



Az elválasztástechnika korszerű módszerei

Gyors folyadékkromatográfia, módszeroptimalizálás

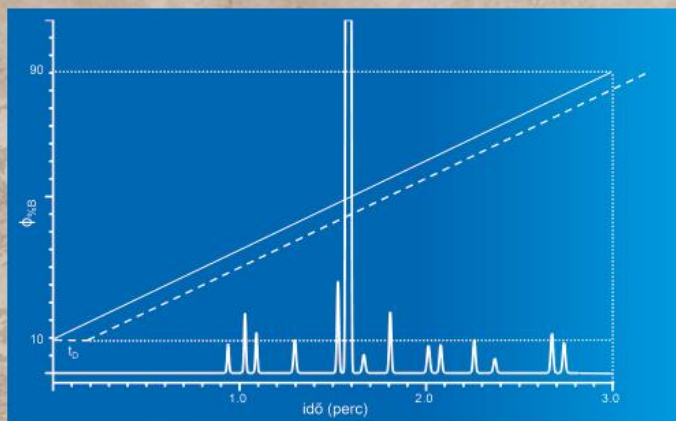
Dr. Kormány Róbert
Egis Gyógyszergyár Zrt.

2017. 11. 28



Szakkönyv ajánlat

Modern
folyadékkromatográfia



Szerkesztette:

Prof. Fekete Jenő

Dr. Kormány Róbert

Dr. Fekete Szabolcs

Lektorálta:

Dr. Bobály Balázs



2017 tavaszán megjelent a
Modern folyadékkromatográfia
című tan- és szakkönyv.

Minden további információ
elérhető az alábbi elérhetőségek
egyikén:

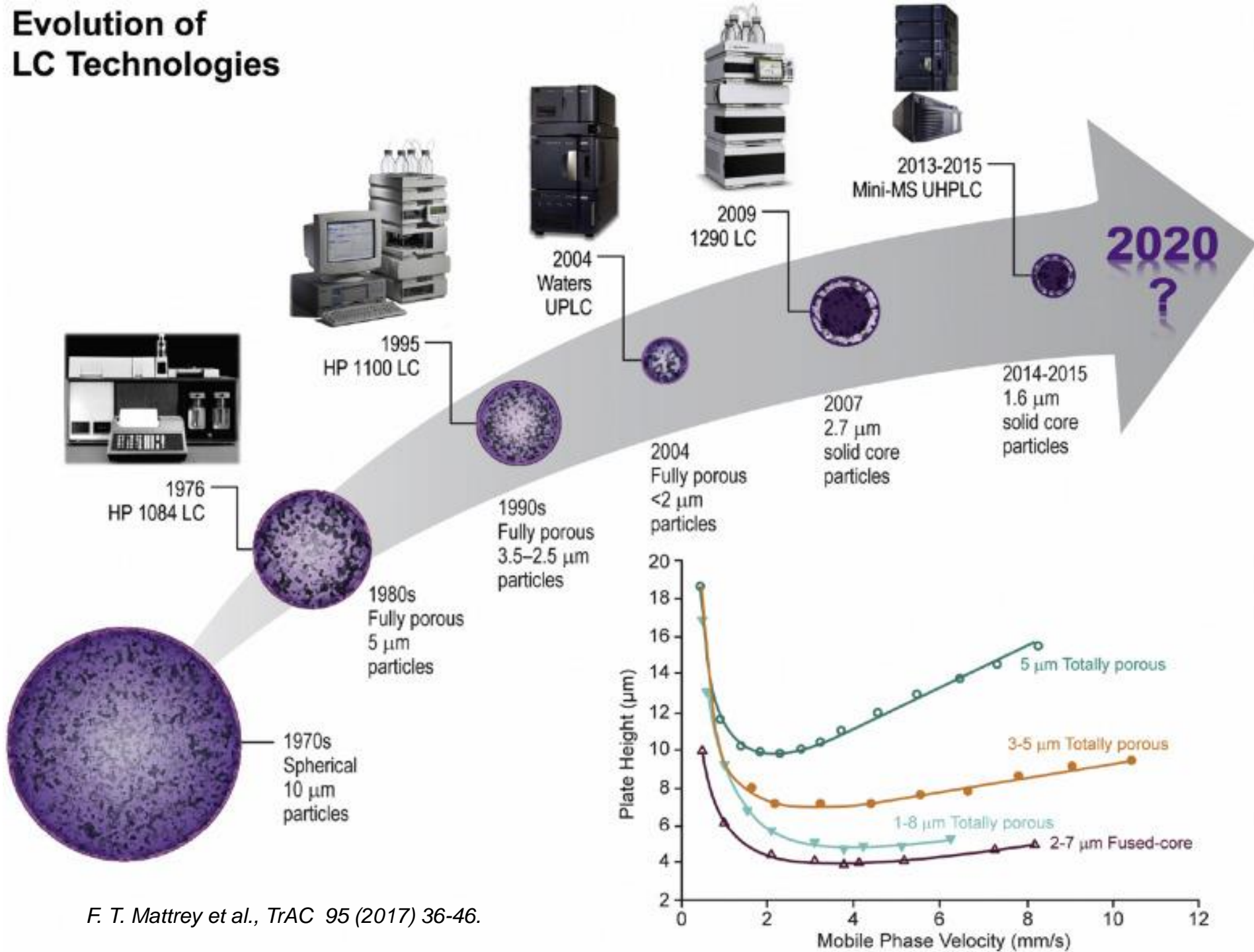
Tel: +36 30 579 5356

E-mail: info@kromkorm.hu

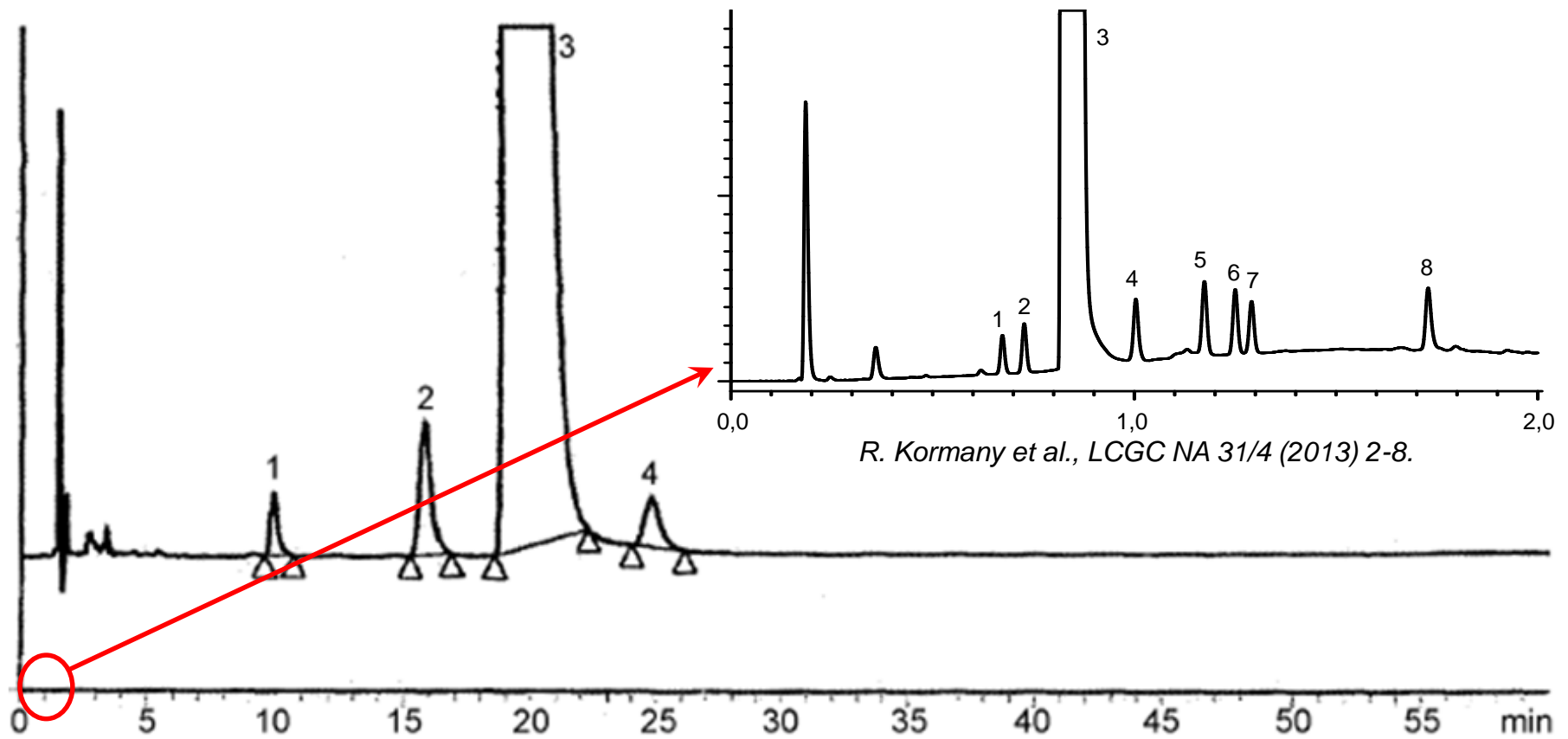
Web: www.kromkorm.hu

Krom
Korm

Evolution of LC Technologies



Cél, az elemzési idő csökkentése



European Pharmacopoeia 9.0, Amlodipine besilate 04/2016:1491, 1710-1712

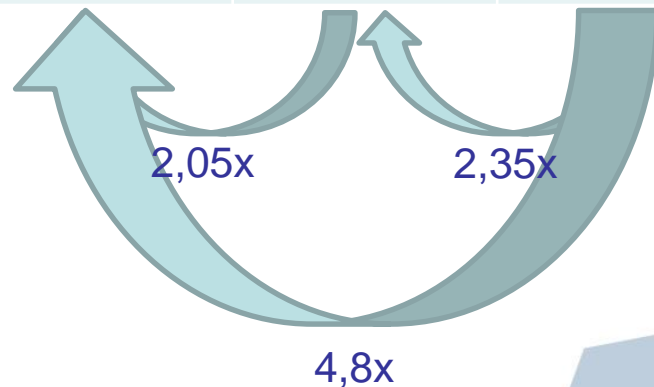
Cél, az elemzési idő csökkentése

$$t_R = \frac{L}{u} (1 + k)$$

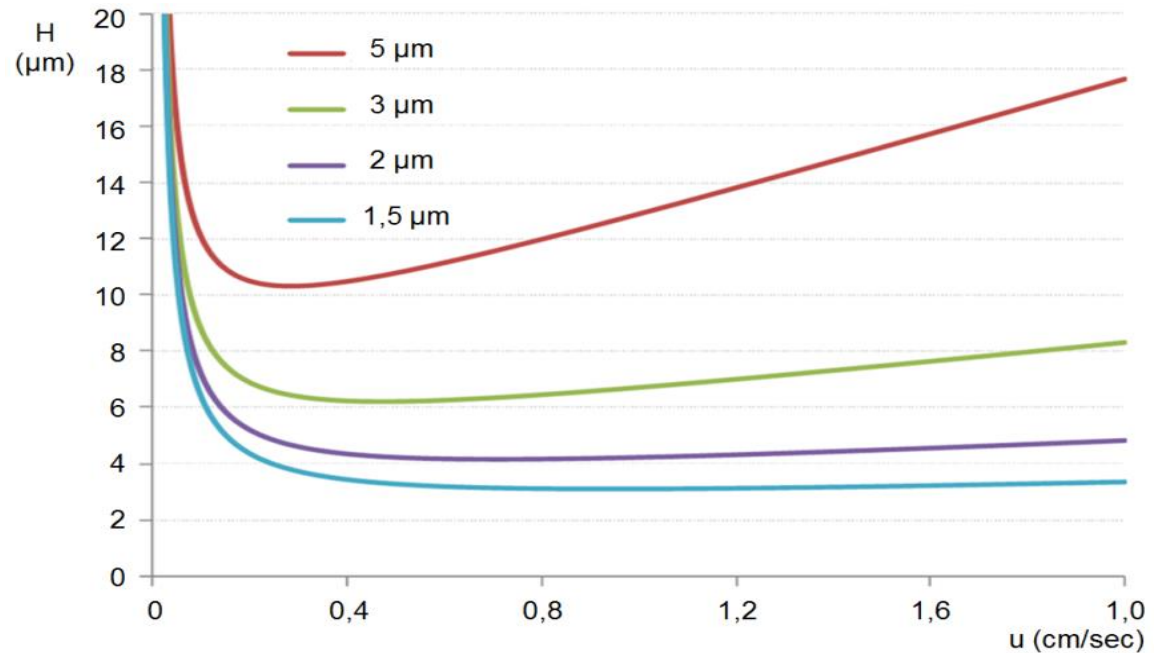
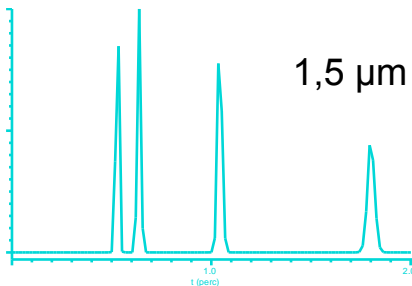
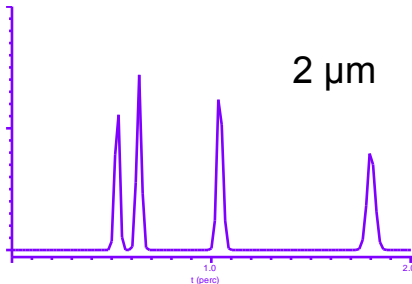
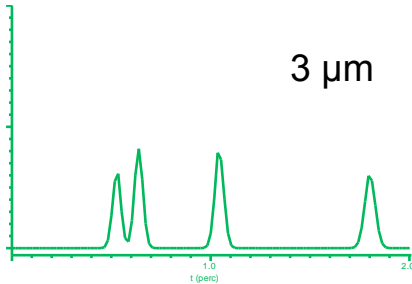
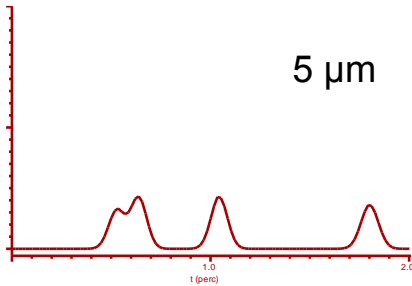
Csökken ↑
↓ Nő

↓ Állandó

F [mL/min]	u [mm/sec] ($\epsilon_T = 0,65$)		
	I.D. 2,1 mm	I.D. 3,0 mm	I.D. 4,6 mm
0,1	0,31	0,40	0,07
0,5	1,56	0,77	0,33
1,0	3,13	1,53	0,65
2,0	6,25	3,07	1,30



Cél, az elemzési idő csökkentése



$$H = A \cdot d_p + f_1(k) \frac{D_M}{u} + f_2(k) \frac{d_p^2}{D_M} u$$

$$\Delta p = \frac{\phi \eta L u}{d_p^2}$$

Darcy-törvény

Cél, az elemzési idő csökkentése

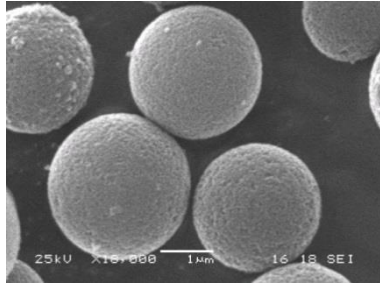


Hossz (mm)	Átmérő (mm)	Térfogat (mL)	Állófázis tömege (g)
250	4,6	1,32	2,9
50	4,6	0,26	0,58
50	2,1	0,056	0,121

	Oszlop méret	V_0 (μL), $\epsilon_T=0,65$
HPLC	250 x 4,6 mm	2699
	100 x 4,6 mm	1080
	100 x 3 mm	459
UHPLC	100 x 2,1 mm	225
	50 x 2,1 mm	113
	30 x 2,1 mm	68
	50 x 1 mm	26

10X **100X**

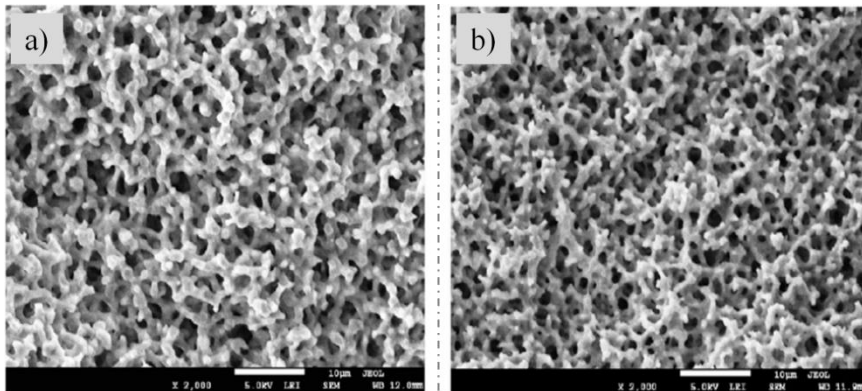
A gyors folyadékkromatográfia megvalósítási lehetőségei



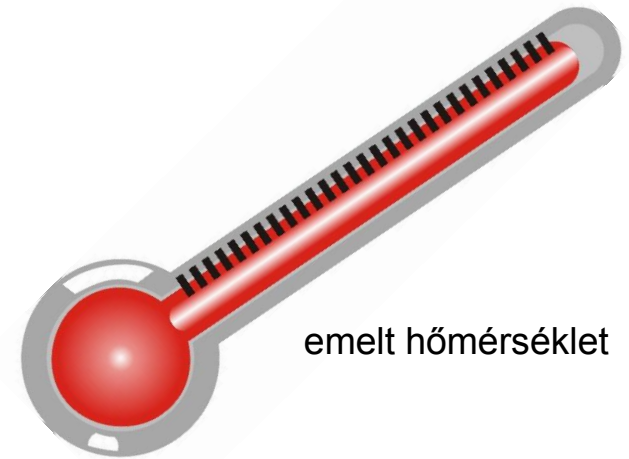
teljesen porózus $2\mu\text{m}$ szemcseátmérő alatti töltetek



héjszerkezetű töltetek



monolitok



emelt hőmérséklet

Gyors folyadékkromatográfiás „történelem”

- 1995: H. Chen, Cs. Horváth – fehérjék elválasztása 120°C-on (elemzési idő 10 sec).
- 2000: Első generációs monolit kolonnák megjelenése.
- 2004: Kereskedelmi forgalomba kerül az első UPLC™ készülék és ezzel egy időben megjelenik az első sub-2- μ m-es töltet is.
- 2007: Halo™ néven forgalomba hozzák az első modern héjszerkezetű töltet.
- 2011: Második generációs monolit kolonnák megjelenése.

Teljesen porózus 2 μ m szemcseátmérő alatti töltetek



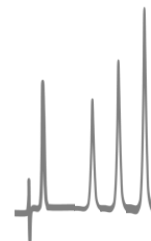
Gyors elválasztások

$N \approx 10'000$
 $t_{ana} < 2$ perc (k=10)

150 mm \rightarrow **50 mm**
● 5 μ m ● 1,7 μ m

$N \approx \text{HPLC}$

$t_{anal} \div 9$



Nagy felbontás

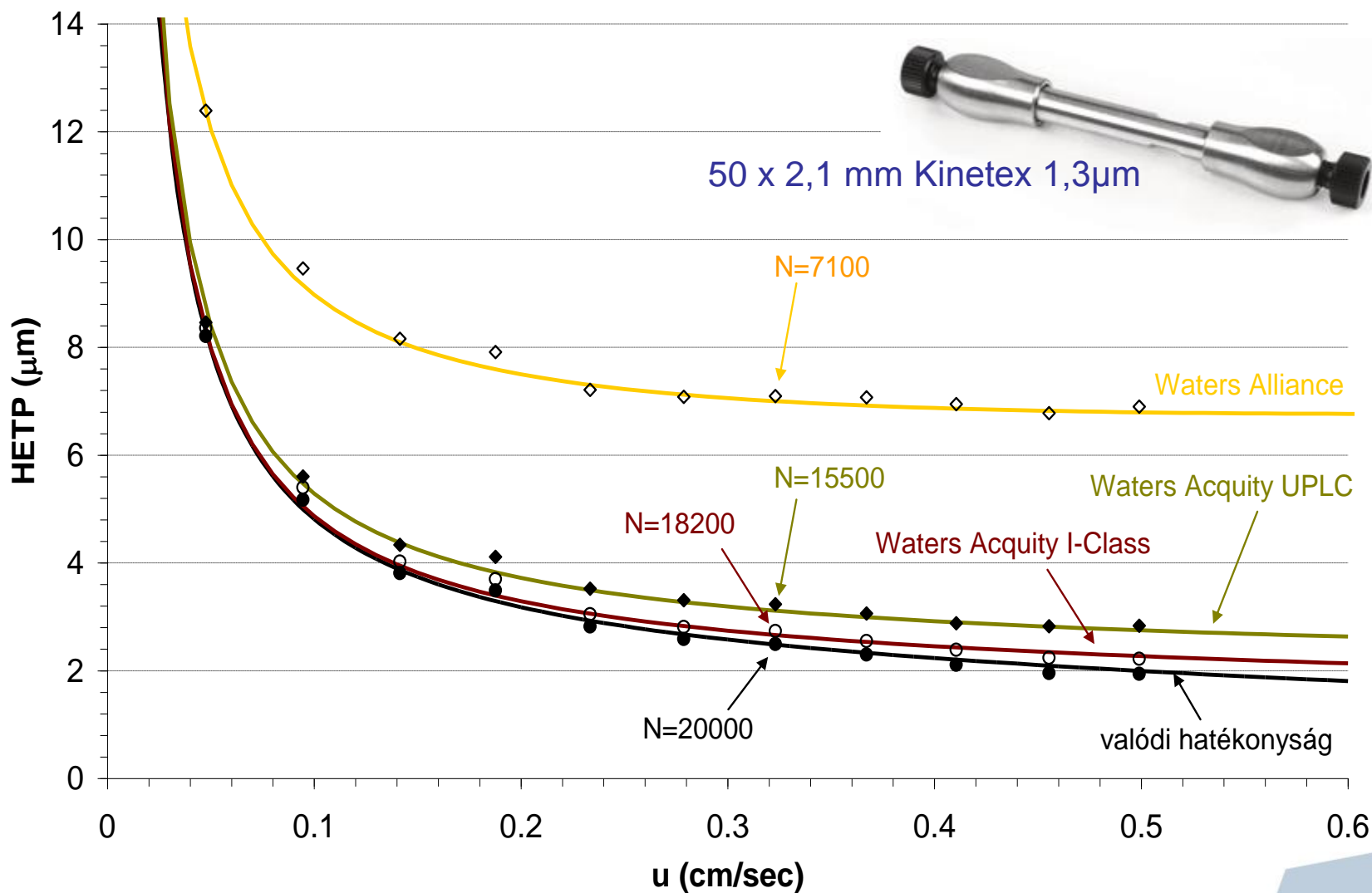
$N \approx 90'000$
 $t_{ana} < 20$ min (k=10)

150 mm \rightarrow **450mm**
● 5 μ m ● 1,7 μ m

$N \times 9$

$t_{anal} \approx \text{HPLC}$

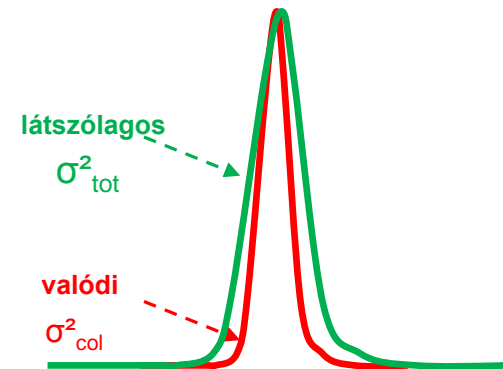
Kolonnán kívüli zónaszélesítő hatások



Kolonnán kívüli zónaszélesítő hatások

A kromatogram bonyolult fizikai-kémiai folyamatok eredménye, a koncentráció profil pontos leírása nem lehetséges. Tekintsük eloszlásnak a zónát, amit várható értékkel és varianciával (σ) jellemezhetünk.

