

UTJECAJ SUSTAVA OTAPALA NA KRISTALNU STRUKTURU DJELATNE TVARI

Iva Zokić,* Ana Krajina, Luka Dornjak, Jasna Prlić Kardum

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

* izokic@fkit.hr

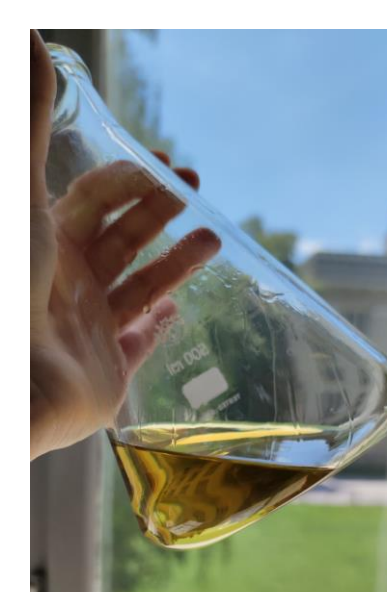
UVOD

- Niska topljivost djelatne tvari uzrok je slabe bioraspoloživosti i predstavlja jedan od glavnih problema u primjeni velikog broja lijekova.
- Proces kristalizacije primjenjuje se za kontrolu i podešavanje fizikalno-kemijskih svojstava djelatne tvari (engl. *active pharmaceutical ingredient*, API), kao što su granulometrijska svojstva, topljivost, stabilnost te brzina oslobađanja.

