

# Kontrola kristalizacije i analiza svojstava čestica aktivne farmaceutске tvari

---

Filakovac, Mirna

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:149:810374>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Mirna Filakovac

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Mirna Filakovac

**Kontrola kristalizacije i analiza svojstava čestica aktivne farmaceutske  
tvari**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

Aleksandra Sander, prof.dr.sc.

Jasna Prlić Kardum, prof.dr.sc.

Igor Dejanović, doc.dr.sc.

Zagreb, srpanj2019.godine

*Ovaj rad izrađen je u PLIVI Hrvatska d.o.o na odjelu Razvoj i istraživanje u Pilotnom postrojenju pod mentorstvom prof.dr.sc Aleksandre Sander, Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije te uz pomoć dr.sc. Franje Jovića.*

*Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Aleksandri Sander na vodstvu, podršci, pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada. Hvala za preneseno znanje i za svaki savjet koji me naučio inženjerskom načinu razmišljanja. Posebno se zahvaljujem dr. sc. Franji Joviću na ukazanoj prilici da radim eksperimentalni dio u Pilotnom postrojenju te nesebičnoj pomoći, vremenu uloženom u ovaj rad i mnogobrojnim savjetima. Hvala Marku Jociću za pomoć i za sve ugodne trenutke provedene u laboratoriju.*

*Najviše se zahvaljujem mami, tati, sestri i bratu. Hvala za neizmjernu ljubav, podršku, razumijevanje, ohrabrivanje. Hvala što vjerujete u mene i dajete mi vjetar u leđa. Hvala svim mojim prijateljima koji su mi godine studiranja učinili nezaboravnim. Hvala za podršku i zajedničke trenutke provedene zajedno.*

## SAŽETAK

Kristalizacija je jedan od najvažnijih procesa u farmaceutskoj industriji jer se većina API-ja nalazi u čvrstom obliku. Odabirom povoljnih procesnih uvjeta može se utjecati na čistoću, veličinu te oblik dobivenih kristala. Oblik i veličina bitni su za formuliranje čvrstih dozirnih oblika lijeka, a morfologija za miješanje i kompaktnost. Budući da API-ji često postoje u različitim polimornim oblicima, važno je odrediti termodinamički najstabilniju formu kako bi se izbjegle moguće transformacije.

U ovom radu istražena je mogućnost kontrole kristalizacije i dobivanja čestica željenih granulometrijskih svojstava te je u konačnici provedena karakterizacija nastalih prašaka. Najveći naglasak dan je na proces kristalizacije kao najčešćeg procesa za dobivanje čistih API-ja u farmaceutskoj industriji. Kristalizacija je provedena pri različitim profilima brzina hlađenja otopine, uz dodatak pomoćne komponente (antiotapala ili cjepiva) te Ostwaldovo zrenje. Kristalizacija uz kubni profil brzine hlađenja provedena je na pogonskom mjerilu. Cilj je bio povećanje čestica, odnosno dobivanje čestica u veličinskom intervalu od 40-90 $\mu$ m. Provedena je i analiza svojstava API-ja različitih veličina čestica ispitivanjem stabilnosti, kompresibilnosti i ponašanja praška pod utjecajem smičnog naprezanja.

***Ključne riječi:*** *aktivna farmaceutska tvar, filtracija, kontrola kristalizacije, raspodjela veličina kristala*

## **ABSTRACT**

Crystallization is one of the most important processes in pharmaceutical industry because most active pharmaceutical ingredients (API) appear in solid form. Choosing favorable process conditions can affect the purity, size, and shape of the crystals obtained. Shape and size are essential for formulation of solid dosage forms and morphology is for mixing and compacting. Since APIs exist in different polymorphic forms, it is important to determine the thermodynamically most stable form to avoid possible transformations.

In this case the possibility of controlling crystallization and obtaining particles of desired granulometric properties was investigated and ultimately the characterization of the resulting powders was carried out. The greatest emphasis is given to the process of crystallization as the most common process for obtaining pure APIs in the pharmaceutical industry. Crystallization was carried out at different cooling rate profiles of the solution, with addition of auxiliary component (antisolvent or vaccine), Ostwald ripening and along with the cubic change of the cooling profile which was carried out on the operating scale. The aim was to increase the particle size, ie to obtain particles at a 40-90  $\mu\text{m}$  interval. Analysis of APIs properties of different particle sizes was also performed by testing the stability, compressibility and behaviour of the powder under the influence of shear stress.

**Keywords:** *active pharmaceutical ingredient, filtration, control of crystallization, particle size distribution*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI UVOD.....	3
2.1. Kristalizacija.....	3
2.1.1. Kristalizacija iz otopine.....	3
2.1.2. Topljivost anorganskih i organskih tvari.....	4
2.1.3. Prezasićenost, nukleacija i rast kristala .....	6
2.1.4. Kristalizacija hlađenjem .....	7
2.1.5. Kristalizacija dodatkom antiotapala .....	7
2.1.6. Kristalizacija uz dodatak cjepiva.....	7
2.2. Proračuni miješanja .....	8
2.3. Proces filtracije.....	9
2.3.1. Filtracija kroz kolač.....	11
2.4. Reologija prašaka .....	13
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	16
3.1. Svrha istraživanja .....	16
3.2. Provedba ispitivanja .....	16
3.3. Određivanje krivulje topljivosti.....	16
3.4. Određivanje stabilnosti API-ja .....	17
3.5. Aparatura za provedbu istraživanja .....	18
3.6. Metode kristalizacije .....	20
3.6.1. Preliminarna kristalizacija precipitacijom.....	20
3.6.2. Kristalizacija hlađenjem bez dodatka cjepiva .....	20
3.6.3. Kristalizacija cijepljenjem.....	20
3.6.4. Ostwaldovo zrenje.....	21
3.6.5. Kristalizacija cijepljenjem u pogonu .....	21
3.7. Tlačna filtracija.....	21
3.8. Sušenje kristala.....	23
3.8.1. Određivanje udjela vlage .....	24
3.9. Karakterizacija prašaka .....	25
3.9.1. Određivanje raspodjele veličina čestica .....	25
3.9.2. Određivanje topografije površine kristala .....	25
3.9.3. Reologija prašaka .....	26
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	27
4.1. Topljivost.....	27
4.2. Stabilnost API-a .....	31



4.3. Preliminarna istraživanja .....	32
4.4. Kristalizacija hlađenjem bez dodatka cjepiva .....	33
4.5. Kristalizacija hlađenjem uz dodatak cjepiva .....	35
4.6. Ostwaldovo zrenje .....	37
4.7. Miješanje .....	39
4.8. Kristalizacija hlađenjem pri kubnoj promjeni brzine hlađenja.....	42
4.9. Tlačna filtracija.....	44
4.10. Reološka svojstva .....	47
4.10.1. Test stabilnosti.....	47
4.10.2. Test kompresibilnost .....	48
4.10.3. Smične ćelije .....	49
5. ZAKLJUČCI .....	51
6. LITERATURA .....	52
PRILOZI.....	54
ŽIVOTOPIS .....	56
SIMBOLI .....	57

## 1.UVOD

Kristalizacija je drugi najvažniji proces u kemijskoj industriji nakon procesa destilacije. Tijekom kristalizacije formira se čvrsta faza u kontinuiranom mediju koji je najčešće kapljevina. Nastajanje čvrste faze odvija se u dva glavna koraka, odnosno nukleacije koja podrazumijeva pojavu prijelaznih struktura između čvrste i kapljevite faze i rasta kristala u drugom koraku. Koncentracija otopine mora biti viša od ravnotežne koncentracije pri danoj temperaturi (toplјivost) kako bi došlo do nukleacije i zatim do rasta kristala. Razlika između stvarne koncentracije i ravnotežne koncentracije naziva se prezasićenost koja predstavlja pokretačku silu procesa kristalizacije. Prezasićenost se može postići hlađenjem otopine, isparavanjem otapala i promjenom medija, odnosno dodavanjem antiotapala koje smanjuje toplјivost komponente koja treba iskristalizirati ili mijenja otoplјenu tvar kemijskom reakcijom pri čemu nastaje druga tvar s mnogo nižom toplјivosti. Prilikom procesa kristalizacije često se javljaju drugi sekundarni procesi kao što su npr. aglomeracija i lom čestica koji utječu na konačnu raspodjelu veličina čestica.

Kristalizacija je najvažniji separacijski proces u farmaceutskoj industriji. Karakteristika farmaceutskih proizvoda jest njihova složena struktura što u velikoj mjeri utječe na termodinamiku (toplјivost i struktura kristala) i kinetiku kristalizacije. Mnogi spojevi sadrže različite funkcionalne skupine što za posljedicu ima velik broj mogućih međusobnih interakcija kao i interakcija s otapalima, antiotapalima, različitim međuproduktima i nečistoćama. Osim toga skloni su polimorfizmu te formiranju niza solvata što može predstavljati problem pri odabiru odgovarajuće metode kristalizacije. S obzirom na konačnu upotrebu ovih proizvoda postavljaju se visoki zahtjevi na čistoću, strukturu i granulometrijske karakteristike kristala. Raspodjela veličina kristala i njihov oblik ne utječu samo na toplјivost lijeka već i na postupke koji slijede nakon kristalizacije (ispiranje, filtracija ili centrifugiranje, sušenje). Problemi koji se javljaju tijekom kristalizacije u farmaceutskoj industriji vezani su za kontrolu prezasićenosti i raspodjelu veličina kristala, učinkovito korištenje cjepiva, toplјivost kristala u smjesi otapala te identifikaciju i dobivanje stabilnog polimorfa.<sup>1</sup>

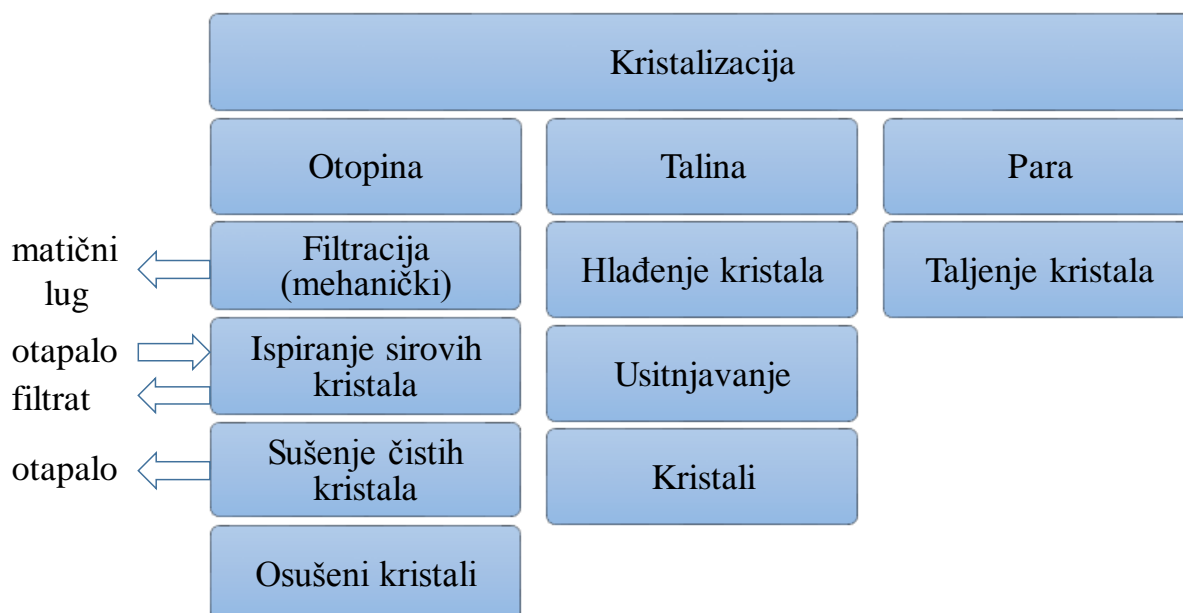
Naglasak u ovom radu stavljen je na kristalizaciju aktivne farmaceutske tvari (API) kako bi se dobile čestice u veličinskom intervalu od 40-90  $\mu\text{m}$ . Istraživani API je igličastog oblika što predstavlja izazov pri odabiru uvjeta provedbe procesa kristalizacije i ograničenje vezano uz brzinu vrtnje miješala. Istražen je utjecaj profila brzine hlađenja, dodatka antiotapala i cjepiva te Ostwaldovo zrenje na svojstva nastalih kristala tijekom šaržne kristalizacije hlađenjem.

Veličina i oblik kristala važni su za upotrebu jer mogu utjecati na sposobnost filtriranja, ponašanje praška prilikom sušenja, brzinu otapanja, svojstva tabletiranja, sposobnost stvaranja stabilnih suspenzija, miješanje s drugim krutim sastojcima i upravo zbog toga provedena je analiza reoloških svojstava prašaka. Određivana je stabilnost, kompresibilnost i ponašanje praška pod utjecajem smičnog naprezanja.

## 2. TEORIJSKI UVOD

### 2.1. Kristalizacija

Kristalizacija je toplinski separacijski proces u kojem se čvrsta faza izdvaja iz kapljevine, plina ili taline.<sup>2</sup>Nastala čvrsta faza zahtjeva naknadnu obradu kao što je prikazano na slici 1.



Slika 1. Naknadna obrada kristala

Raspodjela veličina kristala i njihova struktura u velikoj mjeri ovise o uvjetima provedbe procesa kao što su tlak, temperatura, stupanj prezasićenosti, koncentracija pomoćne komponente (npr. cjepivo ili antiotapalo) i prisutnih nečistoća, brzina hlađenja i intenzitet miješanja.<sup>2</sup>

#### 2.1.1. Kristalizacija iz otopine

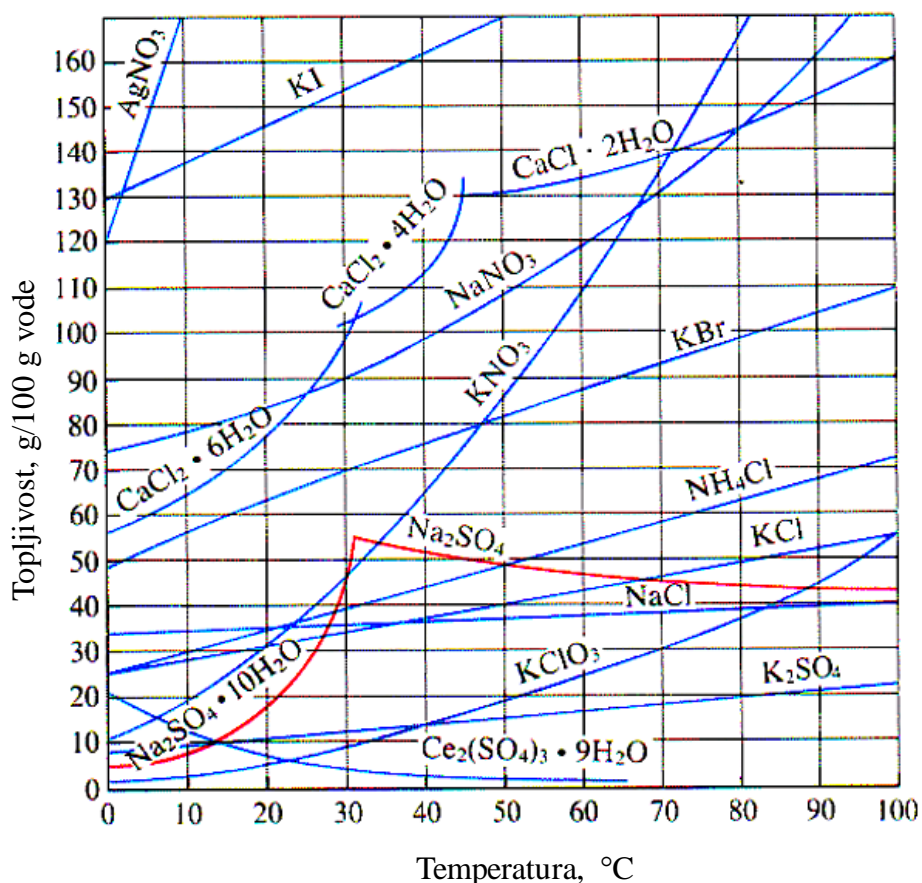
Kristalizacija iz otopine je najčešće korištena metoda kristalizacije u industriji. Otopina se sastoji od otapala i otopljene komponente. Da bi se potaknula fazna promjena potrebno je osigurati dovoljno veliku pokretačku silu, odnosno stupanj prezasićenosti otopine. Prezasićenost otopine može se postići hlađenjem, isparavanjem otapala ili kombinacijom navedenih metoda. Poseban slučaj je kristalizacija zaleđivanjem pri čemu do porasta koncentracije otopljene tvari dolazi kristalizacijom otapala.<sup>8</sup> Brzina kristalizacije često se može povećati redukcijom topljivosti dodatkom pomoćne komponente. Pomoćna komponenta može biti bolje topljiva u otapalu te se njenim dodatkom potakne kristalizacija otopljene tvari (precipitacija). Dodatkom otapala u kojem je otopljena tvar netopljiva također će doći do kristalizacije (kristalizacija uz dodatak antiotapala). Kod kemijske precipitacije pomoćna

komponenta reagira s otopljenom tvari i nastaje željeni produkt. Tijekom adukcijske kristalizacije pomoćna komponenta s otopljenom tvari formira kompleksni spoj koji se jednostavno mehanički uklanja iz preostale otopine. Kod kristalizacije raspršivanjem, zagrijana otopina raspršuje se u hladnu zračnu struju pri čemu mogu nastati čvrste tvari amorfne, kristalinične ili miješane strukture.

Razvoj, dizajn i kontrola kristalizacije iz otopine zahtjeva poznavanje niza svojstava otopine kao i strukturu i željena granulometrijska svojstva kristala.

### 2.1.2. Topljivost anorganskih i organskih tvari

Topljivost čvrste tvari u otapalu definira se kao maksimalna količina tvari koja se može otopiti pri određenoj temperaturi i tada se za otopinu kaže da je zasićena. Određivanje topljivosti prvi je korak prema uspješnom provođenju procesa kristalizacije. Krivulje topljivosti nekih anorganskih tvari prikazane su na slici 2.

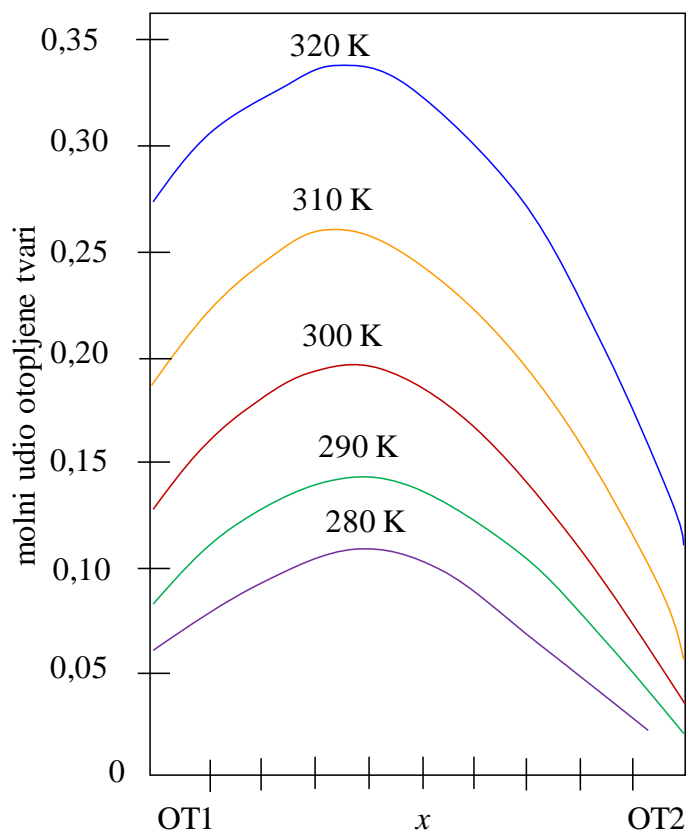


Slika 2. Krivulje topljivosti odabranih anorganskih tvari

Poznavanjem utjecaja temperature na topljivost tvari može se odabrati odgovarajući način postizanja prezasićenosti otopine. Da bi se kristalizacija mogla provoditi hlađenjem otopine, topljivost tvari mora rasti s porastom temperature. Osim toga, ukoliko tvar kristalizira u

nehidratiziranom i u hidratiziranom obliku krivulje topljivosti daju podatak u kojem području temperatura je moguće dobiti kristale u hidratiziranom ili nehidratiziranom obliku.

Topljivost većine tvari raste s porastom temperature. Osim temperature na topljivost utječe vrsta otapala, aditivi, pH otopine i prisutne nečistoće. Kristalizacija anorganskih tvari uglavnom se provodi iz vodenih otopina, dok se kristalizacija organskih tvari može provoditi iz vodenih otopina, organskih otapala ili smjese otapala. Ukoliko se kristalizacija provodi iz smjese otapala, tada i udio pojedinog otapala ( $x$ ) utječe na topljivost (slika 3).

