

Primjena i uvećanje procesa mehonokemijske sinteze

Kučinić, Ivana

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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:149:704159>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-09**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Kučinić

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Kučinić

PRIMJENA I UVEĆANJE PROCESA MEHANOKEMIJSKE SINTEZE

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović

Članovi ispitnog povjerenstva:

izv. prof. dr. sc. Igor Dejanović

dr.sc. Marina Duplančić

doc. dr. sc. Petar Kassal

Zagreb, rujan 2020.

SAŽETAK

Mehanokemijska sinteza temelji se na reakcijama između čvrstih praškastih tvari uz primjenu mehaničke energije. S obzirom da se u mehanokemijskoj sintezi reakcije odvijaju bez otapala ili s vrlo malom količinom otapala, ova se metoda nametnula kao potencijalna ekološka i „zelena“ alternativa klasičnoj otopinskoj sintezi. Jedna od glavnih tehnika mehanokemijske sinteze jest mljevenje – proces usitnjavanja materijala djelovanjem mehaničkih sila koje su jače od unutarnjih sila vezanja čestica. Mehanokemijska sinteza može se primjenjivati u najrazličitijim područjima: organskoj sintezi, metalurgiji, proizvodnji katalizatora i sl., no ograničena je na šaržne procese u laboratorijskim mlinovima. Za širu primjenu u industrijskoj proizvodnji neophodno je pronaći načine uvećanje ove vrste sinteze te za njeno kontinuirano provođenje. U ovom radu obrađena je mogućnost primjene ekstruzije u dvopužnom ekstruderu, kao mogućoj tehnici koja objedinjuje mogućnost kontinuirane proizvodnje i velikih kapaciteta, iako mljevenje nije njihova primarna namjena. Kao i za svaki kontinuirani proces, neophodna je i mogućnost kontinuirane kontrole kvalitete proizvoda, pa je dan pregled procesnih analitičkih tehnologija koje se mogu primijeniti za bezkontaktnu analizu prašaka, s ciljem boljeg razumijevanja mehanokemijskih reakcijskih mehanizama i vođenja procesa.

Ključne riječi: mehanokemijska sinteza, zelena kemija, mljevenje, uvećanje procesa, dvovijčana ekstruzija, procesna analitička tehnika, Ramanova spektroskopija, FT-NIR spektroskopija

ABSTRACT

Mechanochemical synthesis is based on reactions between solids that take place using mechanical energy. Since in mechanochemical synthesis reactions take place without solvent or with a very small amount of solvent, this method has emerged as an ecological and "green" alternative to classical solution synthesis. One of the main techniques of mechanochemical synthesis is grinding – the process of crushing materials by the action of mechanical forces that are stronger than the internal binding forces of particles. Mechanochemical synthesis has a potential for wide range of applications, from organic synthesis to metallurgy and catalyst synthesis, but is limited to batch processing in laboratory mills. To facilitate its wider acceptance in chemical process industry, it is essential to find ways to scale-up this type of synthesis and its continuous operation. This paper deals with the possibility to apply continuous twin-screw extrusion as a way to unify both, large capacity and continuous production. As with all continuous processes, continuous product quality control is paramount. In this papers, most important process analytical tools suitable for contactless powder analysis are presented, which can be used to better understand the mechanism of mechanochemical reactions and for process control.

Keywords: mechanochemical synthesis, „green“ chemistry, grinding, process scale-up, continuous twin screw exstrusion, process analytical technology, Raman spectroscopy, FT-NIR spectroscopy

Sadržaj

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. KRATKI POVIJESNI PREGLED	3
2.2. OSNOVE MEHANOKEMIJSKE SINTEZE	4
2.2.1. TERMINOLOGIJA	4
2.2.2. MEHANISTIČKI ASPEKTI	5
2.2.2.1. Aktivacija u sustavima čvrsto – čvrsto	6
2.2.2.2. LAG metoda	6
2.2.3. EKSPERIMENTALNE METODE MEHANOKEMIJSKE SINTEZE	8
2.2.3.1. Laboratorijski mlinovi	9
2.2.3.2. Industrijski mlinovi.....	12
2.2.4. PODRUČJA PRIMJENE MEHANOKEMIJSKE SINTEZE	13
2.3. KONTINUIRANA SINTEZA UZ POMOĆ DVOVIJČANIH EKSTRUDERA..	17
2.3.1. DIZAJN I KOMPONENTE DVOVIJČANIH EKSTRUDERA	18
2.3.2. EKSTRUZIJSKI PROCES	22
2.3.3. PREDNOSTI I NEDOSTACI	25
2.3.4. PROCESNA ANALITIČKA TEHNOLOGIJA	26
2.3.4.1. Spektrometrija Ramanova raspršenja	28
2.3.4.2. FT-NIR spektroskopija	29
3. ZAKLJUČAK	31
4. LITERATURA	32
ŽIVOTOPIS	35

1. UVOD

Pojavom Prve i Druge industrijske revolucije uslijedio je tehnološki razvoj koji je zauvijek promijenio ljudski život, ponekad s ozbiljnim posljedicama. Napredak znanosti i tehnologije uzrokovao je klimatske promjene, stvaranje ozonskih rupa i masovno nakupljanje nerazgradivih organskih onečišćivača u svim dijelovima atmosfere. Kao način uspostavljanja ravnoteže u korištenju prirodnih resursa, gospodarskog rasta i očuvanja okoliša razvila se „zelena“ kemija, program koji se odnosi na korištenje tvari (poželjno obnovljivih) za sintezu s ciljem eliminacije ili smanjenja svih otrovnih tvari i otapala u najvećoj mogućoj mjeri.^[1] Takozvana „zelena“ kemija budućnost je kemijske sinteze jer isključuje probleme pojave nusprodukata i odlaganja viška otapala.

Industrijski način stvaranja i primjene kemijskih proizvoda i procesa koji smanjuju ili eliminiraju uporabu i proizvodnju supstancija opasnih za ljudsko zdravlje i okoliš temelji se na 12 načela „zelene“ kemije.^[2] Načela govore o smanjenju, odnosno uklanjanju opasnih ili štetnih tvari iz sinteze, proizvodnje i primjene kemijskih produkata kao i o sprečavanju nastajanja otpada, maksimalnom iskorištenju ulaznih sirovina te izbjegavanju nepotrebnih proširenja procesa. U „zelenom“, čistom, pristupu kemijskim procesima primjenjuju se katalitičke reakcije (u vodenom mediju, ionskim tekućinama i superkritičnim tekućinama) te biokatalitičke i mikrovalne reakcije koje otvaraju put ekološki i ekonomski prihvatljivom razvoju tih procesa. Prilikom osmišljavanja procesa „zelene“ kemije nemoguće je istodobno maksimalno udovoljiti zahtjevima svih 12 načela „zelenog“ procesa, ali se tijekom pojedinih stupnjeva sinteze pokušava primijeniti čim veći broj načela.^[3]

Danas se u „zelenoj“ kemiji izrazito ističe mehanokemija i metode mehanokemijske sinteze s vrlo raznolikim sintetskim putevima. Važan uzrok razvoja mehanokemijske sinteze jest njezina sposobnost da stvara i kida kemijske veze što dovodi do stvaranja ili razgradnje molekularnih kokristala, soli, polimorfa i drugih bez korištenja većih količina otapala. Standardima „zelene“ kemije, u skladu s pravilima za očuvanje okoliša, odgovara korištenje mehanokemijske sinteze, a to su prepoznali Tanaka i Toda.^[4] Mehanokemijske reakcije omogućuju korištenje slabo topivih reaktanata, kao što su metalni oksidi, čija bi primjena u otopinama zahtijevala visoku temperaturu i tlak. Osim toga, vrijeme potrebno za dobivanje željenog produkta metodama koje isključuju korištenje otapala je puno kraće nego vrijeme utrošeno na dobivanje istog kristala otopinskom sintezom.^[5] S obzirom na kraće vrijeme, troši

se i manje energije za dobivanje produkta što je ekološki i ekonomski prihvatljivije. Takve metode brzo su našle primjenu u industriji smanjujući omjer mase nerekicirajućih produkata i onečišćenja te mase dobivenog produkta za više od 90%.^[6] Također, ekološki su prihvatljive s obzirom da se ne koriste otapala, a ako se i koriste radi se o isključivo malim količinama. U farmaceutskoj industriji 85% korištenih kemikalija su upravo otapala pa mehanokemija, kao sintetska metoda, rješava problem nakupljanja velikih količina otapala i odlaganja istog u okoliš zbog čega se može smatrati zelenom kemijom.^[7]

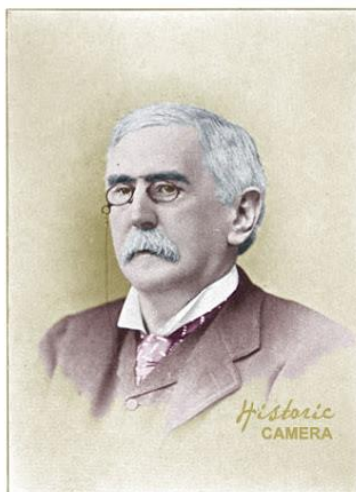
2. OPĆI DIO

2.1. KRATKI POVIJESNI PREGLED

Usprkos velikoj popularnosti otopinske kemije postoje brojni primjeri mehanokemijskih reakcija od kojih neki datiraju čak i prije Aristotela. Ne postoje povijesni ili arheološki dokazi koji bi točno otkrili kada i kako su započele prve mehanokemijske reakcije. Iako nije poznato jesu li Grci svjesno koristili mehanokemijske procese, jednu od prvih mehanokemijskih reakcija, dobivanje elementarne žive mljevenjem živine rude s bakrom, opisao je Teofrastus.^[8]

Mehanokemija se također koristila u srednjem vijeku kada je M. Faraday opisao redukciju srebrova klorida mljevenjem s cinkom, kadmijem, kositrom, bakrom i željezom.^[7] Prva opsežna istraživanja o kemijskim efektima mehanokemijskih procesa proveli su Walthère Spring i M. Carey Lea (slika 2.1.). Spring je istraživao ponašanje pojedinih tvari i zaključio da prilikom prešanja može doći do kemijske reakcije. Njegov najpoznatiji eksperiment je dobivanje barijevog karbonata i natrijevog sulfata čime je postavio temelje korištenja mehanokemijskih principa u geologiji.^[8] M. Carey Lea je do titule „oca mehanokemije“ dovelo istraživanje živinih i srebrovih halogenida koji se dovođenjem mehaničke energije raspadaju na elementarne tvari dok se zagrijavanjem tale ili sublimiraju.^[7] Dakle, Carey Lea je pokazao da mehanokemijske reakcije mogu dati različite produkte od reakcija provedenih povišenjem temperature. Zanimljivo je spomenuti Flavitskyjevu ideju „džepnog laboratorija“ koji je sadržavao 36 krutina, a pravilnim redoslijedom dodavanja reaktanata mogli su se identificirati nepoznati uzorci. Smatra se kako je za najveći doprinos u mehanokemiji zaslužan F. W. Ostwald sistematiziravši discipline na osnovi vrsta energije te uvrstivši mehanokemiju uz termokemiju, elektrokemiju i fotokemiju.

Tijekom Drugog svjetskog rata došlo je do stagnacije razvitka mehanokemije bez obzira na vojno korištenje mehanokemijske sinteze pri izradi eksploziva. U današnje vrijeme istraživanja su se proširila u eksperimentalnom i matematičkom smjeru, a nastoje se čak i računalno proširiti teorijske zakonitosti mehanokemije.



M. Carey Lea.

Slika 2.1. Mathew Carey Lea^[22]

2.2. OSNOVE MEHANOKEMIJSKE SINTEZE

2.2.1. Terminologija

Izraz „mehanokemija“ se često koristi u širokom značenju, a obuhvaća sve reakcije izazvane unošenjem mehaničke energije u sustav. Postoje rasprave o toj definiciji jer neki znanstvenici smatraju da je pogrešna ta široka upotreba pojma mehanokemije te da bi se isključivo trebala odnositi na one reakcije u kojima mehanička energija izravno uzrokuje pucanje veza u molekuli. Time nastaju reaktivne vrste (često radikali) koji podilaze daljnjoj reakciji. Mehanokemijska sinteza se prema IUPAC-u definira kao reakcija inducirana direktnom apsorpcijom mehaničke energije.^[7] Napominje se da su mljevenje, sjeckanje i smicanje uobičajene tehnike za mehanokemijsku sintezu.

