

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Marko Sejdić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA DIPLOMSKE ISPITE

Kandidat **Marko Sejd**

Predao je izrađen diplomski rad dana: 11. srpnja 2022.

Povjerenstvo u sastavu:

Prof. dr. sc. Nenad Bolf, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu

Doc. dr. sc. Željka Ujević Andrijić, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu (zamjena)

povoljno je ocijenilo diplomski rad i odobrilo obranu diplomskog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Diplomski ispit održat će se dana: 14. srpnja 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Marko Sejdić

VOĐENJE PROCESA KRISTALIZACIJE AKTIVNIH
FARMACEUTSKIH TVARI

DIPLOMSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Nenad Bolf

Voditelj rada: Josip Sacher, mag. ing. cheming.

Članovi povjerenstva: prof. dr. sc. Nenad Bolf

prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović

Zagreb, srpanj 2022.

SAŽETAK

Šaržna kristalizacija jedan je od najvažnijih toplinsko-separacijskih procesa kojim se ostvaruje visoka čistoća u proizvodnji specijalnih kemikalija, hrane i farmaceutskih proizvoda.

U svrhu poboljšavanja vođenja procesa kristalizacije djelatne tvari, izrađen je program koji na primjeru kalijevog sulfata izračunava temperaturni profil koji, što je bolje moguće, ispunjava funkciju cilja kojom se definira omjer veličina kristala nastalih nukleacijom i onih dodanih cijepljenjem (na kraju procesa). Taj program primjenjuje se za simuliranje i razvoj laboratorijskog sustava za vođenje šaržne kristalizacije hlađenjem.

Izvedeni algoritam primjenjuje model momenta za kontinuiranu procjenu prosječne dimenzije i količine nastalih kristala rješavanjem sustava običnih diferencijalnih jednažbi. Program uz temperaturni profil računa i koncentraciju otopine, relativno prezasićenje i karakteristične veličine vezane uz dimenzije kristala tijekom odvijanja procesa.

Rješenja dobivena ovim programom ukazuju na njegovu primjenjivost za vođenje kristalizacije djelatnih tvari.

Ključne riječi

kristalizacija, djelatna tvar, model momenta, raspodjela veličina čestica, simulacija, temperaturni profil

ABSTRACT

Batch crystallization is one of the most important heat-separation processes that achieve high purity in the production of special chemicals, food and pharmaceutical products.

In order to improve the control of the crystallization process of active pharmaceutical ingredients, a program was created that using the example of potassium sulfate, calculates a temperature profile that fulfills the objective function defined with the ratio of size of crystals formed by nucleation and those formed by seeding (at the end of the process). This program is used to simulate and develop a laboratory system for conducting batch crystallization by cooling.

The derived algorithm applies the method of moments for continuous estimation of the average dimensions and amount of formed crystals by solving a system of ordinary differential equations. The program calculates the temperature profile alongside of the solution concentration, relative supersaturation and characteristic sizes related to the crystal dimensions during the process.

The solutions obtained by this program indicate its applicability for guiding the crystallization of active pharmaceutical ingredients.

Keywords

crystallization, active pharmaceutical ingredient, method of moments, particle size distribution, simulation, temperature profile

Sadržaj

1	UVOD	1
2	TEORIJSKI DIO	2
2.1	Kristalizacija	2
2.2	Termodinamika procesa	2
2.3	Šaržna kristalizacija	4
2.3.1	Hlađenje u šaržnoj kristalizaciji	5
2.4	Nukleacija i rast kristala	6
2.5	Cijepljenje.....	7
2.6	Oblik i raspodjela veličina kristala	8
2.6.1	Normalna distribucija vjerojatnosti	9
2.6.2	Funkcija normpdf	9
2.7	Model momenta	10
2.7.1	Obične diferencijalne jednačbe i njihovo numeričko rješavanje.....	11
2.7.2	Ode45	12
2.7.3	Genetički algoritam	12
2.7.4	Fmincon funkcija.....	13
2.7.5	Usporedba genetičkog i fmincon algoritma	14
2.7.6	Numerička integracija	14
2.7.7	Trapezoidno pravilo	14

2.7.8	Funkcija trapz	15
2.8	Kalijev sulfat.....	15
3	METODIKA PRORAČUNA	16
3.1	Metastabilna zona	16
3.2	Relativna prezasićenost	17
3.3	Model momenta i koncentracija	17
3.4	Početni uvjeti modela momenta	18
3.5	Interpoliranje temperaturnog vektora	19
3.6	Funkcija cilja	19
3.7	Dodatni uvjeti vođenja kristalizacije	20
4	REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1	Opis programa	21
4.2	Postupak izvedbe i prilagodbe programa.....	23
4.3	Rezultati pri pretpostavljenim početnim uvjetima.....	27
4.4	Analiza utjecaja fizikalnih veličina na funkciju cilja	33
4.4.1	Promjena početne temperature	33
4.4.2	Promjena završne temperature	35
4.4.3	Smanjenje perioda procesa kristalizacije	37
4.4.4	Povećanje broja kristala cjepiva	42
4.5	Primjena programa na djelatne tvari.....	44

5	ZAKLJUČAK	45
6	LITERATURA.....	46
7	POPIS OZNAKA	49
8	PRILOZI.....	50
8.1	C_s.m.....	50
8.2	C_m.m	50
8.3	S_sup.m	50
8.4	odes.m.....	50
8.5	funkcija_cjepiva.m	51
8.6	pocetni_uvjeti.m	51
8.7	interpolirano_hladenje.m.....	52
8.8	objfun.m.....	52
8.9	conguneq_ga.m.....	53
8.10	confuneq.m.....	53
8.11	glavniprogram.m.....	54

1 UVOD

Šaržna kristalizacija jedan je od najvažnijih toplinsko-separacijskih procesa kojim se ostvaruje visoka čistoća u proizvodnji specijalnih kemikalija, hrane i farmaceutskih proizvoda. [1] Tipični proces kristalizacije razvija se kako bi se održavala čistoća, veličina i oblik kristala, kao i količina iskristalizirane tvari. [2] Stoga je važno optimizirati radne uvjete procesa kristalizacije kako bi se proizveli kristali željenih svojstava. Time se smanjuju i troškovi provedbe procesa koji slijede iza kristalizacije kao što su filtracija i tabletiranje. [3]

U novije vrijeme optimizacija šaržnih procesa kristalizacije dobiva sve više pozornosti kako bi se odredio optimalni radni profil za postizanje što veće kvalitete finalnog proizvoda. Taj zadatak nije nimalo jednostavan jer matematički dobiven optimalni temperaturni profil hlađenja ne odgovara optimalnom u realnom procesu zbog nelinearnog vladanja procesa, nemogućnosti mjerenja svih stanja, vremenskoj zadržci pri mjerenju, itd. [1]

Kao dobro polazište za rješavanje ovog problema je određivanje temperaturnog profila koji dovodi do željene završne distribucije veličina čestica. Zbog ograničenja tijekom provedbe eksperimenta potrebnih za određivanje parametara za optimalno vođenje šaržne kristalizacije, simulacija i optimizacija procesa pomažu pri određivanju tih parametara. [4]

U ovom radu je prikazan program koji omogućuje provedbu upravo jedne takve simulacije. Programom se simulira proces kristalizacije kalijevog sulfata i ujedno se određuje optimalni temperaturni profil za provedbu kristalizacije hlađenjem, kojim se ostvaruje željeni omjer veličina kristala dobivenih rastom kristala nastalih nukleacijom i kristala cjepiva. Svrha programa je stvaranje univerzalne optimizacijske podloge primjenjive na raznim djelatnim tvarima.

2 TEORIJSKI DIO

2.1 Kristalizacija

Kristalizacija je važan proces separacije kojim se otopljenu tvar odvaja iz otopine. Kristalizacija je također proces stvaranja čestica, pri čemu se molekule u otopini ili pari pretvaraju u čvrstu fazu pravilne rešetkaste strukture. Kristalizacija se primjenjuje u proizvodnji kristalnih materijala i tvari za elektroničke uređaje, za zdravstvenu njegu i široku paletu posebnih primjena. Danas se ogromna količina raznolikih proizvoda dobiva kristalizacijom, a primjenjuje se otprilike u polovici proizvodnje moderne kemijske industrije. U proizvodnim procesima organskih finih kemikalija, a posebno u onima farmaceutske industrije, procesi kristalizacije se uglavnom odvijaju u seriji procesa kristalizacije hlađenjem. Budući da je ishod procesa šaržne kristalizacije suspenzija koja sadrži i matičnu kapljevину i kristale proizvoda, prvi korak nakon kristalizacije obično je odvajanje čvrste i kapljevite faze. Dakle, jedinična operacija kristalizacije je samo jedan dio postupka obrade. Ove bi sustave trebalo projektirati i optimizirati kao cjelinu – problemi otkriveni u jednom dijelu postrojenja (npr. slabo filtriranje) mogu imati uzrok u prethodnom koraku procesa (neadekvatna regulacija procesa kristalizacije). Regulative za fizikalne karakteristike kristalnih materijala obično su strogo unaprijed određene, zbog čega je proces kristalizacije potrebno pažljivo voditi kako bi se ostvarile potrebne karakteristike proizvoda. Tipični primjeri ovih svojstava su raspodjela veličine kristala, oblik i čistoća kristala, a ključni čimbenik, posebice u procesima kristalizacije farmaceutskih proizvoda, može biti održavanje stabilnosti kristala. [5]

2.2 Termodinamika procesa

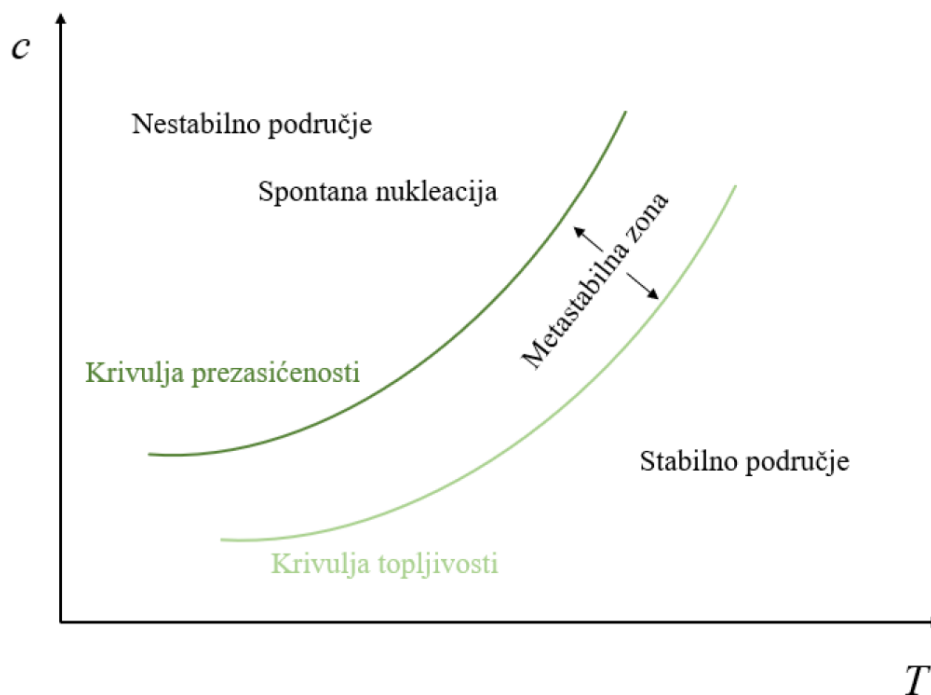
Kristalizacija se može definirati kao operacija promjene faze, tijekom koje se skupina nasumično organiziranih molekula, iona ili atoma u kapljevini spajaju formirajući uređenu čvrstu strukturu zvanu kristal. Stvaranje kristala uvijek se odvija u nestabilnim otopinama i inducira se prirodnom tendencijom otopina da postignu ravnotežno stanje. Dakle, stvarna pokretačka snaga kristalizacije je razlika između kemijskog potencijala otopljene tvari u kapljevitoj i u čvrstoj fazi. Zbog činjenica da apsolutni kemijski potencijal nije lako izmjeriti, pokretačka snaga kristalizacije se obično izražava kao koncentracija otopljene tvari koja je veća od njezine ravnotežne koncentracije, tj. topljivosti. Ta koncentracija uobičajeno se naziva prezasićenost i izražava se kao:

$$\Delta c = c - c_s \quad (1)$$

gdje je c koncentracija otopine, c_s je koncentracija zasićenja, a Δc je pokretačka snaga prezasićenja. Alternativno, pokretačka snaga se može prikazati kao relativno prezasićenje:

$$S = \frac{c - c_s(T)}{c_s(T)} \quad (2)$$

Kristali se mogu rađati i rasti samo u prezasićenim otopinama i stoga je stvaranje prezasićenja preduvjet za sve procese kristalizacije. Ovisno o metodi stvaranja prezasićenog okruženja, tehnike kristalizacije dijele se na kristalizaciju hlađenjem, kristalizaciju isparavanjem, kristalizaciju zamrzavanjem, reakcijsku kristalizaciju (tj. precipitaciju) i kristalizacija u vakuumu. Odabir najprikladnije tehnike kristalizacije ovisi uglavnom o faznom dijagramu razmatrane otopine i o potrebnom prinosu. [5]



Slika 1. Fazni dijagram [6]

Kada se topljivost tvari koja kristalizira znatno poveća s temperaturom, kristalizacija hlađenjem je vjerojatno najprikladnija metoda i tada se dobar prinos kristala može postići umjerenim padom temperature. Topljivost tvari predstavlja ravnotežnu koncentraciju zasićenja tvari u okolini specificirane otopine. Ako je koncentracija tvari u otopini niža od njezine topljivosti,

svi kristali koji postoje u otopini će se otopiti. Kada se otopina ohladi, topljivost se u većini slučajeva smanjuje, a otopina na kraju postaje prezasićena jer količina otopljene tvari u otopini postaje veća od njezine vrijednosti zasićenja. Krivulja topljivosti je stoga najvažnija za projektiranje i regulaciju procesa kristalizacije hlađenjem. Teorijsko predviđanje topljivosti za većinu sustava još je uvijek nepouzđano i zato se krivulje topljivosti određuju eksperimentalno. [5]

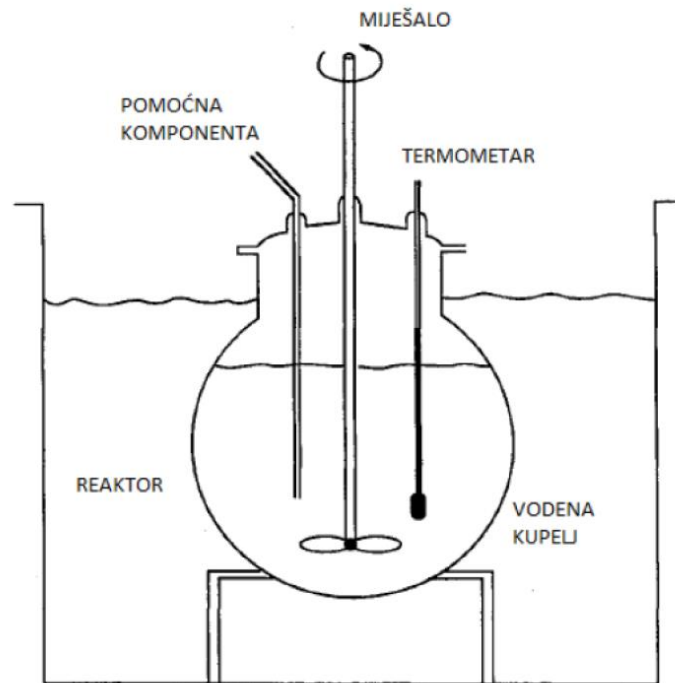
Kada se zasićena otopina ohladi, u otopini se formira čvrsta kristalna faza dvama različitim mehanizmima - nukleacijom i rastom kristala. Nukleacijom se iz prezasićene homogene otopine pojavljuje nova čvrsta faza, a obično se javlja pri prilično visokoj razini prezasićenosti. Rast kristala se, s druge strane, odnosi na širenje postojećih jezgri u veće kristale, a može se pojaviti i nastaviti na znatno nižim razinama prezasićenja od nukleacije. Ova dva procesa mogu se smatrati konkurentima u procesu kristalizacije, budući da oba troše dostupnu masu otopljene tvari. [5]

2.3 Šaržna kristalizacija

Procesi kristalizacije hlađenjem mogu se provoditi kontinuirano ili šaržno. Kad je obim proizvodnje relativno nizak, kao što je proizvodnja specijalnih kemikalija i farmaceutskih proizvoda, u pravilu se primjenjuju šaržni kristalizatori. Kristalizatori za šaržno hlađenje obično su relativno jednostavne posude koje su hlađene vanjskim plaštom ili hladnjakom ugrađenim unutar kristalizatora. Kako bi se osigurala ravnomjerna raspodjela temperature i koncentracije svih komponenti u različitim dijelovima posude i spriječila sedimentacija kristala, uvijek je potrebna neka vrsta miješala. Općenito, šaržni kristalizatori su fleksibilniji i zahtijevaju manje kapitalnih ulaganja od kontinuiranih jedinica, ali glavni njihov nedostatak je ostvarivanje ponovljivosti u radu. [5]

Kada se razmatra šaržni proces, kristalizacija se često provodi u višenamjenskim reaktorima dizajniranim da se koriste za proizvodnju velikog broja različitih tvari. Osim toga, ista posuda se često primjenjuje kao reaktor, kristalizator, miješalo, itd. pa se stoga geometrija kristalizatora samo rijetko može prilagoditi za određeni proizvod. To je razlog zašto se šaržni procesi kristalizacije obično reguliraju promjenom radnih uvjeta kristalizatora. Uvjeti rada definirani su vremenom provedbe procesa, profilom hlađenja, sastavom otapala, vrstom i količinom kristala cjepiva, kao i miješanjem tijekom kristalizacije. Optimizacija uvjeta kristalizacije

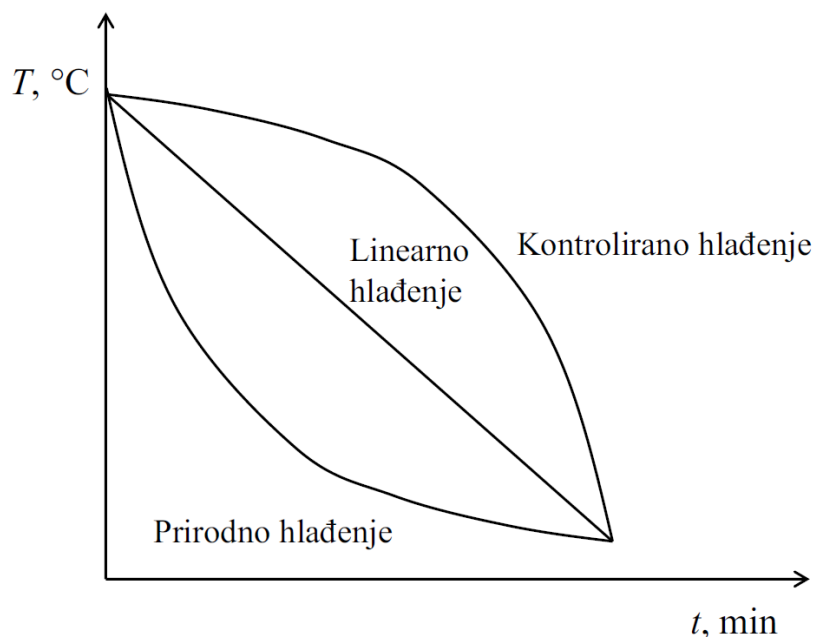
prvenstveno ima za cilj održavati razinu prezasićenosti tijekom cijelog procesa jer je prezasićenost najvažnija varijabla koja utječe na svojstva proizvedenih kristala. Kako bi se proizveli kristali željenih svojstva, obično se izbjegava prekomjerna nukleacija kako bi se povećao rast kristala i da bi se većina otopljene tvari nakupila na površinama malog broja kristala. To znači da se razina prezasićenosti treba održavati na relativno niskoj razini tijekom cijelog procesa kristalizacije. [5]



Slika 2. Shema jednostavnog šaržnog kristalizatora [7]

2.3.1 Hlađenje u šaržnoj kristalizaciji

U kristalizaciji hlađenjem, zasićena otopina se hladi što uzrokuje prezasićenje i nukleaciju. U najjednostavnijem slučaju otopini se dopusti da se prirodno ohladi. Tada je brzina hlađenja veća na početku procesa i sporija na kraju. Češće se primjenjuje programirana promjena temperature. Brzina hlađenja može se prilagoditi da bude konstantna tijekom cijelog procesa ili se može mijenjati po prethodno određenom profilu hlađenja. Time se prezasićenost otopine održava na konstantnoj razini tijekom cijelog procesa. Opći oblici različitih rashladnih profila kojima se može utjecati na razinu prezasićenosti prikazani su na slici 3. [5]



Slika 3. Opći oblici profila hlađenja [8]

2.4 Nukleacija i rast kristala

Proces u kojem se iz homogene otopine stvara nova čvrsta faza općenito se naziva nukleacijom. Postoji nekoliko različitih mehanizama nukleacije, a oni se mogu grubo podijeliti u dvije glavne kategorije, odnosno primarnu i sekundarnu nukleaciju. Primarna nukleacija se odnosi na proces u kojem jezgre kristala nastaju bez prisutnosti čvrstog kristalnog materijala, dok sekundarna nukleacija nastupa uslijed prisutnosti kristala u otopini. Primarna nukleacija obično zahtijeva prilično visoku razinu prezasićenosti, stoga se javlja uglavnom samo tijekom kristalizacije bez cijepljenja.

