

ИЗСЛЕДВАНИЯ ВЪРХУ ЗАРАЖДАНЕТО И РАСТЕЖА НА КРИСТАЛИТЕ

Христо Н. Нанев

Институт по физикохимия – БАН

Резюме. Кристализацията е често срещано явление в природата и е била използвана още от дълбока древност за получаване на готварска сол. С развитието на науката и технологиите тя се е превърнала в един от основните процеси в редица многотонажни индустрии. В настоящия кратък обзор са представени някои най-нови постижения в изучаването на зараждането и растежа на кристалите. Разгледани са термодинамиката и кинетиката на тези процеси, като специално внимание е отделено на българския принос в изучаването на кристализационните процеси. Изчислено е съотношението между размера на критичния кристален зародиш и този на стабилния зародиш (вероятността за чисто разтваряне е нула). Обсъдена е логистичната кинетика на образуване на зародиши и нейните следствия за разпределението по размери на нараснатите кристали. Изведена е зависимостта на броя на кристалите, зародени в единица обем, като функция едновременно на времето за тяхното зараждане и на пресищането. Показано е, че полидисперсността на кристалите възниква още в етапа на тяхното зараждане (и първоначалното уголемяване на зародените кристали) и се усилва по време на растежа им до макроскопски размери. Посочени са два (гравитационно обусловени) фактора, които усилват полидисперсността на растящите кристали. Специално внимание е обърнато на растежа на кристали из разтвори с предварително зададена концентрация. Показано е, че средният размер на кристалите, достигнат във всеки момент на растежа им, е обратно пропорционален на корен трети от броя на кристалите в единица обем. Изложението завършва с практически указания за достигане на желаните характеристики на произвеждания чрез кристализация продукт.

1. Увод

Кристализацията е най-лесно изпълнимият и най-евтин способ за получаване на химически чисти субстанции. В наши дни тя е широко използван технологичен процес в много индустрии – например химическа, торова, захарна и фармацевтична. Специфичните изисквания относно качествата на произведените кристални продукти могат да варират значително в зависимост от тяхното предназначение. Например фармацевтичните и хранителните продукти изискват по-висока чистота, докато торовете се нуждаят от по-голям размер на кристалите. От друга страна, в случаите, когато кристалната маса

е само междинен продукт, влажността му, както и размерът на кристалите не са от съществено значение. Кристализация се използва и за концентриране на разтворителя в случаите, когато той е особено скъп – например за един йонен разтворител (Osmanbegovic и съавтори, 2020). Независимо от целта на кристализацията – получаване на чист кристален продукт или на скъп разтворител – винаги се използва способността на кристализиращите системи да отделят кристалите от майчиния разтвор. Но разделянето им зависи съществено от разпределението по размер на получаваните кристали (на английски – crystal size distribution, CSD). Затова степента на полидисперсност и разпределението по размер на получаваните кристали са подложени на строг контрол в гореспоменатите индустрии. Тук ще дам само два примера. Полидисперсността на кристалите е важна при филтриране, защото ситните кристалчета запушват порите на индустриалните филтри, което води до забавяне на процеса и частична загуба на продукта. Разпределението по размер на получаваните кристали е също много важно за фармацевтичните продукти. Ако кристалите в тях са близки по размер, разтваряйки се (повече или по-малко) равномерно, те създават постоянна и контролируема концентрация на лекарството в организма. Но ако кристалите имат различни размери, най-малките от тях се разтварят бързо и с тяхното изчезване настъпва недостиг на лекарството. Ето защо разпределението по размер на получаваните кристали е важен критерий за качеството на всеки фармацевтичен продукт.

Освен в бижутерията други кристали намират (по-полезно) приложение в бита и техниката. Ще спомена само някои от тях. Кристални материали, предимно от силиций, но и от други полупроводници, са в основата на съвременната електроника, комуникационните технологии и компютри. Тънки слоеве от монокристален и поликристален силиций (и други полупроводникови съединения) се използват за получаване на електричество от слънчевата светлина. Съвсем наскоро класическите лампи с нагреваема жичка бяха заменени с много по-ефективните и с дълъг живот източници на осветление, направени от светоизлъчващи диоди със синя, виолетова и ултравиолетова светлина. Забележителният технологичен прогрес, постигнат посредством използване на кристали и кристални материали, се основава на неколковековни задълбочени изследвания на закономерностите на кристализационните процеси.

2. Възникване и развитие на световната наука за кристализация и българският принос в изучаването на кристализационните процеси

Корените на изследванията върху кристализационните процеси датират от повече от четири века назад. Още през 1611 година Кеплер (Kepler, 1611) достига до забележителното прозрение, че формата и шестоъгълната симетрия на снежинките са резултат на тяхната вътрешна структура. Явлението на преохлаждане на стопилки под точките им на топене е било наблюдавано

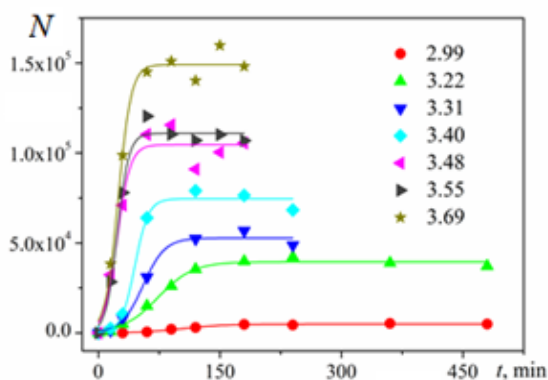
още през XVIII век от Фаренхайт (Fahrenheit, 1724) при неговите изследвания относно замръзването на вода. По-късно това явление е било потвърдено от прочутия Майкъл Фарадей (Faraday, 1853), който провежда систематични изследвания върху отнасянията на течна сяра. Вероятно Оствалд (Ostwald, 1896 – 1902) пръв използва понятието ‘кристален зародиш’. Той прави това при своите опити да определи минималното количество кристално вещество, което предизвиква кристализация – при това достига и до важното заключение, че размерът на кристалния зародиш зависи от пресищането. На тази база Оствалд обяснява възникването на известните Лизегангови пръстени (Liesegang, 1896).

Обаче едва Гибс (J.W. Gibbs, 1876) създава базата за разработване на съвременната наука за зараждането на кристалите. Разглеждайки термодинамично процеса, водещ до възникване на нова фаза, Гибс доказва, че в преситената фаза той започва неминуемо с образуването на малки формирования от взаимно свързани молекули. Бидейки много малки, отначало тези ‘подзародиши’ на новата фаза са силно неустойчиви – те имат подчертана тенденция към разпадане. Поради това те възникват и нарастват единствено благодарение на хетерофазни флуктуации в преситената фаза. Макар и разработено за водни капки, гениалното термодинамично прозрение на Гибс заляга в основите на всички съвременни теории за зараждане на кристалите.

Българският научен принос в изучаването на кристализационните процеси започва с изследванията на Иван Странски (виж например Нанев, 2012). Почти едновременно с Косел и независимо един от друг те създават фундаменталното понятие за така наречената ‘повторима стъпка’ (Kossel, 1927) или ‘положение на половин кристал’ (Stranski, 1928). Днес това понятие (на английски език ‘kink position’) се използва във всяка теория за растежа на кристалите. Впоследствие Странски и Каишев (Stranski & Kaischew, 1934) създават теоретичния метод за изследване на зараждането и растежа на ‘идеалния’ (т.е. бездефектен) кристал, наречен от тях *метод на средните отделителни работи*. Въпреки че този метод бе демонстриран и работи добре само при така наречения Коселов кристал (който представлява моделен кристал, изграден от малки кубчета, свързани помежду си в проста кубична решетка посредством еднакви сили на взаимодействие), за момента на създаването си, както и поне за следващите 15 – 20 години методът на средните отделителни работи е бил върховото теоретично постижение в областта на кристалния растеж. Уникалната историческа ситуация, при която български учени са били безспорни лидери в световен мащаб (Tassev & Bliss, 2008), продължава, докато Бъртон, Кабрера и Франк (Burton, Cabrera & Frank, 1951) създават теорията за растежа на реалните кристали (в която те изтъкват решаващата роля на така наречените винтови дислокации).

