

Utjecaj antiotapala na granulometrijska svojstva kristala

Prlić, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:149:247372>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Domagoj Prlić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Domagoj Prlić

**UTJECAJ ANTIOTAPALA NA GRANULOMETRIJSKA
SVOJSTVA KRISTALA
DIPLOMSKI RAD**

Mentor: Prof. dr. sc. Aleksandra Sander

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Dr. sc. Lidija Furač

Zagreb, srpanj 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je pod mentorstvom prof.dr.sc. Aleksandre Sander, na odjelu Fizikalne karakterizacije tvrtke Pliva Hrvatska d.o.o. članice grupa Teva Pharmaceuticals pod stručnim vodstvom mag. ing. chem. ing. Valentine Travančić.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Aleksandri Sander na pomoći, uloženom trudu te svim konstruktivnim savjetima i prenesenom znanju.

Zahvaljujem se mag. ing. chem. ing. Valentini Travančić na pomoći, ugodnoj radnoj atmosferi i vodstvu prilikom provedbe eksperimenata koja je svojim trudom ugradila dio sebe u ovaj diplomski rad.

Zahvaljujem obitelji, prijateljima i djevojci na pruženoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom dosadašnjeg školovanja te svemu što su učinili da mi uljepšaju i olakšaju studiranje. Bez vas ovo ne bi bilo moguće.

SAŽETAK RADA:

Kristalizacija je jedna od najvažnijih procesa farmaceutske industrije. Odabir procesnih uvjeta značajno utječe na veličinu, oblik te samu čistoću kristala. Oblik i veličina kristala od presudne su važnosti za formulaciju čvrstih oblika lijeka. Moguće strukturne transformacije kristala izbjegavaju se ispitivanjem i određivanjem termodinamički najstabilnije forme.

U ovom radu provedena je kristalizacija uz dodatak antiotapala, a ispitivana djelatna tvar bila je Omeprazol koji je predstavnik naprednih lijekova za liječenje peptidnih bolesti. Dodatkom različitih antiotapala te za različite brzine dodatka antiotapala uz održavanje konstantne temperature dobiveni su kristali različitih granulometrijskih karakteristika. Za odabrane procesne uvjete ispitan je utjecaj kubnog profila hlađenja na iskorištenje kristalizacije. Dobivenim kristalima određena je raspodjela veličina kristala, pojavni oblik i unutarnja struktura te toplinska karakterizacija.

Ključne riječi: granulometrijska svojstva kristala, kristalizacija dodatkom antiotapala, Omeprazol

SUMMARY:

Crystallization is one of the most important processes in the pharmaceutical industry. The choice of process conditions significantly affects the size, shape and purity of the crystal. The shape and size of the crystals are crucial for the formulation of solid drug forms. Possible structural transformations of crystals are avoided by examining and determining the thermodynamically most stable form.

In this work, crystallization with the addition of anti-solvents was performed, and the active substance tested was Omeprazole, which is a representative of advanced drugs for the treatment of peptide diseases. Crystals of different granulometric characteristics were obtained by adding different anti-solvents and for different rates of addition of anti-solvents while maintaining a constant temperature. For selected process conditions, the influence of the cubic cooling profile on the crystallization yield was examined. The obtained crystals were used to determine the crystal size distribution, appearance and internal structure, and thermal characterization.

Keywords: antisolvent crystallization, granulometric properties of crystals, Omeprazole

SADRŽAJ

1.	Uvod.....	1
2.	Opći dio.....	2
2.1.	Povijesni aspekti.....	2
2.2.	Kristalizacija u kemijskom inženjerstvu	2
2.3.	Kristalizacija.....	3
2.3.1.	Uvod.....	3
2.4.	Načini provedbe kristalizacije	5
2.4.1.	Kristalizacija iz taline	5
2.4.2.	Kristalizacija iz plinske faze	5
2.4.3.	Kristalizacija iz otopine	6
2.5.	Polimorfizam	11
2.6.	Kinetika kristalizacije.....	12
2.6.1.	Nukleacija	13
2.6.2.	Rast kristala.....	14
2.6.3.	Učinak nečistoća i otapala	14
3.	Eksperimentalni dio	15
3.1.	Svrha rada.....	15
3.2.	Određivanje topljivosti.....	15
3.3.	Određivanje Širine metastabilne zone.....	15
3.4.	Određivanje minimalnog broj okretaja potrebnog za postizanje stanja potpune suspenzije 16	
3.5.	odabir antiotapala	16
3.6.	Pokusi u reaktoru.....	17
3.7.	Karakterizacija nastalih kristala	19

3.7.1.	Rendgenska difrakcija (XRPD)	20
3.7.2.	Morfologija kristala	20
3.7.3.	Raspodjela veličina kristala	21
3.7.4.	Toplinska analiza	22
4.	Rezultati i rasprava	24
4.1.	Preliminarna istraživanja.....	24
4.1.1.	Rezultati inicijalnih testova topljivosti	24
4.1.2.	Rezultati preliminarnih pokusa za odabir antiotapala.....	26
4.1.3.	Određivanje minimalnog broja okretaja miješala za postizanje stanja potpune suspenzije.....	27
4.1.4.	Određivanje krivulje topljivosti	27
4.2.	Rezultati rendgenske difrakcije (XRPD).....	28
4.3.	Granulometrijska svojstva kristala	29
4.3.1.	Utjecaj antiotapala na raspodjelu veličina i oblik kristala	29
4.3.2.	Utjecaj brzine dokapavanja na raspodjelu veličina i oblik kristala.....	35
4.3.3.	Utjecaj kubnog hlađenja na raspodjelu veličina i oblik kristala	41
4.3.4.	Utjecaj vremena na raspodjelu veličine čestica	43
4.4.	Toplinska analiza.....	45
4.4.1.	Polazni materijal	45
4.4.2.	Utjecaj antiotapala i brzine dokapavanja na toplinska svojstva.....	46
4.4.3.	Utjecaj dodatnog hlađenja na toplinska svojstva kristala	50
5.	Zaključak.....	51
6.	Popis simbola.....	52
7.	Literatura:.....	53

1. UVOD

Kristalizacija se, u kemijsko inženjerskom smislu, sigurno mora svrstati u jednu od najstarijih metoda proizvodnje. Natrijev klorid se, primjerice, proizvodi na taj način još od samih početaka civilizacije. Osim što je jedna od najboljih i najjeftinijih metoda za proizvodnju čistih krutina iz nečistih otopina, kristalizacija ima i dodatnu prednost proizvodnje krajnjeg produkta s mnogo poželjnih svojstava. Pravilni kristali imaju dobra reološka svojstva, lako se pakiraju, a krasi ih i atraktivan izgled što može značajno utjecati na prodaju istih.¹

Postupak kristalizacije sastoji se od prelaska čvrste disperzne faze u kontinuirani medij, koji je obično otopina u industrijskim sustavima. Ova formacija čvrste faze događa se u dva glavna koraka: pojava prijelaznih struktura između čvrste i kapljevite faze ili nukleacija te rast tih struktura u čvrste čestice, kristale. Koncentracija otopine mora biti veća od ravnotežne koncentracije na toj temperaturi da bi došlo do nukleacije i rasta kristala. Razlika između stvarne koncentracije i ravnotežne koncentracije naziva se prezasićenjem i pokretačka je sila kristalizacije. Prezasićenje se može osigurati u sustavu hlađenjem, isparavanjem otapala ili promjenom medija - dodavanjem antiotapala koje smanjuje topljivost otopljene tvari u sustavu ili promjenom otopljene tvari kemijskom reakcijom dodatkom druge tvari s mnogo manjom topljivošću. Često se javljaju drugi sekundarni procesi, kao nakupljanje i lomljenje tih čestica, koji utječu na raspodjelu veličine konačnog proizvoda (kristala).²

Do nukleacije može doći na dva različita načina. Mehanizam nukleacije može biti primarni, kada je neovisan o prisutnosti kristala u otopini, ili sekundarni, kada se javlja kao rezultat prisutnosti kristala u otopini.²

U ovom je radu istražen utjecaj brzine dokapavanja antiotapala kao i utjecaj dodatnog hlađenja na granulometrijska svojstva dobivenih kristala. Osim raspodjele veličina i oblika kristala provedena je i toplinska analiza sa svrhom detekcije toplinskih prijelaza pripadajuće entalpije te promjenu mase tijekom zagrijavanja kristala.

2. OPĆI DIO

2.1. POVIJESNI ASPEKTI

Upotreba kristalizacije za pročišćavanje soli može se pratiti još od 2700. g. pr. Kr. Rast kristala iz vodene otopine kao tehnika kristalizacije sustavno se proučavao 1600. g., dok je rast kristala iz taline bio proces koji je budio interes kod znanstvenika sredinom 19. stoljeća. Komercijalno iskorištavanje započelo je oko 1900. godine rubinima „Geneva“ uzgojenim Verneuilovim postupkom, prvo korištenim za nakit, a kasnije za ležajeve na satovima i sličnim instrumentima. Donedavno se nije htjelo koristiti umjetno uzgojene kristale kao dragulje, no danas je otprilike polovina rubina koji se koriste kao dragulji sintetički, a materijali koji prirodno ne postoje uobičajeni su; na primjer, kubni cirkonij koji je u mnogo čemu bolji dragulj od dijamanta.³

2.2. KRISTALIZACIJA U KEMIJSKOM INŽENJERSTVU

Kristalizacija je najvažniji postupak odvajanja i pročišćavanja u farmaceutskoj industriji kroz njezinu povijest. Jedan od glavnih razloga za to je taj što se većina djelatnih tvari (API, eng. *Active Pharmaceutical Ingredient*) proizvodi u krutom obliku. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća proučavanje procesa kristalizacije postaje sve značajnije zbog čimbenika koji zahtijevaju pojačanu kontrolu procesa kristalizacije. U farmaceutskoj industriji, pitanje strože kontrole, pojačano je potrebom da se regulatornim tijelima osigura mogućnost kontinuirane isporuke djelatnih tvari visoke i ponovljive kvalitete te bioraspoloživosti pacijentu. Svojstva lijeka moraju biti ista kao onog koji se koristi u kliničkim ispitivanjima provedenim kako bi opravdao svoje mjesto na tržištu. Neki od glavnih problema koji zahtijevaju pojačanu kontrolu u industriji su:

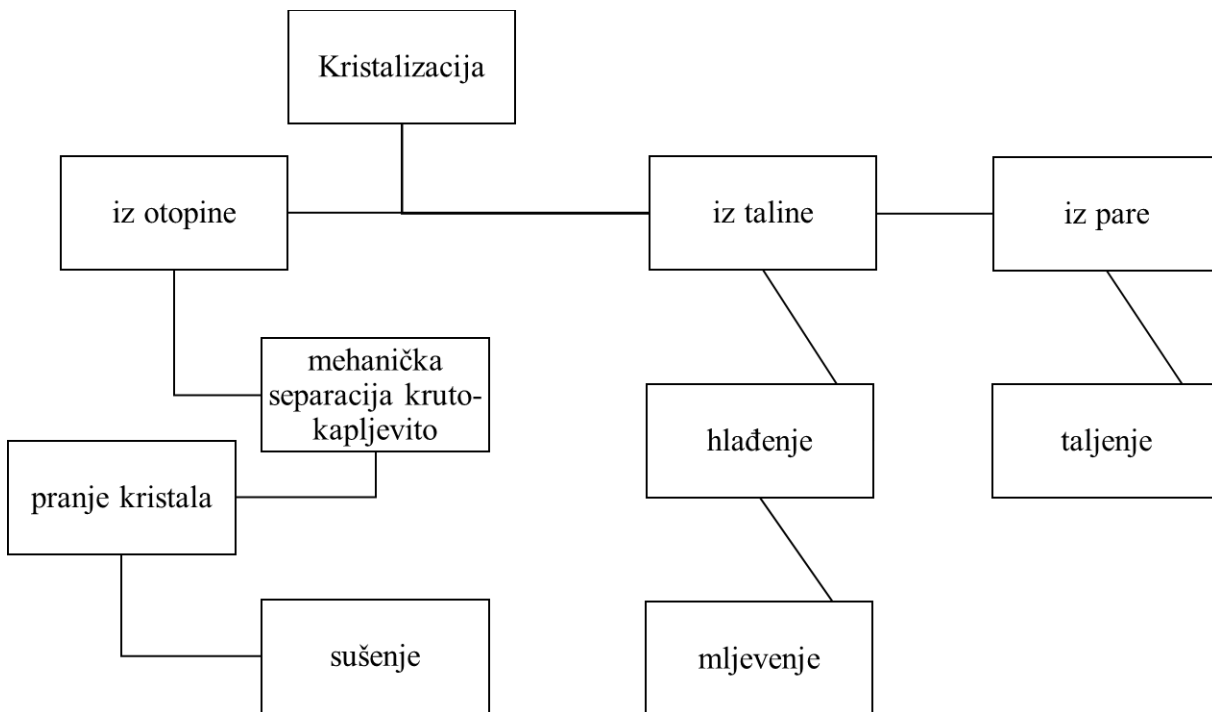
- Stabilnost API-a se postiže poboljšanom kontrolom rasta kristala.
- Fizikalna svojstva API-a moraju se bolje kontrolirati kako bi se zadovoljile potrebe za obnovljivošću i bioraspoloživošću.
- Povećani su zahtjevi za postizanjem i održavanjem željene morfologije.
- Mnogi API-ji sada zahtijevaju visoku razinu kiralnosti.
- Obrađuju se sve složenije molekularne strukture s većom molekulskom masom.
- Visoki zahtjevi za čistoću.

Uz navedene probleme, najviše se ističe problem skalarnog povećanja bez promjene fizikalnih svojstava. Regulatorni zahtjevi za konačne API-je, uključuju potrebu za reproducibilnosti fizikalnih svojstava, uključujući raspodjelu veličine čestica, nasipnu gustoću i površinu u uskim rasponima prilikom skalarnog povećanja od pilot postrojenja do industrijske razine.⁴

2.3. KRISTALIZACIJA

2.3.1. Uvod

Kristalizacija je tehnika odvajanja i pročišćavanja koja se koristi za proizvodnju širokog spektra materijala. Može se definirati kao toplinski separacijski proces kojim nastaju nove čvrste faze, pri čemu dolazi do fazne promjene kristalizacijom iz otopine, taline ili desublimacijom iz parne faze. Otopina prije kristalizacije mora biti prezasićena, zbog toga što je procesu potrebna pokretačka sila. Otopina u kojoj koncentracija otopljene tvari premašuje ravnotežnu (zasićenu) koncentraciju otopljene tvari na određenoj temperaturi naziva se prezasićena otopina. Na slici 2.1. prikazani su načini provođenja kristalizacije, a oni su: iz otopine, smjese kristala, taline i pare. Neovisno o načinu provođenja kristalizacije, zajednička im je potreba za naknadnom obradom.^{5,10}



Slika 2.1. Metode provođenja kristalizacije¹⁰

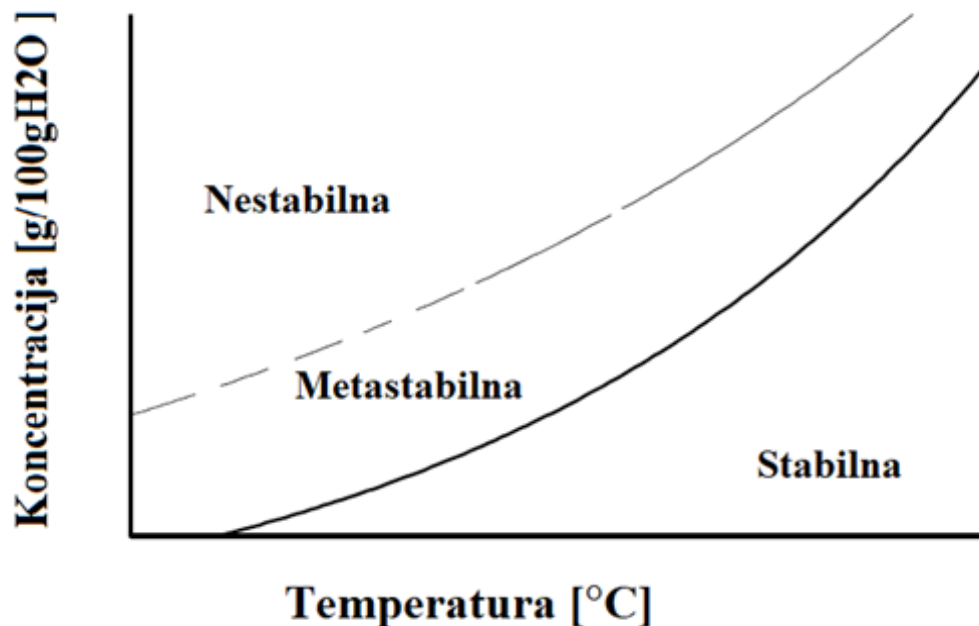
Postoje četiri glavne metode za generiranje prezasićenja:

- hlađenje otopine,
- isparavanje otapala,
- kemijska reakcija, i
- promjena sastava otapala.

Puna linija na Ostwald-Miersovom dijagramu na slici 2.2. predstavlja dio krivulje za sustav otopljene tvari i otapala. Gornja isprekidana crta je linija prezasićenosti i označava uvjete pri kojima dolazi do spontane nukleacije.

Na dijagramu se mogu uočiti tri područja:

- stabilna (nezasićena) zona u kojoj je kristalizacija nemoguća,
- metastabilna (prezasićena) zona u kojoj je spontana nukleacija malo vjerojatna, a kristal smješten u ovoj zoni će rasti i
- nestabilna ili labilna (prezasićena) zona u kojoj je vjerojatna spontana nukleacija pa tako i rast.



