

# Utjecaj procesnih parametara na granulometrijska svojstva memantin hidrogen sulfata u procesu šaržne kristalizacije

---

Čavlina, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:900453>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ana Čavlina

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, rujan 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ana Čavlina

UTJECAJ PROCESNIH PARAMETARA NA  
GRANULOMETRIJSKA SVOJSTVA MEMANTIN  
HIDROGEN SULFATA U PROCESU ŠARŽNE  
KRISTALIZACIJE

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: Izv. prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv. prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum

Prof. dr.sc. Aleksandra Sander

Izv. prof. dr. sc. Marijana Hranjec

Zagreb, rujan 2015.

Ovaj rad izrađen je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo pod vodstvom mentorice ,

Izv. prof. dr. sc. Jasne Prlić Kardum, akademske godine 2014. / 2015.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem se mentorici Izv. prof. dr. sc. Jasni Prlić Kardum, na pruženoj potpori, mnogim savjetima i ugodnoj radnoj atmosferi prilikom izrade ovog rada.*

*...dr. sc. Martini Hrkovac, na prijateljskom odnosu, koja je uvijek bila na raspolaganju za razne savjete.*

*...kolegama Z(ex), Ivi(karota), Mici, Neli, Joškici, Matei(droga), te radijskim prijateljima Ivanu i Peri koji su ovo studiranje učinili zabavnim i nezaboravnim diom moga života.*

*...prijateljici Tessi.*

*Najviše hvala mojoj najvećoj podršci i inspiraciji*

*...bratu (mali),,*

*... sekici.*

*...roditeljima (Chicita i Padrinjo) <3*

# SAŽETAK

## UTJECAJ PROCESNIH PARAMETARA NA GRANULOMETRIJSKA SVOJSTVA MEMANTIN HIDROGEN SULFATA U PROCESU ŠARŽNE KRISTALIZACIJE

Zbog nepovoljnog igličastog oblika kristala memantin hidrogen klorida koji je farmaceutski aktivna tvar koja pokazuje aktivnost u liječenju Alzheimerove bolesti, bilo je potrebno naći sol povoljnijeg oblika kristala. Na temelju istraživanja djelovanja i usporedbe s memantin hidrogen kloridom, zbog znatno bolje morfologije kristala i higroskopnosti izabran je memantin hidrogen sulfat.

U okviru ovog rada, u procesu šaržne kristalizacije, istražen je utjecaj procesnih parametara te dodatak pomoćnih komponenti (antiotapalo i cjepivo) na granulometrijska svojstva memantin hidrogen sulfata. Vrsta otapala i način vođenja procesa utječu na prezasićenost sustava, termodinamiku i kinetiku kristalizacije te granulometrijska svojstva kristala.

U svrhu proizvodnje produkta odgovarajućih granulometrijskih svojstava, u ovom istraživanju provedena je šaržna kristalizacija memantin hidrogen sulfata hlađenjem iz 2-propanola uz dodatak antiotapala (etilacetat i n-heptan) i dodatak cjepiva unutar metastabilne zone. Nakon završetka procesa kristalizacije napravljen je filtracijski test, a kinetika sušenja određena je iz podataka dobivenih sušenjem produkta u atmosferskom sušioniku. Oblik kristala praćen je mikroskopskom analizom, a metodom laserske difrakcije određena je raspodjela veličina kristala. Kinetika procesa opisana je pomoću odgovarajućih potencijalnih jednažbi.

**Ključne riječi:** šaržna kristalizacija, memantin hidrogen sulfat, granulometrijska svojstva kristala

# ABSTRACT

## INFLUENCE OF SOLVENT ON GRANULOMETRIC CHARACTERISTIC OF MEMANTINE HYDROGEN SULFATE IN BATCH CRYSTALLIZATION

Memantine hydrochloride is pharmaceutically active substance that was found to have role in treatment of Alzheimer's disease. Because needle-shaped crystals of memantine hydrochloride were not appropriate for further use in this particular case it was necessary to find another salt of more suitable formation. After reviewing previous research, memantine hydrogen sulphate was chosen since it has significantly better crystal morphology and hygroscopic behaviour.

In this research, through the batch crystallization process, the influence of process parameters and addition of auxiliary components (antisolvent and seed) on granulometric properties of memantine hydrogen sulphate was investigated. Type of solvent and process management influence the saturation of the system, thermodynamics, crystallization kinetics and granulometric properties of crystals.

Since the aim of this study was to create a product of appropriate granulometric features, batch crystallization of memantine hydrogen sulphate by cooling from 2- propranol with addition of antisolvent (ethyl acetate and n- Heptane) and seed within metastable zone was performed. After terminating the crystallization process, filtration test was performed and drying kinetics was determined from information derived from products drying in atmospheric dryer. The shape of crystals was monitored with microscopy analysis and the distribution of crystal size was determined using laser diffraction method. Process kinetics was described using appropriate potential equations.

**Key words:** batch crystallization, memantine hydrogen sulphate, granulometric properties

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OPĆI DIO .....	3
2.1. Kristalizacija .....	3
2.2. Topljivost <sup>[2,9,12]</sup> .....	4
2.3. Prezasićenost .....	5
2.4. Nukleacija .....	8
2.4.1. Primarna nukleacija .....	8
2.4.2. Sekundarna nukleacija .....	9
2.4.3. Mehanizam formiranja nukleusa .....	10
2.5. Rast kristala .....	11
2.6. Provedba i optimiranje procesa kristalizacije .....	12
2.7. Šaržna kristalizacija .....	13
2.8. Kristalizacija hlađenjem .....	14
2.9. Kristalizacija uz dodatak pomoćne komponente .....	14
2.9.1. Dodatak antiotapala <sup>[2,3,26]</sup> .....	15
2.9.2. Dodatak cjepiva .....	15
2.10. Kinetički parametri .....	16
2.11. Memantin hidrogen sulfat .....	17
2.12. Proces koji slijede nakon kristalizacije .....	18
2.12.1. Filtracija .....	18
2.12.2. Sušenje .....	19
3. MATERIJALI I METODE .....	20
3.1. Svrha istraživanja .....	20
3.2. Materijali .....	20
3.2.1. Memantin hidrogen sulfat <sup>[13,34]</sup> .....	20
3.3. Aparatura .....	22
3.4. Provedba procesa .....	24
3.5. Karakterizacija produkta .....	25
3.6. Filtracijski test <sup>[36]</sup> .....	26
3.7. Sušenje .....	27
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	28
4.1. Određivanje širine metastabilne zone .....	28



4.2. Određivanje koncentracije.....	29
4.3. Granulometrijska svojstva kristala .....	31
4.4. Određivanje kinetičkih parametara.....	36
4.5. Filtracijski test .....	38
4.6. Sušenje .....	40
4.7. Iskorištenje procesa .....	41
5. ZAKLJUČAK .....	42
6. POPIS SIMBOLA .....	43
7. LITERATURA.....	45
8. ŽIVOTOPIS .....	48

## 1. UVOD

Kristalizacija je toplinsko separacijski proces nastajanja kristala. To je jedan od najstarijih toplinsko separacijskih procesa, korišten prije 3700 godina za dobivanje soli iz morske vode. I danas je to jedan od najvažnijih procesa razdvajanja i pročišćavanja u kemijskoj i farmaceutskoj industriji<sup>[1]</sup>. Kristalizacija se može provesti iz otopine, taline ili iz plinske faze. Kristalizacija iz otopine jedna je od osnovnih tehnoloških operacija kemijskih procesa te je tijekom proteklog stoljeća značajno uznapredovala u razvoju<sup>[2]</sup>.

Za procese kristalizacije karakteristična je međuovisnost svih fizikalnih procesa te istovremeno odvijanje više procesa (nukleacija, rast i starenje kristala) što otežava dizajn te optimiranje, a osobito kontrolu kvalitete i granulometrijska svojstva nastalih kristala<sup>[1]</sup>.

U posljednjih nekoliko godina napravljen je vidljiv pomak u kemijskoj industriji. Danas je kristalizacija jedan od osnovnih procesa u proizvodnji kemijske industrije koja se koristi za pročišćavanje završnog produkta i kao metoda kojom nastaju kristali u željenoj raspodjeli veličina, dijelom zbog toga što je jedna od najboljih i najjeftinijih metoda dostupna za proizvodnju čiste krutine iz nečiste otopine, a djelomično i zbog toga što može proizvesti produkt potrebnih svojstava. Jednolični kristali pogodni su za rukovanje i pakiranje, a to može biti veoma važan faktor za prodaju.

U farmaceutskoj industriji kristalizacija je jedna od osnovnih operacija budući da se većina aktivnih komponenti lijekova dobiva u čvrstom stanju. Problem predstavlja industrijska praksa da se kristali točno definiranih svojstava vrlo često dobivaju u procesima metodom pokušaja i promašaja. Ovakav pristup, vrlo često bez obzira na uloženi trud, dovodi do neuspjeha. Nadalje, u farmaceutskoj industriji je jako važna kontrola procesa, a konačni proizvodi moraju uvijek biti istog sastava, svojstava i čistoće bilo da se koriste za klinička ispitivanja, ili su već proizvodi na terapijskom tržištu. Iz tih razloga proizvedeni lijekovi moraju biti pročišćeni do visoke razine koja se provjerava sofisticiranim analitičkim metodama.<sup>[3]</sup>

U svrhu proizvodnje produkta odgovarajućih granulometrijskih svojstava, koja omogućuju njegovu daljnju obradu mehaničkim operacijama, ispitan je utjecaj procesnih parametara na proces šaržne kristalizacije memantin hidrogen sulfata koji je aktivna komponenta lijeka koji se koristi za Alzhamerovu bolest. Istražen je način provedbe procesa, odabir

otapala, te utjecaj dodatka cjepiva i dodatka antiotapala na proces. Oblik kristala je praćen mikroskopskom analizom, a raspodjela veličina određena je metodom laserske difrakcije. Na temelju dobivenih raspodjela veličina kristala određene su dimenzije kristala, dok su kinetički parametri za šaržni proces određeni pomoću potencijske jednadžbe za opis brzine rasta.

## 2. OPĆI DIO

### 2.1. Kristalizacija

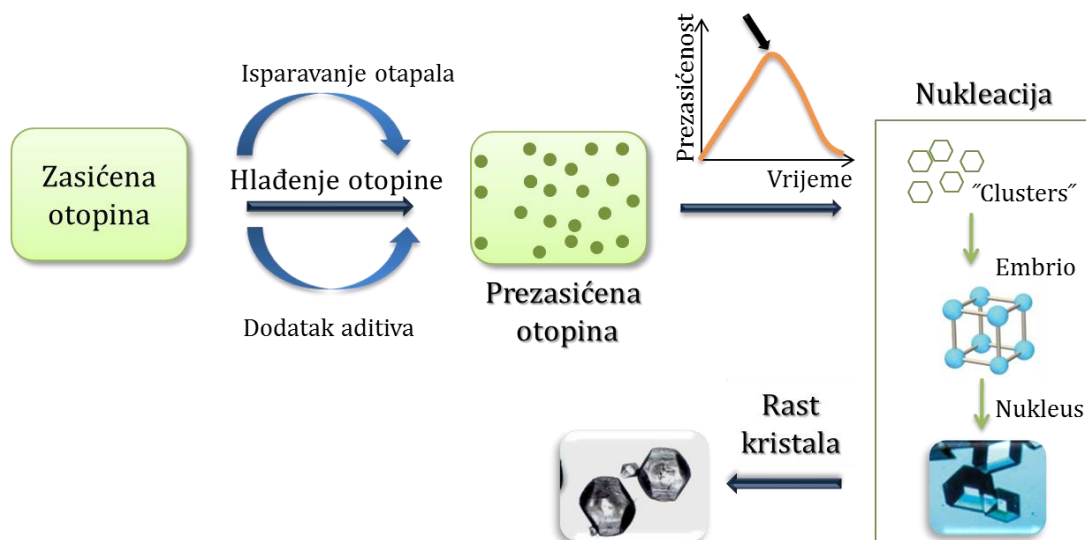
Kristalizacija je toplinski separacijski proces u kojem se čvrsta faza izdvaja iz kapljevite, plinovite ili druge čvrste faze<sup>[4]</sup>. Kod kristalizacije se osnovne čestice (atomi, ioni ili molekule) pravilno slažu u prostoru formirajući kristalnu rešetku.

To je jedan od najvažnijih načina dobivanja čvrstih tvari u čistom obliku<sup>[5,6]</sup>. Kod kristalizacije se produkt visoke čistoće, uz relativno niske energetske troškove te u blagim uvjetima dobiva u jednom procesnom stupnju<sup>[7]</sup>.

Kristalizacijom se dobiva značajan broj komercijalnih proizvoda kemijske, farmaceutske i prehrambene industrije. Postupcima kristalizacije, oblik i veličina nastalih kristala određuju svojstva važna za primjenu. U svim segmentima industrije, bilo da se radi o prehrambenoj (kristalizacija soli ili šećera, umjetnih zaslađivala), farmaceutskoj (dobivanje željenih kristalnih oblika) ili industriji koja proizvodi spojeve i smjese za široku uporabu (deterdženti, umjetna gnojiva, pigmenti itd.) naglasak je na što boljoj kontroli procesa kristalizacije<sup>[8,9]</sup>.

Nužan preduvjet koji mora biti zadovoljen da bi do kristalizacije uopće došlo je postizanje prezasićenosti, odnosno mora postojati pokretačka sila koja je obično izražena kao razlika koncentracije otopine i ravnotežne koncentracije. Nakon što je postignuta zadovoljavajuća prezasićenost otopine, dolazi prvo do nukleacije, a zatim i do rasta kristala. Nukleacija i rast kristala su primarni procesi formiranja čestica tijekom kristalizacije te imaju presudnu ulogu pri određivanju svojstava konačnog produkta, a ovise o stupnju prezasićenosti otopine<sup>[10,11]</sup>.

*Slika 1.* prikazuje glavne mehanizme preko kojih se odvija kristalizacija.



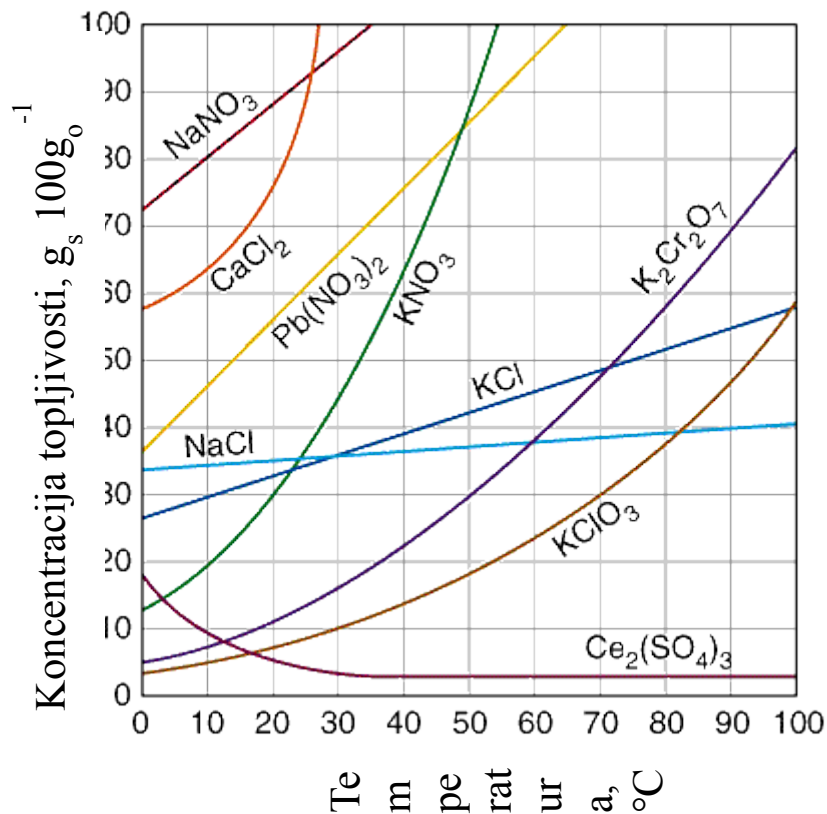
Slika 1. Međusobni odnosi glavnih parametara pri provođenju procesa kristalizacije

## 2.2. Topljivost <sup>[2,9,12]</sup>

Otopine su homogene smjese čistih tvari, tj. otopine sadrže dvije ili više tvari pomiješanih u stanju molekulske disperzije. Tvari koje čine otopinu nazivaju se komponentama. Komponenta koja se nalazi u otopini u većoj količini od ostalih komponenata naziva se otapalom, a ostale komponente nazivaju se otopljenim tvarima.