Обаче българският принос в изучаването на кристализационните процеси съвсем не се ограничава само до теоретични изследвания. Експериментално

бе изследвана равновесната форма на някои кристали от органични вещества – например адамантан (Kaischew & Nenov, 1959) и на цинкови кристали (Kaischew & Nanev, 1965). Скоростта на фазови преходи (зараждане на живачни капки, отложени електрохимично върху полусферични платинови монокристали) бе изследвана от Каишев и Мутафчиев (Kaischew & Mutaftschiew, 1965). Тъй като вече е било известно, че броят на зародишите на новата фаза зависи едновременно както от времето t , така и от пресищането $\Delta\mu$, те са провеждали своите измервания относно кинетиката на процеса при постоянен потенциал (който в случая е мярка за пресищането). При това Каишев и Мутафчиев са изследвали цялата зависимост (от нула до максималния брой) живачни капчици, получаващи се по време на зародишообразуващите електрически импулси. Така те наблюдават S-образна зависимост на броя на капките от времетраенето на импулса. По-късно същата зависимост бе наблюдавана и при електрохимично отлагане на сребърни монокристали върху платинови полусферични монокристали (Milchev, 2002). S-образната зависимост на числовата плътност на кристалните зародиши N (брой кристали в единица обем или на единица площ) от времето за образуването им t бе установена при постоянни пресищания също при изследвания върху зараждането на инсулинови кристали (Nanev и сътрудници, 2011). Обаче доскоро тази зависимост оставаше необяснена. Доказа се, че кинетиката на зараждане на кристалите се подчинява на логистичната функция (Nanev & Tonchev, 2015), фиг. 1.



Фигура 1. Логистични криви, описващи експериментални данни за числовата плътност N на инсулинови кристали, зародени през времена t ; числата отдясно на кривите показват безразмерните пресищания, $\ln(c/c_e)$, при които са провеждани експериментите (тук c е избраната концентрация на инсулиновия разтвор, а c_e е разтворимостта)

Разбира се, този кратък обзор не може да обхване всички български приноси в изучаването на кристализационните процеси. Повечето от тях могат да бъдат намерени в сборника *Ростислав Каишев, Избрани трудове* (1980), и монографиите на Кашчиев (Kashchiev, 2000) и Марков (Markov, 2016). Спомени на Боян Мутафчиев от работата му като сътрудник на проф. Каишев бяха публикувани напоследък в това списание (Mutafschiev, 2020).

В последно време в световната наука тече оживена дискусия относно молекулярния механизъм на зараждане на кристалите (виж например в Nanev, Crystals, 2018, 422). Под прицел е класическата теория за зараждане на кристалите. Поради столетната ѝ история, както и поради отделни несъответствия на нейни предсказания с опитни резултати сега е модерно да се търсят нейни заместители. Още повече, благодарение използването на мощни инструментални техники (например електронна-микроскопия на замразени образци, на английски сгуо-ТЕМ) вече е възможно да се наблюдават отделни молекули и процесите на тяхното самоорганизиране в кристали. За съжаление обаче, тези техники са недостъпни в България (а и все още е твърде рано да се правят окончателни заключения за действителния молекулярен механизъм/и, по който/които протича зараждането на кристалите). За щастие, оказва се, че някои важни правила, диктуващи този процес, могат да бъдат извлечени пряко от натрупаните експериментални резултати – дори без да бъдат виждани самите кристални зародиши. Едно такова правило е логистичната зависимост на числовата плътност на кристалните зародиши N от времето за образуването им t .

Целта на този обзор е да бъдат обобщени някои най-нови теоретични разглеждания относно термодинамиката и кинетиката на кристализационните процеси, с фокус върху кристализацията из разтвори. Ще бъде обсъдено образуването на напълно ‘стабилни кристални зародиши’ (които са орисани да растат до макроскопски размери), както и някои следствия от логистичната зависимост на кинетиката на зараждане на кристали. Представен е изводът на обща формула, даваща N като функция едновременно на времето t и пресищането $\Delta\mu$: $N = f(t, \Delta\mu)$. Разгледани са също разпределението по размери на нараснатите кристали (CSD), както и връзката между N и средния размер на кристалите. За яснота на изложението непрекъснатият процес на кристализация е мислено разделен на неговите два етапа: (1) зараждане и първоначално нарастване на зародишите и (2) продължителен растеж на кристалите. Първият мисловен етап на кристализацията завършва със зараждането на последния кристал. По време на втория етап зародените кристали растат до момента, в който изчерпването на разтвореното вещество води до нулево

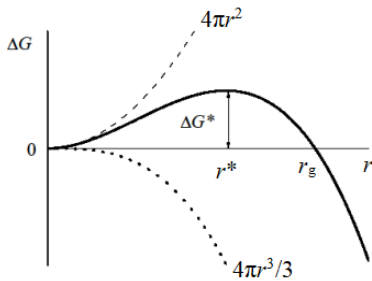
пресищане спрямо най-малкия кристал(и) в системата. След този момент започва така нареченото Оствалдово зрееене (Ostwald, 1897), което обаче е извън обхвата на този кратък обзор.

Следвайки примера на моя учител в науката проф. Ростислав Каишев, ще започна изложението си с термодинамиката на зараждане на кристалите.

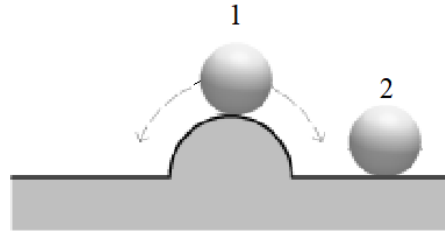
3. Термодинамична дефиниция на стабилния кристален зародиш; нов начин за изчисляване размера на критичния зародиш

За да се предизвика зараждане на нова фаза, необходимо е да бъде променено енергетичното състояние на системата – от равновесно в пренаситено. Например водни пари се охлаждат, за да кондензира вода; обратно, тя се нагрява, за да заври, или пък се охлажда, за да замръзне. Също, разтвори се охлаждат, за да кристализира разтвореното в тях вещество (в случаите, когато неговата разтворимост намалява с охлаждането), или пък обратно – разтворът се загрява в случаите, когато разтворимостта на веществото намалява при загряване. Енергията, предизвикваща кристализацията, се изразява чрез промяната в молекулярния Гибсов термодинамичен потенциал, наречен химически потенциал $\Delta\mu$; т.е. чрез разликата между химическите потенциали на молекулите съответно в преситената фаза (вода, разтвор и прочие) μ_m и в обема на макроскопския кристал μ_c : $\Delta\mu = \mu_m - \mu_c$. Зараждане и растеж на кристали са възможни само когато $\Delta\mu > 0$, тъй като тогава разтворът е преситен. (При $\Delta\mu = \mu_m - \mu_c = 0$ разтворът е в равновесно състояние, а при $\Delta\mu < 0$, той е подситен и кристалите се разтварят.)

Както вече стана дума, хетерофазни флуктуации в преситената фаза водят до възникване на малки ‘купчинки’ от взаимно свързани молекули (на английски clusters), които имат подчертана тенденция към разпад. Според Гибс обаче, благодарение на все по-големи флуктуации, такива ‘подзародиши’ имат шанса и да започнат да растат. Разглеждайки течни капки (които винаги са сферични, тъй като молекулите в тях нямат фиксирани позиции), Гибс показва, че последен възниква така нареченият ‘критичен зародиш’ на новата фаза, който стои в нестабилно равновесие с преситената матерна фаза, фиг. 2а. Нестабилно равновесие означава, че критичният зародиш може с еднаква вероятност както да нарасне, така и да се разтвори, фиг. 2б. С други думи, добавянето дори на една молекула към критичния зародиш го прави по-склонен да расте (тъй като с това се намалява неговият термодинамичен потенциал G , наречен от Гибс свободна енергия), фиг. 2а.