Slika 2.2. Ostwald-Miersov dijagram za sustav otopljene tvari i otapala.⁶

Kristalizacija iz otopine može se smatrati postupkom u dva koraka. Prvi korak, nastajanje nukleusa, odnosno nukleacija, odnosi se na početak postupka razdvajanja faza. Drugi korak je rast ovih kristala. Rast kristala, zajedno s nukleacijom, kontrolira konačnu raspodjelu veličina čestica dobivenu u sustavu. Uz to, uvjeti i brzina rasta kristala imaju značajan utjecaj na čistoću proizvoda i morfologiju kristala. Razumijevanje teorije rasta kristala i eksperimentalnih tehnika za ispitivanje rasta kristala iz otopine važno je i vrlo korisno u razvoju procesa industrijske kristalizacije. Svaka se operacija mora procijeniti kako bi se utvrdilo koji je od ovih ciljeva procesa značajniji, kako bi se utvrdilo koji korak, nukleacija ili rast, treba biti dominantan.^{4,6-10}

2.4. NAČINI PROVEDBE KRISTALIZACIJE

2.4.1. Kristalizacija iz taline

Talina se sastoji od više komponenti s različitom temperaturom taljenja. Odvođenjem topline iz taline nastaju kristali različitog sastava od početne taline. Jedna od glavnih prednosti kristalizacije iz taline kao tehnologije odvajanja postaje očita kada se uspoređuje energija potrebna za faznu promjenu kristalizacije iz taline (krutina/kapljevina) s destilacijom (para/kapljevina), jer je energija potrebna za faznu promjenu isparavanja znatno veća. Druga prednost ogleda se u ulaganjima i troškovima vođenja procesa. Treća prednost leži u tome što većina poznatih organskih kemikalija ima relativno niska tališta u čijem rasponu je moguće koristiti otpadnu toplinu iz drugih procesa. Upravo spomenute prednosti procesa kristalizacije iz taline ne postoje ako se usporedi s kristalizacijom iz otopina, jer se proizvod kristalizira u otopini na temperaturama nižim od njegovih tališta. Međutim, otapalo je potrebno upariti, obično u većim količinama, a ta činjenica u mnogim slučajevima nadoknađuje nedostatke. Postupak kristalizacije odvija se odvođenjem topline pri čemu se komponenta s višom temperaturom taljenja obogaćuje kristalima. Separacija taline i kristala na taj način nije potpuna te je stoga potrebno provesti postupak u više stupnjeva.^{10,11}

2.4.2. Kristalizacija iz plinske faze

Snizanjem temperature te odvođenjem topline, komponenta sklona desublimaciji prevodi se u kristale. S obzirom da desublimacija nije potpuna te u smjesi plinova zaostaje desublimirane tvari proces se može optimizirati višestupnjevitim protustrujnim procesom. Tijekom navedenog procesa najčešće nastaju kristali nepoželjnog oblika. Metoda se uglavnom koristi za kristalizaciju organskih tvari netopljivih u vodi, pri depoziciji metala iz para te općenito za dobivanje proizvoda

visoke čistoće. Jedan od glavnih nedostataka metode, osim nastanka dendrita, je taj što je kristale potrebno taliti ili strugati s površine na kojoj nastaju jer se preko nje odvodi toplina. Osim preko površine na kojoj nastaju, hlađenje se može provoditi ekspanzijom plinske smjese, uz pomoć hlapive kapljevine u kojoj kristali nisu topljivi, te korištenjem hladnog plina koji ne kondenzira (što uzrokuje nastajanje dendrita).

2.4.3. Kristalizacija iz otopine

Nakon što je pronađeno odgovarajuće otapalo prezasićenost se može postići na razne načine. Neka od bitnih svojstava otapala na koja je potrebno obratiti pozornost pri odabiru su:

- kemijska reaktivnost otapala,
- čistoća otapala,
- zapaljivost otapala,
- toksičnost otapala,
- mogućnost regeneracije,
- sama sposobnost otapala da otopi odabranu tvar.

Promjenom temperature mijenjaju se bitna fizikalna svojstva otopine kao što su gustoća, viskoznost, indeks loma, vodljivost, površinska napetost i difuznost te toplinska svojstva: temperatura taljenja, temperatura vrenja, toplinska vodljivost, latentna toplina i specifični toplinski kapacitet. Pokretačka sila ovih procesa je kemijski potencijal molekule u prezasićenoj i zasićenoj otopini. Ako je C stvarna koncentracija prije kristalizacije, a C_s ravnotežna koncentracija, onda se pokretačka sila po molekuli može zapisati kao:

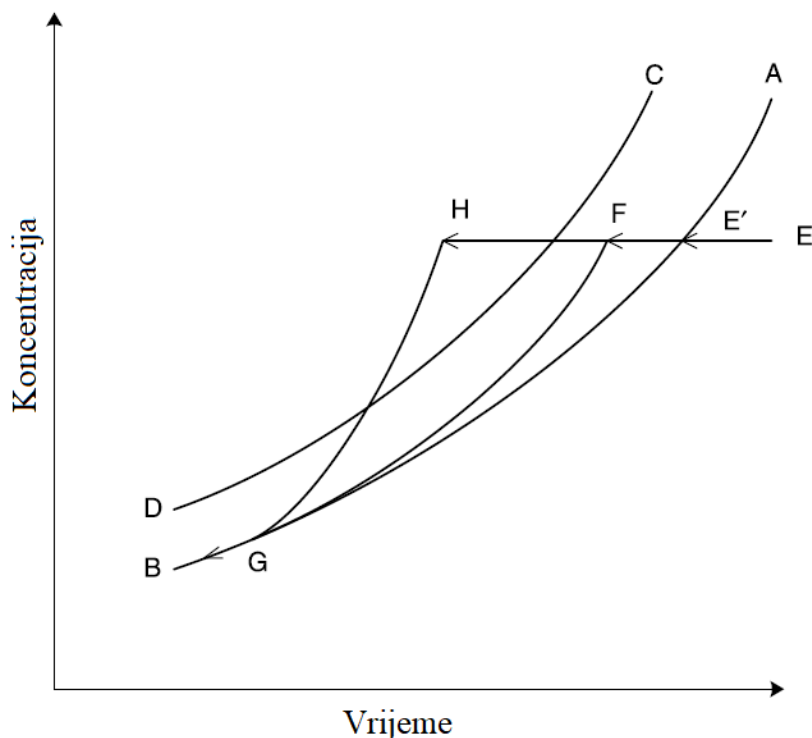
$$\Delta\mu = k_B T \ln(C/C_s) \quad (1)$$

gdje je k_B Boltzmannova konstanta, a T apsolutna temperatura.^{10,12}

Postoji nekoliko uobičajenih metoda kristalizacije iz otopine od kojih se najčešće koriste kristalizacija hlađenjem, kristalizacija isparavanjem te kristalizacija dodatkom antiotapala.

2.4.3.1. Kristalizacije hlađenjem

Kristalizacija hlađenjem uobičajena je za tvari čija topljivost raste s porastom temperature. Isključivo hlađenjem može se postići željeni stupanj kristalizacije jedino ako je topljivost dovoljno niska na kraju postupka. U nekim je slučajevima potrebno dodatno smanjenje topljivosti kako bi se postigao željeni prinos. Ovo smanjenje može se postići isparavanjem ili dodavanjem antiotapala, o čemu će više biti rečeno u narednim poglavljima.



Slika 2.3. Vremenski profil koncentracije otopine⁴

Na slici 2.3. vidi se dijagram koji se odnosi na šaržnu kristalizaciju hlađenjem. Ovisnost koncentracije o temperaturi prikazana je krivuljom A-B, a širina metastabilne zone je ograničena krivuljama A-B i C-D. Otopina je u točki E, koja je ispod točke zasićenja, ohlađena do točke E' gdje dolazi do zasićenosti te počinje proces kristalizacije. U većini slučajeva zbog raznih čimbenika kao što su: brzina smanjenja temperature, prisutnost ili odsutnost cjepiva te prisutnost nečistoća; kristalizacija u trenutku E' neće započeti, nego će zahtijevati postizanje određenog stupnja prezasićenosti prije pokretanja. To se može dogoditi unutar metastabilne zone, točke F te u tom slučaju koncentracija može slijediti duž F-G. S druge strane, kristalizacija možda neće

započeti dok temperatura ne dosegne točku H i tada bi mogla slijediti H-G. Krivulje F-G i H-G predstavljaju dva različita načina provođenja kristalizacije hlađenjem i očekuje se da će rezultirati dvama vrlo različitim rezultatima u pogledu fizikalnih svojstava - srednje veličine čestica, raspodjele veličina čestica (PSD, eng. *Particle Size Distribution*), površine i nasipne gustoće. Ostale razlike mogu uključivati promjenu morfologije i potencijal za nastajanje polimorfa. Te razlike proizlaze iz vladanja sustava tijekom postizanja prezasićenosti i površine tijekom postupka hlađenja, koje pri tome kontroliraju stupanj nukleacije i rasta. Brzina hlađenja kritična je na nekoliko načina. Iz slike 2.3. može se zaključiti da će brzina promjene temperature pri približavanju krivulji zasićenja u točki E' utjecati na to koliko će daleko u metastabilno područje doći proces prije pojave nukleacije. U slučaju brzog hlađenja, temperatura može dosegnuti točku H prije nego što se inducira nukleacija pri ovom visokom stupnju prezasićenosti.⁴

2.4.3.2. *Kristalizacija isparavanjem*

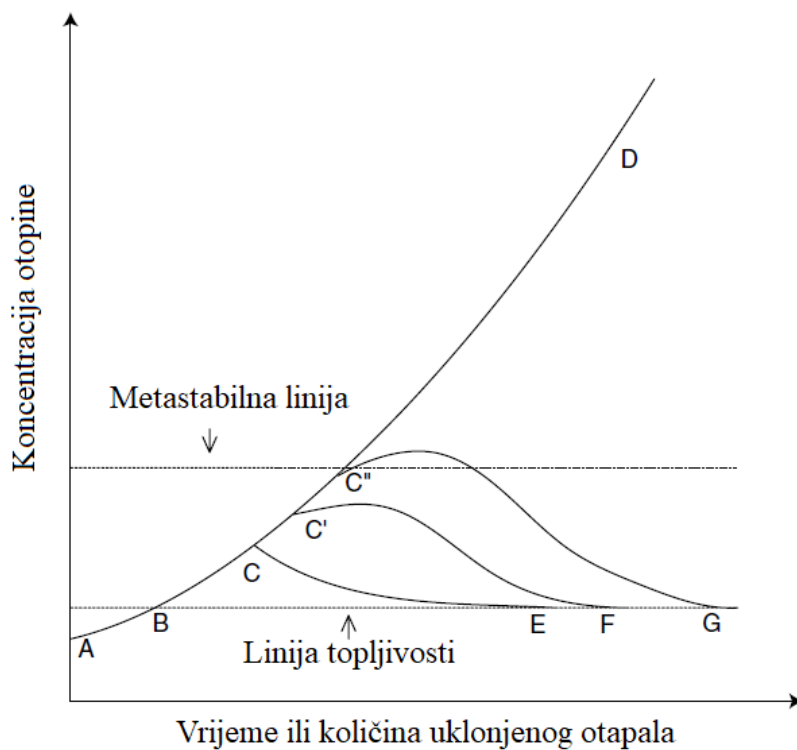
Povećavanje koncentracije isparavanjem uobičajena je metoda povećanja prezasićenosti i kristalizacije. Jedna od primarnih prednosti postupaka isparavanja je što se često mogu kombinirati s drugim procesnim operacijama kako bi se smanjili zahtjevi za opremom i / ili vremenski ciklusi. Osim toga, moguće je u nekim slučajevima dovršiti kristalizaciju bez dodavanja drugog otapala, čime se izbjegavaju troškovi odvajanja i oporabe. Neke od prednosti procesa koje se mogu ostvariti su sljedeće:

- kombinacija s promjenom otapala i istodobnom kristalizacijom,
- kombinacija s reakcijom i uklanjanjem hlapljivog nusprodukta reakcije i istodobnom kristalizacijom,
- kombinacija s kristalizacijom hlađenjem,
- kombinacija s kristalizacijom uz antiotapalo.

Nedostaci postupka kristalizacije isparavanjem otapala su:

- poteškoće u kontroli srednje veličine i raspodjele veličine čestica (PSD),
- poteškoće u određivanju točke početka nukleacije,
- nepredvidivost u prenošenju rezultata u veće mjerilo,
- te ponovljivost postupka.

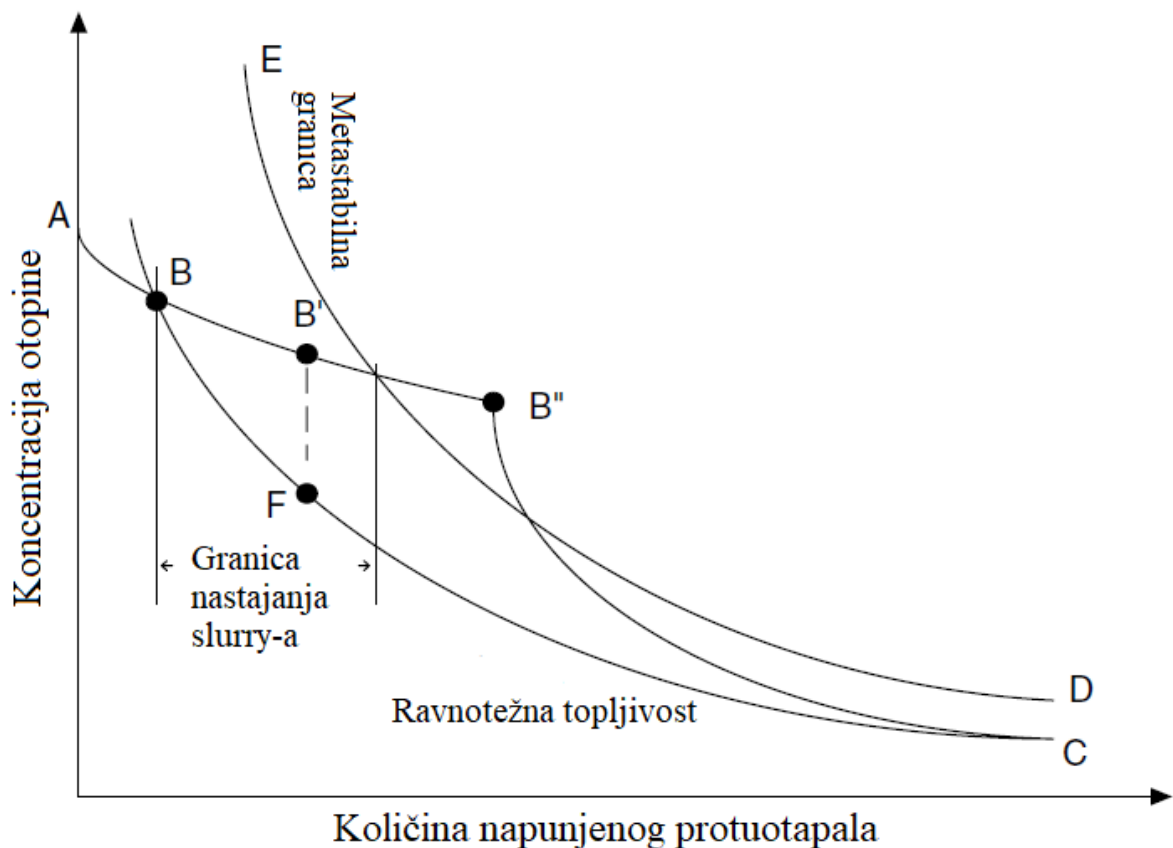
Slika 2.4. prikazuje promjenu koncentracije s vremenom i topljivost pri zasićenju. S početnom koncentracijom u točki A, otapalo se uklanja sve dok koncentracija ne prijeđe granicu topljivosti u točki B, gdje može doći do kristalizacije. U većini slučajeva, međutim, potreban je određeni stupanj prezasićenosti prije nego što kristalizacija stvarno započne, ovisno o širini metastabilne zone, prisutnosti ili odsutnosti cjepiva i drugim čimbenicima kao što su miješanje, stvaranje mjehurića i količina nečistoća. Jednom kada započne kristalizacija, koncentracija otopine može se mijenjati na različite načine. Pod pretpostavkom da kristalizacija započinje u točki C, put između točaka C i E ovisi o brzini isparavanja, površini kristala, brzini sekundarne nukleacije i svojstvenoj brzini rasta kristala. U uvjetima u kojima je kristalizacija onemogućena koncentracija bi dosegla točku D, odnosno konačnu ukupnu koncentraciju. Slika 2.4. prikazuje dodatne profile koncentracije (B-C'-F, B-C''-G). Kristalizacija može započeti pri različitim koncentracijama C' i C'', ovisno o gore spomenutim čimbenicima.



Slika 2.4. Profili koncentracije za kristalizaciju isparavanjem u ovisnosti o vremenu destilacije ili količini uklonjenog otapala. A-B-C-E je preferirani put za favoriziranje rasta.⁴

2.4.3.3. Kristalizacija dodatkom antiotapala

Dodavanje antiotapala potencijalno je najbolja metoda za postizanje kontrolirane raspodjele veličine čestica (PSD), koju je moguće jednostavno prenjeti u veće mjerilo. Kristalizacija dodatkom antiotapala može se provesti na dva načina: dodatkom antiotapala u otopinu proizvoda ili dodatkom otopine proizvoda u antiotapalo (obrnuti dodatak). Očiti nedostatak postupka s antiotapalom je nužnost uvođenja dodatnog otapala, čime se smanjuje volumetrijska produktivnost i stvara smjesa otapala koja zahtijeva neki oblik pročišćavanja za daljnju preradu i / ili oporabu.



Slika 2.5. Profili koncentracije za dodatak antiotapala u otopinu s obzirom na ravnotežno zasićenje i metastabilnu zonu. Ova slika prikazuje razne točke na putu dodavanja antiotapala.⁴

Postupak se može provesti na različite načine, kao što je naznačeno na slici 2.5., gdje je koncentracija proizvoda prikazana na ordinati, a količina dodanog antiotapala na apscisi. Tipična

ravnotežna krivulja označena je kao A-B-C. Metastabilno područje označeno je kao područje između B-C i E-D. Od točke A do točke B, dodavanje antiotapala nastavit će se bez kristalizacije, jer je koncentracija otopine manja od ravnotežne koncentracije. U točki B otopina postaje zasićena. Kako se nastavlja dodavanje antiotapala, prezasićenost otopine raste. Stupanj prezasićenosti koji se može postići bez nukleacije specifičan je za sustav i ovisit će o brzini dodavanja, miješanju, brzini primarne i / ili sekundarne nukleacije i brzini rasta, kao i količini i vrsti nečistoća prisutnih u otopini. Ako je poželjna kristalizacija kojom dominira rast, uz prisutnost dovoljne količine cjepiva i dovoljno sporo dodavanje, otopina može ostati u potpunosti u metastabilnom području tijekom kristalizacije. Što je profil koncentracije otopine bliži krivulji topljivosti (B-C), to je lakše osigurati uvjete za rast kristala.

