

Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta u kristalizatoru na svojstva djelatne tvari

Ćurić, Marija

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:149:222933>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-20**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Marija Ćurić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Marija Ćurić

**Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta u kristalizadoru na svojstva djelatne
tvari**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. prof. dr. sc. Aleksandra Sander, FKIT
2. prof. dr. sc. Jasna Prlić-Kardum, FKIT
3. dr. sc. Lidija Furač, viši predavač, FKIT

Zagreb, rujan 2020.

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Aleksandri Sander na predloženoj temi kao i pomoći koju mi je pružila tijekom izrade i pisanja ovog rada , strpljenju i korisnim savjetima.

Također se zahvaljujem dipl. inž. Valentini Travančić na savjetima i stručnom vodstvu tijekom izrade eksperimentalnog dijela.

Veliko hvala dugujem i svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili bezuvjetna podrška i uljepšali ove studentske dane.

SAŽETAK

Utjecaj hidrodinamičkih uvjeta u kristalizadoru na svojstva djelatne tvari

Za djelatnu tvar koja se koristi u liječenju shizofrenije, olanzapin, bilo je potrebno pronaći otapalo koje je najpogodnije u vidu morfologije dobivenih kristala. Provedena je kristalizacija s izobutil acetatom, metil izobutil ketonom, etil acetatom i toluenom kao otapalom. Istraživanje je provedeno u šaržnom kristalizadoru. Zbog bolje morfologije kristala i krivulje topljivosti odabran je toluen kao najpogodnije otapalo te se daljnje istraživanje kristalizacije odvija u toluenu.

U okviru ovog rada, istražen je utjecaj vrste miješala na morfologiju i granulometrijska svojstva kristala. Korištena su četiri različita miješala, od kojih se s dva miješala postiže aksijalni tok, a s dva radijalni tok. Također, istražen je utjecaj broja okretaja miješala na svojstva dobivenih kristala. Istraživanje je provedeno pri 150, 250 i 350 okretaja u minuti.

U svrhu karakterizacije dobivenih kristala olanzapina u različitim uvjetima provedbe procesa, provedena je analiza kemijskog sastava metodom difrakcije rendgenskih zraka, analiza granulometrijskih svojstava gdje je raspodjela veličina čestica određena metodom laserske difrakcije te pomoću FBRM sonde, a morfologija kristala je analizirana optičkim i pretražnim elektronskim mikroskopom pod različitim uvećanjima. Toplinska svojstva kristala olanzapina istražena su diferencijalnim pretražnim kalorimetrom i termogravimetrijskom analizom.

Ključne riječi: olanzapin, šaržna kristalizacija, morfologija, granulometrijska svojstva, toplinska svojstva

ABSTRACT

Influence crystallization hydrodynamic conditions on the properties of the active pharmaceutical ingredient

For the active pharmaceutical ingredient used in the treatment of schizophrenia, olanzapine, it was necessary to find the solvent which is most suitable in the form of the morphology of the crystals obtained. Crystallization was performed with isobutyl acetate, methyl isobutyl ketone, ethyl acetate and toluene as solvent. The research was conducted in a batch crystallizer. Due to the better crystal morphology and solubility curve, toluene was chosen as the most suitable solvent, and further crystallization research was carried out in toluene.

In this work, the effect of the type of mixer on the morphology and granulometric properties of crystals was investigated. Four different mixers were used, of which two mixers achieve axial flow and two radial flow. Also, the effect of the stirrer speed on the properties of the obtained crystals was investigated. The study was conducted at 150, 250, and 350 rotations per minute.

In order to characterize the obtained olanzapine crystals under different process conditions, the chemical composition was analyzed by X-ray diffraction, granulometric properties were also analyzed by measuring particle size distribution using laser diffraction method and FBRM probe, and crystal morphology was analyzed by optical and scanning electron microscope with different magnifications. The thermal properties of olanzapine crystals were investigated by differential scanning calorimeter and with thermogravimetric analysis.

Keywords: olanzapine, batch crystallization, morphology, granulometric properties, thermal properties

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Kristalizacija.....	4
2.2. Topljivost	5
2.3. Prezasićenost	7
2.4. Metastabilna ravnoteža	8
2.5. Nukleacija.....	10
2.6. Rast kristala	11
2.7. Kristali i kristalna struktura.....	14
2.7.1. Određivanje kristalne strukture	16
2.8. Kinetika kristalizacije	17
2.8.1. Izotermne metode toplinske analize	18
2.8.2. Neizotermne metode.....	20
2.9. Djelatna tvar	21
2.9.1. Olanzapin	22
3. EKSPERIMENTALNI DIO	23
3.1. Cilj rada.....	24
3.2. Odabir najpogodnijeg otapala	24
3.3. Postupak provedbe kristalizacije	25
3.3.1. Određivanje širine metastabilne zone.....	25
3.3.2. Ispitivanje utjecaja broja okretaja i vrste miješala na granulometrijska svojstva kristala	26
3.4. Karakterizacija dobivenih kristala	29
3.4.1. Kemijski sastav kristala	29
3.4.2. Granulometrijska svojstva kristala	30
3.4.2.1. Određivanje raspodjela veličina čestica.....	30
3.4.2.2. Određivanje morfologije kristala	31
3.4.3. Toplinska svojstva kristala.....	32
4. REZULTATI I RASPRAVA	34

4.1. Uvod.....	35
4.2. Odabir najpogodnijeg otapala	35
4.3. Određivanje širine metastabilne zone	43
4.4. Ispitivanje utjecaja broja okretaja miješala na granulometrijska svojstva kristala.....	44
4.5. Ispitivanje utjecaja vrste miješala na granulometrijska svojstva kristala	54
5. ZAKLJUČAK	66
6. LITERATURA	68
7. POPIS SIMBOLA	71
8. ŽIVOTOPIS	74

1. UVOD

Kristalizacija je jedan od najstarijih toplinsko separacijskih procesa, koji se koristio još prije 3700 godina za dobivanje soli iz morske vode. Danas je još uvijek jedan od najvažnijih procesa separacije i pročišćavanja u farmaceutskoj industriji. Tijekom procesa kristalizacije istovremeno se odvija više fizikalnih procesa koji međusobno ovise jedan o drugome, a to su nukleacija, rast te starenje kristala. Zbog prisutnosti više različitih fizikalnih procesa, otežano je optimiranje procesa, kontrola kvalitete i granulometrijskih svojstava kristala. [1]

Farmaceutski aktivna tvar je jedna od dvije osnovne komponente lijeka (uz pomoćne tvari). Ovisno o djelatnoj tvari i njezinoj koncentraciji, lijekovi se koriste za liječenje različitih bolesti. U ovom radu provedena su istraživanja s olanzapinom, djelatnom tvari koja djeluje na središnji živčani sustav te se koristi za liječenje shizofrenije.

Većina djelatnih tvari se dobiva u krutom stanju pa je u farmaceutskoj industriji kristalizacija jedna od osnovnih operacija. [2] Utjecaj velikog broja operacijskih varijabli moguće je istražiti u šaržnom kristalizatoru koji se ujedno i često primjenjuje u industrijskoj praksi zbog jednostavnosti, lakog održavanja i moguće prilagodbe raznim procesnim uvjetima. Proces kristalizacije se temelji na zakonitostima prijenosa tvari i energije, međutim ovisi i o uvjetima u kojima se proces provodi te o fizikalno – kemijskim karakteristikama tvari koja kristalizira. Jedan od najvažnijih čimbenika koji utječe na učinkovitost kristalizacije je miješanje budući da se najčešće radi o suspenziji.

U ovom radu ispitat će se utjecaj različitih hidrodinamičkih uvjeta na granulometrijska svojstva kristala olanzapina dobivenih šaržnom kristalizacijom. Preliminarna istraživanja uključuju odabir odgovarajućeg otapala i mjerenje širine metastabilne zone. Karakterizacija kristala dobivenih uz korištenje različitih vrsta miješala i broja okretaja miješala uključuje određivanje morfologije te raspodjele veličina kristala.

2. OPĆI DIO

2.1. Kristalizacija

Kristalizacija je proces fazne promjene, točnije proces u kojem dolazi do izdvajanja čvrste faze iz kapljevite, plinovite ili iz druge čvrste faze. Prema tome, kristalizacija je toplinski separacijski proces te je to jedna od najčešće korištenih metoda izolacije i pročišćavanja produkata. [3]

Moguće je dobiti proizvode vrlo visoke čistoće pri čemu su svojstva koja su važna za njihovu primjenu, između ostalog, određena oblikom i veličinom nastalih kristala. Zbog toga je važno što bolje kontrolirati proces kristalizacije u svim segmentima industrije kao što je prehrambena industrija (kristalizacija soli ili šećera), farmaceutska industrija (dobivanje željenih kristalnih oblika) ili industrija koja proizvodi spojeve i smjese za široku upotrebu (npr. deterdženti). [4]

U farmaceutskoj industriji upravo je kristalizacija najbitnija metoda separacije i pročišćavanja za dobivanje kemijskih intermedijera i djelatnih tvari. [5] Kristalizacija ima prednost u odnosu na ostale separacijske metode zbog toga što se visoka čistoća produkta može postići u jednom procesnom stupnju uz relativno malu potrošnju energije te se odvija u relativno blagim procesnim uvjetima. [4]

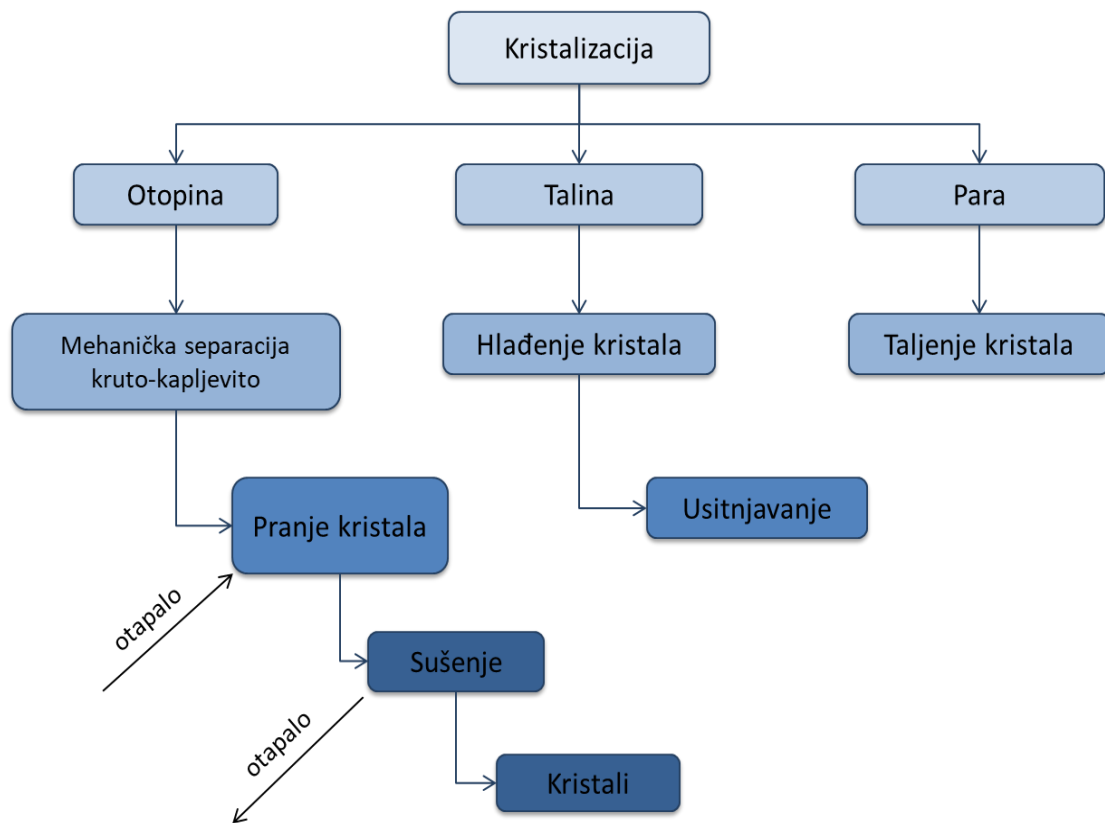
Da bi došlo do procesa kristalizacije mora se postići prezasićenost, termodinamički nestabilno stanje, odnosno mora postojati pokretačka sila koja se može izraziti kao razlika koncentracije otopine i ravnotežne koncentracije ili kao omjer prezasićenosti. [1] Sama prezasićenost nije dovoljna već moraju postojati centri kristalizacije (nukleusi) koji nastaju u procesu koji se naziva nukleacija. [6] Nakon nukleacije, slijedi rast kristala, a oba procesa ovise o stupnju prezasićenosti otopine te određuju svojstva konačnog produkta.

Razlikujemo kristalizaciju iz otopine, iz taline te kristalizaciju iz plinske faze, slika 2.1. Kristalizacija iz otopine može se odvijati bez pomoćne komponente (isparavanjem otapala, hlađenjem ili zaleđivanjem) ili s pomoćnom komponentom (isoljavanjem, raspršivanjem, kemijskom reakcijom ili adukcijskom kristalizacijom).

Kristalizacija iz taline podrazumijeva da se talina sastoji od dvije ili više komponenti koje imaju različite temperature taljenja. Kristalizacija se odvija odvođenjem topline pri čemu se komponenta taline s većom temperaturom taljenja obogaćuje kristalima druge komponente iz taline. Separacija kristala iz taline je djelomična. Potpuna separacija se postiže

višestupnjevito kristalizacijom u sustavima s potpunim miješanjem komponenti te sustavima u kojima nastaju miješani kristali.

Kristalizacija iz plinske faze odvija se odvođenjem topline pri čemu određena komponenta desublimira i direktno se prevodi u kristale. Ovakav proces separacije je djelomičan. Višestupnjevitim protustrujnim procesom može se postići potpuna separacija tvari. [6]



Slika 2.1. Načini provedbe kristalizacije

2.2. Topljivost

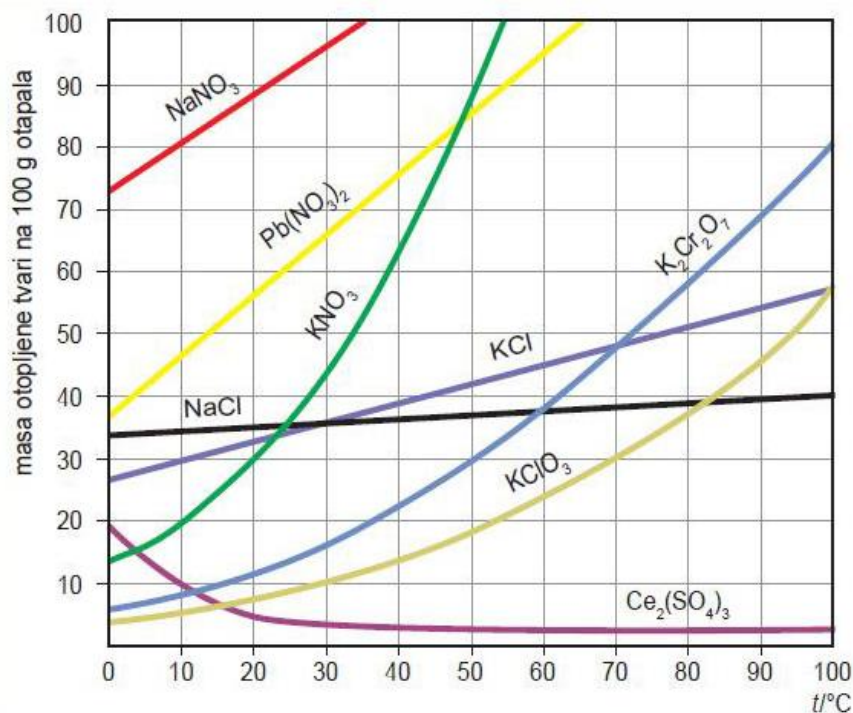
Otopina je homogena smjesa dviju ili više čistih tvari pomiješanih u stanju molekulske disperzije. Komponenta koja se nalazi u većoj količini od ostalih naziva se otapalo, a ostale komponente se nazivaju otopljene tvari. [7] Pod pojmom otopina misli se na smjesu

kapljevina, međutim otopina također može sadržavati krutinu ili plin. Najčešće otopine sadržavaju kapljevinau kao otapalo, a krutinu kao otopljenu tvar. [8]

Kvantitativno, sastav otopina može se izraziti ovim veličinama:

- omjerom mase, množine ili volumena jedne komponente otopine prema toj veličini druge komponente otopine – maseni, množinski i volumni omjer
- udjelom tj. omjerom mase, množine ili volumena jedne komponente otopine prema toj veličini za smjesu svih komponenata – maseni, množinski, brojevni i volumni udio
- koncentracijom tj. omjerom mase, množine ili volumena komponente otopine prema volumenu otopine – masena, množinska, brojnosna i volumna koncentracija
- molalitetom tj. omjerom množine jedne od otopljenih tvari i mase otapala. [7]

Dodatkom i otapanjem krute tvari u otapalo dolazi do nastajanja otopine. Pri određenoj temperaturi postoji maksimalna količina tvari koja se može otopiti u određenoj količini otapala. Osim o temperaturi, maksimalna količina tvari koja će se otopiti ovisi i o prirodi tvari i otapala. Kad se otopi maksimalna količina tvari u otapalu dobiva se zasićena otopina, a koncentracija tvari u takvoj otopini naziva se topljivošću pri danoj temperaturi. [8] Utjecaj temperature na topljivost tvari prikazana je na slici 2.2.



Slika 2.2. Promjena topljivosti s temperaturom različitih tvari u vodi (krivulje topljivosti)

U otopinama anorganskih tvari kao otapalo najčešće se koristi voda. Budući da je većina anorganskih tvari ionske prirode, na njihovu topljivost osim temperature utječe i disocijacija, ionske interakcije te pH vrijednost. Organske tvari su topljive u organskim otapalima i u smjesama otapala. Ako je organska tvar polarna (dipol) na topljivost utječu elektrostatske interakcije, a ako je nepolarna utječu Londonove sile. [8] S gledišta kemijske sinteze mogu se koristiti različita otapala bez velike razlike u dobivenom produktu ili u njegovoj kvaliteti, ali se moraju procijeniti topljivost i fizikalna svojstva otapala kako bi se postigle najbolje karakteristike procesa. [6]

2.3. Prezasićenost

Prezasićena otopina sadrži veću količinu otopljene tvari nego što to odgovara topljivosti pri određenoj temperaturi. Kao što je već spomenuto, sama prezasićenost ne garantira početak kristalizacije, ali je nužan preduvjet.

Prezasićenost se može postići promjenom temperature, isparavanjem otapala, kemijskom reakcijom ili promjenom sastava otapala. Budući da najčešće topljivost raste s porastom temperature otopina se hladi kako bi se postigla prezasićenost, međutim postoje otopine kod kojih topljivost ostaje visoka čak i pri niskim temperaturama pa se u tom slučaju podliježe ostalim metodama postizanja prezasićenosti. Isparavanje otapala je dobar izbor kada je u pitanju nevodeno otapalo te otapalo s visokim tlakom para. Otapalo isparava pri konstantnoj temperaturi što rezultira povećanjem koncentracije otopine. Postizanje prezasićenosti kemijskom reakcijom se još naziva i precipitacija. Zasniva se na dodatku dviju mješljivih tvari u otopinu pri čemu dolazi do njihove reakcije, a dobiveni produkt je slabo topljiv. Ako se promjeni sastav otapala, također se može postići prezasićenost otopine, odnosno osigurati potrebna pokretačka sila. Određena tvar ima različitu topljivost u različitim otapalima pa se dodatkom određenog otapala može smanjiti topljivost. [8]

Prezasićenost se može izraziti na različite načine:

- razlikom koncentracije otopine i ravnotežne koncentracije $\Delta c = c - c^*$ (1)

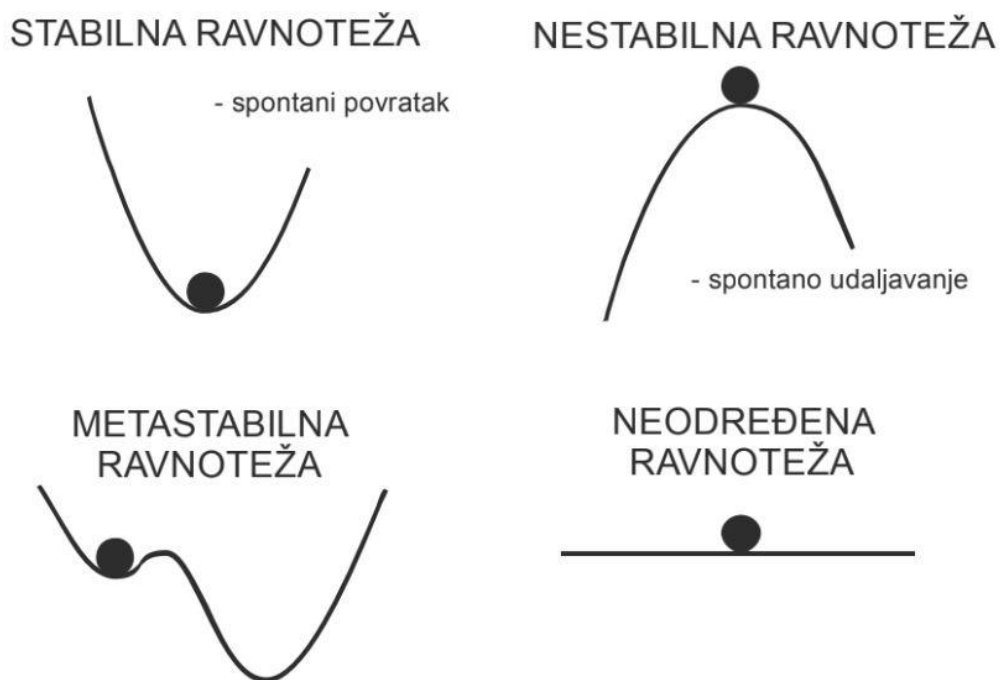
- omjerom prezasićenosti $S = \frac{c}{c^*}$ (2)

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

- pothlađenjem (razlikom ravnotežne temperature i temperature pri kojoj nastaju kristali) $\Delta T = T^* - T$ (4)

2.4. Metastabilna ravnoteža

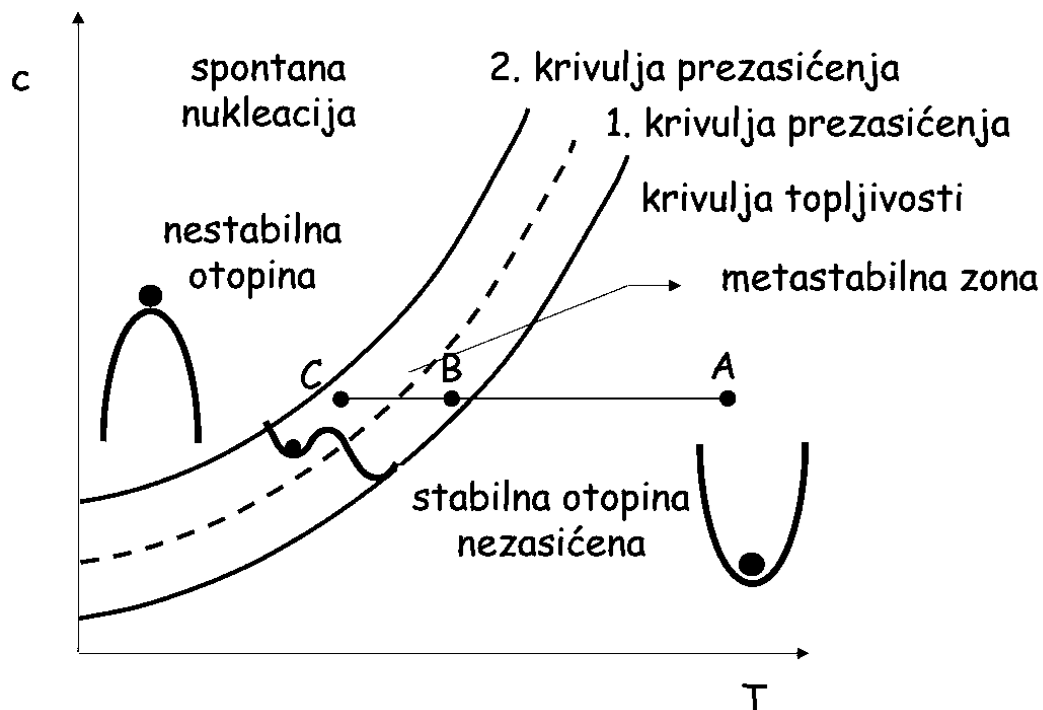
U stanju stabilne ravnoteže potreban je veliki podražaj kako bi se to stanje promijenilo, a nakon prestanka djelovanja podražaja spontano se vraća u početno stanje. U stanju nestabilne ravnoteže dolazi do udaljavanja od ravnotežnog položaja već nakon vrlo malog podražaja. Stanje metastabilne ravnoteže karakterizira spontani povratak u početno stanje nakon prestanka djelovanja podražaja ako je podražaj mali, ispod određenog praga. Jači podražaj će rezultirati prelaskom u stabilnije, najčešće pravo ravnotežno stanje. [9] Upravo zbog toga, ne mora značiti da će prezasićenje rezultirati kristalizacijom. Ravnotežna stanja grafički su prikazana na slici 2.3.