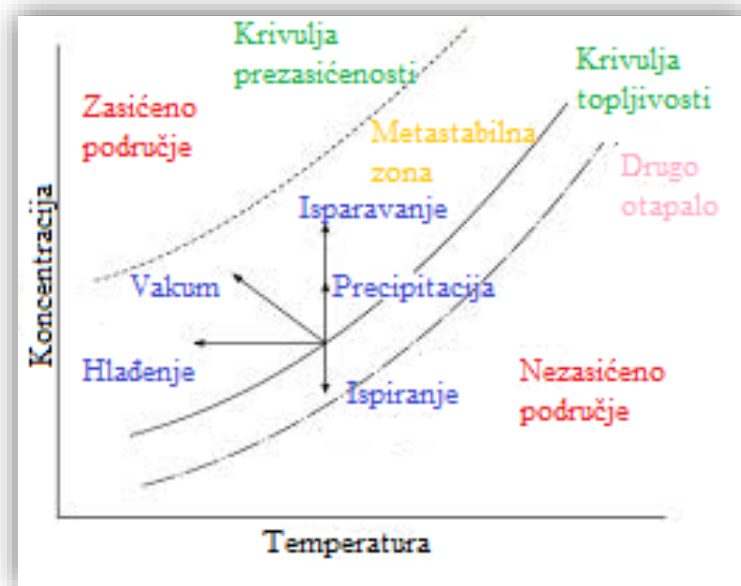


Slika 3. Topljivost organske tvari u smjesi dvaju otapala

Nečistoće mogu utjecati na topljivost u značajnoj mjeri. Prema kemijskoj strukturi često su slične željenom produktu. U praktičnoj primjeni, u samom početku utjecaj nečistoća na topljivost općenito nije poznat te se eksperimentalno promatra mogućnost nastanka određenih nečistoća. Zbog potencijalnog utjecaja na topljivost, treba voditi računa o provođenju procesa kristalizacije pogotovo ako polazni materijal ima različite nečistoće ovisno o fazi kristalizacije. Zato je potrebno proučiti mogućnost nastanka određenih nečistoća kako ne bi utjecale na kinetiku kristalizacije, odnosno nukleaciju i rast kristala.<sup>6</sup>

### 2.1.3. Prezasićenost, nukleacija i rast kristala

Nužan uvjet za kristalizaciju je postizanje stanja prezasićenosti otopine što predstavlja pokretačku silu procesa. Najčešće se postiže smanjenjem topljivosti otopljene tvari (npr. promjena temperature, dodatak antiotapala, isoljavanje, promjena pH) ili povećanjem koncentracije otopljene tvari (npr. isparavanjem otapala), slika 4. Na Ostwald-Miersovom faznom dijagramu mogu se uočiti krivulja topljivosti i krivulja prezasićenosti koji cijelo područje koncentracija dijele u tri osnovna dijela. Područje ispod krivulje topljivosti je nezasićeno stabilno područje u kojem neće doći do kristalizacije. Između krivulja topljivosti i prezasićenosti nalazi se metastabilno područje, a iznad krivulje prezasićenosti je područje nestabilne prezasićene otopine. Na širinu metastabilne zone utječu nečistoće, brzina hlađenja i intenzitet miješanja. Pri većoj brzini hlađenja i manjoj brzini vrtnje miješala širina metastabilne zone biti će veća što će rezultirati većom pokretačkom silom i nastajanjem većeg broja nukleusa. Ukoliko se žele dobiti veći kristali uže raspodjele veličina kristalizaciju je potrebno voditi unutar metastabilne zone uz dodatak cjepiva.



Slika 4. Ostwald-Miersov fazni dijagram <sup>8</sup>

Nakon što je postignut potreban stupanj prezasićenosti dolazi do nukleacija i zatim do rasta kristala. Nukleacija može biti primarna, kada je neovisna o prisutnosti kristala u otopini ili sekundarna kada se javlja kao posljedica prisutnosti kristala u otopini.<sup>2</sup> Primarna nukleacija može biti homogena ili heterogena. Do primarne dolazi isključivo zbog postizanja dovoljnog stupnja prezasićenosti a heterogena je posljedica prisustva nečistoća u otopini koje djeluju kao nukleusi. Sekundarna nukleacija posljedica je cijepljenja otopine, loma nastalih kristala,

kontakata unutar kristalizatora (kristal-kristal, kristal-stijenka, kristal miješalo) te smičnog naprezanja. Nakon nastajanja stabilnog nukleusa slijedi rast kristala. Rast kristala može se opisati promjenom neke karakteristične linearne dimenzije kristala s vremenom, a naziva se linearnom brzinom rasta. Kontroliran je vanjskim i unutarnjim čimbenicima. Od vanjskih to su temperatura, nečistoće, prevelik stupanj prezasićenosti, vrsta otapala, a unutarnji je kristalna struktura.<sup>22</sup> Nukleacija i rast kristala ovise o prezasićenosti otopine i imaju presudnu ulogu u određivanju svojstava konačnog produkta.<sup>3,4,5</sup> Kontrola procesa kristalizacije poprilično je složena te se temelji na detaljnijem istraživanju nukleacije i rasta kristala, odnosno promatranju kontrolirajućeg stupnja.

#### **2.1.4. Kristalizacija hlađenjem**

Kristalizacija hlađenjem koristi se kada topljivost tvari značajno ovisi o temperaturi. Na prezasićenost se utječe snižavanjem temperature. Željeni stupanj kristalizacije može se postići jedino ako je topljivost dovoljno niska pri prestanku hlađenja, tako da je ponekad potrebno dodatno smanjenje topljivosti za postizanje željenog rezultata. Prednost kristalizacije hlađenjem je što nema dodataka drugih tvari koje bi mogle biti izvor nečistoća u procesu i posljedično u nastalom produktu.<sup>10,12</sup>

#### **2.1.5. Kristalizacija dodatkom antiotapala**

Kristalizacija dodatkom antiotapala najčešće je korištena metoda kristalizacije u farmaceutskoj industriji. Dodatak antiotapala utječe na kristalizaciju tako da smanjuje topljivost otopljene tvari u sustavu ili mijenja otopljenu tvar kemijskom reakcijom pri čemu nastaje druga tvar s mnogo nižom topljivosti. Prednosti kristalizacije dodatkom antiotapala su provođenje procesa pri nižim temperaturama što je pogodno za temperaturno osjetljive tvari što je u direktnoj vezi s manjom potrošnjom energije. Druga prednost je da promjena sastava otapala može utjecati na dobivanje željene forme kristala u slučaju kada otopljena tvar može kristalizirati u dvije ili više kristalnih struktura, a samo jedna od njih je poželjna za primjenu proizvoda. Kristalizacija dodatkom antiotapala može se kombinirati s kristalizacijom hlađenjem kako bi se postigao veći stupanj iskorištenja procesa. Nedostatak provođenja ove vrste kristalizacije je dodatak antiotapala što uzrokuje dodatan stupanj separacije i regeneraciju te na taj način utječe na povećanje troškova procesa.<sup>3</sup>

#### **2.1.6. Kristalizacija uz dodatak cjepiva**

Cijepljenje je uobičajena praksa u industriji, a odvija se dodatkom kristalnog praha (cjepiva) iste kristalizirajuće tvari u slabo prezasićenu otopinu. Uz polagano hlađenje, ubačene sitne čestice kristala počinju rasti te se očekuje da će sekundarna nukleacija biti



dominantan mehanizam nuklacije.<sup>13</sup> Dodano cjevivo ima ulogu kontrolirati trenutak nukleacije i omogućiti da se nukleacija dogodi pri nižim stupnjevima prezasićenosti, čime se utječe na veličinu, raspodjelu veličina te oblik dobivenih kristala. Dodatkom cjeviva i provođenjem procesa unutar metastabilne zone sprječava se primarna nukleacija, koju je teško kontrolirati u prezasićenom području, pa je ova metoda potencijalno najbolji način kontrole procesa kristalizacije. Potrebno je pri tome točno definirati veličinu i masu dodanog cjeviva. Kristalizacijom cijepljenjem moguće je dobiti veće kristale uže raspodjele veličina.

## **2.2. Proračuni miješanja**

Miješanje je prisutno u mnogim industrijskim granama (prehrambena, farmaceutska, kemijska, petrokemijska i kozmetička industrija, u proizvodnji bojila, papira, obradi otpadnih voda). Ovisno o proizvodu mijenja se i potreban intenzitet miješanja (stupanj izmiješanosti) te vrijeme potrebno da se postigne željeni stupanj homogenosti. Ovisno o sustavu koji se miješa (homogena kapljevina; kapljevina-kapljevina; plin-kapljevina i krutina-kapljevina) postoje različiti uređaji koji osiguravaju željeni procesni rezultat. Najstarija saznanja (Zwietering, 1958) i izvedene korelacije koje se koriste za proračun miješanja suspenzija i danas se primjenjuju uz neke modifikacije osnovnih matematičkih izraza. Osnove proračuna svode se na procjenu brzine vrtnje miješala potrebnu da se postigne i održava stanje suspenzije u kojem se čestice ne zadržavaju na dnu posude, procjenu potrebnog intenziteta miješanja za održavanje jednolike koncentracija čvrstih čestica u uređaju te izvođenje korelacijskih izraza za proces prijenosa tvari (otapanje, kristalizacija,..), pri čemu zadatak postaje složeniji ukoliko dolazi i do kemijske reakcije. Osnovna svrha miješanja suspenzija je povećanje brzine prijenosa tvari između čvrstih čestica i kapljevite faze apovoljni hidrodinamički uvjeti podrazumijevaju održavanje čestica u suspendiranom stanju i ovise o svojstvima kapljevine i čvrstih čestica.

U miješalicama se stanje suspenzije obično klasificira u tri stupnja: djelomična suspenzija, potpuna suspenzija i homogena suspenzija. Djelomična suspenzija je dovoljna kada je potrebno otopiti lako topljivu sol, obzirom da je to stanje karakterizirano gibanjem čestica po dnu posude i odvajanjem pojedinačnih čestica koje struje u miješalici. U stanju potpune suspenzije sve se čestice gibaju i ne zadržavaju na dnu posude dulje od 1-2 sekunde. Homogena suspenzija karakterizirana je jednolikom koncentracijom čvrstih čestica u cijelom volumenu kapljevine.

Minimalna brzina vrtnje miješala kod koje su sve čestice suspendirane odgovara brzini kod koje je površina svih čestica potpuno obuhvaćena kapljevnom te je stoga optimalna za proces

prijenosa tvari. Mjerenje se zasniva na pretpostavci da postoji ravnoteža između čestica koje se podižu sa dna posude i onih koje se talože. Uobičajeni kriterij za određivanje minimalne brzine je kriterij 1 sekunde (čestice se ne zadržavaju na dnu posude dulje od 1 sekunde).<sup>20</sup> Metoda gubi smisao ako je brzina taloženja čestica vrlo mala što rezultira predugačkim vremenom potrebnim za postizanje ravnoteže.

Za procjenu minimalne brzine vrtnje miješala najčešće se koristi Zwieteringova korelacija (1958):

$$N_{js} = S \cdot n^{0,1} \cdot \left( \frac{g \cdot Dr}{r_L} \right)^{0,45} \cdot X^{0,13} \cdot d_p^{0,2} \cdot D^{-0,85} \quad (1)$$

$S$  – geometrijska konstanta, ovisna o vrsti miješala i udaljenosti miješala od dna reaktora

$n$  – kinematička viskoznost,  $m^2 s^{-1}$

$g$  – ubrzanje sile teže,  $ms^{-2}$

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

$Dr$  – razlika gustoće kapljevine i krutine

$X$  – maseni omjer kapljevine i krutine

$d_p$  – promjer sferične čestice, m

$D$  – promjer miješala, m

Proračuni se također temelje i na određivanju snage potrebne za miješanje. Naime, prilikom prenošenja rezultata iz laboratorijskog u poluindustrijsko ili industrijsko mjerilo postići isti stupanj izmješanosti te pritom uzeti u obzir da povećanjem volumena dolazi do povećanja smične brzine i energije disipacije. Proračuni se temelje na očuvanju energije disipacije kao glavnog kriterija pri uvećanju na pogonsko mjerilo.<sup>20</sup>

### 2.3. Proces filtracije

Filtracija je separacijski proces u kojem se čvrsta faza odvaja od kapljevine pomoću filtarskog sredstva.<sup>7</sup> Filtracija API-ja u puno slučajeva provodi se više puta i često postaje usko grlo procesa.

Pokretačka sila filtracije je razlika tlakova s jedne i druge strane filtarskog sredstva. Kapljevine koja prođe kroz filtarsko sredstvo naziva se filtrat. Ovisno o tome dolazi li do

zaustavljanja čestica na filtarskom sredstvu ili do njihovog zadržavanja unutar sloja filtarskog sredstva razlikuju se:<sup>20</sup>

- Dubinska filtracija
- Filtracija kroz kolač

Dubinska filtracija podrazumijeva odvijanje u tzv. dubinskim filtrima. Čestice su manje od pora filtarskog sredstva te se zadržavaju unutar filtarskog sredstva na različitim dubinama, a deponiranje na površini neželjena je pojava. Djelotvorna je za sitne čestice i rijetke suspezijske.<sup>20</sup>

Filtracija kroz kolač provodi se kada su kolač ili filtrat ili oboje produkti koje treba odijeliti i sačuvati. U samom početku filtracija se vrši preko filtarskog sredstva i filtrat prolazi kroz njega, no s vremenom nastaje kolač kojem raste debljina te ovisno o debljini kolača stvara se otpor protjecanju filtrata. U trenu nastanka kolača, filtrat ne prolazi samo kroz filtarsko sredstvo, nego i kroz nastali kolač. Manje čestice unutar kolača stvaraju premoštenja i tako mogu zadržavati čestice svih veličina što posljedično ukazuje na to da kolač preuzima ulogu filtarskog sredstva i djeluje kao jednostavno sito. Filtracija kroz kolač načelno se razlikuje prema tome provodi li se pomoću vakuuma, pod tlakom ili koristeći centrifugalnu silu.<sup>14</sup>

**Tablica1.** Brzina filtriranja ovisno o otporu filtarskog kolača<sup>15</sup>

Otpor filtarskog kolača (m/kg)	Brzina filtriranja
$10^7 - 10^8$	brzo
$10^8 - 10^9$	srednje brzo
$10^9 - 10^{10}$	sporo
$> 10^{10}$	jako sporo

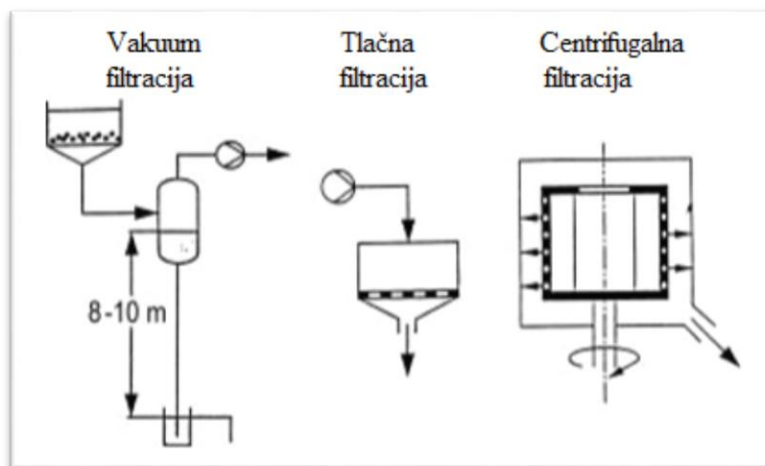
**Vakuum filtracija** je filtracija pod sniženim tlakom. Zahtijeva vakuum pumpu i provodi se u uređajima s podtlakom ispod filtarske pregrade. Upotreba vakuuma filtrara ograničena je zbog osjetljivosti na kapljevine velike temperature ili na otapala s visokim tlakom pare. Razlika tlakova kroz vakuum filtre igra veliku ulogu jer je zbog nje preostali udio vlage veći nego kod tlačne filtracije.<sup>18</sup>

**Tlačna filtracija** je filtracija pod povišenim tlakom. Za provedbu koristi se pumpa kako bi se suspenzija dopremila na željeni tlak i nakon toga uvela u zatvoreni, nepropusni

filtrar ili u niz komora koje se nakon filtracije razdvajaju. Preferirana je kad se produkt zbog sigurnosnih razloga mora čuvati u zatvorenom sustavu ili kad je bitan preostali udio vlage.<sup>18</sup>

**Centrifugalna filtracija** provodi se u perforiranom bubnju na kojem se nalazi filtarsko sredstvo. Kao metoda poprilično je zahtjevna zbog složenosti opreme koja je potrebna za izvedbu.

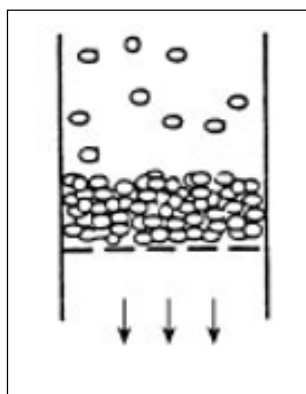
Najčešće korištena je tlačna filtracija koja je dobra zbog jednostavnosti izvedbe, a koristi se kad je bitan preostali udio vlage u filtarskom kolaču.<sup>18</sup>



**Slika 5.** Vrste filtracije s obzirom na pokretačke sile<sup>18</sup>

### 2.3.1 Filtracija kroz kolač

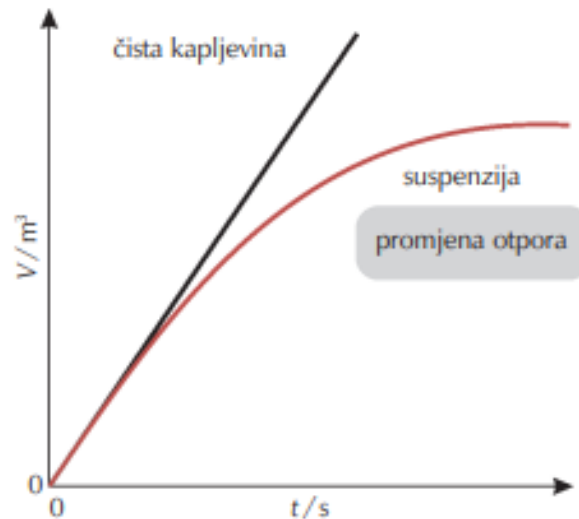
Model filtarskog kolača najčešće je korišten model koji podrazumijeva da se filtracija ne odvija kroz filtarsko sredstvo nego kroz kolač, a filtarsko sredstvo služi kao nosač kolača.



**Slika 6.** Model filtarskog kolača<sup>14</sup>

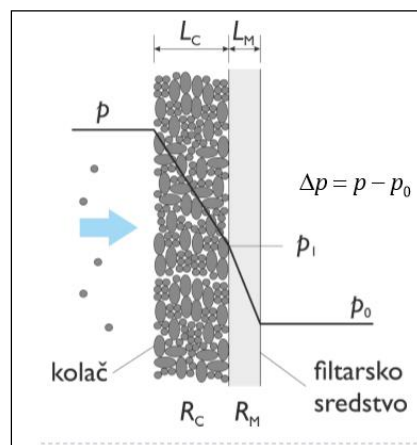
Ako je promjena volumena filtrata u vremenu konstantna, tada će pad tlaka rasti linearno, proporcionalno istaloženoj količini čvrste tvari na filtarskom sredstvu. U stvarnosti, debljina

kolača raste te se povećava otpor filtarskog kolača i dolazi do smanjenja volumena filtrata koji je moguće prikupiti u jediničnom vremenu.<sup>14,19</sup>



**Slika 7.** Usporedba volumena filtrata prikupljenog u jediničnom vremenu za čistu kapljevinu i suspenziju<sup>19</sup>

Otpor filtarskog kolača ovisi o tome koliko nastane filtarskog kolača, odnosno koja je njegova debljina te se uvodi specifični otpor filtarskog kolača.



**Slika8.** Pad tlaka kroz filtarski kolač<sup>20</sup>

Otpor filtarskog kolača može se opisati pomoću Darcyjeve zakonitosti strujanja kroz porozni sloj koja glasi:

$$v = (A \cdot \Delta p) / \mu \cdot (R_m + R_c) \quad (2)$$

$$R_c = \alpha \cdot w \quad (3)$$

$R_m$	– otpor filtarskog sredstva, $m^{-1}$
$R_c$	– otpor filtarskog kolača, $m^{-1}$
$\alpha$	– specifični otpor filtarskog kolača, $m\ kg^{-1}$
$w$	– masa kolača po jediničnoj površini, $kg\ m^{-2}$
$\Delta p$	– pad tlaka, Pa
$\mu$	– viskoznost, Pa s
$A$	– površina filtarskog sredstva, $m^2$

Pad tlaka je stalan ili promjenjiv ovisno o uvjetima rada. Ako se mijenja, poznata je ovisnost promjene pada tlaka u vremenu. Površina poprečnog presjeka filtarskog sredstva je konstantna prilikom procesa filtracije. Viskoznost je konstantna ukoliko nema promjene temperature ili ako se radi o newtonskim kapljevinama.

