

Utjecaj oblika kristala na svojstva djelatne tvari

Ćurić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:151056>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-08**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Martina Ćurić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Martina Ćurić

Utjecaj oblika kristala na svojstva djelatne tvari

Mentorica: prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

prof. dr. sc. Aleksandra Sander

doc. dr. sc. Željka Ujević Andrijić

Zagreb, rujan 2023.

Diplomski rad izrađen je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod mentorstvom prof. dr. sc. Jasne Prlić Kardum.

Ovaj rad izrađen je unutar projekta CrystAPC - Napredno vođenje procesa kristalizacije, KK.01.1.1.07.0017, sufinanciranog od strane Europske unije, sredstvima Europskog fonda za regionalni razvoj.

Zahvale

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Jasni Prlić Kardum na ukazanom povjerenju, potpori, prenesenom znanju i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se asistentici mag. ing. oecoing. Ivi Zokić što me vodila kroz ovaj rad, na svim savjetima, velikom strpljenju i uvijek pozitivnoj energiji.

Hvala mojim prijateljima što su mi uljepšali studentske dane i stvorili brojne uspomene, uz vas je svaki problem bio lakši.

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj potpori, pomoći i razumijevanju tijekom cijelog mog obrazovanja.

SAŽETAK

Većina djelatnih tvari proizvodi se u krutom obliku te je kristalizacija od iznimnog značaja za farmaceutsku industriju. Jedna od metoda koja poboljšava granulometrijska svojstva kristala je sferična kristalizacija u kojoj nastaju sferični kristali što smanjuje broj koraka pri formulaciji lijeka.

Svrha ovog rada bila je različitim procesima odrediti sustav otapala za provedbu sferične kristalizacije te ispitati utjecaj različitih hidrodinamičkih uvjeta na granulometrijska svojstva dobivenih kristala. Uvjeti za provedbu sferične kristalizacije određeni su za djelatnu tvar ceritinib koja se koristi u liječenju raka pluća nemalih stanica.

Kao dio preliminarnih eksperimenata, za odabir kapljevine za premoštenje koristio se programski sustav *Dynochem*. Odabrani sustav sadrži otapalo THF, vodu koja se koristi kao antiotapalo, kapljevinu za premoštenje heptan i polimer PVP (polivinilpirolidon) kao dodatak.

Kako bi se ispitaio utjecaj procesnih uvjeta na granulometrijska svojstva dobivenih kristala, provedena je njihova karakterizacija tijekom procesa te nakon sušenja. Analiza granulometrijskih svojstava određena je raspodjelom veličine čestica koja je dobivena metodom laserske difrakcije, morfologija kristala ispitana je optičkim elektronskim mikroskopom, a njihova struktura metodom difrakcije rendgenskih zraka.

Ključne riječi: *sferična kristalizacija, ceritinib, granulometrijska svojstva, Dynochem*

ABSTRACT

Most of the active substances are produced in solid form, and crystallization is extremely important for the pharmaceutical industry. One of the methods that improves the granulometric properties of crystals is spherical crystallization, in which spherical crystals are formed, which reduces the number of steps in drug formulation.

The purpose of this work was to determine the solvent system for spherical crystallization using different processes and to examine the influence of different hydrodynamic conditions on the granulometric properties of the obtained crystals. The conditions for the implementation of spherical crystallization are determined for the active substance ceritinib, which is used in the treatment of non-small cell lung cancer.

As part of the preliminary experiments, the Dynochem software system was used to select the bridging fluid. The chosen system contains the solvent THF, water used as an antisolvent, the bridging liquid heptane and the polymer PVP (polyvinylpyrrolidone) as an additive.

In order to examine the influence of process conditions on the granulometric properties of the obtained crystals, their characterization was carried out during the process and after drying. The analysis of granulometric properties was determined by the particle size distribution obtained by the laser diffraction method, the morphology of the crystals was examined by an optical electron microscope, and their structure by the X-ray diffraction method.

Keywords: *spherical crystallization, ceritinib, granulometric properties, Dynochem*

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Kristalizacija	2
2.2. Nukleacija	4
2.3. Rast kristala	6
2.4. Kristalizacija hlađenjem	9
2.5. Kristalizacija uz dodatak antiotapala	9
2.6. Sferična kristalizacija	10
2.6.1. Sferična aglomeracija	10
2.6.2. Kvazi-emulzijska difuzija otapala	11
2.7. Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta	12
2.8. Granulometrijske karakteristike kristala	15
2.8.1. Oblik i veličina kristala	15
2.8.2. Raspodjela veličina kristala	16
2.8.3. Polimorfizam kristala	17
2.9. Primjena kristalizacije u farmaceutskoj industriji	18
2.10. Djelatna tvar	18
2.11. Karakterizacija kristala	19
2.11.1. Mikroskopija	19
2.11.2. Raspodjela veličina kristala	20
2.11.3. Rendgenska difrakcijska analiza (XRD)	21
3. EKSPERIMENTALNI DIO	22
3.1. Svrha rada	22
3.2. Materijali	22
3.3. Metode	24

3.4.	Određivanje topljivosti.....	25
3.5.	Odabir otapala za sferičnu aglomeraciju	26
3.6.	Odabir aditiva – kvazi-emulzijska difuzija otapala	28
3.7.	Kombinirana metoda sferične kristalizacije	28
3.8.	Optimizacija procesa – odabir miješala i brzine miješanja.....	29
3.9.	Karakterizacija kristala	30
3.9.1.	Mikroskopija.....	30
3.9.2.	Raspodjela veličina kristala.....	31
3.9.3.	Rendgenska difrakcija na prahu (XRD)	31
4.	REZULTATI I RASPRAVA	33
4.1.	Topljivost i odabir otapala za provedbu sferične aglomeracije	33
4.2.	Odabir polimernog aditiva	37
4.3.	Utjecaj različitih uvjeta miješanja	39
4.3.1.	Određivanje kritične brzine miješanja	39
4.3.2.	Utjecaj brzine miješanja	40
4.4.	Raspodjela veličina kristala	46
4.5.	Struktura CRT-a, XRD.....	52
5.	ZAKLJUČAK.....	53
6.	POPIS SIMBOLA I KRATICA.....	54
7.	LITERATURA	55

1. UVOD

Nakon procesa destilacije, kristalizacija je najvažniji proces u kemijskoj industriji, a glavno obilježje je formiranje čvrste disperzne faze u kontinuiranom mediju, plinskoj fazi ili talini. Najčešće je riječ o kristalizaciji iz otopine. Brojni termodinamički (temperatura, otapala, topljivost) i kinetički čimbenici (širina metastabilne zone, prezasićenost), ali i vrsta kemijskih veza između molekula, utječu na brzinu i mehanizam nastanka kristala. Kristalizacija je važan korak u procesu formulacije lijeka budući da definira ključna svojstva lijeka kao što su veličina čestica, polimorfizam, stabilnost i bioraspoloživost.¹

Preduvjet za odvijanje procesa kristalizacije je da se odgovarajuća otopina nalazi u prezasićenom stanju. Prezasićenost je u ovom slučaju pokretačka sila, a predstavlja razliku između stvarne i ravnotežne koncentracije. Ona se najčešće postiže hlađenjem otopine, isparavanjem otapala ili dodatkom antiotapala. Nastanak kristala odvija se u dva koraka, nukleacija i rast kristala. U nukleaciji nastaju jezgre, nukleusi, a potom dolazi do rasta kristala u veće, kompaktne strukture.²

U mnogim industrijama proizvodnja željenog proizvoda uključuje višestruke korake obrade nakon početne kristalizacije. U farmaceutskoj industriji tablete su preferirani oblik doziranja, a proizvode se nakon niza postupaka: kristalizacija, filtracija, ispiranje, sušenje te granulacija. Svojstva kristala utječu na učinkovitost svakog od navedenih stupnjeva te se iz tog razloga različitim metodama nastoje poboljšati svojstva dobivenih kristala. Na primjer, kristali veće veličine lakši su za rukovanje, a posebno za filtriranje i sušenje. Kristali niske sferičnosti (iglice), s druge strane, predstavljaju poteškoće za daljnju obradu. Za učinkovito tabletiranje potrebne su veće čestice, dobre tecivosti, a to se uobičajeno postiže granulacijom kada fine čestice aglomeriraju u veće strukture. To se provodi s ciljem poboljšanja mehaničkih svojstava čestica, kao što su kompresibilnost i tecivost.³ Sferična kristalizacija je unaprijeđena metoda kojom kristali izravno prelaze u sferični oblik, odnosno nukleacija, rast kristala te aglomeracija odvijaju se istovremeno.⁴

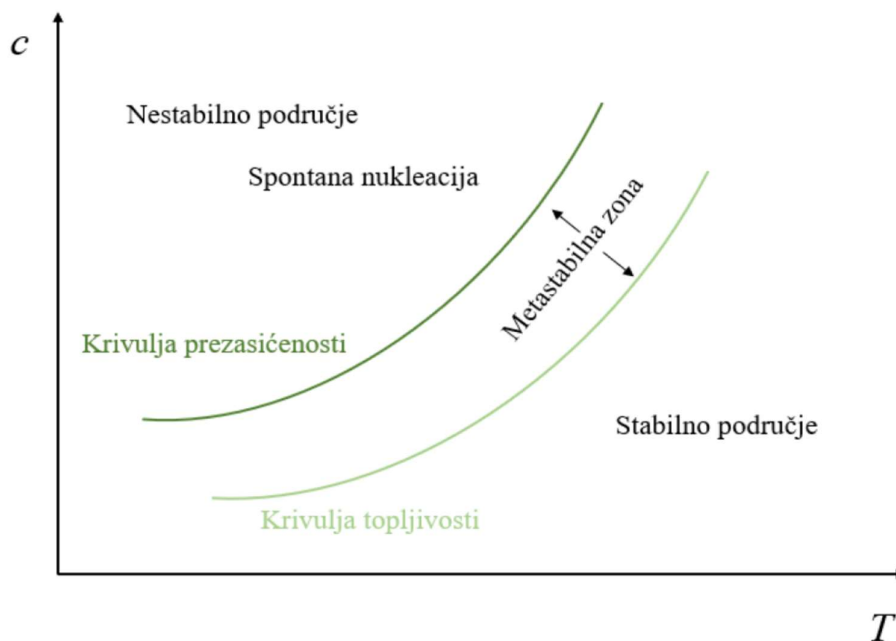
Jedan od najvažnijih faktora koji utječu na djelotvornost procesa kristalizacije je vrsta miješala i intenzitet miješanja. U ovom radu se preliminarno ispituju najbolji uvjeti za provedbu kristalizacije s djelatnom tvari ceritinib. Nakon toga se prati utjecaj različitih hidrodinamičkih uvjeta na dobivene kristale u odabranom sustavu koji se potom karakteriziraju različitim metodama i međusobno uspoređuju.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Kristalizacija

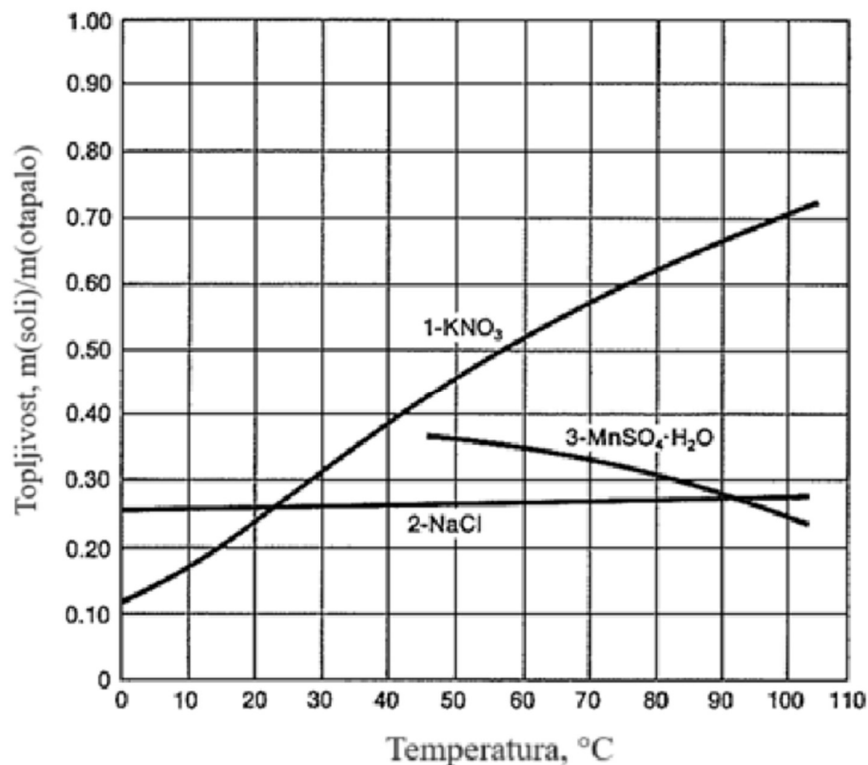
Kristalizacija je toplinski separacijski proces nastajanja kristala prilikom prelaska tvari iz kapljevito ili plinovito stanje u čvrsto stanje, tvoreći pravilne i periodične strukture poznate kao kristali. Drugim riječima, kristalizacijom tvari prelaze iz nesređenog u sređeno stanje (kristalno). Među nastalim kristalima se razlikuju jedinični kristali koji postoje kao izdvojena tijela (monokristali) te nakupine kristala, tj. kristalni agregati.⁵ Kristalizacija se provodi s ciljem separacije smjese, nastajanja nove faze ili čišćenja kristala te je nakon destilacije drugi najvažniji proces odvajanja u kemijskoj industriji.⁶

S obzirom da je proces kristalizacije proces prijenosa tvari, potrebno je definirati pokretačku silu, prezasićenost, koja predstavlja razliku koncentracija, a zbog čega se ispitivani sustav ne nalazi u stanju ravnoteže.² Zasićenost je točka u kojoj otopina neke tvari ne može više otopiti tu tvar. Ta točka maksimalne koncentracije, točka zasićenosti, ovisi o temperaturi otopine kao i o kemijskoj prirodi prisutnih tvari.⁷ Za svako otapalo moguće je eksperimentalno odrediti maksimalnu količinu tvari koju je moguće otopiti pri određenom tlaku i temperaturi. Uobičajeno je da se ovi podaci prikazuju dijagramom topljivosti (Slika 1).



Slika 1. Prikaz širine metastabilne zone s karakterističnim krivuljama topljivosti i prezasićenosti.

Dijagram topljivosti neke određene tvari sadrži dvije krivulje, krivulju topljivosti i krivulju prezasićenosti. Površina ispod krivulje topljivosti predstavlja područje stabilne, nezasićene otopine. Ukoliko se želi postići proces kristalizacije, otopina se mora nalaziti unutar površine iznad krivulje prezasićenosti. U tom području je zbog prezasićenosti narušeno stanje ravnoteže, otopina je nestabilna te spontano dolazi do nastanka kristala. Metastabilna zona predstavlja područje u kojem i male promjene mogu izazvati promjenu stanja. Stoga, prezasićenost se najčešće postiže isparavanjem otapala ili hlađenjem otopine.⁸



Slika 2. Krivulje topljivosti za KNO₃ (1), NaCl (2) i MnSO₄·H₂O (3).

Dijagrami topljivosti su ključni za određivanje koncentracije otopine, a da se izbjegne pojava kristalizacije ili s druge strane, određivanje količine otopljene tvari u otapalu kao i količine iskristalizirane tvari – važno za izračun iskorištenja. Topljivosti različitih soli različito se vladaju promjenom temperature što pokazuje dijagram topljivosti za tri slučaja vodenih otopina (Slika 2). Većina soli ima jednak nagib krivulje kao i sol KNO₃, tj. topljivost im raste porastom temperature. Topljivost malog broja tvari se vlada kao topljivost natrijeva klorida, NaCl, gdje se topljivost neznatno mijenja s promjenom temperature. Mali broj soli se vlada kao MnSO₄·H₂O kod kojeg dolazi do pada topljivosti porastom temperature.

Važnost procesa kristalizacije leži u dobivanju produkata (kristala) željenih karakteristika – definirane raspodjele veličina kristala, oblika te čistoće kristala. Također, prednost ovog separacijskog procesa je mogućnost odvijanja pri nižim temperaturama te uz nizak utrošak energije.⁹

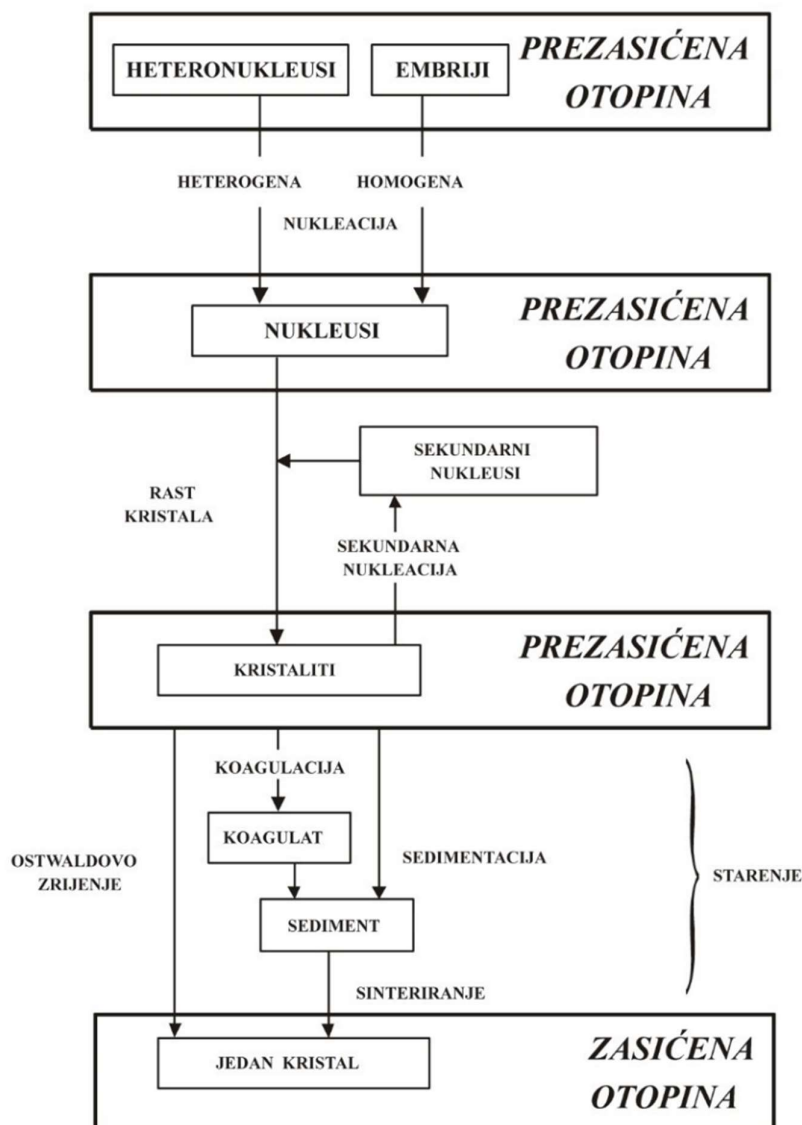
2.2. Nukleacija

Preduvjet za nastanak kristala je formiranje nukleusa i rast kristala, a preduvjet za odvijanje procesa nukleacije je spomenuta pokretačka sila, prezasićenost. Prezasićenost se postiže jednom od metoda: ⁹

- hlađenjem otopine ukoliko za prisutnu otoplenu tvar topljivost raste porastom temperature;
- grijanjem otopine ukoliko za prisutnu otoplenu tvar topljivost pada porastom temperature;
- isparavanjem otapala čime se povećava koncentracija otopljene tvari;
- dodatkom antiotapala, tj. otapala manje djelotvornosti koje je mješljivo s primarnim otapalom;
- precipitacijom gdje kristali nastaju kemijskom reakcijom;
- dodatkom drugih tvari (isoljavanje).

Poznavanje topljivosti soli nužno je za odabir metode kristalizacije.

Nielsenova shema taložnih procesa shematski prikazuje odvijanje procesa kristalizacije u nekoliko faza i međufaza (Slika 3). Proces kristalizacije može se objasniti i s termodinamičkog gledišta gdje svaki sustav u neravnotežnom stanju se nastoji vratiti u ravnotežu – prezasićenošću se postiže neravnotežno stanje, a nastali kristali predstavljaju „višak“ nakon čega se sustav vraća u ravnotežu (zasićena otopina).