Kvantitativno se sastav otopine izražava: omjerom (množinski, maseni i volumni), udjelom (množinski, maseni i volumenski), koncentracijom (množinska, masena i volumna) ili molalitetom.

Topljivost neke komponente određuju interakcije molekula promatrane komponente i molekula otapala, a definira se kao količina tvari koja se može otopiti u nekom otapalu, a da pri tom nastala otopina bude u ravnoteži. Takva otopina naziva se zasićenom otopinom, a koncentracija tvari u takvoj otopini naziva se topljivošću te tvari pri danoj temperaturi. Topljivošću je određena brzina i mehanizam formiranja kristala u tekućim otopinama. Promjenu topljivosti s promjenom temperature grafički prikazujemo krivuljom topljivosti (Slika 2).



Slika 2. Utjecaj temperature na topljivost memantin hidrogen sulfata u različitim otapalima<sup>[13]</sup>

Na temelju toga se mogu dobiti podaci o masi čvrste tvari koja će iskristalizirati iz otopine pri određenoj temperaturi, iskorištenju procesa te odrediti odgovarajuću metodu provedbe kristalizacije.

### 2.3. Prezasićenost

Prezasićena otopina sadrži veću količinu otopljene tvari nego što to odgovara topljivosti te tvari pri danj temperaturi<sup>[14]</sup>. Prezasićene otopine nisu stabilne i kod takvih otopina dolazi do spontane nukleacije. Da bi do kristalizacije uopće došlo, mora postojati pokretačka sila procesa, a to je prezasićenost.

Prezasićenost se može izraziti na više načina<sup>[15]</sup>:

- Razlikom koncentracija otopine i zasićenosti:

$$\Delta c = c - c^* \quad (1)$$

- Stupnjem zasićenosti:

$$S = \frac{c}{c^*} \quad (2)$$

- Relativnom prezasićenosti:

$$S - 1 = \frac{c - c^*}{c^*} \quad (3)$$

- Omjerom ionskih produkata:

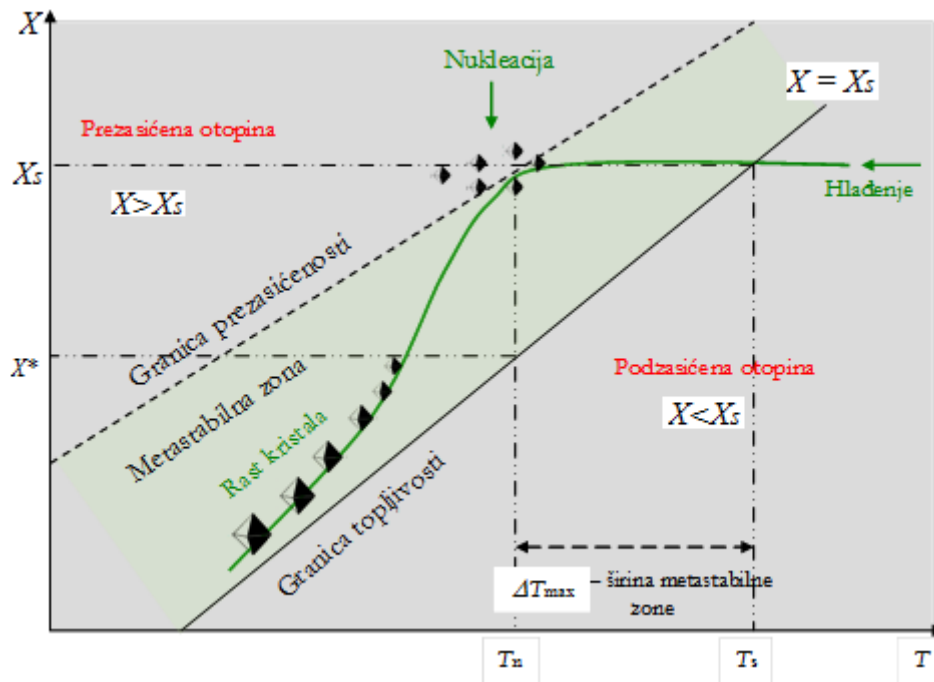
$$\frac{\pi}{K_s} \quad (4)$$

- Pothlađenjem- razlika temperature zasićenosti i temperature pri kojoj nastaju kristali:

$$\Delta T = T^* - T \quad (5)$$

Prezasićenost se može postići: hlađenjem otopine, isparavanjem otapala, isoljavanjem, kemijskom reakcijom, vakuum kristalizacijom, adijabatskim isparavanjem, dodatkom manje djelotvornog otapala te elektrokemijskom reakcijom<sup>[16]</sup>.

Proces ovisi o fizikalnim i kemijskim svojstvima tvari, o sredini u kojoj se tvar nalazi, primjesama i temperaturi<sup>[10]</sup>. Kristalizacija hlađenjem jedan je od najčešćih načina postizanja prezasićene otopine. Ako se, npr., otopina hladi ili ako se iz otopine izdvaja dio otapala ishlapljivanjem ili isparavanjem, narušava se faza ravnoteže te otopina postaje prezasićena (krivulja prezasićenosti) (*Slika 3.*). Daljnjim hlađenjem ulazi se u područje metastabilne zone u kojoj može doći do nukleacije. Nakon što se prijeđe krivulja prezasićenosti, otopljeni tvar prelazi u čvrstu fazu (nukleacija) i formiraju se kristali. Daljnjim rastom kristala koncentracija otopljene komponente u otopini opada sve do ponovnog postizanja ravnotežne koncentracije<sup>[2,17]</sup>.



Slika 3. Krivulja topljivosti <sup>[10]</sup>

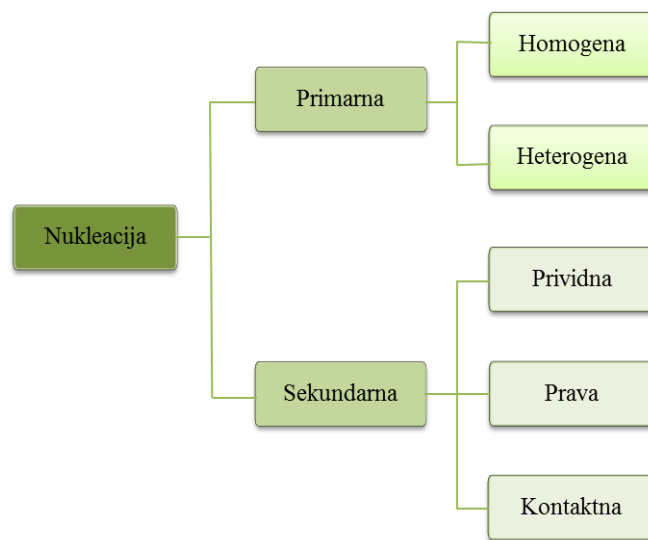
Faktori koji utječu na širinu metastabilne zone su: temperatura, brzina hlađenja, mehanički utjecaji, toplinska obrada otopine, dodatak aditiva te prisutnost nečistoća i topljivih dodataka u otopini.



## 2.4. Nukleacija

Prvi korak u procesu kristalizacije je nukleacija koja podrazumijeva nastajanje novih kristala. Kada se u procesu kristalizacije postigne prezasićenost, molekule se povezuju i stvaraju nakupine (*cluster*) koje se rastom pretvaraju u nukleuse – centre na kojima nastaju kristali.<sup>[3]</sup>

Nukleacija može biti primarna i sekundarna (*Slika 4.*). Mehanizam nukleacije ovisi o tome dali su prisutni postojeći kristali (sekundarna nukleacija) ili su odsutni (primarna nukleacija).



*Slika 4.* Mehanizmi nukleacije<sup>[2,10,16]</sup>

### 2.4.1. Primarna nukleacija

Primarna nukleacija se pojavljuje u čistoj otopini. Dijeli se na homogenu i heterogenu, gdje pri homogenoj, nukleacija nastaje spontano i kod nje, u prezasićenoj otopini, slučajnom orijentacijom iona ili molekula nastaju nukleusi. Heterogena nukleacija je inicirana, tj. potaknuta prisustvom nečistoća (prašina, stjenka posude) i do nje dolazi pri znatno nižem stupnju prezasićenosti u odnosu na homogenu<sup>[1,10,18]</sup>.

Stupanj primarne nukleacije (homogene ili heterogene) može se izračunati pomoću sljedećeg izraza:

$$B = \frac{dN}{dt} = k_n(c - c^*)^n \quad (6)$$

$B$  – broj nukleusa formiranih u jedinici volumena i jedinici vremena,

$N$  – broj nukleusa u jedinici volumena,

$k_n$  – konstanta nukleacije,

$c$  – koncentracija otopine,

$c^*$  – koncentracija zasićenosti,

$t$  – vrijeme,

$n$  – red nukleacije.

Član  $(c - c^*)$  predstavlja prezasićenost. Eksponent  $n$  može postići vrijednost 10 ali je najčešće između 3 i 4.<sup>[16]</sup>

#### 2.4.2. Sekundarna nukleacija

Sekundarna nukleacija javlja se u sustavima u kojima su prisutni kristali u prezasićenoj otopini, koji predstavljaju i centre nukleacije<sup>[19]</sup>. Posljedica prisustva kristala u sustavu je formiranje nukleusa pri nižim prezasićenostima nego u slučaju primarne nukleacije. Postoji više mehanizama sekundarne nukleacije (*Slika 4.*) od kojih je najzastupljenija *nukleacija smicanjem* i *kontaktna nukleacija*. Nukleacija smicanjem nastaje zbog smičnih naprezanja fluida kada su prisutni kristali veći od kritičnog nukleusa i javlja se na rastućim kristalnim plohama. Do kontaktne nukleacije dolazi zbog sudaranja kristal-kristal, kristal-stjenka, kristal-miješalo<sup>[16,20,21]</sup>.

Najčešće korišten izraz za stupanj sekundarne nukleacije u kristalizaciji je:

$$B = \frac{dN}{dt} = k_1 M_T^j (c - c^*)^b \quad (7)$$

$k_1$  – konstanta,

$M_T$  – gustoća suspenzije.

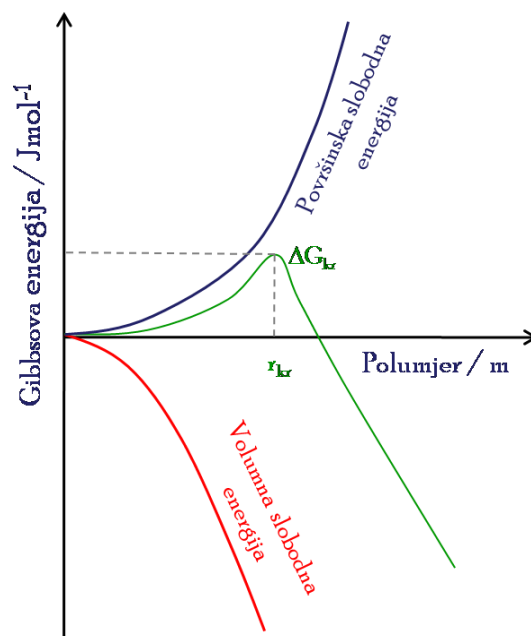
Eksponent  $b$  može postići vrijednost 5, ali najčešće ima vrijednost 2. Eksponent  $j$  može postići vrijednost 1,2, ali mu je najčešća vrijednost 1.

### 2.4.3. Mehanizam formiranja nukleusa

Promatranjem promjene slobodne Gibbsove energije može se opisati mehanizam formiranja nukleusa (Slika 5.). Pod pretpostavkom da su nastale nakupine molekula sferičnog oblika, može se definirati ovisnost slobodne Gibbsove energije nukleusa o njegovoj veličini,  $r$ , tj. jednačba za slobodnu Gibbsovu energiju:

$$\Delta G = \Delta G_s + \Delta G_v = 4\pi r^2 \sigma + \frac{4}{3} \pi r^3 \Delta G_v \quad (8)$$

$\Delta G_s$  u jednačbi (8) predstavlja površinsku energiju, koja je potrebna za formiranje nukleusa, dok  $\Delta G_v$  predstavlja volumnu energiju potrebnu za faznu transformaciju. Ako je  $\Delta G > 0$  dolazi do otapanja nukleusa. Kada nukleus postigne kritičnu veličinu ( $r = r_{kr}$ ), ukupna Gibbsova energija posjeduje maksimalnu vrijednost ( $\Delta G_{kr}$ ) te tada nukleusi veći od kritične veličine ( $r > r_{kr}$ ) nastavljaju rast u kristale vidljivih dimenzija na temelju konstantne adsorpcije rastućih jedinica iz otopine na energetski povoljna mjesta na kristalnoj površini<sup>[2,15,22]</sup> (Slika 5).



Slika 5. Ovisnost promjene Gibbsove energije o veličini nukleusa<sup>[10]</sup>

Metode potrebne za kontrolu nukleacije u kristalizatoru<sup>[4]</sup>:

- sprječavanje prezasićenosti u području nestabilne otopine,
- ograničavanje brzine rasta kristala,
- reduciranje mehaničkih stresova na kristal tijekom agitacije i cirkulacije pumpom,
- prethodna obrada otopine (pH, aditivi),
- uklanjanje sitnih frakcija.

## 2.5. Rast kristala

Nakon nukleacije slijedi proces rasta kristala. Rast kristala odvija se adsorpcijom otopljenih molekula na njihovu površinu u prezasićenju otopini<sup>[2]</sup>. Brzina rasta kristala ovisi o temperaturi, tlaku, svojstvima kristalizirane tvari, svojstvima otopine, stupnju prezasićenosti te prisutnosti pomoćnih komponenti (cjepivo, aditivi, antiotapalo).

Rast kristala je rezultat niza procesa koji se zbivaju na određenoj udaljenosti od površine, ali i na samoj površini kristala te uključuje dva glavna procesa<sup>[10]</sup>:

1. Prijenos tvari iz otopine do površine kristala, difuzijom, konvekcijom ili kombinacijom dvaju mehanizama
2. Ugradnjom materijala u kristalnu rešetku

Ako je poznata brzina rasta kristala, moguće je predvidjeti vrijeme trajanja procesa i veličinu kristalizatora. Ovisno o svrsi i načinu mjerenja, brzina rasta se može izraziti na više načina<sup>[15]</sup>:

- Ukupna brzina rasta izražena kao količina iskristalizirane tvari po jedinici površine kristala u jediničnom vremenu  $\rightarrow$  *fluks količine gibanja*,  $dm_k/(dt \cdot A_{tot})$ ,
- linearna brzina rasta određene kristalne plohe,  $G$ , definirana kao promjena veličine jedne plohe rastućeg kristala u jediničnom vremenu,  $dL_a/dt$ ,
- ukupna linearna brzina rasta kristala,  $dr/dt$ , definirana kao promjena veličine polumjera kugle, volumena jednakog volumenu kristala, u jedinici vremena.