EKSPERIMENTALNI DIO



ODREĐIVANJE TOPLJIVOSTI DJELATNE TVARI



OTOPINA DJELATNE TVARI



UREĐAJ ZA KRISTALIZACIJU CRYSTALSCAN

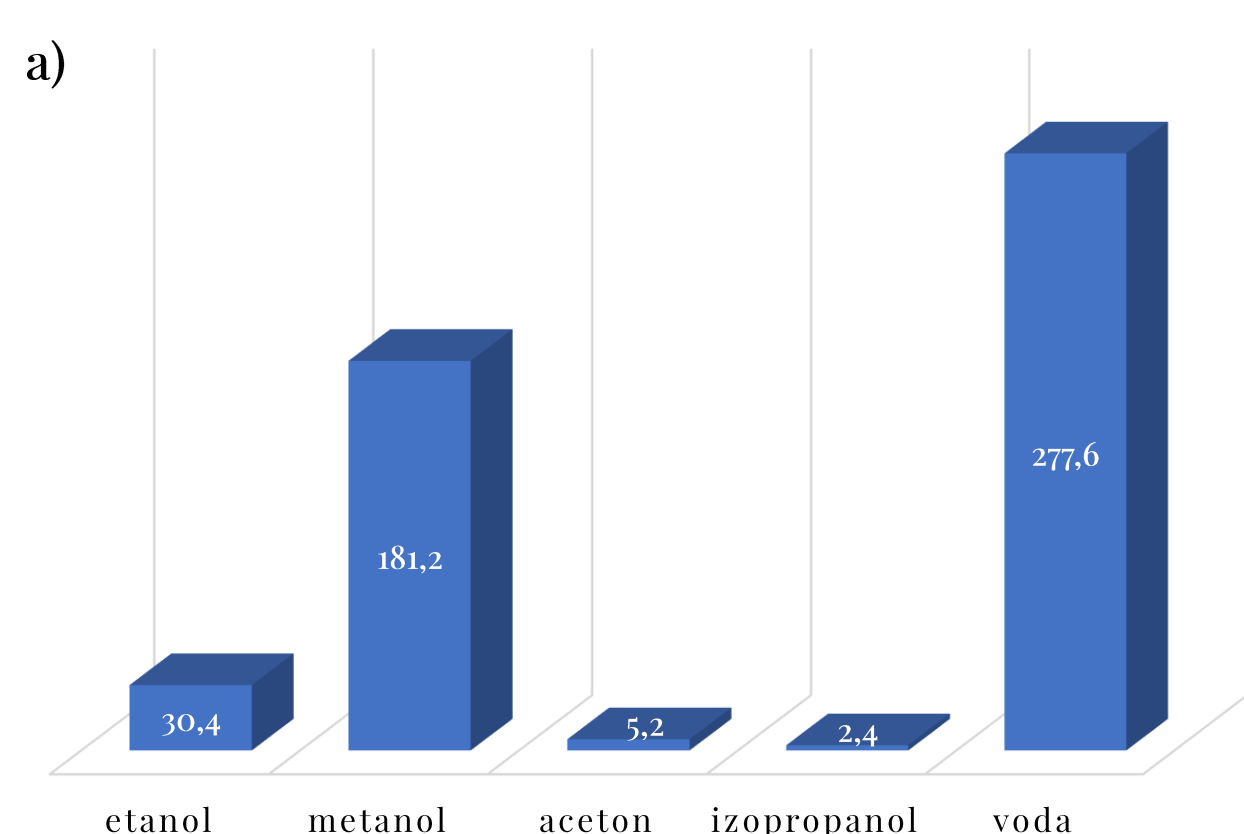


SUSTAV NAKON PROVOĐENJA KRISTALIZACIJE

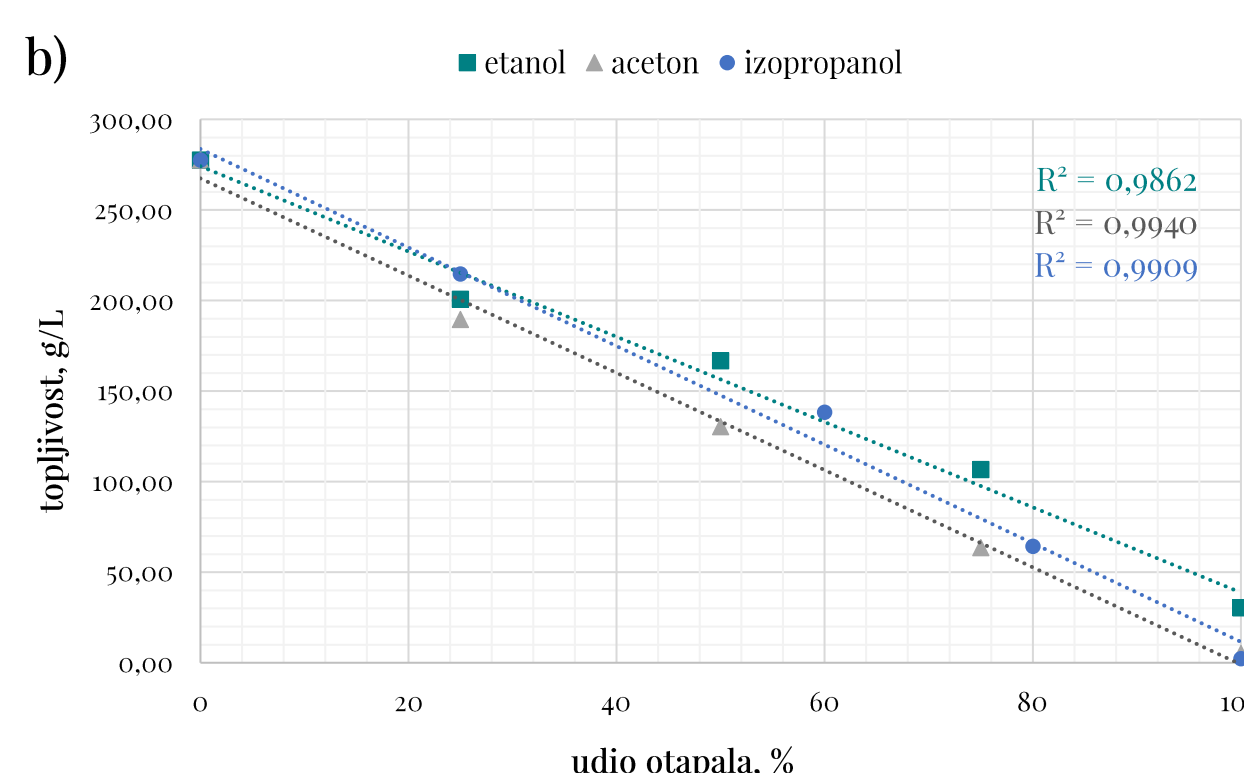


