

Analiza i simulacija procesa kristalizacije

Vrban, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:059827>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivan Vrban

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivan Vrban

ANALIZA I SIMULACIJA PROCESA KRISTALIZACIJE

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Nenad Bolf, FKIT

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kadrum, FKIT

Dr. sc. Ozren Wittine, Pliva d.o.o.

Zagreb, rujan 2019.

Zahvala

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Nenadu Bolfu, na pruženoj potpori, savjetima i ugodnoj radnoj atmosferi pri izradi rada.

Također, zahvaljujem se asistentu Hrvoju Doriću na izvrsnoj suradnji.

Veliko hvala i djelatnicima Pliva R&D pilota koji su mi omogućili izvedbu eksperimentalnog dijela rada. Osobito Ozrenu Wittineu, Franji Joviću i Marku Jociću koji su u svakom trenutku bili spremi pomoći i prenijeti svoje znanje.

Osim toga, zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je bila najveća podrška tijekom studija.

SAŽETAK

Zbog iznimne važnosti i utjecaja raspodjele veličine čestica na procese koji slijede nakon kristalizacije (filtracija i sušenje) u farmaceutskoj proizvodnji razvijaju se nove tehnologije za *in situ* praćenje raspodjele veličine čestica tijekom procesa kristalizacije.

U radu se pratila linijska raspodjela veličina čestica primjenom sonde za mjerenje refleksije usredotočene zrake na temelju čega je izveden model neuronske mreže za korelaciju linijske raspodjele veličine čestica s volumnom raspodjelom veličina čestica.

Razvijeno je šest neuronskih mreža različitih struktura. Modeli neuronske mreže razvijeni na bimodalnoj raspodjeli fosamprenavir kalcija ostvarili su visoko slaganje pri ispitivanju na nezavisnom skupu podataka.

Ključne riječi:

kristalizacija, volumna raspodjela veličina čestica, linijska raspodjela veličina čestica, sonda za mjerenje refleksije usredotočene zrake, neuronska mreža

SUMMARY

Due to importance of particle size distribution to the downstream processing (filtering and drying), new technologies are being developed for in situ monitoring of particle size distribution during crystallization.

In the presented work chord length distribution was measured with FBRM sensor while neural network model for correlating chord length distribution and particle size distribution was developed.

Six neural networks with different structure were developed. Neural network models were developed on the bimodal distribution of fosamprenavir calcium and describe independent dataset with high agreement.

Keywords:

crystallization, particle size distribution, chord length distribution, FBRM, neural network

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO	2
2.1. KRISTALIZACIJA	2
2.2. NUKLEACIJA.....	3
2.2.1. <i>HOMOGENA NUKLEACIJA</i>	3
2.2.2. <i>SEKUNDARNA NUKLEACIJA</i>	4
2.3. KRISTALIZACIJA HLAĐENJEM	6
2.4. METASTABILNA ZONA	8
2.5. KRISTALIZACIJA KONTROLIRANIM HLAĐENJEM	9
2.6. PROCESNE ANALITIČKE TEHNOLOGIJE	10
2.7. SONDA ZA MJERENJE REFLEKSIJE USREDOTOČENE ZRAKE (FBRM)	12
2.8. MATEMATIČKI MODELI.....	15
2.9. NEURONSKE MREŽE.....	17
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	19
3.1. MATERIJALI	19
3.2. APARATURA ZA PROVEDBU PREKRISTALIZACIJE	20
3.3. PROVEDBA PREKRISTALIZACIJE.....	20
3.4. KARAKTERIZACIJA KRISTALA	24
3.5. APARATURA ZA PRIKUPLJANJE LINIJSKE RASPODJELE VELIČINA ČESTICA	25
3.6. PRIKUPLJANJE LINIJSKE RASPODJELE VELIČINA ČESTICA.....	25
3.7. RAZVOJ I VALIDACIJA NEURONSKE MREŽE	26
4. REZULTATI I RASPRAVA	28
4.1. PREKRISTALIZACIJE.....	28
4.2. VALIDACIJA NEURONSKE MREŽE	33
5. ZAKLJUČAK	35
6. LITERATURA.....	36

1. UVOD

Kristalizacija krute faze iz otopine bitan je korak za dobivanje kemijskih i farmaceutskih proizvoda visoke kvalitete. Ključna je pri pročišćavanju proizvoda od nečistoća nastalih tijekom proizvodnje. Radni uvjeti pri provođenju kristalizacije određuju svojstva kristalnog produkta - raspodjelu veličina čestica, formu kristala, čistoću. Navedena svojstva kristala značajno utječu na procese koji slijede nakon kristalizacije (filtriranje i sušenje) te na primjenska svojstva i vijek trajanja farmaceutskog proizvoda.[1]

Zbog iznimne složenosti procesa kristalizacije i utjecaja velikog broja parametara na svojstva dobivenih kristala, razvijaju se procesno analitičke tehnike (engl. *Process Analytical Technology, PAT*) za kontinuirano *in situ* praćenje i vođenje kristalizacije.[2]

Jedan od najvećih izazova pri razvoju procesno analitičkih tehnika za praćenje kristalizacije je *in situ* mjerenje raspodjele veličine čestica u realnom vremenu. Obecavajuća tehnika za mjerenje raspodjele veličine čestica u realnom vremenu je primjena sonde za mjerenje refleksije usredotočene zrake (engl. *focused beam reflectance measurment, FBRM*). FBRM sonda odašilje rotirajuću lasersku zraku koja prolazi kroz suspenziju. Pojedinačne čestice reflektiraju zraku na detektor. Signali reflektiranih zraka se detektiraju i broje, a trajanje svakog signala množi se s brzinom rotacije zrake kako bi se izračunala duljina brida čestice. Iz broja signala i duljine brida dobiva se linijska raspodjela veličina čestica (engl. *chord length distribution, CLD*) koja je u direktnoj vezi sa stvarnom raspodjelom veličina čestica (engl. *particle size distribution, PSD*).

Pri određivanju korelacije između CLD-a i PSD-a koriste se različiti modeli (geometrijski, optički i empirijski). Zbog velikog broja pretpostavki i parametara koje je potrebno procijeniti, pri procesu kristalizacije geometrijski i optički modeli nisu uspješni pri određivanju PSD-a iz dobivenog CLD-a. Najbolju procjenu pokazuju empirijski modeli.[3]

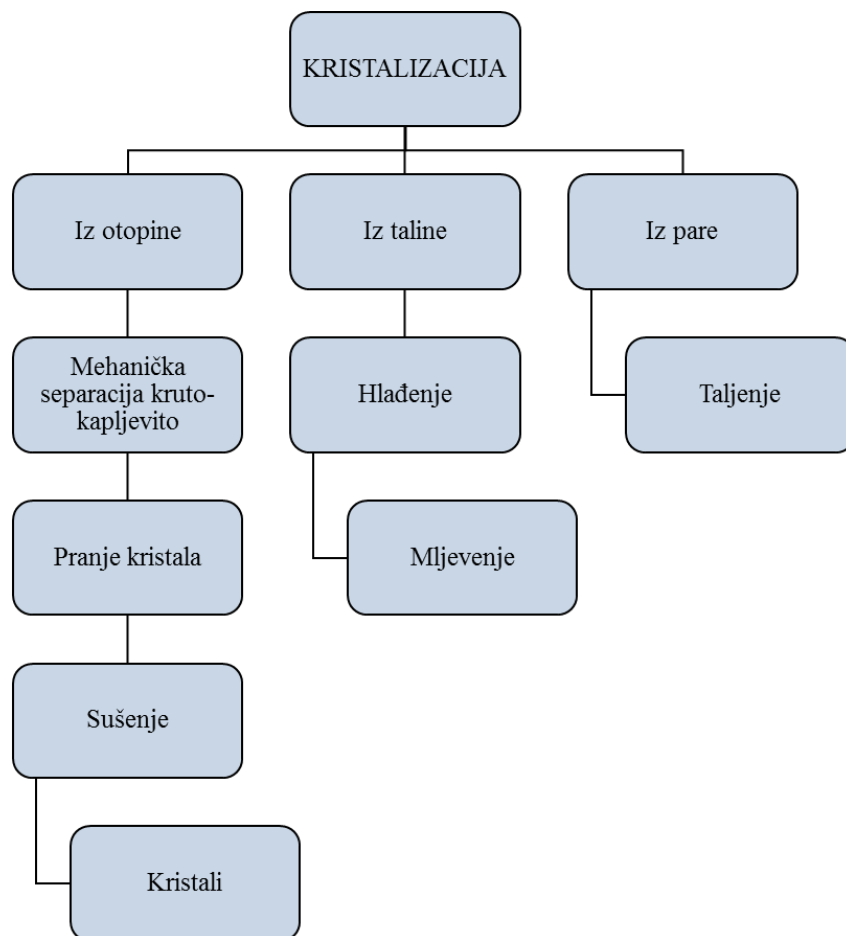
U ovom radu razvijao se empirijski model za procjenu PSD-a u sustavu fosamprenavir kalcij / izopropanol.

2. OPĆI DIO

2.1.KRISTALIZACIJA

Kristalizacija je proces nastajanja krutine iz kapljevine, plina ili amorfne krutine. Dobiveni kristali su veoma pravilne strukture koju određuje kristalna rešetka. Budući da formiranje tako pravilne strukture ne dopušta ugrađivanje molekula onečišćenja u kristalnu rešetku dobiva se proizvod visoke čistoće. Stoga je kristalizacija bitan proces za dobivanje i pročišćavanje krutog produkta u procesnoj industriji.[4]

Pokretačka sila kristalizacije je prezasićenje, odnosno odstupanje koncentracije otopljene tvari od ravnotežne koncentracije. Potrebna pokretačka sila ostvaruje se najčešće hlađenjem otopine ili isparavanjem otapala. Kristalizacija se još može provoditi uz kemijsku reakciju, dodatkom aditiva uz isparavanje ili precipitaciju (slika 2.1.).[5]



Slika 2.1. Načini provedbe procesa6 kristalizacije

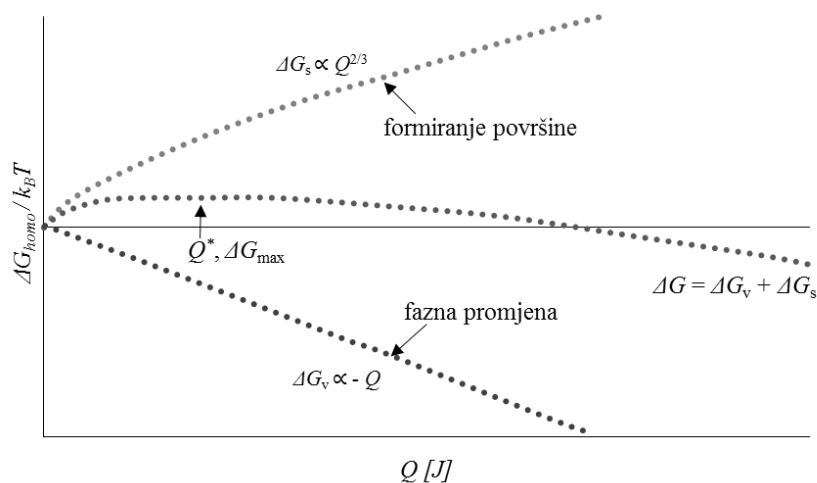
2.2. NUKLEACIJA

Kristali nastaju formiranjem nukleusa i njihovim rastom. Preduvjet za početak procesa nukleacije je prezasićenje otopine koje se može postići smanjenjem temperature, uklanjanjem otapala ili precipitacijom. Sustav u stanju prezasićenja teži stanju termodinamičke ravnoteže nukleacijom i rastom nukleusa. U otopinama koje ne sadrže strane čestice ili kristale nukleusi mogu biti formirani samo homogenom nukleacijom. U slučaju prisutnosti stranih čestica nukleusi se stvaraju procesom heterogene nukleacije. Homogena i heterogena nukleacija odvijaju se u odsustvu kristala i smatraju se primarnim nukleacijama. Sekundarna nukleacija javlja se u sustavima koji sadrže kristale i to nizom različitih mehanizama nukleacije - lomom, abrazijom, kontaktom, smicanjem, cijepljenjem.[6]

