

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA ELEKTROTEHNIKO

Aleš Knoll

**MODELIRANJE, SIMULACIJA IN
OPTIMIZACIJA POSTOPKA
STERILIZACIJE V INDUSTRIJSKEM OKOLJU**

MAGISTRSKO DELO

Mentor: dr.Maja Atanasijević-Kunc

Ljubljana, 2005

ZAHVALA

Magistrsko delo sem opravil v Krki, d.d., Novo mesto. Vsem sodelavcem se zahvaljujem za njihovo pomoč.

Za pomoč in nasvete pri delu se zahvaljujem tudi mentorici dr.Maji Atanasijević-Kunc in prof.dr.Rihardu Karbi.

Seveda pa tega dela ne bi bilo, če pri študiju ne bi imel polne podpore moje družine.

Vsem skupaj iskrena hvala.

KAZALO VSEBINE

1. POVZETEK	1
2. ABSTRACT	4
3. UVOD	7
4. FARMACEVTSKO OZADJE PROIZVODNJE STERILNIH IZDELKOV	8
4.1 VRSTE STERILNIH FARMACEVTSKIH OBLIK	8
4.2 ASEPTIČNO POLNJENI IZDELKI	9
4.3 PRIPRAVA STIČNE OVOJNINE.....	9
5. OPIS TUNELA ZA STERILIZACIJO IN DEPIROGENIZACIJO STEKLENIČK	10
5.1 NAMEN UPORABE TUNELA	11
5.2 KONSTRUKCIJA IN OSNOVNI PRINCIPI DELOVANJA	12
5.3 KRITERIJI DELOVANJA V PRAKSI	14
5.3.1 <i>Temperatura</i>	14
5.3.2 <i>Delci</i>	14
5.4 MERITVE.....	15
5.4.1 <i>Meritve temperature</i>	15
5.4.2 <i>Meritve hitrosti transportnega traku</i>	15
5.4.3 <i>Meritve hitrosti zračnega toka</i>	16
5.4.4 <i>Validacija tunela</i>	16
5.4.5 <i>Faktor F_H</i>	19
5.5 REGULACIJA SISTEMA.....	19
5.5.1 <i>Regulacija segrevanja</i>	19
5.5.2 <i>Regulacija ohlajanja</i>	20
5.5.3 <i>Regulacija tlačnih razmer</i>	20
6. PRIPRAVA PODATKOV ZA MODELIRANJE	22
6.1 KRATEK OPIS OBRAVNAVANEGA STERILIZACIJSKEGA TUNELA	22
6.2 NAMEN MODELA	23
6.3 MERITVE TEMPERATURE STEKLENIČK	24
6.4 OSNOVNE POENOSTAVITVENE PREDPOSTAVKE MODELA.....	25
6.5 UPORABLJENE OZNAKE.....	27
6.5.1 <i>Razlaga in opis nekaterih oznak veličin in konstant</i>	28
6.5.2 <i>Vrednosti nekaterih konstant</i>	30
7. IZGRADNJA MATEMATIČNEGA MODELA	32
7.1 SEGREVANJE IN OHLAJANJE Z ZRAKOM.....	32
7.2 SEGREVANJE Z INFRA-RDEČIMI (IR-) GRELCI	32
7.3 SEVANJE IZ IN V OKOLICO	33
7.4 SIMULACIJSKI REZULTATI NAČRTANEGA MODELA	35
8. DOPOLNITVE MODELA	36
8.1 IZRAČUN KOEFICIENTA PRESTOPA TOPLOTE IZ ZRAKA NA STEKLO.....	36
8.2 DODATNO SEGREVANJE NOTRANJOSTI STEKLENIČK.....	38
8.3 TEMPERATURNI DINAMIKA TRANSPORTNEGA TRAKU	39
9. VREDNOTENJE MODELA	41
9.1 TEMPERATURNI MODEL SREDINSKE STEKLENIČKE.....	41
9.2 TEMPERATURNI MODEL ROBNE STEKLENIČKE	42
9.3 IZVEDBA SIMULACIJE Z IZBOLJŠANIM MODELOM	43
9.4 REZULTATI SIMULACIJE Z IZBOLJŠANIM MODELOM.....	44
10. KRATEK OPIS PROGRAMA	47