Slika 2.3. Ravnotežna stanja [9]

Na slici 2.4. se mogu uočiti dvije krivulje, prva je krivulja topljivosti (zasićenja) koja prikazuje ovisnost koncentracije zasićenja o temperaturi otopine, a druga je krivulja prezasićenja. Te dvije krivulje dijele dijagram u tri zone. Ispod krivulje topljivosti nalazi se stabilna nezasićena zona u kojoj kristalizacija nije moguća, a ako kristali postoje u otopini oni će se otopiti. Između krivulje topljivosti i prezasićenja nalazi se metastabilna prezasićena zona u kojoj nukleacija nije spontana. Iznad krivulje prezasićenja je nestabilna prezasićena zona u kojoj se nukleacija događa spontano. [3]

Na slici 2.4. točka A predstavlja nezasićenu otopinu koja se nalazi u stabilnoj zoni. Hlađenjem do krivulje topljivosti otopina postaje zasićena. Daljnjim hlađenjem otopina prelazi u prezasićeno stanje te se nalazi u metastabilnoj zoni (točka B). Međutim, kristalizacija je vremenski proces i vrijeme koje je potrebno za provedbu procesa ovisi o prezasićenju. Ako se malo prijeđe krivulja topljivosti moglo bi proći puno vremena prije nego se pojave prvi kristali, ali ako se otopina ohladi do točke C mogli bi se pojaviti kristali vrlo brzo. Razlog tomu je što je pri većem prezasićenju otopina manje metastabilna i prije će doći do nukleacije. [8]



Slika 2.4. Metastabilna zona [6]

2.5. Nukleacija

Nukleacija predstavlja početak kristalizacije u obliku nastanka kristala. U određenom trenutku u otopini koja je prezasićena dolazi do povezivanja molekula u agregate koji rastom prelaze u nukleuse. [8] Nukleusi predstavljaju centre kristalizacije.

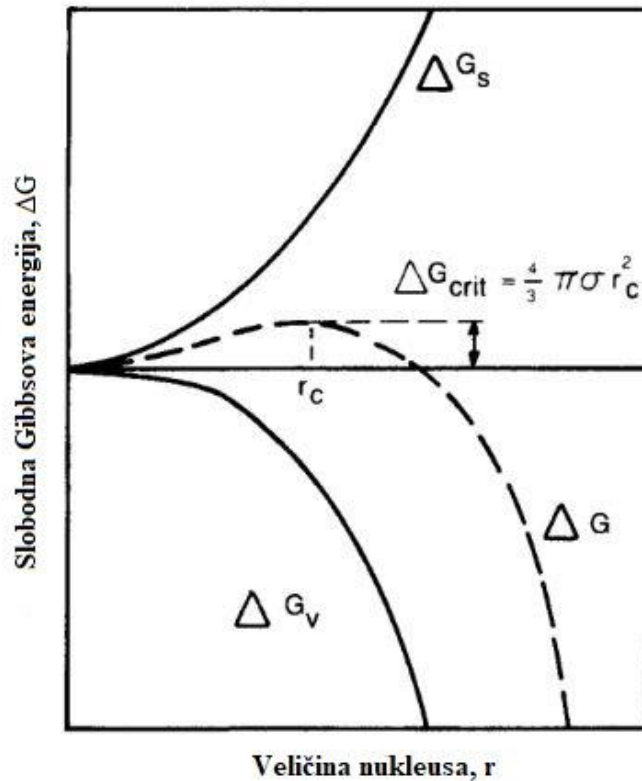
Razlikujemo primarnu i sekundarnu nukleaciju. Primarna nukleacija se javlja u otopini te može biti homogena ili heterogena. Homogena nukleacija je nastajanje kristala u čistoj otopini dok heterogena nukleacija predstavlja nastajanje kristala inicirano prisutnim nečistoćama u otopini. Budući da je u heterogenoj nukleaciji prisutna međufazna površina kapljevina – krutina, to rezultira manjom slobodnom energijom potrebnom da se dosegne kritični radijus nukleusa. Zbog toga se heterogena nukleacija događa pri nižim prezasićenjima u odnosu na homogenu nukleaciju. [1] Homogena nukleacija se rijetko događa u otopinama volumena većeg od 100 μL . Nukleacija koja je potaknuta već postojećim kristalima u prezasićenoj otopini naziva se sekundarna nukleacija. [10] Na početku je dominantna primarna nukleacija, a kada se prezasićenost smanji te nastane dovoljan broj nukleusa, sekundarna nukleacija postaje dominantna. Razlikujemo kontaktnu nukleaciju i nukleaciju smicanjem. Do kontaktnu nukleacije dolazi uslijed sudara kristala sa stijenkom, miješalom ili drugim kristalom, dok nukleacija smicanjem nastaje uslijed smičnih naprezanja fluida. [11] Do sekundarne nukleacije dolazi i zbog loma postojećih kristala pri čemu krhotine predstavljaju nove nukleuse. Kontrolirana sekundarna nukleacija je nukleacija cijepljenjem. U zasićenu se otopinu dodaju sitni kristalići otopljene tvari (cjepivo) koji nastavljaju rasti.

Pomoću slobodne Gibbsove energije moguće je opisati mehanizam procesa nukleacije. Za agregate koji su podlegli faznoj promjeni promjena slobodne Gibbsove energije može se izraziti sljedećom jednačinom:

$$\Delta G = \Delta G_v + \Delta G_s \quad (5)$$

gdje ΔG_s predstavlja površinsku energiju (*surface free energy change*) koja je potrebna za formiranje nukleusa, a ΔG_v volumnu energiju (*volume free energy change*) koja je potrebna za faznu promjenu. [10] Slika 2.5. prikazuje graf promjene slobodne Gibbsove energije ovisno o veličini nukleusa iz kojeg je vidljivo da ako je veličina nukleusa manja od kritičnog radijusa, r_c (*critical radius*) promjena slobodne Gibbsove energije je pozitivna ($\Delta G > 0$), nastali agregati su nestabilni te će doći do njihovog otapanja. U trenutku kada je radijus nukleusa

jednak kritičnom radijusu ili veći, slobodna Gibbsova energija je negativna ($\Delta G < 0$) što rezultira spontanim rastom nukleusa. Dakle, da bi došlo do kristalizacije moraju se formirati nukleusi veći od kritičnog radijusa. Zbog toga su prezasićene otopine metastabilne. Kritična veličina nukleusa opada kako prezasićenje raste što ujedno i objašnjava zašto je otopina sve manje stabilna povećanjem prezasićenosti. [8]



Slika 2.5. Ovisnost slobodne Gibbsove energije o veličini nukleusa [8]

2.6. Rast kristala

Rast kristala je drugi korak u procesu kristalizacije koji slijedi nakon nastanka nukleusa čiji je radijus veći od kritičnog. Nukleacija i rast kristala određuju konačnu veličinu kristala, a uvjeti u kojima se odvija kristalizacija i brzina rasta kristala utječu na čistoću produkta i granulometrijska svojstva kristala. Rast kristala se odvija u dva stupnja, a to su prijenos tvari iz otopine difuzijom, konvekcijom ili njihovom kombinacijom do površine kristala te ugradnja tih tvari u kristalnu rešetku. Često se brzina rasta kristala opisuje

promjenom neke dimenzije kristala s vremenom što se naziva linearna brzina rasta. Osim toga, može se izraziti i promjenom mase kristala u vremenu što se prikazuje jednadžbom: [8]

$$R_G = \frac{1}{A} \frac{dm}{dt} = 3 \frac{\alpha}{\beta} \rho G = 3 \frac{\alpha}{\beta} \rho \frac{dL}{dt} \quad (6)$$

R_G – promjena mase po jedinici vremena i po jedinici površine (masena brzina rasta), $\text{kg/m}^2\text{s}$

A – površina kristala, m^2

α, β – volumni i površinski faktor oblika

ρ – gustoća kristala, kg/m^3

L – karakteristična dimenzija kristala, m

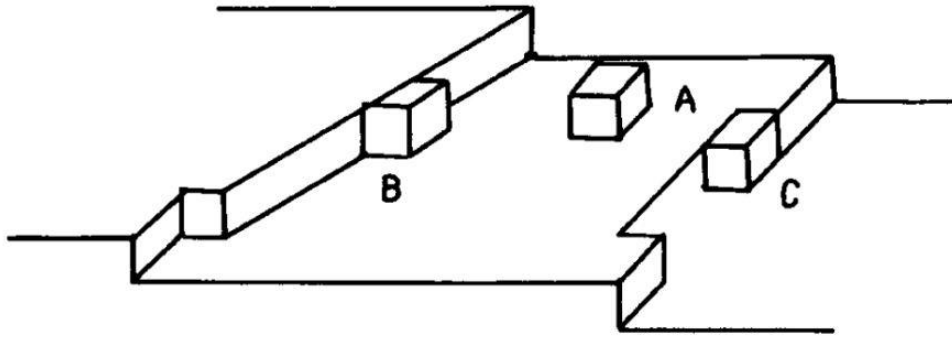
G – linearna brzina rasta, m/s

Kinetika i mehanizam rasta kristala opisuju se teorijama rasta kristala. Razlikujemo ih četiri. Prva teorija je teorija površinske energije (Gibbs) prema kojoj kristal tijekom rasta poprima onaj oblik koji ima minimalnu energiju. Također, prema ovoj teoriji, brzina rasta svih ploha kristala se povećava kako se povećava prezasićenje što rezultira sferičnim oblikom kristala. Eksperimentalno se to događa jedino pri visokim prezasićenjima. Druga teorija rasta kristala je difuzijska teorija (Noyes, Whitney) koja se zasniva na dvije pretpostavke:

a) Postoji koncentracijski gradijent u blizini rastuće površine

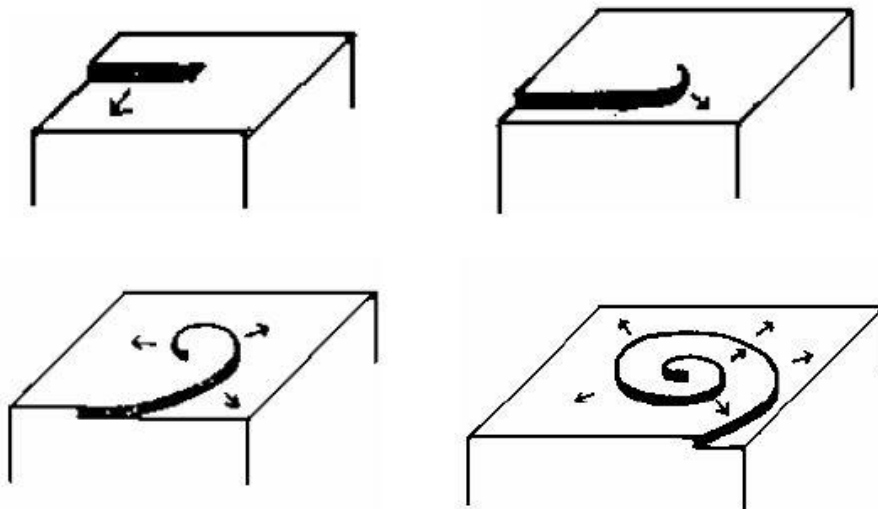
b) Rast je obrnut proces otapanja

Uslijed koncentracijskog gradijenta čestice difundiraju do površine kristala, a zatim dolazi do njihove ugradnje u kristalnu rešetku. Međutim, eksperimentalni rezultati ne slažu se s teorijom. Treća teorija rasta kristala je teorija adsorpcijskog sloja (Kossel, Stranski, Volmer) u kojoj su mjesta nukleacije površinski diskontinuiteti. Čestice koje se približavaju površini kristala ne ugrađuju se odmah u kristalnu rešetku, već se adsorbiraju i migriraju preko površine. Postoje tri mjesta na kojima se čestica može adsorbirati (A, B i C) prikazane na slici 2.6. Na mjestu A molekula će biti povezana s kristalom samo jednom plohom, na mjestu B s dvije, a na mjestu C s tri plohe. Energetski najpovoljnije za molekulu je mjesto C, pa B i na kraju A što ukazuje na rast u slojevima.[12]



Slika 2.6. Teorija adsorpcijskog sloja [8]

Na mjestima gdje su privlačne sile između čestice i kristala najveće dolazi do ugradnje u kristalnu rešetku te se izgradnja postupno nastavlja dok ravnina ne bude kompletna. Da bi kristal nastavio rasti mora nastati centar kristalizacije na površini te ravnine koji se najčešće naziva dvodimenzijski nukleus. Četvrta teorija rasta kristala je teorija vijčane dislokacije (Burton, Cabrera, Frank). Vijčana dislokacija je jedan od mogućih defekata kristalne rešetke te rezultira nastankom stepenice. Budući da se ona učvršćuje na mjestu nastanka dislokacije i budući da se unutarnji dijelovi stepenice kreću radijalno većom brzinom nego vanjski dijelovi, rast se odvija rotacijom stepenice oko točke dislokacije. Ovaj mehanizam prikazan je na slici 2.7.



Slika 2.7. Spiralno širenje oko točke dislokacije

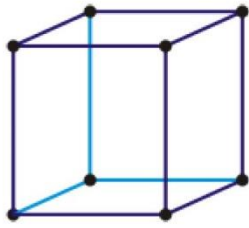
2.7. Kristali i kristalna struktura

Čvrsta faza koja se izdvaja iz otopine može biti amorfne ili kristalne strukture. [18] Kristali se od amorfni tijela razlikuju visokim stupnjem uređenosti svoje strukture. Kada bi se zanemarilo postojanje defekata u kristalnoj strukturi, moglo bi se reći da se raspored strukturnih jedinica pravilno periodički ponavlja i širi u sve tri dimenzije. [13] Najmanji dio kristalne rešetke koji se periodički ponavlja se naziva jedinična (elementarna) ćelija te se može opisati pomoću dimenzija a , b i c te kutova α , β i γ prema kojima postoji sedam kristalnih sustava, tablica 2.1. [8]

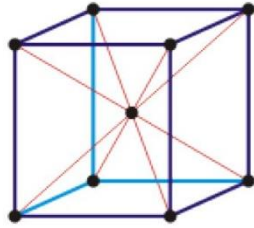
Svaki kristalni sustav može se pojaviti u najviše četiri različite kristalne rešetke koje se razlikuju prema rasporedu čvorova u paralelopipedu. Jednostavna rešetka (P) sadrži čvorove samo u vrhovima paralelopipeda. Ako su čvorovi osim u vrhovima smješteni i u središtu svih ploha radi se o plošno centriranoj rešetci (F), ako su smješteni u središtu gornje i donje baze radi se o bazno centriranoj rešetci (C), a ako je čvor smješten u središte paralelopipeda govorimo o prostorno centriranoj rešetci (I). [13] Postoji 14 Bravaisovih kristalnih rešetki koje su prikazane na slici 2.8.

Tablica 2.1. Sedam kristalnih sustava i njihovi parametri [13]

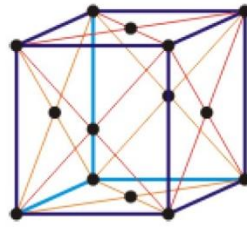
Kristalni sustav	Osi i kutovi jedinične ćelije	Oznake kristalnih rešetki
Kubični	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, I, F
Tetragonski	$a = b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, I
Rompski ili ortorompski	$a \neq b \neq c, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	P, C, I, F
Trigonski ili romboedarski	$a = b = c, \alpha = \beta = \gamma \neq 90^\circ$	R
Heksagonski	$a = b \neq c, \alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$	P
Monoklinski	$a \neq b \neq c, \alpha = \gamma = 90^\circ \neq \beta$	P, C
Triklinski	$a \neq b \neq c, \alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$	P



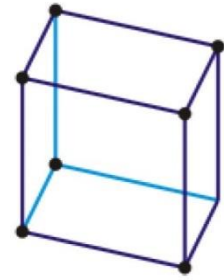
Jednostavna kubična



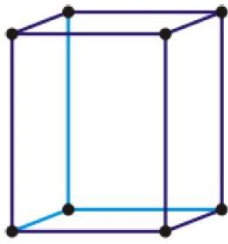
Prostorno centrirana kubična



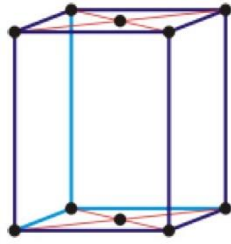
Plošno centrirana kubična



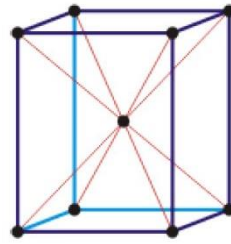
Triklinski



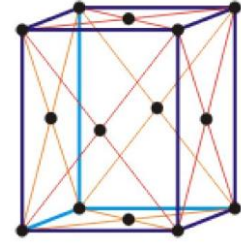
Jednostavna ortorompska



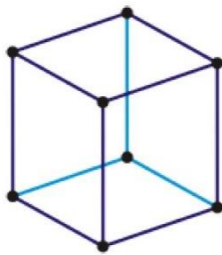
Bazno centrirana ortorompska



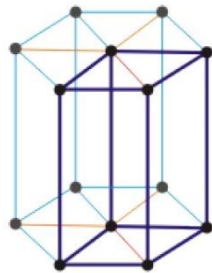
Prostorno centrirana ortorompska



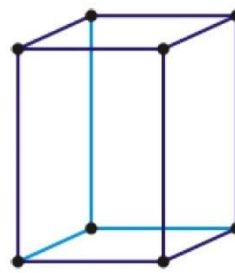
Plošno centrirana ortorompska



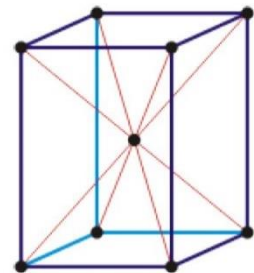
Trigonska



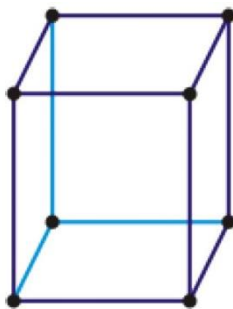
Heksagonska



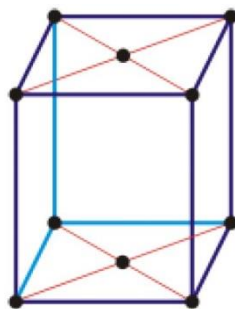
Jednostavna tetragonska



Prostorno centrirana tetragonska



Jednostavna monoklinska



Bazno centrirana monoklinska

Slika 2.8. Bravaisove rešetke [14]

Tvari koje mogu kristalizirati u različitim kristalnim strukturama se nazivaju polimorfi. U kojoj će kristalnoj strukturi tvar kristalizirati ovisi o uvjetima rasta kristala kao što su temperatura, tlak, brzina rasta, prisutna onečišćenja itd. Kemijska svojstva polimorfa su jednaka, ali se razlikuju po fizikalnim svojstvima (gustoća, viskoznost, talište itd.) Polimorfi mogu tvoriti monotropski ili enantiotropski sustav. Monotropski sustav čine polimorfi gdje je jedan od njih stabilan na svim temperaturama, a enantiotropski sustav čine polimorfi gdje je na različitim temperaturama različit polimorf stabilan. [8] Primjer enantiotropskog sustava je željezo. Ako se čisto željezo otopi, a zatim sporo hladi, na temperaturi od 1539 °C kristalizira u volumno centriranoj kubičnoj rešetki te se naziva delta-željezo (δ -Fe). Na temperaturi od 1400 °C mijenja kristalnu strukturu u plošno centriranu kubičnu rešetku, a naziva se gama-željezo (γ -Fe) ili austenit koji je stabilan do temperature od 910 °C kada opet dolazi do promjene kristalne rešetke u volumno centriranu kubičnu rešetku. Na temperaturi od 910 °C nastaje alfa-željezo (α -Fe) ili ferit. [15]

Različite tvari koje imaju istu kristalnu strukturu nazivaju se izostrukturalni kristali. Ako su dva kristala izostrukturalna te imaju isti tip veze, njihove dimenzije bit će slične odnosno kristalizirati će u „identičnom“ obliku. Često može doći do izmjene atoma sličnih dimenzija pa mogu tvoriti miješane kristale. [7]

2.7.1. Određivanje kristalne strukture

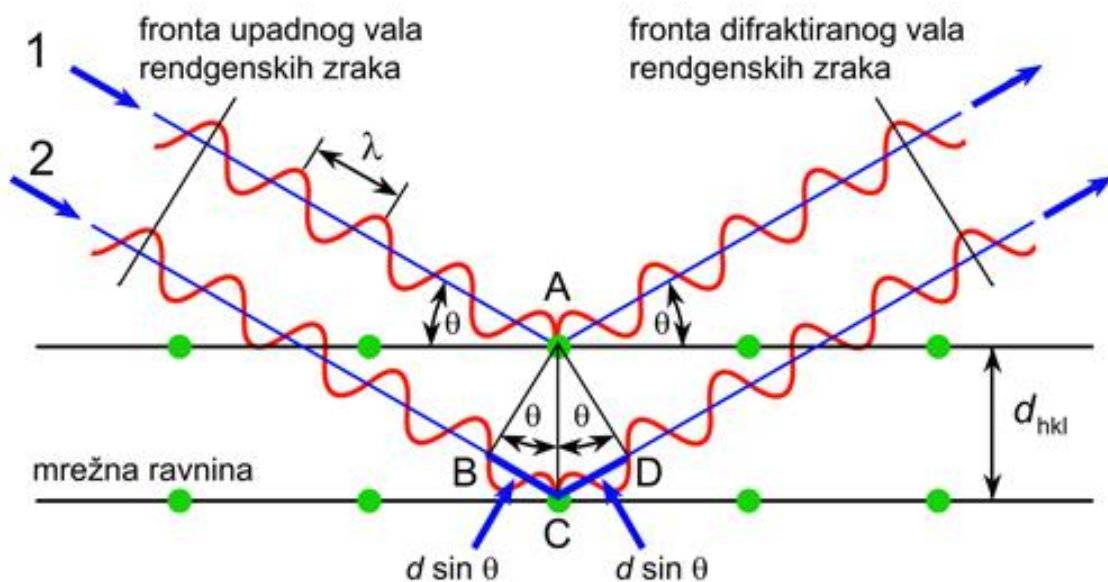
Vrlo raširena instrumentalna tehnika određivanja kristalne strukture je rendgenska strukturalna analiza u kojoj se strukturalna kristala određuje pomoću difrakcije rendgenskih zraka na kristalnoj rešetki, a njeno objašnjenje su dali engleski fizičari William Bragg i njegov sin Lawrence Bragg. Ukoliko rendgenska zraka padne na ravninu koju čine atomi u kristalnoj rešetki, dio energije upadne zrake se rasipa po atomima kao i na svakoj idućoj ravnini s atomima. Pretpostavimo da je razmak između ravnina atoma d , rendgenska zraka pada na ravninu atoma pod kutom θ te također rasuta zraka s ravninom atoma zatvara isti kut θ (zrcalna refleksija) što je prikazano na slici 2.10.