S druge strane, sustav bez cjepiva uz naglo dodavanje antiotapala može razviti visok stupanj prezasićenja, što može rezultirati naglom kristalizacijom ili izbacivanjem u točki B", izvan metastabilne zone. Izlazak iz metastabilne zone može biti praćen nastavkom nukleacije i određenim rastom (B"-C), prije uravnoteženja koje se dogodi nakon što se doda svo otapalo. Kada se koncentracija dovede do točke B", sustav također podliježe stvaranju ulja i / ili aglomeraciji.⁴

Uobičajeni praktični pristup osiguravanju uvjeta za rast kristala bez mogućnosti otapanja cjepiva prikazan je u krivulji B'-F-C. Dodavanje antiotapala se zaustavlja, a cjepivo se dodaje u točki B', gdje je sustav malo prezasićen. Mjerenje FTIR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) i UV (*Ultraviolet*) spektara tijekom kristalizacije može se detektirati trenutak kada koncentracija dosegne točku B'. Alternativno, cjepivo se može dodati u suspenziju s antiotapalom prije nego što se dosegne točka B. Uobičajena strategija dodavanja antiotapala je dodavanje antiotapala konstantnom brzinom. Ova metoda dodavanja rezultira promjenjivom prezasićenošću tijekom dodavanja. Prezasićenost otopine se općenito brzo povećava dodavanjem antiotapala konstantnom brzinom. Ako je metastabilno područje kako je naznačeno na slici, prezasićenje će vrlo brzo premašiti granicu u ranoj fazi dodavanja, što bi moglo rezultirati postupkom kojim dominira nukleacija.⁴

2.5. POLIMORFIZAM

Polimorfizam, primijenjen na kruto stanje, može se definirati kao sposobnost postojanja iste kemijske tvari u različitim kristalnim strukturama (redoviti, ponavljajući raspored atoma ili

molekula u krutom stanju). Različite strukture obično se nazivaju polimorfi, polimorfne modifikacije ili kristalni oblici. Strogo pridržavanje ove definicije polimorfizma isključuje solvate i hidrate (specifični vodeni solvat) kao polimorfe jer odgovaraju različitim kemijskim tvarima. Solvati i hidrati se ponekad nazivaju pseudopolimorfima jer je molekula A drugačija kemijska tvar od molekule A koja je koordinirana s otapalom. S termodinamičkog gledišta postoje dvije vrste polimorfizma: enantiotropija i monotropija. S monotrofnim oblicima, jedan polimorf je stabilna čvrsta modifikacija u cijelom temperaturnom rasponu do točke otapanja; stoga nema stvarne točke prijelaza ispod područja tališta. Virtualna ili ekstrapolirana prijelazna točka iznad točke taljenja rezultat je termodinamičkog razmatranja monotrofnih polimorfa. Kod enantiotrofnih kristalnih oblika postoji reverzibilna prijelazna točka (točka ravnoteže) na nekoj temperaturi ispod točke taljenja bilo kojeg polimorfa; dakle, oba polimorfa imaju određeni temperaturni raspon unutar kojeg su u termodinamički stabilnoj čvrstoj fazi ispod točke taljenja bilo kojeg polimorfa.

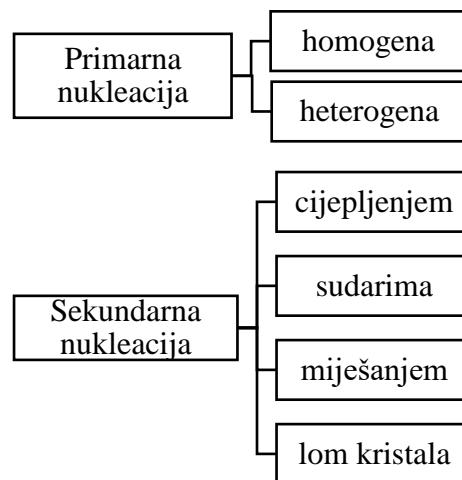
Otkrivanje i karakterizacija polimorfa i solvata oslanjaju se na razne eksperimentalne tehnike. Difrakcija rendgenskog zraka u prahu (XRPD, *eng. X-Ray Powder Diffraction*), nuklearna magnetska rezonancija (NMR, *eng. Nuclear magnetic resonance*), Fourierova transformirana infracrvena spektroskopija (FTIR, *eng. Fourier-transform infrared spectroscopy*) čvrstoća i Raman spektroskopija u krutom stanju korisni su za dokazivanje razlika u čvrstom stanju. Termičke analitičke tehnike uključuju diferencijalnu toplinsku analizu (DTA, *eng. Differential Thermal Analysis*), diferencijalnu pretražnu kalorimetriju (DSC, *eng. Differential scanning calorimetry*) i termogravimetriju (TGA, *eng. Thermogravimetric analysis*). Plinska kromatografija (GC, *eng. Gas chromatography*) i analiza elemenata također su korisni u razlikovanju polimorfa i solvata. Kalorimetrija otopine i mikroskopija, elektronička i optička, također se uvelike koriste. Postoje mnoge druge eksperimentalne tehnike koje su korištene u proučavanju polimorfizma i solvata. Potpuni popis ovih tehnika gotovo je nemoguć. Međutim, neke se tehnike gotovo univerzalno koriste zbog njihove praktičnosti i široke dostupnosti.⁴

2.6. KINETIKA KRISTALIZACIJE

Kinetika nukleacije i rasta kristala može se donekle modificirati kako bi se pogodovalo učinkovitom procesu, ali u gotovo svim komercijalnim procesima kristalizacije ta je fleksibilnost ograničena potrebama korisnika proizvoda.

2.6.1. Nukleacija

Nakon nastanka nukleusa pojavljuju se i kristali koji zatim rastu. Kinetički procesi nukleacije i rasta kristala zahtijevaju određeni stupanj prezasićenosti, koje se općenito može osigurati promjenom temperature ili uklanjanjem otapala. Tada sustav pokušava postići termodinamičku ravnotežu nukleacijom i rastom kristala. Ako otopina ne sadrži niti čvrste strane čestice niti kristale vlastitog tipa, nukleusi se mogu stvoriti samo homogenom nukleacijom. Ako su prisutne strane čestice, nukleacija je olakšana i postupak je poznat kao heterogena nukleacija. I homogena i heterogena nukleacija odvijaju se u odsutnosti kristala i zajednički su poznate kao primarna nukleacija. Međutim, u polukomercijalnim i industrijskim kristalizatorima često je uočeno da do nukleacije dolazi i pri vrlo niskoj prezasićenosti. Takvi su nukleusi poznati kao sekundarni nukleusi. Međutim, treba imati na umu da se vrste sekundarne nukleacije međusobno razlikuju. Stvaranje novih kristala, nukleacija, može se odvijati kroz različite mehanizme. Slika 2.6. sažima vrste nukleacija koje se mogu dogoditi. Neke od njih su spontana nukleacija (vođena u osnovi samo slobodnom energijom); drugi jako ovise o nametnutim uvjetima (miješanje i drugi). Termodinamička granica metastabilne zone mjesto je točaka poznatih kao spinodalna krivulja, gdje spinodalna razgradnja zamjenjuje nukleaciju i rast kristala kao razdvajanje faza. U tipičnoj industrijskoj kristalizaciji, do nukleacije dolazi pri mnogo nižim prezasićenjima od spinodalne krivulje.



Slika 2.6. Mehanizmi nukleacije⁴

Kako se veličina nukleusa povećava, specifična površina opada. Za bilo koji zadani sustav postoji kritična stabilna veličina nukleusa pri kojoj intermolekularna sila koja prati dodavanje

novih molekula premašuje silu potrebnu za rast površine agregata. Ako je agregat manji od kritične veličine, vjerojatnost njegovog otapanja je velika. Isto tako, čestice veće od kritične veličine vjerojatno će nastaviti rasti. Postoje četiri vrste sekundarne nukleacije. Prva od njih je cijepljenjem, pri kojoj se dodaju kristali cjepiva u prezasićenu otopinu, druga je sudarima, gdje kontakt između kristala i stjenke, miješala ili drugog kristala uzrokuje nukleaciju, treća lom kristala te posljednja, miješanjem gdje zbog smičnih naprezanja nastaju kristali.^{4,10,13}

2.6.2. Rast kristala

U bilo kojem kristalu orijentacija između bilo koje plohe i kristalografske jedinične ćelije definirana je njegovim Millerovim indeksima, koji su inverzni presjeci plohe s kristalografskim osima a, b i c. Na primjer, površina (101) paralelna je s b-osi i presijeca a- i c-osi za jednu jediničnu ćeliju od ishodišta. Rast kristala opisuje se linearnom brzinom rastuće plohe. Važno je istaknuti kako svaka ploha raste zasebno, individualnom brzinom, ovisno o procesnim uvjetima. Mnogo je faktora koji utječu na brzinu rasta kristala, kao što su: tlak, temperatura, sastav otopine, stupanj prezasićenosti, prisustvo pomoćnih komponenata, priroda površine te uvjeti strujanja u kristalizatoru. Kada se radi o rastu kristala spominje se nekoliko mehanizama kao što su: kontinuirani rast, dvodimenzionalni rast i spiralni rast.^{4,13}

2.6.3. Učinak nečistoća i otapala

Nečistoće mogu utjecati na stupanj nukleacije i rasta kristala, često (ili obično) s učinkom nesrazmjernim količini koja je u pitanju. Pokazalo se da milijunti dijelovi razine nečistoća uvelike utječu na veličinu, oblik i brzinu rasta nekih industrijski važnih spojeva. Proizvodima koji su uobičajeni, poput kuhinjske soli, proizvođači često modificiraju željena svojstva. Jedna "nečistoća" koja je uvijek prisutna u kristalizaciji iz otopine je otapalo. Prisutno je, naravno, u većoj količini, a uz problem (često višestrukih) solvatiranih entiteta, molekule otapala moraju brzo difundirati od rastućih površina kristala. Međufazni sloj molekula na rastućoj površini kristala većina smatra srednjim u strukturi između potpuno kristalnih i amorfni slojeva.⁴

Ravnotežna ugradnja nečistoća u kristalnu rešetku može se dogoditi na nekoliko načina. Prvi od njih bio bi zauzimanje prostora namijenjenog drugim molekulima otopljene tvari (supsticijski nedostaci). Slijedeća je ugradnja u stvarne otvorene prostore (nedostaci slobodnih mjesta) ili manje intersticijske prostore. Neuravnoteženo unošenje nečistoća uobičajeno je pri višim brzinama koje se najčešće događa u industrijskim procesima.⁴

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. SVRHA RADA

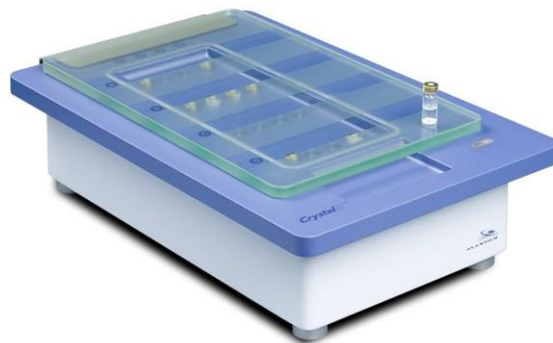
Eksperimentalno odrediti optimalan način provedbe kristalizacije uz dodatak antiotapala koji osigurava dobivanje kristala željenih granulometrijskih karakteristika, odnosno morfologije i raspodjele veličina kristala kao i odgovarajuću strukturu (polimorf) djelatne tvari. Istražen je utjecaj antiotapala te brzine dokapavanja antiotapala na morfologiju i raspodjelu veličina kristala.

3.2. ODREĐIVANJE TOPLJIVOSTI

Kako bi se saznalo koja otapala su pogodna za otopiti aktivnu tvar Omeprazol, a koja mogu biti u funkciji antiotapala proveden je niz od četrdeset inicijalnih testova topljivosti. Inicijalni testovi topljivosti provedeni su u staklenim posudicama i s volumenima do 5 ml otapala.

3.3. ODREĐIVANJE ŠIRINE METASTABILNE ZONE

Širina metastabilne zone određena je u reaktoru te pomoću uređaja *Crystal 16*. Uređaj *Crystal 16* se sastoji od 4 bloka reaktora koji se mogu grijati ili hladiti, a mjerenje odziva funkcionira na principu turbidimetrije. Uz uređaj dolazi i programski paket *CrystalClear* koji na jednostavan način omogućava određivanje širine metastabilne zone. Za zadanu početnu masu uzorka mjerena je temperatura otapanja i temperatura kristalizacije koja se mijenjala ovisno o povećanju mase Omeprazolea u stalnom volumenu. Nakon toga je određena krivulja topljivosti u *Dynochemu*.



Slika 3.1. Uređaj *Crystal16* korišten za određivanje širine metastabilne zone¹⁴

3.4. ODREĐIVANJE MINIMALNOG BROJ OKRETAJA POTREBNOG ZA POSTIZANJE STANJA POTPUNE SUSPENZIJE

Minimalna brzina vrtnje miješala potrebna za postizanje stanja potpune suspenzije određena je pomoću miješala koje uzrokuje aksijalni tok u kristalizatoru. Na slici je prikazan reaktor u kojemu je miješalo s aksijalnim tokom. Promjer miješala je 55 mm, a promjer reaktora 100 mm . Simulacija je napravljena u programu *Dynochem* pomoću kojega je određen minimaln broj okretaja miješala da bi nastala potpuna suspenzija.



Slika 3.2. Reaktor s miješalom s aksijalnim tokom

Pokus je proveden u reaktoru od 500 ml, masa uzorka je 19,25 g, a volumen otapala je 350 ml, uz dodatak 0,7 ml Etanolamina (MEA).

3.5. ODABIR ANTIOTAPALA

Nakon inicijalnih testova topljivosti pokusi s potencijalnim antiotapalima su provedeni u tikvicama, kako bi se ispitao utjecaj na većoj skali, te iskorištenje kristalizacije. Kao antiotapala

korišteni su tercijarni butil metil eter (MTBE), voda i *n*-butil acetat. Pokusi su provedeni pri koncentraciji od 350 g/L, a brzina dokapavanja bila je 3,26 ml/min. Na slici je prikazana provedba pokusa u trogloj tikvici.



Slika 3.3. Aparatura za određivanje potencijalnih antiotapala

3.6. POKUSI U REAKTORU

Nakon preliminarnih pokusa u tikvici provedeni su pokusi u reaktoru. U reaktoru je provedeno dvanaest pokusa. Pokusi su provedeni u reaktoru od 250 ml s turbinskim miješalom s 3 nagnute lopatice, koncentracija uzorka iznosila je 230 g/L i 250 g/L, a broj okretaja miješala iznosio je 200 min^{-1} . Prilikom provođenja pokusa ispitan je utjecaj tri različita antiotapala kao i tri različite brzine dokapavanja. Osim toga ispitan je i utjecaj vremena, jer se suspenzija uzorkovala na početku kristalizacije te nakon dva sata miješanja u reaktoru, a procesni parametri se prikazani u tablici 3.1. Pri navedenim uvjetima eliminiran je utjecaj hlađenja i dokapavanje je provedeno na $40 \text{ }^\circ\text{C}$, nekoliko stupnjeva iznad temperature spontane nukleacije što je imalo utjecaj na iskorištenje procesa. Osim navedenih pokusa, dva pokusa provedena su hlađenjem suspenzije do $10 \text{ }^\circ\text{C}$. Omjer otapala i antiotapala je 1:4, temperatura otapanja iznosila je $63 \text{ }^\circ\text{C}$, dok je temperatura početka dokapavanja antiotapala iznosila $40 \text{ }^\circ\text{C}$. S obzirom na činjenicu da je uzorak fotosenzibilan

reaktor je morao biti obložen aluminijskom folijom, što se vidi na slici 3.4., te je suspenziji dodano 3 ml MEA. Na slici 3.4. se vidi i početak pokusa, prije nego što se Omeprazol otopio u etanolu te početak kristalizacije u potpuno suspendiranoj otopini Omeprazola.

Tablica 3.1. Procesni parametri pri izvođenju pokusa

Procesni parametri				
antiotapalo	V_a	$T_{\text{dokapavanja}}$	T_{otapanja}	omjer otapala i antiotapala
voda	naglo	40 °C	63 °C	1:4
voda	3,25 ml/min	40 °C	63 °C	1:4
voda	0,50 ml/min	40 °C	63 °C	1:4
MTBE	naglo	40 °C	63 °C	1:4
MTBE	3,25 ml/min	40 °C	63 °C	1:4
MTBE	0,50 ml/min	40 °C	63 °C	1:4
<i>i</i> -oktan	naglo	40 °C	63 °C	1:4
<i>i</i> -oktan	3,25 ml/min	40 °C	63 °C	1:4
<i>i</i> -oktan	0,50 ml/min	40 °C	63 °C	1:4



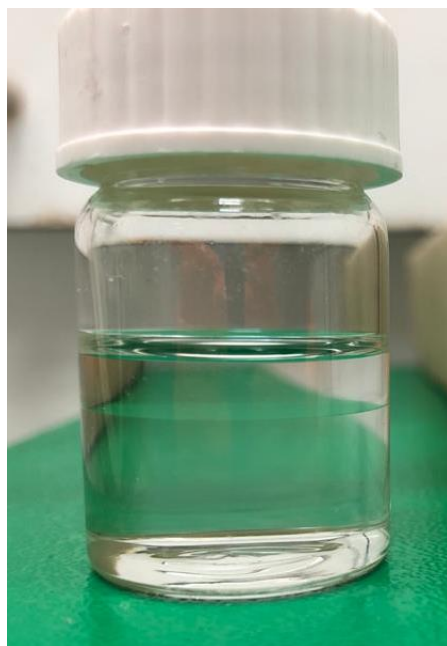
Slika 3.4. Provođenje pokusa u reaktoru

Nakon skalarnog uvećanja te nekoliko neuspješnih pokusa zbog izuljivanja uzorka te nepostizanja kristalizacije pri korištenju *n*-butil acetata kao antiotapala provedeno je pet novih preliminarnih pokusa gdje se ispitaio utjecaj koncentracije i antiotapala na provođenje pokusa. Procesni parametri preliminarnih pokusa prikazani su u tablici 3.2. Prilikom provođenja preliminarnih pokusa

pokazalo se da je MEA ograničavajući faktor jer uzrokuje nemješljivost nekih, inače mješljivih, otapala s antiotapalima, što se vidi na slici 3.5.. Od ispitanih antiotapala preliminarnim pokusima, najbolji se pokazao *i*-oktan te je rad nastavljen s *i*-oktanom kao antiotapalom umjesto *n*-butil acetata.

Tablica 3.2. Procesni parametri preliminarnih pokusa

Procesni parametri				
koncentracija	antiotapalo	$T_{\text{dokapavanja}}$	T_{otapanja}	omjer otapala i antiotapala
250 g/l	<i>n</i> -butil acetat	40 °C	63 °C	1:4
275 g/l	<i>n</i> -butil acetat	40 °C	63 °C	1:4
230 g/l	heksan	40 °C	63 °C	1:4
230 g/l	<i>i</i> -oktan	40 °C	63 °C	1:4
230 g/l	<i>n</i> -oktan	40 °C	63 °C	1:4



Slika 3.5. Stvaranje dviju nemješljivih faza zbog dodatka MEA-e

3.7. KARAKTERIZACIJA NASTALIH KRISTALA

Karakterizacija dobivenih produkata omogućava određivanje kvalitete produkta, praćenje procesa proizvodnje te istraživanje i razvoj novih materijala. U farmaceutskoj industriji jedan od

najbitnijih parametara upravo je raspodjela veličina čestica i morfologija koje uvelike utječu na formulacijske procese i na svojstva djelatne tvari poput otapanja.

3.7.1. Rendgenska difrakcija (XRPD)

Metoda rendgenske difrakcije provodi se usmjeravanjem zrake karakterističnog rendgenskog zračenja na ravnu površinu fino usitnjenog uzorka. Tijekom mjerenja dolazi do difrakcije rendgenskih zraka. Dobiveni difraktogram prikazuje ovisnost polarizacije, valne duljine, upadnog kuta ili energije o intenzitetu rasutih zraka. Na slici 3.6. prikazan je rendgenski difraktometar na kojemu su provedene analize.



