

# Praćenje procesa kristalizacije

---

Radulović, Anja

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

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:149:856288>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Anja Radulović

PRAĆENJE PROCESA KRISTALIZACIJE  
CRYSTALLIZATION PROCESS MONITORING

ZAVRŠNI RAD

**Voditelj rada:**

izv.prof.dr.sc. Nenad Bolf

**Članovi ispitnog povjerenstva:**

izv.prof.dr.sc. Nenad Bolf

prof.dr.sc. Jasna Prlić Kardum

dr.sc. Ivan Mohler

Zagreb, rujan 2018.

*Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Nenadu Bolfu i asistentu Hrvoju Doriću na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći tijekom izrade ovog završnog rada. Također zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci bez koje ne bi bilo moguće ostvariti ovaj rad.*

## **Sažetak**

U ovome je radu opisan proces kristalizacije te metode njegova praćenja i analize.

U uvodnom dijelu rada opisan je proces kristalizacije, njegove karakteristike te optimizacija rada kristalizacijskih sustava.

U drugome su dijelu prikazane procesne analitičke tehnologije koje se upotrebljavaju za praćenje procesa u stvarnome vremenu i optimiranje vođenja procesa.

## **Ključne riječi:**

kristalizacija, procesne analitičke tehnologije

## **Abstract**

Crystallization process and methods for its monitoring and analysis is described and analyzed.

Introductory part describes crystallization process characteristics and methods of process optimization.

Process analytical technology for real-time process monitoring and process control optimization are shown in the second part of paper.

## **Key words:**

crystallization, process analytical technology

# Sadržaj

1. Uvod
2. Teorijski dio
  - 2.1. Teorijske osnove kristalizacije
  - 2.2. Laboratorijska kristalizacija
    - 2.2.1. Fazni dijagram
    - 2.2.2. Krivulja topljivosti
    - 2.2.3. Morfologija kristala
  - 2.3. Shema kristalizacije
  - 2.4. Laboratorijska ispitivanja
    - 2.4.1. Nukleacija
  - 2.5. Industrijska kristalizacija
    - 2.5.1. Uvećanje
    - 2.5.2. Pilot postrojenja
  - 2.6. Optimizacija procesa kristalizacije
3. Pregledni dio
  - 3.1. Procesne analitičke tehnologije
  - 3.2. Načela procesnih analitičkih tehnologija
    - 3.2.1. Prezasićenje
    - 3.2.2. Veličina čestica
    - 3.2.3. Oblik čestice
    - 3.2.4. Polimorfni oblik
  - 3.3. ATR-FTIR
  - 3.4. FBRM
  - 3.5. ATR-UV/VIS
4. Zaključak
5. Literatura
6. Životopis

## 1. Uvod

Kristalizacija je separacijski proces pri kojemu nastaje nova čvrsta faza, odnosno događa se fazna promjena. Proces je kristalizacije prisutan u mnogim industrijskim granama, a među značajnijima od njih ističu se farmaceutska, prehrambena i kemijska industrija. Kristalizacija je nakon destilacije najvažniji proces proizvodnje te ima značajan udio u potrošnji energije proizvodnih sustava.

Projektanti i inženjeri procesa kristalizacije često se pri provedbi kristalizacije suočavaju se s problemima za koje im često nedostaje iskustva za rješavanje. U potrazi za odgovorima dolazi se do spoznaje kako je teško predvidjeti karakteristike opreme i vladanje sustava iz njene geometrije i fizikalnih svojstva kapljevina i krutina, a literatura što opisuje kristalizaciju i separaciju te pripadnu opremu nije uvijek od pomoći. Rješenje se nalazi u dobrom poznavanju topljivosti sustava, provedbi laboratorijskih ispitivanja, a sve s ciljem stjecanja iskustva u radu sa sustavom i uspostave pilotskog sustava.

Produkti kristalizacije - dobiveni kristali - moraju zadovoljavati kriterije morfologije, čistoće i raspodjele veličine čestica. U praksi kristali često nisu odgovarajućeg oblika, veličine i čistoće pa je stoga potrebna naknadna obrada, pranje i sušenje.

U ovome su radu opisane metode praćenja kristalizacije, dok je posebna pažnja posvećena primjeni procesnih analitičkih tehnologija (PAT) pomoću kojih se bolje prati proces kristalizacije. PAT se definiraju kao sustavi za projektiranje, analizu i vođenje proizvodnih procesa kontinuiranim mjerenjem kritičnih pokazatelja kvalitete proizvoda i provedbe procesa.

## **2. Teorijski dio**

### **2.1. Teorijske osnove kristalizacije**

Kristalizacija je prema definiciji separacijski proces koji se svrstava u proces prijenosa tvari pa je važno napomenuti da je za proces potrebna odgovarajuća pokretačka sila, prezasićenost otopine. [1] Pokretačka sila je razlika u koncentracijama, odnosno odstupanje od ravnoteže ispitivanog sustava. Kristalizacija se načelno dijeli u dvije skupine: kristalizacija iz otopine i kristalizacija iz taline koja se ponekad naziva frakcijskom kristalizacijom. Kristalizacija iz otopine podrazumijeva da se čvrsta tvar kristalizira iz mješavine u kojoj se nalazi otapalo. Kristali se formiraju tako da se do prezasićenja željene komponente dolazi isparavanjem otapala ili hlađenjem, dok se ponekad se primjenjuju i oba postupka. Zatim se čvrsta faza formira na temperaturi ispod točke ledišta. Proces kristalizacije iz taline zahtijeva dvije ili više komponenti različitih temperatura tališta. Odvođenjem topline u talini dolazi do parcijalnog nastajanja kristala sastava drugačijega od početne taline. Pri tome se komponenta koja ima veću temperaturu tališta obogaćuje kristalima.

### **2.2. Laboratorijska kristalizacija**

Kristalizacija se provodi u industrijskim postrojenjima i u laboratoriju. Kristalizacija u laboratoriju događa se u manjim mjerilima, što omogućava dublje razumijevanje procesa jer se promjene uvjeta rada jednostavnije provode u manjem mjerilu. Štoviše, kvalitativno motrenje procesa lakše se provodi na manjem mjerilu, a manji je i trošak sirovine. Pri razvoju procesa kristalizacije laboratorijska ispitivanja na malim mjerilima mogu dati vrijedan početni uvid u proces.

U laboratorijskim uvjetima mogu se provesti rane faze razvoja proizvoda pri čemu se na temelju informacija o topljivosti predlažu i ispituju osnovne *sheme* procesa. Obično se u ovome koraku odabire vrsta kristalizacije i definiraju radni uvjeti. Osim toga, iz pripadne tehnike separacije čvrste tvari i kapljevine može se odrediti broj stupnjeva kristalizacije u laboratorijskom mjerilu. Provedba kristalizacije u manjim mjerilima daje prvi uvid u morfologiju kristala i raspodjelu veličine čestica. [2]

### 2.2.1. Fazni dijagram

Bez obzira razvija li se nov proces ili se rješavaju problemi u postojećem procesu, neophodni su vjerodostojni podaci o topljivosti. Kritičan je korak dobivanje točnih krivulja topljivosti i faznih dijagrama. Ako je poznata temperatura točke taljenja čiste komponente i toplina (entalpija) kristalizacije, teorijske krivulje ledišta mogu se odrediti iz Van't Hoffove jednadžbe:

$$\ln x_2 = \frac{\Delta H_f}{RT} \left( \frac{T}{T_M} - 1 \right) \quad (1)$$

Pri čemu je  $x_2$  maseni udio otopljene komponente,  $\Delta H_f$  je entalpija nastajanja kristala,  $R$  je plinska konstanta,  $T$  je temperatura zasićenja, a  $T_M$  je temperatura taljenja. Na temelju toga konstruira se fazni dijagram ovisnosti koncentracije o temperaturi. Iako se teorijske krivulje topljivosti mogu izračunati, bolje je ili topljivost sustava utvrditi eksperimentalno, ili bi se podaci iz teorijske krivulje trebali provjeriti eksperimentalno u laboratoriju. To se radi iz razloga što se stvarni podaci često razlikuju od onih teorijski izračunatih ili onih objavljenih u znanstvenoj literaturi.