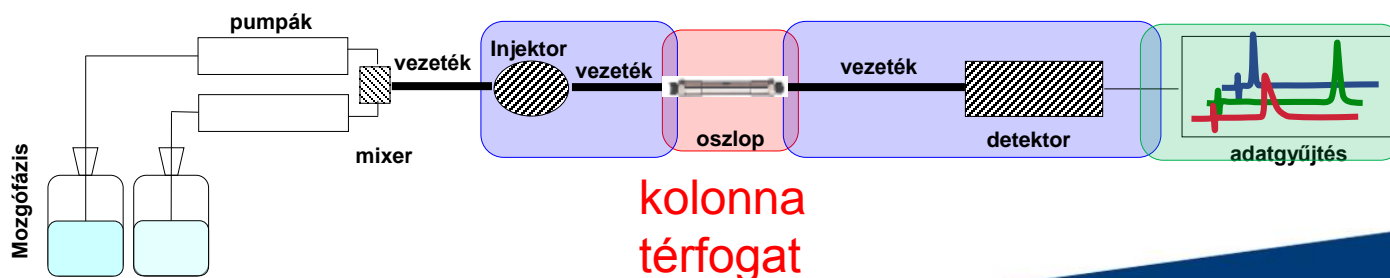
$$\sigma_{total}^2 = \sigma_{col}^2 + \sigma_{ext}^2$$



$$\sigma_{col}^2 = \frac{V_r^2}{N_{col}} = \frac{(V_0 \cdot (1+k))^2}{N_{col}}$$

$$\sigma_{ext}^2 = K_{inj} \frac{V_{inj}^2}{12} + K_{cell} \frac{V_{cell}^2}{12} + \tau^2 F^2 + \frac{r_c^4 \cdot l_c \cdot F}{7.6 \cdot D_m}$$

kolonnán kívüli térfogatok



$$\frac{\sigma_{ext}^2}{\sigma_{tot}^2} \leq 10\%$$

Teljesen porózus 2 μ m szemcseátmérő alatti töltetek

gyártó	kolonna/termék neve	névleges szemcseátmérő (μ m)
	Kinetex	1,3, 1,7
Phenomenex	Luna	1,6
	Aeris	1,7
Alltech (Grace Davison)	VisionHT	1,5
Shant Laboratories	Pathfinder	1,5
	Cortecs	1,6
Waters	Acquity BEH	1,7
	Acquity CSH	1,7
	Acquity HSS	1,8
Fortis Technologies	Fortis 1.7	1,7
Orochem Technologies	Gazelle	1,7
Sepax	GP-8 and GP-18	1,7
Thermo	Synchronis	1,7
	Hypersil Gold	1,9
Agilent Technologies	Zorbax Rapid Resolution HT/HD	1,8
Bischoff	ProntoPEARL TPP Ace-EPS	1,8
ES Industries	Epic Sub-2	1,8
Knauer	BlueOrchid	1,8
Macherey-Nagel	Nucleodur	1,8
MicroSolv Technology	Cogent Diamond & Silica-C	1,8
Micro-Tech Scientific	Microsil	1,8
Perkin Elmer	BrownLee	1,9
Restek	Pinnacle DB/ Ultra II	1,9
Sigma-Aldrich	Titan	1,9
	Triart	1,9
YMC	Ultra-HT	2,0
Varian	Pursuit UPS	1,9
Agela Technologies	Rapid aSB	2,0
Hitachi	LaChromUltra	2,0
Imakt	Presto	2,0
Shiseido	Capcell Pack	2,0
Tosoh Haas	TSKgel SuperODS	2,0
Zirchrom	Zirchrom	2,0



Speciális készülék kialakítások

HPLC rendszer



Maximálisan alkalmazható bemenő nyomás

400 bar >1000 bar

Kolonnán kívüli variancia

>100 μL^2 <10 μL^2

Jellemző kolonnaméret: 150x4,5mm

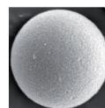
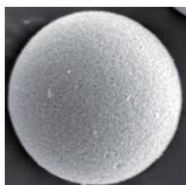
Jellemző szemcseátmérő: 3-5 μm

UHPLC rendszer

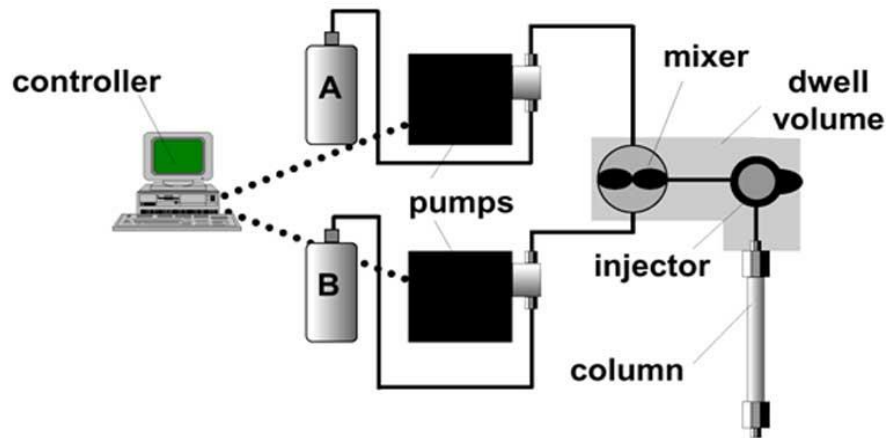


Jellemző kolonnaméret: 50x2,1mm

Jellemző szemcseátmérő: 1,7 μm



Speciális készülék kialakítások

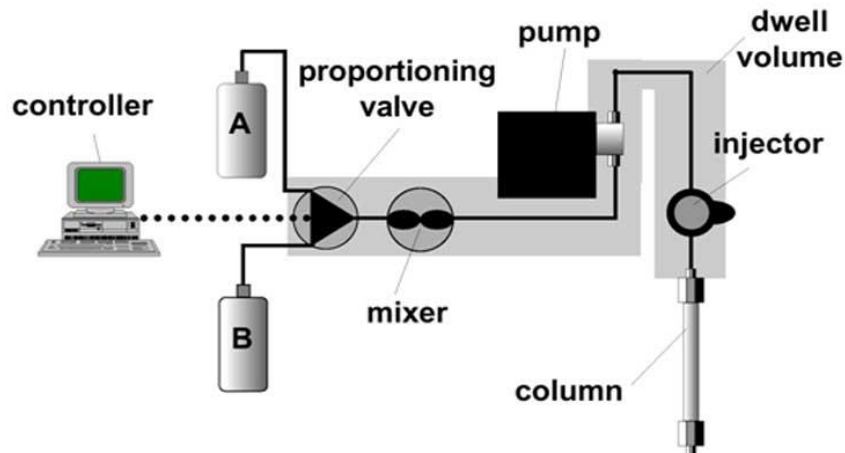


Magas nyomású gradiens

A szivattyú (pumpa) után kever
(annyi pumpa kell ahány
oldószert keverünk)

Kis késési térfogat

A megnevezés a mozgófázis
keverési módjára vonatkozik,
nem a készülék nyomás
teljesítményére!

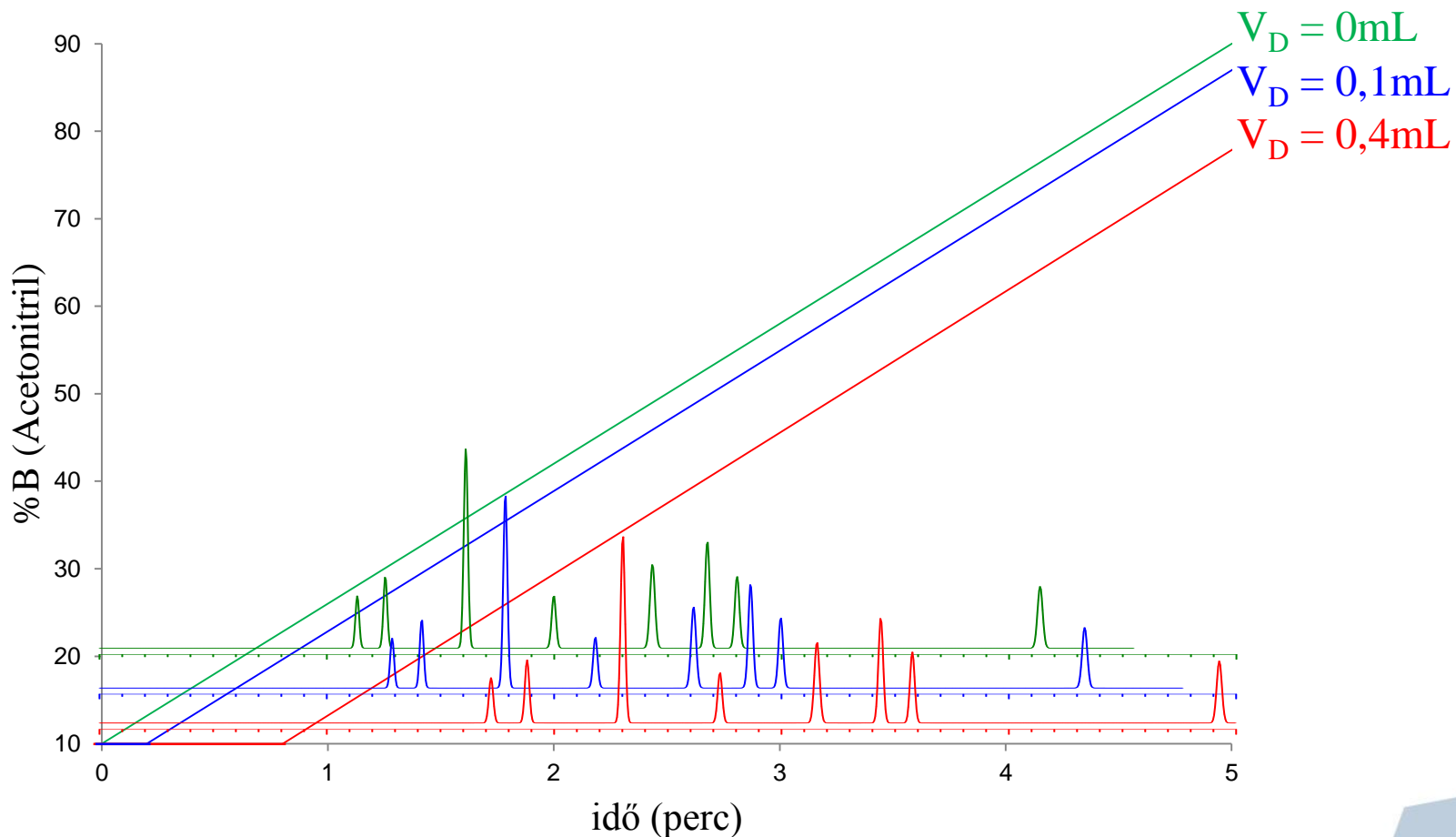


Alacsony nyomású gradiens

A szivattyú (pumpa) előtt kever
(elég egy pumpa)

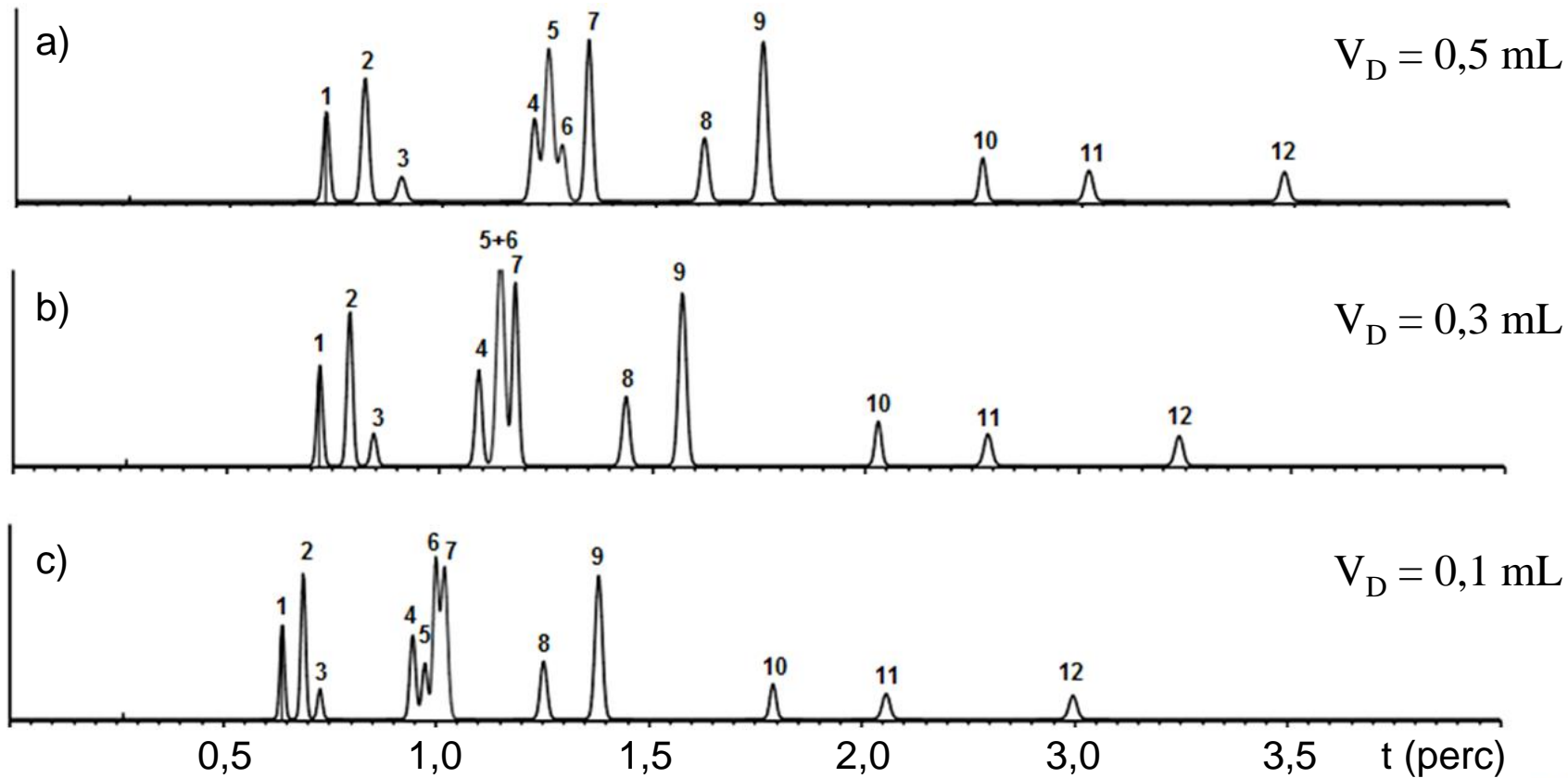
Nagy késési térfogat

Késleltetési térfogat (dwell volume, V_D) hatása az elválasztásra

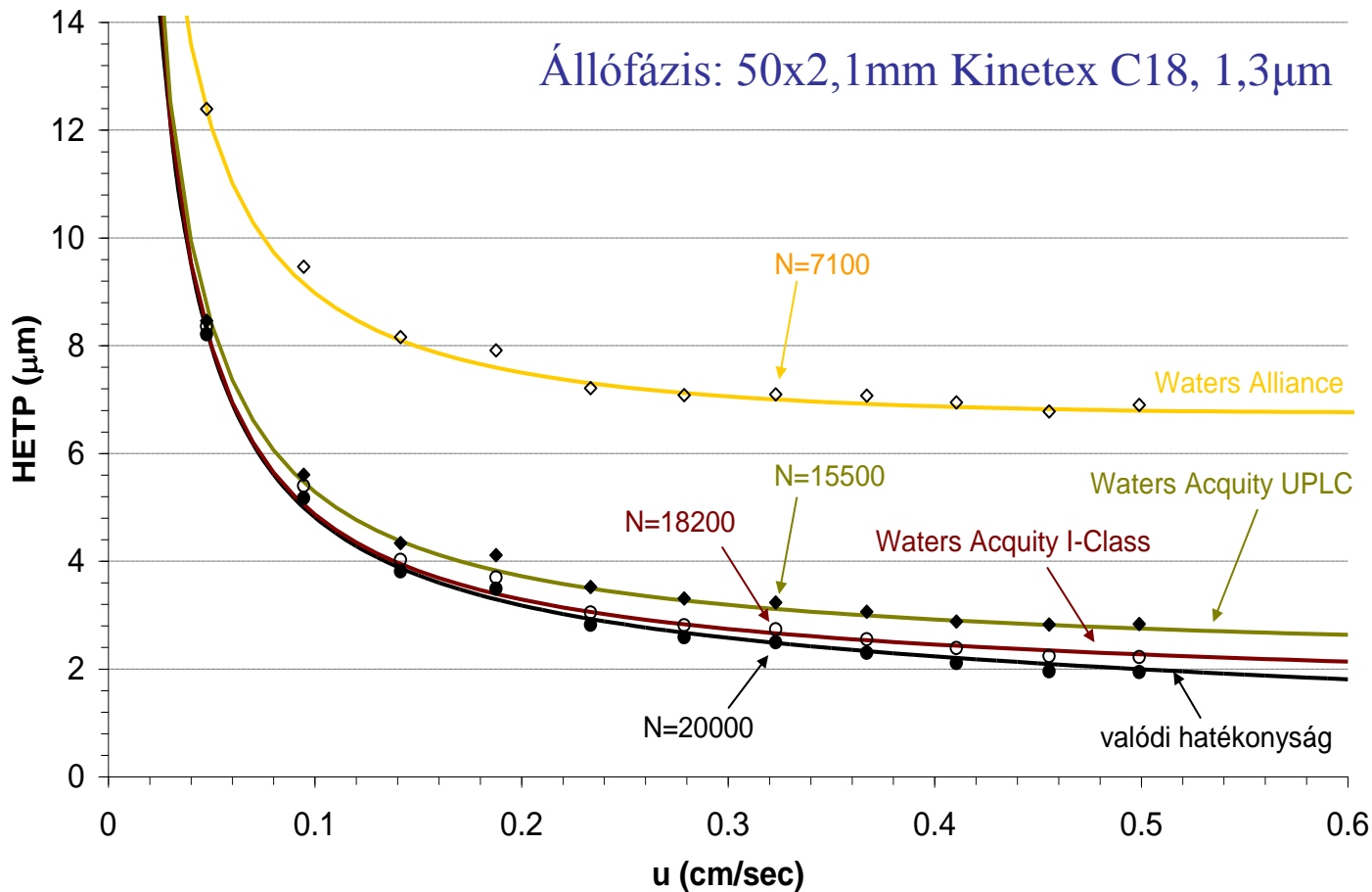


Áramlási sebesség: 0,5mL/perc

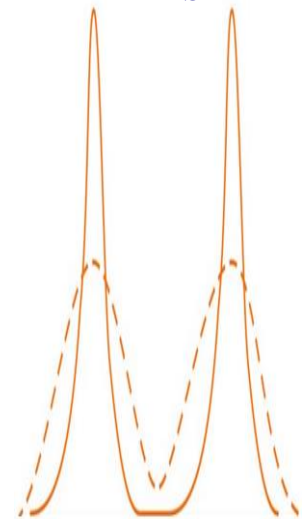
Késleltetési térfogat (dwell volume, V_D) hatása az elválasztásra



Kolonnán kívüli térfogatok (extra column volume, V_{ec} , σ_{ext}^2) hatása az elválasztásra



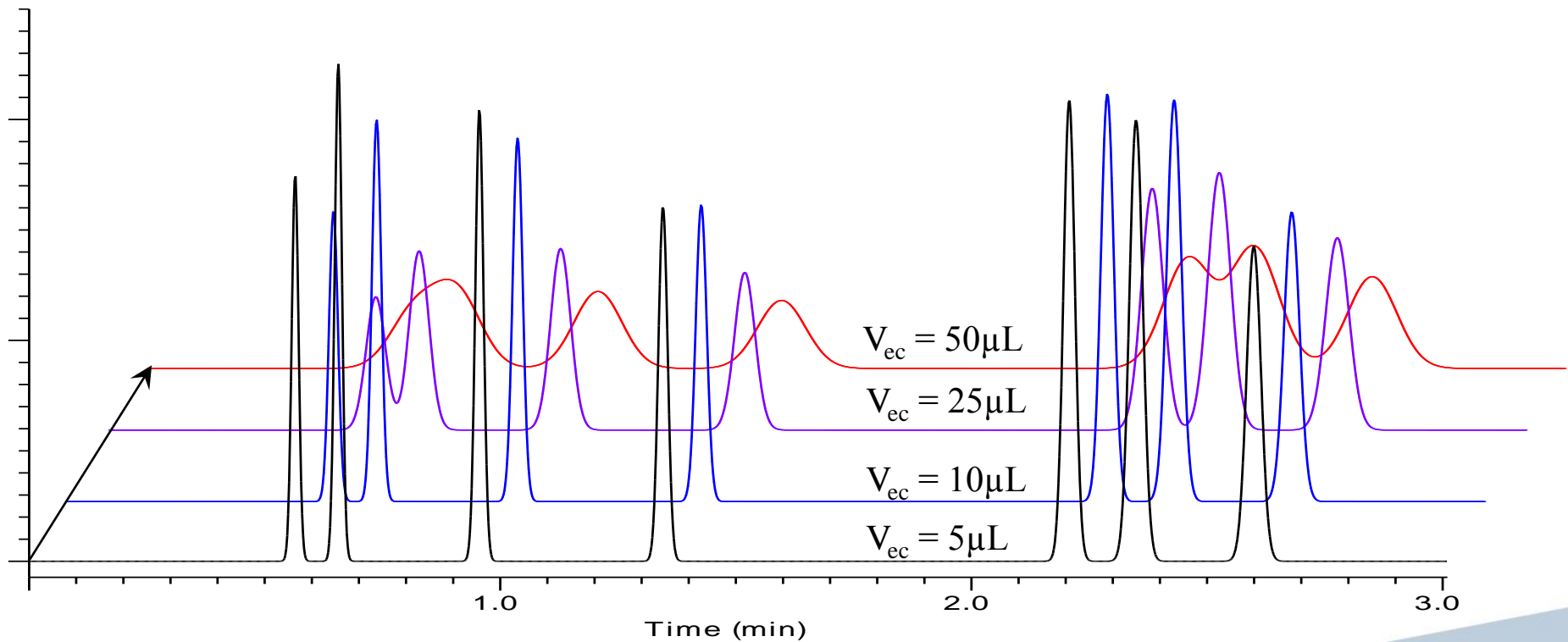
UPLC: $R_s > 2,5$



HPLC: $R_s < 1,5$

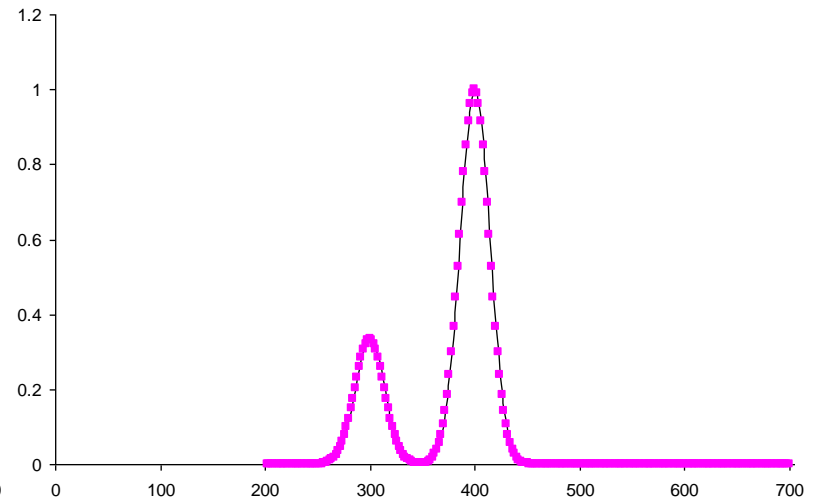
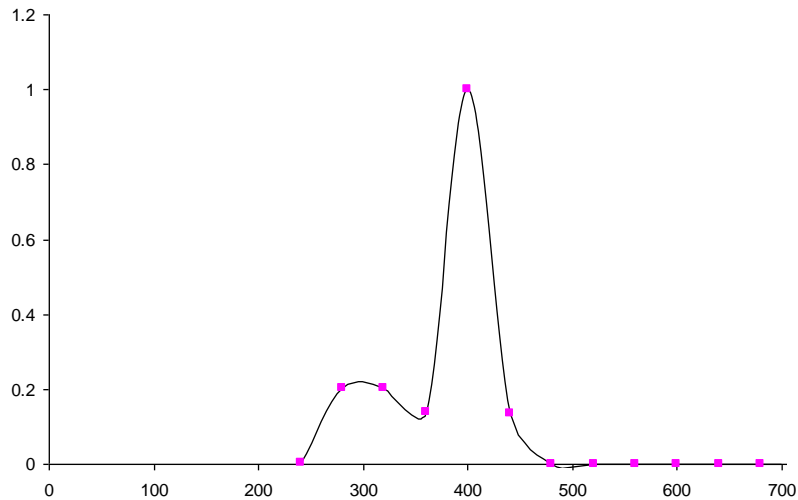
Kolonnán kívüli térfogatok (extra column volume, V_{ec} , σ_{ext}^2) hatása az elválasztásra