Fenomen gdje je formiranje nukleusa inducirano prisutnošću kristala kristalizirajuće tvari nazivamo sekundarnom nukleacijom. Postoji više mehanizama kojima se odvija sekundarna nukleacija, no grubo se mogu svesti na nukleaciju trošenjem i površinsku nukleaciju. Nukleacija trošenjem rezultira formiranjem nukleusa usred međusobnog sudara kristala ili sudara kristala o stjenku i miješalo, dok površinska nukleacija predstavlja formiranje nukleusa na površini kristala prisutnih u otopini ili u njihovoj neposrednoj blizini, a ovisi o razini prezasićenosti. Sekundarna nukleacija općenito se odvija pri mnogo nižim prezasićenjima od primarne nukleacije, što implicira da će se najvjerojatnije dogoditi odmah nakon što su se prvi kristali

pojavi u homogenoj otopini primarnim procesom nukleacije. Pojava sekundarne nukleacije postavlja određena ograničenja distribuciji veličine kristala koja se može postići kontroliranom kristalizacijom jer stvara nove kristalne površine na koje se raspoloživa masa otopljenog materijala može vezati. [5]

Čim nukleacijom u prezasićenoj otopini nastane kristal koji svojom veličinom premašuje kritičnu veličinu, taj kristal počinje rasti. Sposobnost površine za hvatanje pristiglih jedinica rasta i njihovo integriranje u kristalnu rešetku ovisi, između ostalog, o snazi i broju interakcija koje se mogu formirati između površine i gradivne jedinice. Dakle, rast kristala je difuzni i integracijski proces koji se odvija prvo transportom gradivnih jedinica do površine kristala difuzijom, a zatim vezanjem na površinu. Cijeli proces moguć je jedino uz prisutnost prezasićenja kao pokretačke sile. [5]

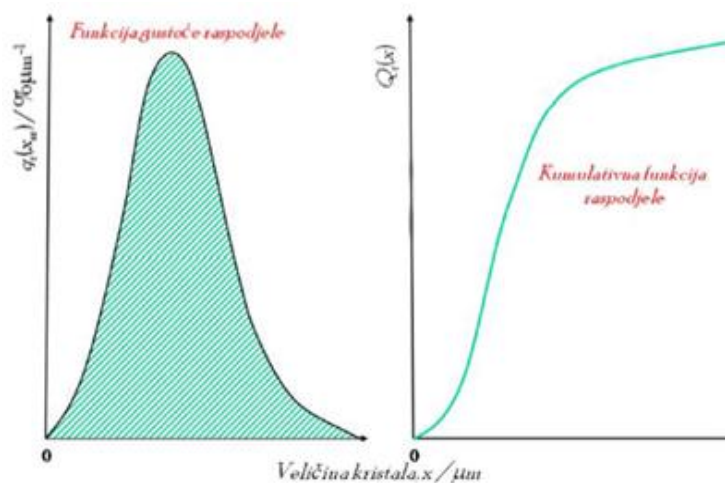
2.5 Cijepljenje

Cijepljenje kristalima je proces dodavanja homogenih ili heterogenih kristala u kristalizirajuću otopinu za stvaranje više jezgri kristala i/ili za ubrzavanje njihovog rasta. Cijepljenje se pokazalo kao jedan od najvažnijih koraka u optimizaciji procesa kristalizacije. Ono omogućuje učinkovito odvajanje nukleacije i rasta kristala tijekom procesa kristalizacije velikih razmjera. Time se izbjegava teret upravljanja nukleacije u operacijama velikih razmjera i postavljaju optimalni uvjeti za rast kristala, čime se regulira veličina (distribucija) i oblik kristala. Neki od kritičnih parametara kod cijepljenja uključuju količinu cjepiva, temperaturni profil kristalizacije, veličinu i oblik cjepiva, površinu i poroznost cjepiva te njegov kemijski sastav. Količina cjepiva označava količinu koja se mora dodati otopini za kristalizaciju da bi se postigao željeni rezultat. Ona se može izraziti kao masa ili površina, a određuje raspoloživu površinu za rast kristala i time regulira stopu potrošnje prezasićenja tijekom kristalizacije. Općenito, za postizanje manjih veličina kristala, koristit će se veliki broj malih kristala cjepiva, a ako su potrebni kristali veće veličine, koristit će se mali broj većih kristala. To bi osiguralo brzu potrošnju prezasićenja i brže eksperimente kristalizacije. Međutim, željeni rezultati u profilu prezasićenja i raspodjeli veličine proizvoda mogu se postići samo reguliranjem profila hlađenja uz planirano cijepljenje. [9]

2.6 Oblik i raspodjela veličina kristala

Raspodjela veličine kristala i oblik kristala važni su pokazatelji kvalitete kristalnog proizvoda i obično imaju značajan učinak na daljnju obradu, npr. za odvajanje čvrstog i kapljevito. Veće čestice se brže odvajaju od kapljevine od finih, a manje su sklone stvaranju prašine i brže se otapaju. Dimenzije čestica izražene su karakterističnim duljinama veličine izražene u mikrometrima. Nepravilne čestice karakteriziraju se uglavnom maksimalnom ili srednjom duljinom, no zbog posebnosti i jednostavnosti sfere, karakteristike nesferičnih čestica često se uspoređuju s veličinom ekvivalentne sfere koja ima zajedničke karakteristike s kristalom, kao što su površina ili volumen, što je također jedan od načina za prikazivanje veličine kristala. [5]

Raspodjela veličine ima za cilj predstaviti broj čestica unutar svakog raspona veličine. Raspodjela veličine kristala obično se daje kao brojčana ili masena raspodjela. Brojčana raspodjela izravnije je povezana s fizikom nukleacije i metodama određivanja raspodjele veličine čestica pri čemu se čestice ispituju jedna po jedna, dok je masena raspodjela prikladnija u industriji i pri određivanju raspodjele veličine prosijavanjem. Za prikaz funkcije gustoće raspodjele veličina kristala uzimaju se različite matematičke funkcije, međutim, ne postoji funkcionalni oblik raspodjele veličina koji ima opću primjenjivost na procese kristalizacije. Ovisno o procesu i stanju procesa distribucija veličina može znatno varirati. Klasična normalna raspodjela se obično ne koristi jer je njen raspon od minusa do plus beskonačno, međutim, negativni dio se može jednostavno zanemariti te tada ta raspodjela poprima smisao i funkcionalnost u daljnjim proračunima. [10]



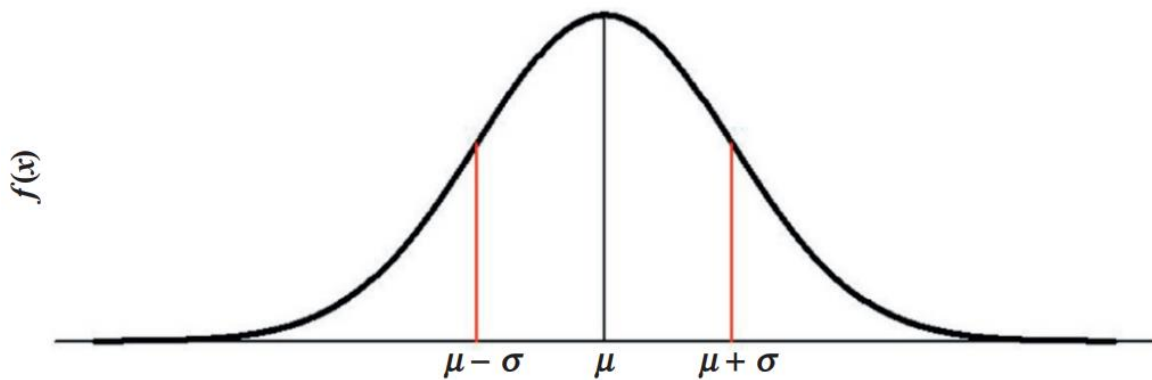
Slika 4. Funkcija gustoće raspodjele (q_r) i kumulativna funkcija raspodjele (Q_r) [11]

2.6.1 Normalna distribucija vjerojatnosti

Normalna ili Gaussova distribucija vjerojatnosti je najpopularnija i najvažnija distribucija zbog svojih jedinstvenih matematičkih svojstava koje olakšavaju njenu primjenu na praktički bilo koji realni fizički problem. Ona predstavlja osnovu za razvoj mnogih statističkih metoda. Kontinuirana slučajna varijabla X normalno je raspoređena ili slijedi normalnu distribuciju vjerojatnosti ako je njezina distribucija vjerojatnosti dana sljedećom funkcijom:

$$f(X) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (3)$$

pri čemu μ predstavlja srednju, očekivanu vrijednost (eng. *mean*), a σ^2 predstavlja varijancu. Grafički prikaz normalne razdiobe prikazana je na slici 5. [12]



Slika 5. Normalna razdioba s točkama infleksije $\mu - \sigma$ i $\mu + \sigma$

2.6.2 Funkcija normpdf

Normpdf MatLab funkcija proračunava iz srednje vrijednosti, μ i standardne devijacije, σ , funkciju gustoće vjerojatnosti normalne distribucije varijable x . Sintaksa ove funkcije je sljedeća: [13]

$$y = \text{normpdf}(x, \mu, \sigma) \quad (4)$$

2.7 Model momenta

Za regulacija kristalizacije izbjegava se direktno rješavanje bilančne jednačbe distribucije veličine kristala zbog predugog vremena računanja novih radnih točaka, što u sustav unosi preveliku zadržku. Zbog toga se primjenjuje jedan od reduciranih modela. U ovom radu odabran je „model momenata“ koji populacijske bilance pojednostavljuje transformacijom u momentne jednačbe. [1]

Model momenta definira i -ti moment funkcije gustoće populacije prema formuli:

$$\mu_i = \int_0^{\infty} f(L, t) L^i(t) dL \quad i = 0, 1, 2, 3 \quad (5)$$

gdje μ_i predstavlja i -ti moment koji u slučaju μ_0 predstavlja ukupan broj kristala, u slučaju μ_1 predstavlja ukupnu duljinu kristala, u slučaju μ_2 predstavlja ukupnu površinu kristala, a u slučaju μ_3 ukupni volumen kristala. [1]

Jednačbe momenata se određuju odvojeno za kristale dobivene nukleacijom i kristale iz cjepiva. Prikazane su sljedećim jednačbama:

$$\frac{d\mu_0^n}{dt} = B(t) \quad (6)$$

$$\frac{d\mu_i^n}{dt} = i \cdot G(t) \mu_{i-1}^n(t), \quad i = 1, 2, 3 \quad (7)$$

$$\mu_0^s = \text{konstanta} \quad (8)$$

$$\frac{d\mu_i^s}{dt} = i \cdot G(t) \mu_{i-1}^s(t), \quad i = 1, 2, 3 \quad (9)$$

a za njihovo računanje potrebne su brzine nukleacije, $B(t)$, i rasta kristala, $G(t)$, koje su izražene jednačbama:

$$B(t) = k_b \exp\left(\frac{-E_b}{RT}\right) S^b \int_0^{\infty} f(L, t) L^3(t) dL \quad (10)$$

$$G(t) = k_g \exp\left(\frac{-E_b}{RT}\right) S^g \quad (11)$$

Ukupni i-ti moment se definira kao:

$$\mu_i = \mu_i^n + \mu_i^s \quad (12)$$

Važno je spomenuti da je nulti moment kristala cjepiva konstantan jer se u ovom modelu kristalizacije zanemaruje lom kristala i aglomeracija, stoga će broj kristala dobivenih iz cjepiva uvijek biti jednak broju koji je doveden u kristalizator. [1]

Kako bi se ostvario zadovoljavajući omjer momenata, primjenjuje se optimizacijski algoritam koji određuje optimalni temperaturni profil za smanjenje tog omjera.

2.7.1 Obične diferencijalne jednačbe i njihovo numeričko rješavanje

Obične diferencijalne jednačbe (eng. *Ordinary differential equations* (ODE)) primjenjuju se za opis promjene fizikalnih veličina. One predstavljaju odnos između funkcije i njezinih derivacija. Obične diferencijalne jednačbe nastaju u različitim oblicima. Kako bi se diferencijalne jednačbe numerički riješile, treba se postaviti u oblik prikladan za numeričko rješavanje. Najčešći oblik je sustav jednačbi prvog reda: [14]

$$y' = f(t, y) \quad (13)$$

Obična diferencijalna jednačba sadrži jednu ili više izvedenica zavisne varijable, y , s obzirom na jednu nezavisnu varijablu t , koja obično predstavlja vrijeme. Oznaka koja se ovdje koristi za predstavljanje izvedenica od y s obzirom na t je y' za prvu derivaciju, y'' za drugu, i tako dalje. Red obične diferencijalne jednačbe jednak je derivaciji najvišeg reda od y koja se pojavljuje u jednačbi. U problemu početne vrijednosti, obične diferencijalne jednačbe se rješavaju polazeći od početnog stanja. Koristeći početni uvjet, y_0 , kao i vremensko razdoblje u kojem se treba dobiti odgovor, rješenje se dobiva iterativno. U svakom koraku primjenjuje se određeni algoritam na rezultate prethodnih koraka. U prvom takvom koraku, početni uvjet daje potrebne informacije koje omogućuju nastavak integracije. Kao konačni rezultat program vraća vektor vremenskih koraka kao i odgovarajuće rješenje u svakom koraku. [15]

2.7.2 Ode45

Ode45 je funkcija MatLab softverskog paketa koja omogućava rješavanje sustava običnih diferencijalnih jednačbi. Temelji se na eksplicitnoj Runge-Kutta (4, 5) formuli, Dormand-Prince paru. Ona radi dobro s većinom problema običnih diferencijalnih jednačbi i općenito je prvi izbor za takve probleme. Njena sintaksa poprima sljedeći oblik:

$$[t, y] = \text{ode45}(\text{odefun}, \text{tspan}, y_0, \text{options}) \quad (14)$$

gdje t predstavlja varijablu vremena, y predstavlja rješenje sustava običnih diferencijalnih jednačbi za zadani t , odefun predstavlja sustav diferencijalnih jednačbi koji želimo riješiti, tspan predstavlja interval unutar kojeg se vrši integracija, y_0 predstavlja početne vrijednosti običnih diferencijalnih jednačbi, a options predstavlja naredbe za lakše praćenje izvršavanja funkcije. [16]

2.7.3 Genetički algoritam

Genetički algoritam (GA) je metoda za rješavanje problema ograničene i neograničene optimizacije koja se temelji na procesu prirodne selekcije koji oponaša biološku evoluciju. Algoritam više puta modificira populaciju pojedinačnih rješenja. U svakom koraku, genetički algoritam nasumično odabire pojedince iz trenutne populacije i koristi ih kao roditelje za djecu sljedeće generacije. Tijekom uzastopnih generacija, populacija „evoluirá“ prema optimalnom rješenju. [17]

GA funkcija koristi proširenu Lagrangeovu metodu za rješavanje problema ograničene optimizacije bez integracijskih ograničenja. Problemi optimizacije koje ova funkcija može riješiti poprimaju oblik:

$$\min_x f(x) \quad (15)$$

tako da:

$$c_i(x) \leq 0, i = 1 \dots m \quad (16)$$

$$\text{ceq}_i(x) = 0, i = m + 1 \dots mt \quad (17)$$

gdje $c(x)$ predstavlja ograničenja nelinearne nejednakosti, $ceq(x)$ predstavlja ograničenja jednakosti, m je broj ograničenja nelinearne nejednakosti, a mt je ukupan broj nelinearnih ograničenja. [18]

Njena sintaksa u MatLabu poprima sljedeći oblik:

$$x = ga(fun, nvars, A, b, Aeq, beq, lb, ub, nonlcon) \quad (18)$$

gdje x predstavlja rješenje optimizacijskog problema, fun predstavlja funkciju cilja, $nvars$ predstavlja broj varijabli kojima se opisuje funkcija cilja, A , b , Aeq i beq predstavljaju linearna ograničenja jednakosti i nejednakosti koji u slučaju nelinearnog proces iznose 0, lb predstavlja minimalnu, a ub maksimalnu vrijednost rješenja optimizacije, dok $nonlcon$ predstavlja nelinearna ograničenja definirana zasebnom funkcijom koja uključuje uvjete iz jednadžba (16) i (17). [19]

2.7.4 Fmincon funkcija

Fmincon (eng. *Find minimum of constrained nonlinear multivariable function*) je MatLab metoda temeljena na gradijentu, koja je osmišljena za rad na problemima u kojima su funkcije cilja i ograničenja kontinuirane funkcije te su njihove derivacije također kontinuirane funkcije. [20] Ova metoda može koristiti više algoritama podesivih u opcijama, ali kao zadani koristi algoritam unutarnje točke (eng. *interior-point*) što mu omogućava rješavanje velikih, raštrkanih problema kao i malih, gustih problema. Algoritam zadovoljava granične uvjete u svakoj iteraciji i u mogućnosti je oporavka od „NaN“ i „Inf“ rezultata. [21] S geometrijskog stajališta, metode unutarnje točke pristupaju rješenju iz unutrašnjosti ili eksterijera područja vjerojatnog rješenja, ali nikada nisu na granici. [22]

Sintaksa fmincon algoritma u MatLabu je sljedeća:

$$x = fmincon(fun, x0, A, b, Aeq, beq, lb, ub, nonlcon, options) \quad (19)$$

gdje x predstavlja rješenje optimizacijskog problema, fun predstavlja funkciju cilja, $x0$ predstavlja početnu pretpostavku optimizacijskog problema, A , b , Aeq i beq predstavljaju linearna ograničenja jednakosti i nejednakosti koji u slučaju nelinearnog proces iznose 0, lb predstavlja minimalnu, a ub maksimalnu vrijednost rješenja optimizacije, $nonlcon$ predstavlja

nelinearna ograničenja definirana zasebnom funkcijom koja uključuje uvjete iz jednadžba (16) i (17), a options predstavlja naredbe za lakše praćenje izvršavanja funkcije i mogućnost promjene algoritma za rješavanje problema optimizacije. [20]

2.7.5 Usporedba genetičkog i fmincon algoritma

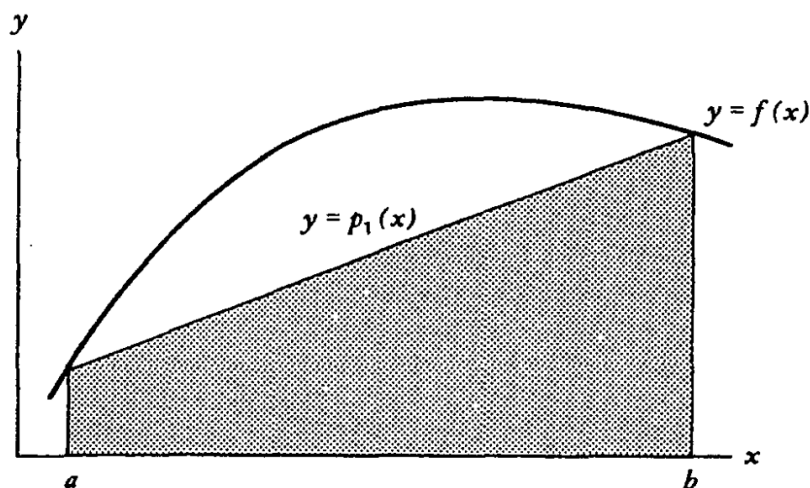
Algoritam fmincon brzo dolazi do lokalnog rješenja unutar svog početnog minimuma, ali ne istražuje izvan njega. Genetički algoritam vrši mnogo više evaluacija funkcija od fmincon algoritma i pronalazi točku blizu globalnog optimuma. On je stohastička funkcija pa se njegovi rezultati mijenjaju sa svakim pokretanjem. Oba algoritma imaju jednostavnu sintaksu pozivanja. [23]

2.7.6 Numerička integracija

U inženjerskim problemima, često se javlja potreba za procjenom određenog integrala funkcije koja nema eksplicitan anti-derivat ili čiji anti-derivat nije lako dobiti. Anti-derivacija zadane funkcije je funkcija čija je derivacija jednaka zadanoj funkciji. [24] Postoji vrlo mala razlika između određenog integrala i antiderivacije, ali postoji velika razlika između neodređenog integrala i antiderivacije jer antiderivacija funkcije ne sadrži brojčanu konstantu koju sadrži njen neodređeni integral. [25] Numeričke metode u tim trenucima pokazuju se kao izuzetno koristan alat za preciznu iterativnu procjenu rješenja.

2.7.7 Trapezoidno pravilo

Trapezno pravilo je najjednostavnije pravilo za numeričko integriranje. Za određivanje površine ispod neke krivulje, treba površinu podijeliti u dovoljan broj jednakih dijelova. Pretpostavlja se da su pojedini dijelovi trapezi. Što je više takvih dijelova rezultat će biti točniji. Površina ispod zadane krivulje razmatra se sumom svih elementarnih površina pojedinih trapeza. [26] Jednostavno trapezoidno pravilo temelji se na aproksimaciji funkcije dužinom koja spaja $(a, f(a))$ i $(b, f(b))$ kao što je prikazano na slici 6. [27]



Slika 6. Ilustracija trapeznog pravila

2.7.8 Funkcija trapz

MatLab funkcija trapz izvodi numeričku integraciju putem trapezoidne metode. Njena sintaksa je sljedeća:

$$Q = \text{trapz}(X, Y) \quad (20)$$

gdje Q predstavlja rezultat integracije, Y funkciju koju želimo integrirati, a X predstavlja specificirani skalarni razmak između aproksimiranih segmenata funkcije. [28]

2.8 Kalijev sulfat

Kalij je jedan od tri najbitnija elementa za održavanje pravilnog rasta biljaka. U poljoprivredi se koristi putem visokokvalitetnih gnojiva koja sadrže kalijev sulfat. Kalijev sulfat je potpuno topiv u vodi što omogućuje bolju integraciju gnojiva u vodi i tako smanjuje potrošnju vode kao i gnojiva. [29] On je također već dobro karakteriziran u brojnim studijama kristalizacije. Zbog brojnih radova o aglomeraciji kristala, odnosu oblika i veličine kristala, kinetici kristalizacije i o utjecaju nekih nečistoća na nju, kao i zbog svoje dobre topljivosti u vodi kao najsigurnijem i najjeftinijem otapalu, kalijev sulfat je odabran za daljnje proučavanje u ovom istraživanju. [30]

3 METODIKA PRORAČUNA

Pri provedbi simulacijskog istraživanja uzeti su podaci za šaržnu kristalizaciju kalijevog sulfata. Fizikalna svojstva i početni uvjeti prikazani su u tablici 1. [1]

Tablica 1. Kinetika, fizikalna svojstva i početni uvjeti u šaržnom kristalizatoru

Parametar	Iznos	Parametar	Iznos
b	1,45	g	1,5
k_b	$2,85 \cdot 10^{20} (\text{s m}^3)^{-1}$	k_g	$1,44 \cdot 10^2 \text{ ms}^{-1}$
E_b/R	7517,0 K	E_g/R	4859,0 K
k_v	1,5	t_f	90,0 min
ρ_c	$2660,0 \text{ kg m}^{-3}$	m	1,2 kg
V	$0,015 \text{ m}^3$	$T(0)$	323 K

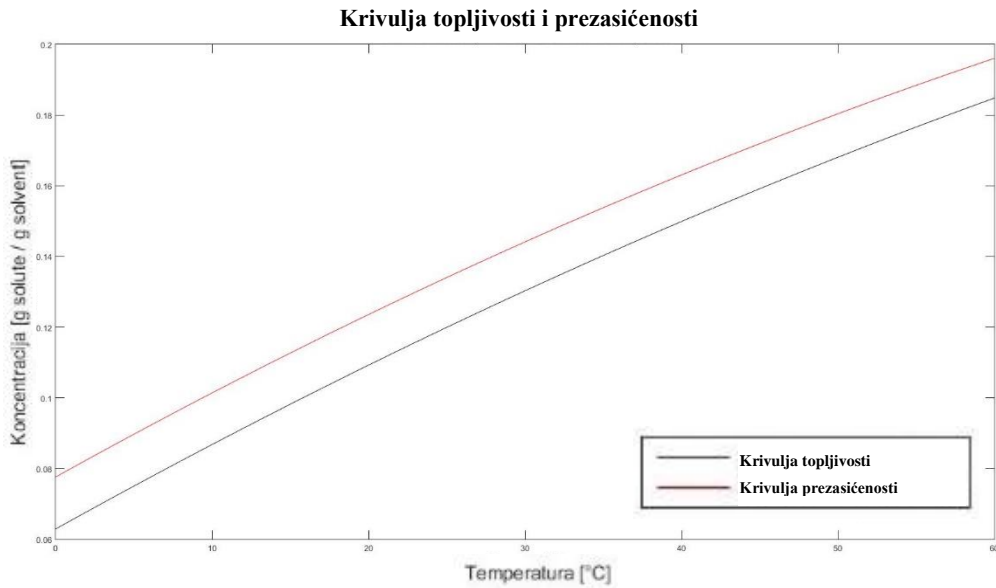
3.1 Metastabilna zona

Metastabilna zona je ograničena krivuljom topljivosti i krivuljom prezasićenosti. Te krivulje određuju se eksperimentalno, ali za kalijev sulfat već su određene i izražene su sljedećim jednadžbama:

$$C_s(T) = 6,29 \cdot 10^{-2} + 2,46 \cdot 10^{-3}T - 7,14 \cdot 10^{-6}T^2 \quad (21)$$

$$C_m(T) = 7,76 \cdot 10^{-2} + 2,46 \cdot 10^{-3}T - 8,10 \cdot 10^{-6}T^2 \quad (22)$$

Funkcije koje sadrže ove jednadžbe navode se u prilogu 8.1 i prilogu 8.2.



