

Upravljačko – nadzorni sistem pogona za proizvodnju biodizela

Stanko P. Stankov

Universitet u Nišu, Elektronski fakultet, Aleksandra Medvedeva 14, Niš, Srbija

Izvod

U radu je opisan sistem za upravljanje i nadzor postrojenja za proizvodnju ekološki čistog goriva biodizela, koje se dobija transformacijom biljnih ulja u metilestre masnih kiselina reakcijom transesterifikacije. Proces je automatizovan, čime se obezbeđuje sinhronizovan rad uređaja i opreme, optimalna potrošnja energije, eliminise se uticaj subjektivnog faktora, povećava se efikasnost rada pogona i postiže se dobar kvalitet proizvoda. Upravljačko – nadzorni sistem je zasnovan na PLC i SCADA konfiguraciji sa decentralizovanim distribuiranim upravljanjem tehnološkim celinama - sastavnim delovima postrojenja. Upravljačke jedinice (lokalni PLC kontroleri u spredi sa operatorskim panelima) smeštene u ormarima duž pogona, vrše prikupljanje lokalnih digitalnih i analognih vrednosti procesnih veličina i prosleđuju upravljačke signale izvršnim organima. Određena odstupanja regulisanih veličina od zadatih vrednosti izazivaju oglašavanje alarme, koji se u vidu svetlosnih i zvučnih upozorenja javljaju na lokalnim panelima i monitoru u dispečerskom centru (DC). Uz to ispisuje se poruka o uzroku, mestu i vremenu nastajanja poremećaja, pri čemu se zahteva od operatera da potvrdi alarm. Ove informacije olakšavaju rad službi održavanja. Vizuelna interpretacija sastavnih celina pogona, tabelarni i grafički prikazi karakterističnih veličina preko dinamičkih ekrana omogućavaju operateru uvid u stanje procesa proizvodnje. Sistem vrši arhiviranje relevantnih podataka, prati istorijat proizvodnog procesa, i generiše dnevne i periodične izveštaje.

Ključne reči: nadzor; upravljanje; sirovo ulje; transesterifikacija.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.ora.rs/HI/>

1. UVOD

Resursi fosilnih goriva su ograničeni i pri njihovoj eksploataciji nastaju produkti štetni po okolinu. S druge strane, česte političke krize koje destabilizuju tržište goriva nametnule su veliku potrebu za alternativnim izvorima energije koji su obnovljivi i nisu štetni za životnu sredinu [1,2]. Istraživanja su pokazala da su najperspektivnija alternativna goriva dobijena iz biomase. Takvo gorivo je biodizel koji nije toksičan, a pri eksploataciji značajno manje se emituju štetni gasovi koji stvaraju efekat staklene bašte. Sagorevanjem biodizela nastaje onoliko CO₂ koliko biljke od kojih se dobija potrošće u procesu fotosinteze [3-5]. Biodizel (komercijalni naziv za metil estar biljnih ulja - MEBU) nastaje u relativno složenom procesu transesterifikacije triglicerida masnih kiselina u metilestre. Sirova biljna ulja koja se dobijaju iz uljane repice, suncokreta, soje, ricinusa, kao i otpadna jestiva ulja sadrže pomenute trigliceride [6,7]. Automatizacija pogona za proizvodnju biodizela izvedena je primenom savremenih tehnika upravljanja, koje su implementirane u PLC (engl. Programmable Logic Controller) i SCADA (engl. Supervisory Control and Data Acquisition) sistemima, što omogućava pouzdan i siguran rad postrojenja, visoku produktivnost, ponovljivost kvaliteta proizvoda, optimalno iskorišćavanje sirovina, s minimalnom potrošnjom energetskih resursa [8-10]. Pogon za proizvodnju biodizela razmatran u ovom radu, je kompleksan u tehničkom i tehnološkom pogledu. Namenjen je za kontinualnu proizvodnju. Instalirana raznovrsna oprema i uređaji proizvedeni od strane renomiranih svetskih kompanija garantuju pouzdanost i sigurnost u radu. Deo električnih instalacija u proizvodnom pogonu pripada specijalnim električnim instalacijama gde se primenjuju protiveksplozijski električni uređaji, koji su namenjeni za rad u prostorima ugroženim eksplozivnom atmosferom, zapaljivim gasovima, parama ili prašinom. Potencijalno ugroženi prostori su: određeni delovi proizvodne linije, prostorije za katalizatore, destilaciju i aditiviranje. Ovaj problem je rešen primenom ventilacije čime se obezbeđuje potreban broj izmena vazduha u jedinici vremena (stvara se podprtisak u kritičnoj prostoriji većom količinom odsisnog u odnosu na usisni vazduh, čime se sprečava nekontrolisano širenje eksplozivnih para i prašina). U sistemu ventilacije eksplozivne

Korespondencija: Stanko P. Stankov, Universitet u Nišu, Elektronski fakultet, Aleksandra Medvedeva 14, Niš, Srbija;
Tel. +381 18 529 364, mob. +381 60 359 2328

E-mail: stanko.stankov@elfak.ni.ac.rs

Rad primljen: 26. jula 2018.

Rad prihvaćen: 29. novembra 2018.

<https://doi.org/10.2298/HEMIND180726024S>

STRUČNI RAD

UDC 681.518:681.513.5: 665.7

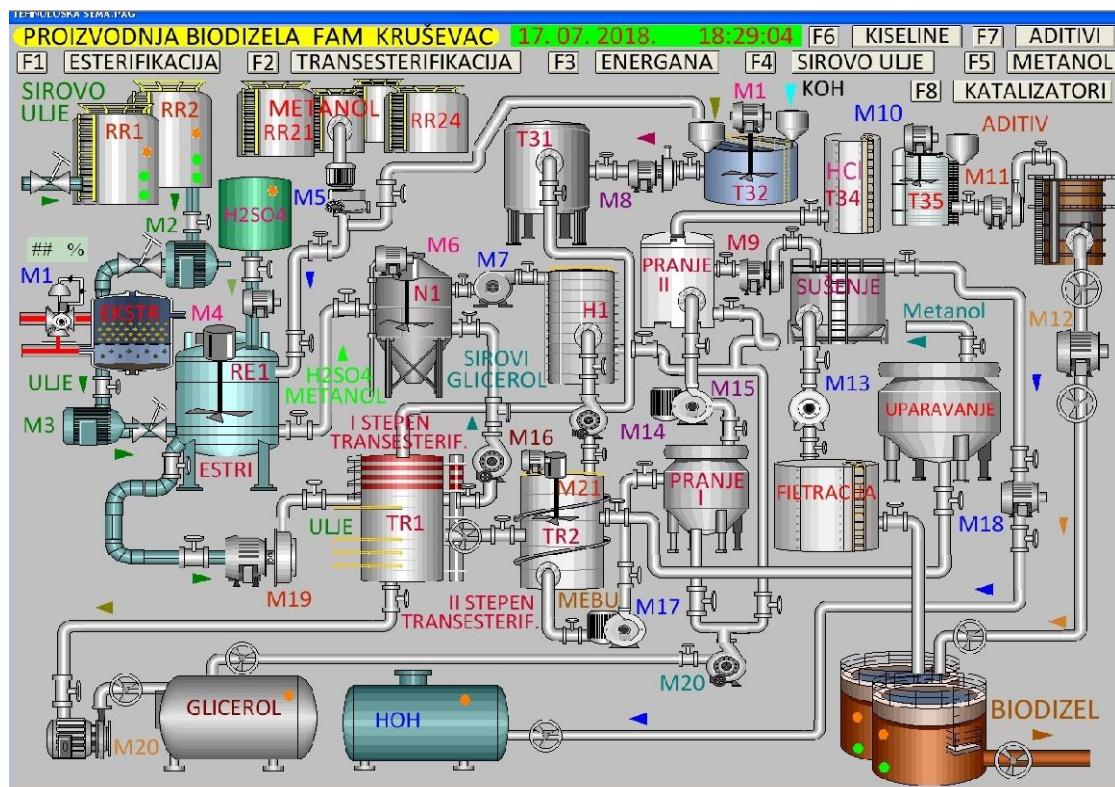
Hem. Ind. 72 (6) 315–328 (2018)



atmosfera koncentracija zapaljivih čestica mora biti manja od 50 % donje granice eksplozivnosti, a temperatura ograničena na najviše 80 % temperature paljenja čestica s najmanjom temperaturom zapaljivosti. U svim tehnološkim celinama postoji veliki broj elemenata automatizacije (analogni merni elementi: nivoa, temperature, pritiska, brzine, protoka, pozicije; sigurnosni elementi: presostati, kontaktni manometri, granični merači nivoa, sigurnosni termostati i dr.). Instaliran je veliki broj izvršnih organa: jednoprinosnih i dvoprinosnih ventilatora u protiveksplozivnoj zaštiti, klasičnih ventilatora, veliki broj elektromotora različitih snaga koji služe za pokretanje pumpi, mešalice i transportera. Osim toga instaliran je veliki broj elektropneumatskih on/off i regulacionih ventila, elektromagnetskih ventila i elektromotornih pogona za protivpožarne klapne.

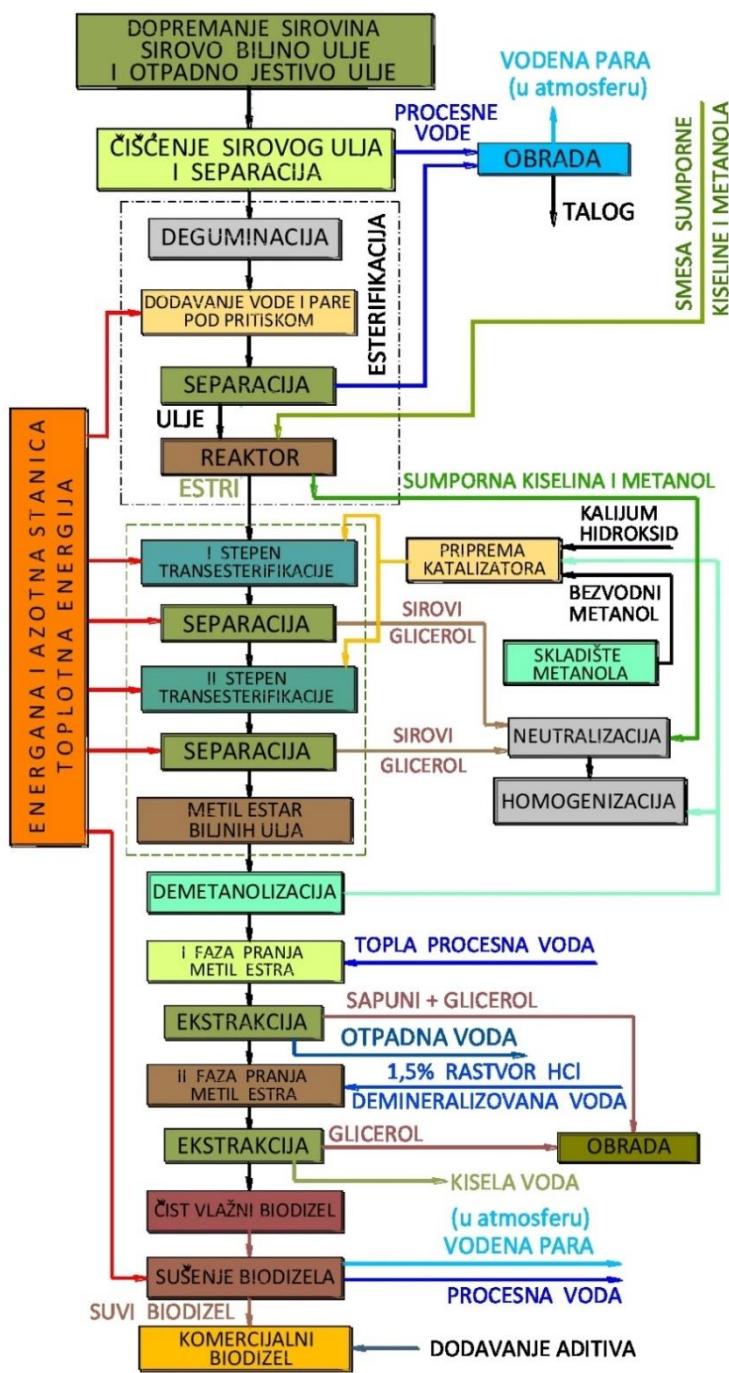
2. STRUKTURA POGONA ZA PROIZVODNJU

Proizvodni pogon se sastoji iz nekoliko tehničko-tehnoloških celina (slika 1 prikazuje jedan SCADA ekran pogona): skladišta s pretakalištama sirovog ulja, metanola, glicerola, kiselina; linija za čišćenje sirovog ulja, za esterifikaciju, za pripremu katalizatora, aditiva, linija za transesterifikaciju i aditiviranje. Neophodna toploputna energija se dobija iz energane u čijem su sastavu azotna stanica i kompresori. U sklopu proizvodnje je hemijska laboratorija u kojoj se pripremaju recepture, vrše analize uzoraka iz proizvodnje, i prati dinamika procesa i kvalitet proizvoda [8].



Slika 1. Struktura pogona za proizvodnju biodizela
Figure 1. Structure of the biodiesel production plant

Blok šema procesa proizvodnje prikazana je na slici 2. Posmatrajući slike 1 i 2 može se pratiti procedura tehnološkog procesa proizvodnje. Dopremljeno sirovo ulje se najpre čisti pri čemu se izdvaja procesna voda koja isparava i ostaje talog. Proces se dalje odvija kroz postupak esterifikacije gde se vrši tzv. deguminacija ulja (izdvajanje sluznih materija poput fosfolipida, proteina, lipoproteina i sl.) [12]. Ulju se dodaju voda i para pod pritiskom na temperaturi od 60 °C, uz intenzivno mešanje.



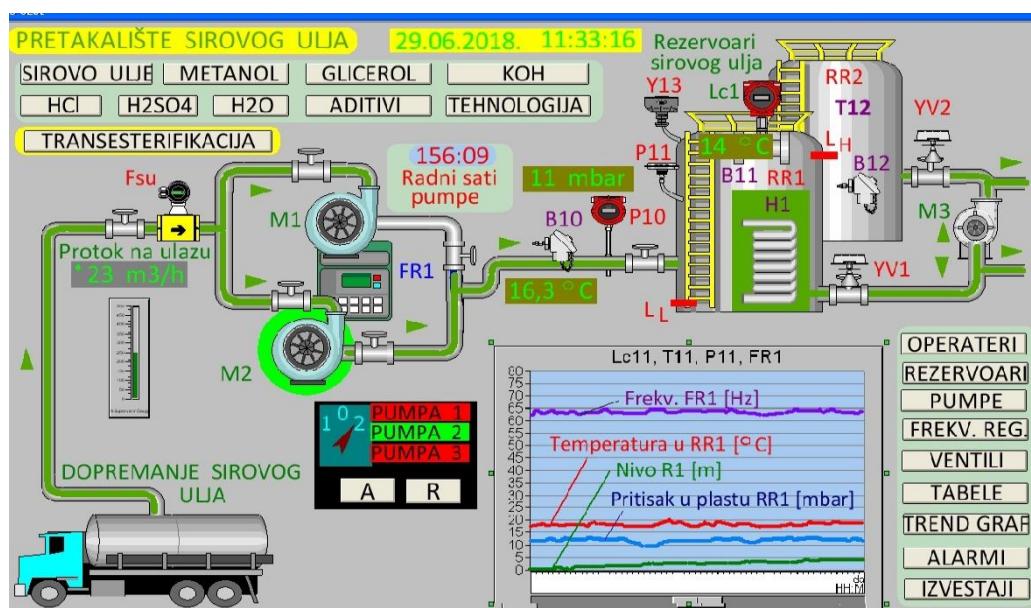
Slika 2. Blok šema procesa proizvodnje biodizela
Figure 2. Block diagram of the biodiesel production process

Ovako tretirano ulje vodi se u separator gde nastaje izdvajanje vode, a ulje se zajedno sa otpadnim uljem iz procesa proizvodnje uvodi u reaktor RE1 gde se dodaju sumporna kiselina i metanol. Tokom esterifikacije dobijaju se estri slobodnih masnih kiselina. Uljni deo koji je lakši od metanola i sumporne kiseline se odvaja i ide u postupak transesterifikacije. Kiselina i metanol se kasnije neutrališu u neutralizatoru N1 do pH 7, pomoću glicerola nastalog u procesu transesterifikacije. Po završetku neutralizacije smesa se odvodi u homogenizator H1 uz dodavanje metanola, a zatim se ova smesa odvodi na dekanter u kome se odvaja uljni deo i pasta kalijum sulfata od sirovog glicerola [5-8]. Ulju se dodaje smesa katalizatora (kalijum hidroksid) i bezvodnog metanola kada se sprovodi prva faza transesterifikacije. Proces zatim prolazi drugu fazu transesterifikacije, pri čemu se opet izdvaja zaostali glicerol i dobija se MEBU. Uparavanjem se sprovodi demetanolizacija, a izdvojeni metanol se vraća u proces proizvodnje. Nakon toga vrši se pranje biodizela u dva koraka. U prvom nastaje izdvajanje sapuna, glicerola i otpadne vode, a u drugom koraku se dodaje rastvor HCl i demineralizovane vode, pri čemu se izdvajaju glicerol i kisele vode. Dobija se čist vlažni biodizel koji se

podvrgava sušenju u vakuum destilacionoj koloni. Svi prethodno pomenuti postupci se odvijaju na odgovarajućoj temperaturi (toplota energija se dobija iz energane). Kvalitet proizvedenog biodizela se poboljšava dodavanjem aditiva - hemijskih supstanci ("toluen" i "wintron XC-30" u količini 0,01 % do 0,1 %) koje deluju kao antioksidanti, baktericidi i snižavaju tačku tečenja biodizela. Aditivi se skladište u posebnim rezervoarima iz kojih se vrši doziranje određene količine pomoću pumpe. Homogenizacijom smeše biodizela i aditiva dobija se finalni proizvod - biodizel.

3. SKLADIŠTA S PRETAKALIŠTIMA

Skladista s pretakalištima sirovog ulja, metanola, glicerola, kiselina, slične su konfiguracije, imaju određen broj rezervoara s duplim plaštovima, pumpne agregate, odgovarajuću mernu i regulacionu infrastrukturu. Pumpe se napajaju iz sopstvenih frekvencijskih regulatora (FR) ili soft startera, čime se obezbeđuje regulacija broja obrtaja i brojne zaštitne funkcije. Upravljački napon frekvencijskih pretvarača je spoljni, dakle iz posebnog izvora pri čemu se na jednostavan način omogućava uključivanje energetskog kola pretvarača kada postoji signal za pokretanje pumpe. Na taj način se dodatno štedi energija, odnosno ne proizvode se gubici kada je to nepotrebno [8-10]. Mere se diskretno i kontinualno nivoi i temperature u rezervoarima, protoci i pritisci. Na vratima ormara postavljeni su za svaku pumpu izborni prekidači kojima se mogu izabrati režimi rada: 1 – Blokada, 2 – Ručno, 3 – Automatski. Režim blokada se koristi za slučaj kvara elektromotornog pogona ili pumpe, pri čemu se vrši isključenje konkretnog agregata uz signalizaciju na operatorskom panelu i SCADA sistemu. Ručni režimi rada se mogu ostvariti i u slučajevima potpune nefunkcionalnosti PLC i SCADA sistema, dok je automatski rad moguć ako je ispravan lokalni PLC (lokalni režim), odnosno PLC i SCADA sistem (daljinski režim). Automatski režim rada je uobičajen, dok je ručni mod havarijski, bez regulacije protoka u potisnim cevovodima, ali sa implementiranim odgovarajućim zaštitama pumpi. Pored toga ručni režim rada se aktivira kada se želi proba pojedinih pumpnih agregata, npr. prilikom prvog puštanja u rad, servisiranja, održavanja i sl. Na lokalnim operatorskim panelima mogu se pratiti stanja agregata, izvršiti dijagnostika eventualnih upozorenja i alarmnih stanja i po potrebi poništiti pojedine greške i alarmini. Dodatno se parametri pojedinih agregata mogu pratiti na lokalnim operatorskim panelima FR. Na slici 3 je prikazan SCADA ekran skladišta sirovog ulja.



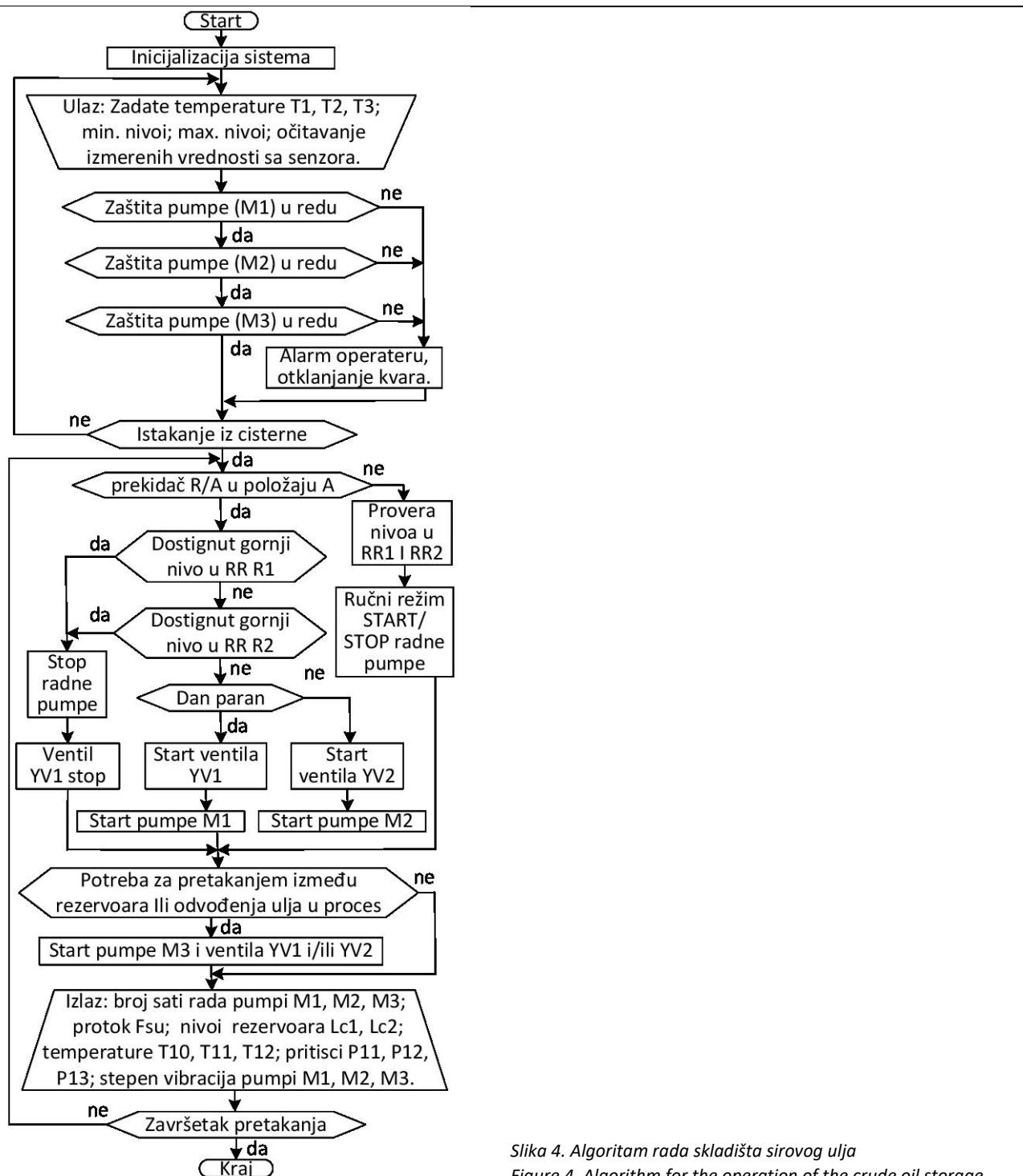
Slika 3. Skladište sirovog ulja

Figure 3. Storage of crude oil

Skladištenje sirovog ulja, koje se doprema autocisternama vrši se u rezervoarima RR1 i RR2 pomoću centrifugalnih pumpi M1 i M2 (rezervna i radna). Pozadina radne pumpe je obojena zeleno. Kapacitet pumpe ($20-40 \text{ m}^3/\text{h}$) je određen brzinom motora koja se reguliše preko FR. Cevovodi DN 80 omogućavaju da se pri kapacitetu pumpe $20 \text{ m}^3/\text{h}$ postiže brzina strujanja ulja od $1,1 \text{ m/s}$, a pri kapacitetu od $40 \text{ m}^3/\text{h}$ strujanje se odvija brzinom $2,2 \text{ m/s}$. Na grafiku (slika 3) mogu se pratiti parametri rezervoara RR1 (nivo i temperatura ulja, pritisak u plaštu, frekvencija rada motora radne pumpe M2 je 64 Hz). Prilikom istakanja iz cisterne vrši se merenje protoka ulja pomoću masenog merača protoka – Fsu, koji poseduje lokalni displej, pri čemu se kontinualno nadgledaju i memorišu: maseni protok, trenutna gustina i

temperatura sirovog ulja. Pretakanje iz jednog u drugi rezervoar, kao i odvod sirovog ulja u proces proizvodnje vrši se pomoću regulacionih elektropneumatskih ventila YV1, YV2 i pumpe M3.