Az összekötő vezetékek térfogatának hatása a zónaszélesedésre

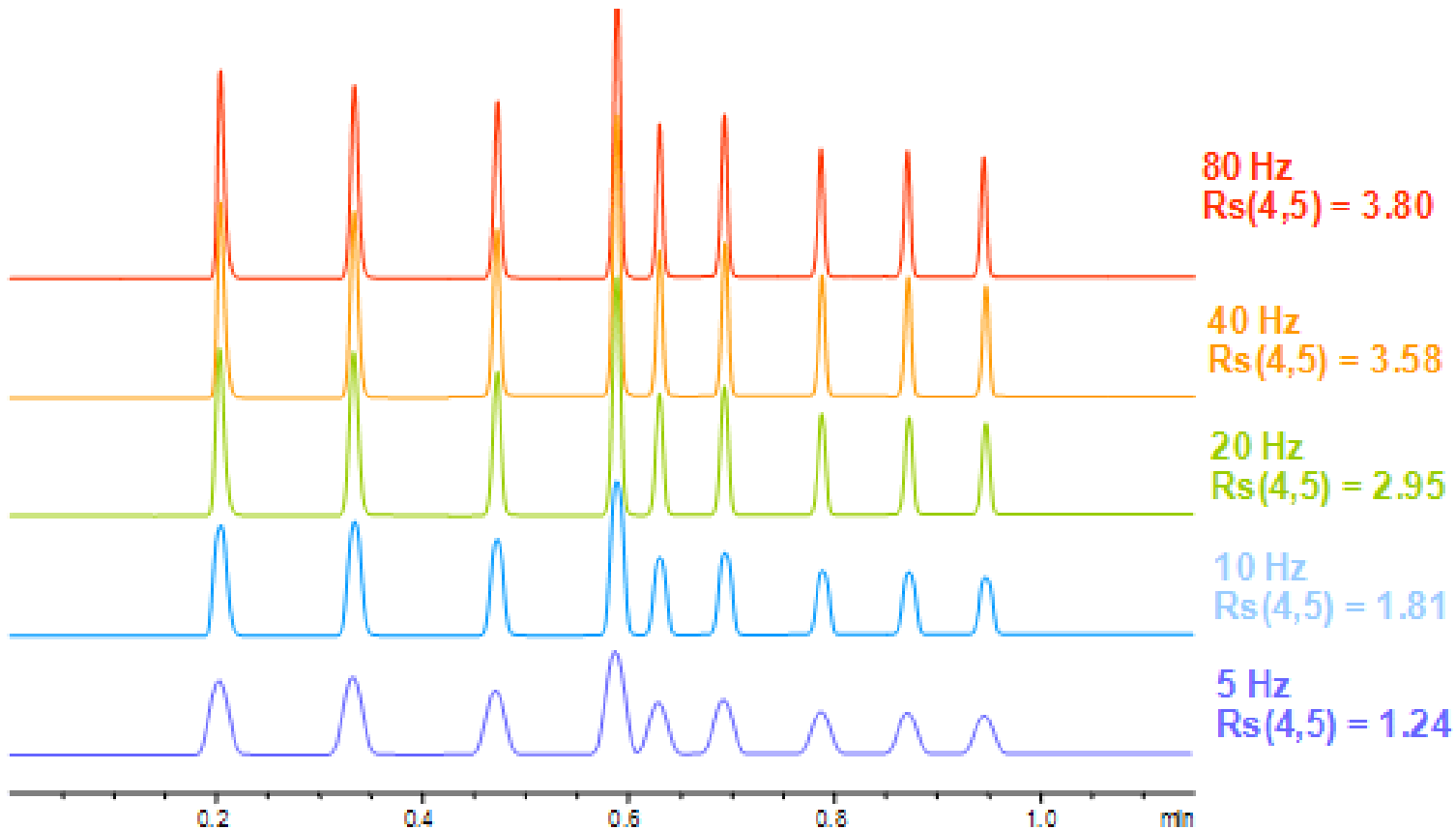


Kolonnán kívüli térfogatok (extra column volume, V_{ec} , σ_{ext}^2) hatása az elválasztásra

Detektálás során legalább 20 pont/csúcs mintavételi sebességet kell beállítani!



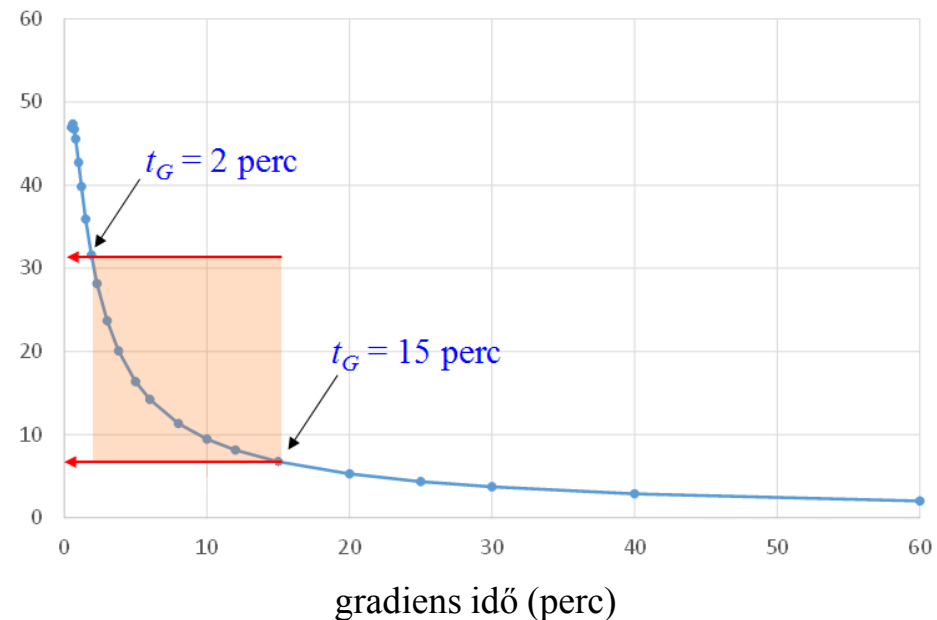
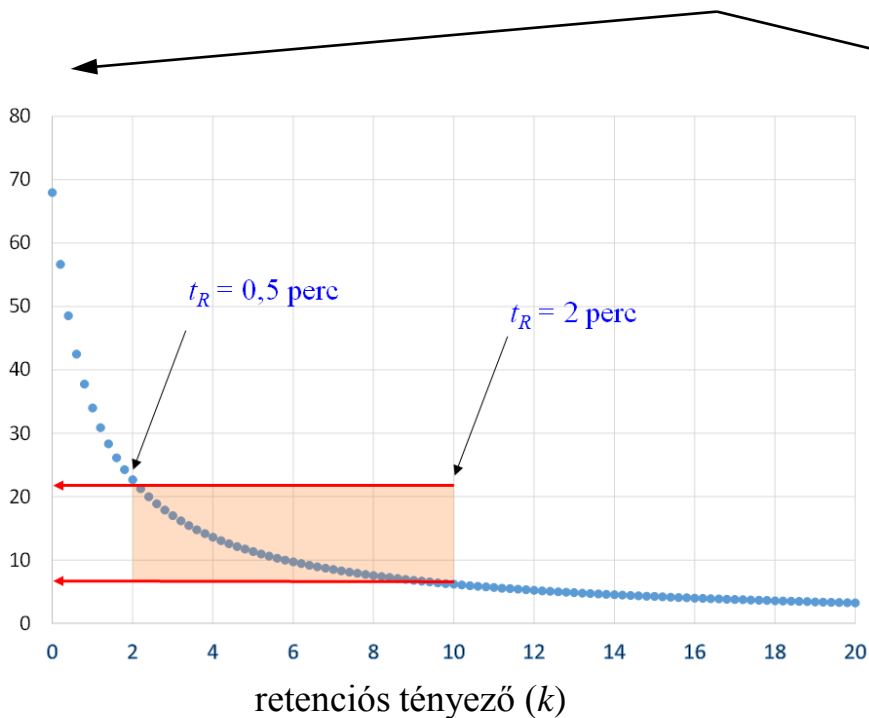
Kolonnán kívüli térfogatok (extra column volume, V_{ec} , σ_{ext}^2) hatása az elválasztásra



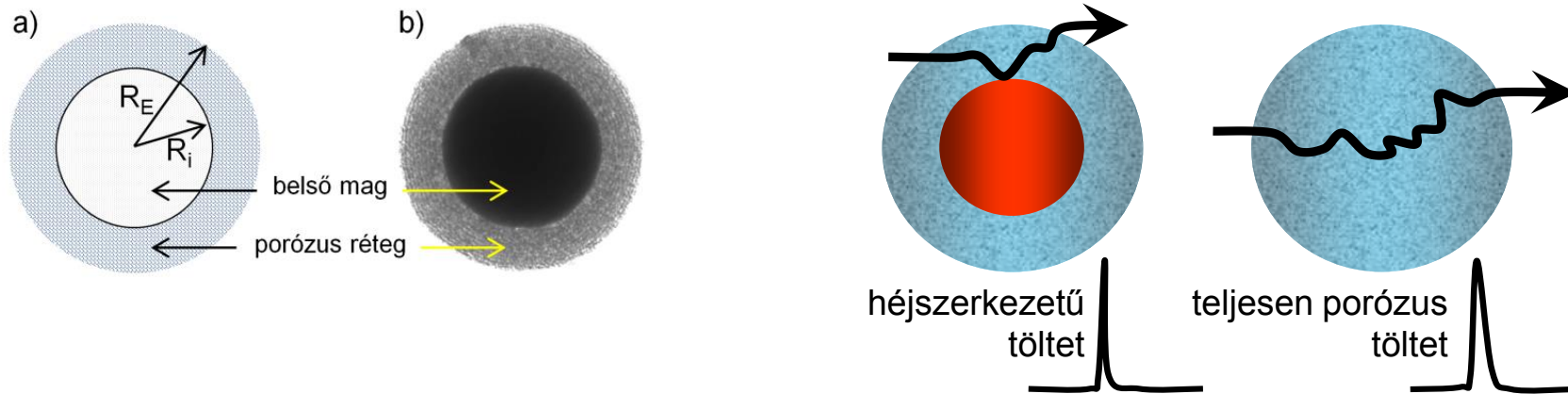
Detektor mintavételi frekvencia
hatása az elválasztás hatékonyságára

Kolonnán kívüli térfogatok (extra column volume, V_{ec} , σ_{ext}^2) hatása az elválasztásra

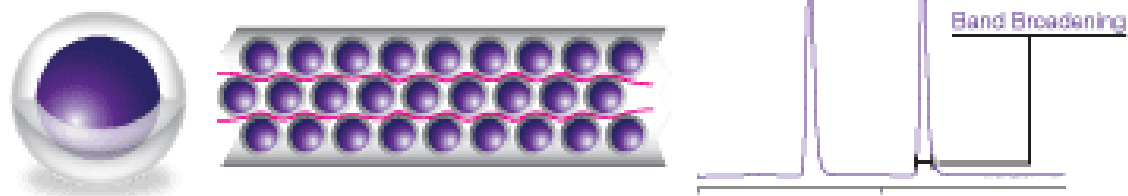
20 mintavételi pont/csúchhoz szükséges
mintavételi frekvencia (Hz)



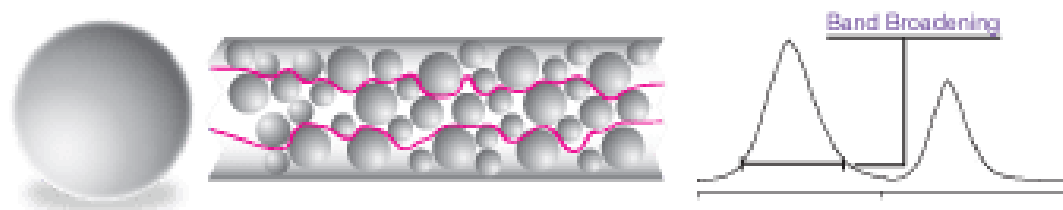
Héjszerkezetű töltetek



Kinetex Core-Shell



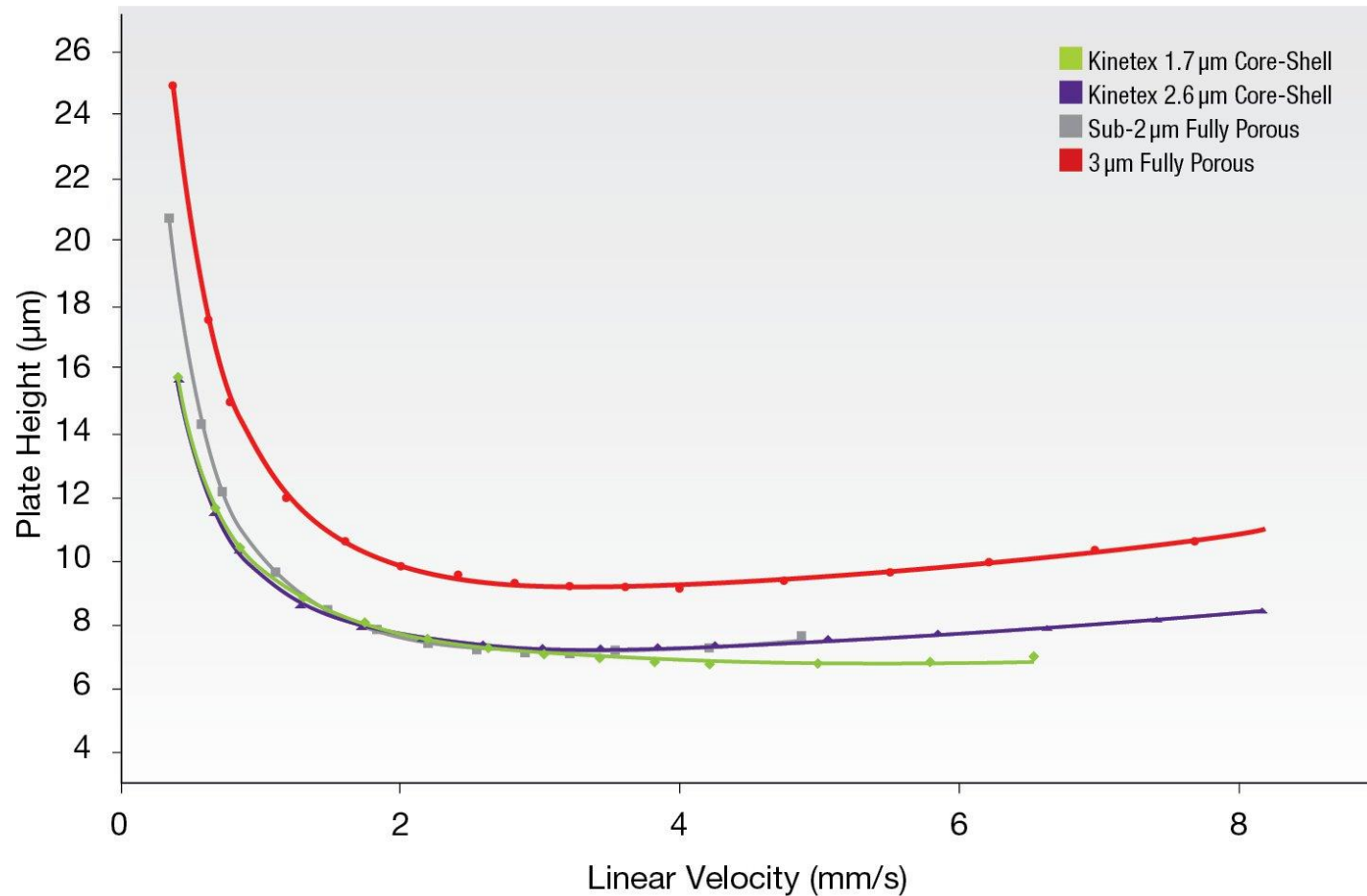
Fully Porous



Héjszerkezetű töltetek

Performance of Kinetex Core-Shell Particles

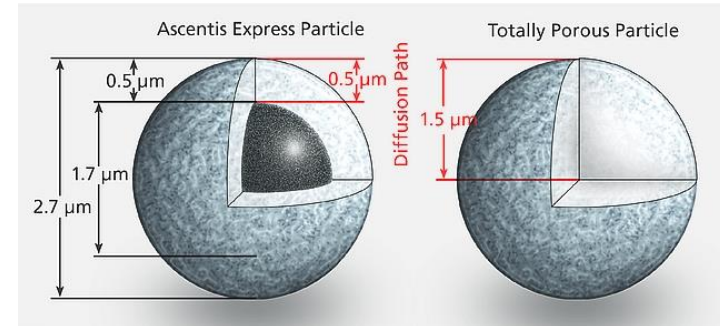
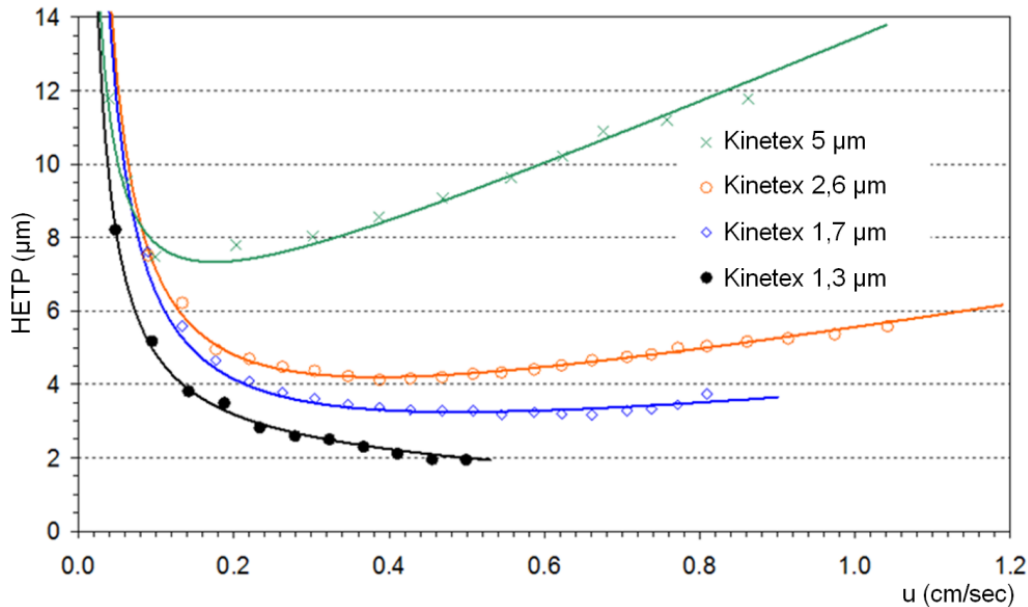
Compared to Fully Porous Sub-2 μm and 3 μm Particles



Héjszerkezetű töltetek

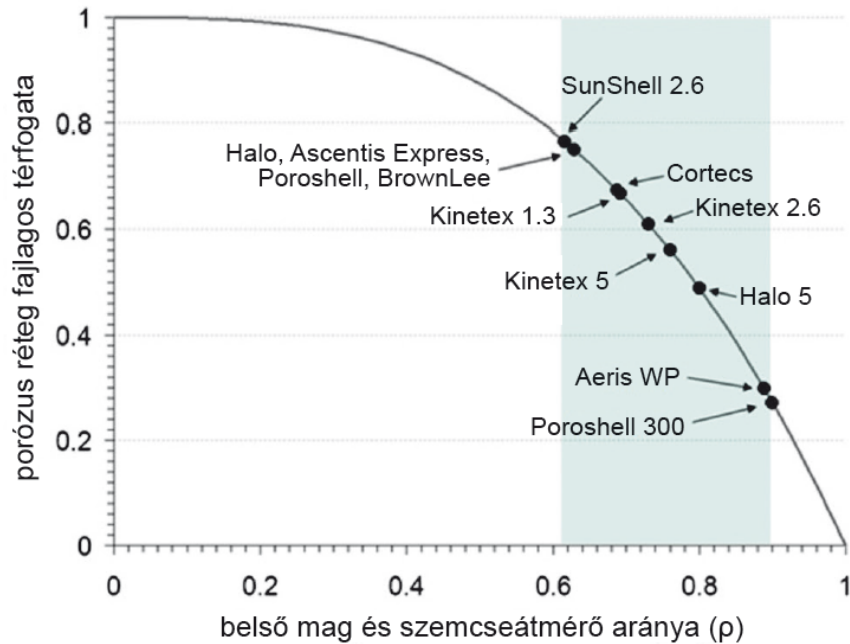


~ 60-61% aktív rész



~ 75% aktív rész

Héjszerkezetű töltetek

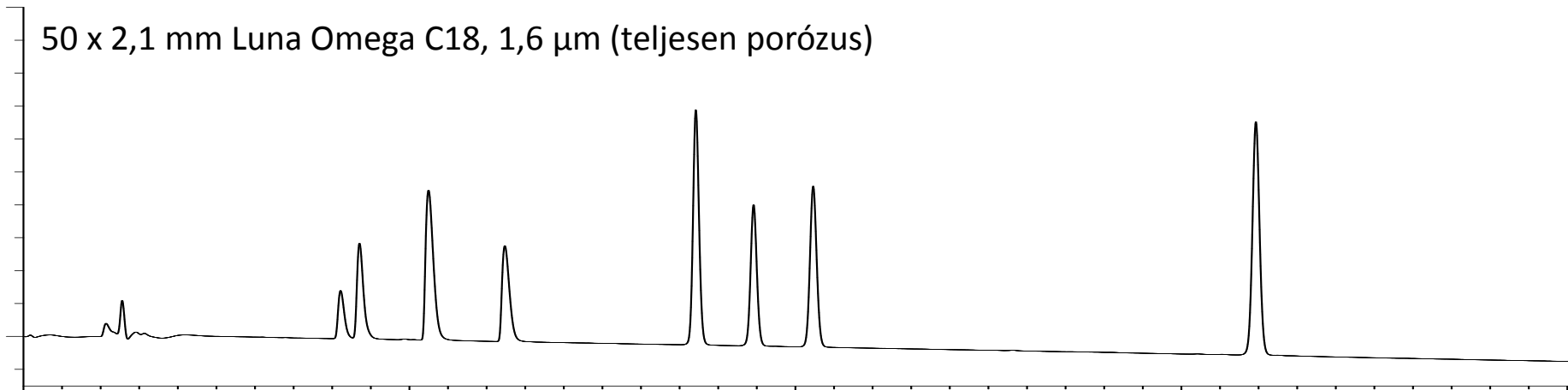


gyártó	kolonnatöltet neve	szemcse- átmérő (μm)	réteg- vastagság (μm)	ρ ($d_{\text{mag}}/d_{\text{szemcse}}$)
ACE	UltraCore	2,5	0,45	0,64
		5,0	0,70	0,72
Agilent	Poroshell 120	2,7	0,50	0,63
	Poroshell 300	3,5	0,25	0,90
	Advance Bio RP mAb	5,0	0,25	0,86
	Halo-2	2,0	0,40	0,60
Advanced Material Technology	Halo	2,7	0,50	0,63
	Halo Peptide-ES 160 Å	2,7	0,50	0,63
	Halo Protein 400 A	3,4	0,20	0,88
	Halo-5	4,7	0,60	0,74
Diamond Analytics	Flare Diamond Coreshell	3,6	0,10	0,94
Fortis	SpeedCore	2,6	0,40	0,69
Knauer	Blueshell	2,6	0,50	0,62