Pojam mljevenja često se upotrebljava u mehanokemijskom rječniku, a označava mehaničko djelovanje tvrdih površina kroz materijal u cilju njegove razgradnje i usitnjavanja. Kako bi reakcija bila uspješna potrebno je povećati površinu reaktanata i smanjiti put koji molekula mora difuzijom proći kroz medij kristala ili plina. Prema tome, mljevenje je osnovni proces mehanokemijske sinteze jer povećava aktivnu površinu čestica.

Daljnja terminologija je vezana uz mljevenje krutina u prisutnosti otapala. Reakcije koje podrazumijevaju isključivo korištenje krutih tvari zovu se bezotopinske reakcije. Potrebno je razlikovati dvije vrste bezotopinskih reakcija i to one u užem smislu i bezotopinske reakcije u kojima prilikom reakcije nastaju tekućine, što se često zna dogoditi

ako se koriste hidratne soli. Osim bezotopinskih reakcija, postoji i tekućinom potpomognuto mljevenje (*liquid assisted grinding – LAG*). Takvo mljevenje provodi se korištenjem reaktanata u krutom stanju uz dodatak male količine otapala. Vrlo male količine otapala mogu jako ubrzati pa čak i omogućiti mehanokemijske reakcije između krutih tvari. Međutim, dodana tekućina može značajno utjecati na mehanokemijske produkte jer mogu nastati različiti produkti ovisno o termodinamičkoj ili kinetičkoj stabilnosti.^[7] Kako ne bi došlo do nedoumice treba objasniti što se podrazumijeva pod pojmom „bez otapala“. Mehanokemijski ne znači nužno bez otapala odnosno ne isključuje otapalo u potpunosti već se takve reakcije često provode uz prisustvo malih količina otapala. Dakle, „bez otapala“ se praktično može smatrati da se nije namjerno dodalo nikakvo otapalo u reakciju već da otapala mogu biti prisutna u polaznim krutim tvarima kao npr. u hidratiziranim solima metala ili molekularnim solvatima. Neke reakcije se same po sebi mogu opisati „bez otapala“, ali postoji mogućnost pročišćavanja produkta koji nastaje što bi moglo zahtijevati korištenje otapala. Zbog toga treba razlikovati reakciju bez prisustva otapala od cjelokupnog procesa koji u nekim segmentima može zahtijevati upotrebu otapala.

2.2.2. Mehanistički aspekti

Svaka razvijena mehanička teorija mehanokemijske sinteze ima ograničeno područje primjene. Najpoznatije teorije su magma-plazma model (*magma-plasma model*) i teorija reakcijskog centra (*hot spot theory*).

Teorija reakcijskog centra razvijena je uzimajući u obzir procese trenja između dviju površina koje klize jedna preko druge. Zbog malih izbočenja dolazi do plastičnih deformacija koje povećavaju lokalnu temperaturu preko 1000°C u vrlo kratkom vremenskom periodu^[7], a materijali koji su krhki skloniji su pucanju pod takvim pritiscima^[7].

Magma-plazma model temelji se na direktnim sudarima molekula pri čemu može doći do stvaranja temperatura većih od 10⁴ °C, a to objašnjava stvaranjem kratkotrajne plazme i slobodnih elektrona.

2.2.2.1. Aktivacija u sustavima čvrsto – čvrsto

Da bismo razumjeli fiziku i kemiju procesa u mehanički obrađenim krutim smjesama, potrebno je razmotriti što je sučelje između krutih tvari. Glavna karakteristika ovih sustava je promjena svojstava kristala na mjestu dodira čvrstih komponenata.^[11] Kad se dvije faze dovedu u kontakt, mijenjaju se svojstva obje. Među tim promjenama valja spomenuti sljedeće:

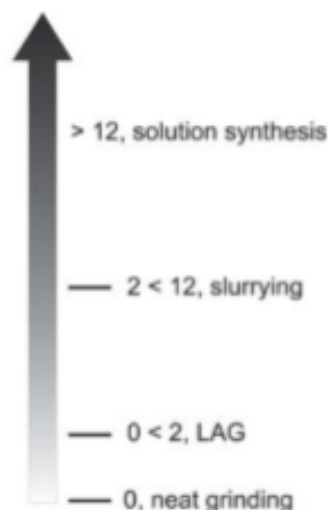
- a) Promjene kristalnih struktura u dodiru s čvrstim tvarima nastaju kao posljedica trajne plastične deformacije. Ova vrsta deformacije uobičajena je kod mehaničkog legiranja metala. Promjene u strukturi mogu varirati u vrlo širokom rasponu od nekoliko interatomskih udaljenosti do nekoliko mikrona.^[11]
- b) Međusobnim dodiranjem dolazi do preraspodjele elektrona s različitim radnim funkcijama. Takvo područje, gdje postoji promjena u koncentraciji elektrona, ovisi o razlici kontaktnog potencijala i gustoći elektronskog nivoa te može varirati od nanometara do mikrona.^[11]
- c) Dolazi do točkastih oštećenja, a debljina takvog sloja procjenjuje se između 10 i 100 nanometara.^[11]

Kad je veličina čestica kontaktnih komponenti mnogo veća od debljine sloja s promijenjenim svojstvima, promjena fizikalno-kemijskih svojstava komponenata u dodirnom području može se zanemariti. To se obično događa kod uobičajenih tehnika mljevenja i miješanja. Međutim, tijekom hiperfinog mljevenja, u kojem su čestice usitnjene do razine od nekoliko mikrona, moguće je dobiti kompozit u kojem je veličina čestica jednakog reda kao i debljina sloja s promijenjenim svojstvima. Svojstva tako dobivenih mehanokompozita oštro se razlikuju od svojstava polaznih komponenata. Ova metoda omogućuje dobivanje novih legura koje se mogu koristiti kao novi visokoaktivni katalizatori, brzi ionski vodiči itd.^[11]

2.2.2.2. LAG metoda

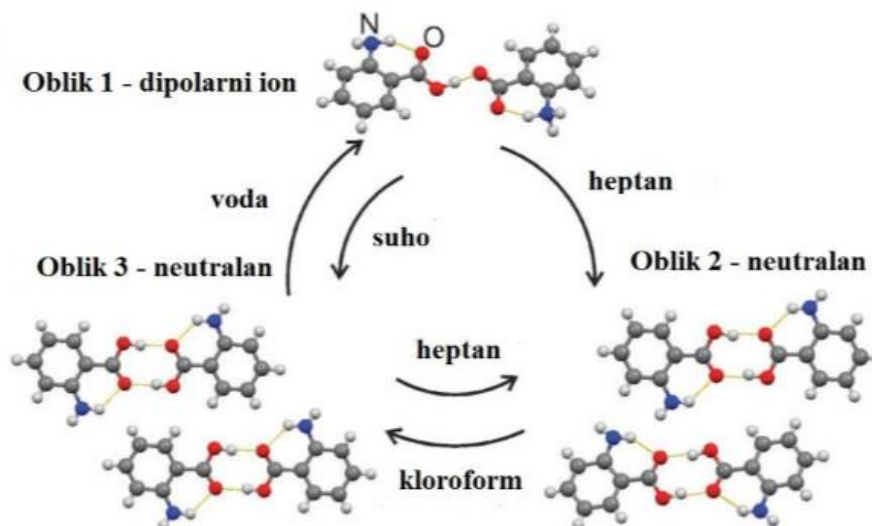
Svestraniji pristup tekućinski potpomognutom mljevenju (*liquid assisted grinding* - LAG) koristi katalitičke količine tekuće faze s ciljem ubrzanja mehanokemijskih reakcija^[9] čime se može postići produkt veće kristalnosti u usporedbi s mljevenjem bez otapala. Tekuća faza daje veću mobilnost reakcijskim komponentama, može izazvati reaktivnost u sustavima koji nisu aktivni čistim mljevenjem te usmjerava reakciju prema stvaranju određenog

produkta.^[9] Količina tekuće faze uvijek je dovoljno mala da se sustav, termodinamički gledano, ponaša kao da nema otapala zbog čega se izbjegavaju učinci relativne topljivosti reaktanata i produkata.^[9] Mala količina tekućine prisutne u reakciji razlikuje reaktivnost LAG metoda od čistih procesa mehanosinteza, suspenzijskih reakcija i sinteza u otopini. Na temelju omjera tekuće faze i količine krutih reaktanata, koji se iskazuje parametrom η , razlikujemo LAG metode u odnosu na metode u otopini. Parametar η za reakcije LAG metoda iznosi između 0,1 i 2 mg mL⁻¹ (slika 2.2.).^[9]



Slika 2.2. Vrijednosti parametra η iskazanih u $\mu\text{L mg}^{-1}$ za različite metode mehanokemijskih sinteza i otopinskih sinteza^[9]

U istraživanjima tekućinski potpomognutog mljevenja kompleksnih spojeva Cu(SCN), brzina difuzije reaktanata kroz tekućinu predviđena je da ovisi o veličini čestica koje difundiraju. Vrlo brza difuzija reaktanta omogućena malom veličinom čestica objašnjava zašto reakcije prethodno sameljenih reaktanata koji se samo stave u međusobni kontakt u prisutnosti male količine otapala napreduju primjetnom brzinom. LAG metodu trebalo bi izabrati za istraživanje molekularnog slaganja i strukturnih čimbenika bez ograničenja koje nam nameće upotreba otapala. Tekuća faza u takvoj metodi može imati jaki „kemijski“ učinak u obliku molekularnog prepoznavanja i stvaranja uzoraka što su pokazali Trask i suradnici postizanjem interkonverzije triju poznatih polimorfa aminobenzojeve kiseline pod različitim uvjetima suhog mljevenja i LAG metode (slika 2.3.).^[10]



Slika 2.3. Interkonverzija triju poznatih polimorfa aminobenzojeve kiseline dobivenih suhim mljevenjem i LAG-metodom^[10]

2.2.3. Eksperimentalne metode mehanokemijske sinteze

Pod pojmom mehanokemijske sinteze podrazumijeva se da je takva kemijska reakcija vođena unošenjem mehaničke energije u sustav. Ta se energija u sustav može prenijeti na dva načina. Prvi način podrazumijeva ručno mljevenje i gnječenje sastojaka reakcijske smjese za što je potreban tarionik s tučkom (slika 2.4.), a drugi način je automatska odnosno strojna metoda poput kugličnih mlinova ili ekstruzije za što su potrebni mlin, reakcijska posudica i metalne kuglice.



Slika 2.4. Tarionik s tučkom^[23]

U oba načina uzima se stehiometrijski omjer reaktanata i zajedno s tekućinom (ako je potrebna) melje u tarioniku ili reakcijskoj posudici s ciljem dobivanja najvećeg iskorištenja. Kada se radi o ručnom mljevenju dobiveni se produkt skupi špatulom nakon što dodana tekućina ispari, a cijeli se postupak ponovi koliko god je puta potrebno. Kod strojne metode se doda određena masa tvari u reakcijsku posudu određenog volumena zajedno s prikladnom

tekućinom i određenim brojem kuglica. Broj i promjer kuglica ovisi o veličini samog sustava. Postoje razne izvedbe spajanja dijelova reakcijskih posudica (slika 2.5.) kao što je *klik*-metalna posudica gdje se polovine spajaju tako da su brušene i sjedaju jedna na drugu ili reakcijske posudice čiji su gornji dijelovi spojeni koljenom s donjim dijelovima pa se samo zatvore. Isto tako postoje i razne izvedbe laboratorijskih i industrijskih mlinova.



