

# Visokotlačna supramolekulska sinteza kokristalâ lamotrigina

---

**Topić, Edi**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:062988>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Edi Topić

# **Visokotlačna supramolekulska sinteza kokristalâ lamotrigina**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
radi stjecanja akademskog zvanja  
magistra kemije

Zagreb, 2018.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za Opću i anorgansku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom doc. dr. sc. Vladimira Stilinovića i u Odjelu za istraživanje i razvoj, PLIVA Hrvatska d.o.o. pod neposrednim voditeljstvom dr. sc. Maše Rajić-Linarić.





## **Zahvale**

*Hvala mojoj obitelji na beskompromisnoj podršci tokom cjelokupnog obrazovanja. Hvala vam na brizi, ljubavi, savjetima i šalama, bez kojih ne bih bio ovo što jesam.*

*Hvala Vladi na najgenijalnijim idejama, prenesenom znanju, zaraznoj znatiželji te divovskom strpljenju i razumijevanju. Tvoj rad me inspirira i motivira da postanem kvalitetan znanstvenik.*

*Hvala Maši na svakom razgovoru, savjetu i poticaju, koji su mi pomogli da razmišljam i radim kao istraživač. Hvala ti što si mi omogućila da bez prepreka učim i istražujem.*

*Hvala mojim Fizikalcima na nesebičnoj pomoći prilikom izrade ovog rada.*

*Na posljetku, hvala osobi koja mi znači sve na svijetu, Nei.*

*Hvala ti što sa mnom proživljavaš svaku moju pobjedu i poraz.*

*Hvala ti što si me bodrila, ali i spuštala na zemlju kada mi je to najviše trebalo.*

*Hvala ti na svojoj ljubavi koju si mi dala, kada ti ju ja nisam mogao uzvratiti.*

*Ovaj rad, kao i sve što činim, posvećen je tebi.*



# Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT .....	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED .....	2
2.1. Kokristali farmakološki djelatnih tvari .....	2
2.2. Pretraživanje kokristala <i>in silico</i> .....	4
2.3. Eksperimentalno pretraživanje kokristala .....	6
2.3.1. Ubrzano starenje.....	6
2.3.2. Kristalizacija iz otopine .....	7
2.3.3. Kristalizacija iz taline .....	11
2.3.4. Mehanokemijska sinteza .....	13
2.4. Visokotlačna kemija.....	15
2.4.1. Statička kompresija .....	16
2.4.2. Udarna kompresija .....	17
2.4.3. Mogućnosti visokotlačne supramolekulske sinteze .....	21
2.5. Kokristali lamotrigina .....	24
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	27
3.1. Opis polaznih materijala .....	27
3.2. Pretraživanje kokristala kristalizacijom iz otopine .....	28
3.3. Pretraživanje kokristala kristalizacijom iz taline .....	28
3.4. Pretraživanje kokristala mehanokemijskom sintezom.....	29
3.5. Statička kompresija .....	29
3.6. Udarna kompresija .....	30
3.7. Instrumentne metode.....	32
3.7.1. Rentgenska difrakcija na praškastom uzorku (XRPD).....	32
3.7.2. Rentgenska difrakcija na jediničnom kristalu.....	33
3.7.3. Razlikovna pretražna kalorimetrija (DSC) .....	33
3.7.4. Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM).....	33
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....	34
4.1. Pretraživanje kokristala uobičajenim metodama .....	34
4.1.1. Kristalizacija iz otopine .....	34
4.1.2. Kristalizacija iz taline .....	35

---

4.1.3. Mehanokemijska sinteza .....	36
4.1.4. Strukturna analiza solvata <i>lam</i> i kokristala ( <i>lam:kaf</i> ).....	38
4.1.5. Karakterizacija dobivenih kristalnih formi <i>lam</i> .....	44
<b>4.2. Visokotlačna sinteza kokristala .....</b>	<b>48</b>
4.2.1. Statička kompresija .....	48
4.2.2. Udarna kompresija .....	48
<b>4.3. Usporedba visokotlačne sinteze s uobičajenim metodama pretraživanja kokristala .....</b>	<b>50</b>
<b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>54</b>
<b>§ 6. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>55</b>
<b>§ 7. DODATAK .....</b>	<b>XV</b>
7.1. CSD Python API skripta .....	xv
7.2. Rentgenski difraktogrami praškastih uzoraka.....	xvi
7.3. Pokusi razlikovne pretražne kalorimetrije.....	cliv
<b>§ 8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>CLIX</b>



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### VISOKOTLAČNA SUPRAMOLEKULSKA SINTEZA KOKRISTALÂ LAMOTRIGINA

Edi Topić

Ispitane su mogućnosti visokotlačne statičke i udarne kompresije kao metode za pripremu kokristala lamotrigina, te uspoređene s mogućnostima uobičajenih metoda supramolekulske sinteze. Provedeno je pretraživanje kokristala lamotrigina kristalizacijom iz otopine, kristalizacijom iz taline te mehanokemijskom sintezom. Uzorci fizičke smjese lamotrigina i koformera obrađeni su statičkom kompresijom pri dva tlaka, te sporom i brzom udarnom kompresijom pri četiri različite brzine projektila. Dobiveni uzorci izučavani su metodom difrakcije rentgenskih zraka na praškastom uzorku, razlikovnom pretražnom kalorimetrijom te skenirajućom elektronskom mikroskopijom. Riješene su kristalne strukture za tri solvata i jedan kokristal lamotrigina metodom difrakcije rentgenskog zračenja na jediničnom kristalu. Visokotlačna sinteza i uobičajene metode sinteze uspoređene su prema broju uspješnih priprema, morfologiji i mehanizmu nastanka kokristala.

(217 stranica, 324 slika, 14 tablica, 64 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: supramolekulska sinteza, lamotrigin, visokotlačna kemija

Mentor: doc. dr. sc. Vladimir Stilinović  
Neposredni voditelj: dr. sc. Maša Rajić-Linarić

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Vladimir Stilinović
  2. prof. dr. sc. Hrvoj Vančik
  3. doc. dr. sc. Josip Požar
- Zamjena: doc. dr. sc. Dominik Cinčić

Datum diplomskog ispita: 23. veljače 2018.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### HIGH-PRESSURE SUPRAMOLECULAR SYNTHESIS OF LAMOTRIGINE COCRYSTALS

Edi Topić

High-pressure static and shock compression was studied and compared with common methods used for supramolecular synthesis. Cocrystal screening of lamotrigine was done by crystallization from solution, crystallization from melt and mechanochemical synthesis. Physical mixture of lamotrigine and coformer was subjected to static compression at two pressures, as well as slow and fast shock compression at four different projectile speeds. Obtained samples were analysed with powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and scanning electron microscopy. Crystal structure was solved for three solvates and one cocrystal of lamotrigine using single-crystal X-ray diffraction. High-pressure supramolecular synthesis and common methods of cocrystal preparation were compared by number of hits, morphology and formation mechanism of cocrystals.

(217 pages, 324 figures, 14 tables, 64 references, original in croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: supramolecular synthesis, lamotrigine, high-pressure chemistry

Mentor: Dr. Vladimir Stilinović, Associate Professor  
Assistant mentor: Dr. Maša Rajić-Linarić

Reviewers:

1. Dr. Vladimir Stilinović, Associate Professor
  2. Dr. Hrvoj Vančik, Professor
  3. Dr. Josip Požar, Associate Professor
- Substitute: Dr. Dominik Cinčić, Associate Professor

Date of exam: 23<sup>rd</sup> of February, 2018.





## § 1. UVOD

Kristalna struktura tvari određuje mnoga fizikalna i kemijska svojstva. Farmakološki djelatne tvari u tome nisu iznimka, te su mnoga istraživanja posvećena pronalasku novih kristalnih oblika djelatnih tvari s povoljnijim svojstvima. Jedan je od najsvježijih trendova u farmaceutskim istraživanjima priprava kokristala farmakološki djelatnih tvari, ne samo radi poboljšanja svojstava jedne, već kao mogućnost kombiniranja dvije (ili više) farmakološki djelatnih tvari u jednu višekomponentnu tvar.

Ipak, postoje mnoga pitanja vezana uz kokristale. Primjerice, može li kokristal proizvoljno odabranih tvari uopće postojati? Ako da, pri kakvim uvjetima? Ako ne, zašto ne? Kakva će biti svojstva dobivenog kokristala? Dosadašnji odgovori na takva pitanja ograničeni su na relativno specifične sustave i uvjete, te je općenita teorijska i izvedbena slika o kokristalima daleko od oštre. Ipak, postoji nešto zajedničko velikoj većini istraživanja kokristala do sad: izvedena su pri atmosferskom tlaku!

Visoki tlakovi mogu značajno utjecati na strukturu tvari, no zasad su istraživanja o mogućnostima visokotlačne sinteze izvedena uglavnom na legurama, keramikama i ponekom organskom sustavu. Pri visokim tlakovima tvarima se povećava gustoća, što smanjenjem razmaka među kemijskim vrstama koje ju tvore, što preslagivanjem istih kako bi se postiglo gušće pakiranje.\* U svojim ekstremima, visoki tlakovi mogu pretvoriti uobičajenu (barionsku) materiju u egzotične degenerirane vrste, koje posjeduju nezamislivu gustoću.

Cilj je ovog rada istražiti mogućnosti supramolekulske sinteze kokristala djelatne tvari lamotrigina djelovanjem visokog statičkog i dinamičkog tlaka na fizičku smjesu komponenti kokristala. Za bolju usporedbu s već poznatim metodama te potencijalni pronalazak novih polimorfnihi formi kokristala, napravljeno je i pretraživanje kokristala kristalizacijom iz otopine, taline te mehanokemijskom sintezom.

---

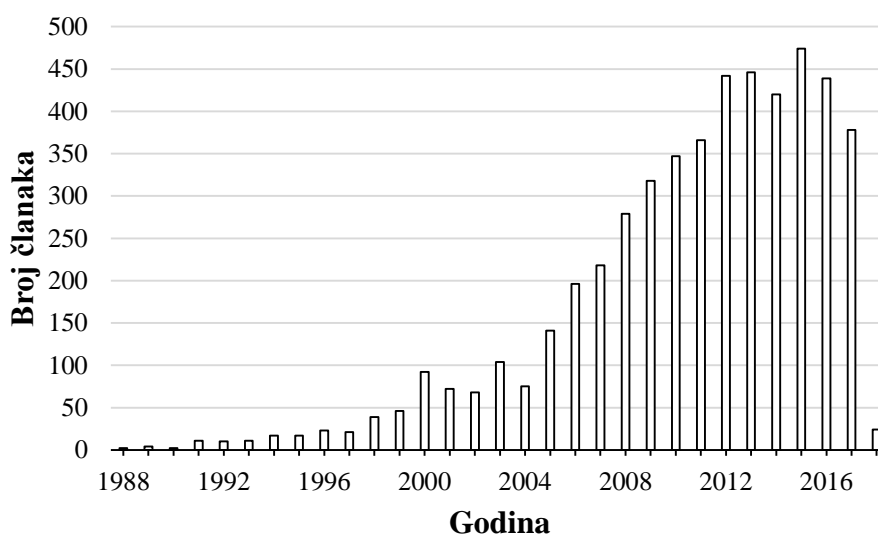
\* Što može uključivati i nastanak novih kemijskih vrsta.

## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Kokristali farmakološki djelatnih tvari

Kokristali su kristalne krutine,<sup>†</sup> sastavljene od dvije ili više molekulskih ili ionskih kemijskih vrsta u stehiometrijskom omjeru, a koje nisu solvati ili jednostavne soli.<sup>1</sup> U slučaju kokristala farmakološki djelatnih tvari, kokristal tvore djelatne tvari i koformeri (*cocrystal formers* – tvorci kokristala).

Kokristali, iako prvi puta opisani u devetnaestom stoljeću, tek su zadnjih četvrt stoljeća zadobili (zasluženu) pažnju znanstvene zajednice. Prihvatanje činjenice da kristalna struktura direktno utječe na mnoga fizikalna svojstva materijala urodilo je eksplozivnim (Slika 1) porastom količine istraživanja u ovom području.<sup>2</sup> Nove spoznaje dodatno su utemeljile relativno svježije discipline, kristalno inženjerstvo i supramolekulsku kemiju, te dale novi život „najstarijem zanatu na svijetu“, mehanokemiji.



Slika 1 – Broj objavljenih članaka koji u naslovu sadrže termin “cocrystal” ili “co-crystal” po godinama.<sup>3</sup>

<sup>†</sup> Prema Zaworotko-panindijskoj interpretaciji. Postoje još mnoge definicije kokristala, ali ni jedna nije „fundamentalna“.

Dodatna motivacija za istraživanje kokristala leži u kemijskoj industriji, preciznije farmaceutskoj industriji. Naime, fizikalna svojstva i kristalni oblik farmakološki djelatne tvari utječu na relevantna svojstva dozirnog oblika (stabilnost, profil otapanja, bioraspoloživost...), ali i na pravni status<sup>‡</sup> (povrede patentnog prava, mogućnost proizvodnje i prodaje...).

Fizikalna karakterizacija krutih djelatnih tvari postala je regulatorno obvezna krajem osamdesetih godina prošlog stoljeća, kao posljedica sudskih sporova nad patentnim pravom na polimorfe (ranitidin) i neočekivane pojave stabilnijeg, netopljivog polimorfa (ritonavir). Slijedom toga, pretraživanje soli, polimorfa i kokristala farmakološki djelatne tvari postalo je nezaobilazan korak u farmaceutskoj industriji.

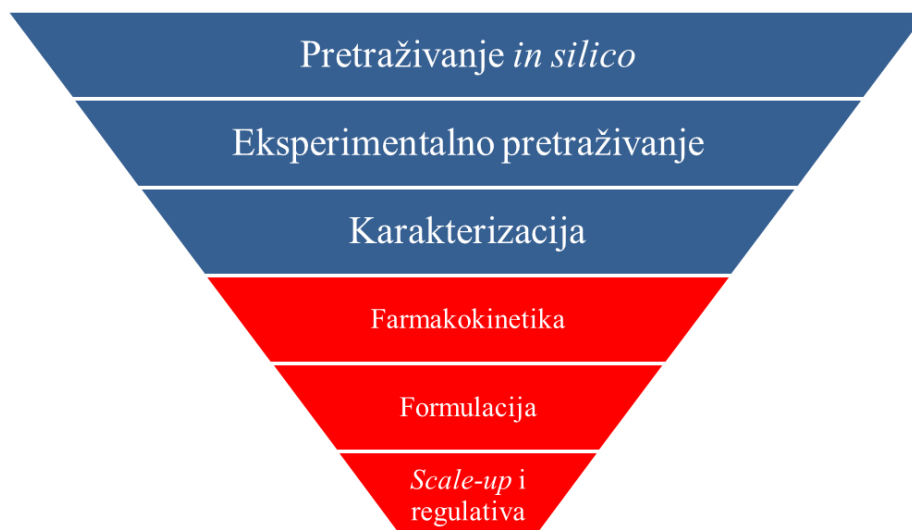
Kokristali nude svojevrzne prednosti nad ostalim krutim oblicima farmakološki djelatne tvari. Amorfni oblici, iako dobro topljivi<sup>§</sup>, često nisu stabilni u odnosu na kristalnu formu, te ih je potrebno pripravljati posebnim tehnikama (sušenje raspršivanjem, liofilizacija). Soli, ukoliko ih je moguće napraviti s danim regulatornim ograničenjima, tretiraju se kao nova djelatna tvar, što poskupljuje proces stavljanja djelatne tvari na tržište. Solvati i hidrati najčešće imaju lošu toplinsku stabilnost, a ponekad i promjenjivu stehiometriju. Kokristali, s druge strane, mogu imati poželjna farmakokinetička svojstva, toplinsku stabilnost te stehiometrijsku i regulatornu jednostavnost.<sup>4</sup>

Kokristali se regulatorno tretiraju kao novi polimorf djelatne tvari, uz uvjet da je koformer siguran za konzumaciju (npr. za SAD: da se nalazi na GRAS<sup>5</sup> ili EAFUS<sup>6</sup> listi), te ako je odobrena djelatna tvar sol, da se u strukturi kokristala nalazi isti ionski par.

---

<sup>‡</sup> Osim u Zapadnoj Sahari, Timoru, Tajvanu i većini država Mikronezije.

<sup>§</sup> Ovdje se poglavito misli na brzinu otapanja u puferiranim vodenim otopinama pri 37 °C.



**Slika 2** – Tijek pretraživanja kokristala uobičajen za istraživanje u farmaceutskoj industriji. Plavo obojena područja označuju istraživanja na čistom obliku farmakološki djelatne tvari, a crvena istraživanja u formulaciji. Širina područja označava relativni broj potencijalnih kandidata za konačni dozirni oblik.<sup>4</sup>

Istraživači u farmaceutskoj industriji slijede svojevrсни hodogram pri istraživanju kokristala farmakološki djelatne tvari (Slika 2).

## 2.2. Pretraživanje kokristala *in silico*

Prvi (izborni) korak sastoji se od pretraživanja mogućnosti kokristalizacije *in silico*. Mnoge manje ili više uspješne metode razvijene su za predskazanje mogućnosti tvorbe kokristala. Kao pionire teorijskog pristupa valja spomenuti A. I. Kitaigorodskog (teorija gustog pakiranja)<sup>7</sup> i M. C. Etter (teorija najjačeg para).<sup>8</sup>

Najrobusnija i najzrelija metoda je analiza supramolekulskih sintona,<sup>9</sup> osnovana na opaženim međumolekulskim interakcijama i njihovim karakteristikama (duljina, fleksibilnost, učestalost...). Međutim, ova metoda je u većoj mjeri manualna, te zahtjeva kristalografsku bazu podataka (poput CSD, *Cambridge structural database*), kemijsku intuiciju i određenu količinu iskustva.

Novije metode uključuju Fábíánovu metodu,<sup>10</sup> koja se temelji na analizi struktura poznatih kokristala, te korelaciji strukture kokristala i molekulskih deskriptora koformera. Na sličan način se mogu korelirati mnoga svojstva tvari s raznim molekulskim ili strukturnim deskriptorima.<sup>11,12</sup>

Nešto teorijski zahtjevnija metoda je usporedba energija kristalne rešetke.<sup>13</sup> Ova metoda uspoređuje energiju rešetke kokristala s vaganom sumom energija rešetke

komponenti. Svaka od energija rešetke se računa kao zbroj intermolekulske energije rešetke i tzv. *konformacijske kazne*, povećanja energije uslijed promjene konformacije. Račun je uspješno primijenjen na kokristalima kafeina, jantarne kiseline i aminobenzojeve kiseline. Pokazalo se da je energija kristalne rešetke kokristala uglavnom manja od sume komponenti, ali je razlika premala da bi mogla jednoznačno ukazivati na nastanak kokristala.

Još jedan teorijski pristup, komercijaliziranog imena „virtualno pretraživanje kokristala“,<sup>14</sup> računa plohe molekulskog elektrostatskog potencijala molekula u plinskoj fazi, iz koje se identificiraju potencijalni donori i akceptori vodikove veze. Njima se pak pridružuju parametri vodikove veze kako bi se mogle izračunati energije interakcije između različitih kombinacija donor-akceptor. Usporedba skupne energije interakcija za čiste komponente i kokristal koristi se za računanje vjerojatnosti nastanka kokristala. Autori metode navode rezultate za kokristale kafeina: od 846 odabranih parova kafein-koformer, 80% eksperimentalno opaženih kokristala nalazi se u prvih 11% parova poredanih po računatoj energiji. Nadalje, iznose opći zaključak da razlika u energiji od 11 kJ mol<sup>-1</sup> daje vjerojatnost od 50% da je moguće pripremiti kokristal.<sup>14</sup>

Mnoštvo teorijskih pristupa osmišljeno je za istragu mogućnosti pripreme kokristala iz otopine, među ostalim PC-SAFT<sup>15</sup> i COSMO-RS<sup>16</sup>. PC-SAFT (*perturbed-chain statistical associating fluid theory*) služi za modeliranje i predviđanje karakteristika otapanja kokristala na temelju podatka o topljivosti kokristala pri jednoj temperaturi i u jednom otapalu. Nadalje, model se može iskoristiti za računanje topljivosti u drugim otapalima i pri drugim temperaturama bez dodatnih mjerenja. COSMO-RS (*conductor-like screening model for real solvents*) računa razliku entalpije između smjese farmakološki djelatne tvari i koformera te čistih komponenti. Slično kao u „virtualnom pretraživanju kokristala“, ova vrijednost računa se iz plohe gustoće naboja, kvantificirajući potencijalne međumolekulske interakcije.

Sve navedene metode zasnivaju se na određenim pretpostavkama koje pojednostavljuju primjenu modela, ali znatno smanjuju njegovu primjenjivost. Primjerice, teorija gustog pakiranja u potpunosti zanemaruje međumolekulske interakcije, dok Etterina teorija ne uzima u obzir oblik molekula. Fábíánova metoda temelji se na krnjem skupu podataka te molekulskim deskriptorima koji sadrže vrlo malo informacija o molekulama. Ostale metode sadrže upitna načela i općenite zaključke temeljene na jako specifičnim rezultatima. Ove metode dio su većeg znanstvenog pokreta, predviđanja kristalne strukture (*Crystal Structure Prediction*), „svetog grala“ kemijskog inženjerstva. Uspješnost napretka

ovog pokreta se prati pomoću istraživanja koje organizira *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) jednom godišnje od 2000. godine. Međutim, rezultati pokazuju da predviđanje kristalne strukture nije nimalo lak zadatak, a za veće, fleksibilnije molekule i neostvariv.<sup>17</sup>

Ipak, prema Kitaigorodskom, bolje je imati grubu teoriju o svim kristalima nego odličnu teoriju primjenjivu samo na benzen i urotropin.<sup>7</sup>

### 2.3. Eksperimentalno pretraživanje kokristala

Nakon što se utvrde mogućnosti kokristalizacije, te odaberu prikladni koformeri, slijedi eksperimentalno pretraživanje kokristala. Postoje brojni eksperimentalni postavi koji se mogu iskoristiti za pripravu kokristala. Tradicionalni pristupi uključuju kristalizaciju iz otopine ili iz suspenzije, mljevenje, starenje i taljenje. Naravno, postoje i novije metode koje uključuju ultrazvukom potpomognutu kokristalizaciju, visokoprotorno automatsko pretraživanje, korištenje superkritičnih fluida i raznu visokotehnološku opremu, međutim, osnovno načelo svih metoda jest pomiješati sve komponente kokristala i „natjerati“ ih da tvore kokristal.<sup>17,18</sup>

#### 2.3.1. Ubrzano starenje

Ubrzano starenje (eng. *aging*) je metoda pripreme kokristala miješanjem komponenti koje tvore kokristal i izlaganjem smjese atmosferi s kontroliranom temperaturom i sadržajem para otapala. Starenje je od svih metoda pripreme kokristala najjednostavnija, međutim, sama sinteza kokristala traje danima ili čak mjesecima.

U jednom primjeru<sup>19</sup> pripreme kokristala karbamazepina i nikotinamida (izuzetno često proučavanog sustava) ispitani su utjecaji mehaničke obrade reaktanata prije miješanja, te temperature i relativne vlažnosti atmosfere u kojima su smjese stajale. Pokazalo se da prethodna mehanička obrada reaktanata znatno ubrzava nastanak kokristala. Primjerice, sadržaj kokristala u smjesi nakon 40 dana pri 25 °C i 75% RH bio je oko 10% u smjesi neobrađenih reaktanata, odnosno oko 80% u smjesi obrađenih reaktanata. Isto tako, pri povišenoj temperaturi, ali manjoj relativnoj vlažnosti (45 °C, 0% RH), za isto vrijeme smjesa neobrađenih reaktanata sadrži oko 30% kokristala, dok smjesa obrađenih reaktanata sadrži više od 80% kokristala. Konačno, pri „najekstremnijim“ uvjetima atmosfere, 45 °C i 75% RH, smjesa neobrađenih reaktanata sadrži više od 50% kokristala, dok je smjesa obrađenih reaktanata nakon prvog uzorkovanja sadržavala preko 90% kokristala. Može se zaključiti da

manje čestice (veća kontaktna površina), viša temperatura i viša koncentracija para otapala u atmosferi pogoduju nastanku kokristala.

Međutim, mehanizam nastanka kokristala starenjem nije jedinstven za svaki sustav. Spontani nastanak kokristala starenjem indicirano je da je kokristal termodinamički najstabilnija faza u sustavu reaktanti-atmosfera, ali to ništa ne govori o brzini kokristalizacije. Jedan od opisanih mehanizama nastanka kokristala jest otapanje reaktanata uslijed adsorpcije vlage ili para otapala (delikvescencija), nakon čega kokristal taloži iz otopine.<sup>20</sup>

Nadalje, poznati su sustavi u kojima kokristal nastaje iz eutektičke taline.<sup>21</sup> Primjerice, benzofenon (talište pri 53 °C) i difenilamin (talište pri 48 °C) tvore eutektik s računatim talištem pri 13 °C. Kokristal benzofenona i difenilamina tali se pri 40 °C. Grijanjem smjese obiju komponenti pod mikroskopom utvrđeno je da prvo nastaje eutektik, iz kojeg kristalizira kokristal. Isto tako, ukoliko se praškasti reaktanti stave jedan pored drugog, na kontaktnoj površini nastajat će kokristal. Autori zaključuju da se u ovakvim sustavima kokristali mogu pripremiti suhim mljevenjem, te da će razlika između tališta eutektika i kokristala određivati brzinu nastajanja kokristala.<sup>21</sup>

Konačno, udio amorfne faze može utjecati na brzinu kokristalizacije smjese. Na primjeru kokristala karbamazepina i saharina, kokristal brže nastaje ukoliko početna smjesa sadrži veći udio amorfne faze.<sup>22</sup>

### 2.3.2. Kristalizacija iz otopine

Kristalizacija kokristala iz otopine je najčešće birana metoda za pripremu većih količina kokristala, te je dominantna metoda u farmaceutskoj industriji.<sup>23-25</sup> Mogućnosti sinteze kokristala iz otopine ponajviše ovise o topljivostima reaktanata i kokristala.<sup>26</sup>

Pretpostavimo otapanje čistog krutog kokristala AB u čistom otapalu, bez disocijacije ili kompleksiranja komponenti u otopini. Konstanta ravnoteže topljivosti kokristala je:

$$K = \frac{a_A a_B}{x_{AB}}$$

Ukoliko pretpostavimo:

$$\begin{aligned}x_{AB} &= 1 \\a_A &\approx [A]/c^\ominus \\a_B &\approx [B]/c^\ominus\end{aligned}$$

tada se topljivost kokristala može opisati produktom topljivosti:

$$K_{sp} = [A][B]$$



Koncentracija komponenti bit će:

$$[A] = S$$

$$[B] = S$$

pri čemu je  $S$  molarna topljivost kokristala, odnosno:

$$S = \sqrt{K_{sp}}$$

Gore navedene jednačbe vrijede za stehiometrijski sastav otopine, tj. ukoliko su omjeri koncentracija komponenti u otopini jednake kao množinski omjeri komponenti u kokristalu.

Međutim, topljivosti komponenti rijetko su identične, te se kokristalizacija iz otopine uglavnom vrši pri različitim omjerima koncentracija komponenti. Ukoliko je u otopini koncentracija jedne komponente (npr. B), veća za  $C$ :

$$[A] = S$$

$$[B] = S + C$$

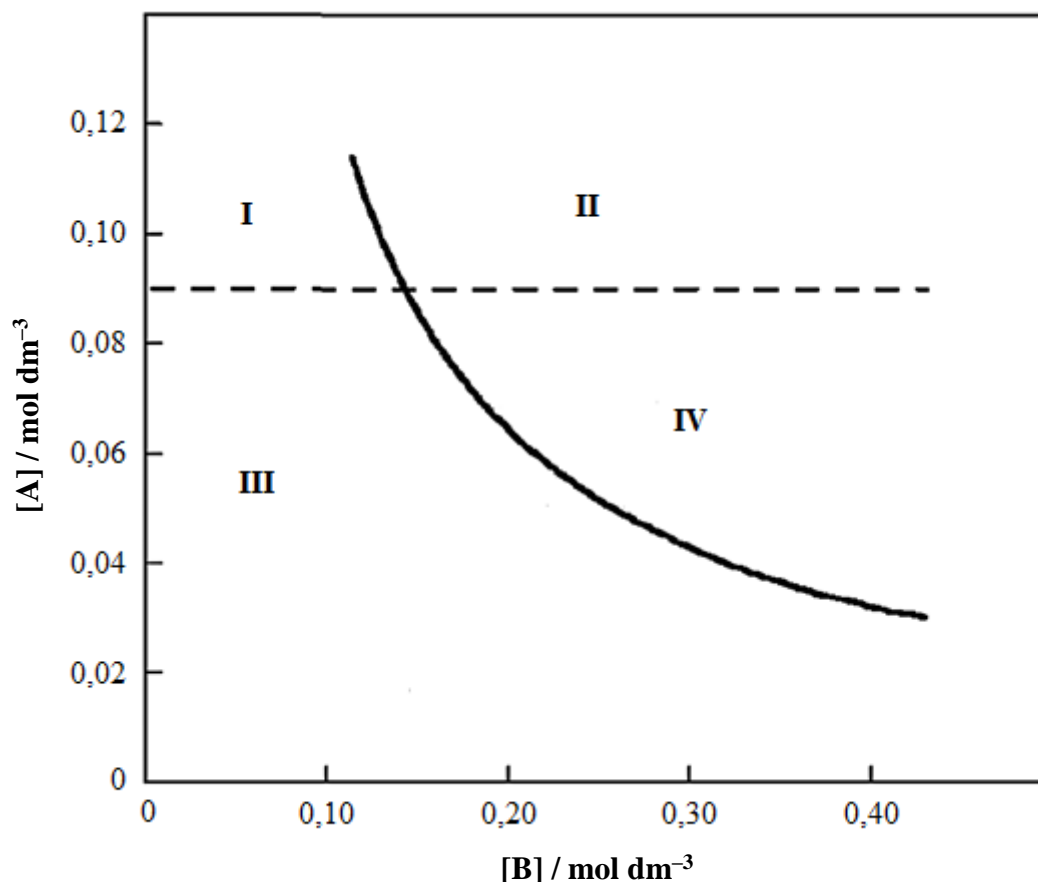
Tada izraz za produkt topljivosti kokristala postaje:

$$K_{sp} = S(S + C)$$

A topljivost kokristala:

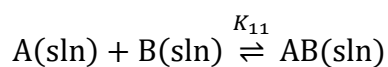
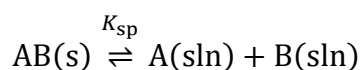
$$S = \frac{-C + \sqrt{C^2 + 4K_{sp}}}{2}$$

Iz gornje jednačbe slijedi da će se ravnotežna topljivost kokristala smanjuje s povećanjem koncentracije jedne od komponenti. Pomoću gornje jednačbe i poznatog produkta topljivosti moguće je konstruirati krivulju topljivosti kokristala u ovisnosti o koncentracijama pojedinih komponenti (Slika 3).



**Slika 3** – Teorijska krivulja topljivosti kokristala AB (puna linija) za vrijednost  $K_{sp} = 0,0129 \text{ mol}^2 \text{ dm}^{-6}$  i topljivost komponente A  $0,09 \text{ mol dm}^{-3}$  (isprekidana linija). Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>26</sup>

Ukoliko su topljivosti pojedinih komponenti poznate, moguće je i utvrditi pojedine zone prezasićenja. Primjerice, domena I prikazuje područja koncentracije u kojem je otopina zasićena s obzirom na slabije topivu komponentu A, ali nezasićena s obzirom na kokristal AB. U koncentracijskom području domene II otopina je prezasićena i s obzirom na komponentu A i kokristal AB, ali u domeni III otopina je nezasićena. Domena IV predstavlja ciljano koncentracijsko područje, u kojem je otopina prezasićena s obzirom na kokristal, ali nezasićena s obzirom na komponentu A. Pretpostavka ovog dijagrama jest da je komponenta B puno topljivija od komponente A i kokristala AB. Ukoliko komponente kokristala tvore komplekse u otopini, razmatramo dvije ravnoteže:



pripadnih konstanti ravnoteže:

$$K_{sp} = [\text{A}][\text{B}]$$

$$K_{11} = \frac{[AB]}{[A][B]} = \frac{[AB]}{K_{sp}}$$

Koncentracija kompleksa u otopini iznosi:

$$[AB] = K_{11}K_{sp}$$

što ukazuje na konstantnu koncentraciju kompleksa AB u otopini. Ukupna koncentracija komponenti iznosi:

$$[A]_T = [A] + [AB]$$

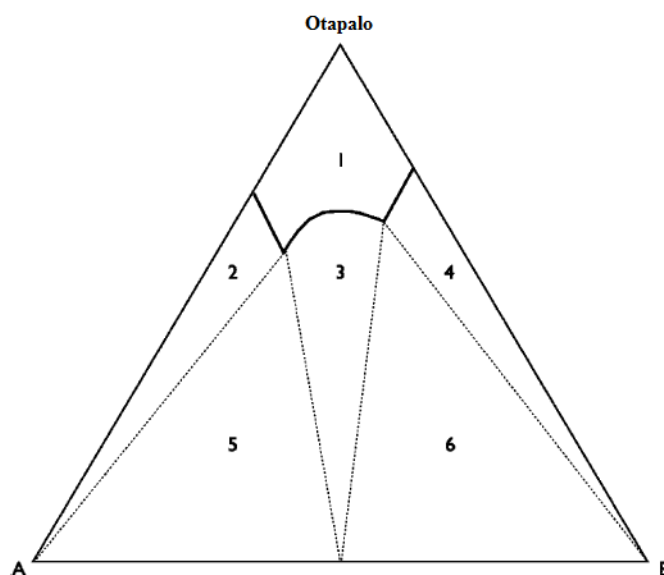
$$[B]_T = [B] + [AB]$$

Uvrštavanjem prethodnih izraza u ukupne koncentracije komponenti dobivamo:

$$[A]_T = \frac{K_{sp}}{[B]_T - K_{11}K_{sp}} + K_{11}K_{sp}$$

$[A]_T$  je topljivost kokristala AB, pretpostavljajući slabije topljivu komponentu A. Može se zaključiti da topljivost kokristala pada s većim koncentracijama komponenti, međutim, topljivost kokristala je veća kad je moguće kompleksiranje u otopini.

Dodatna mogućnost u dizajnu pokusa kristalizacije iz otopine jest konstrukcija faznog dijagrama (Slika 4).



**Slika 4** – Fazni dijagram sustava A:B:otapalo, gdje su A i B komponente kokristala. Područje 1 – nezasićena otopina; područje 2 – A + otopina; područje 3 – kokristal + otopina; područje 4 – B + otopina; područje 5 – A + kokristal + otopina; područje 6 – B + kokristal + otopina. Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>27</sup>

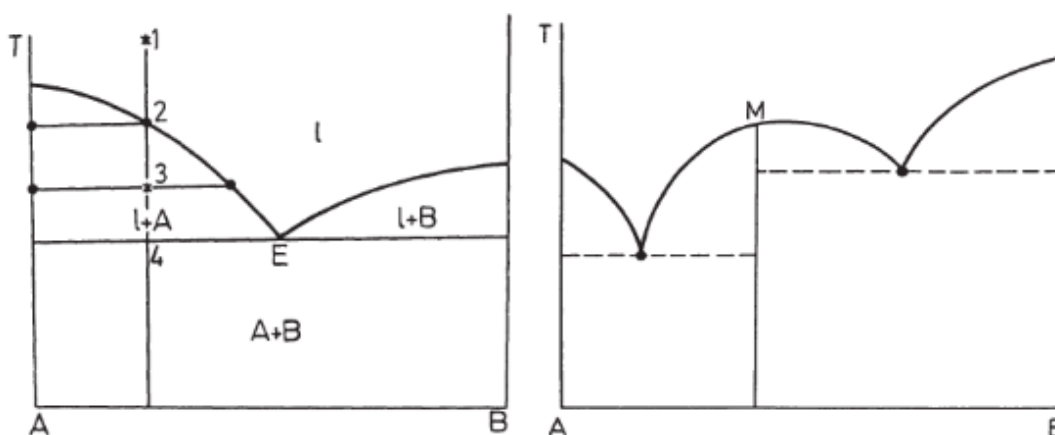
Fazni dijagram je dijagram ovisnosti ishoda kristalizacijskog pokusa o relativnim koncentracijama komponenti i otapala, najčešće pri identičnim uvjetima temperature i tlaka. Fazni dijagram može se izvesti eksperimentalno, izvedeći pokuse kristalizacije pri različitim

koncentracijama komponenti u otapalu. Međutim, takav pristup zahtijeva dobru eksperimentalnu kontrolu i puno točaka kako bi dobiveni fazni dijagram bio precizan. Postoje i neke teorijske metode za izračun faznog dijagrama iz topljivosti (poput prije navedenog PC-SAFT<sup>15</sup>), no eksperimentalno određivanje faznog dijagrama je i dalje neizostavno radi validacije takvih metoda.

Naravno, ishod kristalizacije iz otopine ovisi ne samo o topljivostima pojedinih vrsta, već i o ostalim uvjetima kristalizacije (miješanje, prisutnost nečistoća, oblik i materijal od kojega je posuda za kristalizaciju napravljena...),<sup>28</sup> s toga nije jednostavno predvidjeti ishod kristalizacijskog pokusa, niti dizajnirati pokus koji će biti u potpunosti reproducibilan.

### 2.3.3. Kristalizacija iz taline

Priprava kokristala iz taline može se opisati kao pojednostavljena priprava kokristala iz otopine, jer izostaje otapalo. Fazni dijagram za jednostavne sustave dviju komponenti i kokristala može se lako izračunati iz entalpije i entropije taljenja pojedinih komponenti i kokristala,<sup>29</sup> a fazni dijagram imat će u jednostavnom slučaju oblik zbroja dvaju faznih dijagrama eutektika (Slika 5).



**Slika 5** – Lijevo: fazni dijagram dviju komponenti koje ne tvore čvrste otopine, ali tvore eutektičku smjesu (E). Desno: fazni dijagram dviju komponenti i kokristala (M). Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>30</sup>

Kritični korak u ovom pothvatu jest točno određivanje termodinamičkih parametara. Međutim, u literaturi ima vrlo malo podataka o Gibbsovoj energiji nastajanja kokristala, već se je velika većina istraživanja usredotočila samo na entalpijski doprinos, primjerice

istraživanjem termodinamike kokristalizacije na samo jednoj temperaturi, te je potreban dodatni istraživački napor da bi se kvalitetno istražila termodinamika kokristala.

Jedan od najjačih doprinosa u ovom području djelo je G. L. Perloviča,<sup>31</sup> koji je napravio bazu podataka o talištima kokristala i njihovih komponenti, te procjenama termodinamičkih parametara nastajanja kokristala.

Za strukturno slične tvari, postoji linearna poveznica između Gibbsove energije sublimacije i tališta:

$$\Delta_{\text{sub}}G^{\ominus} \approx \alpha + \beta T_{\text{fus}}$$

Za poznate Gibbsove energije sublimacije i tališta komponenti, moguće je izračunati parametre  $\alpha$  i  $\beta$ , te procijeniti Gibbsovu energiju sublimacije kokristala AB.

$$\Delta_{\text{sub}}G^{\ominus}(\text{AB}) = \alpha + \beta T_{\text{fus}}(\text{AB})$$

Nadalje, Gibbsova energija sublimacije fizičke smjese komponenti kokristala {A + B} iznosi:

$$\Delta_{\text{sub}}G^{\ominus}(\{A + B\}) = X_1\Delta_{\text{sub}}G^{\ominus}(\text{A}) + X_2\Delta_{\text{sub}}G^{\ominus}(\text{B})$$

gdje je  $X_1 = n/(n + m)$  i  $X_2 = m/(n + m)$  za kokristal sastava  $\text{A}_n\text{B}_m$ .

Konačno, Gibbsova energija nastajanja može se izračunati iz razlike Gibbsovih energija sublimacije kokristala i fizičke smjese:

$$\Delta_{\text{f}}G^{\ominus}(\text{AB}) = \Delta_{\text{sub}}G^{\ominus}(\text{AB}) - \Delta_{\text{sub}}G^{\ominus}(\{A + B\})$$

Entalpiju sublimacije kokristala moguće je procijeniti koristeći linearnu ovisnost  $\Delta G_{\text{sub}}^{298}$  i  $\Delta H_{\text{sub}}^{298}$  (tzv. kompenzacijski efekt):<sup>32</sup>

$$\Delta_{\text{sub}}G^{\ominus} \approx C + D\Delta_{\text{sub}}H^{\ominus}$$

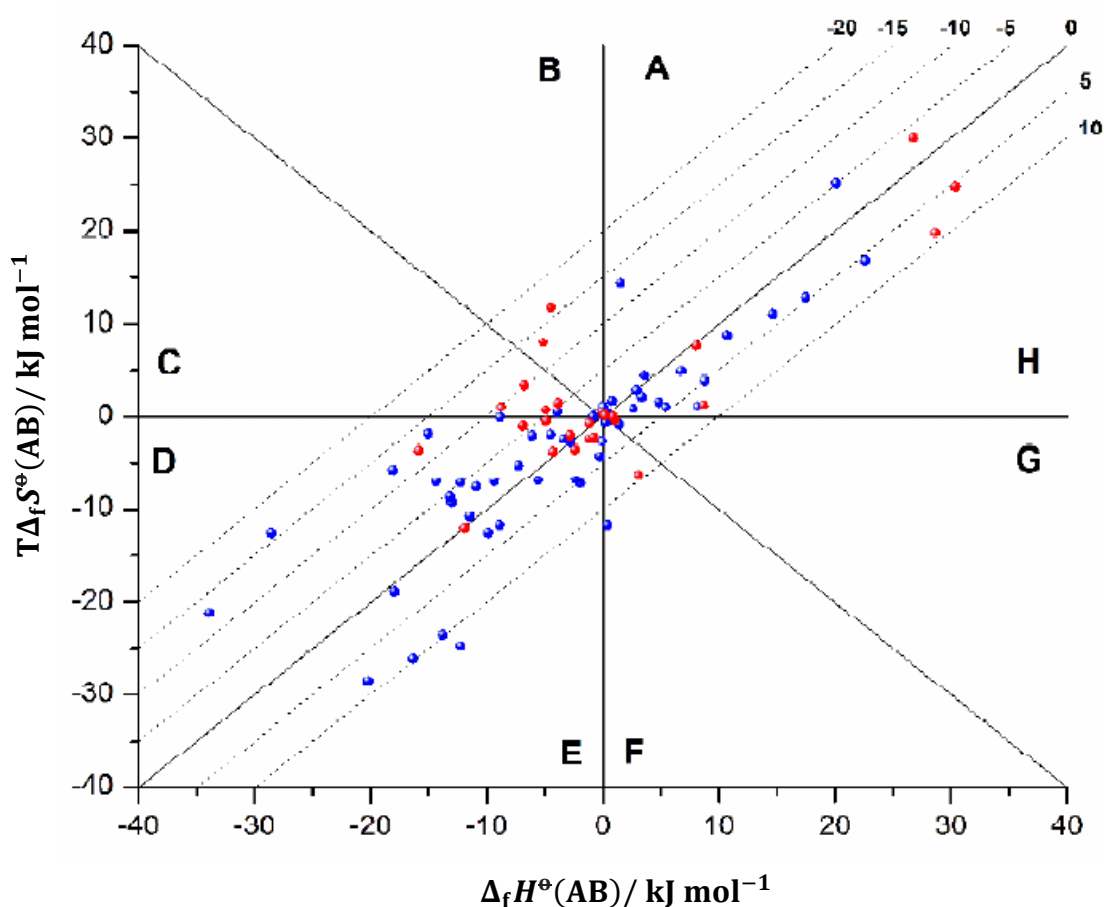
Računanjem parametara  $C$  i  $D$  za komponente poznatih entalpija i Gibbsovih energija sublimacije, moguće je odrediti entalpiju nastajanja kokristala:

$$\Delta_{\text{f}}H^{\ominus}(\text{AB}) = \frac{\Delta_{\text{sub}}G^{\ominus}(\text{AB}) - C}{D} - (X_1\Delta_{\text{sub}}H^{\ominus}(\text{A}) + X_2\Delta_{\text{sub}}H^{\ominus}(\text{B}))$$

Entropiju nastajanja tada je moguće izračunati kao:

$$\Delta_{\text{f}}S^{\ominus} = \frac{\Delta_{\text{f}}H^{\ominus} - \Delta_{\text{f}}G^{\ominus}}{T}$$

Vrijednosti termodinamičkih funkcija nastajanja izračunati za odabrani skup kokristala djelatnih tvari prikazani su na Slici 6.



**Slika 6** – Vrijednosti termodinamičkih parametara nastajanja kokristala (N=79). Slova A-H označavaju područja različitih kombinacija predznaka entalpije, entropije i Gibbsove energije nastajanja kokristala. Kose linije označavaju vrijednost Gibbsove energije nastajanja kokristala. Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>31</sup>

Plave točke označuju kokristale sa stehiometrijom 1:1, dok crvene točke prikazuju kokristale sa stehiometrijom 2:1. Može se zaključiti da je termodinamika nastajanja kokristala uvjetovana i entalpijskim i entropijskim doprinosom, ali za kokristale sa stehiometrijom 1:1 entropijski je doprinos uglavnom negativan (tj. entropijski nepovoljan), dok su za kokristale sa stehiometrijom 2:1 entropijski doprinosi uglavnom blizu nule ili pozitivni. Isto tako, entalpijski doprinos uglavnom je negativan ili blizu nule, pa se može zaključiti da razuman kriterij za analizu nastanka kokristala jest entalpija nastajanja, međutim, za potpunu termodinamičku sliku potrebno je izmjeriti i entropijski doprinos.

#### 2.3.4. Mehanokemijska sinteza

Mehanokemija podrazumijeva reakcije, uglavnom krutina, potpomognute mehaničkom energijom.<sup>33</sup> Iako poznata od davnina, mehanokemija je u zadnje vrijeme postala konkurentna kristalizaciji iz otopine. Prvi razlog je mogućnost supramolekulske ili kemijske sinteze koje

nisu moguće u otopini.<sup>34,35</sup> Drugi razlog je izostanak ili korištenje vrlo male količine otapala za mehanokemijsku sintezu u odnosu na otopinsku sintezu, što je velika prednost s obzirom da se većina otapala dobiva iz fosilnih goriva. Međutim, prisutnost mehanokemije u industriji pati zbog nekoliko važnih prepreka. Prvo, mehanokemijske sinteze nisu pogodne za pročišćavanje produkata, te je i dalje potrebna prekristalizacija iz otopine nakon mljevenja. Nadalje, skalabilnost mehanokemijske sinteze i dalje je prilično neistražena, zbog malog broja istraživačkih grupa koje koriste opremu za veće količine, a shodno tome ostaje neistražena i energetska učinkovitost mehanokemijskih reakcija na većoj skali. Možda najveća prepreka jest slaba istraženost mehanizama mehanokemijskih reakcija: mnoga istraživanja vođena su principom pokušaja i pogreške, te su potrebni dodatni istraživački naponi za bolje razjašnjenje mehanokemijskih reakcija. Konačno, komercijalno dostupni mlinovi nisu prilagođeni za mehanokemijske reakcije, već za mikronizaciju stabilnog materijala, pa su, primjerice, instrumenti za mjerenje i kontrolu temperature vrlo pristupačni za otopinsku sintezu, ali izuzetno skupi ili potpuno nedostupni za mehanokemijsku sintezu. To se odnosi i na *in situ* karakterizaciju materijala prilikom reakcije, pa u mehanokemiji nalazimo tek nekoliko istraživanja zbog zahtjevne izvedbe eksperimentalnog postava.<sup>36,37</sup>

Mehanizmi vezani uz mehanokemijske reakcije mogu se podijeliti ovisno o mehaničkim svojstvima reaktanata. Naime, za tvrde, anorganske materijale (poput metala ili metalnih oksida) prevladavaju dvije mehanističke teorije: teorija vruće točke (eng. *hot spot theory*) i model *magma-plazma*.<sup>38</sup> Prva navodi kao uzrok reakcije trenje nastalo uslijed smicanja dviju površina, koje uzrokuje plastične deformacije i lokalno ( $1 \mu\text{m}^2$ ) zagrijavanje i do  $1000 \text{ }^\circ\text{C}$ , koje traje nekoliko stotina mikrosekundi. Druga teorija govori o sličnim temperaturnim skokovima nastalih uslijed udara tijela za mljevenje, pri čemu iz udarenog mjesta izbacuju reaktivne kemijske vrste. Međutim, ove teorije nisu primjenjive za „mekane“ organske materijale, pošto bi se oni raspadali pri takvim uvjetima.\*\*

Opisani mehanizmi nastanka kokristala mehanokemijskom sintezom slični su prethodno navedenim mehanizmima starenja. Ipak, mehanokemijske reakcije brže su zbog četiri razloga:

- Prilikom mljevenja, veličina čestica se smanjuje, a dostupna površina za reakciju se povećava. Isto tako, ukoliko produkt nastaje na površini kristala, mljevenjem se odvaja.

---

\*\* Osim ako su temperaturni profili udara iznimno kratki, tj. kraći od vremenske skale reakcija raspada.

- Reaktanti se mljevenjem neprestano miješaju, te je reakcijska smjesa homogenija.
- Mljevenje unosi defekte u reaktante, te ih može amorfizirati, ubrzavajući nastanak kokristala.
- Zbog neprestanog udaranja tijela za mljevenje u materijal ili posudu, reakcijska smjesa se zagrijava.

Ukoliko se u reakcijsku smjesu doda i katalitička količina otapala (tzv. tekućinom potpomognuto mljevenje ili LAG), ona može povećati mobilnost reaktanata, služiti kao otapalo, usmjeriti reakciju u jedan produkt i povećati kristalnost konačnog produkta. Općenito, LAG se može opisati kao kombinacija sve četiri prethodno opisane metode za sintezu kokristala, a može poslužiti kao najsvestraniji pristup eksperimentalnog pretraživanja kokristala.<sup>39</sup>

## 2.4. Visokotlačna kemija

Visokotlačna kemija bavi se svojstvima materijala i kemijskim reakcijama pri tlakovima puno višim od atmosferskog (~0.1 MPa). Pri uobičajenim (kemijskim) istraživanjima tlakovi od nekoliko desetaka MPa susreću se u radu s plinovima, dok je najviši tlak koji se postiže u rutinske svrhe nešto manji od 1 GPa, i to prilikom pravljenja pastile od kalijeva bromida za infracrvenu spektroskopiju.

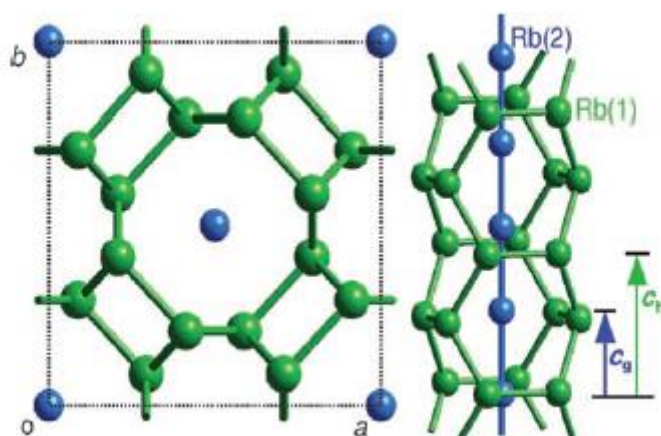
Povišeni tlak djeluje na krute tvari tako da im povećava gustoću, a ukoliko postoji kristalni oblik tvari koji je gušći pri danim uvjetima, on će biti termodinamički stabilniji, te dolazi do fazne promjene. Primjerice, led ima dvadeset otkrivenih polimorfa, pri čemu je samo tri moguće dobiti pri atmosferskom tlaku. Unatoč tome, već pri relativno dostupnim tlakovima od 200 MPa nastaju visokotlačni polimorfi leda.<sup>40</sup>

Pri dovoljno visokim tlakovima, može doći do preraspodijele kemijskih veza, kako bi se struktura mogla „zgnusnuti“. Primjerice, pri tlakovima od nekoliko stotina GPa, član u Gibbsovoj energiji povezan s volumnim radom može dostići 10 eV za sustav s dva atoma, odnosno oko 1000 kJ mol<sup>-1</sup>, što je dovoljno da razori i najjače kemijske veze ukoliko se na taj način može dobiti gušća struktura. Dušik, N<sub>2</sub>, poznat po najjačoj homopolarnoj kovalentnoj vezi, polimerizira pri temperaturi od 2000 K i tlaku od 110 GPa.<sup>41</sup>

Svojstva materijala pri visokim tlakovima mogu pružiti dublji uvid u elektronsku strukturu i osnovne principe kemijske veze, međutim, dosad napravljena istraživanja dala su tek gruba pravila o ponašanju materijala pri visokim tlakovima:



- Međumolekulski prostor u kojem prevladavaju slabe nekovalentne interakcije lako se komprimira, barem prema teorijskim izračunima. (promjena tlaka od 10 GPa odgovara radu od  $20 \text{ kJ mol}^{-1}$ , energiji disocijacije jake vodikove veze.)<sup>41-43</sup>
- U ionskim ili kovalentnim kristalima, te jednostavnim molekulskim kristalima, povećanje tlaka uzrokuje povećanje koordinacijskog broja atoma/ionu u strukturi.<sup>44</sup>
- U ionskim kristalima, anioni su kompresibilniji od kationa, pa uglavnom raste koordinacijski broj kationa. (Dobar primjer su kationi berilija u berilijevom teluridu ili bora u borovom arsenidu s koordinacijom 6.)<sup>44</sup>
- Atomi iste vrste lako nalaze neočekivane načine za pakiranje gušće od plošno-centrirane kubične slagaline ili heksagonske guste slagaline. Primjer je alotrop rubidija pri 16,7 GPa prikazan na Slici 7, koji se sastoji od međusobno nesumjerljivih lanca rubidijevih atoma i heksagonskog „kaveza“.<sup>45</sup>



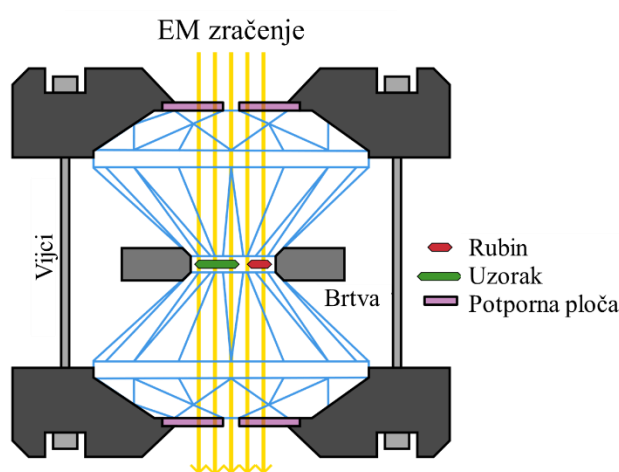
Slika 7 – Prikaz kristalne strukture alotropa IV rubidija.<sup>45</sup>

Svojstva tvari pri visokim tlakovima mogu se proučavati na dva načina: statičkom i udarnom (dinamičkom) kompresijom. Razlika između ta dva načina proizlazi iz ovisnosti tlaka koji djeluje na materijal o vremenu. Naime, statičkom kompresijom uzorak se tlači tokom cijelog vremena trajanja eksperimenta, dok udarnom kompresijom uzorak se tlači i otpušta u malom vremenskom periodu.

#### 2.4.1. Statička kompresija

Eksperimentalni postav za statičku kompresiju, prikazan na slici 8, sastoji se od dva ili više prijenosnika sila načinjenih od vrlo tvrdog materijala (npr. silicijev karbid ili dijamant),

izbrušenih tako da s jedne strane imaju ravnu plohu veličine oko desetine milimetra. Između dviju ili više takvih ploha nalazi se uzorak, zajedno s hidrauličnim medijem i kristalom standardne tvari koja ponovljivo mijenja neko mjerljivo svojstvo prilikom tlačenja, kako bi se mogao mjeriti tlak. Najčešće korištena tehnika za mjerenje tlaka jest mjerenje pomaka valne duljine maksimuma fluorescencije rubina. Primjenom relativno malih sila na prijenosnike moguće je dobiti vrlo visoke tlakove. Primjerice, pomoću dijamantnog nakovnja (DAC, eng. *diamond-anvil cell*) prikazanog na Slici 8 mogu se postići tlakovi veći od 600 GPa za uzorak površine  $0,03 \text{ mm}^2$  sa silom od oko 18 kN. Takvu silu mogu podnijeti tri metrička vijka M6.<sup>46</sup>



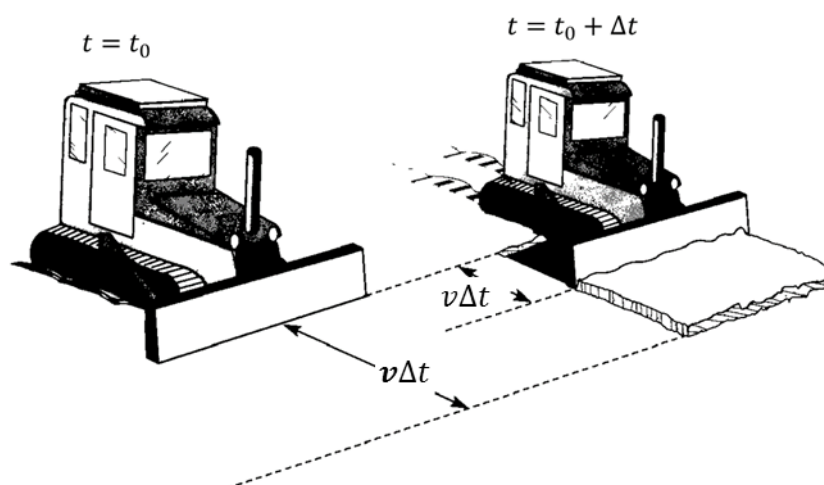
Slika 8 – Dijamantni nakovanj.

Komprimirani uzorak može se analizirati spektroskopski ukoliko je tlačni medij proziran za željeno zračenje ili rentgenskom difrakcijom uz određena geometrijska ograničenja.

DAC je omogućio mnogobrojna istraživanja u području fizike, kemije, biologije i geologije.<sup>47</sup>

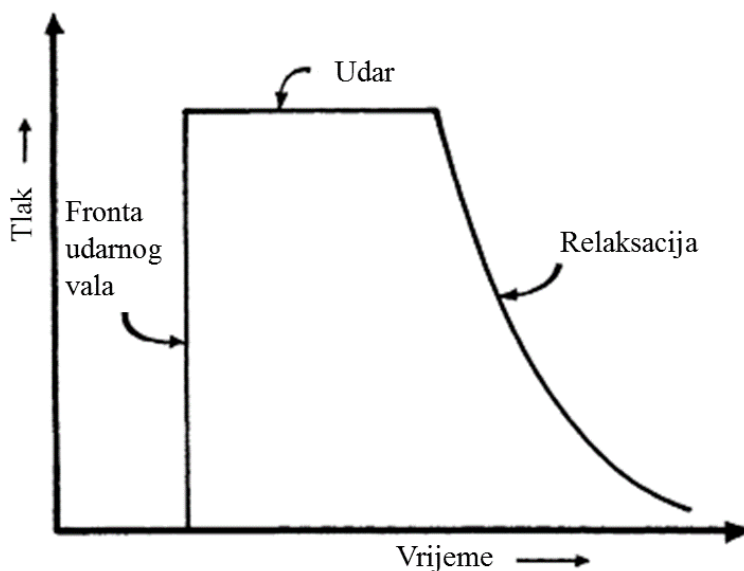
#### 2.4.2. Udarne kompresija

Udarne kompresija je kompresija materijala uzrokovana udarnim valom. Udarne val je nagli mehanički poremećaj u materijalu, praćen skokovitom promjenom tlaka i temperature, a putuje kroz materijal brzinom većom od lokalne brzine zvuka. Pojednostavljeno, udarne val je posljedica kretanja materijala brzinom toliko velikom da se okolni materijal ne može „maknuti s puta“. Primjer udarnog vala prikazan je na Slici 9.



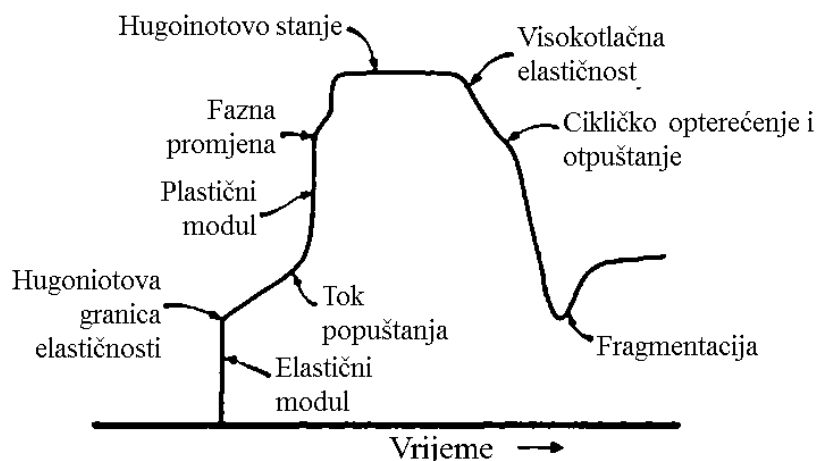
**Slika 9** – Lijevo: ralica u vremenu  $t_0$  nailazi na snijeg brzinom  $v$ . Desno: u vremenu  $t_0 + \Delta t$  ralica se pomaknula za  $v\Delta t$ , dok se fronta pomaknutog snijega pomakla za  $v\Delta t$ . Ovo opisuje udarni val brzine  $v$ . Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>48</sup>

Profil idealnog udarnog vala, promatran u jednoj točki materijala, prikazan je na Slika 10. Dakle, tlak se trenutno diže na maksimalnu vrijednost, koja ustraje neko vrijeme, nakon čega se materijal relaksira na početnu vrijednost tlaka. Ovakav model udarnog vala može se primijeniti za proučavanje udarne kompresije u plinovima.



**Slika 10** – Vremenski profil idealnog udarnog vala. Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>49</sup>

Međutim, čak i za najjednostavnije krutine, profil udarnog vala postaje izuzetno kompleksan (Slika 11), a sastoji se od više različitih odziva materijala, s obzirom na tlak, promjenu tlaka i mehaničku povijest materijala.



Slika 11 – Vremenski profil realnog udarnog vala. Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>49</sup>

Za izotropne materijale pri slabim udarnim valovima vrijede tzv. Rankine-Hugoniotovi uvjeti:

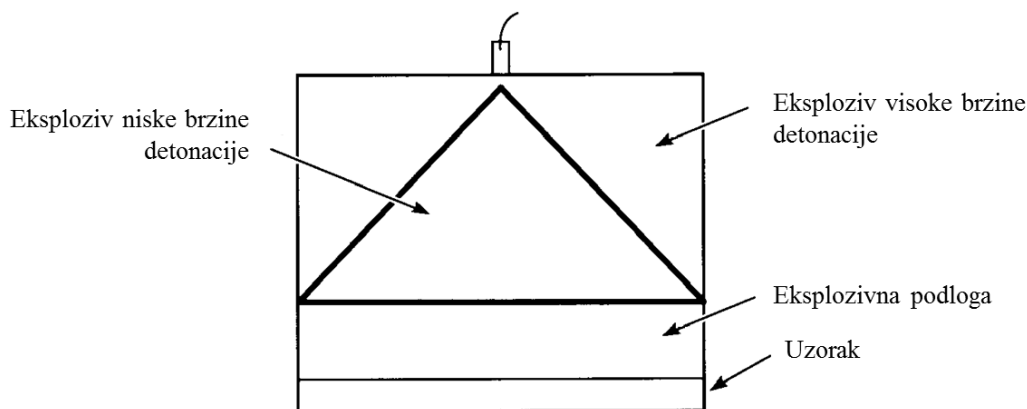
- Uvjet očuvanja mase:  $\rho_1 u_s = \rho_2 (v_s - v_2)$
- Uvjet očuvanja količine gibanja:  $p_2 - p_1 = \rho_2 v_2 (v_s - v_2) = \rho_1 v_s v_2$
- Uvjet očuvanja energije:  $p_2 u_2 = \rho_1 v_s (\frac{1}{2} v_2^2 + U_2 - U_1)$

gdje su  $\rho_1$  i  $\rho_2$  gustoće tvari prije i unutar udarnog vala,  $v_2$  brzina čestica unutar udarnog vala,  $v_s$  brzina udarnog vala,  $p_1$  i  $p_2$  tlakovi prije i unutar udarnog vala, a  $U_1$  i  $U_2$  specifične unutarnje energije materijala prije i unutar udarnog vala. Pomoću ovih uvjeta moguće je iz eksperimentalnih podataka brzine čestica i brzine udarnog vala (dobivenih primjerice laserskom interferometrijom<sup>50</sup> ili protonskom radiografijom<sup>51</sup>) izračunati tlak udarnog vala i promjenu gustoće materijala.

Udarnu kompresiju moguće je izvesti na dva načina: detonacijom ili udarom projektila.

Detonacija je proces razgradnje tvari brzinom većom od brzine zvuka u materijalu, a tvari koje mogu detonirati zovu se (kemijski) eksplozivi. Eksplozive krasi svojstvo da prilikom raspada razvijaju veliku količinu topline i često veliku količinu plinovitih produkata, što potiče i ubrzava daljnji raspad eksploziva sve do nastanka udarnog vala, koji se propagira kroz eksploziv specifičnom brzinom (brzina detonacije). Korištenjem dvaju eksploziva

različitih brzina detonacije (Slika 12) moguće je proizvesti planarni udarni val za udarnu kompresiju uzorka. Proizvedeni udarni val može doseći tlakove od 10 GPa u vremenskom rasponu od 100 ns do nekoliko  $\mu\text{s}$ .<sup>48</sup>



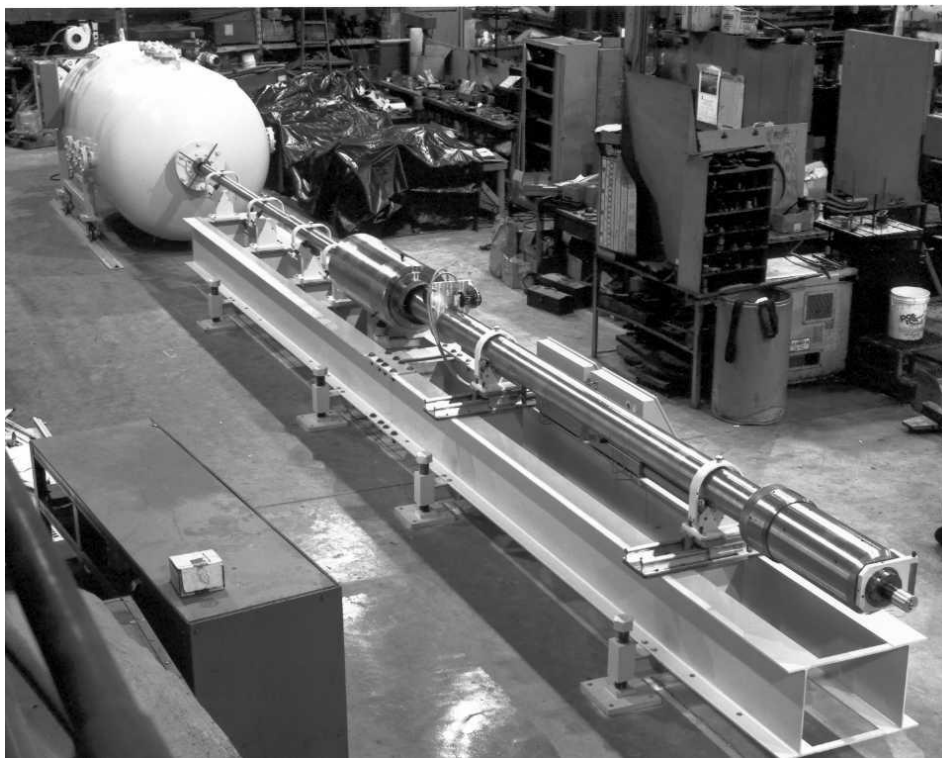
Slika 12 – Uređaj za postizanje udarnog vala pomoću eksploziva. Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>48</sup>

Međutim, ovakav pristup zahtjeva veće količine eksploziva (kilogrami), što vuče za sobom dodatnu infrastrukturu i potrebu za zadovoljavanjem dodatnih sigurnosnih uvjeta. Isto tako, vrlo je zahtjevno analizirati uzorak, pošto su vremenske skale eksperimenta u mikrosekundama, a nakon eksperimenta uzorak je najčešće uništen od topline eksplozije, te je ovakav tip eksperimenta uspješno proveden samo na metalnim ili keramičkim uzorcima.

Drugi je način za izvedbu udarne kompresije udar projektila. Ovaj pristup koristi specijalno dizajnirane topove koji ubrzavaju cilindrične projektele do brzina od nekoliko stotina  $\text{m s}^{-1}$  do nekoliko desetaka  $\text{km s}^{-1}$ . Udarom projektila u uzorak stvara se udarni val. Tlak i trajanje udarnog vala moguće je kontrolirati izborom materijala i brzine projektila. Iako se za ubrzavanje projektila mogu koristiti pneumatski ili barutni topovi, najpopularniji je dvostupanjski top s lakim plinom (*two stage light-gas gun*) prikazan na Slici 13. U njemu se pomoću normalnog barutnog topa komprimira plin niske molarne mase (vodik ili helij), koji pucanjem jednokratnog ventila ubrzava projektil. Ovom tehnologijom moguće je ubrzati projektele i do  $15 \text{ km s}^{-1}$ .

Udarne kompresija može transformirati materijale na načine nedostupne drugim tehnikama. Priroda udarnog vala uzrokuje pojavu velikog broja defekata i viskoplastični tok čak i u najtvrdim krutinama, zbog čega je ova tehnika primamljiva za proučavanje

fundamentalnih svojstava materijala.<sup>52</sup> Međutim, korištenje udarne kompresije u kemijskim istraživanjima još je u povojima.

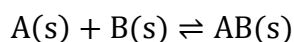


Slika 13 – Dvostupanjski top s lakim plinom. Ilustracija preuzeta i prilagođena prema izvoru.<sup>53</sup>

#### 2.4.3. Mogućnosti visokotlačne supramolekulske sinteze

„Mekana“ organska materija postala je zanimljiva visokotlačnoj znanstvenoj zajednici tek unazad desetak godina, te su istraživanja uglavnom usmjerena na istraživanje strukture i faznih prijelaza jednostavnih molekulskih kristala pri statičkim tlakovima do ~10 GPa. Sukladno prethodno navedenim pravilima, većina proučavanih molekulskih krutina doživljava zgušnjavanje i faznu promjenu u području od 2–10 GPa.<sup>43</sup> Do sada nije objavljen ni jedan rad o svojstvima kokristala ili supramolekulske sintezi kokristala pri visokim tlakovima.

Termodinamički gledano, spontanost tvorbe kokristala stehiometrije 1:1 iz krute fizičke smjese ovisi o reakcijskoj Gibbsovoj energiji za slijedeću reakciju:

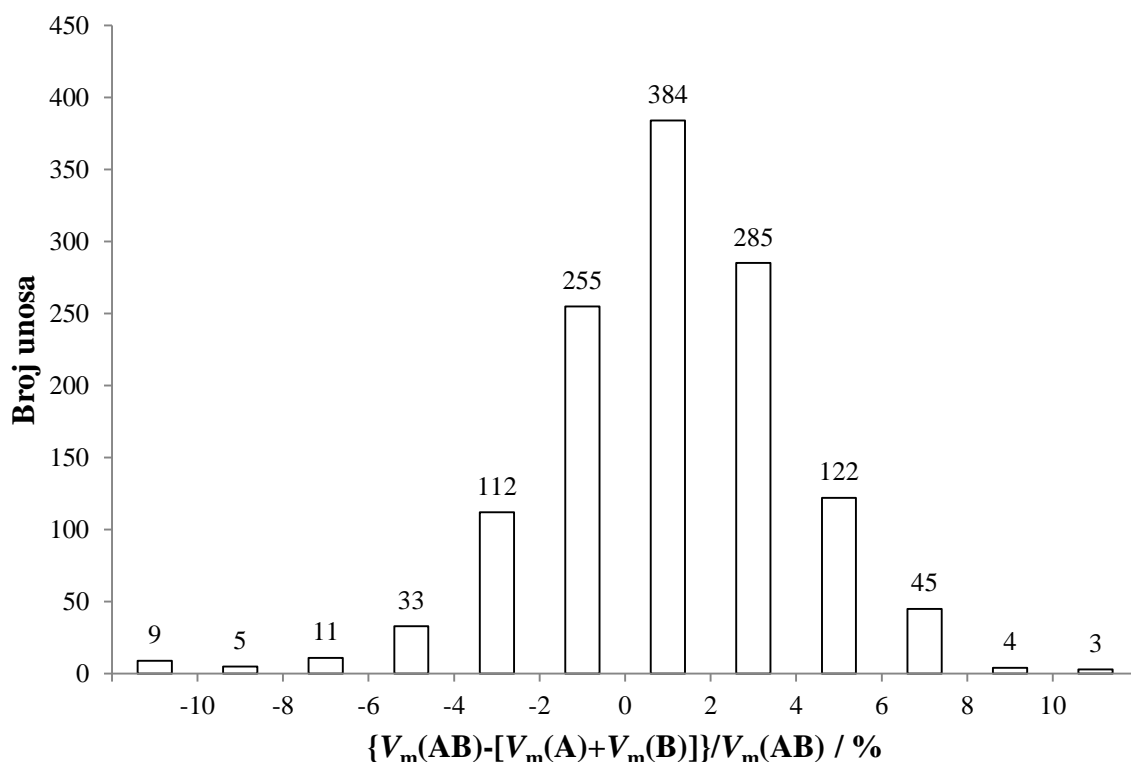


Ovisnost reakcijske Gibbsove energije o tlaku pri konstantnoj temperaturi iznosi:

$$\left(\frac{\partial \Delta_r G}{\partial p}\right)_T = \Delta_r V_m$$

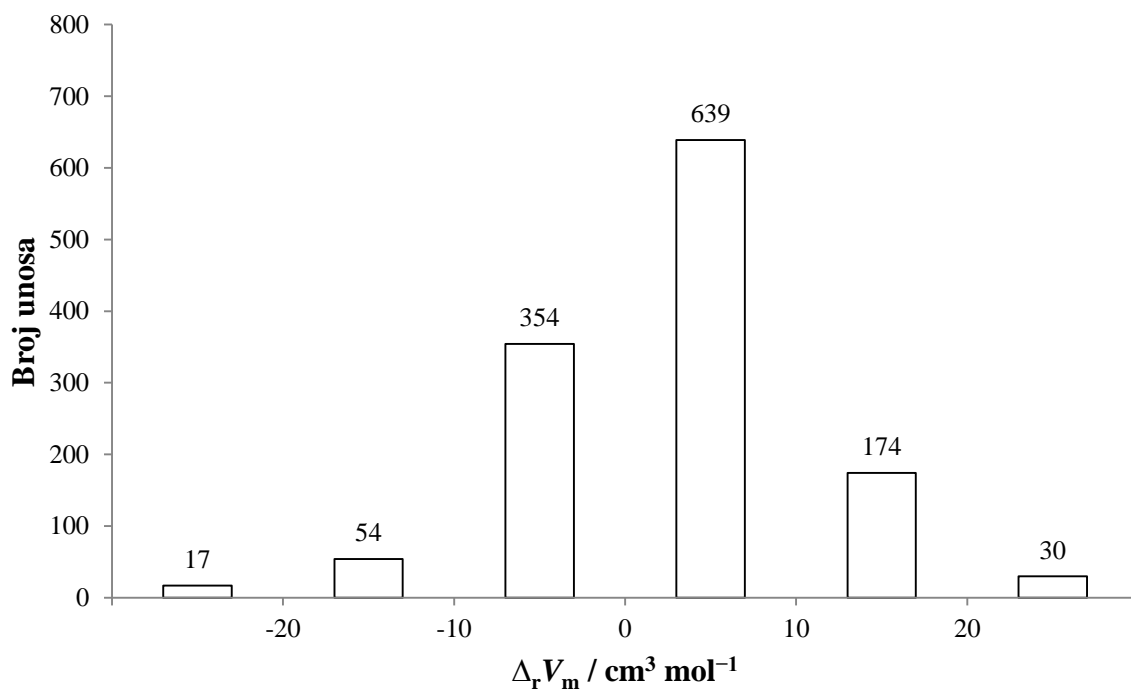
Ukoliko je promjena molarnog volumena za reakciju negativna, odnosno ako je kokristal gušći od polaznih komponenti, reakcija će biti spontanija pri višim tlakovima i obrnuto.

Kako bi se stekao uvid u reakcijske promjene molarnog volumena kokristala, pretražena je kristalografska baza CSD. Prvo su pomoću sučelja ConQuest<sup>54</sup> pretraženi svi unosi koji sadrže dvije neutralne organske molekule, a podaci su izvezeni u formatu prilagođenom za obradu u programu Excel. Od ~30 000 unosa eliminirani su oni koji u strukturi sadrže molekulu otapala i oni unosi čije difrakcijske snimke nisu snimljene pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku. Nadalje, za profiltrirani skup od ~3000 struktura izvedena je skripta u programskom sučelju CSD Python API za pronalaženje molarnog volumena komponenti opisana u Dodatku, poglavlje 7.1. Konačna raspodjela relativnih promjena molarnog volumena za 1268 unosa prikazana je na Slici 14. Ta raspodjela može se približno opisati normalnom raspodjelom sa srednjom vrijednošću oko 0,01% i standardnom devijacijom 0,3%. Interesantno je da više unosa ima pozitivnu promjenu molarnog volumena (843 naspram 425), te da ne dolazi često do ekstremnih promjena molarnog volumena.



Slika 14 – Raspodjela relativne razlike molarnog volumena kokristalâ i odgovarajućih komponenti (N = 1268).

Apsolutne vrijednosti promjene molarnog volumena kreću se od  $-165$  do  $45 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ , no za više od 90% unosa ova vrijednost iznosi od  $-10$  do  $20 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$  (Slika 15).



Slika 15 – Raspodjela reakcijske promjene molarnih volumena ( $N = 1268$ ).

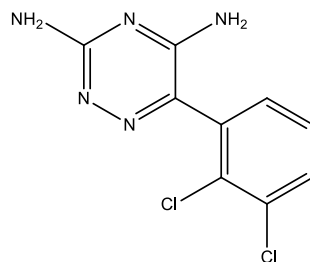
Za „prosječni“ kokristal ( $\Delta_r V_m = 2,4 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ), reakcijska Gibbsova energija povisit će se za  $2,4 \text{ kJ mol}^{-1}$  pri tlaku od 1 GPa, pod pretpostavkom da tlačenjem odnosi molarnih volumena komponenti i kokristala ostaju isti.

Može se zaključiti da statičko tlačenje komponenti kokristala može i povećati i smanjiti spontanost reakcije nastanka kokristala, no u prosjeku će ju smanjiti, barem za poznate kokristale dobivene na atmosferskom tlaku. Ipak, to ništa ne govori o postojanju ili mogućnosti dobivanja visokotlačne faze koja se sastoji od danih komponenti.



## 2.5. Kokristali lamotrigina

Lamotrigin (**lam**) je antiepileptički lijek sustavnog imena 3,5-diamino-6-(diklorofenil)-1,2,4-triazin (Slika 16). Slaba topljivost u vodi ( $0,17 \text{ g dm}^{-3}$  u vodi pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) ograničava apsorpciju u tijelu te odgađa početak djelovanja oralnih formulacija lamotrigina.<sup>55</sup>



Slika 16 – Strukturni diagram lamotrigina.

Lamotrigin, iako strukturno jednostavan, posjeduje pregršt potencijalnih mjesta za međumolekulsko povezivanje. Četiri aminska vodikova atoma mogu služiti kao dobri donori, a dušikovi atomi u triazinskom prstenu kao akceptori vodikove veze. O mogućnostima pripreme kristalnih oblika lamotrigina govori i podatak o broju objavljenih struktura, prikazanih u tablici 1.

Tablica 1 – Raspodjela broja struktura lamotrigina u bazi CSD prema kristalnom obliku.

Kristalni oblik	Broj unosa
Sol	15
Solvat	10
Kokristal	7
Solvat kokristala	2
Solvat soli	37
Kokristal soli	1

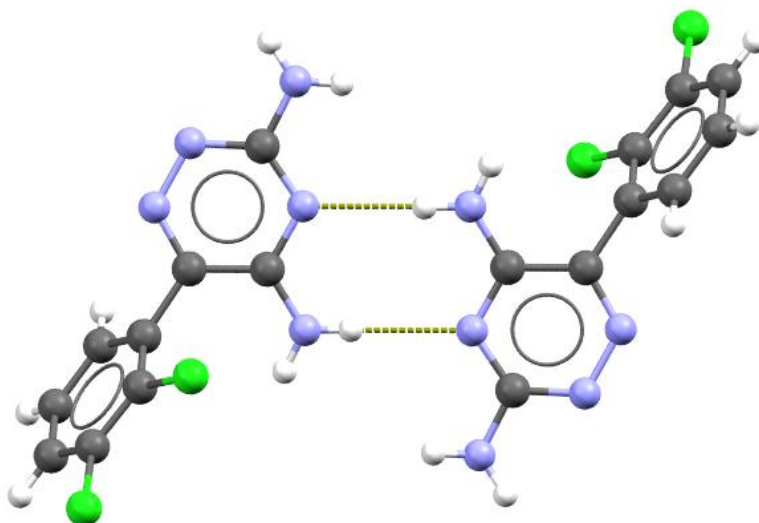
Međutim, u literaturi je opisana samo jedna kristalna struktura čistog lamotrigina (REFCODE: EFEMUX01). Objavljeno je ukupno sedam struktura kokristala i dva solvata kokristala lamotrigina. Informacije o strukturama dane su u tablici 2.

Tablica 2 – Kokristali lamotrigina opisani u bazi CSD

REFCODE	Kemijski sastav	Literaturni izvor
SAXHIK	lamotrigin:ftalimid 1:1	
SAXHOQ	lamotrigin:piromelitni diimid:DMF 1:1:1	
SAXHUW	lamotrigin:kafein:3-pentanon 2:1:0,64, <b>(lam:kaf:3-pentanon)</b>	56
SAXJAE	lamotrigin:izoftalaldehid 1:1	
WUVKEE		
WUVKEE01	lamotrigin:metilparaben 1:1	
WUVKEE02		57
WUVKII	lamotrigin:nikotinamid:voda 1:1:1, <b>(lam:nia:H<sub>2</sub>O)</b>	
YUYQAM	lamotrigin:vanilin 1:1, <b>(lam:van)</b>	58

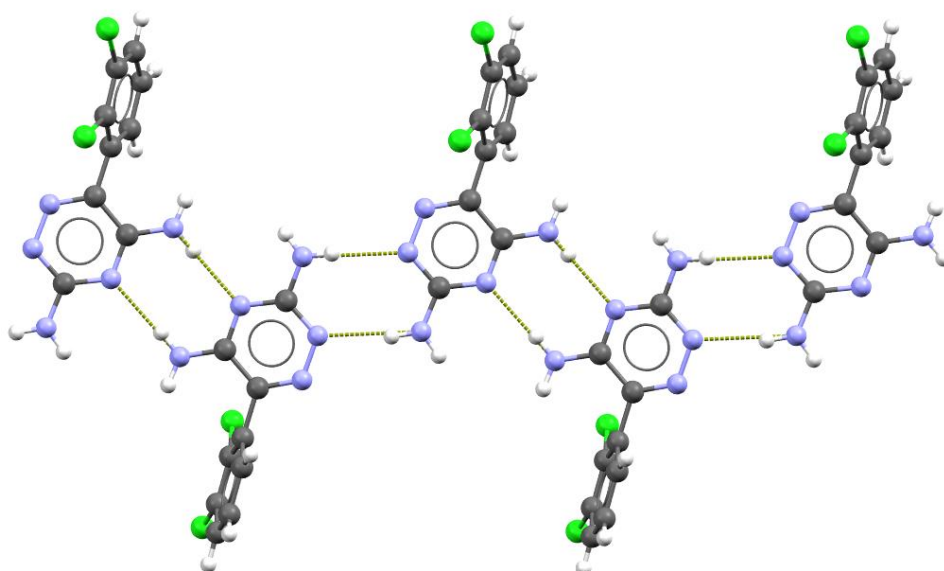
U literaturi su dodatno opisani kokristali lamotrigina i nikotinamida u množinskom omjeru 1:1, **(lam:nia)**,<sup>57</sup> te lamotrigina i kafeina u množinskom omjeru 2:1, **(lam:kaf)**,<sup>58</sup> ali im kristalna struktura nije riješena.

Kristalne strukture kokristala lamotrigina mogu se podijeliti i prema supramolekulskim motivima koje grade molekule lamotrigina. Najučestaliji je motiv supramolekulskog dimera lamotrigina, u kojem su molekule lamotrigina povezane vodikovom vezom između 5-aminske skupine i 4-dušikovog atoma u triazinskom prstenu (Slika 17).



Slika 17 – Supramolekulski dimer lamotrigina prisutan u strukturama SAXHIK, SAXHOQ, WUVKEE02, WUVKII i YUYQAM. Vodikove veze prikazane su iscrtkanom žutom linijom.

Nadalje, lamotrigin može tvoriti motiv lanca u kojem se molekule lamotrigina međusobno povezuju kao u motivu dimera, uz dodatno povezivanje preko 3-aminske skupine i 2-dušikovog atoma u triazinskom prstenu, kao na Slici 18.



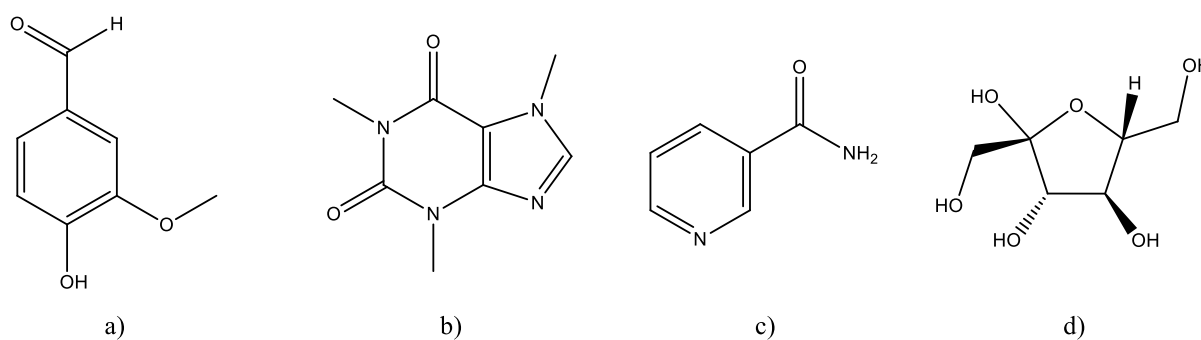
**Slika 18** – Supramolekulski motiv lanca, prisutan u strukturama SAXHUW i SAXJAE. Vodikove veze prikazane su iscrtkanom žutom linijom.

U strukturi WUVKEE molekule lamotrigina ne tvore jače međumolekulske veze i mogu se opisati kao diskretne jedinke.

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Opis polaznih materijala

Za potrebe ovog rada izabrana su četiri koformera uvrštenih u *GRAS* listu: vanilin (**van**), kafein (**kaf**), nikotinamid (**nia**) i fruktoza (**fru**) (strukture prikazane na Slici 19).



Slika 19 – Strukturni diagrami: a) vanilina, b) kafeina, c) nikotinamida, d) fruktoze

Svi polazni spojevi i otapala korišteni su bez prethodnog pročišćavanja. U tablici 3 dan je pregled korištenih kemikalija, proizvođača, te osnovnih kemijskih svojstava.

Tablica 3 – Popis korištenih kemikalija s pripadnim molarnim masama, talištima i vrelištima.

Tvar	Proizvođač	$M_r$	$t_t/^\circ\text{C}$	$t_v/^\circ\text{C}$
<b>lam</b>	TAPI	256,09	216	-
<b>van</b>	Merck	152,15	81,5	-
<b>kaf</b>	Sigma-Aldrich	194,19	235	-
<b>nia</b>	Fluka	122,13	129,5	-
<b>fru</b>	SchneeKoppe	180,16	103	-
acetone	Kemika	58,08	-94,7	56,05
acetonitril	Kemika	41,05	-46	82
anisole	Sigma-Aldrich	108,14	-37	154
1-butanol	Kemika	74,12	-89,8	117,7
butil-acetat	Sigma-Aldrich	116,16	-78	126,1
kloroform	Kemika	119,38	-63,5	61,15
1,2-dimetoksietan	Sigma-Aldrich	90,12	-58	85
1,4-dioksan	Sigma-Aldrich	88,11	11,8	101,1
etanol	Kemika	46,07	-114,14	78,24
etil-acetat	Kemika	88,11	83,6	77,1
metanol	Kemika	32,04	-97,6	64,7
metil- <i>tert</i> -butil-eter	Kemika	88,15	-109	55,2
2-propanol	Kemika	60,1	-88	82
toluen	Kemika	92,14	-95	111
voda	-	18,02	0	100
2-metiltetrahidrofuran	Sigma-Aldrich	86,13	-136	80,2

### 3.2. Pretraživanje kokristala kristalizacijom iz otopine

**lam** (0,5 mmol) i koformer (0,5 mmol) otopljeni su zasebno u minimalnoj količini (najviše 5 mL) otapala uz zagrijavanje. Ukoliko neku komponentu nije bilo moguće otopiti, ona je dodana u obliku suspenzije u danom otapalu. Vruće otopine su zatim pomiješane u posudi za kristalizaciju, a posuda s otopinom začepljena je plastičnim čepom. Po nastanku krutog taloga sadržaj posude je profiltriran, a kruti produkt analiziran rentgenskom difrakcijom na praškastom uzorku (PXRD). Za sintezu iz otopine korištena su sva otapala navedena u Tablici 3.

### 3.3. Pretraživanje kokristala kristalizacijom iz taline

Fizičke smjese **lam** i koformera pripravljene su miješanjem ekvimolarnih količina tvari i homogenizacijom u mikseru *Turbula* 30 minuta pri 60 okr. min<sup>-1</sup>. Takve smjese podvrgnute

su termičkoj obradi u laboratorijskoj sušnici *Vakucell VU 55*. Nakon termičke obrade, uzorak je ohlađen na sobnu temperaturu i analiziran tehnikom PXR (Tablica 4).

**Tablica 4** – Pregled pokusa pretraživanja kokristala kristalizacijom iz taline

<i>m</i> (lamotrigin)/mg	Koformer	<i>m</i> (koformer)/mg	Režim termičke obrade
1000	<b>van</b>	593	100 °C, 3 h
	<b>kaf</b>	756	200 °C, 3 h
	<b>nia</b>	475	130 °C, 3 h
	<b>fru</b>	702	125 °C, 3 h

### 3.4. Pretraživanje kokristala mehanokemijskom sintezom

Mehanokemijski pokusi izvedeni su na dva načina: ručnim mljevenjem i mljevenjem u kugličnom mlinu.

Pokusi ručnog mljevenja provedena su na sljedeći način: 0.5 mmol lamotrigina i 0.5 mmol koformera samljeveni su u ahatnom tarioniku pomoću ahatnog tučka uz dodatak 20 µL otapala. Mljevenje je trajalo 60 sekundi po uzorku. Dobiveni uzorci analizirani su tehnikom XRPD. Za ručno mljevenje korištena su sva otapala navedena u tablici 3, te su provedena i mljevenja bez otapala.

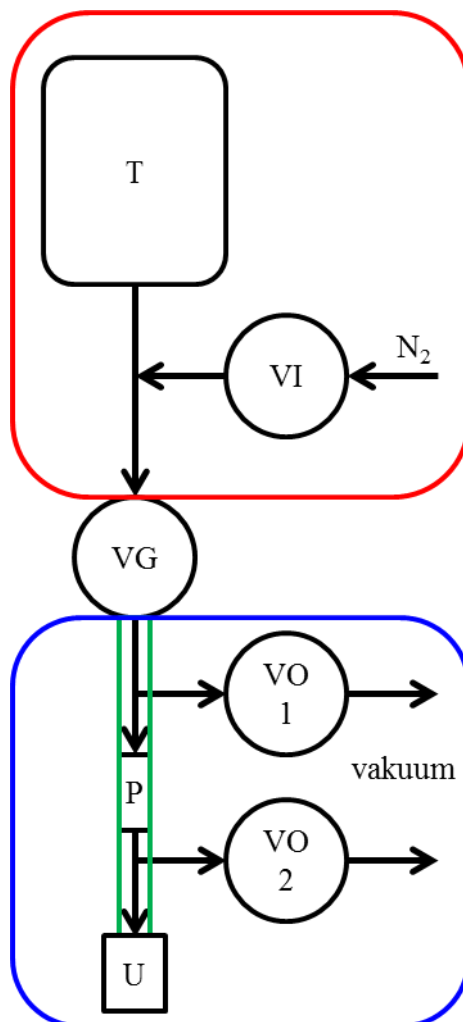
Mljevenja u kugličnom mlinu provedena su pomoću kugličnog mlina *Retsch MM 200*. Količine polaznih tvari bile su iste kao kod ručnog mljevenja. Korištene su posudice od nehrđajućeg čelika volumena 10 mL, uz dvije čelične kuglice promjera 7 mm. Frekvencija mljevenja bila je 25 Hz, a trajanje mljevenja 30 minuta. Dobiveni uzorci analizirani su tehnikom PXR. Za mljevenja u kugličnom mlinu korištena su sva otapala navedena u tablici 3, iznim 1,2-dimetoksietana i 2-metiltetrahidrofurana, te su provedena i mljevenja bez otapala.

### 3.5. Statička kompresija

Statička kompresija uzoraka fizičke smjese lamotrigina i koformera izvedena je pomoću hidraulične preše *PerkinElmer* i kalupa za pastile promjera 13 mm. Fizičke smjese lamotrigina i koformera pripravljene su miješanjem ekvimolarnih količina tvari i homogenizacijom u mikseru *Turbula* 30 minuta pri 60 okr. min<sup>-1</sup>. Smjese su čuvane u eksikatoru napunjenom bezvodnim kalcijevim kloridom. Po 100 mg fizičke smjese odvagano je u kalup za pastile, nakon čega je kalup komprimiran silom od 50 kN (375 MPa) ili 100 kN (750 MPa) u trajanju od dvije minute, uz odsustvo ili dodatak 10 µL otapala neposredno prije kompresije. Korištena su otapala acetonitril, etanol, toluen i voda.

### 3.6. Udarne kompresija

Za udarnu kompresiju dizajniran je i izrađen pneumatski top, čija je shema prikazana na Slici 20.



**Slika 20** – Shema pneumatskog topa. Crveni pravokutnik označava dijelove pod visokim tlakom, a plavi dijelove pod vakuumom. Dijelovi pneumatskog topa su: pneumatski spremnik (T), spojne cijevi (strelice), ventil za dušik (VI), glavni ventil (VG), topovske cijevi (zeleno označene), ventili za vakuum (VO1 i VO2), projektil (P) i ležište uzorka (U).

Kao pneumatski spremnik iskorištena je ekspanzijska posuda za sanitarne sustave proizvođača *Elbi*, volumena 10 L i maksimalnog radnog tlaka 1 MPa. Gumena dijafragma uklonjena je iz ekspanzijskog spremnika pomoću tekućeg dušika, odvijača i čekića, te je spremnik povezan na križni nastavak. Na isti nastavak učvršćeni su manometar, ventil za dušik i spojnica s glavnim ventilom. Na glavni ventil učvršćen je T-nastavak s ventilom za vakuum, a na donju stranu T-nastavka učvršćena je redukcija za spoj s topovskom cijevi. Kao topovska cijev poslužila je cijev za hidrauliku unutarnjeg promjera 30 mm i duljine 110 cm.

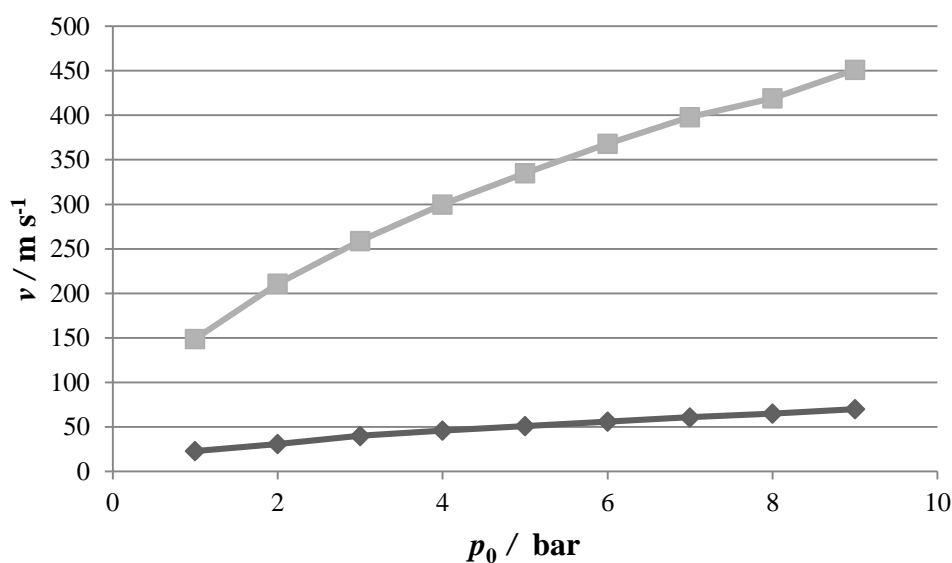
Na dnu cijevi spojen je holender s čepom, a poviše njega izbušeno je pet rupa za odušak, te je urezan jedan navoj za prihvat drugog ventila za vakuum. Za regulaciju protoka plinova korišteni su kuglični ventili za vodu. Za postizanje vakuuma u niskotlačnom dijelu aparature korištena je vakuumska pumpa *Vacuubrand RZ 5*.

Teorijske performanse topa, odnosno brzina projektila na dnu cijevi, izračunate su korištenjem slijedećeg modela:

$$a = g + \frac{pA}{m}$$

$$p = p_0 \frac{V_0^\gamma}{(V_0 + Ax)^\gamma}$$

gdje je  $a$  akceleracija projektila,  $g$  jakost gravitacijskog polja,  $p$  trenutni tlak,  $p_0$  početni tlak u pneumatskoj posudi,  $A$  površina presjeka topovske cijevi,  $V_0$  volumen ekspanzijske posude,  $x$  pomak projektila, a  $\gamma$  adijabatska konstanta pogonskog plina (dušika). Numeričkom integracijom dobivene su vrijednosti maksimalnih brzina projektila na dnu topovske cijevi u ovisnosti o tlaku pneumatske posude (Slika 21).



**Slika 21** – Ovisnost maksimalne brzine projektila o tlaku za projektil mase 250 g (dolje) i 6 g (gore).

Konačni izgled pneumatskog topa prikazan je na Slici 22.

Fizičke smjese lamotrigina i koformera pripravljene su isto kao za statičku kompresiju. Za pokuse spore udarne kompresije, po 100 mg uzorka fizičke smjese odvagano je u kalup za pastile, te je kalup udaren projektilom od mjedi mase 250 g, ubrzanim pri različitim tlakovima pneumatske posude. Nastala pastila i krutina koja je zaostala između



klipa i cilindra kalupa zasebno su analizirani XRPD metodom. Dodatno, radi usporedbe morfologije uzoraka, uzorci **lam**, **van**, **kaf** i **nia** obrađeni su sporom udarnom kompresijom pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.



Slika 22 – Pneumatski top korišten za udarnu kompresiju

Za pokuse brze udarne kompresije, oko 5 mg uzorka fizičke smjese odvagano je u aluminijsku posudicu, te je posudica udarena projektilom od polipropilena mase 6 g, ubrzanim različitim tlakovima u pneumatskom spremniku.

### 3.7. Instrumentne metode

#### 3.7.1. Rentgenska difrakcija na praškastom uzorku (XRPD)

Difraktogrami svih praškastih uzoraka snimljeni su na rentgenskom difraktometru Philips X'Pert PRO. Za upravljanje difraktometrom i prikupljanje podataka korišteno je programsko sučelje *X'Pert Data Collector*.

Prašasti uzorak nanesen je direktno na monokristalni silicijski nosač, te je usitnjen pritiskom metalne spatule. Izvor zračenja bila je rentgenska cijev s bakrenom anodom, grafitnim monokromatorom i niklenim filterom. Napon izvora iznosio je 45 kV, a struja 40 mA. Difrakcijski maksimumi bilježeni su od  $3^\circ$  do  $40^\circ 2\theta$ . Korak goniometra iznosio je  $0,05^\circ$ , a vrijeme bilježenja intenziteta 0,52 s po koraku. Obrada i usporedba izmjerenih difraktograma načinjena je uporabom programa *X'Pert Highscore Plus* i *X'Pert Data Viewer*.

### 3.7.2. Rentgenska difrakcija na jediničnom kristalu

Kristali dovoljne kvalitete za rentgensku difrakciju na jediničnom kristalu zalijepljeni su na staklenu nit bezbojnim lakom. Nit s kristalom učvršćena je na goniometarsku glavu, koja je namontirana na četverokružni goniometar rentgenskog difraktometra *Oxford Diffraction Xcalibur Gemini*, opremljenog s *Sapphire3* CCD detektorom. Izvori zračenja bili su rentgenska cijev s bakrenom anodom (40 kV, 40 mA) i rentgenska cijev s molibdenovom anodom (50 kV, 50 mA), opremljeni prikladnim monokromatorom i filterom. Sakupljeni su podaci za  $>80\%$  simetrijski neovisnih refleksa, potom obrađeni pomoću programskog paketa *CrysAlis RED*.

Struktura je riješena korištenjem metode intrinzičnih faza uz pomoć kristalografskog programa *SHELXT*,<sup>59</sup> a osnovni strukturni model utočnjen je metodom najmanjih kvadrata pomoću kristalografskog programa *SHELXL*.<sup>60</sup> Kao vizualno sučelje za rješavanje strukture korišten je program *Olex2*.<sup>61</sup> Za prikaz molekulskih i kristalnih struktura korišteni su programi *Mercury* i *POVRay*.

### 3.7.3. Razlikovna pretražna kalorimetrija (DSC)

Eksperimenti razlikovne pretražne kalorimetrije izvedeni su na instrumentu *TA Instruments Q2000*. Oko 2 mg uzorka stavljeno je u aluminijsku posudicu s poklopcem, nakon čega je podvrgnut programu grijanja u temperaturnom rasponu od  $25^\circ\text{C}$  do  $250^\circ\text{C}$  brzinom promjene temperature od  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ .

### 3.7.4. Skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM)

Uzorci su nanesen na vodljivu dvostrano ljepljivu traku, pa su skupa s nosačima napareni zlatom koristeći *Edwards S150* naparivač. Mikroskopske slike prikupljene su na *Joel JSM-5800* elektronskom mikroskopu, uz napon od 10 kV i radnu udaljenost 20-22 mm.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Pretraživanje kokristala uobičajenim metodama

U svrhu usporedbe s visokotlačnom supramolekulskom sintezom, napravljeno je pretraživanje kokristala lamotrigina uobičajenim metodama, odnosno kristalizacijom iz otopine, taline te mehanokemijskom sintezom.

Ishod pokusa zaključen je iz usporedbe rentgenskih difraktograma pripremljenih praškastih uzoraka s rentgenskim difraktogramima praškastih uzoraka polaznih komponenti i difraktogramima poznatih kokristala izračunatih na temelju objavljenih kristalnih struktura. Difraktogrami praha i ostale analize nalaze se u Dodatku (Poglavlje 7.).

#### 4.1.1. Kristalizacija iz otopine

Rezultati pretraživanja kokristala lamotrigina kristalizacijom iz otopine prikazani su u Tablici 5. Oznakama **lam1-lam11** označeni su polimorfi i solvati lamotrigina, a identitet tih komponenti zaključen je iz međusobnih odnosa rezultata kristalizacije iz otopine s različitim koformerima. Naime, ukoliko se nepoznata faza pojavljuje u kristalizacijskom pokusu za dva ili više koformera, uz isto korišteno otapalo, jamačno se radi od polimorfu ili solvatu lamotrigina, pošto su **lam** i otapalo (jedine) zajedničke komponente tih pokusa. Kako je za **lam** poznato već 10 različitih solvata (Tablica 1), nastali produkti vjerojatno su solvati. Neki pseudopolimorfi **lam** dodatno su okarakterizirani pomoću rentgenske difrakcije na jediničnom kristalu (Poglavlje 4.1.4.).

Sivom bojom označeni su pokusi u kojima je nastao kokristal, čisti ili u smjesi s polaznim tvarima. Tek pet pokusa dalo je kokristal kao produkt, četiri u slučaju kada je korišten koformer **van**, a jedan pokus u slučaju kada je korišten koformer **nia**. Svi dobiveni kokristali već su opisani u literaturi. Ostali pokusi uglavnom su kao produkt dali neki od polimorfa ili solvata **lam**, u smjesi s koformerom, a pokus kristalizacije iz vode s **fru** kao koformerom dao je gel koji nije dalje analiziran. Ovakvi rezultati govore da kristalizacija iz otopine nije plodna metoda za sintezu kokristala **lam**, što je vjerojatno uzrokovano bitno različitim topljivostima **lam**, solvata **lam** i koformera.

Tablica 5 – Rezultati pretraživanja kokristala **lam** kristalizacijom iz otopine.

otapalo / koformer	van	kaf	nia	fru
aceton	( <b>lam:van</b> )	<b>lam1+kaf</b>	<b>lam1</b>	<b>lam1+fru</b>
acetonitril	<b>lam+van+</b> ( <b>lam:van</b> )	<b>lam2+kaf</b>	<b>lam2</b>	<b>lam2+fru</b>
anisol	<b>lam3</b>	<b>lam3+kaf</b>	<b>lam3</b>	<b>lam3+fru</b>
1-butanol	<b>lam4+van</b>	<b>lam4</b>	<b>lam4</b>	<b>lam4</b>
butil-acetat	( <b>lam:van</b> )	<b>lam+kaf</b>	<b>nia</b>	<b>fru</b>
kloroform	<b>lam</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
1,2-dimetoksietan	<b>lam5</b>	<b>lam5+kaf</b>	<b>nia</b>	<b>lam5</b>
1,4-dioksan	<b>lam6</b>	<b>lam6+kaf</b>	<b>lam6</b>	<b>lam6+fru</b>
etanol	<b>lam7</b>	<b>kaf</b>	<b>lam7</b>	<b>lam7+fru</b>
etil-acetat	<b>lam+van</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam</b>	<b>lam+fru</b>
metanol	<b>lam8</b>	<b>kaf</b>	<b>lam8</b>	<b>lam8+fru</b>
metil- <i>tert</i> -butil-eter	<b>lam9</b>	<b>lam9+kaf</b>	<b>lam9</b>	<b>lam9+fru</b>
2-propanol	<b>lam10</b>	<b>lam10+kaf</b>	<b>lam10</b>	<b>lam10</b>
toluen	<b>lam+van</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam</b>	<b>lam+fru</b>
voda	( <b>lam:van</b> )	<b>lam</b>	<b>lam+nia+</b> ( <b>lam:nia:H<sub>2</sub>O</b> )	gel
2-metiltetrahidrofur	<b>lam11</b>	<b>kaf</b>	<b>lam11</b>	<b>lam11</b>

## 4.1.2. Kristalizacija iz taline

Kako bi se utvrdile mogućnosti pripreve kokristala kristalizacijom iz taline, provedeni su preliminarni pokusi grijanja fizičkih smjesa **lam** i koformera u ekvimolarnim količinama pomoću DSC tehnike. Interpretacija preliminarnih pokusa prikazana je u Tablici 6.

Tablica 6 – Interpretacija DSC pokusa za fizičke smjese **lam** i koformera.

Koformer	Interpretacija DSC pokusa.
<b>van</b>	Taljenje eutektika: 75,9 °C, kristalizacija ( <b>lam:van</b> ): 82,3 °C, taljenje ( <b>lam:van</b> ): 152,2 °C
<b>kaf</b>	Taljenje eutektika: 170,2 °C
<b>nia</b>	Taljenje eutektika: 115,9 °C, taljenje ( <b>lam:nia</b> ): 166,7 °C
<b>fru</b>	Raspad <b>fru</b> : 120-150 °C

Može se zaključiti da je (**lam:van**) i (**lam:nia**) moguće dobiti kristalizacijom iz eutektičke taline, dok su rezultati za **kaf** i **fru** dvoznačni. U termogramu fizičke smjese **lam** i **kaf** prisutan je samo jedan endotermni maksimum, pa se ne može zaključiti kristalizira li eutektik prilikom promjene temperature. S druge strane, široki endotermni maksimum očigledno pripada raspadu **fru** u fizičkoj smjesi **lam** i **fru**.

Kristalizacijom iz taline dobiveni su očekivani produkti za koformere **van** i **nia**, dok je za **kaf** nastala smjesa poznatog kokristala (**lam:kaf**) i **lam**. Grijanjem smjese **lam** i **fru** dobivena je krutina smeđe boje koja po PXRD analizi sadrži samo **lam**, što ukazuje na raspad **fru**.

Rezultati pretraživanja kokristala lamotrigina kristalizacijom iz taline prikazani su u Tablici 7.

**Tablica 7** – Rezultati pretraživanja kokristala **lam** kristalizacijom iz taline

Koformer	Identitet
<b>van</b>	<b>(lam:van)</b>
<b>kaf</b>	<b>kaf+(lam:kaf)</b>
<b>nia</b>	<b>(lam:nia)</b>
<b>fru</b>	<b>lam</b>

#### 4.1.3. Mehanokemijska sinteza

Unatoč dvojakom pristupu mehanokemijskoj sintezi kokristala **lam**, rezultati ručnog mljevenja (Tablica 8) i mljevenja u kugličnom mlinu (Tablica 9) su slični. U oba slučaja dobiveni su samo poznati kokristali, a u kokristal koji se pojavljuje u najviše pokusa jest kokristal (**lam:van**). Dodatno, LAG s vodom smjese **lam** i **nia** u oba slučaja rezultirao je nastankom kokristala (**lam:nia:H<sub>2</sub>O**). Dvije razlike koje se mogu zaključiti iz rezultata su:

- Prilikom ručnog mljevenja nastajali su i solvati **lam**.
- Dobivena je smjesa komponenti i kokristala (**lam:kaf**) u pokusu mljevenja u kugličnom mlinu.

Kokristal (**lam:van**) lako nastaje mehanokemijskom sintezom, vjerojatno zbog niskog tališta i dobre topljivosti **van** u organskim otapalima, međutim, s drugim koformerima to nije slučaj. Izostanak solvata **lam** u uzorcima koji su mljeveni u kugličnom mlinu posljedica je većeg zagrijavanja uzorka, te potencijalnim hlapljenjem otapala iz posude.