Slika 3.6. Rendgenski difraktometar¹⁵

3.7.2. Morfologija kristala

Mikroskopija je tehnika promatranja sitnih objekata mikroskopom, a njome se ispituju oblici čestica, njihova struktura, veličina, broj i dr. Promatrani objekt stavlja se na predmetno staklo; ako je suspendiran ili potopljen u kapljevini, preko njega se može staviti još i pokrovno stakalce. Predmeti mogu biti promatrani u normalnome, svijetlome vidnom polju ili uz primjenu ultrakondenzora u tamnom polju, pri čemu se, zbog Tyndallova efekta vide i detalji koji nisu vidljivi u svijetlom polju. Oblik kristala određen je svjetlosnom mikroskopijom te skenirajućom elektronskom mikroskopijom, dok su dimenzije kristala određene raspodjelom veličine čestica. Na slici 3.7. je prikazan *Olympus CX31* svjetlosni mikroskop korišten za mjerenje dimenzije kristala, a programski paket korišten pri svjetlosnoj mikroskopiji je *Stream elements*.¹⁶



Slika 3.7. Svjetlosni mikroskop *Olympus CX31*¹⁷

3.7.3. Raspodjela veličina kristala

Raspodjela veličina kristala izmjerena je uređajem *Mastersizer 3000* koji se vidi na slici 3.8., a omogućava dimenzioniranje čestica pri generiranju robusnih te pouzdanih podataka, fleksibilnu mogućnost prikazivanja podataka te brzu i učinkovitu pripremu uzoraka za suspenzije, praške ili emulzije, a dolazi s ugrađenim programskim paketom. *Mastersizer 3000* koristi tehniku laserske difrakcije za mjerenje veličine i raspodjele veličina čestica. To čini mjerenjem intenziteta rasute svjetlosti dok laserska zraka prolazi kroz raspršeni uzorak čestica. Ti se podaci zatim analiziraju kako bi se izračunala veličina čestica koje su stvorile obrazac raspršenja.¹⁸



Slika 3.8. Uređaj *Mastersizer 3000*¹⁸

3.7.4. Toplinska analiza

3.7.4.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)

Diferencijalna pretražna kalorimetrija toplinska je metoda koja određuje toplinski tok i temperaturu pri prijelazima u materijalima. Toplinska svojstva ispitana su na diferencijalnom pretražnom kalorimetru, *DSC Q 200* prikazanom na slici 3.9. Uzorci su zagrijavani u inertnoj struji dušika brzinom zagrijavanja od 10°C/min, jednim ciklusom zagrijavanja u temperaturnom području od 25 °C do 300 °C. Na termoelektrični disk stavljaju se referentna posudica kao i ona s mjernim uzorkom. Uređaj mjeri temperaturu između uzorka i referentne posudice. Dobiveni signal razmjernan je razlici toplinskog toga između posudica, a ovisan je i o temperaturi, vremenu i atmosferi plina u kojoj se pokus provodi.¹⁹



Slika 3.9. Uređaj *DSC Q 200*²⁰

3.7.4.2. Termogravimetrijska toplinska analiza (TGA)

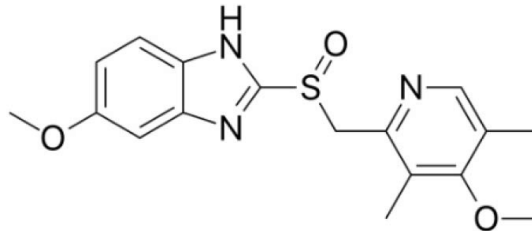
Toplinska stabilnost kristala Omeprazola određena je termogravimetrijskom analizom (TGA) na instrumentu *Discovery TGA 5500* prikazanim na slici 3.10. Mjerenja su provedena pri brzini zagrijavanja od 10°C/min u temperaturnom rasponu od 25 °C do 300 °C. TGA analiza najčešće je korištena metoda za procjenu toplinske stabilnosti, a pogodna je i za identifikaciju produkata razgradnje. Rezultat je termogravimetrijska (TG) krivulja koja prikazuje promjenu mase uzorka do koje dolazi zbog promjene temperature.¹⁹



Slika 3.10. *Discovery TGA 5500*²¹

4. REZULTATI I RASPRAVA

U ovom dijelu rada prikazani su rezultati za pojedine pokuse. Aktivna tvar s kojom su provedeni pokusi zove se Omeprazol, jedan je od predstavnika naprednih lijekova za liječenje peptičkih bolesti. Na slici 4.1. prikazana je struktura Omeprazola. Molekula se sastoji od benzimidazolnog dijela i piridinskog dijela povezanih -SO-CH₂- mostom.

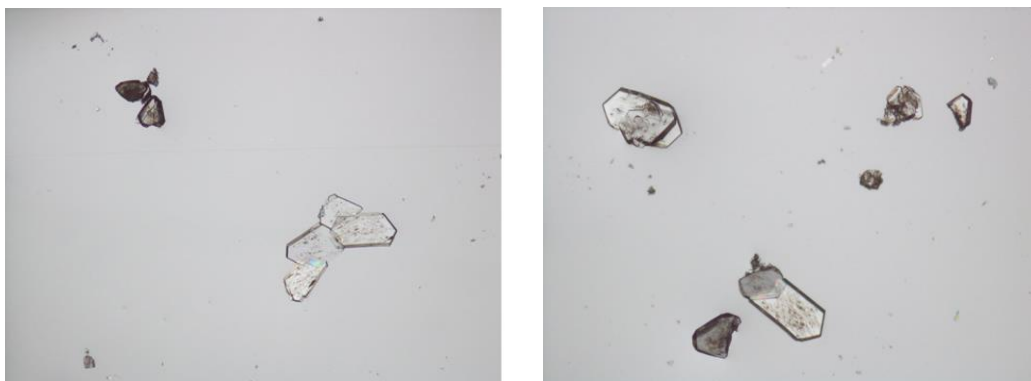


Slika 4.1. Strukturna formula Omeprazola²²

4.1. PRELIMINARNA ISTRAŽIVANJA

4.1.1. Rezultati inicijalnih testova topljivosti

U tablici 4.1. prikazani su rezultati inicijalnih testova topljivosti koji služe stjecanju informacija o topljivosti Omeprazolea u zadanom sustavu te o izboru sustava u narednim pokusima. Osim dobre topljivosti u etanolu dobiveni kristali ukazuju na potencijalno dobru morfologiju, njihov oblik nije štapićast nego su pločice i prizme što je poželjno za formulacijske procese, a to se vidi i na slici 4.2. Iz tablice 4.1. se vidi da se Omeprazole dobro otapa u etanolu koji je izabran kao poželjno otapalo, dok se kao antiotapala mogu koristiti *i*-butil acetat, *n*-butil acetat, *n*-heptan, *n*-heksan, MTBE, *i*-oktan, *n*-oktan te voda.



Slika 4.2. Kristali Omeprazola iz 96%-tnog etanola

Tablica 4.1. Rezultati testova inicijalne topljivosti provedenih u volumenu do 5 ml

Otapalo	V/ml	$T_{\text{diss}}/^{\circ}\text{C}$
Octena kiselina	0,5	RT potamnilo
Aceton	1,5	40
Acetonitril	2,0	50
1-Butanol	1,0	30
2-Butanol	0,5	50
<i>i</i> -Butanol	0,5	44
<i>i</i> - Butil acetat	5,0	Neotopljeno, potamnilo
<i>n</i> - Butil acetat	5,0	Neotopljeno, potamnilo
DMSO	0,5	RT
Etanol	0,5	42
Etanol, 96%	0,5	44
Etil acetat	2,5	49
<i>n</i> -Heptan	5,0	Neotopljeno
<i>n</i> -Heksan	5,0	Neotopljeno
Metanol	0,5	35
Metil acetat	3,5	40
Metiletilketon (MEK)	1,0	Refluks, potamnilo
Metil izobutil keton (MIBK)	2,5	55, potamnilo
N-metil-2-pirolidon (NMP)	0,5	RT
Tercijarni butil metil eter (MTBE)	5,0	Neotopljeno
<i>i</i> -Oktan	1,0	Neotopljeno
<i>n</i> -Oktan	1,0	Neotopljeno
1-Oktanol	1,0	41
1-Pentanol	0,5	31
<i>i</i> -Propil acetat	4,0	62
<i>n</i> -Propil acetat	4,0	51
1-Propanol	0,5	39
2-Propanol	0,5	50
Tetrahidrofuran (THF)	0,5	40
Toluen	2,5	Potamnilo zagrijavanjem
Voda	5,0	Neotopljeno
2-Metil THF	1,5	50
Aceton: Voda (1:1)	1,0	40, potamnila otopina, gotovo sve u 0,5
THF: Voda (1:1)	1,0	31, gotovo sve u 0,5
Izopropanol (IPA): Voda (1:1)	0,5	39
Etanol: Voda (1:1)	1,0	41, roza obojenje
Metanol: Voda (1:1)	4,0	40, potamnilo
Dimetil sulfoksid: Voda (1:1)	5,0	Većina otopljeno; potamnilo
Aceton: Voda (1:2)	5,0	Većina otopljeno, potamnilo
THF: Voda (1:2)	2,0	44, roza obojenje
IPA: Voda (1:2)	5,0	Bordo, djelomično otopljeno
Etanol: Voda (1:2)	1,0	57, potamnilo
Metanol: Voda (1:2)	5,0	Neotopljeno, potamnilo

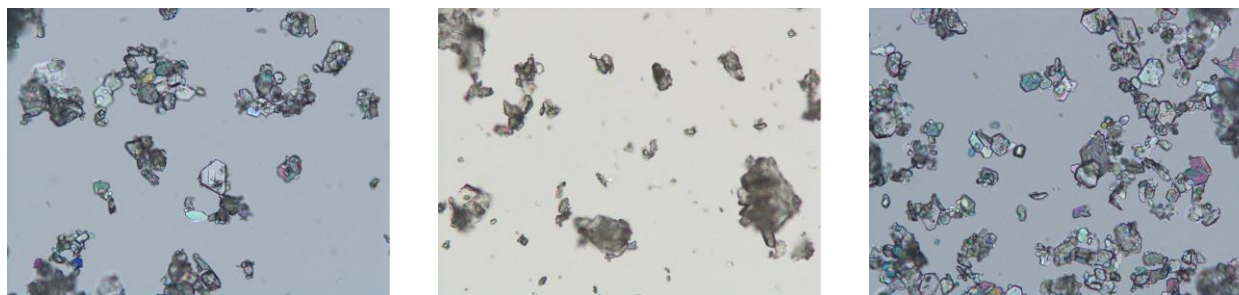
4.1.2. Rezultati preliminarnih pokusa za odabir antiotapala

U tablici 4.2. prikazani su rezultati preliminarnih pokusa kojima se, u troglrim tikvicama od 50 ml, ispitala pogodnost antiotapala prije provođena pokusa u reaktorima. Najbolje iskorištenje ostvareno je uz korištenje vode kao antiotapala. Iskorištenja ostvarena korištenjem MTBE i *n*-butil acetata približno su jednaka.

Tablica 4.2. Rezultati pokusa u tikvicama

koncentracija	350 g/L	350 g/L	350 g/L
V(Etanol:Voda)	15 ml	15 ml	15 ml
V(MEA)	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
masa	5,3 g	5,3 g	5,3 g
Temperatura otapanja	68 °C	66 °C	65 °C
Temperatura kristalizacije	35 °C	35 °C	35 °C
Temperatura dokapavanja	42 °C	37 °C	40 °C
antiotapalo	MTBE	voda	<i>n</i> -butil acetat
omjer	1:4	1:4	1:4
brzina dokapavanja	1,92 ml/min	1,92 ml/min	1,92 ml/min
iskorištenje	73% (3848 mg)	83% (4415 mg)	72% (3816 mg)

Na slici 4.3. prikazane su fotografije snimljene mikroskopom za sustav antiotapala s MTBE, vodom i *n*-butil acetatom. U sva tri slučaja nastaju kristali nepravilnog pločastog oblika. Omeprazol je sklon stvaranju aglomerata neovisno o primijenjenom antiotapalu. Na fotografijama se mogu uočiti poneki kristali s pravilnom heksagonalnom plohom što upućuje na to da je struktura omeprazola heksagonalna.



Slika 4.3. Mikroskopske fotografije kristala iz sustava s MTBE, vodom i *n*-butil acetatom kao antiotapalom

4.1.3. Određivanje minimalnog broja okretaja miješala za postizanje stanja potpune suspenzije

Minimalna brzina vrtnje miješala potrebna za postizanje stanja potpune suspenzije procijenjena je korištenjem programskog paketa *Dynochem*, kojim je izračunato da je preporučeni broj okretaja miješala 346 min^{-1} .

Tablica 4.3. Predikcije pokusa za određivanje optimalnog broja okretaja miješala

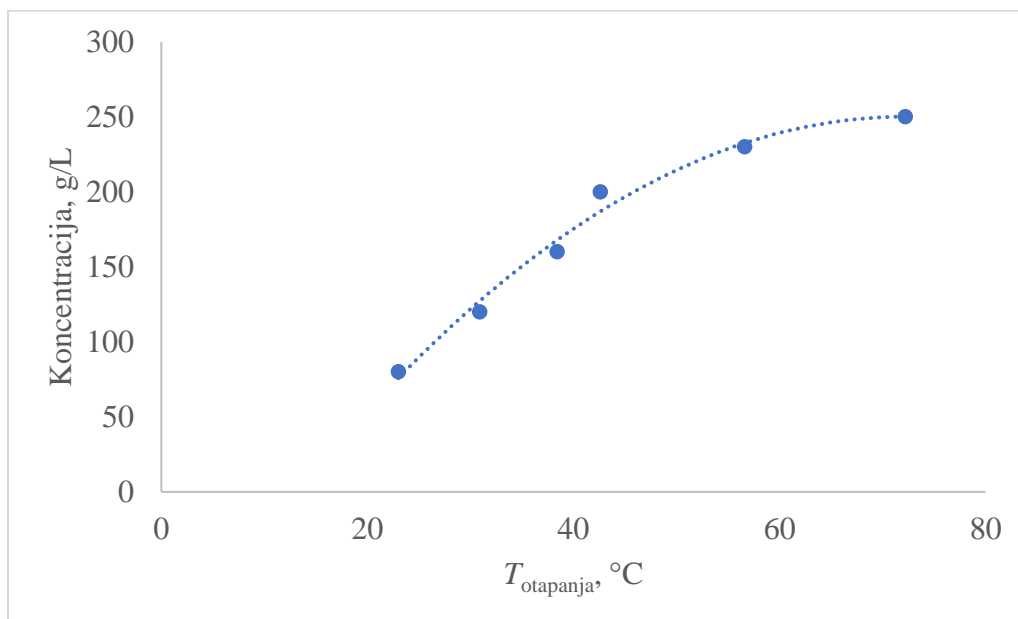
0,5 L reaktor; miješalo s 4 nagnute lopatice		
koncentracija	55 g/L	55 g/L
V(Etanol:Voda)	350 ml	350 ml
V(MEA)	0,7 ml	0,7 ml
masa	19,25 g	19,25 g
proračun miješala	346 ($20\% \text{ min}^{-1}$)	346 ($20\% \text{ min}^{-1}$)
broj okretaja	276 min^{-1} (20% manje)	200 min^{-1}
hlađenje	720 min	720 min

U tablici 4.3. prikazani su radni uvjeti pokusa provedenih sa svrhom validacije procijenjene brzine vrtnje miješala za postizanje stanja potpune suspenzije Omeprazola. S obzirom da program preporuča $\pm 20\%$ odstupanja, prvi pokus je proveden pri 276 min^{-1} pri čemu su se sve čestice suspendirale. Nakon toga, proveden je pokus pri kojemu je brzina vrtnje miješala bila 200 min^{-1} što je također rezultiralo postizanjem stanja potpune suspenzije. S obzirom na dobivene rezultate te činjenicu da su sve čestice suspendirane i pri 200 min^{-1} , odabrana je ta brzina vrtnje miješala zbog manjeg utroška energije.

4.1.4. Određivanje krivulje topljivosti

Pomoću uređaja *Crystal 16* određena je krivulja topljivosti Omeprazola u 96%-tnom etanolu. Na slici 4.4. prikazana je krivulja topljivosti te je na osnovu njega odabrana koncentracija provođenja eksperimenata od 230 g/l . Koncentracija je odabrana na temelju činjenice da je visoka topljivost Omeprazola u etanolu te pri toj koncentraciji dolazi do dobrih iskorištenja uz optimalan udio antiotapala. Niža koncentracija mogla bi uzrokovati potrebu za dodatkom veće količine antiotapala za jednako iskorištenje, dok bi viša koncentracija mogla uzrokovati degradaciju uzorka s obzirom na to da je uzorak osjetljiv te bi potencijalno više temperature uzrokovale potamnjenje

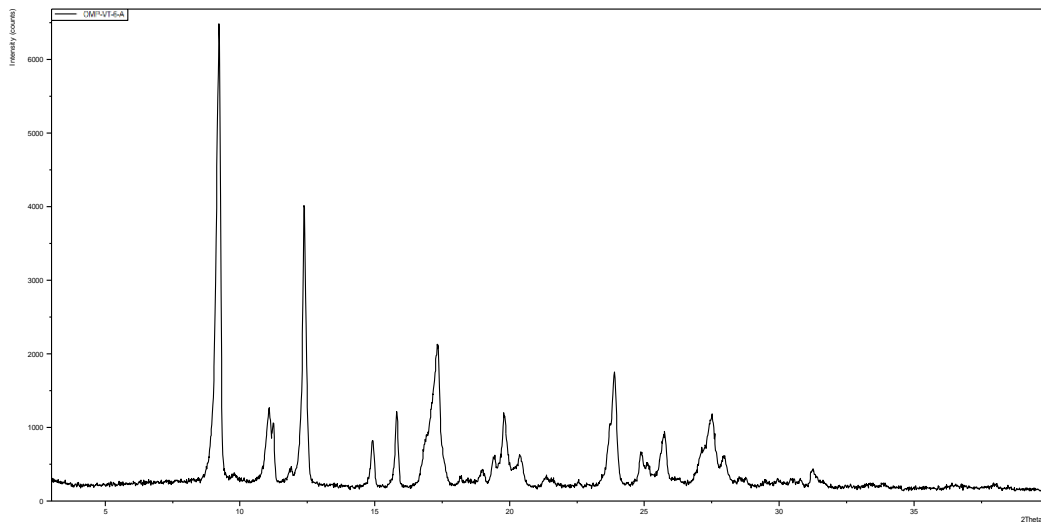
uzorka. Postupak započinje zagrijavanjem do 63 °C kada bi se otopio Omeprazol nakon čega slijedi hlađenje do 40 °C kada bi se započeo dodatak antiotapala.