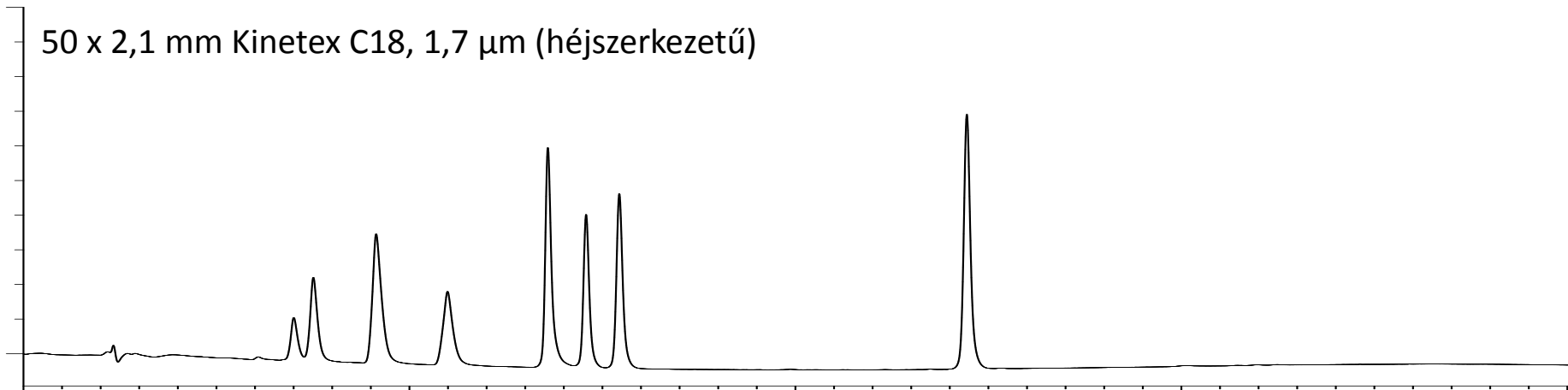
gyártó	kolonnatöltet neve	szemcse- átmérő (μm)	réteg- vastagság (μm)	ρ ($d_{\text{mag}}/d_{\text{szemcse}}$)	
Macherey- Nagel	Nucleoshell	2,7	0,50	0,63	
		5,0	0,60	0,76	
Nacalai Tesque	Cosmocore	2,6	0,50	0,62	
Perkin Elmer	Brownlee SPP	2,7	0,50	0,63	
	Brownlee SPP Peptide-ES	2,7	0,50	0,63	
Phenomenex	Kinetex	1,3	0,20	0,69	
		1,7	0,23	0,73	
	2,6	0,35	0,73		
	5,0	0,60	0,76		
	Kinetex EVO	5,0	0,60	0,76	
	Aeris Peptide	1,7	0,23	0,73	
Sigma- Aldrich	Aeris Widepore	3,6	0,50	0,72	
	Ascentis Express	3,6	0,20	0,89	
	Ascentis Express Peptide-ES 160 Å	2,7	0,50	0,63	
	BIOshell 400 A	3,4	0,20	0,88	
Sunniest	SunShell	Ascentis Express 5 μm	4,7	0,60	0,74
		2,6	0,50	0,62	
		4,6	0,50	0,75	
Thermo Scientific	Accucore	2,6	0,50	0,62	
		4,6	0,50	0,75	
Waters	Cortecs	1,6	0,25	0,70	
		2,7	0,40	0,70	
YMC	Meteoric Core	2,7	0,50	0,63	

Teljesen porózus vs. héjszerkezetű töltetek

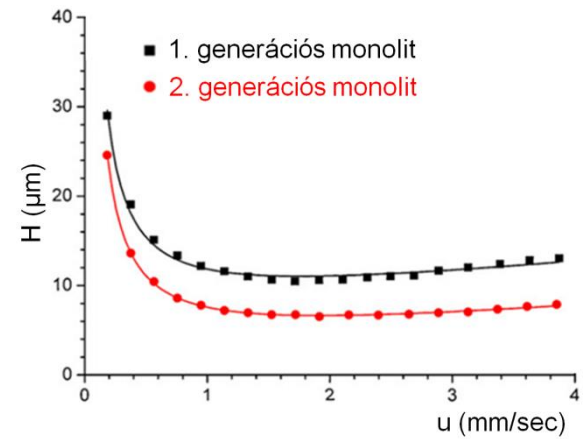
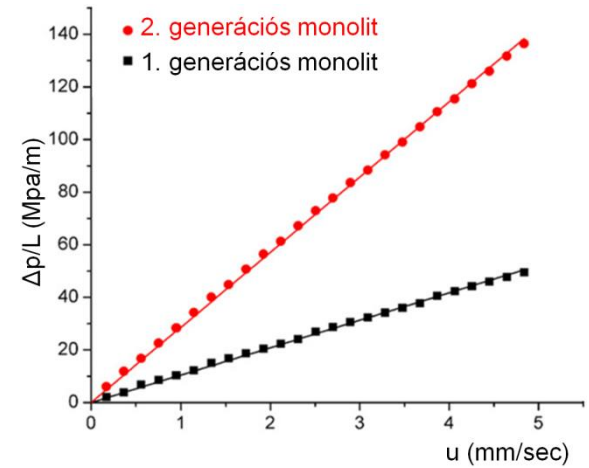
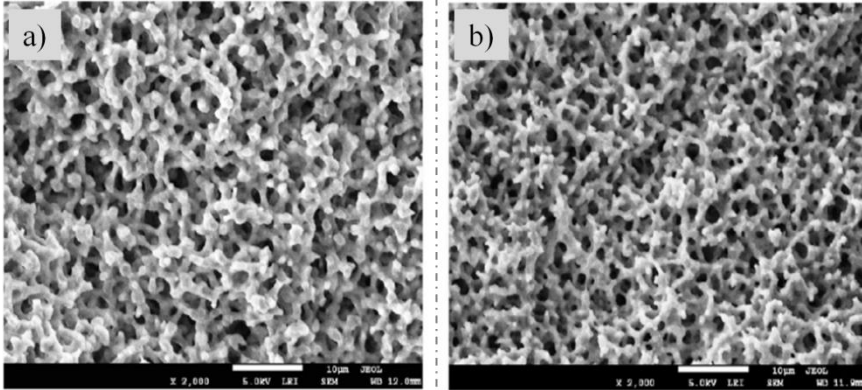
50 x 2,1 mm Luna Omega C18, 1,6 μm (teljesen porózus)



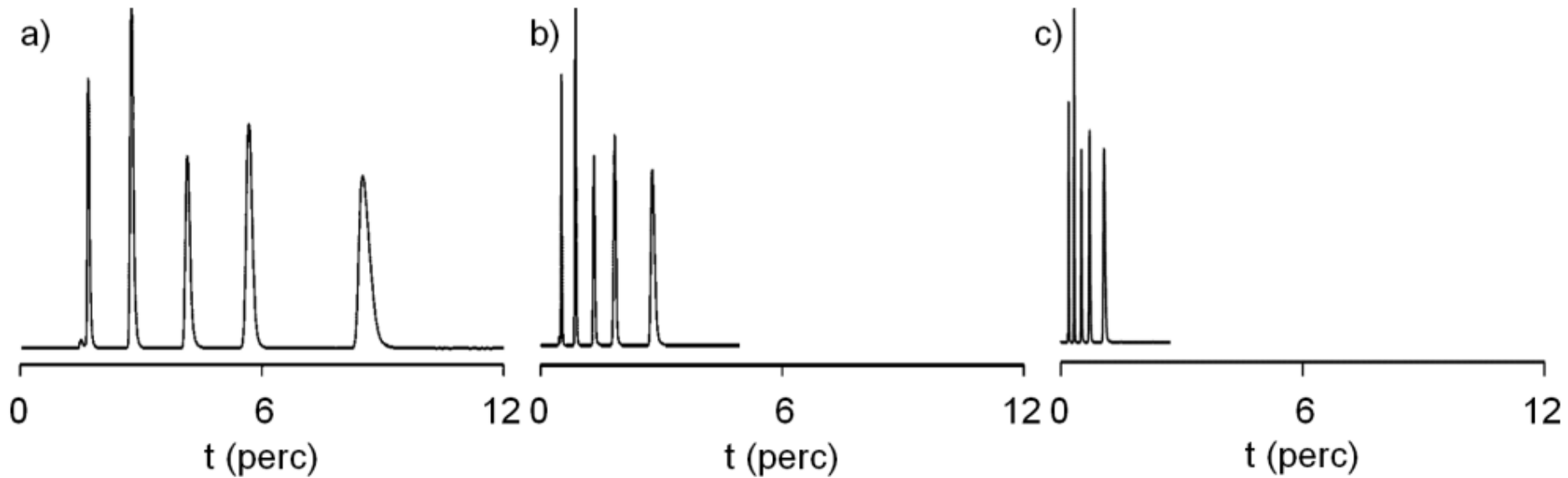
50 x 2,1 mm Kinetex C18, 1,7 μm (héjszerkezetű)



Monolitok



Monolitok



Elválasztás (100x4,6mm) monolit oszlopon.

$F = 1 \text{ mL/perc}; p=18\text{bar}$ a)

$F = 5 \text{ mL/perc}; p=85\text{bar}$ b)

$F = 9 \text{ mL/perc}; p=153\text{bar}$ c)

Hőmérséklet hatása a folyadékkromatográfiás elválasztásra

$$\log \eta = A + \frac{B}{T(K) - C} \quad \text{Vogel-Fulcher-Tammann (VFT) összefüggés}$$

$$\Delta p = \frac{\phi \eta L u}{d_p^2}$$

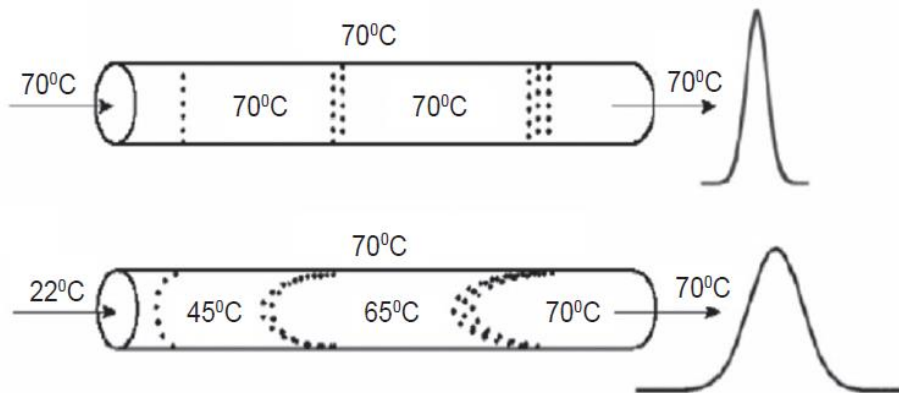
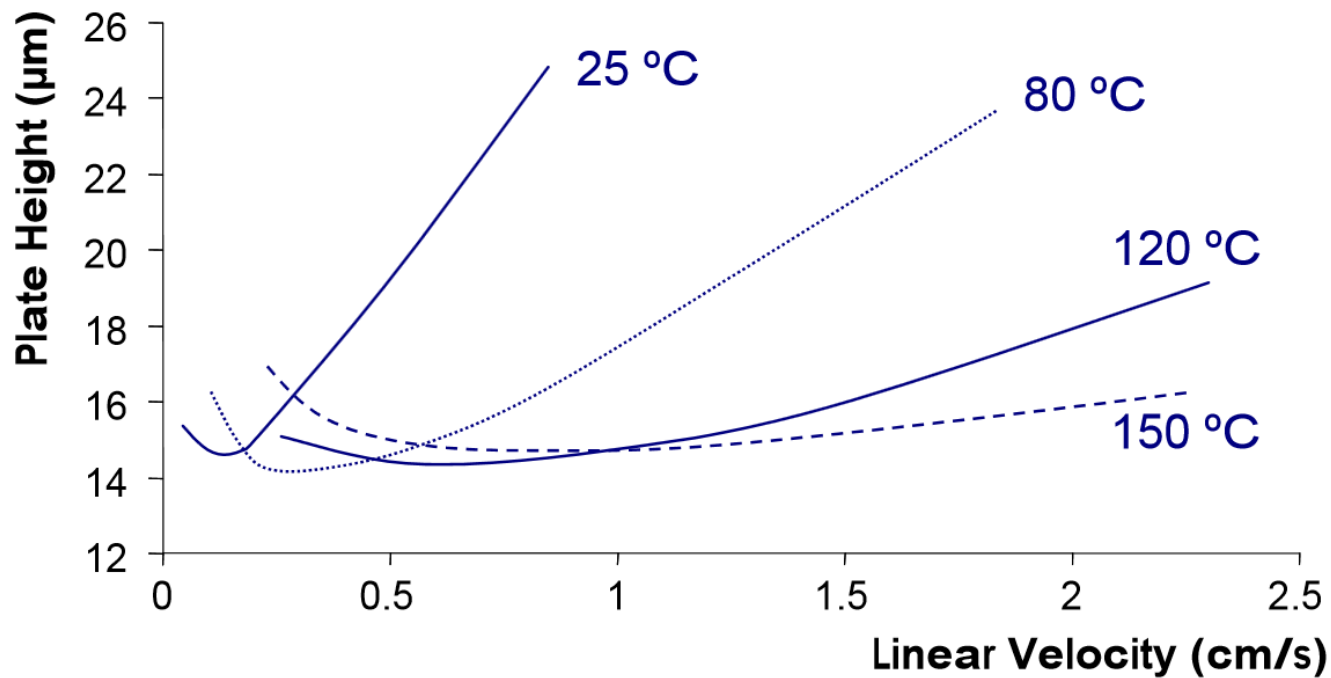
Darcy-törvény

$$D_M = \frac{A(\Psi M)^{1/2} T}{\eta^{0,6}}$$

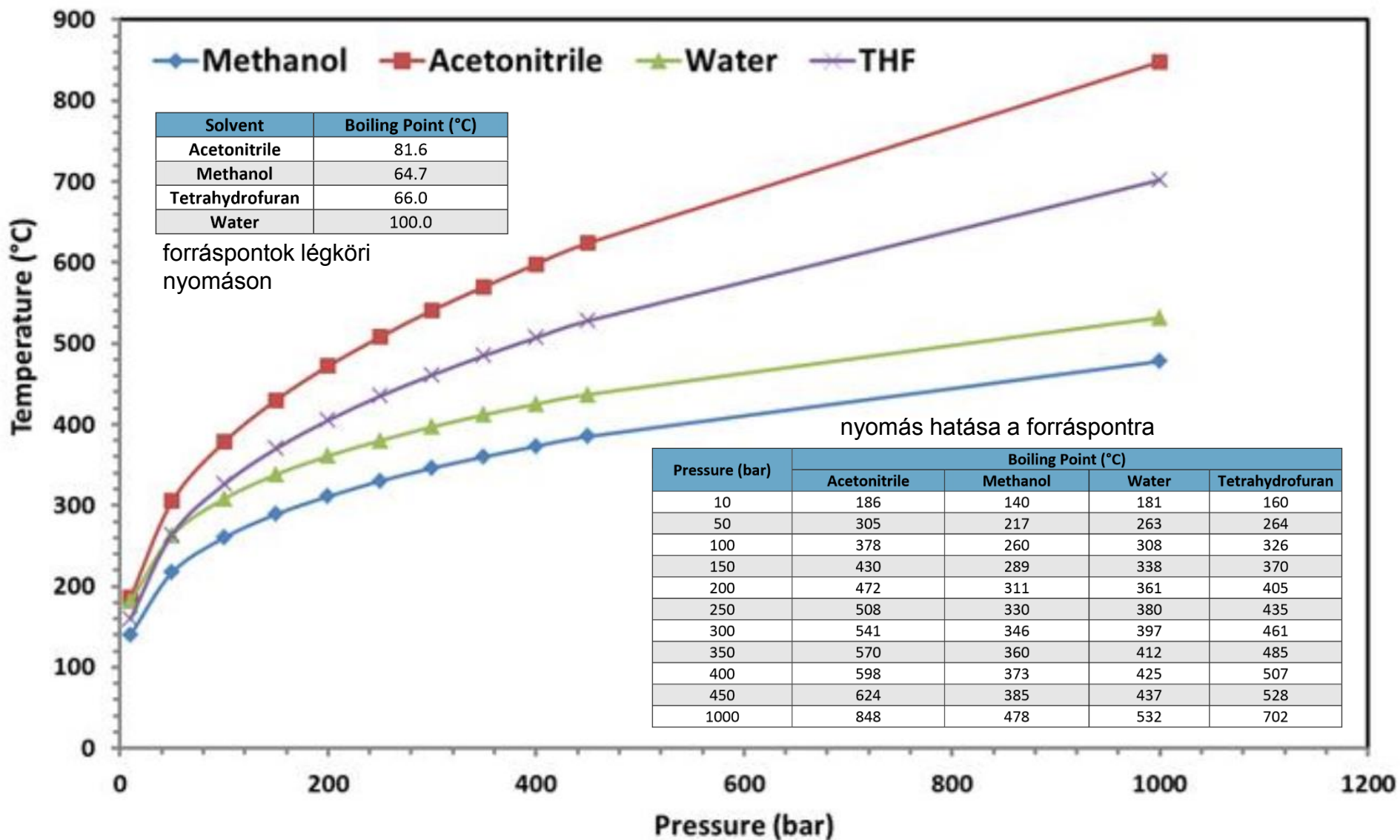
Wilke-Chang összefüggés

$$H = A \cdot d_p + f_1(k) \frac{D_M}{u} + f_2(k) \frac{d_p^2 \cdot u}{D_M}$$

Hőmérséklet hatása a folyadékkromatográfiás elválasztásra



Hőmérséklet hatása a folyadékkromatográfiás elválasztásra

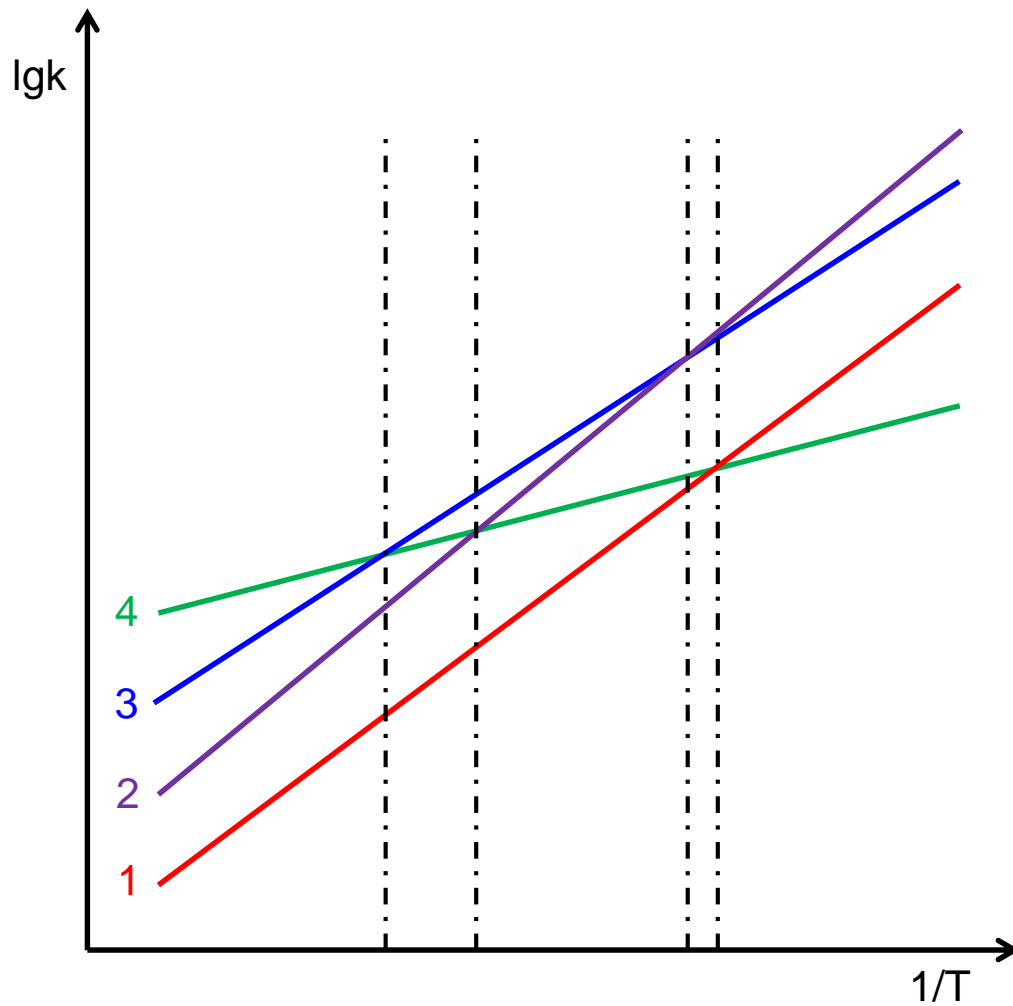


Hőmérséklet hatása a folyadékkromatográfiás elválasztásra

Table I: Stationary phases used in elevated temperature reversed-phase HPLC

Company	Base Material (Functional Group)	Max. Temperature (°C)	Application Examples
Agilent Technologies www.agilent.com	Silica with sterically protected siloxane (C3, C8, C18, CN, phenyl)	80 (C18, 90)	Wheat protein
Hamilton Company www.hamiltoncomp.com	Poly(styrene-divinylbenzene)	150	Corn syrup, sugars, organic acids
Jordi www.jordiassoc.com	Highly crosslinked divinylbenzene	150	Phenolic antioxidants
MicroSolv Technology www.microsolvttech.com	Type-C silica bidentate (C18 & C8, cholesterol) DVB-RP	100 150	Steroids, vitamins Polar organic acids
Selerity Technologies www.selerity.com	Silica polydentate (C4, C8, phenyl)	100	Analgesics
Shimadzu www.eu.shimadzu.de	Polymer encapsulated silica (C18 and others)	200	Polyaromatic hydrocarbons
Supelco, Inc. www.sigma-aldrich.com	Zirconia (C18)	200	Peptide tryptic digests
Thermo Electron www.thermo.com	Porous graphitic carbon	200	Narcotics, analgesics
ZirChrom Separations www.zirchrom.com	Zirconia (C18, PS, PBD, Carb) Zirconia-carbon (C18)	150 (Carb, 200) 200	Anticonvulsants, barbiturates, PAHs, steroids