Izraz za brzinu rasta kristala:

$$R_G = \frac{1}{A} \frac{dm}{dt} = 3 \frac{\alpha}{\beta} \rho G = 3 \frac{\alpha}{\beta} \rho \frac{dL}{dt} \quad (9)$$

## 2.6. Provedba i optimiranje procesa kristalizacije

Pod pojmom optimizacija podrazumijeva se uspostaviti dobro vođenje procesa podešavanjem optimalnih hidrodinamičkih uvjeta kako bi se kvaliteta produkta održala na željenoj razini, te se dobio zadovoljavajući oblik i raspodjela veličina kristala <sup>[23]</sup>. Pri tome treba obratiti pažnju i na dizajn procesa u okviru graničnih uvjeta (raspoloživi materijali, sigurnost, operabilnost, pouzdanost, zaštita okoliša, pridržavanje zakonskih propisa, samoodržavanje sustava, financijski resursi i slično). Optimirana izvedba nekog postrojenja je karakterizirana minimalnim i maksimalnim vrijednostima svakog odabranog kriterija <sup>[24,25]</sup>. Kristalizacija se može provesti iz otopine, taline ili iz pare (Slika 6) <sup>[4]</sup>.



Slika 6. Način provedbe kristalizacije.

- Kristalizacija iz otopine: pokretačka sila (prezasićenost) može se osigurati bez pomoćne komponente (isparavanjem otapala, kristalizacijom hlađenjem, kristalizacijom zaleđivanjem) i sa pomoćnom komponentom (kristalizacija isoljavanjem, uz kemijsku reakciju, adukcijska kristalizacija, kristalizacija raspršivanjem).
- Kristalizacija iz taline: talina se sastoji od dvije ili više komponenti različitih temperatura tališta. Odvođenjem temperature u talini dolazi do parcijalnog nastajanja

kristala drugačijeg sastava od početne taline. Komponenta koja ima veću temperaturu tališta obogaćuje se kristalima.

- Kristalizacija iz plinske faze: ako se iz sustava odvodi toplina, komponenta koja desublimira direktno prelazi u kristale.

## 2.7. Šaržna kristalizacija

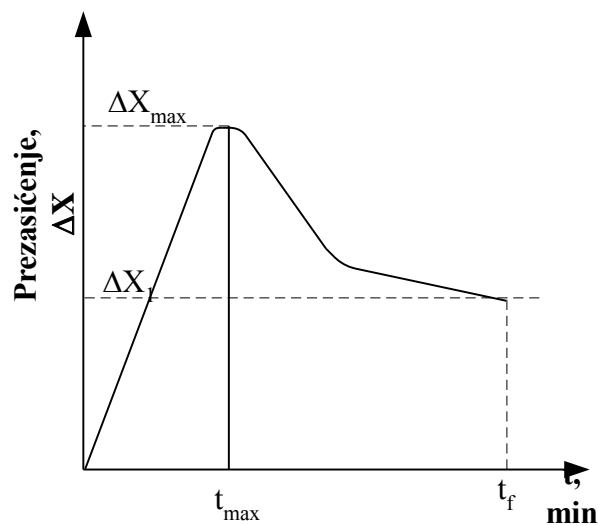
Šaržni kristalizator se koristi za dobivanje kristala širokog spektra veličina. Primjenjuje se u različitim industrijama, za proizvodnju velikog broja kemikalija, farmaceutskih prašaka i fotografskih materijala, pri kristalizaciji kemikalija sa specifičnim svojstvima (velika viskoznost, toksičnost, opasnost) ili zahtjevima (higijenski standardi). Prednosti šaržnog kristalizatora su jednostavna i fleksibilna oprema, olakšano čišćenje te su pogodni za nastajanje produkata uže raspodjele veličina kristala(RVK)<sup>[7,25]</sup>. Koristi se kada je kapacitet uređaja ograničen, odnosno manji ili jednak 500 kg/h.

Glavni nedostatak šaržnih kristalizatora je otežano vođenje obzirom da kvaliteta produkta značajno ovisi o procesnim uvjetima u samom početku procesa (poteškoće pri održavanju konstantne prezasićenosti). Način postizanja prezasićenosti u šaržnom kristalizatoru bitno utječe na nukleaciju i proces rasta kristala, kao i na raspodjelu veličina kristala, dakle kontroliranjem stupnja prezasićenosti u šaržnom kristalizatoru može se dobiti proizvod željenih karakteristika. Mnogi autori pokazali su da se kontrolom stupnja prezasićenosti tijekom cijelog procesa šaržne kristalizacije dobivaju veći kristali, a smanjuje se vrijeme trajanja procesa<sup>[7,24]</sup>.

Produkti šaržne kristalizacije imaju niske koncentracije i velike viskoznosti. Ova vrsta kristalizatora se uspješno koristi za razvijanje kinetičkih modela i mjerenje utjecaja promjene procesnih parametara na kinetiku kristalizacije<sup>[16,20]</sup>.

## 2.8. Kristalizacija hlađenjem

Kristalizacija hlađenjem primjenjuje se u slučaju strme krivulje topljivosti soli, može se provoditi u šaržnim ili kontinuiranim procesima. Prezasićenost se postiže sniženjem temperature te povećanjem prezasićenosti do kritične, maksimalne vrijednosti kada dolazi do nukleacije, a daljnjim hlađenjem i do rasta kristala. Profil hlađenja otopine može biti različit čime se mijenja pokretačka sila procesa i u konačnici utječe na nastale kristale. Na *Slici 7.* prikazan je slučaj kada otopina postaje prezasićena konstantnom brzinom hlađenja<sup>[16]</sup>.



Slika 7. Promjena prezasićenosti u procesu šaržne kristalizacije

Pri provedbi kristalizacije hlađenjem, ponekad se ne može postići dovoljna prezasićenost pa se poboljšanje (djelotvornosti ili granulometrijskih karakteristika) postiže dodatnim smanjenjem topljivosti (isparavanjem ili dodatkom antiotapala)<sup>[3]</sup>.

## 2.9. Kristalizacija uz dodatak pomoćne komponente

Pomoćne komponente (antiotapalo, dodatak i cjepivo) se ciljano dodaju u sustav sa ciljem promjene prezasićenosti ili poboljšanja svojstava tvari koja kristalizira. Dodatak pomoćne komponente ima utjecaj na termodinamiku i kinetiku kristalizacije, polimorfizam te granulometrijska svojstva kristala.

### **2.9.1. Dodatak antiotapala**<sup>[2,3,26]</sup>

Kristalizacija dodatkom antiotapala u sustav je potencijalno najbolja metoda za postizanje kontrolirane raspodjele veličina čestica. Ovim tipom kristalizacije, otopljena tvar kristalizira iz primarnog otapala dodavanjem drugog otapala (antiotapalo) u kojima je otopljena tvar relativno netopljiva. Postižu se visoki stupnjevi prezasićenosti što rezultira primarnom nukleacijom. Antiotapalo se miješa s primarnim otapalom i smanjuje topivost otopljene tvari u tako dobivenoj smjesi otapala. Proces se može provoditi šaržno (na način da se antiotapalo dodaje u otopinu, i obrnuto) ili kontinuirano, uz pomoć miješanja.

Glavna prednost kristalizacije antiotapalom je da se postupak može izvesti na sobnoj temperaturi, što je važno kako sa kemijskog (neke tvari su osjetljive na visoke temperature), tako i sa ekonomskog stajališta. Aktivnost otapala se ovim načinom kristalizacije mijenja, pa ovakav pristup može imati veći utjecaj na morfologiju kristala ili sami polimorfni oblik kristala.

Nedostatak ovog procesa je u tome što je potrebno uvođenje dodatnog otapala, koje na kraju procesa treba razdvojiti, pročititi i reciklirati čime se povećavaju kapitalni troškovi.

### **2.9.2. Dodatak cjepiva**

Cijepljenje je u procesu kristalizacije ključno za dobivanje željene raspodjele veličina kristala. Najbolji rezultati se dobivaju cijepljenjem prezasićene otopine sitnim kristalima (mjestima kristalizacije) unutar metastabilne zone. Ako se cjepivo doda prerano, može doći do potpunog otapanja cjepiva, dok ako se doda prekasno može biti neučinkovito u sprječavanju prekomjerne nukleacije. Cjepivo se dodaje da bi se kristalizacija postigla pri nižim stupnjevima prezasićenosti što je važno zbog konačne veličine, oblika i raspodjele veličina kristala. Cjepivo se može dodati u obliku praška ili u obliku guste otopine u antiotapalo.<sup>[2,3]</sup>

Učinkovitost cijepljenja ovisi o površini dodanog cjepiva. Kako su količina i veličina cjepiva povezane s brzinom postizanja prezasićenosti, povećanje količine cjepiva omogućuje brže postizanje prezasićenosti (kraće indukcijsko vrijeme) uslijed veće površine cjepiva dostupne za rast kristala. Time se izbjegava pojava naknadne nukleacije te smanjuje lokalna prezasićenost. Trenutak dodatka cjepiva i brzina hlađenja otopine, određuju su ovisno o



dostupnoj površini cjepiva za rast kristala, njihovom brzinom rasta te širinom metastabilne zone <sup>[10]</sup>.

Veličina i masa cjepiva računaju se pomoću izraza (10)<sup>[2]</sup>:

$$\frac{m_k}{m_{cj}} = \left(\frac{L_k}{L_{cj}}\right)^3 \quad (10)$$

$m_k$  - masa kristala u produktu,

$m_{cj}$  - masa kristala dodanog cjepiva,

$L_k$  - srednja veličina kristala u produktu,

$L_{cj}$  - srednja veličina kristala cjepiva.

Vrijednost  $L_k / L_{cj}$  mora biti između 1 i 5 (masa cjepiva je 2 - 5 % konačno dobivene teoretske mase kristala).

## 2.10. Kinetički parametri

Do danas su razvijeni brojni modeli koji se koriste za opisivanje kinetike kristalizacije u izotermnim i neizotermnim uvjetima. Istraživanjem kristalizacije u izotermnim uvjetima moguće je dobiti parametre koji nam govore o mehanizmu rasta kristala, dok kristalizacija u neizotermnim uvjetima daje uvid u ponašanje polimera, polimernih mješavina, kao i polimernih sustava u tehnološkom procesu preradbe <sup>[27]</sup>.

Kako je rast kristala rezultat niza elementarnih procesa, prijenos rastućih jedinica (iona, molekula ili dijelova polimera) ostvaruje se raznim oblicima difuzije, koja je praćena procesima na površini kristala (adsorpcija, površinska nukleacija), a ukupna brzina rasta određena je najsporijim od tih procesa. <sup>[10]</sup>

Randolph i Larson (1962) te Hulbert i Katz (1964) su u svojim istraživanjima došli do modela za opisivanje populacijskih bilanci koje služe kao osnova za karakteriziraju raspodjele veličina kristala (11)<sup>[2]</sup>:

$$\frac{\partial(nV)}{\partial t} + \frac{\partial(GnV)}{\partial L} = 0 \quad (11)$$

gdje je  $n$  je populacijska gustoća po jedinici volumena suspenzije,  $V$  je ukupni volumen suspenzije,  $G$  je linearna brzina rasta,  $L$  je veličina kristala, a  $t$  je vrijeme.

Obzirom da kod šaržne kristalizacije radni volumen šarže može varirati sa vremenom, potrebno je redefinirati gustoću populacije i drugih parametara ovisnih o ukupnom volumenu:

$$\tilde{n} = nV \quad (12)$$

Uvođenjem jednadžbe (12) u jednadžbu (11) dobiva se:

$$\frac{\partial \tilde{n}}{\partial t} + \frac{\partial(G\tilde{n})}{\partial L} = 0 \quad (13)$$

Ako se za prethodnu jednadžbu postave granični uvjeti  $\tilde{n}(0, t)$ , tada se može povezati gustoća populacije kristala ( $\tilde{n}_0$ ) sa brzinom nukleacije ( $B$ ):

$$\tilde{n}(0, t) = \tilde{n}_0(t) = B(t)/G(0, t) \quad (14)$$

Empirijski izraz koji povezuje pokretačku silu ( $c-c^*$ ) i brzinu rasta kristala, koja se može izraziti padom koncentracije otopljene komponente u vremenu,  $dC/dt$ , glasi:

$$\frac{dC}{dt} = k_g(c - c^*)^g \quad (15)$$

gdje  $dC/dt$  predstavlja brzinu rasta,  $g$  predstavlja red procesa rasta, a  $k_g$  konstantu brzine rasta koja je funkcija temperature i relativne brzine kristal/otopina. Eksponent  $g$  najčešće poprima vrijednost od 1-2<sup>[2]</sup>. Brzina se, obično, izražava kao funkcija neke veličine, najčešće, koncentracije otopljene komponente. Uvjeti i brzina rasta kristala utječu na raspodjelu veličina kristala, njihov oblik i čistoću kristala.

## 2.11. Memantin hidrogen sulfat

Alzheimerova bolest je teška, degenerativna bolest mozga, koja može uzrokovati smrt. Svojim napredovanjem dovodi do demencije, gubitka pamćenja, poremećaja mišljenja, te promjena u ponašanju i osobnosti bolesnika<sup>[28]</sup>. Alzheimerova bolest najviše pogađa ljude u trećoj životnoj dobi. Procjenjuje se da je u 2010. godini na svijetu oko 36 milijuna ljudi živilo s demencijom. Ta brojka iz godine u godinu raste, te se pretpostavlja da će do 2030. godine ta brojka narasti na 66 milijuna, a do 2050. godine na 115 milijuna ljudi. Postoje lijekovi za usporavanje i ublažavanje bolesti u ranijim stadijima, dok za napredne stadije lijek nije otkriven.

**Memantin** je kao farmaceutski aktivna tvar pokazao aktivnost u liječenju Alzheimerove bolesti. Pripada skupini lijekova poznatoj kao antagonisti NMDA receptora za poboljšanje razmjene signala između stanica u mozgu koje su bitne za funkcije učenja i pamćenja.

## 2.12. Procesi koji slijede nakon kristalizacije

Oblik, veličina, te raspodjela veličina nastalih kristala uvelike utječu na daljnje procese obrade materijala (filtracija, sušenje, transport, skladištenje).

Iskristalizirani produkt se iz osnovne otopine uglavnom odvaja procesima filtracije ili centrifugiranjem, te se zatim suši. Široka raspodjela veličine kristala često rezultira malim stupnjem filtracije zbog čega proces može dosta dugo trajati. Mali stupanj filtracije također se izravno odnosi na zadržavanje osnovne otopine, što utječe na čistoću nastalih kristala. Zbog toga je potrebno dodatno ispiranje toplim otapalom, čime se dodatno povećava trajanje procesa, te se smanjuje iskorištenje procesa<sup>[29]</sup>.

### 2.12.1. Filtracija

**Filtracija**<sup>[26,30,31,32]</sup> je operacija razdvajanja heterogenih mješavina kapljevitih i čvrstih tvari pomoću šupljikave pregrade (filtarskog sredstva), koja propušta samo kapljevину (filtrat). Postoje dva osnovna tipa filtracije: filtracija kroz kolač i dubinska filtracija.

Kod filtracije kroz kolač, čvrste čestice se zadržavaju na površini filtarskog sredstva, nagomilavaju se i stvaraju kolač. Ovakva vrsta filtracije se koristi kod koncentriranih suspenzija.

Filtarsko sredstvo karakteriziraju volumen, promjer i oblik pora, te otpor protjecanju.