Slika 7. Krivulja topljivosti i prezasićenosti kalijevo sulfata

3.2 Relativna prezasićenost

Kinetički fenomeni koji utječu na formiranje kristala su brzina nukleacije i rasta. Pokretačka sila im je neravnotežno stanje sustava koje se mjeri relativnom prezasićenosti kao što je dano jednačinom (2). Programski zapis ove jednačine dan je u prilogu 8.3.

3.3 Model momenta i koncentracija

Bilanca distribucije veličine kristala računa se pojednostavljenim modelom momenata čija rješenja predstavljaju nulti, prvi, drugi ili treći moment u određenom vremenu. Prvo se određuju momenti za kristale cjepiva, a zatim za kristale nastale nukleacijom budući da oni ovise i o trećem momentu kristala cjepiva. Momenti kristala cjepiva računaju se jednačinama:

$$\mu_{0,s} = \text{konst.} \quad (23)$$

$$\frac{d\mu_{1,s}}{dt} = 1 \cdot \mu_{0,s} \cdot k_g \cdot e^{-\frac{E_g}{RT}} \cdot S^g \quad (24)$$

$$\frac{d\mu_{2,s}}{dt} = 2 \cdot \mu_{1,s} \cdot k_g \cdot e^{-\frac{E_g}{RT}} \cdot S^g \quad (25)$$

$$\frac{d\mu_{3,s}}{dt} = 3 \cdot \mu_{2,s} \cdot k_g \cdot e^{-\frac{E_g}{RT}} \cdot S^g \quad (26)$$

dok se momenti kristala nastalih nukleacijom računaju jednadžbama:

$$\frac{d\mu_{0,n}}{dt} = k_b \cdot e^{-\frac{E_g}{RT}} \cdot S^b \cdot (\mu_{3,s} + \mu_{3,n}) \quad (27)$$

$$\frac{d\mu_{1,n}}{dt} = 1 \cdot \mu_{0,n} \cdot k_g \cdot e^{-\frac{E_g}{RT}} \cdot S^g \quad (28)$$

$$\frac{d\mu_{2,n}}{dt} = 2 \cdot \mu_{1,n} \cdot k_g \cdot e^{-\frac{E_g}{RT}} \cdot S^g \quad (29)$$

$$\frac{d\mu_{3,n}}{dt} = 1 \cdot \mu_{2,n} \cdot k_g \cdot e^{-\frac{E_g}{RT}} \cdot S^g \quad (30)$$

Dobivena numerička rješenja primjenjujemo i za određivanje koncentracije otopine u danom trenutku što služi za promatranje razine prezasićenosti, a proizlazi iz masene bilance:

$$\frac{dc}{dt} = -3\rho_c k_v G(t) \cdot \mu_{2,s} \quad (31)$$

Programsko rješenje prikazanih diferencijalnih jednadžbi dano je u prilogu 8.4.

3.4 Početni uvjeti modela momenta

Za rješavanje diferencijalnih jednadžbi potrebno je poznavati početne uvjete. Najlakši početni uvjet za odrediti je početna koncentracija otopine. Prije početka kristalizacije, tj. hlađenja otopine, koncentracija otopine jednaka je koncentraciji zasićene otopine pri početnoj temperaturi. Uvrštavanjem početne temperature, $T(0)$, iz tablice 1 u jednadžbi (21) dobiva se sljedeći izraz:

$$C(0) = 6,29 \cdot 10^{-2} + 2,46 \cdot 10^{-3} \cdot 50^\circ\text{C} - 7,14 \cdot 10^{-6} \cdot (50^\circ\text{C})^2$$

$$C(0) = 0.16805 \frac{\text{g otopljene tvari}}{\text{g otapala}}$$

Momenti kristala cjepiva u trenutku $t = 0$ dobivaju se iz preračunavanja fizikalnih veličina vezanih uz kristal. Napravljena je funkcija koja uzima masu kristala cjepiva (definiranu na

početku programa) i po normalnoj razdiobi (srednja vrijednost 200 μm , standardna devijacija 50 μm) izračuna momente kao početne uvjete. Programski zapis njihovog dobivanja dan je u prilogu 8.5. i prilogu 8.6. Početni uvjeti momenata cjepiva ovise o dodanoj masi kristala cjepiva, a za masu prikazanu u tablici 1 dobivaju se početni uvjeti prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Početni uvjeti momenata cjepiva

MOMENT	VRIJEDNOST
$\mu_0 / -$	$2,8 \cdot 10^7$
μ_1 / m	$7,1 \cdot 10^3$
μ_2 / m^2	1,8
μ_3 / m^3	$4,5 \cdot 10^{-4}$

Početni uvjeti za momente kristala nastalih nukleacijom potrebni za proračun na početku procesa jednaki su nuli budući da tih kristala nema na početku procesa kristalizacije.

3.5 Interpoliranje temperaturnog vektora

Kako bi mogli odrediti temperaturu u svakom trenutku procesa kristalizacije, potrebno je interpolacijom temperatura dobivenih programom za određene vremenske točke, izračunati temperature u svakom trenutku simuliranog procesa. Za to koristimo funkciju za jednodimenzijску interpolaciju „interp1“ koja se temelji na jednadžbi:

$$T = T_i + (t - t_i) \frac{(T_{i+1} - T_i)}{(t_{i+1} - t_i)} \quad (32)$$

Budući da se kristalizacija odvija i pri konačnoj temperaturi od 10 $^{\circ}\text{C}$, taj uvjet dio je funkcije koja se u cijelosti nalazi u prilogu 8.7.

3.6 Funkcija cilja

Funkcija cilja je matematički opis postavljenog cilja svakog numeričkog proračuna. Ona govori kojoj vrijednosti rješenje treba težiti. Budući da se kristalizacija provodi u smjeru rasta kristala cjepiva, a ne u smjeru nastajanja novih nukleusa, funkcija cilja mora predstavljati taj odnos rasta kristala i nukleacije. Stoga funkciju cilja (f) prikazujemo kao omjer konačnih trećih

momenata, tj. ukupnih volumena kristala nastalih nukleacijom i kristala dodanih cijepljenjem pa ona glasi:

$$f = \frac{\mu_{3,n}(t_{konačno})}{\mu_{3,s}(t_{konačno})} \quad (33)$$

U prilogu 8.8 nalazi se programski izražene funkcije cilja s dodacima koji omogućavaju njenu implementaciju u MatLab funkcije genetičkog i fmincon algoritma.

3.7 Dodatni uvjeti vođenja kristalizacije

Kako bi osigurali da optimizacijski algoritmi daju realna rješenja, tj. da prilikom kristalizacije hlađenjem ne dolazi do porasta temperature i da se koncentracija otopine održava unutar metastabilne zone, potrebno je algoritam ograničiti dodatnim ograničenjima koja se zadaju u obliku prikladnom za primjenu u već spomenutim algoritmima:

$$c(x) \leq 0 \quad (34)$$

$$ceq(x) = 0 \quad (35)$$

što daje sljedeća ograničenja:

$$c(1) = -(T(i) - T(i + 1)) \quad (36)$$

$$c(2) = C(j) - C_m(j) \quad (37)$$

$$c(3) = S(konačni) - S(zadani) \quad (38)$$

Ograničenje c(1) osigurava da temperatura u kristalizatoru može samo padati ili ostati ista. Ograničenje c(2) osigurava da koncentracija otopine nikada ne prijeđe granicu krivulje prezasićenosti. Ograničenje c(3), provjerava je li na kraju procesa dobivena željena relativna prezasićenost. Programski zapisi nalaze se u prilogu 8.9. za genetički algoritam i u prilogu 8.10. za „fmincon“ algoritam.

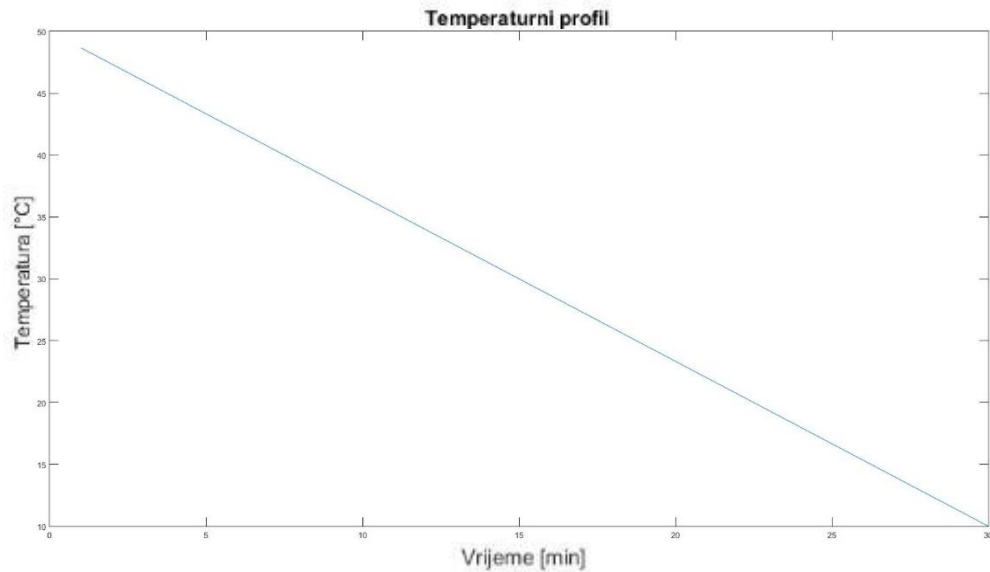
4 REZULTATI I RASPRAVA

U ovom poglavlju opisat će se program i svi njegovi dijelovi, kao i grafički rezultati kojima se prikazuje optimalni temperaturni profil, koncentracija otopine, relativno prezasićenje i vrijednosti momenata u svakom trenutku simulacije kristalizacije hlađenjem. Također će se simulacija pokretati pri različitim početnim uvjetima kako bi se ustanovilo pri kojim je početnim uvjetima moguće simulacijom ostvariti što veći omjer veličine kristala nastalih nukleacijom i kristala cjepiva.

4.1 Opis programa

Za provedbu funkcija izveden je program koji ih redom poziva i provodi proračun. Programski zapis nalazi se u prilogu 8.11. Za lakše razumijevanje rezultata ovdje se tumači struktura i način izvedbe programa .

Programsko rješenje u prilogu 8.11. sastoji se od tri dijela: unosa konstanti i traženih uvjeta, proračuna temperaturnog profila genetičkim i „fmincon“ algoritmom i grafičkog prikaza rezultata. U prvom dijelu zadaju se fizikalne vrijednosti karakteristične za kalijev sulfat prikazane u tablici 1. Zadaje se početna i konačna temperatura kristalizacije ($T = 50 - 10$ °C), vrijeme trajanja kristalizacije ($t = 90$ min) i vrijeme promatranja sustava ($t = 95$ min), broj točaka koje će definirati gradijent temperaturnog profila i maksimalnu relativnu prezasićenost koju sustav smije postići na kraju procesa ($S = 0.01$). U nastavku prvog dijela programa funkcijom linspace definira se temperaturni i vremenski vektor i dobiva se linearni temperaturni profil prikazan na slici 8.



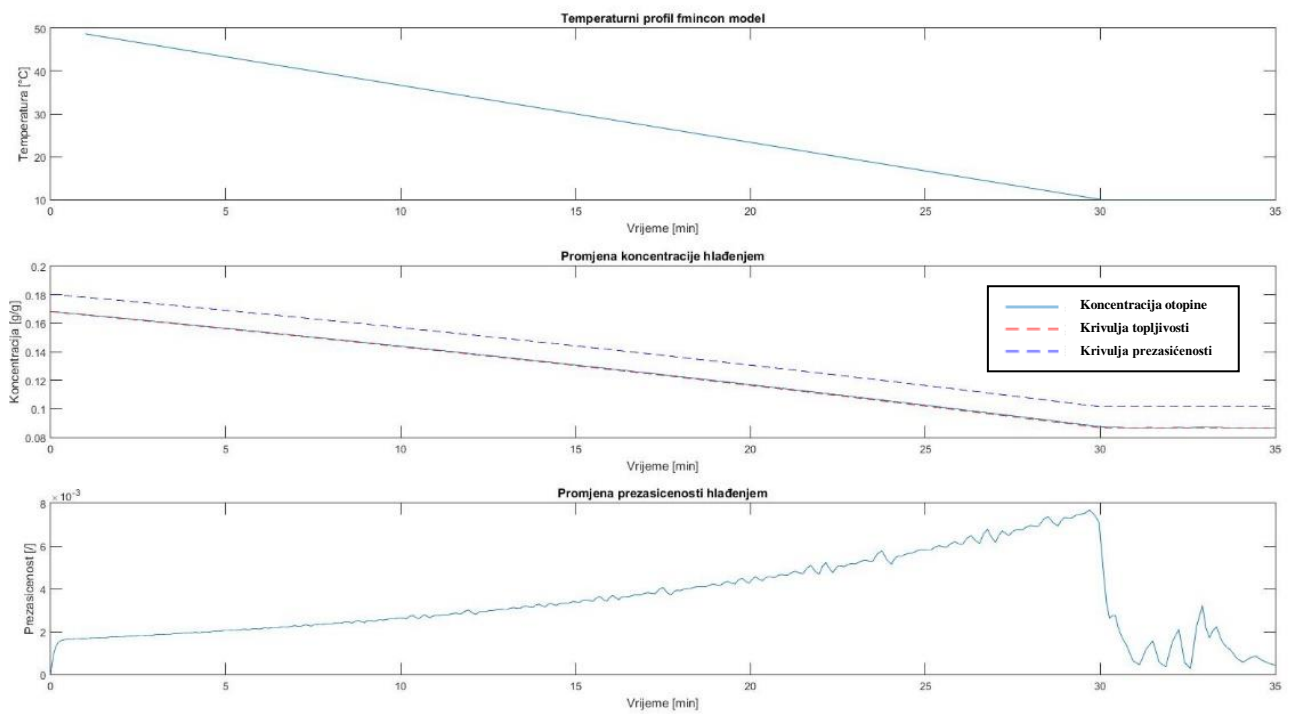
Slika 8. Temperaturni profil dobiven funkcijom linspace

U drugom djelu programa koriste se dva optimizacijska algoritma, genetički algoritam i `fmincon` funkcija, kako bi se numeričkom metodom izračunao optimalni temperaturni profil koji će zadovoljavati funkciju cilja i dodatne uvjete navedene u prethodnom poglavlju. U sljedećoj pod cjelini će se objasniti zašto `fmincon` funkciji prethodi funkcija genetičkog algoritma. Za ove funkcije također je potrebno uz već spomenuta ograničenja dodati i uvjete maksimalne i minimalne temperature kojima definiramo raspon temperatura unutar kojih naš program traži optimalni temperaturni profil, a to su početna temperatura ($T = 50^{\circ}\text{C}$) i konačna temperatura ($T = 10^{\circ}\text{C}$).

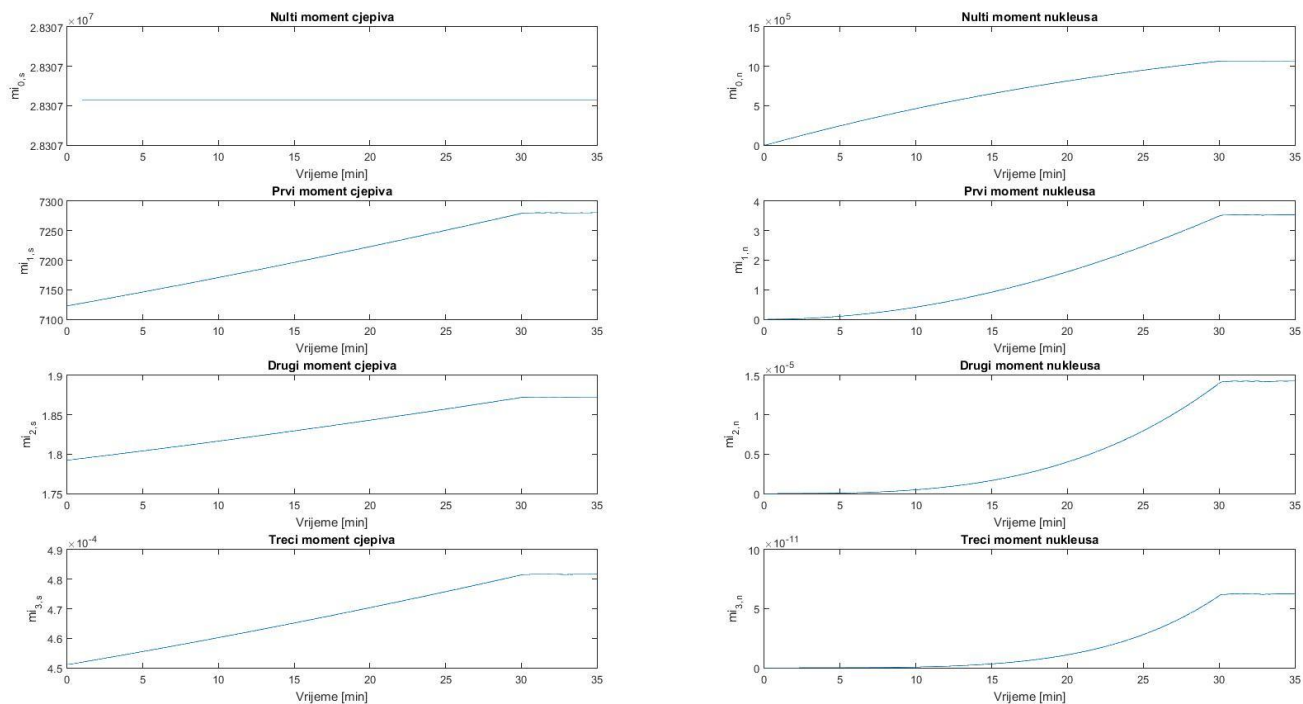
U zadnjem djelu programa ispisane su naredbe kojima se definiraju grafički prozori potrebni za jasan prikaz tijeka simulacije i finalnih rezultata. Prvi grafički prikaz čine prozor s temperaturnim profilom, koncentracijom i relativnom prezasićenosti ostvarenih nakon provedbe optimizacije genetičkim algoritmom. Drugi grafički prozor daje nam identične informacije samo za `fmincon` funkciju. Treći grafički prozor prikazuje nam sve momente kristala nastalih cijepljenjem i nukleacijom. Ovim prozorom prati se karakteristična duljina, površina i volumen kristala tijekom kristalizacije, a usporedbom trećih momenata prati se izvršavanje funkcije cilja.

4.2 Postupak izvedbe i prilagodbe programa

Prva verzija programa temeljila se samo na fmincon funkciji za računanje optimalnog temperaturnog profila. Kao polazni temperaturni profil uzeta je linearna promjena temperature, slika 8. Rješenje je bio temperaturni profil koji se nije znatno razlikovao od linearnog jer je kriterije zadovoljio proračunom lokalnog minimuma funkcije cilja. Prikaz takvog rješenja dan je slikom 9a i 9b.