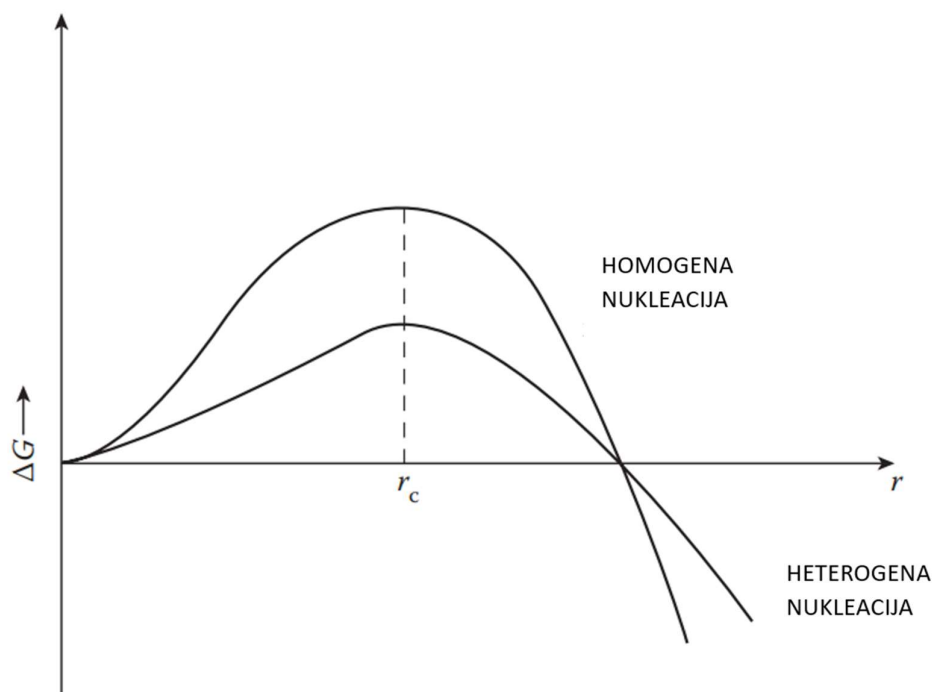
Slika 3. Nielsenova shema taložnih procesa¹⁰.

Nukleacija se dijeli na primarnu (homogena i heterogena) i sekundarnu.

Primarna nukleacija ne ovisi o prisutnosti kristala u otopini, a sekundarna se javlja kao posljedica već prisutnih kristala.¹¹ Kod primarne homogene (potpuno čisti sustav) nukleacije nužno je da nastali nukleusi dosegnu kritičnu veličinu koja je definirana slobodnom Gibbsovom energijom zbroja površinske i volumne Gibbsove energije čestice. Ukoliko je veličina nukleusa manja od kritične, nukleus se otapa jer je u tom slučaju otapanje energetski povoljniji proces. Veći nukleusi su stabilni i nastavit će rasti. Međutim, ukoliko se osigura velika pokretačka sila,

tj. veliki stupanj prezasićenosti, kritična veličina nukleusa se smanjuje te će veći broj nukleusa nastaviti rasti.

S druge strane, kod heterogene nukleacije do nastanka nukleusa dolazi zbog prisutnosti nečistoća u sustavu te je potrebna znatno niža prezasićenost.²



Slika 4. Energetska razlika u barijerama za homogenu i heterogenu nukleaciju.

Nukleacije su vrlo rijetko spontane te prisutnost atmosferske prašine dovoljan je uzrok za indukciju nukleacije. S obzirom da se radi o stranim česticama, proces se naziva heterogena nukleacija. Prisutna strana tijela mogu inducirati nukleaciju pri stupnju prezasićenosti nižim od onog potrebnog za spontanu nukleaciju. Ukupna promjena slobodne Gibbsove energije povezana s formiranjem jezgri (G_c), mora biti manja od odgovarajuće promjene slobodne energije (ΔG_c) vezane za homogenu nukleaciju. Iz tog razloga se smanjuje visina barijere heterogene nukleacije (Slika 4) te je potrebno osigurati niži stupanj prezasićenosti.

2.3. Rast kristala

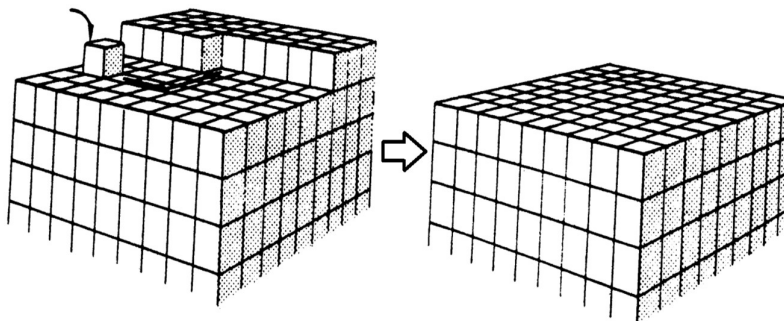
Nakon procesa nukleacije slijedi rast kristala. Rast kristala kontrolira konačnu veličinu čestica u sustavu. Također, uvjeti u sustavu te brzina rasta kristala imaju značajan utjecaj na čistoću

proizvoda i kristalnu strukturu. Rast kristala se također sastoji od dvije faze: prijenos tvari iz otopine (difuzijom i/ili konvekcijom) do površine kristala te zatim ugradnja tih tvari u postojeću kristalnu rešetku. Linearnom brzinom rasta opisuje se rast kristala kao promjena neke karakteristične dimenzije s vremenom.¹²

Proces rasta kristala će ovisiti o temperaturi, odabranom otapalu, vrsti jedinične ćelije kristala, prisutnim nečistoćama u otopini te o zasićenosti otopine. Rast kristala se odvija slojevito, odnosno na prethodno izgrađeni sloj nastaju novi slojevi. Na brzinu rasta kristala utječe i miješanje, tj. njegov intenzitet jer su povoljniji hidrodinamički uvjeti pri većim brzinama miješanja pa će i brže rasti kristali.

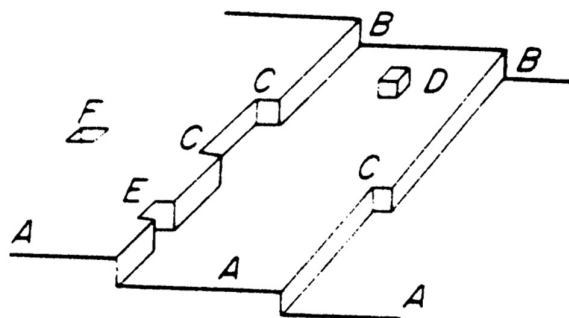
Postoje brojne teorije koje tumače rast kristala. Jedna od njih je teorija površinske energije koja se temelji na pretpostavci da je oblik koji poprima rastući kristal onaj koji ima minimalnu površinsku energiju. Ova teorija nije u potpunosti odbačena, ali se uglavnom ne koristi. U teoriji difuzije ključna pretpostavka je da se tvar kontinuirano taloži na površini kristala brzinom proporcionalnoj razlici u koncentraciji između točke taloženja i mase otopine. Volmer (1939.) tumači da se rast kristala odvija adsorpcijom, sloj po sloj, na površini kristala, ova teorija poznata je kao teorija adsorpcijskog sloja.

Volmerova teorija ili Gibbs-Volmerova teorija temelji se na zakonima termodinamike te stoga vrijedi da jedinice kristala kada stignu do površine kristala ne integriraju se odmah u rešetku, već „gube“ samo jedan stupanj slobode i stoga slobodno migriraju po površini kristala (površinska difuzija). Atomi, ioni ili molekule povezat će se u rešetku na mjestima gdje su privlačne sile najveće (aktivni centri), a u idealnim uvjetima taj će se postupni rast nastaviti dok se ne završi cijela ploha ravnine (Slika 5).¹³



Slika 5. Gibbs-Volmerova teorija; idealni slučaj slojevitog rasta kristala.

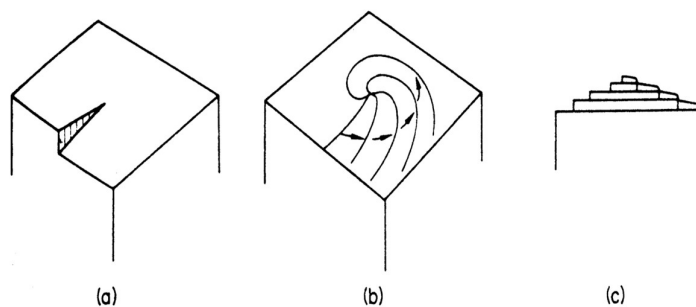
Kosselov (1934.) model rasta kristala slikovito je prikazan na Slici 6. Kossel pretpostavlja da se naizgled ravna kristalna površina (A) zapravo sastoji od stepenica monoatomske visine (B) koja može imati jedan ili više pregiba (C) kao i rubne (E) i površinske (F) praznine te površinski adsorbirane jedinice kristala (D). Kristal bi trebao najbrže rasti kada su njegove površine potpuno prekrivene pregibima.



Slika 6. Kosselov model rasta kristala sa karakterističnim elementima: ravna kristalna površina (A), stepenica (B), pregib (C), adsorbirane kristalne jedinice (D), rubna (E) i površinska (F) praznina.

S druge strane, Frank (1949.) tvrdi da mali broj kristala raste na idealan način, tj. sloj po sloj, bez pojava nesavršenosti u uzorku. Većina kristala sadrži dislokacije koje uzrokuju stvaranje „stepenica“ na plohama te time potiču rast. Za rast kristala najznačajnija je vijčana dislokacija.¹³ Vijčana dislokacija je defekt kristalne rešetke gdje se ravnina rešetke pomiče za jedan ili više slojeva, a rast kristala provodi se spiralno („spiralne stube“).¹⁴

Slika 7. prikazuje faze u razvoju spirale kristala koja počinje od vijčane dislokacije. Zakrivljenost dobivene spirale ne može prijeći maksimalnu vrijednost određenu kritičnim radijusom za dvodimenzionalnu jezgru u uvjetima prezasićenosti u određenom mediju.¹³



Slika 7. Rast spirale od mjesta nastanka vijčane dislokacije.

2.4. Kristalizacija hlađenjem

Kao što je već spomenuto, prezasićenost se vrlo često da često postiže hlađenjem otopine. Kristalizacija hlađenjem najčešći je oblik kristalizacije obzirom da se topljivost većine soli smanjuje snižavanjem temperature. Ova metoda temelji se na otapanju odgovarajuće tvari u otapalu uz zagrijavanje do temperature par stupnjeva više od temperature zasićenosti, a zatim se provodi kontrolirano hlađenje uz konstantno miješanje sustava.

Kako se prezasićena otopina polako hladi, topljivost otopljene tvari se smanjuje. Kada se prekorači granica topljivosti, višak otopljene tvari počinje se izdvajati iz otopine i formirati čvrste čestice poznate kao kristali. Kristali rastu tijekom vremena kako se sve više molekula otopljene tvari pridružuje kristalnoj rešetki. Brzina hlađenja i miješanje tijekom procesa značajno utječu na veličinu, oblik i čistoću nastalih kristala. Kontrola brzine hlađenja ključna je za postizanje željenih karakteristika kristala. Sporo hlađenje potiče rast velikih kristala, dok brzo hlađenje obično daje manje kristale. Prednost kristalizacije hlađenjem je što se ne dodaju nove tvari, npr. antiotapalo, stoga je veća mogućnost nastanka čistog produkta.

Nakon što je proces hlađenja završen, dobivena kristalna masa se odvaja od preostale matične kapljevine. U tu se svrhu obično koristi filtracija ili centrifugiranje. Odvojeni kristali se tada mogu podvrgnuti dodatnim tretmanima, kao što je pranje radi uklanjanja nečistoća ili sušenje kako bi se dobio konačni suhi proizvod.¹⁵

2.5. Kristalizacija uz dodatak antiotapala

Pokretačka sila kristalizacije, prezasićenost, postiže se i dodavanjem antiotapala. Antiotapalo mora biti kapljevina koja se dobro miješa sa otapalom, a u kojoj je odgovarajuća djelatna tvar slabo topljiva ili netopljiva. Nakon dodavanja antiotapala u otopinu, smanjuje se topljivost otopljene tvari i ona će kristalizirati. Kristalizacija uz dodatak antiotapala je poželjna kada topljivost otopljene tvari slabo ovisi o temperaturi te kristalizacija hlađenjem ne bi bila uspješna (npr. NaCl). Još jedna prednost ove vrste kristalizacije je pogodovanje u nastanku jedne kristalne strukture u situacijama kada otopljena tvar može kristalizirati u dvije ili više kristalne faze (polimorfizam). To je od velike važnosti ako je samo jedan od polimorfa poželjan za primjenu. Dakle, kristalizacija uz dodatak antiotapala je najbolji način za postizanje kontrolirane raspodjele veličina čestica. Također, metoda se može provoditi na temperaturama blizu temperaturi okoline stoga je pogodna za tvari koje su osjetljive na toplinu.

S druge strane, metoda ima i nedostatke kao što je samo dodavanje antiotapala, tj. dodatne tvari koja kasnije zahtjeva određeni oblik pročišćavanja čime se povećavaju troškovi. Antiotapalo može reagirati s drugim komponentama prisutnima u otopini i utjecati na kemijsku ravnotežu sustava. To može izazvati neželjene nuspojave, promjene u pH vrijednosti, ili čak destabilizaciju samog sustava kristalizacije. Antiotapala utječu i na svojstva konačnog proizvoda jer mogu ostati adsorbirana na površini kristala, što može promijeniti njihova svojstva (topljivost, reaktivnost ili mehaničke karakteristike). Ovo može biti nepoželjno u slučajevima kada se očekuje čisti i nepromijenjeni proizvod.

Međutim, u mnogim slučajevima na topljivost spoja jako utječu i promjena temperature i dodatak prikladnog antiotapala. U takvim slučajevima, kombiniranje načina provedbe kristalizacije hlađenja i dodatka antiotapala ima prednost jer poboljšava iskorištenje te nudi dvije varijable za bolju kontrolu prezasićenosti, a time i nad krajnjim rezultatima procesa kristalizacije.⁶

2.6. Sferična kristalizacija

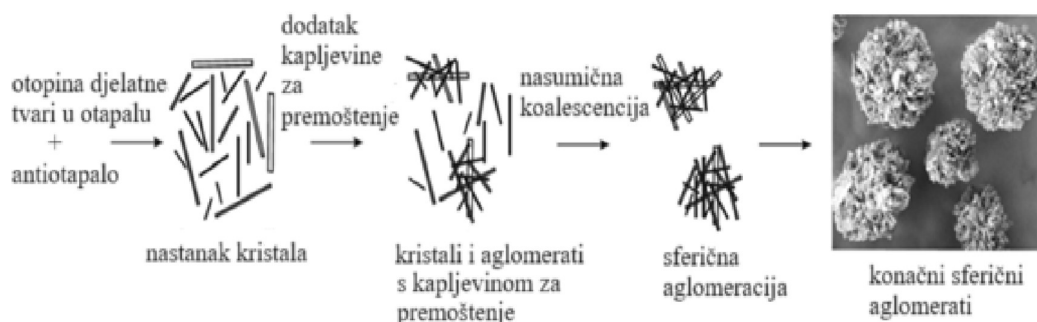
Sferična kristalizacija je unaprijedena metoda kristalizacije kod koje kristali izravno prelaze u sferični oblik tijekom samog procesa kristalizacije. Drugim riječima, nukleacija, rast i aglomeracija kristala odvijaju se istovremeno. Na sferičnu kristalizaciju utječe sustav otapala, topljivost, miješanje, vrijeme zadržavanja, temperatura te početna veličina nastalih kristala.⁴

Najčešće korištene tehnike sferične kristalizacije su sferična aglomeracija i kvazi-emulzijska difuzija otapala. U oba postupka koriste se dva otapala, otapalo koje otapa spoj koji treba kristalizirati te otapalo koje djeluje kao antiotapalo za stvaranje potrebne prezasićenosti.¹⁶

2.6.1. Sferična aglomeracija

U metodi sferične aglomeracije otopina spoja otopljenog u dobrom otapalu ulijeva se u antiotapalo. Otapalo i antiotapalo su dobro mješljivi te njihov afinitet mora biti jači od afiniteta između otopljene tvari i dobrog otapala. U takvu otopinu otopljene tvari, otapala i antiotapala dodaje se i treća kapljevina, kapljevina za premoštenje. Ona se ne miješa sa antiotapalom te djeluje kao vezivo koje potiče nastanak aglomeracije na način da „lijepi“ nastale kristale koji

su suspendirani u sustavu formiranjem „mostova“ između kristala. Taj efekt je rezultat kapilarnih sila i efekta međupovršinske napetosti.

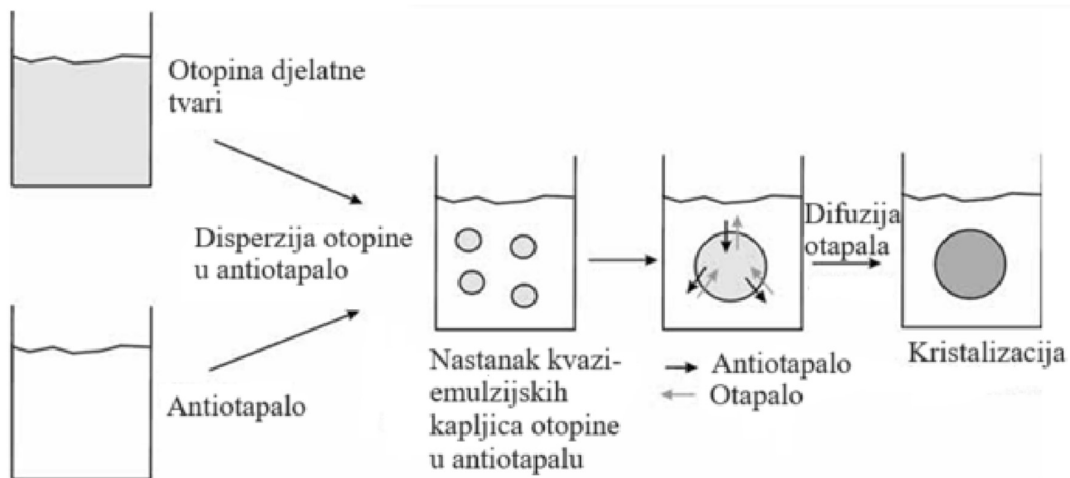


Slika 8. Pretpostavljeni mehanizam sferične aglomeracije.

Osim količine i vrste kapljevine za premoštenje, još jedan parametar ključan za proces sferične aglomeracije je brzina miješanja. Povećanje brzine miješanja smanjuje djelotvornost aglomeracije zbog velike brzine i velikih razornih sila koje povećavaju vjerojatnost sudara aglomerata i njihovog raspada.¹⁶

2.6.2. Kvazi-emulzijska difuzija otapala

Preduvjet za ovu metodu sferične kristalizacije je da je afinitet između djelatne tvari i dobrog otapala jači od afiniteta između djelatne tvari i antiotapala. Djelatna tvar se otopi u dobrom otapalu te se nastala otopina dispergira u antiotapalo pri čemu nastaju kvazi-emulzijske kapljice unatoč tomu što su otapalo i antiotapalo miješljivi. Dobro otapalo zatim polako difundira iz kapljica emulzije u okolno antiotapalo, a antiotapalo difundira u nastale kapljice te dolazi do nastanka kristala. Preostalo dobro otapalo djeluje kao kapljevina za premoštenje unutar kapljica te uzrokuje aglomeraciju nastalih kristala. Metoda je jednostavnija od sferične aglomeracije, ali odabir otapala može biti zahtjevan.¹⁶



Slika 9. Pretpostavljeni mehanizam kvazi-emulzijske difuzije otapala.

Dodatkom površinski aktivnih tvari ili polimera u sustav povećava se vjerojatnost dobivanja sferičnih čestica. Razlog leži u sposobnosti dodataka da smanjuju međufaznu napetost između otapala te mijenjaju viskoznost faza. Na taj način se izbjegava aglomeracija nastalih čestica.¹⁷

2.7. Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta

Hidrodinamika proučava gibanje kapljevina, razmatra načine na koje različite sile utječu na gibanje.¹⁸

Za proces miješanja, kojim se postiže homogenost unutar posude, bitno je definirati hidrodinamičke uvjete unutar posude. Miješanje je mehaničko gibanje heterogenog fizičkog sustava s namjerom da ga se učini homogenijim, a provodi se kako bi se omogućio prijenos topline i/ili tvari između jedne ili više struja, komponenti ili faza. U posudama se mogu postići različiti režimi miješanja koji ovise o vrsti miješala, broju okretaja i fizikalnim karakteristikama sustava, a stupanj izmiješanosti ovisi o pokretačkoj sili i otporu. Pokretačka sila predstavlja mehaničku energiju koju unosi miješalo, dok otpori gibanju proizlaze iz viskoznosti kapljevine.¹⁸

Reynoldsova značajka miješala je komponenta prema kojoj se određuje hidrodinamički režim:

$$Re = \frac{n \cdot \rho \cdot d_m^2}{\mu} \quad (1)$$

gdje n predstavlja broj okretaja miješala (s^{-1}), ρ je gustoća kapljevine ($kg \cdot m^{-3}$), d_m je promjer miješala (m), dok je μ viskoznost kapljevine (Pa s).