OSUŠENI KRISTALI

REZULTATI

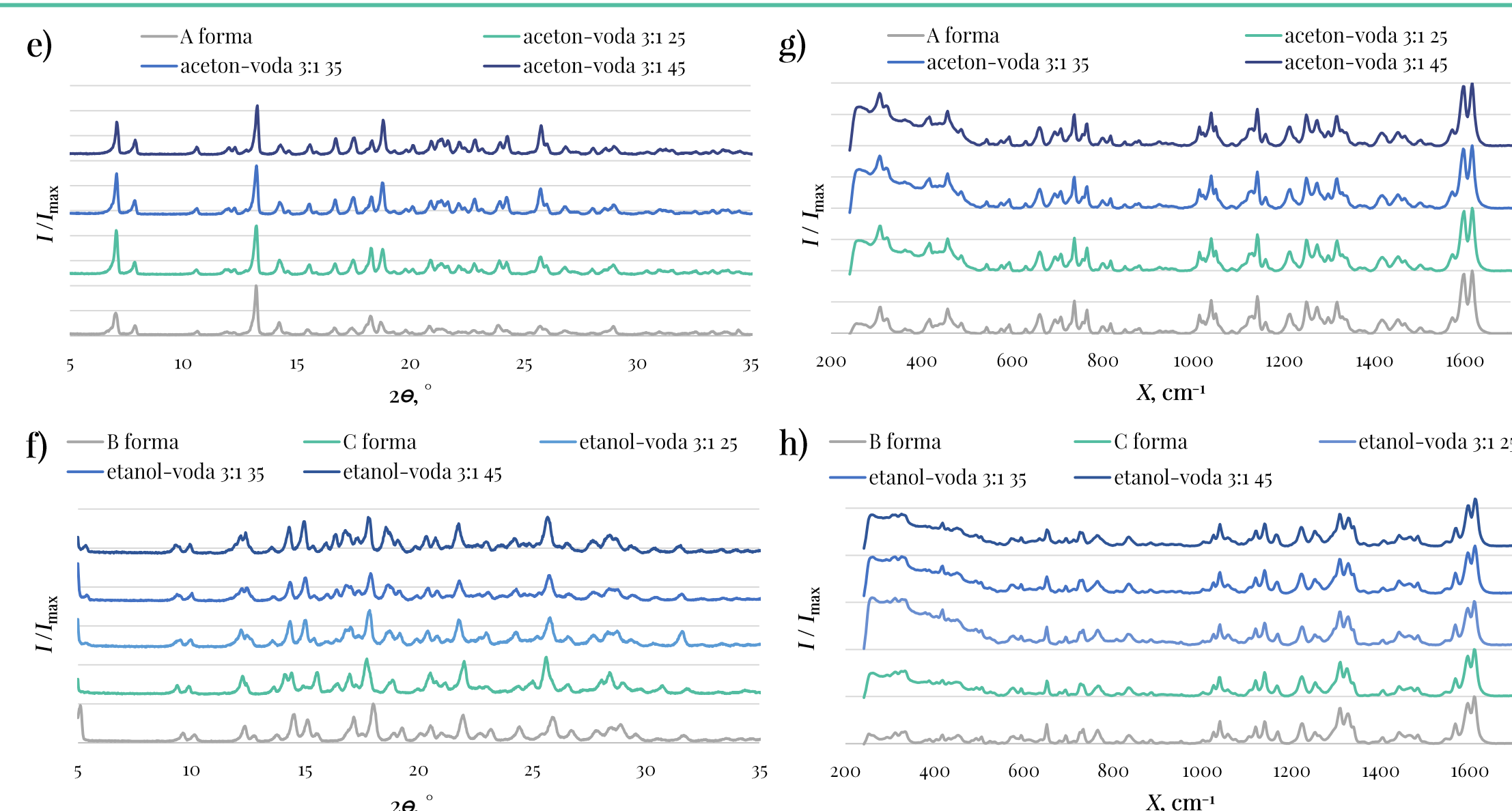
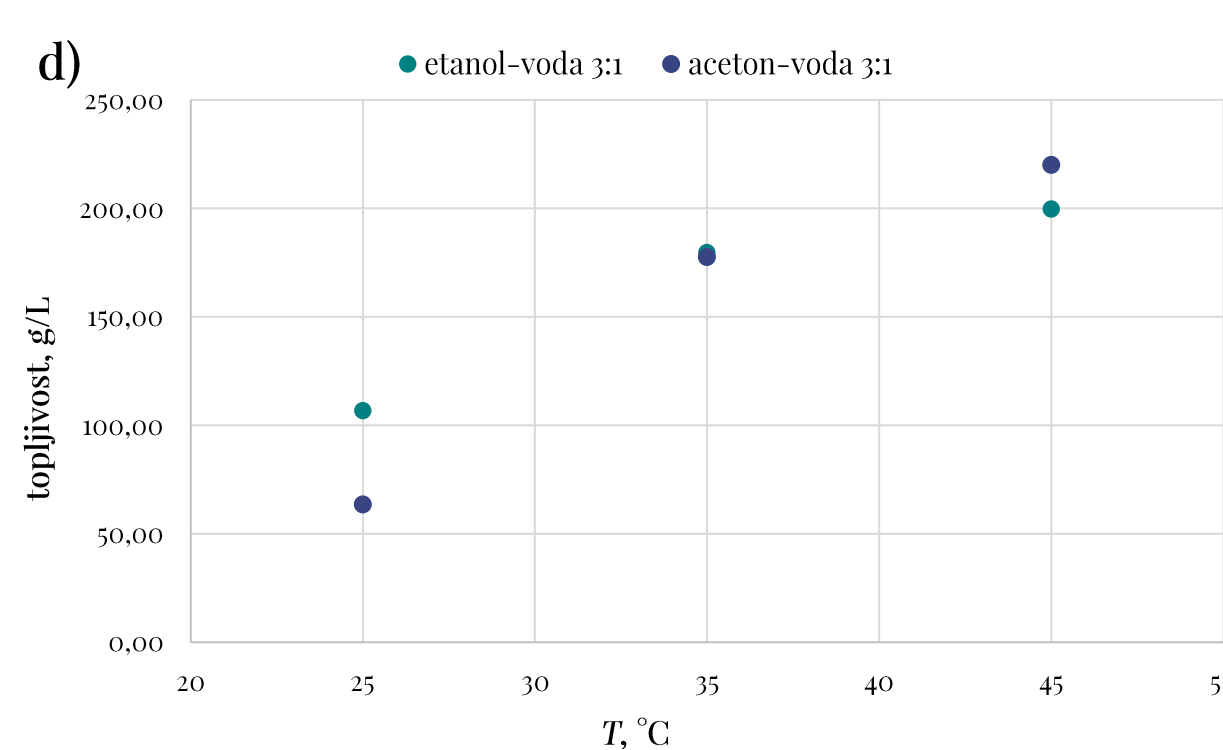


