



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ, ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ & ΡΥΘΜΙΣΗΣ

ΧΗΜΙΚΩΝ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

(Α.Σ.Ρ.Χ.Δ.Ε.)

Μοντελοποίηση και Προσομοίωση Ολοκληρωμένης Φαρμακευτικής Μονάδας για Παραγωγή Δισκίων

Διπλωματική εργασία

του Γεώργιου Λίτσα

A.E.M.: 5258

Επιβλέπων Καθηγητής: Μιχαήλ Γεωργιάδης

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φαρμακευτικά δισκία αποτελούν την πιο συνηθισμένη φαρμακευτική μορφή που χορηγείται για την αντιμετώπιση ασθενειών. Η διαδικασία παραγωγής τους, περιλαμβάνει πολλά στάδια, τα οποία ξεκινούν από τον σχεδιασμό της παραγωγής και της σύνθεσης, μέχρι την λειτουργία της μονάδας. Η ανάπτυξη της σύνθεσης δισκίων, απαιτεί προκαταρκτική μελέτη της επιθυμητής σύνθεσης και γνώση των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων των επιμέρους συστατικών. Δεδομένα ρεολογίας και συμπίεσης τόσο των συστατικών, όσο και του μίγματος απαιτούνται, ώστε να μπορεί να προβλεφθεί η συμπεριφορά του μίγματος όταν αλληλεπιδράσει με τις συσκευές της διεργασίας. Τα τελευταία χρόνια οι φαρμακοβιομηχανίες, στρέφονται στην συνεχή λειτουργία των μονάδων τους, λόγω των διάφορων πλεονεκτημάτων που αυτή προσφέρει.

Η διεργασία της άμεσης σύνθεσης και συνεχούς λειτουργίας, αποτελεί την πιο συνηθισμένη μέθοδο παραγωγής δισκίων. Απαιτεί καλή ρεολογία του μίγματος σκόνης και τα βασικά στάδιά της είναι η τροφοδοσία των συστατικών, οι συσκευές ανάμιξης, η δισκιοποιητική μηχανή και η επικάλυψη δισκίων. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου μιας ολοκληρωμένης μονάδας παραγωγής δισκίων. Το μαθηματικό μοντέλο έχει την δυνατότητα να προβλέψει την απόκριση του συστήματος σε μεταβολές των μαζικών ροών τροφοδοσίας και της πίεσης. Επιπλέον περιγράφει τον αντίκτυπο που έχουν αυτές οι μεταβολές σε κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων (CQAs), τα οποία τα καθιστούν εντός ή εκτός των προδιαγραφών που τίθενται. Συνεπώς, η προσομοίωση τέτοιων διεργασιών βοηθά τόσο στην ανάλυση του συστήματος σε διάφορες συνθήκες λειτουργίας, όσο και στην διαμόρφωση του σχεδιαστικού χώρου αυτών.

Η συνολική μονάδα προσομοιώνεται και αναλύεται στις επιμέρους διεργασίες, με χρήση κατάλληλων μαθηματικών μοντέλων. Συγκεκριμένα κάθε συσκευή μελετάται ως προς την απόκρισή της στην λειτουργία της μονάδας, καθώς και ως προς την επιρροή που ασκούν οι διάφορες παράμετροι λειτουργίας στο τελικό προϊόν και τις προδιαγραφές που ορίστηκαν. Έπειτα οι αποκρίσεις και η συμπεριφορά του μοντέλου, συγκρίνεται ποιοτικά και ποσοτικά, με βιβλιογραφικά δεδομένα. Η συμπεριφορά της κάθε διεργασίας είναι σε καλή συμφωνία με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Επιπλέον γίνεται εκτίμηση παραμέτρων σε υπάρχοντα πειραματικά

δεδομένα και επικύρωση της χρησιμότητας και αξιοπιστίας του μοντέλου για γενικευμένα προβλήματα παραγωγής, οποιασδήποτε σύνθεσης δισκίων.

ABSTRACT

Pharmaceutical tablets are the most common form of medication provided to treat diseases. Their production process involves many steps, starting from the design of production and formulation, to the operation of the plant. The development of tablet formulation, requires preliminary study of the desired composition and knowledge of the physical and chemical properties of the individual ingredients. Rheology and compression data for both the components and the mixture are required so that the behavior of the mixture when interacting with the process devices can be predicted. In recent years, pharmaceutical companies have turned their plants to continuous operation because of the various advantages it offers.

The direct synthesis and continuous operation process is the most common method of tablet production. It requires good rheology of the powder mixture and its main stages are the ingredient supply, mixing devices, tablet machine and tablet coating. The aim of this thesis is to propose a mathematical model of an integrated tablet production plant. The mathematical model has the ability to predict the system response to changes in mass feed flows and pressure. Furthermore, it describes the impact that these variations have on critical quality attributes (CQAs) of the tablets, which make them within or outside the specifications set. Therefore, simulation of such processes helps both in the analysis of the integrated system under various operating conditions and in the design space defined by the process.

The overall plant is simulated and broken down into the individual processes. In particular, each process modelled and studied in terms of its response to the operation of the plant and the influence of various key operating parameters on the final product and the specifications defined. Then model predictions are compared with literature data and qualitative observations. The behavior of each process has been found in good agreement with relevant data and observations. Furthermore, a parameter estimation procedure using available experimental data, followed by a model validation analysis can provide the basis for modeling and simulation other similar plants for the products of any tablet composition.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής εργασίας μου, τον κ. Μιχάλη Γεωργιάδη, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω και να εργαστώ πάνω σε θέμα, ενός τομέα που με ενδιαφέρει ιδιαίτερα. Επίσης, τον ευχαριστώ για την εξαιρετική και αποδοτική συνεργασία μας, για την καθοδήγηση του σε όλη την διάρκεια εκπόνησης της εργασίας και τις συμβουλές του.

Επιπλέον ένα μεγάλο ευχαριστώ, οφείλω στην οικογένεια μου και συγκεκριμένα στους γονείς μου, Πέτρο και Δήμητρα και στην αδερφή μου, Άννα, για την στήριξη τους σε κάθε βήμα που κάνω στην ζωή μου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω του φίλους μου, που στέκονται δίπλα μου σε όλες τις εκφάνσεις της ζωής και πορευόμαστε μαζί, όλα αυτά τα χρόνια από την παιδική μας ηλικία.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή	1
1.1. Ανάπτυξη στερεών φαρμακευτικών μορφών	1
1.1.1. Προκαταρκτική μελέτη σύνθεσης δισκίων	1
1.1.2. Φυσικές ιδιότητες των φαρμακευτικών στερεών.....	3
1.1.3. Συστατικά σύνθεσης δισκίων	5
1.1.4. Μέθοδοι παραγωγής δισκίων.....	7
1.1.5. Διαλείπουσα έναντι συνεχούς λειτουργίας.....	11
1.2. Διεργασία συνεχούς λειτουργίας και άμεσης συμπίεσης (CDC)	12
1.2.1. Συσκευές τροφοδοσίας.....	12
1.2.2. Συσκευές ανάμιξης	15
1.2.3. Συσκευές δισκιοποίησης	18
1.2.4. Συσκευές επικάλυψης δισκίων	21
1.3. Στόχοι παρούσας διπλωματικής εργασίας	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Μοντελοποίηση Διεργασιών Φαρμακευτικής Μονάδας	26
2.1. Ανάπτυξη μαθηματικού μοντέλου	26
2.1.1. Σύνθεση δισκίων.....	26
2.1.2. Διάγραμμα ροής της διεργασίας.....	27
2.1.3. Μοντελοποίηση συσκευών τροφοδοσίας.....	28
2.1.4. Μοντελοποίηση συσκευών ανάμιξης και πλαισίου τροφοδοσίας.....	31
2.1.5. Μοντελοποίηση δισκιοποιητικής μηχανής.....	35
2.1.6. Μοντελοποίηση συσκευής επικάλυψης δισκίων	39
2.2. Προσομοιωτής των διεργασιών	43
2.2.1. Γενικά.....	43
2.1.7. Μέθοδος διακριτοποίησης	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Αποτελέσματα Προσομοίωσης και Επικύρωση Μαθηματικού Μοντέλου της Μονάδας	45
3.1. Ανάλυση κατανομής χρόνου παραμονής (RTD)	45
3.1.1. Μεταβολή της ταχύτητας ανάδευσης.....	45
3.1.2. Μεταβολή της παραγωγικότητας.....	51
3.2. Επίδραση μεταβολών της μαζικής ροής τροφοδοσίας των τροφοδοτών	52
3.2.1. Θορυβώδης μεταβλητότητα (noisy variability)	53
3.2.2. Παρασυρόμενη μεταβλητότητα (drifting variability)	55
3.3. Μελέτη δισκιοποιητικής συσκευής	65
3.3.1. Σχετική πυκνότητα και πορώδες	66

3.3.2. Σκληρότητα και πάχος δισκίων.....	68
3.3.3. Αντοχή σε εφελκυσμό	74
3.4. Μελέτη συσκευής επικάλυψης.....	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Εκτίμηση Παραμέτρων Μοντέλου Συμπίεσης Δισκίων.....	86
4.1. Διαδικασία εκτίμησης παραμέτρων	86
4.2. Συνθήκες πειράματος και πειραματικά δεδομένα.....	88
4.3. Αποτελέσματα εκτίμησης παραμέτρων	90
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συμπεράσματα και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα.....	92
Βιβλιογραφία	95
Παράρτημα	102

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2.1: Συστατικά σύνθεσης δισκίων παρακεταμόλης.....	26
Πίνακας 2.2: Πυκνότητες των επιμέρους συστατικών	27
Πίνακας 2.3: Μαζικές ροές επιμέρους συστατικών για διάφορες παραγωγικότητες.....	29
Πίνακας 2.4: Αριθμός επαναπληρώσεων για διάφορες παραγωγικότητες.....	30
Πίνακας 2.5: Παράμετροι εξίσωσης παράγοντα τροφοδοσίας για τα διάφορα συστατικά	31
Πίνακας 3.1: Δεδομένα προσομοίωσης για μεταβολές στην ταχύτητα ανάμιξης.....	46
Πίνακας 3.2: Αποτελέσματα προσομοίωσης για μεταβολές στην ταχύτητα ανάμιξης της πρώτης συσκευής.....	47
Πίνακας 3.3: Αποτελέσματα προσομοίωσης για μεταβολές στην ταχύτητα ανάμιξης της δεύτερης συσκευής.....	49
Πίνακας 3.4: Δεδομένα και υπολογισμοί σχετικής τυπικής απόκλισης.....	63
Πίνακας 3.5: Παράμετροι εξισώσεων σχετικής πυκνότητας	66
Πίνακας 3.6: Υπολογισμοί και αποτελέσματα σχετικής τυπικής απόκλισης σκληρότητας.....	73
Πίνακας 3.7: Δεδομένα προσομοίωσης συσκευής επικάλυψης δισκίων	81
Πίνακας 4.1: Επεξήγηση συμβόλων	87
Πίνακας 4.2: Σύνθεση και σύσταση δισκίων πειράματος.....	88
Πίνακας 4.3: Πυκνότητες συστατικών πειράματος	88
Πίνακας 4.4: Μαζικές ροές τροφοδοσίας συστατικών.....	88
Πίνακας 4.5: Πειραματικά δεδομένα	89
Πίνακας 4.6: Τιμές παραμέτρων εξισώσεων υπολογισμού σχετικής πυκνότητας.....	90

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1: Διαφορά μεταξύ της φαινομενικής και tapped πυκνότητας (https://www.bettersizeinstruments.com/learn/bettersize-wiki/what-is-bulk-density-and-tapped-density-how-to-measure-them/).....	4
Σχήμα 1.2: Διαφορά μεταξύ της πυκνότητας κύριας μάζας και της πραγματικής πυκνότητας (https://www.youtube.com/watch?reload=9&app=desktop&v=jF7hUORiUWg).....	5
Σχήμα 1.3: Κύριες μέθοδοι παραγωγής δισκίων και οι επιμέρους διεργασίες τους (Fonteyne et al., 2015)	8
Σχήμα 1.4: Ξηρή κοκκοποίηση με χρήση περιστρεφόμενων κοχλιών (https://www.ipharmachine.com/dry-granulation).....	10
Σχήμα 1.5: Βασικά τμήματα ενός τροφοδότη απώλειας βάρους (Yoon et al., 2018)	14
Σχήμα 1.6: Συναγωγική συσκευή ανάμιξης που χρησιμοποιείται στις περισσότερες διεργασίες άμεσης συμπίεσης και συνεχούς λειτουργίας (Yoon et al., 2018)	16
Σχήμα 1.7: Σχηματική αναπαράσταση λειτουργίας δισκιοποιητικής μηχανής και βασικά σημεία της (https://www.biogrand.com/top-10-troubleshooting-guide-tableting/?lang=en)	19
Σχήμα 1.8: Αναπαράσταση του προφίλ Heckel, μαζί με τις τρεις περιοχές συμπίεσης (Yoon et al., 2018)	20
Σχήμα 1.9: Απεικόνιση ταψιού επικάλυψης με τις βασικές του λειτουργίες (https://www.ipharmachine.com/tablet-coating-machine-working-principle).....	22
Σχήμα 2.1: Πλήρες διάγραμμα ροής της συνεχούς και άμεσης συμπίεσης (Galbraith et al., 2019).....	28
Σχήμα 2.2: Διαφορετικές γεωμετρίες δισκίων και οι συμβολισμοί των χαρακτηριστικών μεγεθών τους (Yoon et al., 2018).....	38
Σχήμα 3.1: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της πρώτης συσκευής ανάμιξης σε μεταβολή τύπου πύλης της μαζικής ροής τροφοδοσίας της δραστηκής ουσίας, σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας	48
Σχήμα 3.2: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της δεύτερης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας της πρώτης.....	49
Σχήμα 3.3: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της πρώτης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας της δεύτερης	50
Σχήμα 3.4: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της δεύτερης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας.....	51
Σχήμα 3.5: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της πρώτης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές παραγωγικότητες.....	52
Σχήμα 3.6: Επίδραση διαταραχών διαφορετικού εύρους στην μάζα των δισκίων.....	54
Σχήμα 3.7: Επίδραση διαταραχών διαφορετικού εύρους στην συγκέντρωση των δισκίων σε δραστηκή ουσία	55
Σχήμα 3.8: Προφίλ μαζικής ροής τροφοδοσίας των τροφοδοτών στις συσκευές ανάμιξης (με κόκκινη γραμμή συμβολίζεται η επιθυμητή τιμή της τροφοδοσίας)	56
Σχήμα 3.9: Απόκριση συσσώρευσης μάζας στην χοάνη του τροφοδότη API με τις διαδοχικές επαναπληρώσεις.....	57
Σχήμα 3.10: Προφίλ μαζικής ροής επαναπλήρωσης του τροφοδότη API	57
Σχήμα 3.11: Προφίλ ταχύτητας περιστροφής κοχλίου	58

Σχήμα 3.12: Προφίλ παράγοντα τροφοδοσίας.....	58
Σχήμα 3.13: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 1% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην μάζα των δισκίων.....	59
Σχήμα 3.14: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 1% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην ποσότητα των δισκίων σε API.....	60
Σχήμα 3.15: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 3% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην μάζα των δισκίων.....	60
Σχήμα 3.16: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 3% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην ποσότητα των δισκίων σε API.....	61
Σχήμα 3.17: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 5% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην μάζα των δισκίων.....	61
Σχήμα 3.18: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 5% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην ποσότητα των δισκίων σε API.....	62
Σχήμα 3.19: Σχετική τυπική απόκλιση μάζας δισκίων για διάφορες συνθήκες λειτουργίας.....	64
Σχήμα 3.20: Σχετική τυπική απόκλιση ποσότητας δραστικής ουσίας για διάφορες συνθήκες λειτουργίας.....	64
Σχήμα 3.21: Απόκριση εμπειρικών εξισώσεων σχετικής πυκνότητας σε μεταβολές της πίεσης.....	67
Σχήμα 3.22: Απόκριση εξίσωσης Van der Zwan-Siskens σε μεταβολές της πίεσης.....	68
Σχήμα 3.23: Μεταβολή του πορώδους σε συνάρτηση με την πίεση.....	68
Σχήμα 3.24: Σκληρότητα δισκίων σε μεταβολές, διαφορετικής τυπικής απόκλισης, της μαζικής ροής τροφοδοσίας των συστατικών.....	69
Σχήμα 3.25: Πάχος δισκίων σε μεταβολές, διαφορετικής τυπικής απόκλισης, της μαζικής ροής τροφοδοσίας των συστατικών.....	70
Σχήμα 3.26: Πάχος δισκίων σε συνάρτηση με την πίεση.....	70
Σχήμα 3.27: Σκληρότητα δισκίων συναρτήσει σχετικής πυκνότητας.....	71
Σχήμα 3.28: Σκληρότητα και σχετική πυκνότητα σε συνάρτηση με την πίεση.....	72
Σχήμα 3.29: Διάγραμμα περιγράμματος της σχετικής πυκνότητας και της σκληρότητας σε συνάρτηση με την πίεση.....	73
Σχήμα 3.30: Μετρήσεις σκληρότητας για κάθε επίπεδο κατανομής, με την % Σχετική τυπική απόκλιση.....	74
Σχήμα 3.31: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με το πορώδες.....	75
Σχήμα 3.32: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την σχετική πυκνότητα.....	76
Σχήμα 3.33: Διάγραμμα περιγράμματος της αντοχής εφελκυσμού και της σχετικής πυκνότητας συναρτήσει της πίεσης.....	76
Σχήμα 3.34: Αντοχή σε εφελκυσμό και σχετική πυκνότητα συναρτήσει της πίεσης.....	77
Σχήμα 3.35: Πάχος και αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την σχετική πυκνότητα.....	77
Σχήμα 3.36: Σκληρότητα και αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την πυκνότητα κύριας μάζας.....	78
Σχήμα 3.37: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την σκληρότητα.....	78
Σχήμα 3.38: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την πίεση για διάφορες γεωμετρίες δισκίων.....	80

Σχήμα 3.39: Θερμοκρασία εξόδου αέρα και %Σχετική υγρασία σε συνάρτηση με την θερμοκρασία εισόδου αέρα.....	82
Σχήμα 3.40: %Σχετική υγρασία σε συνάρτηση με την θερμοκρασία εισόδου αέρα	82
Σχήμα 3.41: Θερμοκρασία εξόδου αέρα σε συνάρτηση με την θερμοκρασία εισόδου αέρα	83
Σχήμα 3.42: Θερμοκρασία δισκίων σε συνάρτηση με τον ρυθμό ψεκασμού υδατικού και οργανικού διαλύματος	84
Σχήμα 3.43: Θερμοκρασία εξόδου αέρα σε συνάρτηση με το κλάσμα μάζας ακετόνης στο διάλυμα επικάλυψης.....	85
Σχήμα 4.1: Σύγκριση αποκρίσεων των εξισώσεων σχετικής πυκνότητας για τις παραμέτρους που υπολογίστηκαν, με τα πειραματικά δεδομένα.....	91

Ονοματολογία

Σύμβολο	Περιγραφή	Μονάδα μέτρησης
A	Επιφάνεια ταψιού επικάλυψης	m ²
a ₁ -a ₆	Παράμετροι εξισώσεων σχετικής πυκνότητας	–
A _{cs}	Επιφάνεια διατομής δισκίων	m ²
b	Ικανότητα σύνδεσης μίγματος σκόνης	–
b ₁ -b ₇	Παράμετροι εξισώσεων σχετικής πυκνότητας	–
b _{ff,i}	Παράμετρος εξίσωσης παράγοντα τροφοδοσίας για το συστατικό i	1/kg
c _{p,air}	Θερμοχωρητικότητα αέρα	J/kg°C
c _{p,org}	Θερμοχωρητικότητα οργανικής φάσης	J/kg°C
c _{p,w}	Θερμοχωρητικότητα νερού	J/kg°C
D	Σχετική πυκνότητα	–
d	Διάμετρος δισκίων	m
D ₀	Αρχική σχετική πυκνότητα	–
D _c	Κρίσιμη σχετική πυκνότητα	–
F	Δύναμη συμπίεσης	N
ff _i	Παράγοντας τροφοδοσίας	kg/rev
ff _{max,i}	Παράμετρος εξίσωσης παράγοντα τροφοδοσίας για το συστατικό i	kg/rev
ff _{min,i}	Παράμετρος εξίσωσης παράγοντα τροφοδοσίας για το συστατικό i	kg/rev
F _{in,coater}	Μαζική ροή εισόδου συσκευής επικάλυψης	kg/s
F _{in,i}	Μαζική ροή εισόδου συστατικού i	kg/s
F _{in,j}	Μαζική ροή εισόδου ρεύματος j	kg/s
F _{in,TP}	Μαζική ροή εισόδου δισκιοποιητικής μηχανής	kg/s
F _{out}	Μαζική ροή εξόδου δεξαμενών CSTR	kg/s
F _{out,coater}	Μαζική ροή εξόδου συσκευής επικάλυψης	kg/s
F _{out,i}	Μαζική ροή εξόδου συστατικού i	kg/s
F _{out,j}	Μαζική ροή εξόδου ρεύματος j	kg/s
F _{out,TP}	Μαζική ροή εξόδου δισκιοποιητικής μηχανής	kg/s
h	Πάχος δισκίων	m
H	Σκληρότητα δισκίων	N
H _{LF}	Παράγοντας απώλειας θερμότητας	W/K
h _{loss}	Συντελεστής μεταφοράς θερμότητας	W/m ² K
H _{max}	Μέγιστη σκληρότητα δισκίου σε μηδενικό πορώδες	N
k ₁ -k ₃	Παράμετροι εξισώσεων σχετικής πυκνότητας	–
L _m	Μήκος αντιδραστήρα του m PFR	m

$m_{air,out}$	Μαζική ροή εξόδου του αέρα ξήρανσης	kg/s
m_{coat}	Ρυθμός ψεκασμού διαλύματος επικάλυψης	kg/s
M_i^{CSTR}	Συσσωρευμένη μάζα συστατικού i στις δεξαμενές CSTR	kg
M_{total}^{CSTR}	Συνολική συσσωρευμένη μάζα συστατικών στις δεξαμενές CSTR	kg
$m_{org,coat}$	Μαζικής ροή εισόδου της οργανικής φάσης στο διάλυμα επικάλυψης	kg/s
$m_{org,out}$	Μαζικής ροή εξόδου της οργανικής φάσης στο διάλυμα επικάλυψης	kg/s
$M_{z,i}^{PFR}$	Μάζα συστατικού i στο μήκος z στις δεξαμενές PFR	kg
$m_{w,coat}$	Μαζικής ροή νερού στο διάλυμα επικάλυψης	kg/s
$m_{w,in}$	Μαζικής ροή εισόδου νερού	kg/s
$m_{w,out}$	Μαζικής ροή εξόδου νερού	kg/s
MW_{air}	Μοριακό βάρος αέρα	g/mol
MW_{inlet}	Μοριακό βάρος ρεύματος εισόδου	g/mol
MW_w	Μοριακό βάρος νερού	g/mol
N_{comp}	Αριθμός συστατικών στην διεργασία	–
N_{CSTR}	Αριθμός δεξαμενών CSTR στην διεργασία	–
N_{inlet}	Αριθμός ρευμάτων εισόδου στην διεργασία	–
n_{inlet}	Γραμμομοριακή ροή αέρα εισόδου	mol/s
n_{outlet}	Γραμμομοριακή ροή εξόδου του αέρα	mol/s
N_{PFR}	Αριθμός δεξαμενών PFR στην διεργασία	–
$n_{stations}$	Αριθμός μητρών στην δισκιοποιητική μηχανή	–
$n_{w,inlet}$	Γραμμομοριακή ροή υδρατμών στον αέρα εισόδου	mol/s
$n_{w,spray}$	Γραμμομοριακή ροή υδρατμών στο διάλυμα επικάλυψης	mol/s
P_0	Παράμετρος εξίσωσης σχετικής πυκνότητας	–
P_1	Πίεση συμπίεσης	Pa
P_2	Πίεση συμπίεσης	Mpa
Prod.rate	Ρυθμός παραγωγής δισκίων	tablets/s
P_{sat}	Τάση ατμών νερού	atm
P_{total}	Ολική πίεση στην έξοδο της συσκευής επικάλυψης	atm
P_w^*	Τάση ατμών του νερού στην θερμοκρασία εξόδου αέρα	atm
$P_{w,in}$	Μερική πίεση υδρατμών στην είσοδο του αέρα	atm
$P_{w,out}$	Μερική πίεση υδρατμών στην έξοδο του αέρα	atm
RH_{out}	Σχετική υγρασία στην έξοδο του ρεύματος αέρα	–
T	Θερμοκρασία αέρα	°C
T_0	Αντοχή σε εφελκυσμό του στερεού υλικού χωρίς την ύπαρξη πορώδους	MPa
tablet mass	Μάζα δισκίων	kg
$T_{air,in}$	Θερμοκρασία εισόδου αέρα	°C
$T_{air,out}$	Θερμοκρασία εξόδου αέρα	°C

τ_i	Χρονική σταθερά για το συστατικό i	sec
T_{coat}	Θερμοκρασία διαλύματος επικάλυψης	$^{\circ}C$
T_{dew}	Θερμοκρασία δρόσου	$^{\circ}C$
throughput ₁	Παραγωγικότητα συσκευής ανάμιξης 1	kg/h
throughput ₂	Παραγωγικότητα συσκευής ανάμιξης 2	kg/h
$t_{lag,m}$	Χρόνος καθυστέρησης δεξαμενής PFR m	sec
T_{RT}	Θερμοκρασία περιβάλλοντος	$^{\circ}C$
T_{tablet}	Θερμοκρασία δισκίων	$^{\circ}C$
turret speed	Ταχύτητα περιστροφής δίσκου που περιέχει τις μήτρες	RPM
u_m	Ταχύτητα μεταφοράς μάζας στον m PFR	m/s
$V_{air,in}$	Ογκομετρική ροή αέρα εισόδου	ft ³ /min ή cfm
$V_{feeder,i}$	Όγκος συστατικού i στην χοάνη τροφοδοτών	m ³
$V_{mixing tank,l}$	Όγκος δεξαμενής της l δεξαμενής CSTR	m ³
V_{tablet}	Όγκος δισκίων	m ³
W_i	Συσσωρευση μάζας συστατικού i στην χοάνη τροφοδοτών	kg
x_i	Κλάσμα μάζας συστατικού i	–
$x_{in,i,j}$	Κλάσμα μάζας εισόδου συστατικού i στο ρεύμα j	–
x_{org}	Κλάσμα μάζας οργανικής φάσης στο διάλυμα επικάλυψης	–
$x_{out,i,j}$	Κλάσμα μάζας εξόδου συστατικού i στο ρεύμα j	–
x_w	Κλάσμα μάζας υδατικής φάσης στο διάλυμα επικάλυψης	–
$y_{air,in}$	Γραμμομοριακό κλάσμα ξηρού αέρα	–
$y_{w,in}$	Γραμμομοριακό κλάσμα υδρατμών στην είσοδο του αέρα	–

Ελληνικοί χαρακτήρες

$A_{surface}$	Επιφάνεια δισκίου	m ²
δ	Χαρακτηριστική διάσταση δισκίου	m
δ_b	Χαρακτηριστική διάσταση δισκίου	m
ΔH	Μεταβολή ενθαλπίας	Watt
ΔH_{air}	Μεταβολή ενθαλπίας αέρα	Watt
ΔH_{coat}	Μεταβολή ενθαλπίας διαλύματος επικάλυψης	Watt
ΔH_{loss}	Ενθαλπία που μεταφέρεται στο περιβάλλον	Watt
$\Delta H_{v,org}$	Λανθάνουσα θερμότητα εξάτμισης οργανικής φάσης	kJ/kg
$\Delta H_{v,w}$	Λανθάνουσα θερμότητα εξάτμισης υδατικής φάσης	kJ/kg
ε	Πορώδες	–
π	Μαθηματική σταθερά	–
$\rho_{bulk mix}$	Πυκνότητα κύριας μάζας μίγματος	kg/m ³
$\rho_{bulk tablet}$	Πυκνότητα κύριας μάζας δισκίων	kg/m ³
$\rho_{bulk,i}$	Πυκνότητα κύριας μάζας συστατικού i	kg/m ³
$\rho_{true,i}$	Πραγματική πυκνότητα συστατικού i	kg/m ³

$\rho_{\text{true mix}}$	Πραγματική πυκνότητα μίγματος	kg/m ³
σ	Αντοχή σε εφελκυσμό	MPa
τ_1	Χρόνος παραμονής στην δεξαμενή 1 CSTR	sec
$\tau_{\text{MT},1}$	Ολικός χρόνος παραμονής στην πρώτη συσκευή ανάμιξης	sec
$\tau_{\text{MT},2}$	Ολικός χρόνος παραμονής στην δεύτερη συσκευή ανάμιξης	sec
ω_1	Ταχύτητα ανάδευσης πρώτης συσκευής ανάμιξης	RPM
ω_2	Ταχύτητα ανάδευσης δεύτερης συσκευής ανάμιξης	RPM
$\omega_{\text{screw},i}$	Ταχύτητα περιστροφής κοχλία συστατικού i	RPM

Δείκτες

i	Συστατικά συστήματος	—
j	Ρεύματα συστήματος	—
l	Δεξαμενές CSTR	—
m	Δεξαμενές PFR	—

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Εισαγωγή

1.1. Ανάπτυξη στερεών φαρμακευτικών μορφών

Οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές αποτελούν τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα μεταφορικά μέσα των ενεργών φαρμακευτικών συστατικών (APIs). Για χορήγηση μέσω του στόματος (per os) υπάρχουν διαθέσιμα πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, με τα δισκία να είναι η πιο δημοφιλής μορφή δοσολογίας (Singh & Yuan, 2018). Τα δισκία, μεταξύ των άλλων στερεών φαρμακευτικών μορφών, αποτελούνται από την ενεργή φαρμακευτική ουσία και τα κατάλληλα φαρμακευτικά έκδοχα. Τα τελευταία μπορεί να είναι μεταξύ άλλων, συνδετικά μέσα, αποσθρωτικά, πληρωτικά καθώς και διογκωτικοί παράγοντες. Η επιτυχής δημιουργία ενός δισκίου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι οι ιδιότητες των εκδόχων που χρησιμοποιούνται, οι ιδιότητες του μίγματος αυτών με την API και η σταθερότητα του τελικού παρασκευάσματος. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το τελικό προϊόν και συγκεκριμένα τις μηχανικές του ιδιότητες και την διάλυσή του, είναι το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων, η πυκνότητα των κόνεων και η ρεολογική συμπεριφορά αυτών.

1.1.1. Προκαταρκτική μελέτη σύνθεσης δισκίων

Η διαδικασία δημιουργίας δισκίων αποτελείται από ορισμένα στάδια, εκ των οποίων το σημαντικότερο είναι η προκαταρκτική μελέτη της σύνθεσης (preformulation) αυτών. Στο στάδιο αυτό, μελετώνται οι φυσικοχημικές ιδιότητες της API και επιλέγονται αναλόγως τα φαρμακευτικά έκδοχα. Μέσα από την διαδικασία είναι εφικτός ο προσδιορισμός της συμβατότητας και της σταθερότητας του φαρμάκου. Στην ανάπτυξη φαρμάκων επίσης, μελετώνται διάφορες παράμετροι, όπως οι ιδιότητες στερεάς κατάστασης και η διαλυτότητα (Banker et al., 2002). Ιδιότητες στερεάς κατάστασης όπως, η καθαρότητα, οι οργανοληπτικές ιδιότητες, οι επιφανειακές ιδιότητες, το μέγεθος και σχήμα σωματιδίων, οι ρεολογικές ιδιότητες, η πυκνότητα κύριας μάζας (bulk density) και οι ιδιότητες συμπίεσης, επηρεάζουν την σταθερότητα του φαρμάκου, την ασφάλεια, την ομοιομορφία του περιεχομένου και τους ρυθμούς διάλυσής του *in vitro*.

Οι προκαταρκτικές μελέτες εκκινούν με τον προσδιορισμό της καθαρότητας της δραστικής ουσίας, καθώς αποτελεί το σημαντικότερο κριτήριο για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος. Διάφορες προσμίξεις είναι δυνατόν να προέλθουν από τις πρώτες ύλες κατά την παραγωγή της φαρμακευτικής ουσίας, από την ίδια την παραγωγική διαδικασία αυτής, αλλά και να σχηματιστούν ως προϊόντα αποικοδόμησης (*Impurities in New Drug*

Substances, ICH Guidelines (Q3A)., n.d.; Nageswara Rao & Nagaraju, 2003; Rousseau & Jeffs, 2000). Η καθαρότητα των φαρμακευτικών ουσιών, ελέγχεται με διάφορες μεθόδους, όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) και η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Επιπλέον, η κρυσταλλικότητα ελέγχεται ενδελεχώς. Οποιαδήποτε αλλαγή στην κρυσταλλική μορφή έχει άμεση επίδραση στις μηχανικές ιδιότητες του προϊόντος, όπως η ρεολογία, η αναμειξιμότητα και η ταχύτητα διάλυσης του τελικού δισκίου. Μια πολύ διαδεδομένη τεχνική για αυτού του είδους τις μελέτες είναι η περίθλαση ακτίνων-X. Υψηλής σημασίας κρίνεται κι ο έλεγχος του σημείου τήξης των δραστικών ουσιών, διότι σχετίζεται άμεσα με τις ρεολογικές ιδιότητες και τις ιδιότητες συμπίεσης τους (Verbeeck et al., 2006). Συνήθως χαμηλά σημεία τήξης παρουσιάζουν και ανεπαρκείς μηχανικές ιδιότητες κατά την διαδικασία ανάπτυξης του σκευάσματος (Bastin et al., 2000). Σκόπιμη κρίνεται και η αναφορά στις μελέτες διαλυτοποίησης της φαρμακευτικής ουσίας. Κατά την διάλυση, η προς μελέτη ουσία εισέρχεται σε διάλυμα και δίνει πληροφορίες που σχετίζονται με τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησής της στο ανθρώπινο σώμα. Ο ρυθμός διάλυσης είναι ο ρυθμός ή η ταχύτητα με την οποία μια φαρμακευτική ουσία διαλύεται σε ένα μέσο (Singh & Yuan, 2018). Επιπρόσθετα, μέρος της προκαταρκτικής μελέτης είναι και η διερεύνηση της σταθερότητας του φαρμακευτικού προϊόντος. Αυτή είναι δυνατόν να δώσει πληροφορίες σχετικά με την φαρμακευτική επεξεργασία του και την αποθήκευση. Δείγματα της δραστικής ουσίας μαζί με τα διάφορα έκδοχα, υπόκεινται σε δοκιμές, όπου η θερμοκρασία και η υγρασία παίρνουν ακραίες τιμές. Έτσι εξάγονται συμπεράσματα για την σταθερότητα του προϊόντος συναρτήσει των συνθηκών που επικρατούν, αλλά παρέχουν και πληροφορίες που σχετίζονται με τους πιθανούς τρόπους αποικοδόμησής του και την ταυτότητα των προϊόντων αποικοδόμησης. Τέλος στο σύνολο των διαδικασιών της προκαταρκτικής μελέτης της σύνθεσης, λαμβάνει χώρα και η μελέτη συμβατότητας φαρμάκου κι εκδόχου. Οι φυσικές και χημικές αλληλεπιδράσεις τους, επιδρούν στην θεραπευτική δράση και σταθερότητα της φαρμακοτεχνικής μορφής. Συνεπώς η επιλογή των κατάλληλων εκδόχων για την εκάστοτε δραστική ουσία είναι μείζονος σημασίας. Η μεθοδολογία που ακολουθείται, έχει ως στάδιο εκκίνησης την δημιουργία διαφόρων ή 1:1 αναλογίων μεταξύ της δραστικής και των εκδόχων. Τα δείγματα υποβάλλονται σε θερμοκρασίες της τάξεως των 50 °C και σε σχετική υγρασία 80 %, για χρονικό διάστημα 1 μήνα (Singh & Yuan, 2018). Έπειτα οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών μπορούν να προσδιορισθούν με πληθώρα τεχνικών, όπως είναι η θερμική ανάλυση

(DSC,DTA), η φασματοσκοπία (X-rays, FT-IR, NMR) και η χρωματογραφία (HPLC, LC-MS) (Gibson, 2009).

1.1.2. Φυσικές ιδιότητες των φαρμακευτικών στερεών

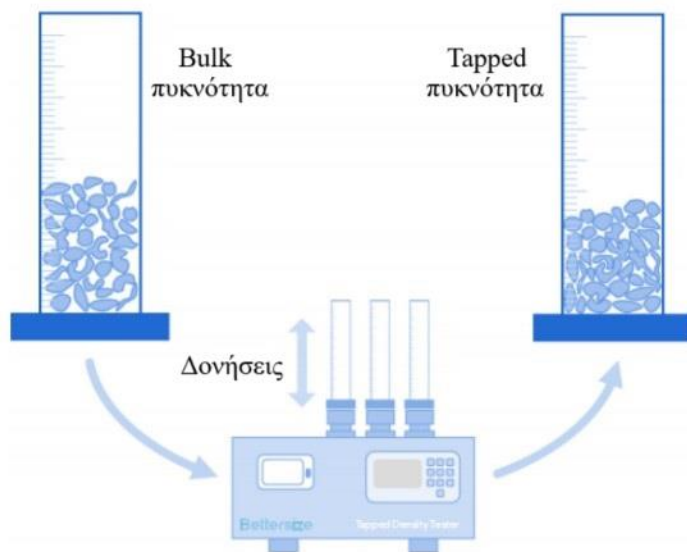
Οι φυσικές ιδιότητες των φαρμακευτικών στερεών και η γνώση αυτών, θεμελιώνουν τη δημιουργία και τη σύνθεση των δισκίων. Αρχικά θα αναλυθεί η έννοια του μεγέθους σωματιδίου. Το μέγεθος σωματιδίου περιγράφει το μέγεθος ενός μεμονωμένου σωματιδίου, ενώ σε μία χύμα σκόνη (bulk powder) αποκτά την έννοια της κατανομής μεγέθους σωματιδίων που περιέχονται στην σκόνη, γνωστή ως PSD (Singh & Yuan, 2018). Η κατανομή μεγέθους σωματιδίων είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους χαρακτηρισμού για χύμα σκόνες. Η δυσκολία της τεχνικής αυτής, έγκειται στην τυχαία συλλογή δείγματος από την σκόνη, το οποίο ενδέχεται να μην είναι αντιπροσωπευτικό της συνολικής ποσότητας. Επίσης το σχήμα σωματιδίου περιγράφει την εξωτερική εμφάνιση ενός στερεού σωματιδίου. Το σχήμα συνδέεται εγγενώς με την κρυσταλλική δομή, ωστόσο μπορεί να μεταβληθεί υπό την επίδραση διαφόρων διαλυτών, προσμίξεων και συνθηκών επεξεργασίας. Το σχήμα των σωματιδίων με την σειρά του, επηρεάζει την ρεολογία της σκόνης, την επεξεργασία της, αλλά και το στάδιο της συμπίεσης. Η εύρεση του σχήματος των σωματιδίων γίνεται με την χρήση μικροσκοπίων ή άλλων οπτικών μεθόδων (Singh & Yuan, 2018).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω τα φαρμακευτικά στερεά έχουν κρυσταλλική μορφή, δηλαδή η δομή τους αποτελείται από επαναλαμβανόμενες συστοιχίες ατόμων. Ο πολυμορφισμός είναι το φαινόμενο κατά το οποίο, μια καθαρή ένωση μπορεί να εμφανίζει μία ή περισσότερες κρυσταλλικές δομές. Τα διαφορετικά πολύμορφα φέρουν το καθένα συγκεκριμένες φυσικές ιδιότητες, όπως η θερμοκρασία τήξης, η πυκνότητα και η διαλυτότητα. Η χρήση κάποιου ανεπιθύμητου πολύμορφου στην σύνθεση των δισκίων, μπορεί να οδηγήσει σε τελικό προϊόν, το οποίο δεν πληροί τις απαιτήσεις. Η αναγνώριση των κρυσταλλικών δομών και του πολύμορφου που ενδείκνυται για την εκάστοτε σύνθεση, γίνεται με την περίθλαση ακτίνων-X, καθώς και με την φασματοσκοπία Raman (Hilfiker & Raumer, 2018).

Η ικανότητα των κόνεων να ρέουν (flowability) είναι μια φυσική ιδιότητα μεγίστης σημασίας, τόσο για το στάδιο της σύνθεσης, όσο και για την εύρυθμη λειτουργία ολόκληρης της μονάδας παραγωγής δισκίων. Οι επιμέρους σκόνες που θα χρησιμοποιηθούν, πρέπει να χαρακτηρίζονται από καλή ρεολογία. Σε διαφορετική περίπτωση μεγάλη είναι η πιθανότητα

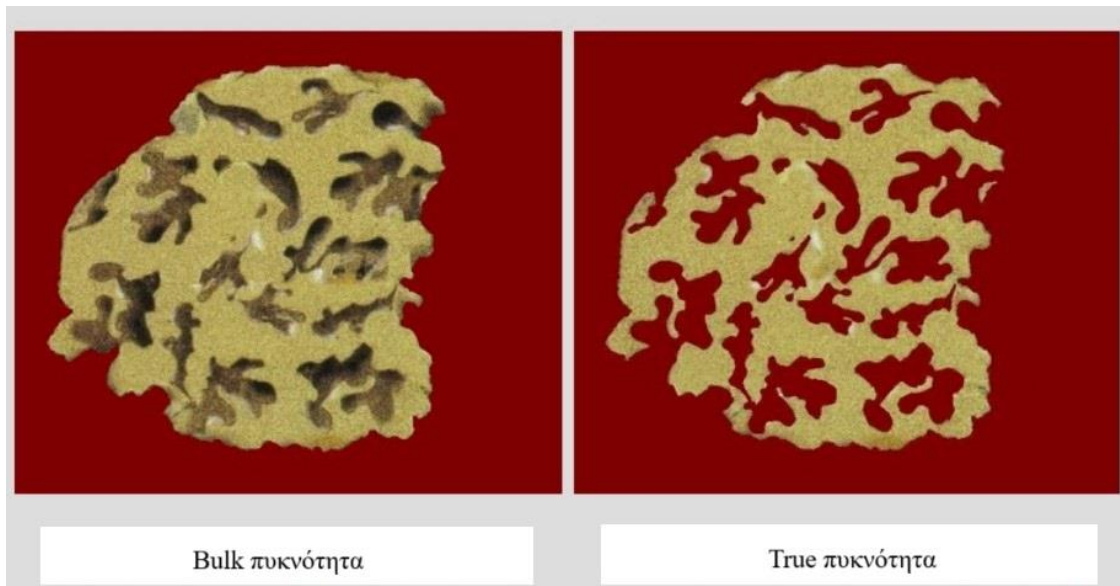
διακοπής της λειτουργίας του εξοπλισμού, λόγω φραγμένων σωληνώσεων που τις μεταφέρουν ή εμφάνιση μεγάλων διακυμάνσεων στο τελικό προϊόν, όσον αφορά τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά (CQAs). Συνεπώς οι μετρήσεις της ρευστότητας των κόνεων, πρέπει να γίνεται πριν τον σχεδιασμό συσκευών κι όλων των διαδικασιών, ώστε να τον κατευθύνει (Jager et al., 2015).

Η πυκνότητα αποτελεί μια πολύ βασική φυσική ιδιότητα των υλικών και αντιπροσωπεύει την μάζα ενός υλικού ανά μονάδα όγκου. Στον τομέα των φαρμακευτικών στερεών χρησιμοποιούνται τρεις διαφορετικές έννοιες της πυκνότητας. Αυτές είναι η πυκνότητα κύριας μάζας (bulk density), η tapped πυκνότητα (tapped density) και η πραγματική πυκνότητα (true density). Η tapped πυκνότητα αναφέρεται στην πυκνότητα που προκύπτει, όταν το δείγμα που περιέχει ένας βαθμονομημένος ογκομετρικός κύλινδρος υποστεί μηχανικό χτύπημα ή υποβληθεί σε δονήσεις. Με την διαδικασία αυτή, ο όγκος του δείγματος σημειώνει ορισμένη μεταβολή, καθώς γίνεται ανακατανομή των σωματιδίων του δείγματος. Η τιμή της tapped πυκνότητας είναι μεγαλύτερη από αυτή της φαινομενικής. Η πυκνότητα κύριας μάζας είναι η πυκνότητα ενός δείγματος το οποίο δεν έχει υποβληθεί στην παραπάνω διαδικασία και μπορεί να μετρηθεί γνωρίζοντας απλώς την μάζα και τον όγκο αυτού (Moreno-Benito et al., 2022).



Σχήμα 1.1: Διαφορά μεταξύ της φαινομενικής και tapped πυκνότητας
(<https://www.bettersizeinstruments.com/learn/bettersize-wiki/what-is-bulk-density-and-tapped-density-how-to-measure-them/>)

Η πραγματική πυκνότητα εν αντιθέσει, είναι ένα εγγενές χαρακτηριστικό ενός υλικού κι εξαρτάται από την χημική του φύση και την κρυσταλλική δομή. Αντιστοιχεί στον ακριβές όγκο που καταλαμβάνει το υλικό, χωρίς το πορώδες. Αποτελεί μια θεμελιώδη παράμετρο και συμβάλλει στον χαρακτηρισμό ενός προϊόντος. Η πραγματική πυκνότητα μπορεί είτε να προβλεφθεί μέσω της μοριακής δομής (Cao et al., 2008) ή να μετρηθεί εργαστηριακά με την βοήθεια της πυκνομετρίας ηλίου (Moreno-Benito et al., 2022).



Σχήμα 1.2: Διαφορά μεταξύ της πυκνότητας κύριας μάζας και της πραγματικής πυκνότητας (<https://www.youtube.com/watch?reload=9&app=desktop&v=jF7hUORiUWg>)

1.1.3. Συστατικά σύνθεσης δισκίων

Τα ενεργά φαρμακευτικά συστατικά αποτελούν το βασικό στοιχείο ενός δισκίου. Όλη η διαδικασία της δισκιοποίησης, συμβαίνει προκειμένου να μεταφερθεί η δραστική ουσία στο ανθρώπινο σώμα. Εκτός από αυτά, τα δισκία φέρουν κι ανενεργά συστατικά, τα φαρμακευτικά έκδοχα. Τα έκδοχα επιτελούν πολλές και διαφορετικές λειτουργίες ανάλογα με το είδος στο οποίο ανήκουν. Ο ρόλος τους είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την σύνθεση των δισκίων και χρησιμοποιούνται για την βελτίωση της παραγωγής και των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών τους. Οι ιδανικές ιδιότητες ενός φαρμακευτικού εκδόχου είναι οι εξής (Singh & Yuan, 2018):

- Φαρμακολογική αδράνεια
- Φυσικοχημική συμβατότητα

- Μη τοξικό
- Μικροβιολογική σταθερότητα
- Οικονομικό
- Άμεσα διαθέσιμο
- Καμία αρνητική επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου
- Συμβατό με πρωτογενή υλικά συσκευασίας

Τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται ως αραιωτικά (fillers ή diluents), έχουν ως βασικό στόχο την αύξηση του μεγέθους της δοσολογικής μορφής. Συνήθως προστίθενται σε δισκία, όπου η δραστική ουσία έχει χαμηλή συγκέντρωση. Βελτιώνουν την ροή της σκόνης και τις ιδιότητες συμπίεσης αυτής. Χρησιμοποιείται σε συγκεντρώσεις 5-80 % της τελικής σύνθεσης. Τα πιο συνηθισμένα αραιωτικά μέσα είναι η λακτόζη, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, το φωσφορικό ασβέστιο και το άμυλο. Ακόμη κι αν η λακτόζη είναι ένα ανενεργό έκδοχο, δεν είναι κατάλληλη για άτομο με δυσανεξία σε αυτή. Επιπλέον, στην άμεση συμπίεση χρησιμοποιείται η άνυδρη λακτόζη και η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, η οποία είναι εξαιρετικά συμπιεστή (Singh & Yuan, 2018).