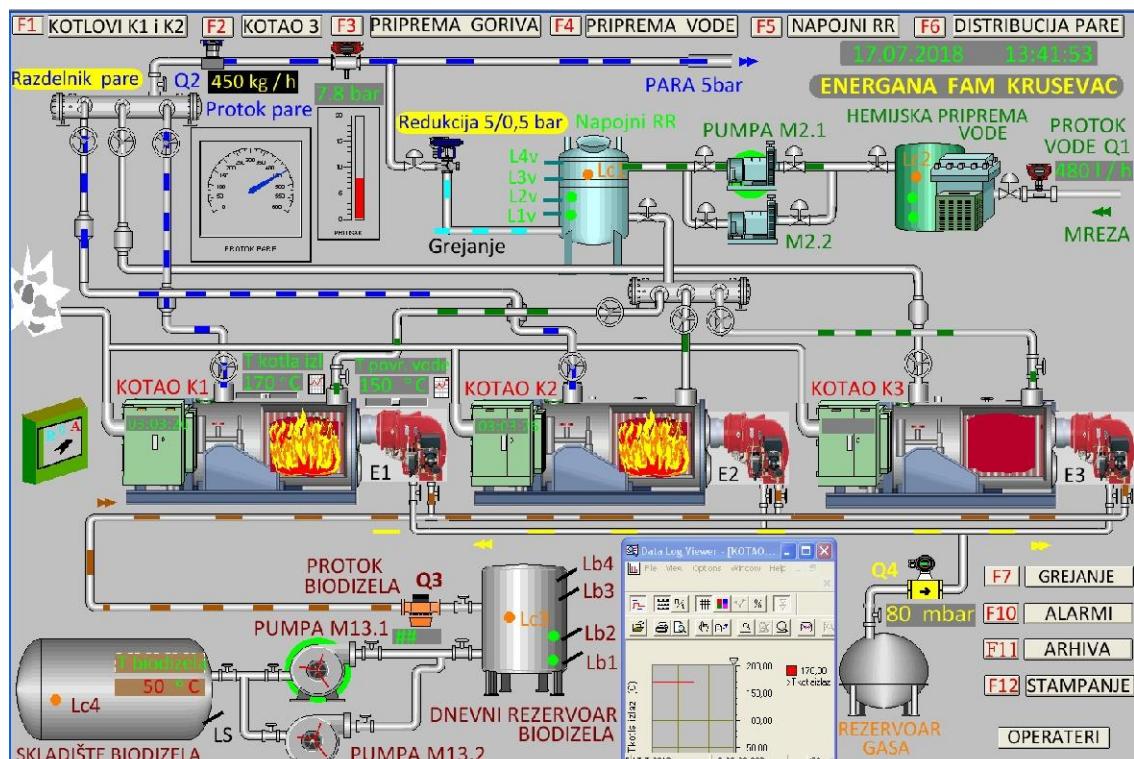
Prednosti savremenog upravljanja pumpama su: održavanje konstantnog, unapred zadatog protoka; potrebne brzine strujanja kroz cevovod; meki start pumpi, što eliminiše strujne udare u električnoj mreži; zaštita motora u električnom i mehaničkom smislu; eliminisanje hidrauličkih udara; ušteda energije; veliki broj zaštitnih funkcija elektromotora (ispad faze, prekostrujno opterećenje, podnapon, prenapon, kratak spoj, temperaturna zaštita, zaštita od zemljospaja, prodora vlage, kompenzacija kratkotrajnog prekida napajanja). Rad podsistema proizvodnog kompleksa odvija se prema određenim algoritmima. Uprošćena šema jednog takvog algoritma (konkretno za skladištenje i pretakanje sirovog ulja) data je na slici 4.



Slika 4. Algoritam rada skladišta sirovog ulja
Figure 4. Algorithm for the operation of the crude oil storage

4. ENERGANA

Energetske potrebe pogona - grejanje prostorija, vodena para za odvijanje tehnoloških procesa, kompresorsko postrojenje, azotna stanica (za pokretanje elektropneumatskih on/off i regulacionih ventila koristi se inertni gas azot, koji ne mrzne do -40°C) obezbeđuju se iz kompleksa energane. Na slici 5 je dat jedan SCADA ekran energane (prkazana je kotlarnica s parnim kotlovima). Energenti su gas ili biodizel. Napojna voda, pre uvođenja u kotlove prolazi fazu hemijske pripreme (omekšavanja) i predgrevanja. Dva kotla su radna, a treći je u stanju pripravnosti („stand-by“) kao rezervni. Ovde se mere karakteristične veličine – temperature izlazne i povratne vode u kotlovima, pritisak generisane vodene pare, nivoi u rezervoarima goriva i vode, protoci vode, pare, gasa i biodizela (Q1, Q2, Q3 i Q4, redom). Slika prikazuje tekuće vrednosti procesnih veličina. Grafik u okviru slike prikazuje temperaturu izlazne pare kotla 1 (170°C) [8]. Izbor prikaza se vrši pritiskom na određeni funkcionalni taster ili odabirom označenog pravougaonika.



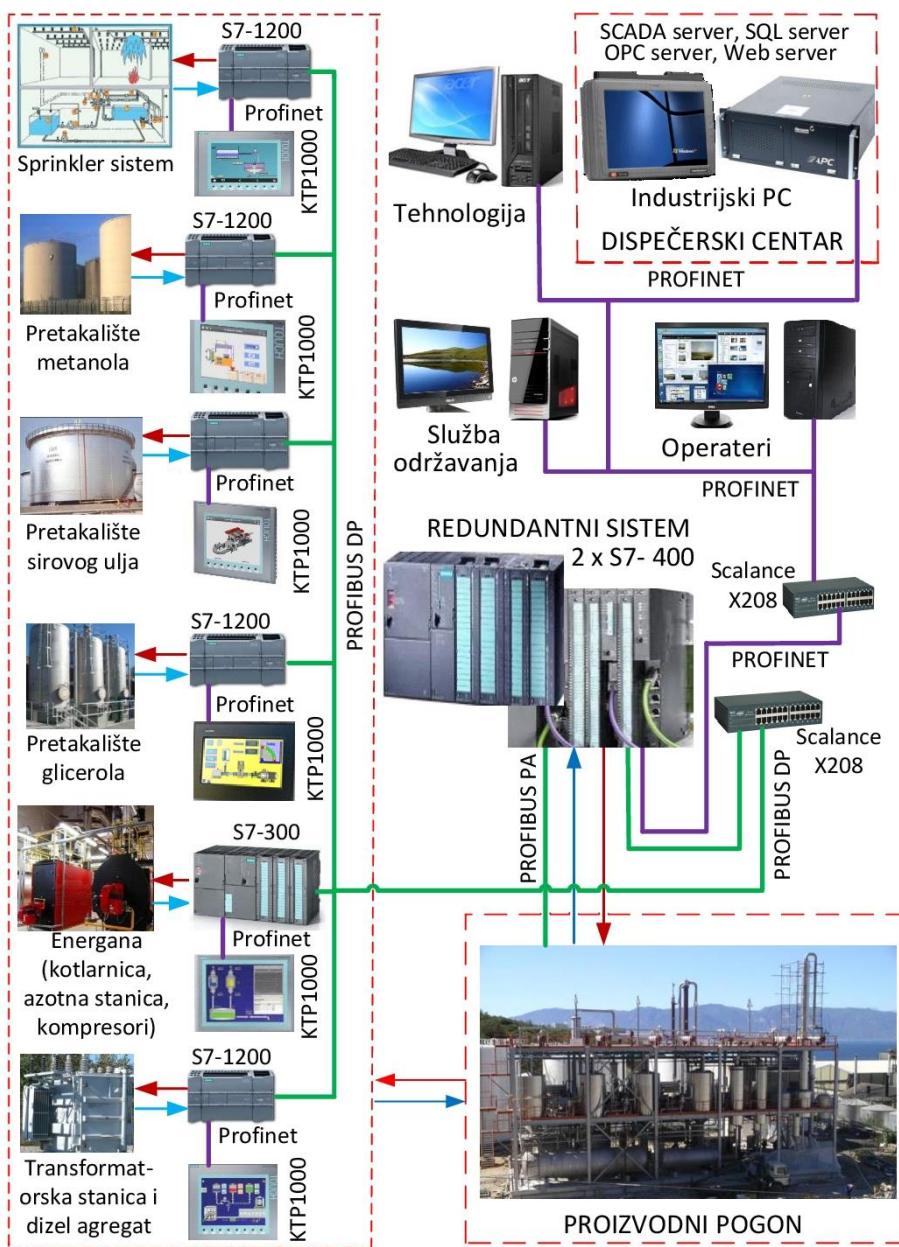
Slika 5. SCADA ekran energane

Figure 5. SCADA screen of the energy supply

5. UPRAVLJANJE I NADZOR

Automatizacija celokupnog postrojenja izvedena je integralno s hardverskim i softverskim komponentama jednog sistema, u ovom slučaju sistema "Simatic", proizvoda kompanije Siemens svetskog lidera u oblasti automatizacije. Na ovaj način korisnik je nezavisan u pogledu hardvera, omogućena je brza i jednostavna zamena u slučaju havarija i obezbeđena je izuzetna fleksibilnost ako se kasnije javi potreba za proširenjem upravljačke logike. Hardverska platforma je otporna na vibracije, termičke stresove i elektromagnetske smetnje karakteristične za industrijsko okruženje. Linijom za proizvodnju biodizela upravlja robusni tandem spoj dva kontrolera Simatic S7-400. Ovi kontroleri su namenjeni za sistemski rešenja u procesnoj industriji s vrlo zahtevnim aplikacijama. Njihove osnovne odlike su: velika brzina izvršavanja instrukcija, realizacija brzih komunikacionih procedura i mogućnost zamene modula tokom rada [9, 10]. Upravljanje pojedinim tehnološkim celinama kao što su: transformatorska stanica i dizel agregat, skladišta i pretakališta sirovog ulja, metanola i glicerola, sistem za gašenje požara – sprinkler sistem, vrše lokalni kontroleri SIMATIC S7-1200, a energonom sa azotnom stanicom i kompresorima upravlja kontroler S7-300. Pomenuti kontroleri imaju modularnu strukturu. Zadavanje i pregled parametara i veličina određene tehnološke celine vrši se na operatorskom panelu KTP, koji povezani s PLC kontrolerom čine upravljački sistem. Kontroleri su sa master PLC kontrolerom povezani preko industrijske mreže Profibus. Konfiguracija i programiranje ovih kontrolera kao i razvoj upravljačko - nadzornog programa za SCADA PC računar i operatorske panele vrši se pomoću Simensovog programske paketa TIA Portal (Totally Integrated

Automation). Ova objedinjena razvojna softverska platforma, zasnovana na naprednoj objektno-orientisanoj arhitekturi i centralizovanom upravljanju podacima, obezbeđuje visok nivo efikasnosti kroz celokupan projekat automatizacije [9,10]. Arhitektura upravljačko-nadzornog sistema proizvodnog pogona prikazana je na slici 6. Veza između procesa i upravljačkih jedinica ostvaruje se preko digitalnih i analognih ulaznih i izlaznih modula. Statusi prekidačkih elemenata (glavni prekidač i osigurači transformatorske stanice, prekidači i osigurači ormara pojedinih tehnoloških celina, osigurači motora, termorelea, merači graničnih nivoa fluida, sigurnosni termostati, kontaktne manometri, presostati) vode se na digitalne ulazne module. Signali sa senzora nivoa, pritiska, temperature, protoka, brzine, koncentracije gasova povezani su na analogne ulaze. Preko digitalnih i analognih izlaza šalju se upravljački signalni izvršnim organima (pumpe, ventilatori, mešalice, elektromagneti i elektropneumatski on/off i regulacioni ventili, gorionici). Soft starteri i frekvencijski regulatori povezani su sa upravljačkim jedinicama preko komunikacije (Siemensov standard PROFIBUS PA - Process Automation) [8].



Slika 6. Blok šema upravljačko-nadzornog sistema
Figure 6. Block diagram of a supervisory control system

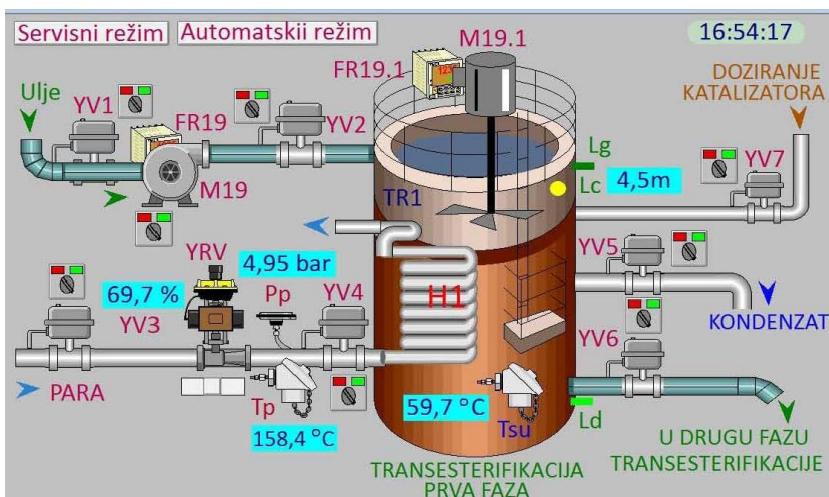
SCADA upravljački sistem je koncipiran u vidu menija i podmenija, pri čemu se prikazuje funkcionalnost sistema uz određene animacije (npr. rad pumpi, elektropneumatskih ventila, gorionika u kotlovima i dr.), daje se prikaz promene

neke veličine u realnom vremenu u vidu grafičke zavisnosti ili u digitalnom obliku (nivoi, protoci, temperature itd.), a dostizanje graničnih vrednosti se signalizira kao alarmna poruka uz zvučnu i svetlosnu signalizaciju. Prilikom sagledavanja kapaciteta SCADA sistema polazi se od ulaznih i izlaznih veličina i parametara upravljanog postrojenja. Na osnovu toga vrši se projektovanje hardverske konfiguracije upravljačkog sistema i određivanje broja ulaznih i izlaznih signala (digitalnih i analognih) i planira se broj tagova SCADA [8-10]. SCADA sistem izvršava sledeće zadatke: prikupljanje digitalnih i analognih podataka sa svih objekata povezanih u sistemu u realnom vremenu (veliki broj tagova); arhiviranje relevantnih informacija dobijenih na osnovu akvizicije u relacionoj bazi podataka; prezentacija podataka u realnom vremenu i arhiviranih podataka putem sinoptičkih ekrana, trendova, grafikona i tabela; upravljanje u realnom vremenu i monitoring tehničko-tehnoloških celina pogona.

Skladištenje i prezentovanje informacija sa svih objekata vrši se u dispečerskom centru (DC) u kome su instalirani serveri i radne stanice:

- master SCADA server - glavni server u sistemu u kome se nalaze podaci u realnom vremenu sa svih objekata i on vrši prezentaciju ovih podataka za radne stanice (veliki broj ekrana) i generiše sve vrste grafičkih i tabelarnih izveštaja na osnovu arhiviranih podataka;
- master SQL server skladišti u relacionu bazu podataka sve tipova informacija koje su prikupljene u glavnom SCADA serveru, kako bi se te informacije kasnije prikazale i analizirale;
- rezervni (engl. "backup") SQL server - redundantni server u sistemu, koji dobija podatke "replikacijom" od master SQL servera;
- domenski (engl. "domain control") server obezbeđuje ispravan domenski rad celog SCADA sistema sa svim servisima koje zahteva ovakav kompleks;
- Web server omogućava autorizovanim korisnicima distribuciju i prezentovanje podataka arhiviranih u SCADA i SQL serverima preko interneta. Prikazivanje podataka na Web-u se izvršava spajanjem OPC (engl. "Object Linking and Embedding for Process Control") servera i HTTP (engl. "Hypertext Transfer Protocol") servera, pri čemu se podaci iz OPC servera transformišu u HTML (engl. "HyperText Markup Language") oblik [8]. Pomenuti serverski sistemi i klijent računari instalirani u DC, službi održavanja i tehnologiji su podržani adekvatnim hardverskim platformama (snažni procesori, RAM i hard diskovi odgovarajućih kapaciteta, eternet kartice, monitori).

Ilustracije radi naveden je primer regulacije zagrevanja sirovog ulja u prvoj fazi transesterifikacije. U reaktor TR1 (zapremine 10 m³), dovodi se sirovo ulje preko on/off elektropneumatskih ventila YV1, YV2 i pumpe M19 čija se brzina reguliše pomoću FR19 (SCADA ekran na panelu osetljivom na dodir - slika 7).



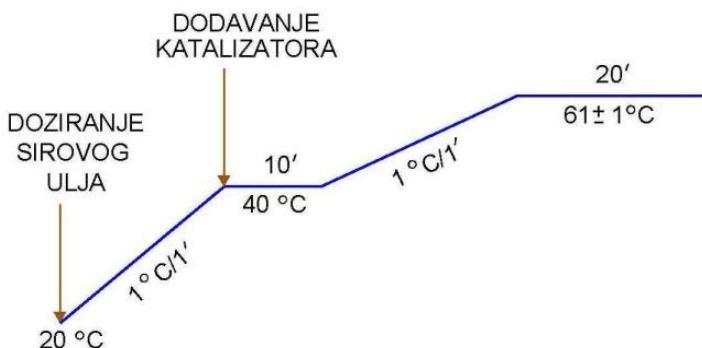
Slika 7. Konfiguracija linije za prvu fazu transesterifikacije

Figure 7. Configuration of the line for the first phase of transesterification

Ulje se postepeno zagрева на temperaturu 61 ± 1 °C, prema temperaturno - vremenskom dijagramu (slika 8), vodenom parom čija je temperatura 170 °C, a pritisak 5 bar. U određenom trenutku ulju se dodaje katalizator radi ubrzanja reakcije. Mešalicom M19.1, čija se brzina reguliše takođe promenom frekvencije (regulator FR19.1), vrši se mešanje ulja i katalizatora.

Ovde se mere diskretni nivoi (Ld i Lg) i kontinualni nivo (Lc - kapacitivni merač) u reaktoru, temperature ulja Tsu i pare Tp (Pt100 senzori s mernim pretvaračima čiji su izlazni signali 4 – 20 mA) kao i pritisak pare Pp (4 - 20 mA). Protok pare se odvija preko elektropneumatskih ventila: dva on/off (YV3, YV4) i jednog regulacionog (YRV), kao i spiralnog

grejača H1. Ventil YV5 služi za ispuštanje kondenzata, a preko ventila YV6 ulje ide u drugu fazu transesterifikacije. Dodavanje katalizatora se vrši preko ventila YV7. Linija može raditi u servisnom ili automatskom modu. U servisnom režimu mogu se uključivati, pomoću prekidača na panelu, on/off ventili i pumpa, a otvorenost regulacionog ventila se može menjati potenciometrom. Upravljačka logika (PLC), na osnovu zadate vrednosti temperature ulja i izmerene tekuće vrednosti, preko PI zakona, koji je u ovom slučaju primenjen, reguliše pogon motora male snage, koji se nalazi u pozicioneru ventila. Motor pokreće za određeni procenat loptasti zatvarač ventila u jednom ili drugom smeru. Kroz otvor ventila propušta se komprimovani vazduh potreban za zakretanje mehanizma u sklopu ventila u parnom cevovodu, čime se reguliše vrlo precizno protok pare u opsegu 0 – 100 %, s korakom 0,1 %. U konkretnom slučaju koristi se regulacioni ventil DN100 nemačkog proizvođača „Festo“ s pozicionerom „CMSX-P-S“. Trenutna pozicija ventila se dobija na osnovu signala 4 – 20 mA. Vreme potpunog otvaranja parovoda u ovom slučaju je 16 s.



Slika 8. Temperaturno – vremenski dijagram prve faze transesterifikacije
Figure 8. Temperature - time diagram of the first phase of transesterification

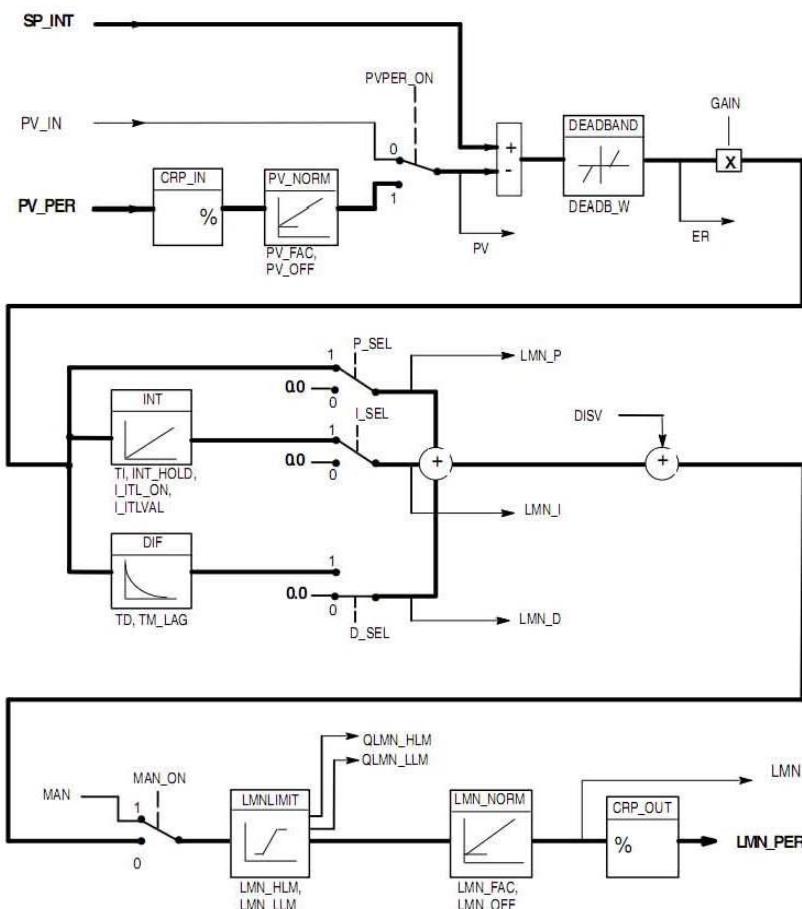
Upravljačka jedinica PLC sadrži standardne programske module PID regulatora u digitalnoj formi, koji se dobijaju diskretizacijom odabrane strukture analognog PID nekom od uobičajenih metoda aproksimacije (Ojlerova, Tustinova). Pravilan izbor vremena odabiranja omogućava da se digitalni regulator ponaša približno kao analogni. PLC preko svojih analognih ulaza i A/D konvertora prihvata analogne veličine iz upravljanog procesa, obrađuje dobijene informacije i na kraju pomoću D/A konvertora šalje analogni upravljački signal izvršnom organu (frekvencijskom regulatoru, regulacionom ventilu i sl.). Obrada dobijenih informacija se odvija korišćenjem PID algoritma, koji je integriran u izvršni program PLC kontrolera.

Programske realizacije PID regulatora, u razvojnim platformama, znatno se razlikuju od proizvođača do proizvođača. Naime, osim osnovnog algoritma u kome je sadržano P, I i D dejstvo, programski regulator je dopunjeno, zavisno od realizacije, funkcijama limitiranja, skaliranja, funkcijama za prelazni režim, s mogućnošću biranja oblika izlaznog upravljačkog signala (binarni-PWM, ternarni, analogni). Kod kontrolera familije „Siemens S7“, u okviru razvojnog okruženja „SIMATIC Manager“, koristi se standardna biblioteka s funkcijskim blokovima kojima je realizovan PID zakon - slika 9 [11]. Ovi blokovi su unapred programirani i smešteni u memoriji kontrolera odakle se lako integrišu u korisnički program kojim se rešava konkretan problem regulacije. Postoje tri funkcijska bloka: FB41 „CONT_C“ (ovaj blok se koristi u slučaju upravljanja s kontinualnim ulaznim i izlaznim veličinama, kao što je u opisanom procesu), FB42 „CONT_S“ (regulacija procesa kod kojih je primenjen regulator s digitalnim izlazom npr. pojačavači snage) i FB43 „PULSGEN“ (blok koji pretvara amplitudu signala u trajanje impulsa, što je u suštini širinsko-impulsna modulacija).

Pomenutim blokovima odgovaraju sistemski funkcijski blokovi SFB41, SFB42 i SFB43 redom. Blok FB41 se poziva u organizacioni blok OB35, koji je namenjen za ciklični prekid, što omogućava konstantnu periodu odabiranja. Svakom regulatoru je iznad bloka PID potrebno pridružiti njegov blok podataka. Na taj način se podaci svih parametara PID algoritma pripremaju u pridruženom bloku podataka, a blok FB41 se praktično može pozivati neograničen broj puta.