Da bi došlo do interferencije zraka 1 i 2 nakon njihove refleksije, upadna zraka 2 mora preći dulji put od zrake 1 za $BC + CD$. Kako bi došlo do konstruktivne interferencije ta duljina puta

mora biti jednaka valnoj duljini (razmak između dva vrha vala) ili njezinom višekratniku iz čega slijedi:

$$BC + CD = 2d \sin\theta = n\lambda \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (7)$$

Ova jednažba naziva se Braggova jednažba, a kut θ Braggov kut. Razmak između ravnina atoma d se može odrediti kada se zna valna duljina upotrijebljenih rendgenskih zraka i eksperimentalno određen kut θ . [7] Maksimalna valna duljina pri kojoj je ispunjen Braggov uvjet jednaka je dvostrukoj udaljenosti između dvije kristalne ravnine odnosno $\lambda \leq 2d$. Ako je udaljenost između kristalnih ravnina manja od $\frac{\lambda}{2}$ odnosno u slučaju da je valna duljina veća od $2d$, $\lambda \geq 2d$ val će proći kroz kristal bez refleksije na ravninama. Zbog toga se ne može koristiti vidljiva svjetlost. [13]

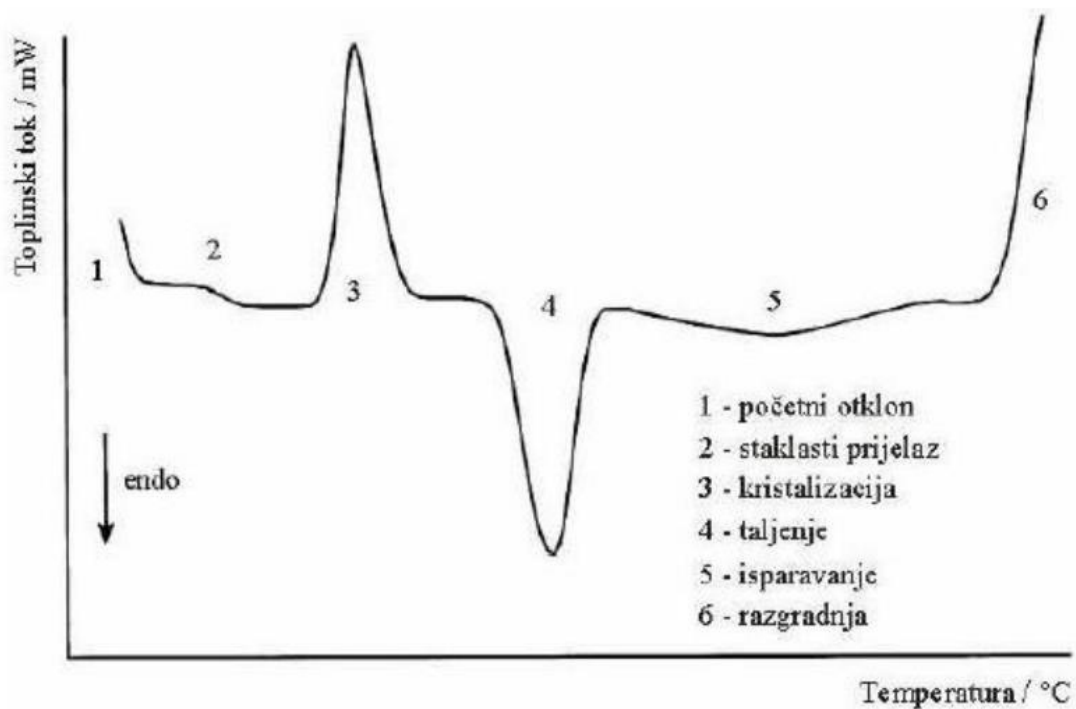


Slika 2.10. Difrakcija rendgenskih zraka na kristalu [16]

2.8. Kinetika kristalizacije

Kemijska kinetika je grana fizikalne kemije koja se bavi istraživanjem brzina kemijskih reakcija. Sve kemijske reakcije teku određenom brzinom koja u prvom redu ovisi o temperaturi i koncentraciji tvari koje reagiraju. [17] Istraživanje kinetike kristalizacije je vrlo važno jer iskazuje utjecaj nukleacije i rasta na dobivene kristale. Kinetika kristalizacije se može proučavati izotermnim i neizotermnim metodama. U izotermnim metodama uzorak se

grije iznad temperature staklastog prijelaza, a promjena entalpije se iskazuje u ovisnosti o vremenu dok se u neizotermnim metodama uzorak zagrijava određenom brzinom te se prati promjena entalpije u ovisnosti o temperaturi. Prilikom toplinske analize kemijske reakcije, promjena sadržaja topline i toplinskih svojstava uzorka izražava se kao odstupanje koje nazivamo vrh odnosno pik (*peak*). Odstupanje može biti pozitivno (egzotermna promjena) ili negativno (endotermna promjena). Na slici 2.11. je općeniti prikaz termograma dobiven toplinskom analizom. [18]

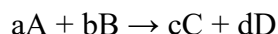


Slika 2.11. Općeniti prikaz termograma dobivenog neizotermnom toplinskom analizom [19]

2.8.1. Izotermne metode toplinske analize

U izotermnim metodama kinetički parametri kristalizacije određuju se promatranjem promjene kristalizacijskog pika s vremenom. Iz dobivene krivulje toplinske analize određuje se iskristalizirani volumni udio, x , i temperatura kristalizacije, T_p . Volumni udio, x , u bilo kojem vremenu t se može iskazati kao $x = \frac{S_t}{S}$ gdje je S ukupna površina ispod egzotermnog pika između vremena t_i u kojem započinje kristalizacija i vremena t_f u kojem kristalizacija završava, a S_t je površina ispod egzotermnog pika između t_i i vremena t , slika 2.12. [18]

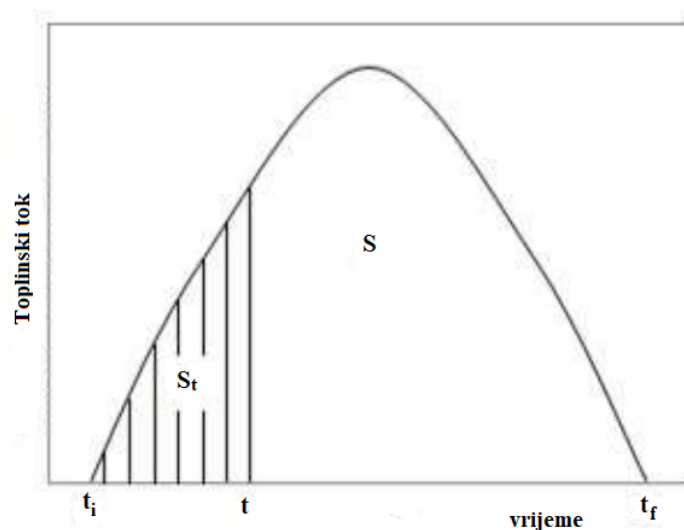
Guldberg i Waage su formirali zakon brzine reakcije prema kojem je brzina reakcije proporcionalna koncentracijama reagirajućih tvari. Za hipotetsku reakciju:



vrijedi:

$$v = k * c(A)^a * c(B)^b \quad (8)$$

gdje je k konstanta brzine reakcije. Red reakcije, n , je zbroj eksponenata a i b . [20]



Slika 2.12. Izračun iskristaliziranog volumnog udjela u izotermnoj metodi

Kinetički parametri izotermne metode, k i n , se određuju iz grafa ovisnosti $\ln[-\ln(1-x)]$ o $\ln(t)$. Jednadžbu tog pravca izveo je Avrami, a ona glasi: $\ln[\ln(1-x)] = \ln(k) - n \cdot \ln(t)$ (9). Nagib pravca predstavlja red reakcije, a konstanta brzine reakcije određuje se iz odsjeka na y osi.

Energija aktivacije je minimalna energija koju čestice moraju posjedovati da bi međusobno reagirale. Energija aktivacije može se odrediti iz Arrheniusove jednadžbe koja povezuje konstantu brzine reakcije s recipročnom temperaturom, a ona glasi: $k = A * e^{\frac{-E_a}{R*T}}$ ili u linearnom obliku $\ln(k) = \ln(A) - \frac{E_a}{R*T}$ (10) gdje je

k - konstanta brzine reakcije

A - faktor učestalosti sudara

E_a - energija aktivacije, J/mol

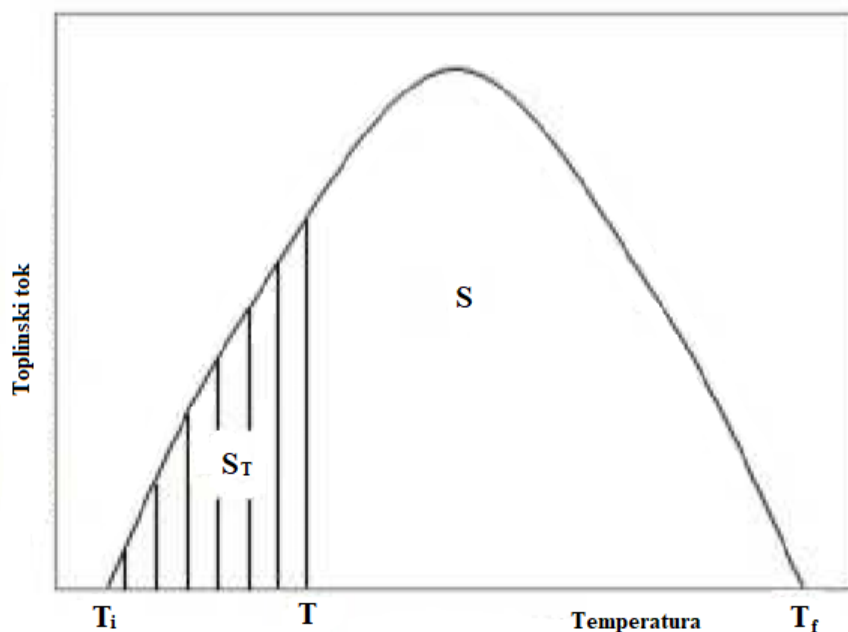
R - opća plinska konstanta, J/mol*K

T – temperatura, K

Iz nagiba pravca lineranog oblika Arrheniusove jednadžbe dolazi se do energije aktivacije. [18]

2.8.2. Neizotermne metode

U neizotermnim metodama temperatura kristalizacije, T_p , i iskristalizirani volumni udio, x , određuju se iz krivulje toplinske analize koja prikazuje ovisnost toplinskog toka o temperaturi.



Slika 2.13. Izračun iskristaliziranog volumnog udjela u neizotermnoj metodi [18]

Na bilo kojoj temperaturi, iskristalizirani volumni udio može se iskazati kao $x = \frac{S_T}{S}$ gdje je S ukupna površina ispod egzotermnog vrha između temperature na kojoj kristalizacija počinje, T_i , i temperature na kojoj završava, T_f , a S_T površina ispod vrha između T_i i temperature T , slika 2.13.

Ozawa i Kissinger su izveli jednadžbu koja se najčešće koristi u izračunu kinetičkih parametara neizotermnih metoda:

$$\ln[-\ln(1-x)] = -n \cdot \ln(\beta) + \text{konst.} \quad (11)$$

gdje je x iskristalizirani volumni udio, n je red reakcije, a β je brzina zagrijavanja. Nagib pravca predstavlja negativan red reakcije.

Augisova i Bennettova jednadžba se koristi za izračun energije aktivacije:

$$\ln\left(\frac{\beta}{T_p}\right) = -\frac{E_A}{R \cdot T_p} + \ln(A) \quad (12)$$

gdje je:

β – brzina zagrijavanja

T_p – temperatura vrha kristalizacije, K

E_A – energija aktivacije, J/mol

R – opća plinska konstanta, J/mol*K

A – faktor učestalosti sudara

2.9. Djelatna tvar

Svaki lijek sastoji se od dvije osnovne komponente, a to su djelatna tvar (*API – active pharmaceutical ingredient*) i pomoćne tvari koje su kemijski neaktivne, ali pomažu u liječenju. [21] Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (*WHO – World Health Organization*) djelatna tvar je bilo koja tvar koja se nalazi u gotovom farmaceutskom proizvodu, a njezina uloga je farmakološka aktivnost u obliku izravnog učinka u dijagnozi, liječenju, ublažavanju ili sprječavanju bolesti ili izravan učinak u vraćanju, ispravljanju ili izmjeni fizioloških funkcija u sustavu ljudskog bića. [22] Farmaceutske tvari su uglavnom organske molekule, ali mogu biti i u kombinaciji s metalnim kationima, organskim kationima, organskim ili anorganskim anionima, neutralnim organskim molekulama ili molekulama otapala. Njihova svojstva kao što su gustoća, hidrofobnost/hidrofilnost, topljivost i sl. ovise o kemijskoj strukturi molekule te prisutnosti funkcionalnih grupa. [23]

2.9.1. Olanzapin

Olanzapin je atipični antipsihotik koji se koristi u liječenju shizofrenije, umjereno teških ili teških epizoda manije i bipolarnog poremećaja. Djeluje na središnji živčani sustav. Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Nema teratogene učinke, nije mutagen ni kancerogen. [24]

Olanzapin, 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepin, kristalizira u barem 25 različitih kristalnih struktura. Farmaceutski najvažnije i termodinamički stabilne kristalne strukture su tri polimorfna anhidrata (I-III), $C_{17}H_{20}N_4S$, tri polimorfna dihidrata (B,D i E), $C_{17}H_{20}N_4S \times 2H_2O$ i viši hidrat, $C_{17}H_{20}N_4S \times 2,5H_2O$. [25]

Tablica 2.2. Svojstva nekih stabilnih kristalnih formi olanzapina [25]

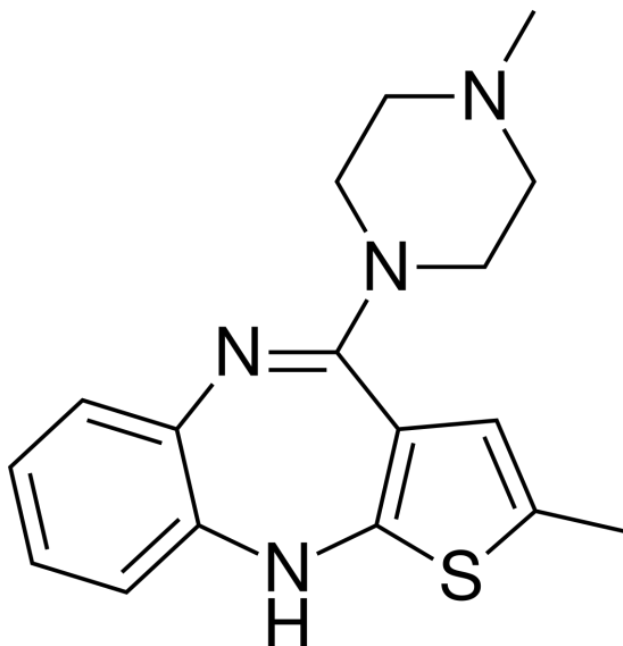
	Anhidrat I	Dihidrat B	Dihidrat D	Dihidrat E	Viši hidrat
Strukturna formula	$C_{17}H_{20}N_4S$	$C_{17}H_{20}N_4S \times 2H_2O$	$C_{17}H_{20}N_4S \times 2H_2O$	$C_{17}H_{20}N_4S \times 2H_2O$	$C_{17}H_{20}N_4S \times 2,5H_2O$
Molekulska masa	312,44	348,47	348,47	348,47	357,47
Kristalni sustav	monoklinski	monoklinski	triklinski	monoklinski	Monoklinski
a (Å)	10,383	9,8691	9,927	24,5195	25,130
b (Å)	14,826	12,7156	10,095	12,3495	12,2377
c (Å)	10,560	14,3853	10,514	15,2179	14,9116
α (°)	90	90	84,710	90	90
β (°)	100,616	92,969	62,665	125,824	124,984
γ (°)	90	90	71,183	90	90

Nesolvatizirane forme olanzapina su forme I, II i III. Najstabilnija forma je forma II koja se dobiva koristeći čista otapala kao što su npr. etil acetat (EtOAc) i toluen. Kristalni dihidrati i viši hidrati se dobivaju kristalizacijom iz vode, etil acetata, toluena, izobutil acetata, metil izobutil ketona ili smjese. Pri temperaturi višoj od 55 °C olanzapin u sustavu EtOAc-toluen-voda kristalizira u obliku dihidrata B, a pri nižim temperaturama u obliku višeg hidrata. Viši hidrat je prisutan samo u filtarskom kolaču koji sušenjem prelazi u stabilniju formu dihidrata E. Dihidrat D se dobiva iz bilo kojeg kristalnog oblika u sustavu EtOAc-voda ili u čistoj vodi na sobnoj temperaturi kroz nekoliko dana. [25]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Cilj rada

Cilj ovog rada bio je pronaći pogodno otapalo za kristalizaciju olanzapina, provesti procese kristalizacije olanzapina u najpogodnijem otapalu koristeći različita miješala te različitu brzinu miješanja i istražiti utjecaj vrste miješala i intenziteta miješanja na morfologiju i veličinu dobivenih kristala. Slika 3.1. prikazuje strukturu olanzapina.



Slika 3.1. Struktura olanzapina

3.2. Odabir najpogodnijeg otapala

Pod najpogodnijim otapalom misli se na ono otapalo u kojem kristalizacijom nastaju relativno veliki kristali pravilnog oblika. Bilo je potrebno provesti kristalizaciju olanzapina u različitim otapalima, a to su bili izobutil acetat, metil izobutil keton, etil acetat i toluen. Dobiveni kristali se analiziraju optičkim mikroskopom i diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (DSC) te se zaključuje da je najpogodnije otapalo toluen zbog morfologije dobivenih kristala i krivulje topljivosti.

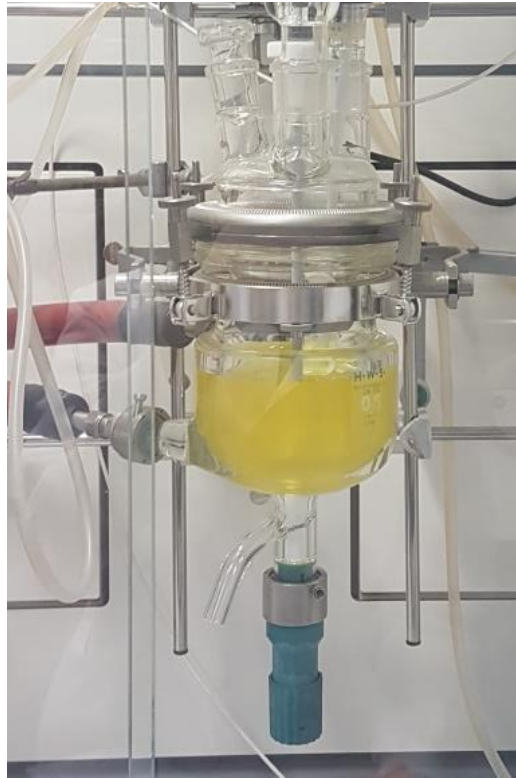
3.3. Postupak provedbe kristalizacije

3.3.1. Određivanje širine metastabilne zone

Metastabilna zona predstavlja područje između krivulje topljivosti i krivulje prezasićenja. Određena je u reaktoru s turbinskim miješalom s nagnutim lopaticama pri 231 okretaja u minuti. Mase djelatne tvari (OLN), mase otapala (toluen) te masene koncentracije djelatne tvari pri kojima su mjerene temperature topljivosti i prezasićenja prikazane su u tablici 3.1. U reaktoru se početna masa olanzapina koja iznosi 5 g u potpunosti otopi u 300 g toluena pri čemu se postiže masena koncentracija od 16,39 g/kg te se bilježi temperatura otapanja. Otopina se hladi brzinom od 0,24 °C/min i bilježi se temperatura na kojoj dolazi do kristalizacije odnosno temperatura na kojoj se javljaju prvi kristali. U svrhu povećanja koncentracije otopine dodaje se određena količina olanzapina pri konstantnom volumenu toluena i ponavlja se postupak kojim se određuje temperatura kristalizacije. Na slici 3.2. prikazan je reaktor u kojem se provodio eksperiment.

Tablica 3.1. Mase djelatne tvari i toluena korištene u eksperimentu

$m(\text{toluen})/\text{g}$	$m(\text{OLN dodani})/\text{g}$	$m(\text{OLN ukupno})/\text{g}$	$\gamma/\text{g kg}^{-1}$
300	5	5	16,39
	2,5	7,5	24,39
	2,5	10	32,26
	2,5	12,5	40,00
	2,5	15	47,62
	2,5	20	62,50
	2,5	22,5	69,77



Slika 3.2. Reaktor u kojem se određivala metastabilna zona

3.3.2. Ispitivanje utjecaja broja okretaja i vrste miješala na granulometrijska svojstva kristala

U tablici 3.2. nalazi se popis miješala koja su se koristila za proces kristalizacije i ispitivanje utjecaja različitih miješala na morfologiju i veličinu dobivenih kristala, njihove dimenzije i broj okretaja miješala potrebnog za postizanje stanja potpune suspenzije. Spomenut broj okretaja miješala određuje se pomoću programa *DynoChem*.

d_m – promjer miješala (*impeller diameter*)

W – širina lopatice miješala (*impeller blade width*)

L – dužina lopatice miješala (*impeller blade length*)

Tablica 3.2. Popis miješala i njihove karakteristike

Miješalo	Tok	Dimenzije	Broj okretaja miješala za postizanje stanja popune suspenzije
1	Aksijalni	$d_m = 75 \text{ mm}$, $W = 20 \text{ mm}$, $L = 18 \text{ mm}$	250 rpm
2	Radijalni	$d_m = 55 \text{ mm}$, $W = 20 \text{ mm}$, $L = 30 \text{ mm}$	350 rpm
3	Radijalni	$d_m = 50 \text{ mm}$, $W = 25 \text{ mm}$, $L = 22 \text{ mm}$	372 rpm
4	Aksijalni	$d_m = 80 \text{ mm}$, $W = 24 \text{ mm}$, $L = 4 \text{ mm}$	204 rpm

U reaktoru s turbinskim miješalom s nagnutim lopaticama (miješalo 1) provedena je kristalizacija olanzapina pri različitom broju okretaja miješala. Eksperimentalno se morao odrediti optimalni broj okretaja miješala potreban za postizanje stanja potpune suspenzije.

1. 50 g djelatne tvari odnosno olanzapina i 700 mL toluena pomiješano je u reaktoru turbinskim miješalom s nagnutim lopaticama kojim se postiže aksijalni tok (miješalo 1). Smjesa je zagrijana do 85 °C pri čemu dolazi do potpunog otapanja olanzapina, zatim se otopina hladi do 25 °C brzinom hlađenja od 0,2 °C/min pri 150 okretaja u minuti.

2. U reaktoru s miješalom 1 pomiješano je 50 g olanzapina i 700 mL toluena. Zatim je smjesa zagrijana do 85 °C na kojoj se olanzapin u potpunosti otapa, a nakon toga se otopina hladi do 25 °C brzinom hlađenja od 0,2 °C/min pri 250 okretaja u minuti.

3. 50 g olanzapina i 700 mL toluena pomiješano je miješalom 1 u reaktoru i zagrijano do 85 °C. Na toj temperaturi olanzapin se u potpunosti otapa u toluenu. Nakon postizanja spomenute temperature, otopina se počinje hladiti brzinom od 0,2 °C/min do temperature 25 °C. Broj okretaja miješala iznosi 350 okretaja u minuti.



a)



b)



c)

Slika 3.2. Šaržni kristalizator s a) miješalom 2, b) miješalom 3, c) miješalom 4

Kristalizacija olanzapina provedena je pri 150, 250 te 350 okretaja u minuti kako bi se analizirao utjecaj broja okretaja miješala na dobivene kristale. Svi dobiveni kristali su

snimljeni optičkim i pretražnim elektronskim mikroskopom, a za neke je provedena i analiza raspodjele veličina čestica pomoću FBRM sonde i PSD analize.

Već spomenuti program, *DynoChem*, korišten je za simulaciju procesa kristalizacije s drugim miješalima. Kada je eksperimentalno određen optimalan broj okretaja miješala 1, pomoću *DynoChem*-a izračunata je turbulentna brzina smicanja u procesu s miješalom 1 pri tom broju okretaja. Procesi s drugim miješalima su simulirani u programu na način da je brzina smicanja jednaka kao i u procesu s miješalom 1 pazeći da su pri tom broju okretaja miješala kristali u potpunosti suspendirani u otopini. Šaržni kristalizator s različitim miješalima prikazan je na slici 3.2.

3.4. Karakterizacija dobivenih kristala

3.4.1. Kemijski sastav kristala

Za određivanje kemijskog sastava i kristalografskih karakteristika koristi se analitička metoda difrakcije rendgenskih zraka (*XRPD – X-ray powder diffraction*) pomoću instrumenta prikazanog na slici 3.3.



Slika 3.3. PANalytical X'Pert Pro difraktometar

3.4.2. Granulometrijska svojstva kristala

3.4.2.1. Određivanje raspodjela veličina čestica

Raspodjela veličina čestica određena je pomoću dvije metode, prva je pomoću FBRM sonde (*Focused Beam Reflectance Measurement*) koja je prikazana na slici 3.4. Također na slici 3.2.b) vidljiv je šaržni kristalizator s uronjenom FBRM sondom. FBRM je industrijska standardna tehnika mjerenja koja se koristi za praćenje broja i raspodjele veličina čestica u stvarnom vremenu. Može se primijeniti u prozirnim i neprozirnim suspenzijama i emulzijama. Rezultat je najčešće brojčana raspodjela veličina čestica.



Slika 3.4. Mettler Toledo FBRM sonda

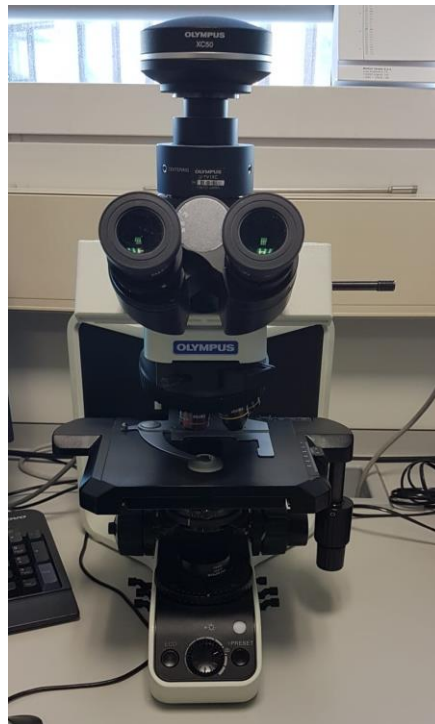
Druga metoda određivanja raspodjele veličina čestica je metoda laserske difrakcije PSD (*Particle Size Distribution*) pomoću uređaja prikazanog na slici 3.5. Veličina čestica određuju se prema kutu pod kojim čestica raspršuje svjetlost nakon prolaska kroz lasersku zraku. Rezultat se najčešće prikazuje kao volumna raspodjela veličina čestica. PSD analizu je uvijek potrebno napraviti uz FBRM analizu jer zraku FBRM sonde može prekinuti nečistoća ili sekundarna nukleacija.



Slika 3.5 Malvern Instruments MS2000 PSD instrument

3.4.2.2. Određivanje morfologije kristala

Morfologija kristala analizira se pomoću optičkog i pretražnog elektronskog mikroskopa (SEM). Optička mikroskopija je tehnika pomoću koje se promatraju dobiveni kristali pri uvećanjima od 4x, 10x, 20x i 40x. Optički mikroskop korišten za analizu vidljiv je na slici 3.6.



