



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ, ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ
ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΧΗΜΙΚΩΝ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΚΑΙ
ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ (Α. Σ. Ρ. Χ. Δ. Ε)

**Μοντελοποίηση, Βελτιστοποίηση και Τεχνικό-
οικονομική ανάλυση διεργασιών κρυστάλλωσης για
παραγωγή κυκλοσπορίνης.**

Διπλωματική εργασία της

Σοφίας Γιαλαμοΐδου

A.E.M: 5167

Επιβλέπων: Καθηγητής Μιχαήλ Γεωργιάδης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κρυστάλλωση αποτελεί μια σημαντική διεργασία η οποία βρίσκει πληθώρα εφαρμογών σε διάφορους τομείς της χημικής μηχανικής καθώς μια μεγάλη ποικιλία υλικών παρασκευάζονται και πωλούνται σε κρυσταλλική μορφή. Η κρυστάλλωση αποτελεί παραδοσιακά μια διεργασία διαλείπουσας λειτουργίας ωστόσο τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται στη μετατροπή της σε συνεχή λόγω των πλεονεκτημάτων που αυτή έχει. Ο σχεδιασμός της διεργασίας βασίζεται κυρίως σε εργαστηριακά πειράματα και δοκιμές σε πιλοτική κλίμακα, αλλά πλέον γίνονται προσπάθειες για την αξιοποίηση σύγχρονων υπολογιστικών εργαλείων για τη προσομοίωση και τη βελτιστοποίηση της διεργασίας.

Στη παρούσα εργασία, αναπτύσσονται μαθηματικά μοντέλα που αφορούν τη συνεχή διεργασία κρυστάλλωσης πλήρους ανάμειξης και η ουσία που χρησιμοποιείται ως πρότυπο είναι η κυκλοσπορίνη σε διάλυμα ακετόνης. Η κρυστάλλωση της κυκλοσπορίνης εξετάζεται σε διάφορες διατάξεις του διαγράμματος ροής που περιλαμβάνουν πολλαπλές συσκευές και ανακυκλώσεις. Για τη μαθηματική μοντελοποίηση, λαμβάνονται υπόψη τα κύρια φυσικά φαινόμενα της κρυστάλλωσης όπως η πυρηνογέννεση και η κρυσταλλική ανάπτυξη ενώ η κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων περιγράφεται από πληθυσμιακά ισοζύγια. Τα μαθηματικά μοντέλα που αναπτύσσονται, προσομοιώνονται στο περιβάλλον του gPROMS™ με χρήση του εργαλείου FormulatedProducts, προκειμένου να ελεγχθεί η αξιοπιστία τους. Ακόμη, εφαρμόζονται τεχνικές δυναμικής βελτιστοποίησης στο gPROMS™ για τη βελτίωση των συνθηκών λειτουργίας προκειμένου να αυξηθεί η απόδοση της διεργασίας και η ποιότητα του παραγόμενου προϊόντος. Με τη βελτιστοποίηση επιτεύχθηκε αύξηση στην απόδοση έως και 20% καθώς και αύξηση της μαζικής παραγωγής του προϊόντος έως και τρεις φορές. Τέλος, γίνεται μια τεχνικοοικονομική ανάλυση της διεργασίας, για την αξιολόγηση της οικονομικής βιωσιμότητας ελαχιστοποιώντας το συνολικό κόστος σε έναν χρονικό ορίζοντα.

ABSTRACT

Crystallization is an important unit that finds multiple applications in various fields of Chemical Engineering as a wide variety of materials are prepared and sold in crystalline form. Crystallization is traditionally a batch process, however, in recent years research interest has turned to its continuous operation due to the advantages it has. Process design is primarily based on laboratory experiments and pilot-scale tests but many efforts have been made to utilize modern computational tools for process simulation and optimization.

This thesis, presents mathematical models of the continuous and perfectly mixed crystallization of cyclosporine in acetone solution. Crystallization of cyclosporine was investigated in various flowchart layouts including multiple crystallizers with recycle streams. The main physical phenomena of crystallization such as nucleation and crystal growth are considered while the crystal size distribution is described by population balances. The mathematical models developed are simulated in gPROMS™ environment using the FotmulatedProducts tool, to assess their predictive power. Furthermore, dynamic optimization techniques are applied to gPROMS™, to improve the operating conditions and increase process efficiency and quality of product. The optimization achieved an increase in efficiency of up to 20% as well as an increase in productivity by up to three times. Finally, a techno-economic analysis of process is performed, to assess its economic viability by minimizing total cost over a time horizon.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Μιχαήλ Γεωργιάδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στο να εκπονήσω αυτή τη διπλωματική καθώς και για τη καθοδήγηση και υποστήριξη που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας.

Επιπλέον, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια μου για την αγάπη και τη στήριξη τους σε όλη τη διάρκεια της ζωής μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου για την υποστήριξη τους και για τις όμορφες στιγμές που ζήσαμε κατά τη διάρκεια των σπουδών μας.

Πίνακας περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 . Εισαγωγή	1
1.1 Σημασία της κρυστάλλωσης.....	1
1.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	2
1.3 Σκοπός της διπλωματικής εργασίας.....	5
1.4 Συνοπτική περιγραφή της εργασίας.....	6
Κεφάλαιο 2 . Θεωρητικό υπόβαθρο	7
2.1 Θερμοδυναμικές αρχές	7
2.2. Κινητική κρυστάλλωσης.....	11
2.2.1. Πυρηνογέννεση (Nucleation).....	11
2.2.2 Κρυσταλλική ανάπτυξη (Crystal Growth).....	14
2.2.3 Συσσωμάτωση (Agglomeration).....	14
2.2.4 Θραύση και φθορά (Breakage and Attrition)	15
2.3 Κατανομή μεγέθους σωματιδίων στο κρυσταλλικό προϊόν.	16
2.4 Κυκλοσπορίνη.....	17
Κεφάλαιο 3 . Μοντελοποίηση και Προσομοίωση διεργασιών κρυστάλλωσης πλήρους ανάμειξης.....	19
3.1 Απλός κρυσταλλωτήρας CMSMPR	19
3.1.1 Ισοθερμοκρασιακή λειτουργία.....	22
3.1.1.1 Μαθηματική μοντελοποίηση ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.	22
3.1.1.2. Προσομοίωση Ισοθερμοκρασιακού κρυσταλλωτήρα CMSMPR.....	25
3.1.2 Μη ισοθερμοκρασιακή λειτουργία.	30
3.1.2.1 Μαθηματική μοντελοποίηση μη Ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.	30
3.1.2.2 Προσομοίωση μη ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.....	33
3.2 Κρυσταλλωτήρας CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.....	37
3.2.1 Μαθηματική μοντελοποίηση κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.....	40
3.2.2 Προσομοίωση κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων	42
3.3 Συστοιχία κρυσταλλωτήρων CMSMPR.....	46
3.3.1. Συστοιχία κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.....	47
3.3.1.1 Μαθηματική μοντελοποίηση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.....	48
3.3.1.2 Προσομοίωση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.	49

3.3.2. Συστοιχία κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση στερεού ρεύματος	53
3.3.2.1 Μαθηματική μοντελοποίηση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.....	54
3.3.2.2 Προσομοίωση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.....	56
Κεφάλαιο 4 . Δυναμική Βελτιστοποίηση διεργασιών κρυστάλλωσης πλήρους ανάμειξης	61
4.1 Ελαχιστοποίηση τυπικής απόκλισης σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα CMSMPR.....	62
4.2 Μεγιστοποίηση απόδοσης σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα CMSMPR	64
4.3 Μεγιστοποίηση παραγόμενης μάζας σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.....	66
4.4 Μεγιστοποίηση μαζικής ροής σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.....	68
4.5 Μεγιστοποίηση παραγωγικότητας σε συστοιχία κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.....	71
4.6 Μεγιστοποίηση απόδοσης διεργασίας σε συστοιχία κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.....	73
Κεφάλαιο 5 . Τεχνικοοικονομική ανάλυση διεργασιών κρυστάλλωσης πλήρους ανάμειξης	77
5.1 Περιγραφή οικονομικών στοιχείων και αντικειμενικής συνάρτησης.....	78
5.2 Ελαχιστοποίηση κόστους σε συστοιχία κρυσταλλωτήρων CMSMPR	82
5.3 Ελαχιστοποίηση κόστους σε συστοιχία CMSMPR με ανακύκλωση.	86
Κεφάλαιο 6 .Συμπεράσματα και προτάσεις για περαιτέρω μελέτη	90
6.1 Επιτεύγματα της εργασίας	90
6.2 Προβλήματα που αντιμετωπίστηκαν	91
6.3 Προτάσεις για περαιτέρω μελέτη.....	91
Βιβλιογραφία	92

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2.1: Διάγραμμα διαλυτότητας και μετασταθούς περιοχής (Yu and Reutzel-Edens, 2003)	10
Σχήμα 2.2: Διάφορες καταστάσεις σταθερότητας (Myerson, 2002).	10
Σχήμα 2.3: Χημική δομή κυκλοσπορίνης (Archer et al., 2010)	18
Σχήμα 2.4: Κρύσταλλοι Κυκλοσπορίνης (Alvarez et al., 2011, Lahiani-Skiba et al., 2018).	19
Σχήμα 3.1: Κρυσταλλωτήρας συνεχούς ροής και πλήρους ανάμειξης (Wang et al., 2017).	20

Σχήμα 3.2: Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR	27
Σχήμα 3.3: Πυκνότητα μάγματος συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.....	27
Σχήμα 3.4: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.	28
Σχήμα 3.5: Τυπική απόκλιση συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.....	29
Σχήμα 3.6: Απόδοση συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.....	29
Σχήμα 3.7: Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας συναρτήσει του χρόνου σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.	34
Σχήμα 3.8: Πυκνότητα μάγματος συναρτήσει του χρόνου σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.....	34
Σχήμα 3.9: Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλύτη και διαλυμένης ουσίας συναρτήσει του χρόνου.	35
Σχήμα 3.10: Θερμοκρασία κρυσταλλωτήρα συναρτήσει του χρόνου.....	35
Σχήμα 3.11: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων συναρτήσει του χρόνου για μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.	36
Σχήμα 3.12: Τυπική απόκλιση συναρτήσει του χρόνου σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.....	36
Σχήμα 3.13: Κρυσταλλωτήρας με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.....	37
Σχήμα 3.14: Πυκνότητα μάγματος συναρτήσει του L_{cut}	43
Σχήμα 3.15: Μέσο μέγεθος στο κρυσταλλωτήρα συναρτήσει του L_{cut}	44
Σχήμα 3.16: Μέσο μέγεθος στην έξοδο συναρτήσει του L_{cut}	44
Σχήμα 3.17: Τυπική απόκλιση συναρτήσει του L_{cut}	45
Σχήμα 3.18: Παραγωγικότητα συναρτήσει του L_{cut}	45
Σχήμα 3.19: Συστοιχία κρυσταλλωτήρων σε σειρά.....	48
Σχήμα 3.20: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων για 1, 2, 3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.....	50
Σχήμα 3.21: Τυπική απόκλιση για 1, 2,3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.	50
Σχήμα 3.22: Πυκνότητα μάγματος για 1, 2, 3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.	51
Σχήμα 3.23: Απόδοση για 1, 2, 3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.	51
Σχήμα 3.24: Επίδραση θερμοκρασίας 3 ^{ου} σταδίου στο μέσο μέγεθος των κρυστάλλων.	52
Σχήμα 3.25: Επίδραση θερμοκρασίας 3 ^{ου} σταδίου στην απόδοση της κρυστάλλωσης.	53
Σχήμα 3.26: Συστοιχία κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.....	54
Σχήμα 3.27: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγους ανακύκλωσης.....	56
Σχήμα 3.28: Τυπική απόκλιση μεγέθους συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγους ανακύκλωσης.....	57
Σχήμα 3.29: Απόδοση κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγους ανακύκλωσης.	58

Σχήμα 3.30: Απόδοση διεργασίας συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγος ανακύκλωσης.	58
Σχήμα 3.31: Επίδραση του λόγου απομάκρυνσης στο μέσο μέγεθος των κρυστάλλων.	59
Σχήμα 3.32: Επίδραση του λόγου απομάκρυνσης στην απόδοση της κρυστάλλωσης.	60
Σχήμα 3.33: Επίδραση του λόγου απομάκρυνσης στην απόδοση της διεργασίας.	60
Σχήμα 4.1: Ελαχιστοποίηση τυπικής απόκλισης	63
Σχήμα 4.2: Μεγιστοποίηση απόδοσης σε ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.....	65
Σχήμα 4.3: Μεγιστοποίηση παραγόμενης μάζας.	67
Σχήμα 4.4: Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας στη βελτιστοποιημένη λειτουργία. ...	68
Σχήμα 4.5: Μεγιστοποίηση μαζικής ροής σε κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.	70
Σχήμα 4.6: Ογκομετρική παροχή εξόδου στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.	71
Σχήμα 4.7: Μεγιστοποίηση παραγωγικότητας σε συστοιχία χωρίς ανακύκλωση.....	73
Σχήμα 4.8: Μεγιστοποίηση απόδοσης σε συστοιχία με ανακύκλωση.	75
Σχήμα 4.9: Λόγος ανακύκλωσης στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.	76
Σχήμα 4.10: Λόγος απομάκρυνσης στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.....	76
Σχήμα 4.11: Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.	77
Σχήμα 5.1: Ελάχιστο κόστος συναρτήσει της παραγωγικότητας για 1,2 και 3 κρυσταλλωτήρες στη σειρά.	85
Σχήμα 5.2: Επιμέρους στοιχεία ελάχιστο κόστους για παραγωγικότητα 25kg/h.	86
Σχήμα 5.3: Ελάχιστο κόστος για διαφορετικούς λόγους ανακύκλωσης συναρτήσει της παραγωγικότητας.....	89

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1: Πίνακας Συμβόλων Κεφαλαίου 3.1.	20
Πίνακας 3.2: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για τη προσομοίωση ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.	26
Πίνακας 3.3: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για τη προσομοίωση μη ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.	33
Πίνακας 3.4: Πίνακας συμβόλων Κεφαλαίου 3.2.	38
Πίνακας 3.5: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για τη προσομοίωση κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση.....	42
Πίνακας 3.6: Πίνακας συμβόλων Κεφαλαίου 3.3.	46
Πίνακας 3.7: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για προσομοίωση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.....	49
Πίνακας 3.8: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για προσομοίωση συστοιχίας με ανακύκλωση.	56
Πίνακας 4.1: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για ελαχιστοποίηση τυπικής απόκλισης.....	62

Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση απόδοσης σε ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.	64
Πίνακας 4.3: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση παραγόμενης μάζας.	66
Πίνακας 4.4: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση μαζικής ροής.	69
Πίνακας 4.5: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση παραγωγικότητας σε συστοιχία χωρίς ανακύκλωση.	72
Πίνακας 4.6: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση απόδοσης σε συστοιχία με ανακύκλωση.	74
Πίνακας 5.1: Πίνακας συμβόλων Κεφαλαίου 5.	77
Πίνακας 5.2: Δεδομένα για τον υπολογισμό του κόστους αγοράς του εξοπλισμού... ..	80
Πίνακας 5.3: Όρια μεταβλητών για τη βελτιστοποίηση.....	83
Πίνακας 5.4: Βέλτιστες συνθήκες για ελαχιστοποίηση συνολικού κόστους.	84
Πίνακας 5.5: Όρια μεταβλητών και περιορισμών για τη βελτιστοποίηση.	87
Πίνακας 5.6: Βέλτιστες συνθήκες για ελαχιστοποίηση του κόστους σε κρυστάλλωση συστοιχίας με ανακύκλωση.	88

Κεφάλαιο 1 . Εισαγωγή

1.1 Σημασία της κρυστάλλωσης

Η κρυστάλλωση είναι μια από τις πιο παλιές και ευρέως χρησιμοποιούμενες διεργασίες στη χημική βιομηχανία. Χρησιμοποιείται κυρίως στη φαρμακευτική βιομηχανία, τη βιομηχανία τροφίμων καθώς και για τη παραγωγή διαφόρων χημικών ουσιών. Συγκεκριμένα, το 80% των ενεργά φαρμακευτικών συστατικών (Active Pharmaceutical Ingredients-APIs) απαιτούν τουλάχιστον ένα στάδιο κρυστάλλωσης κατά τη παραγωγή τους. Επιπλέον, η κρυστάλλωση αποτελεί συνήθως το πρώτο βήμα σε οποιαδήποτε διεργασία διαχωρισμού και παράγει προϊόντα υψηλής καθαρότητας (Liu and Benyahia, 2020, Nagy, 2009).

Η κρυστάλλωση διαλείπουσας λειτουργίας είναι η παλαιότερη πρακτική και η κυρίαρχη μέχρι σήμερα στις περισσότερες εφαρμογές. Όμως τα μειονεκτήματα αυτού του είδους κρυστάλλωσης, όπως η χαμηλή χωρητικότητα, η απαίτηση για ανθρώπινο δυναμικό και το υψηλό πάγιο κόστος έχει στρέψει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών στη συνεχή κρυστάλλωση, κυρίως στη τομέα της φαρμακευτικής. Η συνεχή κρυστάλλωση προσφέρει διάφορα πλεονεκτήματα που σχετίζονται με τις ομοιόμορφες συνθήκες που επικρατούν στη μόνιμη κατάσταση, τη βέλτιστη χρήση του εξοπλισμού και την ευελιξία όσο αναφορά τη παραγωγή. Επιπλέον, επιτρέπει τον ακριβή έλεγχο του μεγέθους και της μορφολογίας του τελικού προϊόντος, κάτι που είναι ιδιαίτερα επιθυμητό κυρίως στη φαρμακευτική βιομηχανία (Zhang et al., 2017). Τέλος, η συνεχή κρυστάλλωση μπορεί να αποτελέσει μια αρκετά οικονομικότερη διεργασία καθώς σύμφωνα με την ανάλυση των Schaber et al. (Schaber et al., 2011) μπορεί να μειώσει το κόστος παραγωγής από 9 έως 40%.

1.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η κρυστάλλωση αναφέρθηκε πρώτη φορά ως μονάδα λειτουργίας το 1923 από τους Walker et al. Η μαθηματική μοντελοποίηση των συνεχών κρυσταλλωτήρων ξεκίνησε περίπου το 1956, με τον Saeman (1956) να είναι ο πρώτος που διατύπωσε το μαθηματικό μοντέλο.

Το πληθυσμιακό ισοζύγιο χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στη μαθηματική μοντελοποίηση και το σχεδιασμό της διεργασίας κρυστάλλωσης από τους Randolph και Larson (1971) ενώ οι Austin et al. (1976) ασχολήθηκαν με τη μοντελοποίηση του φαινομένου της θραύσης και έθεσαν τις βάσεις για τη συμπερίληψη του σε επόμενες μελέτες.

Διάφοροι ερευνητές όπως οι Leeuwen et al. (1996) και οι Wei και Graside et al. (1997) μελέτησαν την επίδραση της ανάμειξης και της γεωμετρίας διαφόρων ειδών κρυσταλλωτήρων στο μέγεθος των σωματιδίων. Για τη μελέτη τους, χρησιμοποίησαν τη τεχνική της υπολογιστικής ρευστοδυναμικής (CFD) και τη μέθοδο των στιγμών (Method of Moments).

Στα συνήθη πληθυσμιακά ισοζύγια, οι κρύσταλλοι περιγράφονται από μια χαρακτηριστική διάταξη. Σε μια δημοσίευση τους, οι Lovette et al., (2008) συνοψίζουν τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών που επικεντρώθηκαν στην αντικατάσταση αυτών των ισοζυγίων με μοντέλα που περιγράφουν το ακριβές σχήμα των κρυστάλλων.

Οι Nagy et al. (2008) μελέτησαν τη κρυστάλλωση της παρακεταμόλης σε κρυσταλλωτήρα διαλείπουσας λειτουργίας. Στη μελέτη τους, σύγκριναν τα αποτελέσματα που προέκυψαν για διάφορες τεχνικές ελέγχου της θερμοκρασίας και της συγκέντρωσης. Με τη κρυστάλλωση της παρακεταμόλης ασχολήθηκαν και οι Acevedo et al. (2017) όπου έλαβαν υπόψη και το φαινόμενο της θραύσης.

Οι Nagy et al. (2008) ασχολήθηκαν με τη μαθηματική μοντελοποίηση και τον έλεγχο της κρυστάλλωσης της λοβαστατίνης με αντιδιάλυση και ψύξη, με ταυτόχρονο έλεγχο του ρυθμού ψύξης και της ποσότητας του αντιδιαλύτη. Μελέτησαν τις δύο τεχνικές κρυστάλλωσης ξεχωριστά και σαν συνδυασμό τόσο με εργαστηριακά πειράματα όσο και με προσομοιώσεις χρησιμοποιώντας υπολογιστικά εργαλεία. Ακόμη, πραγματοποίησαν βελτιστοποιήσεις και συμπέραναν ότι ο συνδυασμός των

δύο τεχνικών οδηγεί σε αποτελεσματικότερο έλεγχο της κατανομής του μεγέθους κρυστάλλων της ουσίας.

Τη συνεχή κρυστάλλωση με συνδυασμό ψύξης και προσθήκης αντιδιαλύτη μελέτησαν και οι Zhang et al. (2012). Συγκεκριμένα, ασχολήθηκαν με τη κρυστάλλωση 2 σταδίων και διαπίστωσαν ότι το στάδιο στο οποίο γίνεται η προσθήκη του αντιδιαλύτη επηρεάζει σημαντικά το μέγεθος των κρυστάλλων και ελάχιστα την απόδοση και τη καθαρότητα. Από τη μελέτη τους, κατέληξαν στο ότι η προσθήκη αντιδιαλύτη στο 2^ο στάδιο οδηγεί στη παραγωγή προϊόντος με τη καλύτερη ποιότητα.

Για τη δυναμική βελτιστοποίηση της κατανομής μεγέθους των κρυστάλλων, οι Nagy et al. (2011) πρότειναν μια μεθοδολογία λαμβάνοντας υπόψη τη πυρηνογέννεση, την ανάπτυξη και τη διάλυση των κρυστάλλων σε διεργασίες διαλείπουσας λειτουργίας. Από τη μελέτη τους, κατέληξαν στο ότι η κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων μπορεί να βελτιωθεί αν οι μικροί κρύσταλλοι διαλύονται κατά τη διάρκεια της κρυστάλλωσης. Επιπλέον με βάση τους Abu Bakar et al. (2009) ο άμεσος έλεγχος της πυρηνογέννεσης, κατά τον οποίο ο αριθμός των κρυστάλλων ελέγχεται με απομάκρυνση των μικροσκοπικών κρυστάλλων, μπορεί να αυξήσει το μέγεθος του τελικού προϊόντος σε διεργασίες διαλείπουσας λειτουργίας.

Οι Yang και Nagy (2015) εφάρμοσαν ένα μη γραμμικό μοντέλο για τον έλεγχο της συστοιχίας δύο συνεχών κρυσταλλωτήρων MSMPR βασισμένο σε πληθυσμιακά ισοζύγια. Το σύστημα ελέγχου χρησιμοποιούσε σαν μεταβλητές χειρισμού τη θερμοκρασία και τη ποσότητα του αντιδιαλύτη με στόχο τον έλεγχο της απόδοσης και της κατανομής μεγέθους των σωματιδίων. Το συγκεκριμένο μοντέλο ελέγχου χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία και σε μονάδες βιομηχανικής κλίμακας.

Οι Fevotte και Fevotte (2016) έλαβαν υπόψη τη παρουσία ακαθαρσιών που συνήθως υπάρχουν σε όλες τις πρακτικές εφαρμογές της κρυστάλλωσης. Συγκεκριμένα, μελέτησαν την ισοθερμοκρασιακή κρυστάλλωση του κιτρικού οξέος σε νερό χρησιμοποιώντας τη μέθοδο MOC (Method of Characteristics) για την επίλυση του πληθυσμιακού ισοζυγίου και προσομοίωσαν το μαθηματικό μοντέλο για να προβλέψουν πως επιδρά η παρουσία των ακαθαρσιών στο ρυθμό της κρυσταλλική ανάπτυξης και κατ' επέκταση στο μέγεθος των παραγόμενων κρυστάλλων.

Οι Su et al. (2015) μελέτησαν τη μετατροπή της κρυστάλλωσης φαρμακευτικών ουσιών από διαλείπουσα λειτουργία σε συνεχή, αναπτύσσοντας μαθηματικό μοντέλο για αντιδραστήρα συνεχούς λειτουργίας και πλήρους ανάμειξης. Ακόμη, ασχολήθηκαν με τη ρύθμιση της συγκέντρωσης εντός του κρυσταλλωτήρα. Για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν τα υπολογιστικά εργαλεία MATLAB R2013b και το gCRYSTAL της PSE.

Οι Sun et al. (2019) μελέτησαν την κρυστάλλωση βενζοϊκού οξέος με τη μέθοδο της αντιδιάλυσης. Συγκεκριμένα ασχολήθηκαν με τη μοντελοποίηση, βελτιστοποίηση και ρύθμιση της διεργασίας ενώ για τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων χρησιμοποίησαν τη μέθοδο MOC (Method of Characteristics).

Οι Sannopoulos et al. (2019) ασχολήθηκαν με τη μοντελοποίηση της συνεχούς κρυστάλλωσης της ασπιρίνης με αντιδιάλυση χρησιμοποιώντας τη τεχνική του υπερήχου για την ενίσχυση του φαινομένου συμπεραίνοντας ότι μπορεί να επιτευχθεί αύξηση στο ρυθμό της πυρηνογένεσης κατά δύο τάξεις μεγέθους. Επιπλέον, πραγματοποίησαν αναλύσεις ευαισθησίας για να εκτιμήσουν ποιες παράμετροι επηρεάζουν περισσότερο τα αποτελέσματα.

Οι Velásco-Mejía et al. (2015) χρησιμοποίησαν τεχνητά νευρωνικά δίκτυα και γενετικούς αλγόριθμους για τη μοντελοποίηση και τη βελτιστοποίηση της κρυστάλλωσης προκειμένου να ενισχύσουν τη ποιότητα του προϊόντος. Η θερμοκρασία, ο όγκος, η συγκέντρωση το pH και η ταχύτητα ανάδευσης αποτέλεσαν τις εισόδους του νευρωνικού δικτύου, το οποίο προέβλεπε τη πυκνότητα των κρυστάλλων.

Μια ολοκληρωμένη ανάλυση βασισμένη σε μαθηματικά μοντέλα για συστοιχίες συνεχών κρυσταλλωτήρων αναπτύχθηκε από τον Szilágyi (2021). Εκτός από τα κύρια φαινόμενα της πυρηνογένεσης και της κρυσταλλικής ανάπτυξης, το μοντέλο του λάμβανε υπόψη και το φαινόμενο της συσσωμάτωσης των κρυστάλλων. Η ανάλυση του έδειξε ότι μόνο κάτω από συγκεκριμένους περιορισμούς για τη θερμοκρασία μπορεί να υπάρξει βελτίωση με τη προσθήκη περισσότερων των τριών σταδίων.

Σχετικά με τη κρυστάλλωση της κυκλοσπορίνης, οι Alvarez et al. (2011) διεξήγαγαν πειράματα συνεχής κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης χρησιμοποιώντας συστοιχίες κρυσταλλωτήρων προκειμένου να προσδιορίσουν τις κινητικές

παραμέτρους της πυρηνογένεσης και της κρυσταλλικής ανάπτυξης της κυκλοσπορίνης και να εξάγουν συμπεράσματα για την επίδραση των συνθηκών της διεργασίας τόσο στο μέγεθος και τη καθαρότητα των κρυστάλλων όσο και στην απόδοση της διεργασίας. Ακόμη, έλαβαν υπόψη τη παρουσία ακαθαρσιών, ενώ χρησιμοποίησαν τη τεχνική της ανακύκλωσης του μητρικού υγρού προκειμένου να αυξήσουν την απόδοση της διεργασίας. Από την εργασία αυτή διαπιστώθηκε ότι η θερμοκρασία του τελευταίου σταδίου έχει σημαντική επίδραση στη καθαρότητα των κρυστάλλων ενώ η ανακύκλωση μπορεί να αυξήσει σημαντικά την απόδοση.

Την ανακύκλωση του μητρικού υγρού στη συνεχή κρυστάλλωση της κυκλοσπορίνης μελέτησαν και οι Wong et al. (2012), αυτή τη φορά σε απλό κρυσταλλωτήρα επιδιώκοντας τόσο την αύξηση στην απόδοση όσο και στη καθαρότητα των κρυστάλλων. Οι Li et al. (2016) πρότειναν μια διαφορετική μέθοδο για την αύξηση της απόδοσης της διεργασίας ανακυκλώνοντας μόνο το στερεό ρεύμα στη συνεχή κρυστάλλωση της κυκλοσπορίνης 2 σταδίων.

Τέλος, οι Diab και Gerogiorgis (2017) ασχολήθηκαν με το σχεδιασμό της συνεχούς κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης μελετώντας την επίδραση διαφόρων σχεδιαστικών μεταβλητών, όπως ο χρόνος παραμονής, η θερμοκρασία και η σύσταση της τροφοδοσίας, στην απόδοση, καθώς πραγματοποίησαν και τεχνοοικονομική μελέτη της διεργασίας για έναν CMSMPR και για συστοιχίες με ανακύκλωση στερεού ρεύματος και χωρίς.

1.3 Σκοπός της διπλωματικής εργασίας

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σκοπό τη μαθηματική μοντελοποίηση, τη προσομοίωση και τη βελτιστοποίηση της συνεχούς διεργασίας κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης σε διάλυμα ακετόνης. Για τη προσομοίωση των μαθηματικών μοντέλων που θα αναπτυχθούν θα χρησιμοποιηθεί το υπολογιστικό εργαλείο gPROMS™ προκειμένου να εξαχθούν αναλυτικά αποτελέσματα για τις κυριότερες μεταβλητές της διεργασίας. Στη συνέχεια, εφαρμόζονται τεχνικές βελτιστοποίησης με στόχο την αύξηση της απόδοσης της διεργασίας και την βελτίωση της ποιότητας του προϊόντος. Τέλος, γίνεται μια τεχνοοικονομική αξιολόγηση της διεργασίας με βάση τη βελτιστοποίηση μιας αντικειμενικής οικονομικής συνάρτησης που λαμβάνει υπόψη τα πάγια και λειτουργικά κόστη της διεργασίας.

1.4 Συνοπτική περιγραφή της εργασίας

Παρακάτω περιγράφονται συνοπτικά τα κεφάλαια της παρούσας εργασίας:

- Στο **Κεφάλαιο 2** περιγράφεται συνοπτικά το θεωρητικό υπόβαθρο της διεργασίας της κρυστάλλωσης. Παρουσιάζονται οι θερμοδυναμικές αρχές της κρυστάλλωσης καθώς και η κινητική σχηματισμού των κρυστάλλων στο διάλυμα. Ακόμη, γίνεται μια αναφορά στους παράγοντες που επηρεάζουν τη κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων και τέλος, περιγράφονται τα βασικά χαρακτηριστικά της ουσίας που θα μελετηθεί.
- Στο **Κεφάλαιο 3** παρουσιάζονται η μαθηματική μοντελοποίηση και η προσομοίωση της διεργασίας της κρυστάλλωσης. Συγκεκριμένα, αναπτύσσονται μαθηματικά μοντέλα που αφορούν την ισοθερμοκρασιακή και μη ισοθερμοκρασιακή κρυστάλλωση σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής και πλήρους ανάμειξης καθώς και μοντέλα που αφορούν συστοιχία κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση και χωρίς. Ακόμη, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων των μοντέλων που αναπτύχθηκαν καθώς και η επίδραση διαφόρων παραμέτρων στις κύριες μεταβλητές της διεργασίας.
- Στο **Κεφάλαιο 4** παρουσιάζονται τα προβλήματα δυναμικής βελτιστοποίησης που επιλύθηκαν και τα αποτελέσματά τους.
- Στο **Κεφάλαιο 5** γίνεται παρουσίαση των οικονομικών δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν για την οικονομική αξιολόγηση και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την οικονομική βελτιστοποίηση.
- Στο **Κεφάλαιο 6** περιγράφονται τα συμπεράσματα της εργασίας, τα προβλήματα που αντιμετωπίστηκαν και γίνονται προτάσεις για περαιτέρω μελέτη.

Κεφάλαιο 2 . Θεωρητικό υπόβαθρο

Η κρυστάλλωση ορίζεται ως ο σχηματισμός στερεών σωματιδίων μέσα σε μια ομογενή φάση. Το φαινόμενο μπορεί να λάβει χώρα ως σχηματισμός των σωματιδίων σε ατμό, ως δημιουργία στερεού σε υγρό τήγμα ή ως κρυστάλλωση από ένα υγρό διάλυμα. Η κρυστάλλωση από υγρό διάλυμα είναι σημαντική στη βιομηχανία λόγω της ποικιλίας των υλικών που διοχετεύονται στην αγορά σε κρυσταλλική μορφή. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη ποιότητα του κρυστάλλου είναι η καθαρότητα, το μέγεθος των κρυστάλλων καθώς και η γεωμετρική διάταξη. (McCabe et al., 2017).

Η επιστήμη της κρυστάλλωσης έχει αναπτυχθεί με βάση τη θερμοδυναμική, τη κινητική, τη ρευστοδυναμική και τις επιστήμες των κρυσταλλικών δομών και των διεπιφανειών. Σαν διεργασία θεωρείται αρκετά περίπλοκη καθώς η απόδοση της και οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, ενώ για τη πλήρη περιγραφή του φαινομένου απαιτείται η γνώση και η εφαρμογή των αρχών των παραπάνω επιστημών.

2.1 Θερμοδυναμικές αρχές

Η διεργασία της κρυστάλλωσης βασίζεται στην αλλαγή φάσης μιας ουσίας από την υγρή ή την αέρια στη στερεή. Η μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας Gibbs ($\Delta\bar{G}$), που συνδέεται με την αλλαγή φάσης, σε σταθερές συνθήκες πίεσης και θερμοκρασίας δίνεται από τη παρακάτω σχέση:

$$\Delta\bar{G} = \mu_1 - \mu_2 \quad (\text{Erro})$$

Όπου μ_1 και μ_2 το χημικό δυναμικό της ουσίας σε κάθε φάση.

Για να λάβει χώρα η μεταβολή της φάσης θα πρέπει να ισχύει:

$$\Delta\bar{G} < 0 \quad (\text{Erro})$$

Η μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας Gibbs ορίζεται διαφορετικά ως εξής:

$$\Delta \bar{G} = -RT \ln \left(\frac{C}{C_{eq}} \right) \quad (\text{Errc})$$

Όπου R η παγκόσμια σταθερά των αερίων, T η θερμοκρασία, C η συγκέντρωση της ουσίας στο διάλυμα και C_{eq} η συγκέντρωση της ουσίας στην ισορροπία.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, για να λάβει χώρα η αλλαγή φάσης θα πρέπει να ισχύει:

$$\ln \left(\frac{C}{C_{eq}} \right) > 0 \quad (\text{Errc})$$

$$\frac{C}{C_{eq}} > 1 \quad (\text{Errc})$$

$$C > C_{eq} \quad (\text{Errc})$$

Συνεπώς, για να συμβεί κρυστάλλωση μιας ουσίας σε ένα διάλυμα, θα πρέπει αυτό να είναι υπέρκορο, δηλαδή η συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας να ξεπερνά τη συγκέντρωση κορεσμού.

Με άλλα λόγια, κινητήριο δύναμη του φαινομένου της κρυστάλλωσης αποτελεί ο λεγόμενος υπέρκορος, που ορίζεται ως η διαφορά ανάμεσα στη συγκέντρωση ενός υπέρκορου διαλύματος μέσα στο οποίο αναπτύσσεται ο κρύσταλλος και στη συγκέντρωση ενός διαλύματος σε ισορροπία με τον κρύσταλλο και δίνεται από τις σχέσεις:

- Απόλυτος κορεσμός

$$\Delta C = C - C_{eq} \quad (\text{Errc})$$

$$\Delta C = y - y_{eq} \quad (\text{Errc})$$

Όπου y και y_{eq} το γραμμομοριακό κλάσμα της διαλυμένης ουσίας στο διάλυμα και το γραμμομοριακό κλάσμα της διαλυμένης ουσίας στο κορεσμένο διάλυμα, αντίστοιχα.

