

Sveučilište u Zagrebu
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije

Maja Biočić i Katica Miholić

Kristalizacija glicina u sušioniku s raspršivanjem (*Spray Dryer*)

Zagreb, 2009.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod vodstvom dr.sc. Aleksandre Sander, izv.prof. i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2008/2009.

POPIS SIMBOLA

T	temperatura, °C
T_{MT}	temperatura mokrog termometra, °C
T_V	temperatura vrelišta, °C
V_A	volumni protok zraka za sušenje, m ³ /h
V_{ot}	volumni protok otopine, ml/min
V_{zrt}	volumni protok zraka za raspršivanje, m ³ /h
2θ	kut difrakcije, °

Sadržaj rada:

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. ATOMIZACIJA	4
2.2. KONTAKT KAPLJICE – ZRAK (MIJEŠANJE I STRUJANJE)	5
2.3. SUŠENJE KAPI	7
2.3.1. ISPARAVANJE	8
2.4. SEPARACIJA SUHOG PRODUKTA	9
2.5. SVOJSTVA SUHOG PRODUKTA NAKON SUŠENJA	10
2.5.1. AMORFNE TVARI	10
2.5.2. KRISTALI	11
2.5.3. POLIMORFIZAM	12
3. METODIKA	14
3.1. SVRHA	14
3.2. MATERIJAL	14
3.3. RENDGENSKA DIFRAKCIJA PRAHA (XRD)	14
3.4. SPEKTROSKOPSKA ANALIZA U INFRACRVENOM PODRUČJU (FTIR)	15
3.5. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA (DSC)	16
3.6. APARATURA	17
4. REZULTATI	18
5. RASPRAVA	30
6. ZAKLJUČCI	33
7. POPIS LITERATURE	34
8. PRILOZI	36
8.1. PRILOG 1. XRD PODACI POLIMORFA GLICINA	36
8.2. PRILOG 2. FTIR SPEKTRI POLIMORFA GLICINA	38
SAŽETAK	40
SUMMARY	41

1. UVOD

Jedan od najvećih problema na koji se nailazi u procesima proizvodnje praškastih kristaliničnih materijala je sklonost pojedinih kristala polimorfizmu^[1, 2]. U rješavanju tog problema potrebno je za pojedinu tvar poznavati sve moguće polimorfe, njihovu stabilnost te eksperimentalno odrediti pri kojim će uvjetima nastati pojedina polimorfna struktura. Na taj način je moguće kontrolirati dobivanje željene polimorfne strukture. Danas postoji velik broj radova koji opisuju uvjete u kojima će se kristalizacijom dobiti određeni polimorf, međutim rezultati su često nereproducibilni i kontradiktorni^[3]. Što se tiče glicina, poznata su tri polimorfa: α -, β - i γ -glicin, koja se mogu dobiti na različite načine^[4-12]. Od navedenih struktura α -glicin i γ -glicin su stabilne strukture, dok je β -glicin izuzetno nestabilan^[1, 3]. Kristalizacijom iz vodenih otopina hlađenjem uglavnom se dobiva α -glicin. Međutim podešavanjem pH otopine (u lužnatom ili kiselom mediju) ili dodatkom aditiva koji usporavaju rast α -glicina dobiva se stabilniji γ -glicin. β -glicin nastaje iz zasićenih vodenih otopina uz dodatak antiotapala (etanol, metanol, propanol, aceton) (nastaje pri višim temperaturama); liofilizacijom (sušenje zaleđivanjem); toplinskom dekompozicijom kompleksa aminomalonske kiseline i glicina. Vrlo malo podataka ima o dobivanju glicina kristalizacijom u sušioniku s raspršivanjem^[2], tako da je u ovom radu istraživana mogućnost dobivanja pojedinih polimorfa glicina upravo tom metodom.

U sušioniku s raspršivanjem (*Spray dryer*) istovremeno se odvijaju dva procesa^[13]: nastajanje čvrste tvari i njeno sušenje, pri čemu nastaju vrlo male čestice uske raspodjele veličina. Struktura nastalih prašaka može biti amorfna, djelomično ili potpuno kristalinična^[14-16]. Ovisno o strukturi mijenjaju se i fizikalno-kemijska svojstva tvari. Obzirom da je sušenje vrlo kratko (sekunde ili djelići sekunde), te zbog efekta hlađenja tijekom intenzivnog isparavanja, neznatna je opasnost od toplinske razgradnje nastalih prašaka, iako se proces odvija pri visokim temperaturama.



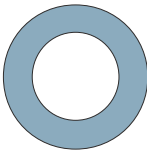
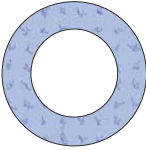
Kako bi se dobio proizvod željenih granulometrijskih karakteristika (veličina i raspodjela veličina čestica i pora, te morfološka svojstva) potrebno je pažljivo odabrati radne uvjete^[13, 17]. Mijenjanjem ulazne temperature zraka, koncentracije otopine, protoka zraka, protoka otopine i količine zraka koji se koristi za raspršivanje utječe se na izlaznu temperaturu, količinu nastalog produkta i sadržaj vlage, te stanje disperznosti.

Cilj ovog rada je istražiti mogućnosti dobivanja α -, β - i γ -glicina kristalizacijom u sušioniku s raspršivanjem, pri različitim temperaturama zagrijanog zraka, te protocima otopine. Dobiveni

prašci analizirat će se korištenjem rendgenske difrakcije praha (XRD), infracrvene spektroskopije (FTIR) i pretražne diferencijalne kalorimetrije (DSC) u svrhu karakterizacije (α -, β - ili γ -glicin). Osim toga, istražiti će se stabilnost pojedinog polimorfa.

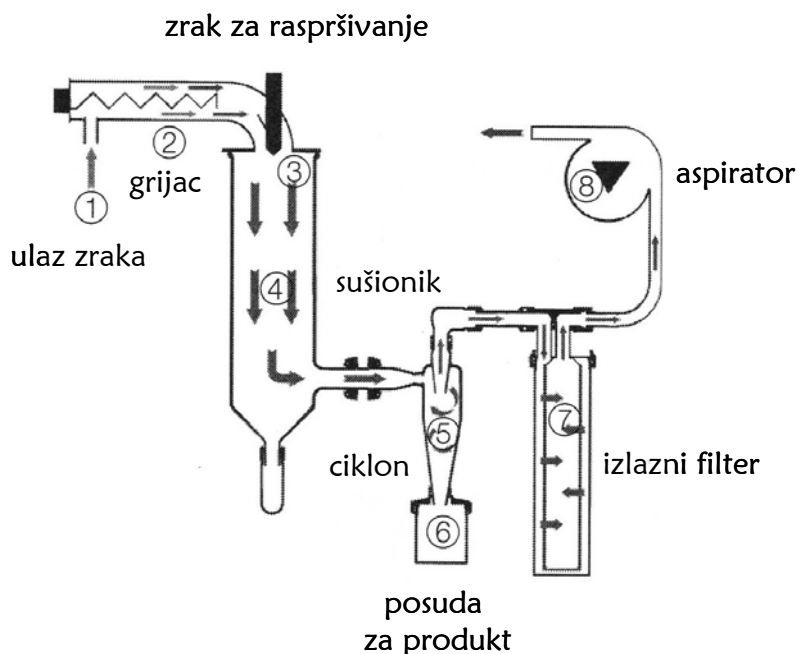
2. OPĆI DIO

Tijekom sušenja u sušioniku s raspršivanjem (*Spray dryer*) dolazi istovremeno do stvaranja i sušenja čestica, pri čemu se svojstva prašaka mogu kontrolirati. Prema definiciji, sušenje s raspršivanjem je proces tijekom kojeg otopina prelazi u suhi praškasti produkt raspršivanjem u struju zagrijanog sušnog medija^[13]. Osim otopina, u struju zraka mogu se raspršivati suspenzije, emulzije ili paste. Suhi produkt može biti praškasti, granule ili aglomerati što ovisi o svojstvima pojenja, dizajnu sušionika te radnim uvjetima. Moguće primjene sušionika s raspršivanjem prikazane su na slici 1. Koristi se u mnogim industrijskim granama, a najznačajnije su prehrambena i farmaceutska industrija.

SUŠENJE 	Sušenje anorganskih i organskih tvari
MIKRONIZACIJA 	Smanjenje veličine čestica
MIKROENKAPSULACIJA 	Kapljevina ugrađena unutar čvrste stjenke
OKRUPNJAVANJE 	Čvrsta tvar ugrađena unutar čvrste stjenke ili smjese čvrstih tvari

Slika 1. Proces koji se mogu odvijati u sušioniku s raspršivanjem

Proces uključuje atomizaciju otopine u struju vrućeg zraka gdje dolazi do isparavanja otapala. Zbog velikih brzina isparavanja, temperatura produkta je znatno niža od zraka koji izlazi iz sušionika tako da produkt nije izložen visokim temperaturama te ne dolazi do razgradnje (isparavanje uzrokuje hlađenje) ^[18].



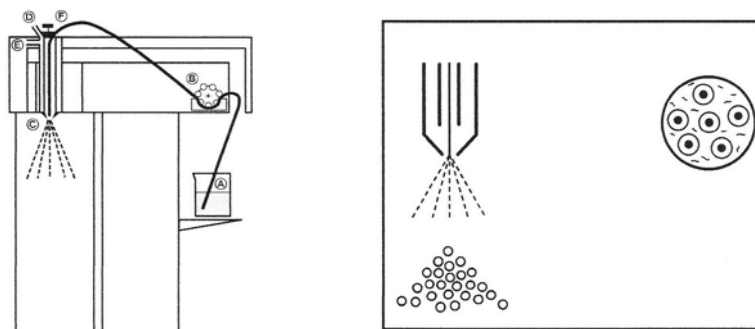
Slika 2. Prikaz procesa sušenja

Sušenje se odvija u četiri stupnja:

- Atomizacija otopine u kapi
- Kontaktiranje kapi i vrućeg zraka (miješanje i strujanje)
- Sušenje kapi (isparavanje)
- Separacija praška i zraka

2.1. ATOMIZACIJA

Pravilan odabir uređaja kojim će se otopina dispergirati u kapi, najznačajniji je za dobivanje produkta željenih karakteristika ^[13, 18]. Idealni sprej se sastoji od malih kapi iste veličine. U tom slučaju su brzine prijenosa topline i tvari, te brzine sušenja iste za sve kapi čime se osiguravaju jednaka svojstva suhog produkta. Otapalo brzo isparava, a kratko vrijeme sušenja osigurava niske temperature zbog efekta hlađenja tijekom isparavanja. Pri malim brzinama strujanja otopine postiže se relativno velika homogenost kapi.



Slika 3. Disperzija otopine u sitne kapljice

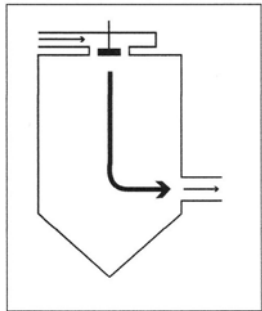
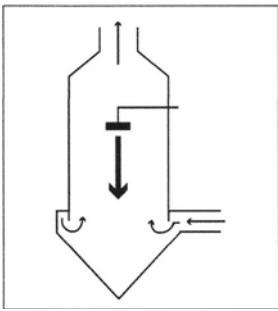
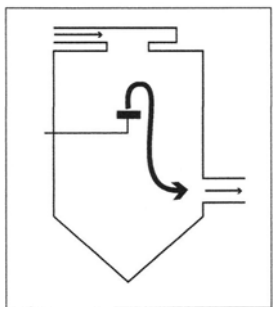
Do atomizacije dolazi zbog djelovanja sila na kapljevinu. Potrebna je određena minimalna energija za stvaranje nove površine. Pri tome različiti mehanizmi atomizacije uključuju različite sile koje djeluju na kapljevinu. Uređaji za atomizaciju uglavnom koriste centrifugalnu, tlačnu i kinetičku energiju. Samo dio energije potrošene u atomizatoru se troši na stvaranje novih kapi. Na proces utječu svojstva kapljevine (površinska napetost, gustoća i viskoznost), te zraka (gustoća i brzina strujanja). Osim zraka koristi se još vodena para, te dušik kada se radi u zatvorenom krugu (organska otapala). Pri velikim brzinama strujanja otopine, atomizacija nije potpuna te nastaju kapi široke raspodjele veličina.

2.2. KONTAKT KAPLJICE – ZRAK (miješanje i strujanje)

Kapljice otopine i vrući zrak mogu u sušioniku s raspršivanjem strujati istostrujnim, protustrujnim ili miješanim tokom (slika 4.)^[13]. Istostrujni kontakt je lakše kontrolirati. Kod protustrujnog kontakta ostvaruje se bolje miješanje, pa se i veće kapi mogu osušiti do željenog konačnog sadržaja vlage.

Način na koji kapi dolaze u kontakt s vrućim zrakom određuje brzinu sušenja i konačni sadržaj vlage materijala, te svojstva suhog produkta.

Kapi na izlazu iz sapnice imaju brzinu znatno veću od brzine strujanja zagrijanog zraka. Međutim, njihova kinetička energija se ubrzo raspršuje zbog trenja (strujanje zraka). Brzina strujanja kapi mijenja se sve do postizanja brzine strujanja vrućeg zraka, što ovisi o veličini kapi, obliku i gustoći. Osim toga ovisi i o dizajnu i mjestu gdje se nalazi posuda za sakupljanje suhog produkta, mjestu mlaznice, ponašanju kapi tijekom sušenja, dimenzijama sušionika, te načinu separacije zraka i praška.

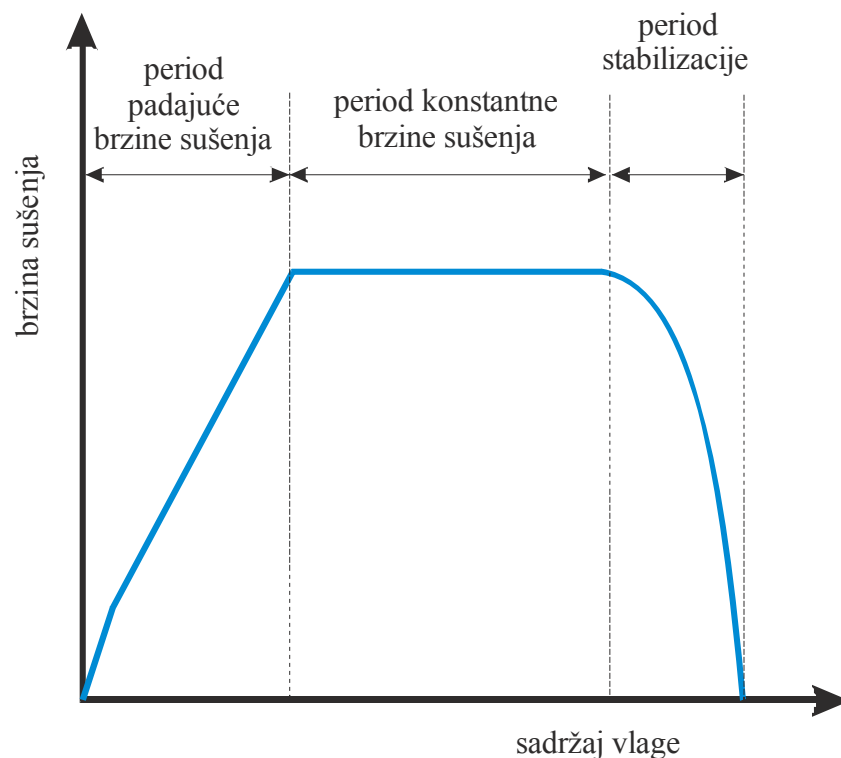
<p>ISOSTRUIJNI TOK</p> 	<p>Otopina se dispergira u istom smjeru kao i tok vrućeg zraka. Kapi dolaze u kontakt s vrućim zrakom dok sadrže najveću količinu vlage. Pogodno za toplinski osjetljive tvari, obzirom da se zbog efekta hlađenja tijekom isparavanja tvar održava na niskim temperaturama.</p>
<p>PROTUISTRUIJNI TOK</p> 	<p>Otopina se dispergira u smjeru suprotnom od toka vrućeg zraka. Kada kap dođe u kontakt sa vrućim zrakom, već je dio vlage ispario. Pogodno za toplinski stabilne tvari, obzirom da se produkt se zagrije do visokih temperatura.</p>
<p>MIJEŠANI TOK</p> 	<p>Otopina se dispergira prema gore (suprotno od smjera strujanja zraka). Vrijeme zadržavanja kapi u vrućoj zoni vrlo je kratko. Zbog gravitacije, kapi padaju u hladniju zonu. Pogodno za toplinski osjetljive tvari.</p>

Slika 4. Miješanje dispergirane otopine i struje vrućeg zraka

Relativno strujanje kapi i zraka kontrolirano je i promjenljivim svojstvima kapi tijekom isparavanja. Do usporavanja brzine dolazi zbog djelovanja sila trenja na površinu kapi. Tijekom strujanja kapima se mijenja oblik (deformacija) što uzrokuje porast sile otpora. Osim toga mijenja se i struktura od čvrstog (pri velikim brzinama isparavanja nastaju sfere) do poroznog.