Slika 3.6. Olympus BX53 mikroskop

Pretražna elektronska mikroskopija (SEM) je tehnika kojom je moguće odrediti topografiju površine i vrstu kristala odnosno polimorfni oblik i kristalna svojstva, a prikazan je na slici 3.7.



Slika 3.7. JSM 5800 pretražni elektronski mikroskop

3.4.3. Toplinska svojstva kristala

Metode korištene za toplinski analizu kristala su diferencijalna pretražna kalorimetrija i termogravimetrijska analiza. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC – *Differential Scanning Calorimetry*) je toplinska metoda kojom se mjeri razlika u toplinskim tokovima između ispitivanog uzorka i referentnog uzorka tijekom izlaganja određenom temperaturnom programu i atmosferi. Mjerenje se provodi u diferencijalnom pretražnom kalorimetru, slika 3.8.



Slika 3.8. Mettler Toledo Q2000 diferencijalni pretražni kalorimetar

Termogravimetrijska analiza (TGA) je tehnika kojom se prati promjena mase uzorka u funkciji temperature ili vremena tijekom programiranog zagrijavanja uzorka u uvjetima kontrolirane atmosfere u uređaju prikazanom na slici 3.9.



Slika 3.9. TA Instruments TGA uređaj

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Uvod

Provedena je kristalizacija olanzapina u različitim otapalima (etil acetat, metil izobutil keton, izobutil acetat i toluen) u svrhu odabira najpogodnijeg otapala za provedbu ostalih eksperimenata. Određena je širina metastabilne zone mjerenjem temperature otapanja i temperature nukleacije pri različitim koncentracijama djelatne tvari u suspenziji. Provedena je kristalizacija olanzapina pri 150, 250 i 350 okretaja miješala u minuti kako bi se ispitaio utjecaj broja okretaja miješala na granulometrijska svojstva te je također provedena kristalizacija s različitim vrstama miješala u svrhu ispitivanja utjecaja vrste miješala na svojstva kristala. U optimalnim uvjetima provedbe kristalizacije formiraju se kristali uske monomodalne raspodjele veličina.

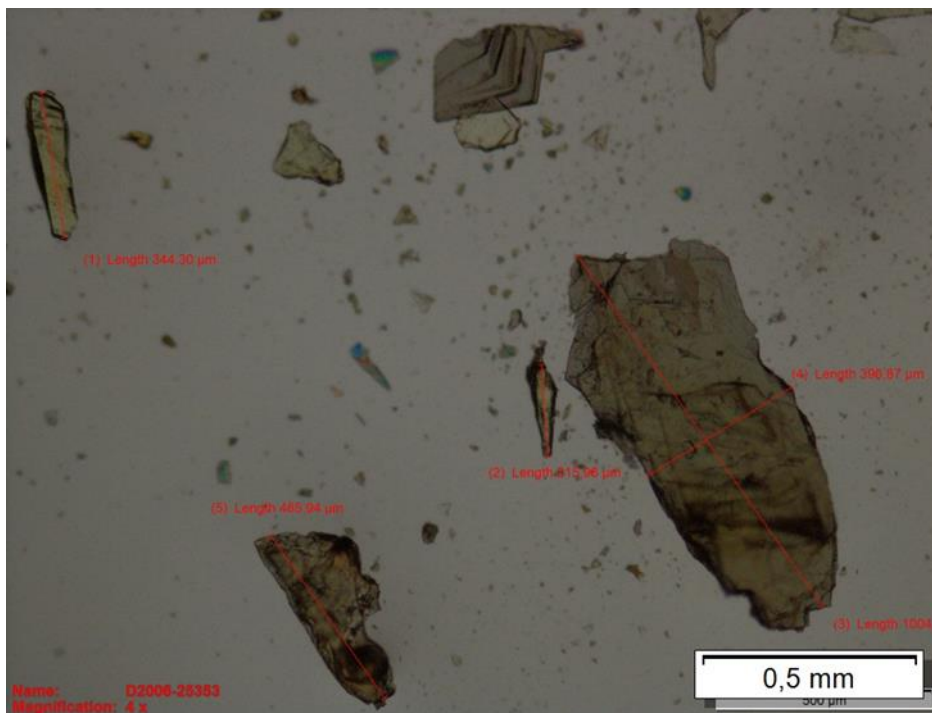
4.2. Odabir najpogodnijeg otapala

Kao što je već navedeno, najstabilnija forma olanzapina je forma II koja se može dobiti kristalizacijom u različitim otapalima. Kako bi se odabralo otapalo koje rezultira nastajanjem kristala pravilnog oblika, kristalizacija je provedena korištenjem etil acetata, metil izobutil ketona, izobutil acetatu i toluena. Vrsta otapala, između ostalog, utječe i na vanjski oblik kristala. Poželjno je dobiti kristale pravilnog oblika kako bi se spriječila sekundarna nukleacija izazvana lomom kristala. Kristali kojima je usporen ili spriječen rast svih ploha, odnosno igličasti ili pločasti kristali, skloni su pucanju a nastale krhotine predstavljaju nove nukleuse. Na taj se način dobivaju široke raspodjele veličina kristala koje su često višemodalne.

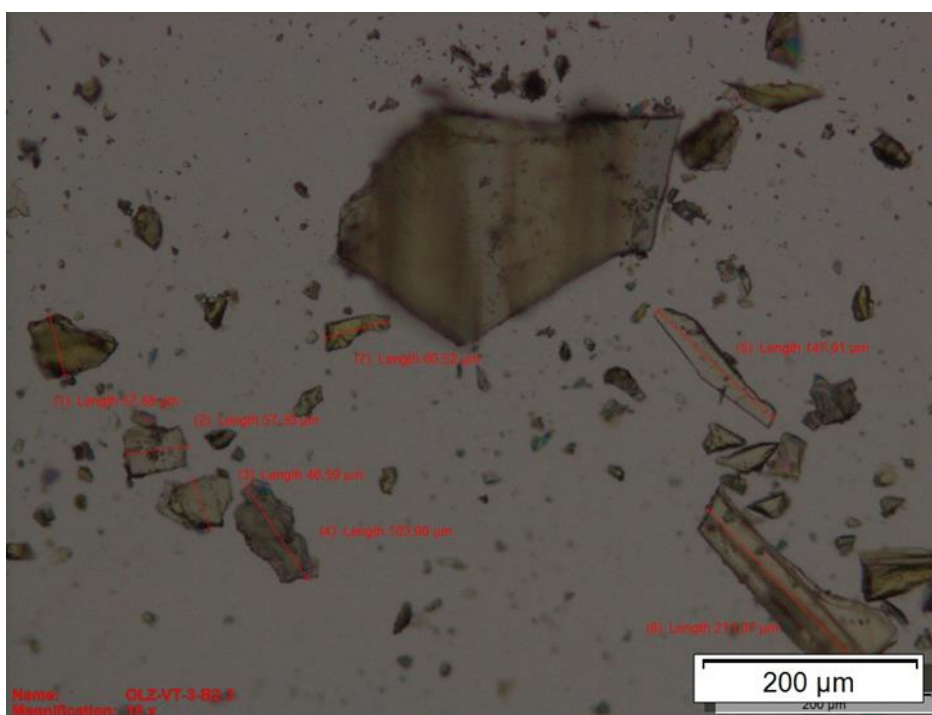
Kristalizacijom olanzapina iz otopine etil acetata dobiva se forma II kristala olanzapina. Kristali su snimljeni optičkim mikroskopom pri različitim uvećanjima što je prikazano na slici 4.2. Iz snimaka je vidljivo da su dobiveni kristali vrlo nepravilnog vanjskog oblika. Većina kristala je izduženog odnosno igličastog oblika koji predstavlja sustav s nejednakim osima, a to je rezultat bržeg odnosno sporijeg rasta u jednom smjeru. Ovakav vanjski oblik kristala je nepovoljan zbog toga što lako dolazi do kontaktne sekundarne nukleacije. Sudari kristal-kristal i kristal-stjenka znatno su manjeg intenziteta pa se može

pretpostaviti da je sekundarna nukleacija izazvana sudarima kristala i lopatice miješala. Također se sa slike može uočiti da je dobivena široka raspodjela veličina kristala.

a)



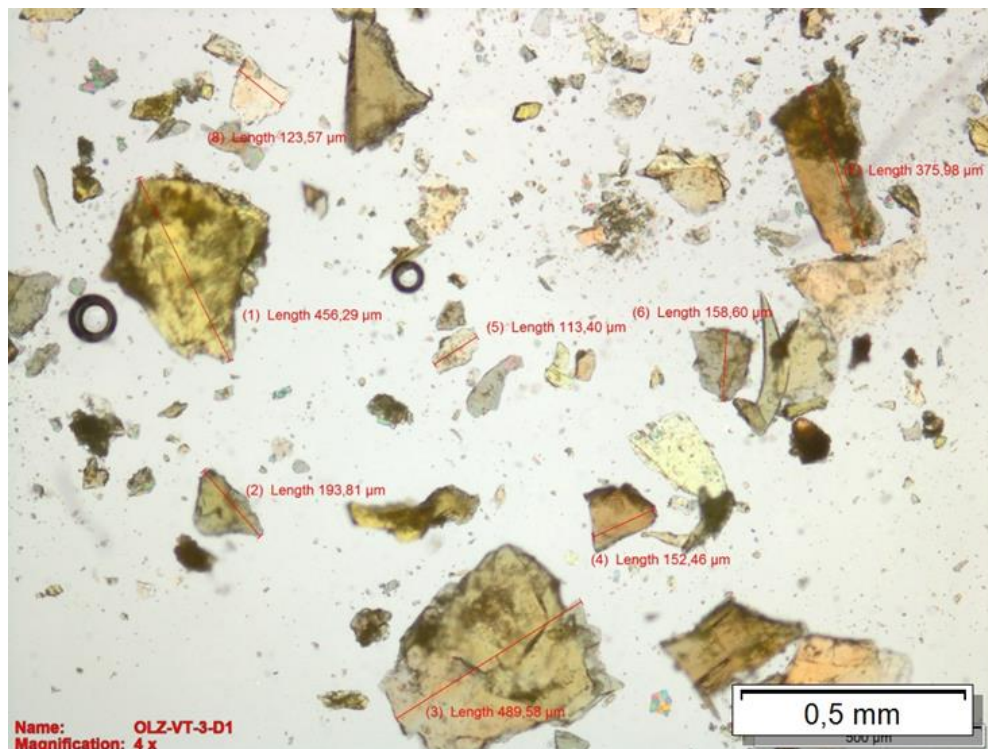
b)



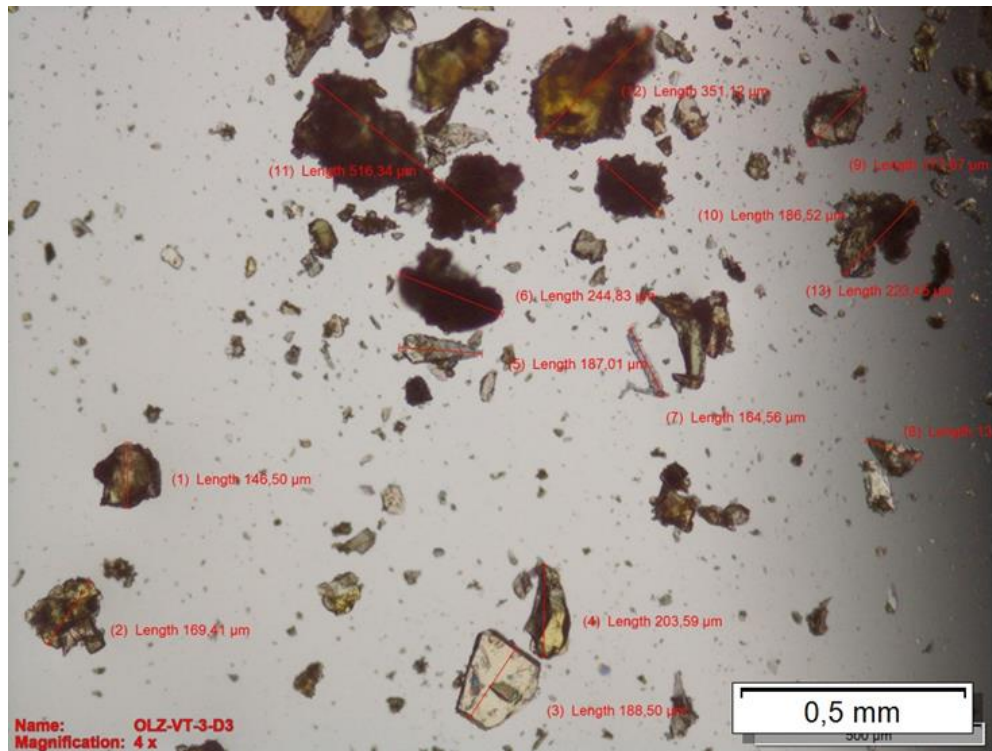
Slika 4.2. Kristali olanzapina dobiveni u sustavu s etil acetatom pri uvećanju od a) 4x i b) 10x

U drugom slučaju kristalizacija je provedena iz otopine metil izobutil ketona a dobiveni su također kristali olanzapina čija kristalna struktura odgovara formi II. Kristali su snimljeni optičkim mikroskopom pod različitim uvećanjima u svrhu analize i usporedbe morfologije kristala što je prikazano na slici 4.3. Za razliku od kristala dobivenih u otopini s etil acetatom kao otapalom (slika 4.2.) kristali dobiveni u otopini s metil izobutil ketonom kao otapalom su veći te su plosnatijeg oblika. Pločasti oblik kristala također je nepovoljan. Takvi su kristali, kao i iglice, podložni pucanju pri sudaru s miješalom ili stjenkom reaktora pri čemu nastala krhotina predstavlja novi nukleus, a kao rezultat toga dobiva se široka raspodjela veličina čestica. Osim toga, na slici se također mogu uočiti i aglomerati sastavljeni uglavnom od vrlo sitnih kristalića. Aglomerati nastaju zbog privlačnih elektrostatskih sila koje su izraženije za vrlo sitne čestice. Kada vrlo sitni kristali dođu u međusobni kontakt dolazi do njihovog sljepljivanja s obzirom da u suspenziji i dalje postoji odgovarajuća pokretačka sila te takva nakupina nastavlja rasti.

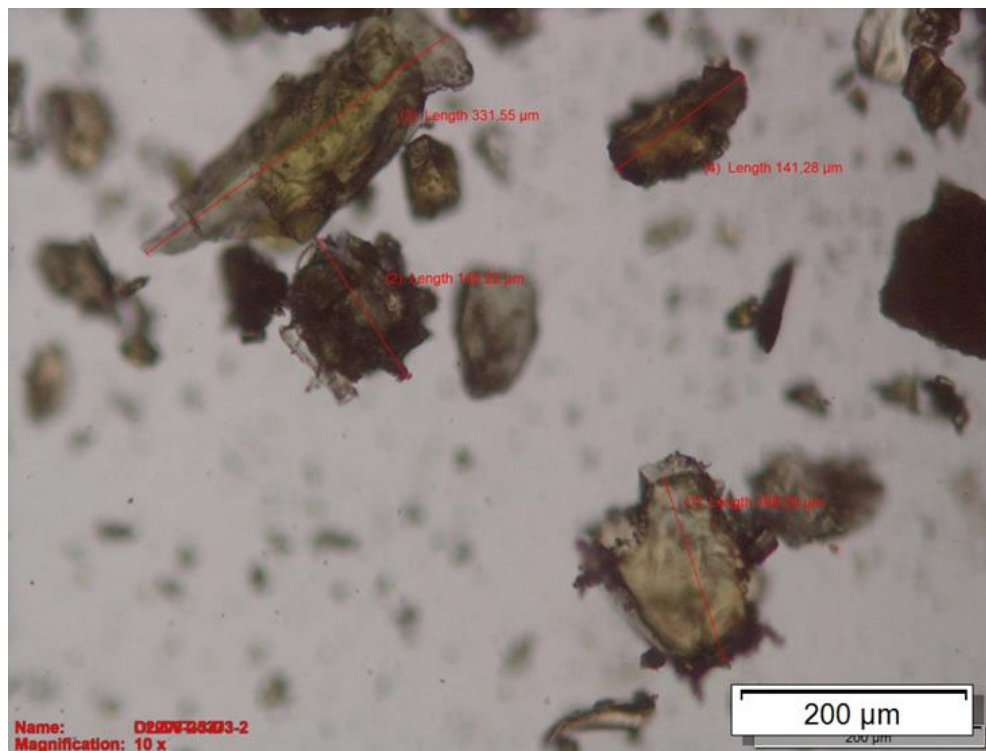
a)



b)

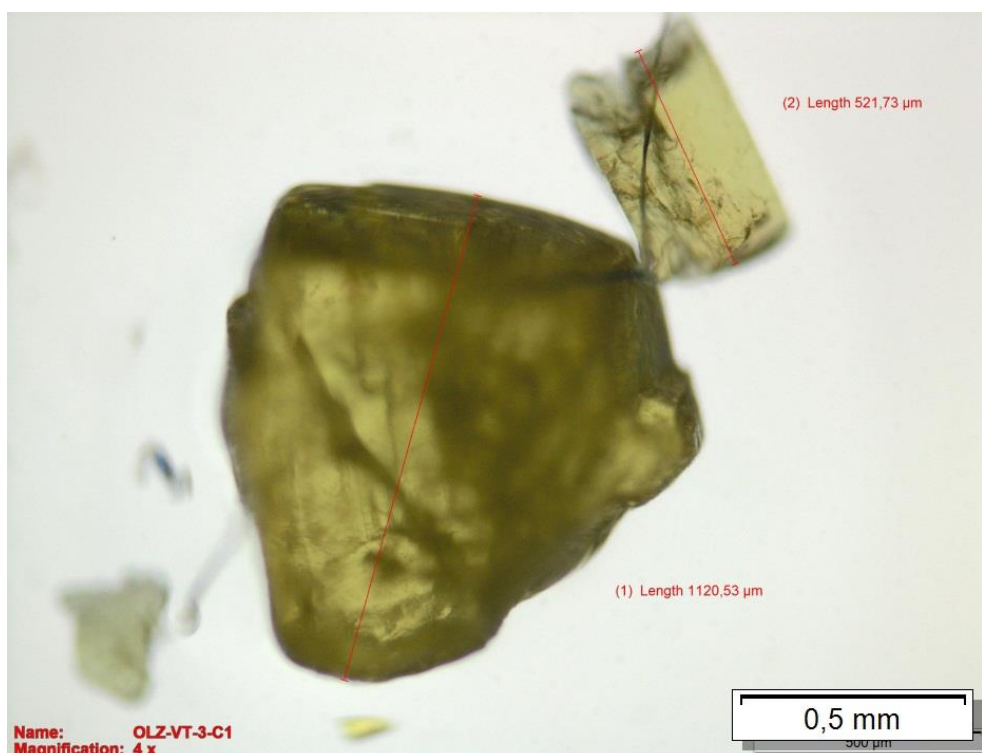


c)



Slika 4.3. Kristali olanzapina dobiveni u sustavu s metil izobutil ketonom pri uvećanju od a) 4x, b) 4x i c) 10x

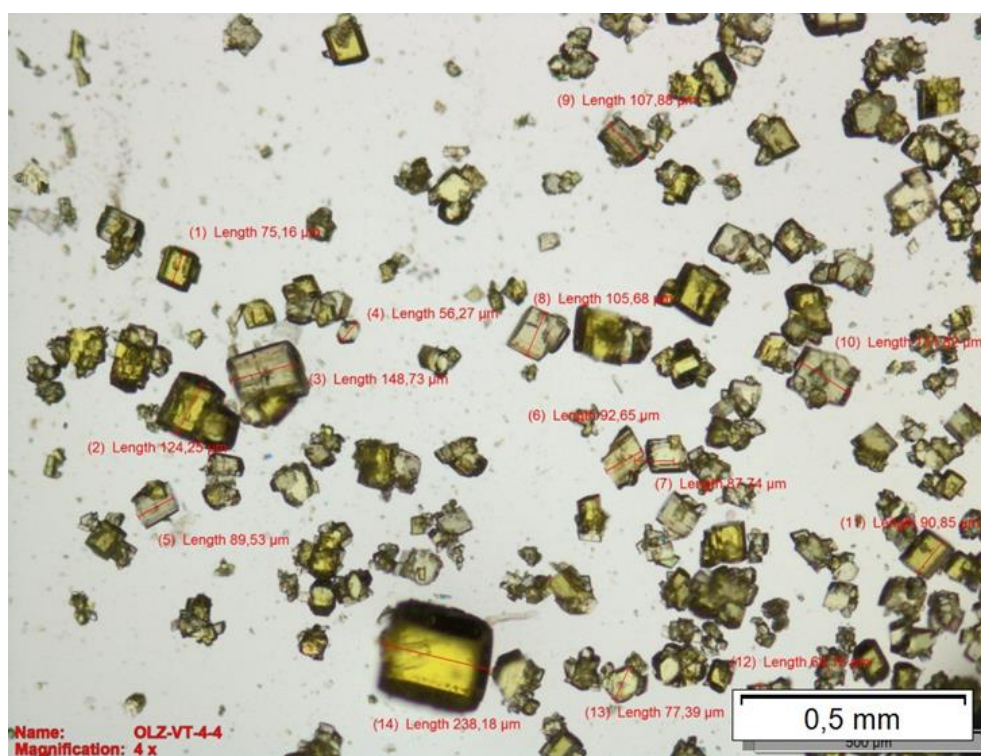
Struktura kristala dobivenih kristalizacijom iz otopine olanzapina i izobutil acetata, odgovara najstabilnijoj formi, odnosno formi II. Optičkim mikroskopom snimljeni su dobiveni kristali što je prikazano na slici 4.4. Uz izobutil acetat kao otapalo također se dobivaju kristali izrazito nepravilnog oblika. U ovom slučaju nije uočeno formiranje aglomerata već samo pojedinačnih kristala različitih granulometrijskih karakteristika, odnosno morfologije i veličine kristala.