Referentna vrednost regulisane procesne veličine SP_INT zadaje se u procentima, a izmerena vrednost može biti ili PV_IN što znači da je interna iz programa ili dovedena preko analognog ulaza PV_PER. Izbor se vrši preko promenljive (preklopnika) PVPER_ON da bi se željena i odabrana vrednost procesne promenljive dovele u sabirač. Na izlazu sabirača, greška (regulaciono odstupanje) se množi s proporcionalnim pojačanjem i vodi na obradu u tri paralele grane (P, I i D dejstvo). Promenljive (preklopniči) P_SEL, I_SEL i D_SEL dozvoljavaju pojedinačno delovanje. Prekidač MAN_ON daje mogućnost slanja upravljačkog signala dobijenog izvršenim algoritmom ili ručno generisanog signala MAN. Nezavisno od izbora upravljačkog signala, definišu se gornja i donja granična vrednost (QLMN_HLM, QLMN_LLM), vrši se normiranje i dobija se vrednost upravljačke promenljive LMN. Upravljačka vrednost LMN_PER je izražena u procentima posle bloka CRP i može se poslati direktno na analogni izlaz. Očigledno je, sa strukturne šeme, da se funkcijski blok FB41 izvršava prema jednačini:





Slika 9. Strukturna šema PID algoritma realizovanog u funkcijском блоку FB41

Figure 9. Structural scheme of the PID algorithm realized in the function block FB41

$$LMN = GAIN \left[e(t) + \frac{1}{T_i} \int e(t) dt + T_d \frac{de(t)}{dt} \right] \quad (1)$$

gde su: LMN=vrednost upravljačke veličine, GAIN=pojačanje regulatora, $e(t)$ =greška, T_i =integraciona vremenska konstanta, T_d =diferencijalna vremenska konstanta i t -vreme. Parametri PID regulatora podešavaju se u aplikaciji PID Control Parameter Assignment. U okviru aplikacije bira se pridruženi blok podataka u kome se pripremaju podaci za PID, a zatim se otvara prozor za podešavanje parametara P, I i D. Može se vršiti izbor prema tome da li regulator prati procesus promenljivu sa analognog ulaza ili internu vrednost. Svi parametri PID regulatora se mogu podesiti direktno u pridruženom bloku podataka unutar razvojnog okruženja "SIMATIC Manager". U tabeli 1 [11] dati su izlazni parametri bloka FB41.

Funkcija prenosa procesa zagrevanja ulja u reaktoru napunjrenom sa 8 m^3 , predstavljena je inercionim elementom prvog reda s transportnim kašnjenjem:

$$W(s) = \frac{K}{1 + Ts} e^{-s\tau} \quad (2)$$

gde je K statičko pojačanje procesa, T vremenska konstanta procesa, a τ transportno kašnjenje. Odziv dobijen snimanjem odskočne pobude s raskinutom povratnom spregom je aperiodičan. U konkretnom slučaju je: $K=1,06$; $\tau=92 \text{ s}$, $T=382 \text{ s}$, tako da jednačina (2) postaje:

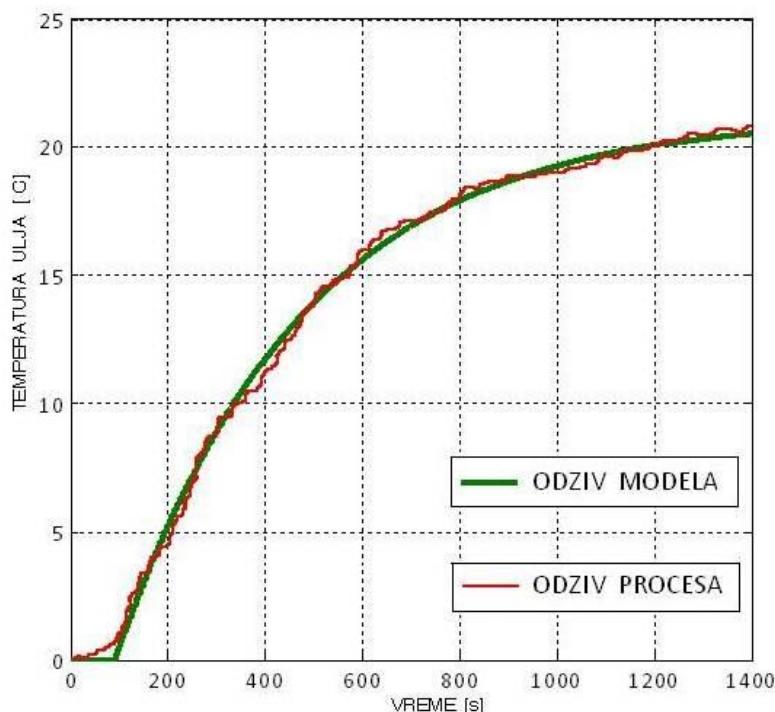
$$W(s) = \frac{1,06}{1 + 382s} e^{-92s} \quad (3)$$

Evidentno je da se radi o inerntnom procesu. Slika 10 prikazuje odskočni odziv za temperaturni interval $(20 - 40)^\circ\text{C}$.

Tabela 1. Izlazni parametri funkciskog bloka FB41

Table 1. Output Parameters of the Function Block FB41

Parametar	Tip	Vrednosti u radnoj tački	Podrazumevane vrednosti	Opis
LMN	Real	40.0	0.0	Efektivni izlaz regulatora je u formatu pokretnog zareza
LMN_PER	Word	W#2B33	W#16#0000	Konvertovani izlaz regulatora koji se može spojiti na proces preko analognog izlaza
QLMN_HLM	Bool	False	False	Dostignuta gornja granica izlaza regulatora
QLMN_LLM	Bool	False	False	Dostignuta donja granica izlaza regulatora
LMN_P	Real	1.45	0.0	Proporcionalni član
LMN_I	Real	458.4	0.0	Integralni član
LMN_D	Real	0.0	0.0	Diferencijalni član
PV	Real	38.7	0.0	Procesna promenljiva
ER	Real	1.3	0.0	Signal razlike



Slika 10. Odskočni odziv procesa zagrevanja sировог уља

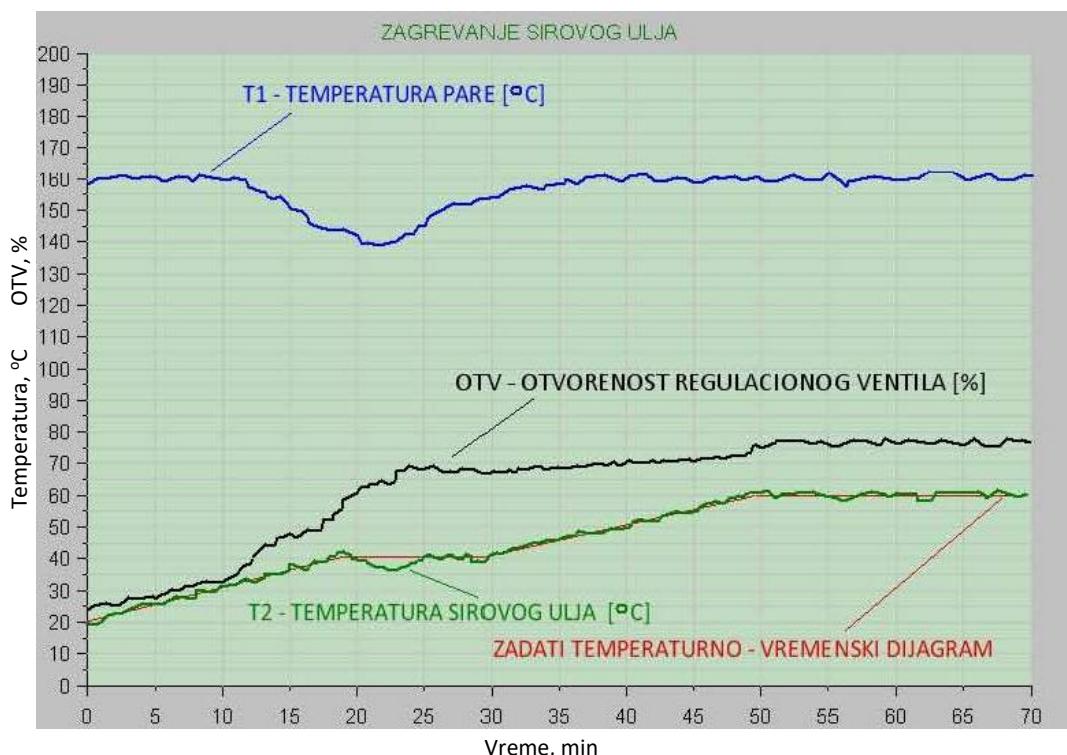
Figure 10. Step response of the crude oil heating process

Zbog lakšeg praćenja izvršeno je preskaliranje na opseg (0 – 20) °C. Podešavanje parametara PI regulatora, koji je primjenjen u ovom slučaju, izvedeno je prema empirijskim obrascima Čijen-Hrejns-Rezeviča (Chien – Hranes – Resewich):

$$\text{GAIN} = \frac{0,35T}{\tau} = 1,45; \quad T_i = 1,2T = 458,4[\text{s}].$$

Na slici 11 je dat grafik zagrevanja sировог уља u procesu prve faze transesterifikacije (prema zadatoj dinamici sa slike 8). Početna temperatura ulja je oko 20 °C, a procedura zagrevanja traje 70 minuta. Ulje se zagрева до 40 °C с прираштјем 1 °C/min. Regulacioni ventil je otvoren na 34 %. Održavanje ove temperature traje 10 min, a zatim se povećanjem protoka pare ulje zagrevа 1 °C/min. do temperature od 61 ± 1 °C i ovo stanje traje 20 minuta.

Primetan je poremećaj u sistemu u trenutku $t = 12$ min u vidu opadanja temperature pare kojom se greje ulje. Ovaj poremećaj traje do dvadeset prvog minuta. Usled poremećaja, temperatura ulja počinje da opada nekoliko minuta za iznos od 4 °C. Upravljačka struktura nastoji da eliminiše poremećaj povećanjem otvora parovoda preko regulacionog ventila YVR.



Slika 11. Grafik vremenske zavisnosti temperature pare, otvorenosti regulacionog ventila i temperature ulja
Figure 11. Time dependences of steam temperature, openness of the regulation valve and the oil temperature

Nakon 4 minuta dostiže se ponovo zadata vrednost i uspostavlja se stacionarno stanje. U trenutku $t = 20$ min nastao je drugi poremećaj – dodavanje katalizatora čija je temperatura za desetak °C manja od temperature ulja koje se već zagrejalo na 40 °C. Upravljačka logika se i protiv ovog poremećaja bori većim otvaranjem regulacionog ventila za određeni procenat. Oko dvadeset šestog minuta, uz intenzivno mešanje, izjednačava se temperatura smese ulja i katalizatora i upravljačka struktura nadalje prati zadati temperaturno – vremenski dijagram. Da bi upravljački sistem uspešno izvršavao postavljeni zadatok potrebno je pored izbora strukture regulatora i podešavanje njegovih parametara, i pravilno dimenzionisanje i usklađenost svih delova upravljanog sistema (u opisanom slučaju DN parovoda, DN on/off i regulacionog ventila u odnosu na kapacitet reaktora, kao i kapacitet akumulatora pare).

6. ZAKLJUČAK

Proces industrijske proizvodnje biodizela sastoji se od reakcije triglicerida (u čijem su sastavu masti i ulja) s metanolom, uz prisustvo katalizatora. Tokom ove reakcije se u vidu sporednog proizvoda dobija glicerin, koji prečišćen ima primenu u farmaceutskoj i kozmetičkoj industriji. U radu je prikazano automatizovano postrojenje za proizvodnju biodizela. Automatizacija je zasnovana na primeni PLC i SCADA sistema. Upravljački sistem ima uvid u statuse instaliranih uređaja i opreme. Nadgledaju se sve tehničke celine postrojenja (transformatorska stanica, dizel agregat, skladišta s pretakalištima sirovog ulja, metanola, glicerola i finalnog proizvoda – biodizela, energana sa azotnom stanicom i kompresorskim postrojenjem, sam proizvodni proces i protivpožarni sistem). Pojedine tehnološke celine su pod nadzorom i upravljanjem lokalnih kontrolera, koji su povezani sa operatorskim panelima na kojima se vrši zadavanje i pregled karakterističnih veličina i parametara. Lokalni kontroleri su u sprezi s master kontrolerom putem profibus protokola komunikacije. Uvid u stanje svake celine je omogućen i na SCADA sistemu u dispečerskom centru (DC). Master kontroler je povezan sa industrijskim PC računarcem (SCADA računar) u DC. Upravljanjem i nadzorom obezbeđuju se: merenja procesnih parametara i veličina; prijem, obrada i prikaz procesnih merenja u vidu tabela i grafika vremenskih zavisnosti mernih veličina; vizuelizacija statusa pogona; hronologija događaja i analiza; praćenje i obrada signala upozorenja i alarma; mogućnost lokalnog, daljinskog automatskog i daljinskog ručnog vođenja pojedinih objekata upravljanja; generisanje i prezentovanje dnevnih i periodičnih izveštaja. Automatizacijom proizvodnog procesa omogućeno je postizanje želenog kvaliteta proizvoda, optimalna potrošnja energije, predviđanje i dijagnoza kvarova i sprečavanje havarijskih situacija, čime se obezbeđuje kvalitetno održavanje sistema i kontinualna proizvodnja.

Zahvalnica: Ovaj rad je nastao kao rezultat istraživanja u okviru projekata br. TR 35005 i TR III 44006 koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za period 2011–2018.

LITERATURA

- [1] Gerpen VJ. Iova State University, U.S.A; Clements, D. Renewable Products development Laboratory; Knothe G.USDA/NCAUR: Biodiesel Production Technology, 2004.
- [2] Knothe G. National Center for Agricultural Utilization Research Agriculture Research Service U.S. Department of Research Agriculture, Peoria, Illinois, U.S.A.; Gerpen VJ. Department of Mechanical Engineering Iova State University, Ames, Iova, U.S.A.; Krahl J. University of Applied Sciences, Coburg, Germany: The Biodiesel Handbook, 2005.
- [3] Gerpen VJ. Biodiesel processing and production, University of Idaho, Moscow, Fuel Processing Technology 2005;86: 1097–1107.
- [4] Körbitz W. New Trends in Developing Biodiesel World – Wide, Evaluating & Exploiting the Comercial Uses of Ethanol, Fuel Alcohol & Biodiesel, Singapore 2002.
- [5] Bockey D. Situation and Development Potential for the Production of Biodiesel - An International Study, Union zur Förderung von Oel-und Proteinfianzan e. v., Germany, 2002.
- [6] Petrus L. Shell Global Solutions, Global Alternative Fuels Forum for Automotive Applications, Munich 2003.
- [7] Bacovsky D, Körbitz W, Mittelbach M, Wörgetter M. Biodiesel Production: Technologies and European Providers, 2007.
- [8] Stankov S. Glavni elektro projekat energetike i automatike Pogona za proizvodnju metil estra biljnih ulja u fabrici FAM ad Kruševac, 2011. (In Serbian)
- [9] Berger H. Automating with SIMATIC S7-1200 Configuring, Programming and Testing with STEP 7 Basic Visualization with HMI Basic, 2nd revised edition, Erlangen, 2013.
- [10] Berger H. Automating with Simatic Integrated Automation with Simatic S7-300/400, Controllers, Software, Programming, Data Communication, Operator Control and Process Monitoring, 2nd revised edition, Erlangen, 2003.
- [11] Siemens: Simatic, Standard Software for S7-300 and S7-400 PID Control - User manual, Siemens AG Automation Group, Industrial Automation Systems, Nürnberg, 2006. https://www.fer.unizg.hr/_download/repository/S7pidcob.pdf (pristup 17. 05. 2018.)
- [12] Dimić E. Hladno ceđena ulja, Tehnološki fakultet, Novi Sad, 2005. (In Serbian)

SUMMARY

A supervisory control system of a biodiesel production plant

Stanko P. Stankov

University of Niš, Faculty of Electronic Engineering, Aleksandra Medvedeva 14, Niš, Serbia

(Technical paper)

This paper describes a system for control and monitoring of plants for production of ecologically pure fuel biodiesel, which is obtained by transforming vegetable oils into fatty acid methyl esters by the reaction of transesterification. The automation provides synchronized operation of installed devices and equipment, protection and blockage of devices in the cases of irregularities, optimum energy consumption, elimination of subjective factor influences, increased efficiency of the plant and achievement of required product quality. It also enables prediction and diagnosis of faults, prevention of the occurrence of anomalies and ensures quality system maintenance and continual production. The supervisory control system is based on PLC and SCADA configuration with decentralized and distributed control of the component parts of the plant. All technical units are monitored (transformer station, diesel generator, storages with decanters of crude vegetable oil, methanol, glycerol, acids, additives and the final products - biodiesel, energy supply unit with a nitrogen station and a compressor plant, production process, as well as the fire protection system). Control units (local PLCs in feedback with operator panels), which are located in cabinets along the drives, collect local digital and analog values of process variables and forward control signals to the actuators. Certain deviations of the regulated values from the setup values cause the alarm set off in the form of light and sound warnings on local panels and the monitor at the dispatch center, with the message relating to the cause, location and time of the disturbance and requiring from the operator to confirm the notice of the alarm. Visual interpretation of the drive components, tabular and graphical representation of characteristic values on dynamic screens enables the operator to monitor the entire production process. Monitoring of the status of each component is also enabled at SCADA in the dispatch center. Control and supervision provide: measurement of process parameters and variables; receiving, processing and displaying the process measurements in the form of tables and trend graphs; visualization of drive status; chronology of events and analysis; monitoring and processing of warning and alarm signals; the possibility of local, remote automatic and remote manual control of individual objects, as well as generating and presenting daily and periodical reports.

Keywords: supervision, control, crude oil, transesterification

Čvrste disperzije sa karbamazepinom: optimizacija formulacija, karakterizacija i ispitivanje dugoročne stabilnosti

Marko Krstić¹, Igor Lukić², Alma Bušatlić³, Nenad Lazarević⁴, Dragana Vasiljević¹

¹Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

²ASV Beograd d.o.o., Kumodraška 380, 11221 Beograd, Srbija

³Adoc d. o. o., Milorada Jovanovića 11, 11030 Beograd, Srbija

⁴Centar za fiziku čvrstog stanja i nove materijale, Institut za fiziku, Univerzitet u Beogradu, Pregrevica 118, 11080 Beograd, Srbija

Izvod

U ovom radu je izvršena optimizacija formulacija čvrstih disperzija sa karbamazepinom, primenom metode D-optimalnog eksperimentalnog dizajna smeše, u cilju povećanja brzine rastvaranja navedene teško rastvorljive aktivne supstance. Primenom metode eksperimentalnog dizajna smeše, formulisane su čvrste disperzije variranjem udela karbamazepina (30-50 %), *Gelucire® 44/14* (20-40 %) i polimera *Soluplus®* (30-50 %) (ulazni parametri). Izrađeno je 16 formulacija, iz kojih je ispitana *in vitro* brzina rastvaranja karbamazepina. Kao izlazni parametri praćeni su procenti rastvorenog karbamazepina, nakon 10, 20, 30, 45 i 60 minuta. Najveći udeo oslobođenog karbamazepina iz čvrstih disperzija (preko 80 % za 30 minuta) se postiže pri udelima aktivne supstance od oko 40 %, *Soluplus®* oko 45 % i *Gelucire® 44/14* oko 25%. Nakon obrade podataka i optimizacije, iz različitih delova optimizacione oblasti odabrane su 3 formulacije za dalja ispitivanja. Rezultati ispitivanja odabranih optimizovanih uzoraka čvrstih disperzija nakon izrade, kao i nakon skladištenja 24 meseca pod ambijentalnim uslovima (25 °C, 40 % RH), dobijeni primenom metoda diferencijalne skenirajuće kalorimetrije (DSC), infracrvene spektroskopije sa Furjeovom transformacijom (FT-IR) i Ramanske spektroskopije potvrđili su njihovu stabilnost i očuvanje karbamazepina u polimernom obliku III, jedinom farmakološki aktivnom obliku. Primenom PAMPA (eng. Parallel Artificial-Membrane Permeability Assay) testa pokazano je da je u dve, od tri ispitivane optimizovane čvrste disperzije očuvana, odnosno blago povećana permeabilnost karbamazepina.

Ključne reči: čvrste disperzije, karbamazepin, optimizacija formulacija, eksperimentalni dizajn, *in vitro* oslobođanje, fizička stabilnost.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

1. UVOD

Čvrste disperzije se definišu kao disperzije jedne ili više lekovitih supstanci u inertnom nosaču (matriksu), u čvrstom stanju, dobijene metodom topljenja, metodom rastvaranja ili kombinacijom ove dve metode. Lekovite supstance u čvrstim disperzijama mogu biti dispergovane kao odvojene molekule, amorfne ili kristalne čestice, dok nosač može biti u kristalnom ili amorfnom stanju. Glavni razlog izrade čvrstih disperzija je povećanje rastvorljivosti/brzine rastvaranja teško rastvorljivih lekovitih supstanci, a sledstveno tome i njihova biološka raspoloživost [1]. Mehanizmi, kojima se to postiže su: rastvaranje lekovite supstance u inertnom matriksu, smanjenje veličine čestica i smanjenje aglomeracije, poboljšano kvašenje i solubilizacija lekovite supstance molekulima nosača, povećana poroznost sistema, kao i prelazak lekovite supstance iz kristalnog u amorfni oblik [2 - 4].

Uprkos brojnim prednostima čvrstih disperzija sa teško rastvorljivim lekovitim supstancama, broj komercijalnih preparata tipa čvrstih disperzija na tržištu je mali, zbog problema koji se mogu javiti tokom procesa izrade/proizvodnje i skladištenja. Ovi problemi uključuju termičku nestabilnost lekovitih supstanci i nosača pri izradi čvrstih disperzija

NAUČNI RAD

UDC 615.015.14:004.896(043.3)

Hem. Ind. 72 (4) 191–204 (2018)

Korespondencija: Marko Krstić, Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

E-mail: mkrstic109@gmail.com; telefon : +381 11 3951-356

Rad primljen: 25. oktobra 2017.

Rad prihvaćen: 25. juna 2018.

<https://doi.org/10.2298/HEMIND171025013K>



metodom topljenja, ostatke rastvarača, primenom metode rastvaranja, rekristalizaciju lekovitih supstanci pri očvršćavanju, taloženje lekovite supstance posle rastvaranja u vodi zbog prezasićenja [2]. Takođe, može doći do razdvajanja lekovite supstance od matriksa, što ima za posledicu njenu neravnomernu raspodelu u čvrstoj disperziji, što se može odraziti na nepravilno doziranje lekovite supstance. Takođe, u toku procesa usitnjavanja izrađene čvrste disperzije može doći do prelaska amorfognog oblika lekovite supstance u kristalni. Veliki broj tehnoloških operacija u farmaceutskoj industriji, koji se sprovodi u toku proizvodnje čvrstih disperzija je takođe ograničavajući faktor za njihovu širu proizvodnju i primenu [5].

Razvoj formulacije predstavlja složen proces i često se između sastava formulacija i njenih karakteristik ne može uspostaviti jasna, a gotovo nikada linearna korelacija. Iz tog razloga, sve češće se u razvoju formulacija koriste tehnike eksperimentalnog dizajna, kako bi se uz što manji broj eksperimentata došlo do optimalne formulacije. Dizajn smeše predstavlja vrstu eksperimentalnog dizajna, koji se koristi kada se optimizuju formulacije koje imaju više različitih sastojaka, čiji je zbir udela stalni. Jedna od često korišćenih metoda eksperimentalnog dizajna smeše je D-optimalni dizajn, koji omogućava da se na osnovu najmanjeg broja eksperimentata sa velikom pouzdanošću dođe do formulacije željenih karakteristika. Poslednjih godina je uspešno korišćen u razvoju tečnih i čvrstih samo-emulgajućih sistema, kao i čvrstih disperzija [6 - 8].

Tokom izrade formulacija u kojima se povećava rastvorljivost teško rastvorljive lekovite supstance, njena permeabilnost se može smanjiti, povećati ili ostati nepromenjena [9]. Sa ciljem da se proceni uticaj različitih faktora na resorpciju lekovite supstance, kao i da se smanji broj ispitivanja na ljudima i životinjama, stalno se razvijaju i unapređuju *in vitro* metode za procenu resorpcije lekovite supstance [10,11]. PAMPA (eng. Parallel Artificial-Membrane Permeability Assay) test je brz, jeftin i jednostavan metod, kojim se može ispitati permeabilnost lekovitih supstanci pasivnom difuzijom. Simulacija bioloških membrana postiže se odgovarajućim odabirom rastvarača i supstanci od kojih se formira veštačka membrana. Dugi niz godina se PAMPA test koristio u proceni permeabilnosti novosintetisanih lekovitih susptanci, a tek poslednjih godina se koristi za ispitivanje permeabilnosti lekovite supstance iz različitih farmaceutskih oblika i savremenih nosača [8,9,12,13].