U praksi se gotovo svi filtarski kolači mogu smatrati stlačivima što znači da se specifični otpor mijenja s promjenom tlaka. Specifični otpor filtarskog kolača i otpor filtarskog sredstva određuju se eksperimentalno tzv. filtracijskim testom koji se provodi uz konstantan tlak.<sup>20</sup>

Carmanova jednadžba koristi se za opis industrijskih oblika filtracije

$$\frac{dV}{dt} = \frac{A \cdot \Delta p}{\mu \left( \frac{\alpha_{sr} \cdot G \cdot V}{A} + R_m \right)} \quad (4)$$

U odnosu na Darcyevu razlikuje se po veličini  $G$  koja predstavlja kilogram čvrste tvari po jediničnom volumenu filtarskog kolača, a izražava se u  $kg\ m^{-3}$ .

Budući da se u industriji filtracija provodi pri konstantnom tlaku, koristi se modificirana Carmanova jednadžba:

$$\frac{t}{V} = \frac{\mu \cdot \alpha_{sr} \cdot G}{2 \cdot A^2 \cdot \Delta p} \cdot V + \frac{\mu \cdot R_m}{A \cdot \Delta p} \quad (5)$$

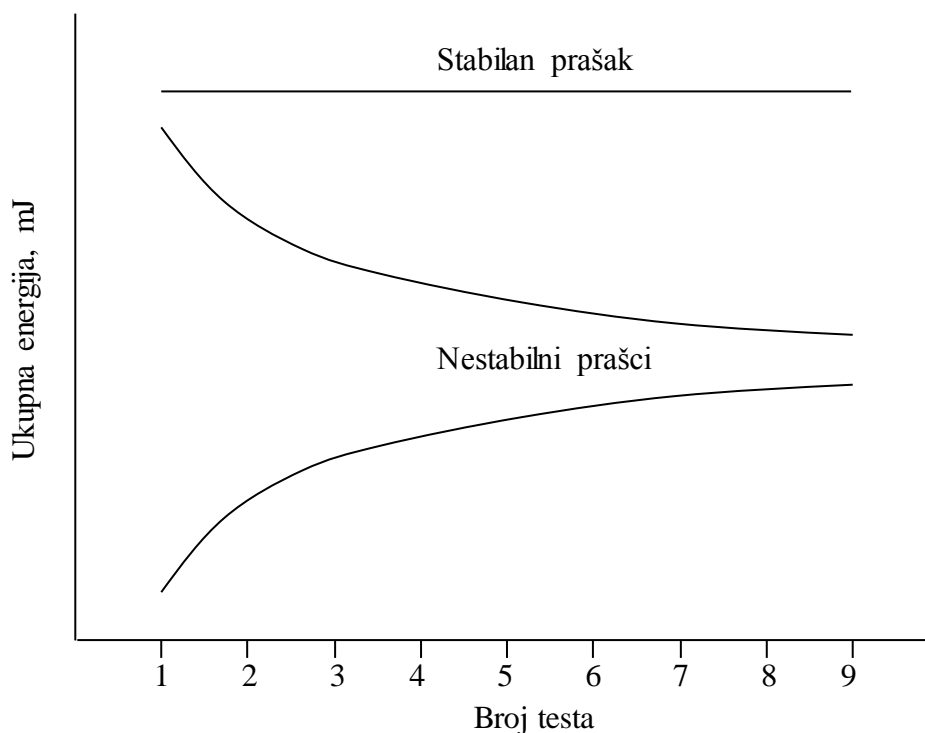
Provođenjem filtracije prikupljaju se podaci o volumenu filtrata u vremenu te se konstruira grafička ovisnost  $\frac{t}{V}$  u ovisnosti o promjeni  $V$ . Otpori se izračunavaju iz odsječka i nagiba pravca.<sup>20</sup>

## 2.4. Reologija prašaka

Veličina i oblik kristala važni su za upotrebu jer mogu utjecati na sposobnost filtriranja, ponašanje praška prilikom sušenja, brzinu otapanja, svojstva tabletiranja,

sposobnost stvaranja stabilnih suspenzija, miješanje s drugim krutim sastojcima. Upravno se kristalizacija primjenjuje za dobivanje željenih svojstava čvrstog produkta, odnosno željene veličine i oblika i zato je bitno odrediti reološka svojstva prašaka.

Preporučena prva metoda određivanja reoloških svojstava praška je određivanje stabilnosti koje se provodi nizom identičnih mjerenja. Ako je prah stabilan, rezultati svih mjerenja će biti slični, a ako nije stabilan onda točke prate određeni trend, slika 9.



**Slika 9.**Stabilnost praška

Indeks stabilnosti mjera je stabilnosti praška i definira se kao omjer energije tecivosti prvog i zadnjeg mjerenja.

Druga metoda određivanja reoloških svojstava je određivanje kompresibilnosti. Kompresibilnost se definira kao promjena gustoće praška pod utjecajem normalnog naprežanja. Na ovo svojstvo utječe niz čimbenika kao što su raspodjela veličina čestica, kohezivnost, krutost čestica, oblik čestica i tekstura površine čestica. Mjerenje je sastoji u podvrgavanju praška nizom naprežanja koja se povećavaju i prati se promjena volumena. Mala kompresibilnost znači da postoji mala promjena u volumenu čak i pri velikom normalnom naprežanju. Karakteristična je za nekohezivne, čestice velike veličine i materijale u obliku granula. Velika kompresibilnost karakteristična je za vrlo kohezivne praške i čestice

manjih veličina. Mjera kompresibilnosti je indeks kompresibilnosti koji je omjer gustoće praška nakon komprimiranja i nasipne gustoće praška.

Treća metoda određivanja reoloških svojstava je ponašanje praška pod utjecajem smičnog naprezanja. Ovo svojstvo je važno kako bi se utvrdilo koliko lako će prethodno mirujući prašak krenuti teći ako je s vremenom došlo do konsolidacije. U svakom procesu i prilikom skladištenja prašci će biti podvrgnuti konsolidaciji čime se mijenjaju gustoća i međusile. Rezultat mjerenja su različiti pokazatelji tecivosti prašaka.

**Tablica 2.** Vrsta praška s obzirom na faktor tecivosti<sup>21</sup>

<b>Vrsta praška</b>	<b>Faktor tecivosti</b>
<b>netecivi</b>	< 1
<b>vrlo kohezivni</b>	1-2
<b>kohezivni</b>	2-4
<b>lako tecivi</b>	4-10
<b>slobodno tecivi</b>	> 10

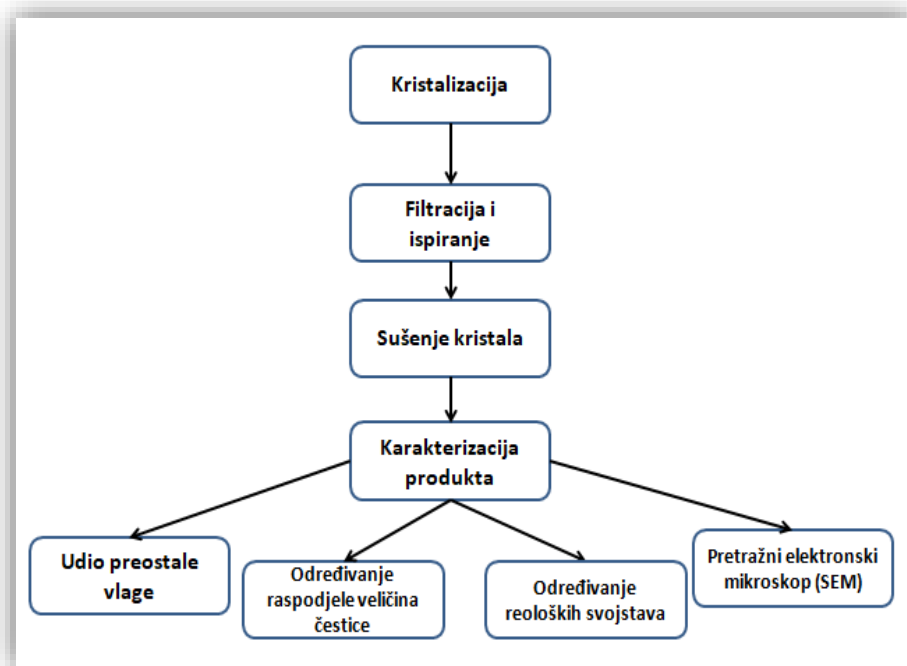


### 3. EKSPERIMENTALNI DIO

#### 3.1. Svrha istraživanja:

Svrha ovog rada bila je dobivanje čestica veličinskog razreda od 40-90 $\mu$ m provođenjem procesa kristalizacije. Istraživan je utjecaj promjene procesnih uvjeta kristalizacije na granulometrijske karakteristike (raspodjela veličina čestica i oblik) i reološka svojstva API-ja.

#### 3.2. Provedba ispitivanja



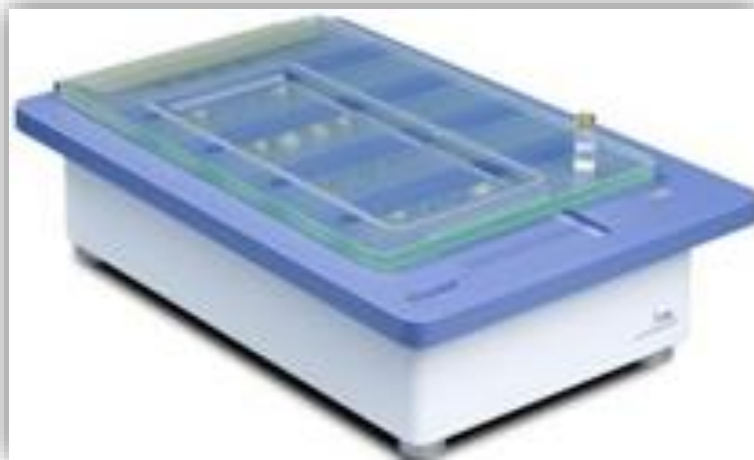
Slika 10. Dijagram toka eksperimentalnog dijela rada

Različitim metodama kristalizacije dobiveni su kristali različitih raspodjela veličina čestica koji su separirani filtracijom i ispirani vodom. Ispranim kristalima uklonjen je suvišak vode sušenjem. Osušnim kristalima određen je udio zaostale vlage, raspodjela veličina čestica, topografija površine suhих kristala te reološka svojstva praška.

#### 3.3. Određivanje krivulje topljivosti

Ispitivanja topljivosti API-ja pri određenim temperaturama te pri različitim omjerima otapala i antiotapala odrađena su na uređaju *Crystal16<sup>TM</sup>*. *Crystal16* prikazan slikom 11 je uređaj koji turbidimetrijskom metodom određuje širinu metastabilne zone. Sastoji se od četiri neovisno grijana bloka reaktora pomoću kojih se može izvoditi 16 paralelnih eksperimenata u malim volumenima s turbidimetrijskim mjerenjima u realnom vremenu. Dobiveni se podaci

računalnim programom *CrystalClear* određenim algoritmima pretvaraju u smislene i grafički vizualne podatke.



**Slika 11.** Uređaj za određivanje krivulje topljivosti *Crystal16™*

Krivulja topljivosti prikazuje ovisnost topljivosti API-ja o određenoj temperaturi u danj količini otapala. Na temelju krivulje topljivosti mogu se dobiti podaci o masi čvrste tvari koja će iskrystalizirati iz otopine pri određenoj temperaturi, iskorištenju procesa te se može odrediti odgovarajuća metoda provedbe kristalizacije.

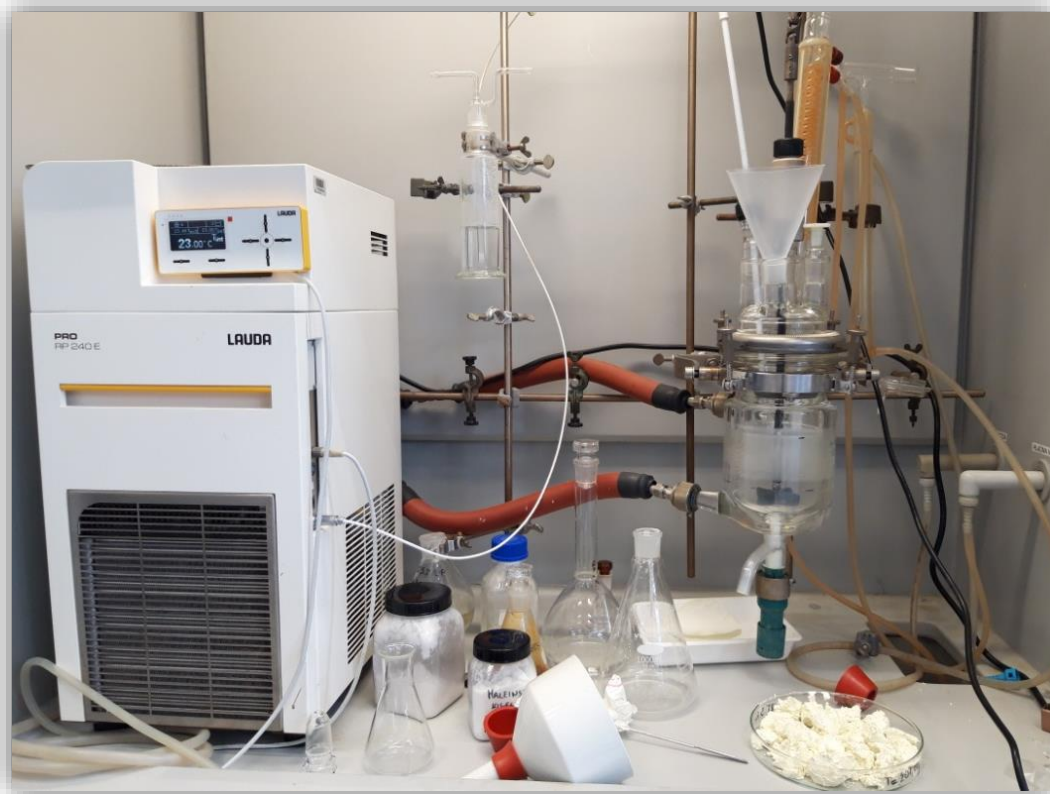
### **3.4. Određivanje stabilnosti API-ja**



**Slika 12.** Uređaj za određivanje stabilnosti API-ja, *Agilent HPLC System*

Kromatografska čistoća API-ja određena je pomoću uređaja *Agilent HPLC System* prikazanom na slici 12. HPLC je tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti. Ova tehnika najčešće je korištena za kvantifikaciju lijeka u formulacijama. Tekuća mobilna faza prolazi pod tlakom kroz kolonu od nehrđajućeg čelika koja sadrži čestice stacionarne faze promjera 3-10  $\mu\text{m}$ .

### 3.5. Aparatura za provedbu istraživanja

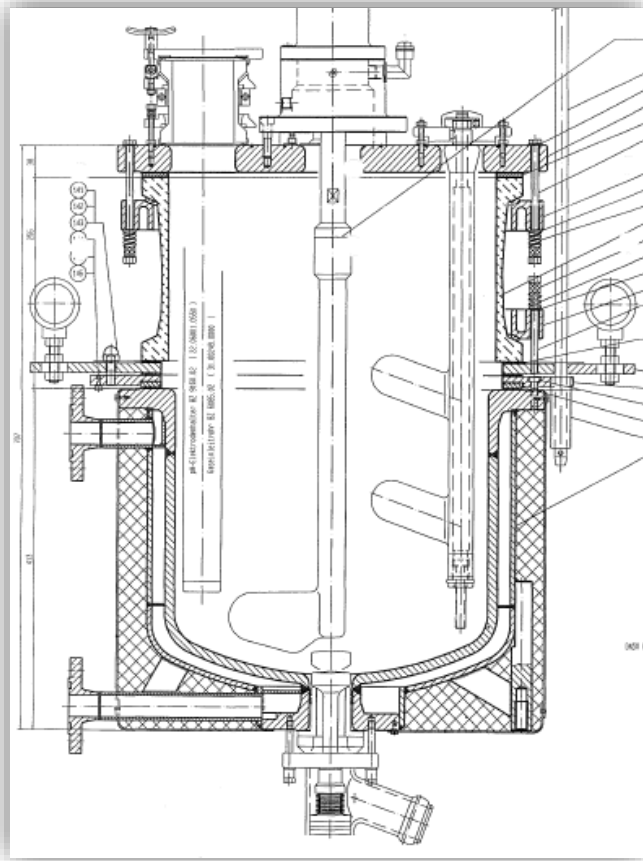


**Slika 13.** Uređaj za provedbu kristalizacije u laboratoriju

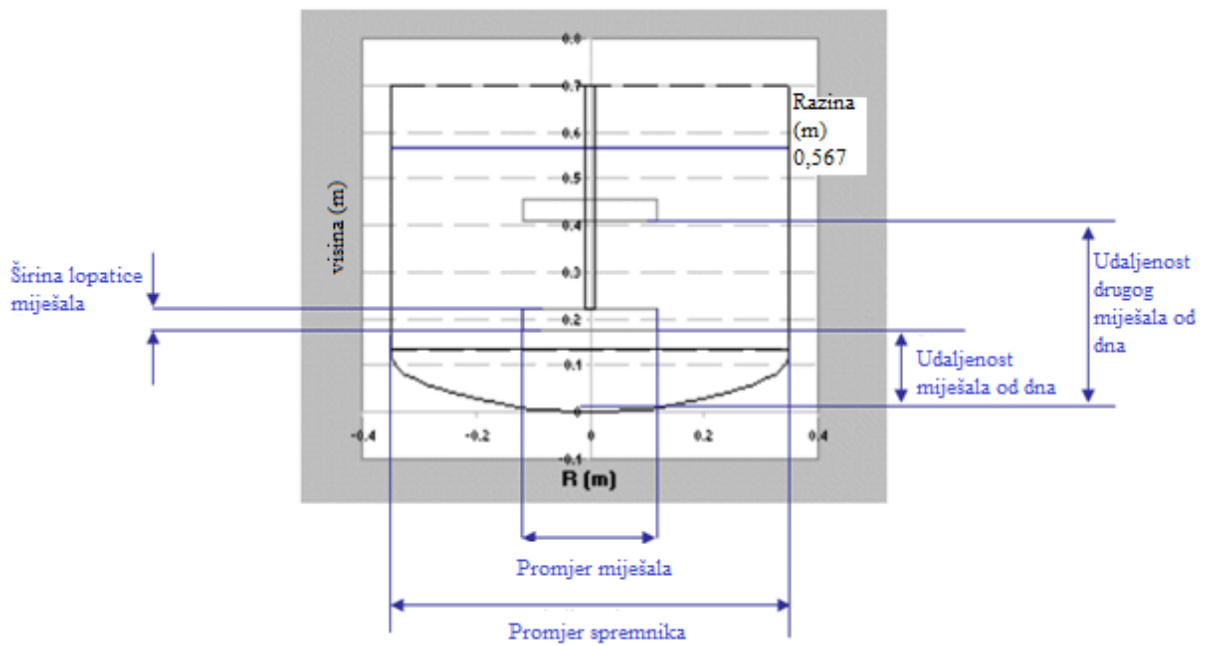
Aparatura se sastoji od:

- kristalizatora koji je torisferični reaktor HWS unutarnjeg promjera 120 mm,
- miješalice s motorom
- termostata *Lauda* pomoću kojeg se regulira temperatura unutar reaktora i temperatura plašta

Miješalica *BOLA* je turbinska s 4 lopatice pod kutom od 30° i ima digitalni prikaz brzine vrtnje miješala.



Slika 14. Reaktor za provedbu kristalizacije u pogonu- KR-100



Slika 15. Oznake dimenzija reaktora

## **3.6. Metode kristalizacije**

### **3.6.1. Preliminarna kristalizacija precipitacijom**

Preliminirana kristalizacija provedena je izotermnom precipitacijom. U reaktor su šaržirani API, maleinska kiselina, metanol i voda. Sadržaj reaktora miješan je 3 sata. Tijekom vremena miješanja dolazi do kristalizacije kojom se formiraju kristali API-ja. Nakon pojave kristala sustav je potrebno zadržati određeno vrijeme na temperaturi pri kojoj je došlo do kristalizacije. Kristali su filtrirani preko crne vrpce i oprani u smjesi metanola i vode u volumnom omjeru 1:1. Vlažni kristali preneseni su u reaktor te je dodana voda. Voda se dodaje s ciljem stvaranja željene monohidratne forme. Kristali su suspendirani u vodi još 12 sate su ponovno filtrirani preko crne vrpce te osušeni do željenog konačnog sadržaja vlage. Uzeti su uzorci mokrih i suhih kristala kako bi se optičkim mikroskopom utvrdilo dolazi li do usitnjavanja kristala tijekom sušenja budući da se radi o igličastim kristalima.

### **3.6.2. Kristalizacija hlađenjem bez dodatka cjepiva**

Kristalizacija hlađenjem bez dodatka cjepiva provedena je pri dvije kombinacije linearnih profila hlađenja.