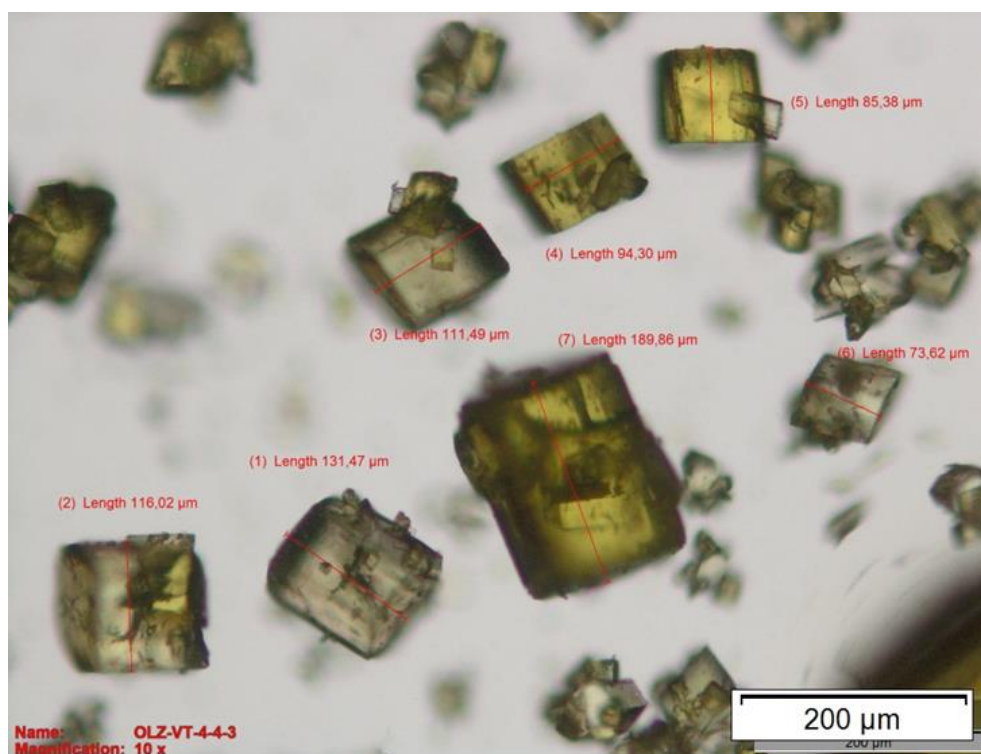
Slika 4.4. Kristali olanzapina dobiveni u sustavu s izobutil acetatom pri uvećanju od 4x

Tijekom kristalizacije olanzapina iz otopine toluena formiraju se kristali unutarnje strukture forme II. Dobiveni kristali su snimljeni optičkim mikroskopom pod različitim uvećanjima što je prikazano na slici 4.5. Morfologija kristala dobivenih u toluenu u odnosu na prva tri slučaja je puno bolja, oblik kristala je puno pravilniji što je povoljnije jer su manje skloni lomu i gotovo svi kristali imaju približno jednak vanjski oblik. Upravo zbog spomenute morfologije kristala te dobivene krivulje topljivosti odabire se toluen kao najpogodnije otapalo za daljnje istraživanje.

a)

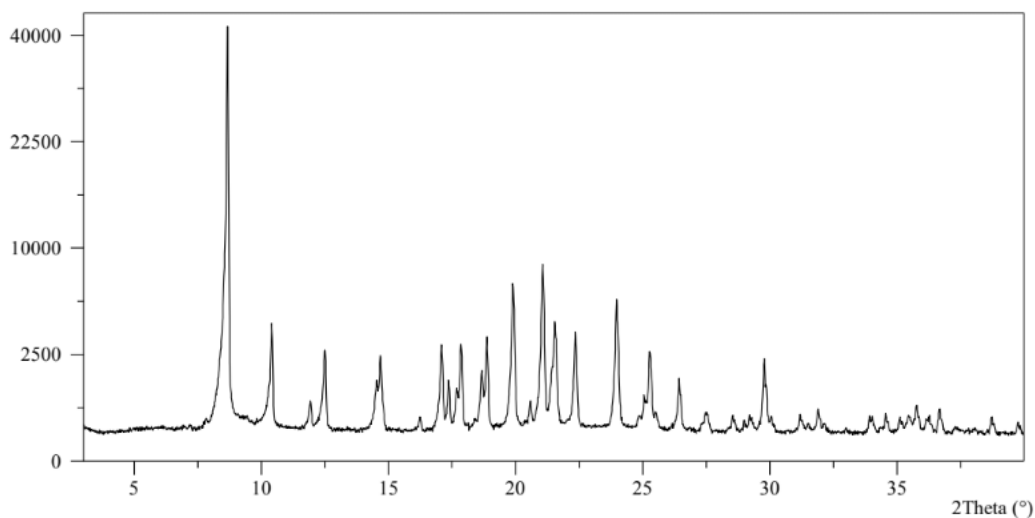


b)



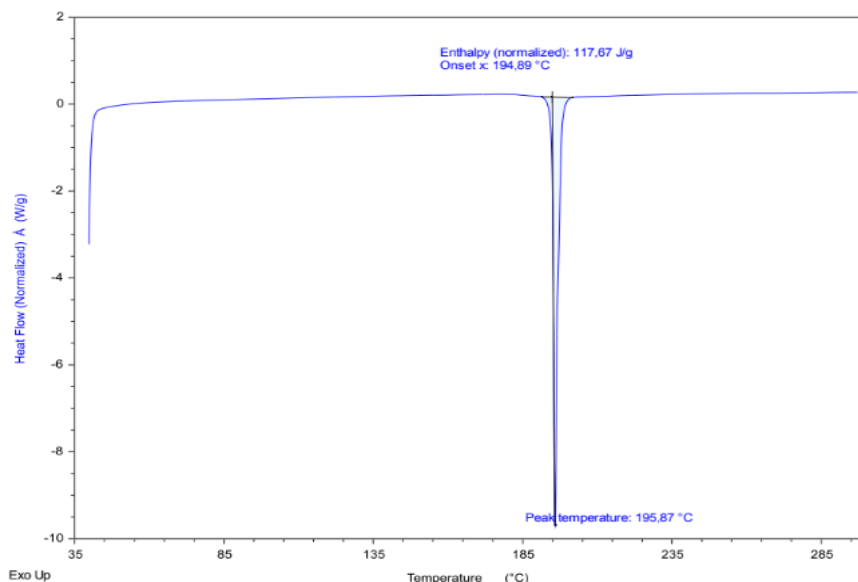
Slika 4.5. Kristali olanzapina dobiveni u sustavu s toluenom pri uvećanju od a) 4x i b) 10x

Rendgenski difraktogram kristala olanzapina dobivenih u sustavu s toluenom kao otapalom odgovara formi II olanzapina, slika 4.6. [25]



Slika 4.6. Difraktogram kristala dobivenih u toluenu

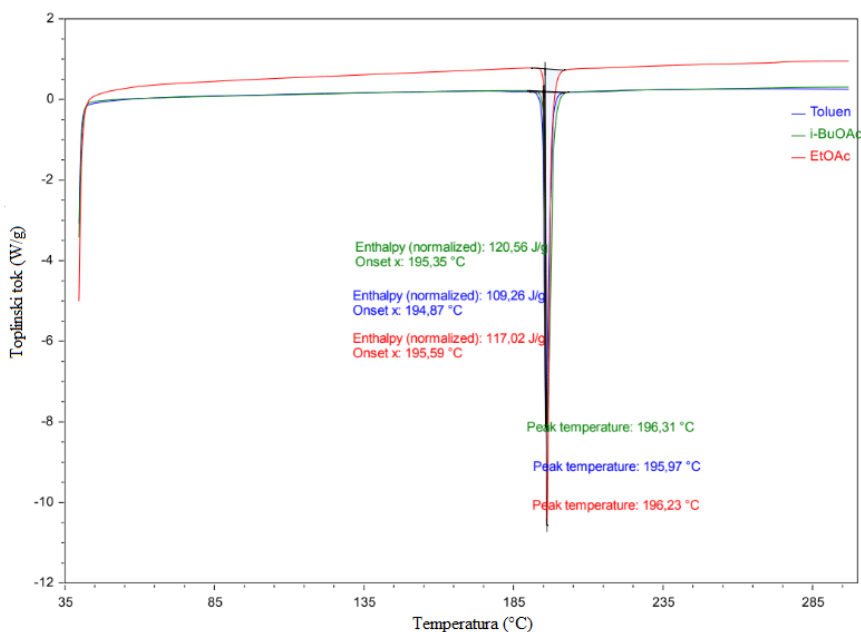
Provedena je DSC analiza kristala dobivenih kristalizacijom u toluenu, izobutil acetatu i etil acetatu. Na slici 4.7. prikazan je DSC termogram za kristale dobivene u toluenu na kojem je vidljiv endoterman pik koji predstavlja fazni prijelaz taljenja. Temperatura taljenja iznosi 195,87 °C, a entalpija tog faznoj prijelaza iznosi 117,67 J/g.



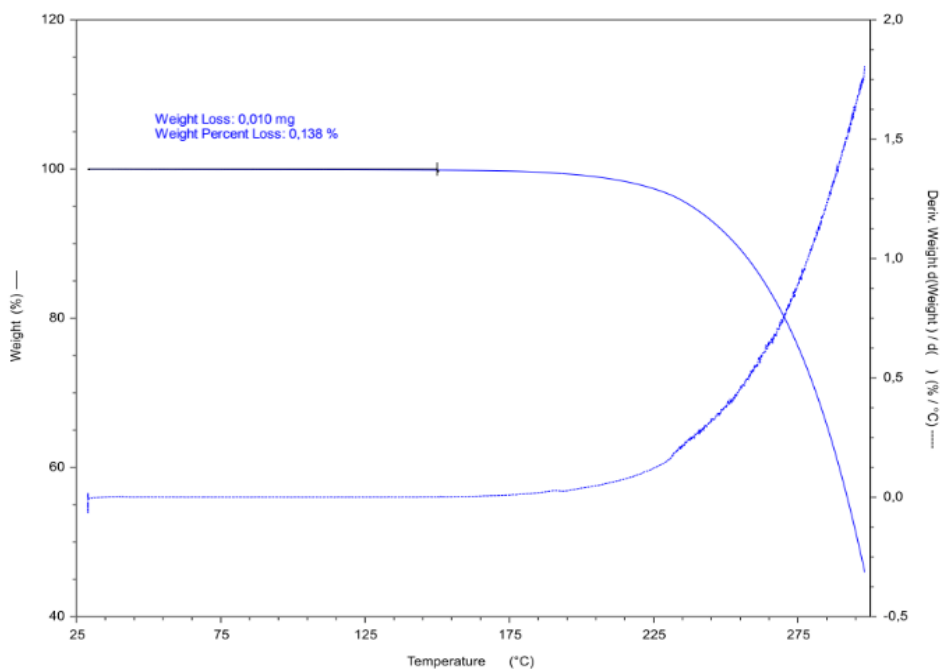
Slika 4.7. DSC krivulja olanzapina dobivenog u toluenu

Usporedbom DSC termograma za kristale dobivene u različitim otapalima te njihovih endotermnih pikova koji predstavljaju fazni prijelaz taljenja (slika 4.8.) može se zaključiti da

je entalpija, a ujedno i temperatura taljenja najveća za kristale dobivene kristalizacijom u sustavu s izobutil acetatom kao otapalom, a najmanja za sustav s toluenom kao otapalom.



Slika 4.8. DSC krivulje forme II olanzapina dobivene kristalizacijom u različitim otapalima



Slika 4.9. TGA krivulja kristala dobivenih kristalizacijom u toluenu

Provedena je i TGA analiza kristala dobivenih kristalizacijom u toluenu, a rezultat je prikazan na slici 4.9. Pad krivulje odnosno gubitak mase odgovara faznom prijelazu taljenja kristala. Gubitak otapala bio bi vidljiv na temperaturama manjim od temperature taljenja olanzapina, a budući da gubitak mase nije veći od 1 % prije temperature taljenja može se zaključiti da se radi o anhidratnoj formi kristala.

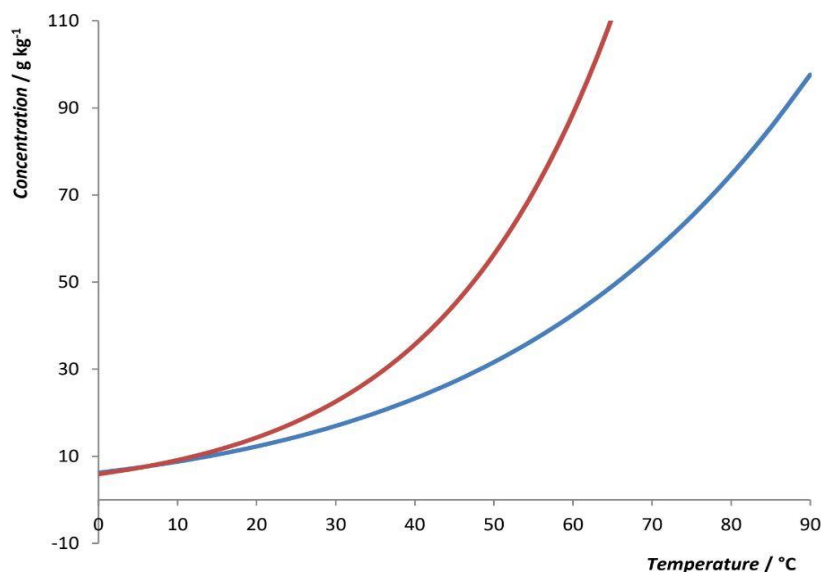
4.3. Određivanje širine metastabilne zone

Poznavanje krivulje topljivosti (zasićenosti) i krivulje prezasićenosti vrlo je važno za razvoj procesa kristalizacije s obzirom da širina metastabilne zone definira radno područje. Kontroliranim vođenjem kristalizacije uz poznatu širinu metastabilne zone može se spriječiti intenzivna primarna nukleacija. Širina metastabilne zone utječe na kinetiku nukleacije i rasta kristala a time i veličinu i raspodjelu veličina kristala. Da bi se odredila širina metastabilne zone za svaku koncentraciju olanzapina za koju je provedena kristalizacija izmjerene su temperature otapanja i temperature nukleacije (Tablica 4.1.).

Tablica 4.1. Eksperimentalno određene temperature otapanja i nukleacije pri određenim koncentracijama djelatne tvari

$\gamma/\text{g kg}^{-1}$	$T(\text{otapanja})/^\circ\text{C}$	$T(\text{nukleacije})/^\circ\text{C}$
16,39	31,98	18,22
24,39	47,04	26,91
32,26	56,82	34,08
40,00	60,83	39,64
47,62	66,04	43,68
62,50	75,41	50,64
69,77	80,89	55,92

Izmjerene vrijednosti temperatura su unešene u već spomenuti program Dynochem u kojem je određen model koji najbolje opisuje dobivene podatke. Na temelju modela dobivene su krivulje topljivosti i prezasićenja, slika 4.10., između kojih se nalazi metastabilna zona. Širina metastabilne zone veća je pri višim temperaturama, odnosno koncentracijama otopine.



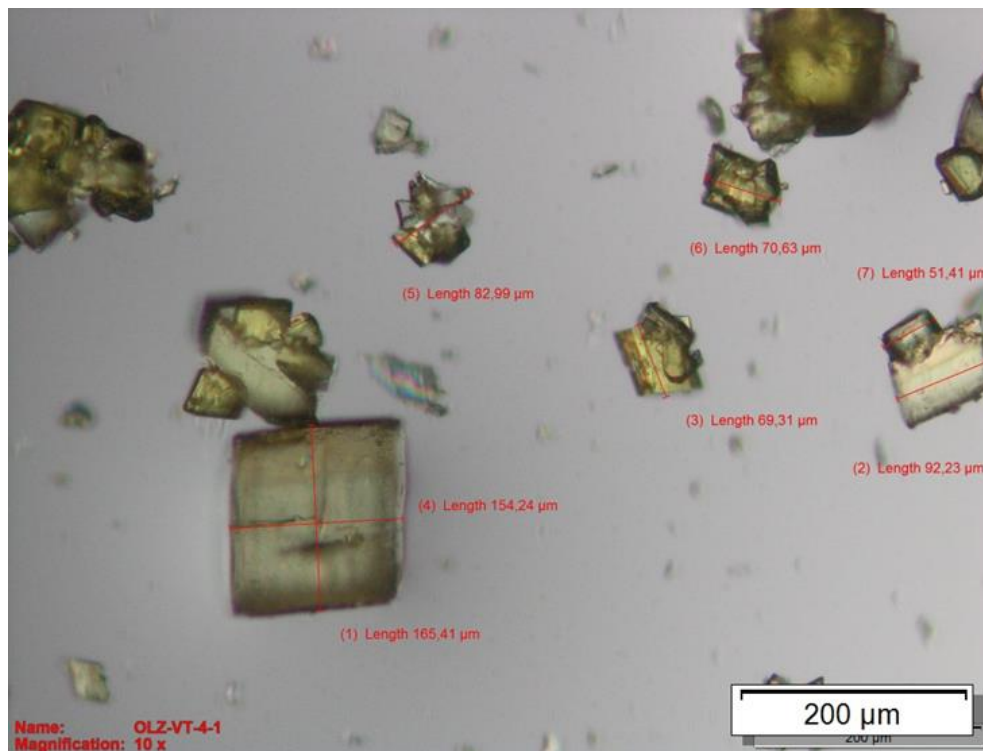
Slika 4.10. Krivulja topljivosti i krivulja prezasićenja za proces kristalizacije u sustavu s toluenom

4.4. Ispitivanje utjecaja broja okretaja miješala na granulometrijska svojstva kristala

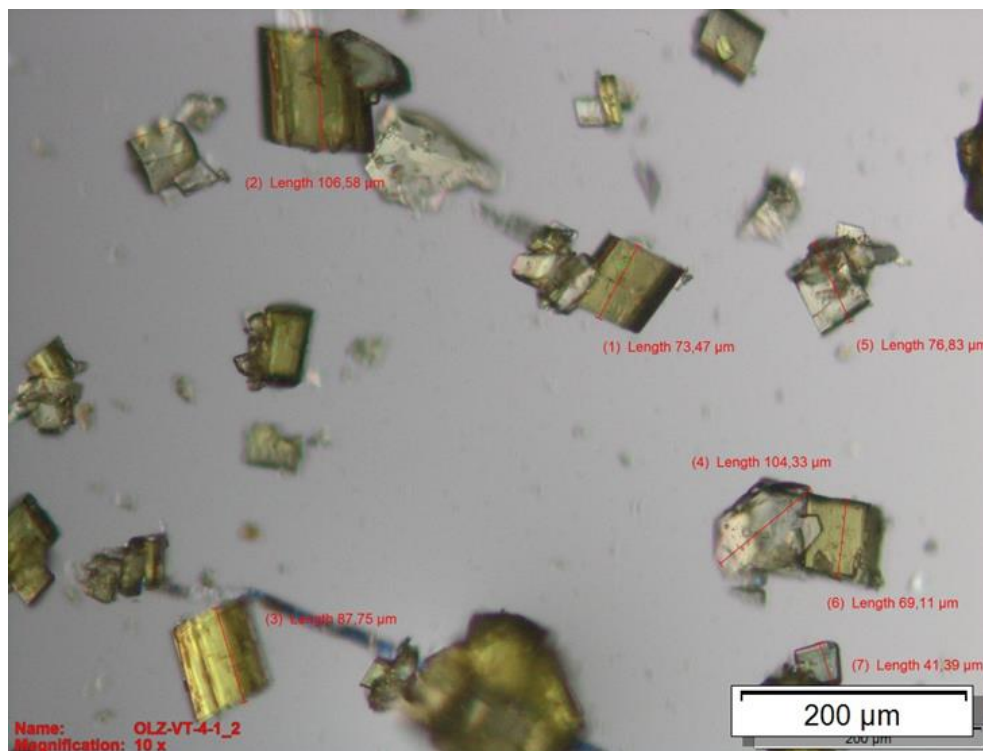
Utjecaj broja okretaja miješala na granulometrijska svojstva kristala istražen je korištenjem miješala 1 koje uzrokuje aksijalni tok fluida. Kristalizacija je provedena pri tri broja okretaja miješala: 150, 250 i 350 o/min.

Granulometrijska svojstva kristala dobivenih pri 150 okretaja u minuti analizirana su pomoću optičkog i pretražnog elektronskog mikroskopa. Slika 4.11 prikazuje snimke optičkim mikroskopom na kojima se vidi da su kristali uglavnom pojedinačni, ali su prisutni i aglomerati. Raspon veličina kristala snimljen optičkim mikroskopom iznosi 41,39 – 165,41 μm . Prisutnost aglomerata je potvrđena i pretražnim elektronskim mikroskopom čije su snimke prikazane na slici 4.12. Jasno su vidljivi na slici 4.12.a) na kojoj se također može vidjeti široka raspodjela veličina čestica. Na slikama 4.12.b) i c) vidljive su deformacije na površini samih kristala koje mogu nastati iz više razloga, neki od njih su prisustvo nečistoća, intenzitet miješanja, vrsta otapala itd. Struktura kristala je vrlo jasno vidljiva na slici 4.12.d), a odgovora monoklinskoj kristalnoj rešetci.

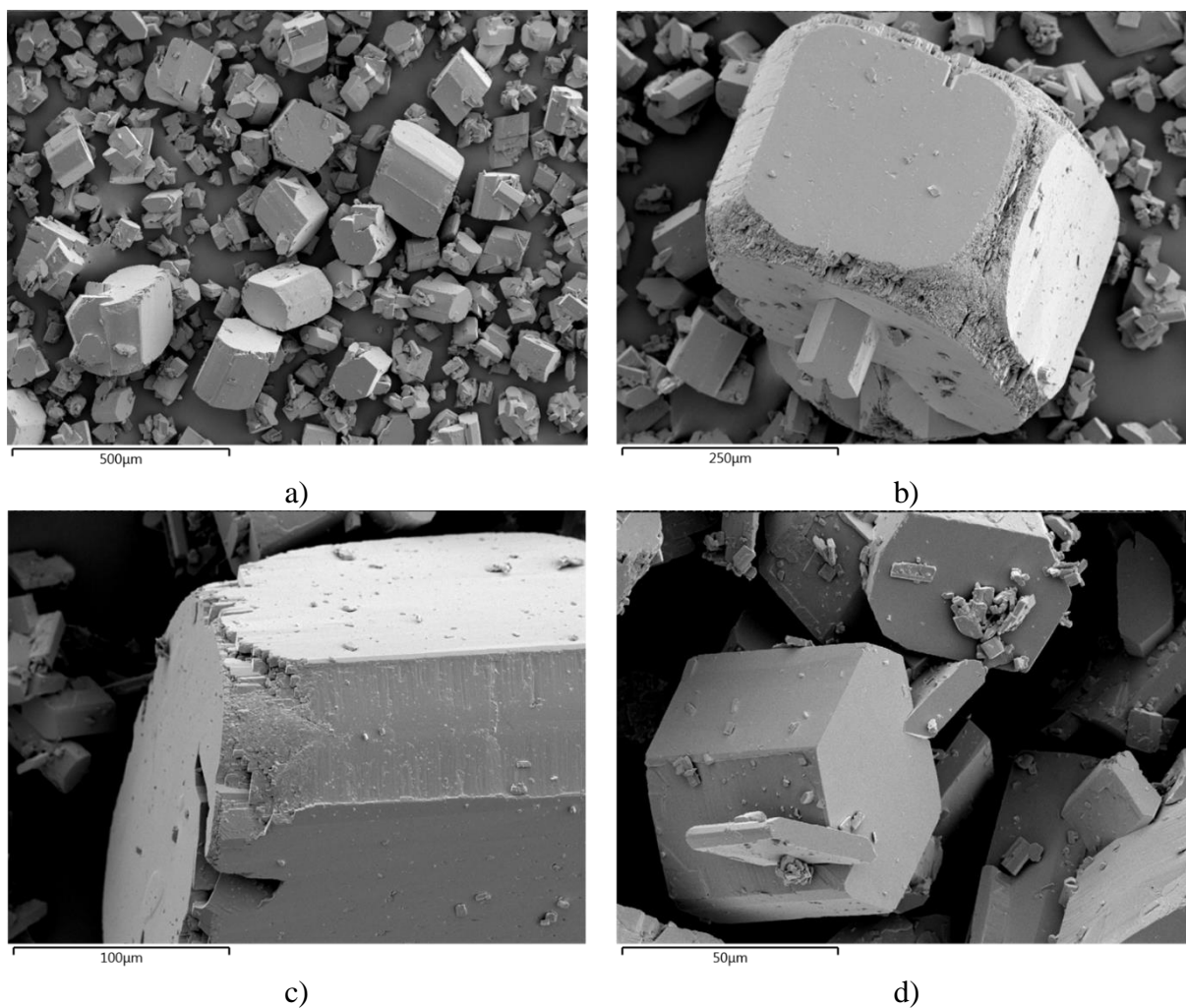
a)



b)



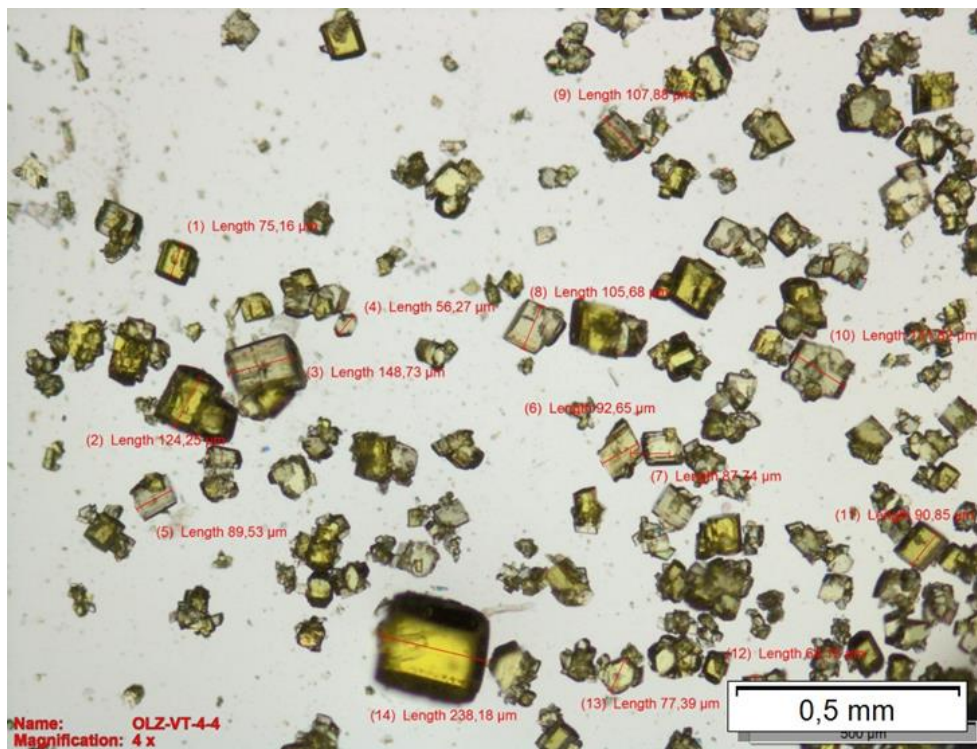
Slika 4.11. Snimka optičkim mikroskopom pri uvećanju 10x koja prikazuje kristale dobivene pri 150 okretaja u minuti miješala 1



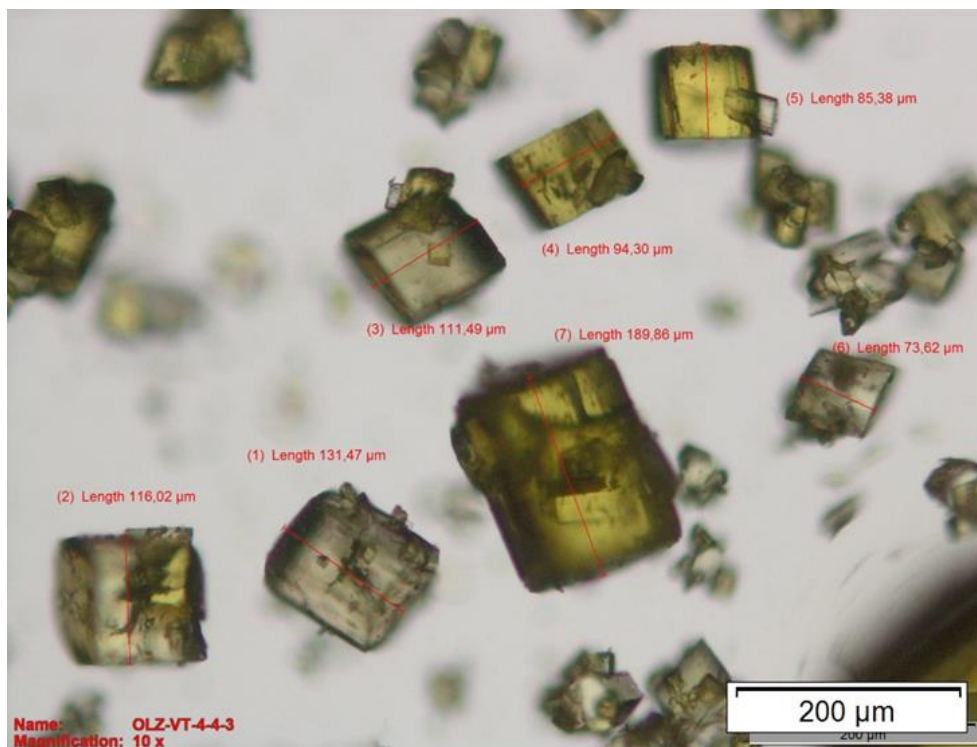
Slika 4.12. Snimka pretražnim elektronskim mikroskopom pri uvećanju od a) 100x, b) 200x, c) 500x i d) 1000x koja prikazuje kristale dobivene pri 150 okretaja u minuti miješala 1

Kristali dobiveni pri 250 okretaja u minuti snimljeni su optičkim i pretražnim elektronskim mikroskopom. Slika 4.13.a) prikazuje snimku optičkim mikroskopom te je na njoj vidljiva velik broj sitnih kristala. Raspon veličina kristala na snimkama iznosi 56,27 – 238,18 μm iz čega se zaključuje da je ovo široka raspodjela veličina čestica. Slika 4.13.b) prikazuje kristale pravilne strukture, međutim rezultati nisu pouzdani budući da snimke kristala i njihov promjer ovise o orijentaciji čestica. Na istoj slici vidljivi su i aglomerati. To se može potvrditi snimkom SEM-a (slika 4.14.b)). Na slici 4.14.c) primjećuje se da površine kristala nisu glatke već su prisutne razne površinske deformacije, a na slici 4.14.a) se vidi da su dobiveni kristali široke raspodjele veličina. Budući da se na snimkama vidi samo dio kristala, nije moguće egzaktno odrediti raspodjelu veličina čestica pa se za to koriste druge prikladne metode.

