

Uvećanje procesa sferične kristalizacije

Crnac, Lana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:065979>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-27**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Lana Crnac

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA DIPLOMSKE ISPITE

Kandidatkinja **Lana Crnac**

Predala je izrađen diplomski rad dana: 25. rujna 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum, Sveučilište u Zagrebu
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Izv. prof. dr. sc. Željka Ujević Andrijić, Sveučilište u Zagrebu
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Prof. dr. sc. Gordana Matijašić, Sveučilište u Zagrebu
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Dr. sc. Lidija Furač, v. pred., Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo diplomski rad i odobrilo obranu diplomskog
rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Diplomski ispit održat će se dana: 30. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Lana Crnac

UVEĆANJE PROCESA SFERIČNE KRISTALIZACIJE

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

izv. prof. dr. sc. Željka Ujević Andrijić

prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Zagreb, rujan 2024.

Ovaj rad izrađen je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvom pod mentorstvom prof. dr. sc. Jasne Prlić Kardum.

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

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Jasni Prlić Kardum na prenesenom znanju i podršci tijekom izrade i pisanja diplomskog rada. Hvala Vam na strpljenju, svakom savjetu te svakoj pohvali i kritici tijekom zajedničkog rada posljednje tri godine.

Veliko hvala asistentici Ivi Zokić, mag. ing. oecoing na pomoći i podršci tijekom rada u laboratoriju i pisanja diplomskog rada. Hvala na uloženom trudu, savjetima i odgovoru na svako moje pitanje. Hvala na smijehu tijekom našeg zajedničkog rada te usmjeravanju i motivaciji tijekom studiranja.

Zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo na pomoći i ugodnoj atmosferi.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima što su dijelili sa mnom i uspone i padove te bili moja najveća podrška na putu do diplome.

SAŽETAK

Sferična kristalizacija metoda je kristalizacije koja rezultira izravnim nastankom sferičnih kristala poboljšanih fizikalno – kemijskih svojstava čime se olakšava proces proizvodnje lijekova.

U ovome radu provedena je sferična kristalizacija djelatne tvari ceritiniba. Kristalizacija je provedena kombinacijom metoda sferične aglomeracije i kvazi – emulzijske difuzije otapala za sustav otapala u kojemu je kao dobro otapalo korišten tetrahidrofuran, kao kapljevina za premoštenje heptan te kao loše otapalo voda uz dodatak poli(vinil – pirolidon) – a (1 % w/w).

Proces kristalizacije proveden je i optimiziran u manjem kristalizadoru te su usporedbom oblika i veličina dobivenih kristala odabrani omjeri otapala za uvećanje procesa. Kao kriterij uvećanja primijenjena je kritična brzina miješanja. Minimalna brzina miješanja za postizanje stanja potpune disperzije određena je vizualno u sustavu heptan – voda, dok je minimalna brzina vrtnje miješala potrebna za postizanje stanja potpune suspenzije određena pomoću Zwieteringovog izraza.

Granulometrijska svojstva kristala karakterizirana su svjetlosnim mikroskopom i čestičnim analizatorom. Usporedbom dobivenih kristala zaključuje se kako udio kapljevine za premoštenje i brzina miješanja imaju značajan utjecaj na veličinu kristala. Bolji rezultati dobiveni su pri vizualno određenoj kritičnoj brzini miješanja. Rendgenskom difrakcijskom analizom utvrđeno je kako prisutnost dodatka i kapljevine za premoštenje ne utječe na unutarnju strukturu ceritiniba.

Ključne riječi: *ceritinib, sferična kristalizacija, uvećanje procesa.*

ABSTRACT

Spherical crystallization is a method of crystallization that results in the direct formation of spherical crystals with improved physical and chemical properties, thus facilitating the process of drug production.

In this paper, spherical crystallization of the active pharmaceutical ingredient ceritinib was carried out. Crystallization was carried out by a combination of spherical agglomeration and quasi – emulsion solvent diffusion methods for a solvent system in which tetrahydrofuran was used as a good solvent, heptane as a bridging liquid, and water as a poor solvent with the addition of poly – (vinyl – pyrrolidone) (1 % w/w).

The crystallization process was carried out and optimized in a smaller crystallizer, and by comparing the shapes and sizes of the obtained crystals, solvent ratios were selected to scale – up the process. The critical impeller speed was applied as the scale – up criteria. The minimum impeller speed to achieve the complete dispersion was determined visually in the heptane – water system, while the minimum impeller speed required to achieve the complete suspension was determined using the Zwietering correlation.

The granulometric properties of the crystals were characterized by a light microscope and a particle analyzer. By comparing the obtained crystals, it is concluded that the proportion of bridging liquid and the impeller speed have a significant influence on the size of crystals. Better results were obtained at the visually determined impeller speed. X – ray diffraction analysis determined that the presence of additives and bridging liquid does not affect the structure of ceritinib.

Keywords: *ceritinib, scale – up, spherical crystallization.*

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Kristalizacija	2
2.1.1. Kristalizacija uz dodatak antiotapala	4
2.1.2. Važnost kristalizacije u farmaceutskoj industriji	5
2.2. Sferična kristalizacija	6
2.3. Metode sferične kristalizacije	6
2.3.1. Sferična aglomeracija.....	6
2.3.2. Kvazi – emulzijska difuzija otapala.....	8
2.4. Hidrodinamički uvjeti	9
2.5. Uvećanje procesa kristalizacije.....	11
2.5.1. Kriterij uvećanja	11
2.6. Granulometrijska svojstva kristala.....	12
2.6.1. Vanjski oblik i veličina kristala.....	12
2.6.2. Raspodjela veličina čestica.....	12
2.7. Polimorfizam tvari	13
2.8. Ceritinib	14
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	15
3.1. Cilj rada	15
3.2. Materijali	15
3.2.1. Ceritinib	15
3.3. Odabir sustava otapala.....	16
3.4. Kombinirana metoda sferične kristalizacije	17
3.5. Uvećanje procesa sferične kristalizacije.....	17
3.6. Karakterizacija kristala.....	20
3.6.1. Vanjski oblik i veličina kristala.....	20
3.6.2. Raspodjela veličina čestica.....	20
3.6.3. Utvrđivanje unutarnje strukture ceritiniba	20
4. REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1. Kritična brzina miješanja.....	21
4.1.1. Vizualno određena kritična brzina miješanja	21
4.1.2. Kritična brzina miješanja određena pomoću Zwieteringovog izraza	25

4.2. Karakterizacija kristala.....	27
4.2.1. Granulometrijska svojstva.....	27
4.2.2. Unutarnja struktura ceritiniba.....	34
5. ZAKLJUČAK	36
6. POPIS SIMBOLA I KRATICA	37

1. UVOD

Kristalizacija je toplinsko – separacijski proces koji se provodi s ciljem pročišćavanja produkta ili izdvajanja nove čvrste faze.¹ Proces veliku primjenu pronalazi u industriji s naglaskom na farmaceutsku industriju u kojoj se, radi stabilnosti, većina djelatnih tvari proizvodi u kristalnom obliku. Odgovarajuća granulometrijska svojstva čestica nužna su za dobivanje produkata željenih svojstava.²

Sferična kristalizacija inovativna je metoda koja omogućuje kontroliran proces kristalizacije i rezultira izravnim nastankom sferičnih kristala. Ovom se metodom skraćuje broj koraka prilikom proizvodnje lijekova, smanjuju troškovi proizvodnje te se poboljšavaju fizikalno – kemijska svojstva produkta. Međutim, navedena metoda nije dovoljno istražena te optimizacija procesnih parametara predstavlja veliki izazov.^{3,4}

U industriji, radi složenosti procesa, veliki izazov također predstavlja uvećanje procesa kristalizacije. Uvećanje procesa podrazumijeva odabir odgovarajućeg kriterija uvećanja za prelazak s laboratorijskog na industrijsko mjerilo s ciljem dobivanja proizvoda jednakih svojstava i kvalitete.⁵

U ovome radu provedena je sferična kristalizacija djelatne tvari ceritiniba kombinacijom metoda sferične aglomeracije i kvazi – emulzijske difuzije otapala. Nakon uspješnih eksperimenata provedenih u kristalizatoru malog mjerila, provedeno je uvećanje procesa prilikom čega je kao kriterij uvećanja korištena minimalna brzina miješanja potrebna za postizanje stanja potpune disperzije kapljica heptana u vodi te suspendiranja nastalih kristala u otopini.

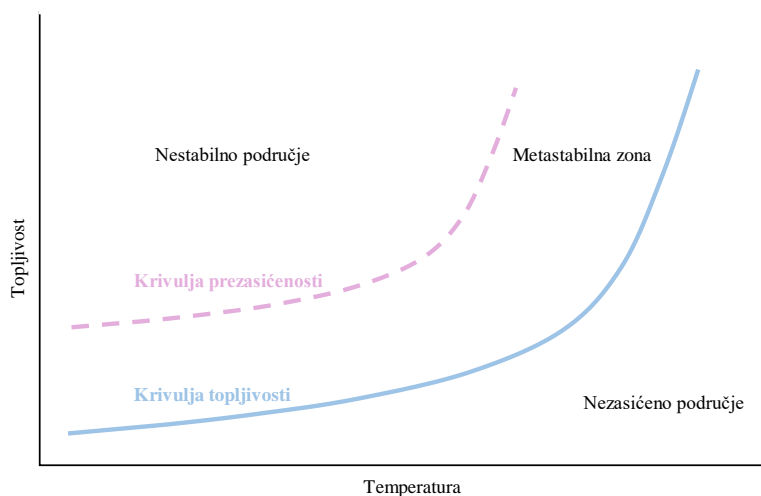
2. TEORIJSKI DIO

2.1. Kristalizacija

Kristalizacija je proces koji rezultira nastankom nove čvrste faze s ciljem odvajanja ili pročišćavanja kapljevine te stvaranja krutine pravilne kristalne rešetke.¹ Osnovna pokretačka sila procesa kristalizacije je prezasićenost koja se iskazuje razlikom kemijskog potencijala trenutnog i ravnotežnog stanja. Međutim, kemijski potencijal nije jednostavno izmjeriti te se iz toga razloga prezasićenost iskazuje u obliku apsolutne prezasićenosti sljedećim izrazom⁶:

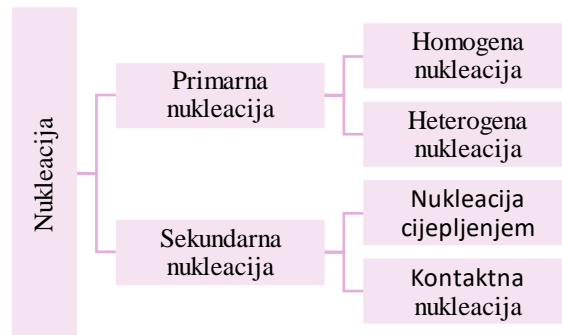
$$\Delta c = c - c^* \quad (1)$$

Topljivost tvari u otapalu je najveća koncentracija koja može postojati u ravnoteži pri danim uvjetima, odnosno najveća količina tvari koju je moguće otopiti u danoj količini otapala pri određenom tlaku i temperaturi.¹ U praksi se uobičajeno definira kao masa otopljene tvari na 100 g otapala pri temperaturi od 20 °C. Otopina koja sadrži ravnotežnu količinu otopljene tvari pri danim uvjetima naziva se zasićenom otopinom.⁷ Slika 1 prikazuje dijagram topljivosti koji je podijeljen na tri dijela: nezasićeno područje, metastabilnu zonu, nestabilno područje. Ispod krivulje topljivosti nalazi se nezasićeno područje. Kristali nastali u tom području neće opstati, doći će do njihovog otapanja. Iznad krivulje prezasićenosti nalazi se nestabilno područje u kojemu je osigurana dovoljna pokretačka sila za spontani nastanak nukleusa. Između krivulja je metastabilna zona, područje u kojemu dolazi do rasta nastalih nukleusa. Širina metastabilne zone važan je čimbenik pri procjeni sklonosti sustava kristalizaciji te pri odluci o primjeni odgovarajuće metode kristalizacije.



Slika 1. Prikaz krivulje topljivosti i krivulje prezasićenosti.

Nukleacija i rast kristala ključni su procesi tijekom kristalizacije. Oba koraka utječu na raspodjelu veličina čestica, a samim time i svojstva konačnog proizvoda. Nukleacija podrazumijeva nastanak čvrste faze povezivanjem molekula u prezasićenoj otopini do veličine pri kojoj su nastali nukleusi održivi, odnosno do veličine pri kojoj se neće otopiti. Poznate su dvije vrste nukleacije: primarna i sekundarna (slika 2).

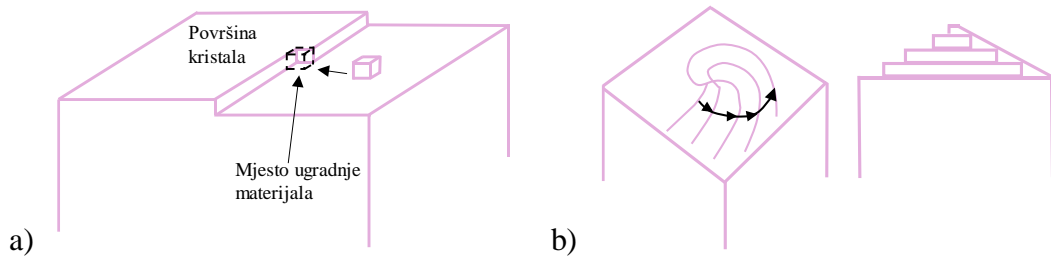


Slika 2. Mehanizmi nukleacije.

Primarna nukleacija javlja se pri velikoj prezasićenosti sustava bez prisutnosti kristala te se može podijeliti na homogenu i heterogenu. Često je teško razlikovati o kojem je načinu primarne nukleacije riječ. Homogena nukleacija odvija se spontano te je određena stvaranjem stabilnih nukleusa. Heterogena je nukleacija potaknuta stranim česticama ili površinama poput stijenske reaktora. Ova je vrsta primarne nukleacije značajna pri manjem stupnju prezasićenosti. Sekundarna nukleacija izazvana je prisutnošću kristala u otopini. Ova je vrsta nukleacije većinom uzrokovana cijepljenjem, dodatkom kristala otopljene tvari u otopinu ili lomom nastalih kristala prilikom sudara sa miješalom i stijenkom reaktora (kontaktna nukleacija). Sekundarna nukleacija izdvaja se kao važan proces u industrijskim katalizatorima gdje postojeći kristali induciraju stvaranje manjih čestica te povećavaju brzinu nukleacije.¹ Također, mnogi kristalizatori rade pri niskom stupnju prezasićenosti s ciljem dobivanja kristala željene morfologije i visoke čistoće. Pri takvom stupnju prezasićenosti moguće je odvijanje isključivo sekundarne nukleacije.⁸

Nakon uspješne nukleacije slijedi rast kristala, proces koji se odvija u dva koraka. Prvi je korak prijenos tvari iz otopine do površine rastućih kristala difuzijom, konvekcijom ili kombinacijom navedenih procesa. Zatim slijedi ugradnja tvari u kristalnu rešetku. Poznato je više teorija rasta kristala među kojima se ističu model kontinuiranog rasta te model vijčane dislokacije. Prema

modelu kontinuiranog rasta ugradnja tvari se odvija na hrapavoj površini na mjestu gdje je najmanja potreba za energijom prilikom orijentacije čestice, poput pregiba. Model vijčane dislokacije opisuje rast čestica u obliku kontinuirane spirale. Modeli rasta kristala prikazani su na slici 3.