Cilj rada bio je razvoj i optimizacija formulacija čvrstih disperzija sa karbamazepinom, primenom metode D-optimalnog eksperimentalnog dizajna, radi povećanja brzine rastvaranja navedene lekovite supstance. Takođe, cilj rada je bio i karakterizacija i ispitivanje dugoročne stabilnosti optimizovanih formulacija čvrstih disperzija, nakon skladištenja uzorka 24 meseca pod ambijentalnim uslovima.

2. MATERIJALI I METODE

2. 1. Materijal

U eksperimentalnom radu korišćen je karbamazepin (Ph. Eur. 8.0), kao model lekovita supstanca. Lauroil makrogol-32 gliceridi (*Gelucire® 44/14*; Gattefosse, Francuska) i makrogol 6000-poli(vinilkaprolaktam)-poli(vinilacetat) kalemjeni (eng. graft) polimer (*Soluplus®*; BASF ChemTrade GmbH, Nemačka) su korišćeni kao ekscipijensi za izradu čvrstih disperzija. Za rastvaranje polimera za izradu čvrstih disperzija korišćen je etanol (99,5 % V/V).

Dodekan (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemačka) i lecitin jajeta (Lipoid GmbH, Nemačka) korišćeni su u PAMPA testu. Svi drugi reagensi, koji su korišćeni za HPLC analizu, bili su analitičke čistoće.

2. 2. Metode

2. 2. 1. Formulacija čvrstih disperzija

Primenom optimizacione tehnike, uz pomoć kompjuterskog programa *Design Expert®* (version 8.0.7.1, Stat-Ease; SAD), definisan je D-optimalni eksperimentalni dizajn smeše, koju čine tri komponente, sastoјci čvrstih disperzija: A –karbamazepin (koncentracija 30 – 50 %), B –*Gelucire® 44/14* (koncentracija 20-40 %) i C –*Soluplus®* (koncentracija 30-50 %). Ove tri komponente predstavljaju ulazne parametre i njihov ukupan udio je 100 %. Granične vrednosti udela komponenti postavljene su na osnovu literaturnih podataka i prethodnih ispitivanja. Kao izlazni parametri (odgovori sistema) praćeni su procenti rastvorenog karbamazepina nakon 10, 20, 30, 45 i 60 minuta, označeni sa R₁ - R₅.

Primenom D-optimalnog eksperimentalnog dizajna dobijen je eksperimentalni plan (Tabela 1.), koji se sastojao od 16 formulacija čvrstih disperzija, od kojih su 11 različitih i 5 ponovljenih, radi smanjenja eksperimentalne greške.

2. 2. 2. Izrada čvrstih disperzija

Čvrste disperzije su izrađene kombinacijom metoda topljenja i rastvaranja. *Gelucire® 44/14* se otopi na temperaturi od 50 °C i dodaje, uz stalno mešanje, u patenu sa karbamazepinom. U disperziju karbamazepina i *Gelucire® 44/14* dodaje se etanolni rastvor *Soluplus®*, uz neprekidno mešanje. Dobijena smeša se ostavi 72 h na sobnoj temperaturi, da etanol ispari. Izrađene čvrste disperzije su usitnjavane i prosejavane kroz sito 600 (Ph. Eur. 9.0).

Tabela 1. Eksperimentalni plan

Table 1. Experimental plan

Redni broj formulacije	Ulazni parametri		
	A - Sadržaj karbamazepina, %	B - Sadržaj Gelucire® 44/14, %	C - Sadržaj Soluplus®, %
F1	34,22	33,59	32,19
F2	33,54	23,93	42,53
F3	50,00	20,00	30,00
F4	30,00	20,01	49,99
F5	41,07	20,00	38,93
F6	30,00	31,48	38,52
F7	43,84	23,32	32,84
F8	30,00	36,08	33,92
F9	40,59	29,41	30,00
F10	36,44	27,30	36,26
F11	30,01	39,99	30,00
F12	50,00	20,00	30,00
F13	41,07	20,00	38,93
F14	30,01	39,99	30,00
F15	40,59	29,41	30,00
F16	30,00	20,01	49,99

2. 2. 3. In vitro procena brzine rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija

Ispitivanje brzine rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija (pršak, veličine čestica $\leq 600 \mu\text{m}$) i komercijalnih tableta sa trenutnim oslobođanjem (ravne površine, prečnika 10 mm), kao i čiste lekovite supstance, izvedeno je u aparaturi sa rotirajućom lopaticom (Erweka DT70, Nemačka). Prilikom ispitivanja, masa čvrstih disperzija je sadržala 200 mg karbamazepina, kao i komercijalne tablete. Kao akceptorski medijum je korišćena prečišćena voda (900 ml), zagrejana na 37 °C, a brzina obrtanja rotirajuće lopatice bila je 50 obrtaja/min. Po 4 ml uzorka je uzimano nakon 10, 20, 30, 45 i 60 minuta, uz nadoknađivanje medijuma. U uzorcima je, nakon filtriranja, spektrofotometrijski (spektrofotometar Evolution 300, Thermo Fisher Scientific, Engleska) određena količina rastvorenog karbamazepina na 287 nm. Kalibraciona kriva za određivanje karbamazepina data je u prilogu, na slici S1, pri čemu je postignuta visoka vrednost koeficijenta korelacije $r^2 = 0,999$, kao i visoka preciznost metode, pri merenju apsorbancije za svaki standardni rastvor 10 puta RSD nije prelazila 0,61%. Dobijeni rezultati predstavljaju srednju vrednost merenja procenta oslobođenog karbamazepina iz tri uzorka, $\pm \text{SD}$.

2. 2. 4. Modelovanje uticaja ulaznih na izlazne parametre primenom metode dizajna smeše

D-optimalnim eksperimentalnim dizajnom smeše moguće je dobiti odgovarajući regresioni model, koji, u ovom slučaju, opisuje uticaj udela komponenata čvrstih disperzija, kao nezavisno promenljivih, na procenat rastvorenog karbamazepina nakon 10, 20, 30, 45 i 60 minuta, kao zavisno promenljivih. Modeli, koje je najčešće moguće dobiti pri ovakvim ispitivanjima su:

$$\text{specijalni kubni: } Y = b_1A + b_2B + b_3C + b_{12}AB + b_{13}AC + b_{23}BC + b_{123}ABC \quad (1)$$

$$\text{kubni: } Y = b_1A + b_2B + b_3C + b_{12}AB + b_{13}AC + b_{23}BC + b_{123}ABC + \gamma_{12}AB(A - B) + \gamma_{13}AC(A - C) + \gamma_{23}BC(B - C), \quad (2)$$

gde su b_1-b_{123} i $\gamma_{12}-\gamma_{23}$ koeficijenti, koji pokazuju uticaj nezavisno promenljivih, kao i njihovih međusobnih interakcija na vrednost zavisno promenljive. Vrednosti koeficijenata izračunavane su regresionom analizom, korišćenjem programa *Design Expert®*.

Regresioni model, tj. finalna jednačina, razmatra L-Pseudo vrednosti ulaznih parametara (A, B, C), koje se kreću od 0 do 1. Vrednost 0 se dodeljuje donjoj granici, a vrednost 1 gornjoj granici ulaznih parametara, dok se sve ostale vrednosti izračunavaju iz sledećih jednačina:

$$\text{Karbamazepin: } A_{1(\text{L-Pseudo})} = (A_1 - 30)/20 \quad (3)$$

$$\text{Gelucire® 44/14: } B_{1(\text{L-Pseudo})} = (B_1 - 20)/20 \quad (4)$$

$$\text{Soluplus®: } C_{1(\text{L-Pseudo})} = (C_1 - 30)/20 \quad (5)$$

gde su A_1, B_1 i C_1 bilo koje vrednosti koncentracija karbamazepina, *Gelucire® 44/14* i *Soluplus®*, u okviru postavljenih granica.



Regresioni model, koji najbolje opisuje vezu između ulaznih i izlaznih parametara bira se na osnovu poređenja nekoliko statističkih parametara, uključujući standardnu devijaciju (SD), koeficijent višestruke korelacije (R^2), prilagođen koeficijent višestruke korelacije (prilagođeni R^2) i predvidiv ostatak zbira kvadrata (PRESS). PRESS pokazuje koliko se podaci dobro uklapaju u model i za izabrani model njegova vrednost treba da bude manja, u poređenju sa drugim modelima. Za razliku od vrednosti PRESS, vrednosti za R^2 i prilagođeni R^2 treba da budu veće u odnosu na druge modele, dok vrednost standardne devijacije treba da bude manja. Kompromisom između postavljenih zahteva vrši se odabir najpogodnijeg regresionog modela.

2. 2. 5. Optimizacija formulacija čvrstih disperzija

Nakon dobijanja regresionih modela, izvršena je optimizacija formulacija čvrstih disperzija sa sledećim zahtevima za procenat oslobođenog karbamazepina: $60\% < R_1 < 75\%$, $75\% < R_2 < 85\%$, $85\% < R_3 < 95\%$, $90\% < R_4 < 95\%$, $90\% < R_5 < 100\%$. Iz različitih delova optimizacione oblasti odabrane su 3 formulacije čvrstih disperzija, koje su izrađene i iz kojih je ispitana *in vitro* brzina oslobađanja karbamazepina, na prethodno opisan način. Radi procene uspešnosti predviđanja, predviđeni i eksperimentalno dobijeni profili brzine oslobađanja su upoređeni računanjem faktora sličnosti (f_1) i faktora razlike (f_2) [14].

2. 2. 6. Ispitivanja optimizovanih formulacija čvrstih disperzija

Iz tri optimizovane formulacije čvrstih disperzija izvršeno je *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja karbamazepina, kao i ispitivanje permeabilnosti karbamazepina, primenom PAMPA testa. Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (DSC), infracrvena spektroskopija sa Furijevom transformacijom (FT-IR) i Ramanska spektroskopija su sprovedene nakon izrade, kao i nakon 24 meseca čuvanja uzorka pod ambijentalnim uslovima ($25\text{ }^\circ\text{C}$, 40% RH), u cilju procene dugoročne stabilnosti čvrstih disperzija.

2. 2. 7. Procena permeabilnosti karbamazepina

Procena permeabilnosti karbamazepina iz odabranih formulacija i čistog karbamazepina izvršena je korišćenjem PAMPA testa.

Prilikom izvođenja PAMPA testa, kao nosač veštačke membrane i akceptorski panel korišćen je filtracioni panel sa 96 bazena, izrađen od hidrofilnog poliviniliden difluorida (PVDF) (Millipore, SAD). U bazene akceptorske ploče naneto je po $5\text{ }\mu\text{l}$ rastvora lecitina jajeta u dodekanu (1 %, m/V) i ostavljeno 2 h na sobnoj temperaturi, da rastvarač potpuno ispari. Na ovaj način je dno akceptorske ploče impregnirano lecitinom i formirana je veštačka membrana, koja u kontaktu sa rastvorom pufera formira multilamelarni lipidni dvosloj između pora filtera. Akceptorska ploča je postavljena na donorskog, u čije je bazene prethodno naneto po $300\text{ }\mu\text{l}$ suspenzije čistog karbamazepina i odabranih formulacija u fosfatnom puferu pH 5,5. Istovremeno je u bazene akceptorske ploče naneto po $300\text{ }\mu\text{l}$ fosfatnog pufera pH 5,5. Akceptorska ploča je prekrivena folijom, kako bi se sprečilo isparavanje rastvarača. Ispitivanje za svaki uzorak je vršeno u triplikatu, a rezultat je predstavljen kao srednja vrednost $\pm\text{SD}$. Nakon inkubacije od 2 h na sobnoj temperaturi, koncentracija karbamazepina u bazenima akceptorske ploče određivana je prethodno razvijenom i validiranom HPLC metodom [8,13].

Koeficijenti permeabilnosti (P_{app}) izračunati su primenom sledećih jednačina [15]:

$$T/\% = 100 \frac{A_R V_R}{A_{D0} V_D} \quad (6)$$

$$P_{app} = \frac{V_D V_R}{(V_D + V_R) St} \ln \frac{100 V_D}{100 V_D - T(V_D + V_R)} \quad (7)$$

gde su:

V_D i V_R – zapremine donorskog i akceptorskog rastvora (ml);

A_{D0} i A_R – HPLC površine pikova pripremljenog rastvora ispitivanog uzorka i akceptorskog rastvora;

S – površina membrane između komora ($0,28\text{ cm}^2$);

t – vreme inkubacije (s).

2. 2. 8. Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija (DSC)

DSC merenja izvršena su na Mettler–Toledo AG termalnom analizatoru (Mettler–Toledo AG, Analytical, Švajcarska). Precizno odmerena masa uzorka (2–5 mg) stavljana je u T-Zero® aluminijumske posude, koje su potom hermetički zatvarane, a merenja vršena na temperaturama od 20 do $200\text{ }^\circ\text{C}$, pri brzini zagrevanja od $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, u struji azota, sa protokom od $100\text{ ml}/\text{min}$.

2. 2. 9. Infracrvena spektroskopija sa Furijevom transformacijom (FT-IR)

FT-IR spektri u regionu od 600–4000 cm⁻¹, čistog karbamazepina i tri optimizovane formulacije, dobijeni su korišćenjem Shimadzu IR-Prestige-21 FT-IR spektrometra spojenog sa horizontalnim Golden Gate MKII jednorefleksnim ATR sistemom (Specac, 214 Kent, Velika Britanija) i opremljenog sa Zn-Se sočivom. Nakon odgovarajuće pripreme uzorka urađeno je šesnaest snimanja za svaki uzorak.

2. 2. 10. Ramanska spektroskopija

Merenje Ramanskih spektra je izvedeno korišćenjem JY T64000 Ramanskog spektrometra (Horiba Scientific, Nemačka) sa 1800/1800/1800 zareza/mm kombinacijom rešetki i Symphony detektorom hlađenim tečnim azotom. Sistem je postavljen u mikro-konfiguraciju sa objektivom x100. Ulazni slit je postavljen na 100 µm. Za eksitaciju je korišćen čvrstoteln laser, talasne dužine 532 nm.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

3. 1. *In vitro* procena brzine rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija

Rezultati *in vitro* brzine rastvaranja karbamazepina iz 16 izrađenih čvrstih disperzija, komercijalnih tabelta i čiste supstance, prikazani su u tabeli 2 (i na slici S2., Prilog rada).

Tabela 2. Procenti rastvorenog karbamazepina iz čvrstih disperzija, komercijalnih tabelta i čiste lekovite supstance, u funkciji vremena
Table 2. Percentages of dissolved carbamazepine from solid dispersions, a commercial tablet and pure drug, as a function of time

Uzorak	Količina rastvorenog karbamazepina u funkciji vremena, %						
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
F1	56,20±1,24	80,60±3,21	90,60±1,24	96,00±0,37	95,60±0,21	96,70±0,43	98,80±0,21
F2	67,70±1,06	85,40±1,74	92,00±1,21	96,80±0,65	98,30±0,23	98,70±0,37	98,20±0,09
F3	60,60±0,86	78,30±1,27	85,30±2,29	90,30±1,57	93,30±0,33	94,80±0,54	96,50±0,71
F4	62,50±1,94	85,04±0,68	93,62±0,71	98,26±1,02	99,30±0,09	99,61±0,23	99,81±0,15
F5	65,00±0,33	90,40±0,23	95,60±0,17	97,50±0,06	97,70±0,38	99,00±0,16	99,20±0,25
F6	31,00±2,21	49,20±3,21	62,80±3,24	83,10±1,16	83,50±1,53	94,50±0,34	93,90±0,11
F7	53,48±0,97	73,86±1,12	78,92±0,86	83,33±0,14	83,01±0,21	84,36±0,21	87,32±1,23
F8	48,37±1,46	76,99±2,23	82,92±2,96	89,71±0,32	90,53±0,45	92,65±0,23	94,87±0,87
F9	42,26±2,14	61,53±1,32	70,87±1,31	83,19±0,96	83,23±0,14	89,42±1,54	90,61±0,37
F10	63,28±1,32	79,26±0,78	87,40±0,65	91,11±0,32	92,14±0,85	94,77±1,09	96,23±1,23
F11	52,77±2,87	70,39±2,21	79,14±0,33	87,15±0,39	87,69±0,65	92,10±1,12	94,58±2,22
F12	60,60±0,86	78,30±1,27	85,30±2,29	90,30±1,57	93,30±0,33	94,80±0,54	96,50±0,71
F13	65,00±0,33	90,40±0,23	95,60±0,17	97,50±0,06	97,70±0,38	99,00±0,16	99,20±0,25
F14	52,77±2,87	70,39±2,21	79,14±0,33	87,15±0,39	87,69±0,65	92,10±1,12	94,58±2,22
F15	42,26±2,14	61,53±1,32	70,87±1,31	83,19±0,96	83,23±0,14	89,42±1,54	90,61±0,37
F16	62,50±1,94	85,04±0,68	93,62±0,71	98,26±1,02	99,30±0,09	99,61±0,23	99,81±0,15
Karbamazepin	4,91±0,09	26,42±0,87	41,56±0,24	41,89±0,11	48,85±0,98	53,00±0,21	59,41±1,04
Tablete*	13,99±1,02	22,52±1,21	30,36±0,76	38,08±0,34	46,45±1,98	50,98±2,36	55,63±0,47

*Komercijalne tablete karbamazepina sa trenutnim oslobađanjem lekovite susptance

Najveće razlike u procentu rastvorenog karbamazepina iz ispitivanih čvrstih disperzija primećene su posle 10 minuta (od 31,00 % do 67,70 %). Kod većine ispitivanih formulacija (F1 – F5, F8, F10, F12 - F14; Tabela 2.) nakon 30 minuta dolazi do oslobađanja više od 80% karbamazepina, što odgovara zahtevima Američke farmakopeje (USP 38/NF33) za preparate sa trenutnim oslobađanjem aktivne susptance. Može se smatrati da je povećanje brzine oslobađanja karbamazepina iz ispitivanih čvrstih diperzija posledica površinske aktivnosti korišćenih ekscipijenasa. Procenti oslobodenog karbamazepina nakon 30 minuta iz uzoraka F6, F9 i F16, znatno manji od 80%, ukazuju da udeli tj. međusobni odnosi karbamazepina i ekscipijenasa (*Gelucire®* 44/14 i *Soluplus®*) nisu odgovarajući, jer ne dovode do željenog oslobađanja aktivne susptance. I pored toga, procenti oslobodenog karbamazepina iz čvrstih disperzija su veći u poređenju sa čistom susptancem (41,56 %, nakon 30 min) i komercijalnim tabletama (30,36 %, nakon 30 min). Nakon 90 i 120 minuta se ne uočavaju značajne razlike u brzini rastvaranja karbamazepina (Tabela 2.), pa se vrednosti procenta oslobodenog karbamazepina nakon 60-og minuta nisu koristile kao izlazni parametri za modelovanje u eksperimentatalnom dizajnu.



3.2. Modelovanje uticaja ulaznih na izlazne parametre primenom metode dizajna smeše

Primenom metode D-optimalnog eksperimentalnog dizajna smeše, izvršen je izbor regresionog modela, koji prema statističkim parametrima najbolje opisuje vezu između ulaznih i izlaznih parametara. Na osnovu poređenja statističkih parametara (pomenutih u delu: Materijali), odabran je kubni model, koji je najviše odgovarao zahtevima za izlazni parametar R_1 (procenat rastvorenog karbamazepina nakon 10 minuta) (Tabela 3.). Prilikom primene regresionih modela isprobane su linearna i kvadratna funkcija, međutim na osnovu dobijenih profila brzine rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija nije ni bilo očekivano dobro uklapanje u ove modele, na šta ukazuju i niske vrednosti koeficijenata determinacije za ova dva modela (Tabela 3.).

Tabela 3. Prikaz statističkih parametara za izbor regresionog modela za R_1 (procenat rastvorenog karbamazepina nakon 10 minuta)
Table 3. Presentation of statistical parameters for selecting a regression model for R_1 (percentage of dissolved carbamazepine after 10 minutes)

Model	Standardna devijacija	R^2	Prilagođeni R^2	PRESS
Linearni	8,93	0,3365	0,2344	1402,84
Kvadratni	7,96	0,5941	0,3911	1814,92
Specijalni kubni	4,67	0,8743	0,7905	723,03
Kubni	1,59	0,9903	0,9757	1368,88

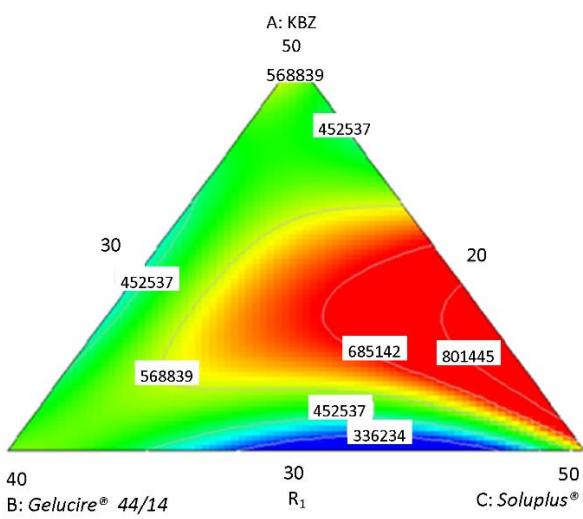
Nakon dobijanja regresionog modela vršeno je isključivanje parametara, koji nemaju statističku značajnost ($p>0,05$). Za izlazni parametar R_1 (procenat oslobođenog karbamazepina nakon 10 minuta) isključen je koeficijent uz parametar AB(A-B), čiji je $p=0,7204$. Uticaj svih ostalih parametara je bio statistički značajan. U tabeli S1 (Prilog) prikazana je statistička značajnost parametara pre i nakon isključivanja parametra AB(A-B) koji nema statistički značaj.

Nakon toga je dobijena jednačina, na osnovu koje je moguće za bilo koje vrednosti ulaznih parametara, a u okviru postavljenih graničnih vrednosti, predvideti procenat rastvorenog karbamazepina nakon 10 minuta. Statistički parametri ove jednačine su $p<0,0001$ i $F=87,06$, a ona glasi:

$$R_1 = 60,76A + 53,03B + 62,69C - 57,81AB + 39,90AC - 124,23BC + 639,92ABC - 235,24AC(A-C) + 132,67BC(B-C) \quad (8)$$

Na slici 1. prikazan je 2D trokomponentni dijagram, koji opisuje uticaj ulaznih parametara na izlazni parametar R_1 . Sa ovog dijagrama se može uočiti da se udelima Soluplus® formulaciji od oko 45% i Gelucire® 44/14 od oko 25 % povećava procenat rastvorenog karbamazepina nakon 10 minuta.

Najveći procenat rastvorenog karbamazepina, nakon 10 minuta, dobija se sa udelom ove supstance od oko 40 % u formulaciji, dok je pri udelima karbamazepina od oko 30 % ili oko 50 % manji procenat rastvorene supstance (Slika 1.). Ovakava zavisnost uočava se i nakon 20, 30, 45 i 60 minuta. Povećanje brzine rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija koje sadrže Soluplus® i Gelucire® 44/14, verovatno je posledica boljeg kvašenja lekovite supstance, kao i njene solubilizacije ekscipijensima [16].