2.3. SUŠENJE KAPI

Isparavanje otapala uključuje istovremeni prijenos količine gibanja, topline i tvari^[18]. Toplina se prenosi konvekcijski sa zraka na kapi te prelazi u latentnu toplinu tijekom isparavanja. Isparena vlaga konvekcijski prelazi u struju zraka kroz granični sloj oko kapi. Brzine prijenosa tvari i topline ovise o temperaturi, vlažnosti i prijenosnim svojstvima zraka, veličini kapi te relativnoj brzini strujanja kapi i zraka.



Slika 5. Kinetička krivulja sušenja

Kinetičke krivulje sušenja kapi slijede uobičajeni trend^[13], odnosno sastoje se od perioda stabilizacije, perioda konstantne i perioda padajuće brzine sušenja (slika 5). Većina vlage se ukloni tijekom perioda konstantne brzine sušenja, pri čemu je kap na temperaturi mokrog termometra. Brzina isparavanja se može smatrati konstantnom iako to nije u potpunosti točno. Zbog velike brzine isparavanja temperatura kapi se smanjuje što reducira pokretačku silu za prijenos topline. Dolazi do pada brzine isparavanja iako je površina zasićena. Nakon postizanja kritičnog sadržaja vlage počinje period padajuće brzine sušenja. Ako je temperatura u sušioniku visoka, velika je i pokretačka sila za proces prijenosa topline. Brzina kretanja vlage kroz kap više nije dovoljno velika da se osiguraju uvjeti za konstantnu brzinu sušenja, tako da period konstante brzine može biti vrlo kratak. U tom slučaju nastaju sferične

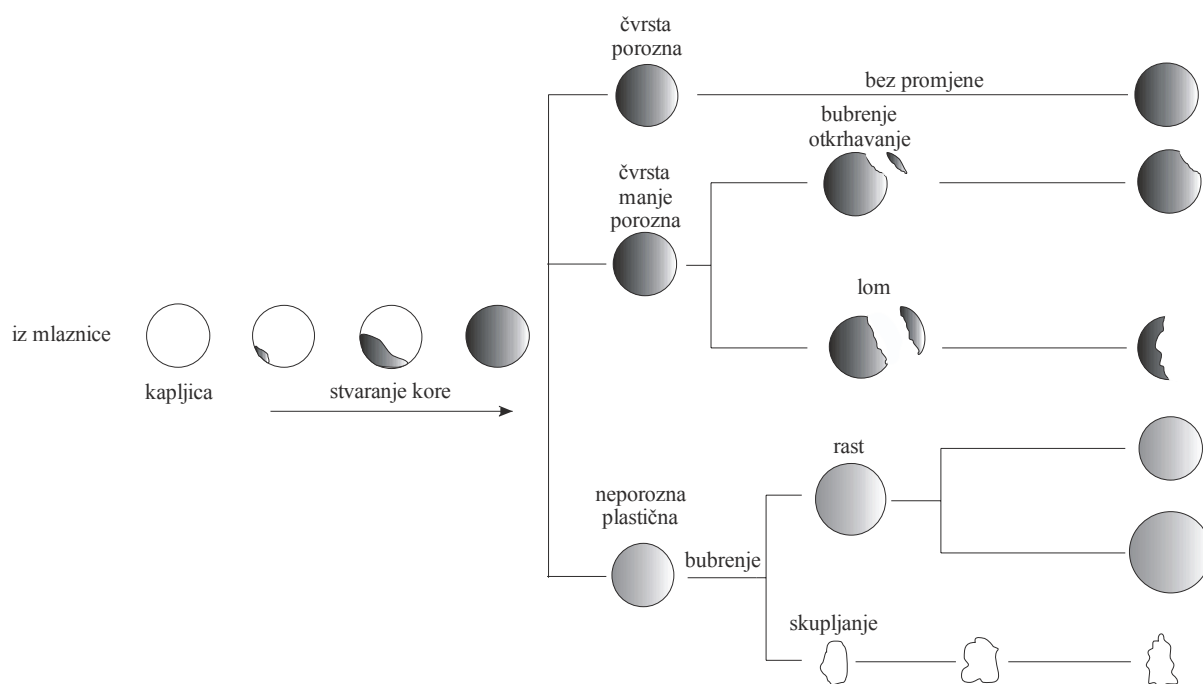
čvrste čestice, na površini kapi stvori se trenutačno čvrsta površina, koja predstavlja dodatni otpor procesima prijenosa topline i tvari, te vlaga biva zadržana unutar čestice čime se direktno utječe na svojstva produkta. Pri nižim temperaturama kroz dulji period su osigurani uvjeti za konstantu brzinu sušenja. Vrijeme sušenja ovisi o obliku kapi, kemijskom sastavu otopine, fizikalnoj strukturi i koncentraciji čvrstog.

2.3.1. Isparavanje

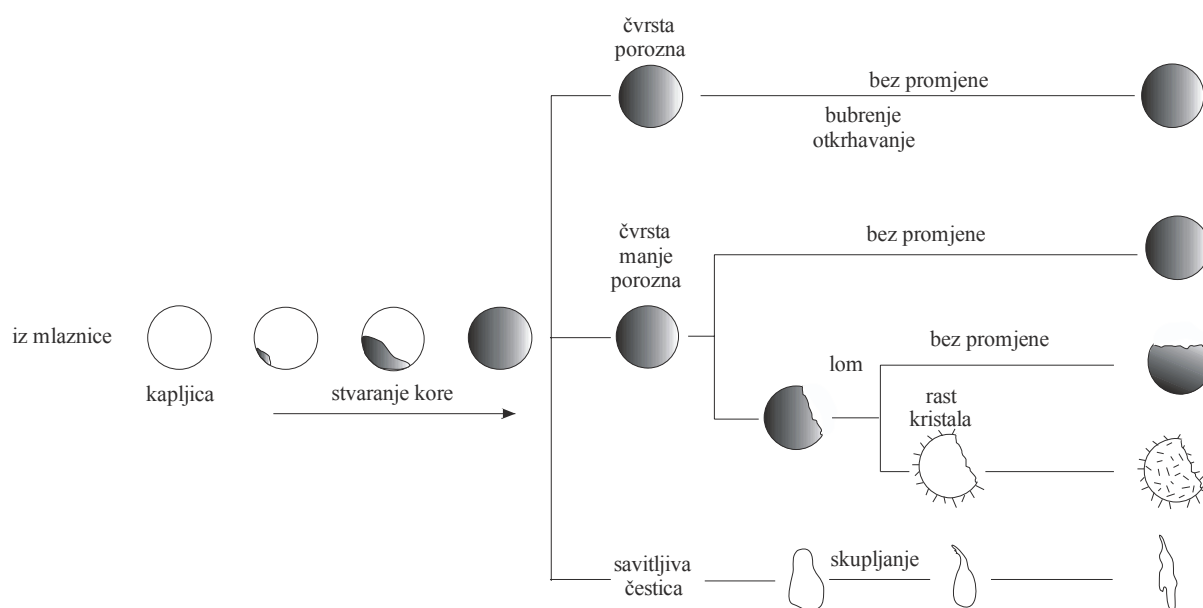
Brzina isparavanja otapala iz otopine manja je od brzine isparavanja čistog otapala, za kapi iste veličine. Prisutnost otopljene komponente smanjuje tlak para kapljevine čime se smanjuje pokretačka sila procesa prijenosa tvari izražena preko tlaka para. Osim toga dolazi i do stvaranja čvrste faze na površini kapi. Mjera u kojoj se smanjuje pokretačka sila ovisi o veličini kapi. Padom tlaka para temperatura kapi raste preko temperature mokrog termometra (T_{MT}) (kod sušenja kapi čistog otapala prevladava T_{MT}). Kod većine soli koje se suše u sušioniku s raspršivanjem prisutnost soli ima zanemarivo mali utjecaj na tlak para pa se može pretpostaviti da je temperatura kapi jednaka T_{MT} ^[13].

Čestice koje nastaju sušenjem u sušioniku s raspršivanjem mogu imati različite oblike što ovisi o radnim uvjetima (slika 6).

Stvaranje čvrste površine ima velik utjecaj na proces isparavanja. Na početku su brzine isparavanja više-manje konstantne. Kada počne period padajuće brzine sušenja nastala čvrsta faza pruža sve veći otpor procesu prijenosa tvari tako da brzina prijenosa topline postaje mnogo veća od brzine prijenosa tvari i dolazi do zagrijavanja kapi. Kada su radne temperature veće od temperature vrelišta (T_v) do isparavanja dolazi unutar kapi. Ako je čvrsta površina porozna pare će izaći iz kapljice. Međutim ako je nastala neporozna kora dolazi do loma nastalih čestica. Vrijeme zadržavanja kapi u sušioniku s raspršivanjem vrlo je kratko te ako nije dostignuta T_v unutar kapi vlaga će se kretati kapilarnim ili difuzijskim mehanizmom. Dakle ako se stvori neporozna kora, brzina sušenja naglo opada i potrebno je dulje vrijeme za postizanje željenog konačnog sadržaja vlage materijala.



a) Sušenje pri temperaturama višim od temperature vrelišta



b) Sušenje pri temperaturama nižim od temperature vrelišta

Slika 6. Karakteristike kapi tijekom sušenja^[13]

2.4. SEPARACIJA SUHOG PRODUKTA

Nakon sušenja potrebno je separirati suhi produkt od zraka uklanjanjem praška iz sušionika^[13]. Pri tome separacija mora biti što je moguće efikasnija, a izlazni zrak ne smije sadržavati čvrste čestice. Primarna separacija se odvija pri dnu komore za sušenje, a

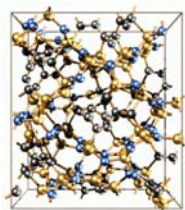
sekundarna obično u ciklonu, ili zbog sposobnosti čvrstih čestica da se talože na ravnom dnu sušionika. Osim ciklona koriste se još i vrećasti filtri, te skruberi. Uređaji za separaciju čvrstih čestica i zraka odabiru se obzirom na: efikasnost, prikladnost za manipulaciju česticama, značajke procesa separacije, te ekonomski aspekt i prostor koji zauzimaju.

2.5. SVOJSTVA SUHOG PRODUKTA NAKON SUŠENJA

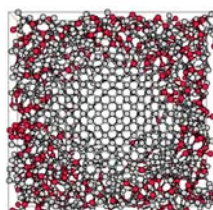
Procesom uklanjanja vlage u sušioniku s raspršivanjem, kako je već rečeno, mogu se dobiti amorfni ili kristalinični prašci. Dobiveni produkt će ovisno o strukturi posjedovati različita svojstva.

STRUKTURA TVARI

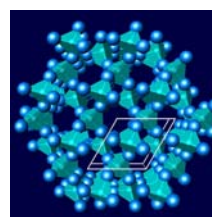
AMORFNA



PRIJELAZNA



KRISTALNA



Slika 7. Strukture tvori koje mogu nastati u sušioniku s raspršivanjem

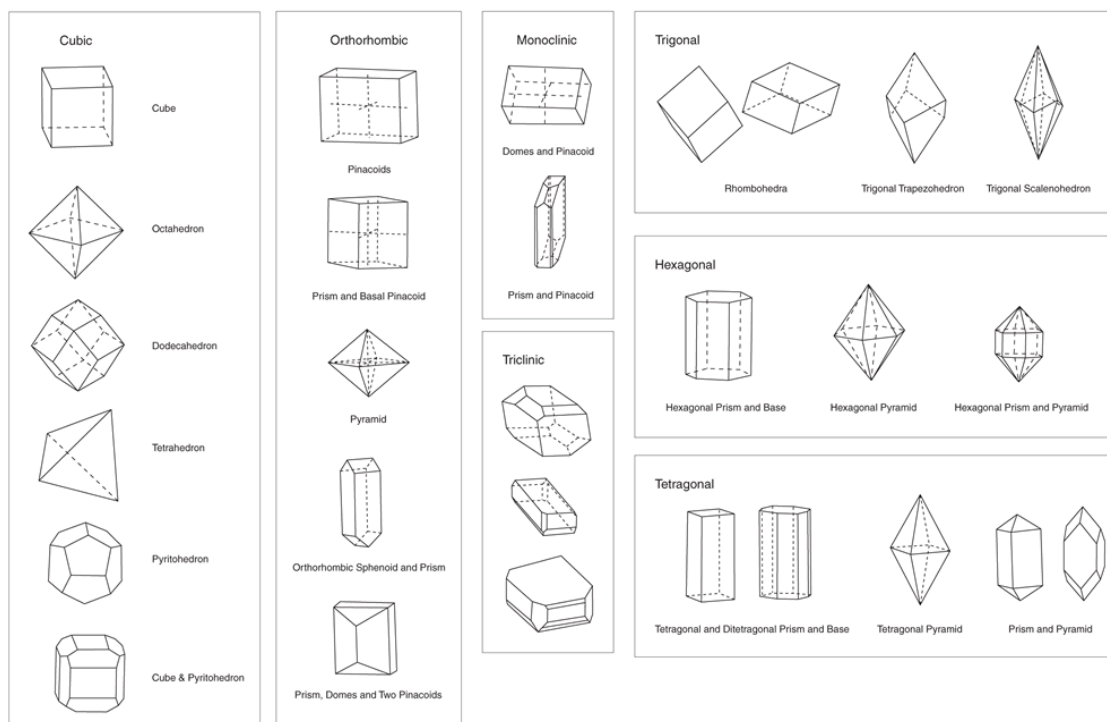
2.5.1. Amorfne tvori

Amorfne tvori (grčki *amorphos* - bez oblika) su tvori kod kojih strukturalne jedinice nemaju uređenu strukturu, već se nalaze na približno jednakoj međusobnoj udaljenosti^[17]. Takvim tvarima svojstva su jednaka u svim smjerovima. Većina čvrstih tvori može se pronaći ili prevesti u amorfni oblik. Na primjer, prozorsko staklo, mnogi polimeri (polistiren), pa čak i hrana kao što je šećerna vata imaju amorfnu strukturu. Bilo koja otopina se može prevesti u amorfnu tvar ukoliko se dovoljno ohladi budući da hlađenje smanjuje molekularnu pokretljivost. Kada je brzina hlađenja veća od brzine grupiranja molekula u povoljnije termodinamičko stanje nastati će amorfna tvar. Uzimanjem entropije u obzir mnogi polimeri mogu tvoriti amorfne tvori hlađenjem čak i pri manjim brzinama. Ukoliko se molekule mogu u dovoljno kratkom vremenu grupirati u dvo- ili trodimenzionalnu strukturu, tada se stvaraju djelomični kristali. Jedan od primjera je voda koja zbog male molekulske mase i sposobnosti brzog regrupiranja ne može biti amorfna. Amorfne tvori se mogu dobiti dodavanjem aditiva

koji ometaju sposobnost nastajanja kristala. Na primjer, dodatkom natrija silicijevom dioksidu (SiO_2) dobiva se prozorsko staklo. Neke tvari kao što su metali teško prelaze u amorfnu strukturu. Ako su to tvari visokog tališta (keramika) ili niske energije kristalizacije (polimeri), hlađenje se mora odvijati iznimno brzo. Materijali poprimaju amorfnu strukturu tijekom kristalizacije, sušenja s raspršivanjem i sušenja zaleđivanjem, a djelomično amorfnu procesom mljevenja. Prisutnost amorfni tvari u proizvodu može biti željena (stabilizacija proteina) ili neželjena (niska kemijska i fizička stabilnost). Danas je prisutna sve veća svijest o važnosti amorfne strukture kod farmaceutskih proizvoda.

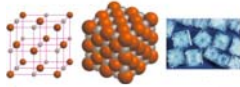
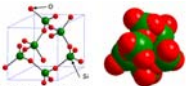
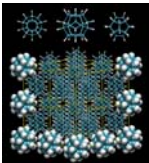

2.5.2. Kristali

Kristali su čvrste tvari čije su strukturalne jedinice (atomi, molekule, ioni) raspoređene na periodički ponavljajući način u sve tri dimenzije^[19]. Koju će strukturu kristal zauzeti ovisi o kemijskim svojstvima otopine, radnim uvjetima kristalizacije te o tlaku. Postoji sedam osnovnih kristalnih sustava prikazanih na slici 8. Svi kristali su simetrični, a simetrija može biti oko točke, linije ili plohe. Mehanička, električna, magnetska i optička svojstva kristala nisu ista u svim osima.



Slika 8. Kristalni sustavi.