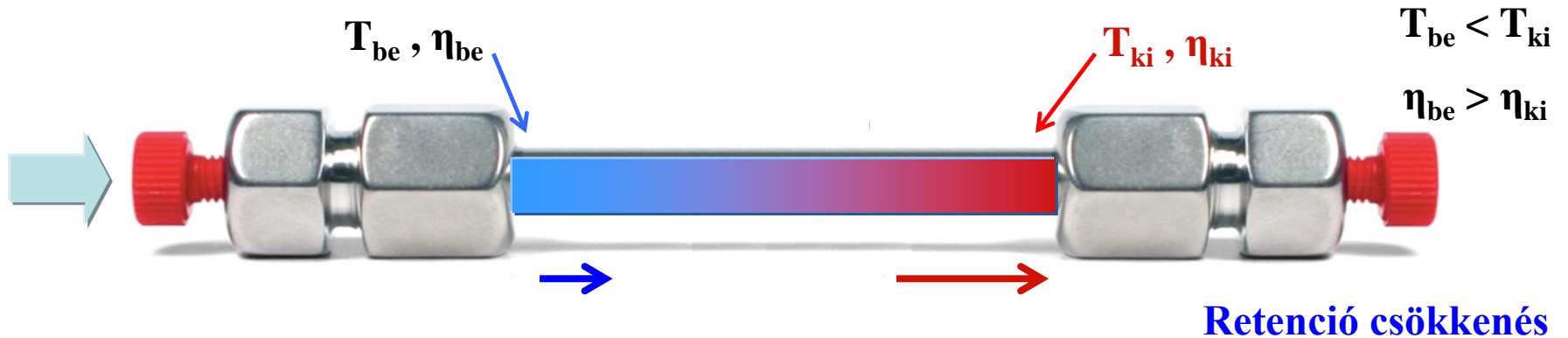
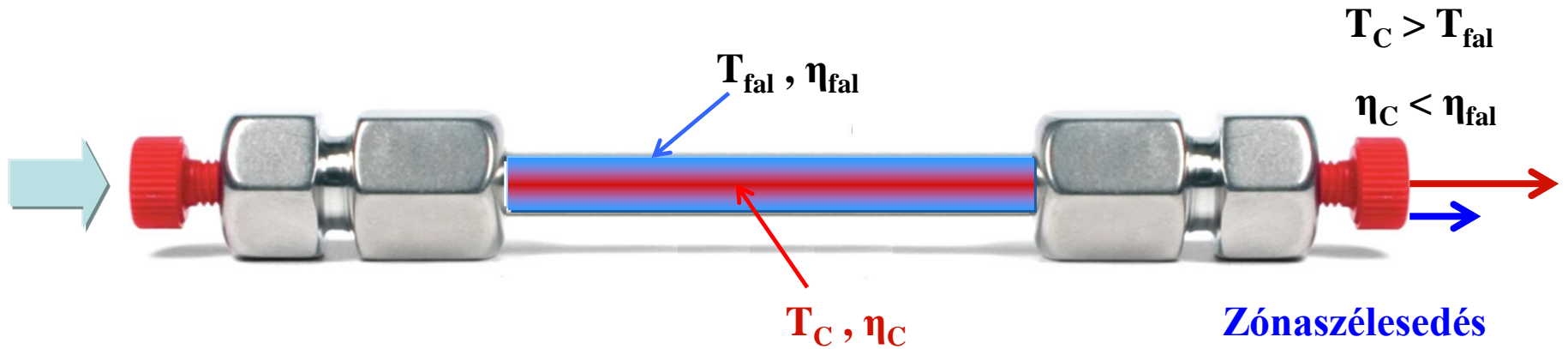
Hőmérséklet hatása a folyadékkromatográfiás elválasztásra



$$\ln k = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} + \ln \beta$$

van't Hoff-egyenlet

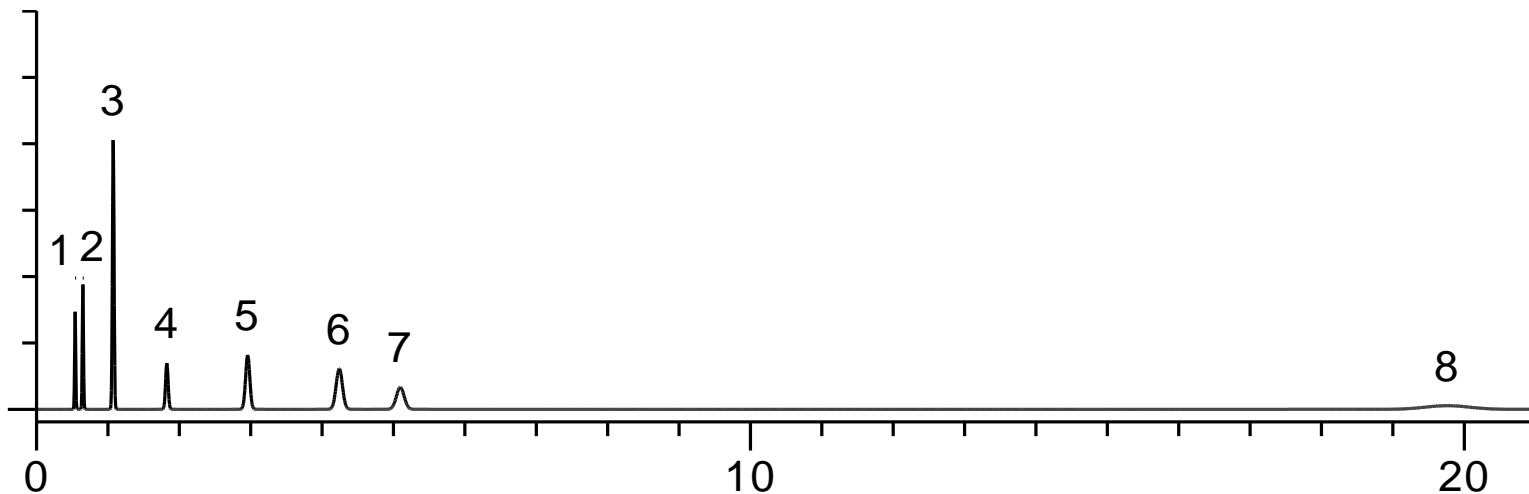
Hőmérséklet hatása a folyadékkromatográfiás elválasztásra



Extrém nagy nyomáson a súrlódási energia hővé alakul, ami befolyással lehet az elemzésre.

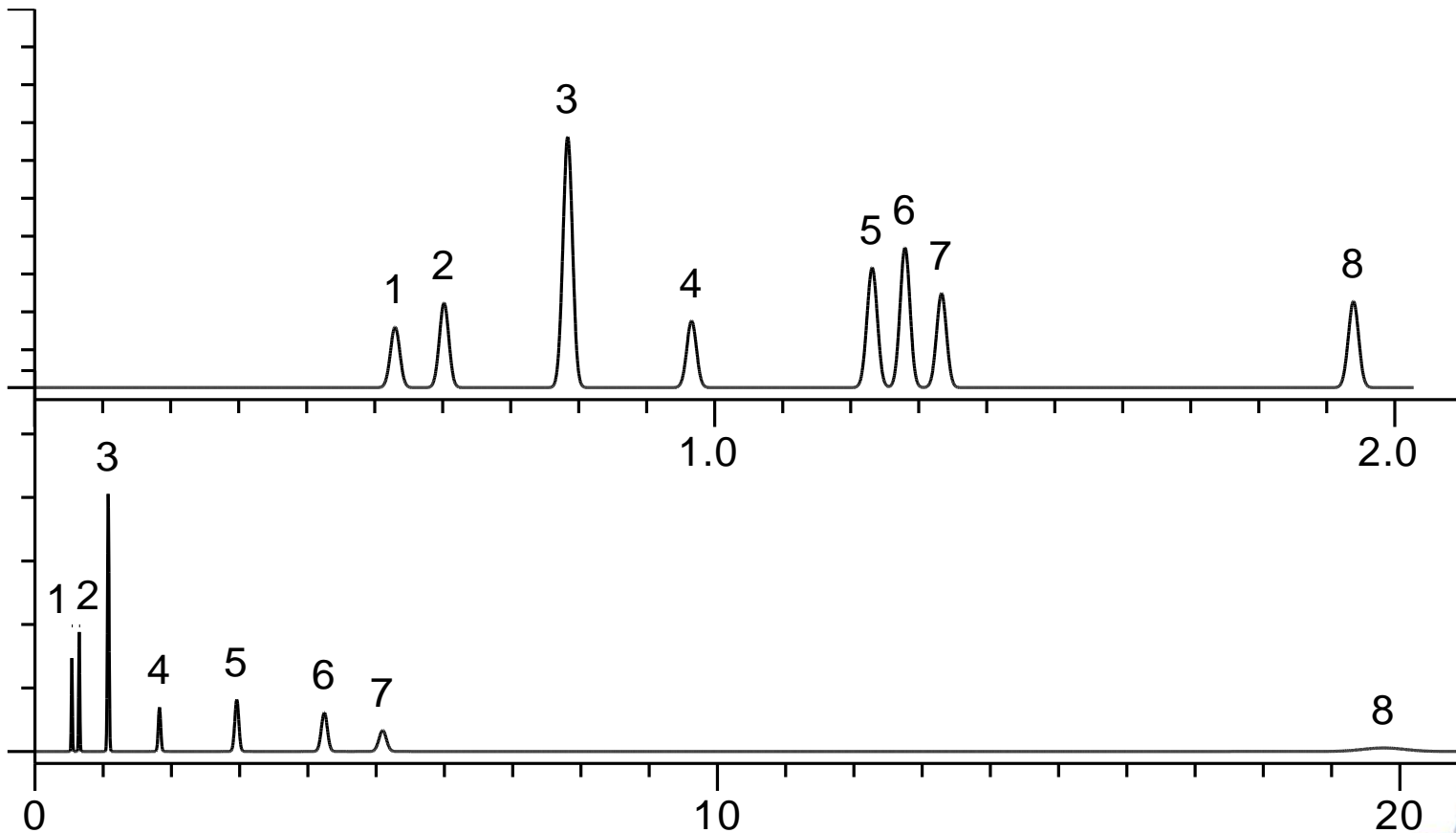
Gradiens elúció

A kromatográfiás gyakorlatban sokszor előfordul, hogy az elválasztani kívánt vegyületek kromatográfiás tulajdonságai nagyon eltérnek egymástól, ilyenkor az izokratikus elválasztás nem lehetséges, mert izokratikus rendszerben a nagyobb megoszlási hányadossal jellemzett komponensek nagy retencióval eluálódnak, szélesednek és szinte beleolvadnak az alapvonalba. Az eluenserősség növelésével viszont a kevésbé visszatartott komponensek között romlik a felbontás, koelúció jöhet létre. Ezt nevezzük általános elúciós problémának.



Gradiens elúció

Erre a problémára jelenthet megoldást a gradiens elúció alkalmazása. A gradiens elúció alkalmazásával jelentősen le tudjuk csökkenteni az elemzési időt eltérő kromatográfiás tulajdonságú komponensek esetén és elérhető, hogy azonos szélességű kromatográfiás csúcsokat kapjunk.

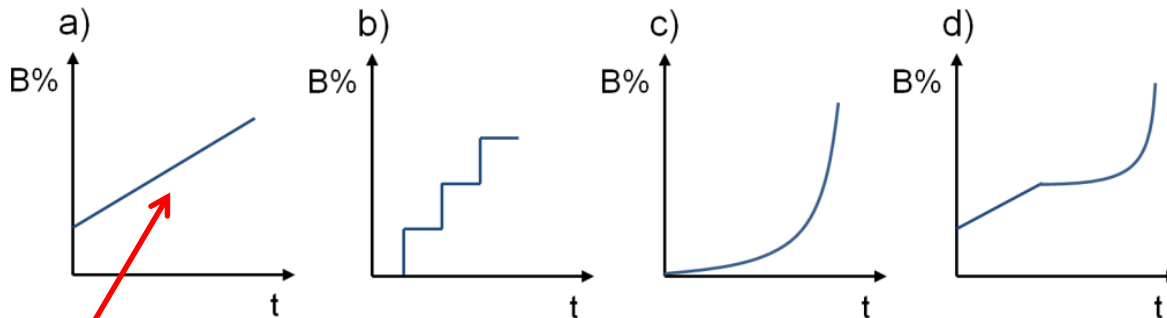


Gradiens elúció

Attól függően, hogy milyen paraméter változtatásával csökkentjük a visszatartást, beszélhetünk:

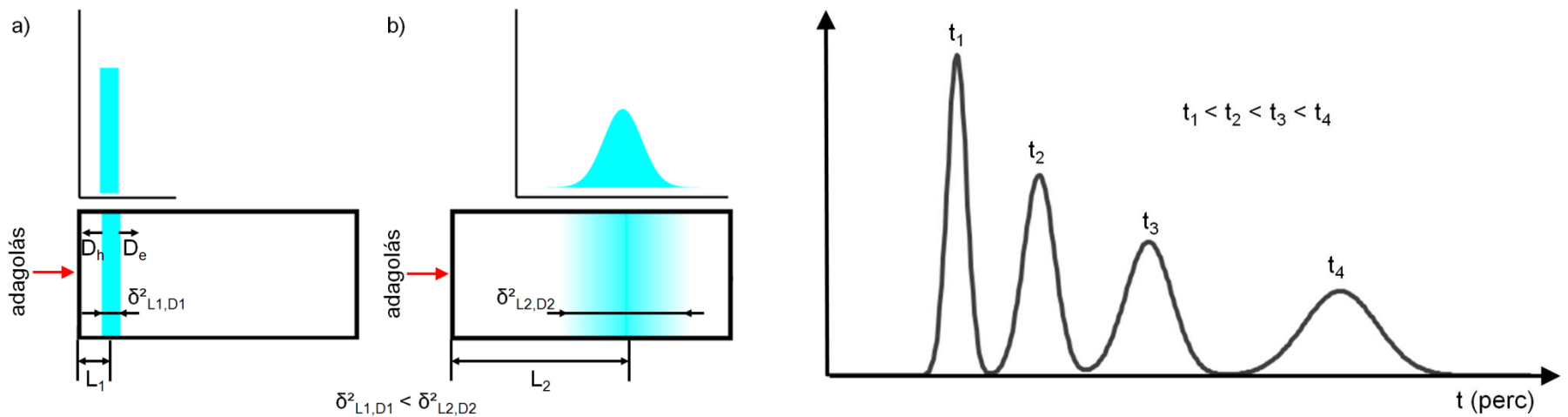
- oldószer gradiensről
- hőmérséklet gradiensről
- pH gradiensről (peptidek esetén jelentős)
- ionpár kromatográfiában ionpár- (elvi) vagy só gradiensről
- szerves vegyület ioncserés elválasztásánál oldószer-, só- vagy hőmérséklet gradiensről

Azt a függvényt, amely szerint változtatjuk a paramétert nevezzük gradiens alaknak:



lineáris a), lépcsős b), egyéb függvény szerinti (pl. $C_B = A e^n$) c) és kombinált d)

Gradiens elúció

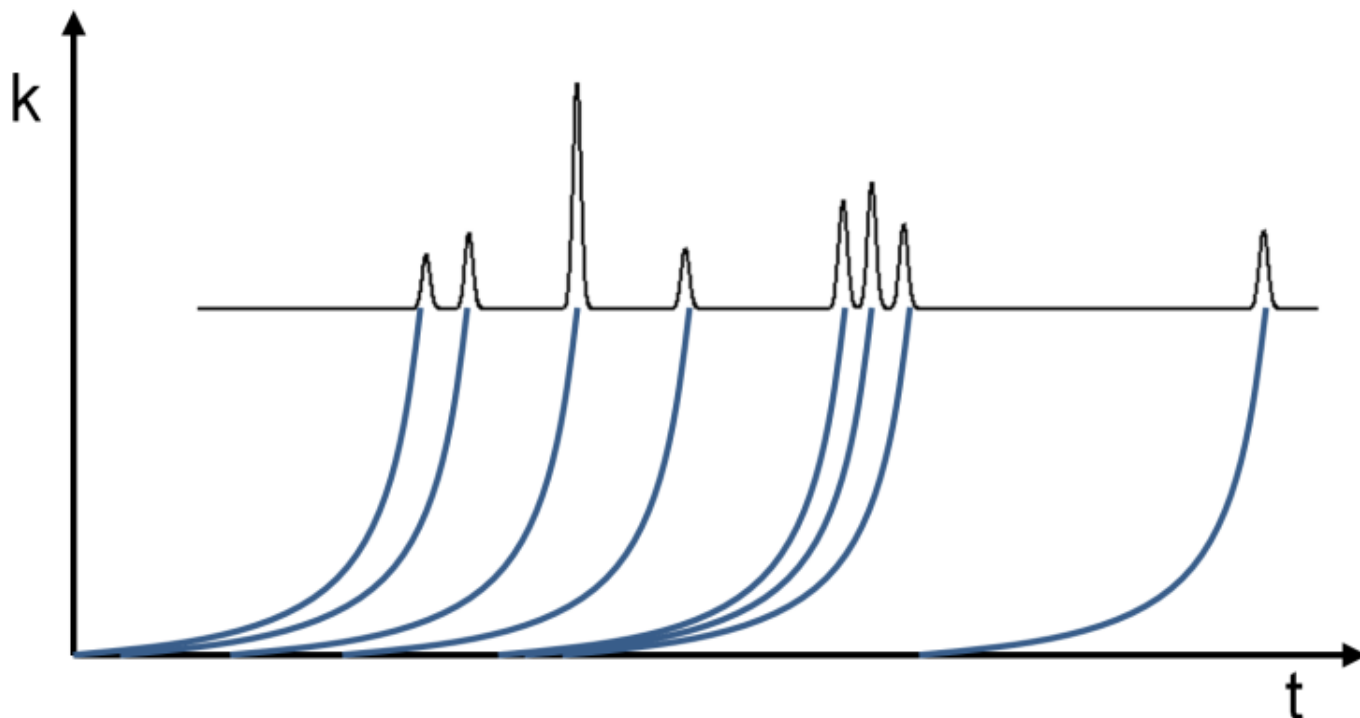


Izokratikus elemzés

Az izokratikus rendszer hatékonysága az ún. elméleti tányérszámmal (N) jellemezhető:

$$N = 5,54 \left(\frac{t_R}{w_{1/2}} \right)^2$$

Gradiens elúció



Zóna kompresszió a gradiens elúcióban

A gradiens rendszer hatékonysága az ún. csúcskapacitással (n) jellemezhető:

$$n = 1 + \frac{t_G}{1,699 \cdot w_{1/2}}$$

Gradiens elúció

Különböző UPLC rendszerek összehasonlítása

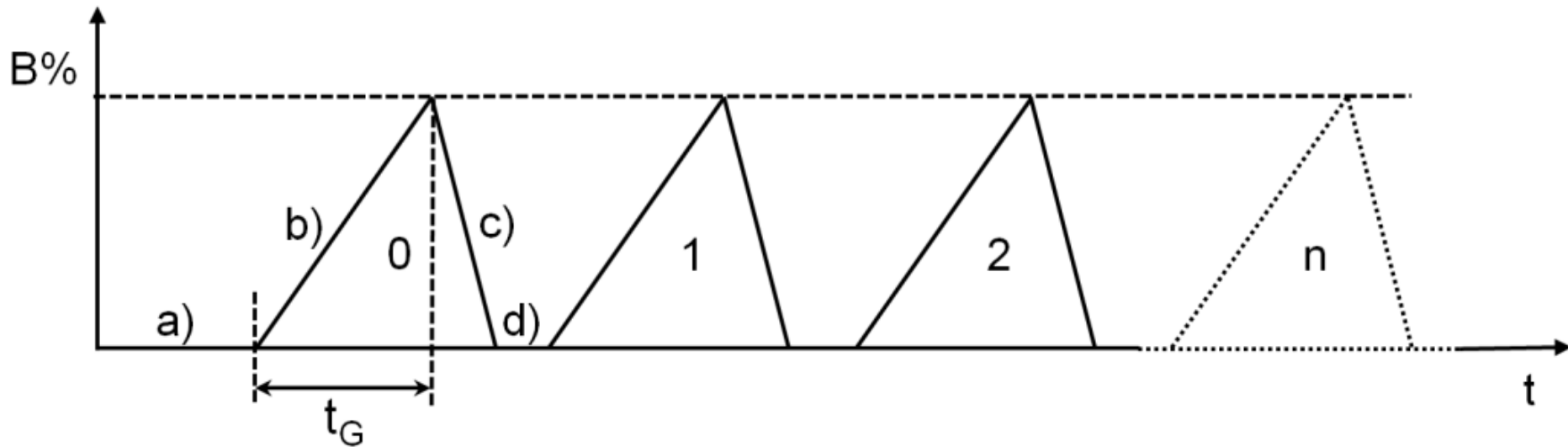
Rendszerek (készülék / kolonna)	n	R _{s,krit}	p (bar)
Aquity UPLC I-Class / Kinetex C18, 1,3 µm	203	2,49	779
Aquity UPLC I-Class / Kinetex C18, 1,7 µm	181	2,28	369
Aquity UPLC I-Class / Kinetex C18, 2,6 µm	159	1,54	246
Aquity UPLC / Kinetex C18, 1,3 µm	172	1,87	758
Aquity UPLC / Kinetex C18, 1,7 µm	143	1,45	356
Aquity UPLC / Kinetex C18, 2,6 µm	119	1,34	234

Aquity UPLC I-Class $\sigma_{\text{ext}}^2 = 2 \mu\text{L}^2$

Aquity UPLC $\sigma_{\text{ext}}^2 = 8 \mu\text{L}^2$

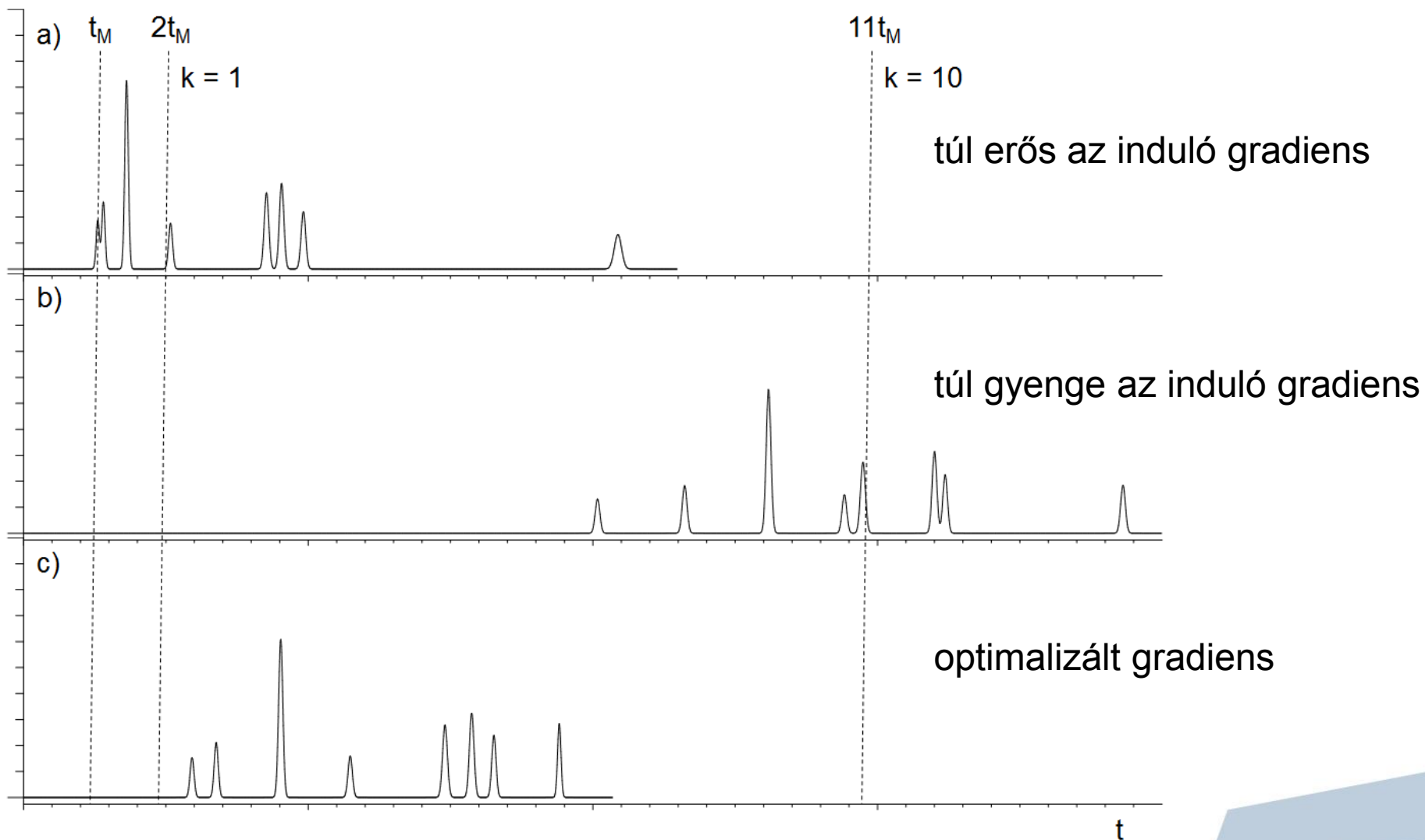
$$n = 1 + \frac{t_G}{1,699 \cdot w_{1/2}}$$