- Σχετικός υπερκορεσμός

$$S = \frac{C}{C_{eq}} \quad (\text{Error})$$

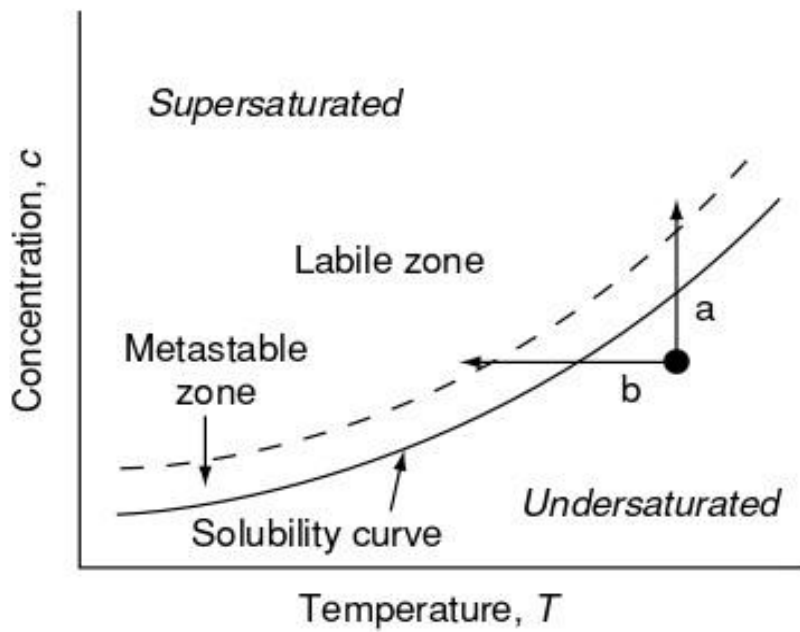
$$\sigma = S - 1 \quad (\text{Error})$$

Ο υπερκορεσμός ενός διαλύματος μπορεί να επιτευχθεί με τους εξής τρόπους (Paramichail, 1999):

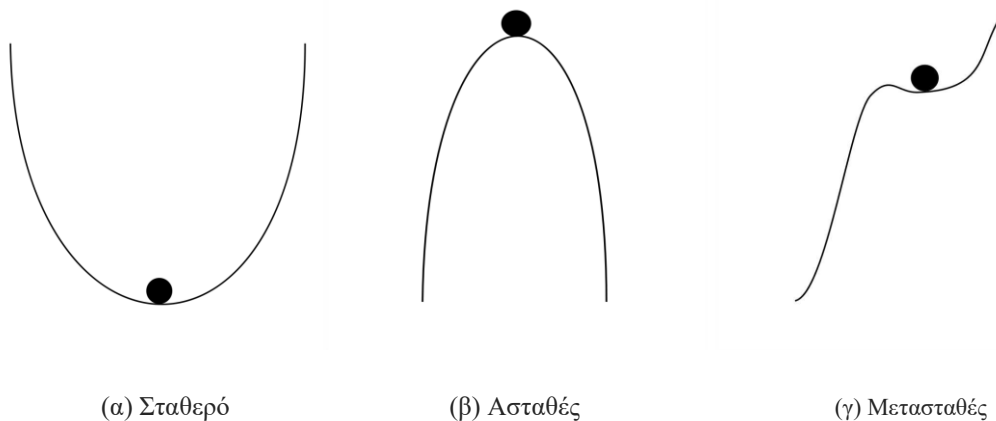
- **Ψύξη:** μειώνοντας τη θερμοκρασία του διαλύματος ώστε να μειωθεί η συγκέντρωση κορεσμού.
- **Εξάτμιση:** εξατμίζοντας μια ποσότητα διαλύτη, προκαλείται αύξηση της συγκέντρωσης της ουσίας στο διάλυμα.
- **Ψύξη υπό κενό:** όπου πραγματοποιούνται και τα δύο παραπάνω φαινόμενα.
- **Χημική αντίδραση:** χρησιμοποιείται μια διαφορετική ουσία για μείωση του διαλύτη ή αύξηση της συγκέντρωσης της ουσίας.
- **Αντιδιάλυση:** γίνεται προσθήκη ενός αντιδιαλύτη με στόχο τη μείωση της διαλυτότητας.
- **Αντίστροφη ώσμωση και αλλαγή πίεσης:** οι οποίες είναι πιο σπάνιες τεχνικές.

Η κρυστάλλωση με ψύξη χρησιμοποιείται συνήθως όταν η διαλυτότητα της διαλυμένης ουσίας αυξάνεται σημαντικά με την θερμοκρασία, όπως συμβαίνει με πολλά συνηθισμένα ανόργανα άλατα και πολλές οργανικές ουσίες. Αντίθετα, αν η διαλυτότητα της ουσίας είναι σχετικά ανεξάρτητη από τη θερμοκρασία, όπως συμβαίνει με το κοινό αλάτι, ο υπερκορεσμός συνήθως επιτυγχάνεται με εξάτμιση ενός τμήματος του διαλύτη (McCabe et al., 2017).

Πρακτικά, για να συμβεί η κρυστάλλωση δεν αρκεί απλά το διάλυμα να είναι υπέρκορο, αλλά η συγκέντρωση της ουσίας στο διάλυμα θα πρέπει να ξεπερνά ένα όριο, το οποίο καλείται μετασταθές όριο. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί με τα Σχήματα 2.1 και 2.2 που φαίνονται παρακάτω:



Σχήμα 2.1: Διάγραμμα διαλυτότητας και μετασταθούς περιοχής (Yu and Reutzel-Edens, 2003)



Σχήμα 2.2: Διάφορες καταστάσεις σταθερότητας (Myerson, 2002).

Στο Σχήμα 2.1, η συμπαγής γραμμή αντιστοιχεί στη καμπύλη διαλυτότητας της ουσίας. Η περιοχή κάτω από τη συμπαγή γραμμή αντιστοιχεί σε ακόρεστο διάλυμα και σε ευσταθή κατάσταση και η κρυστάλλωση δεν συμβαίνει καθώς ο υπερεκρεσμός είναι μηδενικός. Η περιοχή πάνω από τη συμπαγής γραμμή αντιστοιχεί σε υπέρκορο και μη ευσταθές διάλυμα και πλέον η κρυστάλλωση είναι

θερμοδυναμικά εφικτή. Το μετασταθές όριο ορίζεται από τη διακεκομμένη γραμμή και χωρίζει τη μη σταθερή περιοχή σε δύο ζώνες, τη μετασταθή (metastable) και την ασταθή (labile). Ένα υπέρκορο διάλυμα που δεν περιέχει κρυστάλλους, μπορεί να παραμείνει στη μετασταθή περιοχή για μεγάλο διάστημα χωρίς τη δημιουργία κρυστάλλων. Η κατάσταση ενός τέτοιου διαλύματος απεικονίζεται στο Σχήμα 2.2 (γ). Για να μεταβληθεί η κατάσταση αυτού του διαλύματος απαιτείται μια μεγάλη διαταραχή του συστήματος και άρα η κρυστάλλωση δεν συμβαίνει αυθόρμητα. Αντίθετα, στην ασταθή κατάσταση (Σχήμα 2.2 (β)) μια απείρως μικρή διαταραχή μπορεί να μεταβάλει τη κατάσταση του διαλύματος. Το εύρος της μετασταθούς περιοχής εξαρτάται από τη φύση της ουσίας και τις συνθήκες της κρυστάλλωσης (π.χ. ανάδευση, διαλύτης, θερμοκρασία, πίεση, παρουσία ή μη ακαθαρσιών, χαρακτηριστικά επιφάνειας κρυσταλλωτήρα) (Yu and Reutzl-Edens, 2003).

2.2. Κινητική κρυστάλλωσης

Σε αυτή την ενότητα περιγράφονται τα φαινόμενα που σχετίζονται με τη κινητική σχηματισμού των κρυστάλλων, τα οποία είναι η πυρηνογέννεση, η κρυσταλλική ανάπτυξη, η συσσωμάτωση, η θραύση και η φθορά.

2.2.1. Πυρηνογέννεση (Nucleation)

Πυρηνογέννεση ονομάζεται το φαινόμενο κατά το οποίο δημιουργούνται πυρήνες της υπό κρυστάλλωση ουσίας σε ένα υπέρκορο διάλυμα. Η πυρηνογέννεση διακρίνεται σε πρωτογενή ή δευτερογενή ενώ η πρωτόγεννης πυρηνογέννεση μπορεί να είναι ομογενής ή ετερογενής.

Κατά το στάδιο της πυρηνογέννεσης, οι πυρήνες των κρυστάλλων σχηματίζονται από διάφορα είδη σωματιδίων όπως άτομα, μόρια και ιόντα. Λόγω της τυχαίας κίνησης αυτών των σωματιδίων είναι δυνατόν να σχηματιστεί ένα συσσωμάτωμα, μια σχετικά χαλαρή ομάδα σωματιδίων, η οποία εξαφανίζεται γρήγορα. Ωστόσο, κάποιες φορές τα σωματίδια ενώνονται και σχηματίζουν ένα «έμβρυο» το οποίο έχει τα χαρακτηριστικά της διάταξης πλέγματος και αποτελεί μια νέα, ξεχωριστή φάση. Αν ο υπερκορεσμός είναι μεγάλος, το έμβρυο αυτό μεγαλώνει και αποκτά τέτοιο μέγεθος ώστε να βρίσκεται σε θερμοδυναμική ισορροπία με το

διάλυμα. Όταν συμβεί αυτό, το έμβρυο ονομάζεται πυρήνας και πλέον δεν μπορεί να διαλυθεί αλλά αναπτύσσεται σχηματίζοντας ένα κρύσταλλο . (McCabe et al., 2017).

Πρωτογενής πυρηνογέννεση (Primary Nucleation)

Η πρωτογενής πυρηνογέννεση αναφέρεται στο σχηματισμό μικρών σωματιδίων σε ένα υπέρκορο ομογενές διάλυμα στο οποίο δεν προϋπήρχαν κρύσταλλοι. Η πρωτογενής πυρηνογέννεση ονομάζεται είτε ομογενής, όταν ο σχηματισμός των πυρήνων γίνεται σε ένα ομογενές ρευστό και δεν επηρεάζεται από οποιαδήποτε στερεά, συμπεριλαμβανομένων των τοιχωμάτων του δοχείου, είτε ετερογενής όταν τα στερεά σωματίδια ξένων ουσιών επηρεάζουν το ρυθμό πυρηνογέννεσης λειτουργώντας ως καταλύτες (McCabe et al., 2017).

Ο ρυθμός πρωτογενής πυρηνογέννεσης (J) περιγράφεται από την εξίσωση (Kramer, 2015):

$$J = A e^{\frac{-\Delta G}{kT}} = A e^{\frac{-16\pi n^2 \gamma^3}{3k^3 T^3 \ln^2 s}} \quad (\text{Error})$$

Όπου k , είναι η σταθερά Boltzmann και ΔG είναι η διαφορά της ελεύθερης ενέργειας Gibbs μεταξύ ενός μικρού σωματιδίου της ουσίας και της διαλυμένης ουσίας στο διάλυμα. Ακόμη, ο ρυθμός πυρηνογέννεσης μπορεί να εκφραστεί και σαν συνάρτηση του υπέρκορεσμού σε σταθερή θερμοκρασία (Mullin, 2001, Tavare, 1995, Kashchiev and Rosmalen, 2003):

$$J = k_n S^n \quad (\text{Error})$$

$$J = k_n \Delta C^n \quad (\text{Error})$$

$$J = A S e^{\frac{-B}{\ln^2 s}} \quad (\text{Error})$$

Όπου k_n είναι η σταθερά του ρυθμού πυρηνογέννεσης στη δεδομένη θερμοκρασία.

Δευτερογενής πυρηνογέννεση (Secondary Nucleation)

Στη πράξη, το φαινόμενο που κυριαρχεί στις περισσότερες διεργασίες κρυστάλλωσης είναι η δευτερογενής πυρηνογέννεση. Σε αυτό το είδος πυρηνογέννεσης, ο σχηματισμός πυρήνων οφείλεται στην παρουσία υπάρχοντων μακροσκοπικών κρυστάλλων και στην αλληλεπίδραση τους με το περιβάλλον. Υπάρχουν δύο είδη δευτερογενής πυρηνογέννεσης, εκ των οποίων, το ένα οφείλεται στη διάτμηση στο ρευστό και το άλλο στις συγκρούσεις ανάμεσα στους κρυστάλλους ή ανάμεσα στους κρυστάλλους και τα τοιχώματα του κρυσταλλωτήρα ή των πτερυγίων του αναδευτήρα (McCabe et al., 2017). Πολλές πειραματικές μετρήσεις έχουν δείξει ότι η δευτερογενής πυρηνογέννεση έχει τη κυρίαρχη επίδραση στην απόδοση της κρυστάλλωσης στη βιομηχανική πρακτική καθώς αποτελεί σημαντική πηγή πυρήνων (Paramichail, 1999, Shi et al., 1990). Επιπλέον, η δευτερογενής πυρηνογέννεση έχει χαμηλότερη ενέργεια ενεργοποίησης σε σχέση με τη πρωτογενή και μπορεί να ενεργοποιηθεί σε χαμηλότερα επίπεδα υπερκορεσμού (McLeod et al., 2010).

Για το ρυθμό της δευτερογενούς πυρηνογέννεσης (B) έχουν προταθεί αρκετές σχέσεις, ορισμένες από τις οποίες είναι οι εξής σχέσεις (Choong & Smith, 2004, Tavare, 1995, Quintana-Hernandez, et al., 2004) :

$$B = k_b M^j S^b \quad (\text{Error})$$

$$B = k_b M^j \Delta C^b \quad (\text{Error})$$

$$B = k_b M^j N_{rpm}^p \quad (\text{Error})$$

Όπου η σταθερά k_b μπορεί να είναι συνάρτηση διαφόρων ιδιοτήτων, M είναι η πυκνότητα μάγματος, δηλαδή το κρυσταλλικό φορτίο ανά μονάδα όγκου, N_{rpm} ο ρυθμός ανάδευσης και οι εκθέτες j και b είναι σταθερές. (Tavare, 1995).

2.2.2 Κρυσταλλική ανάπτυξη (Crystal Growth)

Κρυσταλλική ανάπτυξη καλείται το φαινόμενο κατά το οποίο οι πυρήνες που έχουν σχηματιστεί κατά τη διάρκεια της πυρηνογένεσης αναπτύσσονται δημιουργώντας μακροσκοπικούς κρυστάλλους. Η ανάπτυξη των κρυστάλλων είναι μια διεργασία διάχυσης, η οποία τροποποιείται με την επίδραση των στερεών επιφανειών πάνω στις οποίες γίνεται η ανάπτυξη (McCabe et al., 2017).

Για το ρυθμό της κρυσταλλικής ανάπτυξης έχουν προταθεί οι εξής εμπειρικές σχέσεις (Choong & Smith, 2004, Tavare, 1995, Qiu & Ramuson, 1994):

$$G = k_g S^g \quad (\text{Error})$$

$$G = \frac{1}{A_T} \frac{dW}{dt} = k_g \Delta C^g \quad (\text{Error})$$

$$G = k_g S^g N_{rpm}^q \quad (\text{Error})$$

Όπου η σταθερά του ρυθμού κρυσταλλικής ανάπτυξης, k_g , μπορεί να εξαρτάται από τη θερμοκρασία, το μέγεθος του κρυστάλλου, τις υδροδυναμικές συνθήκες και τη παρουσία προσμίξεων.

2.2.3 Συσσωμάτωση (Agglomeration)

Η συσσωμάτωση είναι ένα φαινόμενο κατά το οποίο δύο ή περισσότεροι κρύσταλλοι έρχονται σε επαφή για μεγάλο χρονικό διάστημα με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται μεταξύ τους μια κρυσταλλική γέφυρα και να σχηματίζεται μια ενιαία οντότητα. Η συσσωμάτωση διακρίνεται σε πρωτογενή, όπου οι κρύσταλλοι αναπτύσσονται μη φυσιολογικά με αποτέλεσμα να δημιουργούνται συσσωματώματα λόγω των απολήξεων, και σε δευτερογενή όπου τα συσσωματώματα δημιουργούνται λόγω των συγκρούσεων μεταξύ των κρυστάλλων (Hollander, 2002).

Η συσσωμάτωση των κρυστάλλων είναι συνήθως ανεπιθύμητο φαινόμενο καθώς τα συσσωματώματα οδηγούν στη μείωση της καθαρότητας. Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις η δημιουργία συσσωματωμάτων μπορεί να διευκολύνει τις περαιτέρω διεργασίες που θα ακολουθήσουν μετά τη κρυστάλλωση και έτσι ο

ελεγχόμενος σχηματισμός συσσωματωμάτων μπορεί να είναι επιθυμητός (Alander et al., 2004, Lindenberg et al., 2008).

Η συσσωμάτωση δύο σωματιδίων που έχουν όγκο u και $(v-u)$ αντίστοιχα, μπορεί να περιγραφεί από τις παρακάτω εξισώσεις γέννησης και θανάτου (birth and death functions) (Tavare and Patwardhan, 1992):

$$B(u) = \frac{1}{2} \int_0^u k(u, v-u) n(u) n(v-u) du \quad (\text{Error! No text of specifiec})$$

$$G(u) = n(u) \int_0^\infty k(v, u) n(u) du \quad (\text{Error! No t})$$

Όπου $k(u, v-u)$ είναι ο πυρήνας συσσωμάτωσης και εκφράζει τη συχνότητα των συγκρούσεων μεταξύ των σωματιδίων όγκου u και $(v-u)$, που καταλήγουν στο σχηματισμό σωματιδίου όγκου v . Ο παράγοντας $(1/2)$ στη πρώτη εξίσωση χρησιμοποιείται για να εξασφαλιστεί ότι οι συγκρούσεις δεν υπολογίζονται δυο φορές.

Ο πυρήνας συσσωμάτωσης, $k(u, v-u)$, εξαρτάται από το περιβάλλον και τις φυσικές δυνάμεις που καθορίζουν το μηχανισμό της συσσωμάτωσης, η οποία καθορίζει τη λειτουργική του μορφή. Παρόλο που πολλές θεωρητικές και εμπειρικές μορφές του πυρήνα συσσωμάτωσης είναι διαθέσιμες για τη περιγραφή του φαινομένου, μπορεί να είναι απαραίτητο να γίνει η υπόθεση ότι ο πυρήνας συσσωμάτωσης είναι ανεξάρτητος του όγκου τουλάχιστον για ένα μικρό εύρος πειραματικών συνθηκών που χρησιμοποιούνται για τη ταυτοποίηση των παραμέτρων των δυναμικών διεργασιών (Tavare and Patwardhan, 1992).

2.2.4 Θραύση και φθορά (Breakage and Attrition)

Η φθορά και η θραύση των σωματιδίων εμφανίζεται σε πολλές διεργασίες. Η φθορά αναφέρεται στο φαινόμενο κατά το οποίο ορισμένα μικρά κομμάτια κρυστάλλου αποκολλώνται από την επιφάνεια του μητρικού κρυστάλλου και

αιωρούνται στο διάλυμα, ενώ η θραύση αφορά τη διάσπαση του κρυστάλλου σε μικρότερους (Biscans, 2004).

Οι κυριότεροι μηχανισμοί της φθοράς είναι οι εξής (Synowiec et al., 1993):

- Τάσεις λόγω συγκρούσεων (συγκρούσεις μεταξύ κρυστάλλων, συγκρούσεις κρυστάλλων-τειχών, συγκρούσεις-αναδευτήρα)
- Τάσεις προκαλούμενες από το ρευστό (διατμητικές τάσεις, τάσεις οπισθέλκουσας, τάσεις πίεσης).

Για τη περιγραφή του φαινομένου της θραύσης απαιτείται η γνώση του ρυθμού θραύσης καθώς και ο αριθμός και το μέγεθος των σωματιδίων που δημιουργούνται από τη θραύση. Η θραύση ενός σωματιδίου όγκου v σε σωματίδια όγκου u και $(v-u)$ εκφράζεται από τις σχέσεις (Symeonidis, 1997):

$$B(u) = n(u) \int_0^{\infty} k(v, u) n(v) dv \quad (\text{Error! No t$$

$$G(u) = n(u) \int_0^{\infty} k(v, u) dv \quad (\text{Error! No t$$

Όπου ο πυρήνας, $k(v, u)$, είναι μέτρο της συχνότητας με την οποία ένα σωματίδιο σωματιδίου όγκου v διασπάτε σε σωματίδια όγκου u και $(v-u)$.

2.3 Κατανομή μεγέθους σωματιδίων στο κρυσταλλικό προϊόν.

Το κρυσταλλικό προϊόν που εξέρχεται από τον κρυσταλλωτήρα δεν χαρακτηρίζεται από ένα μόνο μέγεθος κρυστάλλων, αλλά από μια κατανομή μεγέθους. Η κατανομή μεγέθους σωματιδίων (Crystal Size Distribution, CSD) ή άλλες στατιστικές παράμετροι, όπως το μέσο μέγεθος κρυστάλλων, χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν το κρυσταλλικό προϊόν και είναι βασικοί παράγοντες για το σχεδιασμό και τη λειτουργία του κρυσταλλωτήρα καθώς συνδέονται με τη ποιότητα του παραγόμενου προϊόντος. Είναι απαραίτητο, η κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων να ελέγχεται καθώς καθορίζει τη καταλληλότητα τους για συγκεκριμένες εφαρμογές. (Symeonidis, 1997, Nagy et al., 2011).

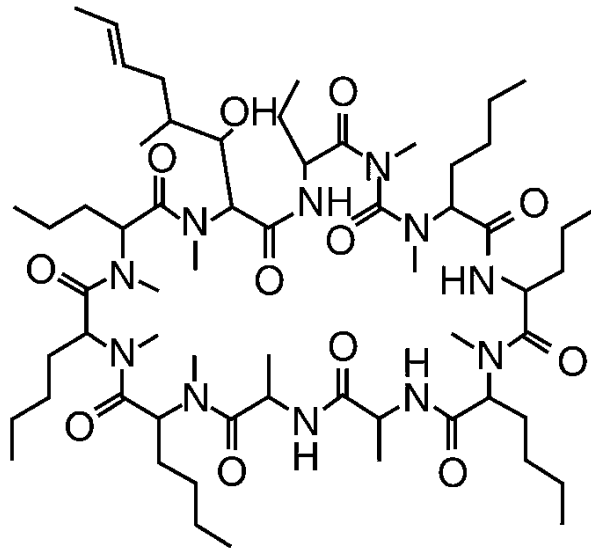
Οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τη κατανομή μεγέθους σωματιδίων είναι (Paramichail, 1999):

- Η σύνθεση της τροφής, η θερμοκρασία, η παροχή και η πιθανή μεταφορά των κρυστάλλων από προηγούμενα στάδια κρυστάλλωσης.
- Ο βαθμός υπερκορεσμού και η πυκνότητα μάγματος
- Η παρουσία διαλυτών, πρόσθετων και ξένων διεπιφανειών
- Η γεωμετρία της μονάδας κρυστάλλωσης, η υδροδυναμική, οι συνθήκες ανάμειξης και η κυκλοφορία.

2.4 Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη (CsA) είναι ένα κυκλικό, λιπόφιλο πολυπεπτίδιο με μοριακό βάρος 1202 g/mol και χημικό τύπο $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$, ενώ η χημική της δομή φαίνεται στο Σχήμα 2.3. Παράγεται φυσικά από τους μύκητες *Tolyrocladium Inflatum*, *Tolyrocladium Niveum*, και *Apsergillus Fumigatus* ενώ μπορεί να συντεθεί και χημικά χρησιμοποιώντας N-μεθυλιωμένα πεπτίδια μέσω σειράς αντιδράσεων σύζευξης ισονιτριλίου. (Kjer et al. 2010, Wenger, 1984, Wu et al., 2010).

Ανακαλύφθηκε το 1972, στο εργαστήριο του Sandoz στην Ελβετία και χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στη κλινική πράξη από τον Sir Roy Calne το 1978 σε μεταμοσχεύσεις νεφρού όπου και διαπιστώθηκε η ισχυρή ανοσοκατασταλτική της δράση καθώς και η παράταση επιβίωσης των μεταμοσχευμένων οργάνων και εκ τότε καθιερώθηκε ως ανοσοκατασταλτικός παράγοντας. (Tedesco and Haraksim, 2011).

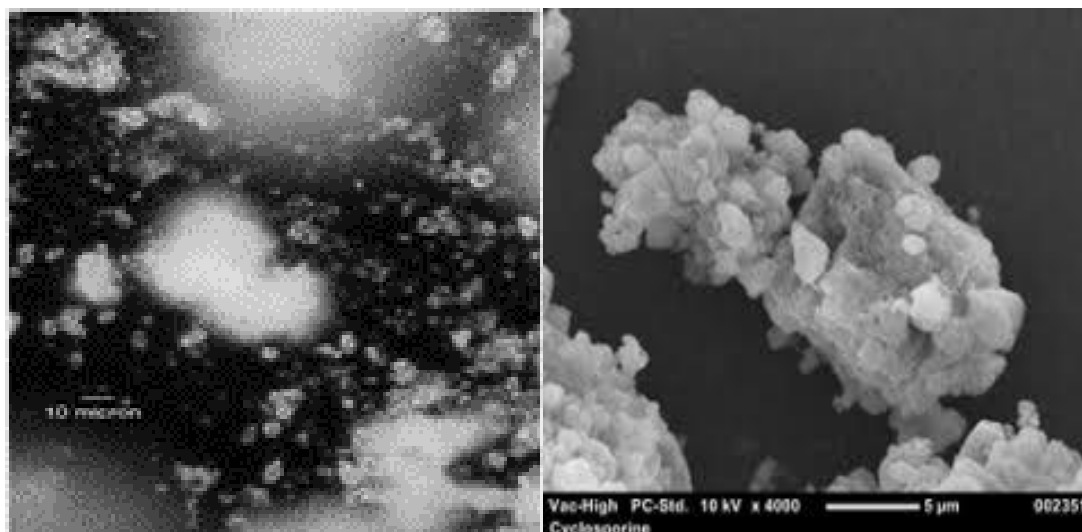


Σχήμα 2.3:Χημική δομή κυκλοσπορίνης (Archer et al., 2010)

Εκτός από την ανοσοκαταλκτική της δράση, η κυκλοσπορίνη παρουσιάζει μια ποικιλία βιολογικών δράσεων όπως αντιμυκητιακή, αντιφλεγμονώδης και αντιπαρασιτική με αποτέλεσμα να βρίσκει πολλές εφαρμογές στην ιατρική (Wiacek et al., 2020). Πλέον, έχει αναγνωριστεί ως ένα φάρμακο με ισχυρή ανοσορρυθμιστική δράση, μη κυτταροτοξικό και μη μυελοτοξικό και εκτός από τις μεταμοσχεύσεις οργάνων χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ασθενειών όπως το άσθμα, η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η χρόνια ξηροφθαλμία. (Amor et al., 2010).

Ο μηχανισμός δράσης της κυκλοσπορίνης βασίζεται στη καταστολή της κυτταρικής ανοσίας. Συγκεκριμένα, μετά τη διάχυση της στα T-κύτταρα, η κυκλοσπορίνη δημιουργεί ένα σύμπλεγμα με την κυκλοφιλίνη. Το σύμπλεγμα κυκλοσπορίνης-κυκλοφιλίνης αναστέλλει τη δραστηριότητα της καλσινευρίνης, δηλαδή του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την αποφωσφορλίωση του μεταγραφικού παράγοντα NFAT. Η εμπόδιση της αποφωσφορλίωσης του NFAT δεν επιτρέπει τη μετατόπιση του από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα για τη προώθηση των αντιδράσεων που απαιτούνται για τη σύνθεση ενός αριθμού κυτοκίνων, συμπεριλαμβανομένης της ιντελευκίνης IL2. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση της IL2, που είναι απαραίτητη για την αύξηση του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων, τα οποία διαμεσολαβούν τη κυτταρική ανοσία (Warren and Griffiths, 2008).

Διάφορες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για την απομόνωση και τον εξαγνισμό της κυκλοσπορίνης με τις κυριότερες να αποτελούν η χρωματογραφία, η κρυστάλλωση με πολυαιθυλενογλυκόλη και η συνεχή κρυστάλλωση με ακετόνη.



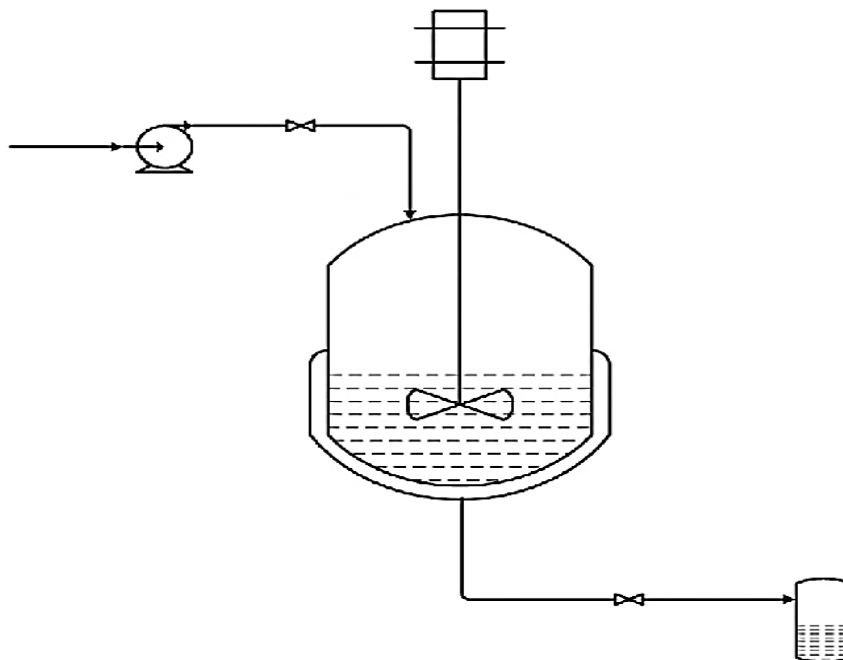
Σχήμα 2.4: Κρύσταλλοι Κυκλοσπορίνης (Alvarez et al., 2011, Lahiani-Skiba et al., 2018).

Κεφάλαιο 3 . Μοντελοποίηση και Προσομοίωση διεργασιών κρυστάλλωσης πλήρους ανάμειξης

3.1 Απλός κρυσταλλωτήρας CMSMPR

Η παρούσα εργασία θα επικεντρωθεί στη μελέτη ενός τύπου κρυσταλλωτήρα που ονομάζεται Κρυσταλλωτήρας Συνεχούς Αναμιγμένου Αιωρήματος Αναμιγμένου Προϊόντος (Continuous Mixed Suspension Mixed Product Removal- CMSMPR). Αυτός ο τύπος κρυσταλλωτήρα είναι μια συσκευή πλήρους ανάμειξης που χαρακτηρίζεται από ένα χρόνο παραμονής και από όμοιες συνθήκες στο ρεύμα εξόδου και στο εσωτερικό του. Ο κρυσταλλωτήρας αυτός περιγράφει έναν εξιδανικευμένο τύπο ροής, ωστόσο είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για τη περιγραφή πραγματικών διατάξεων με μικρά σφάλματα. Στο παρόν κεφάλαιο θα

αναπτυχθεί το μαθηματικό μοντέλο για ένα απλό κρυσταλλωτήρα CMSMPR σε ισοθερμοκρασιακή και μη ισοθερμοκρασιακή λειτουργία.



Σχήμα 3.1: Κρυσταλλωτήρας συνεχούς ροής και πλήρους ανάμειξης (Wang et al., 2017).

Πίνακας 3.1: Πίνακας Συμβόλων Κεφαλαίου 3.1.

Σύμβολο	Περιγραφή	Μονάδες
B	Ρυθμός πυρηνογένεσης	Κρύσταλλοι/hr·m ³
C	Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στην υγρή φάση	kg ουσίας/kg διαλύτη
\bar{C}	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο κρυσταλλωτήρα	kg/kg διαλύτη
C_{eq}	Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στην ισορροπία	kg/kg διαλύτη
\bar{C}_i	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα	kg/kg διαλύτη

	εισόδου	
C_{pa}	Θερμοχωρητικότητα ακετόνης	J/kg·K
C_{pmix}	Θερμοχωρητικότητα μείγματος	J/kg·K
C_{ps}	Θερμοχωρητικότητα στερεής φάσης	J/kg·K
C_{pw}	Θερμοχωρητικότητα νερού	J/kg·K
d	Διάμετρος αντιδραστήρα	m
G	Ρυθμός κρυσταλλικής ανάπτυξης	mm/hr
h	Ύψος κρυσταλλωτήρα	m
k_v	Κρυσταλλικός ογκομετρικός συντελεστής σχήματος	-
L	Μέγεθος κρυστάλλων	mm
\bar{L}	Μέσο μέγεθος κρυστάλλων	mm
L₀	Μέγεθος κρυστάλλων κατά τη πυρινογέννεση	mm
L_{max}	Μέγιστο μέγεθος κρυστάλλων	mm
m_c	Παραγωγικότητα κρυσταλλωτήρα	kg/hr
M_i	Συνολική μάζα συστατικού i	kg
M_L	Μάζα υγρής φάσης	kg
M_T	Πυκνότητα μάγματος	kg/m ³
M_s	Μάζα στερεής φάσης	kg
n	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας	Κρύσταλλοι/m ³
n_{IN}	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο ρεύμα εισόδου	Κρύσταλλοι/m ³
NoComp	Αριθμός συστατικών	-
q_{IN}	Ογκομετρική παροχή εισόδου	m ³ /h
q_{out}	Ογκομετρική παροχή εξόδου	m ³ /h
T	Θερμοκρασία κρυσταλλωτήρα	°C
T_{c,in}	Θερμοκρασία εισόδου	°C

	ψυκτικού	
$T_{c,out}$	Θερμοκρασία εξόδου ψυκτικού	$^{\circ}C$
T_{IN}	Θερμοκρασία εισόδου στον κρυσταλλωτήρα	$^{\circ}C$
T_{ref}	Θερμοκρασία αναφοράς	$^{\circ}C$
U_{TR}	Συντελεστής μεταφοράς θερμότητας	$kJ/m \cdot h \cdot K$
V	Όγκος κρυσταλλωτήρα	m^3
w	Μαζική παροχή εισόδου	kg/h
x_i	Κλάσμα μάζας συστατικού i	-
ΔH_c	Ενθαλπία κρυστάλλωσης	J/kg
ε	Ογκομετρικό κλάσμα υγρής φάσης	-
ρ_L	Πυκνότητα υγρής φάσης	kg/m^3
ρ_S	Πυκνότητα στερεής φάσης	kg/m^3
σ	Τυπική απόκλιση μεγέθους κρυστάλλων	mm
τ	Χρόνος παραμονής	hr

3.1.1 Ισοθερμοκρασιακή λειτουργία.

3.1.1.1 Μαθηματική μοντελοποίηση ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.

Για την ανάπτυξη του μαθηματικού μοντέλου του ισοθερμοκρασιακού κρυσταλλωτήρα CMSMPR, γίνονται οι εξής παραδοχές:

- Υπάρχει τέλεια ανάμειξη, δηλαδή σε κάθε σημείο του αντιδραστήρα επικρατούν οι ίδιες θερμοδυναμικές συνθήκες και η κατανομή μεγέθους των σωματιδίων είναι ομοιόμορφη.
- Δεν πραγματοποιείται κάποια χημική αντίδραση.
- Οι κρύσταλλοι βρίσκονται μόνο στη στερεή φάση και το μέγεθος τους αντιπροσωπεύεται από μία χαρακτηριστική διάσταση L .
- Τα φαινόμενα της συσσωμάτωσης, θραύσης και φθοράς θεωρούνται αμελητέα.

- Λαμβάνονται υπόψη μόνο οι κρύσταλλοι των οποίων το μέγεθος βρίσκεται μεταξύ ενός ελαχίστου (L_0) και ενός μεγίστου (L_{max}), ενώ ο αριθμός των κρυστάλλων με μέγεθος εκτός αυτού του εύρους θεωρείται αμελητέος.
- Ο ογκομετρικός συντελεστής σχήματος θεωρείται σταθερός.