Tablica 8 – Rezultati pretraživanja kokristala **lam** ručnim mljevenjem.

otapalo / koformer	van	kaf	nia	fru
bez otapala	<b>lam+van</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
acetone	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
acetonitril	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
anisole	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+lam3+nia</b>	<b>lam+lam3+fru</b>
1-butanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
butil-acetat	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
kloroform	<b>lam+van</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
1,2-dimetoksietan	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+lam5+kaf</b>	<b>lam+lam5+nia</b>	<b>lam+lam5+fru</b>
1,4-dioksan	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
etanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+lam7+kaf</b>	<b>lam+lam7+nia</b>	<b>lam+lam7+fru</b>
etil-acetat	<b>lam+van</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
metanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+lam8+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+lam8+fru</b>
metil- <i>tert</i> -butil-eter	<b>lam+van</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
2-propanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
toluen	<b>lam+van</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
voda	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>(lam:nia:H<sub>2</sub>O)+nia</b>	<b>lam</b>
2-metiltetrahidrofuran	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+lam11+fru</b>

Tablica 9 – Rezultati pretraživanja kokristala **lam** mljevenjem u kugličnom mlinu.

otapalo / koformer	van	kaf	nia	fru
bez otapala	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
acetone	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
acetonitril	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
anisole	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
1-butanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
butil-acetat	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
kloroform	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
1,4-dioksan	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
etanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
etil-acetat	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
metanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
metil- <i>tert</i> -butil-eter	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
2-propanol	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
toluen	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>lam+nia</b>	<b>lam+fru</b>
voda	<b>(lam:van)</b>	<b>lam+kaf</b>	<b>(lam:nia:H<sub>2</sub>O)</b>	<b>lam+fru</b>

4.1.4. Strukturna analiza solvata **lam** i kokristala (**lam:kaf**)

Pomoću rentgenske difrakcije na jediničnom kristalu dodatno su okarakterizirani neki solvati **lam**, te kokristal (**lam:kaf**). Identificirani solvati navedeni su u Tablici 10.

Tablica 10 – Rezultati rentgenske difrakcije na jediničnom kristalu.

Oznaka	Sastav
<b>lam3</b>	(anisolni) solvat <b>lam</b> (1:1)
<b>lam4</b> (OVUNAV) <sup>62</sup>	1-butanolni solvat <b>lam</b> hidrat (1:1:1)
<b>lam5</b>	1,2-dimetoksietanski solvat <b>lam</b> (1:1)
<b>lam7</b> (WUVLOP) <sup>57</sup>	etanolni solvat <b>lam</b> hidrat (1:1:1)
<b>lam8</b> (KADPAG) <sup>63</sup>	metanolni solvat <b>lam</b> (1:1)
<b>lam10</b> (IAHOR) <sup>64</sup>	2-propanolni solvat <b>lam</b> (1:1)
<b>lam11</b>	(2-metiltetrahidrofuranski) solvat <b>lam</b> (1:1)
<b>(lam:kaf)</b>	<b>lam:kaf</b> (2:1)

Jedinični kristali izolirani iz produkata pokusa kristalizacije iz otopine analizirani su rentgenskom difrakcijom na jediničnom kristalu. Dimenzije jedinične ćelije koje su najbolje opisivale položaje difrakcijskih maksimuma uspoređene su s dimenzijama jediničnih ćelija poznatih solvata i kokristala **lam**. Ukoliko su dimenzije ćelija bile vrlo slične, te je produkt dobiven kristalizacijom iz otapala koje se nalazi u strukturi poznatog solvata, produkt je identificiran kao dotični solvat.

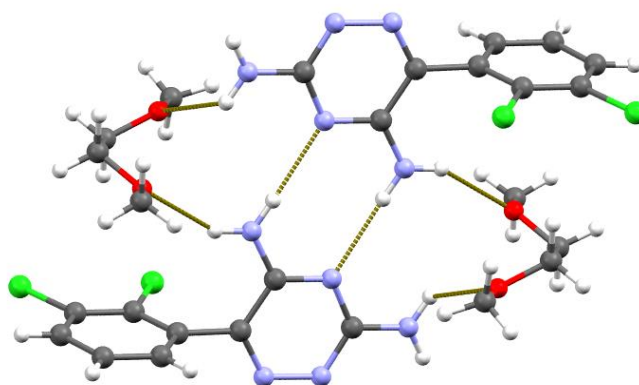
Za jedinične kristale čija jedinična ćelija nije odgovarala poznatim strukturama, te su dobiveni kristalizacijom iz otapala koje nije u sastavu poznatih solvata, snimljena je potpunija difrakcijska slika, a strukturni model riješen i utočnjen prema opisanim metodama. Opći i kristalografski podatci za riješene strukture prikazani su u Tablici 11.

**Tablica 11** – Opći i kristalografski podaci za spojeve okarakterizirane rentgenskom difrakcijom na jediničnom kristalu.

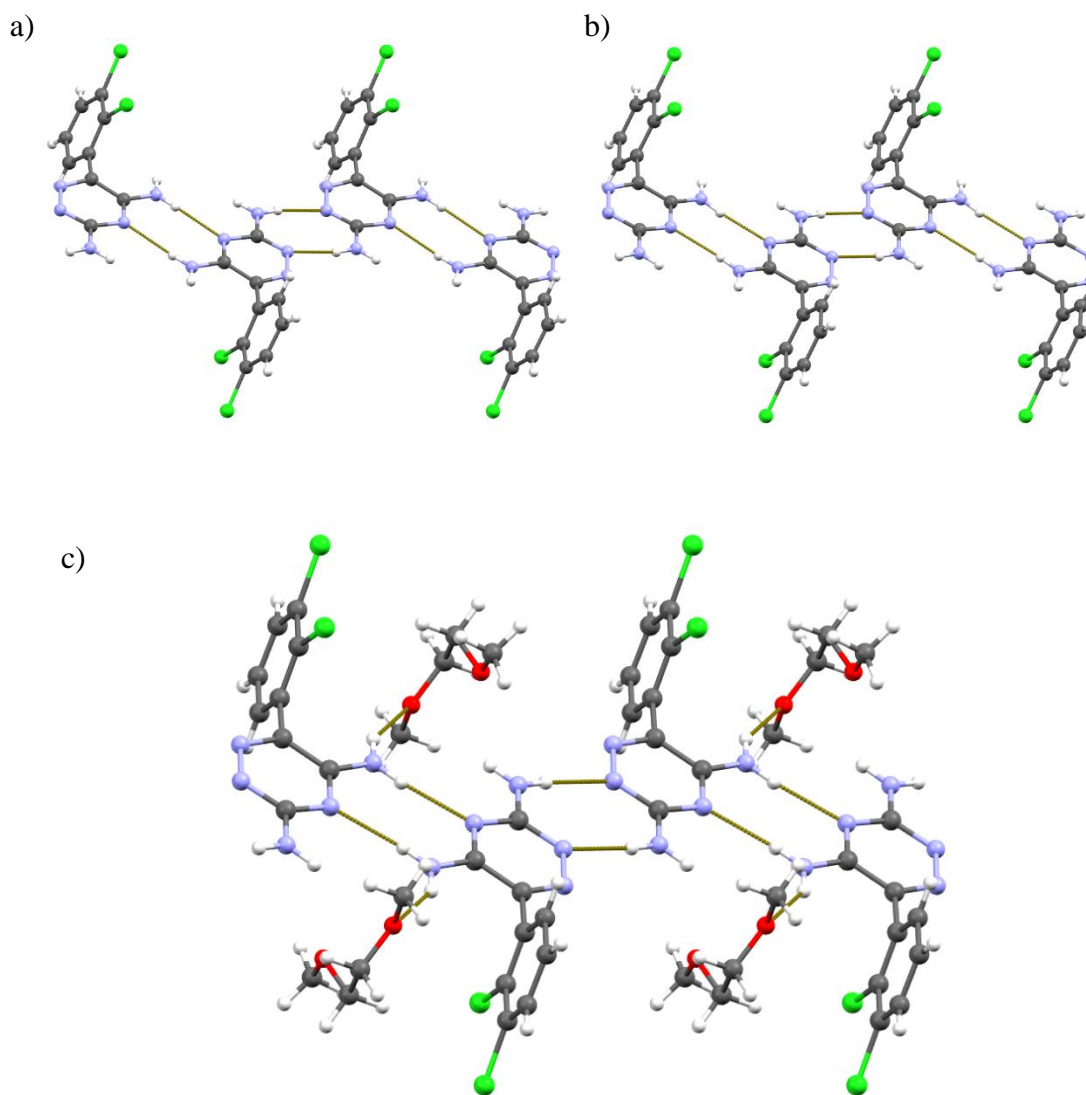
	<b>(lam:kaf)</b>	<b>lam3</b>	<b>lam5</b>	<b>lam11</b>
Molekulska formula	(C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> )	(C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> ) (C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O)	(C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> ) (C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> )	(C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> ) (C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O)
Relativna molekulska masa, $M_r$	706,37	352,22	374,13	330,21
Kristalni sustav	Monoklinski	Trikliniski	Trikliniski	Trikliniski
Prostorna grupa	$P2_1/n$	$P-1$	$P-1$	$P-1$
Parametri jednične ćelije:				
$a / \text{Å}$	10,7261(8)	7,1379(11)	7,3824(10)	7,1461(11)
$b / \text{Å}$	14,3506(13)	10,0553(17)	9,5517(12)	9,6883(18)
$c / \text{Å}$	24,089(2)	12,7769(11)	12,7148(2)	12,9394(15)
$\alpha / ^\circ$	90	97,057(11)	97,831(10)	97,710(13)
$\beta / ^\circ$	95,797(7)	98,972(10)	90,284(10)	98,953(12)
$\gamma / ^\circ$	90	104,809(14)	103,438(11)	102,648(14)
$V / \text{Å}^3$	3689,0(5)	862,9(2)	863,27(19)	850,2(2)
Broj formulskih jedinki u jediničnoj ćeliji, $Z$	4	2	2	2
Računata gustoća, $D_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,270	0,986	1,332	1,000
Valna duljina zračenja, $\lambda / \text{Å}$	1,54184 (CuK $\alpha$ )	0,71073 (MoK $\alpha$ )	0,71073 (MoK $\alpha$ )	1,54184 (CuK $\alpha$ )
$T / \text{K}$	298	298	298	298
Dimenzije kristala / $\text{mm}^3$	0,3×0,2×0,1	0,4×0,1×0,1	0,2×0,1×0,1	0,3×0,2×0,1
Linearni apsorpcijski koeficijent, $\mu / \text{mm}^{-1}$	3,071	0,387	0,543	6,977
Strukturni faktor refleksa, $F(000)$	1444	260	360	260
Broj sakupljenih refleksa	20088	9826	3561	3106
Broj neovisnih refleksa	3971	5501	2167	2191
Broj utočnjanih parametara	418	145	201	145
Faktor nepouzdanosti, $R(F_0^2)$	0,0807	0,1444	0,0575	0,1344
$wR(F^2)$	0,2614	0,4647	0,1625	0,3879
Valjanost korištene težinske jednadžbe $F^2$ , $S$	1,03	1,40	1,03	1,49

Najbolje utočnjen strukturni model jest model **lam5**, 1,2-dimetoksietanskog solvata **lam**. U dotičnome dvije molekule **lam** i dvije molekule 1,2-dimetoksietana grade supramolekulski motiv  $R_4^4(22)$  prikazan na Slici 23, zajedno sa supramolekulskim motivom lanca opisanog u Poglavlju 2.5., kojega grade i molekule **lam** u strukturnom modelu **lam3** i **lam11** (Slika 24).



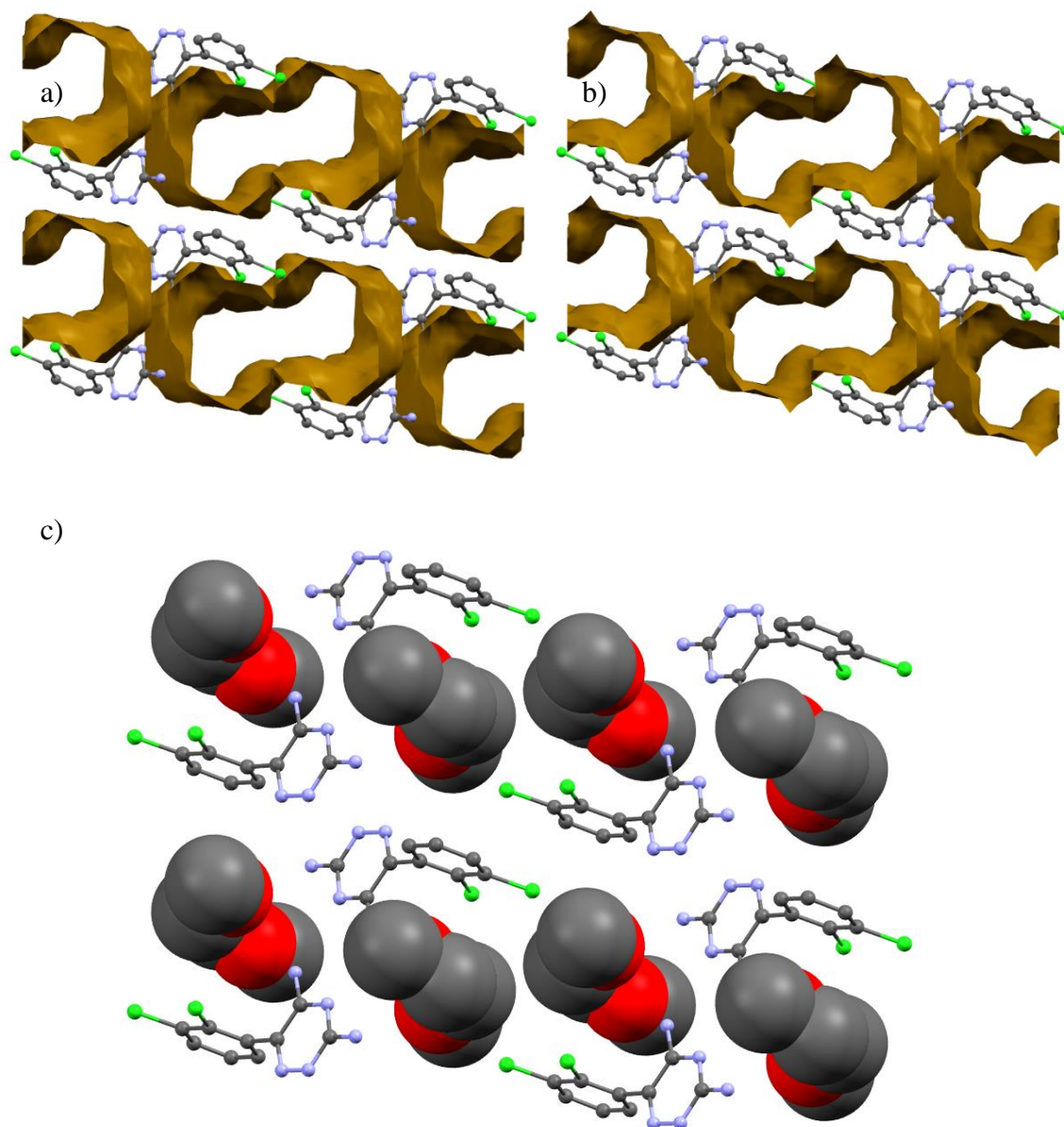


Slika 23 – Prikaz povezivanja molekula **lam** i molekula dimetoksietana vodikovim vezama u strukturnom modelu **lam5**. Molekule grade supramolekulski motiv prstena.



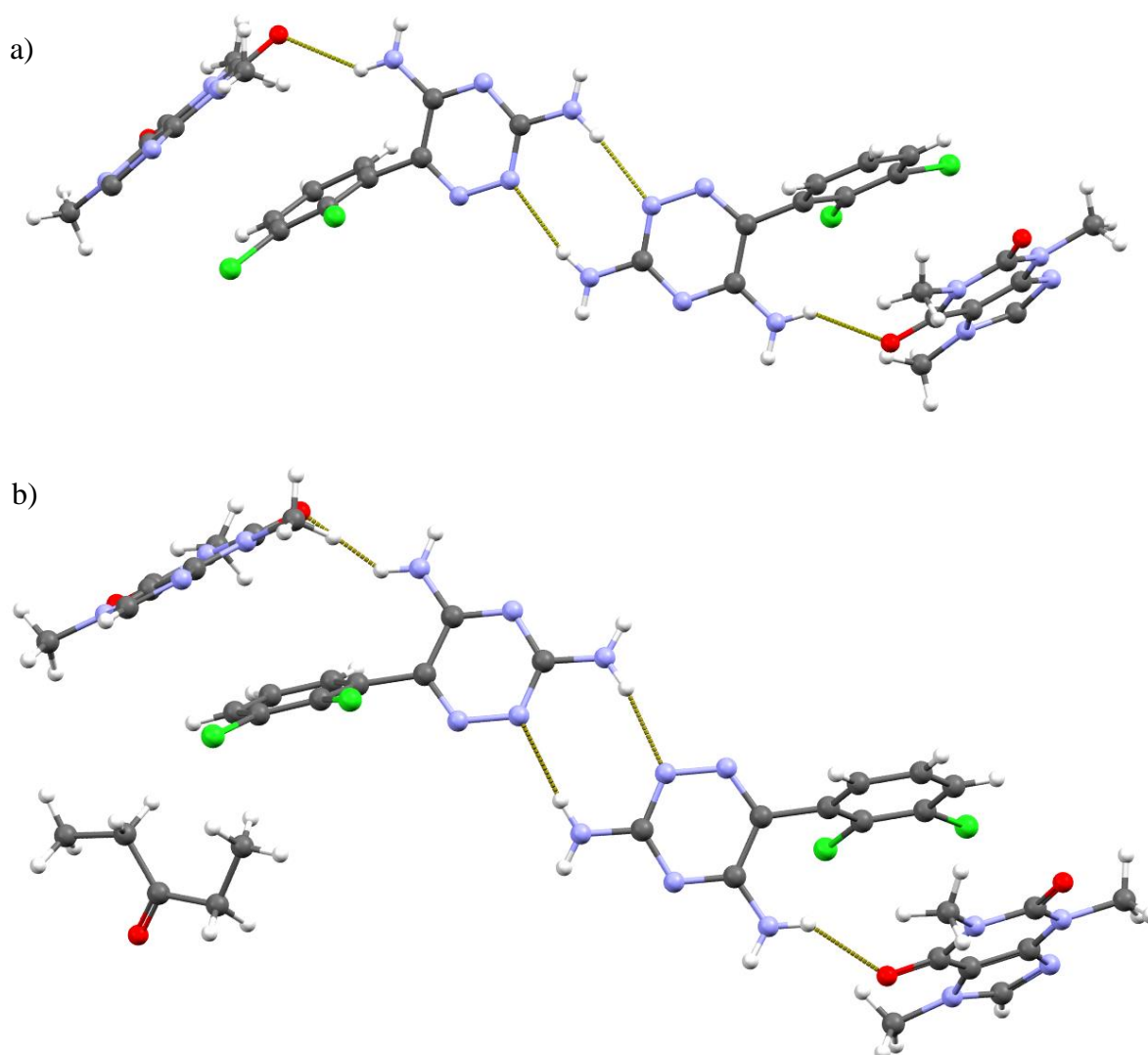
Slika 24 – Prikaz povezivanja molekula **lam** vodikovim vezama u strukturnom modelu a) **lam3**, b) **lam11** i c) **lam5**. Molekule **lam** grade supramolekulski motiv lanca.

S druge strane, strukturni modeli **lam3** i **lam11** nisu uspješno utočnjeni, već je suvišak elektronske gustoće modeliran izotropno, pošto dani suvišak nije bilo moguće modelirati kao molekulu otapala, pa čak ni kao fragment molekule. Posljedice takvog modela vidljive su na Slici 25: u strukturi su prisutne velike šupljine. Prema dimenzijama jedinične ćelije, **lam3**, **lam5** i **lam11** međusobno su izostrukturalni s obzirom na molekule **lam**, no položaj molekula otapala nije dobro definiran u strukturama **lam3** i **lam11**.

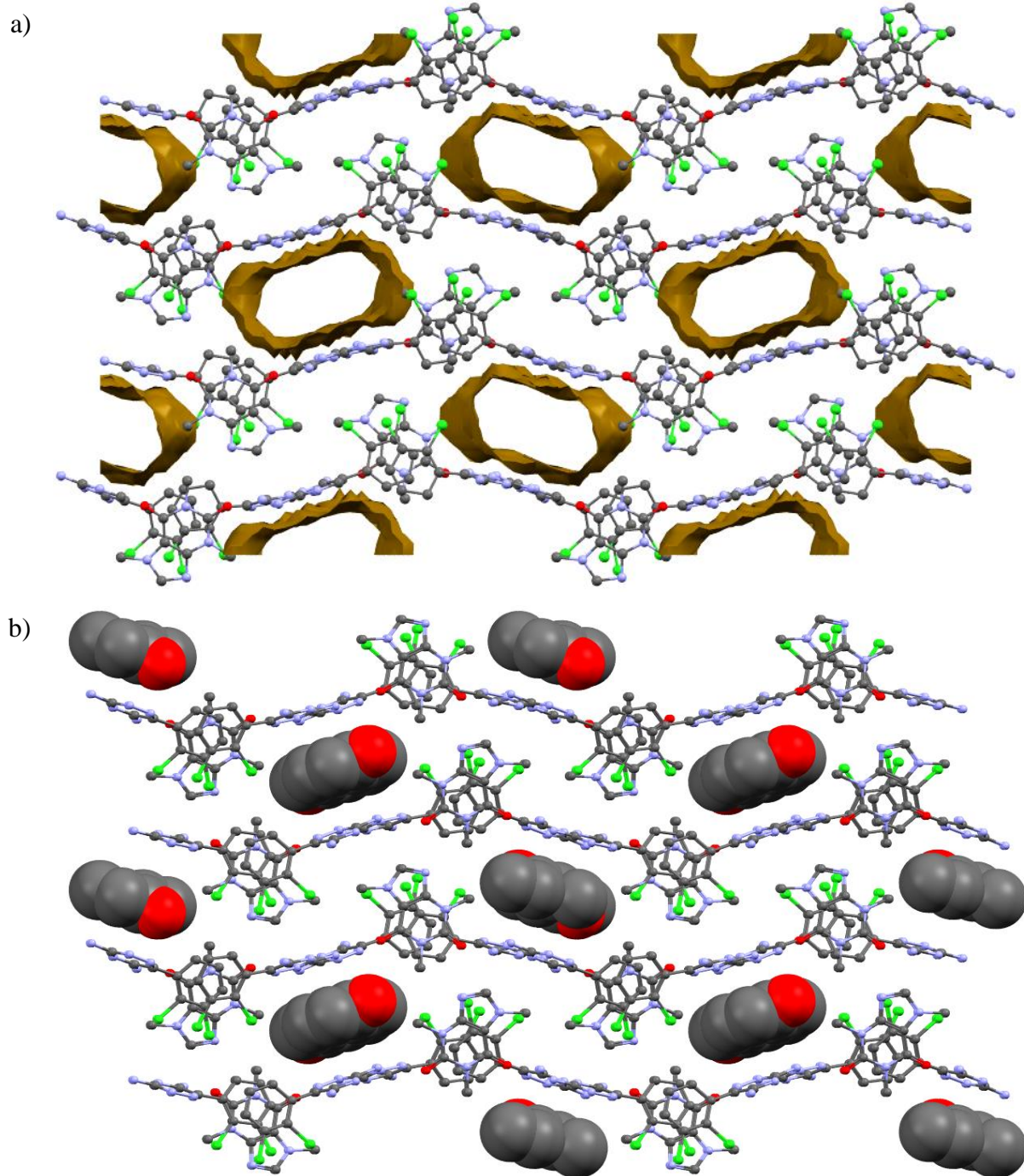


**Slika 25** – Prikaz strukturnih modela a) **lam3** i b) **lam11** s plohami koje opisuju prostor ispunjen molekulama otapala (sferna proba promjera 2,4 Å), te c) **lam5**, gdje su atomi u molekulama otapala prikazani kao sfere promjera jednakog van der Waalsovom promjeru.

Slične poteškoće bile su prisutne prilikom rješavanja i utočnjavanja strukturnog modela (**lam:kaf**). Kako su podaci prikupljeni na aglomeratu kristala, kvaliteta podataka bila je loša, a strukturni model nestabilan. Suvišak elektronske gustoće između molekula **lam** i **kaf** ponovno je modeliran izotropno. Međumolekulske interakcije u kristalu (**lam:kaf**) temelje se na supramolekulskom motivu lanca kao i u prethodnim strukturama, a dodatno su prisutne vodikove veze između karbonilnog kisika **kaf** i aaminskih skupina **lam** (Slika 26). Dodatan dokaz da strukturni model ne opisuje savršeno strukturu (**lam:kaf**) jest sličnost između danog strukturnog modela i kristalne strukture (**lam:kaf:3-pentanon**) (Slika 27), što ukazuje na prisutnost otapala u strukturi.



**Slika 26** – Prikaz povezivanja molekula **lam** i molekula **kaf** vodikovom vezom u strukturnom modelu a) (**lam:kaf**) i b) (**lam:kaf:3-pentanon**).<sup>56</sup>

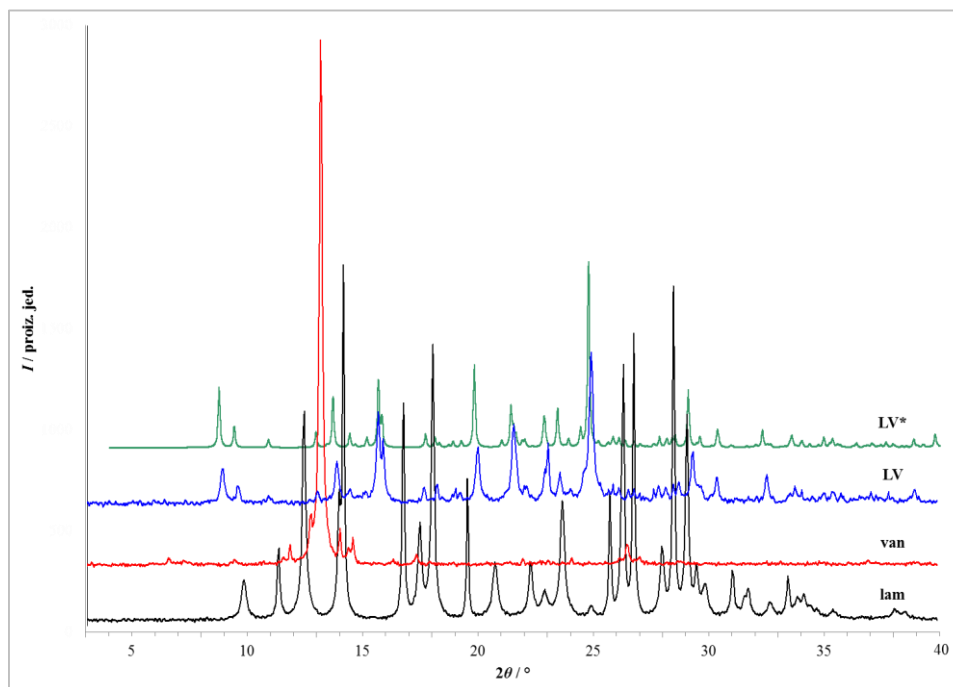


Slika 27 – Prikaz strukturnog modela a) (**lam:kaf** s plohama koje opisuju prostor ispunjen molekulama otapala (sferna proba promjera 2,4 Å) i b) (**lam:kaf:3-pentanon**),<sup>56</sup> gdje su atomi u molekulama otapala prikazani kao sfere promjera jednakog van der Waalsovom promjeru.



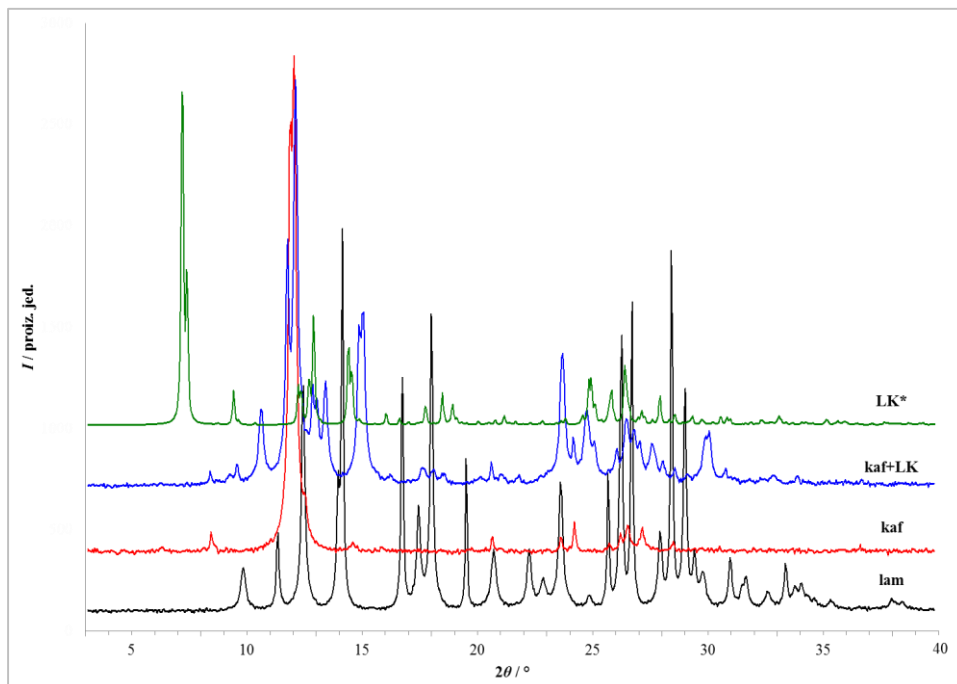
#### 4.1.5. Karakterizacija dobivenih kristalnih formi **lam**

Usporedbom difraktograma praha uzoraka s difraktogramima polaznih komponenti i difraktogramima izračunatim iz kristalne strukture odabranih formi **lam** istraženi su identiteti produkata dobivenih kristalizacijom iz otopine, taline te mehanokemijskom sintezom. U slučaju kada je koformer bio **van**, pronađen je jedinstveni kokristal (**lam:van**) (Slika 28).

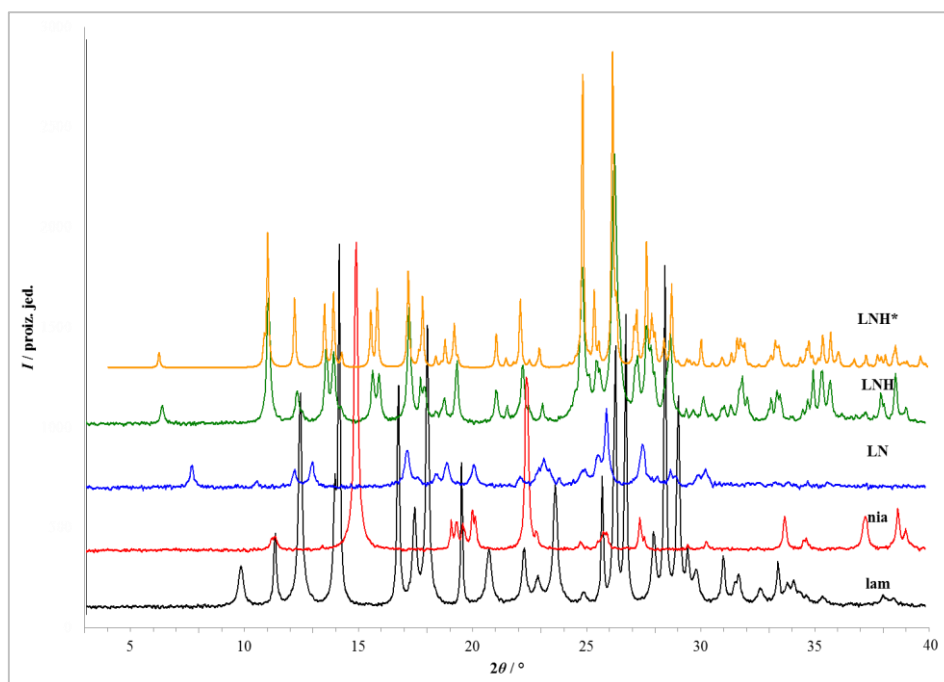


**Slika 28** – Rentgenski difraktogrami praha krutih faza izoliranih iz pokusa s **van** kao koformerom. Crnom bojom označen je difraktogram **lam**, crvenom bojom **van**, plavom bojom (**lam:van**) dobiven kristalizacijom iz otopine, a zelenom bojom difraktogram izračunat iz kristalne strukture (**lam:van**).<sup>57</sup>

U slučaju **kaf**, dobivena je samo smjesa **kaf** s kokristalom (**lam:kaf**), no izračunati difraktogram iz strukturnog modela (**lam:kaf**) ne poklapa se u potpunosti s eksperimentalnim difraktogramom (Slika 29).

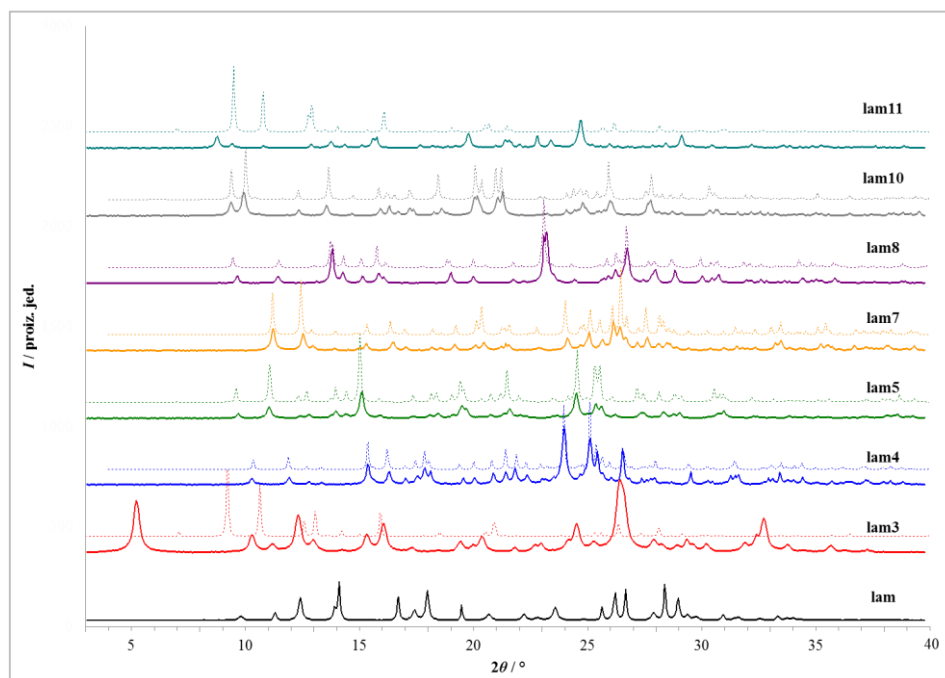


Slika 29 – Rentgenski difraktogrami praha krutih faza izoliranih iz pokusa s **kaf** kao kofformerom. Crnom bojom označen je difraktogram **lam**, crvenom bojom **kaf**, plavom bojom **kaf+(lam:kaf)** dobiven kristalizacijom iz taline, a zelenom bojom difraktogram izračunat iz kristalne strukture (**lam:kaf**).

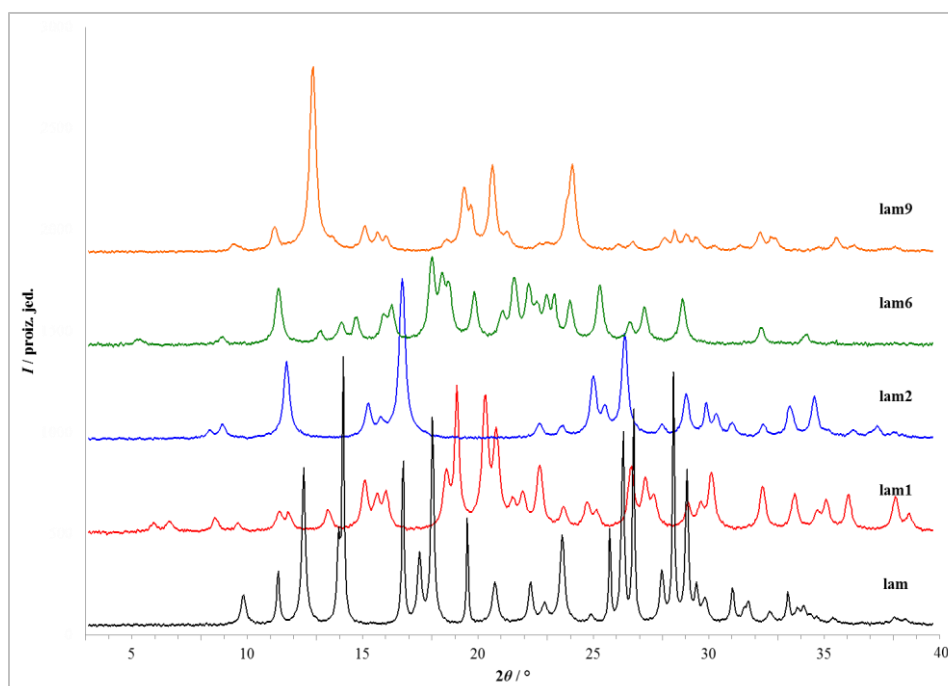


Slika 30 – Rentgenski difraktogrami praha krutih faza izoliranih iz pokusa s **nia** kao kofformerom. Crnom bojom označen je difraktogram **lam**, crvenom bojom **nia**, plavom bojom (**lam:nia**) dobiven kristalizacijom iz taline, zelenom bojom (**lam:nia:H<sub>2</sub>O**) dobiven mehanokemijskom sintezom, a narančastom bojom difraktogram izračunat iz kristalne strukture (**lam:nia:H<sub>2</sub>O**).<sup>57</sup>

Nadalje, kada se koristio **nia** kao koformer, dobivena su dva kokristala, (**lam:nia**) i (**lam:nia:H<sub>2</sub>O**). Potonjemu je identitet potvrđen temeljem usporedbe s difraktogramom izračunatim iz poznate kristalne strukture (Slika 30).



Slika 31 – Rentgenski difraktogrami praha solvata **lam** kojima je struktura analizirana. Punom linijom označeni su eksperimentalni difraktogrami praha, a isprekidanom linijom difraktogrami izračunati iz kristalnih struktura solvata. Crnom bojom označen je difraktogram **lam**, crvenom bojom **lam3**, plavom bojom **lam4**, zelenom bojom **lam5**, narančastom bojom **lam7**, ljubičastom bojom **lam8**, sivom bojom **lam10**, a tirkiznom bojom **lam11**.



Slika 32 – Rentgenski difraktogrami praha polimorfa ili solvata **lam** za koje struktura nije određena. Crnom bojom označen je difraktogram **lam**, crvenom bojom **lam1**, plavom bojom **lam2**, zelenom bojom **lam6** i narančastom bojom **lam9**.

Difraktogrami strukturno okarakteriziranih solvata **lam** dobivenih u pokusima kristalizacije iz otopine prikazani su na Slici 31. Usporedbom eksperimentalnih difraktograma s difraktogramima izračunatim iz strukturnih modela solvata **lam** može se zaključiti da su produkti pokusa kristalizacije iz otopine uistinu solvati **lam**, iznim **lam3** i **lam11** čiji difraktogrami praha ne odgovaraju onima izračunatima iz strukturnog modela, što ukazuje na to da iz produkta izoliran jedinični kristal nije imao isti fazni sastav kao uzorak produkta analiziran rentgenskom difrakcijom na praškastom uzorku.

Difraktogrami polimorfa i solvata **lam** nad kojima nije sprovedena strukturna analiza prikazani su na Slici 32.

Zaključno, kokristal (**lam:van**) može se relativno lako pripremiti pomoću sve tri metode pripreme. Kokristal (**lam:kaf**) moguće je pripremiti taljenjem, ali dobiveni je produkt smjesa kokristala i **lam**. Promjenom omjera **lam** i **kaf** bilo bi moguće dobiti čisti (**lam:kaf**). Nadalje, kokristale (**lam:nia**) i (**lam:nia:H<sub>2</sub>O**) moguće je napraviti kristalizacijom iz taline i mehanokemijskom sintezom. Konačno, nije pronađen niti jedan kokristal **lam** i **fru**.



## 4.2. Visokotlačna sinteza kokristala

### 4.2.1. Statička kompresija

Pokusi statičke kompresije (Tablica 12) rezultirali su fizičkom smjesom **lam** i koformera, u nekim slučajevima s dodatnom komponentom (**lam:van**) ili (**lam:nia:H<sub>2</sub>O**). Kokristali su nastali samo uz dodatak pogodnog otapala, što ukazuje na to da komprimiranje nije uvjet za nastanak kokristala, pošto su se isti rezultati dobili za mehanokemijsku sintezu. Može se zaključiti da statička kompresija sama po sebi ne utječe na mogućnost nastanka kokristala **lam**, barem na tlakovima  $\leq 750$  MPa.

Tablica 12 – Pokusi statičke kompresije fizičkih smjesa **lam** i koformera.

Otapalo		-		Acetonitril		Etanol		Toluen		Voda	
Koformer	Tlak/MPa	375	750	375	750	375	750	375	750	375	750
<b>van</b>		lam + van	lam + van	lam+van + (lam:van)	lam+van + (lam:van)	lam+van + (lam:van)	lam+van + (lam:van)	lam + van	lam + van	lam+van + (lam:van)	lam+van + (lam:van)
<b>kaf</b>		lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf	lam + kaf
<b>nia</b>		lam + nia	lam + nia	lam + nia	lam + nia	lam + nia	lam + nia	lam + nia	lam + nia	lam + nia	lam+nia + (lam:nia:H <sub>2</sub> O)
<b>fru</b>		lam+ fru	lam+ fru	lam + fru	lam + fru	lam + fru	lam + fru	lam + fru	lam + fru	lam + fru	lam + fru

### 4.2.2. Udarna kompresija

Rezultati pokusa udarne kompresije prikazani su u tablici 13 i 14. Iznenadujuće, smjesa polaznih komponenti i kokristala (**lam:van**) i (**lam:nia**) nastali su pri sporoj udarnoj kompresiji, ali samo pri tlakovima pneumatske posude od 7 i 9 bar, u krutini zaostaloj između klipa i cilindra kalupa (Slika 33). To ukazuje na drukčiji nastanak pastile i zaostale krutine. S druge strane, brzom udarnom kompresijom nisu ostvarene promjene u uzorcima fizičkih smjesa, unatoč teorijski većim udarnim tlakovima na uzorke zbog veće brzine projektila.



Slika 33 – Protisnuta krutina u pokusima spore udarne kompresije.

Tablica 13 – Pokusi spore udarne kompresije fizičkih smjesa lam i koformera. Križić označava izostanak uzorka. „Stjenka“ označava krutinu zaostalu između klipa i cilindra kalupa.

Tlak pneum. pos. / bar		3		5		7		9	
Koformer	Uzorak	Pastila	Stjenka	Pastila	Stjenka	Pastila	Stjenka	Pastila	Stjenka
van	lam+van	×	×	lam+van	×	lam+van	lam+van + (lam:van)	lam+van	lam+van + (lam:van)
kaf	lam+kaf	×	×	lam+kaf	×	lam+kaf	lam+kaf	lam+kaf	lam+kaf
nia	lam+nia	×	×	lam+nia	×	lam+nia	lam+nia + (lam:nia)	lam+nia	lam+nia + (lam:nia)
fru	lam+fru	×	×	lam+fru	×	lam+fru	lam+fru	lam+fru	lam+fru

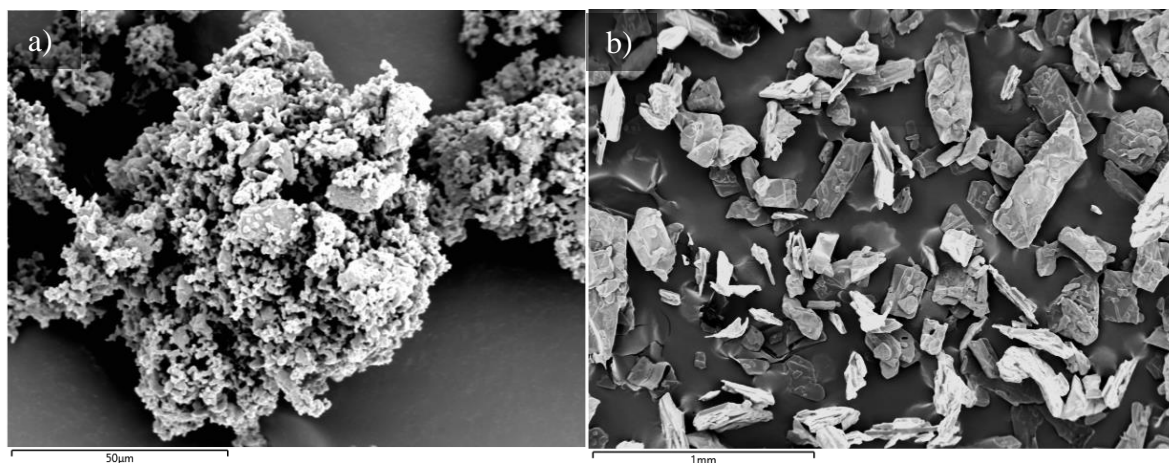
Tablica 14 – Pokusi brze udarne kompresije fizičkih smjesa lam i koformera.

Koformer	Tlak pneum. pos. / bar	3	5	7	9
van		lam+van	lam+van	lam+van	lam+van
kaf		lam+kaf	lam+kaf	lam+kaf	lam+kaf
nia		lam+nia	lam+nia	lam+nia	lam+nia
fru		lam+fru	lam+fru	lam+fru	lam+fru

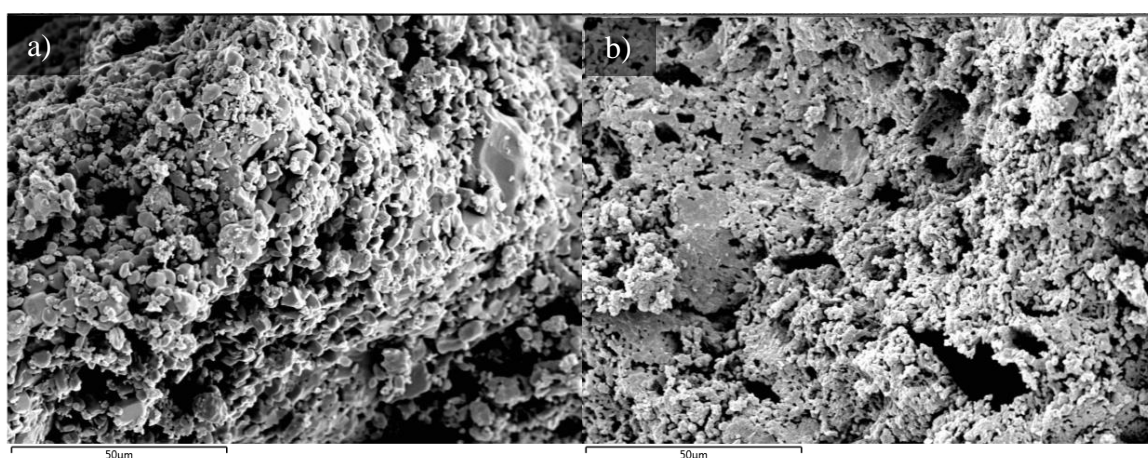
### 4.3. Usporedba visokotlačne sinteze s uobičajenim metodama pretraživanja kokristala

Iako su neki pokusi udarne kompresije proizveli malu količinu kokristala, supramolekulska sinteza kokristala nije efikasna metoda za pretraživanje kokristala **lam**. Ipak, rezultati udarne kompresije potencijalno govore o mehanizmu mehanokemijske sinteze.

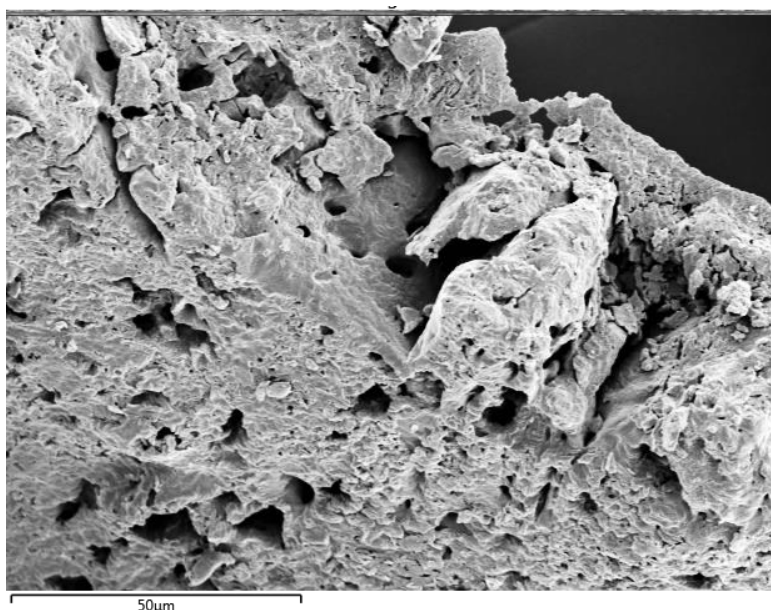
Pošto je kokristal (**lam:van**) dobiven svim metodama pripreve, najbolje je usporediti morfologiju čestica upravo na tim uzorcima. Uzorak **lam** koji se koristio u svim pokusima čine aglomerati (Slika 34a) veličine oko 50  $\mu\text{m}$ , dok su primarne čestice manje od 10  $\mu\text{m}$ . Čestice **van** (Slika 34b), s druge strane, velike su nekoliko stotina  $\mu\text{m}$ . Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom uzorka pripremljenog sporom udarnom kompresijom (Slika 36) iz **lam** i **van** pokazuje sličnost nastalih čestica s česticama dobivenih mehanokemijskom sintezom (Slika 35a) i onima dobivenim kristalizacijom iz taline (Slika 35b). To upućuje na mehanizam udarne kompresije: istodobno „taljenje“ i „mljevenje“. Zanimljiva je činjenica da je kokristal prisutan samo u protisnutim uzorcima (tj. krutini zaostaloj između klipa i cilindra kalupa), kada je tlak pneumatske posude bio barem 7 bara, odnosno brzina projektila barem oko 60  $\text{m s}^{-1}$ . Isto tako, količina kokristala nije se mijenjala s tlakom pneumatske posude, u području tlakova gdje su kokristali nastajali. Takvo ponašanje upućuje na naglu promjenu mehaničkih svojstava praha (a možda i promjene agregacijskog stanja) iznad neke kritične vrijednosti udarnog tlaka, koja omogućuje da se uzorak protisne kroz izuzetno mali razmak između klipa i cilindra, te isto tako naglo „skrućivanje“ protisnute materije.



Slika 34 – Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom uzorka a) lam i b) van.

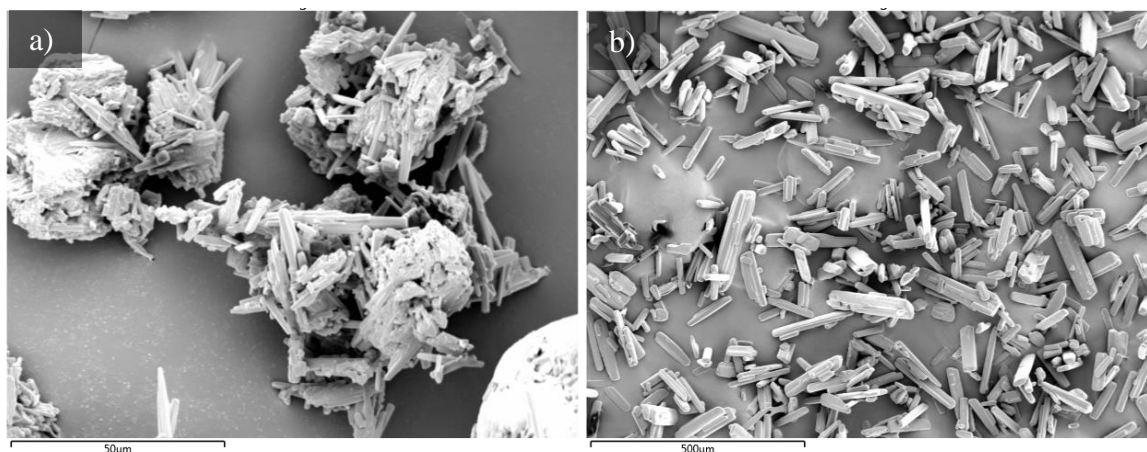


Slika 35 – Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom uzorka (lam:van) dobivenog a) mehanokemijskom sintezom i b) kristalizacijom iz taline.

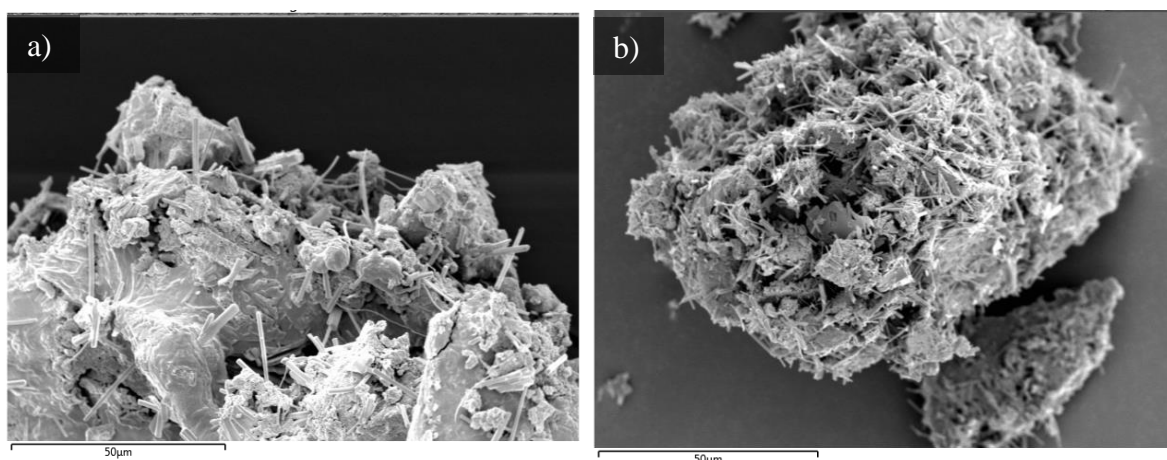


Slika 36 – Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom krutine zaostale između klipa i cilindra kalupa nakon udarne kompresije fizičke smjese lam i van.

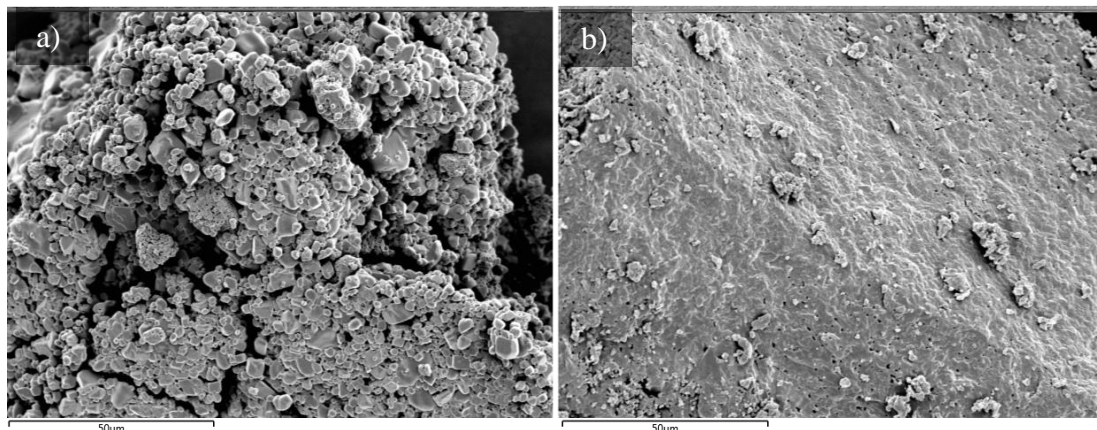
S druge strane, u uzorcima fizičkih smjesa **lam** i **nia**, te **lam** i **kaf** obrađenima sporom udarnom kompresijom prisutne su tanke, gotovo nitaste strukture (Slika 38), koje nisu prisutne u polaznim komponentama (Slika 37), niti u uzorcima čistih komponenti obrađenim udarnom kompresijom (Slika 39 i 40). Jedan od mogućih uzroka nastanka nitastih struktura u uzorcima fizičkih smjesa, ali ne u čistim komponentama jest veća mogućnost nastanka rastaljene faze u uzorcima fizičkih smjesa, pošto su tališta eutektika niža od tališta komponenti. Naglo taljenje, protiskivanje i hlađenje pogodovalo bi nastanku takvih struktura. Međutim, u uzorcima fizičke smjese **lam** i **van** obrađenih sporom udarnom kompresijom nitaste strukture izostaju. Općenito se može zaključiti da ishod pokusa spore udarne kompresije, te morfologija nastalog praha uvelike ovisi o sastavu uzorka, a posljedično i mehaničkim te fizikalnim svojstvima smjese, ali da u onim sustavima gdje kokristal može nastati, nastaje na prethodno opisan način.



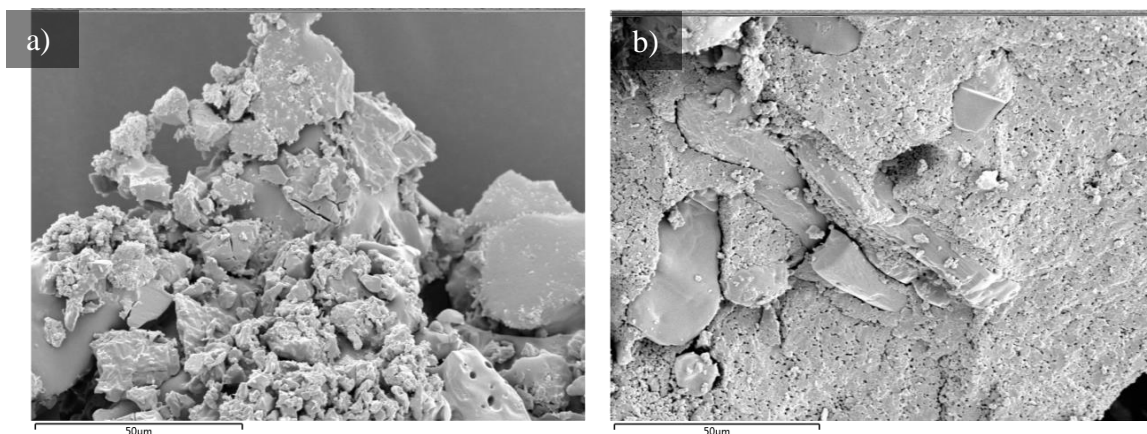
Slika 37 – Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom uzorka a) **kaf** i b) **nia**.



Slika 38 – Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom krutine zaostale između klipa i cilindra kalupa nakon udarne kompresije fizičke smjese a) **lam** i **nia**, b) **lam** i **kaf**.



Slika 39 – Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom krutine zaostale između klipa i cilindra kalupa nakon udarne kompresije a) lam i b) van.



Slika 40 – Mikrograf snimljen skenirajućom elektronskom mikroskopijom krutine zaostale između klipa i cilindra kalupa nakon udarne kompresije a) kaf i b) nia.

Iznenadjuć je ishod pokusa brze udarne kompresije: nije došlo do promjene u faznom sastavu uzoraka. Iako bi brži projektil trebao uzrokovati udarni val s većim tlakom, nije došlo do nastanka nove faze ni u jednom uzorku. To upućuje na zaključak da je mehanička obrada uzoraka uspješnija ukoliko se na uzorke djeluje dugotrajnijim manjim opterećenjem (kao kod spore udarne kompresije), nego kratkotrajnim velikim opterećenjem, barem u okvirnom uvjetima isprobanim u ovom radu. No izostanak promjene prilikom brze udarne kompresije može biti posljedica i nedostataka eksperimentalnog postava.

Ukoliko pretpostavimo da je udarna kompresija jedan od događaja koji se zbivaju prilikom mehanokemijske sinteze, može se zaključiti da mehanokemijska sinteza napreduje protiskivanjem krutine u prostoru između medija za mljevenje i posude, te da će sinteza biti uspješnija ukoliko su udari medija nježniji, ali da postoji kritična vrijednost brzine udara koja uvjetuje nastanak nove faze. Naravno, ukoliko je prisutno i otapalo, tada ovi zaključci ne moraju vrijediti.

## § 5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je istražiti mogućnosti visokotlačne supramolekulske sinteze kokristala **lam**, te ih usporediti s uobičajenim metodama supramolekulske sinteze.

Izvedeno je pretraživanje kokristala **lam** s četiri farmaceutski prihvatljiva koformera, koristeći šesnaest različitih otapala u pokusima kristalizacije iz otopine. Sproveli su se i pokusi kristalizacije iz taline, a pokusi mehanokemijske sinteze izveli su se na dva načina, ručnim i strojnim mljevenjem. Dobiveni su kokristali (**lam:van**), (**lam:kaf**), (**lam:nia**) te (**lam:nia:H<sub>2</sub>O**). Kristalizacija iz otopine dala je najraznovrsnije rezultate, međutim, uspješnost pripreve kokristala ovom metodom zasjenjena je velikim brojem nastalih solvata **lam**, od kojih su neki i strukturno analizirani. Pokusi mehanokemijske sinteze bili su uspješni samo za sustav **lam+van**, dok su pokusi kristalizacije iz taline dali kokristale sa svim koformerima osim **fru**.

Nadalje, sprovedeni su pokusi statičke kompresije fizičkih smjesa **lam** i koformera pri dva različita tlaka bez otapala i uz dodatak četiri različita otapala. Dizajniran je i izgrađen eksperimentalni postav za udarnu kompresiju, te su pokusi udarne kompresije fizičkih smjesa izvedeni na dva načina (spora i brza udarna kompresija), pri četiri različita tlaka pneumatske posude. Unutar eksperimentalnih uvjeta koji su ispitani u ovom radu, statička i udarna kompresija nisu prikladne tehnike za supramolekulsku sintezu kokristala lamotrigina: jedino su kokristali (**lam:van**) i (**lam:nia**) nastali, u smjesi s komponentama, prilikom spore udarne kompresije. Unatoč tome, pokusi udarne kompresije pružaju uvid u mehanizam prijenosa energije u mehanokemijskoj sintezi. Prvo, postoji donja granica udarnih tlakova ispod koje se ne događaju nikakve promjene u uzorku, iznim promjena u morfologiji. Nadalje, iznad navedene granice dolazi do nagle promjene mehaničkih i fizikalnih svojstava materijala koja u povoljnim slučajevima dovode do kristalizacije kokristala. Konačno, dugotrajnija ali slabija tlačna opterećenja su uspješnija pri izazivanju fizikalne promjene u materijalu od kratkotrajnih i snažnih opterećenja.

Korištenjem tehnika koje omogućuju više tlakove, te raznovrsniju kontrolu eksperimentalnih uvjeta, bilo bi moguće detaljnije istražiti ne samo mogućnosti supramolekulske sinteze, već i temeljne teorijske postavke supramolekulske kemije i mehanokemije.

## § 6. LITERATURNI IZVORI

1. S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala i ostali, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 2147–2152.
2. C. B. Aakeröy, *Acta Cryst. A* **73** (2017), 312
3. <https://webofknowledge.com/> (datum pristupa 6. siječnja 2018.)
4. N. K. Duggirala, M. L. Perry, Ö. Almarsson, M. J. Zaworotko, *Chem. Comm.* **52** (2016) 640–655.
5. <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/> (datum pristupa 4. prosinca 2017.)
6. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=eafuslisting> (datum pristupa 4. prosinca 2017.)
7. A. Kitaigorodskij, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, 1973, str. xi i 1-37
8. M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **23** (1990) 120-126
9. G. R. Desiraju, *Angewandte Chemie International Edition in English* **34** (1995) 2311–2327.
10. L. Fábíán, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1436–1443.
11. F. Alves de Lima Ribeiro, M. M. C. Ferreira, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **663** (2003) 109–126.
12. V. Svetnik, A. Liaw, C. Tong, J. C. Culberson, R. P. Sheridan, B. P. Feuston, *J. Chem. Inf. Model.* **43** (2003) 1947–1958.
13. N. Issa, P. G. Karamertzanis, G. W. A. Welch, S. L. Price, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 442–453.
14. D. Musumeci, C. A. Hunter, R. Prohens, S. Scuderi, J. F. McCabe, *Chem. Sci.* **2** (2011) 883.
15. L. Lange, G. Sadowski, *Cryst. Growth Des.* **15** (2015) 4406–4416.
16. Y. A. Abramov, C. Loschen, A. Klamt, *J. Pharm. Sci.* **101** (2012) 3687–3697.
17. G. R. Desiraju, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46** (2007) 8342–8356.



18. W. C. McCrone u D. Fox, M. M. Labes, A. Weissenberg (ur.), *Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, Vol. 2, Interscience, New York, 1965, str. 726.
19. C. Maheshwari, A. Jayasankar, N. A. Khan, G. E. Amidon, N. Rodríguez-Hornedo, *Cryst EngComm* **11** (2009), 493–500.
20. A. Jayasankar, D. J. Good, N. Rodríguez-Hornedo, *Mol. Pharmaceutics* **4** (2007) 360–372.
21. K. Chadwick, R. Davey, W. Cross, *CrystEngComm* **9** (2007) 732.
22. A. Jayasankar, A. Somwangthanaroj, Z. J. Shao, N. Rodríguez-Hornedo, *Pharm. Res.* **23** (2006) 2381–2392.
23. J. McMahon, M. Peterson, M. J. Zaworotko, T. Shattock, M. B. Hickey, *Pharmaceutical co-crystal compositions and related methods of use*, U.S. patent 7803786, 2004.
24. Ö. Almarsson, H. M. Bourghol, M. Peterson, M. J. Zaworotko, B. Moulton, N. Rodríguez-Hornedo, *Pharmaceutical co-crystal compositions of drugs such as carbamazepine, celecoxib, olanzapine, itraconazole, topiramate, modafinil, 5-fluorouracil, hydrochlorothiazide, acetaminophen, aspirin, flurbiprofen, phenytoin and ibuprofen*, WO prijava 2004078161, 2003.
25. L. Feng, S. E. Godtfredsen, P. Karpinski, P. A. Sutton, M. Prashad, M. J. Girgis, B. Hu, Y. Liu, T. J. Blacklock, *Pharmaceutical combinations of an angiotensin receptor antagonist and an nep inhibitor*, WO prijava 2007056546, 2005.
26. S. J. Nehm, B. Rodríguez-Spong, N. Rodríguez-Hornedo, *Cryst. Growth Des.* **6** (2006) 592–600.
27. D. M. Croker, R. J. Davey, Å. C. Rasmuson, C. C. Seaton, *Cryst. Growth Des.* **13** (2013) 3754–3762.
28. E. Lekšić, D. Š. Šamec, D. Šahnić, D. Kišiček, M. Hrkovac, E. Topić, *Solid state forms of trisodium valsartan:sacubitril*, WO prijava 2016201238, 2015.
29. L. Brunet, J. Caillard, P. André, *Int. J. Mod. Phys. C* **15** (2004) 675–687.
30. A. Kitaigorodskij, *Mixed Crystals*, Springer-Verlag, Berlin, 1984, str. 17-48.
31. G. L. Perlovich, *CrystEngComm* **17** (2015) 7019–7028.
32. G. L. Perlovich, S. V. Kurkov, A. N. Kinchin, A. Bauer-Brandl, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **57** (2004) 411–420.
33. T. Friščić, W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1621–1637.

34. Y. Zhou, F. Guo, C. E. Hughes, D. L. Browne, T. R. Peskett, K. D. M. Harris, *Cryst. Growth Des.* **15** (2015) 2901–2907
35. D. Hasa, W. Jones, *Adv. Drug Delivery Rev.* **117** (2017) 147–161.
36. K. Lien Nguyen, T. Friščić, G. M. Day, L. F. Gladden, W. Jones, *Nat. Mater.* **6** (2007) 206–209.
37. K. Užarević, I. Halasz, T. Friščić, *J. Phys. Chem. Lett.* **6** (2015) 4129–4140.
38. L. Davison, Y. Horie, T. Sekine, *High-Pressure Shock Compression of Solids V: Shock Chemistry with Applications to Meteorite Impacts*, Springer, New York, 2003, str. 117–118
39. D. Tan, L. Loots, T. Friščić, *Chem. Comm.* **52** (2016) 7760–7781.
40. [http://www1.lsbu.ac.uk/water/ice\\_phases.html](http://www1.lsbu.ac.uk/water/ice_phases.html) (datum pristupa 10. prosinca 2017.)
41. R. J. Hemley, *Annual Review of Physical Chemistry* **51** (2000) 763–800.
42. X.-J. Chen, J.-L. Wang, V. V. Struzhkin, H. Mao, R. J. Hemley, H.-Q. Lin, *Phys. Rev. Lett.* (2008) 101
43. K. Wang, S. Li, X. Tan, G. Xiao, B. Liu, B. Zou, *Chin. Sci. Bull.* **59** (2014) 5258–5268.
44. C. T. Prewitt, R. T. Downs, *Rev. Mineral.* **37** (1998) 283
45. U. Schwarz, A. Grzechnik, K. Syassen, I. Loa, M. Hanfland, *Phys. Rev. Lett.* **83** (1999) 4085–4088.
46. [http://www.roymech.co.uk/Useful\\_Tables/Screws/Thread\\_Calcs.html](http://www.roymech.co.uk/Useful_Tables/Screws/Thread_Calcs.html) (datum pristupa 3. siječnja 2018.)
47. S. Block, G. Piermarini, *Phys. Today* **29** (1976), 44–55.
48. J. R. Asay, M. Shahinpoor, *High-Pressure Shock Compression of Solids*, Springer-Verlag, New York, 1992, str. 1-12.
49. M. A. Meyers, *Dynamic Behavior of Materials*, John Wiley & Sons, inc., New York, 1994, str. 118.
50. L. M. Barker, R. E. Hollenbach, *J. Appl. Phys.* **43** (1972) 4669–4675.
51. P. A. Rigg, C. L. Schwartz, R. S. Hixson, G. E. Hogan, K. K. Kwiatkowski, F. G. Mariam, M. Marr-Lyon, F. E. Merrill, C. L. Morris, P. Rightly, et al., *Phys. Rev. B* (2008) 77.
52. J. W. Forbes, *Shock Wave Compression of Condensed Matter: A Primer*, Springer, New York, 2012, str. 1-31.
53. [http://www.physicsapp.com/two-stage\\_gas\\_guns.html](http://www.physicsapp.com/two-stage_gas_guns.html) (datum pristupa 5. siječnja 2018)

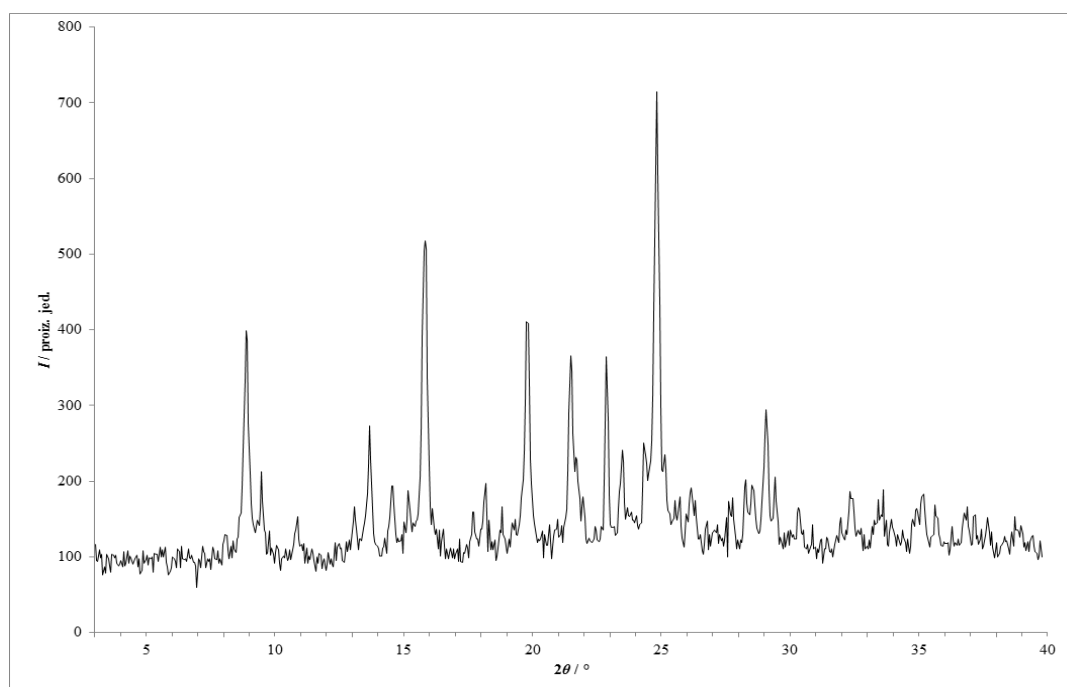
54. I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Cryst. B* **58** (2002) 389–397.
55. R. Chadha, A. Saini, P. Arora, D. S. Jain, A. Dasgupta, T. N. Guru Row, *CrystEngComm* **13** (2011) 6271-6284.
56. E. Lekšić, G. Pavlović, E. Meštrović, *Cryst. Growth Des.* **12** (2012) 1847–1858.
57. M. L. Cheney, N. Shan, E. R. Healey, M. Hanna, L. Wojtas, M. J. Zaworotko, V. Sava, S. Song, J. R. Sanchez-Ramos, *Cryst. Growth Des.* **10** (2010) 394–405.
58. R. Thipparaboina, D. Kumar, S. Mittapalli, S. Balasubramanian, A. Nangia, N. R. Shastri, *Cryst. Growth Des.* **15** (2015) 5816–5826.
59. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst. A* **71** (2015), 3-8.
60. Sheldrick, G.M. *Acta Cryst. C* **71** (2015), 3-8.
61. O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **42** (2009) 339-341.
62. B. Sridhar, K. Ravikumar, *J. Chem. Cryst.* **41** (2011) 1289.
63. R. W. Janes, J. N. Lisgarten, R. A. Palmer, *Acta Cryst. C* **45** (1989) 129.
64. Y. Qian, P. Lu, L. Shi, R. Fang, Z. Song, H. Zhu, *J. Chem. Sci.* **121** (2009) 463.

## § 7. DODATAK

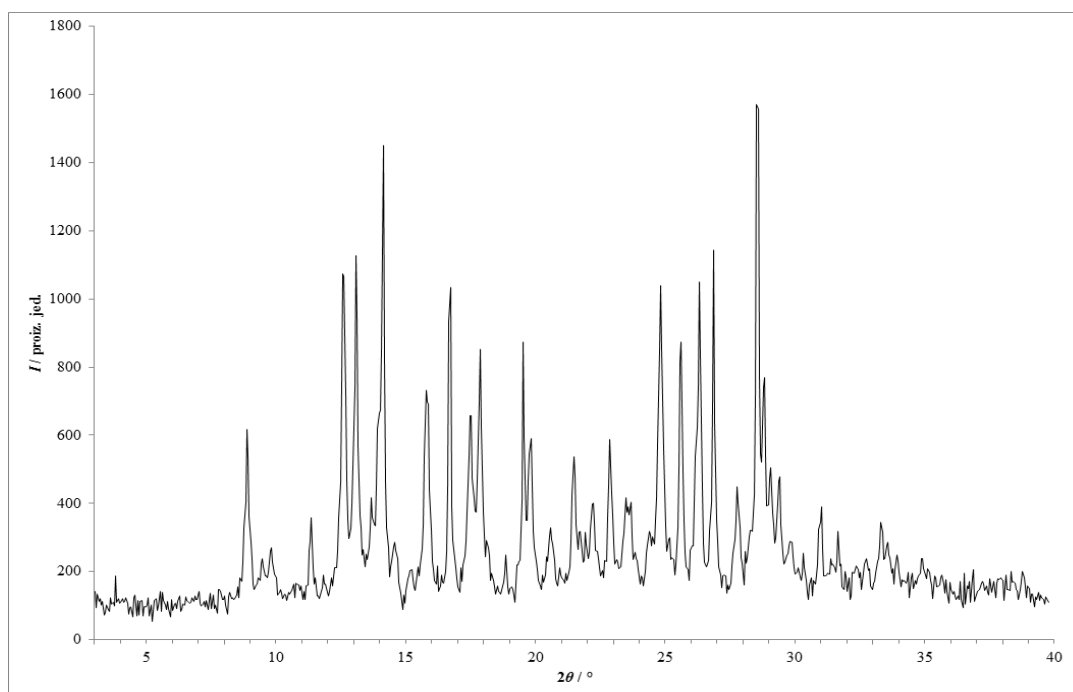
### 7.1. CSD Python API skripta

```
import ccdc.io
import ccdc.search
import os
import numpy
entry_reader = ccdc.io.EntryReader('CSD')
with open('C:\dipl\output.txt','w') as f:          #datoteka za ispis rezultata
with open('C:\dipl\input.txt','r') as g:          #datoteka s željenim REFCODE-ovima
    for line in g:
        a=0
        b=0
        temp=entry_reader.molecule(line)         #učitaj „molekulu“ iz unosa
        if len(temp.components)==2:               #provjeri ima li molekula dvije komponente
            temp01 = temp.components[0]           #prva komponenta
            temp02 = temp.components[1]           #druga komponenta
            t01 = ccdc.search.MoleculeSubstructure(temp01)
            t02 = ccdc.search.MoleculeSubstructure(temp02)
            sub_s=ccdc.search.SubstructureSearch() #pretraživanje po fragmentu strukture
            sub_s.Settings.no_ions = 1            #ignoriraj strukture s ionima
            sub_s.Settings.only_organic = 1       #ignoriraj neorganske strukture
            sub_s.Settings.no_metals = 1          #ignoriraj strukture s metalima
            sub_id = sub_s.add_substructure(t01)
            hits = sub_s.search()                 #pretraži CSD po prvoj komponenti
            listal = [ ]
            for hit in hits:                       #ako struktura sadrži samo željenu..
                if hit.entry.formula == temp01.formula: #..komponentu, njen Vm dodaj u listu
                    listal.append(hit.crystal.cell_volume/hit.crystal.z_value)
            if len(listal)>0:                       #ako je nađena struktura..
                a=numpy.median(listal)             #..uzmi medijan dobivenih Vm..
                sub_s=ccdc.search.SubstructureSearch() #..i pretraži za drugu komponentu
                sub_s.Settings.no_ions = 1         #ako je nađen Vm za komponente..
                sub_s.Settings.only_organic = 1    #..ispiši ih u datoteku
                sub_s.Settings.no_metals = 1
                sub_id = sub_s.add_substructure(t02) #ova skripta se izvršava oko..
                hits = sub_s.search()              #..6 dana na prosječnom laptopu
                listal = [ ]
                for hit in hits:
                    if hit.entry.formula == temp02.formula:
                        listal.append(hit.crystal.cell_volume/hit.crystal.z_value)
                b=numpy.median(listal)
            f.write('{} {} {} {}'.format(line, a, b, os.linesep))
        else:
            f.write(line + ' N/A' + os.linesep)
```

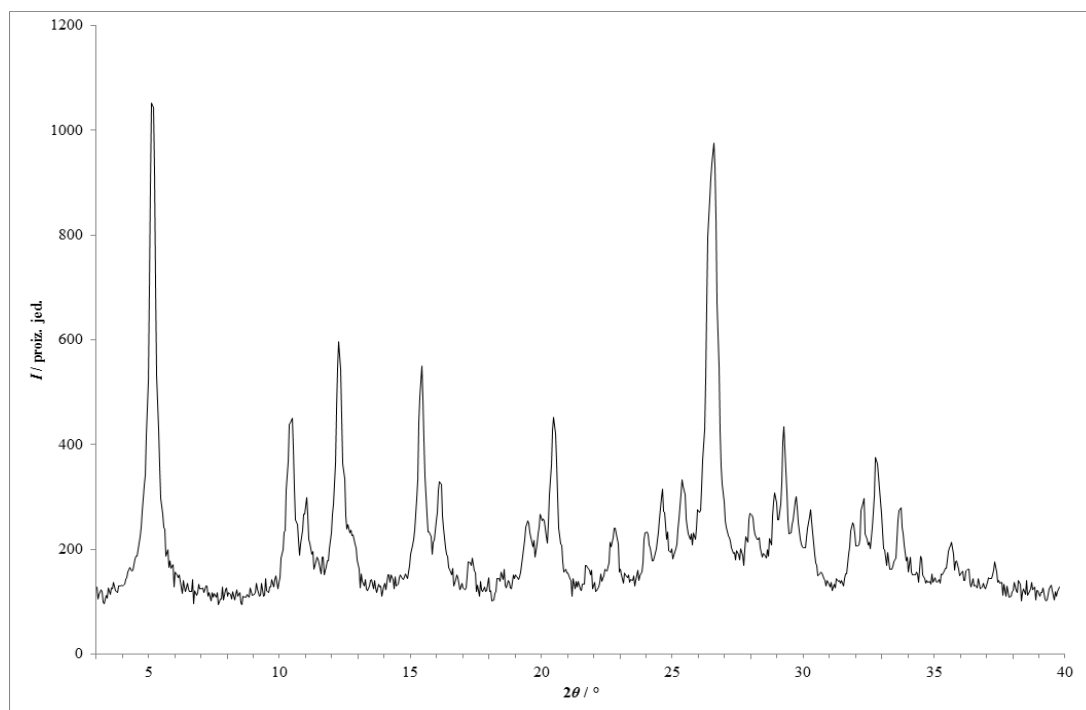
## 7.2. Rentgenski difraktogrami praškastih uzoraka



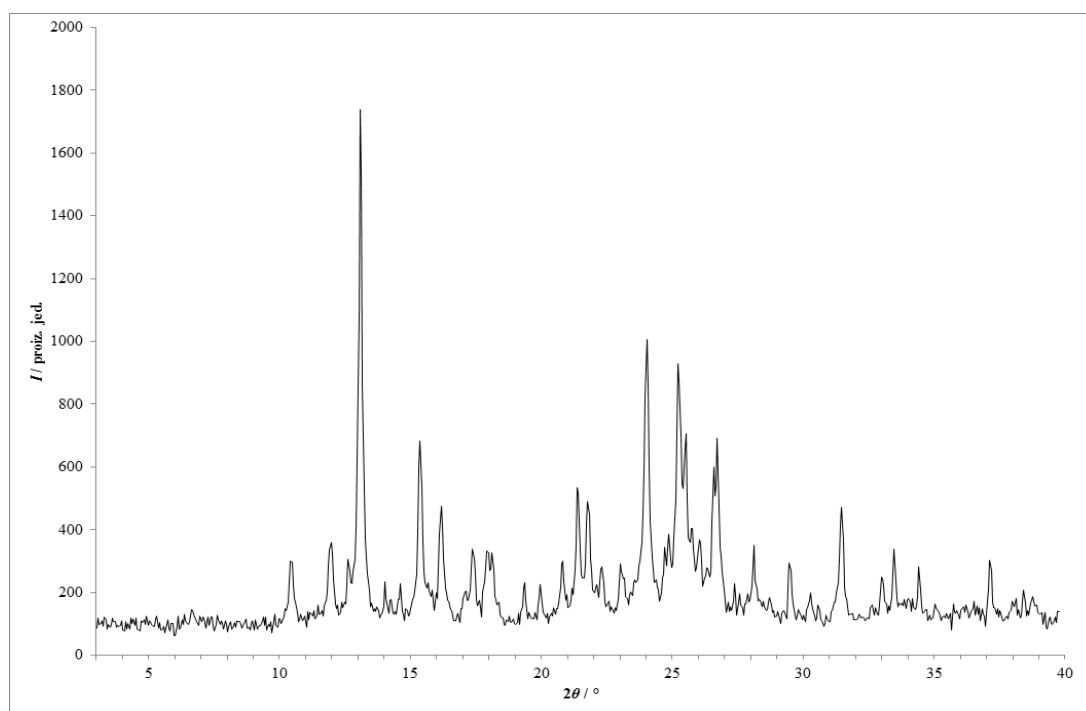
Slika 41 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u acetonu.



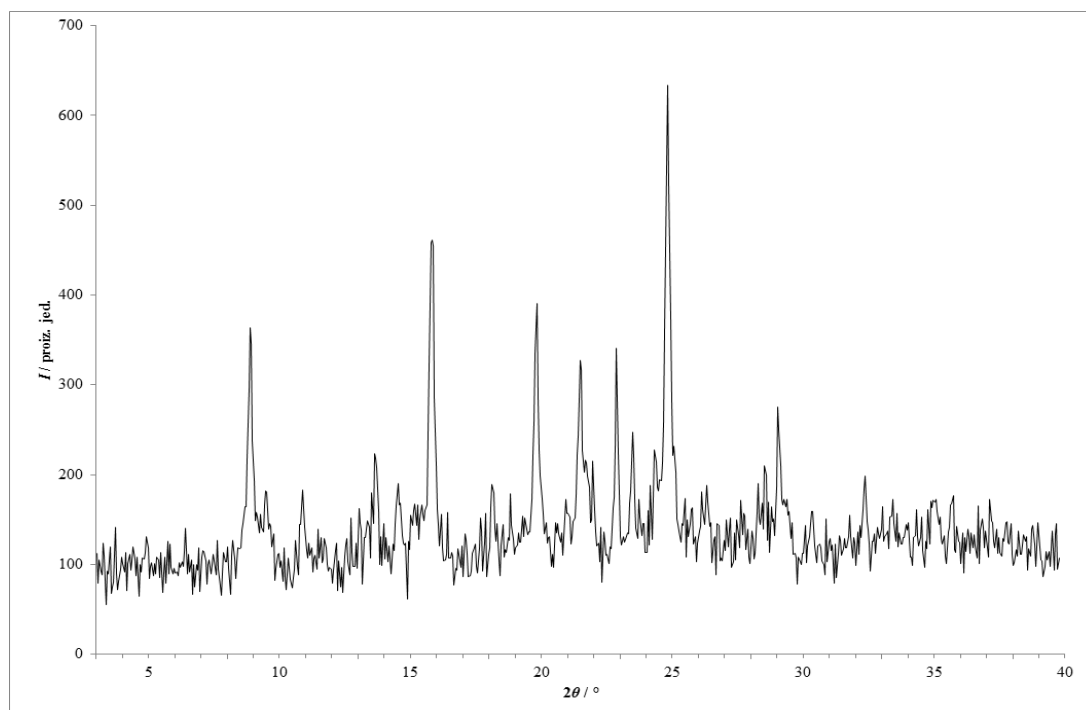
Slika 42 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u acetonitrilu.



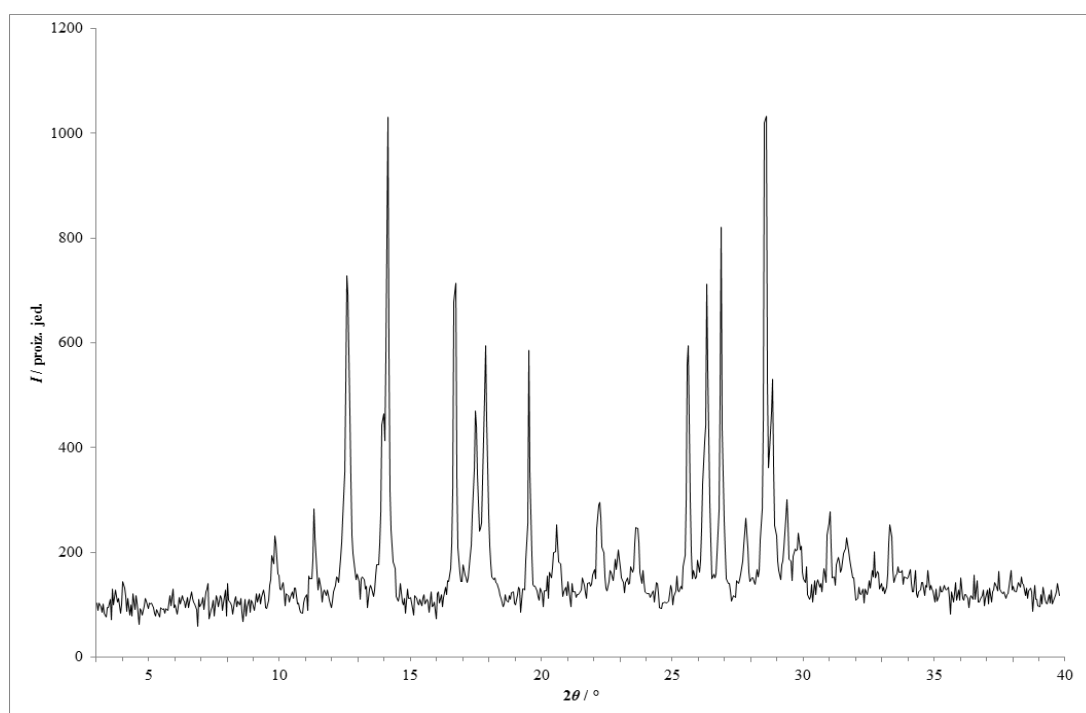
Slika 43 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i van u anisolu.



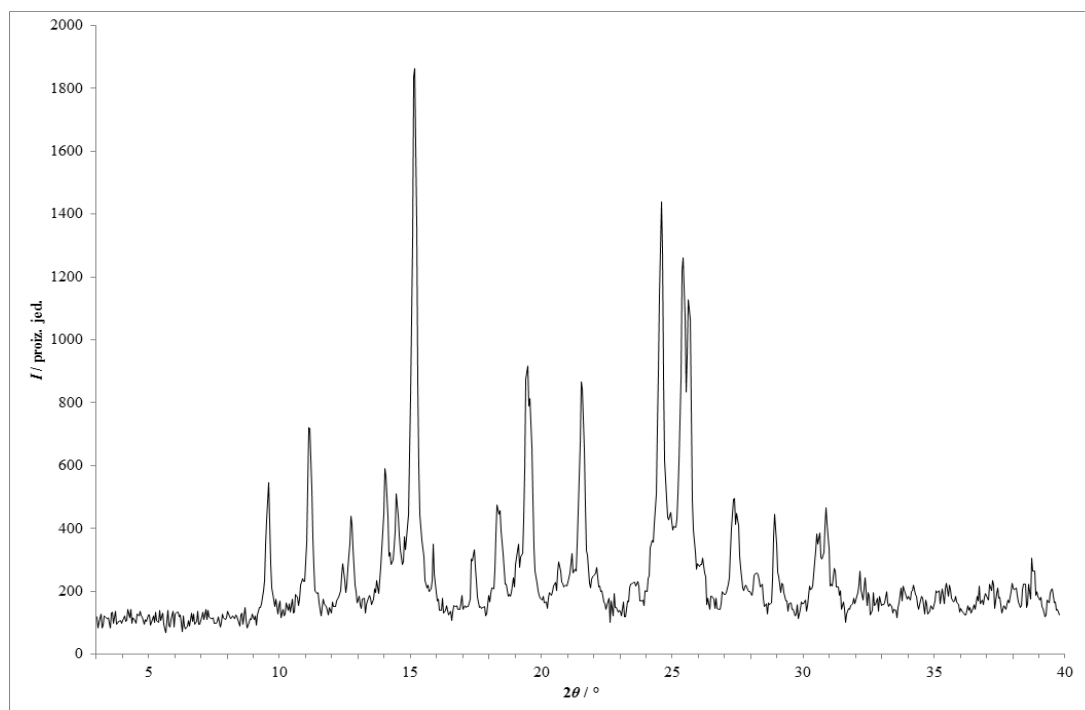
Slika 44 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i van u 1-butanolu.



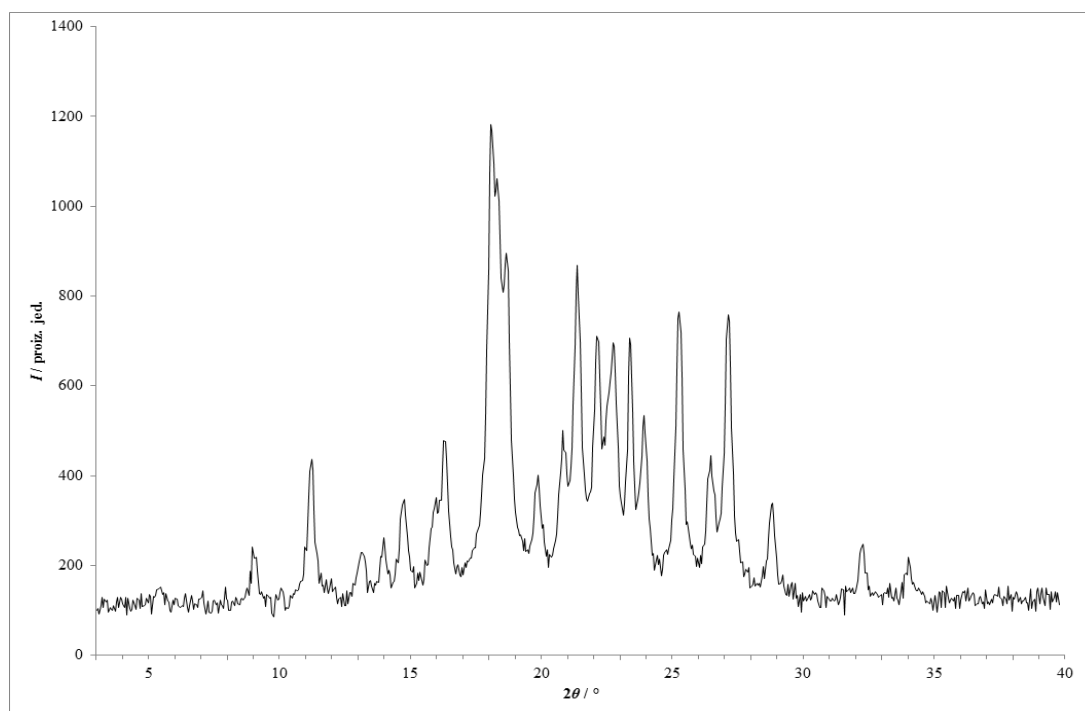
Slika 45 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u butil-acetatu.



Slika 46 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u kloroformu.

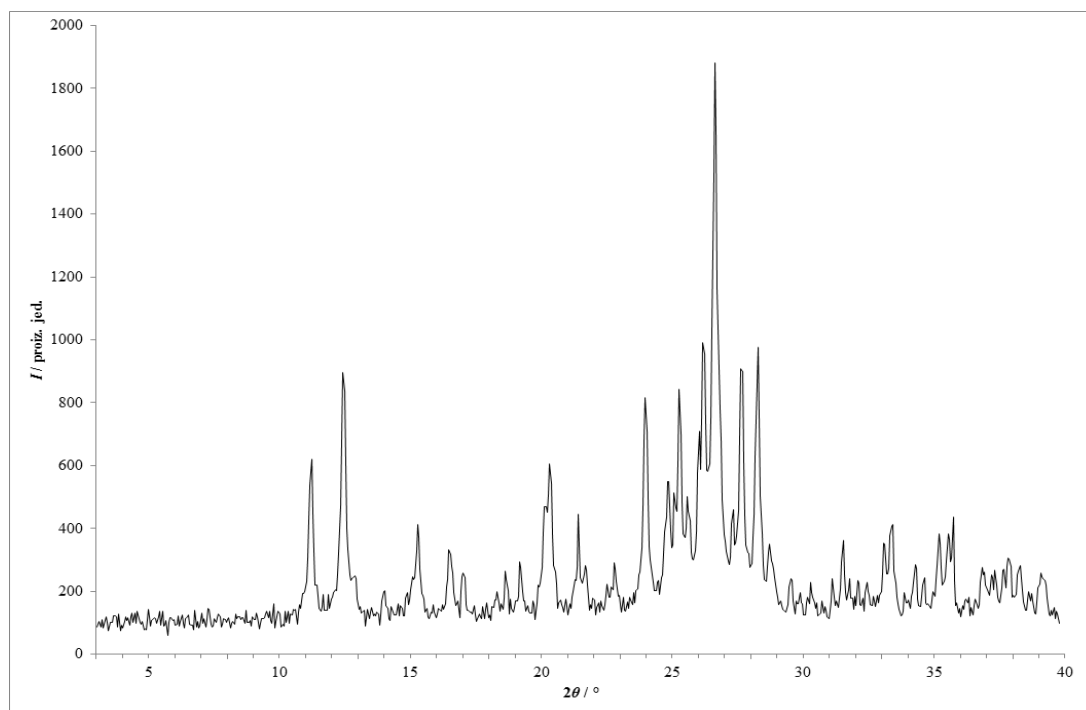


Slika 47 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u 1,2-dimetoksietanu.

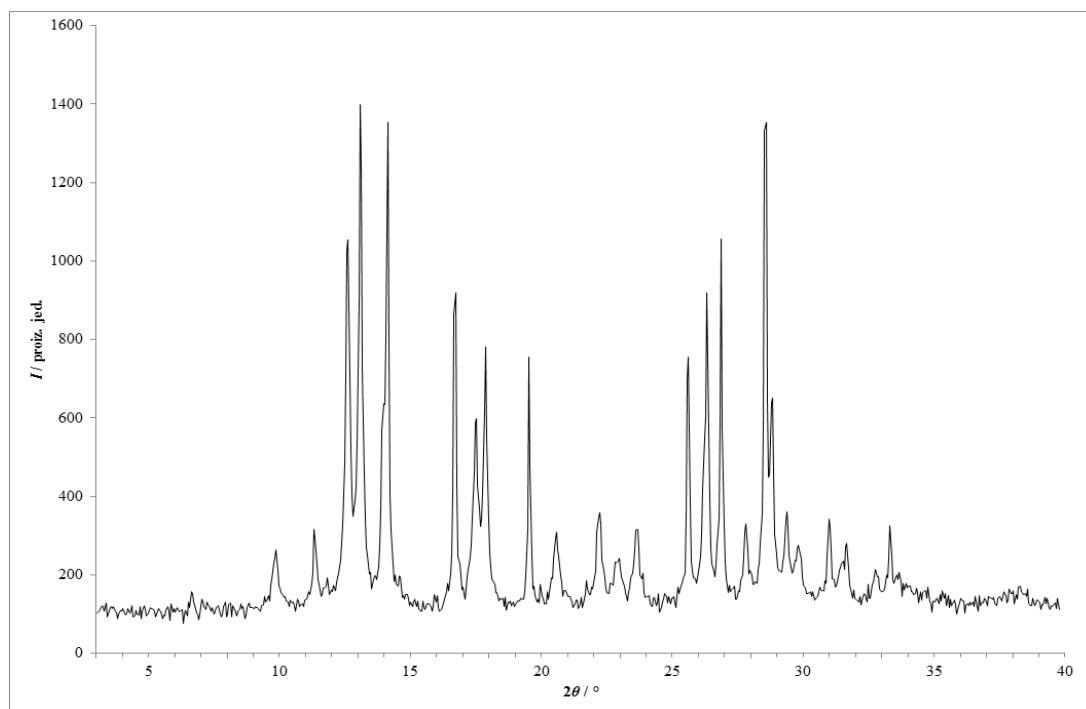


Slika 48 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u 1,4-dioksanu.

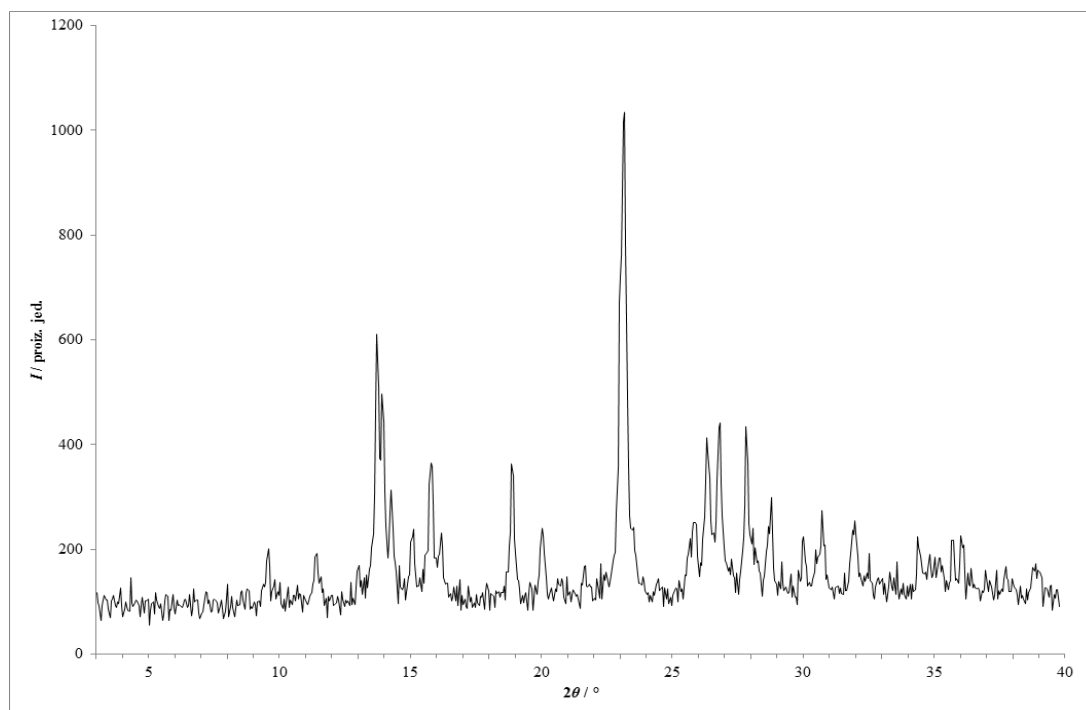




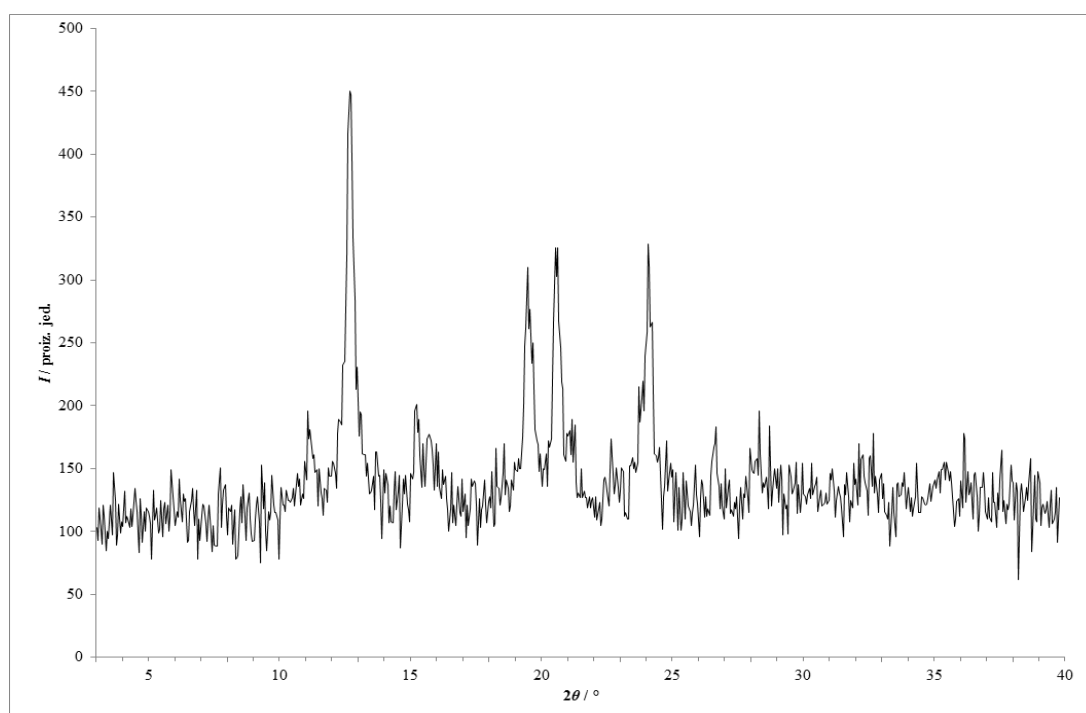
Slika 49 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i van u etanolu.



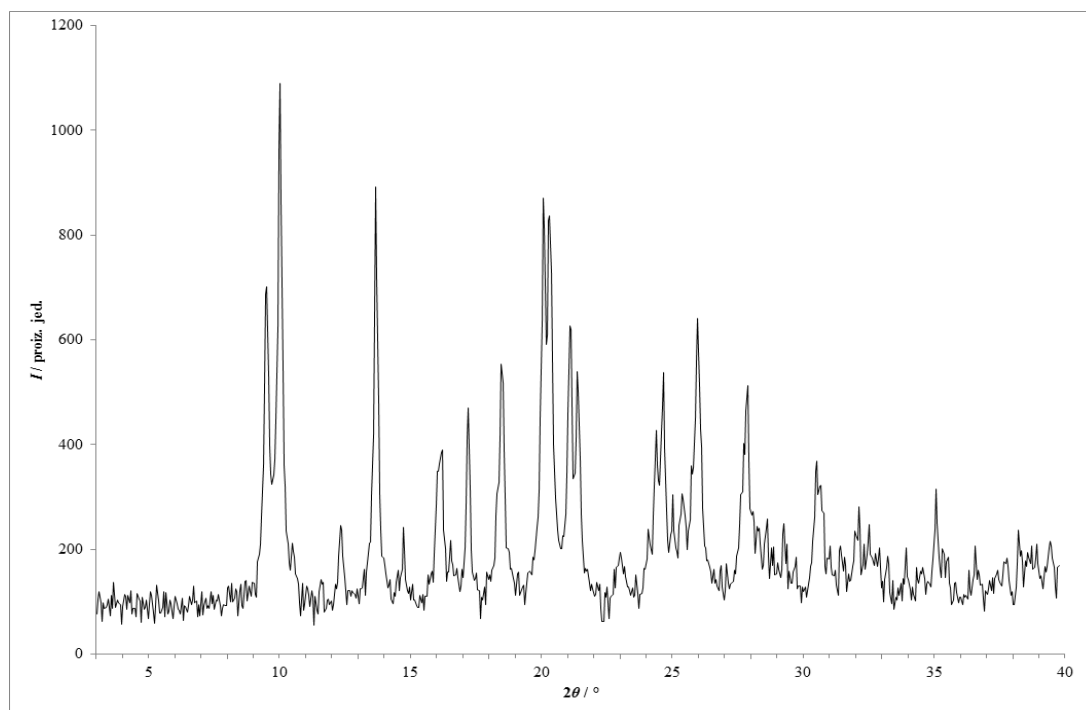
Slika 50 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i van u etil-acetatu.



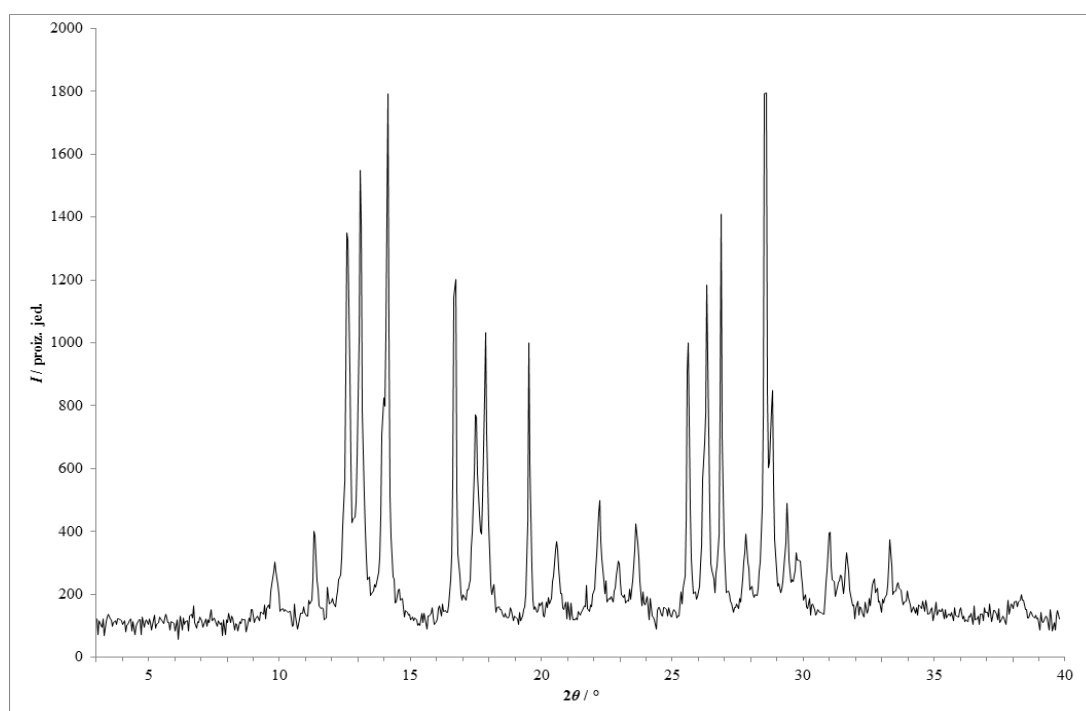
Slika 51 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u metanolu.



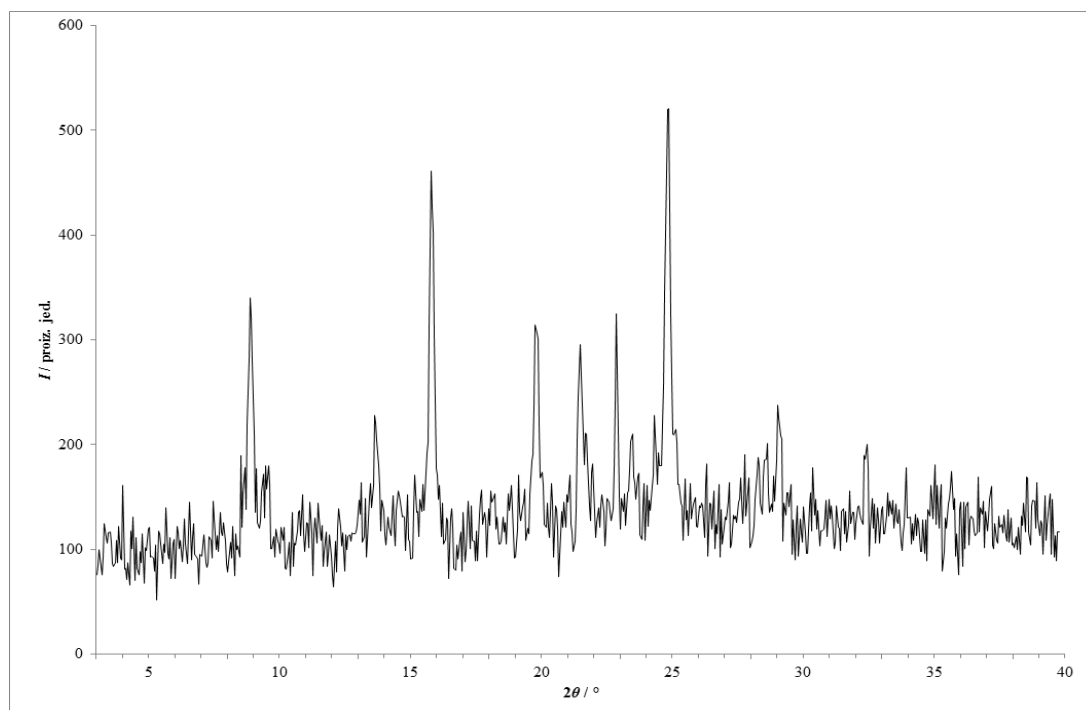
Slika 52 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u metil-*tert*-butil-eteru.