Slika 2.5. Razne izvedbe metalnih reakcijskih posudica i kuglica različitog polumjera i materijala^[24]

Iako je na početku ručna tehnika mljevenja krutih tvari ukazivala na brojne i zanimljive sinteze, ipak se kasnije daljnjim istraživanjima ustanovilo da je poboljšanje kvantitativnog doprinosa bez otpada ostvarivo u kugličnom mlinu uz termostatisane i stehiometrijske uvjete.^[12] Vrlo je značajan optimalan odabir temperature u toplinski kontroliranim mlinovima. Postoje različiti tipovi učinkovitih tehnika mljevenja kojima se u odgovarajućim radnim uvjetima izbjegava taljenje, lijepljenje i nakupljanje krutih čestica. Cilj svake tehnike mljevenja je postići maksimalan broj kontakata između reagirajućih čestica kako bi se skratilo vrijeme mljevenja. Početni korak svake mehanokemijske reakcije započinje pucanjem intramolekulnih ili intermolekulnih veza primjenom mehaničke sile na čvrste uzorke. Prednost reaktanata u čvrstom stanju je to što se njihovo taljenje može izbjeći kontroliranim hlađenjem, a loša je strana što može doći do vremenski predugog mljevenja ili do nepotpunih reakcija ukoliko nema kontrole temperature i ukoliko se prekomjerno napuni sustav u kojem se odvija reakcija.

2.2.3.1. Laboratorijski mlinovi

Postoje mnoge izvedbe laboratorijskih kugličnih mlinova koji se koriste za procese mehanokemijske sinteze, a neki od njih su vibracijski mlinovi (slika 2.6.), planetarni mlinovi (slika 2.7.), rotacijski mlinovi (slika 2.8.) itd.

Vibracijski mlinovi koriste se za reakcije u atmosferi inertnog plina. Takvi mlinovi su jednostavni i praktični za rad i čišćenje, ali nedostatak im je što se postiže relativno nizak broj

sudara reagirajućih čestica i veličina im je ograničena budući da se spremnik s reaktantima vrti velikom brzinom.



Slika 2.6. Vibracijski laboratorijski kuglični mlin za mljevenje, TENCAN ZM-1L^[25]

Planetarni mlinovi su uređaji koji se koriste za brzo mljevenje materijala, a razvijaju visoku energiju mljevenja centrifugalnim i planetarnim djelovanjem.^[12] Mogu se koristiti za suho i mokro mljevenje te za fino i ultrafino mljevenje čestica do nanometarskih veličina zbog visokih intenziteta naprezanja koje se postiže velikim ubrzanjima.^[13] Zbog njihove konstrukcije, posebice komplicirane izvedbe komore u kojoj se odvija mljevenje, dostupni su samo u laboratorijskim veličinama zapremnine posudica do 1L. Obično sadrže dvije ili četiri reakcijske posudice koje su pričvršćene na disk. Posudice se istovremeno okreću oko svoje osi i zajedno s diskom oko zajedničke središnje osi. Zbog velikih brzina rotacije kuglice za mljevenje imaju veliko energijsko djelovanje čime se postiže učinkovito mljevenje. Imaju neke slične nedostatke kao i vibracijski mlinovi, ali se unatoč tomu čine najpopularnijima za korištenje. Jasno je da veliki utjecaj na materijale u planetarnim mlinovima stvara mnogo topline koja se ne može uvijek ukloniti isprekidanim periodima hlađenja, a to pogoduje začepljenju i aglomeriranju krutih čestica čime se smanjuje broj sudara između reaktivnih čestica, a samim time i učinkovitost mljevenja. Osim toga, nedostatak planetarnih mlinova jest nepraktično i komplicirano pražnjenje spremnika nakon provedenog mljevenja.



Slika 2.7. Planetarni kuglični mlin za mljevenje, Pulverisette 5^[25]

Zbog navedenih nedostataka vibracijskih i planetarnih mlinova najbolji izbor za preliminarne laboratorijske testove mljevenja metala su mali horizontalni rotacijski mlinovi koji mogu raditi u uvjetima vakuuma ili rada pod tlakom (do 2 bara) s jedinstvenim plinskim spremnikom i reguliranim sustavom grijanja ili hlađenja. Takvi kuglični mlinovi omogućuju prvenstveno sudare s većim učinkom smicanja nego trenja. Horizontalni rotacijski mlinovi lako se pune reaktivnim plinom (npr. H₂, N₂, O₂) pri kontroliranoj temperaturi. Rotacijski mlinovi rade na principu da se kruti materijal i kuglice za mljevenje prilikom rotacije u cilindričnom sustavu zakreću na određenu visinu, a zbog djelovanja gravitacije padaju sa stijenke bubnja. Materijal se usitnjava kao posljedica udara kuglica te zbog djelovanja trenja i klizanja kuglica preko krutog materijala.



Slika 2.8. Rotacijski kuglični mlin za mljevenje, TENCAN QM-50L^[25]

Različitim uvjetima mijenjaju se i faze produkata zbog čega pri jednim uvjetima tvar može nastati u amorfnoj fazi, a pri drugim uvjetima može nastati kristalna faza spoja. Zato je važno opisati brzinu, kinetičku energiju u posudi te frekvenciju sudara kako bi se mogla konstruirati mapa mljevenja (eng. *milling map*).

Postoji više parametara koji utječu na procese mljevenja, a to su gustoća, broj i promjer kuglica, geometrija reakcijske posude i mlina, masa praškastog uzorka, rotacijska kutna brzina, vrijeme mljevenja, frekvencija mljevenja (ili intenzitet – f), atmosfera pri kojoj se mljevenje odvija, dodatak agensa za kontrolu procesa mljevenja te temperatura.^[14] Zbog svih različitih varijabli teško je dobiti točan matematički model koji bi odredio precizne uvjete mljevenja, a cilj matematičkog modela je uspostavljanje veza između svih parametara koji utječu na mljevenje te energije mljevenja.^[15]

2.2.3.2. Industrijski mlinovi

Razvoj velikih industrijskih mlinova za mehanokemijske procese temeljio se na unaprjeđivanju i promatranju rezultata dobivenih laboratorijskim mlinovima. Kod industrijskih mlinova nisu prisutni nedostaci vibracijskih laboratorijskih mlinova gdje je cijeli sustav izložen vibracijama. Vrijeme mljevenja, koje obično nije duže od dva sata, rezultat je optimiziranih parametara procesa, odnosno optimizirane konstantne temperature, razine punjenja, omjera kuglica u odnosu na prah, težine, veličine i brzine kuglica. Rotirajuće brtve u nekim horizontalnim mlinovima su dvostruko zaštićene od dodira praha tako da je moguće mljevenje pod vakuumom, inertnim ili reaktivnim plinom. Za velike industrijske protoke koriste se učinkoviti magnetski filtri za uklanjanje magnetskih nečistoća nastalih na alatima za mljevenje. Industrijska proizvodnja zahtijeva kontinuiranu preradu pa su zbog toga mlinovi spojeni na sustav s polukružnim punjenjem, zatvorenim ciklusom klasificiranja i ispuštanja.

Transformacija uzorka u mehanokemijskom reaktoru ovisi o mnogim parametrima, a vrlo je zanimljivo pitanje kako ovisi o veličini i masi kuglice za mljevenje. Nedavnim istraživanjima uočeno je da je kuglična masa važan parametar koji utječe na ishod mehanokemijske reakcije provedene kugličnim mljevenjem. U tim istraživanjima praćene su iste reakcije u dva slučaja. U jednom slučaju se masa kuglice drži konstantnom, a veličina im je različita dok se u drugom slučaju promjer odnosno veličina kuglice drži konstantnim, a masa je različita. Dobiveni rezultati ukazuju kako veličina i masa kuglice imaju bitan utjecaj na mehanokemijske transformacije, a primarni učinak može se povezati s povećanjem energije ubrzanog tijela veće mase. Analizom relativne brzine reakcije izazvane dvjema kuglicama iste mase, ali različitog promjera, jasno je uočeno da veća kuglica dovodi do

mnogo brže brzine reakcije zbog povećane količine praška koji se aktivira pri svakom udarcu.^[13] U drugom slučaju je kuglica veće mase dovela do brže reakcije što se tumači dubljim prodiranjem kuglice u uzorak ili stvaranjem većih količina topline nakon udara.^[13] Oba faktora ovise o kinetičkoj energiji i masi kuglice za mljevenje stoga je očito da i promjer i masa kuglice igraju presudnu ulogu u određivanju brzine mehanokemijske reakcije. I jedan i drugi efekt moraju se uzeti u obzir pri dizajniranju i tumačenju mehanokemijskih reakcija.

2.2.4. Područja primjene mehanokemijske sinteze

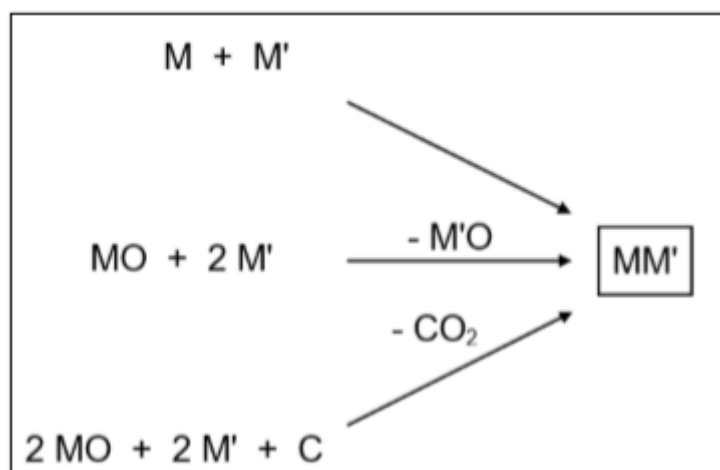
Mehanokemijska sinteza zbog brojnih prednosti poput jednostavnosti procesa, ekološke prihvatljivosti i dobivanja produkta u metastabilnom stanju, ima potencijalnu perspektivnu primjenu u saniranju i gospodarenju otpada. Osim toga, poznata je velika primjena mehanokemijskih metoda u farmaceutskoj industriji, industriji dobivanja različitih oksida, legura, organskih spojeva i drugih.

Kompanija *ICeutica* je opisala kako mehanokemijskim putem doći do terapijskih aktivnih kompozita. Čestice nanometarskih veličina (20 – 30 nm) farmaceutskog spoja sintetiziraju se u stabilnu matricu poput natrijeva karbonata, amonijeva klorida, amonijeva karbonata itd.^[7] Daljnji primjer mehanokemijske proizvodnje su antiinflamatorni kompozitni lijekovi nosači s β – ciklodekstrinom proizvedeni od strane talijanske tvrtke *Vectorpharma Spa* u vibracijskim mlinovima s optimalnim vremenom mljevenja od tri i pol sata.^[7]

Poznata je i primjena u litij – ionskim baterijama u kojima se mehanokemijskim metodama sintetiziraju katodni materijali kao što su LiFePO_4 ili LiCoO_2 , a anode čine materijali poput grafita.^[7] Kao novi anodni materijali za litij – ionske baterije istraživani su nanokompoziti poput Sn/C s TiO_2 ili Fe dobiveni mehanokemijskim putem.

