

# Utjecaj uvjeta provedbe kristalizacije na granulometrijska svojstva kristala

---

Radovanović - Perić, Floren

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:149:625677>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Floren Radovanović-Perić

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Floren Radovanović-Perić

# UTJECAJ UVJETA PROVEDBE KRISTALIZACIJE NA GRANULOMETRIJSKA SVOJSTVA KRISTALA

## DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Prof. dr. sc. Aleksandra Sander

Dr. sc. Franjo Jović, Pliva d.o.o.

Zagreb, rujan 2020.

*Ovaj rad izrađen je u Plivi d.o.o.*

*Zahvaljujem se ovim putem mentorici prof. dr. sc. Jasni Prlić Kardum na odličnim savjetima , konzultacijama i odličnom društvu tokom svakog dosadašnjeg mentorstva.*

*Hvala i svim djelatnicima iz Plive, dr. sc. Franji Joviću i Ivanu Vrbanu na zanimljivim razgovorima, pomoći i ugodnom društvu tokom izrade rada, te vrlo zabavnom kratkom iskustvu u industriji.*

*Na kraju, najveće zahvale želim poručiti svojoj obitelji i prijateljima, a pogotovo Lori. Hvala ti što si me kroz sve ove godine podupirala i slušala o kemijskom inženjerstvu iako nisi imala pojma o čemu pričam većinu vremena.*

## SAŽETAK

Kroz povijest, kristalizacija je u kemijskoj industriji bila jedan od najbitnijih separacijskih i procesa za pročišćavanje proizvoda. U farmaceutskoj industriji, šaržna kristalizacija je od ključne važnosti zato što se većina farmaceutskih aktivnih djelatnih tvari proizvodi u krutom obliku. Unazad par desetaka godina, proučavanje kristalizacijskih operacija postalo je još važnije s obzirom na rastuću potrebu za što boljom kontrolom, odnosno precizno definiranim svojstvima proizvoda. Razina kontrole koja je za to potrebna zahtijeva bolje temeljno razumijevanje ove jedinične operacije, kao i opreme za njeno provođenje, ponajviše zbog problema koje donosi uvećanje procesa s laboratorijskog na industrijsko mjerilo vezanih sa prijenosom tvari i energije.

U ovom radu određena je topljivost i širina metastabilne zone farmaceutske aktivne djelatne tvari u sustavu otapala voda, izopropanol i acetonitril, u omjeru 3:2:1. Istražen je utjecaj osnovnih procesnih parametara: brzine i načina hlađenja, dodatka cjepiva, i utjecaj miješanja u procesu šaržne kristalizacije hlađenjem na morfologiju kristala. U radu je korištena tehnika mjerenja FBRM kako bi se odredile kinetičke konstante kristalizacije. Zatim je provedena fizikalna karakterizacija dobivenih kristala, određena je raspodjela veličina kristala, a dodatno, kristali su okarakterizirani pregledom na optičkom mikroskopu.

Iz rezultata je vidljiv utjecaj brzine i načina hlađenja te cjepljenja na konačna svojstva proizvoda. U laboratorijskom mjerilu određeni su optimalni uvjeti kristalizacije koji su dali zadovoljavajuće rezultate pri provođenju procesa na veće mjerilo.

**Ključne riječi:** aktivna djelatna tvar, šaržna kristalizacija hlađenjem, uvećanje procesa

## SUMMARY

Throughout history, crystallization has been one of the most important separation and purification processes. In pharmaceutical industry, batch crystallization is of critical importance due to the fact that most active pharmaceutical ingredients (API) are produced in solid form. About a few decades ago, the study of crystallization operations became even more important considering the increasing need for better process control, that is more precisely defined properties of products. The overall level of control needed for such precise definition of properties requires a more fundamental understanding of crystallization, as well as the equipment used, mostly because of the energy and mass transport phenomena related problems during scale-up.

In this study, for an active pharmaceutical ingredient (API) in a system of three solutes; water, isopropanol and acetonitrile in a ratio of 3:2:1, solubility and metastable zone width were determined. In the process of batch cooling crystallization, the effects of fundamental process parameters; cooling rate and profile, mixing and seeding on the crystal morphology were examined. FBRM measurements were used to determine the kinetic parameters of crystallization. Finally, the crystals were characterized by crystal size distribution and additionally, through optic microscopy.

The results show a visible influence of cooling rate and profile, as well as seeding on the final product properties. On a laboratory scale, optimal process conditions were determined and gave satisfying results during scale-up.

**Key words:** active pharmaceutical ingredient, batch cooling crystallization, process scale-up

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	2
2.1. Topljivost.....	3
2.2. Prezasićenost i metastabilna zona .....	6
2.3. Nukleacija .....	9
2.4. Rast kristala.....	11
2.5. Morfologija kristala .....	13
2.6. Raspodjela veličina čestica .....	15
2.7. Sonda za mjerenje refleksije usredotočene zrake.....	17
2.8. Definiranje kinetičkih parametara kristalizacije preko momenata raspodjele .....	19
2.9. Utjecaj procesnih uvjeta na kristalizaciju .....	20
2.9.1 Geometrija kristalizatora i miješanje.....	21
2.9.2. Utjecaj profila hlađenja na kristalizaciju .....	23
2.9.3. Utjecaj dodatka cjepiva .....	25
2.10. Uvećanje procesa na industrijsko mjerilo (scale-up) .....	27
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	29
3.1. Svrha rada .....	29
3.2. Materijali.....	29
3.3. Topljivost i metastabilna zona .....	30
3.4. Aparatura za provedbu eksperimenta.....	33
3.5. Određivanje parametara miješanja.....	35
3.6 Dodatak cjepiva .....	36
3.7. Provođenje šaržne kristalizacije hlađenjem .....	37
3.8. Određivanje kinetičkih parametara kristalizacije.....	38
3.9. Karakterizacija nastalih kristala .....	39
3.9.1. Određivanje topografije površine te faktora oblika kristala.....	39
3.9.2 Određivanje raspodjele veličina čestica .....	40
<b>4. REZULTATI</b> .....	41
4.1. Raspodjela veličina kristala .....	42
4.2. Karakterizacija kristala i određivanje površine cjepiva .....	46
4.3. Kinetički parametri .....	49
<b>5. RASPRAVA</b> .....	52
5.1. Utjecaj procesnih parametara na kristalizaciju .....	52



5.2. Utjecaj dodatka cjepiva na kristalizaciju.....	53
5.3. Određivanje kinetičkih parametara .....	54
5.4. Uvećanje procesa na veće mjerilo .....	55
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>56</b>
<b>7. POPIS SIMBOLA .....</b>	<b>57</b>

## 1. UVOD

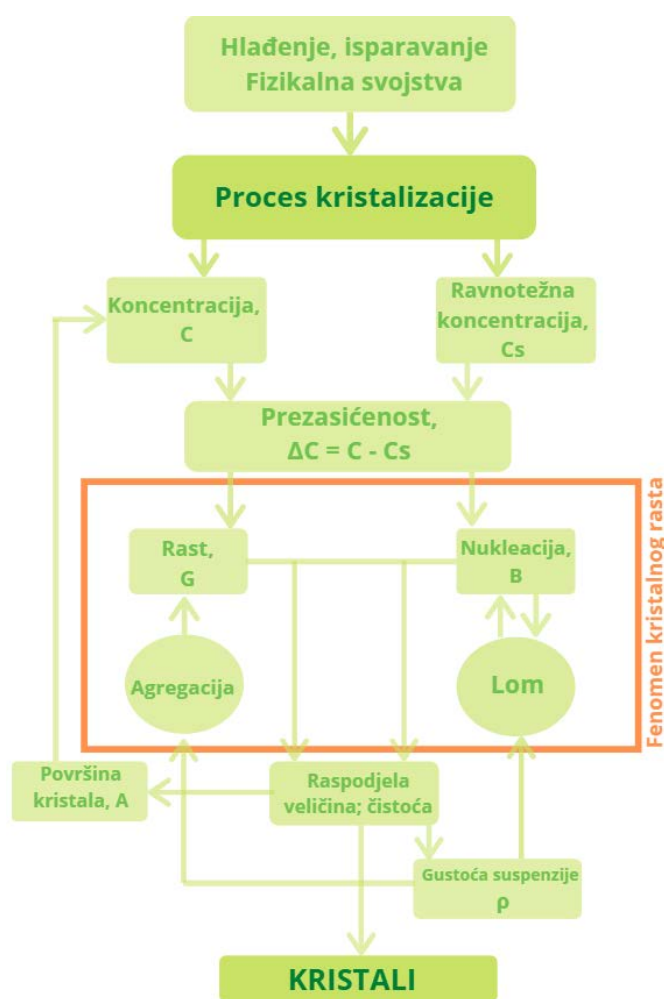
U farmaceutskoj industriji, bolja kontrola kristalizacijskih procesa javlja se zbog potrebe da se zadovolje regulacijski zahtjevi, odnosno radi postojanja konzistentnog načina dostave farmaceutskih aktivnih djelatnih tvari visoke, izvodljive i ponovljive kvalitete te bioraspoloživosti za formulaciju lijeka i konačno, pacijentu. Svojstva i čistoća proizvoda moraju biti jednaki kao i kod proizvoda koji se koristio za klinička testiranja kako bi se proizvod plasirao na tržište. Neki od prije spomenutih zahtjeva uključuju:

- Konačni proizvod mora biti pročišćen do visoke razine
- Fizikalna svojstva proizvoda moraju biti bolje kontrolirana kako bi se postigla što bolja ponovljivost i bioraspoloživost.
- Mnogo aktivnih djelatnih tvari zahtjeva visoku razinu kiralnosti
- Potreba za definiranom morfologijom se povećava iz dana u dan.
- Kristaliziraju se sve kompleksnije molekularne strukture.
- Stabilnost konačnog proizvoda povećava se sa povećanjem kontrole.<sup>1</sup>

U ovom radu razmotrit će se zašto i kako kristali nastaju, koji su osnovni mehanizmi u kristalizaciji te kako promjena osnovnih procesnih parametara, poput profila i brzine hlađenja, brzine okretaja miješala utječu na morfologiju kao jednu skupinu konačnih svojstava kristala. Isto tako, istražiti će se utjecaj dodatka cjepiva na konačna svojstva kristala.

## 2. OPĆI DIO

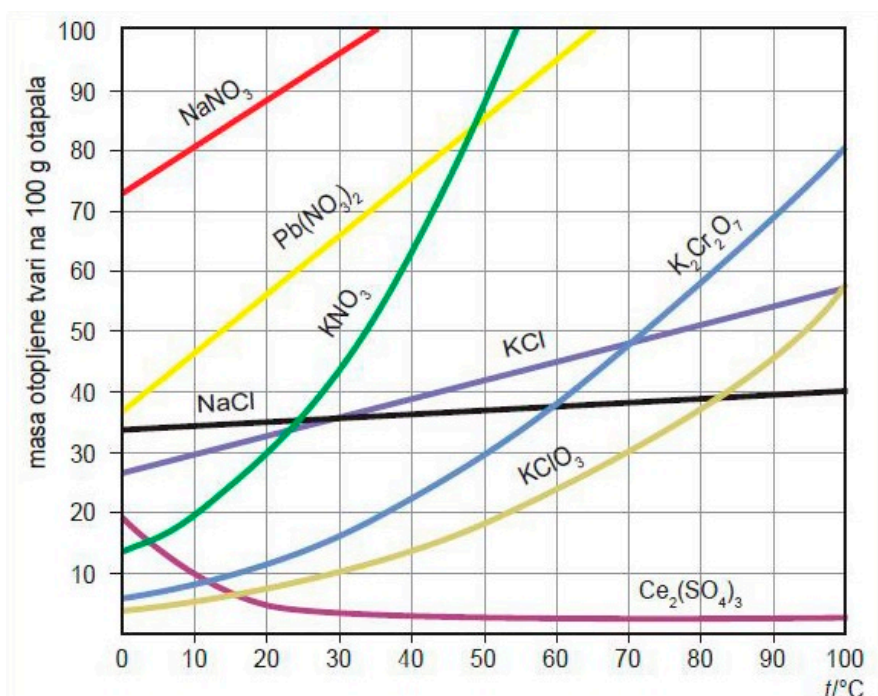
Kristalizacija je jedinična operacija kemijskog inženjerstva čija je svrha stvaranje produkata u čvrstom agregatnom stanju s određenom kristalnom strukturom. U farmaceutskoj industriji ovaj proces je najbitniji za separaciju i pročišćavanje svih krutih produkata, koji su u ovoj industriji najčešće u tom agregatnom stanju. Proces same kristalizacije počinje sa nukleacijom, odnosno formiranjem prvobitnih čestica, te daljnjim rastom tih čestica u kristale. Ova dva procesa utječu na konačna svojstva kristala, a ovisna su o stupnju prezasićenosti otopine. Prema tome, kvalitetno vođenje procesa nukleacije i rasta kristala nužno je za dobivanje proizvoda zadovoljavajućih svojstava. Kako bi se postigla zadovoljavajuća prezasićenost, za početak je potrebno detaljno poznavati topljivost i termodinamiku sustava, te razmotriti mnogobrojne parametre (prikazane na *slici 1.*) koji utječu na provođenje kristalizacije<sup>1</sup>.



*Slika 1.* Shematski prikaz odnosa glavnih parametara u procesu kristalizacije<sup>9</sup>.

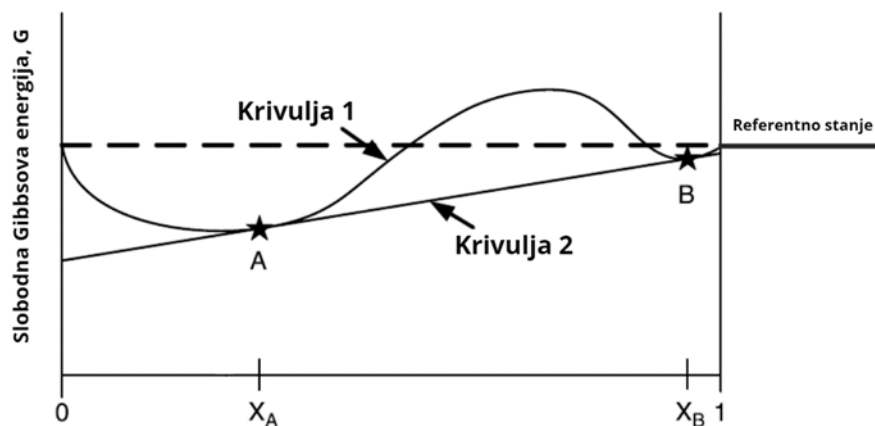
## 2.1. Topljivost

Otopine su homogene smjese dva ili više sastojaka pri kojem je jedan u velikom suvišku (otapalo). Za svaku komponentu, pri danoj temperaturi postoji količina otopljene tvari koja je u ravnoteži sa čvrstom fazom jednakog kemijskog potencijala. Takvo se stanje naziva zasićena otopina i ono je definirano temperaturom i aktivitetom ostalih otopljenih komponenti. U zasićenoj otopini, postignuto je stanje termodinamičke ravnoteže, gdje je brzina otapanja čvrste tvari identična brzini njezine rekristalizacije. **Slika 2.** prikazuje krivulju topljivosti u ovisnosti o temperaturi za neke anorganske soli<sup>1</sup>.



**Slika 2.** Krivulje topljivosti anorganskih soli.

Kako bi se dublje razumjela topljivost organskih tvari kao fazna ravnoteža, potrebno je razmotriti dijagram prikazan na **slici 3.** koji prikazuje slobodni energetska profil kao funkciju sastava te pojašnjava uvjete potrebne za stvaranje dvije faze u ravnoteži (ako postoje)<sup>1</sup>.



**Slika 3.** Dijagram slobodne Gibbsove energije u ovisnosti o sastavu u dvokomponentnom sustavu (temperatura i tlak su konstantni)<sup>1</sup>.

Na slici 3. krivulja 1 sadrži tri konkavne krivulje, dvije uzlazne i jednu silaznu, dok krivulja 2 tangira krivulju 1 u točkama A i B. Točke A i B predstavljaju minimume ove krivulje, matematički definirane kao:

$$G < 0$$

$$\frac{\partial^2 G}{(\partial x)^2} > 0$$

Sastav na osi  $x$  predstavlja sastav neke krutine. Gdje god je krivulja ispod referentnog stanja, Gibbsova energija pri tom sastavu je niža od energije zasebnih komponenti, te će takav sustav opstati, odnosno energetski je favorizirana jedna faza. Slobodna Gibbsova energija u točkama A i B može se izraziti kao linerana kombinacija odsječaka na  $y$  osi pri sastavu 0 i 1, odnosno može se reći da je odsječak na  $y$  osi jednak sumi parcijalnih slobodnih Gibbsovih energija obje komponente pri sastavu  $X_A$  ili  $X_B$ . Štoviše, parcijalna slobodna Gibbsova energija je pri oba sastava jednaka, što znači da su točka A i B u ravnoteži. Točka A u ovom slučaju predstavlja prvu ravnotežu; npr. neku organsku krutinu otoplenu u otapalu, dok točka B predstavlja drugu ravnotežu; npr. kapljevitu fazu nalik ulju gdje je otapalo prisutno u manjem udjelu. Točke A i B su binodalne točke u dijagramu, i ovisne su o tlaku i temperaturi<sup>1</sup>. Ako je sastav ispod točke A, sustav je podzasićen; ako je sastav između točke A i B, otopina je prezasićena.