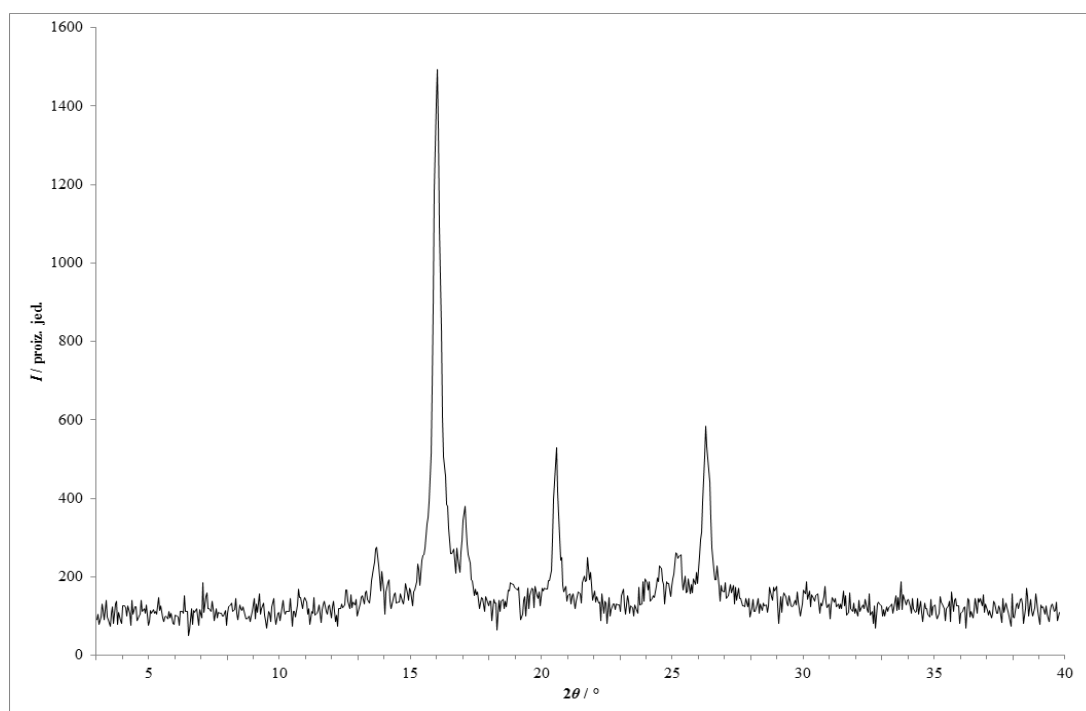
Slika 53 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i van u 2-propanolu.



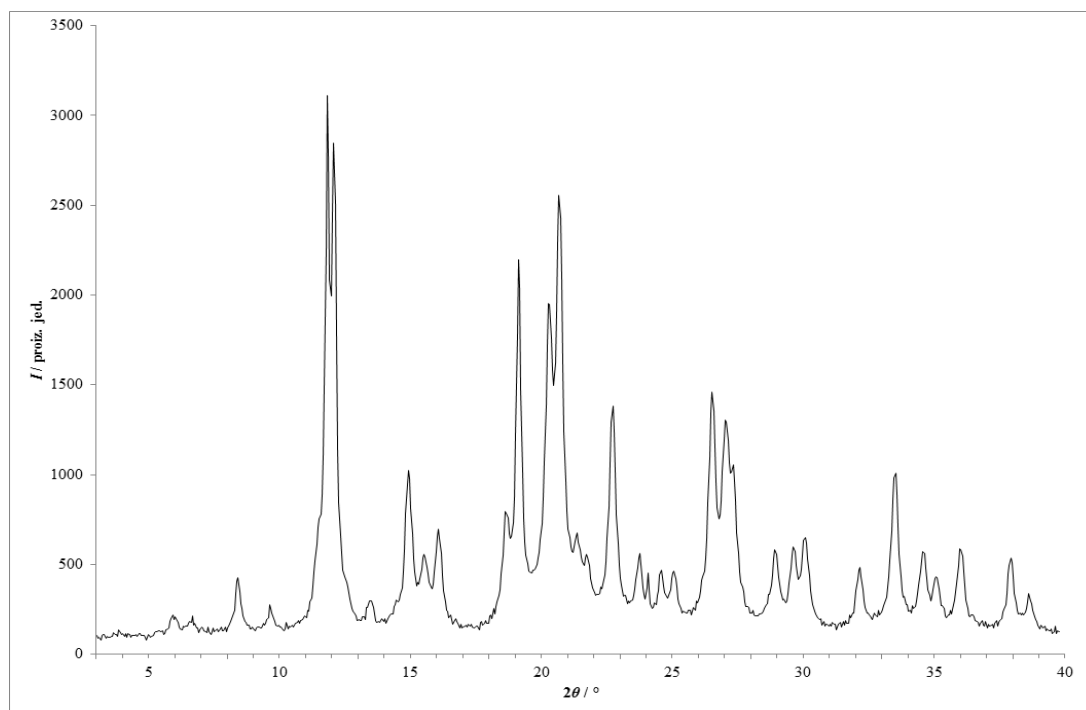
Slika 54 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i van u toluenu.



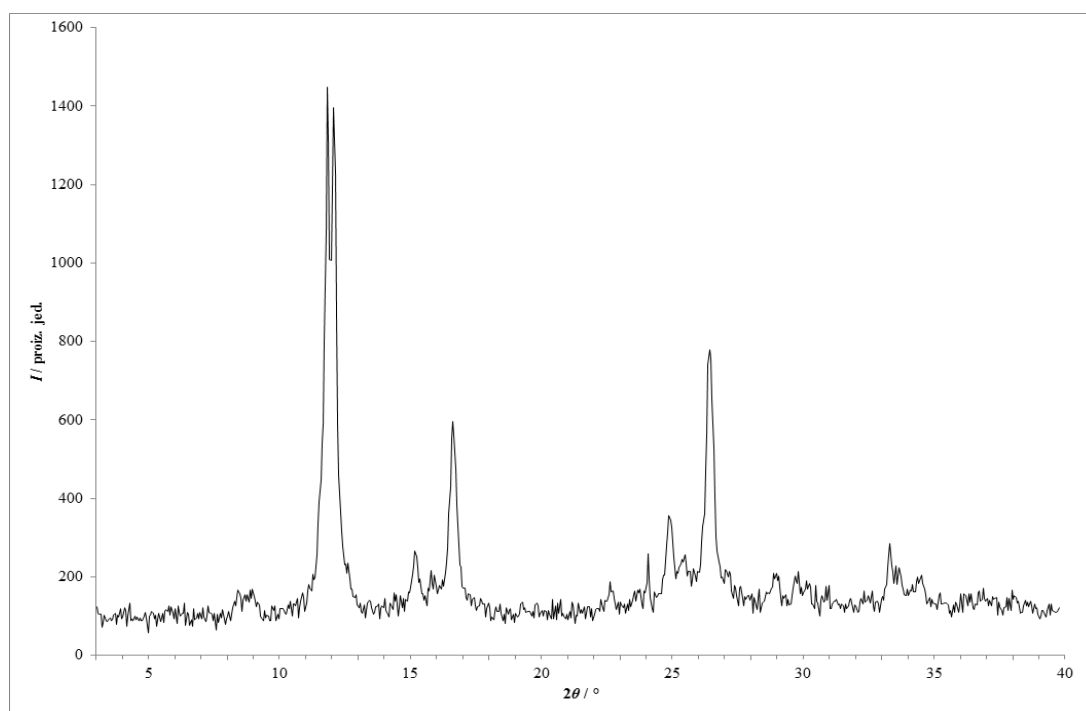
Slika 55 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u vodi.



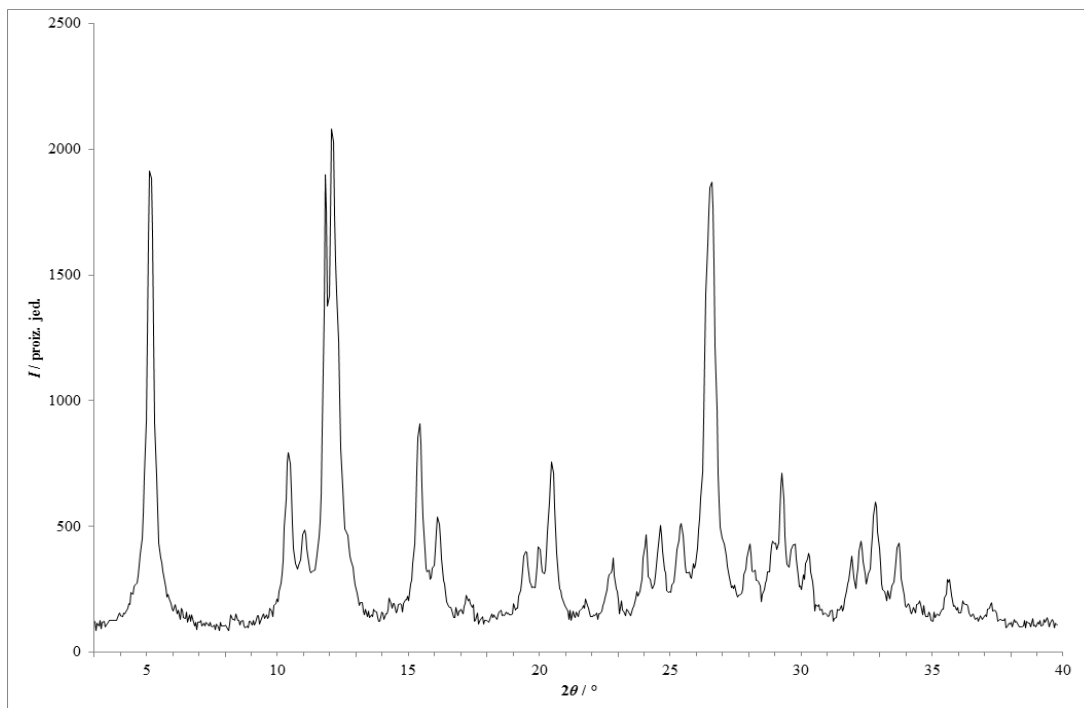
Slika 56 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **van** u 2-metiltetrahidrofuranu.



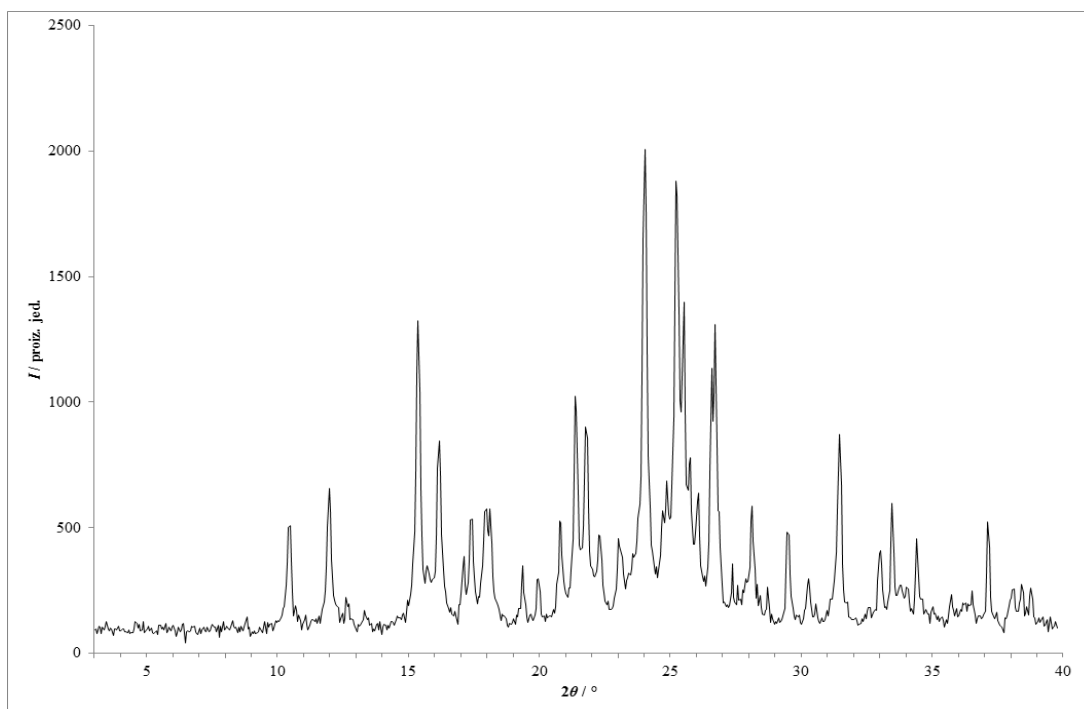
Slika 57 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u acetonu.



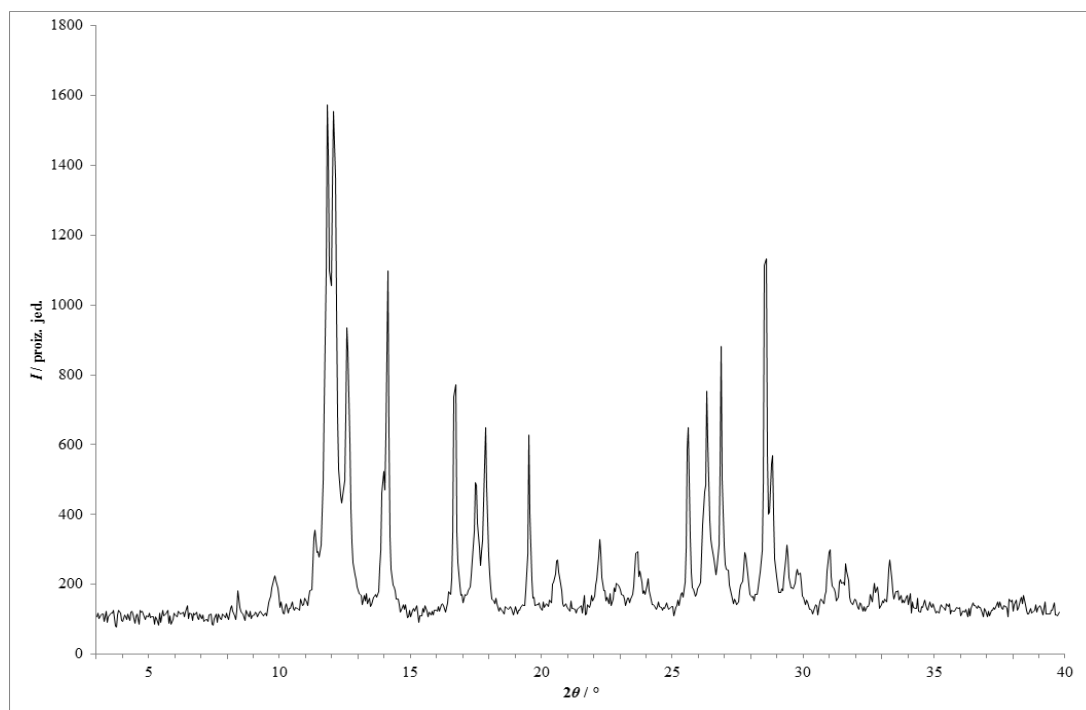
Slika 58 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u acetonitrilu.



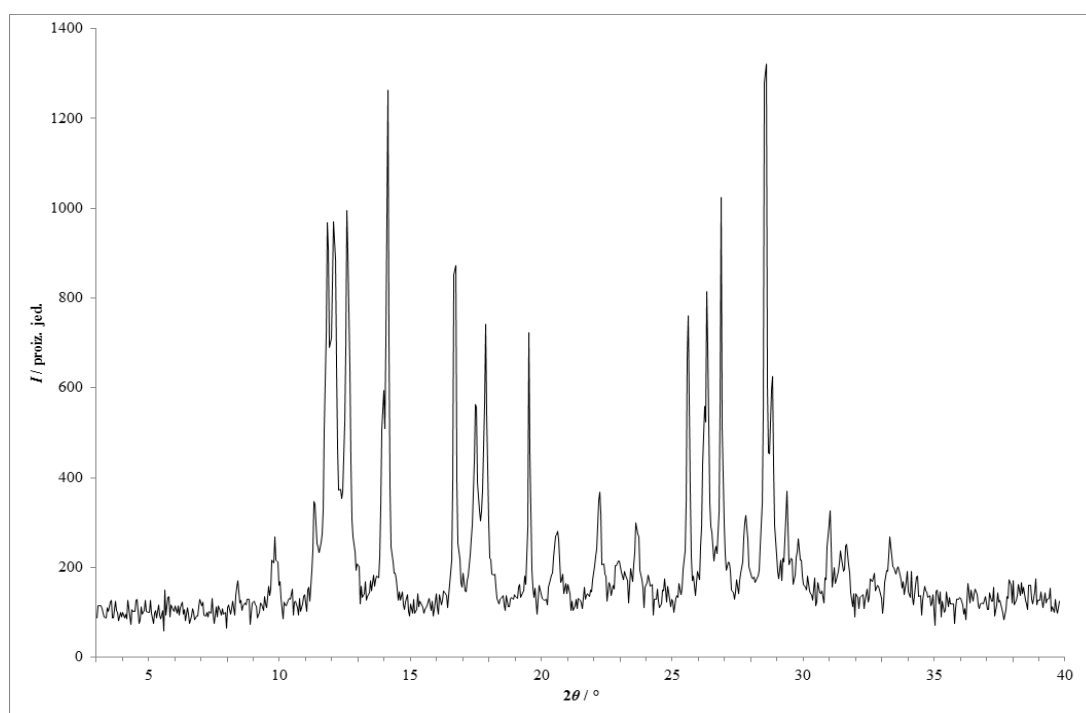
Slika 59 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u anisolu.



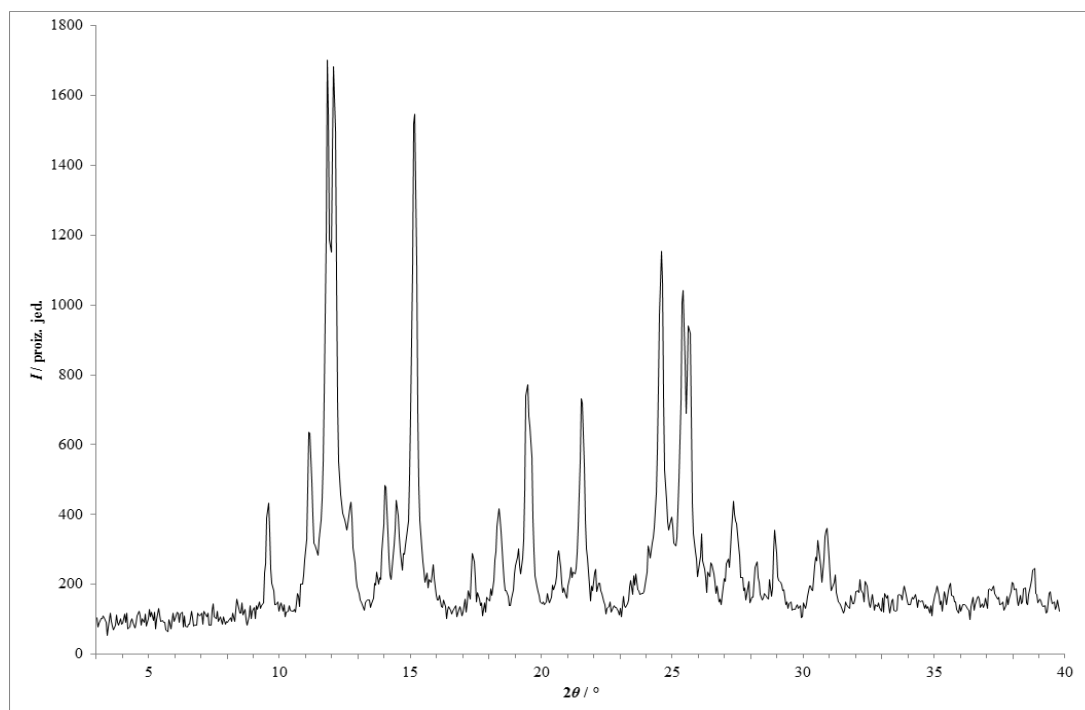
Slika 60 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u 1-butanolu.



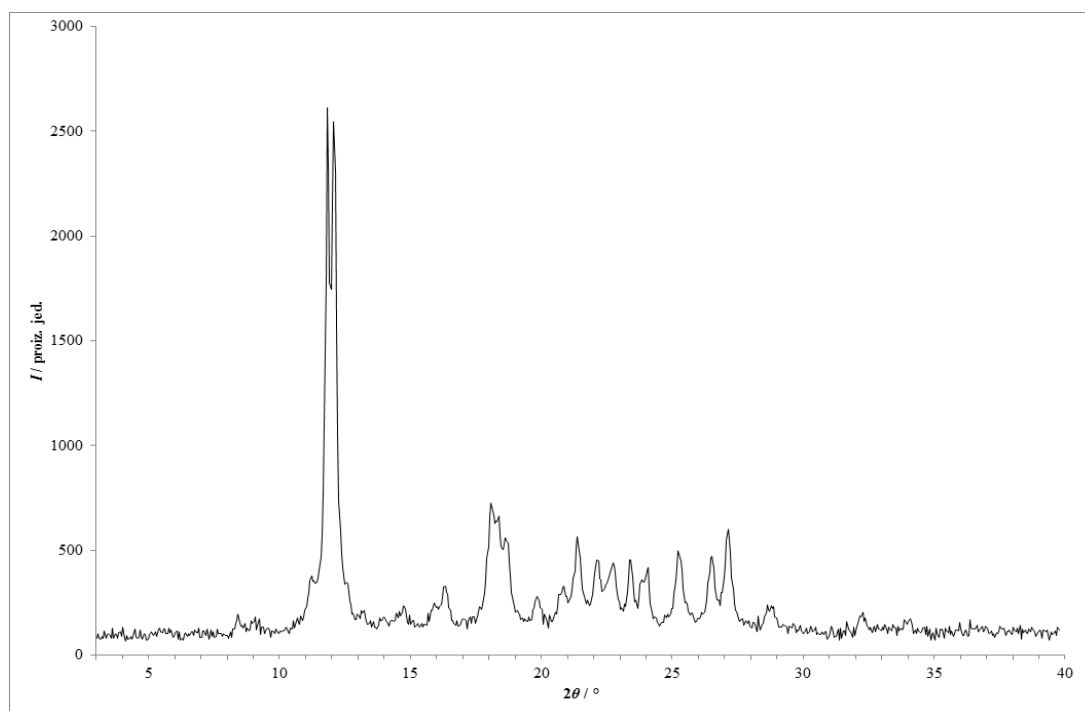
Slika 61 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u butil-acetatu.



Slika 62 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u kloroformu.

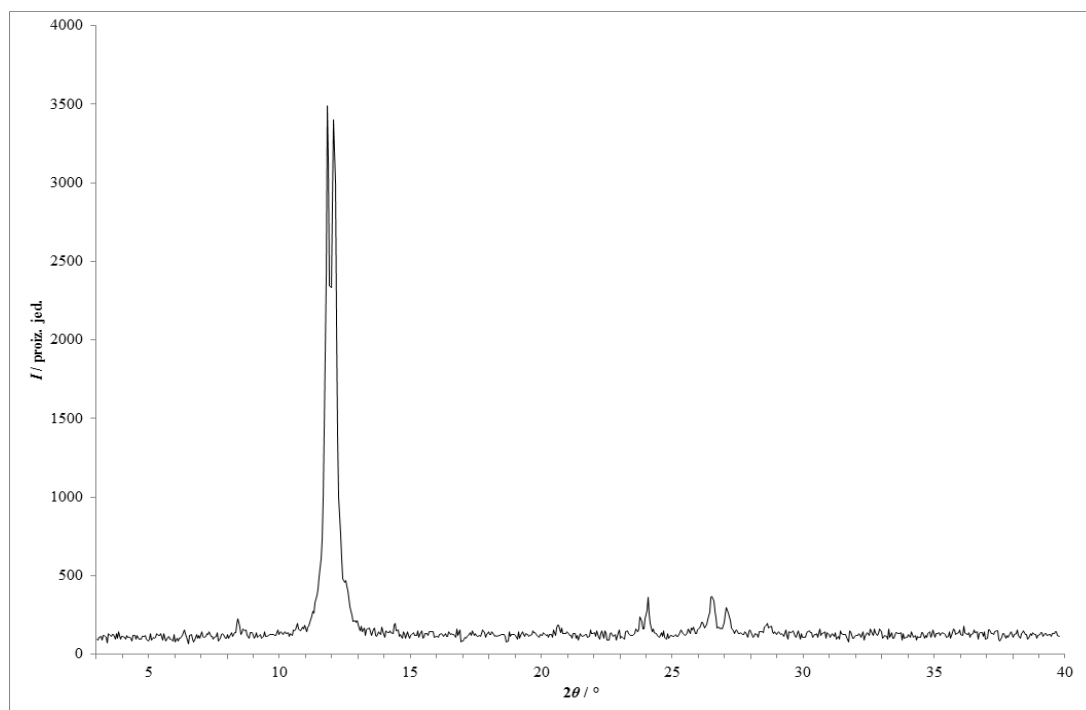


**Slika 63** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u 1,2-dimetoksietanu.

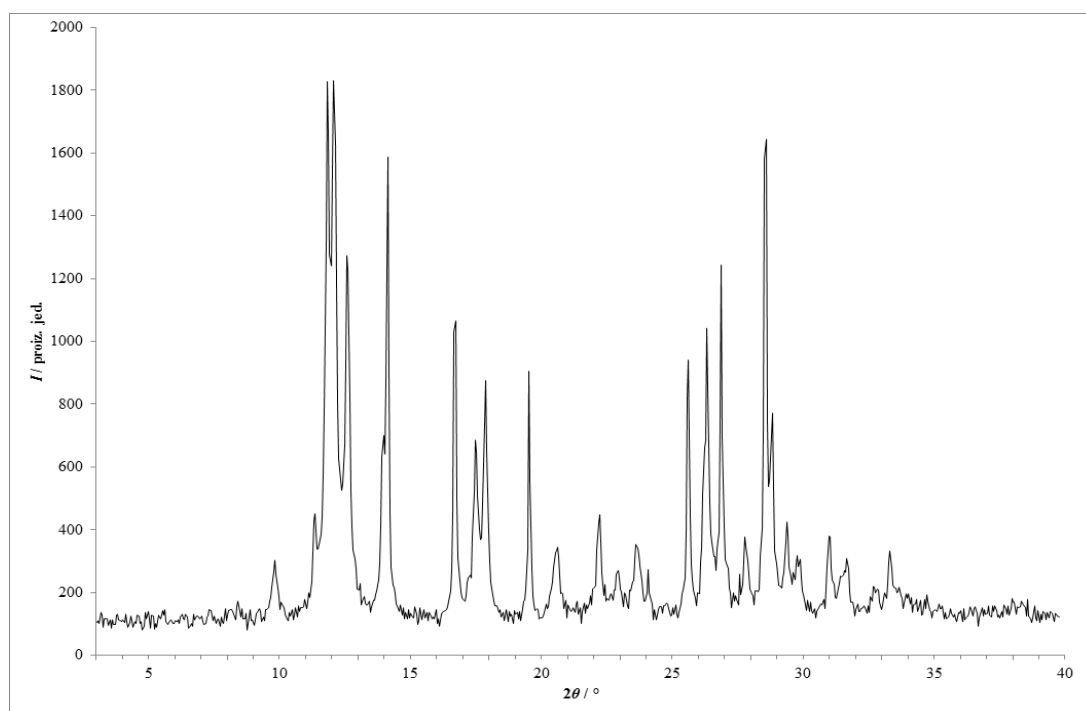


**Slika 64** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u 1,4-dioksanu.

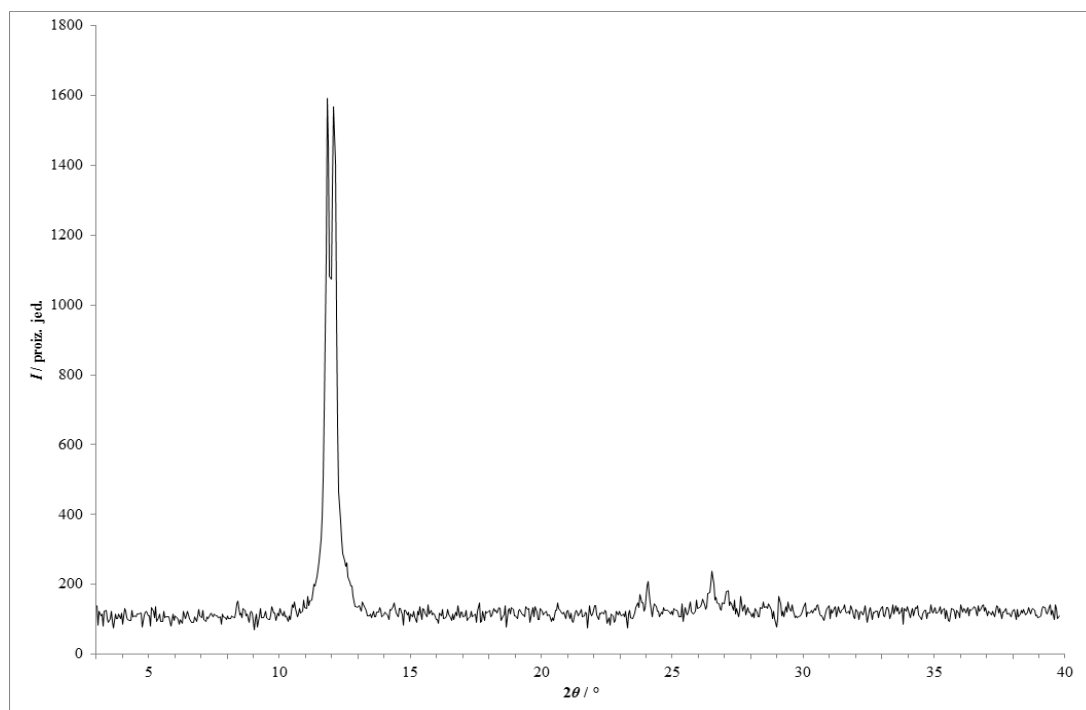




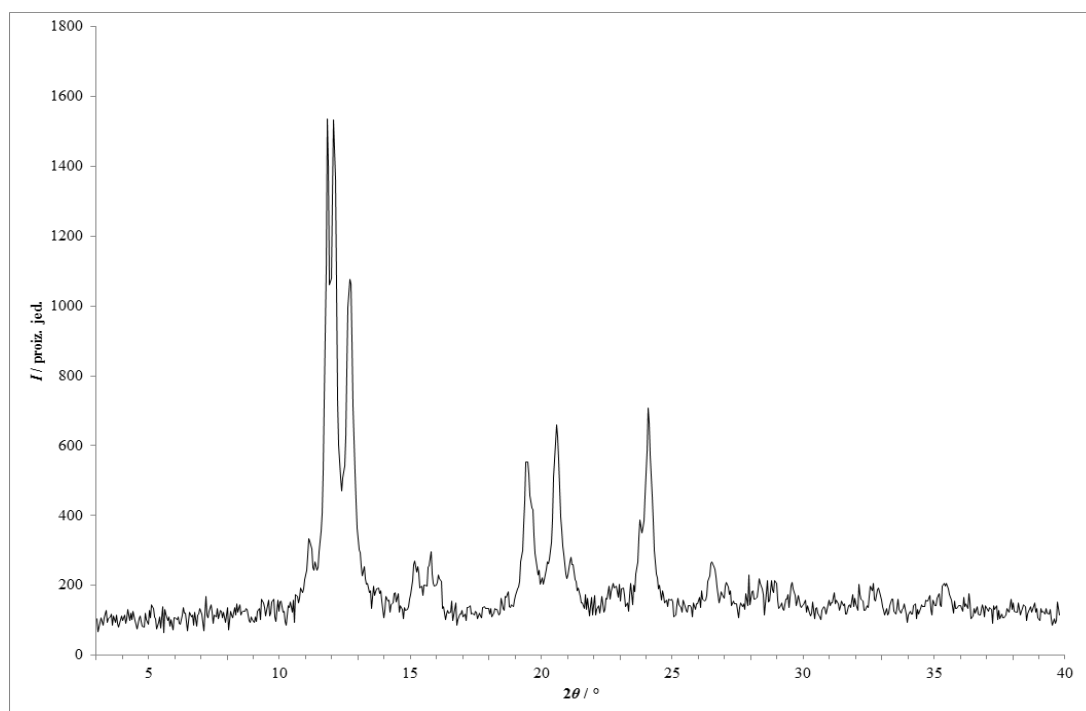
Slika 65 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u etanolu.



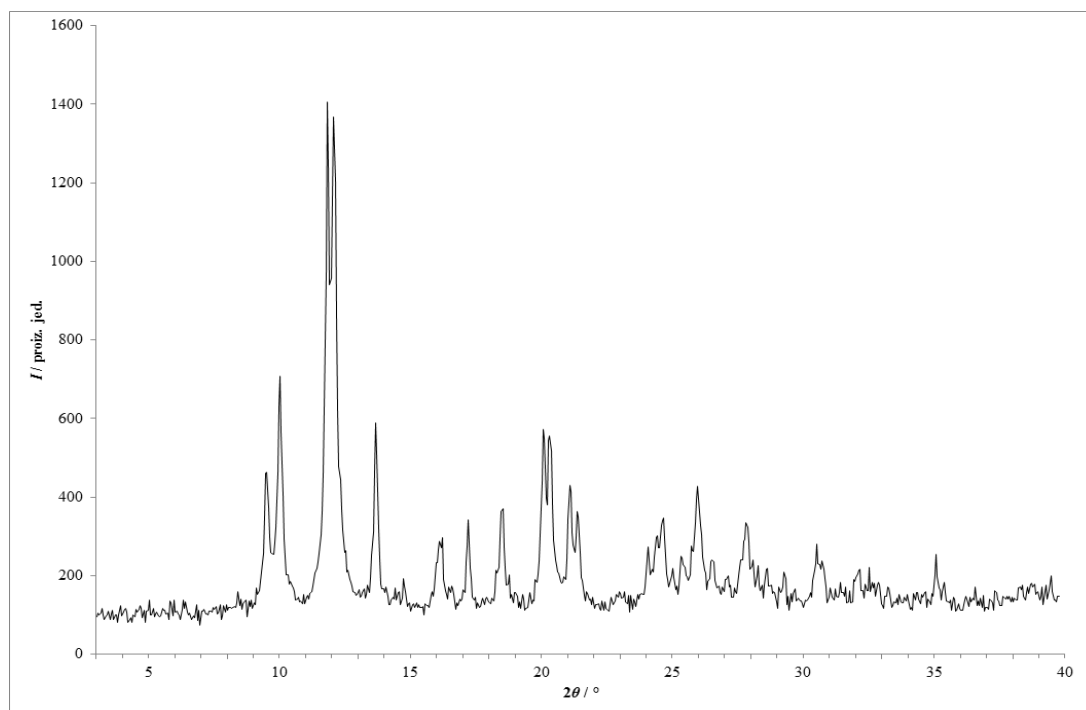
Slika 66 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u etil-acetatu.



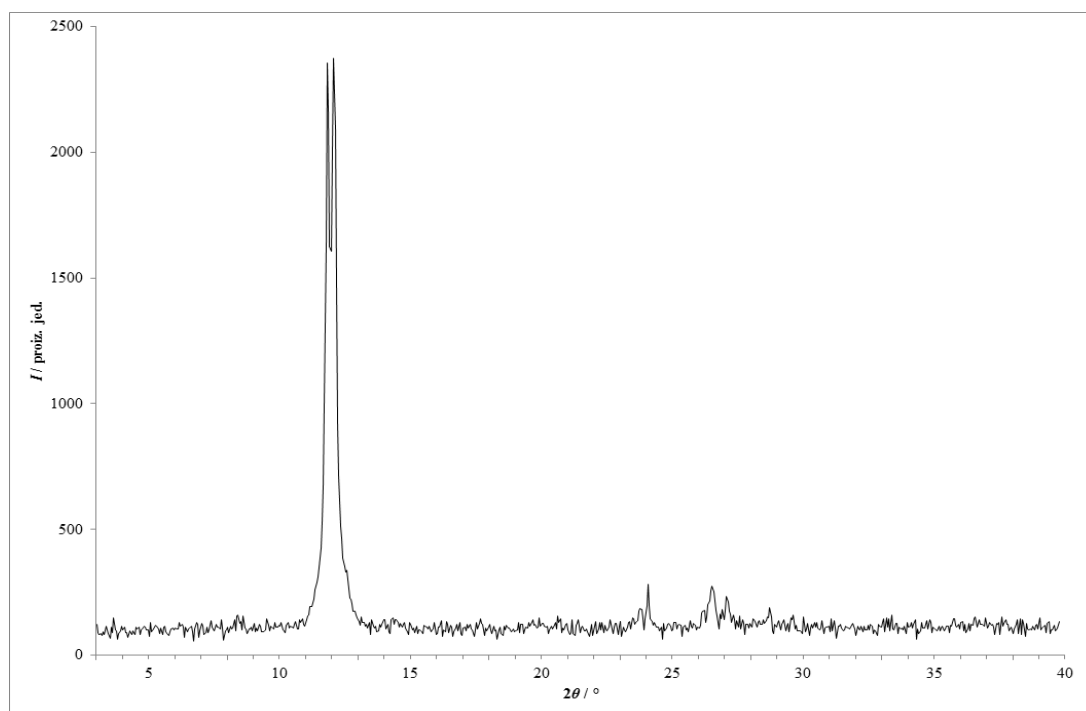
Slika 67 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u metanolu.



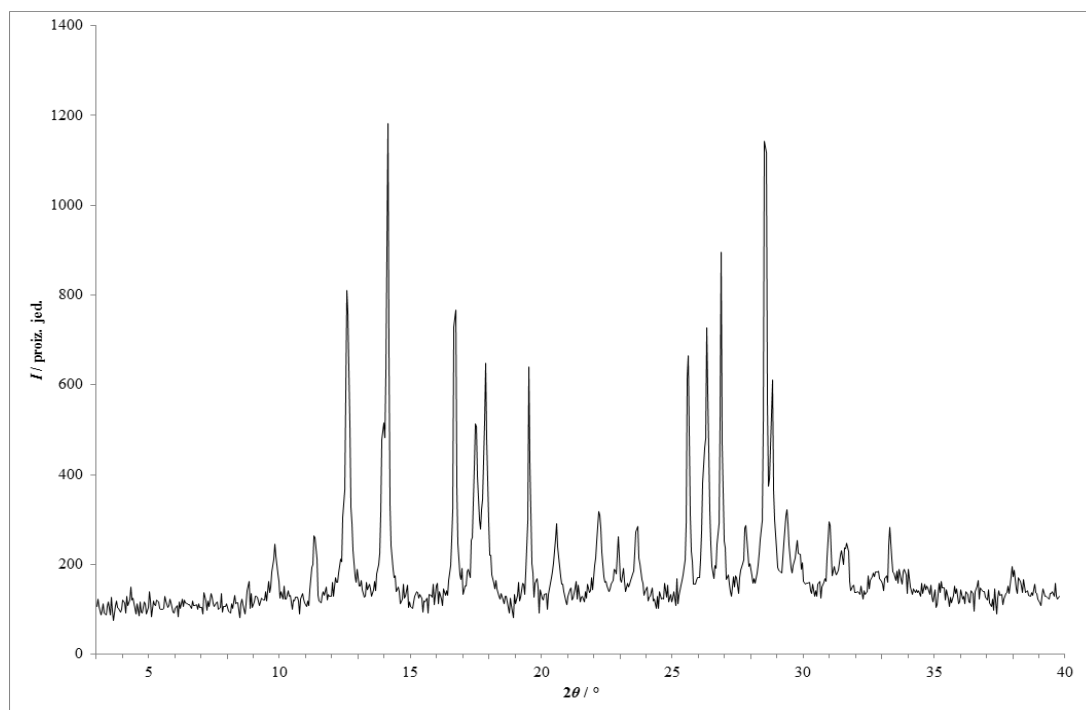
Slika 68 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **kaf** u metil-*tert*-butil-eteru.



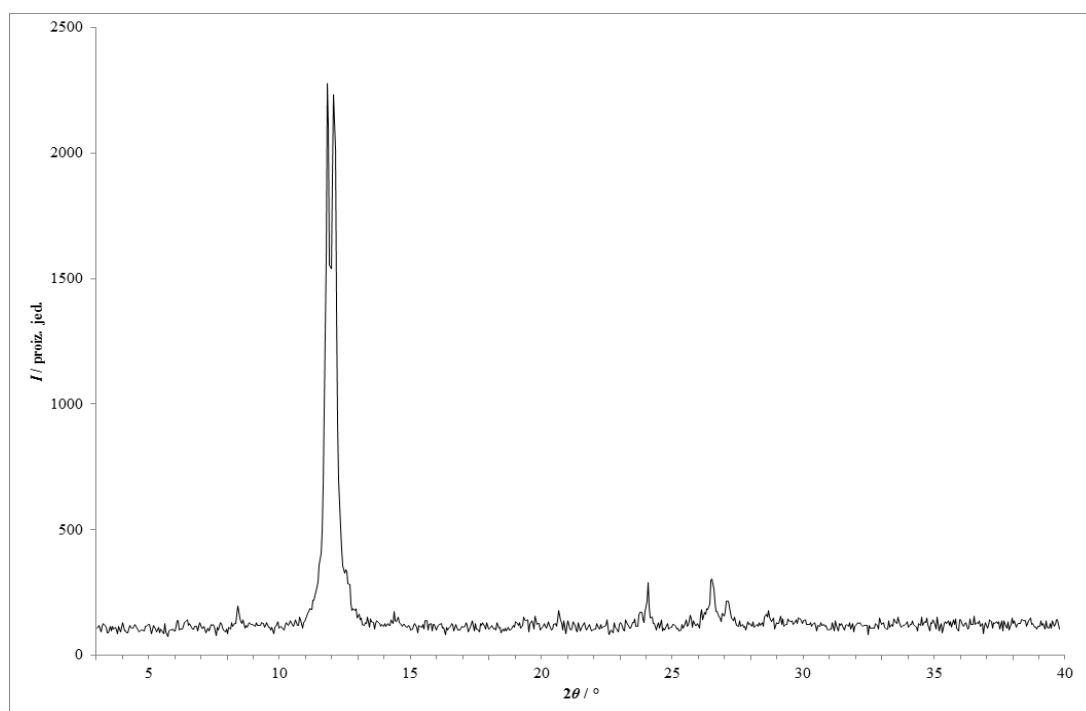
Slika 69 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u 2-propanolu.



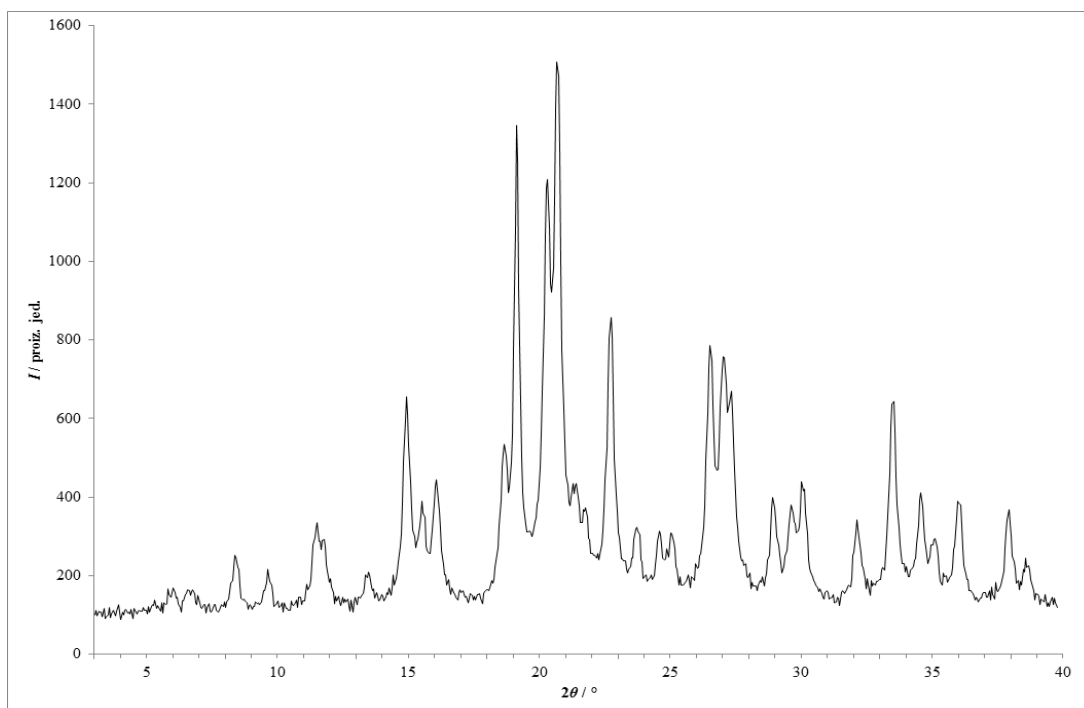
Slika 70 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u toluenu.



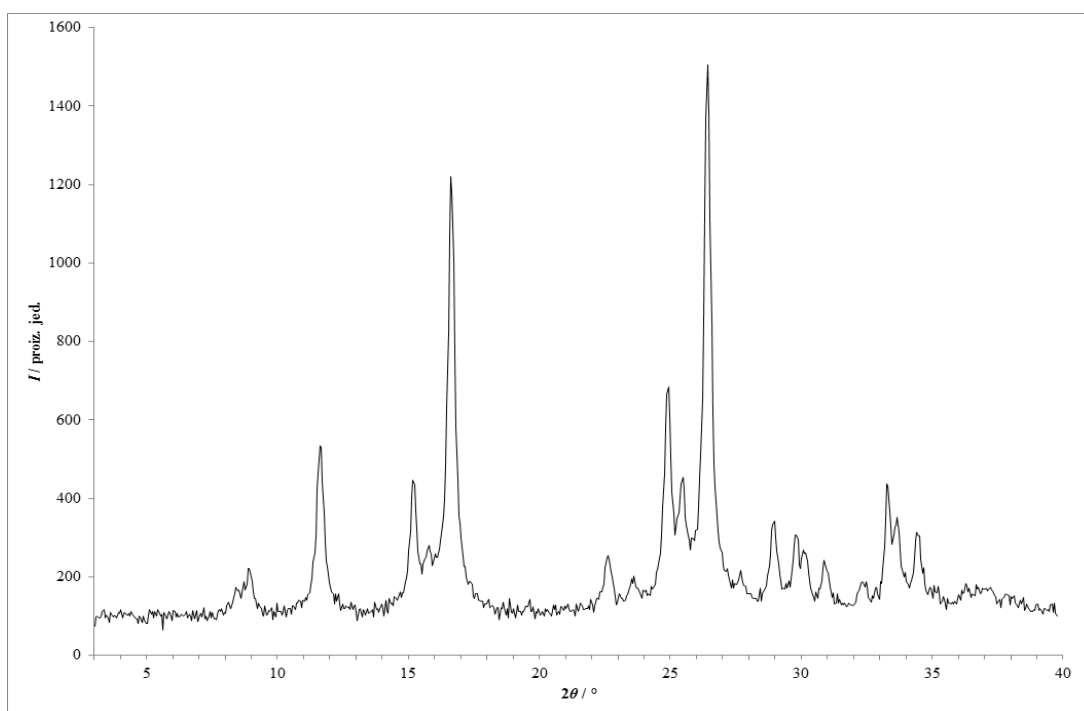
Slika 71 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u vodi.



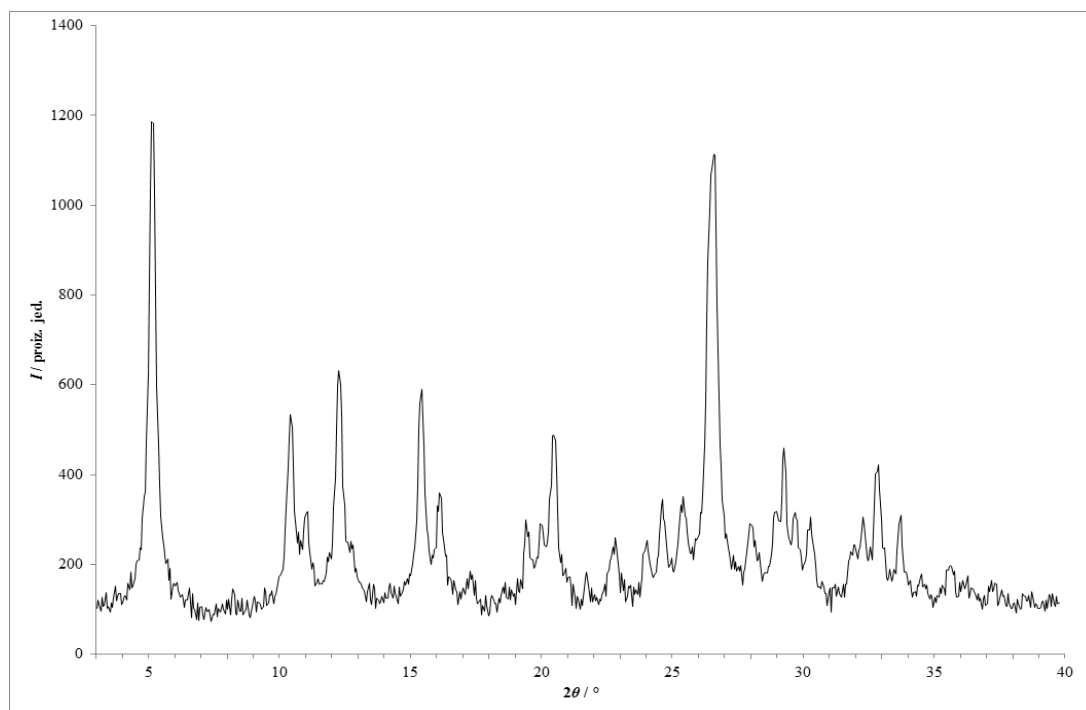
Slika 72 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i kaf u 2-metiltetrahidrofuranu.



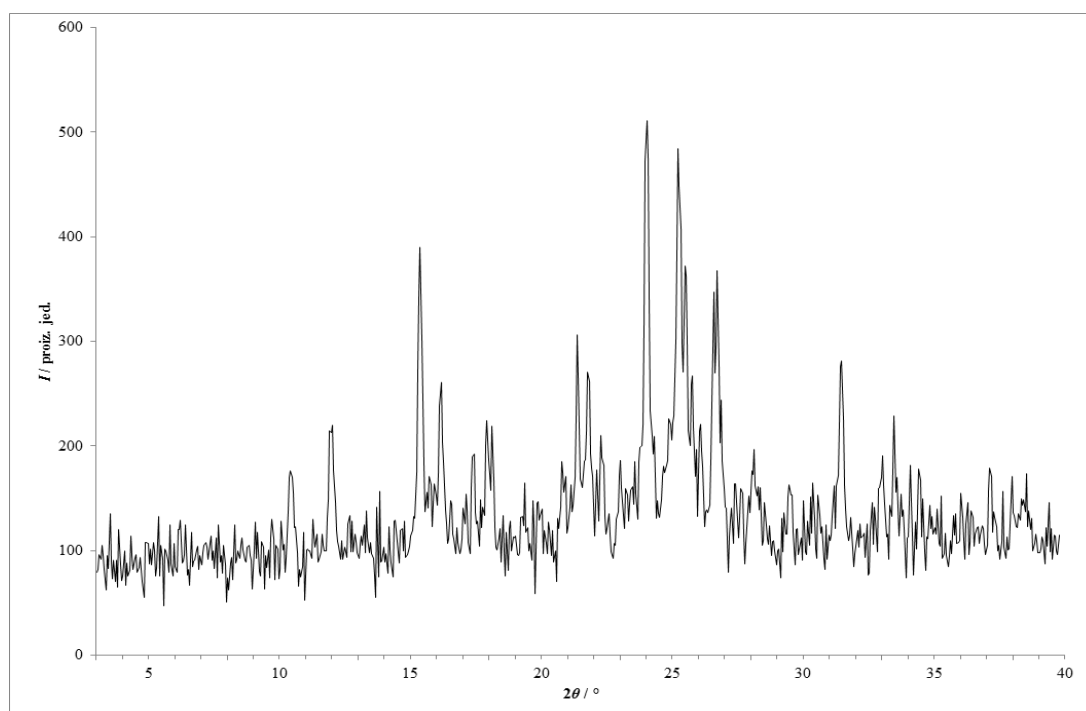
Slika 73 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **nia** u acetonu.



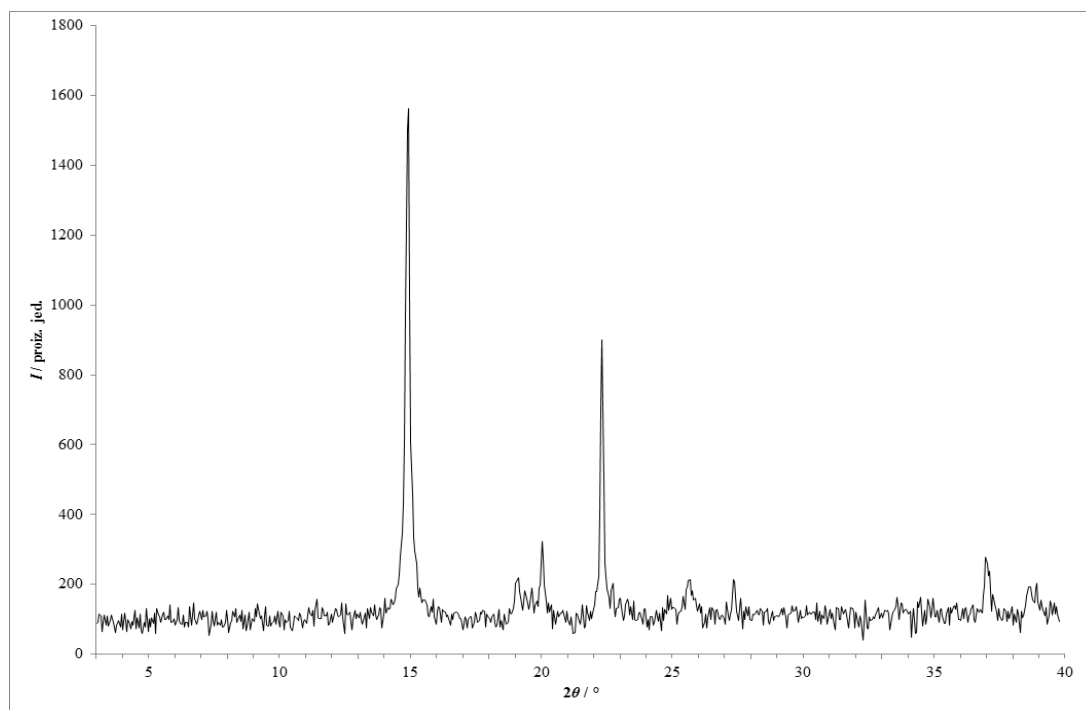
Slika 74 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **nia** u acetonitrilu.



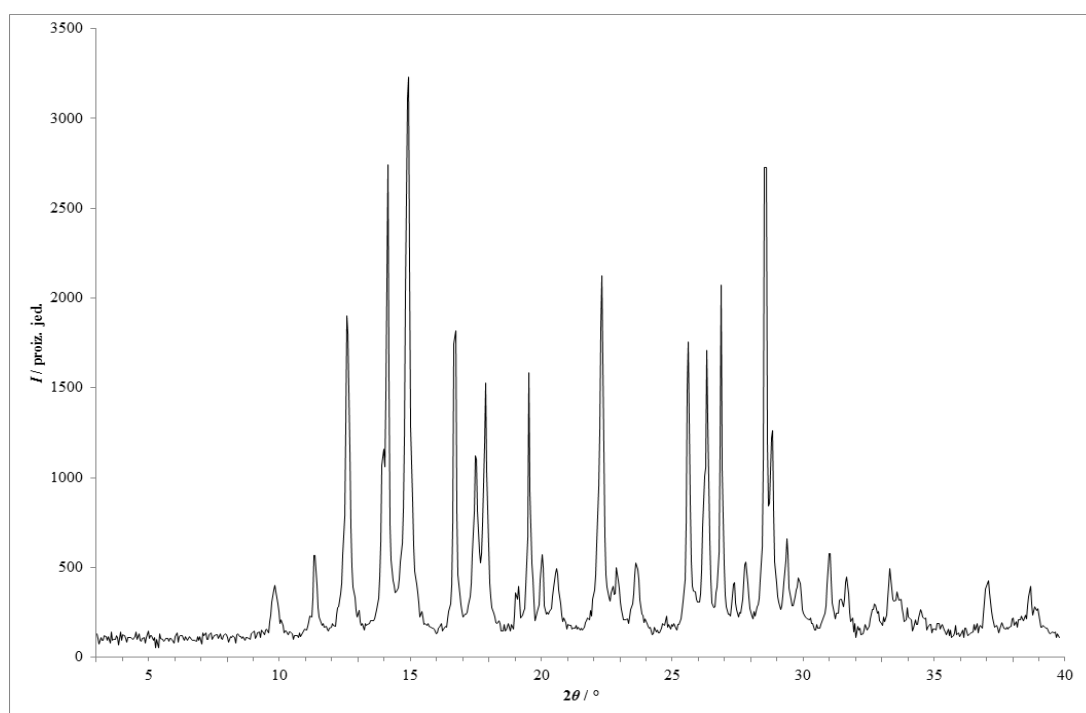
Slika 75 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u anisolu.



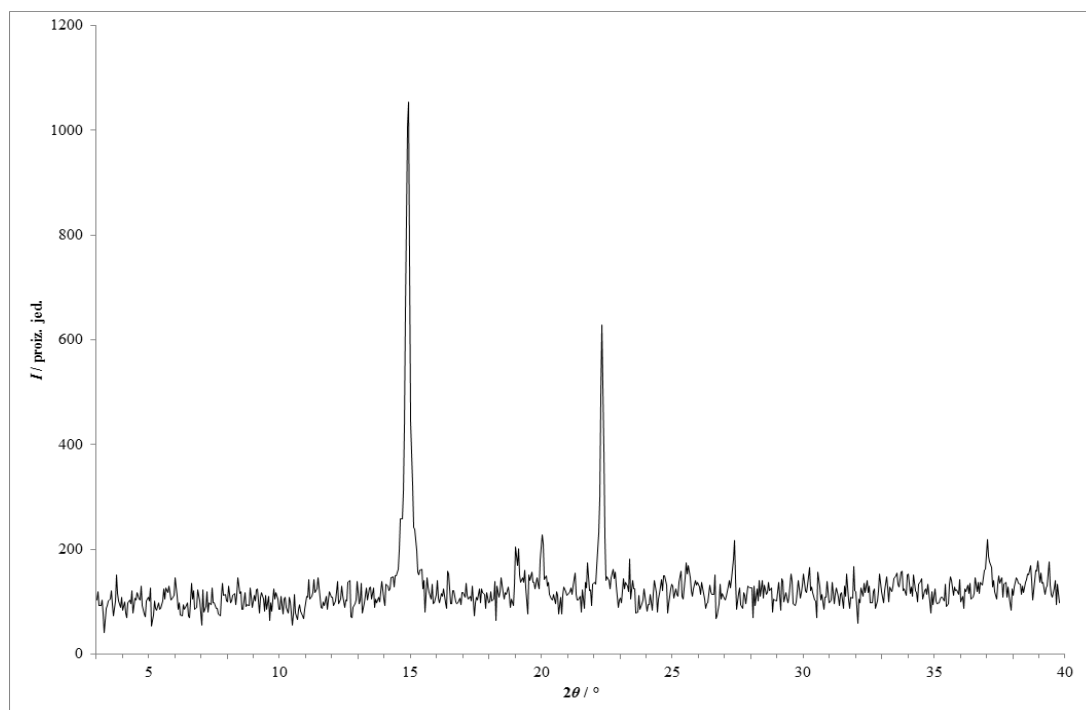
Slika 76 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u 1-butanolu.



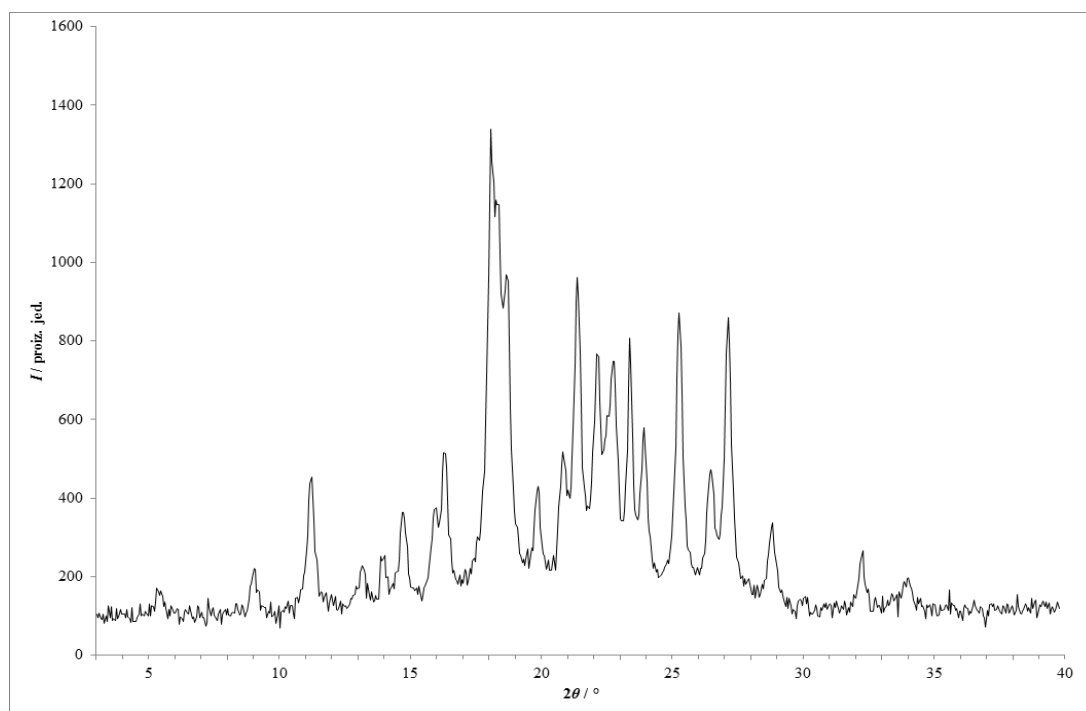
Slika 77 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u butil-acetatu.



Slika 78 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u kloroformu.

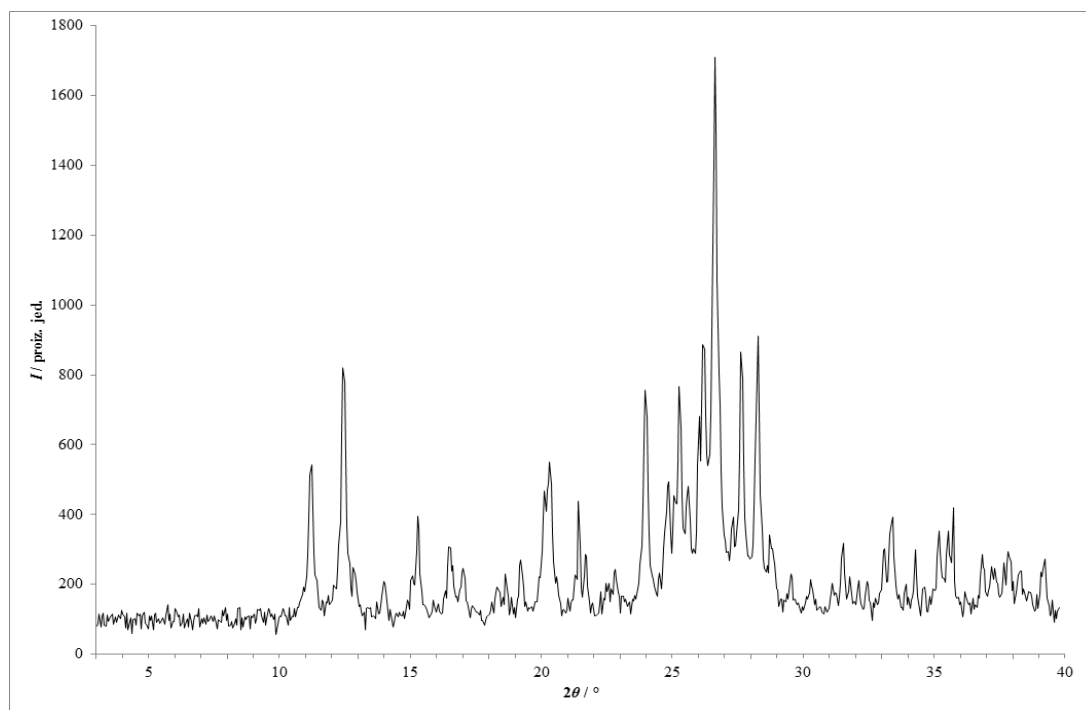


Slika 79 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i nia u 1,2-dimetoksietanu.

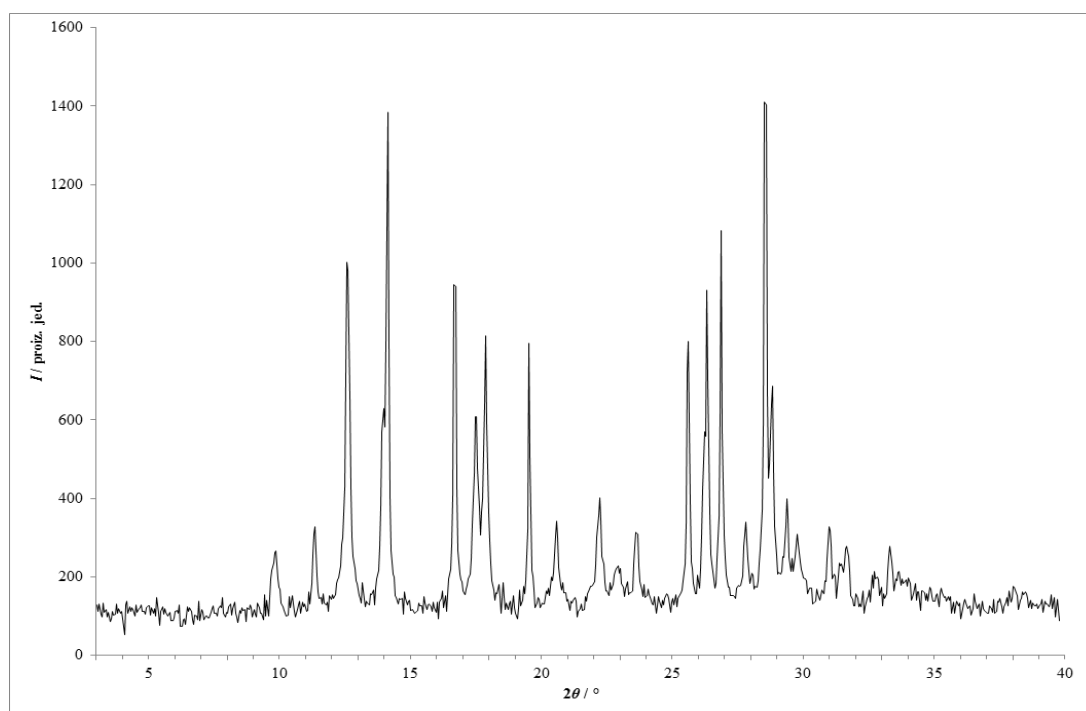


Slika 80 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i nia u 1,4-dioksanu.

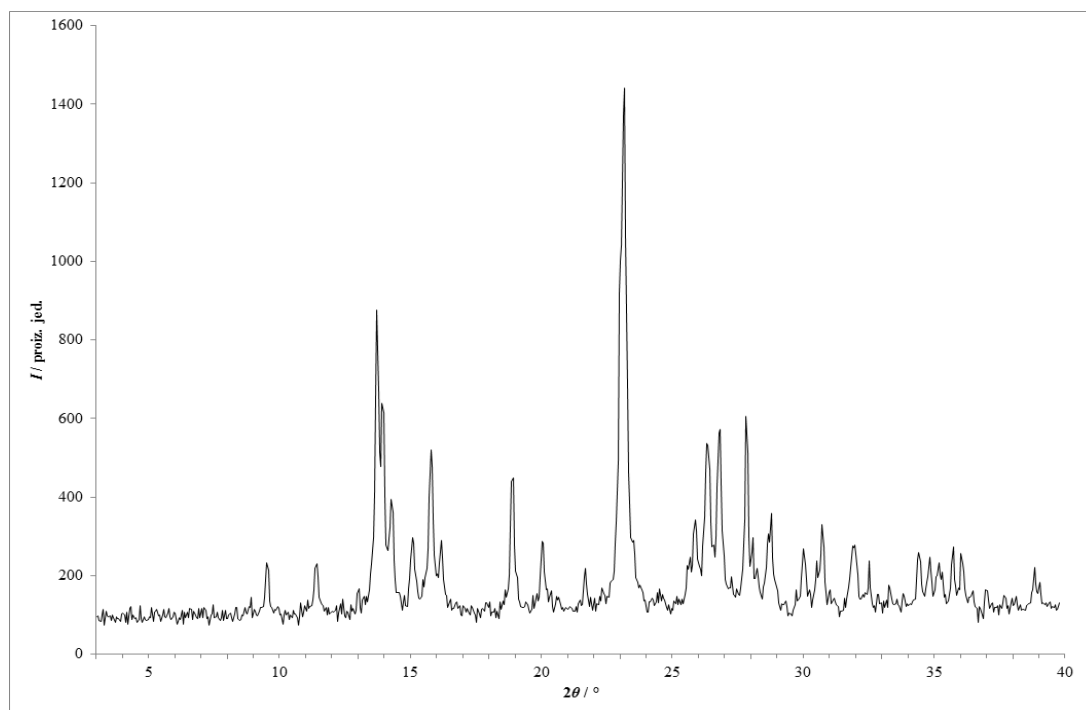




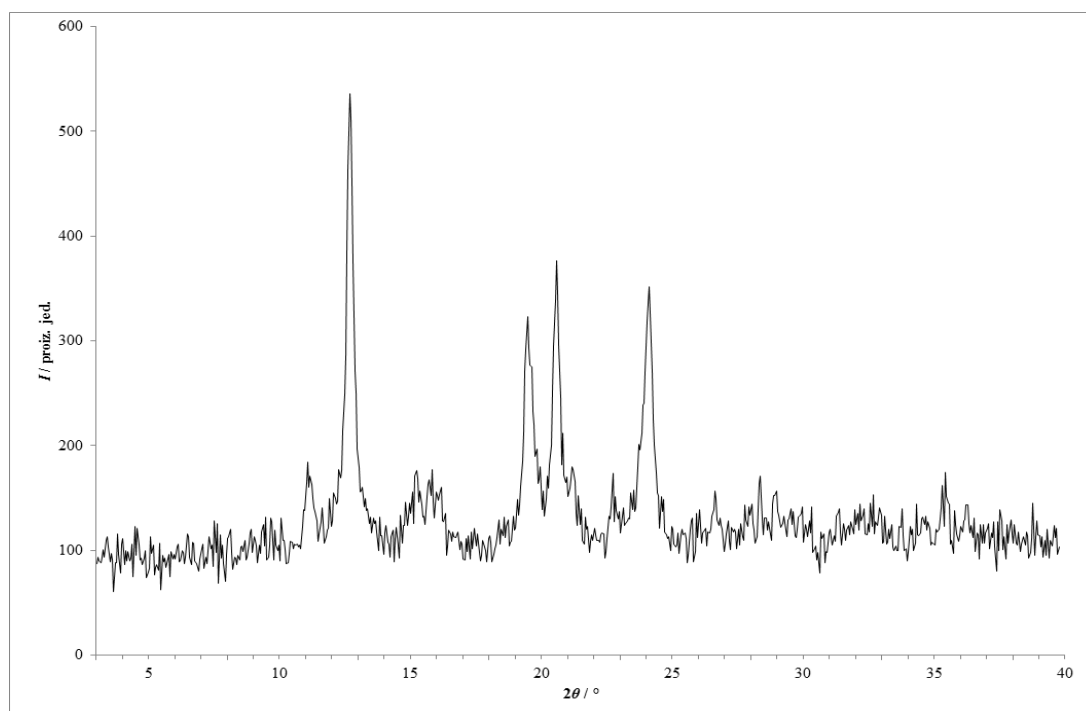
Slika 81 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u etanolu.



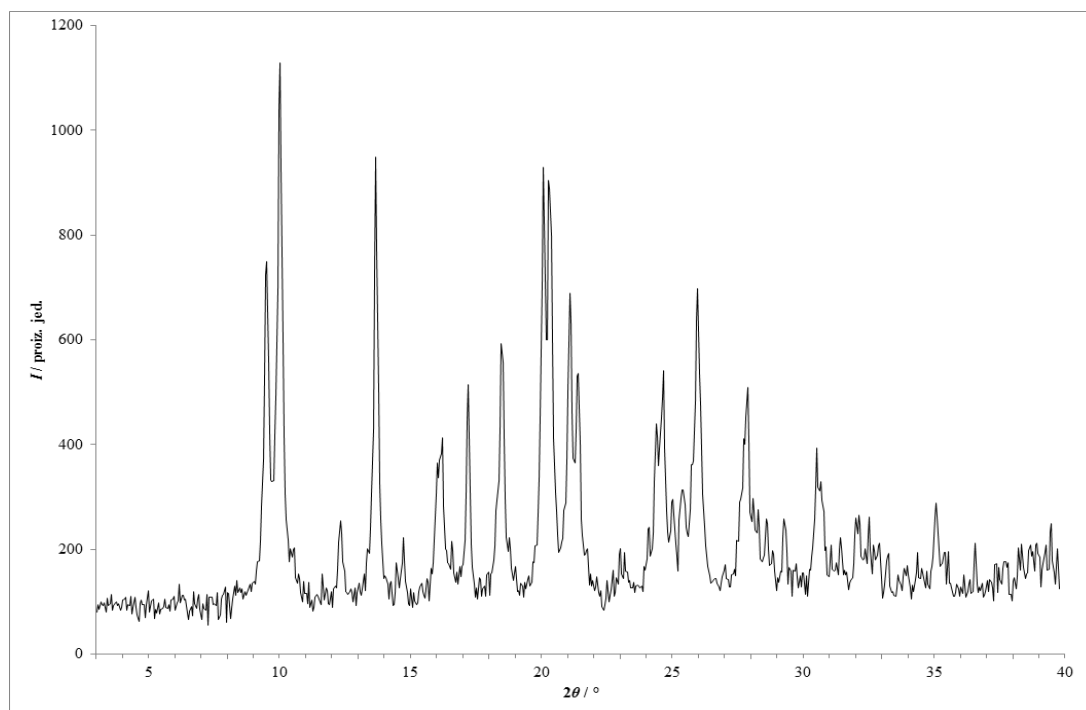
Slika 82 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u etil-acetatu.



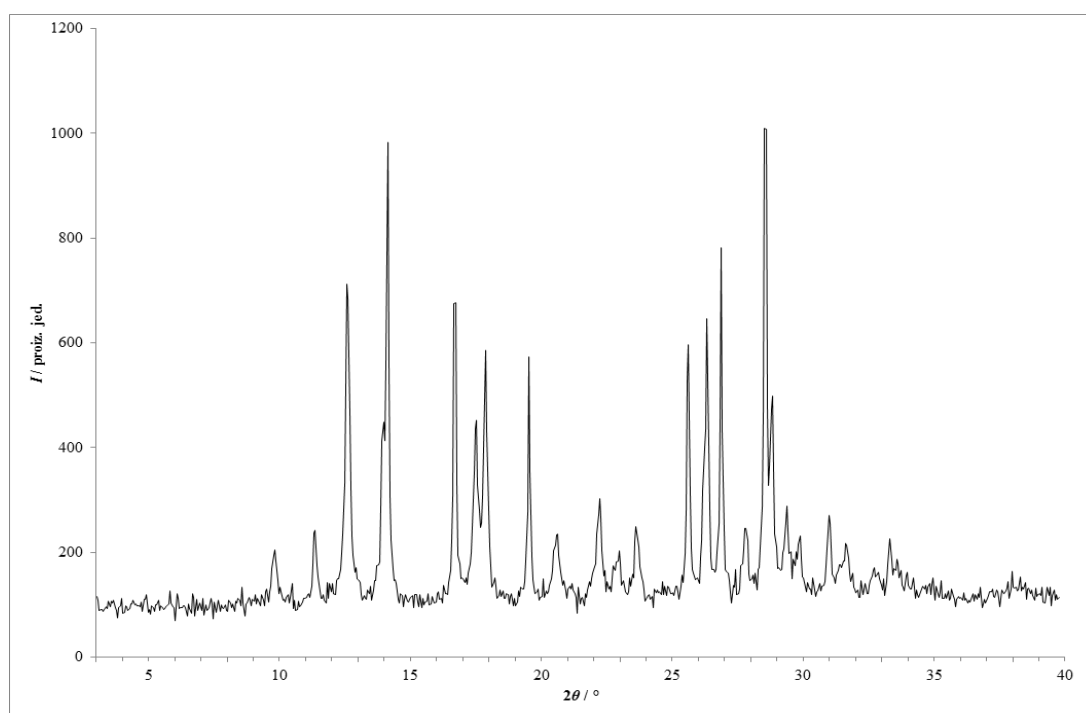
Slika 83 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u metanolu.



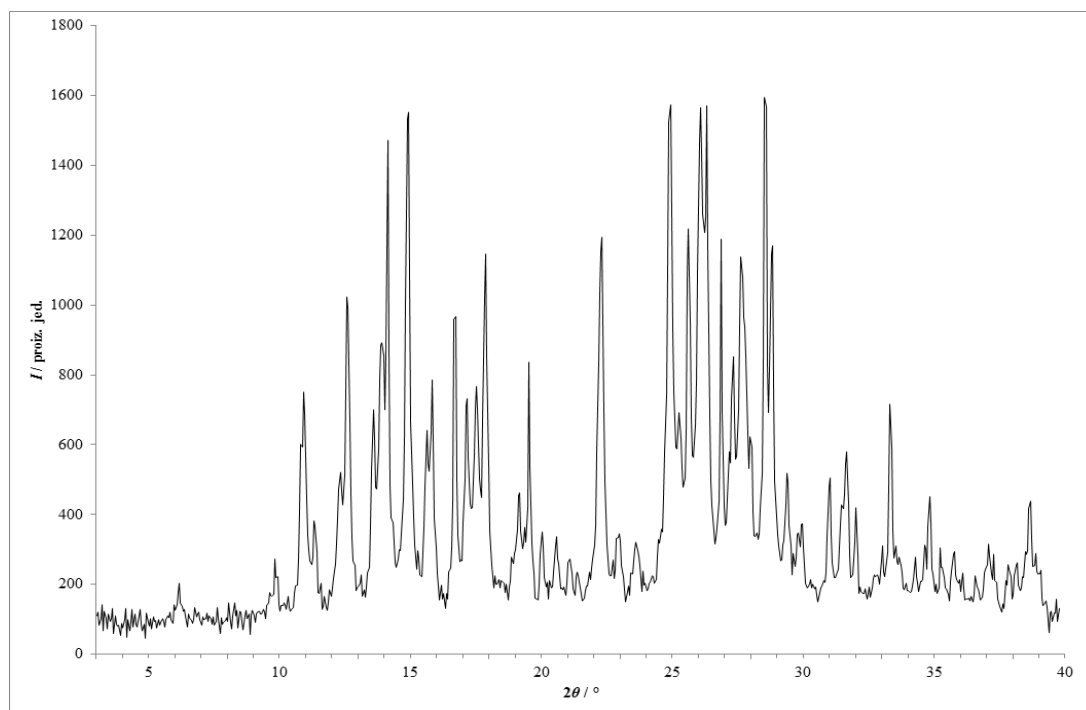
Slika 84 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u metil-*tert*-butil-eteru.



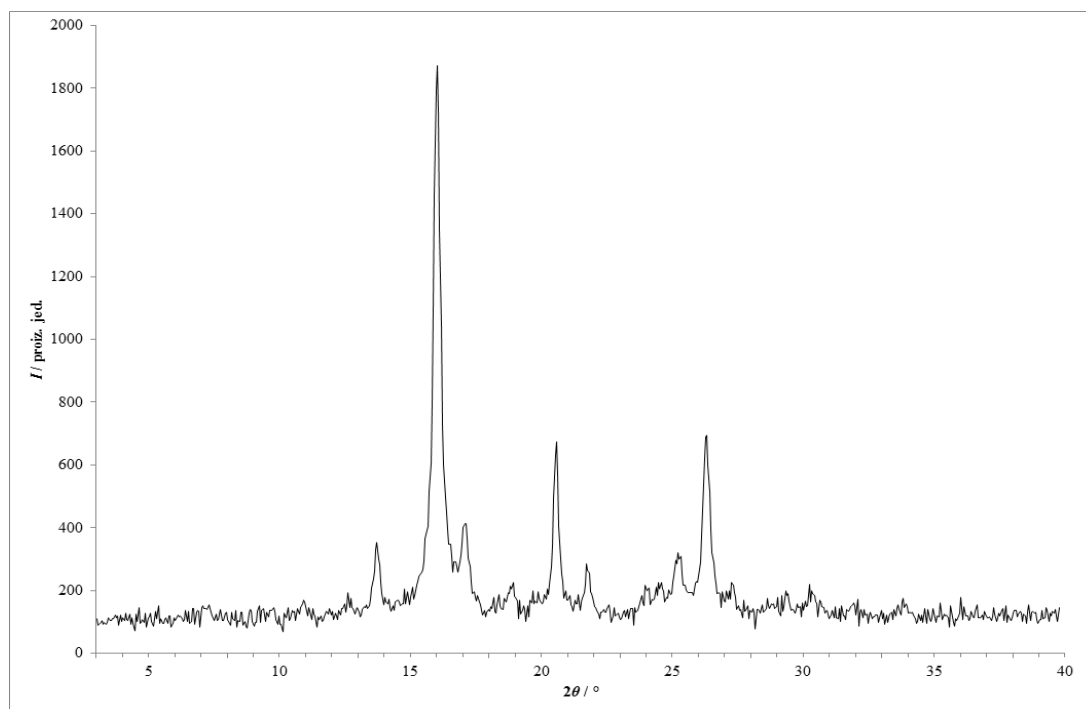
Slika 85 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **nia** u 2-propanolu.



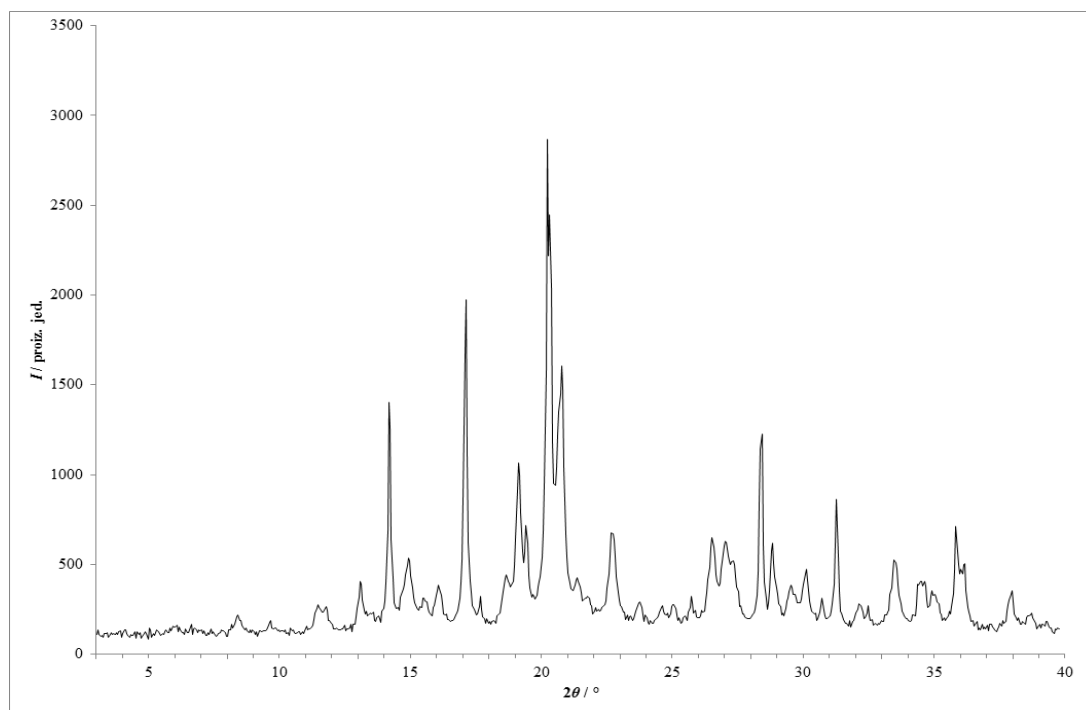
Slika 86 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **nia** u toluenu.



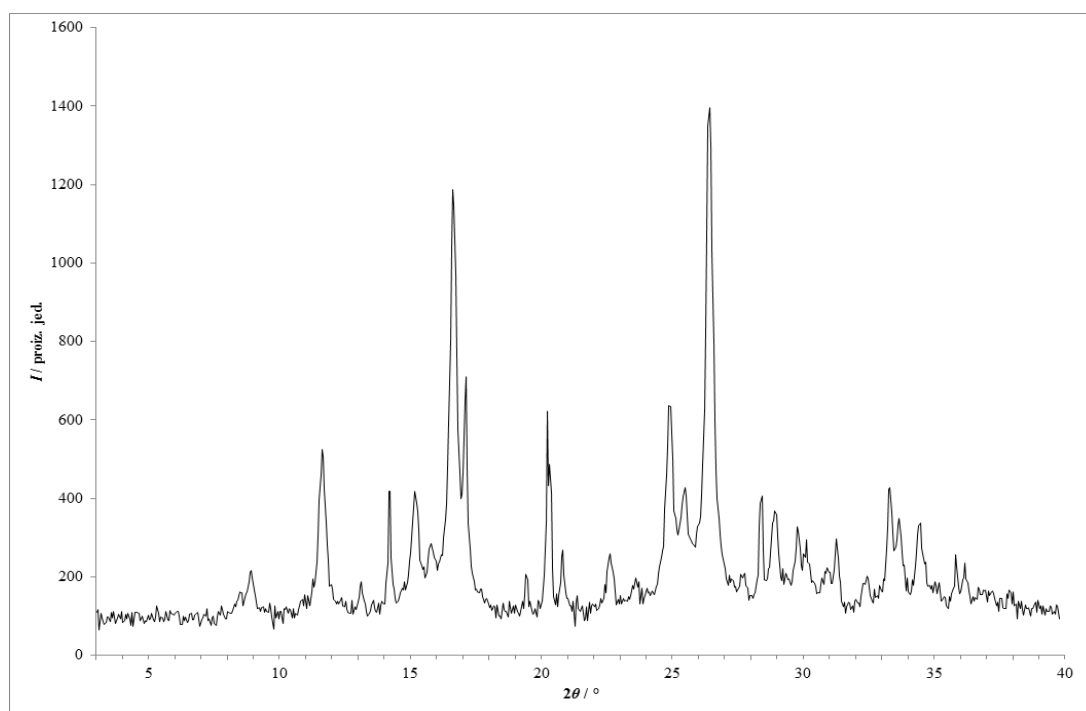
Slika 87 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u vodi.



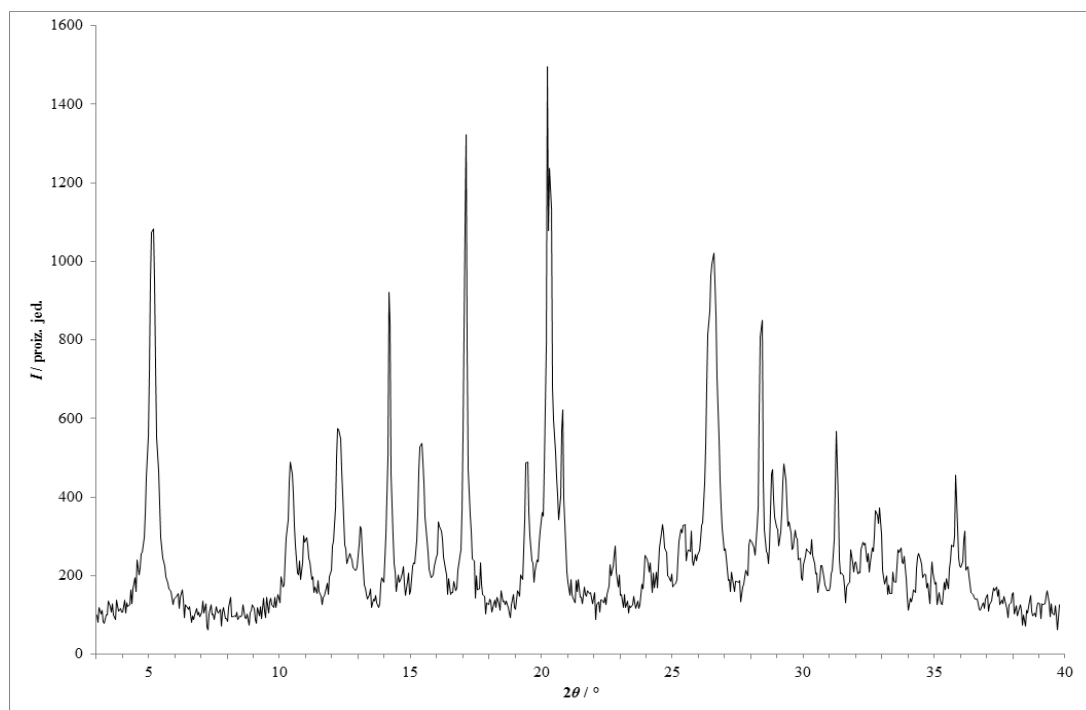
Slika 88 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i nia** u 2-metiltetrahidrofuranu.



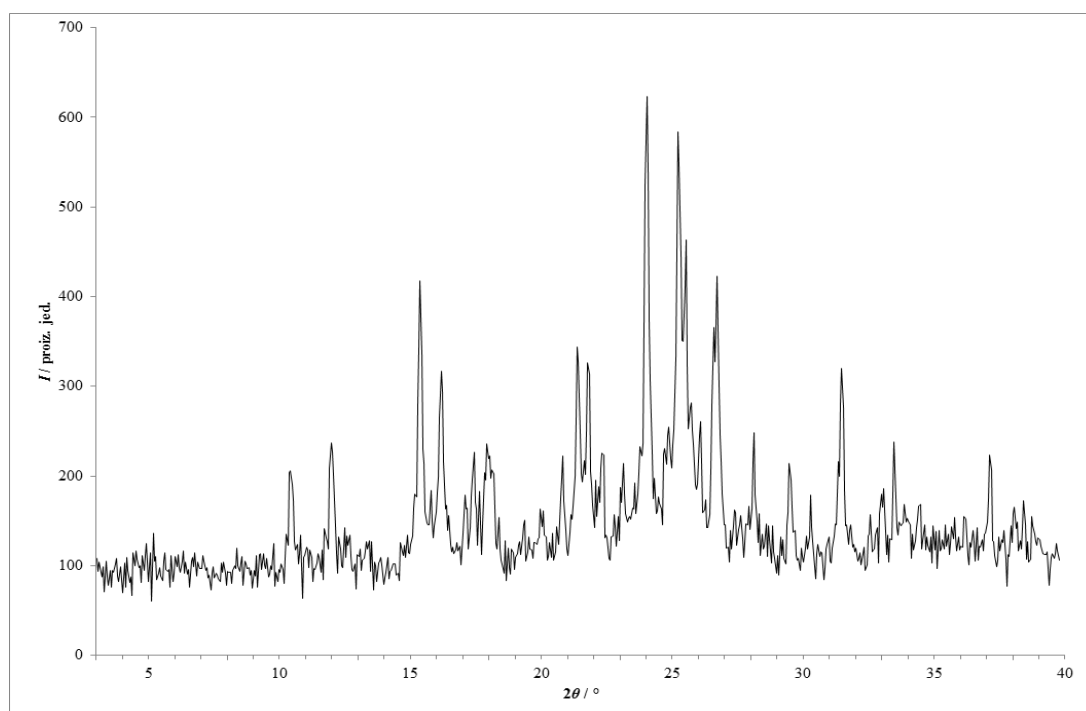
Slika 89 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u acetonu.



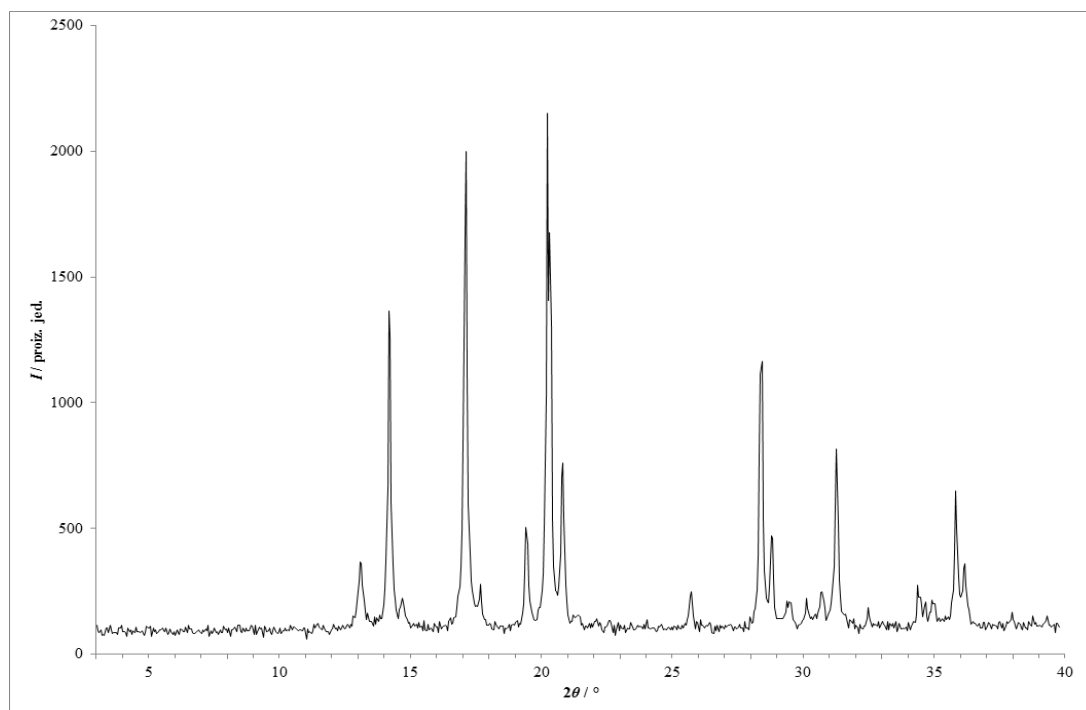
Slika 90 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u acetonitrilu.



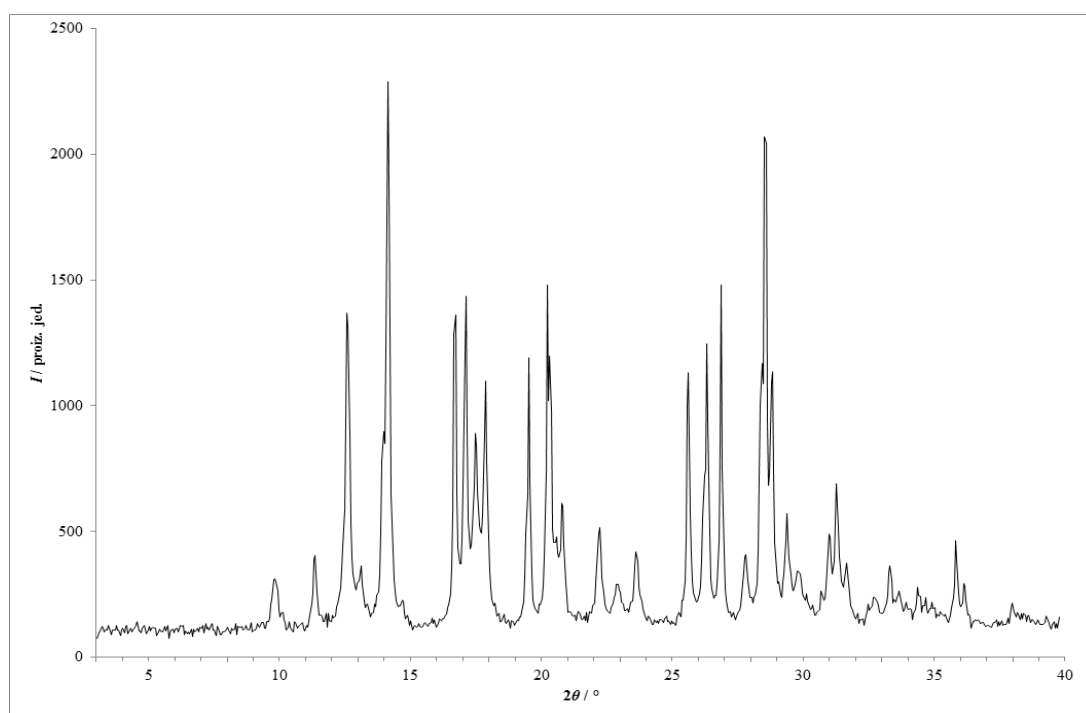
Slika 91 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u anisolu.



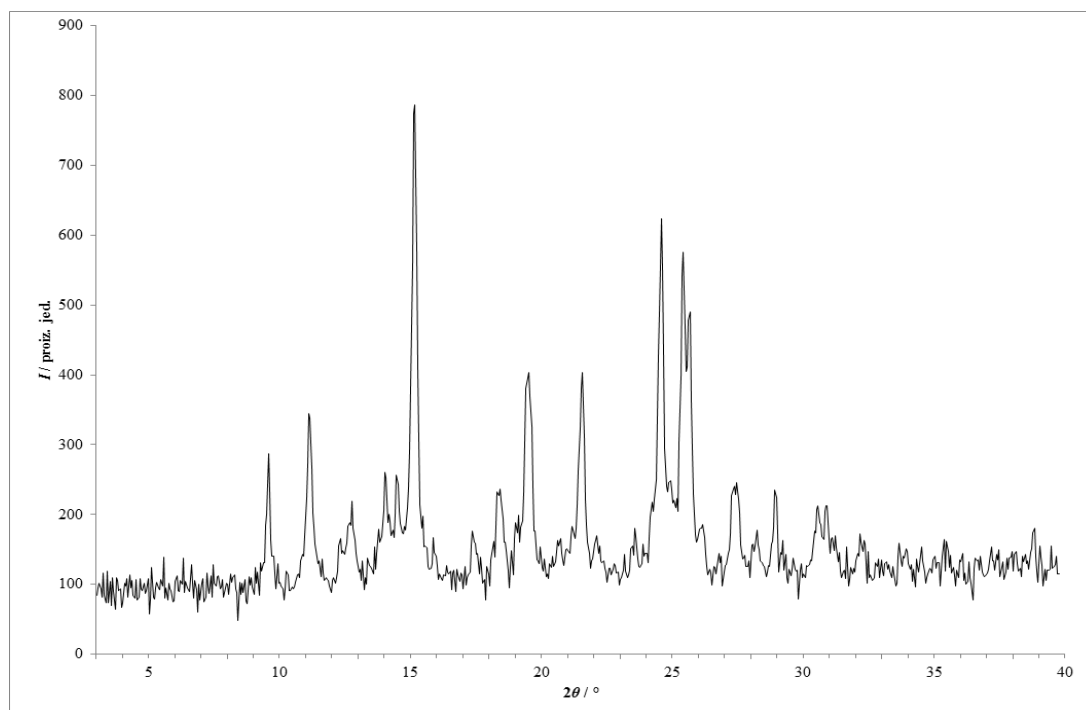
Slika 92 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u 1-butanolu.



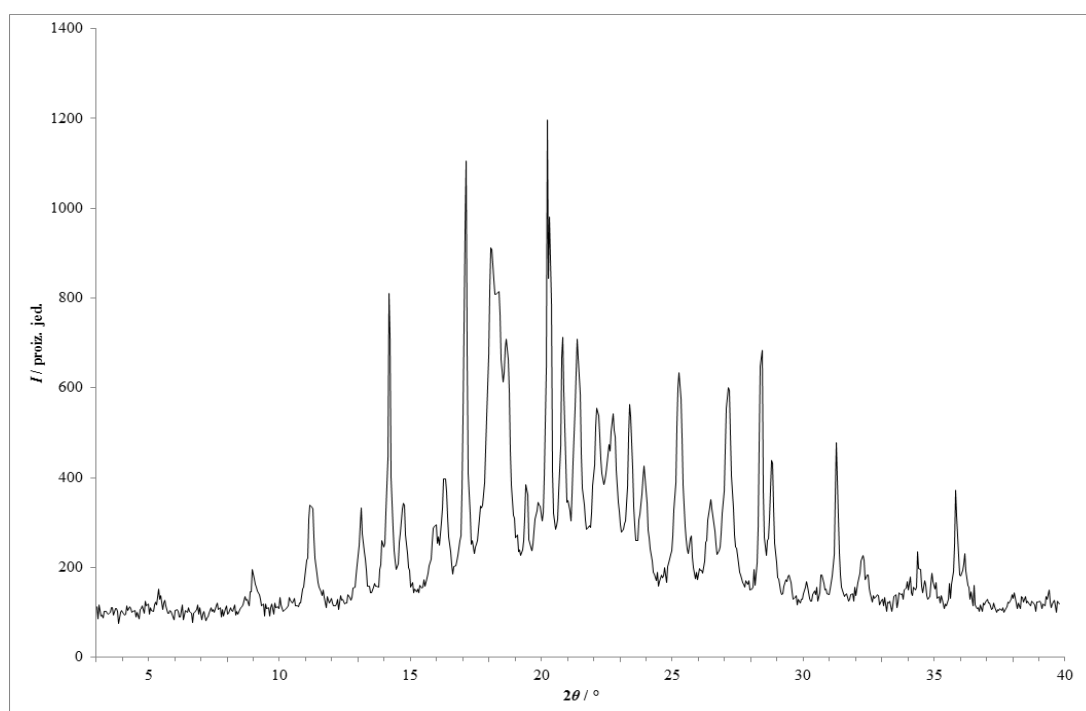
Slika 93 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **fru** u butil-acetatu.



Slika 94 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **fru** u kloroformu.

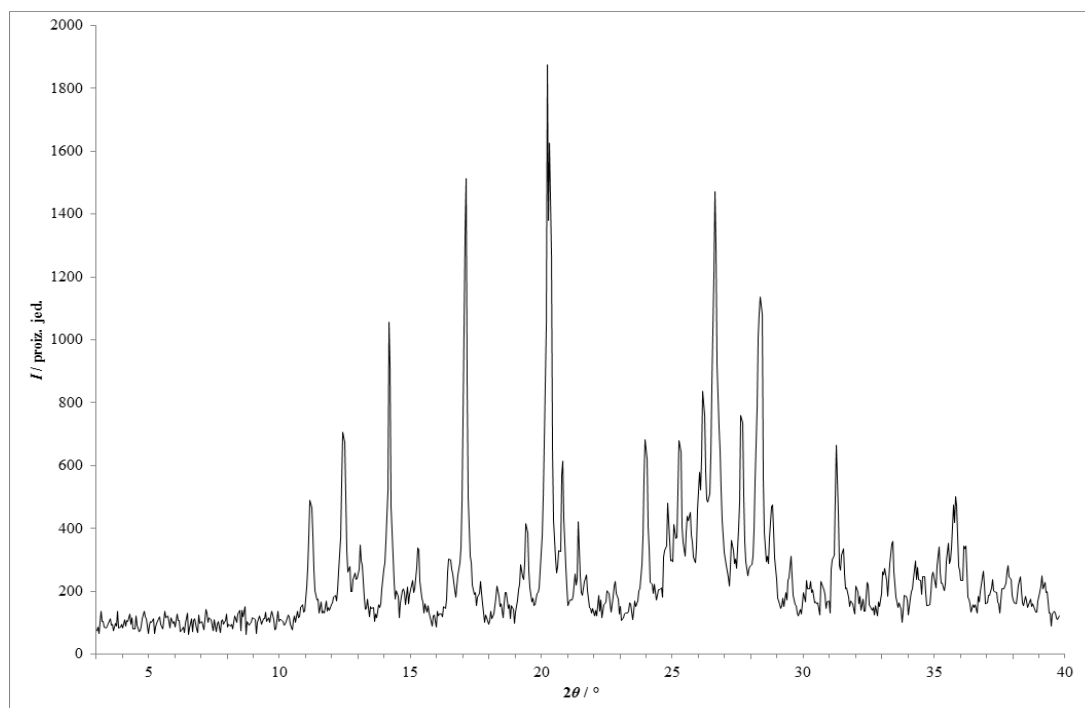


Slika 95 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u 1,2-dimetoksietanu.

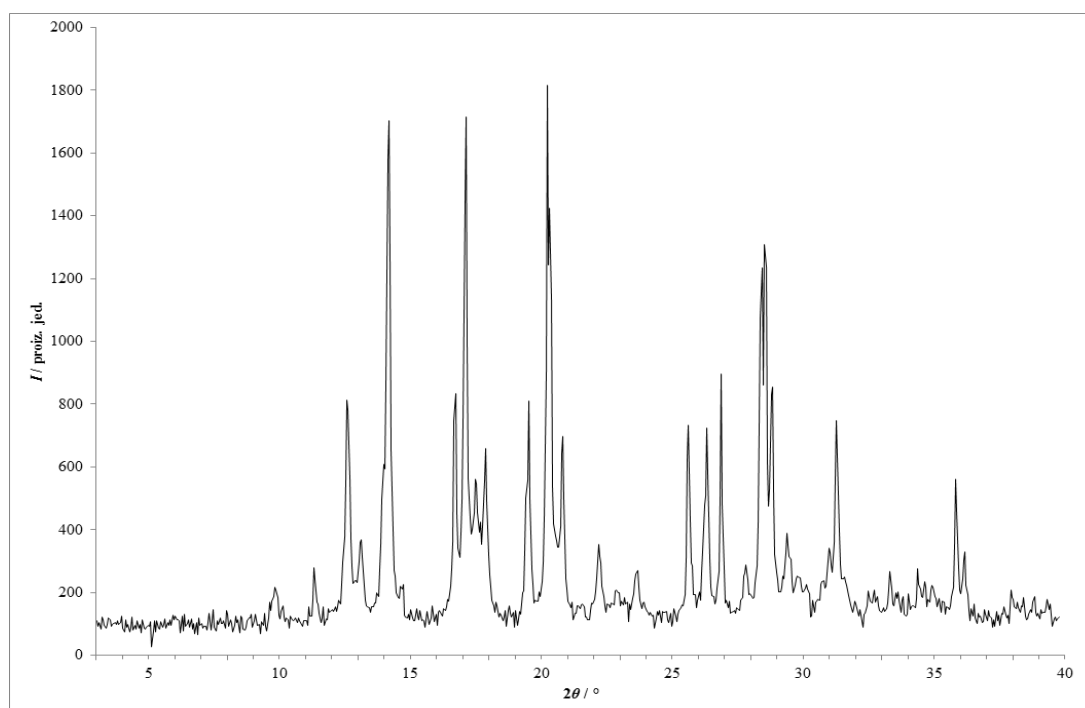


Slika 96 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u 1,4-dioksanu.

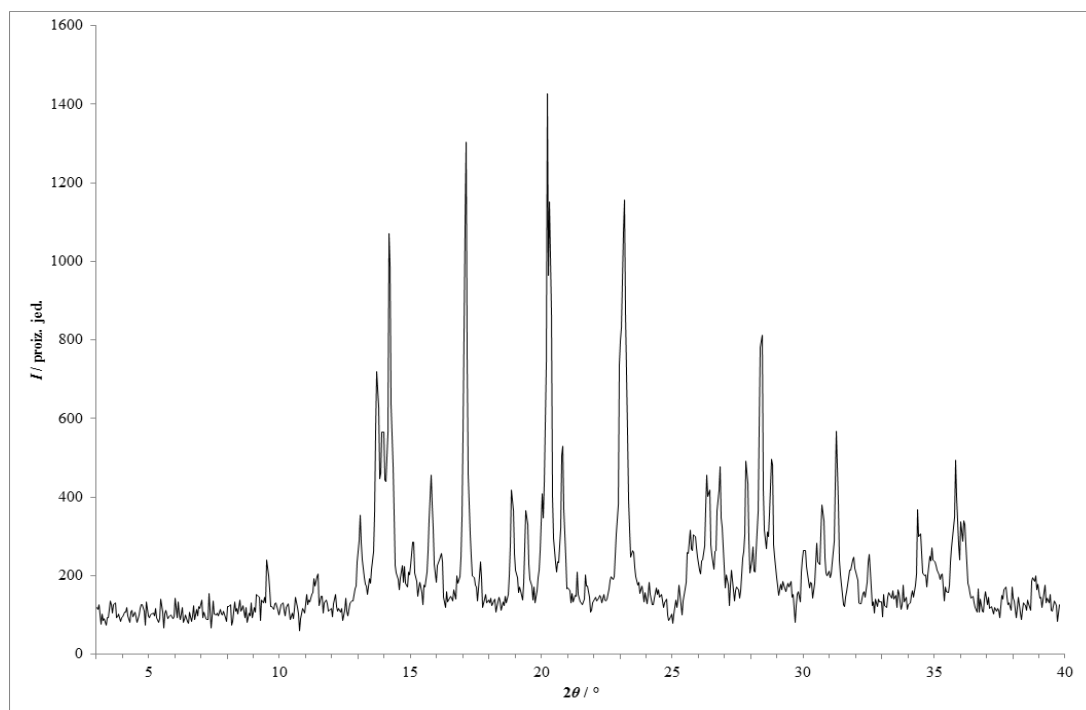




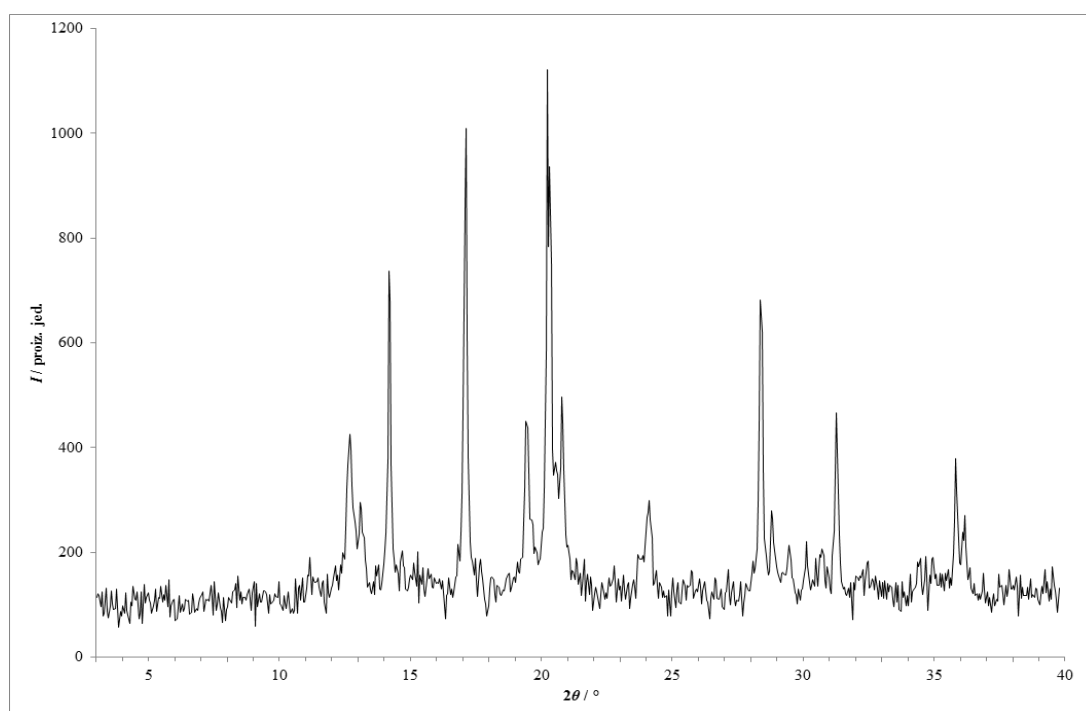
Slika 97 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **fru** u etanolu.