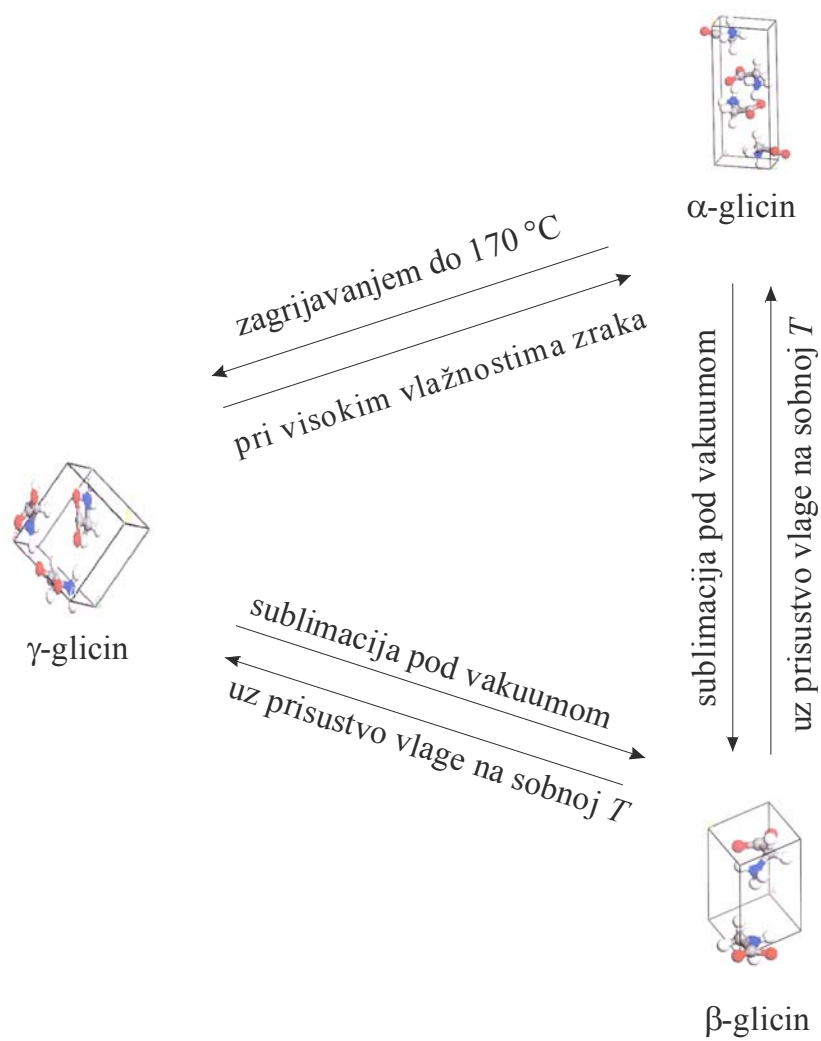
Kristali se prema strukturnim vezama dijele na ionske, kovalentne, molekulske i metalne kristale (slika 9).

IONSKI KRISTALI		elektrostatske privlačne sile
KOVALENTNI KRISTALI		kovalentna veza
MOLEKULARNI KRISTALI		slabe privlačne sile (vodikova veza)
METALNI KRISTALI		metalna veza

Slika 9. Vrste veza u kristalima

2.5.3. Polimorfizam

Polimorfizam je sposobnost tvari da kristalizira u više različitih kristalnih struktura^[19]. Promjena strukture rezultira promjenom fizikalnih, mehaničkih i toplinskih svojstava kao što su topljivost, gustoća, brzina otapanja, higroskopnost, kompresibilnost, talište, te morfologija kristala. Koji će polimorf nastati ovisi o nekoliko faktora, kao što su: sastav otopine, kinetika kristalizacije, radni uvjeti. Makroskopska svojstva (granulometrijska) ovise o navedenim faktorima. Stabilnost pojedinog polimorfa ovisi u velikoj mjeri o temperaturi. Ako su različiti polimorfi stabilni pri različitim temperaturama govori se o enantiotropima. Ako je jedan polimorf stabilan pri različitim temperaturama govori se o monotropu. Što se tiče glicina, α i γ polimorfi su stabilni pri različitim temperaturama (enantiotropi). γ -glicin je stabilniji pri nižim temperaturama. Polimorfmi mogu prelaziti iz jedne strukture u drugu, pri određenim uvjetima (slika 10).



Slika 10. Transformacije glicina

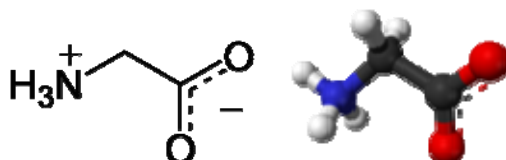
3. METODIKA

3.1. SVRHA

Istražiti mogućnosti dobivanja α , β i γ polimorfa glicina u sušioniku s raspršivanjem, pri različitim uvjetima provedbe procesa. U tu svrhu, mijenjat će se ulazna temperatura zraka, koncentracija otopine i protok otopine. Odrediti će se stabilnost pojedinog polimorfa nakon sušenja. U svrhu karakterizacije dobivenih praškastih produkata koristiti će se različite metode (XRD, DSC, FTIR).

3.2. MATERIJAL

Glicin ($C_2H_5NO_2$) (slika 11) je najjednostavnija aminokiselina i nalazi se u mnogim proteinima i enzimima. Koristi se u prehrambenoj industriji kao dodatak hrani, farmaceutskoj industriji, za proizvodnju kozmetičkih preparata, gumene spužve, gnojiva. Također se koristi i kao pomoćna komponenta za dobivanje mnogih kemijskih produkata. Molekulska masa glicina je 75,07 g/mol; gustoća 1,1607 g/cm³, a temperatura tališta mu iznosi 233 °C.



Slika 11. Struktura glicina

Poznate su tri polimorfne strukture glicina: α , β i γ – glicin. Polimorfi su različitih stabilnosti, i dobivaju se na različite načine. Tijekom kristalizacije, često se dobiva smjesa dva ili sva tri polimorfa.

3.3. RENDGENSKA DIFRAKCIJA PRAHA (XRD)

Rendgenska difrakcija praha je metoda pri kojoj se zraka karakterističnog rendgenskog zračenja usmjerava na površinu fino usitnjenog materijala smještenog na nosač uzorka. Mjeri se intenzitet rendgenskog zračenja difraktiranog s uzorka u ovisnosti o kutu difrakcije.

Metoda se koristi za određivanje strukture materijala, u ovom slučaju za identifikaciju kristalnih faza.

Analiza prisutne polimorfne modifikacije glicina u pripremljenim praškastim uzorcima izvršena je rendgenskom difrakcijskom analizom na uređaju Philips PW1830 (slika 12.) sa okomitim goniometrom u području kuteva $2\theta = 5-50^\circ$, uz karakteristično zračenje bakra valne duljine, $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 0,15418 \text{ nm}$. Radni napon generatora iznosi 40 kV, struja 30 mA, dok je korak goniometra iznosio 0.02 stupnja, a vrijeme prikupljanja signala 1 ili 2s.



Slika 12 Rendgenski difraktometar, Philips PW 1830 (Zavod za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale, FKIT)

3.4. SPEKTROSKOPSKA ANALIZA U INFRACRVENOM PODRUČJU (FTIR)

Metoda se temelji na međudjelovanju infracrvenog zračenja i molekula, koje absorbiraju infracrveno elektromagnetsko zračenje valnih duljina koje odgovaraju vibracijskim energijama kemijskih veza, karakterističnih za vrstu veze i skupinu koja vibrira. Iz položaja i intenziteta apsorpcijskih vrpca infracrvenog spektra dobivaju se podaci o kemijskoj prirodi i molekularnoj građi ispitivanog materijala. Koristi se za kvalitativnu, kvantitativnu i strukturnu analizu materijala.

Mjerenje infracrvenog spektra pripremljenih uzoraka glicina izvršeno je na uređaju Bruker Vertex 70 (slika 13), u FTIR ATR modu u području valnih brojeva od $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ (tzv. srednji dio infracrvenog spektra, engl. MIR - mid infra red). Interferogram bazne linije i uzorka snimljen je kao srednja vrijednost 32 pojedinačna interferograma uz razlučivost od 2 cm^{-1} . Prednost je mjerenja u ATR (engl. attenuated total reflectance) načinu rada velika brzina

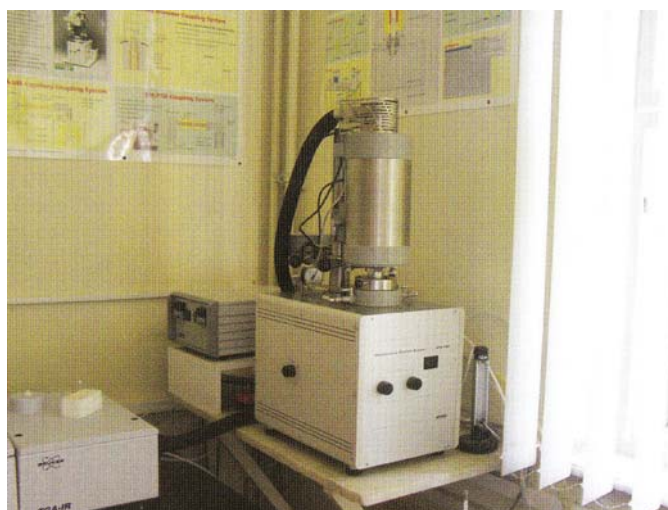
jer otpada vaganje uzorka i dugotrajna homogenizacija i prešanje tablete od KBr (priprama uzorka za snimanje).



Slika 13. Infracrveni spektrofotometar s Fourierovom transformacijom, Bruker Vertex 70 (Zavod za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale, FKIT)

3.5. DIFERENCIJALNA PRETRAŽNA KALORIMETRIJA (DSC)

Diferencijalna pretražna kalorimetrija je toplinska metoda koja služi za određivanje temperature i toplinskih tokova vezanih uz fazne i ostale prijelaze u materijalima. Mjerenja daju kvalitativne i kvantitativne podatke o fizikalnim i kemijskim procesima koji uključuju endotermne ili egzotermne efekte, ili promjenu toplinskog kapaciteta.



Slika 14. Diferencijalni pretražni kalorimetar Netzsch STA 409 (Zavod za anorgansku kemijsku tehnologiju i nemetale, FKIT)

Diferencijalna pretražna kalorimterijska mjerenja pripremljenih uzoraka izvršena su na uređaju DSC 200 proizvođača Netzsch, Njemačka (slika 14). Zadan je temperaturni program od 25 do

200 (odnosno 250 °C, pri čemu već dolazi do degradacije glicina), bez protoka plina (sintetski zrak ili 99.999% N₂), uz nosač uzorka od čistog aluminijskog (radna temperatura do 500°C) i prazan referentni nosač uzorka. Odvaga uzorka iznosi 11-26 mg. Prikupljanje i obrada podataka mjerenja odvija se preko korisničkog programa Netzsch Proteus Thermal Analysis Programme.

3.6. APARATURA

Mjerenja su provedena u laboratorijskom sušioniku s raspršivanjem Buchi 290 s odvlaživačem zraka koji osigurava kondicionirane stalne uvjete zraka koji se koristi za sušenje (slika 15).

Količina zraka koji se koristi za sušenje bila je ista za sve provedene eksperimente i iznosila je 38 m³/h. Temperatura je mijenjana u intervalu od 90 do 180 °C, protok otopine od 4,5 do 9 ml/min, a koncentracija od 10 do 17,5 %. Interval koncentracija bio je ograničen topljivošću glicina (α -polimorf) pri temperaturi od 25°C pri kojoj se pripremala otopina.

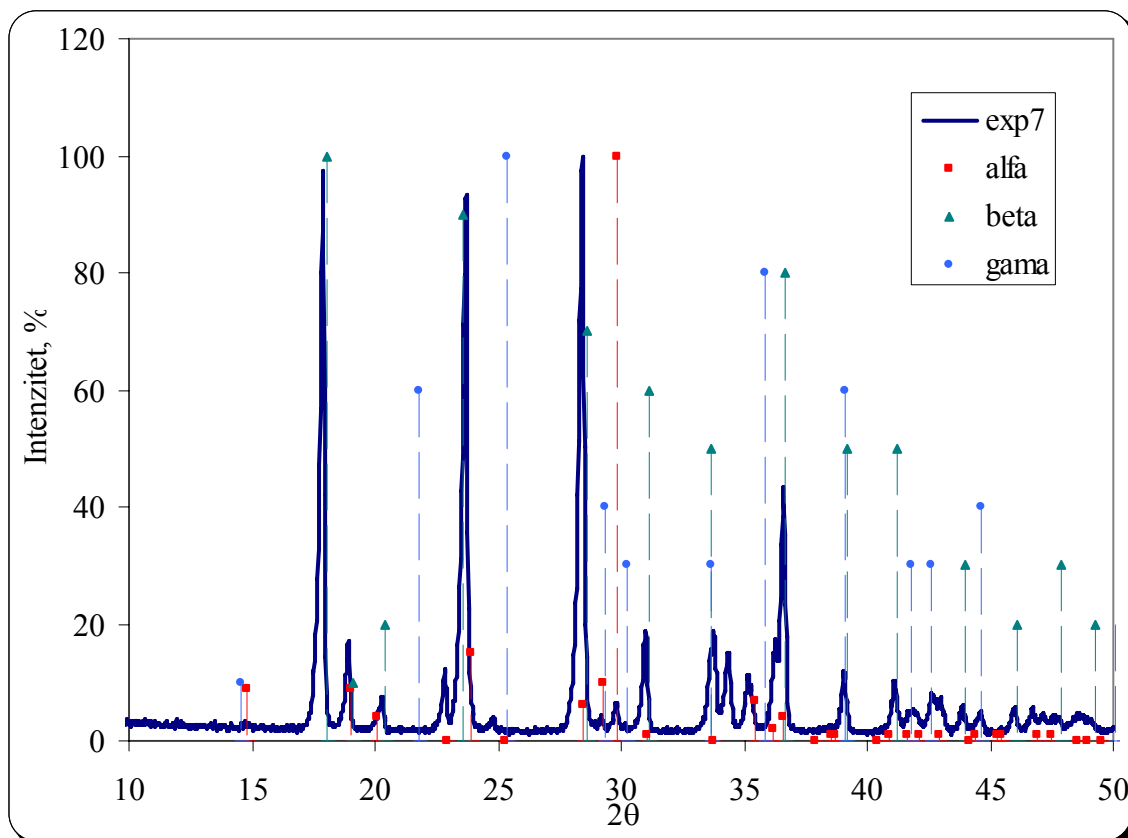


Slika 15. Laboratorijski sušionik s raspršivanjem

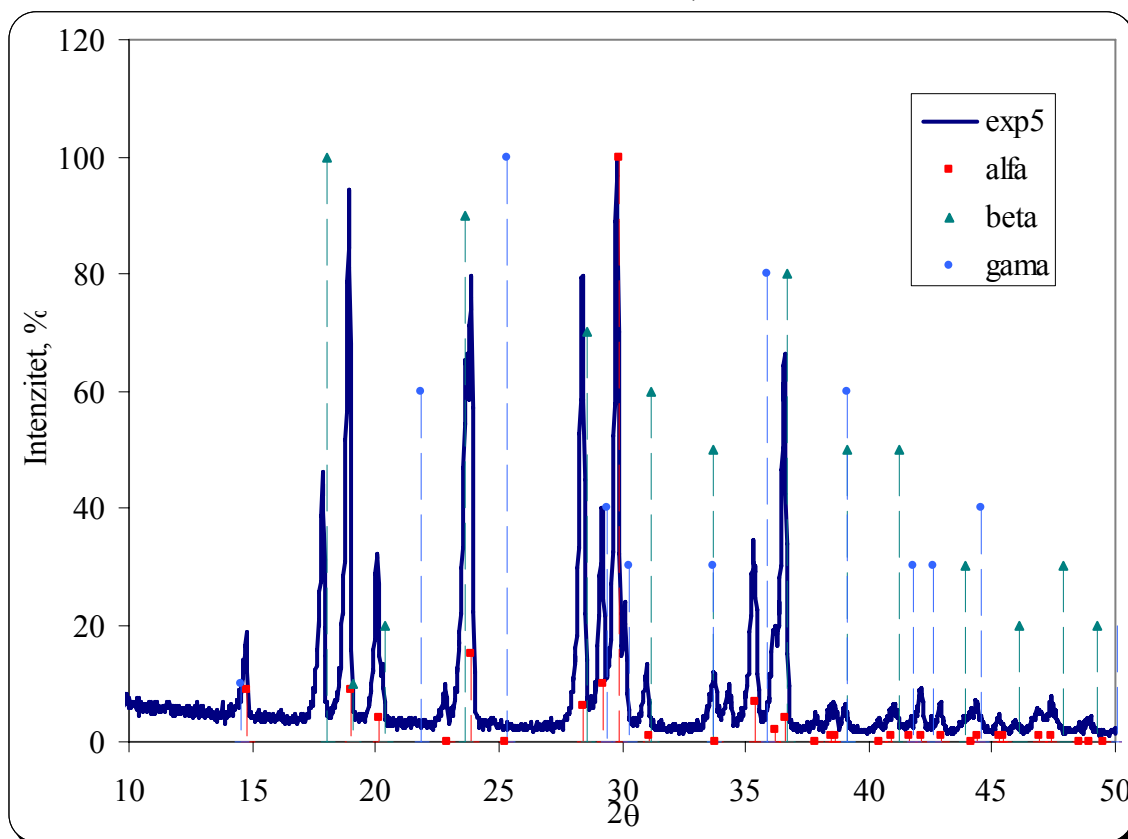
4. REZULTATI

U ovom poglavlju dan je pregled rezultata dobivenih kristalizacijom glicina u sušioniku s raspršivanjem. Rezultati su podijeljeni u nekoliko poglavlja:

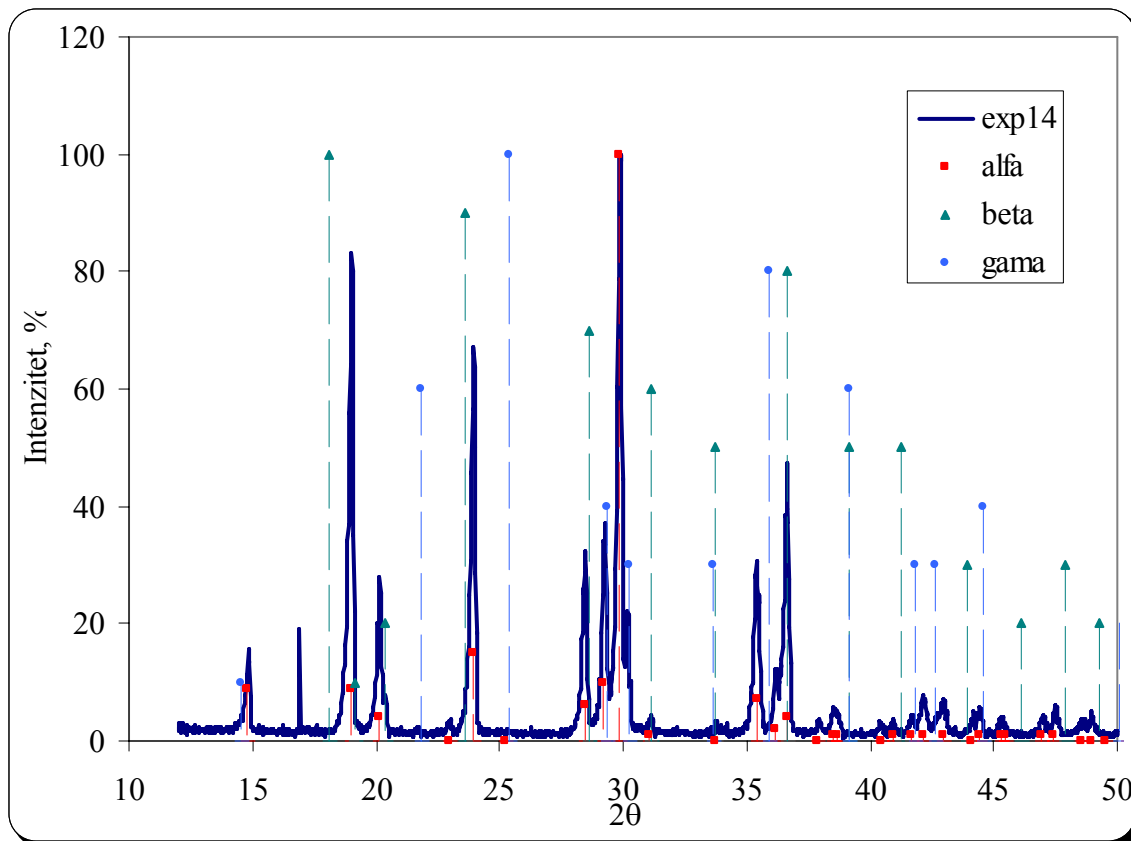
- Rendgenska difrakcija praška (XRD)
- Utjecaj uvjeta provedbe procesa na udio pojedinog polimorfa glicina
- Spektroskopska analiza u infracrvenom području (FTIR)
- Diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC)
- Stabilnost smjese α - i β -glicina



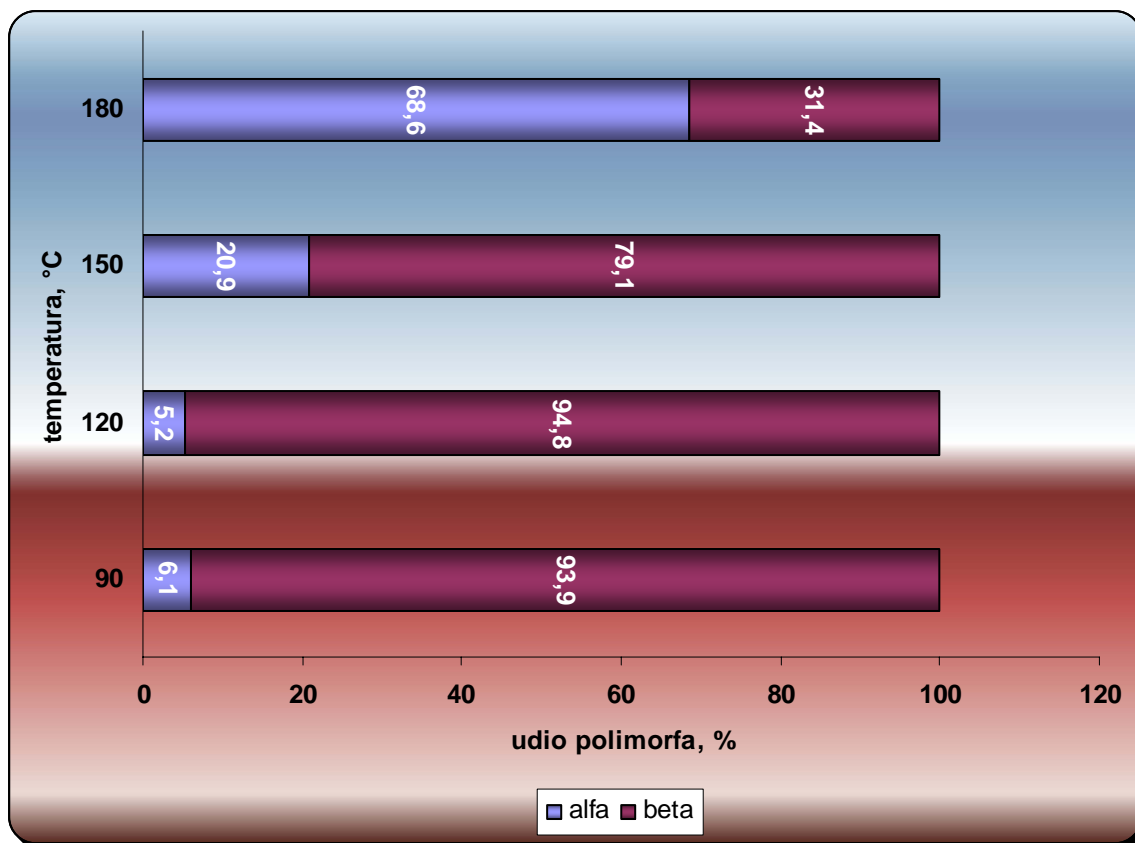
Slika 16. Rendgenski difraktogram ($T=90^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,15$; $V_A=38\text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ZZI}=1,1\text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9\text{ ml/min}$)



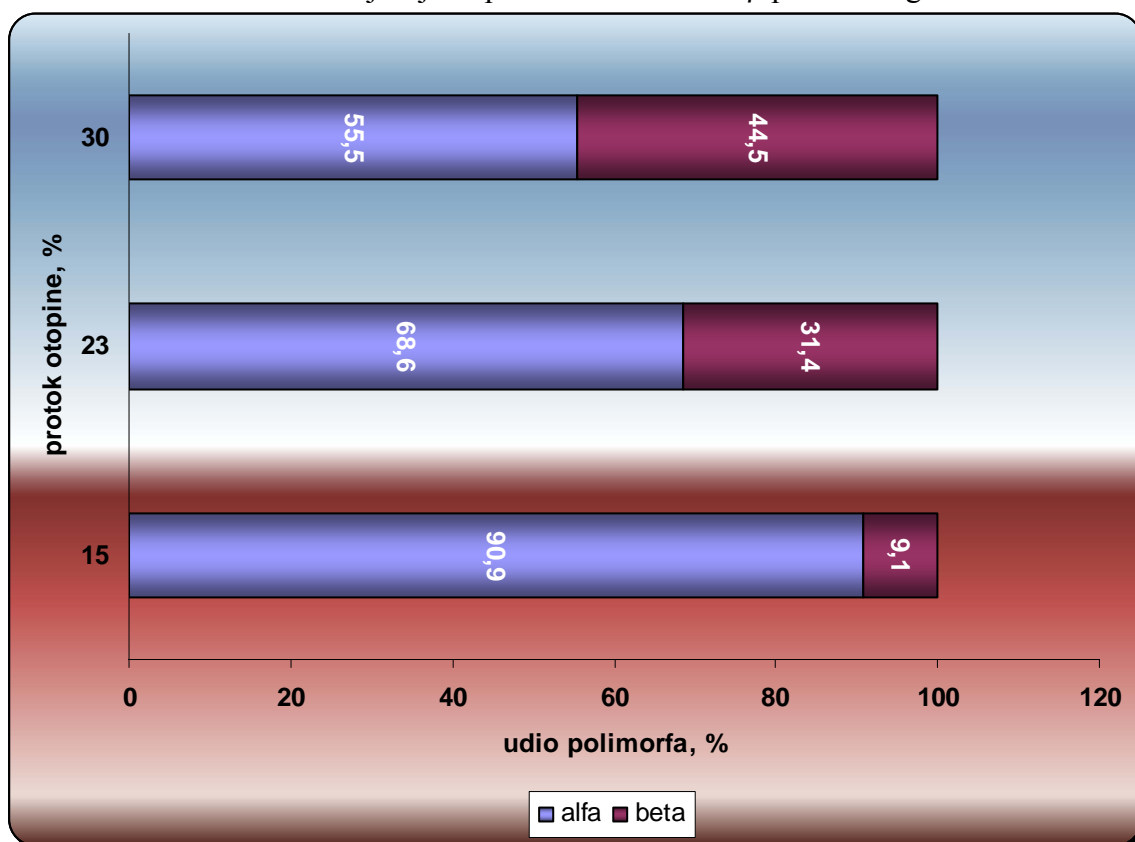
Slika 17. Rendgenski difraktogram ($T=180^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,15$; $V_A=38\text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ZZI}=1,1\text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9\text{ ml/min}$)



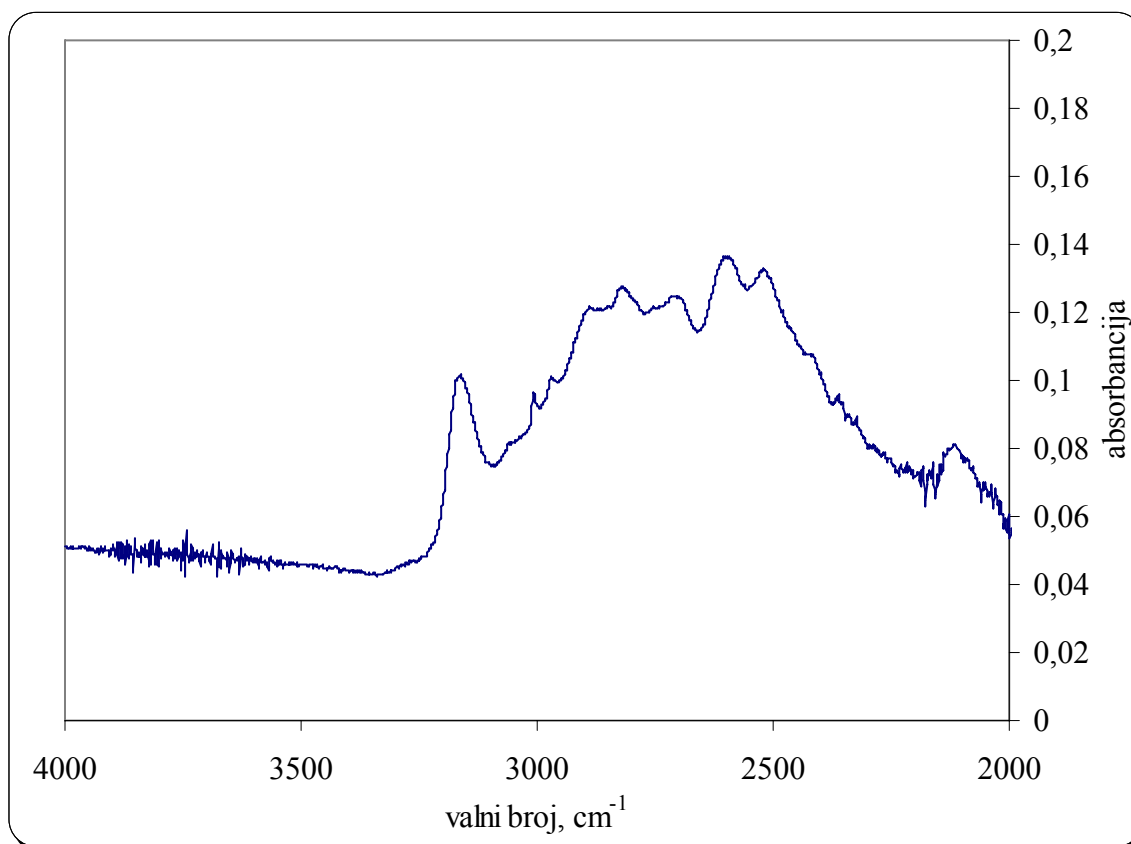
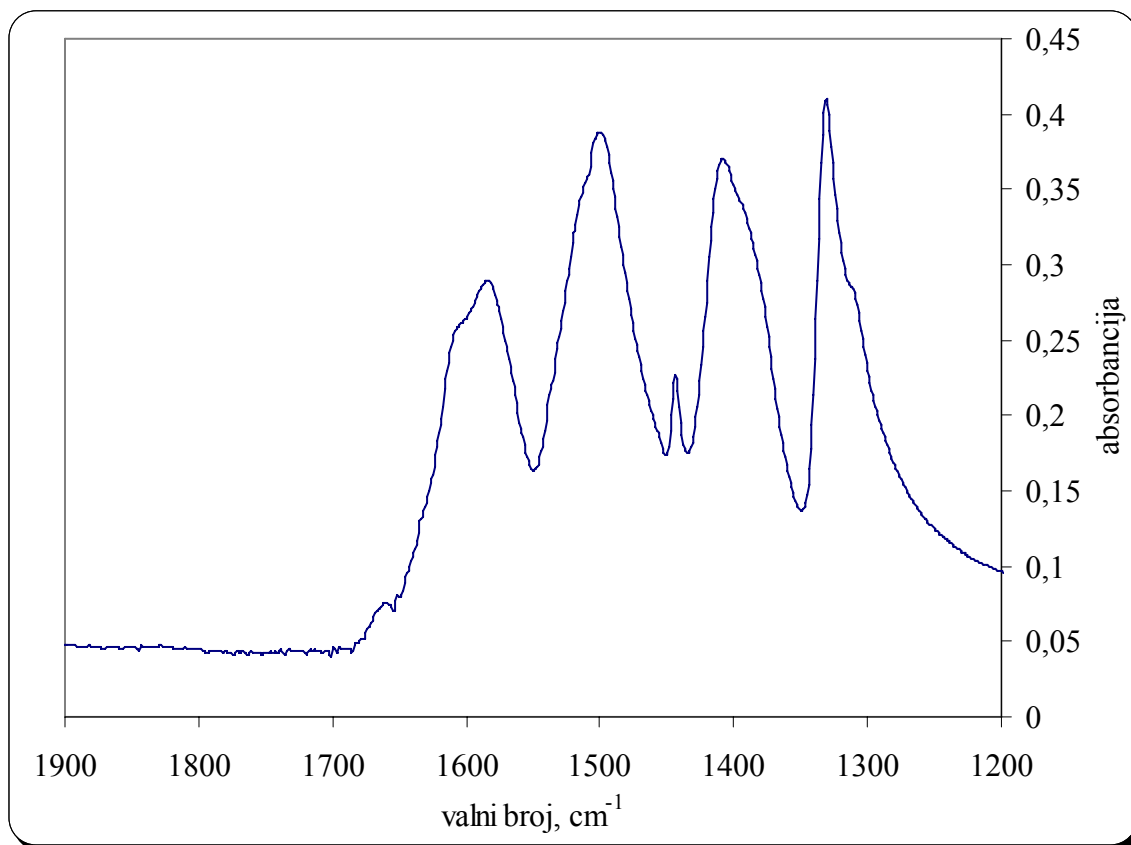
Slika 18. Rendgenski difraktogram ($T=180^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,175$; $V_{\Lambda}=38 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{z\text{zi}}=1,1 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{\text{ot}}=6,9 \text{ ml}/\text{min}$)