Αρχικά διατυπώνεται το ισοζύγιο μάζας για αντιδραστήρα συνεχούς λειτουργίας και πλήρους ανάμειξης, απουσία χημικής αντίδρασης, το οποίο ορίζεται ως εξής:

$$V\rho_L \frac{d\bar{c}}{dt} = w(\bar{c}_{IN} - \bar{c}) \quad (3.1.1)$$

Κατά την εκκίνηση της λειτουργίας του αντιδραστήρα, θεωρείται ότι υπάρχει μηδενική ποσότητα διαλυμένης ουσίας, συνεπώς:

$$\bar{c}|_{t=0} = 0 \quad (3.1.2)$$

Η συνδυασμένη συγκέντρωση της ουσίας, που εκφράζει τη συνολική ποσότητα της στον αντιδραστήρα, τόσο σε υγρή όσο και σε στερεή κατάσταση, δίνεται από τη σχέση:

$$\bar{c} = c + \frac{M_T}{\rho} \quad (3.1.3)$$

Η πυκνότητα μάγματος, που εκφράζει τη συνολική ποσότητα στερεού ανά μονάδα όγκου στο κρυσταλλωτήρα δίνεται από τη σχέση:

$$M_T = \rho_s 10^{-12} \int_{L_0}^{L_{max}} k_v L^3 n dL \quad (3.1.4)$$

Ο χρόνος παραμονής, ορίζεται ως εξής:

$$\tau = \frac{V\rho}{w} \quad (3.1.5)$$

Η βασική μορφή του πληθυσμιακού ισοζυγίου των κρυστάλλων προκύπτει εξετάζοντας τη συσσώρευση των κρυστάλλων σε ένα διάστημα μεγέθους $[L, L+\Delta L]$. Σε αυτό το διάστημα, ο αριθμός των κρυστάλλων ανά μονάδα όγκου του πολτού ισούται με $n(L)\delta L$. Οι κρύσταλλοι εισέρχονται σε αυτό το διάστημα επειδή αναπτύσσονται από μικρότερους κρυστάλλους ενώ εξέρχονται από αυτό επειδή μεγαλώνουν σε μεγαλύτερους κρυστάλλους. Συνολικά, για το πληθυσμιακό ισοζύγιο προκύπτει:

$$\frac{\partial lnn}{\partial t} + G \frac{\partial lnn}{\partial L} + \frac{\partial G}{\partial L} + \frac{1}{\tau} \left[1 - \frac{n_{IN}}{n} \right] = 0 \quad \forall L \in (L_0, L_{max}] \quad (3.1.6)$$

Η οριακή συνθήκη για το πληθυσμιακό ισοζύγιο είναι η εξής:

$$Gn|_{L=L_0} = B_0 \quad (3.1.7)$$

Σύμφωνα με τη παραπάνω σχέση ο ρυθμός πυρηνογέννεσης στο ελάχιστο μέγεθος των κρυστάλλων, L_0 , ισούται με το ρυθμός κρυσταλλικής ανάπτυξης στο ίδιο μέγεθος.

Κατά την εκκίνηση λειτουργίας του κρυσταλλωτήρα θεωρείται ότι η λογαριθμική συνάρτηση της πυκνότητας των κρυστάλλων είναι μηδενική:

$$lnn|_{t=0} = 0 \quad \forall L \in (L_0, L_{max}] \quad (3.1.8)$$

Παρακάτω ορίζονται δύο μεγέθη που σχετίζονται με τη ποιότητα του προϊόντος, το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και η τυπική απόκλιση του μεγέθους των σωματιδίων:

$$\bar{L} = \frac{\int_{L_0}^{L_{max}} nLdL}{\int_{L_0}^{L_{max}} ndL} \quad (3.1.9)$$

$$\sigma^2 = \frac{\int_{L_0}^{L_{max}} n(L - \bar{L})^2 dL}{\int_{L_0}^{L_{max}} ndL} \quad (3.1.10)$$

Τέλος, ορίζονται η παραγωγικότητα του κρυσταλλωτήρα, δηλαδή τα κιλά στερεού που παράγονται ανά ώρα και η απόδοση της κρυστάλλωσης, ως εξής:

$$M_C = \frac{w}{\rho} \rho_s \times 10^{-12} \int_{L_0}^{L_{max}} k_v L^3 ndL \quad (3.1.11)$$

$$Yield = 100 \times \left(\frac{M_c}{wC_{in}} \right) \quad (3.1.12)$$

Λεδομένα κρυστάλλωσης κυκλοσπορίνης

Για τη περιγραφή της κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης σε διάλυμα ακετόνης είναι απαραίτητες οι εκφράσεις για τη κινητική της πυρηνογένεσης και της κρυσταλλικής ανάπτυξης καθώς και η διαλυτότητα της κυκλοσπορίνης σε διάλυμα ακετόνης. Οι σχέσεις αυτές λήφθηκαν από βιβλιογραφικά δεδομένα και τροποποιήθηκαν κατάλληλα για να συμβαδίζουν με τις μονάδες μέτρησης της παρούσας εργασίας.

Ο ρυθμός πυρηνογένεσης και κρυσταλλικής ανάπτυξης της κυκλοσπορίνης σε διάλυμα ακετόνης περιγράφονται από τις σχέσεις (Li et al., 2016):

$$B = 2.88 \times 10^{22} \times e^{-\frac{7030}{T+273}} \times \left(\frac{C}{C_{eq}} - 1 \right)^{1.5} \times M_T^{\frac{2}{3}} \quad (3.1.13)$$

$$G = 6.78 \times 10^{11} \times e^{-\frac{9057}{T+273}} \times \left(\frac{C}{C_{eq}} - 1 \right)^{1.33} \quad (3.1.14)$$

Η διαλυτότητα της κυκλοσπορίνης σαν συνάρτηση της θερμοκρασίας δίνεται από τη σχέση (Wong et al., 2012):

$$C_{eq} = 1.485 \times 10^{-4} \times T^2 + 2.55 \times 10^{-4} \times T + 0.0599 \quad (3.1.15)$$

Τέλος, ο ογκομετρικός συντελεστής σχήματος, k_v , είναι ίσος με $\pi/6$, θεωρώντας σφαιρικούς κρυστάλλους (Diab and Gerogiorgis 2017).

3.1.1.2. Προσομοίωση Ισοθερμοκρασιακού κρυσταλλωτήρα CMSMPR

Το μοντέλο που αναπτύχθηκε παραπάνω είναι ένα σύστημα ολοκληρωτικών, μερικών και συνήθων διαφορικών και αλγεβρικών εξισώσεων και εφαρμόστηκε στο περιβάλλον του gPROMS™. Για την προσομοίωση του μοντέλου, απαιτείται ο ορισμός κάποιων μεταβλητών προκειμένου να είναι εφικτή η επίλυση του συστήματος εξισώσεων. Οι μεταβλητές αυτές, καθώς και οι παράμετροι, φαίνονται στο παρακάτω πίνακα:

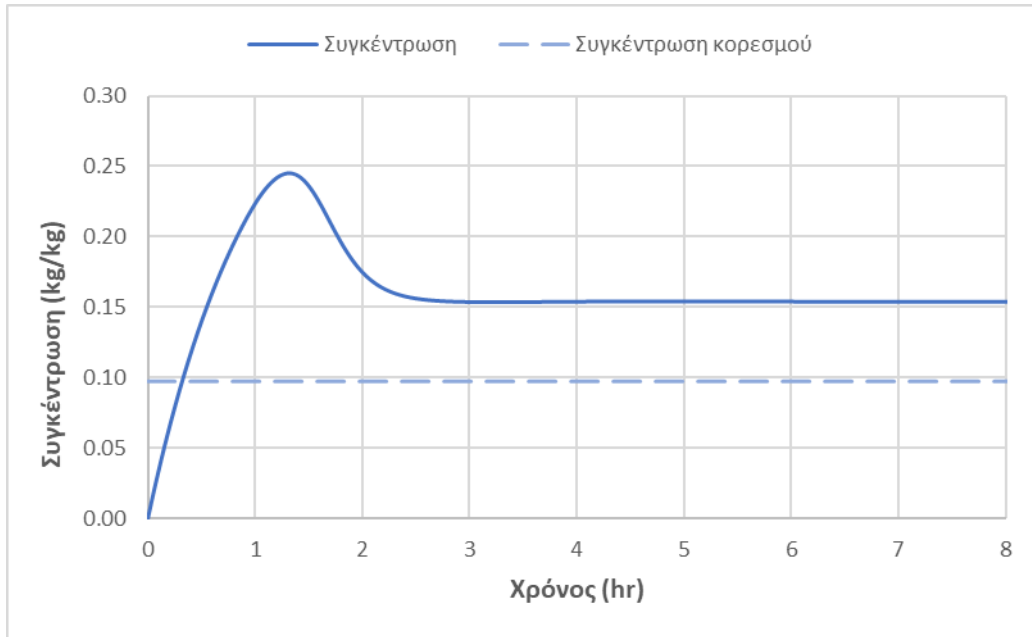
Πίνακας 3.2: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για τη προσομοίωση ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.

Σύμβολο	Τιμή	Μονάδες μέτρησης
C_{in}	0.35	kg/kg
T	15	°C
V	0.1	m^3
k_v	$\pi/6$	-
W	80	kg/h
ρ_L	784	kg/m^3
ρ_s	1300	kg/m^3

Επιπλέον, για τη δυναμική προσομοίωση του μοντέλου θεωρείται ότι στην αρχή υπάρχει μόνο διαλύτης μέσα στο κρυσταλλωτήρα, συνεπώς η αρχική συγκέντρωση της ουσίας είναι μηδενική ($\bar{C} = 0$). Ακόμη, θεωρείται ότι το ρεύμα εισόδου δεν περιέχει καθόλου κρυστάλλους, ωστόσο για αριθμητικούς λόγους η αρχική πυκνότητα των κρυστάλλων όλων των μεγεθών ορίζεται ίση με **1 κρύσταλλος/ $m \cdot m^3$** , που αντιστοιχεί σε μηδενική λογαριθμική πυκνότητα ($\ln n_{in} = 0$).

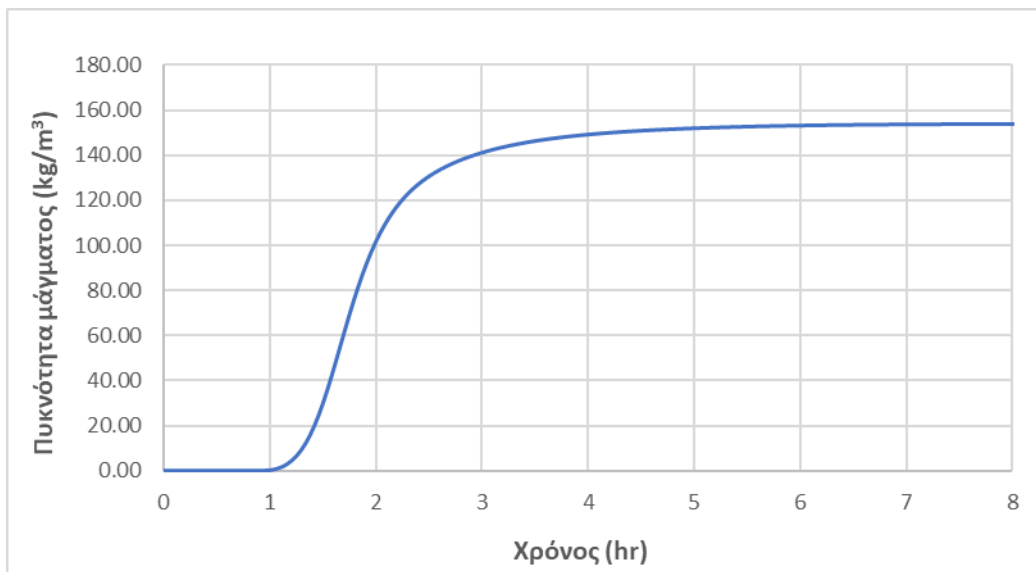
Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης θα αποδοθούν με τα διαγράμματα των κυριότερων μεταβλητών συναρτήσει του χρόνου.

Αρχικά, στο Σχήμα 3.2 παρατίθεται η συγκέντρωση της ουσίας στην υγρή φάση εντός του κρυσταλλωτήρα, καθώς και η συγκέντρωση κορεσμού, η οποία είναι σταθερή λόγω της ισοθερμοκρασιακής λειτουργίας του κρυσταλλωτήρα. Όπως φαίνεται, η συγκέντρωση αυξάνεται αρχικά γραμμικά μέχρι ένα μέγιστο ενώ στη συνέχεια μειώνεται καθώς ξεκινά η παραγωγή κρυστάλλων και ορισμένη ποσότητα της κυκλοσπορίνης μεταβαίνει από την υγρή στη στερεή φάση. Από το διάγραμμα φαίνεται ότι η κρυστάλλωση ξεκινά λίγο μετά τη 1 ώρα.



Σχήμα 3.2: Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR

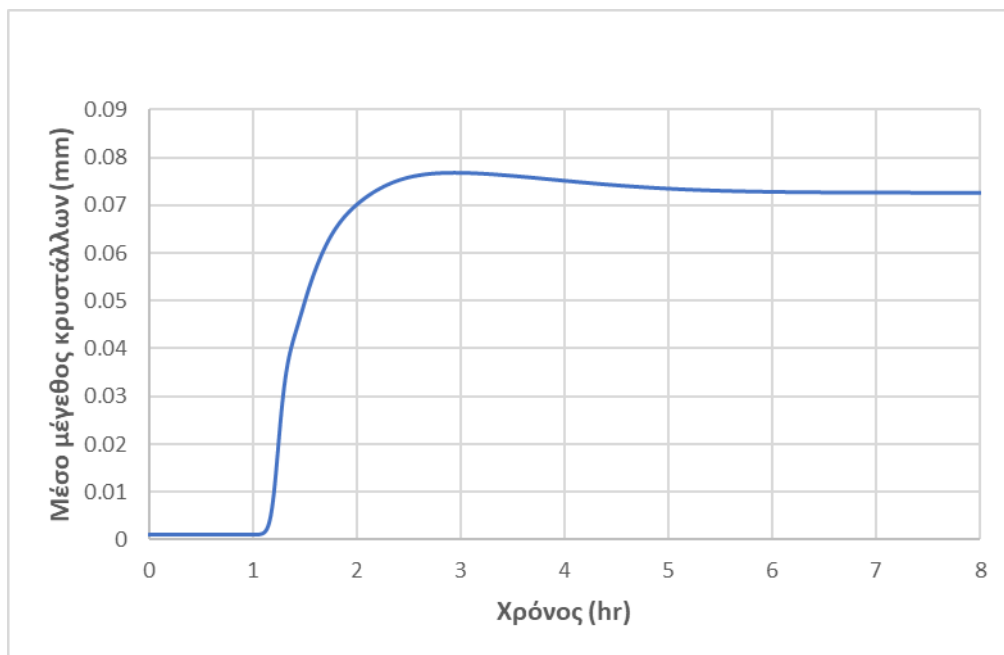
Στη συνέχεια, παρατίθεται η χρονική μεταβολή της πυκνότητας μάγματος:



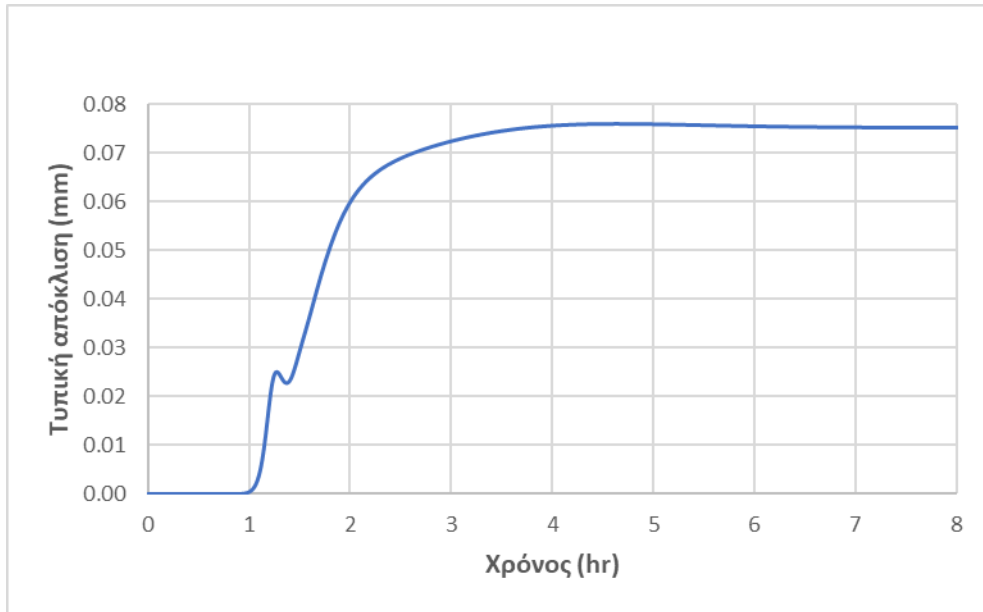
Σχήμα 3.3: Πυκνότητα μάγματος συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

Η πυκνότητα μάγματος είναι αρχικά μηδενική καθώς δεν υπάρχει στερεή φάση εντός του κρυσταλλωτήρα. Με την έναρξη της κρυστάλλωσης στη 1 ώρα, η πυκνότητα αρχίζει να αυξάνεται ενώ η μόνιμη κατάσταση επιτυγχάνεται στις 5 ώρες λειτουργίας.

Στα Σχήματα 3.4 και 3.5 απεικονίζονται το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων καθώς και η τυπική απόκλιση του μεγέθους. Όπως είναι αναμενόμενο και τα δύο μεγέθη έχουν αρχικά μηδενική τιμή ενώ με την έναρξη της κρυστάλλωσης αυξάνονται. Το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων αρχικά αυξάνεται μέχρι περίπου τις 3 ώρες, όπου παρουσιάζει μια μικρή μείωση μέχρι να σταθεροποιηθεί στις 5 ώρες λειτουργίας. Η τυπική απόκλιση του μεγέθους αυξάνεται συνεχώς και σταθεροποιείται στις 5 ώρες.

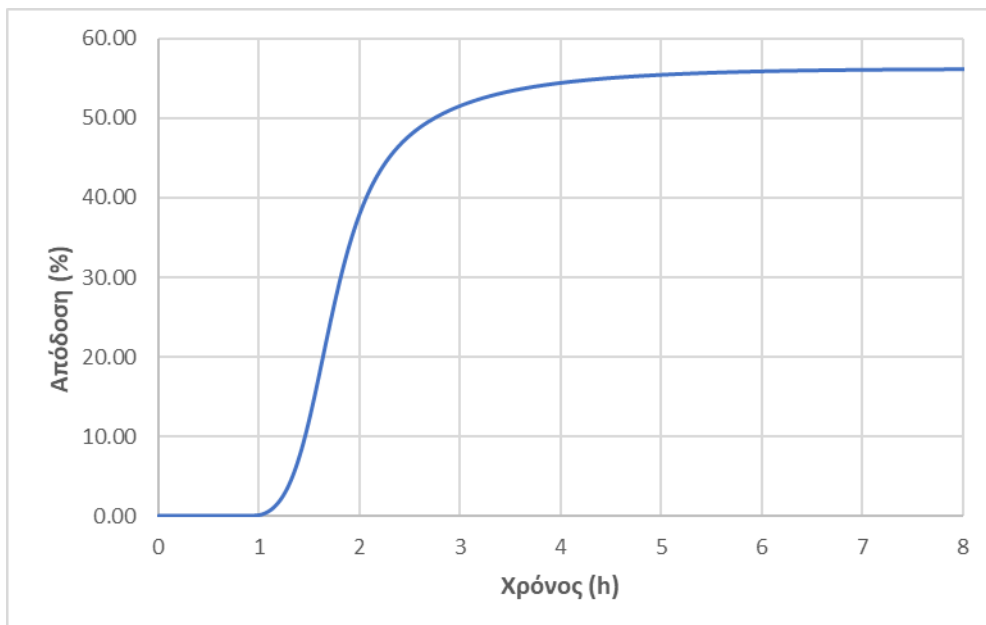


Σχήμα 3.4: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.



Σχήμα 3.5: Τυπική απόκλιση συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

Τέλος φαίνεται το διάγραμμα της απόδοσης συναρτήσει του χρόνου:



Σχήμα 3.6: Απόδοση συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

3.1.2 Μη ισοθερμοκρασιακή λειτουργία.

3.1.2.1 Μαθηματική μοντελοποίηση μη Ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.

Για την ανάπτυξη του μαθηματικού μοντέλου αντιδραστήρα συνεχούς ροής και πλήρους ανάμειξης μη ισοθερμοκρασιακής λειτουργίας, γίνονται επιπλέον οι εξής παραδοχές:

- Θεωρείται ότι δεν πραγματοποιείται εξάτμιση του διαλύτη και στον κρυσταλλωτήρα υπάρχουν μόνο η υγρή και η στερεή φάση.
- Ο αριθμός των συστατικών στο κρυσταλλωτήρα είναι ίσος με *NoComp* και η διαλυμένη ουσία είναι πάντα το 1^ο συστατικό.
- Για τη ψύξη του κρυσταλλωτήρα χρησιμοποιείται νερό ψύξης, το οποίο κυκλοφορεί μέσα σε μανδύα, ενώ η δυναμική του μανδύα δεν λαμβάνεται υπόψη.
- Οι πιθανές θερμικές απώλειές του συστήματος δεν λαμβάνονται υπόψη καθώς θεωρούνται αμελητέες.
- Η πυκνότητα της υγρής φάσης θα θεωρηθεί ίση με του διαλύτη λόγω έλλειψης δεδομένων ενώ οι ιδιότητες της στερεής φάσης θα θεωρηθούν σταθερές ανεξάρτητες από τη θερμοκρασία.
- Κατά τη μοντελοποίηση του ισοζυγίου ενέργειας δεν λαμβάνονται υπόψη η ενέργεια που προσφέρεται στο σύστημα λόγω ανάδευσης καθώς και η δυναμική και κινητική ενέργεια.

Το ισοζύγιο μάζας για κάθε συστατικό περιγράφεται ως εξής:

$$\frac{dM_i}{dt} = q_{in} \bar{C}_{i,in} - q_{out} \bar{C}_{i,out}, \quad i = 1, \dots, NoComp \quad (3.1.16)$$

Η συνολική ποσότητα της διαλυμένης ουσίας στο κρυσταλλωτήρα ισούται με τη ποσότητα της στην υγρή και στη στερεή φάση. Στη στερεή φάση υπάρχει μόνο η διαλυμένη ουσία, συνεπώς θα ισχύει:

$$M_1 = M_s + M_L x_1 \quad (3.1.17)$$

Αντίστοιχα, η συνολική ποσότητα των υπόλοιπων συστατικών που βρίσκονται μόνο στην υγρή φάση θα είναι:

$$\mathbf{M}_i = \mathbf{M}_L \mathbf{x}_i, \quad i = 2, \dots, \text{NoComp} \quad (3.1.18)$$

Κατά την εκκίνηση λειτουργία του κρυσταλλωτήρα θεωρείται ότι δεν υπάρχει καθόλου διαλυμένη ουσία, συνεπώς για κλάσμα μάζας της θα ισχύει:

$$\mathbf{x}_1|_{t=0} = \mathbf{0} \quad (3.1.19)$$

Η συνδυασμένη συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας καθώς και των υπόλοιπων συστατικών θα είναι:

$$\bar{\mathbf{C}}_1 \mathbf{V} = \mathbf{M}_s + \mathbf{M}_1 \mathbf{x}_1 \quad (3.1.20)$$

$$\bar{\mathbf{C}}_i \mathbf{V} = \mathbf{M}_i \mathbf{x}_i, \quad i = 2, \dots, \text{NoComp} \quad (3.1.21)$$

Η συνολική μάζα της στερεής φάσης θα είναι:

$$\mathbf{M}_s = \mathbf{M}_T \mathbf{V} \quad (3.1.22)$$

Για τα κλάσματα μάζας των συστατικών ισχύει:

$$\sum_{i=1}^{\text{NoComp}} \mathbf{x}_i = \mathbf{1} \quad (3.1.23)$$

Ο όγκος του κρυσταλλωτήρα υπολογίζεται ως εξής:

$$\mathbf{V} = \mathbf{h} \frac{\pi d^2}{4} \quad (3.1.24)$$

Για τον έλεγχο του συνολικού όγκου εισάγεται ένα ολοκληρωτικός- αναλογικός (PI) ρυθμιστής, ο οποίος ελέγχει τη παροχή εξόδου σύμφωνα με τη σχέση:

$$\mathbf{q}_{out} = \mathbf{q}_{out}^{SS} + \mathbf{K}(\mathbf{e}(t)) + \frac{1}{\tau_I} \int_0^t \mathbf{e}(t') dt' \quad (3.1.25)$$

Όπου:

$$\mathbf{e}(t) = \mathbf{h} - \mathbf{h}_{sp} \quad (2.1.26)$$

Κατά την εκκίνηση λειτουργίας του κρυσταλλωτήρα θα ισχύει:

$$\mathbf{h}|_{t=0} = \mathbf{0} \quad (3.1.27)$$

Το ισοζύγιο ενέργειας διατυπώνεται ως εξής:

$$V\rho_L \frac{d(TCp_{mix})}{dt} = q_{in}\rho_L [Cp_{mix,IN}(T_{IN} - T_{ref}) + \Delta H_c x_{i,IN}] - q_{out} [\varepsilon\rho_L Cp_{mix} + (1 - \varepsilon)\rho_s Cp_s (T - T_{ref}) + \Delta H_c x_i] - Q_j \quad (3.1.28)$$

Το κλάσμα όγκου της υγρής φάσης δίνεται από τη σχέση:

$$\varepsilon = \frac{M_L}{\rho_L V} \quad (3.1.30)$$

Για τη θερμοκρασία του κρυσταλλωτήρα κατά την εκκίνηση θα ισχύει:

$$T|_{t=0} = T_{IN} \quad (3.1.31)$$

Η πυκνότητα της υγρής φάσης δίνεται από τη σχέση:

$$\rho_L = 1089.2 - 0.9085(T + 273) \quad (3.1.32)$$

Η θερμοχωρητικότητα του διαλύτη και του μίγματος δίνεται από τις σχέσεις:

$$Cp_\alpha = 1337 + 2.7752(T + 273) \quad (3.1.33)$$

$$Cp_{MIX} = x_1 Cp_s + (1 - x_1) Cp_\alpha \quad (3.1.34)$$

Για τη θερμότητα που απάγεται μέσω του νερού ψύξης στο μανδύα ισχύουν οι σχέσεις:

$$Q_j = U_{TR} A (T - T_{c,out}) \quad (3.1.35)$$

$$Q_j = q_c Cp_w (T_{c,in} - T_{c,out}) \quad (3.1.36)$$

Όπου, η θερμοχωρητικότητα του νερού ψύξης περιγράφεται από τη σχέση:

$$Cp_w = -9 \cdot 10^{-5} \cdot T^3 + 0.03 \cdot T^2 - 1.6 \cdot T + 4206.5 \quad (3.1.37)$$

Οι σχέσεις που αφορούν τη κινητική της κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης καθώς και το πληθυσμιακό ισοζύγιο παραμένουν ίδιες με την υπό ενότητα 3.1.1

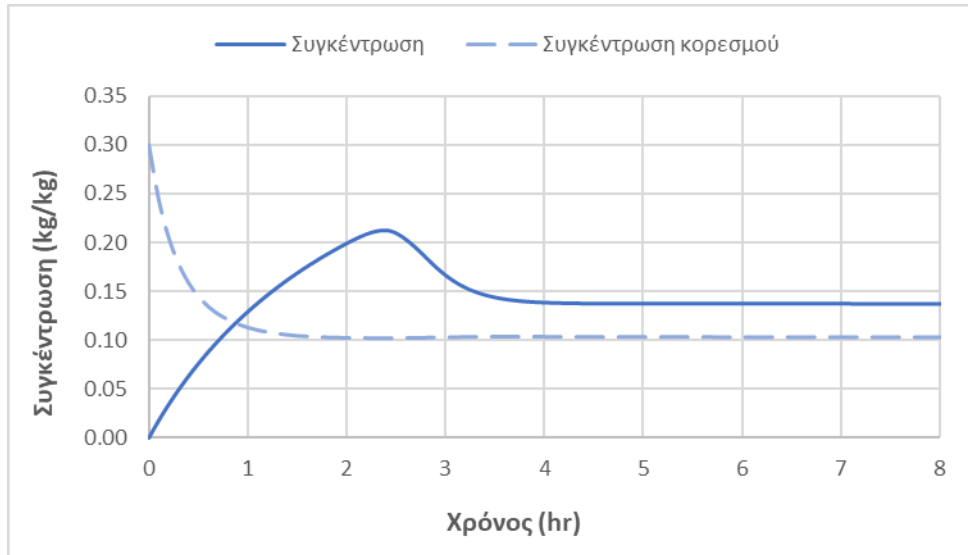
3.1.2.2 Προσομοίωση μη ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.

Στο παρακάτω πίνακα δίνονται οι τιμές των μεταβλητών και παραμέτρων που ορίστηκαν για τη δυναμική προσομοίωση του μαθηματικού μοντέλου.

Πίνακας 3.3: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για τη προσομοίωση μη ισοθερμοκρασιακού CMSMPR.

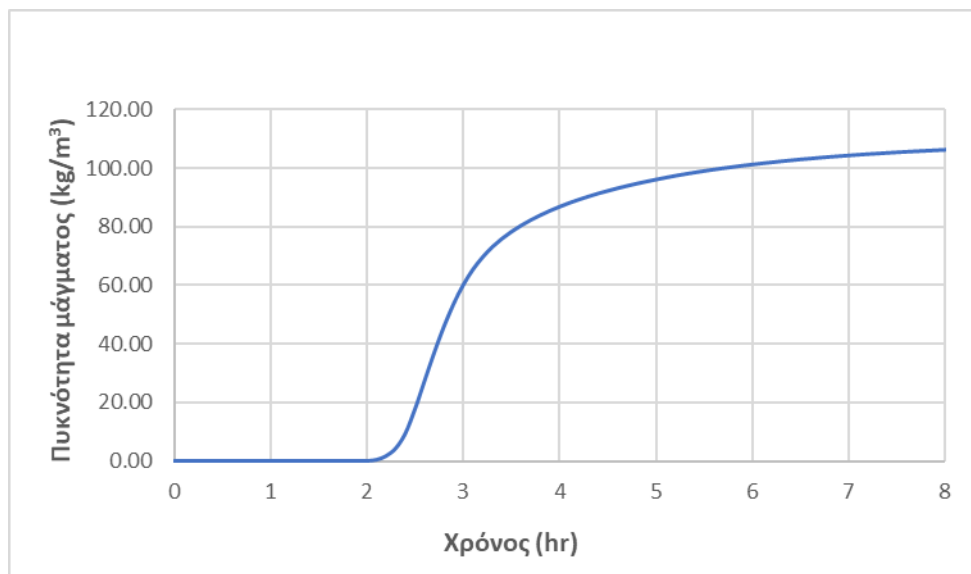
Σύμβολο	Τιμή	Μονάδες μέτρησης
$C_{in(1)}$	300	kg/m ³
$C_{in(2)}$	1000	kg/m ³
d	0.95	m
h_{sp}	1	m
K	0.8	-
k_v	$\pi/6$	-
q_{in}	0.3	m ³ /hr
q^{ss}_{out}	0.3	m ³ /hr
q_c	300	kg/hr
$T_{C,IN}$	10	°C
T_{IN}	40	°C
T_{ref}	25	°C
U	3.5×10^5	J/m ² ×°C×h
V	0.1	m ³
ρ_s	1300	kg/m ³
τ_i	3.5	hr

Στο Σχήμα 3.7 απεικονίζεται η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στην υγρή φάση με τη πάροδο του χρόνου καθώς και η συγκέντρωση κορεσμού, η οποία μεταβάλλεται λόγω της μη ισοθερμοκρασιακής λειτουργίας του κρυσταλλωτήρα. Το διάγραμμα είναι ποιοτικά παρόμοιο με το αντίστοιχο στην ισοθερμοκρασιακή λειτουργία ωστόσο η κρυστάλλωση φαίνεται ότι ξεκινά λίγο μετά τις 2 ώρες, δηλαδή αργότερα σε σχέση με την ισοθερμοκρασιακή λειτουργία.

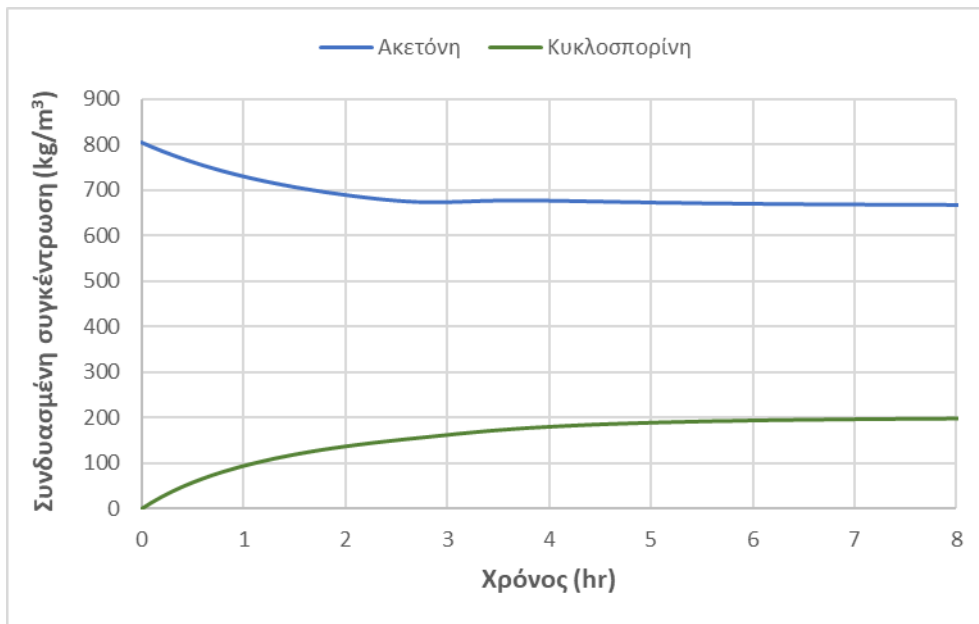


Σχήμα 3.7: Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας συναρτήσει του χρόνου σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

Στα Σχήματα 3.8 και 3.9 φαίνονται η πυκνότητα μάγματος και η συνδυασμένη συγκέντρωση του διαλύτη (ακετόνη) και της διαλυμένης ουσίας (κυκλοσπορίνης). Στην έναρξη της λειτουργίας του κρυσταλλωτήρα υπάρχει μόνο διαλύτης ενώ με τη πάροδο του χρόνου η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης εντός του κρυσταλλωτήρα αυξάνεται. Επιπλέον, η πυκνότητα μάγματος είναι αρχικά μηδενική, ενώ στις 2 ώρες αρχίζει να αυξάνεται λόγω της παραγωγής στερεού και στις 7 περίπου ώρες επιτυγχάνεται η μόνιμη κατάσταση.

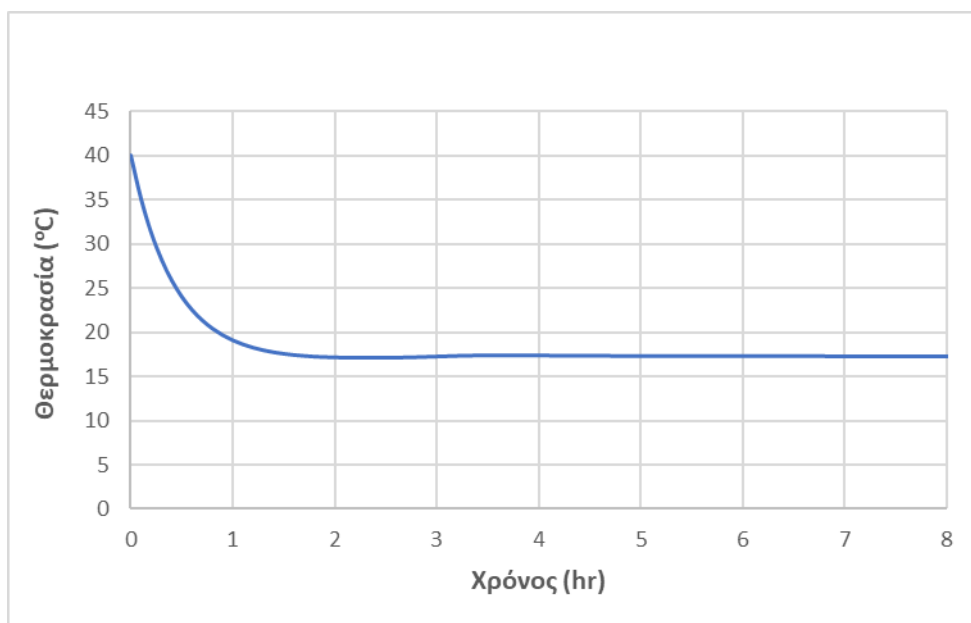


Σχήμα 3.8: Πυκνότητα μάγματος συναρτήσει του χρόνου σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.



Σχήμα 3.9: Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλύτη και διαλυμένης ουσίας συναρτήσει του χρόνου.