Фигура 2а



Фигура 2б

Фигура 2а. Изменение на Гибсовия термодинамичен потенциал ΔG в зависимост от радиуса на капката r . ΔG^* определя радиуса на критичния зародиш r^* , докато $\Delta G = 0$ определя радиуса r_g на напълно 'стабилния зародиш', т.е. капчицата, която е орисана да расте до макроскопски размери

Фигура 2б. Механичен аналог, онагледяващ нестабилно равновесие (положение 1) на топче върху изпъкналост – при дори най-малко отклонение на топчето наляво (което съответства на разтваряне) или надясно води до неговото търкулване в стабилното положение 2 (което отговаря на растеж)

Промяната на термодинамичния потенциал ΔG , която е необходима за образуване на сферични течни капки, се изчислява, като се сумират обемният и повърхностният член на ΔG :

$$\Delta G = - \left(\frac{4\pi r^3}{3} \right) \Delta\mu + 4\pi r^2 \gamma, \quad (1)$$

където r е радиусът на капката, а γ е повърхностното напрежение (което винаги е със знак плюс). За газова фаза $\Delta\mu = k_B T \ln \left(\frac{p}{p_g} \right)$, $\Delta\mu = k_B T \ln \left(\frac{p}{p_g} \right)$, където k_B е константата на Boltzmann и T е абсолютната температура, p и p_g са съответно действителното и равновесното налягане на парите.

При условие че ΔG е непрекъсната (т.е. диференцируема) функция на r , радиусът на течния критичен зародиш r^* се изчислява от максимума на ΔG , виж фиг. 2а:

$$r^* = 2\gamma / \Delta\mu \quad (2)$$

Размерът на критичния зародиш е репер за сравнение в повечето теории за образуване на нова фаза. За съжаление обаче, неговото пресмятане посредством уравнение (2) е несигурно. Причината, например при течна фаза, е, че повърхностното напрежение γ зависи от размера на капката (Tolman, 1949).

За случая на кристални зародиши тази несигурност бе избегната съвсем наскоро (Nanev, JCG, Recommended Article, 2020). Показано бе, че размерът на критичния кристален зародиш се преизчислява (без каквито и да е данни за повърхностна енергия) от размера на така наречения ‘стабилен кристален зародиш’. Последният пък се определя от точката, в която се изравняват обемният и повърхностният член в ΔG . Използвана бе аналогията с напълно ‘стабилния течен зародиш’ (т.е. капчицата, която е орисана да расте до макроскопски размери) – за радиуса ѝ виж r на фиг. 2а. От тази фигура се вижда, че r_g се получава при поставяне $\Delta G = 0$ в уравнение (1):

$$r_g = 3\gamma/\Delta\mu \quad (3)$$

Разделяйки уравнение (2) на уравнение (3), преизчисляваме:

$$r^* = 2r_g/3 \quad (4)$$

(Тук r^* не зависи от γ).

Аргументацията за използване на същия подход и за оценка на размера на стабилния кристален зародиш е проста. Както вече бе отбелязано, добавянето дори на една молекула към критичния зародиш го прави по-склонен да расте. Обаче поради хетерофазни флуктуации (които не се ограничават само до достигане размера на критичния зародиш) една, две и дори повече молекули могат да се окажат недостатъчни за безусловното стабилизиране на зародиша – и макар и с много по-малка вероятност, такова кристалче може да се разтвори. Действително, най-нови наблюдения показват, че и при условия на пресищане размерът на почти зародишеви FePt наночастици флукутира с времето (Zhou и съавтори, 2019). Възниква въпросът колко голям трябва да бъде напълно стабилният кристален зародиш, за да бъде вероятността му за разтваряне нула. Класическата теория за зараждането на нова фаза, включително и на кристали, мълчи по този въпрос. Очевидно е обаче, че кристални образувания, ‘доживели’ до точката, в която се изравняват обемният и повърхностният член на ΔG , не са заплашени от разтваряне.

Въпреки че поради подредената структура на кристалите тяхното зараждане е много по-усложнено от това на течните капки, изменението на ΔG протича по подобен начин. Количествено то се описва с формулата:

$$\Delta G = -m\Delta\mu + S\gamma_c, \quad (5)$$

където m е броят на молекулите, изграждащите кристала, а с S е означена пълната повърхност на кристала; γ_c е специфичната повърхностна енергия на границата между кристала и оръждаващата го фаза. Обемният член на ΔG в уравнение (5) е със знак минус (системата печели енергия, тъй като m молекули преминават от матерната фаза в кристала – където те имат по-нисък

химически потенциал), а повърхностният член е със знак плюс (системата изразходва енергия, която е необходима за образуване на междофазовата граница с повърхност S).

Размерът на хомогенно образувания (т.е. в обема на матерната фаза) критичен кристален зародиш се определя от максимума на ΔG . Означавайки с n^* броя на молекулите в ръба на тримерния критичен кристален зародиш (това означава $m^* = K_3 n^{*3}$, диференцирането на уравнение (5) дава:

$$\frac{d(\Delta G)}{dm} = 0 = -3K_3 n^{*2} \Delta \mu + 2n^* S_3 \gamma_c, \quad (6)$$

където K_3 и S_3 са константи, отчитащи конкретната полиедрична форма на кристала.

От уравнение (6) се получава:

$$n^* = 2S_3 \gamma_c / 3K_3 \Delta \mu \quad (7)$$

Структурата на критичния кристален зародиш предопределя формата на порасналите от него кристали. С други думи, напълно стабилен кристален зародиш унаследява полиедричната си форма от тази на критичния зародиш. При това положение, отношението на степенните показатели 3 за обем към 2 за повърхност се запазва за всички тримерни кристали. Добре известно е също, че най-слабо са свързани молекулите по върховете и ръбовете на кристала. Поради това критичният зародиш може да се променя динамично (Zhou и съавтори, 2019), тъй като някои негови върхове и/или ръбове могат да имат временно незаети места. За разлика, напълно стабилните кристални зародиши трябва да са напълно изградени полиедри. (В противен случай те ще имат места за допълнително присъединяване на молекули, което ще ги прави НЕ напълно стабилни.) Означавайки с n_g броя на молекулите в ръба на тримерния стабилен кристален зародиш, балансът на обемния и повърхностния член ($m\Delta\mu = S\gamma_c$) в уравнение (5) води до израза:

$$K_3 n_g^3 \Delta \mu = S_3 n_g^2 \gamma_c, \quad (8)$$

което дава:

$$n_g = S_3 \gamma_c / K_3 \Delta \mu. \quad (9)$$

Разделяйки уравнение (7) на уравнение (9), получаваме:

$$n^* \approx 2n_g / 3, \quad (10)$$

в което n^* не зависи от γ_c .

В уравнение (10) е поставен знак приблизително равно, защото може да се окаже, че $n^* \geq 2n_g / 3$: знакът за по-голямо важи, когато γ_c за грапавата повърхност на ненапълно завършения критичен зародиш е по-голяма от тази

за стабилния кристален зародиш, или $n^* = 2n_g/3$ – когато пък този ефект се компенсира от по-малката стойност на K_3 (получаваща се поради незаети места по върхове и/или ръбове на критичния зародиш).

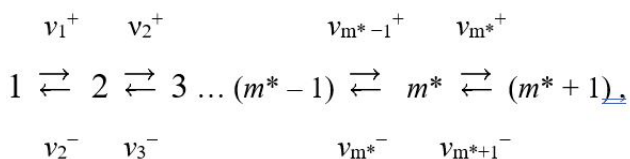
Колкото и да е чудно, доскоро (Nanev, JCG, Recommended Article, 2020) никой не се бе сетил да използва потенциала на точката, в която се изравняват обемният и повърхностният член в ΔG . Както виждаме, уравнение (10) прави възможно изчисляването на размера на критичния зародиш от размера на стабилния такъв: за целта се използва приравняване на обемния и повърхностният член на ΔG в уравнение (5). Това е така нареченият метод EBDE – на английски: *equilibration of the bond energy (that maintains the integrity of a crystalline cluster) and the destructive energies (tending to tear-up it)*, (Nanev, Crystals, 2018, 219). Този метод позволява пресмятането на зависещия от пресищането размер на напълно стабилния кристален зародиш. (Тази зависимост следва от факта, че n^* зависи от пресищането.) Обаче за напълно изградени полиедри n_g се променя стъпаловидно (а не непрекъснато). Поради това пресмятанията на n^* с помощта на уравнение (10) дават в повечето случаи дробни числа. В такъв случай за стойност на n^* се избира следващото цяло число, изразяващо броя на молекулите в ръба на критичния зародиш при даденото пресищане. (По-малкият брой молекули би изисквал по-високо пресищане.) Напоследък методът EBDE послужи за изясняване процесите на хомогенно зараждане на кристали в разтвори (Nanev, Crystals, 2018, 219), в пори (Nanev, Crystals, 2018 422) и върху хидрофобни повърхности (Nanev и съавтори, 2019).