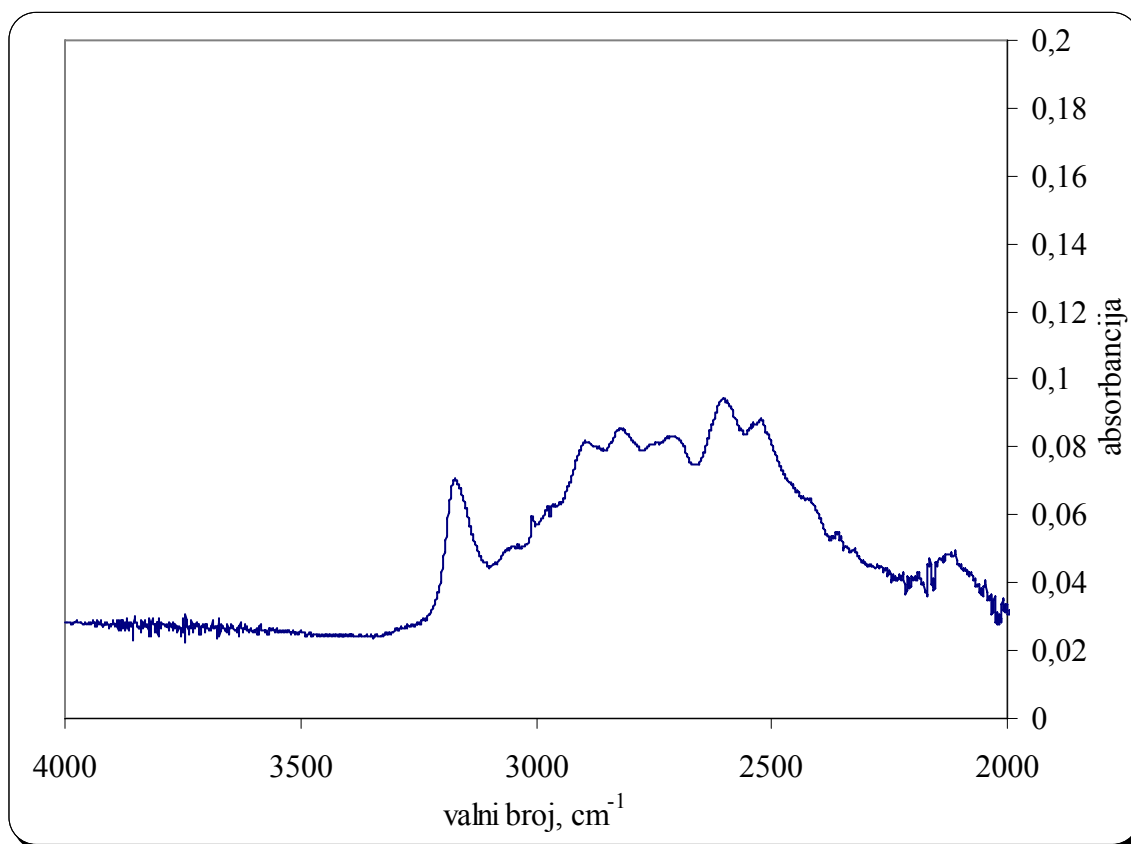
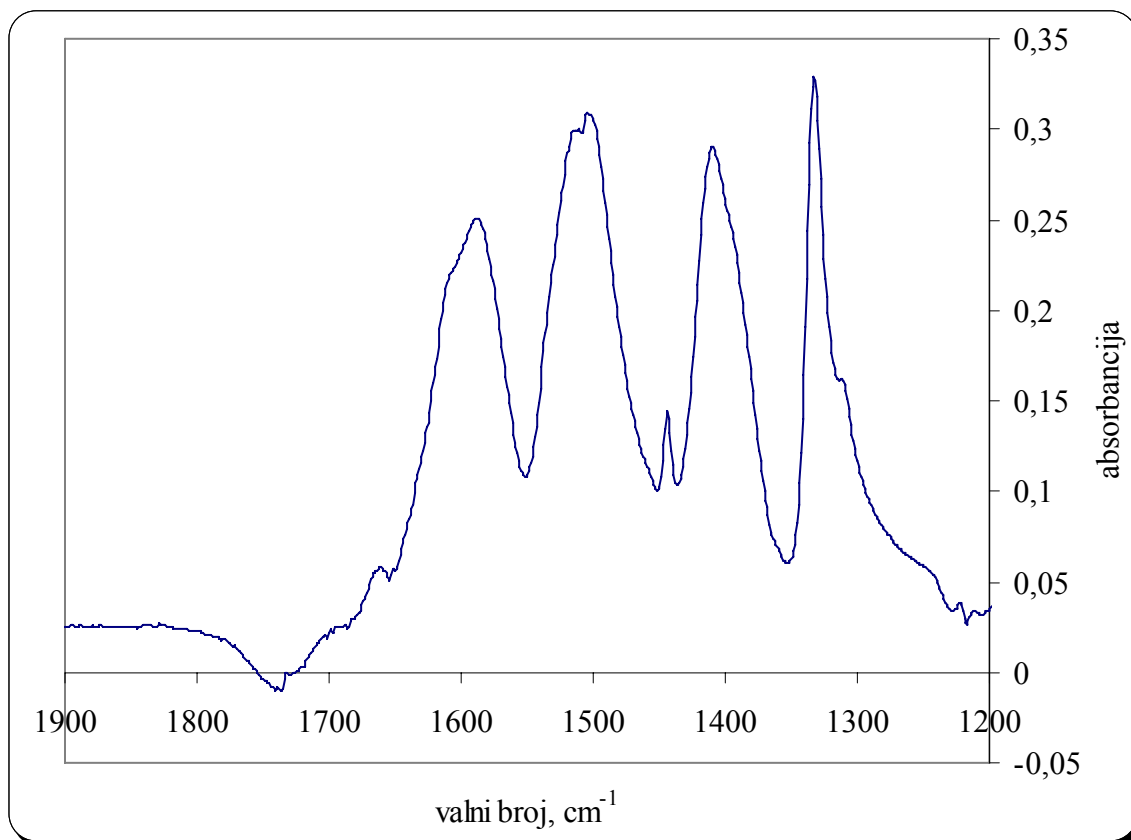
Slika 19. Utjecaj temperature na udio α i β polimorfa glicina



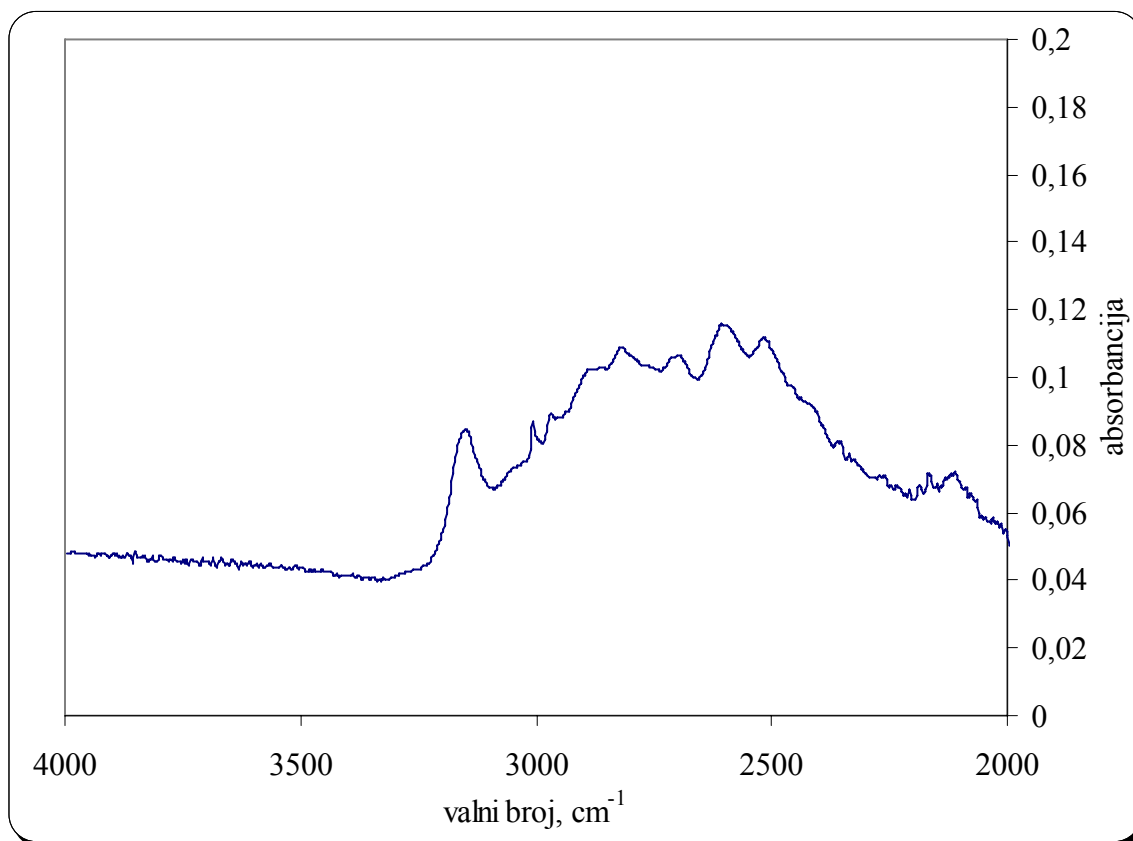
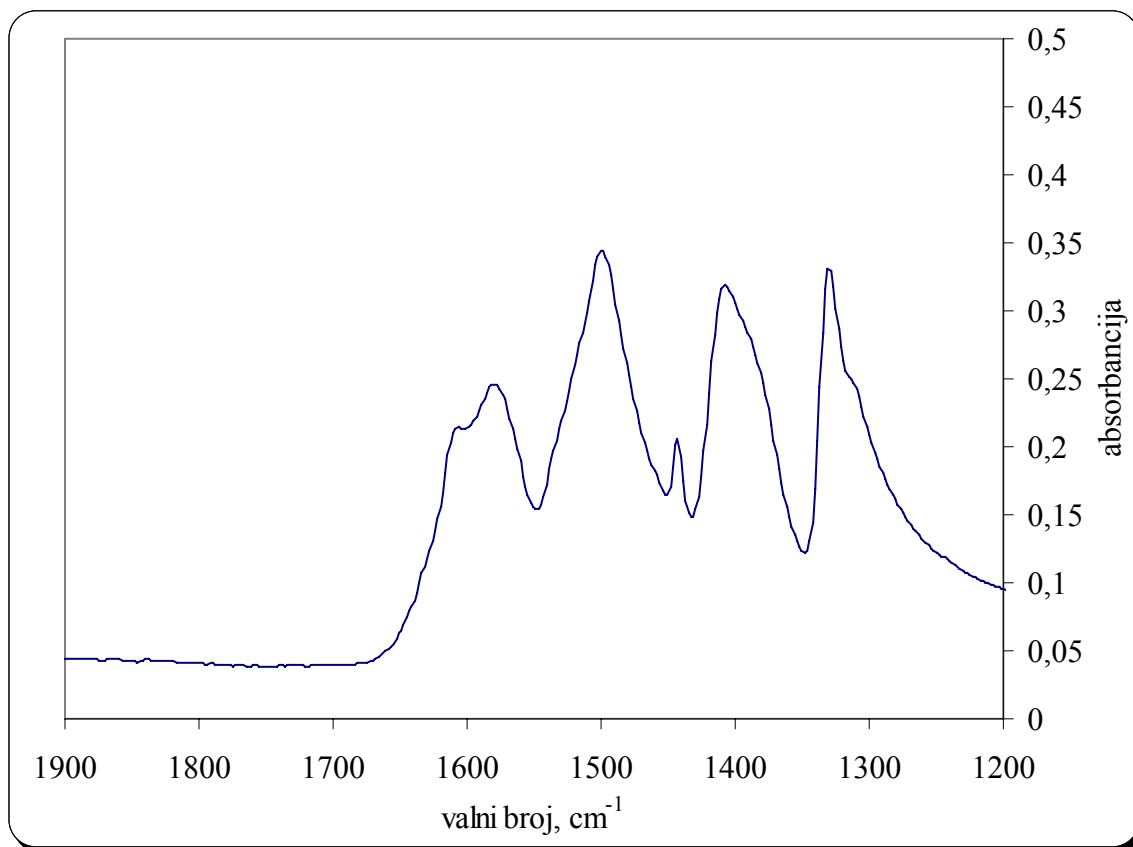
Slika 20. Utjecaj protoka otopine na udio α i β polimorfa glicina



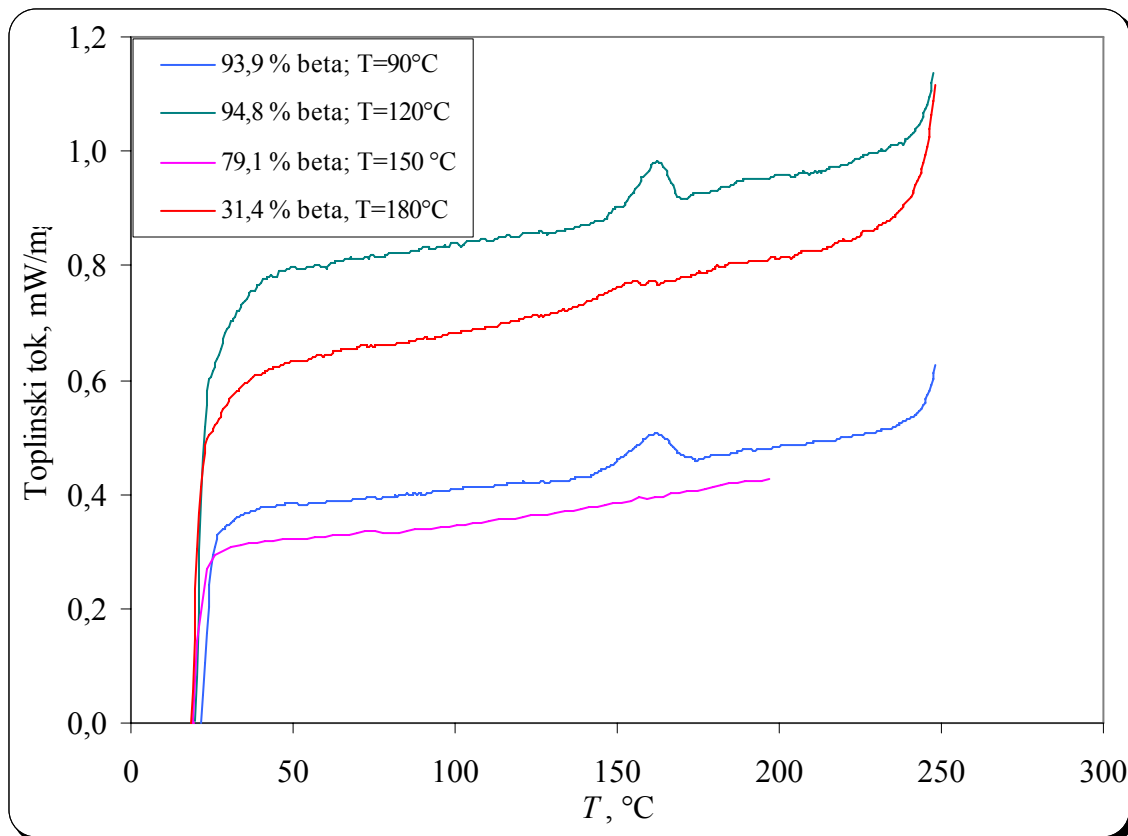
Slika 21. FTIR spektar smjese 6% α i 94% β glicina ($T=90^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,15$; $V_A=38 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{zr}=1,1 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9 \text{ ml}/\text{min}$)



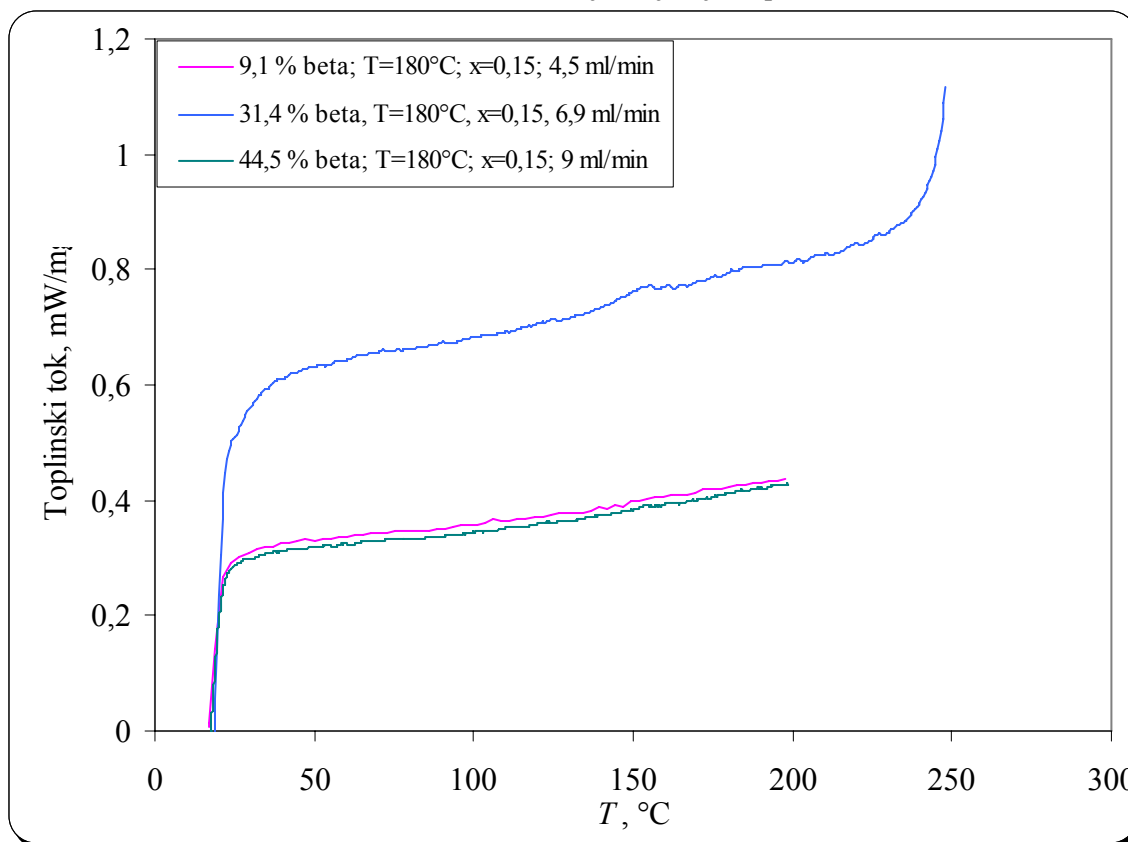
Slika 22. FTIR spektar smjese 69% α i 31% β glicina ($T=180^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,15$; $V_A=38 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ZZI}=1,1 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9 \text{ ml}/\text{min}$)