Topljivost je ključna u razvoju procesa kristalizacije. Kao što je spomenuto ranije, poznavanje topljivosti omogućava određivanje količine tvari koja se može otopiti u otapalu, te koliko će otopljene tvari na kraju kristalizacije ostati, što omogućava izračunavanje iskorištenja. Vrlo važno je odabrati pogodno otapalo za kristalizaciju, pogotovo jer sirovina često zna sadržavati nečistoće, a s dobrim odabirom otapala te nečistoće se mogu ukloniti te se može znati koliko ih je uklonjeno. S obzirom na to da temperatura može imati velik utjecaj na topljivost, često se koristi za kontrolu kristalizacije. Nečistoća se jednostavno može otopiti na višoj temperaturi, a čisti produkt može kristalizirati iz otopine sniženjem temperature. Koliko god da je topljivost nužan parametar i pruža uvid u bilancu tvari, nije dovoljno poznavati samo termodinamiku. Vođenje kristalizacije zahtjeva poznavanje kinetike i brzine provođenja procesa, ne samo termodinamike ravnotežnog stanja<sup>1</sup>.

## 2.2. Prezasićenost i metastabilna zona

Postizanje prezasićenosti pokretačka je sila svake kristalizacije kao fazne promjene. Do kristalizacije može doći samo u otopinama čija je koncentracija veća od ravnotežne. Što je veći stupanj prezasićenosti veća je i pokretačka sila. Potreban stupanj prezasićenosti najčešće se postiže hlađenjem otopine ili isparavanjem otapala. Ako se pokretačka sila osigurava kemijskom reakcijom (precipitacija), dvije mješljive tvari dodaju se u otopinu pri čemu nastaje slabo topljiv produkt. Prezasićenost se može ostvariti i promjenom sastava otapala, pri čemu se otopini doda otapalo koje smanjuje topljivost (isoljavanje).

Prezasićenost se izražava na nekoliko načina:

prezasićenost,

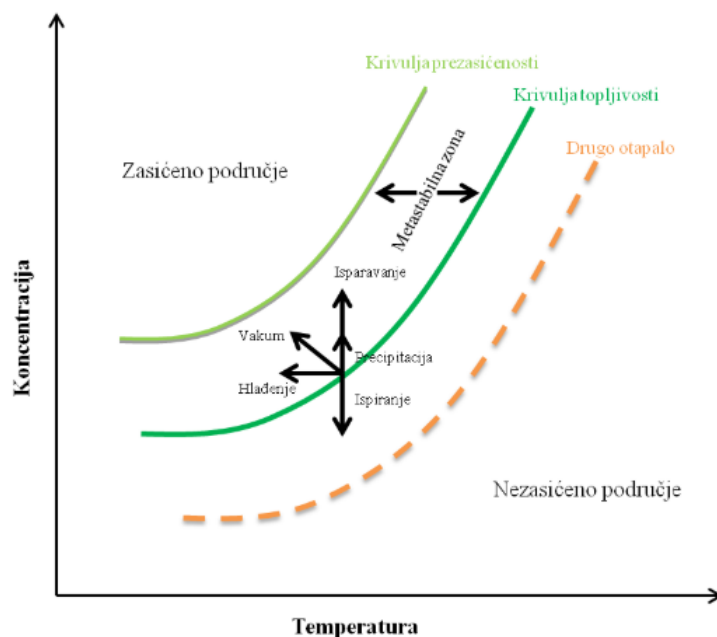
$$\Delta C = C - C_s \quad (1)$$

omjer prezasićenosti,

$$S = \frac{c}{c^*} \quad (2)$$

relativna prezasićenost.

$$\sigma = \frac{\Delta c}{c^*} = S - 1 \quad (3)$$



**Slika 4.** Dijagram krivulje topljivosti i krivulje prezasićenosti.

Krivulja topljivosti i krivulja prezasićenosti prikazani na **slici 4.** dijele dijagram na tri dijela. Područje ispod krivulje topljivosti odgovara nezasićenoj (stabilnoj) otopini u kojoj neće doći do kristalizacije. Područje iznad krivulje prezasićenosti je nestabilno područje u kojem dolazi do spontane nukleacije jer je osigurana dovoljno velika pokretačka sila. Između te dvije krivulje nalazi se metastabilna zona unutar koje je mala promjena dovoljna za promjenu stanja. Metastabilna zona je područje u dijagramu topljivosti ograničeno krivuljom zasićenosti i krivuljom prezasićenosti u određenim uvjetima u kojima je otopina u stanju slabe ravnoteže, a vrijeme koje prođe od trenutka postizanja prezasićenosti do trenutka pojavljivanja prvih čestica zove se induksijsko vrijeme<sup>2</sup>. Što je širina metastabilne zone veća, to je potrebno više vremena da bi došlo do formiranja čvrste faze (duže induksijsko vrijeme)<sup>3</sup>.



Neki od parametara koji utječu na širinu metastabilne zone su<sup>4</sup>:

- Temperatura- širina metastabilne zone smanjuje se povećanjem temperature zasićenosti otopine (smanjuje se maksimalna moguća prezasićenost).
- Čistoća otopine- prisutnost stranih čestica izrazito sužavaju metastabilnu zonu, zato je potrebno otopinu filtrirati prije kristalizacije.
- Mehanički utjecaji- bilo kakvo miješanje, trešenje ili ultrazvučno djelovanje sužava metastabilnu zonu jer se smanjuje indukcijsko vrijeme.

Širina metastabilne zone je vrlo važan parametar koji utječe na svojstva produkata nastalih kristalizacijom (veličina, raspodjela veličina i oblik nastalih kristala) te ju je važno što točnije i preciznije odrediti i izmjeriti kako bi se kristalizacija mogla bolje voditi i kontrolirati. Metoda i postupak određivanja metastabilne zone opisani su u eksperimentalnom dijelu. U pravilu, poželjna je šira metastabilna zona, zbog većeg vremena indukcije (kontroliranija kristalizacija), iako to ne mora uvijek biti slučaj. Važno je zbog toga odrediti njenu širinu i onda ovisno o prirodi tvari koja se kristalizira prilagoditi parametre<sup>1</sup>.

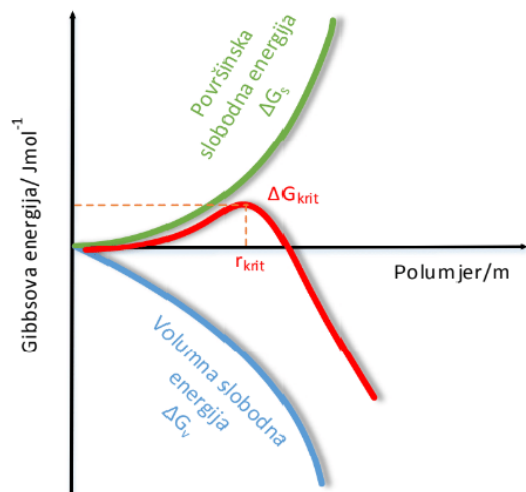
### 2.3. Nukleacija

Stvaranje novih kristala, odnosno nukleacija može se dogoditi kroz razne mehanizme. Neki od njih su "istinski" mehanizmi, odnosno nastajanje nukleusa događa se isključivo razmatranjem slobodne Gibbsove energije, a ostali ovise u velikoj mjeri o uvjetima kristalizacije, poput miješanja i sl. Mehanizmi spomenuti su primarna nukleacija i sekundarna nukleacija<sup>1</sup>.

Primarna nukleacija je ona prvobitna koja se odvija prilikom prvog postizanja prezasićenosti u otopini. Dijeli se na homogenu (nukleusi kristala služe kao centri za daljnju adsorpciju i rast kristala) i heterogenu (strana čestica služi kao centar za daljnji rast)<sup>1</sup>.

Sekundarna nukleacija odvija se kada se već dogodila primarna nukleacija, i dijeli se na prividnu (kristali koji već postoje u otopini na neki način djeluju kao nukleusi), pravu (nastaju nove čestice koje ne sudjeluju u rastu kristala već djeluju kao nukleusi) te kontaktnu (događa se pri velikim brzinama okretaja miješala)<sup>1</sup>.

Ovaj proces je drugi korak u procesu kristalizacije iz otopine i podrazumijeva nastajanje primarnih nukleusa, koji će služiti kao centri za rast kristala. Teorija homogene nukleacije kaže da postizanjem prezasićenosti nastaju primarni nukleusi koji formiraju nakupine, odnosno klustere. Općepoznato je da se porastom veličine, odnosno volumena klastera smanjuje specifična površina čestica. Tijekom procesa formacije slobodna Gibbsova energija sastoji se od površinske, odnosno pozitivne promjene uslijed agregacije molekula i gubitka specifične površine čestica (energetski nepovoljan proces) i volumne slobodne energije, odnosno energije faznog prijelaza (energetski povoljan proces). Sa svakim daljnjim dolaskom molekula u klaster, rastu i površinska i volumna energija (u apsolutnom smislu), ali volumna energija raste što je veći broj molekula u klasteru. Dakle, da bi došlo do stvaranja stabilnih nukleusa (centara kristalizacije) faznom promjenom, nastali nukleusi moraju narasti do kritične veličine inače će se raspasti i ponovno otopiti. Ova kritična veličina nukleusa definirana je slobodnom (eng. *exces*) Gibbsovom energijom koja predstavlja zbroj površinske i volumne Gibbsove energije čestice. Kritični radijus je mjera kritične veličine nukleusa i odgovara maksimumu na krivulji ukupne Gibbsove energije. Maksimum na krivulji predstavlja broj molekula za koje će površinska Gibbsova energija biti veća od volumne te će formacija nove faze biti energetski nepovoljan proces. Jednom kada nukleus pređe  $r_{krit}$  formacija nove faze je energetski favorizirana te takav nukleus može opstati i rasti, kao što je prikazano na *slici 5*.<sup>2,1</sup>.



*Slika 5.* Kritična veličina nukleusa.

## 2.4. Rast kristala

Do rasta kristala dolazi ukoliko postoji pokretačka sila kao rezultat odstupanja od ravnoteže i slijedi nakon nukleacije. Brzina rasta kristala ovisi prvenstveno o vrsti tvari koja kristalizira. Na brzinu rasta utječu temperatura, tlak, sastav otopine, stupanj prezasićenosti, uvjeti strujanja u kristalizatoru, priroda površine kristala te prisutnost aditiva (pomoćne komponente). Poznavanjem brzine rasta kristala može se predvidjeti vrijeme trajanja procesa i veličina kristalizatora. Porastom temperature i stupnja prezasićenosti (ali ne u prevelikoj mjeri da ne bi došlo do dodatne nukleacije) raste i brzina rasta kristala. Što se tiče intenziteta miješanja, postoji optimalna brzina vrtnje miješala nakon koje više nema utjecaja na brzinu rasta. Dakle, pri većim intenzitetima miješanja veća je i brzina rasta kristala zbog povoljnijih hidrodinamičkih uvjeta. Smatra se da je pri optimalnoj brzini vrtnje miješala postignuta minimalna debljina graničnog sloja koji je odgovoran za otpor prijenosu tvari. Tijekom rasta kristala razvijaju se glatke plohe ali i plohe različitog stupnja nesavršenosti, što onda utječe na brzinu rasta kristala. Važno je napomenuti da svaka ploha kristala raste svojom brzinom ovisno o uvjetima provedbe procesa, iako su sve plohe izložene istim uvjetima rasta. To u konačnici utječe na vanjski oblik kristala. Obzirom da tijekom kristalizacije dolazi do istovremenog prijenosa tvari i topline moraju se uzeti u obzir sljedeći stupnjevi:

- Prijenos tvari iz mase otopine do graničnog sloja uz površinu kristala,
- Prijenos tvari kroz granični sloj do površine materijala (ugradnja u kristalnu rešetku),
- Oslobađanje topline kristalizacije.

Koji će od navedenih procesa definirati brzinu kristalizacije ovisi o njihovim brzinama. Najsporiji proces ograničava brzinu rasta kristala<sup>1</sup>. Brzina rasta kristala izražava se kao linearna i masena brzina rasta, koje se uz poznati faktor oblika kristala mogu preračunati jedna u drugu<sup>1,2</sup>:

$$R_g = \frac{1}{A} \frac{dm}{dt} = 3 \frac{\alpha}{\beta} \rho G = 3 \frac{\alpha}{\beta} \rho \frac{dL}{dt} \quad (4)$$

Jedna od češće korištenih jednadžbi je difuzijska jednadžba, koja se koristi za izračunavanje ukupne brzine rasta kristala, a ovisi o prezasićenosti je,

$$G = k_g \Delta C^g \quad (5)$$

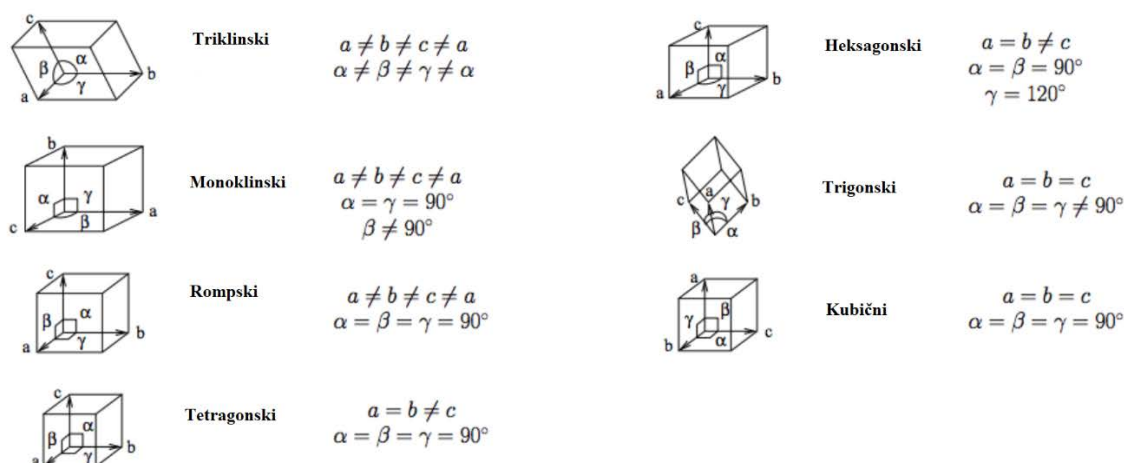
gdje je  $G$  ukupna brzina rasta kristala,  $k_g$  je konstanta ukupne brzine rasta kristala te ovisi o parcijalnim procesima rasta, a eksponent  $g$  ukazuje na vrstu mehanizma rasta i najčešće se kreće u rasponu od 1-2. Mehanizmi rasta kristala difuzijom, kao i površinskom ugradnjom otopljenih molekula u kristalnu rešetku rastućih jedinica pokazuju Arrheniusovu ovisnost o temperaturi, koja vrijedi za određeno temperaturno područje. Ova ovisnost važna je za sve procese vođene promjenom temperature, poput kristalizacije hlađenjem i glasi<sup>8</sup>:

$$k_g = k_{g0} \cdot e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (6)$$

U ovoj jednadžbi  $k_{g0}$  predstavlja značajku frekvencije, odnosno konstantu brzine pri beskonačno visokoj temperaturi,  $E_a$  predstavlja energiju aktivacije potrebnu za formaciju kristala,  $k_g$  je konstanta ukupne brzine rasta,  $R$  je opća plinska konstanta a  $T$  predstavlja apsolutnu temperaturu. Utjecaj temperature može biti dovoljan za difuzijsku kontrolu rasta pri visokim temperaturama, te dominirajući mehanizam površinske ugradnje pri niskim<sup>8</sup>.

## 2.5. Morfologija kristala

Morfologija kristala podrazumijeva razmatranje vanjskih karakteristika, oblika i veličine nastalih kristala koji su važni pokazatelji kvalitete konačnog produkta. Nastale kristale karakterizira kristalna rešetka u kojoj se strukturne jedinice ponavljaju u sve tri dimenzije. Postoji sedam osnovnih kristalnih sustava, prikazanih na *slici 6*.



**Slika 6.** Kristalni sustavi.

Veličina i oblik kristala određeni su karakterističnim dimenzijama i faktorima oblika, koji zajedno omogućavaju određivanje volumena (masa) i specifične površine čestica, koje mogu imati odlučujući utjecaj na ponašanje kristala tijekom procesa kao i na primjenu u praksi<sup>5</sup>.

Definiranje oblika kristala (morfologije) podrazumijeva poznavanje kristalnih ploha te kutova koje zatvaraju, njihovih relativnih površina, duljina osi u sve tri dimenzije i faktora oblika. Ako je veličina kristala izražena preko duljine,  $L_a$ , mogu se definirati volumni,  $\alpha_a$  i površinski faktor oblika,  $\beta_a$ <sup>5</sup>

$$V = \alpha_a \cdot L_a^3 \quad (7)$$

$$A = \beta_a \cdot L_a^2 \quad (8)$$

te ukupni faktor oblika  $F_a$  koji je omjer površinskog i volumnog faktora oblika.

U **tablici 1.** prikazani su volumni, površinski i ukupni ( $F_a$ ,  $F_b$ ) faktor oblika s obzirom na karakteristične duljine kristala za razne oblike kristala<sup>5</sup>.