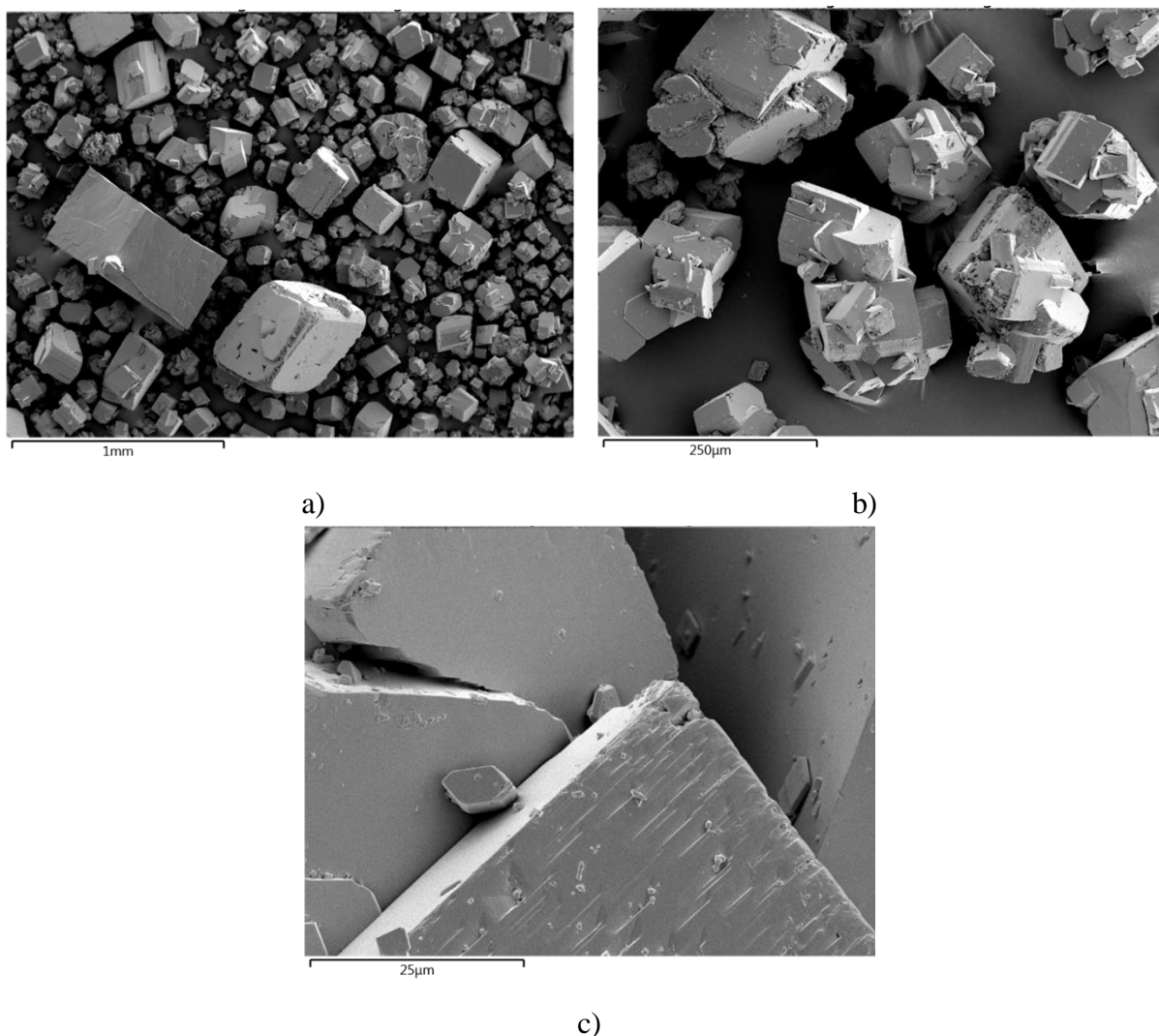
a)



b)



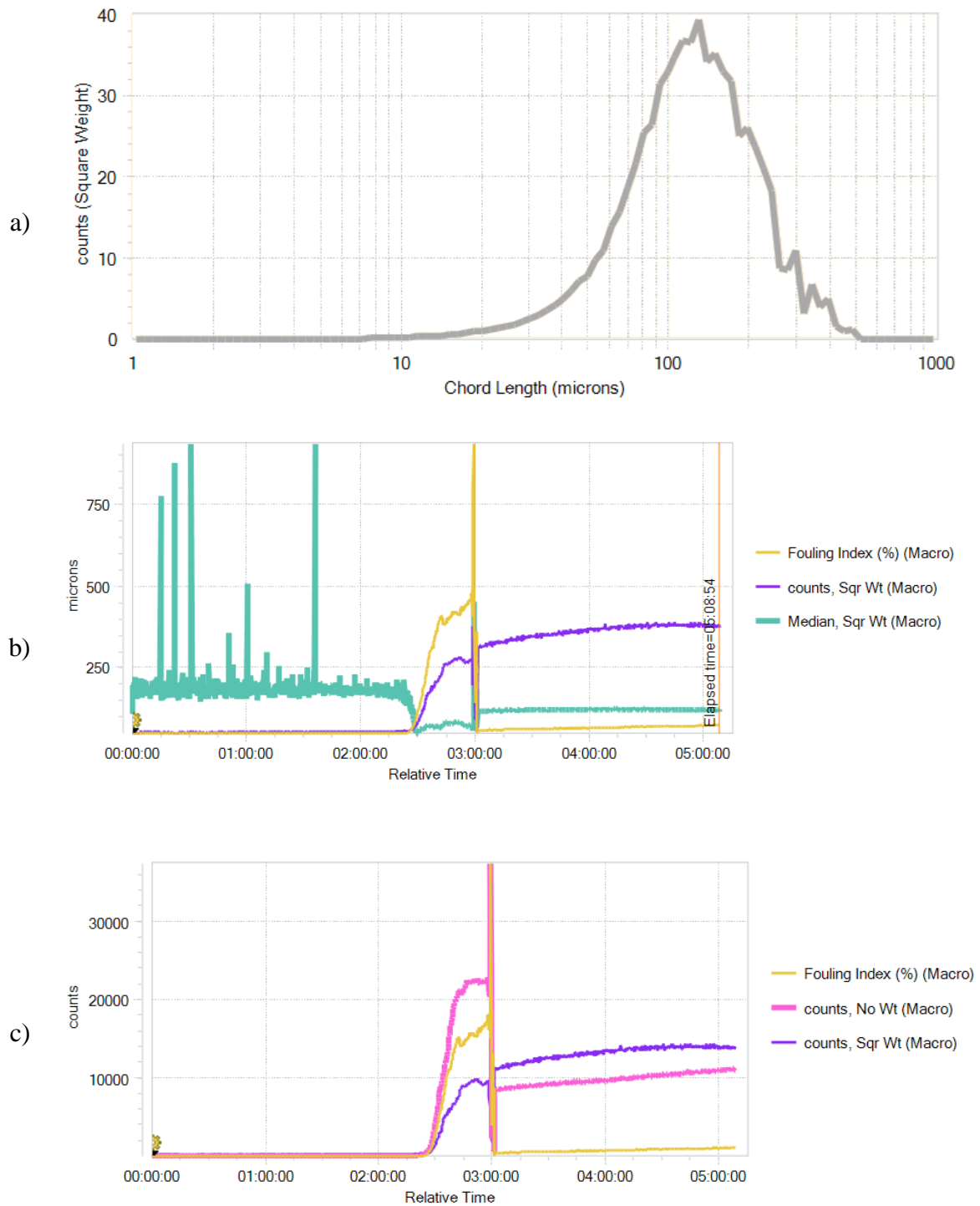
Slika 4.13. Snimka optičkim mikroskopom pri uvećanju od a) 4x i b) 10x koja prikazuje kristale dobivene pri 250 okretaja u minuti miješala 1



Slika 4.14. Snimka pretražnim elektronskim mikroskopom pri uvećanju od a) 50x, b) 200x i c) 2000x koja prikazuje kristale dobivene pri 250 okretaja u minuti miješala 1

Pomoću FBRM sonde koja se uroni u otopinu snimljena je brojčana raspodjela veličina čestica. Budući da sonda detektira neotopljene kristale u realnom vremenu, ona može detektirati i prisustvo/odsustvo disperzne faze odnosno moguće je odrediti temperaturu otapanja i temperaturu nukleacije. Početak kristalizacije je spontana nukleacija koja se detektira rastom Foulingovog faktora, a raste jer dolazi do akumulacije nastalih kristala na površinu sonde čime je onemogućeno praćenje kristala u otopini. Zato se sonda vadi iz reaktora i čisti kada Foulingov faktor počne rasti što je vidljivo na slici 4.15.b) i c) kao nagli pad. Na istim slikama može se primijetiti da se nakon primarne nukleacije ukupan broj čestica ne mijenja pretjerano iz čega se može zaključiti da ne dolazi do intenzivne sekundarne nukleacije, odnosno pokretačka sila se troši na rast već postojećih kristala, a ne na nastanak

novih. Na slici 4.15.a) prikazana je brojčana raspodjela veličina čestica koja je monomodalna te blagog negativnog nagiba.



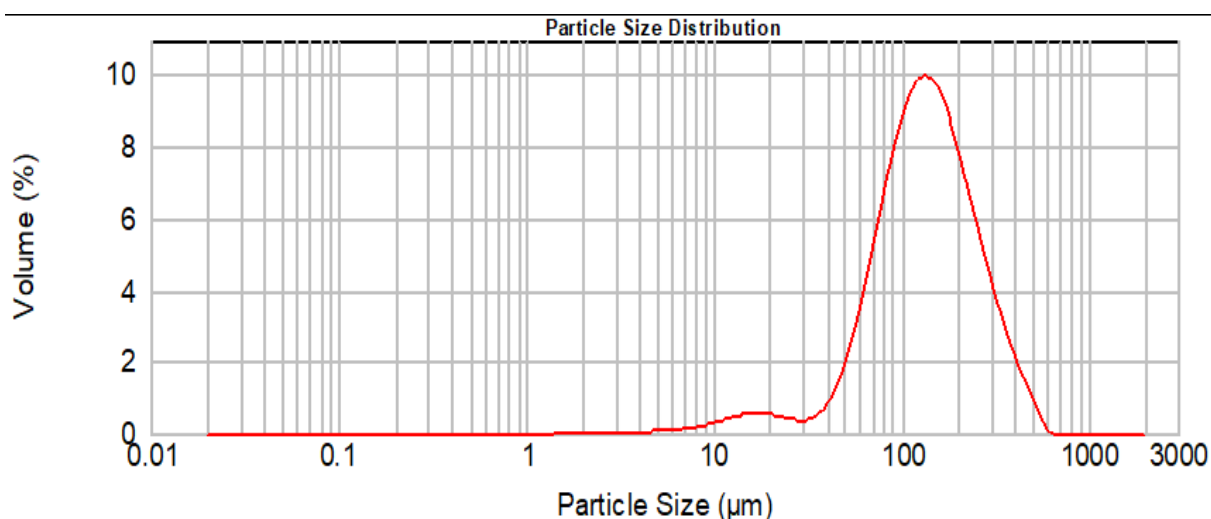
Slika 4.15. Prikaz a) brojčane raspodjele veličine čestica, b) promjene Foulingovog faktora, broja čestica i medijana s vremenom i c) promjene Foulingovog faktora, broja čestica i kvadrata broja čestica s vremenom za proces kristalizacije pri 250 okretaja u minuti miješala

Tablica 4.2. Iznos komponenti koje se prate FBRM sondom na kraju procesa kristalizacije pri 250 okretaja u minuti miješala 1

Trend	05:08:54 (Macro)
Medijan	33.14 μm
Kvadratni srednji promjer	136.87 μm^2
Broj čestica <10 μm	2357.06
Broj čestica 10-50 μm	4431.26
Broj čestica 50-150 μm	3691.58
Broj čestica 150-300 μm	439.81
Broj čestica 300-1000 μm	16.05
Ukupan broj čestica	10935.77
Kvadratni medijan	122.34 μm^2

Prema rezultatima dobivenih pomoću FBRM sonde može se zaključiti da je najveći broj čestica veličine 10 – 50 μm , a broj čestica većih od 150 μm je zanemarivo malen.

PSD analizom dobivena je volumna raspodjela veličina čestica koja je prikazana na slici 4.16. To je dodatna analiza koja se provodi kao provjera analize pomoću FBRM sonde budući da ona razne nečistoće ne razlikuje od nastalih kristala pa nije u potpunosti pouzdana.



Slika 4.16. Volumna raspodjela veličina čestica dobivenih kristalizacijom pri 250 okretaja u minuti miješala 1

Tablica 4.3. Karakteristične veličine u procesu kristalizacije pri 250 okretaja u minuti

D₁₀	58 μm
D₅₀	134 μm
D₉₀	292 μm

Tablica 4.4. Vrsta raspodjele prema izračunatoj širini raspodjele [26]

Širina	Raspodjela	Širina	Raspodjela
< 1,02	Monodisperzna	1,5 – 4	Srednje širine
1,02 – 1,05	Jako uska	4 – 10	Široka
1,05 – 1,5	Uska	> 10	Jako široka

Širina raspodjele računa se prema izrazu:

$$S = \frac{D_{90}}{D_{10}} = \frac{292 \mu m}{58 \mu m} = 5,03$$

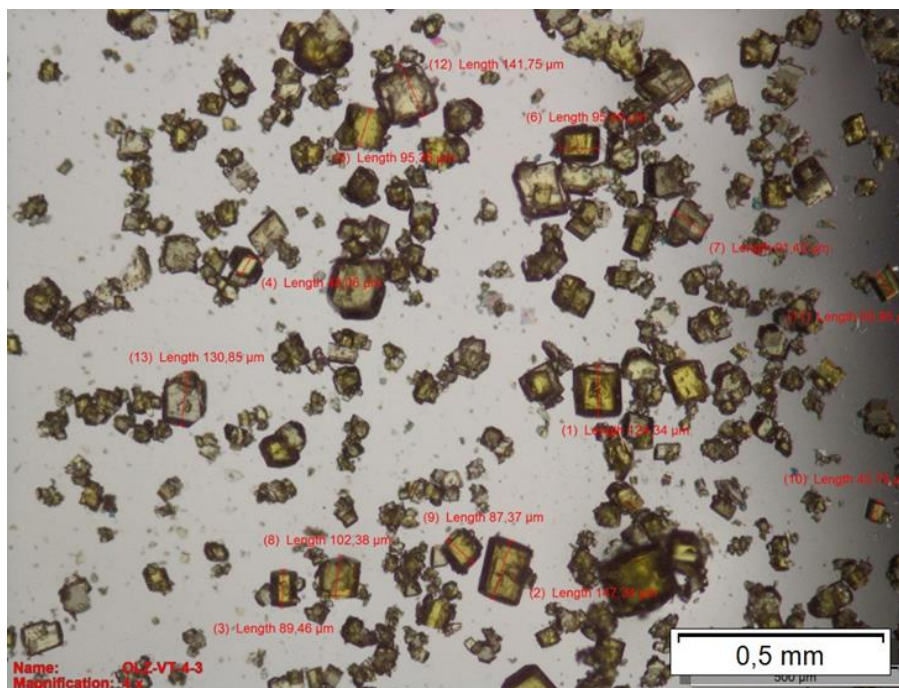
Prema podjeli u tablici 4.4. raspodjela veličina kristala je široka.

Za analizu raspodjele veličina čestica često se koriste srednji promjer (*mean*) i medijan (*median*). Medijan je veličina koja razdvaja populaciju na dva jednaka dijela, odnosno 50 % čestica je manje, a 50 % čestica je veće od te veličine. Medijan određen pomoću FBRM sonde iznosi 33,14 μm, a PSD analizom 134 μm. Razlika je velika što je i očekivano budući da se radi o dvije različite metode određivanja raspodjele veličina čestica (brojčana i volumna). Također, razlikuju se i po tome što je brojčana raspodjela veličina čestica (FBRM sonda) monomodalna, dok je volumna raspodjela veličina čestica (PSD) bimodalna raspodjela.

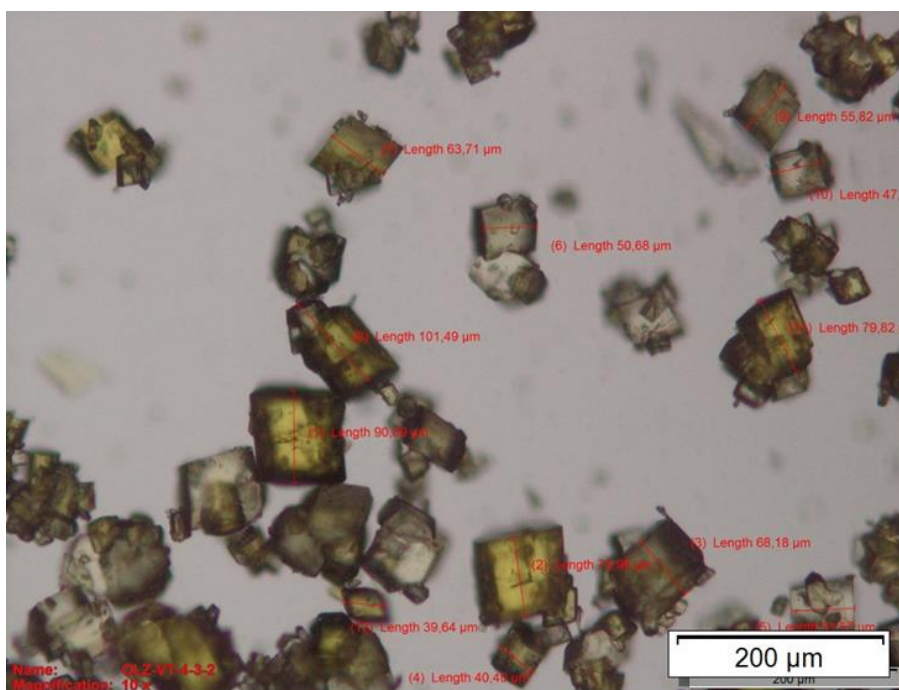
Raspon veličina kristala dobivenih pri broju okretaja miješala od 350 okretaja u minuti, određen optičkim mikroskopom iznosi 39,64 – 147,34 μm. Kao rezultat većeg intenziteta miješanja nastaju kristali manjih dimenzija nego u prethodna dva slučaja (slika 4.17.a)) Naime, što je veći intenzitet miješanja povoljniji su hidrodinamički uvjeti u kristalizatoru što za posljedicu ima manje otpore prijenosu količine gibanja, topline i tvari što je rezultiralo većim brojem nukleusa. Pokretačka se sila nakon nukleacije trošila na rast većeg broja kristala

pa su oni na kraju manje veličine. Tijekom kristalizacije, filtriranja i sušenja nastaju aglomerati (slika 4.17.b)).

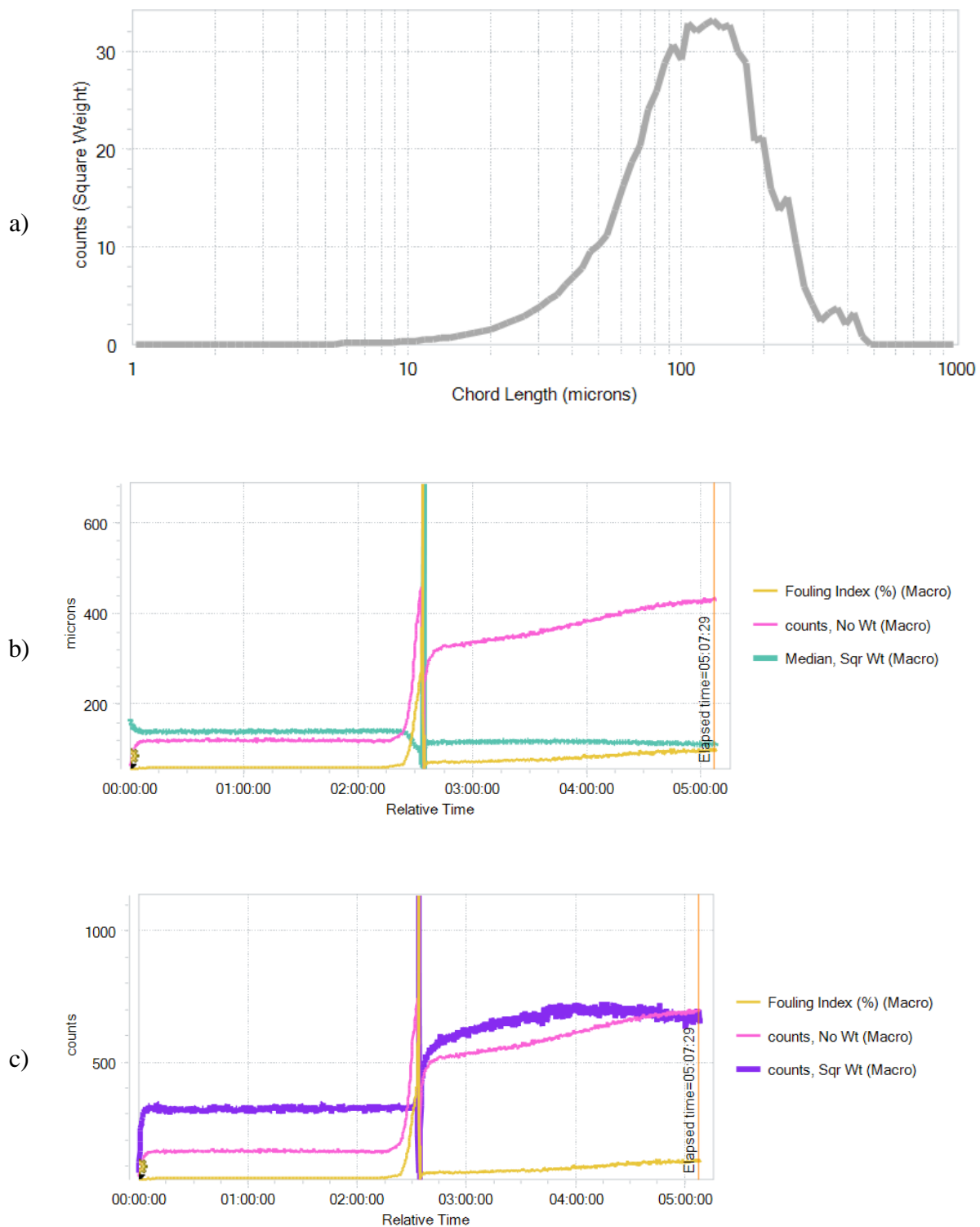
a)



c)



Slika 4.17. Snimka optičkim mikroskopom pri uvećanju od a) 4x i b) 10x koja prikazuje kristale dobivene pri 350 okretaja u minuti miješala 1



Slika 4.18. Prikaz a) brojčane raspodjele veličine čestica, b) promjene Foulingovog faktora, broja čestica i medijana s vremenom i c) promjene Foulingovog faktora, broja čestica i kvadrata broja čestica s vremenom za proces kristalizacije pri 350 okretaja u minuti miješala

Osim optičkog mikroskopa, za analizu dobivenih kristala korištena je i FBRM sonda. Rast Foulingovog faktora odnosno početak kristalizacije (primarna nukleacija) je vidljiv na slici 4.18.b) i c). Početak kristalizacije ovisi o brzini hlađenja ali i o hidrodinamičkim uvjetima u kristalizadoru. Pri većem broju okretaja miješala do kristalizacije dolazi pri višoj temperaturi odnosno za kraće vrijeme. Za razliku od prethodnog slučaja u kojem se ukupan broj čestica vrlo malo mijenja, u ovom slučaju broj čestica konstantno raste. Već postojeći kristali nastavljaju rasti, ali cijelo vrijeme dolazi i do stvaranja novih kristala (slika 4.18.b) i c)). Raspodjela veličina čestica je monomodalna (slika 4.18.a)). Najveći broj čestica nastalih tijekom ove kristalizacije je u intervalu veličina 10 – 50 μm (tablica 4.5.).