Τα συνδετικά μέσα χρησιμοποιούνται για βελτίωση της ρεολογίας αλλά και της συμπιεστότητας της σύνθεσης. Προστίθενται με την μορφή ξηρής σκόνης ή σε μορφή διαλύματος κυρίως σε διεργασίες υγρής κοκκοποίησης (wet granulation process) (Singh & Yuan, 2018). Συνηθέστερη μορφή είναι τα διαλύματα συνδετικών μέσων, όπου ο διαλύτης μπορεί να είναι νερό ή κάποια αλκοόλη. Η εισαγωγή τους στο μίγμα γίνεται κατά την διαδικασία της ανάμιξης. Η εξάπλωση του υδρόφιλου συνδετικού μέσου πάνω στις επιφάνειες των σωματιδίων, βοηθούν στην διάλυση ενός δυσδιάλυτου φαρμάκου, αυξάνοντας την ικανότητά τους να διαβραχούν. Τα συνδετικά σε μορφή ξηρής σκόνης αναμειγνύονται μαζί με τα υπόλοιπα συστατικά, σε διεργασίες άμεσης συμπίεσης (direct powder compaction) και ξηρής κοκκοποίησης (dry granulation). Έχει παρατηρηθεί ότι τα συνδετικά μέσα χάνουν την αντοχή τους σε εφελκυσμό μετά από ορισμένες διαδικασίες όπως η άμεση συμπίεση και η συμπίεση σε κύλινδρο (roller compaction) (Lindberg, 1984; Parikh, 1997). Συνεπώς η επιλογή του συνδετικού μέσου, έχει άμεσο αντίκτυπο στην διεργασία της άμεσης συμπίεσης, όσον αφορά την σκληρότητα των δισκίων.

Τα δισκία μετά την παραγωγή τους, πρέπει να έχουν επαρκή αντοχή στις καταπονήσεις που θα δεχτούν, κατά την διεργασία επικάλυψής τους, την συσκευασία και την διανομή τους.

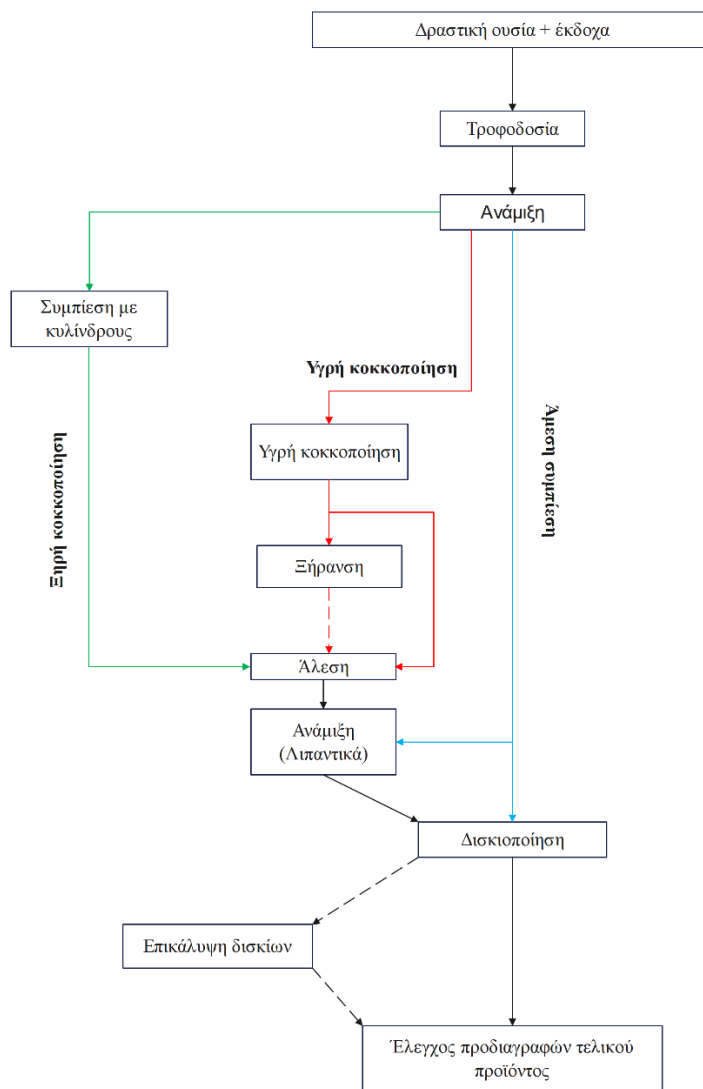
Ωστόσο, όταν το δισκίο ληφθεί από τον ασθενή θα πρέπει να διασπαστεί γρήγορα ώστε να εξασφαλιστεί η ταχεία διάλυση της δραστικής ουσίας, όσον αφορά τα δισκία ταχείας αποδέσμευσης. Για τους παραπάνω λόγους γίνεται χρήση αποσαθρωτικών μέσων ή αλλιώς μέσων καταθρυμματισμού (disintegrants). Τα πιο συνήθη είναι η νατριούχος κροσκαρμελλόζη (sodium croscarmellose), το αμυλογλυκολικό νάτριο (sodium starch glycolate) και η πολυβινυλοπολυπυρρολιδόνη ή κροσποβιδόνη (crospovidone). Κατά γενικό κανόνα, οι διαλυτές δραστικές ουσίες παρασκευάζονται με αδιάλυτα πληρωτικά μέσα, ώστε να μεγιστοποιηθεί η δράση των αποσαθρωτικών μέσων. Οι ιδιότητες συμπίεσης πολλών αποσαθρωτικών είναι μη ικανοποιητικές και η χρήση τους σε υψηλές συγκεντρώσεις, είναι πιθανό να επηρεάσει την αντοχή των δισκίων. Γενικότερα, τα αποσαθρωτικά είναι υγροσκοπικά υλικά, με την τάση να απορροφούν υγρασία από την ατμόσφαιρα, γεγονός που επιδρά αρνητικά στην σταθερότητα των ευαίσθητων στην υγρασία δραστικών ουσιών, εάν δεν παρέχεται επαρκής προστασία από την συσκευασία των δισκίων (Gad, 2008).

Τα φαρμακευτικά λιπαντικά (lubricants) χρησιμοποιούνται ευρέως στις συνθέσεις των δισκίων, με σκοπό την βελτίωση της ρεολογίας του μίγματος κόνεων και την μείωση της τριβής κατά την δισκιοποίηση. Το σύνηθες εύρος περιεκτικότητας λιπαντικών στις συνθέσεις είναι από 0.2-5 % w/w. Μπορούν να χωριστούν σε υποκατηγορίες και συγκεκριμένα σε ολισθητικά, αντικολλητικά και λιπαντικά που μειώνουν την τριβή στις μήτρες πλήρωσης της δισκιοποιητικής μηχανής. Τα ολισθητικά εισέρχονται στο σύστημα πριν την συμπίεση, ώστε να βελτιώσουν την ροή του μίγματος κόνεων. Ο τάλκης (talc) χρησιμοποιείται ως λιπαντικό, ωστόσο σε υψηλές συγκεντρώσεις μειώνει τον ρυθμό διάλυσης των δισκίων. Η ποσότητα του λιπαντικού θα πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα κάτω του 1 % (Singh & Yuan, 2018). Επίσης το στεατικό μαγνήσιο (magnesium stearate) είναι ευρέως γνωστό λιπαντικό, αρκετά φθινό, χημικά σταθερό και με υψηλό σημείο τήξης (Morin & Briens, 2013). Η υψηλή συγκέντρωσή του, μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στον χρόνο διάλυσης του φαρμάκου και στην σκληρότητα των δισκίων.

1.1.4. Μέθοδοι παραγωγής δισκίων

Οι μέθοδοι παραγωγής δισκίων διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στην άμεση συμπίεση και την κοκκοποίηση (granulation). Η μέθοδος που θα χρησιμοποιηθεί, επηρεάζει άμεσα την ποιότητα και την απόδοση του τελικού προϊόντος. Έτσι πρέπει να επιλέγεται ορθά, με γνώμονα τις φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας και των εκδόχων, την συμβατότητά

τους, τις ρεολογικές ιδιότητες της δραστικής και τις ιδιότητες αποδέσμευσής της. Στην φαρμακευτική βιομηχανία η επιλογή της μεθόδου επιλέγεται εμπειρικά. Για μια συγκεκριμένη δραστική ουσία, διαφορετικές βιομηχανίες μπορεί να έχουν εντελώς διαφορετικές προσεγγίσεις (Singh & Yuan, 2018). Οι διάφορες μέθοδοι για την παραγωγή δισκίων απαρτίζονται από πληθώρα διεργασιών όπως η τροφοδοσία, η ανάμιξη, η άλεση, η ξήρανση και η συμπίεση. Στο Σχήμα 1.3. απεικονίζονται οι τρεις βασικές κατηγορίες παραγωγής με τις επιμέρους διεργασίες που τις αποτελούν.



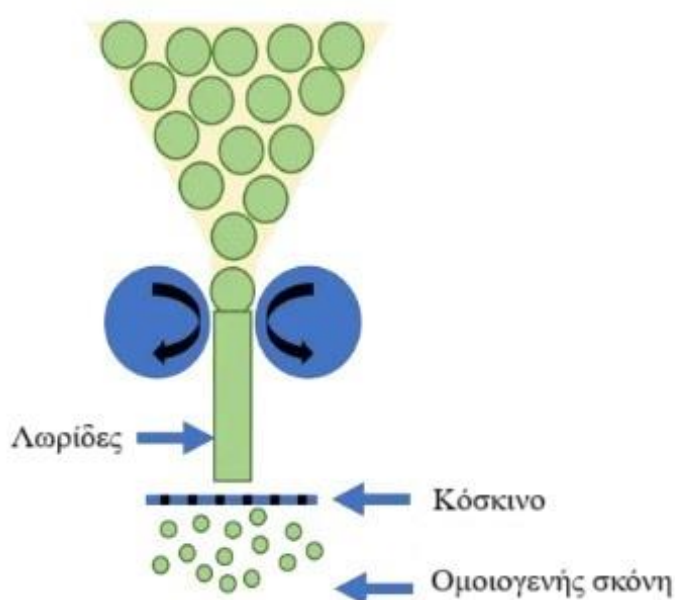
Σχήμα 1.3: Κύριες μέθοδοι παραγωγής δισκίων και οι επιμέρους διεργασίες τους (Fonteyne et al., 2015)

Η τεχνική της άμεσης συμπίεσης (direct compaction ή DC) μπορεί να οριστεί ως μια διεργασία κατά την οποία το μίγμα της δραστικής με τα έκδοχα και τα λιπαντικά, συμπιέζεται απευθείας. Σε αυτή λαμβάνει χώρα ανάμιξη των επιμέρους συστατικών και καμία άλλη μηχανική επεξεργασία της σκόνης. Για την εξασφάλιση της συνεχούς λειτουργίας της διεργασίας, χρησιμοποιούνται συσκευές τροφοδοσίας των επιμέρους συστατικών (feeders). Η μέθοδος αυτή είναι η πιο οικονομική, αφού η διαδικασία εκτελείται σε μόλις τρία στάδια, τροφοδοσία, ανάμιξη, συμπίεση. Με την μείωση του αριθμού των συσκευών, μειώνεται η κατανάλωση ενέργειας και φυσικά η επικύρωση που χρειάζονται οι διαδικασίες μειώνεται. Η άμεση συμπίεση είναι ιδανική για δραστικές ουσίες ευαίσθητες στην υγρασία και την θερμοκρασία, καθώς σε αυτή οι ουσίες δεν υποβάλλονται σε τέτοια φαινόμενα. Οι διακυμάνσεις από παρτίδα σε παρτίδα είναι αμελητέες και γενικώς τα δισκία που προκύπτουν χαρακτηρίζονται από καλή σκληρότητα κι ευθρυπτότητα (Singh & Yuan, 2018). Ο πιο σημαντικός περιορισμός της μεθόδου είναι ότι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλες τις δραστικές ουσίες. Για συνθέσεις υψηλής δόσης δραστικής, η διαδικασία καθίσταται δύσκολη, εάν η δραστική δεν έχει καλή ρεολογία και καλές ιδιότητες συμπίεσης. Από την άλλη για συνθέσεις χαμηλής δόσης δραστικής, είναι αρκετά δύσκολο να επιτευχθεί ομοιογένεια και ομοιομορφία της δραστικής στο μίγμα. Φυσικά ο διαχωρισμός που προκύπτει στις σκόνες όταν τα σωματίδια διαφέρουν ως προς το μέγεθος ή το σχήμα τους, είναι εφικτό να μειωθεί με προσεκτική επιλογή των εκδόχων και σωστή ανάμιξη. Συνεπώς κρίνεται απαραίτητο ο σχεδιασμός να ανταποκρίνεται στους περιορισμούς, τους οποίους θέτει η ίδια η δραστική ουσία και οι ιδιότητές της. Τα έκδοχα στην μέθοδο αυτή, μπορεί να έχουν υψηλό κόστος, λόγω της μεγάλης εξάρτησης της διεργασίας από αυτά, για να προκύψει ένα ποιοτικό προϊόν.

Εάν η άμεση συμπίεση δεν είναι εφικτή, οι βιομηχανίες καταφεύγουν σε μεθόδους κοκκοποίησης του μίγματος σκόνης. Η κοκκοποίηση είναι μια τεχνική μεγέθυνσης σωματιδίων με συσσωμάτωση. Μερικά από τα πλεονεκτήματα της τεχνικής είναι (Lieberman et al., 1989):

- Βελτίωση ρεολογικών ιδιοτήτων του μίγματος σκόνης
- Περιορισμός της κατανομής μεγέθους σωματιδίων
- Αύξηση πυκνότητας του μίγματος
- Αποτροπή του διαχωρισμού
- Αύξηση ομοιομορφίας και ομοιογένειας στο τελικό προϊόν

Η κοκκοποίηση διαχωρίζεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες την ξηρή και την υγρή κοκκοποίηση. Η ξηρή κοκκοποίηση είναι κατάλληλη για δραστικές ουσίες που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στην υγρασία και την θερμότητα. Είναι οικονομικά πιο συμφέρουσα από την υγρή κοκκοποίηση, διότι δεν απαιτεί την χρήση θερμότητας ή την δημιουργία συνθηκών υγρασίας. Επιπλέον, η ξηρή κοκκοποίηση μπορεί να διακριτοποιηθεί σε υποκατηγορίες όπως η κοκκοποίηση με χρήση πρέσας τυμπάνου, κυλινδρικής πρέσας, κοχλιών και η πνευματική ξηρή κοκκοποίηση (PDG) (B. Wang et al., 2022). Η μέθοδος αυτή αποτελείται από διεργασίες όπως η άλεση, η ανάμιξη, η συμπίεση για παραγωγή ομοιογενών λωρίδων μίγματος σκόνης και η συμπίεση για την παραγωγή δισκίων.



Σχήμα 1.4: Ξηρή κοκκοποίηση με χρήση περιστρεφόμενων κοχλιών
(<https://www.ipharmachine.com/dry-granulation>)

Η υγρή κοκκοποίηση επιτυγχάνεται με ύγραση της μάζας της δραστικής ουσίας και των εκδόχων με το υγρό κοκκοποίησης (με ή χωρίς πολυμερικού συνδετικού μέσου), ακολουθούμενη από ξήρανση. Η υγρή ανάμιξη γίνεται με την χρήση νερού και σε ορισμένες περιπτώσεις με την χρήση άλλων διαλυτών, όπως η αιθανόλη (Parikh, 1997). Οι επιμέρους διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στην τεχνική είναι, η άλεση δραστικής και εκδόχων, η ανάμιξη, η συσσωμάτωση (ανάμιξη του συνδετικού μέσου με το μίγμα σκόνης), η ξήρανση των υγρών κόκκων, η άλεση ξηρών κόκκων με λιπαντικό, αποσαθρωτικό και ξηρό συνδετικό υλικό, η ανάμιξη κοσκινισμένων κόκκων με

λιπαντικό, αποσαθρωτικό και ξηρό συνδετικό υλικό και η δισκιοποίηση (Singh & Yuan, 2018). Όπως και στην άμεση συμπίεση, έτσι και στην υγρή κοκκοποίηση, για την εξασφάλιση της συνεχούς λειτουργίας απαιτούνται συσκευές τροφοδοσίας των σκονών. Οι κόκκοι που λαμβάνονται με μέθοδο, έχουν καλή ρευστότητα, συμπαγή σύσταση, καλή συμπιεστότητα και ομοιόμορφη κατανομή φαρμάκου, αφού τα σωματίδια επιτυγχάνουν καλύτερα διάλυση μέσα στο υγρό κοκκοποίησης (B. Wang et al., 2022). Οι κυριότερες υποκατηγορίες αυτής της μεθόδου, είναι η κοκκοποίηση μίγματος υψηλής διάτμησης και η κοκκοποίηση ρευστοποιημένης κλίνης. Παρά την ευρύτητα χρήσης της υγρής κοκκοποίησης στην βιομηχανία φαρμάκων, παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα. Είναι μια ενεργοβόρα, χρονοβόρα διεργασία και απαιτεί ακριβό εξοπλισμό και μεγάλο διαθέσιμο χώρο για την εγκατάσταση. Επίσης, οι δραστικές ουσίες με ευαισθησία στην θερμότητα και την υγρασία, δεν μπορούν να επεξεργαστούν με αυτή την μέθοδο.

1.1.5. Διαλείπουσα έναντι συνεχούς λειτουργίας

Η παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων συνήθως γίνεται με διεργασίες διαλείπουσας λειτουργίας, σχηματίζοντας έτσι διάφορες παρτίδες. Οι παρτίδες ελέγχονται για την ποιότητά τους εκτός διεργασίας (offline) στο χημείο της βιομηχανίας. Το γεγονός αυτό αυξάνει τον χρόνο παράδοσης στην αγορά, περιορίζει την ικανότητα ανταπόκρισης στις απαιτήσεις αυτής και στις διακυμάνσεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων από παρτίδα σε παρτίδα (Singh & Yuan, 2018). Βέβαια ανταποκρίνεται στις υψηλές ποιοτικές απαιτήσεις μιας φαρμακευτικής παραγωγής, αφού για κάθε παρτίδα λαμβάνονται δείγματα ανά στάδιο παραγωγής, τα οποία στην συνέχεια εξετάζονται και συνεχίζει ή διακόπτεται η λειτουργία παραγωγής. Ο εξοπλισμός σε αυτή την περίπτωση είναι κατάλληλος για πολλαπλές χρήσεις και πολλαπλά προϊόντα. Μερικοί περιορισμοί της διαλείπουσας λειτουργίας των φαρμακευτικών διεργασιών και ιδιαίτερα του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται, είναι οι υψηλές απαιτήσεις σε οικονομικό κεφάλαιο και χώρο, το μικρό φάσμα συνθηκών επεξεργασίας που μπορεί να εφαρμοστεί και η επίπονη διαδικασία της κλιμάκωσης για την μετάβαση από εργαστηριακή σε βιομηχανική κλίμακα.

Από την άλλη υπάρχει και η δυνατότητα συνεχούς λειτουργίας της μονάδας. Τα τελευταία δέκα χρόνια παρατηρήθηκε μια στροφή προς την συνεχή παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων (Singh & Yuan, 2018). Βασικό πλεονεκτήματα αυτού του είδους λειτουργίας, είναι το μειωμένο κόστος εξοπλισμού και το μειωμένο λειτουργικό κόστος, το οποίο οφείλεται στις υψηλότερες αποδόσεις και στην ύπαρξη λιγότερων σταδίων κατά την διαδικασία. Το κόστος παραγωγής στην

συνεχή λειτουργία, εμφανίζει μείωση έως και 40% συγκριτικά με την διαλείπουσα λειτουργία (Schaber et al., 2011). Επιπλέον, οι φυσικές ιδιότητες στο τελικό προϊόν δεν μεταβάλλονται, αφού η παραγωγή γίνεται σε μόνιμη κατάσταση κι έτσι αποφεύγονται οι αστοχίες του προϊόντος. Οι δοκιμές κι ο έλεγχος ποιότητας σε πραγματικό χρόνο κατά την διάρκεια της παραγωγής (online), μειώνει τις απορριπτόμενες παρτίδες, εξαλείφοντας τις αστοχίες του προϊόντος. Μέχρι σήμερα έχει σημειωθεί αρκετή πρόοδος όσον αφορά την μετάβαση σε συστήματα συνεχούς λειτουργίας. Το κεντρικό ζήτημα αυτού του είδους λειτουργίας είναι ο έλεγχος της διεργασίας, ο οποίος γίνεται πιο δύσκολος, όταν τα υλικά της διεργασίας, βρίσκονται σε συνεχή ροή. Η ανάγκη για άμεση ανίχνευση οποιασδήποτε διακύμανσης από την μόνιμη κατάσταση, άμεση αντιμετώπιση τους προβλήματος προς αποφυγήν παραγωγής υλικού εκτός προδιαγραφών, κρίνεται επιτακτική. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιούνται Διεργασίες Αναλυτικής Τεχνολογίας (PAT), ώστε να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος της διεργασίας σε πραγματικό χρόνο (Singh & Yuan, 2018).

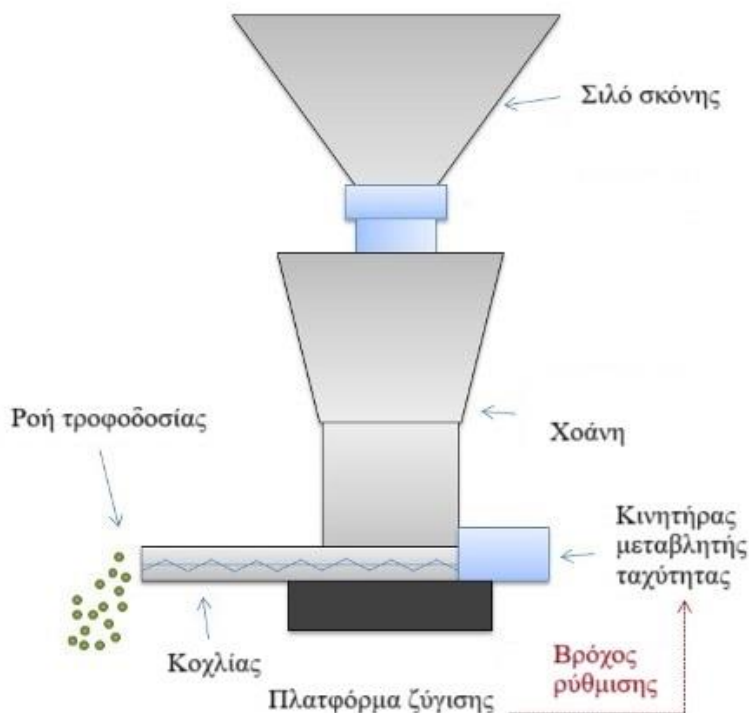
1.2. Διεργασία συνεχούς λειτουργίας και άμεσης συμπίεσης (CDC)

Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στην μέθοδο της άμεσης σύνθεσης συνεχούς λειτουργίας. Η συνεχής λειτουργία συνοδεύεται από πληθώρα πλεονεκτημάτων, τα οποία αναλύθηκαν παραπάνω και η άμεση συμπίεση ως μέθοδος έχει κινήσει το ενδιαφέρον πολλών φαρμακευτικών βιομηχανιών. Σε αυτή την ενότητα θα αναλυθούν οι βασικές συσκευές μια τέτοιας διεργασίας, θα γίνει περιγραφή της λειτουργίας τους και θα παρουσιαστούν τα διαθέσιμα μοντέλα για την μοντελοποίησή τους.

1.2.1. Συσκευές τροφοδοσίας

Η πρώτη διεργασία που λαμβάνει χώρα στην μέθοδο της άμεσης σύνθεσης, η οποία βρίσκεται σε συνεχή λειτουργία, είναι η τροφοδοσία των συστατικών στην συσκευή ανάμιξης. Το στάδιο αυτό είναι απαραίτητο ώστε να εξασφαλίζεται η συνέχεια της ροής των συστατικών. Όταν η παραγωγή είναι διαλείπουσας λειτουργίας τα συστατικά, απλώς ζυγίζονται και φορτώνονται στην συσκευή ανάμιξης. Οι συσκευές τροφοδοσίας πρέπει να λειτουργούν με ακρίβεια και να τροφοδοτούν τα συστατικά με συγκεκριμένη μαζική ροή, ώστε να προκύπτουν τα επιθυμητά δισκία με την κατάλληλη σύσταση. Ακόμη κι αν γίνει η υπόθεση ότι το μίγμα που προκύπτει από την ανάμιξη είναι απόλυτα ομοιογενές, υπάρχει περίπτωση να παραχθούν δισκία εκτός προδιαγραφών, εάν η μαζική ροή τροφοδοσίας των συστατικών παρουσιάζει διακυμάνσεις από την επιθυμητή τιμή.

Στις διεργασίες άμεσης σύνθεσης δισκίων, χρησιμοποιούνται τροφοδότες απώλειας βάρους (Loss-in-weight feeders ή LIW feeders). Η αρχή λειτουργίας των συσκευών αυτών είναι ότι μια χοάνη σκόνης κι ένας κοχλίας στεγάζονται σε μια πλατφόρμα ζύγισης, η οποία μετρά την μάζα του υλικού μέσα στον τροφοδότη (Yoon et al., 2018). Η συμπιεστότητα των στερεών συστατικών δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα. Όταν η συσσώρευση της μάζας του στερεού στην χοάνη μειώνεται, τότε η σκόνη που διανέμεται είναι λιγότερο συμπιεσμένη κι έχει μικρότερη πυκνότητα κύριας μάζας. Η συμπεριφορά αυτή περιγράφεται από τον συντελεστή τροφοδοσίας του τροφοδότη. Ορίζεται ως η μάζα του υλικού που διανέμεται ανά περιστροφή του κοχλία. Συνεπώς καθώς μειώνεται η συσσώρευση της μάζας, θα μειώνεται και ο συντελεστής τροφοδοσίας. Η αλλαγή στον συντελεστή τροφοδοσίας μπορεί να αναιρεθεί με αλλαγή της ταχύτητας περιστροφής του κοχλία, ώστε να διατηρηθεί η επιθυμητή μαζική ροή του συστατικού. Η λειτουργία αυτή ονομάζεται βαρυμετρική (gravimetric mode). Οι χοάνες που συγκρατούν την μάζα του κάθε συστατικού, γεμίζονται περιοδικά, με την χρήση κάποιου συστήματος μεταφοράς ή κάποιο σιλό. Η διαδικασία πλήρωσης της χοάνης με υλικό μπορεί να εισάγει διαταραχές, αφού η πυκνότητα κύριας μάζας θα αυξηθεί και η ταχύτητα κοχλία μπορεί να μην αλλάζει για να αναιρέσει αυτήν την αλλαγή, προκαλώντας υπερτροφοδοσία ή υποτροφοδοσία (Yoon et al., 2018). Κατά την διάρκεια της επαναπλήρωσης (refill) του τροφοδότη, το σύστημα βρίσκεται σε ογκομετρική λειτουργία (volumetric mode) (Bascone et al., 2020). Παρά την συνεχώς αυξανόμενη έρευνα στις τεχνολογίες σωματιδίων και τις φαρμακευτικές εφαρμογές, η ανάπτυξη μοντέλων που στηρίζονται σε βασικές αρχές είναι περιορισμένη και η συμπεριφορά των χύδην στερεών ερευνάται (Boukouvala et al., 2012). Ακόμη δεν είναι κατανοητό πως οι φυσικές ιδιότητες και οι λειτουργικές και γεωμετρικές μεταβλητές αλληλοεπιδρούν και επηρεάζουν την λειτουργία τροφοδοσίας (Jaeger & Nagel, 1992; Jia et al., 2009).



Σχήμα 1.5: Βασικά τμήματα ενός τροφοδότη απόλειας βάρους (Yoon et al., 2018)

Η απλούστερη μέθοδος μοντελοποίησης ενός τροφοδότη, αυτή της τέλειας τροφοδοσίας, είναι να γίνει η θεώρηση ότι η ροή τροφοδοσίας έχει μια σταθερή τιμή και ειδικότερα την τιμή που απαιτείται, ώστε η σύσταση του τελικού προϊόντος να είναι η επιθυμητή. Αυτή είναι η ιδανική λειτουργία ενός τροφοδότη, η οποία εμφανίζει σημαντικές αποκλίσεις από την πραγματική λειτουργία του. Θα μπορούσε βέβαια να εφαρμοστεί, για να εξεταστεί η επιρροή διαφορετικών σημείων ρύθμισης στην ανάμιξη και την συμπίεση (Yoon et al., 2018). Εάν σε αυτή την προσέγγιση προστεθούν τυχαίες διακυμάνσεις στην ροή τροφοδοσίας, με τιμές που ανήκουν σε μια κανονική κατανομή πιθανών τιμών σε ένα καθορισμένο διάστημα, τότε προσεγγίζεται πιο ρεαλιστικά η λειτουργία του τροφοδότη. Έτσι μπορεί να διερευνηθεί η επίπτωση των διακυμάνσεων τόσο στην ανάμιξη, όσο και στην συμπίεση.

Η προσέγγιση της τροφοδοσίας με στρατηγικό έλεγχο, επιχειρεί να μοντελοποιήσει τον τρόπο λειτουργίας του συστήματος ελέγχου στον τροφοδότη κι έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές δημοσιεύσεις (Boukouvala et al., 2012; A. J. Rogers et al., 2014; Singh et al., 2014). Οι παράμετροι του συστήματος περιλαμβάνουν την ενίσχυση της διεργασίας k_g^f (gain), την σταθερά

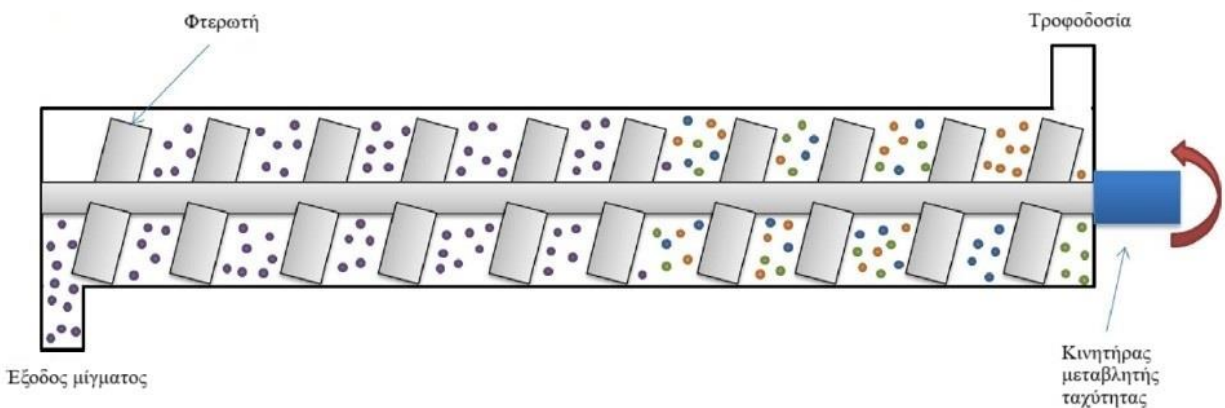
χρόνου τ^f και τον συντελεστή χρονικής καθυστέρησης θ_a^f . Σε μελέτες που χρησιμοποιούν αυτή την προσέγγιση, οι τιμές των παραμέτρων λαμβάνονται μέσω βελτιστοποίησης με αντικειμενική συνάρτηση της ελαχιστοποίησης της διαφοράς μεταξύ των παρατηρούμενων και των προβλεπόμενων ρυθμών ροής (Yoon et al., 2018).

Μια διαφορετική προσέγγιση εισάγει στην τροφοδοσία παραμέτρους της διεργασίας και ιδιότητες του υλικού. Χρησιμοποιεί την συσσώρευση στην χοάνη, τον συντελεστή τροφοδοσίας και την ταχύτητα κοχλία για να υπολογίσει την παροχή μάζας. Οι ιδιότητες του υλικού εισάγονται με την έννοια της φαινομενικής πυκνότητας σε αυτή την προσέγγιση. Έχει γίνει εργασία για τον χαρακτηρισμό της λειτουργίας ενός τροφοδότη με βάση παραμέτρους διεργασίας και ιδιότητες του υλικού (Engisch & Muzzio, 2012) καθώς και μια εργασία στην οποία χρησιμοποιείται ένα απλοποιημένο ημιεμπειρικό μοντέλο πρώτης τάξης που προβλέπει με ακρίβεια τη σχέση μεταξύ της ταχύτητας κοχλία και της ροής τροφοδοσίας, λαμβάνοντας υπόψιν και τις ιδιότητες του υλικού, αλλά και την γεωμετρία του τροφοδότη (Tian et al., 2019).

1.2.2. Συσκευές ανάμιξης

Η ανάμιξη σκόνης αποτελεί μια πολύ βασική φυσική διεργασία τόσο στις μονάδες που λειτουργούν με συνεχή τρόπο, όσο και στις διαλείπουσα λειτουργίας. Ο κυριότερος στόχος μια συσκευής ανάμιξης είναι να αναμειγνύει την δραστική ουσία με τα έκδοχα και τα λιπαντικά, ώστε να προκύψει ένα ομοιογενές μίγμα. Ένα μίγμα μπορεί να θεωρηθεί ομοιογενές, όταν η σχετική τυπική απόκλιση (RSD) είναι μικρότερη από 5% (Esbensen et al., 2016). Στην διαλείπουσα λειτουργία, λαμβάνονται αρκετά δείγματα του μίγματος σκόνης και προσδιορίζεται η συγκέντρωσή. Η συγκέντρωση αφορά συνήθως την δραστική ουσία, ωστόσο μπορεί να γίνει μέτρηση για οποιοδήποτε συστατικό. Έπειτα οι συγκεντρώσεις χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του RSD.

Στην συνεχή λειτουργία υπάρχουν δύο είδη συσκευών ανάμιξης που χρησιμοποιούνται. Το πρώτο είδος είναι οι συναγωγικές συσκευές ανάμιξης (convective blenders). Μεταφέρουν το υλικό οριζόντια με την βοήθεια μιας φτερωτής, η οποία κατά μήκος του κεντρικού της άξονα, φέρει πτερύγια. Με την περιστροφή της φτερωτής, τα διάφορα στερεά συστατικά αναμειγνύονται, ενώ ταυτόχρονα μεταφέρονται. Ο όρος «convective» χρησιμοποιείται για να περιγράψει ότι η φτερωτή προκαλεί την ροή μάζας κατά μήκος της συσκευής.



Σχήμα 1.6: Συναγωγική συσκευή ανάμιξης που χρησιμοποιείται στις περισσότερες διεργασίες άμεσης συμπίεσης και συνεχούς λειτουργίας (Yoon et al., 2018)

Το άλλο είδος είναι οι συσκευές ανάμιξης που βασίζονται στην βαρύτητα (gravity-driven blenders). Στην περίπτωση αυτή η φτερωτή είναι ευθυγραμμισμένη κατακόρυφα και ο σχεδιασμός της αφορά μόνο την ανάμιξη των συστατικών κι όχι την μεταφορά τους. Η μεταφορά του υλικού γίνεται με την βοήθεια της βαρύτητας. Στην έξοδο υπάρχει διάφραγμα το οποίο προσαρμόζεται ανάλογα με τις ροές του τροφοδοτή, ώστε η συσκευή να μην αδειάζει ή γεμίζει πέραν των ορίων. Οι περισσότερες εργασίες μοντελοποίησης περιστρέφονται γύρω από τις συναγωγικές συσκευές ανάμιξης (Yoon et al., 2018).

Οι διαθέσιμες μέθοδοι μοντελοποίησης των συσκευών ανάμιξης, στηρίζονται στο βασικό ποιοτικό χαρακτηριστικό των μιγμάτων στερεών συστατικών, την σχετική τυπική απόκλιση. Οι περισσότερες δημοσιευμένες εργασίες μοντελοποιούν τις συσκευές ανάμιξης με πληθυσμιακά ισοζύγια. Οι εξισώσεις αυτές εκχωρούν ένα προφίλ ταχύτητας σε μεμονωμένα σωματίδια εντός των συσκευών. Αυτή η προσέγγιση απαιτεί την συλλογή δεδομένων, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν ώστε να προσδιοριστούν τα προφίλ ταχύτητας. Τα δεδομένα μπορούν να συλλεχθούν σε όλο το μήκος των συσκευών ανάμιξης (Portillo et al., 2008) ή στην έξοδο τους (Gao et al., 2011).

Η ανίχνευση σωματιδίων εκπομπής ποζιτρονίων, αποτελεί μια μέθοδο η οποία δεν χρησιμοποιεί δειγματοληψία, αλλά περιορίζεται σε ένα έως τρία σωματίδια (Portillo et al., 2010). Ακόμη υπάρχει η μέθοδος της μοντελοποίησης με την μέθοδο των διακριτών στοιχείων (DEM), η οποία χρησιμοποιείται για την προσομοίωση της κίνησης μεμονωμένων σωματιδίων και την

δημιουργία προφίλ ταχύτητας. Οι προσομοιώσεις, ωστόσο περιορίζονται σε ένα ή δύο συστατικά με παρόμοιες ιδιότητες κι έχουν μεγάλο υπολογιστικό κόστος όσον αφορά τον χρόνο (Boukouvala et al., 2013; Gao et al., 2012; Portillo et al., 2007; A. Rogers & Ierapetritou, 2014).

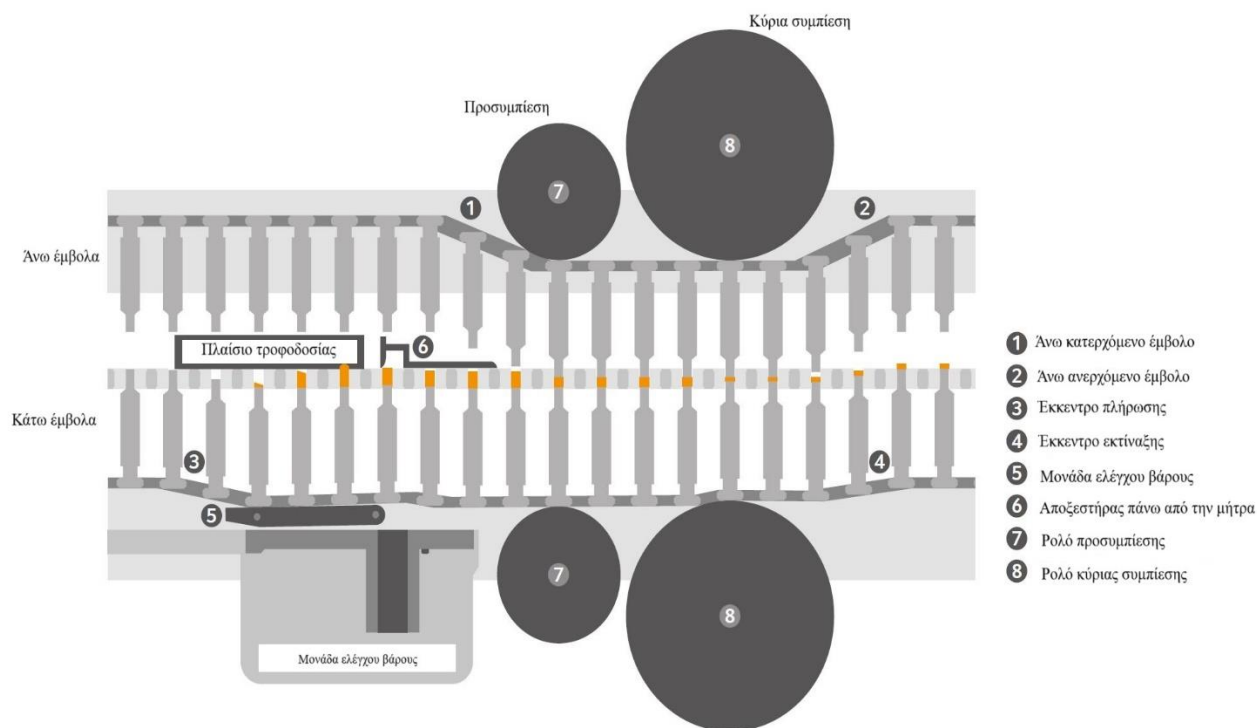
Η ομοιομορφία του μίγματος έχει μοντελοποιηθεί σε συναγωγικές συσκευές ανάμιξης με συνέλιξη της μεταβλητότητας στους ρυθμούς ροής του τροφοδότη και μια εξίσωση εμβολικής ροής με διάχυση για την περιγραφή της κατανομής του χρόνου παραμονής (RTD) στην συσκευή ανάμιξης (Gao et al., 2011). Το μοντέλο αυτό δεν περιγράφει την συμπεριφορά της ίδιας της συσκευής ανάμιξης, αφού χωρίς διαταραχές στον τροφοδότη, η συνέλιξη δεν αποδίδει σχετική τυπική απόκλιση (Yoon et al., 2018).

Στις διεργασίες δισκιοποίησης διαλείπουσας λειτουργίας, η έννοια της ομοιομορφίας, όπως αναφέρθηκε, παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην ποιότητα του μίγματος. Στην συνεχή λειτουργία, ωστόσο, η καλή απόδοση των συσκευών ανάμιξης μπορεί να υποστηρίξει την απουσία ενός μοντέλου που εστιάζει στην ομοιομορφία του μίγματος (Yoon et al., 2018). Πάνω από ένα ευρύ φάσμα παραγωγικότητας (throughput) της διεργασίας και ταχύτητας της φτερωτής της συσκευής ανάμιξης, το μίγμα που προκύπτει ικανοποιεί τον ορισμό της ομοιογένειας, εφόσον δεν υπάρχουν σημαντικές διαταραχές στους τροφοδότες. Πιο σημαντική θεωρείται η ικανότητα των συσκευών ανάμιξης να μειώνουν τις διαταραχές που προέρχονται από τους τροφοδότες, ώστε να μειώνουν τις αποκλίσεις των δισκίων από τις προδιαγραφές που έχουν τεθεί. Συνεπώς η κατανομή του χρόνου παραμονής (RTD) της συσκευής ανάμιξης, παίζει καθοριστικό ρόλο σε αυτή την προσέγγιση. Μια σωστή περιγραφή του RTD επιτρέπει στο μοντέλο να ανιχνεύει τον τρόπο με τον οποίο διακινούνται οι διαταραχές από τους τροφοδότες στην υπόλοιπη διεργασία. Επιτρέπει την παρακολούθηση του υλικού, κάτι που ενισχύει την ιχνηλασιμότητα. Εάν η ομοιομορφία του μίγματος δεν αποτελεί το κύριο ποιοτικό χαρακτηριστικό, τότε χρησιμοποιούνται απλούστερα μοντέλα για την μοντελοποίηση των συσκευών ανάμιξης, που είναι πιο εύχρηστα κατά την προσομοίωση της διεργασίας. Μια εναλλακτική λύση των πληθυσμιακών ισοζυγίων είναι η προσέγγιση των δεξαμενών σε σειρά (tanks-in-series). Συγκεκριμένα η προσέγγιση γίνεται με την χρήση συνδυασμού αντιδραστήρων όπως αυτού της εμβολικής ροής (PFR) και του αντιδραστήρα συνεχούς λειτουργίας και πλήρους ανάμιξης (CSTR), οι οποίοι αναπαριστούν τον τρόπο μεταφοράς του υλικού μέσω της συσκευής ανάμιξης. Οι διαστάσεις των αντιδραστήρων γίνονται μεταβλητές του μοντέλου και καθορίζουν το RTD της συσκευής ανάμιξης. Οι διαστάσεις μπορούν

να εκφραστούν ως συνάρτηση παραμέτρων της διεργασίας όπως η παραγωγικότητα και η ταχύτητα της φτερωτής (Galbraith et al., 2019, 2020). Η προσέγγιση tanks-in-series χρησιμοποιεί κλασσικές εξισώσεις της χημικής μηχανικής για αντιδραστήρες, ώστε να προσομοιώσει την μεταφορά των στερεών στις συσκευές ανάμιξης και να περιγράψει την κατανομή του χρόνου παραμονής τους.

1.2.3. Συσκευές δισκιοποίησης

Το μίγμα που προκύπτει από την συσκευή ανάμιξης, οδηγείται στην πρέσα δισκίων και συμπιέζεται σε δισκία με επιθυμητό μέγεθος και σχήμα, ανάμεσα σε δύο έμβολα. Στην βιομηχανία φαρμάκων χρησιμοποιείται η περιστροφική πρέσα δισκίων (rotary tablet press) και συγκεκριμένα το 70% των φαρμακευτικών προϊόντων που πωλούνται παγκοσμίως, παρασκευάζονται με αυτού του είδους δισκιοποιητική μηχανή (Mendez et al., 2010). Ο βασικός στόχος μια τέτοιας συσκευής είναι να παράγει δισκία με ρυθμό που συμβαδίζει με την επιθυμητή παραγωγικότητα της διεργασίας. Αυτό είναι και το τελευταίο στάδιο της άμεσης συνεχούς συμπίεσης, εάν τα δισκία δεν προορίζονται για επικάλυψη. Τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων που παράγονται σε αυτό το στάδιο, είναι η σκληρότητα, το πορώδες και η αντοχή σε εφελκυσμό. Μια τυπική περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή αποτελείται από ένα πλαίσιο τροφοδοσίας, μήτρες, άνω και κάτω έμβολα. Το μίγμα εισέρχεται από την συσκευή ανάμιξης στο πλαίσιο τροφοδοσίας κι αυτό με την σειρά του προωθεί το μίγμα στις μήτρες. Έπειτα γεμίζονται οι μήτρες με την κατάλληλη ποσότητα, η οποία αντιστοιχεί στον χώρο που δημιουργούν τα κάτω έμβολα με την επιφάνεια. Πάνω από αυτές βρίσκεται ένας αποξεστήρας, ο οποίος μαζεύει την περίσσεια της σκόνης. Στην συνέχεια ακολουθεί το στάδιο της προ-συμπίεσης όπου τα άνω έμβολα κατεβαίνουν και ασκούν μέτρια πίεση στο μίγμα, δημιουργώντας μια συμπιεσμένη μάζα. Μετά την προ-συμπίεση τα άνω έμβολα ασκούν μεγαλύτερη πίεση στο μίγμα, διαμορφώνοντας έτσι το τελικό δισκίο. Η δύναμη που εφαρμόζεται κατά την κύρια συμπίεση, εξασφαλίζει την κατάλληλη σκληρότητα, πάχος και πυκνότητα δισκίου.