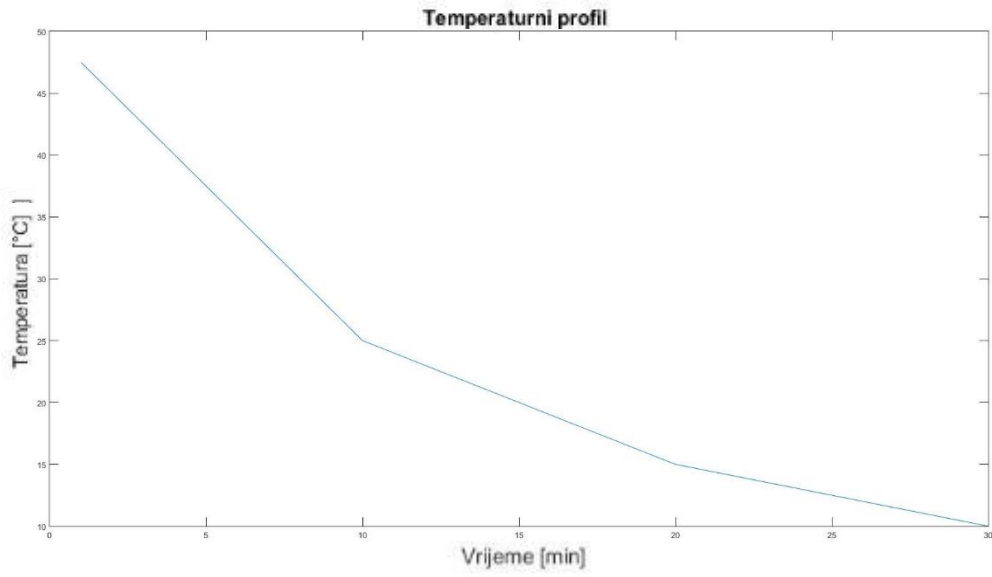


Slika 9a. Rezultati dobiveni inicijalnim programom – temperaturni profil, koncentracija i relativno prezasićenje

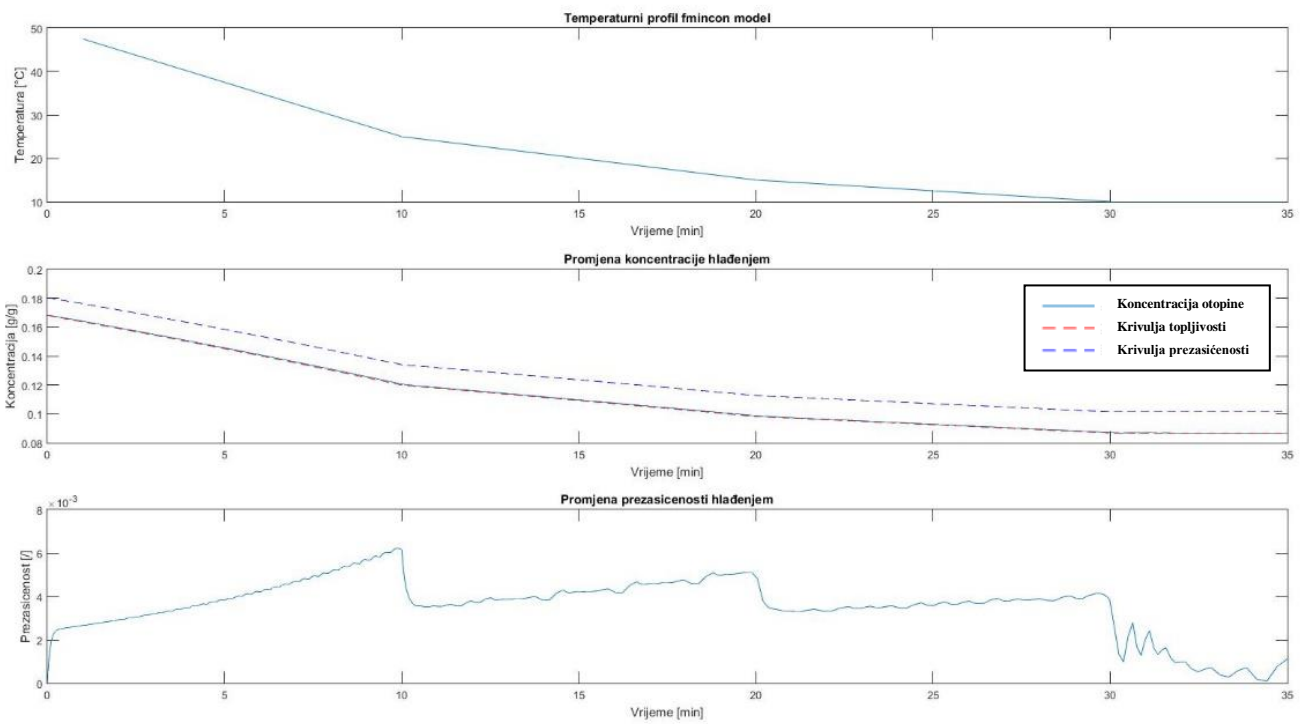


Slika 9b. Rezultati dobiveni inicijalnim programom - momenti

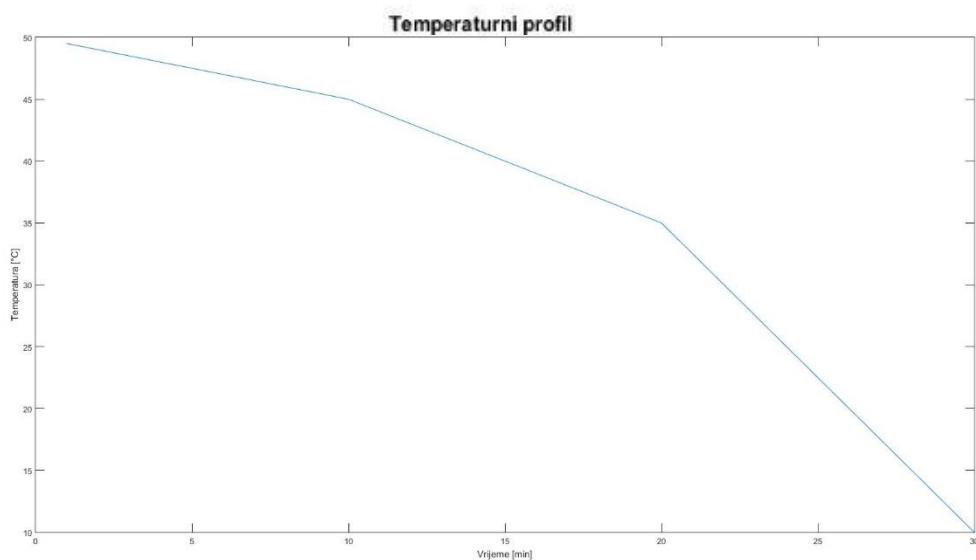
Budući da se u literaturi navodi mogućnost provođenja kristalizacije s tri različita temperaturna profila, od kojih je jedan i linearni, programu je ovaj puta zadan drugačiji polazni profil u nadi da će se dobiti rezultati za preostala dva temperaturna profila kao što su na slici 3. U prvom pokušaju je kao polazni temperaturni profil zadan profil prirodnog hlađenja, a u drugom profil kontroliranog hlađenja. Polazni temperaturni profili prikazani su na slikama 10a. i 11a. Temperaturni profil kao i koncentracija otopine te relativna prezasićenost koji su dobiveni tim polaznim temperaturama prikazani su na slikama 10b i 11b.



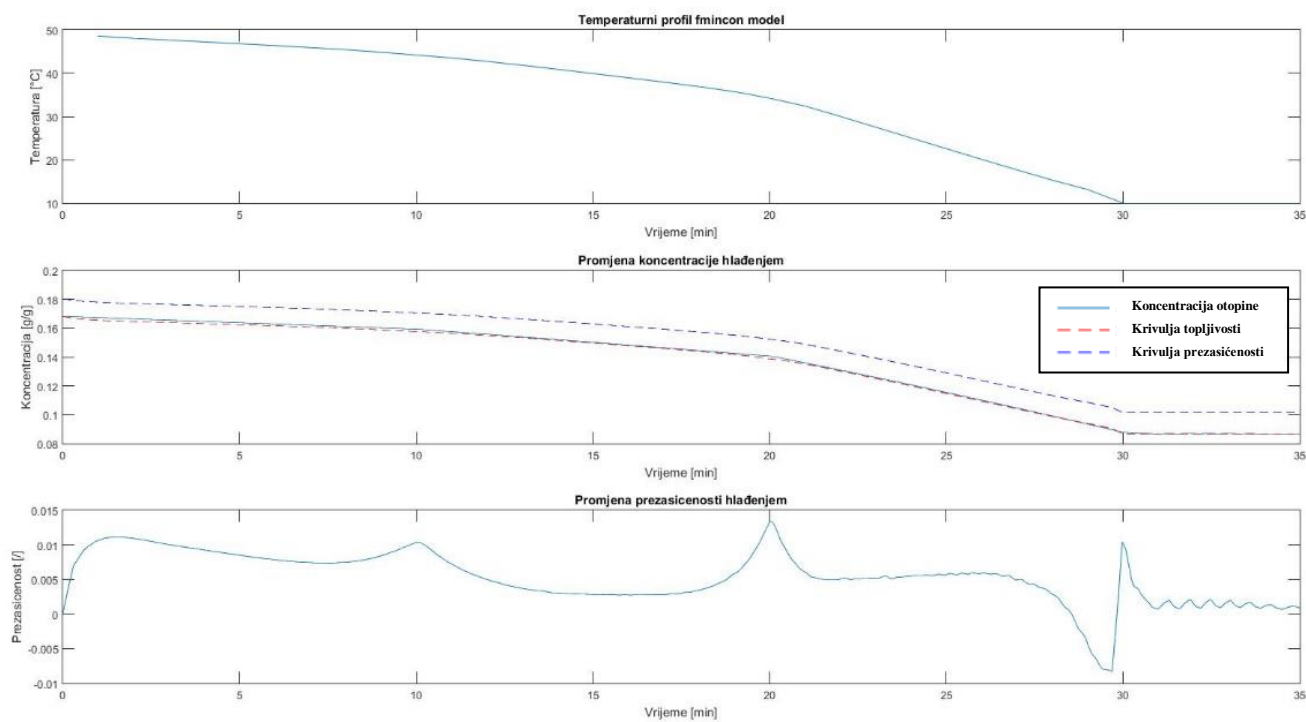
Slika 10a. Temperaturni profil prirodnog hlađenja



Slika 10b. Grafički prozor za polazni temperaturni profil prirodnog hlađenja



Slika 11a. Temperaturni profil kontroliranog hlađenja



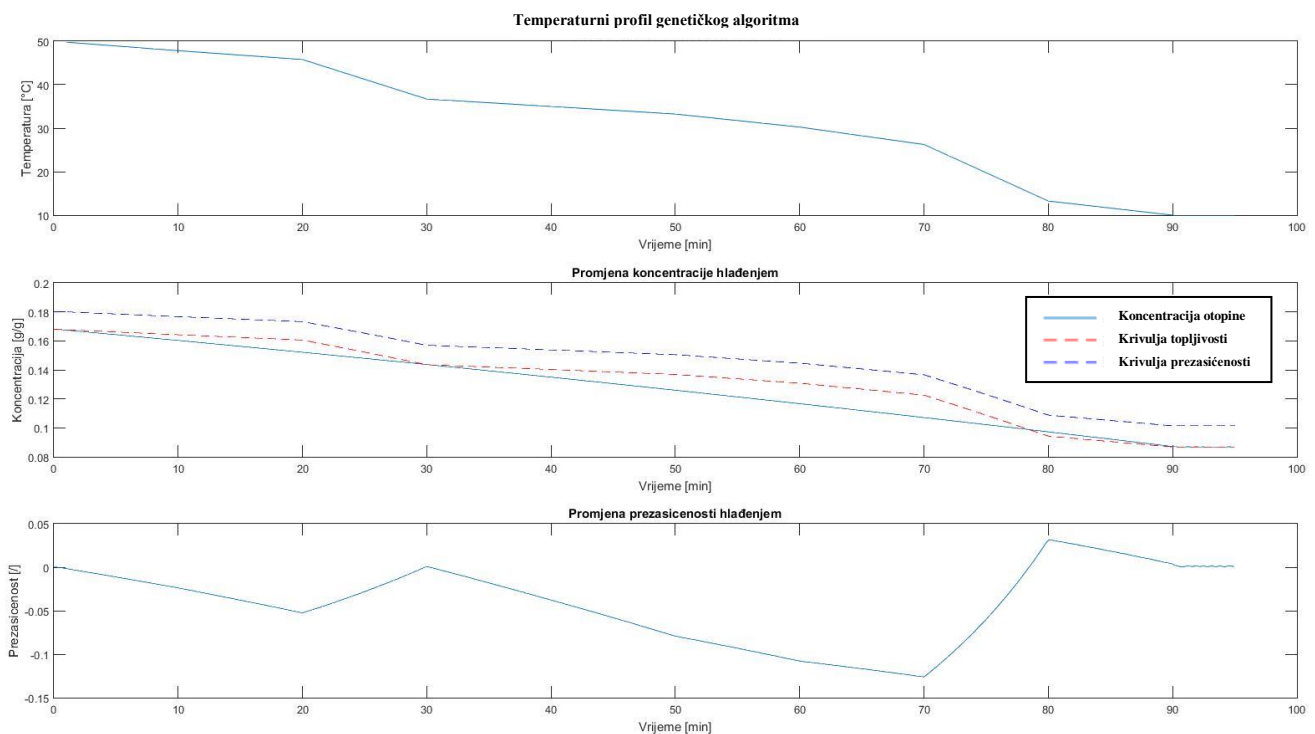
Slika 11b. Grafički prozor za polazni temperaturni profil kontroliranog hlađenja

Iz danih slika vidljivo je da su moguća sva tri načina vođenja kristalizacije prikazana na slici 3. Kako bi omogućili programu da funkciju cilja zadovolji promatrajući kristalizaciju u cijelosti i da ne pronade optimalni temperaturni profil prihvaćajući prvo moguće rješenje koje možda nije optimalno, potrebno je optimizaciju vršiti globalnim algoritmom kao što je genetički algoritam.

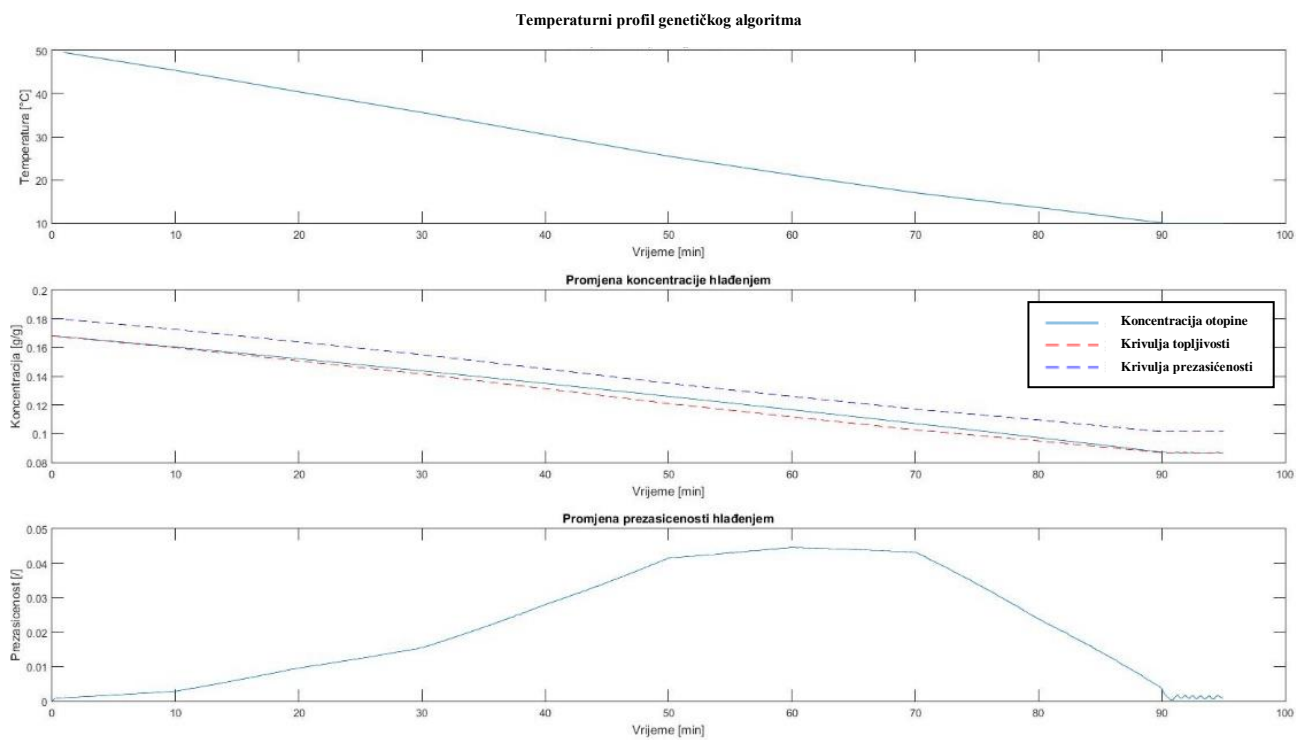
Uvođenjem genetičkog algoritma značajno se povećava vrijeme provođenja programskog proračuna, što je i očekivano zbog složenosti provedbe genetičkog algoritma. Njegovim uvođenjem ne dolazi do značajne promjene vrijednosti funkcije cilja, ali to je zato što je fmincon algoritam ponudio samo jedno od mogućih rješenja optimizacijskog problema, tj. ponuđen je lokalni minimum funkcije cilja. Zbog karakteristične stohastičke funkcije genetičkog algoritma, moguće je dobiti različite temperaturne profile, odnosno, moguće je ostvariti sva tri temperaturna profila za iste početne uvjete, što će biti prikazano u sljedećoj pod cjelini.

4.3 Rezultati pri pretpostavljenim početnim uvjetima

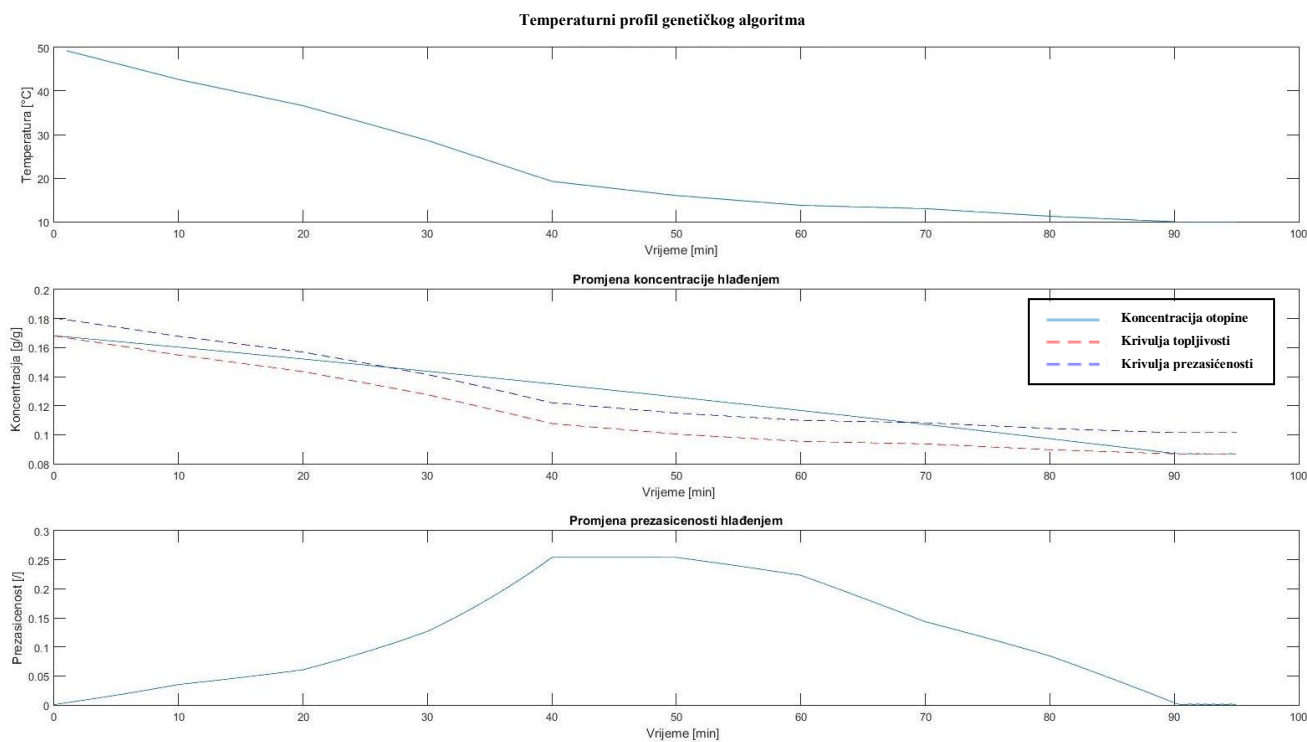
Genetičkim algoritmom koji traži globalni minimum funkcije i nasumično zadaje početne točke dobivaju se različiti temperaturni profili kao što je prikazano na slikama 12a, 12b i 12c. Tijekom provedbe simulacija primijećeno je da učestalost pojave temperaturnog profila prikazanog na slici 12a je nešto veća od ostalih pa će se u daljnjim ispitivanjima rezultati vezani uz njega (slike 13a i 14a) uzimati kao referentni.



Slika 12a. Prikaz prvog temperaturnog profila, koncentracije i relativne prezasićenosti dobivenih genetičkim algoritmom

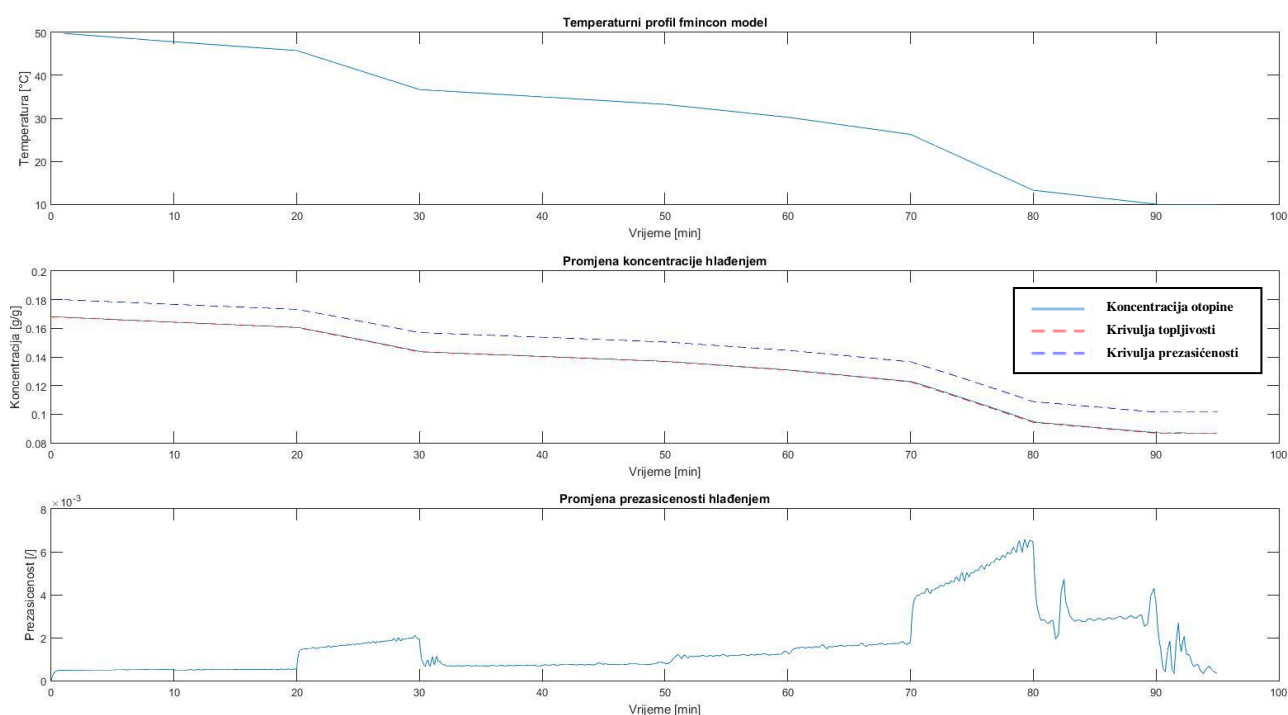


Slika 12b. Prikaz drugog temperaturnog profila, koncentracije i relativne prezasićenosti dobivenih genetičkim algoritmom