Tablica 4.5. Iznos komponenti koje se prate FBRM sondom na kraju procesa kristalizacije pri 350 okretaja u minuti miješala 1

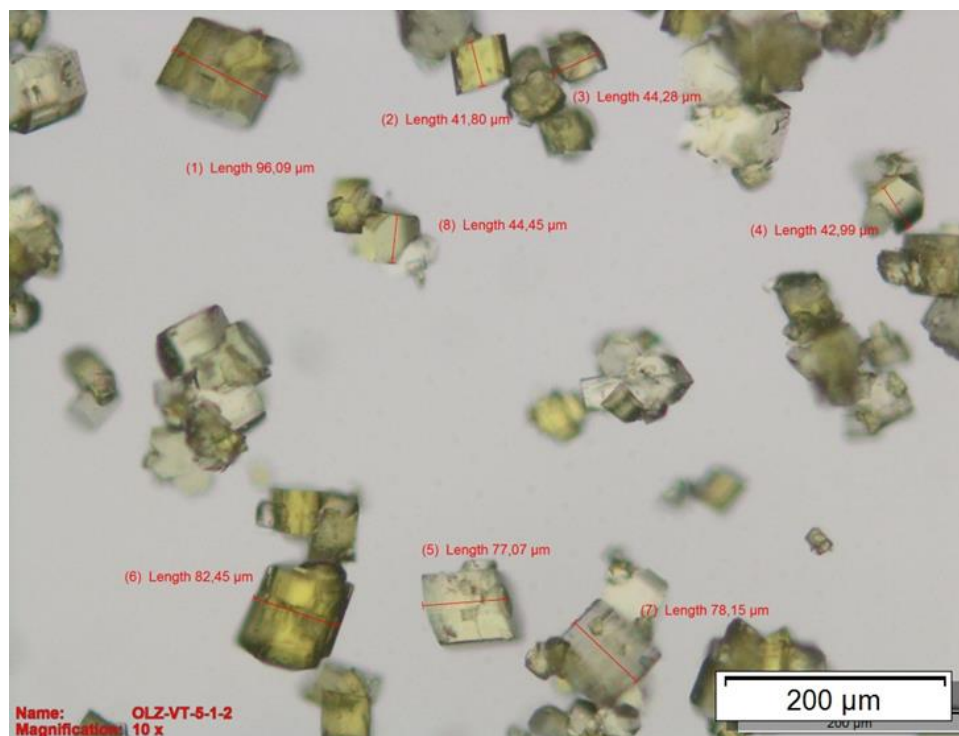
Trend	05:07:29 (Macro)
Medijan	25.31
Kvadratni srednji promjer	124.52
Broj čestica <10	3642.42
Broj čestica 10-50	6581.31
Broj čestica 50-150	3862.46
Broj čestica 150-300	369.91
Broj čestica 300-1000	9.64
Ukupan broj čestica	14465.74
Kvadratni medijan	111.46

4.5. Ispitivanje utjecaja vrste miješala na granulometrijska svojstva kristala

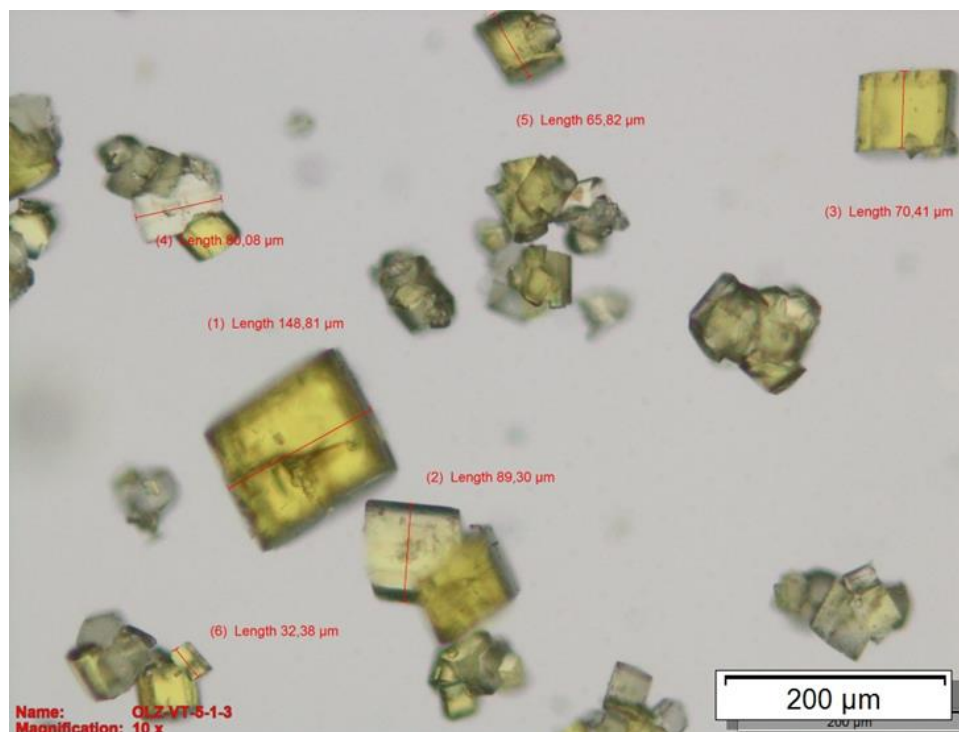
Kao što je prethodno već navedeno, korištena su četiri različita miješala za provedbu kristalizacije te su izvršene analize dobivenih kristala u svrhu usporedbe utjecaja vrste miješala na morfologiju i veličinu kristala. Broj okretaja miješala bio je podešen tako da je za sva miješala postignut isti stupanj izmiješanosti, odnosno da je osigurano stanje potpune suspenzije.

Kristali dobiveni kristalizacijom s miješalom 2 pri 350 okretaja u minuti prikazani su na slici 4.19. Struktura kristala nije jasno vidljiva ni na jednoj slici, međutim na obje se mogu primijetiti aglomerati kristala. Raspon veličina kristala na slikama je 32,38 – 148,81 μm .

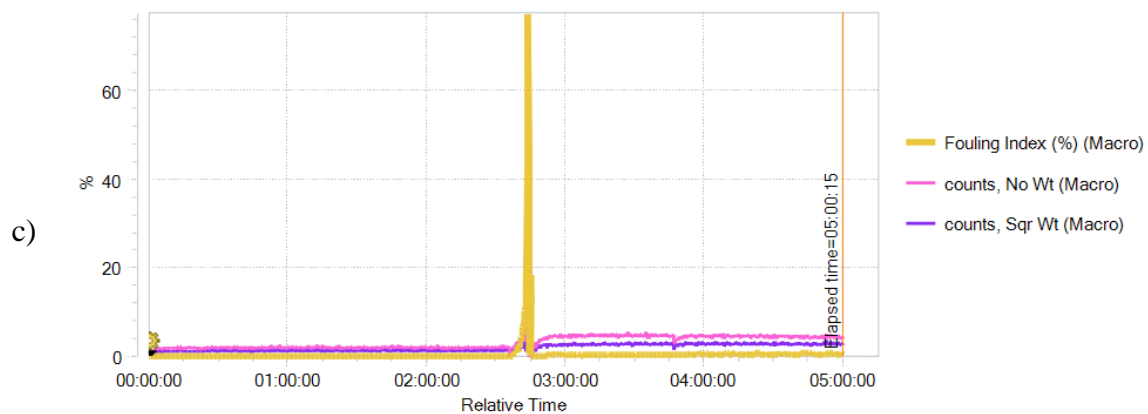
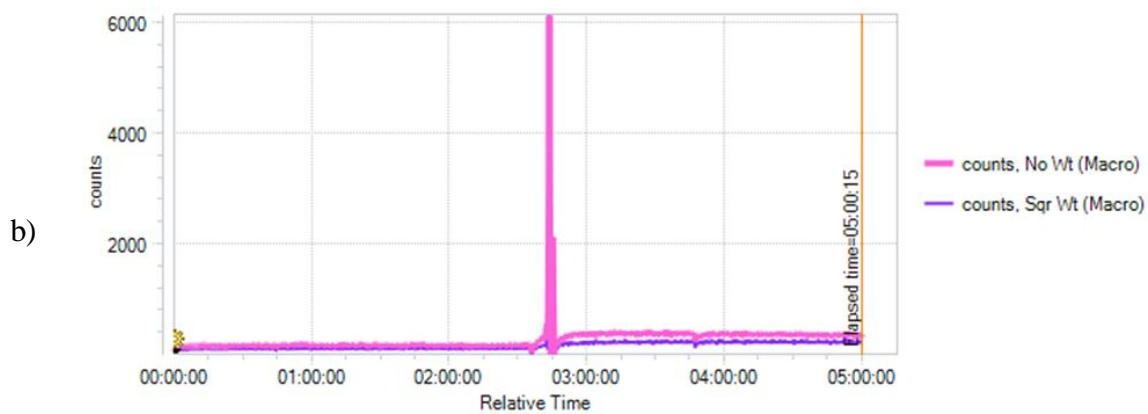
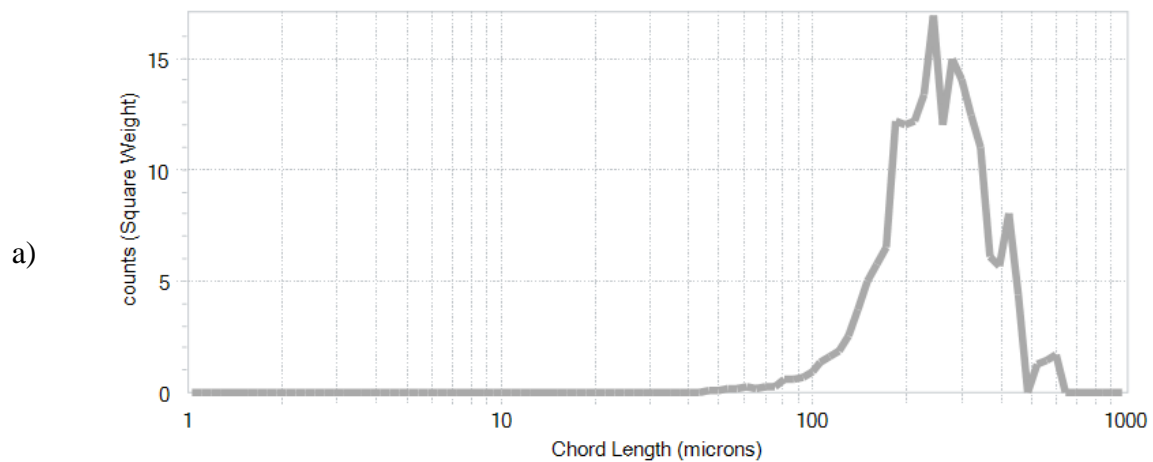
a)



b)



Slika 4.19. Snimka optičkim mikroskopom pri uvećanju od 10x koja prikazuje kristale dobivene pri 350 okretaja u minuti miješala 2

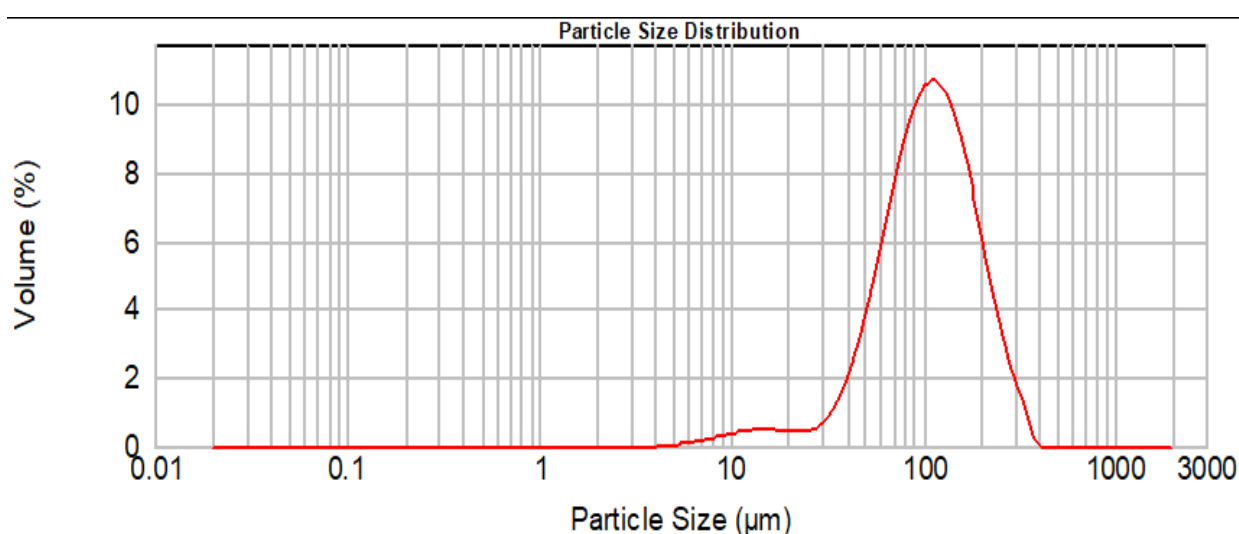


Slika 4.20. Prikaz a) brojčane raspodjele veličine čestica, b) promjene broja čestica i kvadrata broja čestica s vremenom i c) promjene Foulingovog faktora, broja čestica i kvadrata broja čestica s vremenom za proces kristalizacije pri 350 okretaja u minuti miješala

FBRM sonda je korištena za snimanje brojčane raspodjele veličina čestica. Početak kristalizacije (nukleacija) se detektira prema rastu Foulingovog faktora što se vidi na slici 4.20.c). Na slici 4.20.a) je prikaz brojčane raspodjele veličine čestica koja je monomodalna i široka. Budući da je broj čestica detektiran FBRM sondom vrlo malen u odnosu na ostale eksperimente (Tablica 4.6.) pretpostavlja se da je došlo do nekih problema, a najvjerojatnije FBRM sonda nije bila u potpunosti uronjena u otopinu.

Tablica 4.6. Iznos komponenti koje se prate FBRM sondom na kraju procesa kristalizacije pri 350 okretaja u minuti miješala 2

Trend	05:00:15 (Macro)
Medijan	180.15 μm
Kvadratni srednji promjer	262.08 μm^2
Broj čestica <10	1.33
Broj čestica 10-50	14.34
Broj čestica 50-150	108.36
Broj čestica 150-300	180.51
Broj čestica 300-1000	32.29
Ukupan broj čestica	336.82
Kvadratni medijan	248.15 μm^2



Slika 4.21. Volumna raspodjela veličina čestica za proces kristalizacije pri 350 okretaja u minuti miješala 2

PSD analizom dobivena je volumna raspodjela veličina čestica koja je prikazana na slici 4.21. U ovom eksperimentu PSD analiza se uzima kao relevantna zbog nastalih rezultata u analizi pomoću FBRM sonde koji dosta odstupaju od ostalih eksperimenata. Dobivena raspodjela veličina čestica prema svom izgledu, slika 4.21., je bimodalna i široka.

Tablica 4.7. Karakteristične veličine

D₁₀	49 μm
D₅₀	108 μm
D₉₀	214 μm

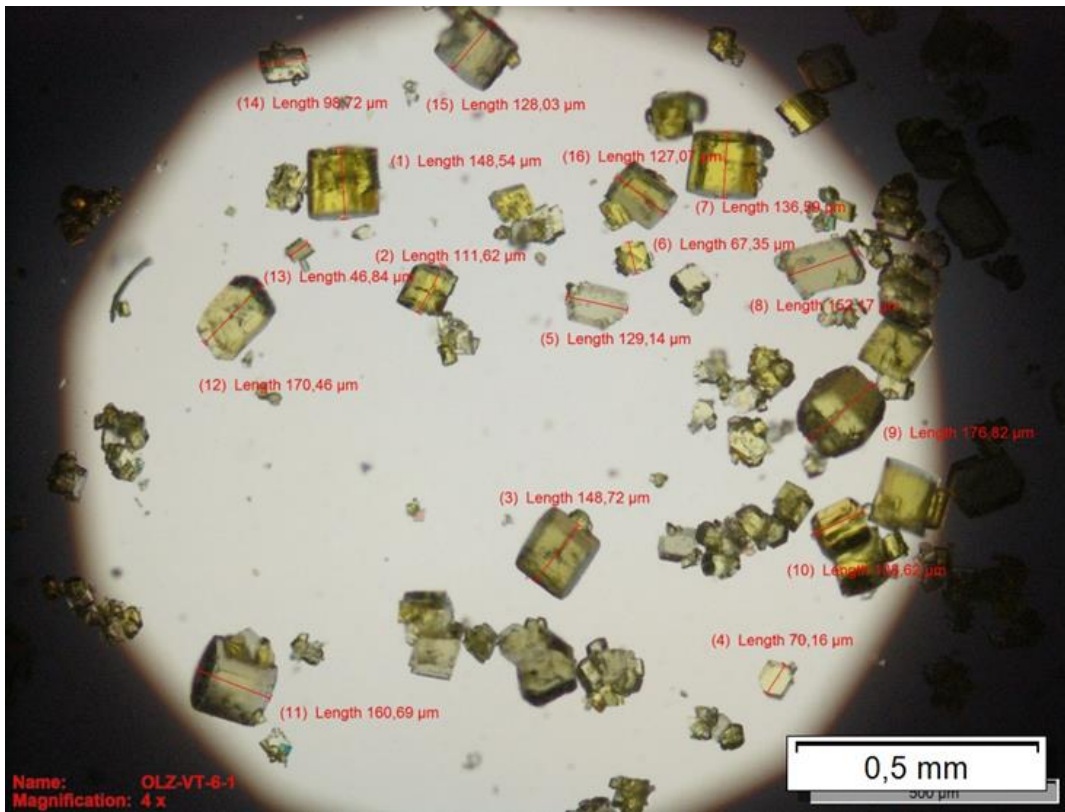
Širina raspodjele računa se prema izrazu:

$$S = \frac{D_{90}}{D_{10}} = \frac{214 \mu m}{49 \mu m} = 4,37$$

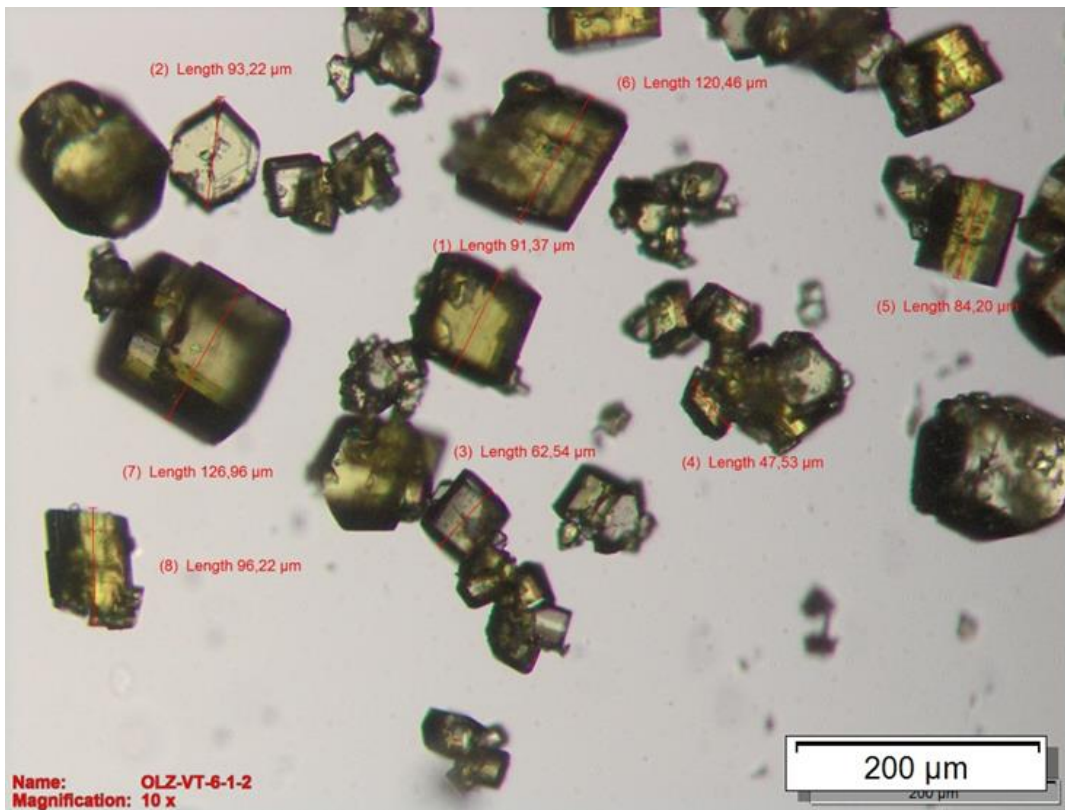
i prema podjeli u tablici 4.4. ova raspodjela spada u široke raspodjele.

Kristali dobiveni kristalizacijom uz miješalo 3 pri 372 okretaja u minuti snimljeni su optičkim mikroskopom i prikazani su na slici 4.22. Može se primijetiti da je kristalna struktura monoklinska (slika 4.22.a)) te također da je veći broj manjih čestica u odnosu na kristale koji nastaju uz miješalo 2 i da se formiraju aglomerati (slika 4.22.b) i c)). Raspon veličina kristala je 28,80 – 176,82 μm što bi značilo da je raspodjela veličina čestica široka, ali budući da se mikroskopom gleda ograničeni broj kristala, zaključak o veličini čestica nije moguće donijeti sa sigurnošću samo temeljem ove analize te se zbog toga rade analize FBRM sondom i laserskom difrakcijom (PSD analiza).