- a. Na početku su šaržirani API, voda i metanol u omjeru 1:4 te je sadržaj reaktora zagrijan na 52°C i miješan 1 sat. Tijekom 3 sata provođeno je hlađenje i zabilježen je trenutak nastanka prvog kristala. Nakon proteklog vremena bilo je potrebno prenijeti vlažne kristale u reaktor i dodati vodu kako bi se omogućilo nastajanje monohidratne forme FII. Kristali su u vodi suspendirani do jutra i nakon toga filtrirani preko crne vrpce i oprani s vodom. Na kraju su kristali sušeni te je određivan preostali sadržaj vlage i forma.
- b. U reaktor su šaržirani API, voda i metanol u omjeru 1:4. Sadržaj reaktora zagrijan je na 50°C. Potrebno je pratiti u kojem trenutku dolazi do otapanja jer je nakon otapanja potrebno ohladiti sadržaj reaktora na 22°C. Nakon toga, sadržaj reaktora se hladi na 2°C i ostavlja se do jutra da se miješa. Kristali su filtrirani preko crne vrpce pomoću tlačne filtracijske cijevi, a zatim oprani s vodom. Kristali se zatim suše minimalno 12 sati. Nakon sušenja, određivan je preostali sadržaj vlage i forma.

### **3.6.3. Kristalizacija cijepljenjem**

Za razliku od ostalih kristalizacija dodano je cjepivo, odnosno mikronizirani uzorak API-ja. Cjepivo je bitan faktor u provođenju procesa kristalizacije te je značajno i u kojem trenutku ga treba dodati. Dodano je 0,5 % mikroniziranog API-ja unutar metastabilne zone pri temperaturi 40 °C. Dodano cjepivo ima ulogu kontrolirati trenutak nukleacije i omogućiti promociju rasta

kristala pri nižim stupnjevima prezasićenosti, čime se utječe na veličinu, raspodjelu veličina čestica API-ja te oblik dobivenih kristala.

#### **3.6.4. Ostwaldovo zrenje**

Ostwaldovo zrenje podrazumijeva rast kristala iz kristala manje veličine u kristale veće veličine. Za manje kristale koji se na početku otapaju karakteristično je da imaju veću topljivost nego kristali veće veličine. Kristalizacija je provedena nizom ciklusa grijanja i hlađenja. Na početku se šaržirao API, metanol i voda te se sustav zagrijao na 52°C i miješao 1 sat. Zatim se sadržaj reaktora hladio 2 sata na temperaturu 22°C te je u tom vremenu hlađenja uočeno nastajanje prvih kristala oko 26 °C i na toj temperaturi je miješano 2 sata. Nakon toga temperatura plašta je spuštena na 2°C te je miješano još 2 sata. Nakon faze hlađenja slijedila je faza zagrijavanja na 35°C 30 minuta. Faza hlađenja i zagrijavanja ponovljena je još jednom i u konačnici je temperatura plašta ponovno spuštena na 2°C i na toj se temperaturi miješalo preko noći. Dobiveni kristali filtrirani su preko crne vrpce te je uzet uzorak vlažnih kristala. Ostatak kristala sušen je na 35°C uz 100 mbar te je određena struktura(forma) i zaostali udio vlage.

#### **3.6.5. Kristalizacija cijepljenjem u pogonu**

Kristalizacija je provedena uz uvjete iste kao u prethodnoj, ali uz promjenu profila hlađenja iz linearne promjene temperature u tzv. kubnu.

Formula za određivanje temperature u vremenu (kubni profil):

$$T = T_{\max} - (T_{\max} - T_{\min}) \cdot \left(\frac{t}{t_{\text{total}}}\right)^3 \quad (6)$$

$T$  - temperatura pri određenom vremenu  $t$

$T_{\max}$ - završna temperatura kristalizacije

$T_{\min}$ - početna temperatura kristalizacije

$t_{\text{total}}$ - konačno vrijeme kristalizacije

#### **3.7. Tlačna filtracija**

Tlačna filtracija provedena je pomoću cijevnog filtra u koji je prethodno dopremljena suspenzija pomoću pumpe. Cijevni filter prikazan je na slici 16.



**Slika 16.** Tlačna filtracijska cijev za provedbu filtracije

**Tablica 3.** Karakteristike tlačne filtracijske cijevi :

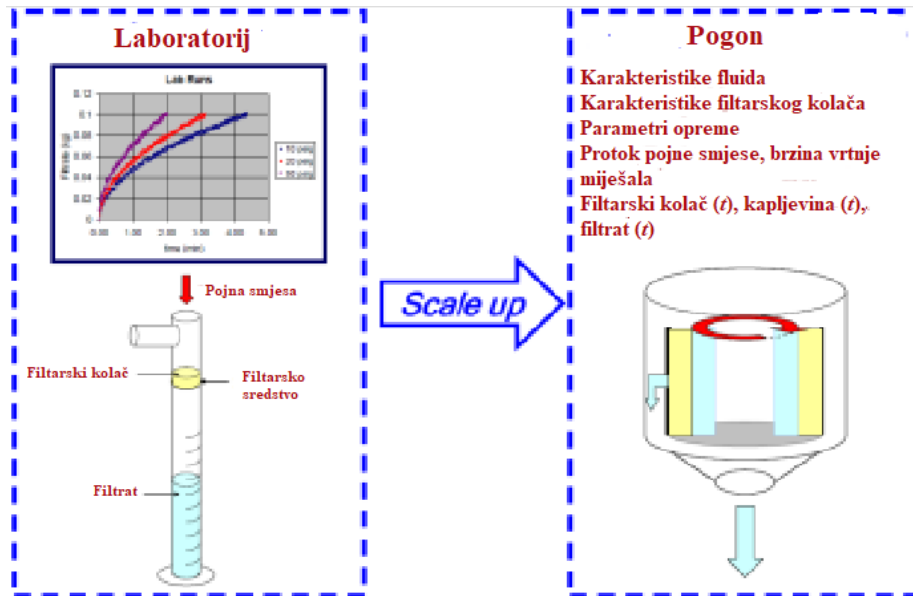
<b>Volumen / mL</b>	1000
<b>Unutarnjipromjer / mm</b>	50
<b>Površinafiltrarskogsredstva/ cm<sup>2</sup></b>	1,963

Dobiveni kristal filtrirani su preko crne vrpce na tlačnoj filtracijskoj cijevi pri padu tlaka  $\Delta p = 0.5-0.9$  bar te su isprani s 200 ml vode. Medij za ispiranje mora biti pažljivo odabran kako ne bi otapao API, odnosno kako ne bi reagirao s API-jem. Provedbom procesa prikupljeni su podaci ovisnosti volumena filtrata o vremenu pri različitim  $\Delta p$ .

Podaci se obrađuju na dva načina:

1. Dobiveni profili se lineariziraju tako da se prikaže ovisnost  $t/V$  o  $V$ . Kao rezultat dobiju se otpor filtarskog kolača i srednji otpor filtarskog sredstva. Otpor filtarskog kolača izražava se kao debljina/masa, a srednji otpor je proporcionalna vrijednost debljine kolača. Lineariziranje je provedeno u programskom paketu *Excellu*,

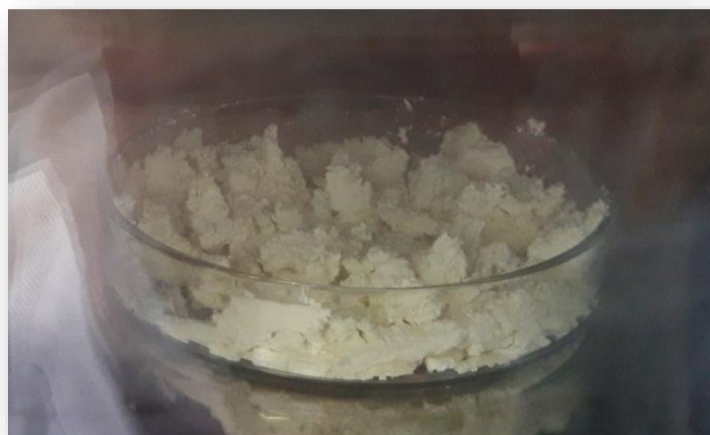
2. Procjena vrijednosti parametara srednjeg otpora filtarskog sredstva i otpora filtarskog kolača *nelinearnom regresijom* provedena je i u *DynoChemu*.



**Slika 17.** Prikaz uvećanja procesa filtracije s laboratorijskog na pogonsko mjerilo

### 3.8. Sušenje kristala

Sušenje kristala provedeno je u sušnici *Memmert* prikazanoj na slici 17. Uzima se uzorak vlažnih kristala i važe se, zatim se vlažni kristali suše na 35°C pri 100 mbar minimalno 12 sati. Nakon sušenja provjerava se zaostali udio vlage na uređaju prikazanom na slici 18. Udio vlage u monohidratnoj formi FII, koja se željela dobiti, nalazi se u intervalu između 2,5% i 3,5%.



**Slika 18.** Sušenje kristala

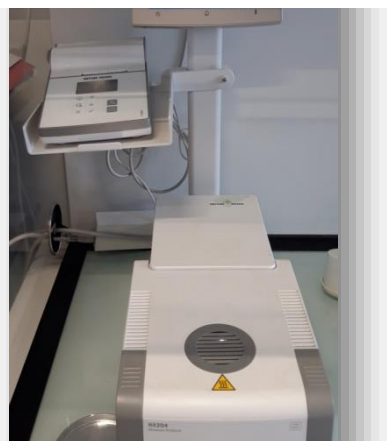




**Slika 19.**Sušnica *Memmert*

### **3.8.1. Određivanje udjela vlage**

Zaostali udio vlage određen je na uređaju *Mettler Toledo Moisture Analyzer*.



**Slika20.**Uređaj za određivanje preostalog udjela vlage

### 3.9. Karakterizacija praška

#### 3.9.1. Određivanje raspodjele veličina čestica

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



**Slika 21.** Uređaj za određivanje raspodjele veličina čestica *Malvern*

#### 3.9.2. Određivanje topografije površine kristala

Pretražnim elektronskim mikroskopom *Tescan Vega 3 SEM* određena je topografija površine suhих kristala.



**Slika 22.** Uređaj za određivanje topografije površine suhих kristala *Tescan Vega 3 SEM*

### 3.9.3. Reologija prašaka

Reometrom prašaka *Freeman FT4* određena je stabilnost i kompresibilnost API-ja određene veličine čestica te ponašanje API-ja pod utjecajem smičnog naprezanja.



**Slika 23.** Uređaj za određivanje reoloških svojstava prašaka *Freeman FT4*



**Slika 24.** Dijelovi uređaja *Freeman FT4*

Ispitivana je stabilnost, kompresibilnosti ponašanje praška pod utjecajem smičnog naprezanja. Uspoređivana su svojstva dobrog i lošeg praška. Kao primjer za usporedbu odabrani su kristali dobiveni kristalizacijom hlađenjem i mikronizirani uzorak API-ja.

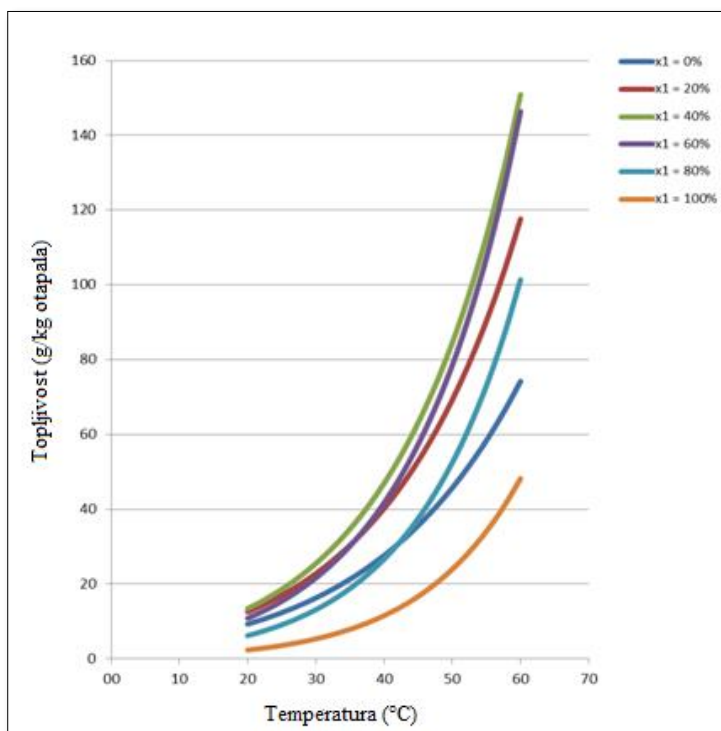
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Topljivost

**Tablica 4.** Gustoća antiotapala (vode), otapala (metanola) i produkta API pri sobnoj temperaturi

Gustoća (kg m <sup>-3</sup> )		
Antiotapalo	Otapalo	Produkt
998	789	1336

Topljivost API-a eksperimentalno je određena pri različitim volumnim udjelima antiotapala (od 0 do 100%) pri temperaturi od 25 °C, dok je utjecaj temperature određen pri omjeru otapala i antiotapala od 1:5. Krivulje topljivosti pri različitim volumnim udjelima antiotapala (0, 20, 40, 60, 80 i 100 %) prikazane su na slici 25



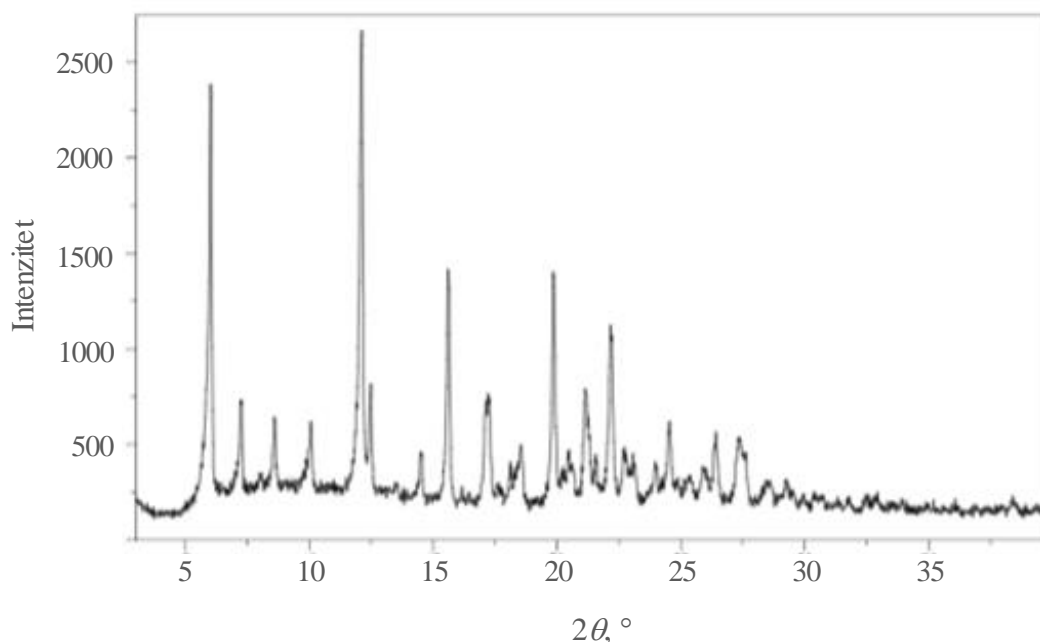
**Slika 25.** Krivulja topljivosti API-ja

Iz krivulja topljivosti vidljiv je porast topljivosti API-a s povećanjem temperature. Smanjenjem udjela antiotapala ne uočava se nikakav trend. Razlog tome je nastajanje različitih formi API-a i njihovih smjesa tijekom kristalizacije. U tablici 5. prikazano je kako omjer otapala i antiotapala utječe na iskorištenje, čistoću i strukturu dobivenih kristala. Pri volumnim omjerima otapala i antiotapala u rasponu od 15 :1 do 40 : 1 dobiva se forma F I čiji

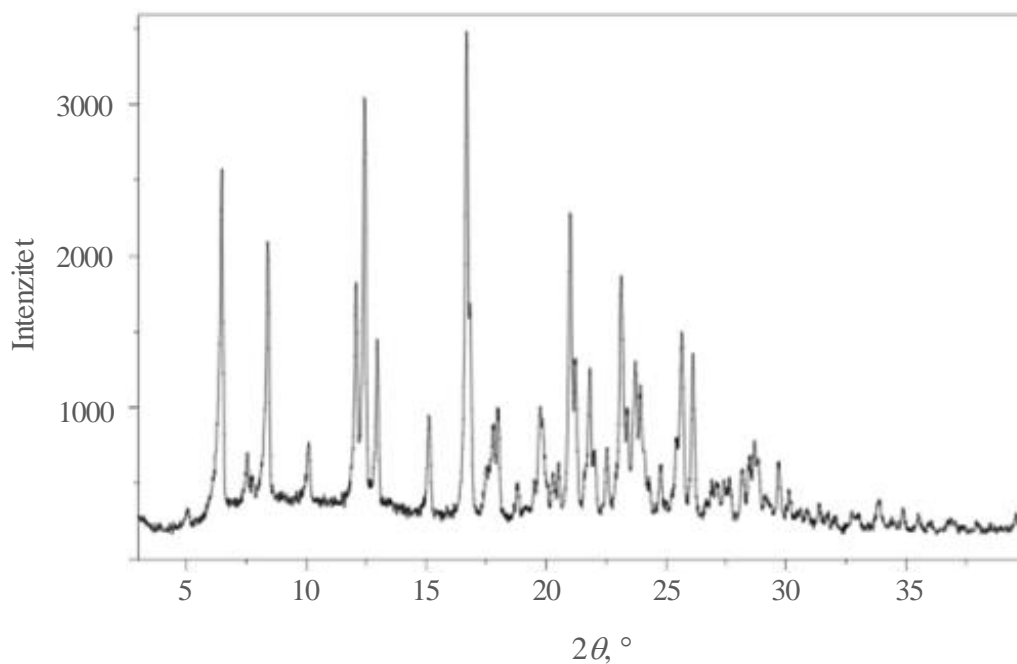
je difraktogram prikazan na slici 26 s karakterističnim pikom (najvećeg intenziteta) pri kutu difrakcije od 12 °. S porastom udjela antiotapala smanjuje se iskorištenje a čistoća produkta za sve provedene eksperimente veća je od 99,77 %, što zadovoljava kriterij vezan za čistoću API-a. Daljnjim porastom udjela antiotapala nastaje prvo smjesa dvije forme (F I i F II) pri omjeru 9 : 1, a pri većim omjerima nastaje samo forma F II čiji je difraktogram prikazan na slici 27 s karakterističnim pikom pri kutu difrakcije od 17 °.