**Tablica 1.** Faktori oblika za kristale različitih geometrija<sup>3</sup>.

<b>Geometrijski oblik</b>	$\alpha_a$	$\beta_a$	$F_a$	$\alpha_b$	$\beta_b$	$F_b$
<i>Kugla</i>	0.524	3.142	6	0.524	3.142	6
<i>Tetraedar</i>	0.118	1.732	14.68	0.182	2.309	12.7
<i>Oktaedar</i>	0.471	3.464	7.35	0.471	3.464	7.35
<i>Šesterostrana prizma</i>	0.867	5.384	6.21	2.6	11.2	4.31
<i>Kocka</i>	1	6	6	1	6	6
<i>Iglica (5x1x1)</i>	0.04	0.88	22	5	22	4.4
<i>Iglica (10x1x1)</i>	0.01	0.42	42	10	42	4.2
<i>Ploča</i>	0.1	2.4	24	0.1	2.4	24

Vanjski oblik kristala mijenjat će se ovisno o uvjetima u kojima kristal raste. Brzina procesa, vrsta otapala, prisutne nečistoće te hidrodinamički uvjeti imaju važan utjecaj na kristalni oblik. Vrlo brzi kristalizacijski procesi često rezultiraju kristalima nedefiniranog, pločastog ili igličastog izgleda<sup>8</sup>. Razlog tome je što uslijed velike brzine rasta svih ploha kristala dolazi do deformacije vanjskog oblika ili do izostanka nekih ploha. U uvjetima sporog rasta, oblik rastuće plohe određen je termodinamičkim uvjetima u sustavu, iako u većini slučajeva utjecaj kinetike prevladava. Mogućnost predviđanja i kontrole kristalnog oblika područje je velikog znanstvenog interesa zbog toga što oblik kristala znatno utječe na reološka svojstva suspenzije, gustoću te zahtjevnost filtracije ili centrifugiranja nakon kristalizacije<sup>6</sup>.

## 2.6. Raspodjela veličina čestica

Zadovoljavajuća provedba kristalizacije usko je povezana s veličinom, oblikom i raspodjelom veličina čestica. Razlog tome je što sitni kristali ili kristali nepravilnog oblika uzrokuju poteškoće u procesima daljnje obrade kristala, poput centrifugiranja, ispiranja te pakiranja. Kako kristali nastaju iz niza stupnjevitih procesa (postizanje prezasićenosti, nukleacija, rast, starenje itd.) važno je uspostaviti vezu između procesnih uvjeta i konačne raspodjele veličina kristala kako bi se ona mogla predvidjeti<sup>4,5</sup>.

Raspodjela veličina kristala (izražena brojem čestica masom ili volumenom) prikazuje se funkcijom gustoće raspodjele,  $q_r(x_{sr})$  ili kumulativnom funkcijom raspodjele,  $Q_r(x)$ . Pojedine funkcije prevode se jedna u drugu integriranjem, odnosno diferenciranjem. Indeks r ukazuje na način izražavanja raspodjele (brojčana, masena ili volumna) tako da svakoj raspodjeli odgovara određeni broj<sup>5</sup>.

Funkcija gustoće raspodjele  $q_r(x_{sr})$  predstavlja udio čestica veličine  $x_{sr}$ , a računa se pomoću sljedeće jednadžbe<sup>5</sup>:

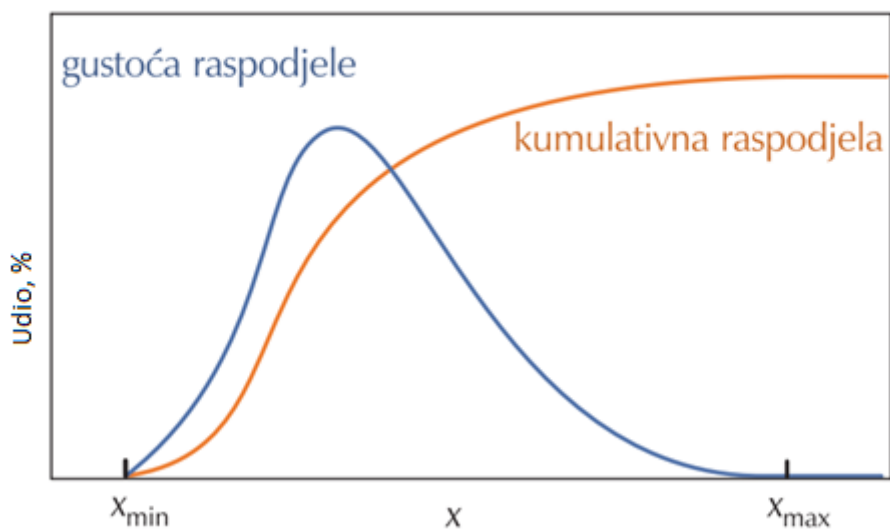
$$q_3 = \frac{m_i}{\sum_i m_i} \cdot \frac{1}{\Delta x_i} \quad (9)$$

Kumulativna funkcija raspodjele veličina  $Q_r(x)$  predstavlja udio čestica manjih od veličine  $x$ , a računa se pomoću izraza<sup>5</sup>:

$$Q_3(x) = \int_{x_{min}}^x q_3 dx \quad (10)$$



Tipične krivulje koje prikazuju navedene funkcije prikazane su na *slici 7*.

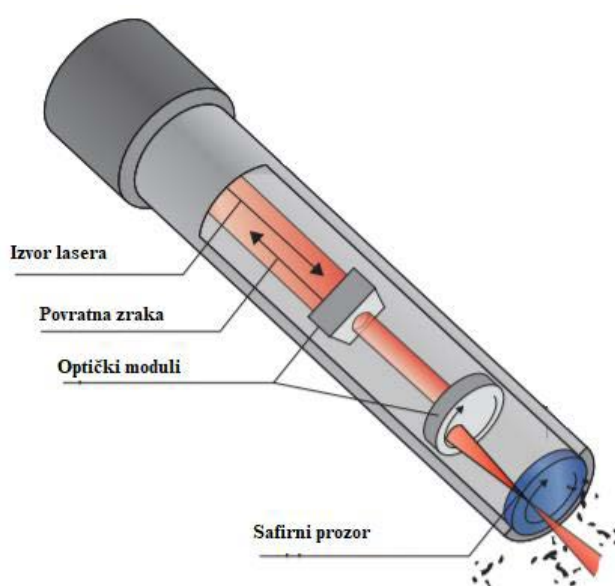


**Slika 7.** Prikaz oblika krivulja funkcije gustoće raspodjele i kumulativne raspodjele.

Iz raspodjele veličina kristala moguće je izračunati niz kinetičkih parametara koji su korisni za opis samog procesa kristalizacije te za odabir uređaja u kojem će se proces provoditi, a može se opisati grafički, analitički te dvo- ili višeparametarskim funkcijama raspodjele<sup>5</sup>.

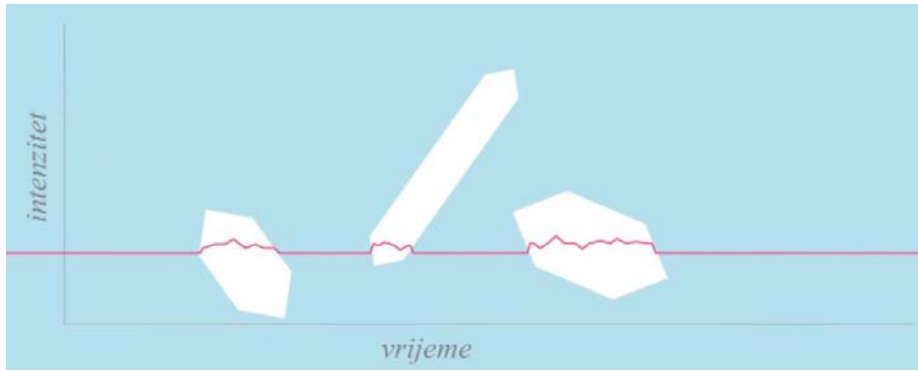
## 2.7. Sonda za mjerenje refleksije usredotočene zrake

Sonda za mjerenje refleksije usredotočene zrake (engl. *Focused beam reflectance measurement, FBRM*) je instrument za praćenje promjene veličine, broja i oblika čestica s velikom preciznošću i osjetljivošću. Mjerenje se provodi u realnom vremenu na širokom području valnih duljina (od  $0,5 \mu\text{m}$  do  $2000 \mu\text{m}$ ), stoga je moguće pratiti nukleaciju i rast kristala<sup>10</sup>. FBRM emitira fokusiranu lasersku zraku koja rotira konstantnom brzinom ( $\sim 2 \text{ ms}^{-1}$ ) ispred safirnog prozora sonde. Kada svjetlost koju emitira laser udari u kristal, detektor u sondi bilježi i analizira povratni signal<sup>11</sup>. Na *slici 8.* je prikazan princip rada FBRM sonde.



*Slika 8.* Osnovni dijelovi FBRM sonde.

Prikupljeni podaci mogu se tumačiti kao udaljenost između dva ruba čestice. FBRM izračunava tu udaljenost množenjem brzine vrtnje laserske zrake s vremenom odgovarajućeg signala povratnog raspršenja, kao što je prikazano na *slici 9.*



**Slika 9.** Određivanje duljine čestice.

Konačni podaci koji se mogu dobiti pomoću ovog instrumenta su linijska raspodjela veličina čestica (*eng. Chord length distribution*). Linijska raspodjela čestica je u statističkom odnosu s raspodjelom veličina čestica, ali nisu identične. Svakako, ova metoda korisna je za daljnji razvoj i optimizaciju procesa kristalizacije<sup>10</sup>.

## 2.8. Definiranje kinetičkih parametara kristalizacije preko momenata raspodijele

Definiranje momenata raspodijele je korisna matematička metoda za grupiranje podataka o raspodijeli veličina čestica. Dolazi iz modela populacijskih bilanci i u kristalizaciji se može koristiti za kompletni opis raspodijele veličina čestica te izračunavanje kinetičkih parametara kristalizacije.

$$m_j = \int n(L)L^j dL \quad (11)$$

U jednadžbi 11,  $L$  predstavlja duljinu čestice,  $m_j$  je moment raspodijele, a koeficijent  $j$  je prirodni broj između 0 i 3 te govori o kojem se momentu radi. Nulti moment raspodijele  $m_0$ , govori o nastalom broju čestica u danom vremenu, prvi moment o sumiranoj duljini, drugi moment  $m_2$ , o površini svih čestica, a treći moment  $m_3$  o volumenu svih čestica. Posebno su važni nulti moment jer on služi za određivanje parametara nukleacije te treći moment jer on daje masu kristala, uz poznatu gustoću kristala i volumni faktor oblika.

Uz pretpostavku da je proces stacionaran, i da je rast kristala neovisan o veličini kristala, može se definirati brzina nukleacije  $B$  ( $\text{m}^{-3}\text{s}^{-1}$ ), kao brzina nastalih čestica u vremenu,

$$\frac{dm_0}{dt} = B \cdot V_{\text{otopine}} \quad (12)$$

te linearna brzina rasta kristala  $G$  ( $\text{ms}^{-1}$ ).

$$\frac{dm_j}{dt} = jGm_{j-1} \quad (13)$$

Kombinacijom ovih jednadžbi s klasičnim modelima mogu se izračunati kinetički parametri poput konstante brzine ukupnog rasta i reda kinetičke jednadžbe<sup>3</sup>.

## **2.9. Utjecaj procesnih uvjeta na kristalizaciju**

Uz osnovna svojstva kristala, odnosno kemijski sastav i kristalnu strukturu, važno je znati i njihove granulometrijske karakteristike (oblik i raspodjela veličina), budući da su ta svojstva od velike važnosti za primjenu u praksi. Na svaki kristalizacijski proces glavni utjecaj imaju geometrija sustava i procesni uvjeti. Geometriju sustava podrazumijeva oblik i veličina kristalizatora (njegove dimenzije) te tip miješala, a glavni procesni uvjeti su profil hlađenja, brzina hlađenja i broj okretaja miješala. Osim promjenom ovih parametara, na konačna granulometrijska svojstva kristala može utjecati i dodatak odgovarajuće pomoćne tvari poput antiotapala, aditiva i cjepiva<sup>1</sup>.

### 2.9.1 Geometrija kristalizatora i miješanje

Miješanje u kristalizaciji obuhvaća sve elemente procesa prijenosa: prijenos količine gibanja, topline i tvari, između otapala i otopljene komponente. Međusobna veza ovih parametara uvelike utječe na mehanizam nukleacije i na to kako će kristali rasti. Cilj procesa kristalizacije je, većinom, dobiti relativno velike kristale, pravilnog oblika i uske raspodjele veličina da bi se poslije lakše obrađivali filtracijom, centrifugiranjem ili sušenjem<sup>8</sup>. Kako bi se dobio željeni rezultat u kristalizatoru, potrebno je sve kristale držati raspršene u otopini tijekom procesa i postići što veću homogenost suspenzije. Na taj način postiže se maksimalna površina preko koje se ostvaruje prijenos topline i tvari te se sprječava aglomeracija. Povećanjem brzine vrtnje miješala suspenzija se homogenizira te kristali ne talože na dno reaktora već cirkuliraju po cijelom volumenu otopine, a istodobno se smanjuje debljina hidrodinamičkog graničnog sloja koji predstavlja glavni otpor svim vrstama prijenosa. Važno je napomenuti kako povećanje broja okretaja miješala ima pozitivan utjecaj na kristalizaciju samo do određene točke. Prevelik broj okretaja u praksi može dovesti do preintenzivnog miješanja te povećanog taloženja kristala na stijenci reaktora, kao i lom kristala (najčešće duguljastih oblika). Oba efekta mogu dovesti do sekundarne nukleacije što na kraju uzrokuje bimodalnu i široku raspodjelu veličina kristala, stoga je važno odrediti optimalan broj okretaja miješala, odnosno brzinu vrtnje u kojoj će suspenzija biti potpuna. Potrebno je osigurati kretanje i najvećih kristala, te uzeti u obzir kako u je u procesu kristalizacije prvobitni sustav otopina, a završni sustav suspenzija, često sa širokom raspodjelom veličina kristala. Određivanje minimalne brzine miješanja za postizanje stanja potpune suspenzije može se najlakše izračunati iz geometrijskih karakteristika (skup dimenzija i omjera dimenzija) kristalizatora i fizikalnih veličina sustava preko empirijskih korelacijskih jednadžbi<sup>7</sup>. Jednu od spomenutih korelacijskih jednadžbi, i najčešće korištenu, dao je Zwietering na osnovu kriterija da se nijedna čestica u suspenziji ne zadržava na dnu reaktora dulje od jedne sekunde. Takav minimalan broj okretaja miješala, može se izračunati iz niza poznatih parametara i bezdimenzijskih značajki prema sljedećoj jednadžbi,

$$N = s \cdot v^{0.1} \cdot \left( \frac{g\Delta\rho}{\rho_L} \right) \cdot d_p^{0.2} \cdot X^{0.13} \cdot D^{-0.85} \quad (14)$$

gdje je  $N$  - minimalan broj okretaja miješala ( $s^{-1}$ ),  $s$  - geometrijska konstanta reaktora i impelera,  $\nu$  - kinematička viskoznost ( $m^2s^{-1}$ ),  $g$  - gravitacijsko ubrzanje,  $\Delta\rho$  - razlika u gustoći ( $kgm^{-3}$ ),  $d_p$  - veličina čestica (m),  $X$  - maseni omjer krute i kapljevite faze u suspenziji (%) te  $D$  - promjer miješala (m)<sup>12</sup>.

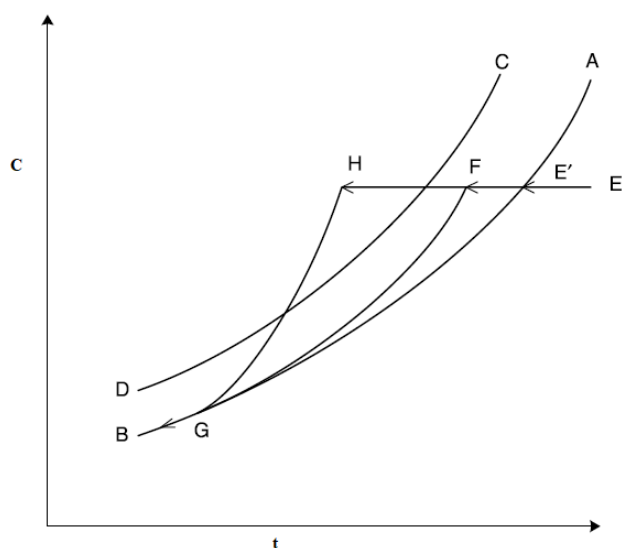
Zwieteringova jednadžba koristi se vrlo često zato što je bezdimenzijska i dobivena je na vrlo velikom broju eksperimenata, ali kao i svaka empirijska korelacija, ne preporuča se koristiti ju izvan testiranog područja<sup>12</sup>.

Osim određivanja broja okretaja miješala, važno je i odabrati vrstu miješala, po mogućnosti neki tip koji će uzrokovati aksijalni tok u reaktoru, te je vrlo poželjno imati razbijala u reaktoru. Razbijala sprječavaju nastanak vrtloga uslijed velike brzine vrtnje miješala<sup>7,1</sup>.

Kako se sustav tijekom procesa kristalizacije konstantno mijenja, a miješanje je u svakom trenutku ključno za uspostavljanje povoljnih uvjeta za pravilan rast kristala, kristalizacijski proces, samo na osnovi te činjenice, jedan je od najzahtjevnijih procesa za prevesti u industrijsko mjerilo (eng. *scale - up*)<sup>5</sup>.

### 2.9.2. Utjecaj profila hlađenja na kristalizaciju

Kristalizacija hlađenjem najčešće je korištena metoda u praksi, a osniva se na sniženju temperature te smanjenju topljivosti pri čemu otopina postaje prezasićena i osigurava se pokretačka sila za provođenje procesa. Na *sl. 10.* je prikazan uobičajen postupak provođenja kristalizacije hlađenjem<sup>1</sup>.