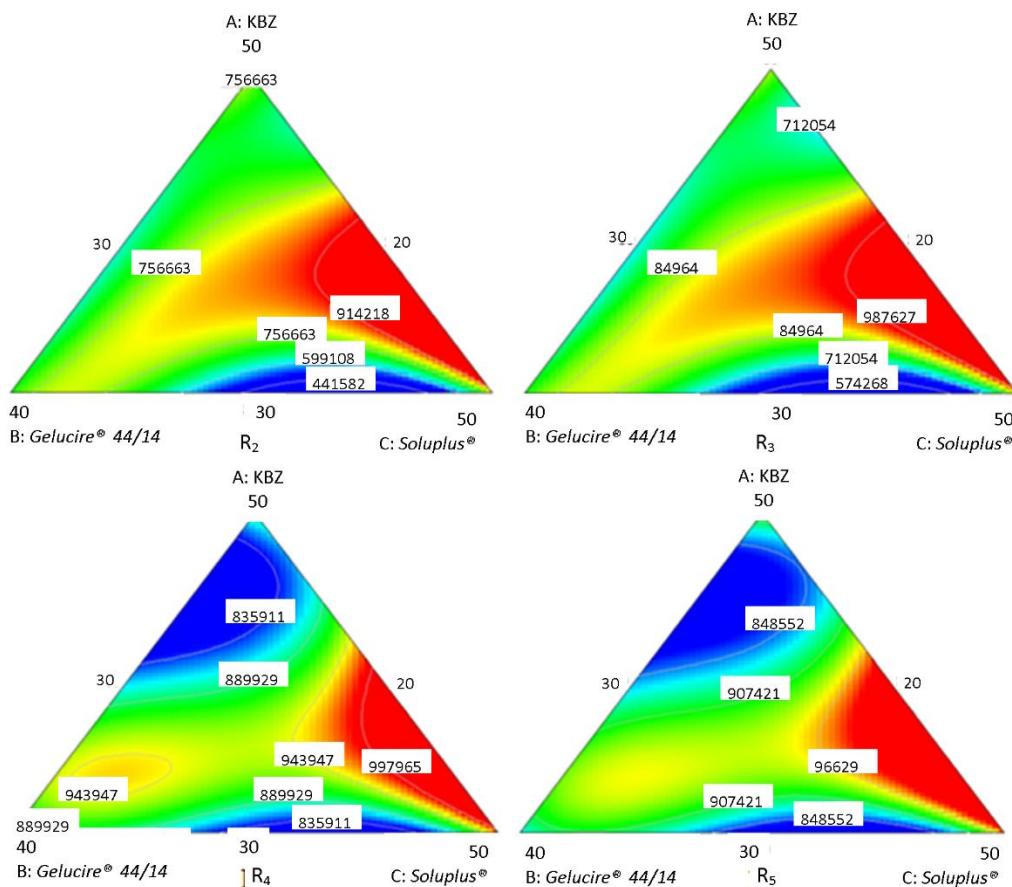
Slika 1. 2D trokomponentni dijagram koji opisuje uticaj ulaznih parametara na R_1 . Na temena trouglova predstavljene su maksimalne vrednosti ispitivanih parametara, dok se na sredinama naspramnih stranica nalaze minimalne vrednosti. Crveni, žuti, zeleni, svetlo plavi i tamno plavi regioni predstavljaju regione u kojima su postignuti različiti procenti oslobođenog karbamazepina, od najvišeg (crveni) ka najnižem (tamno plavi)
Figure 1. 2D ternary diagram which describes the effect of input parameters on R_1 . The maximum values of the tested parameters are presented on the triangle vertex, while the minimal values are presented in the center of the contrary sides. Red, yellow, green, light blue and dark blue regions represent regions where different percentages of released carbamazepine have been achieved, from the highest (red) to the lowest value (dark blue), respectively.

Za ostale izlazne parametre ($R_2 - R_5$) odabrani regresioni model bio je takođe kubni, a dobijene su jednačine, čije su vrednosti faktorskih efekata i njihovi statistički parametri prikazani u tabeli 4.

Tabela 4. Vrednosti faktorskih efekata i njihovi statistički parametri za izlazne parametre $R_2 - R_5$
Table 4. Values of factor effects, and their statistical parameters for output parameters $R_2 - R_5$

	R_2	R_3	R_4	R_5
A	+78,67	+85,30	+90,43	+93,41
B	+70,95	+79,57	+87,31	+87,81
C	+85,42	+93,88	+98,38	+99,41
AB	-50,59	-42,78	-16,71	-24,49
AC	+68,08	+54,49	+25,77	+21,22
BC	-146,39	-127,33	-44,88	-47,95
ABC	+573,90	+504,94	+130,63	+155,06
AB(A-B)	/	/	-88,81	-82,33
AC(A-C)	-281,97	-259,30	-99,20	-130,66
BC(B-C)	+261,15	+228,41	+71,52	+79,88
Statistički parametri odabralih (kubnih) modela				
p	0,0003	0,0003	0,0001	<0,0001
F	21,38	20,84	41,19	75,98

Na slici 2. prikazani su 2D trokomponentni dijagrami, koji opisuju uticaj ulaznih parametara na R_2 , R_3 , R_4 i R_5 (procenat rastvorenog karbamazepina nakon 20, 30, 45 i 60 minuta).

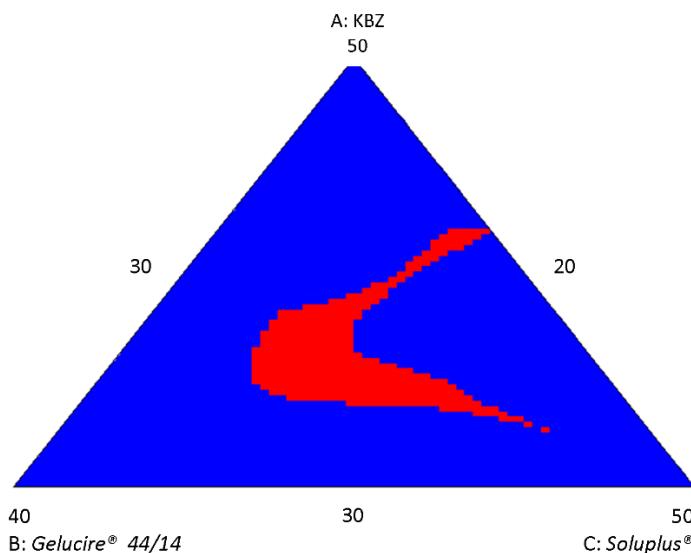


Slika 2. 2D trokomponentni dijagrami koji opisuju uticaj ulaznih parametara na R_2 (gore levo), R_3 (gore desno), R_4 (dole levo) i R_5 (dole desno). Na temena trouglova predstavljene su maksimalne vrednosti ispitivanih parametara, dok se na sredinama naspramnih stranica nalaze minimalne vrednosti. Crveni, žuti, zeleni, svetlo plavi i tamno plavi regioni predstavljaju regije u kojima su postignuti različiti procenti oslobođenog karbamazepina, od najvišeg (crveni) ka najnižem (tamno plavi)

Figure 2. 2D ternary diagram which describes the effect of input parameters on R_2 (up left), R_3 (up right), R_4 (down left) and R_5 (down right). The maximum values of the tested parameters are presented on the triangle vertex, while the minimal values are presented in the center of the contrary sides. Red, yellow, green, light blue and dark blue regions represent regions where different percentages of released carbamazepine have been achieved, from the highest (red) to the lowest value (dark blue), respectively

3.3. Optimizacija formulacija čvrstih disperzija

Trokomponentni dijagram (Slika 3.) pokazuje oblast u kojoj se ukrštaju zadate vrednosti odgovora, postavljene tokom optimizacije. Kompjuterski program *Design Expert®* je u okviru ove oblasti predvideo 22 formulacije, čiji su sastavi (udeli komponenti) i predviđene vrednosti izlaznih parametara prikazani u tabeli 5.



Slika 3. 2D trokomponentni dijagram sa regionom (označenom crvenom bojom) u okviru koga se nalaze optimalne formulacije. Na temena trouglova predstavljene su maksimalne vrednosti ispitivanih parametara, dok se na sredinama naspramnih stranica nalaze minimalne vrednosti.

Figure 3. 2D ternary diagram with the region (marked in red) indicating optimal formulations. The maximum values of the tested parameters are presented on the triangle vertex, while the minimal values are presented in the center of the contrary sides.

Tabela 5. Formulacije čvrstih disperzija predložene kompjuterskim programom *Design Expert®* (sastav i vrednosti izlaznih parametara)

*Table 5. Formulations of optimal solid dispersions proposed by computer program *Design Expert®* (the composition and values of the output parameters)*

Oznaka formulacije	Uzlazni parametri			Izlazni parametri				
	Sadržaj karbamzepina, %	Sadržaj <i>Gelucire® 44/14</i> , %	Sadržaj <i>Soluplus®</i> , %	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
O1	33,92	26,24	39,84	62,80	78,63	87,07	93,35	94,56
O2	36,90	27,13	35,97	65,55	84,47	91,32	92,40	92,95
O3	39,15	24,59	36,26	65,67	84,39	90,69	90,59	90,96
O4	35,30	30,33	34,37	60,53	81,84	89,23	93,80	94,10
O5	38,66	25,11	36,23	66,08	84,72	91,12	90,97	91,41
O6	37,91	25,99	36,10	66,13	84,78	91,37	91,54	92,04
O7	33,56	25,39	41,05	62,44	77,39	86,16	93,52	94,91
O8	35,69	26,77	37,54	66,64	84,69	91,84	93,64	94,54
O9	40,94	21,62	37,44	63,68	84,90	90,49	92,46	92,49
O10	36,20	27,60	36,20	65,28	84,28	91,30	93,02	93,64
O11	34,52	29,84	35,64	61,16	81,79	89,37	93,85	94,41
O12	34,67	28,71	36,62	62,66	81,95	89,56	93,57	94,29
O13	36,87	26,85	36,28	66,15	84,89	91,71	92,57	93,18
O14	35,28	29,64	35,08	61,85	82,51	89,86	93,67	94,11
O15	36,27	29,03	34,70	62,27	82,55	89,72	92,81	93,15
O16	35,90	29,77	34,33	61,09	81,94	89,23	93,23	93,50
O17	37,22	26,81	35,97	65,75	84,58	91,35	92,11	92,65
O18	33,78	24,83	41,39	61,82	80,18	88,61	94,48	96,01
O19	35,49	29,28	35,23	62,45	82,80	90,08	93,49	93,96
O20	34,12	29,08	36,80	61,02	80,40	88,29	93,43	94,17
O21	41,56	21,32	37,12	61,05	82,32	88,01	91,67	91,45
O22	37,98	27,44	34,58	62,53	81,91	88,85	90,56	90,81

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅: procenat rastvorenog karbamazepina nakon 10, 20, 30, 45, 60 minuta.

3. 4. Ispitivanja odabralih optimizovanih formulacija čvrstih disperzija

Radi procene uspešnosti predviđanja, iz različitih delova optimizacione oblasti odabrane su tri formulacije čvrstih disperzija (O2, O4 i O21; Tabela 5.), koje su izrađene na prethodno opisan način i iz kojih je ispitana *in vitro* brzina rastvaranja karbamazepina.

Predviđeni i eksperimentalno dobijeni procenti rastvorenog karbamazepina iz odabralih čvrstih disperzija prikazani su u tabeli 6. Na osnovu poređenja eksperimentalno dobijenih i predviđenih profila brzine rastvaranja karbamazepina iz izrađenih čvrstih disperzija i izračunatih vrednosti za faktore razlike f_1 i faktore sličnosti f_2 (Tabela 6.), uočava se veliko slaganje između predviđenih i dobijenih profila brzine rastvaranja lekovite supstance i zaključuje se da se ovi profili mogu smatrati sličnim, jer je $f_1 < 15$ i $f_2 > 50$ [14], kao i da nema statistički značajne razlike među njima.

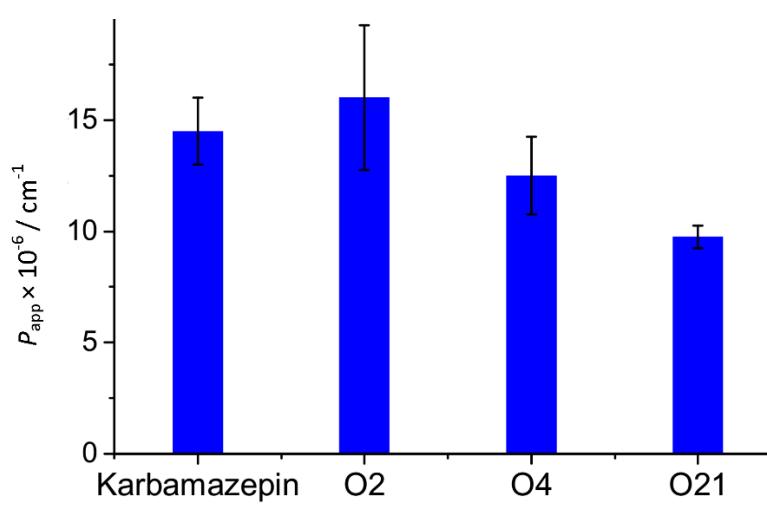
Tabela 6. Dobijeni i predviđeni sadržaј rastvorenog karbamazepina iz čvrstih disperzija, faktori razlike (f_1) i faktori sličnosti (f_2)

Table 6. Obtained and predicted percentages of dissolved carbamazepine from solid dispersions, the difference factors (f_1) and the similarity factors (f_2)

	Sadržaj rastvorenog karbamazepina, %					
	Formulacija O2		Formulacija O4		Formulacija O21	
	dobijeno	predviđeno	dobijeno	predviđeno	dobijeno	predviđeno
10	59,21	63,19	61,61	61,12	54,55	60,17
20	78,22	81,97	75,82	75,81	78,74	80,57
30	88,70	89,60	85,90	85,30	88,18	87,84
45	93,42	93,52	96,45	94,86	94,21	91,65
60	96,55	94,31	98,76	96,56	96,19	91,78
f_1		2,64		1,17		3,58
f_2		88,12		96,02		83,93

3. 5. Procena permeabilnosti karbamazepina

Rezultati ispitivanja permeabilnosti karbamazepina (PAMPA test) iz ispitivanih formulacija i čistog karbamazepina dati su na slici 4. Dobijena vrednost koeficijenta permeabilnosti za čist karbamazepin ($14,52 \pm 1,50 \times 10^{-6}$ cm/s) bila je u skladu sa prethodno dobijenim rezultatima u sličnim ispitivanjima [8, 13, 15]. Rezultati PAMPA testa pokazuju da je postignuto izvesno povećanje permeabilnosti karbamazepina iz formulacije O2 ($16,18 \pm 3,17 \times 10^{-6}$ cm/s), dok je permeabilnost neznatno smanjena u slučaju uzorka O4 ($12,41 \pm 1,88 \times 10^{-6}$ cm/s), ali ove razlike nisu statistički značajne ($p>0,05$). Permeabilnost karbamazepina iz formulacije O21 je značajno smanjena ($9,71 \pm 0,61 \times 10^{-6}$ cm/s) ($p<0,05$), što može biti posledica najnižeg udela *Gelucire® 44/14* u ovoj formulaciji. Ovaj ekscipijens verovatno stupa u interakciju sa veštačkom membranom, pa se može prepostaviti da se sa smanjenjem njegove koncentracije smanjuje i propustljivost membrane, a sa tim i permeabilnost karbamazepina iz navedenog uzoraka čvrste disperzije [17].



Slika 4. Rezultati PAMPA testa za prašak karbamazepina i tri odabранe optimizovane formulacije (O2, O4 i O21) (P_{app} - koeficijent permeabilnosti)

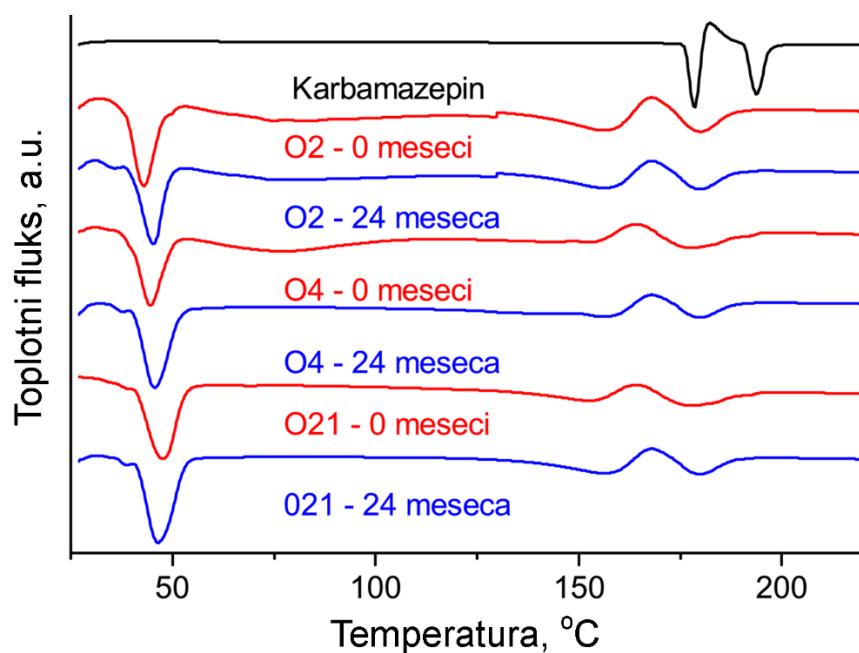
Figure 4. Results of the PAMPA test for carbamazepine powder and three selected optimized formulations (O2, O4 i O21) (P_{app} - permeability coefficient)

Rezultati ove studije idu u prilog osnovnoj prepostavci da prilikom razvoja formulacija sa teško rastvorljivom lekovitom supstancom treba postići kompromis između brzine rastvaranja, sa jedne, i permeabilnosti, sa druge strane. Dobra rastvorljivost lekovite supstance u vodenoj sredini gastrointestinalnog trakta je skoro uvek preduslov za dobru

bioraspoloživost lekovite supstance nakon peroralne primene. Međutim, tokom izrade formulacija u kojima se povećava rastvorljivost lekovitih supstanci, može doći do promene permeabilnosti, odnosno uticaja na resorpciju [12]. Prilikom povećanja brzine rastvaranja lekovite supstance, najčešće dolazi do formiranja struktura koje su veće od molekula same lekovite supstance. Veličina čestica je važan faktor koji utiče na resorpciju lekovite supstance, naročito onih koje su teško rastvorljive u vodi ili biološkim tečnostima. Kao posledica formiranja struktura koje su veće od molekula same lekovite supstance, može nastati problem sa permeabilnošću aktivne supstance iz ovakvih formulacija. Takođe, primena površinski aktivnih materija za povećanje rastvorljivosti lipofilnih lekovitih supstanci, koje pokazuju visoku permeabilnost, kakav je i sam karbamazepin (BSK klasa II), usled solubilizacije lekovite supstance primenom površinski aktivne materije može doći do smanjenja slobodne frakcije lekovite supstance, što posledično vodi smanjenju permeabilnosti, što verovatno jeste još jedan od razloga za smanjenje permeabilnosti iz formulacije O21. Iz svega navedenog, može se smatrati da su formulacije čvrstih disperzija O2 i O4 prihvatljive, jer je postignuta ravnoteža između brzine rastvaranja i permeabilnosti karbamazepina [13,18].

3.6. Diferencijalna skenirajuća kalorimetrija

Na DSC krivoj čistog karbamazepina (Slika 5), na osnovu karakterističnih pikova, može se zaključiti da je karbamazepin u polimorfnom obliku III, jedinom farmakološki aktivnom obliku [19-21]. Na to ukazuje endotermni pik na oko 178 °C, koji je posledica topljenja polimorfog oblika III karbamazepina, a egzotermni pik na oko 181 °C predstavlja rekristalizaciju polimorfog oblika III karbamazepina u polimorfni oblik I. Topljenje polimorfog oblika I je verovatno uzrok pojave endoternog pika na 194 °C. Karakteristični pikovi topljenja polimorfog oblika III karbamazepina u temperaturnom opsegu od 150 do 180 °C [7,19,20] su uočeni na DSC krivama svih ispitivanih formulacija, kako u trenutku izrade, tako i nakon 24 meseca čuvanja pod ambijentalnim uslovima. Uočavaju se na gotovo svim DSC krivama i endotermni pikovi topljenja polimorfog oblika I, međutim rekristalizacioni egzotermni pikovi prelaska polimorfog oblika III u polimorfni oblik I nisu uočeni na svim DSC krivama. Izostajanje egzoternih pikova prelaska karbamazepina iz polimorfog oblika III u polimorfni oblik I su verovatno posledica malog udela lekovite supstance u uzorku i prisustva ekscipijenasa u formulaciji. Takođe, na DSC krivama ispitivanih formulacija uočavaju se i endotermni pikovi topljenja u opsegu temperature od 40 do 50 °C, koji su verovatno posledica topljenja *Gelucire® 44/14*, prisutnog u formulacijama. Rezultati DSC analize ukazuju da je karbamazepin u svim ispitivanim formulacijama prisutan u polimorfnom obliku III i da su uzorci stabilni tokom dvogodišnjeg čuvanja.



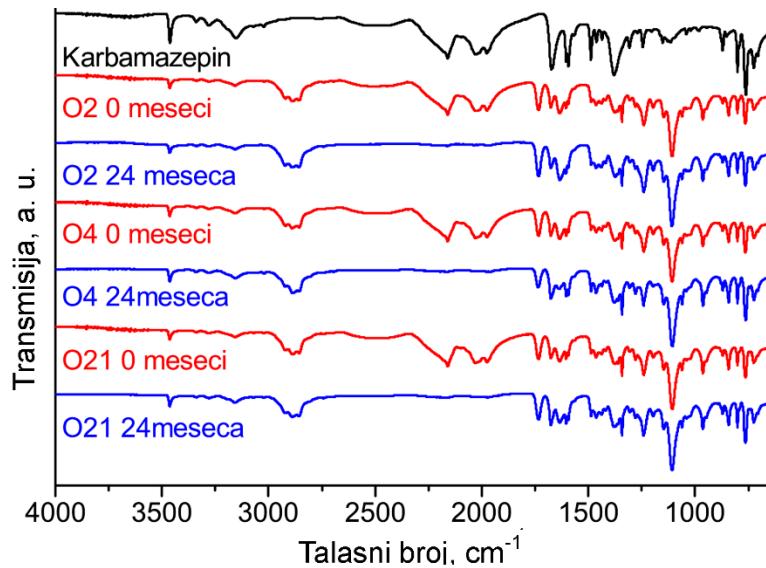
Slika 5. DSC krive karbamazepina i ispitivanih uzoraka O2, O4 i O21 nakon izrade i nakon 24 meseca

Figure 5. DSC curve of carbamazepine and investigated samples O2, O4 and O21 initially after preparation and after 24 months

3.7. Infracrvena spektroskopija sa Furjeovom transformacijom

Na spektru čistog karbamazepina (Slika 6.) se uočavaju karakteristične trake na 3462 cm^{-1} (-NH valenciona vibracija), 1674 cm^{-1} (-CO-R vibracija), 1593 cm^{-1} i 1605 cm^{-1} (opseg za $-\text{C}=\text{C}-$ i $-\text{C}=\text{O}$ vibraciju i -NH deformaciju), što takođe ukazuje da je on u polimorfnom obliku III [22, 23]. U tri izrađene optimizovane formulacije se takođe uočavaju ove karakteristične trake, što ukazuje da nije došlo do interakcije između karbamazepina i eksipijenasa i da je karbamazepin ostao u polimorfnom obliku III. Nakon čuvanja uzoraka 24 meseca pod ambijentalnim uslovima, takođe se uočavaju

karakteristične trake na spektru ovih formulacija. I ovi rezultati idu u prilog tome da je karbamazepin i nakon navedenog vremenskog perioda ostao u kristalnom polimorfnom obliku III.



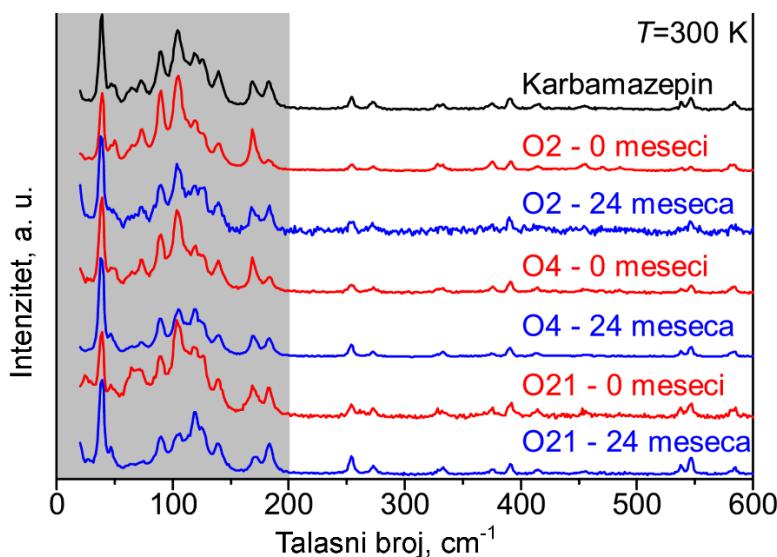
Slika 6. FT-IR spektri karbamazepina i ispitivanih uzoraka O2, O4 i O21 nakon izrade i nakon 24 meseca

Figure 6. FT-IR spectra of pure carbamazepine and investigated samples O2, O4 and O21 initially after preparation and after 24 months

3.8. Ramanska spektroskopija

Na slici 7. prikazani su spekttri Ramanovog rasejanja karbamazepina i tri odabrane optimizovane formulacije, nakon izrade i nakon 24 meseca čuvanja pod ambijentalnim uslovima.

U molekularnom kristalu, generalno, mogu se razlikovati dva spektralna opsega Ramanovog rasejanja, visoko energetski (konvencionalni) opseg, koji se sastoji od intramolekulskih vibracija i nisko energetski opseg (ispod 200 cm⁻¹) u kojem dominiraju intermolekulske vibracije (Slika 7) [24]. Iako visoko energetski opseg takođe može nositi informaciju vezanu za kristalnu strukturu, uočene promene između različitih polimorfnih oblika su obično male i često ograničene na varijacije u intenzitetu Ramanovih pikova. Istraživanje nisko energetskog opsega pruža direktni uvid u kristalnu strukturu materijala [24]. U Ramanovim spektromima prisutni su svi karakteristični pikovi polimorfnog oblika III karbamazepina, sa naglaskom na pikove na oko 40, 91 i 141 cm⁻¹ [25, 26]. Isti pikovi su prisutni i u uzorcima nakon 24 meseca, čime se potvrđuje očuvanje polimorfnog oblika III i stabilnost izrađenih formulacija nakon 24 meseca čuvanja. Varijacije u relativnim intenzitetima Ramanovih pikova posledica su različite orientacije kristalita.