Slika 4.4. Krivulja topljivosti Omeprazola u 96%-tnom etanolu

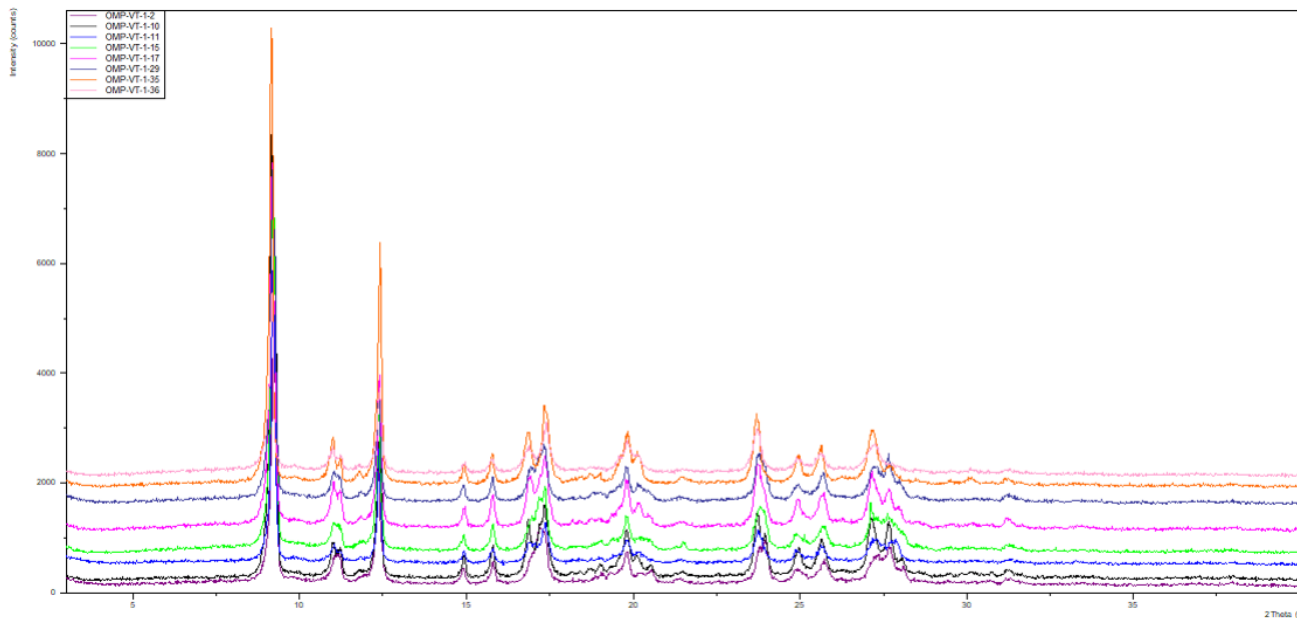
4.2. REZULTATI RENDGENSKE DIFRAKCIJE (XRPD)

Omeprazol je tvar koja kristalizira u samo jednoj kristalnoj strukturi, što se vidi na slici 4.5., odnosno grafičkom prikazu XRPD analize.



Slika 4.5. XRPD spektar polazne tvari

Na slici 4.6. prikazan je graf koji pokazuje preklopljene XRPD spektre uzoraka kristala dobivenih različitim postupcima opisanim u ovom radu. Može se uočiti da se spektri preklapaju za sve provedene pokuse, odnosno da Omeprazol kristalizira u samo jednoj kristalnoj strukturi.



Slika 4.6. Grafički prikaz preklopljenih rezultata XRPD analiza

4.3. GRANULOMETRIJSKA SVOJSTVA KRISTALA

4.3.1. Utjecaj antiotapala na raspodjelu veličina i oblik kristala

U tablici 4.4. prikazani su procesni uvjeti te rezultati pokusa provedenih u reaktorima od 250 ml pri brzini dokapavanja od 0,5 ml/min. Vidljivo je da je najbolje iskorištenje dobiveno korištenjem vode kao antiotapala, a na slici 4.7. vidi se grafički prikaz raspodjele veličina čestica i mikroskopske fotografije. Tablica 4.5. prikazuje podatke dobivene mjerenjem raspodjele veličine čestica. Širina raspodjele, S , izračunata je korištenjem izraza:

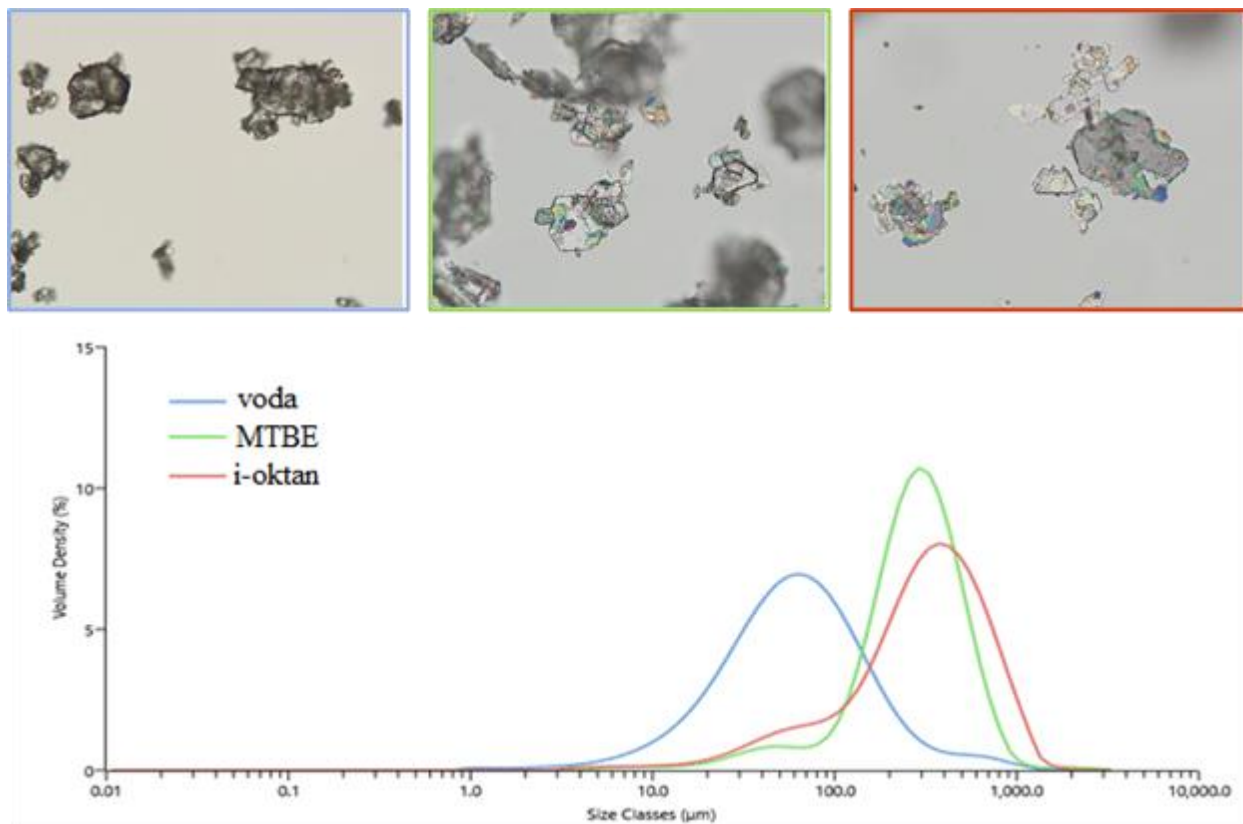
$$S = \frac{x_{90}}{x_{10}}$$

što omogućava raspodjelu kategorizirati od monodisperzne do jako široke.

Tablica 4.4. Procesni uvjeti pokusa provedenih s brzinom dokapavanja od 0,5 ml/min

0,25 L reaktor; miješalo s 3 nagnute lopatice			
koncentracija	230 g/L	230 g/L	250 g/L
V(etanol)	50 ml	50 ml	50 ml
V(MEA)	3 ml	3 ml	3 ml
masa	11,5 g	11,5 g	12,5 g
broj okretaja	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
hlađenje	nema utjecaja hlađenja		
antiotapalo	voda	MTBE	<i>i</i> -oktan
omjer	1:4	1:4	1:4
V_a	0,5 ml/min	0,5 ml/min	0,5 ml/min
$T_{otapanja}$	63 °C	63 °C	68 °C
$T_{dokapavanja}$	40 °C	40 °C	40 °C
iskorištenje	74%	49%	59%

Iz grafičkog prikaza 4.7. i tablice 4.5. vidi se da su sve tri krivulje bimodalne. S obzirom na širinu raspodjele, raspodjela veličina kristala dobivenih uz vodu kao antiotapalo je široka ($4 < S < 10$) a uz ostala dva antiotapala jako široka ($S > 10$). Medijan te najučestalija veličina kristala dobivenih uz MTBE i *i*-oktan kao antiotapalo približno su jednaki te su pomaknuti u područje grubljih frakcija u odnosu na kristale dobivene uz vodu kao antiotapalo. Kristali su uglavnom pločice nepravilnog oblika. Također se može uočiti sklonost omeprazola formiranju aglomerata. S obzirom na velik udio aglomerata (fotografije) može se zaključiti da je udio pojedinačnih kristala mali. Maksimum slabijeg intenziteta u području finijih frakcija ($x < 100 \mu\text{m}$) vjerojatno odgovara krhotinama nastalih lomom pločastih kristala, odnosno, posljedica je sekundarne nukleacije. Naime, kristali koji nisu rasli pravilno u smjeru sve tri osi, iglice ili pločice, skloni su lomu pa se pojavljuje frakcija kristala pomaknuta prema sitnijim veličinama. Također je moguće da zbog male brzine dokapavanja antiotapala dolazi do pojave lokalnih prezasićenja dovoljnih za formiranje stabilnih nukleusa. Ti sitni kristali mogu ostati u suspenziji kao pojedinačni kristali ili se ugraditi u već prisutni aglomerat. Kada se kao antiotapalo koristila voda, maksimum slabijeg intenziteta nalazi se u području grubljih frakcija, što može biti zbog prisustva velikih aglomerata ili kao što se vidi na fotografiji, velikih pojedinačnih pločastih kristala.



Slika 4.7. Utjecaj antiotapala na raspodjelu veličina i oblik kristala; $V_a = 0,5$ ml/min

Tablica 4.5. Utjecaj antiotapala na karakteristične parametre raspodjele; $V_a = 0,5$ ml/min

antiotapalo	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S
voda	17	60	186	10,94
MTBE	124	342	682	5,50
<i>i</i> -oktan	67	320	753	11,24

U tablici 4.6. prikazani su procesni uvjeti te rezultati pokusa provedenih u reaktorima od 250 ml pri brzini dokapavanja od 3,25 ml/min. Vidljivo je da je i u ovom slučaju najbolje iskorištenje dobiveno korištenjem vode kao antiotapala.

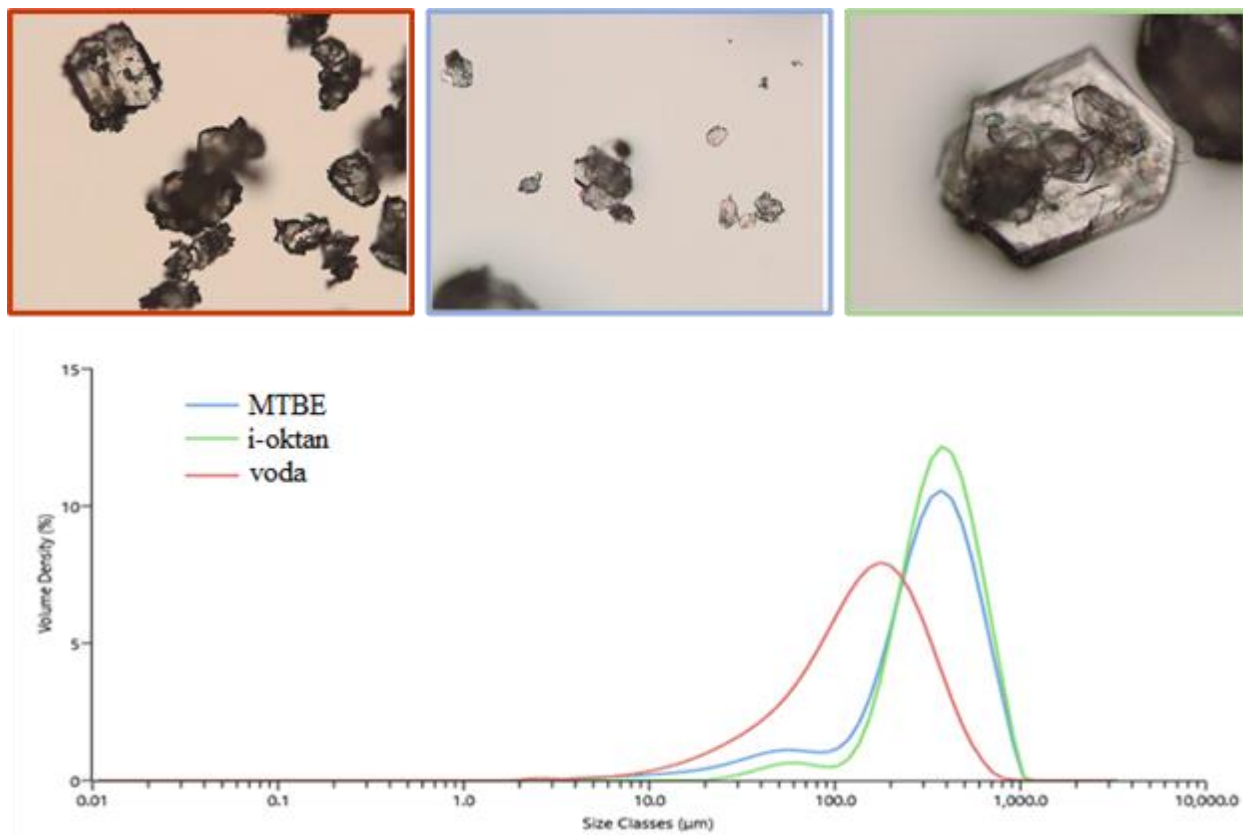
Tablica 4.6. Procesni uvjeti pokusa provedenih s brzinom dokapavanja od 1,92 ml/min

0,25 L reaktor; miješalo s 3 nagnute lopatice

koncentracija	230 g/L	230 g/L	250 g/L
V(etanol)	50 ml	50 ml	50 ml
V(MEA)	3 ml	3 ml	3 ml
masa	11,5 g	11,5 g	12,5 g
broj okretaja	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
hlađenje	nema utjecaja hlađenja		
antiotapalo	voda	MTBE	<i>i</i> -oktan
omjer	1:4	1:4	1:4
V _a	3,25 ml/min	3,25 ml/min	3,25 ml/min
T _{otapanja}	63 °C	63 °C	68 °C
T _{dokapavanja}	40 °C	40 °C	40 °C
iskorištenje	69%	61%	46%

Na slici 4.8. su prikazane raspodjele veličina čestica i mikroskopske fotografije a u tablici 4.7. karakteristični parametri raspodjele. Korištenjem vode kao antiotapala dobivena je unimodalna raspodjela veličina kristala koja se bitno razlikuje od raspodjela veličina kristala dobivenih uz korištenje druga dva antiotapala. Pri većoj brzini dokapavanja nastaju pravilniji kristali kod kojih je uočljiva njihova heksagonalna struktura.

Pri brzini dokapavanja antiotapala od 3,25 ml/min, raspodjela veličina kristala dobivenih uz vodu i MTBE se može okarakterizirati kao široka a uz *i*-oktan srednje široka. Mikroskopska analiza upućuje na nešto manji udio aglomerata u odnosu na manju brzinu dokapavanja antiotapala.



Slika 4.8. Utjecaj antiotapala na raspodjelu veličina i oblik kristala; $V_a = 3,25$ ml/min

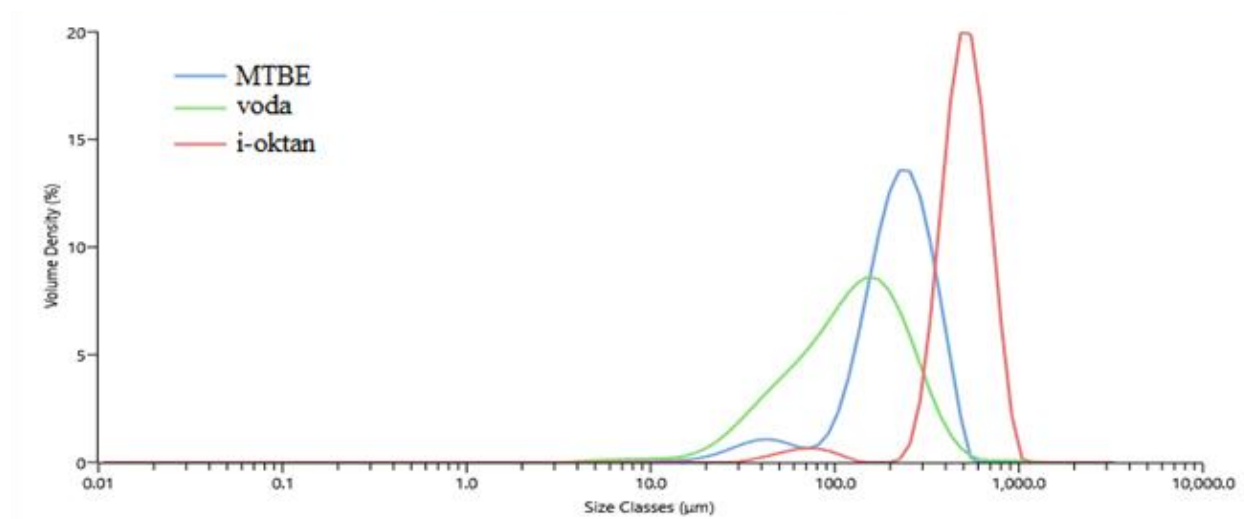
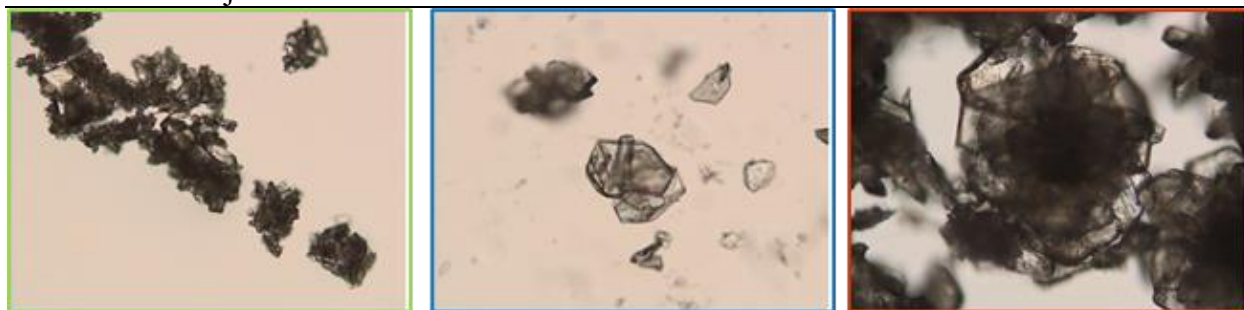
Tablica 4.7. Utjecaj antiotapala na karakteristične parametre raspodjele; $V_a = 3,25$ ml/min

antiotapalo	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S
voda	33	141	342	10,36
MTBE	78	325	625	8,02
<i>i</i> -oktan	165	360	658	3,99

U tablici 4.8. prikazani su procesni uvjeti te rezultati pokusa provedenih u reaktorima od 250 ml uz naglo dodavanje antiotapala u reaktor. Iskorištenja su bliska za vodu i MTBE i nešto su veća u odnosu na pokus s *i*-oktanom kao antiotapalom. Na slici 4.9. prikazane su raspodjele veličina i oblik dobivenih kristala a u tablici 4.9. prikazane su karakteristične veličine dobivenih kristala. Kao i pri manjim brzinama dodatka antiotapala, raspodjele veličina kristala dobivenih uz MTBE i *i*-oktan su bimodalne dok je uz vodu dobivena unimodalna raspodjela veličina kristala. Uz dodatak vode dobivaju se isključivo aglomerati, dok se uz dodatak druga dva antiotapala formiraju i pojedinačni pločasti kristali koji se ne povezuju s ostalim kristalima u suspenziji.