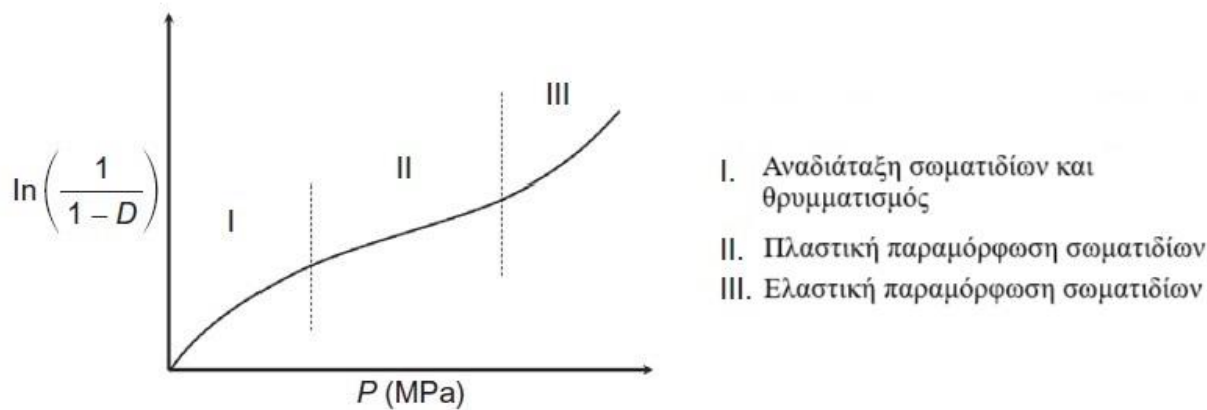


Σχήμα 1.7: Σχηματική αναπαράσταση λειτουργίας δισκιοποιητικής μηχανής και βασικά σημεία της (<https://www.biogrand.com/top-10-troubleshooting-guide-tableting/?lang=en>)

Η μοντελοποίηση μιας δισκιοποιητικής μηχανής, πρέπει να έχει την δυνατότητα να συνδέει της διαταραχές που συμβαίνουν στις διεργασίες πριν την συμπίεση της σκόνης με την ίδια της διεργασία της συμπίεσης. Με τον τρόπο αυτό γίνεται εφικτός ο προσδιορισμός του μεγέθους της επιρροής των διάφορων διαταραχών, στο τελικό προϊόν. Το πλαίσιο τροφοδοσίας της πρέσας έχει προσεγγιστεί με το μοντέλο της επιφανειακής απόκρισης, το οποίο προσδιορίζει τον χρόνο παραμονής στο πλαίσιο τροφοδοσίας ως συνάρτηση του ρυθμού περιστροφής του πλαισίου και του ρυθμού περιστροφής του δίσκου των μητρών (Boukounala et al., 2012). Εναλλακτικά, το πλαίσιο τροφοδοσίας μπορεί να μοντελοποιηθεί όπως και μια συσκευή ανάμιξης με την τεχνική των δεξαμενών σε σειρά. Η προσέγγιση αυτή αποδίδει την κατανομή χρόνου παραμονής του μίγματος στο πλαίσιο τροφοδοσίας (Galbraith et al., 2019).

Στην μηχανές δισκιοποίησης είναι σημαντικό να μπορεί να προσομοιωθεί η μείωση όγκου του μίγματος, λόγω της εφαρμοζόμενης δύναμης συμπίεσης. Η συμπίεση σκονών σε μήτρες έχει μοντελοποιηθεί εκτενώς (Patel et al., 2007). Οι εξισώσεις Heckel και Kawakita είναι γνωστές κι

έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν το φαινόμενο της συμπίεσης για μια πρέσα φαρμακευτικών δισκίων. Η εξίσωση Heckel συνδέει την πίεση που ασκείται στο μίγμα σκόνης με την σχετική πυκνότητα του δισκίου (Heckel, 1961a,b). Η εξίσωση Kawakita βασίζεται στην θεώρηση ότι τα σωματίδια σκόνης που υπόκεινται σε θλιπτικό φορτίο βρίσκονται σε ισορροπία, σε όλα τα στάδια της συμπίεσης, οπότε το γινόμενο των όρων πίεσης και όγκου είναι σταθερό (Kawakita & Lüdde, 1971). Οι εξισώσεις αυτές μπορούν να εφαρμοστούν, εάν το πορώδες των δισκίων βρίσκεται στην γραμμική ή πλαστική περιοχή του διαγράμματος Heckel (Σχήμα 1.8), κάτι που είναι μια έγκυρη παραδοχή για τις περισσότερες διαδικασίες συμπίεσης δισκίων. Οι πιο κατάλληλες εξισώσεις για την προσομοίωση της συμπίεσης των δισκίων είναι αυτές που περιλαμβάνουν και τον όρο της αρχικής σχετικής πυκνότητας, η οποία επηρεάζεται από διαταραχές στην τροφοδοσία των επιμέρους συστατικών, κι επομένως θα επηρεάζονται και οι προδιαγραφές του τελικού δισκίου (Cooper & Eaton, 1962; Van Der Zwan & Siskens, 1982).



Σχήμα 1.8: Αναπαράσταση του προφίλ Heckel, μαζί με τις τρεις περιοχές συμπίεσης (Yoon et al., 2018)

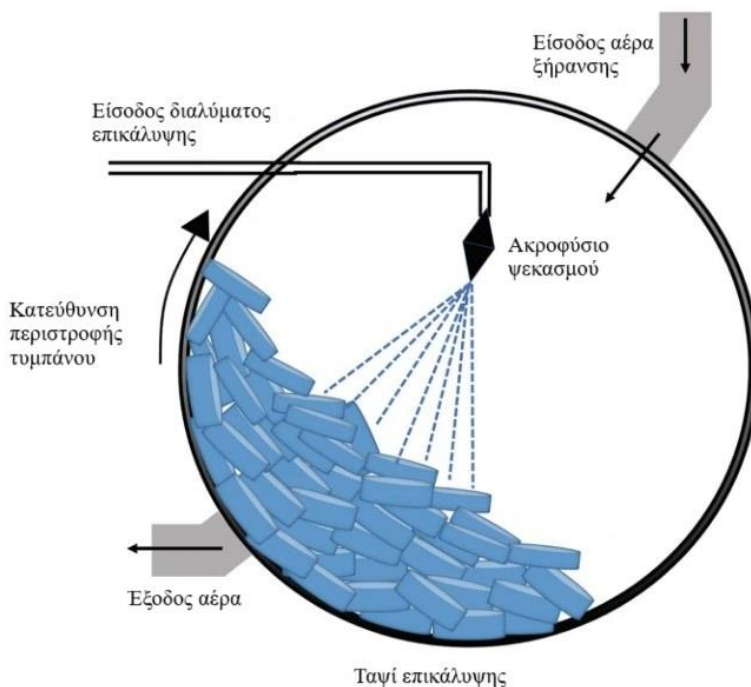
Η μείωση του όγκου του μίγματος κατά την συμπίεση και η σχετική πυκνότητα είναι βασικά χαρακτηριστικά, που περιγράφουν την διαδικασία της συμπίεσης δισκίων. Η σκληρότητα των δισκίων και η αντοχή σε εφελκυσμό είναι δύο ακόμη κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά. Η σκληρότητα, στην παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων ονομάζεται και δύναμη θραύσης (breaking force), το οποίο παραπέμπει στην διαδικασία μέτρησής της. Μια μονοαξονική δύναμη ασκείται σε κάποιο δισκίο, που λειτουργεί ως δείγμα μέχρι να σπάσει. Η δύναμη που απαιτείται για το σπάσιμο του δισκίου, είναι και η σκληρότά του. Υπάρχει εξίσωση που δίνει την

σκληρότητα του δισκίου και βασίζεται σε ομοιογενώς διεσπαρμένα σημεία συγκόλλησης (bonding points) αυτού και είναι η εξίσωση Kuentz and Leuenberger (Kuentz & Leuenberger, 2000). Η αντοχή σε εφελκυσμό είναι ένα φυσικό χαρακτηριστικό που αντιπροσωπεύει την αντίσταση του δισκίου σε μηχανικές καταπονήσεις όπως η επικάλυψη δισκίου, η συσκευασία, η μεταφορά και η τελική χρήση από τον καταναλωτή. Για τον υπολογισμό της μπορούν να χρησιμοποιηθούν μοντέλα που συσχετίζουν την αντοχή σε εφελκυσμό ενός στερεού υλικού με το πορώδες, όπως το μοντέλο Ryshkewitch-Duckworth. Αυτού του είδους η προσέγγιση έχει επεκταθεί και σε πολυσυστατικά μίγματα στερεών υλικών (Wu et al., 2006). Επιπλέον, υπάρχουν μοντέλα που συσχετίζουν την αντοχή σε εφελκυσμό με την γεωμετρία και το σχήμα των δισκίων (Pitt et al., 1988; Pitt & Heasley, 2013).

1.2.4. Συσκευές επικάλυψης δισκίων

Η επικάλυψη μεμβράνης (film coating) στα δισκία, εφαρμόζεται τόσο για λειτουργικούς, όσο και για αισθητικούς λόγους. Τα υλικά που απαρτίζουν το υγρό επικάλυψης μπορούν να τροποποιήσουν ή να ελέγξουν την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας. Επίσης καλύπτουν την γεύση, το χρώμα και την οσμή του δισκίου. Μπορούν να παρέχουν φυσική και χημική προστασία αυτού, από το περιβάλλον και χρησιμοποιούνται ακόμη για να βελτιώσουν στην εμφάνιση και στην αναγνώρισή του. Η επικάλυψη δισκίων μπορεί να λάβει χώρα είμαι σε συνεχή είτε με ασυνεχή τρόπο. Η διαδικασία γίνεται μέσα σε περιστρεφόμενα ταψιά (coating pans) και μέσα σε αυτά εκτυλίσσονται διάφορα φυσικά φαινόμενα. Το ταψί έχει διάτρητα τοιχώματα, ώστε να επιτρέπει στον αέρα ξήρανσης να ρέει γύρω από τα δισκία, ώστε να τα στεγνώσει. Ένα ή περισσότερα ακροφύσια ψεκασμού βρίσκονται τοποθετημένα κατά μήκος του κεντρικού άξονα του ταψιού και ψεκάζουν το μίγμα της επικάλυψης με τη μορφή μικρών σταγονιδίων. Ενώ το μίγμα βρίσκεται ακόμη σε υγρή φάση, μπορεί να συμβεί μεταφορά επικάλυψης μεταξύ των δισκίων. Τα ταψιά έχουν κι έναν αριθμό διαφραγμάτων, που χρησιμεύουν στην βελτίωση της ανάμιξης και της ομοιομορφίας των δισκίων (Ketterhagen et al., 2017). Σημαντικά φαινόμενα που επηρεάζουν τα επικαλυμμένα δισκία είναι η θερμοδυναμική του συστήματος, η οποία επηρεάζεται από τις συνθήκες του αέρα ξήρανσης και τις συνθήκες ψεκασμού, το φαινόμενο της ατομοποίησης του μίγματος κατά τον ψεκασμό (spray atomization) και η ανάμιξη των δισκίων στο ταψί. Στην περίπτωση που οι θερμοδυναμικές παράμετροι και οι παράμετροι ψεκασμού δεν είναι ικανοποιητικές, προκύπτουν προβλήματα που αφορούν την υπερβολική διαβροχή ή την υπερβολική ξήρανση των δισκίων. Επιπλέον, η ανεπαρκής ανάμιξη των δισκίων, που οφείλεται

σε παραμέτρους σχεδιασμού του εξοπλισμού, οδηγεί στην ανομοιομορφία της επικάλυψης στα δισκία.



Σχήμα 1.9: Απεικόνιση ταπιού επικάλυψης με τις βασικές του λειτουργίες (<https://www.ipharmachine.com/tablet-coating-machine-working-principle>)

Η πολυπλοκότητα της διεργασίας της επικάλυψης δισκίων, οδηγεί στην αδυναμία μοντελοποίησης όλης της διαδικασίας με λεπτομέρεια. Ανάλογα με τους επιθυμητούς στόχους, επιλέγονται και οι κατάλληλες προσεγγίσεις μοντελοποίησης. Οι προσεγγίσεις διαφέρουν ως προς το εύρος τους (επίστρωση ενός μεμονωμένου δισκίου έναντι της κίνησης όλων των δισκίων) και την πολυπλοκότητα (μια μεμονωμένη αναλυτική έκφραση έναντι ενός ολοκληρωμένου προφίλ ταχύτητας) (Toschkoff & Khinast, 2013). Οι προσεγγίσεις βασιζόμενες στο θεωρητικό υπόβαθρο, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στην γενική αναλυτική μοντελοποίηση, της προσομοίωση υπολογιστικής ρευστοδυναμικής, τις προσομοιώσεις με βάση την μέθοδο διακριτών στοιχείων, την μέθοδο Monte Carlo και τα πληθυσμιακά ισοζύγια.

Η αναλυτική μοντελοποίηση αναφέρεται σε μεθόδους που δεν εξαρτώνται από αριθμητικούς υπολογισμούς, αλλά περιγράφουν τον τρόπο υπολογισμού χαρακτηριστικών ιδιοτήτων με την χρήση αναλυτικών εκφράσεων. Οι εκφράσεις αυτές, προέρχονται από θεμελιώδεις αρχές ή βασίζονται σε πειράματα και προσομοιώσεις. Σε αυτή την κατηγορία

ανήκουν τα μοντέλα για την κατανομή της επικάλυψης (Mann, 1983; Turton & Cheng, 2005), μοντέλα για την κλιμάκωση της παραγωγής (Turton & Cheng, 2005), την κλιμάκωση του προφίλ ταχύτητας (Alexander et al., 2002), τα θερμοδυναμικά μοντέλα (M. T. A. Ende & Berchielli, 2005; Page et al., 2006) και την δημιουργία και εξάπλωση των σταγονιδίων επικάλυψης (Bolledula et al., 2010; Mueller & Kleinebudde, 2007; Rafai et al., 2004).

Η υπολογιστική ρευστοδυναμική είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για την προσομοίωση της ροής ενός ρευστού. Εκτός από την ταχύτητα του ρευστού, μπορεί να προσομοιωθεί και η μεταφορά μάζας και ενέργειας μεταξύ των φάσεων ή να περιγραφούν οι πορώδεις περιοχές. Σχετικά με την επικάλυψη δίνεται η δυνατότητα παρακολούθησης της κίνησης των σωματιδίων στην ροή (προσέγγιση Euler-Lagrange). Η κίνηση των σωματιδίων επηρεάζεται από την ροή του υγρού επικάλυψης κι αντίστροφα. Τέτοιου είδους προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται για την μοντελοποίηση του ψεκασμού του διαλύματος επικάλυψης (Suzzi et al., 2010; Toschkoff et al., 2012; J. Wang et al., 2012).

Η μέθοδος των διακριτών στοιχείων είναι κατάλληλη για την προσομοίωση της επικάλυψης των δισκίων, αφού η κίνηση των δισκίων διέπεται από βαρυτικές και αδρανειακές δυνάμεις σε συνδυασμό με συγκρούσεις μεταξύ σωματιδίων και μεταξύ σωματιδίων και τοιχώματος. Επιπλέον αν κι ο αριθμός των δισκίων στο ταψί επικάλυψης είναι αρκετά μεγάλος ώστε μακροσκοπικά η συμπεριφορά των δισκίων να θεωρηθεί ίδια με αυτή των σωματιδίων σε ένα μίγμα, σε πολλές περιπτώσεις θεωρείται μικρός για να επεξεργαστεί υπολογιστικά. Μια προσομοίωση DEM παρέχει περιορισμένα δεδομένα όπως η θέση ή η ταχύτητα του δισκίου. Για την λήψη πρόσθετων χαρακτηριστικών, όπως η ομοιομορφία επικάλυψης, πρέπει να καθοριστεί ποια δισκία βρίσκονται στην περιοχή ψεκασμού την συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Για τον λόγο αυτό έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις στην μέθοδο διακριτών στοιχείων στην επικάλυψη των δισκίων (Pohlman et al., 2006; Yamane et al., 1995).

Η μέθοδος Monte Carlo ανήκει σε μια κατηγορία στοχαστικών υπολογιστικών τεχνικών, η οποία βασίζεται σε επαναλαμβανόμενη τυχαία δειγματοληψία για την λήψη αποτελεσμάτων (Toschkoff & Khinast, 2013). Η δειγματοληψία συνήθως γίνεται από μια κατανομή πιθανοτήτων. Η μέθοδος αυτή, δεν μοντελοποιεί άμεσα την διεργασία, αλλά παρέχει πληροφορίες και περιγράφει την συμπεριφορά του συστήματος σε διάφορες τυχαίες διαμορφώσεις του. Τα απαραίτητα δεδομένα εισόδου, μπορούν να προέλθουν από θεωρητικά μοντέλα, από πειράματα ή

προσομοιώσεις. Για να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν από αυτή την μέθοδο, τα περισσότερα συστήματα επικάλυψης χωρίζονται σε δύο περιοχές, την ζώνη ψεκασμού και το υπόλοιπο σύστημα, όπου λαμβάνει χώρα η ξήρανση και η ανάμιξη των δισκίων. Η διαδικασία εξαρτάται από τον χρόνο παραμονής των δισκίων στην κάθε ζώνη και από την διάδοση των δισκίων από την μία ζώνη στην άλλη. Αυτές οι βασικές αρχές, ερευνώνται θεωρητικά και πειραματικά, και με τα αποτελέσματα δημιουργείται ένα μοντέλο Monte Carlo. Έπειτα το μοντέλο, έχει την δυνατότητα να προβλέπει το αποτέλεσμα της διεργασίας επικάλυψης (Freireich & Wassgren, 2010; Joglekar et al., 2007; Nakamura et al., 1998).

Μια προσέγγιση που συνδέεται με την μέθοδο Monte Carlo είναι τα πληθυσμιακά ισοζύγια. Χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της ανάπτυξης των πληθυσμών από ξεχωριστά σωματίδια, σε συγκεκριμένες συνθήκες συναρτήσεως του χρόνου. Μαθηματικά είναι ένα σύνολο από μερικές διαφορικές εξισώσεις, η οποίες μπορούν να επιλυθούν με την μέθοδο Monte Carlo. Η μέθοδος αυτή εξαρτάται σημαντικά από τα δεδομένα εισόδου, που περιγράφουν το σύστημα (Toschkoff & Khinast, 2013). Κατά την εφαρμογή του μοντέλου, η ποσότητα επικάλυψης που λαμβάνει ένα σωματίδιο, υπολογίζεται από τον χρόνο που περνάει στο διαμέρισμα ψεκασμού. Το μοντέλο, έπειτα, ορίζει τις περιοχές στις οποίες μπορούν να βρίσκονται τα σωματίδια και περιγράφει την ροή τους μεταξύ των διαμερισμάτων. Στα πιο απλά μοντέλα ορίζονται δύο διαμερίσματα, την ζώνη ψεκασμού και την περιοχή κυκλοφορίας (Toschkoff & Khinast, 2013). Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες μοντελοποίησης της διεργασίας με την χρήση πληθυσμιακών ισοζυγίων (Freireich et al., 2011; Sherony, 1981; Wnukowski & Setterwall, 1989).

1.3. Στόχοι παρούσας διπλωματικής εργασίας

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην δημιουργία ενός μοντέλου μιας ολοκληρωμένης φαρμακευτικής μονάδας παραγωγής δισκίων. Η ανάπτυξη του μοντέλου, παρέχει την δυνατότητα εισαγωγής των συνθηκών λειτουργίας μια τέτοιας μονάδας, όπως οι ροές τροφοδοσίας, η γεωμετρία των δισκίων και η πίεση συμπίεσης κι έπειτα την δυνατότητα πρόβλεψης ορισμένων βασικών κρίσιμων ποιοτικών χαρακτηριστικών. Η ανάλυση της επιρροής διάφορων τιμών κρίσιμων μεταβλητών της διεργασίας, στοχεύει στην πλήρη χαρτογράφηση του σχεδιαστικού χώρου, με την γνώση του οποίου, γίνεται η σωστή επιλογή των συνθηκών λειτουργίας της μονάδας. Η ακρίβεια και η αξιοπιστία του μοντέλου επικυρώνονται με σύγκριση των αποτελεσμάτων με άλλες εργασίες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες προσεγγίσεις και η

σύνθεση των δισκίων ήταν παρόμοια με αυτή που επιλέχθηκε για την παρούσα εργασία. Τέλος, η εκτίμηση παραμέτρων στο μοντέλο της συμπίεσης των δισκίων και η ανάλυση της απόκρισής του σε αντιπαραβολή με πειραματικά δεδομένα, αποτελεί επίσης βασικό στόχο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Μοντελοποίηση Διεργασιών Φαρμακευτικής Μονάδας

2.1. Ανάπτυξη μαθηματικού μοντέλου

Η ανάπτυξη του μαθηματικού μοντέλου γίνεται με προσεκτική επιλογή των διαθέσιμων μεθόδων μοντελοποίησης για κάθε συσκευή ξεχωριστά. Η επιλογή γίνεται με γνώμονα την καταλληλότητα των μοντέλων να εισαχθούν σε έναν προσομοιωτή, αλλά και της εφαρμοσιμότητάς τους. Στο κεφάλαιο αυτό, περιγράφονται όλες οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν για την μοντελοποίηση της συνολικής διεργασίας. Παρατίθεται και αναλύεται ένα σχετικό διάγραμμα ροής για την καλύτερη κατανόησή της. Επιπλέον περιγράφεται η σύνθεση των δισκίων παρακεταμόλης που επιλέχθηκε, μαζί με τις ιδιότητες που είναι απαραίτητες για την προσομοίωση.

2.1.1. Σύνθεση δισκίων

Η σύνθεση των δισκίων που επιλέχθηκε, αφορά την δισκιοποίηση της παρακεταμόλης. Η τελική σύνθεση αποτελείται από την δραστική, κι άλλα έκδοχα σε συγκεκριμένες αναλογίες, ώστε η συνολική επιθυμητή μάζα των δισκίων να προκύψει 400 mg . Η συνταγή των δισκίων πάρθηκε από την βιβλιογραφία (Holman et al., 2021), ενώ προστέθηκε κι ένα ακόμη συστατικό ως λιπαντικό για να συμπληρώσει την σύνθεση. Το στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο χρησιμοποιείται ως λιπαντικό στα μίγματα που προορίζονται για κάψουλες ή δισκία σε περιεκτικότητες 0.5-2.0% κ.β. (Rowe et al., 2006).

Πίνακας 2.1: Συστατικά σύνθεσης δισκίων παρακεταμόλης

Συστατικά	Τελική σύσταση (%)	Ποσότητα στα δισκία (mg)	Επιθυμητά κλάσματα μάζας
Παρακεταμόλη (API)	10.00	40	0.100
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (EX1)	3.00	12	0.030
Λακτόζη (EX2)	28.50	114	0.285
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (EX3)	57.00	228	0.570
Στεατικό μαγνήσιο (LUB1)	1.00	4	0.010
Στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο (LUB2)	0.50	2	0.005
Συνολικά	100.00	400	1

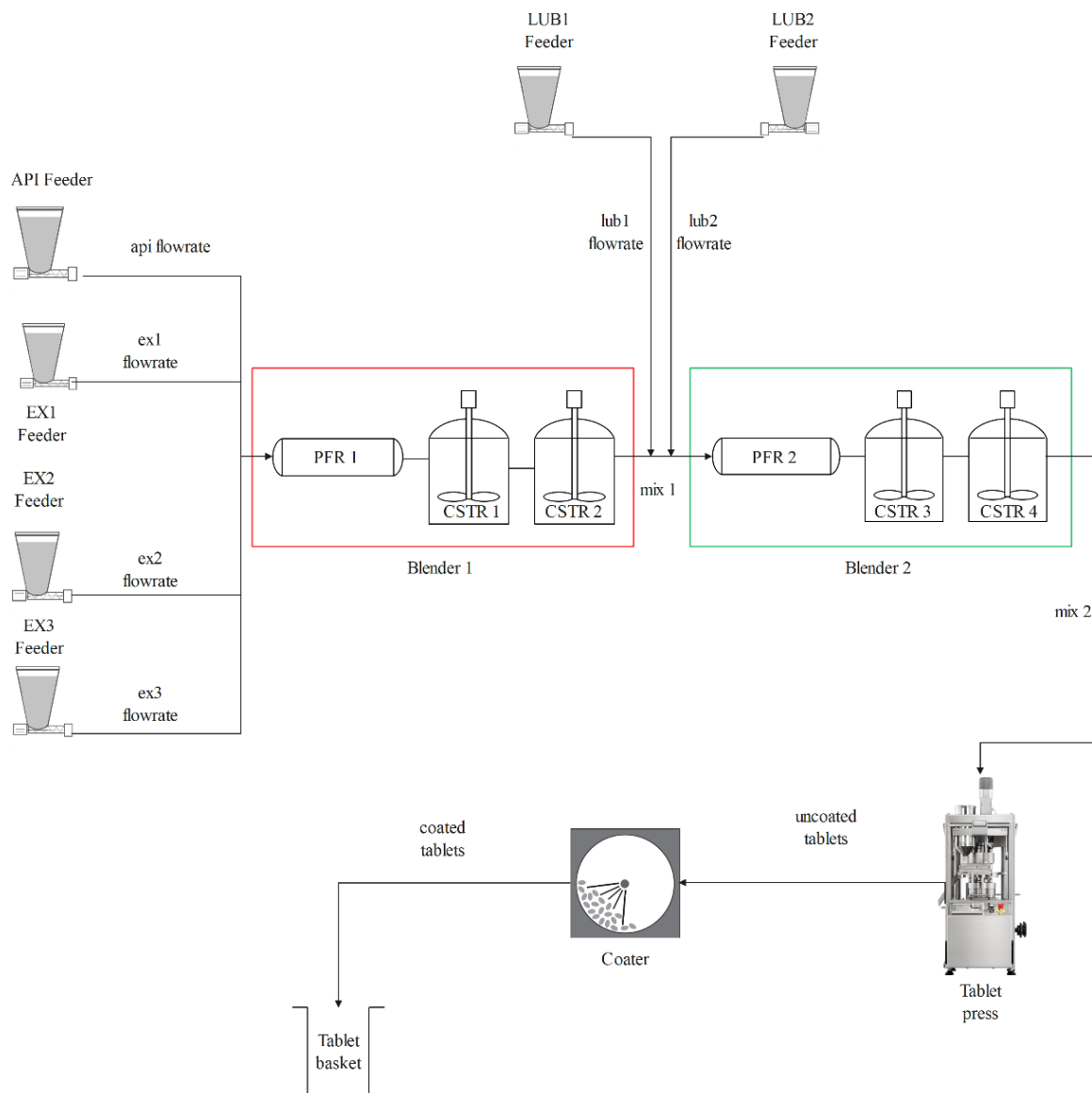
Στην συνέχεια παρουσιάζονται οι επιμέρους πυκνότητες των συστατικών, οι οποίες είναι απαραίτητες για τον υπολογισμό των πυκνοτήτων του μίγματος στην διεργασία και έχουν προσδιορισθεί βιβλιογραφικά (Escotet-Espinoza et al., 2018; Rowe et al., 2006).

Πίνακας 2.2: Πυκνότητες των επιμέρους συστατικών

Συστατικά	Πυκνότητα κύριας μάζας (kg/m ³)	Πραγματική πυκνότητα (kg/m ³)
Παρακεταμόλη (API)	700	1290
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη (EX1)	529	1543
Λακτόζη (EX2)	680	1540
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (EX3)	450	1550
Στεατικό μαγνήσιο (LUB1)	180	1090
Στεαρυλικό φουμαρικό νάτριο (LUB2)	350	1107

2.1.2. Διάγραμμα ροής της διεργασίας

Η ανάπτυξη του διαγράμματος ροής γίνεται στο σχεδιαστικό περιβάλλον Edraw Max TM trial version και απεικονίζει την πλήρη διεργασία συνεχούς κι άμεσης συμπίεσης δισκίων παρακεταμόλης. Οι τέσσερις τροφοδότες (feeders) στην αρχή του διαγράμματος, τροφοδοτούν τα API, EX1, EX2, EX3 στην πρώτη συσκευή ανάμιξης (Blender 1). Εκεί γίνεται ομογενοποίηση του μίγματος. Έπειτα το αρχικό μίγμα οδηγείται στο στην δεύτερη συσκευή ανάμιξης (Blender 2), μαζί με τα δύο λιπαντικά από του αντίστοιχους τροφοδότες. Μετά την ανάμιξη με τα συστατικά λίπανσης, το τελικό μίγμα οδηγείται μέσω του πλαισίου τροφοδοσίας στην δισκιοποιητική μηχανή (Tablet Press). Εκεί προκύπτουν τα δισκία με τις επιθυμητές προδιαγραφές. Έπειτα τα δισκία οδηγούνται στην συσκευή επικάλυψης (Coater), όπου αποκτούν την μεμβράνη επικάλυψης και τελικά καταλήγουν σε ένα δοχείο συλλογής δισκίων.



Σχήμα 2.1: Πλήρες διάγραμμα ροής της συνεχούς και άμεσης συμπιέσης (Galbraith et al., 2019)

2.1.3. Μοντελοποίηση συσκευών τροφοδοσίας

Η μέθοδος μοντελοποίησης των συσκευών τροφοδοσίας στην περίπτωση αυτή, βασίζεται σε ένα απλοποιημένο ημιεμπειρικό μοντέλο που περιλαμβάνει τον παράγοντα τροφοδοσίας με τις παραμέτρους του, το βασικό ισοζύγιο μάζας και την εξίσωση που συσχετίζει την ταχύτητα περιστροφής του κοχλία με την επιθυμητή μαζική ροή του κάθε συστατικού και τον παράγοντα τροφοδοσίας. Η επίτευξη σταθερής μαζικής ροής των συστατικών, ελέγχεται από το βάρος του

υλικού που παραμένει στην χοάνη του τροφοδότη οποιαδήποτε στιγμή και με χειρισμό της ταχύτητας περιστροφής της βίδας (Metta et al., 2019; Tian et al., 2019). Η διεργασία αποτελείται από 6 Loss-in-weight (LIW) feeders που είναι υπεύθυνοι να τροφοδοτούν τους blenders με τις απαραίτητες ποσότητες των επιμέρους συστατικών, ώστε να επιτυγχάνεται κάθε φορά την επιθυμητή παραγωγικότητα (kg/h) στον τέλος της διεργασίας. Οι τιμές των ροών τροφοδοσίας (kg/s) υπολογίστηκαν για διάφορες τιμές παραγωγικότητας (kg/s), με βάση την τελική σύσταση που πρέπει να έχει το μίγμα και την επιθυμητή μάζα των δισκίων.

Πίνακας 2.3: Μαζικές ροές επιμέρους συστατικών για διάφορες παραγωγικότητες

		Μαζική ροή συστατικών (kg/s)					
Παραγωγικότητα (kg/h)	Παραγωγικότητα (kg/s)	API	EX1	EX2	EX3	LUB1	LUB2
25	6.94E-03	6.94E-04	2.08E-04	1.98E-03	3.96E-03	6.94E-05	3.47E-05
50	1.39E-02	1.39E-03	4.17E-04	3.96E-03	7.92E-03	1.39E-04	6.94E-05
90	2.50E-02	2.50E-03	7.50E-04	7.13E-03	1.43E-02	2.50E-04	1.25E-04

Οι κύριες παραδοχές του μοντέλου των τροφοδοτών είναι :

- Τα δύο τμήματα της συσκευής (χοάνη και κοχλίας) θεωρούνται πλήρως αναμειγνυόμενα σε όλες τις χρονικές στιγμές.
- Δεν λαμβάνει χώρα κάποιου είδους χημική αντίδραση.
- Η πίεση παραμένει σταθερή στο εσωτερικό της συσκευής.
- Δεν λαμβάνουν χώρα φαινόμενα μετασχηματισμού των σωματιδίων.

Οι βασικές εξισώσεις μοντελοποίησης αναγράφονται παρακάτω. Η βασική εξίσωση είναι το ισοζύγιο μάζας των συστατικών i :

$$\frac{dW_i(t)}{dt} = F_{in,i}(t) - F_{out,i}(t) \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.1)$$

Στην αρχή της λειτουργίας του τροφοδότη, ισχύει $F_{in,i}(t) = 0$ και στην μαζική ροή τροφοδοσίας των συσκευών ανάμιξης $F_{out,i}(t)$, ορίζεται μια τιμή του Πίνακα 2.3 για το κάθε συστατικό, αναλόγως με την παραγωγικότητα. Έτσι η χοάνη του τροφοδότη αδειάζει με την πάροδο του

χρόνου. Η προσομοίωση της επαναπλήρωσης της χοάνης με υλικό κρίνεται απαραίτητη, ώστε να εξασφαλιστεί η συνεχής λειτουργία του τροφοδότη. Η επαναπλήρωση όλων των τροφοδοτών έχει προκαθοριστεί να γίνεται σε 3 seconds (Escotet Espinoza, 2018). Σε κάθε τροφοδότη η μάζα εκκινεί από το 1 kg, κι όταν πέσει στο επίπεδο των 100 g, τότε η ροή εισόδου από 0 παίρνει την τιμή 0.3 kg/s, ώστε σε 3 s να γεμίσει τροφοδότης πάλι στο 1 kg. Η διαδικασία της επαναπλήρωσης γίνεται με την βοήθεια της λειτουργίας SCHEDULE του gPROMS™ FormulatedProducts (Siemens Process Systems Engineering Ltd, 2021), χρησιμοποιώντας τις βασικές εντολές, Parallel, Sequence, Continue Until, Reassign. Ο συνολικός αριθμός των επαναπληρώσεων για κάθε συστατικό στον χρονικό ορίζοντα των προσομοιώσεων παρατίθεται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 2.4: Αριθμός επαναπληρώσεων για διάφορες παραγωγικότητες

Συστατικό	Αριθμός επαναπληρώσεων για 1 h λειτουργίας		
	25 kg/h	50 kg/h	90 kg/h
API	2	5	10
EX1	0	1	3
EX2	7	15	28
EX3	15	31	54
LUB1	0	0	1
LUB2	0	0	0

Έπειτα ακολουθεί η εξίσωση που συνδέει την μάζα στον τροφοδότη με τον όγκο της, όπου οι τιμές της πυκνότητας κύριας μάζας των επιμέρους συστατικών ορίζονται από τον Πίνακα 2.2:

$$W_i(t) = \rho_{bulk,i} \cdot V_{feeder,i}(t) \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.2)$$

Η εξίσωση που συνδέει την μαζική ροή τροφοδοσίας με την ταχύτητα περιστροφής παρουσιάζεται παρακάτω. Η χρονική σταθερά τ_{ω} ελέγχει την απόκριση της ταχύτητας περιστροφής του κοχλία σε μεταβολές της μαζικής ροής. Όσο μεγαλύτερη η χρονική σταθερά τόσο πιο αργή η απόκριση της ταχύτητας περιστροφής, κι όσο μικρότερη τόσο πιο γρήγορη η απόκρισή της.

$$\tau_{\omega_i} \frac{d\omega_{screw,i}(t)}{dt} + \omega_{screw,i}(t) = \frac{F_{out,i}(t)}{f_{f_i}(t)} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.3)$$

Ο παράγοντας τροφοδοσίας του κάθε συστατικού, εξαρτάται από την μάζα που βρίσκεται κάθε χρονική στην χοάνη και περιγράφεται στην εξίσωση που ακολουθεί:

$$ff_i(t) = ff_{max,i} + e^{-b_{ff,i}W_i(t)}(ff_{min,i} - ff_{max,i}) \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.4)$$

Οι παράμετροι της εξίσωσης του παράγοντα τροφοδοσίας για κάθε συστατικό βρίσκονται βιβλιογραφικά (Escotet Espinoza, 2018) και αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 2.5: Παράμετροι εξίσωσης παράγοντα τροφοδοσίας για τα διάφορα συστατικά

Συστατικό	ff_{max} (g/rev)	ff_{min} (g/rev)	b (1/kg)
API	1.22	0.32	5.78
EX1	2.47	1.99	6.16
EX2	2.07	1.82	7.44
EX3	1.35	1.17	4.34
LUB1	0.81	0.51	8.28

Για το συστατικό LUB2 δεν βρέθηκαν οι παράμετροι για την εξίσωση του παράγοντα τροφοδοσίας. Θεωρήθηκε σταθερή η ροή τροφοδοσίας του στο σύστημα, αφού αποτελεί μόνο το 0.5 % της τελικής σύνθεσης. Επίσης για τις ανάγκες της προσομοίωσης και την συμφωνία των μονάδων μέτρησης, έγινε μετατροπή μονάδων των παραμέτρων σε kg/rev.

Οι αρχικές συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για το μοντέλο των τροφοδοτών και την προσομοίωσή τους παρατίθενται παρακάτω:

$$\left. \frac{d\omega_{screw,i}(t)}{dt} \right|_{t=0} = 0 \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.5)$$

$$W_i(0) = 1 \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.6)$$

2.1.4. Μοντελοποίηση συσκευών ανάμειξης και πλαισίου τροφοδοσίας

Οι δύο μονάδες συνεχούς ανάμειξης σκόνης στην διεργασία καθώς και το πλαίσιο τροφοδοσίας, μοντελοποιούνται με τη χρήση μιας προσέγγισης δεξαμενών σε σειρά για την καταγραφή της κατανομής του χρόνου παραμονής (RTD). Οποιαδήποτε μεταβλητότητα της

σύνθεσης οφείλεται στα σήματα εισόδου της διεργασίας, δηλαδή στις ροές τροφοδοσίας, και όχι σε οποιαδήποτε φυσική διεργασία που λαμβάνει χώρα. Εδώ κάθε μονάδα ανάμειξης αντιπροσωπεύεται από έναν αντιδραστήρα εμβολικής ροής (PFR) και δύο αντιδραστήρες συνεχούς λειτουργίας και πλήρους ανάμειξης (CSTR). Η διαμόρφωση αυτή επιλέχθηκε έτσι ώστε ο αριθμός των δεξαμενών να είναι σταθερός στο μοντέλο του φύλλου ροής (flowsheet), επιτρέποντας τη χρήση του ίδιου φύλλου ροής για όλες τις πειραματικές συνθήκες. Κρίθηκε ότι το κόστος για την ακρίβεια από τον περιορισμό του αριθμού των δεξαμενών ήταν αποδεκτό για την ανταμοιβή της ύπαρξης μιας ενιαίας διαμόρφωσης μοντέλου εφαρμόσιμης σε όλες τις συνθήκες διεργασίας (Galbraith et al., 2019). Η προσέγγιση δεξαμενών σε σειρά με ένα PFR έχει επίσης το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τη χρονική μετατόπιση της θέσης του RTD χωρίς να επηρεάζεται το σχήμα του, κάτι που δεν είναι δυνατό με ένα μοντέλο εμβολικής ροής με διάχυση. Το πλαίσιο τροφοδοσίας είναι μέρος της πρέσας δισκίων και χρησιμοποιεί δύο τροχούς για να ωθήσει την αναμειγμένη σκόνη στις μήτρες της πρέσας για συμπίεση. Παρόλο που το πλαίσιο τροφοδοσίας δεν έχει σχεδιαστεί ειδικά για την ανάμειξη σκόνης, λειτουργεί παρόμοια με τους συνεχείς αναμικτήρες και, επομένως, η κατανομή του χρόνου παραμονής του θα πρέπει να αποτυπωθεί στο μοντέλο (Galbraith et al., 2019).

Οι μαζικές ροές τροφοδοσίας από τους τροφοδότες, καταλήγουν στις εισόδους των συσκευών ανάμειξης. Εκεί τα διάφορα ρεύματα συναντούν τον PFR. Ο PFR χρησιμοποιείται για την μοντελοποίηση της καθυστέρησης λόγω φυσικής μεταφοράς. Σε έναν ιδανικό PFR όλα τα σωματίδια που εξέρχονται από αυτόν, έχουν τον ίδιο χρόνο παραμονής στο σύστημα. Το υλικό μεταφέρεται κατά μήκος μεμονωμένων μη διασταυρωμένων ρευμάτων (Holman et al., 2021). Το μήκος των PFR θεωρείται σταθερό και ίσο με $L = 1 \text{ m}$. Το μοντέλο του PFR αποτελείται από το ισοζύγιο μάζας του συστατικού i στην θέση z κατά μήκος του αντιδραστήρα, την σχέση που συνδέει τις ροές j στην έξοδο του PFR και το κλάσμα μάζας του συστατικού i στο ρεύμα j , με την μάζα του συστατικού i στην έξοδο και τις οριακές συνθήκες (Galbraith et al., 2019):

$$\frac{\partial M_{z,i}^{PFR}}{\partial t} + u_m \frac{\partial M_{z,i}^{PFR}}{\partial z} = 0 \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\}, \forall z \in (0, L) \quad (2.7)$$

$$\frac{1}{t_{lag}} M_{z,i}^{PFR} \Big|_{z=L} = \sum_{j=1}^{N_{inlet}} F_{out,j} x_{out,i,j} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\}, \forall j \in \{1, \dots, N_{inlet}\} \quad (2.8)$$

$$x_{in,i,j} = x_{out,i,j} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\}, \forall j \in \{1, \dots, N_{inlet}\} \quad (2.9)$$

$$\frac{1}{t_{lag}} M_{z,i}^{PFR} \Big|_{z=0} = \sum_{j=1}^{N_{inlet}} F_{in,j} x_{in,i,j} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\}, \forall j \in \{1, \dots, N_{inlet}\} \quad (2.10)$$

$$\frac{\partial M_{z,i}^{PFR}}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0 \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.11)$$

$$u_m = \frac{L_m}{t_{lag,m}} \quad , \forall m \in \{1, \dots, N_{PFR}\} \quad (2.12)$$

Τα ρεύματα από την έξοδο του PFR εισέρχονται στον πρώτο CSTR και αναμειγνύονται, δημιουργώντας ένα ενιαίο ρεύμα εξόδου. Η συγκέντρωση των συστατικών στην έξοδο του αντιδραστήρα είναι ίση με την συγκέντρωση σε οποιοδήποτε σημείο του. Έπειτα το μίγμα εισέρχεται και στον δεύτερο CSTR και εξέρχεται τελικά, από την πρώτη συσκευή ανάμιξης. Η ίδια διαδικασία συμβαίνει και στην δεύτερη συσκευή ανάμιξης, στην οποία εισέρχονται και τα λιπαντικά της σύνθεσης. Το μοντέλο του CSTR αποτελείται από το βασικό ισοζύγιο μάζας του συστατικού i στο ρεύμα j , την έκφραση για το κλάσμα μάζας του κάθε συστατικού, την αλγεβρική έκφραση που συνδέει τον χρόνο παραμονής με την πυκνότητα του μίγματος και τον όγκο του κάθε αντιδραστήρα και τις εκφράσεις για τις πυκνότητες (Moreno-Benito et al., 2022) των μιγμάτων:

$$\frac{dM_i^{CSTR}}{dt} = \sum_{j=1}^{N_{inlet}} F_{in,j} x_{in,i,j} - F_{out}(t) x_i \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\}, \forall j \in \{1, \dots, N_{inlet}\} \quad (2.13)$$

$$x_i = \frac{M_i^{CSTR}}{M_{total}^{CSTR}} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.14)$$

$$M_{total}^{CSTR} = \sum_{i=1}^{N_{comp}} M_i^{CSTR} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.15)$$

$$V_{mixing\ tank,l}(t) = \frac{\tau_l \cdot F_{out}(t)}{\rho_{bulk\ mix}} \quad , \forall l \in \{1, \dots, N_{CSTR}\} \quad (2.16)$$

$$M_{total}^{CSTR} = \rho_{bulk\ mix} \cdot V_{mixing\ tank,l}(t) \quad , \forall l \in \{1, \dots, N_{CSTR}\} \quad (2.17)$$

$$\rho_{true\ mix} = \left(\sum_{i=1}^{N_{comp}} \frac{x_i}{\rho_{true,i}} \right)^{-1} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.18)$$

$$\rho_{bulk\ mix} = \frac{\left(\sum_{i=1}^{N_{comp}} \frac{x_i \cdot \rho_{bulk,i}}{\rho_{true,i}} \right)}{\left(\sum_{i=1}^{N_{comp}} \frac{x_i}{\rho_{true,i}} \right)} \quad , \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.19)$$

Ο υπολογισμός την πυκνότητας κύριας μάζας από την εξίσωση 2.19 για το μίγμα των συστατικών στην πρώτη συσκευή ανάμιξης για δεδομένα κλάσματα μάζας αυτών, υπολογίστηκε $547\ kg/m^3$ και για την δεύτερη συσκευή ανάμιξης, μετά την εισαγωγή των λιπαντικών μειώθηκε κατά 1.10

% . Η πυκνότητα κύριας μάζας ανάμεσα στους CSTR της ίδιας συσκευής ανάμιξης είναι σταθερή. Παρατηρήθηκε ότι η πραγματική πυκνότητα είναι πιο ευαίσθητη σε μεταβολές του κλάσματος μάζας των συστατικών, ενώ η πυκνότητα κύριας μάζας δεν διακρίνεται από τόσο μεγάλη ευαισθησία. Συνεπώς γίνεται παραδοχή ότι η πυκνότητα κύριας μάζας του μίγματος στο 1^ο και 2^ο blender παραμένει σταθερή, όπως και στο πλαίσιο τροφοδοσίας, και παίρνει την τιμή 547 kg/m^3 .

Για τον υπολογισμό των χρόνων καθυστέρησης t_{lag} και των χρόνων παραμονής τ , χρησιμοποιήθηκαν αλγεβρικές μη γραμμικές σχέσεις, που επιτρέπουν την πρόβλεψή τους, χωρίς την ανάγκη δεδομένων. Ο χρόνος παραμονής δηλώνει τον συνολικό χρόνο στις συσκευές ανάμιξης, οπότε γίνεται η παραδοχή ότι κάθε δεξαμενή της ίδιας συσκευής ανάμιξης έχει τον ίδιο χρόνο παραμονής. Οι εξισώσεις προσδιορίζουν με ακρίβεια τους χρόνους, και συνεπώς την κατανομή του χρόνου παραμονής, σε όλο το εύρος των συνθηκών λειτουργίας της διεργασίας που δοκιμάστηκαν (Galbraith et al., 2020). Οι εμπειρικές εξισώσεις παρατίθενται παρακάτω:

$$t_{lag,1} = 1.29 \cdot 10^3 (\text{throughput}_1 \cdot \omega_1)^{-0.490} \quad (2.20)$$

$$\tau_{MT,1} = 2.47 \cdot 10^5 (\text{throughput}_1 \cdot \omega_1)^{-0.871} \quad (2.21)$$

$$t_{lag,2} = 1.50 \cdot 10^5 (\text{throughput}_2 \cdot \omega_2)^{-0.884} \quad (2.22)$$

$$\tau_{MT,2} = 8.13 \cdot 10^4 (\text{throughput}_2 \cdot \omega_2)^{-0.909} \quad (2.23)$$

$$\tau_1 = \frac{\tau_{MT,1}}{2} \quad (2.24)$$

$$\tau_3 = \frac{\tau_{MT,2}}{2} \quad (2.25)$$

$$\tau_1 = \tau_2 \quad (2.26)$$

$$\tau_3 = \tau_4 \quad (2.27)$$

Στις παραπάνω εξισώσεις, η μαζική ροή εξόδου από τις συσκευές ανάμιξης δίνεται σε kg/h, ενώ η ταχύτητα περιστροφής της φτερωτής των CSTR στις συσκευές ανάμιξης σε RPM. Η μοντελοποίηση του πλαισίου τροφοδοσίας γίνεται με τον ίδιο τρόπο, χωρίς τις εξισώσεις για τον υπολογισμό των χρόνων. Αντίθετα σε αυτή την περίπτωση παραμένουν σταθεροί για όλες τις συνθήκες λειτουργίας, αφού η επίδρασή τους στην μεταφορά σκόνης είναι αμελητέα (Galbraith et al., 2019). Έτσι ο χρόνος καθυστέρησης στο πλαίσιο τροφοδοσίας ορίζεται ως $t_{lag,ff} = 1 \text{ s}$, ο

χρόνος παραμονής στον πρώτο CSTR του πλαισίου τροφοδοσίας ως $\tau_{CSTR1,ff} = 28 \text{ s}$ και ο χρόνος παραμονής στο δεύτερο CSTR ως $\tau_{CSTR2,ff} = 1 \text{ s}$ (Holman et al., 2021).