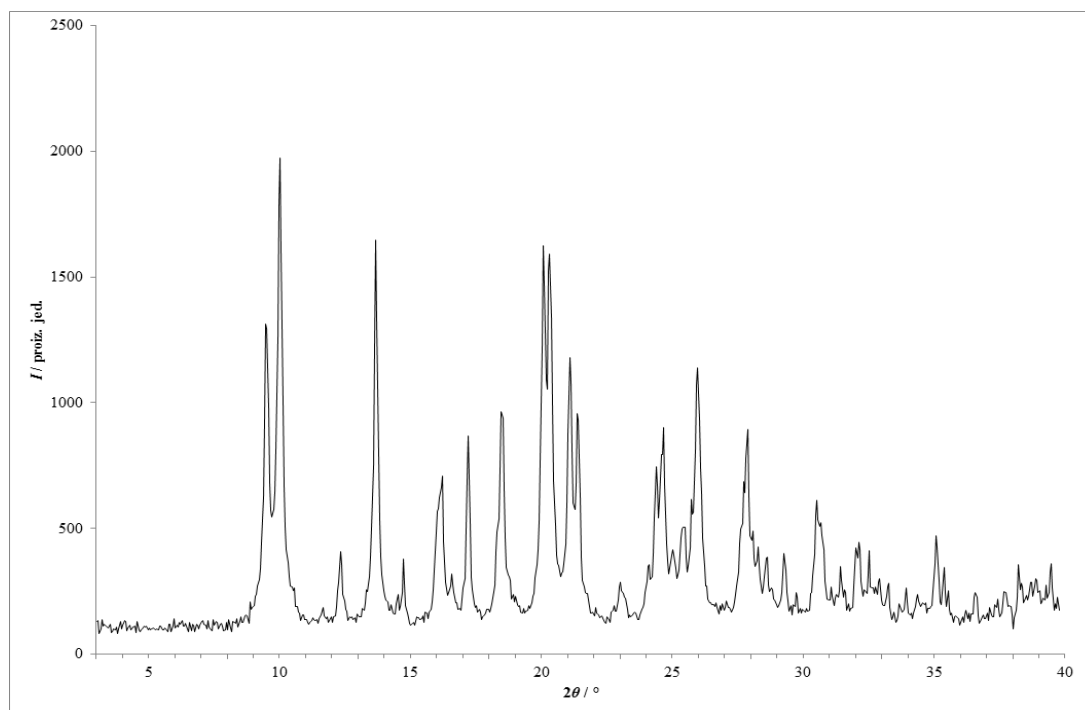
Slika 98 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **fru** u etil-acetatu.



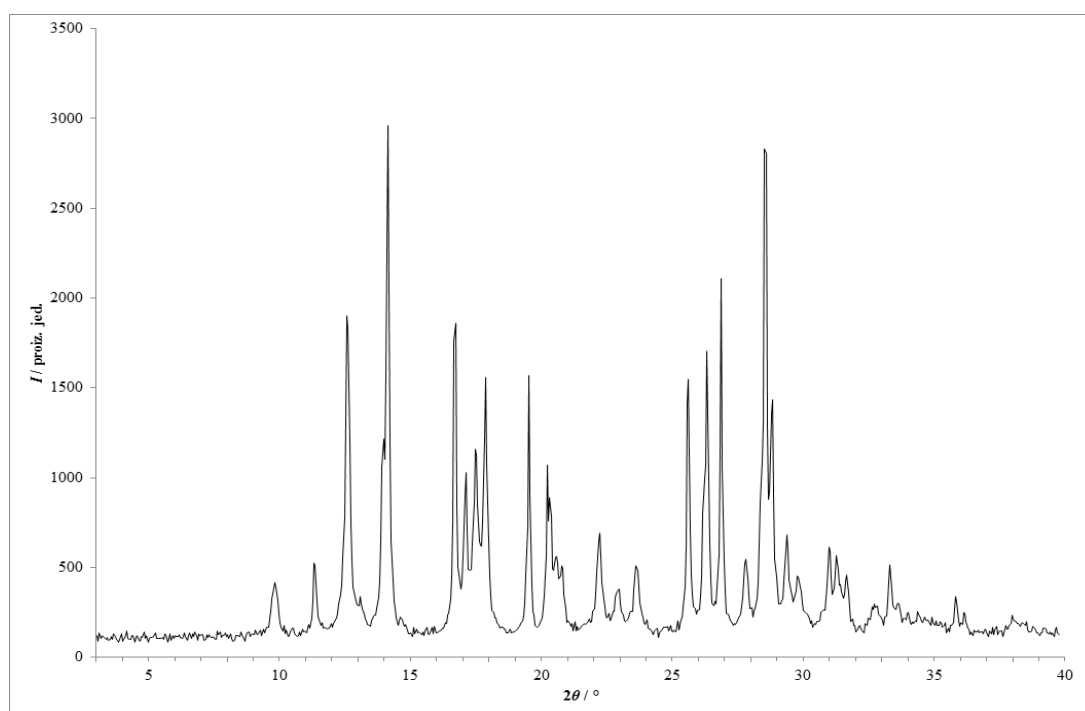
Slika 99 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i fru** u metanolu.



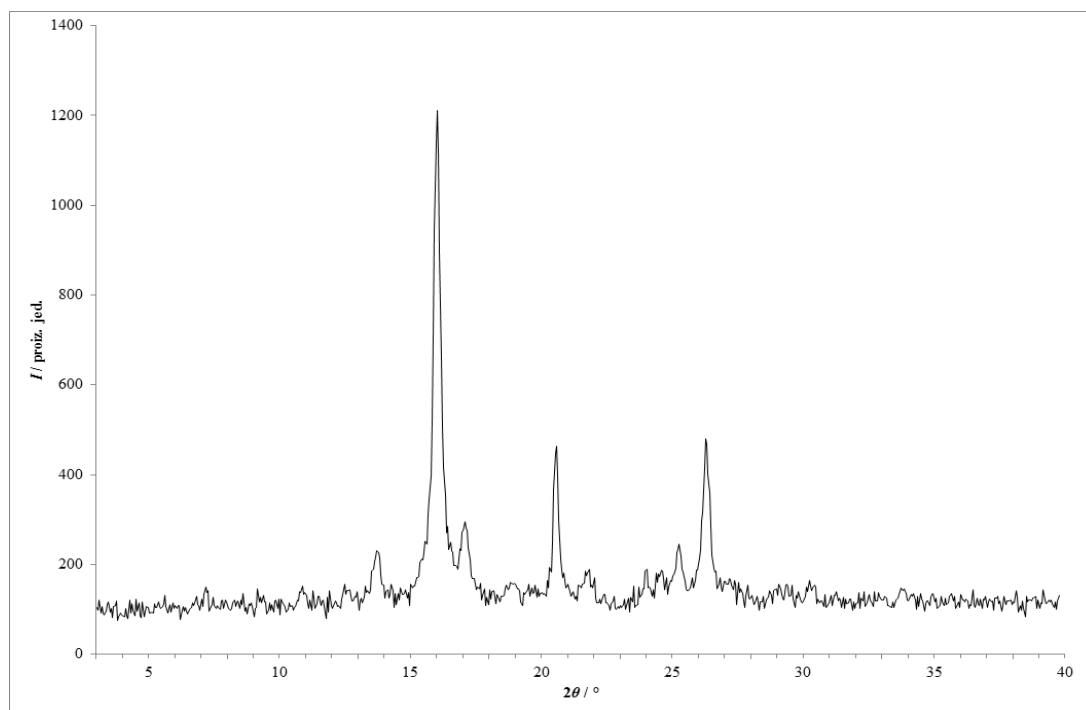
Slika 100 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam i fru** u metil-*tert*-butil-eteru.



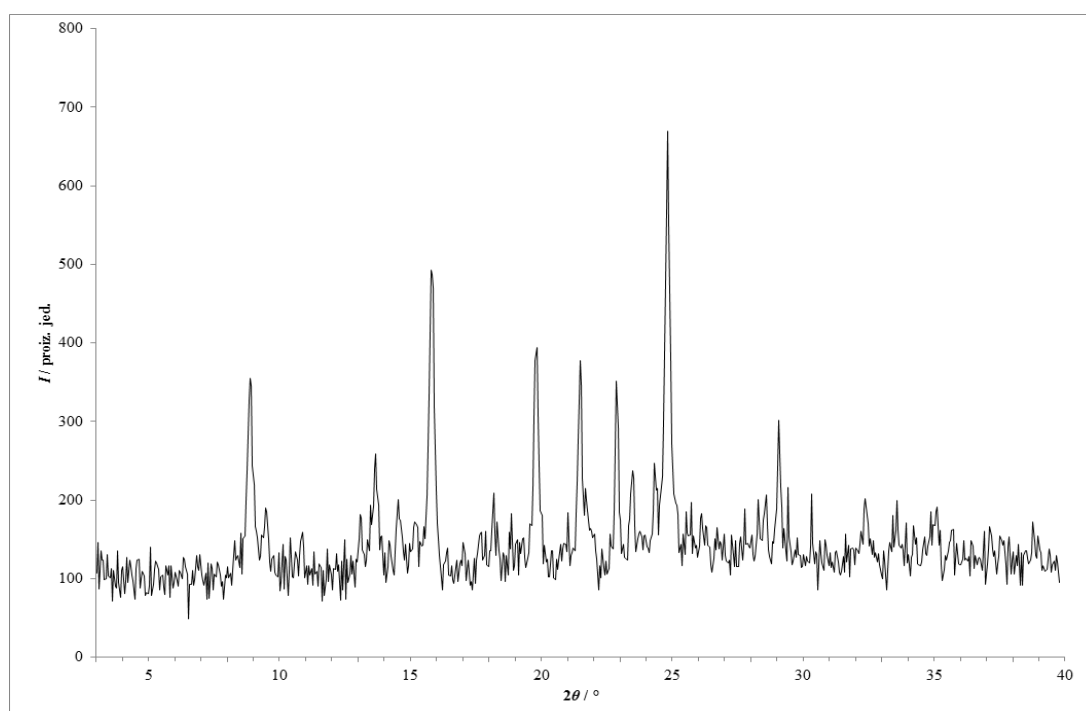
**Slika 101** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u 2-propanolu.



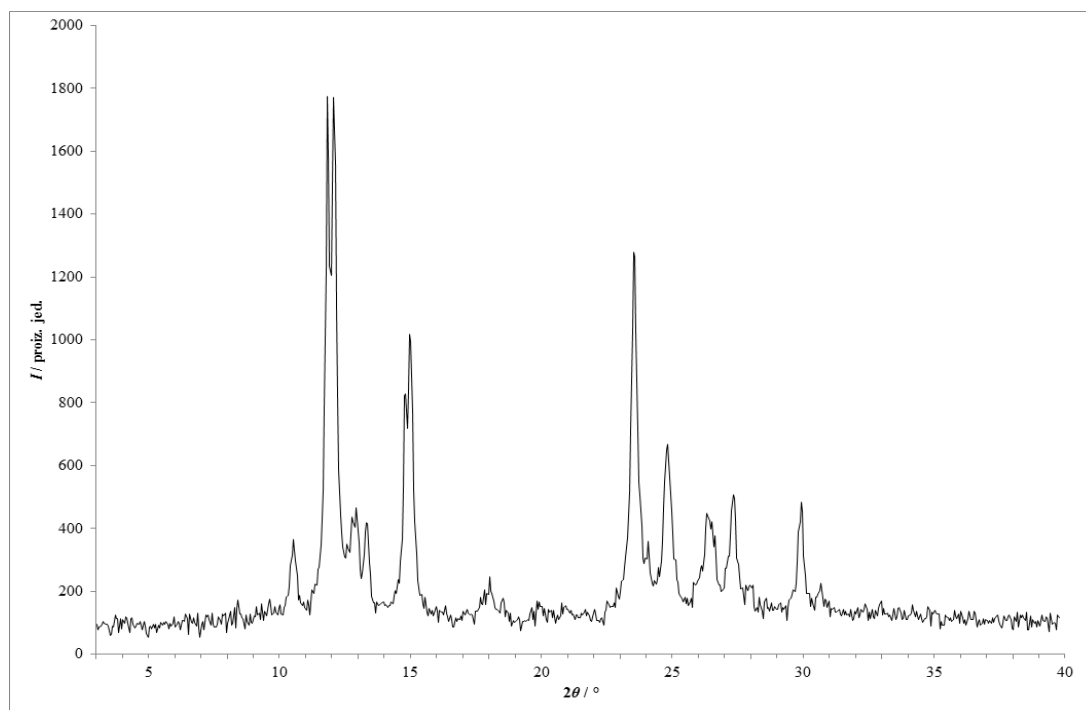
**Slika 102** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine lam i fru u toluenu.



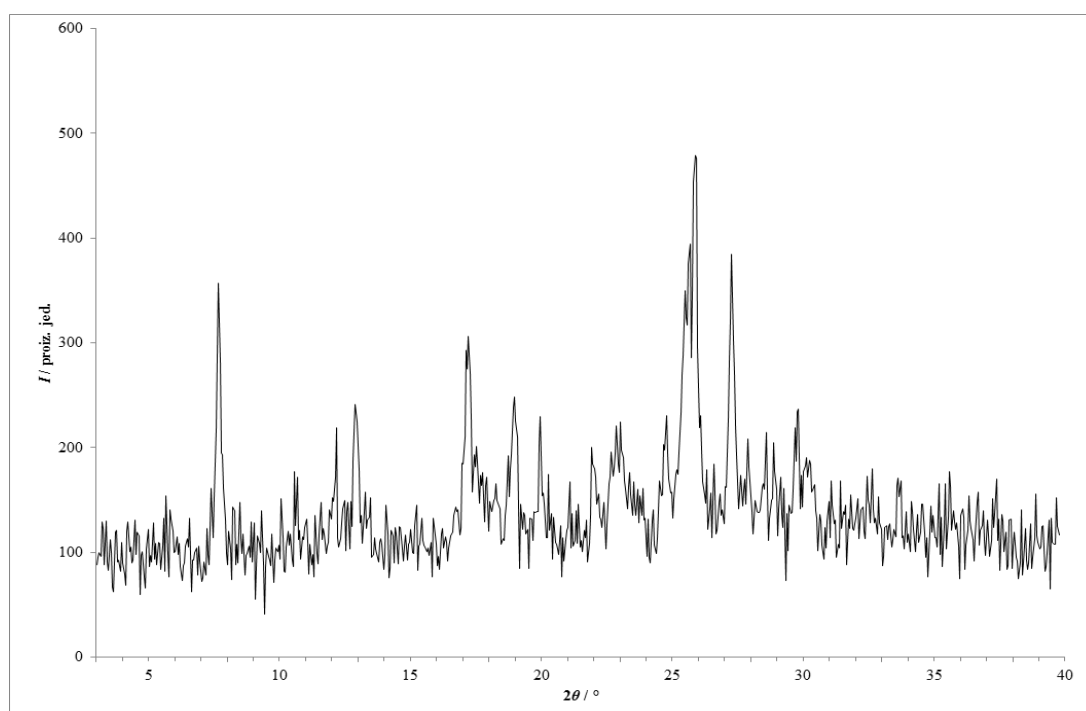
**Slika 103** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz otopine **lam** i **fru** u 2-metiltetrahidrofuranu.



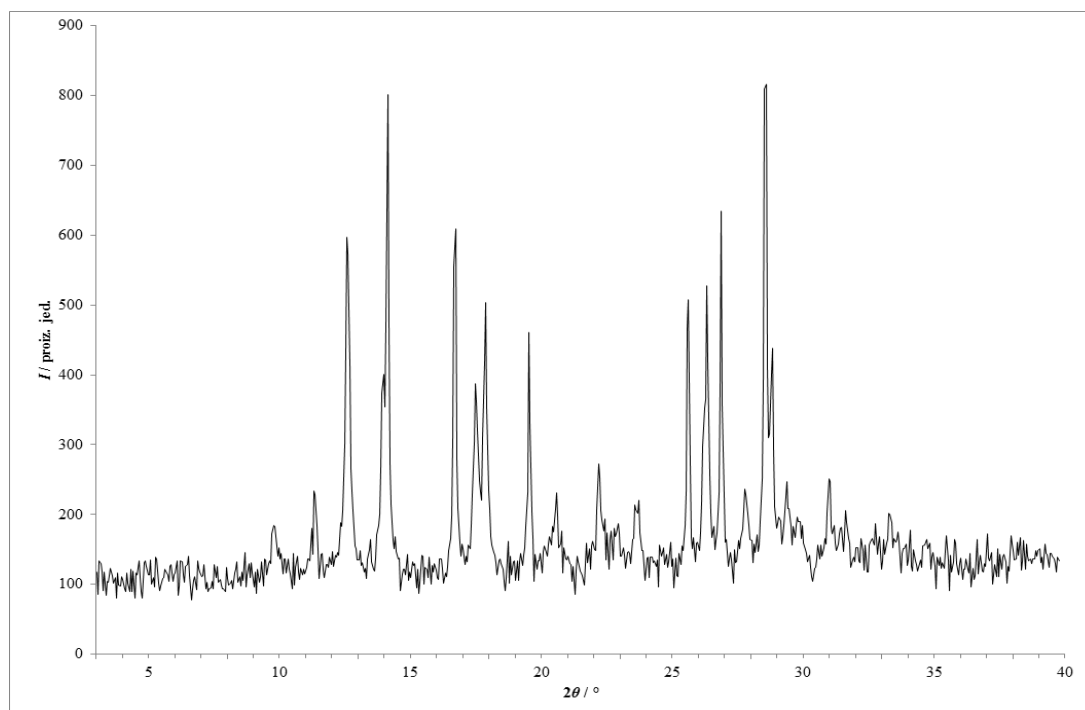
**Slika 104** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz taline fizičke smjese **lam** i **van**.



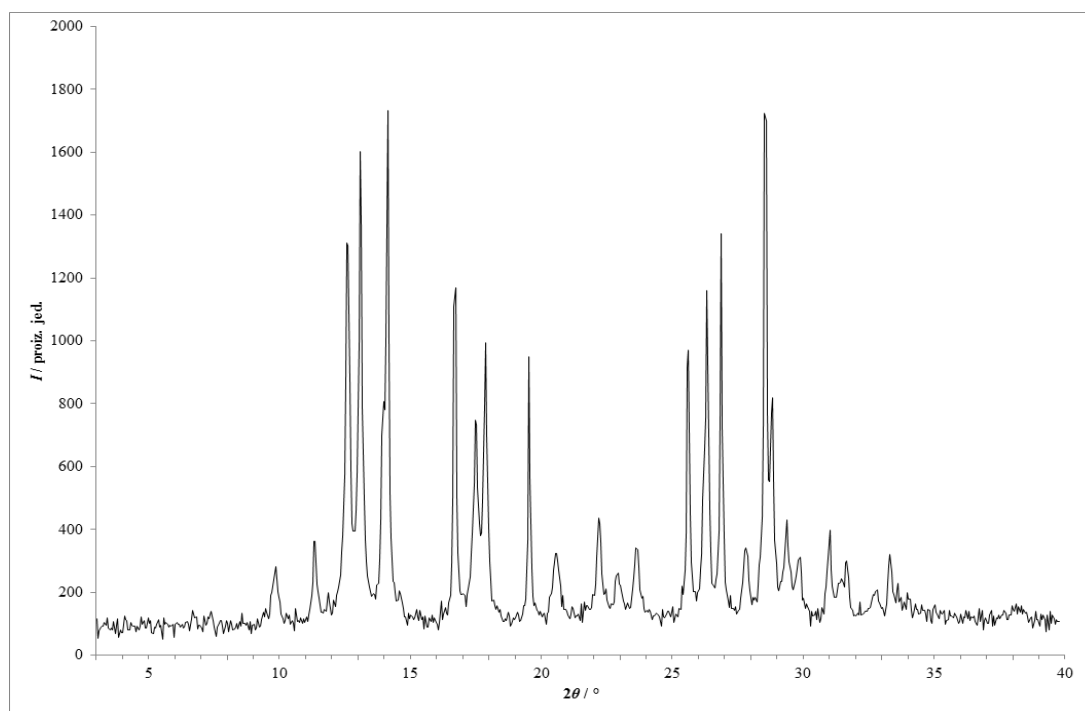
Slika 105 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz taline fizičke smjese **lam** i **kaf**.



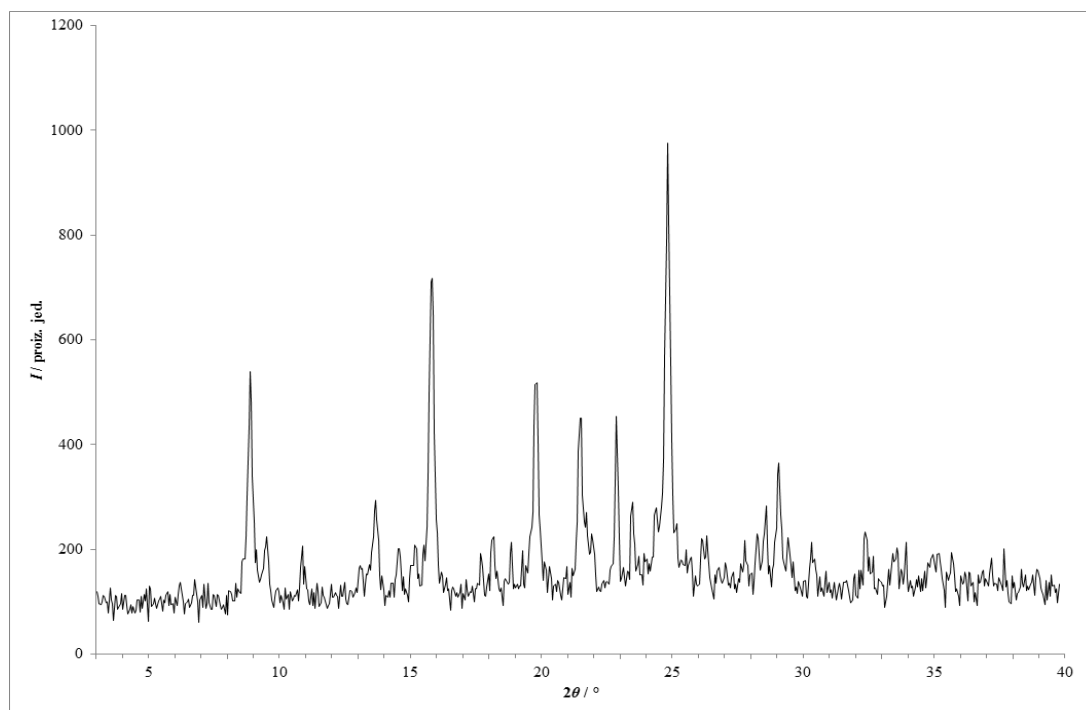
Slika 106 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz taline fizičke smjese **lam** i **nia**.



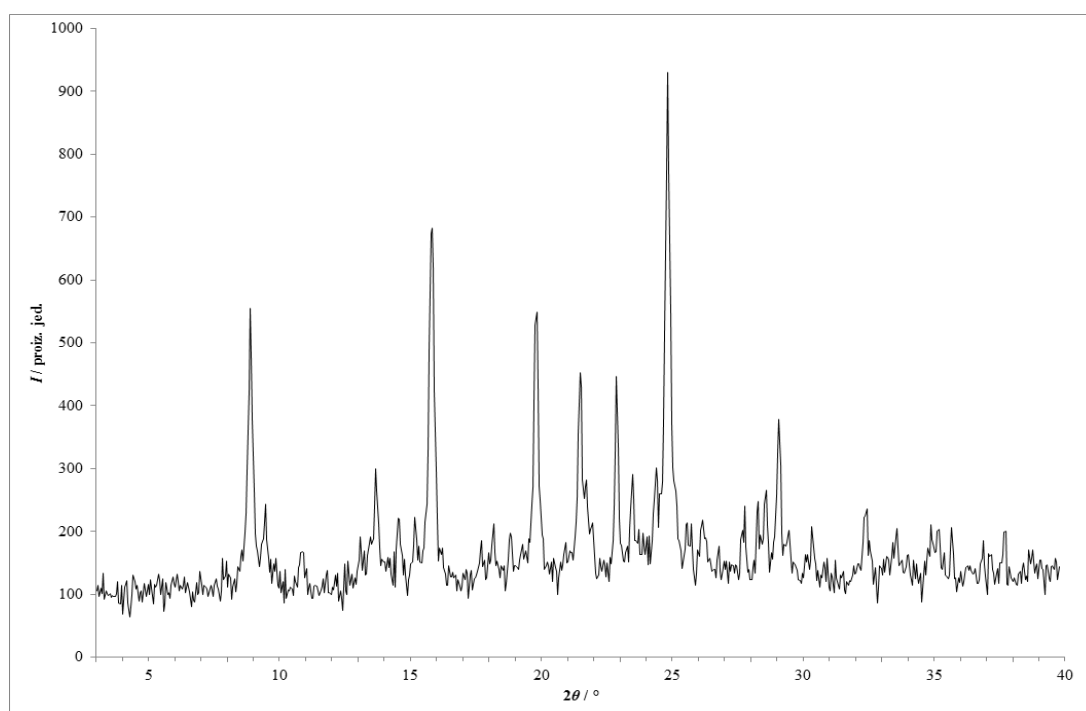
Slika 107 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog kristalizacijom iz taline fizičke smjese **lam** i **fru**.



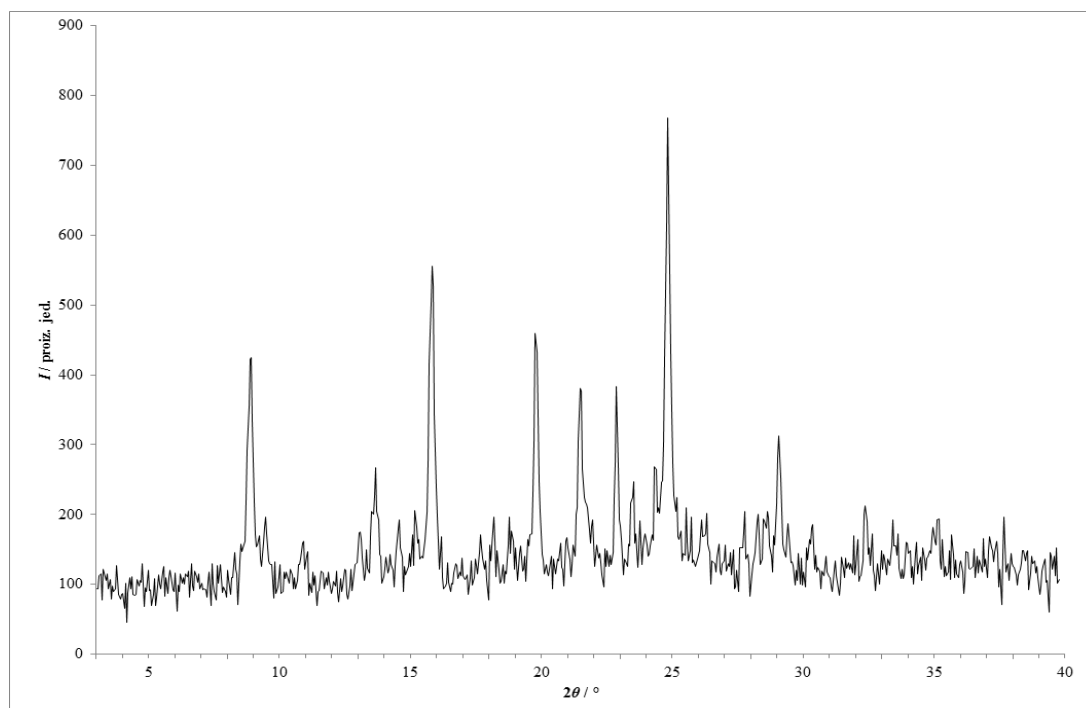
Slika 108 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** bez otapala.



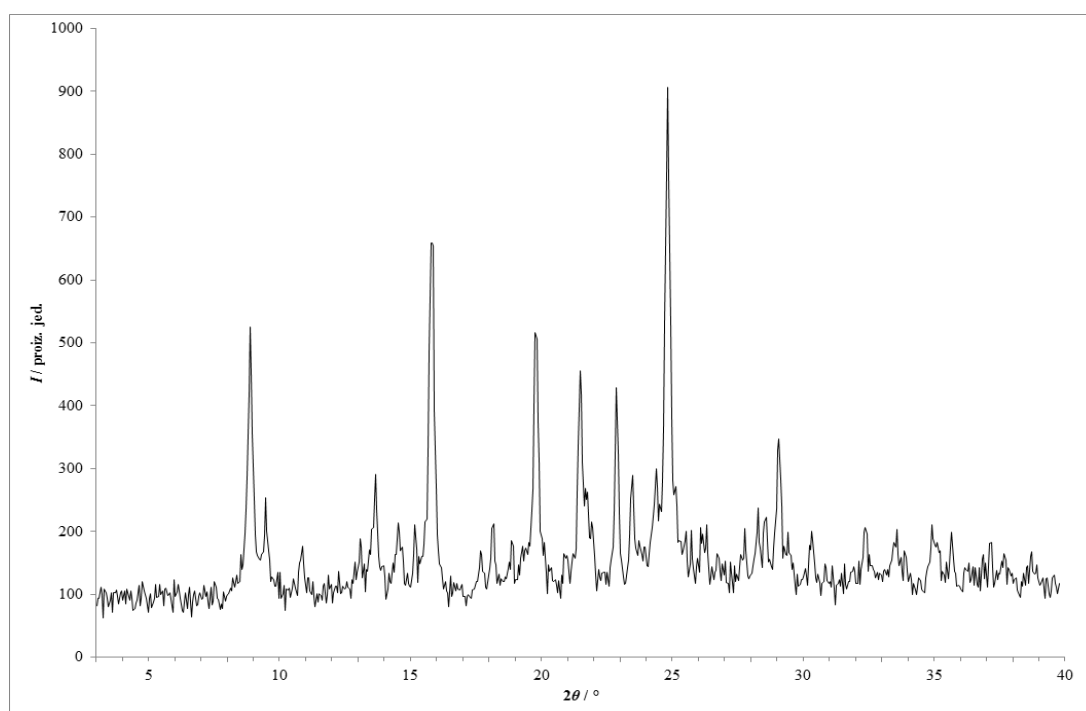
Slika 109 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine acetona.



Slika 110 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.

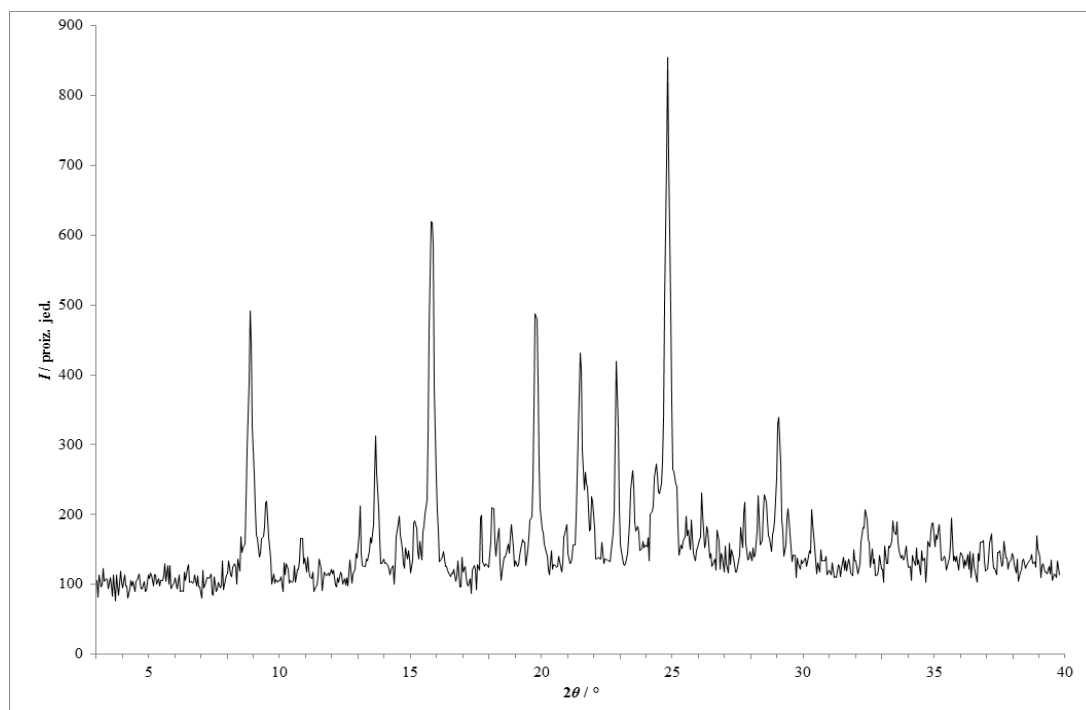


**Slika 111** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine anisola.

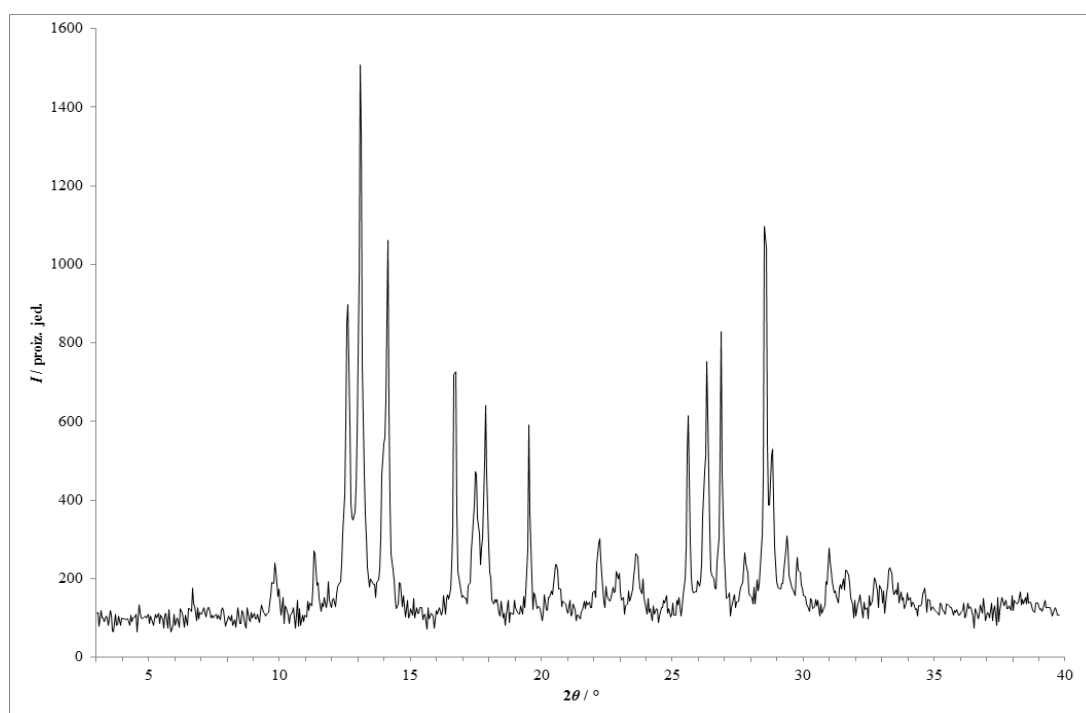


**Slika 112** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.

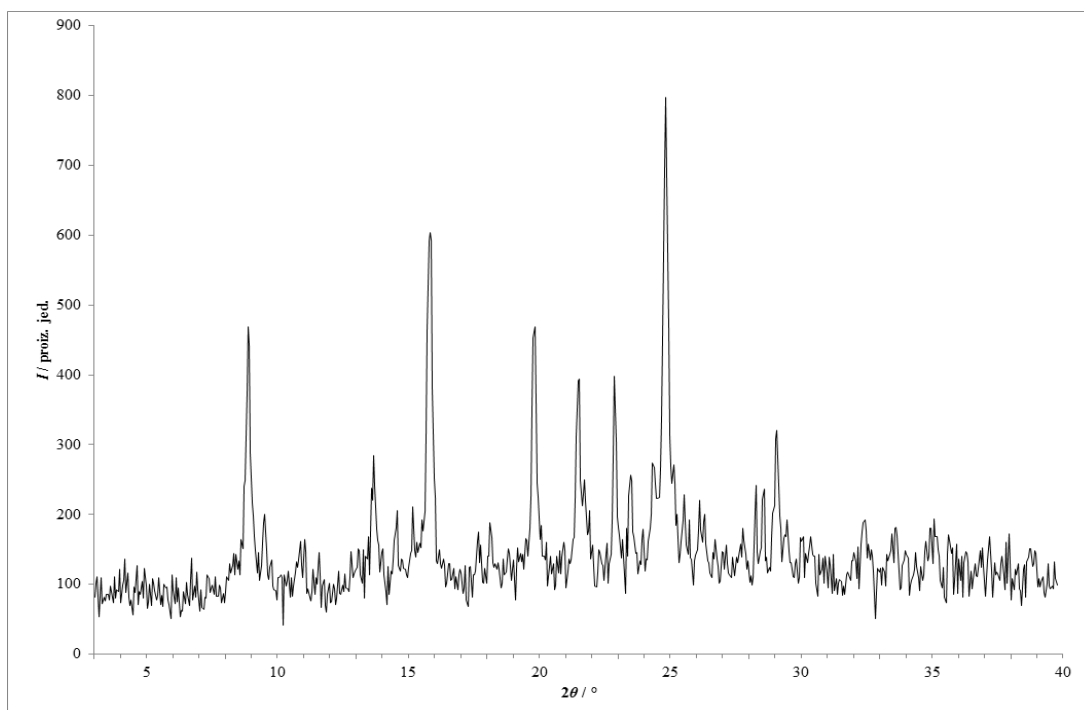




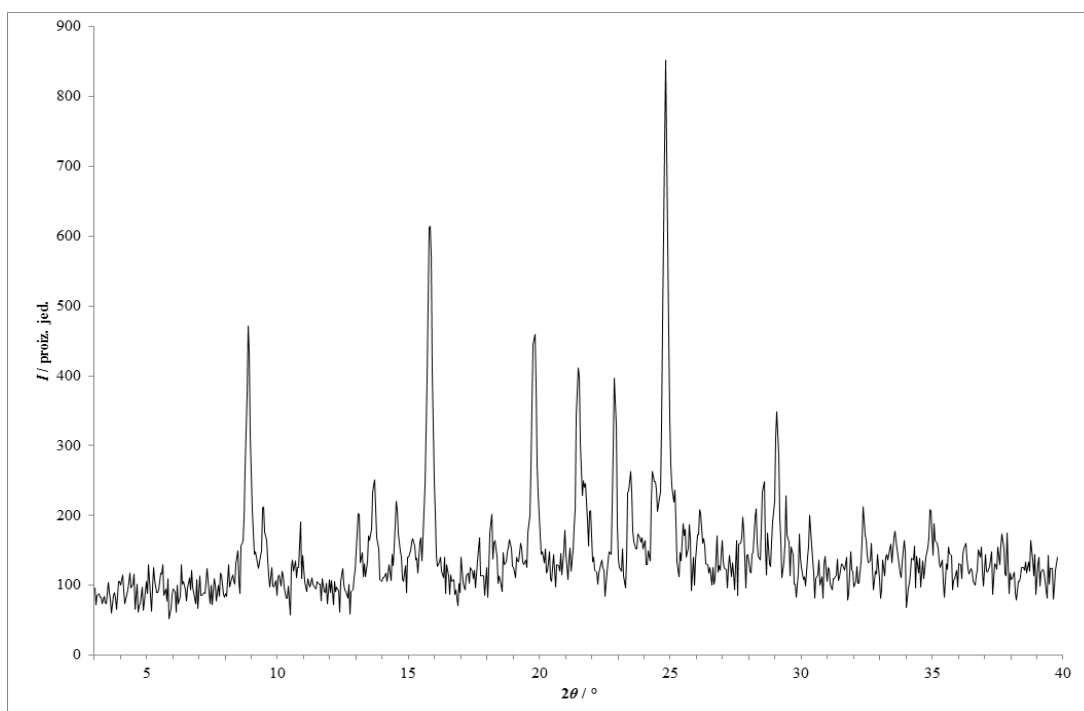
**Slika 113** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



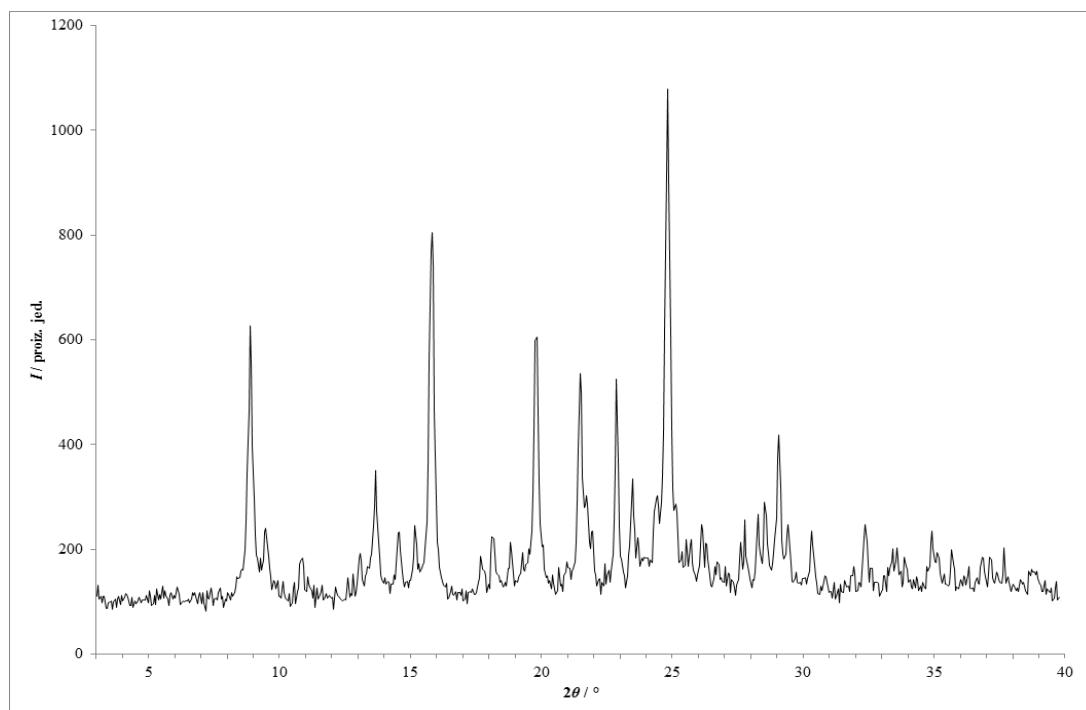
**Slika 114** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



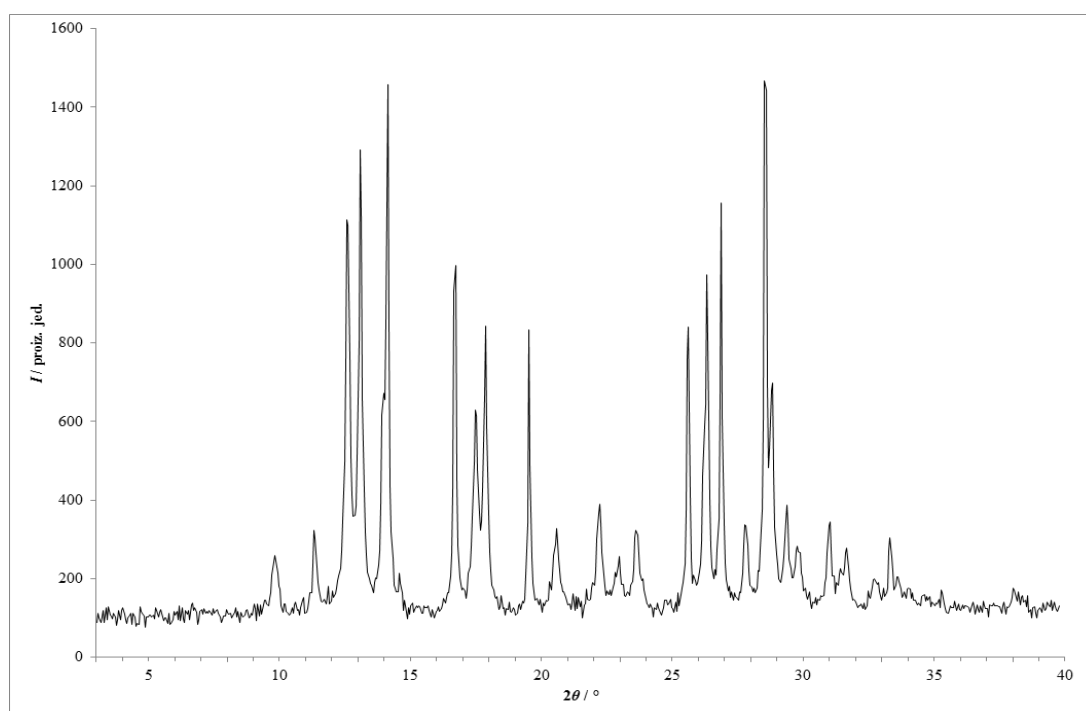
**Slika 115** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 1,2-dimetoksietana.



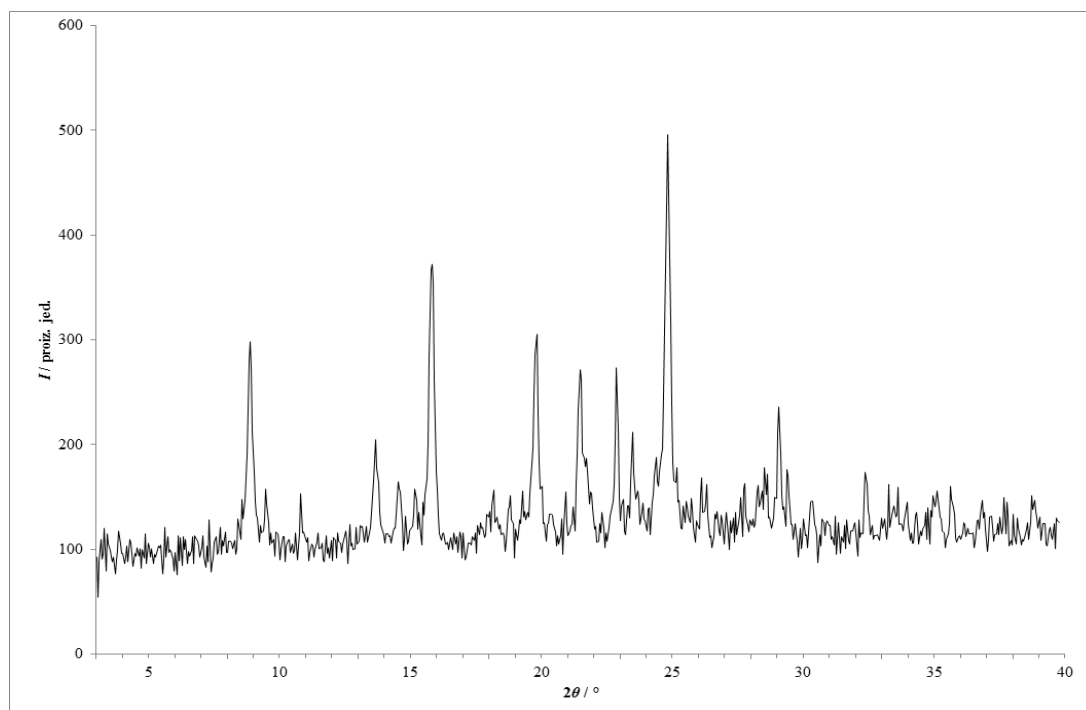
**Slika 116** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



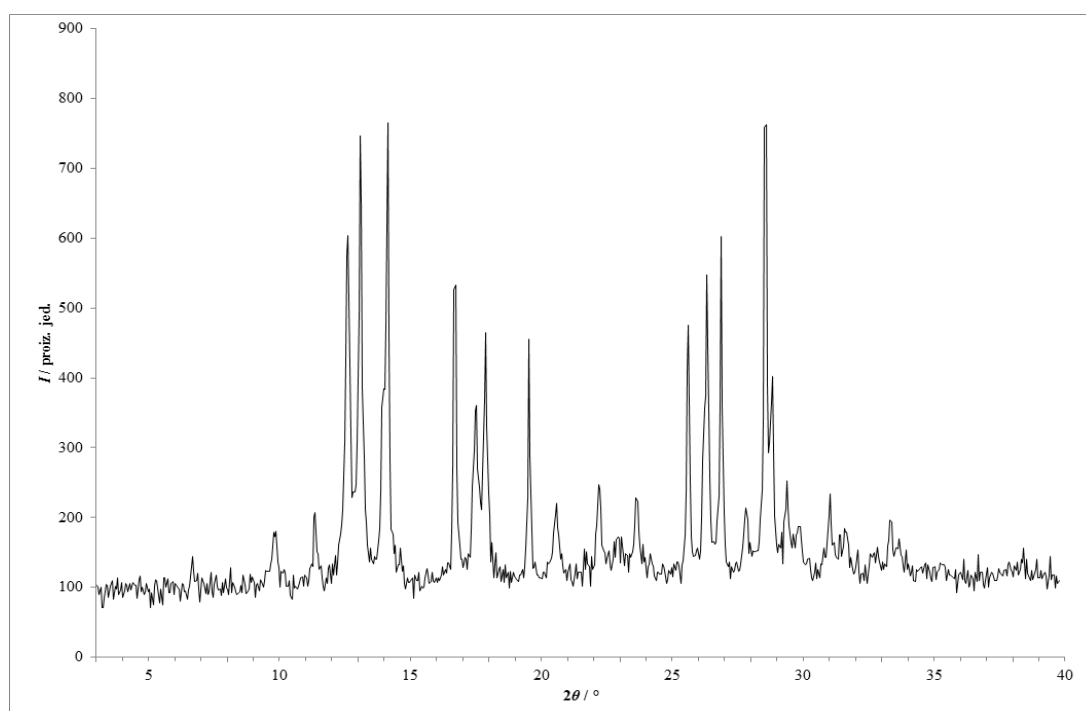
**Slika 117** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine etanola.



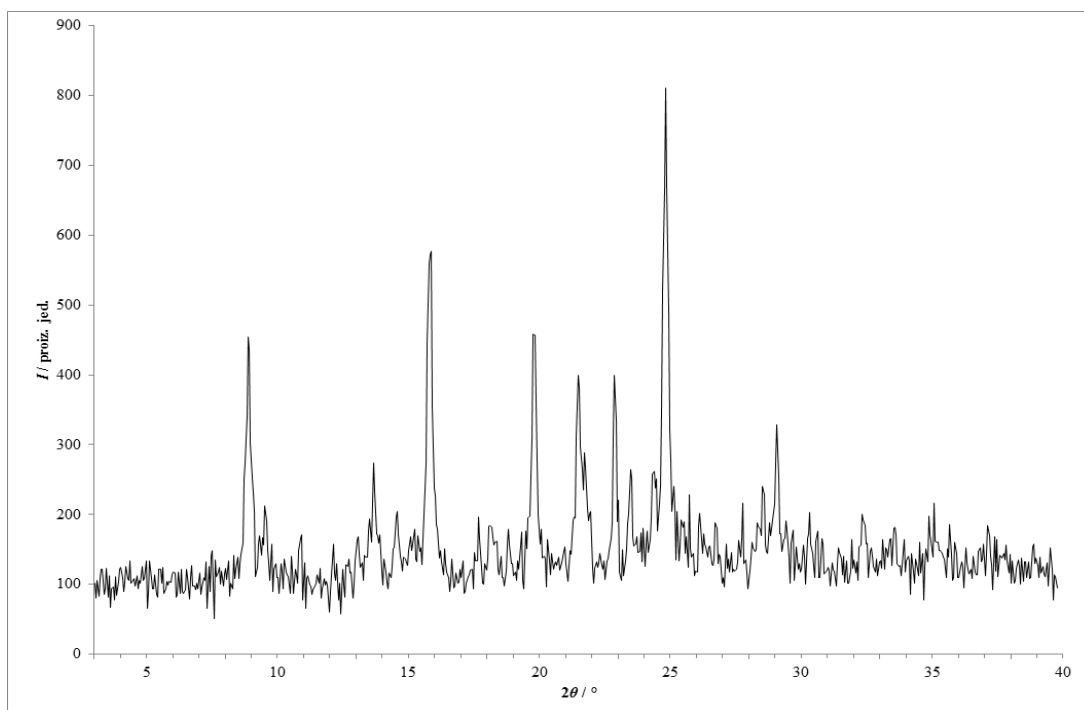
**Slika 118** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



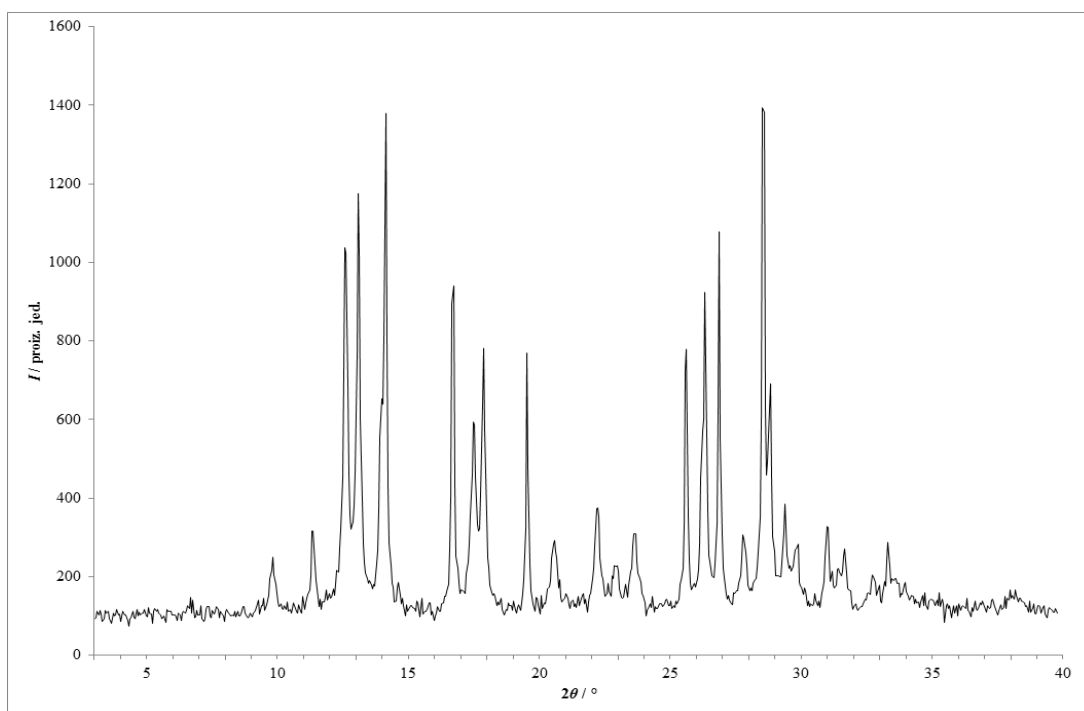
**Slika 119** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine metanola.



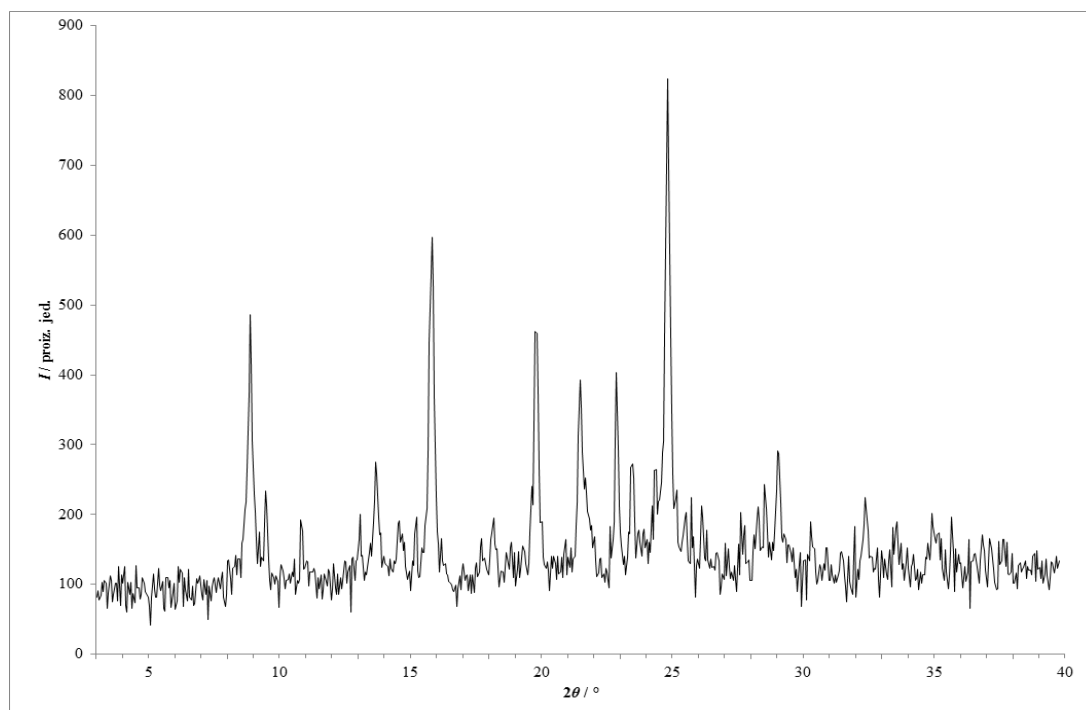
**Slika 120** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



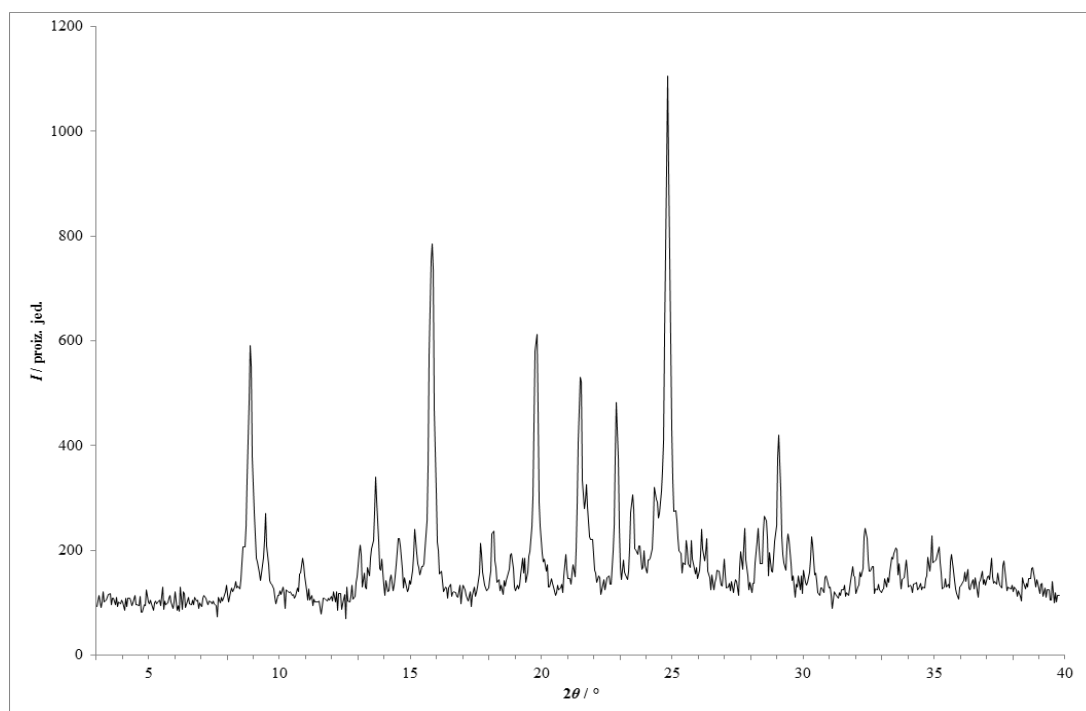
**Slika 121** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



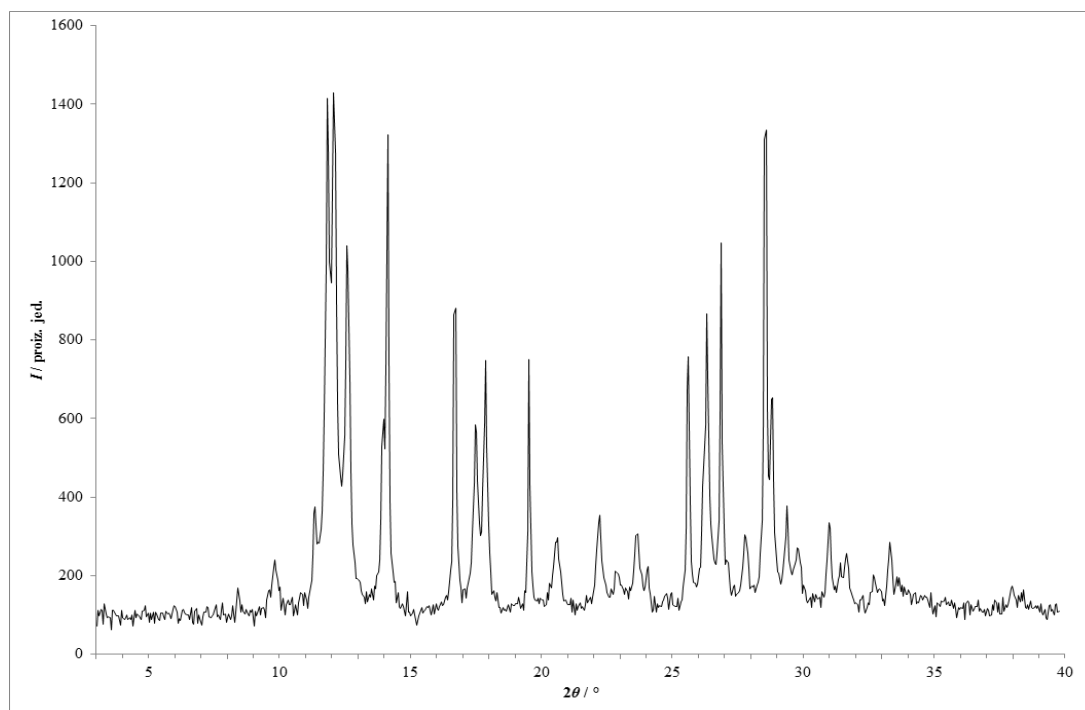
**Slika 122** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine toluena.



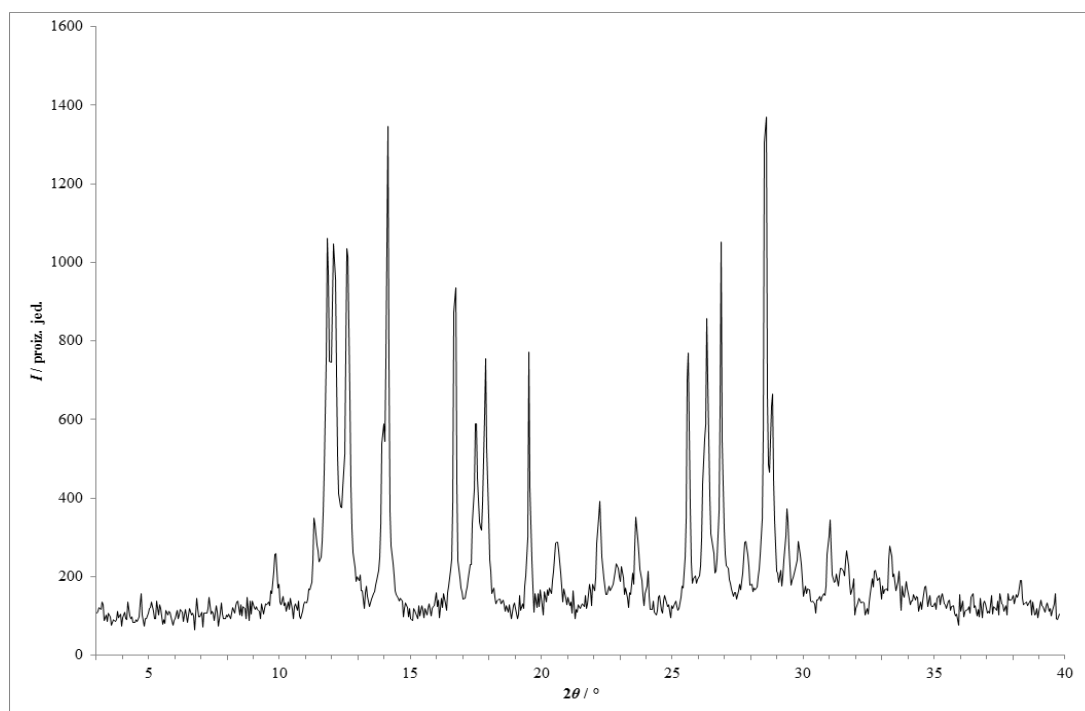
**Slika 123** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine vode.



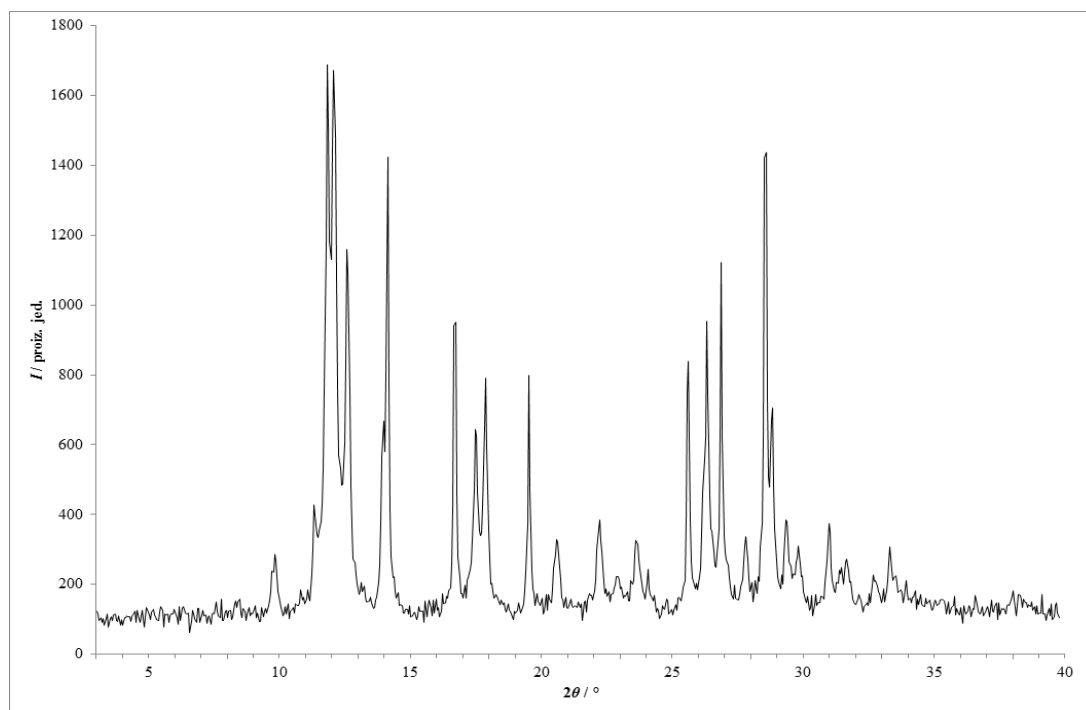
**Slika 124** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 2-metiltetrahidrofurana.



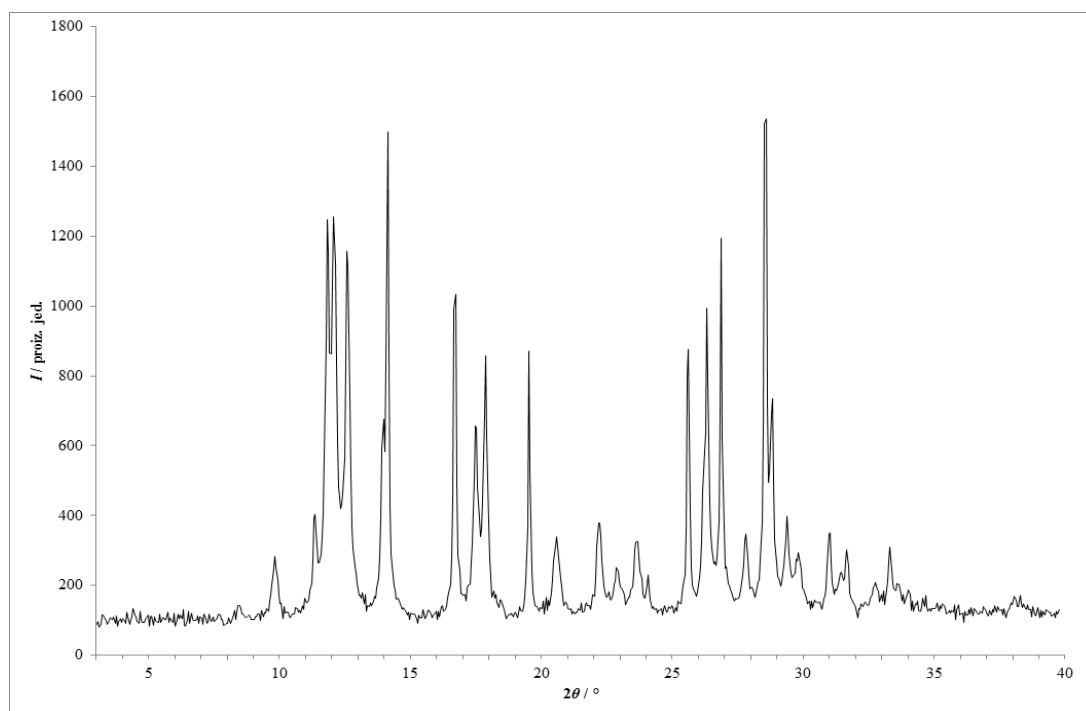
Slika 125 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** bez otapala.



Slika 126 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine acetona.

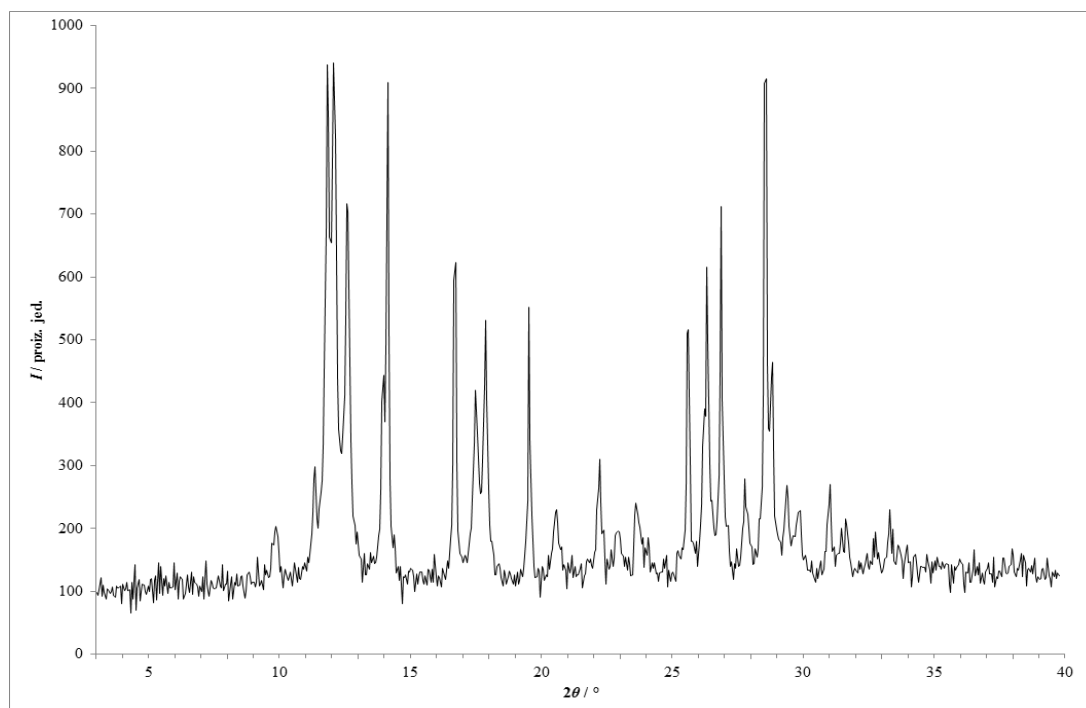


**Slika 127** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.

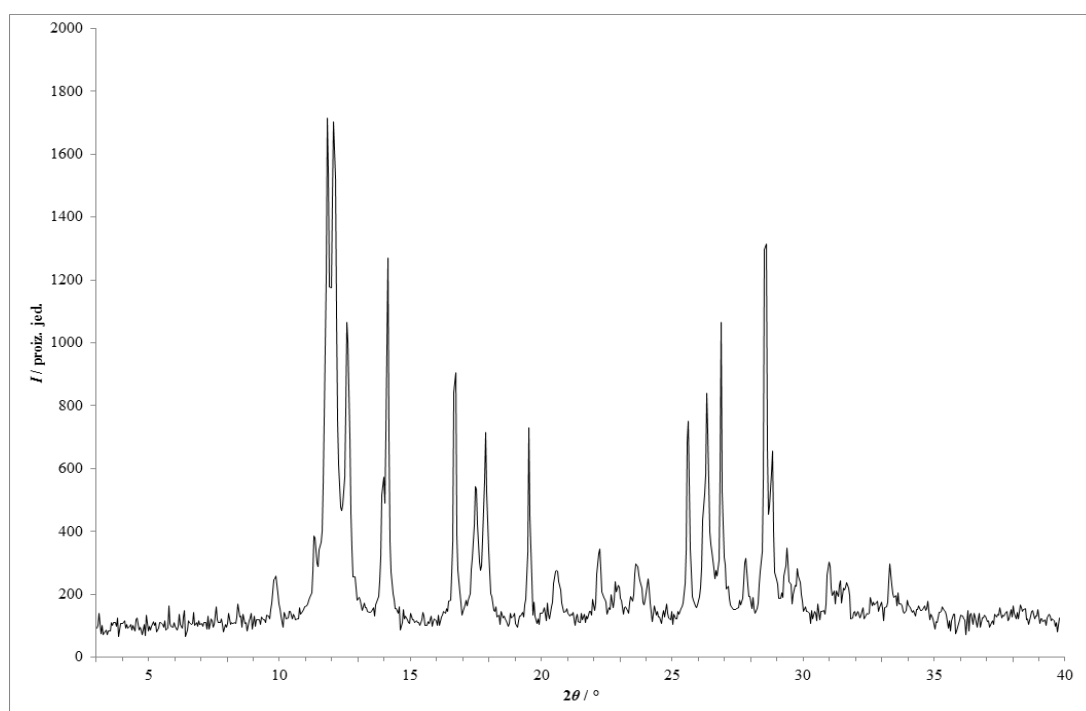


**Slika 128** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine anisola.

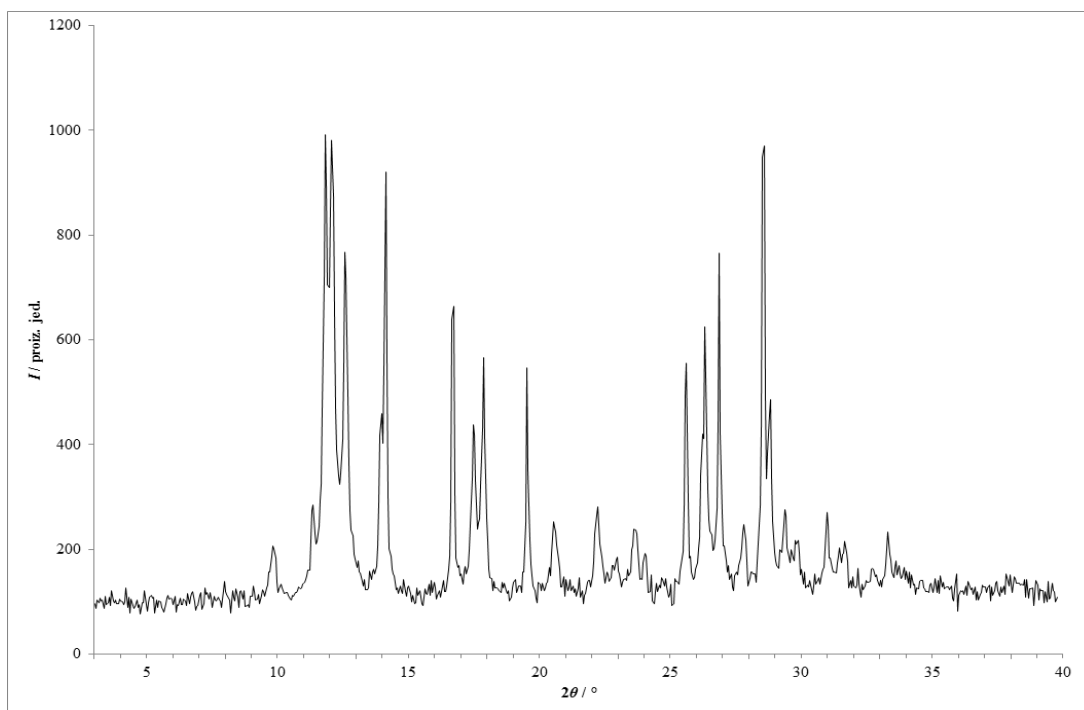




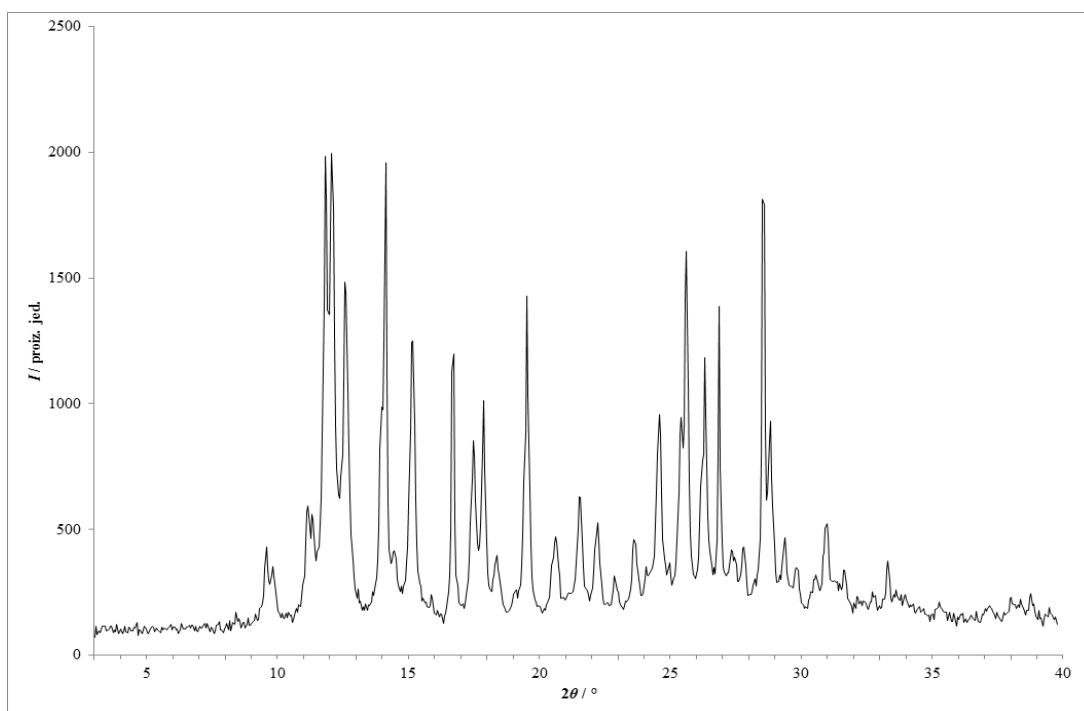
**Slika 129** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.



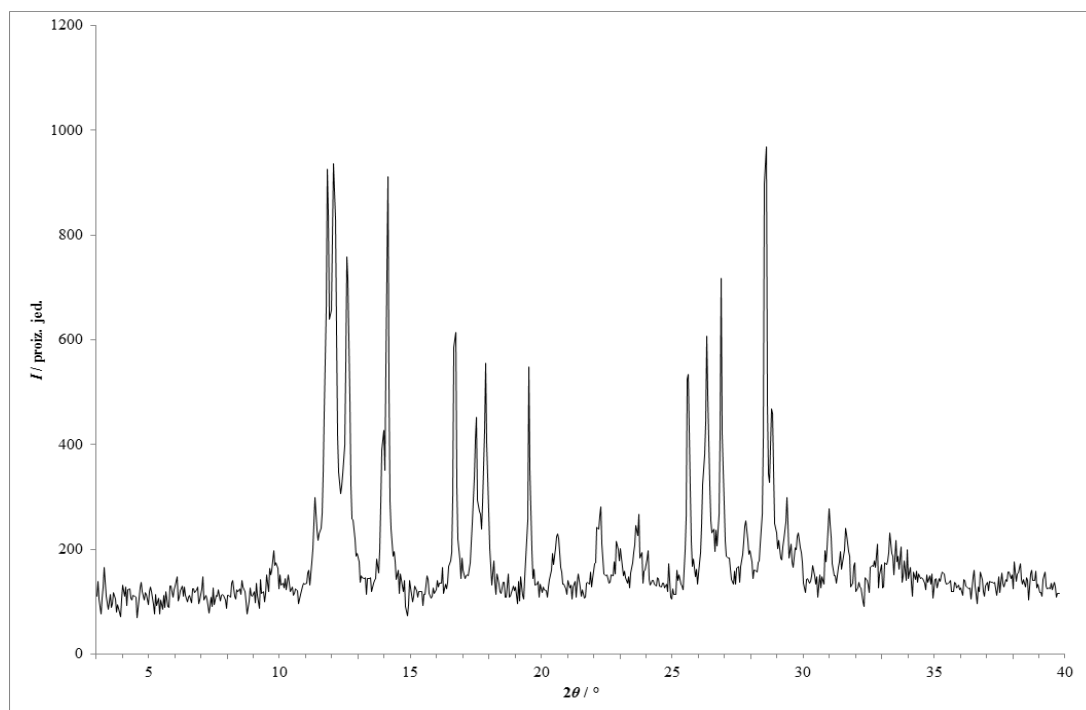
**Slika 130** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



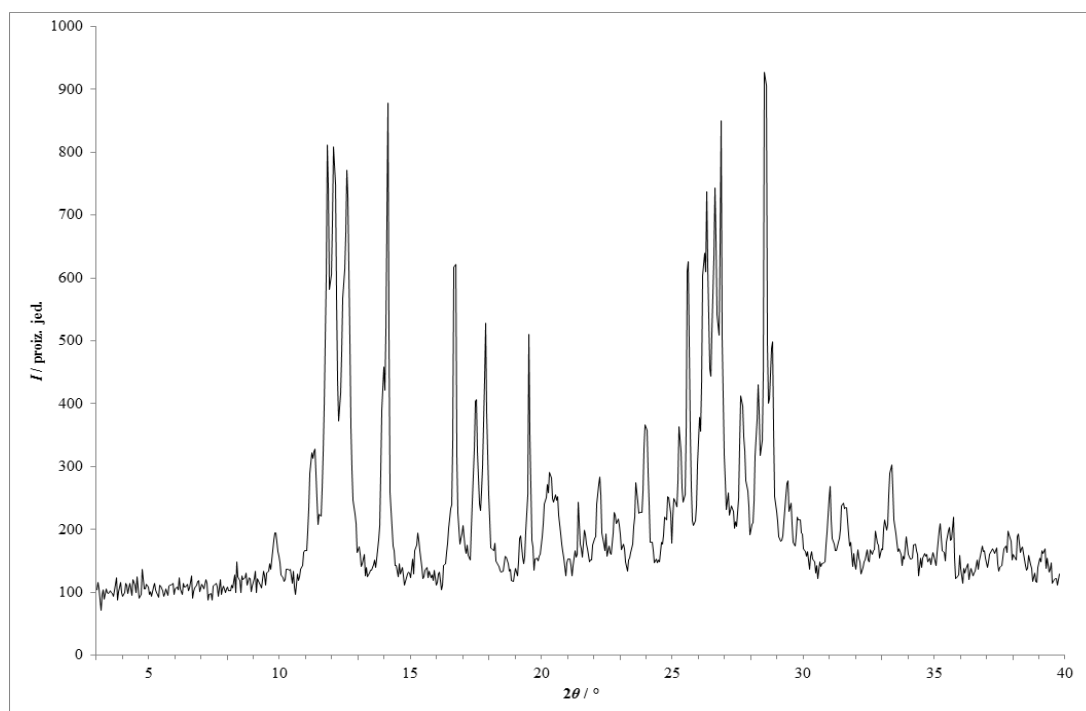
**Slika 131** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



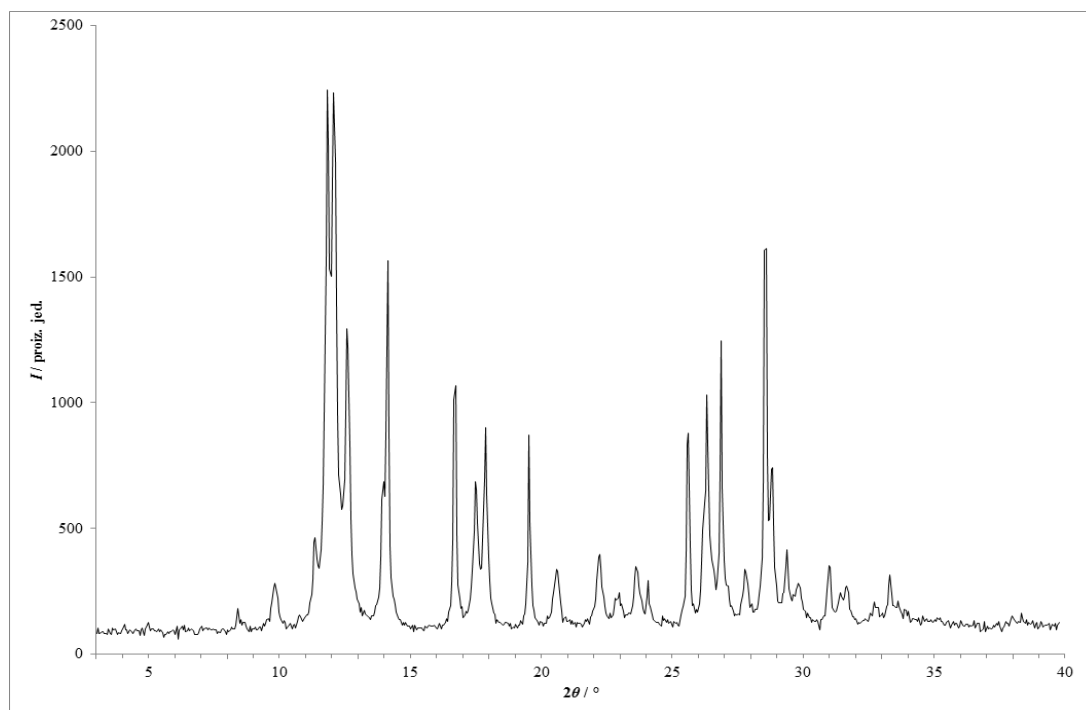
**Slika 132** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 1,2-dimetoksietana.



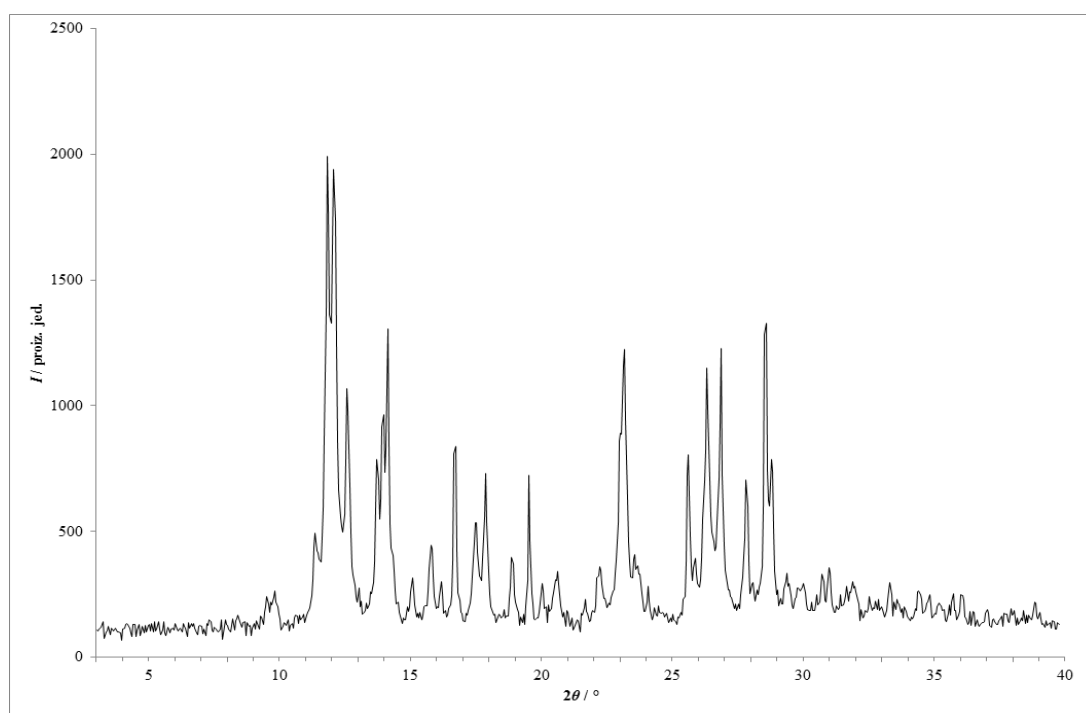
**Slika 133** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



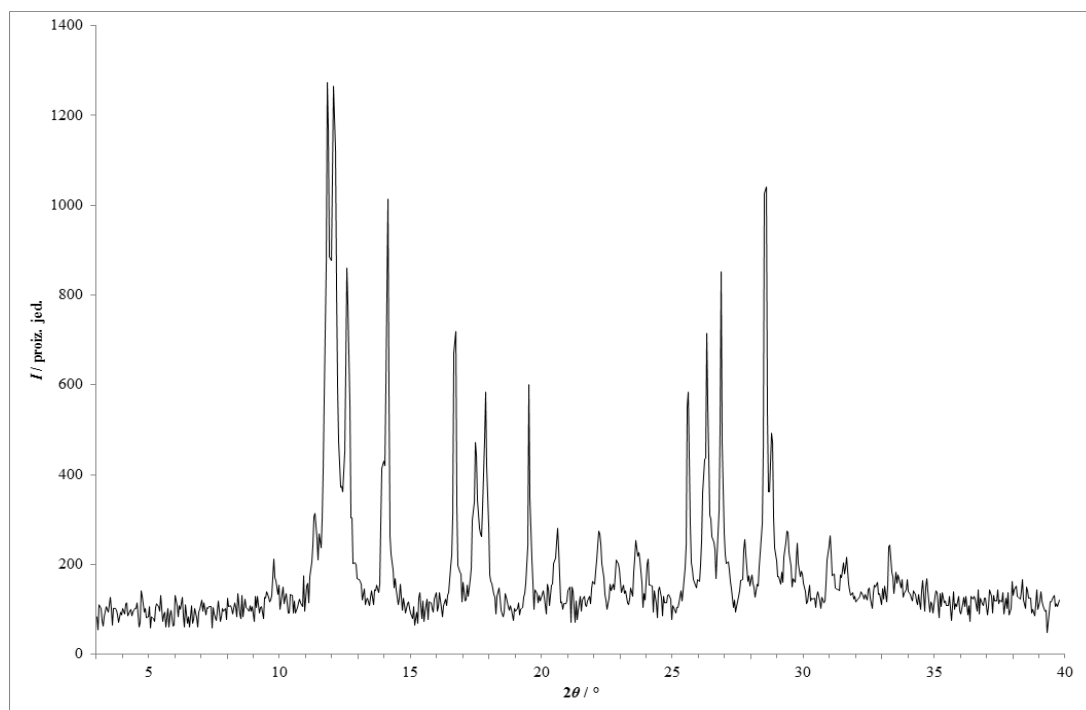
**Slika 134** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine etanola.



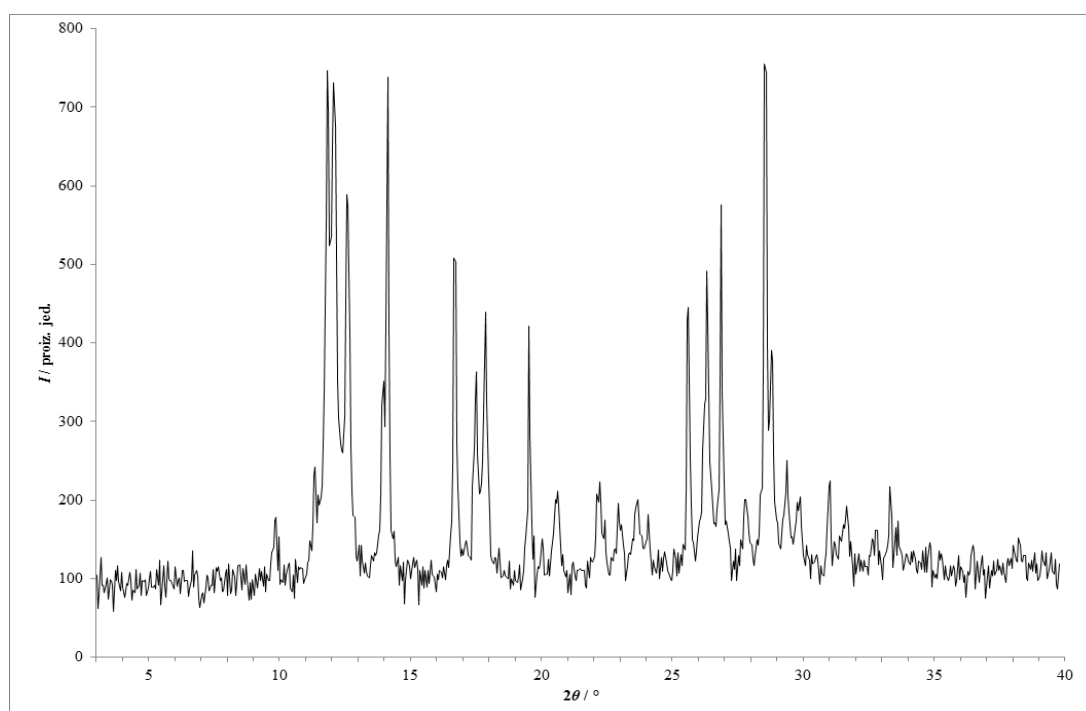
**Slika 135** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



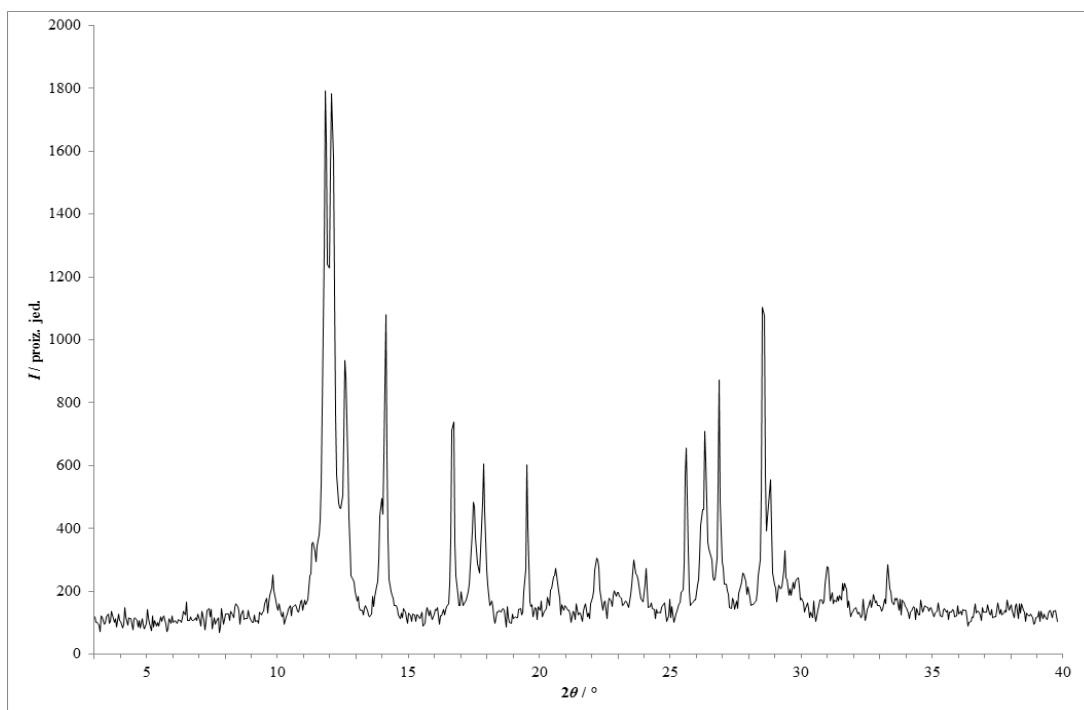
**Slika 136** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine metanola.



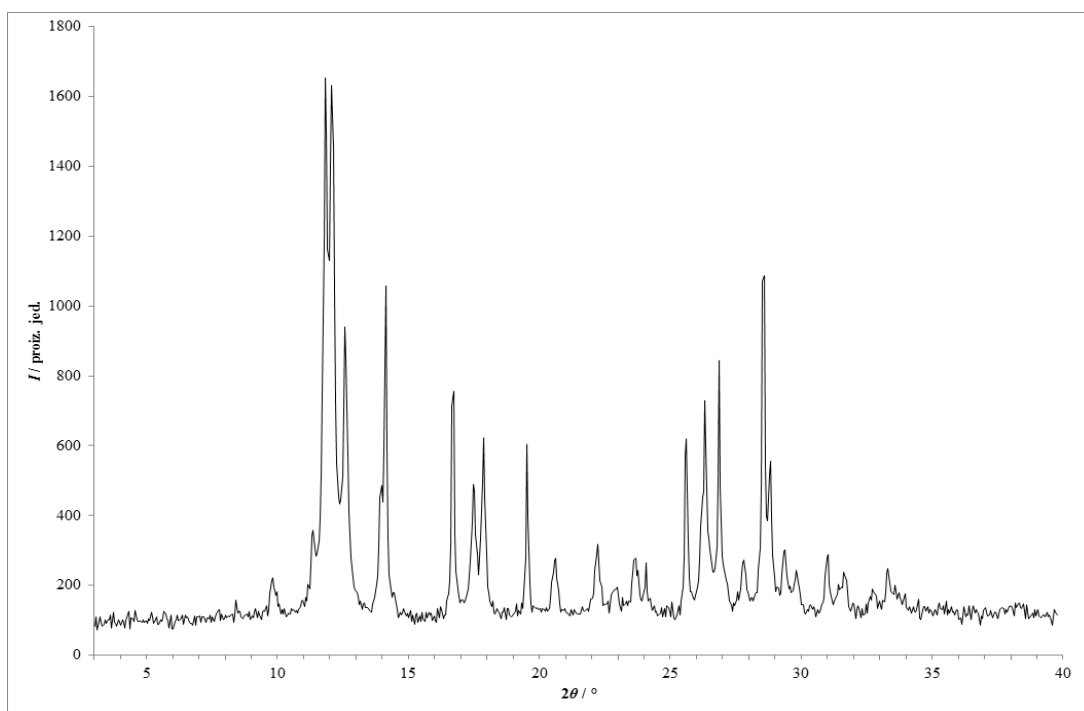
**Slika 137** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



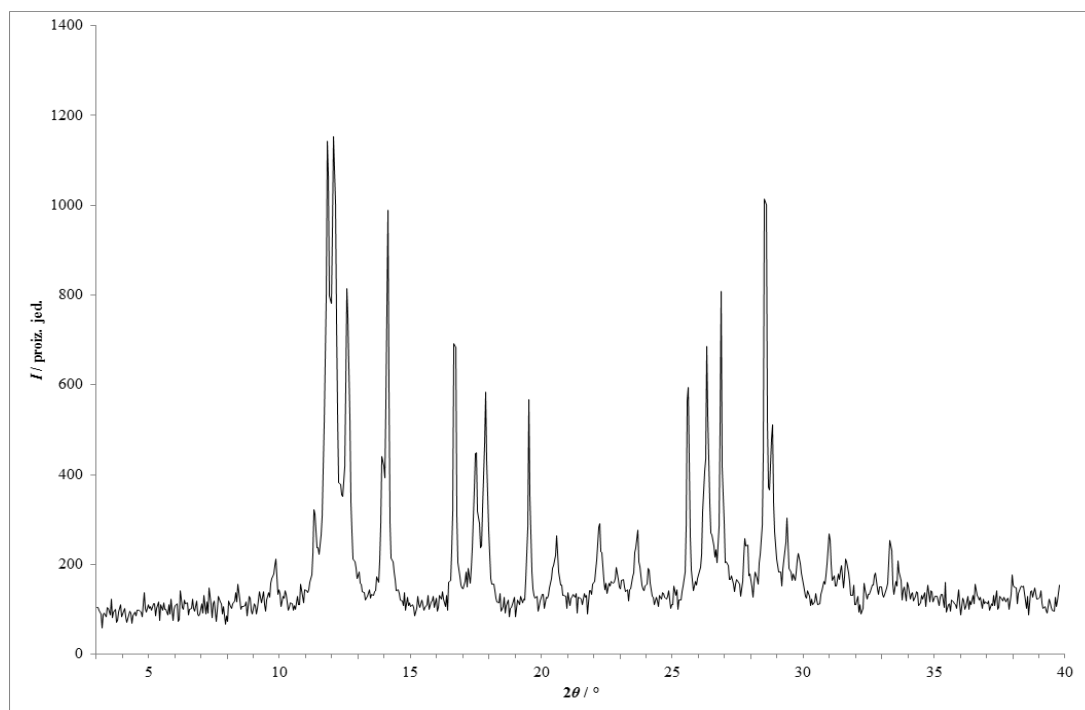
**Slika 138** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



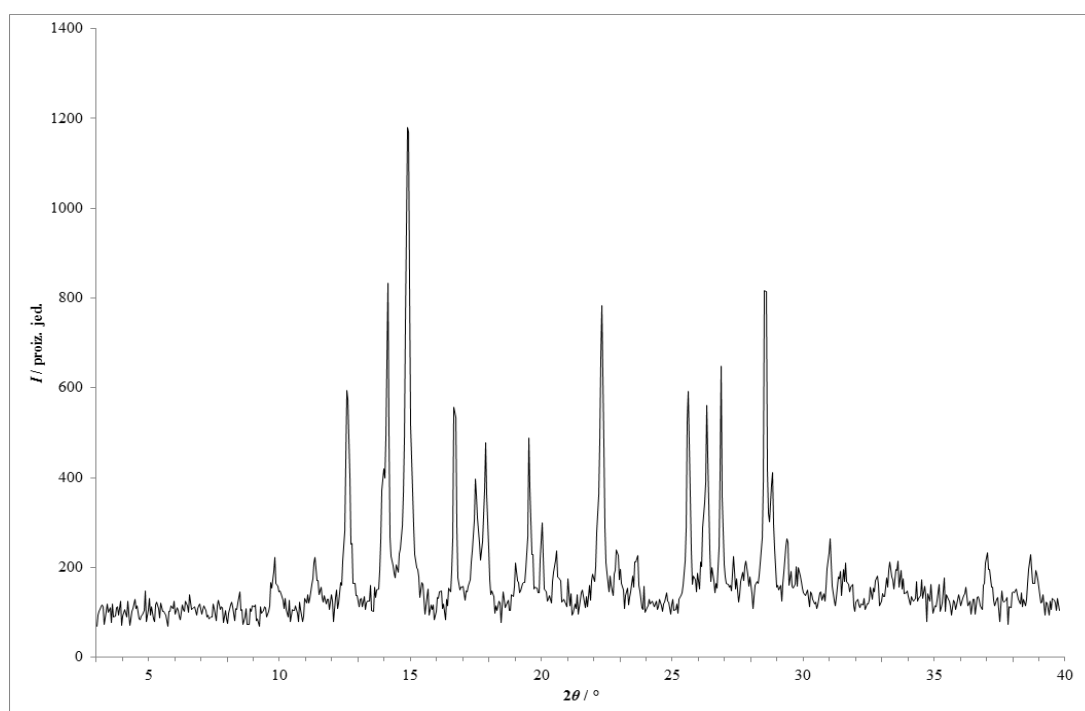
**Slika 139** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine toluena.



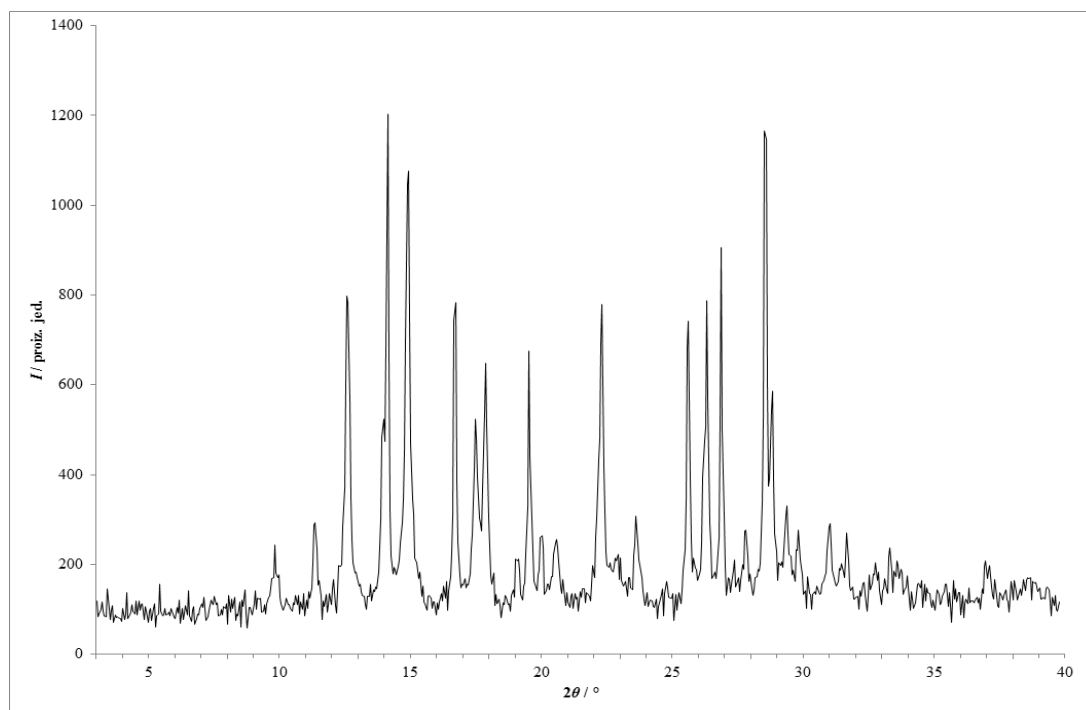
**Slika 140** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine vode.



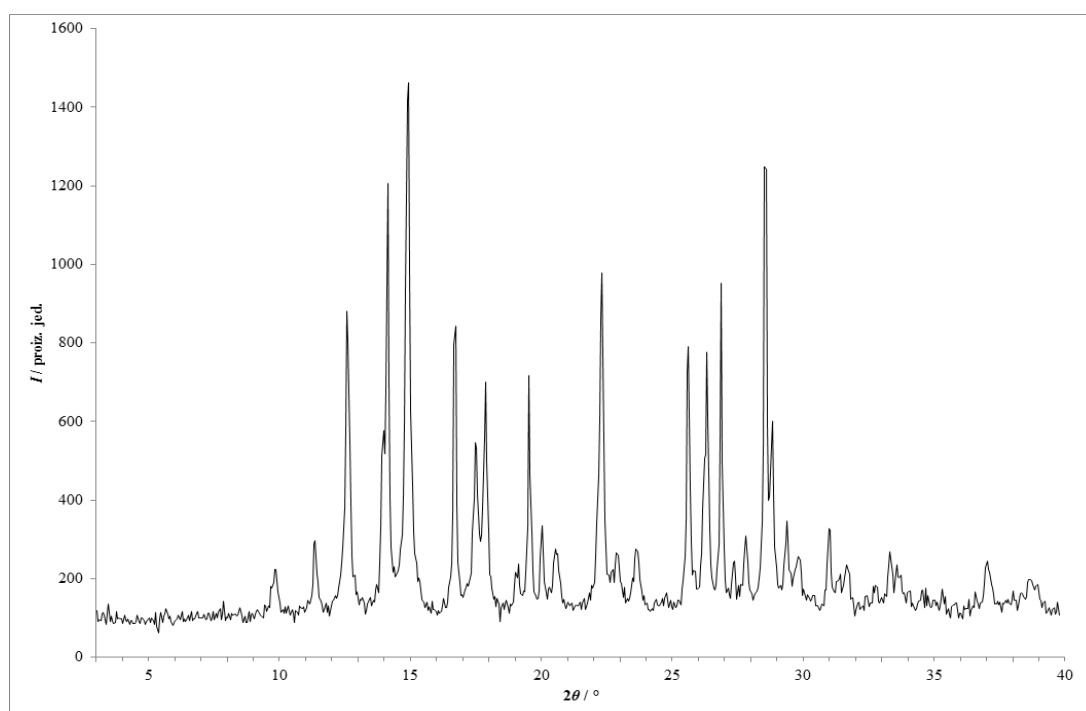
Slika 141 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 2-metiltetrahidrofurana.



Slika 142 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** bez otapala.