Kada se govori o mehanokemiji u proizvodnji spojeva nemetala, valja spomenuti diboran koji se priprema mehanokemijski bez upotrebe otapala za poluvodičku industriju. Velika primjena mehanokemijske sinteze uočena je i u pripravi čvrstih silicijevih nitrida koji se sve više koriste kao komponente ležajeva i visokotemperaturnih motora.^[7] Postupak, u kojem se prah silicija u kugličnom mlinu melje s natrijevim kloridom, a zatim kalcinira u struji dušika pri niskom tlaku, nađen je kao najbolji način sinteze silicijevih nitrida jer se izbjegavanjem visokih tlakova dušika smanjuje opasnost, ali i novčani utrošak cijelog procesa. Mehanokemijskim mljevenjem dobivaju se male čestice silicija koje brže reagiraju s dušikom čak pri nižim tlakovima.^[7]

Najviše istraživano područje mehanokemijske sinteze predstavljaju anorganski spojevi i njihove reakcije. Mehanokemijske tehnike su isprva bile namijenjene istraživanju i proizvodnji slitina, a rad u tom području je danas još uvijek aktivan. Općeniti postupci dobivanja slitina prikazani su na slici 2.9. Zanimljiv je način dobivanja slitina u kojem se mehanokemijskim procesom kombiniraju prah metalnog oksida i reducens. Takav primjer je dobivanje mjeda iz bakrovog(II) oksida, cinkovog oksida i olovo(II) oksida u prisutnosti grafita. Reducens je ugljik koji izađe iz reakcijske smjese u obliku ugljikovog dioksida.^[7]



Slika 2.9. Općenite reakcije dobivanja slitina u kugličnom mlinu^[7]

Za pripremu oksida metala najjednostavnija metoda jest direktna kombinacija različitih binarnih oksida pri čemu se dobivaju materijali poput $CrVO_4$, nekih perovskita poput $PbTiO_3$, spinela kao što su $MnFe_2O_4$, $ZnFe_2O_4$ ili Ruddlesden – Popperovih spojeva poput $Sr_3Ti_2O_7$.^[7] Ukoliko direktnom kombinacijom oksidnih prahova ne dođe do stvaranja homogene faze svejedno dolazi do aktivacije čestica koje mogu reagirati na temperaturama nižim nego kod klasične keramičke sinteze. Kao primjer navodi se sinteza $CaZrO_3$ koji se klasično sintetizira na temperaturi većoj od $1100^\circ C$, ali prethodnom mehaničkom aktivacijom bakrovog(II) oksida i cirkonijevog oksida reakciju je moguće provesti na $800^\circ C$.^[7] Mehanokemijska sinteza se može iskoristiti za dobivanje produkata s različitom topljivošću u nekom otapalu zbog čega je odvajanje jednostavno. To je uočeno kod redukcije srebrova klorida natrijem ili bakrom gdje kao nusprodukti nastaju natrijev klorid ili bakrov(I) klorid koji se mogu odvojiti zaluzivanjem otopinom amonijaka.^[7] Mehanokemijskim metodama sintetiziraju se čvrsti elektroliti i brzi ionski vodiči, a kao primjeri se navode srebrov molibdenov oksifluorid i rubidijev srebrov jodid.^[7]

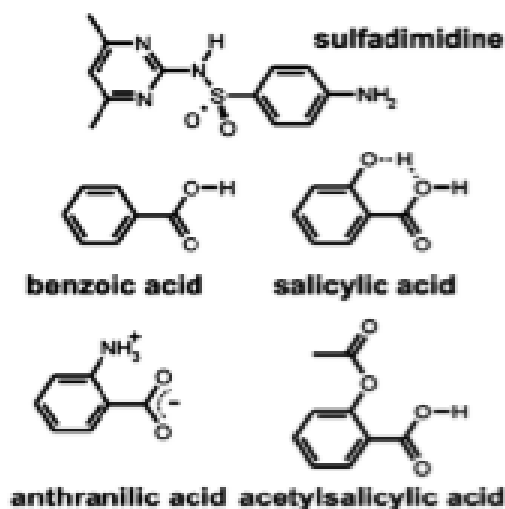
Proizvodnja TiO_2 čestica postiže se mehanokemijskom dekompozicijom titanil sulfata uz upotrebu natrijeva klorida kao otapala, reakcijom titanijevog tetraklorida s amonijevim karbonatom te dvostrukom izmjenom titanil sulfata polihidrata s natrijevim karbonatom.^[7] Tako dobiveni titanijev dioksid i njegove nanočestice našli su primjenu kao vodiči, fotokatalizatori, za čišćenje odjeće te za zaštitu od opekline nakon sunčanja.

Mehanokemijska sinteza sulfida usredotočena je na direktnu kombinaciju metala i sumpora čime se dobivaju poluvodiči nanometarskih veličina. Od tako dobivenih sulfida valja spomenuti As_4S_4 kao navodno sredstvo protiv raka.^[7]

Što se tiče mehanokemijske sinteze kompozitnih materijala većina istraživanja usmjerena je na izradu Al_2O_3 nanočestica ugrađenih u metal ili slitinu kako bi se poboljšala njihova mehanička svojstva. Valja spomenuti i mehanokemijsku disperziju metalnih čestica po inertnom nosaču što pruža mogućnost stvaranja heterogenih katalizatora. Provođenjem disperzije nanočestica zlata po ugljiku, metalnim oksidima i koordinacijskim polimerima kao rezultat dobiveni su materijali od kojih su neki pokazivali veliku katalitičku aktivnost.^[7]

Velik broj kompleksnih spojeva moguće je sintetizirati mljevenjem metalne soli i potencijalnog liganda, a koji će kompleksni spoj nastati ovisi o omjeru liganda i metala. Primjena mehanokemijske sinteze bakrovih kompleksa uočena je u sintezi lijekova kada je mehanokemijski sintetiziran prvi kompleks bakra s neuroleptičkim lijekom gabapentinom.^[7] Kod sinteze metalnih kompleksa može doći do polimorfije, a poznat je slučaj polimorfije vanadila kao jedan od rezultata mljevenja. Vanadil kao krutina postoji u dva polimerna oblika, zeleni (monomerni) i narančasti (polimerni). Narančasti polimorf mljevenjem prelazi u zeleni zbog pucanja polimernih veza.^[7]

Jako velika primjena mehanokemije prisutna je u području farmacije i farmakoloških istraživanja. Budući da u reakcijama sudjeluju krute tvari značajno je olakšana proizvodnja lijekova. Mehanokemijska sinteza sve veću primjenu usmjerava ka uporabi u kokristalizaciji. Kokristalizacija u mehanokemijskim procesima je izrazito korisna jer pruža način dostave aktivnih tvari pri čemu se ne mijenja struktura tvari, a time se i poboljšavaju farmaceutska relevantna svojstva poput brzine otapanja, topljivosti, termičke stabilnosti i kompresibilnosti.^[7] Jedan od prvih primjera provedenih mehanokemijskih metoda za pripravu kokristala je lijek sulfadimid dobiven kokristalizacijom različitih karboksilnih kiselina (slika 2.10.).^[7] LAG metodom se također mogu dobiti kokristali poput kristala kafeina i limunske kiseline ili kokristala nikotiamidske kiseline.^[7]



Slika 2.10. Strukture molekula karboksilnih kiselina korištenih u mehanokemijskoj sintezi lijeka sulfadimida^[7]

Danas su vrlo razvijene metode aldolne kondenzacije mehanokemijskim procesom što smanjuje količinu korištenih otapala i organskih tvari.^[7] Prednost takve reakcije je to što se dobiva samo jedan produkt čak i kada je moguće dobiti smjesu. Takve reakcije su kemoselektivne, a vrijeme mljevenja je kraće od deset minuta.^[7]

Vrlo široko područje primjene mehanokemijske sinteze rezultat je jednostavnosti mehanokemijskog procesa, prvenstveno jednostavne aparature i mogućnosti probavanja reakcija u malim količinama ručnim mljevenjem. Također ne korištenje otapala ili korištenje u vrlo malim količinama uvelike smanjuje troškove procesa s obzirom na cijene kemikalija i cijene zbrinjavanja otpada. Bitno je naglasiti da mehanokemijska sinteza ima i nedostatke, a jedan od njih je da se takvim načinom ne mogu dobiti monokristali dovoljno veliki za karakterizaciju pa se moraju prekrystalizirati što opet iziskuje upotrebu otapala. Također, upotreba otapala biti će nužna u slučajevima kada je potrebno pročistiti produkt od reaktanata i nusprodukata. Jedan od problema je i primjena mehanokemijske sinteze u industriji i kemijskoj tehnologiji jer se takva sinteza u velikim količinama proizvodnje (kilogrami i tone) pokazala teškom, ali i tu se s vremenom vidi napredak.^[7]

2.3. KONTINUIRANA SINTEZA UZ POMOĆ DVOVIJČANIH EKSTRUDERA

Pojam ekstruzije odnosi se na skup tehnika kontinuirane sinteze u kojima se materijali potiskuju kroz ograničeni prostor.^[16] Ekstruzijskom obradom se praškasti materijal pretvara u rastaljenu ili mokru masu i omogućuje se kontinuirana proizvodnja visoko homogenih produkata uz kontrolirane uvjete procesa. Koristi se u širokom rasponu proizvodnje od prehrambenih proizvoda, keramike, metala, plastike, kemikalija do novijih farmaceutskih proizvoda. Ovisno o materijalu koji se ekstrudira i tipu ekstruzije razlikujemo više modela ekstruzijskih strojeva. Danas se u farmaceutskoj industriji koriste jednovijčani i dvovijčani ekstruderi koje pokreće elektromotor. Iako je sinteza u jednovijčanim ekstruderima mehanički jednostavnija i jeftinija opcija, dvovijčana ekstruzija uvelike se koristi za miješanje, spajanje ili aglomeriranje različitih sastojaka čime pruža veći spektar proizvodnje. Dvovijčani ekstruderi mogu se upotrijebiti za ekstruzije u uvjetima visokih temperatura i tlakova, tzv. vruća ekstruzija (eng. *hot-melt extrusion*), pri čemu se praškasti materijali mogu dodavati kontinuirano tijekom trajanja cijelog procesa kako bi se osigurala konzistentnost nastalih proizvoda. Takav tip ekstruzije jedna je od najčešćih opcija prerade koja omogućuje stvaranje amorfnе čvrste disperzije da bi se pospješilo otapanje slabo topljivih komponenti u vodi. U tom bezotopinskom procesu se praškasta smjesa aktivnih farmaceutskih sastojaka, polimera i drugih pomoćnih tvari pretvara u ekstrudat koji sadrži molekularno dispergirane aktivne farmaceutske sastojke u polimernoj matrici. Ekstrudat se može dobiti miješanjem rastaljenih aktivnih farmaceutskih sastojaka s rastaljenim polimerom ili otapanjem aktivnih farmaceutskih sastojaka u rastaljenom polimeru tijekom ekstruzijskog procesa, a naknadno se može oblikovati u granule ili pelete za daljnju obradu.^[16] Dvovijčana ekstruzija nudi brojne prednosti u usporedbi s konvencionalnim farmaceutskim procesima kao što su kontinuirana obrada s većom učinkovitošću i produktivnošću, sposobnost višestruke obrade materijala (poput mljevenja, miješanja, taljenja, disperzivnog miješanja, granuliranja itd.), obrada bez upotrebe otapala, znatna fleksibilnost u postizanju specifičnih karakteristika miješanja kako bi se zadovoljili različiti zahtjevi proizvoda i proizvodnje velikog broja farmaceutika uz manji broj operacijskih procesa te sposobnost postizanja izuzetno velike homogenosti proizvoda.

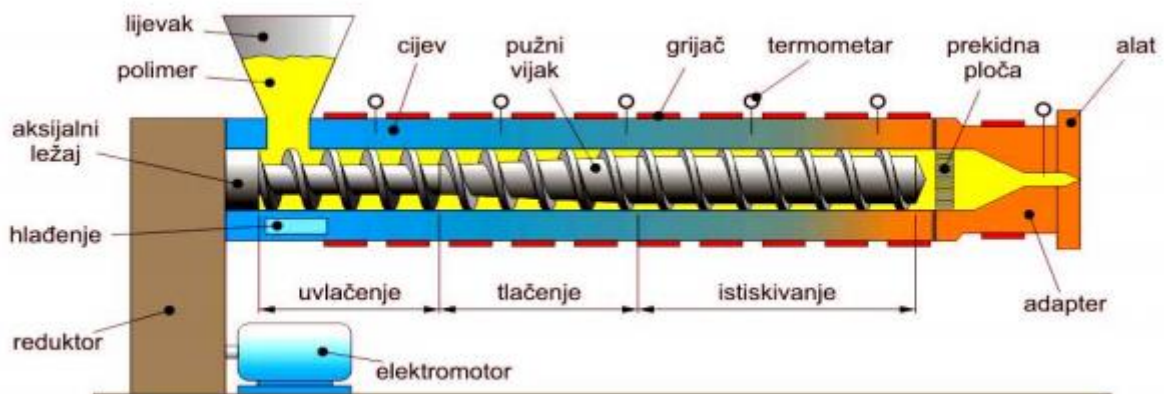
2.3.1. Dizajn i komponente dvovijčanih ekstrudera

Komponente ekstrudera se prema funkciji mogu u grubo podijeliti u tri skupine:

- a) pogonski dio – uključuje motor, zupčanike, osovinu i ležajeve
- b) procesni dio – sastoji se od cijevi, vijaka, završne ploče
- c) upravljački dio.