2.2.1. HOMOGENA NUKLEACIJA

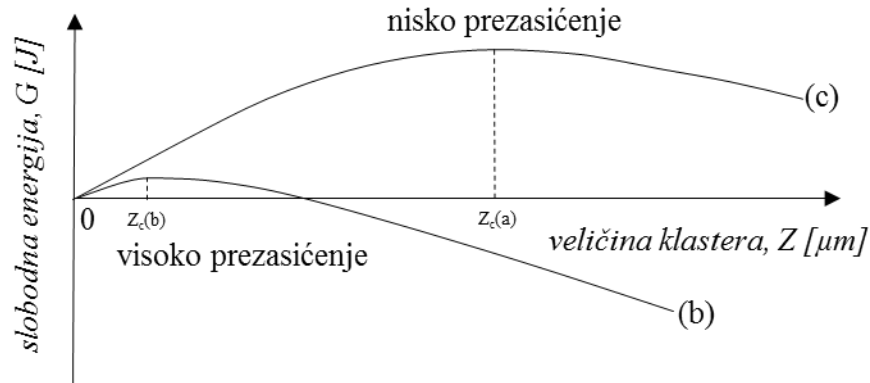
U svim kristalizacijskim sustavima postoji kritična stabilna veličina klastera pri kojoj intermolekulske sile koje sudjeluju u vezanju novih molekula u klaster premašuju silu potrebnu za povećanje površine agregata. Ako je agregat manji od kritične veličine velika je vjerojatnost da će doći do njegova raspada.[6]

Tijekom formiranja klastera slobodna energija nukleacije predstavlja ravnotežu između stvaranja površine nukleusa (pozitivna Gibbsova energija) i energije fazne transformacije (negativna Gibbsova energija). Pri kritičnom volumenu klastera Q^* (slika 2.2.) slobodna energija stvaranja površine i fazne promjene su u ravnoteži i energetska promjena pri dodatku slijedeće molekule je negativna te je velika vjerojatnost da neće doći do raspada klastera.[6]



Slika 2.2. Utjecaj Gibbsove energije na formiranje nukleusa

Povećanjem prezasićenosti otopine, entropija fazne promjene se smanjuje što uzrokuje smanjenje slobodne Gibbsove energije formiranja nukleusa, tj. smanjenje kritičnog volumena nukleusa (slika 2.3.).[6]



Slika 2.3. Utjecaj prezasićenosti na kritični volumen klastera

2.2.2. SEKUNDARNA NUKLEACIJA

Do sekundarne nukleacije dolazi u prezasićenim otopinama koje sadrže kristale. Prisutni kristali djeluju katalitički na nukleaciju. Stoga do sekundarne nukleacije dolazi pri nižim prezasićenjima u usporedbi s primarnom nukleacijom.

Mehanizme sekundarne nukleacije objašnjava nekoliko različitih teorija. Predložene teorije mogu se podijeliti u dvije skupine:

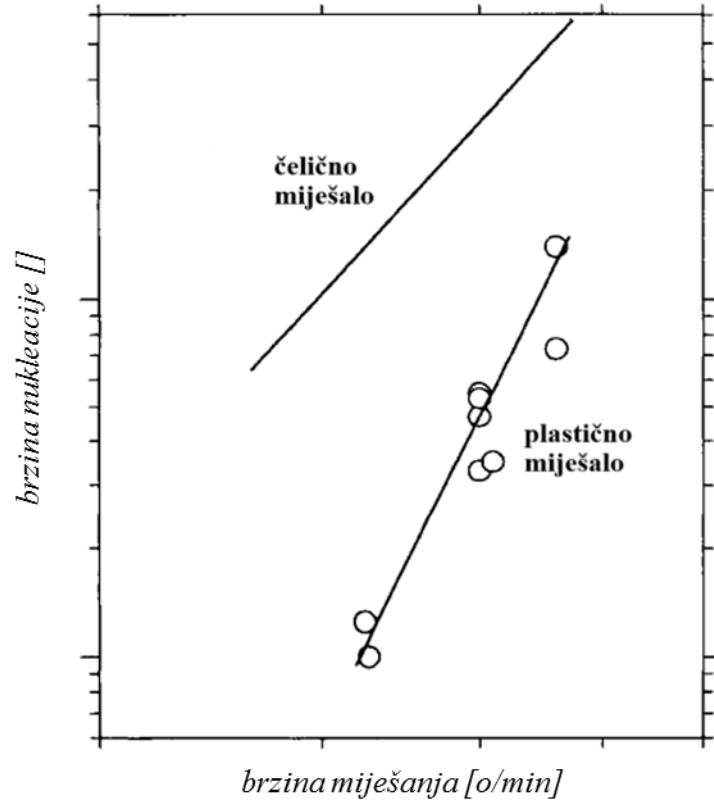
- One koje prate nastanak sekundarnog nukleusa od početnog kristala (početno cijepljenje, igličasto cijepljenje, nukleacija sudarom);
- One koje prate nastanak nukleusa zbog prisutnih nečistoća i smicanja kapljevine.

Pri cijepljenju otopine dolazi do sekundarne nukleacije zbog prisutnosti sitnih kristala. Sitni kristali formirani su na površini cjepiva prilikom kristalizacije samog cjepiva ili su nastali lomom kristala pri skladištenju. Pri cijepljenju otopine sitni kristali postaju centri nukleacije koji su veći od kritične veličine nukleusa. Brzina nukleacije ovog tipa neovisna je o prezasićenju i brzini miješanja.[4]

Pri visokim prezasićenjima nastaju igličasti kristali koji su prilikom miješanja izuzetno podložni lomu. Nastali fragmenti kristala služe kao mjesta nukleacije, a ovaj tip nukleacija smatra se igličastom nukleacijom.

Kod velikih brzina miješanja dolazi do makroabrazije kristala te nastaju fragmenti koji postaju

mjesta nukleacije. Brzina nukleacije ovim mehanizmom ovisi o tvrdoći kristala, koncentraciji suspenzije i značajkama miješanja -broju okretaja miješala, vrsti miješala, broju i vrsti razbijača (slika 2.4.).[4]



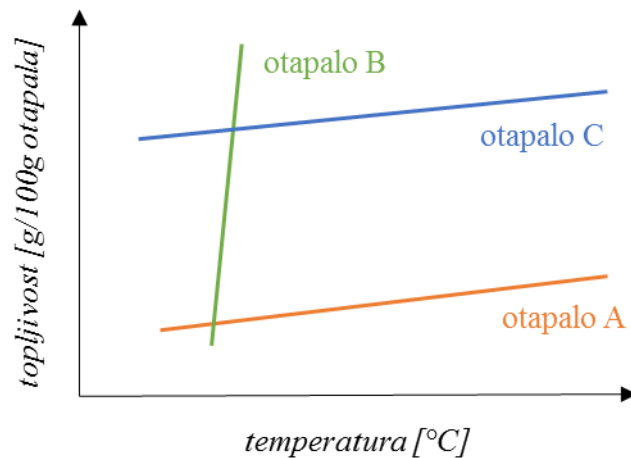
Slika 2.4. Utjecaj brzine miješanja i vrste miješala na brzinu sekundarne nukleacije

2.3. KRISTALIZACIJA HLAĐENJEM

Kristalizacije hlađenjem provodi se za kristalizacijske sustave u kojima topljivosti značajno ovisi o temperaturi. Jedno od bitnih svojstava je i mala topljivost željene tvari pri temperaturi terminacije kristalizacije kako željeni produkt ne bi zaostao u matičnom lugu.

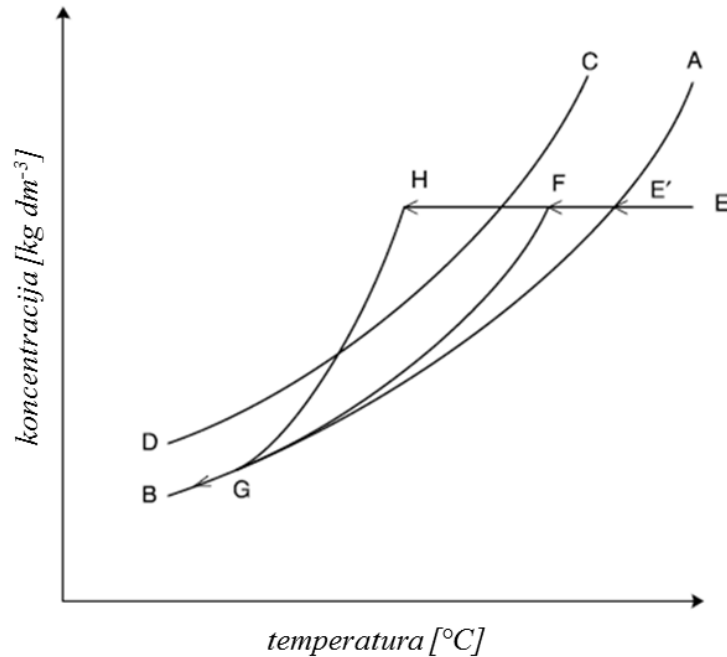
Otapalo se smatra pogodnim za kristalizaciju hlađenjem ako je topljivost proizvoda pri sobnoj temperaturi 5-20 mg/mL i ako se udvostručava s porastom temperature za približno 20 °C.

Slika 2.5. prikazuje promjenu topljivosti željene tvari u različitim otapalima. Otapalo A nije pogodno za kristalizaciju hlađenjem jer je topljivost tvari mala i neznatno ovisi o temperaturi. Otapalo C također nije pogodno jer topljivosti malo mijenja s temperaturom. Otapalo B je najbolji izbor za kristalizaciju hlađenjem jer je topljivost pri višim temperaturama velika i značajno se mijenja s promjenom temperature.[5]



Slika 2.5. Odabir otapala

Profili tipične kristalizacije hlađenjem prikazani su na slici 2.6. Topljivost je prikazana krivuljom A-B, a širina metastabilne zone određena je krivuljama A-B i C-D. Otopina u točki E koja se nalazi u nezasićenom području ohlađena je do ravnoteže topljivosti E' kada kristalizacija može početi. U većini slučajeva, što ovisi o velikom broju čimbenika (brzini hlađenja, prisutnosti cjepiva i dr.), nukleacija neće započeti u ovoj točki. Kako bi započela nukleacija potreban je određeni stupanj prezasićenosti (točka F). Nastavak kristalizacije iz točke F odvija se hlađenjem po krivulji F-G. Također, moguće je da nukleacije ne krene prije dolaska u prezasićeno područje u kojemu se nalazi točka H. U tom slučaju kristalizaciju nastavlja shodno krivulji H-G.[6]



Slika 2.6. Profili kristalizacije

Krivulje F-G i H-G predstavljaju dva različita načina provedbe kristalizacije hlađenjem i očekivano je da će se dobiti dva različita proizvoda u smislu fizičkih svojstava – srednja veličina čestica, raspodjela veličine čestica, nasipna gustoća. Druge razlike su u morfologiji i potencijalnoj promjeni u formiranju polimorfa.