Topljivost djelatne tvari određena je pri temperaturi 25 °C u a) čistim otapalima i b) smjesama otapala pri različitim volumnim omjerima.

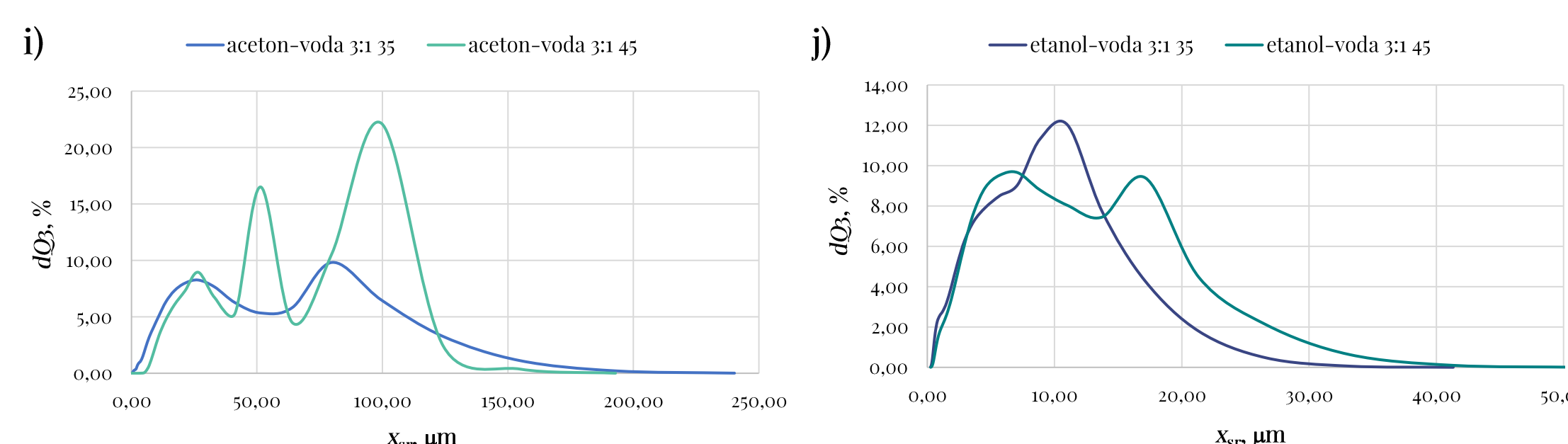


smjesa otapala	topljivost, g/L	iskorištenje, %
IZOPROPANOL-VODA 1:3	214,80	64,04
IZOPROPANOL-VODA 3:2	138,40	80,64
IZOPROPANOL-VODA 4:1	64,40	15,53
ETANOL-VODA 1:3	200,80	92,63
ETANOL-VODA 1:1	166,80	94,76
ETANOL-VODA 3:1	106,80	97,00
ACETON-VODA 1:3	189,60	45,15
ACETON-VODA 1:1	130,40	94,17
ACETON-VODA 3:1	63,60	69,18

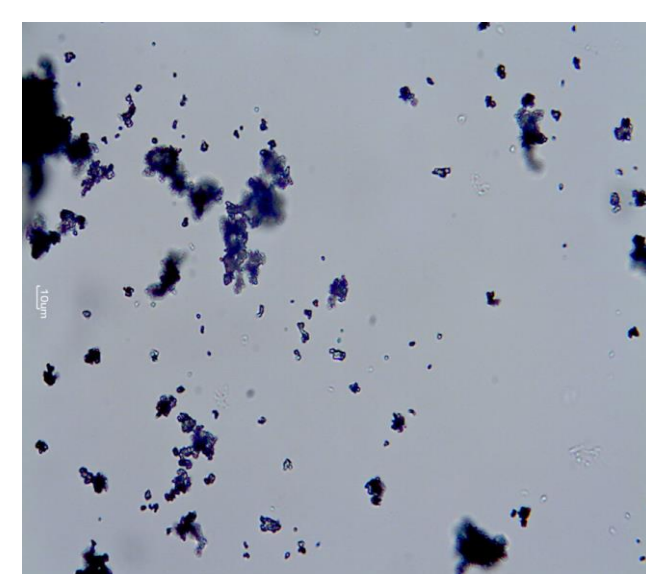
Djelatna tvar je istaložena iz otopine podešavanjem pH dodatkom 10 %-tne natrijeve lužine te je određeno iskorištenje procesa. Na temelju izračunatih topljivosti i iskorištenja (c) za daljnji su rad odabrani sustavi etanol-voda i aceton-voda u omjeru 3:1, u kojima je određena topljivost djelatne tvari pri 35 °C i 45 °C (d).