Pogonski i upravljački dijelovi ekstrudera općenito su definirani specifikacijama opreme, a izmjena ovih dijelova za pojedinačne zahtjeve procesa nije uobičajena. Vijčani ekstruderi se ovisno o broju vijaka dijele na jednovijčane, dvovijčane i viševijčane ekstrudere. Zbog odlične sposobnosti miješanja i kraćeg vremena zadržavanja materijala, dvovijčani ekstruderi su poželjni za farmaceutsku industriju.^[17] Na slici 2.11. prikazan je shematski prikaz ekstrudera. Glavne komponente dvovijčanih ekstrudera su:

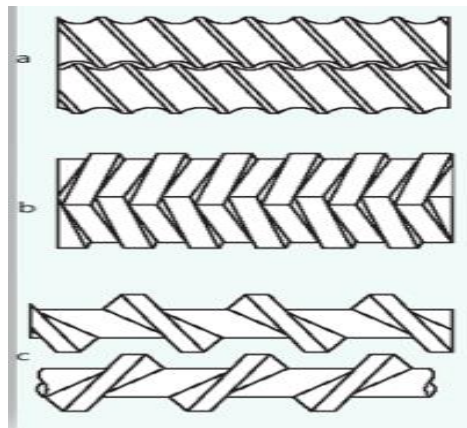
- a) dvovijčana kontinuirana miješalica
- b) sustav za doziranje materijala
- c) sustav za kontrolu kvalitete
- d) uređaj za oblikovanje.



Slika 2.11. Shematski prikaz ekstrudera^[27]

Dvovijčani ekstruderi sastoje se od dva paralelna rotirajuća vijka unutar stacionarne cilindrične cijevi. Ako se dva vijka rotiraju u istom smjeru onda su to korotirajući ekstruderi, a ako se rotiraju u suprotnim smjerovima onda su kontra-rotirajući ekstruderi. Na temelju udaljenosti između dviju vijčanih osovinu dvovijčani se ekstruderi dalje mogu klasificirati na interferirajuće i neinterferirajuće (slika 2.12.). Kod interferirajućih je razmak između dviju

osovina manji od promjera vijaka, a kod neinterferirajućih je taj razmak jednak promjeru vijaka.

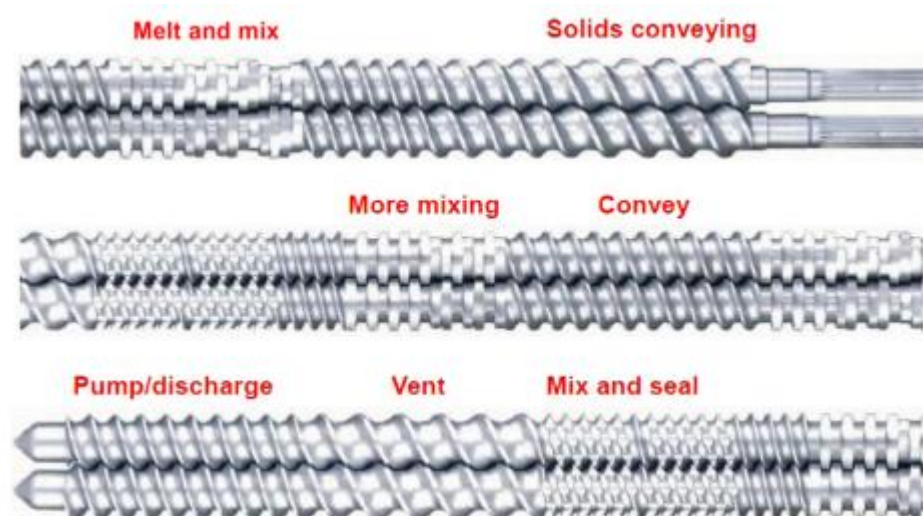


Slika 2.12. Komercijalno dostupne konfiguracije vijaka za dvovijčane ekstrudere; a) korotirajući interferirajući, b) kontra – rotirajući interferirajući, c) kontra – rotirajući neinterferirajući^[17]

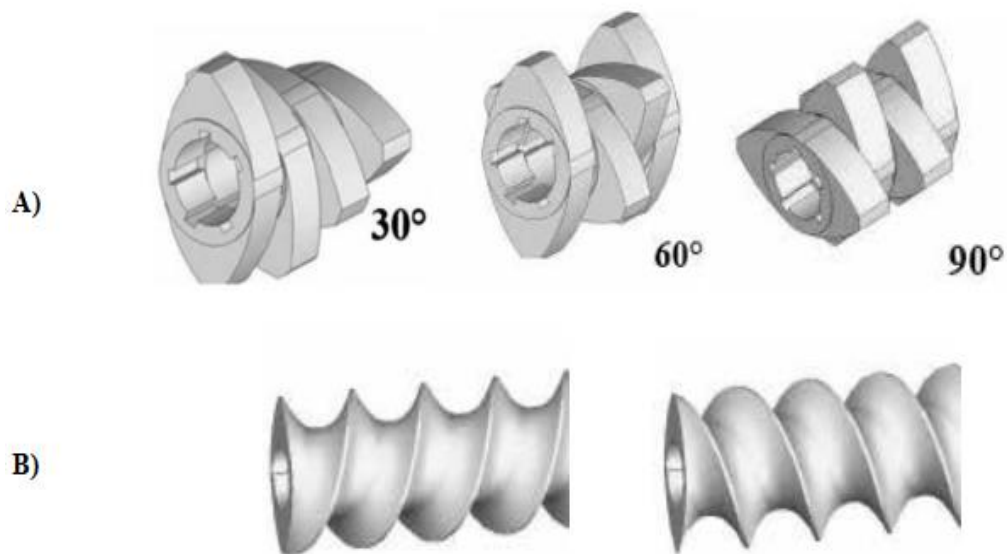
Cilindrična cijev ekstrudera sastavljena je od više različitih funkcionalnih odjeljaka. Postoje odjeljci za punjenje čvrstog materijala, za tekuće napajanje, za bočno punjenje, odzračivanje i zatvoreni odjeljci. Svaki odjeljak služi specifičnoj funkcionalnosti i omogućava višestruke jedinične operacije u kombinaciji s određenim konfiguracijama vijaka. Zatvoreni cilindrični odjeljci predstavljaju glavni dio ekstrudera u kojima se odvijaju različiti procesi pod utjecajem visokog tlaka ili pumpanja kao što su procesi miješanja, gnječenja ili taljenja. Stacionarna cilindrična cijev može se grijati ili hladiti vodom, a tijekom procesa ekstruzije prati se temperatura pomoću termoelemenata. Duljina cijevi određena je konfiguracijom vijaka potrebnih za određeni proces. Odvodne cijevi na ekstruderu imaju ulogu uklanjanja zraka i isparljivih tvari iz ekstrudera pri čemu se mora paziti i spriječiti da materijal ne izađe zajedno s plinovima. Odjeljci koji služe za punjenje ekstrudera čvrstim materijalom mogu biti postavljeni na početku ekstrudera, ali i nizvodno, ovisno o slijedu miješanja materijala. Dodavanje materijala na tim nizvodnim mjestima pokazalo se uspješnom opcijom za materijale koji su osjetljivi na povišenje temperature. Jednim istraživanjem je dokazano kako se na taj način u proces ekstruzije mogu uspješno uključiti toplinsko osjetljive granule dekstrometorfan – hidrobromida s rastaljenim polimernim plastifikatorom izbjegavajući izlaganje granulama zonama ekstrudera s povišenim temperaturama u kojima se provodi taljenje polimera.^[17]

Materijali se doziraju u ekstruder kroz dovodni odjeljak (hranilicu) te se transportiraju i prolaze kroz niz tlačno nabijenih područja u kojima se odvijaju procesi miješanja. Materijali

se tale i miješaju uz pomoć elemenata za miješanje, a kroz ekstruder se prenose pomoću transportnih elemenata koji na kraju propuštaju talinu kroz mlaznicu (dizu) ili drugi tlačni uređaj za oblikovanje. Proces ekstruzije odvija se kroz cilindričnu cijev u kojoj se nalaze rotirajući vijci. Vijci su segmentirani i montirani na osovine pri čemu je okretni moment osovine ograničavajući faktor za količinu snage koja je dostupna za obradu materijala. Dizajn vijaka može značajno utjecati na kvalitetu proizvoda. Thompson i Sun dokazali su da promjene elemenata vijaka utječu na veličinu i oblik granula laktoze – polivinilpirolidona.^[17] Dubina kanala vijka i omjer vanjskog i unutarnjeg promjera vijka važni su parametri dvovijčanih ekstrudera jer diktiraju slobodni volumen i okretni moment. Kako se dubina kanala povećava tako se unutarnji promjer smanjuje što rezultira manje dostižnim okretnim momentom osovine. Važna je optimalna ravnoteža između slobodnog volumena i zakretnog momenta jer oba predstavljaju granične uvjete koji mogu ograničiti dostižne stope protoka materijala. Postoje tri osnovne vrste vijčanih elemenata: pužni elementi, elementi za miješanje i gnječenje, multifunkcionalni elementi (slika 2.13.). Pužni elementi služe za usmjeravanje materijala kroz cijev, elementi za miješanje olakšavaju miješanje i gnječenje različitih komponenata koje se obrađuju, a multifunkcionalni elementi su univerzalni elementi koji obavljaju različite funkcije u različitim odjeljcima ekstrudera. Pužni elementi odgovorni su za distribucijsko miješanje i dostupni su pod različitim kutovima za različite vrste transporta, a što je veći nagib kuta zavojnica to se materijal brže transportira. Elementi za miješanje i gnječenje materijala odgovorni su za disperzivno miješanje, a sastoje se od nekoliko diskova raspoređenih pod različitim kutovima (slika 2.14.).

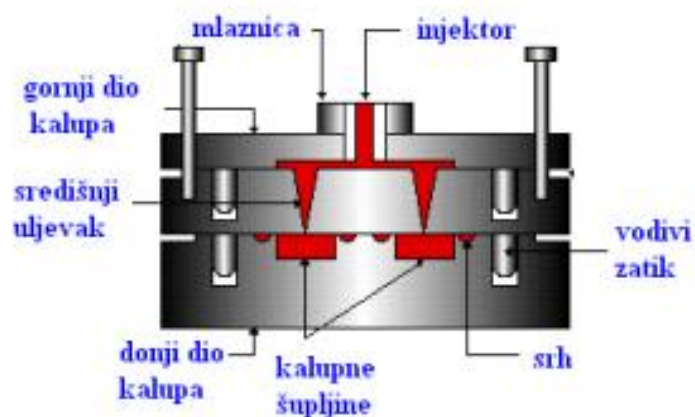


Slika 2.13. Različite izvedbe vijaka za obavljanje različitih funkcija u procesu ekstruzije^[17]



Slika 2.14. Prikaz geometrije: a) elemenata za gnječenje, b) pužnih elemenata^[19]

Uređaj za oblikovanje zadnja je komponenta u kontinuiranom procesu dvovijčanog ekstrudera kojom se postiže željena geometrija konačnog proizvoda. Završni elementi su tlačni elementi čijim kretanjem se stvara visoki tlak, a time se omogućuje istiskivanje proizvoda kroz matricu željenog oblika. Daljnje rukovanje proizvodima obuhvaća sustave za rezanje proizvoda i transportne trake kojima se uklanjaju dobiveni proizvodi. Na slici 2.15. prikazan je kalup za posredno prešanje.