4. Кинетика на зародишообразуване; логистична зависимост на числовата плътност на кристалните зародиши (N) от времето за образуването им (t) и нейни следствия

Докато авторите на някои по-стари изследвания пропускат максималната числова плътност на кристалните зародиши N_s и се интересуват само от стационарната скорост на зараждане на кристалите, понастоящем логистичната кинетика на зараждане на нова фаза вече е наблюдавана с достатъчна повторяемост (за подробности виж Nanev, JCG, 2020; 546), за да я считаме за общо физическо правило, управляващо този процес. Показано бе също, че логистичната функция служи и за интерпретиране на други закономерности на зараждане на кристалите. Например на нейна база бе пресметната S-образна зависимост и за случая на N от $\Delta\mu$ при еднакви времена t (Nanev, Cryst. Res. Technol., 2017) – случай, който е обратен на зависимостта на N от t при постоянни $\Delta\mu$. Доскоро обаче липсваше обща формула, която да дава стойността на N едновременно от $\Delta\mu$ и t : $N = f(t, \Delta\mu)$. Такава формула бе изведена едва в началото на тази година (Nanev, JCG, 546, 2020).

Логистичната зависимост на числовата плътност на кристалните зародиши N от времето за тяхното образуване t при постоянно пресищане $\Delta\mu$ се извежда

пряко от класическия флуктуационен механизъм на образуване на зародиши. Както е известно, кинетичният модел, описващ възникването на зародиши (използван от Бекер и Дьоринг – Becker & Döring, 1935, но предложен им от атомния физик Leo Szilard) представлява един верижен механизъм. Последователните стъпки в този механизъм започват със свързване на два мономера (две сблъскващи се молекули). Получаващият се димер може или да се разпадне до два мономера (с вероятност v_2^-), или прибавяйки трети мономер (с вероятност v_2^+), да се превърне в тример. Тримерът също може да присъедини или да отдели една молекула, и така нататък. Процесът се представя посредством следната схема:



където v^+ и v^- са съответните вероятности за присъединяване или откъсване на единични молекули. Тъй като при условия на пресищане вероятностите за присъединяване на молекули са систематично по-големи от тези за тяхното откъсване, през системата протича стационарен поток от нарастващи частици (всяка от тях е по-голяма от предходната частица само с една-единствена молекула). Този поток завършва с образуването на критичния зародиш, съставен от m^* молекули, при който двете вероятности се изравняват ($v_{m^*}^+ = v_{m^*}^-$). Впоследствие, поради пресищането, вероятностите за присъединяване отново нарастват и кристалчетата растат.

От горната схема се вижда, че колкото по-голям е определен ‘подзародиш’, толкова по-дълго трябва да се чака за неговата поява. Поради това критичният зародиш (който стои в нестабилно равновесие с преситената матерна фаза, $v_{m^*}^+ = v_{m^*}^-$) възниква последен. Но тъй като за неговото образуване е необходима максимална енергия, той има минимална концентрация. Това пък означава, че появата на всеки критичен зародиш е съпроводена от възникване на няколко подзародиша от класа $(m^* - 1)$ – такива, които са по-малки от критичния зародиш само с една молекула. Така постепенно се образува резервоар от подзародиши от класа $(m^* - 1)$, който, от своя страна, предизвиква постоянно повишаване скоростта на образуване на критични зародиши. С други думи, образуването на критични зародиши започва като самоускоряващ се процес – подобно на автокатализата – при който dN/dt е пропорционално на N :

$$\frac{dN}{dt} = kN, \quad (11)$$

където $1/k$ е скоростта на притъкмяване на молекули (отговаряща на вероятността $v_{m^*-1}^+$).

Уравнение (11) означава експоненциално нарастване на N с t . При постоянно $\Delta\mu$ такава закономерност се наблюдава и експериментално – например за случая на инсулинови кристали (Nanev и сътрудници, 2011).

Даже при постигане на изключителна чистота на кристализиращата система обаче (нещо, което е изключително трудно при кристализация из разтвори), кристалите се зараждат хетерогенно – върху стените на съда или върху други подложки. Причината е, че енергетичният бариер за този вид образуване на зародиши е многократно по-нисък от бариера за тяхното хомогенно зараждане. Ето защо, тук ще се ограничим само с разглеждане на хетерогенното зародишообразуване. При условия на постоянно пресищане то протича като самоограничаващ се процес: след първоначалното стремително нарастване скоростта на хетерогенно зародишообразуване намалява постоянно. Намалението ѝ се дължи на едновременното действие на два забавящи процеса фактора: (1) изчерпване на активните за зародишообразуване частици/места – поради тяхното заемане от образуваните зародиши; (2) появяване на зони с понижено (недостатъчно за зародишообразуване) пресищане около растящите зародиши. От това следва, че скоростта на зародишообразуване се описва с формулата:

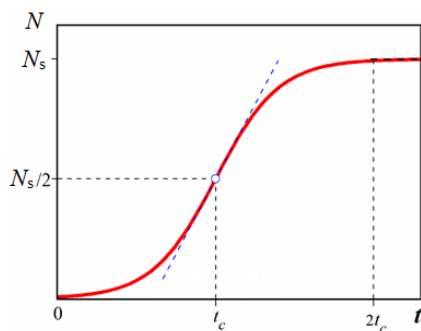
$$\frac{dN}{dt} = kN \left[1 - \left(\frac{N}{N_s} \right) \right] \frac{dN}{dt} = kN \left[1 - \left(\frac{N}{N_s} \right) \right]. \quad (12)$$

Уравнение (12) показва логистична функционална зависимост на скоростта, с която нараства числовата плътност на кристалните зародиши N . Тъй като в началото на зародишообразуването N е пренебрежимо малко, за големи N_s , $N/N_s \rightarrow 0$, така че уравнение (12) съвпада с уравнение (11).

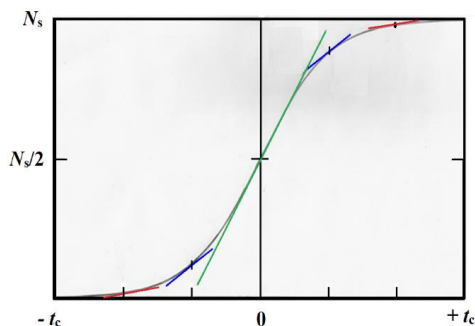
Интегрирането на уравнение (12) дава:

$$N = \frac{N_s}{1 + \exp[-k(t - t_c)]}. \quad (13)$$

Графично тази зависимост е представена на фиг. 3а. Както се вижда и от нея, t_c е времето, когато $N = N_s/2$. Това са координатите на средната точка на логистичната функция (фиг. 3б), когато тенденциите за ускоряване и забавяне на процеса се изравняват, в резултат на което се достига максималната скорост (така наречената стационарна скорост) на зародишообразуване: $[(dN/dt)_{\max} = kN_s/4]$ (виж синята пунктирна линия на фиг. 3а. (Максималната скорост на зародишообразуване се получава и от уравнение (12) при поставяне $N/N_s = 0.5$.)



Фигура 3а



Фигура 3б

Фигура 3а. Логистична крива, описваща кинетиката на зародишообразуване. Ординатата на кривата при време t показва пълния брой N на частиците, налични в единица обем за време t (т.е. всички частици, образувани преди момента t , плюс тези, образувани в този момент)

Фигура 3б. На тази фигура е използвана математическата нула на логистичната функция. Допирателните към логистичната крива, прекарани за еднакви времена t от началото (при $-t_c$) и преди края (при $+t_c$) на зародишообразуването, имат еднакви наклони. Успоредните допирателни показват еднакви скорости на процеса – ускоряване в началото и забавяне след точка 0. Приближавайки тази точка, двойката допирателни се слива в една права (зелената линия), даваща стойността на максималната скорост на зародишообразуване

4.1. Извеждане на зависимостта на N като функция едновременно на времето t и на пресищането $\Delta\mu$

Зависимостта $N = f(t, \Delta\mu)$ бе изведена (Nanev, JCG, 546, 2020) въз основа на уравнения (12) и (13). Заместването на N/N_s от второто в първото уравнение води до нов израз за времевата зависимост на скоростта на зародишообразуване:

$$\frac{dN}{dt} = kN \left[1 - \frac{1}{1 + \exp[-k(t - t_c)]} \right]. \quad (14)$$

Същата скорост на зародишообразуване в момента t , отговарящ на точката N на фиг. 3а,б, зависи и от пресищането. Според уравнението на Фолмер (Volmer, 1939) зависимостта е експоненциална:

$$\frac{dN}{dt} = A \exp\left(-\frac{\Delta G^*}{k_B T}\right) = A \exp\left(-\frac{B}{\Delta\mu^2}\right), \quad (15)$$

където A е предекспоненциален множител, а B е зависеща от температурата константа.

