

## **Povzetek**

Kristalizacija je ena najpomembnejših operacij v farmacevtski industriji za ločevanje in čiščenje učinkovin, a obenem tudi ena izmed najbolj kompleksnih operacij. Ciljane fizikalno-kemijske lastnosti trdnega kristaliničnega produkta, kot je npr. porazdelitev velikosti delcev, dosežemo z ustrezno izbiro pogojev obratovanja procesa kristalizacije, kar pa zahteva poglobljeno razumevanje procesa. Matematično modeliranje je uporabno orodje za razvoj, optimizacijo in kontrolo kristalizacijskih procesov. Zaradi kompleksnosti procesa pa modeliranje kristalizacije še ni bilo posplošeno do podobne mere kot modeliranje drugih osnovnih operacij, zato je njegov potencial mnogo večji od trenutnega doprinosa.

V sklopu doktorskega dela smo izdelali matematični model procesa šaržne kristalizacije učinkovine fesoterodin fumarat. Model temelji na enačbah populacijske, masne in energijske bilance procesa, termodinamskem ravnotežju med trdno in raztopljeno učinkovino in kinetičnih enačbah za nukleacijo, rast, aglomeracijo in raztapljanje kristalov. V prvem sklopu dela smo preučevali kristalizacijo z ohlajanjem fesoterodin fumarata iz topila butan-2-on. Na osnovi termodinamskega ravnotežja smo izvedli določeno število eksperimentov kristalizacije in raztapljanja pri različnih pogojih obratovanja. Potek obeh procesov smo spremljali z različnimi in-line analiznimi tehnikami, začetne in končne kristalinične vzorce pa smo okarakterizirali z mikroskopskimi tehnikami. Kinetične parametre smo določili na osnovi regresijske analize modelnih in eksperimentalnih rezultatov. Ugotovili smo, da sta za proces kristalizacije fesoterodin fumarata iz butan-2-ona značilna visoka hitrost sekundarne nukleacije ter nizka hitrost rasti kristalov. Izmed obravnavanih obratovalnih pogojev pa je imela ključen vpliv na potek kristalizacije izbrana hitrost ohlajanja. Uporabnost modela smo nato preizkusili pri študiji kristalizacije s temperaturnim kroženjem, kjer smo pokazali, da lahko z izdelanim modelom dobro predvidimo končno porazdelitev velikosti delcev.

V drugem sklopu dela smo z enakim pristopom preučevali kristalizacijo fesoterodin fumarata z butan-2-ona ob prisotnosti protitopila cikloheksan. Ugotovili smo, da prisotnost cikloheksana zniža topnost učinkovine in poviša hitrosti vseh preučevanih mehanizmov. Razširjen model kristalizacije pa smo preizkusili s primerjavo z rezultati eksperimentov temperaturnega kroženja, dodatka protitopila in eksperimentov, izvedenih na večji oz. manjši velikostni skali. V vseh primerih je bilo pokazano dobro ujemanje med modelnimi in eksperimentalnimi rezultati. Za konec pa smo pokazali, da model lahko uporabimo tudi za določitev optimalne hitrosti ohlajanja, hitrosti mešanja in količine cepiva za tvorbo produkta s ciljno porazdelitvijo velikosti delcev.