Za kristalizaciju hlađenjem na profil lokalnog ili globalnog prezasićenja utječu sljedeći faktori:

- brzina hlađenja i temperatura stijenke reaktora,
- širina metastabilne zone,
- brzina nukleacije i rasta kristala,
- cjepivo i kvaliteta cjepiva,
- miješanje,
- otapalo, odnosno sustav otapala,
- nečistoće.[7]

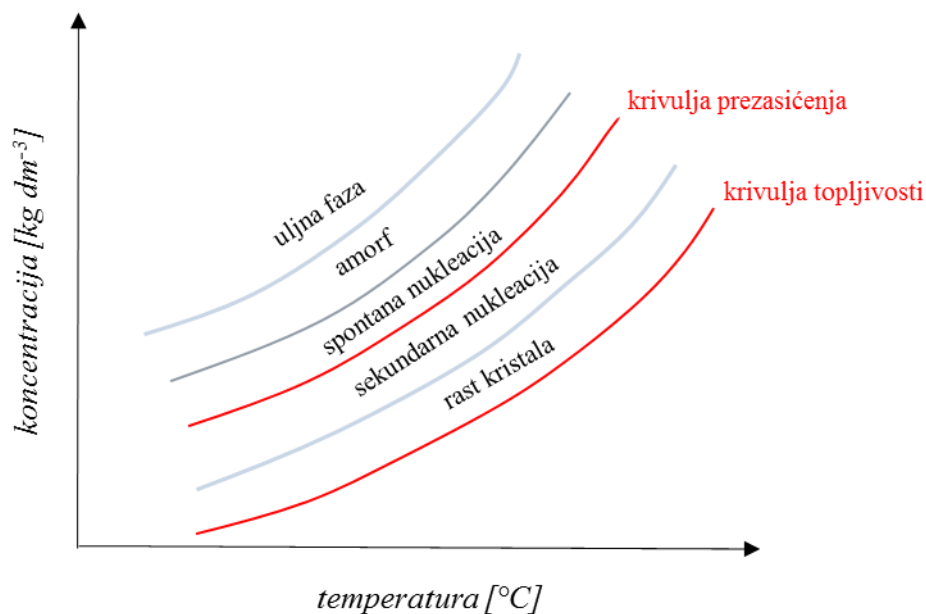
2.4. METASTABILNA ZONA

Donja granica metastabilnog područja (A-B na slici 2.6.) je ravnotežna topljivost tvari u sustavu otapala. Gornja granica (C-D) predstavlja prezasićenost ispod koje je nukleacija relativno spora. Porastom koncentracije u područje prezasićenosti dolazi do brze spontane nukleacije. Za razliku od donje granice, gornja granica nije rezultat termodinamičke ravnoteže već je funkcija kinetičkih čimbenika kao što je brzina hlađenja. Međutim, poznavanje gornje granice metastabilnog područja vrlo je bitno za dizajniranje procesa kristalizacije.

Pri planiranju i provedbi procesa kristalizacije proces je poželjno voditi što je moguće bliže krivulji topljivosti. U istom trenutku treba osigurati dovoljnu prezasićenost za rast kristala.

Da bi se minimalizirala nukleacija i postigao rast kristala, poželjno je izbjegavati vođenje iznad gornje granice metastabilnog područja, C-D.

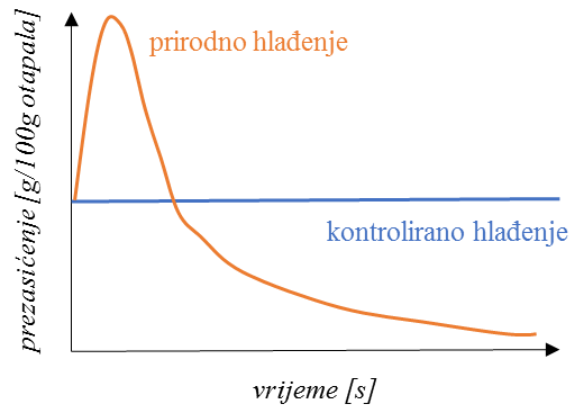
Slika 2.7. prikazuje odnos prezasićenja i formiranja različitih faza kod kristalizacije hlađenjem. Pri vrlo visokim prezasićenjima dolazi do izuljivanja otopine, tj. stvaranja nove uljne faze. Zbog izrazite nestabilnosti, uljne kapljice prelaze u stabilniju amorfnu ili kristalnu formu bez mogućnosti kontrole konačne veličine čestica. Također, nastanak uljne faze nepoželjan je zbog pojave velikog udjela nečistoća što predstavlja veliki problem prilikom pročišćavanja produkta. Metoda za nadilaženje ovih problema je kontrola prezasićenja i cijepljenje otopine.[6]



Slika 2.7. Utjecaj prezasićenja na stvaranje različitih faza

2.5. KRISTALIZACIJA KONTROLIRANIM HLAĐENJEM

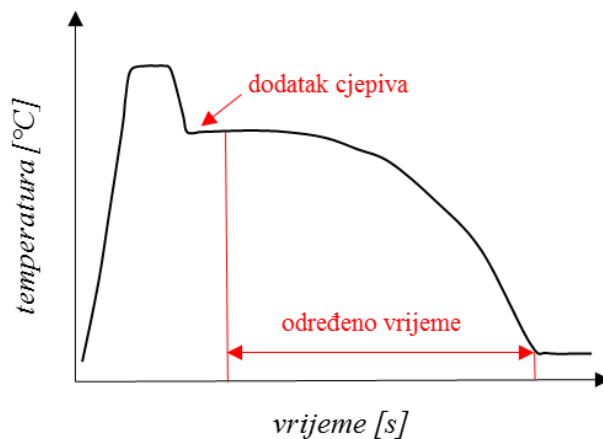
Kristalizacija kontroliranim hlađenjem provodi se cijepljenjem otopine te kontroliranim hlađenjem kako bi se održala stalna vrijednost prezasićenosti otopine tijekom kristalizacije (Slika 2.8.). Ovakvim načinom vođenja kristalizacije izbjegava se spontana nukleacija jer sustav ni u jednom trenutku ne prelazi u prezasićeno područje izvan metastabilne zone.[8]



Slika 2.8. Prezasićenje pri različitim profilima hlađenja

Kristalizacijskom sustavu cjepivo se dodaje pri niskoj prezasićenosti kako bi smanjila sekundarna nukleacija.

Nakon dodatka cjepiva temperatura kristalizacijskog sustava održava se na temperaturi cijepljenja kako bi se cjepivo razvilo i tako spriječilo sekundarnu nukleaciju. S porastom površine kristala povećava se brzina hlađenja kako bi se zadržala konstantna vrijednost prezasićenosti (slika 2.9.).[1]

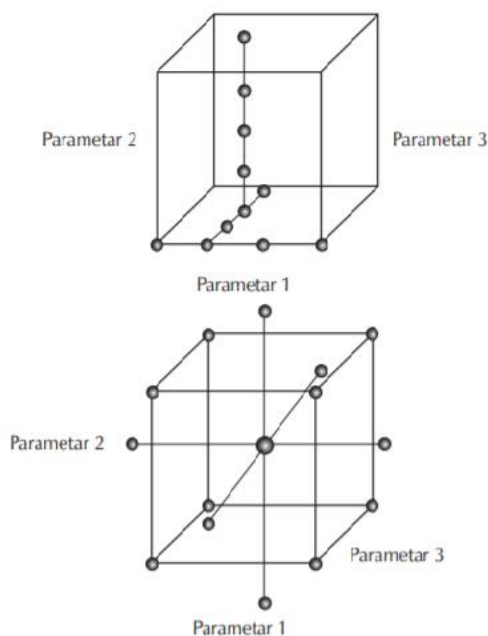


Slika 2.9. Profil hlađenja kontrolirane kristalizacije

2.6. PROCESNE ANALITIČKE TEHNOLOGIJE

Procesna analitička tehnologija (engl. *process analytical technology*, PAT) je sustav za projektiranje, analizu i vođenje proizvodnih procesa kontinuiranim mjerenjem kritičnih procesnih parametara (engl. *critical process parameters*, CPP) koji utječu na kritična svojstva gotovog proizvoda (engl. *critical quality attributes*, CQA). Primjenom PAT-a nastoje se razviti procesi koji osiguravaju uzastopno dobivanje proizvoda prethodno zadanih vrijednosti CQA.

Nakon određivanja graničnih vrijednosti CQA, nizom eksperimenata razvija se viševerižinski model koji definira kako promjene CPP utječu na CQA. Određuje se i prostor dizajna (slika 2.10.) u kojem se dobiva produkt zadovoljavajućih karakteristika. Primjenom PAT mjerenja i vođenja procesa moguće je ostvariti veću ponovljivost u proizvodnji i tako postići jednoliku kvalitetu proizvoda u velikom broju šarži.[9]

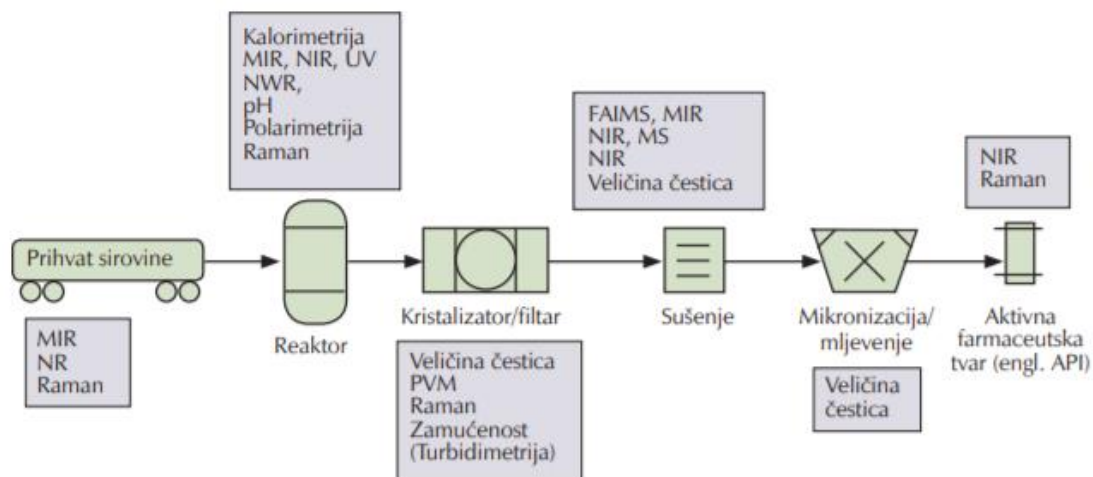


Slika 2.10. *Određivanje procesnog prostora dizajna*

Primjena PAT mjerenja zahtijeva specijalizirane alate. Sustav za mjerenje i vođenje čine:

- analitički instrumenti,
- alati za kemometrijsko modeliranje,
- softver za razvoj PAT metode, obradu podataka i integraciju u sustav,
- softver i algoritmi za vođenje procesa.