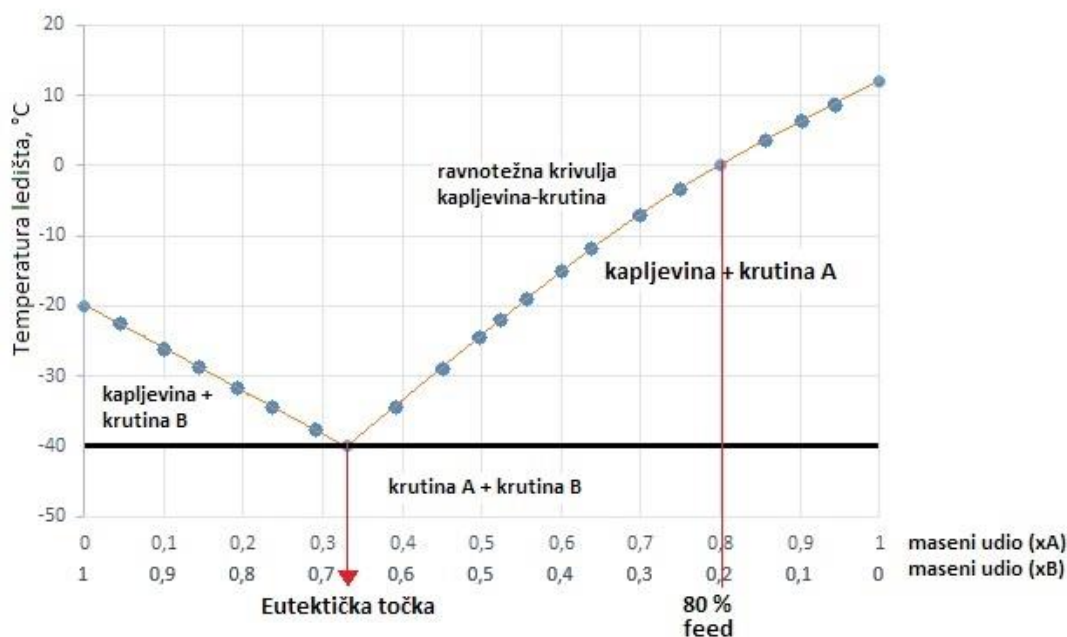
Dobra pretpostavka o topljivosti može se odrediti u laboratoriju. Neophodno je imati pouzdan pretvornik temperature i primijeniti točnu metodu određivanja sastava otopine. Prvo se priprema suspenzija krutih tvari u otopini koja se održava na stabilnoj temperaturi sve dok se ne postigne ravnoteža. Nakon što se krute čestice profiltriraju ili istalože uzima se uzorak matičnog luga (engl. *mother liquor*). Zasićena se otopina analizira kako bi se utvrdio njen ravnotežni sastav. Krivulja se generira tako da se postupak ponovi na određenom temperaturnom području. [2]



### 2.2.2. Krivulja topljivosti

Krivulja topljivosti indicira temperature pri kojima čvrste tvari počinju kristalizirati iz otopine odgovarajućeg sastava, što ukazuje na područje uvjeta pri kojima će čisti uzorak tvari A ili B kristalizirati. U eutektičkoj točki obje će komponente kristalizirati zajedno u danome sastavu, koji je takav da separacija (ili pročišćavanje) nije moguće. Ta točka predstavlja stanje pri kojem se može postići maksimalni prinos.

Analizirajmo primjer hlađenja otopine. Kad se otopina hladi prema  $0^{\circ}\text{C}$  počinje se formirati čvrsta tvar, a udio komponente A u otopini se smanjuje. Prema tome, za nastavak kristalizacije neophodno je daljnje hlađenje. Padom temperature teorijski će se formirati kristali komponente A sve dok otopine ne dosegne eutektičku točku (na grafu slike 1. to je pri  $-40^{\circ}\text{C}$ ). Iz te krivulje, uz poznati početni sastav i završnu temperaturu, računa se teorijska vrijednost prinosa te preostali sastav otopine.



**Slika 1.** Fazni dijagram predstavlja ravnotežni sustav čvrsto-kapljevito za dvokomponentni eutektički sustav [2]

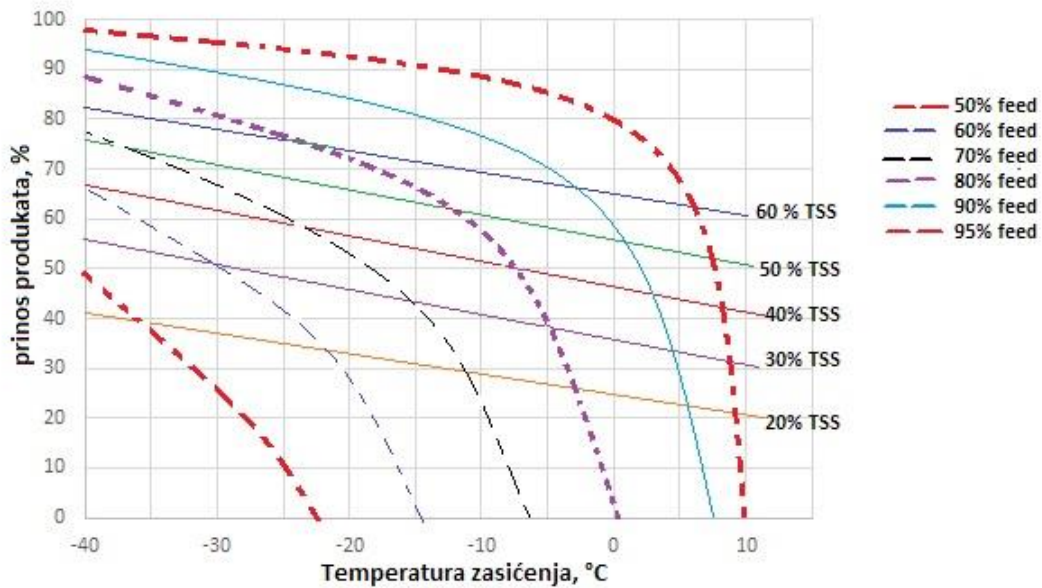
Uzevši u obzir isti primjer, pretpostavimo da je završna temperatura  $-35^{\circ}\text{C}$ . Nakon što se završi izdvajanje krutine iz otopine, preostali matični lug još uvijek sadrži oko 40 mas. % komponente A i oko 60 mas.% komponente B. Teorijski prinos produkta za ovaj slučaj određuje se iz pojednostavljene bilance tvari dane jednadžbom (2) pri čemu je  $x_1$  maseni udio komponente A u početnom sastavu,  $y_1$  maseni udio komponente B u početnom sastavu,  $x_2$  je konačni maseni udio komponente A, a  $y_2$  je konačni maseni udio komponente B.

$$\% \text{ prinos} = \frac{\left[ \left( x_1 - \frac{x_2 \cdot y_1}{y_2} \right) \right]}{x_1} * 100 \quad (2)$$

U ovom primjeru prinos komponente A iznosi 83,3%.

Za ovaj tip dvokomponentnog sustava uzimaju se početni i konačni maseni udjeli komponenti A i B kako bi se napravio dijagram koji kombinira prinos produkta i ukupno prisutnih krutina u suspenziji (engl. *total solids in suspension – TSS*) kao funkcije temperature i početne koncentracije sastava. Graf prikazuje ukupnu bilancu tvari sustava i služi kao osnova za preliminarnu procjenu prinosa produkta kao funkcije procesnih varijabli. Ovaj graf sužava izbor radnog područja i predstavlja vodič pri određivanju stupnjeva neophodnih pri provedbi procesa.