Postoje brojni proračuni za procjenu brzine vrtnje miješala, a oni ovise o sustavu koji se miješa. Osnovni cilj tih proračuna je odrediti potreban intenzitet miješanja kojom će se postići, ali i zadržati stanje suspenzije gdje se čestice neće zadržavati na dnu posude dulje od 1-2 sekunde (stanje potpune suspenzije). Dobivena minimalna brzina odgovara brzini pri kojoj su sve suspendirane čestice potpuno okružene kapljevnom.

Za proračun procjene brzine vrtnje miješala najčešće se koristi Zwieteringova korelacija (1958):¹⁸

$$N_{js} = S \cdot \nu^{0,1} \cdot \left[g \cdot \frac{\rho_s - \rho_L}{\rho_L} \right] \cdot X^{0,13} \cdot d_p^{0,2} \cdot D^{-0,85} \quad (2)$$

S – Zwieteringova konstanta; ovisi o vrsti miješala i o udaljenosti miješala od dna kristalizatora

ν – kinematička viskoznost, $m^2 \cdot s^{-1}$

g – gravitacijska konstanta, $m \cdot s^{-2}$

ρ_L – gustoća kapljevine, $kg \cdot m^{-3}$

ρ_s – gustoća čestice, $kg \cdot m^{-3}$

X – maseni omjer kapljevine i krutine

d_p – promjer sferične čestice, m

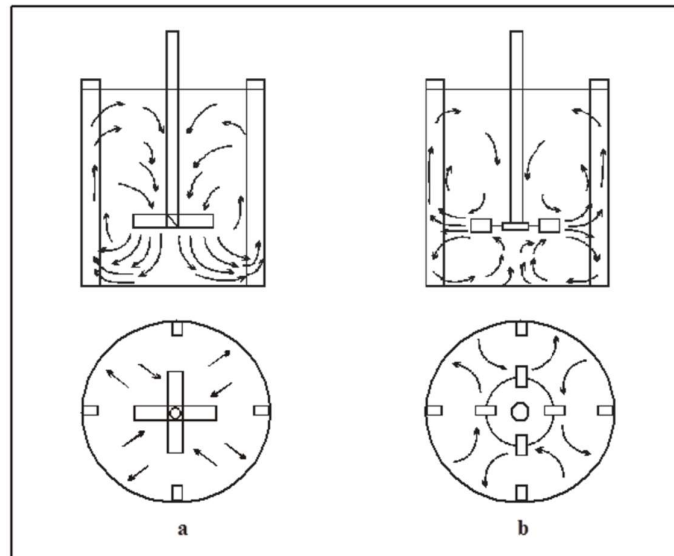
D – promjer miješala, m

Ukoliko je Reynoldsova značajka manja od 10, u sustavu je ostvaren laminarni režim strujanja. Pri vrijednostima većim od 10 000 prisutan je turbulentni režim strujanja, a utjecaj jednog i drugog režima javlja se kada je $10 < Re < 10000$, to područje se naziva prijelaznim.

Laminarni režim strujanja je uglavnom prisutan kod kapljevina velike viskoznosti. Viskoznost većine kapljevina se smanjuje povećanjem temperature. U takvim slučajevima se primjenjuju veća miješala s ciljem da se prekrije što veći dio posude, a time i gibanje većeg dijela viskozne kapljevine. Na isti način se mijenja i gustoća promjenom temperature.








Međutim, u većini slučajeva tok uzrokovan rotacijom miješala je turbulentan te se stvaraju znatno veće brzine miješanja. Efikasnost miješanja uvelike ovisi i o nekim drugim čimbenicima; najveći utjecaj ima oblik posude u kojoj se odvija miješanje. Naime, posuda treba osigurati optimalno strujanje kapljevine tako što se svede na minimum mogućnost nastanka „mrtvih zona“, tj. područja gdje se javlja slab utjecaj miješanja. Nadalje, ukoliko se žele provoditi veće

brzine miješanja, potrebno je na unutarnje stijenke posude ugraditi razbijala kako bi se spriječio nastanak vira što je izrazito neželjena pojava jer dovodi do pojave površinske aeracije.



Slika 10. Aksijalni (a) i radijalni (b) tok kapljevine.

Kapljevina u posudi cirkulira radijalno ili aksijalno, ovisno o izboru miješala.¹⁹ Dva različita toka prikazuje Slika 10, a osnovne tipove miješala Slika 11.²⁰

NAZIV MIJEŠALA	OBLIK MIJEŠALA	TOK KAPLJEVINE
Turbinsko miješalo s ravnim lopaticama		Radijalan tok kapljevine
Turbinsko miješalo s diskom i ravnim lopaticama, tzv. „Rushtonova turbina“		Radijalan tok kapljevine
Turbinsko miješalo s lopaticama pod nagibom		Radijalno-aksijalan tok kapljevine
Turbinsko miješalo sa zakrivljenim lopaticama		Radijalan tok kapljevine
Propelersko miješalo		Aksijalan tok kapljevine
Spiralno miješalo		Aksijalan tok kapljevine s izraženim tangencijalnom komponentom strujanja
Sidrasto miješalo		Radijalan tok kapljevine s izraženom tangencijalnom komponentom strujanja

Slika 11. Osnovni tipovi miješala.

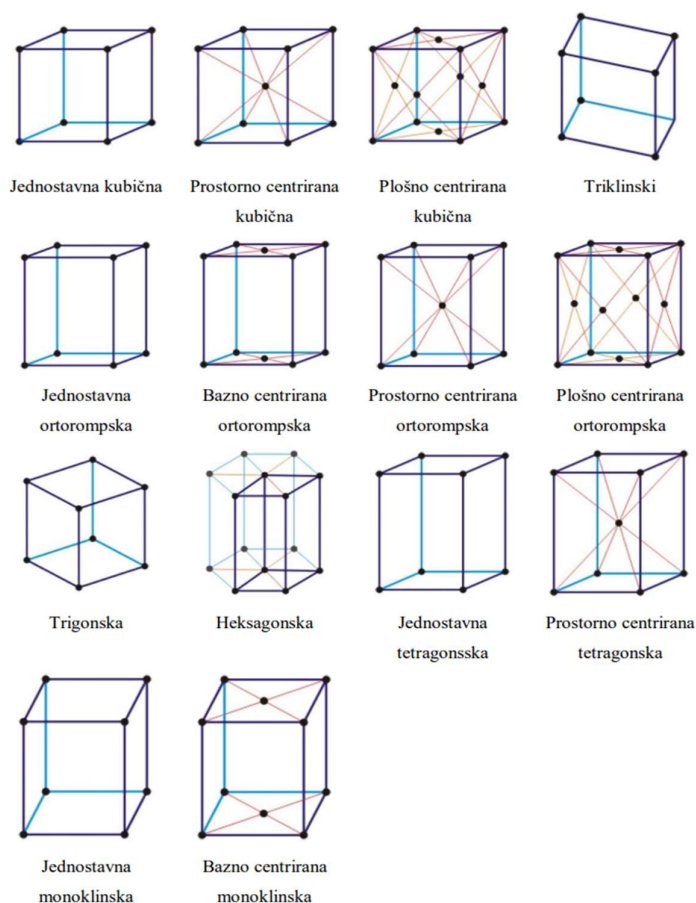
2.8. Granulometrijske karakteristike kristala

2.8.1. Oblik i veličina kristala

Kristalizacijom dobivena čvrsta faza se najčešće filtracijom izdvaja iz otopine te se potom suši. Dobivene čvrste faze mogu biti kristalne ili amorfne strukture. Kristalnu strukturu obilježava

visok stupanj uređenosti strukture te ukoliko se zanemare prisutni defekti, raspored strukturnih jedinica se pravilno i periodički ponavlja u sve tri dimenzije. Morfološka forma kristala obuhvaća vanjski izgled, veličinu te oblik kristala, a ona se još naziva i kristalni habitus ili vanjski oblik.²¹

Auguste Bravais je francuski fizičar i mineralog koji je kristalne rešetke podijelio u 14 kategorija (Slika 12), od kojih se kao osnovne kategorije mogu izdvojiti: kubična, ortoromska, trigonska, heksagonska, tetragonska i monoklinska.²²



Slika 12. Bravaisove rešetke.

2.8.2. Raspodjela veličina kristala

Raspodjela veličina kristala jedinstveno je svojstvo kristala kojom se opisuju dobiveni kristali različitih oblika i veličina. Funkcija raspodjele veličina čestica je jednodimenzionalna funkcija kojom se nastoji opisati raspodjela veličina čestica kristala širokog područja veličina.²³

S obzirom da dolaze u različitim veličinama, njihov promjer se često izražava srednjim promjerom. U industriji je u većini slučajeva bitno samo da su veći ili manji od neke određene vrijednosti kako bi zadovoljili određeni uvjet. Veći kristali su najčešće poželjniji ishod kristalizacije, dok nanotehnologija jedina zahtjeva manje kristale kada se, zbog njihovog težeg dobivanja, koristi precipitacija. Cilj skoro svakog procesa kristalizacije je dobivanje unimodalne raspodjele veličina kristala što je vrlo teško postići, ali teži se k tomu u svakom procesu.

Kumulativna funkcija raspodjele $Q(x)$ ili funkcija raspodjele $q(x)$ način je prikazivanja raspodjele veličina kristala. Uglavnom se koristi RRSB funkcija jer dobro opisuje raspodjelu veličina za većinu sustava. RRSB funkcija se izražava kao:²

$$f(x) = 100 \cdot \exp\left(-\left(\frac{x}{x_{63}}\right)^n\right) \quad (3)$$

Raspodjela veličina bitna je kod većine čestica, pa tako i kristala. Iako se uglavnom uzima srednji promjer za izražavanje veličine kristala, u industriji je u većini slučajeva bitno samo da su veći ili manji od neke određene kritične vrijednosti kako bi zadovoljili regulativu. Veći kristali su najčešće poželjniji ishod kristalizacije. Nanotehnologija jedina zahtjeva manje kristale, međutim njih je teško dobiti uobičajenom kristalizacijom pa se koristi kristalizacija precipitacijom.²

2.8.3. Polimorfizam kristala

Polimorfi su tvari koje kristaliziraju u više različitih kristalnih struktura. To znači da će polimorfi nekog kristala imati ista kemijska svojstva, ali razlikovat će se po fizikalnim svojstvima kao što su talište, gustoća, viskoznost itd. Polimorfi se kategoriziraju i prema stabilnosti na različitim temperaturama, tj. tvore li monotropski ili enantiotropski sustav. Polimorfi monotropskog sustava sadrže jedan od polimorfa koji je stabilan na svim temperaturama, dok polimorfi enantiotropskog sustava sadrže polimorfe od kojih je svaki stabilan na drugoj temperaturi.²⁴

Izrazito je važno detektirati različite polimorfe upravo iz razloga što njihova fizikalna svojstva nisu ista. To je od posebnog interesa prilikom proizvodnje brojnih kristalnih formi željenih tvari – npr. lijekovi, kemikalije u poljoprivredi, pigmenti, dodatci za hranu itd.

Važnost polimorfije može se objasniti na primjeru u farmaceutskoj industriji prilikom razvoja lijeka ritonavir (Norvir) koji se koristi za liječenje HIV-a. Dvije godine nakon što je lijek pušten u prodaju, nakon 240 proizvodnih serija otkriveno je da nije bilo moguće dobiti ritonavir u kristalnoj formi, tj formi 1, koja je odobrena od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) zbog nagle pojave forme 2 koja je stabilnija i manje topljiva. Lijek je povučen sa tržišta na godinu dana i FDA je počela više obraćati pozornost na važnost polimorfije.²⁵

2.9. Primjena kristalizacije u farmaceutskoj industriji

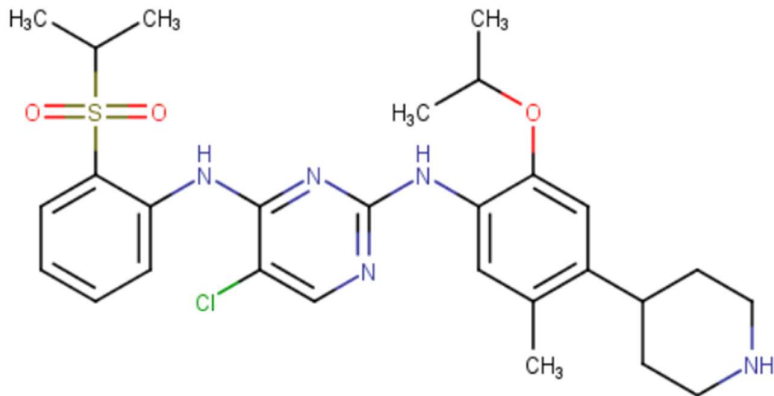
Kristalizacija je ključna jedinična operacija i važan korak u obradi i razvoju unutar farmaceutske industrije, a koristi se u odvajanju i pročišćavanju brojnih spojeva. Preko 80% ljekovitih proizvoda uključuje barem jedan korak kristalizacije.

Kristalizacija je u farmaceutskoj industriji važna iz više razloga:

- koristi se za izdvajanje i pročišćavanje spojeva iz različitih sirovina; time se dobiva čisti i visokokvalitetni API koji je bitan za sigurnost i učinkovitost farmaceutskih proizvoda;
- promjenom uvjeta kristalizacije, moguće je dobiti različite oblike kristala s različitim svojstvima (koji mogu utjecati na topljivost, stabilnost, brzinu apsorpcije i druge karakteristike lijeka);
- omogućuje kontrolu veličine i oblika kristala – posebno važno kod farmaceutskih formulacija koje zahtijevaju određenu disperziju ili brzinu otapanja;
- proces kristalizacije koristi se za proizvodnju različitih farmaceutskih oblika, uključujući kristalne prahove, tablete, kapsule i sirupe; različiti oblici omogućuju lakše doziranje i primjenu pacijentima;
- može poboljšati stabilnost aktivnih farmaceutskih tvari čime se produljuje rok trajanja lijekova.¹²

2.10. Djelatna tvar

Ceritinib (CRT) je spoj koji se prema IUPAC-u naziva a 5-klor-N2-[5-metil-4-(piperidin-4-il)-2- (propan-2-iloksi)fenil]-N4-[2-(propan-2-sulfonil)fenil]pirimidin-2,4-diamin te molekulske formule C₂₈H₃₆ClN₅O₃S. Njegova struktura prikazana je na slici 13.



Slika 13. Strukturna formula CRT-a.

CRT je aktivna tvar lijeka *Zykadia*[®] koji se koristi u slučaju oboljenja od raka pluća nemalih stanica (engl. *Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC). CRT je tvar unutar lijeka koja je zaslužna za inhibirano djelovanje ALK-a te se na taj način smanjuje širenje stanica raka.²⁶

Prema patentu I. Grebenara i dr., CRT kristalizira u tri polimorfna oblika: forma A, B i C. Forma A (CRT-A) je priznati tržišni oblik za komercijalnu upotrebu te se pokazala kao najstabilnija forma stoga se upravo taj oblik koristi u radu.^{27,28}

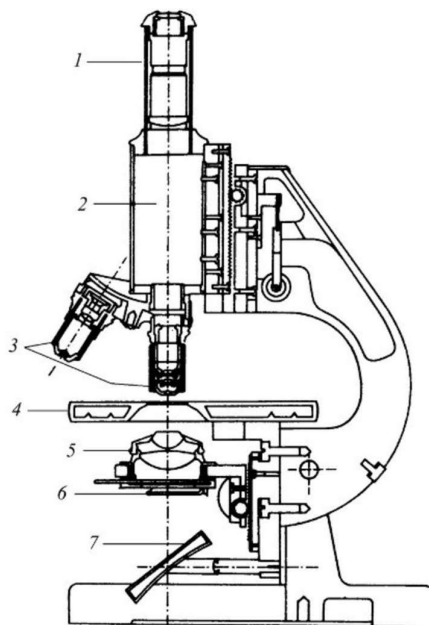
2.11. Karakterizacija kristala

2.11.1. Mikroskopija

Mikroskop je laboratorijski instrument koji se koristi za ispitivanje predmeta koji su premali da bi se vidjeli golim okom, a mikroskopija tehnika proučavanja tih čestica te je cilj ispitati njihova svojstva kao što su oblik, struktura, veličina i broj čestica.

Glavne vrste mikroskopa su optički, fluorescentni i elektronski (transmisijski, skenirajući), ali u laboratorijima se najčešće koristi optički, ujedno i prvi izumljeni mikroskop. To je optički instrument koji koristi vidljivu svjetlost, sadrži jednu ili više leća te one stvaraju uvećanu sliku uzorka postavljenog u žarišnoj ravnini.²⁹

Slikoviti prikaz mikroskopa nalazi se na Slici 14. gdje su označeni i svi njegovi glavni dijelovi.³⁰



Slika 14. Prikaz mikroskopa i njegovih osnovnih dijelova: okular (1), tubus (2), objektiv (3), stolić (4), kondenzor (5), dijafragma (6) i zrcalo (7).

2.11.2. Raspodjela veličina kristala

Postoje različite metode određivanja raspodjele veličina kristala kao što su metoda laserske difrakcije, mikroskopska analiza, sedimentacijska analiza, analiza pomoću sita te analiza elutriacijom.

Metoda laserske difrakcije temelji se na prolazu čestica kroz izvor svjetlosti te dolazi do raspršenja svjetlosti pod kutom, a kut je izravno ovisan o veličini čestica. Na temelju kuta svjetlosti zaključuje se raspodjela veličina čestica jer vrijedi zakonitost da smanjenjem veličine čestice logaritamski raste kut pod kojim čestica raspršuje svjetlost.

Mikroskopska analiza se najčešće provodi na standardnom optičkom ili elektronskom mikroskopu. Dimenzija čestice u ovom slučaju ovisi o njoj orijentaciji, a koristi se za određivanje veličine čestica od 0,005 mm.

Sedimentacijska analiza koristi se za analizu čestica od 0,001 mm, provodi se tijekom same sedimentacije, a temelji se na određivanju veličina čestica prema Stokesovom zakonu.

Analiza pomoću sita je najjednostavnija i najbrža metoda kojom se mogu odrediti veličine čestica od 44 μm do 1000 μm. Raspodjela čestica će, kao i kod mikroskopske analize, ovisiti o orijentaciji čestica.

Analiza elutriacijom koristi se za raspodjelu veličina čestica od 0,06 do 0,005 mm. Metoda se temelji na razdvajanju čestica jednake gustoće u grupe jednake veličine u struji fluida konstantne brzine. Uređaj koji se vrlo često koristi je Rollerov analizator.^{31,32}

2.11.3. Rendgenska difrakcijska analiza (XRD)

Rendgenska difrakcijska analiza je nedestruktivna analitička tehnika koja se koristi za identifikaciju i analizu fizičkih svojstava. Vrlo često se koristi za identifikaciju kristalnih polimera, prepoznavanje kristalnih faza (polimorfizam) i orijentaciju polimera.³³

Difrakcija X-zraka je rezultat konstruktivne interferencije između X-zraka i kristalnog uzorka. Valna duljina korištenih X-zraka je istog reda veličine udaljenosti između atoma u kristalnoj rešetki. To dovodi do difrakcijskog uzorka koji se može analizirati na više načina, a najpopularniji je primjena poznatog Braggovog zakona:

$$n\lambda=2d \sin \theta \quad (4)$$

Metoda XRD je prilično brza (ispod 20 minuta) i često je najtočnija i najpouzdanija tehnika za nedvosmislenu identifikaciju nepoznatih materijala. Također, priprema uzorka zahtjeva minimalno vremena što čini ovu metodu još jednostavnijom i praktičnijom.³⁴

3. EKSPERIMENTALNI DIO

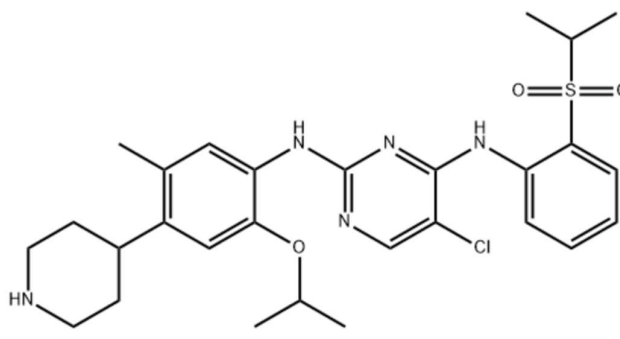
3.1. Svrha rada

Svrha rada je provesti sferičnu kristalizaciju s ciljem poboljšanja granulometrijskih svojstava te odrediti utjecaj vrste miješala na spomenuta svojstva.