Η προσομοίωση των συσκευών ανάμιξης απαιτεί την εισαγωγή ορισμένων μεταβλητών εισόδου και αρχικών συνθηκών. Για τον λόγο αυτό κατά τις προσομοιώσεις ως γνωστές μεταβλητές, ορίζονται τα κλάσματα μάζας των συστατικών i στα ρεύματα j , οι μαζικές ροές εισόδου των συστατικών που είναι ήδη γνωστές από την ροή τροφοδοσίας των τροφοδοτών, η πυκνότητα κύριας μάζας του μίγματος σύμφωνα με την τιμή που υπολογίστηκε, η μαζική ροή εξόδου των συσκευών ανάμιξης και η ταχύτητα περιστροφής της φτερωτής για τον υπολογισμό των χρόνων παραμονής και καθυστέρησης (με εξαίρεση των χρόνων στο πλαίσιο τροφοδοσίας που είναι ήδη γνωστοί και εισάγονται απευθείας). Η μαζική ροή εξόδου είναι πάντα γνωστή, αφού προεπιλέγεται η παραγωγικότητα της διεργασίας. Έτσι με γνωστή την παραγωγικότητα και με δεδομένη την τελική σύσταση των δισκίων, η μαζική ροή στην έξοδο της πρώτης συσκευής ανάμιξης αποτελεί το 98.5% αυτής και η μαζική ροή στην έξοδο της δεύτερης συσκευής ανάμιξης ταυτίζεται με την παραγωγικότητα. Οι αρχικές συνθήκες εφαρμόζονται για κάθε PFR και κάθε CSTR του συστήματος, δηλώνουν ότι αρχικά το σύστημα βρίσκεται σε μόνιμη κατάσταση και είναι:

$$\left. \frac{\partial M_{z,i}^{PFR}}{\partial t} \right|_{t=0} = 0, \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\}, \forall z \in (0, L) \quad (2.28)$$

$$\left. \frac{dM_i^{CSTR}}{dt} \right|_{t=0} = 0, \forall i \in \{1, \dots, N_{comp}\} \quad (2.29)$$

2.1.5. Μοντελοποίηση δισκιοποιητικής μηχανής

Η πρέσα δισκίων ή δισκιοποιητική μηχανή μοντελοποιείται με βάση εμπειρικών εξισώσεων που συνδέουν την σχετική πυκνότητα των δισκίων με την πίεση που ασκείται σε αυτά. Ο τρόπος αυτός είναι ο πιο κατάλληλος, διότι εμπλέκει τις μεταβλητές και τις διαταραχές τους, στα ποιοτικά χαρακτηριστικά των τελικών δισκίων. Αρχικά το μοντέλο αποτελείται από το ισοζύγιο μάζας γύρω από την συσκευή, το οποίο είναι ένα απλό ισοζύγιο μόνιμης κατάστασης:

$$F_{in,TP} = F_{out,TP} \quad (2.30)$$

Έπειτα ορίζεται ένας σταθερός ρυθμός παραγωγής. Η τιμή του εξαρτάται από την επιλεχθείσα παραγωγικότητα και από την επιθυμητή μάζα των δισκίων. Εάν οριστεί συγκεκριμένη τιμή για τον ρυθμό παραγωγής της μηχανής τότε, οποιαδήποτε μεταβολή ή διαταραχή στην μαζική ροή εισόδου της πρέσας, θα προκαλεί μεταβολή και στην μάζα των δισκίων. Συνεπώς θα καταγράφονται οι διαταραχές στην μάζα των δισκίων.

$$Prod.rate = \frac{F_{in,TP}}{tablet\ mass} \quad (2.31)$$

Η ταχύτητα περιστροφής του δίσκου με τις μήτρες δίνεται από την ακόλουθη σχέση, κι εξαρτάται από τον ρυθμό παραγωγής κι από τον αριθμό των μητρών:

$$turret\ speed = \frac{F_{in,TP} \cdot 60}{tablet\ mass \cdot n_{stations}} \quad (2.32)$$

Βασικές είναι και οι εξισώσεις που συνδέουν την μάζα του δισκίου με τα γεωμετρικά του χαρακτηριστικά και την πυκνότητα κύριας μάζας του. Η πυκνότητα κύριας μάζας των δισκίων συσχετίζεται με την πραγματική πυκνότητα του μίγματος που υπολογίζεται από την εξίσωση 2.18 κι οποιαδήποτε μεταβολή των κλασμάτων μάζας την επηρεάζει, κι από την σχετική πυκνότητα που υπολογίζεται από τις εμπειρικές εξισώσεις. Επιπλέον ορίζεται και η αρχική σχετική πυκνότητα ως την πυκνότητα κύριας μάζας προς την πραγματική πυκνότητα στην έξοδο της δεύτερης συσκευής ανάμιξης. Όποια μεταβολή συμβαίνει στην πραγματική πυκνότητα, επηρεάζει και την αρχική σχετική πυκνότητα.

$$tablet\ mass = A_{cs} \cdot h \cdot \rho_{bulk\ tablet} \quad (2.33)$$

$$\rho_{bulk\ tablet} = \rho_{true\ mix} \cdot D \quad (2.34)$$

$$D_0 = \frac{\rho_{bulk\ mix}}{\rho_{true\ mix}} \quad (2.35)$$

Οι διάφορες εμπειρικές εξισώσεις για τον υπολογισμό της σχετικής πυκνότητας, με γνωστή την πίεση λειτουργίας της δισκιοποιητικής μηχανής, δίνονται παρακάτω. Η εξίσωση Van Der Zwan and Siskens είναι η πιο κατάλληλη για προσομοιώσεις, αφού μπορεί να καταγράψει τις μεταβολές που μπορούν να συμβούν στην αρχική σχετική πυκνότητα και να τις αποδώσει στον υπολογισμό της σχετικής πυκνότητας.

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = a_1 \cdot P_2 + b_1 \text{ (Heckel)} \quad (2.36)$$

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = a_2 \cdot \sqrt{P_2} + b_2 \text{ (Panelli – Filho)} \quad (2.37)$$

$$\frac{1}{D} = a_3 \cdot P_2 + b_3 \text{ (Balshin)} \quad (2.38)$$

$$\log\left(\ln\frac{1}{1-D}\right) = a_4 \cdot \log P_2 + b_4 \text{ (Ge)} \quad (2.39)$$

$$\frac{D-D_0}{1-D_0} = b_5 \cdot e^{\left(\frac{-a_5}{P_2}\right)} \text{ (Van Der Zwan and Siskens)} \quad (2.40)$$

Ο υπολογισμός της σχετικής πυκνότητας με τις παραπάνω εξισώσεις, δίνει την δυνατότητα υπολογισμού της σκληρότητας των δισκίων, μιας πολύ σημαντικής ποιοτικής προδιαγραφής. Κάθε μεταβολή στην σχετική πυκνότητα, επηρεάζει και την σκληρότητα, οπότε μπορούν να εξερευνηθούν τα όρια της σκληρότητας για διαταραχές των μαζικών ροών από τους τροφοδότες. Επιπλέον, υπολογίζεται το πορώδες των δισκίων, με την βοήθεια του οποίου, βρίσκεται και η αντοχή σε εφελκυσμό αυτών.

$$\ln\left(1 - \frac{H}{H_{max}}\right) = D - D_c + \ln\left(\frac{1-D}{1-D_c}\right) \quad (2.41)$$

$$\varepsilon = 1 - D \quad (2.42)$$

$$\sigma = T_0 \cdot e^{-b \cdot \varepsilon} \quad (2.43)$$

Η αντοχή σε εφελκυσμό μπορεί να προκύψει από εξισώσεις, ανάλογα με την γεωμετρία των δισκίων (Pitt et al., 1988; Pitt & Heasley, 2013; Yoon et al., 2018). Οι εξισώσεις για κυλινδρικά με επίπεδη επιφάνεια, κυλινδρικά με κυρτή επιφάνεια και επιμηκυμένα με κυρτή επιφάνεια δίνονται παρακάτω:

$$\sigma = \frac{2H}{\pi d \delta} \quad (2.44)$$

$$\sigma = \frac{10H}{\pi d^2 (2.84 \frac{\delta}{d} - 0.126 \frac{\delta}{\delta_b} + 3.15 \frac{\delta_b}{d} + 0.01)} \quad (2.45)$$

$$\sigma = \frac{2}{3} \left(\frac{10H}{\pi d^2 (2.84 \frac{\delta}{d} - 0.126 \frac{\delta}{\delta_b} + 3.15 \frac{\delta_b}{d} + 0.01)} \right) \quad (2.46)$$

Σημαντικό κομμάτι του μοντέλου, αποτελεί και η γεωμετρία των δισκίων. Τα δισκία που μελετήθηκαν, έχουν κυκλική διατομή και επίπεδη επιφάνεια (round and flat faced tablets). Έτσι

δίνεται το εμβαδό της κυκλικής διατομής, το εμβαδό της επιφάνειας του δισκίου κι ο όγκος του δισκίου. Ορίζοντας την επιθυμητή διάμετρο των δισκίων, υπολογίζεται και το πάχος των δισκίων, που αποτελεί ποιοτικό χαρακτηριστικό. Τέλος δίνονται οι σχέσεις που μετατρέπουν την πίεση σε δύναμη συμπίεσης και το αντίστροφο, καθώς και η εξίσωση μετατροπής των μονάδων τους.

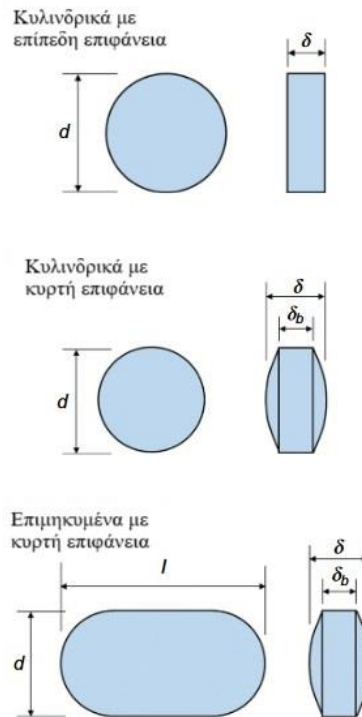
$$A_{cs} = \frac{\pi \cdot d^2}{4} \quad (2.47)$$

$$A_{surface} = 2 \cdot A_{cs} + \pi \cdot d \cdot h \quad (2.48)$$

$$V_{tablet} = A_{cs} \cdot h \quad (2.49)$$

$$P_1 = \frac{F}{A_{cs}} \quad (2.50)$$

$$P_2 = \frac{P_1}{10^6} \quad (2.51)$$



Σχήμα 2.2: Διαφορετικές γεωμετρίες δισκίων και οι συμβολισμοί των χαρακτηριστικών μεγεθών τους (Yoon et al., 2018)

Η προσομοίωση του συγκεκριμένου σταδίου γίνεται με την απόδοση τιμών στις γνωστές μεταβλητές. Προφανώς η μαζική ροή εισόδου της συσκευής είναι γνωστή από το προηγούμενο στάδιο. Έτσι πρέπει να οριστούν όλες οι παράμετροι των εμπειρικών εξισώσεων της σχετικής πυκνότητας, της σκληρότητας και της αντοχής σε εφελκυσμό. Επίσης, ορίζεται η πίεση ή η δύναμη συμπίεσης, η διάμετρος των δισκίων, ο ρυθμός παραγωγής κι ο αριθμός των μητρών.

2.1.6. Μοντελοποίηση συσκευής επικάλυψης δισκίων

Η μέθοδος μοντελοποίησης της συσκευής επικάλυψης δισκίων στην συγκεκριμένη περίπτωση ανήκει στην κατηγορία των αναλυτικών μεθόδων, με χρήση θερμοδυναμικού μοντέλου. Το μοντέλο αφορά τόσο υδατικές όσο και οργανικές βάσεις κι επιτρέπει των υπολογισμό συνθηκών στην έξοδο της διεργασίας, διευκολύνοντας έτσι τη βελτιστοποίηση της διεργασίας και την κλιμάκωση. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται ο πρώτος νόμος της θερμοδυναμικής και αρχές διατήρησης της μάζας σε ένα κλειστό, μη απομονωμένο σύστημα. Η απώλεια θερμότητας από το ταψί επικάλυψης προς το περιβάλλον ενσωματώνεται στο μοντέλο μέσω μιας παραμέτρου που ονομάζεται συντελεστής απώλειας θερμότητας (HLF), σχετίζεται άμεσα με τον συντελεστή μεταφοράς θερμότητας και την επιφάνεια του ταψιού και υπολογίζεται πειραματικά (M. T. A. Ende & Berchielli, 2005). Το μοντέλο βρίσκεται σε συνθήκες μόνιμης κατάστασης. Ο αέρας που βρίσκεται σε επαφή με τα δισκία θεωρείται ότι είναι κάτω από το επίπεδο κορεσμού. Επιπλέον γίνεται η παραδοχή ότι η θερμοκρασία των δισκίων μέσα στην συσκευή είναι ίδια με την θερμοκρασία του αέρα εξόδου. Στο μοντέλο δεν λαμβάνεται υπόψη η υγρασία και η ροή αέρα από το ακροφύσιο ψεκασμού και η αισθητή θερμότητα για το σύστημα πολυμερούς και πλαστικοποιητή. Επίσης, αγνοείται η απόσταση μεταξύ ακροφυσίου και του ταψιού, την ταχύτητα περιστροφής του τυμπάνου και την κάλυψη της ζώνης ψεκασμού. Οι παράμετροι αυτοί, επηρεάζουν την ομοιομορφία της επίστρωσης, την ποιότητα και το μέγεθος σταγονιδίων κατά τον ψεκασμό, οπότε κατά την βελτιστοποίηση της διαδικασίας, πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Η συσκευή επικάλυψης αποτελείται από ένα σύνολο ισοζυγίων μάζας, σε μόνιμη κατάσταση, για κάθε συστατικό που εισέρχεται στον όγκο ελέγχου. Η μαζική ροή των δισκίων από την συσκευή δισκιοποίησης ισούται με την μαζική ροή εισόδου της συσκευής επικάλυψης, η οποία ισούται με την μαζική ροή εξόδου των δισκίων από αυτή.

$$F_{out,TP} = F_{in,coater} = F_{out,coater} \quad (2.52)$$

Το ισοζύγιο μάζας του νερού στο σύστημα, περιλαμβάνει την υγρασία του εισερχόμενου αέρα ξήρανσης και την μάζα του νερού που υπάρχει στο διάλυμα επικάλυψης. Η υγρασία από το ακροφύσιο ψεκασμού, αποτελεί μόλις το 2% του συνολικού νερού στο ισοζύγιο μάζας, όποτε μπορεί να αγνοηθεί (M. T. A. Ende & Berchielli, 2005). Επιπλέον δίνεται το ισοζύγιο μάζας για την οργανική φάση του διαλύματος καθώς και τις εξισώσεις που συνδέουν την μαζική ροή των συστατικών του διαλύματος με την μαζική ροή του διαλύματος.

$$m_{w,in} + m_{w,coat} = m_{w,out} \quad (2.53)$$

$$m_{w,coat} = x_w \cdot m_{coat} \quad (2.54)$$

$$m_{org,coat} = m_{org,out} \quad (2.55)$$

$$m_{org,coat} = x_{org} \cdot m_{coat} \quad (2.56)$$

Ο πεπιεσμένος αέρας από το ακροφύσιο ψεκασμού αγνοείται και συνεπώς, ο αέρας που εισέρχεται στο σύστημα είναι μόνο ο αέρας ξήρανσης. Η εξίσωση που ακολουθεί, επιτρέπει την μετατροπή της ογκομετρικής ροής του αέρα εισόδου στην θερμοκρασία εισόδου, σε μαζική ροή και ενσωματώνει την προσαρμογή του μοριακού όγκου του αέρα, λόγω αυξημένης θερμοκρασίας στην είσοδο του.

$$m_{air,out} = m_{air,in} = V_{air,in} \frac{ft^3}{min} \cdot \left(\frac{273 K}{273 K + T_{air,in}} \right) \cdot \left(\frac{28.3 \frac{L}{ft^3} \cdot 29 \frac{g}{mol}}{22.4 \frac{L}{mol}} \right) \cdot \frac{1 kg}{1000 g} \cdot \frac{1 min}{60 s} \quad (2.57)$$

Η ολοκλήρωση του μοντέλου, περιλαμβάνει και τα ισοζύγια ενέργειας της διεργασίας. Έτσι εκφράζεται το συνολικό ισοζύγιο ενέργειας του συστήματος, βασισμένο στον πρώτο νόμο της θερμοδυναμικής.

$$\Delta H = \Delta H_{air} + \Delta H_{coat} + \Delta H_{loss} = 0 \quad (2.58)$$

Ο κάθε όρος ενθαλπίας της παραπάνω εξίσωσης εκφράζεται τόσο με την αισθητή όσο και με την λανθάνουσα θερμότητα. Για τον αέρα, και τις απώλειες δεν υπάρχει λανθάνουσα θερμότητα.

$$\Delta H_{loss} = h_{loss} A (T_{air,out} - T_{RT}) = HLF \cdot (T_{air,out} - T_{RT}) \quad (2.59)$$

$$\Delta H_{air} = m_{air,in} C_{p,air} (T_{air,out} - T_{air,in}) \quad (2.60)$$

$$\Delta H_{coat} = x_w m_{coat} C_{p,w} (T_{air,out} - T_{coat}) + x_w m_{coat} \Delta \hat{H}_{v,w} + x_{org} m_{coat} C_{p,org} (T_{air,out} - T_{coat}) + x_{org} m_{coat} \Delta \hat{H}_{v,org} \quad (2.61)$$

$$T_{tablet} = T_{air,out} \quad (2.62)$$

Για τον υπολογισμό της υγρασίας στην είσοδο του αέρα ξήρανσης καθώς και την σχετική υγρασία στην έξοδο, με δεδομένο το σημείο δρόσου, χρησιμοποιείται η παρακάτω προσέγγιση (D. J. am Ende, 2011). Αρχικά μέσω της εξίσωσης Arden Buck υπολογίζεται η μερική πίεση υδρατμών, η οποία είναι η τάση ατμών στο σημείο δρόσου. Η εξίσωση αυτή έχει δύο μορφές, ανάλογα με την θερμοκρασία για την οποία εφαρμόζεται. Η θερμοκρασία εισάγεται σε °C και η μερική πίεση προκύπτει σε *atm*, μέσω της μετατροπής μονάδων.

$$P_{sat}(T)|_{T \geq 0^\circ C} = \left(6.1121 e^{\left(\left(18.678 - \frac{T}{234.5} \right) \left(\frac{T}{257.14 + T} \right) \right)} \right) \cdot \frac{100 \cdot 9.8692}{1000000} \quad (2.63)$$

$$P_{sat}(T)|_{T < 0^\circ C} = \left(6.1115 e^{\left(\left(23.036 - \frac{T}{333.7} \right) \left(\frac{T}{279.82 + T} \right) \right)} \right) \cdot \frac{100 \cdot 9.8692}{1000000} \quad (2.64)$$

$$P_{w,in} = P_{sat}(T_{dew}) \quad (2.65)$$

Έπειτα με την παραδοχή ιδανικής συμπεριφοράς των αερίων το γραμμομοριακό κλάσμα των υδρατμών στο ρεύμα εισόδου του αέρα, υπολογίζεται από τον λόγο της μερικής πίεσης που βρίσκεται από την εξίσωση 2.65 με την ολική πίεση, η οποία θεωρήθηκε *1 atm*. Έτσι προκύπτει και το γραμμομοριακό κλάσμα του ξηρού αέρα.

$$y_{w,in} = \frac{P_{w,in}}{P_{total}} \quad (2.66)$$

$$y_{air,in} = 1 - y_{w,in} \quad (2.67)$$

Η ολική γραμμομοριακή ροή του αέρα στην είσοδο είναι η μαζική ροή του αέρα διαιρεμένη με το μέσο μοριακό βάρος του αέρα στην είσοδο. Το μοριακό βάρος του αέρα είναι $MW_{air} = 29 \text{ g/mol}$ και του νερού $MW_w = 18 \text{ g/mol}$. Υπολογίζεται με τον τρόπο αυτό, η γραμμομοριακή ροή των υδρατμών στο ρεύμα εισόδου του αέρα.

$$n_{inlet} = \frac{m_{air,in}}{MW_{inlet}} = \frac{m_{air,in}}{y_{w,in} MW_w + y_{air,in} MW_{air}} \quad (2.68)$$

$$n_{w,inlet} = y_{w,in} \cdot n_{inlet} \quad (2.69)$$

Στην συνέχεια υπολογίζεται η συμβολή των υδρατμών από το διάλυμα επικάλυψης. Μέσω της διατήρησης της μάζας βρίσκεται η γραμμομοριακή ροή των υδρατμών στο ρεύμα εξόδου του αέρα κι έτσι υπολογίζεται η συνολική γραμμομοριακή ροή εξόδου του αέρα.

$$n_{w,spray} = \frac{x_w m_{coat}}{MW_w} \quad (2.70)$$

$$n_{w,outlet} = n_{w,inlet} + n_{w,spray} \quad (2.71)$$

$$n_{outlet} = n_{inlet} + n_{w,spray} \quad (2.72)$$

Στην συνέχεια υπολογίζεται η μερική πίεση του νερού στο ρεύμα εξόδου, αλλά και η τάση ατμών αυτού. Η τάση ατμών βρίσκεται μέσω της εξίσωσης Arden Buck , στην θερμοκρασία του ρεύματος εξόδου του αέρα. Τελικά υπολογίζεται και η επί τοις εκατό σχετική υγρασία στον αέρα εξόδου.

$$P_{w,out} = y_{w,out} P_{total} = \frac{n_{w,outlet}}{n_{outlet}} P_{total} \quad (2.73)$$

$$P_w^*(T_{air,out}) = P_{sat}(T_{air,out}) \quad (2.74)$$

$$\%RH_{out} = \frac{P_{w,out}}{P_w^*(T_{air,out})} \cdot 100 \quad (2.75)$$

Η προσομοίωση του μοντέλου απαιτεί την εκχώρηση ορισμένων μεταβλητών εισόδου, των οποίων οι τιμές είναι γνωστές, για τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών στην έξοδο. Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχουν αρχικές συνθήκες, αφού οι εξισώσεις είναι όλες αλγεβρικές. Οι μεταβλητές που πρέπει να οριστούν είναι η μαζική ροή εισόδου των δισκίων, η θερμοκρασία περιβάλλοντος, η θερμοκρασία του διαλύματος επικάλυψης, η θερμοκρασία του αέρα ξήρανσης, η ογκομετρική παροχή του αέρα, ο συντελεστής μεταφοράς θερμότητας, η μαζική ροή του διαλύματος επικάλυψης, η συνολική πίεση, η θερμοκρασία δρόσου, η σύσταση του διαλύματος, η θερμοχωρητικότητα νερού και οργανικής ένωσης, τα μοριακά βάρη αέρα και νερού και η λανθάνουσα θερμότητα εξάτμισης του νερού και της οργανικής ένωσης.

2.2. Προσομοιωτής των διεργασιών

2.2.1. Γενικά

Στην παρούσα μελέτη, η εισαγωγή του μαθηματικού μοντέλου, η προσομοίωση της ολοκληρωμένης μονάδας παραγωγής δισκίων, η εκτέλεση Global System Analysis και η εύρεση παραμέτρων (parameter estimation) πραγματοποιήθηκαν στο gPROMS™ FormulatedProducts έκδοση 2.3.0 της Siemens Process Systems Enterprise (Siemens Process Systems Engineering Ltd, 2021). Το μαθηματικό μοντέλο εισήχθη στον προσομοιωτή, κάνοντας χρήση, αμιγώς της βασικής λειτουργίας του custom modeling του προγράμματος. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου διακριτοποίησης και οι η διαδικασία για την εύρεση παραμέτρων βασίστηκε στο εγχειρίδιο χρήσης του προγράμματος (Siemens Process Systems Engineering Ltd, 2021). Σε όλες τις δυναμικές προσομοιώσεις ο επιλύτης που χρησιμοποιήθηκε για την επίλυση των μη γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων που εμφανίζονται στο στάδιο της αρχικοποίησης της ολοκλήρωσης είναι ο BDNLSOL, ενώ αυτός που χρησιμοποιείται για την επίλυση των γραμμικών αλγεβρικών εξισώσεων σε κάθε βήμα της ολοκλήρωσης είναι ο MA48.

2.1.7. Μέθοδος διακριτοποίησης

Η επίλυση συστημάτων IPDAE είναι γενικά ένα δύσκολο πρόβλημα. Η αλλαγή της τιμής μιας παραμέτρου ή μιας από τις οριακές συνθήκες μπορεί να οδηγήσει σε εντελώς διαφορετική συμπεριφορά από την αρχικά αναμενόμενη. Επιπλέον, παρόλο που ορισμένες αριθμητικές μέθοδοι μπορούν να επιλύσουν με ακρίβεια ένα δεδομένο σύστημα, άλλες αριθμητικές μέθοδοι μπορεί να μην μπορούν να το κάνουν εντελώς. Τα συστήματα των IPDAE που ορίζονται στα μοντέλα επιλύονται χρησιμοποιώντας την οικογένεια αριθμητικών μεθόδων. Αυτό περιλαμβάνει τη διακριτοποίηση των κατανεμημένων εξισώσεων σε σχέση με όλους τους χωρικούς τομείς, γεγονός που μειώνει το πρόβλημα στη λύση ενός συνόλου DAE (Siemens Process Systems Engineering Ltd, 2021). Τρεις προδιαγραφές είναι απαραίτητες για τον πλήρη προσδιορισμό των περισσότερων μεθόδων διακριτικότητας:

- *Τύπος μεθόδου χωρικής διακριτοποίησης.* Η σωστή επιλογή της μεθόδου διακριτοποίησης είναι συχνά η κρίσιμη απόφαση για την επίλυση ενός συστήματος IPDAE. Όπως αναφέραμε προηγουμένως, επειδή καμία μέθοδος δεν είναι αξιόπιστη για όλα τα προβλήματα, η εσφαλμένη επιλογή της μεθόδου μπορεί να οδηγήσει σε φυσικά μη ρεαλιστικές λύσεις ή ακόμη και να μην επιτύχει κανένα αποτέλεσμα.

- *Τάξη προσέγγισης.* Η τάξη προσέγγισης για τις μερικές παραγώγους και τα ολοκληρώματα στις μεθόδους πεπερασμένων διαφορών και ο βαθμός των πολωνύμων που χρησιμοποιούνται στις μεθόδους πεπερασμένων στοιχείων έχει μεγάλη επίδραση στην ακρίβεια της λύσης.
- *Αριθμός διαστημάτων/στοιχείων διακριτοποίησης.* Ο αριθμός των διαστημάτων διακριτοποίησης στις μεθόδους πεπερασμένων διαφορών και ο αριθμός των στοιχείων στις μεθόδους πεπερασμένων στοιχείων έχουν επίσης μεγάλη σημασία για τον καθορισμό της λύσης. Ένας μικρός αριθμός στοιχείων για ένα πρόβλημα με απότομη κλίση μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή λύση. Από την άλλη πλευρά, ένας μεγάλος αριθμός στοιχείων θα αυξήσουν δραστικά τις απαιτούμενες υπολογιστικές προσπάθειες, οδηγώντας σε μια αναποτελεσματική διαδικασία επίλυσης.

Για το μοντέλο των PFR αντιδραστήρων, εφαρμόζεται η μέθοδος των «προς τα πίσω» πεπερασμένων διαφορών (Backward Finite Differences). Στο διάστημα $(0,L]$, όπου $L = 1$, είναι γνωστή η προηγούμενη τιμή της εκάστοτε μεταβλητής για $z = 0$ κι έτσι μπορούν να υπολογιστούν οι υπόλοιπες μεταγενέστερες τιμές, καθώς η ροή είναι προς τη θετική κατεύθυνση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Αποτελέσματα Προσομοίωσης και Επικύρωση Μαθηματικού Μοντέλου της Μονάδας

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των προβλέψεων του μαθηματικού μοντέλου. Πραγματοποιούνται προσομοιώσεις της ολοκληρωμένης μονάδας παραγωγής και εξάγονται συμπεράσματα για την λειτουργία και την απόκριση του συστήματος. Η κάθε προσομοίωση περιγράφεται με λεπτομέρεια, αναγράφονται οι τιμές των γνωστών μεταβλητών και επεξηγείται κάθε φορά ο σκοπός της. Ερευνάται η απόκριση κάθε συσκευής σε διάφορες μεταβολές των μεταβλητών που επηρεάζουν κατά κύριο λόγο τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων (Key Performance Indicators ή KPI's) και συγκρίνονται με αποτελέσματα της βιβλιογραφίας σε παρόμοιες συνθέσεις και χαρακτηριστικά των δισκίων.

3.1. Ανάλυση κατανομής χρόνου παραμονής (RTD)

3.1.1. Μεταβολή της ταχύτητας ανάδευσης

Οι πρώτες προσομοιώσεις αφορούν την ανάλυση της κατανομής του χρόνου παραμονής (RTD) και την δυνατότητα σύλληψής της από το μαθηματικό μοντέλο. Στην φαρμακευτική βιομηχανία πριν την λειτουργία της μονάδας παραγωγής δισκίων, γίνονται ορισμένες δοκιμές, γνωστές ως δοκιμές παλμού (impulse test). Κατά την διαδικασία αυτή στο σύστημα τροφοδοσίας των συσκευών ανάμιξης εισάγεται μια διαταραχή που διαρκεί ορισμένο χρονικό διάστημα. Η διαταραχή προκαλείται με την εισαγωγή μιας ουσίας ανιχνευτή (tracer), η οποία είναι αδρανής ως προς το μίγμα, έχει παρόμοιες φυσικοχημικές ιδιότητες και συνήθως φέρει κάποιο χρώμα. Παρατηρείται και καταγράφεται ο χρονικός ορίζοντας στον οποίο το μίγμα θα αρχίσει να χρωματίζεται από την ουσία μέχρι τον χρόνο που θα αρχίσει να αποχρωματίζεται. Έτσι πραγματοποιείται η καταγραφή της κατανομής του χρόνου παραμονής στις συσκευές ανάμιξης, η οποία βοηθά στην επαλήθευση της ομοιομορφίας του μίγματος και στην βελτιστοποίηση της διαδικασίας της ανάμιξης.

Η έλλειψη πειραματικών δεδομένων για την δεδομένη σύνθεση που επιλέχθηκε και την συγκεκριμένη προσέγγιση του μοντέλου, οδηγεί στην ποιοτική σύγκριση της κατανομής χρόνου παραμονής με παρατηρήσεις στην βιβλιογραφία για την μορφή και την συμπεριφορά αυτής, όταν μεταβάλλονται συνθήκες, όπως η παραγωγικότητα της διεργασίας και η ταχύτητα ανάδευσης των συσκευών ανάμιξης. Στην περίπτωση αυτή, εξετάζεται η μορφή του RTD όταν μεταβάλλονται οι

ταχύτητες ανάδευσης των δύο συσκευών ανάμιξης για μια δεδομένη παραγωγικότητα. Η προσομοίωση της διαταραχής γίνεται με την τη χρήση της λειτουργίας SCHEDULE του προσομοιωτή, όπου ενώ το σύστημα βρίσκεται σε μόνιμη κατάσταση, η μαζική ροή τροφοδοσίας της δραστικής ουσίας (API) την χρονική στιγμή $t = 20$ s από 0.00139 kg/s παίρνει την τιμή 0.05 kg/s για 1 sec κι επανέρχεται στην αρχική της τιμή. Από το μοντέλο έχει απομακρυνθεί η συσκευή επικάλυψης δισκίων, διότι η προσομοίωση αφορά τις συσκευές ανάμιξης και η μεταβολή που προκαλείται δεν επηρεάζει με οποιονδήποτε τρόπο την διεργασία επικάλυψης. Αρχικά ορίζονται οι τιμές τροφοδοσίας των συστατικών στις συσκευές ανάμιξης για παραγωγικότητα 50 kg/h από τον Πίνακα 2.3 και οι τιμές για τις παραμέτρους του παράγοντα τροφοδοσίας από τον Πίνακα 2.5. Η χρονική σταθερά της εξίσωσης 2.3 ορίζεται, για όλα τα συστατικά, 4 sec (Tian et al., 2019). Οι τιμές των χρόνων για τις δεξαμενές του πλαισίου τροφοδοσίας αναγράφονται στο κεφάλαιο 2.1.4. Για τον υπολογισμό της σχετικής πυκνότητας χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση 2.36, και για την αντοχή σε εφελκυσμό η 2.43, αφού η προσομοίωση δεν αφορά τις ιδιότητες δισκίων, αλλά τις συσκευές ανάμιξης. Ο χρονικός ορίζοντας ορίστηκε στα 400 sec, ώστε να είναι εμφανής η διαταραχή. Οι τιμές των υπόλοιπων μεταβλητών και παραμέτρων για τις ανάγκες της προσομοίωσης, παρατίθενται στον Πίνακα 3.1. Στο σκέλος αυτό, επίσης η ταχύτητα ανάδευσης της δεύτερης συσκευής, διατηρείται σταθερή και μεταβάλλεται η ταχύτητα της πρώτης.

Πίνακας 3.1: Δεδομένα προσομοίωσης για μεταβολές στην ταχύτητα ανάμιξης

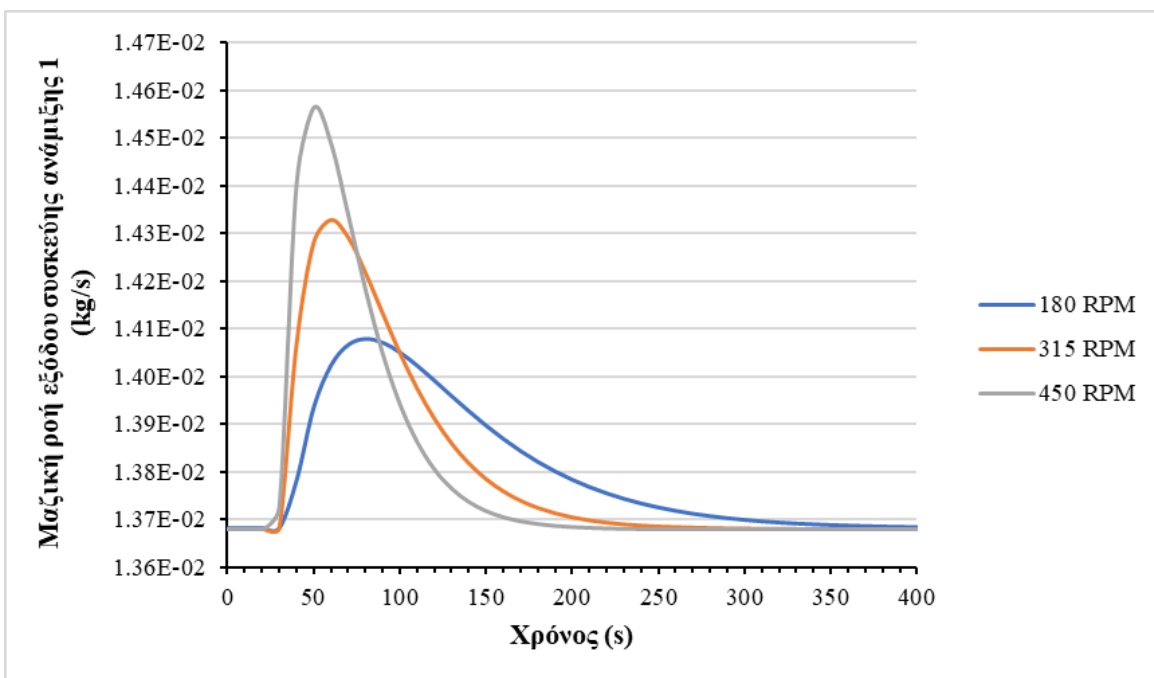
Γνωστές μεταβλητές	Τιμή	Πηγή
throughput ₁ (kg/h)	49.25	–
throughput ₂ (kg/h)	50.00	–
ω_2 (RPM)	210.00	–
$\rho_{\text{bulk,mix}}$ (kg/m ³)	547.00	–
P_2 (MPa)	190.00	–
d (mm)	10.00	–
n_{stations} (-)	24.00	–
Prod.rate (δισκία/s)	34.72	–
Γνωστές παράμετροι		
π (-)	3.14	–
a_1 (-)	0.0015	(Galbraith et al., 2019)

b_1 (-)	1.358	(Galbraith et al., 2019)
H_{max} (N)	376.50	(Galbraith et al., 2019)
D_c (-)	0.688	(Galbraith et al., 2019)
T_0 (Mpa)	9.24	(L. G. Wang et al., 2021)
b (-)	10.86	(L. G. Wang et al., 2021)

Με βάση τις παραπάνω τιμές, προσομοιώνεται η διεργασία, για διάφορες τιμές ταχύτητας ανάμιξης της πρώτης συσκευής. Δημιουργούνται, έπειτα διαγράμματα για τις δύο συσκευές ανάμιξης που αφορούν, την απεικόνιση της μαζικής ροής εξόδου των μιγμάτων από αυτές και παρατίθενται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης για τους χρόνους παραμονής και καθυστέρησης.

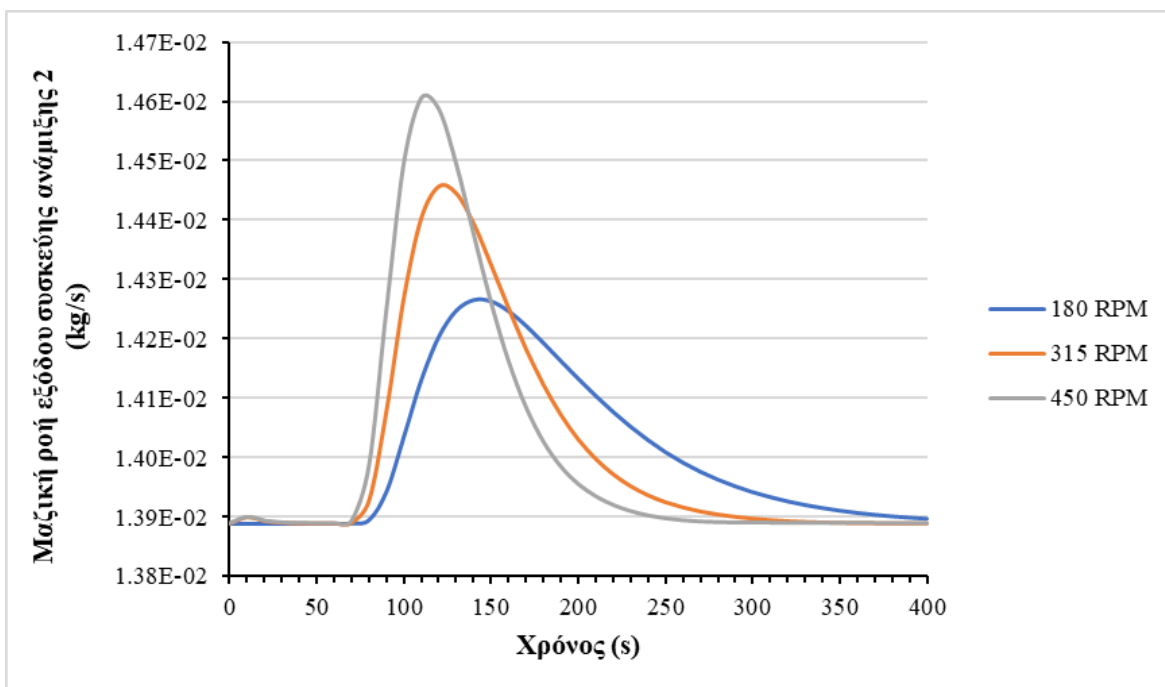
Πίνακας 3.2: Αποτελέσματα προσομοίωσης για μεταβολές στην ταχύτητα ανάμιξης της πρώτης συσκευής

	ω_1 (RPM)	$t_{lag,1}$ (s)	$\tau_{MT,1}$ (s)
1	180	15.0	90.0
2	315	11.4	55.3
3	450	9.6	40.5



Σχήμα 3.1: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της πρώτης συσκευής ανάμιξης σε μεταβολή τύπου πύλης της μαζικής ροής τροφοδοσίας της δραστικής ουσίας, σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας

Στον Πίνακα 3.2 παρατηρείται μείωση του χρόνου καθυστέρησης και του χρόνου παραμονής, ενώ αυξάνεται η ταχύτητα ανάδευσης της πρώτης συσκευής ανάμιξης. Από το σχετικό διάγραμμα, Σχήμα 3.1, φαίνεται η συμπεριφορά της μαζικής ροής στην έξοδο της πρώτης συσκευής ανάμιξης, ενώ αυξάνεται η ταχύτητα ανάδευσης. Όπως αναγράφεται και στην βιβλιογραφία (Galbraith et al., 2020), κατά την αύξηση της ταχύτητας ανάδευσης, ο μέσος χρόνος παραμονής μειώνεται και η κατανομή μετατοπίζεται προς τα αριστερά, αποκτώντας πιο στενή μορφή και υψηλότερη κορυφή. Αυτό ακριβώς παρατηρείται και στο παραπάνω σχήμα. Όταν η ταχύτητα κατανομής είναι χαμηλή, παράγεται μια πιο ευρεία κατανομή, η οποία είναι μετατοπισμένη στα δεξιά του χρονικού ορίζοντα. Να σημειωθεί πως στην περίπτωση αυτή δεν λαμβάνεται υπόψη η ακρίβεια του μοντέλου, αλλά η ικανότητά του να προβλέπει την απόκριση του συστήματος σε διάφορες μεταβολές που μπορεί να συμβούν. Ο στόχος του μοντέλου είναι να μπορεί να δώσει μια προσέγγιση για την εκτέλεση της διεργασίας σε οποιοσδήποτε συνθήκες. Εάν η υψηλή ακρίβεια είναι ο βασικός σκοπός, τότε πρέπει να συλλεχθούν πειραματικά δεδομένα και να εκτιμηθούν οι διάφορες παράμετροι.



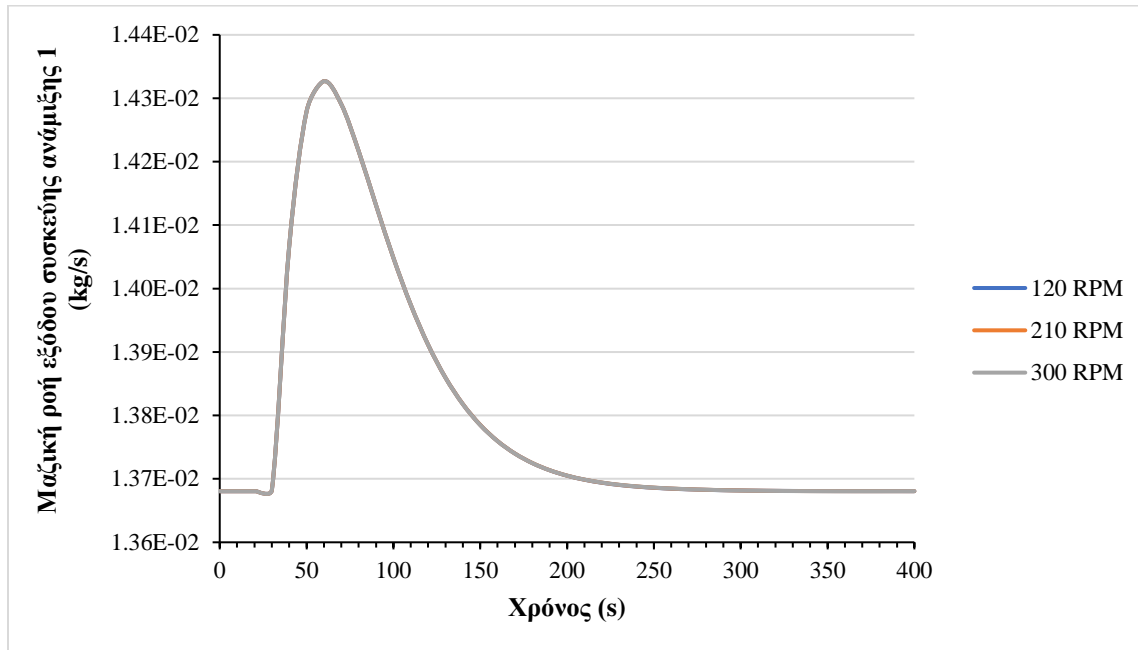
Σχήμα 3.2: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της δεύτερης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας της πρώτης

Στο διάγραμμα αυτό, Σχήμα 3.2, παρατηρείται η ίδια απόκριση του μοντέλου στην μεταβολή τύπου πύλης που επιβλήθηκε. Η μόνη διαφορά, είναι ότι οι μορφές των κατανομών, έχουν μετατοπιστεί χρονικά. Αυτό είναι αναμενόμενο, αφού το μοντέλο, λαμβάνει υπόψη την δυναμική της πρώτης συσκευής ανάμιξης.

Στην συνέχεια γίνεται προσομοίωση της διεργασίας, με σταθερή την ταχύτητα ανάδευσης της πρώτης συσκευής ανάμιξης στα 315 RPM και μεταβλητή ταχύτητα της δεύτερης συσκευής ανάμιξης. Τα υπόλοιπα δεδομένα παραμένουν σταθερά. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 3.3.

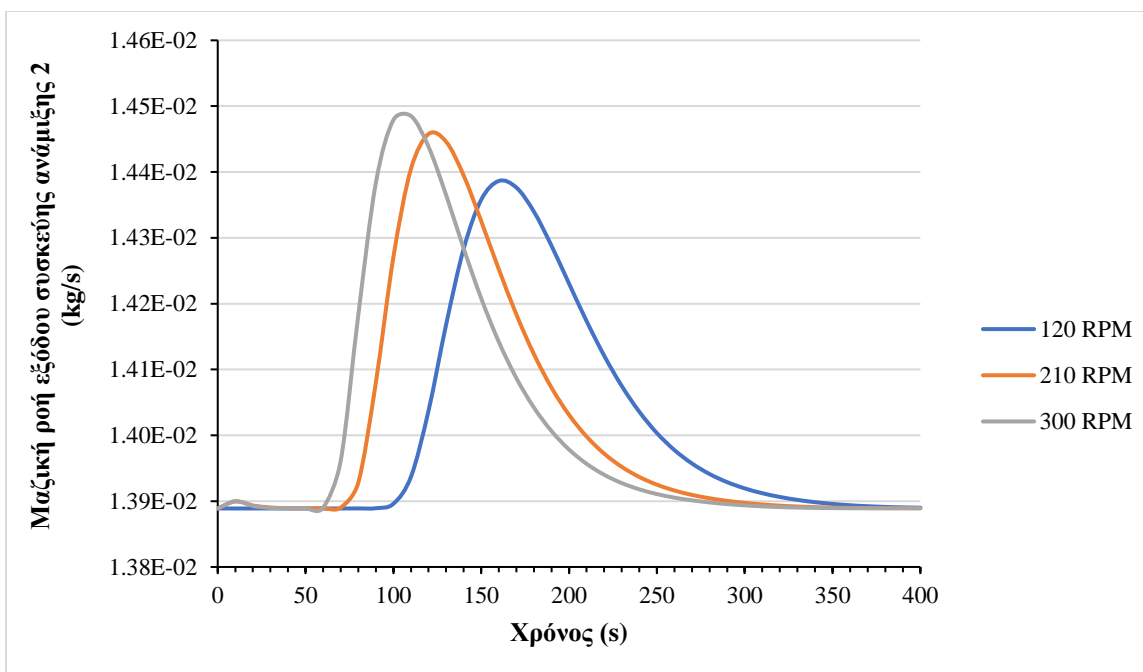
Πίνακας 3.3: Αποτελέσματα προσομοίωσης για μεταβολές στην ταχύτητα ανάμιξης της δεύτερης συσκευής

	ω_2 (RPM)	$t_{lag,2}$ (s)	$\tau_{MT,2}$ (s)
1	120	68.6	29.9
2	210	41.8	17.9
3	300	30.5	13.0



Σχήμα 3.3: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της πρώτης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας της δεύτερης

Στην περίπτωση αυτή, παρατηρείται πάλι μείωση στην τιμή του χρόνου καθυστέρησης και του χρόνου παραμονής της δεύτερης συσκευής ανάμιξης με αύξηση της ταχύτητας ανάδευσης. Στο Σχήμα 3.3 οι κατανομές χρόνου παραμονής στην έξοδο της πρώτης συσκευής, ταυτίζονται για όλες τις συνθήκες. Η συμπεριφορά τους είναι αναμενόμενη, αφού δεν υπάρχει κάποια μεταβολή στις συνθήκες λειτουργίας αυτής της συσκευής.