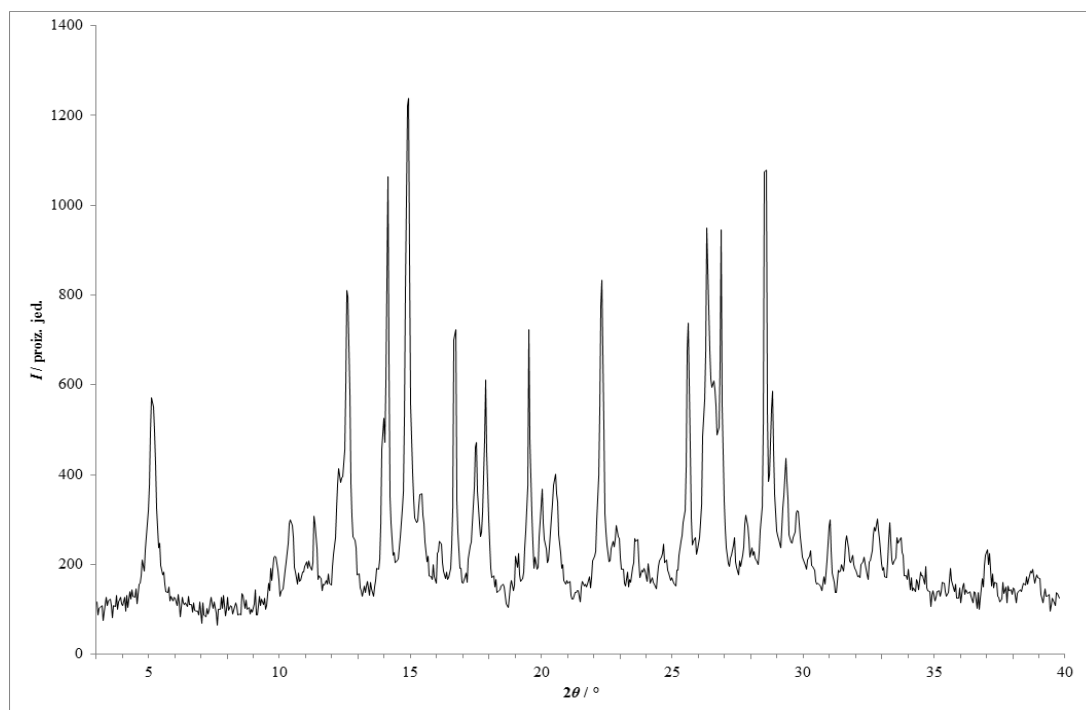


**Slika 143** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam i nia** s dodatkom katalitičke količine acetona.

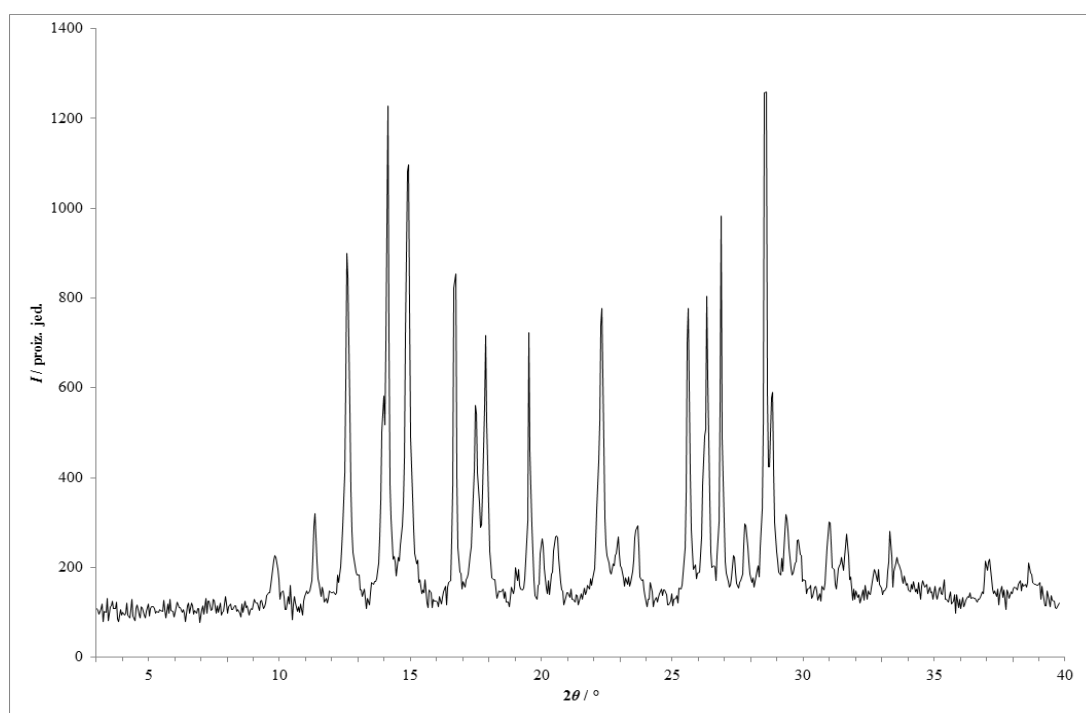


**Slika 144** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam i nia** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.

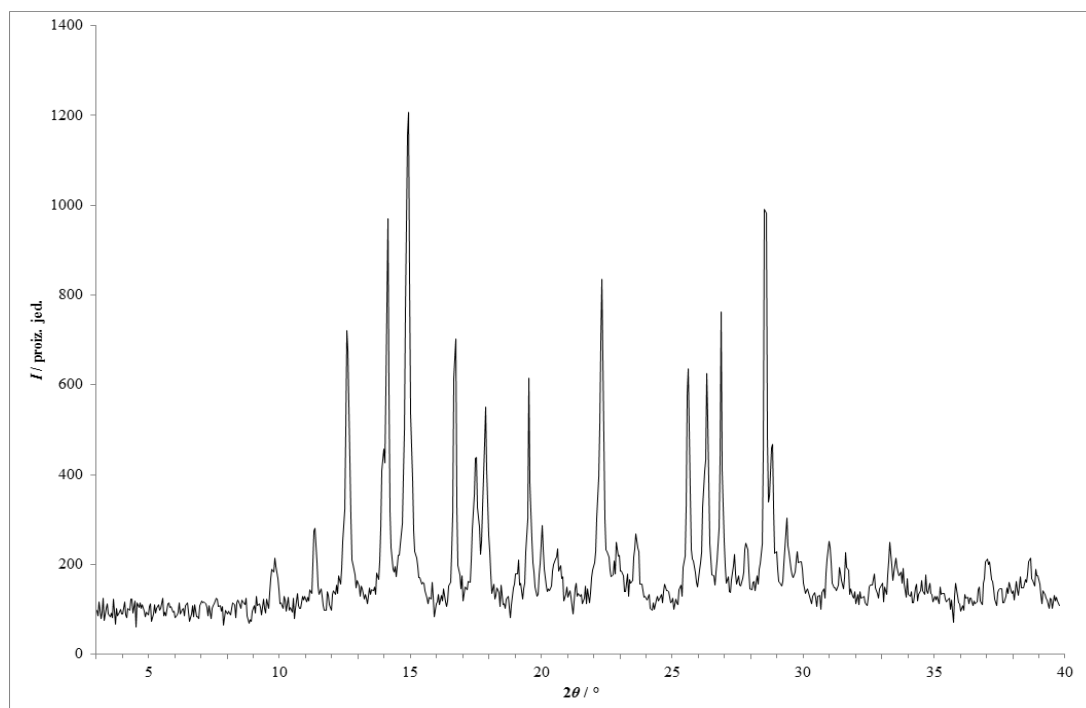




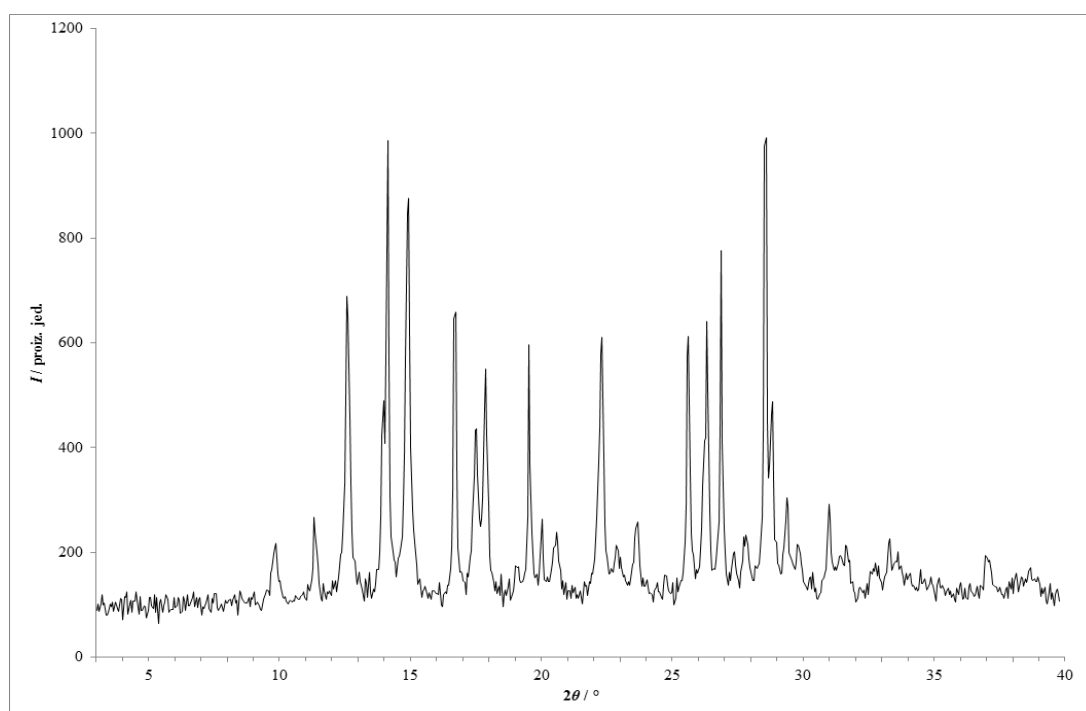
**Slika 145** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine anisola.



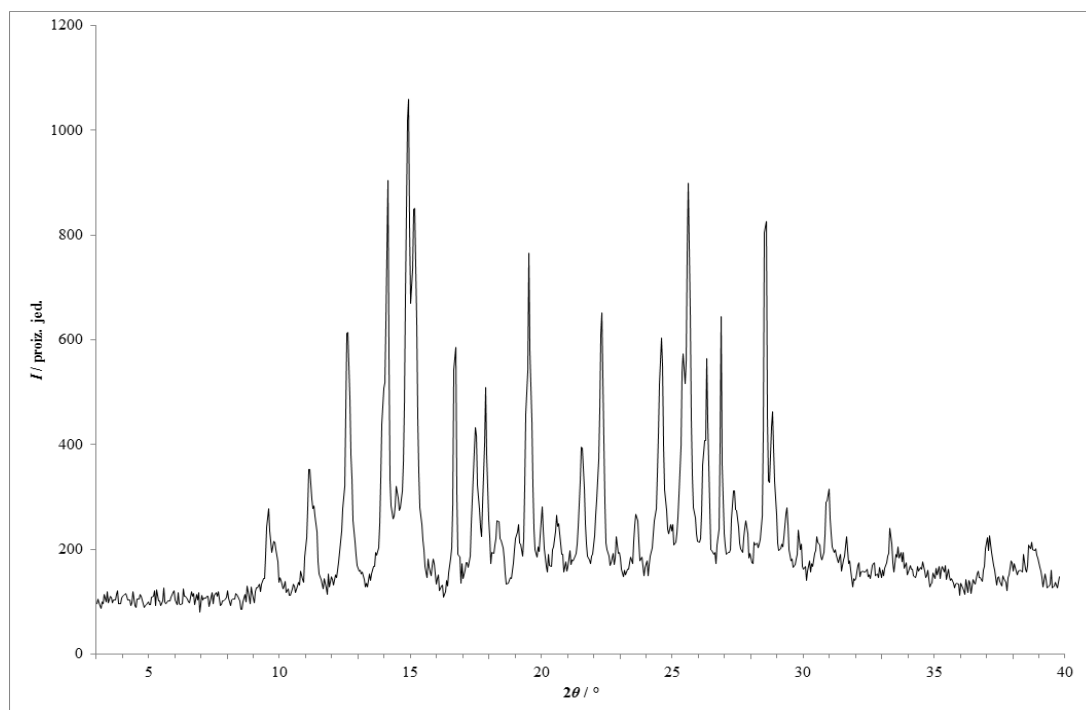
**Slika 146** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.



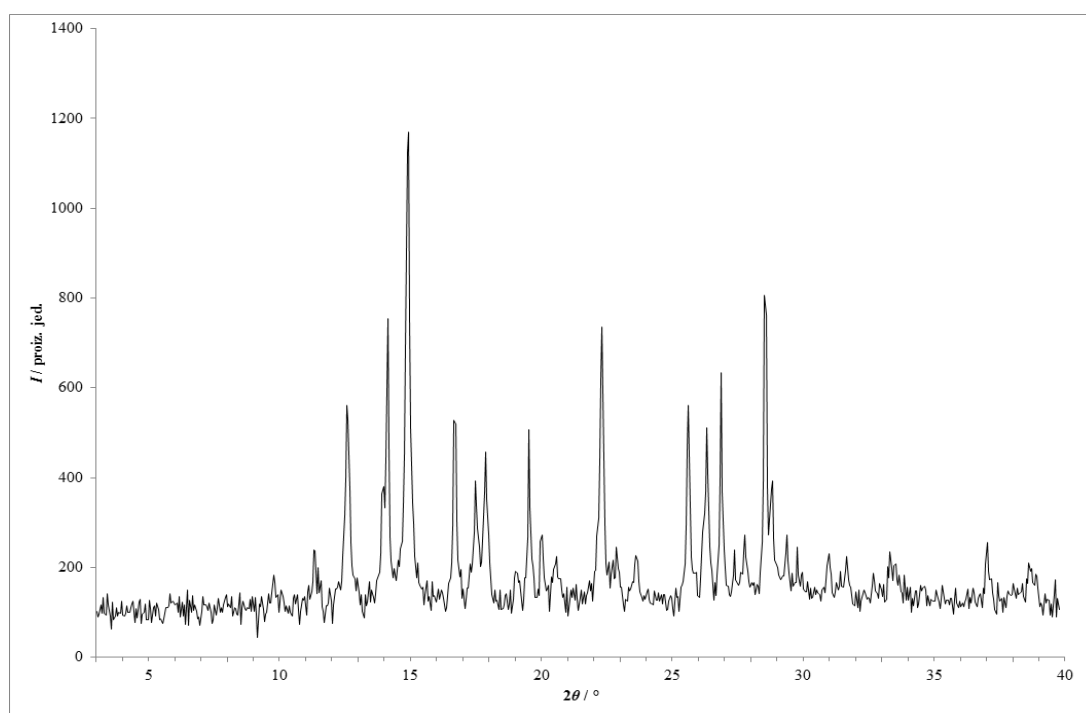
**Slika 147** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



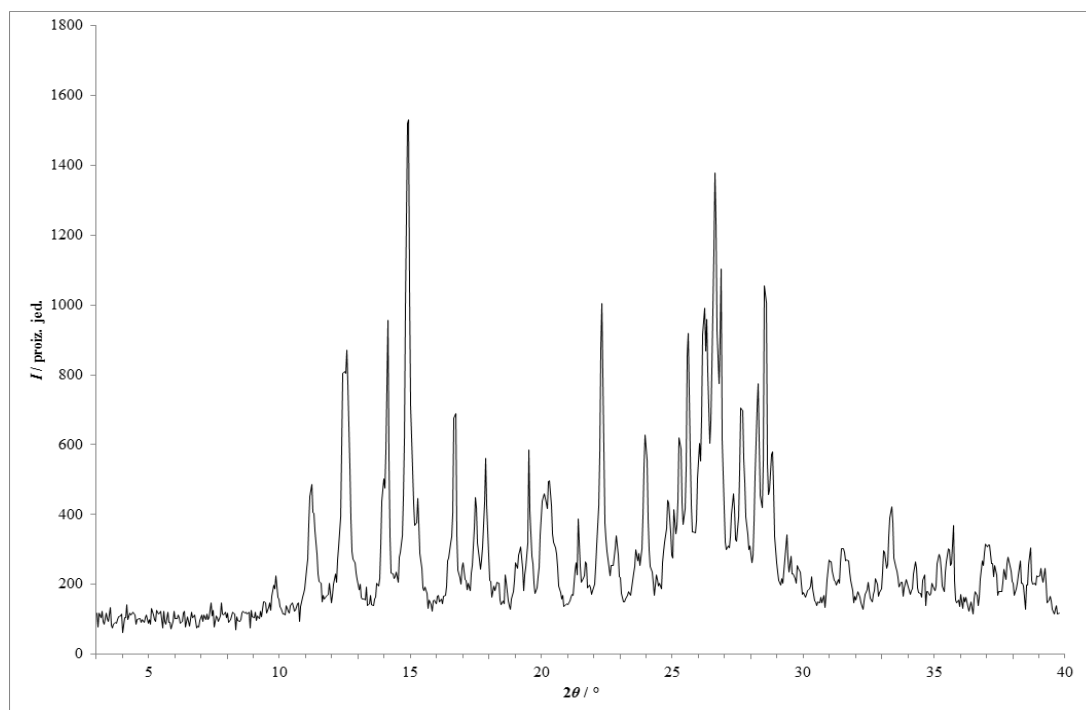
**Slika 148** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



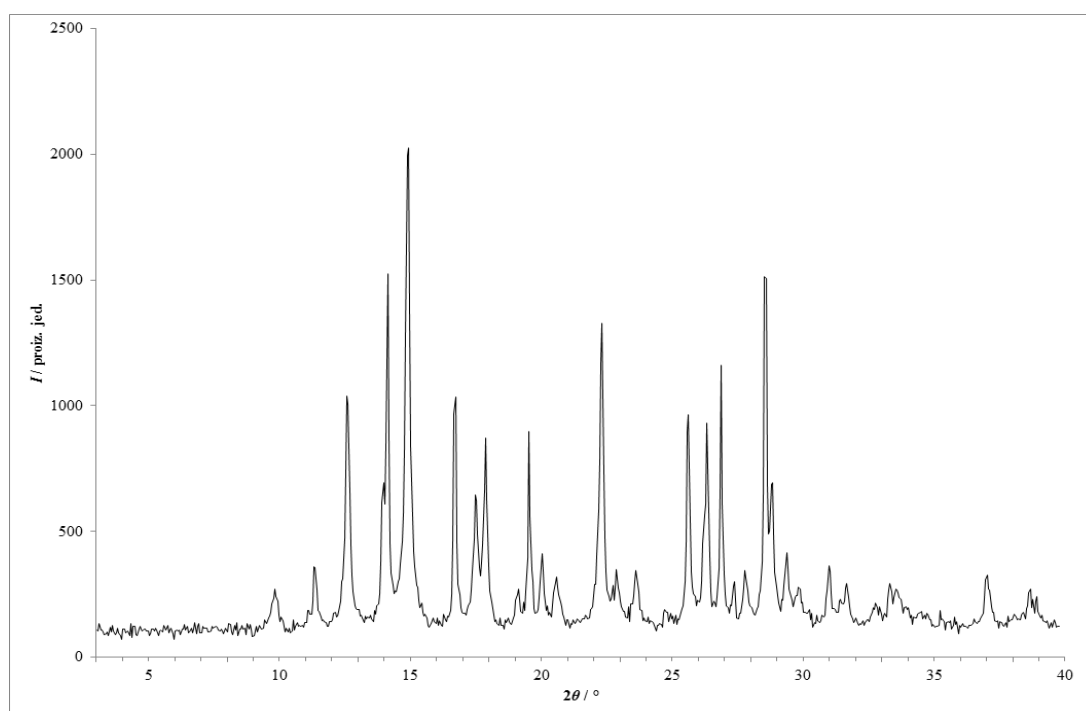
**Slika 149** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 1,2-dimetoksietana.



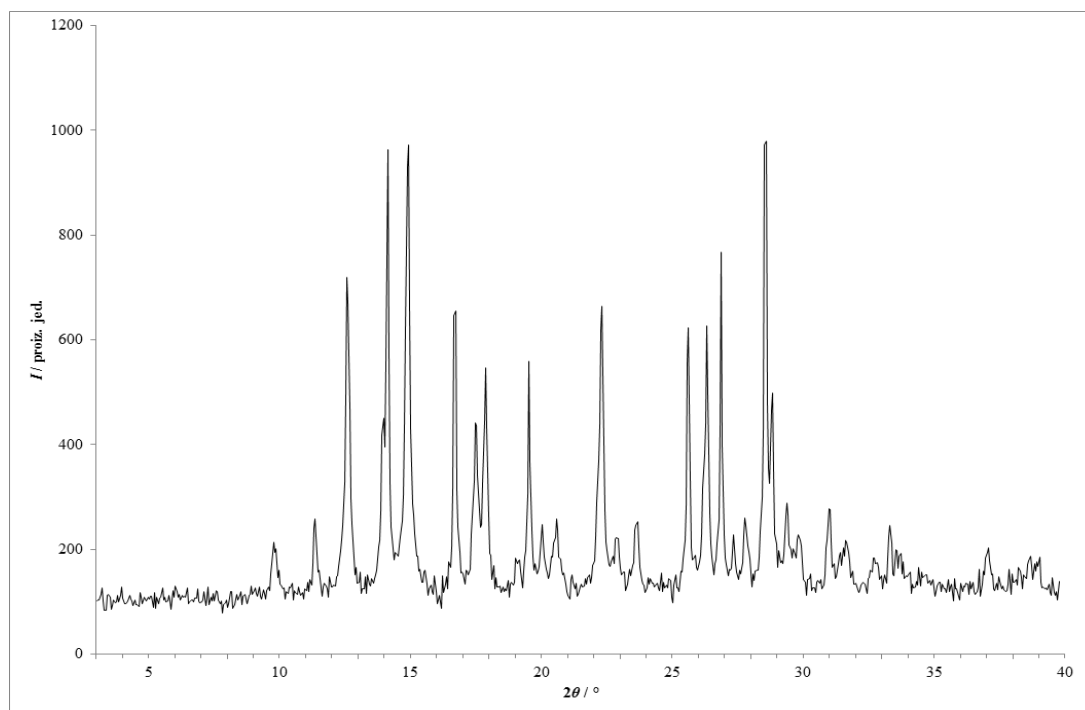
**Slika 150** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



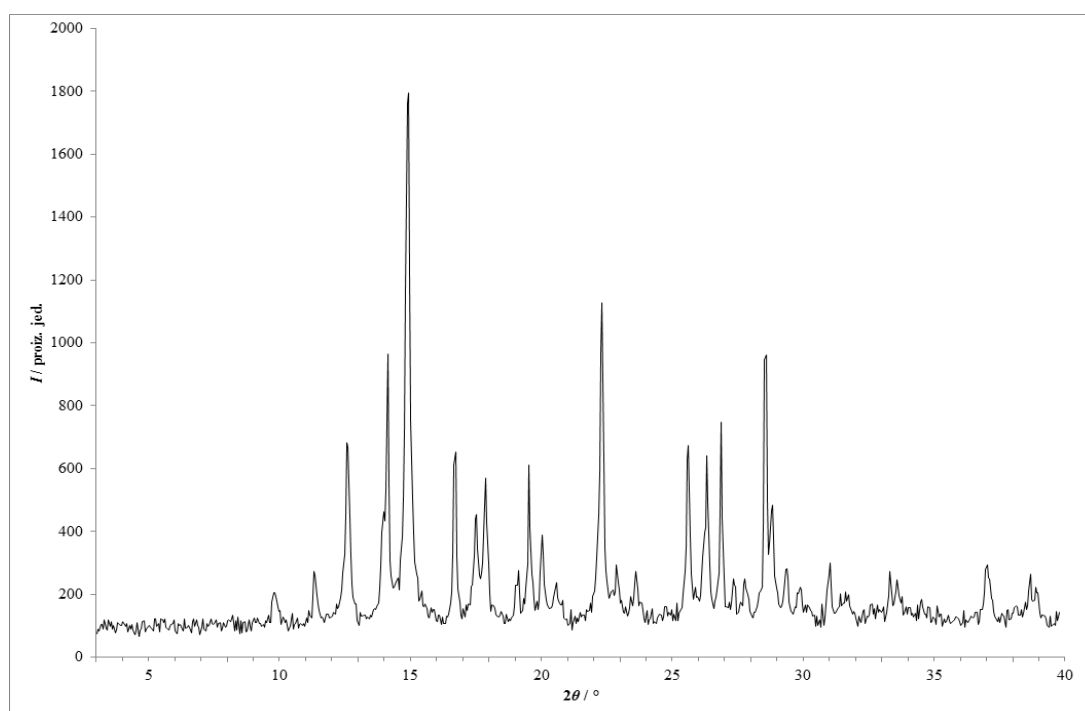
**Slika 151** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine etanola.



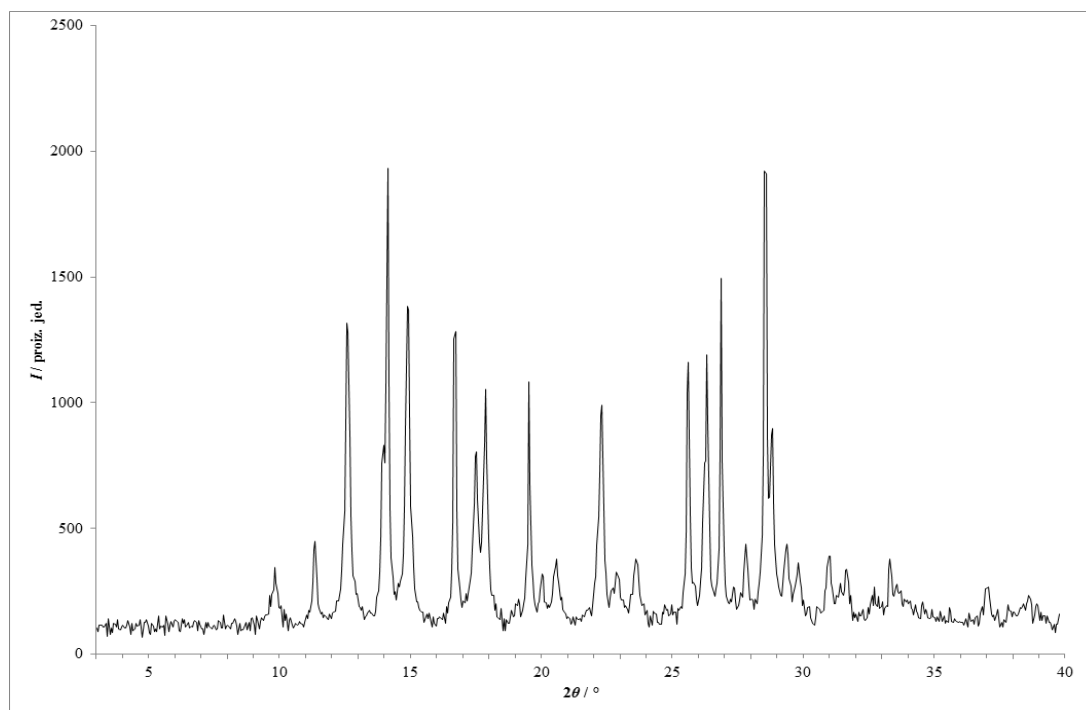
**Slika 152** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



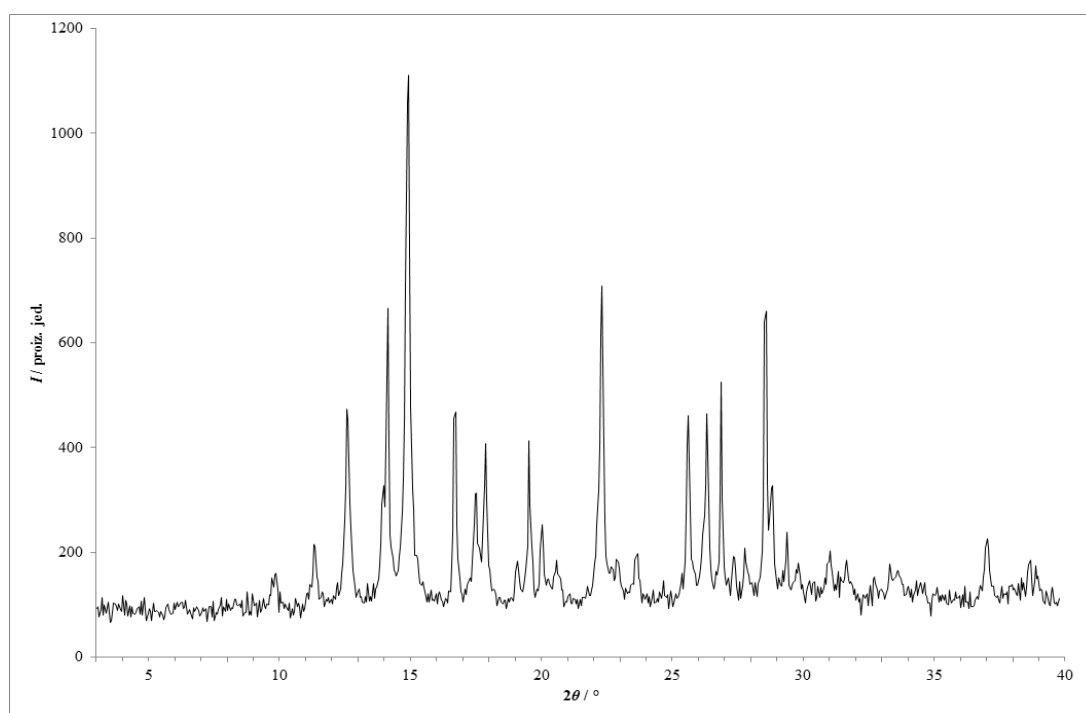
**Slika 153** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine metanola.



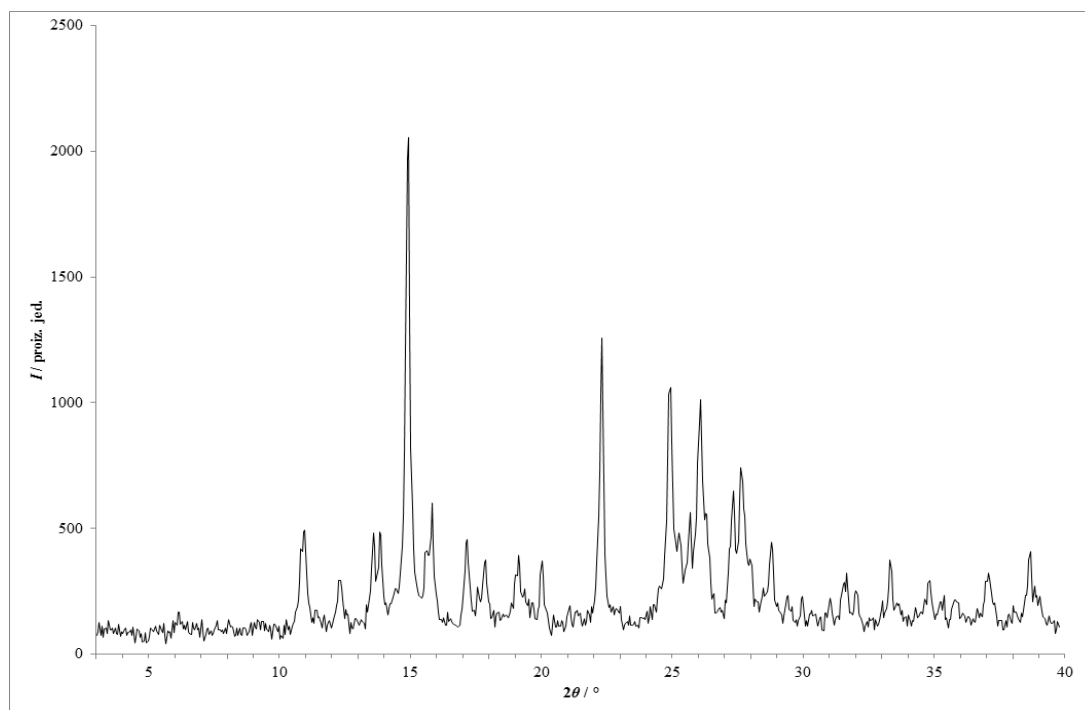
**Slika 154** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



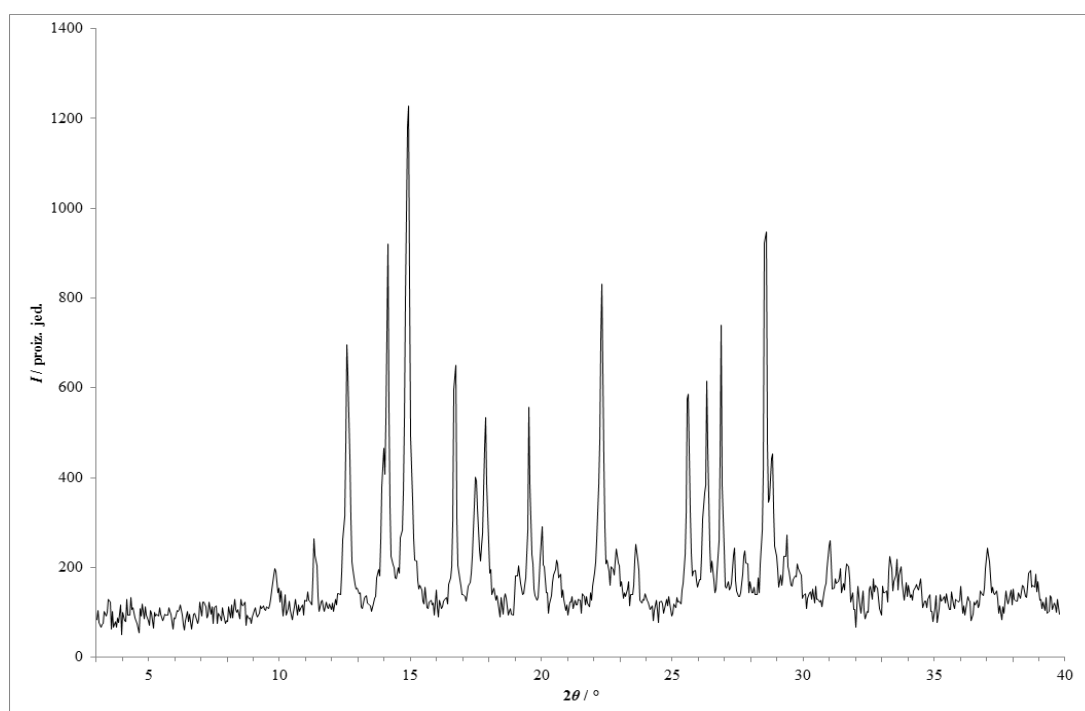
**Slika 155** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



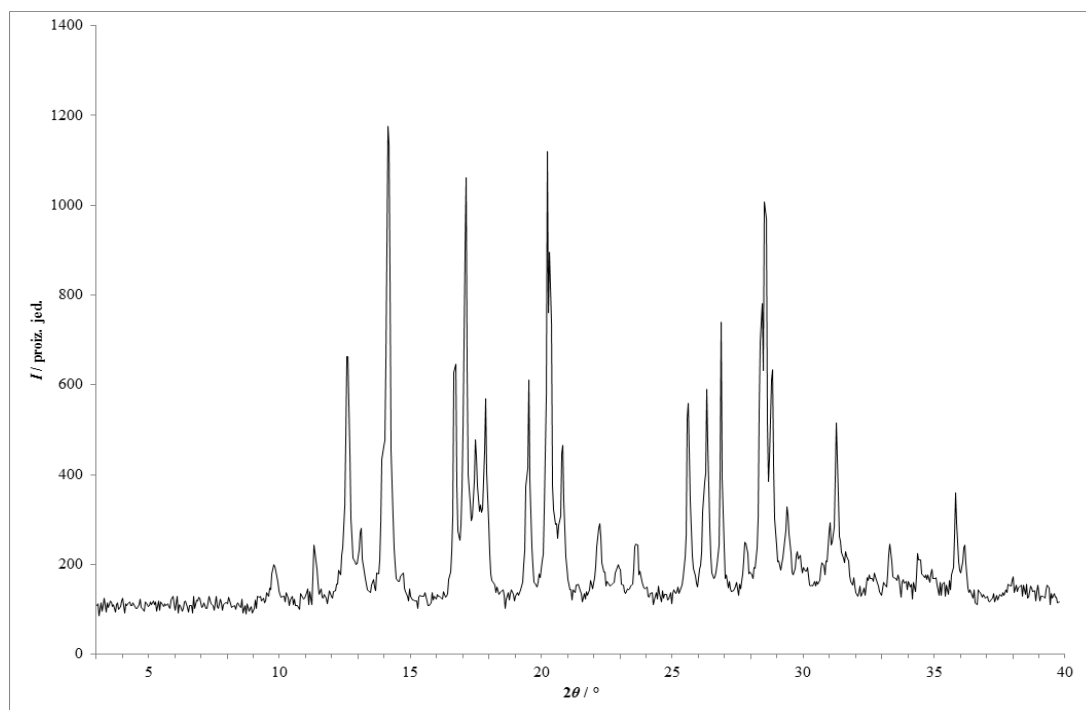
**Slika 156** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine toluena.



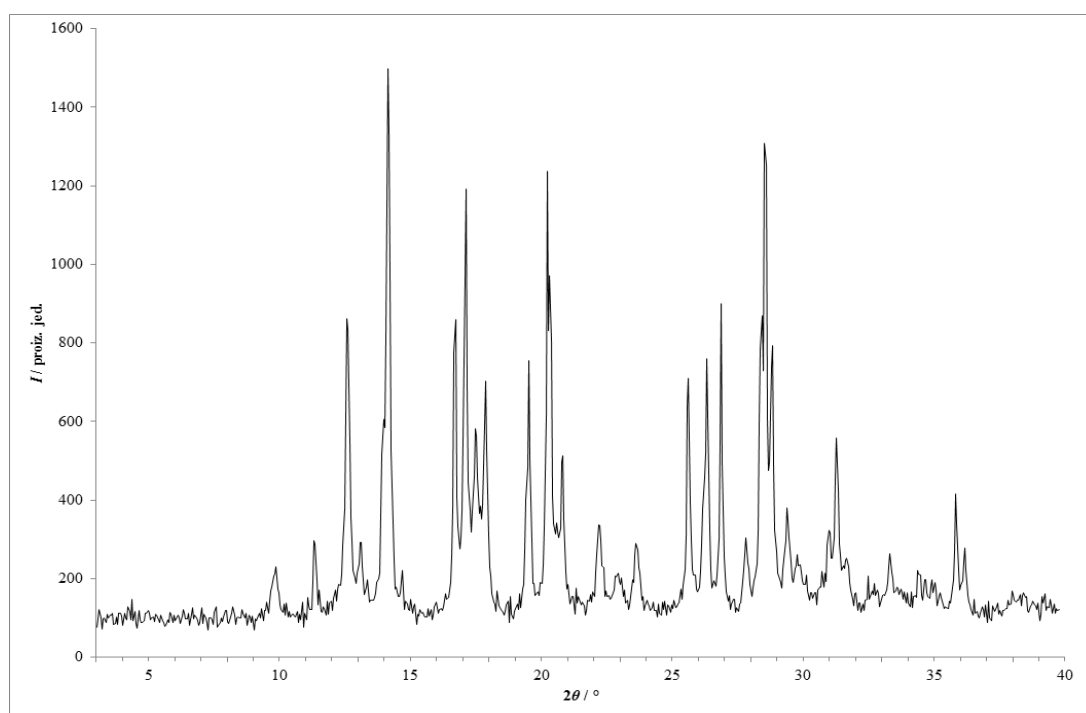
**Slika 157** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine vode.



**Slika 158** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 2-metiltetrahidrofurana.

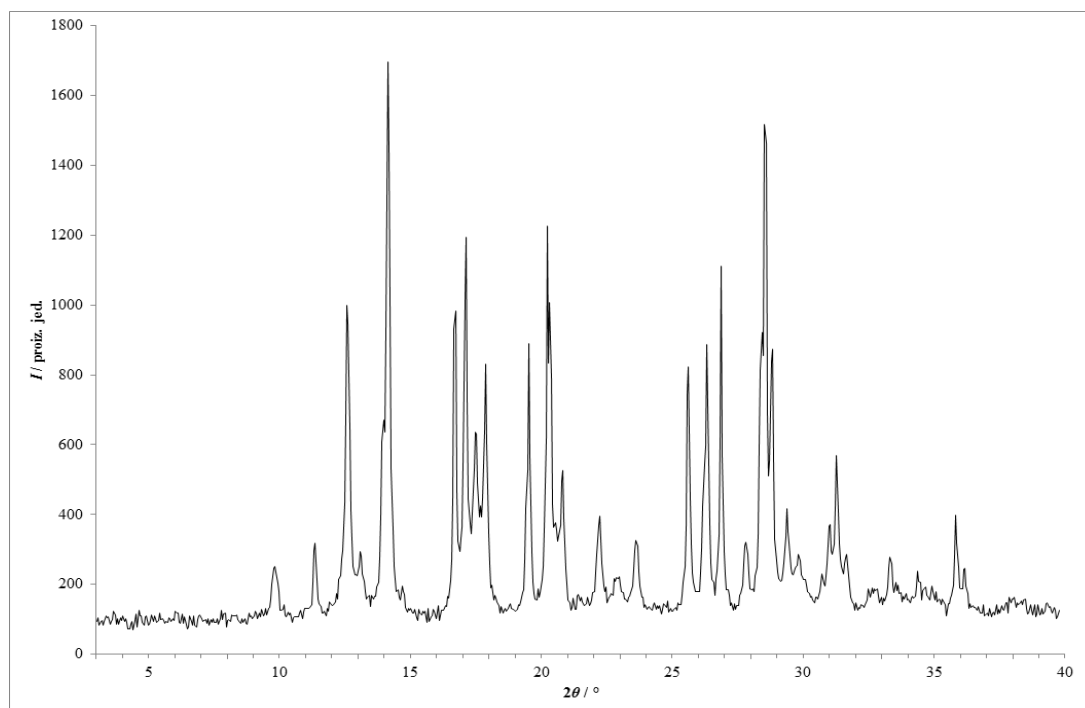


Slika 159 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** bez otapala.

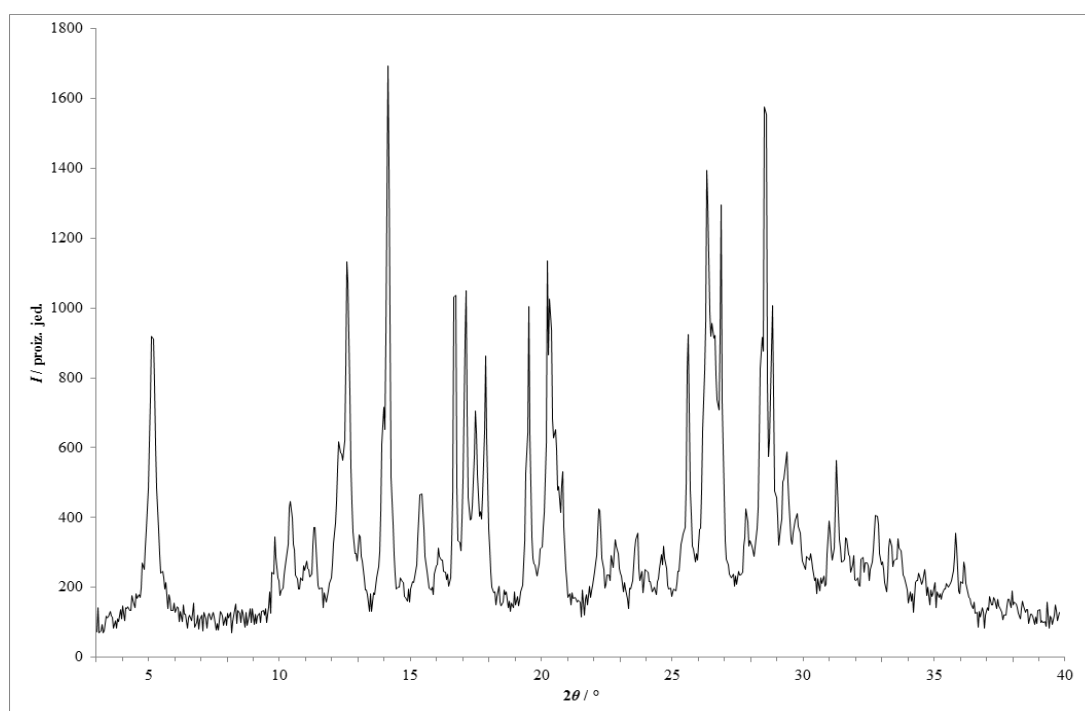


Slika 160 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine acetona.

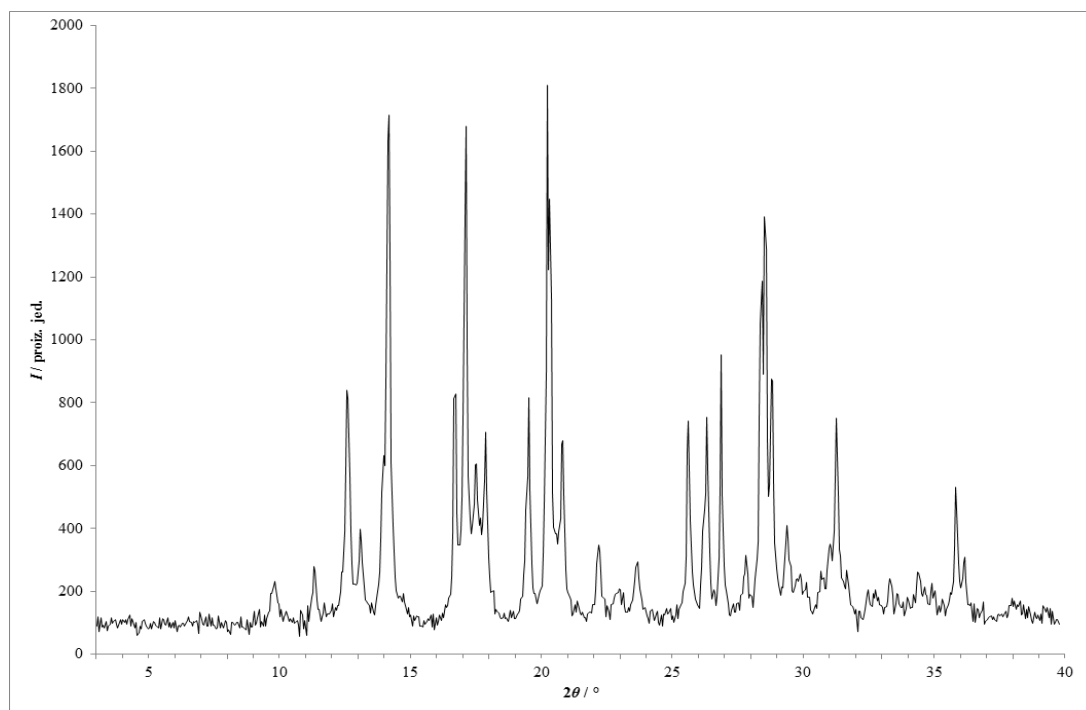




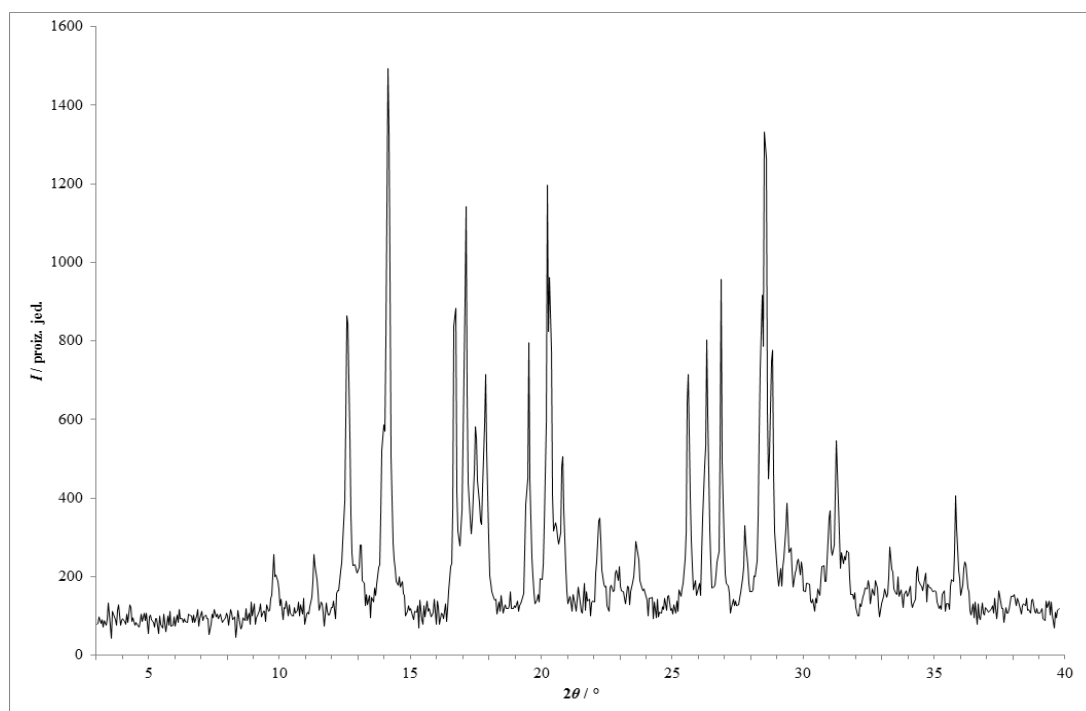
Slika 161 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



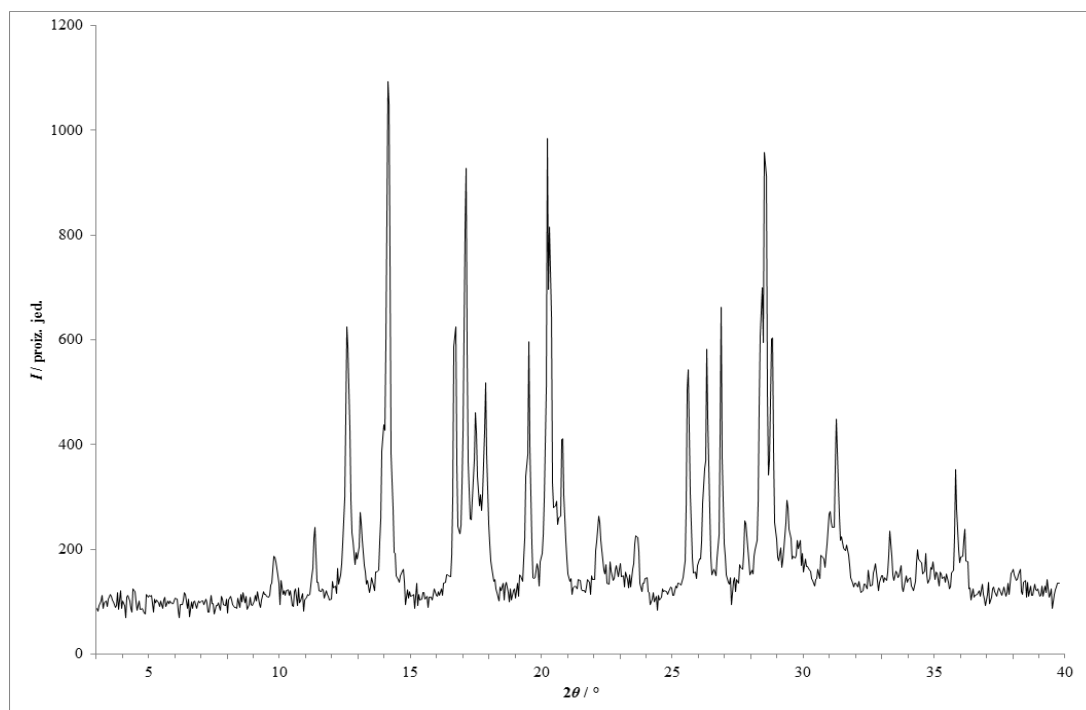
Slika 162 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine anisola.



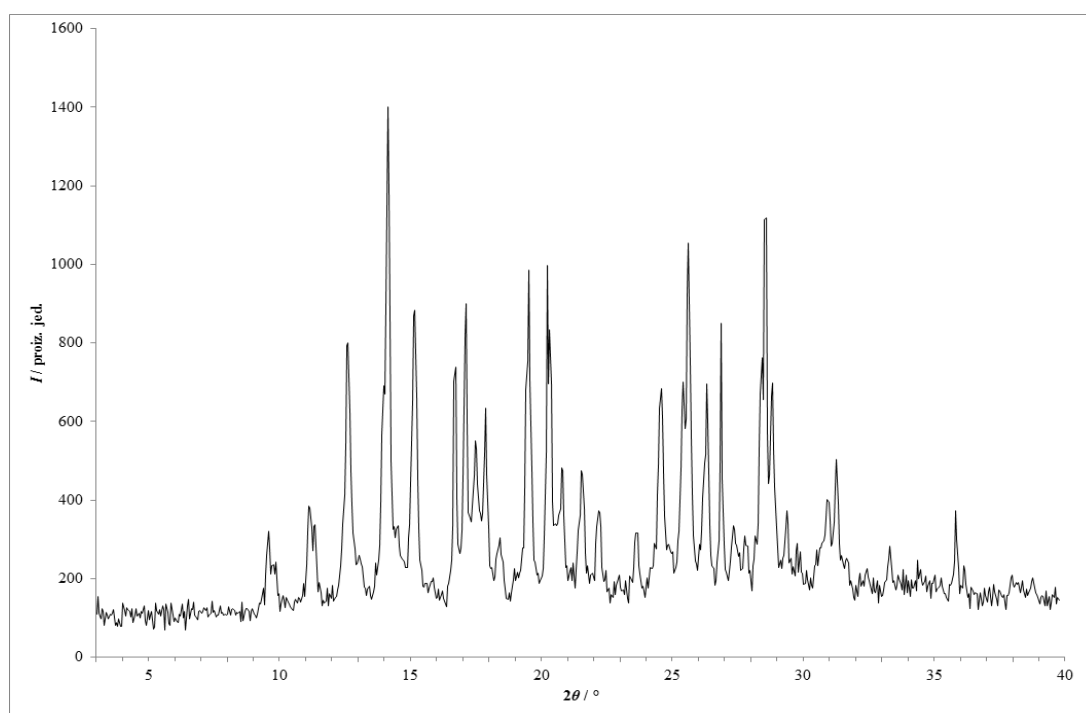
Slika 163 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.



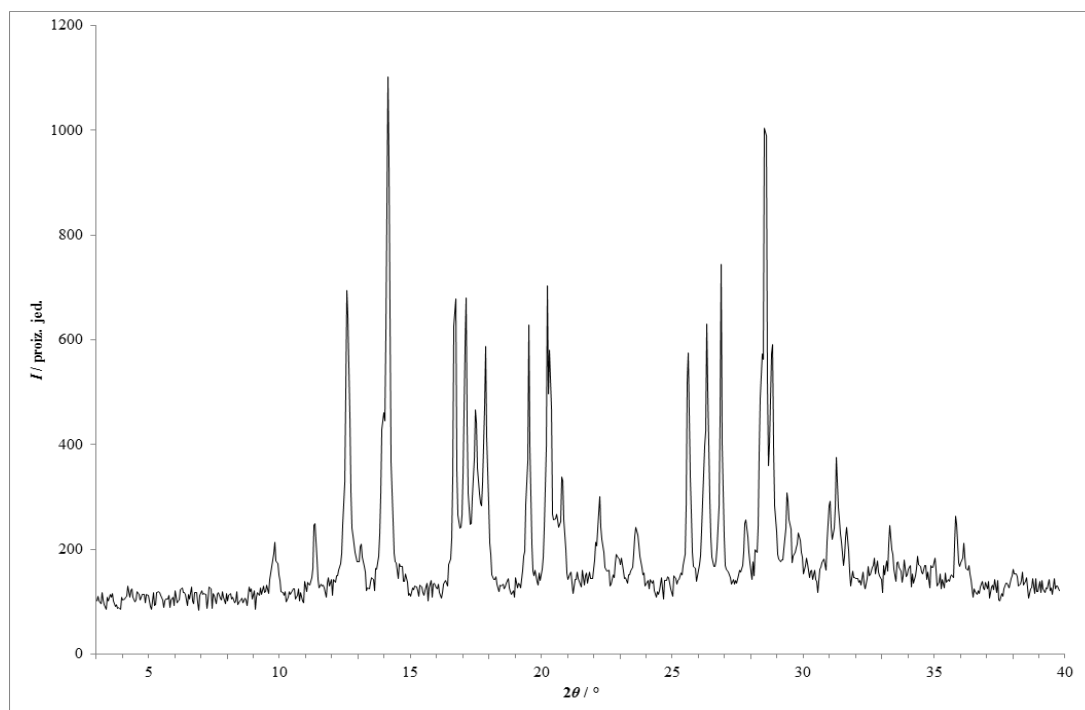
Slika 164 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



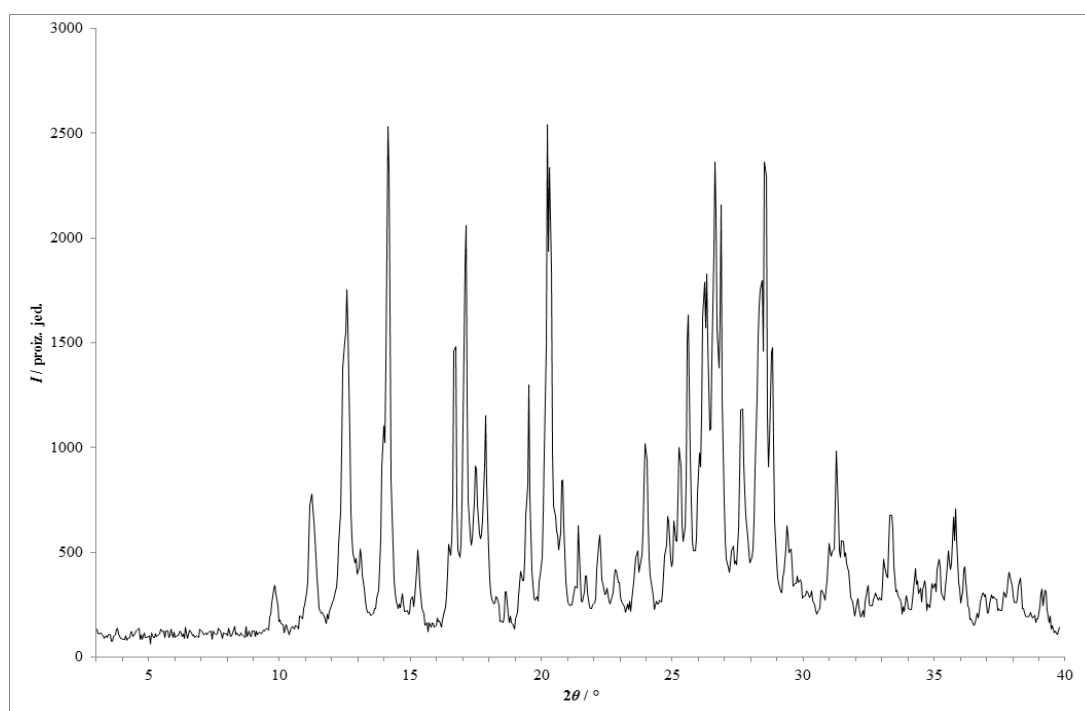
Slika 165 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



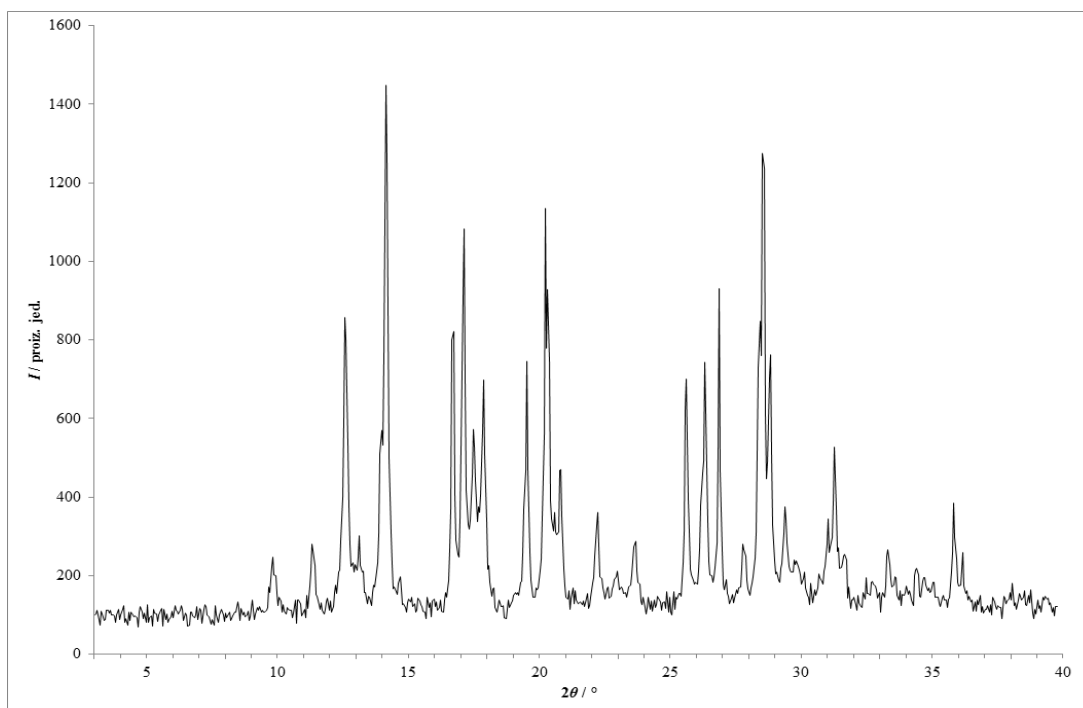
Slika 166 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 1,2-dimetoksietana.



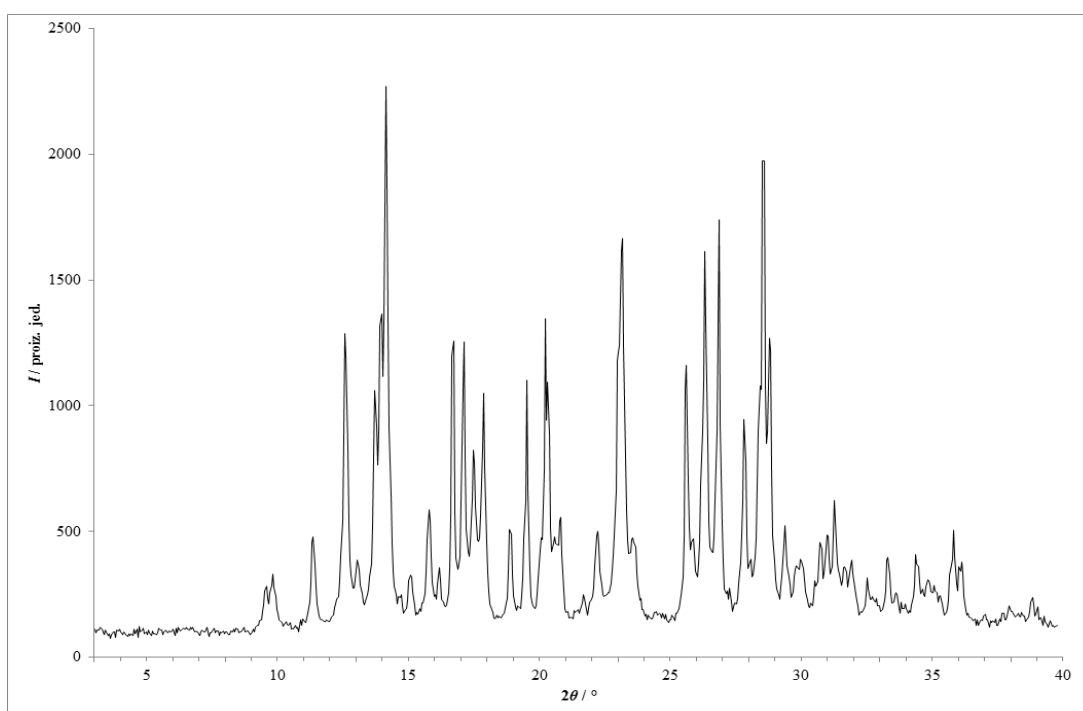
**Slika 167** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



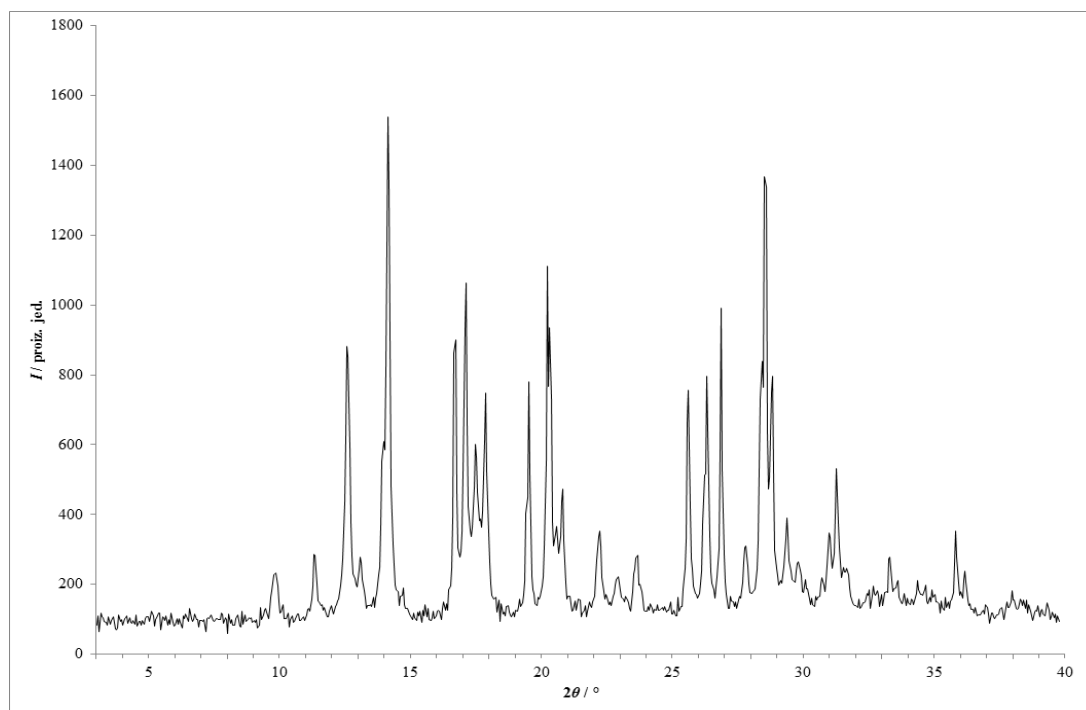
**Slika 168** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine etanola.



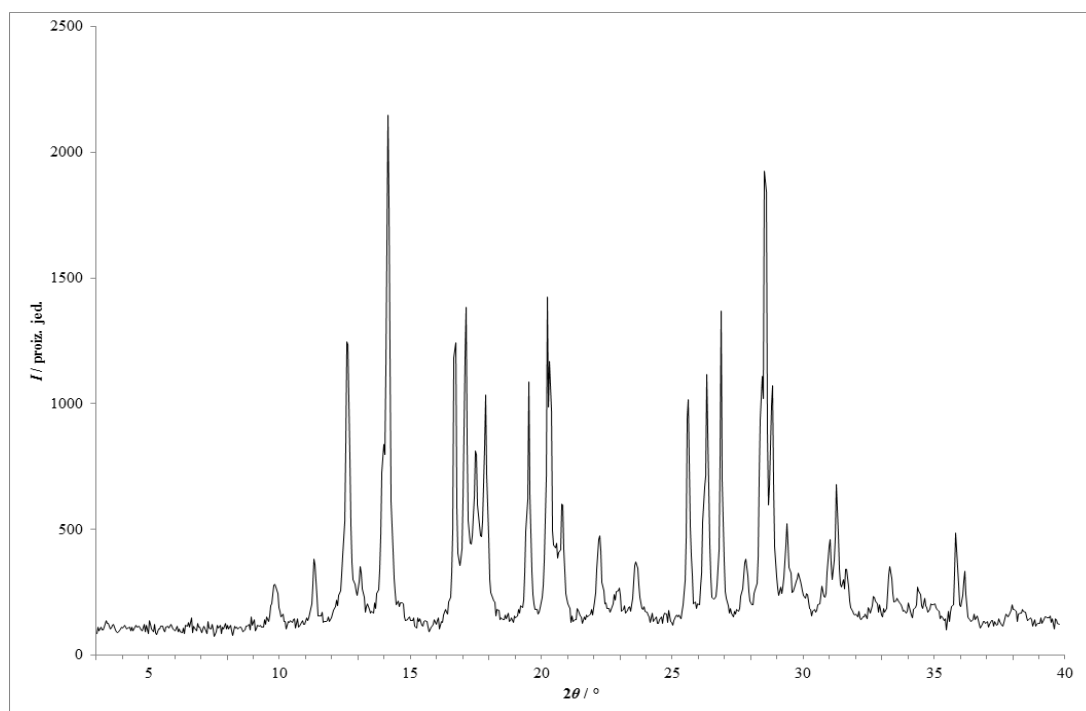
Slika 169 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



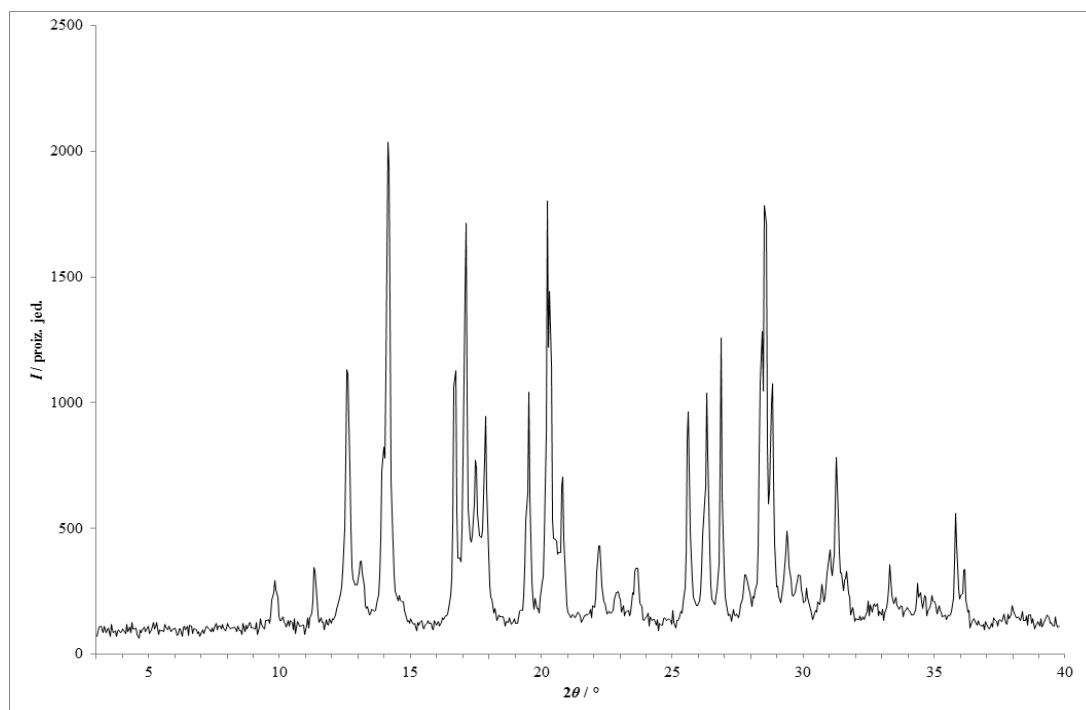
Slika 170 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine metanola.



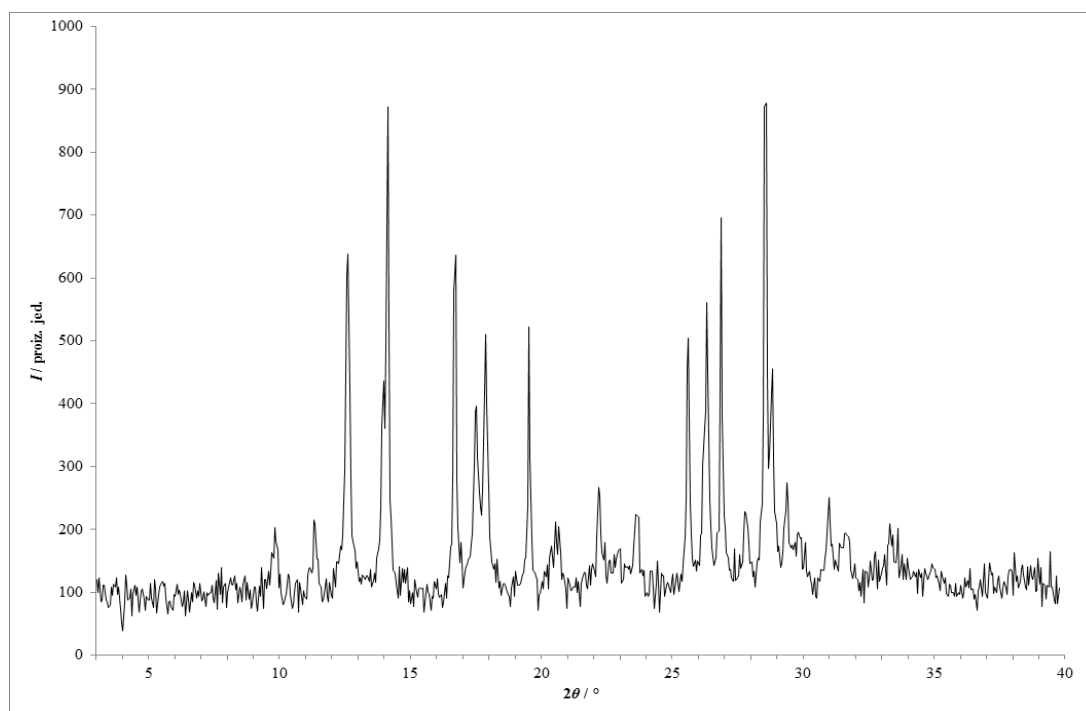
Slika 171 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



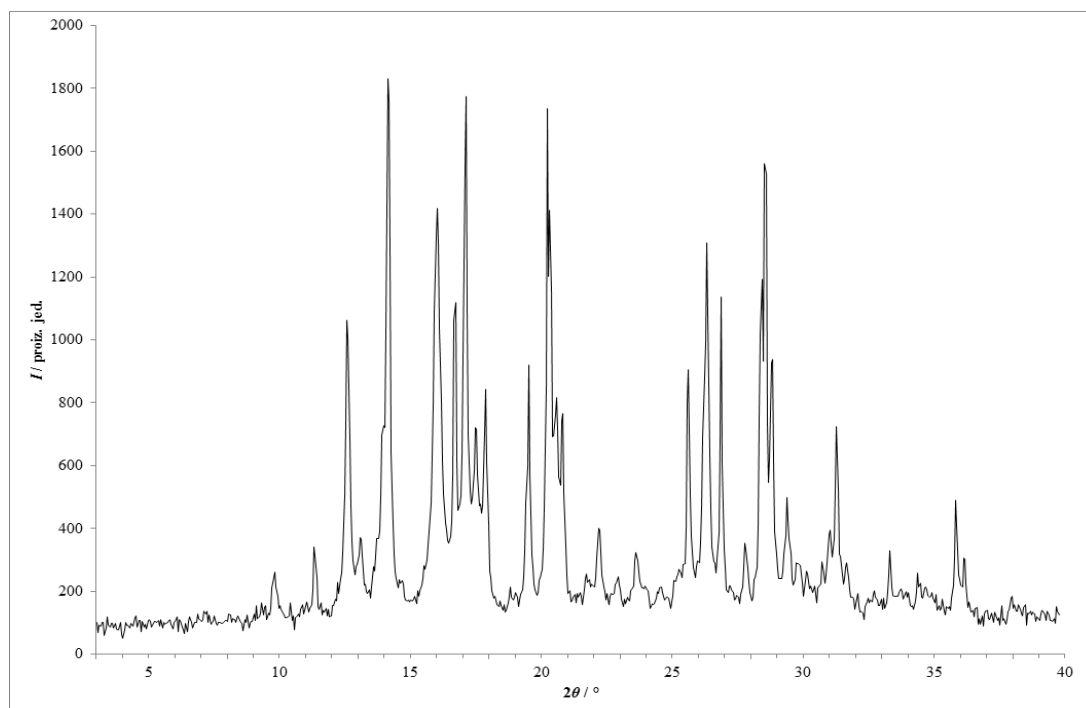
Slika 172 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



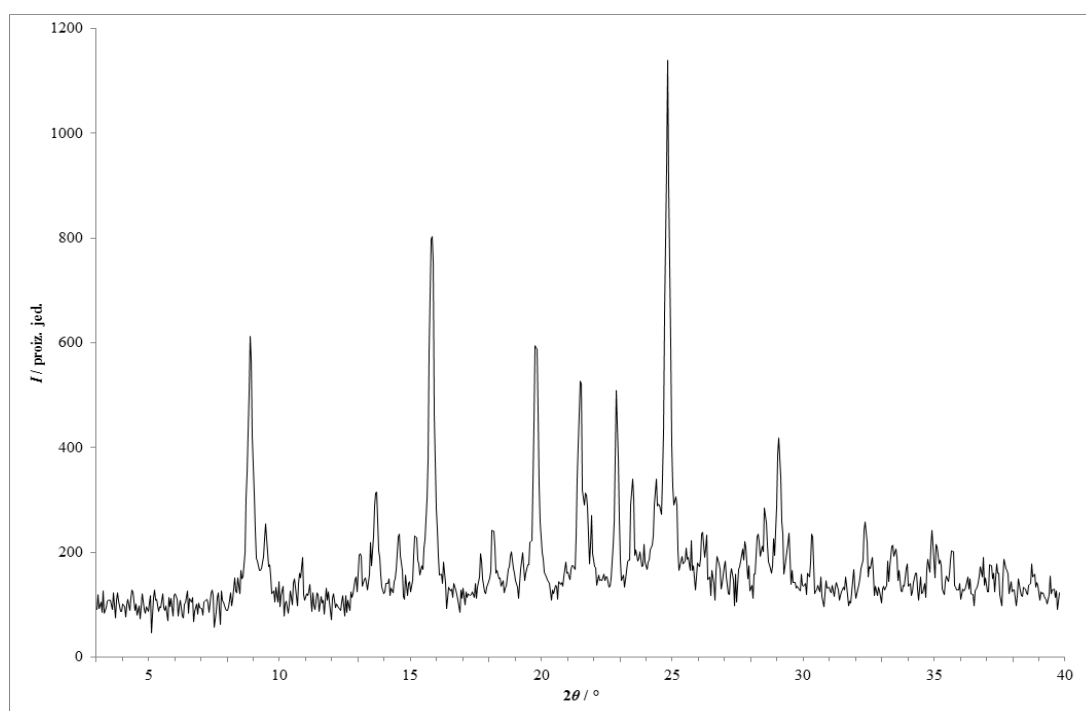
**Slika 173** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine toluena.



**Slika 174** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine vode.

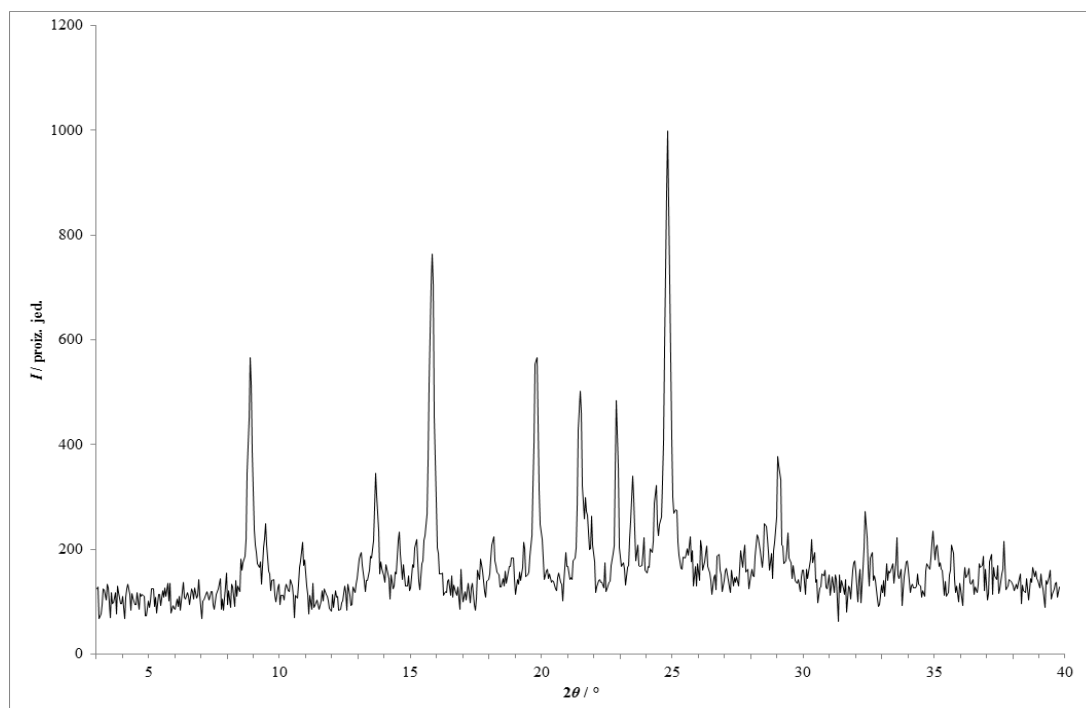


Slika 175 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog ručnom mehanokemijskom sintezom fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 2-metiltetrahidrofurana.

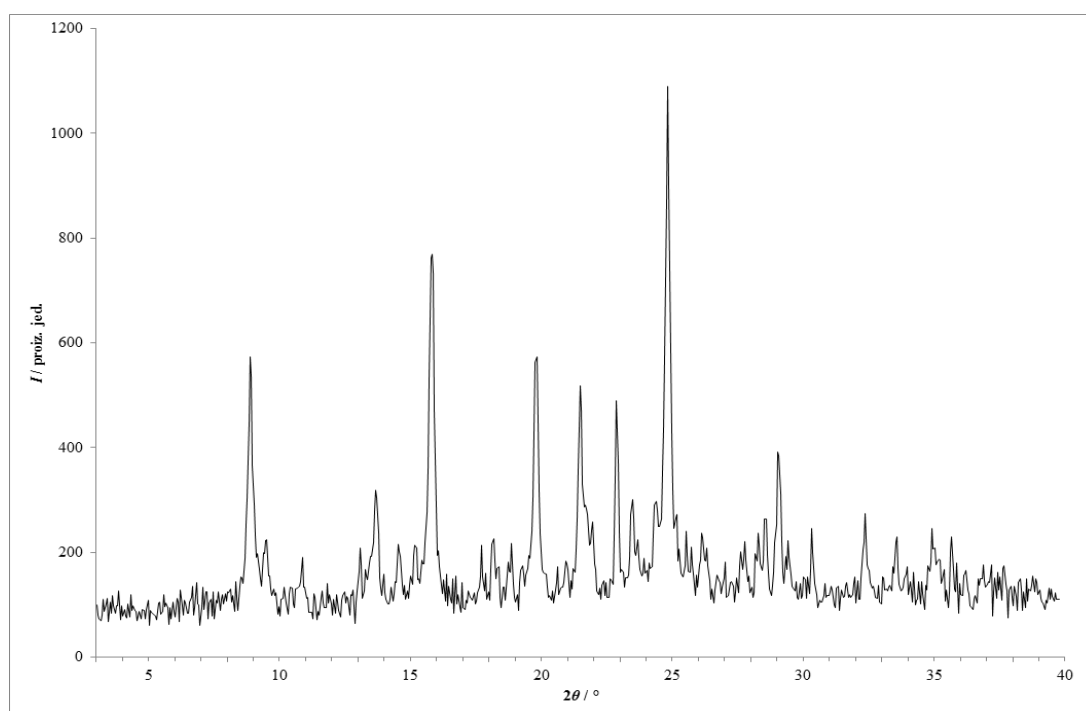


Slika 176 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** bez otapala.

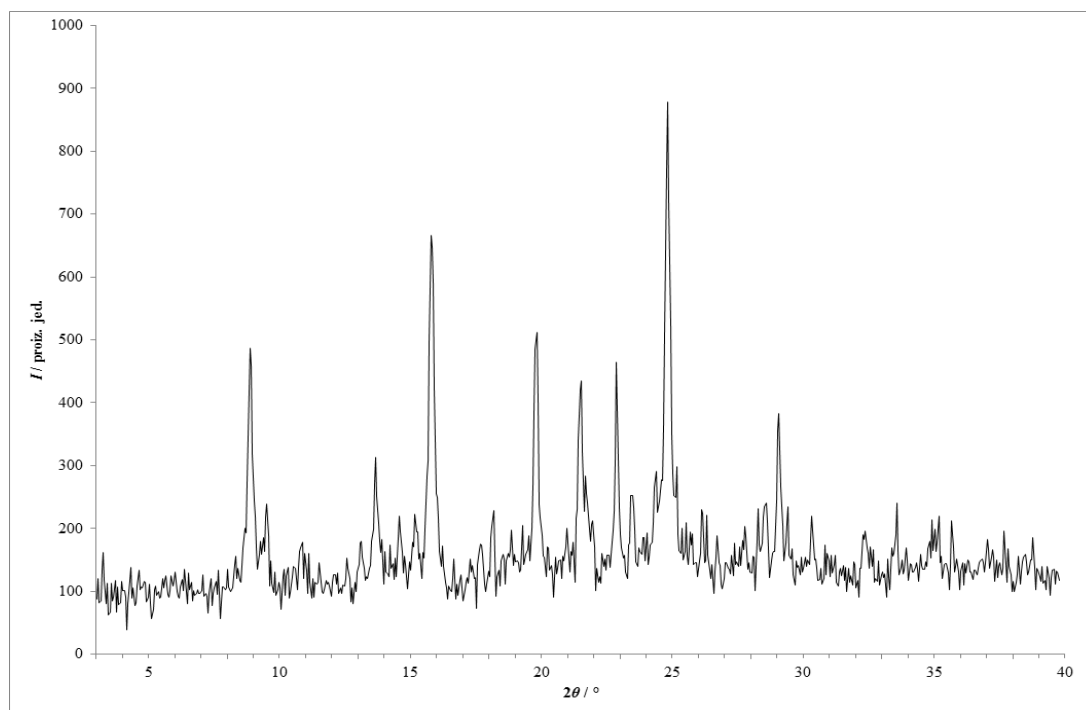




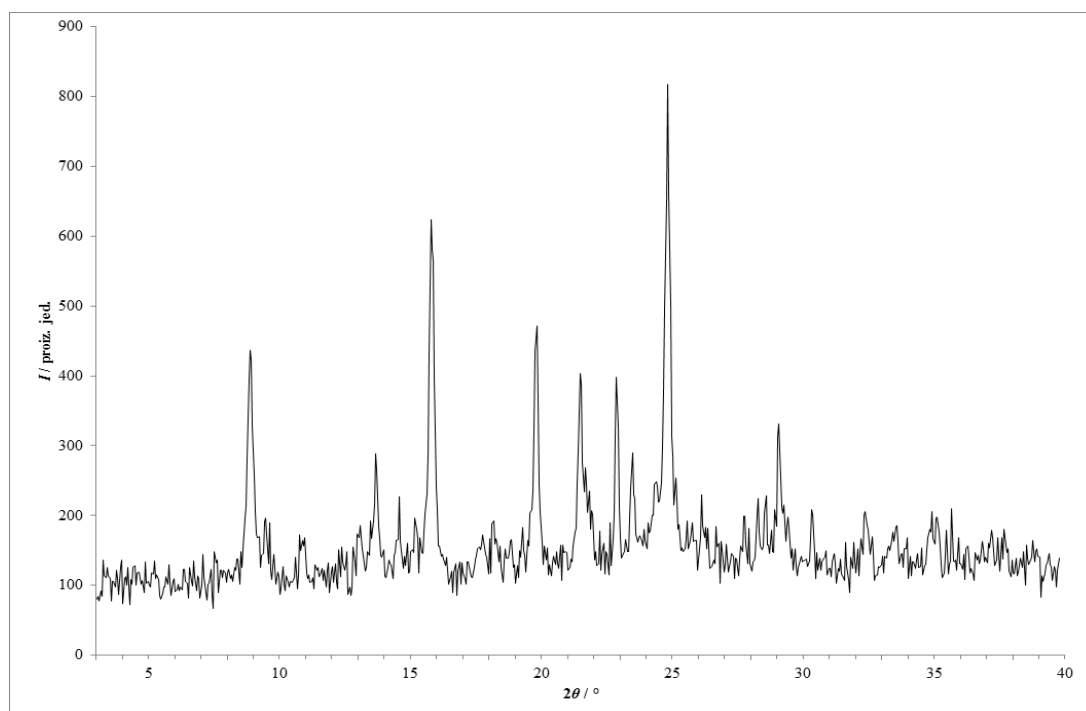
Slika 177 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine acetona.



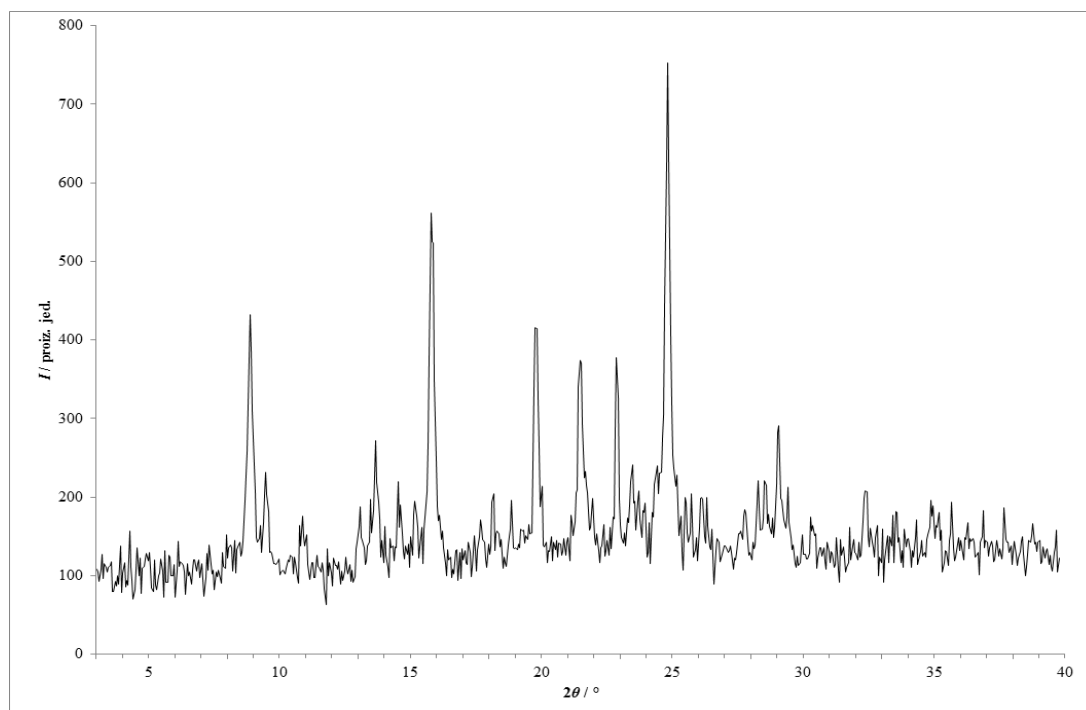
Slika 178 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



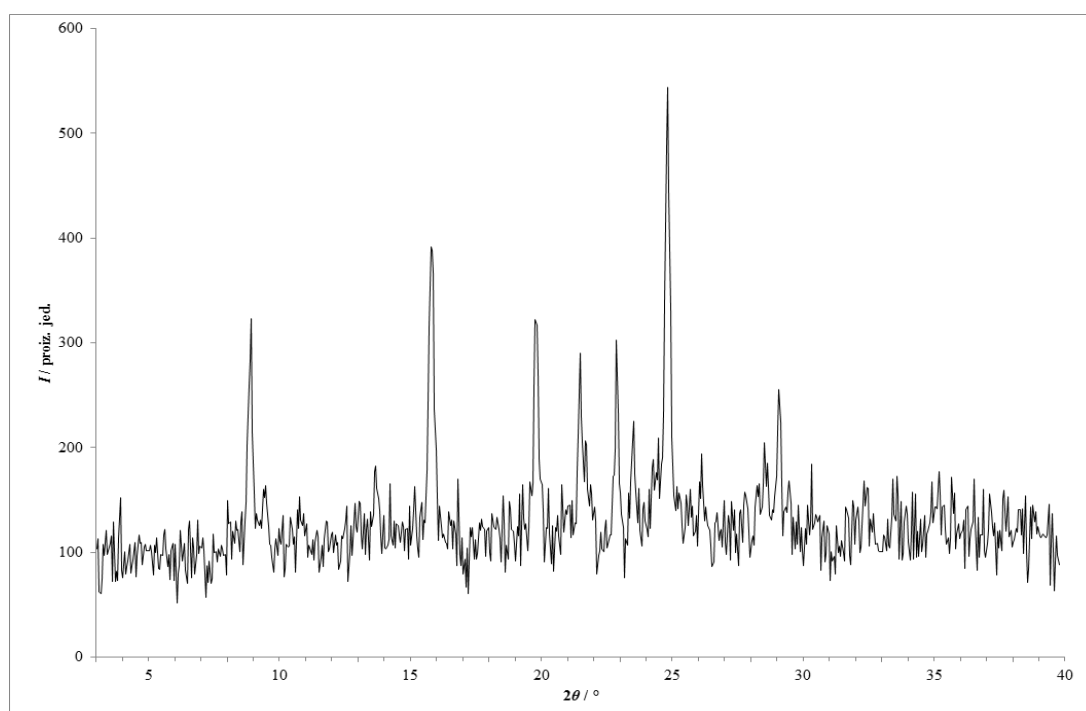
**Slika 179** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine anisola.



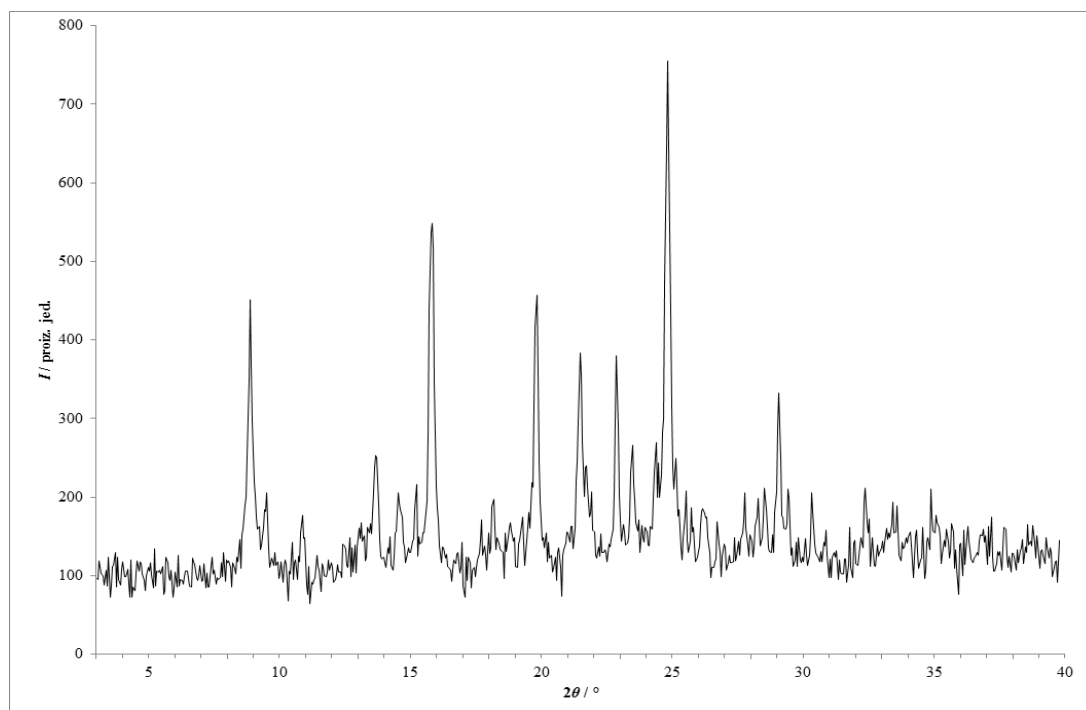
**Slika 180** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.



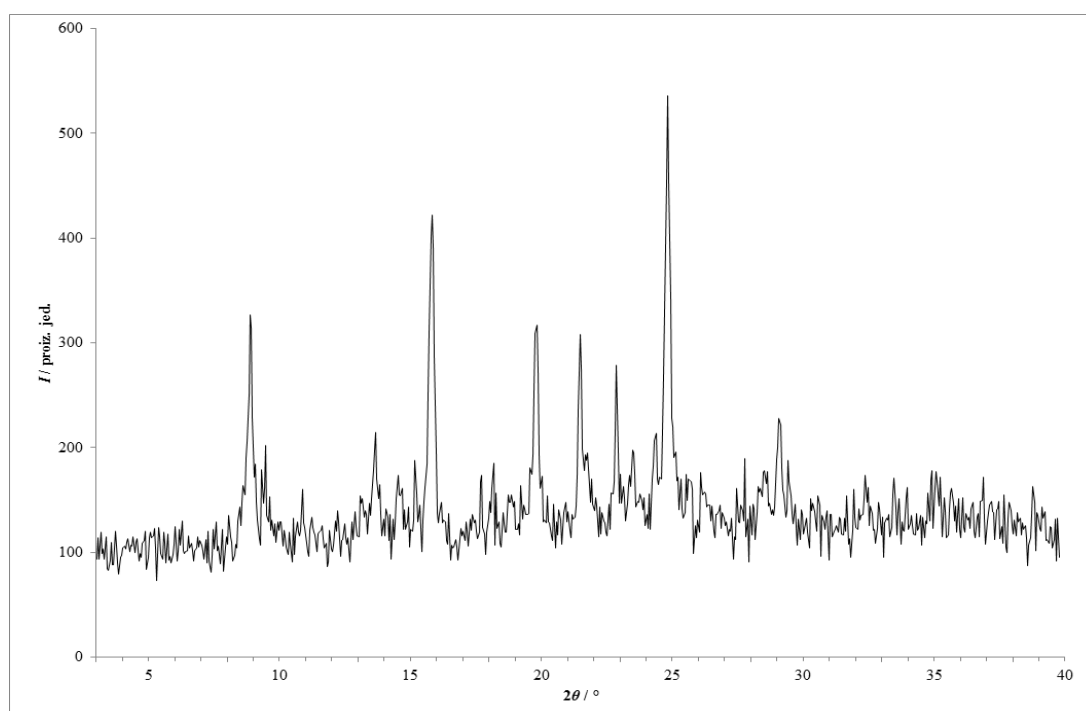
Slika 181 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



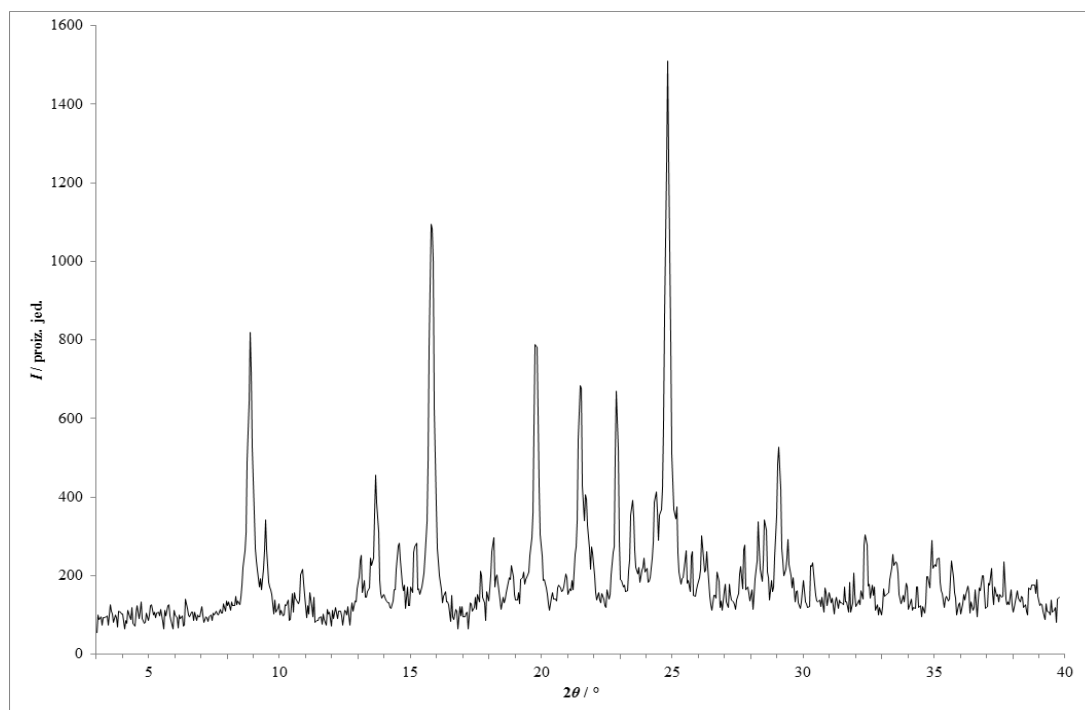
Slika 182 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



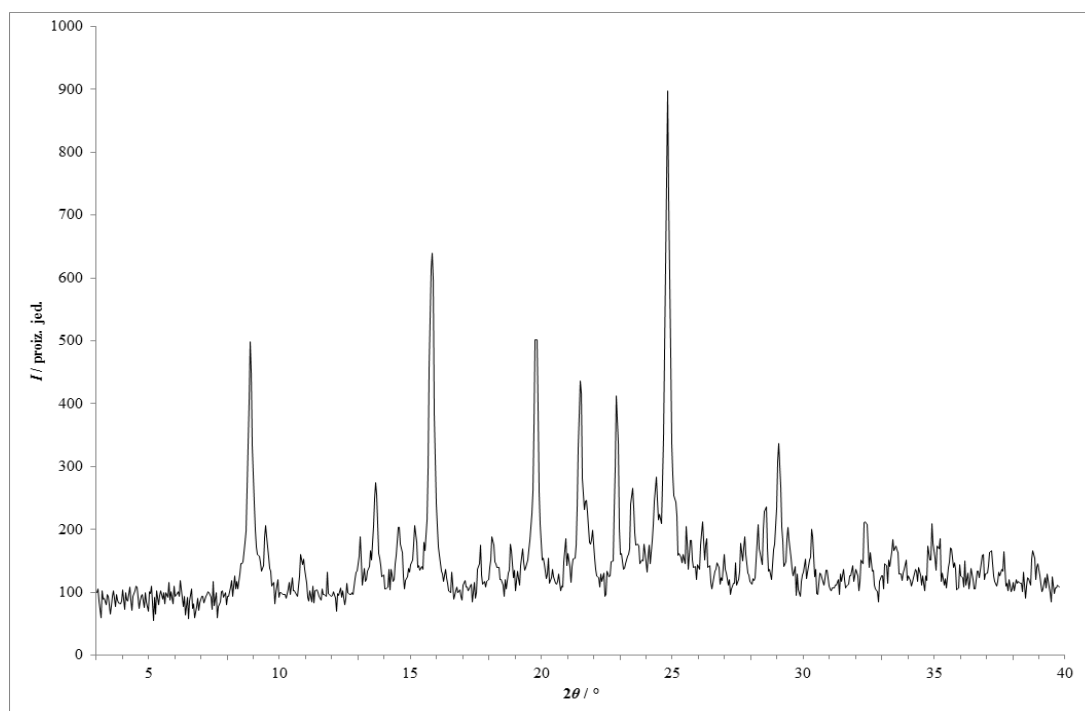
**Slika 183** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



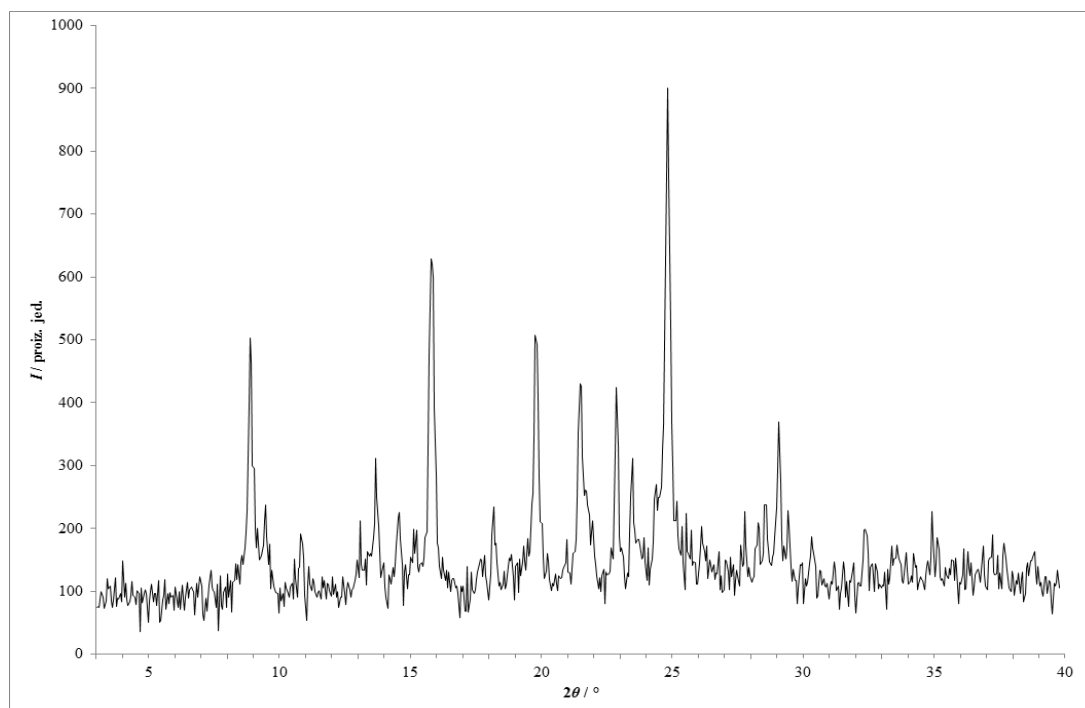
**Slika 184** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine etanola.



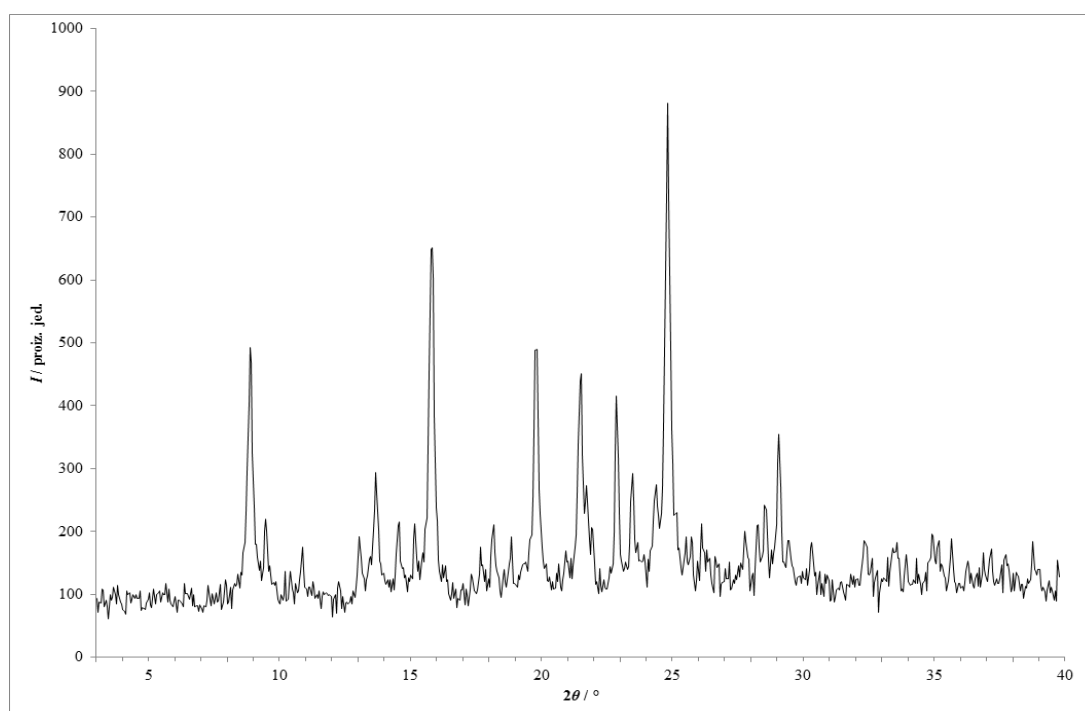
Slika 185 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



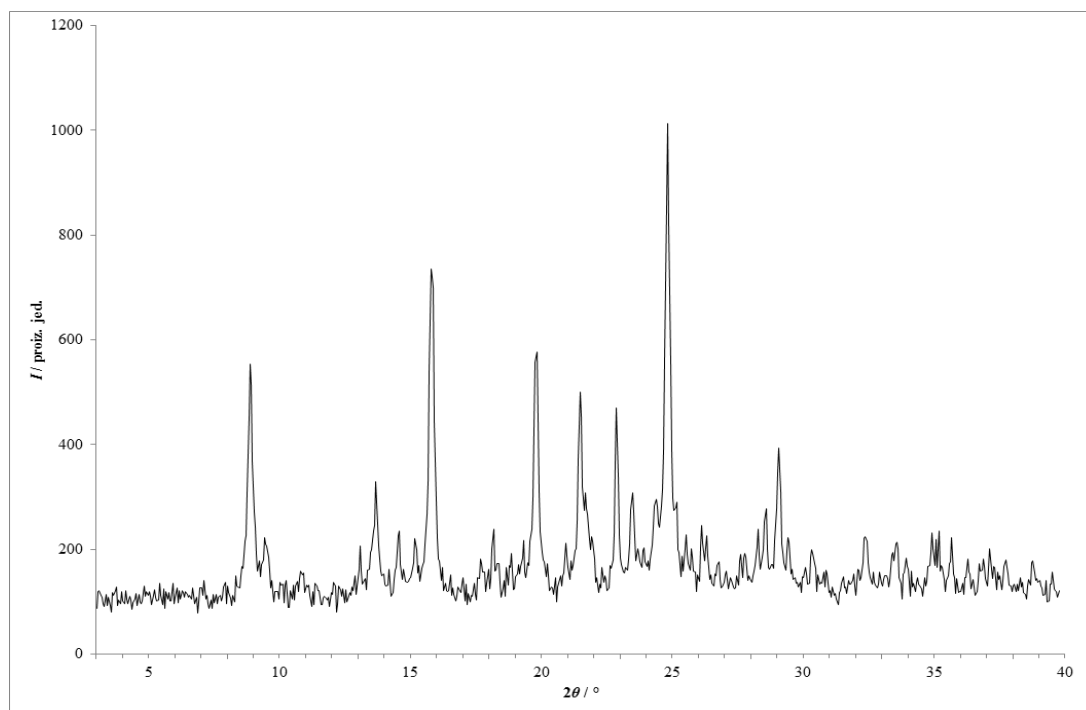
Slika 186 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine metanola.