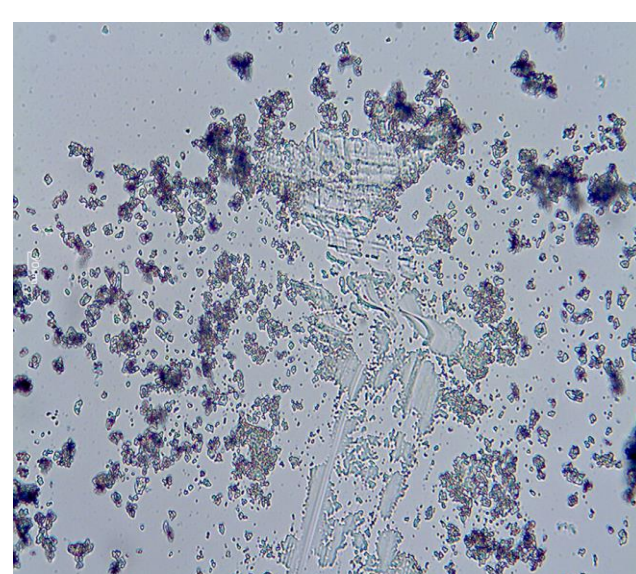
Unutarnja struktura kristala određena je rendgenskom difrakcijom na prahu (e, f) i Ramanovom spektroskopijom (g, h).



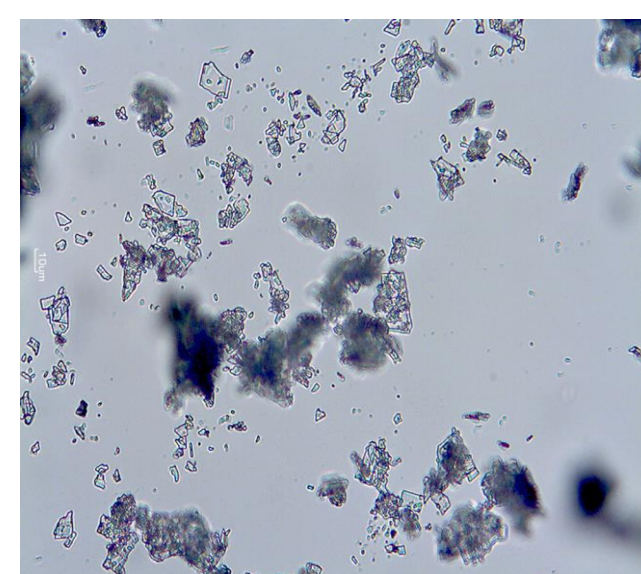
Odredene su raspodjele veličina kristala nastalih kristalizacijom hlađenjem pri različitim temperaturama u sustavima aceton-voda 3:1 (i) i etanol-voda 3:1 (j).



k)



l)



m)



n)



o)



p)

Mikrografija kristala nastalih kristalizacijom hlađenjem iz smjese etanol-voda u omjeru 3:1 (k, l, m) i smjese aceton-voda u omjeru 3:1 (n, o, p) pri temperaturama 25 °C (k, n), 35 °C (l, o) i 45 °C (m, p).

ZAKLJUČAK

- Provođenjem kristalizacije u sustavima etanol-voda 3:1 i aceton-voda 3:1 nastale su različite kristalne forme djelatne tvari, što znači da izbor otapala u kojima se provodi kristalizacija utječe na kristalnu strukturu.
- Unutarnja struktura kristala određena je rendgenskom difrakcijom na prahu i Ramanovom spektroskopijom, koje su pokazale kako u sustavu aceton-voda 3:1 nastaje čista forma A djelatne tvari, dok u sustavu etanol-voda 3:1 nastaje mješavina formi B i C.
- Raspodjele veličina kristala u oba sustava su višemodalne. Iz raspodjela je vidljivo kako u sustavu aceton-voda 3:1 nastaju puno krupniji kristali, nego u sustavu etanol-voda 3:1, zbog čega su pogodniji za daljnji rad.
- Vanjska struktura kristala određena je svjetlosnom mikroskopijom, koja je potvrdila rezultate raspodjele veličine kristala.