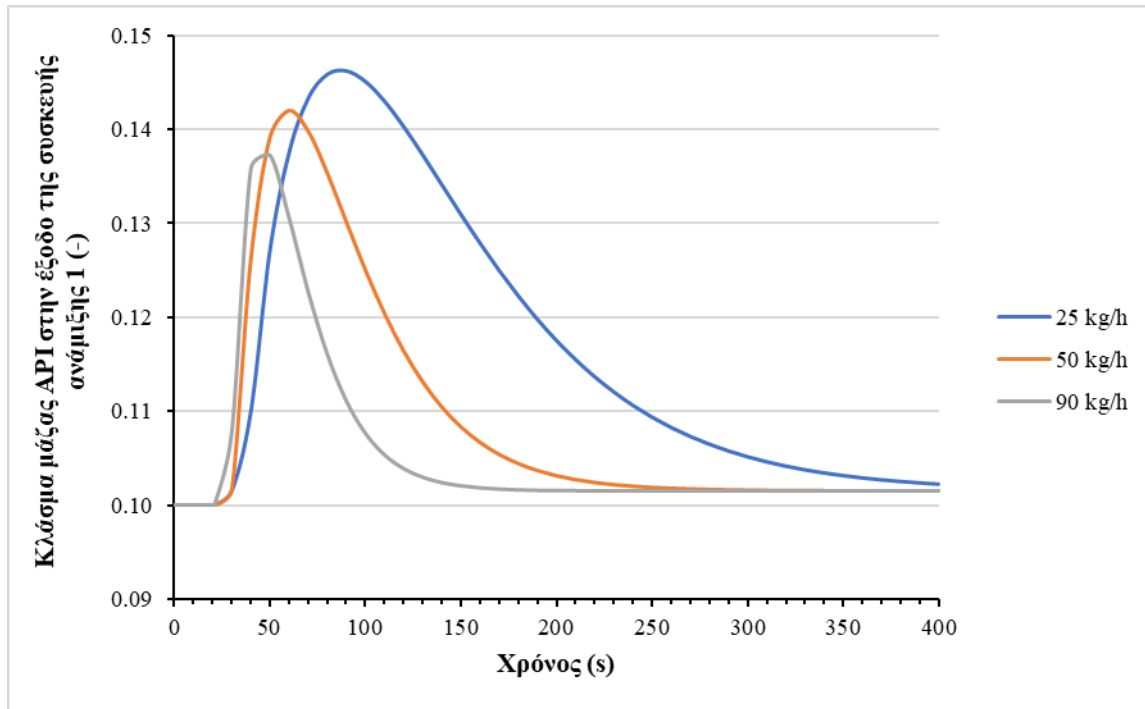


Σχήμα 3.4: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της δεύτερης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές συνθήκες λειτουργίας

Στην απεικόνιση της ροής εξόδου της δεύτερης συσκευής ανάμιξης (Σχήμα 3.4), παρατηρείται το ίδιο φαινόμενο κατά την αλλαγή συνθηκών λειτουργίας. Με αύξηση της ταχύτητας ανάδευσης, η κατανομές γίνονται πιο στενές, με υψηλότερη κορυφή και μετατοπίζονται προς τα αριστερά του χρονικού ορίζοντα. Επίσης, στα δύο διαγράμματα φαίνεται και η σύλληψη της δυναμικής της πρώτης και δεύτερης συσκευής ανάμιξης, από το μαθηματικό μοντέλο.

3.1.2. Μεταβολή της παραγωγικότητας

Σε αυτού του είδους την προσομοίωση ελέγχεται η απόκριση της κατανομής χρόνου παραμονής, για μεταβολές της παραγωγικότητας της διεργασίας, σε συνθήκες σταθερής ταχύτητας ανάδευσης και των δύο συσκευών ανάμιξης. Η ταχύτητα της πρώτης συσκευής ανάμιξης ορίζεται στα 315 RPM, ενώ της δεύτερης στα 210 RPM. Οι μαζικές ροές τροφοδοσίας ορίζονται με βάση τον Πίνακα 2.3 για κάθε μία από τις παραγωγικότητες και τα υπόλοιπα δεδομένα ορίζονται όπως στον Πίνακα 3.1, εκτός από την μεταβλητή Prod.rate, που αλλάζει αναλόγως με την παραγωγικότητα ώστε η μάζα των δισκίων να διατηρείται στα 400 mg.



Σχήμα 3.5: Απόκριση μαζικής ροής εξόδου της πρώτης συσκευής ανάμιξης σε διαφορετικές παραγωγικότητες

Όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία (Galbraith et al., 2020), η κατανομή κατά την μετάβαση από χαμηλότερη σε υψηλότερη παραγωγικότητα, μετατοπίζεται στα αριστερά του χρονικού ορίζοντα και αποκτά μια πιο στενή μορφή. Αυτή η συμπεριφορά παρατηρείται και στο παραπάνω διάγραμμα (Σχήμα 3.5), όπου απεικονίζεται η κατανομή χρόνου παραμονής της πρώτης συσκευής ανάμιξης για διαφορετικές παραγωγικότητες της διεργασίας.

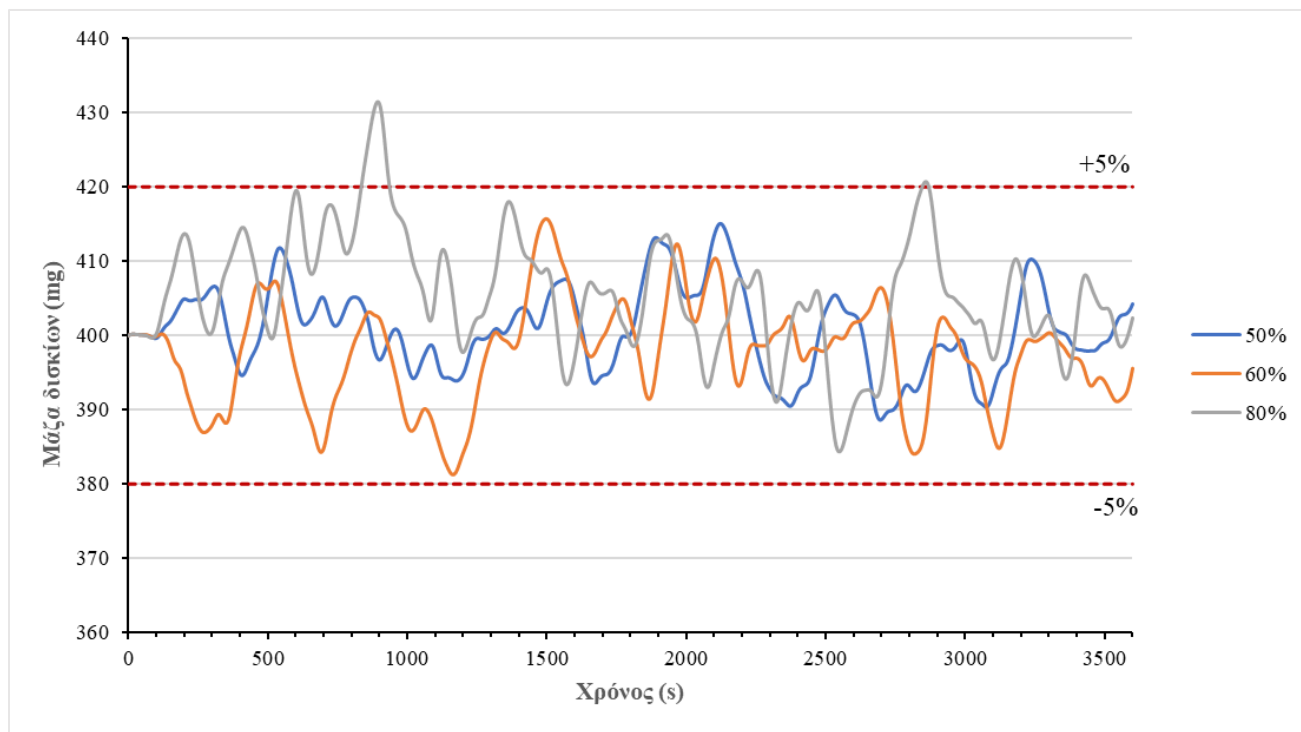
3.2. Επίδραση μεταβολών της μαζικής ροής τροφοδοσίας των τροφοδοτών

Στο κεφάλαιο αυτό, ερευνώνται οι ρεαλιστικοί τρόποι αστοχίας και απόκλισης των δισκίων από τις προβλεπόμενες προδιαγραφές που τίθενται. Συγκεκριμένα οι προδιαγραφές ενδιαφέροντος σε αυτή την περίπτωση είναι η μάζα των δισκίων και η συγκέντρωσή τους σε δραστική ουσία ή αλλιώς το κλάσμα μάζας δραστικής ουσίας σε αυτά. Το μοντέλο δίνει την δυνατότητα να εξεταστούν πως και σε ποιο βαθμό, οι μεταβολές στην μαζική ροή τροφοδοσίας των συσκευών ανάμιξης επηρεάζουν τις προαναφερθείσες προδιαγραφές. Η σημασία αυτών των προσομοιώσεων έγκειται στο γεγονός ότι, η συμπεριφορά των τροφοδοτών είναι μη ιδανική στην πραγματικότητα. Έτσι η ροές τροφοδοσίας μπορεί να παρουσιάζουν ορισμένη διακύμανση από

την επιθυμητή τιμή μόνιμης κατάστασης και να δημιουργούν προϊόντα εκτός προδιαγραφών. Σε πραγματικές συνθήκες, οι διακυμάνσεις των τροφοδοτών μπορούν να καταγραφούν, να βρεθεί η μέση μαζική ροή και η τυπική απόκλιση και να δημιουργηθεί μια κανονική κατανομή. Έπειτα με την βοήθεια στοχαστικών προσομοιώσεων, επιλέγεται τυχαία μια τιμή από αυτή την κατανομή ανά χρονικά διαστήματα και ελέγχεται αν τηρούνται οι προδιαγραφές. Αυτού του είδους η χρήση του μοντέλου εξετάζεται σε αυτή την ενότητα. Δύο τύποι διακυμάνσεων εφαρμόζονται στις μαζικές ροές τροφοδοσίας των τροφοδοτών και ελέγχεται η μάζα των δισκίων και το κλάσμα μάζας της δραστικής ουσίας σε αυτά.

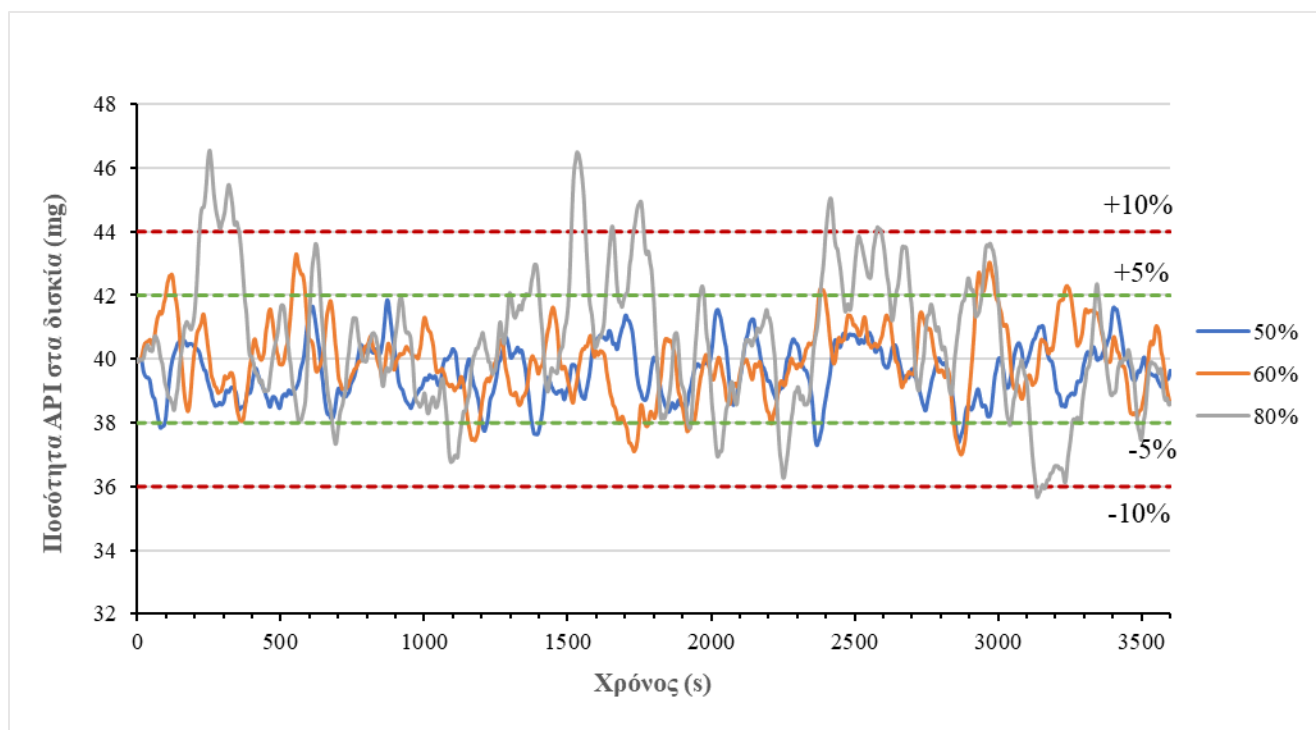
3.2.1. Θορυβώδης μεταβλητότητα (noisy variability)

Η θορυβώδης μεταβλητότητα είναι δυνατόν να προσομοιωθεί, με την χρήση μιας ομοιόμορφης κατανομής, όπου η μαζική ροή τροφοδοσίας του συστήματος παίρνει τιμές από αυτή κάθε 1 sec . Με την τεχνική αυτή, μπορεί να προσομοιωθεί μια παλλόμενη ροή τροφοδοσίας, λόγω κάποιου συνεκτικού υλικού. Το gPROMSTM FormulatedProducts δίνει την ικανότητα δημιουργίας μιας ομοιόμορφης κατανομής γύρω από μια επιθυμητή τιμή και επιλογής τυχαίων τιμών μέσα από αυτή. Αυτό επιτυγχάνεται με την λειτουργία SCHEDULE του προγράμματος και των εντολών PARALLEL, SEQUENCE, REASSIGN (Siemens Process Systems Engineering Ltd, 2021). Η παραγωγικότητα που επιλέγεται για το σκέλος αυτό είναι 50 kg/h . Έτσι σε κάθε μαζική ροή τροφοδοσίας των επιμέρους τροφοδοτών του Πίνακα 2.3, για την δεδομένη παραγωγικότητα, τίθενται διαταραχές στην επιθυμητή τιμή τους, από μια ομοιόμορφη κατανομή $\pm 50\%$, $\pm 60\%$ και $\pm 80\%$ αυτών. Τα επιτρεπτά όρια που τίθενται στην μάζα του δισκίου είναι $\pm 5\%$ από την τιμή των 400 mg , ενώ στη συγκέντρωση API $\pm 10\%$, από την τιμή των 40 mg (Uddin et al., 2016). Για την εξίσωση υπολογισμού της σχετικής πυκνότητας επιλέγεται η εξίσωση 2.40, διότι μπορεί να ανιχνεύσει και να αποδώσει αλλαγές που συμβαίνουν στις μαζικές ροές τροφοδοσίας και επηρεάζουν την πραγματική πυκνότητα του μίγματος. Οι υπόλοιπες μεταβλητές είναι ίδιες με του Πίνακα 3.1, με την διαφορά ότι η ταχύτητα της πρώτης συσκευής ανάμιξης ορίζεται $\omega_1 = 315 \text{ RPM}$ και οι παράμετροι της εξίσωσης υπολογισμού της σχετικής πυκνότητας είναι $a_5 = 23.181$ και $b_5 = 0.835$. Ο χρονικός ορίζοντας της προσομοίωσης τίθεται ίσος με μία ώρα λειτουργίας.



Σχήμα 3.6: Επίδραση διαταραχών διαφορετικού εύρους στην μάζα των δισκίων

Όπως φαίνεται στο διάγραμμα (Σχήμα 3.6) οι διαταραχές των μαζικών ροών τροφοδοσίας με εύρος $\pm 50\%$, από την επιθυμητή τιμή, δεν οδηγούν στην δημιουργία προϊόντων εκτός προδιαγραφών σχετικά με την μάζα δισκίων, όπως αναφέρεται και στην βιβλιογραφία (Galbraith et al., 2019). Σε εύρος $\pm 60\%$, παρατηρούνται διακυμάνσεις μεγαλύτερου πλάτους, αλλά δεν προκύπτει προϊόν εκτός προδιαγραφών. Όταν όμως το εύρος φτάσει το $\pm 80\%$, τότε οι διακυμάνσεις προκαλούν δισκία με μη αποδεκτή μάζα, για τα όρια που τέθηκαν. Παρατηρείται, λοιπόν, ότι είναι πολύ δύσκολο να παραχθούν δισκία με μάζα εκτός προδιαγραφών και η ανοχή του συστήματος σε διακυμάνσεις είναι αρκετά υψηλή.



Σχήμα 3.7: Επίδραση διαταραχών διαφορετικού εύρους στην συγκέντρωση των δισκίων σε δραστική ουσία

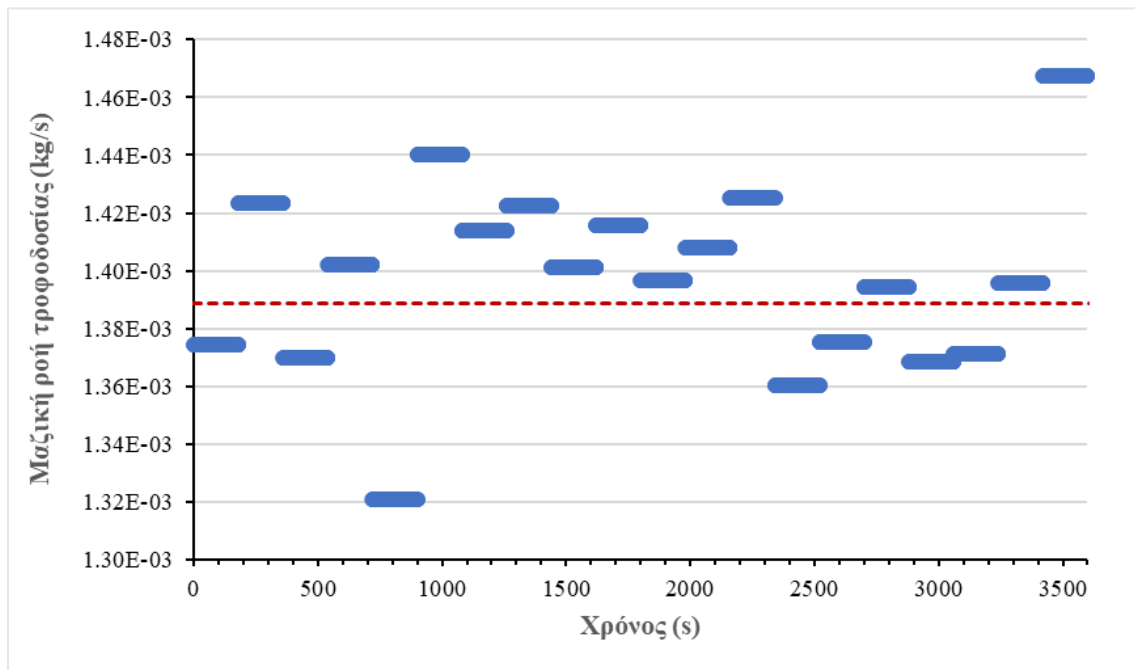
Στο διάγραμμα αυτό (Σχήμα 3.7), παρατηρείται ότι η ποσότητα της δραστικής στα δισκία που προκύπτουν, είναι αρκετά ευαίσθητη στις διακυμάνσεις του τροφοδότη της. Μέχρι και το εύρος $\pm 60\%$, δεν παράγονται δισκία εκτός προδιαγραφών, όσον αφορά την συγκέντρωσή τους σε API. Σε επίπεδο $\pm 80\%$, το προϊόν που προκύπτει είναι εκτός των ορίων. Εάν τα όρια που τεθούν είναι πιο στενά και συγκεκριμένα της τάξεως του $\pm 5\%$, τότε ακόμα και διακυμάνσεις με εύρος $\pm 50\%$, οδηγούν σε προϊόντα εκτός προδιαγραφών, ενώ η μάζα τους στο ίδιο επίπεδο είναι αποδεκτή. Σίγουρα η στοχαστική προσομοίωση και η τυχαία επιλογή των τιμών, οδηγεί κάθε φορά σε διαφορετική συμπεριφορά της παραγωγής, ωστόσο αποτελεί μια ενδεικτική εικόνα για τις αστοχίες του προϊόντος.

3.2.2. Παρασυρόμενη μεταβλητότητα (drifting variability)

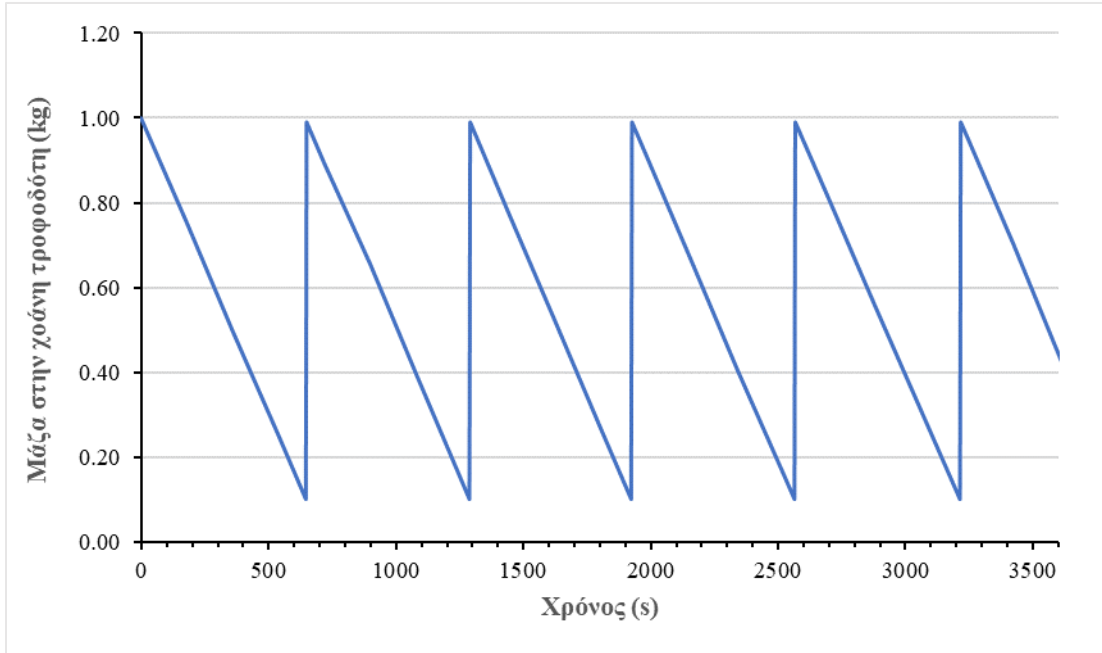
Στην συνέχεια εξετάζεται η περίπτωση της παρασυρόμενης μεταβλητότητας. Αυτός ο τύπος μεταβλητότητας οφείλεται σε διακοπόμενους τερματισμούς ή εκκινήσεις ή κατά την διάρκεια επαναπλήρωσης του τροφοδότη. Η προσομοίωση πραγματοποιείται με την εισαγωγή διακυμάνσεων στις μαζικές ροές τροφοδοσίας, οι οποίες παίρνουν τιμές από μια κανονική

κατανομή, που περιέχει την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Κάθε διακύμανση διαφέρει από την τιμή της μέσης τιμής μαζικής ροής κατά μια τυπική απόκλιση 1%, 3% και 5% και παραμένει εκεί για χρονικό διάστημα 1min, 3min και 5min. Αυτό επιτυγχάνεται με την λειτουργία SCHEDULE του προγράμματος και των εντολών PARALLEL, SEQUENCE, REASSIGN. Η παραγωγικότητα ορίστηκε πάλι 50 kg/h κι όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές ορίζονται όπως στις προσομοιώσεις της θορυβώδους μεταβλητότητας.

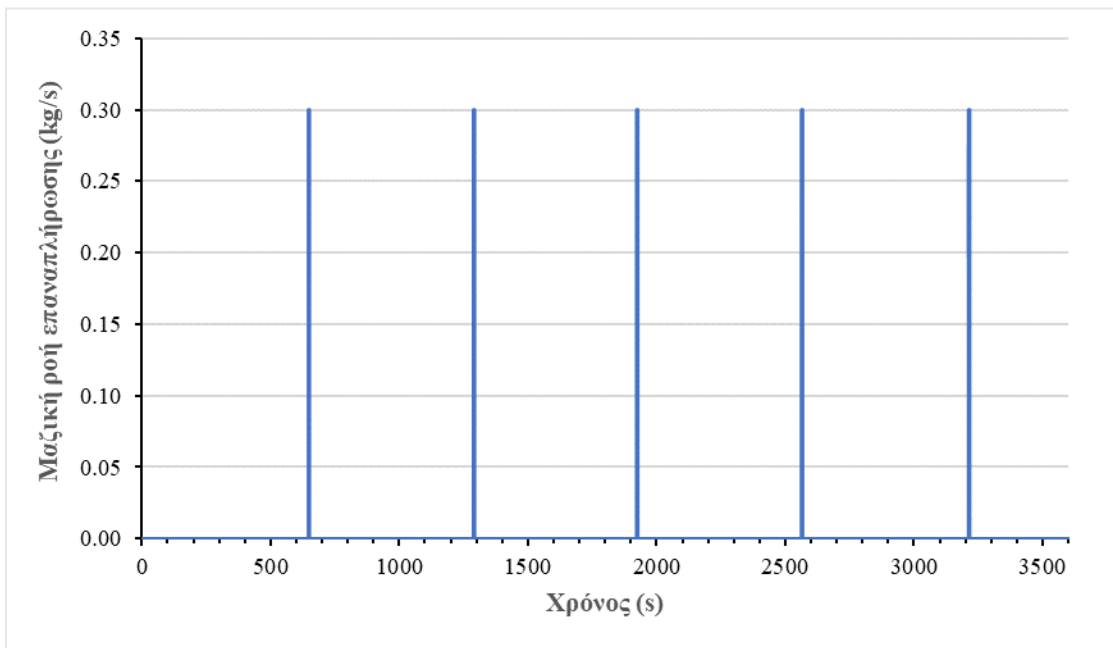
Αρχικά παρουσιάζεται η απόκριση του τροφοδότη της δραστικής ουσίας API για διακυμάνσεις στην μαζική ροή τροφοδοσίας του με τυπική απόκλιση 3% από την επιθυμητή τιμή ,που η κάθε μία διαρκεί για 3 min, στο Σχήμα 3.8.



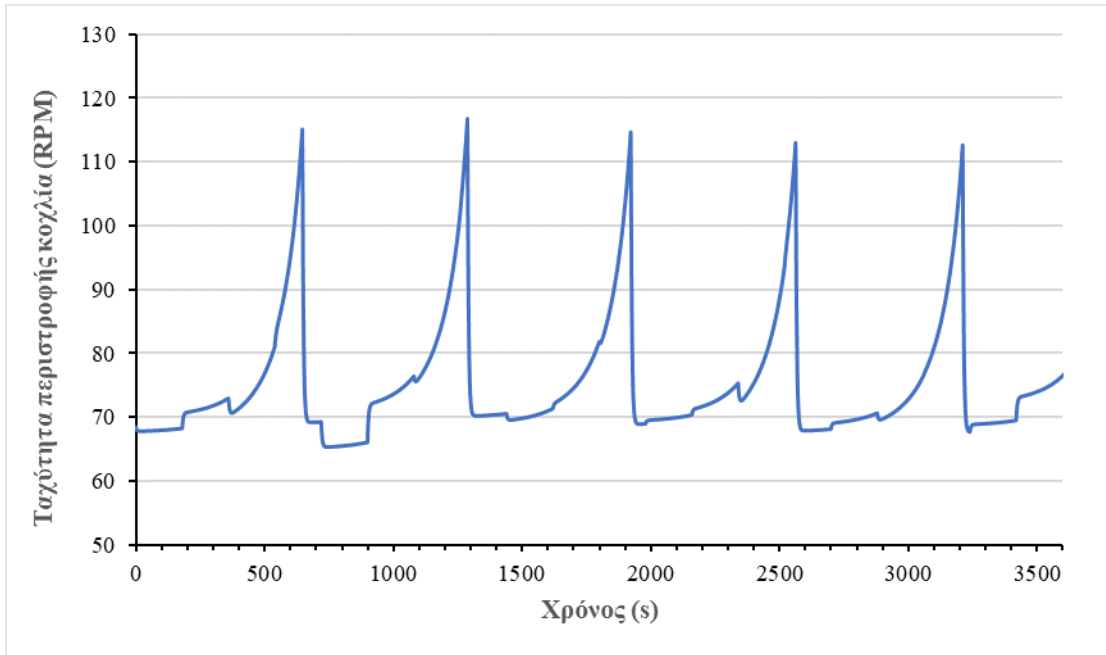
Σχήμα 3.8: Προφίλ μαζικής ροής τροφοδοσίας των τροφοδοτών στις συσκευές ανάμιξης (με κόκκινη γραμμή συμβολίζεται η επιθυμητή τιμή της τροφοδοσίας)



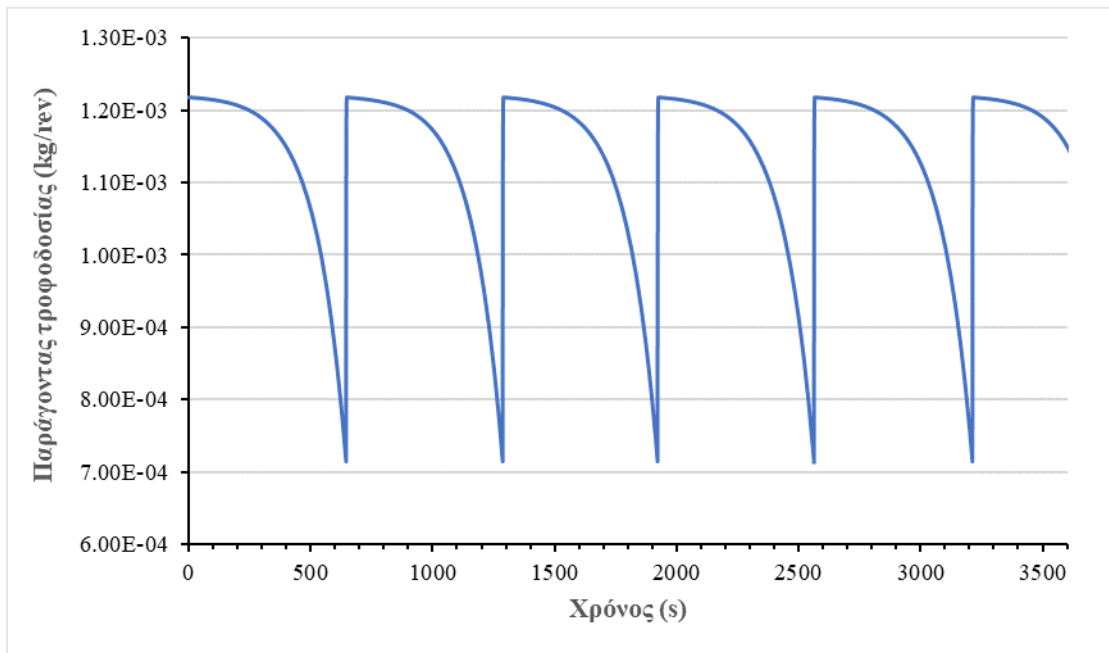
Σχήμα 3.9: Απόκριση συσσώρευσης μάζας στην χοάνη του τροφοδότη API με τις διαδοχικές επαναπληρώσεις



Σχήμα 3.10: Προφίλ μαζικής ροής επαναπλήρωσης του τροφοδότη API



Σχήμα 3.11: Προφίλ ταχύτητας περιστροφής κοχλίας

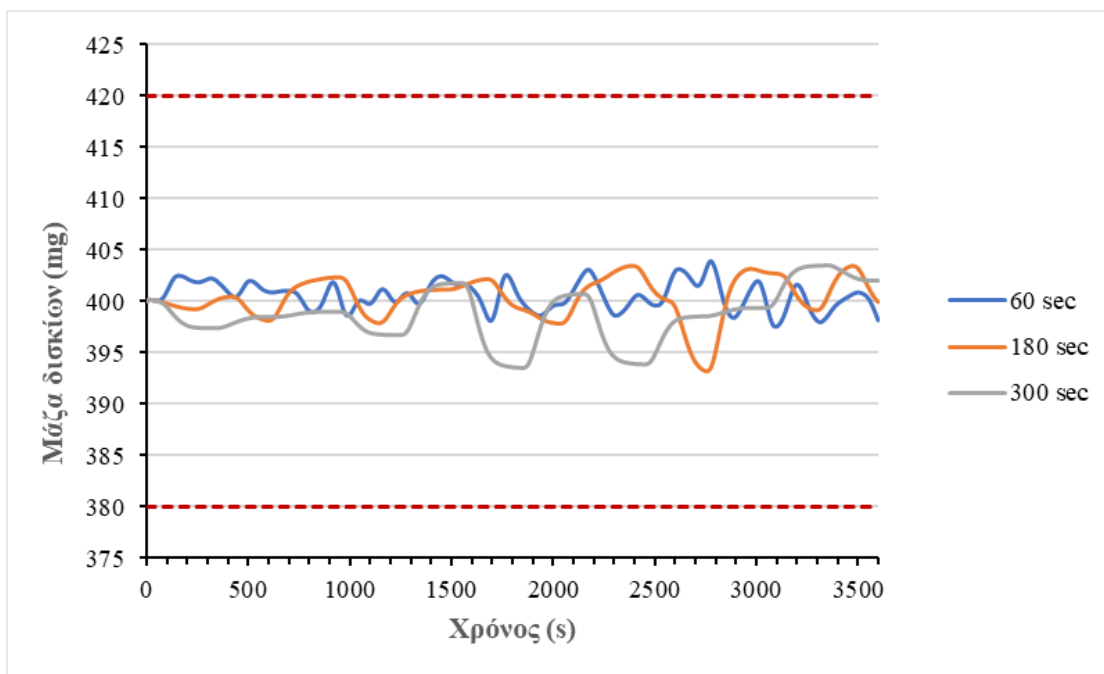


Σχήμα 3.12: Προφίλ παράγοντα τροφοδοσίας

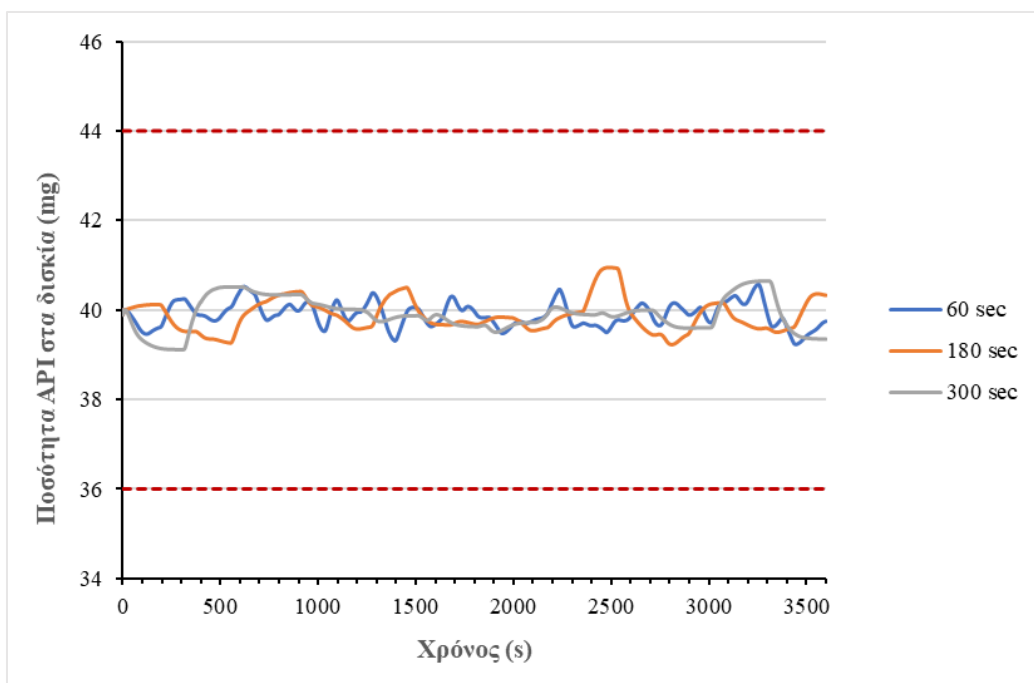
Όλα τα παραπάνω διαγράμματα (Σχήμα 3.9 - Σχήμα 3.12) συνοψίζουν το προφίλ λειτουργίας ενός τροφοδότη του συστήματος, συγκεκριμένα της δραστικής ουσίας, κατά την προσομοίωση. Η μάζα στην χοάνη με την πάροδο του χρόνου, μειώνεται γραμμικά και

προσεγγίζει το όριο, στο οποίο γίνεται η επαναπλήρωση. Η διαδικασία αυτή συνεχίζει μέχρι και το τέλος του χρονικού ορίζοντα. Το προφίλ του παράγοντα τροφοδοσίας μειώνεται μη γραμμικά, ενώ μειώνεται και η διαθέσιμη μάζα στην χοάνη κι επανέρχεται όταν η χοάνη γεμίσει με υλικό. Σε όλη αυτή την πορεία μεταβολής του παράγοντα τροφοδοσίας, η ταχύτητα περιστροφής του κοχλία, μεταβάλλεται με τέτοιο τρόπο, ώστε να διατηρεί την μαζική ροή τροφοδοσίας στα επιθυμητά επίπεδα και στις επιλεγθείσες τιμές. Οι μικρές διακυμάνσεις στην ταχύτητα περιστροφής οφείλονται στο προφίλ που ακολουθεί η μαζική ροή τροφοδοσίας.

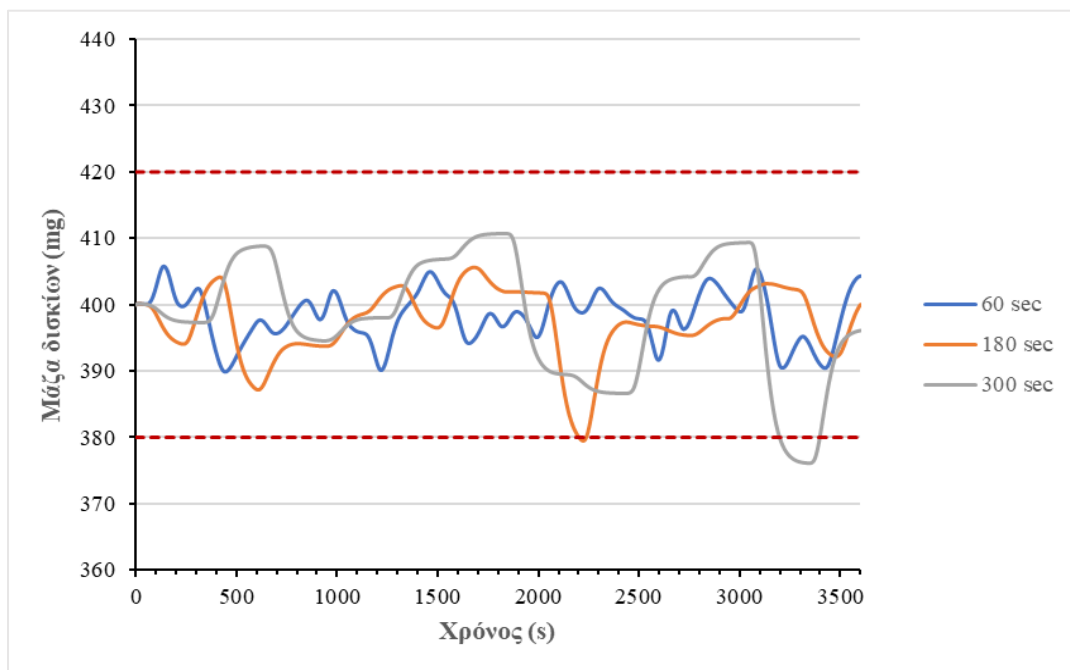
Στην συνέχεια παρουσιάζονται τα διαγράμματα της επιρροής των διακυμάνσεων διαφόρων αποκλίσεων και χρονικής διάρκειας, τόσο στην μάζα των δισκίων, όσο και στην ποσότητά τους σε δραστική ουσία (Σχήμα 3.13 - Σχήμα 3.18). Τα επιτρεπτά όρια που τίθενται και σε αυτού του είδους τις διακυμάνσεις είναι για την μάζα $\pm 5\%$ από την τιμή των 400 mg, ενώ στη συγκέντρωση API $\pm 10\%$, από την τιμή των 40 mg.



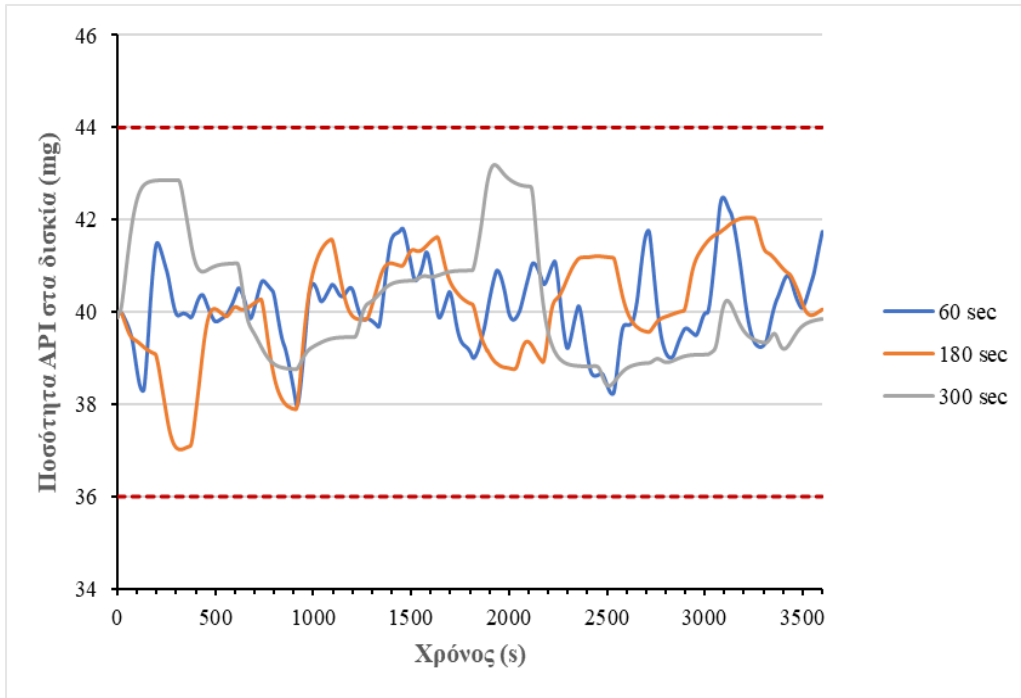
Σχήμα 3.13: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 1% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην μάζα των δισκίων



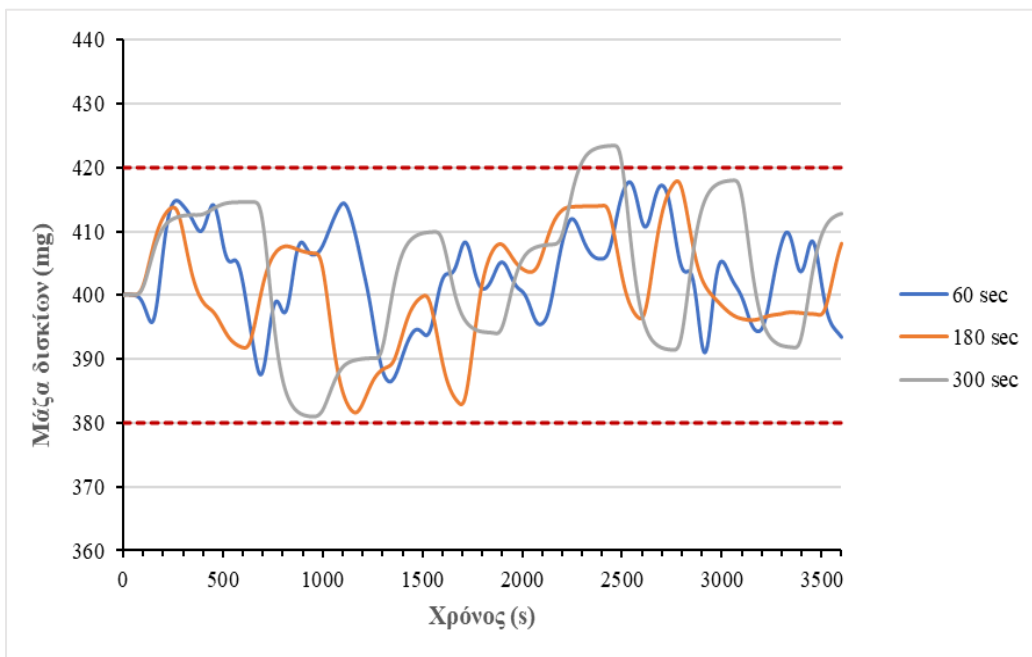
Σχήμα 3.14: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 1% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην ποσότητα των δισκίων σε API



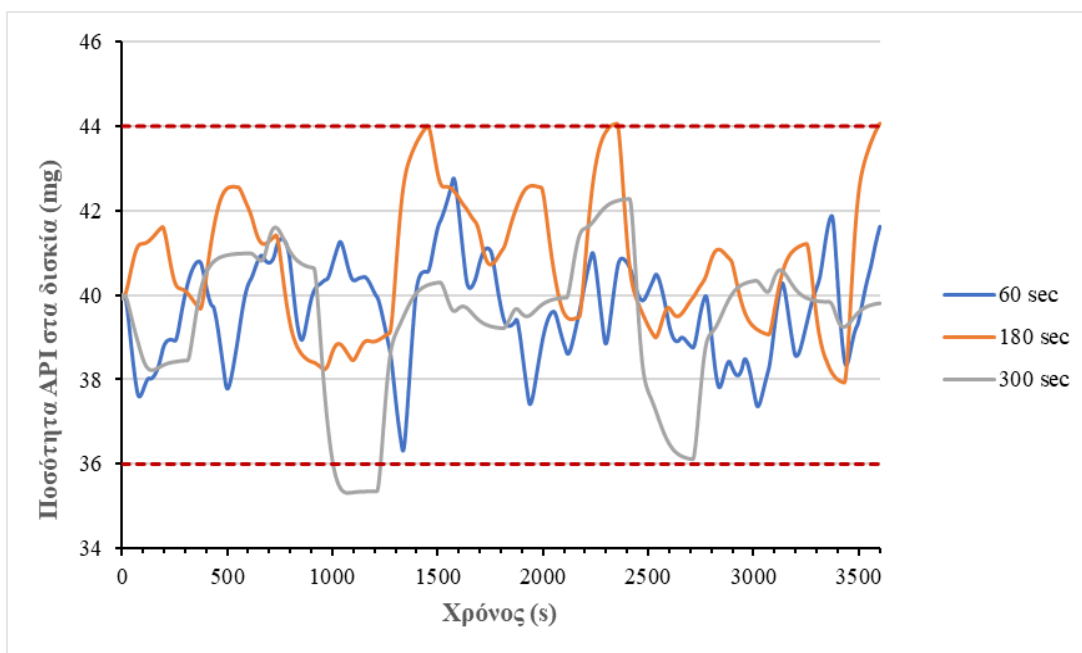
Σχήμα 3.15: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 3% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην μάζα των δισκίων



Σχήμα 3.16: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 3% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην ποσότητα των δισκίων σε API



Σχήμα 3.17: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 5% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην μάζα των δισκίων



Σχήμα 3.18: Επίδραση διαταραχών τυπικής απόκλισης 5% διαφορετικής χρονικής διάρκειας, στην ποσότητα των δισκίων σε API

Όπως είναι εμφανές, από τις αποκρίσεις της μάζας των δισκίων και της ποσότητας της δραστικής ουσίας σε αυτά, κατά την διάρκεια διακυμάνσεων διαφορετικής τυπικής απόκλισης και χρονικής διάρκειας, οι αποκλίσεις από τις επιθυμητές τιμές αυξάνονται ενώ αυξάνεται η τυπική απόκλιση και η χρονική διάρκεια της διαταραχής. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στην βιβλιογραφία (Galbraith et al., 2019), η μεγαλύτερη χρονική περίοδος που χρησιμοποιήθηκε, προκάλεσε μεγαλύτερες αποκλίσεις από την επιθυμητή τιμή της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας. Παρατηρείται ότι για η μάζα των δισκίων βγαίνει εκτός προδιαγραφών για τυπική απόκλιση 3% και διάρκεια 300 sec, ενώ για 5% τυπική απόκλιση διάρκειας 300 sec, παράγονται δισκία μη αποδεκτά, τόσο ως προς την μάζα όσο κι ως προς την συγκέντρωσή τους σε δραστική. Και σε αυτή την περίπτωση, οι προσομοιώσεις εκτελούνται με στοχαστικό τρόπο. Ο σκοπός είναι η απεικόνιση διαταραχών που μπορούν να συμβούν στην πραγματική λειτουργία μιας τέτοιας παραγωγής και η αξιολόγησή της ως προς την τήρηση των προδιαγραφών που τίθενται.