**Tablica5.**XRPD Rentgenska difrakcija, određivanje polimorfne forme kristala

Metanol/ voda	Iskorištenje / %	Čistoća / A%	XRPD
40 : 1	82,1	99,82	F I
30 : 1	80,5	99,79	F I
20 : 1	77,2	99,81	F I
15 : 1	77,5	99,77	F I
9 : 1	77,5	99,78	F I >> F II
4 : 1	83,3	99,72	F II
4 : 1 → 1 : 1	87,5	99,80	F II

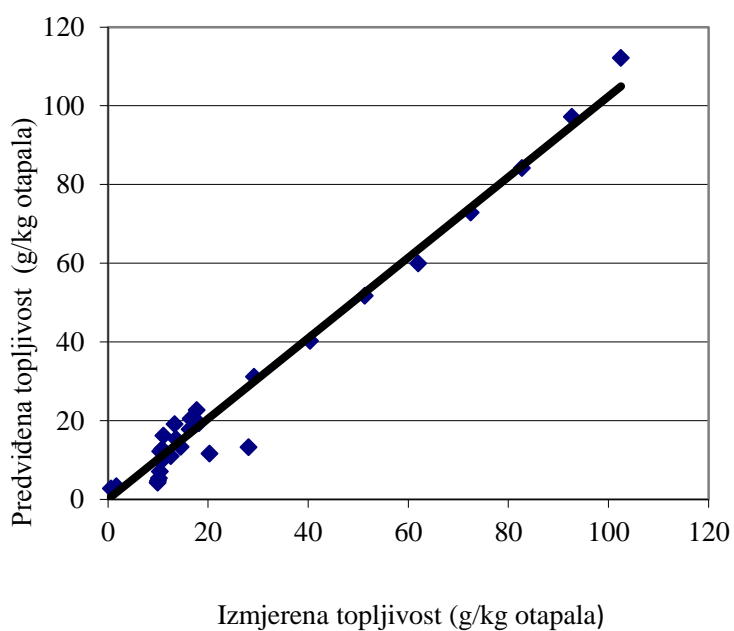


Slika26. Difraktogram za formu I API-a



Slika 27. Difraktogram za formu II API-a

Pareto plot za topljivost

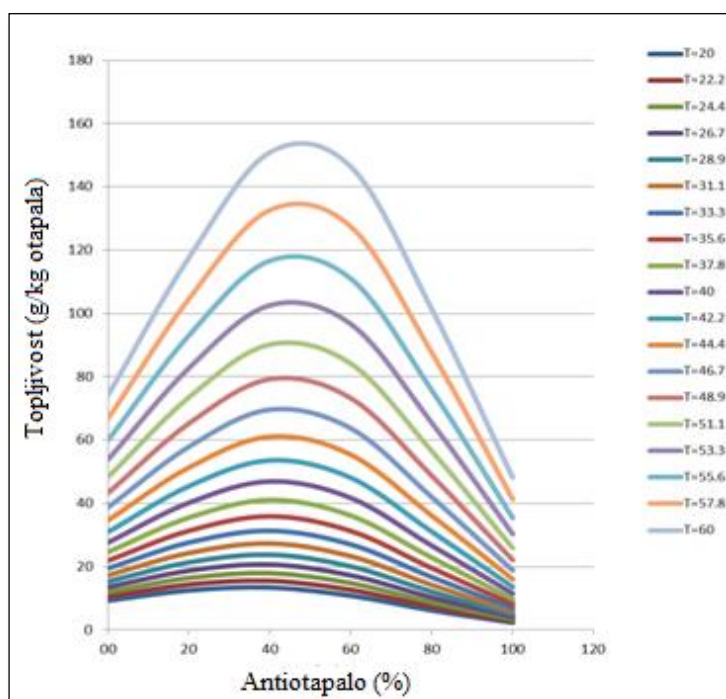


Slika 28. Usporedba izmjerenih podataka i podataka dobivenih modelom

Krivulje topljivosti pri različitim temperaturama i udjelima antiotapala (X1) procijenjene su Van't Hoffovom jednadžbom:

$$C = \exp\left(\frac{19,014 - 29,55}{R \cdot T}\right) - (-6,65) \cdot (X_1) - 11,39 \cdot \exp\left(\frac{X_1}{R \cdot T}\right) \quad (7)$$

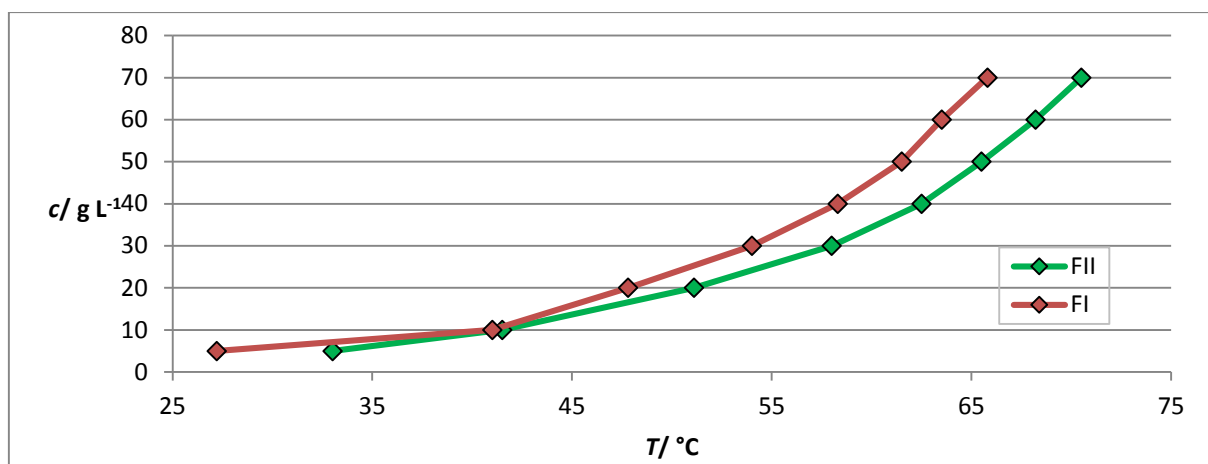
Usporedba izmjerene topljivosti i topljivosti predviđene odabranim modelom prikazana je na slici 28. Uočljivo je dobro slaganje eksperimentalnih i procijenjenih vrijednosti ( $R^2 = 0,986$ ). Utjecaj sastava smjese otapala i antiotapala na topljivost API-a prikazana je na slici 29.



**Slika 29.** Utjecaj dodatka antiotapala (vode) na topljivost API-ja

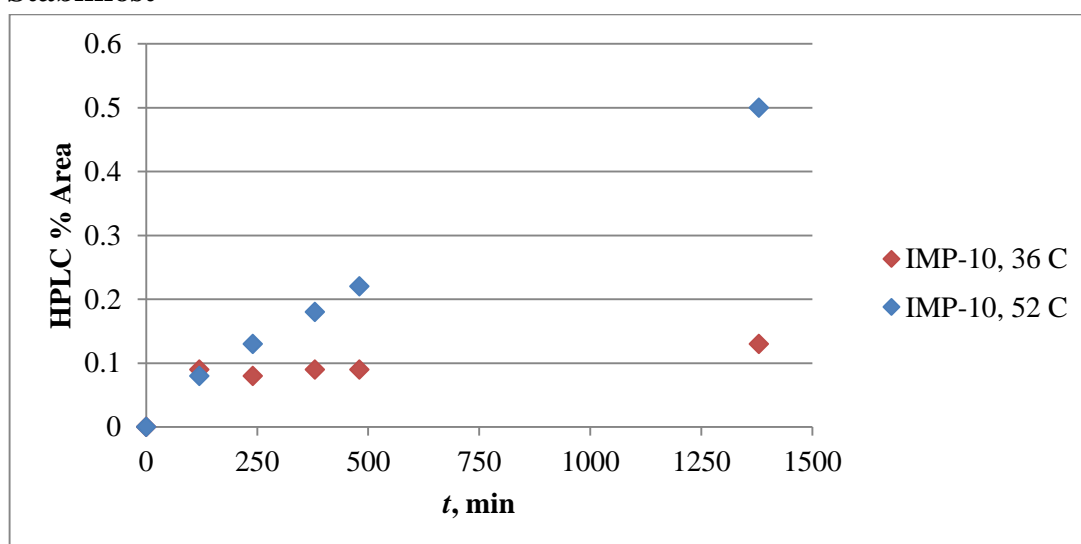
Dodatak antiotapala (vode) utječe na topljivost API-a. S porastom udjela vode topljivost na početku raste a nakon postizanja maksimalne topljivosti pri omjeru 50 : 50, opada. Na temelju procijenjenih krivulja topljivosti može se zaključiti da kristalizaciji istraživanog API-a pogoduje udio antiotapala veći od 50 %. U daljnjem istraživanju korišten je omjer metanola i vode 4:1 koji pogoduje dobivanju monohidratne forme FII.

Na slici 30 prikazane su krivulje topljivosti čistih formi F I i F II. Topljivost forme F I je veća od topljivosti forme F II. Termodinamički je stabilnija monohidratna forma FII koja se nastoji dobiti u okviru ovog rada provođenjem procesa kristalizacije pri različitim procesnim uvjetima.



**Slika 30.** Nastajanje forme I pri prezasićenju

#### 4.2. Stabilnost



**Slika 31.** Rezultati kromatografske čistoće API-a pri 36°C i 52°C

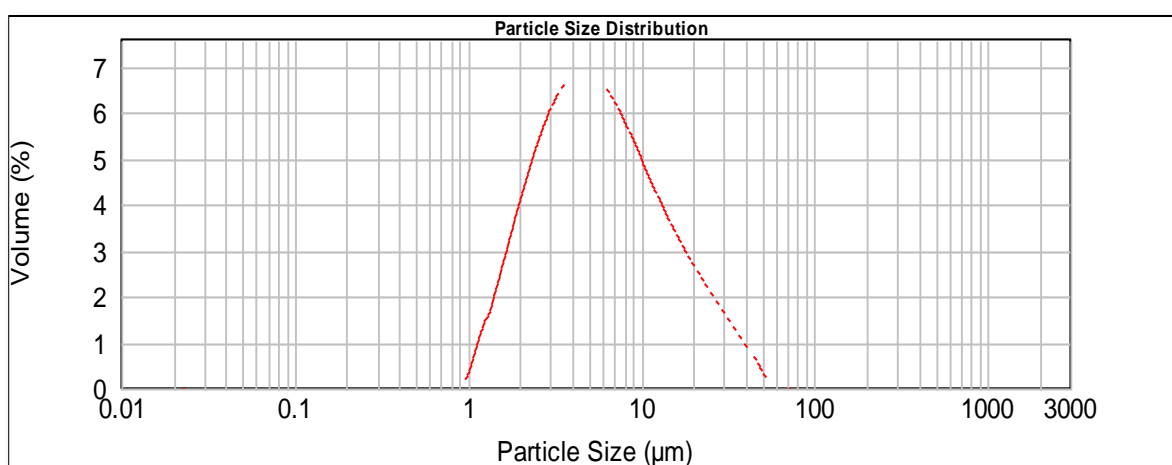
Nečistoće su sve neželjene tvari u API-u koje mogu utjecati na kvalitetu, čistoću i njegovu krajnju upotrebu. Zbog toga je bitno odrediti njihov udio u uzorku kristala. Najčešće prisutna nečistoća u istraživanom API-u nosi oznaku IMP-10, koja nastaje kao posljedica toplinske degradacije istraživanog API-a. Stabilnost API-a ispitana je praćenjem udjela navedene nečistoće s vremenom pri dvije temperature, 36 i 52 °C a dobiveni su rezultati prikazani na slici 31. Može se uočiti porast koncentracije nečistoće s vremenom pri obje temperature. Kako je pri višoj temperaturi taj porast veći, kristalizacija je provedena pri temperaturama do 52°C.



### 4.3. Preliminarna istraživanja

Sa svrhom odabira pogodne metode kristalizacije i početne koncentracije API-a u smjesi otapala i antiotapala, provedena je kristalizacija precipitacijom i kristalizacija isparavanjem. Odabrane su dvije početne koncentracije API-a, 100 i 40 g/L. Pri većoj koncentraciji nije došlo do potpunog otapanja API-a zagrijavanjem do 52 °C. Smanjenjem koncentracije na 40 g/L, API se u potpunosti otopio pa je ta koncentracija odabrana kao početna koncentracija API-a za sve metode provedbe kristalizacije.

Kristalizacijom isparavanjem otapala dobila se vrlo mala količina kristala (iskorištenje je bilo samo 43,33%) što nije zadovoljavajuće za prenošenje rezultata na pogonsko mjerilo.



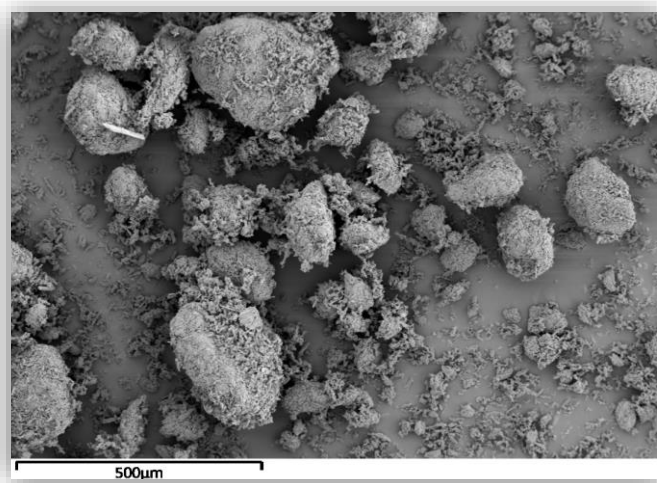
**Slika 32.** Raspodjela veličina čestica API-a preliminarne kristalizacije precipitacijom

**Tablica 6.** Kvantile i medijan za preliminarnu kristalizaciju precipitacijom

Naziv	D(10), mcm	D(50), mcm	D(90), mcm
Preliminarna kristalizacija	2	5	45

Preliminarnom kristalizacijom precipitacijom dobiven je uzorak kristala s rasponom veličina čestica od 0,8-70 µm. Kristali su igličastog oblika što predstavlja problem tijekom kristalizacije (sekundarna nukleacija zbog loma) i naknadne obrade kristala (ispiranje, filtracija, sušenje). Najučestalija veličina je 4,5 µm. Na SEM mikrografiji (slika 33 vidljivi su aglomerati zbog čega se odustalo od kristalizacije precipitacijom. Kako bi se odabrala metoda koja je najpovoljnija za dobivanje čestica željenog veličinskog razreda provedena je kristalizacija hlađenjem uz linearni profil brzine hlađenja bez i uz dodatak cjepiva te

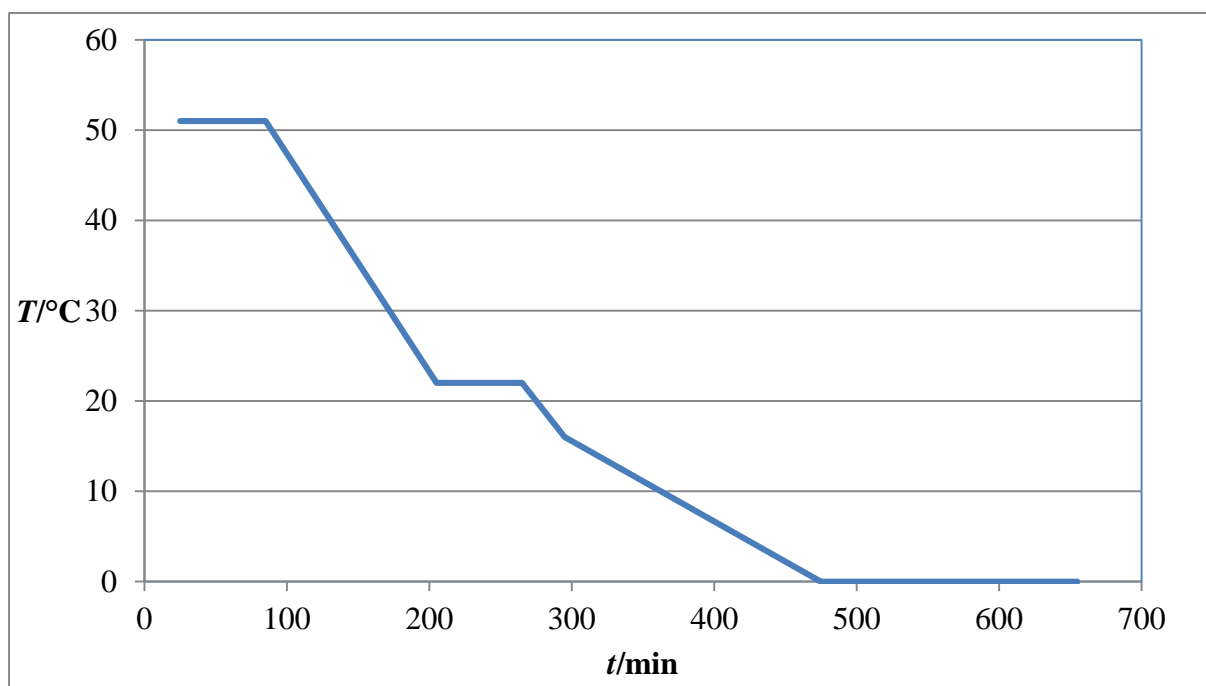
Ostwaldovo zrenje. Također je proveden eksperiment u pogonskom mjerilu uz kubnu promjenu brzine hlađenja.



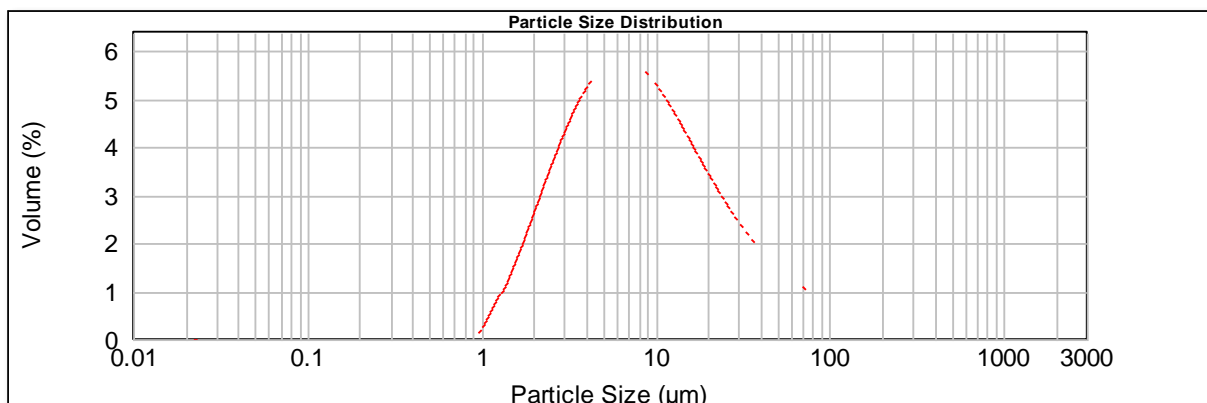
**Slika 33.** SEM mikrografija kristala preliminarnе kristalizacije (uvećanje 100x)

#### **4.4. Kristalizacija hlađenjem bez dodatka cjepiva**

Kristalizacija hlađenjem bez dodatka cjepiva provedena je pri dvije kombinacije linearnih profila brzina hlađenja. Prvi profil prikazan je na slici 34 a raspodjela veličina kristala na slici 35.

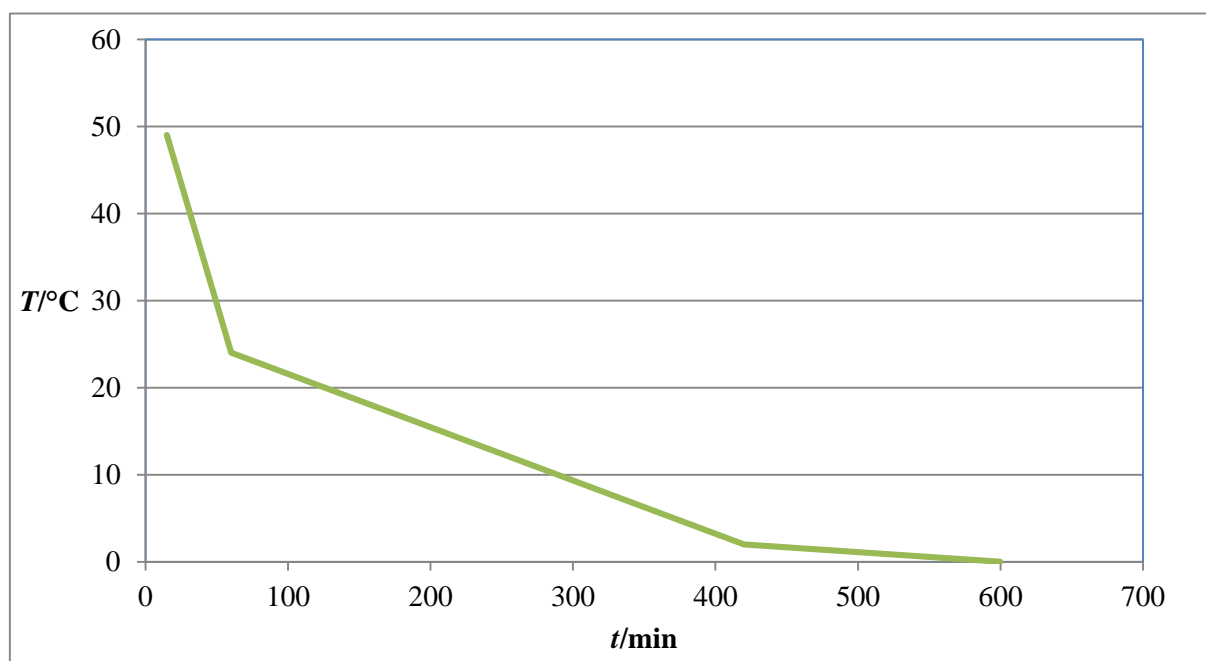


**Slika 34.** Profil brzine hlađenja

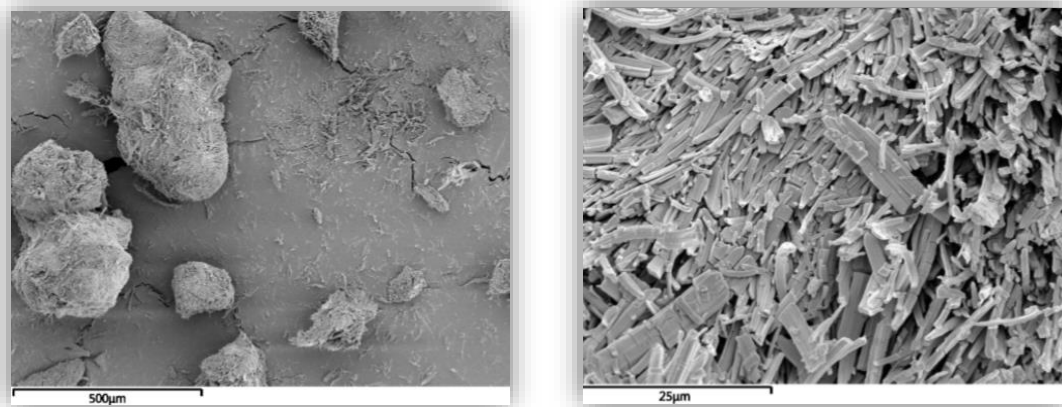


**Slika 35.** Raspodjela veličina čestica kristalizacije hlađenjem

Sustav se određeno vrijeme držao na stalnoj temperaturi kako bi se potaknula naknadna nuklacijati, kako bi nastali sekundarni nukleusi. Raspodjela veličina kristala upućuje na postojanje aglomerata u intervalu veličina čestica većih od 100 µm. Najučestalija veličina je 8 µm, a 90% čestica je manje od 40 µm. Iskorištenje je iznosilo 65,36 %. Zaostali udio vlage u osušenim kristalima iznosio je 3,31 % što odgovara željenoj monohidratnoj formi API-a (F II). Zbog premalog doprinosa na kristalima (iskorištenje) i nezadovoljavajućeg intervala veličina dobivenih kristala, kristalizacija je provedena uz profil brzine hlađenja prikazan na slici 36.