10.1	M-DATOTEKE.....	47
10.2	MODEL V OKOLJU SIMULINK	47
10.3	SIMULATOR	47
11.	OPTIMIZACIJA NEKATERIH KONSTANT MODELA	50
11.1	IZBIRA KONSTANT ZA OPTIMIZACIJO	50
11.2	METODA OPTIMIZACIJE IN KRITERIJSKA FUNKCIJA	51
11.3	OPTIMIZACIJA Z METODO NAJMANJŠIH KVADRATOV.....	52
11.4	OPTIMIZACIJA Z METODO SIMPLEKSOV	56
11.5	PRIMERJAVA KORELACIJSKIH KOEFICIENTOV	61
12.	PRIMERJAVA FAKTORJA F_H MED MERITVAMI IN MODELOM	63
13.	OPTIMIZACIJA PARAMETROV DELOVANJA TUNELA	67
13.1	OPTIMIZACIJA HITROSTI TRANSPORTNEGA TRAKU.....	67
13.2	OPTIMIZACIJA TEMPERATURE ZRAKA V STERILIZACIJSKI CONI	70
13.3	UPORABA OPTIMIRANIH PARAMETROV DELOVANJA	72
13.4	SIMULACIJA OKVARE IR-GRELCEV	73
14.	ZAKLJUČEK	77
15.	LITERATURA.....	78
	IZJAVA.....	79

1. Povzetek

V proizvodnji sterilnih farmacevtskih oblik je zagotavljanje sterilnosti in apirogenosti stične ovojnine (stekleničk, ampul,...) ena od ključnih zahtev za kvaliteten izdelek. Za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk so najpogosteje uporabljeni t.i. sterilizacijski tuneli, ki stekleničke segrejejo do temperature, ki zagotavlja razpad vsega biološkega materiala, ki se na stekleničkah nahaja.

V magistrskem delu smo opisali tunel za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk v proizvodnji sterilnih farmacevtskih oblik. Tak sterilizacijsko-depirogenizacijski tunel je običajno vgrajen v polnilno linijo, ki jo poleg sterilizacijskega tunela sestavlja še pralni stroj za pranje stekleničk ali ampul, ter stroj za polnjenje in zapiranje stekleničk ali ampul. Sterilizacijski tunel je običajno vgrajen v linijo tako, da je izhod pralnega stroja vezan neposredno na vhod tunela, izhod tunela pa neposredno na vhod polnilno-zapiralnega stroja.

Najprej smo predstavili osnovne konstrukcijske in funkcionalne značilnosti tunela in njegove uporabe. Osnovna funkcija sterilizacijsko-depirogenizacijskega tunela je, da mora stekleničke segreti do dovolj visoke temperature, da je zagotovljen razpad biološkega materiala na steklu stekleničk ali ampul. To običajno dosežemo tako, da stekleničke segrevamo s tokom vročega zraka, možna pa je tudi uporaba dodatnih infra-rdečih grelcev (v nadaljevanju IR-grelci). Pri tem je pomembno, da je vroč zrak, s katerim segrevamo stekleničke, zelo čist, saj ne bi bilo smiselno, da stekleničke v tunelu ponovno kontaminiramo z delci prahu. Čistost zraka v tunelu zagotavljajo filtri zraka, ki filtrirajo zrak tako učinkovito, da iz zraka odstranijo tudi do 99,999% delcev, večjih od 0,5 μ m. Poleg temperature in čistosti zraka je pomembna tudi homogenost segrevanja, saj moramo s konstrukcijo tunela zagotoviti, da so enakim pogojem sterilizacije in depirogenizacije izpostavljene vse stekleničke, ki potujejo skozi tunel.