Στην συνέχεια γίνονται προσομοιώσεις με σταθερή τυπική απόκλιση 3% και χρονικής διάρκειας των διαταραχών 180 sec, για διαφορετικές παραγωγικότητες και ταχύτητες ανάμιξης της πρώτης συσκευής ανάμιξης. Έτσι έχοντας ως κριτήριο την επιθυμητή μάζα των δισκίων 400 mg και την επιθυμητή συγκέντρωση σε δραστική ουσία 40 mg, υπολογίζεται η σχετική τυπική απόκλιση των

παραπάνω μεγεθών. Δημιουργούνται διαγράμματα περιγραμμάτων (contour plots) και αξιολογείται σε ποιες συνθήκες λειτουργίας της μονάδας, υπάρχει μεγαλύτερη απόκλιση από τις επιθυμητές τιμές των προδιαγραφών. Για την δημιουργία των διαγραμμάτων, χρησιμοποιήθηκε κώδικας γραμμένος στην γλώσσα προγραμματισμού Python, με την βοήθεια ορισμένων βιβλιοθηκών και παρατίθεται στο Παράρτημα. Τα δεδομένα για την κατασκευή των διαγραμμάτων δίνονται στον Πίνακα 3.4.

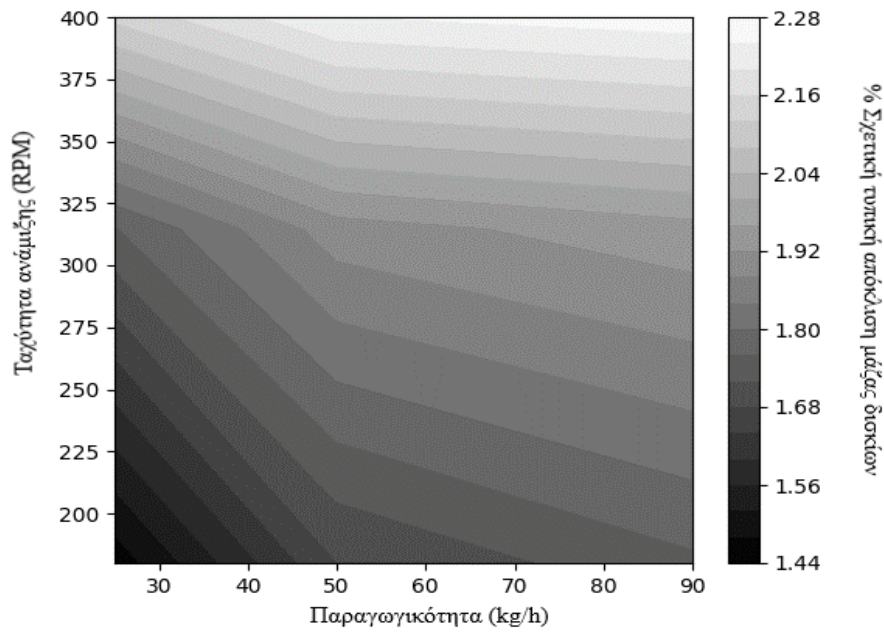
Στην εξίσωση 3.1 ο όρος σ εκφράζει την τυπική απόκλιση στις μετρήσεις του μεγέθους και ο όρος \bar{C} είναι η μέση τιμή του μεγέθους. Στην εξίσωση 3.2 C_n είναι η τιμή του μεγέθους της n -οστής μέτρησης και N_p είναι ο αριθμός των μετρήσεων που λήφθηκαν.

$$RSD = \frac{\sigma}{\bar{C}} \quad (3.1)$$

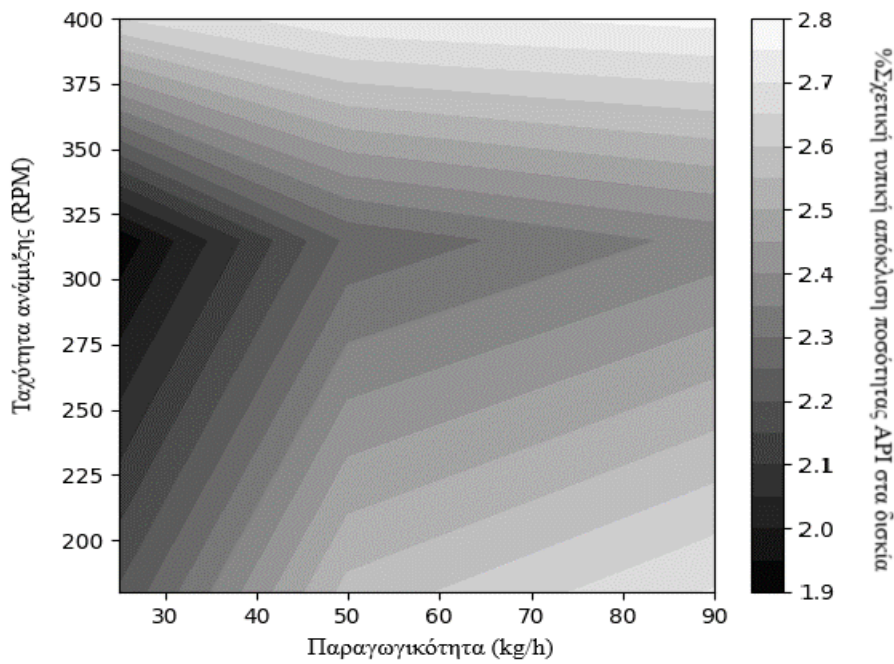
$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_1^{N_p} (C_n - \bar{C})^2}{N_p - 1}} \quad (3.2)$$

Πίνακας 3.4: Δεδομένα και υπολογισμοί σχετικής τυπικής απόκλισης

Παραγωγικότητα (kg/h)	Ταχύτητα ανάδευσης συσκευής ανάμιξης 1 (RPM)	%Σχετική τυπική απόκλιση ποσότητας δραστικής	%Σχετική τυπική απόκλιση μάζας δισκίων
25	180	2.20	1.45
25	315	2.57	1.68
25	400	2.70	1.75
50	180	1.91	1.76
50	315	2.26	1.90
50	400	2.37	1.95
90	180	2.65	2.13
90	315	2.74	2.24
90	400	2.77	2.26



Σχήμα 3.19: Σχετική τυπική απόκλιση μάζας δισκίων για διάφορες συνθήκες λειτουργίας



Σχήμα 3.20: Σχετική τυπική απόκλιση ποσότητας δραστικής ουσίας για διάφορες συνθήκες λειτουργίας

Τα παραπάνω διαγράμματα (Σχήμα 3.19 – Σχήμα 3.20) δημιουργούν έναν σχεδιαστικό χώρο λειτουργίας της διεργασίας. Απεικονίζουν τις διάφορες περιοχές, όπου η σχετική τυπική απόκλιση της μάζας δισκίων και του της ποσότητας API στα δισκία, παίρνουν την μέγιστη και ελάχιστη τιμή. Παρατηρείται γενικότερα μείωση της σχετικής τυπικής απόκλισης όταν η ταχύτητα ανάδευσης βρίσκεται κάτω από 320 RPM και η παραγωγικότητα κάτω από 50 kg/h. Δηλαδή οι διαταραχές στο σύστημα εξομαλύνονται σε πιο ήπιες συνθήκες λειτουργίας. Η παρατήρηση αυτή επικυρώνεται και βιβλιογραφικά, όπου αναφέρεται ότι στο επίπεδο των 315 RPM, παράγεται λιγότερο υλικό εκτός προδιαγραφών για μια δεδομένη παραγωγικότητα, καθώς κι ότι με μείωση της παραγωγικότητας, μειώνεται και η παραγωγή υλικού εκτός προδιαγραφών (Galbraith et al., 2019).

3.3. Μελέτη δισκιοποιητικής συσκευής

Το στάδιο της συμπίεσης των δισκίων αποτελεί σημαντικό σημείο για τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά αυτών. Χαρακτηριστικά όπως η αντοχή σε εφελκυσμό, το πάχος των δισκίων και η σκληρότητα είναι μερικές από τις βασικές προδιαγραφές για τις οποίες ελέγχονται τα δισκία. Η βάση για τους υπολογισμούς των παραπάνω μεγεθών είναι η σχετική πυκνότητα των δισκίων, η οποία μπορεί να προσδιοριστεί από τις εξισώσεις 2.36 – 2.40. Μάλιστα η εξίσωση 2.40 είναι η μόνη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για προσομοιώσεις, αφού μπορεί να αποδώσει μεταβολές των μαζικών ροών τροφοδοσίας στα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων, μέσω της αρχικής σχετικής πυκνότητας του μίγματος. Οι υπόλοιπες εξισώσεις μπορούν φυσικά, να προβλέψουν την συμπεριφορά της σχετικής πυκνότητας σε συνάρτηση με την πίεση, αλλά δεν συνδέονται με κάποια μεταβλητή της διεργασίας. Η ανάλυση της διεργασίας της συμπίεσης του μίγματος σκόνης σε δισκία, γίνεται τόσο με κλασσικές προσομοιώσεις, όσο και με χρήση της λειτουργίας Global System Analysis του προγράμματος και συγκεκριμένα του είδους Uncertainty Analysis.

Μια ανάλυση αβεβαιότητας (Uncertainty Analysis) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί ποια επίδραση έχει η αβεβαιότητα των παραγόντων στην αβεβαιότητα των αποκρίσεων. Αυτό το είδος ανάλυσης μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη μέθοδο Monte Carlo. Η μέθοδος Monte Carlo εκτελεί πολλαπλές προσομοιώσεις με ντετερμινιστικούς ή/και πιθανοτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα αυτών των αξιολογήσεων χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για τον προσδιορισμό της αβεβαιότητας στις αποκρίσεις. Η μέθοδος αυτή είναι κατάλληλη για κάθε τύπο μοντέλου, ανεξαρτήτως πολυπλοκότητας. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος

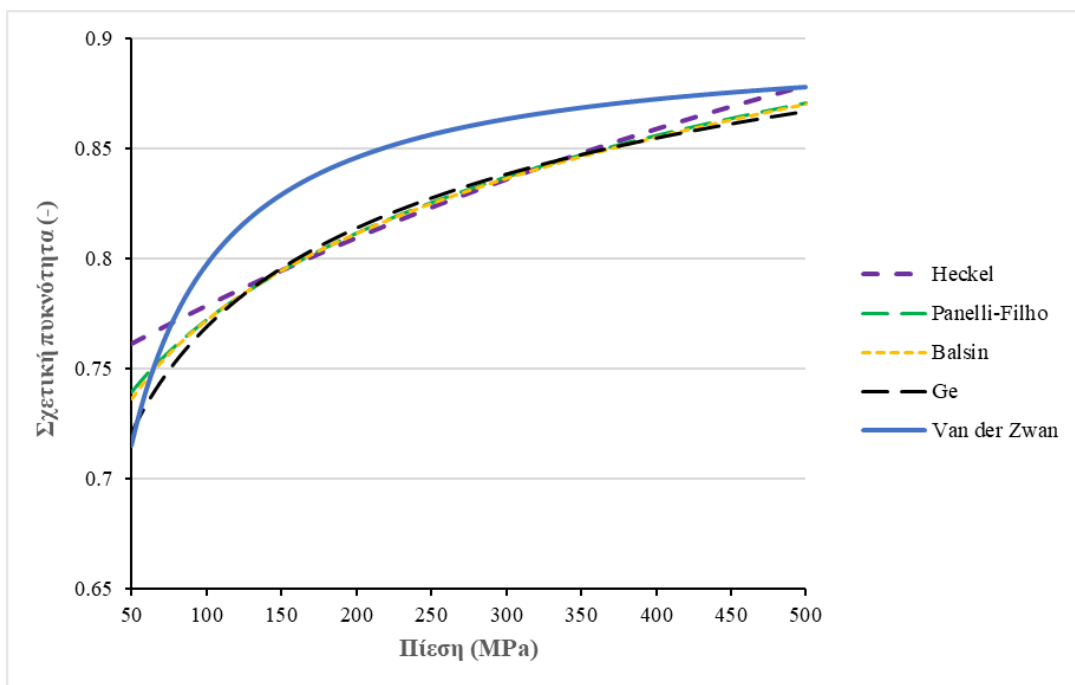
δημιουργίας δείγματος Quasi-random (Sobol) Sampling και ο αριθμός σεναρίων αβεβαιότητας ορίστηκε στα 1500. Στην συνέχεια ορίστηκαν οι παράγοντες και οι αποκρίσεις και εκτελέστηκαν οι προσομοιώσεις.

3.3.1. Σχετική πυκνότητα και πορώδες

Στην ενότητα αυτή αναλύεται η συμπεριφορά της σχετικής πυκνότητας και του πορώδους των δισκίων σε συνάρτηση με την πίεση. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω για την σχετική πυκνότητα χρησιμοποιούνται εμπειρικές εκφράσεις και για τον υπολογισμό του πορώδους η εξίσωση 2.42. Έτσι για ένα εύρος πιέσεων 50-500 MPa, δημιουργούνται διαγράμματα απόκρισης των εμπειρικών εξισώσεων. Οι παράμετροι για κάθε εξίσωση συγκεντρώνονται και αναγράφονται στον Πίνακα 3.5 (Galbraith et al., 2019). Η παραγωγικότητα της διεργασίας σε αυτές τις προσομοιώσεις είναι σταθερή στα 50 kg/h και οι μαζικές ροές τροφοδοσίας, παραμένουν σταθερές χωρίς διακυμάνσεις. Οι ταχύτητες ανάδευσης ορίζονται για την πρώτη και δεύτερη συσκευή ανάμιξης στα 315 RPM και 210 RPM αντίστοιχα.

Πίνακας 3.5: Παράμετροι εξισώσεων σχετικής πυκνότητας

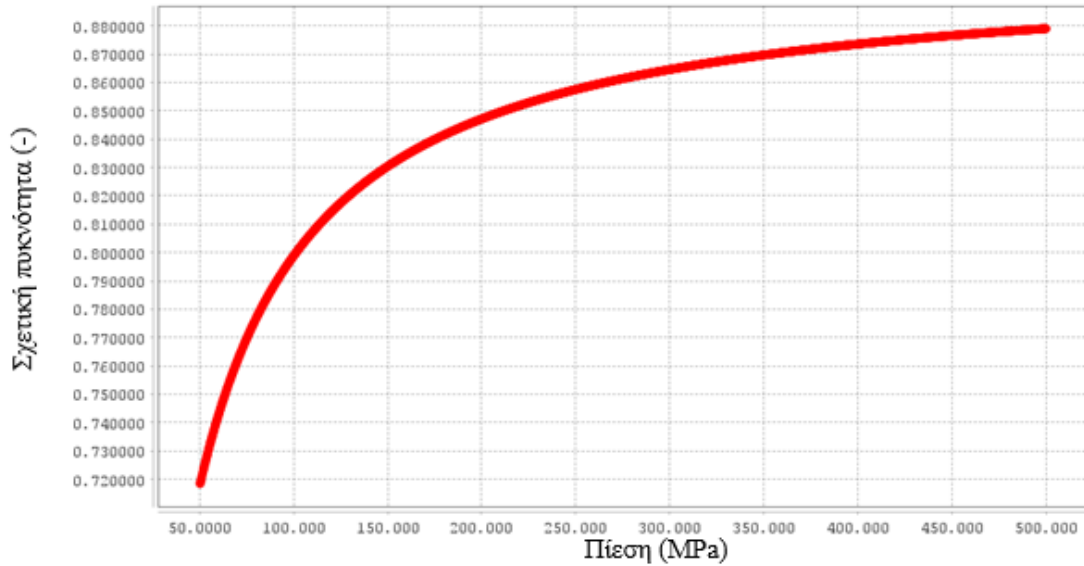
Εξίσωση	Παράμετρος	Τιμή (-)	Παράμετρος	Τιμή (-)
Heckel	a ₁	0.0015	b ₁	1.3580
Panelli-Filho	a ₂	0.0458	b ₂	1.0205
Balshin	a ₃	-0.0905	b ₃	1.7117
Ge	a ₄	0.198	b ₄	-0.2303
Van der Zwan-Siskens	a ₅	23.181	b ₅	0.8346



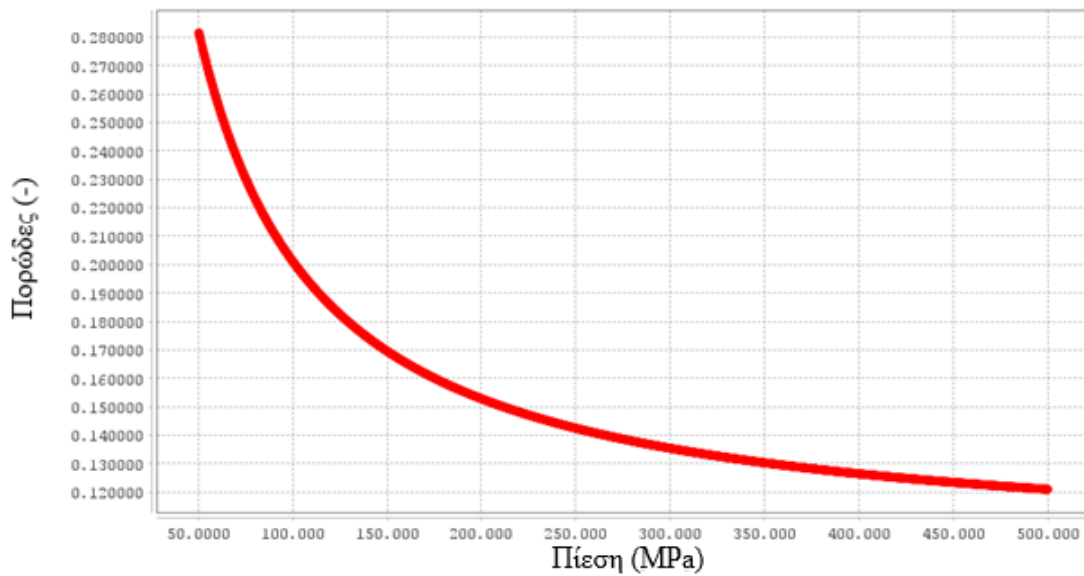
Σχήμα 3.21: Απόκριση εμπειρικών εξισώσεων σχετικής πυκνότητας σε μεταβολές της πίεσης

Παρατηρείται στο Σχήμα 3.21, μια μη γραμμική αύξηση της σχετικής πυκνότητας, όσο η πίεση αυξάνεται. Οι εξισώσεις που δεν εξαρτώνται από μεταβλητές της διεργασίας, πέραν της πίεσης, ακολουθούν την ίδια πορεία και σε ορισμένα εύρη πίεσης, ταυτίζονται. Από την άλλη η εξίσωση Van der Zwan and Siskens, δείχνει να έχει μια απόκλιση από τις υπόλοιπες καμπύλες. Αυτό κατά κύριο λόγο συμβαίνει, λόγω της σύνδεσής της με την αρχική σχετική πυκνότητα, η οποία είναι μια μεταβλητή της διεργασίας και υπολογίζεται μέσω της εξίσωσης 2.35 κατά την προσομοίωση ($D_0 = 0.41$). Παρόμοια απόκριση των εμπειρικών εξισώσεων σημειώνεται στην βιβλιογραφία, τόσο σε ποιοτικό όσο και ποσοτικό επίπεδο (Galbraith et al., 2019). Οι πιθανές διαφορές οφείλονται, κυρίως στον τρόπο υπολογισμού της αρχικής σχετικής πυκνότητας, ο οποίος στην συγκεκριμένη εργασία δεν αναφέρεται, αλλά και στην πυκνότητα κύριας μάζας του μίγματος, η οποία στην βιβλιογραφική παραπομπή είναι 560 kg/m^3 , ενώ στην προκειμένη περίπτωση 547 kg/m^3 .

Στην συνέχεια εξετάζεται μεμονωμένα η εξίσωση Van der Zwan-Siskens και με την μέθοδο των αναλύσεων αβεβαιότητας, στο ίδιο εύρος πίεσης. Έτσι δημιουργούνται τα παρακάτω διαγράμματα (Σχήμα 3.22 – Σχήμα 3.23).



Σχήμα 3.22: Απόκριση εξίσωσης Van der Zwan-Siskens σε μεταβολές της πίεσης



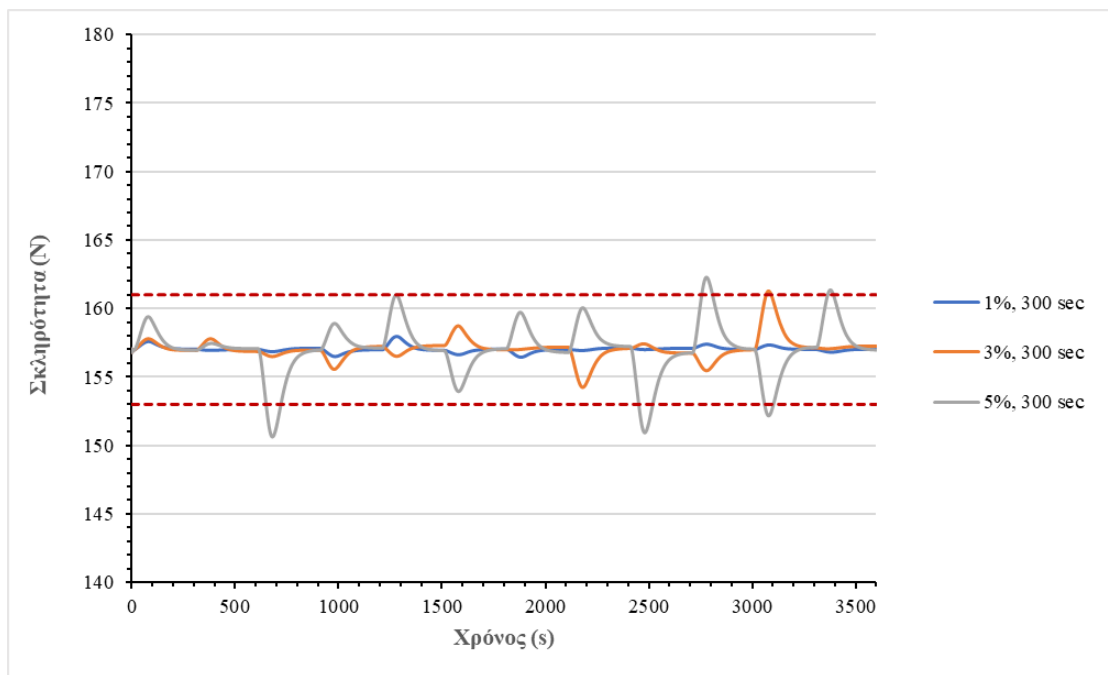
Σχήμα 3.23: Μεταβολή του πορώδους σε συνάρτηση με την πίεση

Η σχετική πυκνότητα και με αυτή την ανάλυση, προβλέπεται ποιοτικά και ποσοτικά όπως και στο Σχήμα 3.21. Το πορώδες, όπως ήταν αναμενόμενο μεταβάλλεται αντίθετα από την σχετική πυκνότητα.

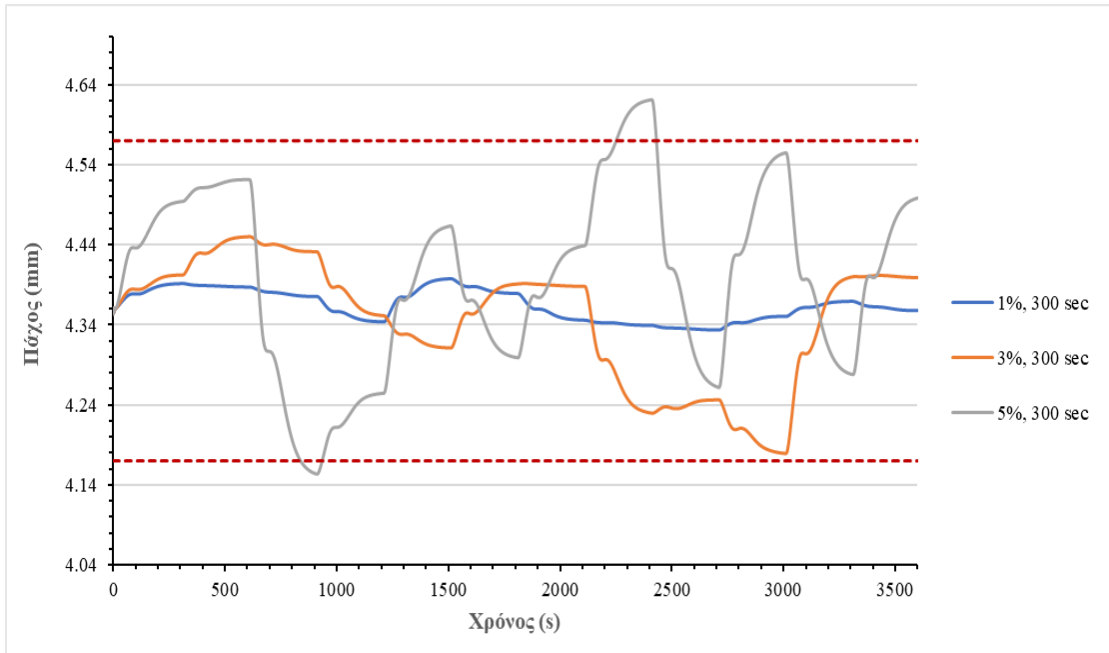
3.3.2. Σκληρότητα και πάχος δισκίων

Σε αυτό το κεφάλαιο, θα αναλυθεί ένα πολύ βασικό ποιοτικό χαρακτηριστικό, η σκληρότητα των δισκίων και συγκεκριμένα η επίδραση που έχουν οι μεταβολές στις μαζικές ροές

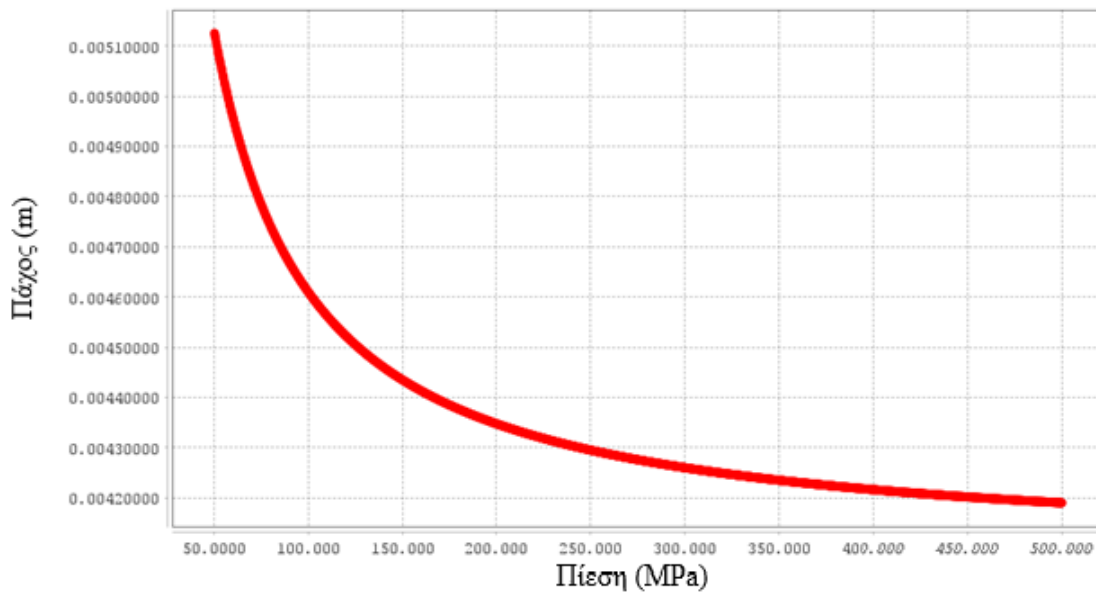
τροφοδοσίας των συστατικών σε αυτό, καθώς και η επίδραση της πίεσης. Εξετάζεται και η επίδραση των διαταραχών των μαζικών ροών τροφοδοσίας στο πάχος των δισκίων. Όσον αφορά την επίδραση των διαταραχών των τροφοδοτών στα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων, γίνονται στοχαστικές προσομοιώσεις. Αποδίδονται τιμές στις μαζικές ροές τροφοδοσίας των συστατικών από μια κανονική κατανομή με τυπική απόκλιση 1%, 3%, 5% από την επιθυμητή τιμή ανά 300 sec. Η παραγωγικότητα της διεργασίας ορίζεται 50 kg/h, οι ταχύτητες ανάδευσης είναι 315 RPM και 210 RPM για την πρώτη και δεύτερη συσκευή ανάμιξης, η εξίσωση που χρησιμοποιείται για την σχετική πυκνότητα είναι η 2.40 και για την σκληρότητα η 2.41. Οι παράμετροι της εξίσωσης 2.41 αναγράφονται στον Πίνακα 3.1. Το πάχος των δισκίων υπολογίζεται μέσω των εξισώσεων γεωμετρίας 2.47-2.49. Η πίεση ορίζεται στα 190 MPa και η διάμετρος των δισκίων στα 10 mm. Η επιθυμητή τιμή για την σκληρότητα των δισκίων είναι 157.0 N και για το πάχος τους 4.37 mm. Τα όρια αποδοχής των συγκεκριμένων προδιαγραφών είναι ± 24.5 N και ± 0.20 mm αντίστοιχα (Holman et al., 2021).



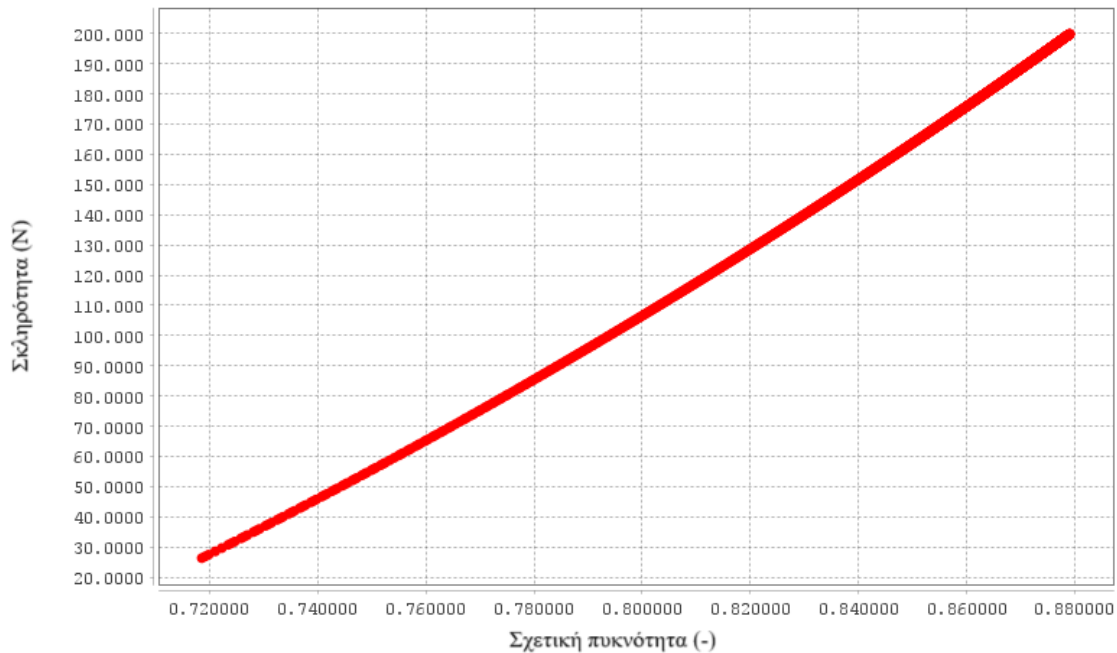
Σχήμα 3.24: Σκληρότητα δισκίων σε μεταβολές, διαφορετικής τυπικής απόκλισης, της μαζικής ροής τροφοδοσίας των συστατικών



Σχήμα 3.25: Πάχος δισκίων σε μεταβολές, διαφορετικής τυπικής απόκλισης, της μαζικής ροής τροφοδοσίας των συστατικών



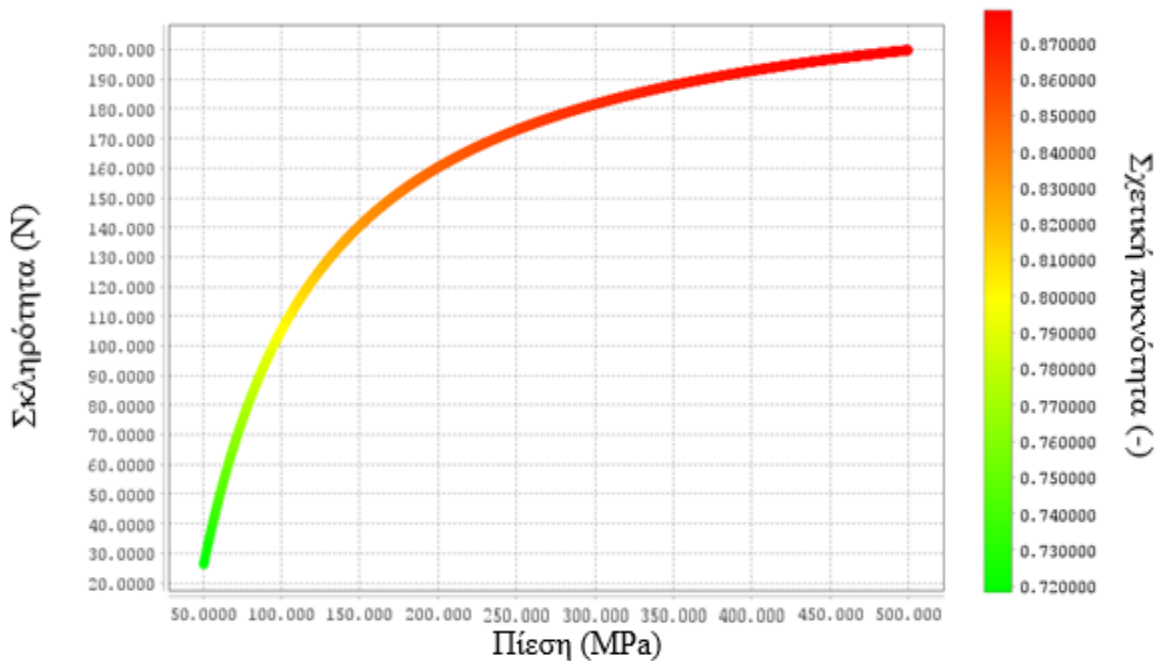
Σχήμα 3.26: Πάχος δισκίων σε συνάρτηση με την πίεση



Σχήμα 3.27: Σκληρότητα δισκίων συναρτήσει σχετικής πυκνότητας

Από τα Σχήμα 3.24 και Σχήμα 3.25 παρατηρείται η δημιουργία προϊόντων εκτός προδιαγραφών, όταν η τυπική απόκλιση αγγίζει το 5%. Ενώ για την περίπτωση της σκληρότητας ήδη από το επίπεδο απόκλισης 3%, δημιουργούνται οριακά μη αποδεκτά προϊόντα

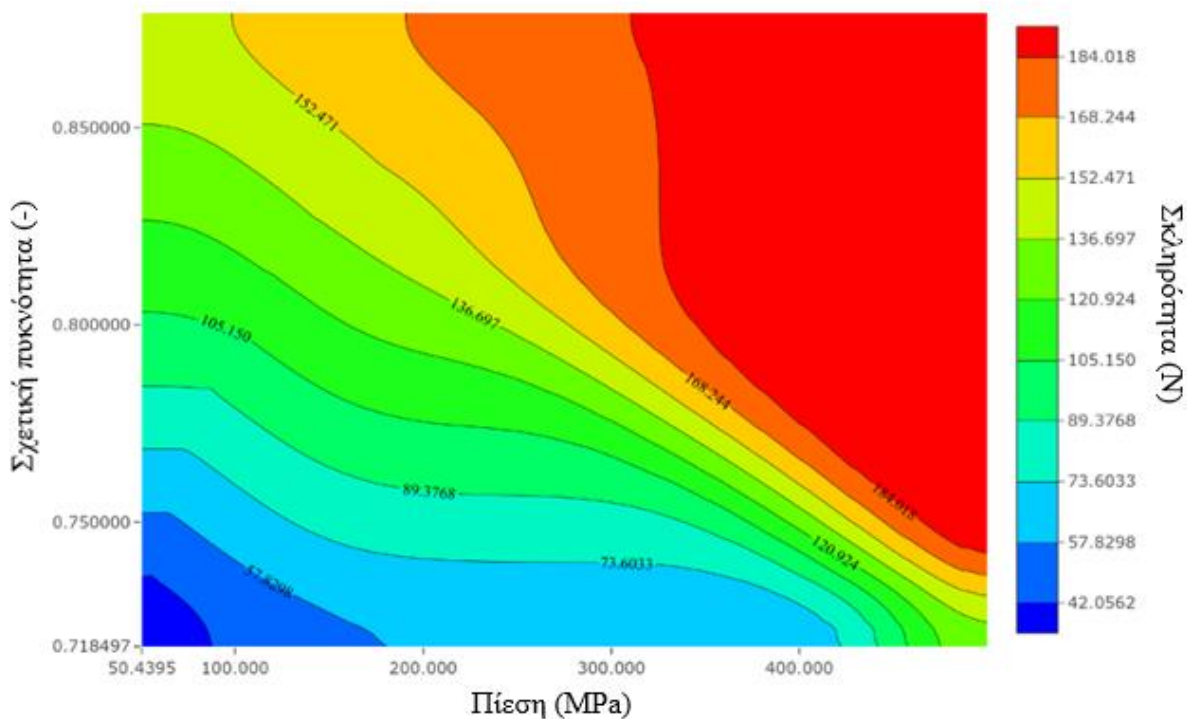
Στο Σχήμα 3.26 παρατηρείται η μη γραμμική μείωση του πάχους των δισκίων, ενώ η πίεση αυξάνεται. Η συμπεριφορά αυτή είναι αναμενόμενη, αφού η αύξηση της πίεσης μειώνει το πορώδες. Στο Σχήμα 3.27 απεικονίζεται η γραμμική εξάρτηση της σκληρότητας και της σχετικής πυκνότητας. Όσο η σχετική πυκνότητα αυξάνεται και το πορώδες μειώνεται, τόσο αυξάνεται και η σκληρότητα των δισκίων. Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να επαληθευτεί ποσοτικά και ποιοτικά με τις αναφορές στην βιβλιογραφία (Galbraith et al., 2019).



Σχήμα 3.28: Σκληρότητα και σχετική πυκνότητα σε συνάρτηση με την πίεση

Στο Σχήμα 3.28 φαίνεται η μη γραμμική αύξηση της σκληρότητας με την πίεση. Εφόσον η σχετική πυκνότητα αυξάνεται κατά τον ίδιο τρόπο με την πίεση και η σχέση σκληρότητας και σχετικής πυκνότητας είναι γραμμική, προκύπτει αυτή η απόκριση. Επίσης και στο διάγραμμα αυτό φαίνεται ότι με αύξηση της σκληρότητας προκύπτει αύξηση της σχετικής πυκνότητας.

Στο Σχήμα 3.29 παρουσιάζεται ένας σχεδιαστικός χώρος, χωρισμένος σε διάφορες περιοχές λειτουργίας. Αφορά την σχετική πυκνότητα, την σκληρότητα και την πίεση. Οι περιοχές του χώρου είναι τα επίπεδα σκληρότητας σε πιέσεις 50-500 MPa. Έτσι με δεδομένη την πίεση και την σχετική πυκνότητα, είναι δυνατόν να προβλεφθεί η πιθανή σκληρότητα των δισκίων.

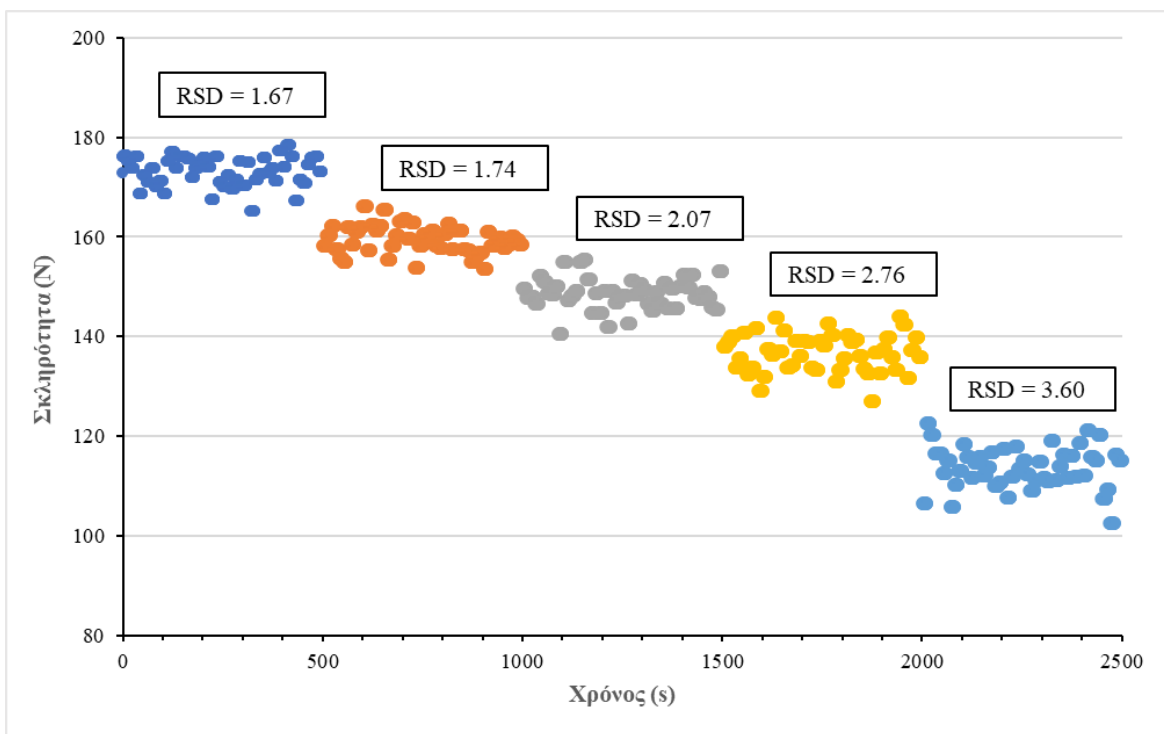


Σχήμα 3.29: Διάγραμμα περιγράμματος της σχετικής πυκνότητας και της σκληρότητας σε συνάρτηση με την πίεση

Εν συνεχεία, γίνονται στοχαστικές προσομοιώσεις στο στάδιο της συμπίεσης δισκίων. Δημιουργήθηκε μια κανονική κατανομή με τυπική απόκλιση 5% για κάθε επίπεδο πίεσης που επιλέχθηκε. Η προσομοίωση διαρκεί 500 sec για κάθε επίπεδο πίεσης, κι ανά 10 sec επιλέγεται τυχαία μια τιμή πίεσης από την κανονική κατανομή. Έπειτα για κάθε επίπεδο υπολογίζεται η σχετική τυπική απόκλιση των τιμών σκληρότητας (Πίνακας 3.6).