3.2. Materijali

Za provedbu eksperimenta korišten je CRT, aktivna djelatna tvar lijeka Zykadia. Svojstva CRT-a prikazana su u tablici 1.³⁵

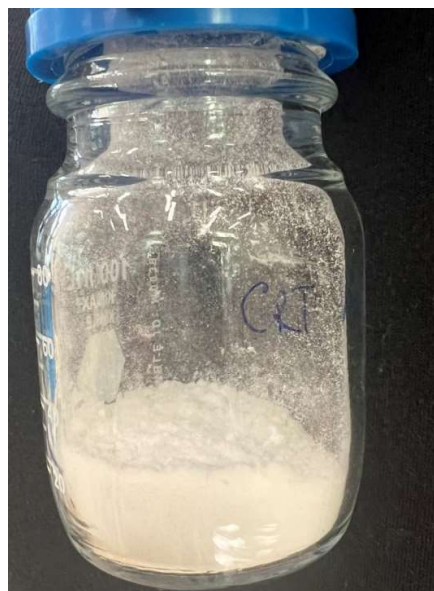
Tablica 1. Svojstva djelatne tvari CRT.

Djelatna tvar	CRT
Molekulska formula	$C_{28}H_{36}ClN_5O_3S$
Strukturna formula	
Temperatura vrelišta	720.7 ± 70.0 °C
Temperatura tališta	173-175°C
Temperatura skladištenja	-20°C
Gustoća	1251 kg/m ³
Boja	Bijela, prljavo bijela
Molekulska masa	558.14
CAS broj	1032900-25-6

Sve ostale korištene kemikalije navedene su u Tablici 2.

Tablica 2. Popis i karakteristike korištenih kemikalija.

Kemikalija	Čistoća	Proizvođač	CAS broj
Aceton (C_3H_5OH)	99,98 %	Lach - Ner	67-64-1
Toluen ($C_6H_5CH_3$)	99,50 %	Macron	108-88-3
Heksan (C_6H_{14})	99 %	Carlo Erba	110-54-3
Heptan (C_7H_{16})	p.a.	Lach – Ner	142-82-5
Tetrahidrofuran (THF, $(CH_2)_4O$)	p.a.	Lach – Ner	109-99-9
Polivinil acetat (PVA, $(C_4H_6O_2)_n$)	78,00 %	Arcos organics	9003-20-7
Polietilen glikol (PEG, $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$)		Arcos organics	25322-68-3
Polivinilpirolidon (PVP, $(C_6H_9NO)_n$)		Arcos organics	9003-39-8
Hipromeloza (HPMC, $C_{56}H_{108}O_{30}$)		Dupont	9004-65-3



Slika 15. CRT-A korišten u radu.

3.3. Metode

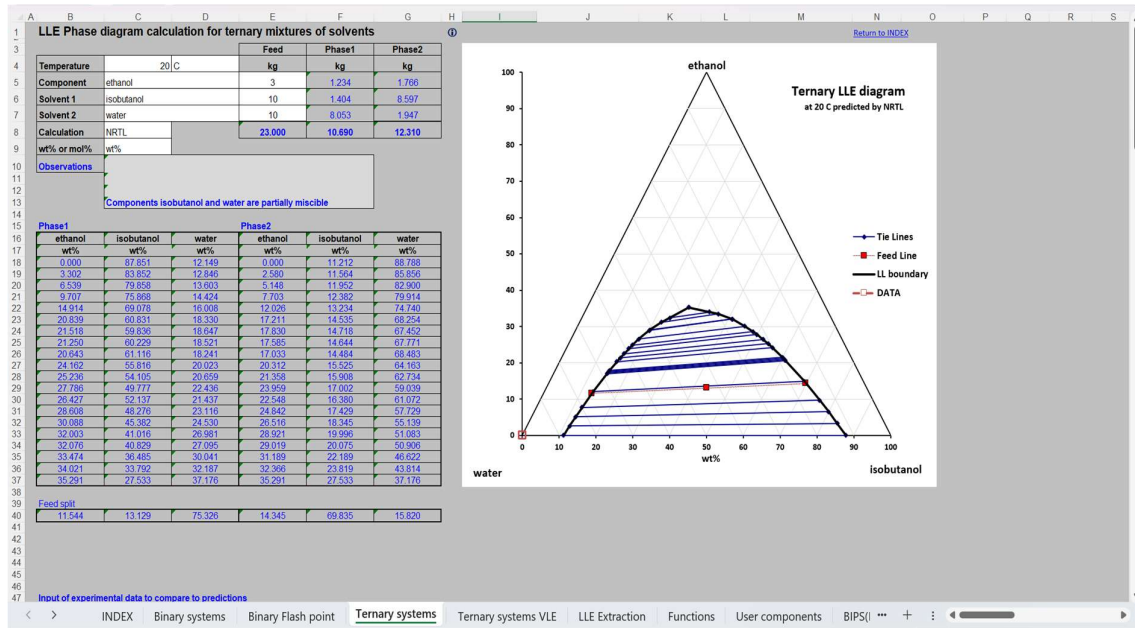
U radu je kao glavni uređaj korišten *CrystalSCAN*, automatizirana platforma koja može paralelno pratiti više neovisnih kristalizatora. Uređaj je namijenjen za praćenje i optimiranje procesa kristalizacije, olakšava određivanje krivulje topljivosti kao i širinu metastabilne zone. *CrystalSCAN* sadrži pojedinačni magnet i motor za miješanje za svaki kristalizator zbog čega se onda koristi za automatizirano miješanje, ali i za automatizirano zagrijavanje i hlađenje kristalizatora zbog prisutnih temperaturnih senzora i regulatora.



Slika 16. Uređaj *CrystalSCAN* korišten za provedbu procesa kristalizacije.

Za odabir otapala korišten je programski paket *Dynochem*. Njega čini *Microsoft Excel* sučelje, a služi za brži i uspješniji razvoj procesa. Programski paket sadrži širok raspon predložaka modela spremnih za uređivanje s ciljem dobivanja optimalnih uvjeta za reakcije, postupke obrade, uključujući kristalizaciju, ekstrakciju, izmjenu otapala, filtraciju i sušenje.

Dynochem je u radu korišten s ciljem odabira odgovarajućeg otapala, antiotapala i kapljevine za premoštenje na temelju dobivenih ternarnih dijagrama. Slika 17. prikazuje početni izgled predložka „VLLE“ (Ravnoteža para-kapljevina-kapljevina, eng. *Vapor-Liquid-Liquid Equilibrium*) za izradu ternarnog dijagrama.



Slika 17. Program *Dynochem*, predložak za izradu ternarnog dijagrama.

3.4. Određivanje topljivosti

U radu je ispitana topljivost CRT-a pri 35°C u različitim otapalima: THF, aceton, etanol, heptan, heksan, metanol, 2-propanol, voda i toluen. Topljivost je određena gravimetrijskom metodom. Posuda s otapalom stavlja se na magnetsku miješalicu te se dodaje djelatna tvar sve dok nije postignut suvišak u otopini. Kada se tvar prestala otapati, miješanje je zaustavljeno, otopina se filtrirala kroz izvagani filter papir te se zatim sve sušilo u sušioniku na 100°C. Nakon sušenja, talog se važe i određuje se točna masa otopljene djelatne tvari.

Nakon određenih topljivosti CRT-a u spomenutim otapalima, topljivost u acetonu i THF-u je detaljnije ispitana u *CrystalSCAN*-u u temperaturnom rasponu 5-55 °C s korakom 5 °C.

Za određivanje topljivosti primijenjena je turbidimetrijska metoda, odnosno pratila se zamućenost otopine pomoću turbidimetra uronjenog u kristalizator. Zamućenost se mjeri kao funkcija intenziteta svjetlosti: kada se količina čestica smanjuje, intenzitet raste, a zamućenost opada.

Nakon postizanja ustaljene određene temperature dodaje se izvagana masa djelatne tvari u suvišku te se pomoću uronjenog turbidimetra prati zamućenje. Cilj je postići ustaljenu vrijednost signala, što nam ukazuje da je otopljena maksimalna količina tvari u ispitanoj

otapalu pri određenoj temperaturi. Zatim se uzorak otopine stavlja u analizator vlage (Slika 18) u kojem zagrijavanjem otapalo potpuno ispari, a prikazana masa na ekranu označava masu taloga pomoću koje izračunavamo topljivost tvari pri određenoj temperaturi.

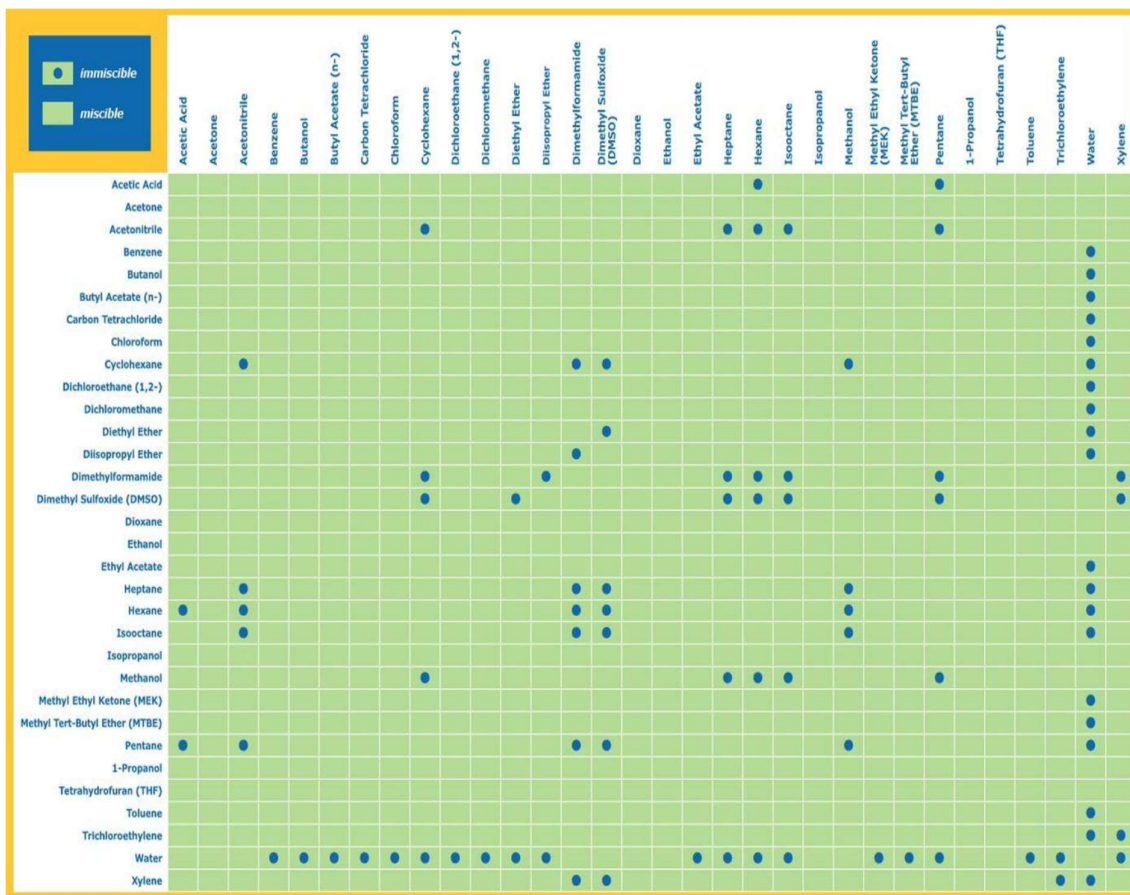
Postupak se ponavlja za svaku temperaturu.



Slika 18. Analizator vlage (MLS-50-3C, Kern & Sohn).

3.5. Odabir otapala za sferičnu aglomeraciju

Analizom rezultata dobivenih ispitivanjem topljivosti CRT-A u različitim otapalima, odabrani su otapalo, antiotapalo te kapljevine za premoštenje. Prilikom odabira sustava otapala, uzima se u obzir tablica miješljivosti (Slika 19) kao i *Pfizer*-ov vodič za odabir otapala prikazan u Tablici 3. Za proces kristalizacije općenito vrijedi da su otapalo i antiotapalo dobro miješljivi te njihov afinitet mora biti jači od afiniteta između djelatne tvari i otapala kako bi se postigla bolja difuzija otopljene tvari između dviju faza.¹² Kako bi se odredilo područje koncentracija za provedbu eksperimenta koristio se programski paket *Dynochem*. Njime su dobiveni ternarni dijagrami pomoću kojih je određeno da su volumni omjeri otapala, antiotapala i kapljevine za premoštenje 1:7:1.



Slika 19. Tablica mješljivosti otapala.

Tablica 3. Pfizer-ov vodič za odabir otapala.

Pfizer-ov vodič za odabir otapala		
Preporuča se	Upotrebljivo	Ne preporuča se
Voda	Cikloheksan	Pentan
Aceton	Heptan	Heksan
Etanol	Toluen	Diizopropil eter
2-propanol	Metilcikloheksan	Dietil eter
1-propanol	Tercijarni butil metil eter	Diklormetan
Etil-acetat	Izooktan	Dikloretan
Izopropil-acetat	Acetonitril	Kloroform
Metanol	2-MeTHF	N-metil-2-pirolidon

Butan-2-on	Tetrahidrofuran	Dimetilformamid
n-butanol	Ksilen	Piridin
t-butanol	Dimetil sulfoksid	Dimetilacetamid
	Octena kiselina	1,4-dioksan
	Etilen-glikol	Dimetoksietan
		Benzen
		Ugljikov tetraklorid

3.6. Odabir aditiva – kvazi-emulzijska difuzija otapala

S ciljem dobivanja kristala što boljih granulometrijskih svojstava, proveden je eksperiment kvazi-emulzijske difuzije otapala s različitim aditivima. U radu su korišteni polimeri PVP (polivinilpirolidon), PEG (polietilenglikol), PVA (polivinil alkohol) te HPMC (hidroksipropil metilceluloza) u masenim koncentracijama 1, 3 i 5%. Otopina polimera u antiotapalu miješa se s otapalom u omjeru 1:7 te se prati proces kristalizacije kao i oblik i količina dobivenih kristala. Na temelju dobivenih rezultata, odabran je najpogodniji polimer za daljnje korištenje u eksperimentima.

3.7. Kombinirana metoda sferične kristalizacije

Kao metoda za provedbu kristalizacije pri kojoj će se pratiti utjecaj vrsta miješala na granulometrijska svojstva kristala izabrana je kombinirana metoda sferične aglomeracije i kvazi-emulzijske difuzije otapala. Iz svake metode odabran je samo najuspješniji sustav prema kriterijima količine i oblika (najbliže sferičnom obliku) dobivenih kristala te visoki stupanj iskorištenja. To su sustavi THF-W-HEP za sferičnu kristalizaciju te THF-W +PVP 1% za kvazi-emulzijsku difuziju otapala. Dakle, eksperiment za praćenje utjecaja miješala odnosi se na sustav THF-W-HEP +PVP 1% gdje je THF otapalo, voda s otopljenim PVP-om antiotapalo te heptan kapljevina za premoštenje. Postupak se provodio u uređaju *CrystalSCAN*: u kristalizator se dodaje 100mL vodene otopine PVP-a masenog udjela 1%, uključi se miješanje te se čeka da se postigne temperatura od 20 °C. Zatim se pumpom dodaje 14,3 mL heptana. Miješanjem u kristalizatoru se postiže stanje potpune disperzije kapljica te se zatim dokapava 14,3 mL otopine CRT-A u THF-u zasićene na 35 °C. Volumni omjeri otapala, antiotapala i kapljevine za premoštenje su 1:7:1.

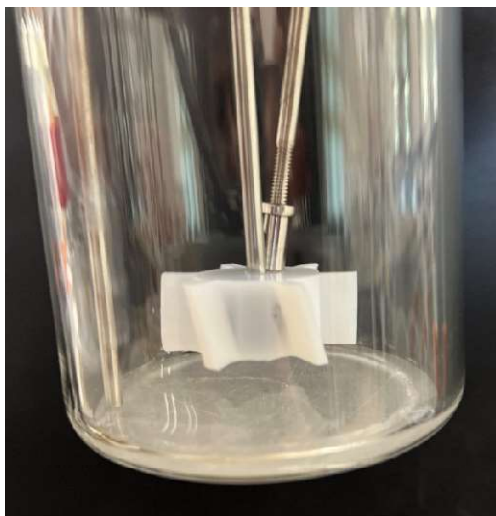
3.8. Optimizacija procesa – odabir miješala i brzine miješanja

Nakon odabira trokomponentnog sustava i polimera te metode provedbe kristalizacije, za optimizaciju procesa preostaje ispitati utjecaj miješala te različitih brzina miješanja na nastale kristale. Ishod procesa kristalizacije u velikoj mjeri ovisi o odabiru vrste miješala i brzine okretaja miješala. Prvenstveno se mora osigurati dovoljna brzina da se kapljevina za premoštenje može dobro distribuirati u antiotapalu. Nadalje, želi se postići stanje potpune suspenzije nakon nastanka sferičnih kristala.

Tablica 4. Kristalizatori s odgovarajućim vrstama miješala i tokovima koji ostvaruju

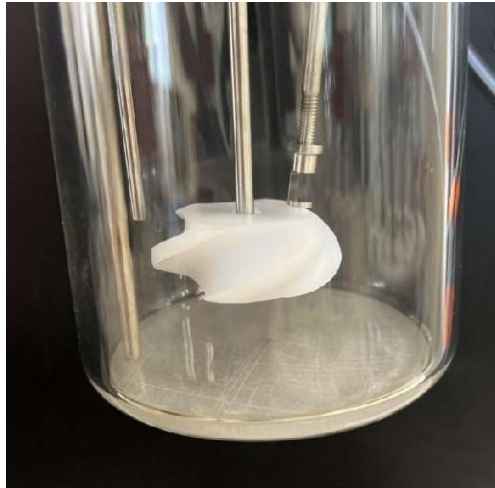
KRISTALIZATOR	MIJEŠALO	VRSTA TOKA
R1	RT6 – 45°	Aksijalni
R2	PRO (propelersko)	Miješani
R3	RT6 – 90°	Radijalni

Opisani eksperiment se provodio u tri kristalizatora s tri različita tipa miješala čime se u svakom postiže drugačija vrsta toka (Tablica 4). Prvi kristalizator sadrži miješalo Rushtonovih dimenzija sa 6 lopatica nagnutih pod 45° gdje se ostvaruje aksijalni tok (Slika 20).

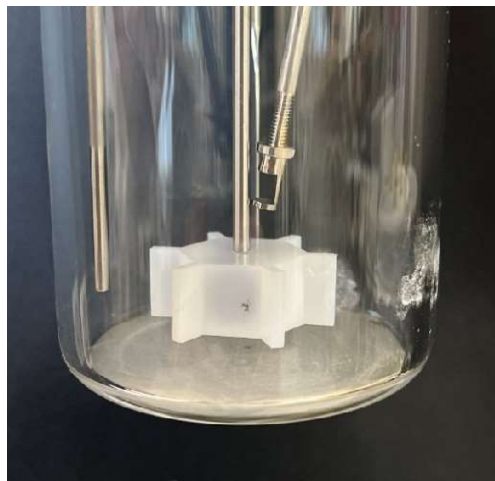


Slika 20. Kristalizator 1 s Rushtonovim miješalom sa 6 lopatica nagnutih pod 45°.

Drugi kristalizator ostvaruje miješani tok sa spiralnim propelerskim miješalom (Slika 21), a treći kristalizator radijalni tok sa turbinskim miješalom Rushtonovih dimenzija sa 6 ravnih lopatica pod kutem od 90° (Slika 22).



Slika 21. Kristalizator 2 s propelerskim miješalom.



Slika 22. Kristalizator 3 s Rushtonovim miješalom s 6 ravnih lopatica.

3.9. Karakterizacija kristala

3.9.1. Mikroskopija

Tijekom procesa kristalizacije uzorak otopine se uzimao u određenim intervalima s ciljem određivanja optimalnog vremena zadržavanja s obzirom na oblik i veličinu nastalih kristala. Uzorak otopine se stavljao na stakalce te je promatran pod mikroskopom pri različitim uvećanjima. Uz pomoć programa na računalo dobiveni kristali su fotografirani radi daljnje usporedbe. Za postupak mikroskopiranja korišten je svjetlosni mikroskop *Motic BA 200* (slika 23).



Slika 23. Svjetlosni mikroskop *Motic BA 200*.

3.9.2. Raspodjela veličina kristala

Raspodjela veličina kristala određena je pomoću uređaja *Shimadzu SALD-3101* (Slika 24) koji određuje raspodjelu veličina kristala na temelju laserske difrakcije. Mjerenja su provedena u komori za mokro mjerenje na način da su dobivene suhe sfere suspendirane u vodi uz dodatak dvije kapi deterdženta *Triton X-100*. U nastaloj suspenziji čestice tonu prema dnu komore zbog deterdženta koji smanjuje površinsku napetost, a pritom se laserskom difrakcijom određuje raspodjela veličina kristala.