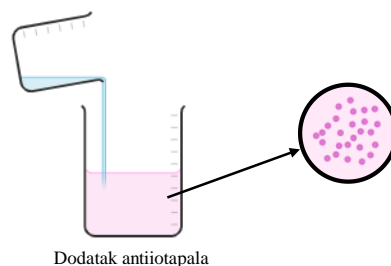


Slika 3. Rast kristala prema modelu a) kontinuiranog rasta i b) vijčane dislokacije.

Nakon nukleacije i rasta kristala, posebice pri velikom stupnju zasićenosti, može doći do međusobnog povezivanja kristala čime nastaju aglomerati.

Kristalizaciju je moguće provesti na različite načine. Često korištene metode su sljedeće: kristalizacija isparavanjem, kristalizacija hlađenjem, kristalizacija uz dodatak antiotapala, kristalizacija taloženjem. Odabir metode kristalizacije ovisi o svojstvima tvari te o željenim svojstvima konačnog proizvoda.¹

2.1.1. Kristalizacija uz dodatak antiotapala



Slika 4. Kristalizacija uz dodatak antiotapala.

Ova metoda kristalizacije (slika 4) podrazumijeva dodatak drugog otapala, antiotapala, u sustav. Dodatak antiotapala rezultira smanjenjem topljivosti tvari otopljene u otapalu te kontinuiranim

stvaranjem prezasićenosti, pokretačke sile procesa kristalizacije. Uspješnost metode značajno ovisi o količini i brzini dodavanja antiotapala. Metoda ima brojne prednosti te se koristi kada je topljivost tvari u otapalu velika i ne ovisi o temperaturi te kada je tvar nestabilna pri visokim temperaturama. Također se ova metoda, u usporedbi s ostalima, ističe nižim troškovima i uštedom energije. Nedostatci ove metode vezani su uz veliku ovisnost o miješanju koje može uvjetovati nastanak aglomerata.⁹

2.1.2. Važnost kristalizacije u farmaceutskoj industriji

Zakon o lijekovima lijek definira kao svaku tvar ili mješavinu tvari namijenjenu liječenju ili sprječavanju bolesti kod ljudi. Gotov lijek sadrži dvije komponente: djelatnu i pomoćnu tvar. Djelatna tvar je nositelj djelovanja gotovog lijeka, dok pomoćna tvar pomaže pri oblikovanju lijeka, poboljšanju stabilnosti i biološke raspoloživosti lijeka.¹⁰ Najčešći način uzimanja lijekova oralnim je putem. Zbog brojnih prednosti, poput niske cijene i velike preciznosti doziranja, upravo su tablete prvi izbor pacijenata. Tablete predstavljaju 50 % oralnih lijekova te 70 % svih proizvedenih farmaceutskih pripravaka.³ Međutim, zbog loših fizikalno – kemijskih svojstava i slabe topljivosti pojedinih lijekova, proces njihove formulacije je kompliciran.⁴ Veliki se broj djelatnih tvari (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API) radi stabilnosti tijekom prijevoza, pakiranja i skladištenja proizvodi u kristalnom obliku te se radi toga kristalizacija ističe kao jedan od najvažnijih procesa u farmaceutskoj industriji. Oblik, veličina i raspodjela veličina čestica bitni su parametri koji utječu na protok, mogućnost pakiranja, stabilnost i otapanje lijeka.⁴ Ova se fizikalna svojstva kontroliraju kako bi se osigurala stalna kvaliteta lijeka. Oblik i veličina čestica djelatne tvari kontroliraju se odabirom otapala za provođenje procesa kristalizacije, brzinom hlađenja, prisutnošću kristala u otopini, uvjetima sušenja. Oblik kristala određen je također prisutnošću nečistoća te sklonosti kristala agregaciji i/ili aglomeraciji.² Istraživanja su pokazala da je optimizacijom procesa kristalizacije moguće modificirati topljivost lijekova, a time i njihovu bioraspoloživost. Brzina otapanja lijeka u organizmu je važan parametar kontrole kvalitete lijekova. Ukoliko se lijek u organizmu otapa sporo može doći do problema prilikom prihvatanja lijeka. S druge strane, prevelika brzina otapanja lijeka može smanjiti vrijeme djelovanja te imati štetan utjecaj na organizam.¹¹ Kawahima i Capes 1970 – ih godina predložili su povećanje veličine čestica tijekom samoga procesa kristalizacije. Njihova su istraživanja pokazala kako kontrolirani proces granulacije rezultira izravnim nastankom sferičnih aglomerata poboljšanih svojstava. Metoda je nazvana sferičnom kristalizacijom.⁴

2.2. Sferična kristalizacija

Sferična kristalizacija nova je metoda kristalizacije kojom se kristalizacija i aglomeracija odvijaju istovremeno, u jednom koraku, što rezultira izravnim nastankom sferičnih kristala. Navedenim se procesom skraćuje vrijeme proizvodnje lijekova, poboljšavaju se procesi mljevenja i miješanja, olakšavaju se procesi daljnje obrade nakon procesa kristalizacije poput odjeljivanja, filtriranja i sušenja te se omogućuje izravno tabletiranje.⁴ Izravno tabletiranje proces je koji se sastoji od miješanja i komprimiranja praha čime se, u usporedbi s klasičnim načinom tabletiranja, smanjuje potreban broj koraka. Takav proces zahtijeva manje opreme, prostora, vremena i energije čime se smanjuju proizvodni troškovi. Međutim, ova metoda zahtijeva odgovarajuća granulometrijska i fizikalno – kemijska svojstva koja mnoge djelatne tvari ne posjeduju. Stoga je potrebno modificirati njihova svojstva.³ Sferična kristalizacija smatra se vrlo učinkovitom metodom poboljšanja traženih svojstava, a ona su sljedeća: tecivost, mogućnost pakiranja, sposobnost močenja, kompresibilnost, mehanička čvrstoća i elastičnost. Ovim se procesom, također povećava topljivost slabo topljivih lijekova te se omogućava pretvorba djelatne tvari u različite polimorfne oblike čime se poboljšava bioraspoloživost. Sferična se kristalizacija uz sve navedeno koristi i za prikrivanje gorkog okusa lijekova.¹² Međutim, uz brojne prednosti, ova metoda ima i određene nedostatke. Naime, odabir otapala i optimizacija procesnih parametara dugotrajni su i zahtjevni procesi.⁴

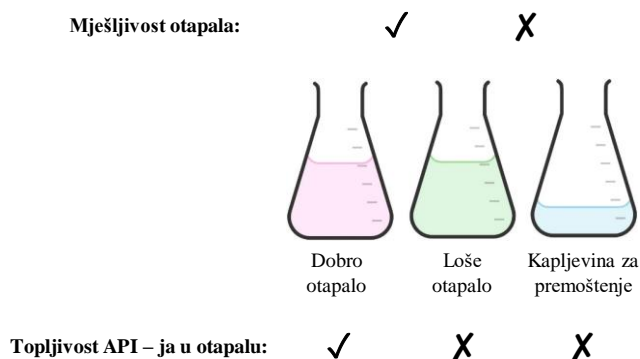
2.3. Metode sferične kristalizacije

Sferična kristalizacija provodi se različitim metodama među kojima se kao najčešće korištene ističu sferična aglomeracija (engl. *Spherical Agglomeration*, SA) i kvazi – emulzijska difuzija otapala (engl. *Quasi – Emulsion Solvent Diffusion*, QESD).

2.3.1. Sferična aglomeracija

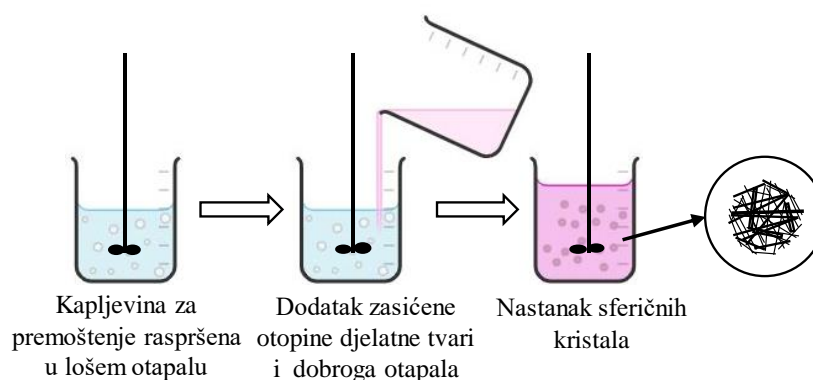
Metoda SA provodi se uz tri vrste otapala (slika 5): dobro otapalo, loše otapalo, kapljevinu za premoštenje. Dobro je ono otapalo u kojemu se djelatna tvar lako otapa. Loše otapalo djeluje kao antiotapalo i stvara potrebnu prezasićenost API – ja. Kapljevina za premoštenje dodaje se u vrlo malim količinama s ciljem stvaranja aglomerata. Prilikom odabira otapala potrebno je voditi računa o mješljivosti otapala i afinitetu između njih. Dobro i loše otapalo trebaju biti mješljivi te afinitet među njima mora biti veći nego afinitet između djelatne tvari i dobrog

otapala. Kapljevina za premoštenje ne smije biti mješljiva s lošim otapalom.¹² Količina kapljevine za premoštenje ima veliki utjecaj na svojstva kristala. Premala količina kapljevine za premoštenje rezultira nastankom velikog broja sitnih čestica, dok prevelika količina dovodi do nastanka prevelikih aglomerata.¹³ Sustav otapala većinom se odabire metodom pokušaja i pogreške.⁴



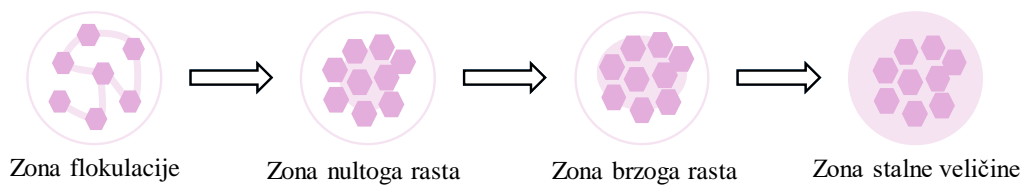
Slika 5. Sustav otapala za SA.

Metoda se provodi na način da se zasićena otopina djelatne tvari u dobrom otapalu ulijeva u loše otapalo u kojemu je raspršena kapljevina za premoštenje. Kapljevina za premoštenje moći nastale kristale te djelovanjem međupovršinske napetosti dolazi do povezivanja manjih kristala, odnosno do aglomeracije koja rezultira nastankom sferičnih kristala (slika 6).¹³



Slika 6. Postupak SA.

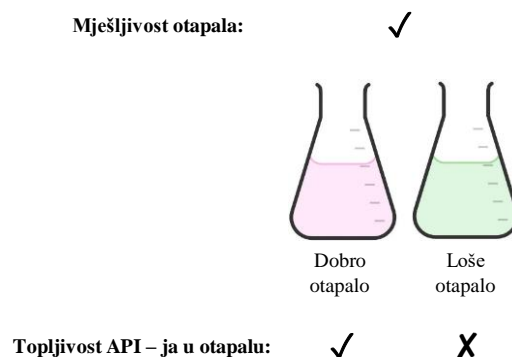
Proces aglomeracije odvija se u 4 koraka: zona flokulacije, zona nultoga rasta, zona brzoga rasta i zona stalne veličine. U prvoj zoni, zoni flokulacije, kapljevina za premoštenje adsorbira se na površini kristala i povezuje čestice stvaranjem mostova između njih. U zoni nultog rasta kapljevina zarobljena između čestica istiskuje se na površinu te nastaju gusto zbijene čestice. Ovaj je proces kontroliran miješanjem te sudarima čestica – čestica i čestica – miješalo. Ova zona traje dok se sva kapljevina između čestica ne istisne nakon čega nastaju mali aglomerati. Nakon toga slijedi zona brzoga rasta tijekom koje nasumičnim sudarima čestica dolazi do koalescencije čime nastaju velike čestice. Prestanak rasta aglomerata nastupa u zoni stalne veličine. U ovoj je zoni moguće i smanjenje veličine aglomerata uzrokovano lomom. Proces aglomeracije prikazan je na slici 7.⁴



Slika 7. Proces aglomeracije kristala.

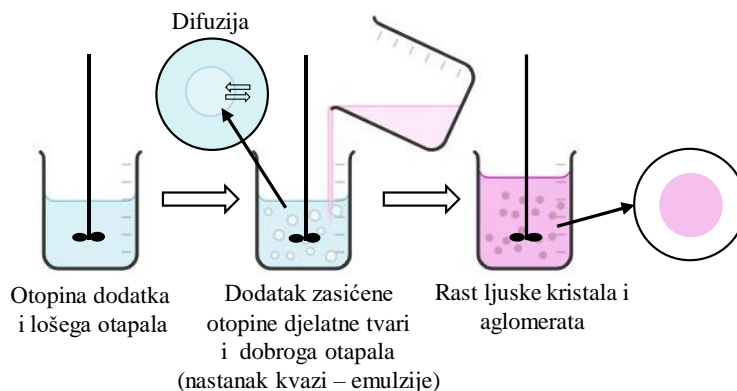
2.3.2. Kvazi – emulzijska difuzija otapala

Kristalizacija ovom metodom provodi se korištenjem dobrog i lošeg otapala (slika 8) te odgovarajućeg dodatka, vrlo često polimera.



Slika 8. Sustav otapala za QESD.

Djelatna tvar otopljena u dobrom otapalu postupno se dodaje, uz miješanje, u smjesu dodatka i lošeg otapala čime dolazi do nastanka kvazi emulzije. Dobro otapalo postupno difundira iz kapljica emulzije u loše otapalo, a istovremeno loše otapalo difundira u kapljice te dolazi do kristalizacije djelatne tvari unutar kapljica. Postupak je prikazan na slici 9.



Slika 9. Postupak metode QESD.