Πίνακας 3.6: Υπολογισμοί και αποτελέσματα σχετικής τυπικής απόκλισης σκληρότητας

Πίεση (MPa)	Μέση τιμή σκληρότητας	Τυπική απόκλιση	%Σχετική τυπική απόκλιση
250	173.09	2.89	1.67
200	159.44	2.78	1.74
170	148.56	3.08	2.07
140	136.68	3.78	2.76
110	113.71	4.09	3.60



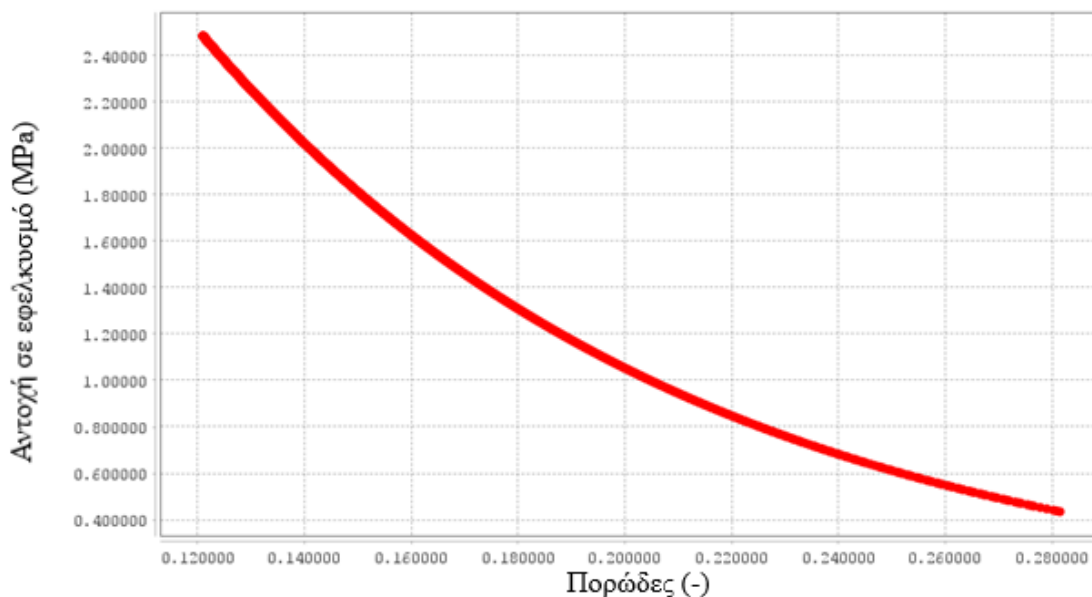
Σχήμα 3.30: Μετρήσεις σκληρότητας για κάθε επίπεδο κατανομής, με την % Σχετική τυπική απόκλιση

Το Σχήμα 3.30, απεικονίζει το μέγεθος της μεταβλητότητας της σκληρότητας σε κάθε επίπεδο πίεσης που επιλέχθηκε. Στις υψηλότερες πιέσεις, η απόκλιση των τιμών σκληρότητας μειώνεται. Στις χαμηλές πιέσεις αντίθετα, η σχετική τυπική απόκλιση αυξάνεται. Συνεπώς, η λειτουργία σε υψηλότερες πιέσεις θα πρέπει να παράγει λιγότερα δισκία εκτός προδιαγραφών, όταν η πίεση μεταβάλλεται. Η πίεση ή η δύναμη συμπίεσης εξαρτάται από την επιθυμητή σκληρότητα των δισκίων και δεν μπορεί να αλλάξει ανεξάρτητα, ώστε να μειώσει την μεταβλητότητα. Οι πληροφορίες αυτές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο στάδιο του σχεδιασμού της διαδικασίας, ώστε να καθοριστεί το επιτρεπτό εύρος σκληρότητας με τις προδιαγραφές που έχουν τεθεί. Ανάλογη απόκριση στις προσομοιώσεις υπάρχει και στην βιβλιογραφία (Galbraith et al., 2019).

3.3.3. Αντοχή σε εφελκυσμό

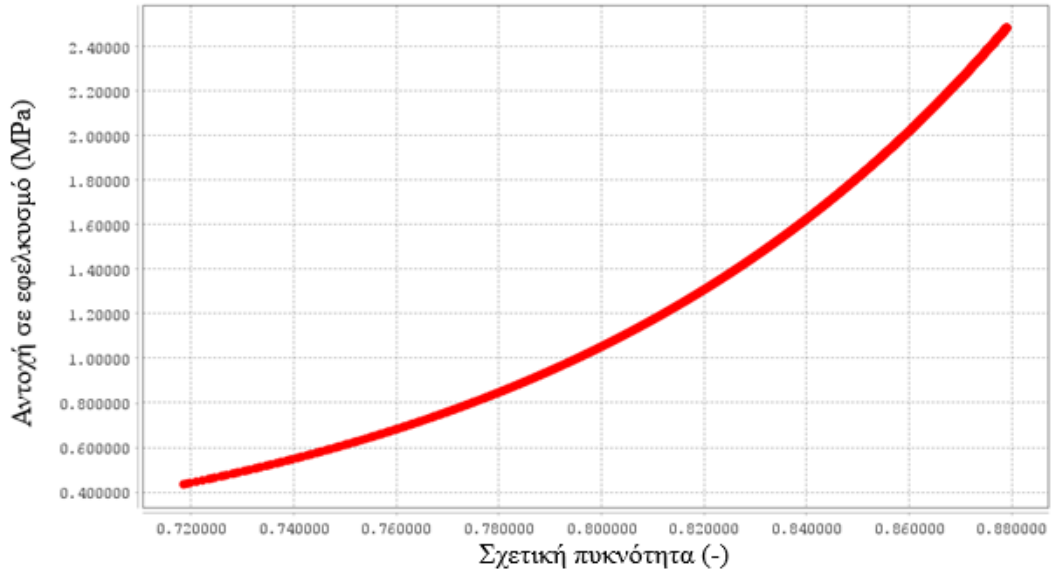
Η αντοχή σε εφελκυσμό είναι μια ακόμη σημαντική ποιοτική προδιαγραφή των δισκίων. Υπολογίζεται με την εξίσωση 2.43 και οι παράμετροι της εξίσωσης βρέθηκαν βιβλιογραφικά και δίνονται στον Πίνακα 3.1. Η ανάλυση της αντοχής σε εφελκυσμό, γίνεται με αναλύσεις αβεβαιότητας ως προς ορισμένες μεταβλητές του συστήματος. Η παραγωγικότητα ορίζεται 50

kg/h, οι υπόλοιπες συνθήκες είναι ίδιες με την ανάλυση σκληρότητας και πάχους των δισκίων και η εξίσωση υπολογισμού της σχετικής πυκνότητας είναι η Van der Zwan and Siskens. Γενικότερα μια αντοχή εφελκυσμού μεγαλύτερη από 1.7 MPa, είναι αρκετή ώστε να διασφαλίσει ότι ένα δισκίο είναι μηχανικά ανθεκτικό και ότι μπορεί να αντέξει την κατασκευή του και την μετέπειτα διανομή (Pitt & Heasley, 2013).

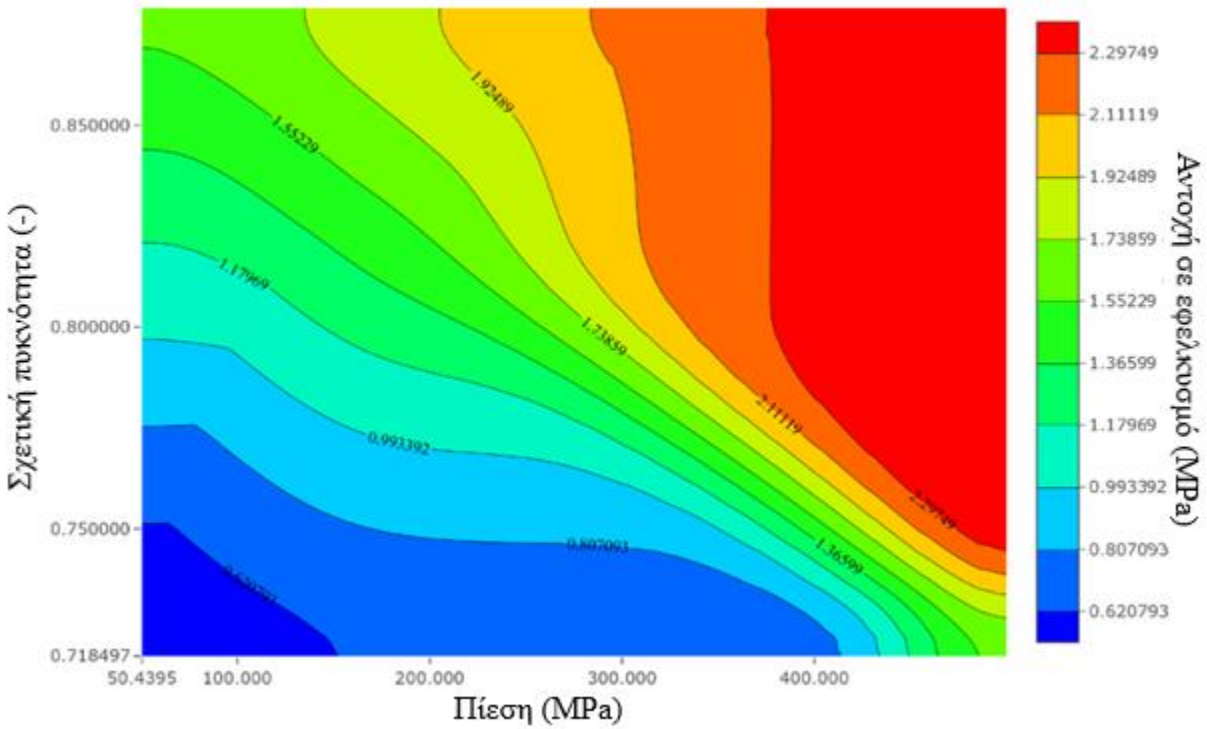


Σχήμα 3.31: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με το πορώδες

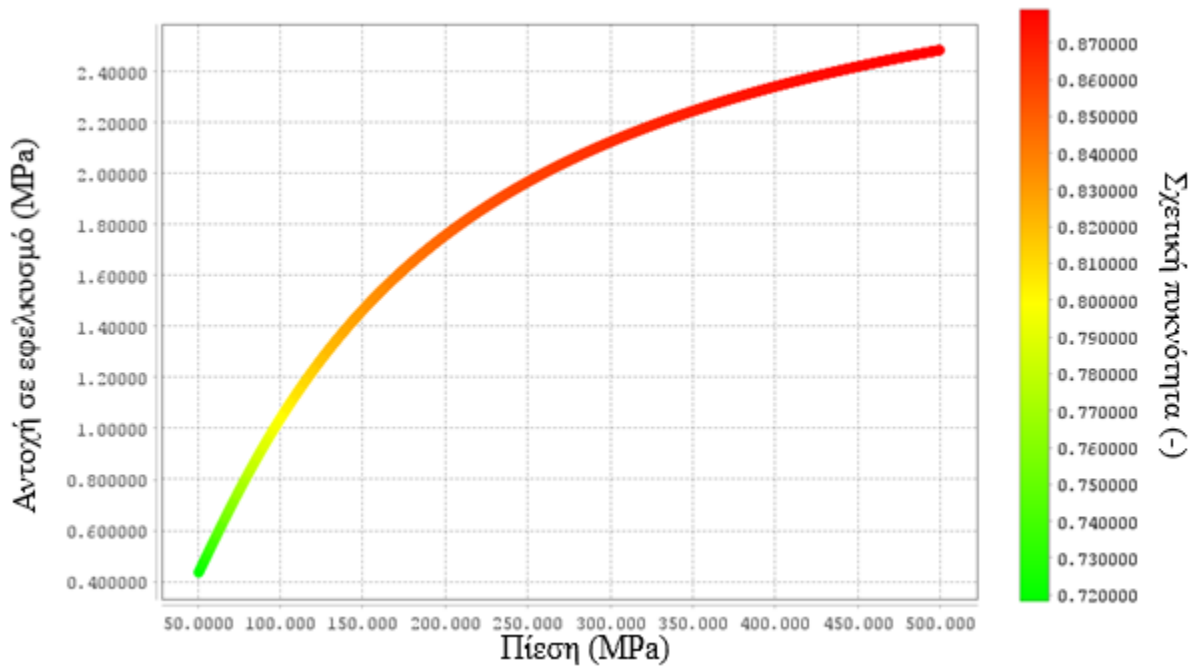
Στο Σχήμα 3.31 και Σχήμα 3.32 φαίνεται, η αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με το πορώδες και σε συνάρτηση με την σχετική πυκνότητα αντίστοιχα. Όπως είναι αναμενόμενο λόγω της σχέσης υπολογισμού της, η αντοχή σε εφελκυσμό μειώνεται εκθετικά με το πορώδες. Οπότε όσο λιγότερο συμπιεσμένο είναι το μίγμα, τόσο λιγότερη αντοχή σε εφελκυσμό έχει. Το αντίθετο συμβαίνει με την σχετική πυκνότητα, όπου η αντοχή σε εφελκυσμό αυξάνεται εκθετικά με αύξησή της, δηλαδή με εφαρμογή μεγαλύτερης πίεσης.



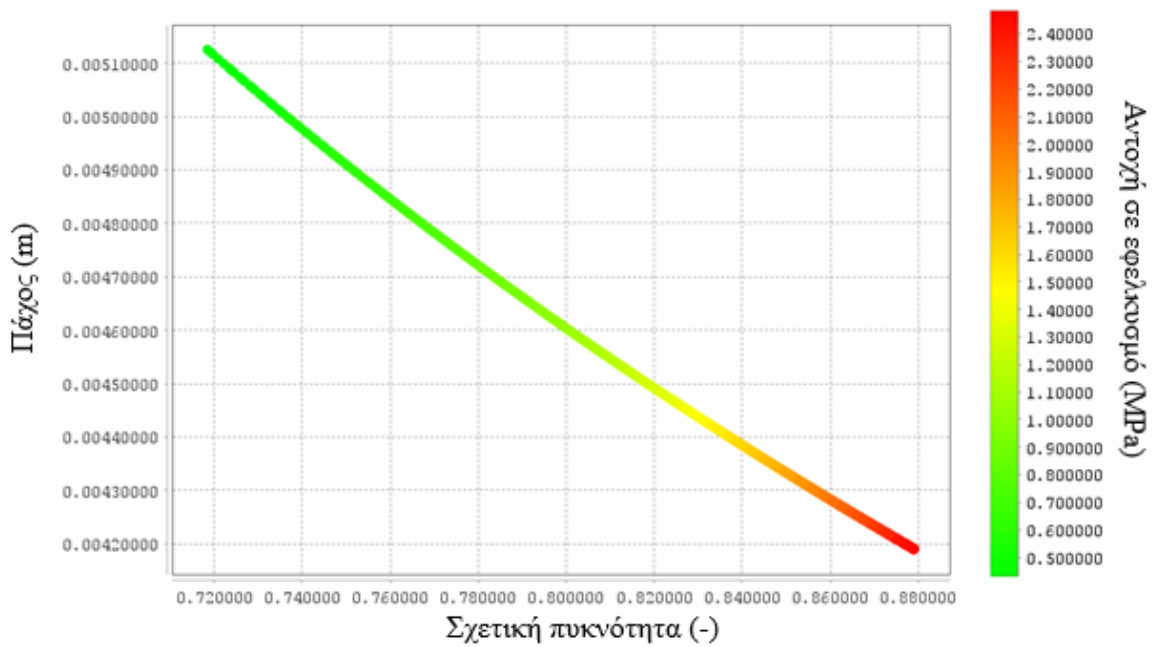
Σχήμα 3.32: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την σχετική πυκνότητα



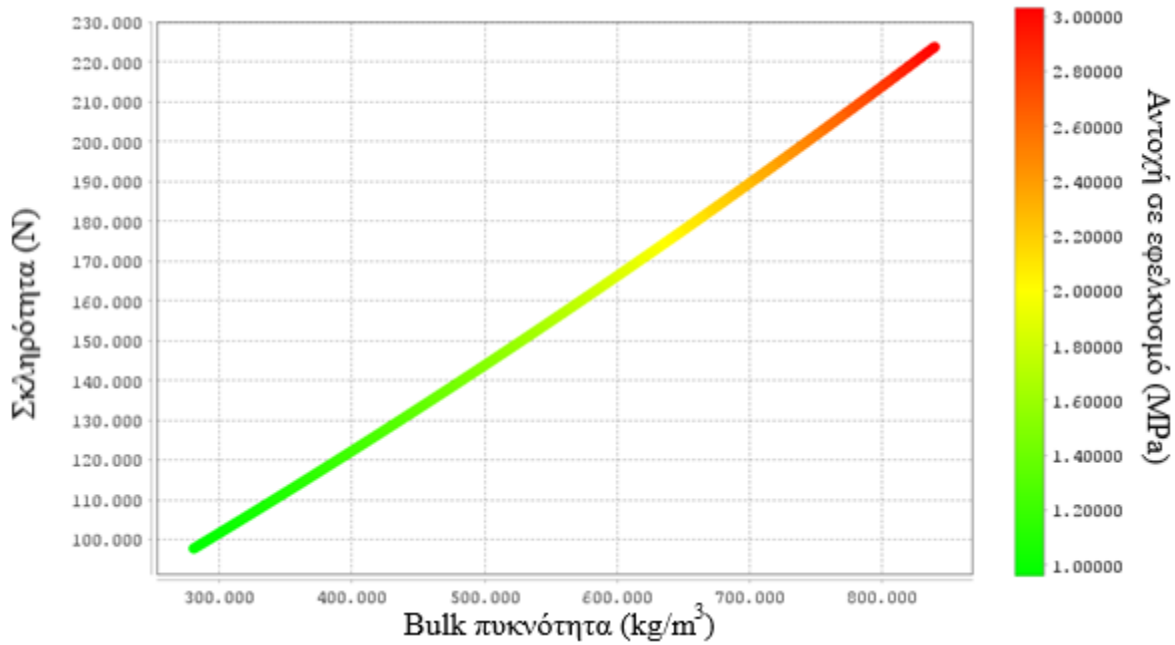
Σχήμα 3.33: Διάγραμμα περιγράμματος της αντοχής εφελκυσμού και της σχετικής πυκνότητας συναρτήσει της πίεσης



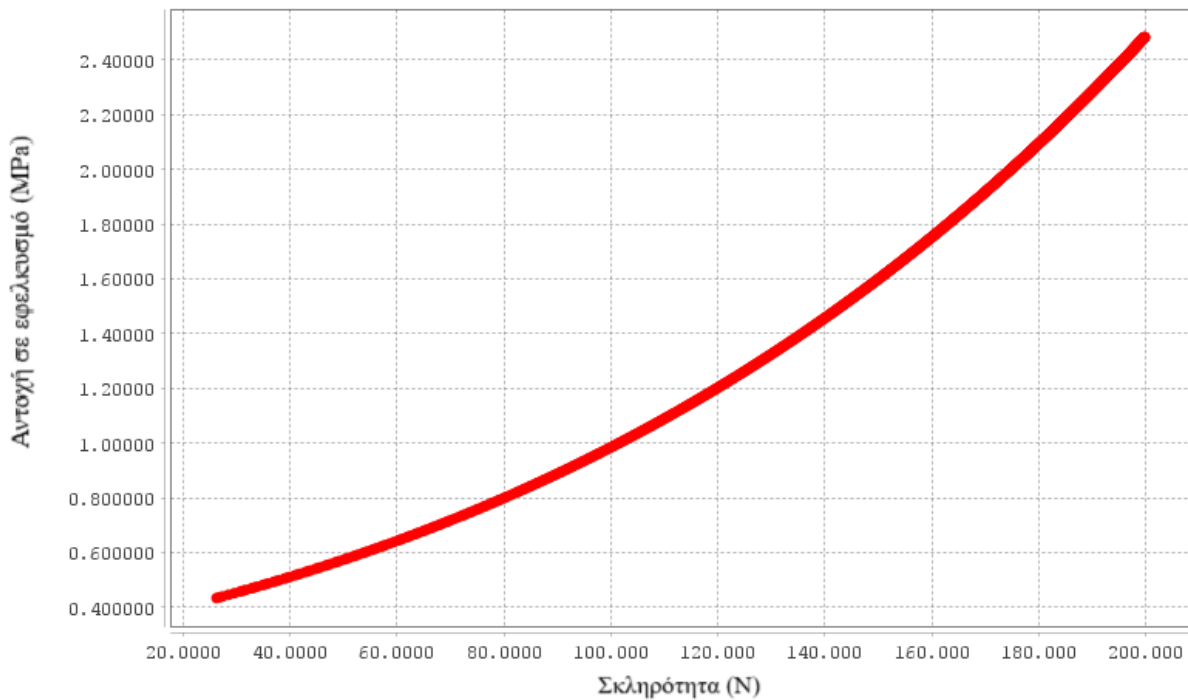
Σχήμα 3.34: Αντοχή σε εφελκυσμό και σχετική πυκνότητα συναρτήσει της πίεσης



Σχήμα 3.35: Πάχος και αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την σχετική πυκνότητα



Σχήμα 3.36: Σκληρότητα και αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την πικνότητα κύριας μάζας



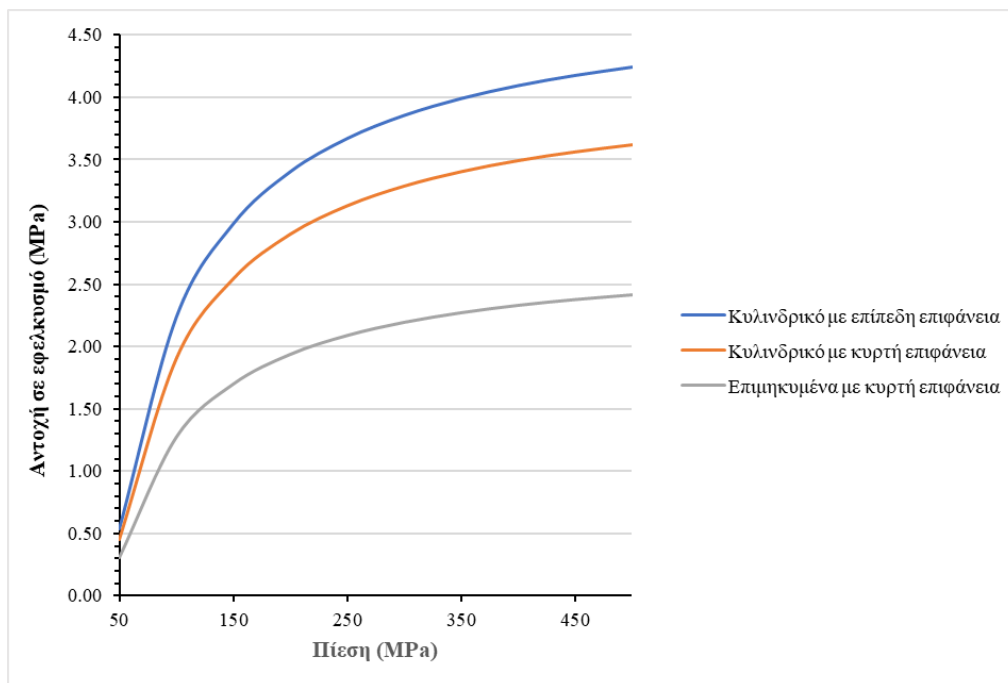
Σχήμα 3.37: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την σκληρότητα

Στο Σχήμα 3.33 απεικονίζεται ο σχεδιαστικός χώρος για την αντοχή σε εφελκυσμό. Κάθε περιοχή αντιστοιχεί σε ένα εύρος τιμών αυτής. Με γνωστή την τιμή της πίεσης που ασκείται στα

δισκία και της σχετικής πυκνότητας, είναι εφικτός ο προσδιορισμός της αντοχής εφελκυσμού που θα έχουν τα δισκία. Στο Σχήμα 3.34, απεικονίζεται η μη γραμμική αύξηση της αντοχής σε εφελκυσμό με την αύξηση της πίεσης. Επιπλέον παρατηρείται ότι οι μεγάλες τιμές αυτής, συνοδεύονται κι από μια υψηλή σχετική πυκνότητα.

Το Σχήμα 3.35 απεικονίζει την γραμμική εξάρτηση του πάχους με την σχετική πυκνότητα και την συμπεριφορά της αντοχής εφελκυσμού. Όσο αυξάνεται η σχετική πυκνότητα, τόσο μειώνεται το πάχος των δισκίων, αφού η ασκούμενη πίεση μεγαλώνει. Επιπλέον η αντοχή σε εφελκυσμό παίρνει την μέγιστη τιμή της για το μικρότερο πάχος δισκίων, ενώ στο μεγαλύτερο πάχος δισκίων η αντοχή σε εφελκυσμό είναι η πολύ χαμηλή. Στο Σχήμα 3.36 φαίνεται η γραμμική σχέση της πυκνότητας κύριας μάζας με την σκληρότητα. Όσο αυξάνεται η πυκνότητα κύριας μάζας του μίγματος, τόσο αυξάνεται και η σκληρότητα των δισκίων. Αυξημένη σκληρότητα δισκίων μεταφράζεται σε αυξημένη αντοχή σε εφελκυσμό. Αυτό επιβεβαιώνεται και στο Σχήμα 3.37, όπου η αντοχή σε εφελκυσμό αυξάνεται μη γραμμικά με την σκληρότητα.

Στην συνέχεια εξετάζεται η αντοχή σε εφελκυσμό των δισκίων με γνώμονα την γεωμετρία που έχουν. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται οι εξισώσεις 2.44-2.46. Επιπλέον ορίζονται οι παράμετροι των εξισώσεων αυτών $\delta = 3.325 \text{ mm}$ και $\delta_b = 3 \text{ mm}$, για διάμετρο δισκίου 10 mm. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης φαίνονται στο Σχήμα 3.38, όπου απεικονίζεται η αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την πίεση για τις διάφορες γεωμετρίες. Παρατηρείται ότι τα κυλινδρικά δισκία με επίπεδη επιφάνεια τείνουν να αποκτούν μεγαλύτερη αντοχή σε εφελκυσμό, σε μικρότερες τιμές πίεσης, αλλά και να επιτυγχάνουν τιμές αντοχής εφελκυσμού, πολύ μεγαλύτερες σε ακραίες πιέσεις, από τις δύο άλλες γεωμετρίες. Τα επιμηκυμένα με κυρτή επιφάνεια, σημειώνουν την χαμηλότερη αντοχή σε εφελκυσμό.



Σχήμα 3.38: Αντοχή σε εφελκυσμό σε συνάρτηση με την πίεση για διάφορες γεωμετρίες δισκίων

3.4. Μελέτη συσκευής επικάλυψης

Η ανάλυση της συσκευής επικάλυψης δισκίων, βοηθά στην κατανόηση της επίδρασης των μεταβλητών λειτουργίας της διεργασίας, στις συνθήκες του ρεύματος εξόδου. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του μοντέλου είναι η πρόβλεψη χαρακτηριστικών στην έξοδο όπως η θερμοκρασία εξόδου και η σχετική υγρασία του αέρα. Οι προσομοιώσεις βασίστηκαν σε αναλύσεις αβεβαιότητας μεταξύ μεταβλητών ενδιαφέροντος για να προσδιοριστεί η μεταξύ τους σχέση. Τα σενάρια αβεβαιότητας ορίστηκαν 1500. Οι τιμές των μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν στην προσομοίωση παρατίθενται στον Πίνακα 3.7.

Αρχικά γίνεται προσομοίωση για την διερεύνηση της επίδρασης της θερμοκρασίας του αέρα ξήρανσης στην είσοδο, στην θερμοκρασία εξόδου και στην επί τοις εκατό σχετική υγρασία. Η ροή αέρα ξήρανσης ορίζεται σταθερή στα $280 \text{ ft}^3/\text{min}$, η μαζική ροή επικάλυψης στα 0.002 kg/s και η σύσταση του διαλύματος επικάλυψης $x_w = 0.077$ και $x_{\text{org}} = 0.923$. Παρατηρώντας το Σχήμα 3.41, γίνεται αντιληπτό, ότι όσο αυξάνεται η θερμοκρασία εισόδου τόσο αυξάνεται και η θερμοκρασία εξόδου. Η μεταξύ τους σχέση είναι γραμμική. Επίσης, εφόσον η περιεκτικότητα σε νερό διατηρείται σταθερή, η αυξημένη θερμοκρασία οδηγεί σε χαμηλότερη ποσοστιαία σχετική

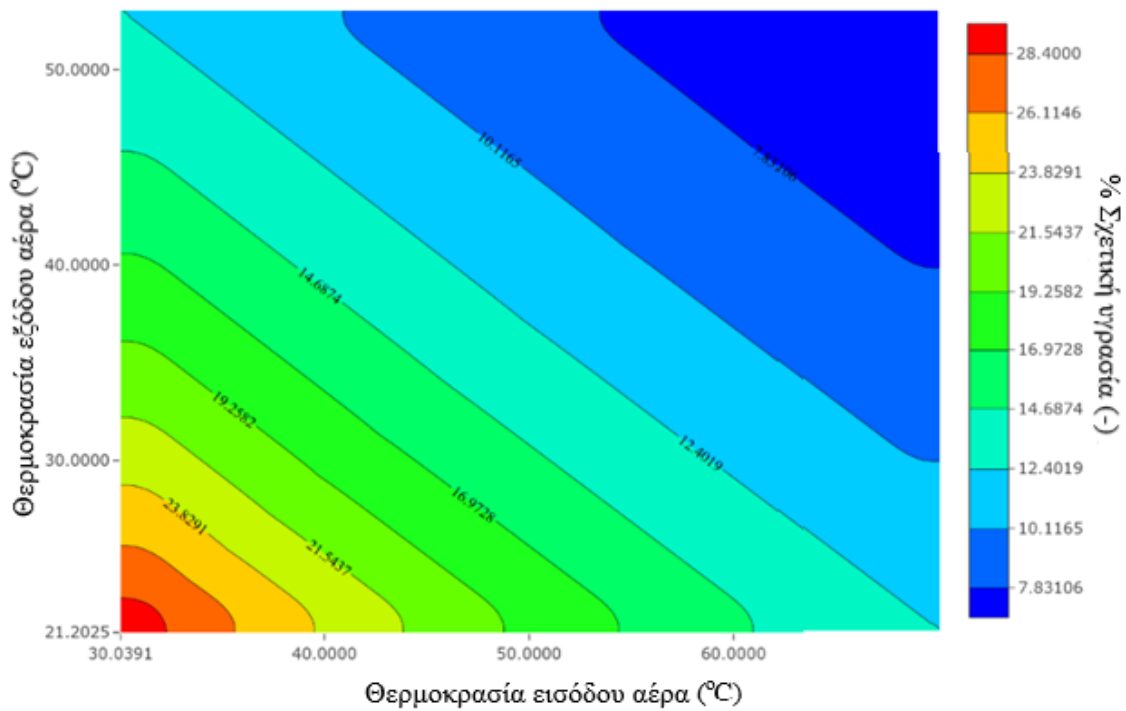
υγρασία. Αυτό φαίνεται και στο Σχήμα 3.40, όπου η %Σχετική υγρασία μειώνεται μη γραμμικά με αύξηση της θερμοκρασίας εισόδου.

Πίνακας 3.7: Δεδομένα προσομοίωσης συσκευής επικάλυψης δισκίων

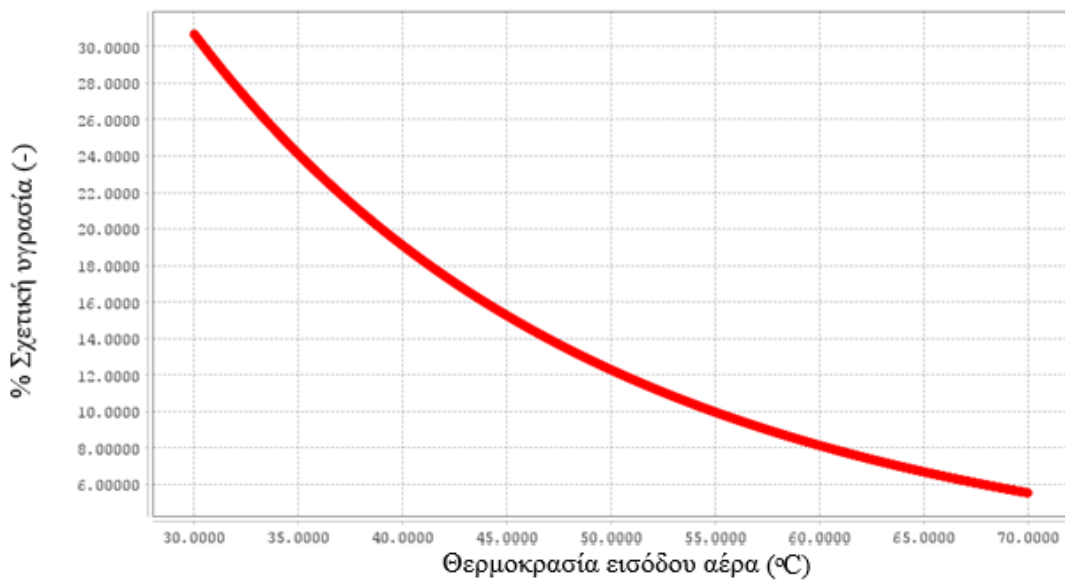
Γνωστές μεταβλητές	Τιμή	Πηγή	Γνωστές παράμετροι	Τιμή	Πηγή
$F_{in,coater}$ (kg/s)	0.0139	-	$c_{p,air}$ (J/kg°C)	996.46	(M. T. A. Ende & Berchielli, 2005)
$V_{air,in}$ (ft ³ /min)	250-350	-	$c_{p,water}$ (J/kg°C)	4186.80	(M. T. A. Ende & Berchielli, 2005)
m_{coat} (kg/s)	0.001-0.003	-	$c_{p,org}$ (J/kg°C)	0.923	(M. T. A. Ende & Berchielli, 2005)
x_w (-)	0.1-0.9	-	$\Delta\hat{H}_{v,w}$ (kJ/kg)	2235.75	(M. T. A. Ende & Berchielli, 2005)
x_{org} (-)	0.1-0.9	-	$\Delta\hat{H}_{v,org}$ (kJ/kg)	561.03	(M. T. A. Ende & Berchielli, 2005)
T_{RT} (°C)	22.00	-			
$T_{air,in}$ (°C)	30-70	-			
T_{coat} (°C)	22	-			
T_{dew} (°C)	0	-			
HLF (W/°C)	25.12	(M. T. A. Ende & Berchielli, 2005)			

Επιπλέον στο Σχήμα 3.39 απεικονίζεται το διάγραμμα περιγράμματος των μεγεθών αυτών. Οι περιοχές που είναι διαχωρισμένο το διάγραμμα, αντιστοιχούν σε ένα εύρος ποσοστιαίας σχετικής υγρασίας. Με γνωστή την θερμοκρασία εξόδου και την θερμοκρασία εξόδου αέρα, είναι εφικτός ο προσδιορισμός, μέσω του διαγράμματος, της σχετικής υγρασίας του αέρα στην έξοδο του συστήματος. Η συμπεριφορά των παραπάνω, περιγράφεται και στην βιβλιογραφία τόσο ποιοτικά, όσο και ποσοτικά (M. T. A. Ende & Berchielli, 2005).

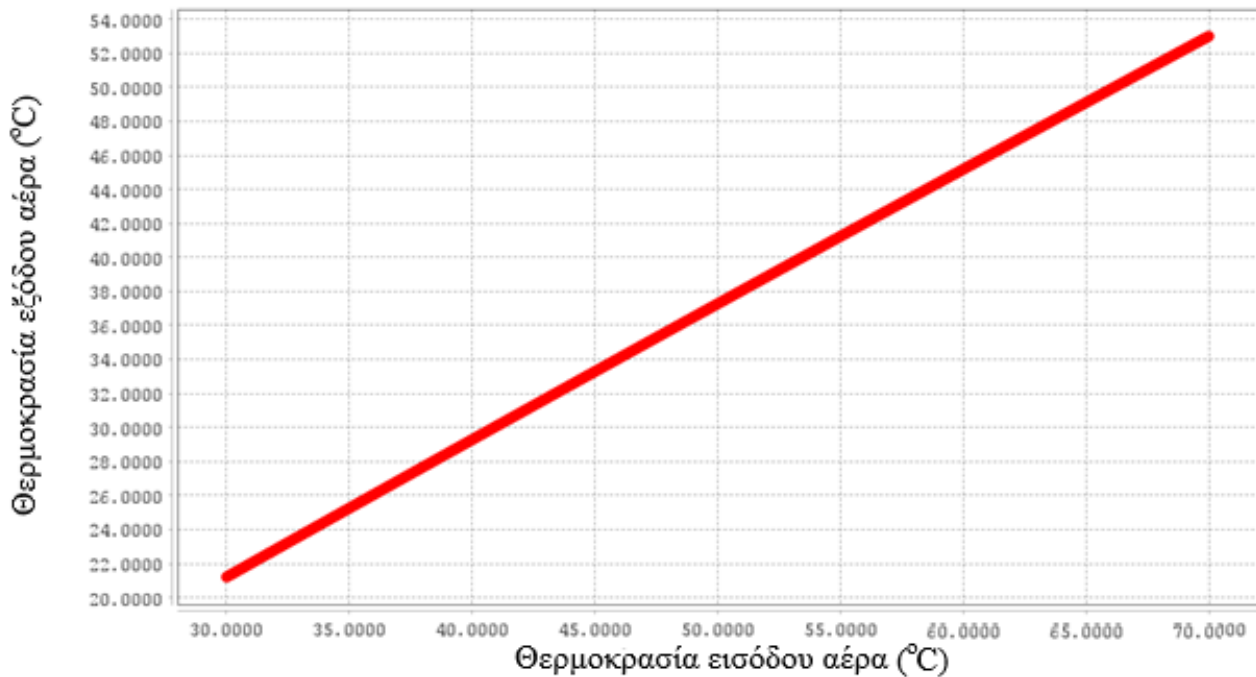
Στην συνέχεια, εκτελείται προσομοίωση ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση της σύνθεσης της επικάλυψης και του ρυθμού ροής αέρα ξήρανσης στην θερμοκρασία εξόδου του αέρα. Η θερμοκρασία εισόδου του αέρα ορίζεται στους 65°C και η μαζική ροή επικάλυψης στα 0.002 kg/s. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία (M. T. A. Ende & Berchielli, 2005), καθώς αυξάνεται το κλάσμα μάζας της ακετόνης στο διάλυμα επικάλυψης, η θερμοκρασία του αέρα στην έξοδο αυξάνεται, αφού για την εξάτμιση της ακετόνης χρειάζεται λιγότερη θερμότητα έναντι του νερού, λόγω των τιμών των λανθανουσών θερμοτήτων εξάτμισής τους. Επιπλέον για σταθερό ρυθμό ψεκασμού του



Σχήμα 3.39: Θερμοκρασία εξόδου αέρα και %Σχετική υγρασία σε συνάρτηση με την θερμοκρασία εισόδου αέρα



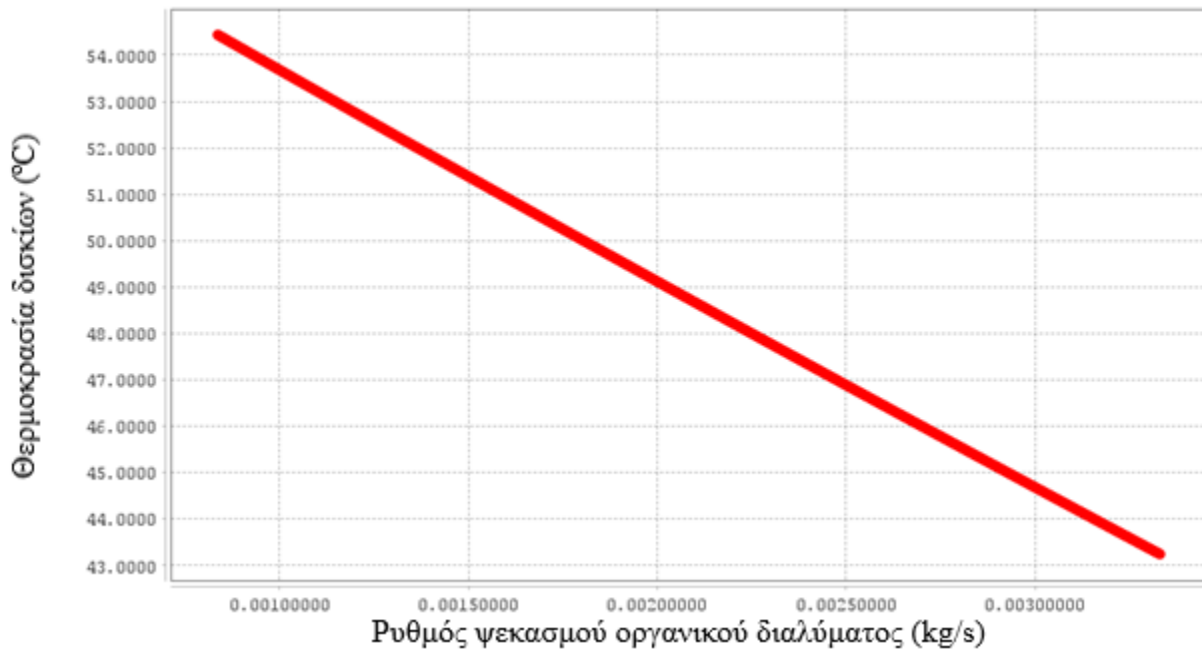
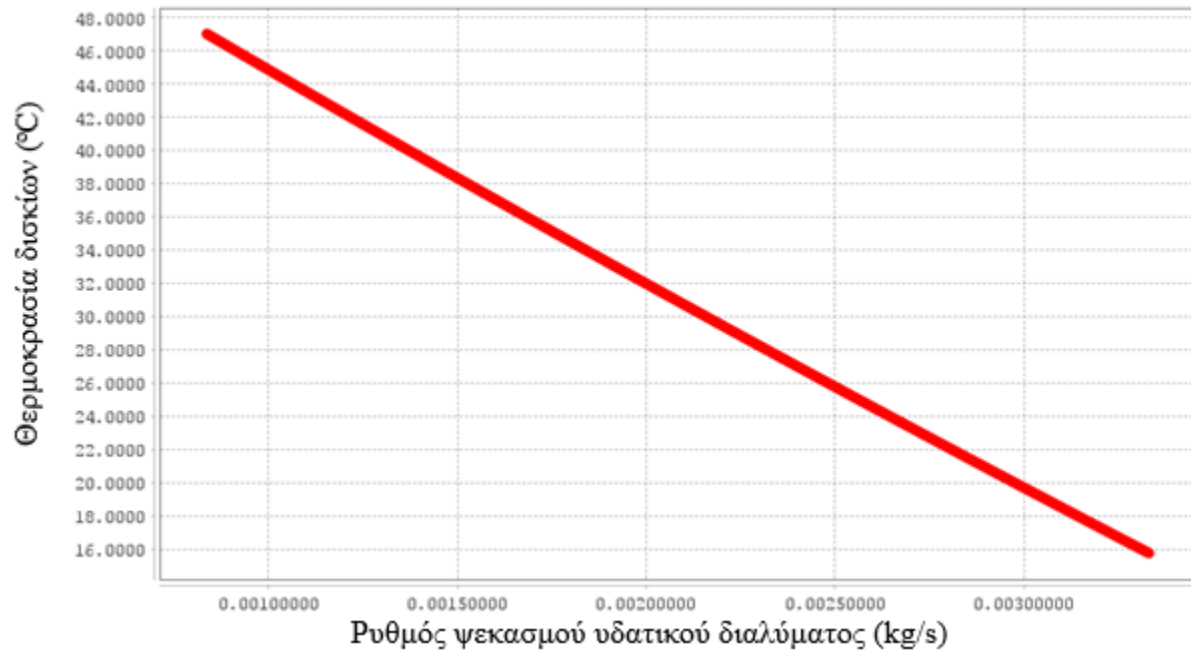
Σχήμα 3.40: %Σχετική υγρασία σε συνάρτηση με την θερμοκρασία εισόδου αέρα



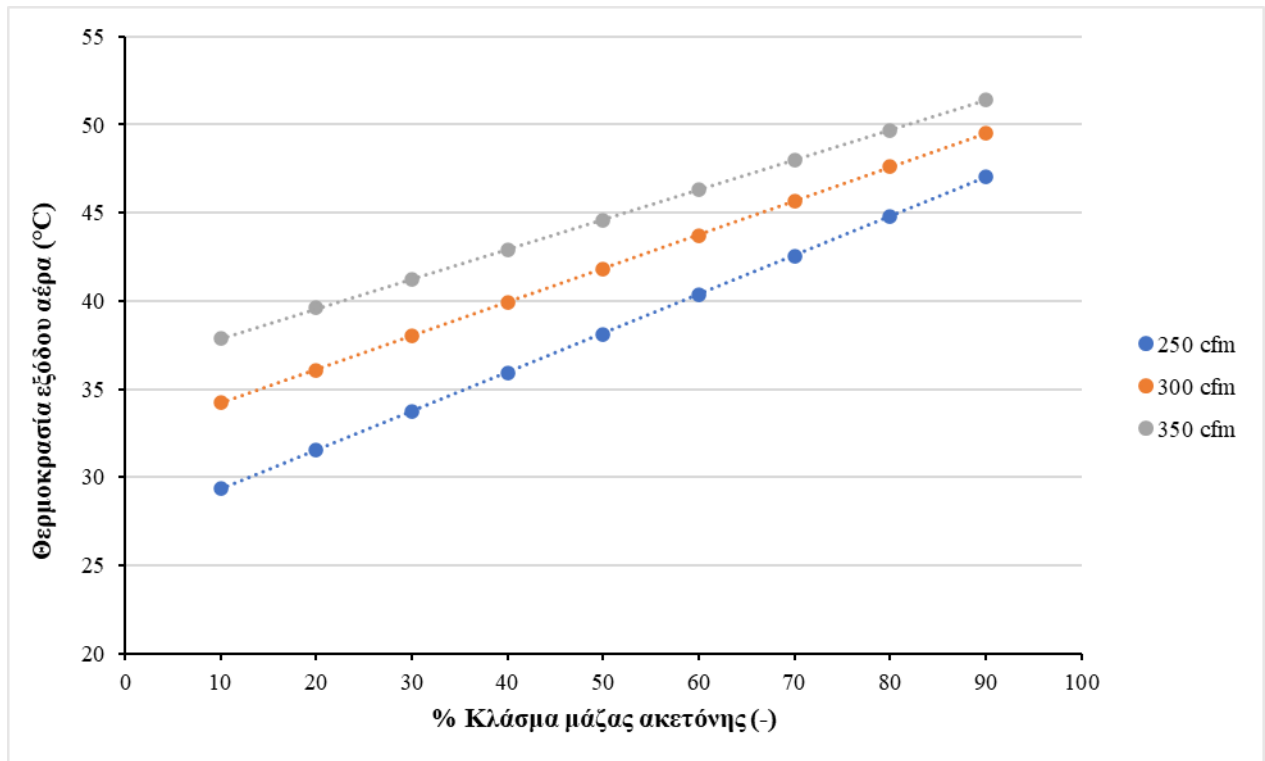
Σχήμα 3.41: Θερμοκρασία εξόδου αέρα σε συνάρτηση με την θερμοκρασία εισόδου αέρα

διαλύματος επικάλυψης, καθώς αυξάνεται ο ρυθμός ροής αέρα ξήρανσης, μειώνεται ο ρυθμός ψύξης κατά την εξάτμιση κι έτσι στην έξοδο του αέρα η θερμοκρασία είναι υψηλότερη. Ακριβώς αυτή η συμπεριφορά, παρατηρείται στο Σχήμα 3.43.