Slika 24. Uređaj za lasersko određivanje raspodjele veličina čestica, *Shimadzu Sald 3101*.

3.9.3. Rendgenska difrakcija na prahu (XRD)

Rendgenskom difrakcijom na prahu identificiran je fazni sastav čiste djelatne tvari i dobivenih sferičnih kristala. Mjerenje je provedeno na uređaju *Shimadzu XRD 6000* (*Shimadzu, Kyoto*,

Japan) (Slika 25) s Cu-K α izvorom zračenja valne duljine, $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$. Primijenjena je jakost struje od 30mA te narinuti napon 40 kV. Podaci su prikupljeni između $2\theta = 5 - 50^\circ$, s korakom od $0,02^\circ$ i zadržavanjem od 0,6 s po koraku.

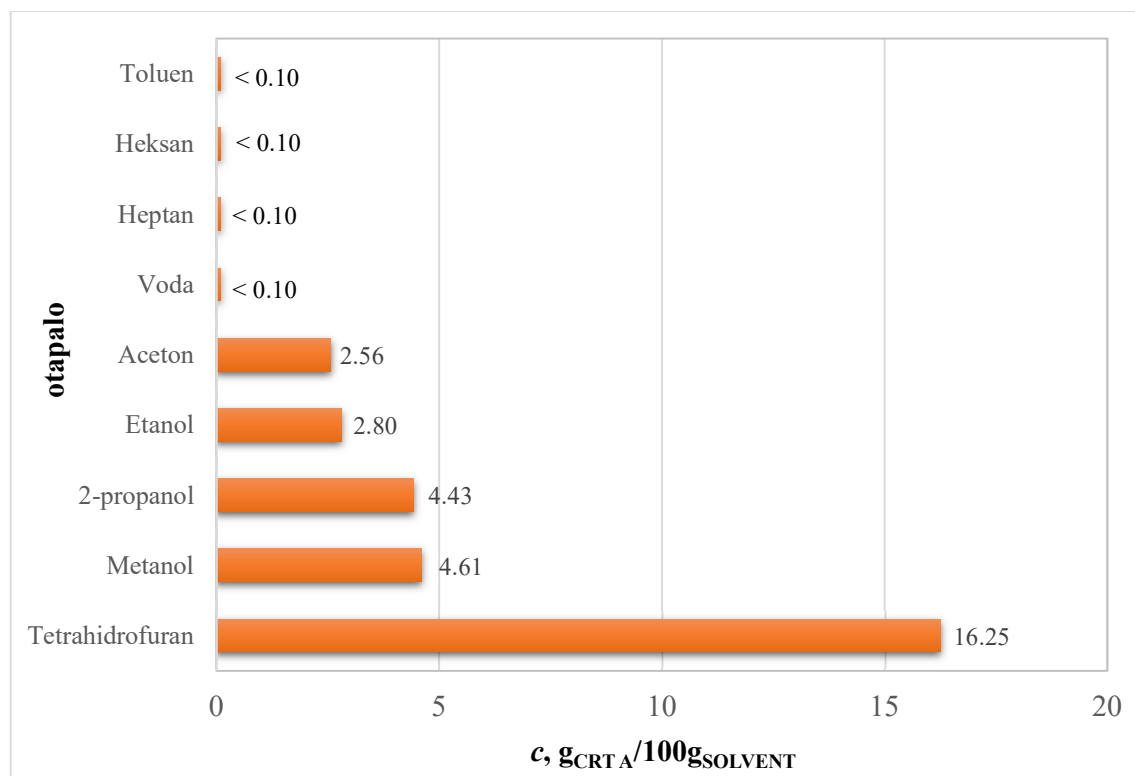


Slika 25. Difraktometar za karakterizaciju kristala, *Shimadzu XRD 6000*.

4. REZULTATI I RASPRAVA

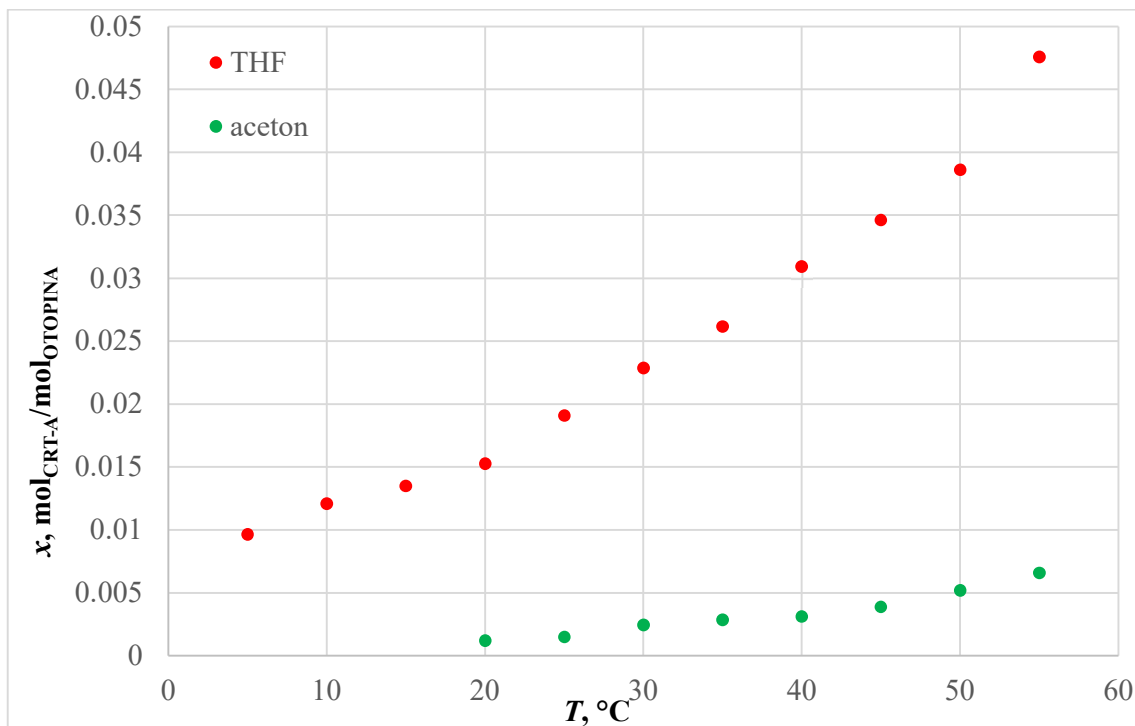
4.1. Topljivost i odabir otapala za provedbu sferične aglomeracije

Određivanje topljivosti soli, odnosno izbor optimalnog sustava otapala, dio je preliminarnog istraživanja za uspješnu provedbu procesa kristalizacije. Topljivost je određena pri 35 °C u čistim otapalima: THF-u, acetonu, etanolu, heptanu, heksanu, metanolu, 2-propanolu, vodi i toluenu. Rezultati topljivosti dobiveni granulometrijskom metodom prikazani su na Slici 26.



Slika 26. Grafički prikaz topljivosti CRT-A u odabranim otapalima.

Rezultati pokazuju najbolju topljivost CRT-A u THF-u. Topljivost u THF-u i acetonu je detaljnije ispitana pomoću uređaja *CrystalSCAN*. Rezultati su prikazani grafički na Slici 27.



Slika 27. Krivulje topljivosti CRT forme A u otapalima THF i aceton.

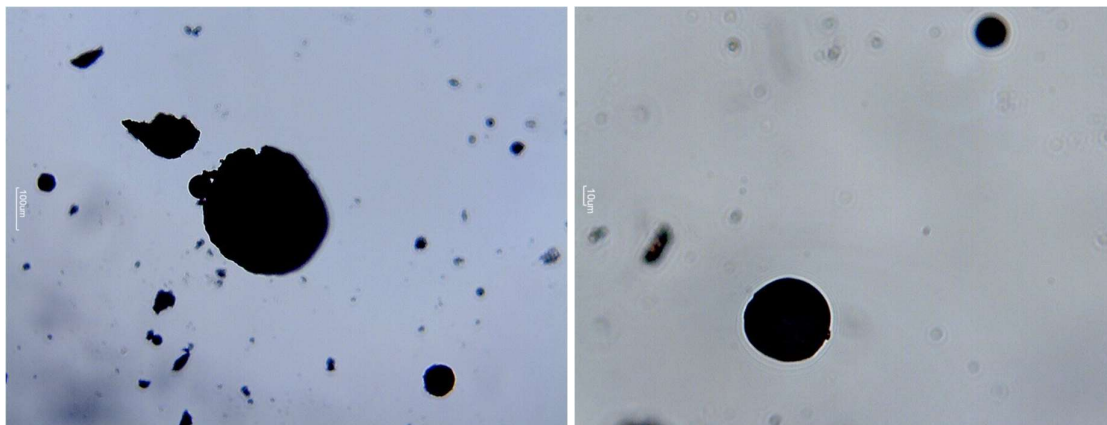
Prema eksperimentalno dobivenim podacima na Slici 27, topljivost CRT-A raste s porastom temperature i u THF-u i u acetonu te je pri svakoj temperaturi puno veća topljivost u THF-u. Iako se u THF-u ostvaruje bolja topljivost, proces sferične aglomeracije provodio se s oba otapala kako bi se usporedili dobiveni rezultati, tj. bolja kompatibilnost otapala s antiotapalom i kapljevinom za premoštenje. Za uspješnu kristalizaciju bitan je dobar izbor otapala, tj. otapalo i antiotapalo trebaju biti mješljivi zbog što bolje difuzije otopljene tvari između dviju faza, a antiotapalo i kapljevinu za premoštenje trebaju biti nemješljivi.¹⁶ Stoga, s obzirom na dobru mješljivost THF-a i acetona s vodom (Slika 19) te na malu topljivost CRT-A u vodi (Slika 26), voda je izabrana kao antiotapalo.

Voda kao antiotapalo bi trebala biti nemješljiva s kapljevinom za premoštenje. Od ispitanih kapljevinu, taj uvjet zadovoljavaju toluen, heptan i heksan. Kako bi se odredilo koji će biti najbolji izbor provodila se sferična aglomeracija za navedene sustave:

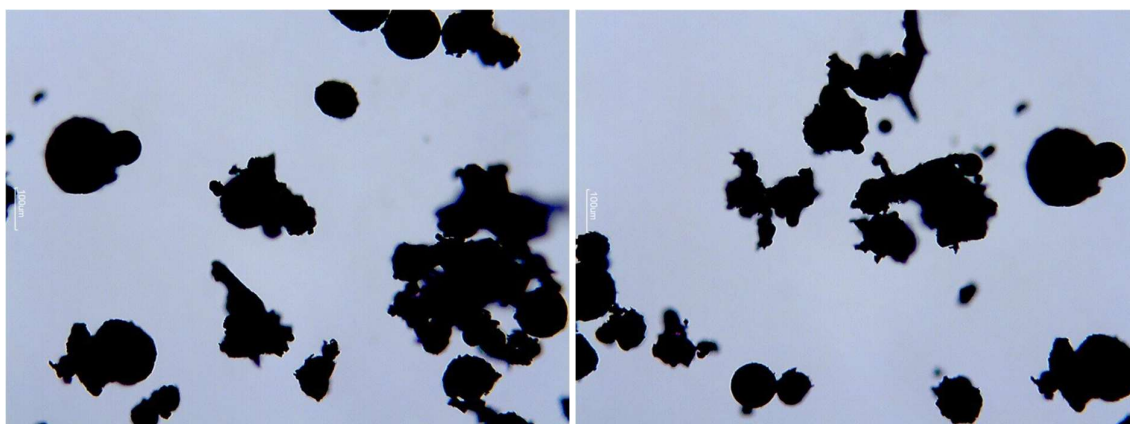
- CRT + THF – voda – toluen
- CRT + THF – voda – heksan
- CRT + THF – voda – heptan
- CRT + acetone – voda – toluen
- CRT + acetone – voda – heksan

- CRT + aceton – voda – heptan

Sustavi gdje su se koristili heptan i heksan te THF kao otapalo pokazali su se uspješnima te su dobiveni rezultati prikazani na slikama 28 i 29.

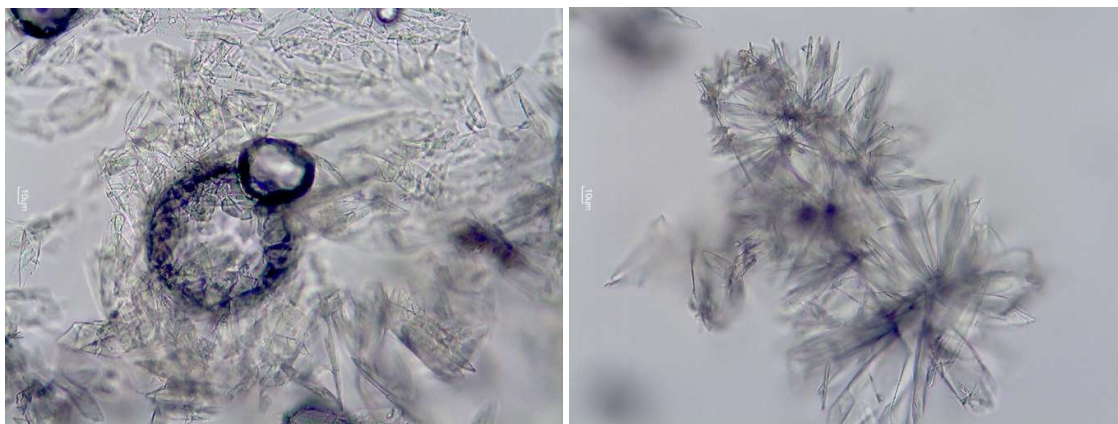


Slika 28. Kristali dobiveni sferičnom aglomeracijom u sustavu CRT + THF – voda – heksan pri uvećanju od 100x (lijevo) i 400x (desno).



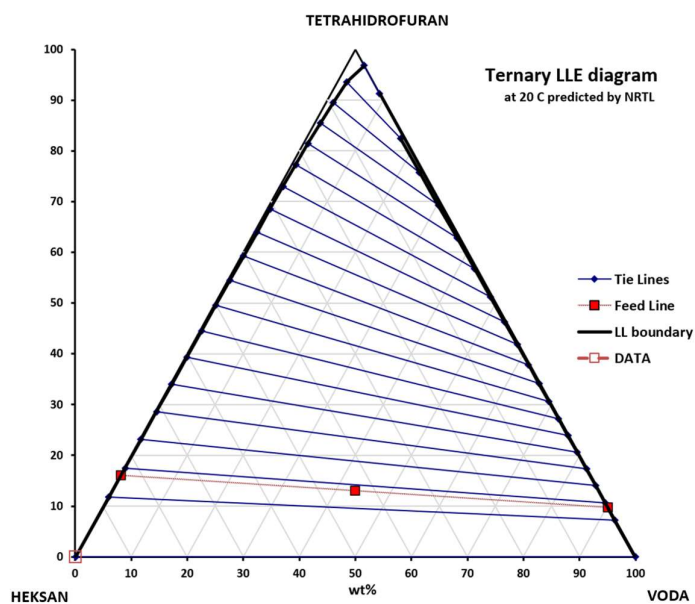
Slika 29. Kristali dobiveni sferičnom aglomeracijom u sustavu CRT + THF – voda – heptan pri uvećanju od 100x.

Aceton se nije koristio za daljnje eksperimente jer je količina CRT forme A otopljena u acetonu premala da bi se formirali sferični kristali. Dolazi do nastanka kristala, međutim oni nisu željenog sferičnog, već nepravilnog i nejednolikog oblika (Slika 30). Stoga, kao otapalo za daljnje eksperimente korišten je THF.

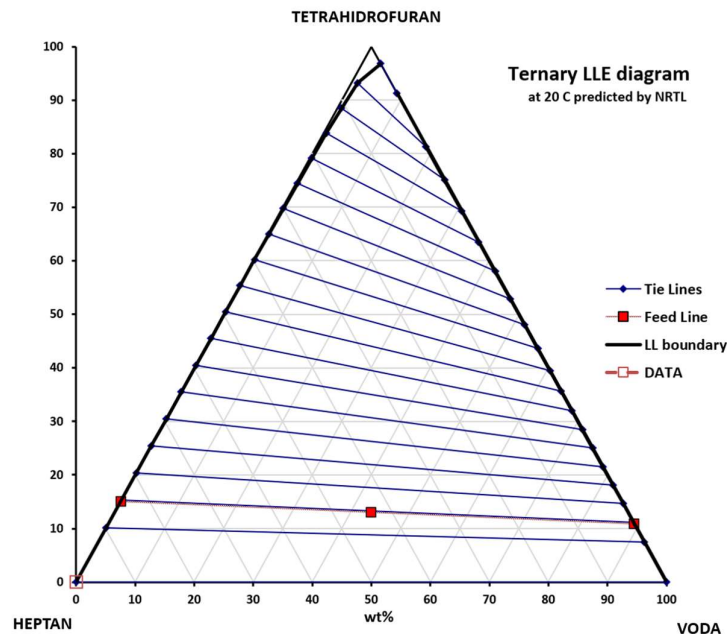


Slika 30. Kristali dobiveni sferičnom aglomeracijom u sustavu CRT + aceton – voda – heptan pri uvećanju od 400x.

Kako bi se odabrala najpogodnija kapljevinna za premoštenje, u programu *Dynochem* izrađeni su ternarni dijagrami za sustave kapljevinna THF-voda-heksan (Slika 31) i THF-voda-heptan (Slika 32). Udio otapala koji će se koristiti određuje se ispitivanjem topljivosti, ali i konstruiranjem faznog dijagrama za definiranje heterogenog područja u kojem su tri otapala međusobno nemješljiva.



Slika 31. Ternarni dijagram za sustav THF – voda – heksan.



Slika 32. Ternarni dijagram za sustav THF – voda – heptan.

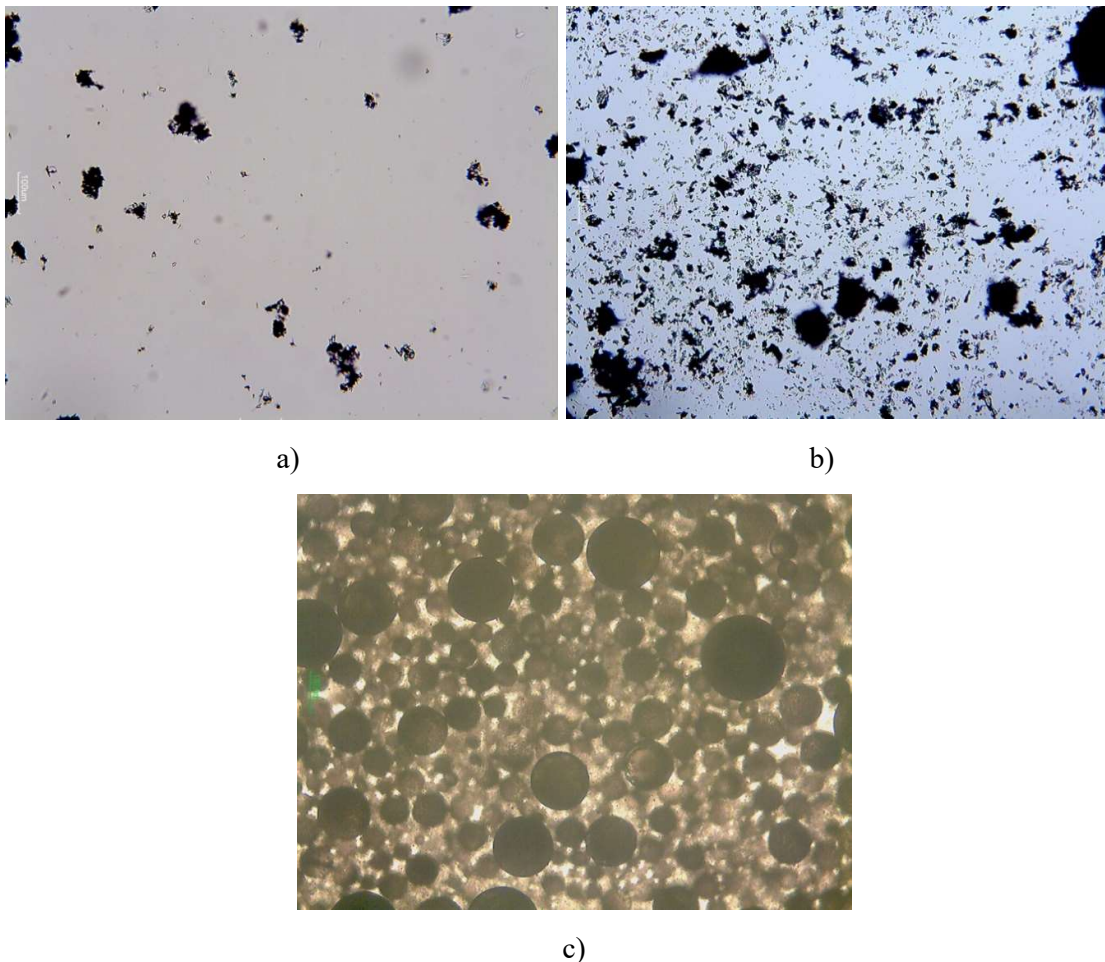
Dobiveni dijagrami izgledaju vrlo slično, većina omjera nalazi se u heterogenom području. Uzevši u obzir *Pfizer*-ov vodič za otapala (Tablica 3), heptan je odabran kao kapljevina za premoštenje jer je heksan toksičan i spada u skupinu otapala koja se ne smiju koristiti. Kapljevina za premoštenje dodaje se u malim količinama čime se osigurava dobra raspršenost kapljica u antiotapalu, a sprječava nastanak premalih kristala. Kako bi se odredili odgovarajući omjeri otapala korišten je literaturni izvor S. Jitkar et al., u kojem je sferična aglomeracija provedena s API-jem naziva Etodolac, koji kao i CRT ima pločastu kristalnu strukturu. S obzirom na sličnost, na temelju njihove definicije zone aglomeracije procijenjeni su volumeni koji bi se mogli primijeniti u eksperimentima s CRT.³⁶ Volumni omjeri otapala, antiotapala i kapljevine za premoštenje su 1:7:1. Ovakav omjer je primijenjen s ciljem da se osigura dovoljan suvišak antiotapala, a čime se postiže potpuno izdvajanje CRT-a te nesmetan rast kristala.