Tipični graf prinosa prikazan je na slici 2. Do sada se pokazao kao vjerodostojan alat za brzu procjenu prinosa za danu koncentraciju tvari i radnu temperaturu. Osim toga, u obzir treba uzeti količinu svih krutih čestica u suspenziji (TSS) jer postoji gornja granica na kojoj se suspenzija još uvijek lako prenosi i ne uzrokuje začepljenje. Radni TSS je najčešće maksimalni s kojim oprema može nesmetano raditi. Ovaj opseg obično varira između 30 mas. % i 40% TSS.



**Slika 2.** *Prinos kao funkcija temperature i ukupna količina krutih čestica u suspenziji (TSS) u kristalizatoru [2]*

U gornjem primjeru početni sastav smjese sadrži 80 % željenog produkta (komponentu A) i oko 20% neželjene komponente B - maksimalni prinos iznosi približno 87%. Da bi se dosegao spomenuti maksimum, neizbježno je hlađenje na  $-40^{\circ}\text{C}$ . Međutim, kada bi hlađenje bilo provedeno u jednom koraku, gustoća suspenzije bi bila izuzetno visoka. Ako je TSS veći od 60% nije vjerojatno da će suspenzija biti procesirana. Stoga je najvjerojatnije potrebno podijeliti proces u više faza. Da bi se postigao maksimum prinosa, pri čemu je gustoća suspenzije ograničena na manje ili jednako 40%, neophodno je provesti 3 faze kristalizacije:

1. U prvoj fazi 80% ulaza ohlađeno je s početne temperature na približno  $-10^{\circ}\text{C}$ . Kristali se počinju formirati na  $0^{\circ}\text{C}$  i rastu sve dok ne dostignu otprilike 40% TSS kada je otopina ohlađena na  $-10^{\circ}\text{C}$ . U prvoj fazi postignuto je gotovo 50% ukupnog prinosa. Kristali se uklanjaju prikladnim separacijskim korakom, dok matični lug nastavlja u drugu fazu;
2. U drugoj fazi matični lug iz prve faze na početku sadrži približno 65% željene komponente A. Točka zasićenja je na  $-10^{\circ}\text{C}$ , stoga hlađenje ispod ove temperature izaziva formiranje krutine. Konačna temperatura bit će  $-30^{\circ}\text{C}$ , što odgovara maksimalnih 40% ukupnih TSS. U ovom koraku se izdvoji otprilike 60% produkta iz druge faze. (Radi se o 60% od preostalih 50% iz prve faze) i tako će se dostići ukupni prinos do približno 80%.

3. Treća je faza neophodna za dobivanje maksimalnog prinosa malo iznad eutektičke točke ( $-40^{\circ}\text{C}$ ). Često se ne vrijedi približavati uvjetima preblizu eutektičke točke jer postoji veća vjerojatnost da se i nečistoće pretvore u čvrste čestice.

Važno je napomenuti kako se u praksi sustavi često ne vladaju shodno teoriji. Npr., ravnoteža sustava kruto-kapljevito može se lako postići jednostavnim hlađenjem do ravnotežne temperature. Područje na kojem je otopina još uvijek stabilna ispod ravnotežne linije naziva se metastabilno područje. Unutar metastabilnog područja otopina je prezasićena, ali se kristali još neće formirati. Za sustave sa širokom metastabilnom zonom postoji potreba za pothlađivanjem sustava ili precipitacijom (dodavanje finih kristala kako bi se stvorili jezgre nukleacije) koji će vjerojatno biti potrebni za aktivaciju nukleacija. [2]

### **2.2.3. Morfologija kristala**

Morfologija kristala može imati veliki utjecaj na proces kristalizacije. Štoviše, to nije varijabla kojom se lako upravlja. U industrijskim procesima morfologija se ne razmatra sve dok se čestice dobro filtriraju (bez većih čepčenja) i lako prenose. Međutim, kada su prisutni određeni oblici kristala, npr. igličasti, mogu se pojaviti ozbiljni problemi. U određenim slučajevima dolazi do brzog zasljepljenja filtera pa taloženje čestica postaje sporo. Igličasto oblikovani kristali su također skloniji lomu.

Kada morfologija kristala otežava rad, tada može značajno utjecati na kapacitet proizvodnje, stoga se daljnja obrada mora prilagoditi sporijoj i manje djelotvornoj separaciji. Veličina kristala također može biti problem, no ona se može kontrolirati s prikladnim tehnikama precipitacije, razumnom brzinom hlađenja, a odgovarajućim vremenom zadržavanja može se ostvariti željena raspodjela veličine kristala.

Za proučavanje veličine i oblika kristala upotrebljava se jednostavni svjetlosni mikroskop. Njime se prati izgled kristala tako da se u obzir uzimaju promjene procesnih varijabla. Promatranje mikroskopom može otkriti promjene stanja koje rezultiraju pojavom raznih nečistoća. Promatranjem se može uspoređivati kristale prije i poslije pranja, a sve s ciljem utvrđivanja značajnijih poboljšanja. Uz to, pruža uvid u pojavu loma kristala zbog trenja koji se može pojaviti tijekom provedbe procesa.

### **2.3. Shema kristalizacije**

Odabir načina kristalizacije ovisi o istraživanju provedenom u laboratoriju i željenom obliku produkta. Međutim, odluka o provedbi isparavanja, hlađenja ili kombinacije metoda može se donijeti i prije ispitivanja. Fazni dijagrami i grafikoni prinosa pokazali su se korisnim pri odabiru preliminarne kristalizacijske sheme. Proučavanje faznog dijagrama je dobar početak.

Kad promjena temperatura ne utječe značajno na topljivost, za dobivanje kristala primjenjuje se isparavanje. Komercijalni kristalizacijski procesi najčešće obuhvaćaju kristalizaciju isparavanjem, zatim višestruko isparavanje ili provedbu rekompresije pare kako bi se smanjila potrošnja energije. [2]

Obrnuto, kristalizacija hlađenjem može biti djelotvorna kada ravnoteža sustava čvrsto-kapljevito značajno ovisi o temperaturi. Iako je kristalizacija hlađenjem jednostavnija, javlja se više problema s nečistoćama zbog formiranja inkrustacija (okoravanja) na hladnim površinama pa se iz tog razloga obično izbjegava. Ponekad je kristalizacija hlađenjem neophodna – npr. kod tvari koji imaju visoku točku vrelišta. U drugim se slučajevima hlađenje rabi kod vrlo niskih radnih temperatura koje su potrebne da bi se postigao dobar prinos produkta ili zbog slabe reaktivnosti pri visokim temperaturama. [2]

### **2.4. Laboratorijska ispitivanja**

Kada se izradi odgovarajući grafički prikaz i odabere shema kristalizacije, započinje se s kristalizacijskim ispitivanjem, u laboratorijskom mjerilu, upotrebom izvornoga ili sintetičkoga procesnog otapala. Ovim ispitivanjima provjerava se jesu li odabrana shema i uvjeti zadovoljavajući te se stječe praktično iskustvo za rad. Tijekom kristalizacijskih ispitivanja promatraju se i nukleacija te rast kristala, što pripomaže određivanju stvarne brzine hlađenja ili isparavanja. Hlađenju ili isparavanju mora se pristupati tako da do solidifikacije dolazi dovoljno sporo da bi se dobili kristali prikladne veličine i čistoće. Previše agresivno hlađenje ili isparavanje može dovesti do loma finih kristala te pojave korenja na hladnim ili toplim površinama zbog lokalnog prezasićenja. Prikladna vremena zadržavanja unutar kristalizatora mogu se procijeniti na osnovi vremena potrebnog za dovoljan rast kristala. [2]

### **2.4.1. Nukleacija**

Nukleacija je stvaranje prvog kristala u otopini. Da bi došlo do stvaranja stabilnih prvih kristala, nastali nukleusi moraju narasti do kritične veličine koja je definirana slobodnom Gibbsovom energijom nastale čestice. Nastali nukleusi su zapravo centri kristalizacije i moraju biti odgovarajućeg kritičnog radijusa jer se svi manji od kritične veličine otapaju u nastaloj otopini, dok veći nukleusi nastavljaju rasti unutar otopine. Nukleacija se dijeli na primarnu i sekundarnu. [1].