Slika 7. Ramanovski spekti karbamazepina i ispitivanih uzoraka O2, O4 i O21 nakon izrade i nakon 24 meseca

Figure 7. Raman scattering spectra of carbamazepine and investigated samples O2, O4 and O21 initially after preparation and after 24 months

Rezultati ispitivanja, dobijeni primenom tri tehnike karakterizacije (DSC, FT-IR i Ramanska spektroskopija) su u saglasnosti i potvrđuju da je karbamazepin u uzorcima ostao u polimorfnom obliku III, kao i da su tri odabrane formulacije stabilne nakon 24 meseca čuvanja pod ambijentalnim uslovima.

4. ZAKLJUČAK

Primenom metode eksperimentalnog dizajna smeše, formulisane su čvrste disperzije variranjem udela karbamazepina, *Gelucire® 44/14* i polimera *Soluplus®*. Rezultati ispitivanja *in vitro* brzine rastvaranja karbamazepina iz čvrstih disperzija su pokazali da je postignuto povećanje procenta rastvorenog karbamazepina iz čvrstih disperzija, u odnosu na čistu supstancu i komercijalne tablete sa trenutnim oslobođanjem. Najveće vrednosti procenta oslobođenog karbamazepina dobijene su pri udelima karbamazepina od oko 35 – 40 %, *Gelucire® 44/14* od oko 25 – 30 % i *Soluplus®* od oko 35 – 40 %. Na osnovu dobijenih rezultata matematičke regresije, sa velikom tačnošću se može predvideti procenat rastvorenog karbamazepina, za bilo koju kombinaciju ulaznih parametara, u ispitvanom opsegu.

Poređenjem eksperimentalno dobijenih i predviđenih profila brzine rastvaranja karbamazepina iz tri izrađene optimizovane formulacije čvrstih disperzija, uočava se veliko slaganje ($f_1 < 15$; $f_2 > 50$).

Primenom PAMPA testa je pokazano da je u dve, od tri ispitivane optimizovane čvrste disperzije očuvana, odnosno blago povećana permeabilnost karbamazepina.

Rezultati ispitivanja uzoraka čvrstih disperzija nakon izrade, kao i nakon skladištenja 24 meseca, dobijeni primenom metoda DSC, FT-IR i Ramanske spektroskopije su potvrdili njihovu stabilnost i očuvanje karbamazepina u polimornom obliku III, jedinom farmakološki aktivnom obliku.

Zahvalnica: Ovaj rad je realizovan u okviru projekata TR34007 i ON171032, koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

LITERATURA

- [1] Potta S, Minemi S, Nukala N, Peinado C, Lamprou DA, Urquhart A, Douroumis D. Development of solid lipid nanoparticles for enhanced solubility of poorly soluble drugs. *J Biomed Nanotechnol.* 2010; 6: 634–640.
- [2] Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000; 50: 47–60.
- [3] Damian F, Blaton N, Naesens L, Balzarini J, Kinget R, Augustijns P, Vanden Mooter G. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. *Eur J Pharm Sci.* 2000; 10: 311–322.
- [4] Kalivoda A, Fischbach M, Kleinebudde P. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of oxeglitazaro using hotmelt extrusion. *Int J Pharmaceut.* 2012; 439: 145–156.
- [5] Serajuddin A. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J Pharm Sci-US.* 1999; 88(10): 1058–1066.
- [6] Djuris J, Ioannis N, Ibric S, Djuric Z, Kachrimanis K. Effect of composition in the development of carbamazepine hot-melt extruded solid dispersions by application of mixture experimental design. *J Pharm Pharmacol.* 2014; 66 (2):232-243.
- [7] Krstić M, Ibrić S. Primena dizajna smeše u formulaciji i karakterizaciji čvrstih samo-nanoemulgajućih terapijskih sistema sa karbamazepinom. *Hem Ind.* 2016; 70(5): 525-537. (in Serbian)
- [8] Krstić M, Ražić S, Đekić Lj, Dobričić V, Momčilović M, Vasiljević D, Ibrić S. Application of a mixture experimental design in the optimization of the formulation of solid self-emulsifying drug delivery systems containing carbamazepine. *Lat Am J Pharm.* 2015; 34 (5): 885-894.
- [9] Dahan A, Miller MJ, Hoffman A, Amidon EG, Amidon LG. The solubility - permeability interplay in using cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers: mechanistic modeling and application to progesterone. *J Pharm Sci-US.* 2010; 99(6): 2739-2749.
- [10] Kataoka M, Tsuneishi S, Maeda Y, Masaoka Y, Sakuma S, Yamashita S. A new *in vitro* system for evaluation of passive intestinal drug absorption: Establishment of a double artificial membrane permeation assay. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014; 88(3): 840-846.
- [11] Kostewicz ES, Aarons L, Bergstrand M, Bolger MB, Galetin A, Hatley O, Jamei M, Lloyd R, Pepin X, Rostami-Hodjegan A, Sjögren E, Tannergren C, Turner DB, Wagner C, Weitsches W, Dressman J. PBPK models for the prediction of *in vivo* performance of oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 2014; 57: 300-321.
- [12] Dahan A, Miller JM. The solubility-permeability interplay and its implications in formulation design and development for poorly soluble drugs. *AAPS J.* 2012; 14(2): 244-251.
- [13] Krstić M, Popović M, Dobričić V, Ibrić S. Influence of Solid Drug Delivery System Formulation on Poorly Water-Soluble Drug Dissolution and Permeability. *Molecules.* 2015; 20: 14684-14698.
- [14] Moore JW, Flanner HH. Mathematical Comparison of curves with an emphasis on *in vitro* dissolution profiles. *Pharm Tech.* 1996; 20(6): 64-74.
- [15] Zhu C, Jiang L, Chen TM, Hwang KK. A comparative study of artificial membrane permeability assay for high-throughput profiling of drug absorption potential. *Eur J Med Chem.* 2002; 37: 399-407.
- [16] Shamma RN, Basha M. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersion: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technol.* 2013; 29(1): 161-165.
- [17] Porter C, Trevaskis N, Charman W. Nature Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6: 231-248.



- [18] Löbenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000; 50: 3-12.
- [19] Grzesiak A, Lang M, Kim K, Matzger A. Comparison of the four anhydrous polymorphs of carbamazepine and the crystal structure of form I. *J Pharm Sci-US.* 2003; 92: 2261-2271.
- [20] Yu L, Reutzel-Edens SM, Mitchell CA. Crystallization and Polymorphism of Conformationally Flexible Molecules: Problems, Patterns, and Strategies. *Org Process Res Dev.* 2000; 4(5): 396-402.
- [21] Krstić M, Ražić S, Vasiljević D, Spasojević Đ, Ibrić S. Application of experimental design in the examination of the dissolution rate of carbamazepine from formulations. Characterization of the optimal formulation by DSC, TGA, FT-IR and PXRD analysis. *J Serb Chem Soc.* 2015; 80(2): 209-222.
- [22] Rustichelli C, Gamberini G, Ferioli V, Gamberini MC, Ficarra R, Tommasini S. Solid-state study of polymorphic drugs: Carbamazepine. *J Pharm Biomed Anal.* 2000; 23(1): 41-54.
- [23] Kobayashi Y, Ito S, Itai S, Yamamoto K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int J Pharm.* 2000; 193: 137-146.
- [24] Lazarević J, Uskoković-Marković S, Jelikić-Stankov M, Radonjić M, Tanasković D, Lazarević N, Popović Z. Intermolecular and low-frequency intramolecular Raman scattering study of racemic ibuprofen. *Spectrochim Acta A.* 2014; 126: 301-305.
- [25] Saikat R, Chamberlin B, Matzger A. Polymorph Discrimination Using Low Wavenumber Raman Spectroscopy. *Org Process Res Dev.* 2013; 17(7): 976-980.
- [26] Krstic M, Djuris J, Petrovic O, Lazarevic N, Cvijic S, Ibric S. Application of the melt granulation technique in development of lipid matrix tablets with immediate release of carbamazepine. *J Drug Deliv Sci Tech.* 2017; 39: 467-474.



SUMMARY

Solid dispersions with carbamazepine: optimization of formulation, characterization and examination of long-term stability

Marko Krstić¹, Igor Lukić², Alma Bušatlić³, Nenad Lazarević⁴, Dragana Vasiljević¹

¹Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

²ASV Beograd d.o.o., Kumodraška 380, 11221 Belgrade, Serbia

³Adoc d. o. o., Milorada Jovanovića 11, 11030 Belgrade, Serbia

⁴Center for Solid State Physics and New Materials, Institute of Physics Belgrade, University of Belgrade,
Pregrevica 118, 11080 Belgrade, Serbia

(Scientific paper)

Solid dispersions are defined as dispersions of one or more active pharmaceutical ingredients in inert solid-state carriers. They are made with the aim to increase solubility and the dissolution rate of low solubility active pharmaceutical ingredients, with the subsequent increase in their bioavailability.

The aim of this study was the development and optimization of solid dispersion formulations with carbamazepine, using D-optimal experimental design, in order to increase the dissolution rate of the selected model drug. By using the method of experimental mixture design, solid dispersions were formulated by varying the ratio of carbamazepine (30-50 %), *Gelucire® 44/14* (20-40 %) and *Soluplus®* polymer (30-50 %) (input parameters). Sixteen formulations were made and used for in vitro testing of the carbamazepine dissolution rate. The observed output parameters were the percentages of carbamazepine released after 10, 20, 30, 45, and 60 minutes. After the data analysis, three test formulations were chosen from different parts of the optimization area. They were prepared and the carbamazepine dissolution rate was determined, followed by stability assessment for 24 months under ambient conditions (25 °C, 40 % RH).

The highest dissolution rate of carbamazepine from solid dispersions (more than 80 % in 30 minutes) was achieved at the carbamazepine mass fraction of about 40 %, *Soluplus®* of about 45 % and *Gelucire® 44/14* of about 25 %. Comparing the predicted and the experimental obtained release rate profiles of carbamazepine from the three prepared optimized formulations, a significant compliance of the results was observed ($f_1 < 15$; $f_2 > 50$). The application of the PAMPA (Parallel Artificial-Membrane Permeability Assay) test has shown that carbamazepine permeability was maintained and mildly increased in two out of the three tested optimized solid state formulations. Raman spectroscopy, FT-IR and DSC analyses showed that in the three optimized solid dispersions, after preparation and 24 months of storage, interactions between carbamazepine and the excipients were not present and that carbamazepine remained in the single pharmacologically active crystal polymorph form III.

Proper selection of solid dispersion proportions of carbamazepine, *Gelucire® 44/14* and *Soluplus®* may significantly increase the dissolution rate of the active substance, and the method of experimental mixture design can be successfully used for optimization of these formulations.

Keywords: solid dispersions, carbamazepine, formulation optimization, experimental design, in vitro release, physical stability

Mineraloške i kristalografske osobine zeolitskog tufa HEU-tipa lokaliteta Novaković, Bosna i Hercegovina

Ana S. Radosavljević-Mihajlović¹, Aleksandra S. Daković¹, Vladan D. Kašić¹, Vojislav V. Mitić², Jovica N. Stojanović¹, Miroslav D. Sokić¹, Branislav R. Marković¹

¹Institut za tehnologiju nuklearnih i drugih mineralnih sirovina, Franš D'Epere 86, Beograd, Srbija

²Institut tehničkih nauka, Srpska akademija nauke i umetnosti, Knez Mihailova 35/IV, Beograd, Srbija; Elektronski fakultet, Univerzitet Niš, Aleksandra Medvedeva 14, Niš 18000, Srbija

Izvod

U radu su predstavljeni rezultati mineraloške i strukturne analize zeolitskog tufa lokaliteta Novaković, u Bosni i Hercegovini. Tuf je beličaste boje, osnovni mineralni sastav je mineral iz serije hejlandita – Ca-klinoptilolit. Prateća komponenta je amorfna faza, vulkansko staklo i amorfni SiO₂. Ispitivanjem termičke stabilnosti, utvrđeno je da je struktura zeolita stabilna do 600 °C. Određivana je i struktura Ca-klinoptilolita u zeolitskom tufu. Struktura je utaćnjavana u prostornoj grupi C2/m, sa neuređenom raspodelom Al i Si u tetraedarskoj mreži. Za ispitivanje su korišćene metode rendgenske difrakcije praha na polikristalnom uzorku (XRD, *X-Ray powder diffraction analysis*), skenirajuće elektronske mikroskopije i energodisperzivne spektroskopije x-zracima (SEM/EDS, *scanning electron microscopy and energy dispersive spectroscopy analysis*) i diferencijalno termička i diferencijalno termogravimetrijska analiza (DTA/DTG, *differential thermal and thermogravimetric analysis*).

Ključne reči: zeolitski tuf; rendgenska analiza praha; termička stabilnost; kristalna struktura

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

1. UVOD

Zeoliti čine grupu prirodnih i sintetičkih neorganskih jedinjenja, koja poseduju specifične fizičkohemiske osobine pogodne za industrijsku primenu [1]. Po svom postanku, raznovrsnosti hemijskog sastava, strukturnim karakteristikama i primeni, zeoliti čine specifičnu grupu minerala u okviru teklosilikata. Od više različitih definicija najprihvatljivija je sledeća: Zeoliti su tektoalumosilikati u kojima (Si, Al)O₄ tetraedri izgrađuju sekundurne izgrađivačke jedinice (SIJ) koje međusobnim povezivanjem formiraju karakteristične konfiguracije četvoročlanih, petočlanih, šestočlanih i osmočlanih jednostrukih ili dvostrukih prstenova, stvarajući šupljine u kojima se nalaze katjoni i molekuli vode, koji imaju značajan stepen pokretljivosti, što dopušta katjonsku izmenljivost i reverzibilnu dehidrataciju [1-6]. Prirodni zeoliti su na osnovu svojih prostornih, hemijskih i strukturnih karakteristika sistematizovani u 13 kompozitnih serija, u okviru kojih je do sada definisano 82 minerala [2,3]. U sedimentnim tvorenima bogatim zeolitima najkarakterističniji minerali koji su prisutni su šabazit, klinoptilolit/hejlandit, mordenit, erionit, filipsit i analcim. Osnovne hemijske i strukturne osobine ovih zeolita prikazane su u Tabeli 1.

Najrasprostranjeniji zeolit sedimentnog porekla je predstavljen – HEU serijom, opšte kristalohemiske formule (Na,K,Ca)₆Al₆Si₃₀O₇₂ nH₂O [8]. Glavna nalazišta ove sirovine prisutna su u svim delovima sveta, najveća proizvodnja ove sirovine u 2010 je bila u USA, Japanu, Jordanu, Iranu, Koreji, Slovačkoj, Turskoj i iznosila je približno 275 000 t. Potražnja za ovom sirovinom iz godine u godinu raste, predviđa se povećanje proizvodnje za 10 % godišnje. Najvažnije osobine minerala zeolita su sposobnost apsorpcije, procesi jonske izmene i katalize. Sama selektivnost zeolita za odgovarajuće katjone, zavisiće od osnovnih kristalohemiskih i strukturnih osobina svakog zeolita, i može se definisati kao mera sklonosti koju izmenjivač pokazuje za jedan jon u odnosu na drugi. Količina izmenljivih katjona ili kapacitet katjonske izmene, zavisiće od kristalohemiskog i strukturnog sastava samog zeolita (izražava se u mmol M⁺/100g) [3,7].

Ležišta zeolitskih tufova na prostorima bivše Jugoslavije prostorno su vezana za vulkanogeno-sedimentne stene u oblasti Srpsko Makedonske mase i spoljašnjih Dinarida. Ona su obrazovana u sedimentima marinskog ili jezerskog porekla, senonske i neogenske starosti. Nastala su kao produkt devitrifikacije vulkanskog stakla. Jezerska sredina imala

STRUČNI RAD

UDC 549.67(497.11):549

Hem. Ind. 72 (6) 371–382 (2018)

Korespondencija: Jovica N. Stojanović, Institut za tehnologiju nuklearnih i drugih mineralnih sirovina, Franš D'Epere 86, 11000 Beograd, Srbija;
E-mail: stojanovic@itnms.ac.rs

Rad primljen: 25. jula 2018.

Rad prihvaćen: 17. decembra 2018.

<https://doi.org/10.2298/HEMIND180725026R>



je veliki uticaj na dijagenezu sedimenata i obrazovanje klinoptilolita na račun vulkanskog stakla. Najznačajnija ležišta u Republici Srbiji su Beočin (Fruškogorski basen) [9], Zlatokop (Vranjski basen) [9,10], Igroš (padine Kopaonika) [10], Toponica [10] i lokalitet Slanci (Dunavski ključ, kod Beograda) [11].

Tabela 1. Kristalohemijske i strukturne osobine prirodnih zeolita sedimentnog porekla.

Table 1. Crystallochemical and structural properties of natural zeolites of sedimentary origin.

Zeolit	Strukturne osobine [7]			
	Veličina kanala, nm ^a	Relativna zapremina čelije ^b	KKI, mEq / 100 g ^c	Formula
Šabazit	0,37-0,42	0,47	3,86	$\text{Ca}_2(\text{AlO}_2)_4(\text{SiO}_2)_8 \text{13H}_2\text{O}$
Klinoptilolit	0,44-0,72	0,34	2,22	$\text{Na}_6(\text{AlO}_2)_6(\text{SiO}_2)_{30} \text{24H}_2\text{O}$
Mordenit	0,67-0,70	0,28	2,29	$\text{Na}_8(\text{AlO}_2)_8(\text{SiO}_2)^{40} \text{24H}_2\text{O}$
Erionit	0,36-0,52	0,35	3,16	$(\text{Ca}, \text{Mg}, \text{K}, \text{Na})_{4,5}(\text{AlO}_2)_9(\text{SiO}_2)_{27} \text{27H}_2\text{O}$
Hejlandit	0,40-0,72	0,39	2,91	$\text{Ca}_4(\text{AlO}_2)_8(\text{SiO}_2)_{28} \text{24H}_2\text{O}$
Filipsit	0,42-0,44	0,31	3,50	$(\text{K}, \text{Na})_{10}(\text{AlO}_2)_{10}(\text{SiO}_2)_{22} \text{20H}_2\text{O}$

^a veličina kanala odnosi se na najveći kanal, ^bzapremina je izražena kao ml vode/ml kristala, ^cukupan kapacitet katjonske izmene

U Republici Hrvatskoj postoji nekoliko lokacija koje imaju mali sadržaj zeolita. Zeoliti su tu prisutni u kavernama i žicama izmenjenih vulkanskih stena: mineral ferierit pronađen je na lokalitetu Gotalovac [12], hejlandit i mordenit utvrđeni su na lokalitetu Lepoglava [13], laumontit je utvrđen na lokalitetu Hruškovec u trijas vulkanogeno-sedimentnim formacijama [14]. U izmenjenim piroklastičnim stenama lokaliteta Muć prisutan je mineral analcim [15], a klinoptilolit je otkriven u oblasti Maovice [16] i Medvednice [17]. U Hrvatskoj postaje samo dva regionala interesantna sa ekonomskog aspekta, i oba pripadaju Panonskom Basenu: Hrvatsko Zagorje (severozapadna Hrvatska) i Slavonija (severna Hrvatska) [18].

U Republici Bosni i Hercegovini pojave zeolitskih tufova su prvo utvrđene u području Zvornika i Vlasenice [19]. Ležišta analcimskog tufa nalaze se u oblasti Čelnica i Milici, a ležišta klinoptilolitskog tufa Novaković u okolini Prijedora [9].

U ovom radu su predstavljeni rezultati mineraloških ispitivanja i kristalografske analize zeolitskog tufa ležišta Novakovići.

2. MATERIJAL I METODE

Za mineraloška i kristalografska ispitivanja, korišćeni su uzorci tufova veličine zrna od -63 µm. Kvantitativna hemijska analiza rađena je metodom silikatne analize [20]. Sadržaj SiO₂ i GŽ (gubitak pri žarenju na 105 i 1000 °C) određivani su gravimetrijski. Sadržaj oksida Na₂O, K₂O, Fe₂O₃ i MgO određivan je pomoću metode AAS na atomskom apsorberu firme Perkin - Elmer, model 730. Rendgenska analiza rađena je na automatskom difraktometru za prah "PW-1710" (Philips, Holandija), sa monohromatskim CuK (alfa) zračenjem ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), pri naponu od 40 kV i struji 30 mA. Difraktogrami termički tretiranih uzoraka zeolita su snimani u intervalu ugla 2θ od 4 do 35°, korakom 0,02°. Strukturna analiza rađena je na polaznom uzorku, difraktogram je sniman u intervalu ugla 2θ od 4 do 35° i korakom 0,02° i zadržavanjem 12,5 s. Za utačnjavanje dobijenih podataka korišćen je program FULLPROF (Institut Laue-Langevin, Francuska) [21]. Strukturno utačnjavanje difrakcionih podataka izvedeno je uz konstantan faktor skale. Za opisivanje profila pikova korišćena je modifikovana Tomson-Koks-Hejstings pseudo-Fojktova funkcija (TCH – pV, odnosno Thompson-Cox-Hastings pseudo-Voigt function). Utačnjene strukture vizuelno su obrađivane u kristalografskom programu – VESTA (Nacionalni muzej prirode i nauke, Japan) [22].

Morfologija ispitivanih zeolita analizirana je pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa JEOL 840A (Joel, Japan). Ispitivanje kristaliničnosti zeolitskog tufa nakon žarenja izvršena su u temperaturnom opsegu od 300 do 750 °C, u vremenskom intervalu od 2 h. Tako izäreni materijal ispitana je metodom rendgenske difrakcije praha na polikristalnom uzorku.

Termičke analize rađene su na aparatu "Netzsch STA 409EP". Uzorci su termički tretirani u rasponu od 25°C do 1000 °C, pri brzini zagrevanja od 5 °C/min, u statičnoj atmosferi vazduha. Kao referentni uzorak korišćen je Al₂O₃. Prethodno uzorci su prvo odmeravani na analitičkoj vagi po 100 mg.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

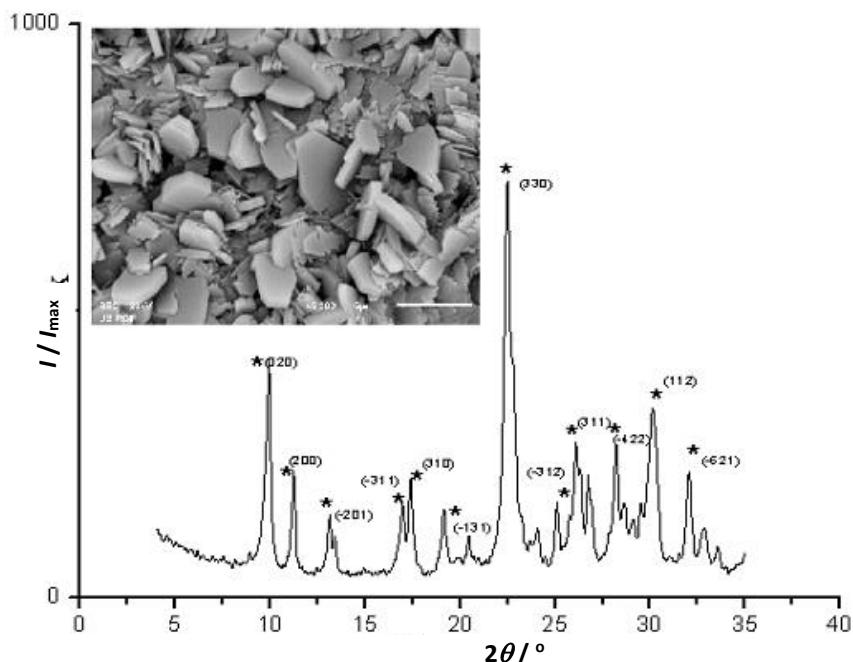
3. 1. Geologija ležišta

Prostor na kome se nalazi ležište zeolitskog tufa Novakovići, grade sedimenti trijasa, jure i miocena, kao i magmatske stene (peridotiti, spiliti, serpentiniti i amfiboliti). Trijaski krečnjaci su sive boje, slojevite građe, sedimentološki

predstavljaju mikrite, fosilne mikrite i peletonosne mikrite. U jurskoj dijabaz rožnačkoj formaciji česte su pojave magmatskih i metamorfnih stena i metamorfita. Uže područje lažišta tufa grade sedimenti burdigal-helvetske starosti, koji leže transgresivno preko trijas/jura kompleksa. Preko njih su paketi laporca sa mrkim ugljem. Preko ovog sloja nalaze se gline i bentoniti sa čvrstim naslagama karbonata debljine oko 20 m. Konkordantno na glini se nalazi paket od tri sloja tufa. Prvi sloj (1,6 m) je svetlo sivi sitnozrnasti materijal, iznad njega je tufozna glina (2,6 m), a preko nje se nalazi sloj belog tufa sa školjkastim prelomima debljine 0,8 m [23].