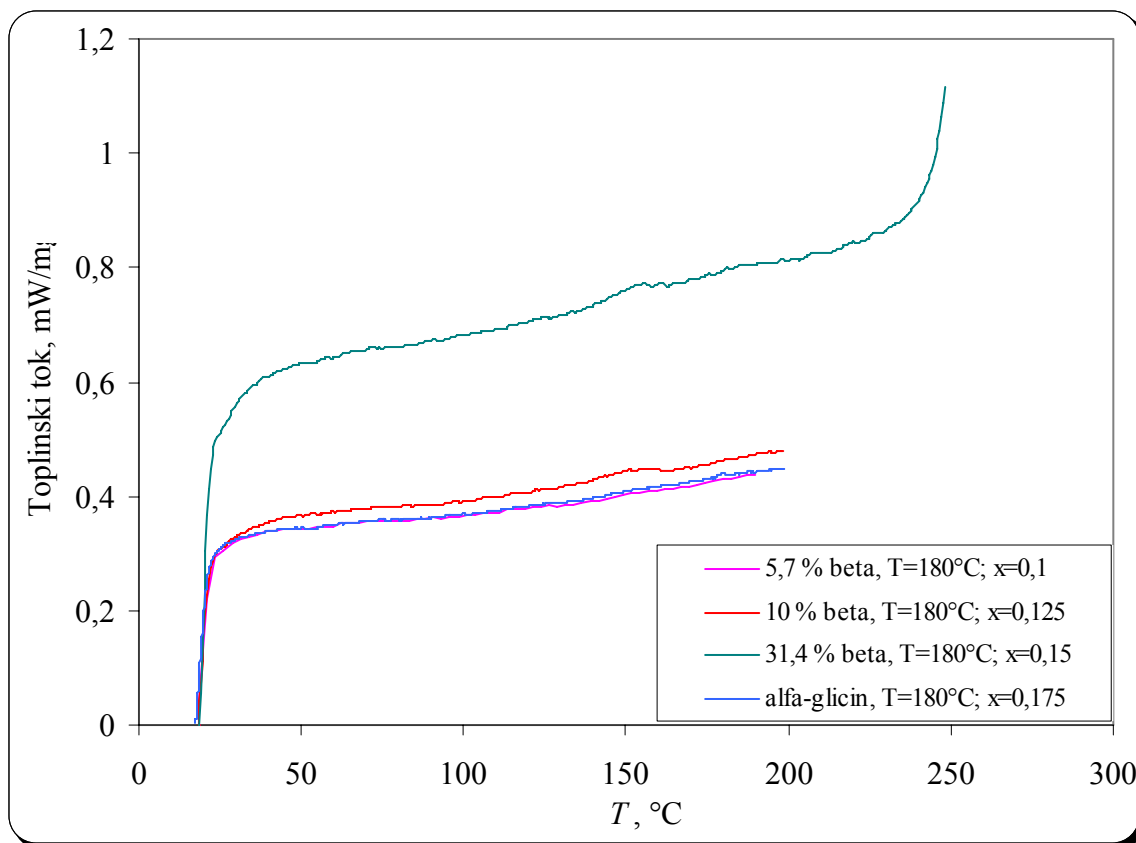
Slika 23. FTIR spektar α glicina ($T=180^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,175$; $V_A=38 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{zr}=1,1 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9 \text{ ml}/\text{min}$)



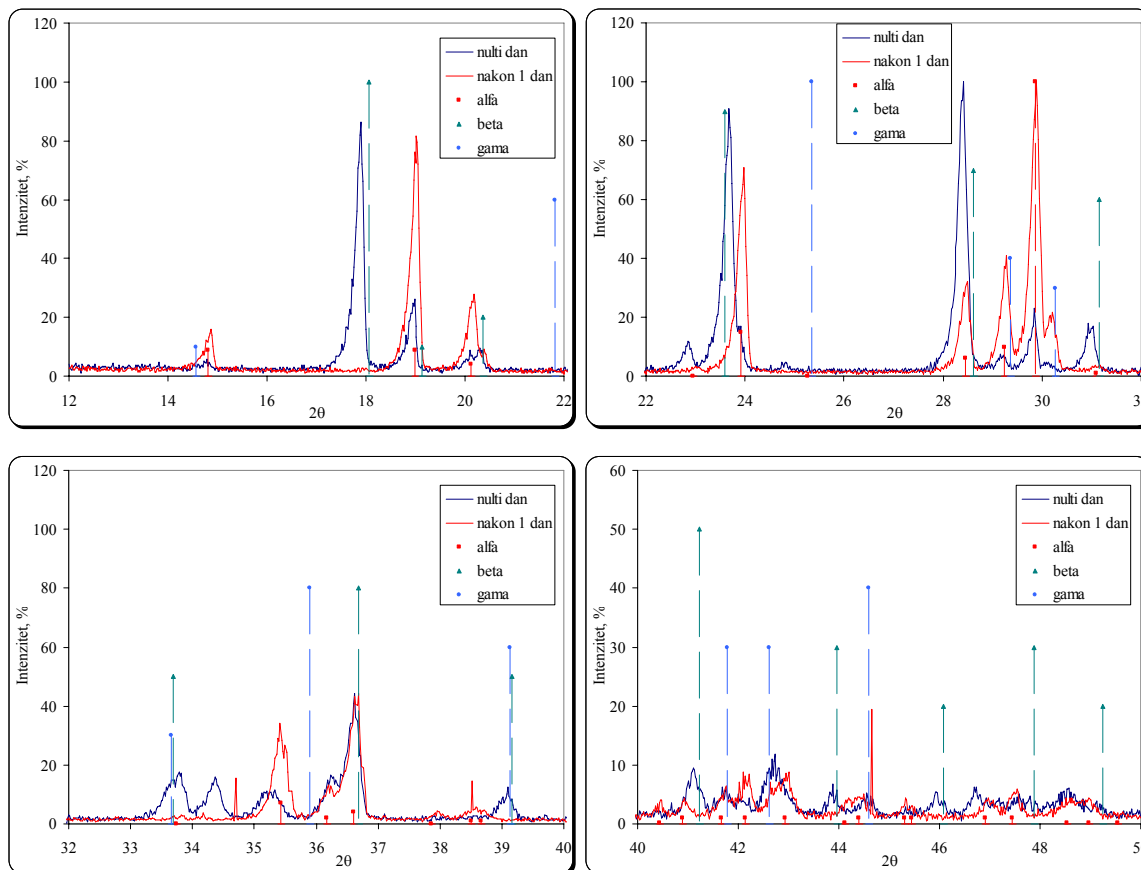
Slika 24. DSC krivulje: Utjecaj temperature



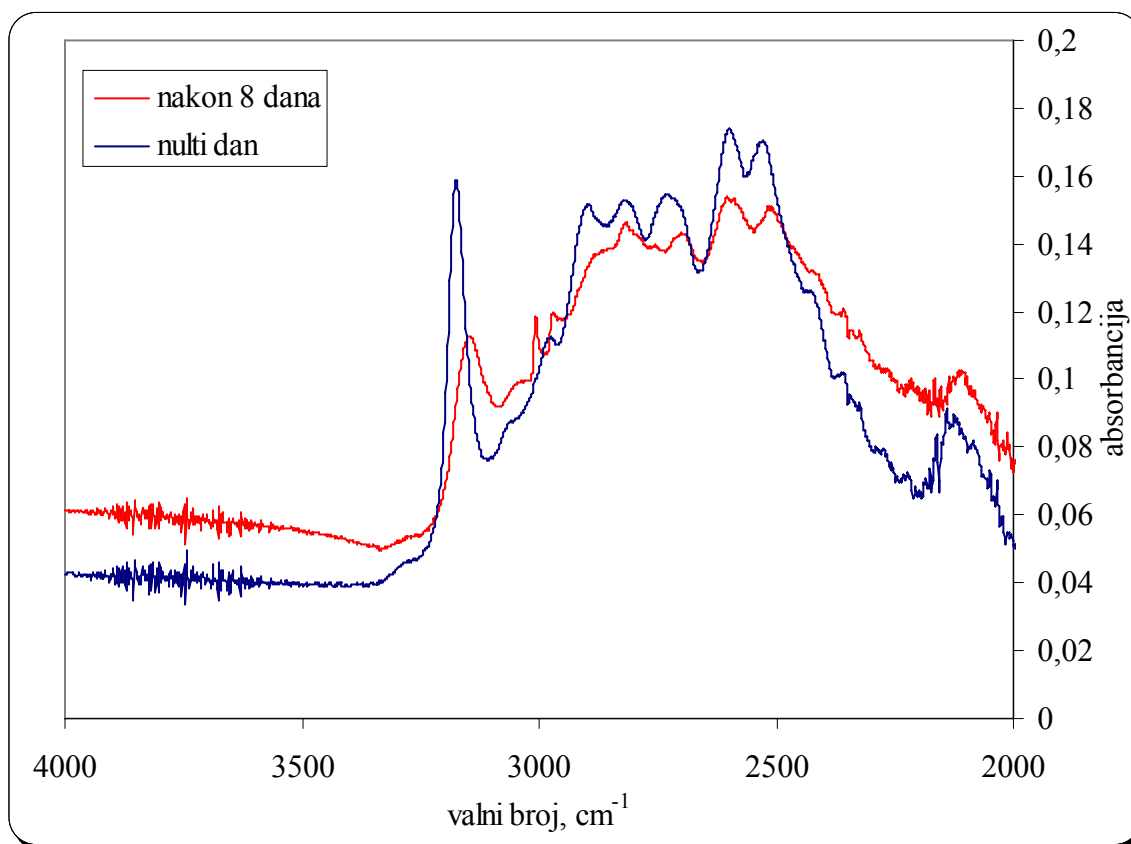
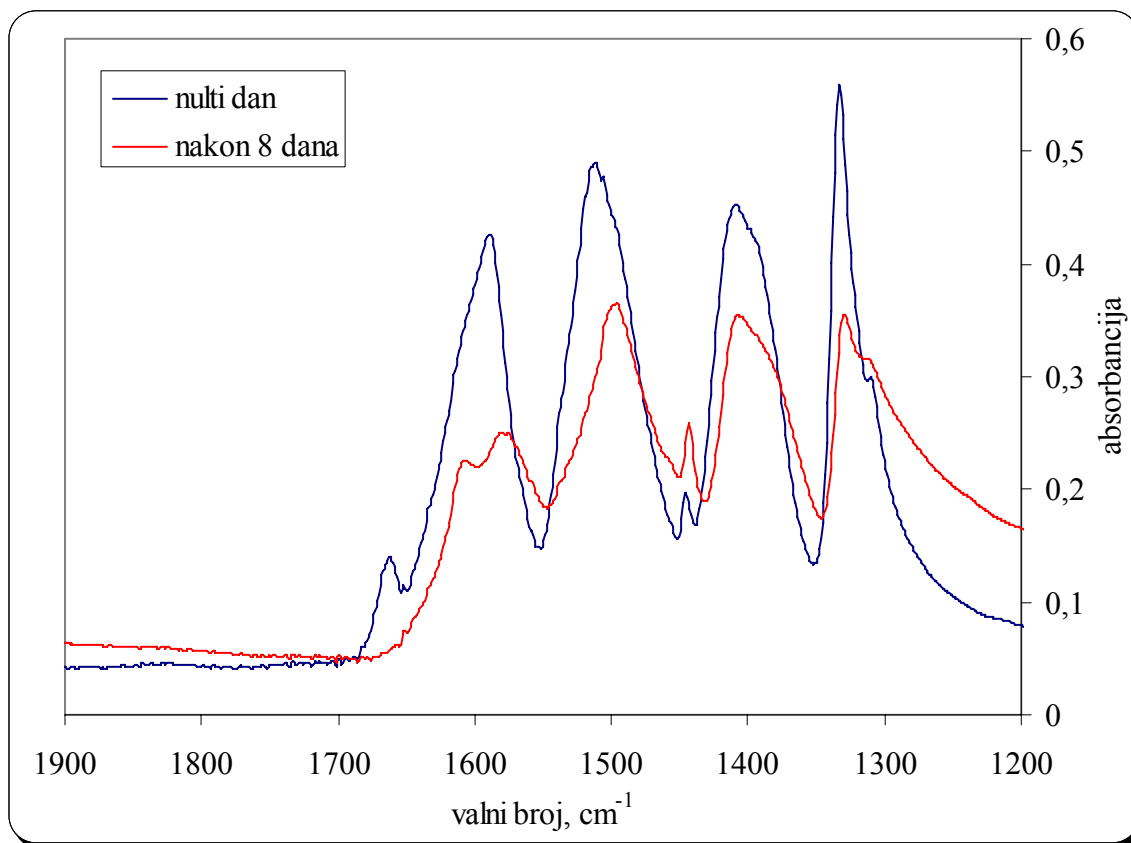
Slika 25. DSC krivulje: Utjecaj protoka otopine



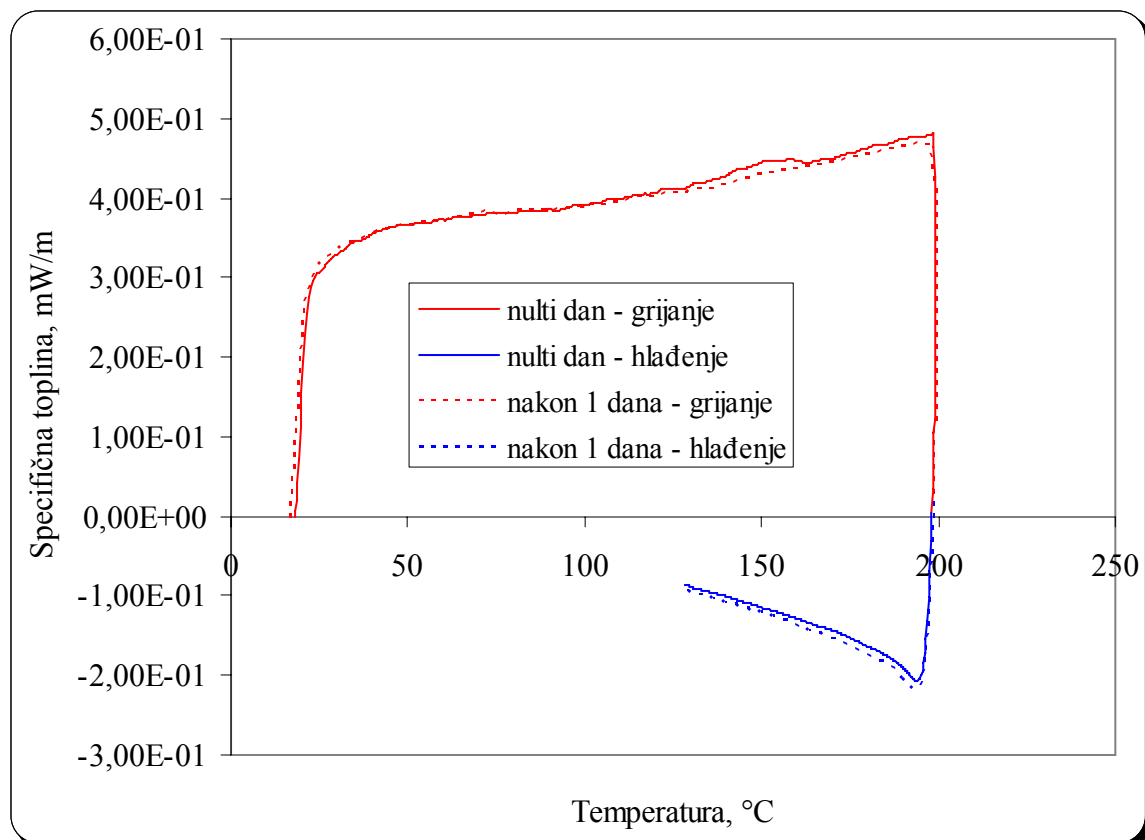
Slika26. DSC krivulje: Utjecaj koncentracije otopine