## **2.5. Industrijska kristalizacija**

Kristalizacija se u industriji provodi u većim mjerilima nego u laboratoriju. Laboratorijska ispitivanja su osnova za industrijske procese. Kristalizacija je najrasprostranjenija u farmaceutskoj industriji, prehrambenoj i kemijskoj. Uspjeh industrijske kristalizacije temelji se na laboratorijskim ispitivanjima kojima se dobivaju informacije o krivulji topljivosti, stabilnosti otopine u blizini točke ravnoteže i širini metastabilne zone sustava.

Pri analizi procesa važno je dobro razumijevanje topljivosti promatranog sustava. Dobra procjena krivulje topljivosti i grafova prinosa pruža vrijedan uvid u razloge pojave problema, kao što upućuje na moguća rješenja prije eksperimentalnog ispitivanja. Laboratorijska ispitivanja pružaju osnovu za projektiranje procesa i odabir radnih uvjeta. Najbolji način za stjecanje praktičnog iskustva je rad s konkretnim sustavom i izravno promatranje procesa kristalizacije. Na taj se način otkriva što utječe na proces, posebno neke suptilne karakteristike koje se ne mogu uočiti na drugi način. Jednom kad se proces projektira, a tijekom procesa se dobro poznaje, započinje se s pilotskim istraživanjima da bi se definirale sheme recirkulacije i prikupili podaci potrebni za uvećanje.

### **2.5.1. Uvećanje**

Uvećanje (engl. *scale up*) neophodno je za projektiranje industrijske kristalizacije. Laboratorijska ispitivanja provode se pri manjim mjerilima, u manjim kristalizatorima uz manju količinu sirovine i kemijskih komponenata.

Uvećanjem se eksperiment u laboratorijskom mjerilu (ili pilot-postrojenju) i dobiveni rezultati prevode na industrijsko mjerilo uz definiranje kriterija pomoću kojih se dobiva proizvod istih karakteristika u različitim mjerilima. Što je veličina laboratorijskog uređaja sličnija onoj industrijskoj, uvećanje je pouzdanije.

### **2.5.2. Pilot postrojenja**

Provedba procesa u pilotskome mjerilu također ima važnu ulogu u razvoju novog procesa, a dobar je način za rješavanje problema. Kristalizacija u tom mjerilu smanjuje rizike povezane s uvećanjem procesa na proizvodno mjerilo jer primjenjuje geometrijski sličnu opremu onoj u proizvodnom procesu i tako daje pouzdane informacije za njegovu razradu. Ponovni optok procesa obično je dio pilot mjerila što može biti izuzetno važno pri izvedbu bilance tvari te za procjenu čistoće proizvedenih kristala. Nadalje, kristalizacijom u pilotskome mjerilu moguće je proizvesti veće količine proizvoda za ispitivanje tržišta i daljnji razvoj. U pilot postrojenjima obično se provode i ispitivanja procesa separacije čvrsto-kapljevito, kao i opreme za sušenje. [2]

## 2.6. Optimizacija procesa kristalizacije

U komercijalnim procesima kristalizacije postoje tri jasna cilja koja treba ostvariti:

1. čistoća produkta,
2. prinos i
3. zadani kapacitet.

Premda je poželjno da sve tri varijable budu maksimalne, u praksi će velika promjena jedne od njih utjecati na ostale varijable. Stoga je, da bi se razvio proces kristalizacije s optimalnim omjerom sva tri elementa, neophodno definirati prioritete.

U slučajevima u kojima je potrebna veća čistoća (kvaliteta), treba istražiti više potencijalnih putova do toga cilja. Ponekad je potrebna bolja separacija čvrsto-kapljevito kako bi se odvojio matični lug koji sadrži nečistoće od čvrstog proizvoda. U drugim slučajevima to se može ostvariti promjenom tehnike separacije čvrsto-kapljevito. Pomoći može i nova vrsta centrifuge ili filtra. Podešavanje procesa ispiranja može dati mala poboljšanja. U nekim su pak slučajevima kristali mali, a porastom kristala može se poboljšati separacija. Brzina kristalizacije također utječe na čistoću proizvoda. Općenito, sporija kristalizacija daje bolji proizvod. Kada se uz sve navedeno ne uspije ostvariti ciljana čistoća, rješenje bi mogla biti rekristalizacija produkta prve faze.

Kada je potreban veći prinos potiče se rast većih kristala ili se mijenja separacijski uređaj kako bi se smanjio gubitak čvrste tvari. Povezivanje reciklirajućih tokova također može povećati ukupni prinos s obzirom da zasićeni matični lug ima još jednu priliku proći kroz proces kristalizacije.

Za određene je sustave rješenje koncentriranje ulaznog toka ili hlađenje na nižu temperaturu, no kada gustoća suspenzije postane previsoka, manipulacija čvrstom tvari postaje problematična. Ponekad je potrebno uvesti dodatnu fazu kristalizacije da bi se nosilo s većom masom čvrste tvari. Za povećanje kapaciteta proizvodnje potreban je veći prijenos topline. Na taj način se kristalizator prilagođava većem ulazu, što smanjuje vrijeme zadržavanja. Rezultat toga je da veličina čestica i čistoća opadaju. Zato pri povećanju kapaciteta proizvodnje treba voditi računa o odnosu kapaciteta s obzirom na prinos i čistoću. [2]



### 3. PREGLEDNI DIO

#### 3.1. Procesne analitičke tehnologije

Procesne analitičke tehnologije (*engl. process analytical technology, PAT*) definiraju se kao sustavi za projektiranje, praćenje i vođenje proizvodnih procesa kontinuiranim mjerenjem kritičnih pokazatelja kvalitete i rada procesa. Mjeriti se mogu svojstva sirovine, međuprodukata i produkata, ali najčešće se mjere ključni parametri koji utječu na djelotvornost procesa i kvalitetu završnog produkta. U ovom kontekstu pojam “analitički” u PAT-u može uključivati kemijske, fizikalne, mikrobiološke, matematičke analize te analize rizika koje se po potrebi provode na integrirani način. Prema tome, tematika je ekstremno široka.

Procesne analitičke tehnologije usvajaju se u farmaceutskoj industriji zadnjih četvrt stoljeća . Unatoč povećanoj primjeni i zastupljenosti u industrijskoj proizvodnji, glavna primjena je i dalje u istraživanju i razvoju. Cilj je razumijevanje procesa u ranoj laboratorijskoj fazi razvoja te, manjim dijelom, u kasnijim fazama razvoja i uvećanja. Tijekom zadnjeg desetljeća primjena PAT-a usvojena je u akademskoj i široj znanstvenoj zajednici kao tehnika u ranom razvoju procesa, koja omogućuje bolje razumijevanje mehanizama procesa. Dostupnost veće količine podataka koje omogućuje primjena PAT-a moguće je povezati s alatima za modeliranje za bolje razumijevanja mehanizama.

Nove tehnologije i nove primjene postojećih tehnologija proširile su primjenjivost PAT-a na gotovo sve jedinične operacije u kojima se proizvode lijekovi što omogućuje stvaranje novih znanja potrebnih za razvoj lijekova. Procesne analitičke tehnologije mogu se primijeniti za smanjenje rizika prilikom uvećanja procesa.