Metoda QESD smatra se jednostavnijom nego metoda SA. Međutim, odabir dodatka, kojim se održava stabilnost emulzije, smanjuje međupovršinska napetost i poboljšava difuzija, zahtijevan je proces.¹² Često korišteni dodatci su sljedeći: hidroksipropil metilceluloza, hidroksipropil celuloza, hidroksietil celuloza, poli(vinil – piroolidon), kopovidon, poli(vinil – alkohol) – poli(etilen – glikol).¹⁴ Prilikom procesa kristalizacije također je potrebno voditi računa o procesnim uvjetima potrebnim za nastanak i stabilizaciju kapljica te osigurati određene hidrodinamičke uvjete pri kojima nastaju pravilne sfere koje okupljaju sve nastale kristale iz smjese otopina.¹⁵

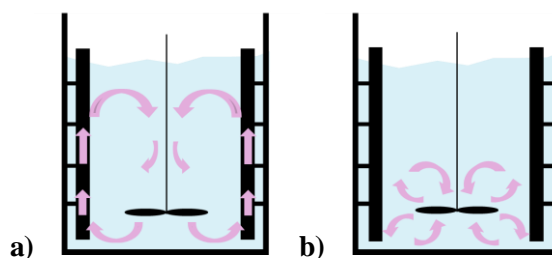
2.4. Hidrodinamički uvjeti

Miješanje suspenzija česta je operacija u kemijskoj industriji. Upravo je zbog toga velika pažnja posvećena određivanju pogodnih hidrodinamičkih uvjeta.¹⁶ Hidrodinamički uvjeti u kristalozatoru utječu na kvalitativne i kvantitativne karakteristike produkta. Hidrodinamika ima utjecaj na morfologiju, prosječnu veličinu kristala, polimorfni oblik i čistoću proizvoda.¹⁷ Ovi su uvjeti tijekom procesa kristalizacije obično kontrolirani miješanjem. Primarni cilj miješanja povećati je brzinu prijenosa tvari između dviju faza. Dakle, miješanjem se dovodi energija u

sustav čime se ostvaruje određeni režim strujanja.¹⁸ Režimi miješanja koji se ostvaruju ovise o vrsti i brzini vrtnje miješala te svojstvima kapljevine (viskoznosti). Razlikujemo laminarni i turbulentni režim strujanja fluida. U slučaju turbulentnog strujanja postiže se bolji stupanj izmiješanosti nego u slučaju laminarnog toka. Prijenos tvari se odvija vrtložnim mehanizmom a brzine strujanja su velike. Hidrodinamički režim moguće je odrediti pomoću Reynoldsove značajke miješala sljedećim izrazom:

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

Laminarni režim strujanja ostvaruje se pri vrijednostima Reynoldsove značajke manjim od 10, a turbulentni pri vrijednostima većim od 1000. Miješanje je složen proces prilikom kojega se često javlja vrtlog. Pojavu vrtloga moguće je izbjeći postavljanjem miješala izvan centra posude, postavljanjem miješala pod kutom te ugradnjom razbijala. Danas su na tržištu dostupna različita miješala te je za odabir odgovarajućeg miješala potrebno poznavati proces i svojstva sustava. S obzirom na vrstu toka, miješala se mogu podijeliti na aksijalna i radijalna.



Slika 10. Način cirkulacije kapljevine u posudi: a) aksijalni tok i b) radijalni tok.

Aksijalni tok (slika 10a) se najčešće javlja pri upotrebi miješala s nagnutim lopaticama. Takav je tok paralelan s osi rotacije miješala. Kapljevina se kreće od miješala prema dnu posude, nakon toga prema vrhu i ponovno prema miješalu. Radijalni se tok (slika 10b) ostvaruje korištenjem miješala s ravnim lopaticama. Radijalni je tok okomit na smjer rotacije. Kapljevina struji prema stijenci posude u vodoravnom smjeru te se dijeli u dvije struje. Jedna struja se kreće iznad, a druga ispod miješala. Prilikom miješanja suspenzija, kao u slučaju kristalizacije, pogodna su aksijalna miješala. Kapljevina se miješanjem giba prema dnu posude i podiže s dna istaložene čestice. Miješanje se najčešće provodi u miješalicama Rushtonovih dimenzija. Kod takvih je miješalica visina kapljevine jednaka promjeru posude ($h = D$), a promjer miješala

zauzima trećinu promjera posude ($d_m = D/3$). Kako bi se spriječio nastanak vrtloga, u posudu se ugrađuju razbijala.¹⁹

2.5. Uvećanje procesa kristalizacije

Uvećanje procesa kristalizacije podrazumijeva provedbu eksperimenta u laboratorijskom te prelazak na industrijsko mjerilo s ciljem dobivanja proizvoda jednakih svojstava i kvalitete. Uvećanje procesa kristalizacije, zbog složenosti procesa i nedostatka literature, zahtijevan je postupak. Tijekom kristalizacije odvijaju se procesi prijenosa tvari i topline te se stanje sustava tijekom procesa mijenja od homogene otopine do disperzije kapljica i suspenzije. Iz toga je razloga važno veliku pažnju posvetiti odabiru odgovarajućih hidrodinamičkih uvjeta koji osiguravaju potreban stupanj izmiješanosti tijekom cijeloga procesa.⁵

2.5.1. Kriterij uvećanja

Tijekom procesa uvećanja važno je postići istu morfologiju kristala i kvalitetu produkta te da bi se to osiguralo potrebno je odabrati kriterij uvećanja sustava. Kako bi se osiguralo da izvedba kristalizatora u većem mjerilu odgovara onom u malom potrebno je uzeti u obzir neke od kriterija uvećanja koji uključuju primjenu geometrijskih, dinamičkih i termodinamičkih kriterija sličnosti. Radi usporedbe hidrodinamičkih uvjeta, koeficijenata prijenosa topline i tvari dviju skala, moguće je koristiti bezdimenzijske značajke, kao što su Reynoldsova, Prandtlova, Nusseltova ili Sherwoodova. Za izračun dimenzija i zahtjeva za snagom velikog kristalizatora mogu se koristiti faktori povećanja, kao što su linearni, volumetrijski te faktori povećanja snage. Kriterij uvećanja koji se često koristi u procesu kristalizacije je minimalna brzina miješanja potrebna za postizanje potpune suspenzije.²⁰ Potpuna suspenzija čestica opisuje se neprestanim gibanjem čestica uz uvjet da se čestice ne zadržavaju na dnu posude dulje od 1 ili 2 sekunde. Taj je uvjet poznat kao Zwieteringov kriterij.¹⁹ Minimalna brzina miješanja potrebna za postizanje stanja potpune suspenzije najčešće se određuje vizualno. Međutim, problem nastupa ukoliko posuda u kojoj se odvija proces nije prozirna te je u tom slučaju potrebno primijeniti empirijski pristup. Zwietering je pronašao izraz kojim je moguće odrediti minimalnu brzinu potrebnu za postizanje stanja potpune suspenzije. Izraz je dan u sljedećoj jednadžbi²¹:

$$N_{JS} = S_z \cdot \nu^{0,1} \cdot \left[\frac{g \cdot (\rho_S - \rho_L)}{\rho_L} \right]^{0,45} \cdot X^{0,13} \cdot d_p^{0,2} \cdot d_m^{-0,85} \quad (3)$$

Ukoliko se ne postigne potpuna suspenzija u kristalizatoru, kristali će se spustiti na dno, urastat će jedan u drugi, a rast kristala bit će ograničen samo na difuzijski prijenos tvari.²²

2.6. Granulometrijska svojstva kristala

2.6.1. Vanjski oblik i veličina kristala

Oblik i veličina kristala važna su fizikalna svojstva koja utječu na ponašanje čestica u procesima prerade te na konačna svojstva i kvalitetu proizvoda. Osim oblika u primarnom značenju, ova karakteristika također uključuje i druga svojstva poput izgleda površine (hrapava, glatka). Oblik se uglavnom određuje analizom slike tako da se trodimenzionalni objekti prevode u dvodimenzionalne projekcije.¹⁹ Oblik, kao i veličina kristala, najčešće se određuje mikroskopiranjem. Pri tome se mogu koristiti različite vrste mikroskopa koji snimaju različitu kvalitetu i uvećanje slike. Široka primjena mikroskopa u različitim granama znanosti i tehnologije dovela je do razvoja različitih vrsta optičkog mikroskopa poput: reflektorskog mikroskopa, ultramikroskopa, polarizacijskog mikroskopa, fluorescencijskog mikroskopa, mikroskopa s faznim kontrastom.²³ Svjetlosnim mikroskopom je moguće promatrati preparate u boji čime se ističu boljima u odnosu na elektronski mikroskop.²⁴ Pretražni elektronski mikroskop (engl. *Scanning Electron Microscope*, SEM) vrsta je elektronskog mikroskopa koji sliku proizvodi skeniranjem površine čvrstog uzorka pomoću fokusiranog sloja elektrona. Elektroni daju podatke o površini, sastavu te kristalnoj strukturi uzorka.²⁵ Moć razlučivanja elektronskog mikroskopa do 1000 je puta veća nego kod svjetlosnog mikroskopa.²⁴ Nedostatci ove vrste mikroskopije su sljedeći: uzorak mora biti u krutom agregatnom stanju te su potrebne male dimenzije uzorka.⁹

2.6.2. Raspodjela veličina čestica

Raspodjela veličina čestica utječe na brojna svojstva poput: brzine otapanja lijeka, djelotvornosti dobavljanja lijeka do ciljanog mjesta u ljudskom organizmu, izgleda, tecivosti, gustoće pakiranja, stabilnosti suspenzije. Raspodjelu veličina čestica moguće je izraziti udjelom broja, duljine, površine, volumena, mase čestica. Raspodjelu je moguće prikazati u obliku histograma i kontinuirane krivulje. Funkcija gustoće raspodjele predstavlja diferencijalni oblik pri kojem se na apscisi nalazi srednja veličina čestica x_i , a na ordinati udio čestica odgovarajuće

veliĉine. Funkcija gustoće raspodjele predstavlja udio ĉestica u intervalu od x do $x+dx$, a izražava se sljedećim izrazom:

$$q_r(x) = \frac{dQ_r(x)}{dx} \quad (4)$$

Kumulativna funkcija raspodjele integralni je oblik u kojem se na apscisi nalazi veliĉina ĉestica x_i , a na ordinati kumulativni udio ĉestica manjih od te veliĉine. Kumulativna funkcija raspodjele izražava se sljedećom jednaĉbom:

$$Q_r(x_i) = \int_{x_{\min}}^{x_i} q_r(x) dx \quad (5)$$

Širina raspodjele prikazuje raspon veliĉina ĉestica. Raĉuna se primjenom sljedećeg izraza:

$$S = \frac{x_{90}}{x_{10}} \quad (6)$$

Prema tako izraĉunatoj širini raspodjele, moguće je raspodjelu svrstati u jednu od sljedećih kategorija: monodisperzna ($S < 1,02$), jako uska ($1,02 < S < 1,05$), uska ($1,05 < S < 1,5$), srednje širine ($1,5 < S < 4$), široka ($4 < S < 10$), jako široka ($S < 10$).¹⁹

Postoje različite metode odreĉivanja raspodjele veliĉina ĉestica. Odabir metode ovisi o dostupnoj koliĉini uzorka, željenom broju toĉaka tijekom mjerenja, brzini mjerenja, potrebnim vještinama te troškovima analize. Laserska difrakcija jedna je od najĉešće primjenjivanih metoda. Rijeĉ je o jednostavnoj metodi koja omogućuje analizu ĉestica širokog spektra veliĉina. Metoda se temelji na ĉinjenici kako će ĉestice prolazeći kroz lasersku zraku raspršiti svjetlost pod odreĉenim kutovima koji su proporcionalni s njihovom veliĉinom.²⁶ Male ĉestice karakterizira veliki kut i mali intenzitet difrakcije, dok je u sluĉaju velikih ĉestica obrnuto.¹⁹ Osim laserske difrakcije za odreĉivanje raspodjele veliĉina ĉestica ĉesto se koriste i sljedeće metode: mikroskopija (svjetlosni mikroskop, SEM), separacijske tehnike (prosijavanje, sedimentacija).²⁶

2.7. Polimorfizam tvari

Polimorfne tvari su one koje posjeduju više razliĉitih oblika kristalne strukture. Razliĉiti polimorfni oblici, kao posljedica razlike u strukturi, razlikuju se svojim kemijskim i fizikalnim svojstvima.²⁷

Rendgenska difrakcijska analiza nedestruktivna je analitička metoda koja se često koristi prilikom određivanja kristalne strukture tvari. Ova metoda pruža brzu analizu te se smatra jednom od najpouzdanijih metoda identifikacije nepoznatih materijala. Rendgenske zrake iz izvora osvijetljavaju uzorak te dolazi do rasipanja, odnosno difrakcije svjetlosti.²⁸ Rezultat analize je difraktogram sa specifičnim položajem maksimuma koji ovisi o geometriji kristalne rešetke. Intenzitet maksimuma funkcija je broja, vrste te položaja atoma u kristalnoj rešetci. Svaka tvar ima karakterističan difraktogram i na tome se temelji identifikacija tvari ovom analizom.²⁹

2.8. Ceritinib

Ceritinib je djelatna tvar koja se koristi za liječenje uznapredovanog raka pluća nemalih stanica (engl. *Non – Small Cell Lung Cancer*, NSCLC).³⁰ Pripada skupini lijekova poznatoj pod nazivom inhibitori kinaze koji ograničavaju djelovanje proteina odgovornih za slanje signala za dijeljenje kancerogenih stanica. Na taj se način usporava ili u potpunosti zaustavlja širenje neželjenih stanica.³¹ Biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova (engl. *Biopharmaceutical Classification System*, BCS) lijekove dijeli u četiri skupine s obzirom na topljivosti u vodi i crijevnu propusnost.³² Ceritinib je svrstan u četvrtu biofarmaceutsku skupinu koju karakterizira niska topljivost i niska propusnost.³³

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Cilj rada

Cilj rada je provesti sferičnu kristalizaciju ceritiniba kombiniranom metodom SA i QESD te nakon odabira procesnih uvjeta na temelju optimizacije eksperimenata u manjem kristalizatoru provesti uvećanje procesa kristalizacije.

3.2. Materijali

Eksperimentom je provedena kristalizacija ceritiniba u obliku A forme. Popis korištenih kemikalija prikazan je u tablici 1.

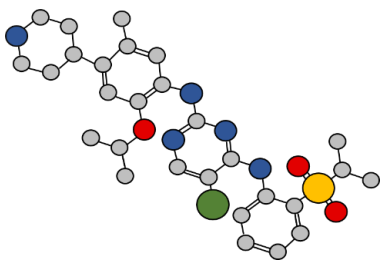
Tablica 1. Popis korištenih kemikalija.

Kemikalija	Čistoća	Proizvođač	CAS broj
Ceritinib	–	Novartis	1032900 – 25 – 6
Heptan (C ₇ H ₁₆)	p.a.	Lach – ner	142 – 82 – 5
Poli(vinil – piroolidon) (PVP, (C ₆ H ₉ NO) _n)	99,00+ %	Arcos organics	9003 – 39 – 8
Tetrahidrofuran (THF, (CH ₂) ₄ O)	p.a.	Lach – ner	109 – 99 – 9

3.2.1. Ceritinib

Ceritinib je djelatna tvar kemijskoga naziva 5 – kloro – 2 – N – (2 – izopropoksi – 5 – metil – 4 – (piperidin – 4 – il)fenil)pirimidin – 2,4 – diamin. Svojstva ceritiniba dana su u tablici 2.³⁴

Tablica 2. Svojstva ceritiniba.

Molekulska formula	C ₂₈ H ₃₆ ClN ₅ O ₃ S
Strukturna formula	
Molekulska masa	558,1 g mol ⁻¹

Ceritinib je polimorfna molekula te dolazi u tri različita oblika koji se međusobno razlikuju po svojim svojstvima. Pri sobnoj temperaturi, u čvrstome je stanju, u obliku praha bijele do svijetložute boje.³⁰ Djelatna je tvar u obliku A forme prikazana je na slici 11.



Slika 11. Ceritinib u obliku A forme.