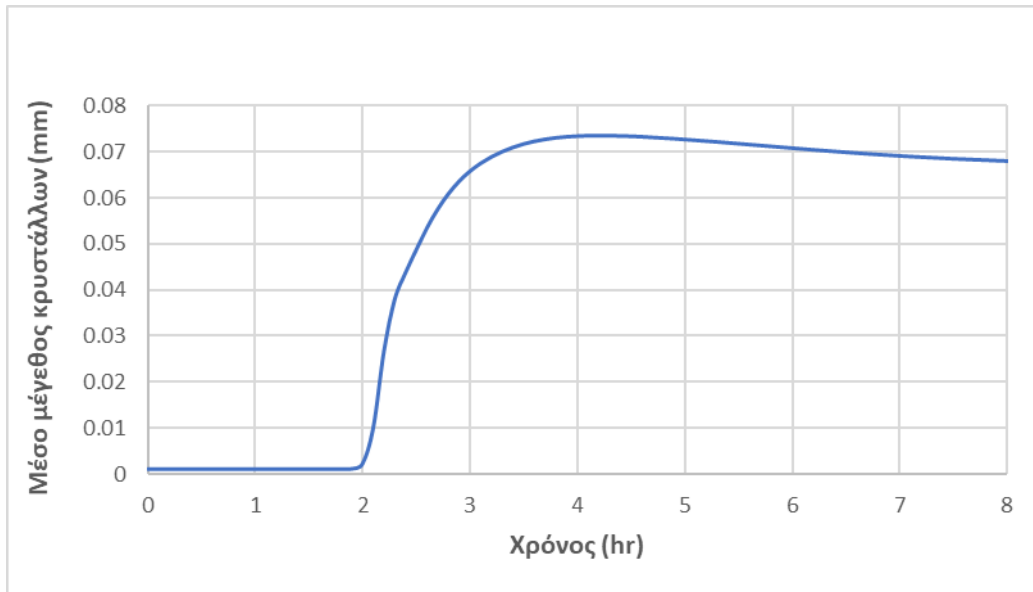
Στο Σχήμα 3.10 παρατίθεται η χρονική εξέλιξη της θερμοκρασίας εντός του κρυσταλλωτήρα. Η θερμοκρασία αρχικά μειώνεται ενώ στις 2 περίπου ώρες επιτυγχάνεται η μόνιμη κατάσταση και μένει σταθερή περίπου στους 17°C.



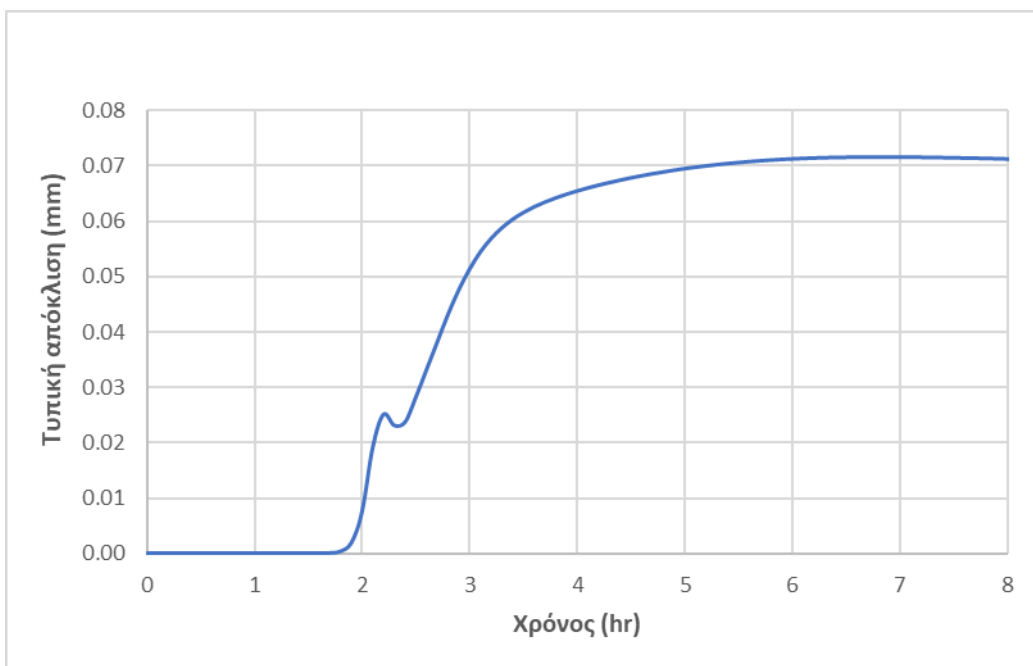
Σχήμα 3.10: Θερμοκρασία κρυσταλλωτήρα συναρτήσει του χρόνου.

Τέλος, στα Σχήματα 3.11 και 3.12 απεικονίζονται το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και η τυπική απόκλιση συναρτήσει του χρόνου όπου η μορφή τους είναι ποιοτικά ίδια

με αυτή της ισοθερμοκρασιακής λειτουργίας ωστόσο και τα δύο μεγέθη έχουν χαμηλότερη τιμή στη μόνιμη κατάσταση.



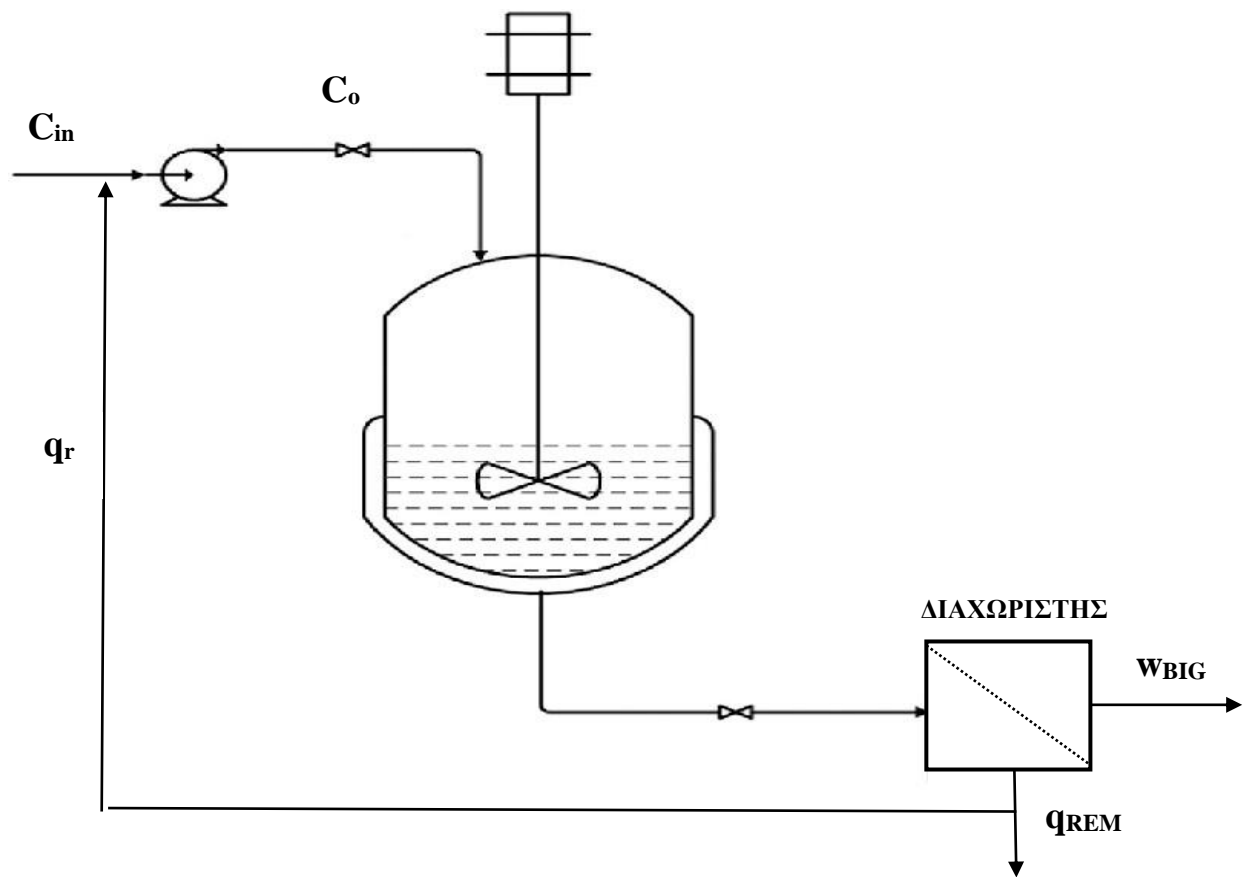
Σχήμα 3.11: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων συναρτήσει του χρόνου για μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.



Σχήμα 3.12: Τυπική απόκλιση συναρτήσει του χρόνου σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

3.2 Κρυσταλλωτήρας CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.

Στο κεφάλαιο αυτό θα μελετηθεί ένας ισοθερμοκρασιακός κρυσταλλωτήρας CMSMPR, στην έξοδο του οποίου υπάρχει διαχωριστής προκειμένου να διατηρούνται μόνο οι κρύσταλλοι με μέγεθος μεγαλύτερο από κάποιο επιθυμητό, ενώ οι κρύσταλλοι με μικρότερο μέγεθος ανακυκλώνονται στον κρυσταλλωτήρα με σκοπό να παραχθούν τελικά όσο το δυνατόν μεγαλύτεροι κρύσταλλοι.



Σχήμα 3.13: Κρυσταλλωτήρας με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων

Πίνακας 3.4: Πίνακας συμβόλων Κεφαλαίου 3.2.

Σύμβολο	Περιγραφή	Μονάδες μέτρησης
\bar{c}	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο κρυσταλλωτήρα	kg/m ³
\bar{c}_o	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα εισόδου	kg/m ³
\bar{c}_r	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα ανακύκλωσης	kg/m ³
\bar{c}_{rem}	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα διαχωρισμού	kg/m ³
\bar{L}	Μέσο μέγεθος κρυστάλλων στο κρυσταλλωτήρα	mm
L_o	Μέγεθος κρυστάλλων κατά τη πυρινογέννεση	mm
L_{BIG}	Μέσο μέγεθος κρυστάλλων στο προϊόν	mm
L_{cut}	Μέγεθος κρυστάλλου διαχωρισμού	mm
L_{max}	Μέγιστο μέγεθος κρυστάλλων	mm
n	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο κρυσταλλωτήρα	Κρύσταλλοι/m ³
n_{IN}	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο ρεύμα τροφοδοσίας	Κρύσταλλοι/m ³
n_o	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο ρεύμα εισόδου	Κρύσταλλοι/m ³

n_r	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο ρεύμα ανακύκλωσης	Κρύσταλλοι/m ³
q_{BIG}	Ογκομετρική παροχή του ρεύματος προϊόντος	kg/m ³
q_{in}	Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας	kg/m ³
q_o	Ογκομετρική παροχή ρεύματος εισόδου	kg/m ³
q_{out}	Ογκομετρική παροχή ρεύματος εξόδου	kg/m ³
q_r	Ογκομετρική παροχή ρεύματος ανακύκλωσης	kg/m ³
q_{rem}	Ογκομετρική παροχή του ρεύματος μετά το διαχωρισμό	kg/m ³
T	Θερμοκρασία κρυσταλλωτήρα	°C
V	Όγκος κρυσταλλωτήρα	m ³
w_{BIG}	Μαζική ροή προϊόντος	kg/h
a	Λόγος ανακύκλωσης	-
ρ_L	Πυκνότητα υγρής φάσης	kg/m ³
ρ_{MIX}	Πυκνότητα μείγματος	kg/m ³
ρ_S	Πυκνότητα στερεής φάσης	kg/m ³
σ	Τυπική απόκλιση μεγέθους κρυστάλλων εντός του κρυσταλλωτήρα	mm
σ_{BIG}	Τυπική απόκλιση μεγέθους κρυστάλλων στο ρεύμα του προϊόντος	mm

3.2.1 Μαθηματική μοντελοποίηση κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων

Για τη μαθηματική μοντελοποίηση του κρυσταλλωτήρα με ανακύκλωση γίνονται οι εξής επιπλέον παραδοχές:

- Όλοι οι κρύσταλλοι που ικανοποιούν το κριτήριο του μεγέθους απομακρύνονται ως προϊόν.
- Το προϊόν θεωρείται ότι αποτελείται μόνο από τους κρυστάλλους και δεν περιέχει διαλύτη.
- Το ρεύμα ανακύκλωσης αναμιγνύεται με το ρεύμα τροφοδοσίας, το οποίο δεν περιέχει καθόλου κρυστάλλους.

Το συνολικό ισοζύγιο μάζας για τη διαλυμένη ουσία δίνεται από τη σχέση:

$$V \frac{d\bar{C}}{dt} = q_o \bar{C}_o - q_{out} \bar{C} \quad (3.2.1)$$

Η πυκνότητα του μίγματος περιγράφεται ως εξής:

$$\rho_{MIX} = \rho_L + (\rho_s - \rho_L) \int_{L_o}^{L_{max}} k_v L^3 dl \cdot 10^{-12} \quad (3.2.2)$$

Η κατανομή των κρυστάλλων για το προϊόν που περιέχει κρυστάλλους με το επιθυμητό μέγεθος καθώς και για το ρεύμα που δεν ικανοποιεί το κριτήριο και απορρίπτεται δίνεται από τις σχέσεις:

$$n_{BIG} = \begin{cases} 0, & L_o \leq L \leq L_{cut} \\ n, & L_{cut} \leq L \leq L_{max} \end{cases} \quad (3.2.3)$$

$$n_{REM} = \begin{cases} n, & L_o \leq L \leq L_{cut} \\ 0, & L_{cut} \leq L \leq L_{max} \end{cases} \quad (3.2.4)$$

Η μαζική ροή του προϊόντος δίνεται από τη σχέση:

$$w_{BIG} = \rho_s q_{out} \int_{L_{cut}}^{L_{max}} k_v L^3 n dL \cdot 10^{-12} \quad (3.2.5)$$

Για το ρεύμα εισόδου, η ογκομετρική παροχή, η συνδυασμένη συγκέντρωση και η κρυσταλλική κατανομή μεγέθους υπολογίζονται ως εξής:

$$q_o = q_{in} + q_r \quad (3.2.6)$$

$$q_o \bar{C}_o = q_{in} C_{in} + q_r \bar{C}_r \quad (3.2.7)$$

$$q_o n_o = q_{in} n_{in} + q_r n_r \quad (3.2.8)$$

Για το υπολειπόμενο ρεύμα, η ογκομετρική παροχή και η συνδυασμένη συγκέντρωση υπολογίζονται από τις σχέσεις:

$$q_{rem} = q_{out} \rho_{MIX} - w_{BIG} \quad (3.2.9)$$

$$q_{rem} \bar{C}_{rem} = q_{out} \bar{C} - w_{BIG} \quad (3.2.10)$$

Αντίστοιχα, για το ρεύμα ανακύκλωσης ισχύουν τα εξής:

$$\bar{C}_r = \bar{C}_{rem} \quad (3.2.11)$$

$$n_r = n_{rem} \quad (3.2.12)$$

$$q_r = \alpha q_{rem} \quad (3.2.13)$$

Παρακάτω ορίζονται το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και η τυπική απόκλιση του μεγέθους μέσα στο κρυσταλλωτήρα και στο τελικό προϊόν:

$$\bar{L} = \frac{\int_{L_0}^{L_{max}} nLdL}{\int_{L_0}^{L_{max}} ndL} \quad (3.2.14)$$

$$\bar{L}_{BIG} = \frac{\int_{L_{cut}}^{L_{max}} nLdL}{\int_{L_{cut}}^{L_{max}} ndL} \quad (3.2.15)$$

$$\sigma^2 = \frac{\int_{L_0}^{L_{max}} n(L - \bar{L})^2 dL}{\int_{L_0}^{L_{max}} ndL} \quad (3.2.16)$$

$$\sigma_{BIG}^2 = \frac{\int_{L_{cut}}^{L_{max}} n(L - \bar{L})^2 dL}{\int_{L_{cut}}^{L_{max}} ndL} \quad (3.2.17)$$

Οι εξισώσεις που αφορούν τη κρυστάλλωση της κυκλοσπορίνης καθώς και το πληθυσμιακό ισοζύγιο παραμένουν ίδιες με το κεφάλαιο 3.1.

3.2.2 Προσομοίωση κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων

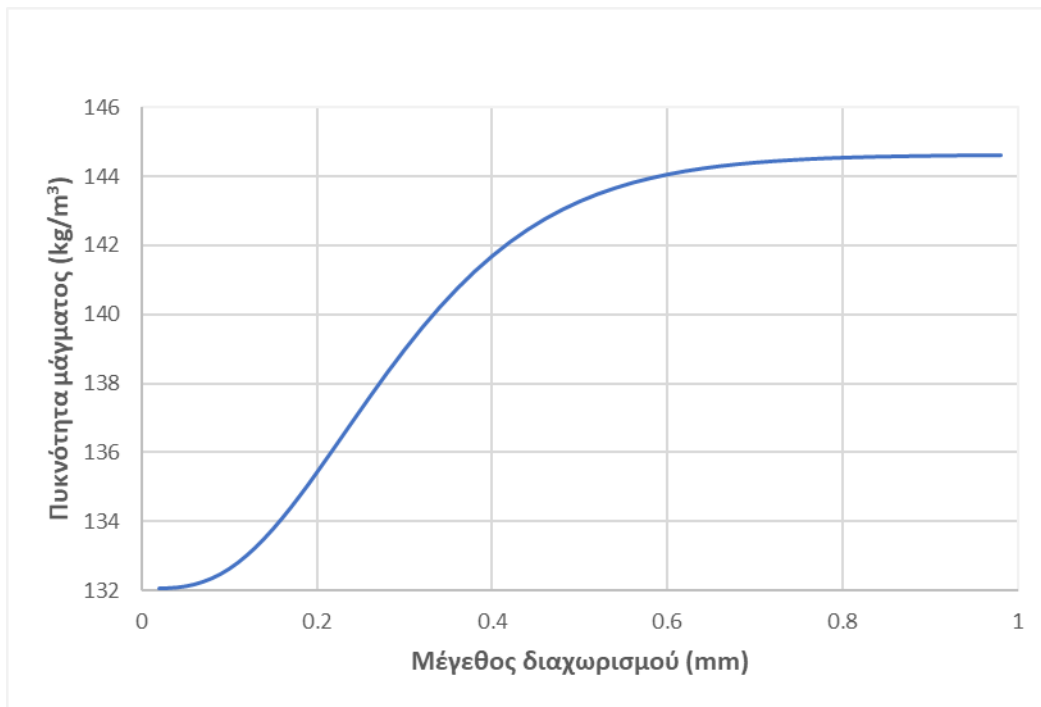
Οι μεταβλητές και οι παράμετροι που ορίστηκαν για τη προσομοίωση του μοντέλου που αναπτύχθηκε παραπάνω, δίνονται στο Πίνακας 3.5:

Πίνακας 3.5: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για τη προσομοίωση κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση.

Σύμβολο	Τιμή	Μονάδες μέτρησης
C_{in}	300	kg/m ³
T	15	°C
V	0.1	m ³
k_v	$\pi/6$	-
q_{in}	0.1	m ³ /h
α	0.1	-
ρ_L	784	kg/m ³
ρ_s	1300	kg/m ³

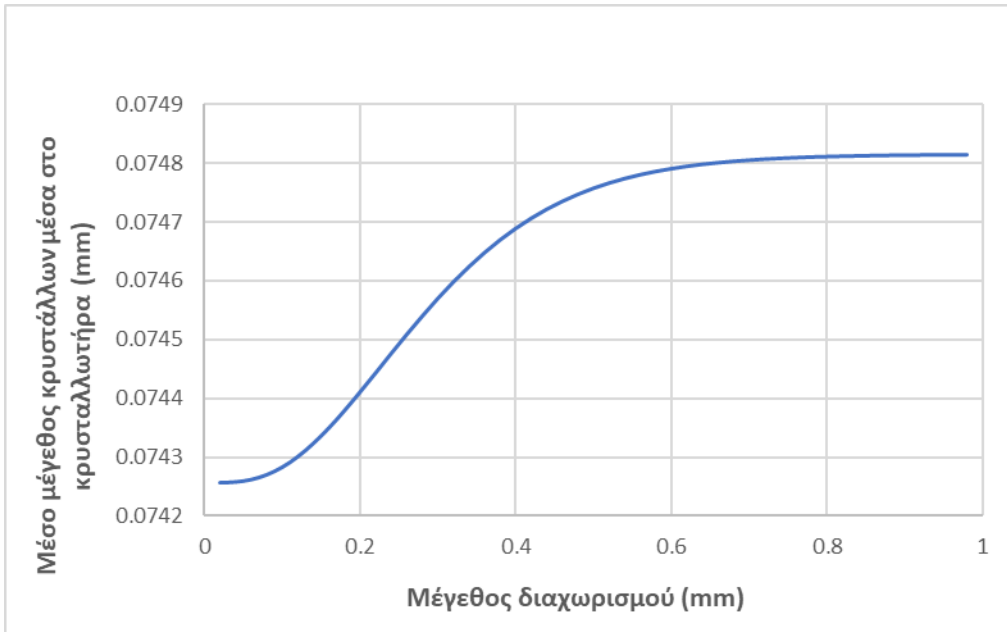
Στη συνέχεια θα παρατεθούν τα διαγράμματα των βασικών μεταβλητών του μοντέλου σαν συνάρτηση του μεγέθους διαχωρισμού (L_{cut}).

Στο Σχήμα 3.14 που ακολουθεί, απεικονίζεται η πυκνότητα μάγματος σαν συνάρτηση του L_{cut} . Όπως παρατηρείται, η πυκνότητα μάγματος αυξάνεται με την αύξηση του L_{cut} . Αυτό συμβαίνει γιατί η ποσότητα του στερεού στο ρεύμα ανακύκλωσης αυξάνεται με την αύξηση του μεγέθους διαχωρισμού καθώς λιγότεροι κρύσταλλοι έχουν το επιθυμητό μέγεθος.

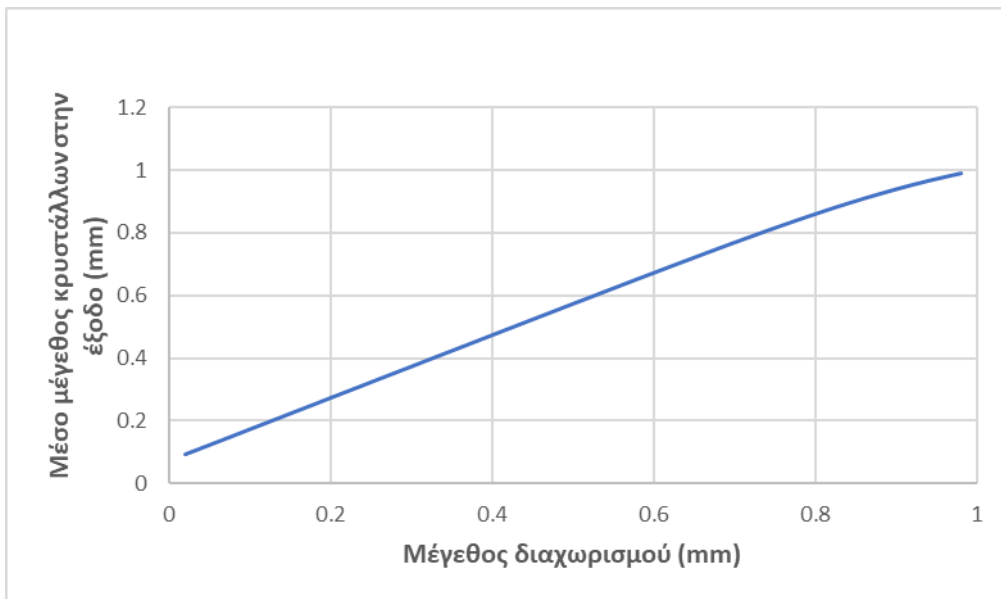


Σχήμα 3.14: Πυκνότητα μάγματος συναρτήσει του L_{cut} .

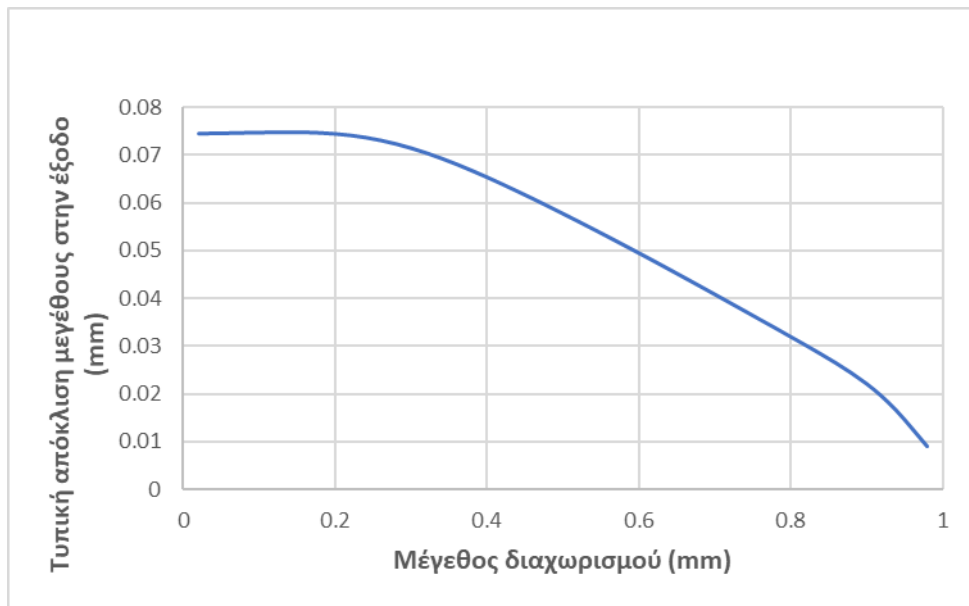
Στα Σχήματα 3.15, 3.16 και 3.17 που ακολουθούν, απεικονίζονται το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων στο εσωτερικό του κρυσταλλωτήρα καθώς και το μέσο μέγεθος και η τυπική απόκλιση στο ρεύμα του τελικού προϊόντος συναρτήσει του μεγέθους διαχωρισμού. Από τα διαγράμματα παρατηρείται ότι το μέγεθος των κρυστάλλων μέσα στο κρυσταλλωτήρα δεν αυξάνει σημαντικά με το μέγεθος διαχωρισμού και για L_{cut} μεγαλύτερο από 0.6 μένει σταθερό. Αντίθετα, το μέσο μέγεθος κρυστάλλων στο ρεύμα που εξέρχεται τελικά από τη διάταξη παρουσιάζει γραμμική αύξηση με το μέγεθος διαχωρισμού. Επιπλέον, η τυπική απόκλιση του μεγέθους στην έξοδο μειώνεται με την αύξηση του μεγέθους διαχωρισμού. Αυτό συμβαίνει γιατί όσο μεγαλύτερο είναι το L_{cut} , τόσο λιγότεροι είναι οι κρύσταλλοι που ικανοποιούν το κριτήριο και επομένως το εύρος του μεγέθους των κρυστάλλων στο ρεύμα του προϊόντος είναι μικρότερο με αποτέλεσμα τη μείωση της τυπικής απόκλισης.



Σχήμα 3.15: Μέσο μέγεθος στο κρυσταλλωτήρα συναρτήσει του L_{cut} .

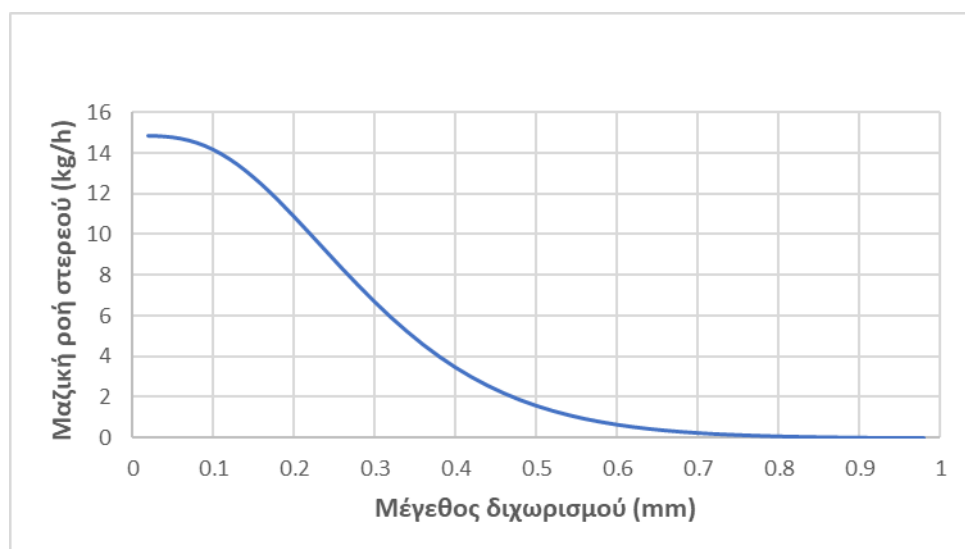


Σχήμα 3.16: Μέσο μέγεθος στην έξοδο συναρτήσει του L_{cut} .



Σχήμα 3.17: Τυπική απόκλιση συναρτήσει του L_{cut} .

Τέλος, στο Σχήμα 3.18 απεικονίζεται η μαζική ροή του παραγόμενου στερεού. Όπως παρατηρείται, η μαζική ροή είναι σχεδόν σταθερή για μικρές τιμές του L_{cut} , ενώ η αύξηση του μέγεθους διαχωρισμού πάνω από 0.1 mm προκαλεί απότομη μείωση της. Αυτό συμβαίνει γιατί όσο μεγαλύτερη η τιμή κατώτερου ορίου αποδεκτού μεγέθους σωματιδίων τόσο λιγότεροι κρύσταλλοι ικανοποιούν το κριτήριο διαχωρισμού με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ποσότητα που ανακυκλώνεται και να μειώνεται η ποσότητα του παραγόμενου προϊόντος. Ακόμη φαίνεται ότι για L_{cut} μεγαλύτερο από 0.7 mm η μαζική ροή μηδενίζεται καθώς δεν υπάρχουν κρύσταλλοι που έχουν το επιθυμητό μέγεθος.



Σχήμα 3.18: Παραγωγικότητα συναρτήσει του L_{cut} .

3.3 Συστοιχία κρυσταλλωτήρων CMSMPR

Σε αυτή την ενότητα, θα μελετηθούν συστοιχίες ισοθερμοκρασιακών κρυσταλλωτήρων CMSMPR. Σε αυτή τη περίπτωση το ρεύμα που εξέρχεται από κάθε κρυσταλλωτήρα εισέρχεται στον επόμενο με σκοπό τη περαιτέρω κρυστάλλωση της ουσίας και άρα την αύξηση της απόδοσης. Στη παρούσα εργασία θα μελετηθούν μέχρι τρεις κρυσταλλωτήρες σε σειρά ωστόσο η αύξηση του αριθμού των σταδίων είναι πολύ απλή με βάση το μοντέλο που θα αναπτυχθεί.

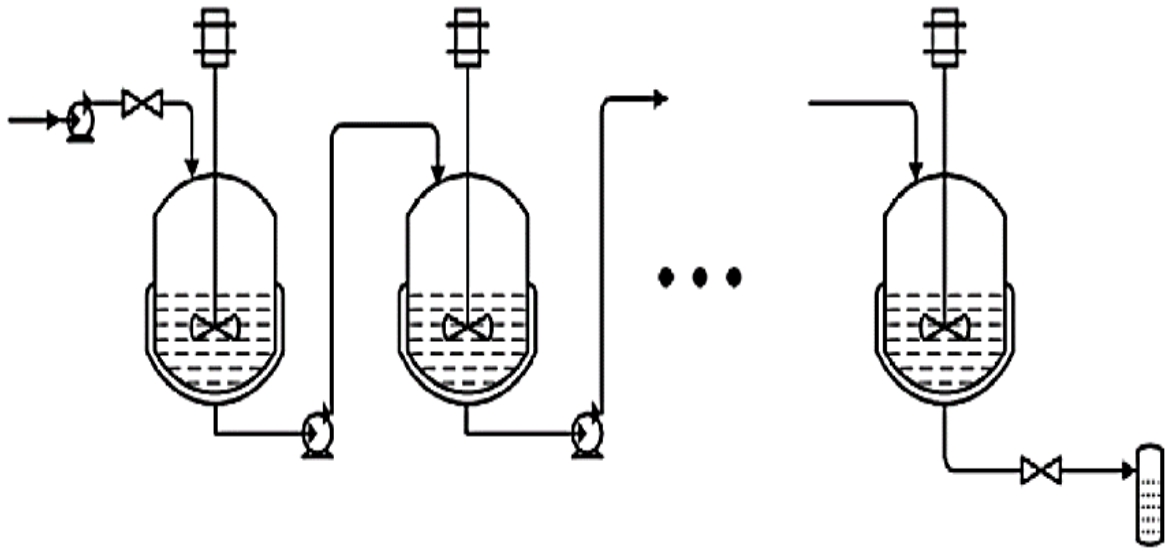
Πίνακας 3.6: Πίνακας συμβόλων Κεφαλαίου 3.3.

Σύμβολο	Περιγραφή	Μονάδες μέτρησης
$C(i)$	Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στην υγρή φάση	kg/m^3
\bar{C}	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο κρυσταλλωτήρα	kg/m^3
C_{IN}	Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα τροφοδοσίας	kg/m^3
$\bar{C}_{IN}(i)$	Συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα εισόδου του κρυσταλλωτήρα i	kg/m^3
\bar{C}_r	Συνδυασμένη συγκέντρωση διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα ανακύκλωσης	kg/m^3
m_{ctot}	Μαζική ροή στερεού από τον διαχωριστή	kg/h
M_P	Πυκνότητα μάγματος στο προϊόν	kg/m^3
$M_T(i)$	Πυκνότητα μάγματος στον κρυσταλλωτήρα i	kg/m^3
N	Αριθμός κρυσταλλωτήρων	-
$n(i)$	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο κρυσταλλωτήρα i	$Κρύσταλλοι/m \times m^3$
n_{IN}	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο ρεύμα τροφοδοσίας	$Κρύσταλλοι/m \times m^3$
$n_{IN}(i)$	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο ρεύμα εισόδου του κρυσταλλωτήρα i	$Κρύσταλλοι/m \times m^3$

n_r	Συνάρτηση κρυσταλλικής πυκνότητας στο ρεύμα ανακύκλωσης	Κρύσταλλοι/ $m \times m^3$
$q_{in(i)}$	Ογκομετρική παροχή εισόδου στον κρυσταλλωτήρα i	kg/m^3
$q_{IN,TOTAL}$	Ογκομετρική παροχή του ρεύματος τροφοδοσίας	kg/m^3
$q_{out(i)}$	Ογκομετρική παροχή ρεύματος εξόδου από τον κρυσταλλωτήρα i	kg/m^3
q_L	Ογκομετρική παροχή του υγρού ρεύματος που απομακρύνεται από τον διαχωριστή	kg/m^3
q_P	Ογκομετρική παροχή του ρεύματος προϊόντος	kg/m^3
q_r	Ογκομετρική παροχή ρεύματος ανακύκλωσης	kg/m^3
q_s	Ογκομετρική παροχή ρεύματος που καθιζάνει στο διαχωριστή	m^3/h
$T(i)$	Θερμοκρασία κρυσταλλωτήρα i	$^{\circ}C$
$V(i)$	Όγκος κρυσταλλωτήρα i	m^3
V_{TOT}	Συνολικός όγκος κρυσταλλωτήρων	m^3
x	Λόγος απομάκρυνσης υγρού από τον διαχωριστή	-
α	Λόγος ανακύκλωσης	-
ρ_L	Πυκνότητα υγρής φάσης	kg/m^3
ρ_s	Πυκνότητα στερεής φάσης	kg/m^3

3.3.1. Συστοιχία κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.

Αρχικά μελετάται μια απλή συστοιχία κρυσταλλωτήρων που αποτελείται από ισοθερμοκρασιακούς κρυσταλλωτήρες CMSMPR σε σειρά. Το μαθηματικό μοντέλο που περιγράφει τη συστοιχία των κρυσταλλωτήρων περιλαμβάνει τις εξισώσεις κάθε συσκευής ξεχωριστά. Οι εξισώσεις αυτές έχουν περιγραφεί σε προηγούμενη ενότητα και συνεπώς θα δοθούν μόνο οι εξισώσεις που αφορούν τις συνδέσεις μεταξύ των κρυσταλλωτήρων.



Σχήμα 3.19: Συστοιχία κρυσταλλωτήρων σε σειρά

3.3.1.1 Μαθηματική μοντελοποίηση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.

Ο πρώτος κρυσταλλωτήρας της συστοιχίας δέχεται το ρεύμα τροφοδοσίας, συνεπώς τα χαρακτηριστικά εισόδου του ορίζονται ως εξής:

$$q_{IN}(1) = q_{IN,TOTAL} \quad (3.3.1)$$

$$\bar{c}_{IN}(1) = c_{IN} \quad (3.3.2)$$

$$n_{IN}(1) = n_{IN} \quad (3.3.3)$$

Τα χαρακτηριστικά εισόδου των άλλων κρυσταλλωτήρων ορίζονται από το ρεύμα εξόδου του προηγούμενου σταδίου, δηλαδή:

$$q_{IN}(i) = q_{out}(i-1); \quad i = 2 \dots N \quad (3.3.4)$$

$$\bar{c}_{IN}(i) = \left(1 - \frac{M_T(i-1)}{\rho_s}\right) c(i-1) + M_T(i-1); \quad i = 2 \dots N \quad (3.3.5)$$

$$q_{IN}(i) \times n_{IN}(i) = q_{out}(i-1) \times n(i-1); \quad i = 2 \dots N \quad (3.3.6)$$

Θεωρείται ότι όλες οι συσκευές έχουν το ίδιο όγκο συνεπώς ο όγκος κάθε συσκευής υπολογίζεται ως εξής:

$$V(i) = \frac{V_{TOT}}{N} \quad (3.3.7)$$

3.3.1.2 Προσομοίωση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.