Pokazalo se da upotreba procesnih analitičkih tehnologija osigurava pouzdano uvećanje mjerila procesa. Praćenje procesa u stvarnom vremenu može biti alternativa tradicionalnoj *off-line* analizi jer nije potrebna priprema uzoraka, a analiza podataka je brža nego kod kromatografskih tehnika.

Primjena je korisna kad se teško dolazi do uzorka zbog sigurnosti ili problema prilikom uzorkovanja (npr. guste suspenzije), kad uzorak nije reprezentativan (višefazni sustavi ili ekstremni radni uvjeti) ili kad je poželjno često uzorkovanje. [3]

### 3.2. Načela procesnih analitičkih tehnologija

Kako bi se postiglo željeno, odnosno optimalno stanje, pomoću procesnih analitičkih tehnologija industrijski se procesi moraju kontinuirano pratiti i voditi. Za to su potrebni senzori koji istovremeno mogu mjeriti informacije o kvaliteti produkta i kritične varijable procesa.

Postoji više načina mjerenja procesnih veličina:

- *off-line* - u analitičkom laboratoriju na mjestu izdvojenom od proizvodnog pogona,
- *at-line* - u analitičkom laboratoriju unutar samog proizvodnog pogona,
- *on-line* - mjerenje se izvodi na preusmjerenom toku uzorka koji se nakon toga može vratiti u proces,
- *in-line* - mjerenje u stvarnome vremenu integrirano u proces, bez uzorkovanja (ali uz mogućnost ometanja procesnog toka),
- *non-invasive* - integrirano mjerenje u stvarnom vremenu, senzor nije u kontaktu sa materijalom koji mjeri i procesni tok nije ometan.

Kod *off-line* i *at-line* mjerenja problemi su vremenska zadržka od trenutka uzorkovanja do trenutka dobivanja mjerne informacije, statistička pogreška prilikom uzorkovanja, nereprezentativnost uzorka i fizička pogreška pri uzorkovanju koja izaziva promjenu u stanju materijala koji se mjeri. Stoga se može zaključiti da su neinvazivni senzori najprikladniji. Noviji napredak na području procesne analitičke kemije omogućio je različite načine mjerenja.

Za postizanje veće djelotvornosti procesnih analitičkih tehnologija u procesima kristalizacije potrebno je razviti senzore za mjerenje ključnih procesnih varijabli kao što su prezasićenje, veličina čestica, oblik i polimorfija produkata. [4]

### 3.2.1. Prezasićenje

Primjenom postojećih *in-line* metoda određuje se prezasićenje mjerenjem koncentracije otopine putem izmjerenih spektara. ATR-FTIR spektroskopija snima spektre u infracrvenom dijelu valnih duljina. U usporedbi s NIR tehnikom, ovi spektri imaju veću kemijsku selektivnost. Mjerno načelo ATR sonde omogućuje *in-situ* primjenu u samom procesu za praćenje stanja krutih tvari bez potrebe za pripremom uzorka. Ova tehnika može se primjenjivati i *off-line* za praćenje polimorfnoga oblika krutih tvari. Primarna upotreba je kod otopina jer se svojstva tvari mjere u direktnom kontaktu sa sondom. Ovom tehnikom može se pratiti prezasićenje višekomponentnih mješavina za što je potrebno provesti kemometrijsko umjeravanje (kalibraciju). [4]

### 3.2.2. Veličina čestica

Tradicionalne metode mjerenja raspodjele veličine čestica zahtijevaju izvlačenje uzorka iz procesa. Međutim, postoje metode kojima se određuje veličina čestica te njihova raspodjelu unutar procesnog prostora. U takve ubrajamo

- difuzijsku valnu spektroskopiju (engl. *diffusing wave spectroscopy*, DWS)
- migraciju fotona u frekvencijskoj domeni (engl. *frequency-domain photon migration*, FDPM)
- korelaciju dinamičkog raspršenja svjetlosti (engl. *cross-correlation dynamic light scattering*)
- metode koje mjere refleksiju usmjerene zrake, (engl. *focused beam reflectance measurement*, FBRM)

Metode DWS i FDPM temelje se na višestrukome raspršenju svjetlosne zrake i korisne su za mjerenje netransparentnih suspenzija. U ostale metode kojima se mjere fizička svojstva, odnosno veličine čestica spadaju:

- akustično prigušenje zvučnih valova pri čemu je signal proporcionalan razlici gustoća čestica i otopine,
- elektroakustičke efekte,
- spektroskopska metoda bliskog infracrvenog spektra (engl. *near infrared*, NIR) koja je osjetljiva na veličinu čestica i kemijski sastav.

Sve metode indirektnog mjerenja veličine čestica mjere signal koji predstavlja integral raspodjele veličine čestica i težinske funkcije te raspodjele. Spomenuta raspodjela dobiva se jedino iz otopine kada nije moguće odrediti optimalnu raspodjelu veličine. Alternativno, rezultati mjerenja mogu se smatrati „otiskom prsta“ pojedine raspodjele veličine. Očitavanje otiskom prsta (engl. *fingerprint*) karakteristično je za određeno stanje, a pretpostavka je da će u tom stanju uvijek rezultat mjerenja biti tog oblika.

Ova razina točnosti mjerenja dovoljna je za *on-line* praćenje procesa s obzirom da se mjerenje može usporediti sa željenim stanjem prilikom umjeravanja. Za određivanje korelacije između mjernog signala i procesnih uvjeta ili rezultata mjerenja moguće je primijeniti kemometrijske metode. Određivanje raspodjele veličine čestica je poželjno, kada je to moguće, direktno određivati na temelju *on-line* mjerenja u procesu. [4]

### **3.2.3. Oblik čestice**

Jedini način za dobivanje cjelovite informacije o obliku čestice je određivanje oblika čestice izravnim promatranjem čestica. Stoga su razvijeni instrumenti za praćenje procesa koji omogućuju snimanje mikroskopske slike unutar procesnog prostora. Za dobivanje kvantitativne informacije o obliku čestice iz dvodimenzionalne slike potrebno je primijeniti metode analize slike. Metoda je ograničena je time što čestice moraju biti veće od minimalne veličine opažanja uređaja. Suspenzije koje se promatraju unutar procesa ponekad ne propuštaju svjetlost pa je moguće promatrati proces samo s površine. Većina metoda koje služe za analizu oblika čestica daju signal koji je ovisan o obliku čestice, ali ne postoje metode u kojima bi se iz tog signala moglo ustvrditi o kojem se obliku radi. [4]

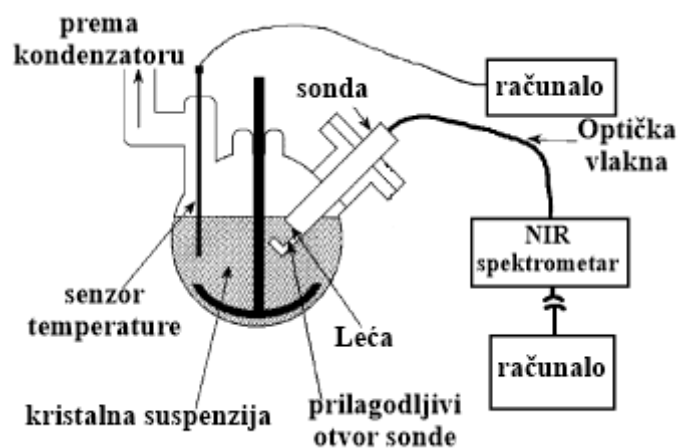
### **3.2.4. Polimorfni oblik**

Polimorfija je pojava kod koje jedna molekula ima više različitih tipova kristala u čvrstom stanju. Brojni postupci upotrebljavaju se za karakterizaciju čvrstih polimorfa. Najbolji dokaz za postojanje polimorfizma je demonstracija nejednake kristalne strukture difrakcijom rendgenskih zraka jednolančanog kristala. Druge metode uključuju toplinsku gravimetrijsku analizu (engl. *thermal gravimetric analysis*, TGA), mikroskopsko određivanje, termičku analizu i spektroskopiju. U spektroskopska mjerenja svrstavamo i infracrvenu spektroskopiju (IR), spektroskopiju bliskom infracrvenom spektru (NIR), Ramanovu spektroskopiju itd. Te metode se primjenjuju za daljnju karakterizaciju i *off-line* ispitivanje

polimorfni oblika. Napredak u instrumentalnim metodama, posebice onima koje primjenjuju vibracijsku spektroskopiju i difrakciju X-zraka omogućio je promatranje kinetičkih procesa polimorfni sustava u stvarnom vremenu.