4.2. Odabir polimernog aditiva

Za odabir dodatne komponente provedena je kvazi-emulzijska difuzija otapala za sustave:

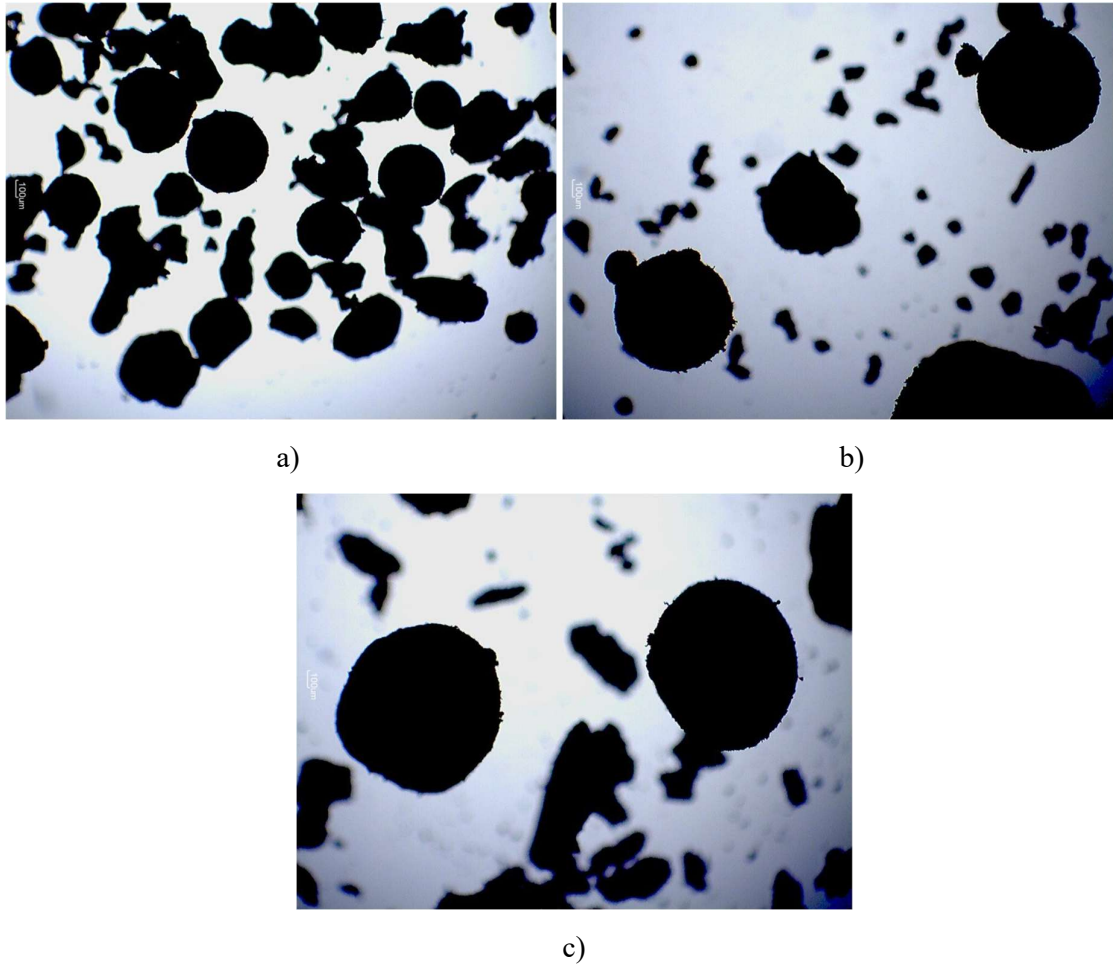
- CRT + THF – voda + PVP (1, 3 i 5% w/w)
- CRT + THF – voda + PEG (1, 3 i 5% w/w)
- CRT + THF – voda + PVA (1, 3 i 5% w/w)
- CRT + THF – voda + HPMC (1, 3 i 5% w/w)

Eksperimenti provođeni s polimerima PEG i HPMC ne smatraju se uspješnima jer dobiveni rezultati ne odgovaraju željenom ishodu, odnosno nisu formirani pravilni sferični kristali (Slika 33 a) i b)). S druge strane, korištenjem polimera PVA dobiveni su sferični kristali tijekom procesa (Slika 33 c)), a provođenjem filtracije nakon završetka procesa pokazalo se da su dobiveni kristali krhki te dolazi do njihovog raspada pod težinom kapljevine.



Slika 33. Kristali dobiveni kvazi-emulzijskom difuzijom otapala u sustavu a) CRT + THF – voda + PEG, b) CRT + THF – voda + HPMC, c) CRT + THF – voda + PVA pri uvećanju od 100x.

Kao najbolji sustav pokazao se CRT + THF – voda uz dodatak PVP-a kao dodatne komponente. Od tri ispitane otopine PVP-a, najbolja se pokazala 1 %-tna otopina jer je njome dobiveno najviše kristala sferičnog oblika i manjih veličina, dok je s većim masenim udjelima dobiven manji broj većih kristala (Slika 34).



Slika 34. Kristali dobiveni kvazi-emulzijskom difuzijom otapala u sustavu CRT + THF – voda + PVP (a)1, b) 3, c) 5 % w/w) pri uvećanju od 400x.

Kao što je već spomenuto, sustav kojim će se ispitivati utjecaj miješanja je kombinacija najboljih sustava iz metoda SA i QESD, tj. sustav THF-W-HEP +PVP 1%.

4.3. Utjecaj različitih uvjeta miješanja

4.3.1. Određivanje kritične brzine miješanja

Svaka promjena načina miješanja odražava se kao promjena sile koja djeluje na aglomerat što utječe na njegov oblik. Potrebno je postići dovoljnu brzinu miješanja za raspršivanje kapljevine za premoštenje u antioapalu, ali i za postizanje potpune suspenzije tijekom kristalizacije. Brzina miješala ne smije biti prevelika jer bi se nastali kristali raspali udarcem o miješalo i stijenke kristalizatora. Ispitivanje utjecaja miješanja provedeno je s tri različita miješala. Najprije je bilo potrebno za svako miješalo odrediti minimalne brzine miješanja za disperziju kapljevine za

premoštenje (kritična brzina). Ukoliko je brzina premala, heptan se zadržava na površini vode (međusobno su nemješljivi pa nastaju dvije faze). Minimalna brzina određena je vizualno, odnosno povećavanjem i smanjivanjem brzine promatrane su promjene u kristalizatoru pri čemu se željela postići dobra raspršenost heptana. Kritične brzine miješanja za pojedini kristalizator prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5. Kritične brzine miješanja

KRISTALIZATOR	MIJEŠALO	KRITIČNA BRZINA
R1	RT6 – 45°	450 o/min
R2	PRO	700 o/min
R3	RT6 – 90°	400 o/min

Propelersko miješalo zahtjeva veće brzine zbog drugačijeg toka u posudi. Prisutan je miješani tok (kombinacija aksijalnog i radijalnog toka) te stoga treba jača sila koja će povući heptan s vrha u otopinu.

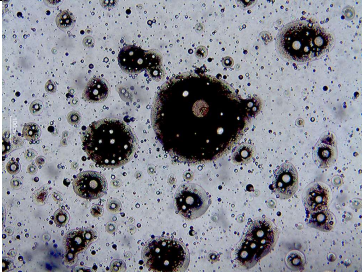
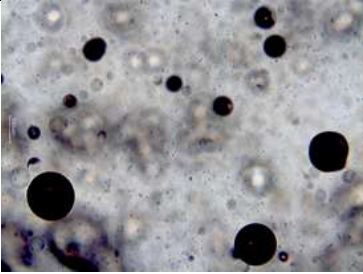
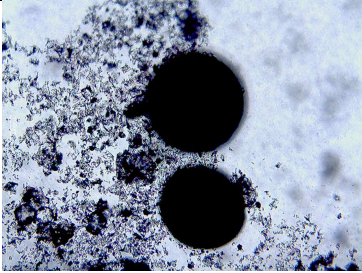
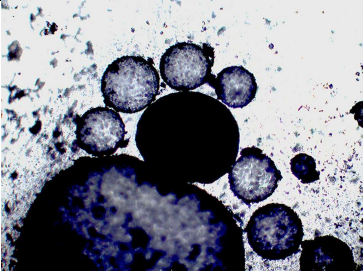
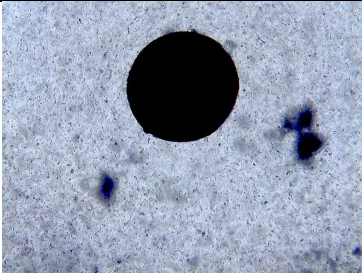
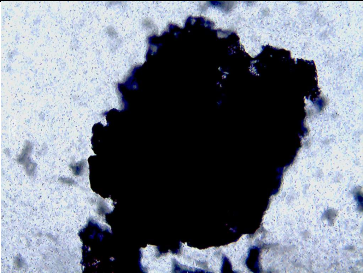
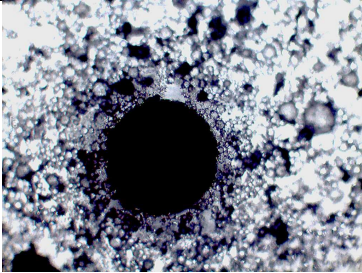
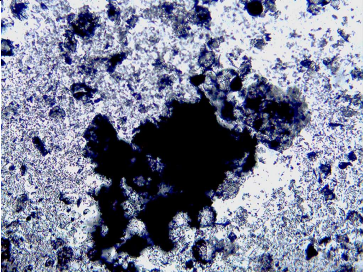
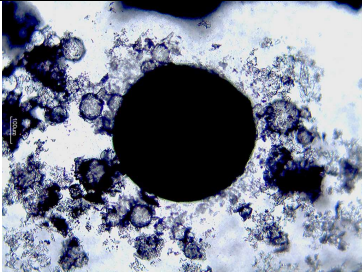
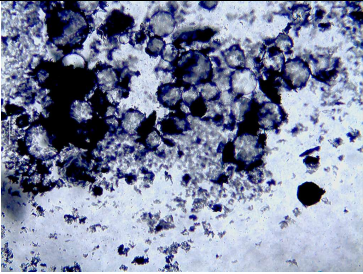
4.3.2. Utjecaj brzine miješanja

Za isti sustav provedeni su eksperimenti pri istim brzinama miješanja kako bi se mogli uspoređivati rezultati te odrediti koje miješalo je bolje koristiti pri određenim brzinama.

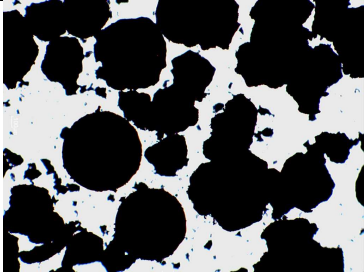
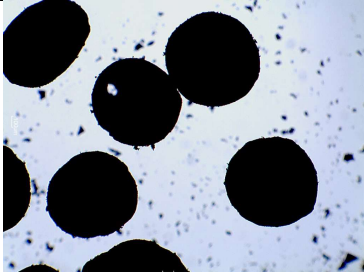
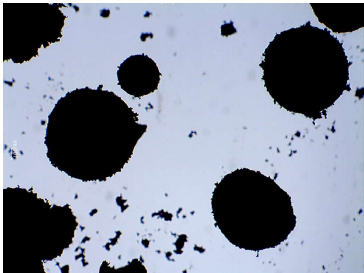
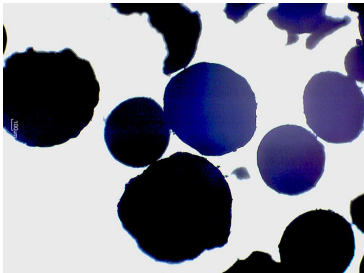
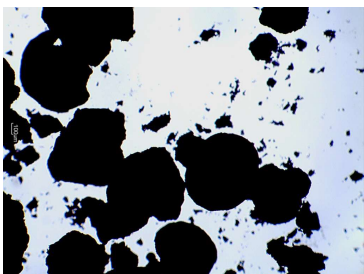
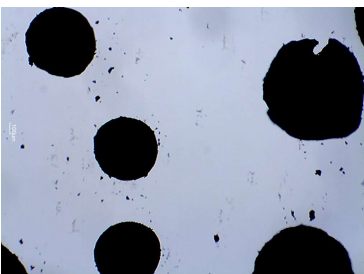
U kristalizatorima je proveden eksperiment pri nižim (400 i 450 o/min) i višim (800 o/min) brzinama vrtnje miješala. Međutim, kako je za propelersko miješalo minimalna brzina pri kojoj će doći do raspršenja heptana 700 o/min, eksperiment nije proveden pri nižim brzinama vrtnje miješala.

Dakle, u kristalizatorima R1 i R3 ispitani su utjecaji miješala pri 450, tj. 400 o/min za sustav THF-W-HEP +PVP 1% w/w. Tablica 6 prikazuje mikroskopske slike kristala tijekom procesa kristalizacije, a Tablica 7 nakon sušenja (suhe sfere).

Tablica 6. Mikrografije kristala zabilježene tijekom procesa pri uvećanju od 100x

t/ min	R1 – RT6-45°; aksijalni tok - 450 o/min	R3 – RT6-90°; radijalni tok - 400 o/min
1		
10		
30		
35		
40		

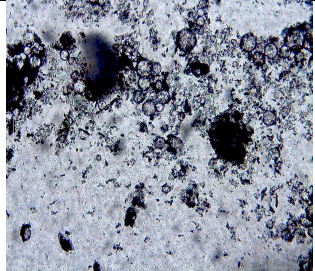
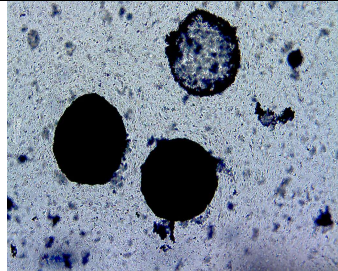
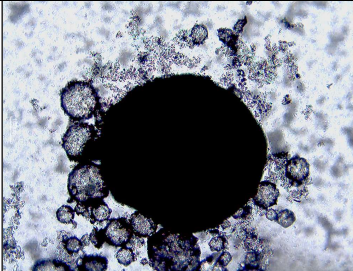
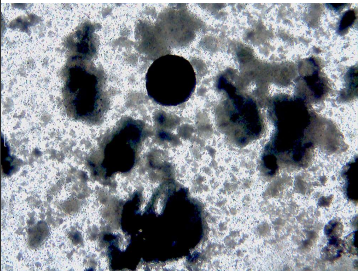
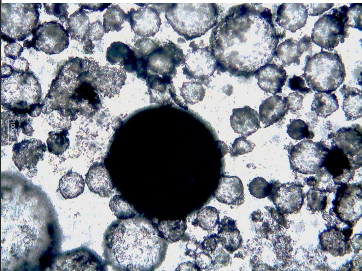
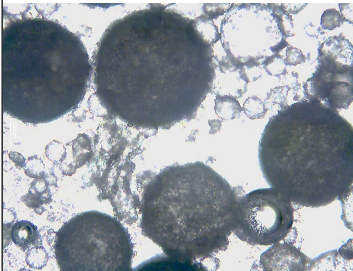
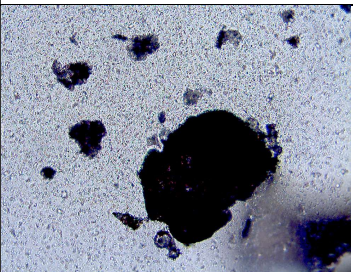
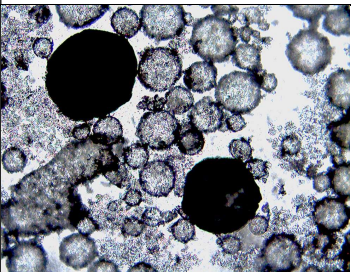
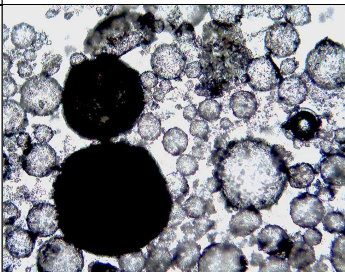
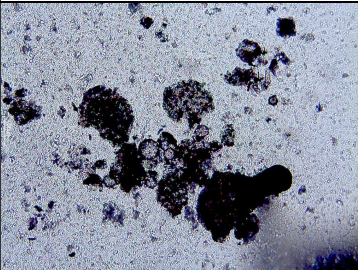
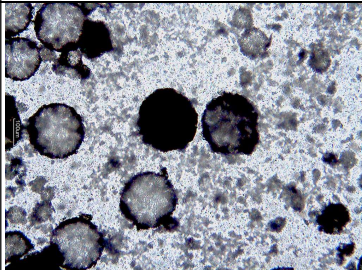
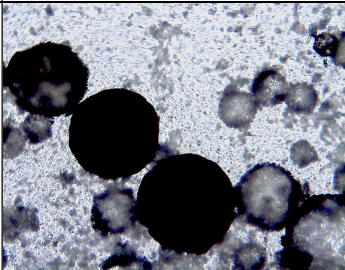
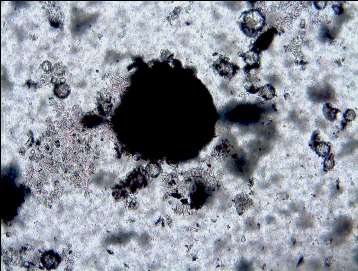
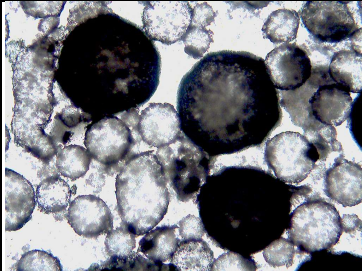
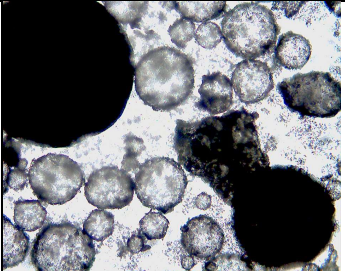
Tablica 7. Mikrografije kristala zabilježene nakon procesa (suhe sfere) pri uvećanju od 400x.