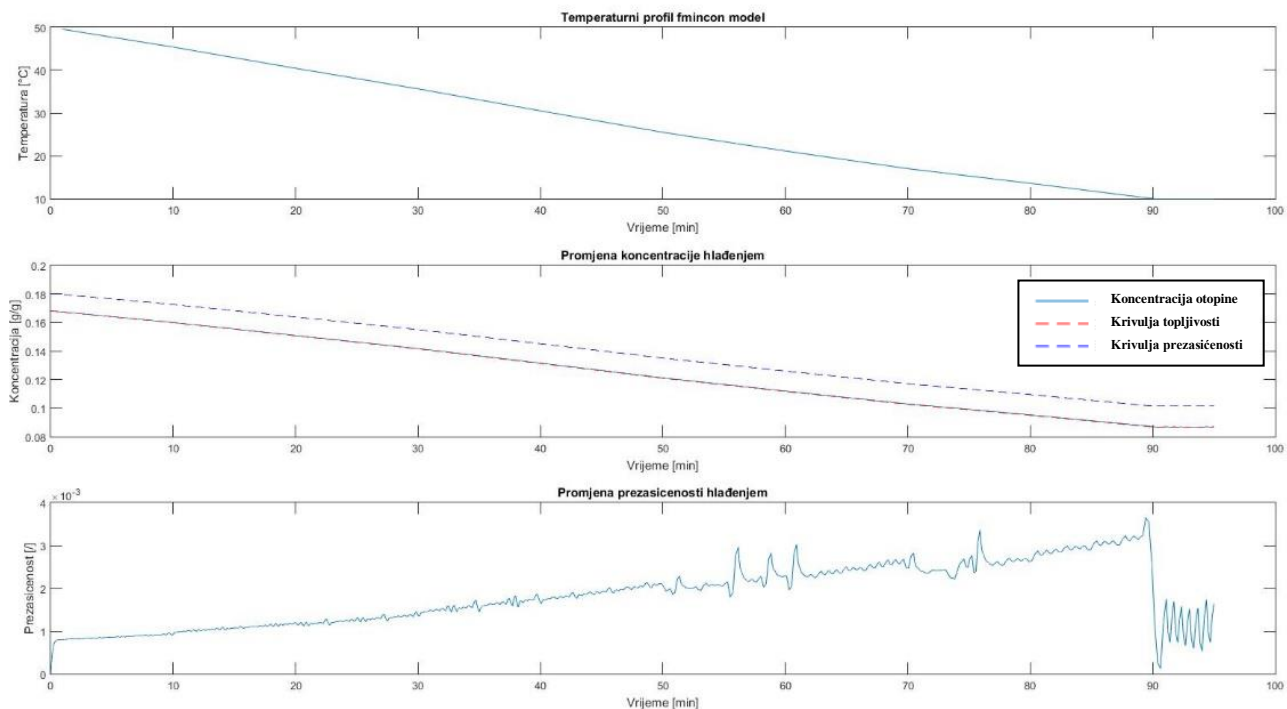


Slika 12c. Prikaz trećeg temperaturnog profila, koncentracije i relativne prezasićenosti dobivenih genetičkim algoritmom

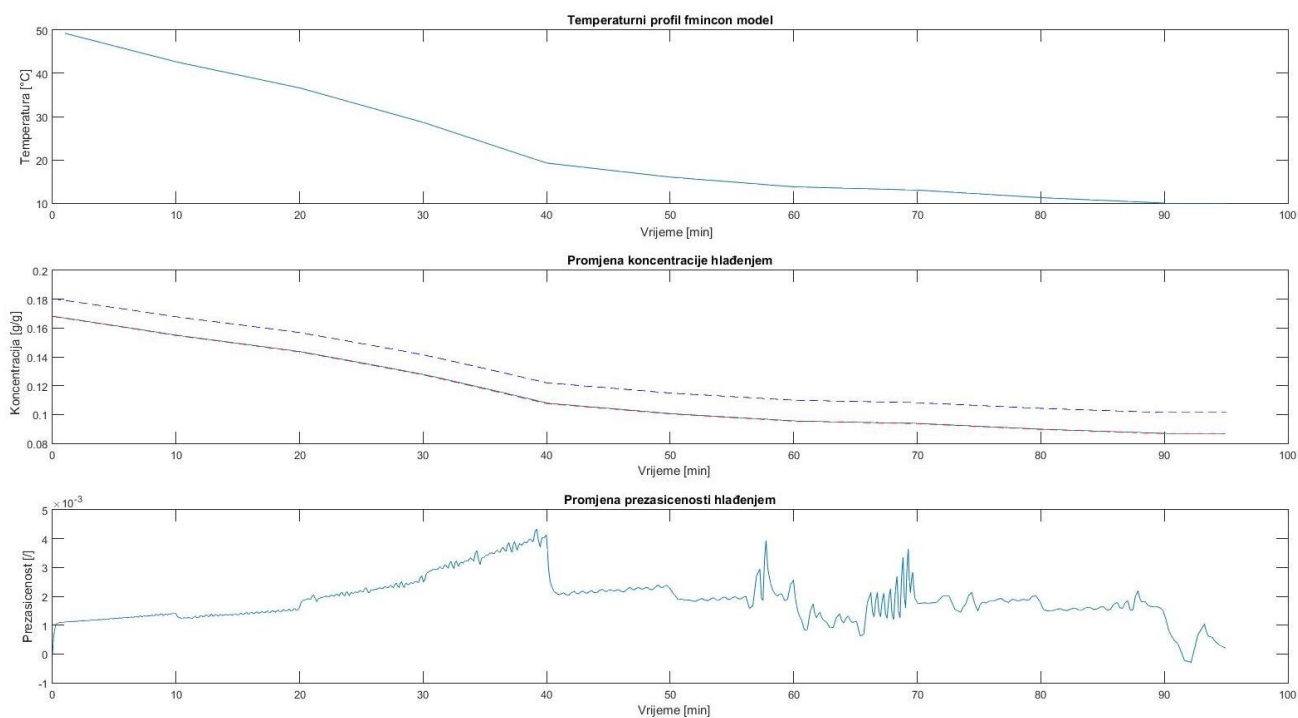
Iz prikazanih slika vidljivo je da dva moguća rješenja ne zadovoljavaju uvjet koji osigurava da se koncentracija otopine održava u metastabilnoj zoni, čime se osigurava potrebna pokretačka sila za rast kristala. Zbog toga se dobiveni temperaturni profili genetičkim algoritmom uvrštavaju u fmincon funkciju kao početni temperaturni profili. Fmincon funkcija iz tih temperatura interpolacijom proračunava dodatne točke koje može koristiti kao parametre za optimizaciju. Rezultati dobiveni nakon izvršavanja fmincon funkcije prikazani su na slikama 13a, 13b i 13c. Rezultati se razlikuju zbog različitih početnih temperaturnih profila dobivenih genetičkim algoritmom.



Slika 13a. Prikaz prvog temperaturnog profila, koncentracije i relative prezasićenosti dobivenih fmincon funkcijom uz početni temperaturni profil iz slike 12a

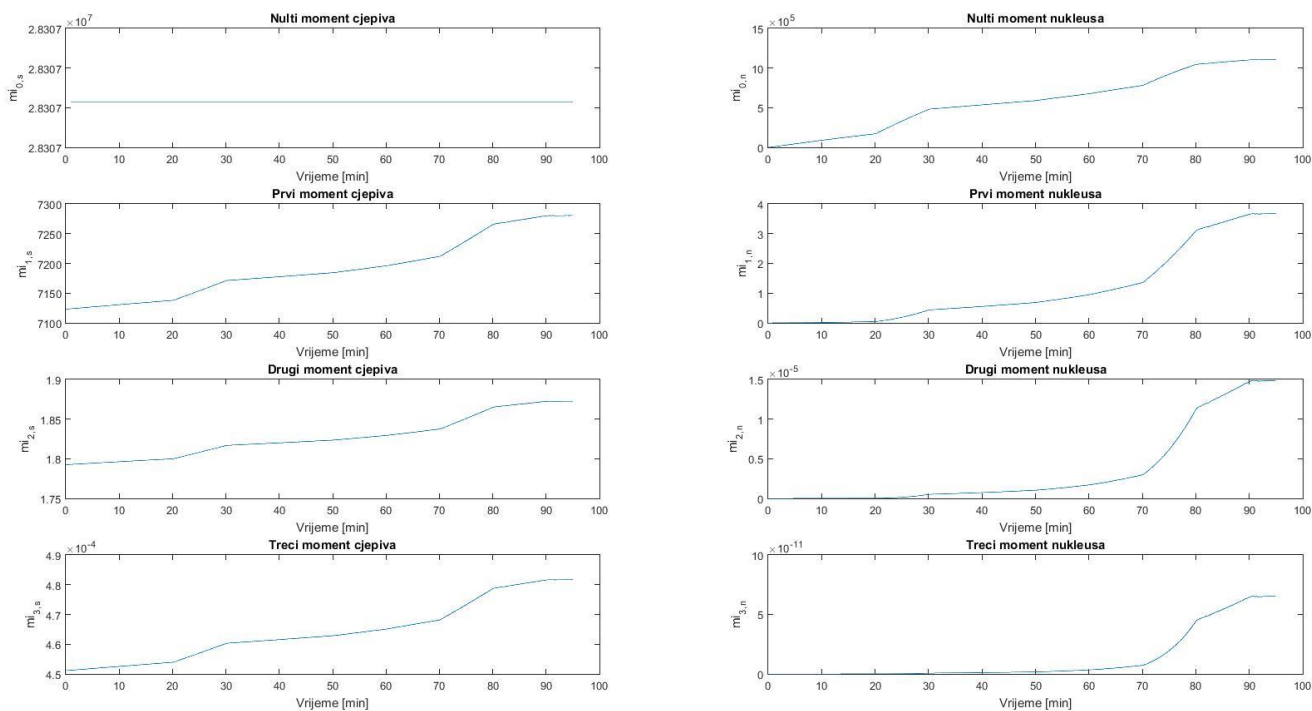


Slika 13b. Prikaz drugog temperaturnog profila, koncentracije i relativne prezasićenosti dobivenih fmincon funkcijom uz početni temperaturni profil iz slike 12b

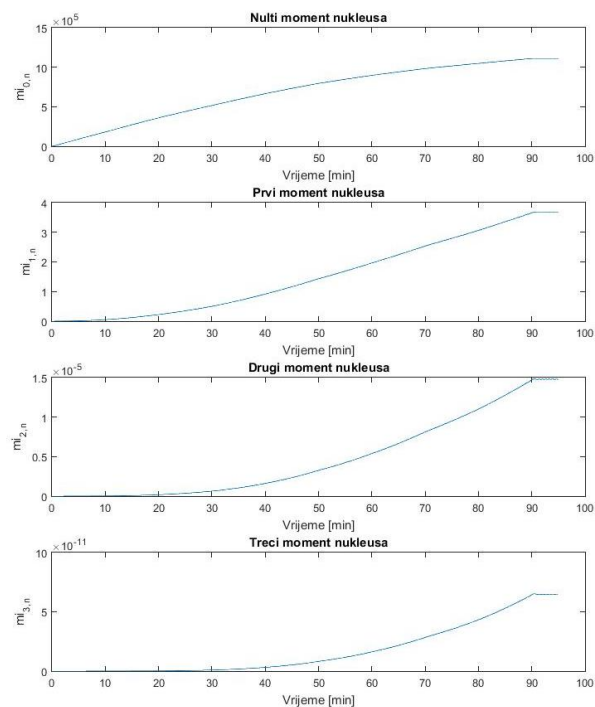
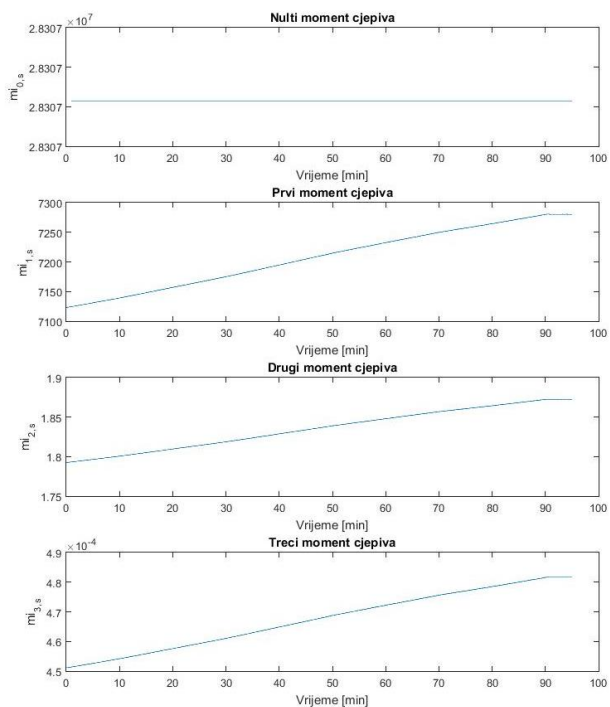


Slika 13c. Prikaz trećeg temperaturnog profila, koncentracije i relativne prezasićenosti dobivenih fmincon funkcijom uz početni temperaturni profil iz slike 12c

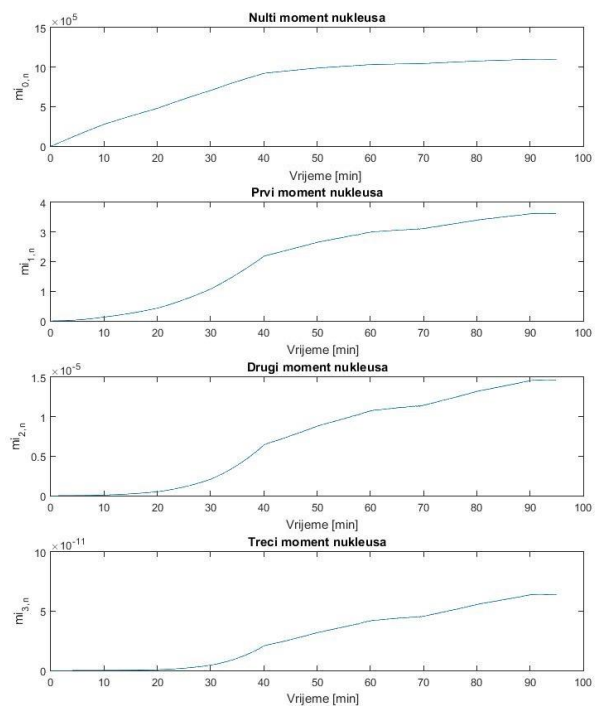
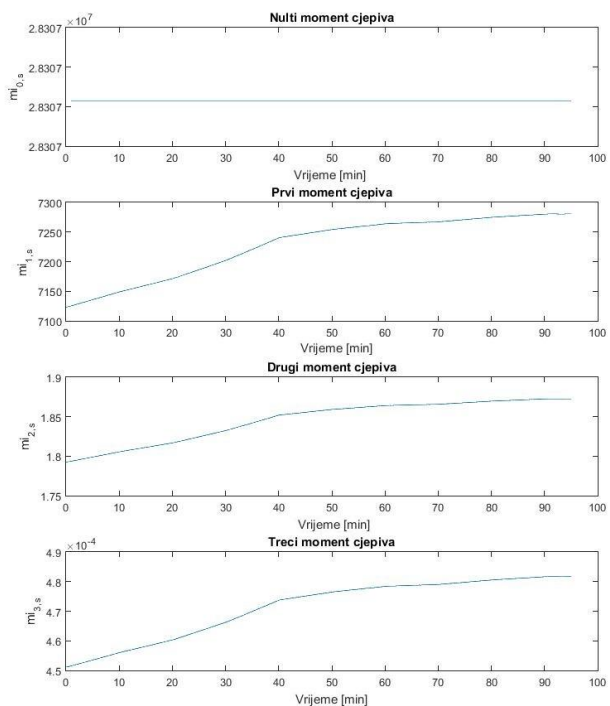
Iz prikazanih slika vidljivo je da sada optimizacija uspijeva zadovoljiti uvjet kojim se koncentracija održava u metastabilnoj zoni. Iz tih temperaturnih profila program može simulirati tijek rasta kristala i nastanka novih kristala nukleacijom prikazanih vrijednostima momenata. Grafički prikaz momenata kristala kalijevog sulfata za dane početne uvjete dani su na slikama 14a, 14b i 14c.



Slika 14a. Momenti izračunati za temperaturni profil iz slike 13a.



Slika 14b. Momenti izračunati za temperaturni profil iz slike 13b



Slika 14c. Momenti izračunati za temperaturni profil iz slike 13c

4.4 Analiza utjecaja fizikalnih veličina na funkciju cilja

Do sada provedene simulacije razlikovale su se samo po početnim temperaturnim profilima, tj. imale su jednake fizikalne veličine kristalizacije (masa cjepiva, početna i konačna temperatura, trajanje procesa kristalizacije) i stupanj parametrizacije temperaturnog profila (broj zadanih točaka fmincon i genetičkog algoritma) kojim se mijenja broj točaka koje podlažu optimizaciji i u konačnici formiraju temperaturni profil. Fizikalne veličine i stupnjevi parametrizacije za svaki algoritam koji su korišteni u prethodnim simulacijama prikazani su u tablici 3.

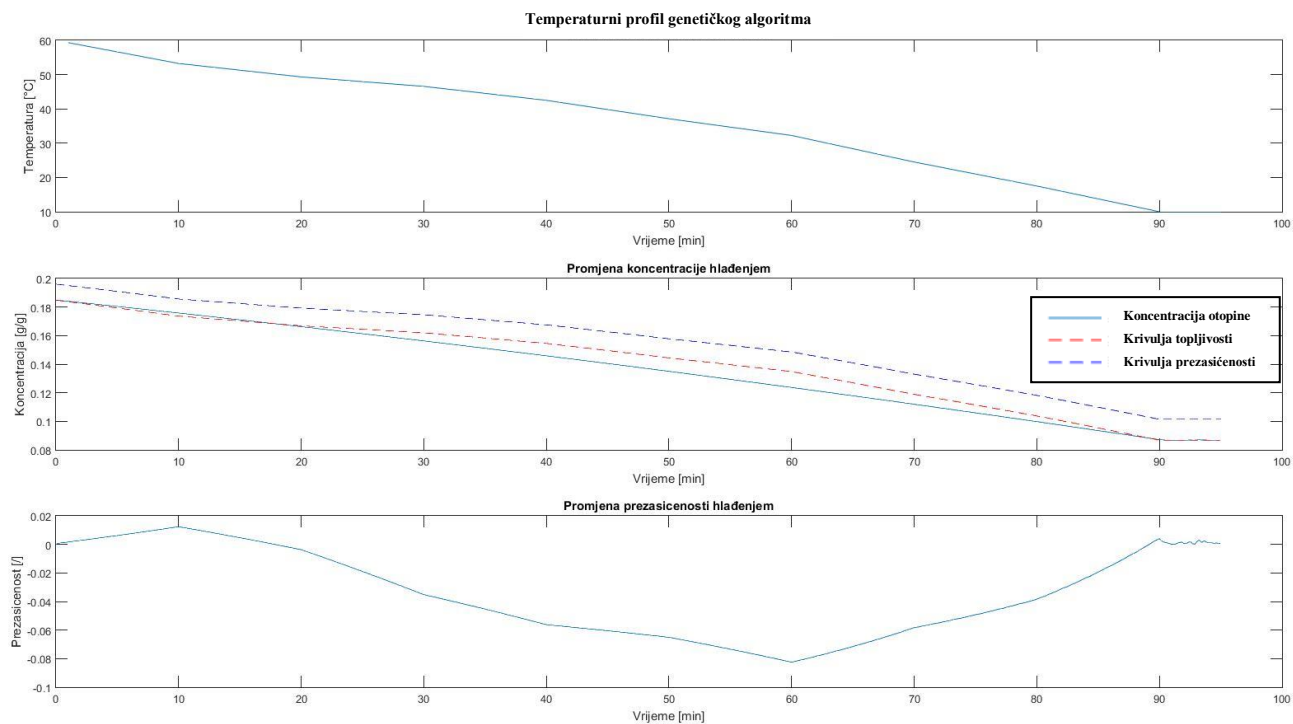
U nastavku rada provodi se ispitivanje utjecaja fizikalnih veličina na ispunjavanje funkcije cilja, tj. promatrat će se promjena funkcije cilja i dobivenih rješenja u odnosu na promjenu početne i završne temperature, trajanja procese kristalizacije i mase cjepiva.

Tablica 3. Fizikalne veličine i broj točaka parametrizacije

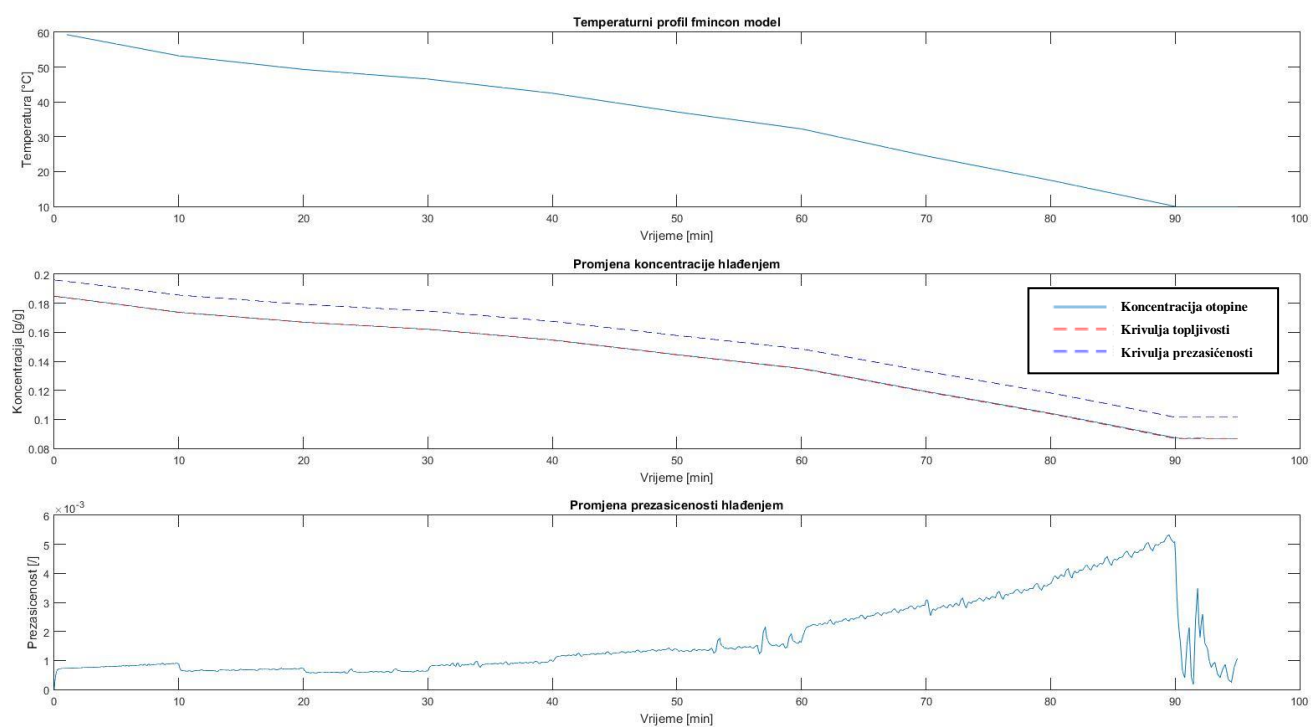
VELIČINA	VRIJEDNOST
m/ kg	1,2
T_poc/ °C	50
T_fin/ °C	10
konacno_vrijeme/ min	90
vrijeme_motrenja/ min	95
broj_zad_tocaka/ -	10
broj_zad_tocaka_fmincon/ -	100

4.4.1 Promjena početne temperature

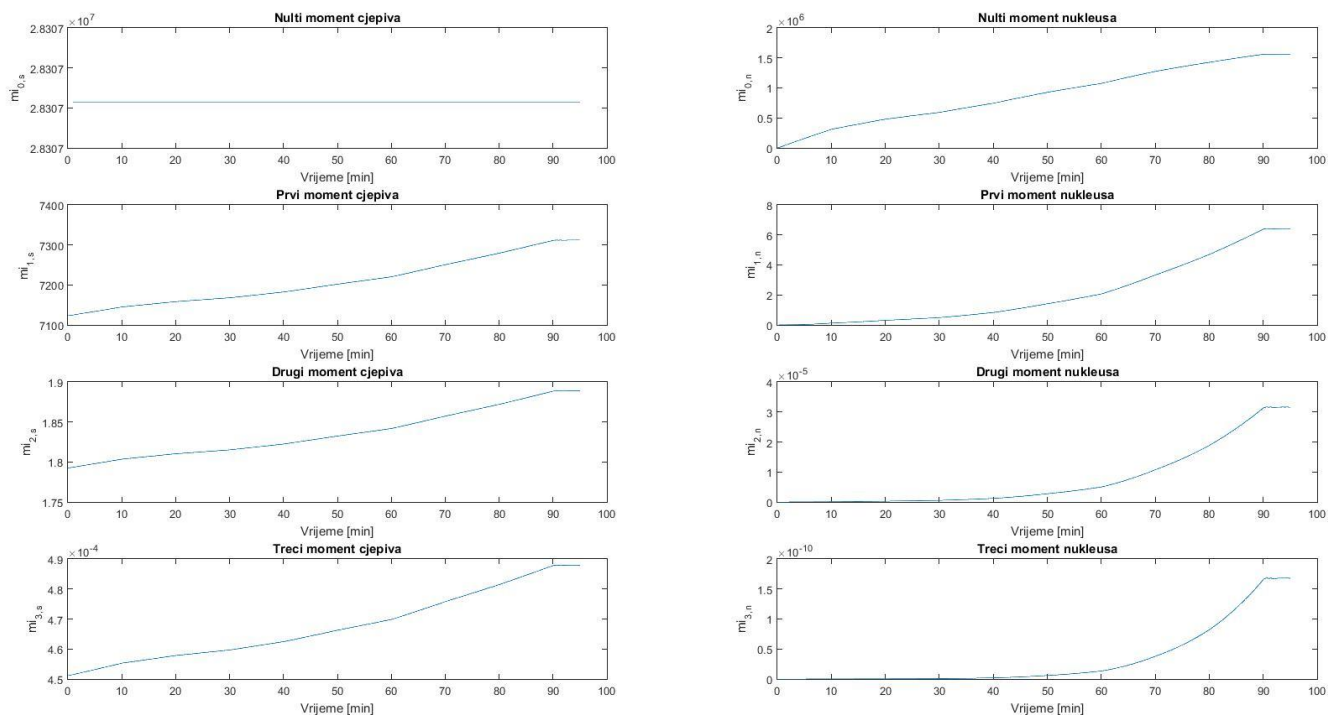
U prethodim simulacijama koristila se početna temperatura od 50°C, po uzoru na literaturu. [1] Početna temperatura utječe na količinu tvari koja se može otopiti u otopini pa samim time i na količinu tvari koja će se moći iskristalizirati prilikom hlađenja. Kako bismo ispitali ako je moguće povećanjem temperature i većom količinom otopljene tvari ostvariti bolju kvalitetu kristala produkta, provodi se simulacija s početnom temperaturom 60°C. Rezultati dobiveni simulacijom pri tom uvjetu prikazani su na slikama 15a, 15b i 15c.