Приравнявайки уравнения (14) и (15), получаваме стойността на $N = f(t, \Delta\mu)$ $N = f(t, \Delta\mu)$:

$$N = A \exp\left(-\frac{B}{\Delta\mu^2}\right) \{1 + \exp[k(t - t_c)]\}/k. \quad (16)$$

Вижда се, че при $\Delta\mu = 0$, $N = 0$. (Физически $\Delta\mu = 0$ означава критичното пресищане, над което започва зародишообразуването.) N нараства с нарастването на $\Delta\mu$ и t , достигайки $N = N_s$ при $t = 2t_c$. При $t = 0$, N има минимална стойност (определена от $\Delta\mu$, k и t_c).

Технолозите предпочитат да използват уравнението на Нивлт (Nývlt, 1968), в което скоростта на зародишообразуване от разтвори се определя от пресищането, повдигнато на степен s :

$$\frac{dN}{dt} = K_n (c - c_e)^s, \quad (17)$$

където K_n е определена от случая константа.

С уравнението на Нивлт получаваме:

$$N = K_n (c - c_e)^s \{1 + \exp[k(t - t_c)]\}/k. \quad (18)$$

Тук ще припомним обаче, че зараждането на кристалите е стохастичен процес. Поради това логистичната функция описва само най-вероятния ход на този процес, докато експерименталните резултати варират в определени граници – всеки експериментатор (какъвто съм и аз) знае, че опитите трябва да се повтарят неколkokратно и да се приема усреднената стойност на данните.

Приравняване на уравнения (12) и (15) бе използвано също и за извеждане на зависимостта на N от $\Delta\mu$ при еднакви времена t (Nanев, Prog. Cryst. Growth Character. Mater, 2020). Корените на получаващото се квадратно уравнение са:

$$N_{1,2} = (N_s/2) \{1 \pm [1 - 4K \exp(-B/\Delta\mu^2)/N_s]^{1/2}\},$$

където $K = A/k$.

4.2. Полидисперсност и разпределение по размери на кристалните зародиши

Замествайки в уравнение (12) безразмерните величини $\frac{N}{N_s} = y(x)$ и $k(t - t_c) = x$, при $t_c = \text{const.}$, получаваме:

$$\frac{dy}{dx} = \left(\frac{N}{N_s}\right) \left[1 - \left(\frac{N}{N_s}\right)\right] = y(x)[1 - y(x)], \quad (19)$$

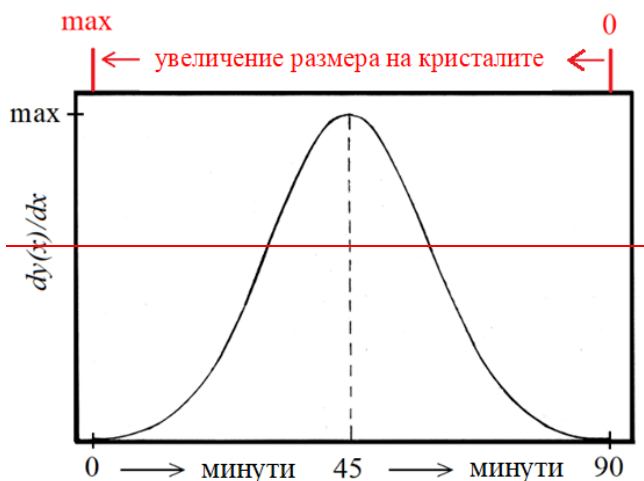
което представлява стандартната логистична функция:

$$y(x) = \frac{1}{1 + \exp[-x]}. \quad (20)$$

Посредством уравнение (20) бе изследвано изменението на $y(x) = N/N_s$, настъпващо поради изменението на x , т.е. с изменението на времето за зародишообразуване (Nanev, JCG, 546, 2020). Поради симетрията на двата клона на логистичната крива, започващи от математическата нула (фиг. 3б), за еднакви времена ($\pm t$) ускоряването на зародишообразуването в началото (след $-t_c$) и неговото забавяне след точка нула (макар и различни по знак) са еднакви по абсолютна стойност. С приближаване на точка нула наклонът на допирателните към логистичната крива на фиг. 3б се увеличава (т.е. скоростта на зародишообразуване нараства), което продължава до тяхното сливане в точка нула, където е максималната скорост на зародишообразуване. Поради това изменението на $y(x) = N/N_s$, настъпващо с изменението на x , се получава посредством диференциране на уравнение (20):

$$dy(x)/dx = \exp(x)/[1 + \exp(x)]^2. \quad (21)$$

Това уравнение дава камбановидна крива за изменението на $y(x) = \frac{N}{N_s}$ с промяната на $x = k(t - t_c)$, т.е. с времето, изминало от началото на зародишообразуването (Nanev, JCG, 546, 2020). Данни, получени при експериментално изследване върху образуване на кристални зародиши от инсулин: $k = 2 \times 10^{-3} \text{ [s}^{-1}\text{]}$ and $t_c = 45$ минути (Nanev и сътрудници, 2011), са използвани за начертаване на фиг. 4, която илюстрира тази зависимост. За съжаление обаче, при тези изследвания няма възможност да бъдат получени данни и за увеличението на размера на инсулиновите кристали с времето t . Затова очакваното увеличение е показано само качествено (в произволни единици) – най-отгоре на чертежа (в червен цвят). Аргументацията за това е, че очевидно, колкото по-рано се зароди даден кристал, толкова по-дълго време той расте. Така, растейки най-дълго, най-напред зародените кристали (при време $t = 0$ на фиг. 4) стават най-големи ('max'), а зародилите се последни остават най-малки по размер ('0'). Следователно полидисперсността на кристалите възниква още в етапа на тяхното зараждане и при първоначалното уголемяване на зародените кристали. От това пък следва, че разликата в размерите на новозародените кристали зависи от продължителността на етапа на зародишообразуване.



Фигура 4. Камбановидна крива за изменението на $y(x) = \frac{N}{N_s}$ с изменението на $x = k(t - t_c)$ при образуване на кристални зародиши от инсулин (Nanev, JCG, 546, 2020). Почти аналогични камбановидни криви се получават от уравнение (21) и за случая на електрохимично зараждане, което се характеризира с изключително високи стойности на k (от порядъка 10^3 до 10^4 [сек $^{-1}$]), докато t_c е милисекунди (Nanev & Tonchev, 2015)

4.3. Сравнение с експериментални резултати

Въпреки че по същество камбановидната крива на фиг. 4 е само един нов начин за представяне на същите данни за N в зависимост от t както на фиг. 1, тя заслужава особено внимание. Причината е, че камбановидната крива на фиг. 4 практически съвпада с камбановидните криви, показващи зависимостта на нормализирания брой на кристали от лактоза (получени от суроватка на сирене) от техните диаметри (Sánchez-García et al., 2019). За отбелязване тук е, че тези автори установяват и логистична кинетика на зараждането на кристалите от лактоза. Очевидно е обаче, че макар в молекулярен мащаб разликата в размерите на новородените кристали може да бъде съществена, ако тя се запази непроменена и при следващия им растеж, всички нараснати до макроскопски размери кристали биха изглеждали еднакви по размер. Но практиката показва, че това не е така – нараснатите кристали имат подчертано различни макроскопски размери. Например от кривите на Санчес-Гарсия и съавтори (Sánchez-García et al., 2019) се вижда, че размерите на кристалите се различават с

десетки микрометра. От една страна, този факт говори за приложимостта на логистична кинетика на зараждането на кристалите за тяхното разпределение по размери. По-съществено обаче е, че явно има някакви нови фактори, липсващи при зародишообразуването и ‘влизащи в играта’ при последващия растеж на кристалите.