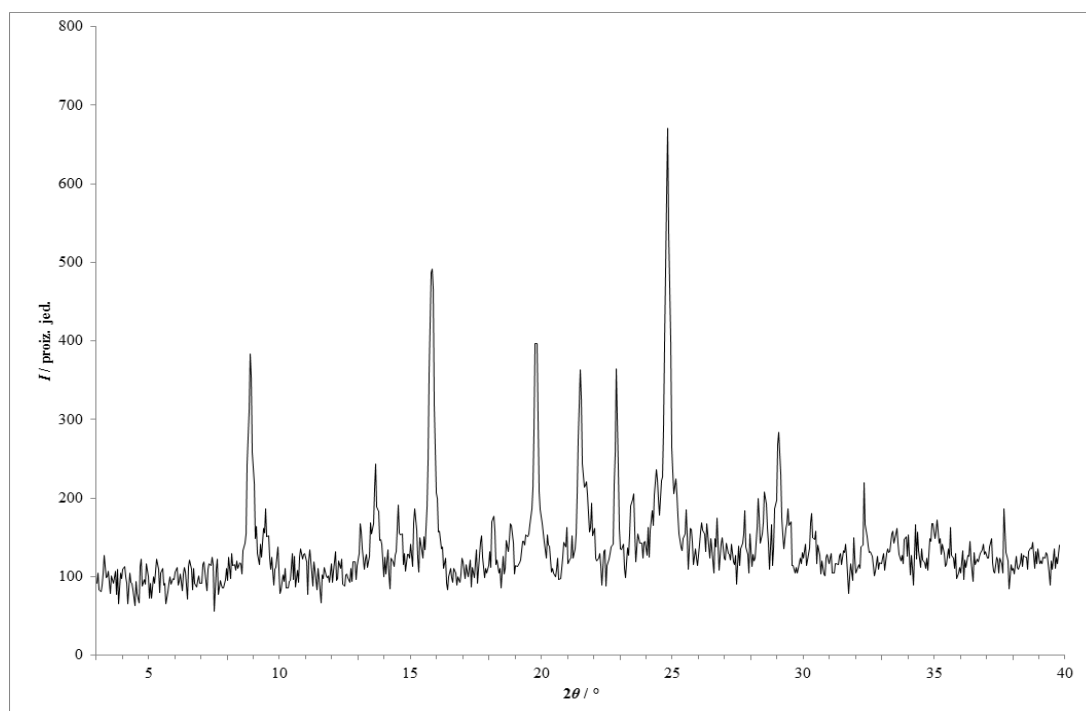
Slika 187 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



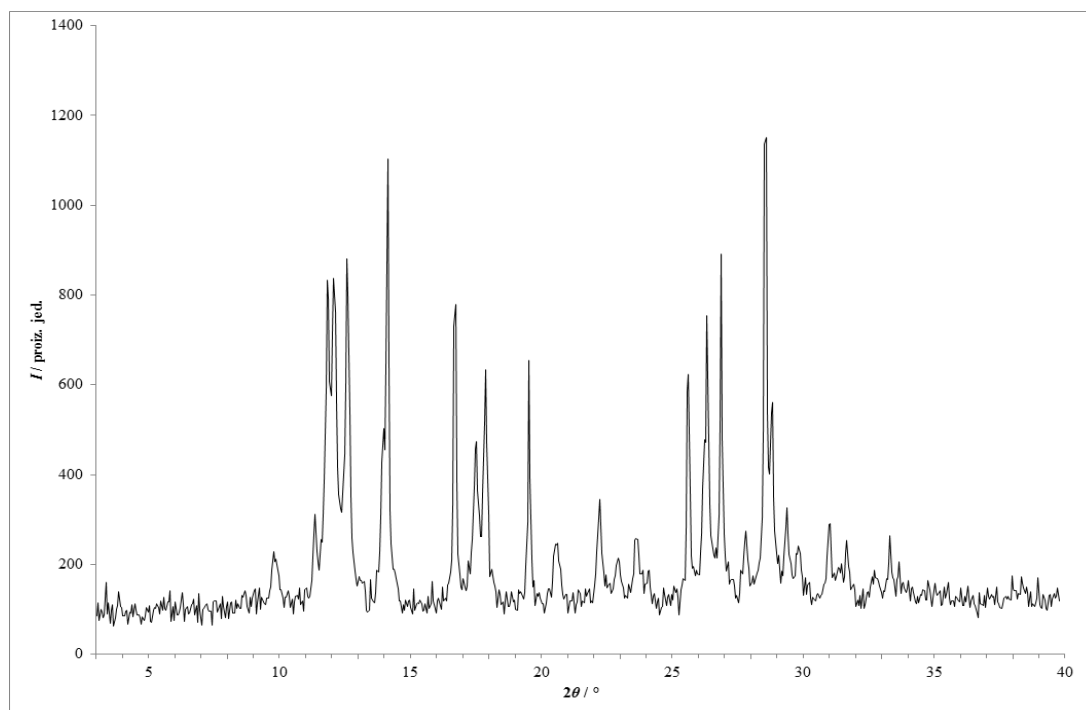
Slika 188 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



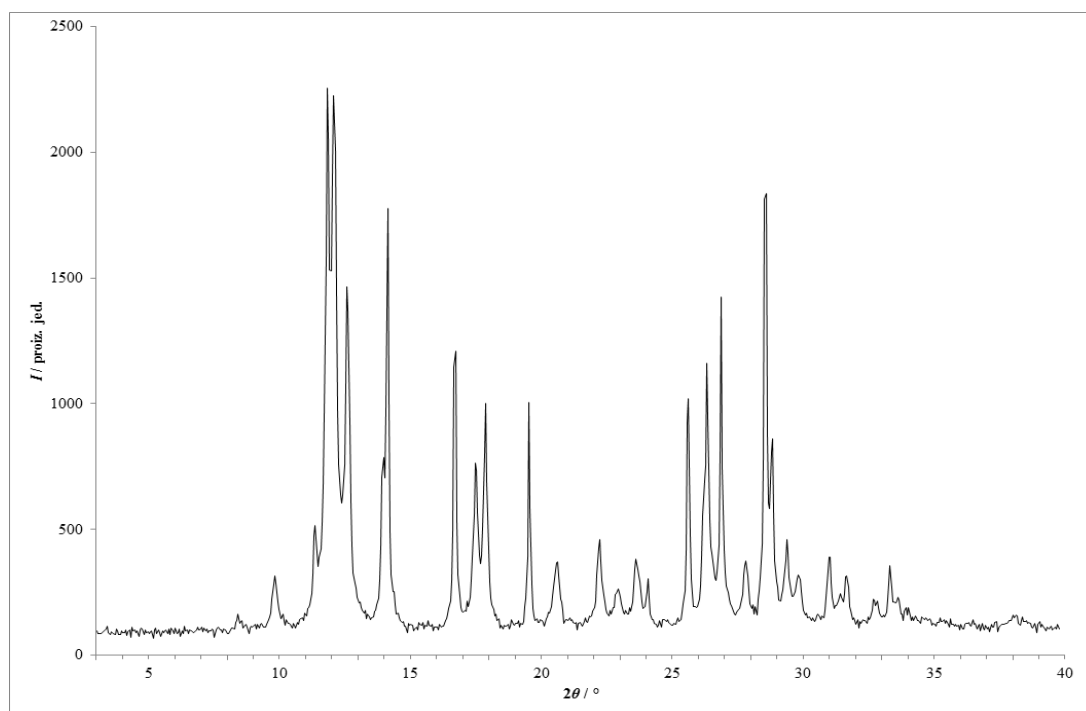
**Slika 189** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine toluena.



**Slika 190** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **van** s dodatkom katalitičke količine vode.

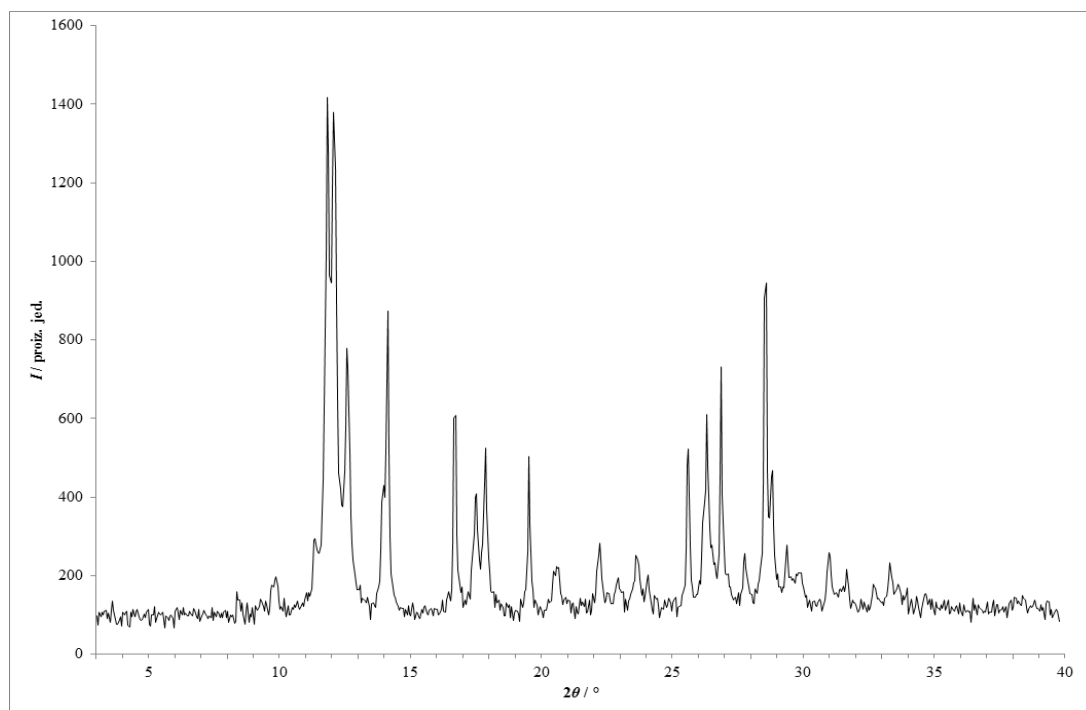


Slika 191 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** bez otapala.

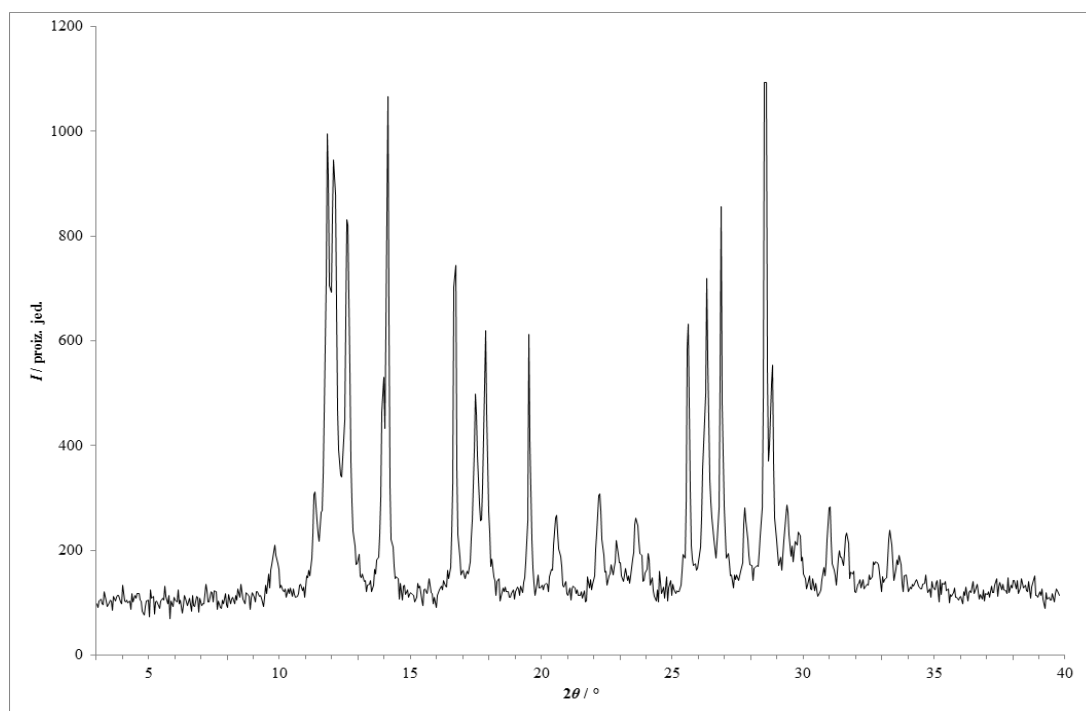


Slika 192 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine acetona.

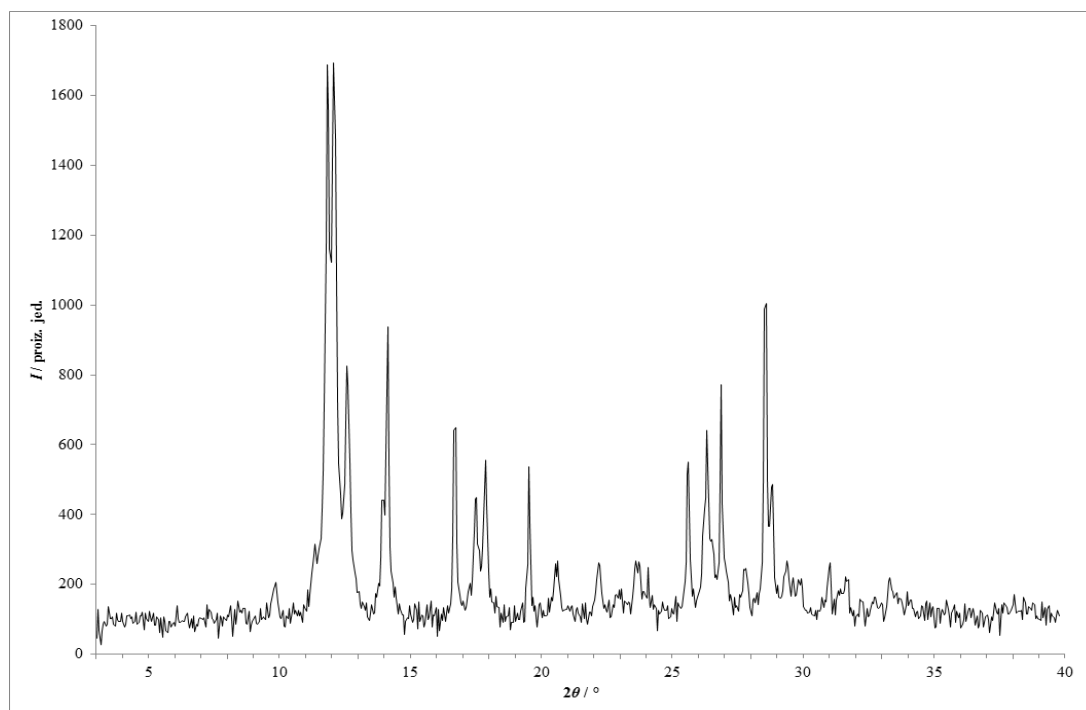




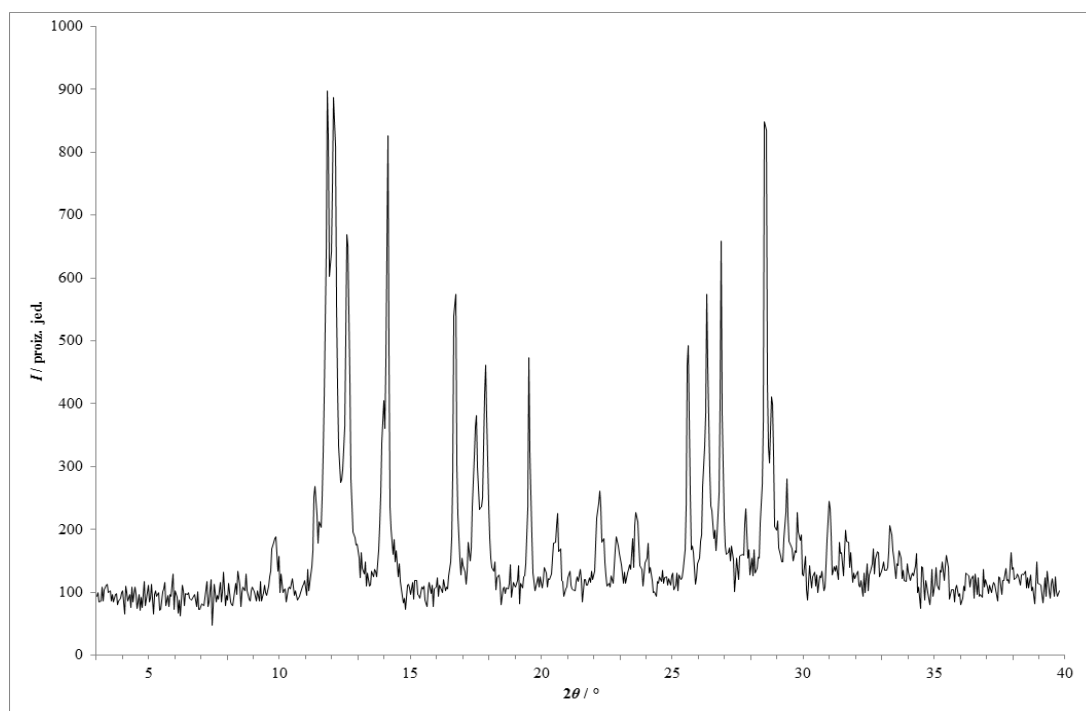
**Slika 193** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



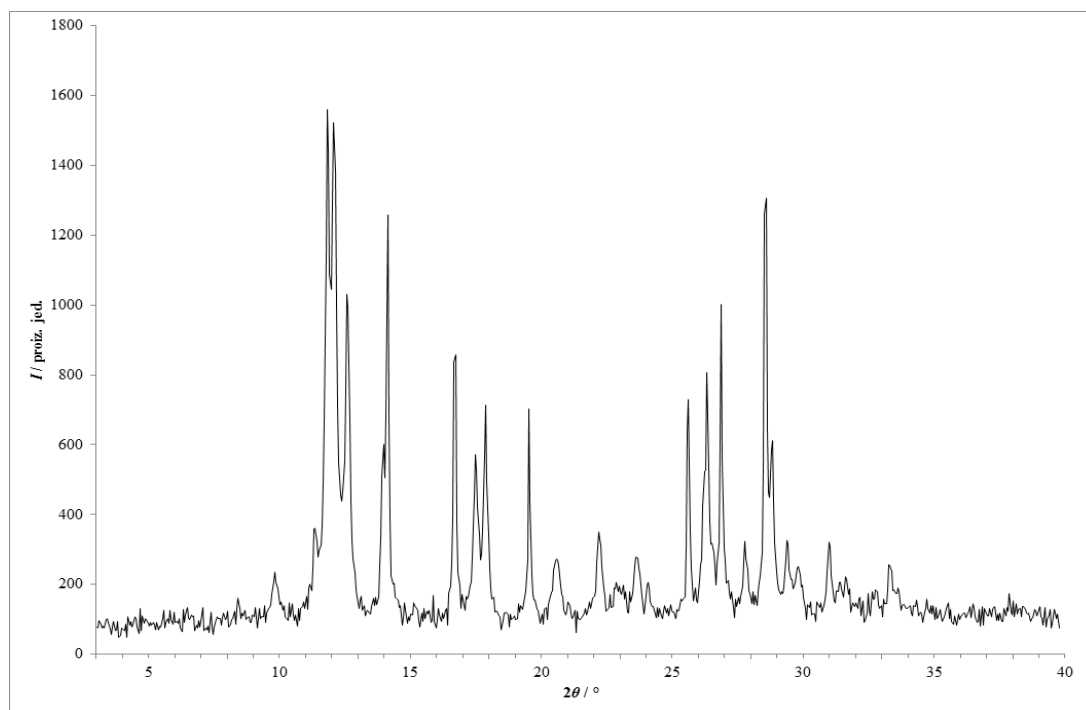
**Slika 194** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine anisola.



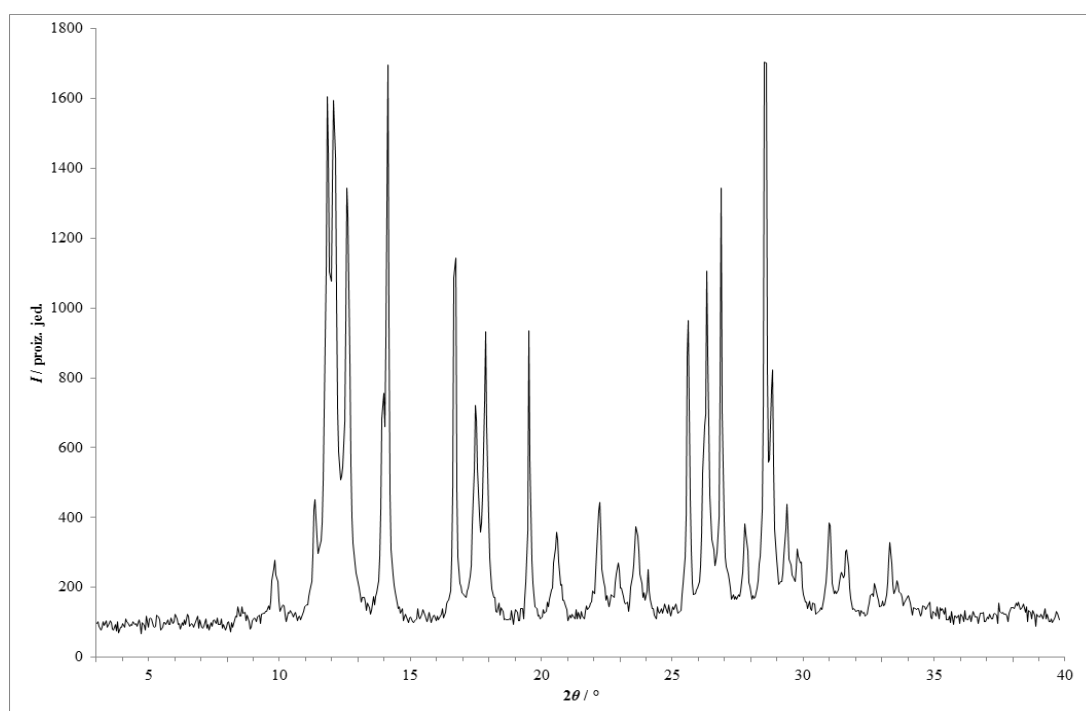
**Slika 195** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.



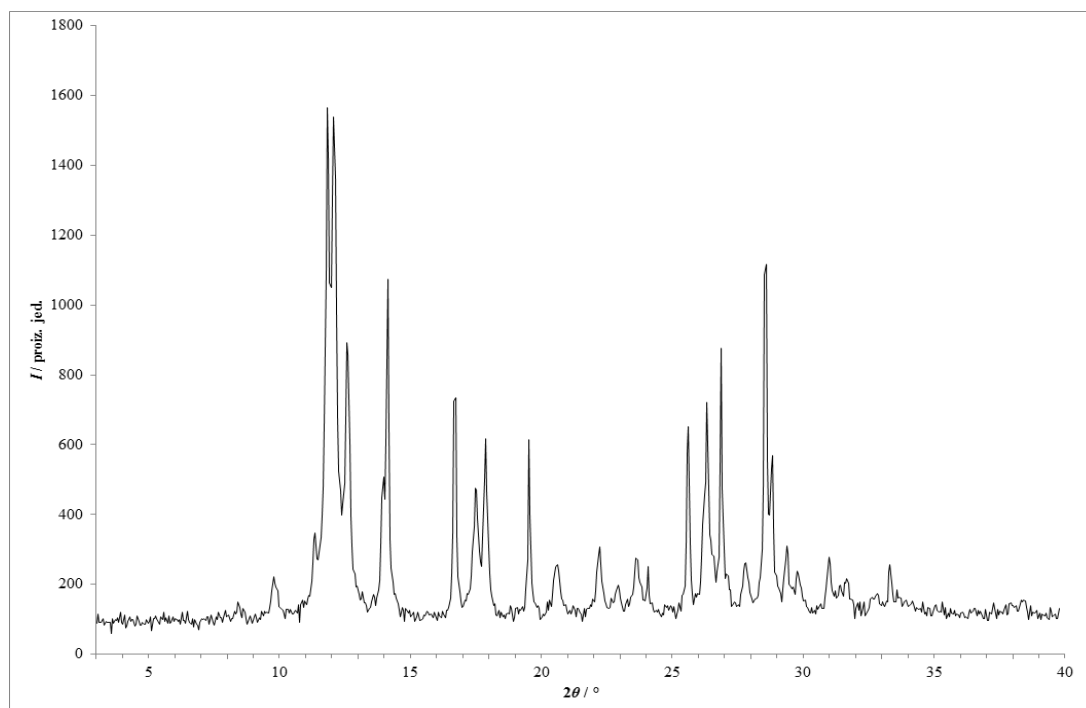
**Slika 196** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



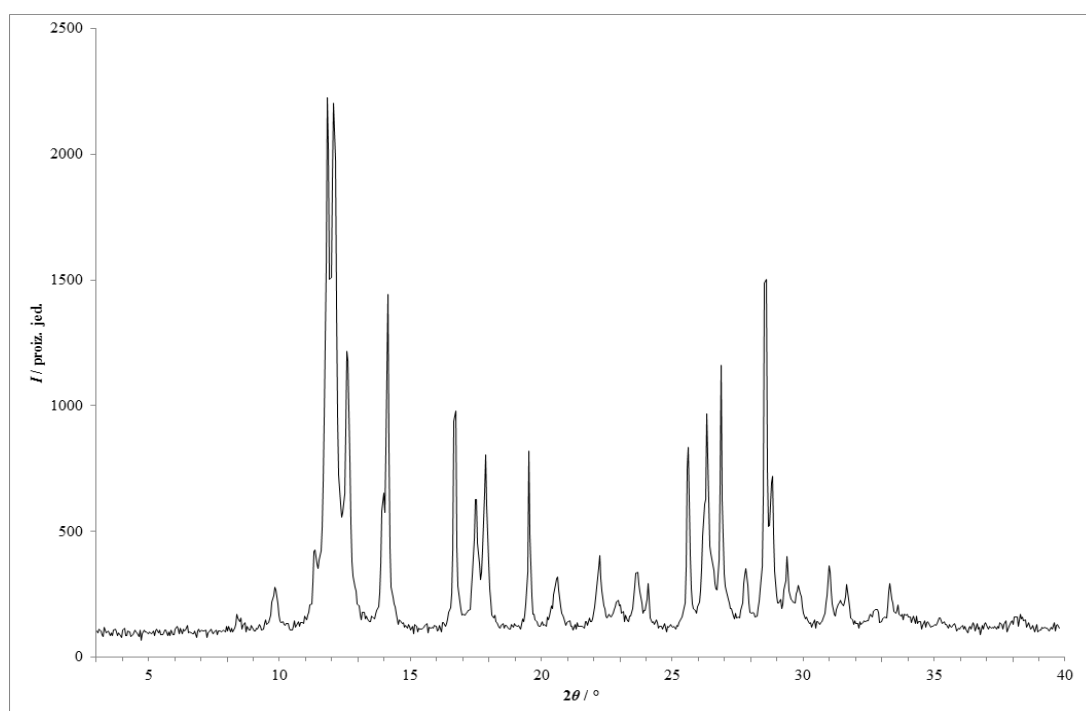
Slika 197 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



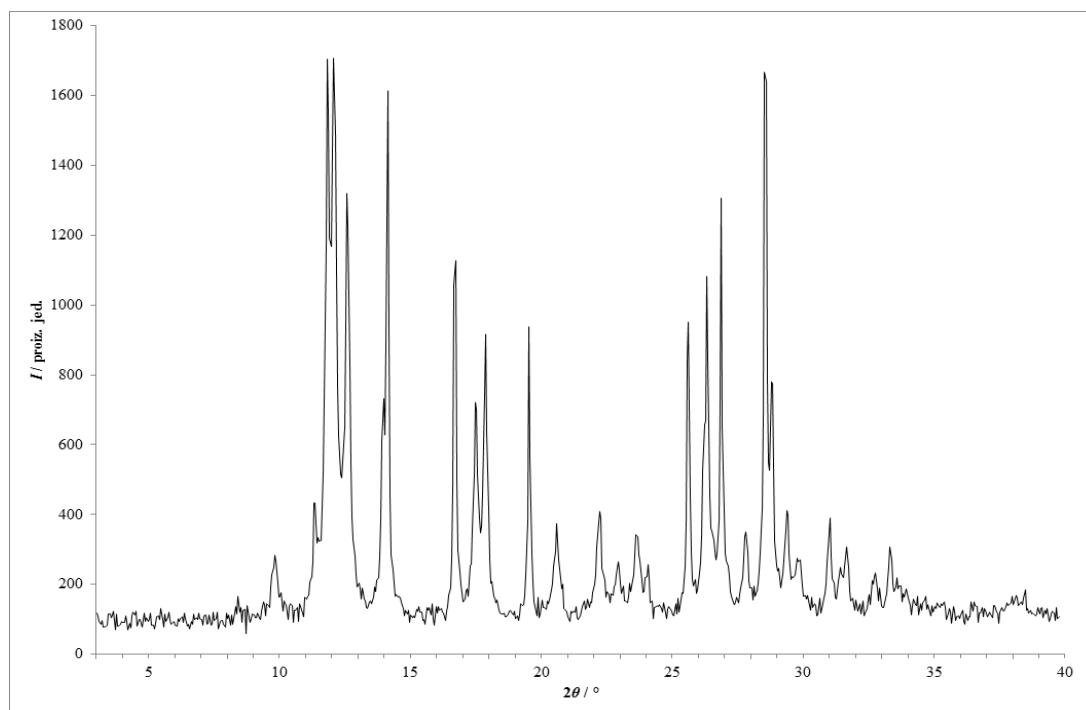
Slika 198 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



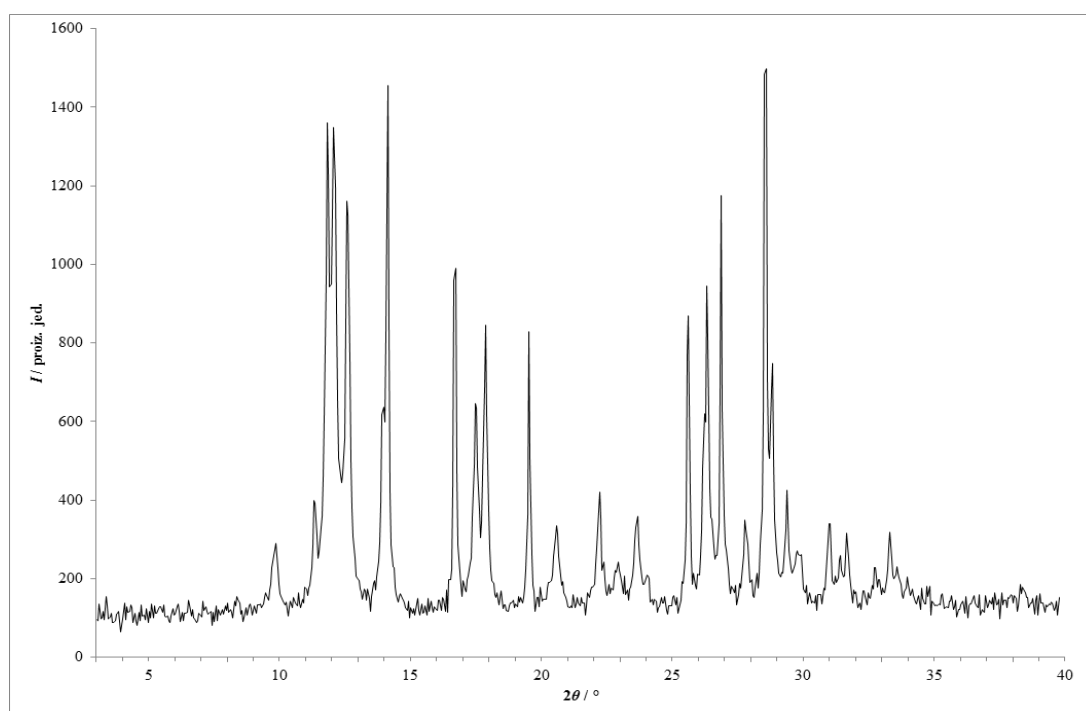
**Slika 199** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine etanola.



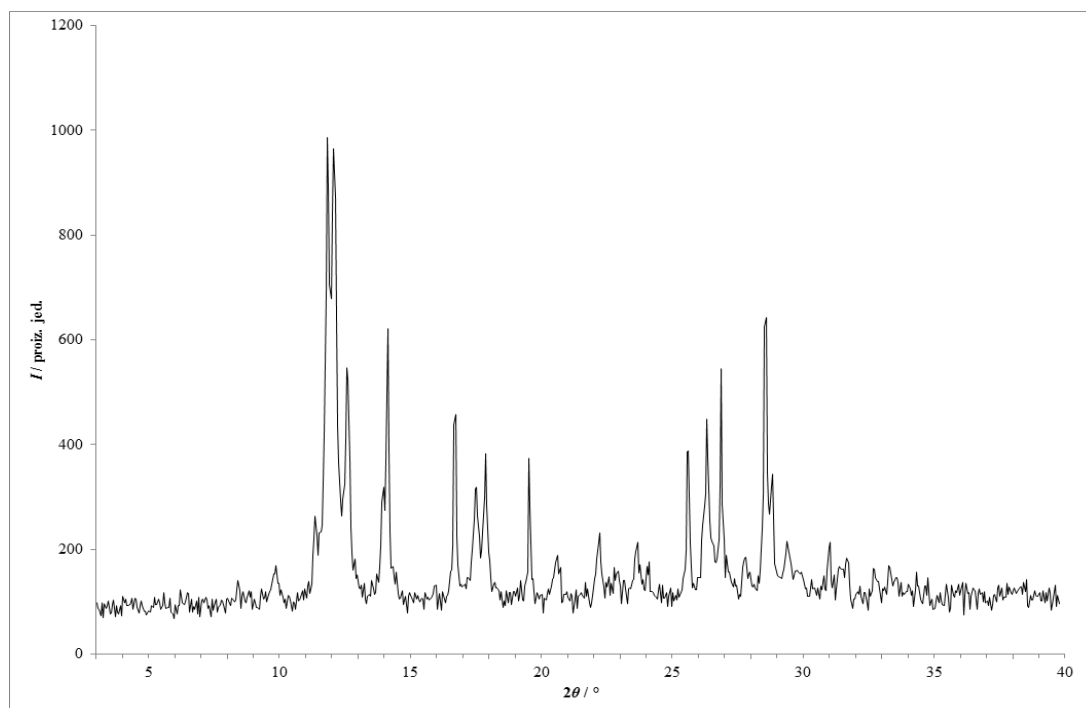
**Slika 200** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



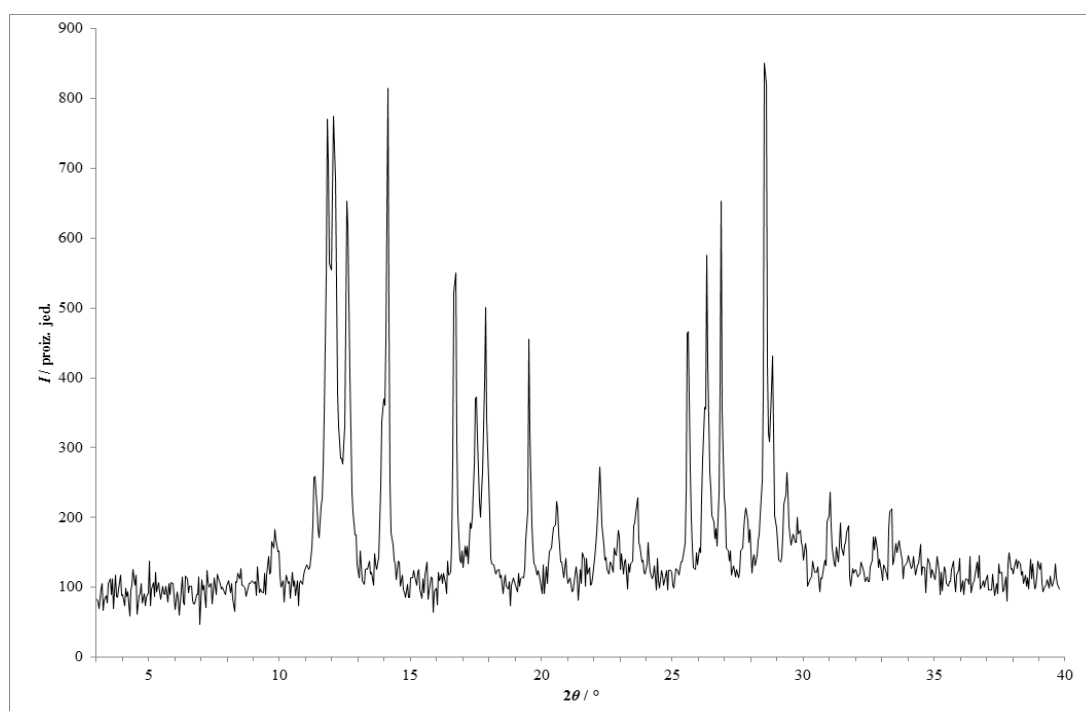
Slika 201 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine metanola.



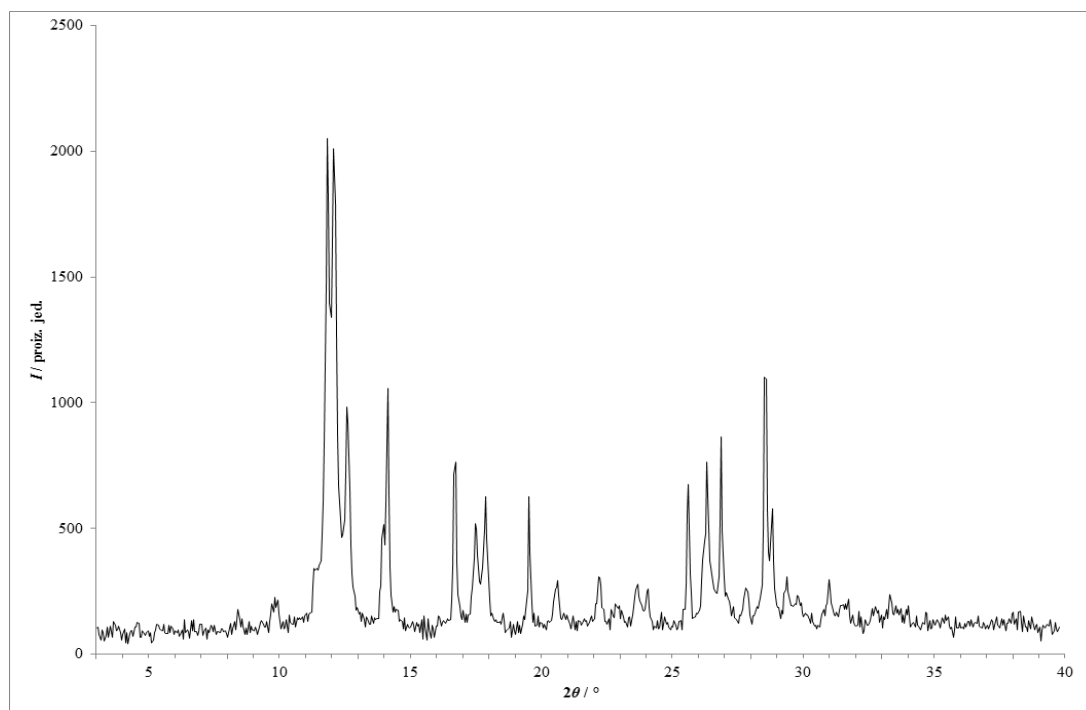
Slika 202 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



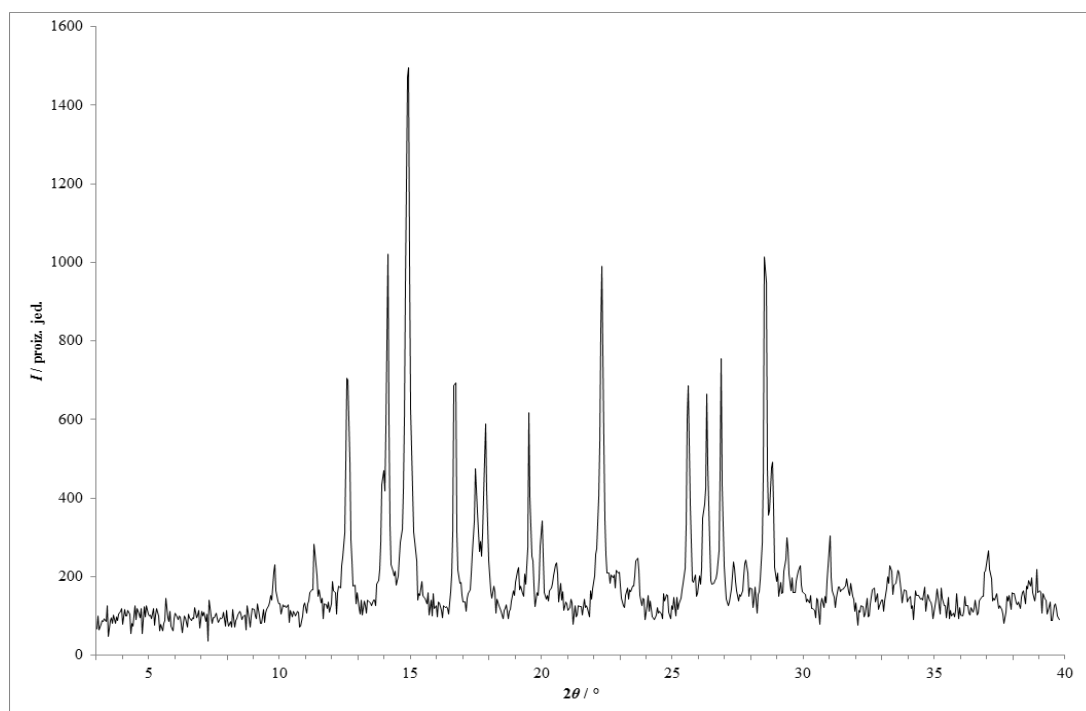
**Slika 203** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



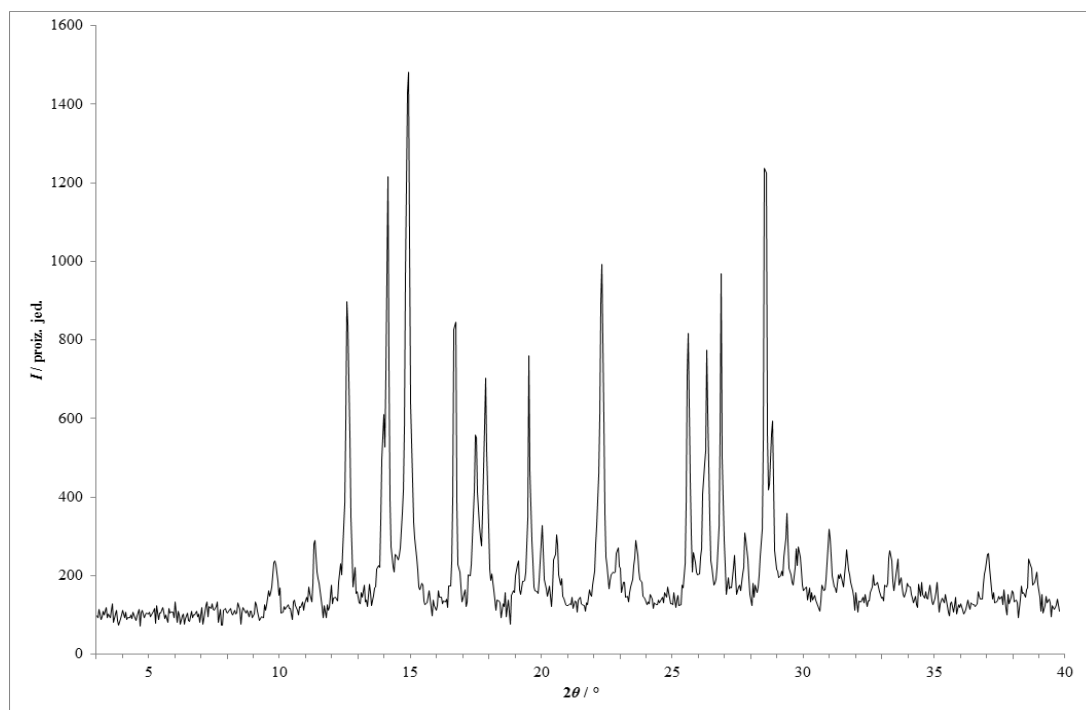
**Slika 204** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine toluena.



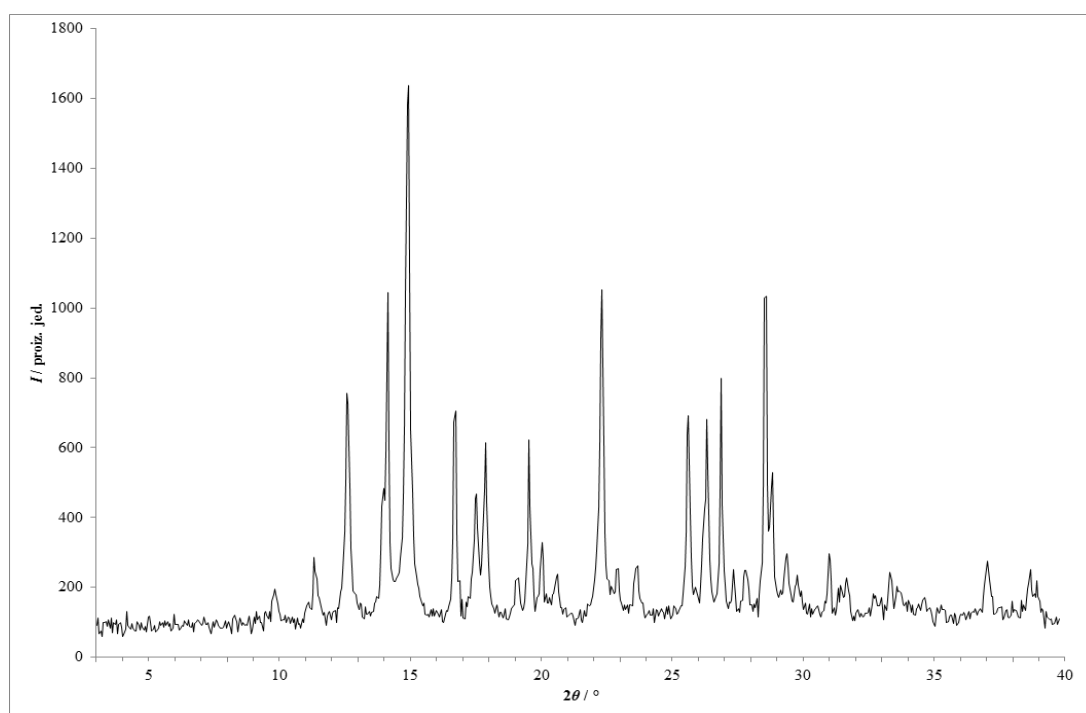
Slika 205 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **kaf** s dodatkom katalitičke količine vode.



Slika 206 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** bez otapala.

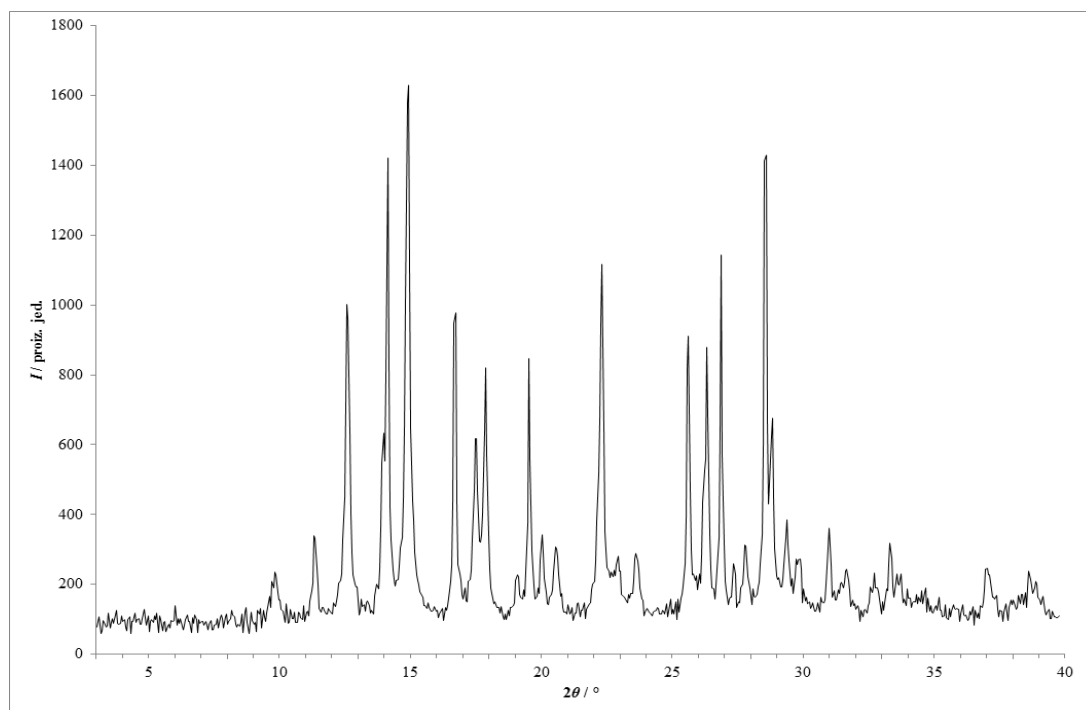


Slika 207 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam i nia** s dodatkom katalitičke količine acetona.

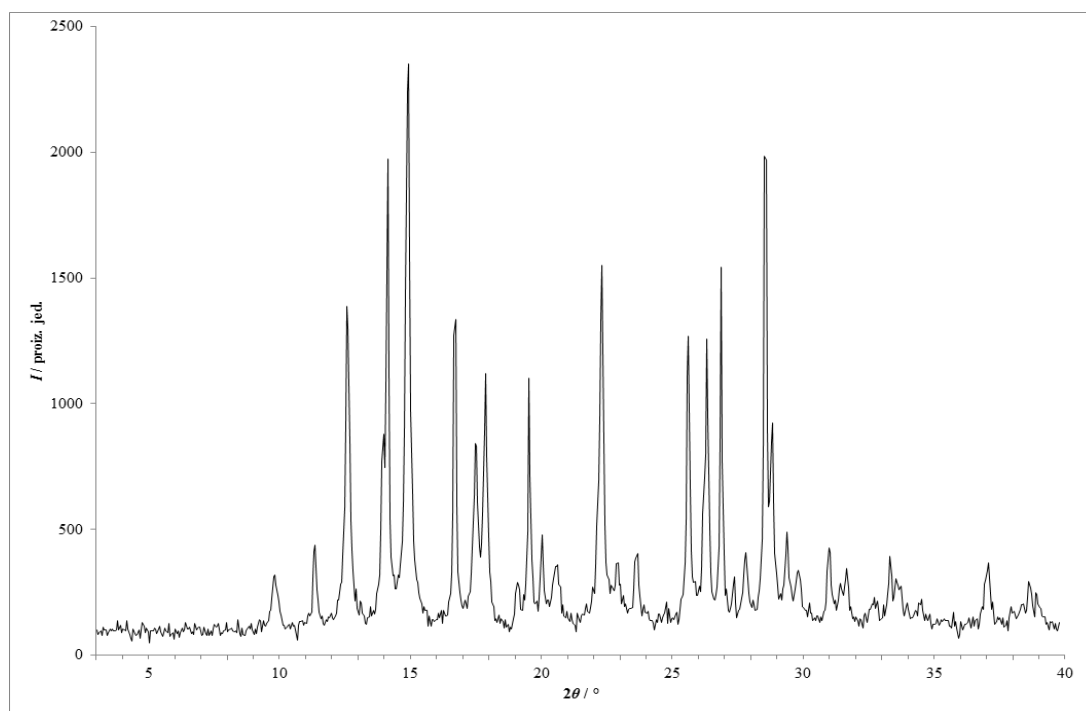


Slika 208 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam i nia** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.

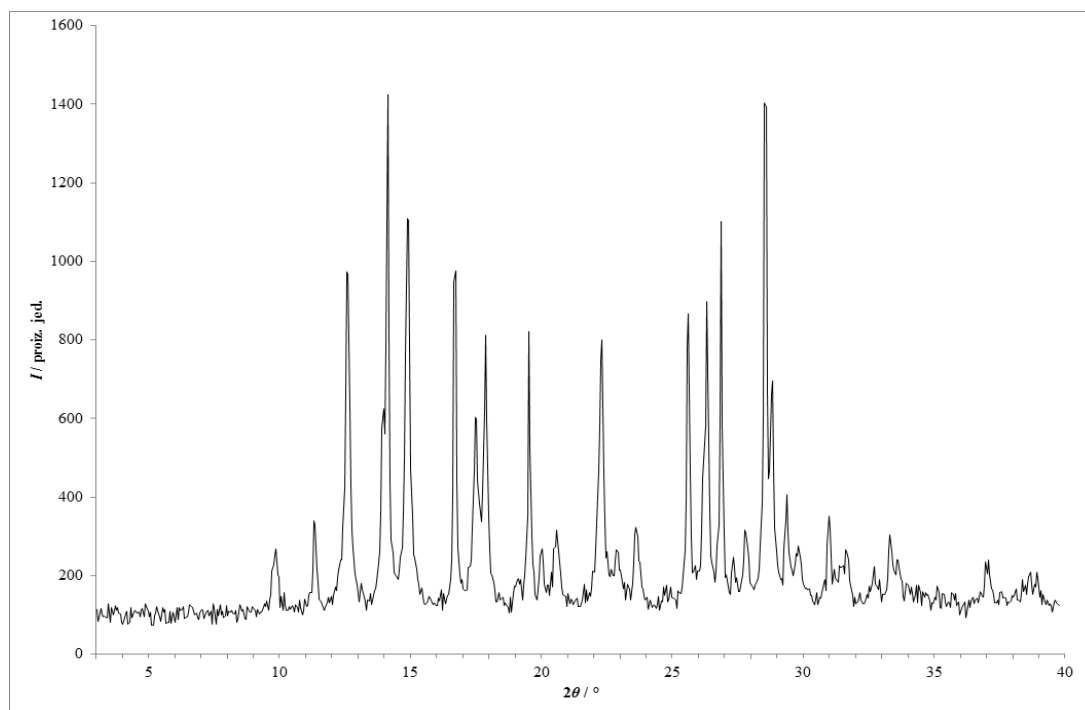




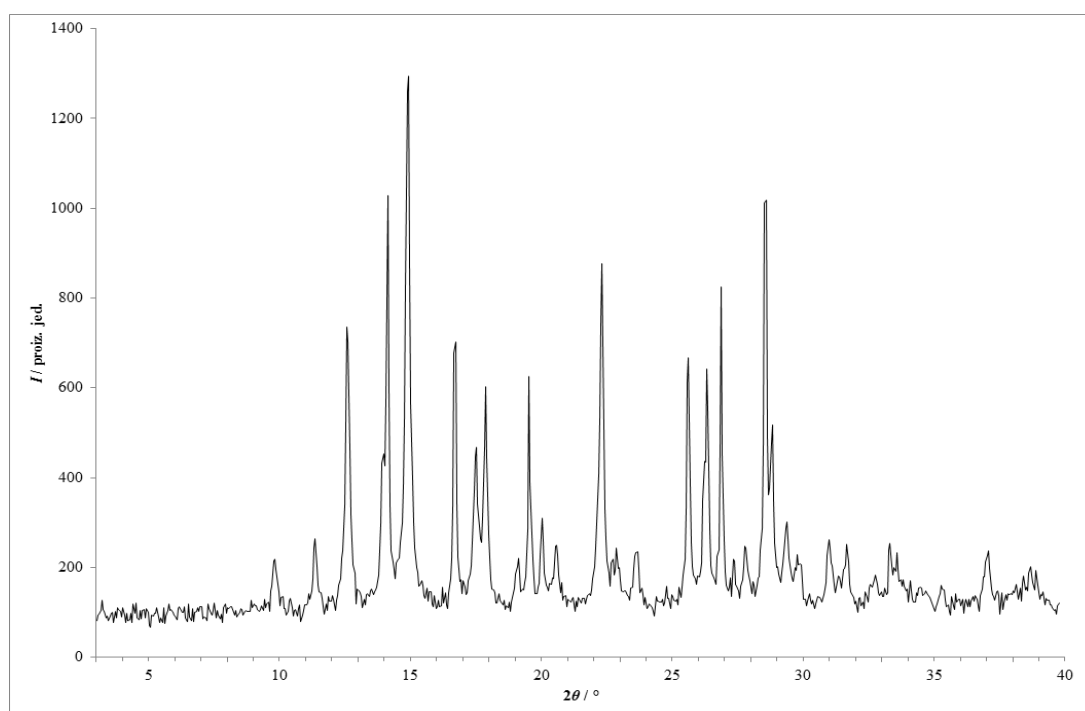
**Slika 209** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine anisola.



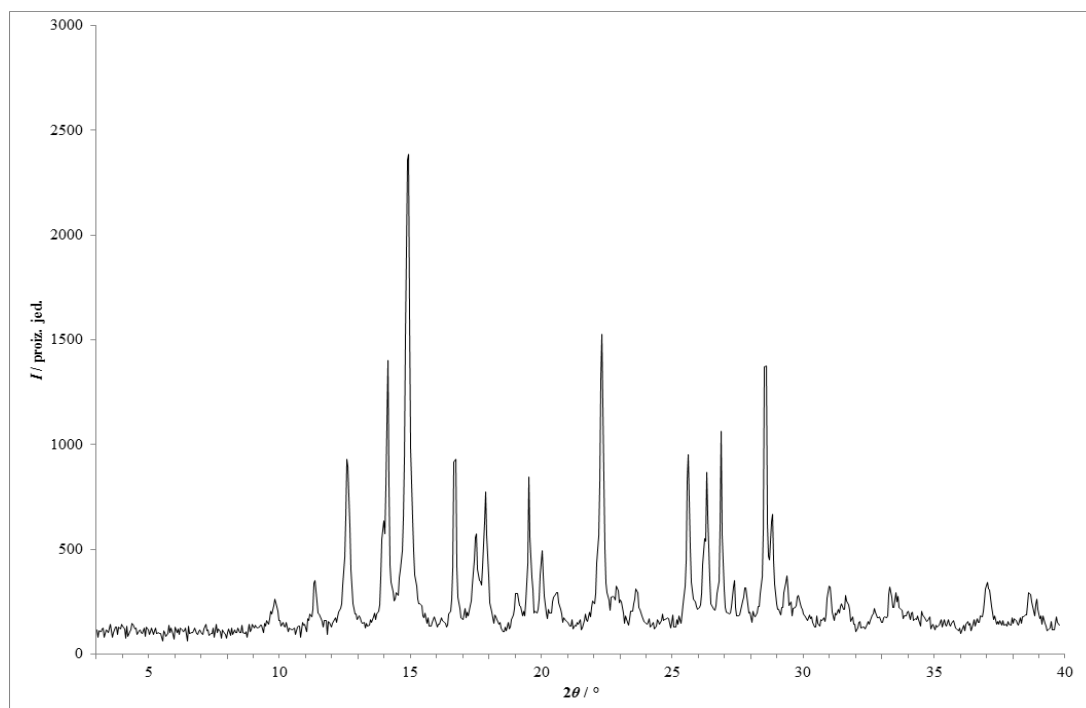
**Slika 210** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.



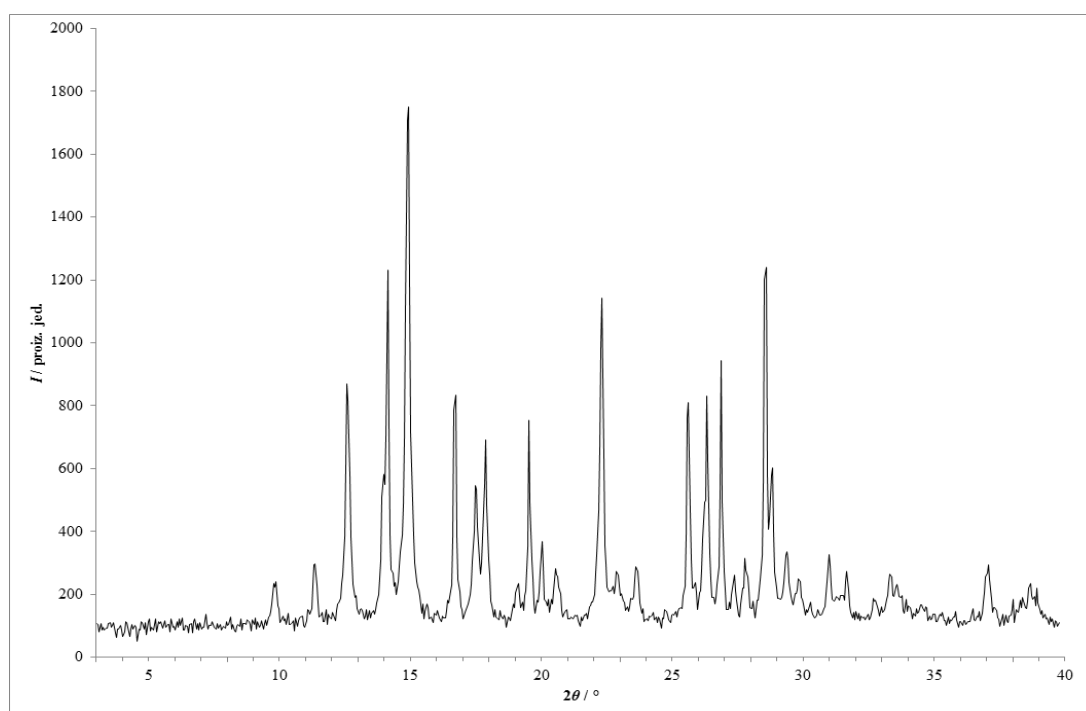
Slika 211 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



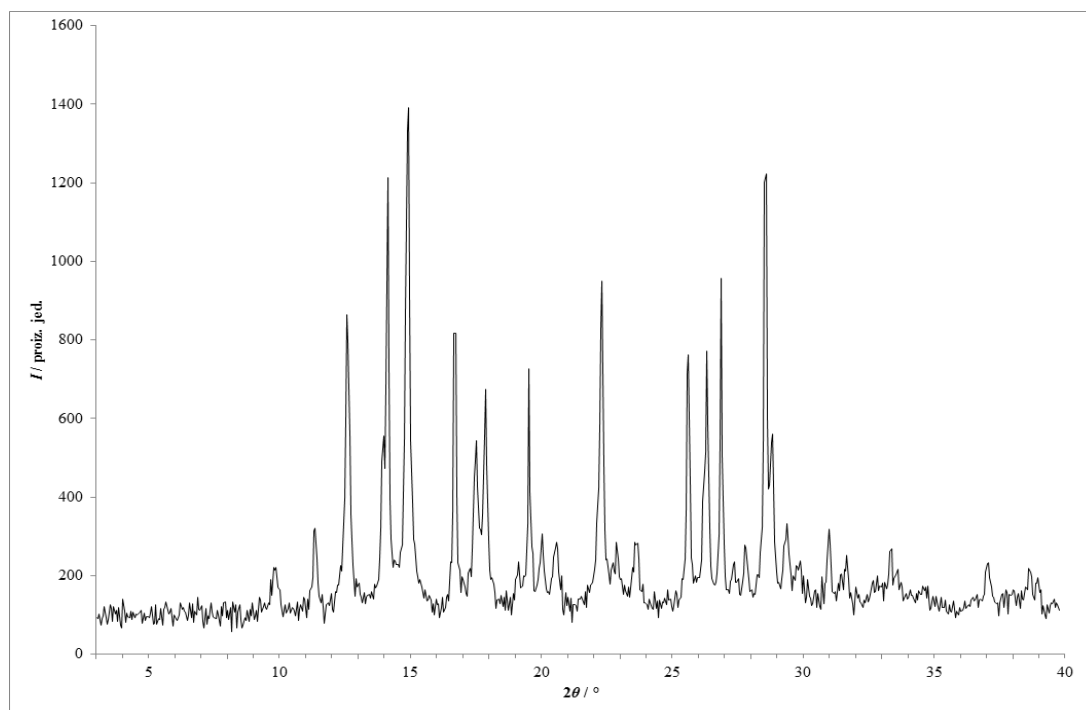
Slika 212 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



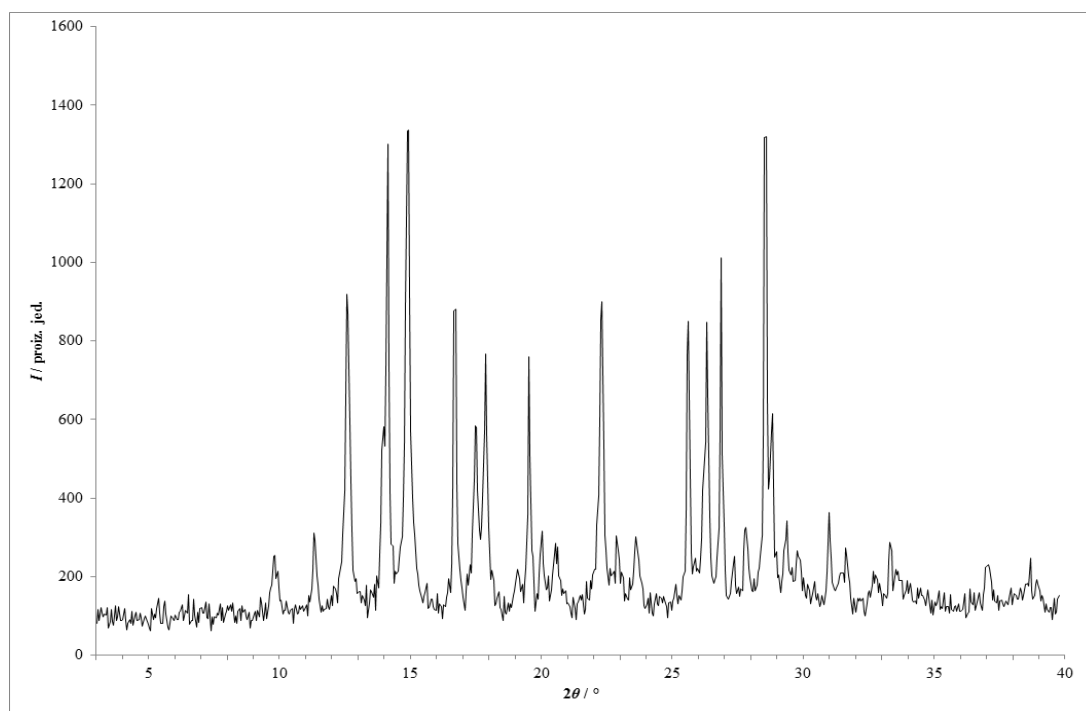
**Slika 213** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



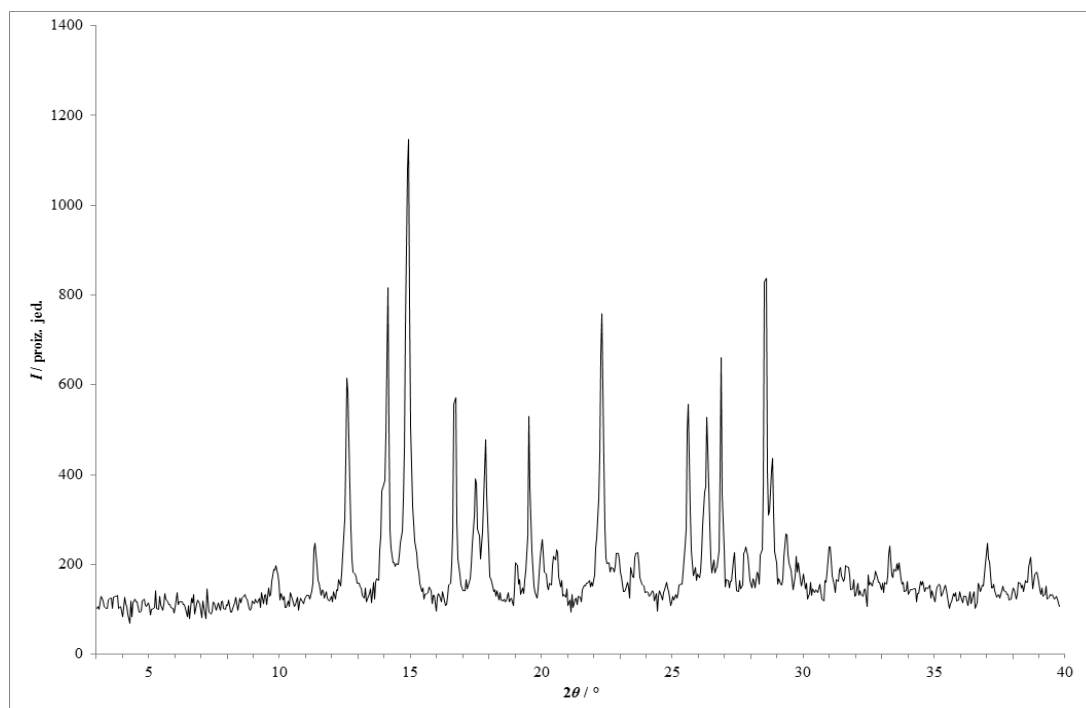
**Slika 214** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine etanola.



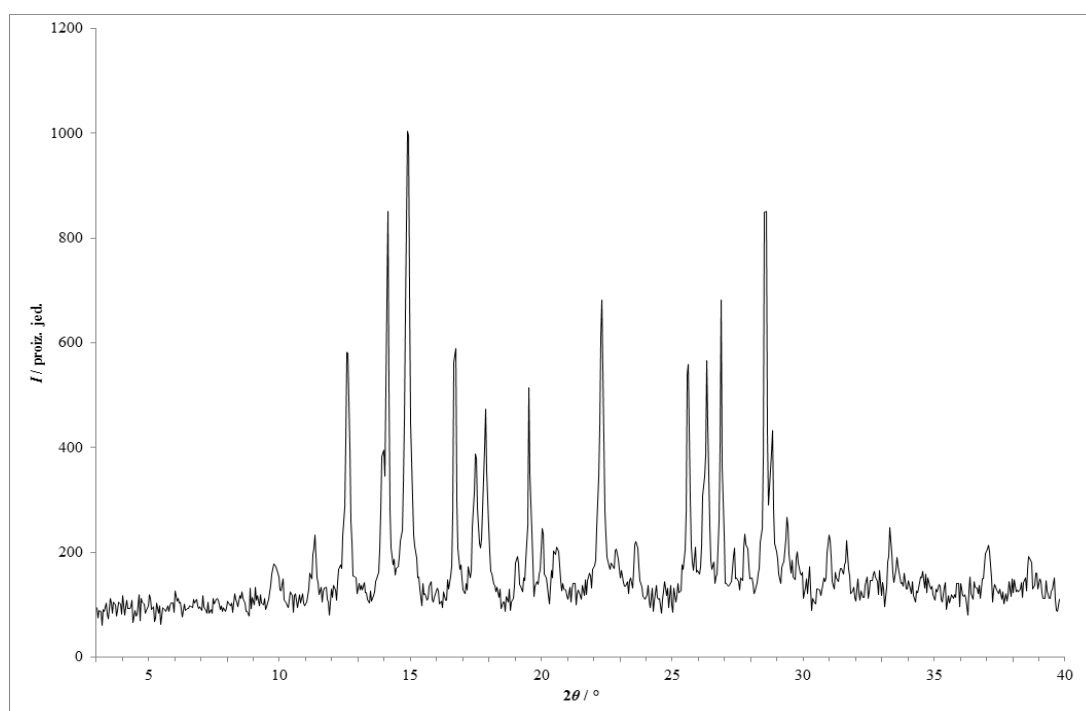
Slika 215 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



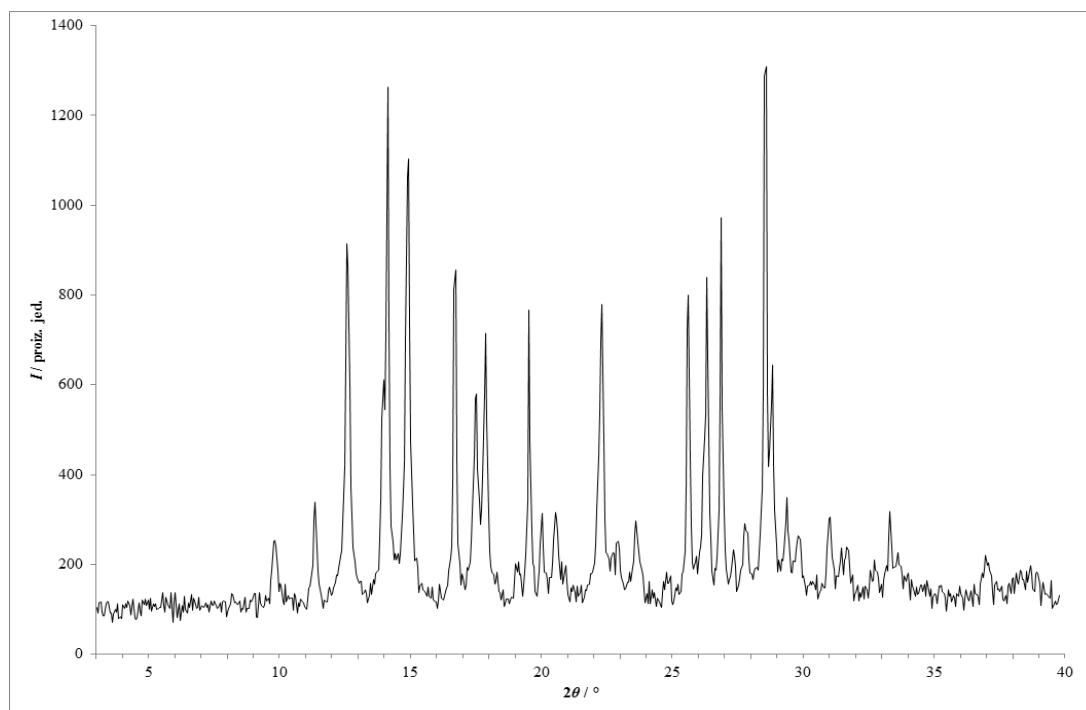
Slika 216 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine metanola.



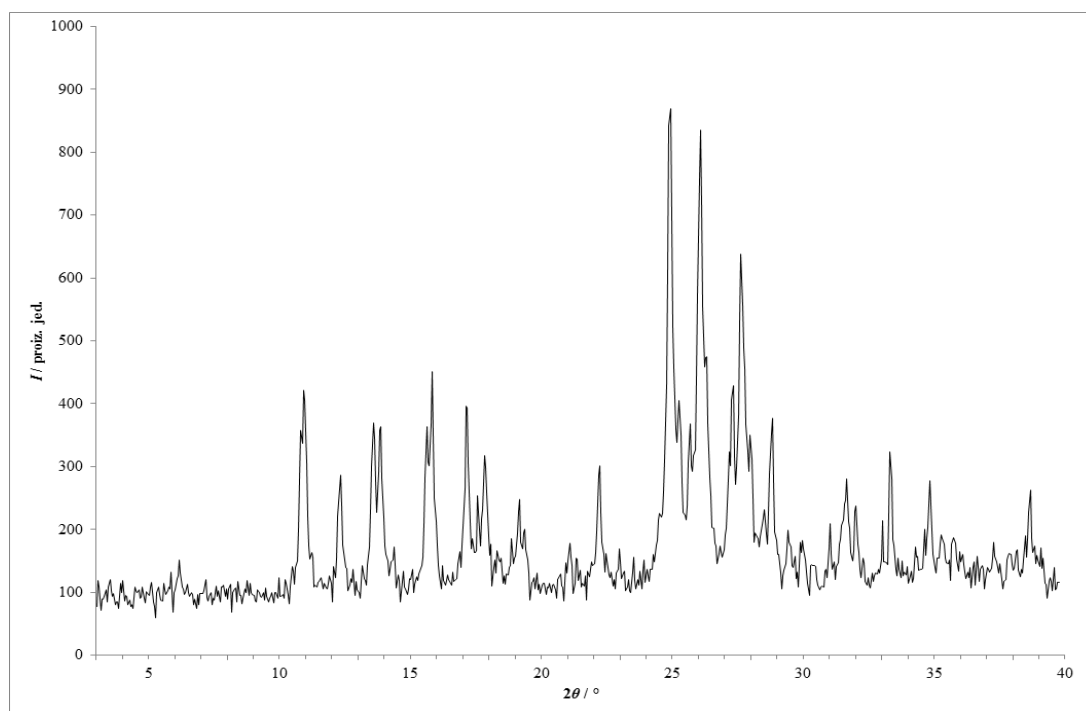
Slika 217 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



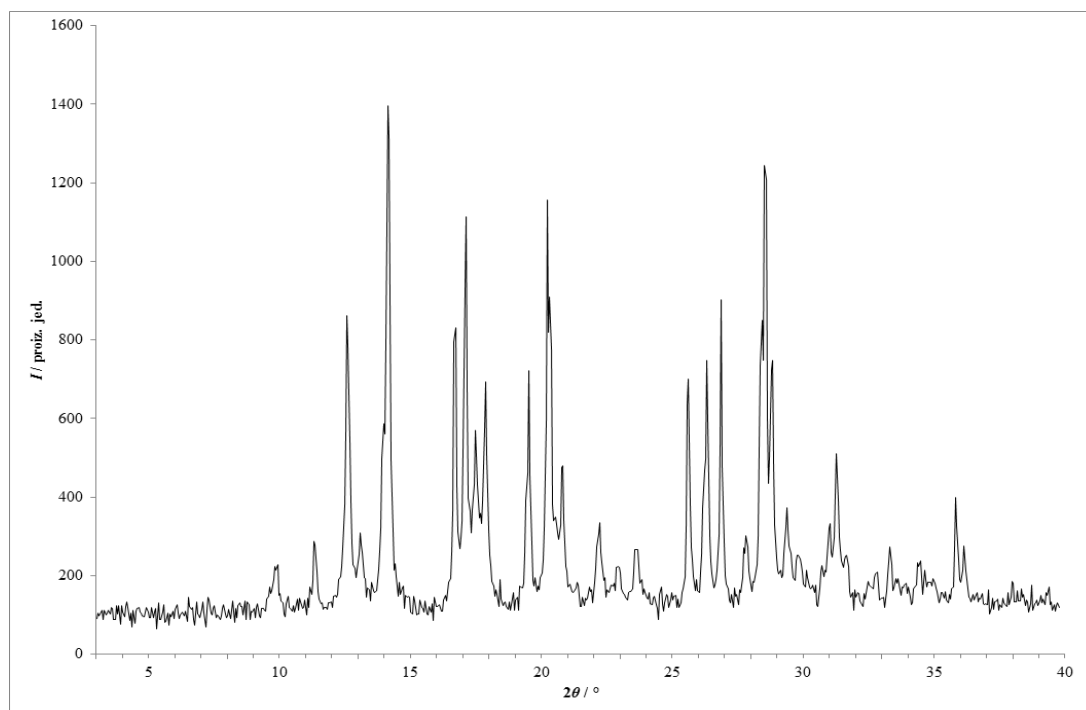
Slika 218 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **nia** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



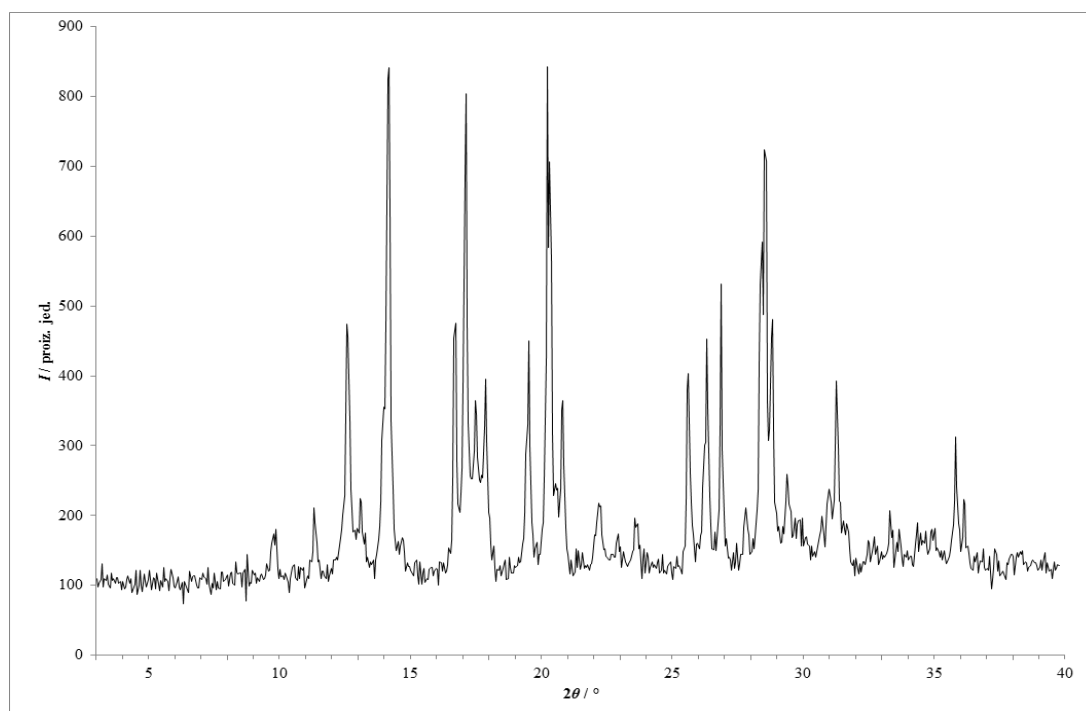
**Slika 219** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam i nia** s dodatkom katalitičke količine toluena.



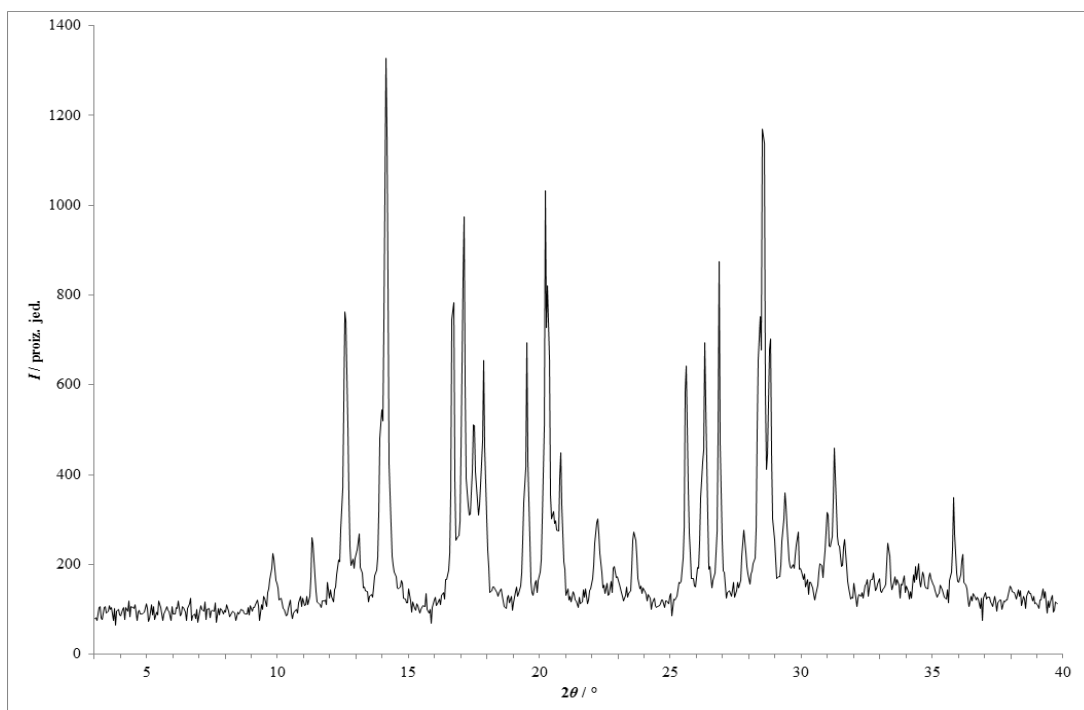
**Slika 220** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam i nia** s dodatkom katalitičke količine vode.



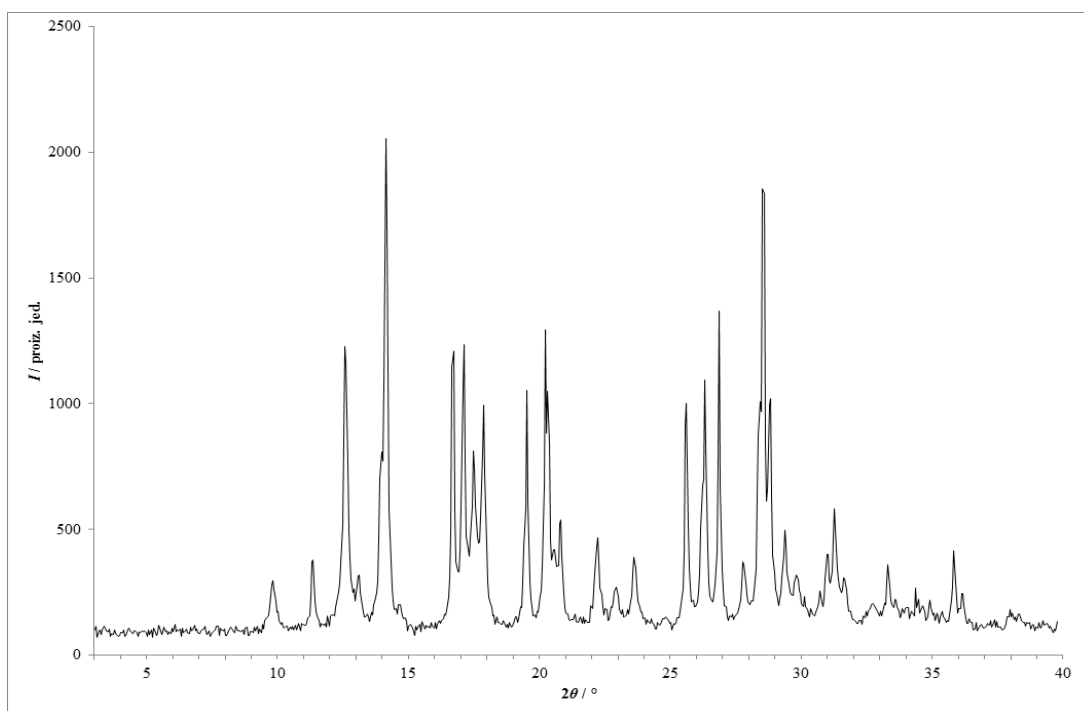
Slika 221 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** bez otapala.



Slika 222 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine acetona.

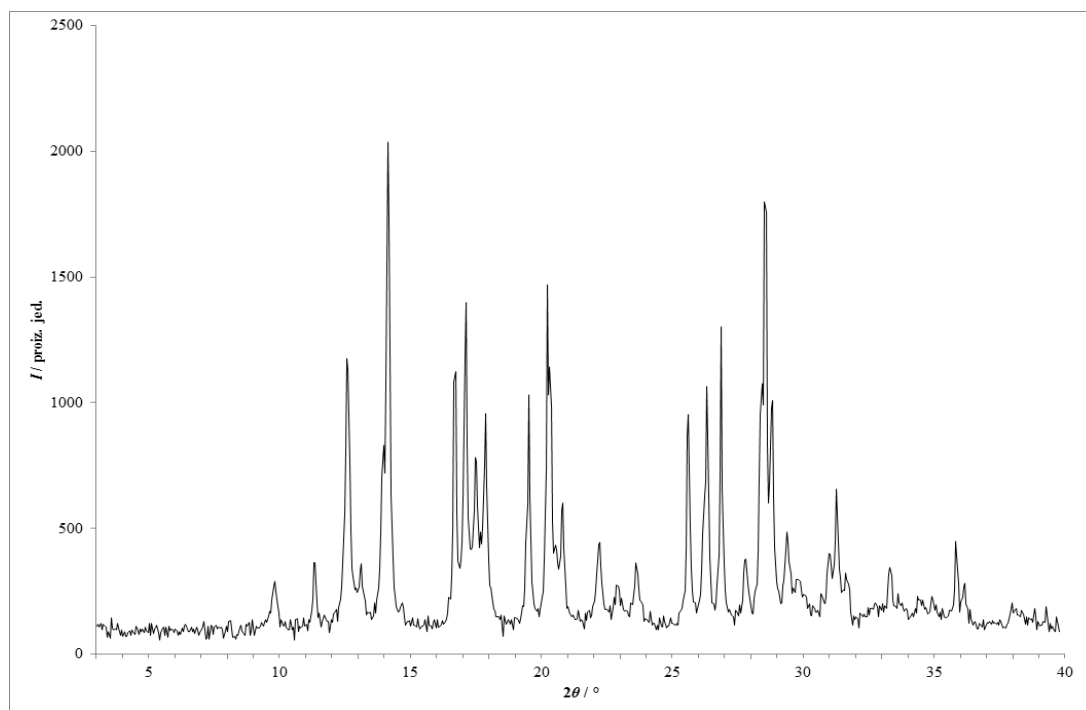


**Slika 223** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.

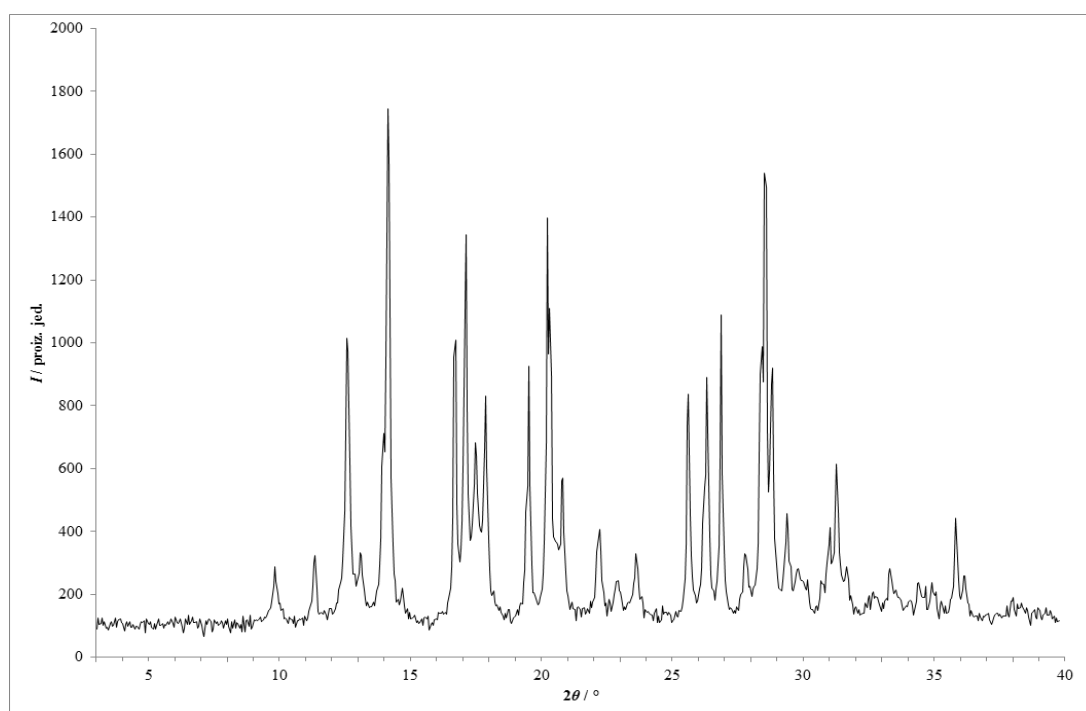


**Slika 224** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine anisola.

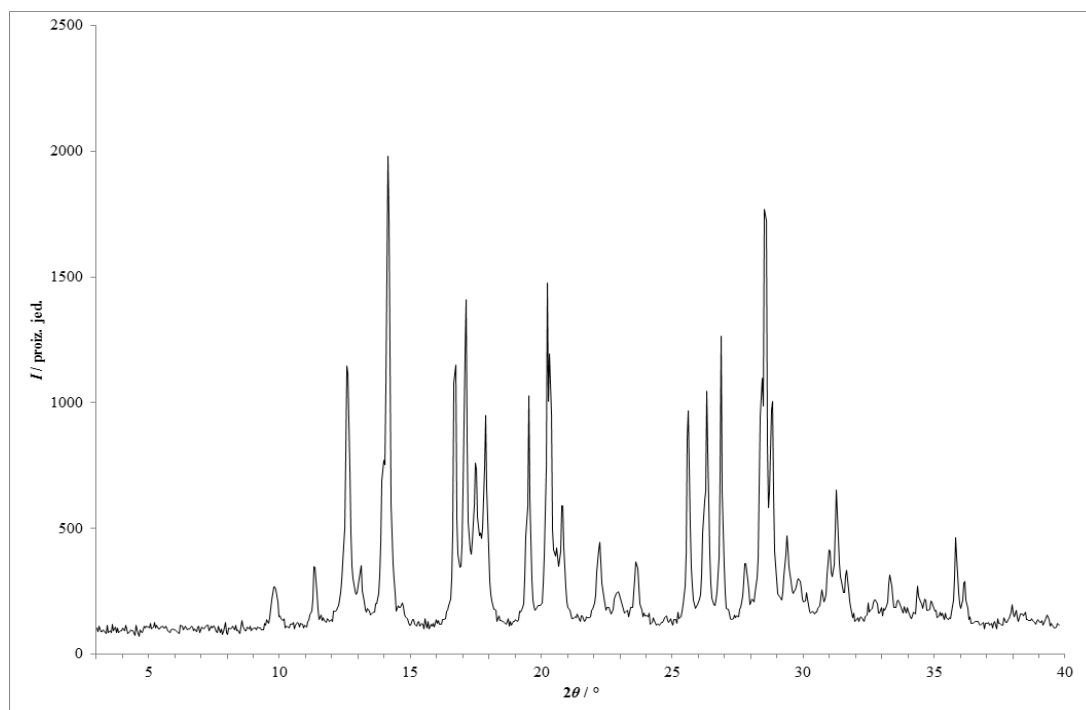




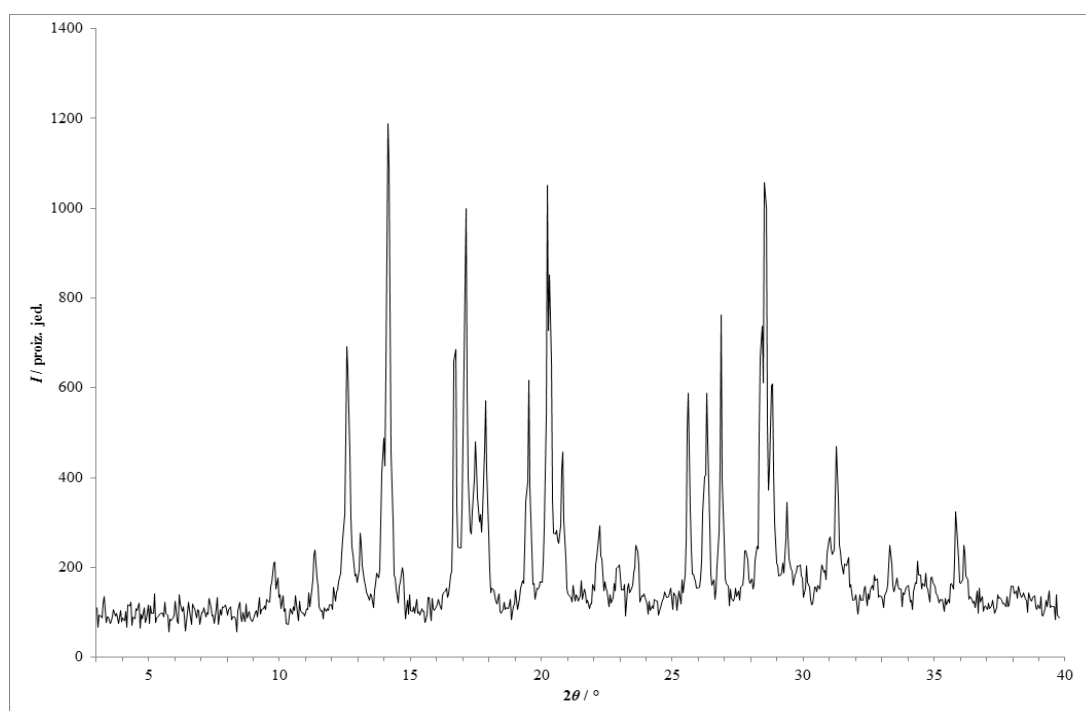
Slika 225 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 1-butanola.



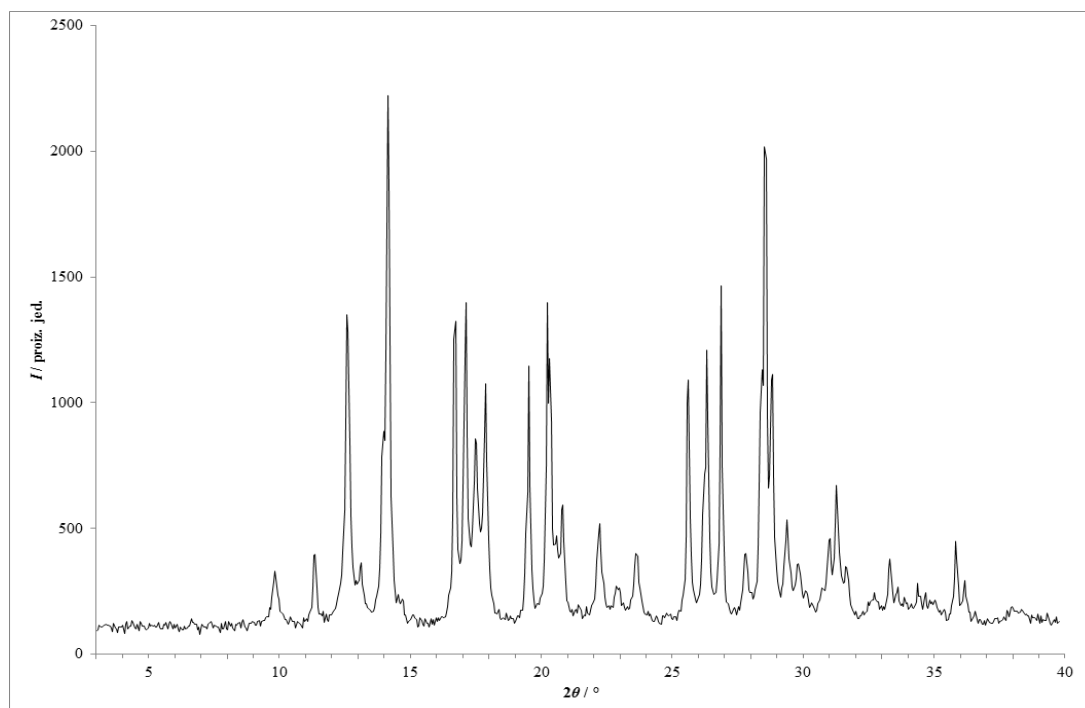
Slika 226 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine butil-acetata.



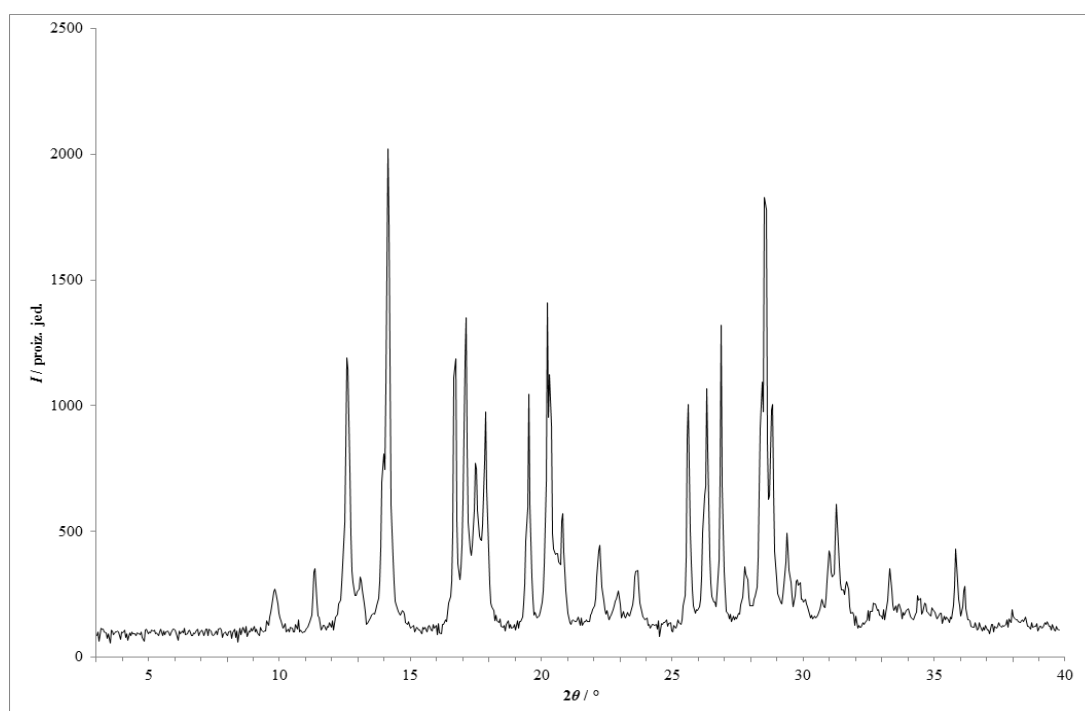
Slika 227 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine kloroforma.



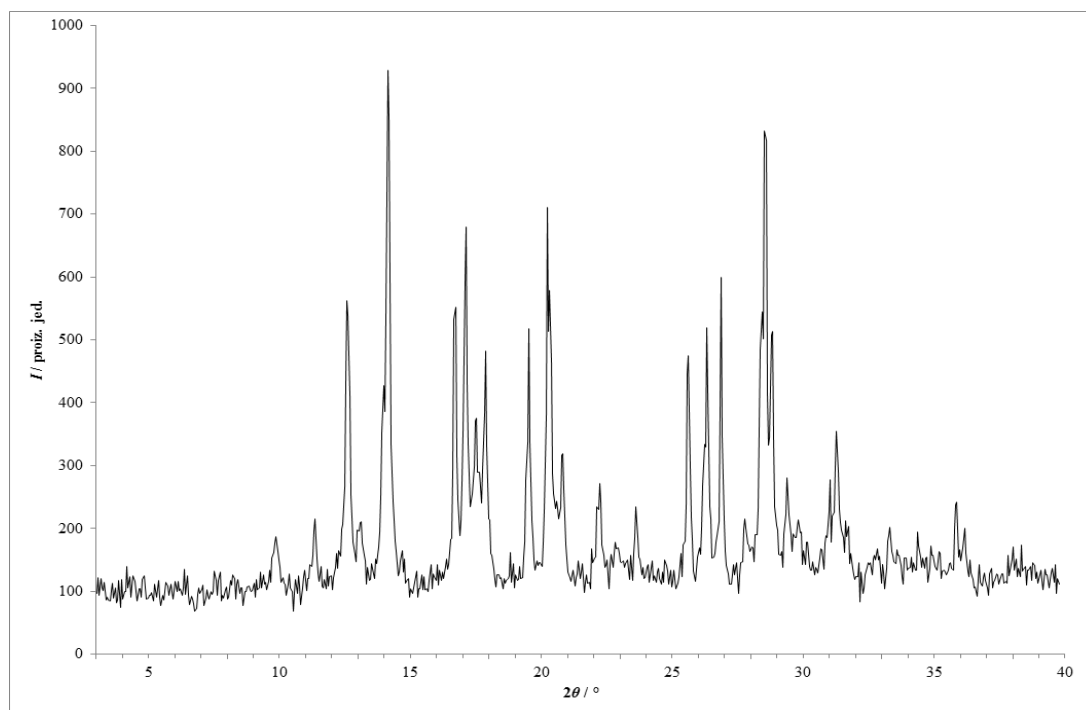
Slika 228 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 1,4-dioksana.



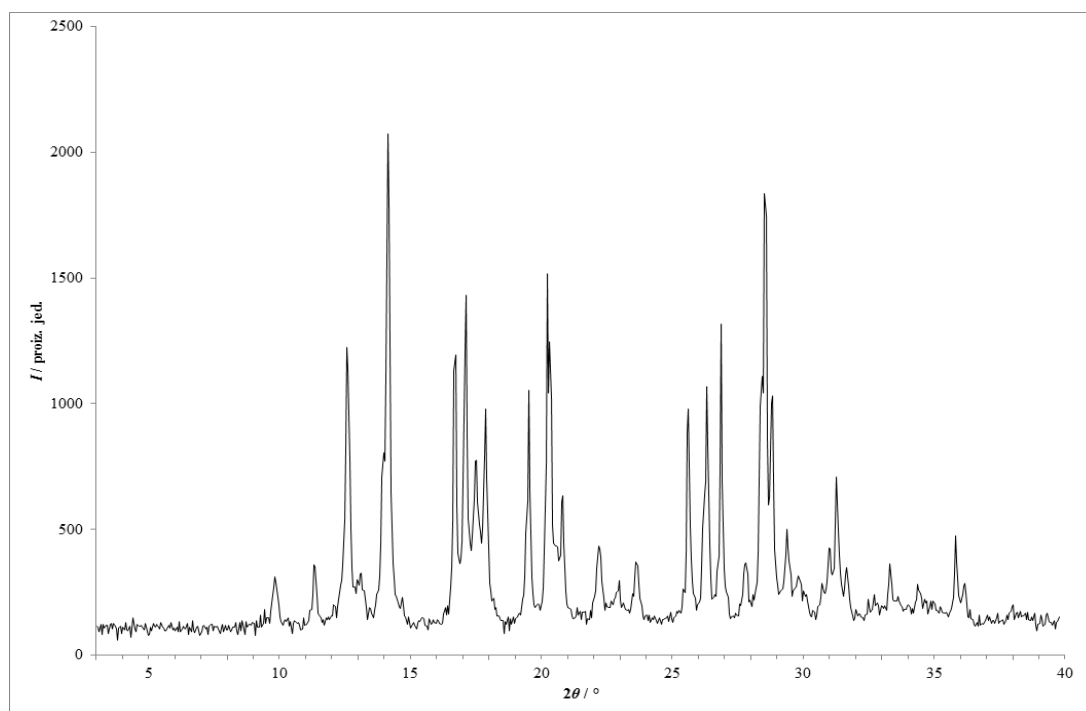
**Slika 229** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine etanola.



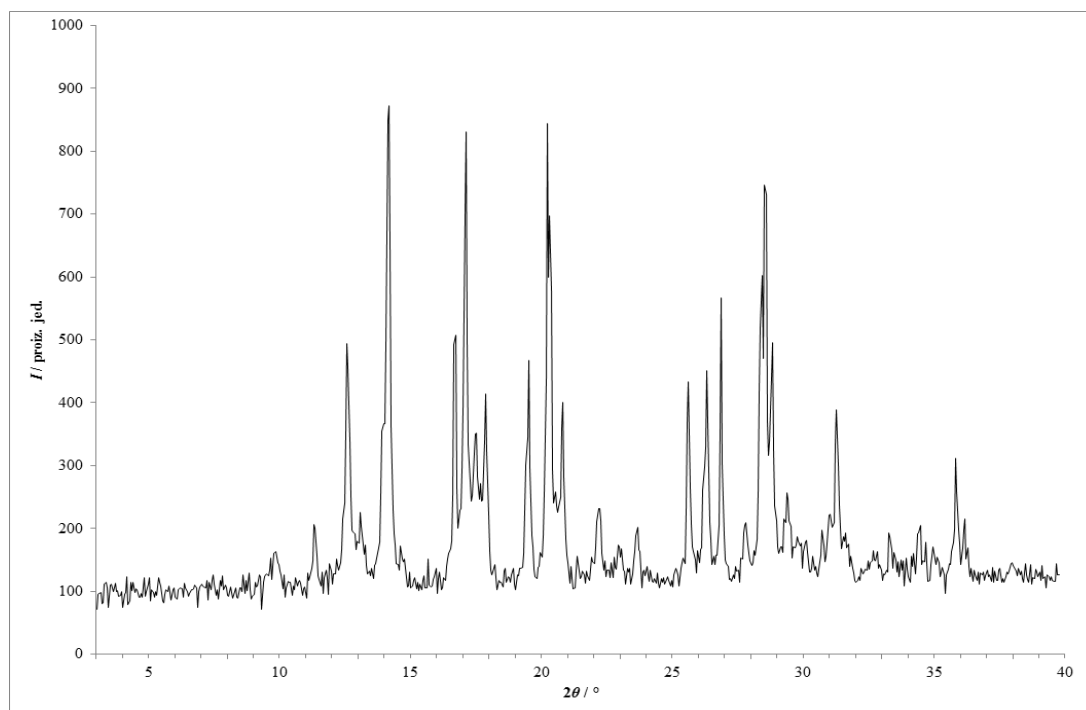
**Slika 230** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine etil-acetata.



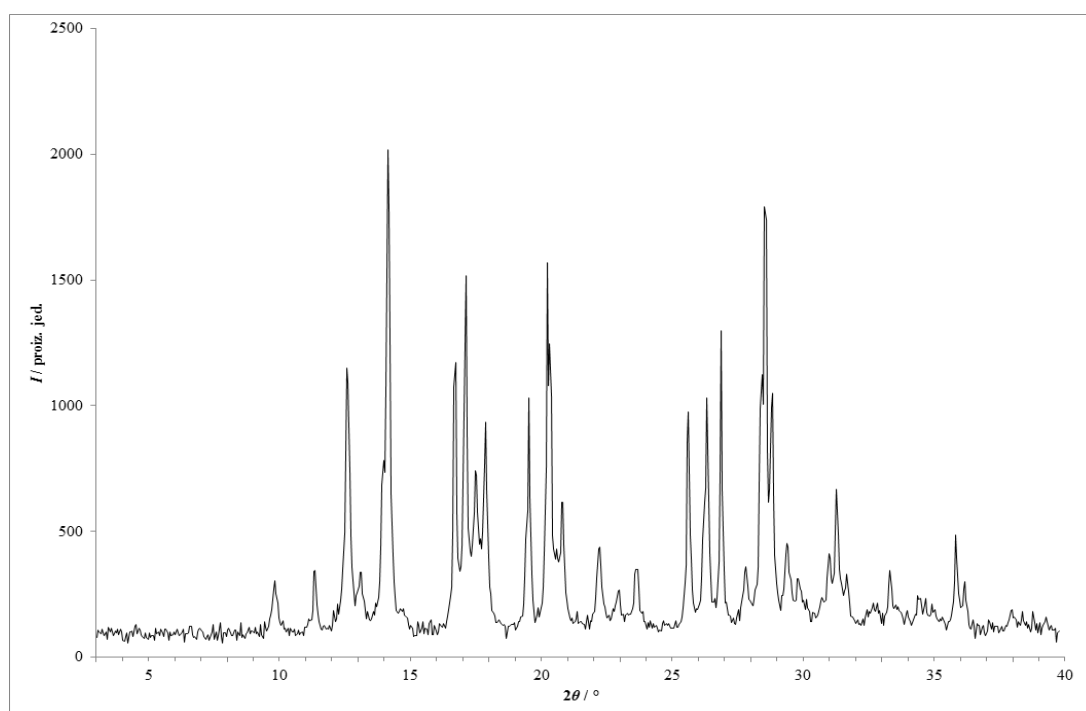
Slika 231 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine metanola.



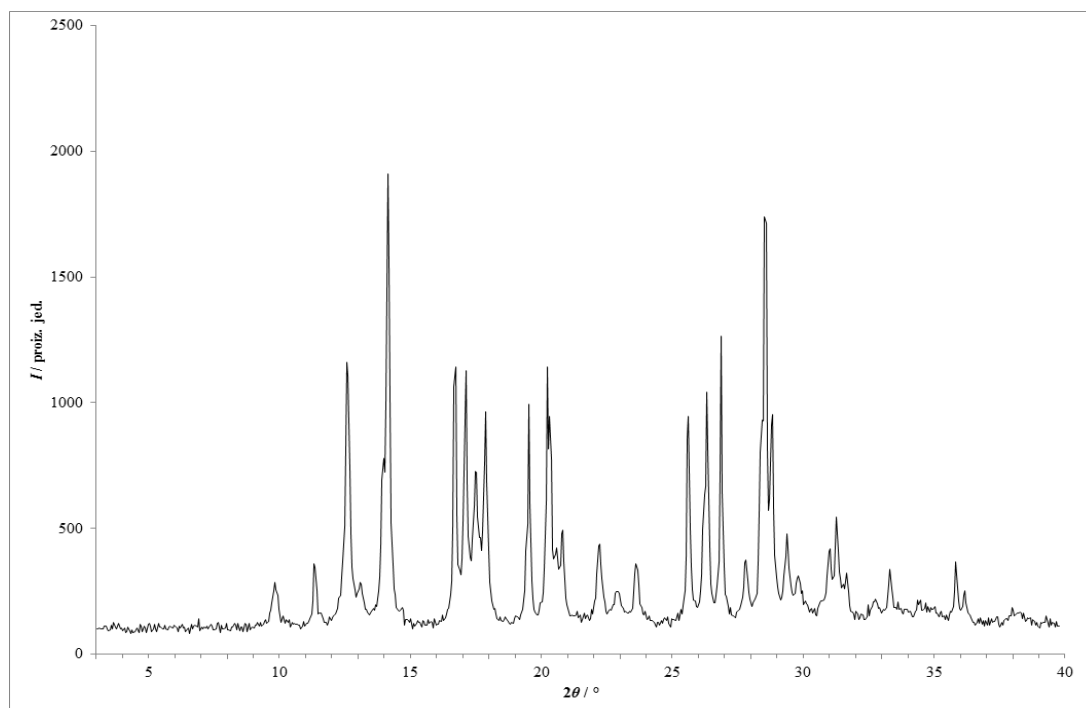
Slika 232 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine metil-*tert*-butil-etera.