**Slika 10.** Koncentracija otopine u ovisnosti o vremenu.

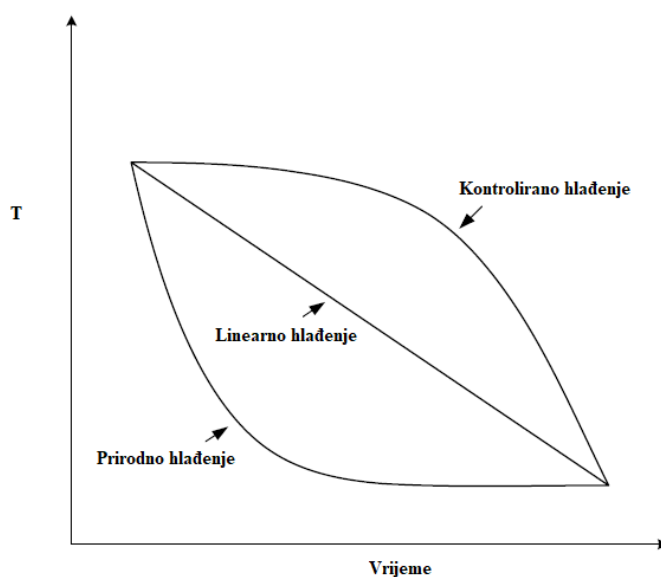
Sastav u točki E prikazuje stanje nezasićene otopine na početku kristalizacije, dok je metastabilna zona omeđena krivuljama C-D i A-B. Snižavanjem temperature, nakon nekog vremena sastav u točki E postaje ravnotežni sastav E' gdje kristalizacija teoretski može krenuti. U većini slučajeva( ovisno o mnogim faktorima poput brzine hlađenja, prisutnosti nečistoća i sl.) kristalizacija neće krenuti odmah po prelasku ravnotežnog stanja, nego će se morati postići određena prezasićenost. To se može dogoditi u metastabilnom području u točki F te u tom slučaju kristalizacija slijedi krivulju F-G ili se može dogoditi u točki H te će kristalizacija slijediti krivulju H-G. Razlika između produkata nastalih putem ove dvije krivulje bit će velika, poput raspodjele veličina čestica, specifične površine kristala te sadržaja nečistoća u kristalima. Što se otopina sporije hladi to će kristalizacija započeti bliže metastabilnom području, pošto količina nukleusa koja se može spontano generirati hlađenjem eksponencijalno raste sa



povećanjem prezasićenosti. Ti nukleusi dalje utječu na ostatak procesa kristalizacije, i to na sljedeće načine<sup>1</sup>:

- Velik broj generiranih nukleusa na početku ograničava rast kristala pošto njihov broj određuje konačnu veličine čestica .
- Visoka prezasićenost može u nekim sustavima izazvati pojavu kapljevite sekundarne faze (eng. oiling out) ili pospješiti aglomeraciju te inkluziju nečistoća u kristale.

Na *sluci 11.* su prikazani razni temperaturni profili provođenja kristalizacije hlađenjem.



*Slika 11.* Različiti temperaturni profili u ovisnosti o vremenu pri provođenju kristalizacije.

Brzina hlađenja ključan je parametar pri nukleaciji i rastu kristala. Podešavanjem temperature plašta izmjenjivača topline na konačnu temperaturu koja se želi postići, postiže se profil prirodnog hlađenja. Ovakav profil hlađenja zbog naglog pada temperature na početku dovodi do ogromne prezasićenosti te postoji mogućnosti velikog udjela rasta kristala uz stijenke reaktora zbog velike lokalne prezasićenosti. Linearni profil postoji kako bi se ublažila inicijalna prezasićenost, što ga čini boljim od profila prirodnog hlađenja, ali je najbolja opcija kontrolirano hlađenje. Kontrolirano hlađenje je profil koji prati povećanje površine čestica kroz proces kristalizacije. Što je specifična površina veća, veća je i dopuštena brzina hlađenja. Kao što je vidljivo iz slike, početna brzina kontroliranog hlađenja puno je manja od brzine prirodnog hlađenja. Ovo je za kristalizaciju pogodno jer se nukleusi formiraju u minimalnoj mogućoj količini, a proporcionalno tome dobiju se najveći mogući kristali na kraju procesa<sup>1</sup>.

### 2.9.3. Utjecaj dodatka cjepiva

Cjepljenje u kristalizaciji je često ključno za kontrolu procesa. Mnogi sustavi koji su u mogućnosti postići spontanu nukleaciju podliježu ekstremnim varijacijama pri pokušajima kontrole procesa i to iz sljedećih razloga<sup>1</sup>:

- Zaostalo cjepivo ili strane komponente iz prijašnje šarže,
- Razlika u koncentraciji nečistoća između prijašnje i trenutne šarže koja može uvelike utjecati na nukleaciju.
- Razlika u brzini postizanja prezasićenosti u različitim šaržama,
- Koncentracija otopljene tvari može varirati iz šarže u šaržu,
- Lokalni uvjeti u kristalizatoru, poput temperature plašta, vremena dodatka antiotapala, brzine isparavanja i sl.

Postoje četiri načina cijepljenja, svaki se koristi kako bi se drugačije utjecalo na kristalizaciju<sup>1</sup>:

- Dodatak prstohvata cjepiva, kako bi se spriječile neželjene faze i pojave, poput nastanka tekuće faze soli/lijeka ("oiling out"), funkcionira u laboratoriju, ali nije pogodno pri uvećanju procesa na industrijsko mjerilo.
- Mali dodatak cjepiva (<1%) za kontroliraniju nukleaciju. Ova količina cjepiva nije dovoljna da utječe na rast kristala te je proces podložan dodatnoj nukleaciji i pojavi bimodalne raspodjele veličina kristala.
- Veliki dodatak cjepiva (5-10%), kako bi se povećala vjerojatnost rasta kristala kao kontrolirajućeg mehanizma te maksimalno eliminirala dodatna nukleacija i pojava bimodalne raspodjele.
- Ogromni dodatak cjepiva, odnosno cjepivo je proizvod unutar semikontinuiranog ili kontinuiranog procesa kako bi se pružila maksimalna mogućnost za sav rast kristala.

Često se u praksi utjecaj cijepljenja na fenomene rasta i nukleacije definira preko površine kristala cjepiva, jer postoji veza između površine dodanog cjepiva i konačne raspodjele veličina čestica. Površina cjepiva koja se dodaje mora biti optimalna za najveći rast, odnosno u određenom rasponu veličine. Površina cjepiva može se izračunati iz sljedećih jednadžbi,

$$A_{kristal} = \beta_a * x_{sr}^2 \quad (15)$$

$$N_{cjepiva} = \frac{m_{cjepiva}}{\alpha_a \cdot \rho_{kristala} \cdot x_{sr}^3} \quad (16)$$

$$A_{cjepiva} = N_{cjepiva} \cdot A_{kristal} \quad (17)$$

Gdje su  $A_{kristal}$  i  $A_{cjepiva}$  površine jednog kristala i ukupnih kristala cjepiva ( $m^2$ ),  $\alpha_a$  i  $\beta_a$  su volumni i površinski faktor oblika kristala, a  $x_{sr}$  je srednja veličina kristala cjepiva. Dobro je utvrditi i omjer broja čestica cjepiva i konačnog broja kristala u produktu, prema sljedećem izrazu:

$$\frac{N_{cjepivo}}{N_{produkt}} = \left( \frac{x_{produkt}}{x_{cjepivo}} \right)^3 \cdot \frac{m_{cjepivo}}{m_{produkt}} \quad (18)$$

Ovaj omjer daje uvid u fenomene rasta i nukleacije; ako je omjer broja čestica cjepiva i konačnih kristala oko 1, dominira rast kristala a ako je značajno ispod 1, dogodila se neka vrsta dodatne nukleacije u sustavu. U slučaju da je ovaj omjer značajno iznad 1, to ukazuje na aglomeraciju<sup>14</sup>.

## 2.10. Uvećanje procesa na industrijsko mjerilo (scale-up)

Uvećanje procesa na industrijsko mjerilo zahtjeva razumijevanje osnovnih znanja o fenomenima transporta koji se odvijaju u procesu kako bi se predvidjelo ponašanje procesa na opremi većeg kapaciteta. U faznim sustavima čvrsto-kapljevito (poput kristalizacije), svrha istraživanja je odrediti procesne uvjete na raznim mjerilima koji daju jednake rezultate. Neki od glavnih zadataka prilikom uvećanja su:

- Definiranje prikladnog i zadovoljavajućeg cilja procesa, poput ujednačenosti čvrste faze po cijelom volumenu reaktora, ili vremena potrebnog za potpuno otapanje i sl.
- Razvoj pouzdanih korelacija koje opisuju utjecaje ključnih parametara procesa, dizajna miješala i sl. na željeni rezultat putem ili eksperimenata ili matematičke analize fizikalno-kemijskih fenomena.
- Prepoznavanje i utvrđivanje ključnih fizikalno-kemijskih fenomena koji kontroliraju proces kao i njihove korelacijske parametre, po mogućnosti u bezdimenzijskom obliku.
- Primjena ključnih korelacijskih jednadžbi u svrhu predviđanja ponašanja procesa na raznim mjerilima<sup>13</sup>.

Utjecaj miješanja na kristalizaciju značajan je i ne smije se ignorirati. Miješanje u velikom broju slučajeva utječe na svaki korak u procesu kristalizacije, uključujući nukleaciju, rast kristala i održavanje homogenosti suspenzije. Tijekom procesa kristalizacije stanje u sustavu se mijenja od homogene otopine do suspenzije s promjenjivom raspodjelom veličina čestica što predstavlja problem pri odabiru procesnih uvjeta. Jednostavni laboratorijski eksperimenti provedeni u staklenoj opremi, gdje se može uočiti ponašanje raznih faza tijekom miješanja, daju odličan uvid u izazov koji predstavlja miješanje u sustavima čvrsto-kapljevito. U konačnici, laboratorijski eksperimenti trebaju dati sljedeće informacije:

- Razinu homogenosti suspenzije,
- Svojstva čvrste i kapljevite faze potrebnih za procjenu nužnih parametara miješanja, uključujući brzinu taloženja čestica ( $V_t$ ), minimalnu brzinu za postizanje suspenzije ( $N$ ) te koeficijent prijenosa tvari u sustavu čvrsto-kapljevito ( $k_{S-L}$ )<sup>13</sup>.

Dodatni problem predstavlja osjetljivost procesnih uvjeta na uvećanje. Zbog toga se kristalizacija smatra jednom od najtežih operacija za uspješno uvećanje na industrijsko mjerilo. Međutim, postoje neka osnovna načela koja mogu primjeniti u svrhu razumijevanju fenomena transporta. Na osnovu svojstava specifičnih za jedan sustav, neki od preporučenih eksperimenata su:

- Provjera utjecaja brzine vrtnje i vrste miješala na raspodjelu veličina kristala na najmanje dva eksperimenta s različitom količinom cjepiva i različitom prezasićenosti. Ovi rezultati ukazuju na osjetljivost procesa na miješanje. Mala reakcija sustava na promjenu ukazuje na to da ostali parametri kontroliraju kristalizaciju (poput nukleacije ili rasta kristala), a velika na to da je sustav osjetljiv na sekundarnu nukleaciju ili lom kristala te se mora dalje eksperimentalno analizirati.
- Utjecaj brzine vrtnje na kinetiku kristalizacije i termodinamičku ravnotežu (iskorištenje).
- Postizanje homogene suspenzije preko uvjeta brzine taloženja čestica. Brzina vrtnje miješala koja se dobije ovim izračunom treba biti minimalna brzina za daljnji razvoj i uvećanje procesa<sup>13</sup>.

Jedan od najkorištenijih načina uvećanja miješanja u kristalizaciji, koji se javlja kao kompromis pri optimizaciji, je održavanje jednakog omjera snage miješala i volumena suspenzije.

$$P = N_p N^3 D^5 \rho \quad (19)$$

$$\frac{P}{V} = konst. \quad (20)$$

Iz jednadžbe 20, snaga ( $P$ ) se može izračunati iz konstante miješala ( $N_p$ ), brzine vrtnje ( $N$ ), promjera miješala ( $D$ ) i gustoće suspenzije<sup>12</sup>. Za uvećanje procesa kristalizacije na ovaj način neophodno je održati jednaku geometriju i tip miješala. Prilikom korištenja ove metode, za očekivati je da će se sa povećanjem mjerila dobiti šira raspodjela veličina čestica te povećavati brzina nukleacije zbog lokalnih razlika u smičnom naprezanju uzrokovanih lopaticama miješala<sup>13</sup>.

### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Svrha rada

Provedena je šaržna kristalizacija hlađenjem otopine djelatne tvari X u sustavu otapala voda, acetonitril, izopropanol u omjeru 3:2:1, istražen je utjecaj profila hlađenja i cijepljenja na morfologiju i raspodjelu veličina kristala te je određena kinetika kristalizacije u svrhu razvijanja optimalnog načina prekrystalizacije tvari X.

#### 3.2. Materijali

**Tablica 2.** Osnovna svojstva tvari X i otapala korištenih u eksperimentima.

Naziv	Tvar X	Acetonitril (ACN)	Izopropanol (IPA)	Voda
Molekulska formula	/	CH <sub>3</sub> CN	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	H <sub>2</sub> O
Relativna molekulska masa / g mol <sup>-1</sup>	371,42	41,05	60,10	18,015
Gustoća / kg m <sup>-3</sup>	1360	782,69	785,71	998,15

$$\rho_{\text{smjese}} (20 \text{ }^{\circ}\text{C}) = 891,07 \text{ kg m}^{-3}$$

### 3.3. Topljivost i metastabilna zona

Metastabilna zona tvari X određena je pomoću instrumenta *Crystal 16*, prikazanog na *slici 12*. Određene točke zatim su aproksimirane Van't Hoff-ovim modelom topljivosti.



*Slika 12.* Uređaj *Crystal 16* za određivanje topljivosti i prezasićenosti.

**Tablica 3.** Izmjerene vrijednosti zasićenosti i prezasićenosti za dane temperature

		Zasićenost	Prezasićenost
$T / ^\circ\text{C}$	$T / \text{K}$	$\gamma / \text{gkg}^{-1}$ otopine	$\gamma / \text{gkg}^{-1}$ otopine
0.00	273.15	10.61	12.33
5.00	278.15	10.93	14.78
10.00	283.15	11.62	17.80
15.00	288.15	12.70	21.50
20.00	293.15	14.24	26.03
25.00	298.15	16.34	31.58
30.00	303.15	19.12	38.38
35.00	308.15	22.78	46.68
40.00	313.15	27.58	56.81
45.00	318.15	33.87	69.16
50.00	323.15	42.14	84.20
55.0	328.15	53.01	102.47
60.65	333.80	69.52	127.85
65.65	338.80	89.21	155.38
70.65	343.80	115.33	188.65
75.65	348.80	150.11	228.80
80.65	353.80	196.49	277.14
85.65	358.80	258.49	335.23
90.65	363.80	341.50	404.90

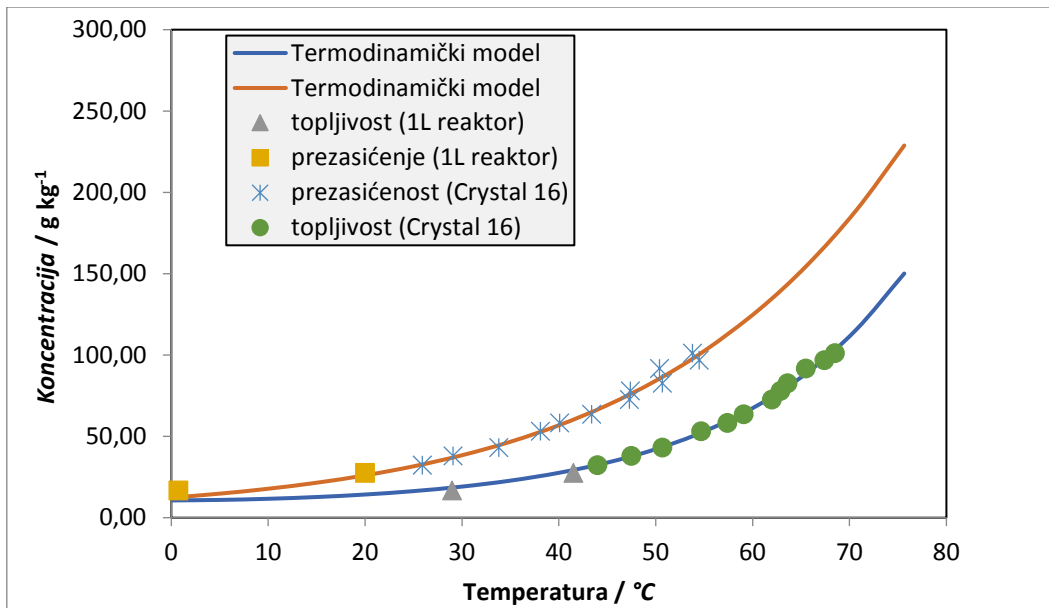
Korišten je sljedeći model:

$$C = e^{\ln A5 - \frac{B5}{RT} - \frac{C5}{(RT)^2} - D5e^{x1}}$$

**Tablica 4.** Parametri modela za krivulju topljivosti određeni uređajem *Crystal 16*.

	$\ln A5 / -$	$B5 / \text{kJmol}^{-1}$	$C5 / \text{kJ}^2\text{mol}^{-2}$	$D5 / -$
Topljivost ( <i>Crystal 16</i> )	56.19	242.96	-274.11	0
Prezasićenost ( <i>Crystal 16</i> )	29.21	98.99	-87.13	0





**Slika 13.** Određene krivulje zasićenosti i prezasićenosti koje određuju metastabilnu zonu .

Određeno je vrelište smjese otapala i iznosi 76,54 °C. Za proces je bitno doći u područje otapanja aktivne djelatne tvari ispod temperature vrelišta da bi se mogla ostvariti vruća mehanička filtracija u kojoj se uklanjaju strane čestice (i ostvaruje sterilizacija) što se ostvaruje na koncentraciji od 66.67 gL<sup>-1</sup>. Pri toj koncentraciji suspenzija prelazi u otopinu na temperaturi od 60-65°C što je dovoljno da ne dođe do pothlađivanja tijekom filtracije. Topljivost pri 0°C je 4.6 gL<sup>-1</sup> što daje dovoljno iskorištenje procesa (93,1 % u teoriji).