Sledi predstavitev osnovnih merilno-regulacijskih sklopov, ki jih uporabljamo pri konstrukciji sodobnih sterilizacijsko-depirogenizacijskih tunelov za farmacevtsko proizvodnjo. Tu gre predvsem za meritve in regulacijo temperature, za meritev hitrosti transportnega traku, ki vodi stekleničke skozi tunel, za zagotavljanje enakomernosti in homogenosti segrevanja vseh stekleničk, ki se naenkrat nahajajo v tunelu, za meritve in regulacijo diferencialnega zračnega tlaka ter zagotavljanje čistoče zraka, s katerim segrevamo stekleničke. Zadnji dve postavki sta zelo pomembni, saj lahko zrak iz okolice tunela, ki bi vdrl v sterilizacijsko ali hladilno cono tunela, povsem pokvari učinek sterilizacije in depirogenizacije, ki smo ga dosegli v sterilizacijski coni. Zato je regulacija diferencialnega zračnega tlaka med hladilno cono tunela in okolico tunela bistvenega pomena za delovanje sterilizacijskega tunela. Ravno tako je zelo pomembna regulacija diferencialnega zračnega tlaka med hladilno in vstopno cono tunela. Če je ta diferencialni zračni tlak prevelik, v sterilizacijsko cono tunela vdre preveč hladnega zraka iz hladilne cone in izniči učinek vročega zraka, ki greje stekleničke.

V Krki,d.d. Tovarni zdravil smo pri rekonstrukciji obrata Specifika na linijo Sterilne solucije vgradili novo linijo za proizvodnjo sterilnih farmacevtskih oblik večjih volumnov (ang. Large Volume Parenterals – LVP). Del te linije je tudi nov sterilizacijsko-depirogenizacijski tunel, kjer steriliziramo stekleničke od volumna 50mL do 250mL. Ta tunel segreva stekleničke z vročim zrakom, ki v laminarnem toku piha na stekleničke od zgoraj navzdol. Poleg tega ima pod transportnim trakom vgrajene infra-rdeče grelce, ki dodatno segrevajo dno stekleničk.

Za opisani proces smo razvili termodinamični model tega sterilizacijsko-depirogenizacijskega tunela. S takim modelom je mogoče na osnovi fizikalnih parametrov stekleničk simulirati potek temperature stekleničk, ki potujejo skozi tunel. Ob vgradnji in zagonu sterilizacijskega tunela so bile izvedene meritve temperaturnih profilov stekleničk, s katerimi smo preverili (validirali) ustreznost delovanja tunela. Te meritve so bile osnova za verifikacijo modela, saj smo izvedli primerjavo med izračunanimi poteki temperatur z izmerjenimi poteki temperatur. Meritve, ki smo jih imeli na razpolago, so zajemale pot stekleničk od vstopa v sterilizacijsko cono, pot skozi sterilizacijsko cono in del poti po hladilni coni. Zato smo tudi model zasnovali tako, da zajema ta del poti stekleničk.

Konstrukcija novega sterilizacijsko depirogenizacijskega tunela je takšna, da po njegovem transportnem traku potuje nekaj deset stekleničk vzporedno – število je odvisno od formata stekleničk, t.j. od njihovega premera. Zato smo pravzaprav razvili dva podobna termodinamična modela – enega za stekleničko, ki potuje po sredini transportnega traku in enega za stekleničko, ki potuje po robu transportnega traku. Razlika med njima je predvsem v interakciji robnih stekleničk z ohišjem sterilizacijskega tunela.

V prvem koraku smo realizirali enostavnejši model, ki pa ni izpolnil naših pričakovanj glede ujemanja izračunanih potekov temperatur z izmerjenimi. Pri preizkušanju delovanja modela se je pokazalo, da je težava predvsem v izračunu prestopa toplote iz zraka na steklo in pa v upoštevanju delovanja infra-rdečih grelcev, ki dejansko ne segrevajo dna stekleničk neposredno ampak posredno s segrevanjem transportnega traku. Po dopolnitvi modela z dodatnim izračunom vrednosti faktorja prestopa toplote iz zraka na steklo in dodani dinamiki posrednega segrevanja z infra-rdečimi grelci, so se izračunani poteki temperatur že veliko bolje ujemali z izmerjenimi.

Nekatere parametre termodinamičnega modela sterilizacijskega tunela smo na začetku modeliranja določili iz fizikalnih tabel ali ocenili. Da bi prišli do boljšega modela, smo izvedli še optimizacijo tistih parametrov modela, za katere smo ocenili, da bi lahko pomembno vplivali na kakovost modela. Izvedli smo optimizacijo s pomočjo metode najmanjših kvadratov in s pomočjo metode simpleksov ter primerjali rezultate. Pri tem se je pokazalo, da so bile v začetku definirane vrednosti parametrov precej blizu tistim, ki smo jih dobili z optimizacijo. Videli pa smo tudi, da ima optimizacijski model mnogo lokalnih minimumov, saj je bil rezultat optimizacije močno odvisen od začetnih pogojev optimizacije. Oceno ujemanja izračunanih potekov temperatur z izmerjenimi smo naredili s pomočjo izračuna korelacijskih koeficientov ter tako spoznali, da smo dosegli dobro ujemanje, saj so vrednosti korelacijskih koeficientov zelo blizu 0,99.