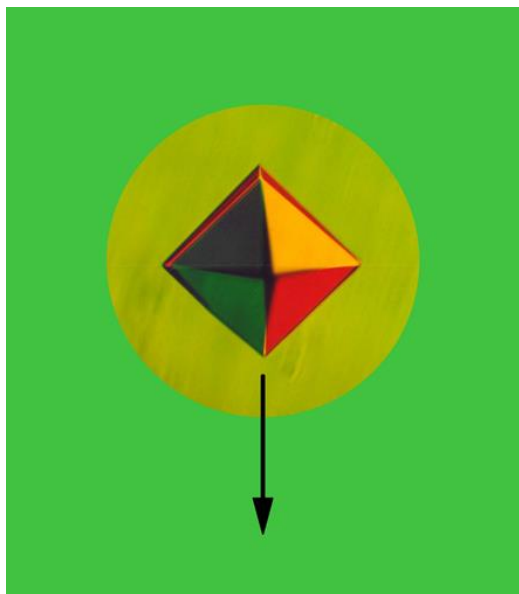
5. Растеж на кристали из разтвори

Новите фактори, ‘влизащи в играта’ при последващия растеж на кристалите, се установяват по пътя на изключването.

Фактор 1. Бидейки молекулярен процес, зародишообразуването не е повлияно от гравитацията. Но в отсъствие на разбъркване (например при кристализация на белтъци из разтвори), след като нараснат достатъчно, зародените в обема на разтвора кристали се утаяват (фиг. 5). При утаяването си тези кристали напускат зоната с понижена концентрация (формираща се около тях вследствие на дифузионно ограничения им растеж) и попадат в сравнително по-обогатен разтвор. Това води до по-бързия растеж на тези кристали, които най-напред са достигнали необходими за тяхното утаяване размери. Така, растейки по-бързо от малките, големите кристали засилват полидисперсността, възникнала още при зараждането на кристалите.

Фактор 2. В отсъствието на разбъркване друг гравитационно обусловен фактор за засилване на полидисперсността са конвективните потоци (Onuma и съавтори, 1988), възникващи над достатъчно големи кристали. Бидейки полек, разтворът с понижена концентрация около кристала се издига и на негово място нахлува по-свеж разтвор. Естествено, колкото е по-голям кристалът, толкова по-мошен е конвективният поток над него, а това значи по-ефективно освежаване на разтвора, от който расте кристалът, и като резултат – засилване на полидисперсността.

Очевидно обаче засилването на полидисперсността е само временно явление. Въздействието и на двата гореспоменати фактора намалява с течение на времето, през което растат кристалите: с постоянното им нарастване, всички кристали, зародени в обема на разтвора, се утаяват и над тях възникват конвективни потоци. Това обяснява защо камбановидните криви за зависимостта на нормализирания брой на кристали от лактоза от техните диаметри на Санчес-Гарсия и съавтори (Sánchez-García et al., 2019) са симетрични, а не деформирани от въздействието на двата гореспоменати фактора.



Фигура 5. Цветна снимка на (интерференционно контрастиран) кристал от апоферитин (с дължина на ръба приблизително 0,25 милиметра) е използвана за илюстриране на неговото (мислено) утаяване. Окръжаващата кристала зона с понижена концентрация е оцветена в жълто, докато сравнително по-обогатеният разтвор е зелен

Разбира се, има и други фактори, които влияят на растежа на кристалите. Но глобално въздействащи фактори, такива като разбъркване на разтвора, електрични и магнитни полета, облъчване с различно дълговълнови лъчения с ултразвук и прочие, въздействат по еднакъв начин на големи и малки кристали. Същото еднакво въздействие имат и теоретично непредсказуеми случайни фактори, такива като: съперничество за градивен материал (възникващо поради частично припокриване на дифузионните полета на близко разположени кристали) и наличието/отсъствието на по-активни източници на стъпала (Nanev & Petrov, 2017).

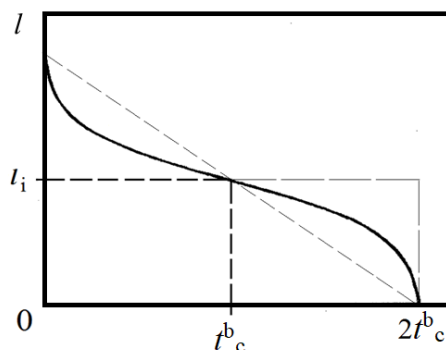
5.1. Разпределение по размер на кристалите

И в най-новото издание на Handbook of Industrial Crystallization се твърди (Karpiński и Bałdyga, 2019), че теоретичният анализ на разпределението по размери на кристалите изисква решаване на частни диференциални уравнения за баланса на масите. Твърдението на тези автори се основава на безспорния факт, че „по време на кристализацията

масата и повърхността на кристалите нарастват, а и пресищането се изменя по сложен начин ...“. Обаче колкото и да бъдат усложнявани тези диференциални уравнения, те не могат да отчетат всички фактори, влияещи на разпределението по размери на нараснатите кристали, а само уравненията стават по-трудно решими – като понякога това е възможно само числово. (Както вече споменахме, някои от тези фактори имат случаен характер и въобще не се поддават на теоретично предсказване.) Освен това, бидейки неспецифични за разглеждания проблем, уравненията за баланса на масите не разкриват физическата същност на кристализационните процеси. Затова бе намерено по-просто математическо решение на проблема, отнасящ се до разпределението по размер на кристалите (Nanev, Prog. Cryst. Growth Character. Mater., 2020). Това решение прави ненужно използването на сложни частни диференциални уравнения и отразява физическата същност на процеса. Разпределението по размери на кристалите от категория ‘ N ’ (виж фиг. 3), възникващо вследствие първоначалния растеж на зародените кристали, бе изчислено с помощта на логистичната зависимост на N от t . Тъй като зародишите имат нищожни размери, тяхната поява (и първоначален растеж) не понижават първоначално заложената концентрация на разтвора c_0 . Затова можем да приемем, че всички кристални зародиши растат с еднаква скорост – най-малко за време $2t_c$, когато се достига N_s , фиг. 3а. От това приемане следва, че големината на всеки един кристал ще зависи единствено от времето, през което той расте. С други думи, този размер е в обратна зависимост от момента t^b на зараждането им (времето се измерва от началото на процеса). За всеки кристал от категория ‘ N ’ този момент се изчисляват чрез интегриране на уравнение (12) за време от 0 до момент t^b и за N от 1 до N_i :

$$t^b = \left(\frac{1}{k}\right) \ln \left[\frac{N_t(N_s - 1)}{N_s - N_t} \right] \quad (22)$$

На фиг. 6 е представена изчислената посредством това уравнение (и при приемане на еднаква скорост на растеж) промяна на размерите на кристалите l (достигнат при първоначалния им растеж) във функция от момента t^b на зараждането им. Разбира се, поради приемането за еднаква скорост на растеж се пренебрегва въздействието на Гибс-Томсоновия ефект, но то ‘преминава’ равномерно през всички кристали и води само до малко разтегляне на кривата на фиг. 6 във вертикално направление.



Фигура 6. Размери на кристалите l в зависимост от t^b (в произволни единици – Гибс-Томсоновият ефект разтегля малко кривата във вертикално направление спрямо тази, получаваща се при приемане на еднаква скорост на растеж за всички кристали). Средният размер на кристалите l_i се достига при време t_c^b , отговарящо на $N_s/2$

Въпреки че и разпределение по размери на кристалите представено на фиг. 6 може да се модифицира допълнително при по-натъжния им растеж (Nanev, Prog. Cryst. Growth Character. Mater., 2020), възможно е (поне за един важен клас на кристализационни процеси) просто изчисление на връзката между средния размер на кристалите и техния брой (Nanev, JCG, 546, 2020). Това изчисление се отнася до случаите, когато количеството на кристализиращото вещество е предварително зададено, а при кристализацията само точно определена част от него се разпределя в различни по брой и размери кристали. Такъв е случаят при така наречената batch crystallization, включваща: кристализация чрез изпаряване на разтворителя (обикновено посредством вакуум), чрез охлаждане при постоянна температура, чрез прибавяне на антиразтворител (например чрез ‘изсолване’ – при белтъчна кристализация; чрез прибавяне на вода за кристализация на органични вещества, които са разтворени в смесваеми с вода органични разтворители – практикува се предимно във фармацията), намаляване на разтворимостта посредством промяна в рН на разтвора (разбира се, в случаите когато разтворимостта зависи от рН) и прочее. Обстоятелството, че количеството на кристализиращото вещество е предварително зададено, прави анализа на този тип кристализация много по-лесен от кристализацията на реакционни продукти, както и при процеси, протичащи в проточни кристализатори (така наречената ‘continuous crystallization’).