Gradiens elúció

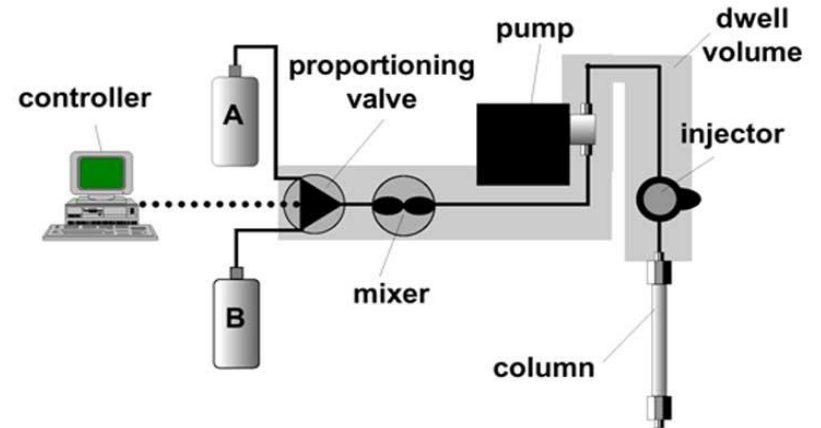
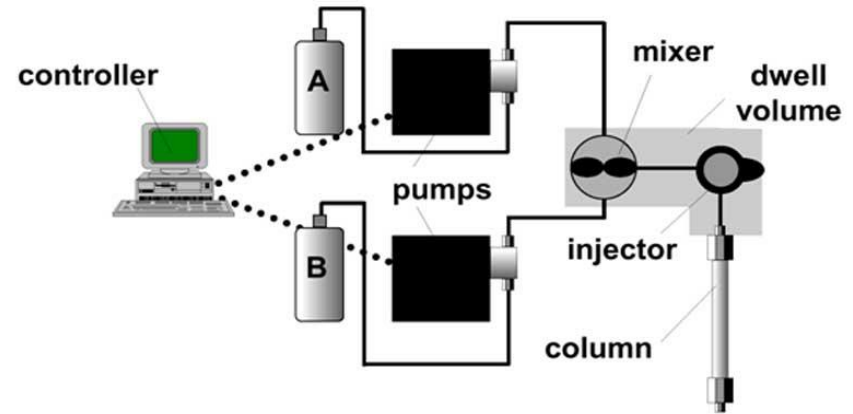
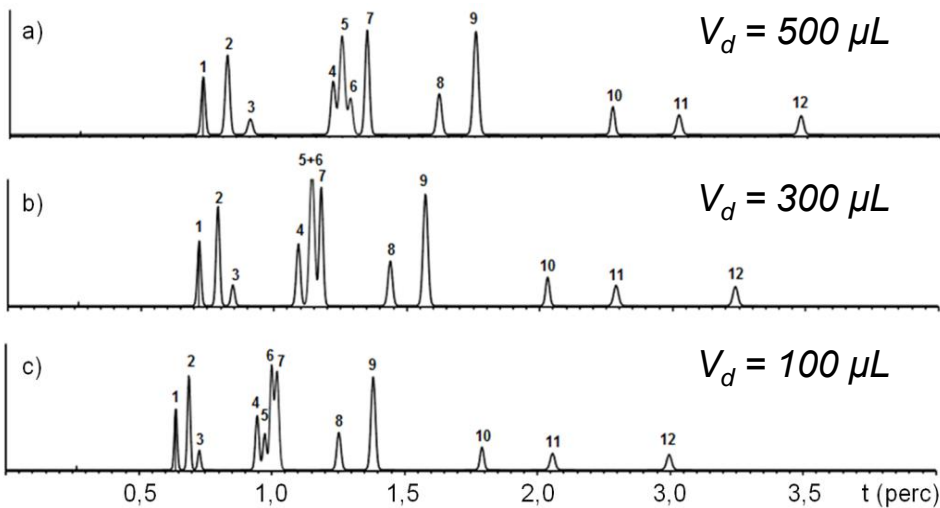
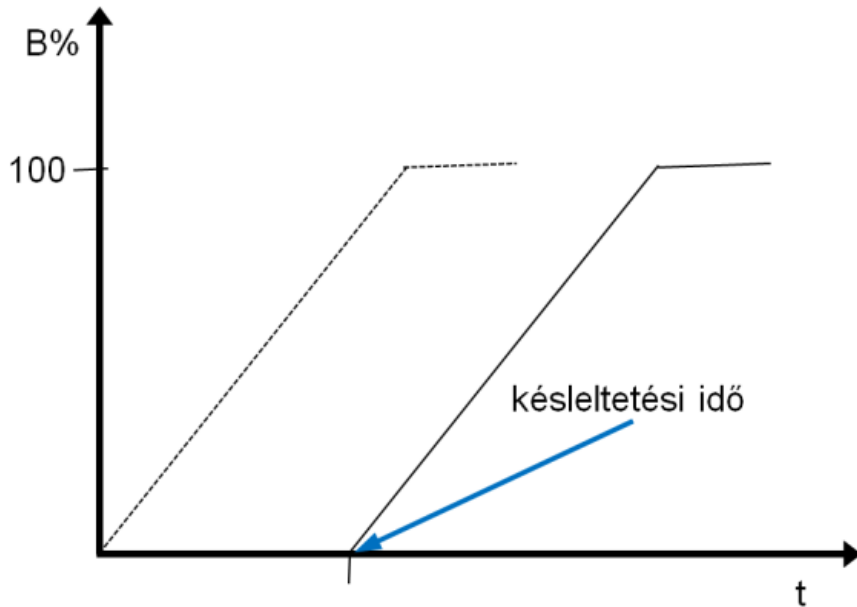


*Gradiens elúciós technika alkalmazása.
mérés előtti szakasz a)
az erősebb mozgófázis összetevő növelése b)
visszaállási szakasz a kiinduló mozgófázisra c)
beállási idő az új mérés előtt d)*

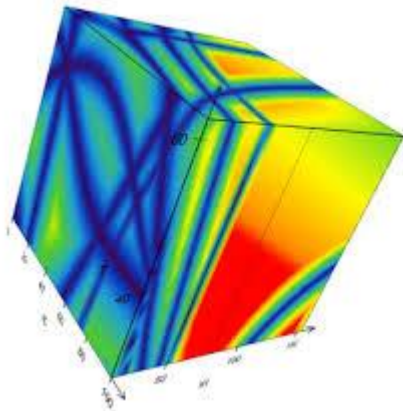
Gradiens elúció



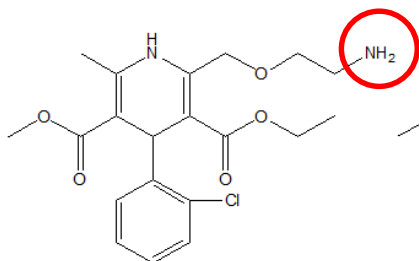
Gradiens elúció



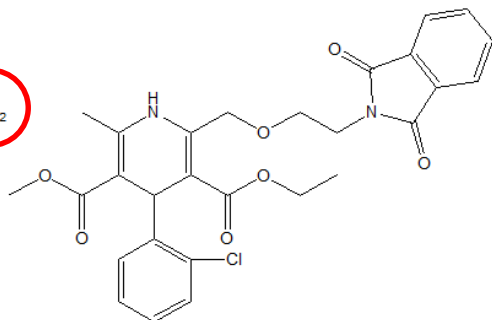
Folyadékkromatográfiás módszeroptimalizálás



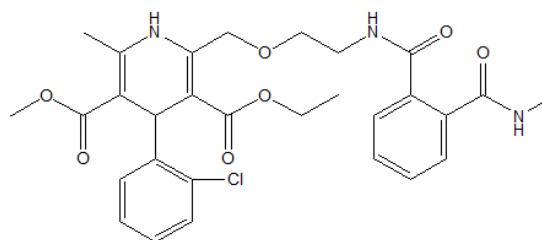
Módszeroptimalizálás



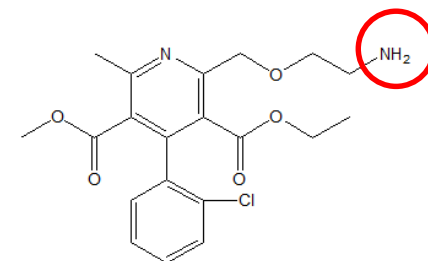
amlodipin (1)



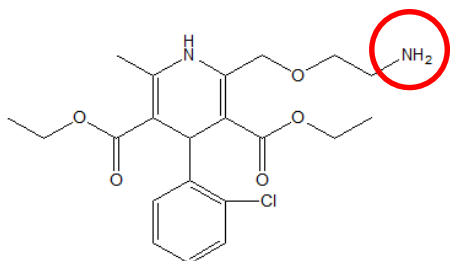
ImpA (2)



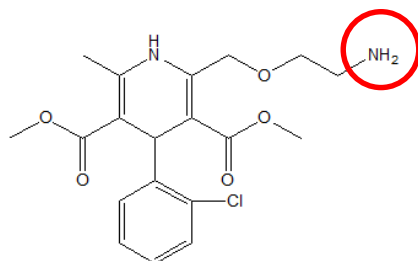
ImpB (3)



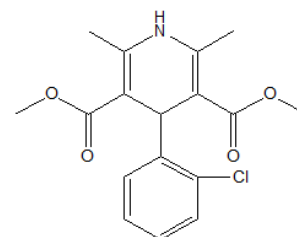
ImpD (4)



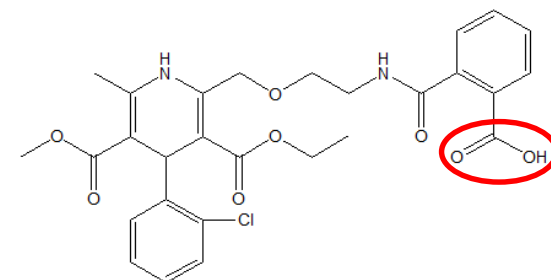
ImpE (5)



ImpF (6)



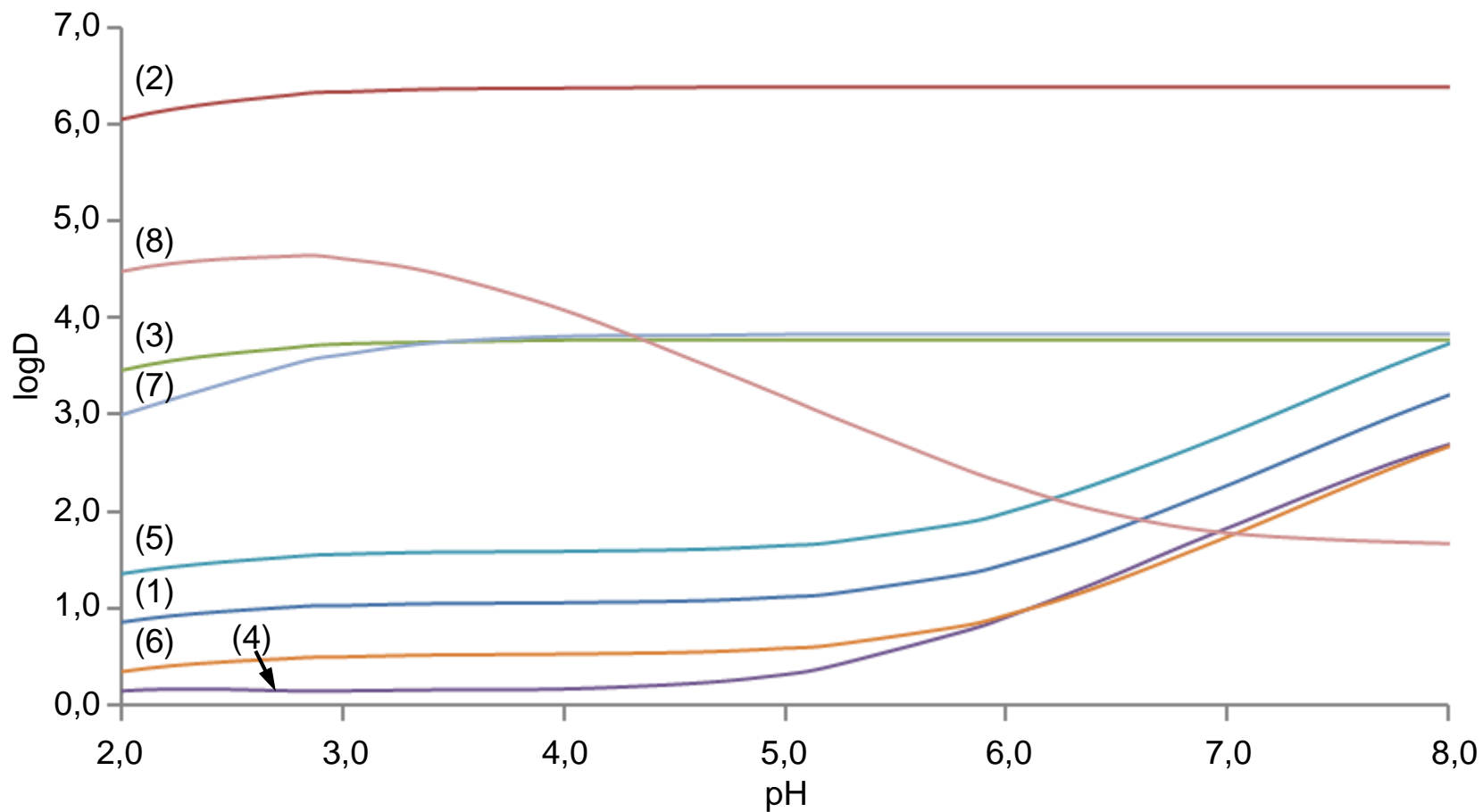
ImpG (7)



ImpH (8)

modellvegyületek

Módszeroptimalizálás



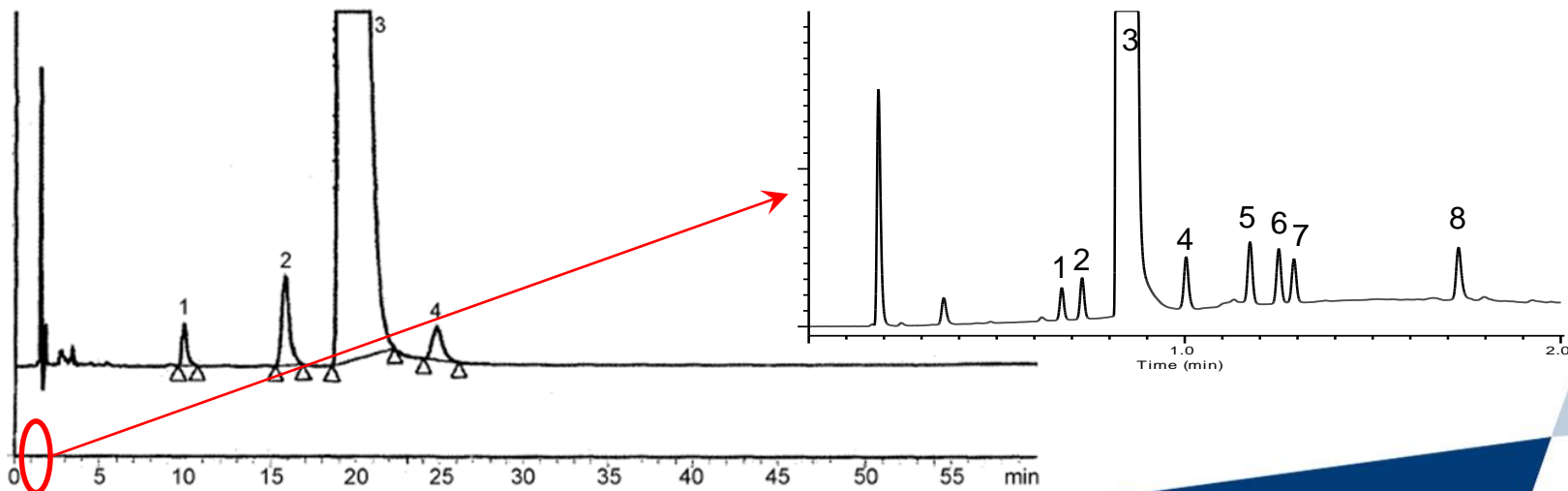
ACD szoftverrel meghatározott logD – pH függvény

<https://chemicalize.com/>

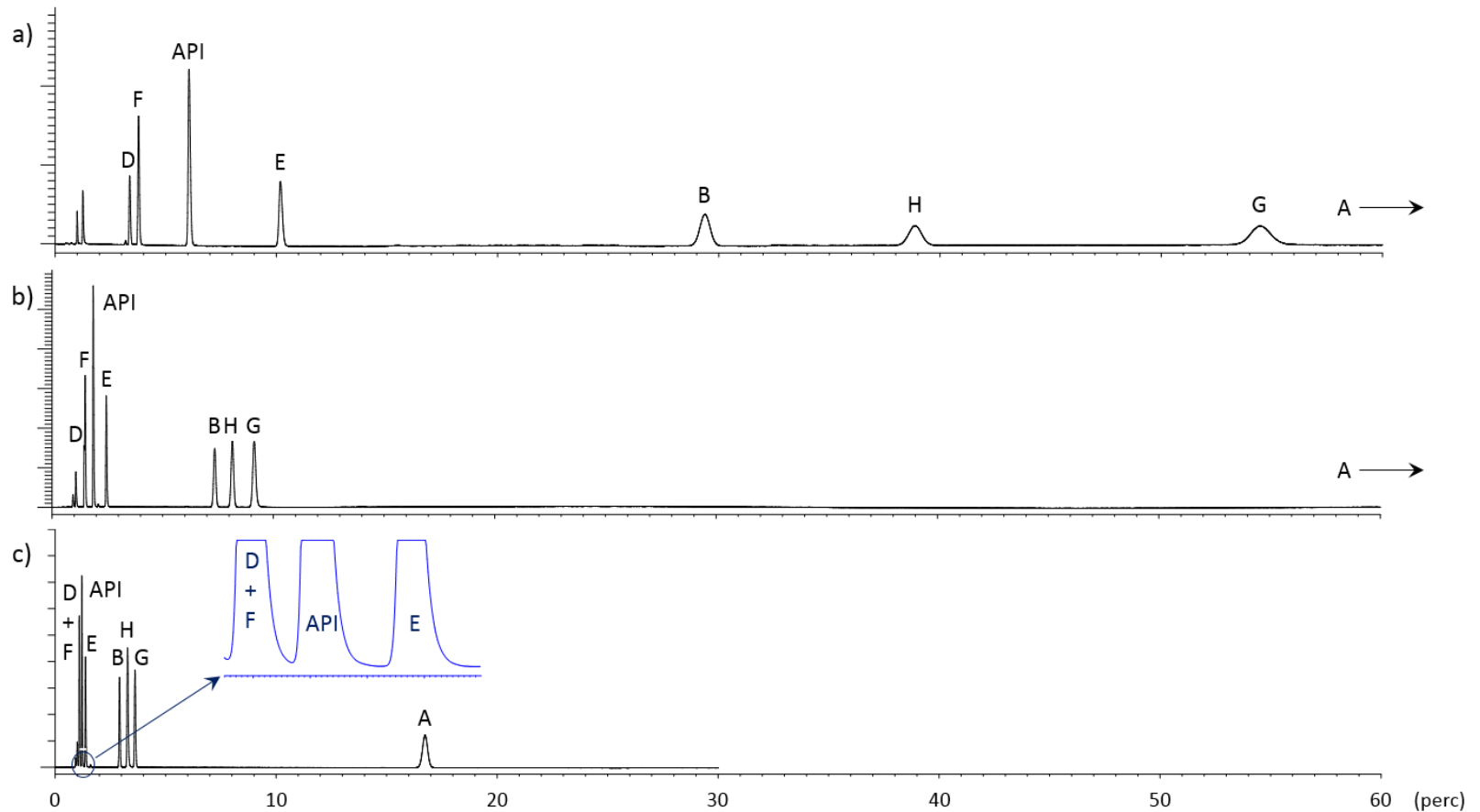
Módszeroptimalizálás

Az optimalizálás során célunk:

- Megfelelő mérési paraméterekkel rendelkező módszer fejlesztése
 - Legalább alapvonalas elválasztás a kritikus csúcspárra nézve
 - LD és LQ értékek rendben legyenek
 - Keskeny és szimmetrikus csúcsalakok
- Megfelelően robusztus módszer fejlesztése
 - A módszer reprodukálható legyen
 - A módszer transzferálható legyen
- A módszer napjaink követelményeinek megfelelően rövid legyen!