Pri mjerenju najčešće se rabe različiti optički senzori koji svjetlosnim spektrom kvalitativno i/ili kvantitativno karakteriziraju određeno svojstvo reakcijske smjese ili kristala (npr. NIR, FTIR, turbidimetrija, Raman, UV-Vis, FBRM). Primjenjuju se u gotovo svim fazama proizvodnje (slika 2.11.). [9]

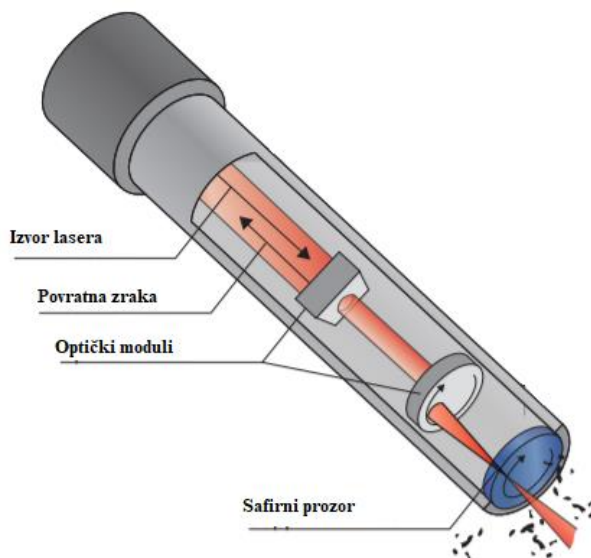


Slika 2.11. Primjena PAT-a u farmaceutskoj industriji

2.7. SONDA ZA MJERENJE REFLEKSIJE USREDOTOČENE ZRAKE (FBRM)

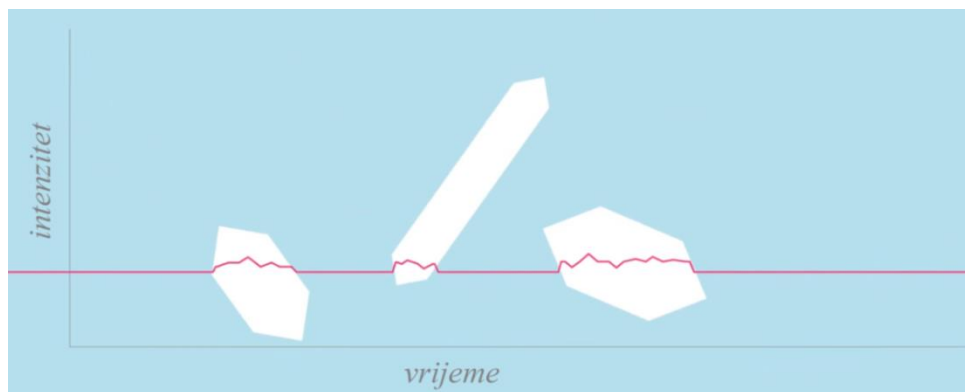
Sonda za mjerenje refleksije usredotočene zrake (engl. *Focused beam reflectance measurement, FBRM*) precizna je i osjetljiva sonda za praćenje promjene veličine, broja i oblika čestica. Mjerenje se provodi u realnom vremenu na širokom području valnih duljina (od $0,5 \mu\text{m}$ do $2000 \mu\text{m}$), stoga je moguće pratiti nukleaciju i rast kristala. Dobiveni podaci korisni su pri optimizaciji i za vođenje procesa kristalizacije.[10]

FBRM emitira fokusiranu lasersku zraku koja rotira konstantnom brzinom ($\sim 2 \text{ m/s}$) ispred safirnog prozora sonde. Kada svjetlost koju emitira laser udari u kristal, detektor u sondi bilježi i analizira povratni signal (slika 2.12.).[11]



Slika 2.12. Princip rada FBRM sonde

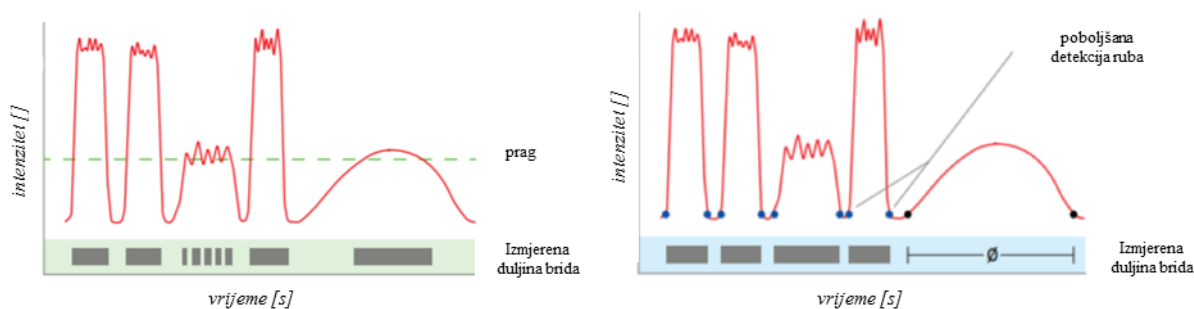
Prikupljeni podaci mogu se interpretirati kao udaljenost između dva ruba čestice. FBRM izračunava tu udaljenost množenjem brzine vrtnje laserske zrake s vremenom odgovarajućeg signala povratnog raspršenja (slika 2.13.).[12]



Slika 2.13. *Određivanje duljine čestice*

Pri određivanju ruba čestica primjenjuje se više metoda obrade povratnog signala. U starijim generacijama FBRM-a primjenjivala se metoda konstantnog praga. Kada je intenzitet povratnog signala iznad praga, FBRM proračunava duljinu brida čestice. Idealno mjerenje duljine brida čestice se jednostavno definira kao udaljenost ravne linije od jednog do drugog ruba čestice. To se lako mjeri kada je čestica u fokusu s konzistentnim intenzitetom povratnog signala. Kad čestica ima grubu površinsku strukturu, intenzitet povratnog signala može porasti i pasti iznad i ispod praga nekoliko puta. Obrada takvog signala rezultira s nekoliko kraćih mjerenja duljine brida čestice koja su manja od očekivane duljine brida. Ova kratka "površinska mjerenja" smatrana su u prethodnim generacijama FBRM-a odstupanjima.[12]

Novije generacije FBRM-a za prepoznavanje rubova čestice primjenjuju naprednu obradu signala. Uvođenjem nove metode obrade signala uvelike se povećala točnost i razlučivost mjerenja jer napredna obrada signala ne prepoznaje površinsku strukturu čestice kao zasebne male čestice. Usporedba obrade signala prikazana je na slici 2.14.[12]



Slika 2.14. *Usporedba obrade signala*

Dobiveni podaci, broj i linijska veličina čestica svrstavaju se u segmente i prikazuju se kao linijska raspodjela veličina čestica (CLD). CLD je u statističkom odnosu s CSD-om, ali nisu identični, čak ni proporcionalni. Čestica maksimalne veličine L ne može generirati dulju duljinu brida veću od maksimalne, ali može generirati duljinu brida manju od maksimalne veličine što uvelike otežava koreliranje CLD-a s CSD-om.[10]

Prilikom *in situ* praćenja kristalizacije FBRM-om često dolazi do kristalizacije na samoj površini safirnog prozora sonde. Nastali kristali koji se čvrsto drže za površinu prozora sonde bitno narušavaju kvalitetu mjerenja. Međutim, utjecaj ove pojave na mjerenje minimiziran je naprednom obradom signala. Položaj fokusirane laserske zrake može se kontinuirano pratiti vrlo točno. Čestica koja prianja na prozor sonde ne mijenja svoj položaj. Dok instrument skenira napredna obrada signala identificira da čestica ne mijenja svoj položaj tijekom vremena i odbacuje njezinu vrijednost pri obradi dobivenih signala. Takav signal ne uključuje se u CLD.[2]

2.8. MATEMATIČKI MODELI

Matematički modeli opisuju realne sustave primjenom jednadžbi i zakonitosti. Imaju veliku primjenu u prirodnim, tehničkim i društvenim znanostima, a posebno u inženjerskim disciplinama. Model olakšava i ubrzava proučavanje sustava i omogućuje predviđanje vladanja sustava pri različitim utjecajima. U konačnici se može reći da je matematički model sustav jednadžbi čije rješenje predstavlja procjenu odziva procesa na odgovarajuće promjene ulaza u procesu. Matematički modeli se, načelno, mogu podijeliti na teorijske ili fundamentalne (engl. *white box*), eksperimentalne ili empirijske (engl. *black box*) i poluempirijske (engl. *grey box*).

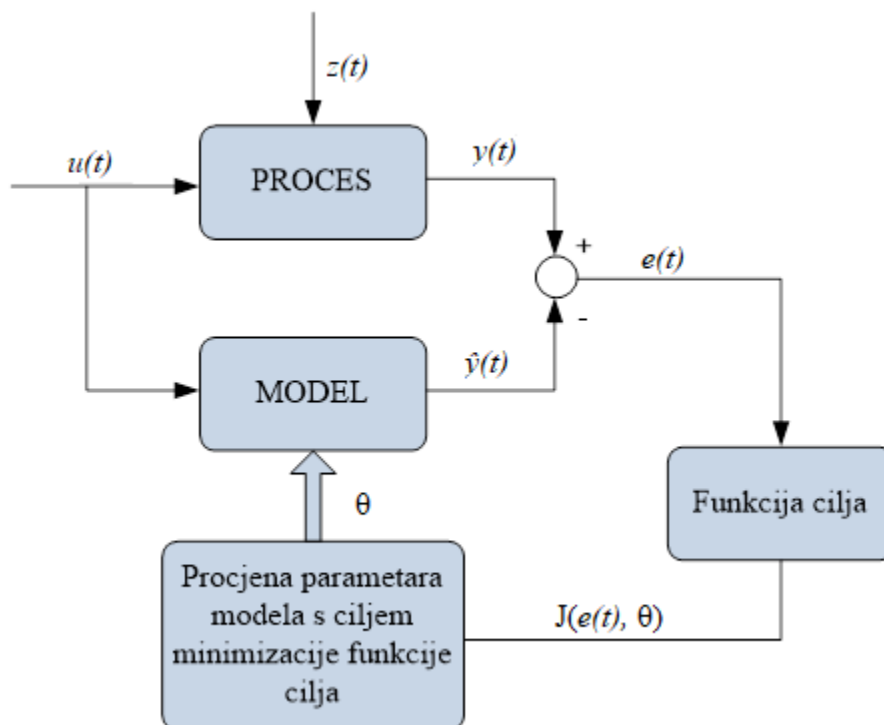
Teorijski modeli (engl. *fundamental, theoretical, first-principle, white box*) temelje se na matematički formuliranim fizikalnim zakonima, kao što su:

- zakoni očuvanja mase i energije,
- fizikalno-kemijske jednadžbe stanja tvari.
- fenomenološke jednadžbe.[13]

Postoji nekoliko prednosti teorijskih modela kao što su: dobar uvid u vladanje procesa i primjena na širokom radnom području. No glavni nedostaci takvih modela su: skup razvoj i dulje vrijeme izrade modela uz probleme kod procjene parametara modela.

Za većinu procesa teorijski modeli su veoma složeni, a pojednostavljeni empirijski (engl. *empirical, experimental, black box*) modeli koji se temelje na eksperimentalnim podacima često su dovoljni za opis procesa i njegovo vođenje. Glavna prednost im je jednostavnost pri razvoju, te što su informacije za razvoj prikupljene iz realnih podataka prikupljenih iz procesa. Razvijaju se na temelju mjerenih ulaznih i izlaznih veličina iz procesa, pri čemu se procesu pristupa kao "crnoj kutiji". Spomenuti se postupak pri razvoju dinamičkih modela naziva identifikacija procesa, a primjenjuje se zbog nedostataka detaljnih informacija o mehanizmu i parametrima procesa. Takvi modeli ne daju detaljni fizikalni uvid u mehanizam procesa, ali bolje opisuju dinamičke odnose između ulaza i izlaza što je najčešće i dovoljno za kvalitetno vođenje procesa kao i za predviđanje vladanja procesa. Glavni nedostatak eksperimentalnih modela je njihovo područje primjene, koje je obično ograničeno na područje eksperimentalnog iskustva, dose se problemi javljaju kod ekstrapolacije. Ukratko, postupak identifikacije (Slika 2.15.) se odvija na slijedeći

način: nakon izabrane prikladne vrste modela, početnih vrijednosti parametara Θ i ulaznih veličina $u(t)$, izračunavaju se izlazni signali modela $\hat{y}(t)$. Izračunati izlazni signali modela potom se uspoređuju s mjerenim vrijednostima izlaznih signala procesa $y(t)$ generirajući signale pogreške $e(t)$. Na osnovi signala pogreške izračunava se iznos funkcije cilja $J(e(t), \Theta)$ koja iskazuje ovisnost pogreške o parametrima modela. Najčešće primjenjivana metoda procjene parametara tj. postupak optimiranja vrijednosti parametara je metoda najmanjih kvadrata.[13]



Slika 2.15. Postupak identifikacije empirijskih modela procesa

Kod poluempirijskih modela (eng. *semiempirical, grey box*) pretpostavlja se oblik modela procesa te se zatim procjenjuju vrijednosti parametara modela na temelju eksperimentalnih podataka. Glavna prednost poluempirijskih modela je u tome što oni obuhvaćaju teorijsko znanje što im omogućuje šire radno područje u odnosu na eksperimentalne modele. Poluempirijski modeli sadrže neke od nedostataka teorijskih i empirijskih modela.