3.2. Mineraloške i hemijske analize

Zeolitski tuf ležišta Novaković je beličaste boje. Osnovni sastav je mineral HEU serije klinoptilolit, a kao prateća komponenta konstatovana je amorfna faza-vulkansko staklo i amorfni SiO₂, Slika 1.



Slika 1. Rendgenski dijagram praha zeolitskog tufa ležišta Novaković (*-klinoptilolit br.JCPDS kartice 89-7539) i SEM mikrografija minerala klinoptilolita (uvećanje $\times 5,000$, vrednost razmernika $5 \mu\text{m}$)

Figure 1. The X-ray powder diffraction diffractogram of the Novaković deposit zeolitic tuff (*-clinoptilolite, JCPDS card number 89-7539) and SEM micrographs of the mineral clinoptilolite (magnification $\times 5,000$, scale bar = $5 \mu\text{m}$)

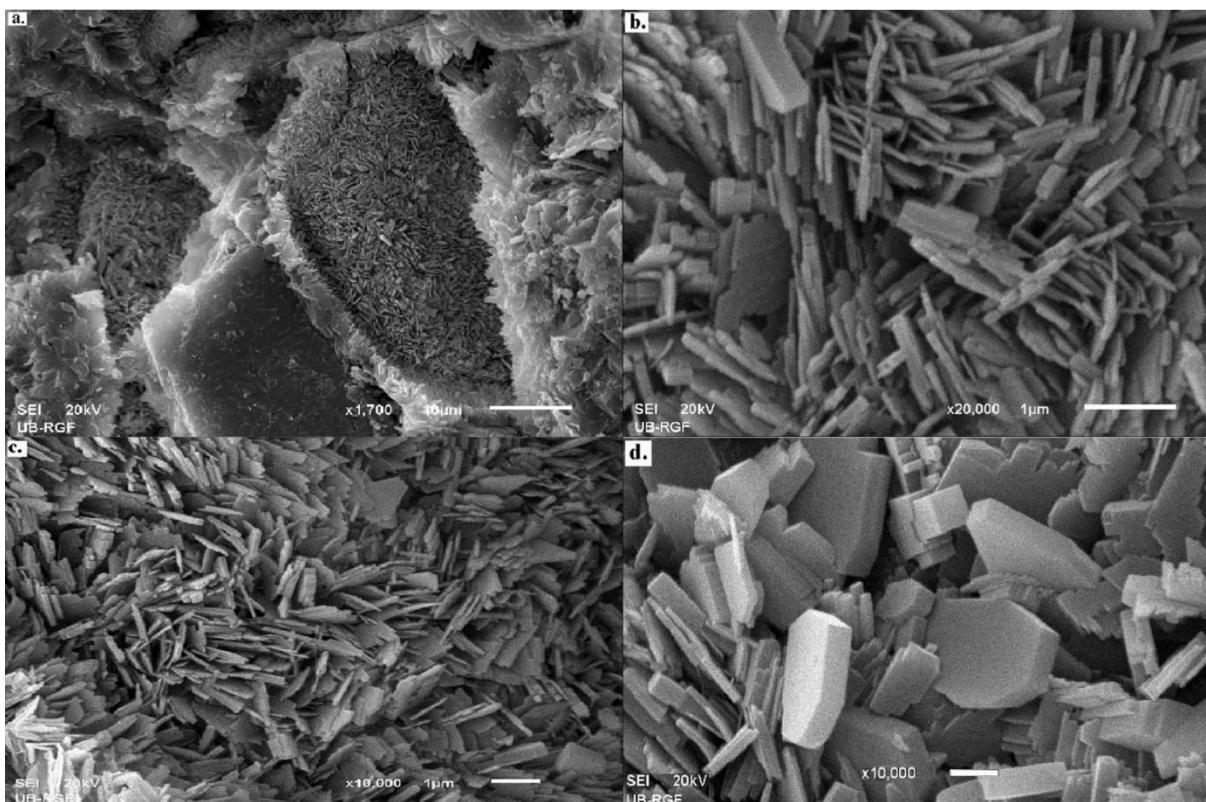
Semikvantitativnom rendgenskom analizom u ovom uzorku izdvojene su dve faze: prva kristalna koja odgovara mineralu klinoptilolitu ~ 90 mas. %, a druga faza je amorfna materija sa ~ 10 mas.% učešća [24]. Na osnovu rendgenskog dijagrama praha, vrednosti za parametre jedinične čelije su $a = 17,662 \text{ \AA}$ (4), $b = 17,874 \text{ \AA}$ (3), $c = 7,402 \text{ \AA}$ (4), $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 116,32^\circ$ (3), $\gamma = 90^\circ$, a zapremina jedinične čelije je $V = 2122,73 \text{ \AA}^3$.

Zeolitski tuf ležišta Novaković, bogat klinoptilolitom predstavljen je na SEM mikrografijama, Slika 2a-d, pri uvećanjima od 1700 i 20 000 puta.

U centralnom delu Slike 2d, zapažaju se kristalne druze kristala klinoptilolita sa razvijenim formama baznih pinakoida, kao i bočnim stranicama izgrađenih od pinakoida I i pinakoida II vrste. Kristali su veličine do 15μ (razvijeni po b -osi). Moguće su i druge kristalografske kombinacije, ali kod monoklinične simetrije potrebno je imati monokristal (za optičku definiciju kristalografskih pljosni i odgovarajućih uglova između njih).

Kvantitativnom hemijskom analizom utvrđen je hemijski sastav i kapacitet katjonske izmene polaznog zeolitskog tufa, i prikazan je u Tabeli 2. Na osnovu rendgenskog dijagrama praha, Slika 1, zaključeno je da zeolitski tuf predstavlja višefazni sistem i hemijska analiza je urađena za kompletan sastav uzorka. Analiza pokazuje visok sadržaj silicijuma, kao i prisustvo oksida alkalnih i zemnoalkalnih metala.

Hemijska analiza posmatrana je za ceo zeolitski tuf [25]. Ukupan kapacitet katjonske izmene je $187 \text{ mmol M}^+ / 100 \text{ g}$. Na osnovu rezultata predstavljenih u Tabeli 2, kalcijum je najdominantniji katjon u zeolitskom tufu. Atomska odnos Si/Al je 4,36, odnos jednovalentnih katjona $\text{Na}^+ / (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ je 0,14, a odnos dvovalentnih katjona $\text{Ca}^{2+} / (\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+})$ je 0,55. Na osnovu predstavljenih rezultata hemijske analize može se prepostaviti da je u zeolitskom tufu prisutan mineral Ca-klinoptilolit.



Slika 2. SEM mikrografije zeolitskog tufa ležišta Novaković sa kristalima klinoptilolita, a.) mineral klinoptilolit, vrednost razmernika od 10 μm, b-d) kristalne forme klinoptilolita, pri vrednosti razmernika od 1 μm

Figure 2. SEM micrographs of the Novaković deposit zeolitic tuff with clinoptilolite crystals, a.) mineral clinoptilolite, scale bar = 10 μm, b-d) crystal forme of clinoptilolite , scale bar = 1 μm

Tabela 2. Hemijska analiza polaznog zeolitskog tufa ležišta Novaković

Table 2. Chemical analysis of Novaković deposit zeolitic tuff

Oksid	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	H ₂ O
Sadržaj, wt.%	63,64	12,40	0,92	4,93	1,02	0,20	1,80	15,40
Sadržaj izmenljivih katjona polaznog zeolitskog tufa, mEq / 100 g								
Jon	Ca ²⁺	Mg ²⁺		Na ⁺	K ⁺			KKI ^a
Sadržaj, mEq / 100 g	138	3,0		7,6	38,4			187

^aukupan kapacitet katjonske izmene

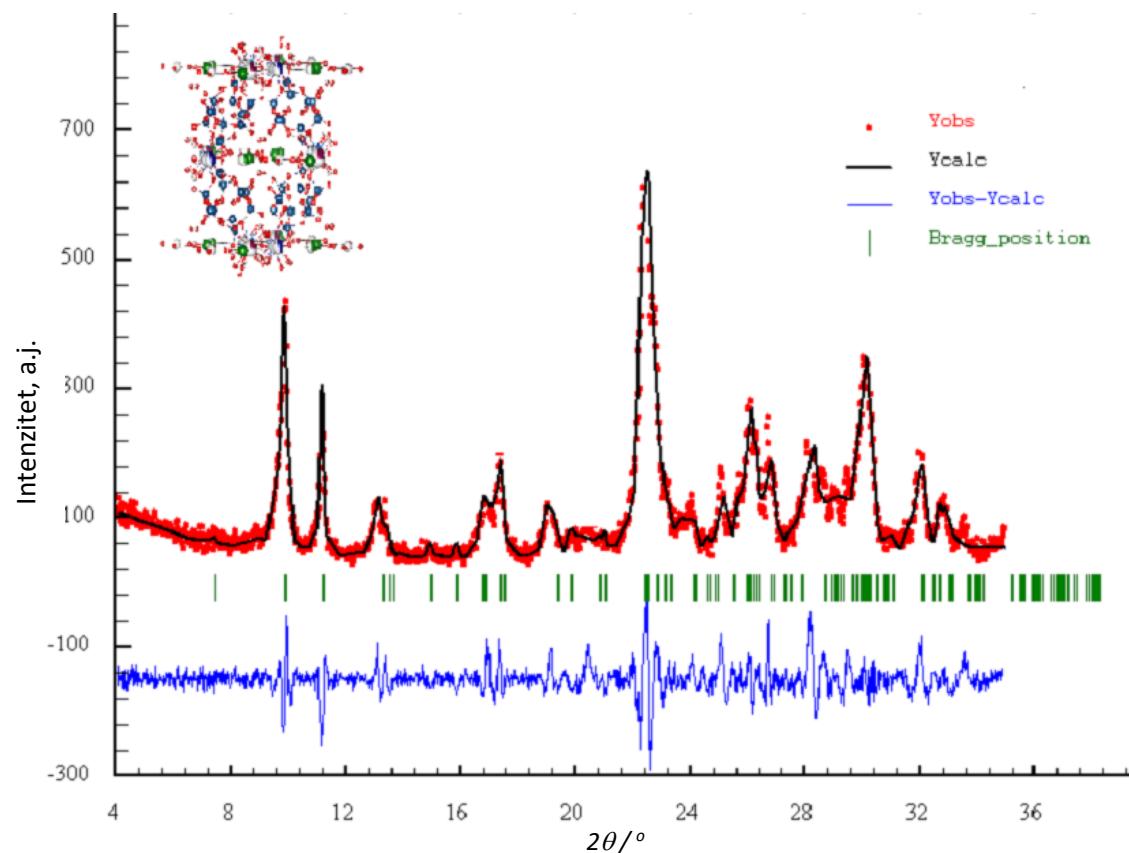
3. 3. Strukturalna analiza

U procesu određivanja strukture klinoptilolita, utvrđivanje prostorne grupe predstavlja problem. Prostorna grupa C₂/m poseduje maksimalnu simetriju, a mogu biti prisutne C₂ i C_m prostorne grupe. Za prostornu grupu C₂/m utvrđeno je da tetraedarski položaj T₂ može da sadrži oko 50 % Al, a u ostalim položajima T₁, T₄ i T₅ njegov sadržaj ne prelazi 25 % [26]. Struktura Ca-klinoptilolita, zeolitskog tufa Novaković, utaćnjavana je u prostornoj grupi C₂/m sa neuređenom raspodelom Si/Al u tetraedarskim položajima, kao i sa neuređenim parametrima okupacije za katjonske položaje u zeolitskim kavezima. Kao polazni parametri korišćeni su literaturni podaci [27]. Utačnjeni rendgenski dijagram praha Ca-klinoptilolita, predstavljen je na Slici 3. Relevantni strukturalni i profilni parametri, kao i faktori slaganja dati su u Tabeli 3.

Zbog kompleksnosti ispitivane strukture, tokom utaćnjavanja izotropni temperaturni faktori su bili jednaki za istu vrstu atoma, odnosno jona. Frakcione koordinate atoma, Vikofovi (Wickoff) položaji (W) i faktori zauzeća (SOF), prikazani su u Tabeli 4.

Izgled utaćnjene strukture Ca-klinoptilolita, u ispitivanom ležištu zeolitskog tufa Novaković, prikazan je na Slici 4.

Kristalna struktura klinoptilolita bila je predmet istraživanja brojnih autora [28-30]. Sekundarne izgrađivačke jedinice u klinoptilolitu svojim međusobnim povezivanjem formiraju osmočlane i desetočlane prestene, formirajući sistem kanala. U strukturi postoje četri kanala. Tri kanala su izgrađena od osmočlanih prstenova, a jedan od desetočlanog prstena.



Slika 3. Utačnjeni rendgenski dijagram praha Ca-klinoptilolita, zeolitskog tufa ležišta Novaković

Figure 3. The observed (circles), calculated (continuous line) and difference powder diffraction profiles for Ca-clinoptilolite of the Novaković deposit zeolitic tuff

Tabela 3. Strukturni i profilni faktori slaganja dobijeni Rietveldovom (Rietveld) metodom utaćnjavanja Ca-klinoptilolita, zeolitskog tufa ležišta Novaković

Table 3. Structure and profile refinement data obtained by the Rietveld analysis of Ca-clinoptilolite, of the Novakovic deposit zeolitic tuff

profilna funkcija	TCH – pV
prostorna grupa	$C2/m$
$a / \text{\AA}$	17,662 (3)
$b / \text{\AA}$	17,874(3)
$c / \text{\AA}$	7,402 (3)
$\alpha / {}^\circ$	90
$\beta / {}^\circ$	116,32 (2)
$\gamma / {}^\circ$	90
$V / \text{\AA}^3$	2122,73 (1)
U	0,10842 (2)
X	0,01896 (3)
Asy 1	0,083 (3)
Asy 2	0,1122 (3)
Chi^2	1,83
R_{wp}	24,1
R_p	23,8
$R(F)$	6,54
$R(B)$	7,76

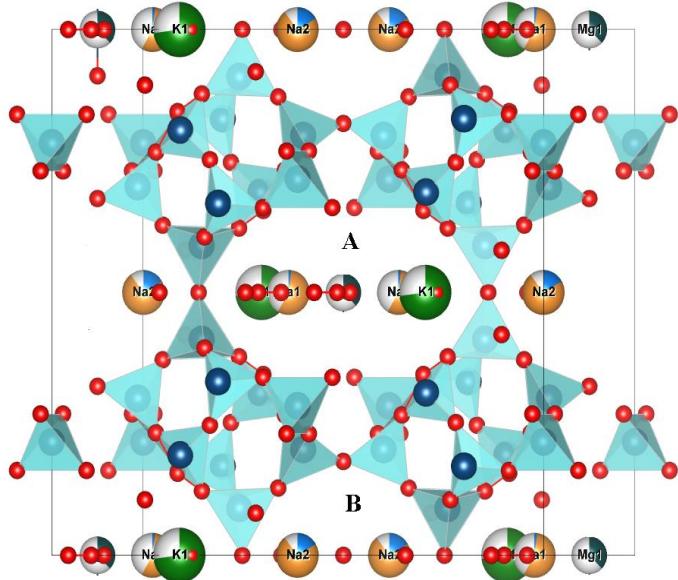
Tabela 4. Frakcione koordinate atoma, Vikofovi (Wickoff) položaji (W) i faktori zauzeća (SOF) Ca- klinoptilolita

Table 4. Refined fractional atomic coordinates, Wickoff position (W) and site occupation factor (SOF) of Ca-clinoptilolite

atom	W	Položaji atoma			SOF
		x	y	z	
Si1	8j	0,182 (2)	0,163 (1)	0,104 (2)	0,833 (2)
Al1	8j	0,182 (2)	0,163 (1)	0,104 (2)	0,166 (1)
Si2	8j	0,210 (2)	0,409 (1)	0,500 (2)	0,876 (2)
Al2	8j	0,210 (2)	0,409 (2)	0,500 (2)	0,167 (2)
Si3	8j	0,201 (1)	0,191 (2)	0,720 (1)	0,833 (1)
Al3	8j	0,201 (1)	0,191 (2)	0,720 (1)	0,166 (2)
Si4	8j	0,064 (2)	0,298 (2)	0,413 (1)	0,833 (3)
Al4	8j	0,064	0,298 (2)	0,413 (1)	0,166 (2)
Si5	4g	0	0,212 (1)	0	0,750 (2)
Al5	4g	0	0,215 (2)	0	0,279 (1)
O1	4i	0,197 (1)	0,5	0,456 (2)	1
O2	8j	0,232 (2)	0,122 (2)	0,610 (2)	1
O3	8j	0,183 (3)	0,156 (3)	0,898 (2)	1
O4	8j	0,235 (2)	0,094 (2)	0,248 (2)	1
O5	4h	0	0,321 (2)	0,5	1
O6	8j	0,081 (3)	0,161 (1)	0,058 (1)	1
O7	8j	0,127 (3)	0,233 (1)	0,546 (1)	1
O8	8j	0,011 (2)	0,268 (2)	0,185 (1)	1
O9	8j	0,212 (2)	0,252 (1)	0,183 (1)	1
O10	8j	0,116 (3)	0,372 (1)	0,410 (1)	1
Na1	4i	0,142 (3)	0	0,667 (2)	0,004 (2)
Ca1	4i	0,142 (3)	0	0,667 (2)	0,234 (2)
Ca2	4i	0,142 (2)	0,5	0,208 (2)	0,403 (1)
Na2	4i	0,039 (2)	0,5	0,208 (2)	0,073 (2)
K1	4i	0,256 (4)	0,5	0,084 (1)	0,321 (3)
Mg1	2c	0	0	0,5	0,076 (1)
O11	4i	0,218 (2)	0,5	-0,005 (2)	1
O12	4i	0,087 (2)	0	0,897 (2)	1
O13	8j	0,078 (2)	0,419 (2)	0,964 (2)	1
O14	2d	0	0,5	0,5	1
O15	4h	0	0,088 (2)	0,5	1
O16	4i	0,083 (1)	0	0,267 (2)	1
O17	4i	0,094 (2)	0	0,074	1

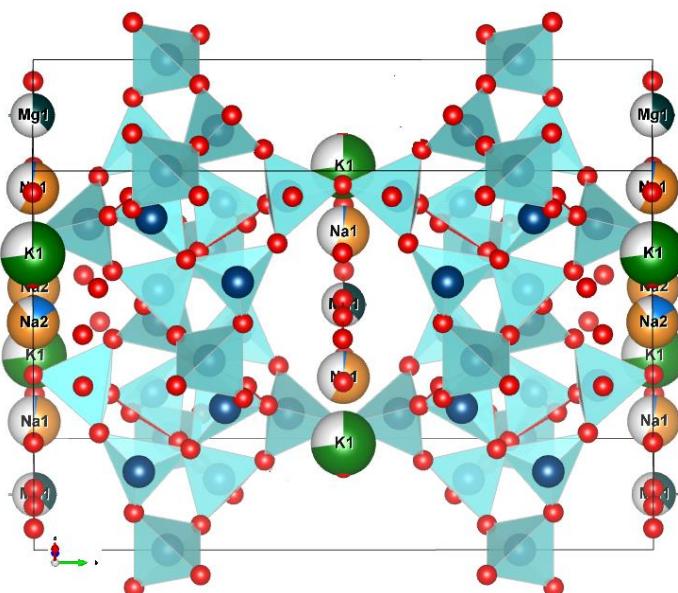
Jedan desetočlani (kanal A) i jedan osmočlani kanal (B) paralelni su osi *c*, Slika 5, drugi osmočlani kanal (C) paralelan je je kristalografskoj osi *a*. Treći kanal nalazi se pod uglom od 50° u odnosu na kristalografsku osu *a*. Postojanje četvrtog kanala uočili su Merli (Merkly) i Sloter (Slaughter) [31]. Kasnije je potvrđeno postojanje četvrtog kanala [28], koji je paralelan osi *a*. Dimenziije kanala variraju u zavisnosti od kristalohemijskog sastava klinoptilolita. Duž kristalografske ravni (001) za desetočlani i osmočlani prsten, dimenzije kanala iznose (X - 3,1·7,5 Å i VIII - 3,6·4,6 Å), za osmočlani duž kristalografske ravni (100) dimenzije su (VIII - 2,8·4,7 Å) [32].

Raspodela Si/Al u tetraedarskim položajima je prilično neuređena, (Tabela 4). U strukturi klinoptilolita utvrđeno je postojanje pet tetraedarskih pozicija, od kojih četiri položaja zauzimaju SiO_4 jedinice (T1, T2, T3, T4 i T5) [26], u položaju T2 prisutne su AlO_4 jedinice. Ako se zanemari uticaj vanmrežnih katjona, u TO_4 tetraedru izračunata dužina Si – O veze iz Šanonovih radijusa je ~ 1,61, a za Al – O dužina veze je 1,74 Å (za O^{2-} u koordinaciji II) [32]. Na prisustvo aluminijuma (Al^{3+}) u jednom od ovih tetraedarskih položaja ukazuje dužina T – O veze. Sa porastom sadržaja aluminijuma (Al^{3+}) dužina veze se povećava, tako da je najveća verovatnoća nalaženja Al^{3+} u položaju T2. Vrednosti dužina T-O i M-O veza u strukturi klinoptilolita predstavljeni su u Tabeli 5.



Slika 4. Kristalna struktura Ca-klinoptilolita, zeolitskog tufa ležišta Novaković

Figure 4. The crystal structure of Ca-clinoptilolite of the Novaković deposit zeolitic tuff



Slika 5. Kristalna struktura Ca-klinoptilolita, zeolitskog tufa ležišta Novaković, duž kristalografske ose a/b

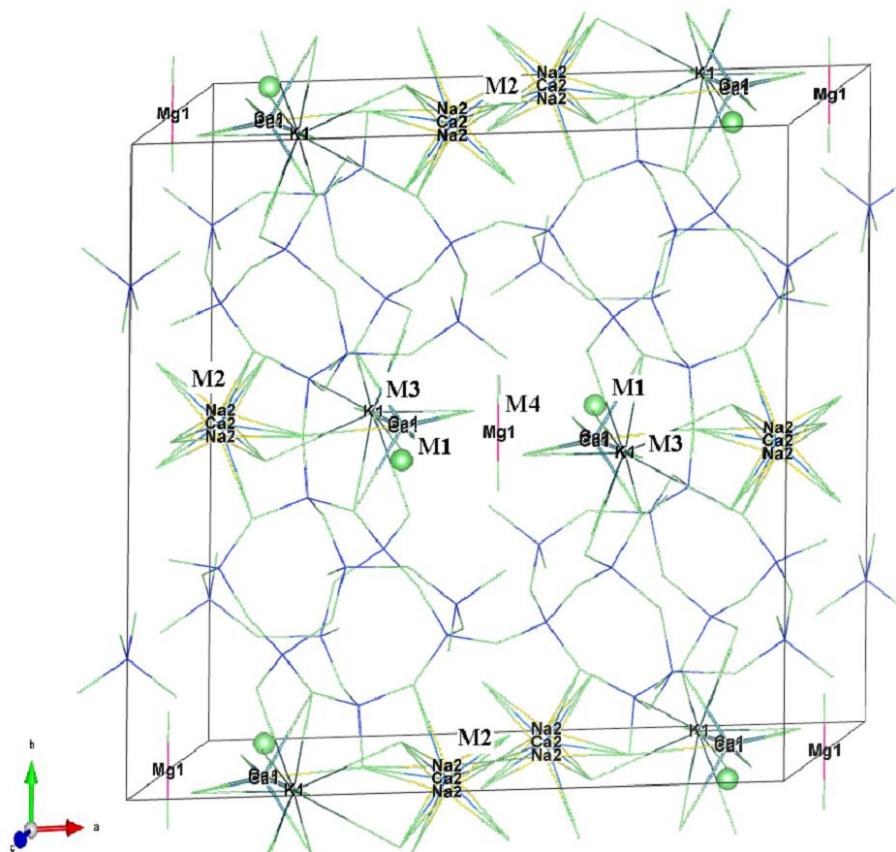
Figure 5. The crystal structure of Ca-clinoptilolite, along the crystallographic plane a/b

Tabela 5. Vrednosti za dužine T-O i M-O veza u Ca-klinoptilolitu u zeolitskim tufovima Novaković

Table 5. The T-O and M-O interatomic distance in the Ca-clinoptilolite structure of the Novaković deposit zeolitic tuff

Dužina veze $\langle T-O \rangle$, Å	Dužina veze $\langle M-O \rangle$, Å
$\langle T1-O \rangle$	1,632
$\langle T2-O \rangle$	1,652
$\langle T3-O \rangle$	1,635
$\langle T4-O \rangle$	1,602
$\langle T5-O \rangle$	1,616
$\langle T-O \rangle$	1,627
Mg1-O	2,312
Ca1-O	2,842
Ca2-O	2,577
K1-O	3,089
Na1-O	2,842
Na2-O	2,592
$\langle M-O \rangle$	2,709

Na osnovu literaturnih podataka [28,29], u strukturi klinoptilolita mogu se izdvojiti četri katjonska položaja, Slika 6.