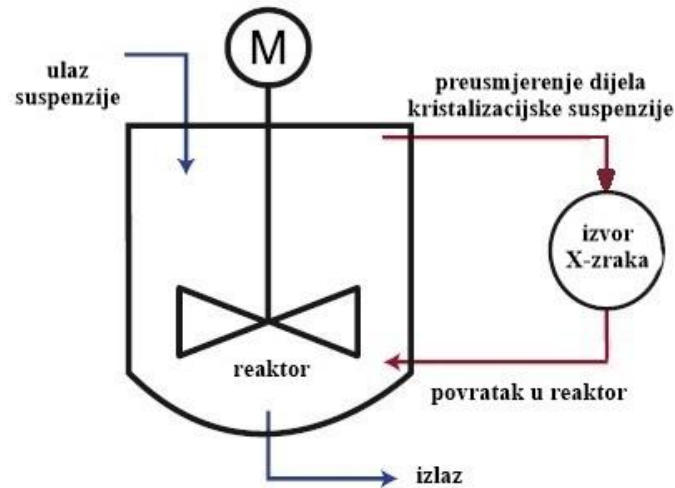
Ramanova i NIR spektroskopija mjere vibracijska stanja. Te tehnike mogu se primjenjivati za određivanje prepoznatljivih „otisaka prsta“ karakterističnih za svaki polimorfni oblik i međusobno se upotpunjuju. Ramanova spektroskopija mjeri vibracijske pomake koji mijenjaju polaritet, a NIR spektroskopija mjeri vibracijske pomake koji mijenjaju dipolni moment. Obje metode prate polimorfne transformacije prilikom prelaska suspenzije u kristalizacionu otopinu. U oba se slučaja vibracijski spektri mjere sondom s optičkim vlaknima uronjenim u kristalizator.

Za tumačenje informacija iz spektara, odnosno udjela polimorfni oblika u stvarnom vremenu, primjenjuju se linearna regresijska analiza ili analiza glavnih komponenti (engl. *principal component analysis*, PCA). Iako su obje spektroskopske metode izvor informacija o polimorfni oblicima, vibracijski spektri ne daju izravne informacije o kristalnim strukturama. Kod vibracijske spektroskopije promatranja kristalnih struktura moraju se prvo okarakterizirati rendgenskom difrakcijom. Nedavni napredak u području rendgenske difrakcije omogućio je praćenje polimorfa u stvarnom vremenu tijekom kristalizacije. [4]



**Slika 3.** Postava aparature za NIR spektroskopiju pomoću koje se prati polimorfni oblik u kristalizacionim suspenzijama [4]

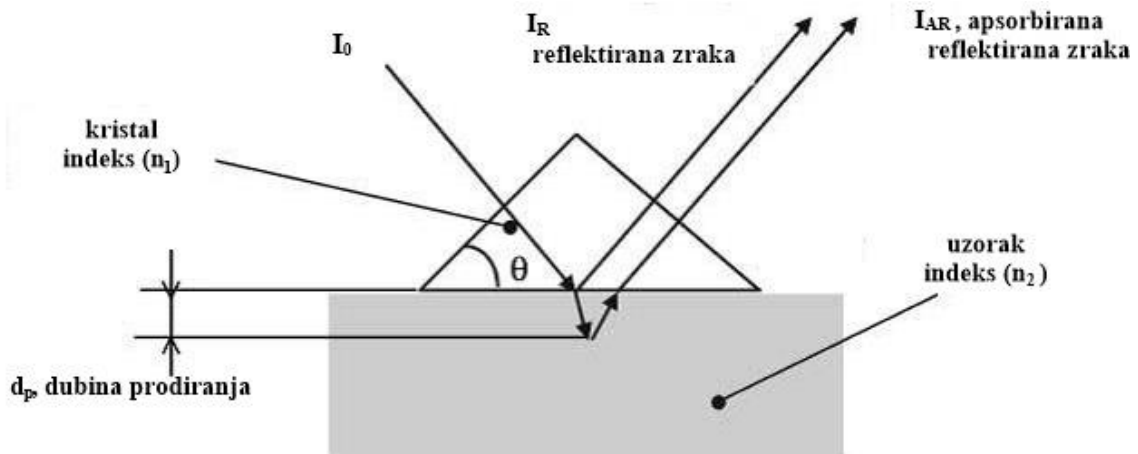
Razvijeni su i uređaji u kojima se rendgenska difrakcija događa u stvarnom vremenu. Takvi uređaji istodobno koriste visokoučinkoviti izvor X-zraka i linearni kolektor za prikupljanje zraka rasipanih u širokom području. *On-line* praćenje kristalizacijskog procesa postiže se preusmjeravanjem jednog dijela kristalizacijske suspenzije u odvojeni, termički reguliran tok sa zonom rendgenskog zračenja, a zatim natrag u kristalizator. Ovakvo prikupljanje podataka iz kristalizacijskih procesa vrši se bez ometanja samoga procesa.



**Slika 4.** „*On-line*“ mjerenje polimorfnih oblika u procesu kristalizacije [4]

### 3.3. ATR FTIR tehnika

Spektroskopija prigušene ukupne refleksije (engl. *Attenuated total reflection spectroscopy*, ATR ) temelji se na prisutnosti prolaznog kratkotrajnog polja u optički "rjeđem" mediju (uzorak) u kontaktu sa optički „gušćim“ medijem (kristal) unutar kojeg se širi zračenje zbog unutarnje refleksije.



Slika 5. Načelo rada ATR FTIR-a [3]

Dubina prodiranja tog prolaznog polja,  $d_p$  je mala tako da se može pretpostaviti da je interakcija polja ograničena na fazu otopine. Metoda se, iz tog razloga, može primijeniti za mjerenje koncentracije otopljene supstance unutar suspenzije bez ometanja od čvrstih čestica.

Jednadžba kojom se računa dubina prodiranja polja  $d_p$ , glasi (3):

$$d_p = \frac{\lambda}{2\pi n_1 (\sin^2 \theta - (n_2/n_1)^2)^{1/2}} \quad (3)$$

gdje je  $\lambda$  valna duljina upadne zrake,  $n_1$  i  $n_2$  su refrakcijski indeksi kristala odnosno otopine, a  $\theta$  je kut upada zračenja.