Στο Πίνακα 3.7 δίνονται οι τιμές των μεταβλητών και παραμέτρων που ορίστηκαν για τη προσομοίωση του μαθηματικού μοντέλου:

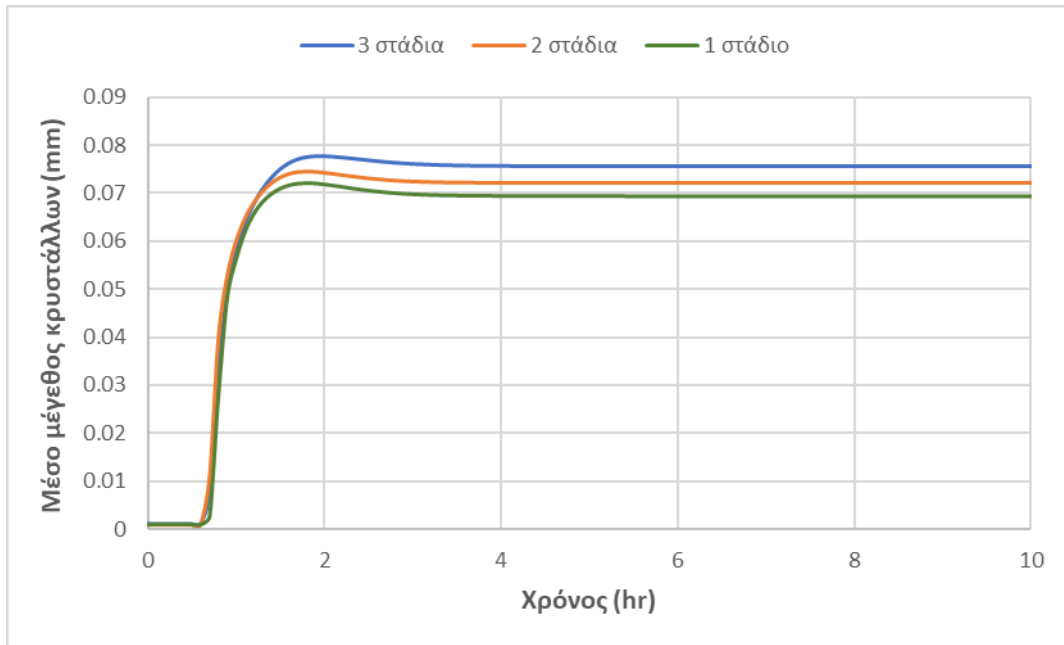
Πίνακας 3.7: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για προσομοίωση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.

Σύμβολο	Τιμή	Μονάδες μέτρησης
C_I	300	kg/m ³
T_1	20	°C
T_2	15	°C
T_3	12	°C
V_{tot}	0.08	m ³
k_v	$\pi/6$	-
$q_{IN,TOTAL}$	0.1	m ³ /h
ρ_L	784	kg/m ³
ρ_s	1300	kg/m ³

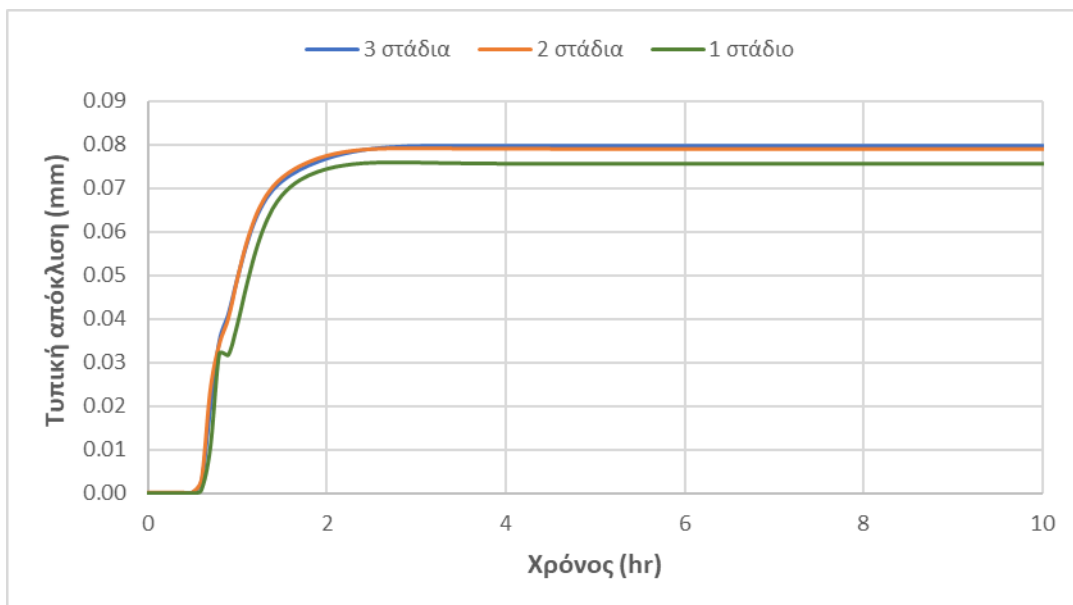
Το μοντέλο προσομοιώθηκε για δύο και τρεις κρυσταλλωτήρες στη σειρά ενώ τα αποτελέσματα θα δοθούν σε σύγκριση με έναν απλό κρυσταλλωτήρα.

Στα Σχήματα 3.20 και 3.21, απεικονίζεται το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και η τυπική απόκλιση. Όπως φαίνεται η προσθήκη περισσότερων σταδίων κρυστάλλωσης οδηγεί σε αύξηση του μέσου μεγέθους των κρυστάλλων καθώς λόγω των περισσότερων σταδίων οι κρύσταλλοι αναπτύσσονται περαιτέρω με αποτέλεσμα να

αυξάνεται το τελικό μέγεθος. Όσο αναφορά τη τυπική απόκλιση, αυξάνεται με τη προσθήκη 2^{ου} σταδίου ωστόσο το 3^ο στάδιο δεν επηρεάζει σημαντικά τη τιμή της.

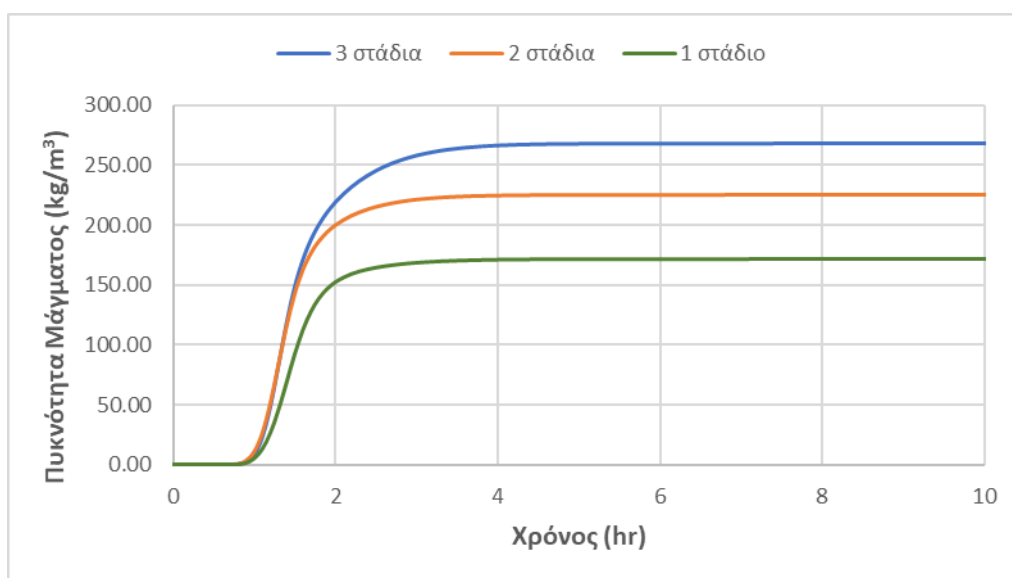


Σχήμα 3.20: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων για 1, 2, 3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.

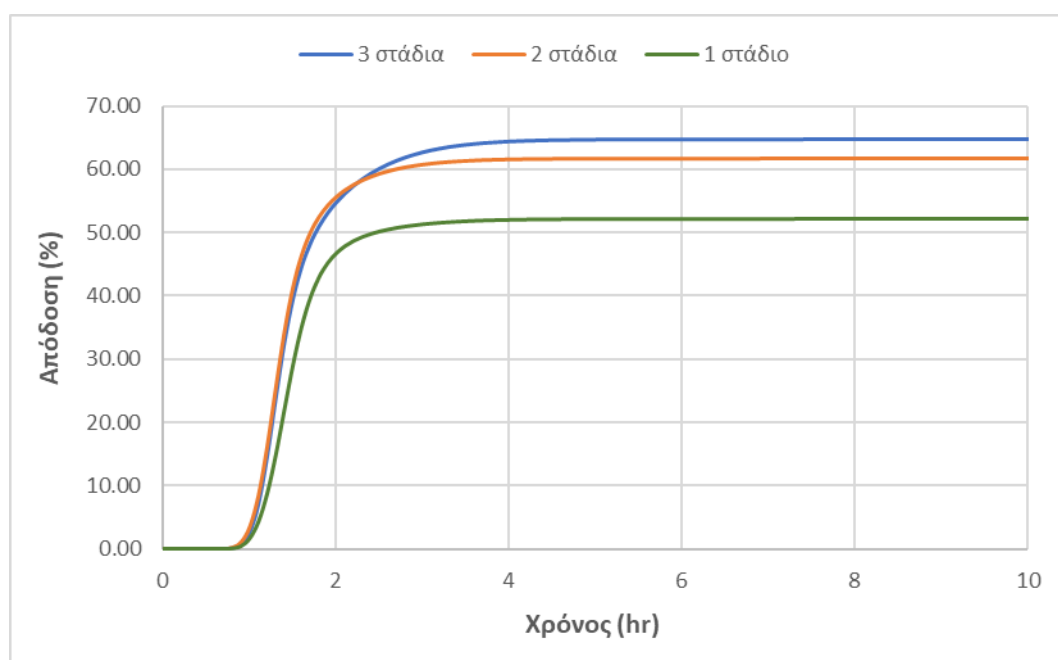


Σχήμα 3.21: Τυπική απόκλιση για 1, 2,3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.

Στα Σχήματα 3.22 και 3.23, φαίνεται η πυκνότητα μάγματος και η απόδοση της κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου για τα διάφορα στάδια. Όπως παρατηρείται, η πυκνότητα μάγματος αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του αριθμού των κρυσταλλωτήρων λόγω της περαιτέρω κρυστάλλωσης της ουσίας. Ομοίως, η απόδοση αυξάνεται αρκετά με τη προσθήκη 2^{ου} σταδίου ενώ η προσθήκη ενός 3^{ου} σταδίου οδηγεί σε μικρότερη αύξηση στην απόδοση.



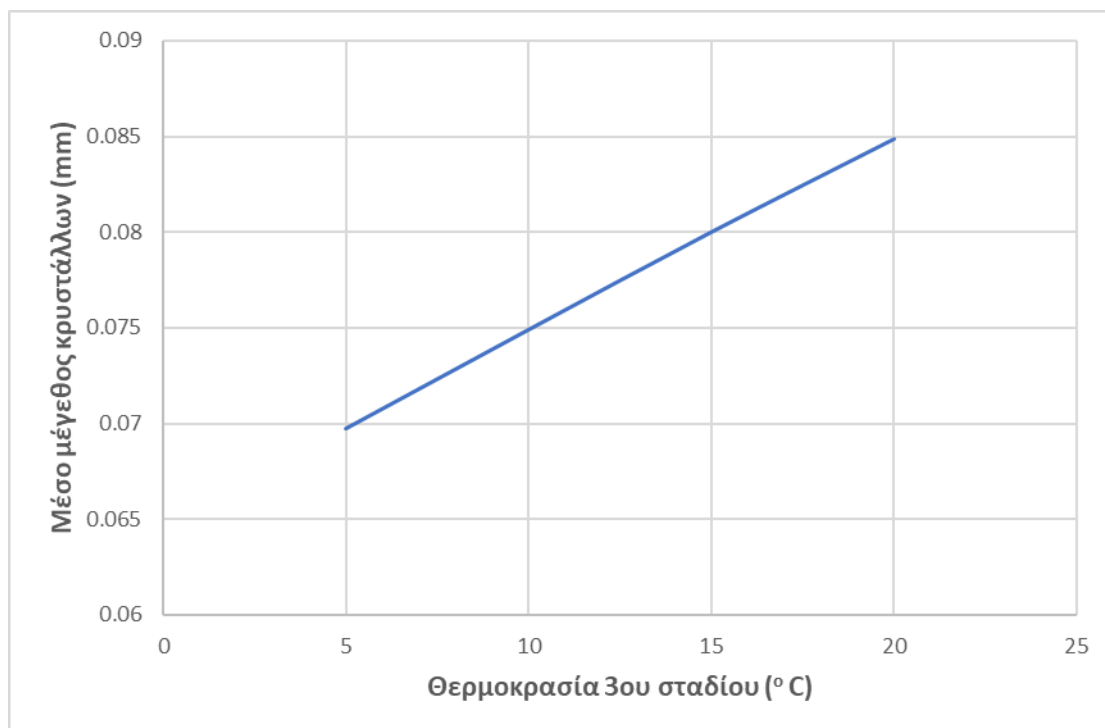
Σχήμα 3.22: Πυκνότητα μάγματος για 1, 2, 3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.



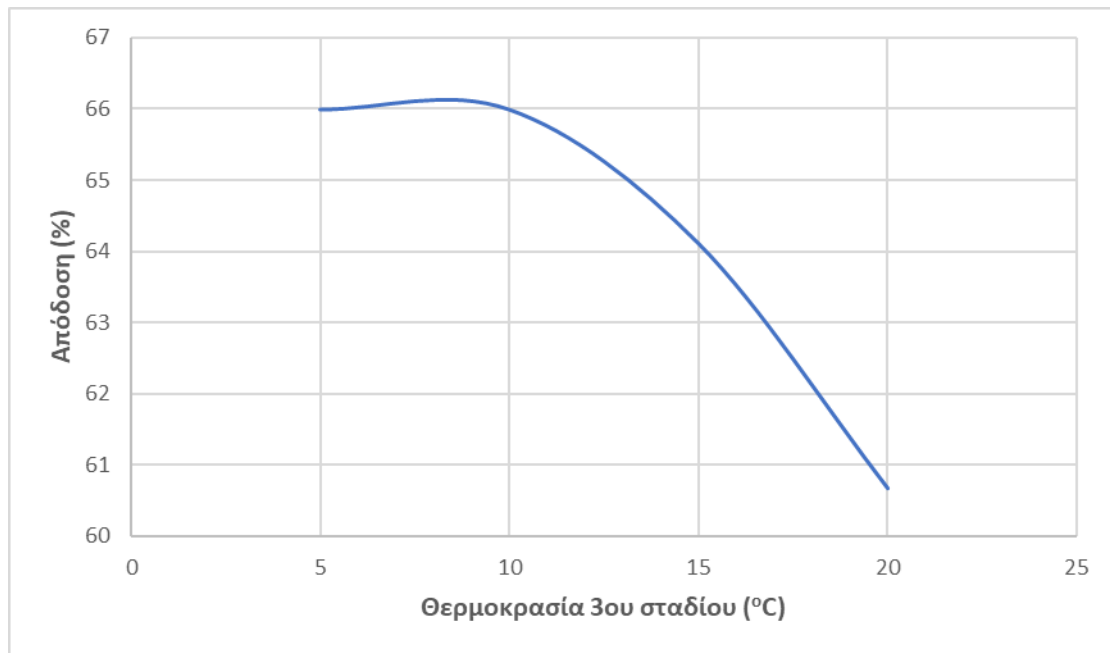
Σχήμα 3.23: Απόδοση για 1, 2, 3 στάδια κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου.

Στα Σχήματα 3.24 και 3.25 που ακολουθούν, φαίνεται η επίδραση της θερμοκρασίας του 3^{ου} σταδίου στο μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και στην απόδοση της κρυστάλλωσης. Οι τιμές των μεγεθών αντιστοιχούν στη μόνιμη κατάσταση και προέκυψαν διατηρώντας τις θερμοκρασίες των άλλων δύο σταδίων σταθερές στους 15°C.

Όπως φαίνεται από τα διαγράμματα η θερμοκρασία έχει αντίθετη επίδραση στα δύο μεγέθη. Συγκεκριμένα, αύξηση της θερμοκρασίας του 3^{ου} σταδίου κρυστάλλωσης οδηγεί σε μείωση της απόδοσης και αύξηση του μέσου μεγέθους. Η μείωση της θερμοκρασίας οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης κορεσμού και άρα αύξηση της κινούσας δύναμης της κρυστάλλωσης (υπερκορεσμό), ωστόσο από τις εκφράσεις των κινητικών της κρυσταλλικής ανάπτυξης και της πυρηνογένεσης φαίνεται ότι τα φαινόμενα ευνοούνται σε υψηλότερες θερμοκρασίες. Η μείωση του μεγέθους με τη μείωση της θερμοκρασίας δείχνει ότι το φαινόμενο της κρυσταλλικής ανάπτυξης επηρεάζεται περισσότερο από αλλαγές στη θερμοκρασία σε σχέση με το φαινόμενο της πυρηνογένεσης.



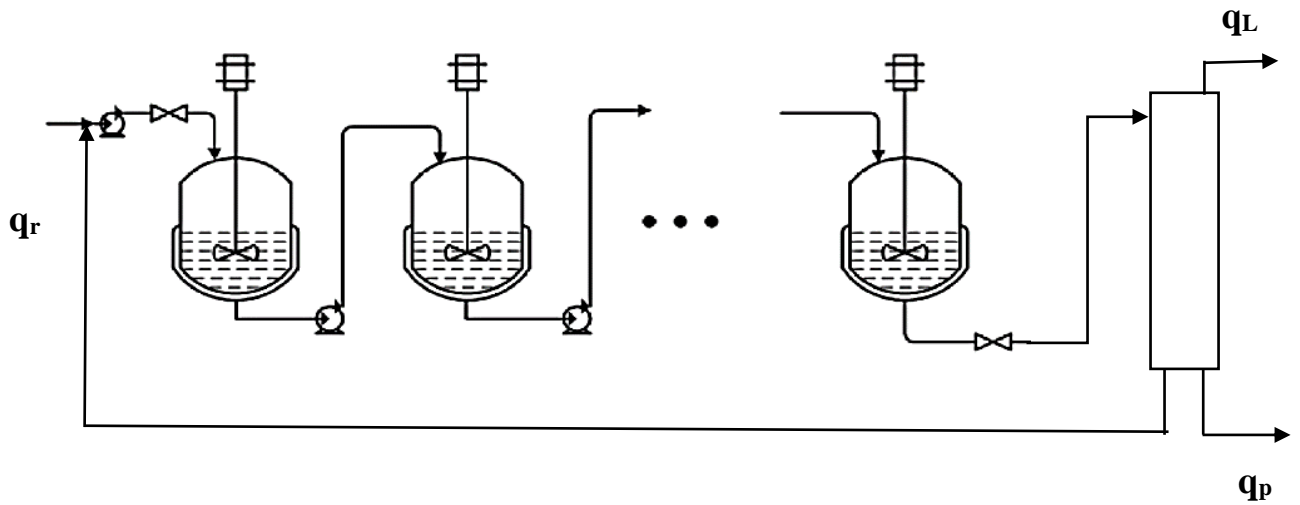
Σχήμα 3.24: Επίδραση θερμοκρασίας 3^{ου} σταδίου στο μέσο μέγεθος των κρυστάλλων.



Σχήμα 3.25: Επίδραση θερμοκρασίας 3^{ου} σταδίου στην απόδοση της κρυστάλλωσης.

3.3.2. Συστοιχία κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση στερεού ρεύματος.

Η τελευταία περίπτωση που θα μελετηθεί αφορά συστοιχία κρυσταλλωτήρων CMSMPR με ανακύκλωση του στερεού ρεύματος που προκύπτει από το τελικό στάδιο της κρυστάλλωσης. Για το λόγο αυτό, μετά το τελευταίο κρυσταλλωτήρα ακολουθεί ένας διαχωρισμός ο οποίος επιτρέπει την ανακύκλωση του συμπυκνωμένου στερεού ρεύματος απομακρύνοντας μια ποσότητα υγρού. Συγκεκριμένα, το ρεύμα εξόδου του τελευταίου κρυσταλλωτήρα εισέρχεται στο διαχωριστή όπου ένα μέρος του υγρού απομακρύνεται (q_L) και ο συμπυκνωμένος πλέον πολτός καθιζάνει. Ένα μέρος του πολτού επιστρέφει στη συστοιχία (q_r) ενώ το υπόλοιπο αποτελεί το προϊόν της διεργασίας (q_p). Η επιστροφή του στερεού στο κρυσταλλωτήρα αναμένεται να ευνοήσει το φαινόμενο της κρυστάλλωσης καθώς θα υπάρξει μεγαλύτερη επιφάνεια διαθέσιμη για κρυστάλλωση. Στη παρούσα εργασία θα μελετηθεί η συστοιχία τριών κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση του στερεού ρεύματος στο 1^ο κρυσταλλωτήρα.



Σχήμα 3.26: Συστοιχία κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.

3.3.2.1 Μαθηματική μοντελοποίηση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.

Ομοίως με τη συστοιχία χωρίς ανακύκλωση, το μοντέλο περιλαμβάνει τις εξισώσεις κάθε συσκευής και στην ενότητα αυτή θα παρατεθούν μόνο οι επιπλέον εξισώσεις.

Τα χαρακτηριστικά του ρεύματος εισόδου στο 1^ο αντιδραστήρα ορίζονται ως εξής:

$$q_{IN}(1) = q_{IN,TOTAL} + q_r \quad (3.3.8)$$

$$q_{IN}(1) \bar{c}_{IN}(1) = q_{IN,TOTAL} c_{IN} + q_r \bar{c}_r \quad (3.3.9)$$

$$q_{IN}(1) \times n_{IN}(1) = q_{IN,TOTAL} n_{IN} + q_r n_r \quad (3.3.10)$$

Ενώ των υπολοίπων, ως εξής:

$$q_{IN}(i) = q_{out}(i-1); \quad i = 2 \dots N \quad (3.3.11)$$

$$\bar{c}_{IN}(i) = \left(1 - \frac{M_T(i-1)}{\rho_s} \right) c(i-1) + M_T(i-1); \quad i = 2 \dots N \quad (3.3.12)$$

$$q_{IN}(i) \times n_{IN}(i) = q_{out}(i-1) \times n(i-1); \quad i = 2 \dots N \quad (3.3.13)$$

Η πυκνότητα μάγματος στο ρεύμα του προϊόντος υπολογίζεται ως εξής:

$$M_P = \frac{M_T(N)}{1-x} \quad (3.3.14)$$

Το ρεύμα που εξέρχεται από το πάνω μέρος του διαχωριστή και απορρίπτεται δεν περιέχει καθόλου στέρεό. Επιπλέον, στα δύο ρεύματα που εξέρχονται από τον διαχωριστή η συγκέντρωση της ουσίας στην υγρή φάση είναι ίση με τη συγκέντρωση της υγρή φάσης του ρεύματος που εισέρχεται στο διαχωριστή. Το ισοζύγιο μάζας της ουσίας για τον διαχωριστή δίνεται από τη σχέση:

$$q_{out}(N)\bar{C}(N) = q_L C(N) + q_s(C(N) + M_P) \quad (3.3.15)$$

Για τις ογκομετρικές παροχές των ρευμάτων απομάκρυνσης του υγρού, ανακύκλωσης και του εξερχόμενου προϊόντος ισχύουν τα εξής:

$$q_L = xq_{out}(N) \quad (3.3.16)$$

$$q_r = aq_s \quad (3.3.17)$$

$$q_p = q_s - q_r \quad (3.3.17)$$

Η συνδυασμένη συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας στο ρεύμα ανακύκλωσης είναι:

$$\bar{C}_r = C(N) + M_P \quad (3.3.19)$$

Η μαζική ροή του στερεού που τελικά εξέρχεται από τη διάταξη είναι ίση με:

$$mc_{tot} = q_p M_P \quad (3.3.20)$$

Στη περίπτωση αυτή, εκτός από την απόδοση της κρυστάλλωσης που έχει οριστεί σε προηγούμενη ενότητα, ορίζεται και η απόδοση της συνολικής διεργασίας που υπολογίζεται από τη μάζα του στερεού στο ρεύμα του προϊόντος, δηλαδή:

$$Yield_{plant} = 100 \times \left(\frac{mc_{tot}}{q_{IN,TOTAL} C_{IN}} \right) \quad (3.3.20)$$

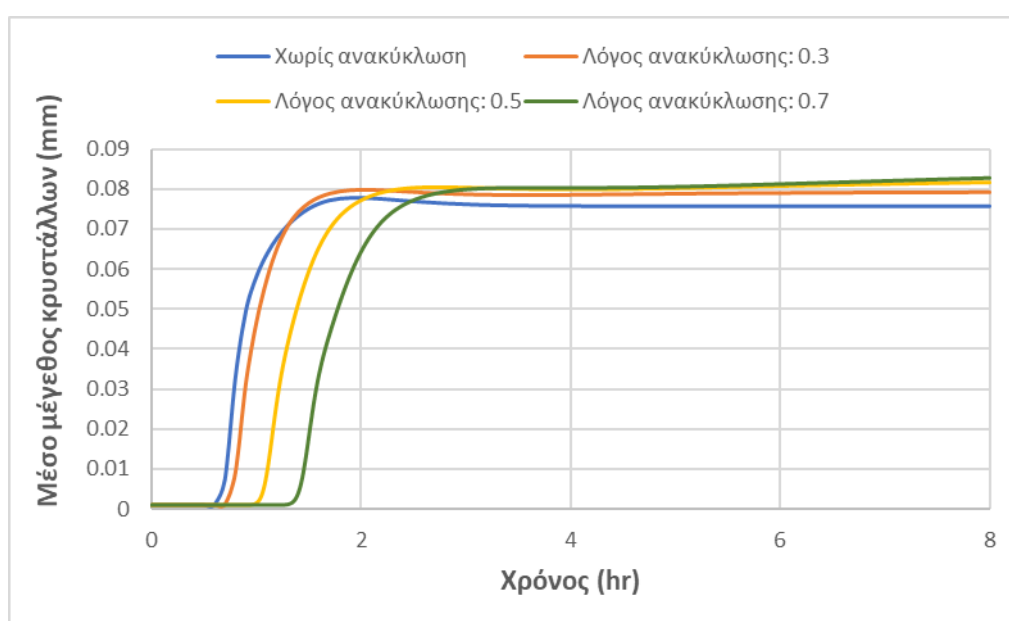
3.3.2.2 Προσομοίωση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.

Στο παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι τιμές των παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για τη προσομοίωση:

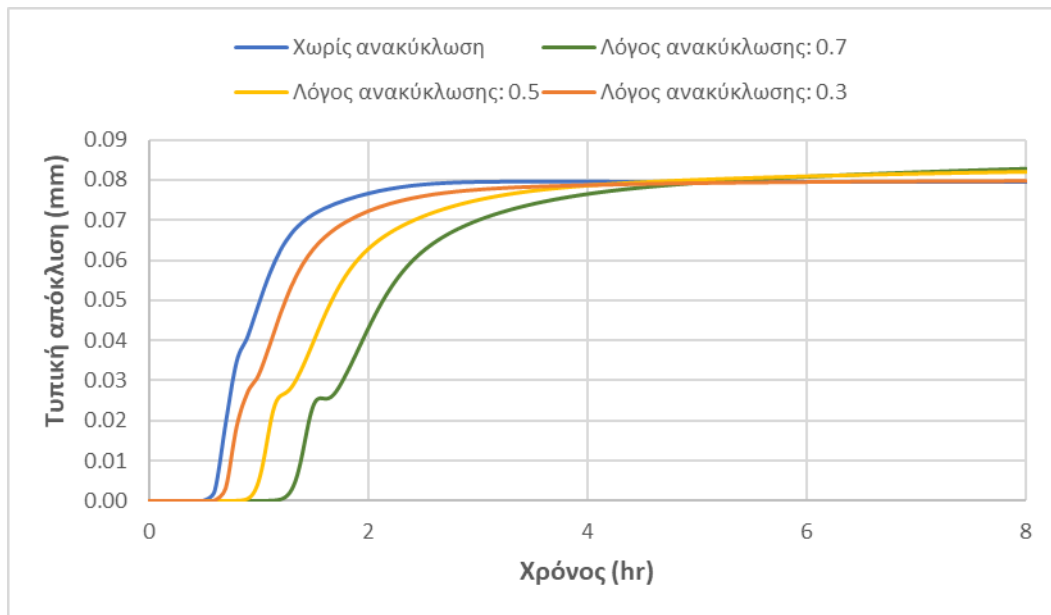
Πίνακας 3.8: Τιμές παραμέτρων και καθορισμένων μεταβλητών για προσομοίωση συστοιχίας με ανακύκλωση.

Σύμβολο	Τιμή	Μονάδες μέτρησης
C_{IN}	300	kg/m^3
T_1	20	$^{\circ}C$
T_2	15	$^{\circ}C$
T_3	12	$^{\circ}C$
V_{tot}	0.1	m^3
k_v	$\pi/6$	-
$q_{IN,TOTAL}$	0.1	m^3/h
ρ_L	784	kg/m^3
ρ_s	1300	kg/m^3

Στα παρακάτω σχήματα απεικονίζεται το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και η τυπική απόκλιση για συστοιχία τριών κρυσταλλωτήρων σε διάφορους λόγους ανακύκλωσης:



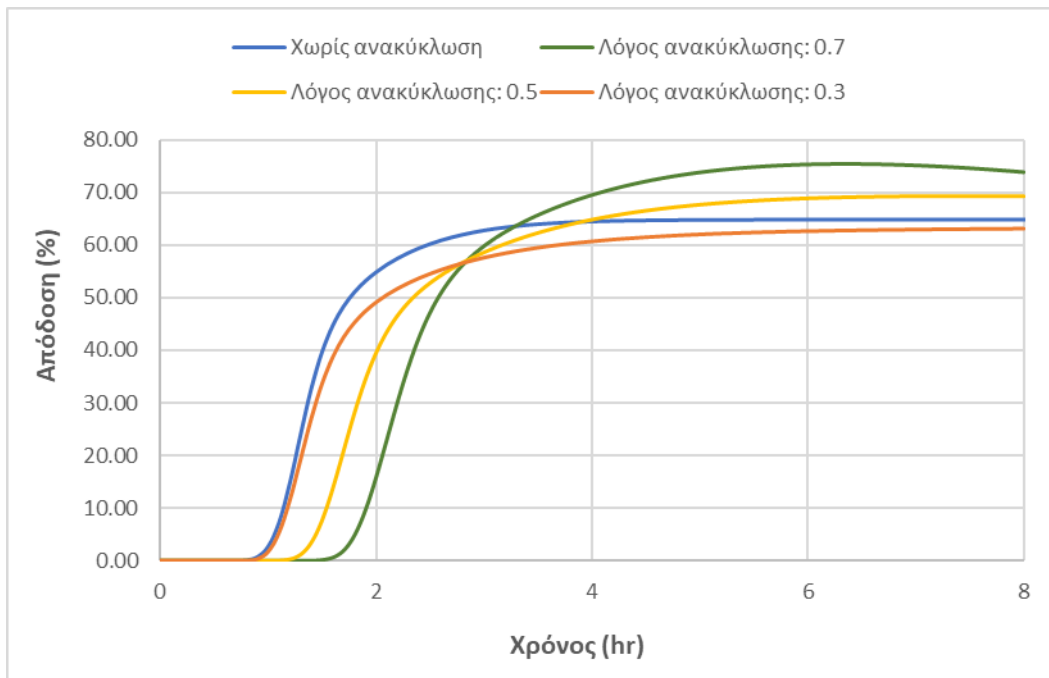
Σχήμα 3.27: Μέσο μέγεθος κρυστάλλων συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγους ανακύκλωσης.



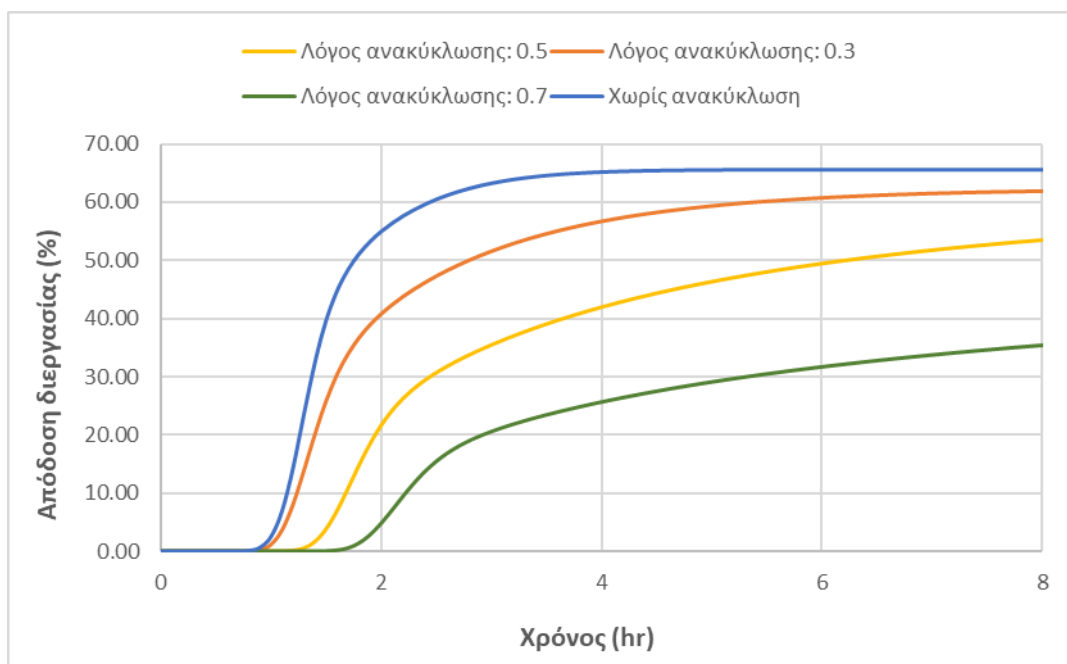
Σχήμα 3.28: Τυπική απόκλιση μεγέθους συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγους ανακύκλωσης.

Όπως φαίνεται, η προσθήκη ανακύκλωσης οδηγεί σε αύξηση του μέσου μεγέθους συγκριτικά με τη διεργασία χωρίς ανακύκλωση, ωστόσο η μεταβολή του λόγου ανακύκλωσης πάνω από 0.5 δεν επηρεάζει σημαντικά το αποτέλεσμα. Η τυπική απόκλιση φαίνεται να μην επηρεάζεται για μικρούς λόγους ανακύκλωσης (0.3) ενώ για λόγο ανακύκλωσης μεγαλύτερο του 0.5 υπάρχει μια μικρή αύξηση. Ακόμη, παρατηρείται καθυστέρηση στην έναρξη της κρυστάλλωσης και στην επίτευξη της μόνιμης κατάστασης με την αύξηση του λόγου ανακύκλωσης.

Στα Σχήματα 3.29 και 3.30 απεικονίζεται η απόδοση της κρυστάλλωσης και η απόδοση της διεργασίας, αντίστοιχα. Όπως φαίνεται, η προσθήκη ανακύκλωσης στη διεργασία με λόγο ανακύκλωσης 0.5 ή μεγαλύτερο, οδηγεί σε αύξηση της απόδοσης της κρυστάλλωσης, ενώ όσο μεγαλύτερος ο λόγος ανακύκλωσης τόσο μεγαλύτερη η απόδοση καθώς με το ρεύμα ανακύκλωσης εισάγεται ποσότητα ουσίας που δεν έχει κρυσταλλωθεί. Όσο αναφορά την συνολική απόδοση της διεργασίας, η αύξηση του λόγου ανακύκλωσης έχει αντίθετη επίδραση. Αύξηση της ποσότητας που ανακυκλώνεται οδηγεί σε μείωση της συνολικής απόδοσης καθώς ελαττώνεται η ποσότητα του στερεού που εξέρχεται από τη διάταξη. Συγκεκριμένα, για λόγο ανακύκλωσης 0.7 φαίνεται ότι η απόδοση μειώνεται δραματικά δεδομένου ότι μόνο το 30% του παραγόμενου στερεού εξέρχεται ως προϊόν.