3.3. Odabir sustava otapala

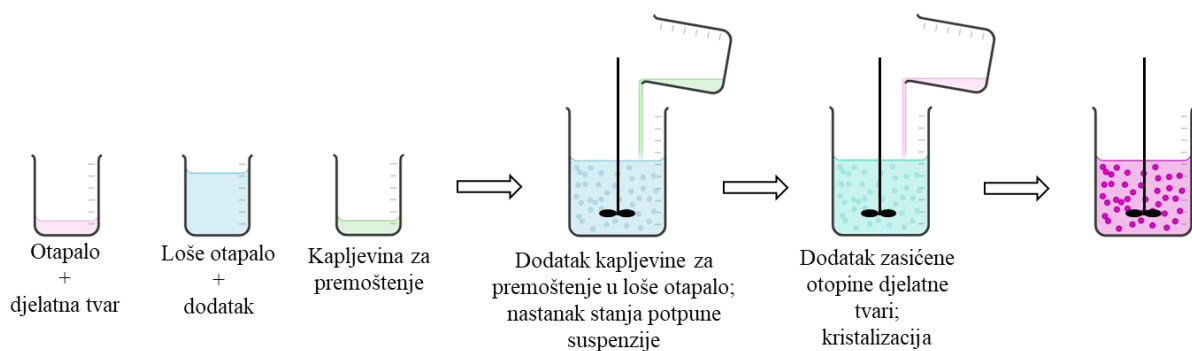
Sustav i omjeri otapala za provedbu sferične kristalizacije odabrani su na temelju preliminarnih ispitivanja provedenih u manjem kristalizatoru usporedbom oblika, veličina te raspodjela veličina nastalih kristala. Kristalizacija je provedena u sustavu u kojemu je kao dobro otapalo korišten tetrahidrofuran (THF), kao loše otapalo voda uz dodatak poli(vinil – pirolidon) – a (PVP – a) (1 % w/w) te kao kapljevina za premoštenje heptan. Odabrani omjeri otapala prikazani su u tablici 3. Sva četiri navedena eksperimenta provedena u manjem kristalizatoru rezultirala su nastankom sferičnih kristala. Eksperimentom broj 1 dobiveni su sferični kristali najuže raspodjele veličina čestica, dok su eksperimentom broj 2 nastali kristali najpravilnijeg sferičnog oblika.

Tablica 3. Odabrani omjeri otapala sustava CRT+THF – voda+PVP (1 % w/w) – heptan za provedbu sferične kristalizacije.

Naziv eksperimenta	THF, %	Voda+PVP (1 % w/w), %	Heptan, %
1	11,0	74,0	15,0
2	15,0	75,0	10,0
3	11,0	81,5	7,5
4	11,0	84,0	5,0

3.4. Kombinirana metoda sferične kristalizacije

Sferična kristalizacija djelatne tvari provedena je kombinacijom metoda SA i QESD. Kristalizacija se ovom metodom provodi na način da se kapljevinu za premoštenje dodaje u termostatiranu (20 °C) otopinu dodatka i lošeg otapala. Određenom brzinom miješanja postiže se disperzija kapljica. U kristalizator se postupno dodaje zasićena otopina ceritiniba u otapalu zagrijana na 35 °C. Proces je prikazan na slici 12.



Slika 12. Postupak kombinirane metode sferične kristalizacije.

Kristalizacija je provedena u uređaju *CrystalSCAN (E2153, h.e.l Ltd., Borehamwood, UK)*. Sustav je tijekom kristalizacije miješan propellerskim miješalom uz odabranu brzinu vrtnje miješala kojom se postiže potpuno raspršenje kapljica heptana u vodi, a određenu prema preliminarnim ispitivanjima ($n=800 \text{ min}^{-1}$). Ukupni volumen sustava iznosi 170 ml. Suspenzija je nakon kristalizacije filtrirana vakuum filtracijom te su kristali ispiranu sustavom otapala i antiotapala u omjeru 1:7 i osušeni u sušioniku (*TCN 115 PLUS, Argo Lab, Sunnyvale, SAD*) na temperaturi od 50 °C.

3.5. Uvećanje procesa sferične kristalizacije

Uvećanje procesa kristalizacije provedeno je iz malog kristalizatora s duplom stijenkom sljedećih dimenzija: $D = h = 62 \text{ mm}$, $d_m = 31 \text{ mm}$, $s = 20 \text{ mm}$, $j = 5 \text{ mm}$ na veći kristalizator dimenzija: $D = h = 100 \text{ mm}$, $d_m = 50 \text{ mm}$, $s = 33 \text{ mm}$, $j = 8 \text{ mm}$ (slika 13). Kristalizatori su istih geometrijskih karakteristika s faktorom uvećanja oko 1,6.

Osim geometrijske sličnosti, eksperimenti uvećanja procesa kristalizacije provedeni su određivanjem broja okretaja miješala potrebnih za postizanje potpune disperzije kapljica heptana u vodi te suspendiranja nastalih kristala u otopini. Krična brzina vrtnje miješala za odabrane sustave otapala (tablica 3) određena je vizualno za postizanje potpune disperzije te upotrebom Zwieteringovog izraza (jednadžba 8) za određivanje broja okretaja miješala potrebnog za suspendiranje nastalih čestica.

Minimalna brzina miješanja potrebna za postizanje stanja potpune disperzije određena je vizualno tako da su loše otapalo i kapljevina za premoštenje dodani u kristalizator. Smjesa otapala termostatorirana je na 20 °C i miješana pomoću propelerskog miješala. Brzina vrtnje miješala postupno je povećavana dok kapljevina za premoštenje i loše otapalo nisu bili u potpunosti umiješani. Brzina pri kojoj je heptan u potpunosti dispergiran u vodi uzeta je kao krična brzina miješanja. Krična brzina miješanja također je određena zadovoljenjem *just suspended* kriterija pomoću modificiranog Zwieteringovog izraza koji u obzir uzima vrstu miješala, promjer kristalizatora te udaljenost miješala od dna kristalizatora. Zwieteringov korelacijski parametar izražava se na sljedeći način:

$$S_z = a' \cdot \left(\frac{D}{d_m}\right)^{b'} \cdot \left(c' \cdot \frac{s}{D} + 1\right) \quad (7)$$

Uvrštavanjem konstanti a' , b' i c' za propelersko miješalo s tri nagnute lopatice iz literature¹⁶ u Zwieteringov izraz za kričnu brzinu miješanja dobiva se sljedeća jednadžba¹⁶:

$$N_{JS} = \left[3,06 \cdot \left(\frac{D}{d_m}\right)^{0,92} \cdot \left(0,68 \cdot \frac{s}{D} + 1\right) \right] \cdot \frac{v^{0,1} \cdot d_p^{0,2} \cdot \left(\frac{g \cdot \Delta\rho}{\rho_L}\right)^{0,45} \cdot X^{0,13}}{d_m^{0,85}} \quad (8)$$

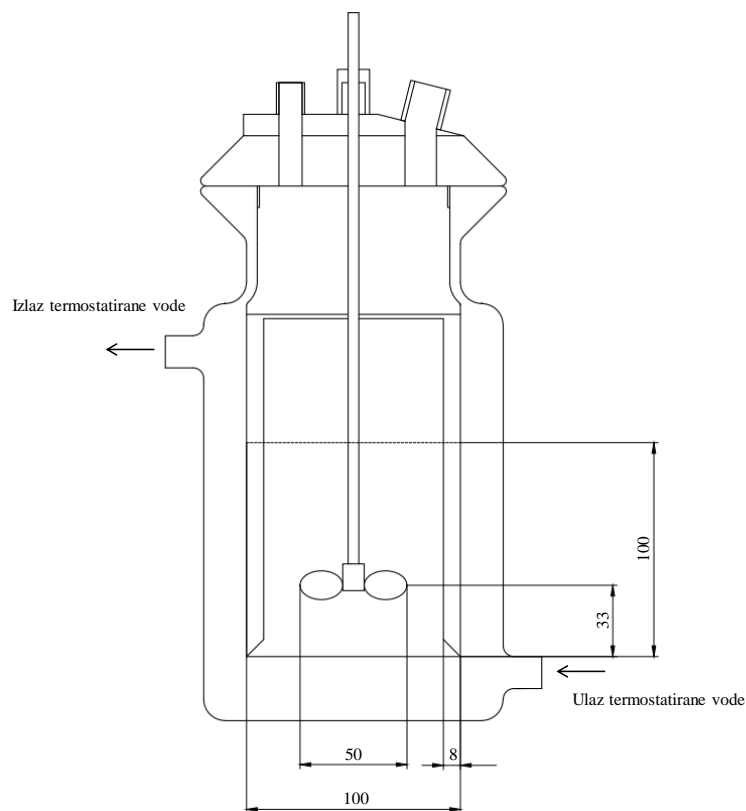
Da bi se odredila brzina vrtnje miješala potrebna za suspendiranje čestica u otopini prema jednadžbi 8 potrebno je poznavati srednju veličinu čestica. Za te podatke korišteni su eksperimentalni podaci dobiveni u malom kristalizatoru sličnih dimenzija, a istih udjela otapala za svaki eksperiment. Brzina miješanja u malom kristalizatoru također je određena pri broju okretaja miješala koje je osiguralo potpunu disperziju kapljica heptana u vodi.

Gustoća vode s 1 % w/w PVP – a izmjerena je pri 20 °C pomoću *DCAT – 8T* tenziometra (*DataPhysics Instruments GmbH*, Filderstadt, Njemačka), dok je gustoća ceritiniba uzeta iz literature³⁵. Kinematička viskoznost određena je pri temperaturi od 20 °C koristeći kapilarni viskozimetar Cannon – Fenske (tip 551 03). Veličine potrebne za izračunavanje krične brzine miješanja dane su u tablici 4.

Tablica 4. Veličine potrebne za izračunavanje kritične brzine miješanja prema Zwieteringovoj jednadžbi.

Naziv eksperimenta	1	2	3	4
d_p , m	$9,33 \cdot 10^{-4}$	$2,86 \cdot 10^{-4}$	$6,57 \cdot 10^{-4}$	$8,38 \cdot 10^{-4}$
X	2,55	3,02	2,43	2,39
D , m		0,10		
d_m , m		0,05		
s , m		0,03		
v , $m^2 s^{-1}$		$1,32 \cdot 10^{-6}$		
ρ_S , $kg m^{-3}$		1251,00		
ρ_L , $kg m^{-3}$		1000,80		
a'		3,06		
b'		0,92		
c'		0,68		

Nakon određene kritične brzine miješanja za pojedini sustav, proveden je proces sferične kristalizacije.



Slika 13. Shema kristalizatora za uvećanje procesa sferične kristalizacije.

Sustav je tijekom kristalizacije miješan propelerskim miješalom s 3 lopatice nagnute pod kutom od 45° s miješalicom (*Hei – TORQUE Ultimate 100*, Heidolph, Schwabach, Njemačka). Ukupni volumen sustava za provedbu kristalizacije iznosi 785 ml. Shema kristalizatora prikazana je na slici 13.

3.6. Karakterizacija kristala

3.6.1. Vanjski oblik i veličina kristala

Vanjski oblik i veličina dobivenih sferičnih kristala određeni su korištenjem svjetlosnog mikroskopa (*BA 200*, Motic, Wetzlar, Njemačka). Mikroskopija svjetlosnim mikroskopom provodi se na sljedeći način. Uzorak na stakalcu za mikroskopiranje postavlja se na stolić ispod objektiva određenog uvećanja. Mikroskopom se upravlja ručno, a mikrografije su vidljive pomoću programa *Motic Images Plus 2.0* na zaslonu računala koje je povezano s mikroskopom.

3.6.2. Raspodjela veličina čestica

Raspodjela veličina čestica je određena korištenjem čestičnog analizatora (*SALD 3101*, Shimadzu, Kyoto, Japan) u komori za mokro mjerenje. Sferični kristali suspendirani su u otopini vode s dodatkom neionskog surfaktanta tritona X – 100. Kako bi se spriječio raspad sferičnih kristala, ultrazvuk u komori nije korišten. Širina raspodjela veličina čestica izračunata je prema jednadžbi 6.

3.6.3. Utvrđivanje unutarnje strukture ceritiniba

Unutarnja struktura kristala ceritiniba određena je prije i nakon procesa sferične kristalizacije. Struktura je određena metodom rendgenske difrakcije na prahu (*XRD 6000*, Shimadzu, Kyoto, Japan). Kao izvor zračenja korišten je Cu – K α ($\lambda=1,54059 \text{ \AA}$). Primijenjena je struja jakosti 30 mA te napon od 40 kV. Podaci su prikupljeni u rasponu $2\theta=5 - 35^\circ$ s korakom koji iznosi $0,02^\circ$ uz vrijeme zadržavanja od 0,6 s po koraku.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Optimizacijom procesa kristalizacije u manjem kristalizadoru te analizom oblika, veličina te raspodjela veličina dobivenih kristala odabrani su omjeri otapala za uvećanje procesa pri čemu je kao kriterij uvećanja primijenjena kritična brzina miješanja.

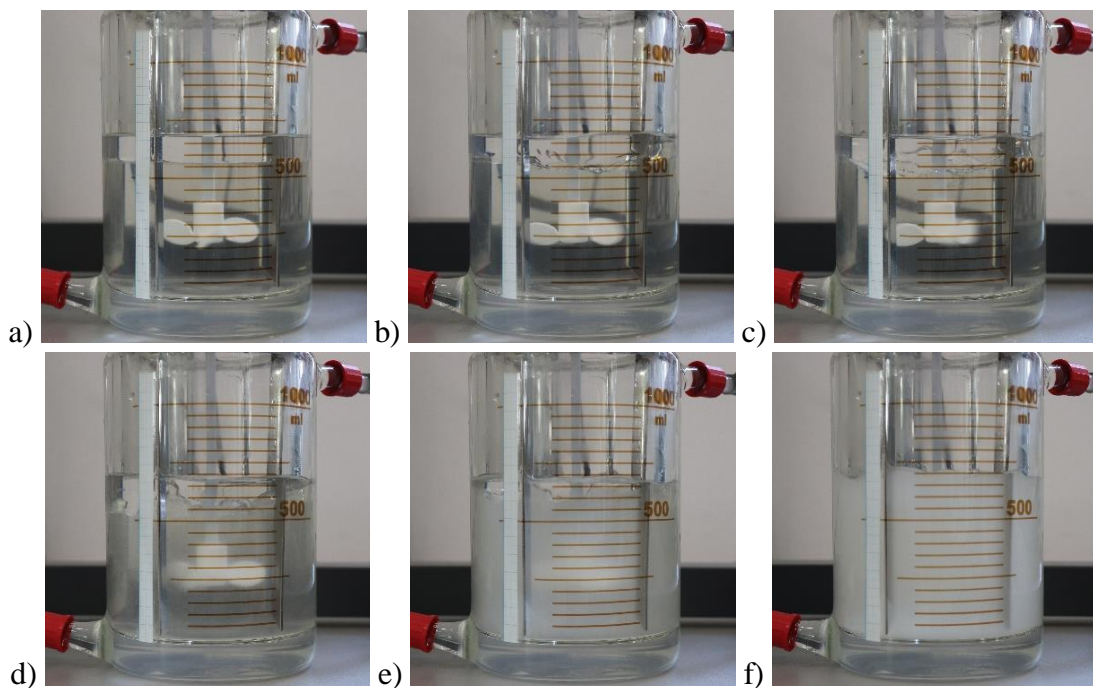
4.1. Kritična brzina miješanja

Određivanje pogodne brzine miješanja od velike je važnosti tijekom procesa sferične kristalizacije. Ukoliko je brzina miješanja premala, neće doći do disperzije kapljica kapljevine za premoštenje u lošem otapalu te neće nastati sferični kristali. S druge strane, ukoliko je brzina vrtnje miješala prevelika, može doći do loma i smanjenja dimenzija nastalih kristala. Minimalna brzina miješanja prilikom uvećanje procesa sferične kristalizacije određena je vizualno (tablica 5) te korištenjem modificiranog Zwieteringovog izraza (tablica 6). Vizualnom metodom određivan je minimalni broj okretaja miješala potreban da bi se kapljice heptana u potpunosti raspršile u vodi, dok se minimalna brzina miješanja potrebna za postizanje stanja potpune suspenzije nastalih čestica računala prema jednadžbi 8.