Pri analizi i vođenju procesa koriste se statički i dinamički modeli. Statički modeli opisuju funkcijske veze kad se proces nalazi u ustaljenom stanju, a dinamički modeli opisuju prijelazno vladanje, odnosno vremenske promjene izlaznih veličina.[14]

2.9. NEURONSKE MREŽE

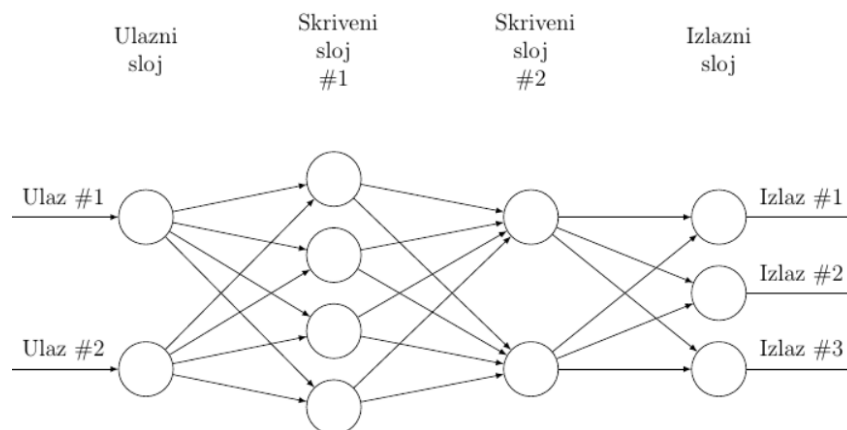
Neuronska mreža je skup međusobno povezanih jednostavnih procesnih elemenata ili čvorova, čija je funkcionalnost utemeljena na načelu djelovanja bioloških neurona. Pri tome je moć mreže pohranjena u snazi veza između pojedinih neurona, tj. težinama do kojih se dolazi postupkom prilagodbe odnosno učenjem iz skupa podataka za učenje.[15]

Neke osobitosti neuronskih mreža naspram konvencionalnih načina obrade podataka su slijedeće:

- Vrlo su dobre u procjeni nelinearnih odnosa;
- Mogu raditi s nejasnim ili manjkavim podacima;
- Za razliku od konvencionalnih metoda robusne su na pogreške u podacima koje pretpostavljaju normalnu raspodjelu obilježja u ulaznim podacima;
- Stvaraju vlastite odnose između podataka koji nisu zadani na eksplicitan simbolički način;
- Mogu raditi s velikim brojem varijabli ili parametara.[16]

Neuronske mreže dobro rješavaju zadatke klasifikacije i predviđanja, odnosno općenito sve probleme kod kojih postoji odnos između prediktorskih (ulaznih) i zavisnih (izlaznih) varijabli, bez obzira na visoku složenost tih veza (npr. nelinearnost).[16]

Pri rješavanju širokog spektra problema koristi se višeslojni perceptron. Višeslojni perceptron je neuronska mreža koja se sastoji od ulaznog sloja, izlaznog sloja i jednog ili više skrivenih slojeva (slika 2.16.). Pri učenju ovog tipa neuronske mreže koriste se algoritmi s povratnom propagacijom pogreške.



Slika 2.16. Višeslojni perceptron

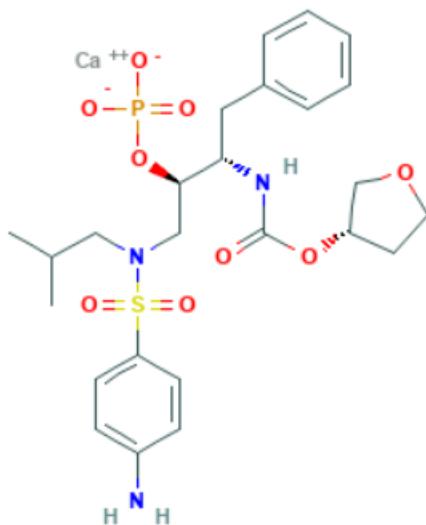
Učenje neuronske mreže podrazumijeva podešavanje vrijednosti težinskih faktora na temelju odstupanja između proračunate vrijednosti modelom i stvarne vrijednosti mjerene veličine. Korekcijom težinskih faktora neuronska mreža uči predviđati stvarne vrijednosti. Pri tome se smanjuje razlika između stvarnih i predviđenih vrijednosti izlaznih veličina. Kriterij pogreške govori o kvaliteti i robusnosti mreže. Validacijom mreže na nezavisnom skupu podataka sprječava se pretreniranost mreže prilikom učenja. Pretreniranost se očituje kod mreža koje s visokom točnošću opisuju vladanje podataka na skupu na kojem se razvila, a vladanje podataka izvan tog skupa s manjom točnošću.[17]

Pri razvoju neuronske mreže primjenju se različiti algoritmi učenja (Leven – Marquardt algoritam, Bayesianova regularizacija itd.). Bayesianova regularizacija je matematički proces koji nelinearnu regresiju pretvara u statistički problem na način regresije grebena. Prednosti Bayesianove regularizacije su robusnost i jednostavnost jer je manja mogućnost pretreniranja mreže.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. MATERIJALI

Aktivna farmaceutska tvar pri prekrizalzaciji i razvoju modela za procjenu PSD-a bila je fosamprenavir kalcij (slika 3.1.).



Slika 3.1. Molekula fosamprenavir kalcija

Prekrizalzacija se provodila u metanolu (otapalu). Dodatkom vode (protuotapalo) smanjuje se topljivost fosamprenavir kalcija u metanolu.

Snimanje linijske raspodjele velicina čestica provodilo se u protuotapalu izopropanolu.

Tablica 3.1. Korištene sirovine i materijali

Naziv	Molekulska formula	Molarna masa, g/mol
Fosamprenavir kalcij	$C_{25}H_{34}CaN_3O_9PS$	623,07
Metanol	CH_3OH	32,04
voda	H_2O	18
izopropanol	$(CH_3)_2CHOH$	60,1

3.2. APARATURA ZA PROVEDBU PREKRISTALIZACIJE

Aparatura za provedbu prekrystalizacije (slika 3.2.) sastoji se od miješalice s motorom, staklenog reaktora s plaštem, osjetila temperature i termostata za regulaciju temperature unutar reaktora. Miješalica se sastoji od četiri ravne lopatice nagnute pod kutom od 45°.



Slika 3.2. Aparatura za provedbu prekrystalizacije

3.3. PROVEDBA PREKRISTALIZACIJE

Prekrystalizacija fosamprenavir kalcija provodila se s ciljem dobivanja uzoraka različitih raspodjela veličina čestica za razvoj i validacija neuronske mreže.

Tablica 3.2. Propis prekrystalizacije 1

Korak	Uputa
1.	Šaržirati 50 g FSM, 500 mL metanola u jednolitarski reaktor; Namjestiti brzinu miješanja na 180 RPM
2.	Reakcijsku smjesu zagrijati na 45 °C (44 - 46 °C)
3.	Održavati reakcijsku smjesu na 45 °C (44 – 46 °C) 10 min
4.	Profiltrirati otopinu plavim filtarskim papirom na Buchnerovom lijevku pod vakuumom.
5.	Šaržirati profiltriranu otopinu i 37,5 mL metanola u jednolitarski reaktor
6.	Otopinu zagrijati na 52 °C (50 -55 °C)
7.	Dokapati 108 mL vode kroz 20 min
8.	Održavati 52 °C (50 -55 °C) 2 sata nakon početka kristalizacije
9.	Ohladiti na 22 °C (20 – 25 °C) kroz 8 sati
10.	Miješati suspenziju 15 sati na 22 °C (20 – 25 °C); 130 RMP
11.	Profiltrirati otopinu i oprati s 0,1 L smjese (MeOH:H₂O=4:1)
112.	Sušiti na 25 °C pod vakuumom do KF < 13%

Tablica 3.3. Propis prekrystalizacije 2

Korak	Uputa
1.	Šaržirati 50 g FSM, 500 mL metanola u jednolitarski reaktor; Podesiti brzinu miješanja na 200 RPM
2.	Reakcijsku smjesu zagrijati na 45 °C (44-46 °C)
3.	Održavati temperaturu reakcijske smjese na 45 °C (44–46 °C) 10 min
4.	Profiltrirati otopinu plavim filtarskim papira na Buchnerovom lijevku pod vakuumom
5.	Šaržirati profiltriranu otopinu i 37,5 mL metanola u jednolitreni reaktor
6.	Otopinu zagrijati na 52 °C (50 -55 °C)
7.	Dokapati 97 mL vode tijekom 20 min
8.	Održavati 52 °C (50 -55 °C) 2 sata nakon početka kristalizacije
9.	Ohladiti na 22 °C (20 – 25 °C) kroz 8 sati
10.	Miješati suspenziju 15 sati na 22 °C (20 – 25 °C); 200 RMP
11.	Profiltrirati otopinu i oprati s 0,1 L smjese (MeOH:H₂O=4:1)
12.	Sušiti na 25 °C pod vakuumom do KF < 13%

Tablica 3.4. Propis prekrystalizacije 3

Korak	Uputa
1.	Šaržirati 30 g FSM, 500 mL metanola u jednolitarski reaktor; Podesiti brzinu miješanja na 200 RPM
2.	Reakcijsku smjesu zagrijati na 45 °C (44 - 46 °C)
3.	Održavati temperaturu reakcijske smjese na 45 °C (44 – 46 °C) 20 min
4.	Profiltrirati otopinu plavim filtarskim papirom na Buchnerovom lijevku pod vakuumom
5.	Šaržirati profiltriranu otopinu i 37,5 mL metanola u jednolitarski reaktor
6.	Otopinu zagrijati na 52 °C (50 -55 °C)
7.	Dokapati 96,25 mL vode tijekom 10 minuta
8.	Održavati 45°C 1 sat nakon početka kristalizacije
9.	Ohladiti na 15 °C (13 – 17 °C) kroz 4 sata
10.	Profiltrirati otopinu i oprati s 0,1 L smjese (MeOH:H₂O=4:1)
11.	Sušiti na 25 °C pod vakuumom do KF < 13%

Tablica 3.5. Propis prekrystalizacije 4

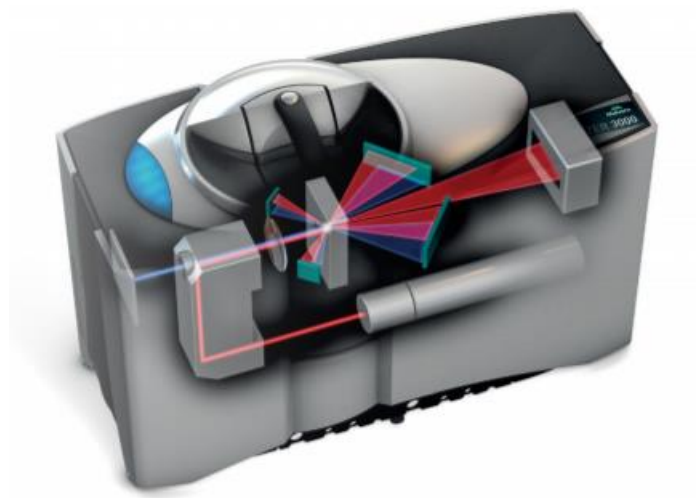
Korak	Uputa
1.	Šaržirati 30 g FSM, 500 mL metanola u jednolitarski reaktor; Podesiti brzinu miješanja na 200 RPM
2.	Reakcijsku smjesu zagrijati na 45 °C (44 - 46 °C)
3.	Održavati temperaturu reakcijske smjese na 45 °C (44 – 46 °C) 20 min
4.	Profiltrirati otopinu plavim filtarskim papirom na Buchnerovom lijevku pod vakuumom
5.	Šaržirati profiltriranu otopinu i 37,5 mL metanola u jednolitarski reaktor
6.	Otopinu zagrijati na 52 °C (50 -55 °C)
7.	Dokapati 70 mL vode tijekom 10 minuta
8.	Ohladiti na 45 °C i cijepiti s 0,9 g FSM
9.	Održavati 45°C 2 sata nakon početka kristalizacije
10.	Ohladiti na 15 °C (13 – 17 °C) kroz 5 sati
11.	Miješati suspenziju 15 sati na 15 °C (13 – 17 °C); 200 RPM
12.	Profiltrirati otopinu i oprati s 0,1 L smjese (MeOH:H₂O=4:1)
13.	Sušiti na 25 °C pod vakuumom do KF < 13%