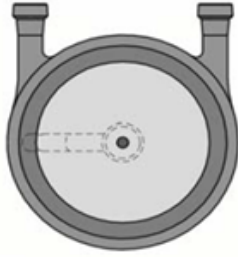
### 3.4. Aparatura za provedbu eksperimenta

Aparaturu za provođenje šaržne kristalizacije hlađenjem prikazanoj na *slikama 14. i 15.*, čine: kristalizator ( *HWS reaktori* od 1L ili 10L) sa zaobljenim dnom i dvostrukom stijenkom, četiri razbijala, turbinsko miješalo sa četiri nagnute lopatice, te *OptiMax 1001* koji je termostat i elektromotor putem kojega se namješta brzina vrtnje miješala i željeni temperaturni profil. Dimenzije kristalizatora prikazane su na *slici 15*. U kristalizatoru su smještena četiri razbijala za sprječavanje vrtloga. Miješanje je postignuto turbinskim miješalom sa četiri ravne lopatice nagnute pod kutom od  $45^\circ$  koje postiže aksijalni tok kapljevine. Promjer miješala odgovara  $1/3$  promjera kristalizatora.

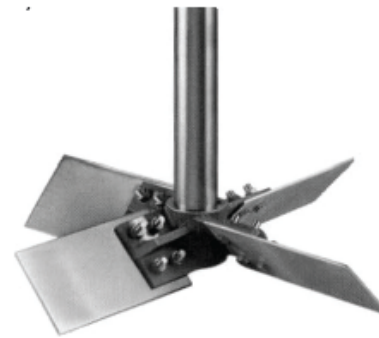
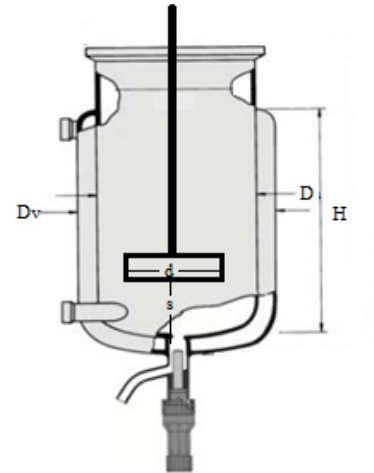
Eksperiment se provodio na način da su se u reaktor dodale sve komponente te se otopina grijala do  $60\text{ }^\circ\text{C}$  i na toj temperaturi termostatirala 30 min kako bi se osiguralo potpuno otapanje. Otopina se zatim naglo ispuštala iz reaktora te filtrirala i vratila nazad kako bi se uklonile neotopljene nečistoće. Nakon filtracije otopina se hladila po odabranom profilu i uz odabran broj okretaja miješala. Ako se otopina cijepila, cjepivo se dodavalo na  $1/3$  širine metastabilne zone. Pri završetku kristalizacije, otopina se filtrirala te su se kristali ispirali sa 15 mL ohlađene smjese otapala, zatim se vagala masa vlažnih kristala, a nakon sušenja masa suhih kristala.



*Slika 14. OptiMax 1001.*



Kapacitet/ L	1	10
Unutrašnji promjer/ mm	110	215
Vanjski promjer/ mm	140	250
Visina kristalizatora/ mm	140	340



$$s = 1/3 D$$

$$d = 1/3 D$$

**Slika 15.** Shematski prikaz HWS reaktora, njihove dimenzije za različiti kapacitet te tip miješala.

S podacima o masi suhих i vlažnih kristala te poznatoj teorijskoj masi, moguće je izračunati iskorištenje ( $Y$ ) i gubitak pri sušenju ( $LoD$ ) prema sljedećim izrazima:

$$Y = \frac{m_{SK}}{m_T} \quad (21)$$

$$LoD = \frac{m_{VK} - m_{SK}}{m_{VK}} \quad (22)$$

U ovim jednadžbama,  $m_{SK}$  i  $m_{VK}$  su masa suhих i vlažnih kristala, a  $m_T$  je teoretski dobivena masa kristala.

### 3.5. Određivanje parametara miješanja

Provedena je karakterizacija miješanja prema kriteriju sličnosti na različitim skalama (jednaka konstanta energija po jedinici mase ili energija disipacije). Izračunat je minimalan broj okretaja za postizanje stanja potpune suspenzije za procese raznih kapaciteta preko dimenzija kristalizatora te fizikalnih svojstava suspenzije putem programa *Dynochem (solid-liquid utility)* koji koristi Zwieteringovu korelacijsku jednadžbu, te je simulacija prikazana na *slici 16*.

The screenshot displays the Dynochem software interface for scaling mixing parameters. It is divided into two main sections: LAB FBRM (left) and LR-206 (right). Both sections show liquid and solid properties, suspension conditions, and a diagram illustrating the scale factor of 10.

Property	LAB FBRM	LR-206
Liquid density ( $\rho_L$ )	864.973 kg/m <sup>3</sup>	864.973 kg/m <sup>3</sup>
Liquid viscosity ( $\mu$ )	3.424 cP	3.424 cP
Particle density ( $\rho$ )	1360 kg/m <sup>3</sup>	1360 kg/m <sup>3</sup>
Particle size ( $d_p$ )	500 microns	339 microns
Mass of solids added	0.03 kg	0.3 kg
Volume of solids	0.02 litres	0.22 litres
Total volume of solids and liquid	0.47 litres	4.72 litres
Scale factor	1 -	12.7 -
Mass ratio of solid to liquid	7.71 %	7.71 %
Average density of slurry	888.1 kg/m <sup>3</sup>	888.1 kg/m <sup>3</sup>

Property	LAB FBRM	LR-206
Correlation to use	Zwietering	Zwietering
S number	4.27 -	3.93 -
Impeller operating speed	650 rpm	350 rpm
Just suspended speed ( $N_{JS}$ )	638 rpm +/- 20%	302 rpm +/- 20%
Suspension condition	Probably suspended	Probably suspended

Scale from: LAB FBRM to LR-206

Scale factor: 10

Property	LAB FBRM	LR-206
Correlation used	Zwietering	Zwietering
Impeller operating speed	650 rpm	554 rpm
Just suspended speed ( $N_{JS}$ )	638 rpm +/- 20%	302 rpm +/- 20%
Suspension condition	Probably suspended	Solids suspended

*Slika 16.* Izračun parametara miješanja pri uvećanju sa kapaciteta od 1 L na 10 L.

### 3.6 Dodatak cjepiva

Otopina se cijepila kristalima iz prijašnjih šarži na 1/3 širine metastabilne zone. Cjepivo se dodavalo u količini od 1% ili 2.5% ukupne mase tvari X. Ukupna površina dodanog cjepiva određena je pomoću sljedećih izraza,

$$A_{kristal} = \beta_a \cdot x_{sr}^2$$

$$N_{cjepiva} = \frac{m_{cjepiva}}{\alpha_a \cdot \rho_{kristala} \cdot x_{sr}^3}$$

$$A_{cjepiva} = N_{cjepiva} \cdot A_{kristal}$$

a zatim je određen omjer broja čestica cjepiva i kristala u produktu prema sljedećem izrazu:

$$\frac{N_{cjepivo}}{N_{produkt}} = \left( \frac{x_{produkt}}{x_{cjepivo}} \right)^3 \cdot \frac{m_{cjepivo}}{m_{produkt}}$$

### 3.7. Provođenje šaržne kristalizacije hlađenjem

**Tablica 5.** Procesni uvjeti pri provođenju eksperimenata u reaktorima od 1 L.

$$T_{\text{početno}} = 60 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{konačno}} = 0 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

Eksperiment	$m(X)$ / g	$V_{\text{otapalo}}$ / mL	Profil hlađenja	Cijepljenje	$t_{\text{hlađenja}}$ / min	$t_{\text{miješanja}}$ / min
1	15	225	Naglo hlađenje	Ne	40	120
2	15	225	Kubni	Ne	270	120
3	15	225	Kubni	1%(C <sub>3</sub> )	230	120
4	15	225	Kubni	1%(C <sub>1</sub> )	210	120
5	15	225	51-20- 4h 20-0-1.5h	1%(C <sub>1</sub> )	330	120
6	15	225	58-40-3.5h; 40- 20 2.5h; 20-0 1h	2,5%(C <sub>4</sub> )	420	180
7	15	225	51-20- 4h 20-0-1.5h	1%(C <sub>2</sub> )	330	180

**Tablica 6.** Procesni uvjeti pri provođenju eksperimenata u reaktorima od 10 L (*scale-up*).

Eksperiment	$m(X)$ / g	$V_{\text{otapalo}}$ / mL	Profil hlađenja	Cijepljenje	$t_{\text{hlađenja}}$ / min	$t_{\text{miješanja}}$ / min
8	140	2100	51-20- 4 h 20-0-1.5 h	Ne	330	180
9	300	4500	58-40-3.5 h; 40- 20 2.5 h; 20-0 1 h	2,5%(C <sub>4</sub> )	420	180

### 3.8. Određivanje kinetičkih parametara kristalizacije

Na eksperimentu s parametrima prikazanim u **tablici 7.** određena je kinetika kristalizacije.

**Tablica 7.** Procesni uvjeti pri određivanju kinetičkih parametara nukleacije i rasta.

Profil hlađenja	Kubni
Vrijeme hlađenja / min	330
Količina cjepiva / g	0.750 (2.5%)
$N_{okretaja}$ / min <sup>-1</sup>	650
$T_{početno}$ / °C; $T_{konačno}$ / °C	60; 0

Kinetički parametri izračunati su iz linijskih raspodjela veličina čestica prikupljenih u različitim vremenima kristalizacije putem FBRM sonde. Dobiveni podaci, odnosno broj čestica u odgovarajućem veličinskom intervalu za dano vrijeme definirani su u momente raspodjele iz kojih su izračunati kinetički parametri kristalizacije. Brzina nukleacije izračunata je prema jednadžbi:

$$\frac{dm_0}{dt} = B \cdot V_{otopine}$$

Kinetički parametri primarne nukleacije; konstanta brzine nukleacije,  $k_{prim}$  (m<sup>-3</sup>s<sup>-1</sup>) i red nukleacije  $n$  određeni su preko jednostavnog potencijskog modela:

$$B = k_{prim} \cdot \left(\frac{\Delta C}{C_s}\right)^n$$

Masena brzina rasta kristala izračunata je iz trećeg momenta linijske raspodjele čestica, volumnog faktora oblika i gustoće kristala prema jednadžbi:

$$R = \frac{dm_3}{dt} \alpha_a \rho_{kristal} \quad (23)$$

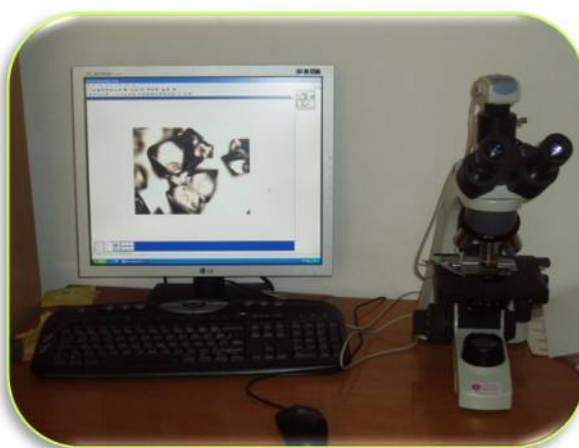
Iz prethodne jednadžbe i krivulje prezasićenosti u ovisnosti o vremenu izračunate preko trećeg momenta raspodjele izračunati su konstanta ukupne brzine rasta  $k_r$  (kgs<sup>-1</sup>) i red modela  $g$ , logaritmiranjem potencijskog modela:

$$\log R = \log k_R + g \cdot \log \left(\frac{\Delta C}{C_s}\right) \quad (24)$$

### 3.9. Karakterizacija nastalih kristala

#### 3.9.1. Određivanje topografije površine te faktora oblika kristala

Svjetlosnim mikroskopom (*Motic BA200*), prikazanim na *slici 17*, analiziran je oblik kristala cjepiva iz prijašnjih šarži, mikroniziranog cjepiva te kristala eksperimenta za određivanje kinetike kristalizacije.



*Slika 17.* Svjetlosni mikroskop *Motic BA200*.

Određene su i dimenzije prethodno navedenih kristala (duljina,  $L_a$  i širina,  $L_b$ ) pomoću programa *Motic Plus* pri uvećanju od 40 ili 100 puta (200 za mikronizirano cjepivo), a zatim su pomoću karakterističnih dimenzija  $L_a$  i  $L_b$  određeni volumni, površinski te ukupni faktor oblika preko sljedećih jednadžbi:

$$V = \alpha_a \cdot L_a^3$$

$$A = \beta_a \cdot L_a^2$$

$$F = \frac{\beta}{\alpha}$$



### 3.9.2 Određivanje raspodjele veličina čestica

Volumna raspodjela veličina čestica određena je tehnikom LALLS-*Low Angle Laser Light Scattering* pomoću uređaja *Malvern*.



**Slika 18.** Uređaj za određivanje raspodjele veličina čestica *Malvern*.

## 4. REZULTATI

**Tablica 8.** Opći podaci eksperimenata provedenih u reaktorima od 1 L.

Uzorak	$m_{\text{vlažni kristali}} / \text{g}$	$m_{\text{suhi kristali}} / \text{g}$	$Y / \%$	$LoD / \%$
1	18,84	11,78	78,53	37,47
2	20,92	10,22	68,13	51,15
3	13,01	12,01	79,27	8,32
4	15,27	12,23	80,73	19,91
5	13,22	12,02	79,34	9,08
6	17,15	13,27	86,31	22,62
7	13,94	12,79	84,42	8,25

**Tablica 9.** Opći podaci eksperimenata provedenih u reaktorima od 10 L (*scale-up*).

Uzorak	$m_{\text{vlažni kristali}} / \text{g}$	$m_{\text{suhi kristali}} / \text{g}$	$Y / \%$	$LoD / \%$
8	125,30	114,90	82,07	8,30
9	387,90	79,60	90,93	27,92

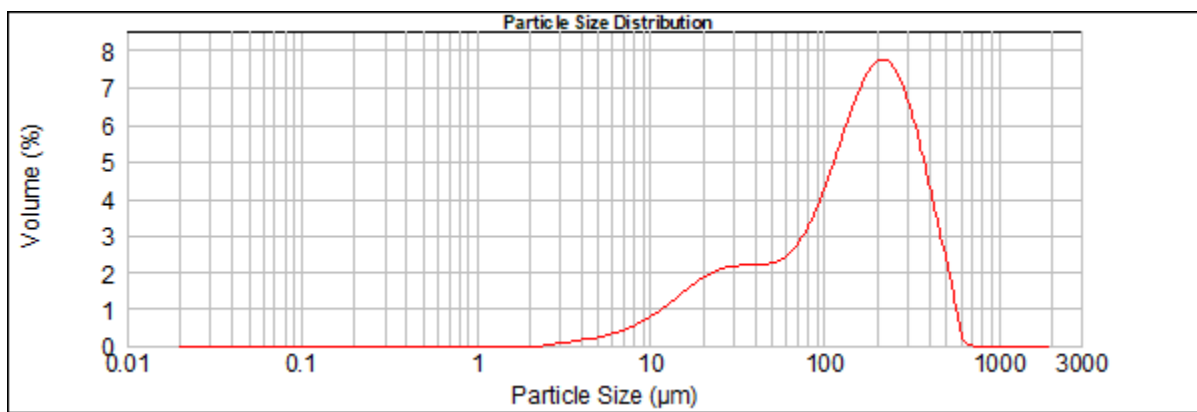
#### 4.1. Raspodjela veličina kristala

**Tablica 10.** Karakteristične vrijednosti raspodjele za eksperimente provedene u reaktorima od 1 L.

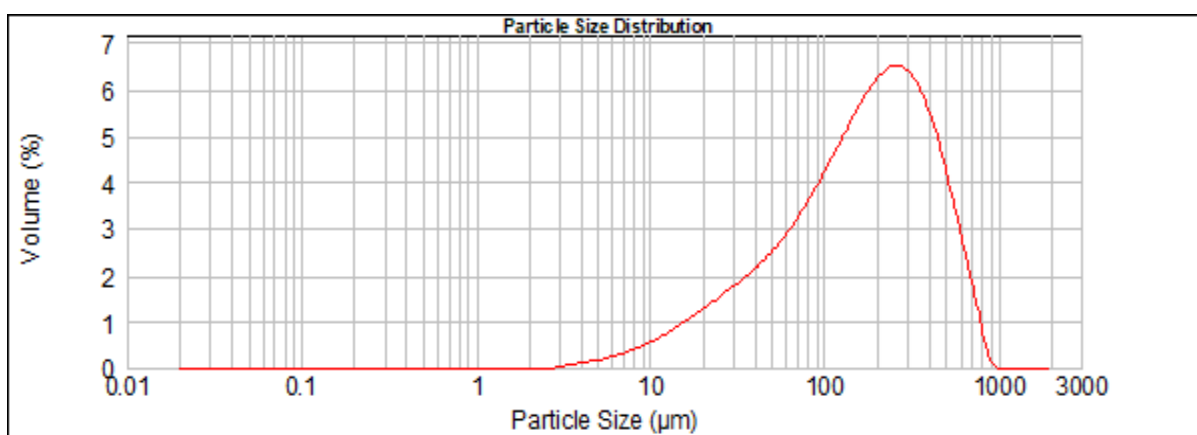
Uzorak	$d_{10}/\mu\text{m}$	$d_{50}/\mu\text{m}$	$d_{90}/\mu\text{m}$	$d_{90}/d_{10}$	$d_{\text{mode}}/\mu\text{m}$
1	22	153	361	16,40	220
2	30	172	472	15,73	250
3	17	130	500	29,41	300
4	54	264	647	11,90	310
5	47	407	905	19,25	605
6	86	214	411	4,77	230
7	100	363	679	6,79	420