Slika 15a. Prikaz temperaturnog profila genetičkog algoritma



Slika 15b. Prikaz temperaturnog profila fmincon funkcije



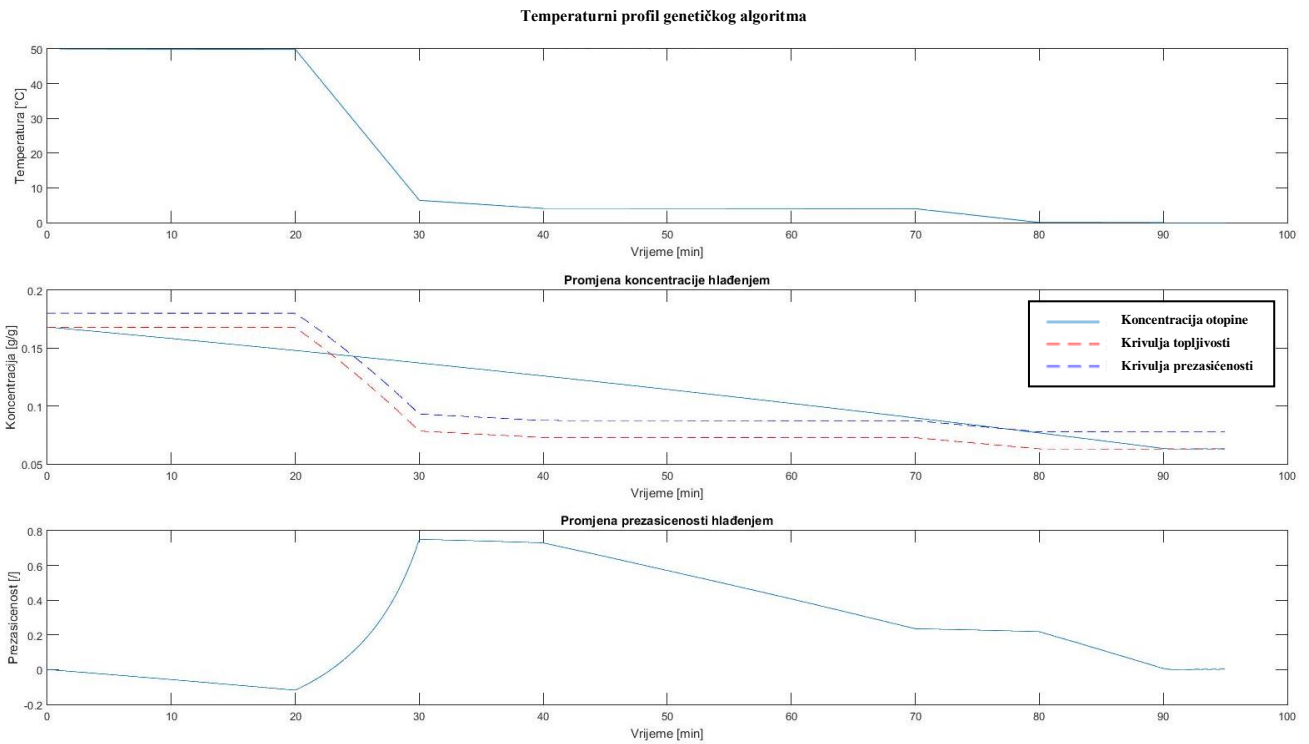
Slika 15c. Prikaz svih momenata tijekom reakcije

Usporedbom dobivenih grafova s grafovima za kristalizaciju s početnom temperaturom od 50°C prikazanu na slikama 12a, 13a i 14a vidljive su značajne razlike. Finalni temperaturni profil kristalizacije s povećanom početnom temperaturom ima znatno nagliji početni pad temperature. Također je vidljiva promjena u količini i obliku kristala nastalih nukleacijom. Povećanjem početne temperature nastalo je deset puta više kristala nukleacijom i oni su dvostruko veći od onih dobivenih pri 50°C , a veličina kristala dovedenih cijepljenjem malo se smanjila. Ovi rezultati ukazuju u veću vrijednost funkcije cilja i iz njih možemo zaključiti da povećanjem početne temperature ne utječemo pozitivno na veličinu kristala cjepiva i na količinu i veličinu kristala nastalih nukleacijom.

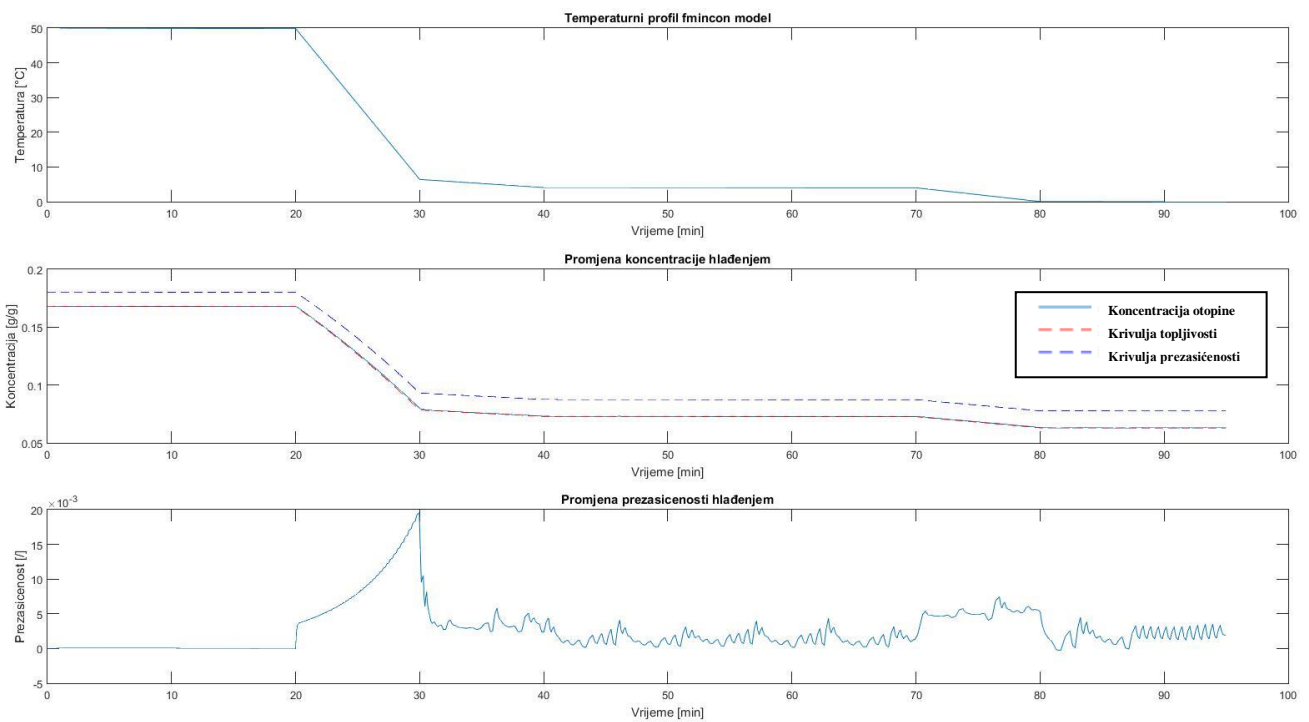
4.4.2 Promjena završne temperature

Sljedeći predmet istraživanja bio je utjecaj završne temperature na funkciju cilja. Završna temperatura također znatno utječe na količinu i veličinu iskristalizirane tvari. Prema krivulji topljivosti, u slučaju kalijevog sulfata, niže temperature omogućavaju veću količinu iskristalizirane tvari. Zbog toga se za ispitivanje simulacije u ovom slučaju uzima niža

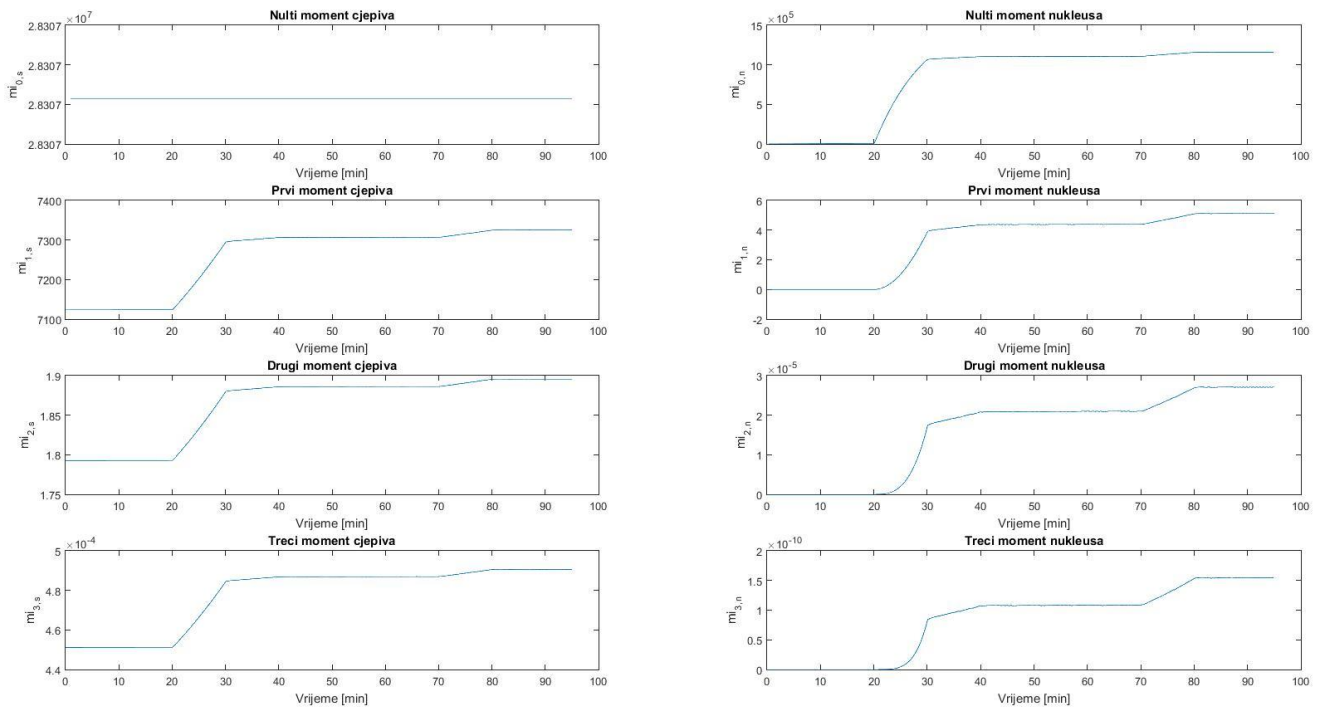
temperatura od dosadašnjih 10°C, $T_{fin} = 0^\circ\text{C}$. Rezultati dobiveni simulacijom s tim uvjetom prikazani su na slikama 16a, 16b i 16c.



Slika 16a. Prikaz temperaturnog profila genetičkog algoritma



Slika 16b. Prikaz temperaturnog profila fmincon funkcije

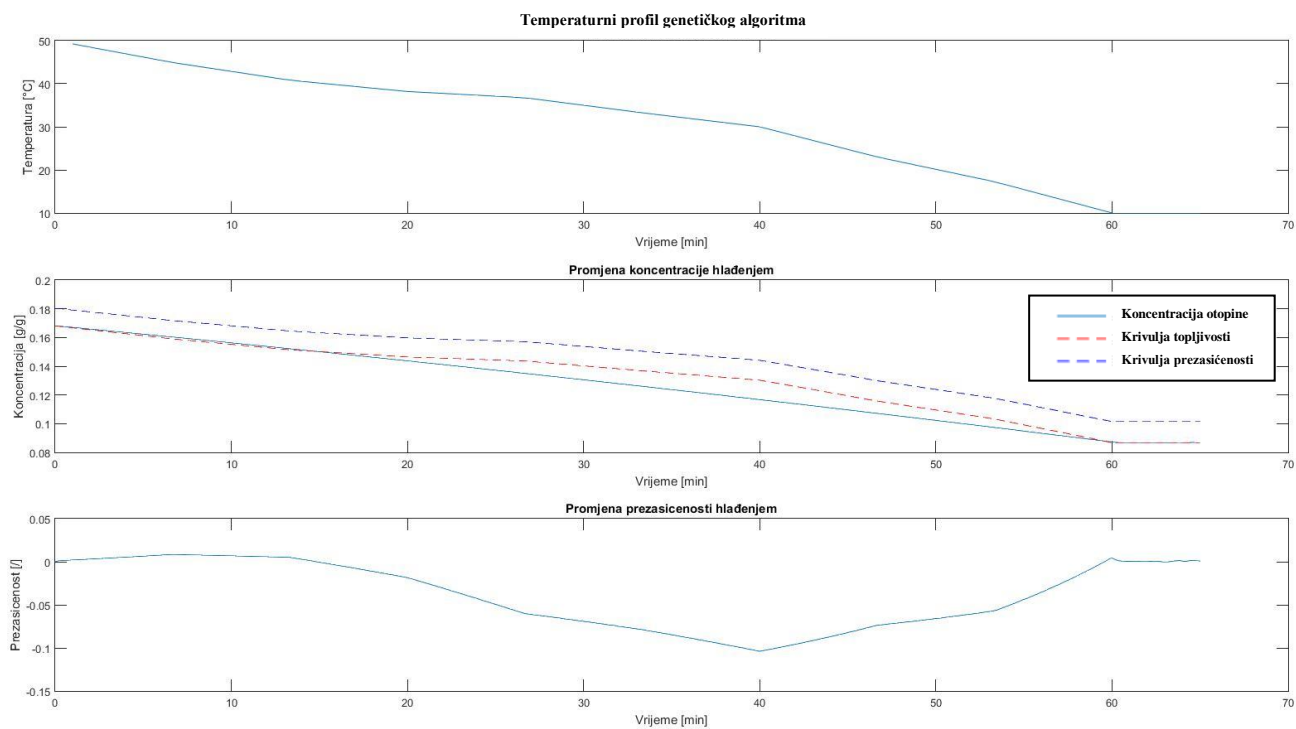


Slika 16c. Prikaz svih momenata tijekom reakcije

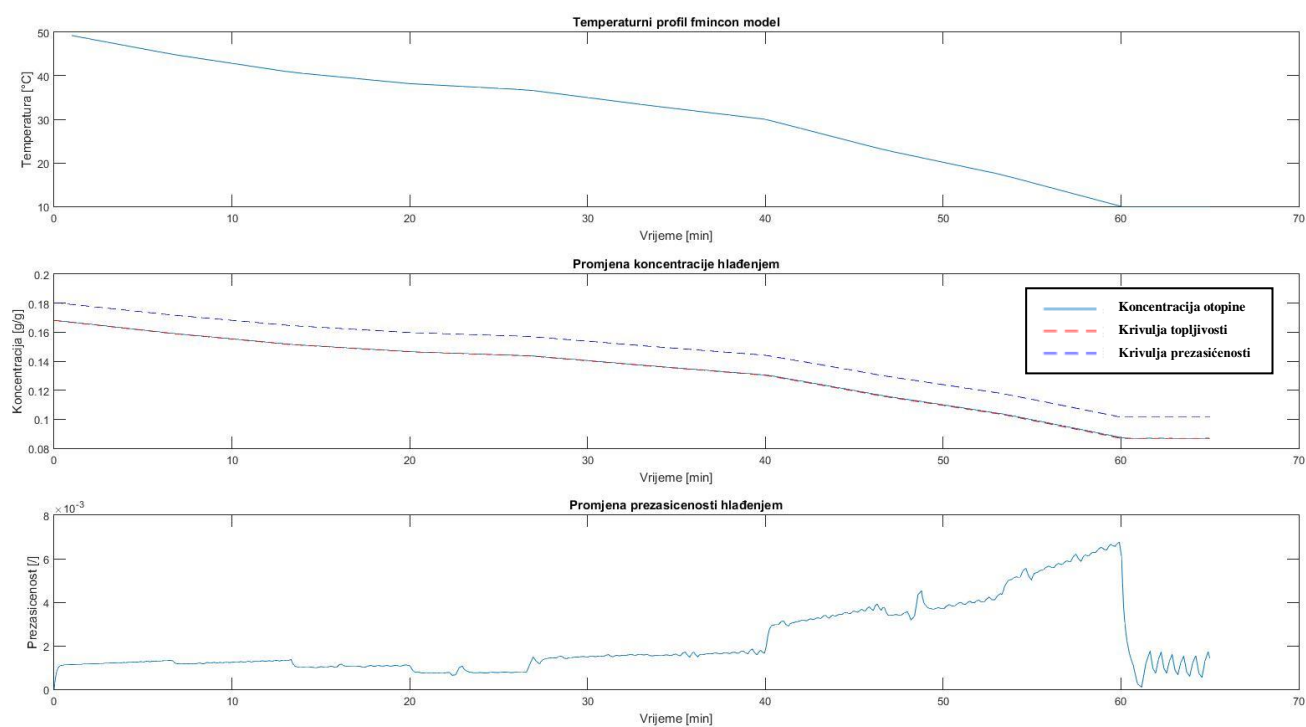
Iz prikazanih grafova vidljiva je jasna promjena u temperaturnom profilu. Zbog niže završne temperature, kristalizacija mora kao i u prethodnom primjeru imati nagliji temperaturni pad kako bi postigla tu temperaturu. To dovodi i do promjene trendova koncentracije i relativnog prezasićenja koji i dalje ostaju u granicama programskih restrikcija. Ako promatramo sliku 16c, tj. momente kristala, vidljivo je da na grafu dolazi do manjeg porasta u veličini kristala cjepiva, ali dolazi do značajnijeg porasta kristala nastalih nukleacijom što dovodi do povećanja funkcije cilja.

4.4.3 Smanjenje perioda procesa kristalizacije

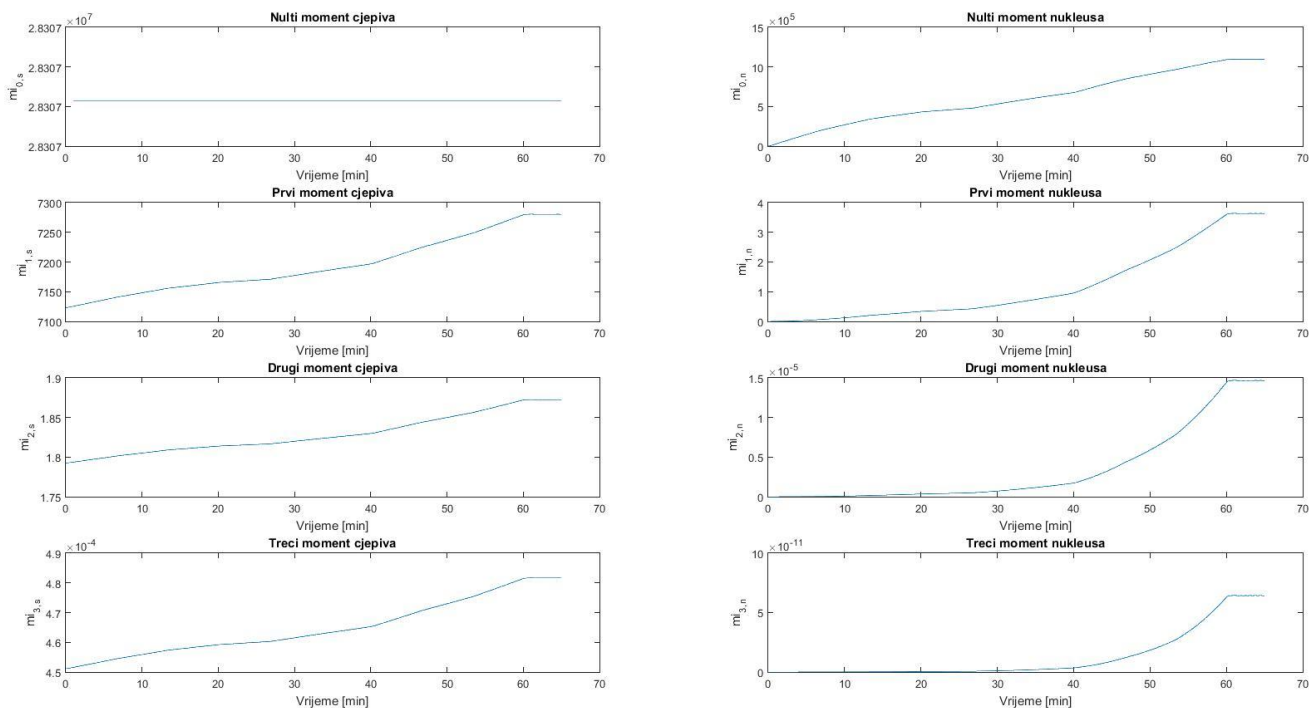
Na kvalitetu provedbe procesa kristalizacije znatno utječe i period provedbe kristalizacije, tj. brzina hlađenja otopine. Ako taj period nije dovoljno dug, može doći do otapanja kristala i samim time do nemogućnosti primjene modela momenata za optimiranje procesa kristalizacije. Budući da je na slici 13a vidljivo da su svi uvjeti i dalje zadovoljeni te da se stupanj prezasićenja uspješno održava pri niskim i pozitivnim vrijednostima, u ovom slučaju je moguće ispitati smanjenje perioda procesa kristalizacije. Zadaje se novi period provedbe procesa kristalizacije, 60 minuta. Rezultati dobiveni simulacijom s tim uvjetom prikazani su na slikama 17a, 17b i 17c.