Tablica 3.6. *Propis kristalizacije 5*

Korak	Uputa
1.	Šaržirati 20 g FSM, 500 mL metanola u jednolitreni reaktor; Podesiti brzinu miješanja na 200 RPM
2.	Reakcijsku smjesu zagrijati na 45 °C (44 - 46 °C)
3.	Održavati reakcijsku smjesu na 45 °C (44 – 46 °C) 20 min
4.	Profiltrirati otopinu plavim filtarskim papirom na Buchnerovom lijevku pod vakuumom
5.	Šaržirati profiltriranu otopinu i 37,5 mL metanola u jednolitreni reaktor
6.	Otopinu zagrijati na 52 °C (50 -55 °C)
7.	Dokapati 70 mL vode tijekom 10 minuta Ohladiti na 45 °C i cijepiti s 0,2 g FSM
8.	Održavati 45°C 2 sat nakon početka kristalizacije
9.	Ohladiti na 15 °C (13 – 17 °C) kroz 5 sati
10.	Miješati suspenziju 15 sati na 15 °C (13 – 17 °C) ; 200 RPM
11.	Profiltrirati otopinu i oprati s 0,1 L smjese (MeOH:H₂O=4:1)
12.	Sušiti na 25 °C pod vakuumom do KF < 13%

3.4. KARAKTERIZACIJA KRISTALA

Raspodjela veličina kristala određena je metodom laserske difrakcije na uređaju *Malvern mastersizer 3000* (slika 3.3.). Metoda se temelji na činjenici da čestice prilikom prolaska kroz izvor svjetlosti raspršuju svjetlost pod određenim kutom koji izravno ovisi o veličini čestice.



Slika 3.3. *Malvern mastersizer 3000*

Oblik kristala određuje se svjetlosnim mikroskopom (slika 3.4.) koji je spojen na računalo kojim se analizira slika dobivena mikroskopom.



Slika 3.4. *Svjetlosni mikroskop*

3.5. APARATURA ZA PRIKUPLJANJE LINIJSKE RASPODJELE VELIČINA ČESTICA

Aparatura za prikupljanje linijske raspodjele veličina čestica sastoji se od reaktora *Optimax 1001* i FBRM sonde *Particle Track G400* (slika 3.5.).



Slika 3.5. Aparatura za prikupljanje linijske raspodjele

3.6. PRIKUPLJANJE LINIJSKE RASPODJELE VELIČINA ČESTICA

Prikupljanje linijske raspodjele veličina čestica fosamprenavir kalcija provodilo se suspendiranjem određene količine fosamprenavir kalcija u protuotapalu izopropanolu te snimanjem suspendiranih čestica pomoću FBRM sonde. Eksperimenti su se provodili pri različitim koncentracijama uzoraka fosamprenavir kalcija. U 500 mL izopropanola se svakih 10 minuta dodavalo 2 g fosamprenavir kalcija do maksimalne koncentracije od 8 g/L. Prikupljeni podaci uzeti su za razvoj i validaciju neuronskih mreža.

3.7. RAZVOJ I VALIDACIJA NEURONSKE MREŽE

Postupak razvoj neuronske mreže čine sljedeći koraci:

- 1) prikupljanje ulaznih i izlaznih podataka,
- 2) izbor strukture neuronske mreže,
- 3) izbor kriterija za ocjenu neuronske mreže,
- 4) izbora algoritma za učenje neuronske mreže,
- 5) učenja neuronske mreže,
- 6) izbor optimalne strukture neuronske mreže,
- 7) validacija modela na nezavisnom skupu podataka.

Prikupljanje ulaznih podataka za neuronsku mrežu opisano je u odjeljku 3.6., a izlazne podatke predstavljaju raspodjele veličina čestica uzoraka prekrizalizacija. Za razvoj mreže uzeti su podaci uzoraka 2, uzorka 4, uzorka 5 i polaznog fosamprenavir kalcija.

Pri razvoju primijenila se unaprijedna neuronska mreža, dok je algoritam za učenje neuronske mreže Bayesianova regresija. Kriterij za kakvoću je korijen srednje kvadratne pogreške (jednadžba 1) i kvadrat koeficijenta korelacije (jednadžba 2).

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{n}} \quad (1)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (2)$$

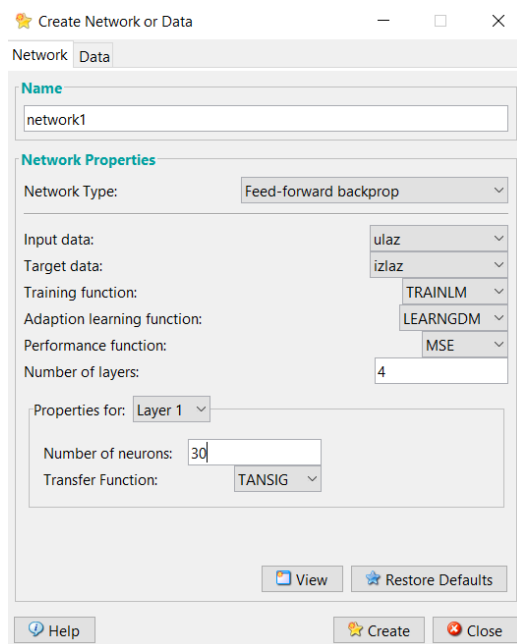
\hat{y}_i – izlaz predviđen modelom
 y_i – eksperimentalna vrijednost
 \bar{y} – srednja vrijednost y

Razvijeno je šest neuronskih mreža različitih struktura (tablica 3.7.)

Tablica 3.7. *Sukture razvijenih neuronsih mreža*

Naziv mreže	Broje neurona u skrivenom sloju	Broj skrivenih slojeva
Model1	10	2
Model 2	20	2
Model 3	30	2
Model 4	10	3
Model 5	20	3
Model 6	30	3

Razvoj neuronske mreže proveden je u programskom paketu *MATLAB* u *Neural Network Toolbox*- u.



Slika 3.6. *Sučelje Neural network toolboxa u Matlabu*

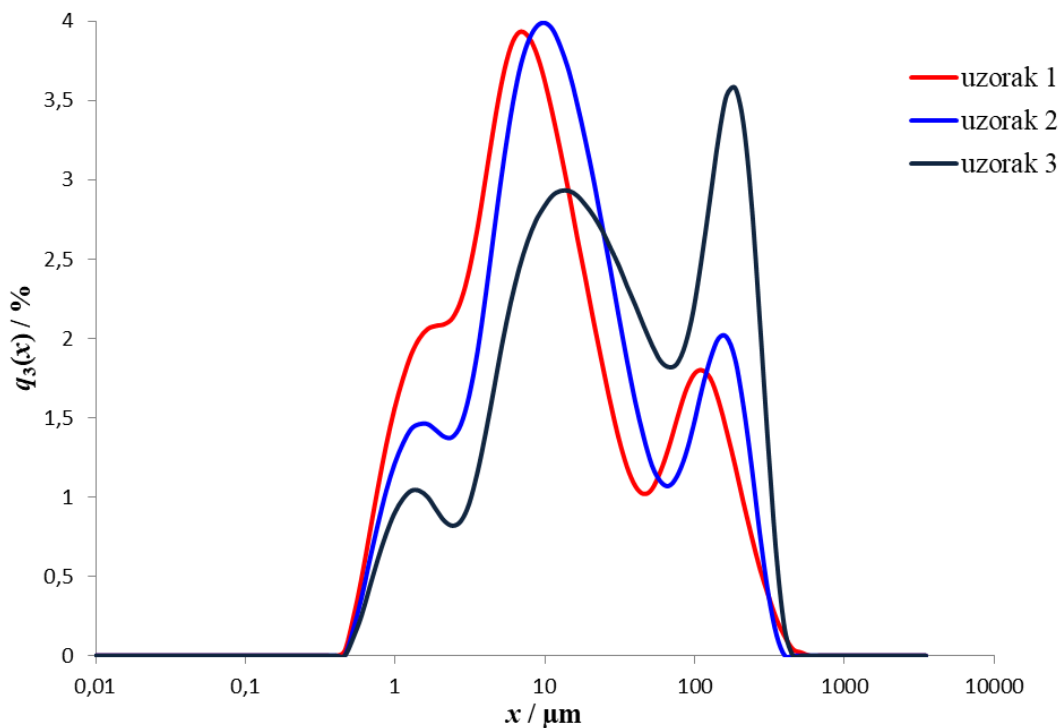
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. PREKRISTALIZACIJE

Prekristalizacije fosamprenavir kalcija provodile su se radi dobivanja uzoraka različitih raspodjela veličina čestica koji su se koristili pri razvoju neuronske mreže i njezine validacije.

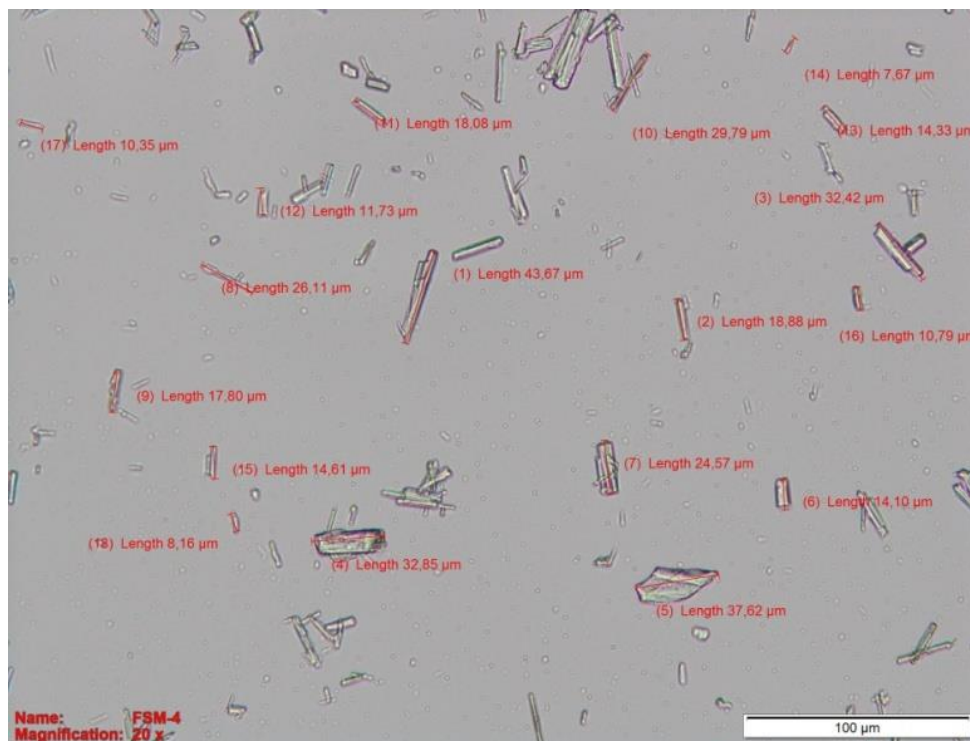
Pri provođenju kristalizacija 1, 2 i 3 nukleacija je potaknuta dodatkom vode, tj. protuotapala, a mijenjale su se sljedeće varijable: brzina okretaja miješala, količina dodanog protuotapala, brzina hlađenja, vrijeme miješanja, koncentracija fosamprenavir kalcija. Sve ove varijable bitno utječu na raspodjelu veličina čestica.