Tablica 4.8. Procesni uvjeti pokusa provedeni s izlivanjem antiotapala u reaktor

0,25 L reaktor; miješalo s 3 nagnute lopatice			
koncentracija	230 g/L	230 g/L	250 g/L
V(etanol)	50 ml	50 ml	50 ml
V(MEA)	3 ml	3 ml	3 ml
masa	11,5 g	11,5 g	12,5 g
broj okretaja	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
hlađenje		nema utjecaja hlađenja	
antiotapalo	voda	MTBE	<i>i</i> -oktan
omjer	1:4	1:4	1:4
V _a		brzo dokapavanje	
T _{otapanja}	63 °C	63 °C	68 °C
T _{dokapavanja}	40 °C	40 °C	40 °C
iskorištenje	65%	68%	57%



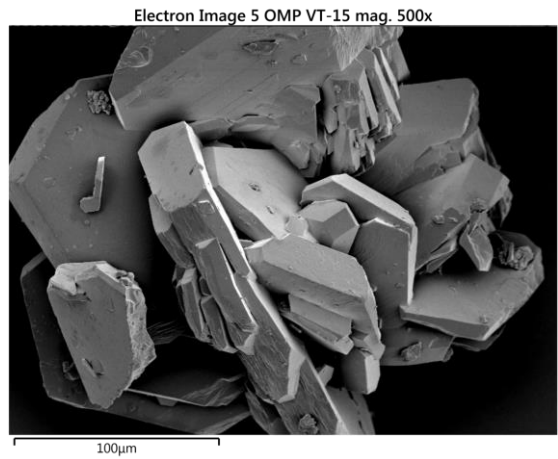
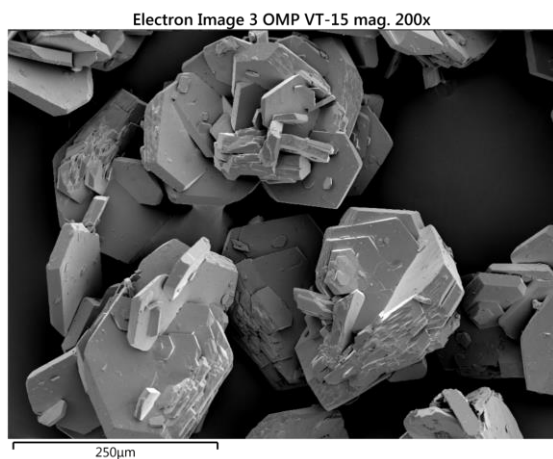
Slika 4.9. Utjecaj antiotapala na raspodjelu veličina i oblik kristala pri naglom dodatku antiotapala

Naglim dodatkom ukupnog volumena antiotapala topljivost tvari znatno se smanjuje te nastaje velik broj nukleusa koji nastavljaju rasti i formirati aglomerate. Maksimum slabijeg intenziteta u području finijih frakcija posljedica je uglavnom sekundarne nukleacije (loma kristala).

Tablica 4.9. Utjecaj antiotapala na karakteristične parametre raspodjele pri naglom dodatku antiotapala

antiotapalo	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S
voda	41	125	272	6,63
MTBE	110	219	361	3,28
<i>i</i> -oktan	334	504	725	2,17

Na slici 4.10. vidi se SEM fotografija kristala nastalih u pokusu s MTBE kao antiotapalom pri naglom izlivanju antiotapala. SEM analiza potvrdila je formiranje aglomerata kao i pločasti oblik kristala. Neke strukturne jedinice upućuju na heksagonalnu strukturu.



Slika 4.10. SEM fotografije kristala nastalih u pokusu s MTBE pri naglom izlivanju antiotapala

4.3.2. Utjecaj brzine dokapavanja na raspodjelu veličina i oblik kristala

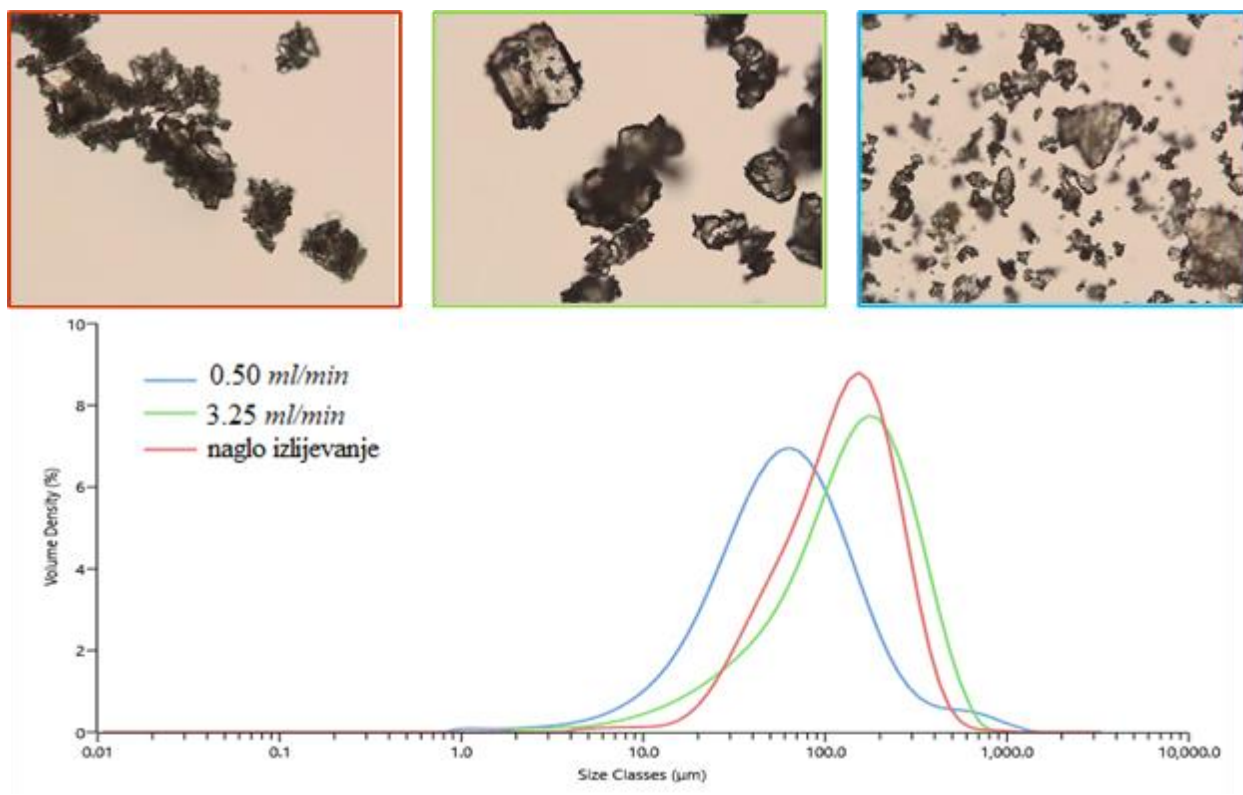
U tablici 4.10. prikazani su procesni uvjeti te rezultati pokusa provedenih pri različitim brzinama dokapavanja vode. Iz tablice se vidi da je iskorištenje raste kako se smanjuje brzina dokapavanja antiotapala, što je bilo i očekivano. Postepenim dodavanjem antiotapala na mjestu kontakta antiotapala i otopine/suspenzije otopina postaje prezasićena (lokalna prezasićenost) čime je omogućeno formiranje novih stabilnih nukleusa i/ili rast već postojećih kristala. Pokretačka se

sila kontinuirano generira sa svakom dodanom kapljicom antiotapala. S obzirom na povoljne hidrodinamičke uvjete u kristalizatoru moguće je iskoristiti pokretačku silu u većoj mjeri. S druge strane, naglim dodatkom antiotapala u otopini je osigurana velika pokretačka sila što rezultira naglim stvaranjem velikog broja nukleusa. Pokretačka sila se u najvećoj mjeri potroši na nukleaciju. Preostala pokretačka sila je vrlo mala što rezultira manjom brzinom rasta kristala i posljedično manjim iskorištenjem.

Tablica 4.10. Pokusi s vodom kao antiotapalom

0,25 L reaktor; miješalo s 3 nagnute lopatice			
koncentracija	230 g/L	230 g/L	230 g/L
V(etanol)	50 ml	50 ml	50 ml
V(MEA)	3 ml	3 ml	3 ml
masa	11,5 g	11,5 g	11,5 g
broj okretaja	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
hlađenje	nema utjecaja hlađenja		
antiotapalo	voda	voda	voda
omjer	1:4	1:4	1:4
V _a	brzo dokapavanje	3,25 ml/min	0,50 ml/min
T _{otapanja}	63 °C	63 °C	63 °C
T _{dokapavanja}	40 °C	40 °C	40 °C
iskorištenje	65%	69%	74%

Na slici 4.11. vidi se grafički prikaz raspodjele veličine čestica i mikroskopske fotografije. Tablica 4.11. prikazuje utjecaj brzine dokapavanja vode na karakteristične parametre raspodjele. Iz slike 4.11. i tablice 4.11. vidi se da je širina raspodjele najmanja pri naglom dodatku antiotapala, dok su druge dvije nešto šire. Najpravilniji kristali dobivaju se kada se voda dodaje brzinom od 3,25 ml/min. Udio aglomerata najveći je pri naglom dodatku vode. Naime vrlo sitne čestice karakteriziraju jake privlačne elektrostatske sile. Kao što je već rečeno, naglim dodatkom vode nastaje velik broj sitnih kristala koji su na vrlo maloj međusobnoj udaljenosti. Mala udaljenost kristala i jake privlačne sile rezultiraju stvaranjem aglomerata. S obzirom da je pri najmanjoj brzini dokapavanja vode udio aglomerata najmanji a na fotografiji se mogu uočiti relativno veliki pločasti kristali nepravilnog oblika koji su skloni lomu pri sudaru s lopaticama miješala, može se zaključiti da je najveća širina raspodjele posljedica ne samo kontinuiranog stvaranja nukleusa tijekom dodatka antiotapala već i sekundarne nukleacije.



Slika 4.11. Utjecaj brzine dodavanja vode na raspodjelu veličina i oblik kristala

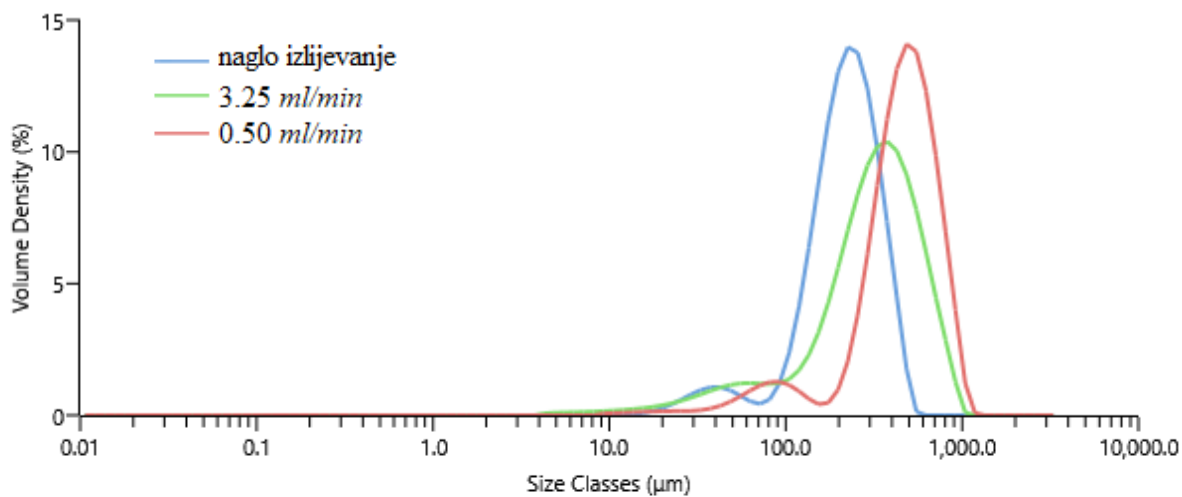
Tablica 4.11. Utjecaj brzine dokapavanja vode na karakteristične parametre raspodjele

V_a	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S
naglo	41	125	272	6,63
3,25 ml/min	33	141	342	10,36
0,50 ml/min	17	60	186	10,94

U tablici 4.12. prikazani su procesni uvjeti te rezultati pokusa provedenih pri različitim brzinama dokapavanja MTBE. Iz tablice se vidi da su brzina dokapavanja i iskorištenje proporcionalne veličine za slučaj korištenja MTBE kao antiotapala. Vrelište MTBE je 55,2 °C. Naglim dodatkom cijelog volumena antiotapala nastaje velik broj stabilnih nukleusa. Pri malim brzinama dokapavanja moguće je da dio MTBE-a ishlapi te da se ne generira nužno prezasićenje koje će rezultirati formiranjem stabilnog nukleusa. Kritična veličina nukleusa opada s povećanjem prezasićenosti otopine. Ako je pokretačka sila vrlo mala nukleus će se narasti ali njegova veličina će biti manja od kritične što će rezultirati otapanjem. To za posljedicu može imati manje iskorištenje u odnosu na veće brzine dokapavanja i generiranje većih pokretačkih sila.

Tablica 4.12. Pokusi s MTBE kao antiotapalom

0,25 L reaktor; 3 miješalo s 3 nagnute lopatice			
koncentracija	230 g/L	230 g/L	230 g/L
V(ethanol)	50 ml	50 ml	50 ml
V(MEA)	3 ml	3 ml	3 ml
masa	11,5 g	11,5 g	11,5 g
broj okretaja	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
hlađenje	nema utjecaja hlađenja		
antiotapalo	MTBE	MTBE	MTBE
omjer	1:4	1:4	1:4
V _a	brzo dokapavanje	3,25 ml/min	0,50 ml/min
T _{otapanja}	63 °C	63 °C	63 °C
T _{dokapavanja}	40 °C	40 °C	40 °C
iskorištenje	68%	61%	49%



Slika 4.12. Utjecaj brzine dodavanja MTBE na raspodjelu veličina i oblik kristala

Na slici 4.12. vidi se grafički prikaz raspodjele veličine čestica i mikroskopske fotografije. Pri svim brzinama dokapavanja antiotapala dobivene su bimodalne raspodjele veličina kristala. S porastom brzine dokapavanja maksimumi se pomiču prema finijim frakcijama. U tablici 4.13. prikazan je utjecaj brzine dokapavanja MTBE na karakteristične parametre raspodjele. S obzirom na širinu raspodjele, raspodjela veličina kristala dobivenih uz brzinu dokapavanja od 3,25 ml/min je široka a pri najmanjoj i najvećoj brzini je srednje širine.

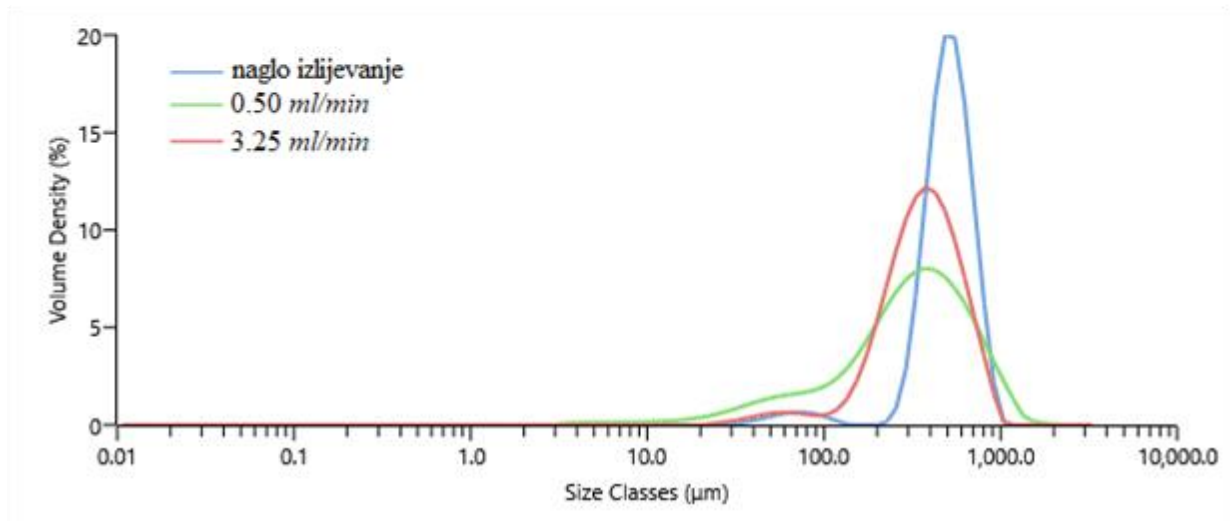
Tablica 4.13. Utjecaj brzine dokapavanja MTBE na karakteristične parametre raspodjele

V_a	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S
naglo	110	219	361	3,28
3,25 ml/min	78	325	625	8,01
0,50 ml/min	197	464	757	3,84

U tablici 4.14. prikazani su procesni uvjeti te rezultati pokusa provedenih pri različitim brzinama dokapavanja *i*-oktana. Na slici 4.13. vidi se grafički prikaz raspodjele veličina čestica i mikroskopske fotografije. Tablica 4.15. prikazuje utjecaj brzine dokapavanja *i*-oktana na karakteristične parametre raspodjele. Najbolje iskorištenje ostvareno je pri najmanjoj brzini dokapavanja.

Tablica 4.14. Pokusi s *i*-oktanom kao antiotapalom

0,25 L reaktor; miješalo s 3 nagnute lopatice			
koncentracija	250 g/L	250 g/L	250 g/L
$V(\text{ethanol})$	50 ml	50 ml	50 ml
$V(\text{MEA})$	3 ml	3 ml	3 ml
masa	12,5 g	12,5 g	12,5 g
broj okretaja	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
hlađenje	nema utjecaja hlađenja		
antiotapalo	<i>i</i> -oktan	<i>i</i> -oktan	<i>i</i> -oktan
omjer	1:4	1:4	1:4
V_a	brzo dokapavanje	3,25 ml/min	0,50 ml/min
T_{otapanja}	68 °C	68 °C	68 °C
$T_{\text{dokapavanja}}$	40 °C	40 °C	40 °C
iskorištenje	57%	46%	59%



Slika 4.13. Utjecaj brzine dodavanja *i*-oktana na raspodjelu veličina i oblik kristala

U svim su uvjetima dobivene su bimodalne raspodjele veličina kristala, pri čemu se s porastom brzine dokapavanja *i*-oktana maksimum pomiče prema grubljim frakcijama a širina raspodjele opada. Uz *i*-oktan kao antiotapalo također nastaju aglomerati. Pri naglom dodatku formiraju se sferični aglomerati.