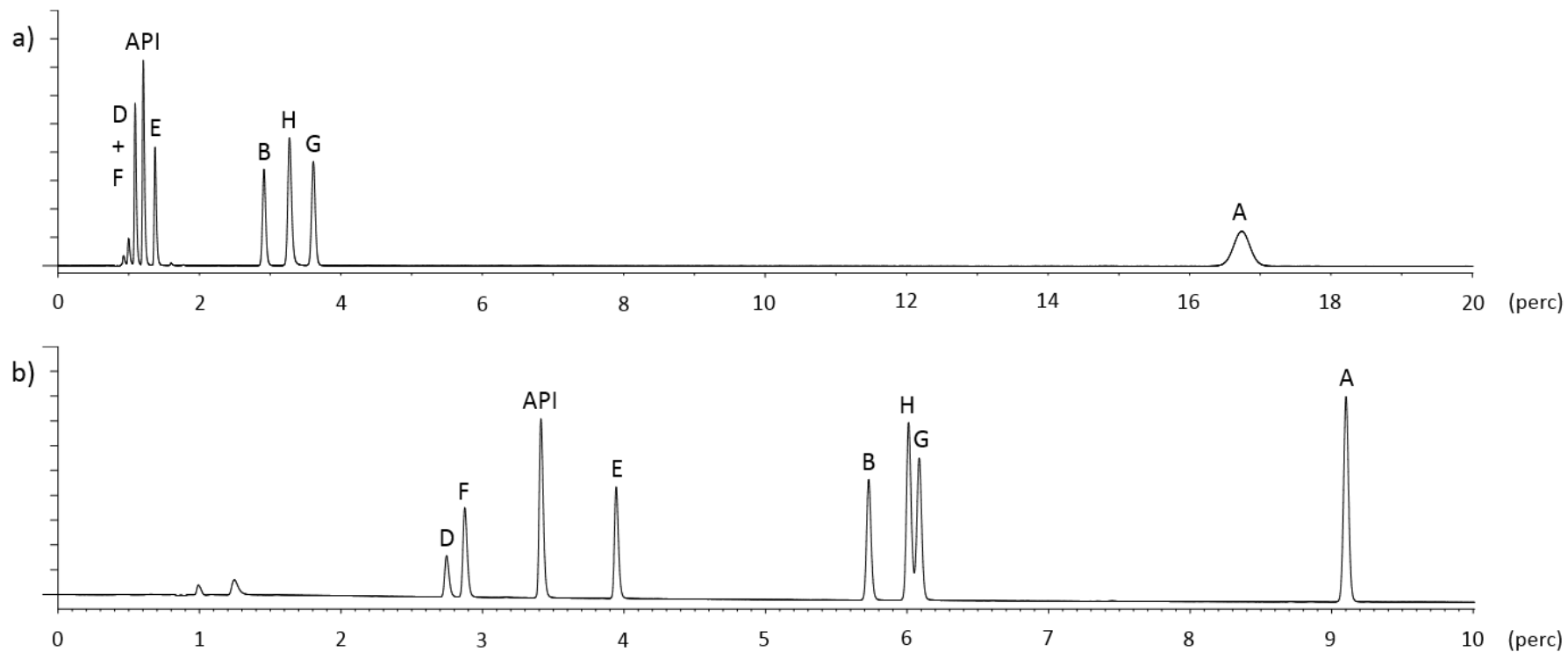
Izokratikus elemzés



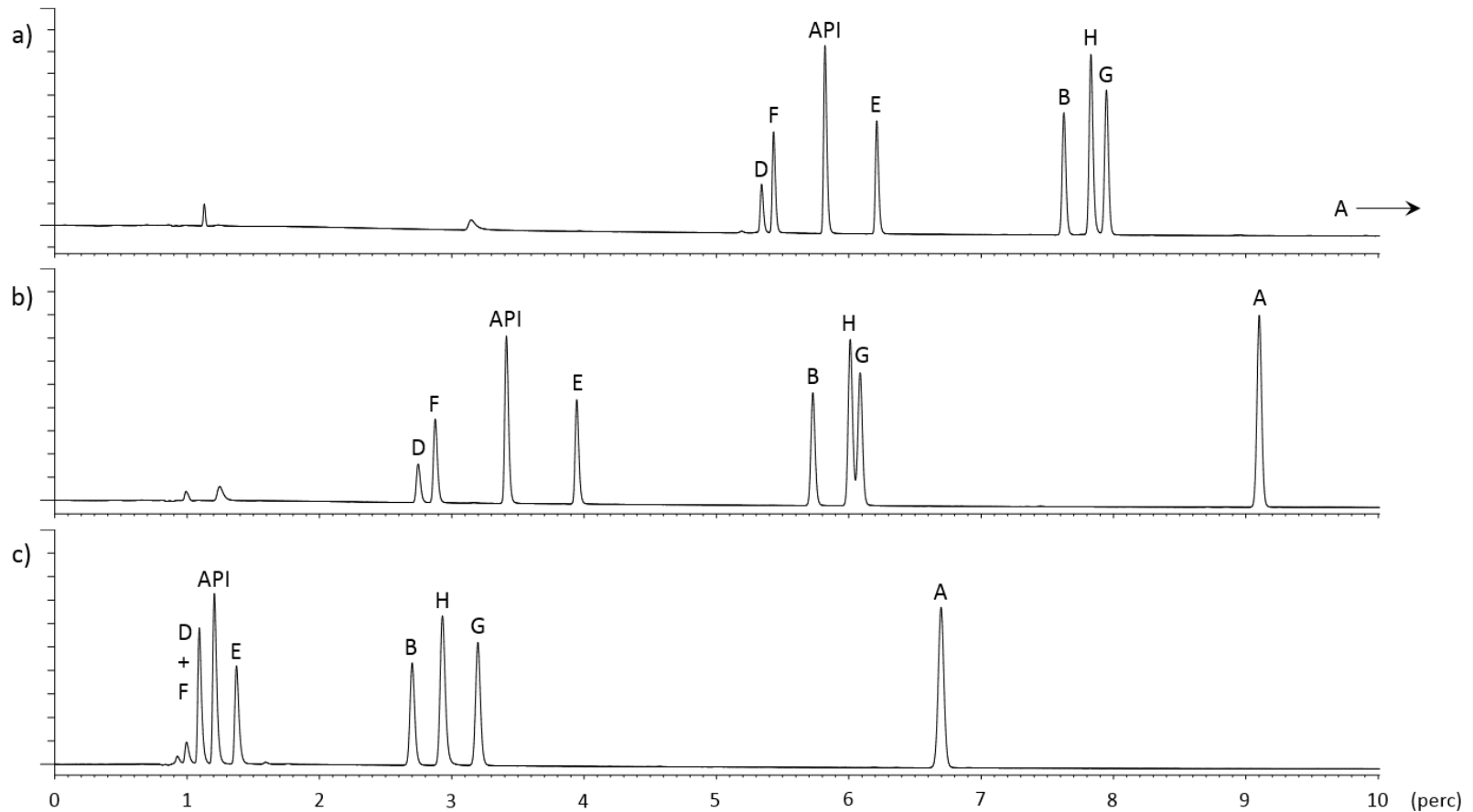
Az amlodipin és szennyezői elválasztása izokratikus körülmények között.

- a) Mozgófázis összetétel = 70%A - 30%B, T = 30 °C, pH = 2,5
- b) Mozgófázis összetétel = 60%A - 40%B, T = 30 °C, pH = 2,5
- c) Mozgófázis összetétel = 50%A - 50%B, T = 30 °C, pH = 2,5

Izokratikus a) vs. gradiens b) elemzés



Gradiens elemzés



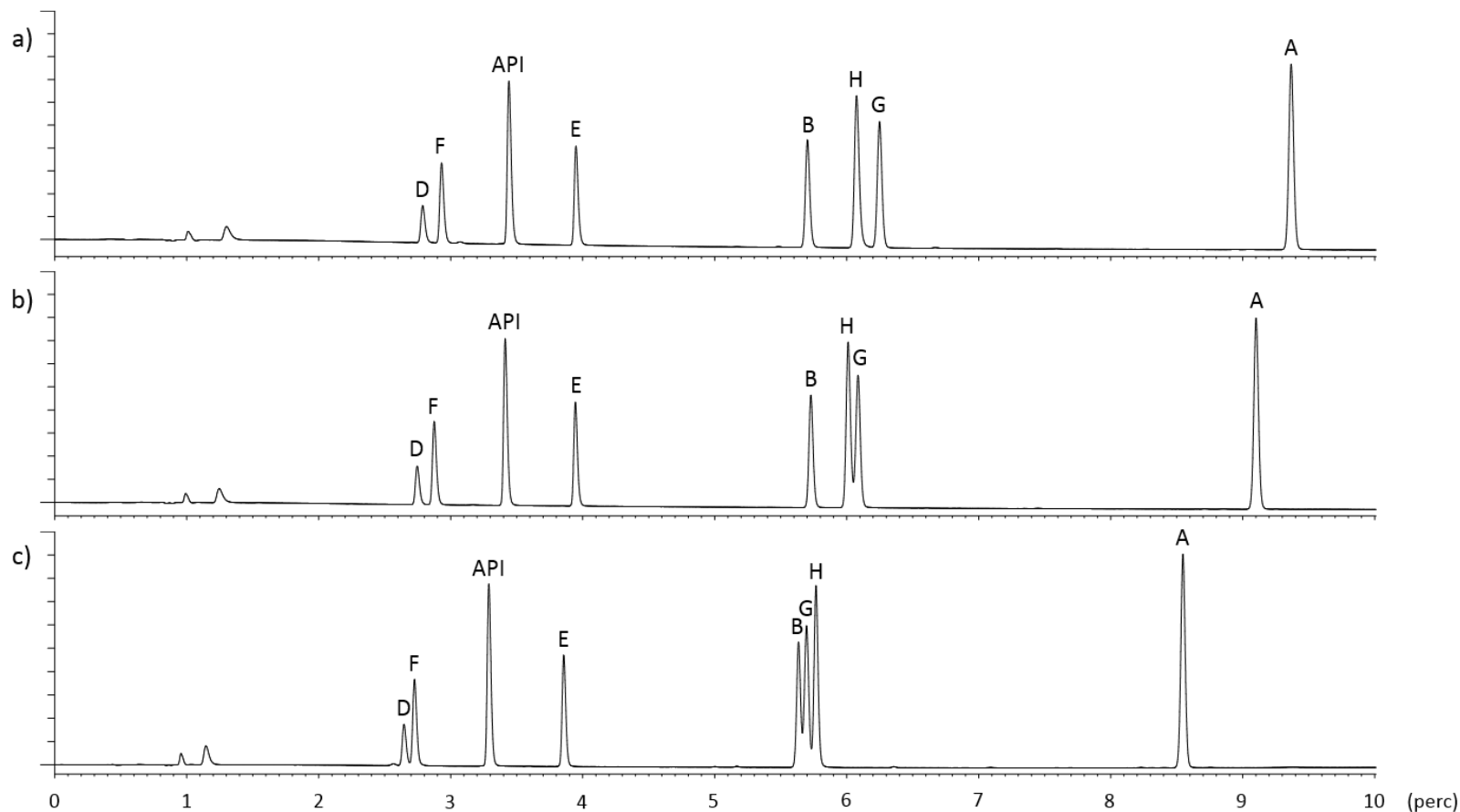
Az amlodipin és szennyezői elválasztása gradiens körülmények között.

a) gradiens 10 perc (10%B → 90%B), T = 30 °C, pH = 2,5

b) gradiens 10 perc (30%B → 90%B), T = 30 °C, pH = 2,5

c) gradiens 10 perc (50%B → 90%B), T = 30 °C, pH = 2,5

Hőmérséklet hatása az elemzésre



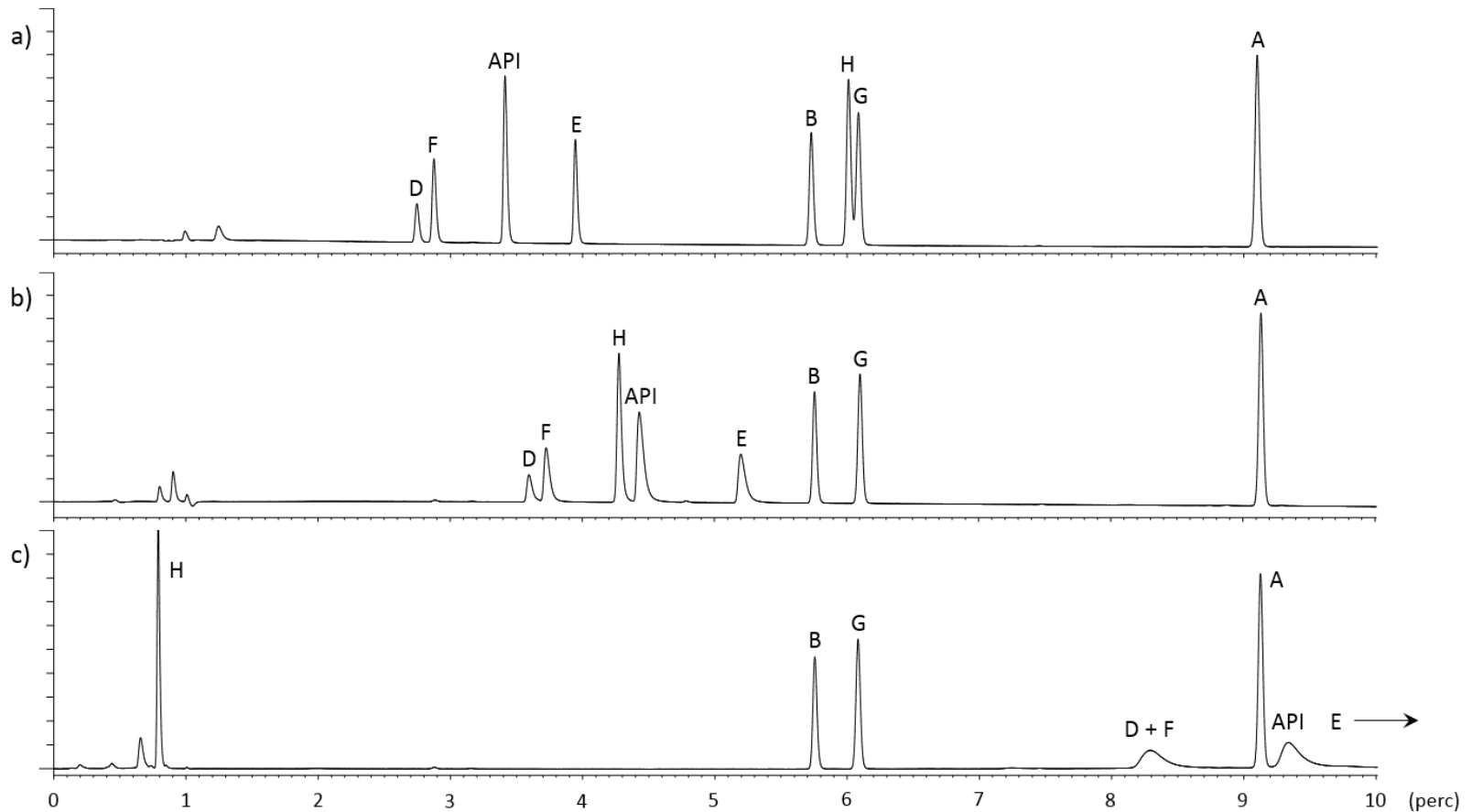
Kromatogramok különböző hőmérsékleten.

a) gradiens 10 perc (30%B → 90%B), T = 20 °C, pH = 2,5

b) gradiens 10 perc (30%B → 90%B), T = 30 °C, pH = 2,5

c) gradiens 10 perc (30%B → 90%B), T = 50 °C, pH = 2,5

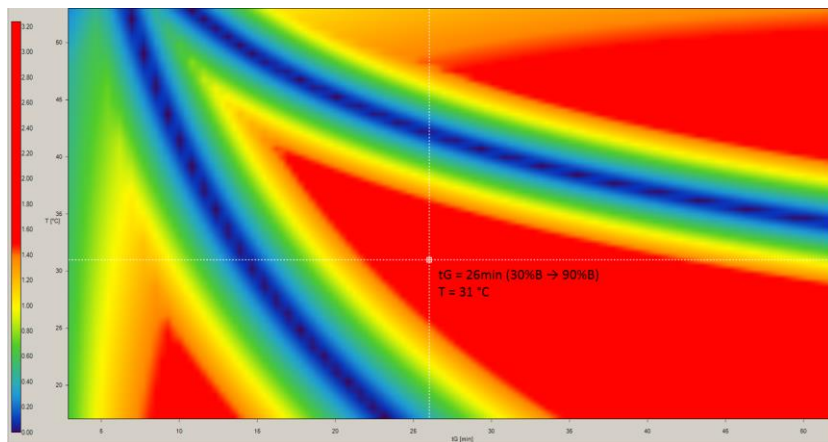
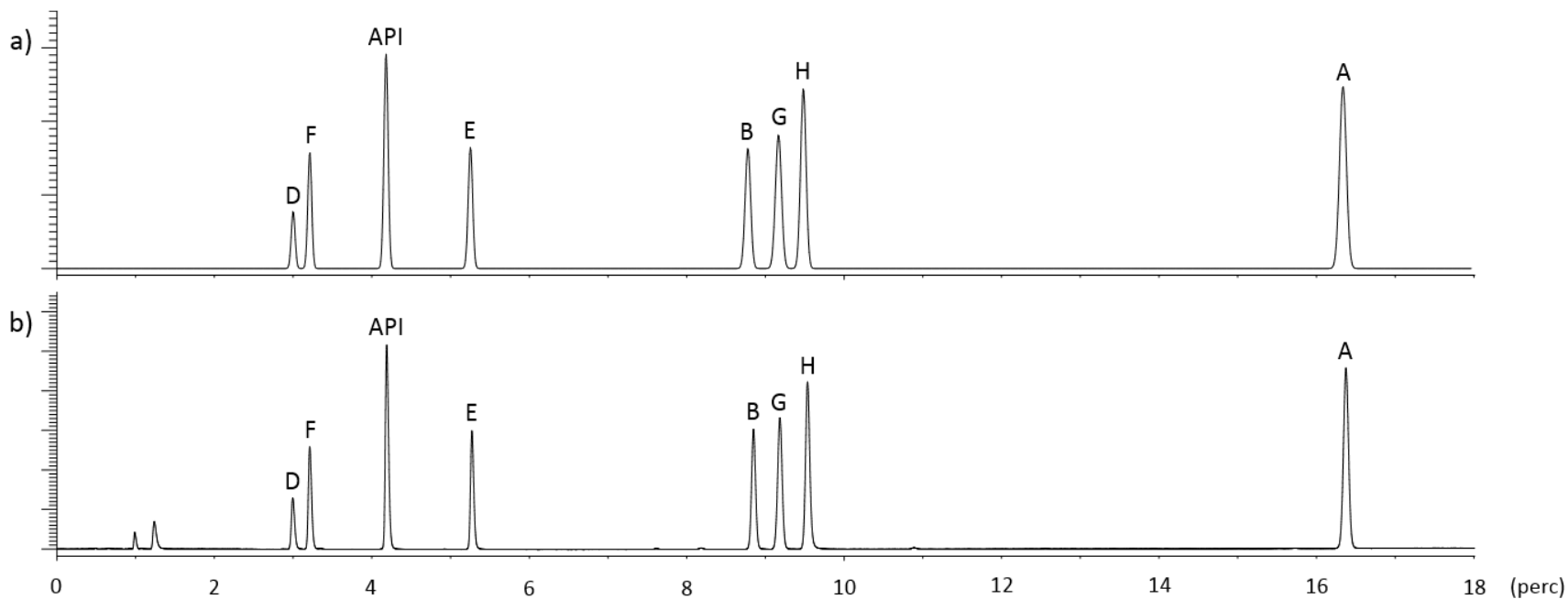
pH hatása az elemzésre



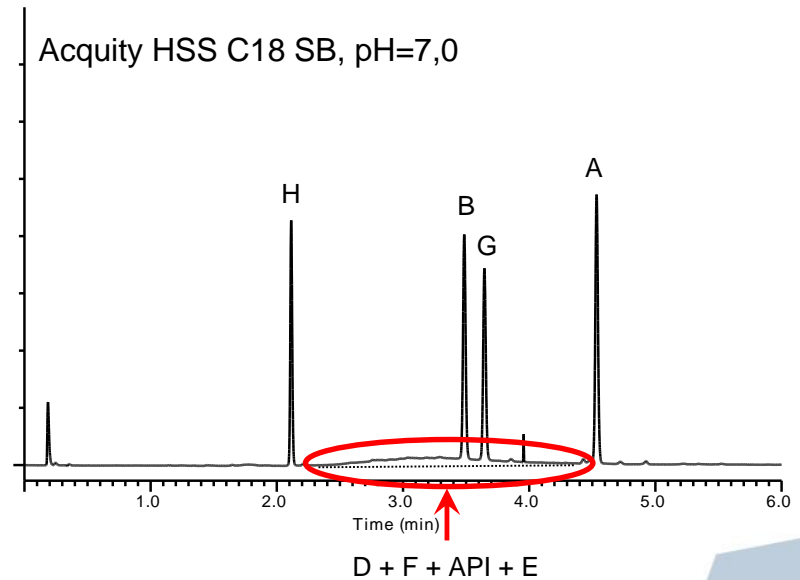
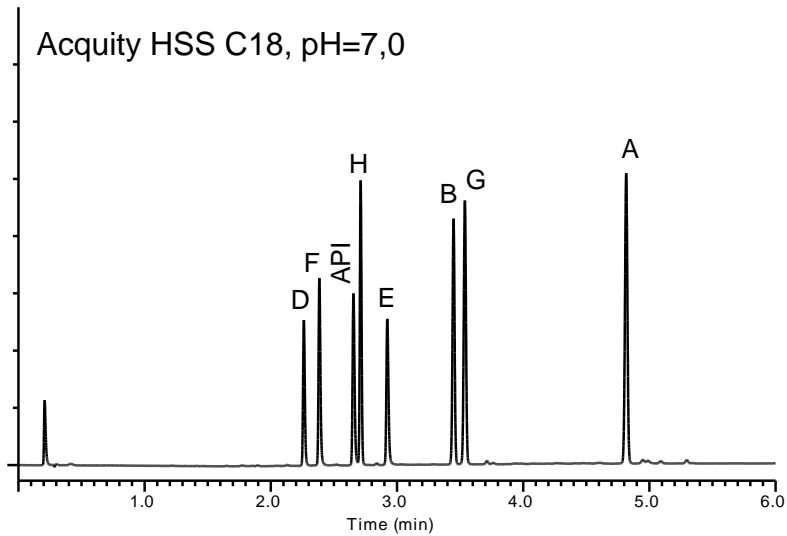
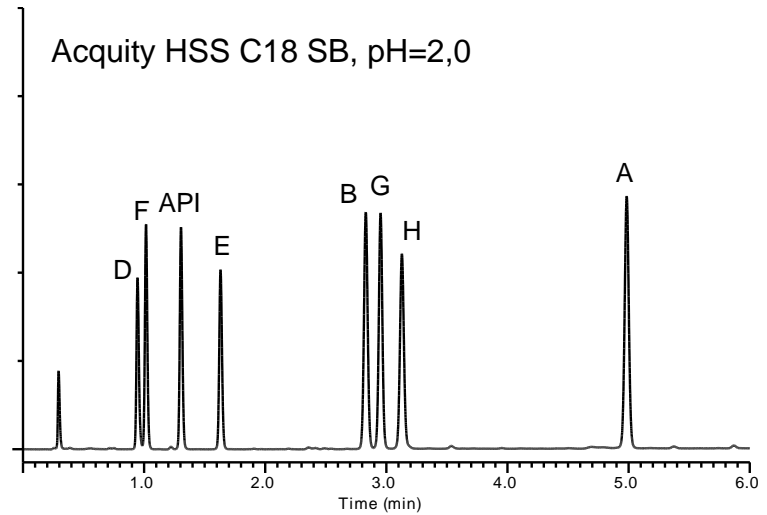
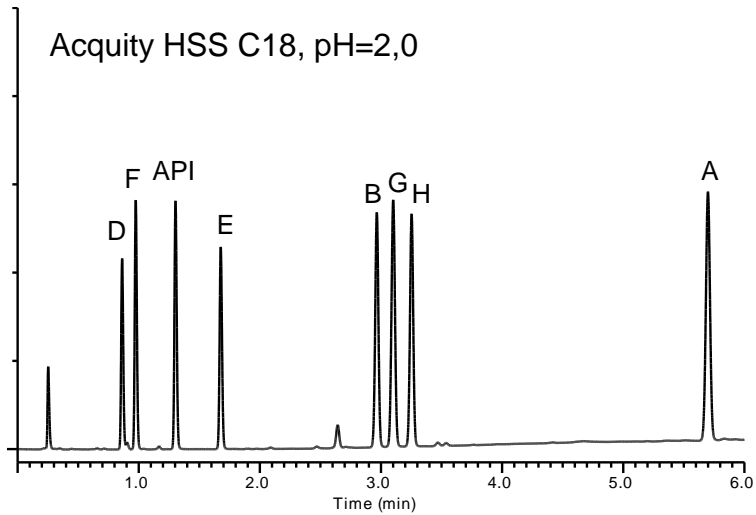
Kromatogramok különböző pH-n.