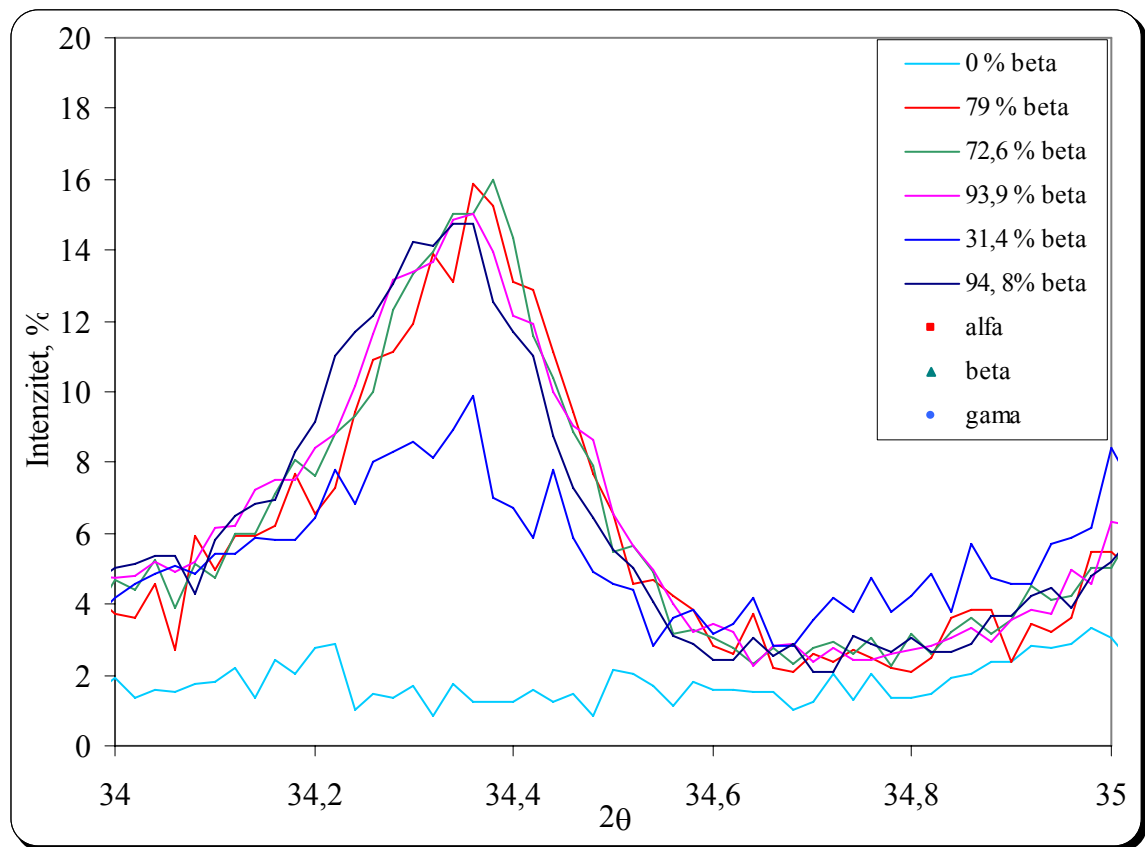
Slika 27. Transformacija glicina prikazana rendgenskim difraktogramom ($T=150^\circ\text{C}$; $x_0=0,15$; $V_A=38 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ZZI}=1,1 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9\text{ml}/\text{min}$)



Slika 28. Transformacija glicina prikazana infracrvenim spektrom FTIR ($T=120^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,15$; $V_A=38 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ZZT}=1,1 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9 \text{ ml}/\text{min}$)



Slika 29. Transformacija glicina prikazana DSC krivuljama ($T=180^{\circ}\text{C}$; $x_0=0,125$; $V_A=38 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{zr}=1,1 \text{ m}^3/\text{h}$; $V_{ot}=6,9 \text{ ml}/\text{min}$)



Slika 30. Rendgenski difraktogram: Nepoznati pik uočen kod nekih eksperimenata

5. RASPRAVA

Utjecaj uvjeta provedbe procesa kristalizacije u sušioniku s raspršivanjem proveden je pri različitim temperaturama, koncentracijama i protocima otopine. U svrhu karakterizacije dobivenih praškastih produkata prvo je napravljena rendgenska difrakcijska analiza. Obzirom na nestabilnost β -glicina^[3], vrlo je važno bilo analizirati praške odmah nakon završetka eksperimenta obzirom da nije bilo poznato koji će se polimorf glicina dobiti. Na slikama 16-18 prikazani su karakteristični difraktogrami na kojima su uneseni i podaci za sva tri polimorfa glicina (Prilog 1). Na slikama 16. i 17. može se uočiti postojanje smjese α i β polimorfa glicina. Ta dva eksperimenta provedena su pri različitim temperaturama, uz iste ostale uvjete. Pri višim koncentracijama otopine dobiva se isključivo α -glicin (slika 18). Iako difraktogrami ne upućuju na postojanje γ -glicina u smjesi (nema pika najvećeg intenziteta na $2\theta = 25,35^\circ$), na $30,27^\circ$ i $42,61^\circ$ pojavljuju se pikovi karakteristični za γ -glicin, tako da postoji mogućnost da i on nastaje iako u vrlo maloj količini (slike 17 i 18). Na temelju intenziteta glavnih pikova (za α -glicin: $2\theta = 29,86^\circ$; za β -glicin: $2\theta = 18,07^\circ$) izračunat je relativan odnos pojedine polimorfne strukture u smjesi^[11]. Utjecaj temperature i protoka otopine na udio pojedinog polimorfa prikazan je na slikama 19. i 20. Porastom temperature te smanjenjem protoka otopine povećava se udio α -polimorfa, što je u skladu s literaturnim podatkom da je α -glicin stabilniji pri povišenim temperaturama.

Odgovarajući infracrveni spektri prikazani su na slikama 21-23. Cijeli je spektar podijeljen u dva dijela kako bi se jasnije uočile razlike. Prema intenzitetu i karakterističnom obliku pikova (Prilog 2), također se može zaključiti da kristalizacijom u sušioniku s raspršivanjem nastaju ili smjesa α i β polimorfa glicina ili samo α - glicin, što odgovara rezultatima dobivenim rendgenskom difrakcijom.

Već je rečeno da se u sušioniku s raspršivanjem uglavnom dobivaju prašci amorfne ili djelomično kristalinične strukture^[16]. Ako tvar još postoji u više polimorfnih struktura, kao što je to slučaj sa glicinom, karakterizacija prašaka postaje znatno složenija. Kako bi se uočio eventualni prijelaz β -glicina u α ili γ polimorf provedena je i diferencijalna pretražna kalorimetrija. Utjecaj istraživanih procesnih parametara na DSC krivulje prikazan je na slikama 24-26. Između 147 i 174°C pojavljuje se izraženi endotermni pik za smjese u kojima je visok udio β -glicina (oko 94%) što se vidi na slici 24. Na slikama 25 i 26 također se pri nekim uvjetima provedbe procesa uočava široki endotermni pik u tom području temperatura,

ali je on znatno manjeg intenziteta. Kod vrlo malih udjela β -glicina, kao i za α -glicin navedeni pik ne postoji. Međutim, nema ga niti pri višim udjelima β -glicina (44,5 %, 31, 4%), tako da endotermni pik u navedenom temperaturnom području ne može predstavljati faznu promjenu u α - ili γ -glicin. U literaturi nisu pronađeni podaci koji bi govorili o endotermnoj faznoj transformaciji β -polimorfa u stabilnije α - ili γ -polimorfe, u području temperatura između 147 i 174 °C, već o endotermnom prijelazu γ - u α -polimorf pri temperaturi od 170°C^[2, 3, 5, 6]. Na temperaturama većim od 235°C počinje toplinska razgradnja glicina, što se vidi po oštrom endotermnom porastu toplinskog toka.

Obzirom da se u većini eksperimenata dobila smjesa stabilnog α - i nestabilnog β - polimorfa istražena je njihova stabilnost u sobnim uvjetima. Uzorci su čuvani u zatvorenim posudicama, ali nisu bili potpuno suhi već su sadržavali određenu malu količinu zaostale vlage (konačni sadržaj vlage prašaka kretao se od 0,02 do 8,412 %, ovisno o uvjetima provedbe procesa). Na slici 27 prikazani su usporedbeni rendgenski difraktogrami za uzorak koji je nakon sušenja, odnosno kristalizacije sadržavao 79 % β -glicina. Pikovi karakteristični samo za β -glicin (18°, 23,5°, 39,1°, 41,2°, 43,9° te 46,1°) nestaju nakon jednog dana. S druge strane pojavljuju se pikovi karakteristični za α -glicin (23,9°, 29,9°, 35,4°, te neki pikovi znatno slabijeg intenziteta). Na mjestima preklapanja spektara intenzitet β -glicina pomiče se u smjeru α -glicina (npr. na oko 28,5° gdje je karakteristični intenzitet β -glicina (70, zelena crtkana linija) znatno veći od α -glicina (6, crvena crtkana linija) nakon 24 sata dolazi do smanjenja intenziteta pika za 68%). Osim toga na 30,2° pojavljuje se pik koji odgovara γ -glicinu, tako da se može reći da iako u vrlo maloj mjeri dolazi i do prijelaza u γ -polimorf.

Na slici 28. prikazani su usporedbeno infracrveni spektri uzorka sa izrazito visokim udjelom β -glicina (94,8%) odmah nakon sušenja, te nakon 8 dana. Na temelju intenziteta i oblika pikova, evidentno je da β -glicin u potpunosti prelazi u α -glicin.

DSC krivulje uzorka koji sadrži mali udio β -glicina (10%) nakon sušenja pokazuje široki ireverzibilni endotermni pik, koji se gubi nakon 24 sata. Pažljivom obradom difraktograma u području $2\theta=34-34,7^\circ$ uočena je prisutnost nepoznate faze (slika 30), za uzorke čije DSC krivulje imaju endotermni pik u temperaturnom intervalu od 147-174 °C. Osim toga navedeni uzorci ukazuju na eventualno postojanje vrlo malih količina γ -glicina. Moguće je da komponenta odgovorna za navedeni pik u prisustvu γ -glicina prilikom zagrijavanja inicira prijelaz β -glicina u γ -glicin, koji daljnjim zagrijavanjem prelazi u α -glicin. Odgovarajuće

entalpije kreću se u intervalu od 1,02 do 5,27 J/g, što ovisi o intenzitetu pika, odnosno količini prisutnog γ -glicina.

6. ZAKLJUČCI

- Na temelju rendgenske difrakcije analize prašaka dobivenih kristalizacijom u sušioniku s raspršivanjem može se zaključiti da se nastali prašci sastoje se od različitih udjela α - i β -polimorfa glicina. Porastom temperature zraka i smanjenjem protoka otopine udio α -glicina raste.
- Infracrveni spektri (FTIR) potvrđuju rezultate dobivene pomoću XRD.
- U prisustvu nepoznate faze te malih količina γ -glicina, zagrijavanjem se inicira prijelaz β -glicina u γ -glicin, koji daljnjim zagrijavanjem prelazi u stabilniji α -glicin. Navedeni prijelaz zapažen je i toplinskom analizom (DSC), uz odgovarajuće entalpije u intervalu 1,02 do 5,27 J/g.
- β -glicin je izuzetno nestabilan pri sobnim uvjetima, tako da je već unutar 24 sata u potpunosti transformiran u stabilniji α -glicin.

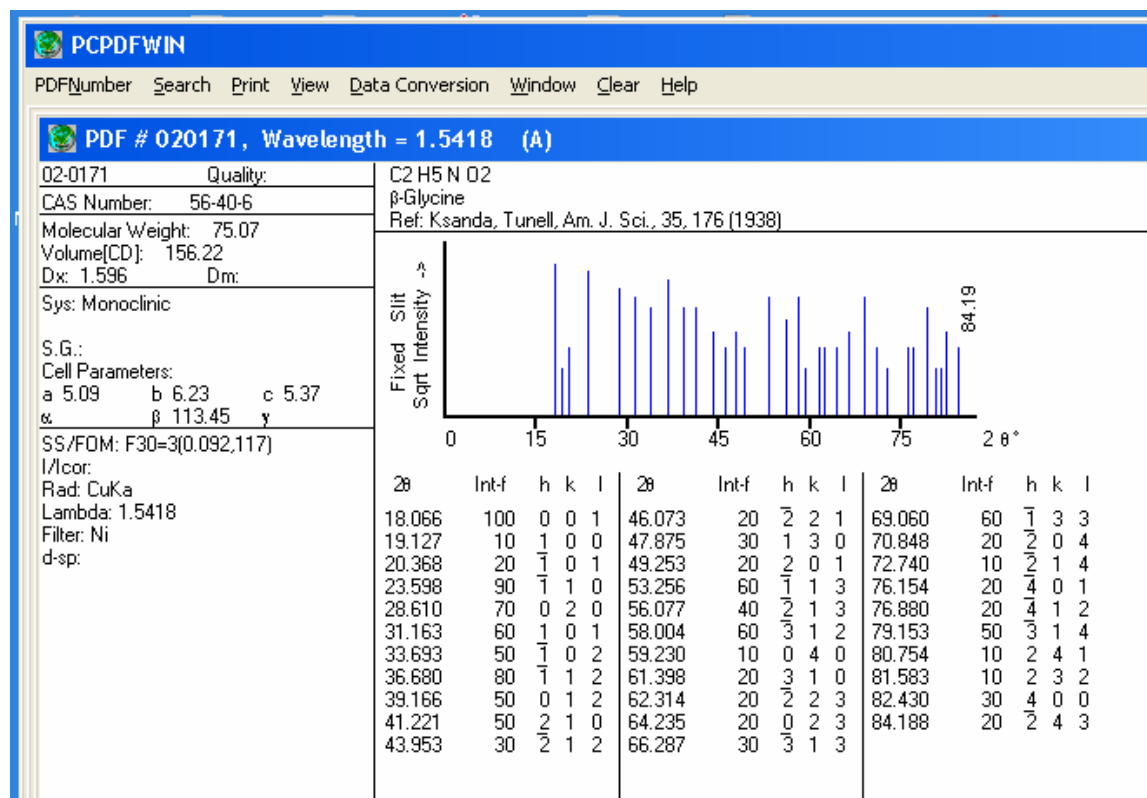
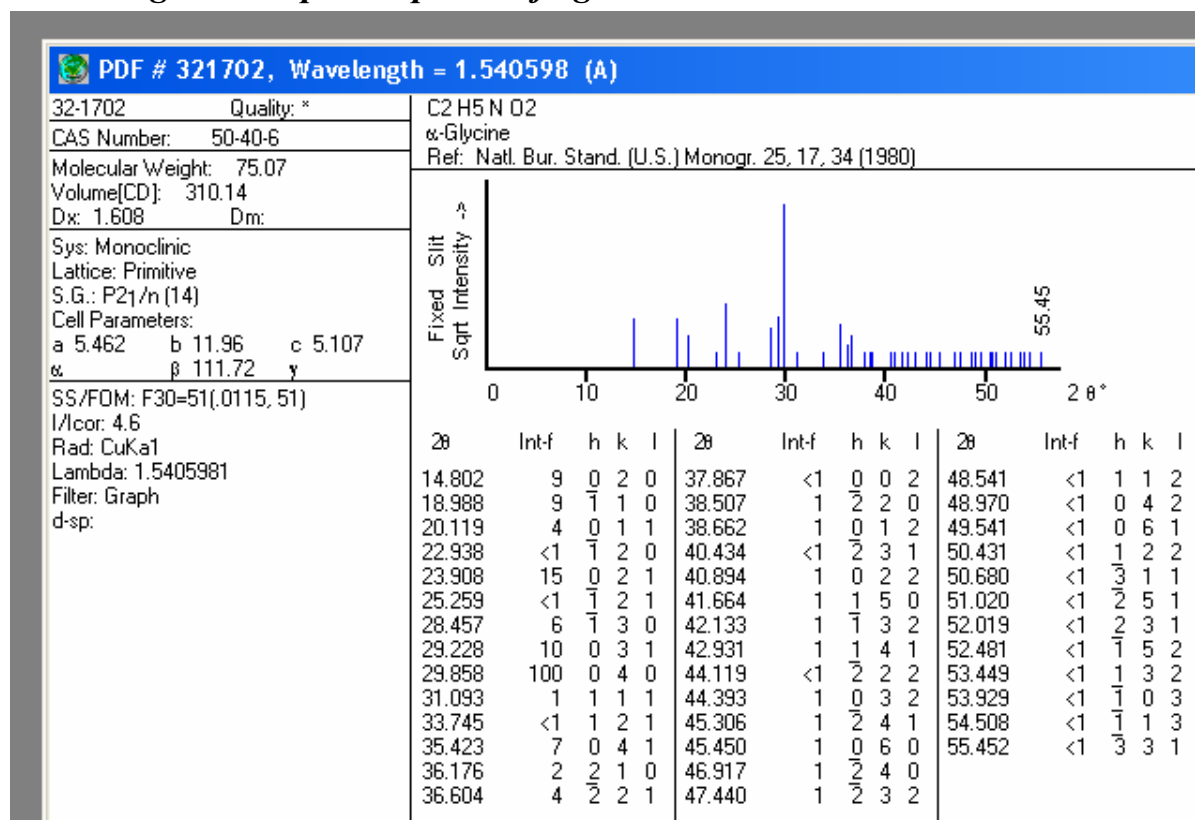
7. POPIS LITERATURE