**Slika 36.** Profil brzine hlađenja

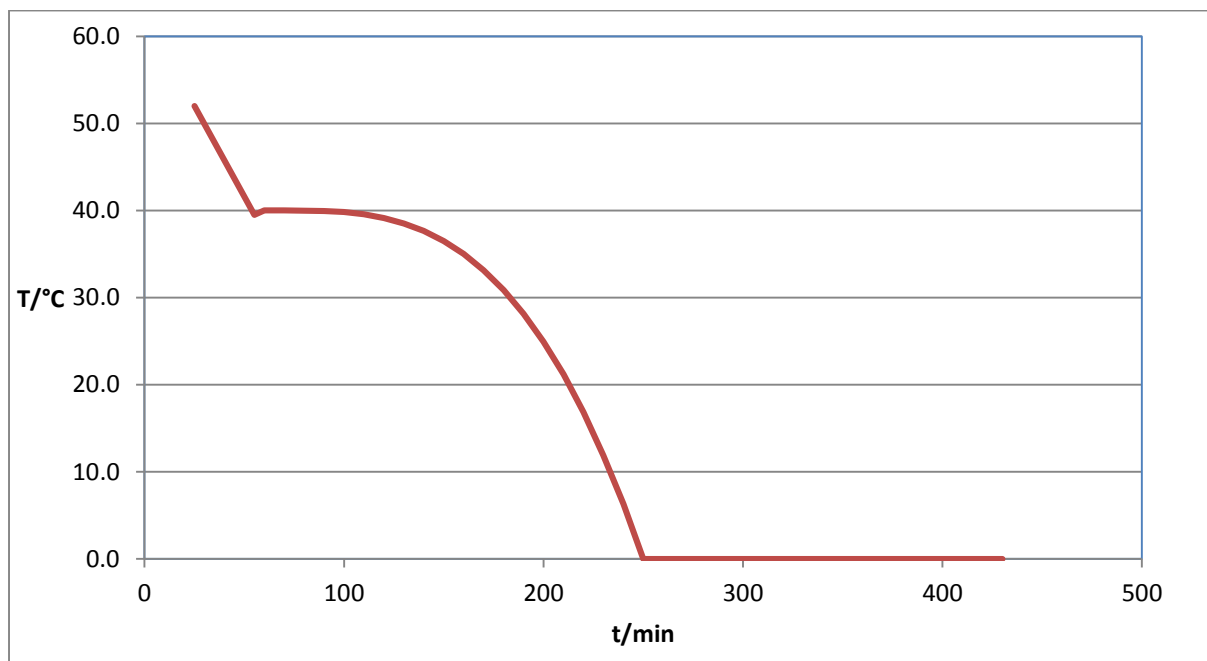


**Slika 37.** SEM mikrografija kristala dobivenih kristalizacijom hlađenjem uvećanje 100x (lijevo) i 2000x (desno)

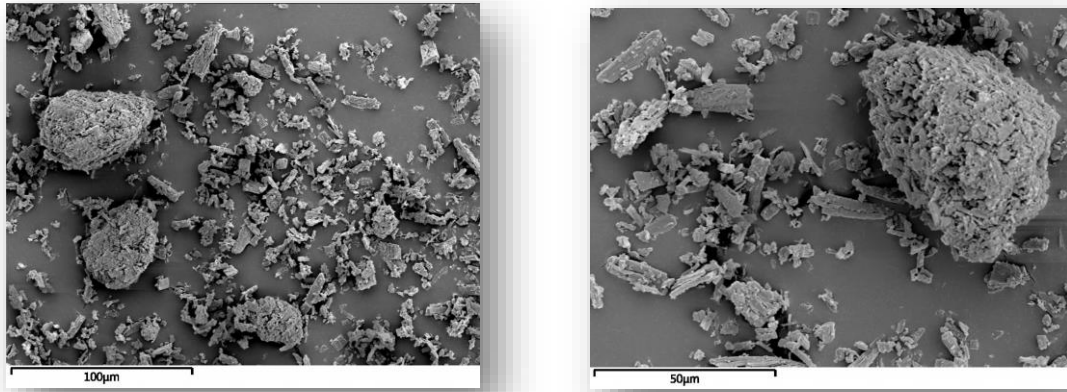
Pri ovom profilu brzine hlađenja dobiven je velik udio aglomerata što je vidljivo iz SEM mikrografije uzorka prikazane slikom 37. te nije određivana raspodjela veličina čestica. Pri uvećanju 2000x vidljivo je da su aglomerati sastavljeni od niza malih iglica različitih veličina. Iskorištenje je iznosilo 63,61% što nije zadovoljavajuće za uvećanje na pogonsko mjerilo. I ovim profilom hlađenja dobivena je monohidratna forma što je potvrđeno zaostalim udjelom vlage nakon sušenja, koji iznosi 3,39 %.

#### 4.5. Kristalizacija hlađenjem uz dodatak cjepiva

Profil hlađenja prikazan je na slici 38. Kao cjepivo, korišten je mikronizirani uzorak API-a, prikazan na slici 39.

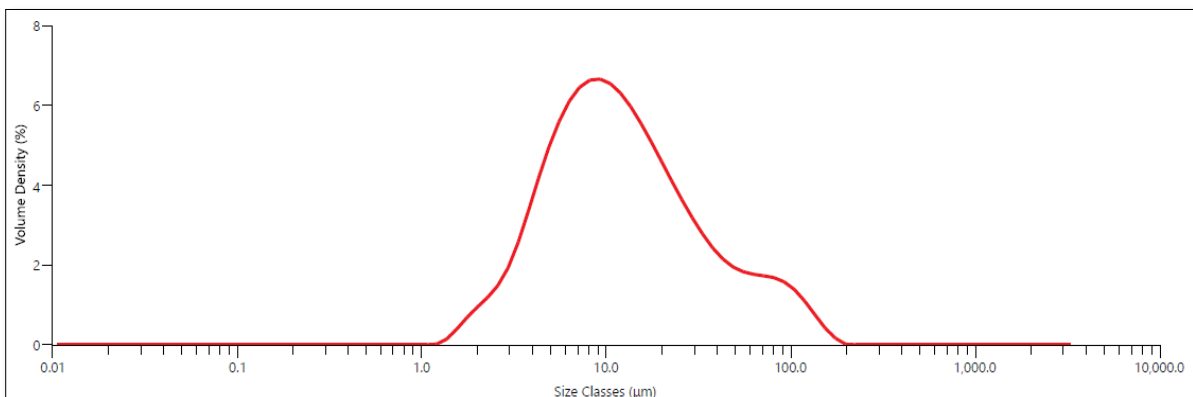


**Slika 38.** Grafički prikaz provođenja kristalizacije cijepljenjem



**Slika 39.** SEM mikrografija mikroniziranog uzorka API-a korištenog kao cjepivo, uvećanje 500x(lijevo) i 1000x(desno)

Raspodjela veličina kristala dobivena ovom metodom prikazana je na slici 40. Raspodjela veličina čestica pomaknuta je u područje krupnijih frakcija u odnosu na necijepljenu kristalizaciju, međutim nije dobivena unimodalna raspodjela koja je bila očekivana. Vjerojatan razlog tome je neujednačena veličina čestica mikroniziranog uzorka, u kojem su bili prisutni i aglomerati. Da bi se dobila unimodalna raspodjela veličina kristala tijekom kristalizacije uz dodatak cjepiva, mikronizirane čestice bi trebale biti u vrlo uskom rasponu veličina. Dodatak cjepiva širokog raspona veličina rezultira širokom raspodjelom veličina kristala. Brijeg s maksimumom na oko 90 µm odgovara aglomeratima. Najučestalija veličina je 11 µm, a 90% čestica je manje od 53 µm.

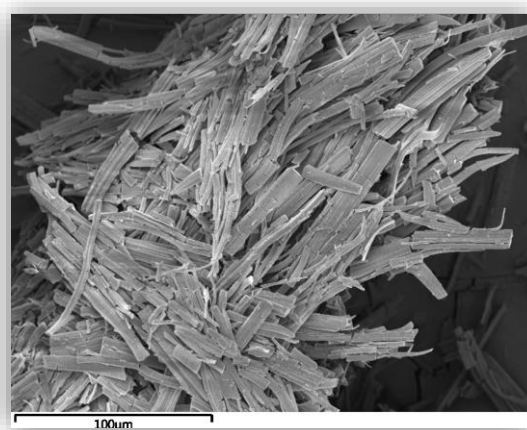


**Slika 40.** Raspodjela veličina čestica dobivena kristalizacijom pomoću cjepiva

SEM mikrografija prikazana slikom 41. potvrđuje postojanje aglomerata sastavljenih od igličastih kristala.

**Tablica 7.** Kvantile i medijan za kristale dobivene kristalizacijom pomoću cjepiva

Naziv	D(10), mcm	D(50), mcm	D(90), mcm
Kristalizacija cijepljenjem	4	11	53

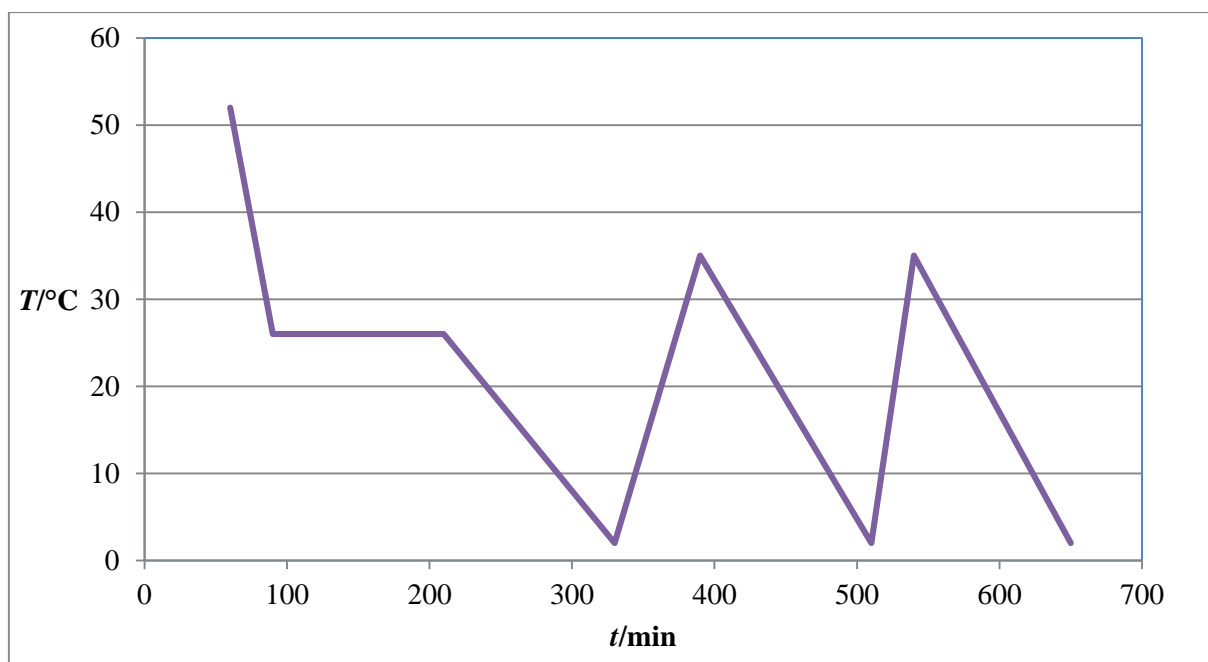


**Slika 41.** SEM mikrografija kristala kristalizacije cijepljenjem

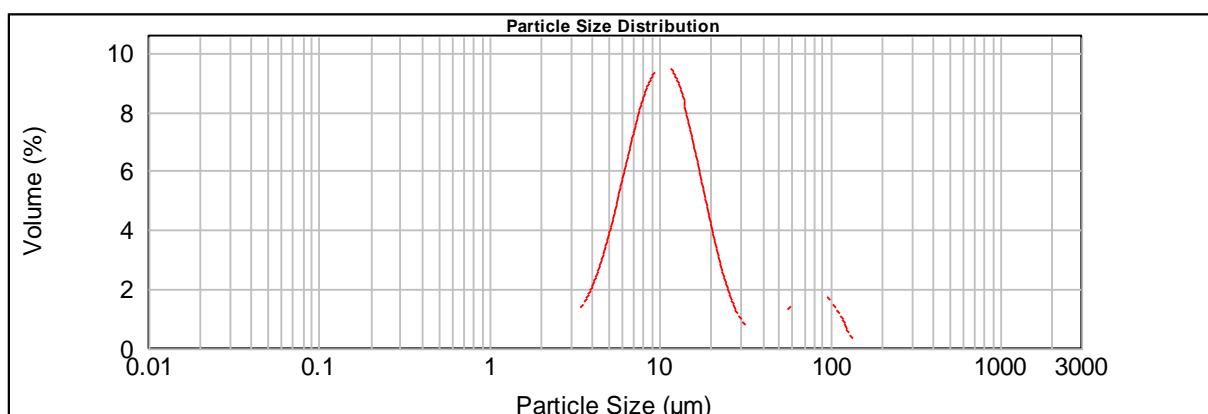
Zaostali udio vlage u suhim kristalima iznosio je 3,13 % što je potvrda željene monohidratne forme. Iskorištenje je bilo nešto veće u odnosu na kristalizaciju bez dodatka cjepiva(71,50 %).

#### **4.6. Ostwaldovo zrenje**

S ciljem dobivanja većih kristala provedena je kristalizacija uz definirane cikluse zagrijavanja i hlađenja prikazane na slici 42. Tijekom ciklusa zagrijavanja sitni kristali se otapaju a zatim tijekom ciklusa hlađenja talože na veće (neotopljene) kristale što bi u konačnici trebalo rezultirati većim kristalima. Međutim, na temelju raspodjele veličina kristala prikazane na slici 43, Ostwaldovo zrenje nije rezultiralo većim kristalima. Raspodjela veličina kristala ima tri maksimuma, od kojih prvi odgovara česticama nastalim sekundarnom nukleacijom (lom kristala) ili usitnjenim tijekom naknadne obrade kristala, a zadnji aglomeratima. Osim toga, zbog hlađenja na vrlo nisku temperaturu (2 °C) moguće je da je došlo do spontane nukleacije. SEM mikrografije kristala prikazane su na slici 44. Može se uočiti da se uzorak sastoji od pojedinačnih igličastih kristala i aglomerata sastavljenih od igličastih čestica. Također se može uočiti da je dio čestica znatno manjih veličina. Mikrografija je potvrdila postojanje tri glavne frakcije kristala. Najučestalija veličina je 11 μm, a 90% čestica je manje od 48 μm.



**Slika 42.** Ciklusi zagrijavanja i hlađenja – Ostwaldovo zrenje

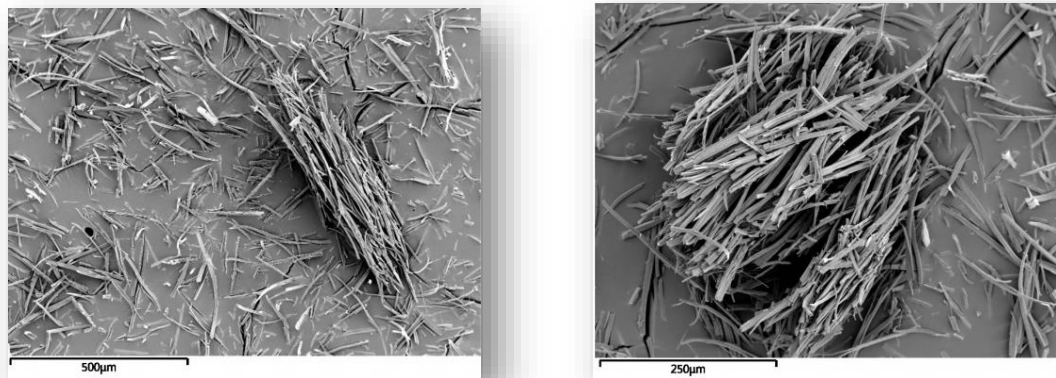


**Slika 43.** Raspodjela veličina čestica kristala eksperimenta Ostwaldovo zrenje

Iskorištenje iznosi 76,08%, a preostali udio vlage je 3,3 % što je potvrda za željenu monohidratnu formu.

**Tablica 8.** Kvantile i medijan, kristali eksperimenta Ostwaldovo zrenje

Naziv	D(10), mcm	D(50), mcm	D(90), mcm
Ostwaldovo zrenje	3	11	48



**Slika 44.** SEM mikrografija kristala eksperimenta Ostwaldovo zrenje uvećanje 100x (lijevo) i 200x (desno)

#### 4.7. Miješanje

Sa svrhom odabira uvjeta provedbe kristalizacije u pogonskom mjerilu proveden je proračun miješanja u programskom paketu *DynoChem*. Podaci potrebni za proračun prikazani su u tablicama 9 (fizikalna svojstva kapljevine, krutine i suspenzije) i 10 (geometrijske karakteristike kristalizatora). Programski paket na temelju podataka dobivenih u laboratorijskom mjerilu (kristalizator HWS od 1 litre) procijenjuje uvjete u kojima bi se trebali dobiti isti rezultati u većem mjerilu (pogonski kristalizator KR-100 volumena 100 litara).

S obzirom na dimenzije kristalizatora te podatke poznate nakon provedene kristalizacije hlađenjem bez dodatka cjepiva izračunati su potreban volumen kapljevine, masa krutine i visina kapljevine u kristalizatoru uz isti maseni omjer krutine i kapljevine i poznati faktor uvećanja za pogonski kristalizator, a dobiveni su podaci prikazani u tablici 11.