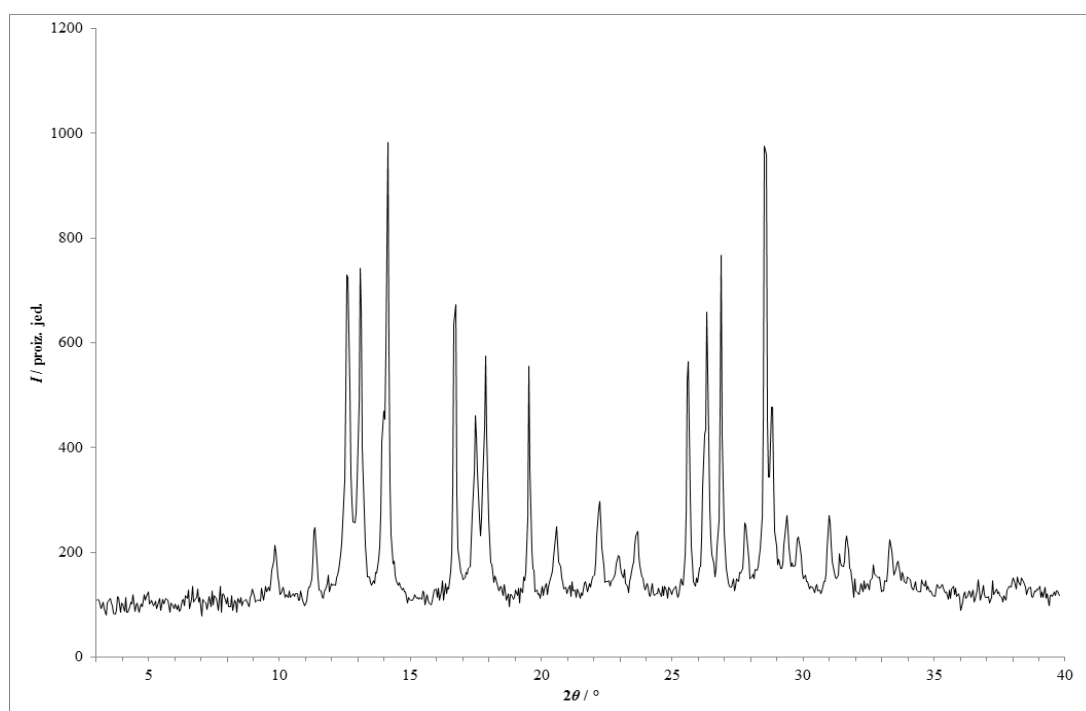
**Slika 233** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine 2-propanola.



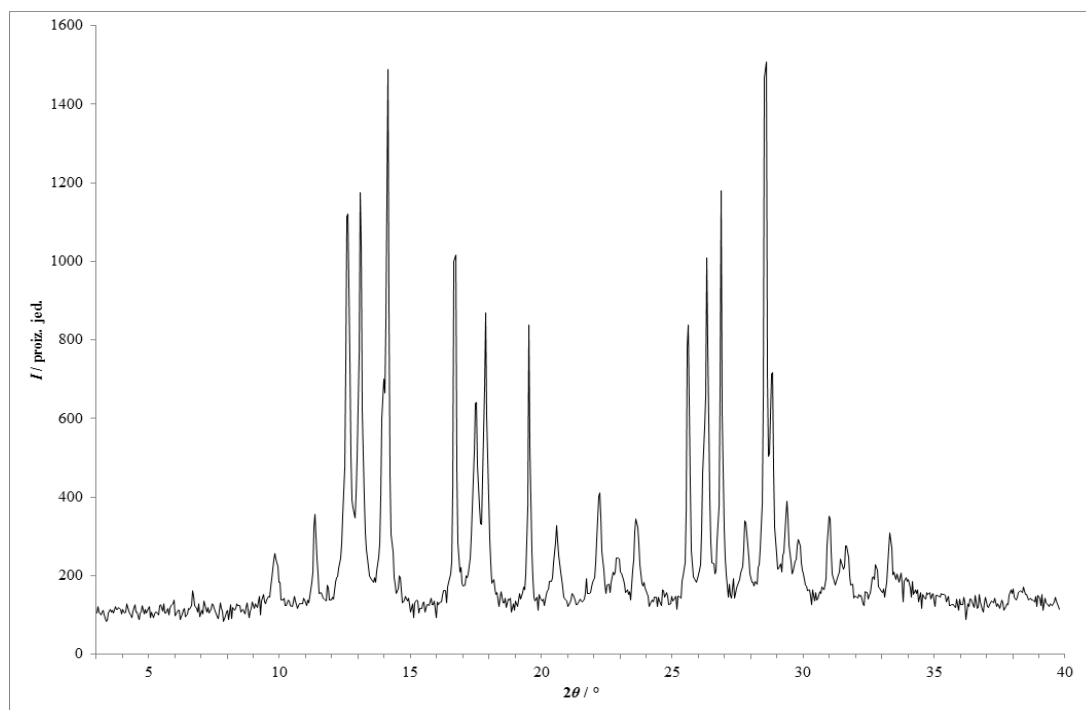
**Slika 234** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine toluena.



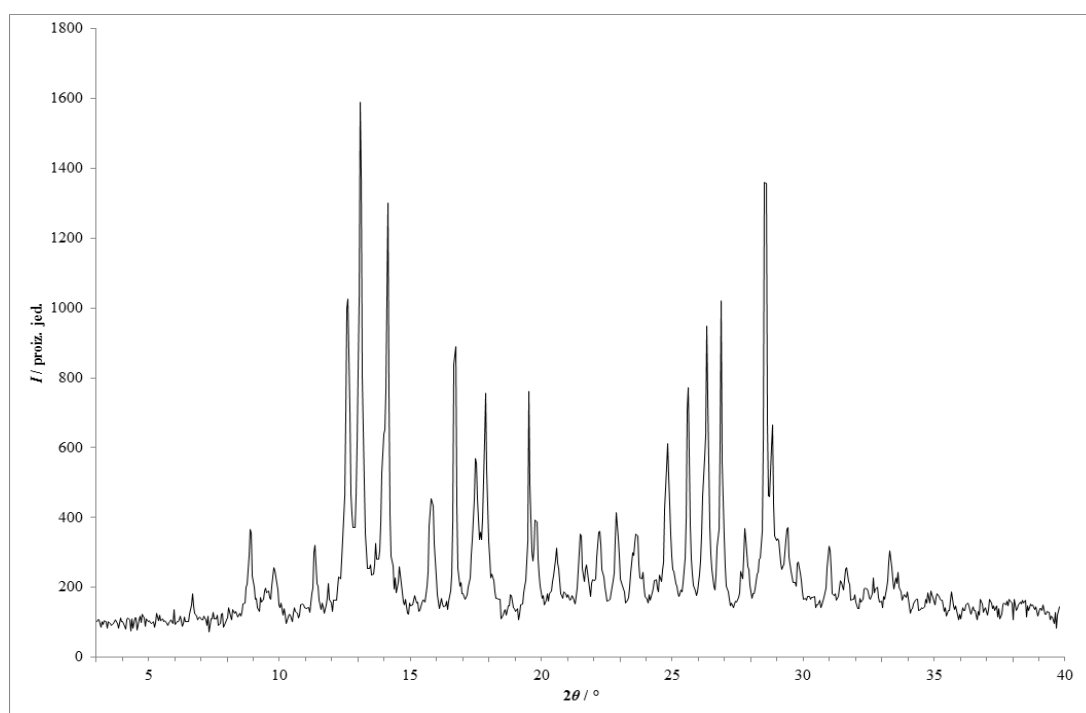
**Slika 235** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog mehanokemijskom sintezom u mlinu fizičke smjese **lam** i **fru** s dodatkom katalitičke količine vode.



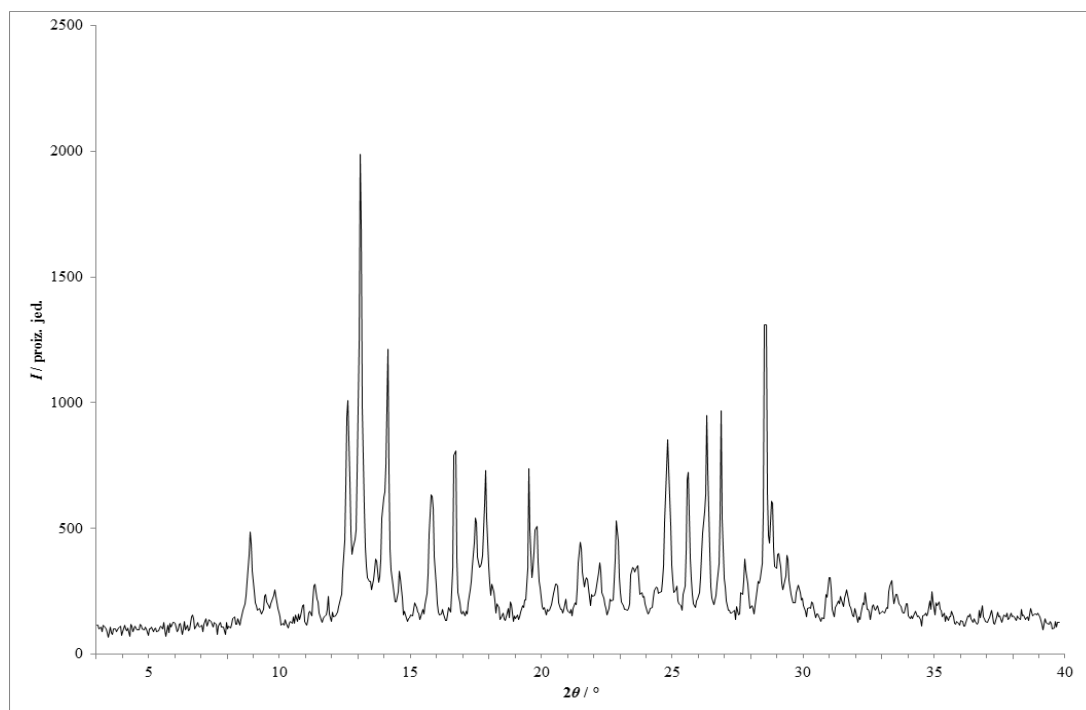
**Slika 236** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** tlakom od 375 MPa bez otapala.



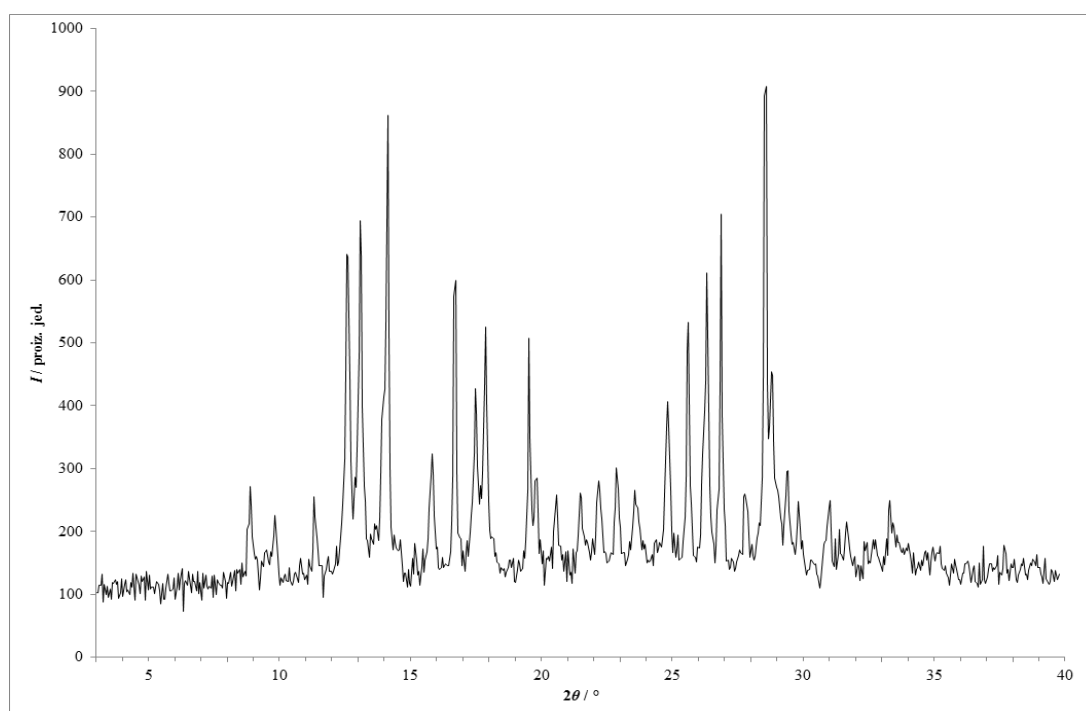
**Slika 237** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i van** tlakom od 750 MPa bez otapala.



**Slika 238** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i van** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.

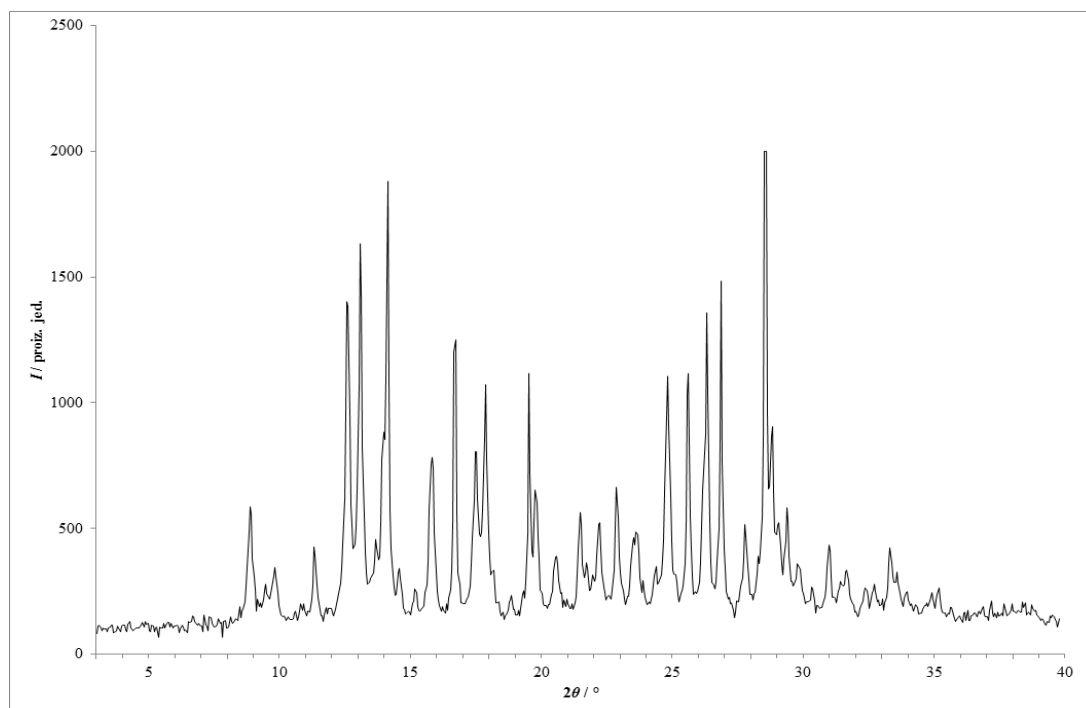


**Slika 239** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i van** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.

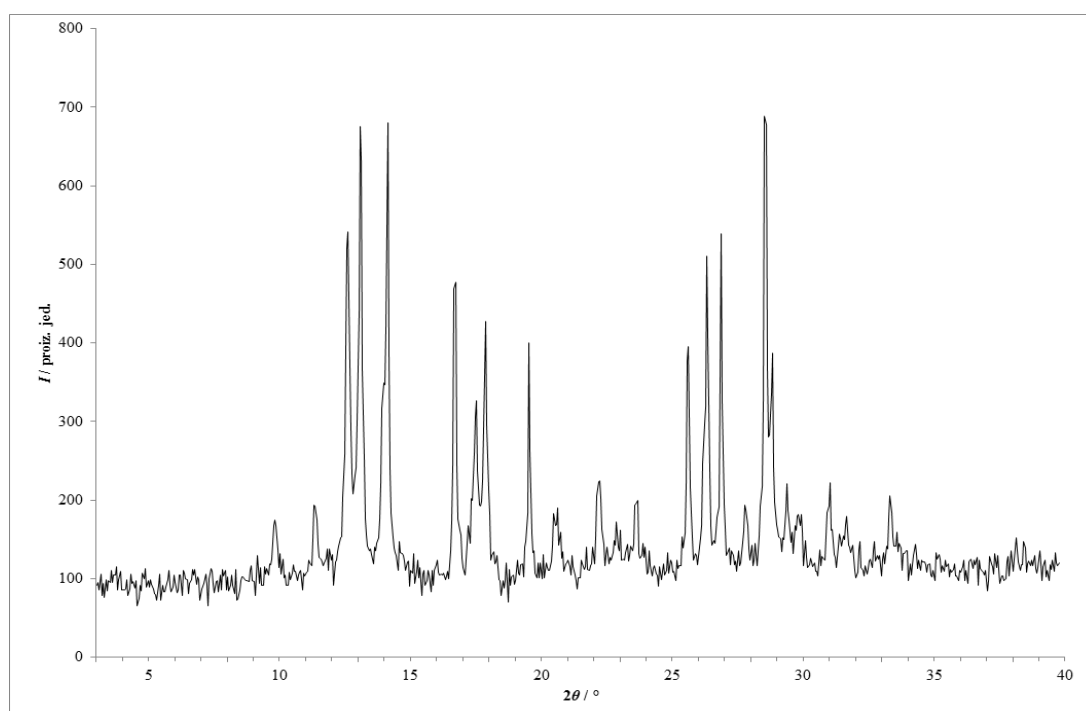


**Slika 240** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i van** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.

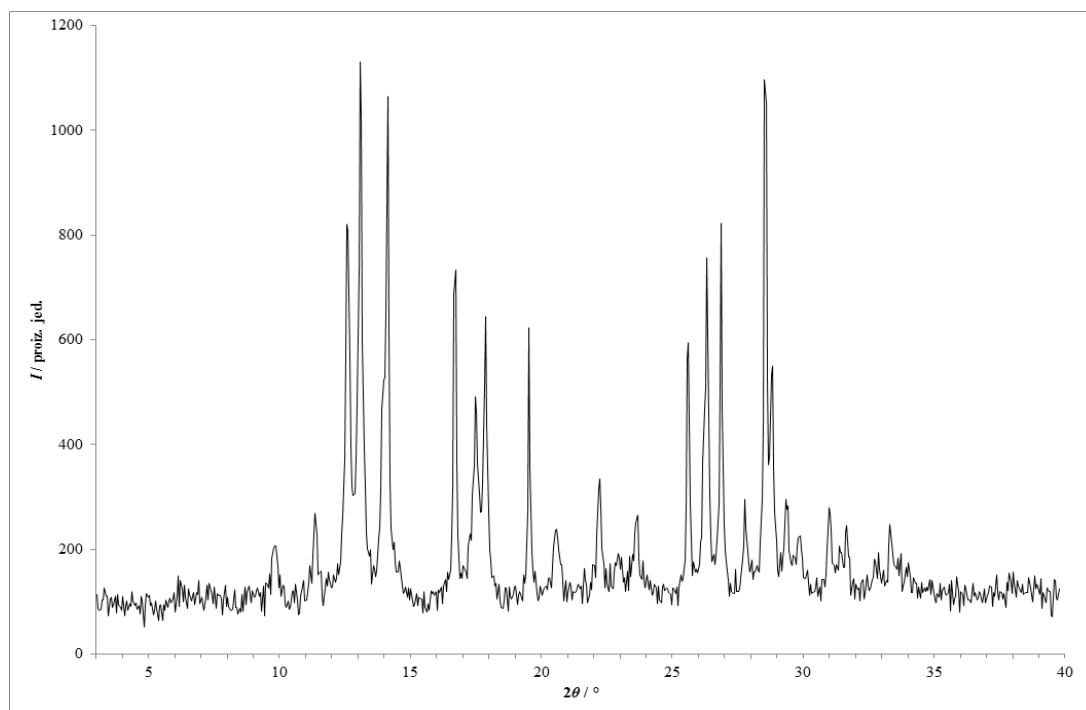




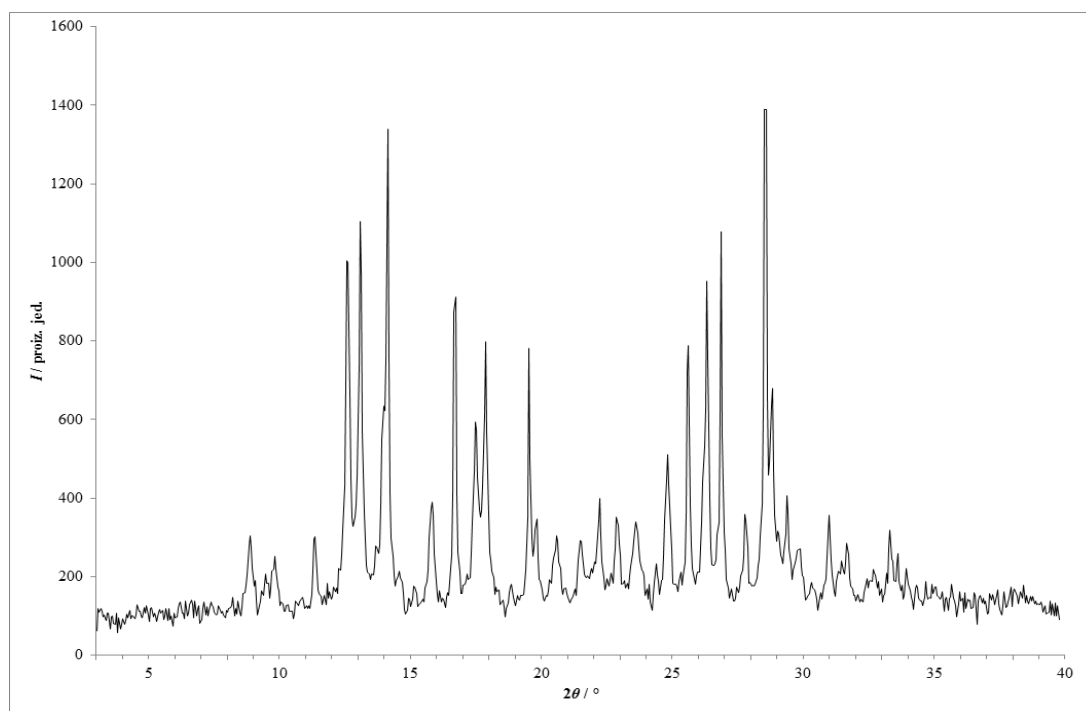
**Slika 241** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.



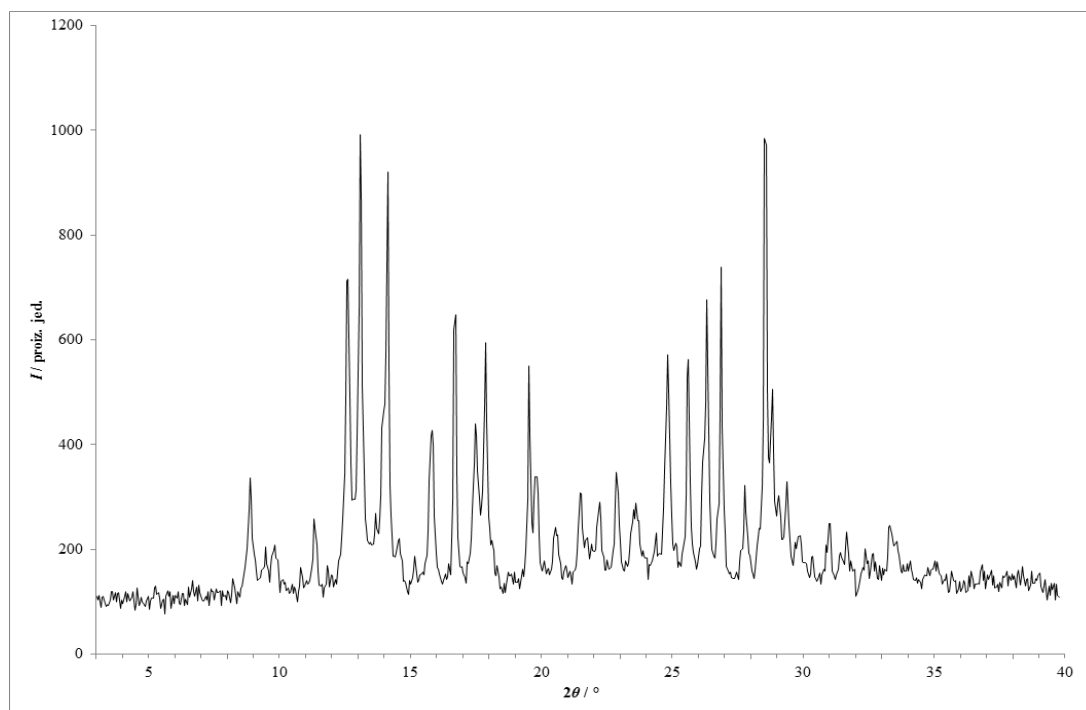
**Slika 242** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.



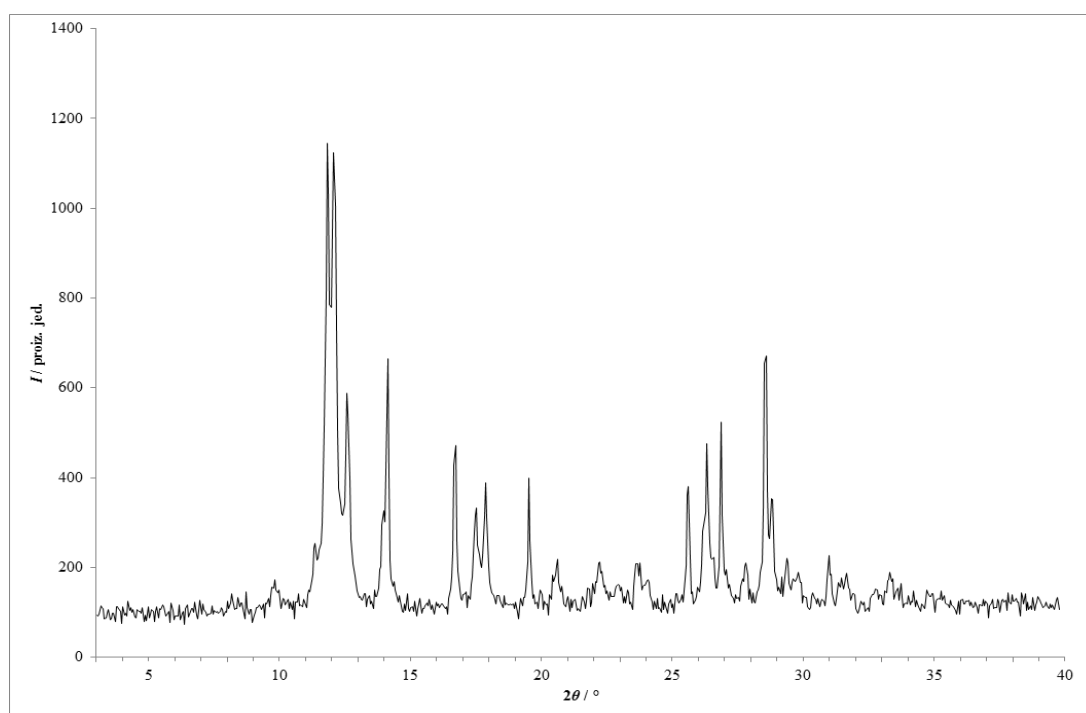
Slika 243 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i van** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.



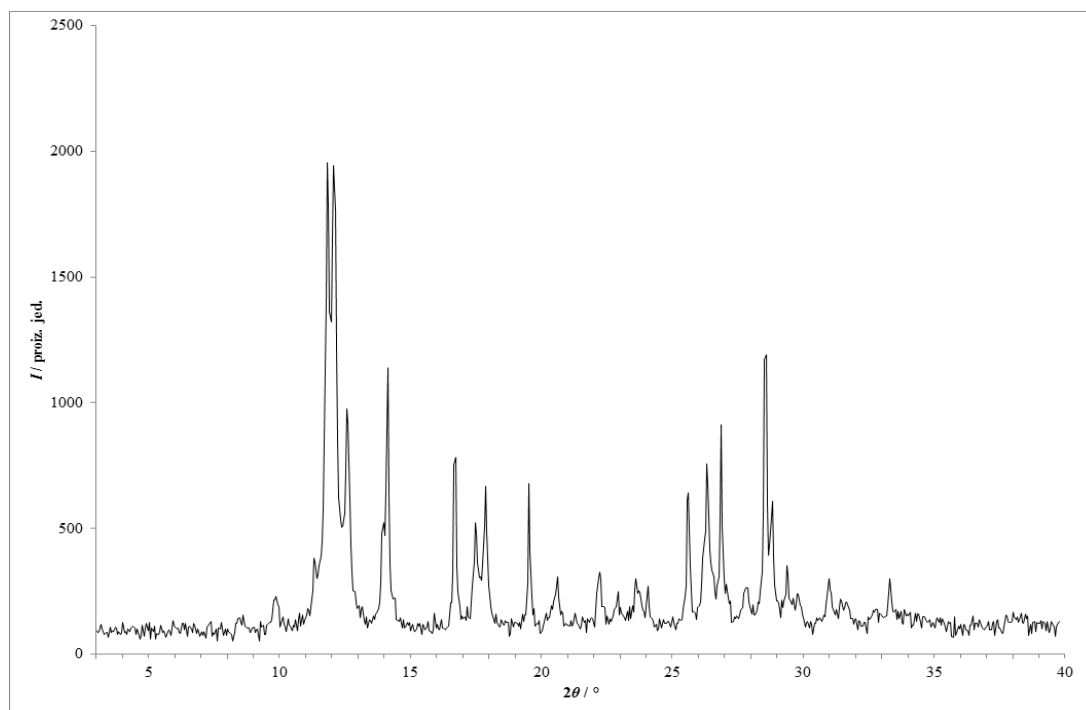
Slika 244 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i van** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.



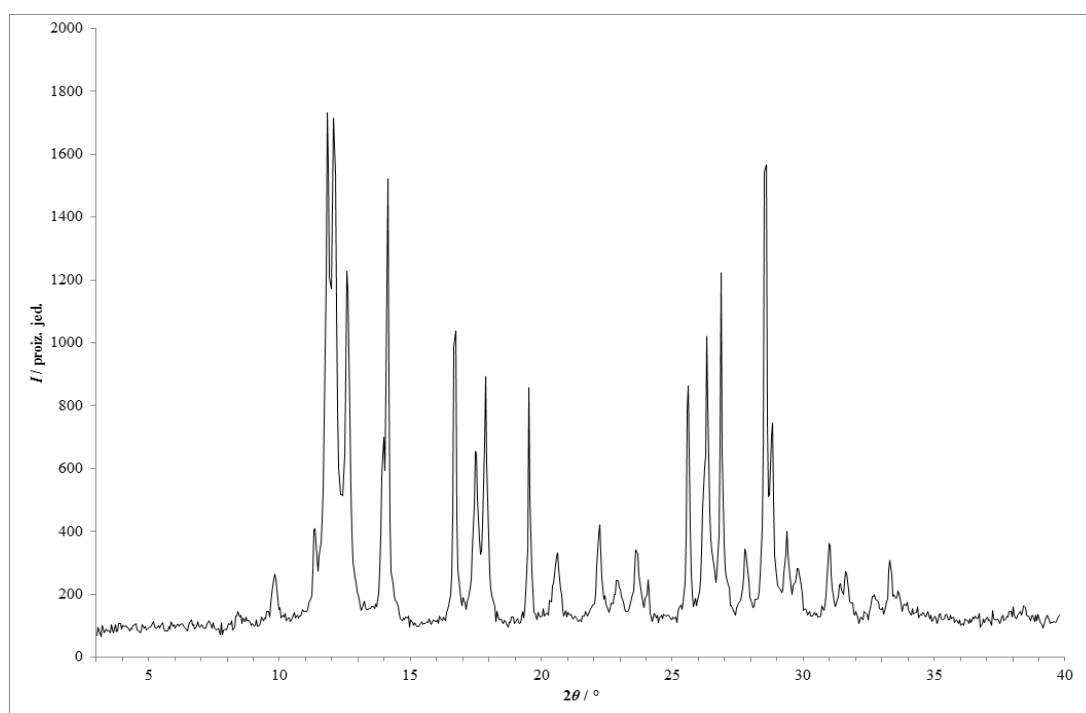
**Slika 245** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.



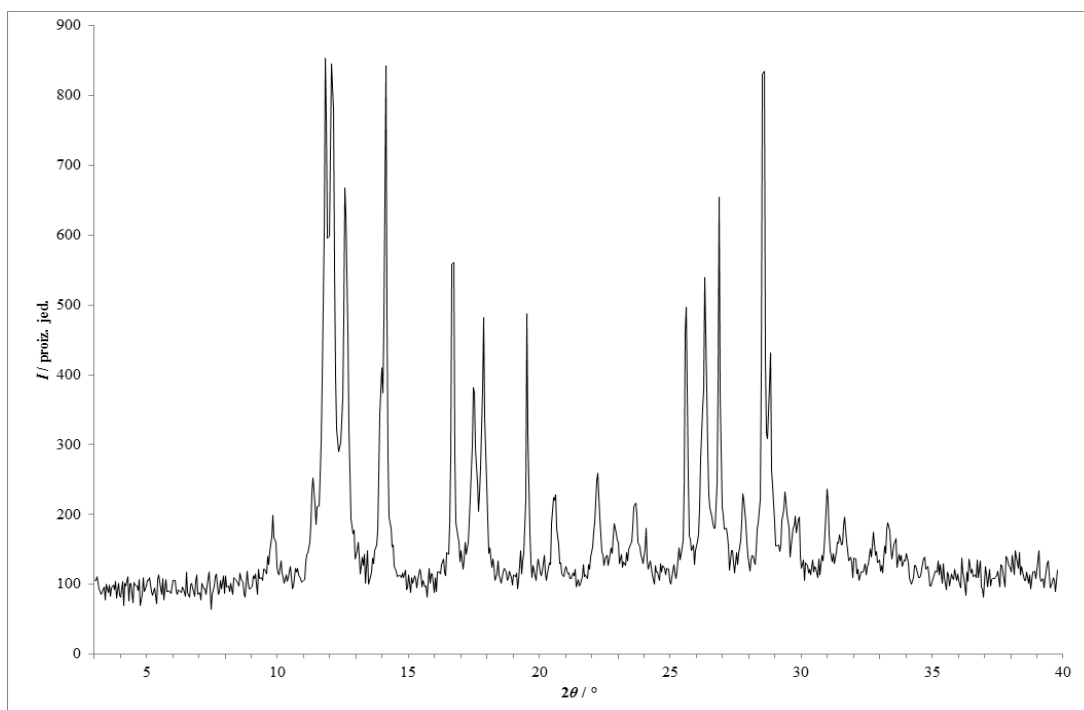
**Slika 246** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 375 MPa bez otapala.



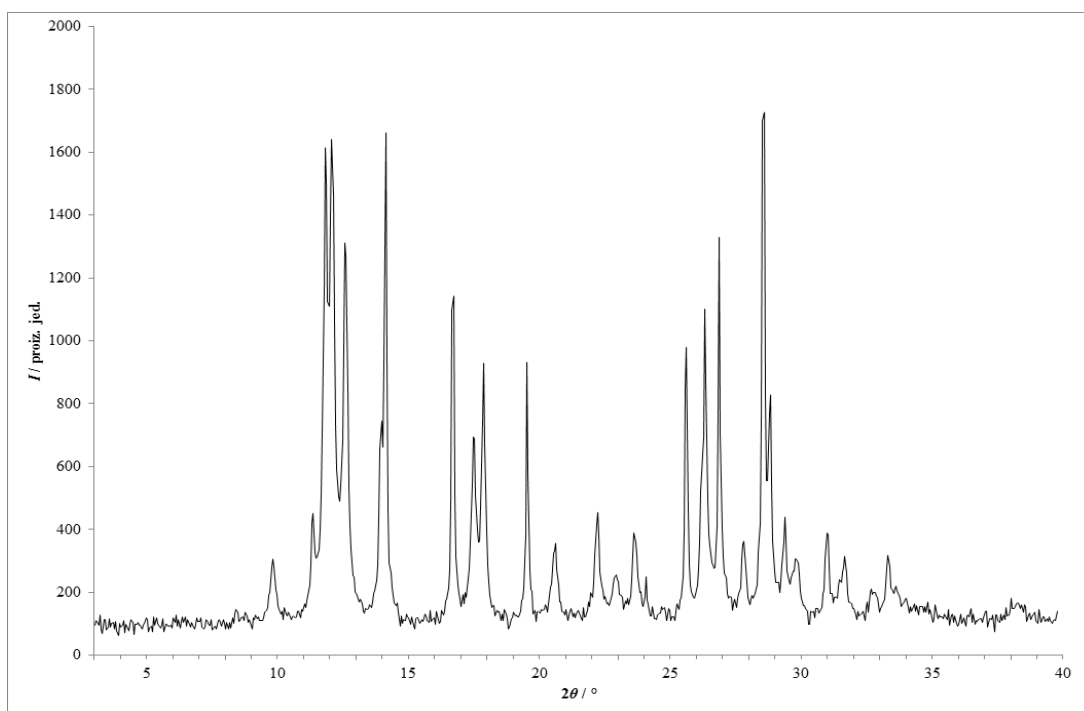
**Slika 247** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 750 MPa bez otapala.



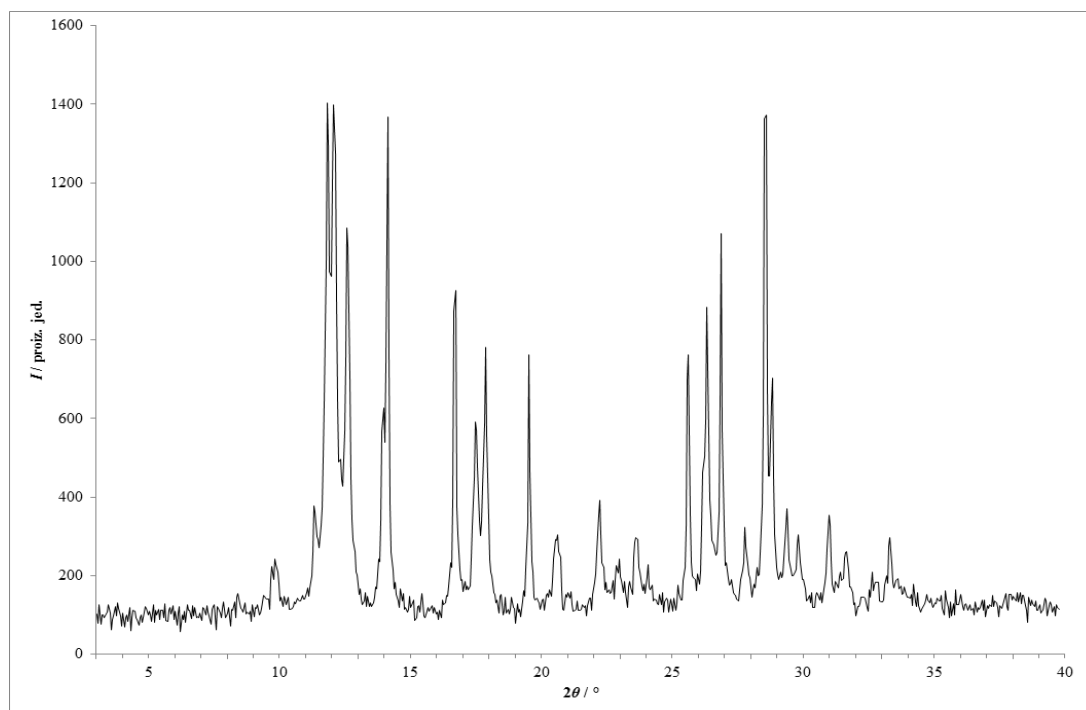
**Slika 248** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



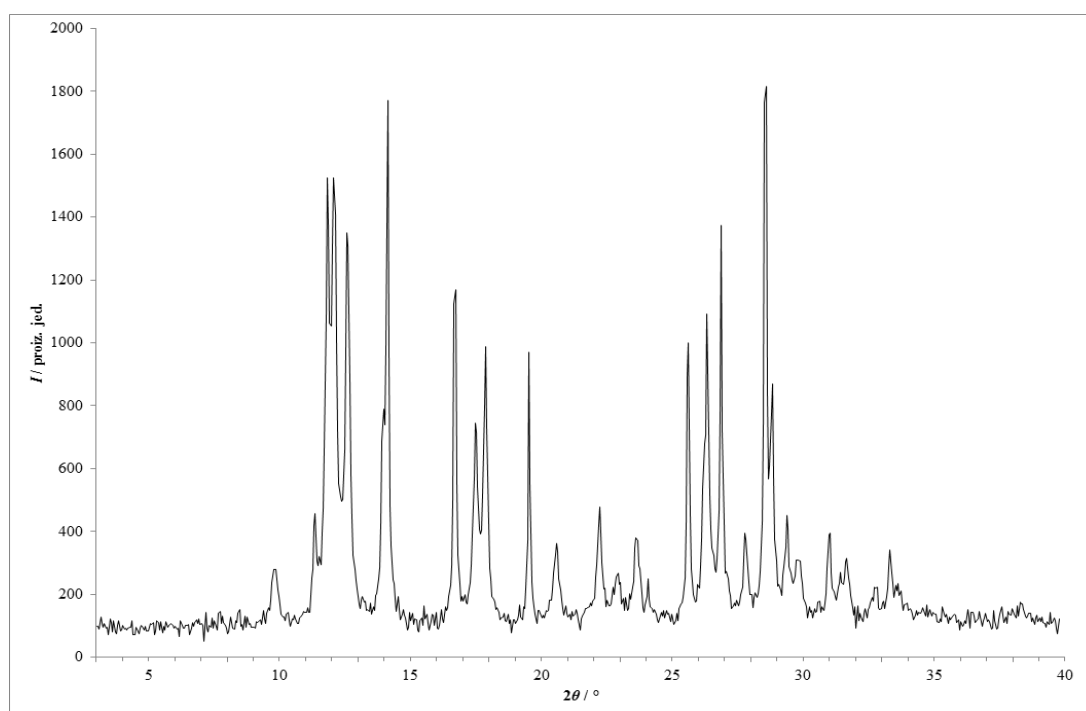
Slika 249 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



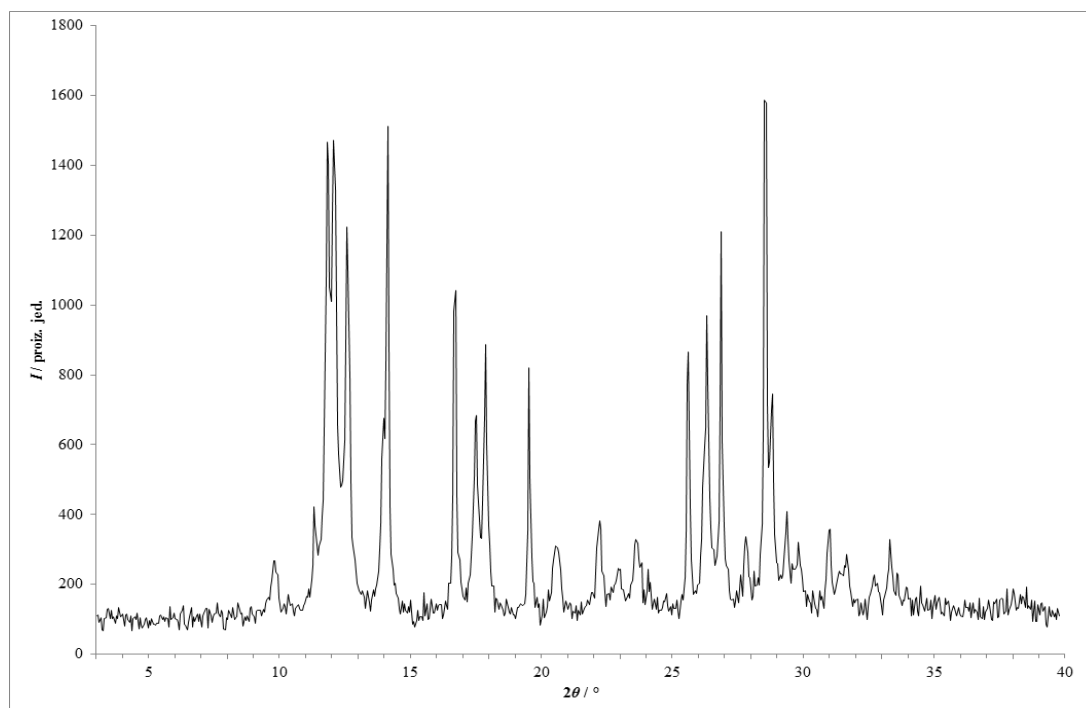
Slika 250 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.



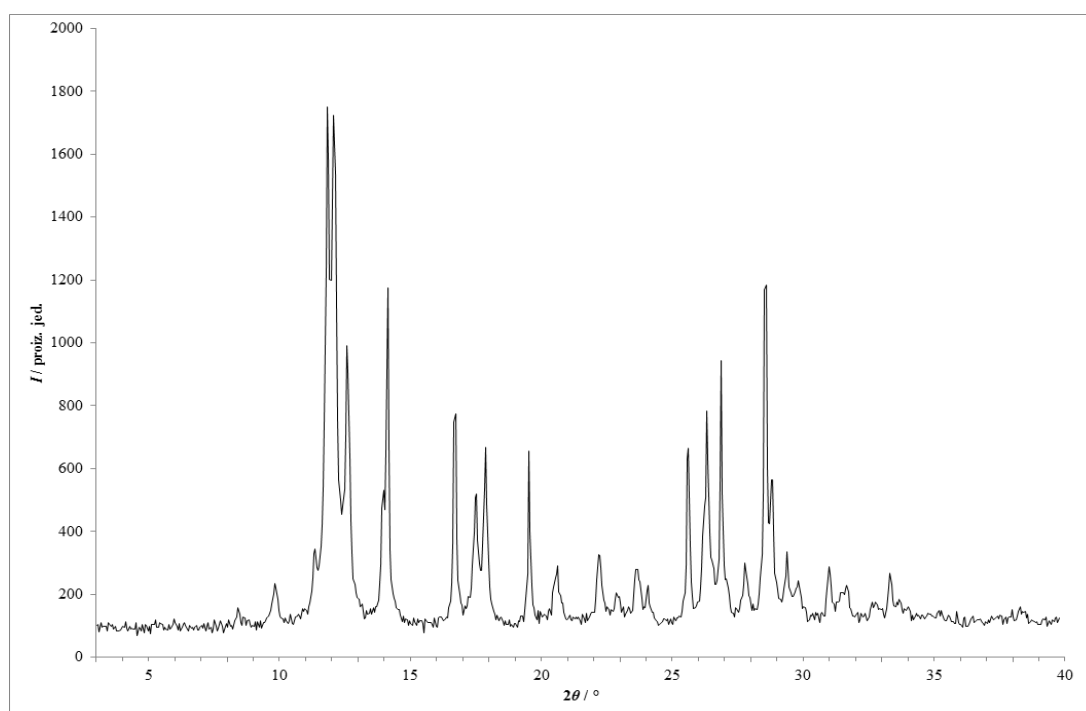
**Slika 251** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.



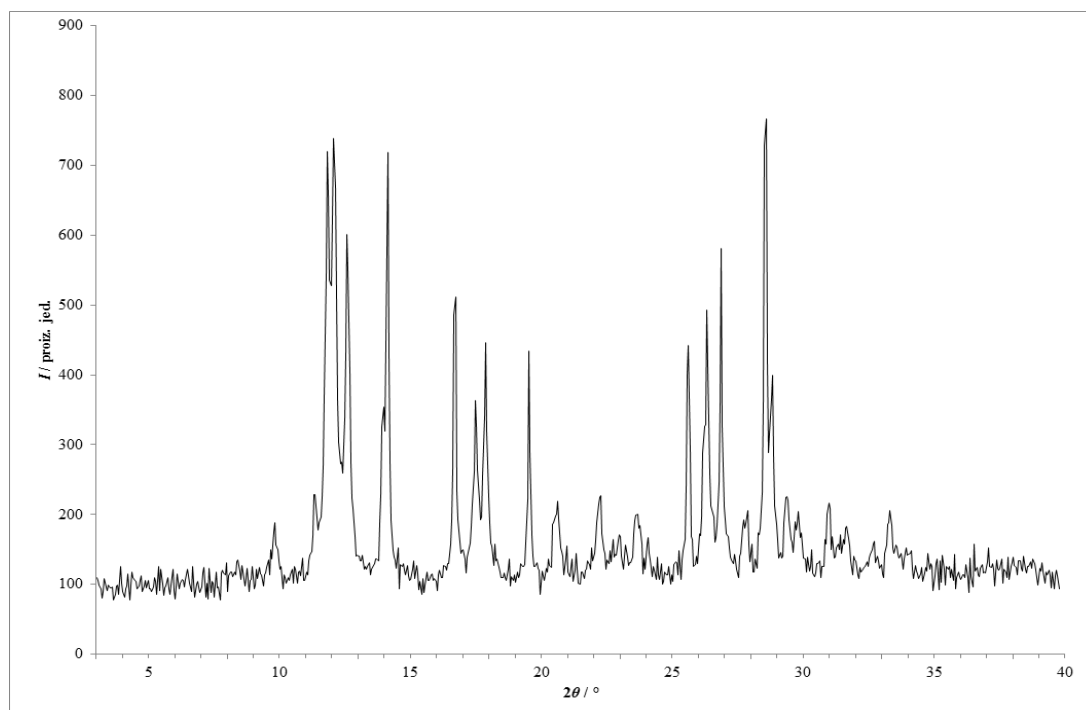
**Slika 252** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.



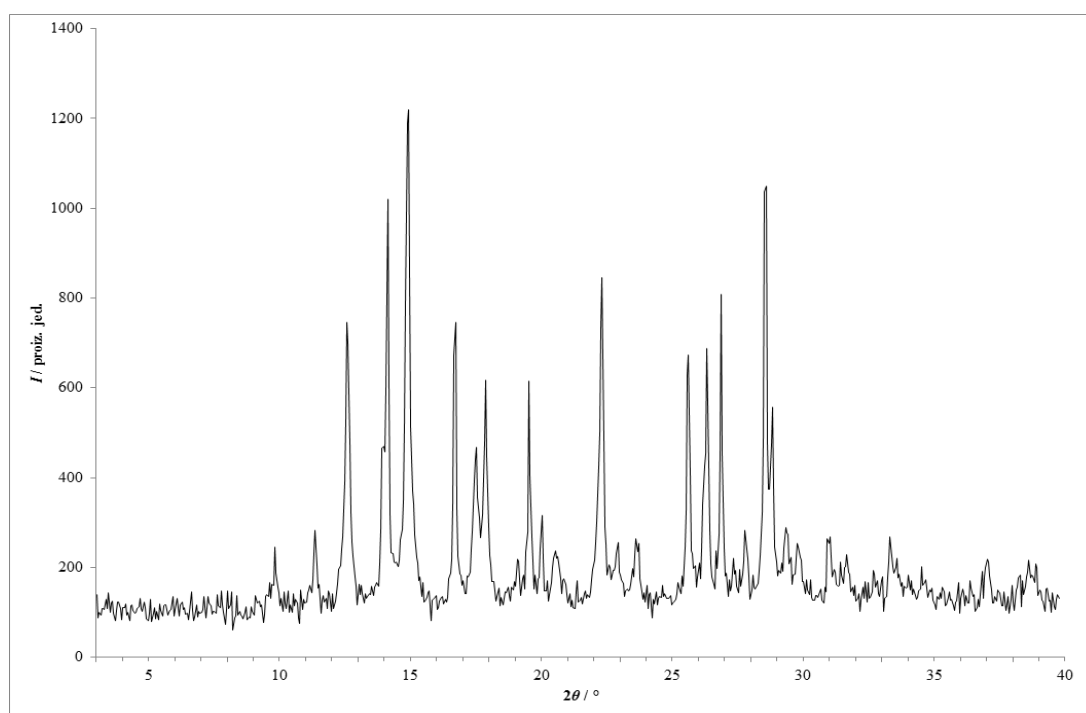
Slika 253 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.



Slika 254 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.

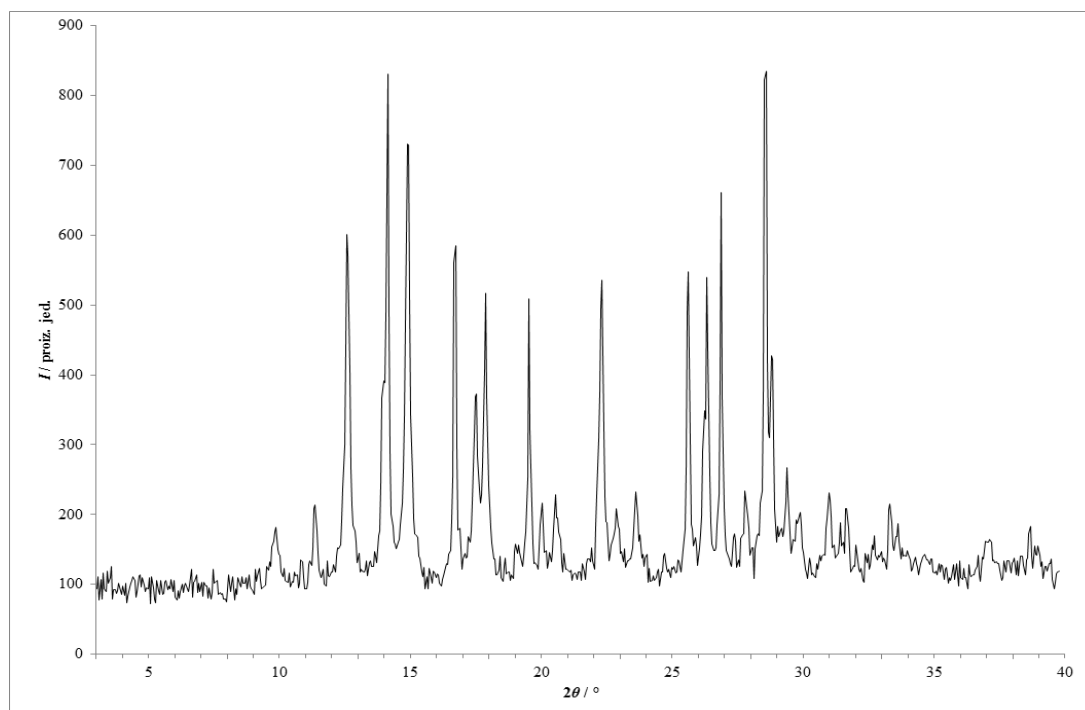


**Slika 255** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i kaf** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.

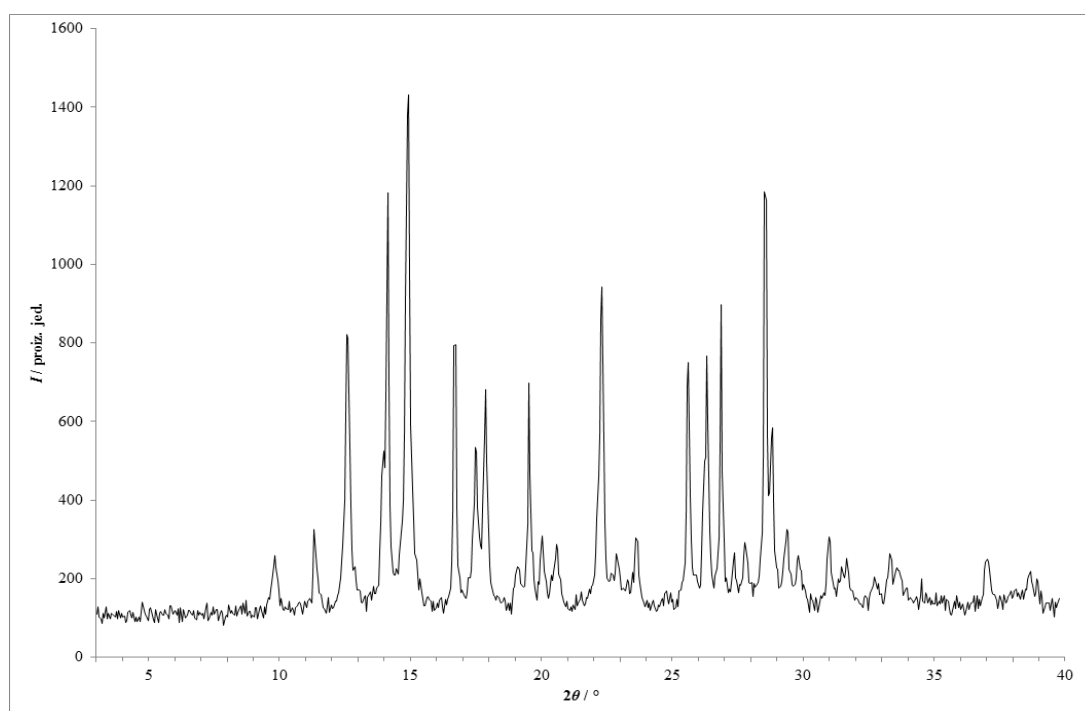


**Slika 256** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 375 MPa bez otapala.

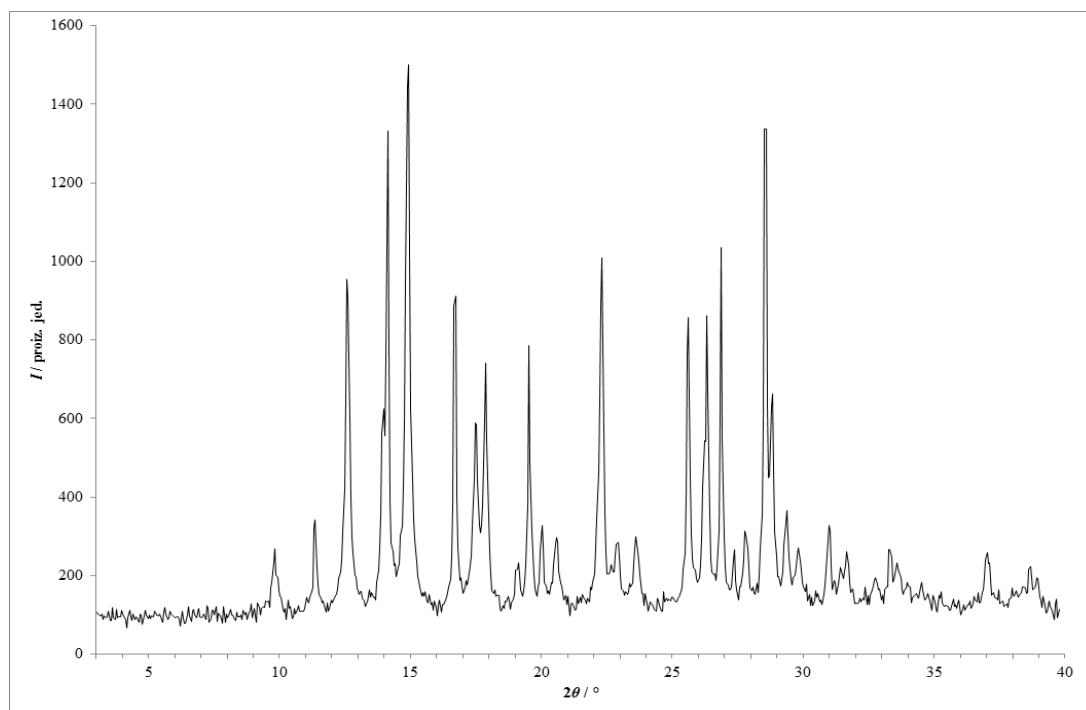




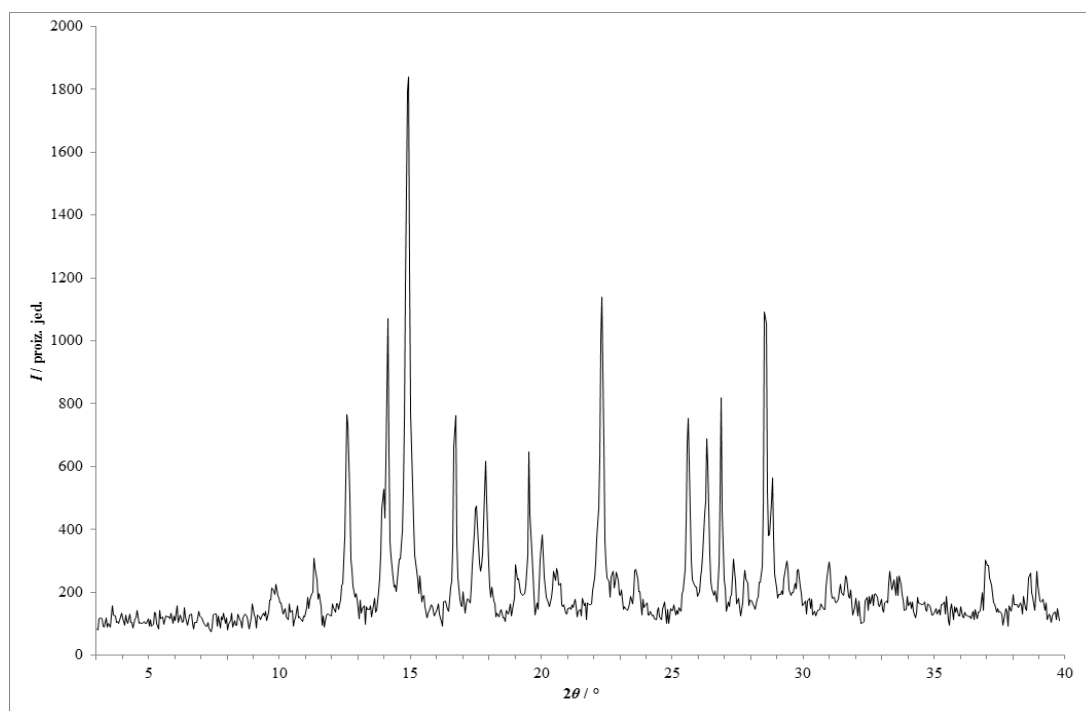
Slika 257 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 750 MPa bez otapala.



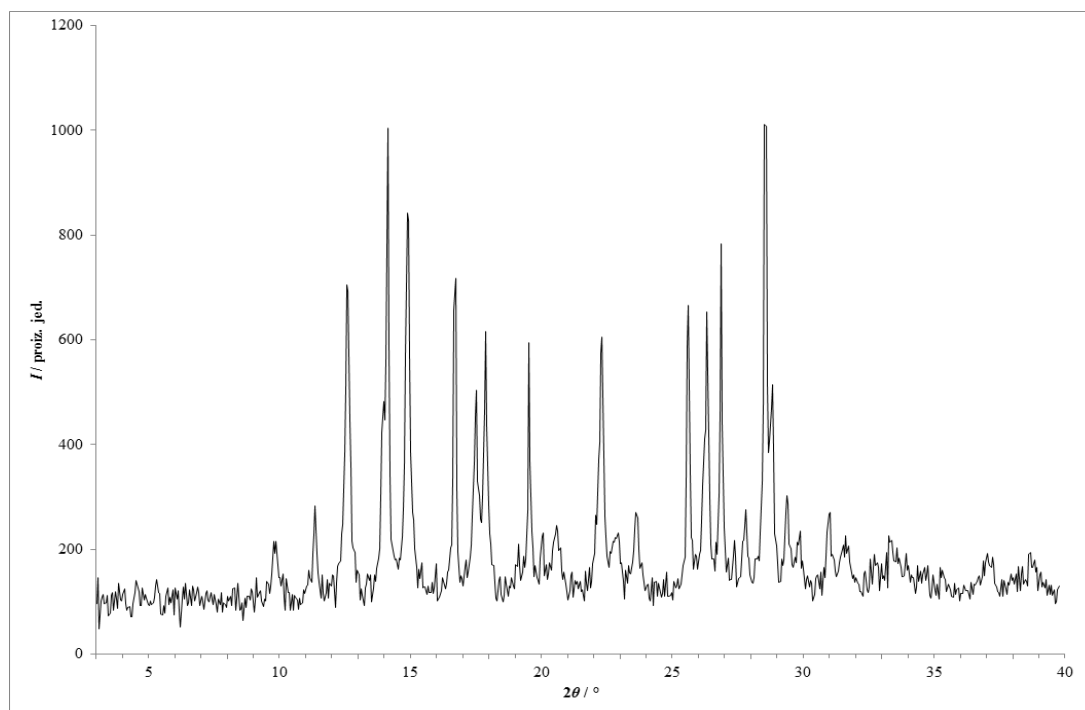
Slika 258 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



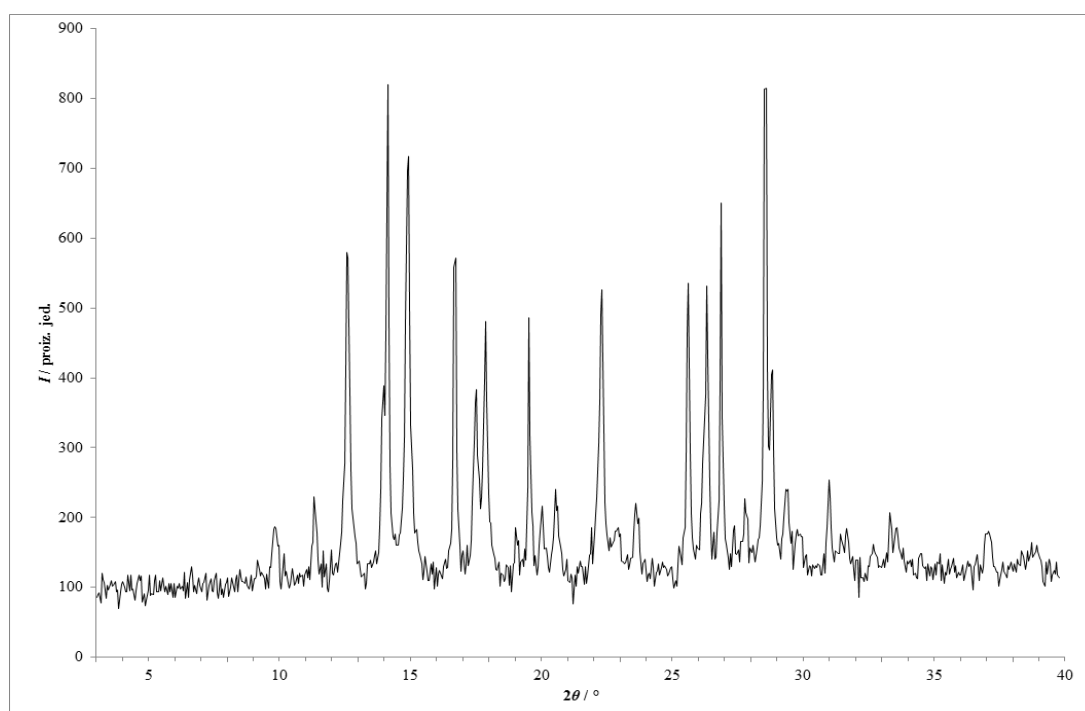
Slika 259 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



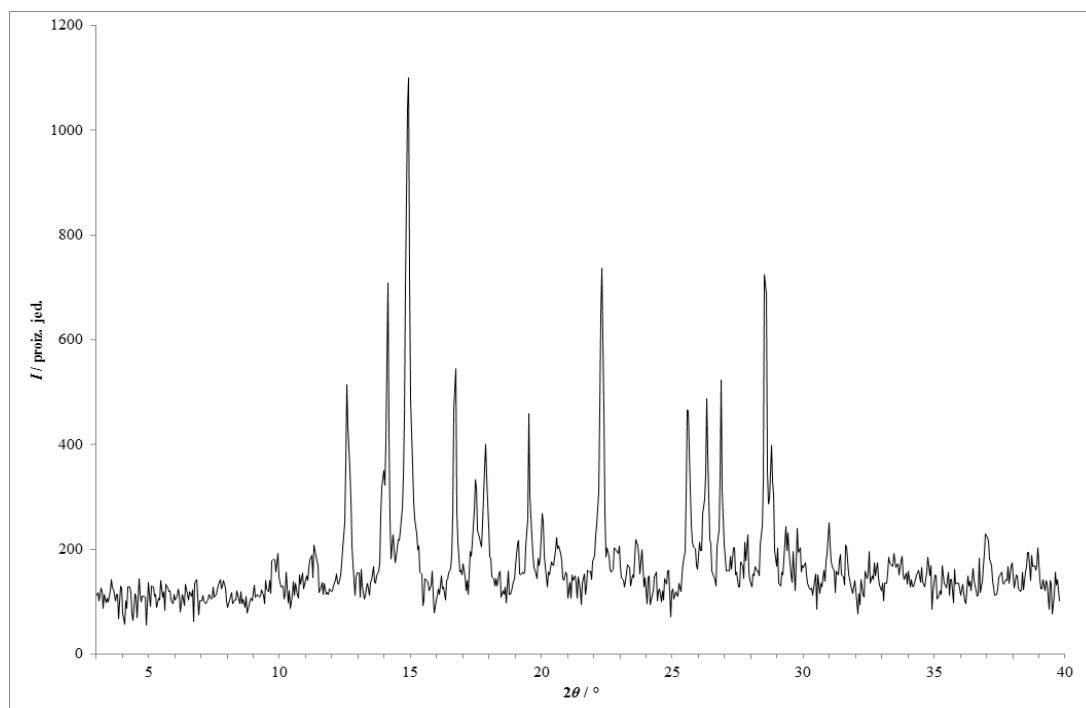
Slika 260 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.



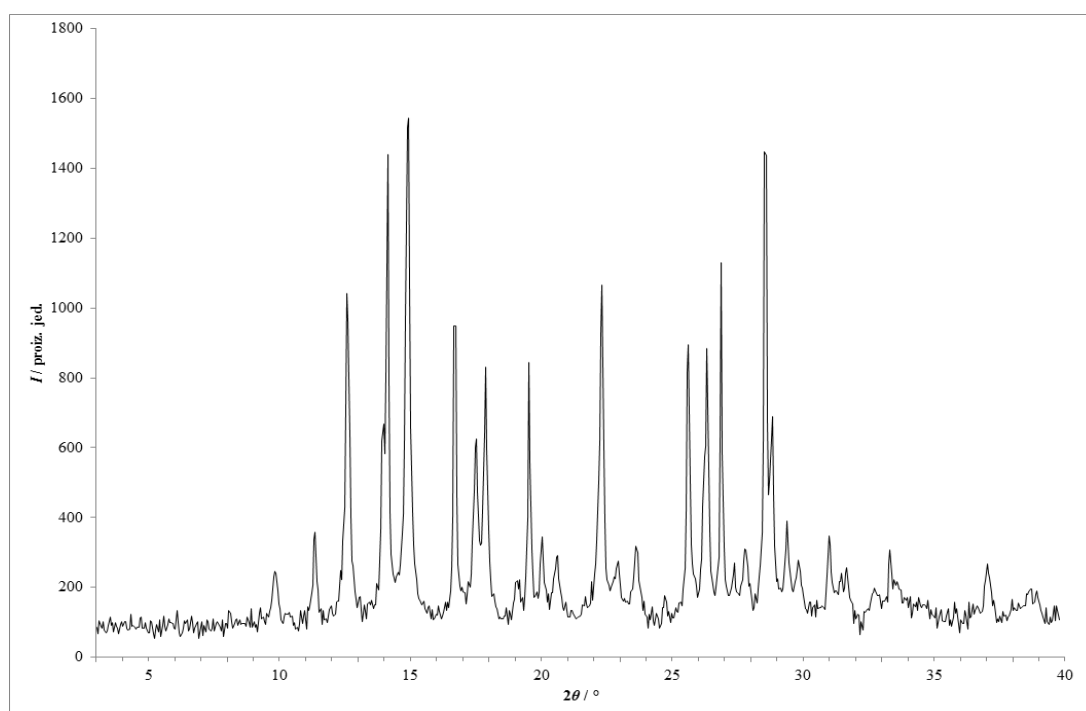
Slika 261 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.



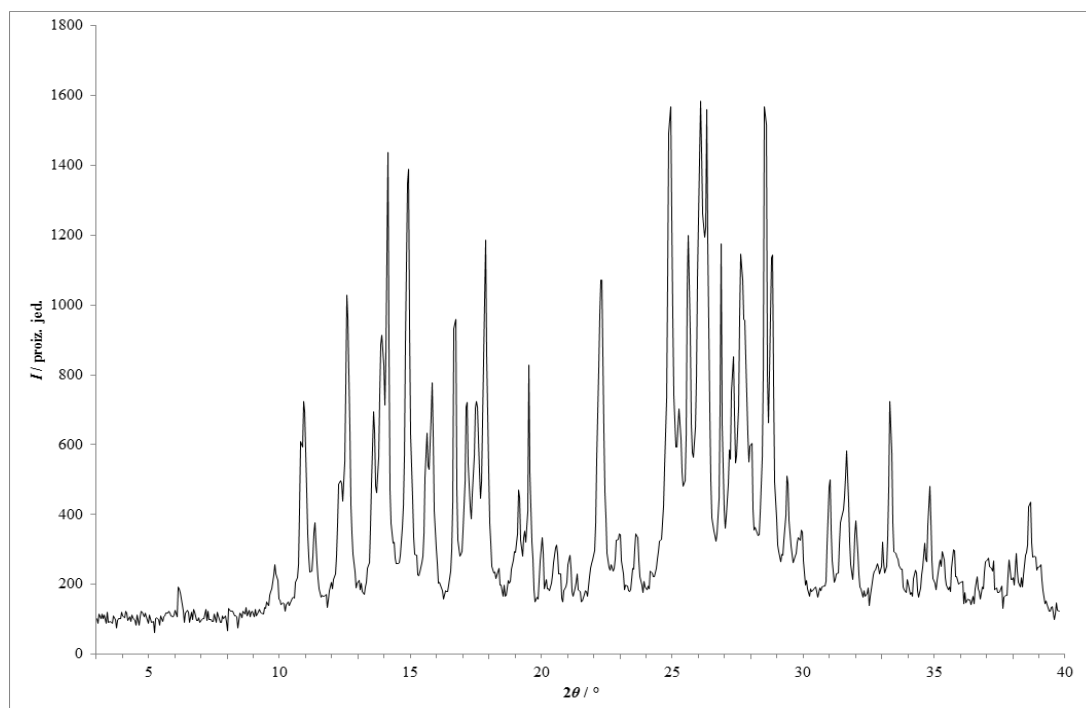
Slika 262 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.



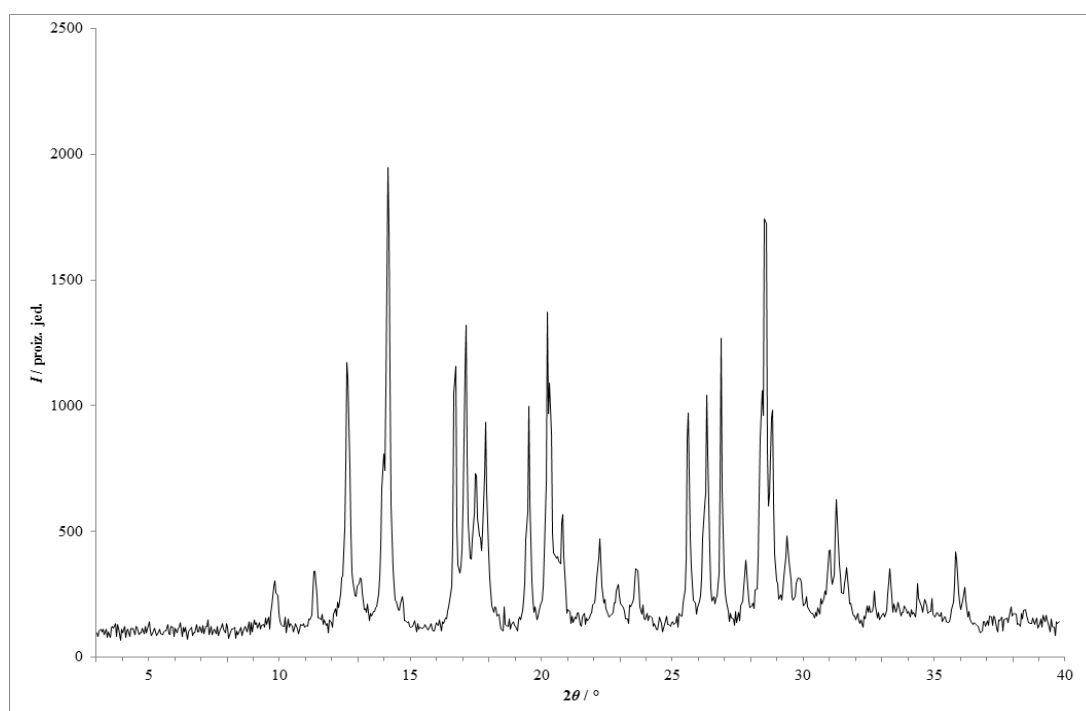
**Slika 263** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.



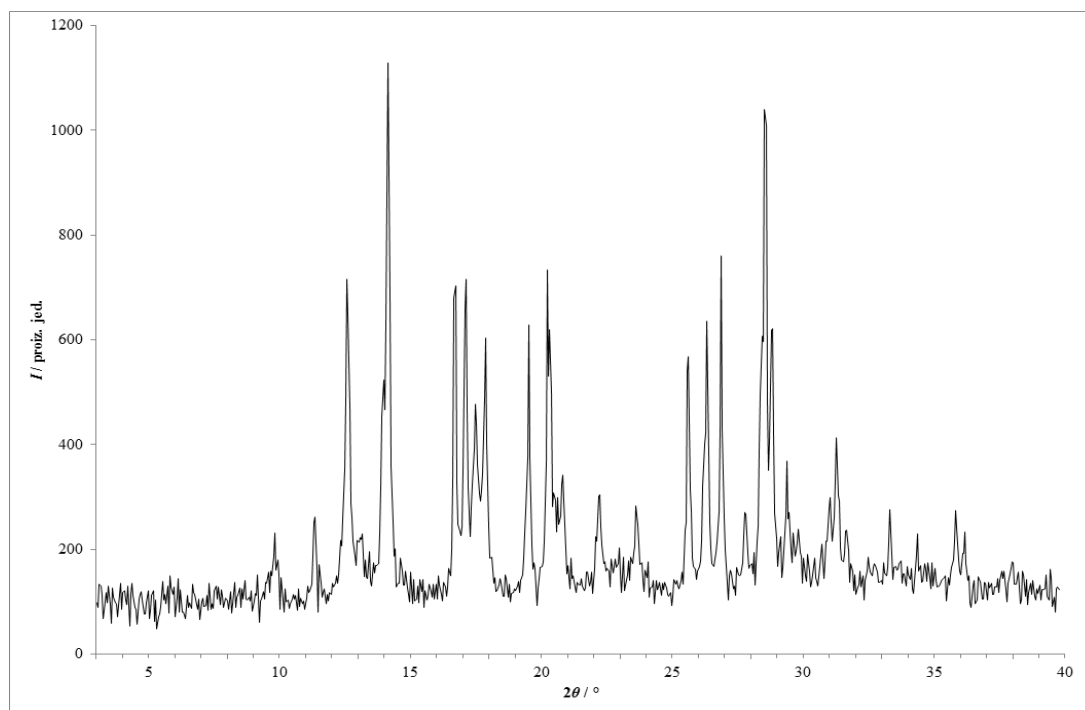
**Slika 264** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.



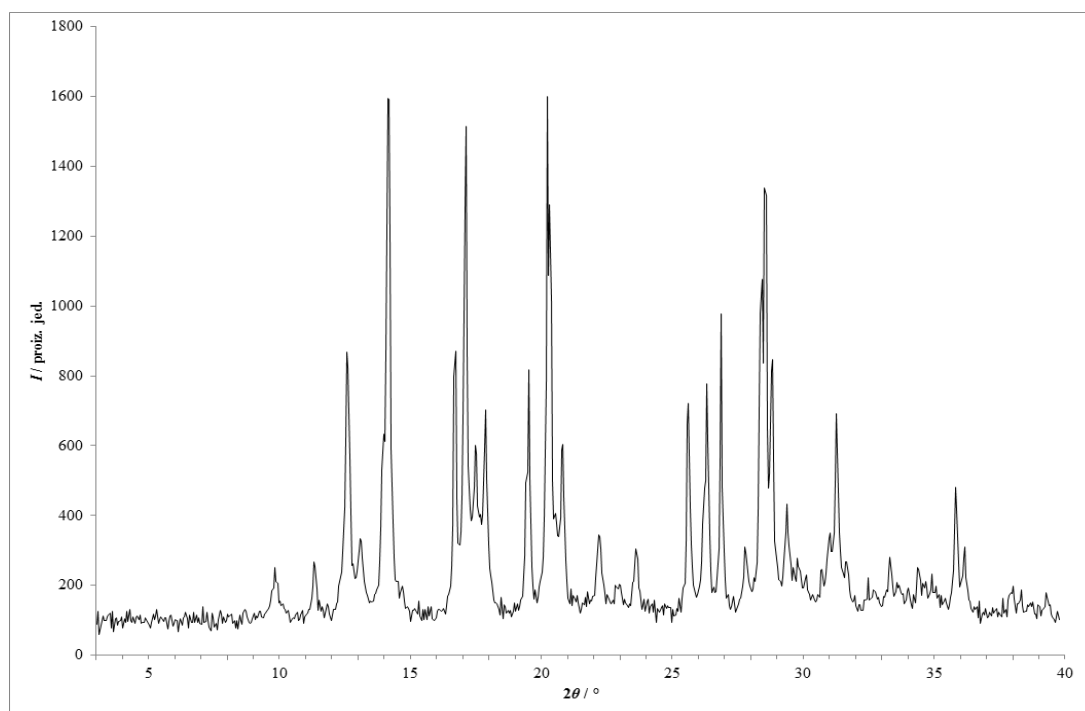
Slika 265 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.



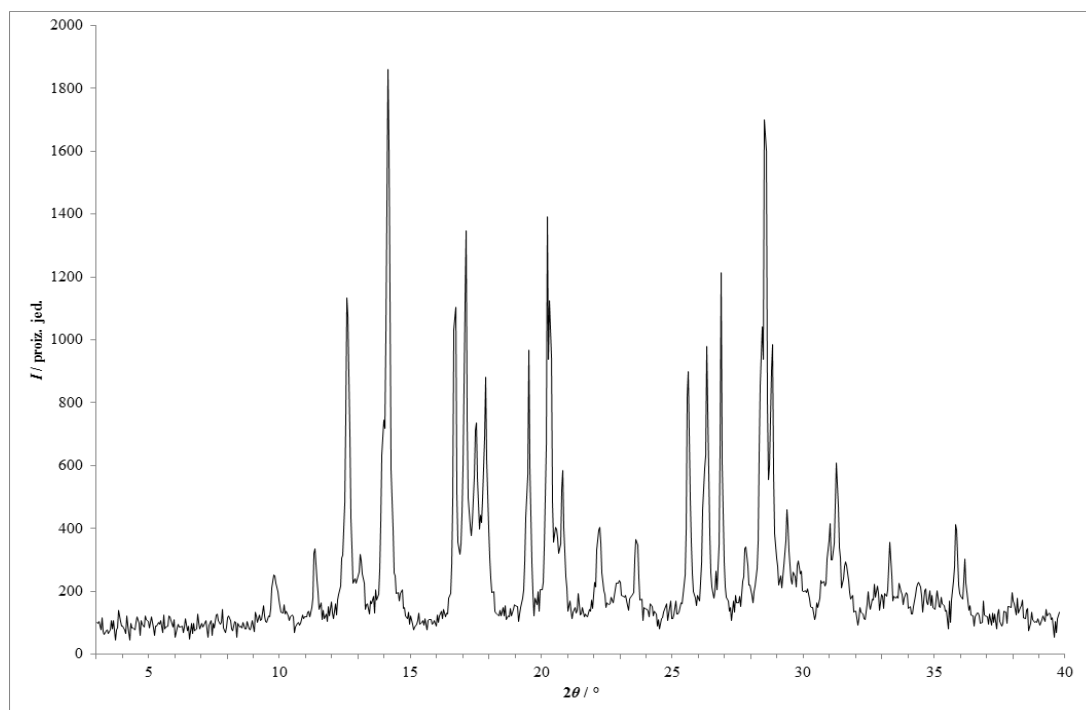
Slika 266 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i fru** tlakom od 375 MPa bez otapala.



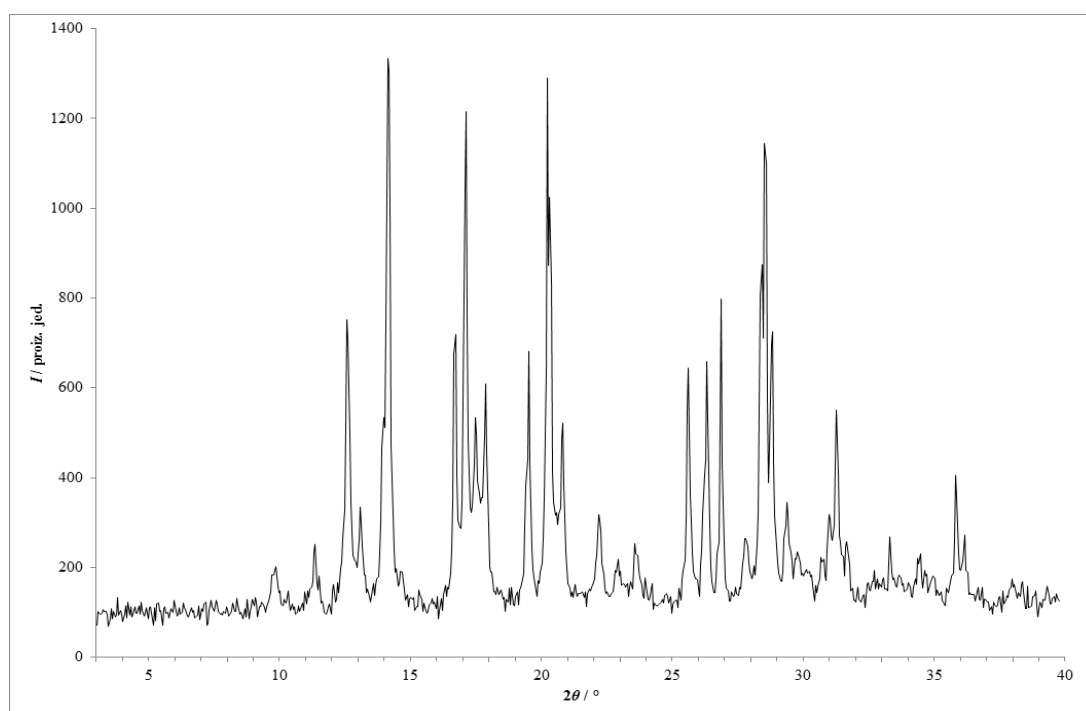
**Slika 267** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** tlakom od 750 MPa bez otapala.



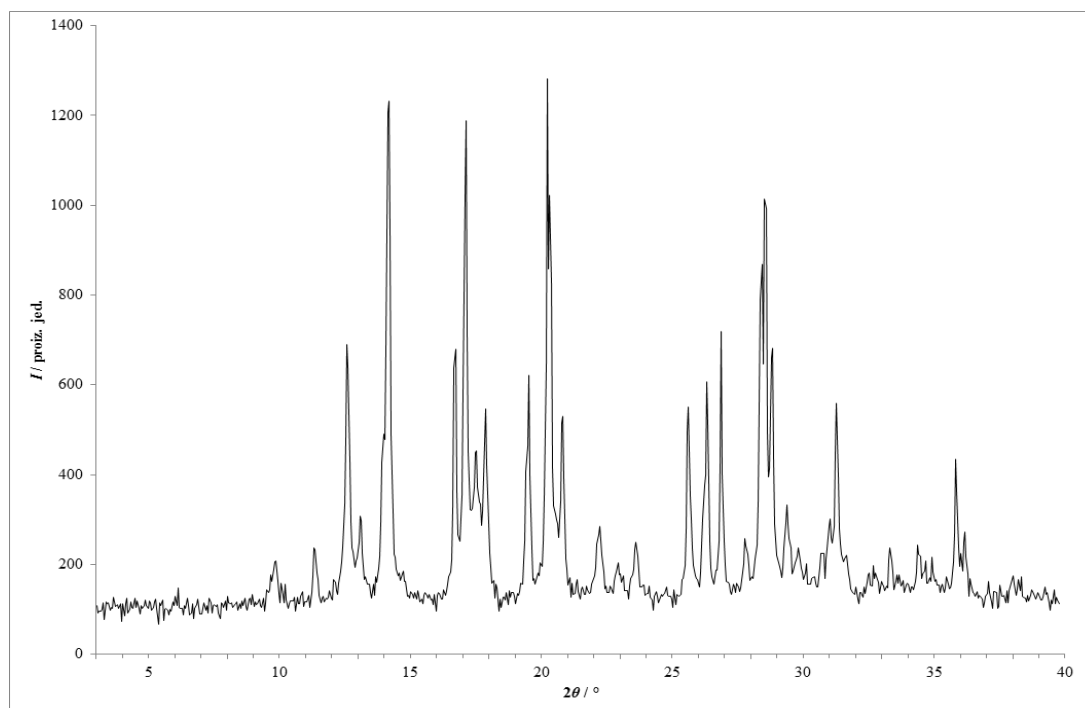
**Slika 268** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



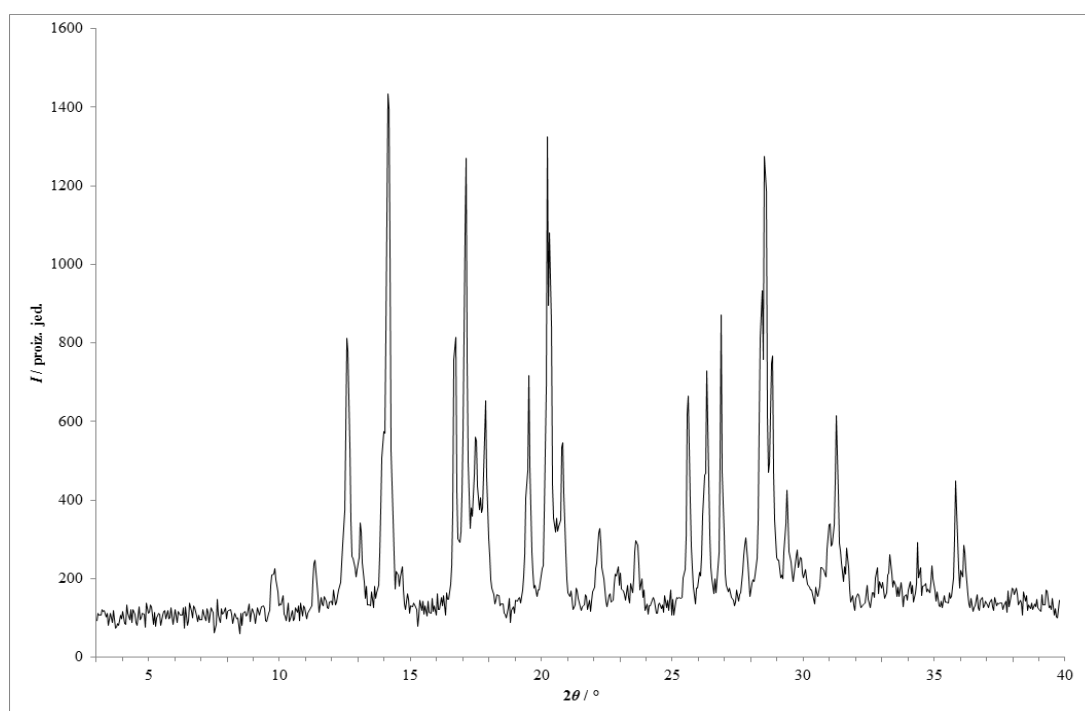
Slika 269 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine acetonitrila.



Slika 270 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.

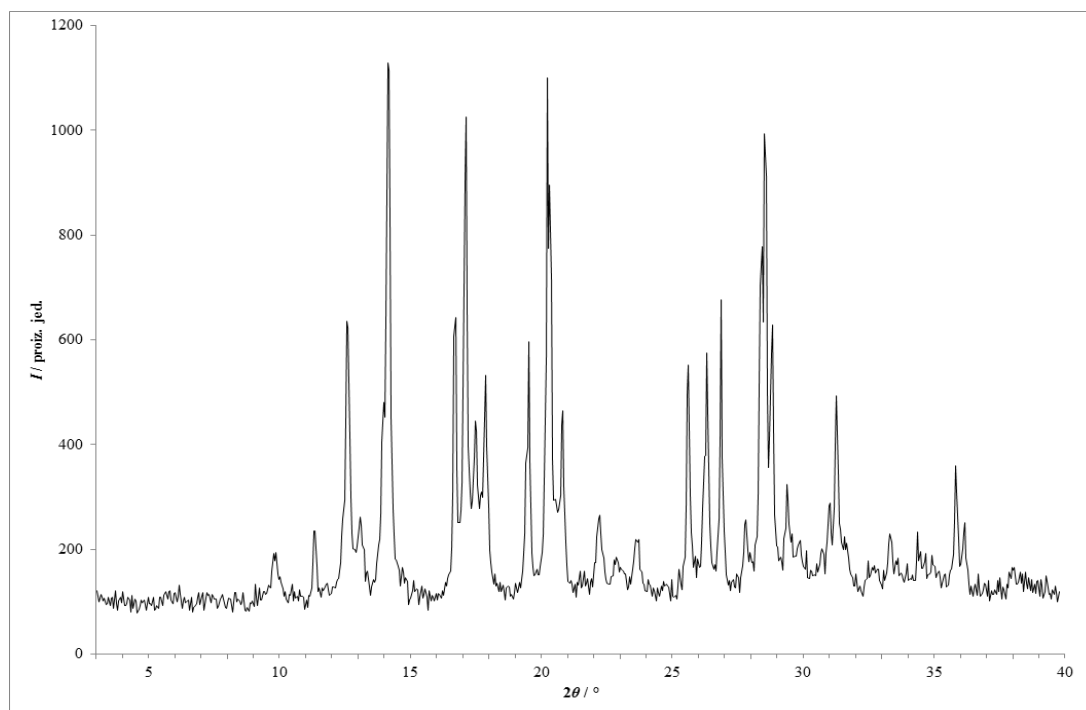


Slika 271 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i fru** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine etanola.

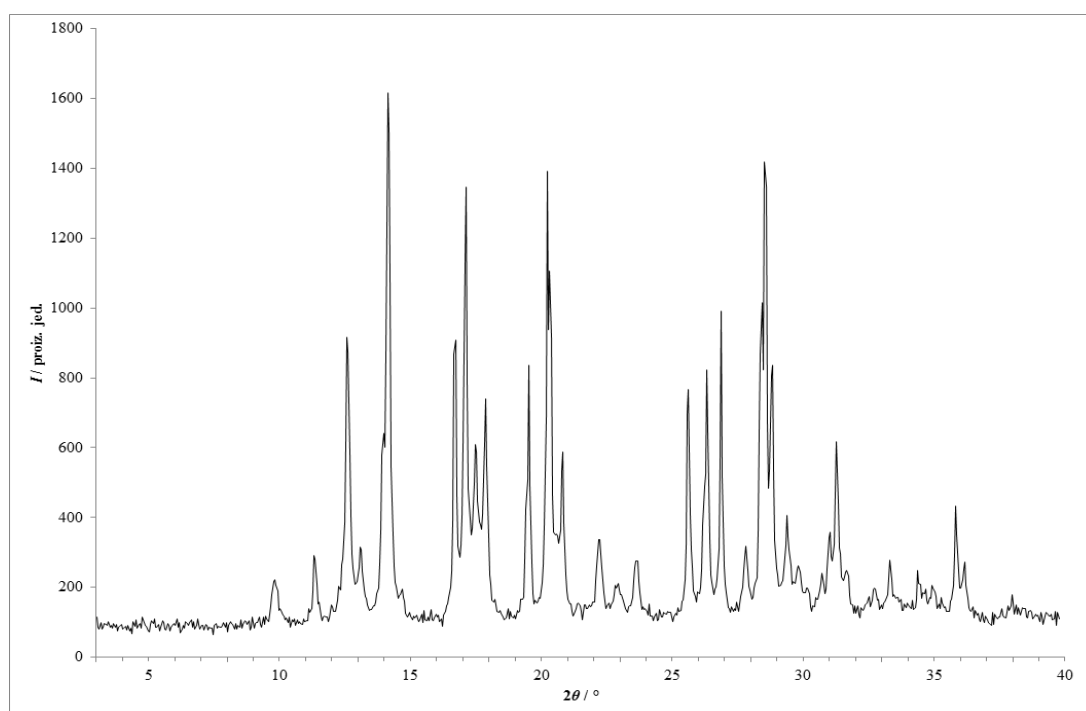


Slika 272 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam i fru** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.

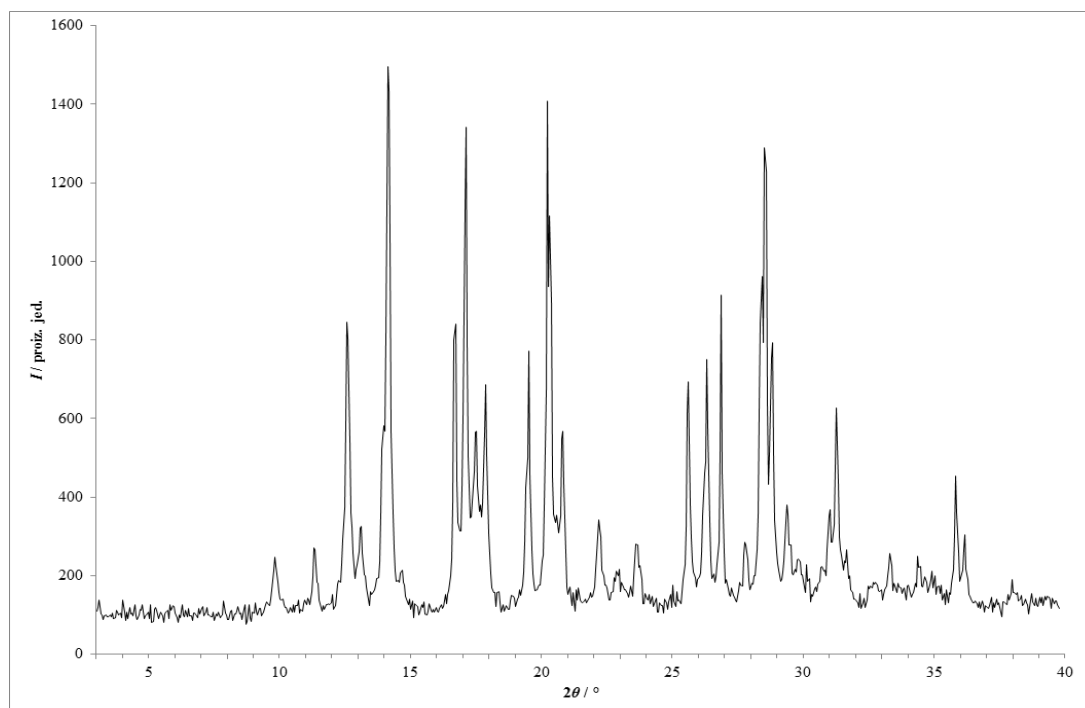




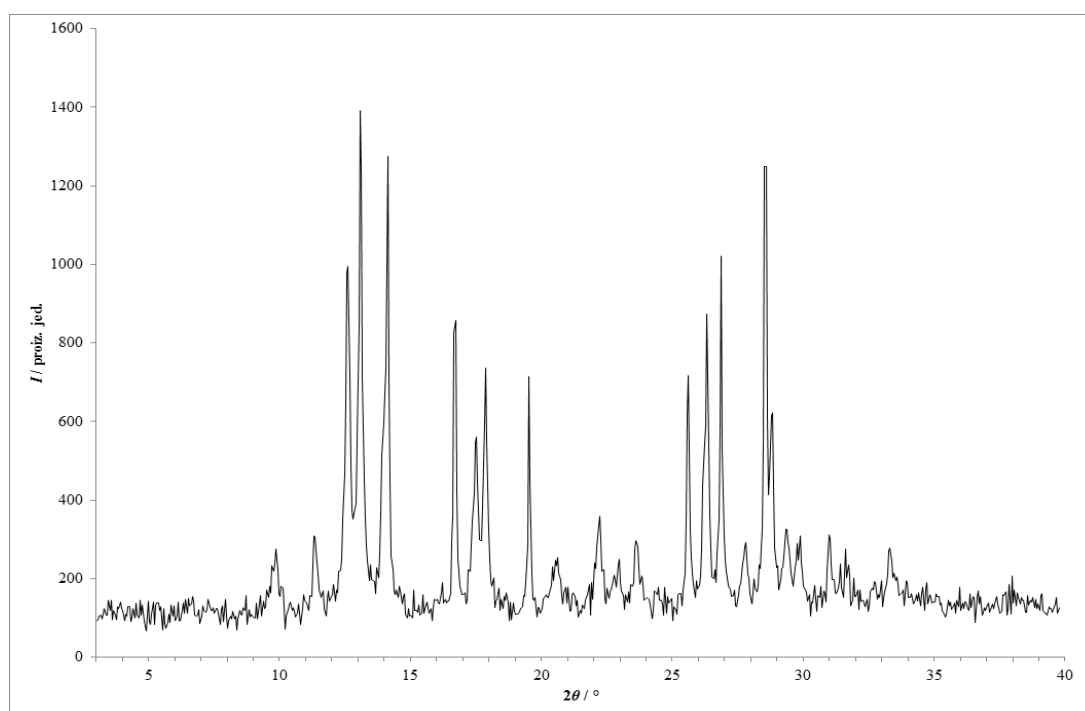
**Slika 273** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine toluena.



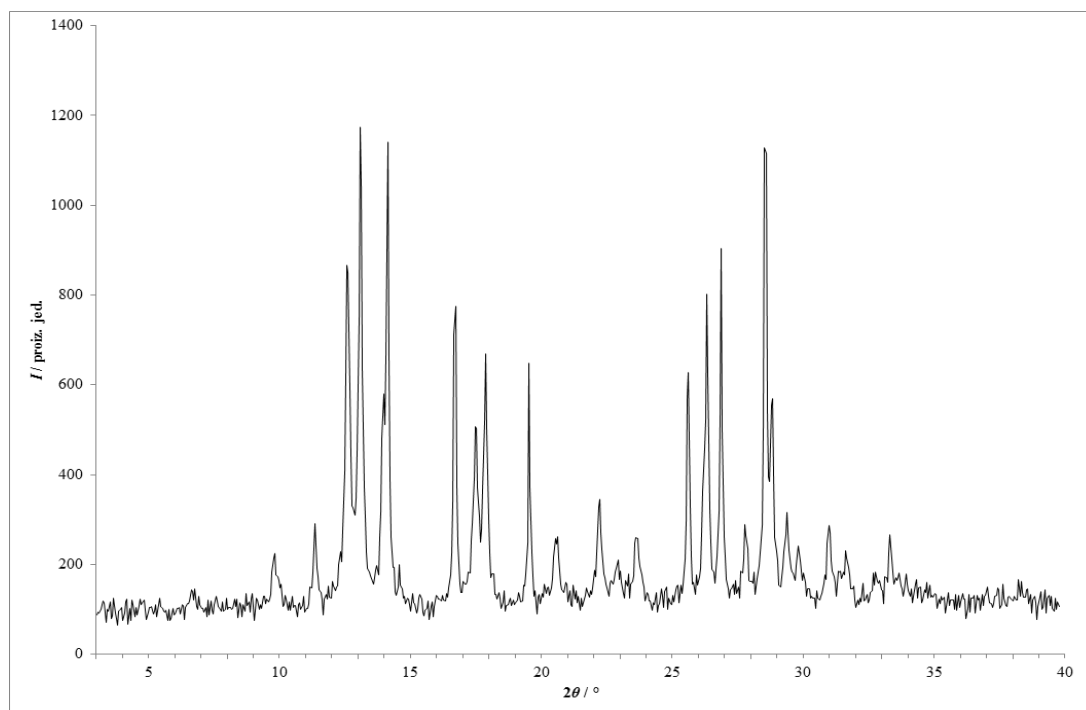
**Slika 274** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** tlakom od 375 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.



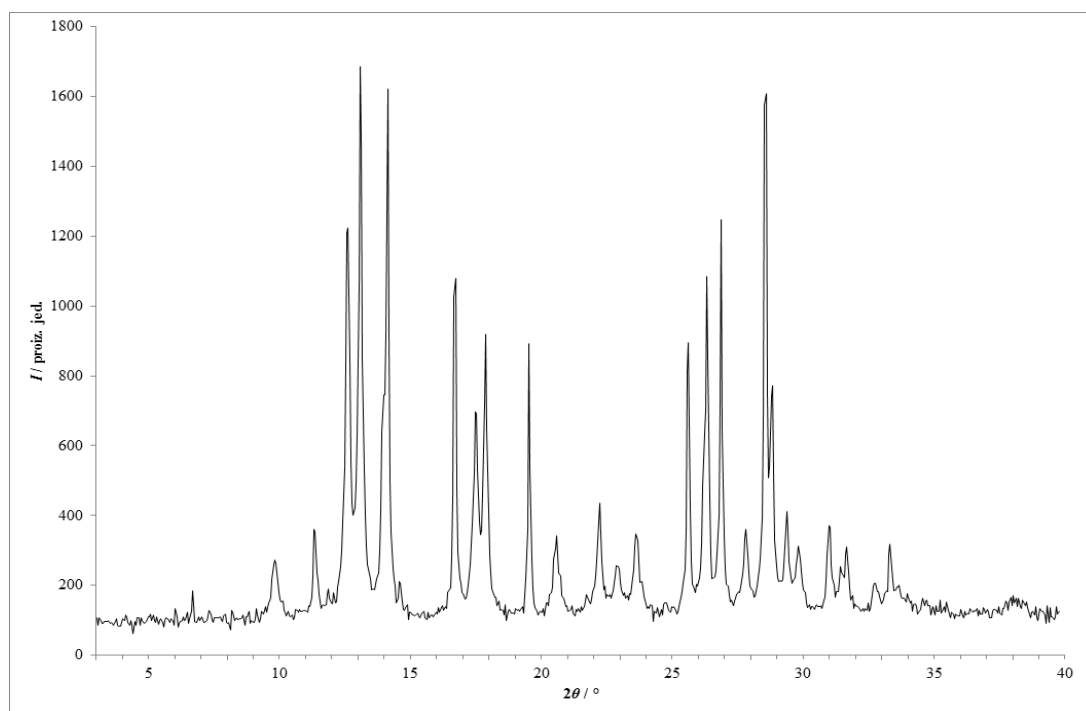
Slika 275 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog statičkom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** tlakom od 750 MPa s dodatkom katalitičke količine vode.



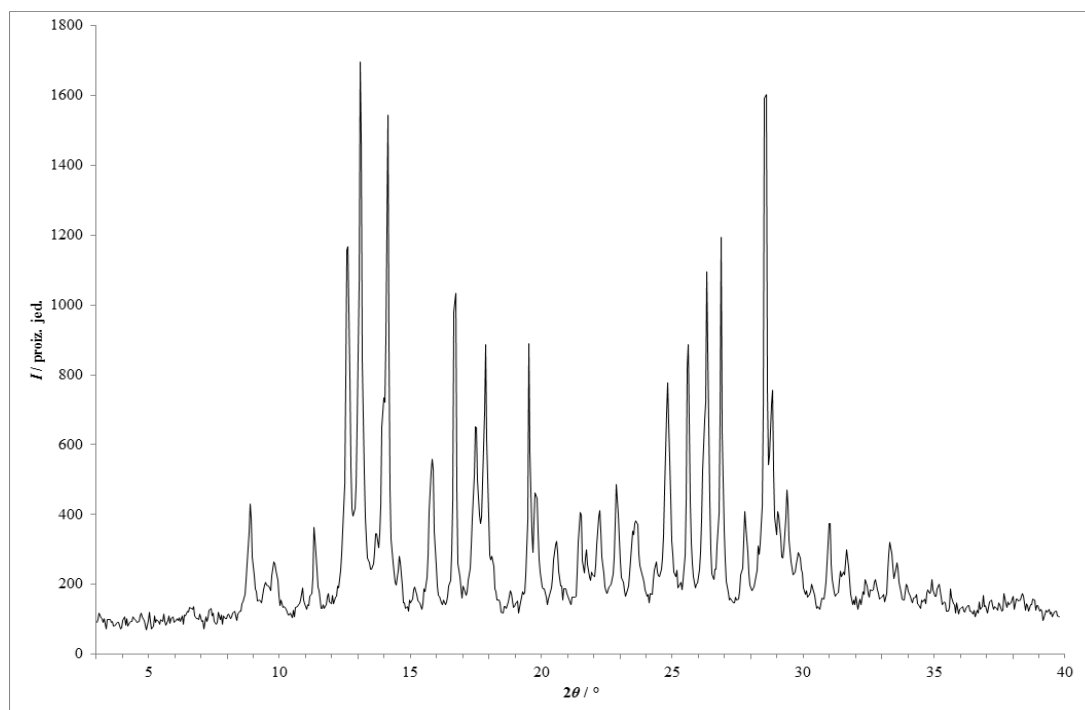
Slika 276 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.



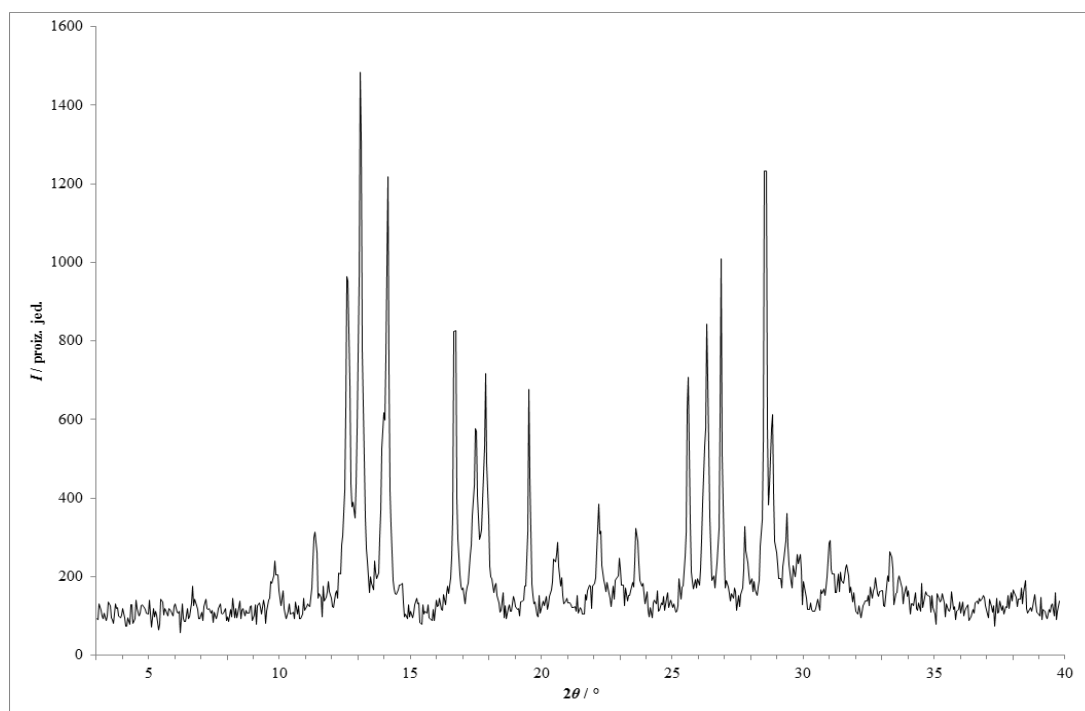
Slika 277 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.