Kod separacije čvrsto/tekuće postoje četiri primarna razloga za mjerenje veličine čestica:

- Procijeniti čvrstu fazu kako bi mogli predvidjeti njeno ponašanje u separacijskom procesu i na taj način poboljšati učinkovitost separacije,
- Odrediti uspješnost filtarskog sredstva u smislu njegove sposobnosti za zadržati čestice različitih veličina,

- Za mjerenje i određivanje kakvoće tekućine kada je bitan proizvod iz postupka filtracije ,
- Kod mnogih procesa, čvrsta faza je vrijedan produkt koji se rijetko dobiva u potpuno suhom stanju te se često dalje obrađuje.

### 2.12.2. Sušenje

Sušenje je toplinski separacijski proces uklanjanja vlage iz vlažnog materijala u svrhu dobivanja suhog proizvoda. U tom vrlo složenom procesu istovremeno se odvijaju procesi prijenosa tvari, topline i količine gibanja.

S ekonomskog gledišta sušenje je energetski vrlo skup i nepovoljan proces tako da je neophodno prije samog sušenja mehaničkim postupcima filtracije, taloženja ili centrifugiranja ukloniti što je moguće više vlage iz materijala.

Mnoge industrije, kao što su papirna, polimerna, keramička, kemijska, farmaceutska, koriste proces sušenja za dobivanje svojih poluproizvoda ili gotovih proizvoda.

Prijenos tvari iz vlažnog materijala je najvažniji proces tokom sušenja, a mehanizam prijenosa ovisi o veličini, obliku i položaju čestica unutar čvrstog materijala, te o lakoći kojom se kapljevina i para mogu kretati kroz unutrašnjost materijala prema njegovoj površini. Materijalu je potrebno dovesti toplinu kako bi se omogućilo isparavanje vlage. Metode prijenosa topline su: konvekcija s toplog zraka koji je u direktnom kontaktu s vlažnim materijalom, kondukcija sa zagrijane čvrste površine koja je u kontaktu s materijalom, zračenje, te mikrovalno zračenje koje podrazumijeva generiranje topline unutar materijala koje je izloženo takvom zračenju.<sup>[33]</sup>

## 3.MATERIJALI I METODE

### 3.1.Svrha istraživanja

Procesom šaržne kristalizacije hlađenjem istraživani su utjecaji procesnih parametara na granulometrijska svojstva memantin hidrogen sulfata.

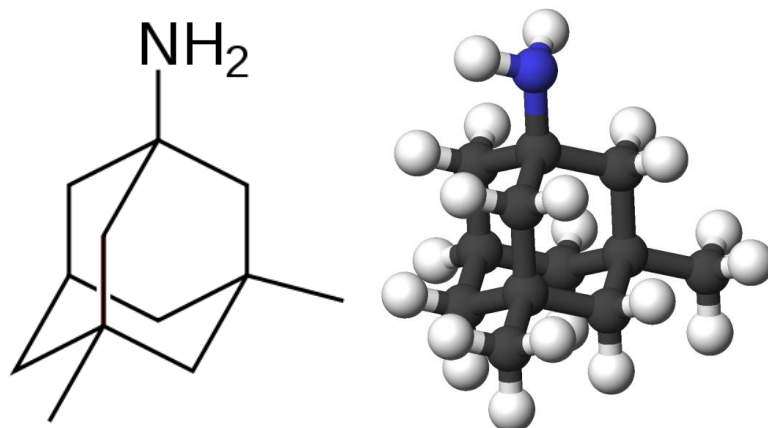
Memantin hidrogen klorid ima igličasti oblik kristala (*Slika 9(a)*), zbog čega je prioritet bio naći sol memantina koja ima povoljniji oblik kristala. Na temelju istraživanja djelovanja i usporedbe s memantin hidrogen kloridom, zbog znatno bolje morfologije kristala i higroskopnosti izabran je memantin hidrogen sulfat (*Slika 9(b)*). Nadalje, odabrana su otapala za njegovu rekristalizaciju te ispitan način provedbe procesa na granulometrijske karakteristike dobivenih kristala. U konačnici, istraženo je kako granulometrijska svojstva dobivenih kristala utječu na provedbu filtracije i sušenja kristala.

### 3.2. Materijali

U ovom istraživanju korištena je sol memantin hidrogen sulfat. Otapalo u procesu šaržne kristalizacije hlađenjem bio je 2-propanol. 2-propanol se koristio jer se u ranijim istraživanjima pokazao kao najdjelotvornije otapalo. Korištena antiotapala bila su heptan i etilacetat. Na kraju procesa korišten je hladni aceton za ispiranje dobivenih kristala.

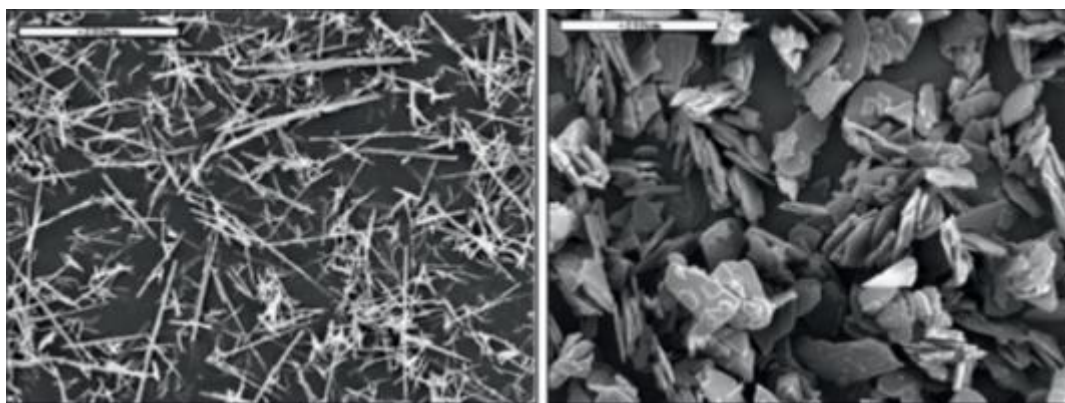
#### 3.2.1. Memantin hidrogen sulfat <sup>[13,34]</sup>

Kemijska formula memantin hidrogen sulfata je 1-amino-3,5-dimetiladamantan. Memantin hidrogen sulfat kristalizira u dvije polimorfne strukture ( S1, S2).



Slika 8. Kemijska formula memantina S2

Test higroskopnosti pokazao je kako memantin hidrogen sulfat pokazuje bolja svojstva nego memantin hidrogen klorid. Ravnotežna vlažnost niža je za memantin hidrogen sulfat i iznosi 0,17 %, dok za memantin hidrogen klorid iznosi 0,44 %.



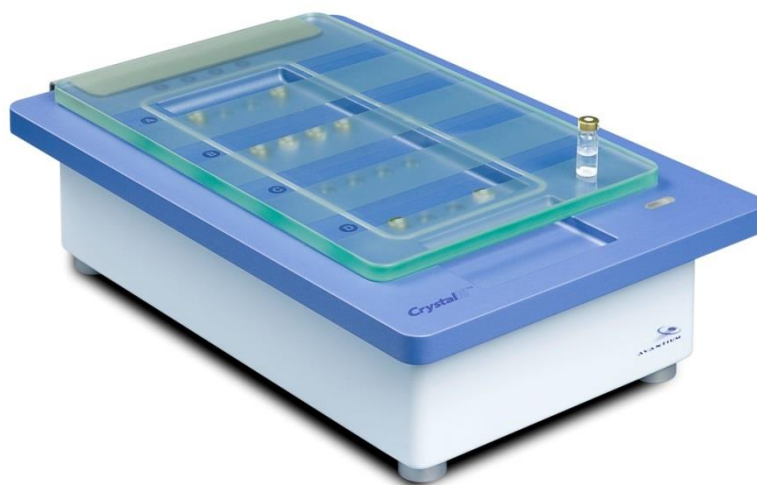
(a)

(b)

Slika 9. Fotografije kristala: (a) memantin hidrogen klorida; (b) memantin hidrogen sulfata

### 3.3. Aparatura

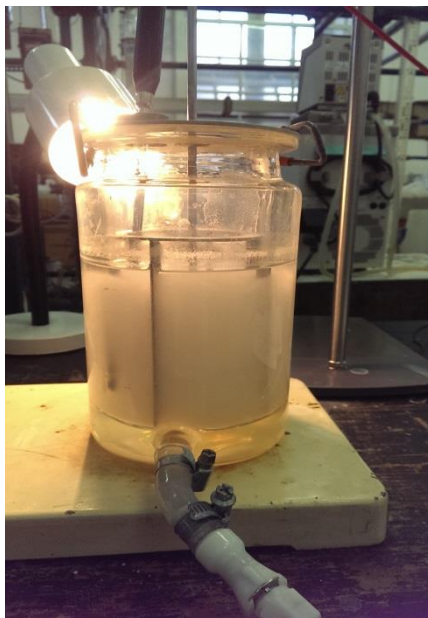
Prije provođenja procesa kristalizacije, potrebno je definirati radno područje kako bi mogli pronaći optimalne procesne uvjete. Preliminarnim eksperimentima pomoću uređaja *Crystal16<sup>TM</sup>* (Slika 10) određena je topljivost i prezasićenost memantin hidrogen sulfata u različitim otapalima. *Crystal16<sup>TM</sup>* paralelni kristalizator je višestruki reaktor dizajniran za različita istraživanja kristalizacije. Uređaj se sastoji od četiri neovisno grijana blok reaktora pomoću kojih se može izvoditi 16 (4x4) paralelnih eksperimenata u malim volumenima uz praćenje zamućenja uz pomoć turbidimetra. Topljivost je definirana kao temperatura pri kojoj se zamućenje prestane mijenjati, dok se točka prezasićenosti odredila kao temperatura pri kojoj zamućenje otopine počinje opadati. Dobiveni se podaci računalnim programom *CrystalClear* određenim algoritmima pretvaraju u grafičke podatke.



Slika 10. *Crystal16* uređaj za određivanje širine metastabilne zone

Za provođenje šaržne kristalizacije hlađenjem, korišten je kristalizator Rushtonovih dimenzija s dvostrukom stjenkom (Slika 11). Kristalizator je promjera 97 mm, ova dimenzija određuje i visinu kapljevine u kristalizatoru. Kroz dvostruku stjenku kristalizatora prolazi termostatorani medij za hlađenje (voda), a termostat (*Julabo CF41*) spojen na računalo (Slika 12) omogućuje podešavanje određene brzine hlađenja u sustavu. Homogenost suspenzije u kristalizatoru

ostvaruje se pomoću turbinskog miješala s nagnutim lopaticama, dok četiri razbijala ugrađena u kristalizator sprječavaju nastanak vrtloga.



*Slika 11.* Kristalizator korišten u procesu šaržne kristalizacije hlađenjem



*Slika 12.* Termostat Julabo CF41



### 3.4. Provedba procesa

Za provedbu procesa šaržne kristalizacije hlađenjem korištena je sol memantin hidrogen sulfat. Primijenjeni procesni uvjeti navedeni su u *Tablici 1*.

*Tablica 1.* Procesni uvjeti u procesu šaržne kristalizacije memantin hidrogen sulfata

<b>Koncentracija zasićenosti/ g<sub>MMN</sub>/dm<sup>3</sup><sub>2-PrOH</sub></b>	161,6
<b>Temperatura zasićenosti / °C</b>	55
<b>Konačna temperatura / °C</b>	10
<b>Brzina hlađenja / °C h<sup>-1</sup></b>	10
<b>Broj okretaja miješala / min<sup>-1</sup></b>	560-850
<b>Temperatura dodatka antiotapala / °C</b>	48,8

Zasićena otopina memantin hidrogen sulfata (MMN) u 2-propanolu (2-PrOH) pripremljena je pri 55 °C. Nakon što se sva sol otopila, otopina se profiltrira te vrati u kristalizator. Kada otopina postigne ravnotežnu temperaturu, otopina se počinje hladiti. Tijekom cijelog eksperimenta osigurano je miješanje, kojim se u početku ostvaruje dobro miješanje otopine, a kasnije kada dođe do kristalizacije, i postizanje homogene suspenzije do kraja procesa. Cjepivo/antiotapalo se dodaje unutar metastabilne zone, odnosno kada je temperatura otopine 48,8 °C. Pri laganom dokapavanju antiotapala, temperatura otopine se održava konstantnom (oko sat vremena), dok kod brzog dodatka antiotapala, nema zaustavljanja profila hlađenja. Uzorci se uzimaju u određenim vremenskim intervalima sve do postizanja 10 °C. Iz mase uzetih uzoraka određuje se koncentracija otopine tijekom vremena. Nakon kristalizacije, kristali se profiltriraju, isperu hladnim acetonom ohlađenim na 6°C i suše u atmosferskom sušioniku, pri 60 °C do konstantne mase.

### 3.5. Karakterizacija produkta

Oblik kristala određuje se svjetlosnim mikroskopom *Motic BA200* (Slika 13), koji, spojen na računalo uz pomoć softwera *Motic Plus*, omogućuje određivanje dimenzija kristala.



Slika 13. Svjetlosni mikroskop *Motic BA200*

Raspodjela veličina kristala određena je metodom laserske difrakcije na uređaju *Shimadzu Sald 3101* prikazanom na Slici 14. Metoda se temelji na činjenici da čestice prilikom prolaska kroz izvor svjetlosti raspršuju svjetlost pod određenim kutem koji izravno ovisi o veličini čestica. Kut pod kojim čestica raspršuje svjetlost logaritamski raste sa smanjenjem veličine čestica.