Slika 17a. Prikaz temperaturnog profila genetičkog algoritma



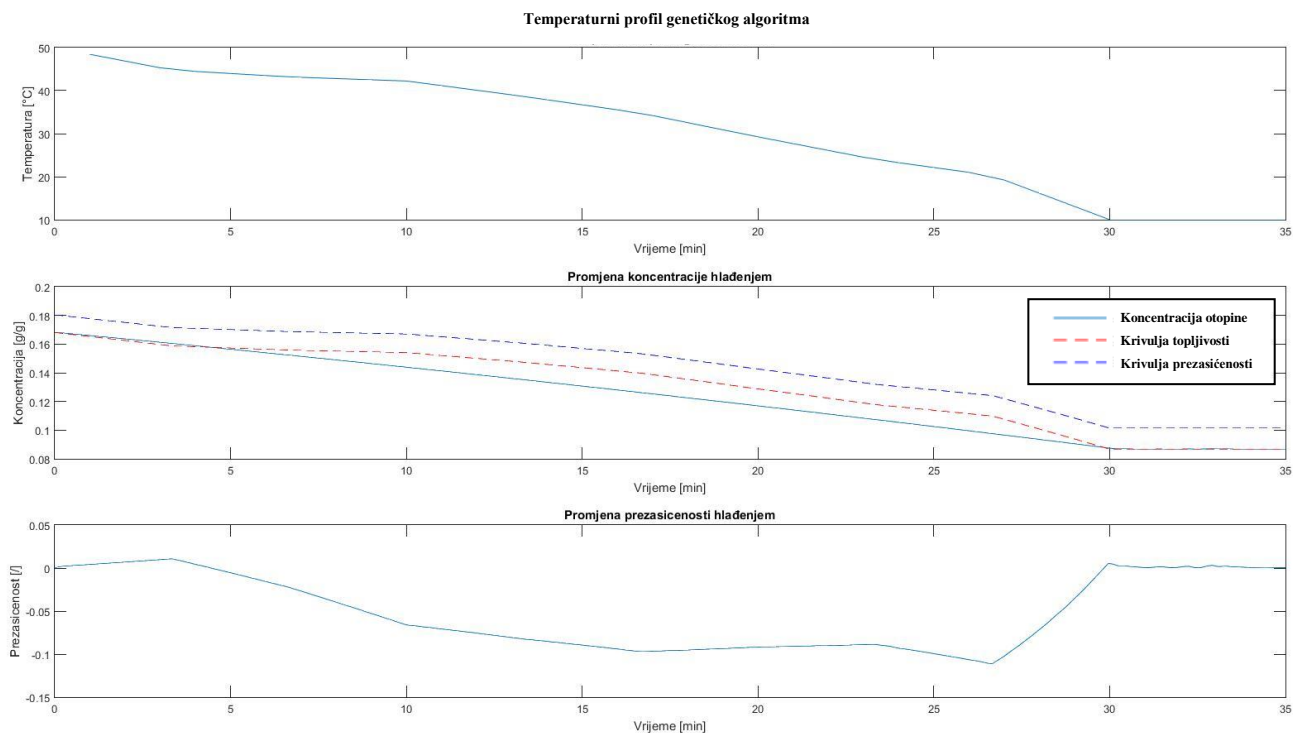
Slika 17b. Prikaz temperaturnog profila fmincon funkcije



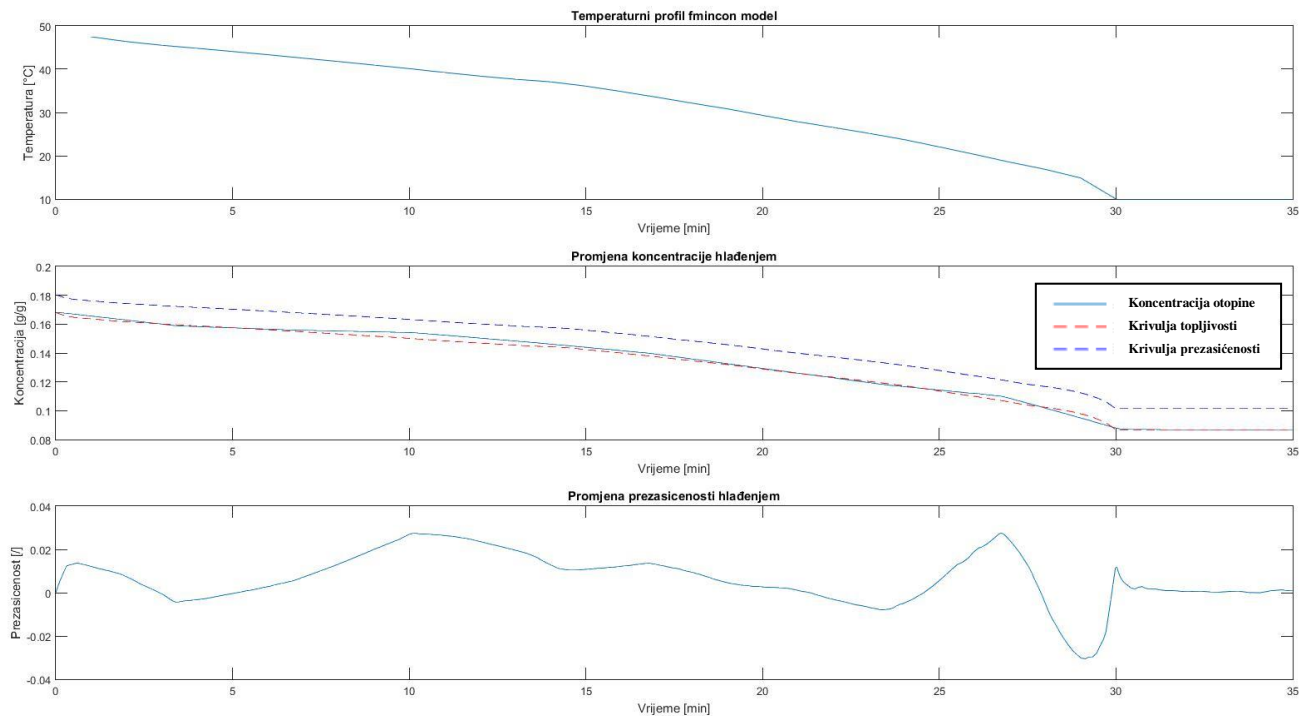
Slika 17c. Prikaz svih momenata tijekom reakcije

Iz dobivenih rezultata vidljiv je nagli pad temperature u početku procesa. Iz grafova momenata može se uočiti mala razlika koja ukazuje u promjenu brzine nastajanja i rasta kristala. Iz slike 17c vidljivo je da smanjenjem perioda hlađenja nastaje nešto manje kristala nukleacijom te oni postižu nešto manje dimenzije. To znači da se smanjila funkcija cilja koja teži smanjenju kristala nastalih nukleacijom, a povećanju kristala dovedenih cijepljenjem pa se može zaključiti da smanjenjem perioda kristalizacije dobivamo bolju raspodjelu veličina čestica.

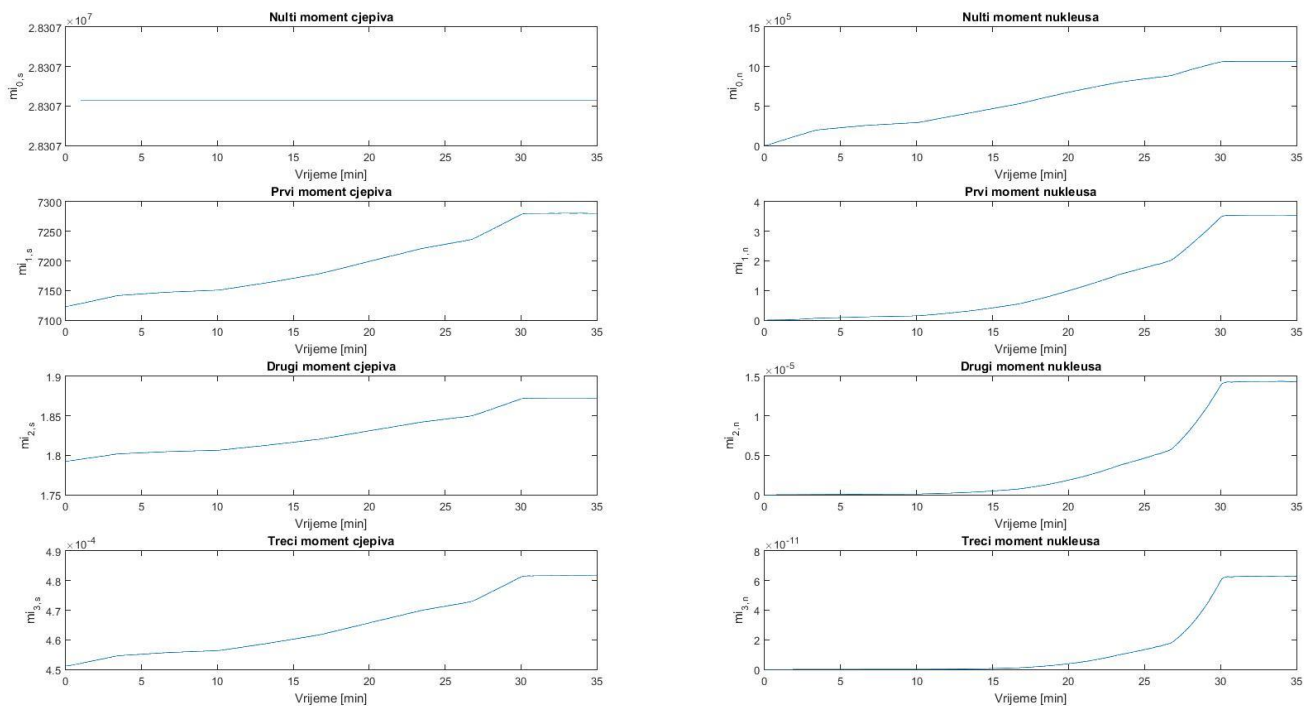
Budući da su i dalje zadovoljeni svi potrebni uvjeti te se i dalje relativno prezasićenje održava pozitivno i pri niskim uvjetima, provodi se simulacija s još kraćim periodom kristalizacije. Uzima se period kristalizacije za kalijev sulfat istražen u literaturi [1], 30 minuta.



Slika 18a. Prikaz temperaturnog profila genetičkog algoritma



Slika 18b. Prikaz temperaturnog profila fmincon funkcije



Slika 18c. Prikaz svih momenata tijekom reakcije

Iz prikazanih rezultata vidljivo je da je ponovno došlo do povećanja brzine hlađenja. To naravno utječe i na razliku u koncentracijama i relativnom prezasićenju iz kojih se vidi da pri još kraćem periodu hlađenja program nije u mogućnosti održati koncentraciju otopine u metastabilnoj zoni. Zbog toga dolazi do otapanja kristala i relativna prezasićenost poprima negativne vrijednosti. Otapanje kristala na grafu bi se trebalo očitati kao pad u broju i/ili veličini kristala no ovdje u trenucima otapanja te vrijednosti ostaju nepromijenjene. Iz ovoga možemo zaključiti da model momenta ne može adekvatno opisati otapanje kristala te da je on primjenjiv samo na području metastabilne zone. Zbog nemogućnosti modela momenta da uračuna otapanje kristala u proračun dimenzija kristala, momenti dobiveni na slici 18c ne prikazuju realne vrijednosti. Nakon ove simulacije možemo zaključiti da za proces kristalizacije postoji optimalni period provedbe procesa koji osigurava najveći omjer veličina kristala nastalih nukleacijom i kristala cjeviva i da za proces kristalizacije kalijevog sulfata pri prethodno definiranim procesnim uvjetima on iznosi 60 minuta. Ovaj period hlađenja koristit će se u daljnjim ispitivanjima.

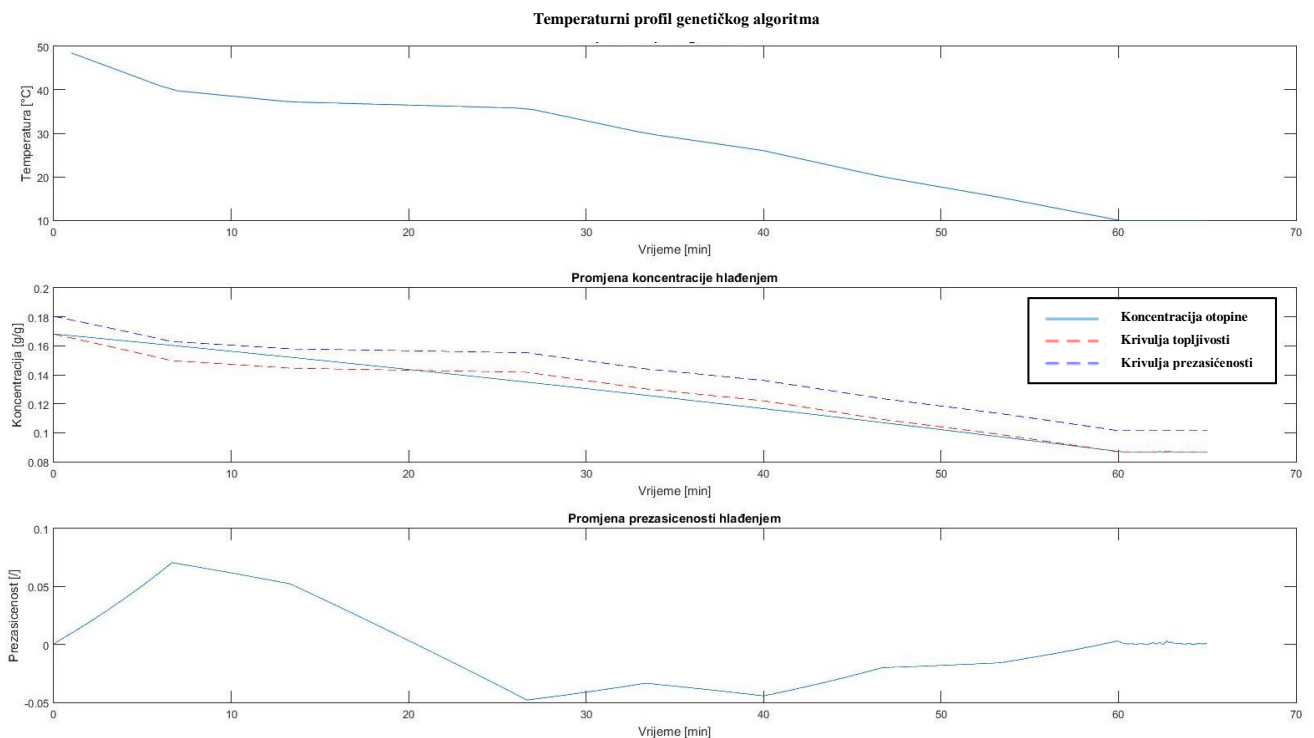
4.4.4 Povećanje broja kristala cjepiva

Utjecaj cijepljenja kristalima već je spomenut u prethodnoj cjelini ovog rada pa će se sada ispitati njegov utjecaj na simulaciju kristalizacije kalijevog sulfata. Kako bi utvrdili utjecaj cjepiva simulirat ćemo isti proces s dvostruko većom masom kristala cjepiva dodanih u početku reakcije, 2,4 kg. Budući da masa dodanog cjepiva direktno utječe na brojčanu raspodjelu dodanih kristala, program će morati izračunati nove početne vrijednosti momenata cjepiva. Novi početni uvjeti prikazani su u tablici 4.

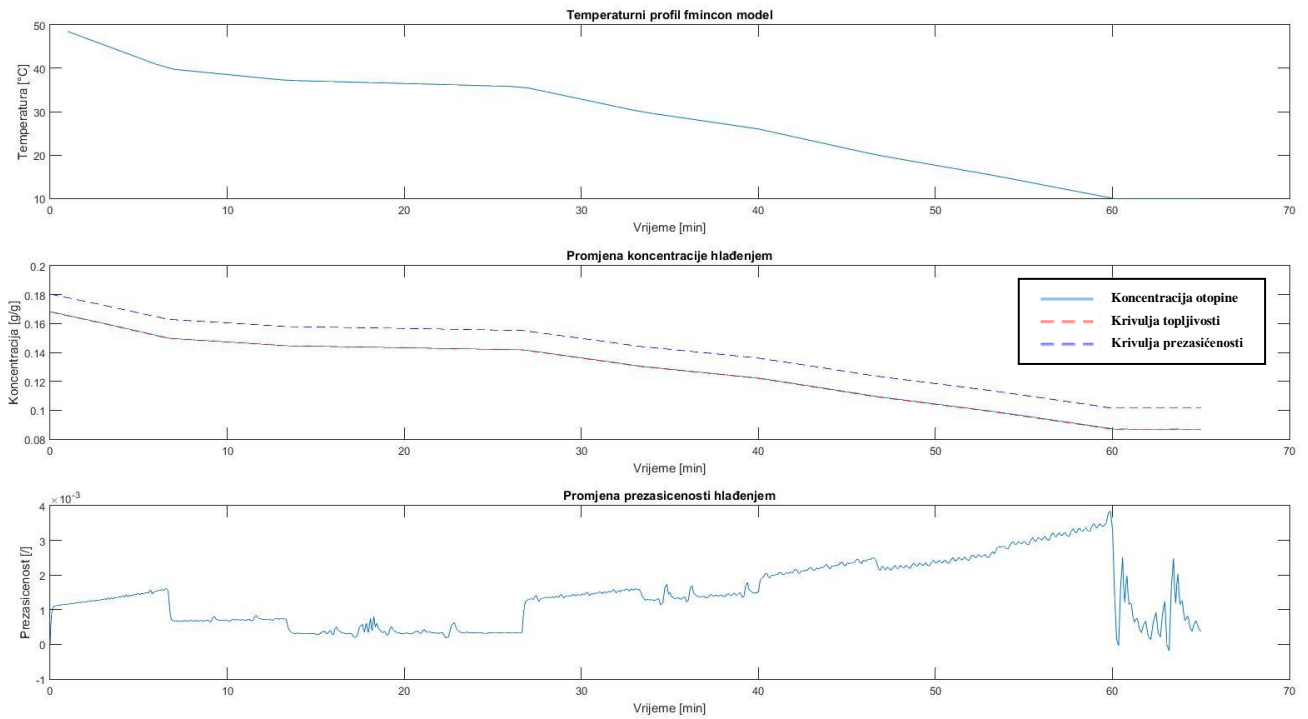
Tablica 4. Početni uvjeti momenata cjepiva

MOMENT	VRIJEDNOST
$\mu_0 / -$	$5,7 \cdot 10^7$
μ_1 / m	$1,4 \cdot 10^4$
μ_2 / m^2	3,6
μ_3 / m^3	$9,0 \cdot 10^{-4}$

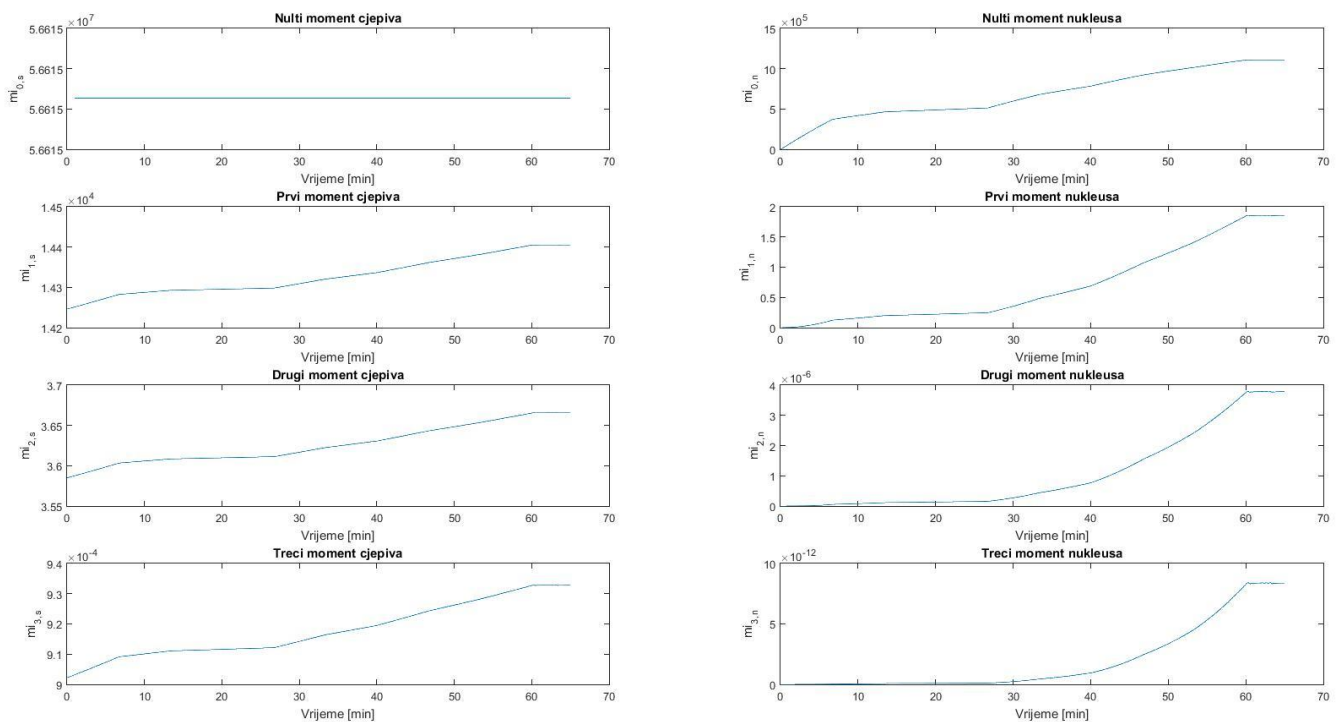
Rezultati dobiveni simulacijom s novim početnim uvjetima prikazani su slikama 19a, 19b i 19c.