Σχήμα 3.29: Απόδοση κρυστάλλωσης συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγους ανακύκλωσης.

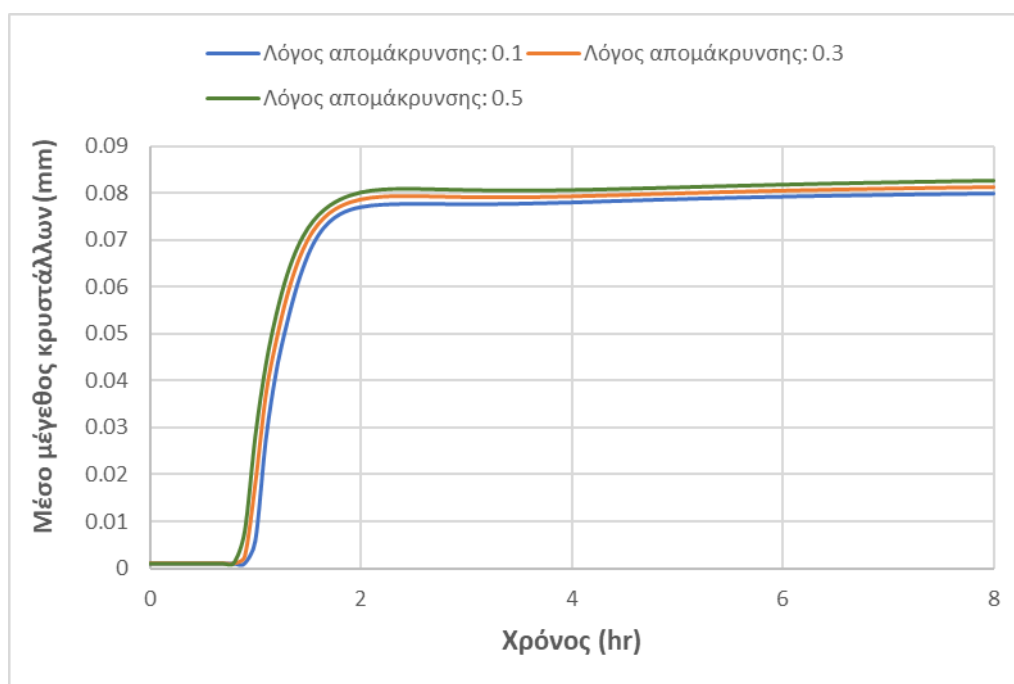


Σχήμα 3.30: Απόδοση διεργασίας συναρτήσει του χρόνου για διάφορους λόγους ανακύκλωσης.

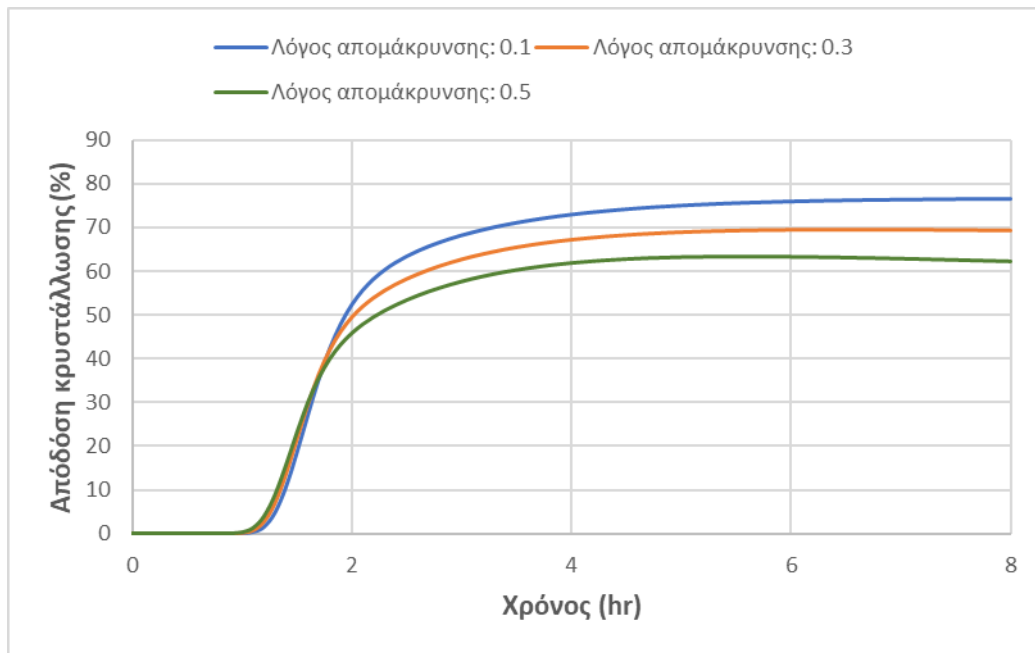
Στη συνέχεια θα μελετηθεί πως επηρεάζει ο λόγος απομάκρυνσης (x) του υγρού από τον διαχωριστή το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων, την απόδοση της κρυστάλλωσης και την απόδοση της διεργασίας. Για το σκοπό αυτό, το μοντέλο προσομοιώθηκε για

τρεις διαφορετικούς λόγους απομάκρυνσης θέτοντας το λόγο ανακύκλωσης ίσο με 0.5. Τα αποτελέσματα δίνονται στα Σχήματα 3.31, 3.32 και 3.33.

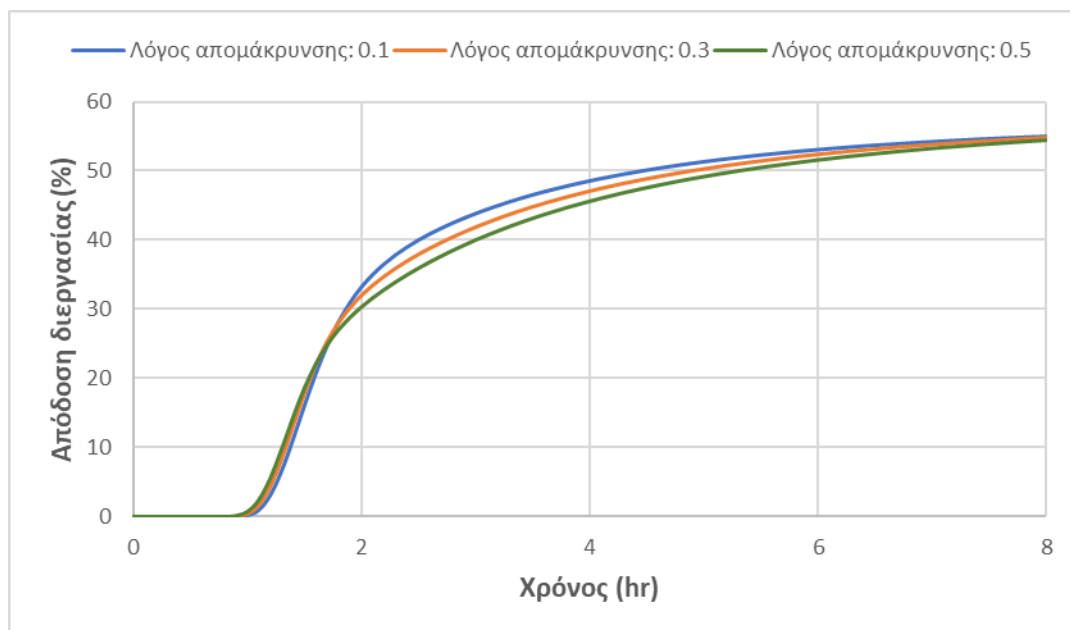
Από τα σχήματα παρατηρείται ότι η αύξηση του λόγου απομάκρυνσης αυξάνει το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων. Αυτό συμβαίνει καθώς όσο περισσότερο υγρό απομακρύνεται από τον διαχωριστή τόσο πιο συμπυκνωμένος είναι ο πολτός που επιστρέφει στο κρυσταλλωτήρα δηλαδή υπάρχει περισσότερο στερεό ανά μονάδα όγκου. Η ύπαρξη του στερεού στο κρυσταλλωτήρα ευνοεί το φαινόμενο της κρυσταλλικής ανάπτυξης με αποτέλεσμα να αυξάνεται το μέγεθος. Με τη αύξηση όμως του λόγου απομάκρυνσης μειώνεται η ποσότητα της ουσίας στην υγρή φάση που επιστρέφει στο κρυσταλλωτήρα με αποτέλεσμα να μην υπάρχει περαιτέρω κρυστάλλωση και έτσι μειώνεται η απόδοση της κρυστάλλωσης. Ωστόσο, όπως παρατηρείται η αύξηση του λόγου απομάκρυνσης επιφέρει μια πολύ μικρή μείωση στην απόδοση της διεργασίας λόγω της υψηλής πυκνότητας του στερεού ρεύματος που καθιζάνει στο διαχωριστή.



Σχήμα 3.31: Επίδραση του λόγου απομάκρυνσης στο μέσο μέγεθος των κρυστάλλων.



Σχήμα 3.32: Επίδραση του λόγου απομάκρυνσης στην απόδοση της κρυστάλλωσης.



Σχήμα 3.33: Επίδραση του λόγου απομάκρυνσης στην απόδοση της διεργασίας.

Κεφάλαιο 4 . Δυναμική Βελτιστοποίηση διεργασιών κρυστάλλωσης πλήρους ανάμειξης

Η βελτιστοποίηση μιας διεργασίας έχει σαν στόχο την ελαχιστοποίηση ή τη μεγιστοποίηση μιας αντικειμενικής συνάρτησης λαμβάνοντας υπόψιν περιορισμούς που σχετίζονται με τη φύση της διεργασίας και τις απαιτήσεις στη ποιότητα ή τη ποσότητα του παραγόμενου προϊόντος. Στη παρούσα εργασία θα πραγματοποιηθούν τεχνικές δυναμικής βελτιστοποίησης που έχουν ως στόχο την αύξηση της απόδοσης της διεργασίας και τη βελτίωση της ποιότητας του προϊόντος. Αυτό θα επιτευχθεί με τη κατάστρωση και επίλυση έξι προβλημάτων βελτιστοποίησης για την ελαχιστοποίηση της τυπικής απόκλισης του μεγέθους των κρυστάλλων και τη μεγιστοποίηση της μαζικής ροής του προϊόντος ή της απόδοσης στις διάφορες περιπτώσεις κρυστάλλωσης που μελετήθηκαν στο Κεφάλαιο 3. Τα αποτελέσματα της βελτιστοποίησης πρόκειται να συγκριθούν με τα αντίστοιχα των σεναρίων προσομοίωσης που προέκυψαν χρησιμοποιώντας μέσες βιβλιογραφικές τιμές για τις συνθήκες λειτουργίας ώστε να γίνουν εμφανή τα οφέλη της βελτιστοποίησης (Alvarez et al., 2011, Li et al., 2017).

Για τη δυναμική βελτιστοποίηση εφαρμόζεται η τεχνική της παραμετροποίησης των μεταβλητών ελέγχου. Ο χρονικός ορίζοντας, τ , σε κάθε σενάριο που θα αναπτυχθεί χωρίζεται σε διαστήματα μικρότερης διάρκειας τα οποία έχουν διαφορετικά ανώτερα και κατώτερα όρια και η τελική τους διάρκεια επιλέγεται από τη βελτιστοποίηση. Ο χρονικός ορίζοντας σε κάθε πρόβλημα που θα αναπτυχθεί παρακάτω επιλέχθηκε να είναι μεταξύ 1 και 10 ωρών και η τελική του τιμή προκύπτει από την επίλυση του προβλήματος. Οι μεταβλητές βελτιστοποίησης έχουν μια σταθερή τιμή σε κάθε χρονικό διάστημα και οι περιορισμοί πρέπει να ικανοποιούνται στο τέλος του χρονικού ορίζοντα. Η δυναμική βελτιστοποίηση εφαρμόστηκε στο λογισμικό gPROMS™.

4.1 Ελαχιστοποίηση τυπικής απόκλισης σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα CMSMPR

Το παρόν πρόβλημα έχει ως στόχο την ελαχιστοποίηση της τυπικής απόκλισης του μέσου μεγέθους των παραγόμενων κρυστάλλων σε κρυσταλλωτήρα CMSMPR σε ισοθερμοκρασιακή λειτουργία. Μεταβλητές βελτιστοποίησης αποτελούν η μαζική ροή εισόδου και η θερμοκρασία ενώ τέθηκαν περιορισμοί για το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και για τη πυκνότητα μάγματος.

Η αντικειμενική συνάρτηση του προβλήματος είναι:

$$\min_{T,w} \sigma(t) \quad (\text{Error! No text of specification})$$

Υποκείμενη στις εξισώσεις (3.1.1-3.1.15) και στους περιορισμούς:

$$T^{\min} \leq T(t) \leq T^{\max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specification})$$

$$w^{\min} \leq w(t) \leq w^{\max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specification})$$

$$L^{\min} \leq L(\tau) \leq L^{\max} \quad (\text{Error! No text of specification})$$

$$M_T^{\min} \leq M_T(\tau) \leq M_T^{\max} \quad (\text{Error! No text of specification})$$

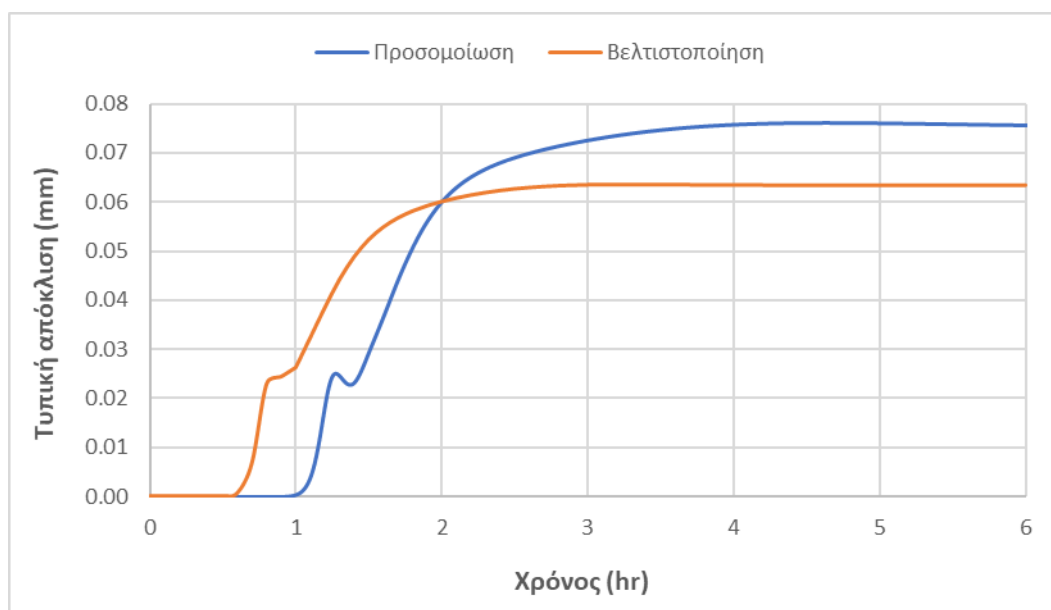
Στο Πίνακα 4.1 φαίνονται τα όρια των μεταβλητών για την επίλυση του προβλήματος και τα αποτελέσματα της βελτιστοποίησης.

Πίνακας 4.1: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για ελαχιστοποίηση τυπικής απόκλισης.

Μεταβλητή	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Βέλτιστη τιμή
Μαζική παροχή εισόδου (kg/h)	50	500	240 (ως σταθερή τιμή σε όλο το χρονικό ορίζοντα)
Θερμοκρασία (°C)	5	50	5 (ως σταθερή τιμή σε όλο το χρονικό ορίζοντα)

			το χρονικό ορίζοντα)
Μέσο μέγεθος κρυστάλλων (mm)	0.05	0.5	0.059
Πυκνότητα μάγματος (kg/m³)	80	300	82

Το αποτέλεσμα της βελτιστοποίησης οδήγησε στο προφίλ της τυπικής απόκλισης που απεικονίζεται στο Σχήμα 4.1.



Σχήμα 4.1: Ελαχιστοποίηση τυπικής απόκλισης

Η βελτιστοποίηση οδήγησε στη μείωση της τυπικής απόκλισης κατά περίπου 16%, κάτι που προκάλεσε και μείωση στο μέσο μέγεθος των κρυστάλλων, του οποίου η τιμή είναι λίγο μεγαλύτερη από το κατώτερο όριο. Η μαζική παροχή της τροφοδοσίας επιλέχθηκε να είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από αυτή της προσομοίωσης. Αυτό είναι λογικό καθώς η μεγάλη μαζική ροή της τροφοδοσίας θα οδηγήσει σε μείωση του χρόνου παραμονής με αποτέλεσμα οι κρύσταλλοι να μην αναπτύσσονται αρκετά και να έχουν μικρότερο μέγεθος και άρα χαμηλότερη τυπική απόκλιση. Επιπλέον, από το διάγραμμα της τυπικής απόκλισης παρατηρείται ότι κατά τη βελτιστοποιημένη λειτουργία η παραγωγή των κρυστάλλων ξεκινά σε μικρότερο χρόνο σε σχέση με το σενάριο της προσομοίωσης και το σύστημα φτάνει ταχύτερα σε μόνιμη κατάσταση.

4.2 Μεγιστοποίηση απόδοσης σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα CMSMPR

Το παρόν πρόβλημα έχει ως στόχο τη μεγιστοποίηση της απόδοσης της κρυστάλλωσης σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα CMSMPR. Ως μεταβλητές βελτιστοποίησης χρησιμοποιούνται η θερμοκρασία και η μαζική ροή της τροφοδοσίας, ενώ τίθενται περιορισμοί για το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων, τη τυπική απόκλιση και για τη παραγωγικότητα. Το πρόβλημα της βελτιστοποίησης συνοψίζεται ως εξής:

$$\max_{T,w} yield(t) \quad (\text{Error! No text of specified style})$$

Υποκείμενη στις εξισώσεις (3. 1. 1- 3.1 .15) και στους περιορισμούς:

$$T^{min} \leq T(t) \leq T^{max}, \quad \forall t$$

$$t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specified style})$$

$$w^{min} \leq w(t) \leq w^{max}, \quad \forall t$$

$$t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specified style in doc})$$

$$mc^{min} \leq mc(\tau)$$

$$\leq mc^{max} \quad (\text{Error! No text of specified style in doc})$$

$$L^{min} \leq L(\tau)$$

$$\leq L^{max} \quad (\text{Error! No text of specified style in doc})$$

$$std^{min} \leq std(\tau)$$

$$\leq std^{max} \quad (\text{Error! No text of specified style in doc})$$

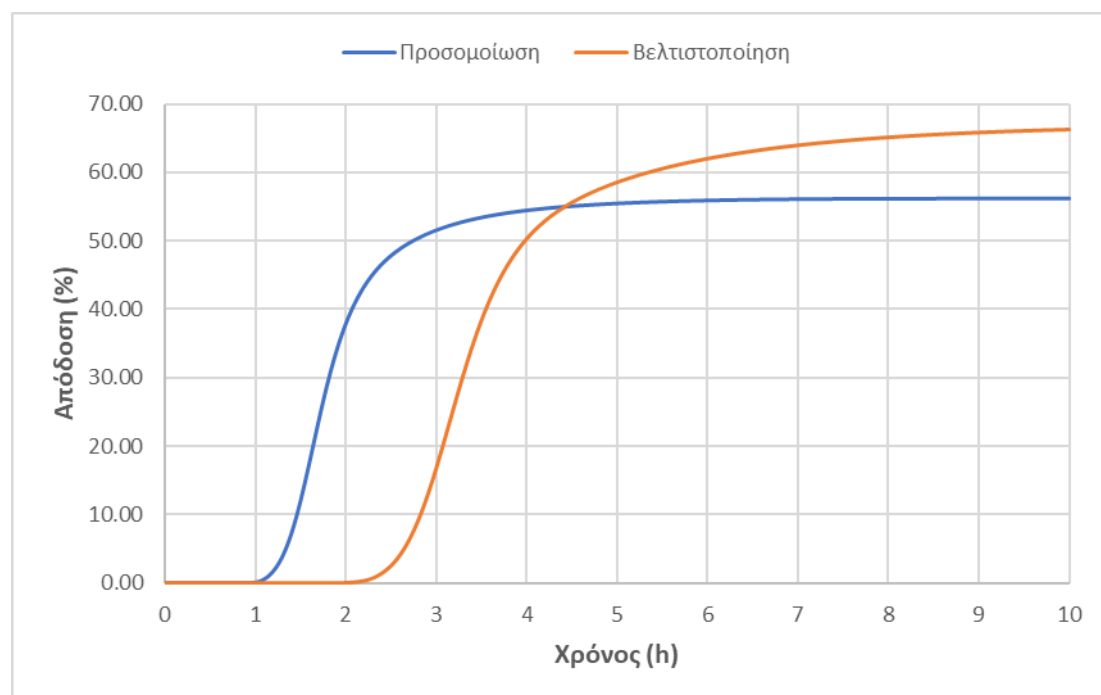
Στο παρακάτω Πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα της βελτιστοποίησης:

Πίνακας 4.2: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση απόδοσης σε ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

Μεταβλητή	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Βέλτιστη τιμή
-----------	---------------	--------------	---------------

Θερμοκρασία (°C)	5	40	6.64 (ως σταθερή τιμή σε όλο το χρονικό ορίζοντα)
Μαζική παροχή τροφοδοσίας (kg/h)	40	500	40 (ως σταθερή τιμή σε όλο τον χρονικό ορίζοντα)
Παραγωγικότητα (kg/h)	5	50	9.27
Μέσο μέγεθος κρυστάλλων (mm)	0.05	0.5	0.069
Τυπική απόκλιση (mm)	0	0.5	0.072

Το αποτέλεσμα της βελτιστοποίησης για την απόδοση φαίνεται στο Σχήμα 4.2:



Σχήμα 4.2: Μεγιστοποίηση απόδοσης σε ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

Με τη βελτιστοποίηση επιτεύχθηκε μια σημαντική αύξηση στην απόδοση της κρυστάλλωσης περίπου 20%. Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι η μαζική παροχή της τροφοδοσίας πήρε την ελάχιστη τιμή, προκειμένου να αυξηθεί ο χρόνος

παραμονής και να κρυσταλλωθεί μεγαλύτερη ποσότητα της ουσίας. Ωστόσο, φαίνεται ότι στη βελτιστοποιημένη λειτουργία η κρυστάλλωση ξεκινά αργότερα σε σχέση με τη προσομοίωση και υπάρχει καθυστέρηση στην επίτευξη της μόνιμης κατάστασης.

4.3 Μεγιστοποίηση παραγόμενης μάζας σε μη ισοθερμοκρασιακό CMSMPR.

Στόχος αυτού του προβλήματος βελτιστοποίησης είναι η μεγιστοποίηση της παραγόμενης μάζας του προϊόντος σε μη ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα CMSMPR. Ως μεταβλητές ελέγχου επιλέχθηκαν η μαζική παροχή του νερού ψύξης και η ογκομετρική παροχή της τροφοδοσίας, ενώ τέθηκαν περιορισμοί για το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων και τη τυπική απόκλιση.

Το πρόβλημα βελτιστοποίησης περιγράφεται ως εξής:

$$\max_{q_{in}, q_c} M(t) \quad (\text{Error})$$

Υποκείμενη στις εξισώσεις (3. 1 .16- 3. 1. 30) και στους περιορισμούς:

$$q_{in}^{min} \leq q_{in}(t) \leq q_{in}^{max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of spe})$$

$$q_c^{min} \leq q_c(t) \leq q_c^{max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of si})$$

$$\begin{aligned} std^{min} &\leq std(\tau) \\ &\leq std^{max} \end{aligned} \quad (\text{Error! No text of specif})$$

$$\begin{aligned} L^{min} &\leq L(\tau) \\ &\leq L^{max} \end{aligned} \quad (\text{Error! No text of s})$$

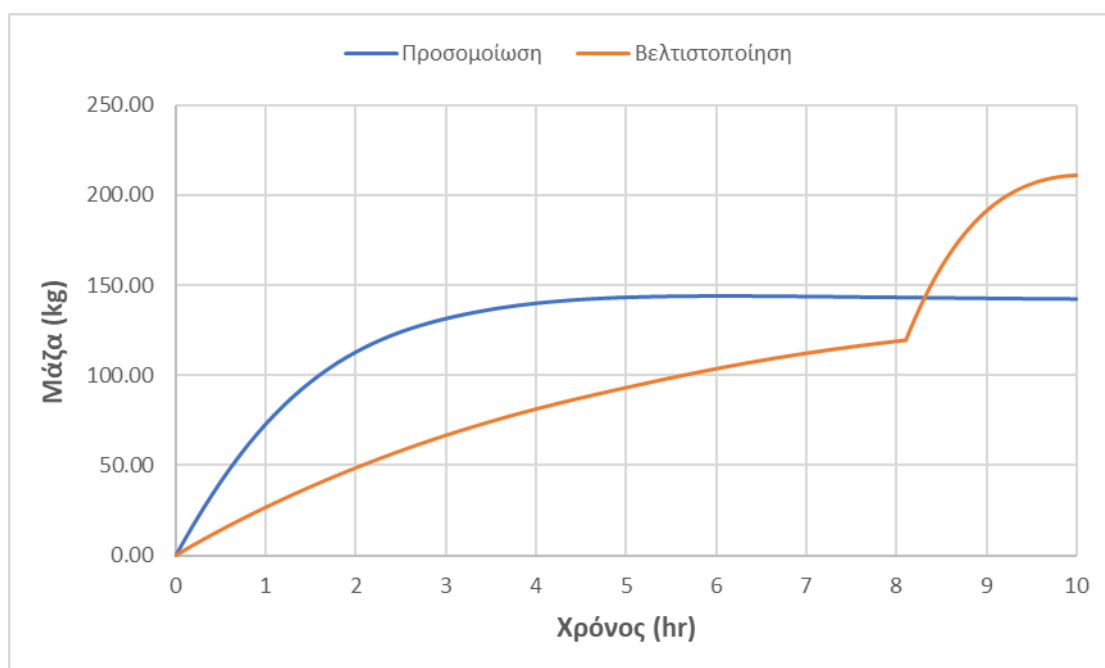
Τα αποτελέσματα για τις μεταβλητές βελτιστοποίησης και τους περιορισμούς φαίνονται στο Πίνακα 4.3:

Πίνακας 4.3: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση παραγόμενης μάζας.

Μεταβλητή	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Βέλτιστη τιμή
-----------	---------------	--------------	---------------

Ογκομετρική παροχή εισόδου (m³/h)	0.05	0.5	Προφίλ σχήματος 4.4
Μαζική παροχή νερού ψύξης (kg/h)	200	1000	1000 (ως σταθερή τιμή σε όλο τον χρονικό ορίζοντα)
Μέσο μέγεθος κρυστάλλων (mm)	0.05	0.5	0.082
Τυπική απόκλιση μεγέθους (mm)	0	0.5	0.072

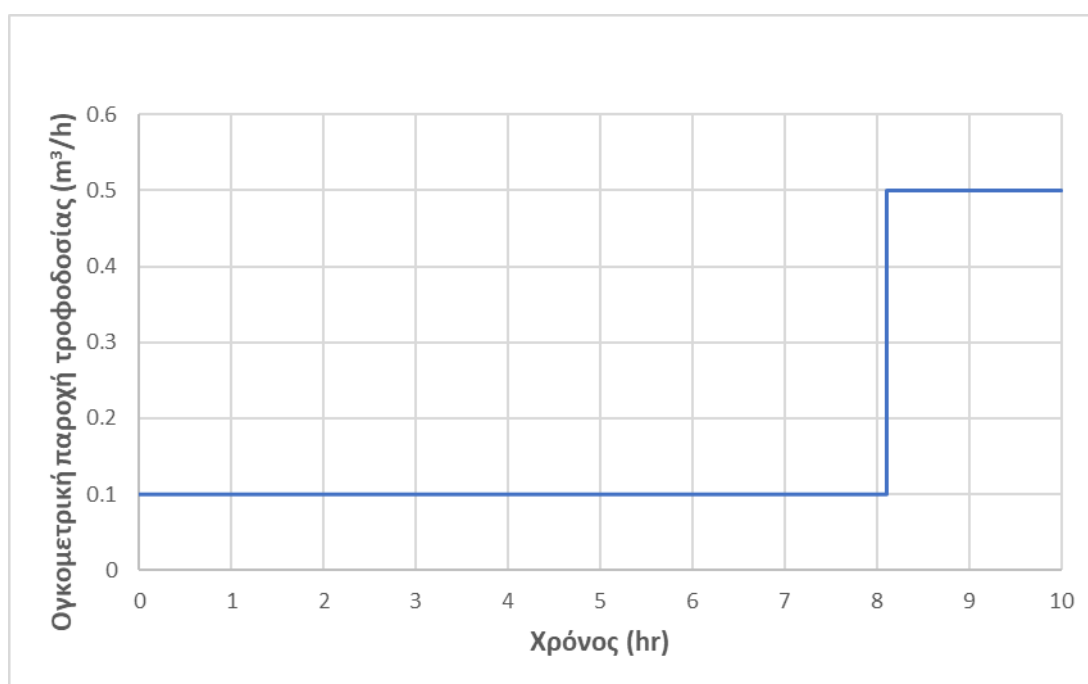
Η μάζα της παραγόμενης ουσίας στη προσομοίωση και στη βελτιστοποιημένη λειτουργία φαίνεται στο Σχήμα 4.3:



Σχήμα 4.3: Μεγιστοποίηση παραγόμενης μάζας.

Από το παραπάνω διάγραμμα φαίνεται ότι το προϊόν παράγεται αργά σε σχέση με τη προσομοίωση για τις πρώτες 8 ώρες ενώ ακολούθως η παραγωγή αυξάνεται ραγδαία. Η βελτιστοποίηση οδηγεί σε αύξηση της μάζας του προϊόντος κατά 65 περίπου κιλά για 10 ώρες λειτουργίας του κρυσταλλωτήρα. Επιπλέον, η μαζική παροχή του νερού ψύξης έχει τη μέγιστη τιμή σε όλα τα χρονικά διαστήματα προκειμένου να επιταχυνθεί η ψύξη του κρυσταλλωτήρα και να ξεκινήσει πιο γρήγορα η παραγωγή στερεού.

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται το προφίλ της ογκομετρικής παροχής της τροφοδοσίας. Η παροχή της τροφοδοσίας έχει αρχικά την ελάχιστη τιμή ενώ στη συνέχεια αυξάνεται και παίρνει τη μέγιστη τιμή λίγο μετά τις 8 ώρες, γεγονός που δικαιολογεί και την απότομη αύξηση της μάζας από εκείνο το σημείο και έπειτα.



Σχήμα 4.4: Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.

4.4 Μεγιστοποίηση μαζικής ροής σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.

Η παρούσα βελτιστοποίηση έχει ως στόχο τη μεγιστοποίηση της μαζικής ροής του προϊόντος σε ισοθερμοκρασιακό κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση για L_{cut} ίσο με 0.05. Ως μεταβλητές βελτιστοποίησης θα χρησιμοποιηθούν η θερμοκρασία, ο

λόγος ανακύκλωσης και η ογκομετρική παροχή της τροφοδοσίας ενώ θα τεθεί περιορισμός για τη ογκομετρική παροχή εξόδου. Το πρόβλημα της βελτιστοποίησης περιγράφεται παρακάτω:

$$\min_{T, \alpha, q_{in}} w(t) \quad (\text{Error! No text of specification})$$

Υποκείμενη στις εξισώσεις (3. 2. 1- 3. 2. 18) και στους περιορισμούς:

$$T^{min} \leq T(t) \leq T^{max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specification})$$

$$\alpha^{min} \leq \alpha(t) \leq \alpha^{max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specification})$$

$$q_{in}^{min} \leq q_{in}(t) \leq q_{in}^{max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specification})$$

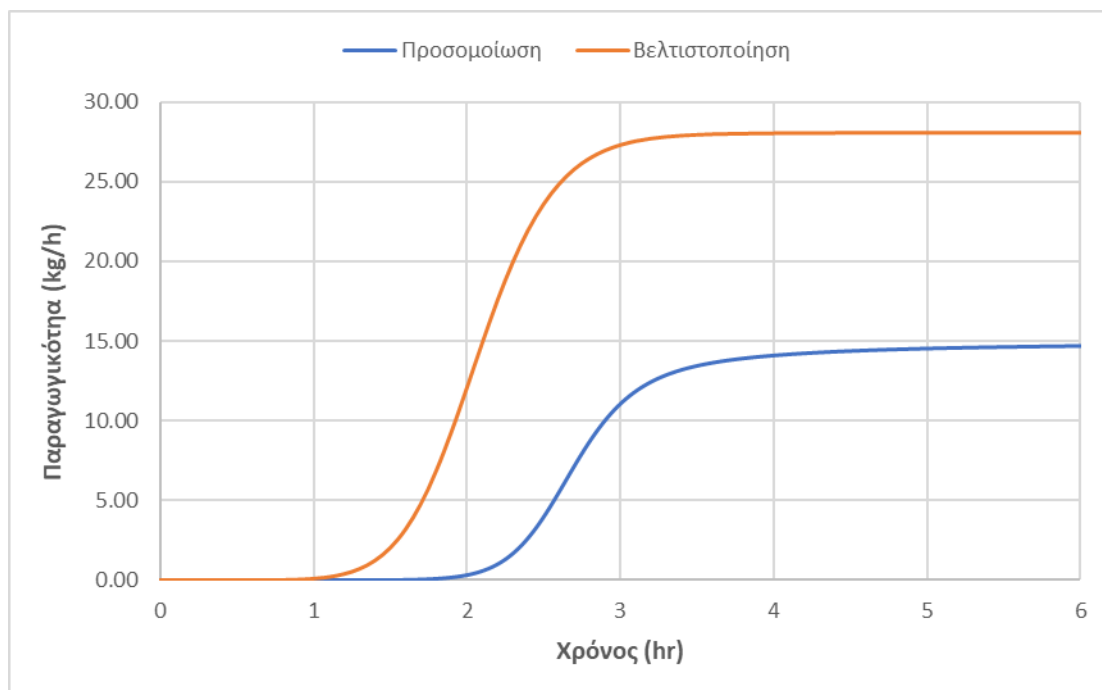
$$q_{out}^{min} \leq q_{out}(\tau) \leq q_{out}^{max} \quad (\text{Error! No text of specification})$$

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο παρακάτω Πίνακα:

Πίνακας 4.4: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση μαζικής ροής.

Μεταβλητές χειρισμού	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Βέλτιστη τιμή
Θερμοκρασία κρυσταλλωτήρα (°C)	5	50	12.94
Λόγος ανακύκλωσης	0.1	0.5	0.1 (ως σταθερή τιμή σε όλο τον χρονικό ορίζοντα)
Ογκομετρική παροχή εισόδου (m ³ /h)	0.05	0.3	0.3 (ως σταθερή τιμή σε όλο τον χρονικό ορίζοντα)
Ογκομετρική παροχή εξόδου (m ³ /h)	0.05	1	Προφίλ σχήματος 4.7

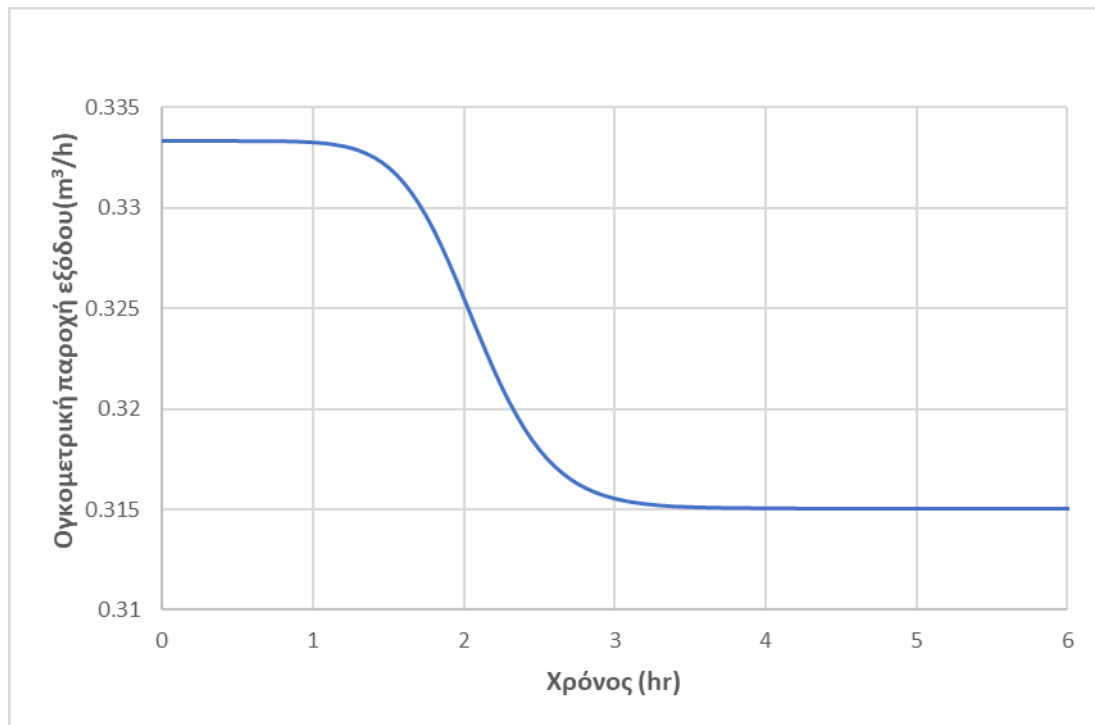
Η μαζική παροχή του προϊόντος στη προσομοίωση και στη βελτιστοποιημένη λειτουργία φαίνονται στο Σχήμα 4.5:



Σχήμα 4.5: Μεγιστοποίηση μαζικής ροής σε κρυσταλλωτήρα CMSMPR με ανακύκλωση υπομεγέθων κρυστάλλων.