Raspodjela veličina čestica uzoraka 1,2,3 ukazuje da je prilikom prekristalizacije došlo do aglomeriranja čestica fosamprenavir kalcija što se očituje iz bimodalne krivulje raspodjele veličina čestica (slika 4.1.). Uzorak 3 sastoji se od najvećeg udjela aglomerata jer je pri kristalizaciji uzorka 3 vrijeme miješanja bilo najkraće. Vrijeme miješanja je bitna varijabla pri kristalizaciji lomljivih kristala jer miješalo usitnjava kristale.

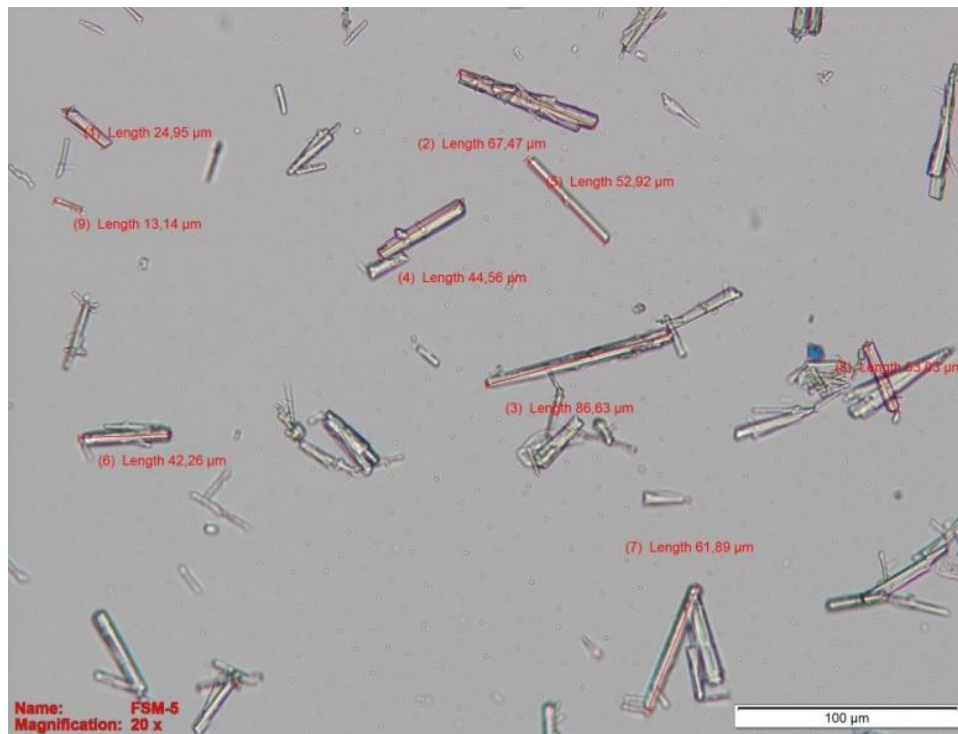


Slika 4.1. Raspodjela veličina čestica uzorka 1, uzorka 2 i uzorka 3

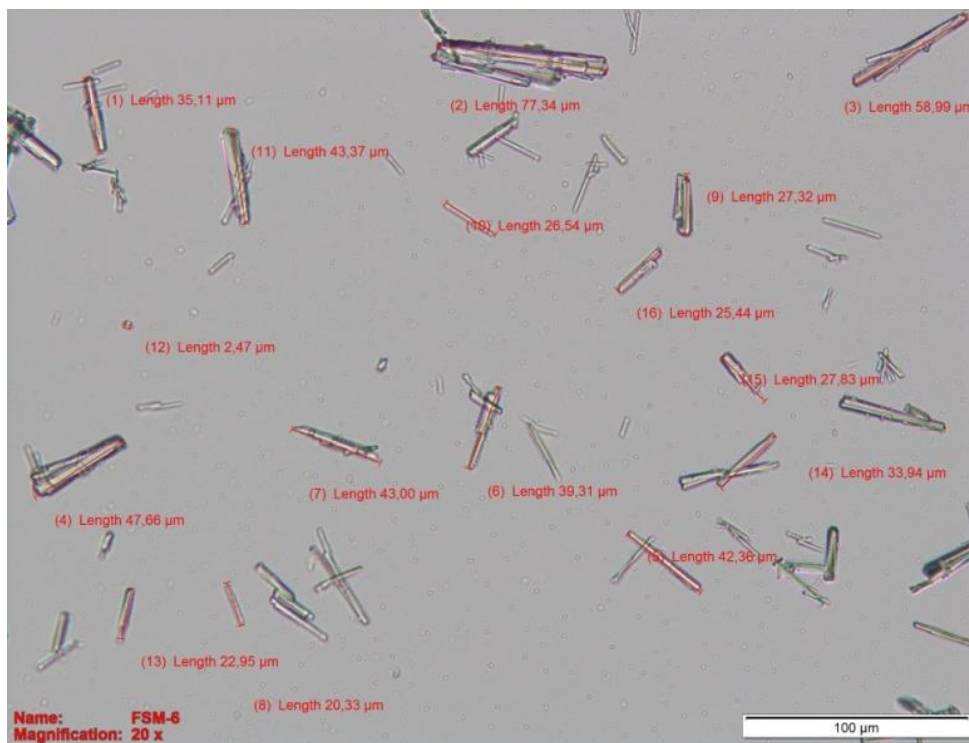
Fotografije uzoraka 1, 2 i 3 sa svjetlosnog mikroskopa ukazuju na igličastu strukturu kristala fosamprenavir kalcija (slika 4.2. – 4.4). Na fotografijama se, također, može uočiti da primarne čestice nisu veće od 50 μm što se poklapa s vrijednostima raspodjele veličina čestica.



Slika 4.2. Fotografija kristala uzorka 1

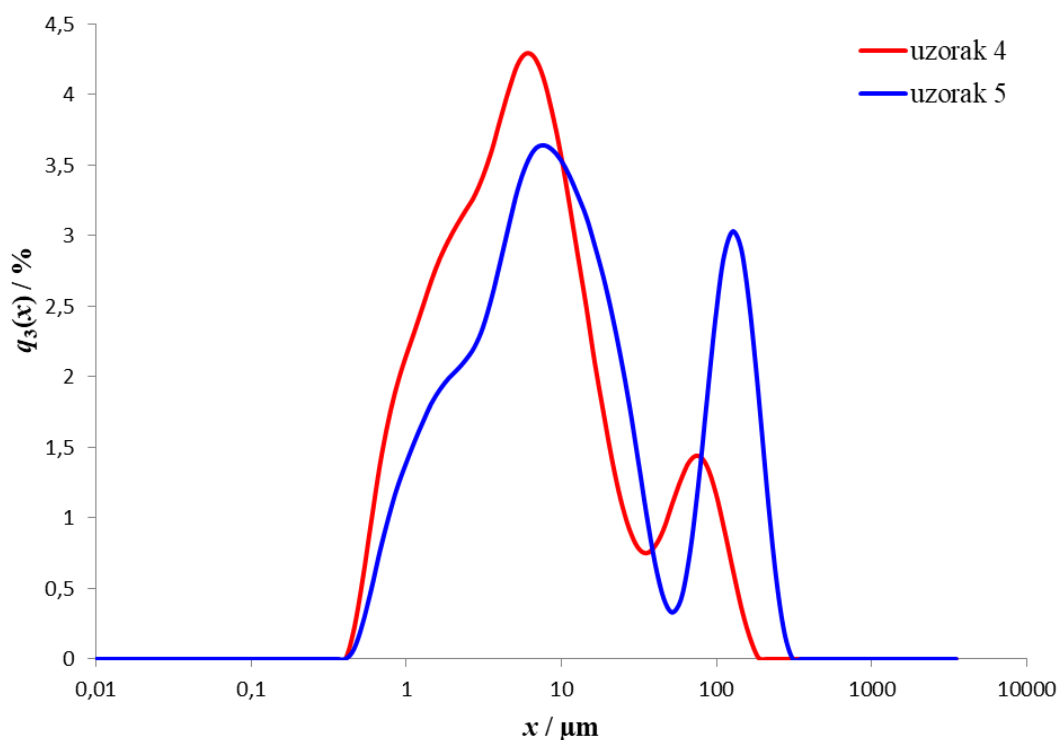


Slika 4.3. Fotografija kristala uzorka 2



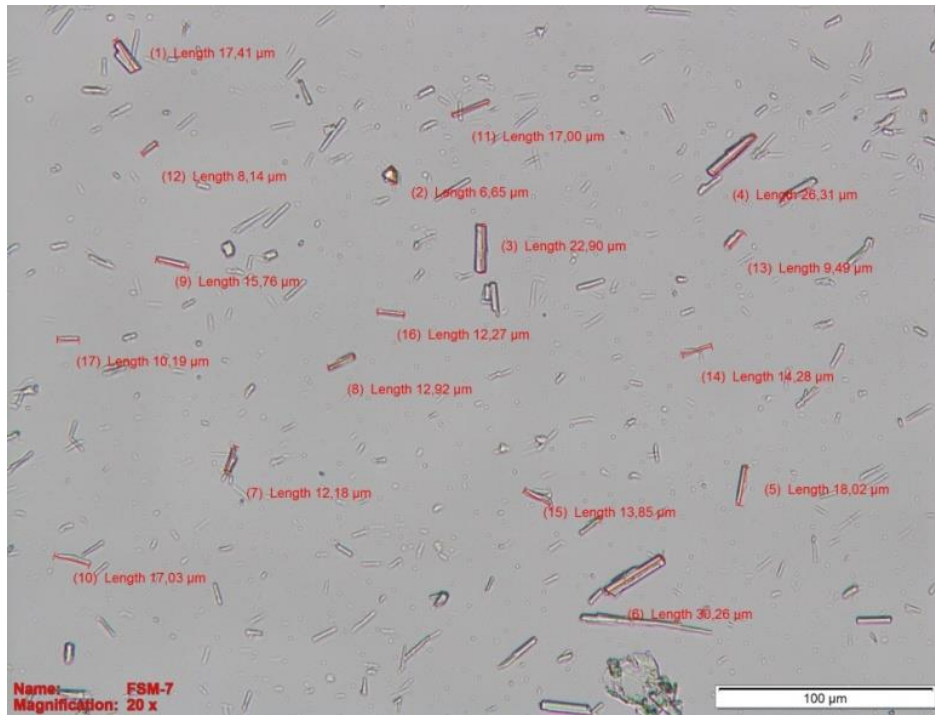
Slika 4.4. Fotografija kristala uzorka 3

Pri provedbi kristalizacija 4 i 5 dodano je cijepivo, a varijable koje su se mijenjale su masa cijepiva i koncentracija fosamprenavir kalcija koje bitno utječu na raspodjelu veličina čestica. Raspodjela veličina čestica uzoraka 4 i 5 ukazuje da je prilikom prekrystalizacije došlo do aglomeriranja čestica fosamprenavir kalcija što se očituje iz bimodalne krivulje raspodjele veličina čestica (slika 4.5.). Uzorak 5 sadrži veći udio aglomerata zbog manje mase dodanog cijepiva i manje koncentracije fosamprenavir kalcija.