Slika 6. Raspored katjonskih položaja u utačnjenoj kristalnoj strukturi Ca-klinoptilolita
Figure 6. Distribution of cation positions in the refined crystal structure of Ca-clinoptilolite

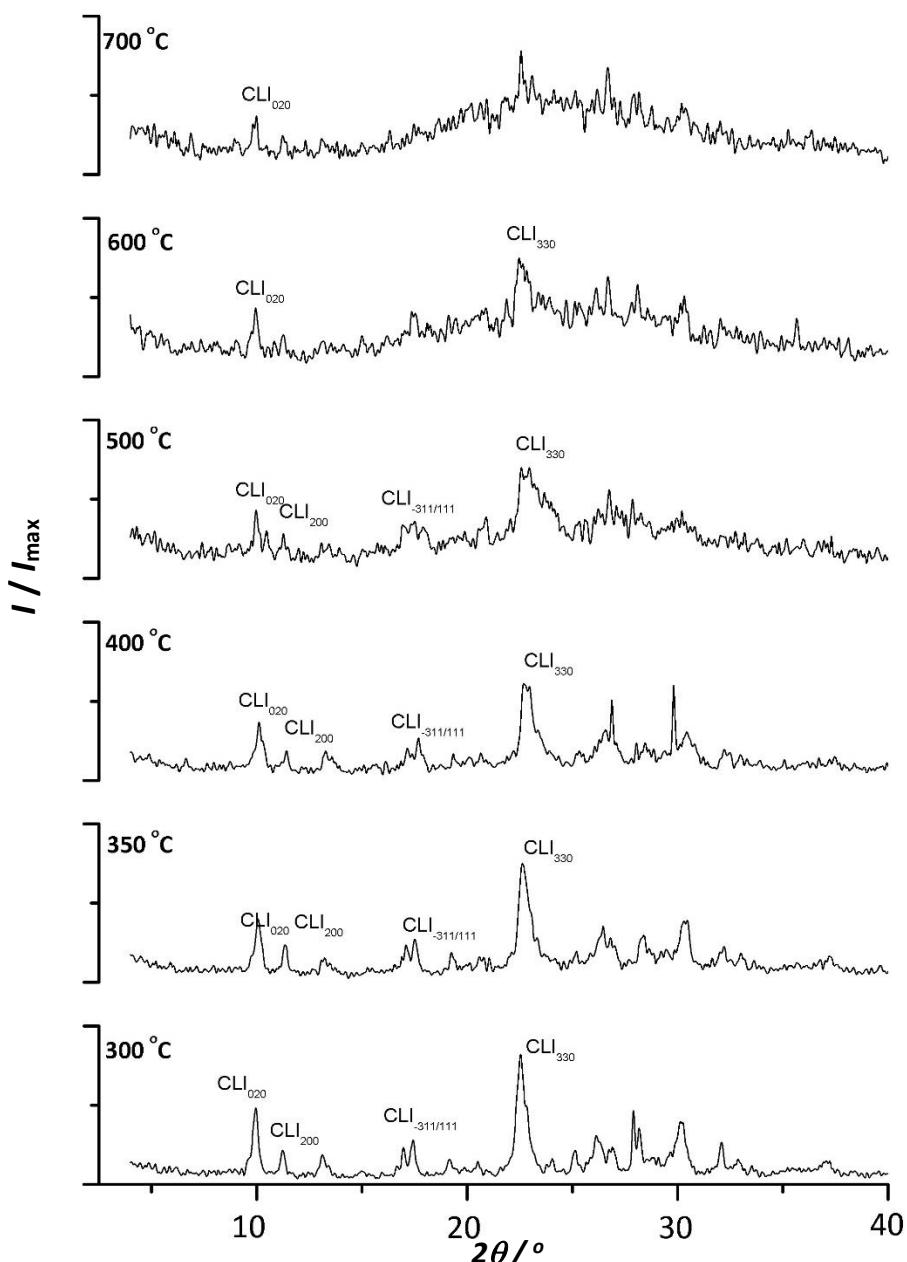
U kanalu A nalaze se katjonski položaji M1 i M4. Prema ovom položaju katjoni Na i Ca pokazuju veliki afinitet. U kanalu B prisutan je katjonski položaj M2, prema kome katjoni Ca imaju veći afinitet od katjona Na [9]. Magnezijum ili aluminijum mogu zauzeti položaj M4, Slika 7. Atomi K su smešteni u kanalu C, katjonski položaj M3. Popunjenost položaja odgovarajućim katjonima zavisiće od kristalohemijskog sastava posmatranog klinoptilolita. Na osnovu podataka iz Tabele 2, Ca je najzastupljeniji katjon i najveći procenat popunjene je u položaju M2.

3.4. DTA/DTG analiza zeolitskog tufa

Na osnovu hemijske i analize rendgenske difrakcije praha nije moguće razdvojiti klinoptilolit i hejlandit, zbog njihove izostrukturne prirode. Za identifikaciju ova dva izostrukturna minerala, najjednostavniji je tzv. Mamptonov (*Mumpton*) test [33]. Mampton definije klinoptilolit kao stabilniju formu u odnosu na hejlandit, čija struktura ostaje nepromenjena do temperature od 700 °C, dok polimorfne promene kod hejlandita počinju već pri temperaturi od 350–400 °C. Za njihovo razlikovanje, uvodi se eksperimentalni test: rendgenskim ispitivanjem i upoređivanjem difraktograma praha nakon zagrevanja na temperaturama od 350 do 400 °C. Posmatraju se međupljosna rastojanja, *d*-vrednosti za difrakcionu liniju (020) na ugлу 2θ 9,90 Å. Ako ne dolazi do promene *d*-vrednosti u pitanju je klinoptilolitu, a u suprotnom o hejlanditu. Uporedni difraktogrami praha termički tretiranog zeolitskog tufa u temperaturnom opsegu od 300 do 650 °C, prikazani su na Slici 7.

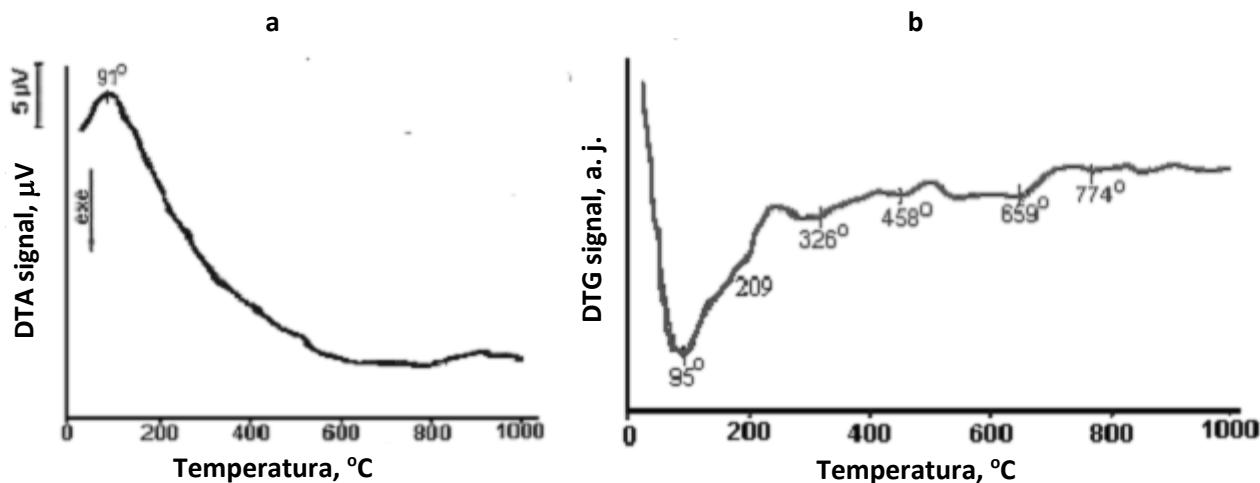
Na osnovu uporednih rendgenskih dijagrama praha (Slika 7), ako se posmatraju polazni i uzorci termički tretirani do 400 °C, uočava se stabilnost strukture. Pri ovim temperaturama procesi dehidratacije odgovaraju najslabije vezanoj vodi, u kanalu A. Na temperaturi od 500 °C struktura zeolita je i dalje stabilna (slika 7), na rendgenskom dijagramu praha prisutne su osnovne refleksije 020, 220, 311/111 i 330. U ovom temperaturnom intervalu dolazi do procesa dehidratacije, odnosno gubitka vode koja je vezana za katjone koji su smešteni u kanalu B (slika 6). Na temperaturama većim od 600 °C dolazi do procesa amorfizacije. Rezultati Mamptonovog (*Mumpton*) testa pokazuju da su vrednosti međupljosnih rastojanja za refleksiju 020 praha zeolitskog tufa termički tretiranog na temperaturama od 400 i 500 °C različite. Uočeno je da vrednosti ugla 2θ iznose 9,90 (400 °C) i 9,82 (500 °C). Na osnovu literaturnih podataka [33], ove

vrednosti su karakteristične za mineral klinoptilolit. U zeolitskom tufu ležišta Novaković, na osnovu rezultata Mumptonovog testa (Slika 7) se može zaključiti da je prisutan mineral Ca-klinoptilolit.



Slika 7. Uporedni rendgenski dijagrami praha termički tretiranog zeolitskog tufa ležišta Novaković, Mamptonov (Mumpton) test
Figure 7. Comparative X-ray powder diffraction diffractograms of the thermally treated Novaković deposit zeolitic tuff, Mumpton test

Ustanovljeni uticaj temperature termičkog tretmana na osobine zeolitskih tufova u skladu je sa literaturnim podacima [35-38]. Te osobine zavise od kristalochemijskog sastava zeolitskog tufa, odnosno vrste i sadržaja vanmrežnih katjona, kao i mrežnih katjona Si i Al. U svojim radovima Biš (D. Bich) [35-37] i Armbruster (T. Ambruster) [38] pratili su uticaj izmenljivih katjona na termalno ponašanje i stepen dehidratacije strukture klinoptilolita-hejlandita. Njihova istraživanja potvrdila su da vrsta, sadržaj i raspored izmenljivih katjona u zeolitskim kavezima ima bitan uticaj na dehidrataciju, gde u ovim procesima važniju ulogu imaju jednovalentni katjoni, koji su skloniji dehidrataciji u odnosu na dvovalentne katjone. Diferencijalno termička analiza zeolitskog tufa ležišta Novaković, predstavljena je DTA/DTG dijagrame na Slici 8.



Slika 8. a – DTA i b - DTG dijagrami zeolitskog tufa ležišta Novaković.

Figure 8. a – DTA and b - DTG graphs of the Novaković deposit zeolitic tuff.

Voda je u zeolitskim kavezima vezana slabijim ili jačim vezama, za različite vanmrežne katjone [36]. Prema opisanom strukturnom modelu u poglavlju 1.3., približno 21 molekul vode je koordinisan sa vanmrežnim katjonima (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+), koji mogu da se nalaze u četiri katjonska položaja (M1, M2, M3 i M4). Kanale prvo napušta najslabije vezana voda, koja je vezana sa katjonima prisutnim u položajima M1 i M4, u kanalu A (Slika 4). Na osnovu opisanog strukturnog modela (Slika 3) najveći afinitet prema ovim katjonskim položajima imaju katjoni Na^+ i Mg^{2+} (Slika 6). Na DTA dijagramima ovaj proces dehidratacije okarakterisan je prvim širokim endoternim pikom, u temperaturnom intervalu od 50 do 150 °C. DTG dijagram zeolitskog tufa Novaković ukazuju da se proces dehidratacije odvija u dve faze. Prva faza sa temperaturnim maksimumom na 95°C i druga faza sa slabije izraženim temperaturnim maksimumom (prelom) na oko 200 °C. Ostali endotermni efekti preko temperature od 300 °C posledica su otpuštanja vode iz kanala B (Slika 4) gde ona ostvaruje jaču vezu sa katjonima u položaju M2. Prema ovom katjonskom položaju najveći afinitet imaju joni Ca^{2+} (Slika 6). U ovoj temperaturnoj oblasti na DTG krivi prisutan je pik na 326 °C. U temperaturnoj oblasti od 450 do 700 °C javljaju se endotermni efekti koji odgovaraju vodi vezanoj za katjone u položaju M3 (Slika 6), kao i procesima dehidroksilacije.

Diferencijalno termička analiza ispitivanog zeolitskog tufa ležišta Novaković ukazuje na klinoptilolitsku strukturu, što je u saglasnosti sa predstavljenim strukturnim modelom.

4. ZAKLJUČAK

Na osnovu predstavljenih rezultata, možemo da zaključimo da je zeolitski tuf sastavljen od minerala hejlanditske serije. Na osnovu hemijske analize, termičkog tretmana i rendgenske difrakcije praha na polikristalnom uzorku, utvrđeno je da se radi o mineralu Ca-klinoptilolitu. Termičkom analizom u temperaturnom intervalu od 300 do 700 °C, pokazano je da je zeolitski tuf ležišta Novaković stabilan do temperature od 60 °C. Struktura Ca-klinoptilolita određivana je u centrosimetričnoj prostornoj grupi $C2/m$, sa parametrima jedinične celije $a = 17,662 \text{ \AA}$, $b = 17,874 \text{ \AA}$, $c = 7,402 \text{ \AA}$, $\beta = 116,32^\circ$, $V = 2122,73 \text{ \AA}^3$. Zeolitski tuf predstavlja mineralnu sirovину koja sadrži ~90 % minerala HEU-serije, Ca-klinoptilolita. Zeolitski tuf je termički i strukturno stabilan i može da ima primenu različitim oblastima industrije i poljoprivrede.

Zahvalnica: Autori se zahvaljuju Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za podršku istraživanjima kroz projekat III-45012, OI-176016, TR-34013. Autori se zahvaljuju i kolegama Instituta Ruđer Bošković iz Zagreba, posebno Dr.sc G. Kniewald i Prof.dr.sc., akademik V. Bermanecu, Prirodoslovno-matematički fakultet Mineraloško-petrografske zavod, na pruženoj pomoći u dostupnosti literaturnim podacima o zeolitima sa područja zapadnog Balkana.

LITERATURA

- [1] Radosavljević-Mihajlović A, Matović B. Prirodni zeoliti i mogućnost njihove primene u zaštiti životne sredine. *NBP-Journal of criminalistics and law* 2008, 13(2): 107-119.
- [2] Gottardi G, Galli E. *Natural Zeolites*. Springer-Verlag, Berlin; 1985.
- [3] Barrer RM. *Zeolites and Clay Minerals as Sorbent and Molecular Sieves*. Academic Press, London – New York; 1978.

- [4] Betekhtine AG. *Manuel de Mineralogie Descriptive*. Editions MIR, Moscow; 1968:659-666.
- [5] Douglas SC, Alberto A, Armbruster T, Artioli G, Colella C, Galli E, Grice JD, Liebau F, Mandarino JA, Minato H, Nickle EH, Passaglia E, Peacor DR, Quartieri S, Rinaldi R, Ross MI, Sheppard RA, Tillmanns E, Vezzalini G. Recommended nomenclature for zeolite minerals: Report of the subcommittee on zeolites of the international mineralogical association, commission on new minerals and mineral names. *Can Mineral*. 1997; 35:1571-1606.
- [6] Mumpton F. Occurrence, Properties and Utilization of Natural Zeolites. In D. Kallo and H. S. Sherry, Eds., Akadémiai Kiadó, Budapest; 1988.
- [7] Breck DW. *Zeolite Molecular Sieves: Structure, Chemistry, and Use*. John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, and Toronto; 1974.
- [8] Armbruster T. Clinoptilolite-heulandite: applications and basic research. *Stud Surf Sci Catal*. 2001; 135:13-27.
- [9] Radosavljević-Mihajlović A. Karakterizacija i stabilnost dealuminisanih klinoptilolitskih tufova različitih ležišta. Magistarska teza, Fakultet fizičke hemije, Univerzitet u Beogradu; 2004. (in Serbian)
- [10] Radosavljević-Mihajlović A, Kašić V, Lemić J. Mineralogy and crystal chemistry of zeolitic tuffs from three deposits: Zlatokop, Beocin and Novakovici, *Bulletin of Geoinstitute* 2003; 38:149-155.
- [11] Radosavljević-Mihajlović A, Stojanović J, Kašić V. Comparative mineralogical, crystallochemical and thermal features of Serbian zeolitic tuffs rich in HEU-type minerals. *Bulletin of Geoinstitute* 2005; 40:191-200.
- [12] Barić Lj. Ferrierit aus dem Steinbruch Gotalovec in Hrvatsko Zagorje (Nordkroatien). *Bull. Sci. Cons. Acad. Yougosl*. 1965; A10:177-178.
- [13] Šoufek M, Tibljaš D, Zebec V, Slavković R. First Croatian Geological Congress. Book of Abstracts. Opatija Zagreb, Hrvatska, 1995, pp.89.
- [14] Palinkaš LA, Bermanec V, Borojević Šoštarić S, Kolar - Jurkovsek T, Strmić Palinkaš S, Molnar F, Kniewald G. Volcanic facies of a subaqueous basalt lava-flow complex at Hruskovec NW Croatia-Evidence of advanced rifting in the Tethyan domain, *J Volcanol Geother Res*. 2008; 178: 644-656.
- [15] Šćavnicař B, Šćavnicař S, Šušnjara A. Prirodoslovna istraživanja, 49, *Acta Geol*. 1984; 14(2):35-82.
- [16] Braun K. *Prirodoslovna istraživanja*, 63, *Acta Geol*. 1991; 21(1):1-34.
- [17] Slovenec D, Bermanec V. Sistematska mineralogija – mineralogija nesilikata, Denona, Zagreb; 2003.
- [18] Tibljaš D, Jelavić S. Zeolite deposits in Croatia. *Proceedings of the 5th Serbian-Croatian-Slovenian Symposium on Zeolites*, Zlatibor, Serbia, 2013, pp. 24-27.
- [19] Đorđević D, Stojanović D. Pojave zeolita u Bosni. Zemaljski muzej BIH. Naučni skup, Sarajevo, Jugoslavija; 1988. (In Serbian)
- [20] Groves A.W. Silicate analysis. A manual for geologists and chemists with chapters on check calculations and geochemical data. 2nd edition. With a foreword by Professor A. Holmes. George Allen & Unwin Ltd. London; 1951.
- [21] Rodríguez-Carvajal J. Recent developments of the program FULLPROF. *IUCr Newsletter* 2001; 26:12-19.
- [22] Momma K, Izumi F. VESTA 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *J Appl Crystallogr*. 2011; 44:1272-1276.
- [23] Protić Lj, Glamočanin D. Projekat detaljnih geoloških istraživanja ležišta tufa Novakovići kod Snjegotine, Rudarsko-Geološki Institut Prijedor, 1998. (In Serbian)
- [24] Kraus W, Nolze G. POWDER CELL - a program for the representation and manipulation of crystal structures and calculation of the resulting X-ray powder patterns. *J Appl Cryst*. 1996; 29:301-303.
- [25] Allieti A, Brigatti MF, Poppi L. Natural Ca-rich clinoptilolite (heulandites of group 3): new data and review, *Neues Jahrb Mineral*. 1977; 493-501.
- [26] Rabdel Ruiz-Salvador A, Rodriguez-Fuentes G, Rubayo-Soneira J. Computer simulation of the local environment around aluminum atoms in clinoptilolite. A defect calculation approach. In: *Natural Zeolites '97*. Ischia, Italy, 1997, pp. 261-263.
- [27] Koyama K, Takeuchi Y. Clinoptilolite: The distribution of potassium atoms and its role in thermal stability. *Zeitschrift für Kristallographie* 1977; 145:216-239.
- [28] Alberti A. The crystal structures of two clinoptilolites. *Tschermaks mineralogische und petrographische Mitteilungen* 1975; 22:25-37.
- [29] Smyth JR, Spaid AT, Bish DL. Crystal structures of a natural and a Cs-exchanged clinoptilolite. *Am Mineral*. 1990; 75: 522-528.
- [30] Merkle AB, Slaughter M. Determination and refinement of the structure of heulandite. *Am Mineral*. 1968; 53:1120-1138.
- [31] Baerlocher Ch, Meier WM, Olson DH. Atlas of zeolite framework types. Structure Commission of International Zeolite Association, Amsterdam; 2001.
- [32] Shannon RD, Prewitt CT. Effective ionic radii in oxides and fluorides. *Acta Crystall*. 1969; B25:925-945.
- [33] Mumpton FA. Clinoptilolite redefined. *Am Mineral*. 1960; 45:351-369.
- [34] Yang P, Armbruster T. X-ray single-crystal structure refinement of NH₄-exchanged heulandite at 100 K. *Eur J Mineral*. 1998; 10:461-471.
- [35] Bish DL. Effects of exchangeable cation composition on the thermal expansion/contraction of clinoptilolite. *Clay Clay Miner*. 1984; 32: 444-452.
- [36] Bish DL. Long-term thermal stability of clinoptilolite: The development of a "B" phase. *Eur J Mineral*. 1990; 2:771-777.



- [37] Bish DL, Duffy CJ. Thermogravimetric analysis of Minerals. In CMS Workshop lectures, Vol. 3, Thermal Analysis in Clay Science (J. W. Stucki; D.L., Bish; F. A. Mumpton; editors). The Clay Minerals Society, 96-157. Boulder, Colorado, USA, 1990.
- [38] Armbruster T. Dehydration mechanism of clinoptilolite and heulandite: Single-crystal X-ray study of Na-poor, Ca-, K-, Mg-rich clinoptilolite at 100 K. *Am Mineral* 1993; 78:260-264.

SUMMARY

Mineralogy and crystallographic properties of HEU-type zeolitic tuff from the Novakovic deposit, Bosnia and Herzegovina

Ana S. Radosavljević-Mihajlović¹, Aleksandra S. Daković¹, Vladan Kašić¹, Vojislav V. Mitić², Jovica N. Stojanović¹, Miroslav D. Sokić¹, Branislav R. Marković¹

¹Institute for Technology of Nuclear and Other Mineral Raw Materials, Franchet D'Esperey 86, Belgrade, Serbia

²Institute of Technical Sciences of the Serbian Academy of Sciences and Arts, Knez Mihailova 35/IV, Belgrade, Serbia;
Faculty of Electronic Engineering, University of Niš, Aleksandra Medvedeva 14, Niš 18000, Serbia

(Technical paper)

This paper presents mineralogical and crystallographic characterization of the zeolitic tuff from the Novakovic deposit, Republic of Bosnia and Herzegovina. The zeolitic tuff is of a whitish color composed of Ca-clinoptilolite and an amorphous phase (volcanic glass and amorphous SiO₂). The zeolitic tuff was analyzed by X-ray diffraction of the polycrystalline sample (XRPD), scanning electron microscopy and energy dispersive spectroscopy (SEM/EDS), and differential thermal and thermogravimetric (DTA/DTG) methods. According to the results obtained, it can be concluded that the studied zeolitic tuff is composed of Heu-type minerals. Based on the chemical analysis, thermal treatment and XRPD analysis it was determined that this is a mineral Ca-clinoptilolite. Thermal analysis in the temperature range from 300 up to 700 °C showed that the examined zeolite minerals from the Novaković deposit are stable up to the temperature of 600 °C. The crystal structure of Ca-clinoptilolite has been refined in the centrosymmetric space group C2/m (S.G. 12) with disordered distribution of Al and Si in the tetrahedral framework. The unit-cell parameters are as follows: $a = 17.662 \text{ \AA}$, $b = 17.874 \text{ \AA}$, $c = 7.402 \text{ \AA}$, $\beta = 116.32^\circ$ and $V = 2122.73 \text{ \AA}^3$. The basic structural motif is represented by four channels. Three channels are composed of eight-membered rings, and one of ten-membered rings. The ten-membered (channel A) and one eight-membered channel (B) are parallel to the crystallographic axis c , and the other eight-membered channel is parallel to the a -axis. Ca-clinoptilolite comprises approximately 90 % of the studied zeolite tuff while the rest 10 % is the amorphous phase. The overall cation exchange capacity (CEC) amounts to 187 mmolM⁺/ 100 g, and calcium represents the most abundant cation in the studied sample. The atomic ratios of Si/Al, Na⁺/(Na⁺+K⁺), and Ca²⁺/(Ca²⁺+Mg²⁺) are as follows: 4.36, 0.14, and 0.55, respectively. The zeolite tuff is both thermally and structurally stable and has applications in various areas of industry and agriculture.

Keywords: zeolitic tuff, X-ray powder diffraction, thermal stability, crystal structure