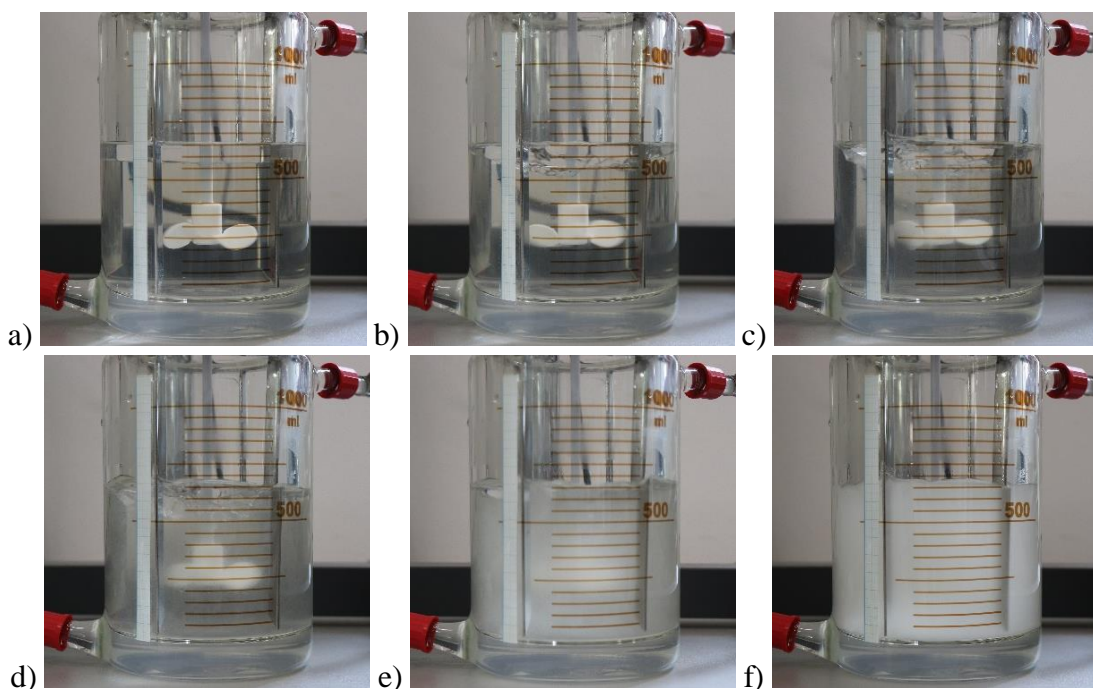
4.1.1. Vizualno određena kritična brzina miješanja

Kako bi se odredila minimalna brzina vrtnje miješala potrebna da se postigne dobra raspršenost kapljica heptana u vodi, sustav je miješan pri različitim brzinama vrtnje miješala.

Slika 14 prikazuje loše otapalo i kapljevinu za premoštenje eksperimenta broj 1 pri različitim brzinama miješanja. Vidljivo je da su heptan i voda nemješljivi te čine odvojene slojeve. Postupnim povećanjem brzine miješanja dolazi do raspršenja kapljica heptana što je vidljivo pri brzini miješanja od 350 min^{-1} . Pri brzini miješanja od 550 min^{-1} dolazi do umiješavanja slojeva. Međutim, dio heptana se i dalje zadržava na površini. Stanje potpune disperzije postiže se pri brzini od 625 min^{-1} . Slojevi se odvajaju unutar 5 minuta nakon prestanka miješanja.



Slika 14. Disperzija heptana (eksperiment broj 1) pri brzinama miješanja: a) 100 min^{-1} b) 300 min^{-1} c) 350 min^{-1} d) 500 min^{-1} e) 550 min^{-1} i f) 625 min^{-1} .

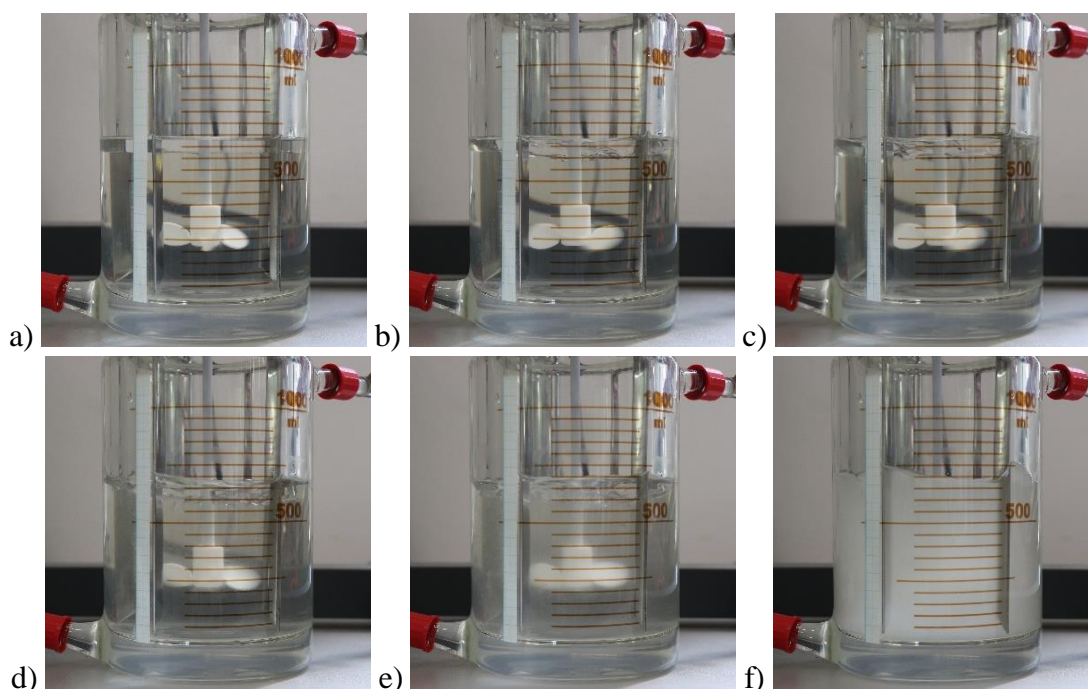


Slika 15. Disperzija heptana (eksperiment broj 2) pri brzinama miješanja: a) 100 min^{-1} b) 350 min^{-1} c) 500 min^{-1} d) 550 min^{-1} e) 575 min^{-1} i f) 600 min^{-1} .

Slika 15 prikazuje sustav kapljevine za premoštenje i lošeg otapala za eksperiment broj 2 pri različitim brzinama vrtnje miješala. Raspršene kapljice heptana vidljive su pri brzini miješanja

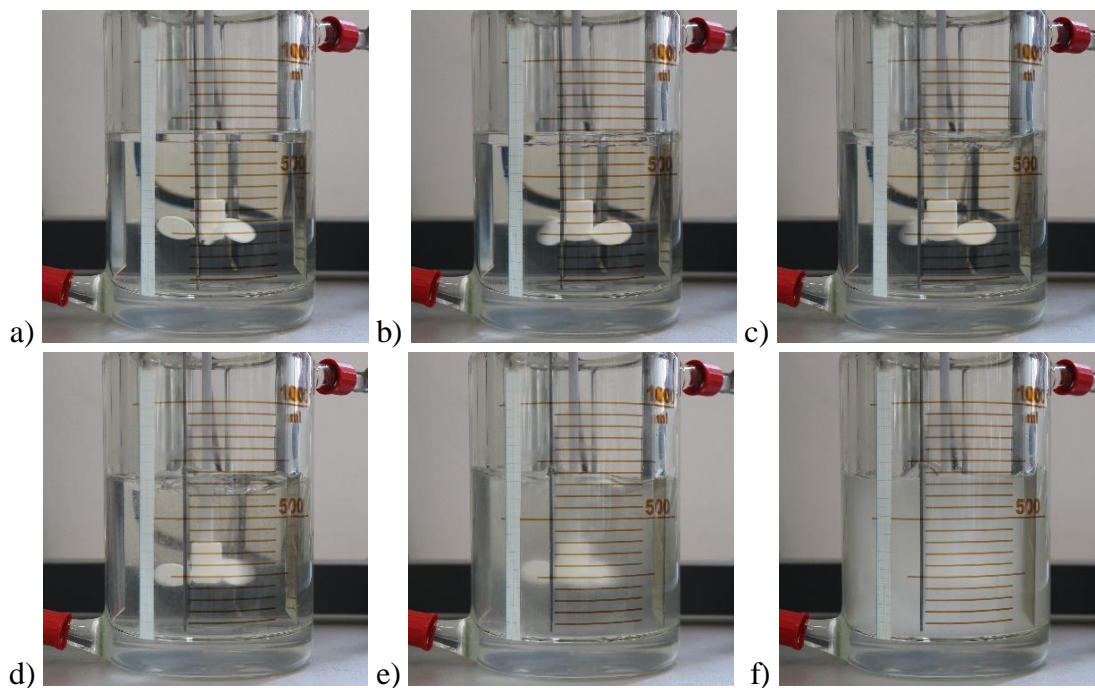
od 350 min^{-1} , a pri brzini od 550 min^{-1} vidljivo je da dolazi do umiješavanja heptana i vode. Kritična brzina miješanja iznosi 600 min^{-1} . Do razdvajanja slojeva vode i heptana dolazi unutar 5 minuta nakon prestanka miješanja.

Disperzija kapljica heptana u eksperimentu broj 3 prikazana je na slici 16. Vidljivo je kako se pri brzini vrtnje miješala od 350 min^{-1} počinju raspršivati kapljice heptana. Daljnjim povećanjem brzine miješanja, definirana je kritična brzina miješanja, koja iznosi 575 min^{-1} . Slojevi su ne nakon prestanka miješanja odvojili unutar 5 minuta.



Slika 16. Disperzija heptana (eksperiment broj 3) pri brzinama miješanja: a) 100 min^{-1} b) 300 min^{-1} c) 350 min^{-1} d) 450 min^{-1} e) 500 min^{-1} i f) 575 min^{-1} .

Određivanje kritične brzine miješanja za eksperiment broj 4 prikazano je na slici 17. Do početka disperzije kapljica dolazi pri brzini miješanja od 350 min^{-1} . Stanje potpune disperzije postiže se pri 550 min^{-1} . Odjeljivanje slojeva nastupa 5 minuta nakon prestanka miješanja smjese.

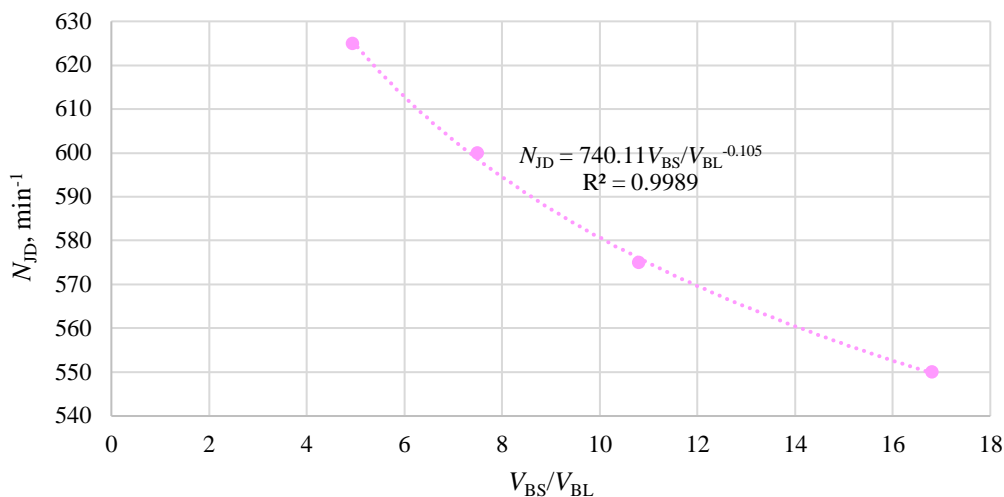


Slika 17. Disperzija kapljevine za premoštenje (eksperiment broj 4) pri brzinama miješanja: a) 100 min^{-1} b) 250 min^{-1} c) 350 min^{-1} d) 450 min^{-1} e) 500 min^{-1} i f) 550 min^{-1} .

U tablici 5 prikazane su vizualno određene vrijednosti minimalne brzine miješanja za provedene eksperimente. Na slici 18 prikazana je ovisnost brzine miješanja o omjeru volumena lošeg otapala i kapljevine za premoštenje. Vidljivo je kako se porastom volumena lošeg otapala i smanjenjem volumena kapljevine za premoštenje smanjuje potrebna brzina miješanja za postizanje stanja potpune disperzije.

Tablica 5. Vizualno određene vrijednosti minimalne brzine miješanja za postizanje potpune raspršenosti kapljica u sustavu heptan – voda+PVP (1 % w/w).

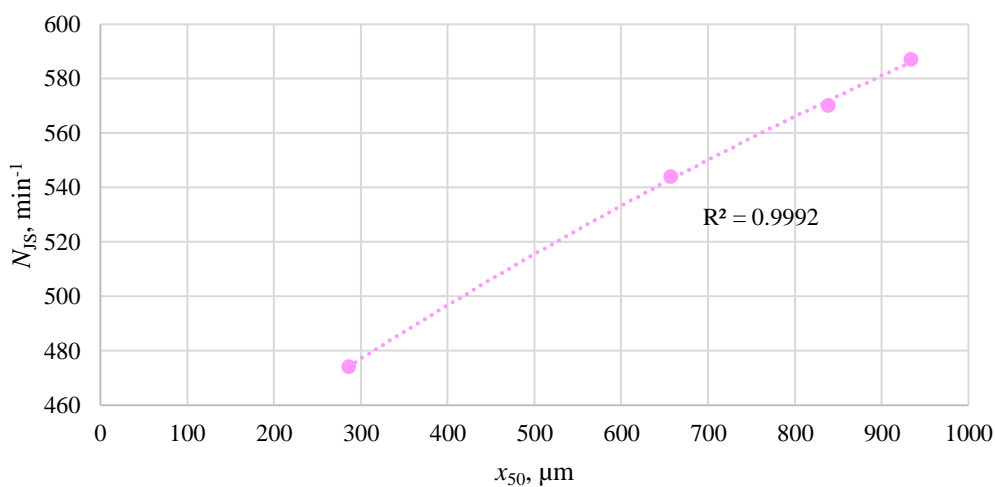
Naziv eksperimenta	$N_{JD}, \text{ min}^{-1}$
1	625
2	600
3	575
4	550



Slika 18. Ovisnost vizualno određene kritične brzine miješanja o omjeru volumena lošeg otapala i kapljevine za premoštenje.