Tablica 4.15. Utjecaj brzine dokapavanja *i*-oktana na karakteristične parametre raspodjele

V_a	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S
naglo	334	504	725	2,17
3,25 ml/min	165	360	658	3,99
0,50 ml/min	67	320	753	11,24

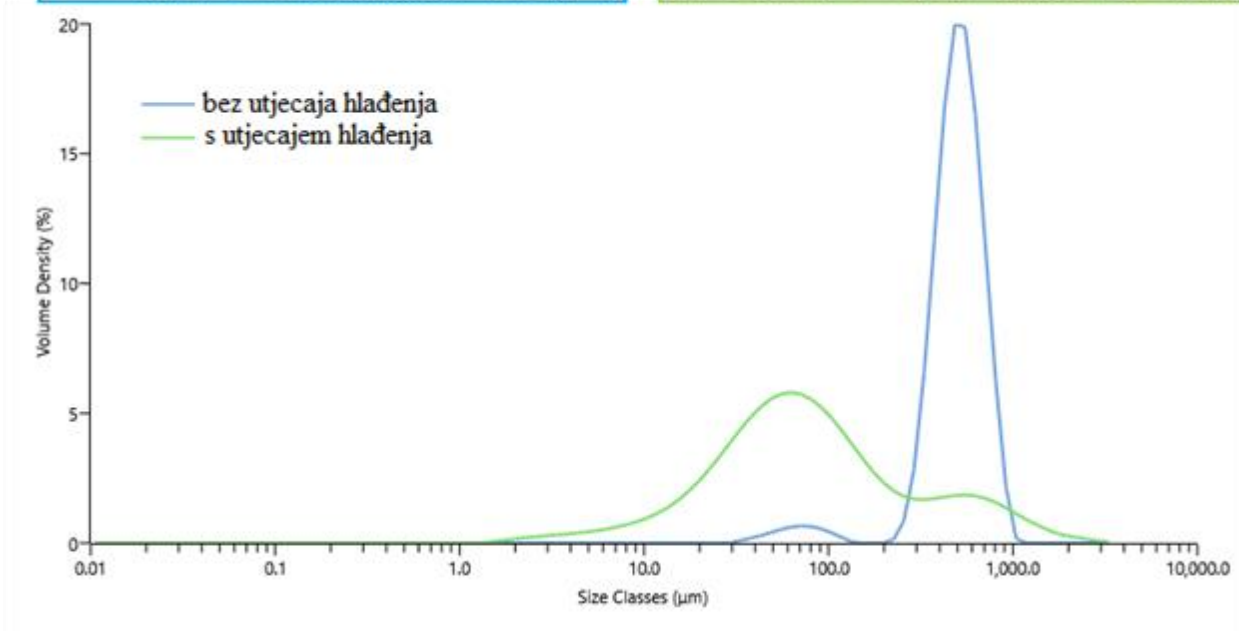
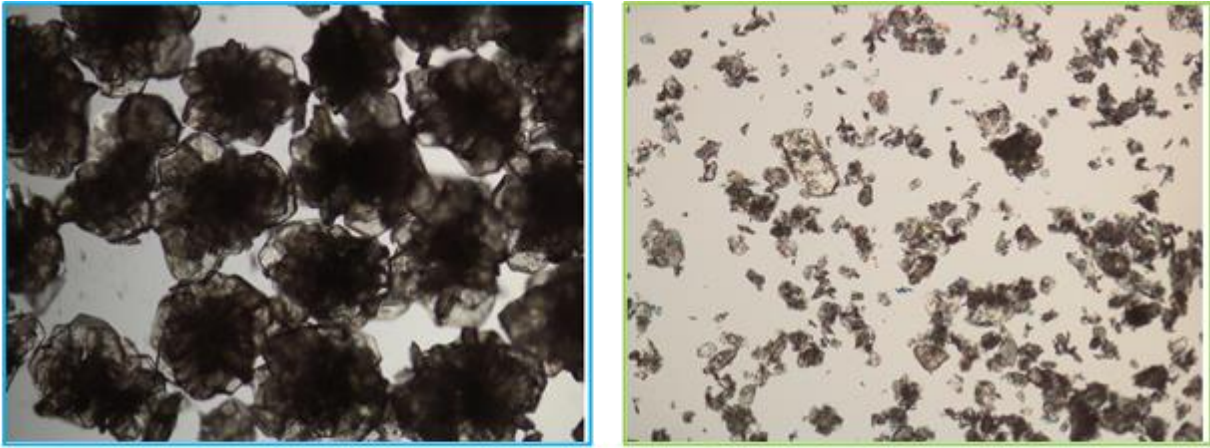
4.3.3. Utjecaj kubnog hlađenja na raspodjelu veličina i oblik kristala

U posljednjem eksperimentu istražen je utjecaj kubnog hlađenja na raspodjelu veličina kristala. U tablici 4.16. prikazana je usporedba procesnih uvjeta i rezultata navedenog pokusa. Prvi se pokus odnosi samo na kristalizacija uz dodatak *i*-oktana, dok se u drugom pokusu kristalizacija odvija u dva koraka. Nakon dodatka antiotapala i miješanja suspenzije 2 sata, suspenzija se podvrgava hlađenju. Provođenjem kristalizacije uz dodatno hlađenje iskorištenje se u velikoj mjeri povećava. U drugom se koraku prezasićenost osigurava hlađenjem što rezultira formiranjem novih nukleusa. Uvjetno rečeno, dolazi do spontane (primarne) nukleacije, ali u prisustvu kristala.

Tablica 4.16. Usporedba procesnih uvjeta i rezultata pokusa pri kubnom hlađenju

0,25 L reaktor; miješalo s 3 nagnute lopatice		
koncentracija	250 g/L	250 g/L
V(etanol)	50 ml	50 ml
V(MEA)	3 ml	3 ml
masa	12,5 g	12,5 g
broj okretaja	200 min ⁻¹	200 min ⁻¹
hlađenje	nema utjecaja hlađenja	
antiotapalo	<i>i</i> -oktan	<i>i</i> -oktan
omjer	1:4	1:4
V _a	brzo dokapavanje	brzo dokapavanje
T _{otapanja}	68 °C	68 °C
T _{dokapavanja}	40 °C	40 °C
T _{filtracije}	40 °C	10 °C
iskorištenje	57%	76%

Usporedbom raspodjele veličina kristala uočava se da je i uz dodatno hlađenje raspodjela veličina kristala bimodalna, slika 4.14. Širina raspodjele značajno se povećava (sa srednje, bez hlađenja na jako široku, uz dodatno hlađenje). U pokusu bez hlađenja većina kristala su aglomerati pa je najučestalija veličina kristala pomaknuta u područje grubljih frakcija. Kada se kristalizacija provodi uz dodatno hlađenje, udio aglomerata je znatno manji (fotografija) a najučestalija veličina čestica pomaknuta je u područje finijih frakcija u odnosu na kristale dobivene bez hlađenja. Također se može uočiti da oba maksimuma raspodjele veličina kristala odgovaraju približno istoj veličini kristala (oko 65 μm i oko 540 μm). Može se pretpostaviti da prvi odgovara pojedinačnim kristalima a drugi aglomeratima.



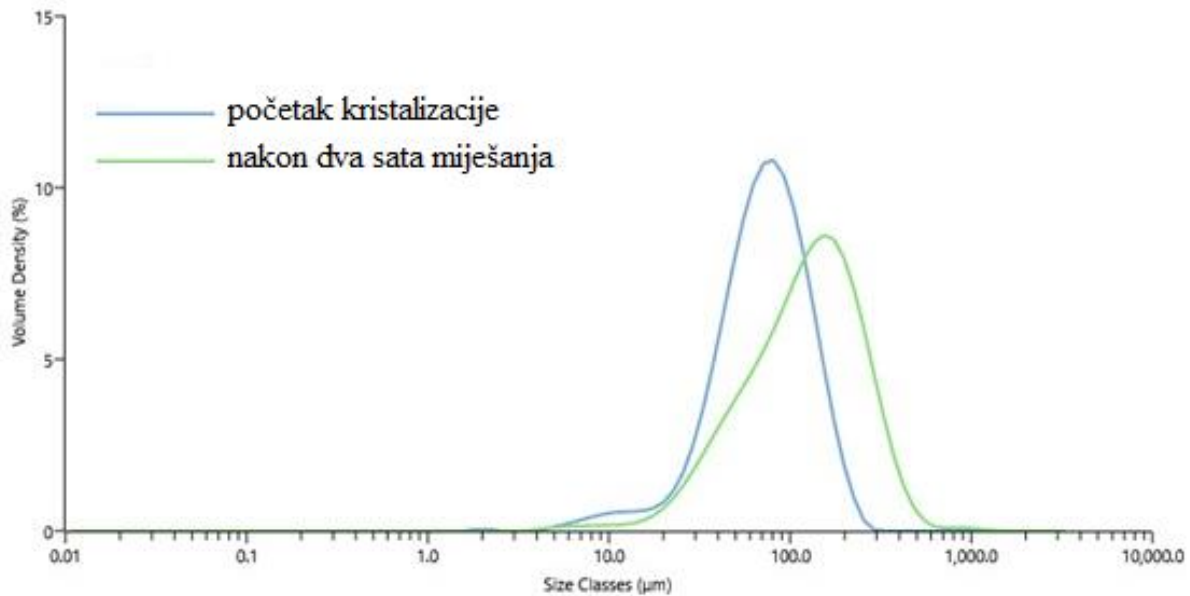
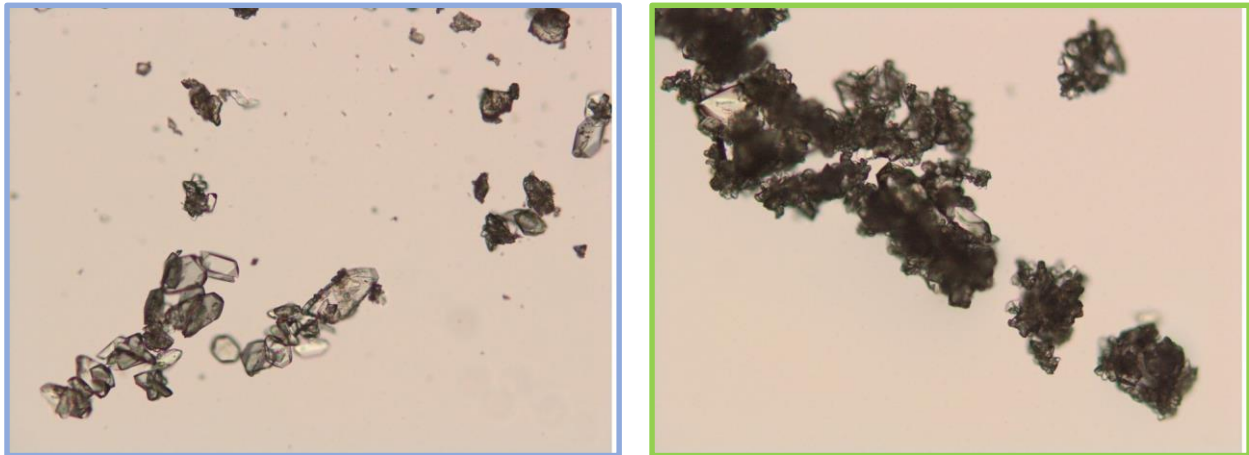
Slika 4.14. Utjecaj dodatnog hlađenja na raspodjelu veličina i oblik kristala

Tablica 4.17. Utjecaj hlađenja na karakteristične parametre raspodjele (*i*-oktan; naglo dodavanje)

$T_{\text{filtracije}}$	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S
40 °C	334	504	725	2,17
10 °C	18	72	543	30,16

4.3.4. Utjecaj vremena na raspodjelu veličine čestica

Kako bi se istražilo u kojoj se mjeri potroši prezasićenost na formiranje nukleusa u pokusima s naglim dodatkom ukupnog volumena antiotapala izmjerene su raspodjele veličina kristala odmah nakon dodatka antiotapala te na kraju, nakon dva sata miješanja na temperaturi od 40 °C.



Slika 4.15. Mikroskopske fotografije i raspodjela veličine čestica na početku kristalizacije i nakon dva sata

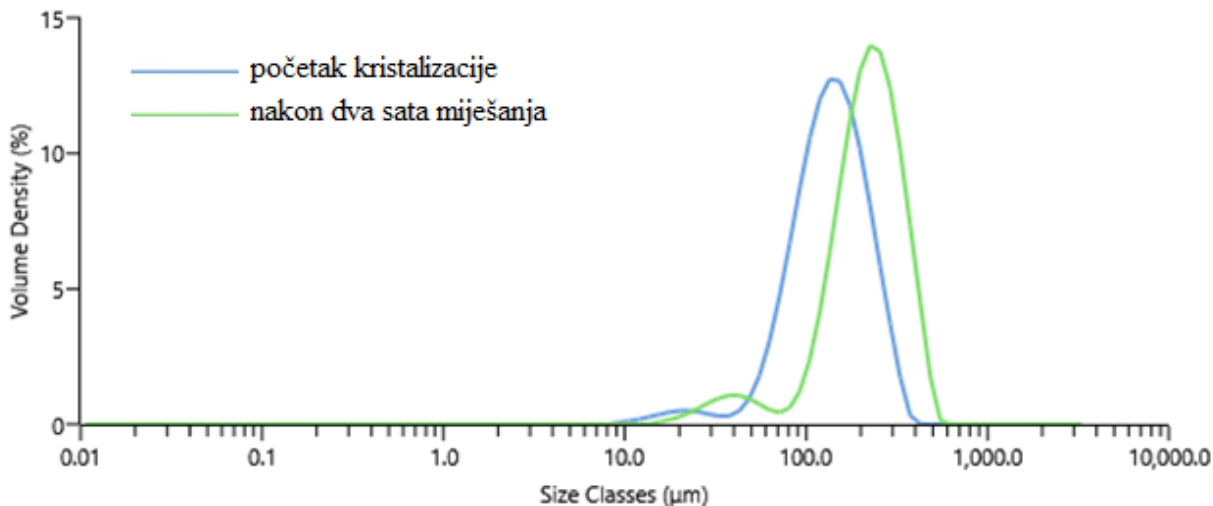
Na slici 4.15. prikazane su mikroskopske fotografije kao i grafički prikaz raspodjele veličina kristala. Iz tablice 4.18. kao i iz slike 4.15. jasno se vidi da je uža raspodjela na početku

kristalizacije te da trajanje procesa utječe na stvaranje većih aglomerata što se očituje i većom x_{50} vrijednošću koja na početku kristalizacije iznosi 73 μm , a nakon dva sata 125 μm .

Tablica 4.18. Utjecaj trajanja kristalizacije na karakteristične parametre raspodjele (voda; naglo dodavanje)

	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S	antiotapalo	V_a
početak kristalizacije	32	73	141	4.40	voda	naglo
nakon dva sata procesa	41	125	272	6.63	voda	naglo

Na slici 4.16. prikazane su raspodjele veličina kristala na samom početku kristalizacije kao i na kraju procesa, nakon dva sata miješanja pri temperaturi od 40 °C uz MTBE kao antiotapalo.



Slika 4.16. Grafički prikaz raspodjele veličine čestica na početku kristalizacije i nakon dva sata procesa

Iz tablice 4.19. se vidi da je širina raspodjele veličine čestica podjednaka u oba slučaja te da trajanje kristalizacije ne utječe značajno na nju, no razlika se očituje u znatno većoj x_{50} vrijednosti produljenjem trajanja procesa.

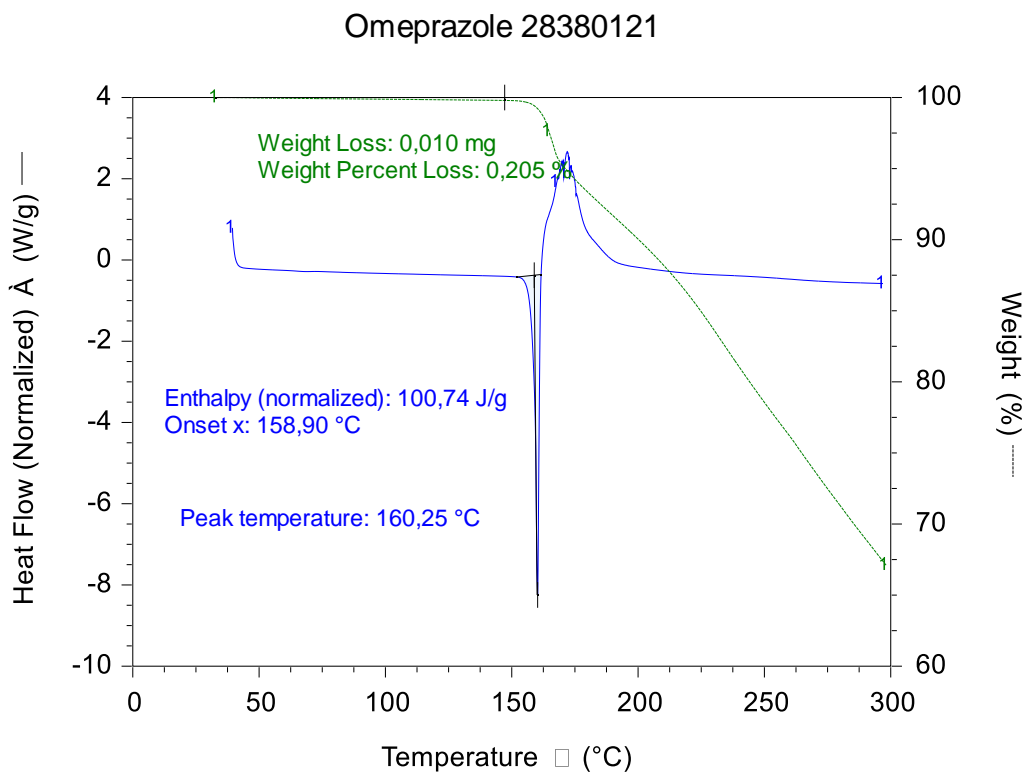
Tablica 4.19. Utjecaj trajanja kristalizacije na karakteristične parametre raspodjele (MTBE; naglo dodavanje)

	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)	S	antiotapalo	V_a
početak kristalizacije	71	136	238	3.35	MTBE	naglo
nakon dva sata procesa	110	219	361	3.28	MTBE	naglo

4.4. TOPLINSKA ANALIZA

4.4.1. Polazni materijal

Na slici 4.17. vide se DSC i TG krivulje polaznog materijala. Iz krivulja je vidljiv vrlo maleni gubitak mase koji upućuje na isparavanje vrlo malog dijela uklopljenog otapala. Temperatura taljenja početnog spoja iznosi 160 °C, a razgradnja započinje oko 170 °C. Entalpija taljenja iznosi 100 J/g.



Slika 4.17. DSC i TG krivulja početnog uzorka Omeprazola

4.4.2. Utjecaj antiotapala i brzine dokapavanja na toplinska svojstva

Na slikama 4.18. do 4.20. prikazane su DSC i TG krivulje kristala dobivenih uz različite brzine dokapavanja a u tablicama 4.20. do 4.22. gubitak mase zagrijavanjem, temperatura taljenja, temperatura razgradnje te entalpija taljenja za sva tri odabrana antiotapala.