Slika 14. Čestični analizator *Shimadzu sald 3101*

Za izračunavanje veličine čestica primjenjuje se Fraunhoferov model i Mieov model. Fraunhoferova aproksimacija ne zahtjeva poznavanje optičkih svojstava uzorka i primjenjiva je samo za čestice većih dimenzija. Mieova teorija temelji se na poznavanju složenog indeksa refrakcije za svaki uzorak i medij koji se izražava kao zbroj standardnog (realnog) indeksa refrakcije i imaginarnog dijela koji predstavlja apsorpcijski dio.<sup>[35]</sup>

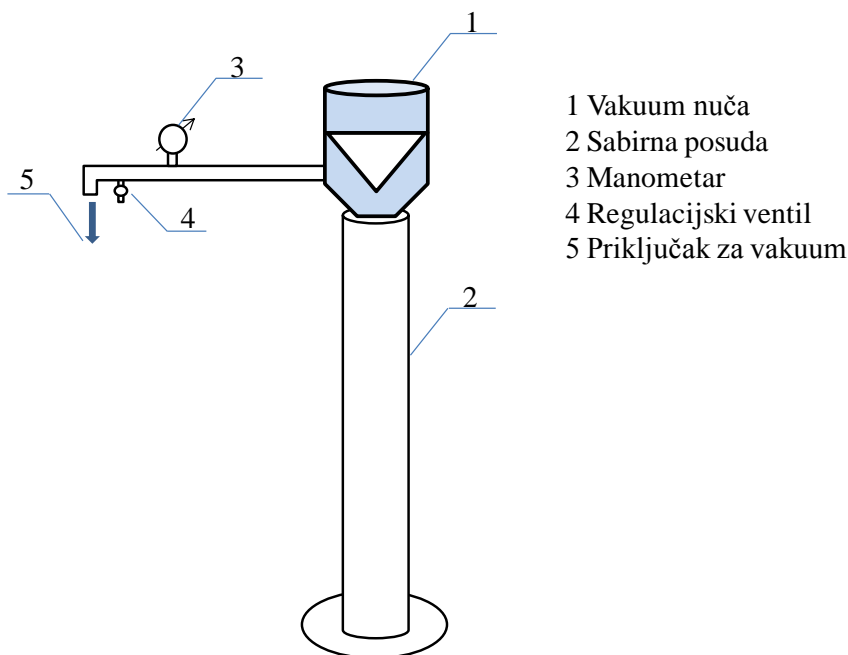
### 3.6. Filtracijski test<sup>[36]</sup>

Filtracijski test se provodi na uređaju za vakuum filtraciju (*Slika 15*). Miješanjem acetona i kristala, koncentracije čvrstog  $40 \text{ kg/m}^3$  ( $m_k=16 \text{ g}$ ) pripravljeno je 400 ml suspenzije. Masa čvrstoga u odnosu na volumen filtrata,  $G$ , računata je iz jednadžbe (16):

$$G = \frac{\rho_d \cdot c}{\rho_d - c} \quad (16)$$

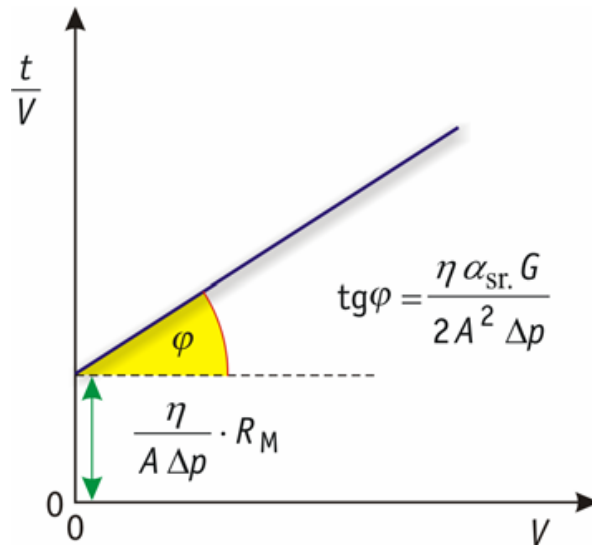
Filtracija suspenzije odvija se uz konstantnu razliku tlakova koji se podešava pomoću regulacijskog ventila. Otpor filtarskog sredstva i srednji specifični otpor filtarskog kolača određuje se uz pomoć Carmanove jednadžbe (17):

$$\frac{t}{V} = \frac{\eta \cdot \alpha_{sr} \cdot G}{2 \cdot A^2 \cdot \Delta p} \cdot V + \frac{\eta \cdot R_M}{A \cdot \Delta p} \quad (17)$$



*Slika 15.* Vakuumski uređaj za određivanje parametara filtracije kroz kolač

Iz nagiba pravca (*Slika 16*) i odsječka na osi ordinate mogu se izračunati srednji specifični otpor filtarskog kolača  $\alpha_{sr}$  i otpor filtarskog sredstava  $R_M$ :



Slika 16. Grafičko određivanje  $\alpha_{sr}$  i  $R_M$  [38]

### 3.7. Sušenje

Krivulje sušenja određene su u atmosferskom sušioniku (Slika 17) pri 60 °C. Sadržaj vlage,  $X$  određen je iz jednačbe (18):

$$X(t) = \frac{m_{vm}(t) - m_{sm}}{m_{sm}} \quad (18)$$

Gdje je  $m_{vm}$  masa vlažnog materijala, a  $m_{sm}$  masa suhog materijala na kraju procesa.

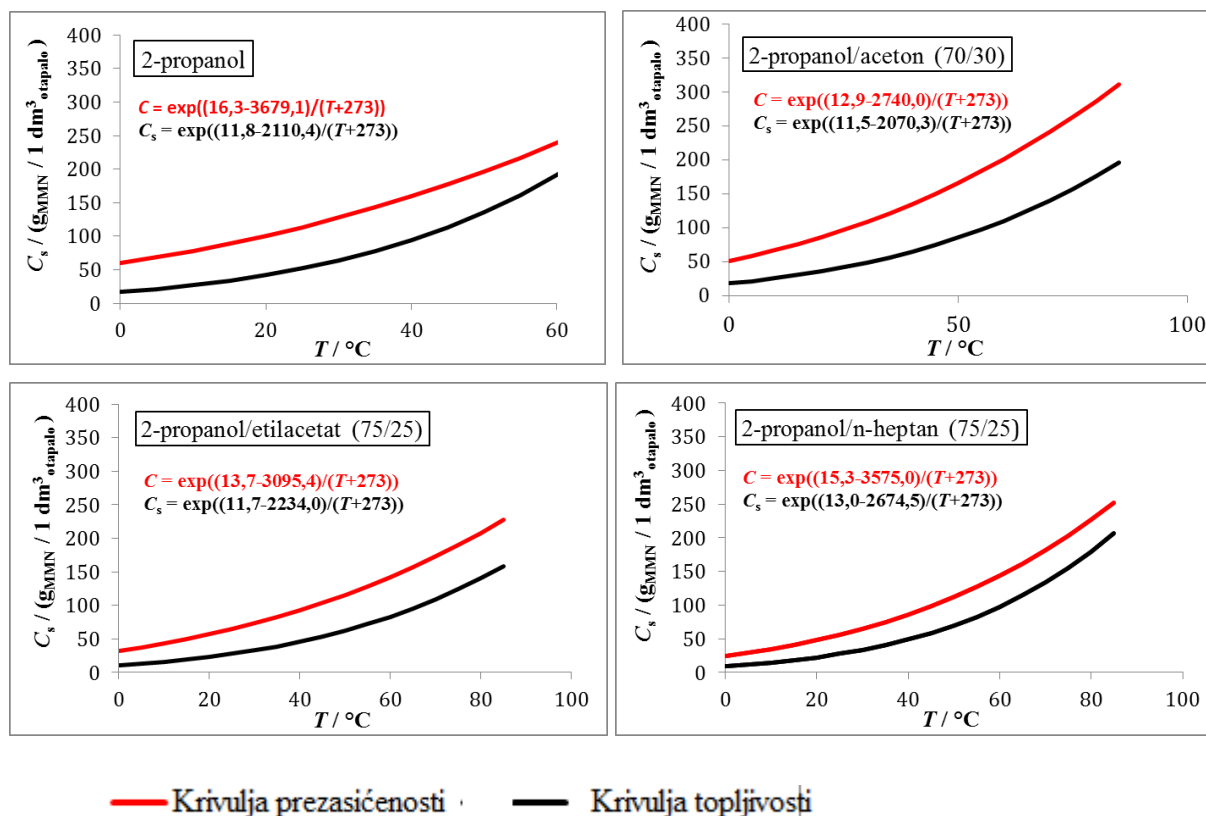


Slika 17. Atmosferski sušionik

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Određivanje širine metastabilne zone

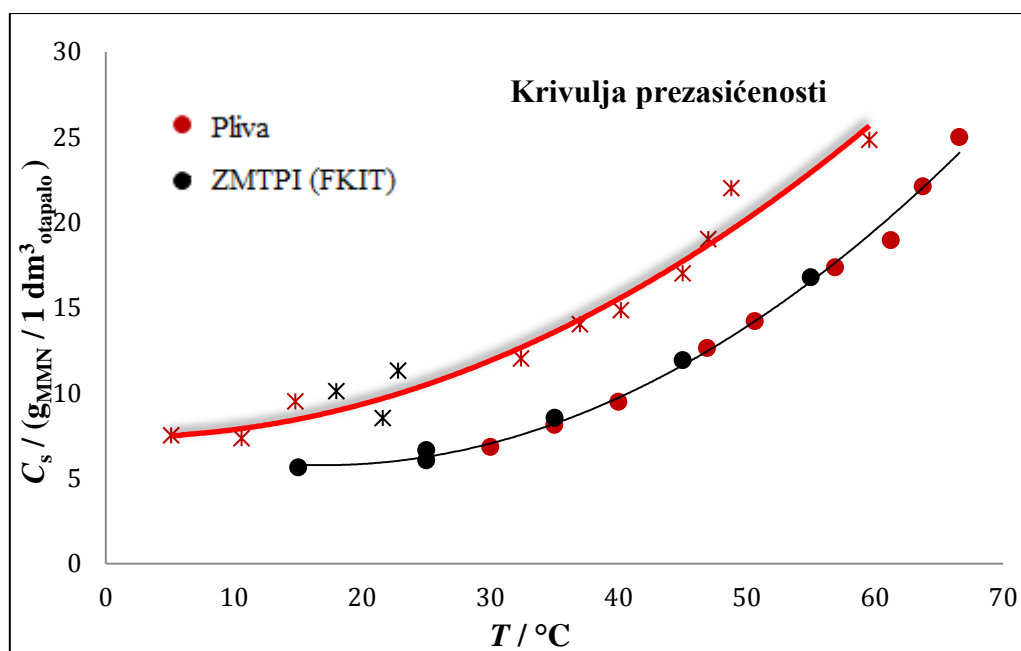
Osim postupka šaržne kristalizacije hlađenjem u radu je provedena i kristalizacija uz dodatak antiotapala. Kako bi se odabralo odgovarajuće otapalo, odnosno antiotapalo za prekrizaciju memantin hidrogen sulfata, u Plivinom laboratoriju na uređaju *Christal 16* određena je njegova topljivost u različitim otapalima, odnosno smjesama otapala. Čisti 2-propanol je najbolje otapalo za memantin hidrogen sulfat, dok se u heptanu, etilacetatu i acetonu sol gotovo ne topi. Za rad u laboratoriju ZMTPI, odabrana su slijedeća otapala ili smjese otapala: čisti 2-propanol, smjesa 2-propanola s heptanom u omjeru 75/25 te smjesa 2-propanola s etilacetatom u omjeru 75/25.



Slika 18. Širina metastabilne zone memantin hidrogen sulfata u različitim otapalima

Širina metastabilne zone za čisti 2-propanol, te za sustave 2-propanol sa acetonom, 2-propanol sa heptanom te 2-propanol sa etilacetatom prikazane su na *Slici 18*. Topljivost memantin hidrogen sulfata smanjuje se sa sniženjem temperature, što je osnovni preduvjet za provedbu procesa kristalizacije hlađenjem. Također pri odabiru otapala, bitno je voditi računa da je topljivost na nižim temperaturama mala, a metastabilna zona dovoljno široka. Na taj način se postižu optimalni uvjeti za provedbu kristalizacije hlađenjem i dodavanjem antiotaopala te dobro iskorištenje procesa.

Krivulja topljivosti, a osobito prezasićenosti, ovisi o načinu određivanja i uvjetima provedbe procesa. Stoga su, osim u Plivinu laboratoriju, topljivost i prezasićenost potvrđene u laboratoriju Zavoda za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo (FKIT). Na *Slici 19*. uočava se dobro slaganje rezultata za provedene eksperimente.

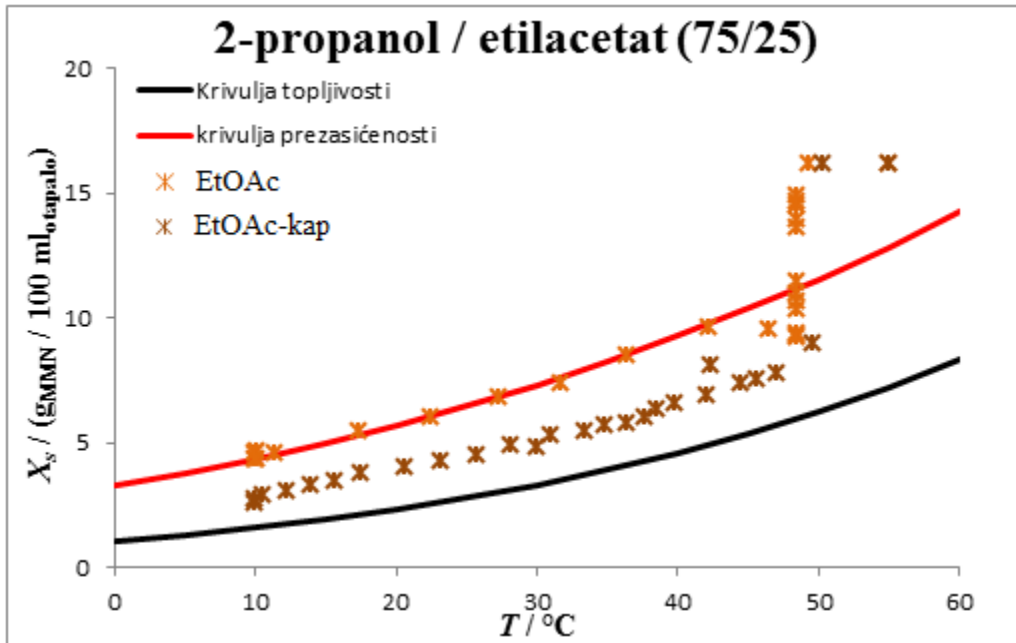


*Slika 19.* Usporedba krivulje topljivosti i prezasićenosti za eksperimente provedene u Plivi i u laboratoriju FKIT-a

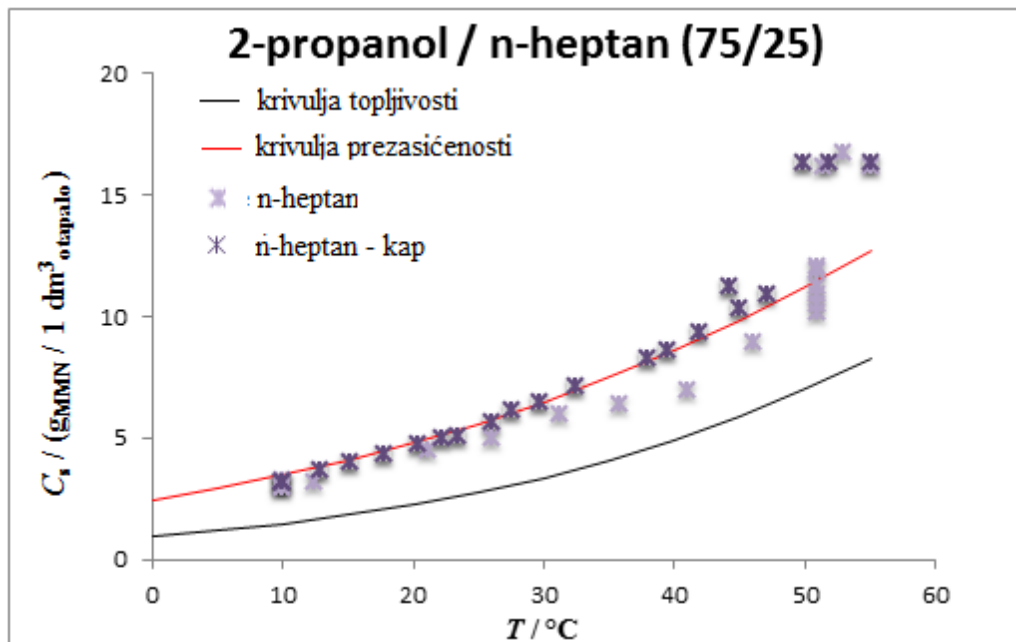
## 4.2. Određivanje koncentracije

Gravimetrijskom metodom praćena je koncentracija soli u otopini tijekom provedbe procesa. Na *Slikama 20.* do *22.* prikazana je promjena koncentracije za procese uz dodatak etil-acetata, n-heptana te dodatak cjepiva. Antiotapala su dodana u masenom udjelu 25 %, na dva različita

načina: ulijevanjem (cijela količina odjednom) i dokapavanjem, dok je cjepivo dodano unutar metastabilne zone, pri istoj temperaturi kao i antiotapalo, u različitim masama.