Slika 2.15. Shematski prikaz kalupa za posredno (transfer) prešanje^[27]

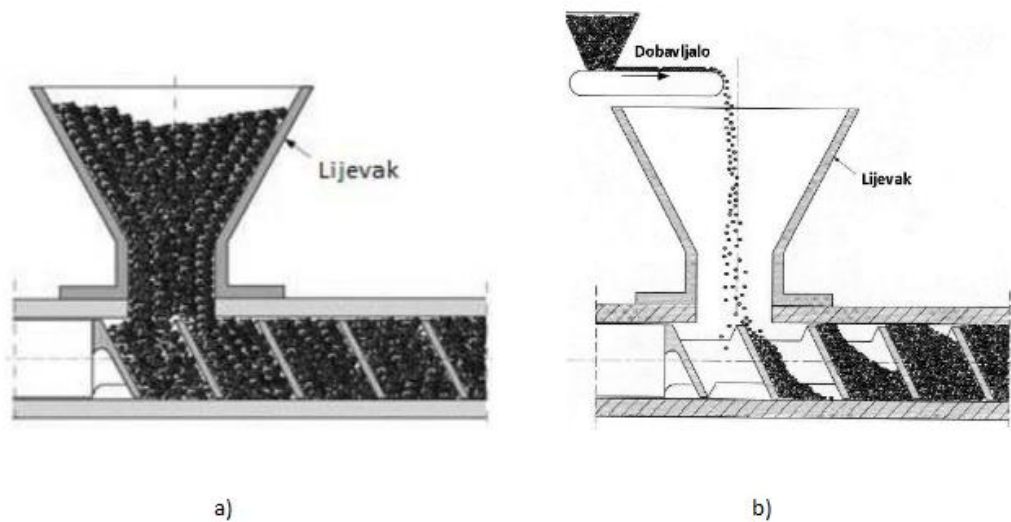
2.3.2. Ekstruzijski proces

Ekstruzijski proces je integrirana jedinična operacija sastavljena od nekoliko funkcionalnih zona. Procesni parametri imaju ključnu ulogu u određivanju konačnih ekstrudiranih proizvoda. Na kvalitetu konačnog proizvoda direktno utječu specifična energija, temperatura taljenja, vrijeme zadržavanja i tlak, a indirektno podesiva procesna oprema.

Dobava materijala je jedan od najvažnijih podesivih procesnih parametara. Tijekom procesa ekstruzije dobava materijala u ekstruder može biti kontinuirana (posredna) ili diskontinuirana (izravna) (slika 2.16.). Kada je dobava materijala kontinuirana onda je materijal ravnomjerno raspoređen po svim funkcionalnim zonama ekstrudera, ali ako je dobava diskontinuirana onda je brzina punjenja ekstrudera materijalom manja od brzine transporta materijala kroz ekstruder što za posljedicu ima nejednoliku raspoređenost materijala po funkcionalnim zonama.^[17] Dakle, ekstruzijska propusnost je uglavnom određena brzinom doziranja odnosno brzinom dobave materijala, a ne brzinom okretanja vijaka.

Stupanj ispunjenosti ekstrudera definiran je kao omjer volumena materijala u ekstruderu i slobodnog volumena cijevi. Kod kontinuiranih procesa je stupanj ispunjenosti obrnuto proporcionalan kapacitetu vijčanog transporta.^[17] Budući da kontra – rotirajući elementi prenose materijal u obrnutom smjeru od protoka materijala kroz ekstruder, stupanj ispunjenosti povećava se na približno 100% neposredno uz elemente obrnutih okretanja.^[17] To dovodi do nabiranja materijala i lokalnog povišenja tlaka što olakšava taljenje, a cijeli taj odjeljak nije osjetljiv na brzinu punjenja. Stoga se povećanjem brzine punjenja očekuje smanjenje unosa energije potrebne da bi se materijal rastalio. Međutim, kada se uglavnom koriste vijčane konfiguracije koje se rotiraju u smjeru protoka materijala kroz ekstruder i kod kojih postoji mali korak između zavojnica onda povećanje brzine punjenja može dovesti do zastoja rada vijaka zbog preopterećenja velikom količinom materijala u kratkom vremenu. Veće brzine vijaka utječu na povećanje smične brzine, smičnog naprezanja i specifične mehaničke energije u svakom odjeljku ispunjenom talinom.^[17] Smična brzina definira se kao gradijent brzine između dviju pokretnih površina različitih brzina. Veće brzine vijaka uzrokuju veća smična naprezanja kao i bolju deaglomeraciju odnosno miješanje. Smicanjem talina izaziva se viskozno rasipanje energije jer se u tom procesu mehanička energija smicanja pretvara u toplinsku energiju. Ta toplina izražava se kao specifična mehanička energija (SME) i opisuje unos mehaničke energije u sustav po jedinici mase. Izračunavanje točne vrijednosti SME vrlo je teško zbog mnogih nesigurnosti tijekom mjerenja, ali se može procijeniti iz snage motora, stvarne i maksimalne brzine vijaka, zakretnog momenta te stvarnog protoka materijala

u procesu.^[17] Povećanje toplote stvorene viskoznim rasipanjem energije pogoduje prijelazu iz kristalne u amorfnu fazu odnosno povećanju topljivosti aktivnih farmaceutskih sastojaka u polimernoj matrici i omogućava dobivanje ekstrudirane amorfne čvrste disperzije. S druge strane, visoki stupanj viskoznog rasipanja energije odnosno veliko povećanje toplote može izazvati razgradnju ljekovitih sastojaka i polimera što se nastoji izbjeći. Henrist i Ramon istraživali su utjecaj brzine vijaka na postupku proizvodnje ekstrudata na bazi škroba.^[17] Utvrđeno je da brzina vijaka i brzina punjenja utječu na fizikalna i kemijska svojstva ekstrudata. Kombinacija velikih brzina vijaka i velikih brzina punjenja rezultira stvaranjem velikih ekstrudata s malom mehaničkom čvrstoćom i sporom brzinom otapanja.^[17]



Slika 2.16. Prikaz a) izravne i b) posredne dobave materijala^[28]

Temperatura u cilindričnoj cijevi jedan je od ključnih parametara za kontrolu ekstruzijskog procesa, optimizaciju protoka materijala i minimiziranje razgradnje. Optimizirani temperaturni profil dizajnira se na temelju poznavanja svojstava sirovina i zahtjeva završnog proizvoda. Općenito se kod procesa ekstruzije koriste progresivni temperaturni profili odnosno zadane vrijednosti temperatura se kontinuirano povećavaju od ulaza do izlaza ekstrudera. U takvim se temperaturnim profilima odjeljak kroz koji ulazi materijal ne zagrijava nego se hladi vodom kako bi se osigurao ujednačen protok bez preranog taljenja materijala. Materijal se u transportnoj zoni zagrijava i komprimira. U toj se zoni postavlja temperatura otprilike 11 – 17 °C ispod temperature taljenja i za polukristalne i za amorfne polimere.^[18] Željena temperatura taljenja postiže se u zoni taljenja i održava se u preostalim dijelovima cijevi. Temperatura zone taljenja tipično se postavlja na 15 – 60°C iznad točke taljenja polukristalnih polimera ili temperature staklastog prijelaza amorfni

polimera.^[18] Ako je potrebno dodatno miješanje može doći do stvaranja prekomjerne topline pa se u tom slučaju mora smanjiti temperatura cijevi. Kada je potrebna devolatilizacija, u cijevi se treba održavati konstantna temperatura tijekom odzračivanja kako bi se olakšalo uklanjanje hlapljivih sastojaka. U zonama transporta i uklanjanja konačnog proizvoda postavljena temperatura treba osiguravati dobru protočnost i prihvatljivu čvrstoću taline. Tijekom taljenja čvrstog materijala viskoznost je najveća pa su moguće velike stope naprezanja što rezultira disperzivnim miješanjem, a može uzrokovati i razgradnju. U posljednjim fazama dvovijčanog ekstruzijskog procesa, niže vrijednosti viskoznosti smanjuju naprezanja koja uzrokuju dodatno povećanje topline. U takvim uvjetima nižih vrijednosti naprezanja dolazi do smanjene degradacije aktivnih sastojaka i poboljšanja miješanja.

Različiti nepredvidivi problemi u procesu dvovijčane ekstruzije mogu se spriječiti kontrolom temperature, tlaka, zakretnog momenta i mehaničke konstrukcije ekstrudera. Iako kontinuirani procesi dvovijčane ekstruzije, u odnosu na šaržne procese, imaju malo vrijeme zadržavanja materijala unutar miješalice, rad u takvim procesima je intenzivniji što rezultira povećanim rizikom. Nekolicina nesreća toplinske razgradnje materijala u dvovijčanim ekstruderima zabilježena je zbog nakupljanja toplinske energije zahvaljujući neprikladnom dizajnu matrice.^[19] U kontinuiranom procesu viskozno rasipanje topline, koje nastaje uslijed intenzivnog smicanja materijala u uskim protočnim kanalima unutar ekstrudera, dovodi do povećanja temperature materijala i stvaranja žarišta.^[19] To zahtijeva preciznu kontrolu temperature u različitim odjeljcima ekstrudera kao i postavljanje alarma koji bi se aktivirali pri graničnim temperaturama. Drugo sigurnosno pitanje je kontrola i upravljanje tlakom. U slučajevima stvaranja prekomjernog tlaka može doći do ulaska materijala u ležajeve ili prijenosnike što bi također uzrokovalo probleme.^[19] Kontrola tlaka provodi se pomoću senzora tlaka na različitim mjestima duž ekstrudera i sustava za sniženje odnosno regulaciju tlaka. Ukoliko dođe do stvaranja prekomjernog tlaka, kontinuirani dvovijčani ekstruderi koriste dvorazinske sustave kojima se ekstruder automatski isključuje paralelno uz hidrauličko otvaranje cilindrične cijevi. Takvi sustavi za sniženje tlaka imaju vrijeme odziva kraće od sekunde.^[19] Kontrola zakretnog momenta u ekstruderu osigurava se pomoću izravnih senzora zakretnog momenta za zadanu vrijednost, a neki ekstruderi imaju ugrađene sigurnosne spojke ili zatezne šipke koje u slučaju prekomjernog momenta automatski isključuju osovinu iz pogona. Mehanička konstrukcija ima važan utjecaj na sigurnost. Općenito je razmak između vijaka i cilindrične cijevi reda nekoliko mikrona. Pod određenim uvjetima postoji mogućnost zapaljenja materijala trenjem uslijed međusobnog kontakta

metala. Zato se pri dizajniranju vijaka ili obloga cijevi koriste materijali koji ne iskre (poput legure Cu-Be) čime se smanjuje mogućnost zapaljenja trenjem. Kontinuirani dvovijčani ekstruderi su također opremljeni sustavom daljinskog upravljanja i brojnim detektorima (UV/IR senzori) kojima maksimalno pokrivaju procesno područje zajedno sa sustavom brzog odziva.^[19]

2.3.3. Prednosti i nedostaci

Postoje brojne prednosti kontinuiranih procesa dvovijčanih ekstrudera u odnosu na šaržne procese, a neke od njih su:

- a) povećan proizvodni kapacitet u kraćem vremenu,
- b) kratko vrijeme zadržavanja materijala omogućuje obradu materijala s vrlo brzim reakcijama skrutnjivanja,
- c) smanjenje ukupnih troškova proizvodnje zbog automatiziranih sustava,
- d) potrebna manja ulaganja energije što je ekološki prihvatljivije,
- e) povećana sigurnost procesa,
- f) bolja i brža kontrola kvalitete zbog potpune automatizacije i nadzora,
- g) bolji prijenos topline zbog većih omjera površine i volumena što omogućava pogodniju obradu termoplastičnih materijala,
- h) intenzivno miješanje zbog većih omjera površine i volumena što pogoduje materijalima koji se teško miješaju,
- i) smanjenje emisije hlapljivih spojeva u preradi pogonskih goriva.

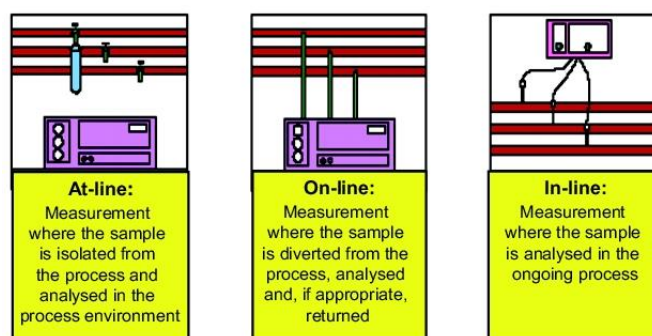
Iako kontinuirani procesi prevladavaju u velikom opsegu kemijske proizvodnje valja spomenuti i njihove nedostatke:

- a) potreban veći kapital bilo da se radi o ulaganjima u strojeve ili inženjere kako bi se sustav pravilno postavio,
- b) manja fleksibilnost pri promjenama i izmjenjenim zahtjevima proizvoda,
- c) visoka osjetljivost na kvarove jer jedan kvar može zaustaviti cijeli tijek proizvodnje,
- d) češće održavanje i umjeravanje instalacija,
- e) neprilagođenost uređaja mehanokemijskoj sintezi.