Με τη βελτιστοποίηση επιτεύχθηκε αύξηση στην παραγωγικότητα περίπου 80% ενώ η κρυστάλλωση ξεκινάει νωρίτερα σε σχέση με τη προσομοίωση. Για την ογκομετρική παροχή εισόδου επιλέχθηκε να έχει τη μέγιστη τιμή ώστε να εισάγεται περισσότερη ουσία για κρυστάλλωση και άρα περισσότεροι κρύσταλλοι να πληρούν το κριτήριο του μεγέθους. Επιπλέον, ο λόγος ανακύκλωσης έχει την ελάχιστη τιμή καθώς η τιμή του L_{cut} είναι σχετικά μικρή με αποτέλεσμα οι περισσότεροι κρύσταλλοι να ικανοποιούν το κριτήριο μεγέθους και να μη χρειάζεται να ανακυκλωθεί μεγάλη ποσότητα.

Τέλος, στο Σχήμα 4.6 απεικονίζεται το προφίλ της ογκομετρικής παροχής εξόδου στη βελτιστοποιημένη λειτουργία:



Σχήμα 4.6: Ογκομετρική παροχή εξόδου στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.

4.5 Μεγιστοποίηση παραγωγικότητας σε συστοιχία κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση.

Σε αυτή την ενότητα θα πραγματοποιηθεί μεγιστοποίηση της παραγωγικότητας σε συστοιχία τριών κρυσταλλωτήρων χωρίς ανακύκλωση. Ως μεταβλητές βελτιστοποίησης ορίστηκαν η θερμοκρασία του 3^{ου} σταδίου, η ογκομετρική παροχή της τροφοδοσίας και ο συνολικός όγκος ενώ τέθηκαν περιορισμοί για το μέσο μέγεθος κρυστάλλων στην έξοδο της συστοιχίας, τη πυκνότητα μάγματος και την απόδοση. Το πρόβλημα της βελτιστοποίησης περιγράφεται ως εξής:

$$\min_{T_3, q_{in, total}} mc(t) \quad (\text{Error})$$

Υποκείμενη στις εξισώσεις (3. 3. 1- 3. 3. 7) και στους περιορισμούς:

$$T_3^{min} \leq T_3(t) \leq T_3^{max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of sp})$$

$$q_{in, total}^{min} \leq q_{in, total}(t) \leq q_{in, total}^{max}, \quad \forall t \in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specified st})$$

$$V_{tot}^{min} \leq V_{tot}(t) \leq V_{tot}^{max}$$

(Error! No text of speci

$$M_T^{min} \leq M_T(\tau) \leq M_T^{max}$$

(Error! No text of speci

$$\bar{L}^{min} \leq \bar{L}(\tau) \leq \bar{L}^{max}$$

(Error! No text of s

$$Yield^{min} \leq Yield(\tau) \leq Yield^{max}$$

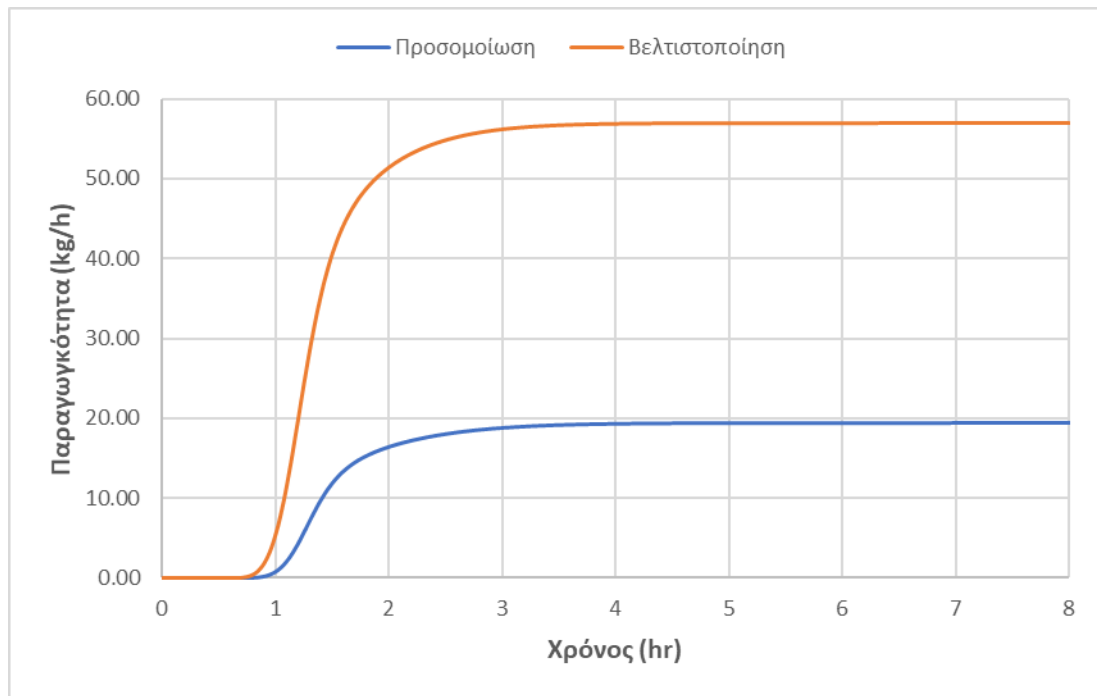
(Error! No text of specified s

Τα αποτελέσματα φαίνονται στο Πίνακα:

Πίνακας 4.5: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση παραγωγικότητας σε συστοιχία χωρίς ανακύκλωση.

Μεταβλητή	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Βέλτιστη τιμή
Θερμοκρασία 3 ^{ου} σταδίου (°C)	0	30	8.59 (ως σταθερή τιμή σε όλο τον χρονικό ορίζοντα)
Όγκος (m ³)	0.04	0.2	0.2
Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας (m ³ /h)	0.1	0.3	0.3 (ως σταθερή τιμή σε όλο τον χρονικό ορίζοντα)
Πυκνότητα μάγματος (kg/m ³)	100	600	257
Μέσο μέγεθος κρυστάλλων (mm)	0.05	0.5	0.071
Απόδοση (%)	50	100	63.26

Το αποτέλεσμα για τη παραγωγικότητα φαίνεται στο Σχήμα 4.7.



Σχήμα 4.7: Μεγιστοποίηση παραγωγικότητας σε συστοιχία χωρίς ανακύκλωση.

Όπως φαίνεται η βελτιστοποίηση οδήγησε σε σημαντική αύξηση της παραγωγικότητας, ενώ η παραγωγή κρυστάλλων ξεκινάει λίγο νωρίτερα. Η ογκομετρική παροχή εισόδου και όγκος επιλέχθηκε να έχουν τη μέγιστη τιμή ώστε να υπάρχει μεγαλύτερη ποσότητα της ουσίας για κρυστάλλωση ενώ η θερμοκρασία του 3^{ου} κρυσταλλωτήρα είναι λίγο χαμηλότερη από την αντίστοιχη της προσομοίωσης (12°C).

4.6 Μεγιστοποίηση απόδοσης διεργασίας σε συστοιχία κρυσταλλωτήρων με ανακύκλωση.

Στόχος της βελτιστοποίησης αυτής της υπό-ενότητας είναι η μεγιστοποίηση της απόδοσης της συνολικής διεργασίας. Ως μεταβλητές βελτιστοποίησης ορίστηκαν οι λόγοι ανακύκλωσης και απομάκρυνσης και η ογκομετρική παροχή εισόδου ενώ τέθηκαν περιορισμοί για τη πυκνότητα μάγματος του προϊόντος και την απόδοση της κρυστάλλωσης.

Το πρόβλημα περιγράφεται ως εξής:

$$\max_{\alpha, q_{IN, TOTAL}, x} Yield_{plant}(t) \quad (\text{Error})$$

Υποκείμενη στις εξισώσεις (3. 3. 1- 3. 3. 16) και στους περιορισμούς:

$$\alpha^{min} \leq \alpha(t) \leq \alpha^{max}, \quad \forall t$$

$$\in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specif})$$

$$q_{in, total}^{min} \leq q_{in, total}(t) \leq q_{in, total}^{max}, \quad \forall t$$

$$\in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specified styl})$$

$$x^{min} \leq x(t) \leq x^{max}, \quad \forall t$$

$$\in [0, \tau] \quad (\text{Error! No text of specific})$$

$$M_T^{min} \leq M_T(\tau)$$

$$\leq M_T^{max} \quad (\text{Error! No text of spe})$$

$$Yield^{min} \leq Yield(\tau)$$

$$\leq Yield^{max} \quad (\text{Error! No text of specified s})$$

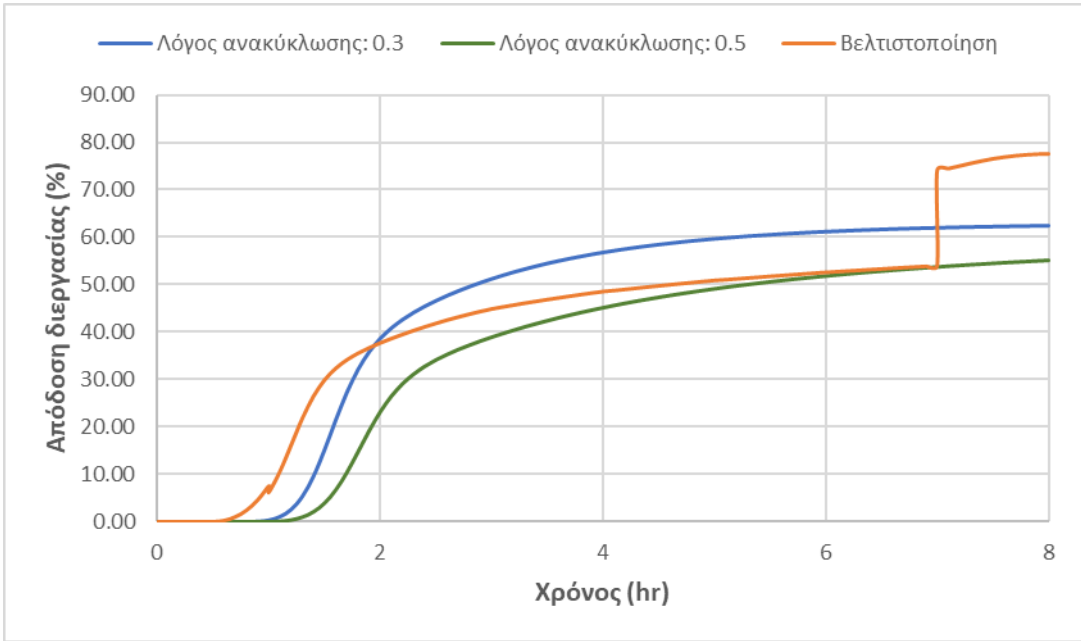
Τα αποτελέσματα φαίνονται στο Πίνακα 4.6.

Πίνακας 4.6: Αποτελέσματα βελτιστοποίησης για μεγιστοποίηση απόδοσης σε συστοιχία με ανακύκλωση.

Μεταβλητή	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Βέλτιστη τιμή
Λόγος ανακύκλωσης	0.3	0.5	Προφίλ σχήματος 4.10
Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας (m ³ /h)	0.05	0.5	Προφίλ σχήματος 4.11
Ποσοστό απομάκρυνσης	0.2	0.4	Προφίλ σχήματος 4.12
Απόδοση κρυστάλλωσης (%)	60	100	66.57
Πυκνότητα μάγματος	100	600	485

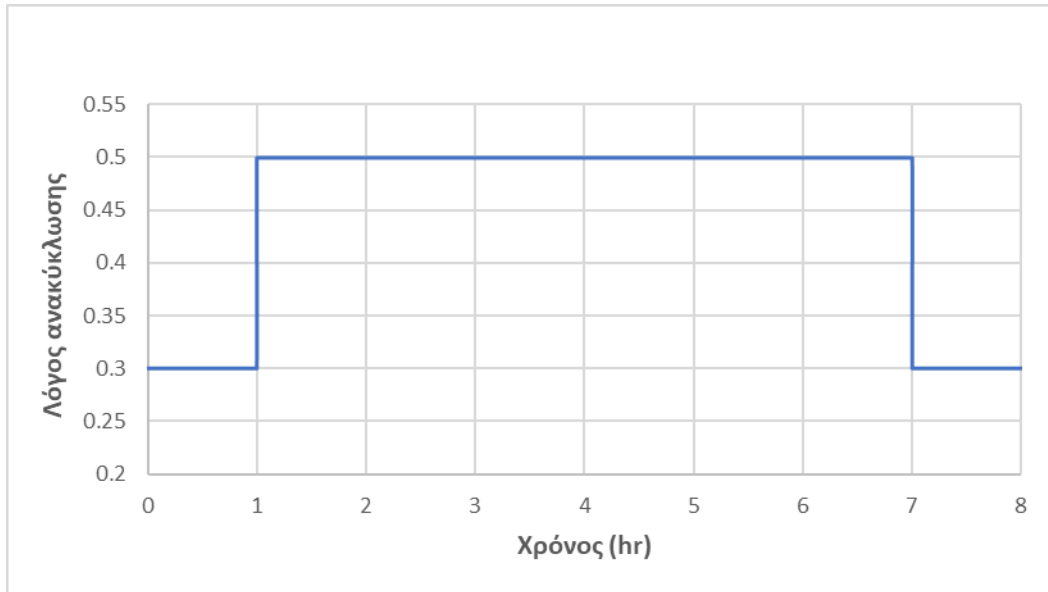
(kg/m ³)			
-----------------------	--	--	--

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η απόδοση της διεργασίας στη βελτιστοποιημένη λειτουργία συγκριτικά με την απόδοση στις συνθήκες της προσομοίωσης για λόγους ανακύκλωσης 0.3 και 0.5. Η απόδοση έχει αρχικά χαμηλότερη τιμή από την αντίστοιχη για λόγο απομάκρυνσης 0.3 ενώ μετά τις 7 ώρες αυξάνεται σημαντικά.

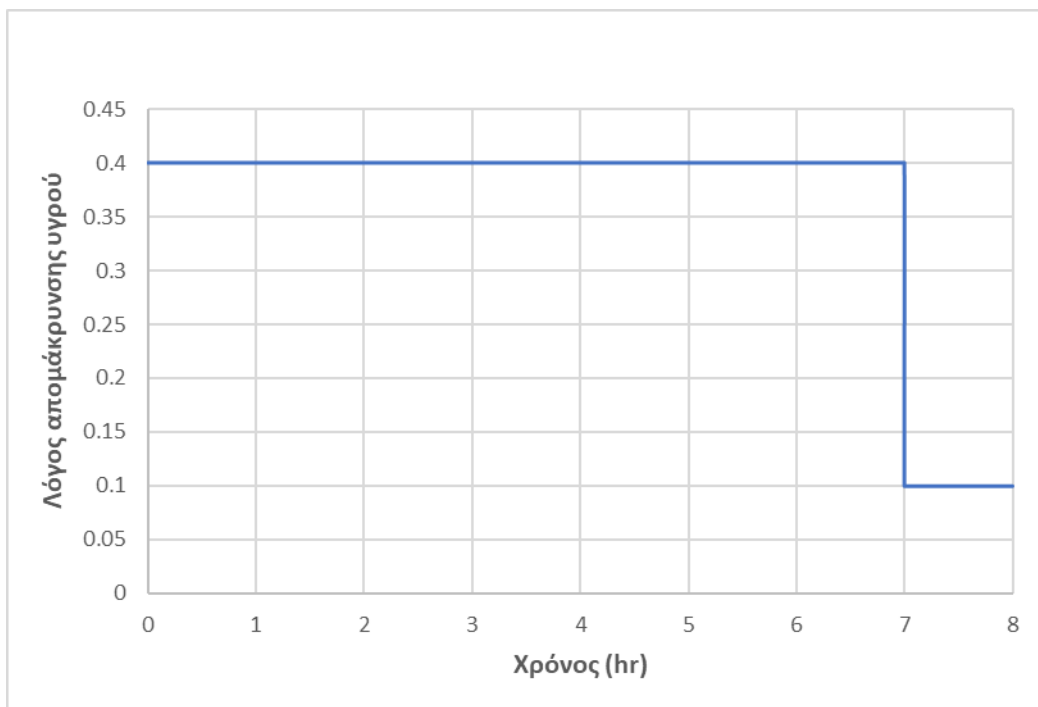


Σχήμα 4.8: Μεγιστοποίηση απόδοσης σε συστοιχία με ανακύκλωση.

Όπως φαίνεται τόσο ο λόγος ανακύκλωσης του στερεού ρεύματος όσο και ο λόγος απομάκρυνσης του υγρού δεν έχουν σταθερές τιμές. Συγκεκριμένα, για το λόγο απομάκρυνσης έχει αρχικά τη μέγιστη δυνατή τιμή και καταλήγει στην ελάχιστη.

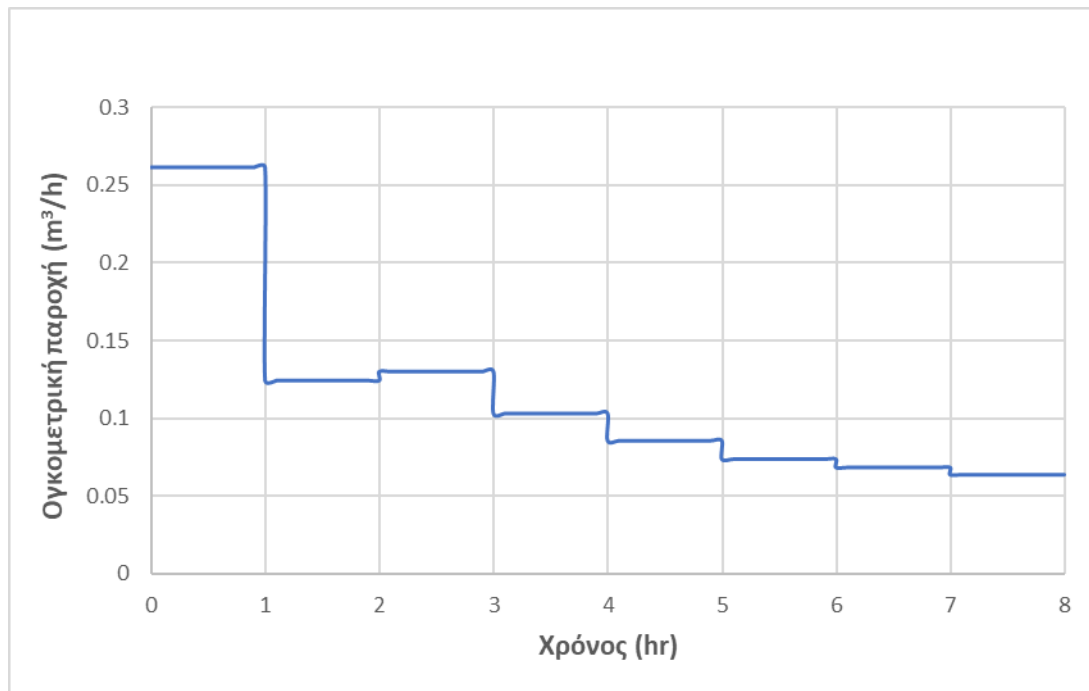


Σχήμα 4.9: Λόγος ανακύκλωσης στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.



Σχήμα 4.10: Λόγος απομάκρυνσης στη βελτιστοποιημένη λειτουργία.

Τέλος, στο Σχήμα 4.11 απεικονίζεται το προφίλ της ογκομετρικής παροχής εισόδου. Η ογκομετρική παροχή της τροφοδοσίας φαίνεται ότι δεν είναι σταθερή και μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου.



Σχήμα 4.11: Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας στη βελτιστοποιημένη λειτουργία

Κεφάλαιο 5 . Τεχνικοοικονομική ανάλυση διεργασιών κρυστάλλωσης πλήρους ανάμειξης

Στο παρόν κεφάλαιο θα γίνει μια προκαταρκτική τεχνικοοικονομική αξιολόγηση διεργασιών που μελετήθηκαν στη προηγούμενη ενότητα. Σκοπός της οικονομικής ανάλυσης είναι ο βέλτιστος σχεδιασμός της διεργασίας με στόχο την ελαχιστοποίηση του συνολικού κόστους ικανοποιώντας παράλληλα ορισμένους περιορισμούς για την απόδοση της διεργασίας.

Πίνακας 5.1: Πίνακας συμβόλων Κεφαλαίου 5.

Σύμβολο	Περιγραφή	Μονάδες μέτρησης
BLIC	Συνολικό κόστος εγκατάστασης της μονάδας	€
CapEX	Πάγιο κόστος	€
CC	Κόστος απρόβλεπτων	€
f	Συντελεστής διόρθωσης κόστους	-
FOB	Κόστος προμήθειας εξοπλισμού	€

IEC	Κόστος εγκατάστασης εξοπλισμού	€
MAT_{annual}	Ετήσιο κόστος πρώτων υλών	€/yr
OpEX_{annual}	Ετήσιο λειτουργικό κόστος	€/yr
OpEX_{total}	Συνολικό λειτουργικό κόστος	€
P_i	Κόστος αγοράς συσκευής	€
PPI	Κόστος σωληνώσεων και οργάνων	€
Q_{IN,TOTAL}	Ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας	m ³ /hr
r	επιτόκιο	-
UTIL_{annual}	Ετήσιο κόστος βοηθητικών παροχών	€/yr
WC	Κόστος κεφαλαίου κίνησης	€
τ	Χρονικό ορίζοντα οικονομικής μελέτης	yr

5.1 Περιγραφή οικονομικών στοιχείων και αντικειμενικής συνάρτησης

Για την οικονομική ανάλυση των διεργασιών που μελετώνται θεωρείται ότι αυτές αποτελούν μέρος μιας ήδη υπάρχουσας βιομηχανικής μονάδας και οι εγκαταστάσεις για τις βοηθητικές παροχές είναι ήδη σε ισχύ. Επιπλέον, θεωρείται ότι η μονάδα λειτουργεί 335 μέρες το χρόνο που αντιστοιχούν σε 8040 ώρες ετησίως.

Η τεχνικοοικονομική αξιολόγηση των διεργασιών θα πραγματοποιηθεί με τη βελτιστοποίηση μιας οικονομικής συνάρτησης που θα εκφράζει το συνολικό κόστος της διεργασίας σε ένα χρονικό ορίζοντα και περιγράφεται από την εξής σχέση:

$$\begin{aligned}
 TC & \\
 &= CapEX \\
 &+ \sum_{k=1}^{\tau} \frac{OpEX_{annual}}{(1+r)^k} \quad (\text{Error! No text of s}
 \end{aligned}$$

Ο 1^{ος} όρος της εξίσωσης 5.1 εκφράζει το πάγιο κόστος ενώ ο δεύτερος εκφράζει τα συνολικά λειτουργικά κόστη της διεργασίας στο χρονικό ορίζοντα που θα μελετηθεί.

Στη παρούσα εργασία το συνολικό κόστος θα υπολογιστεί για 10 έτη με επιτόκιο $r=5\%$.

Η κάθε διεργασία αποτελείται από τον αντίστοιχο αριθμό κρυσταλλωτήρων ενώ στη περίπτωση της κρυστάλλωσης με ανακύκλωση στερεού χρησιμοποιείται και ένας διαχωριστής υγρού-στερεού. Τέλος, χρησιμοποιούνται περισταλτικές αντλίες για τη μεταφορά όλων των ρευμάτων της διεργασίας και ο συνολικός αριθμός των αντλιών ισούται με $N+1$ στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει ανακύκλωση ενώ στη περίπτωση της κρυστάλλωσης με ανακύκλωση ο αριθμός των αντλιών είναι $N+3$, όπου N ο αριθμός των κρυσταλλωτήρων.

Πάγια κόστη (CapEx)

Για τον υπολογισμό του κόστους αγοράς του εξοπλισμού της διεργασίας, για τον οποίο δε βρέθηκε αντίστοιχη συσκευή στο εμπόριο, θα χρησιμοποιηθεί η παρακάτω σχέση (Woods, 2007):

$$P_B = \lambda f P_A \left(\frac{S_B}{S_A} \right)^n \quad (\text{Ergo})$$

Όπου P_i το κόστος αγοράς της συσκευής χωρητικότητας S_i . Ο εκθέτης n εξαρτάται από το είδος της συσκευής ενώ ο συντελεστής f χρησιμοποιείται για τη διόρθωση του κόστους και σχετίζεται με τον τύπο σχεδίασης, το υλικό κατασκευής και τις συνθήκες λειτουργίας (Κούκος, 2019).

Επιπλέον, στη περίπτωση που η αξία του εξοπλισμού έχει βρεθεί για παλαιότερη χρονική περίοδο χρησιμοποιείται ο συντελεστής αναγωγής λ για τον υπολογισμό του κόστους το 2022. Ο συντελεστής αναγωγής λ ορίζεται ως ο λόγος της τιμής του δείκτη Chemical Engineering Plant Cost Index (CEPCI) για τον Απρίλιο του 2022 προς τη τιμή CEPCI για τη χρονική στιγμή αναφοράς στην οποία είναι γνωστό το κόστος αγοράς της κάθε συσκευής, δηλαδή:

$$\lambda = \frac{CEPCI_{2022}}{CEPCI_t} \quad (\text{Ergo})$$

Στο Πίνακα 5.2 φαίνονται τα στοιχεία για τον υπολογισμό του κόστους αγοράς κάθε συσκευής:

Πίνακας 5.2: Δεδομένα για τον υπολογισμό του κόστους αγοράς του εξοπλισμού.

Συσκευή	Έτος αναφοράς, t	Κόστος αγοράς στο έτος αναφοράς (€)	Χαρακτηριστικό μέγεθος	Τιμή χαρακτηριστικού μεγέθους	n	f (%)	Πηγή
Κρυσταλλωτήρας	2007	365052	Όγκος σε m ³	3	0.53	10.33	(Woods, 2007)
Αντλία	2022	3270	-	-	-	-	(Fischer Scientific, 2022)
Διαχωριστής	2007	230769	Παροχή τροφοδοσίας σε L/s	58	0.64	10.33	(Woods, 2007)

Ακόμη, οι δείκτες *CEPCI* για τα έτη 2007 και 2022, που θα χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό του κόστους αγοράς των κρυσταλλωτήρων και του διαχωριστή βρέθηκαν 525.4 και 816.3, αντίστοιχα (Maxwell, 2022).

Με βάση τα παραπάνω, το κόστος αγοράς για τη κάθε συσκευή θα υπολογίζεται από τις σχέσεις:

Κρυσταλλωτήρας

$$P_c = \frac{816.3}{525.4} \times 0.1033 \times 365052 \times \left(\frac{V}{3}\right)^{0.53} \quad (\text{Error! No text of specificie})$$

Διαχωριστής υγρού-στερεού

$$P_s = \frac{816.3}{525.4} \times 0.1033 \times 230769 \times \left(\frac{q}{58 \times 3.6}\right)^{0.64} \quad (\text{Error! No text of specified style in docu})$$

Το άθροισμα όλων των δαπανών για την αγορά του εξοπλισμού δίνει το κόστος Free On Board (*FOB*), δηλαδή το κόστος προμήθειας του εξοπλισμού. Το κόστος για την εγκατάσταση του εξοπλισμού (*IEC*) υπολογίζεται ως 1.43 φορές το κόστος *FOB*, ενώ το κόστος των σωληνώσεων και των οργάνων της διεργασίας (*PPI*) ισούται με το 42% του *IEC* (Schaber et al., 2011):

$$IEC = 1.43FOB \quad (\text{Error})$$

$$PPI = 0.42IEC \quad (\text{Error})$$

Για τον υπολογισμό του συνολικού κόστους για την εγκατάσταση της μονάδας, *BLIC*, χρησιμοποιείται η μέθοδος Chilton, σύμφωνα με την οποία αυτό δίνεται από τη σχέση (Couper, 2003):

$$BLIC = 1.3(IEC + PPI) \quad (\text{Error})$$

Το κόστος κεφαλαίου κίνησης υπολογίζεται ως 3.5% του ετησίου κόστους των πρώτων υλών:

$$WC = 0.035MAT_{annual} \quad (\text{Error})$$

Το κόστος για τα απρόβλεπτα είναι ίσο με το 20% του *BLIC*:

$$CC = 0.2BLIC \quad (\text{Error})$$

Τέλος, τα συνολικά πάγια κόστη της διεργασίας υπολογίζονται ως το άθροισμα του *BLIC* και των *WC* και *CC*:

$$CapEX = WC + CC + BLIC \quad (\text{Error})$$

Λειτουργικά κόστη (OpEx)

Τα ετήσια λειτουργικά κόστη των διεργασιών αποτελούνται από το κόστος των πρώτων υλών και των βοηθητικών παροχών.

Το κόστος για τις βοηθητικές παροχές ισούται με 1.5 €/kg τροφοδοσίας, συνεπώς το ετήσιο κόστος για τις βοηθητικές παροχές είναι (Schaber et al., 2011):

$$\begin{aligned}
 UTIL_{annual} &= 8040 \\
 &\times 1.5 \times q_{in,TOTAL} (\rho_L \\
 &+ C_{in}) \quad (\text{Error! No text of specified style in}
 \end{aligned}$$

Τέλος, το κόστος των πρώτων υλών αποτελείται από το κόστος της ακετόνης, της οποίας η τιμή βρέθηκε ίση με 0.84€/kg (Echemi, 2022), συνεπώς:

$$\begin{aligned}
 MAT_{annual} &= 8040 \times 0.84 \\
 &\times q_{in,TOTAL} \rho_L \quad (\text{Error! No text of sp}
 \end{aligned}$$

Τα συνολικά ετήσια λειτουργικά κόστη υπολογίζονται ως εξής:

$$\begin{aligned}
 OpEx_{annual} &= MAT_{annual} \\
 &+ UTIL_{annual} \quad (\text{Error! No text of s}
 \end{aligned}$$

Τέλος, το συνολικό λειτουργικό κόστος δίνεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned}
 OpEX_{total} \\
 &= \sum_{k=1}^r \frac{OpEX_{annual}}{(1+r)^k} \quad (\text{Error! No text of}
 \end{aligned}$$

5.2 Ελαχιστοποίηση κόστους σε συστοιχία κρυσταλλωτήρων CMSMPR

Σε αυτή την ενότητα, στόχος είναι να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες λειτουργίας για τις περιπτώσεις του απλού ισοθερμοκρασιακού κρυσταλλωτήρα, καθώς και για τη συστοιχία δύο και τριών κρυσταλλωτήρων σε σειρά, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το κόστος για τη παραγωγή μιας συγκεκριμένης ποσότητας προϊόντος. Επιπλέον πρόκειται να γίνει μια σύγκριση του ελάχιστου κόστους στις τρεις αυτές περιπτώσεις προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσο είναι οικονομικά ωφέλιμη η χρήση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων, η οποία όπως φάνηκε στο Κεφάλαιο 3 ευνοεί τη διεργασία αυξάνοντας την απόδοση. Μεταβλητές ελέγχου για τη βελτιστοποίηση θα είναι η ογκομετρική παροχή της τροφοδοσίας, ο συνολικός όγκος των κρυσταλλωτήρων και η θερμοκρασία κάθε σταδίου, ενώ θα τεθούν περιορισμοί για την απόδοση της κρυστάλλωσης και τη μαζική ροή του παραγόμενου προϊόντος.

Το πρόβλημα της βελτιστοποίησης περιγράφεται ως εξής:

$$\min_{\alpha, q_{in,total}, T_i} TC \quad (\text{Error})$$

Υποκείμενη στους περιορισμούς:

$$q_{in,total}^{min} \leq q_{in,total} \leq q_{in,total}^{max} \quad (\text{Error})$$

$$T_i^{min} \leq T_i \leq T_i^{max} \quad (\text{Error})$$

$$V_{tot}^{min} \leq V_{tot} \leq V_{tot}^{max} \quad (\text{Error})$$

$$Yield^{min} \leq Yield \leq Yield^{max} \quad (\text{Error! No te})$$

$$m_c \geq mc^{min} \quad (\text{Error})$$

Το παραπάνω πρόβλημα επιλύθηκε για διάφορες ελάχιστες τιμές στη παραγωγικότητα (mc^{min}) και συγκεκριμένα για 10, 15, 20 και 25 kg/h.

Στο Πίνακα 5.3 φαίνονται τα όρια των μεταβλητών βελτιστοποίηση ενώ στο Πίνακα 5.4 φαίνονται οι βέλτιστες συνθήκες λειτουργίας για κάθε περίπτωση.

Πίνακας 5.3: Όρια μεταβλητών για τη βελτιστοποίηση

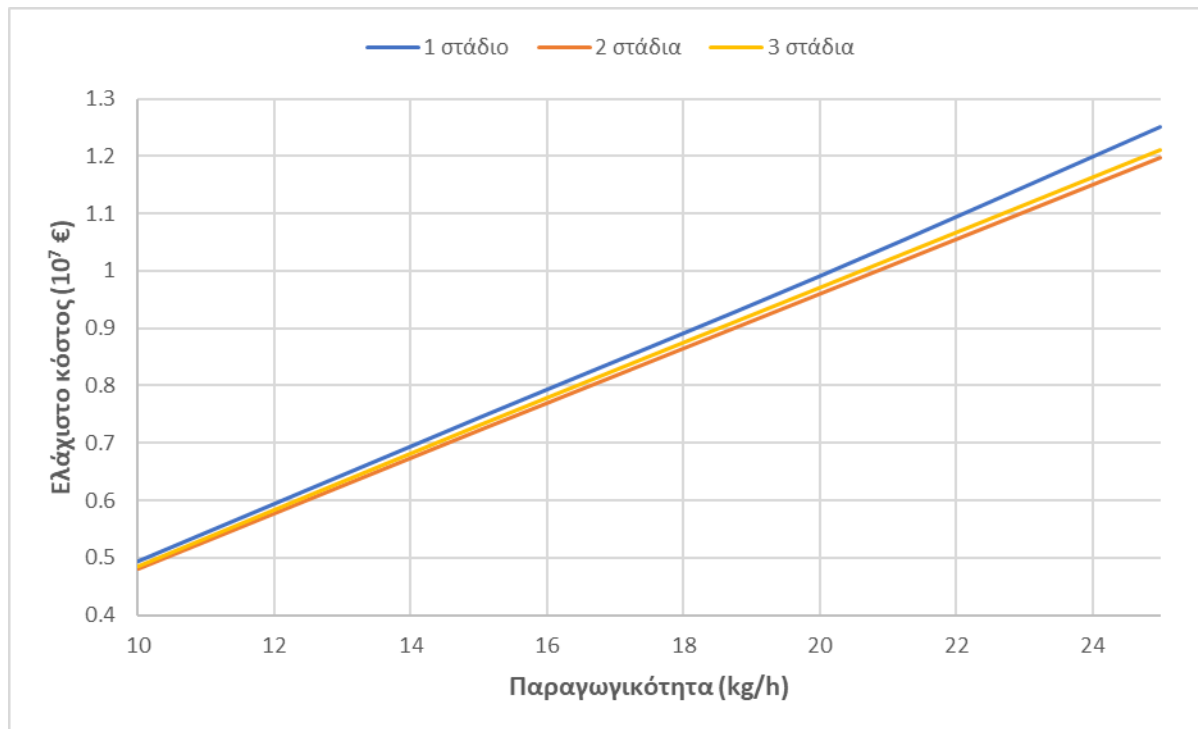
Μεταβλητή	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο
Απόδοση (%)	60	100
Όγκος (m ³)	0.01	0.5
Ογκομετρική παροχή εισόδου (m ³ /h)	0.01	0.5
Θερμοκρασία (°C)	0	40

Πίνακας 5.4: Βέλτιστες συνθήκες για ελαχιστοποίηση συνολικού κόστους.