**Tablica 9.** Fizikalna svojstva kapljevine, krutine i suspenzije

Fizikalne karakteristike		
<b>Kapjevina</b>	Gustoća kapljevine, $\rho_L$ (kg/m <sup>3</sup> )	823,6
	Dinamička viskoznost kapljevine, $\mu$ (cP)	0,59
<b>Krutina</b>	Gustoća čestica, $\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	1336
	Veličina čestica, $d_p$ (µm)	40
<b>Suspenzija</b>	Prosječna gustoća suspenzije, $\rho_S$ (kg/m <sup>3</sup> )	838



**Tablica 10.** Geometrijske karakteristike kristalizatora

	<b>HWS 1L standard</b>	<b>KR-100</b>
Oblik	torisferični	torisferični
Unutarnji promjer, $T$ (mm)	130	380
Visina (mm)	120	669
Maksimalni volumen prema bazi podataka (L)	1,00	50,00
Tip miješala	sa zakrivljenim lopaticama	sa zakrivljenim lopaticama
Udaljenost miješala od dna reaktora (mm)	15,0	90,0

**Tablica 11.** Inicijalni proračun (potreban volumen kapljevine, masa čvrstog i visina kapljevine u kristalizatoru uz zadani maseni omjer krutine i kapljevine)

<b>Reaktor</b>	<b>HWS 1 L</b>	<b>KR-100</b>
Volumen kapljevine (L)	0,7	25
Masa krutine (kg)	0,03	1,00
Ukupni volumen krutine i kapljevine (L)	0,72	25,75
Faktor uvećanja	1	35,71
Maseni omjer krutine i kapljevine (%)	4,9	4,9
Visina kapljevine (mm)	62	246

**Tablica 12.** Proračuni miješanja dobiveni u *DynoChemu* pri zadanoj brzini vrtnje miješala (N)

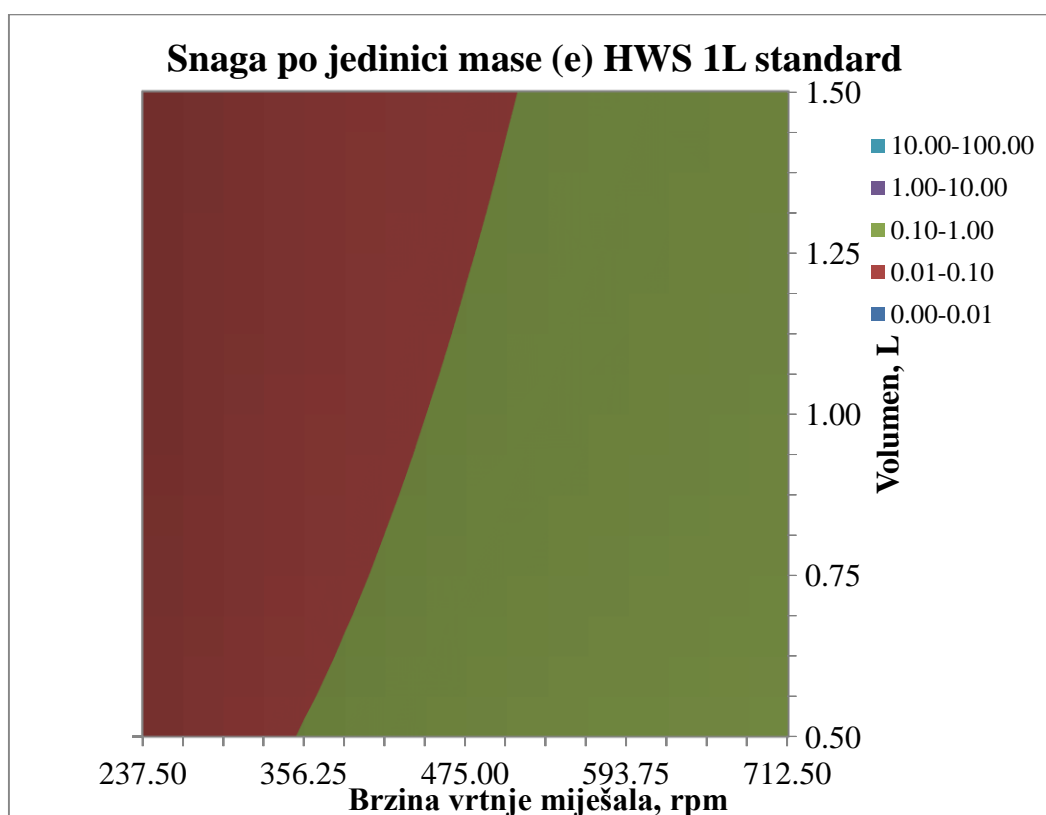
<b>Brzina vrtnje miješala , N (rpm)</b>	<b>300</b>	<b>160</b>
Upotrijebljena korelacija	Zwietering	Zwietering
Uvjeti suspendiranja	Krutina suspendirana	Krutina suspendirana
Ukupna početna snaga, $P$ (W)	0,24	8,61
Snaga po jedinici mase, $e$ (W/kg)	0,417	0,418
Reynolds (-)	2,97E+04	2,34E+05
Režim strujanja	Turbulentno	Turbulentno

**Tablica 13.** Proračuni miješanja pri broju vrtnje miješala koji odgovara stanju potpune suspenzije ( $N_{JS}$  – „justsuspendedspeed“)

<b>Brzina vrtnje miješala, <math>N_{JS}</math> (rpm)</b>	<b>249</b>	<b>54</b>
Ukupna početna snaga, $P_{JS}$ (W)	0,14	0,33
Snaga po jedinici mase, $e_{JS}$ (W/kg)	0,239	0,016
Reynolds, $Re_{JS}$ (-)	2,39E+04	7,88E+04

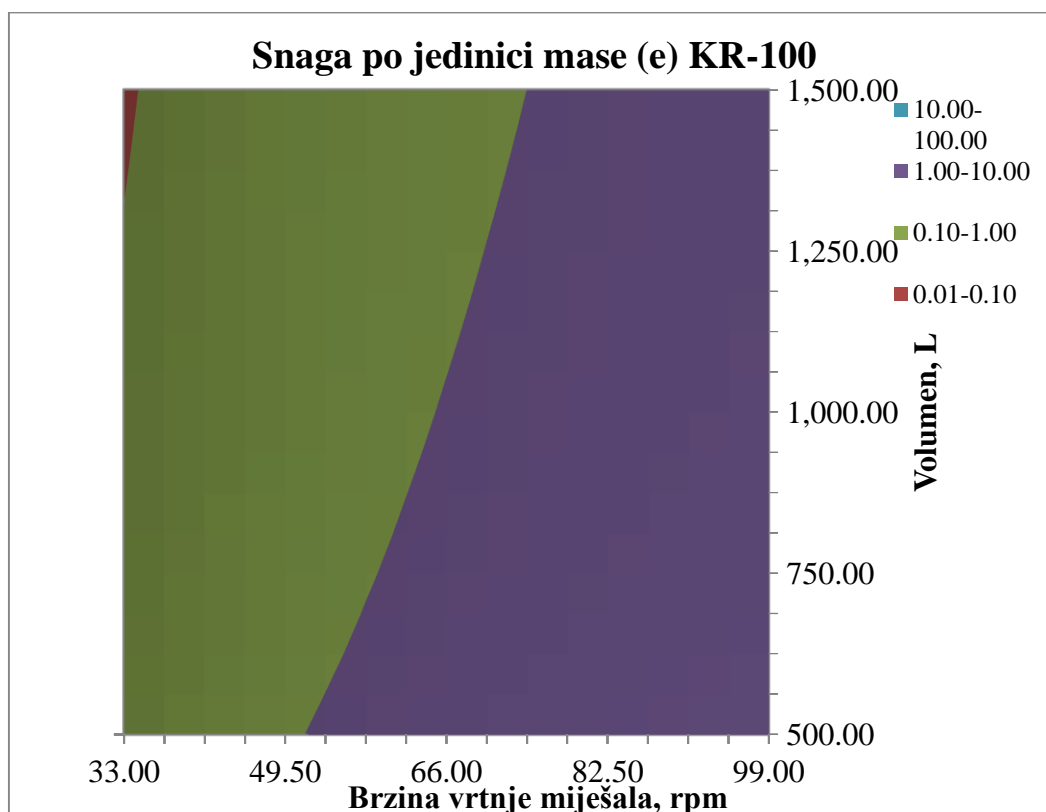
U tablici 12 prikazani su rezultati proračuna s obzirom na brzinu vrtnje miješanja u laboratorijskom kristalizadoru. Da bi se kristalizacija u većem mjerilu vodila pri istoj snagi po jedinici mase procijenjena je brzina vrtnje miješanja u Reynoldsova značajka za pogonski kristalizador.

Najznačajnije je bilo procijeniti brzinu vrtnje miješala prikazanu tablicom 13 koja osigurava stanje potpune suspenzije budući da se radi o igličastim kristalima koji su skloni mrvljenju. Pri brzini vrtnje miješala pri kojoj su zadovoljeni uvjeti potpune suspenzije dolazi do mrvljenja kristala pa su procesi provedeni pri nešto manjoj brzini vrtnje miješala.



**Slika 45.** Ovisnost energije disipacije (W/kg) o brzini vrtnje miješala i ispunjenosti reaktora u laboratoriju

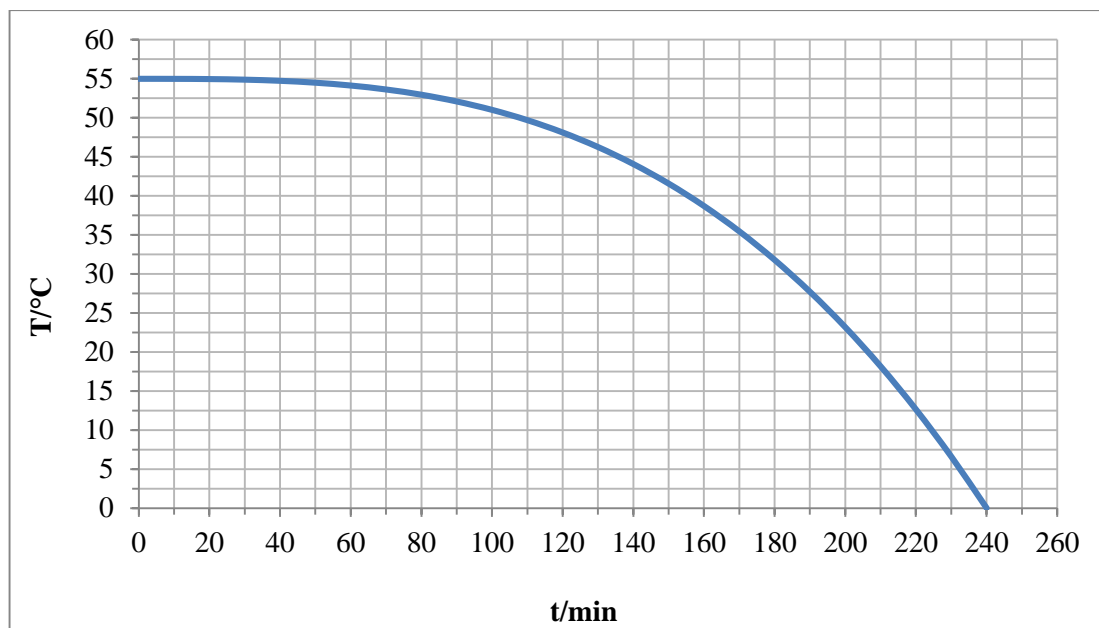
Uobičajeni kriterij uvećanja podrazumijeva održavanje konstantne snage po jediničnoj masi (energije disipacije). Vidljiva su dva područja za laboratorijski kristalizator (slika 45), dok se za pogonski kristalizator ističu tri područja (slika 46). S obzirom da je cilj očuvanje energije disipacije pri uvećanju, tako da se iz priloženih slika traži isto područje energije disipacije, a to je zeleno područje odnosno iznos snage po jediničnoj masi od 0,1 do 1,0 W/kg. Dakle, u laboratorijskom je mjerilu potrebno raditi pri znatno većoj brzini vrtnje miješala u odnosu na pogonsko mjerilo.



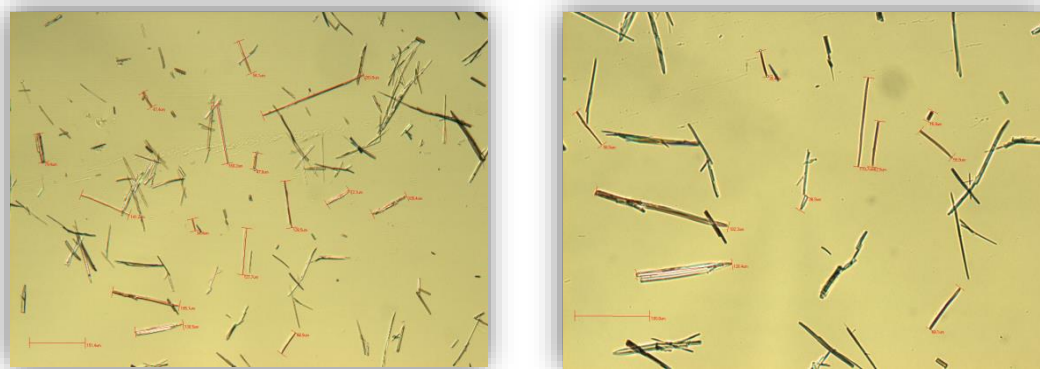
**Slika 46.** Ovisnost energije disipacije (W/kg) o brzini vrtnje miješala i ispunjenosti reaktora u pogonu

#### 4.8. Kristalizacija hlađenjem pri kubnoj promjeni brzine hlađenja

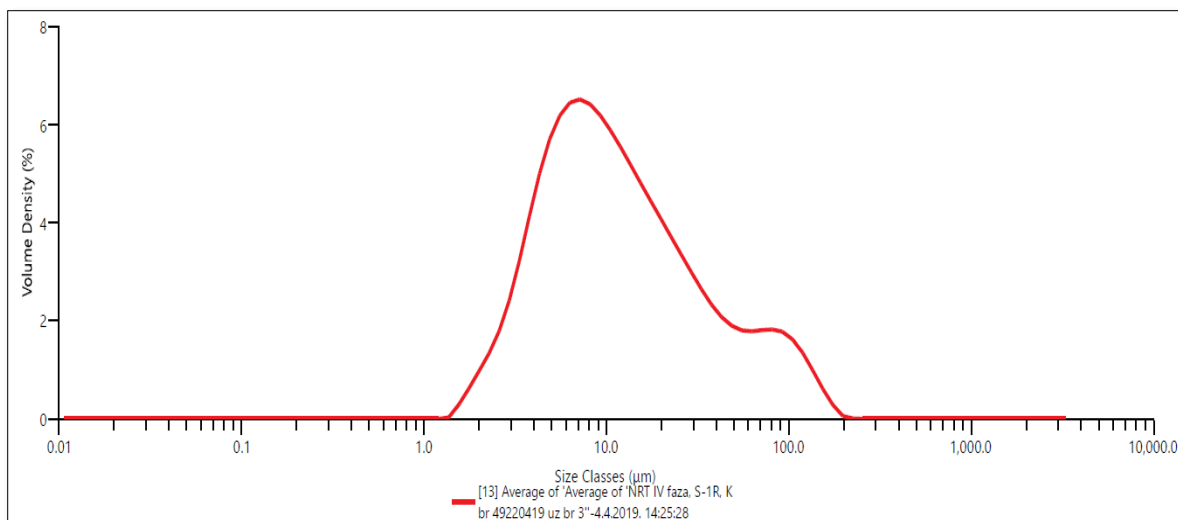
Nakon provedenog proračuna kojim su definirani hidrodinamički uvjeti u kristalizatoru većeg mjerila (pogonski kristalizator), provedena je kristalizacija uz kubni profil brzine hlađenja u pogonskom kristalizatoru. Profil brzine hlađenja prikazan je na slici 47, a granulometrijske karakteristike dobivenih kristala prikazane su na slikama 48, 49 i 50 i u tablici 14.



**Slika 47.** Profil brzine hlađenja u pogonskom kristalizatoru



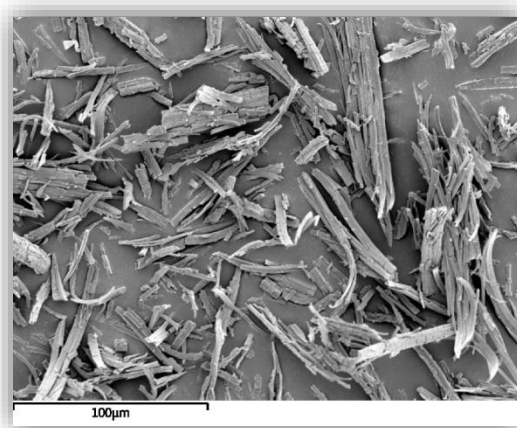
**Slika 48.** Kristali dobiveni u pogonu snimljeni optičkim mikroskopom (uvećanje 10x i 20x)



**Slika 49.** Raspodjela veličina čestica dobivena kristalizacijom u pogonu

**Tablica 14.** Kvantile i medijan, kristali kristalizacijeu pogonu

Naziv	D(10), mcm	D(50), mcm	D(90), mcm
Pogon	4	11	59

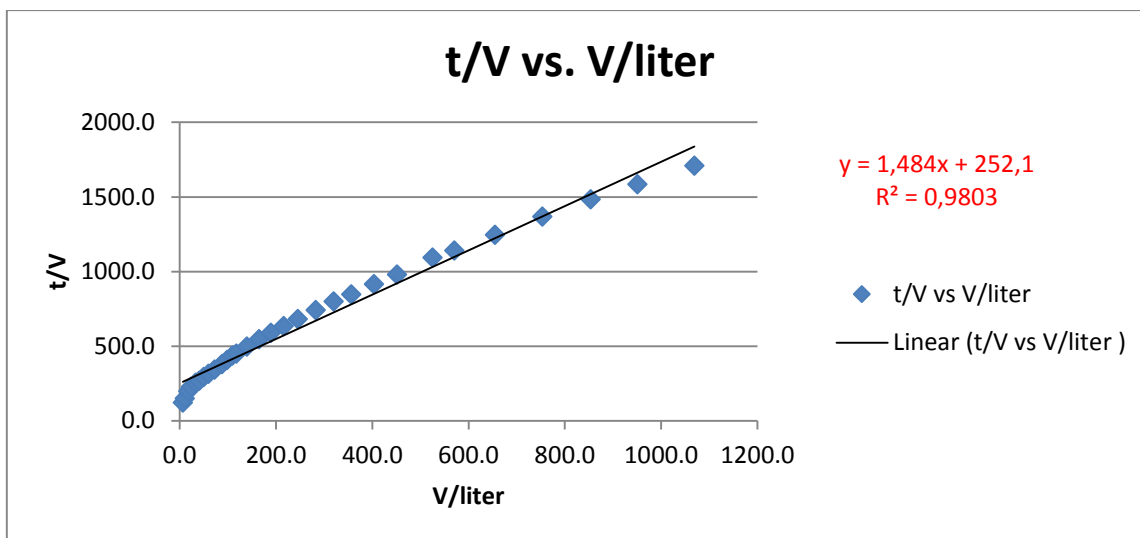


**Slika 50.** SEM mikrografija kristala dobivenih u pogonu

Iz snimke optičkog mikroskopa vidljive su iglice. Raspodjela veličina čestica prikazana slikom 49. ukazuje na moguće postojanje aglomerata (pik nakon maksimuma) Najučestalija veličina je 11  $\mu\text{m}$ , a 90% čestica je manje od 59  $\mu\text{m}$ . Iz SEM mikrografije prikazane slikom 50. ponovno je vidljiva velika količina iglica različite veličine. Iskorištenje je iznosilo 40.3%. Nisko iskorištenje može se opravdati uzimanjem uzoraka tijekom kontrole unutar procesa (tzv. *In process control*, odnosno *IPC* kontrola) što je rezultiralo manjom masom produkta u odnosu na šaržirani API. Preostali udio vlage iznosi 3,02 što potvrđuje postojanje monohidratne forme.

#### **4.9. Tlačna filtracija**

Srednji otpor filtarskog sredstva i otpor filtarskog kolača procijenjeni su za kristale dobivene kristalizacijom hlađenjem bez dodatka cjepiva. Tijekom filtracije, s vremenom dolazi do pada tlaka u sustavu što ukazuje na povećanje otpora filtarskog kolača te posljedično sporije protjecanje medija za ispiranje kolača. Medij za ispiranje kolača na kraju sasvim prestaje protjecati i u tom trenutku treba ukloniti kolač. Budući da je otpor filtarskog kolača  $1,04 \times 10^{10}$  prema tablici 1. zaključuje se da je brzina filtriranja jako spora te da se radi o vrlo kompresibilnom filtarskom kolaču.



**Slika 51.** Grafički prikaz obrade podataka za izračunavanje otpora filtarskog kolača i srednjeg otpora filtarskog sredstva u *Excellu*-lineariziranje

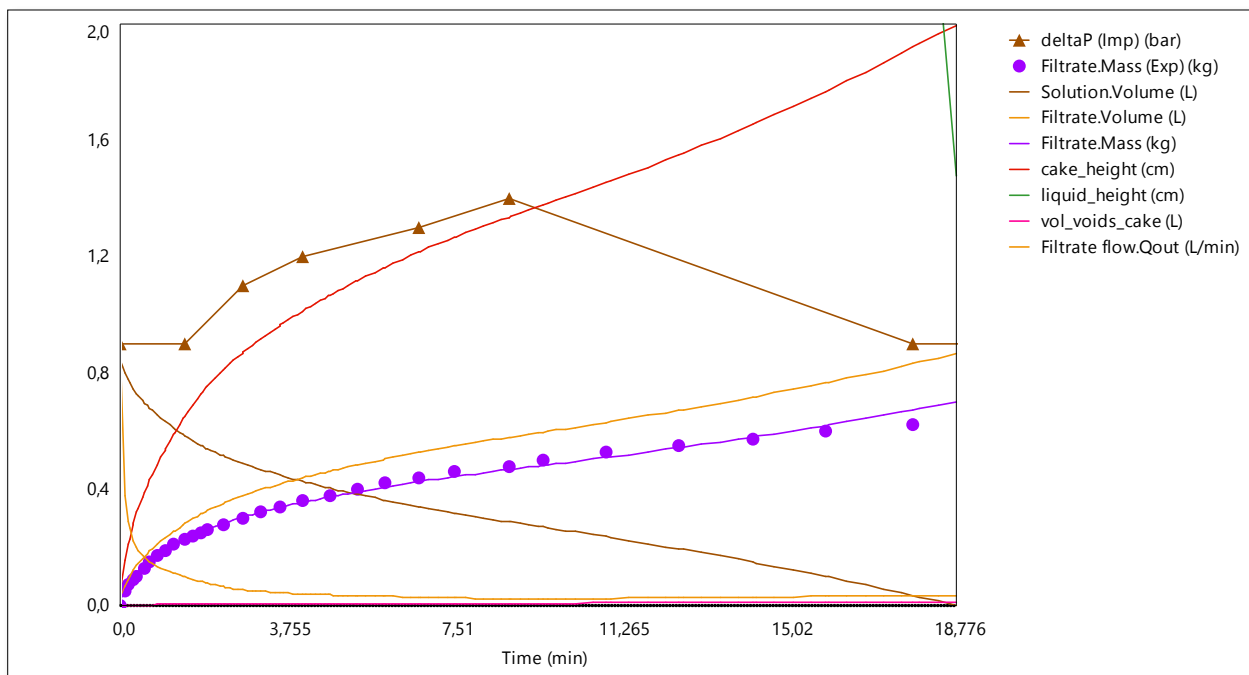
**Tablica15.** Rezultati provedbe tlačne filtracije-srednji otpor filtarskog sredstva i otpor filtarskog kolača-linearizirani model

<b>a</b>	1,484
<b>b</b>	252,1
<b>Srednji otpor filtarskog sredstva</b>	$5,80 \times 10^{10}$
<b>Otpor filtarskog kolača</b>	$1,04 \times 10^{10}$



**Slika52.** Filtarski kolač dobiven provedbom tlačne filtracije

U slučaju obrade podataka u *DynoChemu* uzima se u obzir i promjena tlaka s vremenom uz porast otpora filtarskog kolača, dakle dolazi do promjene više varijabli u isto vrijeme, za razliku od lineariziranog modela gdje se prati promjena otpora filtarskog kolača s vremenom, ne uzimajući u obzir pad tlaka u sustavu. Budući da nelinearizirani model dobiven obradom podataka u *DynoChemu* uzima u obzir promjenu više varijabli s vremenom može se zaključiti da su ti podaci precizniji i točniji.