Възлов момент в разглеждането ни е обстоятелството, че въпреки засилването на полидисперсността при растежа на кристалите във

всеки един момент пълният им брой остава постоянен, равен на N_s . (Ще припомним че според уравнения (16) и (18) N достига N_s при време $t = 2t_c$.) Разглеждайки кубични кристали, постоянният брой кристали N_s означава, че сумарният им обем е $N_s l_g^3$, където l_g е средният размер на кристалите, достигнат в този момент. За да пресметнем стойността на l_g , разглеждаме изменението на масата на разтвореното вещество. Така, началната концентрация c_o отговаря на маса m_o [gr]. По време на растежа на кристалите тя намалява постоянно, но във всеки момент t в разтвора остава вещество с маса m_t [gr]. Очевидно, разликата $(m_o - m_t)$ дава количеството вещество, изкристализирало в N_s кристала до средния размер l_g . Следващата стъпка е да превърнем сумарния обем е $N_s l_g^3$ на кристалите в маса, което става чрез разделянето му със специфичния молекулярен обем Ω [cm³/gr]. От тази операция получаваме:

$$l_g = [\Omega(m_o - m_t)/N_s]^{\frac{1}{3}} l_g = [\Omega(m_o - m_t)/N_s]^{\frac{1}{3}}. \quad (23)$$

Вижда се, че l_g е обратнопропорционално на $N_s^{1/3}$. Този резултат отговаря на интуитивното очакване, че ако количеството на разтвореното вещество е предварително зададено, а при кристализация известна част от него се разпределя в различни по брой и големина кристали, техният брой и размери са точно свързани в обратна зависимост – колкото повече са кристалите, толкова по-недостатъчно е разтвореното вещество, което е необходимо за техния растеж (вследствие на което те остават малки). Разбира се, важи и точно обратното – ако са по-малко на брой, кристалите растат до по-големи размери.

Очевидно е обаче, че поради намаляване концентрацията на разтвора в процеса на кристализация се достига до момент, в който тя спада дотолкова, че най-малкият (най-късно зароденият, по време $2t_c$) кристал става неустойчив и му предстои разтваряне. Това е моментът, в който се достига максималният среден размер на кристалите λ_i . (λ_i се определя от масата на разтвореното вещество m_s , оставащо в разтвора; m_s отговаря на концентрация c_s):

$$\lambda_i = [\Omega(m_o - m_s)/N_s]^{\frac{1}{3}}. \quad (24)$$

Разбира се, също и λ_i е обратнопропорционално на $N_s^{1/3}$. А що се отнася до най-малкия (най-късно зародения, по време $2t_c$) кристал(и), неговият размер се вижда на лявата абсциса (преди максимума) на камбановидната крива, описваща зависимостта на N/N_s от размера на кристалите. Съответно размерът на най-големия (най-рано зароден, по време 0) кристал(и) се появява на десния край на абсцисата – виж камбановидните криви на Санчес-Гарсия и съавтори (Sánchez-García et al., 2019).

Разделяйки уравнение (23) на уравнение (24) и със $c_s \approx c_e$, получаваме:

$$l_g = \lambda_i \{[(m_o - m_t)/(m_o - m_s)]\}^{\frac{1}{3}} = \lambda_i \{[(c_o - c_t)/(c_o - c_e)]\}^{\frac{1}{3}} \quad (25)$$

(Ще припомним, че c_e е разтворимостта на изкристализиращото вещество.)

6. Препоръки за практиката

Въпреки че изследвания от този род не могат да влязат във вечерните новини на телевизиите, това разглеждане не е чисто академично. Поне според автора то има потенциала да повлияе на някои технологии за кристализация, включително и такива, използвани в България. Познавайки разтворимостта на кристализируемото вещество, уравнения (23), (24) и (25) могат да послужат в практиката за определяне стойности на c_o и N_s , които са необходими за получаване на кристална субстанция с желания среден размер на кристалите. Уравнение (16) пък позволява пресмятане на параметрите A , B , k и t_c , чрез които се получава зависимата от $\Delta\mu$ и t стойност на N . Разбира се, за намиране на тези напасващи параметри (A , B , k и t_c) е необходимо провеждане на предварителни експерименти с познати (предварително зададени) $\Delta\mu$ и t , например използвайки ‘двойно-импулсния’ метод на Каишев и Мутафчиев (Kaischew & Mutaftschiew, 1965). Впрочем данни за порядъка на k и t_c са вече известни за три системи, а именно: кристализация на белтъци, електрокристализация и кристализация на стъкла (Nanev & Tonchev, 2015). Използвайки ‘двойноимпулсния’ метод пък, B бе измервано многократно, например за инсулин (Nanev и сътрудници, 2011) и лизозим (Nanev и сътрудници, 1999). А знаейки стойността на B , A , се изчислява лесно от скоростта на зародишообразуване.

Обаче дори и без всякакви пресмятания представеното по-горе разглеждане показва, че за да се получат малко на брой големи кристали, е необходимо да се изберат: (1) кратко време за образуването на кристални зародиши и (2) възможното минимално пресищане. Както и обратно: относително продължително време за зародишообразуване и/или високо пресищане са необходими за получаване на голям брой малки кристали. Трябва да се има предвид обаче, че продължителното време за зародишообразуване води до повишена полидисперсност на нарастващите кристали. Така че, ако се цели ниска полидисперсност, трябва да се използва краткотрайно зародишообразуване.

ЛИТЕРАТУРА

- Каишев, Ростислав. (1980). *Избрани трудове*. София: Издателство на Българската академия на науките.
- Нанев, Х.Н. (2012). Професор Иван Николов Странски – позабравеният български научен гений. *Химия*, 21, 601 – 612.

REFERENCES

- Becker, R. & Döring, W. (1935). Kinetische Behandlung der Keimbildung in übersättigten Dämpfen. *Ann. Physik*, 416, 719 – 752.
- Burton, W.K., Cabrera, N. & Frank, F.C. (1951). The growth of crystals and the equilibrium structure of their surfaces. *Phil. Trans. Roy. Soc. (London)*, A 243, 299 – 358.
- Fahrenheit, D.G. (1724). Experimenta & observationes de congelatione aquæ in vacuo factæ. *Trans. Royal Soc.* In: *Volmer, M. (1939). Kinetik der Phasenbildung, Steinkopff, Leipzig, p. 1.*
- Faraday, M. (1853). *Experimental researches in Chemistry and Physics*. London: Taylor and Frances.
- Gibbs, J.W. (1876). On the equilibrium of heterogeneous substances. *Trans. Connect. Acad. Sci.*, 3, 108 – 248.
- Kaischew, R. & Mutaftschiew, B. (1965). Über die elektrolytische Keimbildung des Quecksilbers. *El. Acta* 10, 643 – 650.
- Kaischew, R. & Nenov, D. (1959). Über die Anfangswachstumsformen des Adamantans. *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.*, 12, 199 – 201.
- Kaischew, R. & Nanev, C.N. (1965). Untersuchung über die Gleichgewichtsformen von Zinkeinkristallen. *Phys. Stat. Sol. (b)*, 10, 779 – 792.
- Kaischew, R. (1980). *Izbrani trudove*. Sofia: Bulgarian Academy of Sciences.
- Karpiński, P.H. & Baldyga, J. (2019). Batch Crystallization (pp. 346 – 379). In: *Myerson, A.S., Erdemir, D. & Lee, A.Y. (Eds.). Handbook of Industrial Crystallization, Third edition*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kashchiev, D. (2000). *Nucleation-Basic Theory with Applications*. Boston: Butterworth Heinemann.
- Kepler, J. (1611). *Strena seu de nive sexangular*, G. Tampach, Frankfurt/Main; quoted after: Scheel, H.J. In: *Handbook of Crystal Growth*, Vol. 1a, (1993), pp. 1 – 42. Hurler D.T.J. (Ed.). Amsterdam: North-Holland.
- Kossel, W. (1927). *Zur Theorie des Kristallwachstums*. Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Mathematisch-Physikalische Klasse, Weidmannsche Buchhandlung, Berlin, Germany, 135 – 143.
- Liesegang, R.E. (1896). Über einige Eigenschaften von Gallerten, *Naturwissenschaftliche Wochenschr.* 11, 353 – 362.
- Markov, I. (2016). *Crystal growth for beginners: fundamentals of nucleation, crystal growth and epitaxy*, 3rd Edition, World Scientific.
- Milchev, A.A. (2002). *Electrocrystallization: Fundamentals of nucleation and growth*. New York: Kluwer Acad. Publ.
- Mutaftschiew, B. (2020). Physicochemical School of Rostislav Kaischew in the Period 1950 – 1957: Reminiscences of a Witness. *Khimiya*, 29: 97 – 112.