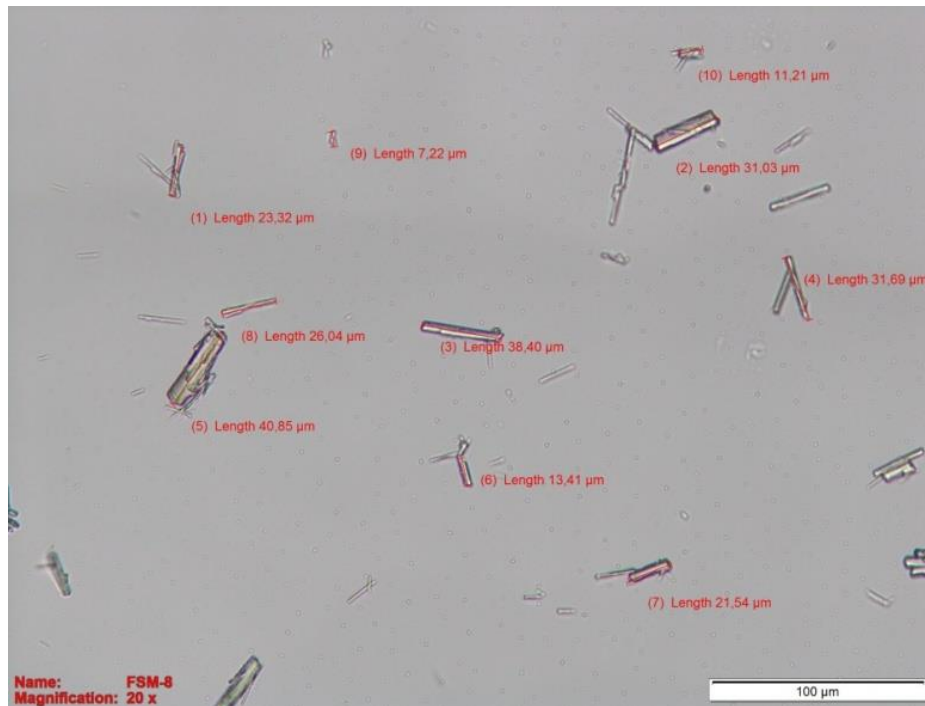


Slika 4.5. Raspodjela veličina čestica uzorka 4 i uzorka 5

Fotografije uzoraka 4 i 5 sa svjetlosnog mikroskopa ukazuju na igličastu strukturu kristala fosamprenavir kalcija (slike 4.6. – 4.7). Na fotografijama se uočava da primarne čestice nisu veće od $50 \mu\text{m}$, a aglomerati su nastali sraščivanjem čestica što se poklapa s vrijednostima raspodjele veličina čestica.



Slika 4.6. Fotografija kristala uzorka 4



Slika 4.7. Fotografija kristala uzorka 5

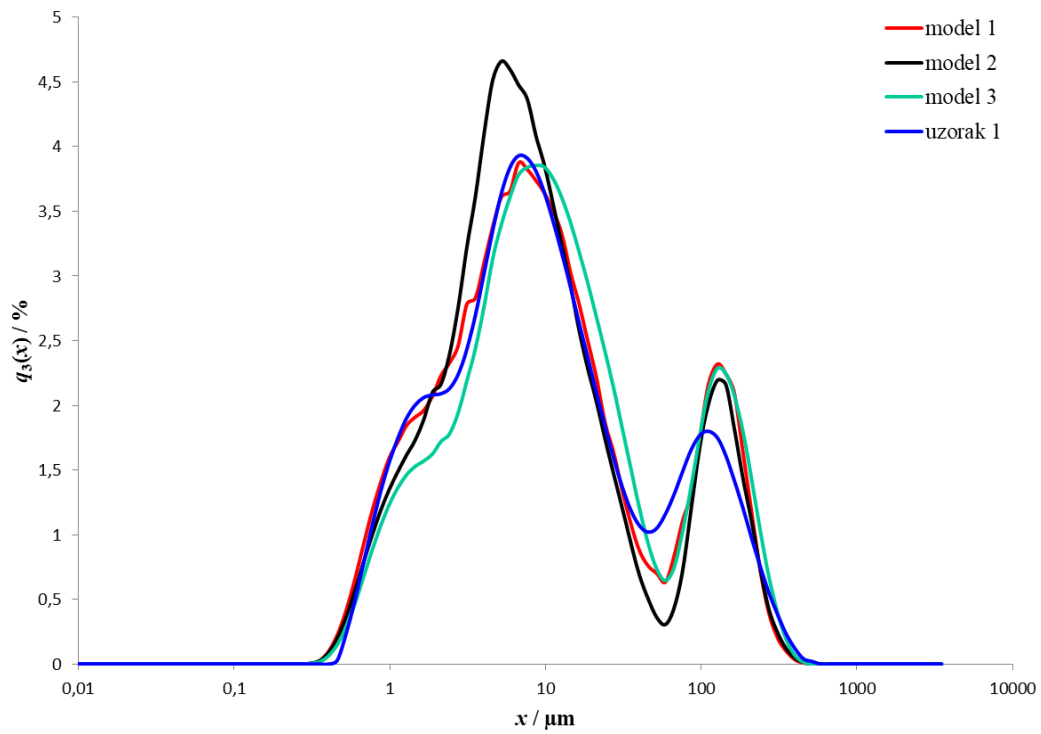
4.2. VALIDACIJA NEURONSKE MREŽE

Na temelju dobivenih statističkih kriterija kvalitete pri validaciji modela uočava se da svi razvijeni modeli opisuju nezavisni skup podataka s velikim kvadratom koeficijenta korelacije (R^2) te malim korijenom srednje kvadratne pogreške. Najbolje kriterij kvalitete pokazao je model 1 koji ima najmanje skrivenih slojeva i neurona u skrivenom sloju (tablica 3.8).

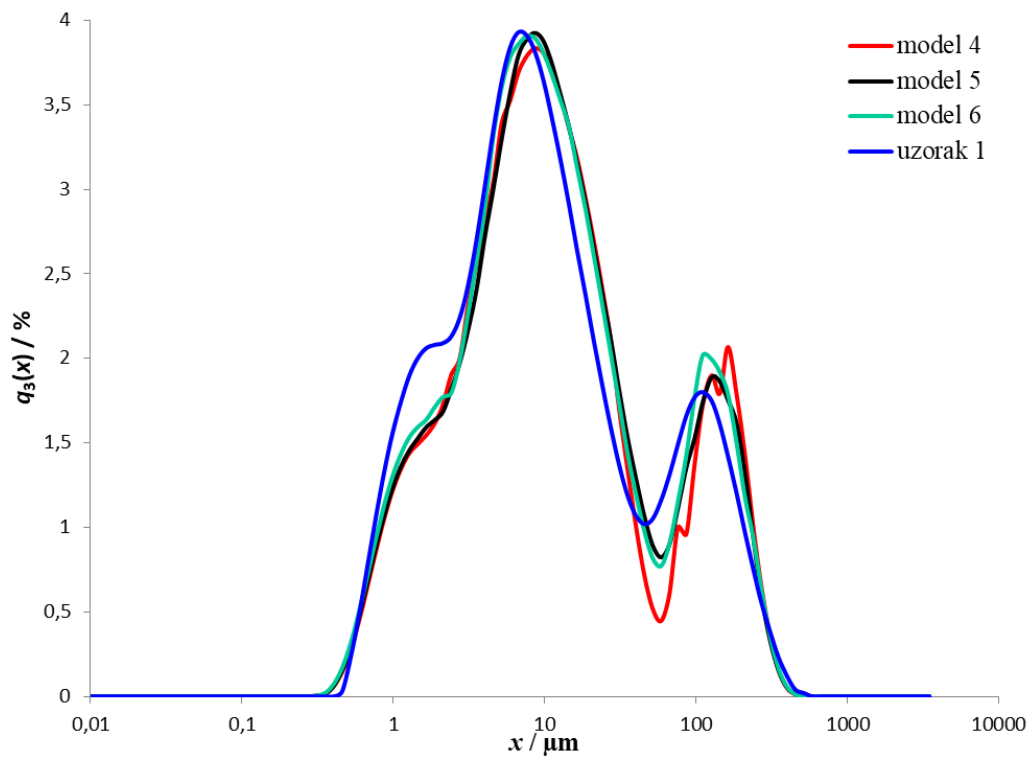
Tablica 3.8. Statistički kriteriji kvalitete pri validaciji razvijenih modela

Naziv mreže	Koeficijent korelacije (R^2)	Korijen srednje kvadratne pogreške
Model 1	0,9647	0,2267 %
Model 2	0,9310	0,4232 %
Model 3	0,9181	0,3442 %
Model 4	0,9172	0,3471 %
Model 5	0,9357	0,3010 %
Model 6	0,9547	0,2567 %

Na temelju slika 4.8. i 4.9. može se vidjeti da svi modeli, osim modela 2, s velikom točnošću opisuju širinu i visinu prvog vrha raspodjele veličina čestica, odnosno udio primarnih čestica u raspodjeli. Također, vidljivo je da s većim odstupanjem opisuju drugi vrh raspodjele, tj. veličinu i udio aglomerata u raspodjeli veličina čestica



Slika 4.8. Validacija modela 1, 2, 3



Slika 4.8. Validacija modela 4, 5, 6

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu razvijen je empirijski model neuronske mreže za korelaciju linijske raspodjele veličine čestica s volumnom raspodjelom veličina čestica.

Uzorci fosamprenavir kalcija za koje je razvijen i validiran model sastoje se od primarnih igličastih čestica i aglomerata.

Validacijom modela na nezavisnom skupu podataka dobiven je visok koeficijent korelacije i mali korijen srednje kvadratne pogreške. S obzirom na dobivene statističke kriterije kvalitete može se zaključiti da razvijeni modeli dobro opisuje zadanu volumnu raspodjelu veličina čestica na temelju ulazne linijske raspodjele.

Model razvijen neuronskom mrežom teže ekstrapolira izvan područja na kojemu je neuronska mreža učena. Stoga je za primjenu ove vrste modela potrebno prikupiti veći broj uzoraka kako bi se proširilo područje primjene i proširila primjenjivost modela.

Model je razvijen na uzorcima prikupljenim na kraju procesa kristalizacije, stoga je pogodan za procjenu volumne raspodjele veličine čestica na izlazu iz kontinuiranog kristalizatora.

Metoda razvijena u ovom radu pogodna je za primjenu zbog njene jednostavnosti i mogućnosti primjene na različitim morfologijama kristala. Nedostatak metode je potreba za velikim brojem uzoraka kako bi se postigla što veća robusnost modela.

6. LITERATURA

- [1] L. Bosetti, J. Tiefenthaler, "Process Engineering Laboratory II Crystallization," p. 9, 2018.
- [2] Z. K. Nagy, R. D. Braatz, "Advances and New Directions in Crystallization Control," *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, vol. 3, no. 1, pp. 55–75, 2012.
- [3] J. Heinrich, J. Ulrich, "Application of Laser-Backscattering Instruments for In Situ Monitoring of Crystallization Processes - A Review," *Chem. Eng. Technol.*, vol. 35, no. 6, pp. 967–979, 2012.
- [4] A. G. Jones, *Crystallization Technology Handbook, Second edition*, vol. 80, no. 5. 2002.
- [5] A. Sander, *Jedinične operacije u ekoinženjerstvu*, no. July. 2011.
- [6] H. H. Tung, E. L. Paul, M. Midler, J. A. McCauley, *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*. 2008.
- [7] Alan G. Jones, "Crystallization Process Systems," *Butterworth-Heinemann*, pp. 1–334, 2002.
- [8] J. . Mullin, *Crystallization*. 2001.
- [9] N. Bolf, H. Dorić, "Procesna analitička tehnologija" *Kemija u industriji*, vol. 67, pp. 466–469, 2018.
- [10] H. Li, Y. Kawajiri, M. A. Grover, R. W. Rousseau, "Application of an empirical FBRM model to estimate crystal size distributions in batch crystallization," *Cryst. Growth Des.*, vol. 14, no. 2, pp. 607–616, 2014.
- [11] S. Barthe, R. W. Rousseau, "Utilization of FBRM in the control of CSD in a batch cooled crystallizer," 2005.
- [12] B. Smith, "The Next Generation FBRM: Changing the Paradigm for Inline Particle Measurement," 2012.
- [13] A. Rasmuson, B. Andersson, L. Olsson, R. Andersson, *Mathematical Modeling in Chemical Engineering*. 2014.
- [14] T. F. Edgar, L. Lasdon, D. M. Himmelblau, *Optimization of chemical processes*. 2001.
- [15] K. Gurney, *An introduction to neural networks*, vol. 14, no. 1. 2002.
- [16] B. Dalbelo Bašić, M. Čupić, J. Šnajder, "Umjetne neuronske mreže," pp. 1–15, 2004.
- [17] Ž. Ujević Andrijić, "Umjetne neuronske mreže," *Kemija u industriji*, vol. 68, p. 219, 2019.