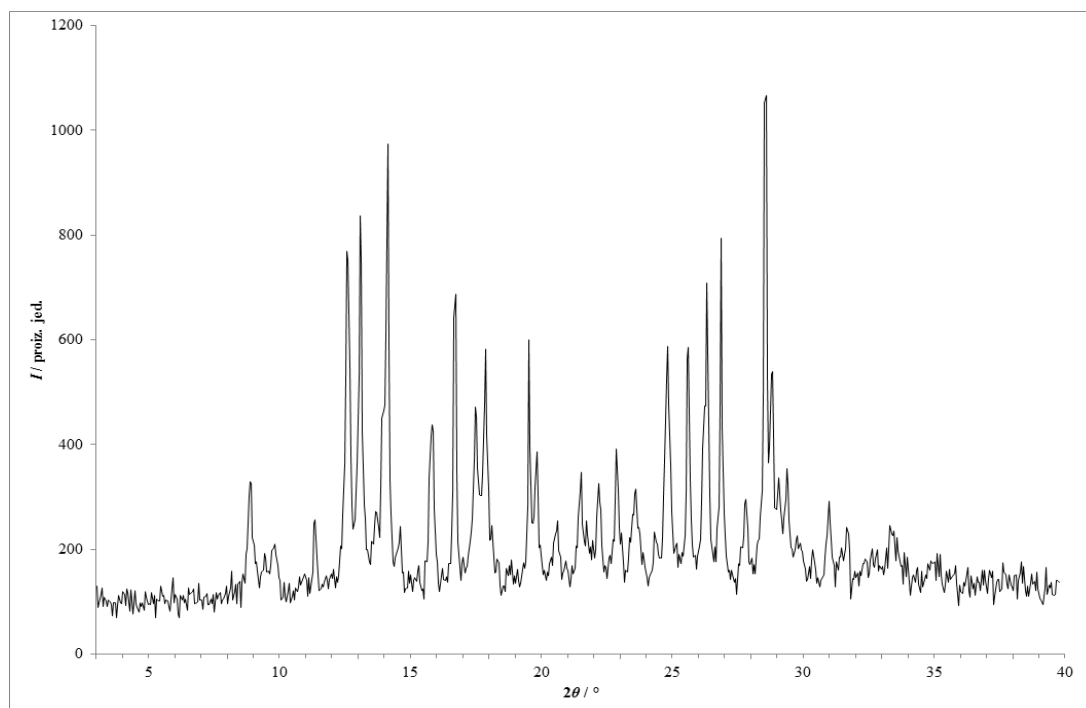
Slika 278 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.



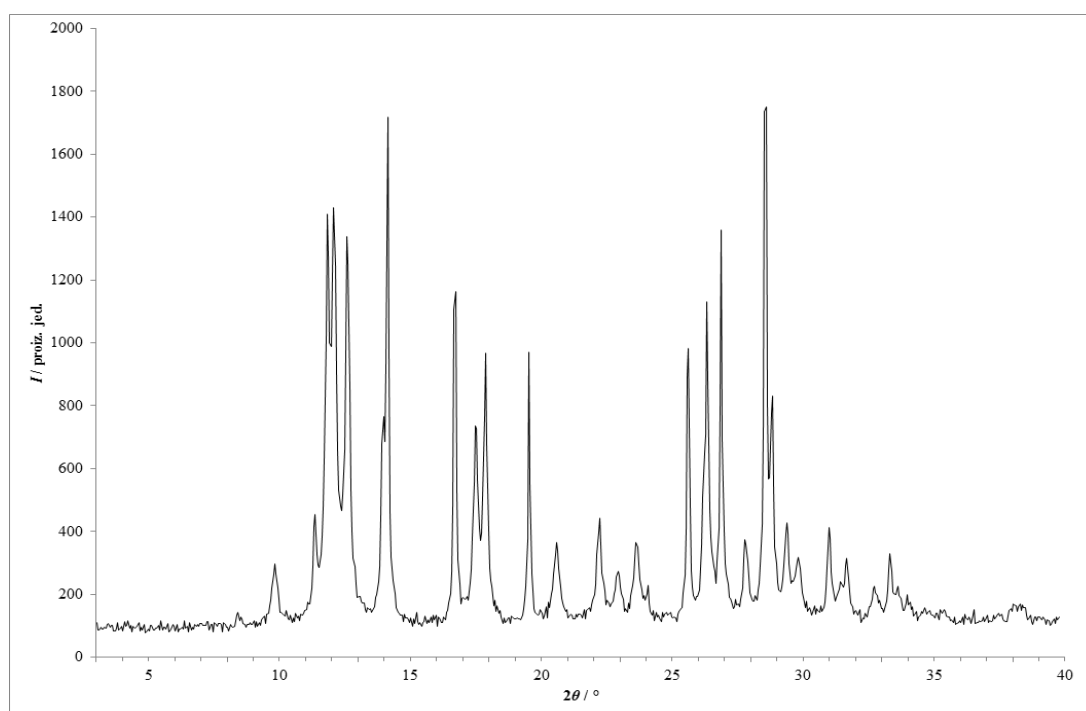
**Slika 279** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar (stjenka).



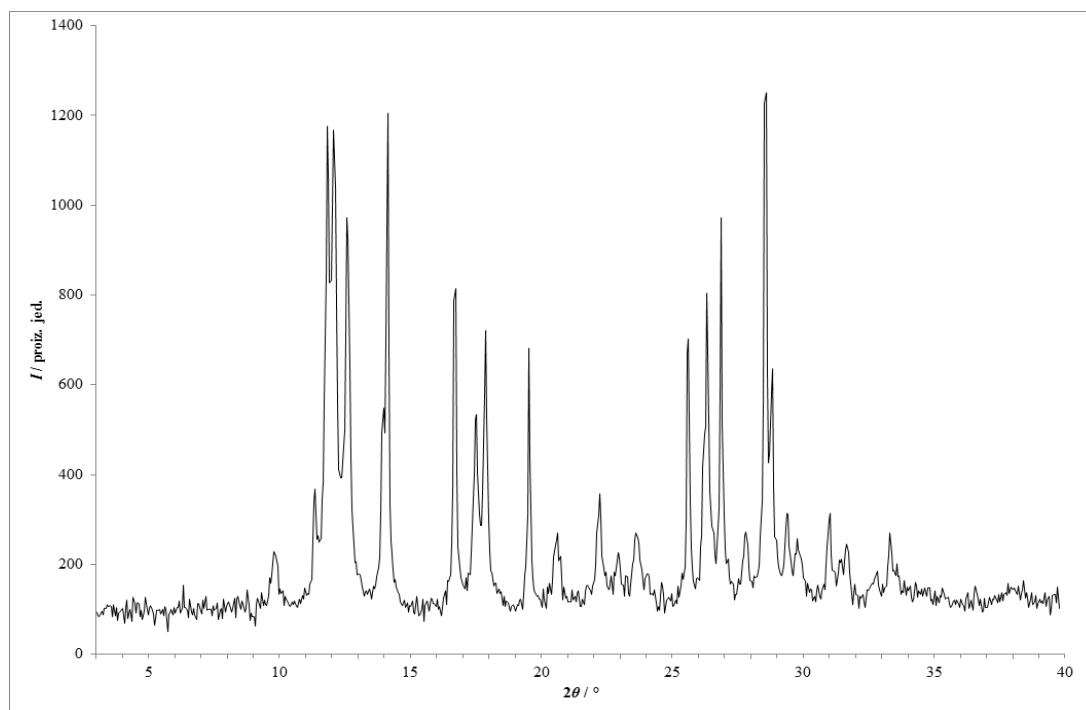
**Slika 280** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.



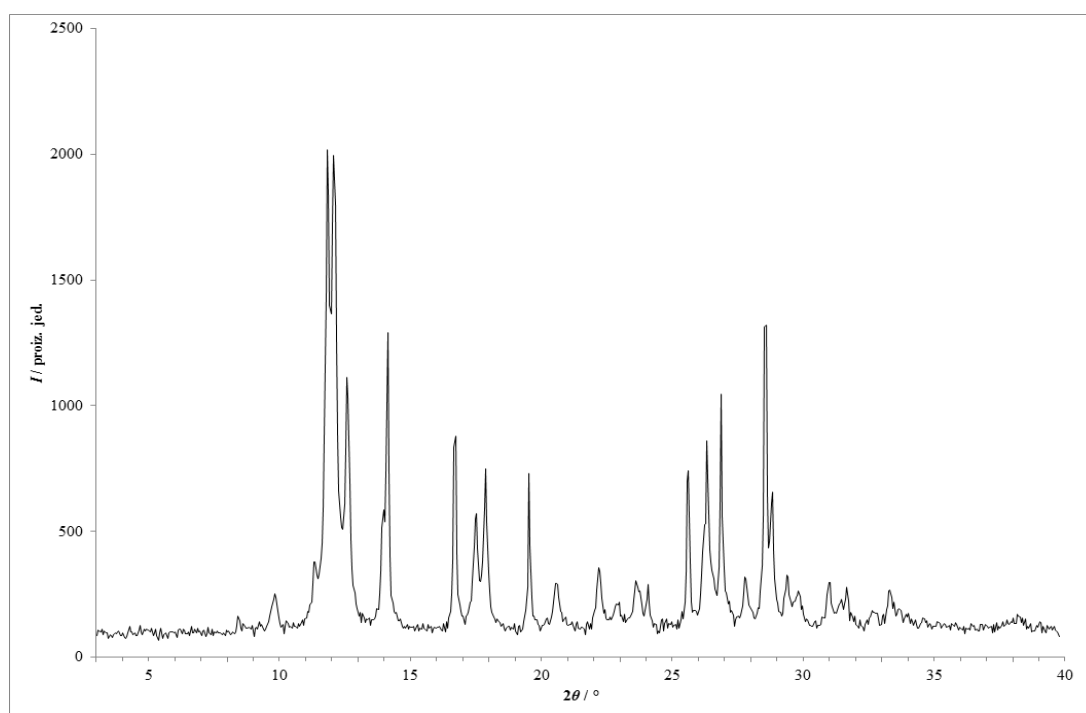
**Slika 281** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar (stjenka).



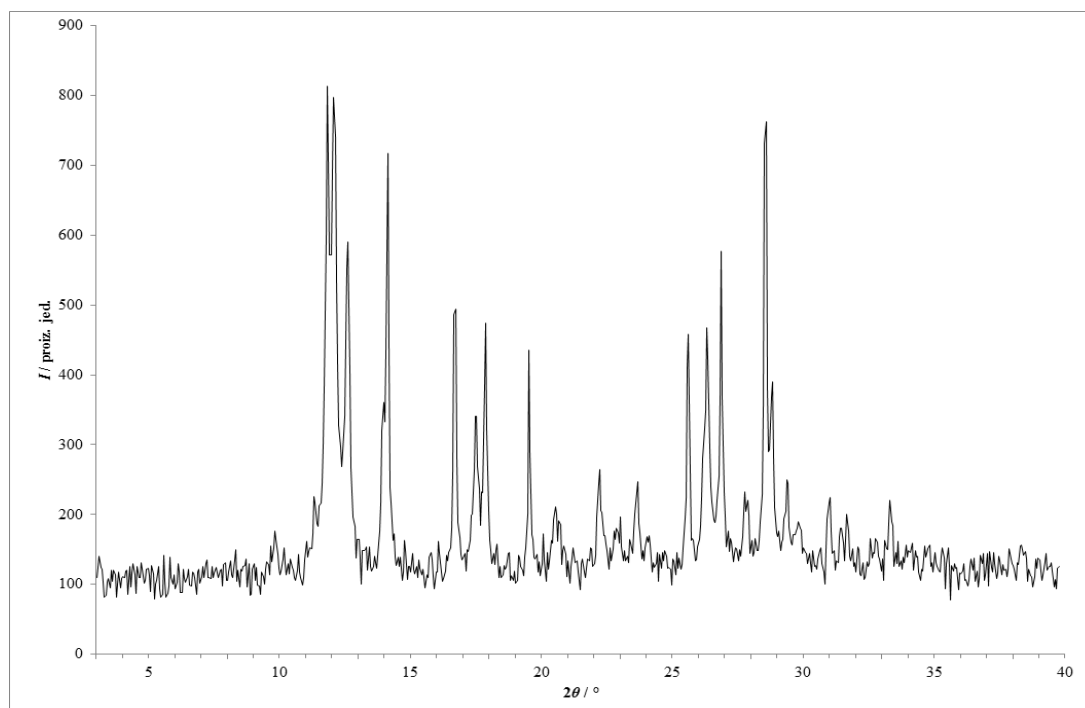
**Slika 282** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.



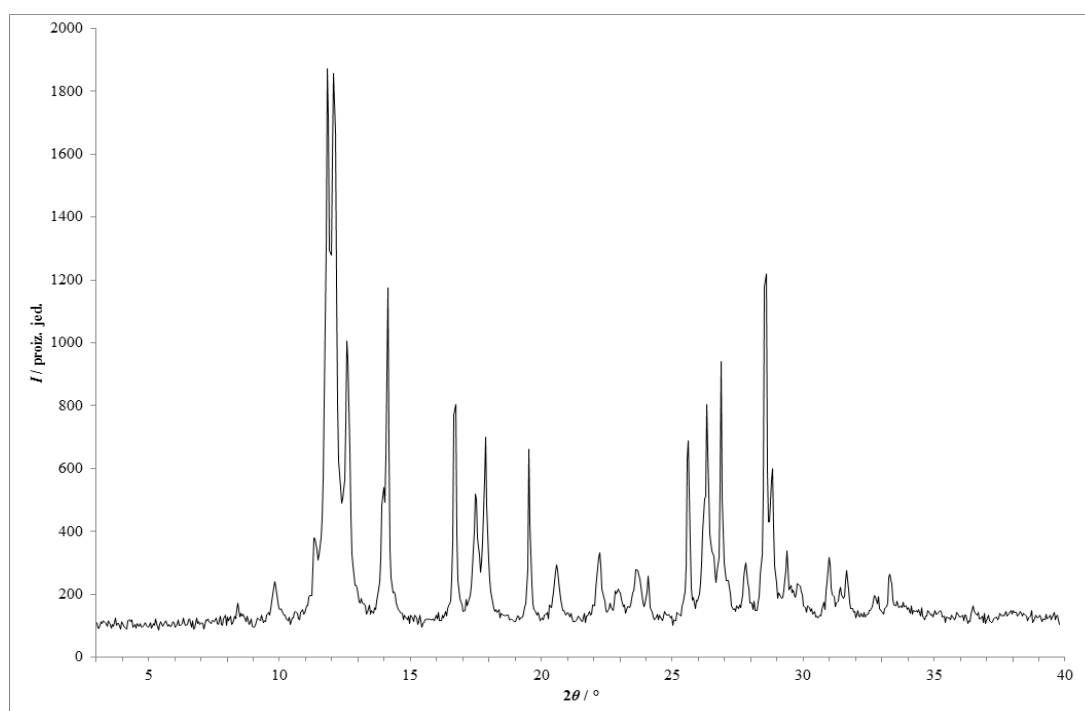
**Slika 283** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.



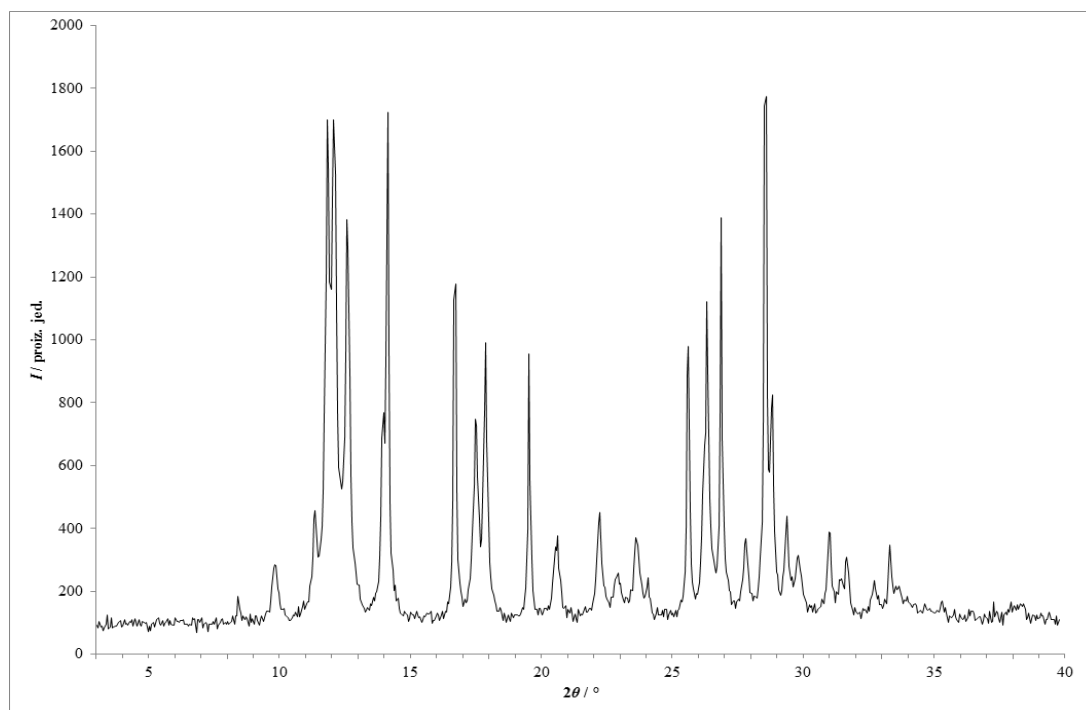
**Slika 284** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.



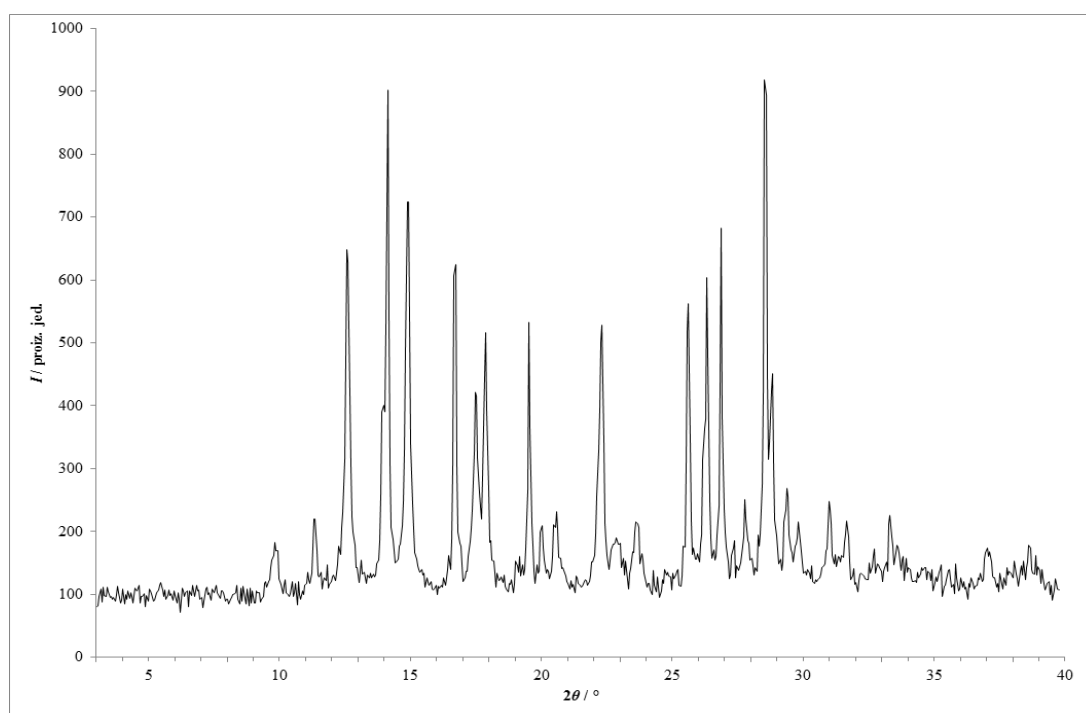
**Slika 285** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar (stjenka).



**Slika 286** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.

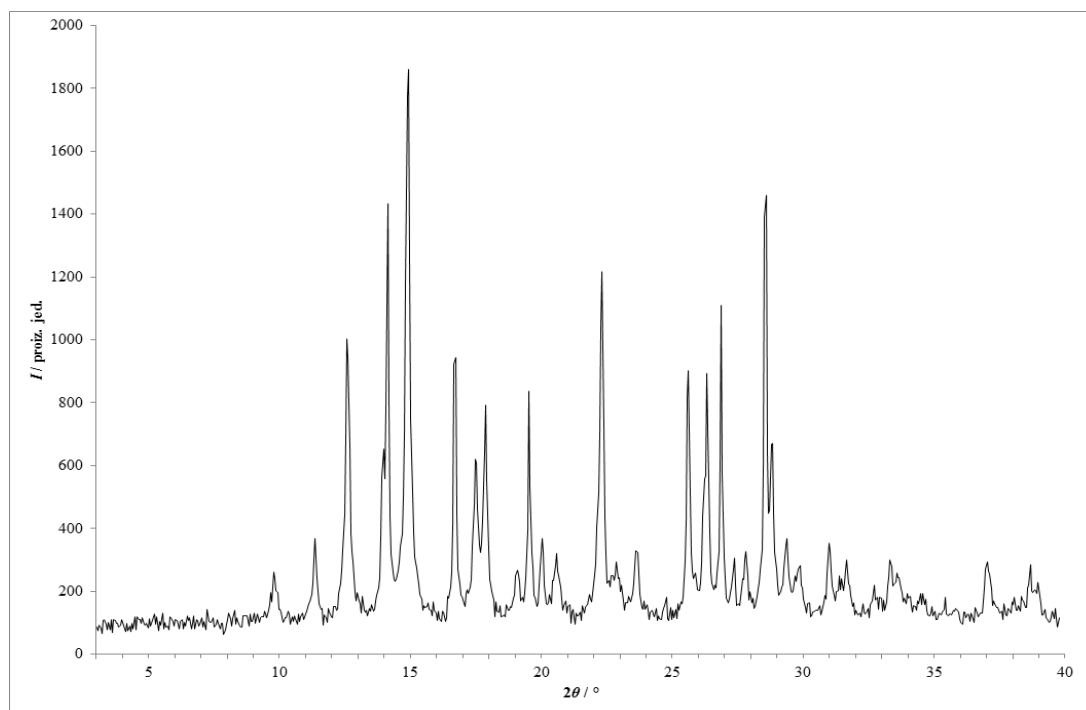


**Slika 287** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar (stjenka).

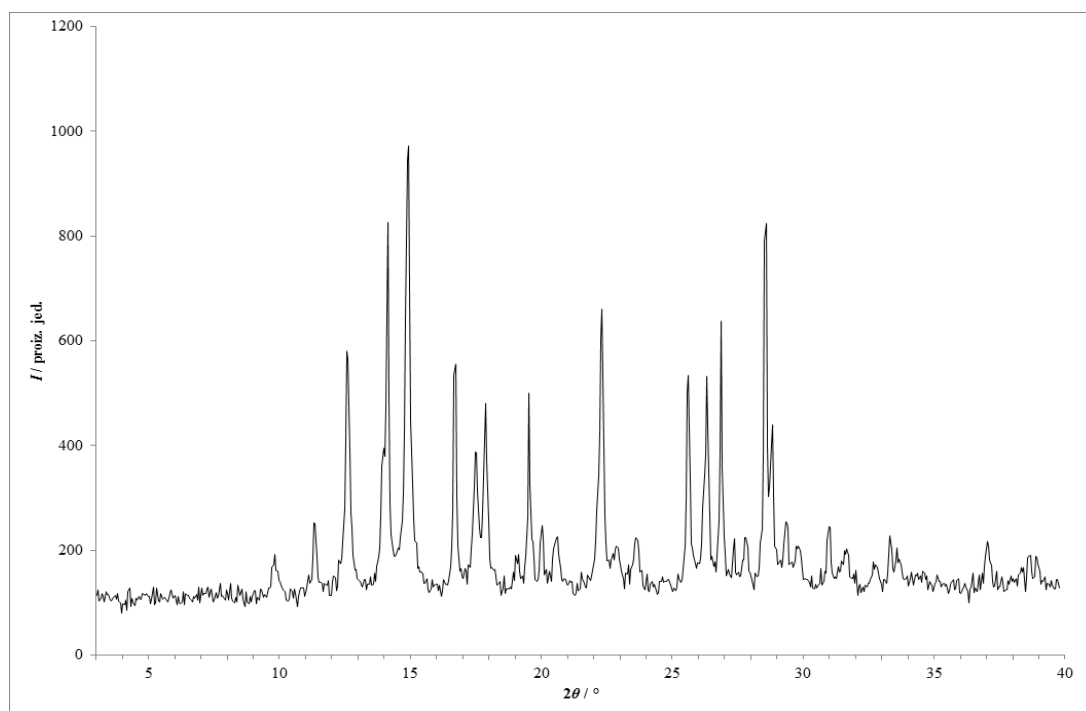


**Slika 288** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **nia** pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.

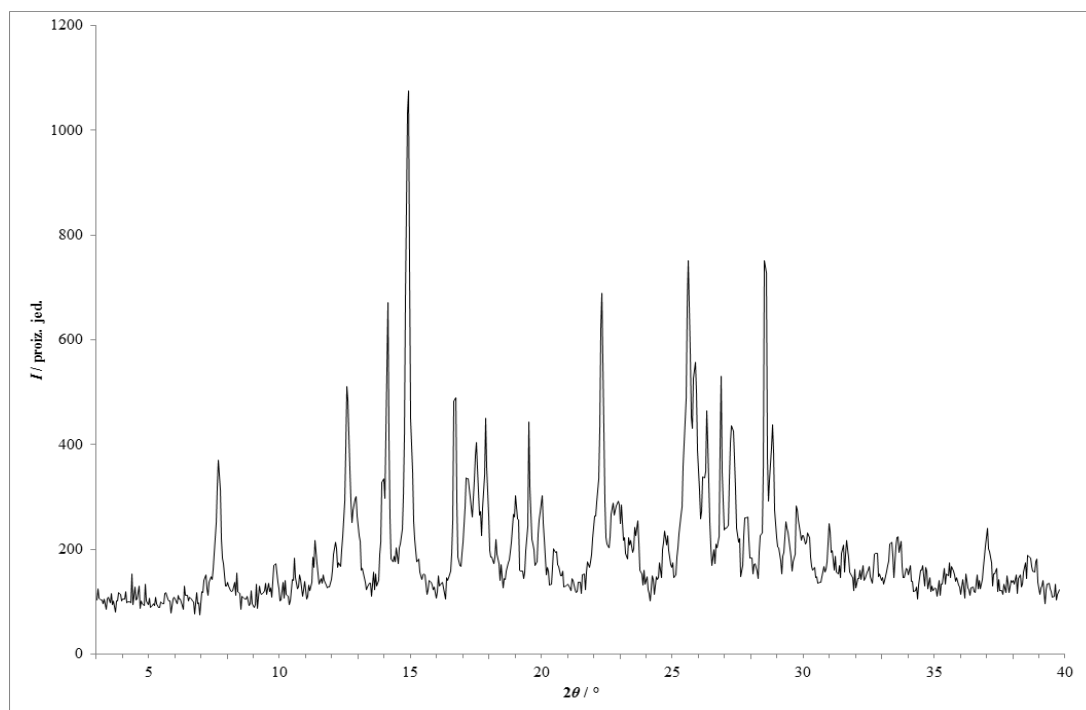




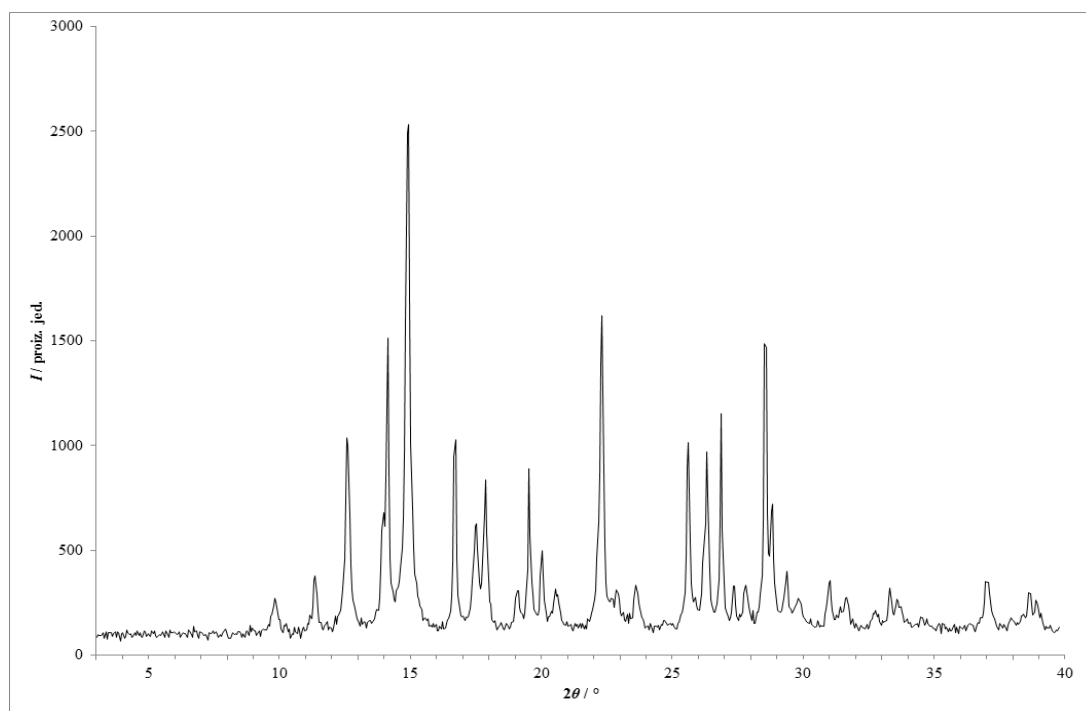
**Slika 289** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **nia** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.



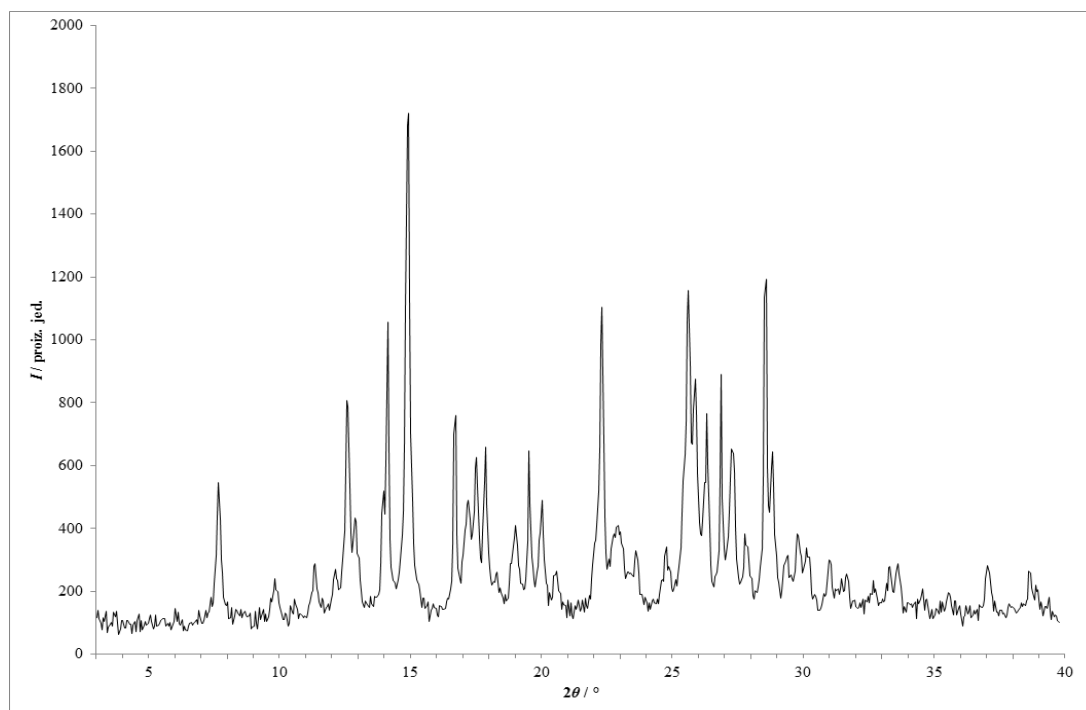
**Slika 290** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **nia** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.



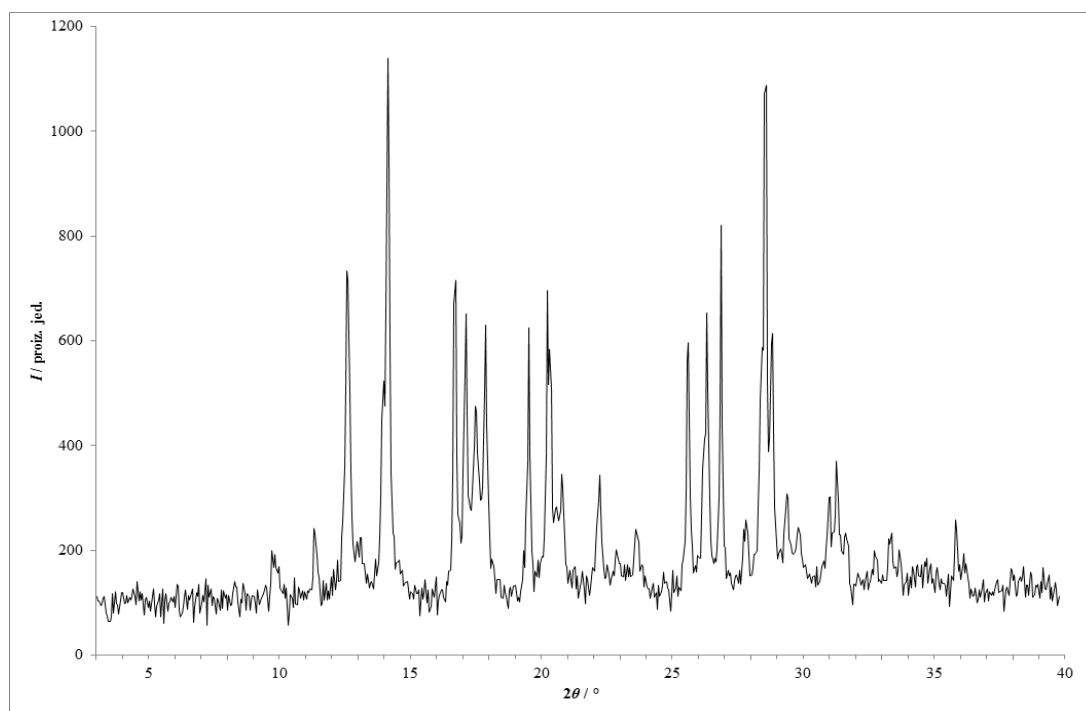
**Slika 291** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **nia** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar (stjenka).



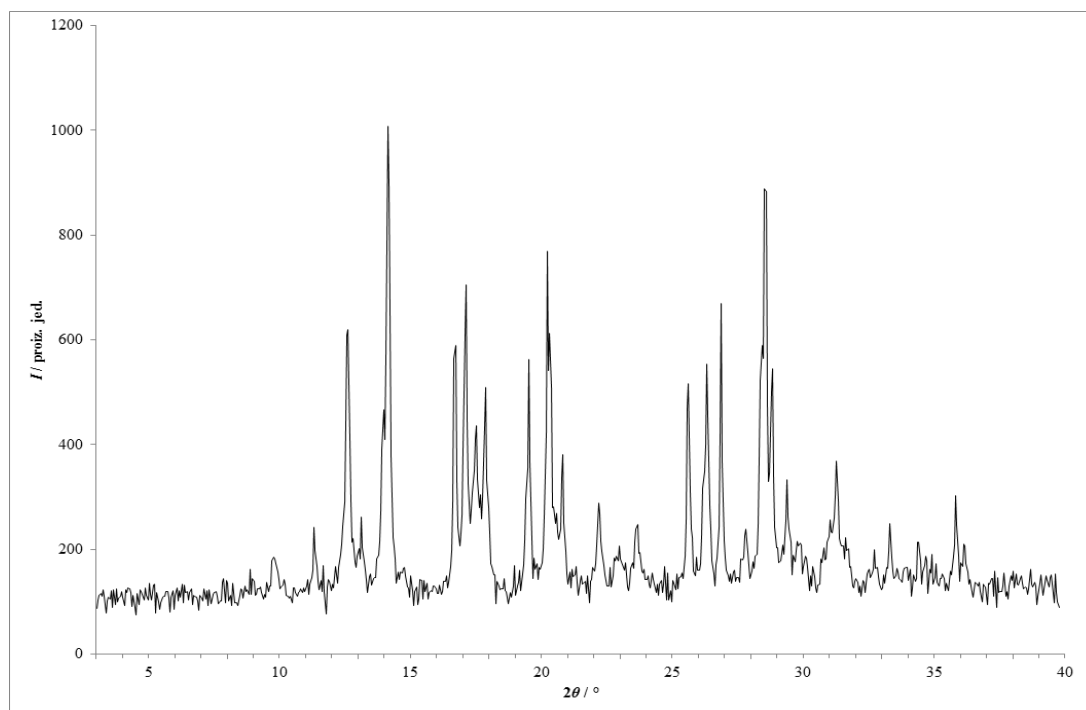
**Slika 292** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **nia** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.



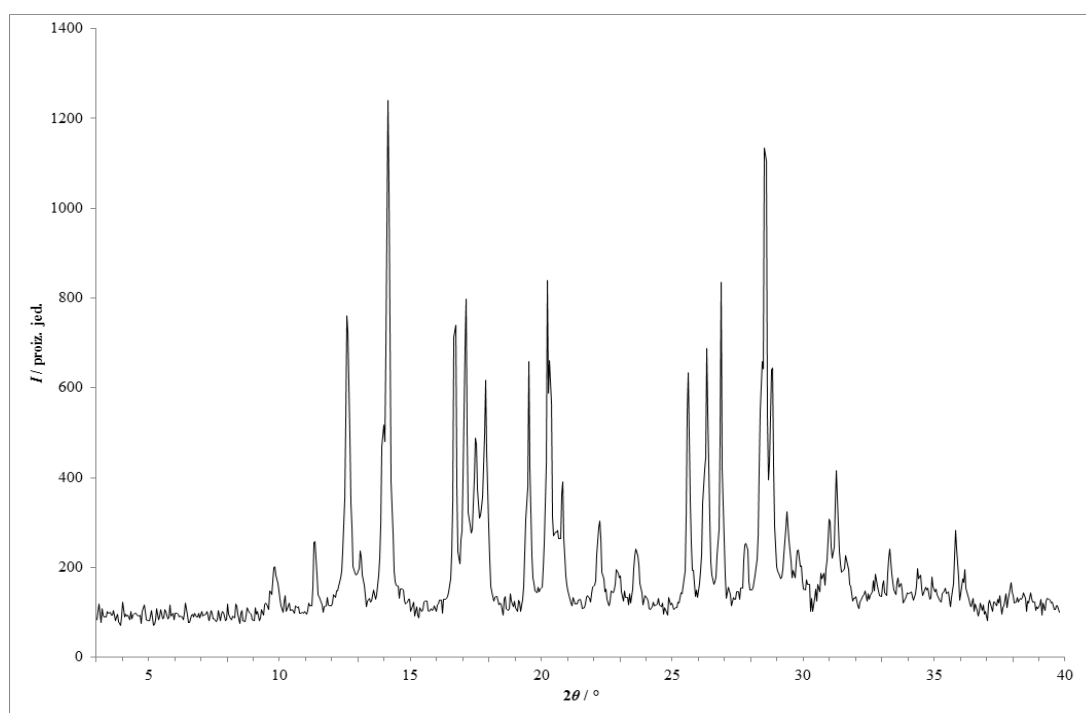
**Slika 293** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **nia** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar (stjenka).



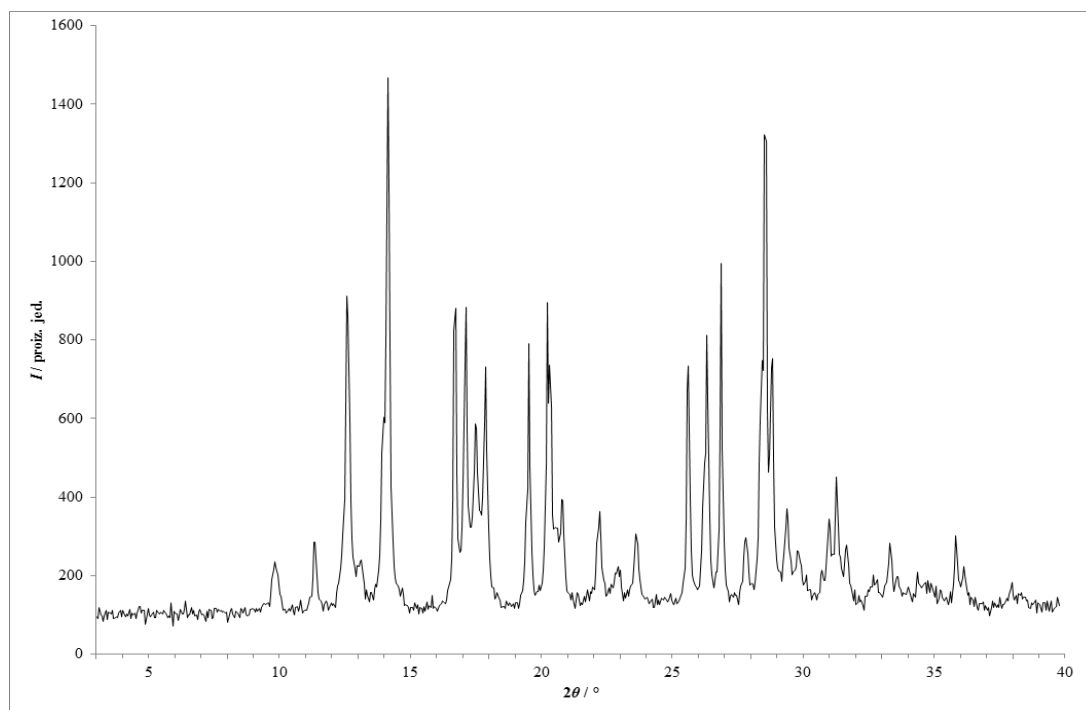
**Slika 294** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.



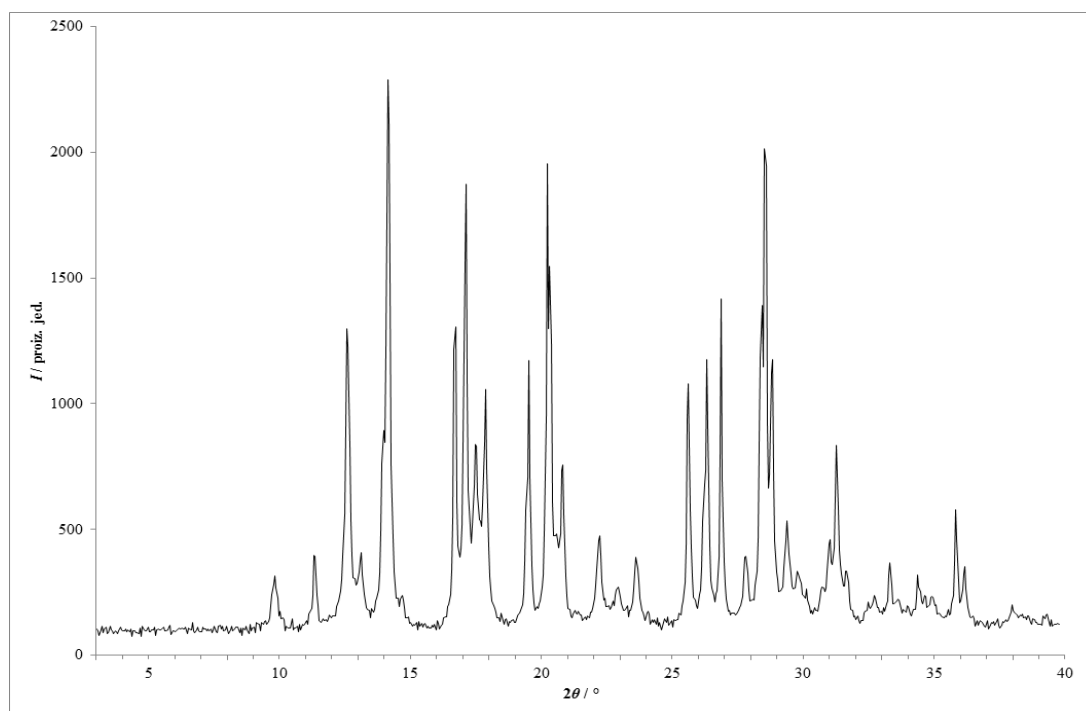
Slika 295 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.



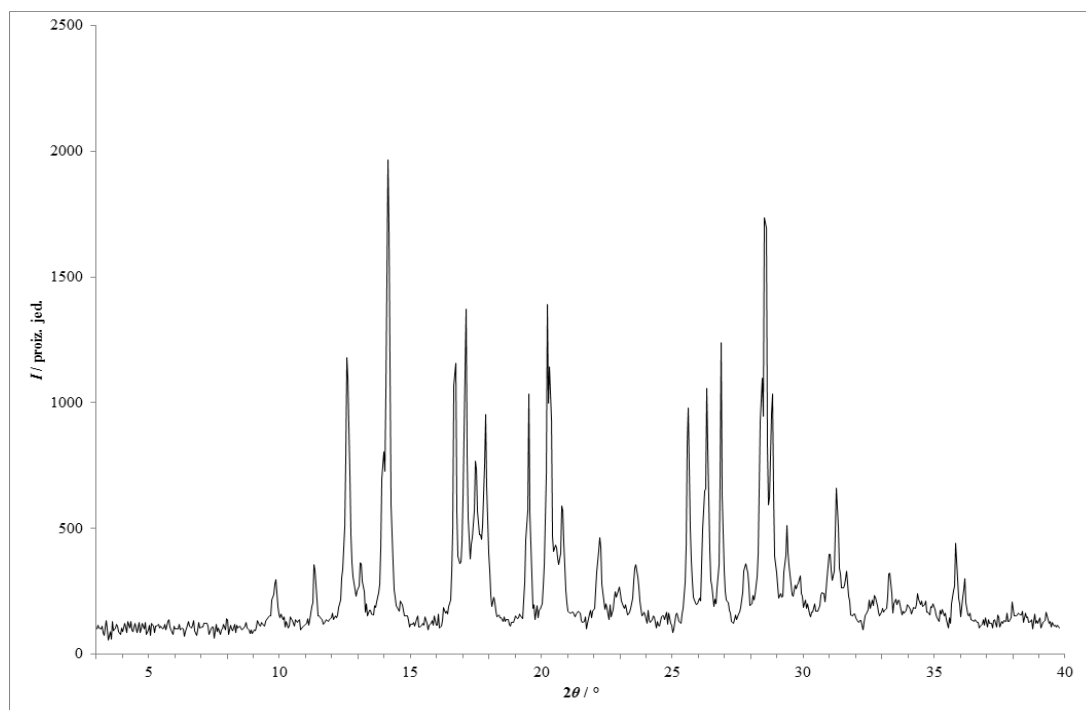
Slika 296 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.



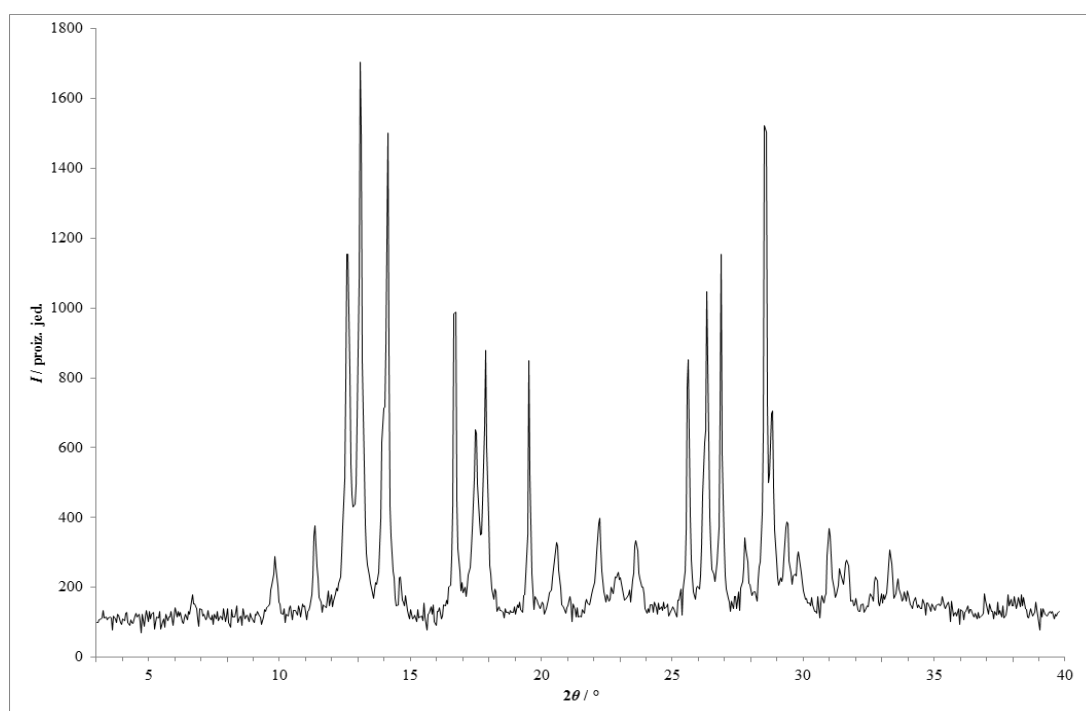
Slika 297 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar (stjenka).



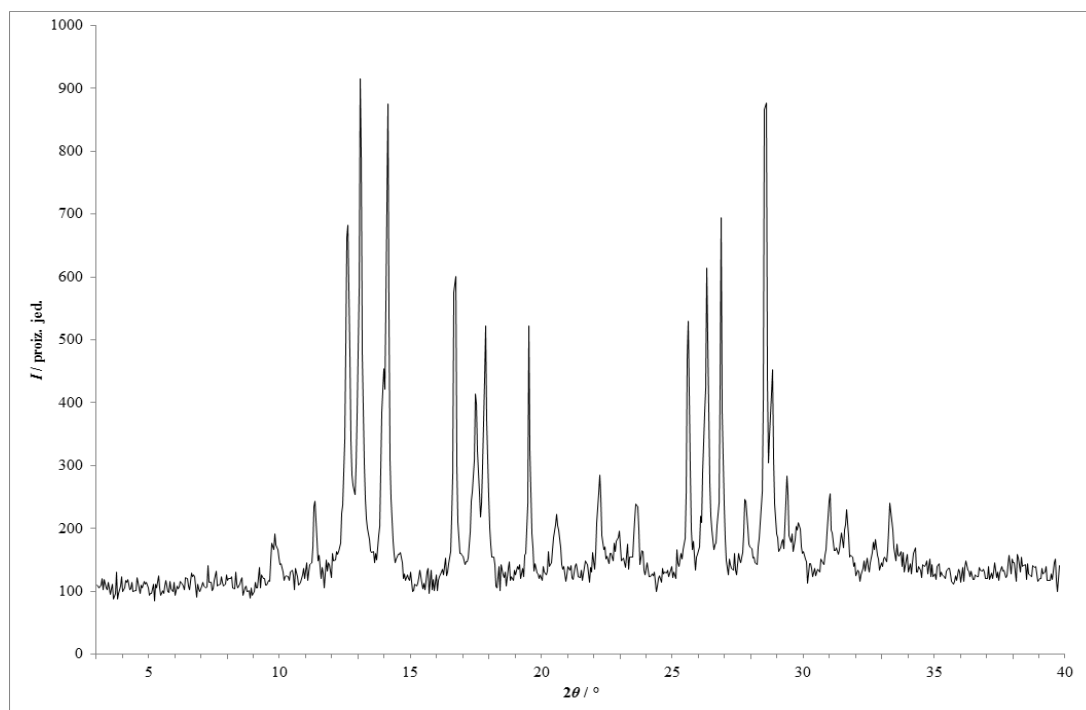
Slika 298 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.



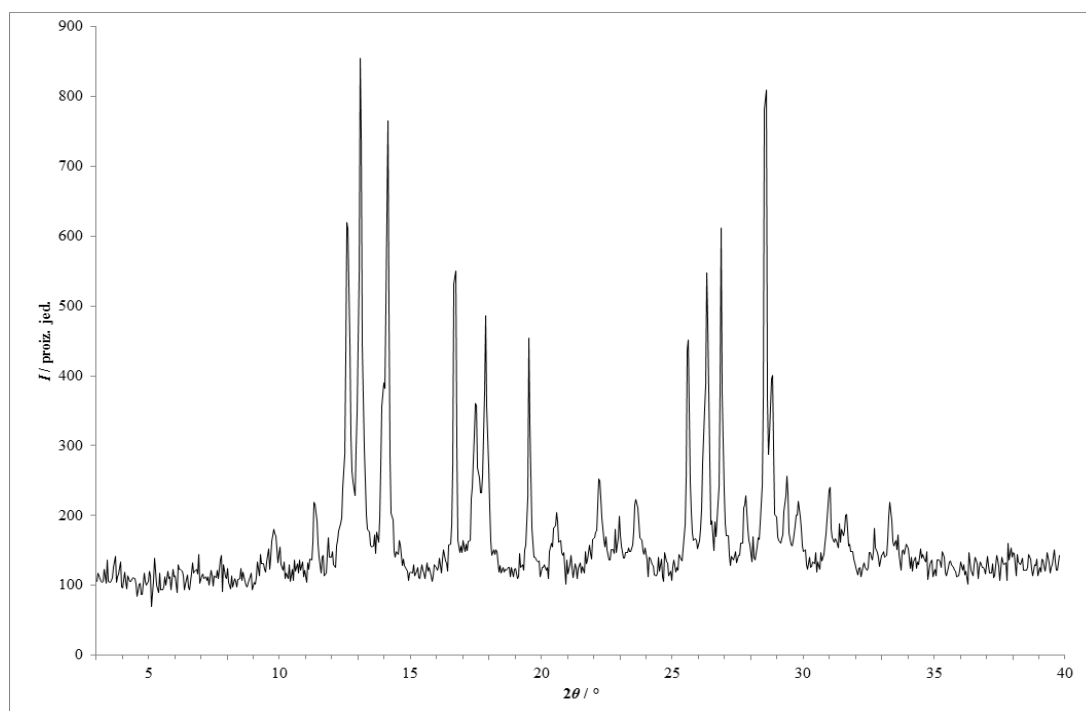
**Slika 299** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog sporom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar (stjenka).



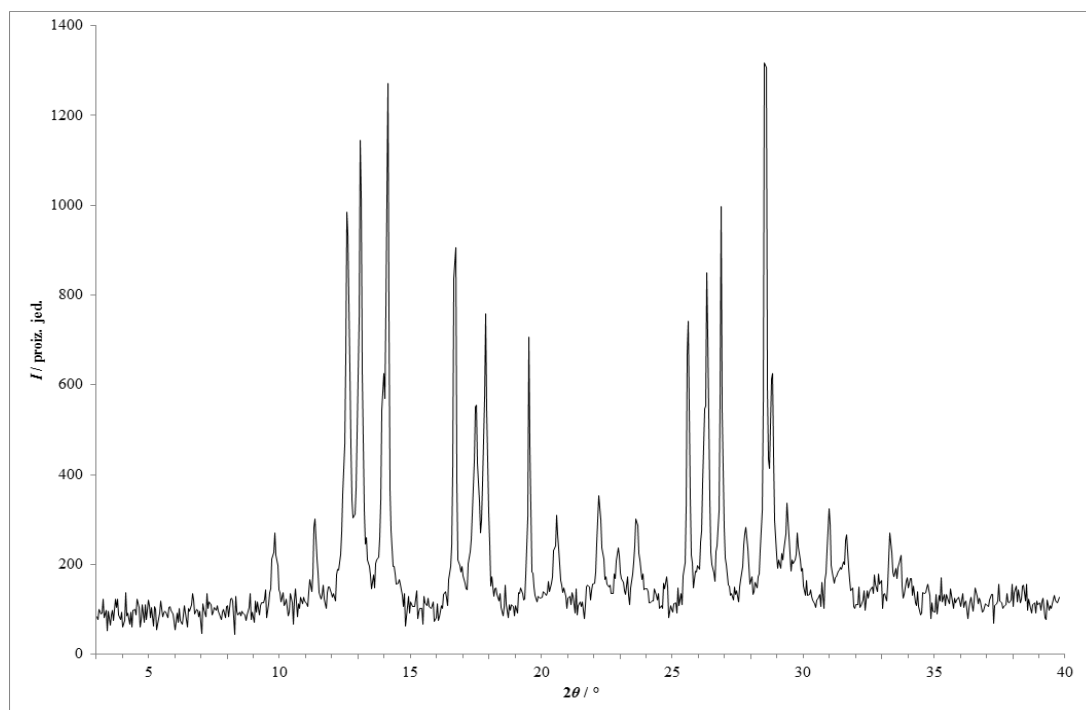
**Slika 300** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.



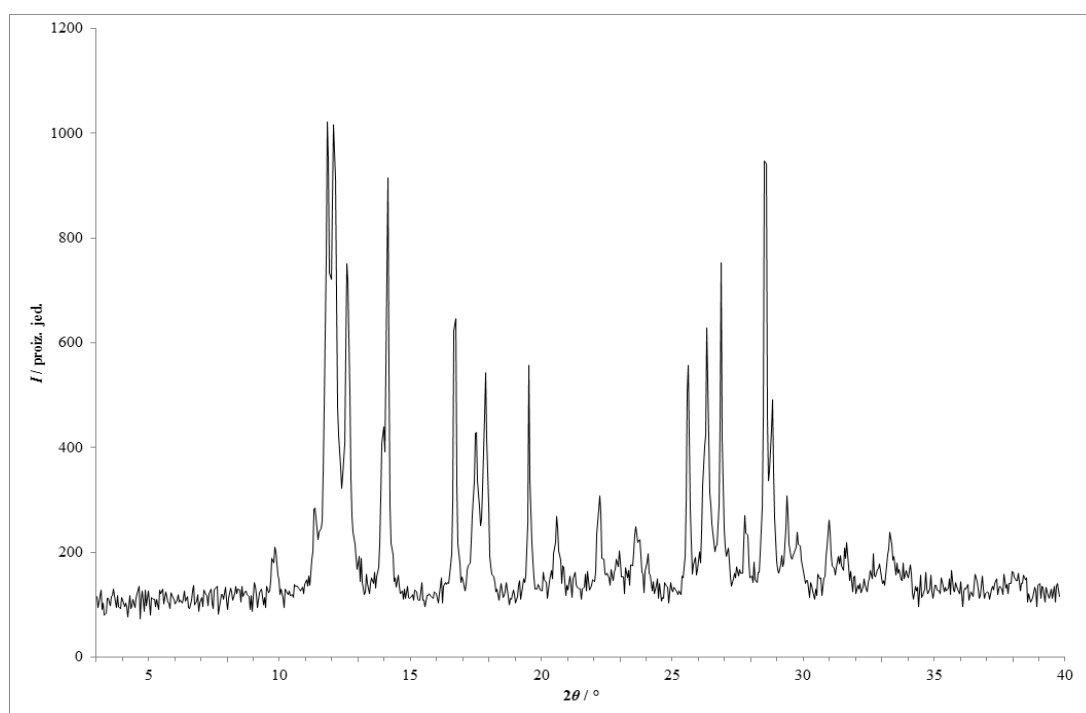
**Slika 301** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.



**Slika 302** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.

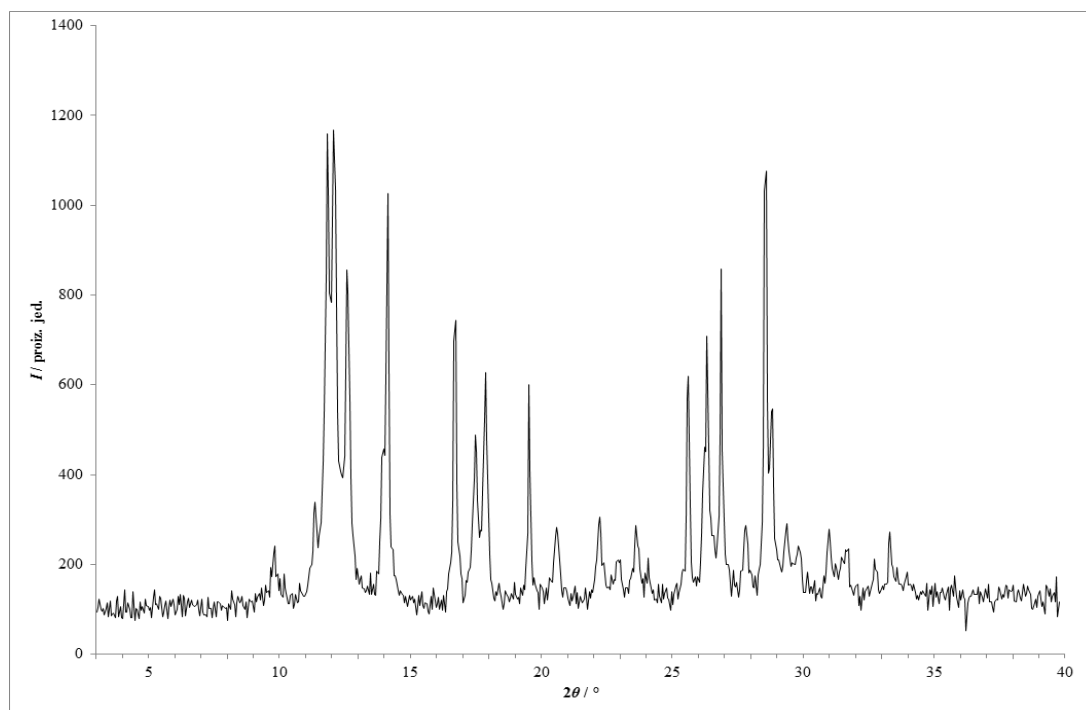


Slika 303 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **van** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.

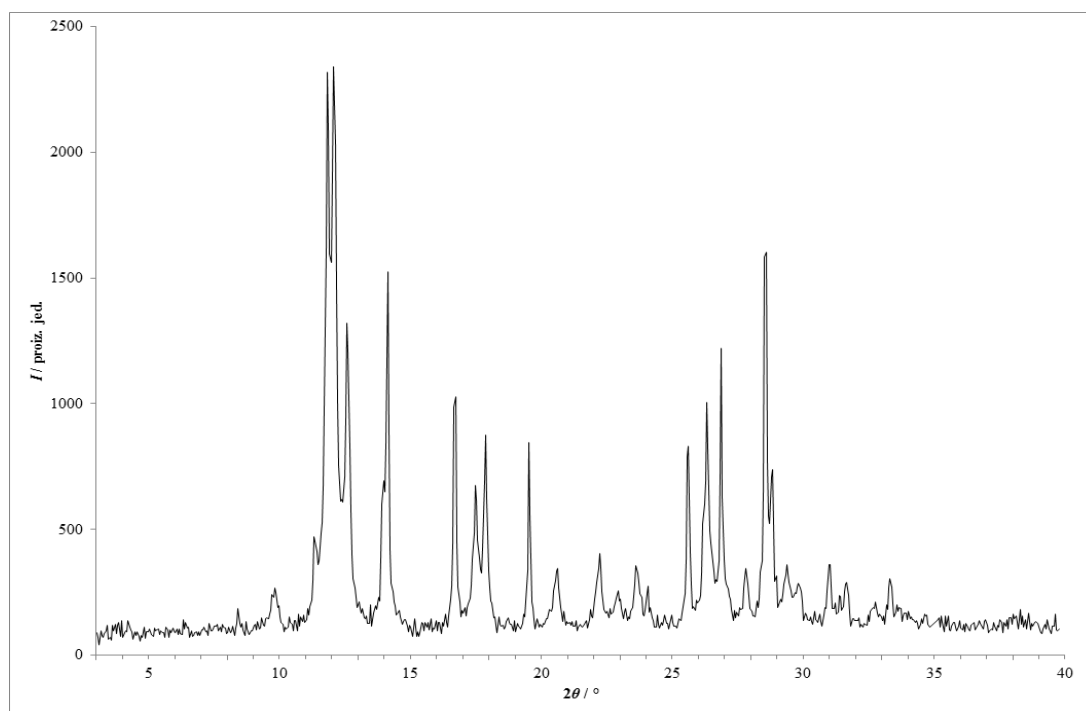


Slika 304 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.

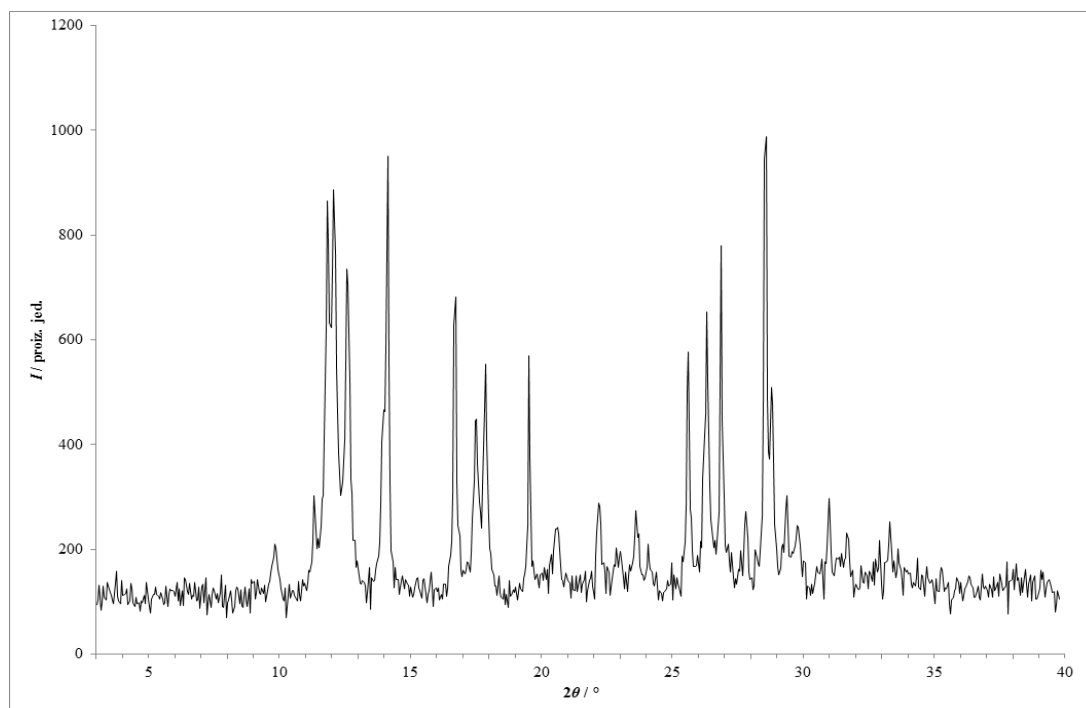




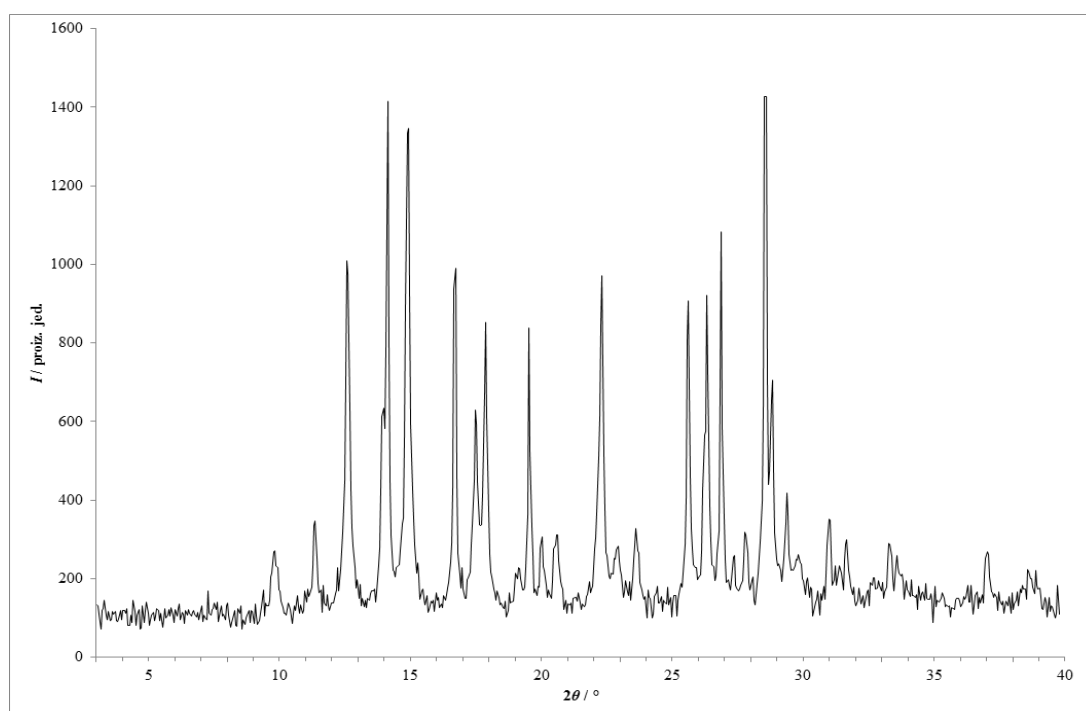
**Slika 305** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.



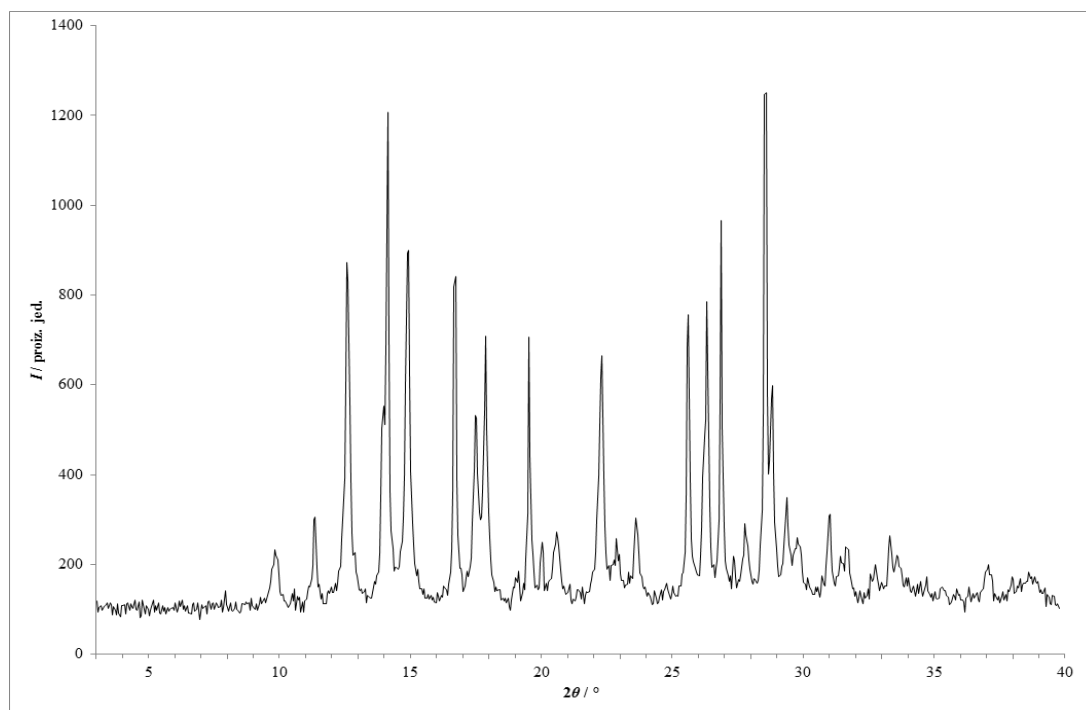
**Slika 306** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.



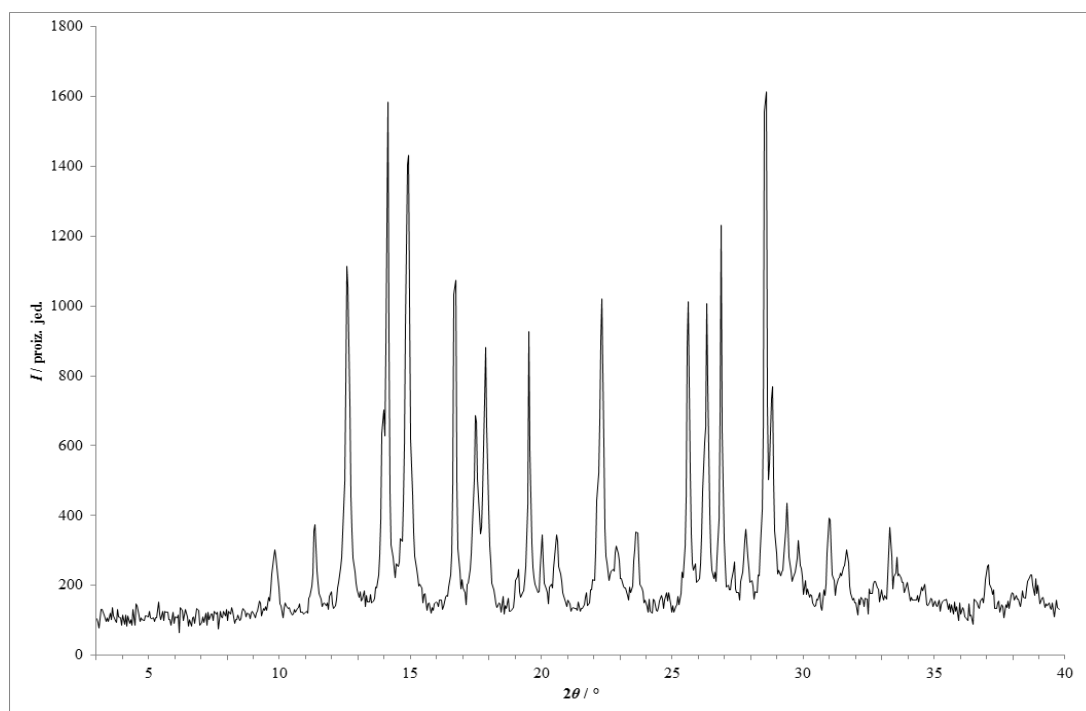
**Slika 307** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **kaf** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.



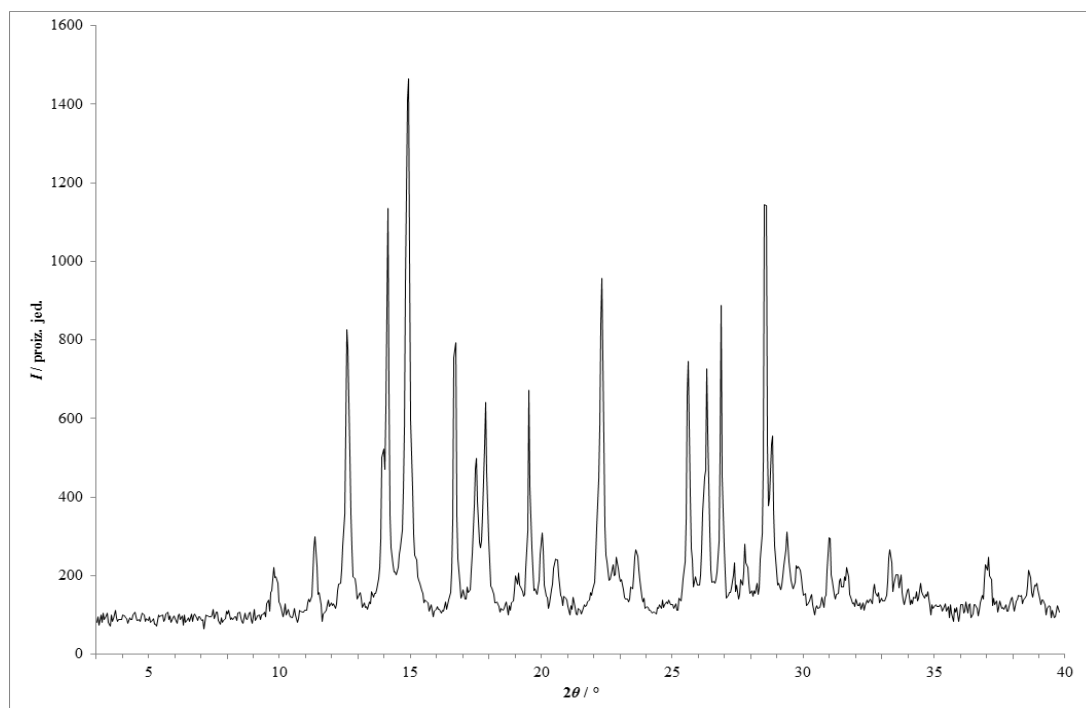
**Slika 308** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **nia** pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.



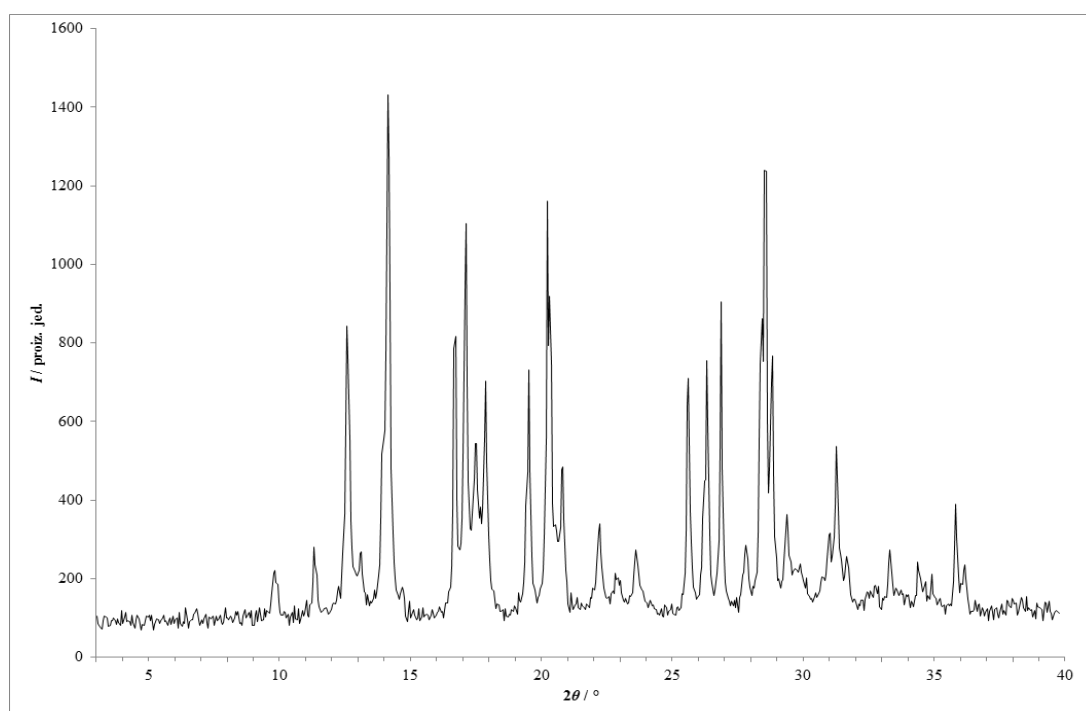
**Slika 309** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.



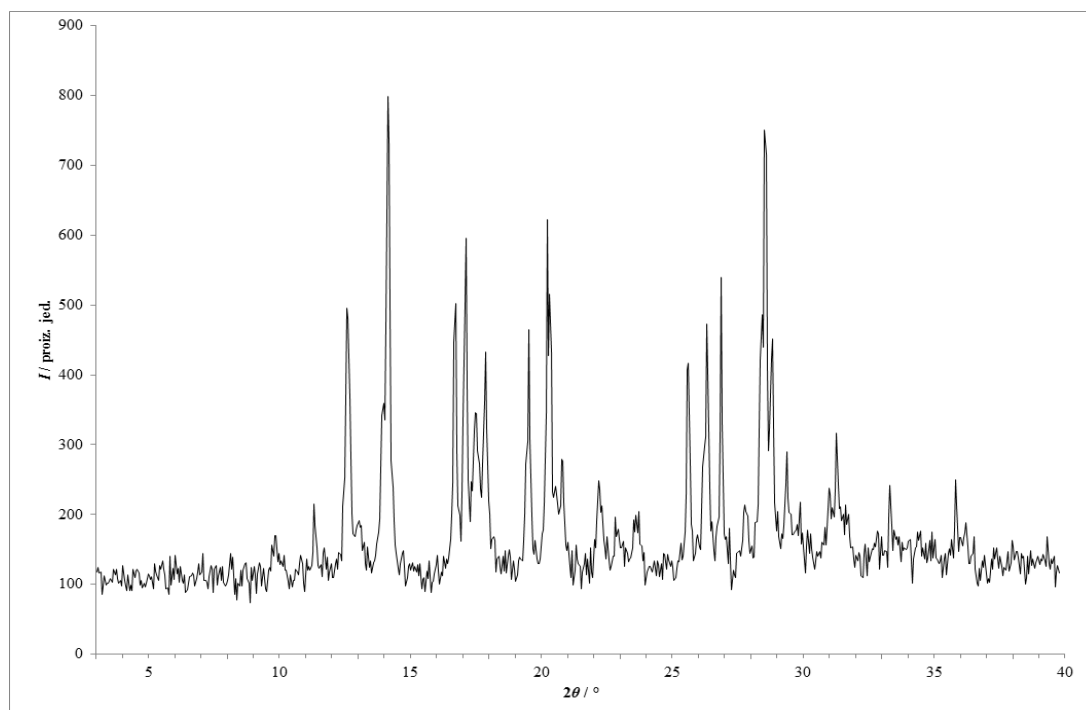
**Slika 310** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam i nia** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.



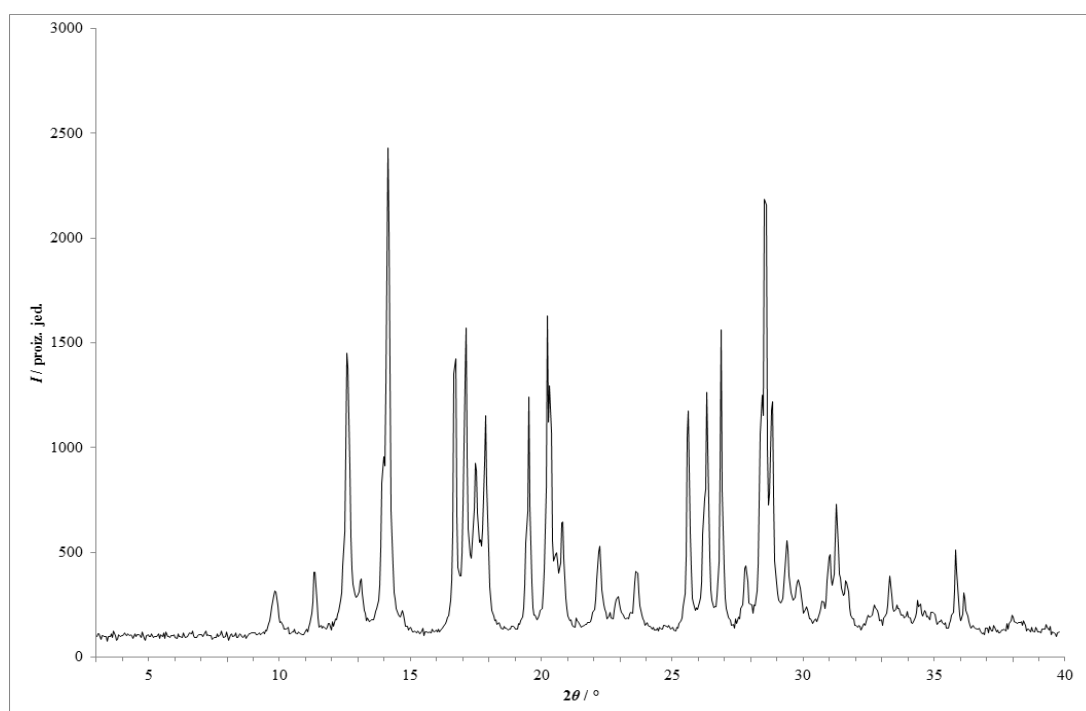
Slika 311 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese lam i nia pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.



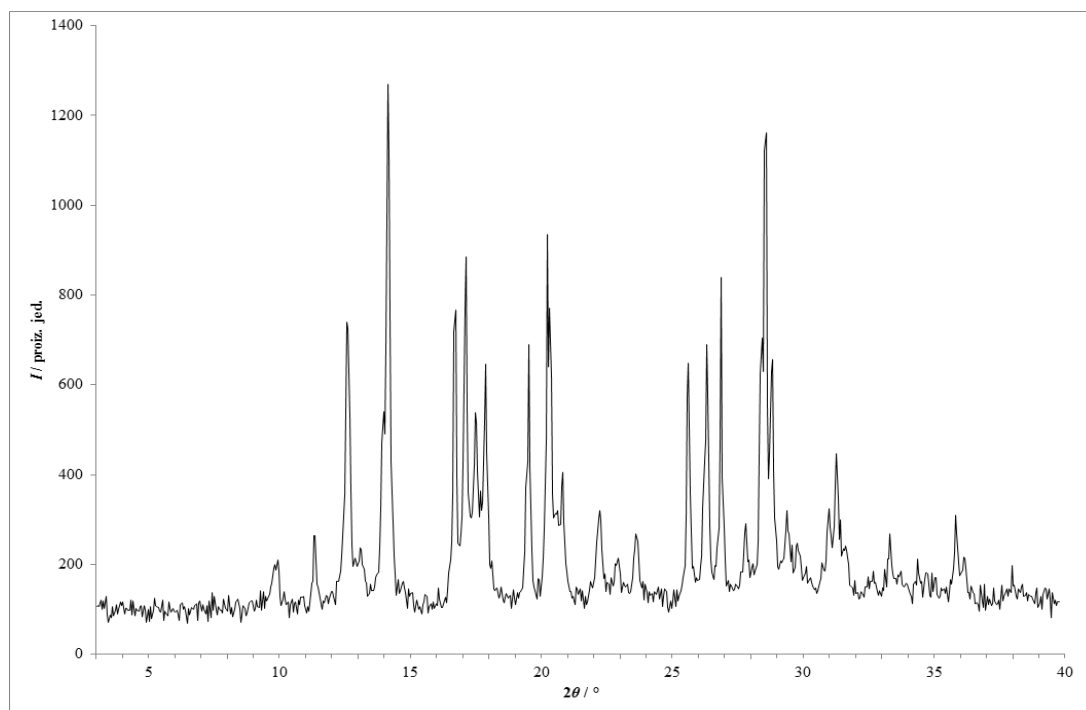
Slika 312 – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese lam i fru pri tlaku pneumatske posude od 3 bar.



**Slika 313** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 5 bar.

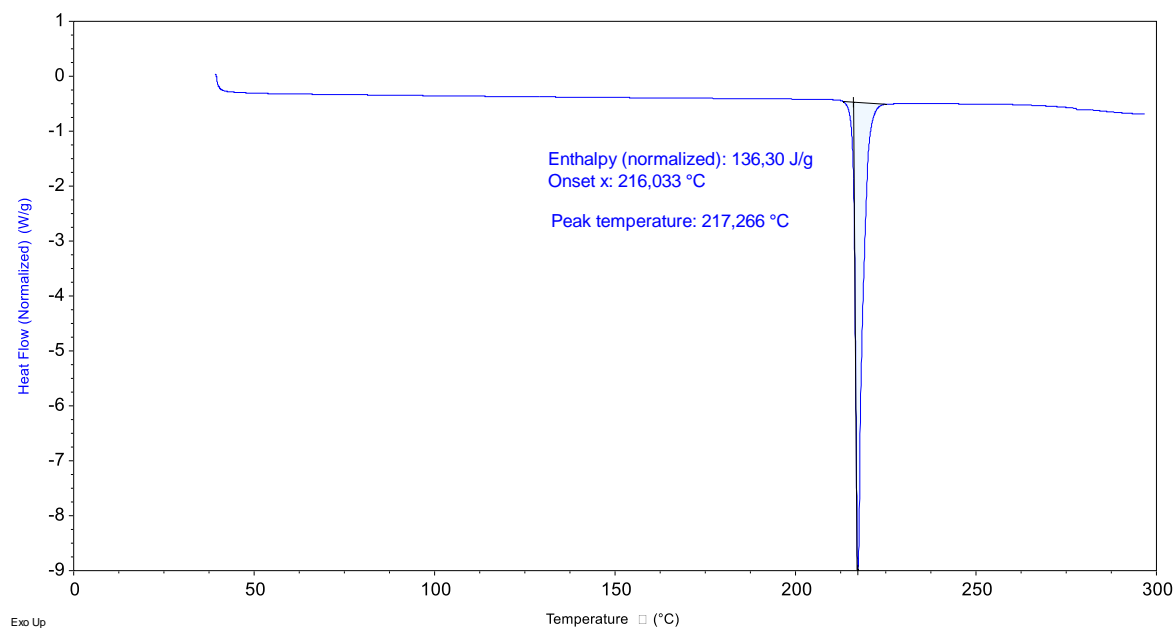


**Slika 314** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 7 bar.

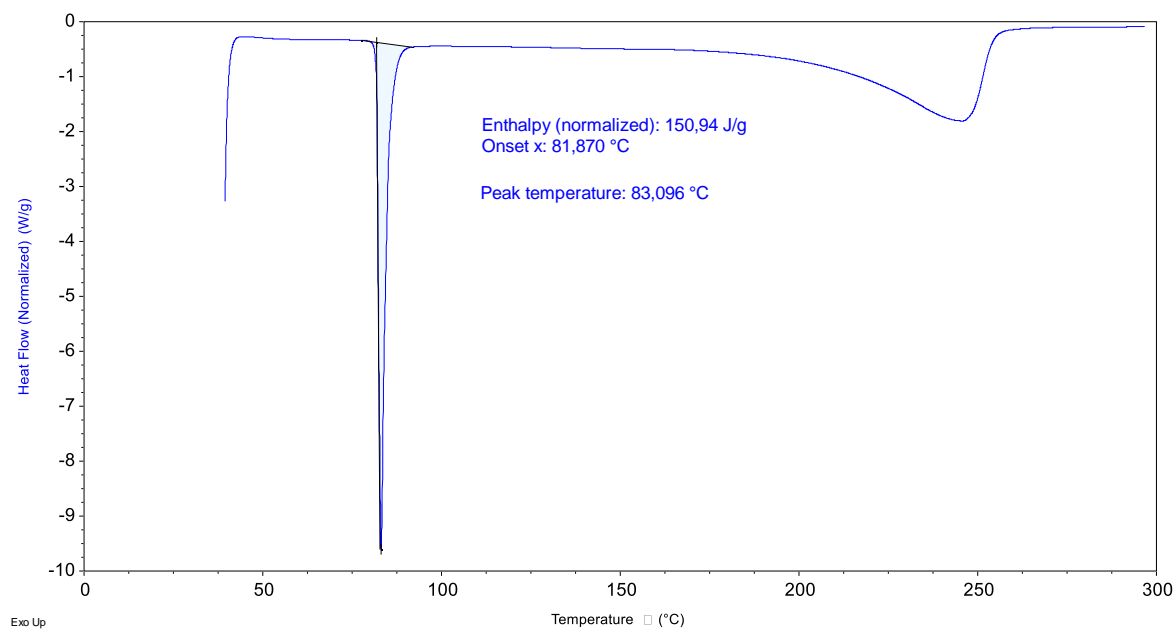


**Slika 315** – Rentgenski difraktogram praškastog uzorka dobivenog brzom udarnom kompresijom fizičke smjese **lam** i **fru** pri tlaku pneumatske posude od 9 bar.

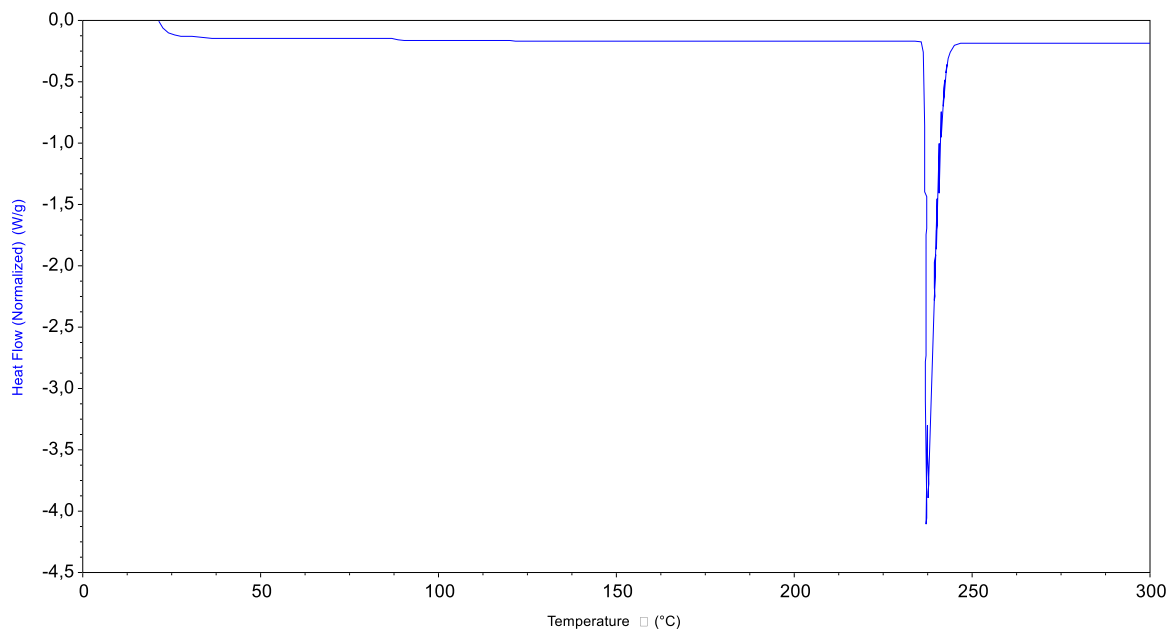
### 7.3. Pokusi razlikovne pretražne kalorimetrije



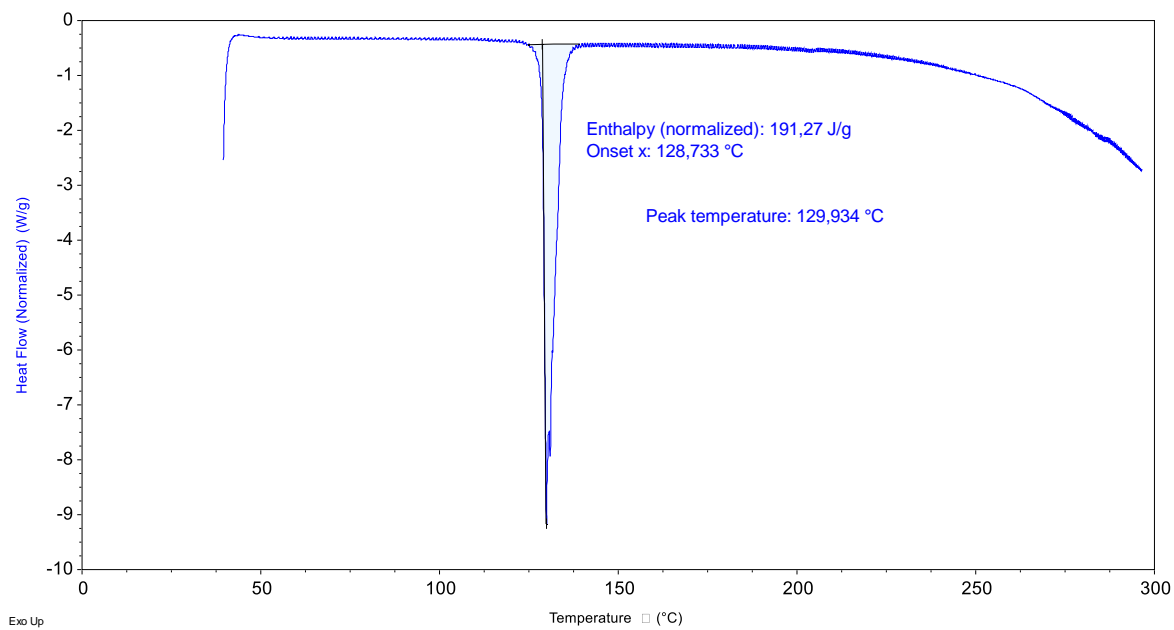
Slika 316 – DSC termogram lam.



Slika 317 – DSC termogram van.

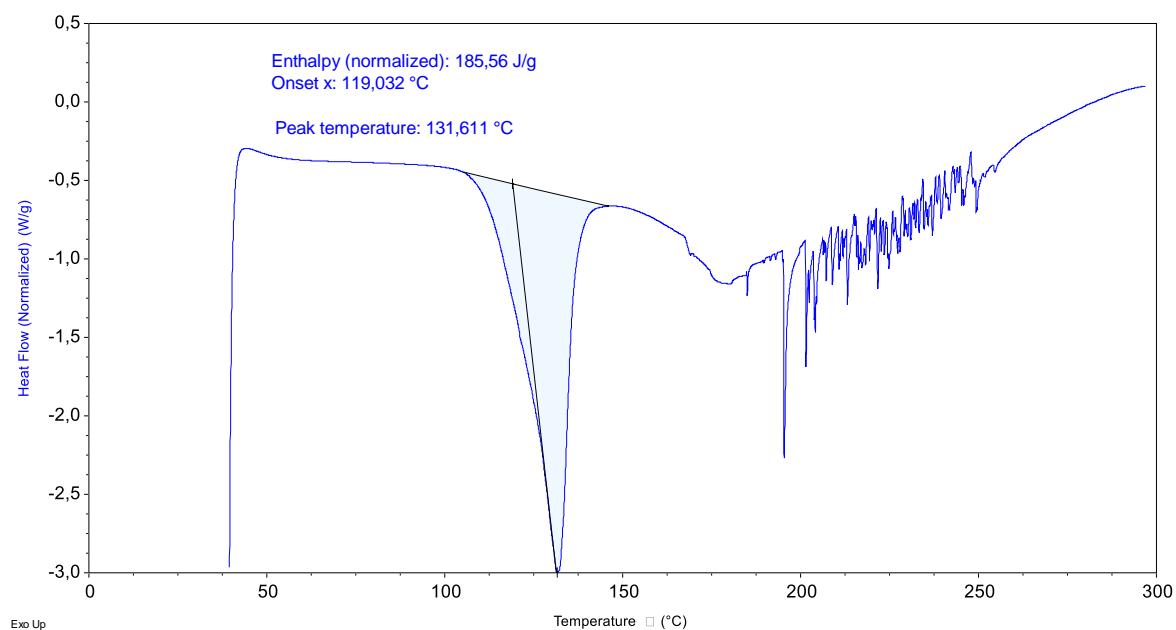


Slika 318 – DSC termogram kaf.

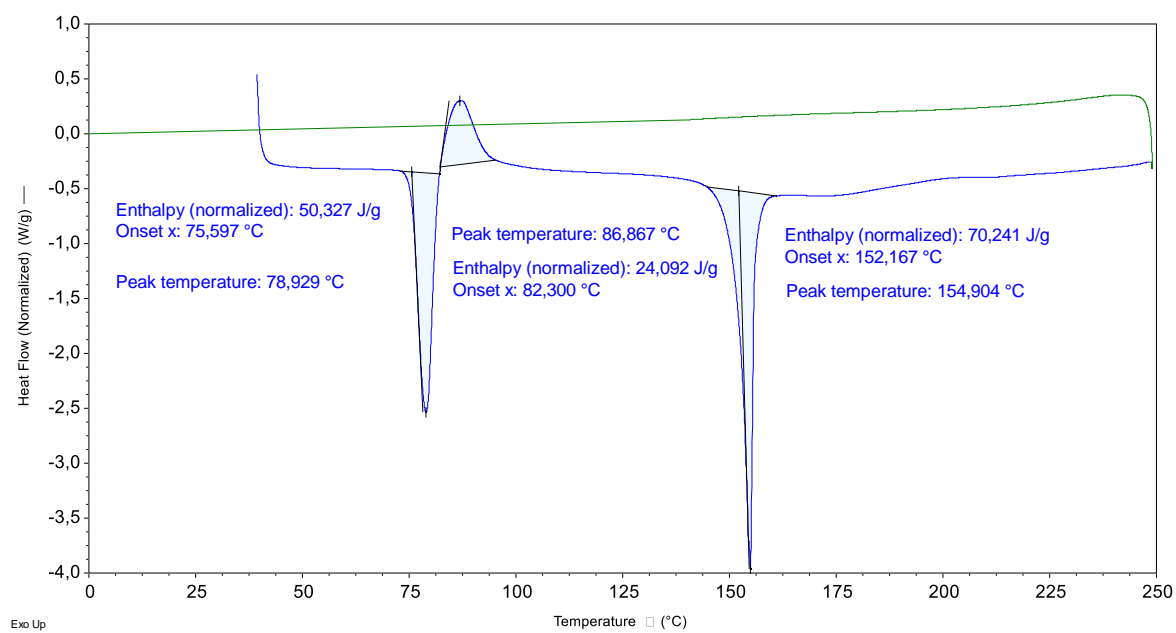


Slika 319 – DSC termogram nia.

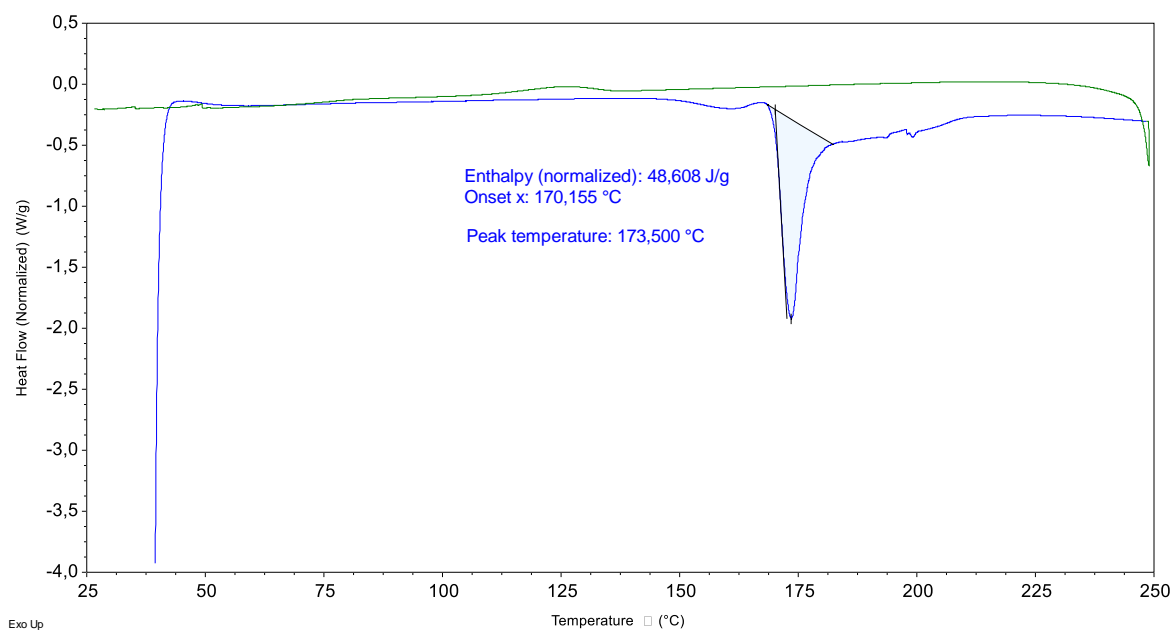




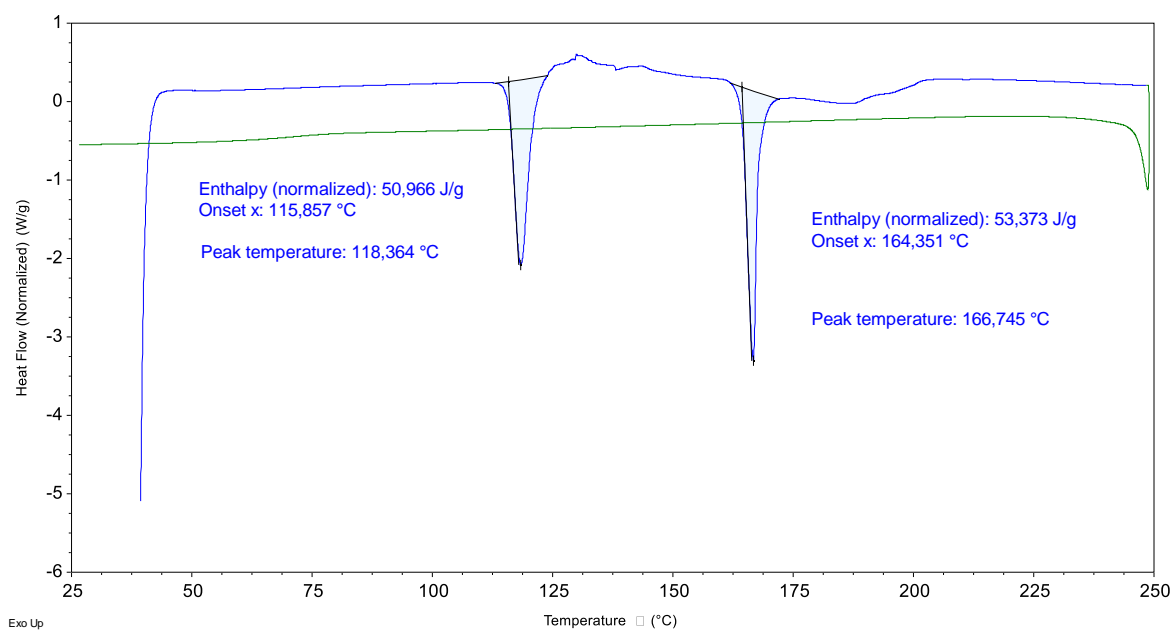
Slika 320 – DSC termogram fru.



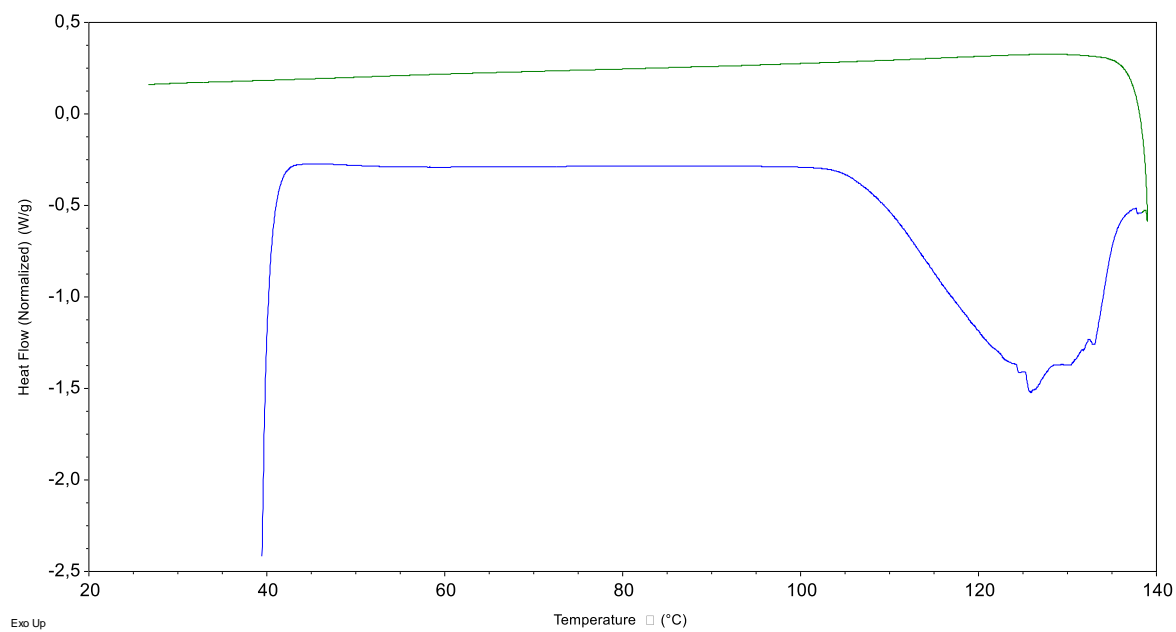
Slika 321 – DSC termogram fizičke smjese lam i van.



Slika 322 – DSC termogram fizičke smjese lam i kaf.



Slika 323 – DSC termogram fizičke smjese lam i nia.



Slika 324 - DSC termogram fizičke smjese lam i fru.

## § 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Edi Topić

Datum rođenja: 21. rujna 1993.

Mjesto rođenja: Rijeka

### Obrazovanje

2000–2008 Osnovna škola Fran Krsto Frankopan, Malinska

2008–2012 Gimnazija Andrije Mohorovičića, Rijeka

2012–2015 Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu

### Nagrade i priznanja

2011 Brončana medalja na 43. Međunarodnoj kemijskoj olimpijadi

2012 Brončana medalja na 44. Međunarodnoj kemijskoj olimpijadi

2017 Medalja Kemijskog odsjeka

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2012-2017 Sudjelovanje na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka

2013-2014 Voditelj projekta u Ljetnoj školi znanosti (S3)

2013-2016 Voditelj PO Entropija

2014-2017 Član organizacijskog odbora Simpozija studenata kemičara

2014-2018 Sudjelovanje u predstavi „Čarolije u kemiji“

2016 Organizator Ljetne škole znanosti (S3)

### Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

rujan 2016. **The Twenty-fourth Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting**  
E. Topić, N. Bedeković, T. Piteša, V. Stilinović, D. Cinčić  
Halogen bonding in cobaloxime systems

**Publikacije**

1. E. Lekšić, D. Š. Šamec, D. Šahnić, D. Kišiček, M. Hrkovac, E. Topić, *Solid state forms of trisodium valsartan:sacubitril*, WO prijava 2016201238, 2015.
2. H. Cerić, I. Avdejev, E. Topić, *Solid state forms of nilotinib salts*, WO prijava 2017160703, 2017.
3. I. Avdejev, E. Topić, D. Š. Šamec, L. Lerman, V. Vušak, *Solid state forms of neratinib and salts thereof*, WO prijava 2018005418, 2018.

---

*You've applied the pressure  
To have me crystallised  
And you've got the faith  
That I could bring paradise*