4.1.2. Kritična brzina miješanja određena pomoću Zwieteringovog izraza

Brzina miješanja potrebna za postizanje potpune suspenzije čestica određena je korištenjem modificiranog Zwieteringovog izraza (jednadžba 8), a vrijednosti su prikazane u tablici 6. Slika 19 prikazuje ovisnost minimalne brzine miješanja o veličini čestica manjih od 50 %, x_{50} , dobivenih provođenjem kristalizacije u manjem kristalizadoru. Vidljivo je da je za veće čestice potrebno povećati brzinu vrtnje miješala da bi se postiglo suspendiranje čestica u otopini.



Slika 19. Ovisnost izračunate kritične brzine miješanja o srednjem promjeru čestica eksperimenata napravljenih u manjem kristalizadoru.

Tablica 6. Izračunate vrijednosti minimalne brzine miješanja pomoću modificiranog Zwieteringovog izraza za sustav CRT+THF – voda+PVP (1 % w/w) – heptan.

Naziv eksperimenta	N_{JS}, min^{-1}
1	587
2	474
3	544
4	570

Usporedbom vizualno i pomoću Zwieteringovog izraza određenih minimalnih brzina vrtnje miješala (tablice 5 i 6) vidljivo je da su brzine miješanja izračunate pomoću Zwieteringovog izraza manje u odnosu na vizualno određene, osim u slučaju eksperimenta broj 4. U eksperimentu 4 najmanji je udio heptana te je za postizanje potpune disperzije u vodi potreban najmanji broj okretaja miješala. Kako su pri tome nastale relativno velike čestice za postizanje potpune suspenzije čestica potreban je veći broj okretaja.

Prilikom uvećanja procesa za eksperiment broj 2 odbačena je kritična brzina miješanja izračunata prema Zwieteringovom izrazu (474 min^{-1}) zato što pri tako maloj vrijednosti brzine vrtnje miješala ne dolazi do potpunog raspršenja kapi heptana u vodi. Za eksperimente 1 i 3 je prilikom uvećanja provedeno ispitivanje pri dodatnoj brzini miješanja kako bi se utvrdio utjecaj hidrodinamike.

Tablica 7. Provedeni eksperimenti sferične kristalizacije kombinacijom metoda SA i QESD za sustav CRT+THF – voda+PVP (1 % w/w) – heptan.

Naziv eksperimenta	n, min^{-1}	
	Manji kristalizator	Uvećanje procesa
1	800	587
		600
		625
2	800	600
		520
3	800	544
		575
		550
4	800	570

Prilikom miješanja ovakvih sustava pri sferičnoj kristalizaciji, u prvom dijelu eksperimenta bitno je postići dobru raspršenost kapljica heptana, u kojima će se nakupljati kristali tijekom

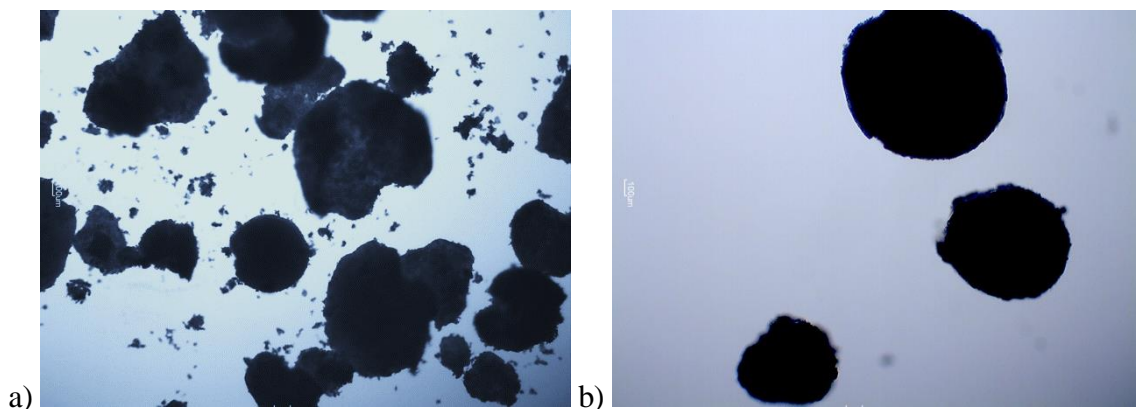
njihovog nastanka i rasta, a zatim je potrebno nastale kristale suspendirati u sustavu kako bi nesmetano rasli. Iz navedenog je jasno da je eksperiment potrebno provoditi pri većoj brzini vrtnje miješala. Međutim, to će ovisiti i o utjecaju intenziteta miješanja na disperziju, odnosno suspenziju te je ovaj parametar potrebno podešavati kako bi se prikladnim miješanjem osigurao nastanak sferičnih kristala, što uže raspodjele. U tablici 7 prikazan je popis provedenih eksperimenata.

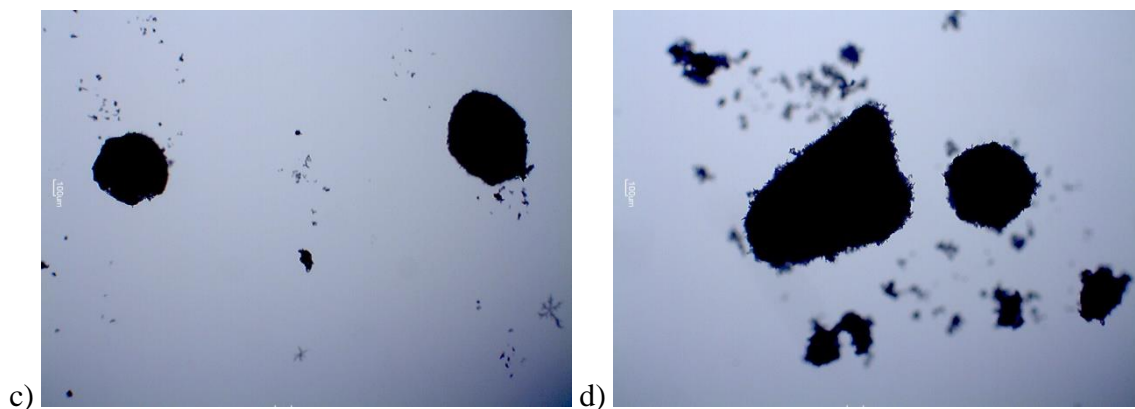
4.2. Karakterizacija kristala

4.2.1. Granulometrijska svojstva

Granulometrijske karakteristike nastalih kristala, oblik i veličina, praćene su pomoću svjetlosnog mikroskopa.

Mikrografije suhih kristala nastalih u eksperimentu broj 1 prikazane su na slici 20. Kristali nastali u kristalizatoru manjih dimenzija različitih su veličina uz prisutnost krhotina kristala (slika 20a). Na mikrografijama kristala nastalih u većem kristalizatoru je vidljivo kako pri najmanjoj brzini vrtnje miješala nastaju kristali većih dimenzija i pravilnijeg sferičnog oblika što se može povezati s pretpostavkom kako pri većim brzinama miješanja dolazi do loma nastalih kristala što rezultira smanjenjem njihove veličine te nastankom nepravilnih oblika aglomerata. Veličina nastalih kristala tijekom uvećanja procesa kristalizacije može se također povezati s veličinom dispergiranih kapljica heptana. U slučaju brzine vrtnje miješala od 587 min^{-1} dolazi do nastanka kristala najvećih dimenzija što se može povezati s nastankom većih kapljica heptana uslijed manjeg intenziteta miješanja.



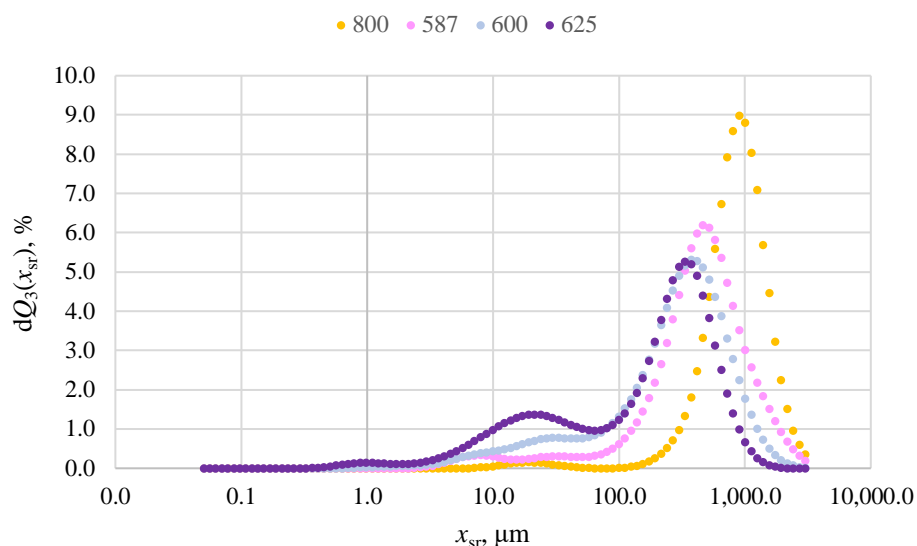


Slika 20. Mikrografije osušenih kristala (uvećanje 40x) eksperimenta broj 1 nastalih: a) u manjem kristalizatoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} b) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 587 min^{-1} c) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 600 min^{-1} i d) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 625 min^{-1} .

Raspodjela veličina čestica određena je korištenjem čestičnog analizatora. Rezultati analize za eksperiment broj 1 prikazani su u tablici 8 i na slici 21. Najuža je raspodjela dobivena eksperimentom provedenim u manjem kristalizatoru ($S=3,8$). Raspodjele veličina čestica pri svim brzinama vrtnje miješala su bimodalne. Takvo ponašanje sustava moguće je objasniti lomom kristala pri većim brzinama miješanja prilikom čega nastaju čestice različitih veličina. Prilikom uvećanja nastali su kristali manjih veličina te je najuža širina raspodjele kristala dobivena je pri najmanjoj brzini vrtnje miješala (587 min^{-1}) te iznosi 10,7. Općenito se može reći da najintenzivniji hidrodinamički uvjeti rezultiraju sitnijim česticama, česticama nepravilnih oblika te širom raspodjelom. Reynoldsova značajka u malom kristalizatoru je puno manja od Reynoldsa u velikom kristalizatoru. Raspodjele veličina čestica dobivene u ovom eksperimentu značajno se razlikuju od onih dobivenih u većem kristalizatoru za sve ispitane brzine vrtnje miješala.

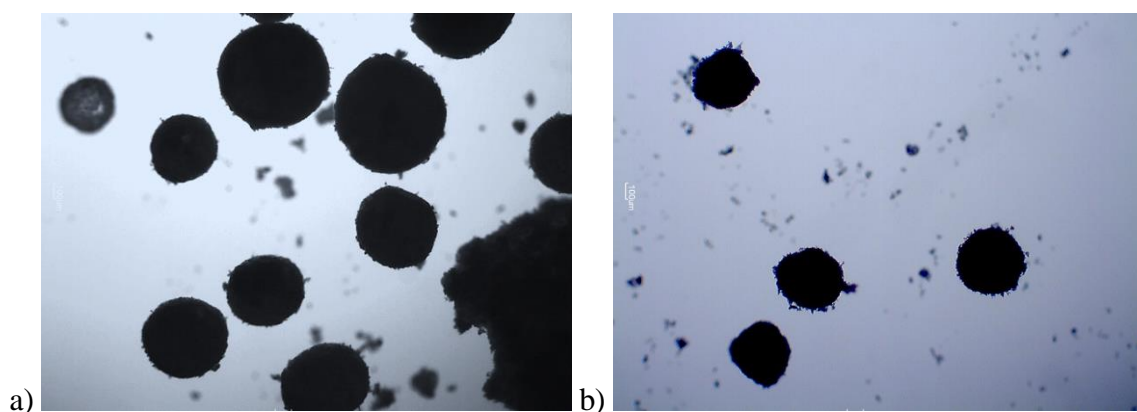
Tablica 8. Usporedba kvantila x_{10} , x_{50} , x_{90} i širina raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 1 pri određenim brzinama miješanja.

	$n, \text{ min}^{-1}$	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	S
Manji kristalizator	800	399,5	828,0	1531,4	3,8
	587	104,1	423,2	1109,2	10,7
Uvećanje procesa	600	28,0	289,4	758,5	27,1
	625	11,4	211,0	553,6	48,6



Slika 21. Raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 1 u manjem kristalizadoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} te pri uvećanju procesa i brzinama miješanja od 587, 600 i 625 min^{-1} .

Za eksperiment 2 ispitana je samo jedna brzina vrtnje miješala jer su kristali nastali u malom kristalizadoru za zadane udjele otapala najsitniji te je prema jednadžbi 8 brzina vrtnje miješala manja od vizualno određene za postizanje potpune disperzije. Ako bi se eksperiment provodio pri manjim brzinama vrtnje miješala ne bi došlo do potpunog raspršenja heptana što bi utjecalo na nastanak nepravilnih aglomerata.

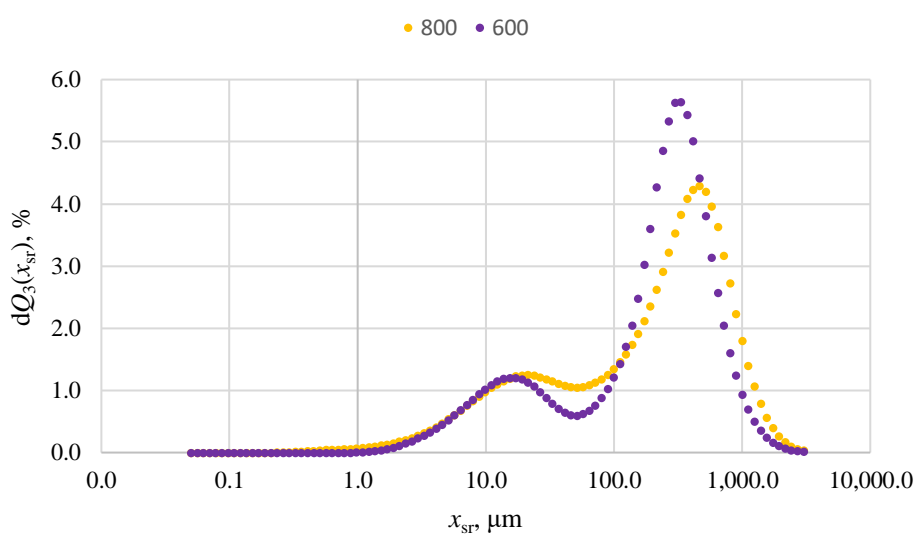


Slika 22. Mikrografije osušenih kristala (uvećanje 40x) eksperimenta broj 2 nastalih: a) u manjem kristalizadoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} i b) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 600 min^{-1} .