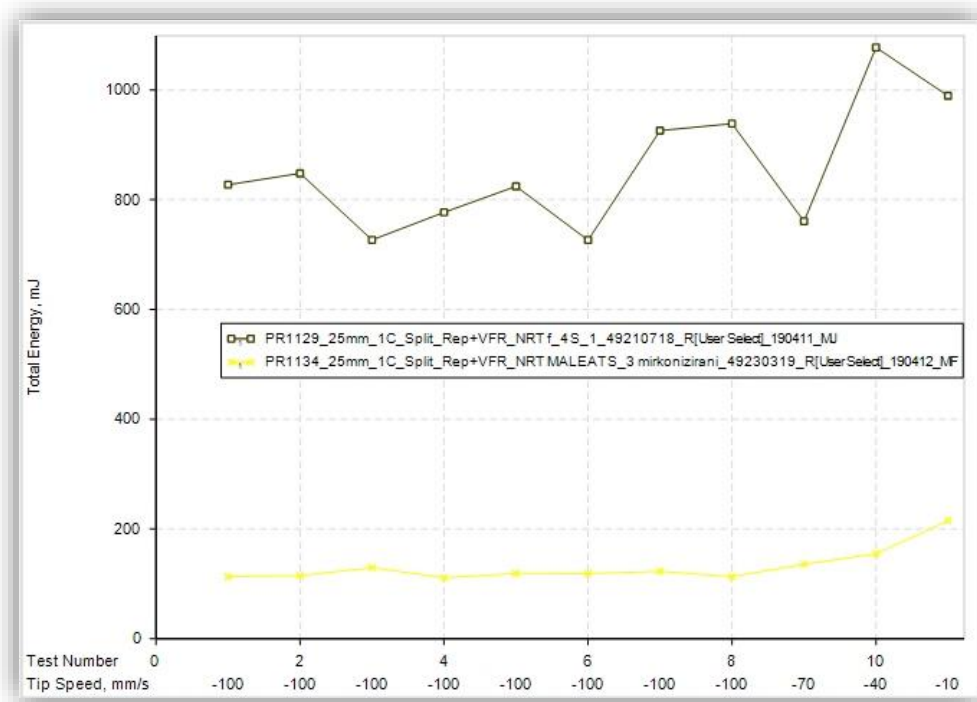
**Slika 53.** Grafički prikaz obrade podataka za izračunavanje otpora filtarskog kolača i srednjeg otpora filtarskog sredstva u *DynoChemu*

**Tablica 16.** Rezultati provedbe tlačne filtracije-srednji otpor filtarskog sredstva i otpor filtarskog kolača-nelinearizirani model

Parametri	Konačna vrijednost
Srednji otpor filtarskog sredstva	$6,3 \times 10^9$
Otpor filtarskog kolača	$3,06 \times 10^{10}$
Indeks kompresibilnosti	17,05

## 4.10. Reološka svojstva

### 4.10.1. Test stabilnosti



Slika 54. Test stabilnosti za oba uzorka

Procjena stabilnosti praška provodi se na temelju omjera energije prvog i zadnjeg mjerenja i zove se SI vrijednost.

$SI < 1.10$  znači **stabilan** prašak

$SI > 1.10$  znači **nestabilan** prašak

Tablica17. Rezultati testa stabilnosti

Kristali	BFE, mJ	SI	FRI	SE, mJ/g	CBD, g/ml
Kristali kristalizacije hlađenjem	925,85	1,12	1,05	16,32	0,55
Mikronizirani uzorak API-ja	122,88	1,09	1,90	12,76	0,24

BFE – *Basic flowability energy*, početna energija tecivosti

SI – *Stability indeks*, indeks stabilnosti

FRI – *Flow rate index*, indeks tecivosti

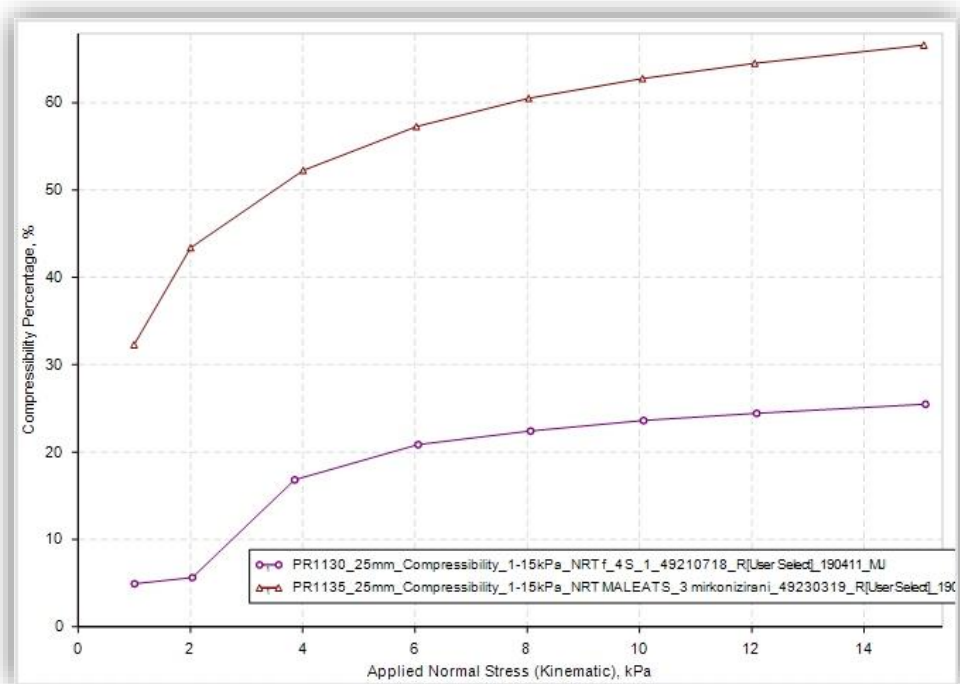


SE – *Specific energy*, specifična energija

CBD – *Conditioned bulk density*, naspina gustoća

Mikronizirani uzorak daje SI vrijednost 1,09 što znači da se radi o stabilnom prašku, a uzorak kristala druge kristalizacije hlađenjem daje SI vrijednost 1,12 što znači da se radi o nestabilnom prašku.

#### 4.10.2. Test kompresibilnost



Slika 55. Mjerenje kompresibilnosti za oba uzorka

Tablica 18. Rezultati testa kompresibilnosti

Kristali	CBD, g/ml	CPS, % @ 15.0kPa
Kristali druge kristalizacije hlađenjem	0,88	25,48
Mikronizirani uzorak API-ja	0,26	66,61

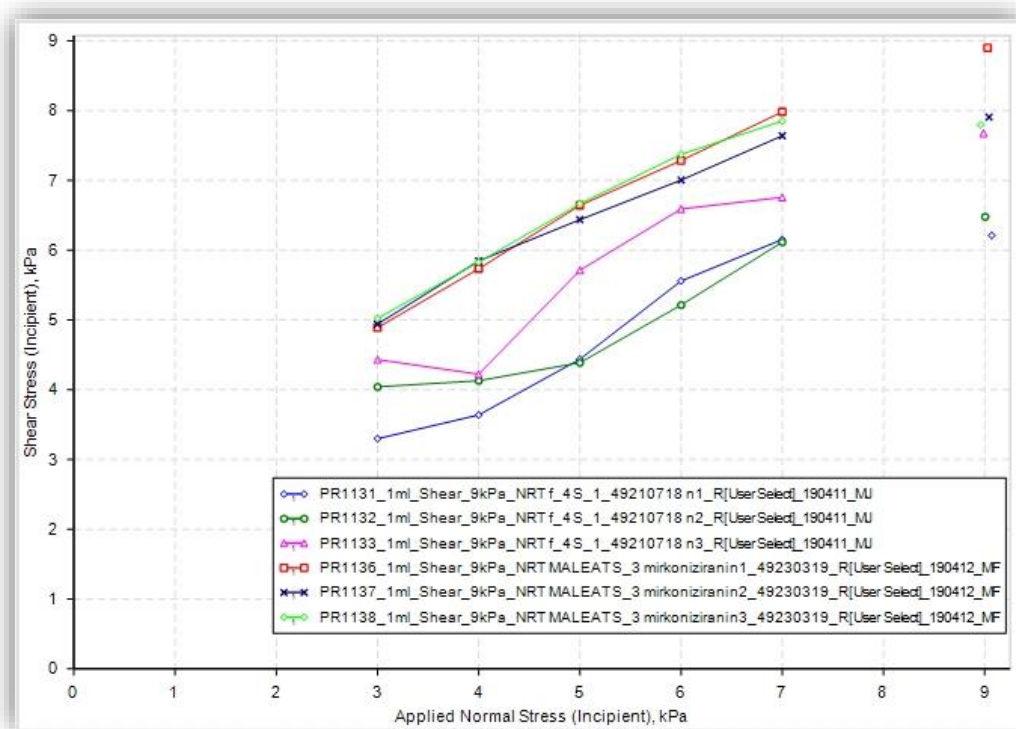
CBD – *conditioned bulk density*, naspina gustoća

CPS – *compressibility*, kompresibilnost

Iz rezultata dobivenih testom kompresibilnosti vidljiva je veća kompresibilnost mikroniziranog uzorka u odnosu na kristale dobivene drugom kristalizacijom hlađenjem. Uzrok većem komprimiranju mikroniziranog uzorka su sitnije čestice API-ja, dok su kristali

dobiveni kristalizacijom hlađenjem veće čestice s aglomeratima koji otežavaju komprimiranje.

#### 4.10.3. Smične ćelije



Slika 56. Smično naprezanje vs. normalno naprezanje

Tablica 19. Rezultati testa sa smičnim ćelijama

Kristali	Cohesion, kPa	UYS, kPa	MPS, kPa	FF	AIF, °
Kristali druge kristalizacije hlađenjem n1	0,81	3,27	15,41	4,72	37,29
Kristali druge kristalizacije hlađenjem n2	2,17	7,16	16,58	2,32	27,51
Kristali druge kristalizacije hlađenjem n3	2,11	8,02	18,83	2,35	34,44
	1,70	6,15	16,94	<b>3,13</b>	33,08
Mikronizirani uzorak API-ja n1	2,63	10,73	21,17	1,97	37,80
Mikronizirani uzorak API-ja n2	3,11	11,49	17,70	1,54	33,13
Mikronizirani uzorak API-ja n3	2,91	11,43	17,06	1,49	36,04
	2,88	11,22	18,65	<b>1,67</b>	35,65

Kao rezultat dobiveni su različiti pokazatelji tecivosti praška, a između ostalog kohezivnost i faktor tecivosti. Faktor tecivosti (FF) dobije se iz omjera minimalnog napreznja potrebnog da prašak počne teći UYS (*unconfined yield stress*) i napreznja zbivanja MPS (*major principal stress*). Određuju se iz Mohrove kružnice napreznja.

AIF – *Angle of internal friction*, kut unutarnjeg trenja

Faktor tecivosti kristala druge kristalizacije hladenjem iznosi 3,13 što ukazuje na to da je to kohezivan prašak, dok mikronizirani uzorak API-ja ima faktor tecivosti 1,67 što znači da je to vrlo kohezivan prašak.

## **5. ZAKLJUČCI**

U ovom je radu istražena mogućnost primjene različitih metoda kristalizacije za dobivanje čestica API-a veličine od 40-90  $\mu\text{m}$ .

Svim metodama dobiveni su kristali nepovoljnog igličastog oblika. U uvjetima potpune suspenzije kao i tijekom sušenja dolazi do loma kristala čime se utječe na granulometrijske karakteristike gotovog proizvoda.

Od provedenih kristalizacija, kristalizacija pomoću cjepiva se pokazala kao najbolja za dobivanje čestica željene veličine budući da se postiže najbolja kontrola kristalizacije zbog dodavanja cjepiva u područje metastabilne zone

Mikronizirani uzorak API-ja ima bolja reološka svojstva, odnosno stabilniji je, kompresibilniji i bolje se ponaša u uvjetima smičnog naprezanja u odnosu na kristale dobivene provedbom kristalizacije hlađenjem.

## 6. LITERATURA

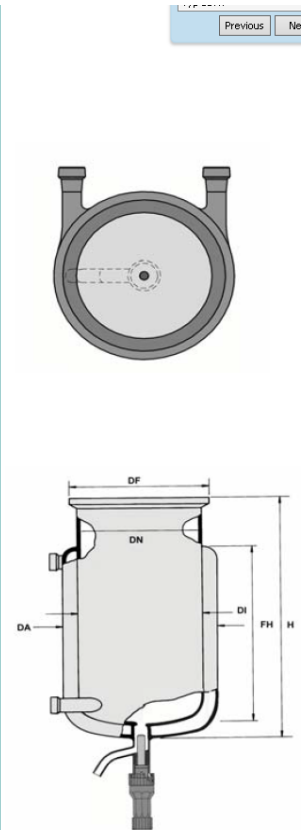
1. Myerson A., Handbook of industrial crystallization. Butterworth-Heinemann, (2001.)
2. Sander A., Toplinsko procesno inženjerstvo, predavanja (2017/2018)
3. Giulietti M., Bernardo A., Crystallization by Antisolvent Addition and Cooling, (2012.) 380-396
4. Hrkovac, M., Utjecaj pomoćne komponente na termodinamiku i kinetiku kristalizacije glicina, Doktorska disertacija, FKIT, Zagreb, (2012.)
5. Vollmer, U., Raisch, J., Control of batch cooling crystallizers based on orbital flatness., International Journal of Control, 76 (16) (2003.), 1635–1643
6. Tung H. H., Paul E. L., Midler M., McCauley J. A., Crystallization of Organic Compounds, (2009.), 17-18
7. <http://silverstripe.fkit.hr/kui/assets/Uploads/Osvjezimo-znanje-535-536-1.pdf> (pristup lipanj 2019.)
8. Jones, A. G., Crystallization process systems, Butterworth-Heinemann, (2002.)
9. <https://www.soliqz.com/crystallization/> (pristup lipanj 2019.)
10. Sander, A., Jedinične operacije u ekoinženjerstvu, interna skripta, 2011.
11. Kalbasenka, A.N., Model – Based Control of fundamental Batch Crystallizers, Doktorska disertacija, Nizozemska, (2009.)
12. <https://www.soliqz.com/crystallization/types-of-crystallization/> (pristup lipanj 2019.)
13. <http://tehnika.lzmk.hr/tehnickaenciklopedija/kristalizacija.pdf> (pristup lipanj 2019.)
14. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=19635> (pristup svibanj 2019.)
15. Murugesan S., Hallow D. M., Vernille J. P., Tom J.W., Tabora J. E., Lean Filtration: Approaches for the Estimation of Cake Properties, (2012.), 44
16. A. Rushton, A. S. Ward, R. G. Hodlich, Solid–Liquid Filtration and Separation Technology, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Federal Republic of Germany, VCH Weinheim, (1996.), doi
17. R. J. Wakeman, E. S. Tarleton, Equipment Selection, Modeling and Process Simulation, Elsevier, Oxford, (1999.)
18. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry

19. <http://silverstripe.fkit.hr/kui/assets/Uploads/Osvjezimo-znanje-535-536-1.pdf> (pristup lipanj 2019.)
20. Matijašić G., Mehaničko procesno inženjerstvo, predavanja (2017/2018)
21. Matijašić G., Praškasti sustavi, predavanja (2017/2018)
22. Vedantam, S., Ranade, V. V., Crystallization: Key thermodynamic, kinetic and hydrodynamic aspects, *Sadhana*, 38(6) (2013.) 1287-1337











# PRILOZI

**Typ ADAV:** zylindrisch mit Heizmantel und Bodenablaufventil\*\*\*  
**Type ADAV:** cylindrical, jacketed, with bottom outlet valve\*\*\*  
**Mod. ADAV:** cylindrique, à double enveloppe avec vanne par le fond en PTFE\*\*\*

Inhalt Capacity Capacité	DN* DN* DN*	Höhe Height Haut.	Füllhöhe Fillheight Haut. de rempl.	DF	DA	DI	I	Pmax	Best.-Nr. Cat.No. Réf.No.
ml	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	Pmax	
100	50	140	60	72	75	56	55	2,5	3 150 501
150	50	170	90	72	75	56	55	2,5	3 150 502
250	50	220	140	72	75	56	55	2,5	3 150 503
500	50	350	270	72	75	56	55	2,5	3 150 505
100	60	125	55	90	100	70	75	2,0	3 150 601
150	60	135	65	90	100	70	75	2,0	3 150 602
250	60	170	100	90	100	70	75	2,0	3 150 603
500	60	255	185	90	100	70	75	2,0	3 150 605
250	100	140	50	130	140	110	75	1,5	3 151 003
500	100	165	75	130	140	110	75	1,5	3 151 005
1000	100	230	140	130	140	110	75	1,5	3 151 010
2000	100	380	290	130	140	110	75	1,5	3 151 020
1000	120	210	110	150	150	130	75	1,0	3 151 210
2000	120	300	200	150	150	130	75	1,0	3 151 220
3000	120	390	290	150	150	130	75	1,0	3 151 230
1000	150	170	70	180	200	160	75	1,0	3 151 510
2000	150	230	130	180	200	160	75	1,0	3 151 520
3000	150	295	190	180	200	160	75	1,0	3 151 530
4000	150	355	250	180	200	160	75	1,0	3 151 540
5000	150	400	300	180	200	160	75	1,0	3 151 550
6000	150	450	350	180	200	160	75	1,0	3 151 560
10000	150	675	575	180	200	160	75	1,0	3 151 591
4000	200	255	145	235	250	215	75	0,5	3 152 040
5000	200	290	185	235	250	215	75	0,5	3 152 050
6000	200	320	210	235	250	215	75	0,5	3 152 060
10000	200	445	340	235	250	215	75	0,5	3 152 091



Slika 57. Reaktori od proizvođača HWS

	Tickler (or kicker) Impeller with close clearance to vessel bottom
	Anchor (ANC) 2-bladed tangential flow impeller
	Retreat curve impeller (RCI) 3-bladed radial flow impeller
	Curved blade turbine (CBT) 4-bladed radial flow impeller
	4-bladed pitched blade turbine (4PBT) Mixed flow impeller
	3-bladed pitched blade turbine (3PBT) Mixed flow impeller
	Hydrofoil (HYD) 3-bladed axial flow impeller, e.g. A310
	Turbofoil (TBF) 4-bladed glass-lined axial flow impeller
	4-bladed flat blade turbine (4FBT)
	6-bladed flat blade turbine (6FBT)

**Slika 58.** Vrste miješala



# ŽIVOTOPIS

## Osobni podaci

Prezime i ime: Filakovac Mirna

[REDACTED]

## Obrazovanje

2014.- Kemijsko inženjerstvo, Fakultet Kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb

2010.-2014. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, opći smjer, Vinkovci

2002.-2010. Osnovna škola Ane Katarine Zrinski , Retkovci

## Radno iskustvo

2017- Odrađivanje stručne prakse u sklopu Osječke pivovare d.d

2018- danas - Osiguranje kvalitete, Pliva d.o.o, Teva Pharmaceutical Industries, Zagreb (Hrvatska)

## Jezici

Engleski jezik- iskusni korisnik u govoru i pismu

Njemački jezik- temeljni korisnik

## Postignuća i računalne vještine

2019 - Rektorova nagrada za rad „Raspadljive tablete u liječenju psihičkih poremećaja - priprava i karakterizacija“

Dobro vladanje alatima Microsoft Office™ ( Word™, Excel™, PowerPoint™, Outlook™)

Osnovno poznavanje rada u programu Matlab

## **SIMBOLI**

$S$  – geometrijska konstanta, ovisna o vrsti miješala i udaljenosti miješala od dna reaktora

$n$  – kinematička viskoznost,  $m^2 s^{-1}$

$g$  – ubrzanje sile teže,  $ms^{-2}$

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

$D_r$  – razlika gustoće kapljevine i krutine

$X$  – maseni omjer kapljevine i krutine

$d_p$  – promjer sferične čestice, m

$D$  – promjer miješala, m

$R_m$  – otpor filtarskog sredstva,  $m^{-1}$

$R_c$  – otpor filtarskog kolača,  $m^{-1}$

$\alpha$  – specifični otpor filtarskog kolača,  $m kg^{-1}$

$w$  – masa kolača po jediničnoj površini,  $kg m^{-2}$

$\Delta p$  – pad tlaka, Pa

$\mu$  – viskoznost, Pa s

$A$  – površina filtarskog sredstva,  $m^3$

$T$  – temperatura pri određenom vremenu  $t$

$T_{max}$  – završna temperatura kristalizacije

$T_{min}$  – početna temperatura kristalizacije

$t_{total}$  – konačno vrijeme kristalizacije