2.3.4. Procesna analitička tehnologija

Jedna od najvažnijih značajki kontrole kvalitete je procesna analitička tehnologija (PAT) koja predstavlja sustav za praćenje i vođenje proizvodnih procesa kontinuiranim mjerenjem ključnih pokazatelja kvalitete i rada procesa s ciljem poboljšanja razumijevanja procesa u ranoj laboratorijskoj fazi te kasnije tijekom razvoja i uvećanja. Procesnom analitičkom tehnologijom mjere se uglavnom veličine koje utječu na djelotvornost procesa i kvalitetu proizvoda, a zbog toga je svoju primjenu našla i u akademsko – znanstvenoj sredini kao tehnika za bolje razumijevanje mehanizama razvojnog procesa. Primjena takvih tehnologija korisna je kod višefaznih sustava, ekstremnih uvjeta rada, postojanja poteškoća pri uzorkovanju (npr. guste suspenzije) ili kod čestog uzorkovanja čime se smanjuje rizik prilikom uvećanja procesa. PAT-om se omogućuje održavanje procesa u granicama sigurnosti što je izuzetno bitno u farmaceutskoj proizvodnji zbog strogih regulativa i kontrola. Kako bi se postigli optimalni uvjeti procesa potrebno je pratiti i mjeriti procesne veličine. Postoje različiti načini mjerenja procesnih veličina (slika 2.17.), a to su:

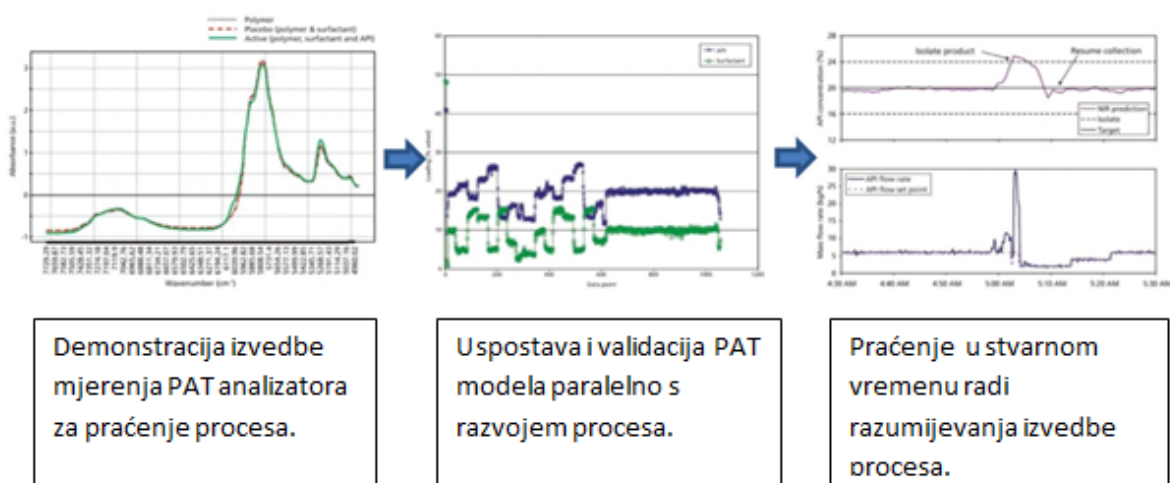
- *off-line* – izvan proizvodnog pogona;
- *at-line* – unutar proizvodnog pogona;
- *on-line* – mjerenje u preusmjerenom toku uzorka koji se vraća u proces;
- *in-line* – mjerenje u stvarnom vremenu bez uzorkovanja (uz ometanja procesnog toka);
- *non-invasive* – mjerenje u stvarnom vremenu pri čemu senzor nije u kontaktu s mjerenom tvari (bez ometanja procesnog toka).



Slika 2.17. Načini mjerenja procesnih veličina^[29]

PAT tehnike otkrivaju kada i kojom brzinom dolazi do formiranja proizvoda, (ne)postojanje međuprodukata, kako se mijenja homogenost te kojom brzinom nestaje reaktant. Za mjerenje

se upotrebljavaju napredni analitički instrumenti koji na temelju svjetlosnog spektra kvalitativno i kvantitativno karakteriziraju određeno svojstvo (npr. NIR, FTIR, FT-NIR, Raman, UV-Vis). Spektroskopskim metodama dobiva se uvid o kemijskom sastavu i strukturi tvari na temelju separacije, detekcije i mjerenja energetske promjene odnosno specifičnih interakcija svjetlosti s određenim funkcionalnim skupinama u spojevima sirovina, međuprodukata i produkata.^[20] Spektrometar mjeri pomoću sonde koja je uronjena u procesni medij čime je omogućeno mjerenje u stvarnom vremenu. Izlazna veličina spektrometrijskih uređaja je spektralni podatak iz kojeg se računaju trenutne vrijednosti značajki. Podaci se dalje prenose do računalne platforme u kojoj se provode daljnje analize i obrade podataka te vođenje procesa. Na slici 2.18. prikazan je shematski postupak uspostavljanja PAT modela za praćenje ekstruzijskih procesa. Za uspješnu primjenu PAT metoda potrebno je definirati i analizirati analitičke instrumente, kalibracijski model, razvoj PAT metode, integraciju sustava, upravljanje podacima PAT-a, strategiju vođenja procesa i odobrenje regulatornih agencija.

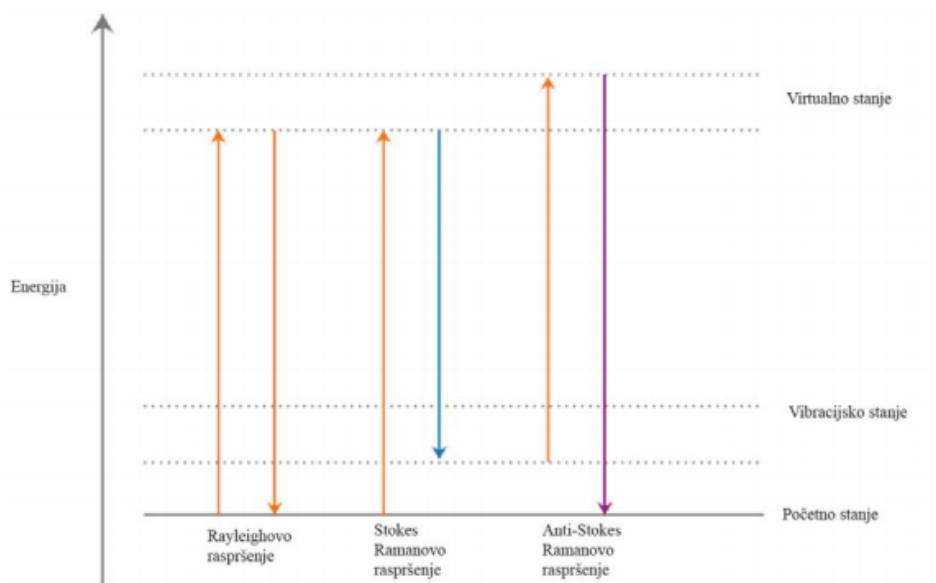


Slika 2.18. Uspostava PAT modela za praćenje ekstruzijskih procesa^[17]

Kada se pokaže opravdanost mjerenja PAT analizatorom započinje izrada kalibracijskog modela. Model se zatim ispituje i validira, a utvrđivanjem postojanosti modela prema svim predviđenim varijablama započinje njegova primjena u komercijalnoj proizvodnji. Ispravno razvijeni PAT modeli trebali bi biti u mogućnosti nadzirati izvedbu procesa i brzo identificirati sva odstupanja od unaprijed utvrđenih prihvatljivih kriterija. Ukoliko se utvrde problemi i odstupanja, potencijalno sumnjivi ekstrudat može se preusmjeriti u otpad čime se osigurava kvaliteta u stvarnom vremenu.

2.3.4.1. Spektrometrija Ramanova raspršenja

Spektrometrija Ramanova raspršenja analitička je metoda koja se primjenjuje u kvalitativnoj, kvantitativnoj i strukturnoj analizi organskih i anorganskih uzoraka, analizama površina, tankih slojeva, prahova, otopina i plinova. Metoda omogućuje praćenje procesa u stvarnom vremenu bez njegovog prekidanja i ometanja. Osniva se na mjerenju Ramanova raspršenog zračenja koje može nastati kada se molekule ozrače prikladnim monokromatskim zračenjem. Ramanovo raspršeno zračenje mali je dio ukupnog raspršenog zračenja, a frekvencija mu je različita od frekvencije upadnog zračenja. Ramanovo raspršenje posljedica je neelastičnog sudara molekule i fotona uslijed čega dolazi do promjena energije, a raspršeno zračenje može imati manju ili veću frekvenciju.^[21] Foton koji odlazi od sustava ima različitu energiju od fotona koji je došao na sustav, a razlika u energiji sustava, prije i nakon Ramanovog raspršenja jednaka je razlici energija dolazećeg i odlazećeg fotona. Ukoliko je energija odlazećeg fotona niža od energije dolazećeg fotona (sustav je raspršenjem dobio energiju), raspršenje se naziva Stokesovo raspršenje, u suprotnom slučaju raspršenje se naziva anti-Stokesovo raspršenje (slika 2.19.).^[20] Da bi molekularne vibracije u Ramanovom spektru bile aktivne i dale signal, pri tim vibracijama se mora mijenjati polarizabilnost molekule.^[21] Ramanov spektrometar se sastoji od laserskog izvora, ćelije za uzorak, selektora valnih duljina, detektora i sustava za procesiranje signala. Raspršeno zračenje mjeri se pod kutom (najčešće 90°) prema upadnom zračenju. Izbor valne duljine je važan zbog postizanja velikih intenziteta Ramanovih linija uz minimalan fotoraspad uzorka, a ti intenziteti upravno su razmjerni koncentraciji analita. Infracrveni spektri i Ramanovi spektri vrlo su slični, ali se uvelike razlikuju u instrumentaciji i pri rukovanju uzorcima. Bitne prednosti Ramana u odnosu na IR tehnike je mogućnost uporabe vode kao otapala, stakla kao materijala za optičke elemente i ćelije i upotreba standardnih detektora kao kod UV-Vis spektroskopije. Rezultati Ramanovih spektara ne mogu se uspoređivati zbog velike ovisnosti o snazi lasera i geometriji ćelije dok kod IR tehnika postoji mogućnost usporedbe rezultata dobivenih na različitim instrumentima.