	R1 – RT6-45°; aksijalni tok - 450 o/min	R3 – RT6-90°; radijalni tok - 400 o/min
S		
U		
H		
E		
S		
F		
E		
R		
E		

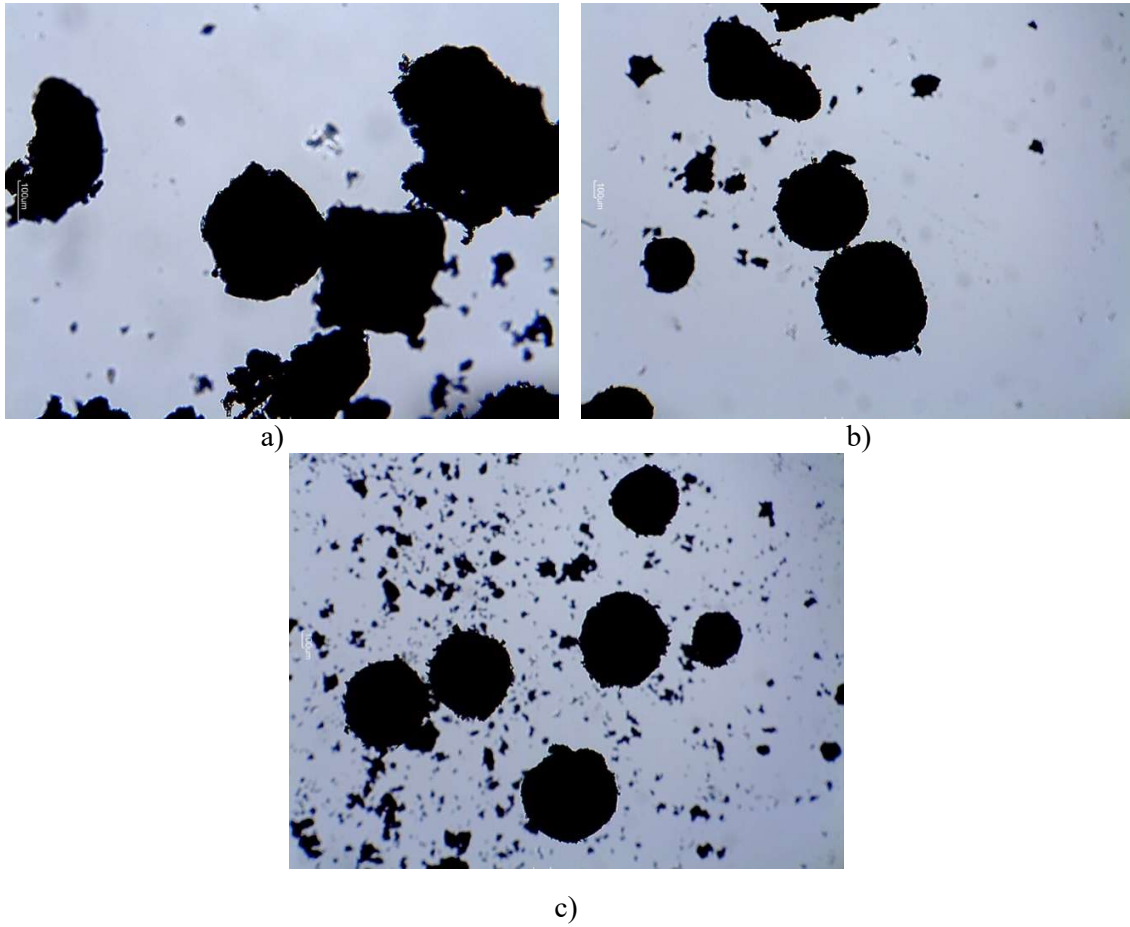
Promatrajući slike kristala tijekom procesa, miješalo aksijalnog toka izgledalo je kao bolji izbor miješala pri brzini od 400 o/min zbog većeg broja čestica pravilnog, sferičnog oblika od početka do kraja procesa. S druge strane, u kristalizatoru s radijalnim tokom u početku nastaju sferični kristali, a nakon 30. minute izgleda kao da je došlo do nastanka nepravilnih aglomerata. Međutim, nakon sušenja i promatranja suhih sfera na mikroskopu, pokazalo se da je ishod zapravo suprotan. Kristali dobiveni u kristalizatoru R3 s radijalnim tokom su u velikom broju pravilne sfere, a aksijalni tok je rezultirao kristalima različitih veličina i nepravilnog oblika. Mogući razlog je nastanak šupljih kristala koji se nakon sušenja raspadaju.

Na isti način se ispitivao i utjecaj sva tri miješala pri 800 o/min. Tablica 8 prikazuje mikrografije kristala tijekom procesa kristalizacije.

Tablica 8. Mikrografije kristala pri uvećanju od 100x zabilježene tijekom (a. 10, b. 15, c. 25, d. 35, e. 40 min) procesa pri 800 o/min.

	R1 – RT6-45°; aksijalni tok	R2 – propelersko miješalo; miješani tok	R3 – RT6-90°; radijalni tok
a.			
b.			
c.			
d.			
e.			

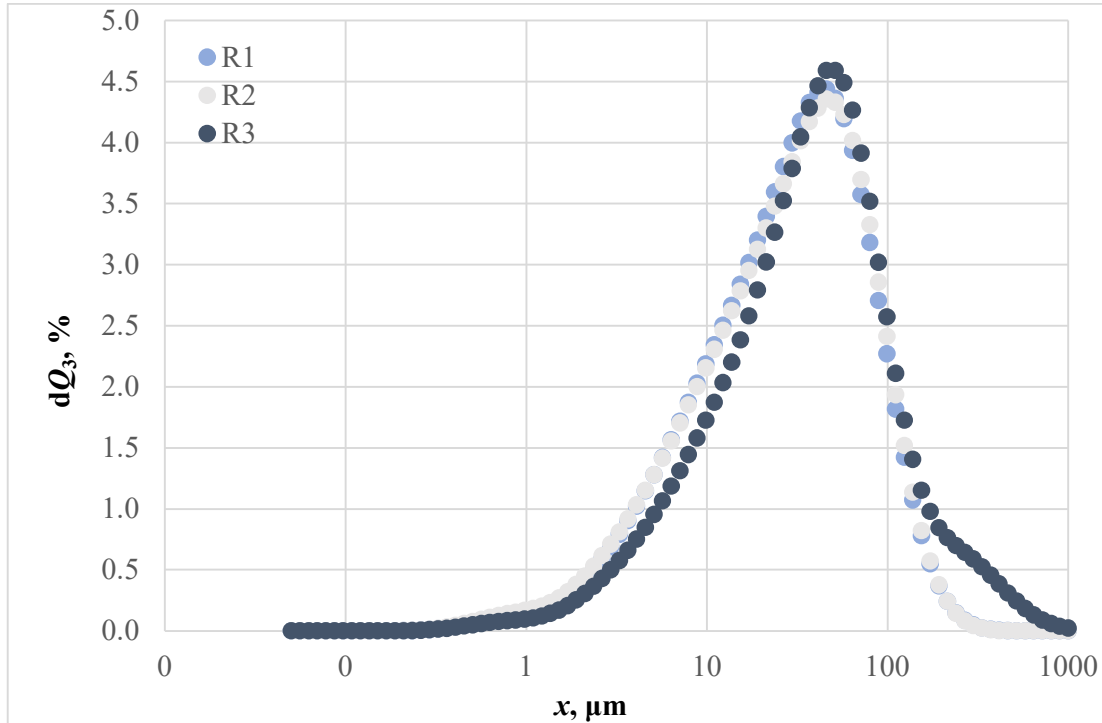
Ključan faktor koji utječe na granulometrijska svojstva nastalih kristala je kapljevina za premoštenje, tj. veličine raspršenih kapljica. Ukoliko nastaju velike kapljice kapljevine za premoštenje (veće od veličine kristala), kristali će se prvo aglomerirati na površinu kapljice čime nastaju glatke sfere. To se najviše javlja u početku procesa što vidimo kao „šuplje“ kapljice s crnim rubom, tj. kristalima. S vremenom, kako kapljevina za premoštenje povezuje sve više kristala iz otopine, kapljice više nisu šuplje već potpuno crne pod mikroskopom čime je kapljevina za premoštenje uspješno povezala nepravilne kristale u sferu. Spomenute „šuplje“ kapljice javljaju se i na kraju procesa zato što se s vremenom smanjuje broj dostupnih kristala za povezivanje u otopini pa nije moguće ispuniti sve kapljice. Ukoliko je ispunjena kapljica manja od prisutnih kristala, dolazi do spajanja kristala tako da tvore velike, nejednolike i nepravilne aglomerate što se želi izbjeći.³⁷ Analizom mikroskopskih slika pri 800 o/min, uočavaju se bolji rezultati za miješala u kristalizatorima 2 i 3 gdje se ostvaruje miješani i radijalni tok. U kristalizatoru 1 u velikom broju nastaju spomenuti nepravilni i nejednoliki aglomerati (Slika 35). S obzirom da se proces provodio na isti način kao i u kristalizatorima 2 i 3, razlog takvog oblika kristala vjerojatno leži u aksijalnom toku u kristalizatoru koji pri velikim brzinama vrtnje miješala pospješuje međusobne sudare kristala zbog čega nastaju nepravilni aglomerati.



Slika 35. Mikrografije kristala zabilježene nakon procesa (suhe sfere) pri 800 o/min u: a) R1 (uvećanje 100x), b) R2 (uvećanje 400x) i c) R3 (uvećanje 400x).

4.4. Raspodjela veličina kristala

Različitim metodama kristalizacije dobiveni su kristali u otopini koji su se potom podvrgnuli postupcima filtracije, ispiranja te sušenja. Osušene kristale potrebno je okarakterizirati.



Slika 36. Raspodjela veličina kristala prilikom određivanja kritičnih brzina miješala za svaki kristalizator (R1 – 450 o/min; R2 – 700 o/min; R3 – 400 o/min).

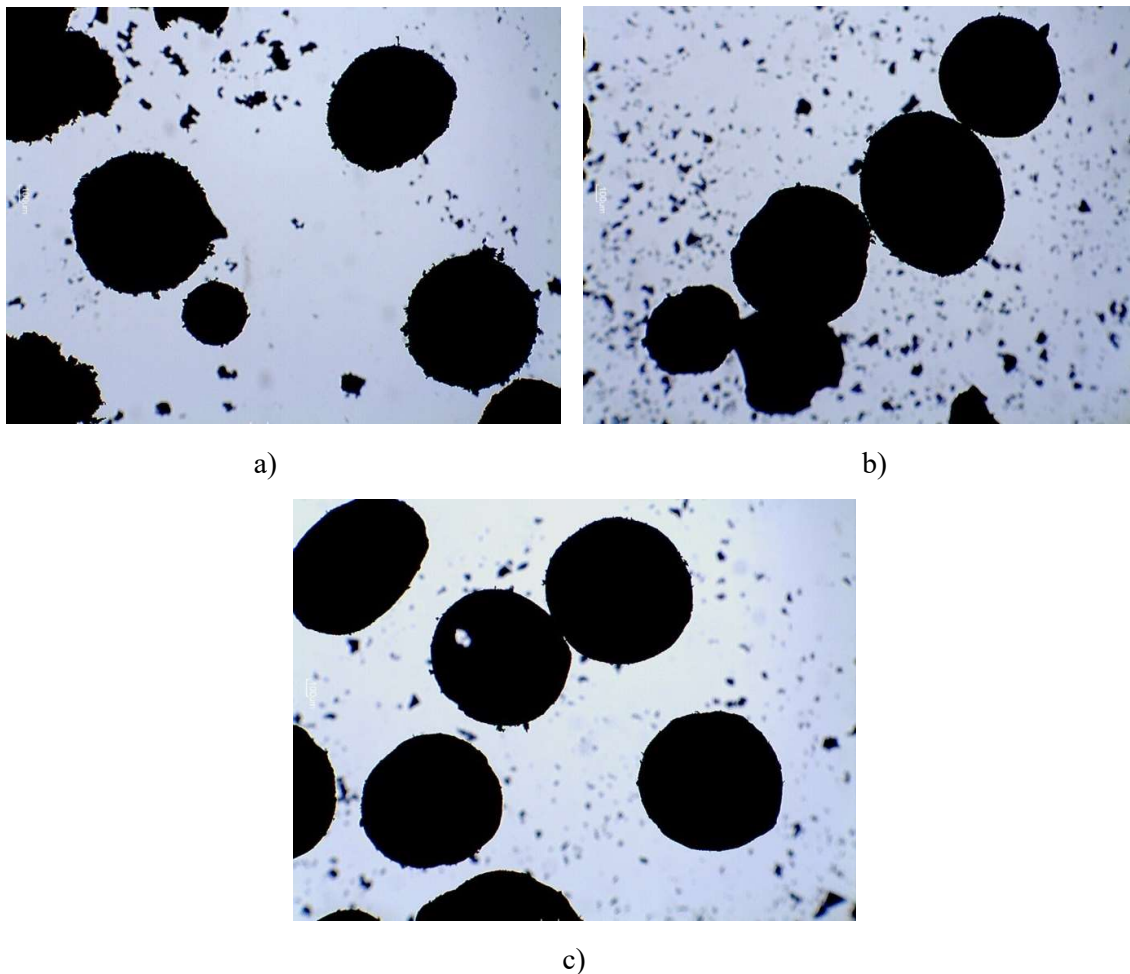
Slika 36. prikazuje raspodjelu veličina kristala dobivenih tijekom preliminarnog utvrđivanja kritičnih brzina vrtnje pojedinačnih miješala za postizanje dobre raspršenosti kapljica heptana. Određene su i vrijednosti pojedinih veličina čestica koje odgovaraju pojedinim kumulativnim udjelima – x_{10} , x_{50} , x_{90} . Širina raspodjele pokazuje raspon veličina čestica, a izračunata je prema formuli:

$$S = \frac{x_{90}}{x_{10}} \quad (5)$$

Dobivene vrijednosti x_{10} , x_{50} , x_{90} i S prikazane su u tablicama 9 i 10.

Na slici 36 vidljivo je da su sve tri raspodjele međusobno vrlo slične. Dobivene krivulje su unimodalne što znači da imaju jednu najučestaliju veličinu, a to je veličina čestica koja se

najviše puta pojavljuje u uzorku te odgovara maksimumu krivulje gustoće raspodjele. U ovom slučaju, za sva tri uzorka, ta veličina iznosi oko $45\mu\text{m}$.



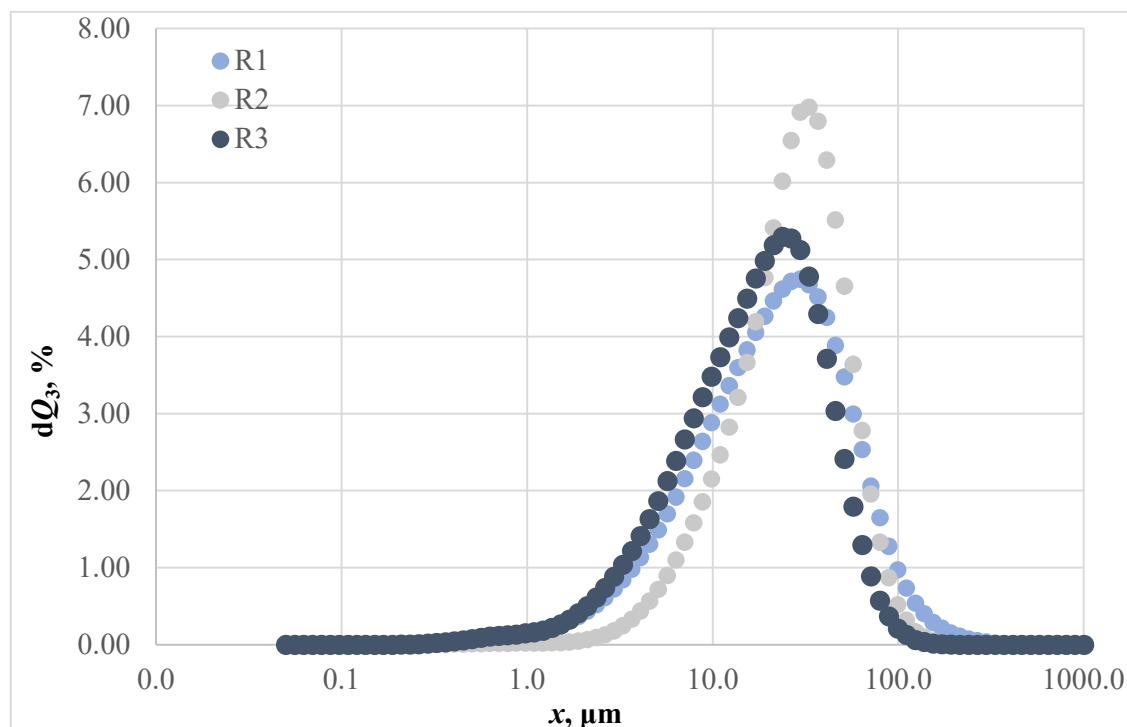
Slika 37. Mikrografije suhih sfera kristala pri kritičnim brzinama miješanja: a) RT6-45, b) propellersko, c) RT6-90 pri uvećanju od 400x.

Tablica 9. Vrijednosti x_{10} , x_{50} , x_{90} i S za sva tri sustava pri kritičnim brzinama miješanja.

	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	S
R1 – 450 o/min	5,278	28,545	84,713	16,050
R2 – 700 o/min	5,176	28,500	86,309	16,675
R3 – 400 o/min	6,361	36,047	120,793	18,990

Osim gotovo istih maksimuma, da su dobivene krivulje raspodjele slične ukazuju i vrijednosti širina raspodjele koje za miješala R1 i R2 iznose 16,050, odnosno 16,675, a za R3 18,990. Širina raspodjele se kategorizira, ovisno o njenoj vrijednosti, od monodisperzne do jako široke. Sve tri širine raspodjele spadaju u kategoriju jako širokih jer imaju vrijednosti veće od 10. Iako su sve dobivene raspodjele vrlo široke, najuža raspodjela ostvarena je za miješalo R1 – RT6-45°.

Međutim, s obzirom da se dobivene krivulje raspodjele veličina čestica skoro pa preklapaju, mora se uzeti u obzir i vizualna procjena s mikroskopa (slika 37). Iako miješalo RT6-45 daje najužu raspodjelu, bolji rezultati su dobiveni u kristalizatorima R2 i R3 gdje znatno veći broj dobivenih kristala ima glatku, sferičnu površinu.



Slika 38. Raspodjela veličina kristala pri 800 o/min za sva tri kristalizatora.

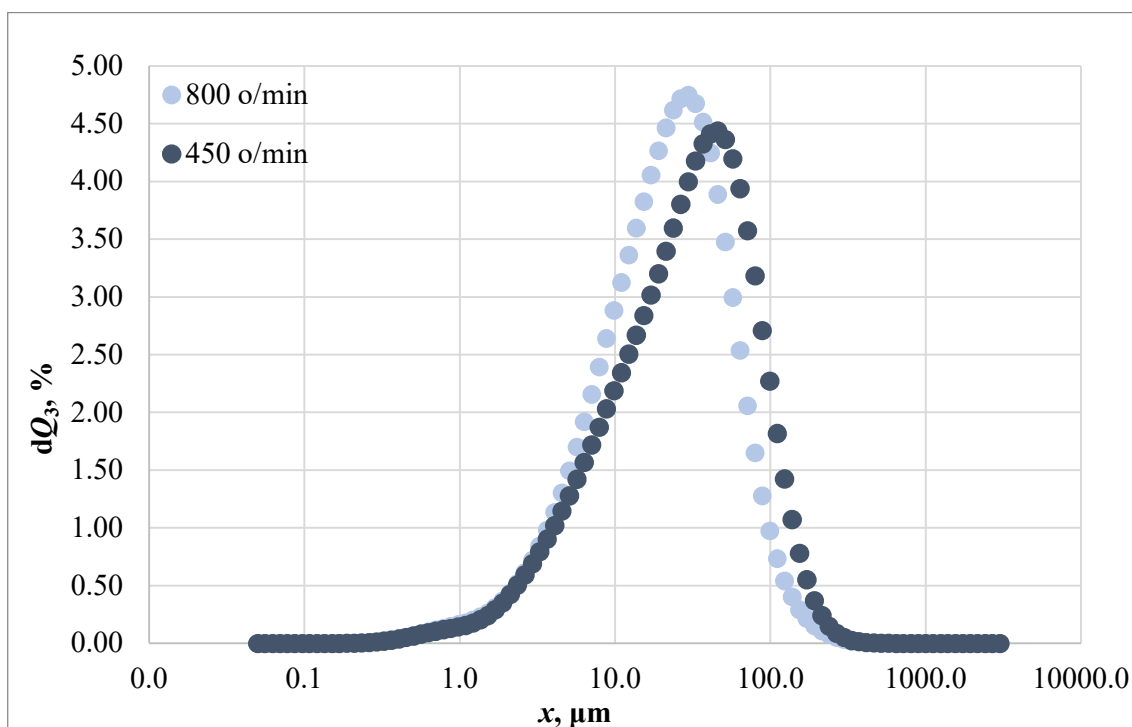
Bolja usporedba raspodjele za sva tri miješala dobit će se miješanjem pri istim brzinama što prikazuje slika 38. Kao najpogodnije miješalo za brzinu od 800 o/min pokazalo se propelersko miješalo u kristalizatoru R2. Njime je dobiven najveći broj najvećih čestica (najučestalija veličina koja čini maksimum krivulje iznosi oko 33 μ m), ali i najuža raspodjela ($S=6,043$, Tablica 10) koja spada u kategoriju široke raspodjele. U kristalizatoru R3 koje sadrži miješalo

RT6-90° ostvarena je također široka raspodjela te ona iznosi 9,638, a veličina čestice koja odgovara maksimumu krivulje iznosi oko 23 μ m. Najšira raspodjela, koja ujedno spada u jako široku kategoriju, dobivena je u kristalizatoru 1 gdje se miješalom RT6-45° ostvaruje aksijalni tok. Širina raspodjele iznosi 12,091, a vrijednost najučestalije veličine je oko 29 μ m.