Tablica 4.20. Rezultati toplinske analize pokusa pri korištenju vode kao antiotapala

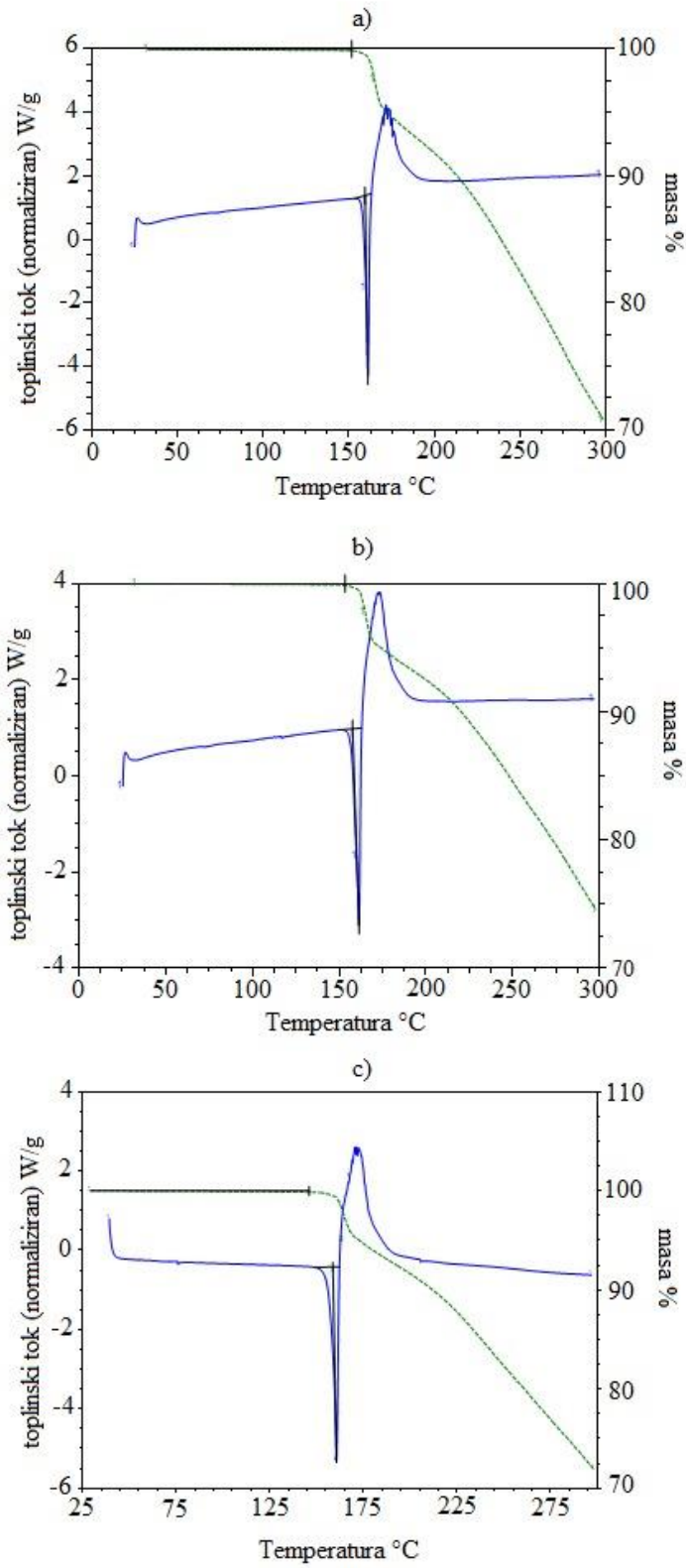
antiotapalo	voda	voda	voda
V_a	naglo	3,25 ml/min	0,50 ml/min
gubitak mase	0,01 mg	0,01 mg	0,05 mg
T_{taljenja}	159 °C	158 °C	159 °C
entalpija	84,9 J/g	79,9 J/g	92,5 J/g
$T_{\text{početak raspada}}$	165 °C	165 °C	165 °C

Tablica 4.21. Rezultati toplinske analize pokusa pri korištenju MTBE kao antiotapala

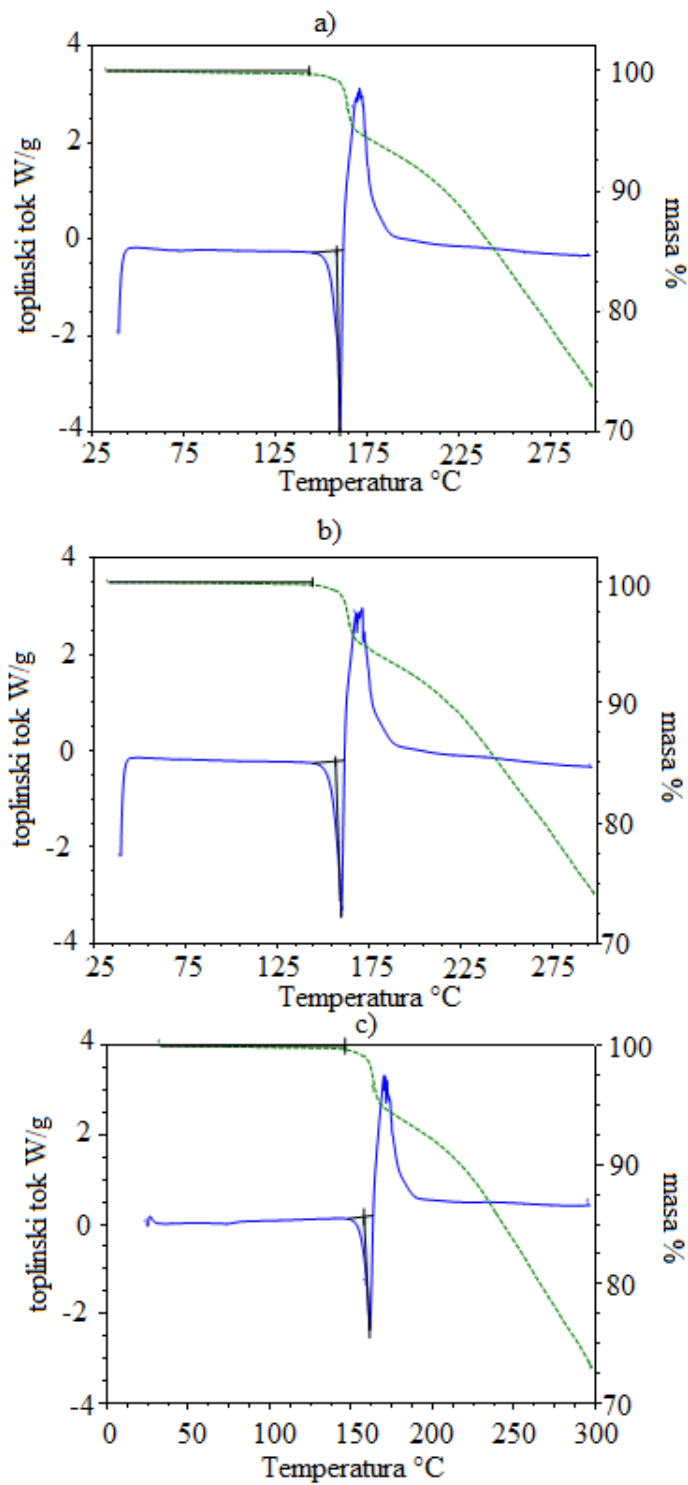
antiotapalo	MTBE	MTBE	MTBE
V_a	naglo	3,25 ml/min	0,50 ml/min
gubitak mase	0,04 mg	0,03 mg	0,04 mg
T_{taljenja}	159 °C	157 °C	158 °C
entalpija	86,6 J/g	85,3 J/g	70,6 J/g
$T_{\text{početak raspada}}$	165 °C	165 °C	165 °C

Tablica 4.22. Rezultati toplinske analize pokusa pri korištenju *i*-oktana kao antiotapala

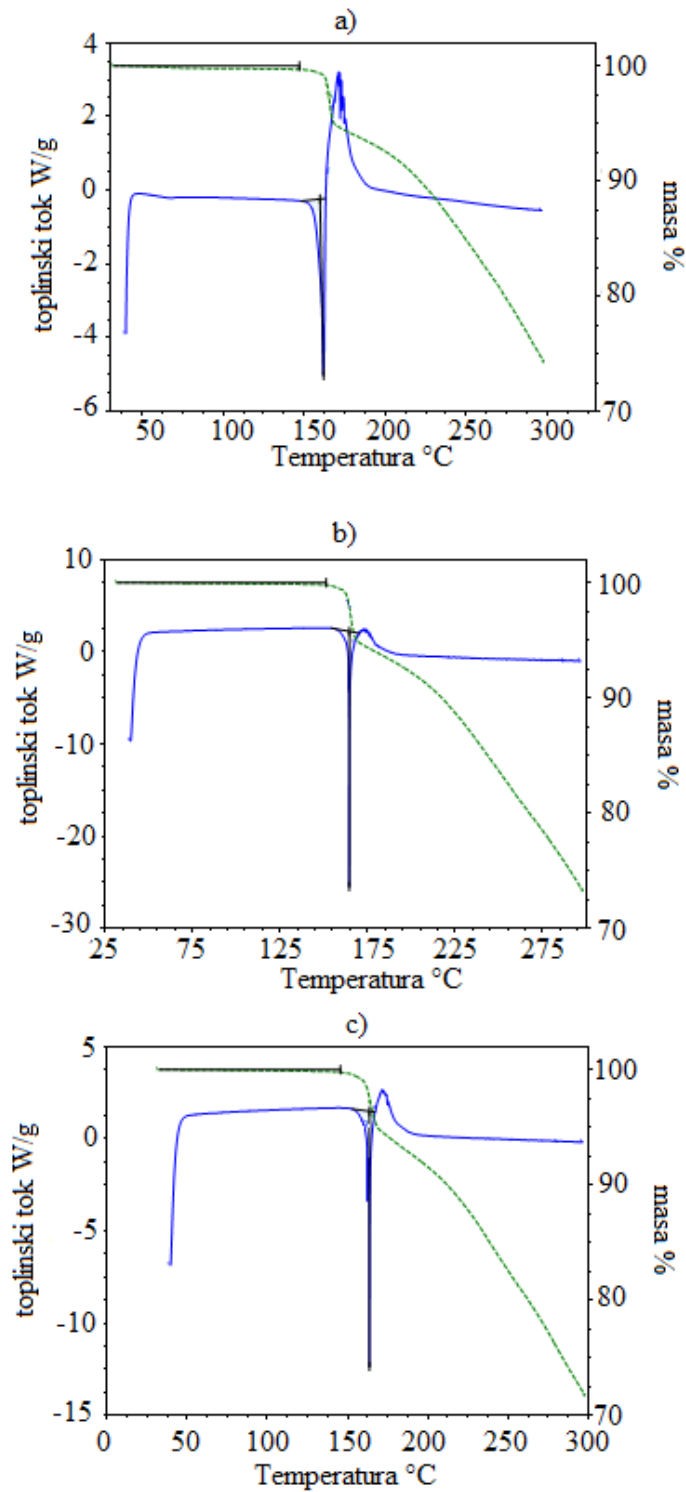
antiotapalo	<i>i</i> -oktan	<i>i</i> -oktan	<i>i</i> -oktan
V_a	naglo	3,25 ml/min	0,50 ml/min
gubitak mase	0,05 mg	0,03 mg	0,02 mg
T_{taljenja}	160 °C	165 °C	164 °C
entalpija	94,9 J/g	165,1 J/g	107,9 J/g
$T_{\text{početak raspada}}$	165 °C	168 °C	168 °C



Slika 4.18. DSC i TG krivulje za različite brzine dokapavanja vode a) naglo izlijevanje, b) 3,25 ml/min i c) 0,5 ml/min



Slika 4.19. DSC i TG krivulje za različite brzine dokapavanja MTBE: a) naglo izlivanje, b) 3,25 ml/min i c) 0,5 ml/min



Slika 4.20. DSC i TG krivulje za različite brzine dokapavanja *i*-oktana: a) naglo izlivanje, b) 3,25 ml/min i c) 0,5 ml/min

Na DSC krivuljama uočava se endotermni pik koji odgovara taljenju omeprazola te egzotermni pik koji odgovara razgradnji. Temperatura taljenja kreće se u intervalu od 157 do 165 °C, pri čemu su najveće vrijednosti izmjerene za kristale dobivene uz *i*-oktan kao antiotapalo. Izmjerena temperatura taljenja nešto je viša od literaturne. Entalpija taljenja kreće se u intervalu od 70,6 do 165,1 J/g. Razgradnja za većinu kristala započinje pri 165 °C. Nešto veća temperatura izmjerena je za kristale dobivene uz *i*-oktan kao antiotapalo. Vrlo mali gubitak mase koji upućuje na eventualno zaostalo otapalo uočen je kod svih analiziranih kristala. To je mogući razlog razlika u izmjerenim temperaturama taljenja i pripadajućim entalpijama.²³

4.4.3. Utjecaj dodatnog hlađenja na toplinska svojstva kristala

U tablici 4.23. prikazani su rezultati te se iz njih vidi da u oba slučaja postoji vrlo maleni gubitak mase, jednake temperature taljenja i raspada dok je jedina jasna razlika u entalpiji. Veću entalpiju taljenja imaju kristali dobiveni samo primjenom antiotapala.

Tablica 4.23. Rezultati toplinske analize pokusa pri kubnom hlađenju

antiotapalo	<i>i</i> -oktan	<i>i</i> -oktan
V_a	naglo	naglo
gubitak mase	0,05 mg	0,02 mg
T_{taljenja}	160 °C	159 °C
entalpija	94,9 J/g	76,2 J/g
$T_{\text{filtriranja}}$	40 °C	10 °C
$T_{\text{početak raspada}}$	165 °C	165 °C

5. ZAKLJUČAK

Ovim radom utvrđeno je da se Omeprazol dobro otapa u etanolu, dok je netopljiv u *i*-butil acetatu, *n*-butil acetatu, *n*-heptanu, *n*-heksanu, MTBE, *i*-oktanu, *n*-oktanu te vodi. Kao antiotapala izabrani su voda, MTBE i *i*-oktan. Eksperimentalno je određena brzina vrtnje miješala potrebna za postizanje stanja potpune suspenzije. U radu su ispitani utjecaji različitih antiotapala, različite brzine dokapavanja istih, utjecaj vremena te kubnog hlađenja. Od istraženih antiotapala, voda se pokazala kao najbolja zbog najvećeg iskorištenja te dobivanja kristala unimodalne raspodjele veličina. Uz korištenje MTBE i *i*-oktana dobivene su bimodalne raspodjele veličina kristala. Kristalizacija izazvana dodatkom *i*-oktana rezultira najužom raspodjelom veličina kristala (srednje široka do široka). Najmanja širina raspodjele kao i najveće prosječno iskorištenje ostvaruje se pri naglom izlivanju antiotapala u otopinu omeprazola u etanolu. Hlađenjem suspenzije, nakon dvosatnog miješanja pri stalnoj temperaturi, značajno se povećava iskorištenje, za približno 20%, ali se time povećava širina raspodjele veličine čestica što nije povoljno. Usporedbom raspodjele veličina kristala na početku i na kraju procesa uočeno je da se raspodjele veličina kristala pomiču prema grubljim frakcijama što je popraćeno povećanjem širine raspodjele. Na temelju mikroskopske analize kristala može se zaključiti da se u istraživanim uvjetima kristalizacije u najvećoj mjeri formiraju aglomerati. Toplinska karakterizacija otkriva malu razliku u promjenama specifične entalpije dok su gubitak mase, T_{taljenja} kao i $T_{\text{početak raspada}}$ približno jednaki za sve slučajeve.

6. POPIS SIMBOLA

m	masa tvari, kg
V	volumen otopine, L
T	temperatura, °C
t	vrijeme, min
k_B	boltzmannova konstanta, J/K
r	promjer, mm
C	koncentracija g/L
$\Delta\mu$	pokretačka sila po molekuli
V_a	brzina dokapavanja, ml/min
S	Širina raspodjele
η	iskorištenje, %
N	broj okretaja miješala, min ⁻¹
x_{10}	karakteristična veličina čestice, μm
x_{50}	karakteristična veličina čestice, μm
x_{90}	karakteristična veličina čestice, μm
h	specifična entalpija, J/g

7. LITERATURA:

1. Mullin, J. W. (2001). Crystallization. Elsevier..
2. Andreea, M. (Ed.). (2012). Crystallization: Science and Technology
3. Brice, J.C. and Rudolph, P. (2007). Crystal Growth. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (Ed.).
4. Tung, H. H., Paul, E. L., Midler, M., & McCauley, J. A. (2009). Crystallization of organic compounds: an industrial perspective. John Wiley & Sons..
5. Karpiński, P. H. (1980). Crystallization as a mass transfer phenomenon. Chemical Engineering Science, 35(11), 2321-2324..
6. Mullin, J. W.: Crystallization. 3rd edition. Butterworth Heinemann, London. 1993.
7. Myerson, A. (2002). Handbook of industrial crystallization. Butterworth-Heinemann..
8. Ohara, M. and Reid, R. C. (1973). Modelling Crystal Growth Rates from Solution, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ..
9. Nyvlt, J., Sohnel, O., Matuchova, M. and Broul, M. (1985). The Kinetics of Industrial Crystallization. 1st edition. Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York,.
10. Sander A. (2011). *Jedinične operacije u ekoinženjerstvu*, Interna skripta, Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb,
11. Myerson, A., Erdemir, D., & Lee, A. (Eds.). (2019). Handbook of Industrial Crystallization (3rd ed.). Cambridge: Cambridge University Press.
12. Boistelle R., Astier J.P. (1988). Crystallization mechanisms in solution,.
13. Mersmann, A. (Ed.). (2001). Crystallization technology handbook. CRC press
14. <https://www.labwrench.com/equipment/2143/avantium-crystal16-trade> pristup: (2. srpnja 2021.)
15. <https://www.directindustry.com/prod/malvern-panalytical/product-14669-1931717.html> pristup: (8. srpnja 2021.)
16. mikroskopija. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. pristup: (5. srpnja 2021.)
<<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=40776>>
17. <https://microscopecentral.com/products/olympus-cx31-hd-digital-microscope-package> pristup: (5. srpnja 2021.)

18. <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/product-range/mastersizer-range/mastersizer-3000> pristup: (5. srpnja 2021.)
19. Hrkovac, M. (2012) 'Utjecaj pomoćne komponente na termodinamiku i kinetiku kristalizacije glicina', doktorska disertacija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, Hrvatska.
20. <https://www.tainstruments.com/pdf/brochure/2012%20DSC%20Brochure%20r1.pdf> pristup: (2. srpnja 2021.)
21. <https://www.tainstruments.com/tga-5500/> pristup: (5. srpnja 2021.)
22. https://www.researchgate.net/figure/Structural-formula-of-omeprazole-Figure-3-Structural-formula-of-pantoprazole_fig3_316740546 pristup: (5. srpnja 2021.)
23. Vrbanec, T., Šket, P., Merzel, F., Smrkolj, M., & Grdadolnik, J. (2017). Spectroscopic Characterization of Omeprazole and Its Salts. *Journal of Spectroscopy*, 1-11.