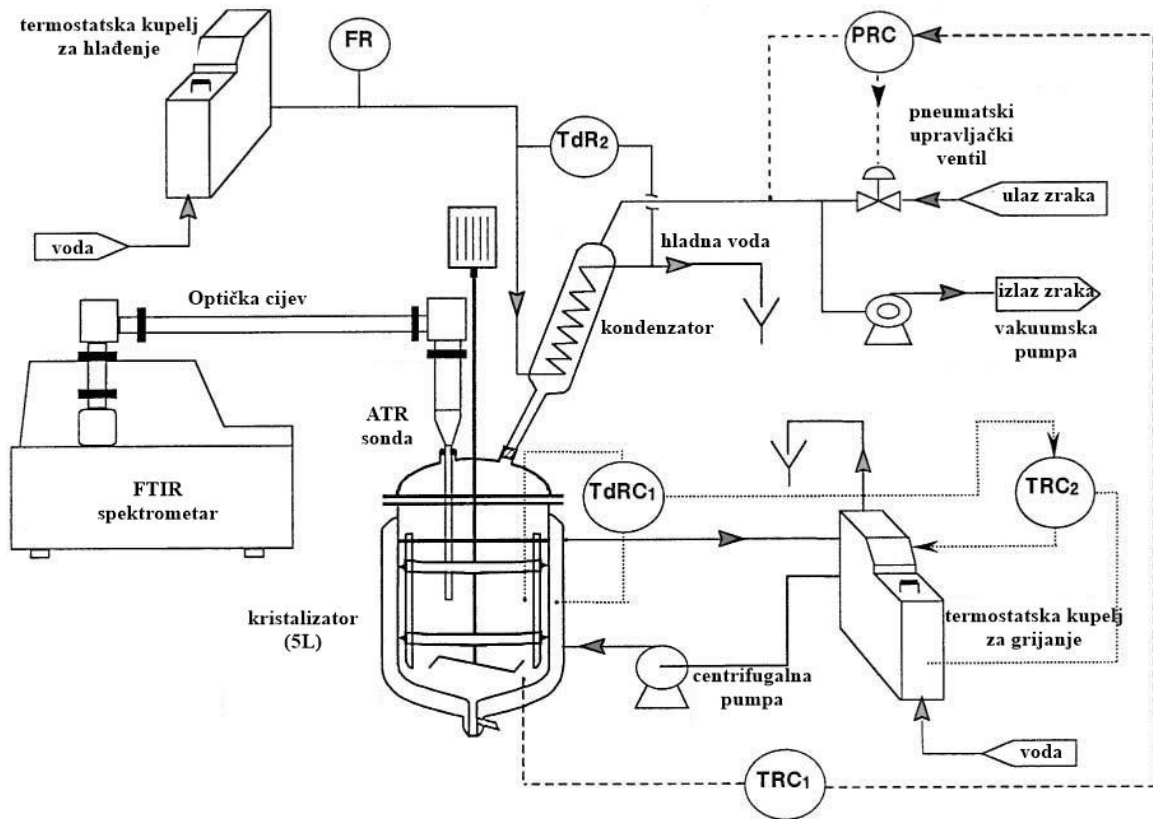
Kod ove metode nije potreban uređaj za uzorkovanje pa su izbjegnuti problemi pri uzorkovanju i uređaju za razdvajanje faza. Ova tehnika nije osjetljiva na postojanje krutih čestica u kristalizirajućem mediju. Za razliku od drugih optičkih senzora ATR predstavlja tehniku mjerenja na površini i ne ovisi o raspršenju u prisutnosti čestica, mjehurića ili dispergiranih kapljica. [5]

Infracrvena spektroskopija temeljena na Fourierovo transformaciji (engl. *Fourier-transform infrared spectroscopy*, FTIR) prati sastava otopine, odnosno koncentraciju otopljene tvari na temelju izmjerene ovisnosti apsorbancije o valnoj duljini. Kad se metoda primjenjuje u stvarnom vremenu moguće je kontinuirano pratiti koncentraciju otopljenih tvari. Očekuje se da će daljnji razvoj ove tehnike omogućiti nove metode vođenja uzimajući u obzir, na primjer, promjenu sadržaja nečistoća tijekom šaržne kristalizacije.

U industrijskoj primjeni javili su se problemi s ATR sondama koji se moraju pažljivo analizirati:

1. mogućnost za dobivanje različitih mjernih rezultata proizlazi iz činjenice da efektivna putanja zrake ovisi o kutu  $\theta$ . Stoga bi bilo kakva mehanička promjena mogla rezultirati promjenom izmjerene apsorbancije čime bi se promijenila kalibracijska krivulja na kojoj se temelji praćenje koncentracije otopljene krutine;
2. Radni uvjeti pri kojima postoji neravnomjerna raspodjela kemijskih komponenata u blizini ATR kristala, kao što su adhezija ili neadekvatno miješanje uzrokuje pogreške pri mjerenju.
3. U veoma agresivnim kemijskim medijima, posebice jakim kiselinama i oksidacijskim sredstvima koje su prisutne u otopini, može se javiti korodiranje ATR spektrometra;
4. Iz još nepoznatih razloga (moguće mehaničkih i/ili termičkih naprezanja) ATR sonde koje se uranjaju imaju kratak vijek trajanja što nije dobro za primjenu u industriji;
5. Ako produkti apsorbiraju visoke valne duljine, povećava se dubina prodiranja. Zato je važno provjeriti da se ne javlja pomak unutar spektra prilikom kristalizacije industrijskih suspenzija s visokim udjelom krutih komponenti. [8]



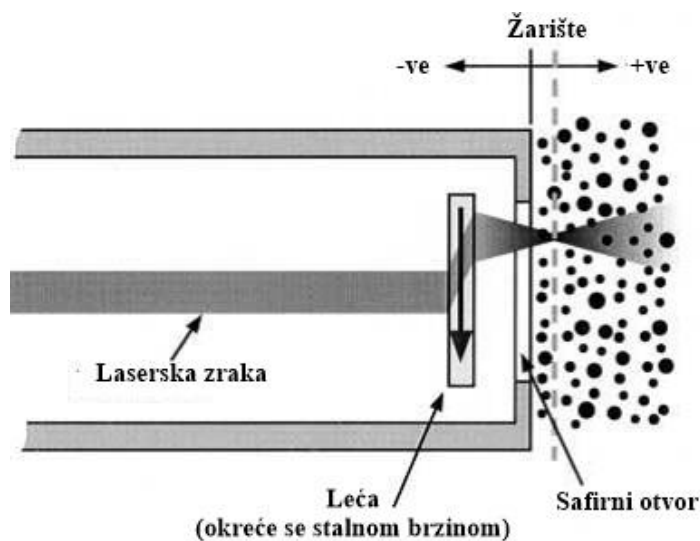


Slika 5. Eksperimentalna postava kristalizatora s ATR FTIR sondom [5]

### 3.4. FBRM

Velik broj metoda mjeri veličine čestice, no samo neke mogu to mjerenje provoditi *in-situ* i pri velikom rasponu koncentracija. Mjerenje ultrazvučnim metodama traje relativno dugo stoga nije prikladno za sustave s brzim promjenama. Standardni laboratorijski instrumenti za lasersku difrakciju prilagođeni su za mjerenje veličine čestica, ali nisu prikladni za postrojenja i obično zahtijevaju razrjeđenja uzoraka.

Metoda mjerenja refleksije fokusirane zrake (engl. *Focused Beam Reflectance Measurement*, FBRM) je alternativni način za određivanje veličine čestica u procesu. Kod ovog mjerenja sonda se nalazi direktno u otopini pri čemu prati veličinu čestica i promjenu koncentracije u stvarnom vremenu. Laserska zraka valne duljine 780 nm usmjerava se kroz leću koja rotira brzinom od 4500 o/min dajući snop svjetlosti fokusiran na mjesto u blizini otvora instrumenta. Položaj žarišta se podešava ovisno o svojstvima čestica. Širina snopa ovisi o položaju žarišta, veličini čestica i njihovoj udaljenosti od žarišta. [6]



Slika 6. FBRM sonda [6]

Ako se laserska zraka prekine zbog pojave čestice, jedan dio svjetlosti reflektira se natrag na detektor instrumenta. S obzirom da je tangencijalna brzina ulazne zrake poznata (približno 1,9 m/s), trajanje impulsa što ga daje reflektirana svjetlost proporcionalno je širini čestice koja je laserskoj zraci presjekla put.