- Nanev, C.N., Hodzhaoglu, F.V. & Dimitrov, I.L. (2011). Kinetics of insulin crystal nucleation, energy barrier, and nucleus size. *Cryst. Growth & Des.*, 11, 196 – 202.
- Nanev, C.N. (2012). Profesor Ivan Nikolov Stranski – pozabaveniyat balgarski nauchen geniy. *Khimiya*, 21, 601 – 612.
- Nanev, C.N. & Tonchev, V.D. (2015). Sigmoid kinetics of protein crystal nucleation. *J. Cryst. Growth* 427, 48 – 53.
- Nanev, C.N. (2017). Recent experimental and theoretical studies on protein crystallization. *Cryst. Res. Technol.* 52, 1600210.
- Nanev, C.N. & Petrov, K.P. (2017). Steering a crystallization process to reduce crystal polydispersity; case study of insulin crystallization. *J. Cryst. Growth*, 480, 164 – 169.
- Nanev, C.N. (2018). Recent Insights into Protein Crystal Nucleation. *Crystals*, 8, 219; doi:10.3390/cryst8050219.
- Nanev, C.N. (2018). Peculiarities of Protein Crystal Nucleation and Growth. *Crystals*, 8, 422; doi.org/10.3390/cryst8110422
- Nanev, C.N., Saridakis, E., Govada, L., Kassen, S.C., Solomon, H.V. & Chayen, N.E. (2019). Hydrophobic Interface-assisted Protein Crystallization: Theory and Experiment. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 11, 12 931 – 12 940.
- Nanev, C.N. (2020). Advancements (and challenges) in the study of protein crystal nucleation and growth; thermodynamic and kinetic explanations and comparison with small-molecule crystallization. *Prog. Cryst. Growth Character. Mater.* 66, 10484.
- Nanev, C.N. (2020). Evaluation of the critical nucleus size without using interface free energy. *J. Cryst. Growth*, Recommended Article 535, 125521.
- Nanev, C.N. (2020). Relationship between number and sizes of crystals growing in batch crystallization: nuclei number density, nucleation kinetics and crystal polydispersity. *J. Cryst. Growth*, 546, 125786.
- Nývlt J. (1968). Kinetics of nucleation in solutions, *J. Cryst. Growth*, 3 – 4, 377 – 383.
- Onuma, K., Tsukamoto, K. & Sunagawa, I. (1988). Role of buoyancy driven convection in aqueous solution growth; A case study of $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ crystal. *J. Cryst. Growth* 89, 177 – 188.
- Osmanbegovic, N., Yuan, L., Lorenz H. & Louhi-Kultanen, M. (2020). Freeze concentration of Aqueous [DBNH][OAc] Ionic Liquid Solution. *Crystals* 10, 147.
- Ostwald, W. (1897). Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. 1. Abhandlung: Übersättigung und Überkaltung. *Z. Phys. Chem.*, 22, 289 – 330.

- Ostwald, W. (1896 – 1902). *Lehrbuch der Allgemeinen Chemie*, Engelmann, W. Leipzig. quoted after: Volmer, M. (1939). *Kinetik der Phasenbildung*, Steinkopff, Leipzig, First Chapter.
- Sánchez-García, Y.I., Ashokkumar, M., Mason, T.J. & Gutiérrez-Méndez, N. (2019). Influence of ultrasound frequency and power on lactose nucleation. *J. Food Engin.* 249, 34 – 39.
- Sánchez-García, Y.I., Gutiérrez-Méndez, N., Orozco-Mena, R.E., Ramos-Sánchez, V.H., & Leal-Ramos, M.Y. (2019). Individual and combined effect of pH and whey proteins on lactose crystallization. *Food Res. Intern.* 116, 455 – 461.
- Stranski, I.N. (1928). Zur Theorie des Kristallwachstums, *Z. Phys. Chim. A*, 136, 259 – 278.
- Stranski, I.N. & Kaischew, R. (1934) Über den Mechanismus des Gleichgewichtes kleiner Kriställchen, Part I. *Z. Phys. Chem. B*, 26, 100 – 113; *ibid.* Part II, 114 – 116; *ibid.* Part III, 312 – 316.
- Tassev, V.L. & Bliss, D.F. (2008) Stranski, Krastanov, and Kaischew, and their influence on the founding of crystal growth theory. *J. Cryst. Growth*, 310, 4209 – 4216.
- Tolman, R.C. (1949). The Effect of Droplet Size on Surface Tension, *J. Chem. Phys.* 17, 333 – 337.
- Tsekova, D., Dimitrova, S. & Nanev, C.N. (1999). Heterogeneous nucleation (and adhesion) of lysozyme crystals. *J. Cryst. Growth* 196, 226 – 233.
- Volmer, M. (1939). *Kinetik der Phasenbildung*. Leipzig: Steinkopff.
- Zhou, J., Yang, Y., Yang, Y., Kim, D.S., Yuan, A., Tian, X., Ophus, C., Sun, F., Schmid, A.K., Nathanson, M., Heinz, H., An, Q., Zeng, H., Ercius, P. & Miao, J. (2019). Observing crystal nucleation in four dimensions using atomic electron tomography. *Nature*, 570, 500 – 503.

STUDIES ON THE NUCLEATION AND GROWTH OF CRYSTALS

Abstract. Crystallization is occurring frequently in nature (and already in the antiquity has been used for production of cooking salt). As science and technology developed the crystallization to the current status, it has become one of the basic processes in a number of large-scale industries. This mini review describes some novel achievements in the research on the nucleation and growth of crystals. The thermodynamics and kinetics of these processes are considered, with a special focus on the Bulgarian contribution to the science of the crystallization. The relation between the sizes of the critical nucleus and the stable nucleus (which dissolution

probability is zero) is calculated. Considered is the logistic functional dependence of the nucleation kinetics and its consequences for the crystal size distribution (CSD) of the grown crystals. Calculation of the crystal nuclei number per unit volume as a function of both nucleation time and supersaturation is enabled by recently devised formula. It has been shown that the polydispersity of the crystals occurs already at the stage of their nucleation (and the initial enlargement of the nucleated crystals) and is amplified during their subsequent growth to macroscopic dimensions. Pointed are two (gravity instigated) effects which amplify crystal polydispersity during the crystal growth in unstirred solutions. Special attention is paid to the growth of crystals in solutions with a preset concentration. In doing so, it is shown that the average size of the crystals reached at any time is reversely-proportional to the root third of the number of crystals in a unit volume. The review ends with practical intructions for achieving the desired characteristics of the crystallizing product.

Keywords: nucleation and growth of crystals; critical versus stable crystal nuclei; logistic kinetics of crystal nucleation; time and supersaturation dependence of crystal nuclei; solution crystallization; crystal size distribution (CSD)

✉ **Prof. Christo N. Naney, DSc.**

SCOPUS ID: 35585422200

Rostislaw Kaischew Institute of Physical Chemistry

Bulgarian Academy of Sciences

1113 Sofia, Bulgaria

E-mail: naney@ipc.bas.bg