Tablica 10. Vrijednosti x_{10} , x_{50} , x_{90} i S za sva tri sustava pri brzini miješala od 800 o/min.

	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	S
R1 – 800 o/min	5,013	20,790	60,612	12,091
R2 – 800 o/min	8,936	26,026	54,001	6,043
R3 – 800 o/min	4,406	16,821	42,465	9,638

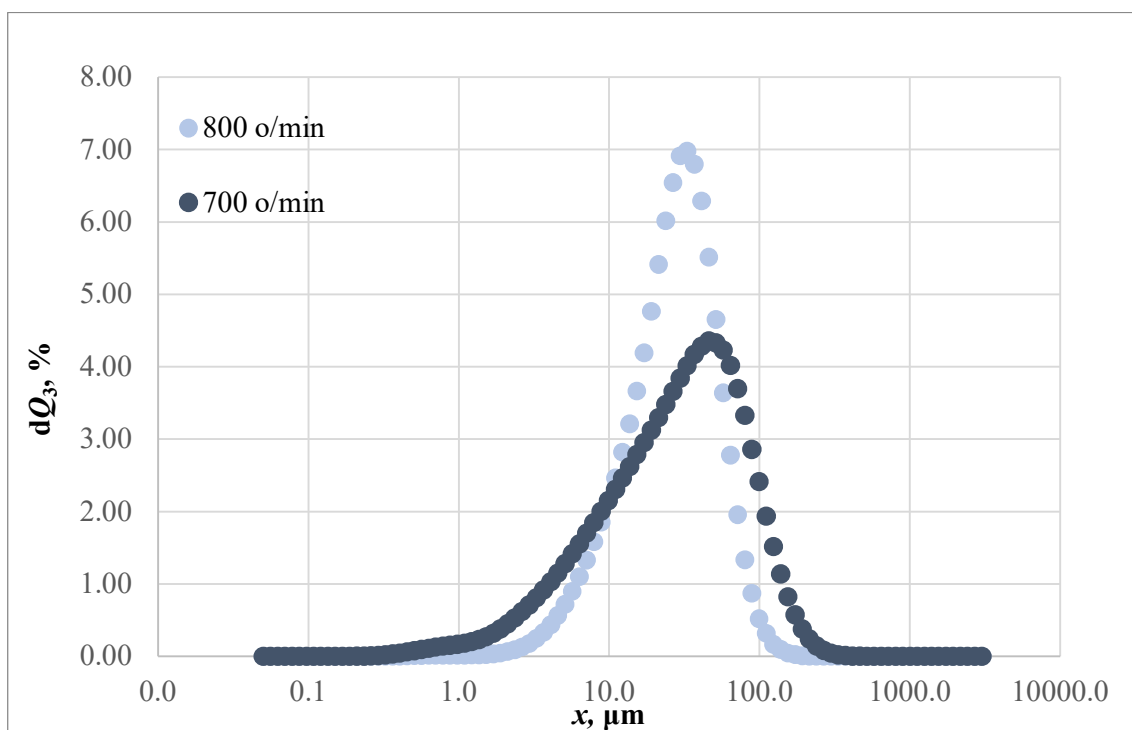
Preostalo je još usporediti svaki kristalizator zasebno pri različitim brzinama te zaključiti koje brzine vrtnje su pogodnije za taj određeni sustav. Na slikama 39, 40 i 41 uspoređuje se raspodjela pri kritičnoj brzini s raspodjelom dobivenom pri brzini vrtnje miješala od 800 o/min.



Slika 39. Usporedba krivulja raspodjele veličina kristala za R1 pri brzinama 450 i 800 o/min.

Za kristalizator 1 krivulje raspodjele za brzine 450 o/min i 800 o/min vrlo su slične. Da bi se odredilo pri kojoj brzini je bolje provoditi kristalizaciju, potrebno je uzeti više faktora u obzir.

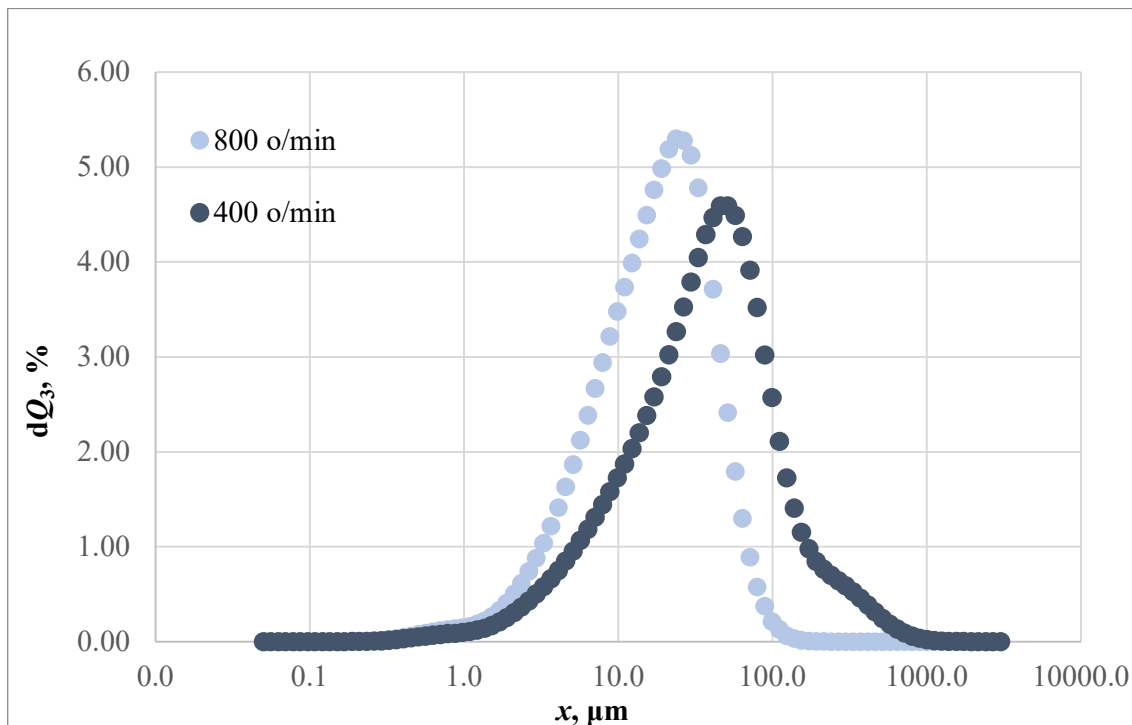
Širine raspodjele se nalaze u Tablicama 9 i 10, a one iznose 12,091 za brzinu 800 o/min te 16,050 pri 450 o/min. Već je spomenuto da je poželjna što uža širina raspodjele te je manja vrijednost S postignuta za brzinu 800 o/min, no obje raspodjele pripadaju u kategoriju širokih raspodjela stoga ovaj kriterij nije dovoljan. Kristali većeg promjera dobiveni su u većem broju pri brzini 450 o/min. Kao glavni kriterij trebale bi se uzeti mikroskopske slike prikazane u Tablicama 6, 7 i 8. Iz njih je vidljivo da su bolji rezultati (veći broj sferičnih, jednolikih kristala) dobiveni pri 450 o/min, dok je pri 800 o/min prisutan veliki broj nepravilnih aglomerata (Slika 35). To je ključno uzeti u obzir jer iako je možda dobivena bolja krivulja raspodjele, ne znači da su dobiveni kristali željenog sferičnog oblika. Pri većim brzinama došlo je vjerojatno do raspada kristala pod utjecajem velike brzine miješala.



Slika 40. Usporedba krivulja raspodjele veličina kristala za R2 pri brzinama 700 i 800 o/min.

U kristalizatoru R2 je povoljniji su hidrodinamički uvjeti jer su u oba slučaja dobiveni pravilni, sferični kristali pa se za odabir bolje brzine koriste krivulje raspodjele (Slika 40). Vrlo jednostavno se može zaključiti da će sustav dati bolje rezultate ukoliko se provodi pri 800 o/min. Prvi razlog je širina raspodjele koja iznosi $S(800 \text{ o/min})=6,043$, odnosno $S(700 \text{ o/min})=16,675$ čime je raspodjela puno uža pri većoj brzini. Također, za krivulju pri 800 o/min javlja se veći

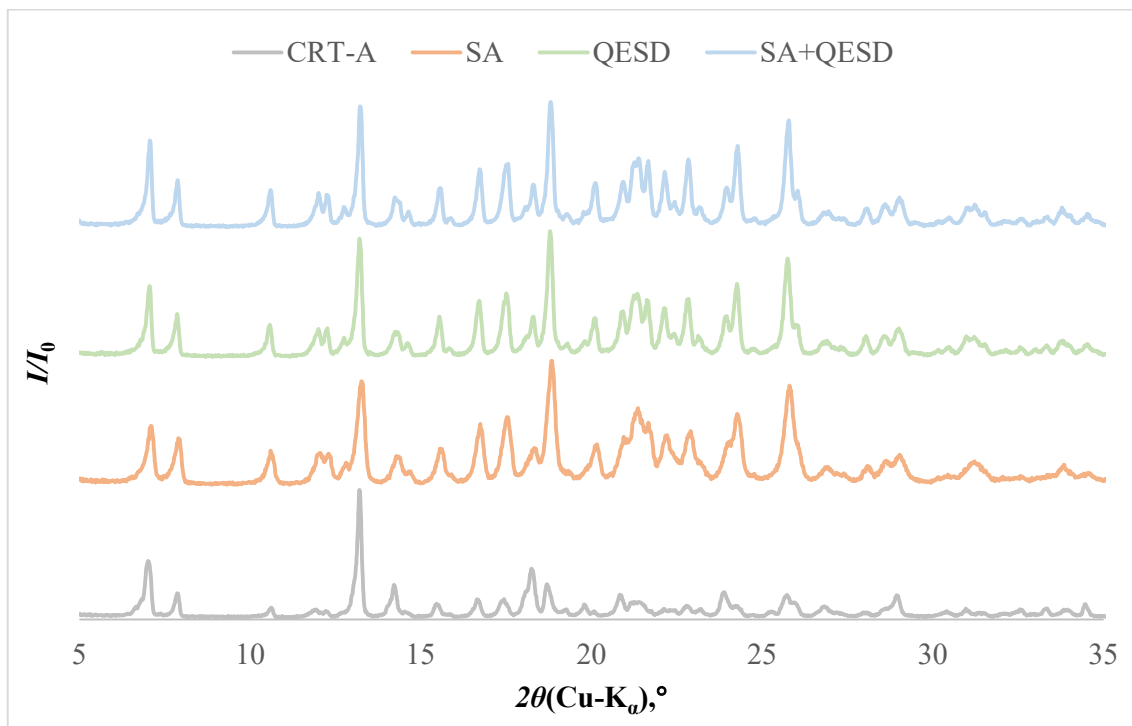
maksimum što označava da je prisutan veći broj većih čestica što je u ovom eksperimentu poželjno.



Slika 41. Usporedba krivulja raspodjele veličina kristala za R3 pri brzinama 400 i 800 o/min.

S obzirom na tablice 6, 7 i 8 te izgledom vrlo slične dobivene sfere, za kristalizator 3 također najveći utjecaj pri odabiru ima krivulja raspodjele veličina čestica i izračunata širina raspodjele. Ona pri 800 o/min iznosi 9,638, a pri 400 o/min 18,990, što je značajna razlika. Dakle, u kristalizatoru 3 gdje se miješalom RT6-90 ostvaruje radijalni tok, bolji rezultati se postižu pri većoj brzini.

4.5. Struktura CRT-a, XRD



Slika 42. Difraktogrami dobiveni XRD metodom.

Nakon provedbe svake od primijenjenih metoda kristalizacije, provedena je rendgenska difrakcija na prahu kojom su kao rezultat dobiveni difraktogrami. Difraktogrami su, radi lakše usporedbe, spojeni u jedan grafički prikaz pa tako slika 42. sadrži difraktograme čistog CRT-A te kristala dobivenih metodama SA, QESD i SA+QESD. Prema karakterističnim pikovima forme A te u usporedbi sa ostalim difraktogramima dobivenih kristala, može se zaključiti da dodatkom kapljevine za premoštenje i/ili polimera nije došlo do promjene kristalne strukture CRT-a.

5. ZAKLJUČAK

U radu se, u okviru sferične kristalizacije, istraživao utjecaj sustava otapala na granulometrijska svojstva te na strukturu nastalih kristala CRT-a. Ispitan je i utjecaj vrste miješala te intenziteta miješanja na dobivena svojstva kristala.

Nakon preliminarnog određivanja otapala i antiotapala gravimetrijskom metodom ispitivanja topljivosti djelatne tvari u čistim otapalima, provedena je sferična aglomeracija za određivanje kapljevine za premoštenje te kvazi-emulzijska difuzija otapala za određivanje polimera kao aditiva. Sustav THF-W-HEP +PVP 1% dao je najbolje rezultate kod preliminarnih eksperimenata pa se koristio kao sustav za daljnja ispitivanja utjecaja miješala.

U radu su korištena Rushtonova miješala pod kutom od 45° (RT6-45) i 90° (RT6-90) i propelersko miješalo (PRO). Za svako miješalo određena je minimalna brzina potrebna za postizanje dobre raspršenosti kapljica heptana, a iznose R1 – 450 o/min, R2 – 700 o/min i R3 – 400 o/min. Potom su se miješala ispitivala pri istim brzinama. Za kristalizator 2 i 3 provodio se eksperiment pri 400 i 450 o/min, a bolji rezultati su ostvareni u kristalizatoru 3 gdje je dobiven veći broj sferičnih kristala. Pri 800 o/min kristalizatori 2 i 3 daju puno bolje rezultate kristala u odnosu na kristalizator 1 gdje su nastali kristali nepravilnog oblika.

Svi dobiveni kristali su se nakon sušenja karakterizirali mikrografijama, raspodjelom veličina čestica te rendgenskom difrakcijskom analizom. Pri kritičnim brzinama najužu raspodjelu veličina ima kristalizator 1, međutim mikrografije kristala kristalizatora 2 i 3 pokazuju bolje rezultate sferičnih čestica. Raspodjela veličina kristala pri 800 o/min najbolja je za kristalizator 2 kod kojeg je prisutna najuža raspodjela te najveći broj najvećih čestica. Raspodjele veličina kristala za svaki kristalizator zasebno pokazuju da je za kristalizator 1 bolje provoditi miješanje pri nižim brzinama (450 o/min), a za kristalizator 2 i 3 pri višim brzinama (800 o/min). XRD metodom dobiveni su difraktogrami kojima je dokazano da su kristali u svim metodama jednake kristalne strukture, odnosno dodatak aditiva i kapljevine za premoštenje nema utjecaj na strukturu.

6. POPIS SIMBOLA I KRATICA

Re – bezdimenzijska Reynoldsova značajka

n, s^{-1} – broj okretaja miješala

$\rho, kg \cdot m^{-3}$ – gustoća kapljevine

d_m, m – promjer miješala

$\mu, Pa \cdot s$ – viskoznost kapljevine

S – Zwieteringova konstanta

$\nu, m^2 \cdot s^{-1}$ – kinematička viskoznost

$g, m \cdot s^{-2}$ – gravitacijska konstanta

$\rho_L, kg \cdot m^{-3}$ – gustoća kapljevine

$\rho_s, kg \cdot m^{-3}$ – gustoća čestice

X – maseni omjer kapljevine i krutine

d_p, m – promjer sferične čestice

D, m – promjer miješala

$2\theta, ^\circ$ – kut difrakcije

$Q_3, \%$ – masena raspodjela veličina kristala

S – širina raspodjele veličina kristala

$T, ^\circ C$ – temperatura

$x_{10}, x_{50}, x_{90}, \mu m$ – karakteristične veličine raspodjele veličina kristala

7. LITERATURA

1. T. Gu, E. W. Q. Yeap, Z. Cao, D. Z.L. Ng, Y. Ren. R. Chen, S. A. Khan, T. A. Hatton, Droplet-Templated Antisolvent Spherical Crystallization of Hydrophilic and Hydrophobic Drugs with an in situ Formed Binder, *Adv. Healthcare Mater*, 2018
2. A. Sander, Jedinične operacije u ekoinženjerstvu, nastavni materijali, FKIT, 2011.
3. K. Pitt, R. Pena, J. D. Tew et al., Particle design via spherical agglomeration: A critical review of controlling parameters, rate processes and modelling, *Powder Technology*, 326, 2018.
4. J. Thati, S. Chinta, A Review on Spherical Crystallization Mechanisms and Characterization, *Research J. Pharm. and Tech.* 2018; 11(1): 412-417
5. R. Podhorsky, Tehnička enciklopedija VII, Jugoslavenski leksikografski zavod, Zagreb, 1980, str. 355-364, 370-380.
6. M. Giuliotti, A. Bernardo, Crystallization by Antisolvent Addition and Cooling, 2012.
7. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Map%3A_Chemistry_-_The_Central_Science_\(Brown_et_al.\)/13%3A_Properties_of_Solutions/13.02%3A_Saturated_Solutions_and_Solubility](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Map%3A_Chemistry_-_The_Central_Science_(Brown_et_al.)/13%3A_Properties_of_Solutions/13.02%3A_Saturated_Solutions_and_Solubility) (pristup 13.7.2023.)
8. <https://hr.wikipedia.org/wiki/Topljivost> (pristup 13.7.2023.)
9. W. L. McCabe, J. C. Smith, P. Harriott, *Unit Operations of Chemical Engineering*, New York, 2001
10. A. Stanković, Taloženje kalcijevih oksalata u uvjetima hiperoksalurije: utjecaj aminokiselina relevantnih za patološku biomineralizaciju', *Disertacija*, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, 2018.
11. A. Sander, *Toplinsko procesno inženjerstvo*, nastavni materijali, FKIT, 2020./2021.
12. A. S. Myerson, D. Erdemir, A. Y. Lee, *Handbook of Industrial Crystallization*, Third edition, 2019.
13. J. W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2001
14. <https://www.sciencedirect.com/topics/physics-and-astronomy/screw-dislocation> (pristup 25.8.2023.)
15. H. L. Bhat, *Introduction to crystal growth, principles and practise*, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2015
16. Y. Javadzadeh, Z. Vazifehasl, S. M. Dizaj, M. Mokhtarpour, *Spherical crystallization of drugs*, 2015.

17. S. Teychené, N. Sicre, B. Biscans, Is spherical crystallization without additives possible?, *Chemical engineering research and design*, 2010, 88, 1631-1638
18. G. Matijašić, *Mehaničko procesno inženjerstvo, nastavni materijali*, FKIT, 2020./2021.
19. K. S. M. S. Raghav Rao, V. B. Rewatkar, J. B. Joshi, Critical Impeller Speed for Solid Suspension in Mechanically Agitated Contactors, *AIChE J.* (1988), 1332.-1340.
20. I. Babić, Utjecaj pozicije PBT miješala na ionsku izmjenu, *Diplomski rad*, Sveučilište u Splitu, *Kemijsko-tehnološki fakultet*
21. <https://www.geologyin.com/2019/10/crystal-habits-and-forms.html> (pristup 29.8.2023.)
22. S. Krištafor, *Opća i anorganska kemija, nastavni materijali*, FKIT, Zagreb
23. H. Tung, E.L. Paul, M. Midler, J.A. McCauly, *Crystallization of organic compounds, An Industrial Perspective*, A John Wiley & sons, 2009.
24. A. M. Schwartz, A. S. Myerson, *Handbook of Industrial Crystallization*, Butterworth & Heinemann, Oxford, 2. izdanje, 2002.
25. D. Braga, F. Greponi, *Making crystals by design: Methods, techniques and applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4601895/> (pristup 30.8.)
27. R. Chennuru, et al., In situ metastable form: a route for the generation of hydrate and anhydrous forms of ceritinib, *Crystal Growth Design*, 2017
28. Grebenar, I.; Ratkaj, M.; Mundorfer, T.; Nežić, I. Čvrsti oblici ceritiniba i njegovih soli. WO2016081538A1, 2016.
29. <https://en.wikipedia.org/wiki/Microscope> (pristup 30.8.)
30. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=40775> (pristup 1.9.)
31. M. Rhodes, *Introduction to Particle Technology*, John Wiley, London, 1998, str.1-27
32. M. Hraste, Određivanje veličine i raspodjele čestica, *Cement 4* (1967) 181-188.
33. <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/x-ray-diffraction-analysis> (pristup 1.9.)
34. <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/technology/xray-analysis/x-ray-diffraction> (pristup 1.9.)
35. https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB82652832_EN.htm (pristup 3.9.)
36. S. Jitkar, R. Thipparaboina, R. B. Chavan, N. R. Shastri, Spherical Agglomeration of Platy Crystals: Curious Case of Etodolac, *Crystal Growth Design*, 2016
37. Lackowska, I.; Dragosavac, M.; Benyahia, B., Comparative Investigation of Membrane Systems for Crystallization and Spherical Agglomeration, *Chem. Proc.*, 2022.