Η τελευταία προσομοίωση για την συσκευή επικάλυψης δισκίων, αφορά την επίδραση του ρυθμού ψεκασμού της επίστρωσης στην θερμοκρασία εξόδου, τόσο σε υδατικά, όσο και σε οργανικά διαλύματα. Η θερμοκρασία εισόδου του αέρα ξήρανσης ορίστηκε στους 65 °C και ο ρυθμός ροής αέρα στα 280 ft³/min. Η αύξηση του ρυθμού ψεκασμού, αυξάνει και την ενεργειακή απαίτηση για εξάτμιση του διαλύτη. Η ενθαλπία που καταναλώνεται για την λανθάνουσα θερμότητα εξάτμισης, αφήνει λιγότερη θερμότητα στο ρεύμα εξόδου, οπότε η θερμοκρασία εξόδου του αέρα μειώνεται. Ο ρυθμός με τον οποίο μειώνεται η θερμοκρασία εξόδου του αέρα, με αύξηση του ρυθμού ψεκασμού διαλύματος, είναι μεγαλύτερος για την υδατική επίστρωση, δεδομένου ότι το νερό απαιτεί περισσότερη ενέργεια για την εξάτμισή του ανά κιλό, από την ακετόνη (M. T. A. Ende & Berchielli, 2005). Η ίδια συμπεριφορά παρατηρείται και στα αποτελέσματα της προσομοίωσης, τα οποία απεικονίζονται στο Σχήμα 3.42.



Σχήμα 3.42: Θερμοκρασία δισκίων σε συνάρτηση με τον ρυθμό ψεκασμού υδατικού και οργανικού διαλύματος



Σχήμα 3.43: Θερμοκρασία εξόδου αέρα σε συνάρτηση με το κλάσμα μάζας ακετόνης στο διάλυμα επικάλυψης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Εκτίμηση Παραμέτρων Μοντέλου Συμπίεσης Δισκίων

Το μαθηματικό μοντέλο μπορεί να προβλέψει, σύμφωνα με τα παραπάνω, την συμπεριφορά της διεργασίας και των κρίσιμων ποιοτικών χαρακτηριστικών (CQAs) των δισκίων, όταν διάφορες διακυμάνσεις λαμβάνουν χώρα. Οι διακυμάνσεις αφορούν τις μαζικές ροές στην τροφοδοσία των συστατικών, καθώς και στην δύναμη συμπίεσης που ασκείται στην δισκιοποιητική συσκευή. Η ποσοτική ορθότητα των αποκρίσεων του μοντέλου, οφείλεται κατά κύριο λόγο τόσο στις φυσικές ιδιότητες των συστατικών που εισάγονται, όσο και στις παραμέτρους της κάθε εξίσωσης. Οι παράμετροι ιδίως, εξαρτώνται από την φύση των συστατικών και από τις αλληλεπιδράσεις τους όταν αυτά αναμειγνύονται. Συνεπώς, κάθε διαφορετική σύνθεση δισκίων έχει διαφορετικές ιδιότητες ροής και συμπίεσης. Έτσι, οι παράμετροι πρέπει να επαναπροσδιοριστούν. Στο συγκεκριμένο μοντέλο, οι συσκευές ανάμιξης, απαλλάχθηκαν από την διαδικασία εύρεσης παραμέτρων, με την εισαγωγή εμπειρικών εξισώσεων για τους χρόνους παραμονής και καθυστέρησης. Η συμπίεση των δισκίων, ωστόσο εξαρτάται ισχυρά από παραμέτρους. Ο υπολογισμός της σχετικής πυκνότητας των δισκίων, είναι ο πρόδρομος για τον υπολογισμό, του πορώδους, της αντοχής σε εφελκυσμό και της σκληρότητας. Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται εκτίμηση των παραμέτρων, διάφορων εξισώσεων υπολογισμού της σχετικής πυκνότητας των δισκίων. Η σύνθεση που μελετήθηκε, βρέθηκε στην βιβλιογραφία και περιλαμβάνει πειραματικά δεδομένα για την συμπίεση του μίγματός της σε δισκία. Μέσα από την διαδικασία αυτή, εξετάζεται η δυνατότητα του συνολικού μαθηματικού μοντέλου στην προσαρμογή του και στην χρήση του για διαφορετικές συνθέσεις, με σκοπό την πρόβλεψη αποκρίσεων των διάφορων μεταβλητών.

4.1. Διαδικασία εκτίμησης παραμέτρων

Ένα λεπτομερές μαθηματικό μοντέλο δημιουργείται από εξισώσεις που περιγράφουν τα φυσικά και χημικά φαινόμενα του συστήματος. Οι εξισώσεις αυτές, περιλαμβάνουν παραμέτρους που μπορούν να προσαρμοστούν, ώστε οι προβλέψεις του μοντέλου να προσεγγίζουν και να ταιριάζουν με την παρατηρούμενη πραγματικότητα. Όσο πιο ακριβείς είναι οι παράμετροι, τόσο πιο κοντά στην πραγματικότητα είναι η απόκριση του μοντέλου. Η διαδικασία προσαρμογής των παραμέτρων σε πειραματικά δεδομένα, καλείται Επικύρωση Μοντέλου (Model Validation). Η επίτευξη των παραπάνω γίνεται με την χρήση του εργαλείου gPROMSTM FormulatedProducts, το

οποίο παρέχει υπερσύγχρονες δυνατότητες επικύρωσης μοντέλου. Με την βοήθεια του είναι δυνατόν να εκτιμηθούν πολλαπλές παράμετροι ταυτόχρονα, να χρησιμοποιηθούν πειραματικά δεδομένα από δυναμικά πειράματα και πειράματα μόνιμης κατάστασης και να εκτελεστεί εκτενής στατιστική ανάλυση στα αποτελέσματα. Η επικύρωση του μοντέλου βασίζεται στην διατύπωση της μέγιστης ομοιότητας (Maximum Likelihood) και παρέχει ταυτόχρονη εκτίμηση παραμέτρων τόσο στο φυσικό μοντέλο της διεργασίας, όσο και στο μοντέλο διακύμανσης των οργάνων μέτρησης. Το τελευταίο μπορεί να είναι ένα μοντέλο σταθερής διακύμανσης, σταθερής σχετικής διακύμανσης και ετεροσκεδαστικής διακύμανσης (Siemens Process Systems Engineering Ltd, 2021).

Κατά την επίλυση ενός προβλήματος επικύρωσης μέγιστης ομοιότητας, το πρόγραμμα επιχειρεί να προσδιορίσει τιμές για τις αβέβαιες παραμέτρους του φυσικού μοντέλου και της διακύμανσης, θ , που μεγιστοποιούν την πιθανότητα το μαθηματικό μοντέλο να προβλέψει τις τιμές που λαμβάνονται τα πειραματικά δεδομένα. Υποθέτοντας ανεξάρτητα, κανονικά κατανοημένα σφάλματα μέτρησης ε_{ijk} , με μηδενικό μέσο όρο και τυπικές αποκλίσεις σ_{ijk} , ο στόχος αποτυπώνεται μέσω της αντικειμενικής συνάρτησης:

$$\Phi = \frac{N}{2} \ln(2\pi) + \frac{1}{2} \min_{\theta} \left\{ \sum_{i=1}^{NE} \sum_{j=1}^{NV_i} \sum_{k=1}^{NM_{ij}} \left[\ln(\sigma_{ijk}^2) + \frac{(\tilde{z}_{ijk} - z_{ijk})^2}{\sigma_{ijk}^2} \right] \right\} \quad (4.1)$$

Πίνακας 4.1: Επεξήγηση συμβόλων

Σύμβολο	Επεξήγηση
N	Συνολικός αριθμός μετρήσεων που πάρθηκαν σε όλα τα πειράματα
θ	Σύνολο παραμέτρων μοντέλου προς εκτίμηση
NE	Αριθμός πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν
NV_i	Αριθμός μεταβλητών που μετρήθηκαν στο πείραμα <i>i</i>
NM_{ij}	Αριθμός μετρήσεων της <i>j</i> μεταβλητής στο πείραμα <i>i</i>
σ_{ijk}^2	Διακύμανση της μέτρησης <i>k</i> της μεταβλητής <i>j</i> στο πείραμα <i>i</i>
\tilde{z}_{ijk}	Τιμή της μέτρησης <i>k</i> της μεταβλητής <i>j</i> στο πείραμα <i>i</i>
z_{ijk}	Προβλεπόμενη τιμή <i>k</i> της μεταβλητής <i>j</i> στο πείραμα <i>i</i>

4.2. Συνθήκες πειράματος και πειραματικά δεδομένα

Η συνολική διεργασία τέθηκε υπό τις συνθήκες του πειράματος της βιβλιογραφίας (L. G. Wang et al., 2021). Η παραγωγικότητα της ορίστηκε στα 50 kg/h και οι ταχύτητες ανάδευσης της πρώτης και της δεύτερης συσκευής ανάμιξης στα 315 RPM και 210 RPM αντίστοιχα. Οι μαζικές ροές τροφοδοσίας των συστατικών υπολογίστηκαν, με γνώμονα την τελική επιθυμητή σύσταση των δισκίων του πειράματος. Η σύνθεση και η σύστασή, οι πυκνότητες των συστατικών και οι μαζικές ροές τροφοδοσίας αναγράφονται στους Πίνακα 4.2 – Πίνακα 4.4.

Πίνακας 4.2: Σύνθεση και σύσταση δισκίων πειράματος

Συστατικά	Τελική σύσταση (%)	Ποσότητα στα δισκία (mg)	Επιθυμητά κλάσματα μάζας
Ποβιδόνη	4.00	24	0.040
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	24.00	144	0.240
Λακτόζη	72.00	432	0.720
Σύνολο	100	600	1

Πίνακας 4.3: Πυκνότητες συστατικών πειράματος

Συστατικά	Πυκνότητα κύριας μάζας (kg/m ³)	Πραγματική πυκνότητα (kg/m ³)
Ποβιδόνη	1250	1500
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	400	1460
Λακτόζη	1520	1550

Πίνακας 4.4: Μαζικές ροές τροφοδοσίας συστατικών

		Μαζική ροή συστατικών (kg/s)		
Παραγωγικότητα (kg/h)	Παραγωγικότητα (kg/s)	Ποβιδόνη	Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	Λακτόζη
50	1.39E-02	5.56E-04	3.33E-03	1.00E-02

Οι μαζικές ροές τροφοδοσίας ορίστηκαν σταθερές στην επιθυμητή τιμή, ώστε να παράγουν δισκία των 600 mg, τα οποία έχουν την σύσταση του Πίνακα 4.2. Η πυκνότητα κύριας μάζας του μίγματος των συστατικών ορίστηκε σταθερή στα 1228 kg/m³. Τα συστατικά τροφοδοτούνται όλα, στην πρώτη συσκευή ανάμιξης. Η διάμετρος δισκίων ορίστηκε στα 12 mm, η δισκιοποιητική

μηχανή ορίστηκε να περιλαμβάνει 20 μήτρες πλήρωσης και η γεωμετρία των δισκίων ορίστηκε να είναι κυλινδρική με επίπεδη επιφάνεια. Τα πειραματικά δεδομένα που πάρθηκαν από την βιβλιογραφία (L. G. Wang et al., 2021) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.5.

Πίνακας 4.5: Πειραματικά δεδομένα

Αριθμός μέτρησης	Χρόνος (s)	Πίεση (Μρα)	Σχετική πυκνότητα (-)
1	0	43.48	–
2	5	–	0.72
3	10	65.22	–
4	15	–	0.77
5	20	86.96	–
6	25	–	0.81
7	30	130.45	–
8	35	–	0.86
9	40	173.93	–
10	45	–	0.88

Επιπλέον κατά την επίλυση ενός προβλήματος επικύρωσης μοντέλου, όλες οι μετρούμενες μεταβλητές συσχετίζονται με έναν αισθητήρα. Το μοντέλο διακύμανσης ενός δεδομένου αισθητήρα, περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την διακύμανση του σφάλματος της μέτρησης, η οποία παράγεται από τον ίδιο τον αισθητήρα. Τα σφάλματα των μετρήσεων θεωρούνται στατιστικά ανεξάρτητα και κατανέμονται κανονικά με μηδενικό μέσο όρο. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήθηκε ο τύπος της γραμμικής διακύμανσης:

$$\sigma = |a\bar{z} + \beta| = |0.02\bar{z} + 0.01| \quad (4.2)$$

όπου σ η τυπική απόκλιση που εφαρμόζεται, \bar{z} η μετρούμενη ποσότητα, a ο σταθερός σχετικός όρος και β ο σταθερός όρος.

Επιπρόσθετα, για τον υπολογισμό της σχετικής πυκνότητας χρησιμοποιούνται οι εξισώσεις 2.36 και 2.37. Σε αυτές προστίθενται κι ακόμη τρεις, εφόσον χρησιμοποιήθηκαν από την βιβλιογραφία:

$$D = a_6 e^{\left(-\frac{k_1}{P_2}\right)} + b_6 e^{\left(-\frac{k_2}{P_2}\right)} \quad (\text{Cooper and Eaton}) \quad (4.3)$$

$$1 - D = \left(-\frac{1}{k_3}\right) \ln\left(\frac{P}{P_0}\right) \quad (\text{Reynolds}) \quad (4.4)$$

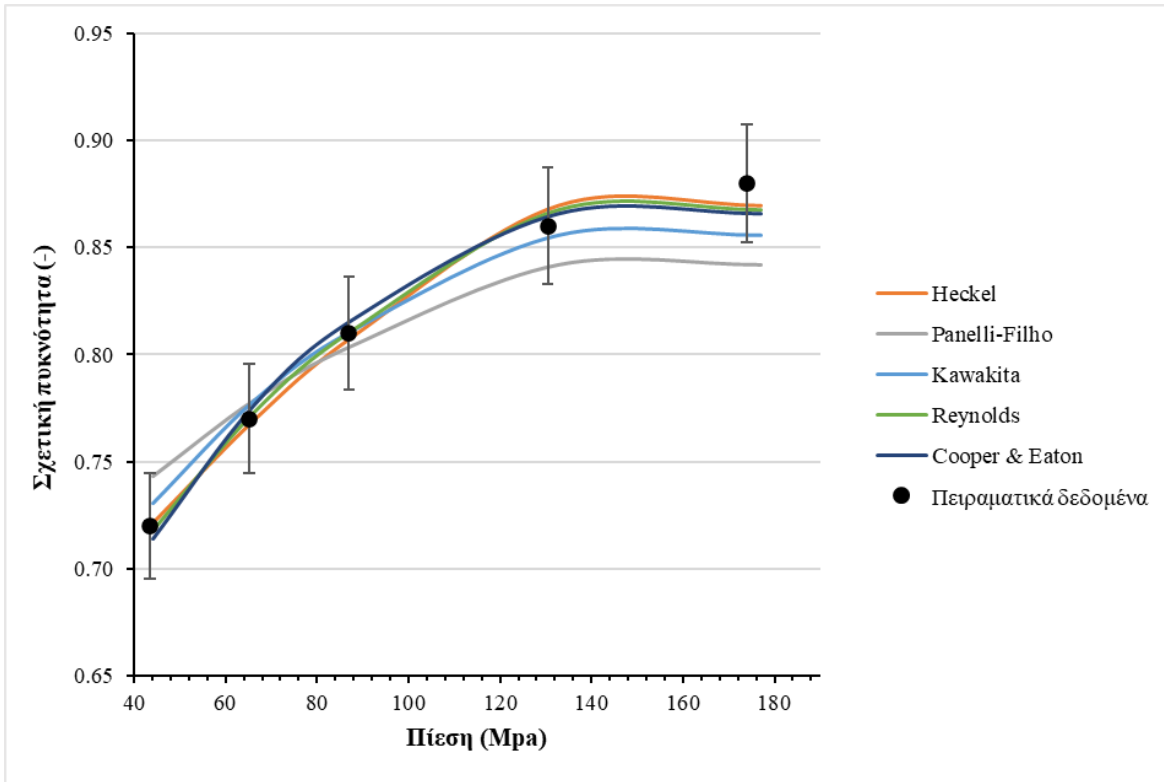
$$D = \frac{D_0(1+b_7P)}{1+D_0b_7P} \quad (\text{Kawakita}) \quad (4.5)$$

4.3. Αποτελέσματα εκτίμησης παραμέτρων

Η εκτίμηση των παραμέτρων των εξισώσεων υπολογισμού σχετικής πυκνότητας, επιτεύχθηκε και τα αποτελέσματα των νέων τιμών τους παρατίθενται στον Πίνακα 4.6. Οι αρχικές τιμές τους, πάρθηκαν από την βιβλιογραφία ως αρχικές προβλέψεις των τιμών των παραμέτρων (L. G. Wang et al., 2021). Για κάθε μία από τις εξισώσεις και τις παραμέτρους που υπολογίστηκαν, έγιναν προσομοιώσεις και συγκρίθηκαν με τα πειραματικά δεδομένα. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.1, η απόκριση της εξίσωσης προσεγγίζει σε μεγάλο βαθμό τα πειραματικά δεδομένα. Οι εκφράσεις των Heckel, Reynolds και Cooper and Eaton, είναι αυτές που περιγράφουν την συμπεριφορά με τον καλύτερο τρόπο. Η εξίσωση Kawakita προσεγγίζει τα σημεία με μια μικρή απόκλιση στις μεγαλύτερες πιέσεις. Επίσης η εξίσωση Panelli-Filho στις μεγάλες πιέσεις παρουσιάζει την μεγαλύτερη απόκλιση από όλες τις άλλες εκφράσεις. Συνεπώς, το μαθηματικό μοντέλο με την κατάλληλη εκτίμηση παραμέτρων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιεσδήποτε συνθήσεις δισκίων.

Πίνακας 4.6: Τιμές παραμέτρων εξισώσεων υπολογισμού σχετικής πυκνότητας

Εξίσωση	Παράμετροι	Αρχική τιμή	Νέα τιμή
Heckel	a₁	0.0068	0.0086
	b₁	1.0077	0.9000
Panelli-Filho	a₂	0.0458	0.1000
	b₂	1.0205	0.6944
Cooper and Eaton	a₆	0.4700	0.6652
	b₆	0.5200	0.3237
	k₁	46.4000	55.0000
Reynolds	k₂	30.9000	20.0000
	k₃	8.6100	7.3314
	P₀	465.3000	350.0000
Kawakita	b₇	0.0208	0.0329



Σχήμα 4.1: Σύγκριση αποκρίσεων των εξισώσεων σχετικής πυκνότητας για τις παραμέτρους που υπολογίστηκαν, με τα πειραματικά δεδομένα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: Συμπεράσματα και Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια προσπάθεια δημιουργίας ενός μαθηματικού μοντέλου, για την πλήρη προσομοίωση φαρμακευτικής μονάδας παραγωγής δισκίων. Η προσομοίωση φαρμακευτικών διεργασιών που λειτουργούν με συνεχή τρόπο, είναι υψίστης σημασίας, διότι δίνουν μια εικόνα για την λειτουργία της μονάδας και δημιουργούν σχεδιαστικούς χώρους για κάθε φυσική διεργασία που λαμβάνει χώρα. Η δυνατότητα πρόβλεψης της συμπεριφοράς της διεργασίας σε μεταβολές σημαντικών παραμέτρων και η επιρροή τους στα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην οικονομία της μονάδας. Αυτό συμβαίνει, αφού είναι η δυνατή η πρόβλεψη της ποσότητας των εκτός προδιαγραφών προϊόντων, λόγω μεταβολών σε διάφορα σημεία της συνολικής διεργασίας.

Το μαθηματικό μοντέλο που αναπτύχθηκε, καθιστά εφικτή την παρακολούθηση της απόκρισης των ποιοτικών χαρακτηριστικών των δισκίων, σε μεταβολές που συμβαίνουν στην μαζική ροή τροφοδοσίας των συστατικών και στην εφαρμοζόμενη πίεση στην δισκιοποιητική μηχανή. Η κάθε συσκευή της διεργασίας προσομοιώθηκε ως προς την απόκρισή της κατά την λειτουργία της μονάδας και ως προς την επιρροή που έχουν οι μεταβολές σε διάφορες παραμέτρους τους, στα δισκία.

Οι συσκευές τροφοδοσίας μοντελοποιήθηκαν με τρόπο, ο οποίος επιτρέπει την επαναπλήρωση των συστατικών στην χοάνη του τροφοδότη. Τα χαρακτηριστικά επαναπλήρωσης, δηλαδή ο χρόνος που διαρκεί το φαινόμενο και η ποσότητα που εισέρχεται στο σύστημα, μπορούν να προσαρμοστούν ανάλογα με την πραγματική διεργασία. Οι εξισώσεις που περιγράφουν τον παράγοντα τροφοδοσίας, περιλαμβάνουν παραμέτρους, οι οποίες βρίσκονται είτε βιβλιογραφικά, είτε πειραματικά. Συνεπώς για ορθά αποτελέσματα, θα πρέπει οι παράμετροι να προσεγγισθούν, ανάλογα με τα συστατικά και τις ιδιότητές τους, για κάθε τροφοδότη. Μελετήθηκαν δύο τύποι μεταβλητότητας στην μαζική ροή τροφοδοσίας τους, καθώς και η επιρροή τους στην μάζα και την τελική συγκέντρωσή τους σε API. Τα αποτελέσματα βρέθηκαν σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται η χρονική διάρκεια των μεταβολών και η τυπική απόκλισή τους από την επιθυμητή τιμή, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα δημιουργίας προϊόντων εκτός προδιαγραφών.

Οι συσκευές ανάμιξης, δίνουν την δυνατότητα πρόβλεψης της κατανομής χρόνου παραμονής του μίγματος, σε μεταβολές της ροής τροφοδοσίας από τους τροφοδότες. Μέσω των εμπειρικών εξισώσεων για τον χρόνο καθυστέρησης και τον χρόνο παραμονής, το μοντέλο τους εξαρτάται από την παραγωγικότητα και την ταχύτητα ανάδευσής τους. Εξετάστηκε η ποιοτική συμπεριφορά του χρόνου παραμονής για διάφορες συνθήκες λειτουργίας των συσκευών ανάμιξης και τα αποτελέσματα συμφωνούν με την απόκριση που αναφέρεται στην βιβλιογραφία. Η αύξηση της ταχύτητας ανάμιξης, οδηγεί σε μετατόπιση της κατανομής του χρόνου παραμονής προς τα αριστερά του χρονικού ορίζοντα και εμφανίζει υψηλότερη κορυφή.

Η συσκευή δισκιοποίησης περιγράφεται από εξισώσεις που αφορούν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δισκίων, όπως η σχετική πυκνότητα και το πορώδες, η σκληρότητα και η αντοχή σε εφελκυσμό. Μέσα από προσομοιώσεις και Ολικές Αναλύσεις Συστήματος (Global System Analysis), εξετάζεται η συμπεριφορά των ποιοτικών χαρακτηριστικών, τόσο σε μεταβολές των ροών των τροφοδοτών, όσο και σε μεταβολές της πίεσης που ασκούν τα έμβολα στις μήτρες του μίγματος. Έτσι κατασκευάζονται σχεδιαστικοί χώροι, που δίνουν χρήσιμες πληροφορίες για τις περιοχές λειτουργίας την συσκευής αυτής. Έχοντας ως γνώμονα τα επιθυμητά χαρακτηριστικά των δισκίων, μπορούν να επιλεγθούν οι κατάλληλες συνθήκες λειτουργίας της μηχανής. Αυτό φυσικά, εξαρτάται κάθε φορά από την σύνθεση και τις φυσικές ιδιότητες των δισκίων. Συνεπώς, οι παράμετροι των εξισώσεων, πρέπει να υπολογίζονται από πειραματικά δεδομένα για κάθε σύνθεση. Οι αποκρίσεις των διάφορων μεταβλητών συμφωνούν τόσο ποιοτικά, όσο και ποσοτικά με αναφορές στην βιβλιογραφία για παρόμοιες συνθέσεις.

Η επικάλυψη των δισκίων, περιγράφεται από ένα θερμοδυναμικό μοντέλο, το οποίο δίνει την δυνατότητα περιγραφής μακροσκοπικών χαρακτηριστικών του συστήματος, όπως είναι η θερμοκρασία εξόδου του αέρα ξήρανσης και της σχετικής υγρασίας αυτού. Τα παραπάνω εξετάζονται ως προς την θερμοκρασία εισόδου του αέρα, την σύσταση του διαλύματος επικάλυψης και τον ρυθμό ροής ψεκασμού του διαλύματος. Η σχετική υγρασία μειώνεται, καθώς η θερμοκρασία εισόδου του αέρα αυξάνεται και η θερμοκρασία εξόδου του αέρα ή δισκίων μειώνεται με αύξηση του ρυθμού ροής ψεκασμού. Ακόμη η θερμοκρασία εξόδου αυξάνεται με αύξηση του κλάσματος μάζας της οργανικής φάσης στο διάλυμα. Η απόκριση του μοντέλου επικυρώνεται με αναφορές στην βιβλιογραφία, τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά για δεδομένες τιμές των μεταβλητών.

Τέλος, γίνεται μια εκτίμηση παραμέτρων και επικύρωση του μοντέλου, με βάση πειραματικά δεδομένα της βιβλιογραφίας για ορισμένη σύνθεση, στην διεργασία της δισκιοποίησης. Μέσω της λειτουργίας Model Validation του gPROMS™, εκτιμώνται εκ νέου οι παράμετροι για τον υπολογισμό της σχετικής πυκνότητας των δισκίων, η οποία αποτελεί μια πολύ σημαντική ιδιότητα για τον υπολογισμό των υπόλοιπων ποιοτικών χαρακτηριστικών των δισκίων. Έπειτα συγκρίνονται οι αποκρίσεις του μοντέλου για τις τιμές των παραμέτρων που υπολογίστηκαν με τα πειραματικά δεδομένα. Παρατηρήθηκε καλή συμφωνία του μοντέλου με τα δεδομένα και ότι μερικές εξισώσεις περιγράφουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την συμπεριφορά των δισκίων στην συμπίεση, απ' ότι ορισμένες άλλες.

Στο μαθηματικό μοντέλο, γίνονται ορισμένες παραδοχές, όπως αυτός της σταθερής πυκνότητας της κύριας μάζας στην συνολική διεργασία. Το μοντέλο θα μπορούσε να ενισχυθεί με εξισώσεις, οι οποίες περιγράφουν την επιρροή των ιδιοτήτων των συστατικών στην τιμή της πυκνότητας κύριας μάζας και στην αλληλεπίδρασή του με τις συσκευές. Επιπλέον, η εισαγωγή εξισώσεων που μπορούν να προβλέψουν την συμπεριφορά του μίγματος, χωρίς την γνώση παραμέτρων για κάθε σύνθεση ξεχωριστά, στο στάδιο της συμπίεσης. Στο στάδιο τροφοδοσίας, παρόμοιες εξισώσεις θα μπορούσαν να προστεθούν, ώστε να υπολογίζεται ο παράγοντας τροφοδοσίας χωρίς την γνώση των παραμέτρων για κάθε συστατικό. Επιπρόσθετα, το στάδιο της επικάλυψης θα μπορούσε να ενισχυθεί με εξισώσεις μεταφοράς μάζας του διαλύματος επικάλυψης και εξισώσεις περιγραφής του ψεκασμού των σταγονιδίων του διαλύματος. Έτσι εισάγονται και οι έννοιες της ομοιομορφίας της επικάλυψης και οι παράγοντες που την επηρεάζουν, καθώς και η διάλυση των δισκίων, ανάλογα με το επίπεδο επικάλυψης αυτών. Επίσης το ολοκληρωμένο μοντέλο της μονάδας μπορεί να αποτελέσει τη βάση για βελτιστοποίηση αυτής, με στόχο την ελαχιστοποίηση του κόστους και την ικανοποίηση όλων των σχεδιαστικών και λειτουργικών περιορισμών, καθώς και περιορισμών που αφορούν την ποιότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Βιβλιογραφία

- Alexander, A., Shinbrot, T., & Muzzio, F. J. (2002). Scaling surface velocities in rotating cylinders as a function of vessel radius, rotation rate, and particle size. *Powder Technology*, 126(2), 174–190. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00010-4](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00010-4)
- Banker, G. S., Siepmann, J., & Rhodes, C. (Eds.). (2002). *Modern Pharmaceutics* (0 ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780824744694>
- Bascone, D., Galvanin, F., Shah, N., & Garcia-Munoz, S. (2020). Hybrid Mechanistic-Empirical Approach to the Modeling of Twin Screw Feeders for Continuous Tablet Manufacturing. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 59(14), 6650–6661. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c00420>
- Bastin, R. J., Bowker, M. J., & Slater, B. J. (2000). Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities. *Organic Process Research & Development*, 4(5), 427–435. <https://doi.org/10.1021/op000018u>
- Bolleddula, D. A., Berchielli, A., & Aliseda, A. (2010). Impact of a heterogeneous liquid droplet on a dry surface: Application to the pharmaceutical industry. *Advances in Colloid and Interface Science*, 159(2), 144–159. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.06.003>
- Boukouvala, F., Gao, Y., Muzzio, F., & Ierapetritou, M. G. (2013). Reduced-order discrete element method modeling. *Chemical Engineering Science*, 95, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2013.01.053>
- Boukouvala, F., Niotis, V., Ramachandran, R., Muzzio, F. J., & Ierapetritou, M. G. (2012). An integrated approach for dynamic flowsheet modeling and sensitivity analysis of a continuous tablet manufacturing process. *Computers & Chemical Engineering*, 42, 30–47. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2012.02.015>
- Cao, X., Leyva, N., Anderson, S. R., & Hancock, B. C. (2008). Use of prediction methods to estimate true density of active pharmaceutical ingredients. *International Journal of Pharmaceutics*, 355(1–2), 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.12.012>
- Cooper, A. R., & Eaton, L. E. (1962). Compaction Behavior of Several Ceramic Powders. *Journal of the American Ceramic Society*, 45(3), 97–101. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1962.tb11092.x>
- Ende, D. J. am (Ed.). (2011). *Chemical engineering in the pharmaceutical industry: R&D to manufacturing*. Wiley.
- Ende, M. T. A., & Berchielli, A. (2005). A Thermodynamic Model for Organic and Aqueous Tablet Film Coating. *Pharmaceutical Development and Technology*, 10(1), 47–58. <https://doi.org/10.1081/PDT-200035915>
- Engisch, W. E., & Muzzio, F. J. (2012). Method for characterization of loss-in-weight feeder equipment. *Powder Technology*, 228, 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.05.058>

- Esbensen, K. H., Román-Ospino, A. D., Sanchez, A., & Romañach, R. J. (2016). Adequacy and verifiability of pharmaceutical mixtures and dose units by variographic analysis (Theory of Sampling) – A call for a regulatory paradigm shift. *International Journal of Pharmaceutics*, 499(1–2), 156–174. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.038>
- Escotet Espinoza, M. (2018). *Phenomenological and residence time distribution models for unit operations in a continuous pharmaceutical manufacturing process*. <https://doi.org/10.7282/T3Q81HHP>
- Escotet-Espinoza, M. S., Vadodaria, S., Singh, R., Muzzio, F. J., & Ierapetritou, M. G. (2018). Modeling the effects of material properties on tablet compaction: A building block for controlling both batch and continuous pharmaceutical manufacturing processes. *International Journal of Pharmaceutics*, 543(1–2), 274–287. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.036>
- Fonteyne, M., Vercruyse, J., De Leersnyder, F., Van Snick, B., Vervaet, C., Remon, J. P., & De Beer, T. (2015). Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 67, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.01.011>
- Freireich, B., Li, J., Litster, J., & Wassgren, C. (2011). Incorporating particle flow information from discrete element simulations in population balance models of mixer-coaters. *Chemical Engineering Science*, 66(16), 3592–3604. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2011.04.015>
- Freireich, B., & Wassgren, C. (2010). Intra-particle coating variability: Analysis and Monte-Carlo simulations. *Chemical Engineering Science*, 65(3), 1117–1124. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2009.09.066>
- Gad, S. C. (Ed.). (2008). *Pharmaceutical manufacturing handbook: Production and processes*. Wiley-Interscience.
- Galbraith, S. C., Cha, B., Huang, Z., Park, S., Liu, H., Meyer, R. F., Flamm, M. H., Hurley, S., Zhang-Plasket, F., & Yoon, S. (2019). Integrated modeling of a continuous direct compression tablet manufacturing process: A production scale case study. *Powder Technology*, 354, 199–210. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.05.078>
- Galbraith, S. C., Liu, H., Cha, B., Park, S.-Y., Huang, Z., & Yoon, S. (2018). Modeling and simulation of continuous powder blending applied to a continuous direct compression process. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23(10), 1097–1107. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1425429>
- Galbraith, S. C., Park, S., Huang, Z., Liu, H., Meyer, R. F., Metzger, M., Flamm, M. H., Hurley, S., & Yoon, S. (2020). Linking process variables to residence time distribution in a hybrid flowsheet model for continuous direct compression. *Chemical Engineering Research and Design*, 153, 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.10.026>
- Gao, Y., Muzzio, F. J., & Ierapetritou, M. G. (2012). Optimizing continuous powder mixing processes using periodic section modeling. *Chemical Engineering Science*, 80, 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2012.05.037>
- Gao, Y., Vanarase, A., Muzzio, F., & Ierapetritou, M. (2011). Characterizing continuous powder mixing using residence time distribution. *Chemical Engineering Science*, 66(3), 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.10.045>

- Gibson, M. (Ed.). (2009). *Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form* (2nd ed). Informa Healthcare.
- Heckel, R.W., 1961a. *An analysis of powder compaction phenomena. Trans. Metall. Soc. AIME* 221 (5), 1001–1008. (n.d.).
- Heckel, R.W., 1961b. *Density pressure relationships in powder compaction. Trans. Metall. Soc. AIME* 221 (4), 671–675. (n.d.).
- Hilfiker, R., & Raumer, M. V. (Eds.). (2018). *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development* (1st ed.). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9783527697847>
- Holman, J., Tantuccio, A., Palmer, J., Van Doninck, T., & Meyer, R. (2021). A very boring 120 h: 15 million tablets under a continuous state of control. *Powder Technology*, 382, 208–231. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.12.073>
- Impurities in New Drug Substances, ICH Guidelines (Q3A)*. (n.d.).
- Jaeger, H. M., & Nagel, S. R. (1992). Physics of the Granular State. *Science*, 255(5051), 1523–1531. <https://doi.org/10.1126/science.255.5051.1523>
- Jager, P. D., Bramante, T., & Luner, P. E. (2015). Assessment of Pharmaceutical Powder Flowability using Shear Cell-Based Methods and Application of Jenike’s Methodology. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), 3804–3813. <https://doi.org/10.1002/jps.24600>
- Jia, Z., Davis, E., Muzzio, F. J., & Ierapetritou, M. G. (2009). Predictive Modeling for Pharmaceutical Processes Using Kriging and Response Surface. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 4(4), 174–186. <https://doi.org/10.1007/s12247-009-9070-6>
- Joglekar, A., Joshi, N., Song, Y., & Ergun, J. (2007). Mathematical Model to Predict Coat Weight Variability in a Pan Coating Process. *Pharmaceutical Development and Technology*, 12(3), 297–306. <https://doi.org/10.1080/10837450701247442>
- Kawakita, K., & Lüdde, K.-H. (1971). Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology*, 4(2), 61–68. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(71\)80001-3](https://doi.org/10.1016/0032-5910(71)80001-3)
- Ketterhagen, W., Aliseda, A., Am Ende, M., Berchielli, A., Doshi, P., Freireich, B., & Prpich, A. (2017). Modeling tablet film-coating processes. In *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations* (pp. 273–316). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100154-7.00010-7>
- Kuentz, M., & Leuenberger, H. (2000). A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers. *Powder Technology*, 111(1–2), 145–153. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(00\)00250-3](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(00)00250-3)
- Lieberman, H. A., Lachman, L., & Schwartz, J. B. (Eds.). (1989). *Pharmaceutical dosage forms—Tablets* (2nd ed., rev.expanded). Dekker.
- Lindberg, N.-O. (1984). Granulation of Lactose in a Domestic-Type Mixer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 10(1), 45–56. <https://doi.org/10.3109/03639048409038291>
- Mann, U. (1983). Analysis of spouted-bed coating and granulation. 1. Batch operation. *Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development*, 22(2), 288–292. <https://doi.org/10.1021/i200021a019>

- Mendez, R., Muzzio, F., & Velazquez, C. (2010). Study of the effects of feed frames on powder blend properties during the filling of tablet press dies. *Powder Technology*, 200(3), 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.02.010>
- Metta, N., Ghijs, M., Schäfer, E., Kumar, A., Cappuyns, P., Assche, I. V., Singh, R., Ramachandran, R., Beer, T. D., Ierapetritou, M., & Nopens, I. (2019). Dynamic Flowsheet Model Development and Sensitivity Analysis of a Continuous Pharmaceutical Tablet Manufacturing Process Using the Wet Granulation Route. *Processes*, 7(4), 234. <https://doi.org/10.3390/pr7040234>
- Moreno-Benito, M., Lee, K. T., Kaydanov, D., Verrier, H. M., Blackwood, D. O., & Doshi, P. (2022). Digital twin of a continuous direct compression line for drug product and process design using a hybrid flowsheet modelling approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 628, 122336. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122336>
- Morin, G., & Briens, L. (2013). The Effect of Lubricants on Powder Flowability for Pharmaceutical Application. *AAPS PharmSciTech*, 14(3), 1158–1168. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0007-5>
- Mueller, R., & Kleinebudde, P. (2007). Comparison of a laboratory and a production coating spray gun with respect to scale-up. *AAPS PharmSciTech*, 8(1), E21–E31. <https://doi.org/10.1208/pt0801003>
- Nageswara Rao, R., & Nagaraju, V. (2003). An overview of the recent trends in development of HPLC methods for determination of impurities in drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 33(3), 335–377. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00293-0](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00293-0)
- Nakamura, H., Abe, E., & Yamada, N. (1998). Coating mass distributions of seed particles in a tumbling fluidized bed coater Part II. A Monte Carlo simulation of particle coating. *Powder Technology*, 99(2), 140–146. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(98\)00097-7](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(98)00097-7)
- Page, S., Baumann, K.-H., & Kleinebudde, P. (2006). Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater, Part 1: Development of the model. *AAPS PharmSciTech*, 7(2), E79–E86. <https://doi.org/10.1208/pt070242>
- Parikh, D. M. (Ed.). (1997). *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. Dekker.
- Patel, S., Kaushal, A. M., & Bansal, A. K. (2007). Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behavior and Derived Mathematical Parameters of Compressibility. *Pharmaceutical Research*, 24(1), 111–124. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9129-8>
- Pitt, K. G., & Heasley, M. G. (2013). Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technology*, 238, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.12.060>
- Pitt, K. G., Newton, J. M., & Stanley, P. (1988). Tensile fracture of doubly-convex cylindrical discs under diametral loading. *Journal of Materials Science*, 23(8), 2723–2728. <https://doi.org/10.1007/BF00547442>
- Pohlman, N. A., Ottino, J. M., & Lueptow, R. M. (2006). End-wall effects in granular tumblers: From quasi-two-dimensional flow to three-dimensional flow. *Physical Review E*, 74(3), 031305. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.74.031305>

- Portillo, P. M., Muzzio, F. J., & Ierapetritou, M. G. (2007). Hybrid DEM-compartment modeling approach for granular mixing. *AIChE Journal*, 53(1), 119–128. <https://doi.org/10.1002/aic.11054>
- Portillo, P. M., Muzzio, F. J., & Ierapetritou, M. G. (2008). Using Compartment Modeling to Investigate Mixing Behavior of a Continuous Mixer. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3(3), 161–174. <https://doi.org/10.1007/s12247-008-9036-0>
- Portillo, P. M., Vanarase, A. U., Ingram, A., Seville, J. K., Ierapetritou, M. G., & Muzzio, F. J. (2010). Investigation of the effect of impeller rotation rate, powder flow rate, and cohesion on powder flow behavior in a continuous blender using PEPT. *Chemical Engineering Science*, 65(21), 5658–5668. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.06.036>
- Rafai, S., Bonn, D., & Boudaoud, A. (2004). Spreading of non-Newtonian fluids on hydrophilic surfaces. *Journal of Fluid Mechanics*, 513, 77–85. <https://doi.org/10.1017/S0022112004000278>
- Rogers, A., & Ierapetritou, M. G. (2014). Discrete element reduced-order modeling of dynamic particulate systems. *AIChE Journal*, 60(9), 3184–3194. <https://doi.org/10.1002/aic.14505>
- Rogers, A. J., Inamdar, C., & Ierapetritou, M. G. (2014). An Integrated Approach to Simulation of Pharmaceutical Processes for Solid Drug Manufacture. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 53(13), 5128–5147. <https://doi.org/10.1021/ie401344a>
- Rousseau, G., & Jeffs, P. (2000). International Conference on Harmonization Impurity Guidelines—The Industry Perspective. *Drug Information Journal*, 34(3), 903–907. <https://doi.org/10.1177/009286150003400326>
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., & American Pharmacists Association (Eds.). (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients: Edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen* (5th ed). Pharmaceutical Press ; American Pharmacists Association.
- 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. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50(17), 10083–10092. <https://doi.org/10.1021/ie2006752>
- Sherony, D. F. (1981). A model of surface renewal with application to fluid bed coating of particles. *Chemical Engineering Science*, 36(5), 845–848. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(81\)85037-3](https://doi.org/10.1016/0009-2509(81)85037-3)
- Siemens Process Systems Engineering Ltd (2021) 'gFormulatedProducts™ User's Guide', Release 2.3.0. (n.d.).
- Singh, R., Barrasso, D., Chaudhury, A., Sen, M., Ierapetritou, M., & Ramachandran, R. (2014). Closed-Loop Feedback Control of a Continuous Pharmaceutical Tablet Manufacturing Process via Wet Granulation. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 9(1), 16–37. <https://doi.org/10.1007/s12247-014-9170-9>
- Singh, R., & Yuan, Z. (2018). *Process systems engineering for pharmaceutical manufacturing: From product design to enterprise-wide decision-making*. Elsevier.
- Suzzi, D., Radl, S., & Khinast, J. G. (2010). Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality. *Chemical Engineering Science*, 65(21), 5699–5715. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.07.007>

- The British Pharmacopoeia, Her Majesty's Stationery Office, London, 2010.* (n.d.).
- Tian, G., Koolivand, A., Arden, N. S., Lee, S., & O'Connor, T. F. (2019). Quality risk assessment and mitigation of pharmaceutical continuous manufacturing using flowsheet modeling approach. *Computers & Chemical Engineering*, *129*, 106508. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2019.06.033>
- Toschkoff, G., & Khinast, J. G. (2013). Mathematical modeling of the coating process. *International Journal of Pharmaceutics*, *457*(2), 407–422. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.08.022>
- Toschkoff, G., Suzzi, D., Tritthart, W., Reiter, F., Schlingmann, M., & Khinast, J. G. (2012). Detailed analysis of air flow and spray loss in a pharmaceutical coating process. *AIChE Journal*, *58*(2), 399–411. <https://doi.org/10.1002/aic.12681>
- Turton, R., & Cheng, X. X. (2005). The scale-up of spray coating processes for granular solids and tablets. *Powder Technology*, *150*(2), 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2004.11.021>
- Uddin, Md., Mamun, A., Rashid, M., & Asaduzzaman, Md. (2016). In-process and Finished Products Quality Control Tests for Pharmaceutical Capsules According to Pharmacopoeias. *British Journal of Pharmaceutical Research*, *9*(2), 1–9. <https://doi.org/10.9734/BJPR/2016/22044>
- Van Der Zwan, J., & Siskens, C. A. M. (1982). The compaction and mechanical properties of agglomerated materials. *Powder Technology*, *33*(1), 43–54. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(82\)85037-7](https://doi.org/10.1016/0032-5910(82)85037-7)
- Verbeeck, R. K., Kanfer, I., & Walker, R. B. (2006). Generic substitution: The use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *28*(1–2), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.12.001>
- Viana, M. (2002). About pycnometric density measurements. *Talanta*, *57*(3), 583–593. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(02\)00058-9](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(02)00058-9)
- Wang, B., Sun, X., Xiang, J., Guo, X., Cheng, Z., Liu, W., & Tan, S. (2022). A critical review on granulation of pharmaceuticals and excipients: Principle, analysis and typical applications. *Powder Technology*, *401*, 117329. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2022.117329>
- Wang, J., Hemenway, J., Chen, W., Desai, D., Early, W., Paruchuri, S., Chang, S.-Y., Stamato, H., & Varia, S. (2012). An evaluation of process parameters to improve coating efficiency of an active tablet film-coating process. *International Journal of Pharmaceutics*, *427*(2), 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.01.033>
- Wang, L. G., Omar, C., Litster, J. D., Li, J., Mitchell, N., Bellinghausen, S., Barrasso, D., Salman, A., & Slade, D. (2021). Tableting model assessment of porosity and tensile strength using a continuous wet granulation route. *International Journal of Pharmaceutics*, *607*, 120934. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120934>
- Wnukowski, P., & Setterwall, F. (1989). The coating of particles in a fluidized bed (residence time distribution in a system of two coupled perfect mixers). *Chemical Engineering Science*, *44*(3), 493–505. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(89\)85027-4](https://doi.org/10.1016/0009-2509(89)85027-4)

- Wu, C.-Y., Best, S. M., Bentham, A. C., Hancock, B. C., & Bonfield, W. (2006). Predicting the Tensile Strength of Compacted Multi-Component Mixtures of Pharmaceutical Powders. *Pharmaceutical Research*, 23(8), 1898–1905. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9005-6>
- Yamane, K., Sato, T., Tanaka, T., & Tsuji, Y. (1995). Computer Simulation of Tablet Motion in Coating Drum. *Pharmaceutical Research*, 12(9), 1264–1268. <https://doi.org/10.1023/A:1016201102355>
- Yoon, S., Galbraith, S., Cha, B., & Liu, H. (2018). Flowsheet modeling of a continuous direct compression process. In *Computer Aided Chemical Engineering* (Vol. 41, pp. 121–139). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00005-1>

Παράρτημα

Ο κώδικας για την δημιουργία διαγραμμάτων περιγράμματος στο κεφάλαιο 3.2.2 δίνεται παρακάτω:

```
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np
import pandas as pd

# Read data from Excel
data = pd.read_excel("data.xlsx", engine="openpyxl")

# Extract data for contour plot
throughput = np.array(data["Throughput (kg/h)"])
blender_speed = np.array(data["Blender Speed (rpm)"])
api_mass_fraction = np.array(data["RSD API content (%)"])
tablet_mass_variation = np.array(data["RSD Tablet mass (%)"])

# Create a meshgrid for contour plot
X, Y = np.meshgrid(np.unique(throughput), np.unique(blender_speed))

# Create separate contour plots for API mass fraction and tablet mass
variation
fig1, ax1 = plt.subplots(figsize=(6, 5))
Z_api = api_mass_fraction.reshape(len(np.unique(throughput)),
len(np.unique(blender_speed)))
contour_api = ax1.contourf(X, Y, Z_api, levels=20, cmap='viridis')
cbar_api = fig1.colorbar(contour_api)
ax1.set_xlabel("Throughput (kg/h)")
ax1.set_ylabel("Blender Speed (RPM)")
cbar_api.set_label("RSD API tablet content (%)", rotation=270, labelpad=15)
# Add title to the right of the color bar

fig2, ax2 = plt.subplots(figsize=(6, 5))
Z_tablet = tablet_mass_variation.reshape(len(np.unique(throughput)),
len(np.unique(blender_speed)))
contour_tablet = ax2.contourf(X, Y, Z_tablet, levels=20, cmap='plasma')
cbar_tablet = fig2.colorbar(contour_tablet)
ax2.set_xlabel("Throughput (kg/h)")
ax2.set_ylabel("Blender Speed (RPM)")
cbar_tablet.set_label("RSD Tablet mass (%)", rotation=270, labelpad=15)
# Add title to the right of the color bar

plt.show()
```