Παραγωγικότητα (kg/h)	10			15		
Αριθμός κρυσταλλωτήρων	1	2	3	1	2	3
Όγκος (m³)	0.198	0.21	0.24	0.22	0.24	0.36
Ογκομετρική παροχή εισόδου (m³/h)	0.042	0.04	0.04	0.065	0.061	0.062
Θερμοκρασία 1ου σταδίου (°C)	4.31	5.03	5.65	5	5	4.87
Θερμοκρασία 2ου σταδίου (°C)	-	2.11	2.67	-	2.1	2.66
Θερμοκρασία 3ου σταδίου (°C)	-	-	2.14	-	-	2.12
Απόδοση (%)	76.63	78	78.58	76.65	79.66	79.99
Παραγωγικότητα (kg/h)	20			25		
Αριθμός κρυσταλλωτήρων	1	2	3	1	2	3
Όγκος (m³)	0.3	0.32	0.48	0.4	0.4	0.5
Ογκομετρική παροχή εισόδου (m³/h)	0.087	0.082	0.083	0.15	0.1	0.1
Θερμοκρασία 1ου σταδίου (°C)	5	5	5.6	5	5.22	6
Θερμοκρασία 2ου σταδίου (°C)	-	2	2.65	-	2.28	3
Θερμοκρασία 3ου σταδίου (°C)	-	-	2.12	-	-	2.46
Απόδοση (%)	76.66	79.34	79.54	76.65	78.29	78.59

Από το Πίνακας 5.4 φαίνεται ότι η αύξηση των σταδίων κρυστάλλωσης οδηγεί σε αύξηση του συνολικού όγκου των κρυσταλλωτήρων και μείωση της απαιτούμενης ογκομετρικής παροχής της τροφοδοσίας. Επιπλέον, στις βέλτιστες συνθήκες, η διεργασία με τους δύο και τρεις κρυσταλλωτήρες δίνουν παρόμοιες αποδόσεις με τη διεργασία των 3 κρυσταλλωτήρων να έχει λίγο μεγαλύτερη απόδοση.

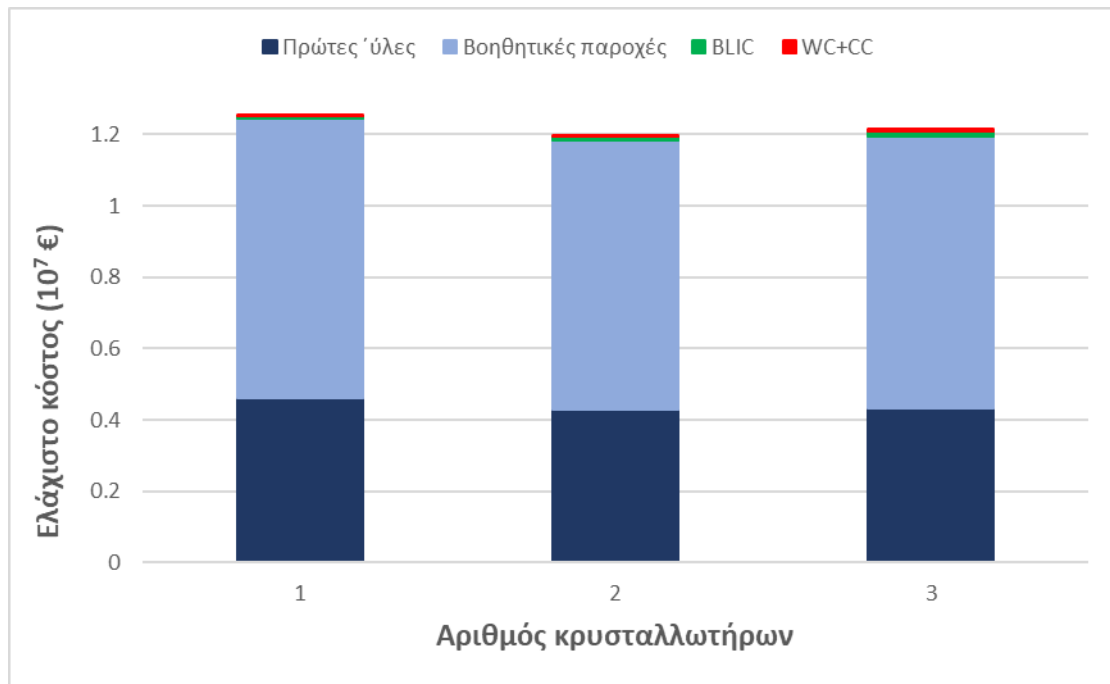
Στο Σχήμα 5.1 συγκρίνεται το ελάχιστο κόστος για κάθε τιμή της παραγωγικότητας για έναν, δύο και τρεις κρυσταλλωτήρες.



Σχήμα 5.1: Ελάχιστο κόστος συναρτήσει της παραγωγικότητας για 1,2 και 3 κρυσταλλωτήρες στη σειρά.

Από το Σχήμα φαίνεται ότι για μικρές απαιτήσεις στη παραγωγικότητα του προϊόντος η προσθήκη περισσότερων του ενός σταδίου κρυστάλλωσης δεν επηρεάζει σημαντικά το κόστος της διεργασίας. Με την αύξηση όμως της παραγωγικότητας, η χρήση μόνο ενός κρυσταλλωτήρα δεν συμφέρει οικονομικά και η χρήση συστοιχίας κρυσταλλωτήρων μπορεί να ελαττώσει το κόστος της διεργασίας. Επιπλέον, από το διάγραμμα διακρίνεται ότι για το εύρος των παραγωγικοτήτων που μελετήθηκαν η βέλτιστη οικονομικά λύση με μικρή διαφορά είναι αυτή των δύο κρυσταλλωτήρων σε σειρά.

Τέλος, στο Σχήμα 5.2, απεικονίζεται η συνεισφορά κάθε επιμέρους κόστους στο συνολικό για τις 3 περιπτώσεις και για παραγωγικότητα 25kg/h.



Σχήμα 5.2: Επιμέρους στοιχεία ελάχιστο κόστους για παραγωγικότητα 25kg/h.

Όπως παρατηρείται από το παραπάνω Σχήμα, το συνολικό κόστος καθορίζεται από τα λειτουργικά έξοδα της διεργασίας (Εξίσωση 5.15) ενώ το πάγιο κόστος (Εξίσωση 5.11) συνεισφέρει κατά ένα μικρό ποσοστό. Ακόμη, το πάγιο κόστος αυξάνεται με τον αριθμό των κρυσταλλωτήρων λόγω της προσθήκης περισσότερων συσκευών στη διεργασία ενώ το λειτουργικό κόστος μειώνεται λόγω της μικρότερης ογκομετρικής παροχής της τροφοδοσίας. Η πολύ μικρή συνεισφορά του παγίου κόστους στο συνολικό έχει ως αποτέλεσμα η χρήση επιπλέον συσκευών να είναι συμφέρουσα στη περίπτωση των δύο κρυσταλλωτήρων και τελικά να αποτελεί τη πιο οικονομική λύση.

5.3 Ελαχιστοποίηση κόστους σε συστοιχία CMSMPR με ανακύκλωση.

Στην ενότητα αυτή θα γίνει βελτιστοποίηση με στόχο την ελαχιστοποίηση του κόστους στη διεργασία κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης με συστοιχία τριών κρυσταλλωτήρων CMSMPR με ανακύκλωση, προκειμένου να βρεθούν οι συνθήκες που οδηγούν στο ελάχιστο κόστος για μια συγκεκριμένη παραγωγικότητα. Η συγκεκριμένη διεργασία περιλαμβάνει τρεις κρυσταλλωτήρες, έναν διαχωριστή

υγρού-στερεού και έξι αντλίες. Ως μεταβλητές ελέγχου για τη βελτιστοποίηση επιλέχθηκαν η ογκομετρική παροχή τροφοδοσίας, ο συνολικός όγκος και ο λόγος απομάκρυνσης του υγρού από τον διαχωριστή ενώ τέθηκαν περιορισμοί για την απόδοση της διεργασίας.

Το πρόβλημα της βελτιστοποίησης περιγράφεται ως εξής:

$$\min_{q_{in,total}, V, x} TC \quad (\text{Error})$$

Υποκείμενη στους περιορισμούς:

$$q_{in,total}^{min} \leq q_{in,total} \leq q_{in,total}^{max} \quad (\text{Error! No})$$

$$V_{tot}^{min} \leq V_{tot} \leq V_{tot}^{max} \quad (\text{Error!})$$

$$x^{min} \leq x \leq x^{max} \quad (\text{Error})$$

$$Yield_{plant}^{min} \leq Yield_{plant} \leq Yield_{plant}^{max} \quad (\text{Error! No text of specified styl})$$

$$m_{ctot} \geq m_{ctot}^{min} \quad (\text{Error})$$

Το παραπάνω πρόβλημα επιλύθηκε για τρεις διαφορετικούς λόγους ανακύκλωσης (0.3, 0.5, 0.7) και διαφορετικές ελάχιστες τιμές στη παραγωγικότητα (m_{ctot}^{min}).

Στους παρακάτω πίνακες φαίνονται τα όρια των μεταβλητών και οι βέλτιστες συνθήκες λειτουργίας σε κάθε περίπτωση ενώ στο Σχήμα 5.3 φαίνεται το ελάχιστο κόστος συναρτήσει της παραγωγικότητας για τους διάφορους λόγους ανακύκλωσης.

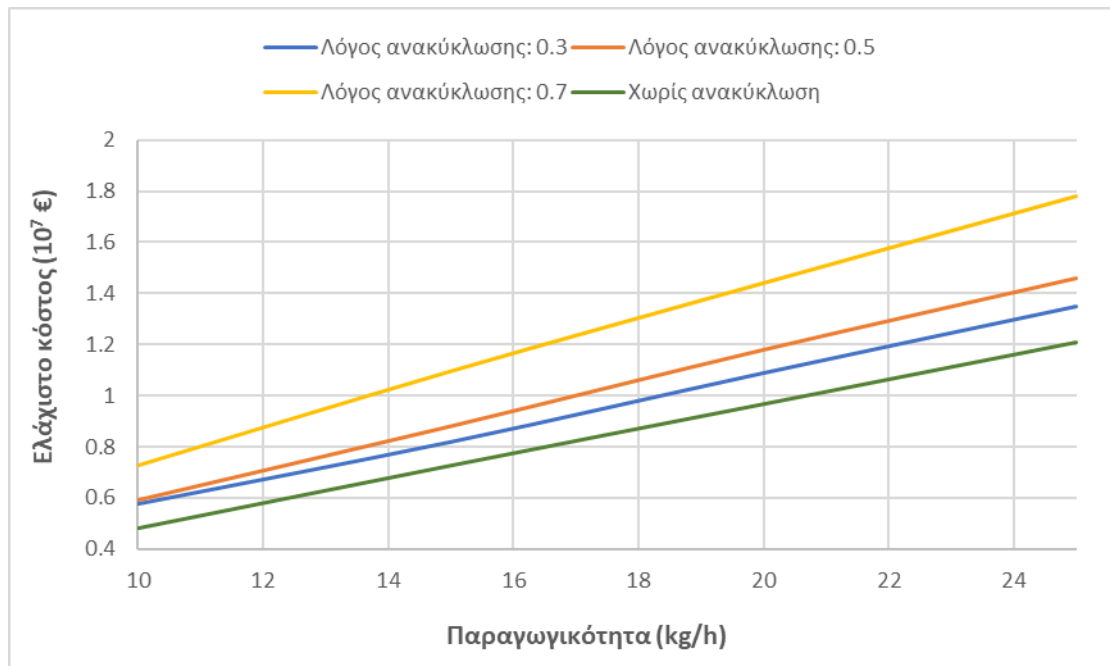
Πίνακας 5.5: Όρια μεταβλητών και περιορισμών για τη βελτιστοποίηση.

Μεταβλητή	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο
Απόδοση κρυστάλλωσης (%)	50	100

Ογκομετρική παροχή εισόδου (m³/h)	0.01	0.5
Όγκος (m³)	0.01	0.5
Λόγος απομάκρυνσης	0.25	0.5

Πίνακας 5.6: Βέλτιστες συνθήκες για ελαχιστοποίηση του κόστους σε κρυστάλλωση συστοιχίας με ανακύκλωση.

Παραγωγικότητα (kg/h)	10			15		
Λόγος ανακύκλωσης	0.3	0.5	0.7	0.3	0.5	0.7
Ογκομετρική παροχή εισόδου (m³/h)	0.05	0.052	0.065	0.07	0.077	0.095
Συνολικός όγκος (m³)	0.096	0.23	0.14	0.49	0.38	0.21
Λόγος απομάκρυνσης	0.4	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Απόδοση (%)	69.66	66.15	51.66	70.49	65.15	51.67
Παραγωγικότητα (kg/h)	20			25		
Λόγος ανακύκλωσης	0.3	0.5	0.7	0.3	0.5	0.7
Ογκομετρική παροχή εισόδου (m³/h)	0.09	0.11	0.13	0.1	0.13	0.17
Συνολικός όγκος (m³)	0.5	0.5	0.27	0.5	0.5	0.37
Λόγος απομάκρυνσης	0.4	0.4	0.2	0.4	0.34	0.25
Απόδοση (%)	70.49	66.17	51.65	70.45	66.12	51.67



Σχήμα 5.3: Ελάχιστο κόστος για διαφορετικούς λόγους ανακύκλωσης συναρτήσει της παραγωγικότητας.

Από το Σχήμα 5.3, φαίνεται ότι η προσθήκη ανακύκλωσης στη διεργασία αυξάνει σημαντικά το κόστος στο εύρος παραγωγικότητας που εξετάστηκαν. Αυτό οφείλεται τόσο στην αύξηση του παγίου κόστους καθώς υπάρχουν περισσότερες αντλίες και ο διαχωριστής, αλλά και στην αύξηση του λειτουργικού κόστους καθώς η ύπαρξη ανακύκλωσης μειώνει τη ποσότητα του στερεού που τελικά εξέρχεται από τη διάταξη με αποτέλεσμα να απαιτούνται μεγαλύτερες ογκομετρικές παροχές τροφοδοσίας για τη παραγωγή της απαιτούμενης ποσότητας άρα και υψηλότερες ποσότητες βοηθητικών παροχών. Επιπλέον, όπως είναι αναμενόμενο, για τους ίδιους λόγους η αύξηση του λόγου ανακύκλωσης οδηγεί σε αύξηση του συνολικού κόστους της διεργασίας, ενώ όσο αυξάνεται η παραγωγικότητα η διαφορά στο κόστος μεταξύ των διεργασιών μεγαλώνει. Συνεπώς, για τους λόγους ανακύκλωσης που μελετήθηκαν και για το εύρος των παραγωγικότητας που εξετάστηκαν, η διεργασία με το υψηλότερο κόστος είναι αυτή με λόγο ανακύκλωσης 0.7, ενώ οι διεργασίες με λόγους ανακύκλωσης 0.3 και 0.5 έχουν παρόμοιο κόστος για μικρές παραγωγικότητες (μέχρι περίπου 11 kg/h) ενώ όσο οι απαιτήσεις αυξάνονται πιο συμφέρουσα είναι αυτή με λόγο ανακύκλωσης 0.3.

Κεφάλαιο 6 .Συμπεράσματα και προτάσεις για περαιτέρω μελέτη

6.1 Επιτεύγματα της εργασίας

Στη παρούσα διπλωματική εργασία, αναπτύχθηκαν μαθηματικά μοντέλα για τη δυναμική προσομοίωση της συνεχούς κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης σε διάλυμα ακετόνης. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε ο κυριότερος τύπος κρυσταλλωτήρα συνεχούς λειτουργίας, CMSMPR, τόσο στην απλή του μορφή όσο και σε διάφορους εναλλακτικούς σχεδιασμούς που περιλαμβάνουν την ανακύκλωση των κρυστάλλων με μέγεθος κατώτερο ενός επιτρεπτού, τη συστοιχία κρυσταλλωτήρων σε σειρά με και χωρίς ανακύκλωση. Τα αποτελέσματα για τις κυριότερες μεταβλητές της διεργασίας όπως η πυκνότητα μάγματος, το μέσο μέγεθος των κρυστάλλων, η τυπική απόκλιση και η απόδοση παρουσιάστηκαν και αναλύθηκαν στο 3^ο κεφαλαίο. Από τα αποτελέσματα αυτά διαπιστώθηκε ότι η αύξηση των σταδίων κρυστάλλωσης ευνοεί τη διεργασία καθώς βελτιώνει τη ποιότητα του προϊόντος αυξάνοντας το μέγεθος των κρυστάλλων ενώ αυξάνει και την απόδοση. Ακόμη, η προσθήκη ανακύκλωσης στη συστοιχία κρυσταλλωτήρων έχει θετική επίδραση στην απόδοση της κρυστάλλωσης ωστόσο μειώνει σημαντικά την απόδοση της συνολικής διεργασίας. Επιπλέον, στο 4^ο

κεφάλαιο έγινε δυναμική βελτιστοποίηση των διεργασιών που μελετήθηκαν, η οποία είχε ως στόχο τη μείωση της τυπικής απόκλισης, την αύξηση της παραγωγικότητας και της απόδοσης της διεργασίας. Τέλος, στο 5^ο κεφάλαιο έγινε μια τεχνικοοικονομική ανάλυση των διεργασιών που μελετήθηκαν ελαχιστοποιώντας το συνολικό κόστος σε έναν χρονικό ορίζοντα 10 ετών, όπου διαπιστώθηκε ότι η βέλτιστη οικονομικά λύση είναι η συστοιχία δύο κρυσταλλωτήρων σε σειρά χωρίς ανακύκλωση, ενώ όσο αναφορά τη διεργασία με ανακύκλωση αποτελεί μια πιο κοστοβόρα διεργασία ιδίως για υψηλούς λόγους ανακύκλωσης. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι το μοντέλο που αναπτύχθηκε στη παρούσα εργασία μπορεί, με κατάλληλές τροποποιήσεις να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της κρυστάλλωσης οποιασδήποτε ουσίας.

6.2 Προβλήματα που αντιμετωπίστηκαν

Αρχικά, ένα πρόβλημα που αντιμετωπίστηκε κατά την εκπόνηση της μελέτης είναι η έλλειψη δεδομένων για τα διάφορα φαινόμενα που υπεισέρχονται στη διεργασία της κρυστάλλωσης. Συγκεκριμένα, στη παρούσα εργασία αγνοήθηκαν τα φαινόμενα της θραύσης, της συσσωμάτωσής και της φθοράς, τα οποία όμως ενδέχεται σε κάποιες περιπτώσεις να είναι σημαντικά και να επηρεάζουν τα αποτελέσματα.

Ακόμη, η έλλειψη δεδομένων για την βιομηχανική πρακτική της κρυστάλλωσης της κυκλοσπορίνης οδήγησε στην αυθαίρετη επιλογή ορισμένων συνθηκών λειτουργίας και τα κριτήρια που αφορούν τις προδιαγραφές του προϊόντος βασίστηκαν σε παραδοχές.

Τέλος, τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν αγνοούν την εξάτμιση του διαλύτη και αφορούν την ύπαρξη μόνο δύο φάσεων μέσα στο κρυσταλλωτήρα και έτσι περιορίζονται στην προσομοίωση της κρυστάλλωσης με ψύξη.

6.3 Προτάσεις για περαιτέρω μελέτη

Σαν επόμενο βήμα, σκόπιμη είναι η επικύρωση του μαθηματικού μοντέλου που αναπτύχθηκε. Για να συμβεί αυτό είναι απαραίτητο να σχεδιαστεί και να πραγματοποιηθεί μια σειρά πειραμάτων βασιζόμενα στο μοντέλο που αναπτύχθηκε έτσι ώστε να εκτιμηθούν οι παράμετροι του. Στη συνέχεια, αφού γίνει η στατιστική

ανάλυση των αποτελεσμάτων του μοντέλου, θα πρέπει να συγκριθούν με τα αποτελέσματα των πειραμάτων προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ τους.

Τέλος, σε περίπτωση που υπάρξουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα φαινόμενα που δεν λήφθηκαν υπόψη (θραύση, συσσωμάτωση κ.λπ.) θα ήταν χρήσιμο να προστεθούν οι εκφράσεις αυτές στο μοντέλο ώστε αυτό να γίνει πιο ρεαλιστικό.

Βιβλιογραφία

- Abu Bakar, M. R., Nagy, Z. K., Saleemi, A. N., & Rielly, C. D. (2009). The Impact of Direct Nucleation Control on Crystal Size Distribution in Pharmaceutical Crystallization Processes. *Crystal Growth & Design*, 9(3), 1378–1384. <https://doi.org/10.1021/cg800595v>
- Acevedo, D., Kamaraju, V. K., Glennon, B., & Nagy, Z. K. (2017). Modeling and Characterization of an in Situ Wet Mill Operation. *Organic Process Research & Development*, 21(7), 1069–1079. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00192>
- Alvarez, A. J., Singh, A., & Myerson, A. S. (2011). Crystallization of Cyclosporine in a Multistage Continuous MSMPR Crystallizer. *Crystal Growth & Design*, 11(10), 4392–4400. <https://doi.org/10.1021/cg200546g>
- Amor, K. T., Ryan, C., & Menter, A. (2010). The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 63(6), 925–946. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2010.02.063>
- Anjum, T., & Iram, W. (2017). Production of Cyclosporine A by Submerged Fermentation. In *Fungal Metabolites* (pp. 783–810). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25001-4_4
- Archer, T. M., Boothe, D. M., Langston, V. C., Fellman, C. L., Lunsford, K. v., & Mackin, A. J. (2014). Oral cyclosporine treatment in dogs: A review of the literature. In *Journal of Veterinary Internal Medicine* (Vol. 28, Issue 1, pp. 1–20). <https://doi.org/10.1111/jvim.12265>

- Austin, L., Shoji, K., Bhatia, V., Jindal, V., Savage, K., & Klimpel, R. (1976). Some Results on the Description of Size Reduction as a Rate Process in Various Mills. *Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development*, 15(1), 187–196. <https://doi.org/10.1021/i260057a032>
- Berton, P., Mishra, M. K., Choudhary, H., Myerson, A. S., & Rogers, R. D. (2019). Solubility Studies of Cyclosporine Using Ionic Liquids. *ACS Omega*, 4(5), 7938–7943. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00603>
- Biscans, B. (2004). Impact attrition in crystallization processes. Analysis of repeated impacts events of individual crystals. *Powder Technology*, 143–144, 264–272. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2004.04.025>
- Choong, K.L. & Smith, R. (2004). Optimization of batch cooling crystallization. *Chemical Engineering Science*, Τόμος 59, pp. 313-327
- Chung, S. H., Lee, H. W., & Saleeby, E. G. (1998). Modeling a cascade of continuous MSMPR crystallizers with agglomeration. *Chemical Engineering Communications*, 163, 177–200. <https://doi.org/10.1080/00986449808912350>
- Davidson, W. B. (1923). Principles of chemical engineering. By W. H. Walker, W. K. Lewis and W. H. McAdams. First edition. Pp. ix+631. London: McGraw-Hill Publishing Co., Ltd, 1923. Price 25s. *Journal of the Society of Chemical Industry*, 42(46), 1116–1117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jctb.5000424618>
- Diab, S., & Gerogiorgis, D. I. (2017). Technoeconomic Evaluation of Multiple Mixed Suspension-Mixed Product Removal (MSMPR) Crystallizer Configurations for Continuous Cyclosporine Crystallization. *Organic Process Research and Development*, 21(10), 1571–1587. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00225>
- Diab, S., & Gerogiorgis, D. I. (2020). No More Than Three: Technoeconomic Mixed Integer Nonlinear Programming Optimization of Mixed Suspension, Mixed Product Removal Crystallizer Cascades for Melitracen, an Antidepressant API. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 59(49), 21458–21475. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c03535>
- Févotte, F., & Févotte, G. (2016). *A new approach for the modelling of crystallization processes in impure media using Population Balance Equations (PBE)*.
- Fischer Scientific. Peristaltic Pumps (2022). Available at: <https://www.fishersci.com/us/en/browse/90123016/peristaltic-pumps?page=1> (Accessed: 25 September 2022).
- Gao, Y., Zhang, T., Ma, Y., Xue, F., Gao, Z., Hou, B., & Gong, J. (2021). Application of pat-based feedback control approaches in pharmaceutical crystallization. In *Crystals* (Vol. 11, Issue 3, pp. 1–27). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cryst11030221>
- Hollander, E.D., 2002. Shear Induced Agglomeration and Mixing, PhD Thesis, Delft University of Technology.

- Jolliffe, H. G., & Gerogiorgis, D. I. (2015). Process modelling and simulation for continuous pharmaceutical manufacturing of ibuprofen. *Chemical Engineering Research and Design*, 97, 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.12.005>
- Kashchiev, D., & van Rosmalen, G. M. (2003). Review: Nucleation in solutions revisited. *Crystal Research and Technology*, 38(7–8), 555–574. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/crat.200310070>
- Kramer, H. J. (2015). Particle Formation by Crystallization, Delft, The Netherland: s.n.
- Kjer, J., Debbab, A., Aly, A. H., & Proksch, P. (2010). Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. *Nature Protocols*, 5(3), 479–490. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.233>
- Lahiani-Skiba, M., Hallouard, F., Bounoure, F., Milon, N., Karrout, Y., & Skiba, M. (2018). Enhanced Dissolution and Oral Bioavailability of Cyclosporine A: Microspheres Based on α -Cyclodextrins Polymers. *Pharmaceutics*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040285>
- Leeuwen, M., Bruinsma, O. S. L., & van Rosmalen, G. M. (1996). Influence of mixing on the product quality in precipitation. *Chemical Engineering Science*, 51, 2595–2600.
- Lindenberg, C., Schöll, J., Vicum, L., Mazzotti, M., & Brozio, J. (2008). 1-Glutamic Acid Precipitation: Agglomeration Effects. *Crystal Growth & Design*, 8(1), 224–237. <https://doi.org/10.1021/cg070161f>
- Liu, J., & Benyahia, B. (2020). *Systematic Model-Based Steady State and Dynamic Optimization of Combined Cooling and Antisolvent Multistage Continuous Crystallization Processes*. 7. <https://doi.org/10.3390/proceedings2020062007>
- Lovette, M. A., Browning, A. R., Griffin, D. W., Sizemore, J. P., Snyder, R. C., & Doherty, M. F. (2008). Crystal Shape Engineering. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(24), 9812–9833. <https://doi.org/10.1021/ie800900f>
- Maxwell, C. (2020) Cost Indices, Towering skills. Available at: <https://www.toweringskills.com/financial-analysis/cost-indices/#cepci-2001-to-present> (AccessedQ: 20 September 2022).
- McCabe, W.L, Smith, J.C, Harriot, P. (2017). Βασικές διεργασίες Χημικής Μηχανικής 7^η Έκδοση. Εκδόσεις Τζιόλα.
- McLeod, J. S., Paterson, A. H. J., Bronlund, J. E., & Jones, J. R. (2010). Nucleation of Alpha lactose monohydrate induced using flow through a venturi orifice. *Journal of Crystal Growth*, 312(6), 800–807. <https://doi.org/10.1016/J.JCRYSGRO.2009.12.029>
- Mullin, J.W. (1997). Crystallization, 3rd ed. Rev., Butterworth-Heinemann, Oxford.
- Myerson, A.S. (2002). Handbook of Industrial Crystallization. 2nd ed. Elsevier Science.
- Nagy, Z. K., Aamir, E., & Rielly, C. D. (2011). Internal Fines Removal Using Population Balance Model Based Control of Crystal Size Distribution under Dissolution, Growth and Nucleation Mechanisms. *Crystal Growth & Design*, 11(6), 2205–2219. <https://doi.org/10.1021/cg101555u>

- Nagy, Z. K. (2009). Model based robust control approach for batch crystallization product design. *Computers and Chemical Engineering*, 33(10), 1685–1691. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2009.04.012>
- Nagy, Z. K., Fujiwara, M., & Braatz, R. D. (2007). *RECENT ADVANCES IN THE MODELLING AND CONTROL OF COOLING AND ANTISOLVENT CRYSTALLIZATION OF PHARMACEUTICALS*.
- Nagy, Z. K., Chew, J. W., Fujiwara, M., & Braatz, R. D. (2008). Comparative performance of concentration and temperature controlled batch crystallizations. *Journal of Process Control*, 18(3–4), 399–407. <https://doi.org/10.1016/J.PROCONT.2007.10.006>
- Nagy, Z. K., Fujiwara, M., Woo, X. Y., & Braatz, R. D. (2008). Determination of the Kinetic Parameters for the Crystallization of Paracetamol from Water Using Metastable Zone Width Experiments. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(4), 1245–1252. <https://doi.org/10.1021/ie060637c>
- Pantelides, C. C., & Oh, M. (1996). Process modeling tools and their application to particulate processes. *Powder Technology*. 87(1), 13–20. doi:10.1016/0032-5910(95)03079-4
- Papamichail, I. (1999). Optimisation of Crystallization Processes in Perfectly Mixed Devices, Msc Thesis. Chemical Technology, Imperial College, London, UK.
- Palosaari, S., Sha, Z., & Louhi-Kultanen, M. (2006). Industrial Crystallization. In *Handbook of Industrial Drying, Third Edition*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420017618.ch51>
- Process Systems Enterprise, gPROMS FORMULATED PRODUCTS, <https://www.psenderprise.com/products/gproms/formulatedproducts>, 1997–2022.
- Qiu, Y., & Rasmuson, Å. C. (1994). Estimation of crystallization kinetics from batch cooling experiments. *AIChE Journal*, 40(5), 799–812. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/aic.690400507>
- Quintana-Hernández, P., Bolaños-Reynoso, E., Miranda-Castro, B., & Salcedo-Estrada, L. (2004). Mathematical modeling and kinetic parameter estimation in batch crystallization. *AIChE Journal*, 50(7), 1407–1417. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/aic.10133>
- Randolph, A.D., & Larson, M.A. (1971). THE POPULATION BALANCE. Theory of Particulate Processes, 41–63. doi:10.1016/b978-0-12-579650-7.50008-7
- Saeman, W.C., 1956. Crystal-size distribution in mixed suspensions. *Alche*, Τόμος 2, pp. 107–112.
- Savvopoulos, S. V., Hussain, M. N., Jordens, J., Waldherr, S., van Gerven, T., & Kuhn, S. (2019). A Mathematical Model of the Ultrasound-Assisted Continuous Tubular Crystallization of Aspirin. *Crystal Growth & Design*, 19(9), 5111–5122. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00466>

- Schaber, S. D., Gerogiorgis, D. I., Ramachandran, R., Evans, J. M. B., Barton, P. I., & Trout, B. L. (2011). Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: A case study. In *Industrial and Engineering Chemistry Research* (Vol. 50, Issue 17, pp. 10083–10092). <https://doi.org/10.1021/ie2006752>
- SHI, Y., LIANG, B., & HARTEL, R. W. (1990). Crystallization Kinetics of Alpha-Lactose Monohydrate in a Continuous Cooling Crystallizer. *Journal of Food Science*, 55(3), 817–820. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1990.tb05238.x>
- Su, Q., Nagy, Z. K., & Rielly, C. D. (2015). Pharmaceutical crystallisation processes from batch to continuous operation using MSMPR stages: Modelling, design, and control. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 89, 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2015.01.001>
- Sun, L., Song, Y., Li, B., Guan, G., & Jiang, Y. (2020). A modified method for modelling, optimization and control of an anti-solvent crystallization process. *Chemical Engineering Science*, 211, 115253. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ces.2019.115253>
- Symeonidis, I.D, 1997. Dynamic Modeling and Simulation of Crystallization Processes, Msc Thesis. Imperial College, London, UK.
- Synowiec, P., Jones, A. G., & Ayazi Shamlou, P. (1993a). Crystal break-up in dilute turbulently agitated suspensions. *Chemical Engineering Science*, 48(20), 3485–3495. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(93\)85004-9](https://doi.org/10.1016/0009-2509(93)85004-9)
- Szilágyi, B. (2021). Modeling and analysis of MSMPR cascades involving nucleation, growth and agglomeration mechanisms with slurry recycling. *Chemical Engineering Research and Design*, 174, 42–56. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2021.07.029>
- Tavare, N. S., & Patwardhan, V. (1992). Agglomeration in a continuous MSMPR crystallizer. *AIChE Journal*, 38(3), 377–384. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/aic.690380306>
- Tavare, N.S., 1995. Industrial Crystallization Process Simulation Analysis and Design. Plenum Press.
- Tabassum Khan, N. (2017). Cyclosporin A Production from *Tolipocladium inflatum*. *General Medicine: Open Access*, 05(04). <https://doi.org/10.4172/2327-5146.1000294>
- Tedesco, D., & Haragsim, L. (2012). Cyclosporine: A Review. *Journal of Transplantation*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/230386>
- Thermodynamic properties of propanone (acetone) at temperatures from 278 K to 323 K and pressures up to 400 MPa. (1991). *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 23(9), 867–876. [https://doi.org/10.1016/S0021-9614\(05\)80282-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9614(05)80282-4)
- Velásco-Mejía, A., Vallejo-Becerra, V., Chávez-Ramírez, A. U., Torres-González, J., Reyes-Vidal, Y., & Castañeda-Zaldivar, F. (2016). Modeling and optimization of a pharmaceutical crystallization process by using neural networks and genetic

- algorithms. *Powder Technology*, 292, 122–128.
<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.01.028>
- Wang, T., Lu, H., Wang, J., Xiao, Y., Zhou, Y., Bao, Y., & Hao, H. (2017). Recent progress of continuous crystallization. In *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* (Vol. 54, pp. 14–29). Korean Society of Industrial Engineering Chemistry.
<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.06.009>
- Warren, R. B., & Griffiths, C. E. M. (2008). Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clinics in Dermatology*, 26(5), 438–447.
<https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2007.11.006>
- Wei, H., & Garside, J. (1997). Application of CFD Modelling to Precipitation Systems. *Chemical Engineering Research and Design*, 75(2), 219–227.
<https://doi.org/10.1205/026387697523471>
- Weng, J., Huang, Y., Hao, D., & Ji, Y. (2020). Recent advances of pharmaceutical crystallization theories. In *Chinese Journal of Chemical Engineering* (Vol. 28, Issue 4, pp. 935–948). Chemical Industry Press. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2019.11.008>
- Wenger, R. M. (1984). Synthesis of cyclosporine. Total syntheses of ‘cyclosporin A’ and ‘cyclosporin H’, two fungal metabolites isolated from the species *Tolypocladium inflatum* GAMS. *Helvetica Chimica Acta*, 67(2), 502–525.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19840670220>
- Wiacek, A. E., Jurak, M., Ładniak, A., Szafran, K., & Przykaza, K. (2020a). Cyclosporine csa—the physicochemical characterization of liposomal and colloidal systems. In *Colloids and Interfaces* (Vol. 4, Issue 4). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/colloids4040046>
- Wong, S. Y., Tatusko, A. P., Trout, B. L., & Myerson, A. S. (2012). Development of Continuous Crystallization Processes Using a Single-Stage Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal Crystallizer with Recycle. *Crystal Growth & Design*, 12, 5701–5707.
- Woods, D.R. (2007). Rules of Thumb. In *Rules of Thumb in Engineering Practice*, D.R. Woods (Ed.). <https://doi.org/10.1002/9783527611119.ch1>
- Wu, K., Gore, A., & Graham, R. (2018). A New Hydrate of Cyclosporine: Structural and Physicochemical Characterization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(12), 3070–3079. <https://doi.org/10.1016/J.XPHS.2018.08.002>
- Wu, X., Stockdill, J. L., Wang, P., & Danishefsky, S. J. (2010). Total Synthesis of Cyclosporine: Access to N-Methylated Peptides via Isonitrile Coupling Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(12), 4098–4100.
<https://doi.org/10.1021/ja100517v>
- Yu, L., & Reutzel-Edens, S. M. (2002). Crystallization Basic Principles. In *Encyclopedia of Food Science and Nutrition*. Academic Press.
- Yu, Z. Q., Chew, J. W., Chow, P. S., & Tan, R. B. H. (2007). Recent advances in crystallization control: An industrial perspective. In *Chemical Engineering Research*

and Design (Vol. 85, Issue 7 A, pp. 893–905). Institution of Chemical Engineers.
<https://doi.org/10.1205/cherd06234>

Zhang, D., Xu, S., Du, S., Wang, J., & Gong, J. (2017). Progress of Pharmaceutical Continuous Crystallization. *Engineering*, 3(3), 354–364.
<https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.03.023>

Zhang, H., Quon, J., Alvarez, A. J., Evans, J., Myerson, A. S., & Trout, B. (n.d.). *Development of Continuous Anti-solvent-cooling Crystallization Process using Cascaded Mixed Suspension, Mixed Product Removal (MSMPR) Crystallizers*.

Κούκος, Ι.Κ., 2019. Εισαγωγή στο Σχεδιασμό Χημικών Εργοστασίων 2^η Έκδοση. Εκδόσεις Τζιόλα.