (2006.)
11. http://www.separationprocesses.com/Distillation/DT_Ch05.htm (veljača 2018.)

12. [https://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA/Catalog/ChemicalsNAFTA/doc4/BASF/P
RD/30076724/.pdf?asset_type=pi/pdf&language=EN&urn=urn:documentum:eComme
rce_sol_EU:09007bb280020780.pdf](https://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA/Catalog/ChemicalsNAFTA/doc4/BASF/P
RD/30076724/.pdf?asset_type=pi/pdf&language=EN&urn=urn:documentum:eComme
rce_sol_EU:09007bb280020780.pdf) (travanj 2018.)
13. <https://vinepair.com/spirits-101/history-of-distilling/> (veljača 2018.)
14. <http://montgomerydistillery.com/our-process/distilling/> (veljača 2018.)

8. POPIS SIMBOLA

K_i – konstanta ravnoteže para – kapljevina

$\alpha_{i,j}$ – relativna hlapivost

x_i – udio komponente i u kapljevitoj fazi

y_i – udio komponente i u parnoj fazi

p_i – parcijalni tlak komponente i , Pa

$p_{o,i}$ – tlak para čiste komponente i na temperaturi sustava, Pa

P – tlak sustava, Pa

g_{12} – Gibbsova energija međudjelovanja, J

x_{12} – molarni udio

τ_{12}, τ_{21} – interakcijski parametri

α_{12} – parametar neslučajnosti

q_i – ukupna relativna površina čestice komponente i

ν_k – brojnost grupe k u čestici komponente i

r_i – ukupni relativni volumen čestice komponente i

Θ – površinski udio strukturnih grupa

$\Gamma_k^{(i)}$ – koeficijent aktivnosti strukturne grupe k

γ – ukupni koeficijent aktivnosti

Q – prenesena toplina, J

m – masa tvari, kg

c – toplinski kapacitet tvari, J/kgK

UA – koeficijent prijenosa topline, W/m²K

V – volumen tvari, m³

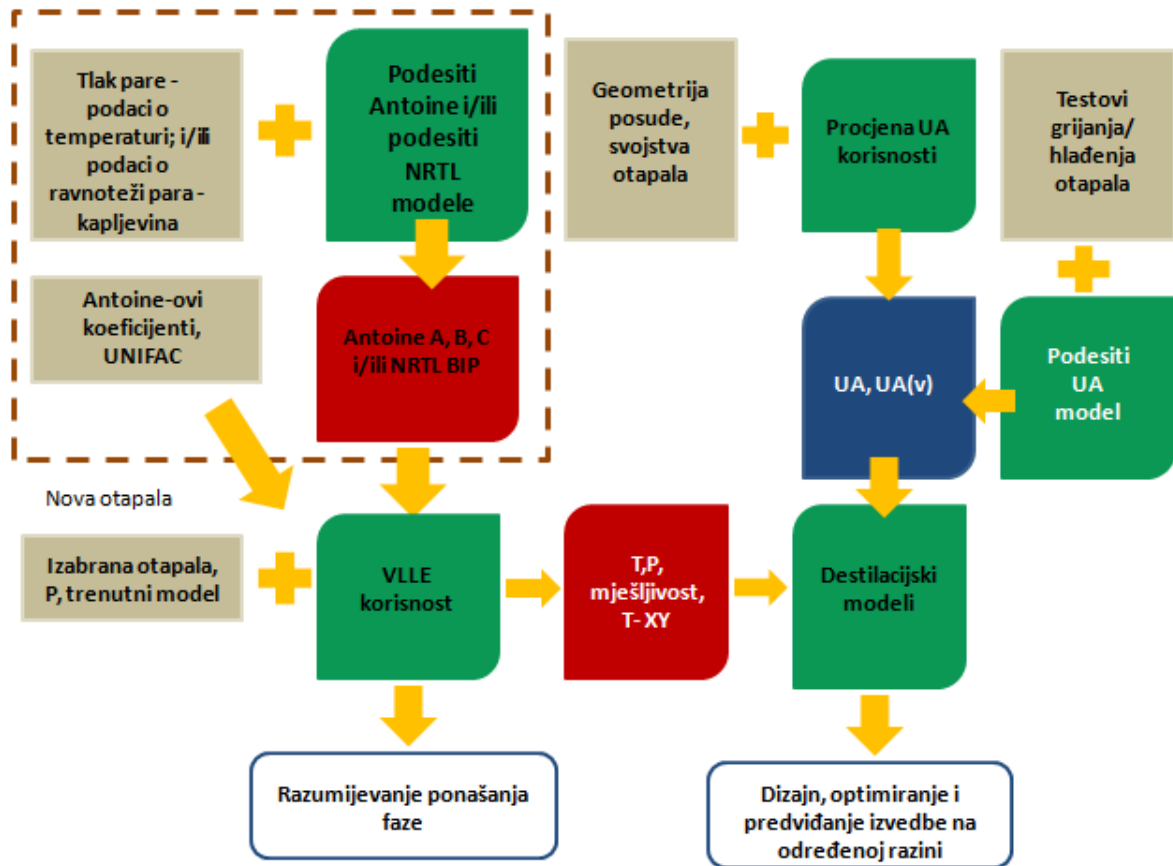
ρ – gustoća tvari, kg/m³

τ – vremenska konstanta, s

k – statička osjetljivost

a – skokomična promjena, °C

9. PRILOG



Slika 56. Dijagram toka regeneracije otapala pomoću softverskog programa *DynoChem*

10. ŽIVOTOPIS

Valentina Travančić

Maturirala je 2013. godine u Katoličkom školskom centru „Don Bosco“, Opća gimnazija. Iste godine upisala se na Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Kemijsko inženjerstvo. Na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo postala je demonstrator 2015. godine sve do 2018. godine. Za vrijeme preddiplomskog studija, 2016. godine odradila je praksu u centru za forenzična ispitivanja, istraživanja i vještačenja „Ivan Vučetić“ u Ministarstvu unutarnjih poslova gdje je stekla iskustvo rada na uređajima za analitičke metode ispitivanja. Preddiplomski studij završila je u srpnju 2016. godine obranom završnog rada pod nazivom „*Ekstrakcija glicerola iz biodizela sintetiziranog iz životinjskih masnoća*“ pod mentorstvom prof.dr.sc. Aleksandre Sander na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo. U rujnu 2016. godine upisala je diplomski studij Kemijsko inženjerstvo, modul Kemijsko procesno inženjerstvo. Početkom 2017. godine postala je aktivni član studentske sekcije HDKI, gdje sudjeluje kao novinar u časopisu „*Reaktor ideja*“. Za vrijeme diplomskog studija, 2017. godine, odradila je stručnu praksu u firmi Rimac automobili na Odjelu s baterijama gdje se upoznala s elektrokemijskim procesima u baterijama.