Pretpostavlja se da je tangencijalna brzina zrake puno veća od brzine čestica u blizini otvora. Mala je vjerojatnost da laserska zraka prođe direktno kroz sredinu čestice pa se mjeri tetiva kružnice (uz pretpostavku da je čestica okruglog oblika).

S detektora se prati jačina signala i nagib. Obrada podataka podešava se s obzirom uzima li se fini (F, engl. *fine*) ili grubi (C, engl. *coarse*) elektronski modul. Osnovnu razliku čine veće pojačanje i veća definicija rubova čestica nego u prethodnom slučaju. [6]

### 3.5. ATR-UV/VIS

Apsorpcijska spektroskopija primjenjuje se za vođenje procesa i praćenje kvalitete proizvoda kad je uzorak moguće izravno mjeriti. Kod nekih uzoraka dolazi do toliko jake apsorpcije u ultraljubičastom ili vidljivom spektru da je za mjerenje apsorpcijskom spektroskopijom uzorak potrebno razrijediti nekoliko redova veličine. Razrjeđenje uzrokuje mjernu pogrešku, zahtijeva više vremena i povećava količinu dodatnih otapala.

ATR spektroskopija u ovom slučaju prikladna je za uzorke čija valna duljina apsorpcije doseže vrijednost u mikrometrima.

Usmjerena zraka je ograničena ukupnom unutarnjom refleksijom, kada je kut upada  $\theta$  veći nego kritični kut  $\theta_{krit.}$ , dan sa  $\theta_{krit.} = n_s / n_p$ . Pri refleksiji na granici između materijala sonde i uzorka svjetlost prodire u vanjski sloj medija (uzorak). S obzirom na kratku duljinu zrake, uzorak može apsorbirati svjetlost tako da transmitirana zraka prenosi informacije do spektrometra. [7]

Prema teoriji elektromagnetskog polja transmisija zrake dana je izrazom:

$$T = (1 - a)^z \quad (4)$$

pri čemu je  $T$  transmisija zrake,  $z$  broj refleksija, a  $a$  je parametar apsorpcije svjetlosti u jednome reflektiranju. Ako ova vrijednost nije prevelika, parametar se može odrediti i ovako:

$$a = \kappa(\lambda) * c * b_{eff}(\lambda, n_p, n_s, \theta, ||, \perp) \quad (5)$$

pri čemu je  $\kappa(\lambda)$  koeficijent apsorpcije uzorka,  $c$  je koncentracija, a  $b_{eff}$  je „efektivna duljina puta“ koja je, pak, funkcija valne duljine, indeksa refleksije  $n_p$  i  $n_s$ , upadnog kuta te stanja polariziranosti.

Apsorpcijski parametar  $a$ , linearno ovisi o apsorpcijskom koeficijentu i koncentraciji. Efektivna debljina povezuje složene utjecaje indeksa refleksije  $n_p$  i  $n_s$ , valne duljine  $\lambda$  i upadnog kuta  $\theta$ . Efektivna debljina ovisi o stanju polarizacije:

$$b_{eff ||} = \frac{n_{sp} * \lambda * \cos \theta}{\pi * n_p * (1 - n_{s0}^2) (\sin^2 \theta - n_{sp}^2)^{\frac{1}{2}}} \quad (6)$$

$$b_{eff \perp} = b_{eff ||} * \frac{2 * \sin^2 \theta - n_{sp}^2}{(1 + n_{sp}^2) * \sin^2 \theta - n_{sp}^2} \quad (7)$$

Iz jednadžbe (4) može se zaključiti da se pogreške i rezultati dobiveni ATR mjerenjem moraju obraditi drugačije nego kod apsorpcijske spektroskopije.

Detekcija kod ATR metode vezana uz varijacije izmjerene transmisije ovisno o koncentraciji i obratno, određena je parcijalnom derivacijom diferencijalom jednadžbe (4) po koncentraciji. To pridonosi relativnoj promjeni koncentracije kao funkcije promjene transmisije što se vidi u slijedećem izrazu:

$$\frac{\delta c}{c} = \frac{\delta T}{z * \left(1 - T^{-\frac{1}{z}}\right) * T} \quad (8)$$

Samo su  $z$  broj refleksija i transmisija  $T$  napisani u eksplicitnom obliku. U potrazi za optimumom transmisija  $T_{opt}$ , desna strana jednadžbe mora biti jednaka minimumu te se moraju zadovoljiti dva slučaja:

1. u slučaju konstantne apsolutne pogreške  $\delta T$ , relativni minimum postoji kod  $T_{opt} = \left(1 - \frac{1}{z}\right)^z$ ,
2. u slučaju konstante relativne pogreške  $\delta T/T$ , relativna pogreška izaziva  $c=0$ , pa tako ne postoji ni minimum. [7]

Tablica 1. Usporedba obrade podataka koja se koristi pri apsorpcijskoj spektroskopiji i prilikom ATR spektroskopije [7]

	ATR spektroskopija	Apsorpcijska spektroskopija
Mjerena vrijednost	$T = I/I_0$	$T = I/I_0$
Opća jednadžba	$T = (1 - \kappa * b_{eff} * c)z$	$T = e^{-\kappa * b * c}$
Linearni odnos	$\sqrt[z]{T} = 1 - \kappa - b_{eff} * c$	$A = -\log T = \kappa * b * c / \ln 10$
Detekcija $\frac{\delta c}{c} = \frac{1}{\delta T}$	$\frac{1}{z * \left(1 - T^{-\frac{1}{z}}\right) * T}$	$\frac{1}{T * \ln T}$

#### **4. Zaključak**

Procesi kristalizacije u industriji standardno se temelje na prethodno definiranim receptima. Receptima su propisani postupci koje je potrebno provesti da se proizvede produkt zadanih svojstava i kvalitete.

Primjenom novih procesnih analitičkih tehnologija prati se i analizira proces kristalizacije tijekom njegove provedbe, a u slučaju poremećaja sustava za vođenje djeluje trenutno kako bi održao željeno stanje u procesu. Takav način vođenja donosi niz prednosti i poboljšanja, a preduvjet je za postupni prijelaz na kontinuirani način proizvodnje.

## 5. Literatura

- [1.] A. Sander, Jedinične operacije u ekoinženjerstvu, I dio, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb 2011, str.80-89
- [2.] B. Albin, C. Moyers, Confronting crystallization issues, Chem. Eng., (2017)
- [3.] Multiauthor review, Org. Process Res. Dev. Special Edition, Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends, (2014)
- [4.] L. X. Yu, R. A. Lionberger, A. S. Raw, R. D'Costa, H. Wu, and A. S. Hussain. Application of process analytical technology to crystallization process. *Adv. Drug Del. Rev* 56 (2004)., 349–369
- [5.] F. Lewiner, J.P. Klein, F. Puel, G. Févotte, On-line ATR FTIR measurement of supersaturation during solution *crystallization processes*. Calibration and applications on three solute/solvent systems, Chemical Engineering Science, (2001), 2069-2084
- [6.] Alex R. Heath, Phillip D. Fawell, Parisa A. Bahri, Jean D. Swift, Particle Size Analysis in Pharmaceuticals: Principles, Methods and Applications, Part. Part. Syst. Charact. 19 (2002) 84 -95
- [7.] Schlemmer, H. & Katzer, J. Z. Anal. Chem. (1987) 329: 435.
- [8.] W.M. Doyle, Designing robust sample interfacing equipment for infrared process analysis, California, 1992)

## **6. Životopis**

██ pohađala Osnovnu školu Voltino, a zatim i Osnovnu školu Tituša Brezovačkog. Potom sam upisala Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga te u istoj školi završila prirodoslovni smjer. Na Sveučilištu u Zagrebu 2013. godine upisujem preddiplomski studij Ekoinženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Godine 2015. prelazim na studij Kemijsko inženjerstvo.