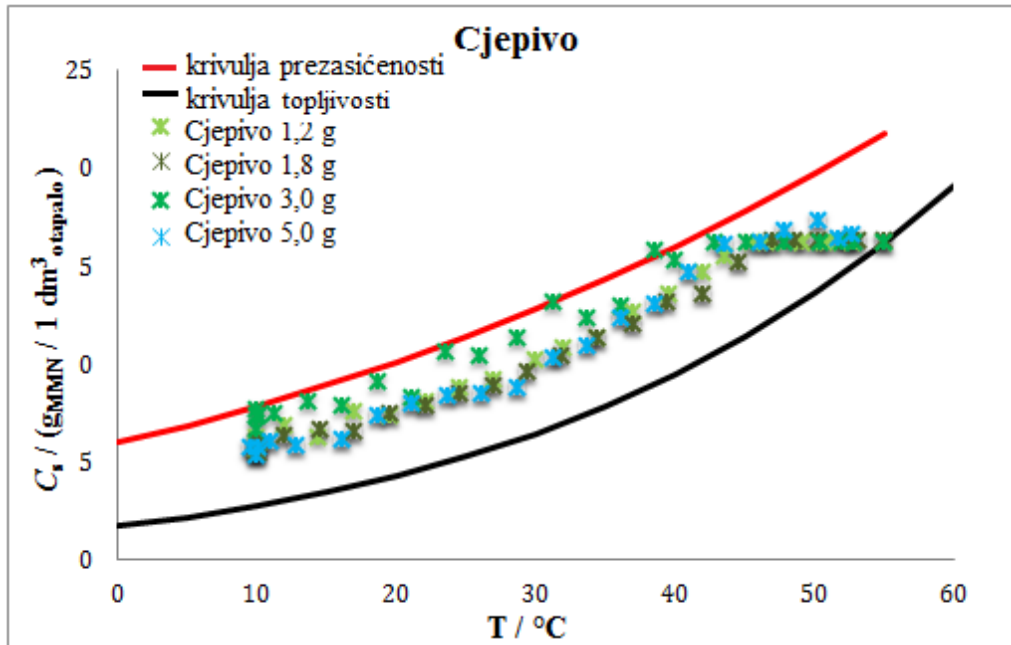


Slika 20. Promjena koncentracije otopine 2-propanol/etilacetat (75/25) i memantin hidrogen sulfata sa promjenom temperature



Slika 21. Promjena koncentracije otopine 2-propanol/ n-heptan (75/25) i memantin hidrogen sulfata sa promjenom temperature

Iz *Slike 20*, vidljivo je da se kod brzog dodavanja etilacetata u sustav koncentracija otopine naglo spušta, dok dokapavanjem etilacetata dolazi do stvaranja lokalnih prezasićenosti te se koncentracija otopine održava na samoj granici prezasićenosti. Brzim dodatkom n-heptana, kao i dokapavanjem n-heptana (*Slika 21*) u sustav, proces se odvija na granici metastabilnosti.



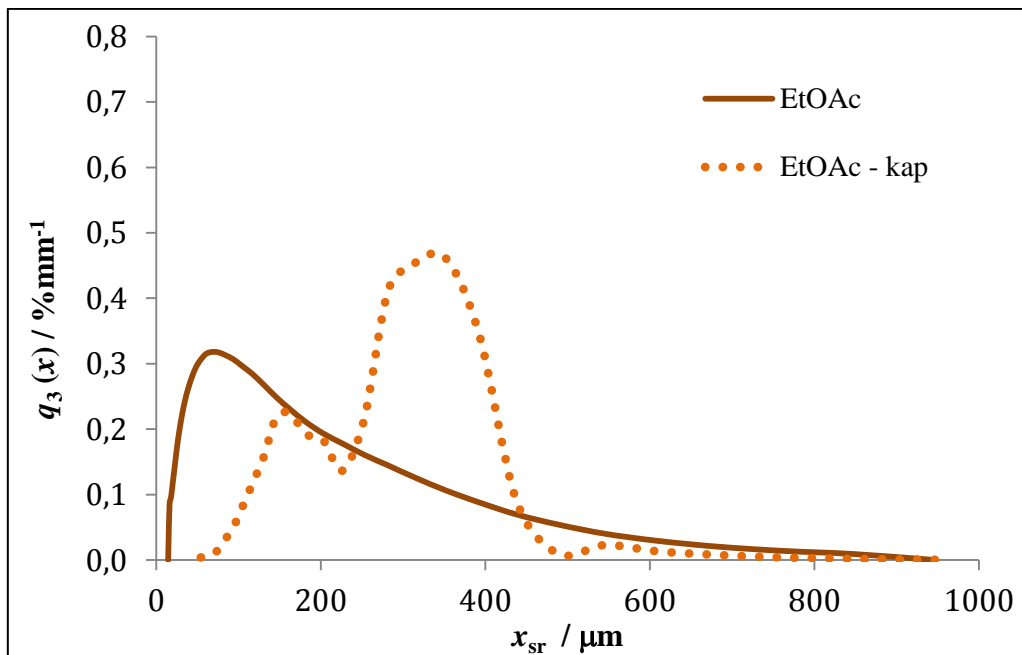
*Slika 22.* Promjena koncentracije cjepljene otopine 2-propanola i memantin hidrogen sulfata sa promjenom temperature

Na *Slici 22*, prikazan je koncentracijski profil za cjepljenu kristalizaciju. Dodatkom 1,2, 1,8 i 5,0 g cjevica proces je vođen unutar metastabilne zone, te nema velikih razlika u koncentracijskim profilima, dok se dodatkom 3,0 g cjevica vidi da je proces vođen pri najvišem stupnju prezasićenosti.

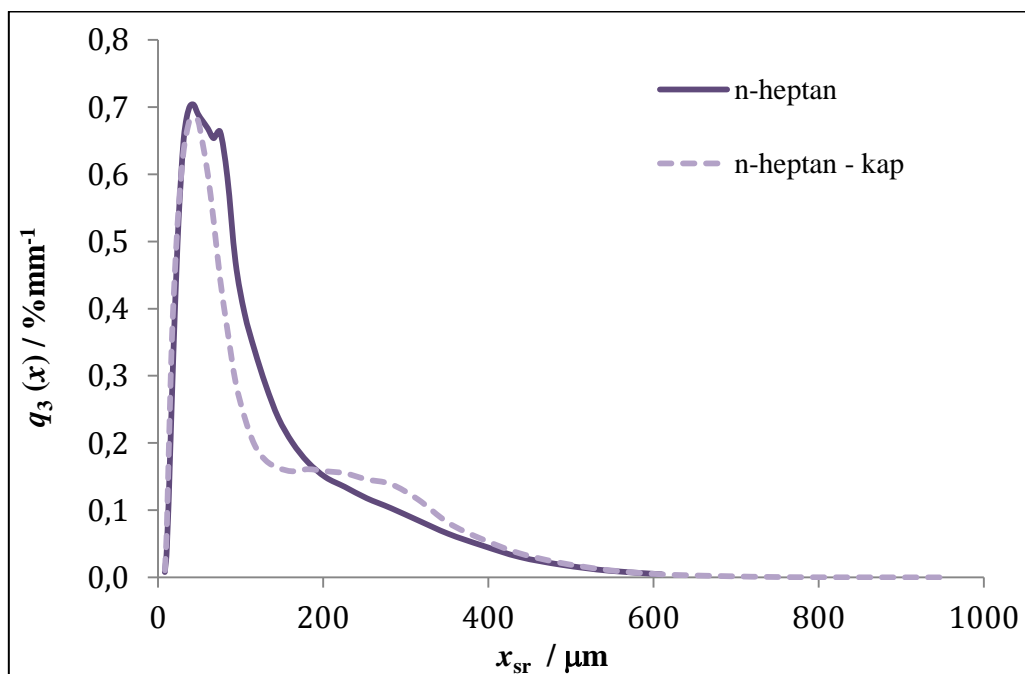
### 4.3. Granulometrijska svojstva kristala

Način provedbe procesa i sami procesni uvjeti, kako je vidljivo u prethodnom poglavlju, značajno utječu na prezasićenost otopine, a onda i na granulometrijska svojstva nastalih kristala. O granulometrijskim svojstvima ovise procesi koji slijede nakon kristalizacije – filtracija, sušenje, transport, skladištenje. Na *Slikama 23 - 25* prikazane su raspodjele veličina kristala preko funkcija gustoće toka.

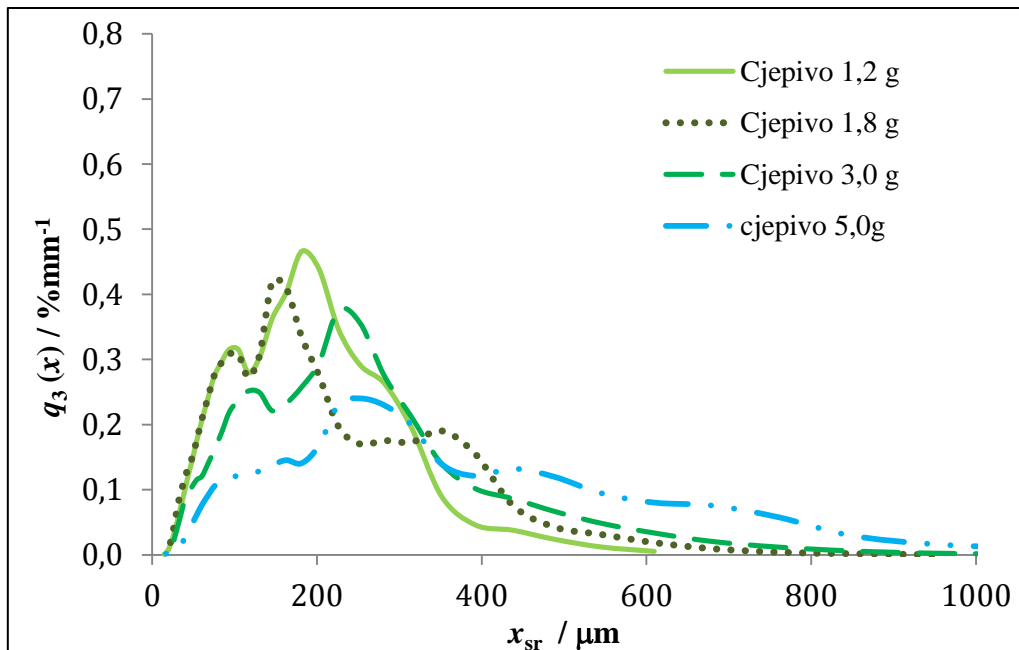




Slika 23. Funkcije gustoće raspodjele veličine kristala memantin hidrogen sulfata za sustav 2-propanol/etilacetat (75/25)



Slika 24. Funkcije gustoće raspodjele veličine kristala memantin hidrogen sulfata za sustav 2-propanol/n-heptan (75/25)

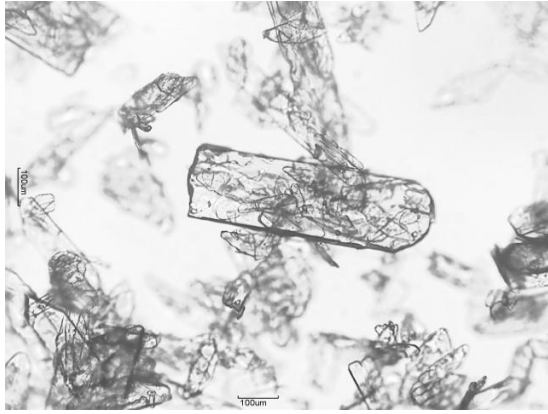


Slika 25. Funkcije gustoće raspodjele veličine kristala memantin hidrogen sulfata za sustav s dodatkom cjepiva

Raspodjela veličina kristala za sustav sa etilacetatom prikazana je na Slici 23. Brzim dodavanjem etilacetata dobiva se unimodalna i uska raspodjela veličina kristala, dok dokapavanje etilacetata pomiče krivulju raspodjele veličina prema većim frakcijama. Bimodalna krivulja raspodjele, govori o postojanju dvije veličinske frakcije, u ovom slučaju može se pretpostaviti da je zbog izduženog oblika kristala i korištene laserske metode difrakcije došlo do pojave dva pika na krivulji.

Dodatkom n-heptana dobiva se, također, uska i unimodalna raspodjela veličina kristala, a dobiveni kristal su sitni – najveći udio čestica je ispod 100  $\mu\text{m}$  (Slika 24.). Može se zaključiti da vođenjem procesa na granici metastabilnosti nastaju sitni kristali. Naime, pri visokim prezasićenostima, dolazi do intenzivne nukleacije zbog čega nastaje veliki broj sitnih kristala, vrlo često nepravilnih oblika (Slika 27.).

Iako su dobivene raspodjele uz brzo dodavanje etil acetata i n-heptana slične, fotografije dobivene na svjetlosnom mikroskopu pokazuju da odabir otapala utječe na nastali oblik kristala. Kristali dobiveni korištenjem etilacetata su pravilnog i pločastog oblika (Slika27). Kako se metastabilne zone za smjese različitih otapala nalaze u gotovo istom području, može se zaključiti da oblik ovisi o interakciji korištenog otapala i antiotapala.

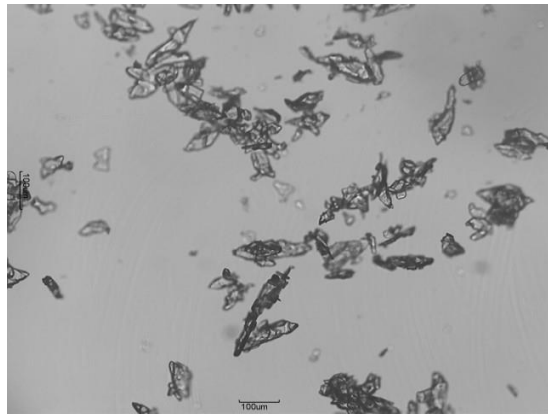


a)



b)

**Slika 26.** Fotografije kristala memantin hidrogen sulfata za sustav 2-propanol / etilacetat (75/25): a) brzo dodavanje EtOAc i b) dokapavanje EtOAc (uvećanje 100x)

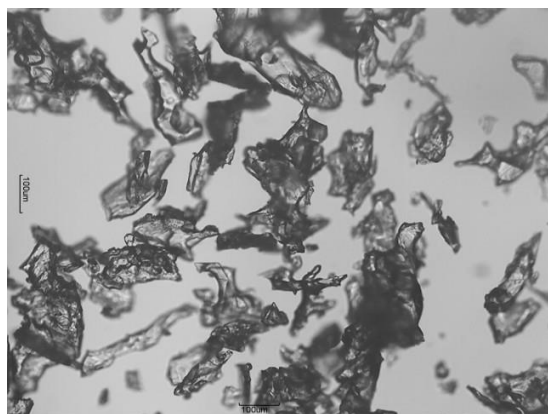


a)



b)

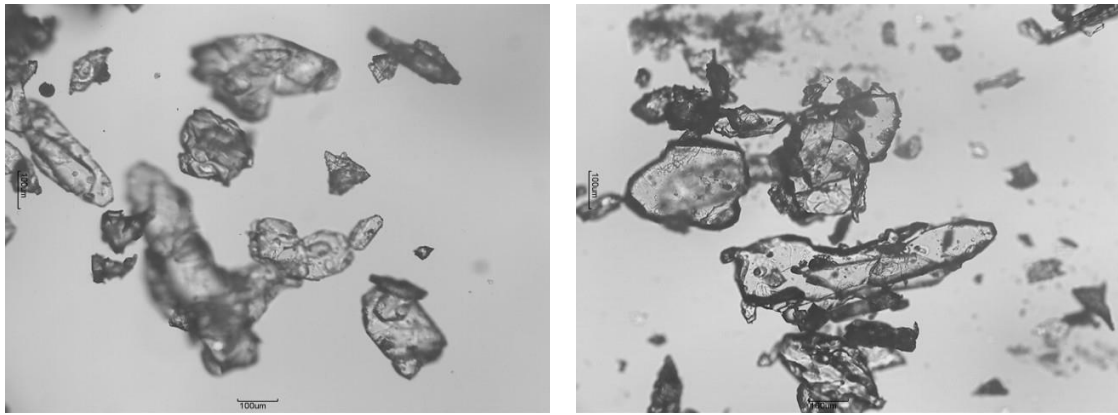
**Slika 27.** Fotografije kristala memantin hidrogen sulfata za sustav 2-propanol / n-heptan (75/25): a) brzo dodavanje n-heptana i b) dokapavanje n-heptana (uvećanje 100x)



a)