**Tablica 11.** Karakteristične vrijednosti raspodjele za eksperimente provedene u reaktorima od 10 L (*scale-up*).

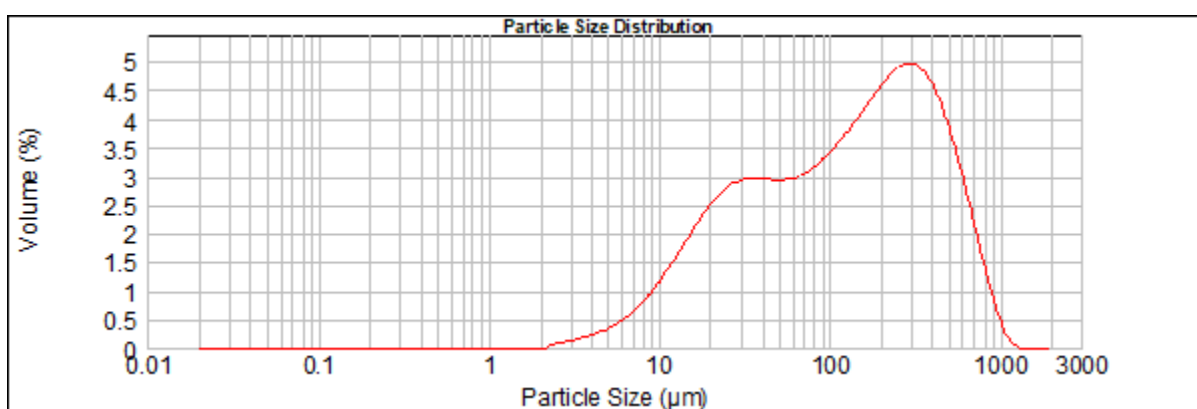
Uzorak	$d_{10}/\mu\text{m}$	$d_{50}/\mu\text{m}$	$d_{90}/\mu\text{m}$	$d_{90}/d_{10}$	$d_{\text{mode}}/\mu\text{m}$
8	74	481	970	13,10	610
9	39	189	339	8,69	210



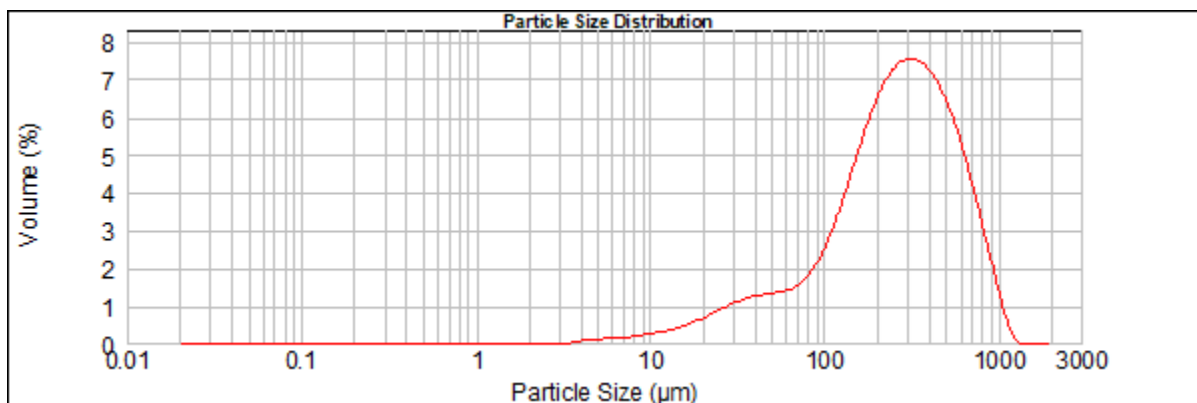
*Slika 19.* Krivulja volumne gustoće raspodjele veličina *uzorka 1.*



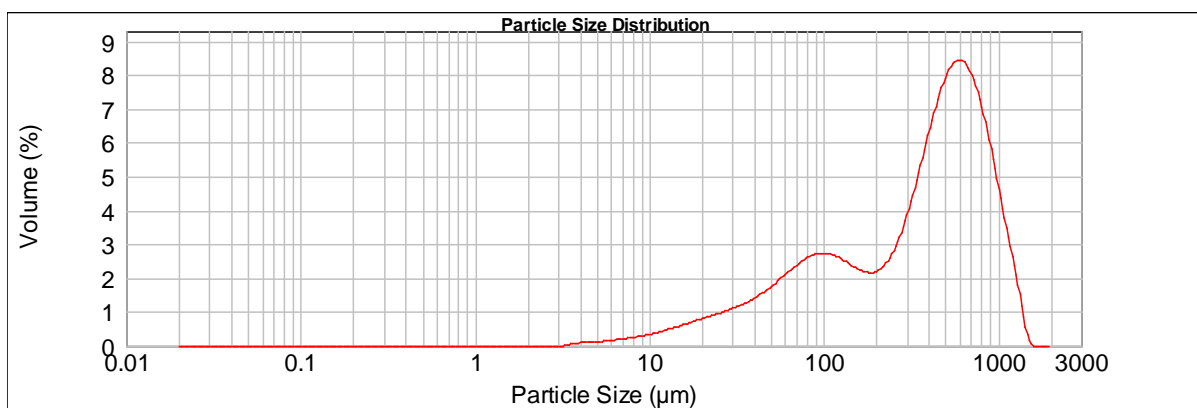
*Slika 20.* Krivulja volumne gustoće raspodjele veličina kristala *uzorka 2.*



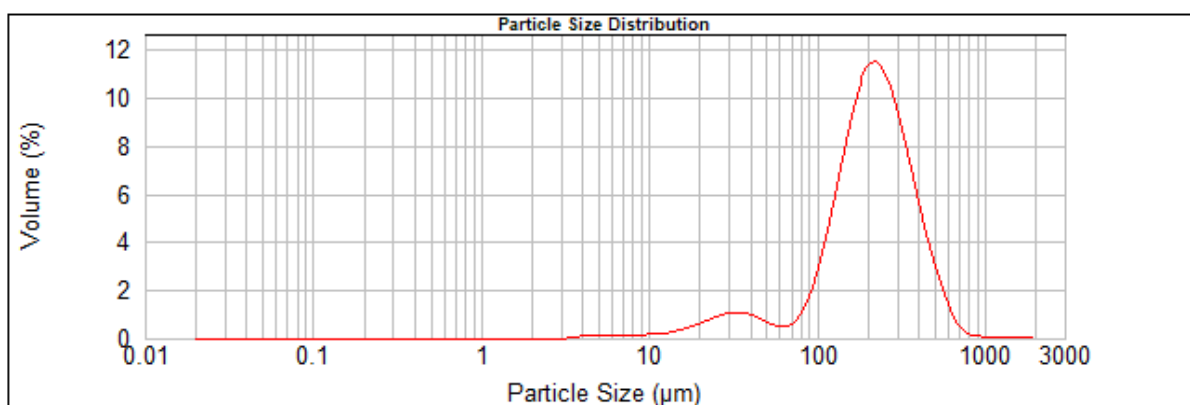
*Slika 21.* Krivulja volumne gustoće raspodjele veličina kristala *uzorka 3.*



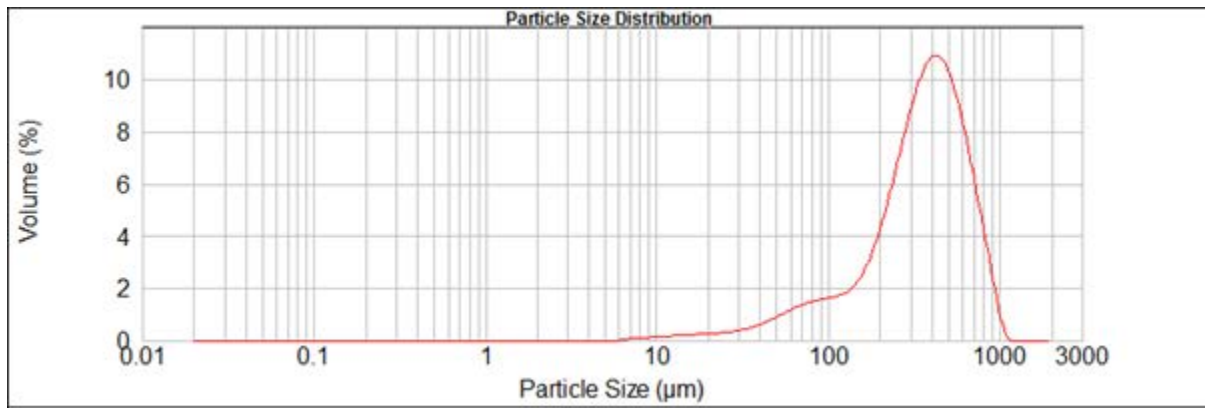
*Slika 22.* Krivulja volumne gustoće raspodjele veličina kristala uzorka 4.



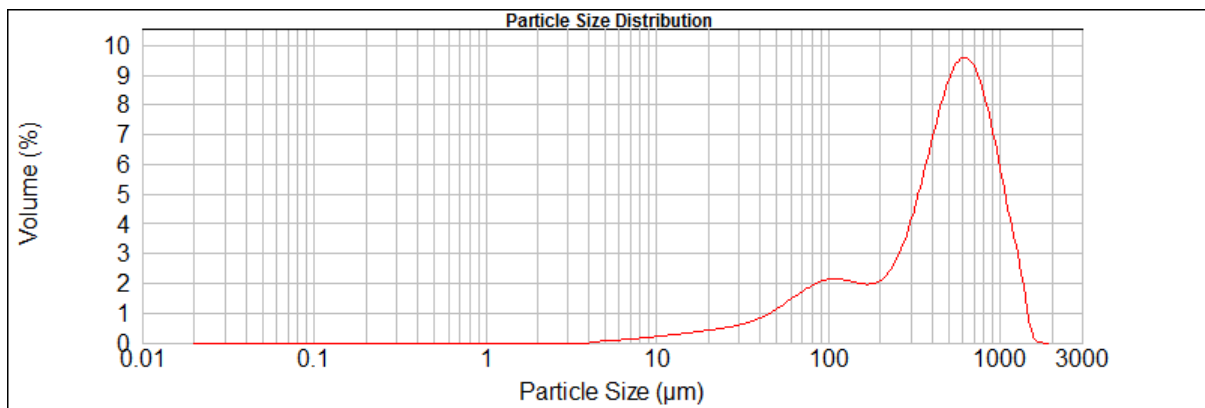
*Slika 23.* Krivulja volumne gustoće raspodjele veličina kristala uzorka 5.



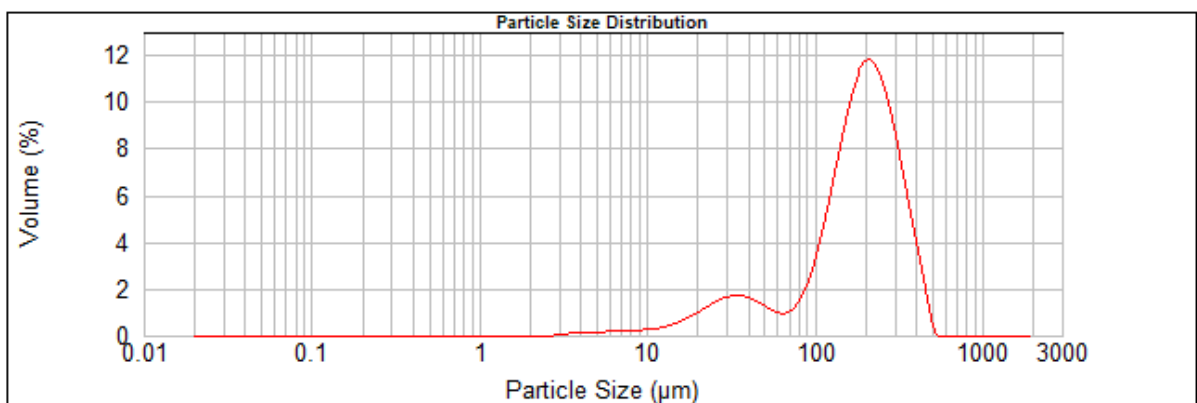
*Slika 24.* Krivulja volumne gustoće raspodjele veličina kristala uzorka 6.



*Slika 25.* Krivulja volumne gustoće raspodjele uzorka 7.



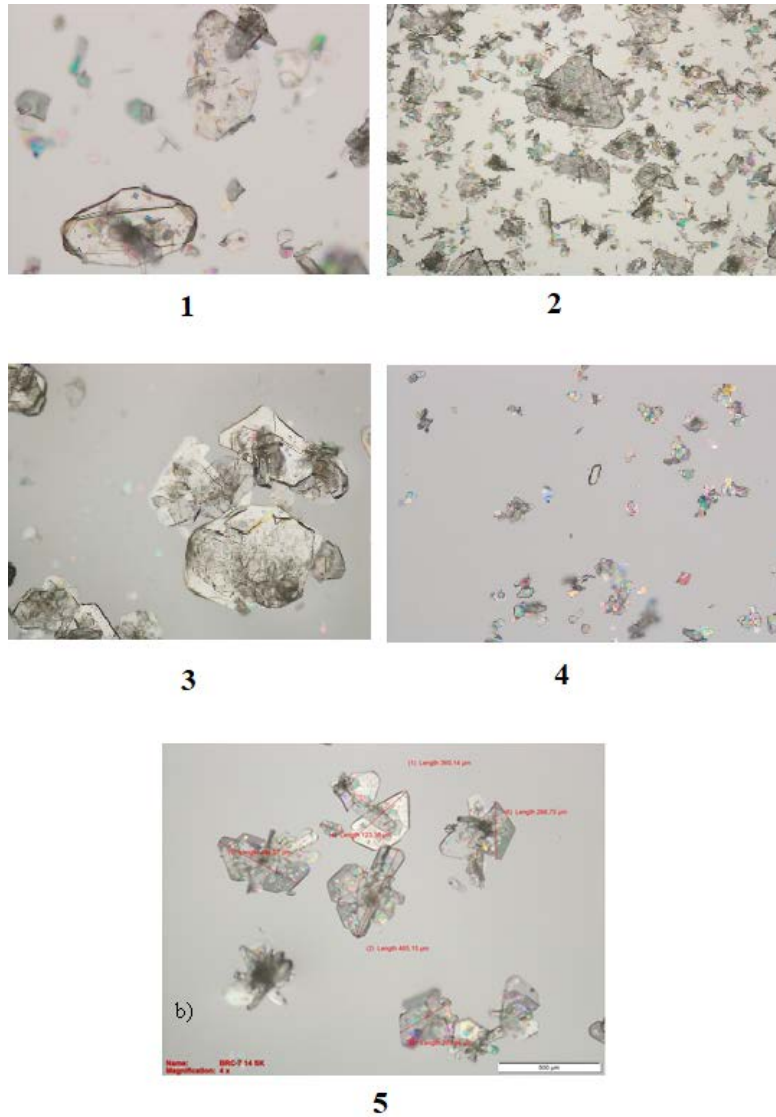
*Slika 26.* Krivulja volumne gustoće raspodjele uzorka 8.



*Slika 27.* Krivulja volumne gustoće raspodjele uzorka 9.

## 4.2. Karakterizacija kristala i određivanje površine cjepiva

Faktori oblika određeni su za kristale koji su korišteni za cijepljenje, te za kristale eksperimenta koji se proveo u svrhu određivanja kinetičkih parametara kristalizacije.



**Slika 28.** Mikrografije kristala cjepiva različite iz prijašnjih šarži (1 do 3), te kristala uzorka za određivanje kinetičkih parametara kristalizacije (5) pri uvećanju od 40 puta i kristala mikroniziranog cjepiva (4) pri uvećanju od 200 puta.