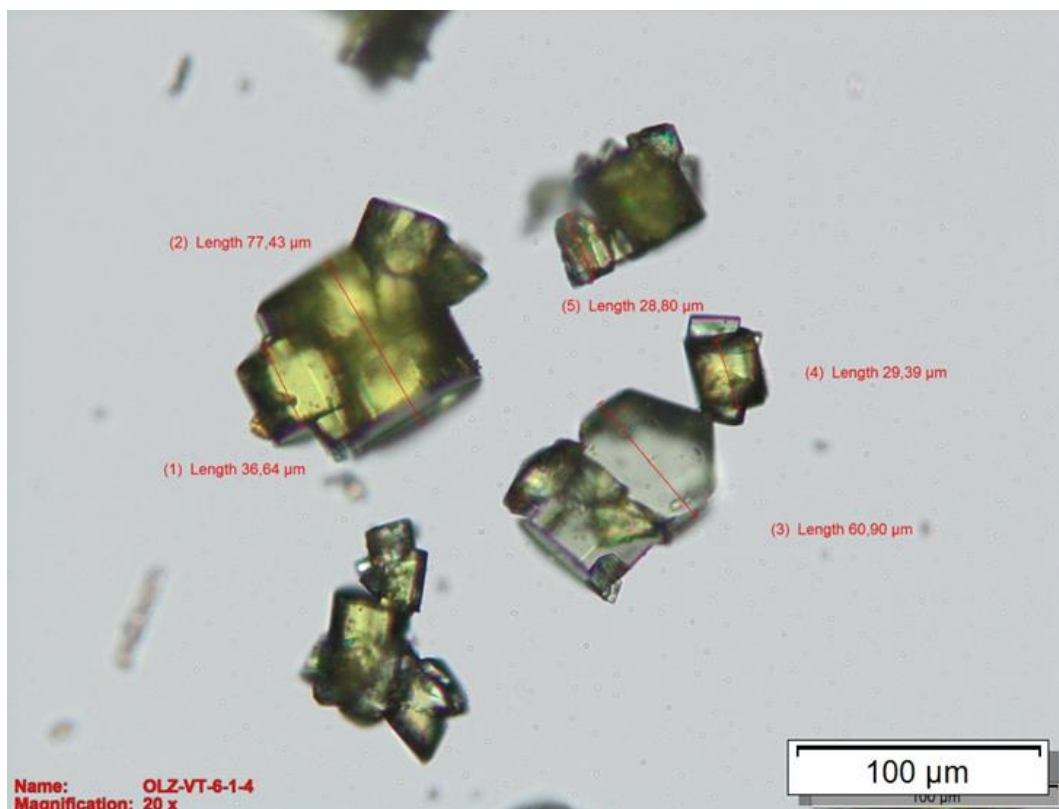
a)



b)

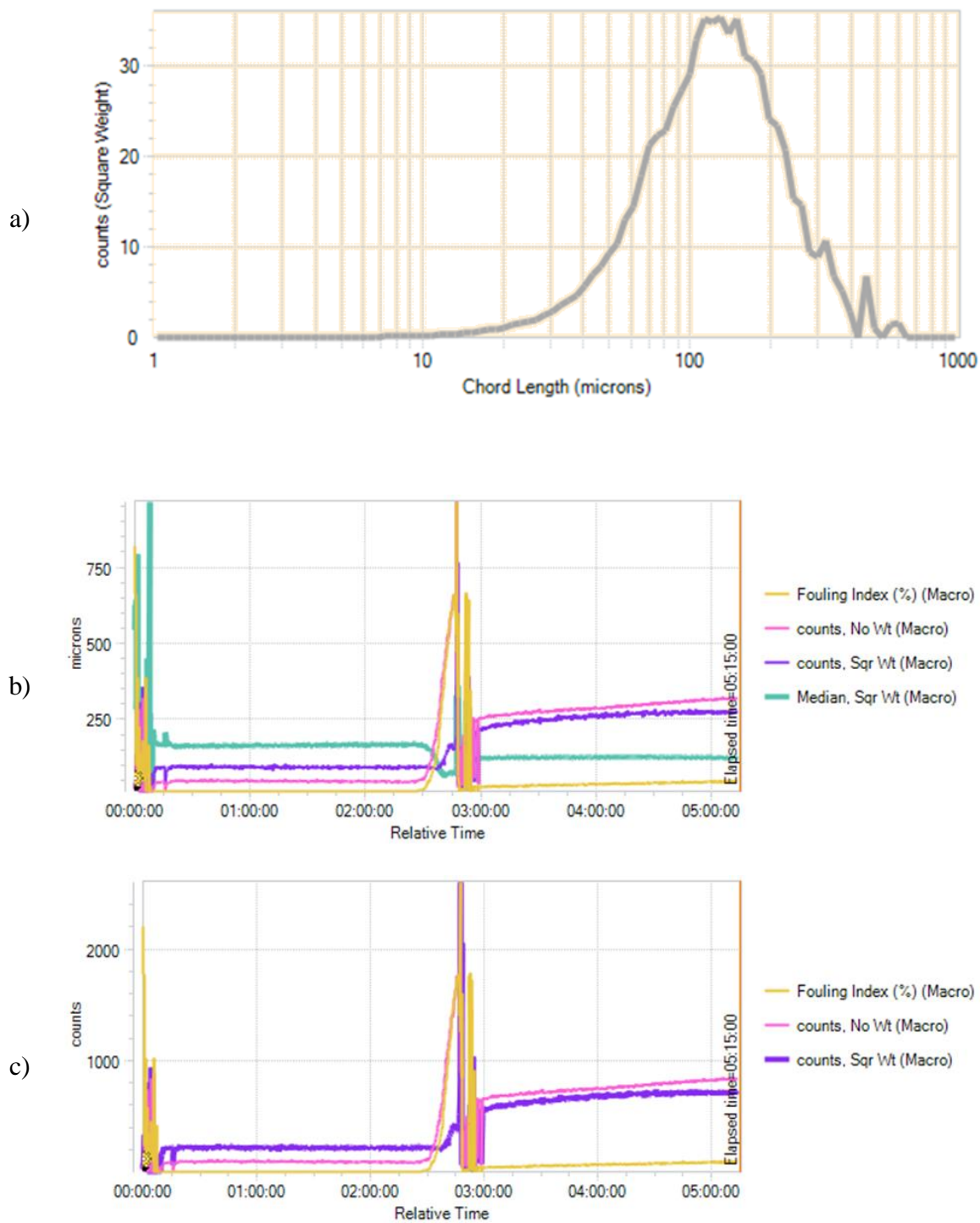


c)



Slika 4.22. Snimka optičkim mikroskopom pri uvećanju od a) 4x, b) 10x i c) 20x koja prikazuje kristale dobivene pri 372 okretaja u minuti miješala 3

Slika 4.23.a) prikazuje brojčanu raspodjelu veličina čestica mjerenu FBRM sondom, gledajući taj graf može se zaključiti da je raspodjela široka te blago negativna. Nukleacija odnosno početak kristalizacije je detektiran porastom Foulingovog faktora (slika 4.23.b) i c)) U usporedbi s miješalom 1, dulje je vrijeme potrebno da se stvori stabilan nukleus što upućuje na veću širinu metastabilne zone. Drugim riječima, potreban je veći stupanj prezasićenosti da se osigura zadovoljavajuća pokretačka sila. Ukupan broj čestica se s vremenom tijekom eksperimenta vrlo malo mijenja što se može objasniti sekundarnom nukleacijom, odnosno postojeći kristali rastu dok nastaje vrlo malo novih kristala. S obzirom da nastali kristali nisu igličasti niti pločasti moguće je da je do sekundarne nukleacije došlo zbog smičnih naprezanja u blizini lopatica miješala, a ne zbog loma kristala.



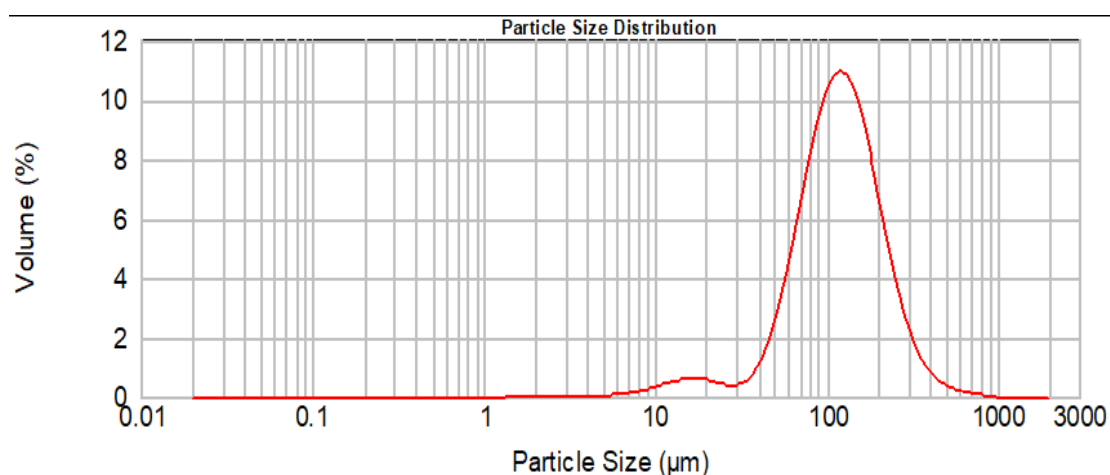
Slika 4.23. Prikaz a) brojčane raspodjele veličine čestica, b) promjene Foulingovog faktora, broja čestica, kvadrata broja čestica i medijana s vremenom i c) promjene Foulingovog faktora, broja čestica i kvadrata broja čestica s vremenom za proces kristalizacije pri 372 okretaja u minuti miješala 3

Tablica 4.8. Iznos komponenti koje se prate FBRM sondom na kraju procesa kristalizacije pri 372 okretaja u minuti miješala 3

Trend	05:13:15 (Macro)
Medijan	32.14 μm
Kvadratni srednji promjer	141.51 μm^2
Broj čestica <10	2573.75
Broj čestica 10-50	4860.24
Broj čestica 50-150	3725.19
Broj čestica 150-300	438.44
Broj čestica 300-1000	22.48
Ukupan broj čestica	11620.11
Kvadratni medijan	123.37 μm^2

Tablica 4.8. prikazuje karakteristične veličine dobivene mjerenjem FBRM sondom. Najveći je broj čestica veličine 10 – 50 μm , a većih čestica broj je zanemarivo mali.

PSD analizom dobivena je volumna raspodjela veličina čestica koja je prikazana na slici 4.24. Medijan određen pomoću FBRM sonde iznosi 32,14 μm , a PSD analizom 118 μm . Razlika je velika što je i očekivano budući da se govori o dvije različite vrste raspodjele. Dobivena volumna raspodjela veličina čestica je bimodalna za razliku od brojčane raspodjele veličina čestica.



Slika 4.24. Volumna raspodjela veličina čestica za proces kristalizacije pri 372 okretaja u minuti miješala 3

Tablica 4.9. Karakteristične veličine

D₁₀	54 μm
D₅₀	118 μm
D₉₀	238 μm

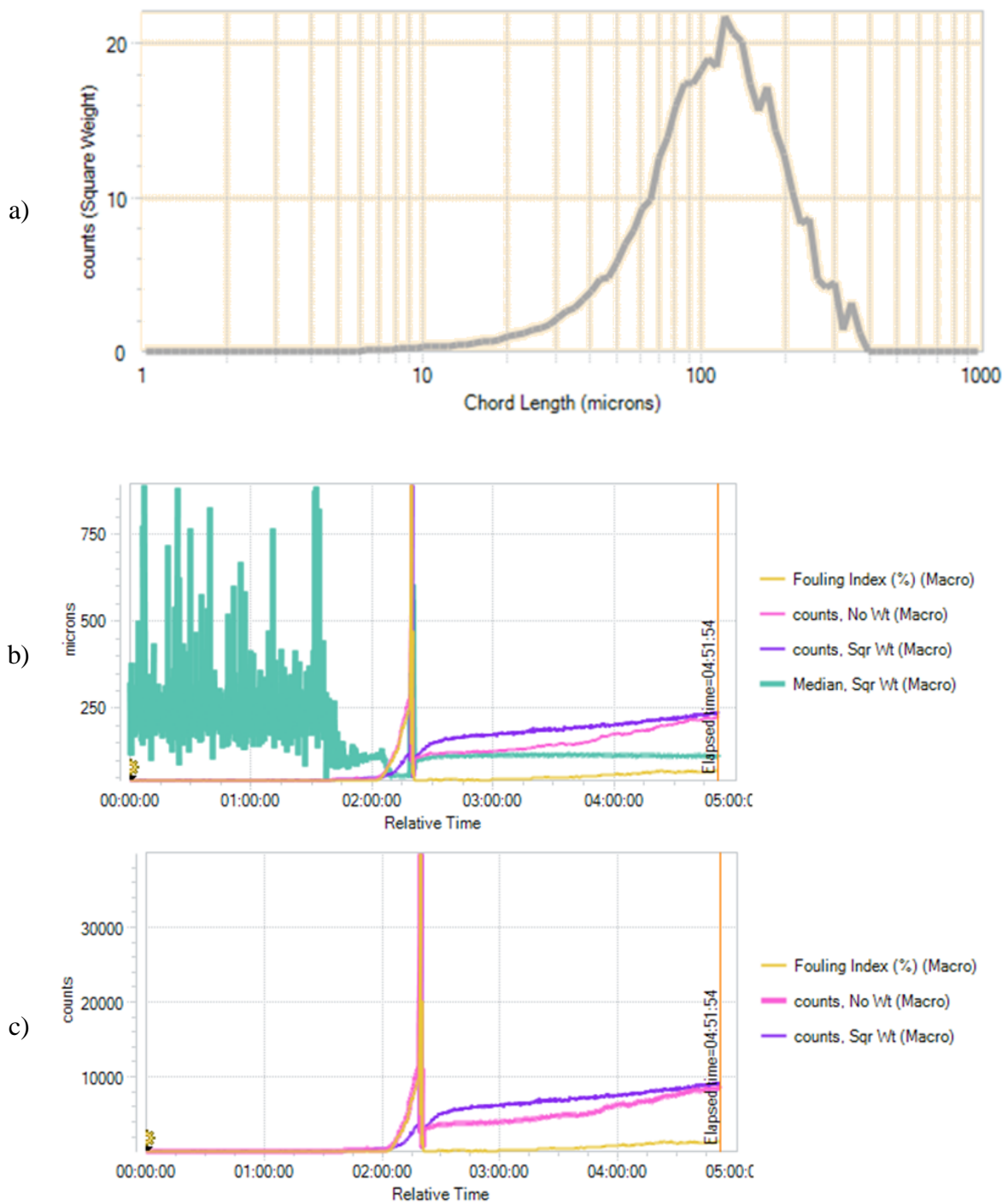
Raspodjela veličina kristala je široka (tablica 4.4):

$$S = \frac{D_{90}}{D_{10}} = \frac{238 \mu m}{54 \mu m} = 4,41$$

Granulometrijska svojstva kristala dobivenih korištenjem dvostrukog miješala, miješala 4, pri 204 o/min, određena su FBRM sondom. Brojčana raspodjela veličina čestica je široka i negativnog nagiba (slika 4.25.a)). Tijekom ovog procesa broj kristala se konstantno povećava što znači da stalno nastaju novi nukleusi uz to što oni „stariji“ kristali rastu (slika 4.25.b) i c)). Do nukleacije dolazi za najkraće vrijeme, što znači da su postignuti najpovoljniji hidrodinamički uvjeti koji su osigurali dovoljnu pokretačku silu za proces prijenosa tvari. Zbog manje prezasićenosti otopine nastalo je manje nukleusa što je rezultiralo najmanjim ukupnim brojem kristala.

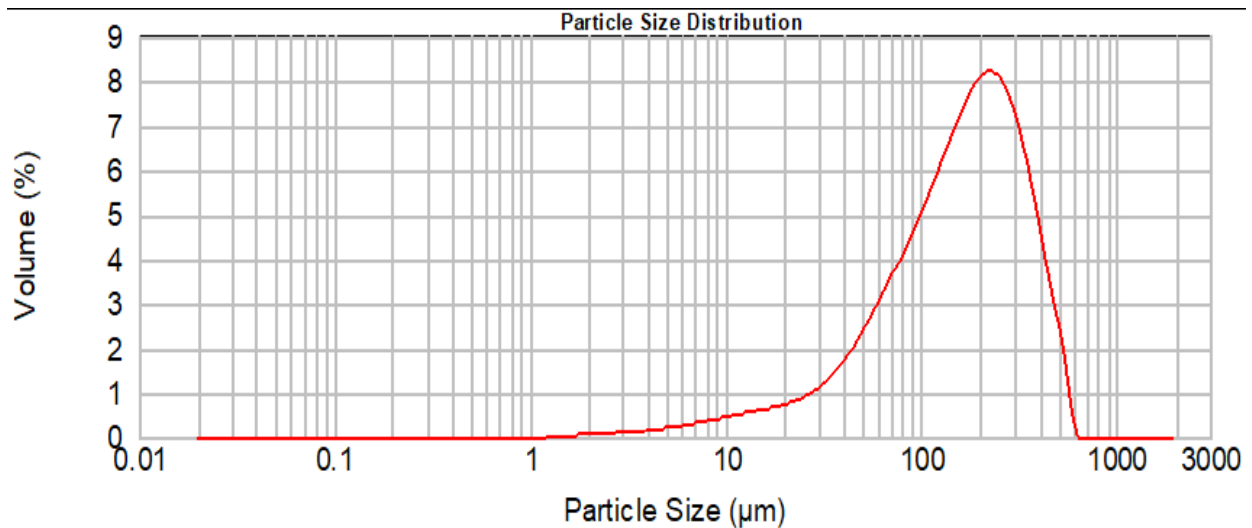
Tablica 4.10. Iznos komponenti koje se prate FBRM sondom na kraju procesa kristalizacije pri 204 okretaja u minuti miješala 4

Trend	04:51:54 (Macro)
Medijan	24.7
Kvadratni srednji promjer	123.24
Broj čestica <10	2007.5
Broj čestica 10-50	3966.29
Broj čestica 50-150	2292.78
Broj čestica 150-300	217.11
Broj čestica 300-1000	5.17
Ukupan broj čestica	8488.86
Kvadratni medijan	112.16



Slika 4.25. Prikaz a) brojčane raspodjele veličine čestica, b) promjene Foulingovog faktora, broja čestica, kvadrata broja čestica i medijana s vremenom i c) promjene Foulingovog faktora i broja čestica s vremenom za proces kristalizacije pri 204 okretaja u minuti miješala

PSD analizom dobivena je volumna raspodjela veličina čestica koja je prikazana na slici 4.26. Medijan određen pomoću FBRM sonde iznosi 24,7 μm (Tablica 4.10.), a PSD analizom 164 μm (Tablica 4.11.). Kao što je i prije spomenuto, radi se o dvije različite raspodjele pa se ni ne očekuje slaganje u vrijednostima. Za razliku od svih prethodnih kristalizacija, jedino u ovom slučaju volumna raspodjela veličina čestica je monomodalna. (slika 4.26.)



Slika 4.26. Volumna raspodjela veličina čestica za proces kristalizacije pri 204 okretaja u minuti miješala 4

Tablica 4.11. Karakteristične veličine

D₁₀	39 μm
D₅₀	164 μm
D₉₀	368 μm

Širina raspodjele računa se prema izrazu:

$$S = \frac{D_{90}}{D_{10}} = \frac{368 \mu\text{m}}{39 \mu\text{m}} = 9,44$$

i prema rezultatu ova raspodjela spada u široke raspodjele (tablica 4.4.).

5. ZAKLJUČAK

- Provedena je šaržna kristalizacija olanzapina u etil acetatu, metil izobutil ketonu, izobutil acetatu i toluenu. Na temelju granulometrijskih karakteristika kristala odabran je toluen kao najpogodnije otapalo za kristalizaciju olanzapina.
- Dobiveni kristali odgovaraju najstabilnoj formi olanzapina, formi II, što je potvrđeno XRPD, DSC i TGA analizama. Struktura kristala je monoklinska.
- Povećanjem broja okretaja miješala brzina nukleacije je veća što je rezultiralo nastajanjem većeg broja manjih kristala. Pri najvećem broju okretaja miješala do nukleacije je došlo za najkraće vrijeme.
- Za sve istraživane uvjete provedbe procesa dobivene raspodjele veličina kristala su široke.
- Korištenjem miješala kojima se postiže radijalni tok dobiva se uža raspodjela veličina kristala i do kristalizacije dolazi pri manjim prezasićenostima.
- Korištenjem dvostrukog miješala koje uzrokuje aksijalni tok fluida dobivena je monomodalna volumna raspodjela veličina kristala najveće širine raspodjele.

6. LITERATURA

- [1] J. Van der Graaf, Sonocrystallization, Magistarski rad, Delft University of Technology, Nizozemska, 2011.
- [2] Tung, H. H., Paul, E. L., Midler, M., McCauley, J. A., Crystallization of Organic Compound, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2009.
- [3] Kalbasenka, A. N., Model – Based Control of fundamental Batch Crystallizers, Doktorska disertacija, Nizozemska, 2009.
- [4] HATZ, Pliva Hrvatska d.o.o., Odjel za kemijsko inženjerstvo, Znanstveno – stručni skup o industrijskoj kristalizaciji, 2015.
- [5] Trampuž, M., Teslić, D., Likozar, B., Batch Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredient: Kinetics and Equilibrium Modelling, *Kem. Ind.* **67** (13) (2018) P43
- [6] Sander, A., Toplinsko procesno inženjerstvo, nastavni materijali, FKIT, Zagreb, 2017.
- [7] Filipović, I., Lipanović, S., Opća i anorganska kemija, Školska knjiga, Zagreb, 1985.
- [8] Schwartz, A. M., Myerson, A. S., Handbook of Industrial Crystallization, Butterworth & Heinemann, Oxford, 2. izdanje, 2002.
- [9] Rogošić, M., Kemijsko – inženjerska termodinamika, nastavni materijali, FKIT, Zagreb, 2013.
- [10] Rodriguez – Hornedo, N., Murphy, D., Significance of Controlling Crystallization Mechanisms and Kinetics in Pharmaceutical Systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **88** (1999) 651 – 660.
- [11] Agrawal, S., Paterson, A., Secondary Nucleation: Mechanisms and Models, *Chemical Engineering Communications* (2015)
- [12]
http://shodhganga.inflibnet.ac.in:8080/jspui/bitstream/10603/22460/10/10_chapter1.pdf.pdf
(pristup srpanj 2020.)
- [13] https://www.pmf.unizg.hr/_download/repository/Kristalni_materijali_a.pdf (pristup srpanj 2020.)
- [14] Krištafor, S., Opća i anorganska kemija, nastavni materijali, FKIT, Zagreb, 2015.

- [15] Gabrić, I., Šitić, S., Materijali 1, nastavni materijali, OSS, Split, 2012.
- [16] <http://eskola.chem.pmf.hr/udzbenik/u104/Kristalografija.htm> (pristup srpanj 2020.)
- [17] https://tehnika.lzmk.hr/tehnickaenciklopedija/kemijska_kinetika.pdf (pristup srpanj 2020.)
- [18] Ersundu, M. C., Ersundu, A. E., Aydin, S., Crystallization Kinetics of Amorphous Materials, Advances in Crystallization Process, Yitzhak Mastai, IntechOpen, 2012, str. 127-162.
- [19] Kovačić, T., Struktura i svojstva polimera, Kemijsko-tehnološki fakultet, Split, 2010.
- [20] <https://edutorij.e-skole.hr/share/proxy/alfresco-noauth/edutorij/api/proxy-guest/15cf791a-4c97-4f29-84d9-17c1b47ceccc/kemija-2/m03/j01/index.html> (pristup srpanj 2020.)
- [21] <http://www.ubbeditor.com/2018/02/13/active-pharmaceutical-ingredient-article-1-introduction-to-active-ingredient/> (pristup srpanj 2020.)
- [22] https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-08082011.pdf (pristup srpanj 2020.)
- [23] Storey, R. A., Ymen, I., Solid State Characterization of Pharmaceuticals, John Wiley & Sons Ltd, 2011.
- [24] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olanzapine-mylan-epar-product-information_hr.pdf (pristup srpanj 2020.)
- [25] Reutzel – Edens, S. M., Bush, J. K., Magee, P. A., Stephenson, G. A., Byrn, S. R., Anhydrates and Hydrates of Olanzapine: Crystallization, Solid – State Characterization, and Structural Relationships, Crystal Growth & Design 3, 6 (2003) 897-907.
- [26] Matijašić, G., Mehaničko procesno inženjerstvo, nastavni materijali, FKIT, Zagreb, 2017.

7. POPIS SIMBOLA

A – površina kristala, m^2

A – faktor učestalosti sudara

c – koncentracija otopine, mol/dm^3

c^* - ravnotežna koncentracija otopine, mol/dm^3

d – razmak između ravnina atoma u kristalu, m

d_m – promjer miješala, mm

D_{10} – veličina čestica od koje je 10% čestica u uzorku manje, μm

D_{50} – veličina čestica od koje je 50% čestica u uzorku manje, μm

D_{90} – veličina čestica od koje je 90% čestica u uzorku manje, μm

E_a – energija aktivacije, J/mol

G – slobodna Gibbsova energija, J

G_v – volumna energija, J

G_s – površinska energija, J

G – linearna brzina rasta, m/s

k – konstanta brzine reakcije

L – dužina lopatice miješala, mm

L – dimenzija kristala, m

m – masa tvari, g

R – opća plinska konstanta, $J/mol \cdot K$

R_G – masena brzina rasta, $kg/m^2 \cdot s$

S – omjer prezasićenosti

S – širina raspodjele

t – vrijeme, s

T – temperatura, $^{\circ}C$

T^* - ravnotežna temperatura, $^{\circ}C$

T_p – temperatura kristalizacije, $^{\circ}C$

T_i – temperatura na kojoj kristalizacija počinje, °C

T_f – temperatura na kojoj kristalizacija završava, °C

W – širina lopatice miješala, mm

x – volumni udio

α, β – volumni i površinski faktor oblika

γ – masena koncentracija tvari, g/kg

θ – Braggov kut, °

λ – valna duljina, nm

ρ – gustoća kristala, kg/m³

σ – relativna prezasićenost

8. ŽIVOTOPIS

Marija Ćurić [REDACTED] Od 2003. do 2011. godine pohađala je osnovnu školu u OŠ Dragutina Kušlana u Zagrebu, a zatim upisala srednju školu Zdravstveno učilište Zagreb, smjer Farmaceutski tehničar. Srednju školu završila je 2015. godine nakon čega je upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, smjer Kemijsko inženjerstvo. Tijekom studija odradila je stručnu praksu u Pliva Hrvatska d.o.o. Preddiplomski studij je završila 2018. godine obranom završnog rada pod nazivom „*Sinteza i spektroskopska karakterizacija Schiffove baze benzimidazola kao potencijalnog senzora za metalne katione i pH u otopinama*“ pod mentorstvom prof. dr. sc. Marijane Hranjec. Nakon završenog preddiplomskog studija upisuje diplomski studij Kemijsko inženjerstvo na istom fakultetu, modul Kemijske tehnologije i proizvodi. Tijekom diplomskog studija sudjeluje na XIII. susretu mladih kemijskih inženjera sa završnim radom u obliku posterskog priopćenja. Također, jedna je od autorica članka objavljenog u znanstveno-stručnom časopisu Kemija u industriji pod nazivom „*Primjena niskotemperaturnih eutektičkih otapala u predobradi otpadnih životinjskih masti i pročišćavanju sintetiziranog biodizela*“.