Slika 22 prikazuje suhe sferične kristale nastale u eksperimentu 2. Kristali dobiveni u manjem kristalizadoru pravilnijeg su oblika, a sfere su različitih veličina. Prilikom uvećanja procesa vidljivo je kako su nastali kristali manjih dimenzija nego u prethodnom slučaju. U oba slučaja su uz kristale pravilnog sferičnog oblika vidljivi i nepravilni oblici te krhotine kristala. Ponovno u većem kristalizadoru veći intenzitet miješanja uzrokuje nastanak sitnijih kapi, a onda i sitnijih čestica. Tablica 9 i slika 23 prikazuju rezultate ispitivanja raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 2. Raspodjele su u oba slučaja bimodalne što se može povezati s mikrografijama suhih kristala na kojima su vidljive različite veličine čestica pri čemu veći kristali nastaju u manjem kristalizadoru. Frakcija sitnijih čestica je nepravilnog oblika jer dio kristala ne aglomerira u sfere. Uža raspodjela postignuta je pri uvećanju procesa te iznosi 49,0. Obje se raspodjele mogu svrstati u jako široke. Dobivene karakteristične veličine čestica su sličnih dimenzija, osim za veće frakcije čestica.

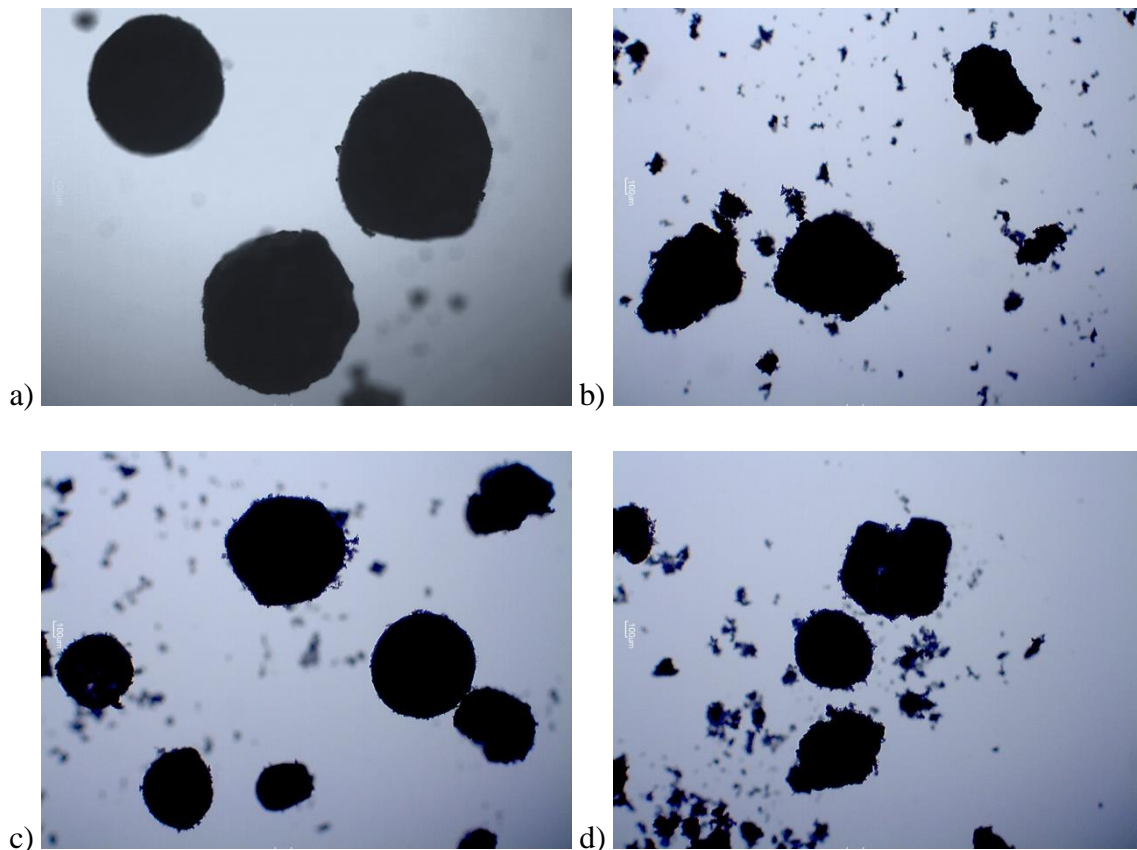
Tablica 9. Usporedba kvantila x_{10} , x_{50} , x_{90} i širina raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 2 pri određenim brzinama miješanja.

	n, min^{-1}	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	S
Manji kristalizador	800	10,9	237,6	768,7	70,5
Uvećanje procesa	600	12,2	233,1	597,3	49,0



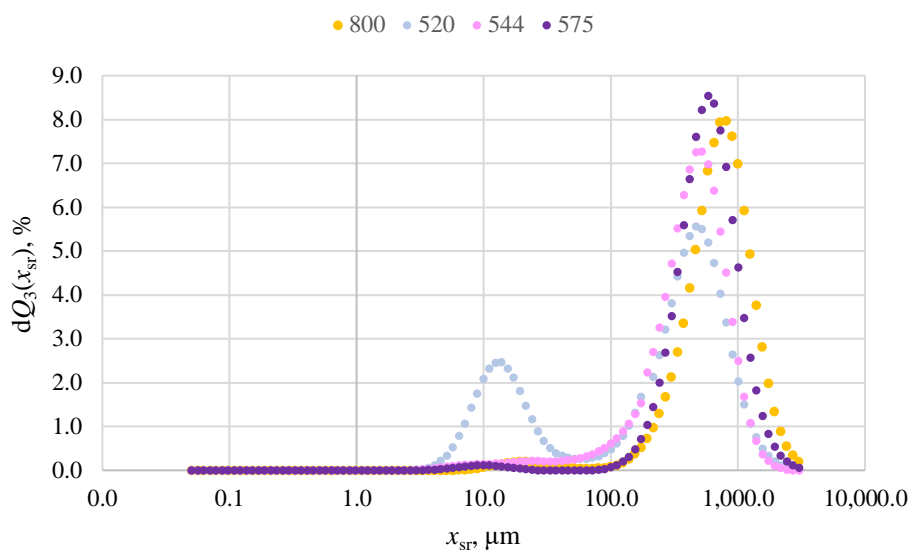
Slika 23. Raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 2 u manjem kristalizadoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} i pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 600 min^{-1} .

Na slici 24 prikazane su mikrografije osušenih kristala eksperimenta broj 3. Kristalizacijom u malom kristalizadoru nastali su kristali najpravilnijeg sferičnog oblika i najvećih dimenzija. U slučaju uvećanja procesa, kristali najpravilnijeg sferičnog oblika dobiveni su pri brzini vrtnje miješala od 544 min^{-1} , što je brzina vrtnje potrebna za postizanje potpune disperzije kapljica heptana u vodi. U svim su eksperimentima prisutan je veliki udio sitnih kristala koji se nisu okrupnili ili su nastali lomom kristala.



Slika 24. Mikrografije osušenih kristala (uvećanje 40x) eksperimenta broj 3 nastalih: a) u manjem kristalizadoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} b) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 520 min^{-1} c) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 544 min^{-1} i d) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 575 min^{-1} .

Rezultati dobiveni analizom raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 3 prikazani su u tablici 10 i na slici 25. Najuža raspodjela dobivena je pri uvećanju procesa kristalizacije te iznosi 3,9 što ju svrstava u srednje široku raspodjelu. Prilikom uvećanja procesa dobiveni su kristali manjih veličina nego u manjem kristalizadoru. Sve su raspodjele ponovno bimodalne.

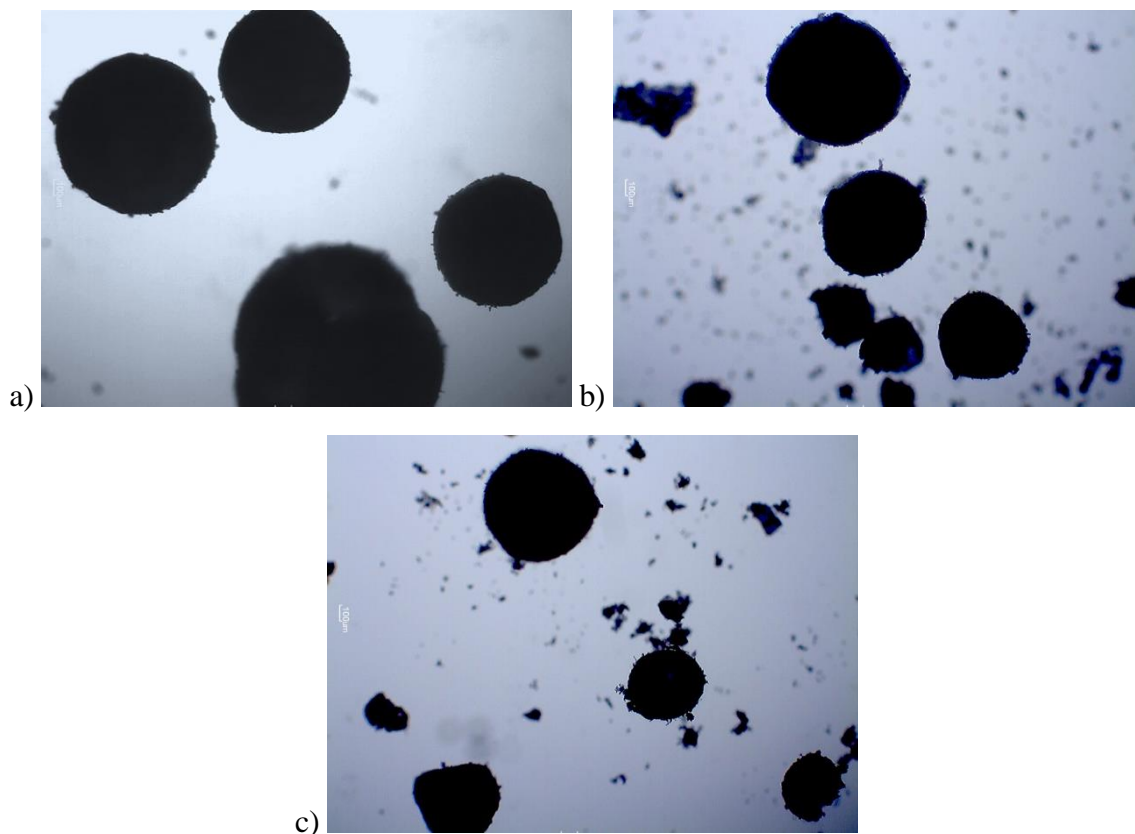


Slika 25. Raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 3 u manjem kristalizadoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} te pri uvećanju procesa i brzinama miješanja od 520, 544 i 575 min^{-1} .

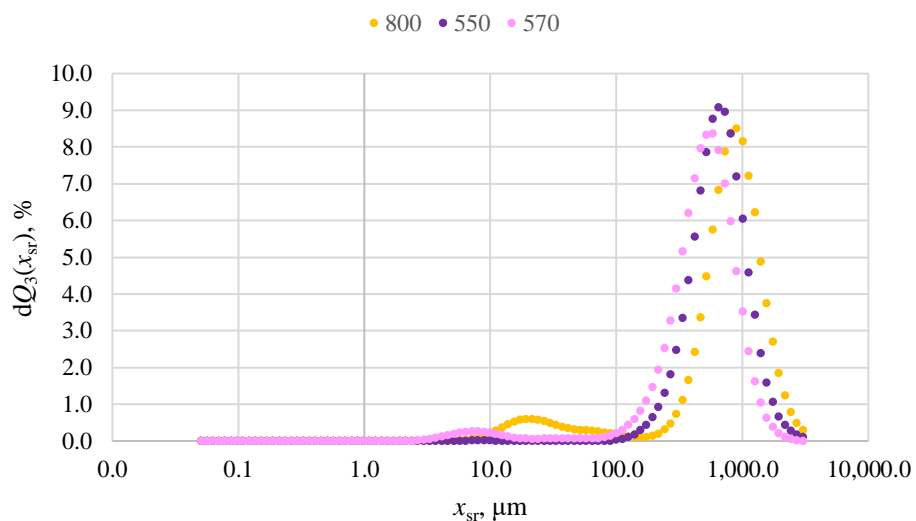
Tablica 10. Usporedba kvantila x_{10} , x_{50} , x_{90} i širina raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 3 pri određenim brzinama miješanja.

	n, min^{-1}	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	S
Manji kristalizador	800	284,3	676,7	1327,9	4,7
	520	220,1	441	853,8	3,9
Uvećanje procesa	544	259,2	762,1	1048,8	4,0
	575	142,5	475,5	1005,7	7,1

Slika 26 prikazuje mikrografije osušenih kristala eksperimenta broj 4. U oba mjerila su nastali kristali pravilnog sferičnog oblika uz prisutnost frakcije sitnih i nepravilnih kristala. Kristali nastali u malom kristalizadoru, prema mikrografijama, imaju manji udio sitnih kristala. Rezultati analize raspodjele veličina čestica provedene za eksperiment broj 4 (tablica 11, slika 27) prikazuju kako je pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 550 min^{-1} dobivena uža raspodjela ($S=4,7$) nego u eksperimentu provedenom u malom kristalizadoru ($S=6,6$) te se svrstava u srednje široku raspodjelu. Prilikom uvećanja nastale su manje čestice. Raspodjela veličina čestica je pri brzini od 550 min^{-1} monomodalna, dok su u druga dva slučaja raspodjele bimodalne. U ovom eksperimentu dobiven je najveći udio sfera, a usporedbom raspodjela veličina čestica vidljivo je da postupak uvećanja daje najsličnije rezultate.



Slika 26. Mikrografije osušenih kristala (uvećanje 40x) eksperimenta broj 4 nastalih: a) u manjem kristalizadoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} b) pri uvećanju procesa i brzini miješanja od 550 min^{-1} i c) pri uvećanju procesa i brzini miješanja 570 min^{-1} .



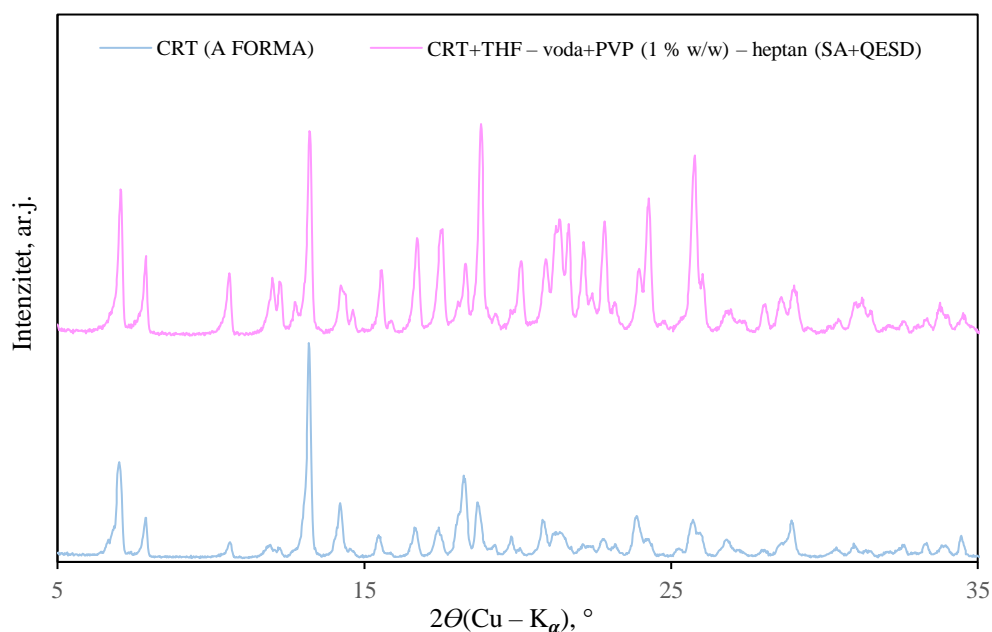
Slika 27. Raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 4 u manjem kristalizadoru pri brzini miješanja od 800 min^{-1} i pri uvećanju procesa i brzinama miješanja od 520 i 570 min^{-1} .