**Tablica 12.** Izračunate vrijednosti faktora oblika za cjepiva različite raspodijele veličina čestica.

Uzorak	$\alpha_a$	$\beta_a$	$F_a$	$\alpha_b$	$\beta_b$	$F_b$
C <sub>1</sub>	0,119	2,01	16,83	0,260	6,54	25,17
C <sub>2</sub>	0,051	1,59	31,17	0,270	4,78	17,70
C <sub>3</sub>	0,062	1,72	27,66	0,220	3,70	16,90
C <sub>4</sub>	0,158	2,33	14,70	0,290	3,55	11,93
K	0,035	1,88	53,03	0,570	6,59	11,51

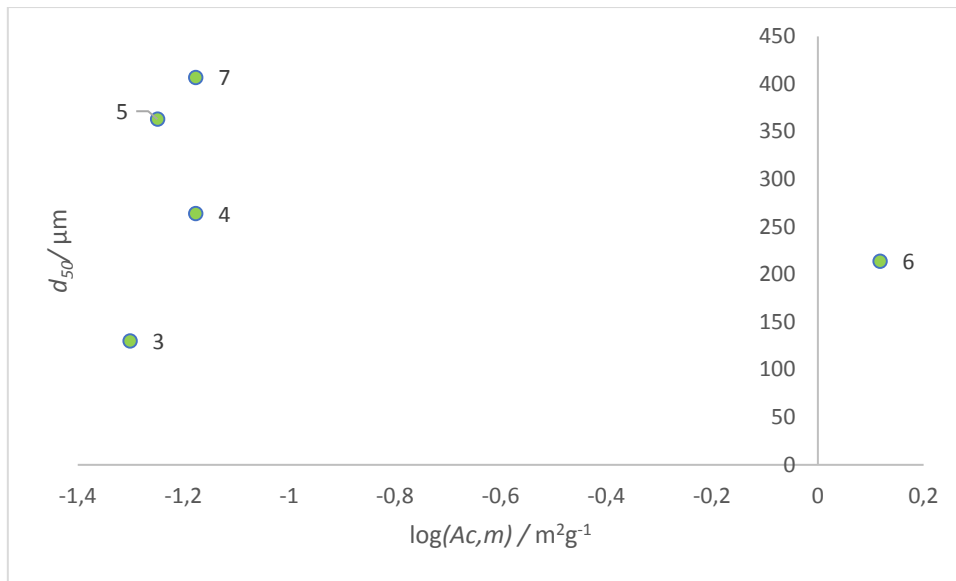
**Tablica 13.** Osnovni parametri raspodijele veličina čestica cjepiva te izračunata specifična površina.

Uzorak	$d_{10}/\mu\text{m}$	$d_{50}/\mu\text{m}$	$d_{90}/\mu\text{m}$	$A_{c,m}/\text{m}^2\text{g}^{-1}$
C <sub>1</sub>	33	186	523	0,0665
C <sub>2</sub>	47	407	905	0,0560
C <sub>3</sub>	100	363	679	0,0499
C <sub>4</sub>	2	5	9	1,3093

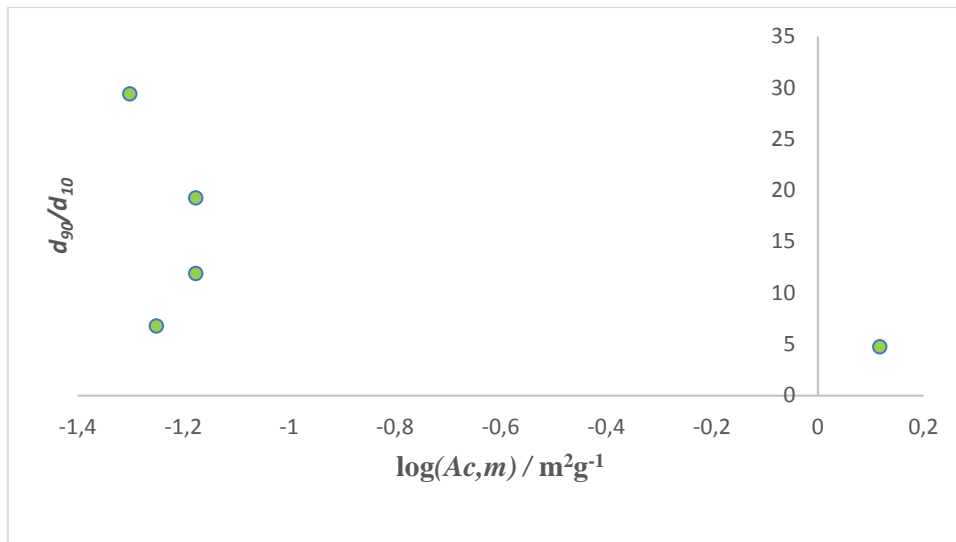
**Tablica 14.** Prikaz eksperimenata sa dodatkom cjepiva pri provođenju šaržne kristalizacije hlađenjem i karakteristika cjepiva koja su za njih korištena.

	Kristali		Cjepivo			$A_{c,m}/\text{m}^2\text{g}^{-1}$	$N_c/N_p$
	$d_{50}/\mu\text{m}$	$d_{90}/d_{10}$	$d_{10}/\mu\text{m}$	$d_{50}/\mu\text{m}$	$d_{90}/\mu\text{m}$		
3	130	29,41	100	363	679	0,0499	0,0003
4	264	11,90	33	186	523	0,0665	0,0285
5	407	19,25	33	186	523	0,0665	0,1032
6	214	4,77	2	5	9	1,3093	714,0000
7	363	6,79	47	407	905	0,0560	0,0072





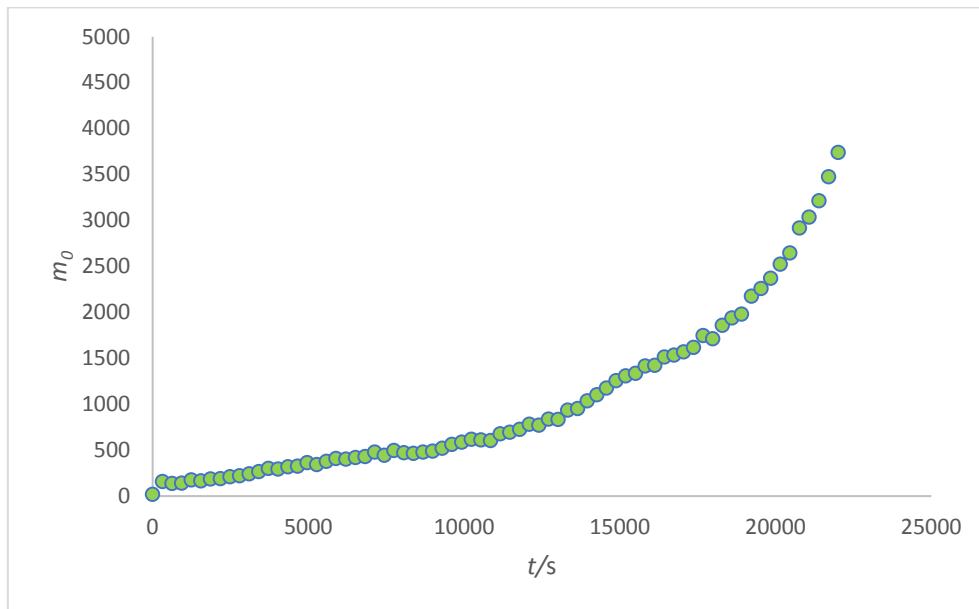
**Slika 29.** Grafički prikaz promjene  $d_{50}$  kristala s porastom specifične površine cjepiva.



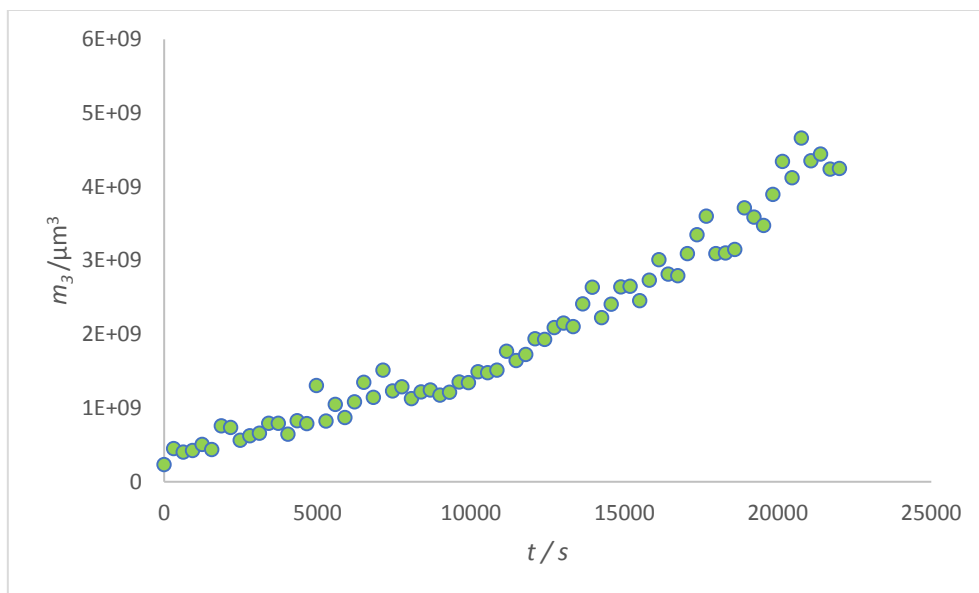
**Slika 30.** Grafički prikaz promjene širine raspodjele čestica s promjenom površine.

### 4.3. Kinetički parametri

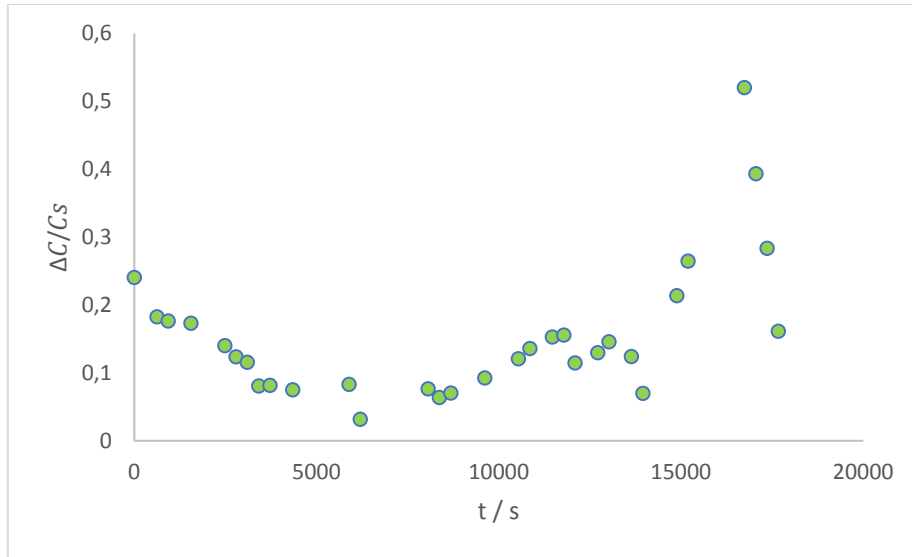
Izračunati su kinetički parametri kristalizacije za eksperiment sa procesnim parametrima prikazanim u **tablici 7**.



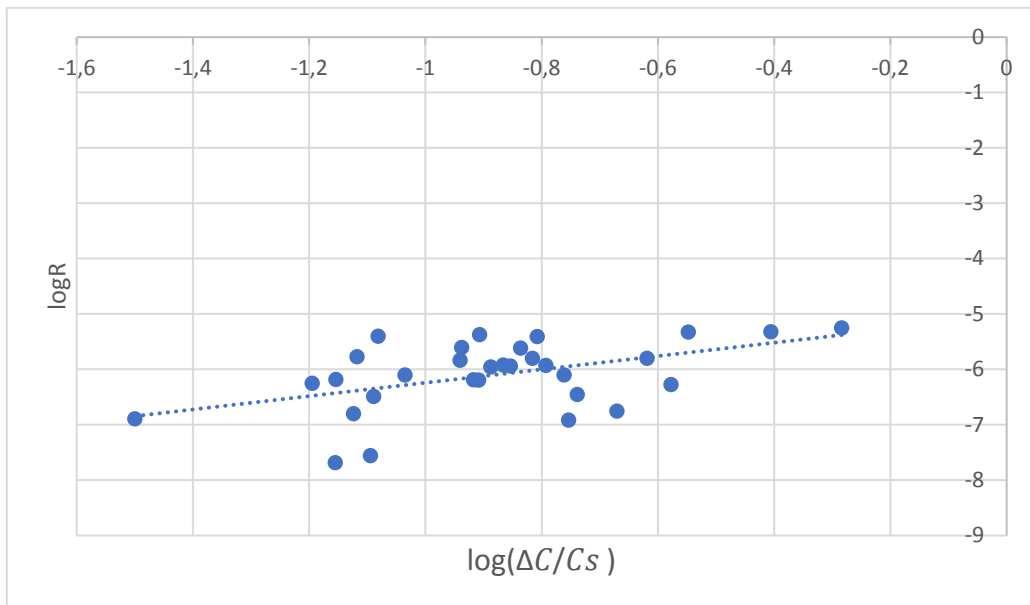
*Slika 31.* Grafički prikaz promjene broja čestica s vremenom kristalizacije.



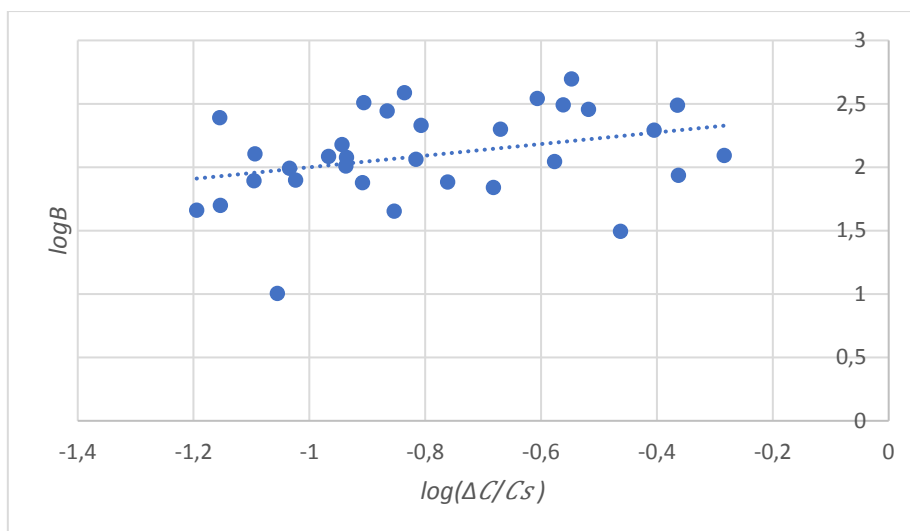
*Slika 32.* Grafički prikaz promjene izračunatog volumena čestica s vremenom kristalizacije.



**Slika 33.** Grafički prikaz izračunate promjene prezasićenosti s vremenom.



**Slika 34.** Određivanje parametara potencijalnog modela za rast kristala.



**Slika 35.** Određivanje kinetičkih parametara nukleacije.

**Tablica 15.** Izračunati parametri na osnovu jednostavnih potencijalnih modela:

$k_{\text{prim}} / \text{m}^{-3}\text{s}^{-1}$	$n$	$k_r / \text{kgs}^{-1}$	$g$
$286 \cdot 10^3$	0,4577	$9,21 \cdot 10^{-6}$	1,2052

## 5. RASPRAVA

Provedena je šaržna kristalizacija djelatne tvari X hlađenjem iz sustava otapala voda, izopropanol i acetonitril u omjeru 3:2:1 uz različite procesne uvjete i količine dodanog cjepiva.

### 5.1. Utjecaj procesnih parametara na kristalizaciju

Na *slici 19.* prikazana je raspodjela veličina čestica za uzorak 1, dobiven naglim hlađenjem, odnosno najvećom brzinom koju je termostat mogao postići. Iz slike se vidi da je raspodjela bimodalna sa najučestalijom veličinom čestica  $d_{\text{mode}} = 220 \mu\text{m}$  te širinom raspodjele od 16,4. Ovaj eksperiment služio je kao referentni eksperiment kako bi se vidjelo kako se sustav vlada bez kontrole procesa.

Provedene su tri šaržne kristalizacije kubnim profilom hlađenja u reaktoru od 1 L, uzorci 2, 3 i 4. Uzorak 2 nije cijepljen, dok su uzorci 3 i 4 cijepljeni sa 1% cjepiva. Raspodjele veličina čestica ovih uzoraka prikazane su na *slikama 20, 21 i 22.* Uzorak 2 ima unimodalnu raspodjelu čestica sa  $d_{\text{mode}} = 250 \mu\text{m}$  te širinom raspodjele od 15,73. Raspodjela veličina čestica uzorka 2 bimodalna je sa širinom raspodjele od 29,41 i  $d_{\text{mode}} = 300 \mu\text{m}$ , dok uzorak 3 ima bimodalnu raspodjelu sa širinom raspodjele od 11,9 što je značajno uže od širine raspodjele uzorka 2. Usporedbom ova tri uzorka, uočeno je da se za uzorke 1 do 3 smanjuje trajanje hlađenja, dok se veličina kristala povećava. Također važno je napomenuti da su uzorci 2 i 3 cijepljeni, te da je najvjerojatnije to objašnjenje za povećanje  $d_{\text{mode}}$  sa smanjenjem vremena hlađenja. Utjecaj dodatka cjepiva bit će raspravljen kasnije.

Linearnim profilom, koji aproksimira kubni profil (sa dva ili tri pravca) hlađena su tri uzorka, 5, 6 i 7 u reaktoru od 1L. Na *slici 23.* prikazana je raspodjela veličina čestica uzorka 5, bimodalnog oblika sa  $d_{\text{mode}} = 605 \mu\text{m}$  i širinom raspodjele od 19,25. *Slika 24.* prikazuje raspodjelu veličina čestica uzorka 6. Raspodjela je isto tako bimodalna, ali sa znatno manjim pikom nego kod uzorka 5, sa  $d_{\text{mode}} = 230 \mu\text{m}$  te širinom raspodjele od 4,77. Na *slici 25.* prikazana je raspodjela veličina čestica za uzorak 7, monomodalna je te ima širinu raspodjele od 6,79 i  $d_{\text{mode}} = 420 \mu\text{m}$ .

