

Sturing van de deeltjesgrootte via ultrageluid bij semi-continue kristallisatiereacties

Enio Canini

Academiejaar:

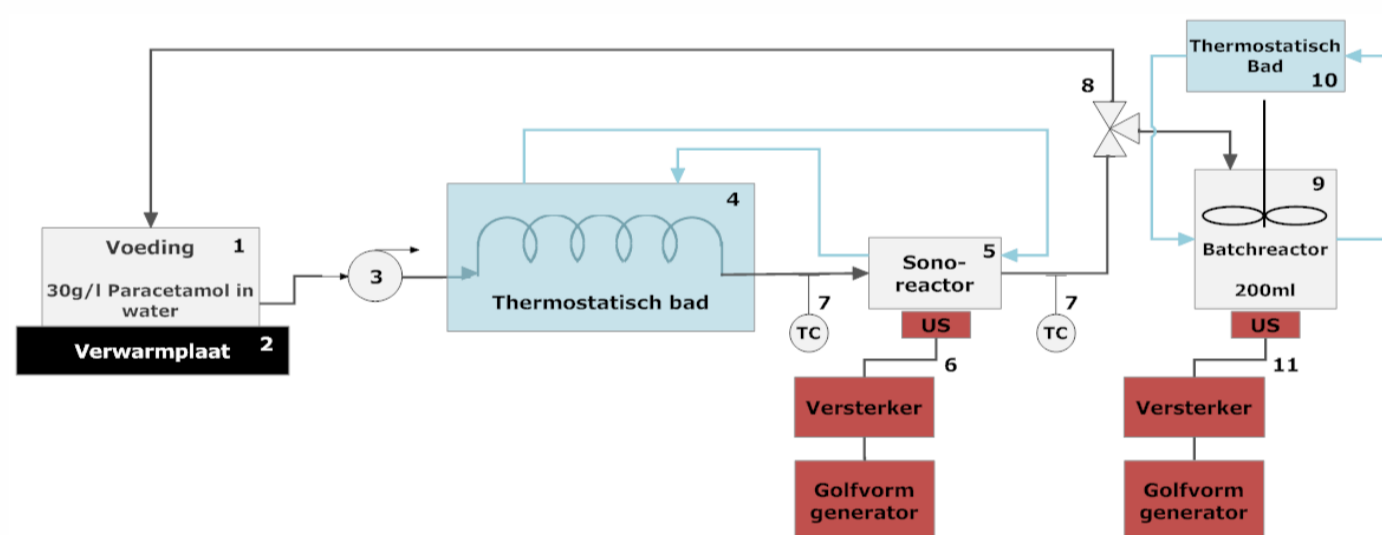
2015-2016

Inleiding

In de farmaceutische industrie zijn kristallen met een welbepaalde grootte en grootteverdeling gewenst. Momenteel vereist dit dure en tijdrovende nabehandlungsstappen zoals malen. Een mogelijk alternatief is om gedurende het kristallisatieproces de grootte te sturen met behulp van ultrageluid. Deze thesis bestudeert de sturing van de kristalgrootte via ultrageluid tijdens de koelingskristallisatie van paracetamol.

Materiaal en methode

Het onderzoek gebeurt in een semi-continu systeem (Figuur 1). Hierbij treedt de nucleatie op in het continu gedeelte terwijl de kristalgroei in het batchgedeelte plaatsvindt.



Figuur 1: Schematische voorstelling semi-continu systeem

Ultrageluid werd geïmplementeerd tijdens zowel de nucleatie als de groei van het kristallisatieproces. Bij de nucleatie werd de invloed van het vermogen en de oververzadigingsgraad onderzocht. Gedurende het groeiproces werd nagegaan hoe de frequentie en het ingaand vermogen de kristalgrootte beïnvloedde. Enkele belangrijke parameters voor de nucleatie en- groeitesten volgen hieronder.

Nucleatie in continu:

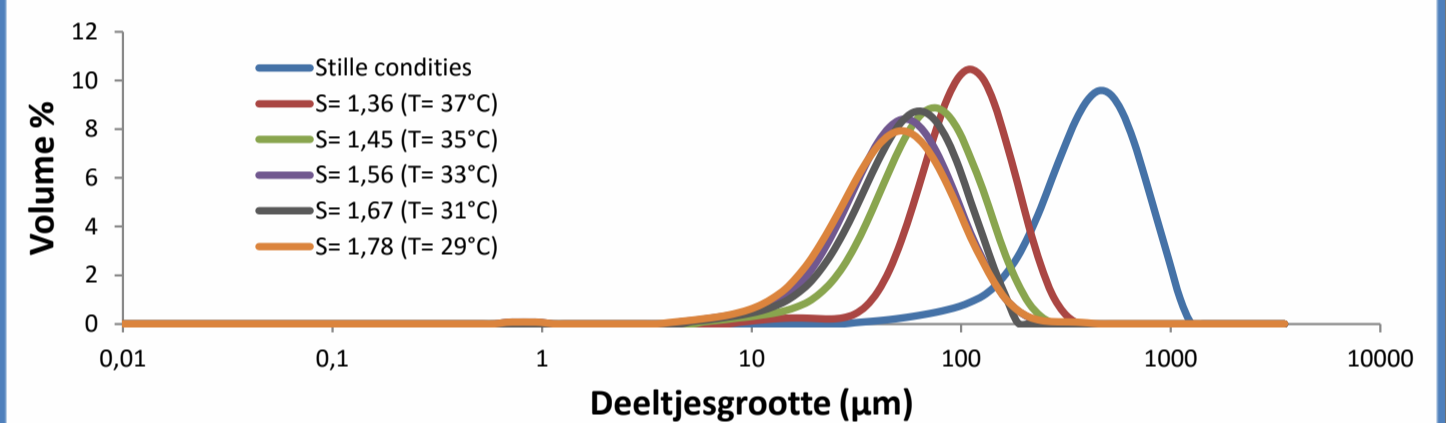
- P_{cal} range: 4W-11W
- Oververzadigingsniveau range: 1,36-1,78
- Frequentie: 67,500kHz
- Debiet: 100ml/min
- Koelsnelheid: 0,7°C/min