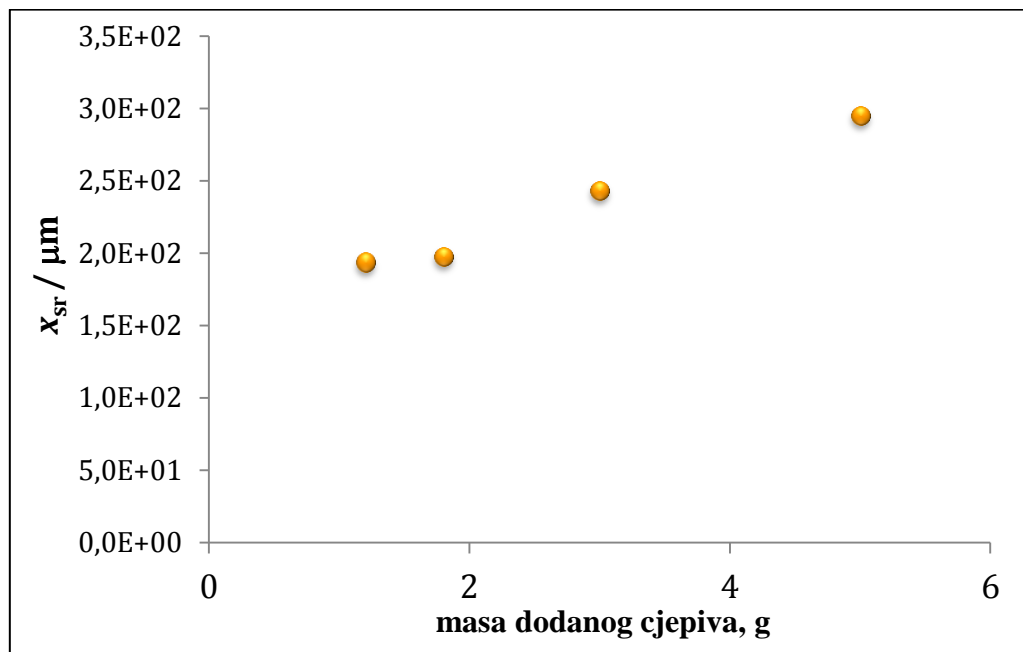
b)



c)

d)

Slika 28. Fotografije kristala memantin hidrogen sulfata za sustav s dodatkom cjepiva: a) 1,2 g, b) 1,8g, c) 3 g i d) 5g (uvećanje 100x)

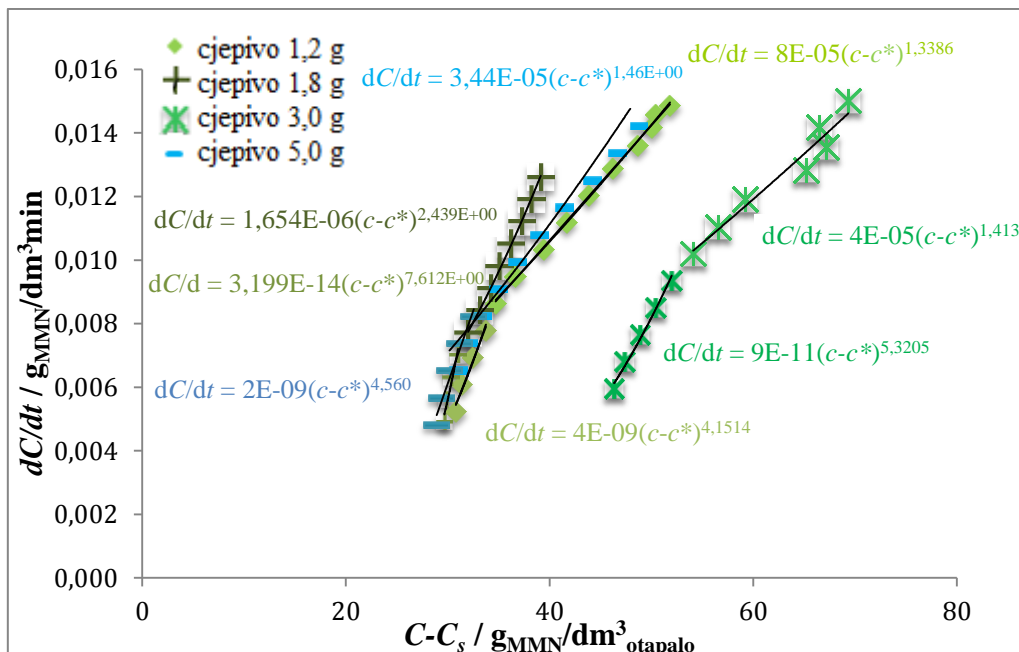


Slika 29. Ovisnos srednje veličine kristala o masi dodanog cjepiva

Dodatkom cjepiva, krivulje raspodjele veličina kristala su široke i višemodalne (Slika 25.). Ova činjenica ukazuje da bez obzira na dodanu količinu cjepiva dolazi do sekundarne nukleacije. Oblik nastalih kristala je nepravilan, a vidljiv je blago povećanje kristala s dodatkom veće količine cjepiva (Slike 25. i 29.).

#### 4.4. Određivanje kinetičkih parametara

Kinetika rasta krista određena je iz eksperimentalno dobivenih ovisnosti koncentracije tijekom provedbe procesa pomoću jednadžbe (15). Potencijskom jednadžbom opisani su eksperimentalni podaci (Slika 30), a dobivene konstante rasta kristala za sve provedene eksperimente prikazane su u Tablici 2. Vidljivo je da se brzina rasta kristala mijenja tijekom procesa što može ukazivati na različite mehanizme rasta kristala. Vrijednost dobivenog eksponenta u jednadžbi (15) (red reakcije rasta) oko 1, ukazuje da je difuzijski prijenos iona iz otopine na površinu rastućeg kristala kontrolirajući mehanizam rasta. Više vrijednosti  $g$ , ukazuju da je najsporiji proces, proces ugradnje u kristalnu rešetku (Tablica 2.). Red rasta se mijenja ovisno o načinu postizanja prezasićenosti. Može se zaključiti da je kontrolirajući mehanizam rasta u prvom dijelu procesa uglavnom difuzija, što se povećanjem dimenzije kristala mijenja te je sporiji mehanizam postaje ugradnja u kristalnu rešetku.



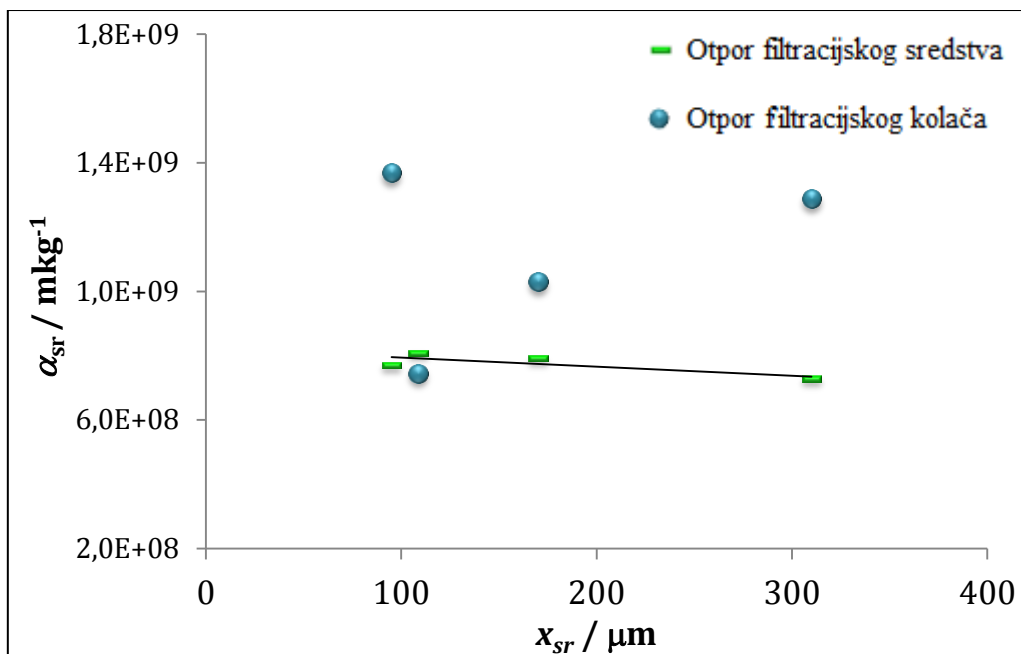
Slika 30. Promjena brzine rasta kristala u sustavu s dodatkom cjepiva

Tablica 2. Vrijednosti reda rasta kristala

<b>Eksperiment</b>	<b>1. dio procesa</b>	<b>2. dio procesa</b>
	<b>g<sub>1</sub></b>	<b>g<sub>2</sub></b>
EtOAc	1,25	3,5
EtOAc - kap	1,13	2,49
n-heptan	1,01	1,73
n-heptan - kap	2,06	6,51
Cjepivo 1,2 g	1,34	4,15
Cjepivo 1,8 g	2,44	7,61
Cjepivo 3,0 g	1,41	5,32
Cjepivo 5,0 g	1,46	4,56

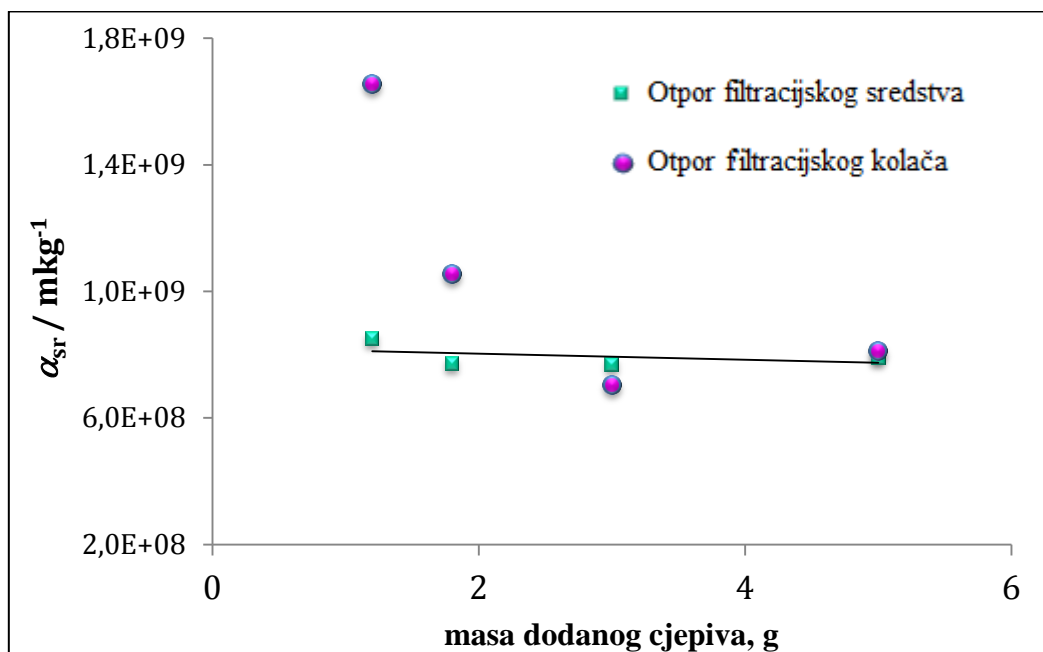
## 4.5. Filtracijski test

Nakon provedbe kristalizacije, dobivene kristale potrebno je izdvojiti iz matičnog luga te ih isprati sredstvom koje sprječava njihovo sljepljivanje, a u kojem kristali nisu topivi (acetone). Nakon toga, potrebno je provesti filtraciju. Nastali kristali različitih su veličina i oblika što utječe na uspješnost filtracije. Kako bi se odredio utjecaj granulometrijskih svojstava na uspješnost filtracije, u laboratorijskom uređaju za vakuum filtraciju proveden je filtracijski test, a zatim su definirani otpori filtracijskog sredstva i filtracijskog kolača. Na *Slici 31* prikazana je promjena otpora filtracijskog kolača ovisno o srednjoj veličini kristala dobivene u eksperimentima uz dodatak antiotapala. Najveći otpor filtarskog kolača dobiven je filtracijom najsitnijih kristala dobivenih brzim dodavanjem heptana. Laganim dokapavanjem heptana srednja veličina nastalih kristala je veća, a otpor pada. Ovaj trend pada je očekivan zbog rasta poroznosti u kolaču. Međutim, dodatkom etil acetata nastaju pločasti kristali, koji zatim zbog načina slaganja u kolaču povećavaju otpore pri filtraciji bez obzira na veličinu nastalih kristala.



*Slika 31.* Ovisnost promjene otpora filtracijskog kolača o srednjoj veličini kristala za sustav uz dodatak antiotapala

Povećanjem dodane mase cjepiva nastaju krupniji kristali te otpor filtracijskog kolača pada (Slika 32). Važno je spomenuti da se oblik dobivenih kristala uz dodatak cjepiva ne mijenja značajno što omogućuje jednostavniju usporedbu. Na obje slike vidljivo je da je otpor filtracijskog sredstva oko  $8 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ .

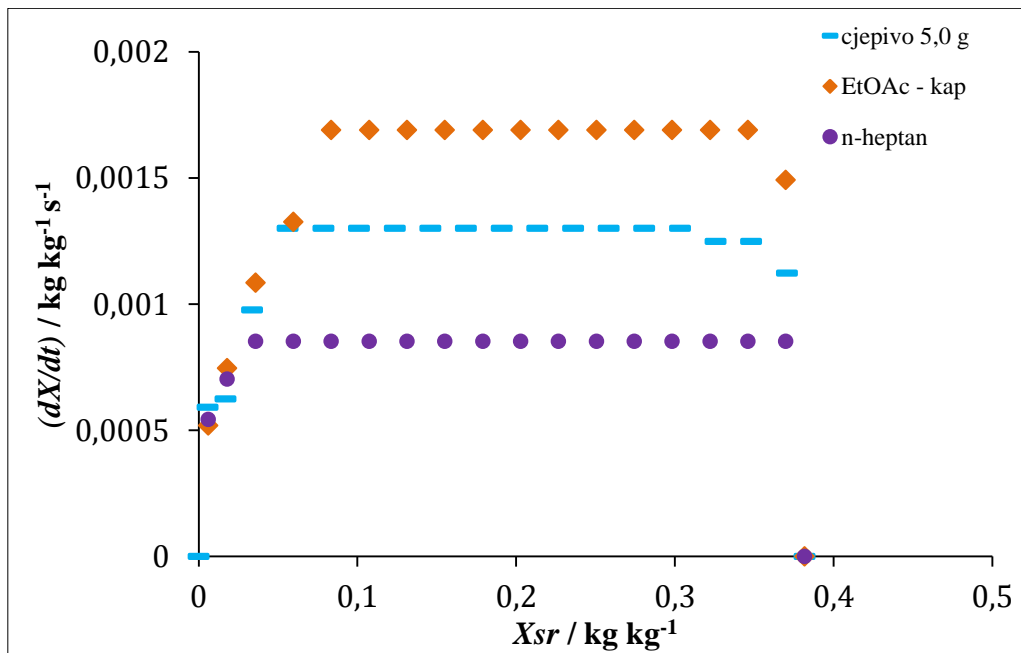


Slika 32. Ovisnost promjene otpora filtracijskog kolača o srednjoj veličini kristala za sustav uz dodatak cjepiva



## 4.6. Sušenje

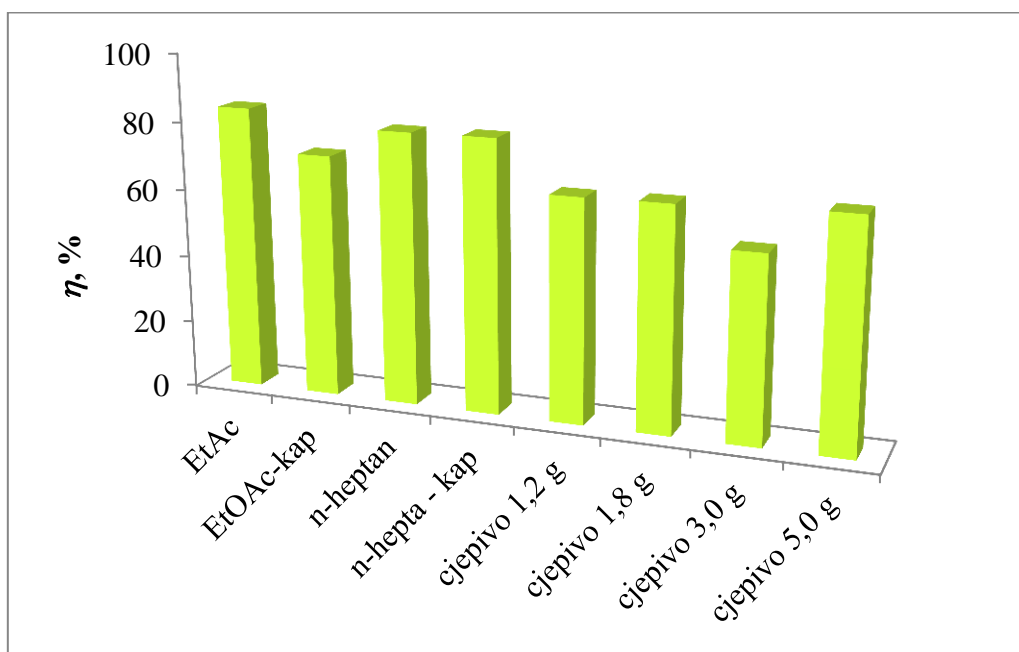
Kako bi se odredio utjecaj granulometrijskih karakteristika na proces sušenja, dobiveni kristali su nakon kristalizacije i filtracije, osušeni u atmosferskom sušioniku na temperaturi od 60 °C. Na *Slici 33.* prikazana je ovisnost brzine sušenja o vlažnosti materijala za tri karakteristične šarže kristala: izduženi, krupni kristali dobiveni dokapavanjem etil acetata, sitni kristali – nepravilnog oblika dobivenih brzim dodavanjem antiotapala te kristali višemodalne raspodjele dobiveni postupkom cijepljene kristalizacije. Kristali memantin hidrogensulfata se suše različitim brzinama ovisno o granulometrijskim svojstvima dobivenih kristala. Najveće brzine sušenja postižu se sušenjem najvećih izduženih kristala, a najsporije se suše sitni kristali zbog gustog pakiranja i male poroznosti u sloju.



Slika 33. Brzina sušenja kristala memantin hidrogen sulfata za sustave: sa dokapavanjem etilacetata, brzim dodatkom n-heptana i cjepivom 5,0 g

#### 4.7. Iskorištenje procesa

Prekristalizacijom aktivne farmaceutske komponente, važno je dobiti, osim povoljnih granulometrijskih karakteristika, i dobro iskorištenje procesa. Uvjeti provedbe eksperimenata (početna koncentracija soli, početna i konačna temperatura) bili su isti bez obzira na način provedbe te je stoga moguće napraviti usporedbu dobivenih iskorištenja procesa (prikazani na *Slici 34*). Iskorištenja dobivena provedbom procesa uz dodatak antiotapala su viša (oko 80%) u odnosu na iskorištenja dobivena iz kristalizacije cijepljenjem (oko 70%). Razlog su uvjeti u kojima se provodi kristalizacija. Naime, topljivost soli u smjesi otapala i antiotapala je niža, a sam proces provodi se uz povoljne uvjete za nukleaciju, a u slučaju polaganog dodavanja antiotapala i kontroliran rast kristala.



Slika 34. Iskorištenja procesa šaržne kristalizacije memantin hidrogen sulfata

## 5. ZAKLJUČAK

- Provedena je šaržna kristalizacija hlađenjem sa i bez dodatka antiotapala te dodatkom cjepiva u otopinu 2 – propanola i soli memantin hidrogen sulfata.
- Način provedbe kristalizacije utječe na granulometrijska svojstva dobivenih kristala.
- Dodatkom etilacetata u otopinu nastaju pločasti kristali, koji su pravilniji i veći uz polagano dokapavanje antiotapala.
- Dodatkom heptana dobivaju se sitni kristali, nepravilnog oblika, a RVK je unimodalna, postupak dodatka heptana ne utječe značajno na oblik i veličinu kristala.
- Odabir otapala utječe na nastali oblik kristala, a kako se metastabilne zone za smjese različitih otapala nalaze u gotovo istom području, može se zaključiti da oblik ovisi o interakciji korištenog otapala i antiotapala.
- Dodatkom cjepiva ne izbjegava se sekundarna nukleacija što potvrđuju dobivene višemodalne RVK. Nastali kristali imaju nepravilan oblik.
- Red rasta kristala ukazuje na postojanje dva mehanizma rasta kristala. U početku procesa kristalizacije kontrolirajući mehanizam rasta kristala je difuzija, a kasnije ugradnja u kristalnu rešetku.
- Granulometrijske karakteristike imaju značajan utjecaj na proces filtracije i sušenja.
- Veće iskorištenje procesa postiže se kristalizacijom uz dodatak antiotapala.

## 6. POPIS SIMBOLA

$A$	- površina kristala, $m^2$
$A$	- površina filtracije, $m^2$
$B$	- brzina nukleacije, $\#m^{-3}s^{-1}$
$b$	- eksponent
$c$	- koncentracija otopine, $kg_{sol}/kg_{otapalo}$
$c^*$	- koncentracija zasićenosti, $kg_{sol}/kg_{otapalo}$
$G$	- linearna brzina rast, $ms^{-1}$
$G$	- masa čvrstog u odnosu na volumen filtrata, $kg\ m^{-3}$
$\Delta G$	- slobodna Gibbsova energija, $kJ\ kg^{-1}$
$\Delta G_{kr}$	- maksimalna vrijednost Gibbsove energije, $kJ\ kg^{-1}$
$\Delta G_s$	- površinska energija potrebna za formiranje nukleusa, $kJ\ kg^{-1}$
$\Delta G_v$	- volumna energija potrebna za faznu transformaciju, $kJ\ kg^{-1}$
$g$	- eksponent
$j$	- eksponent kinetičke jednadžbe za brzinu sekundarne nukleacije
$K_s$	- konstanta ravnoteže otapanja
$k_g$	- konstanta brzine rasta, $kgm^2s^{-1}$
$k_n$	- konstanta nukleacije
$L$	- veličina kristala, $m$
$L_a$	- jedna ploha rastućeg kristala, $\mu m$
$L_{cj}$	- srednja veličina kristala cjepiva
$L_k$	- srednja veličina kristala u produktu
$M_T$	- gustoća suspenzije
$m_{cj}$	- masa kristala dodanog cjepiva, $g$
$m_k$	- masa kristala, $g$
$m_{sm}$	- masa suhog materijala, $kg$
$m_{vm}$	- masa vlažnog materijala, $kg$
$N$	- broj nukleusa u jedinici volumena

- $n$  - gustoća populacije nukleusa,  $m^{-1}m^{-3}$   
 $n_o$  - gustoća populacije nukleusa nulte veličine,  $m^{-1}m^{-3}$   
 $\tilde{n}$  - umnožak gustoće populacije i ukupnog volumena suspenzije  
 $\Delta p$  - pad tlaka, Pa  
 $R_G$  - maseni fluks,  $kgm^{-2}s^{-1}$   
 $R_M$  - otpor filtarskog sredstva,  $m^{-1}$   
 $r$  - veličina nuklusa, m  
 $r_{kr}$  - kritična veličina nukleusa, m  
 $S$  - stupanj prezasićenosti  
 $T$  - temperatura  
 $T^*$  - temperatura zasićenosti  
 $t$  - vrijeme, s  
 $V$  - ukupni volumen,  $m^3$   
 $X$  - sadržaj vlage

Grčki simboli:

- $\alpha$  - volumenski faktor oblika  
 $\alpha_{sr}$  - srednji specifični otpor filtarskog kolača,  $m\ kg^{-1}$   
 $\beta$  - površinski faktor oblika  
 $\eta$  - dinamička viskoznost, Pa s  
 $\rho$  - gustoća,  $kg\ m^{-3}$   
 $\rho_d$  - gustoća disperzne faze,  $kg\ m^{-3}$   
 $\sigma$  - slobodna međupovršinska energija između nukleusa i prezasićene otopine,  $Nm^{-1}$

## 7. LITERATURA

1. J. van der Graaf., Sonocrystallization, Magistarski rad, Delft University of Technology, Nizozemska, 2011.
2. Myerson, A. S., Handbook of Industrial Crystallization, Butterworth & Heinemann, Oxford, 2. izdanje, 2002.
3. Tung, H.-H., Paul, E.L., Midler, M., McCauley, J.A., Crystallization of Organic Compound, A John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2009.
4. Sander, A., Toplinško procesno inženjerstvo, predavanja, 2003./2004.
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Crystallization> (pristup 9.lipnja 2015.).
6. Lee, A.Y., Lee, I.S., Myerson, A.S., Factors Affecting the Polymorphic Outcome of Glycine Crystals Constrained on Patterned Substrates, Chemical Engineering Technology, **29** (2006) 2, 281-285.
7. Kalbasenka, A.N., Model – Based Control of fundamental Batch Crystallizers, Doktorska disertacija, Nizozemska, 2009.
8. HATZ, Pliva Hrvatska d.o.o., Odjel za kemijsko inženjerstvo, Znanstveno-stručni skup o industrijskoj kristalizaciji, 23. siječnja 2015.
9. Rodríguez-Hornedo, N., Murphy, D., Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems., Journal of Pharmaceutical Science, **88** (1999) , 651-660.
10. Hrkovac, M., Utjecaj pomoćne komponente na termodinamiku i kinetiku kristalizacije glicina, Doktorska disertacija, FKIT, Zagreb, 2012.
11. Vollmer, U., Raisch, J., Control of batch cooling crystallizers based on orbital flatness., International Journal of Control, **76** (16) (2003) 1635–1643.
12. Filipović, I., Lipanović, S., Opća i anorganska kemija., Školska knjiga., Zagreb, 1995., str 387.
13. Tuskar, M., Žegarac, M., Brdar, B., Lekšić, E., Meštrović, E., Pharmaceutically acceptable salts of memantine and their crystal forms, 23rd Croatian Meeting of Chemist and Chemical eng Engineers, Osijek, Croatia, 2013.
14. Moulton, B., Zaworotko, M.J., From Molecules to Crystal Engineering: Supramolecular Isomerism and Polymorphism in Network Solids, Chemical Reviews, **101** (2001), 1629-1658.

15. Kralj, D., Procesi taloženja – poseban osvrt na kinetiku i mehanizme nastajanja metastabilnih čvrstih faza iz elektrolitnih otopina, *Kemija u Industriji*, **45** (1996) 1, 13-26.
16. Nývlt, J., Söhnel, O., Matuchová, M., Broul, M., *The Kinetics of Industrial Crystallization*, Academia Prague, 1985.
17. Buckley, H.E., *Crystal Growth*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1952.
18. Luque de Castro, M. D., Priego-Capote, F., *Ultrasound – assisted crystallization (sonocrystallization)*, **14** (2007), 717 – 724.
19. Jones, A. G., *Crystallization Process Systems*, Butterworth-Heinemann, 2002.
20. Žuteg, B., *Kontrola kvalitete kristala u procesu kontinuirane kristalizacije*, Završni rad, FKIT, Zagreb, 2013.
21. Vidalin, I., *Razdvajanje smjese organskih kiselina kristalizacijom*, Diplomski rad, FKIT, Zagreb, 2006.
22. Hilfiker, R., *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim, Njemačka, 2006.
23. Šef, F., Olujić, Ž., *Projektiranje procesnih postrojenja*, SKTH/ Kemija u industriji, Zagreb, 1988., 59.-67.
24. Krstulović, V., *Eksergoekonomska analiza tipičnog energetskog procesa u hrvatskoj industriji*, Magistarski rad, FSB, Zagreb, 2006.
25. Fiordalis, A., Georgakis, C., *Optimizing Batch Crystallization Cooling Profiles: The Design of Dynamic Experiments Approach*, Proceedings of the 9th International Symposium on Dynamics and Control of Process Systems (DYCOPS 2010), Leuven, Belgium, July 5-7, 2010.
26. Nagy, Z.K., Fujiwara, M., Braatz, R.D., *Modelling and control of combined cooling and antisolvent crystallization processes*, *Journal of Process Control* 18 (2008) 856-864.
27. Govorčin Bajsić, E., *Polimerne mješavine*, Skripta, FKIT, 2012.
28. [https://hr.wikipedia.org/wiki/Alzheimerova\\_bolest](https://hr.wikipedia.org/wiki/Alzheimerova_bolest) (pristup 26.06.2015).
29. [http://uk.mt.com/gb/en/home/applications/L1\\_AutoChem\\_Applications/L2\\_Crystallization/L3\\_DownstreamProcessing.html](http://uk.mt.com/gb/en/home/applications/L1_AutoChem_Applications/L2_Crystallization/L3_DownstreamProcessing.html) (pristup 30.07.2015).
30. Hraste, M., *Mehaničko procesno inženjerstvo*, Hinus, Zagreb (2003) 64-85.
31. Wakeman, R., *The influence of particle properties on filtration*, *Separation and Purification Technology* 58 (2007) 234-241.
32. Matijašić, G., *Mehaničko procesno inženjerstvo*, Predavanja, FKIT, 2010.

33. Mujumdar, A.S., Mujumdar's Practical Guide to Industrial Drying; Principles, Equipments and New Developments, Exergex Co., Montreal, 2000.
34. Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Ph.D., Jörg Möbius, H., Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease, N Engl J Med 348 (2003) 1333-1341.
35. Bauman, I., Tehnologija prahova, Vježba 2, PBF, 2012.
36. Matijašić, G., Mehaničko procesno inženjerstvo, Priručnik za vježbe, FKIT, 2010./2011.



## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12.studenog 1989. godine u Kninu. Osnovnu školu sam završila 2003. godine u OŠ Knin, nakon koje sam upisala Gornjogradsku gimnaziju u Zagrebu, te maturirala 2008. godine. Nakon završene srednje škole, 2008.godine upisujem se na Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, preddiplomski studij, smjer Kemijsko inženjerstvo. 2013. godine upisala sam diplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, smjer Kemijsko inženjerstvo, modul Kemijske tehnologije i proizvodi. Sudjelujem s posterskim i usmenim izlaganjem na Susretu mladih kemijskih inženjera u Zagrebu 2014. godine, Međunarodnom susretu studenata tehnologije u Novom Sadu 2014. godine, Znanstveno-stručnom skupu o industrijskoj kristalizaciji u Plivi 2015. godine. Tijekom dosadašnjeg obrazovanja osposobljena sam za rad na računalu, aktivno se služim engleskim jezikom i pismom, a poznajem i osnove talijanskog jezika.