S obzirom na to da su uzorci dobiveni kubnim profilom hlađenja (2, 3 i 4) ili linearnom aproksimacijom kubnog profila (5, 6 i 7) svi cijepljeni cjepivom različitih svojstava, jedino što se može usporediti su uzorci 4 i 5, cijepljeni s jednakom količinom istog cjepiva. Uzorak 5 ima veću širinu raspodjele veličina čestica od uzorka 4, ali zato ima puno veće čestice ( $d_{90} = 905 \mu\text{m}$ ). Ovakva razlika u veličini čestica može se objasniti vremenom hlađenja uzorka 5 (330 min), koje je bilo puno duže od vremena hlađenja uzorka 4 (210 min).

Usporedbom svih uzoraka hlađenim u reaktoru od 1 L isto se može uočiti kako se za vrijeme miješanja po završetku kristalizacije od 120 min iskorištenje kreće u rasponu od 68,13 % do 80,73% a za vrijeme miješanja od 180 min u rasponu od 82,07 % do 90,93 %. Zbog povećanog vremena miješanja na kraju procesa, molekule tvari X imaju više vremena da iskristaliziraju pri uvjetima prijenosa uzrokovanih mješalom koji su bolji od uvjeta prijenosa mirujuće suspenzije, te se sustav približava teorijskom iskorištenju.

Svi promatrani kristali na mikroskopu bili su pločastog oblika, za sve provedene eksperimente, kao što je prikazano na *slici 28*. sa iznimkom slike s oznakom broj 4, jer je to fotografija mikroniziranog cjepiva. Pločasti oblik potvrđen je i izračunatim faktorima oblika kristala za cjepiva iz prijašnjih šarži te kristala dobivenima u eksperimentu za određivanje kinetike, prikazanima u **tablici 12.**, gdje se može vidjeti kako se volumni faktor oblika  $\alpha_a$  kreće u rasponu od 0,035 do 0,119, što prema literaturnim podacima<sup>3</sup> odgovara oblicima između iglice (5:1:1) i ploče.

## 5.2. Utjecaj dodatka cjepiva na kristalizaciju

Šaržna kristalizacija hlađenjem s dodatkom cjepiva provedena je na uzorcima 3, 4, 5, 6 i 7. Uzorci 3, 4, 5 i 7 cijepljeni su sa 1% cjepiva, odnosno 0,15 g, a uzorak broj 6 cijepljen je sa 2,5% cjepiva, odnosno 0,375 g. Za cjepivo su u **tablici 13**. prikazane osnovne vrijednosti raspodjele veličine čestica i specifična površina cjepiva. Može se uočiti kako cjepivo C4 ima znatno veću specifičnu površinu od svih ostalih, a razlog tome je što je to cjepivo mikronizirano. Isto tako, izračunat je i omjer broja čestica cjepiva i konačnih kristala u produktu, i ono što se odmah može primijetiti je da najveći omjer ima uzorak broj 5 (0,1031) što ukazuje na to da je u usporedbi s ostalim uzorcima ovaj uzorak imao najveći udio kristalnog rasta, što se i vidi po  $d_{\text{mode}} = 605 \mu\text{m}$  te  $d_{90} = 905 \mu\text{m}$  u raspodjeli veličina kristala na *slici 23*. Za uzorke 3, 4 i 7, omjer ukazuje na neku vrstu sekundarne nukleacije, vjerojatno zbog nedovoljne količine cjepiva ili loma kristala s obzirom na tanki pločasti oblik, a za uzorak 6 omjer ukazuje na aglomeraciju čestica ( $>1$ ). U eksperimentu 6 korištena je veća masa cjepiva

u usporedbi sa ostalim eksperimentima te je cjepivo mikronizirano što rezultira velikim brojem sitnih čestica u otopini na početku kristalizacije što može dovesti do dodatnih sudara u otopini te nastanka aglomeriranih kristala. Ono što se još može uočiti je da postoji određeni trend između specifične površine čestica cjepiva i konačne raspodjele veličine kristala, što je prikazano na *sluci 29*. U rasponu specifičnih površina  $0,0499 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  do  $0,0665 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ , povećanjem specifične površine raste  $d_{50}$  od  $130$  do  $407 \mu\text{m}$  za sve uzorke osim uzorka 4 ( $264 \mu\text{m}$  pri specifičnoj površini od  $0,0665 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ), a za znatno veću specifičnu površinu od  $1,3093 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ,  $d_{50}$  je manji od svih uzoraka, osim uzorka 3 ( $214 \mu\text{m}$ ). Naime, iako se prevelikim povećanjem  $A_{m,c}$  smanjuje  $d_{50}$ , uočljivo je kako se povećanjem specifične površine smanjuje širina raspodjele, što je prikazano na *sluci 30*. Najžu raspođelu od svih provedenih eksperimenata ima uzorak 6, cijepljen sa 2,5 % mikroniziranog cjepiva, čija je specifična površina najveća, a najširu raspođelu ima uzorak 3, cijepljen sa cjepivom najmanje specifične površine.

### 5.3. Određivanje kinetičkih parametara

Proveden je jedan eksperiment u svrhu određivanja kinetičkih parametara sa procesnim uvjetima prikazanima u **tablici 7**. Određeni su konstanta brzine primarne nukleacije,  $k_{\text{prim}} = 286\,000 \text{ m}^{-3}\text{s}^{-1}$  te red nukleacije,  $n = 0,4577$ . Za kinetičke parametre rasta kristala, praćena je ukupna promjena mase u vremenu umjesto promjene mase po promjeni površine kristala iz razloga što se kristali tijekom kristalizacije nisu mogli uzorkovati kako bi im se odredila površina, a drugi moment linijske raspodjele čestica dobivenih putem FBRM sonde unosi veliku grešku u konaćni rezultat. Konstanta ukupne brzine rasta, definirana kao  $k_R$  ne uraćunava površinu već samo ukupnu promjenu mase i iznosi  $9,21 \cdot 10^{-6} \text{ kgs}^{-1}$ . EkspONENT modela koji predstavlja red rasta,  $g$  iznosi 1,2052. Kada su vrijednosti reda rasta oko 1, difuzijski prijenos iona iz otopine na površinu rastućeg kristala je najsporiji proces koji određuje ukupnu brzinu rasta<sup>8</sup>. Izraćunata je i krivulja prezasićenosti u ovisnosti o vremenu za kubni profil hlaćdenja. S obzirom na to da profil hlaćdenja utjeće na oblik krivulje prezasićenosti u ovisnosti o vremenu, može se uočiti na *sluci 33*. kako se prezasićenost u početku održava na nižim vrijednostima, dok je iz literature<sup>15</sup> poznato da se pri linearnim profilima hlaćdenja prezasićenost u početku konstantno povećava dok ne dođe do maksimuma<sup>3,15</sup>. Ovo je posljedica toga što pri početku kristalizacije, kubni profil ima nižu brzinu hlaćdenja od linearnog profila, na taj naćin se kontrolira nukleacija, a zatim povećanjem brzine hlaćdenja potiče rast kristala.

#### 5.4. Uvećanje procesa na veće mjerilo

Za uvećanje procesa s reaktora od 1 L na reaktor od 10 L, odabrani su eksperimenti 5 i 6. Razlog za odabir eksperimenta 5 je dobivena najveća raspodjela veličina čestica ( $d_{50} = 407 \mu\text{m}$ ,  $d_{90} = 905 \mu\text{m}$ ), a razlog za odabir eksperimenta 6 za uvećanje je najveće iskorištenje ( $Y = 86,31 \%$ ) i najmanja širina raspodjele (4,77). Uvećanje se provelo održavanjem konstantne energije disipacije preko kriterija miješanja, prikazanima na *slici 16.* u eksperimentalnom dijelu.

Uzorak 8 dobiven je linearnom aproksimacijom kubnog profila hlađenja, te jednakim kristalizacijskim putem kao za uzorak 5, samo bez cijepljenja. Raspodjela veličina čestica za ovaj uzorak prikazana je na *slici 26.*, može se uočiti da je dobivena raspodjela bimodalna. Usporedbom ova dva eksperimenta, može se primijetiti da uzorak 8 ima veći  $d_{50}$  i  $d_{90}$  (481  $\mu\text{m}$  i 970  $\mu\text{m}$ ) od uzorka 5 (407  $\mu\text{m}$  i 905  $\mu\text{m}$ ) te manju širinu raspodjele (13,1 naspram 19,25). Iskorištenje na ovom eksperimentu je 82,07 % što je veće od iskorištenja eksperimenta 5 na kapacitetu od 1 L (79,34 %). Gubitak pri sušenju je podjednake vrijednosti kod oba uzorka, te se može reći da se sustav vladao kao što je i predviđeno.

Uzorak 9 dobiven je kubnim hlađenjem te dodatkom mikroniziranog cjepiva specifične površine  $1,3093 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$  u količini od 2,5 % mase tvari X. Raspodjela veličina čestica ovog uzorka prikazana je na *slici 27.*, i bimodalna je. Usporedbom uzorka 9 sa uzorkom 6, može se vidjeti da je iskorištenje još veće (90,93 %) nego kod uzorka 6 (86,31%), ali su čestice manje, jer je  $d_{50} = 189 \mu\text{m}$  te  $d_{90} = 339 \mu\text{m}$ , dok su kod uzorka 6  $d_{50} = 214 \mu\text{m}$  i  $d_{90} = 411 \mu\text{m}$ . Širina raspodjele uzorka 9 iznosi 8,69 što je i dalje mala vrijednost s obzirom na sve ostale provedene eksperimente, ali je dosta veća u odnosu na uzorak 6 (4,77).



## 6. ZAKLJUČAK

- Za sustav aktivne djelatne tvari X u smjesi otapala voda, acetonitril, izopropanol u omjeru 3:2:1 određena je krivulja topljivosti te metastabilna zona.
- Određeni su kinetički parametri kristalizacije i nukleacije za kubni profil hlađenja uz dodatak mikroniziranog cjepiva (2,5 % ukupne mase tvari X).
- Ispitan je utjecaj načina i brzine hlađenja na granulometrijska svojstva kristala te na njihovu raspodjelu veličina.
- Kubni profil hlađenja, kao i njegova linearna aproksimacija kontroliraju prezasićenost na početku procesa kristalizacije tako što ju smanjuju, što u konačnici smanjuje dominaciju mehanizma nukleacije, te povećava rast kristala.
- Povećanjem vremena hlađenja, odnosno smanjenjem brzine hlađenja, induksijsko vrijeme je duže što omogućava kontrolu procesa kristalizacije pod mehanizmom rasta kristala i u konačnici daje veće kristale.
- Neovisno o načinu kristalizacije i brzini hlađenja u svim provedenim eksperimentima, kristali su pločastog oblika.
- Miješanje suspenzije ispod njene minimalne brzine za postizanje suspenzije izaziva aglomeraciju čestica, a preintenzivno miješanje izaziva lom kristala.
- Povećanje površine dodanog cjepiva povećava veličinu kristala u konačnom produktu, ali samo do određene točke, nadalje, povećanje površine dodanog cjepiva sužava širinu raspodjele veličina čestica kristala u produktu.
- Na osnovu kriterija konstantne energije disipacije, provedena su uvećanja procesa na kapacitet od 10 L, za eksperiment sa najvećim iskorištenjem i najužom raspodjelom veličina čestica, te za eksperiment sa najvećim kristalima. Eksperiment sa najvećim iskorištenjem i najužom raspodjelom na kapacitetu od 1 L dao je veće iskorištenje i širu raspodjelu na 10 L, a eksperiment sa najvećim kristalima na kapacitetu od 1 L dao je veće iskorištenje i veće čestice pri uvećanju na 10 L.

## 7. POPIS SIMBOLA

$\Delta G$	- slobodna Gibbsova energija, $\text{kJ mol}^{-1}$
$\Delta G_{krit.}$	- Gibbsova energija kritičnog nukleusa, $\text{kJ mol}^{-1}$
$A$	- površina, $\text{m}^2$
$A_{cjepivo}$	- ukupna površina dodanog cjepiva, $\text{m}^2$
$A_{kristal}$	- površina jednog kristala, $\text{m}^2$
$A_{m,c}$	- specifična površina dodanog cjepiva, $\text{m}^2\text{g}^{-1}$
$B$	- brzina nukleacije, $\text{m}^{-3}\text{s}^{-1}$
BH	- brzina hlađenja, $^{\circ}\text{C h}^{-1}$
$c$	- molna koncentracija, $\text{mol L}^{-1}$
$\Delta C$	- apsolutna prezasićenost, $\text{mol L}^{-1}$
$D$	- promjer miješala m
$d_{10}$	- veličina čestica na 10% intervala, $\mu\text{m}$
$d_{50}$	- veličina čestica koja razdvaja raspodjelu na dva jednaka dijela, $\mu\text{m}$
$d_{90}$	- veličina čestica na 90% intervala, $\mu\text{m}$
$d_{90}/d_{10}$	- širina raspodjele
$d_p$	- veličina suspendiranih čestica, m
$F$	- ukupni faktor oblika
$G$	- linearna brzina rasta kristala, $\text{ms}^{-1}$
$g$	- red rasta kristala
$g$	- gravitacijsko ubrzanje, $9,81 \text{ ms}^{-2}$
$k_g$	- konstanta brzine ukupnog rasta, $\text{ms}^{-1}$
$k_{g0}$	- značajka frekvencije ukupnog rasta kristala, $\text{kgm}^{-2}\text{s}^{-1}$
$k_{prim}$	- konstanta brzine primarne nukleacije, $\text{m}^{-3}\text{s}^{-1}$
$k_r$	- konstanta brzine masenog rasta, $\text{kgs}^{-1}$
$k_{S-L}$	- koeficijent prijenosa tvari u sustavu čvrsto-kapljevito,
$L$	- linearna dimenzija kristala, m
$LoD$	- gubitak pri sušenju, %
$m$	- masa, g
$m_0$	- nulti moment raspodjele
$m_3$	- treći moment raspodjele, $\text{m}^3$

$m_j$	- j –ti moment raspodjele (j= 1, 2, 3, 4...)
$N$	- broj okretaja miješala, $s^{-1}$
$n$	- red nukleacije
$N_{cjepivo}$	- broj čestica cjepiva
$N_p$	- konstanta miješala
$P$	- Snaga miješala, W
$q_3$	- volumni udio čestica neke veličine u uzorku, %
$Q_3$	- Volumni udio čestica manjih od neke veličine u uzorku, %
$R$	- maseni tok, $kg s^{-1}$
$R_g$	- maseni fluks, $kg m^{-2} s^{-1}$
$r_{krit}$	- kritični radijus nukleusa, m
$S$	- Stupanj zasićenosti
$s$	- geometrijska konstanta reaktora i impelera
$T$	- temperatura, °C
$t$	- vrijeme, s
$t_{hlađenja}$	- vrijeme hlađenja otopine, min
$t_{miješanja}$	- vrijeme miješanja otopine nakon kristalizacije, min
$V$	- volumen, mL
$V_t$	- brzina taloženja čestice, $ms^{-1}$
$X$	- maseni omjer krute faze naspram kapljevite faze u suspenziji, %

### Grčka slova

$\alpha$	- volumni faktor oblika
$\beta$	- površinski faktor oblika
$\Delta\rho$	- razlika u gustoći krute i kapljevite faze, $kgm^{-3}$
$\nu$	- kinematička viskoznost , $m^2s^{-1}$
$\rho$	- gustoća, $kg m^{-3}$
$\sigma$	- relativna prezasićenost

## 8. LITERATURA

1. H-H. Tung, E. L. Paul, M. Midler, A. J. McCauley: *Crystallization of organic compound: An industrial perspective*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2009**.
2. A. Sander, red. prof.: *Jedinične operacije u ekoinženjerstvu*, Zagreb, **2011**.
3. J.W. Mullin: *Crystallisation*, Butterworths & Co, London, 2. izdanje, **1972**.
4. K. Sangwall: *Additives and Crystallization Processes*, John Wiley & Sons, Engleska, **2002**.
5. J. Garside, M. Alfons, J. Nylvt: *Measurement of crystal growth and nucleation rates*, 2. izdanje, Institution of Chemical Engineers, Rugby, **1989**.
6. A. G. Jones: *Crystallization Process Systems*, Butterworth & Heinemann, Oxford, **2002**.
7. M. Hraste: *Mehaničko procesno inženjerstvo*, Hinus, (2. izmijenjeno i dopunjeno izdanje), Zagreb, **2003**.
8. M. Hrkovac, 2012, Utjecaj pomoćne komponente na termodinamiku i kinetiku kristalizacije glicina, Doktorska disertacija, Zagreb
9. H. Takiyama, " *Supersaturation Operation for Quality Control of Crystalline Particles in Solution Crystallization*", *Advanced Powder Technology*, vol. 23, pp. 273-278, 2012.
10. H. Li, Y. Kawajiri, M. A. Grover, R. W. Rousseau, " *Application of an empirical FBRM model to estimate crystal size distributions in batch crystallization*," *Crystal Growth & Design*, vol. 14, pp. 607–616, 2014.
11. S. Barthe, 2006, Utilization of FBRM in the control of CSD in a batch cooled crystallizer, Diplomski rad, Georgia
12. A. Tsz-Chung Mak, 1992, Solid-Liquid mixing in mechanically agitated vessels, Doktorska disertacija, London
13. E. L. Paul, A. V. Atiemo-Obeng, M. S. Kresta: *Handbook of industrial mixing: Science and practice*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2004**
14. J. Prlić Kardum, M. Hrkovac, M. Leskovac, " *Adjustment of Process Conditions in Seeded Batch Cooling Crystallization*“, *Chemical Engineering & Technology*, vol 36, pp. 1347–1354, 2013.
15. H. Hojjati, S. Rohani, " *Cooling and seeding effect on supersaturation and final crystal size distribution (CSD) of ammonium sulphate in a batch crystallizer*" , *Chemical Engineering & Processing: Process Intensification*, vol. 44, pp. 949-947, 2005.