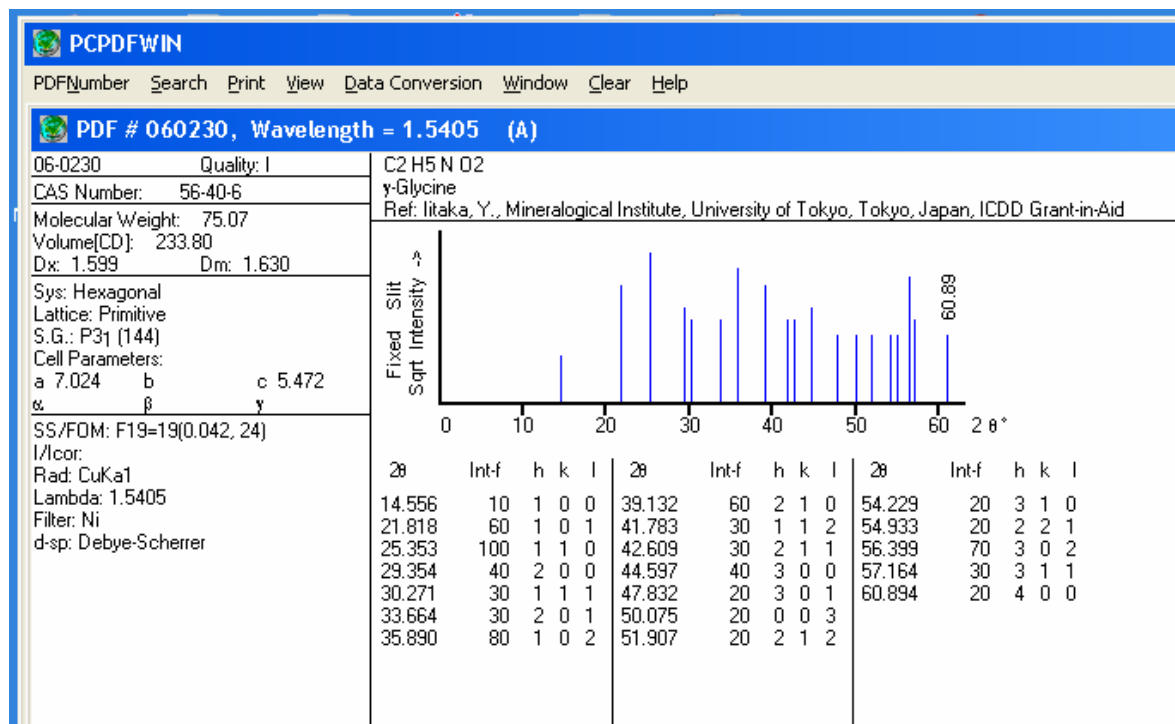
1. Boldreyeva, E.V., Drebuschak, V.A., Drebuschak, T.N., Paukov, I.E., Kovalevskaya, Y.A., Shutova, E.S., Polymorphism of glycine: Thermodynamics aspects. Part I. Relative stability of the polymorphs, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol 73, **2003**, 409-418.
2. Lian Y.U, Kingman N.G., Glycine crystallization during spray drying: The pH effect on salt and polymorphic forms, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 91, No 11, **2002**, 2367-2375
3. Boldreyeva, E.V., Drebuschak, V.A., Drebuschak, T.N., Paukov, I.E., Kovalevskaya, Y.A., Shutova, E.S., Polymorphism of glycine: Thermodynamics aspects. Part II Polymorphic transitions, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol 73, **2003**, 419-428.
4. Allen, K., Davey, R.J., Ferrari, E., Towler, C., Tiddy, G.J., The crystallization of glycine Polymorphs from emulsions, microemulsions and lamellar phases, *Crystal Growth and Design*, Vol 6, No 2, **2002**, 523-527.
5. Bouchard, A., Jovanović, N., Hofland, G.W., Crommelin, D.J.A., Jiskoot, W., Witkamp, G-J., Ways of manipulating the polymorphism of glycine during supercritical fluid crystallization, *The Journal of Supercritical Fluids*, 44, **2008**, 422-432.
6. Liu Z., Zhong L., Ying P., Feng Z., Li C., Crystallization of metastable β glycine from gas phase via the sublimation of α or γ form in vacuum, *Biophysical Chemistry*, 132, **2008**, 18-22.
7. Drebuschak, T.N., Boldreyeva, E.V., Seryotkin, Y.V., Shutova, E.S., Crystal structure study of the metastable b-modification of glycine and its transformation into the a-modification, *Journal of Structural Chemistry*, Vol 43, No 5, **2002**, 835-842.
8. Varshney, D.B., Kumar, S., Shalev, E.Y., Sundaramurthi, P., Kang, S-W., Gatlin, L.A., Suryanarayanan, R., Glycine crystallization in frozen and freeze-dried systems: Effect of pH and buffer concentration, *Pharmaceutical research*, Vol 24, No 3, **2007**, 593-604
9. Srinivasan, K., Crystal growth of a and g glycine polymorphs and their polymorphic phase transformations, *Journal of Crystal Growth*, 311, **2008**, 156-162
10. Hamilton, B.D., Hillmyer, M.A., Ward, M.D., Glycine polymorphism in nanoscale crystallization chambers, *Crystal Growth and Design*, 8, (9), **2008**, 3368-3375
11. Louhi-Kultanen, M., Karjalainen, M., Rantanen, J., Huhtanen, M., Kallas, J., Crystallization of glycine with ultrasound, *International Journal of Pharmaceutical*, 320, **2006**, 23-29
12. Nishijo, J., Kinugasa, T., The formation of b-glycine in the thermal decomposition of a solid complex of aminomalonic acid with glycine, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol 46, **1973**, 1003-1004
13. Masters, K., *Spray Drying Handbook*, Fifth edition, Longman Scientific & Technical, Essex, **1991**.
14. Di Martino, P., Scoppa, M., Joiris, E., Palmieri, G.F., Andres, C., Pourcelot, Y., Martelli, S., The spray drying of acetazolamide as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour, *International Journal of Pharmaceutical*, 213, **2001**, 209-221
15. Haque, MD.K., Roos, Y.H., Crystallization and X-ray diffraction of crystals formed in water-plasticized amorphous spray-dried and freeze-dried lactose/protein mixtures, *Journal of Food Science*, Vol 70, No 5, **2005**, 359-366

16. Chidavaezi, O.C., Buckton, G., Koosha, F., The effect of co-spray drying with polyethylene glycol 4000 on the crystallinity and physical form of lactose, *International Journal of Pharmaceutical*, 216, **2001**, 43-49
17. Yonemochi, E., Kitahara, S., Maeda, S., Yamamura, S., Oguchi, T., Yamamoto, K., Physicochemical properties of amorphous clarithromycin obtained by grinding and spray drying, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, **1999**, 331-338
18. Mujumdar, A.S., *Handbook of Industrial Drying*, Marcel Dekker, Inc., New York, **1995**.
19. Myerson, A. S.: *Handbook of Industrial Crystallization*, 2. izdanje, Butterworth-Heinemann, Woburn, **2002**
20. Meyer, J.D., Bai, S.J., Rani, M., Suryanarayanan, R., Nayar, R., Carpenter, J.F., Manning, M.C., Infrared Spectroscopic Studies of Protein Formulations Containing Glycine, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 93, No 5, **2004**, 1359-1366
21. Ramachandran, E., Baskaran, K., Natarajan, S., XRD, thermal, FTIR and SEM studies on gel grown γ -glycine crystals, *Crystal Research and Technology*, 42, 1, **2007**, 73-77

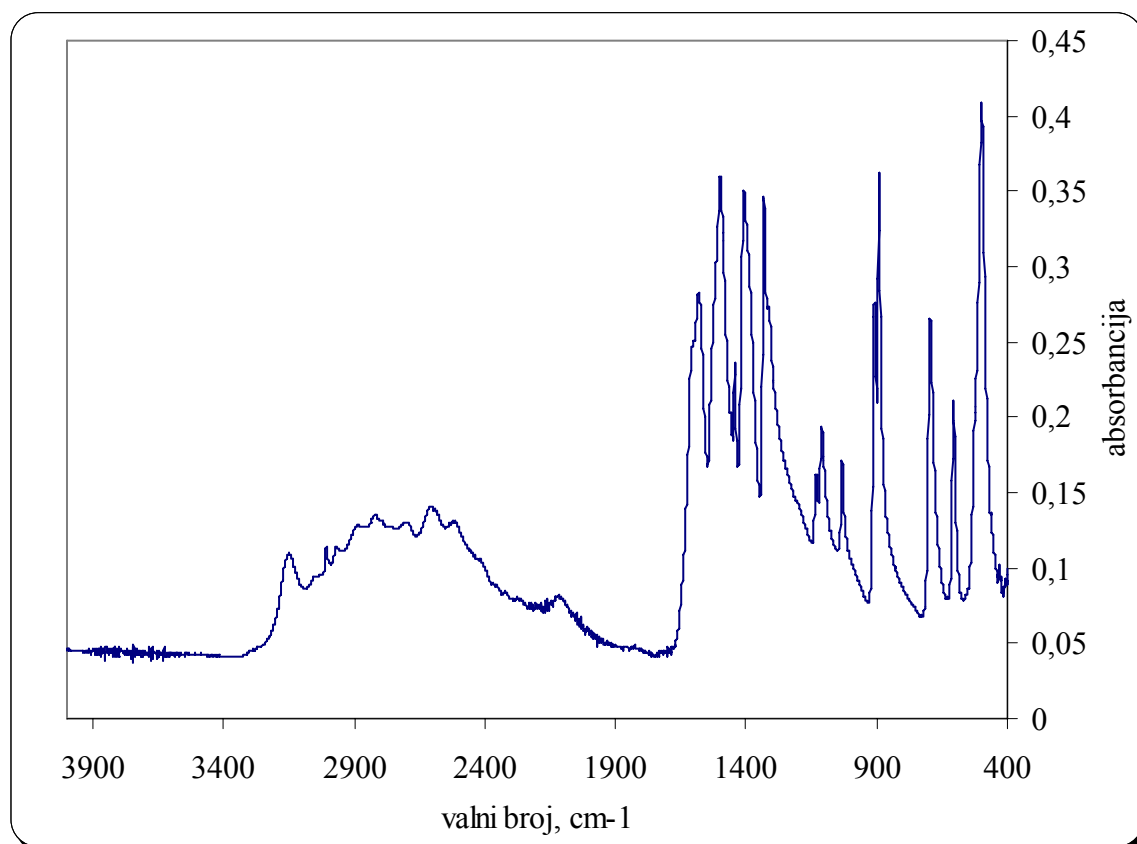
8. PRILOZI

8.1. Prilog 1. XRD podaci polimorfa glicina

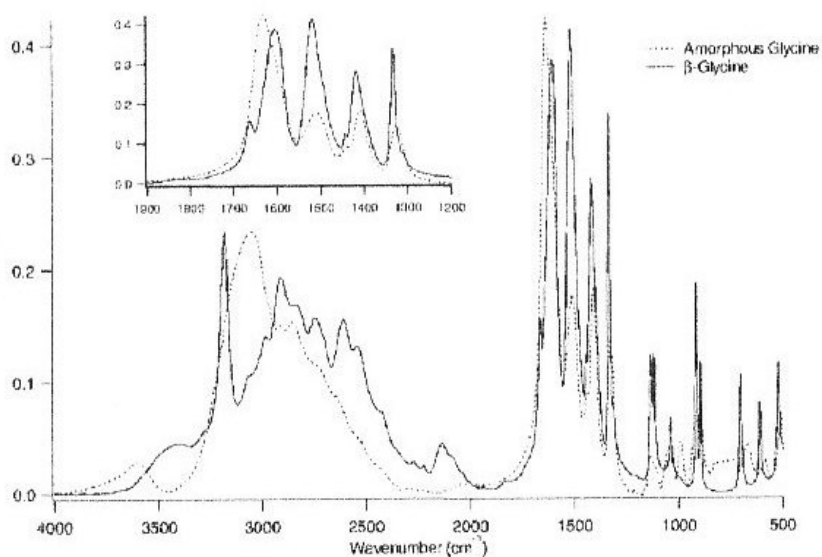




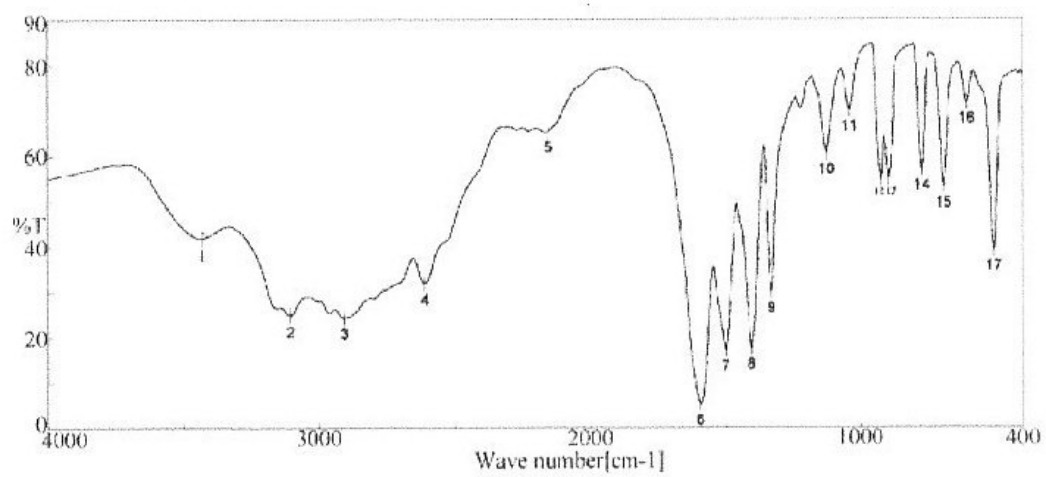
8.2. Prilog 2. FTIR spektri polimorfa glicina



Alfa glicin



Beta glicin^[20]

Gama glicin^[21]

Maja Biočić, Katica Miholić

Kristalizacija glicina u sušioniku s raspršivanjem (*Spray Dryer*)

Sažetak

Sušenje s raspršivanjem koristi se u mnogim industrijskim granama obzirom da rezultira nastajanjem prašaka dobre kvalitete, niskog sadržaja vlage te uske raspodjele veličina čestica. Fizikalno-kemijska i granulometrijska svojstva nastalog produkta u velikoj mjeri ovise o karakteristikama otopine i zraka. Vrlo je važno pažljivo odabrati uvjete provedbe procesa, kako bi dobiveni prašci bili kristalinični a ne amorfni, te da se dobije odgovarajuća polimorfna struktura.

Istraživana je mogućnost dobivanja različitih polimorfa glicina sušenjem, odnosno kristalizacijom u sušioniku s raspršivanjem (*Spray Dryer*) pri različitim protocima otopine i temperaturama zraka. Prisustvo pojedine polimorfne strukture kvalitativno je određeno na temelju FTIR i XRD spektra.

Rezultati su pokazali da se uglavnom dobiva smjesa α - i β -glicina. Pri nižim temperaturama i većim protocima otopine udio β -glicina raste. Međutim, stajanjem u sobnim uvjetima β -glicin spontano prelazi u stabilniju strukturu (α -glicina). Do potpunog prijelaza dolazi već nakon 24 sata.

Ključne riječi: glicin, kristalizacija, polimorfizam, sušenje s raspršivanjem

Maja Biočić, Katica Miholić

Crystallization of glycine during spray drying

Summary

Spray drying is used in many industries since it results in complemented powders of good quality, low moisture content and narrow particle size distribution. Characteristics of the solution and the hot drying air have major influence on the physico-chemical and granulometric properties of the resulting powder. It is very important to properly select the process conditions which will result with formation of the crystalline (not amorphous) powder and the particular polymorph

Glycine crystallization during spray drying has been investigated on the laboratory scale. In order to obtain different polymorphs the experiments have been performed at different hot air temperatures and the mass flow of the solution. The polymorph composition of the obtained crystals was analyzed with a X-ray powder diffractometer (XRD) and the Fourier transform infrared spectrometer (FTIR).

Crystallization mostly resulted with the mixture of α - and β -glycine. The glycine polymorphism is affected by the temperature and the mass flow of the solution. Decrease of the temperature and increase of the solution mass flow rate causes the increase of the quantity of β -glycine. At room conditions, β -glycine spontaneously transforms to thermodynamically more stable α -glycine. After 24 hours transformation was complete.

Key words: crystallization, glycine, polymorphism, spray drying