Groei in batch:

- P_{cal} range: 3W-15W
- Frequentie range: 41kHz-1,6MHz
- Verbliftijd: 2 uur
- Roersnelheid: 400rpm

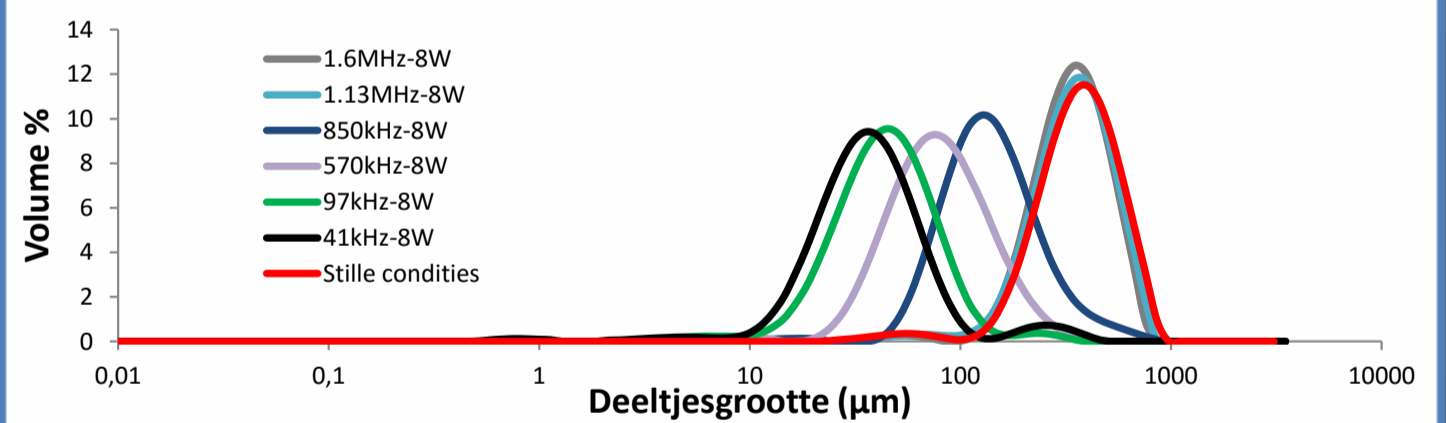
Resultaten en discussie

Uit het onderzoek bleek dat de kristalgrootte gestuurd kan worden zowel tijdens de nucleatie als de kristalgroei van het kristallisatieproces. Indien ultrasoon wordt geïmplementeerd tijdens de nucleatie heeft het oververzadigingsniveau (S) op het moment van sonicatie een belangrijke invloed. Hoe hoger S , hoe kleiner de uiteindelijke kristallen (Figuur 2). Een mogelijke verklaring is de versnelde nucleatie bij een hogere S . Hierdoor worden plots heel veel nucleatiekiemen gegenereerd waardoor de oververzadiging van de oplossing sterk daalt. Door deze sterke daling blijft er minder kristalmateriaal over voor de groei wat uiteindelijk resulteert in veel kleine kristallen.



Figuur 2: Invloed implementatiepunt US

Tijdens de kristalgroei speelt de aangelegde frequentie een belangrijke rol voor de uiteindelijke kristalgrootte (Figuur 3). Hoe lager de frequentie hoe kleiner de uiteindelijke kristallen. Hierbij speelt het sterker brekingseffect bij lage frequenties een belangrijke rol.



Figuur 3: Invloed frequentie US

Conclusie

De deeltjesgrootte kan wel degelijk tijdens een koelingskristallisatie gestuurd worden met behulp van ultrageluid. De grootte kan gestuurd worden in de nucleatie door ultrasoon op een bepaald oververzadigingsniveau (S) te implementeren. Een hogere S leidt tot kleinere kristallen door versnelde nucleatie. Door ultrageluid in de groei te implementeren worden kleinere kristallen bekomen naarmate de frequentie daalt. Het sterker brekingseffect bij lage frequenties speelt hierbij een belangrijke rol.

Promotoren / Copromotoren: Ing. Jeroen Jordens
Prof. Dr. Ir. Leen Braeken

Referenties:

- [1] T. J. Mason and J. P. Lorimer, *Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry* by Timothy J. Mason and J. Phillip Lorimer. Ellis Horwood, 1988, 1988.
- [2] T. Yamaguchi, M. Nomura, T. Matsuoka, and S. Koda, "Effects of frequency and power of ultrasound on the size reduction of liposome," *Chem. Phys. Lipids*, vol. 160, no. 1, pp. 58–62, 2009.