Slika 19a. Prikaz temperaturnog profila genetičkog algoritma



Slika 19b. Prikaz temperaturnog profila fmincon funkcije



Slika 19c. Prikaz svih momenata tijekom reakcije

Iz dobivenih rezultata vidljiva je mala promjena u temperaturnom profilu. Slika 19b pokazuje nešto veću brzinu hlađenja od one prikazane na slici 17b koja prikazuje kristalizaciju sa samo 1,2 kg kristala cjepiva. Iz grafova momentata je vidljivo da povećanjem mase kristala cjepiva dolazi do povećanja svih momentata kristala cjepiva i do smanjenja prvog, drugog i trećeg momenta kristala nastalih nukleacijom, dok nulti moment kristala nastalih nukleacijom ostaje približno jednak. To znači da povećanjem količine kristala cjepiva neće značajno utjecati na nastanak novih kristala sekundarnom nukleacijom, ali njihova veličina na kraju procesa bit će znatno manja i doći će do dodatnog rasta kristala cjepiva. Za ovaj slučaj funkcija cilja postigla je značajno nižu vrijednost od prethodnih primjera, iz čega možemo zaključiti da količina dodanih kristala cjepiva značajno utječe na omjer veličina kristala nastalih nukleacijom i kristala dodanih cijepljenjem. Kako bi se mogla ustanoviti optimalna masa kristala cjepiva koja će osigurati željeni oblik i veličinu kristala uz prihvatljiv trošak dodatne količine iskristalizirane tvari iskorištene kao cjepivo kristalizacije, potrebno je napraviti dodatna istraživanja i studiju isplativosti.

4.5 Primjena programa na djelatne tvari

Program prikazan u ovom radu služi kao dobar alat za određivanje temperaturnih radnih točaka kristalizatora koje će za zadanu tvar osigurati željena svojstva kristala na kraju procesa kristalizacije. Kako bi se ovaj program mogao primijeniti za neku djelatnu tvar, potrebno je za nju eksperimentalno odrediti krivulju topljivosti i krivulju prezasićenosti, tj. koncentracije pri kojima dolazi do otapanja i taloženja tvari. Potrebno je odrediti kinetiku kristalizacije određivanjem parametara rasta kristala i nukleacije (što nije predmet istraživanja ovog rada). Nakon toga se mogu ovim programom odrediti optimalne temperaturne radne točke za vođenje procesa kristalizacije u smjeru dobivanja željenih svojstava kristala.

5 ZAKLJUČAK

U svrhu poboljšavanja vođenja procesa kristalizacije djelatnih tvari, izrađen je program koji na primjeru kalijevog sulfata izračunava temperaturni profil koji, što je bolje moguće, ispunjava funkciju cilja kojom se definira omjer veličina kristala nastalih nukleacijom i onih dodanih cijepljenjem (na kraju procesa). Taj program primjenjuje se za simuliranje i razvoj laboratorijskog sustava za vođenje šaržne kristalizacije hlađenjem.

Napravljeni program primjenjuje model momenta za kontinuiranu procjenu prosječne dimenzije i količine nastalih kristala rješavanjem sustava običnih diferencijalnih jednadžbi. Program uz temperaturni profil računa i koncentraciju otopine, relativno prezasićenje i karakteristične veličine vezane uz dimenzije kristala tijekom odvijanja procesa.

Rješenja dobivena ovim programom u skladu su s literaturnim podacima dostupnim za kristalizaciju kalijevog sulfata, što ukazuje na njegovu primjenjivost za vođenje kristalizacije djelatnih tvari. Za primjenu ovog programa na neku djelatnu tvar, potrebno je odrediti topljivosti i krivulju prezasićenosti. Također je potrebno odrediti kinetiku kristalizacije određivanjem parametara rasta kristala i nukleacije.

Zaključno, razvijenim programom moguće je odrediti optimalni temperaturni profil hlađenja u procesu kristalizacije hlađenjem kako bi se dobili kristali željenih svojstava. Potencijalno unaprjeđenje modela može se ostvariti uvođenjem bilanci topline u proračun modela.

6 LITERATURA

- [1] A. Saengchan, P. Kittisupakorn, W. Paengjuntuek, A. Arpornwichanop, Improvement of batch crystallization control under uncertain kinetic parameters by model predictive control, *J Ind Eng Chem* 17 (2011) 430-438.
- [2] L. L. Simon, E. Simone, K. A. Oucherif, Crystallization process monitoring and control using process analytical technology, *Comput. Aided Chem. Eng.* 41 (2018) 215-242.
- [3] A. Fiordalis, C. Georgakis, Optimizing batch crystallization cooling profiles: The design of dynamic experiments approach, *DYCOPS 2010 Leuven, Belgium, July 5-7, 2010*.
- [4] Y. Amini, M. B. Gerdroodbary, M. R. Pishvaie, R. Moradi, S. M. Monfared, Optimal control of batch cooling crystallizers by using genetic algorithm, *Case Stud. Therm. Eng.* 8 (2016) 300–310.
- [5] A. Häkkinen, The influence of crystallization conditions on the filtration characteristics of sulphathiazole suspensions, *Lappeenranta University of Technology* (2009), 17-142.
- [6] V. Šimatović, Šaržna kristalizacija fosamprenavir-kalcija, *Diplomski rad, FKIT, Sveučilište u Zagrebu, 2021*.
- [7] L. Đuran, Optimizacija procesa kristalizacije fosamprenavir-kalcija, *Diplomski rad, FKIT, Sveučilište u Zagrebu, 2020*
- [8] M. Ždrakić, Kontrola oblika kristala u postupku šaržne kristalizacije, *Diplomski rad, FKIT, Sveučilište u Zagrebu, 2017*.
- [9] K. J. Roberts, R. Docherty, R. Tamura, *Engineering crystallography: from molecule to crystal to functional form*, Springer, 1. izdanje, 2017, 235-345.
- [10] A. S. Myerson, D. Erdemir, A. Y. Lee, *Handbook of industrial crystallization*, Cambridge University Press, 3. izdanje, 2019.
- [11] J. Prlić Kardum, *Studij kinetike kristalizacije pomoću modelnih eksperimenata*, Doktorska disertacija, FKIT, Sveučilište u Zagrebu, 2005.

- [12] C. Tsokos, R. Wooten, The joy of finite mathematics, Academic Press, 2015, 231–263
- [13] URL: <https://www.mathworks.com/help/stats/normpdf.html> (pristup 11. 6. 2022.)
- [14] L. F.Shampine, I. Gladwell, S. Thompson, SolvingODEswith MATLAB, Cambridge University Press, Cambridge UK(2003) 1-39.
- [15] URL: <https://www.mathworks.com/help/matlab/math/choose-an-ode-solver.html> (pristup 10. 6. 2022.)
- [16] URL: https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html#bu00_4l_sep_shared-odefun (pristup 10. 6. 2022.)
- [17] URL: <https://www.mathworks.com/discovery/genetic-algorithm.html> (pristup 10. 6. 2022.)
- [18] URL: <https://www.mathworks.com/help/gads/description-of-the-nonlinear-constraint-solver.html#bue48bb> (pristup 10. 6. 2022.)
- [19] URL: <https://www.mathworks.com/help/gads/ga.html#d123e50474> (pristup 10. 6. 2022.)
- [20] URL: <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html#References> (pristup 11. 6. 2022.)
- [21] URL: <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/choosing-the-algorithm.html#bsbwxm7> (pristup 11. 6. 2022.)
- [22] URL: https://optimization.mccormick.northwestern.edu/index.php/Interior-point_method_for_LP (pristup 11. 6. 2022.)
- [23] URL: <https://in.mathworks.com/help/gads/example-comparing-several-solvers.html> (pristup 11. 6. 2022.)
- [24] R. L. Burden, J. D. Faires, Numerical analysis Ninth edition, Brooks/Cole, Boston, 2010, 173-259

- [25] URL: <https://blogs.ubc.ca/moiz12/2017/01/25/integral-vs-antiderivative/> (pristup 28.6. 2022.)
- [26] I. Grubišić, Digitalni udžbenik „Geometrija broda“, Fakulteta strojarstva i brodogradnje u Zagrebu, 2001, 350-357
- [27] K. E. Atkinson, An introduction to numerical analysis Second edition, John Wiley & Sons, New York, 1988, 249-263
- [28] URL: <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/trapz.html> (pristup 11. 6. 2022.)
- [29] S. Li, K. Sun, Y. Zhao, G. Nie, S. Song, Purification and rapid dissolution of potassium sulfate in aqueous solutions, RSC Adv., 2019, 9, 2156.
- [30] A. G. Jones, J. Budz, J. W. Mullin Batch crystallization and solid-liquid separation of potassium sulphate, Chem. Eng. Sci. (1987), 42(4), 619–629.

7 POPIS OZNAKA

OZNAKA	MatLab OZNAKA	OPIS OZNAKE
b	b	Eksponent brzine nukleacije
k_b	kb	Koeficijent brzine stvaranja
E_b/R	Eb_R	Aktivacijska energija nukleacije
k_v	ky	Faktor volumetrijskog oblika
$C(0)$	Co	Početna koncentracija otopine
g	g	Eksponent brzine rasta
k_g	kg	Koeficijent brzine rasta
E_g/R	Eg_R	Aktivacijska energija rasta
ρ_c	ro	Gustoća kristala
t_f	ti	Vrijeme
$T(0)$	T_poc	Početna temperatura kristalizatora
V	-	Volumen kristalizatora
m	m	Masa kristala cjepiva dodanih u kristalizator
$\mu_{(i)}$	mi(i)_s	Momenti kristala (i) = 0, 1, 2, 3
μ	mean	Srednja vrijednost
σ^2	stdev	Standardna devijacija
S	S	Relativna prezasićenost
C_s	Cs	Koncentracija zasićenja
C_m	Cm	Koncentracija prezasićenja

8 PRILOZI

8.1 C_s.m

```
function [Cs] = C_s (T_Celzijus)
%saturation concentration
Cs=6.29e-2+2.46e-3*T_Celzijus-7.14e-6*T_Celzijus^2;
end
```

8.2 C_m.m

```
function [Cm] = C_m (T_Celzijus)
%metastable concentration
Cm=7.76*10^(-2)+2.46*10^(-3)*T_Celzijus-8.10*10^(-6)*T_Celzijus^2;
end
```

8.3 S_sup.m

```
function [S] = S_sup (koncentracija, T_Celzijus)
S = (koncentracija - C_s(T_Celzijus))/C_s(T_Celzijus);
end
```

8.4 odes.m

```
function dy = odes(t,y)
global b kb Eb_R ky g kg Eg_R ro konacno_vrijeme vektor_temperature
mi0_s

format long

if t<=konacno_vrijeme
    T = interpolirano_hladenje(t);
else
    T = vektor_temperature(end);
end

G = 60*kg*exp(-Eg_R/(273+T))*abs(S_sup(y(1),T))^g;
B = 60*kb*exp(-Eb_R/(273+T))*abs(S_sup(y(1),T))^b*(y(4)+y(8));

dy(1) = -3*ro*ky*G*y(3);
%dy(2) = y(2);
dy(2) = mi0_s*G;
dy(3) = 2*y(2)*G;
dy(4) = 3*y(3)*G;

dy(5) = B;
dy(6) = y(5)*G;
dy(7) = 2*y(6)*G;
dy(8) = 3*y(7)*G;

dy=dy(:);
```

8.5 funkcija_cjepiva.m

```
function [ y ] = funkcija_cjepiva(x)
global m mean stdev ro xx xx3
y=(m/ro)-trapz(xx,xx3.*(normpdf(xx,mean,stdev)*x));

end
```

8.6 pocetni_uvjeti.m

```
function [pocetni]=pocetni_uvjeti()
global m mean stdev ro xx xx3

dL      = 10e-6; % length step
L_max   = 1000e-6; % Maximum crystal size (1000 microns)
L_steps = round(L_max/dL); % Number of size intervals in distribution
xx=linspace(0,L_max,L_steps); % Vectors of lengths of size intervals
xx2=xx.*xx; % Vector of surfaces of size intervals
xx3=xx.*xx.*xx; % Vector of volumes of size intervals

fun = @funkcija_cjepiva; % function
x0 = 1e5; % initial point
z = fzero(fun,x0);

yy=normpdf(xx,mean,stdev)*z; % Number crystal size distribution of
seed

ll=xx.*yy; % Length crystal size distribution of seed
ss=xx2.*yy; % Surface crystal size distribution of seed (shape factor
is 1)
vv=xx3.*yy; % Volume crystal size distribution of seed (shape factor
is 1)

mu0_0=trapz(xx,yy); % Zeroth moment of seed CSD
mu1_0=trapz(xx,ll); % First moment of seed CSD
mu2_0=trapz(xx,ss); % Second moment of seed CSD
mu3_0=trapz(xx,vv); % Third moment of seed CSD

pocetni=[mu0_0 mu1_0 mu2_0 mu3_0];
end
```

8.7 interpolirano_hladenje.m

```
function [temp] = interpolirano_hladenje(vrijeme)
global vektor_temperature vektor_vremena

if vrijeme <= vektor_vremena(end) && vrijeme >vektor_vremena(1)

temp = interp1(vektor_vremena,vektor_temperature,vrijeme);

else if vrijeme <= vektor_vremena(1)

temp = vektor_temperature(1);

else temp = vektor_temperature(end);

end
end
```

8.8 objfun.m

```
function [f] = objfun (vektor_temperature)

global timerange IC t_zacrtnanje y_zacrtnanje mi0_s

Co = C_s(vektor_temperature(1));      %početni uvijet za koncentraciju

pocetni=pocetni_uvjeti();      %početni uvijeti za rast kristala
mi0_s = pocetni(1);
mi1_s = pocetni(2);
mi2_s = pocetni(3);
mi3_s = pocetni(4);

IC = [Co;mi1_s;mi2_s;mi3_s;0;0;0;0];

[t,y] = ode45(@(t,y) odes(t,y), timerange, IC); %deriviranje
integrala kojima su definirani pojedini momenti
f = (y(end,8)/y(end,4)); %deriviranje
funkcije cilja

t_zacrtnanje = t;
y_zacrtnanje = y;

end
```

8.9 conguneq_ga.m

```
function [c,ceq] = confuneq_ga (vektor_temperature)
global broj_zad_tocaka

for i=1:broj_zad_tocaka-1
    c(i)= -(vektor_temperature(i)-vektor_temperature(i+1));
    %uvjet koji definira da ne smije doći do grijanja procesa
end

ceq = [];
end
```

8.10 confuneq.m

```
function [c,ceq] = confuneq (vektor_temperature)
global broj_zad_tocaka y_zacrtnanje t_zacrtnanje uvijet_S_sup
konacno_vrijeme t_konacno_vrijeme

X = vektor_temperature;

for i=1:broj_zad_tocaka
    if i<broj_zad_tocaka
        c(i)= -(X(i)-X(i+1));    %uvijet koji definira da nesmije do?i
    do grijanja procesa
    end
end

for j=1:length(t_zacrtnanje)
    c(broj_zad_tocaka) = y_zacrtnanje(j,1) -
    C_m(interpolirano_hladenje(t_zacrtnanje(j)));
    if t_zacrtnanje(j) <= konacno_vrijeme
        t_konacno_vrijeme = j;
    end
end

c(broj_zad_tocaka+1)=
S_sup(y_zacrtnanje(t_konacno_vrijeme,1),interpolirano_hladenje(t_zacrta
nje(t_konacno_vrijeme))) - uvijet_S_sup;

ceq = [];
end
```

8.11 glavniprogram.m

```
clc
clear all
close all

%definirati globalne konstante
global b kb Eb_R ky g kg Eg_R ro m mean stdev vektor_temperature
vektor_vremena konacno_vrijeme mi0_s broj_zad_tocaka timerange
t_zacrtanje y_zacrtanje T_poc T_fin uvijet_S_sup

b = 1.45;
kb = 2.85e20;
Eb_R = 7517;
ky = 1.0;
g = 1.5;
kg = 1.44e02;
Eg_R = 4859;
ro = 2660;
m = 1.2;
mean=200e-6;
stdev=10e-6;

T_poc = 50;    %pocetna temperatura kristalizatora, stupnjevi celzijusa
T_fin = 10;    %konacna temperatura kristalizatora, stupnjevi celzijusa
konacno_vrijeme = 90;    %vrijeme hladenja u min
vrijeme_motrenja = 95;    %vrijeme do kojeg promatramo proces
broj_zad_tocaka = 10;
%broj varijabli kojima definiramo profil hla?enja
broj_zad_tocaka_fmincon = 100;
%poslije postaje globalna nakon genetika
uvijet_S_sup = 0.01;

vektor_temperature = linspace(T_poc,T_fin,broj_zad_tocaka);
%definirani po?etni temperaturni profil
vektor_vremena =linspace(0,konacno_vrijeme,broj_zad_tocaka);
%definirana vremena prethodnih temperatura
timerange = [0 vrijeme_motrenja];
%vremenski raspon za deriviranje

g_granica = linspace(T_poc,T_poc,broj_zad_tocaka);
%gornja granica za optimizaciju
d_granica = linspace(T_fin,T_fin,broj_zad_tocaka);
%donja granica za optimizaciju
g_granica(end) = d_granica(end);
%definiranje da zadnja to?ka gornje granice mora biti završna
temperatura hla?enja
d_granica(1) = g_granica(1);
%definiranje da prva to?ka donje granice mora biti najviša temperatura

tic;

A = [];
B = [];
Aeq = [];
beq = [];
options = optimoptions('ga','Display','iter');
```

```

[vektor_temperature,fval_ga] = ga(@objfun, broj_zad_tocaka,
A,B,Aeq,beq,d_granica,g_granica, @confuneq_ga, options);

%crtanje nultog momenta i temperaturnog profila
for time= 1:vrijeme_motrenja
    ti(time) = time;
    T(time) = interpolirano_hladenje(time);
end

Sg = linspace(0,1,length(t_zacrtnanje));
Csg = linspace(0,1,length(t_zacrtnanje));
Cmg = linspace(0,1,length(t_zacrtnanje));

for i=1:length(t_zacrtnanje)          %crtanje prezasi?enosti

Sg(i)=S_sup(y_zacrtnanje(i,1),interpolirano_hladenje(t_zacrtnanje(i)));
    Csg(i) = C_s(interpolirano_hladenje(t_zacrtnanje(i)));
    Cmg(i) = C_m(interpolirano_hladenje(t_zacrtnanje(i)));
end

figure
subplot(3,1,1)
plot(ti,T)
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('Temperatura [°C]')
title('Temperaturni profil genetic modela')

subplot(3,1,2)
plot(t_zacrtnanje,y_zacrtnanje(:,1))
hold on
plot(t_zacrtnanje,Csg, 'r--')
hold on
plot(t_zacrtnanje,Cmg, 'b--')
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('Koncentracija [M]')
title('Promjena koncentracije hlađenjem')

subplot(3,1,3)
plot(t_zacrtnanje,Sg)
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('Prezasicenost [//]')
title('Promjena prezasicenosti hlađenjem')

broj_zad_tocaka = broj_zad_tocaka_fmincon;
vektor_vremena_fmincon =linspace(0,konacno_vrijeme,broj_zad_tocaka);

for i = 1:broj_zad_tocaka
    vektor_temperature_fmincon(i) =
interpolirano_hladenje(vektor_vremena_fmincon(i));
end

vektor_temperature = vektor_temperature_fmincon;
vektor_vremena = vektor_vremena_fmincon;

g_granica = linspace(T_poc,T_poc,broj_zad_tocaka);
%gornja granica za optimizaciju
d_granica = linspace(T_fin,T_fin,broj_zad_tocaka);
%donja granica za optimizaciju

```

```

g_granica(end) = d_granica(end);
d_granica(1) = g_granica(1);

options =
optimoptions('fmincon','Display','iter','Algorithm','interior-point');
%ispis podataka optimizacije i odabir metode

[vektor_temperature,fval_fmincon] =
fmincon(@objfun,vektor_temperature,A,B,Aeq,beq,d_granica,g_granica,
@confuneq, options);
%optimiranje tmeperaturnog profila za najmanji omjer volumnea cjepiva
i volumena

%crtanje nultog momenta i temperaturnog profila
for time= 1:vrijeme_motrenja
    ti(time) = time;
    mios(time) = mi0_s;
    T(time) = interpolirano_hladenje(time);
end

S = linspace(0,1,length(t_zacrtnanje));
Cs = linspace(0,1,length(t_zacrtnanje));
Cm = linspace(0,1,length(t_zacrtnanje));

for i=1:length(t_zacrtnanje)          %crtanje prezasi?enosti

S(i)=S_sup(y_zacrtnanje(i,1),interpolirano_hladenje(t_zacrtnanje(i)));
    Cs(i) = C_s(interpolirano_hladenje(t_zacrtnanje(i)));
    Cm(i) = C_m(interpolirano_hladenje(t_zacrtnanje(i)));
end

figure
subplot(3,1,1)
plot(ti,T)
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('Temperatura [°C]')
title('Temperaturni profil fmincon model')

subplot(3,1,2)
plot(t_zacrtnanje,y_zacrtnanje(:,1))
hold on
plot(t_zacrtnanje,Cs, 'r--')
hold on
plot(t_zacrtnanje,Cm, 'b--')
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('Koncentracija [M]')
title('Promjena koncentracije hlađenjem')

subplot(3,1,3)
plot(t_zacrtnanje,S)
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('Prezasicenost [ / ]')
title('Promjena prezasicenosti hlađenjem')

```



```

figure
subplot(4,2,1)
plot(ti,mios)
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_0,_s')
title('Nulti moment cjepiva')

subplot(4,2,2)
plot(t_zacrnanje,y_zacrnanje(:,5))
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_0,_n')
title('Nulti moment nukleusa')

subplot(4,2,3)
plot(t_zacrnanje,y_zacrnanje(:,2))
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_1,_s')
title('Prvi moment cjepiva')

subplot(4,2,4)
plot(t_zacrnanje,y_zacrnanje(:,6))
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_1,_n')
title('Prvi moment nukleusa')

subplot(4,2,5)
plot(t_zacrnanje,y_zacrnanje(:,3))
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_2,_s')
title('Drugi moment cjepiva')

subplot(4,2,6)
plot(t_zacrnanje,y_zacrnanje(:,7))
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_2,_n')
title('Drugi moment nukleusa')

subplot(4,2,7)
plot(t_zacrnanje,y_zacrnanje(:,4))
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_3,_s')
title('Treci moment cjepiva')

subplot(4,2,8)
plot(t_zacrnanje,y_zacrnanje(:,8))
xlabel('Vrijeme [s]')
ylabel('mi_3,_n')
title('Treci moment nukleusa')

toc;

```