Tablica 11. Usporedba kvantila x_{10} , x_{50} , x_{90} i širina raspodjele veličina čestica za eksperiment broj 4 pri određenim brzinama miješanja.

	n, min^{-1}	$x_{10}, \mu\text{m}$	$x_{50}, \mu\text{m}$	$x_{90}, \mu\text{m}$	S
Manji kristalizator	800	219,1	767,3	1456,8	6,6
Uvećanje procesa	550	312,1	608,8	1146	3,7
	570	201,0	476,3	912,4	4,5

Usporedbom mikrografija i raspodjela veličina nastalih kristala za provedene eksperimenta, vidljivo je da udio heptana i brzina vrtnje miješala imaju veliki utjecaj na veličinu nastalih kapljica, a time i kristala. Pri manjim brzinama nastaju kapljice većih dimenzija što dovodi do nastanka većih kristala. Smanjenjem udjela kapljevine za premoštenje, smanjuje se širina raspodjele čestica te udio sitnijih, neaglomeriranih čestica. Vizualni kriterij određivanja brzine vrtnje miješala za postizanje potpune disperzije bolji je odabir jer se dobivaju sličnije granulometrijske karakteristike čestica. Osim toga, prevelika brzina vrtnje miješala rezultira širom raspodjelom veličina čestica i kristalima nepravilnih oblika.

4.2.2. Unutarnja struktura ceritiniba



Slika 28. Difraktogrami dobiveni XRD – om.

Slika 28 prikazuje difraktograme dobivene rendgenskom difrakcijskom analizom. Prikazan je difraktogram čistog ceritiniba u obliku A forme te kristala koji su dobiveni kombiniranom metodom sferične kristalizacije u sustavu CRT+THF – voda+PVP (1 % w/w) – heptan. Iz navedenih prikaza vidljivo je kako karakteristični pikovi za ceritinib imaju jednaku vrijednost prije i nakon sferične kristalizacije. Dakle, zaključuje se kako prisutnost kapljevine za premoštenje i dodatka nema utjecaj na unutarnju strukturu djelatne tvari. Kako u difraktogramu dobivenih kristala nema tragova prisutnosti amornog PVP – a, pretpostavlja se da je PVP nije ugrađen u kristale te je vjerojatno zaostao u otopini ili je uklonjen prilikom ispiranja nakon filtracije.

5. ZAKLJUČAK

Kristalizacija ceritiniba provedena je kombinacijom metoda SA i QESD za sustav CRT+THF – voda+PVP (1 % w/w) – heptan. Nakon provedbe sferične kristalizacije u malom kristalizadoru, od niza provedenih eksperimenata s različitim odnosima otapala, za uvećanje procesa odabrana su četiri eksperimenta kojima su nastali najpravilniji kristali. Proces uvećanja odabranih eksperimenata proveden je odabirom brzine vrtnje miješala potrebne za postizanje potpune disperzije kapljica heptana u vodi (vizualni kriterij) te potpune suspenzije nastalih kristala u otopini (Zwieteringova jednadžba).

Rezultati ispitivanja pokazali su da udio heptana i brzina miješanja imaju značajan utjecaj na veličinu dobivenih kristala. Smanjenjem udjela heptana smanjuje se kritična brzina miješanja što rezultira nastankom većih kapljica te samim time i nastankom većih kristala. Time se smanjuje udio sitnijih čestice koje nisu aglomerirale te širina raspodjele veličina čestica. S druge strane, prevelika brzina vrtnje miješala, zbog loma nastalih kristala, rezultira nastankom nepravilnih kristala šire raspodjele veličina čestica.

Usporedbom kristala dobivenih uvećanjem procesa pri vizualno i Zwieteringovim izrazom određenoj kritičnoj brzini miješanja zaključuje se kako je vizualni kriterij bolji odabir.

Usporedbom kristala dobivenih u manjem i većem kristalizadoru vidljivo je kako prilikom uvećanja procesa, radi intenzivnijeg miješanja sustava, nastaje manji udio sferičnih kristala te kristali manjih dimenzija. Najmanja razlika između kristala dobivenih u dva mjerila vidljiva je u eksperimentu broj 4 koji se provodi s najmanjim udjelom kapljevine za premoštenje. Mogući razlog tomu najmanja je razlika u hidrodinamičkim uvjetima prilikom izvođenja eksperimenta u manjem i većem kristalizadoru.

Rendgenskom difrakcijskom analizom utvrđeno je kako prisutnost kapljevine za premoštenje i dodatka ne utječe na unutarnju strukturu djelatne tvari.

6. POPIS SIMBOLA I KRATICA

Popis kratica

API – engl. *Active Pharmaceutical Ingredient*, djelatna tvar

BCS – engl. *Biopharmaceutical Classification System*, biofarmaceutski sustav klasifikacije lijekova

CRT – ceritinib

NSCLC – engl. *Non – Small Cell Lung Cancer*, uznapredovali rak nemalih stanica

PVP – poli(vinil – piroolidon)

QESD – engl. *Quasi – Emulsion Solvent Diffusion*, kvazi – emulzijska difuzija otapala

SA – engl. *Spherical Agglomeration*, sferična aglomeracija

SEM – engl. *Scanning Electron Microscope*, pretražni elektronski mikroskop

THF – tetrahidrofur

Popis simbola

a', b', c' – konstante Zwieteringove jednadžbe

$c, g L^{-1}$ – koncentracija

$c^*, g L^{-1}$ – ravnotežna koncentracija

D, mm – promjer kristalizatora

d_m, mm – promjer miješala

d_p, mm – promjer čestice

$g, 9,81 m s^{-2}$ – gravitacijska konstanta

h, mm – visina kristalizatora

j, mm – širina razbijala uz stijenku kristalizatora

n, min^{-1} – brzina vrtnje miješala

N_{JD} , min^{-1} – kritična brzina vrtnje miješala za postizanje stanja potpune disperzije

N_{JS} , min^{-1} – kritična brzina vrtnje miješala za postizanje stanja potpune suspenzije

q_r – funkcija gustoće raspodjele

Q_3 , % – masena raspodjela veličina čestica

Q_r – kumulativna funkcija raspodjele

s , mm – udaljenost miješala od dna kristalizatora

S – širina raspodjele veličina čestica

S_z – Zwieteringova konstanta

V_{BS} , ml – volumen lošeg otapala

V_{BL} , ml – volumen kapljevine za premoštenje

X , $\text{g/g} \cdot 100$ – maseni odnos

x_{10} , μm – kvantil koji pokazuje da je 10 % čestica u uzorku manjih od te veličine čestica

x_{50} , μm – medijan; kvantil koji pokazuje da je 50 % čestica u uzorku manjih od te veličine čestica

x_{90} , μm – kvantil koji pokazuje da je 90 % čestica u uzorku manjih od te veličine čestica

x_i , μm – promjer čestice

x_{\min} , μm – najmanji promjer čestice

x_{sr} , μm – srednji promjer čestice

Grčka slova

μ , $\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$ – dinamička viskoznost

ρ_S , kg m^{-3} – gustoća čvrste faze

ρ_L , kg m^{-3} – gustoća kapljevite faze

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

Bezdimenzijske značajke

Re_m – Reynoldsova značajka miješala

7. LITERATURA

- [1] Jones A. G., Crystallization Principles and Techniques, Crystallization Process Systems, Elsevier, 2002, str. 58 – 79
- [2] Yu W., Liao L., Bharadwaj R., Hancock B. C., What Is the “Typical” Particle Shape of Active Pharmaceutical Ingredients?, Powder Technology, 2017, 313, str. 1 – 8
- [3] Maghsoodi, M., How Spherical Crystallization Improves Direct Tableting Properties: A Review, Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2012, 2 (2), str. 253 – 257
- [4] Javadzadeh Y., Vazifehasl Z., Dizaj S. M., Mokhtarpour M., Spherical Crystallization of Drugs, Advanced Topics in Crystallization, InTech, 2015
- [5] Sander A., Gelemanović A., Hrkovac M., Šimić N., Uvećanje Šaržnog Kristalizatora, Kem. Ind., 2009, 58 (7 – 8), str. 307 – 313
- [6] Giulietti M., Bernardo A., Crystallization by Antisolvent Addition and Cooling, Crystallization – Science and Technology, InTech, 2012
- [7] URL: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Topljivost> (pristup 5.7.2024.)
- [8] Rousseau R. W., Crystallization Processes, Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Elsevier, 2014
- [9] Mostafa Nowee S., Abbas A., Romagnoli J. A., Antisolvent Crystallization: Model Identification, Experimental Validation and Dynamic Simulation, Chemical Engineering Science, 2008, 63 (22), str. 5457 – 5467
- [10] URL: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_07_71_2181.html (pristup 5.7.2024.)
- [11] URL: <https://www.bettersizeinstruments.com/learn/knowledge-center/significance-of-particle-size-analysis-for-api/> (pristup 5.7.2024.)
- [12] Chenge G. R., Pande S. D., Birari T. K., Jejujkar L. S., Ahmad A., An Overview to Spherical Crystallisation and Its Evaluation, International Journal of Applied Pharmaceutics, 2011, 3 (3), str. 1 – 6
- [13] Katta J., Rasmuson A., Spherical Crystallization of Benzoic Acid, International Journal of Pharmaceutics, 2008, 348 (1 – 2), str. 61 – 69

- [14] Hansen J., Kleinebudde P., Towards a Better Understanding of the Role of Stabilizers in QESD Crystallizations, *Pharm Res*, 2022, 39 (12), str. 3123 – 2136
- [15] Teychene S., Sicre N., Biscans B., Is Spherical Crystallization without Additives Possible?, *Chemical Engineering Research and Design*, 2010, 88 (12), str. 1631 – 1638
- [16] Armenante P. M., Nagamine E. U., Effect of Low Off-Bottom Impeller Clearance on the Minimum Agitation Speed for Complete Suspension of Solids in Stirred Tanks, *Chemical Engineering Science*, 1997, 53 (9), str. 1757 – 1775
- [17] Thakur A. K., Kumar R., Vipin Kumar V. K., Kumar A., Kumar Gaurav G., Naresh Gupta K., A Critical Review on Thermodynamic and Hydrodynamic Modeling and Simulation of Liquid Antisolvent Crystallization of Pharmaceutical Compounds, *Journal of Molecular Liquids*, 2022, 362
- [18] Vedantam S., Ranade V. V., Crystallization: Key Thermodynamic, Kinetic and Hydrodynamic Aspects, *Sadhana*, 2013, 38 (6), str. 1287 – 1337
- [19] Matijašić G. *Uvod u Mehaničko Procesno Inženjerstvo*, 1st ed., HDKI, Zagreb, 2022
- [20] Smejkal B., Helk B., Rondeau J. M., Anton S., Wilke A., Scheyerer P., Fries J., Hekmat, D., Weuster – Botz D., Protein Crystallization in Stirred Systems – Scale – up via the Maximum Local Energy Dissipation, *Biotech & Bioengineering*, 2013, 110 (7), str. 1956 – 1963
- [21] Devarajulu C., Muruganandam L., Effect of Impeller Clearance and Liquid Level on Critical Impeller Speed in an Agitated Vessel Using Different Axial and Radial Impellers, *JAFM*, 2016, 9 (6), str. 2753 – 2761
- [22] Grant M. L., Saville D. A., Long – Term Studies on Tetragonal Lysozyme Crystals Grown in Quiescent and Forced Convection Environments, *Journal of Crystal Growth*, 1995, 153 (1 – 2), str. 42 – 54
- [23] URL: <https://www.enciklopedija.hr/clanak/40775> (pristup 15.7.2024.)
- [24] URL: https://bs.wikipedia.org/wiki/Mikroskop#Svjetlosni_mikroskop (pristup 15.7.2024.)
- [25] URL: https://serc.carleton.edu/research_education/geochemsheets/techniques/SEM.html (pristup 15.7.2024.)

- [26] Dapkunas S. J., Jilavenkatesa A., NIST Recommended Practice Guide : Particle Size Characterization, National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, 2001
- [27] URL: <https://www.enciklopedija.hr/clanak/polimorfija> (pristup 17.7.2024.)
- [28] URL: <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/technology/xray-analysis/x-ray-diffraction> (pristup 17.7.2024.)
- [29] URL: https://hr.wikipedia.org/wiki/Rendgenska_difrakcija_praha (pristup 17.7.2024)
- [30] Grebenar I., Ratkaj M., Mundorfer T., Nezić I., Solid State Forms of Ceritinib and Salts Thereof, WO2016081538A1, 2016
- [31] URL: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a614027.html> (pristup 25.8.2024.)
- [32] URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9780568> (pristup 25.8.2024.)
- [33] URL: <https://www.tga.gov.au/resources/publication/scheduling-decisions-interim/scheduling-delegates-interim-decisions-and-invitation-further-comment-accsacms-november-2016/38-ceritinib> (pristup 25.8.2024.)
- [34] URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ceritinib> (pristup 25.8.2024.)
- [35] URL: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB82652832.htm (pristup 25.8.2024)

ŽIVOTOPIS

Lana Crnac [REDACTED] Od 2006. do 2014. godine pohađa Osnovnu školu "Antun Matija Reljković " u Bebrini. 2014. godine upisuje Opću gimnaziju "Matija Mesić " u Slavnskome Brodu. Srednju školu završava 2018. godine nakon čega upisuje preddiplomski studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu na preddiplomskom studiju odrađuje u Vodovodu u Slavnskome Brodu. Od 2020. godine aktivni je član Studentske sekcije hrvatskoga društva kemijskih inženjera i tehnologa te sudjeluje u organizaciji i provedbi sljedećih projekata: Boje inženjerstva, Znanstveni dan na FKIT – u, Waste to energy, Charging ahead, Izložba inovacija Ivanić-Grad, Studentski kongres o održivoj kemiji i inženjerstvu, MUZZA Smart Future tjedan znanosti za djecu i mlade. Preddiplomski studij završava 19. rujna 2022. godine obranom završnog rada na temu "Određivanje širine metastabilne zone za djelatnu tvar" pod mentorstvom prof. dr. sc. Jasne Prlić Kardum. 2021. godine upisuje diplomski studij Kemijsko inženjerstvo, modul Kemijsko – procesno inženjerstvo, na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu na diplomskom studiju obavlja na Katalonskom institutu za istraživanje voda (Institut Català de Recerca de l'Aigua) u Gironi u Španjolskoj. 2024. godine s kolegama sudjeluje na XV. susretu mladih kemijskih inženjera (SMLKI 2024) te osvaja nagradu za najbolji poster s poster prezentacijom pod nazivom "Odabir sustava i procesnih uvjeta za provedbu sferične kristalizacije ceritiniba".