- a) gradiens 10 perc (30%B → 90%B), T = 30 °C, pH = 2,5
- b) gradiens 10 perc (30%B → 90%B), T = 30 °C, pH = 5,0
- c) gradiens 10 perc (30%B → 90%B), T = 30 °C, pH = 10,5

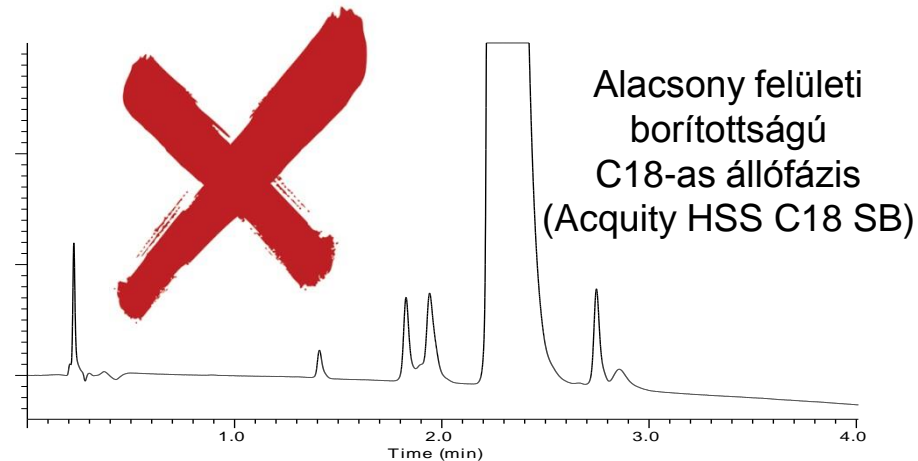
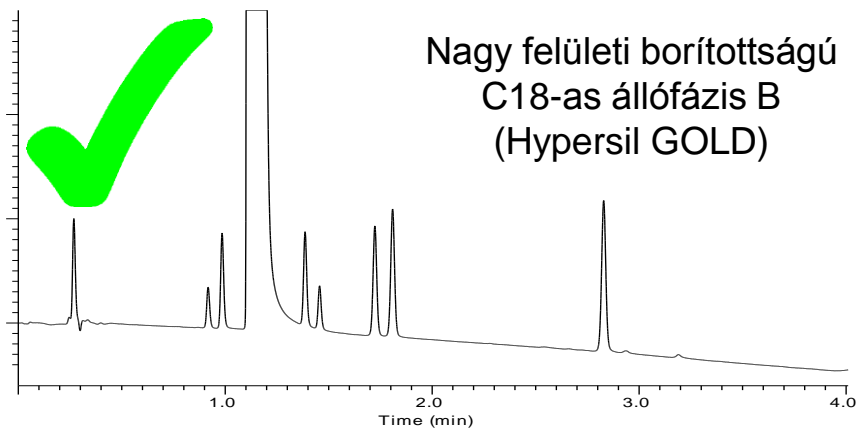
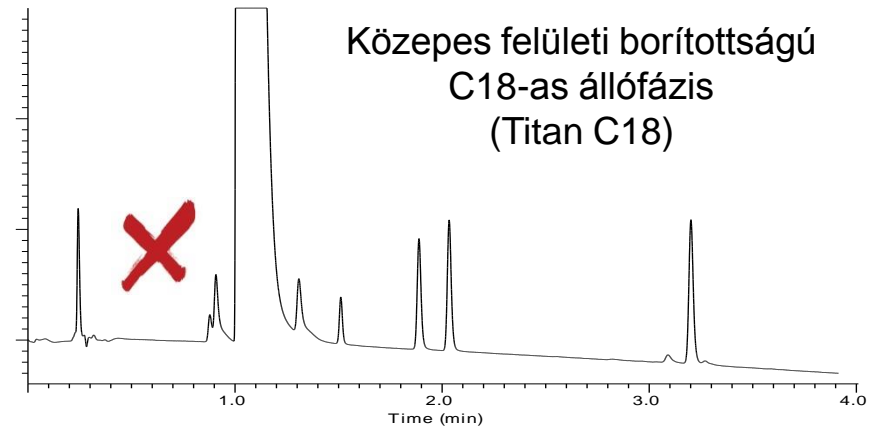
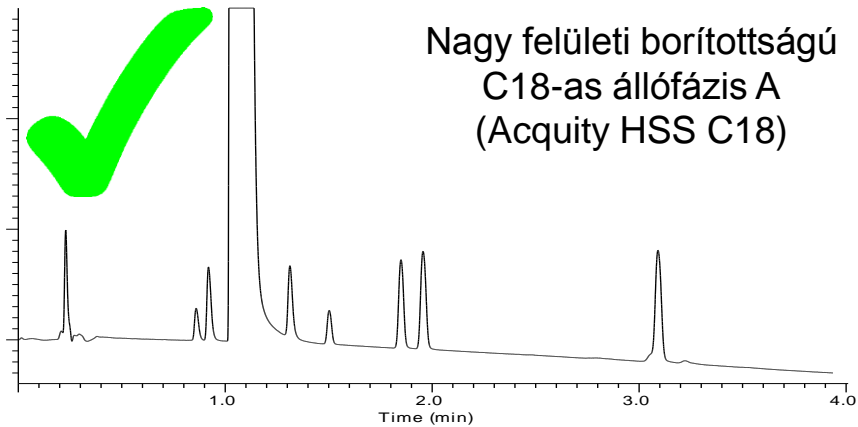
Optimalizált kromatogram



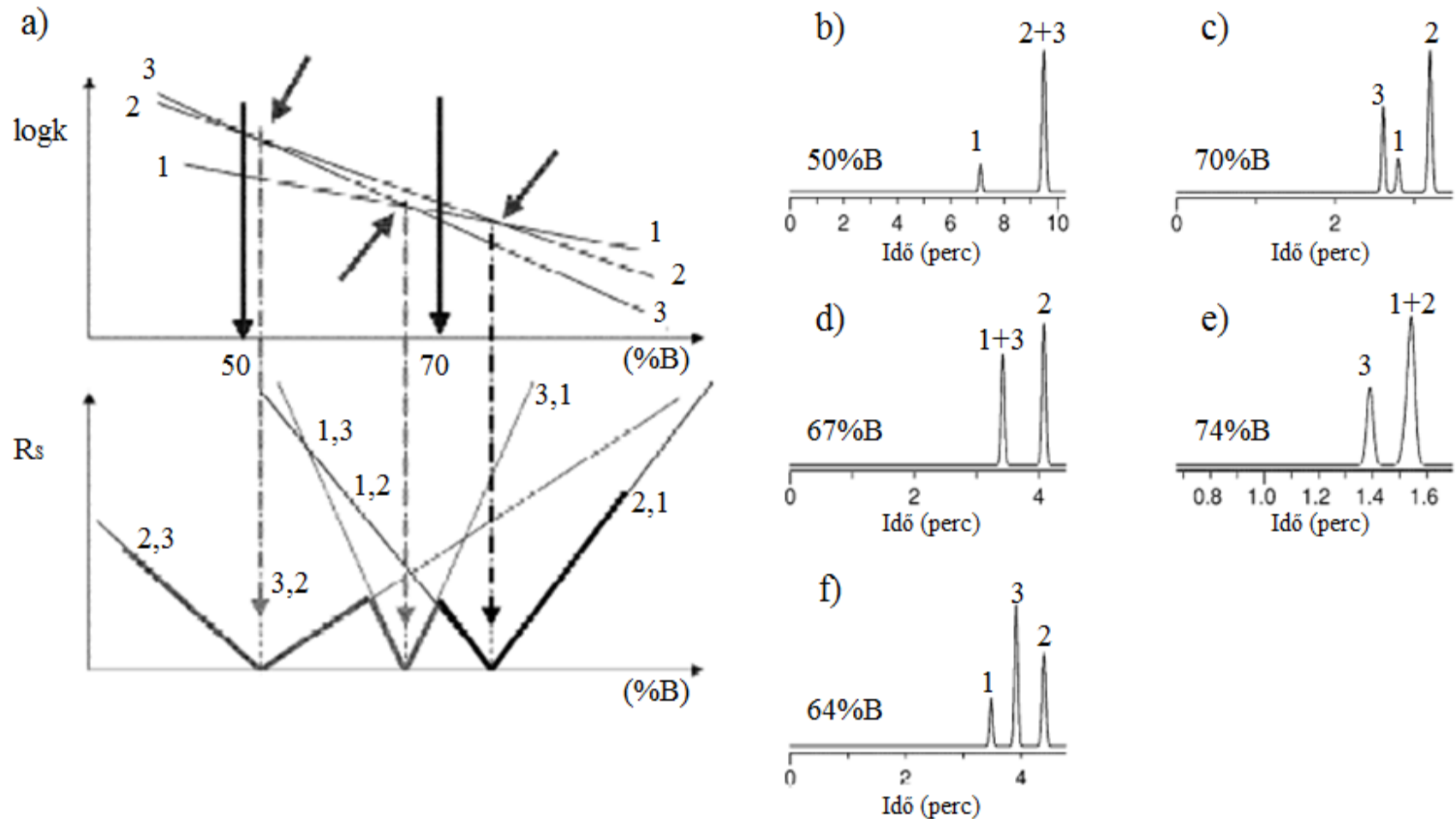
Kolonna inkompatibilitás



Kolonna inkompatibilitás



A DryLab szoftver működési elve



$$\ln k = A + B\varepsilon + C\gamma + D(\kappa^e - 1)V^{2/3}\gamma + E + \ln(RT / P_0V)$$

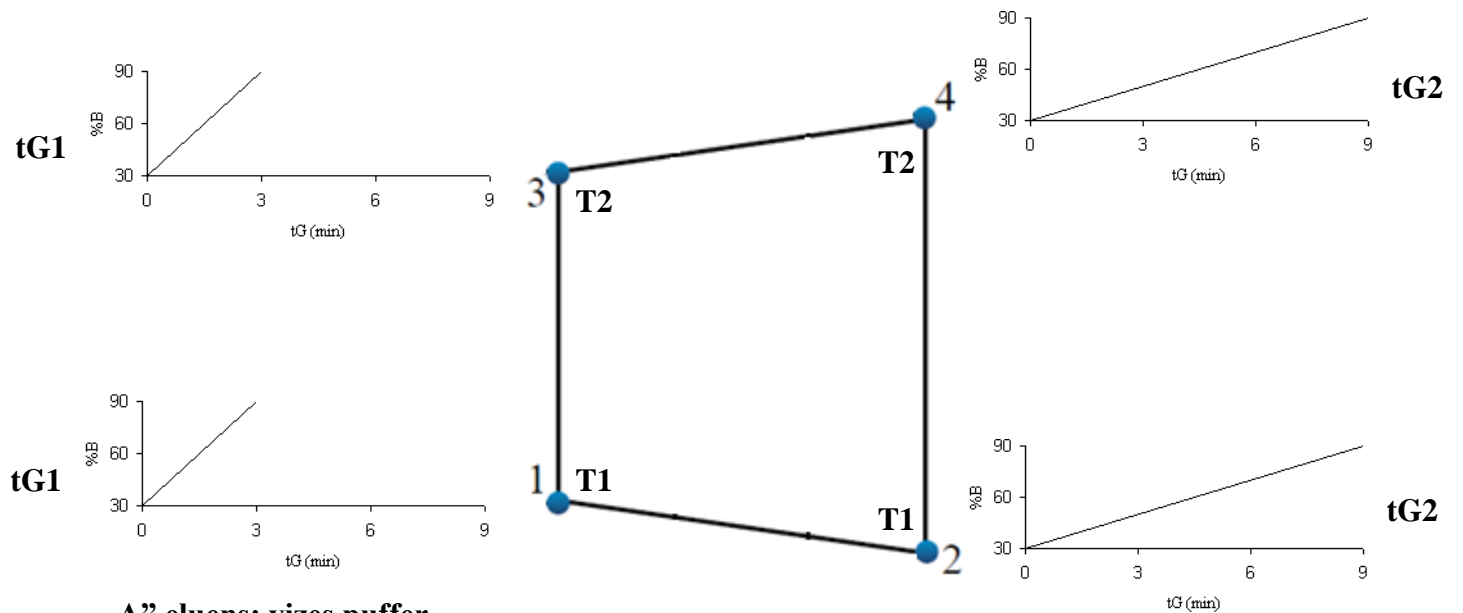
Quality by Design szemlélet

- A gyógyszeripari szabályozó hatóságok irányelveiben szerepel, hogy minden olyan paramétert, ami az eredményeket befolyásolja, a tudományos ismeretek alapján előre kell jelezni.
- Ez vonatkozik a gyártást ellenőrző analitikai eljárásokra, így a legtöbbször alkalmazott folyadékkromatográfiás módszerekre is.
- Ezt a megközelítést nevezik Quality by Design (QbD) elvnek.
- A DryLab szoftver egy lehetséges megoldást kínál a Quality by Design elv folyadékkromatográfiás alkalmazására.

Quality by Design szemlélet

- A szoftver a Horváth Csaba és munkatársai által leírt szolvofób elméleten alapszik.
- Az elmélet szerint a fordított fázisú folyadékkromatográfiában a víznek köszönhető a retenció.
- ($k_{\text{dibenzantracén,vízben}}=400$, $k_{\text{dibenzantracén,acetonitrilben}}=1$).
- Erre alapszik a DryLab kísérlettervezési (Design of Experiments, DoE) filozófiája, ahol a gradiens elúciónak központi szerepe van.

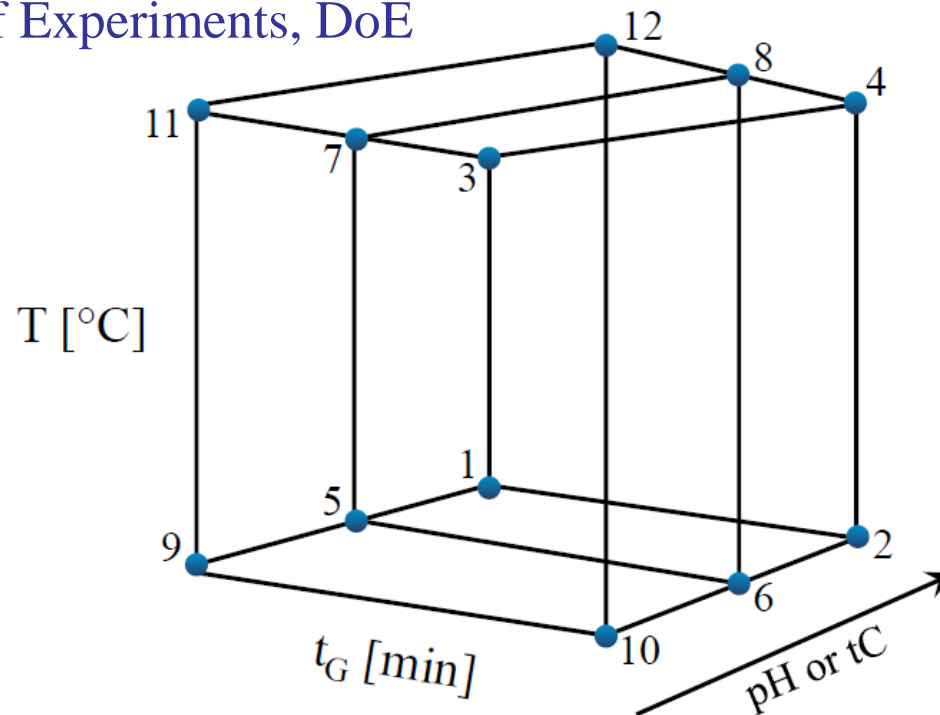
A DryLab modell felépítése



„A” eluens: vizes puffer
„B” eluens: szerves oldószer

A DryLab modell felépítése

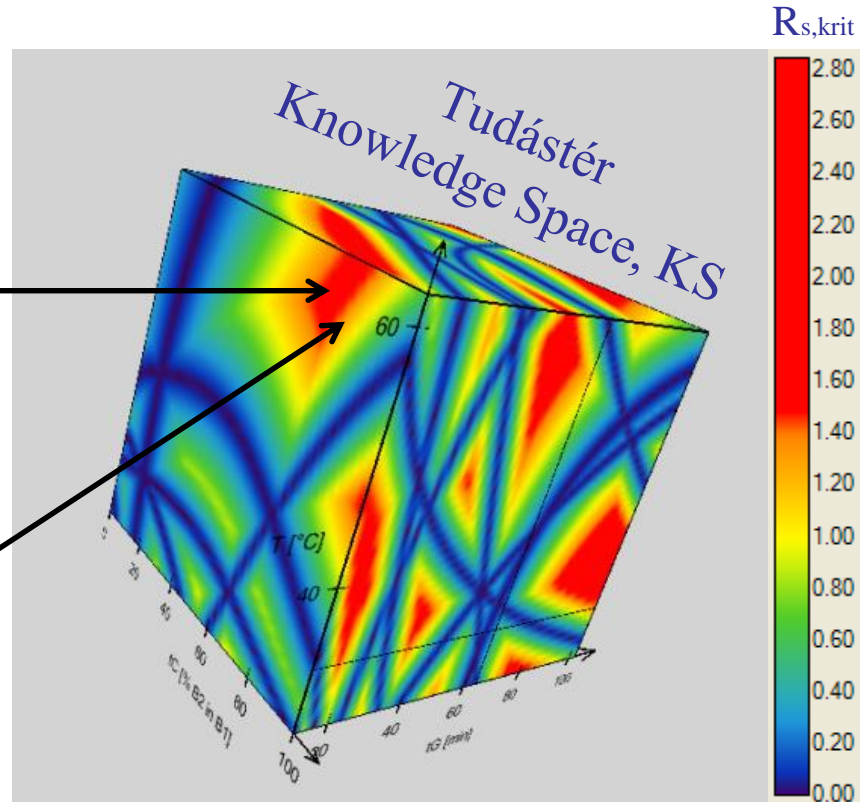
Kísérlettervezés
Design of Experiments, DoE



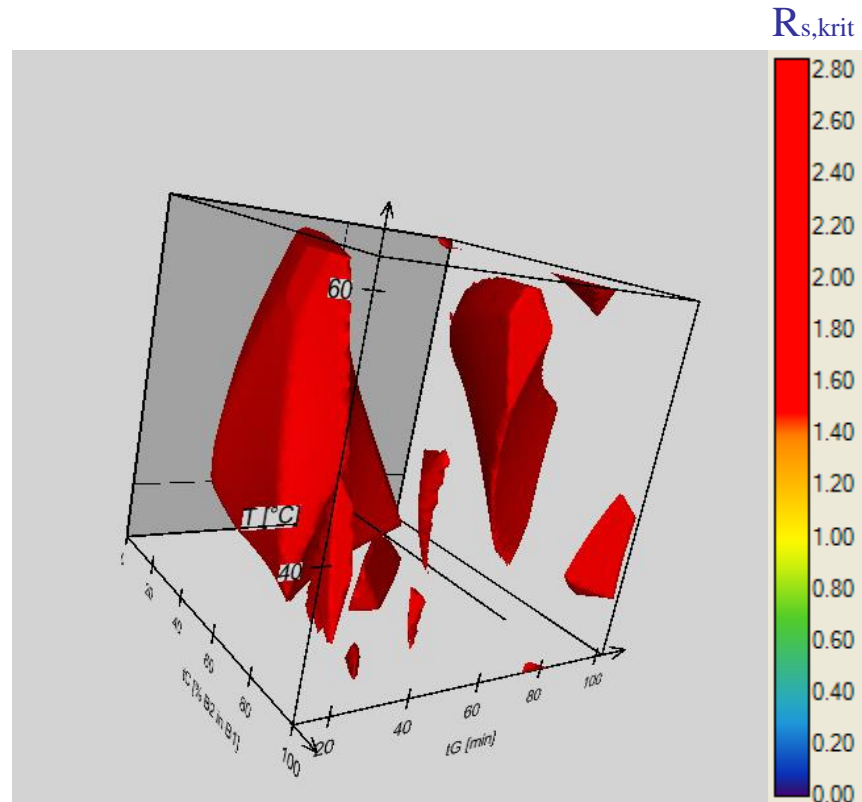
A DryLab modell felépítése

Tervezési tér
Design Space, DS

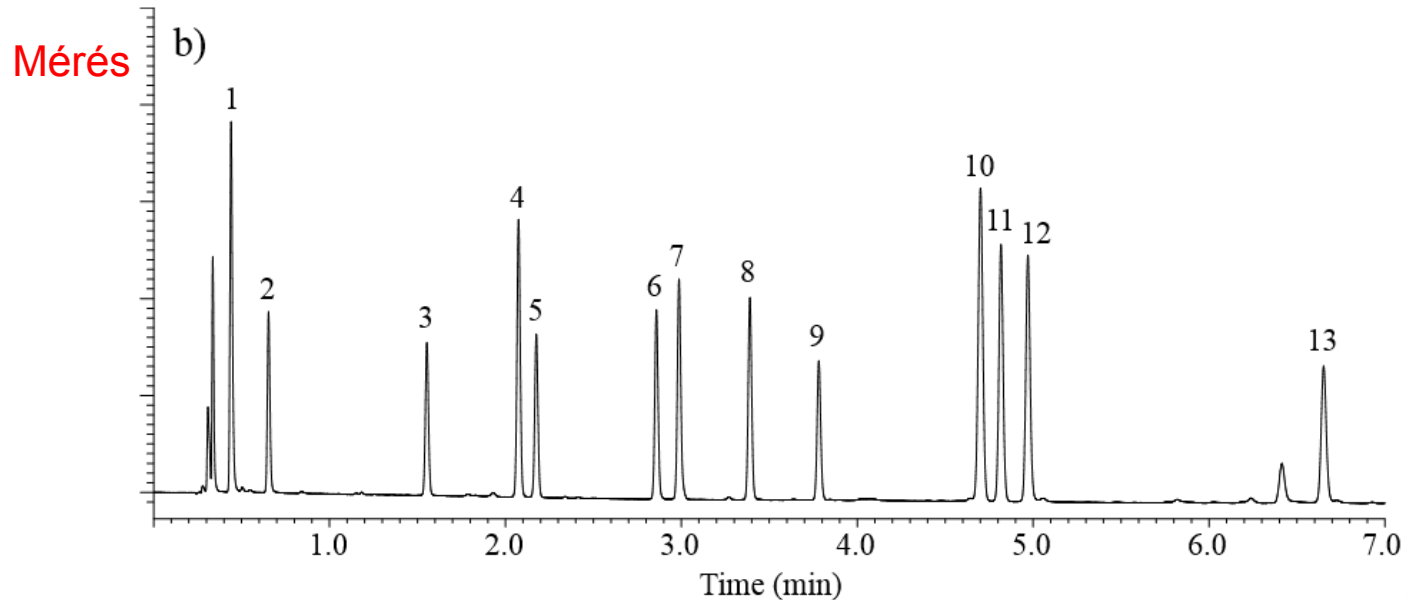
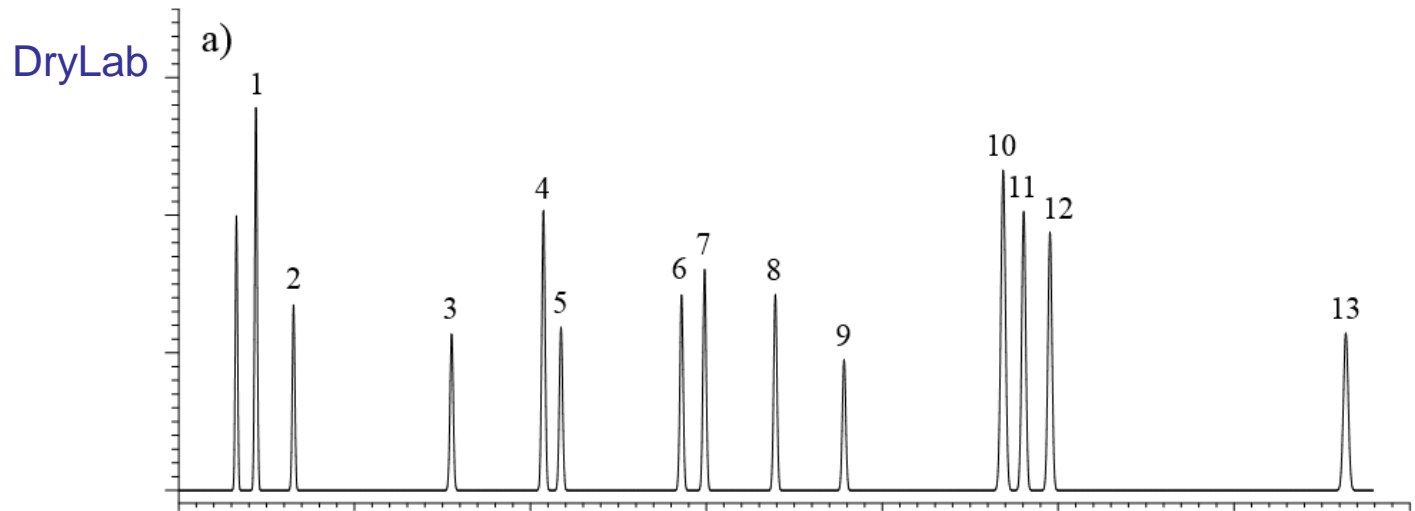
Módszer
alkalmazhatósági határ
Method Operable
Design Region, MODR



A DryLab modell felépítése



A DryLab hatékonysága



A DryLab hatékonysága