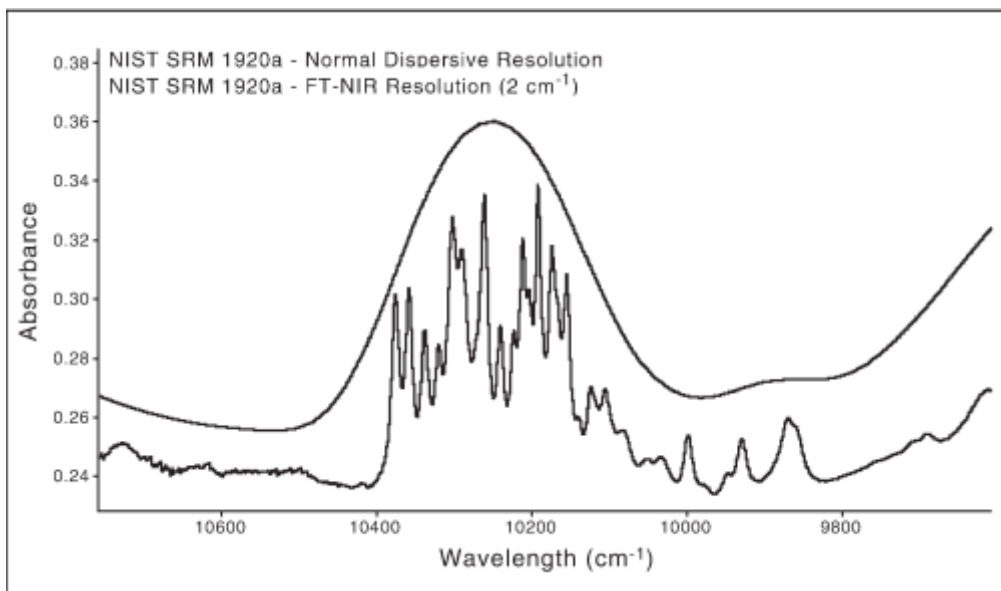


Slika 2.19. Dijagram Rayleighovog i Ramanovog raspršenja^[21]

2.3.4.2. FT-NIR spektroskopija

Bliska infracrvena spektroskopija (eng. *Near-Infrared Spectroscopy*, NIR) je spektroskopska metoda koja koristi infracrveno područje elektromagnetskog spektra 780 – 2500 nm.^[20] Budući da je svaki različiti materijal jedinstvena kombinacija atoma, niti jedan spoj nema potpuno isti NIR spektar pa je zbog toga NIR spektroskopijom omogućena kvalitativna analiza svakog različitog materijala. Visina pikova u spektru izravno je proporcionalna količini prisutnog materijala. Prednost NIR spektroskopije je što nije potrebna priprema uzorka, čime su smanjeni troškovi i vremena analize, te mogućnosti uzorkovanja kroz staklo i ambalažne materijale. Fourierova transformacija bliske infracrvene spektroskopije (eng. *Fourier transform near-infrared*, FT-NIR) razvijena je kako bi se savladala ograničenja prisutna kod NIR instrumenata. Koristeći prizmu ili pokretnu rešetku, disperzivni instrument odvaja pojedinačne frekvencije emitirane od bližnjeg infracrvenog izvora, a detektor mjeri količinu energije na svakoj frekvenciji koja je prošla kroz uzorak. FT-NIR spektrometar proizvodi jedinstvenu vrstu signala koja se naziva interferogram koji u sebi ima "kodirane" sve infracrvene frekvencije. Signal se može izmjeriti vrlo brzo, sakupljajući više skeniranja u sekundi. Poznatom matematičkom tehnikom koja se naziva Fourierova transformacija, interferogram se transformira ili "dekodira" u spektar ovisnosti frekvencija i intenziteta. Snop NIR energije, koji nastaje od halogenog izvora svjetlosti, ulazi u interferometar gdje se odvija „spektralno kodiranje“. Rezultirajući signal interferograma izlazi iz interferometra i prenosi se kroz površinu uzorka ili se odbija od nje. Tu se apsorbiraju

određene frekvencije energije, koje su karakteristične za svaki pojedini uzorak. Konačnim mjerenjem, snop prelazi na detektor, a izmjereni signal se digitalizira i šalje na računalo gdje se odvija Fourierova transformacija. FT-NIR spektrometri su mehanički jednostavniji od tradicionalnih disperzivnih instrumenata jer je pokretno zrcalo u interferometru jedini pokretni dio instrumenta pa je time vrlo mala mogućnost mehaničkog kvara. Važne spektralne informacije za farmaceutske, kemijske i polimerne uzorke ne mogu se mjeriti na disperzivnim instrumentima, pa oni koriste prorezni mehanizam za postizanje veće rezolucije. Prorez ograničava količinu snopa koji se mjeri, pa nastali gubitak energije otežava ili nepraktično mjeri uzorke pri većim razlučivostima. Kako duljina hoda pomičnog zrcala određuje razlučivost na FT-NIR sustavu, ne dolazi do ograničenja optičke propusnosti koju uzrokuju prorezi u disperzivnim instrumentima. Ta se prednost jasno pokazuje u spektru standardnog referentnog materijala NIST SRM 1920a (slika 2.20.).



Slika 2.20. Usporedba spektra standardnog referentnog materijala NIST SRM 1920a dobivenih FT-NIR spektroskopijom (donja krivulja) i tradicionalnim disperzivnim instrumentima (gornja krivulja)^[26]

3. ZAKLJUČAK

Otapala koja se tradicionalno koriste u industriji predstavljaju ozbiljnu opasnost za ljudsko zdravlje i okoliš, a odgovorno upravljanje otapalima predstavlja znatan trošak za potrošače. Unapređivanje znanja o tijeku mehanokemijskih reakcija doprinosi tomu da ravnoteža u znanosti i industriji, koji za sada ide u korist reakcija s otapalima, prevagne na stranu reakcija u čvrstom stanju. Jasno je da mehanokemija nudi neke prednosti kao alternativni pristup sinteze, a te prednosti mogu uključivati veću učinkovitost s obzirom na vrijeme, materijale i potrošnju energije kao i otkriće nove ili bolje reaktivnosti proizvoda. Međutim, moramo imati na umu da postoje izazovi i ograničenja kod pokušaja usvajanja ove metode kao glavne tehnike. Mehanokemija bi trebala biti snažan posrednik između nove i održive sintetske kemije. Kontinuirana dvovijčana ekstruzija pokazala se kao učinkovita metoda sinteze bez otapala, uz minimalnu količinu otapala ili u obliku talina. U optimalnim uvjetima procesa takva sinteza može omogućiti kontinuiranu proizvodnju pri velikim kapacitetima, u odnosu na kuglične mlinove malih kapaciteta u kojima se proces sinteze odvija šaržno. Također je važno napomenuti da tehnike ekstrudiranja potencijalno mogu pružiti fascinantno i u osnovi neistraženo područje za otkriće nove sintetske kemije zbog neobične kombinacije visokih sila kompresije, smicanja i miješanja u kombinaciji s visokim temperaturama koje se u ovoj opremi lako postižu. Iako je potrebno još puno rada kako bi se steklo veće znanje i razumijevanje ove metodologije, ekstruzijske tehnike otvaraju mnoge mogućnosti i za proširivanje i za daljnji razvoj mehanokemije.

4. LITERATURA

- [1] Sheldon, R.A. (2005) Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chemistry*, 7(5), 267.-278. (pristup: 16. ožujak 2020.)
- [2] *Principles of Green Chemistry*.
URL: <http://masurichemistry.lecture.ub.ac.id/files/2013/09/3-Prinsip-Green-Chemistry.pdf>
(pristup: 16. ožujak 2020.)
- [3] Jukić, M. et al. (2004) „Zelena“ kemija – ekološki prihvatljivi procesi. *Kem. Ind.* 53, 217.-224. (pristup: 16.ožujak 2020.)
- [4] Tanaka, K., Toda, F. (2000) Solvent-Free Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, 100, 3, 1025.–1074. (pristup: 16. ožujak 2020.)
- [5] Čičić, S. (2011) *Međumolekulske interakcije u kristalnim strukturama adicijskih spojeva halogeniranih bakrovih (II) karboksilata s N-donorskim ligandima*. Diplomski rad. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu. (pristup: 16. ožujak 2020.)
- [6] Constable, D.J.C., Curzons, A.D., Cunningham, V.L. (2002) Metrics to ‘green’ chemistry – which are the best? *Green Chem.*, 4(6), 521.-527. (pristup: 16. ožujak 2020.)
- [7] James, S. et al. (2012) Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chemical Society Reviews*, 41 (1), 413.-447. (pristup: 25. ožujak 2020.)
- [8] Takacs, L. (2013) The historical development of mechanochemistry. *Chemical Society Reviews*, 42(18), 7649. (pristup: 25. ožujak 2020.)
- [9] Friščić, T. (2010) New opportunities for materials synthesis using mechanochemistry. *Journal of Materials Chemistry*, 20(36), 7599.-7605. (pristup: 25. ožujak 2020.)
- [10] Friščić, T. (2012) Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: cocrystals, cages, rotaxanes, open metal–organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, 41(9), 3493. (pristup: 25. ožujak 2020.)
- [11] Boldyrev, V.V. (1993) Mechanochemistry and mechanical activation of solids, *Solid State Ionics*, 63, 537.-543. (pristup: 25. ožujak 2020.)
- [12] Kaupp, G. (2011) Reactive milling with metals for environmentally benign sustainable production. *CrystEngComm*, 13(9), 3108.-3121. (pristup: 28. svibanj 2020.)
- [13] Michalchuk, A. A. L., Tumanov, I. A., Boldyreva, E. (2019) Ball Size or Ball Mass – What Matters in Organic Mechanochemical Synthesis? *CrystEngComm.*, 21, 2174.-2179. (pristup: 8. srpanj 2020.)
- [14] Burmeister, C. F., Kwade, A. (2013) Process engineering with planetary ball mills. *Chemical Society Reviews*, 42(18), 7660.-7667. (pristup: 8. srpanj 2020.)

- [15] Kho, H. X., et al. (2014). Planetary Ball Mill Process in Aspect of Milling Energy. *Journal of Korean Powder Metallurgy Institute*, 21(2), 155.–164. (pristup: 8. srpanj 2020.)
- [16] Crawford, D., James, S. L., et al. (2015) Synthesis by extrusion: continuous, large-scale preparation of MOFs using little or no solvent. *Chemical Science*, 6(3), 1645.–1649. (pristup: 8. srpanj 2020.)
- [17] Chen, B., Zhu, L., Zhang, F., Qiu, Y. (2017) Process Development and Scale-Up: Twin screw extrusion. *Developing Solid Oral Dosage Forms*, 2, 821.–868. (pristup: 14. rujan 2020.)
- [18] Užarević, K., et al. (2016) Exploring the Effect of Temperature on a Mechanochemical Reaction by in Situ Synchrotron Powder X-ray Diffraction. *Crystal Growth & Design*, 16(4), 2342.–2347. (pristup: 14. kolovoz 2020.)
- [19] Dombe, G., et al. (2015) Application of Twin Screw Extrusion for Continuous Processing of Energetic Materials. *Central European Journal of Energetic Materials*, 12(3), 507.-522. (pristup: 17. kolovoz 2020.)
- [20] Ašperger, D., Karakterizacija materijala 2.dio (predavanje), Zavod za analitičku kemiju, FKIT, Zagreb, 2020.
- [21] Lukin, S. (2016) *Istraživanje mehanokemijske sinteze kokristala in situ Ramanovom spektroskopijom*. Diplomski rad. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu. (pristup: 14. rujan 2020.)
- [22] Historic camera.
URL: http://historiccamera.com/cgi-bin/librarium2/pm.cgi?action=app_display&app=datasheet&app_id=2389 (pristup: 10. Srpanj 2020.)
- [23] e – Kemija za učenike osnovne škole
URL: http://eskola.chem.pmf.hr/udzbenik/web_Sikirica/e-POKUSI.html
(pristup: 17. kolovoz 2020.)
- [24] FLIPHTML5 URL: <https://fliphtml5.com/uebb/afma/basic/51-100> (pristup: 31. kolovoz 2020.)
- [25] LAB-MILLS
URL: http://www.lab-mills.com/lab-ball-mills/?gclid=CjwKCAjw74b7BRA_EiwAF8yHFF0abUt-Hq0G7rnODZupo3jGhrpGznaAi-5Ip6q2eYYsNntJSEaG2RoC-6UQAvD_BwE (pristup: 31. kolovoz 2020.)
- [26] NIR and Antaris Intro2
URL: <http://www.cpatc.embrapa.br/eventos/seminariodequimica/8%BA%20Minicurso%20Inf>

[ravermelho%20por%20Transformada%20de%20Fourier/nirclaris.pdf](#) (pristup: 14. rujan 2020.)

[27] Govorčin Bajsić, E., Prerada polimera (interna skripta), Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, FKIT, Zagreb, 2017.

[28] Mik, V. (2016) *Proračun i modeliranje ekstrudera za ABS niti*. Završni rad. Bjelovar: Visoka tehnička škola u Bjelovaru. (pristup 17. rujan 2020.)

[29] GMP – Good Manufacturing Practice

URL: <https://gmpua.com/World/Ma/07/j.htm> (pristup: 17. rujan 2020.)