V proizvodnji sterilnih farmacevtskih oblik je faktor F_H zelo razširjen in pogosto uporabljan pokazatelj kakovosti depirogenizacije stekleničk ali ampul. Zato smo preverili, kako se ujemata poteka obeh faktorjev F_H – enega, ki je bil izračunan iz izmerjenega poteka temperature stekleničke in drugega, ki smo ga izračunali iz simuliranega poteka temperature stekleničke. S primerjavo poteka obeh faktorjev smo potrdili, da je ujemanje potekov temperatur zelo dobro.

Razviti termodinamični model smo se odločili uporabiti za študijo možnosti optimizacije delovanja sterilizacijsko depirogenizacijskega tunela. Zaradi zahtevnih priprav v proizvodnji sterilnih farmacevtskih oblik, potrebne opreme, materiala in ljudi, so taka testiranja na realnem objektu zelo težko izvedljiva, če ne že nemogoča. S simulacijskim modelom pa je

optimizacija nekaterih parametrov delovanja zelo enostavna in hitra. Odločili smo se, da preverimo možnost optimizacije dveh kriterijev delovanja tunela.

Prvi je bila hitrosti transportnega traku tunela, ki neposredno vpliva na hitrost delovanja cele polnilne linije. Tu smo videli, da bi pri večini stekleničk lahko brez rizika za kakovost sterilizacije in depirogenizacije stekleničk, lahko dvignili hitrost transportnega traku za 20%-30%. To pa v primeru, ko sterilizacijski tunel predstavlja ozko grlo polnilne linije, lahko močno skrajša čas proizvodnje ene serije izdelka in s tem izkoriščenost cele polnilne linije.

Drugi pomemben kriterij je bila temperatura zraka v sterilizacijski coni. Z znižanjem te temperature bi dobili manj toplotnih izgub in manjšo porabo električne energije, ki tudi v industrijskih razmerah ni ravno poceni. Pri optimizaciji vrednosti temperature smo ugotovili, da bi bilo dopustno znižati temperaturo samo za približno 20°C-30°C, kar pa ne predstavlja velike izboljšave v primerjavi s temperaturo, ki jo običajno uporabljamo za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk in se giblje okoli 320°C.

Želeli smo preveriti tudi, kako bi se sterilizacijski tunel odzval na določene okvare grelnih elementov. S pomočjo simulacije z modelom smo preverili poteke temperatur in poteke faktorja F_H v primeru okvare IR-grelcev.

Vsekakor pa lahko zaključimo, da je izredno koristno imeti simulacijski model za sistem, ki ne omogoča enostavnih testiranj in optimiranja delovanja. Vsekakor bomo v prihodnosti morali delovanje tunela z optimiranimi parametri vrednotiti še z meritvami na realnem sistemu, vendar bo teh meritev precej manj, kot če bi iskali optimalne nastavitve s poskusi na realnem sistemu.

2. Abstract

Ensuring sterile and pyrogen-free containers is one of the key requirements in parenteral drugs production. For glass bottle sterilization and depyrogenation so called sterilisation tunnels are most commonly used. These tunnels heat up the objects to temperatures which are high enough to ensure decomposition of any biological material on the glass of the objects.

In this work a sterilization tunnel for sterilization and depyrogenation of glass-bottles used in pharmaceutical production of large volume parenterals is described. Such sterilization tunnel is usually part of filling line, which in addition to sterilization tunnel consists of washing machine and filling-and-closing machine. The way the sterilization tunnel is built allows direct connection of out-feed of washing machine to the in-feed of the tunnel. Also the out-feed of the tunnel is directly connected to the in-feed of the filling-and-closing machine.

First basic construction and functionalities of the tunnel and its use are discussed. Basic function of sterilization tunnel is to heat up the bottles to temperatures which are high enough to ensure decomposition of any biological material on the glass of the bottles. This is usually achieved by heating the bottles by hot air. Additionally we can also use infra-red heaters (IR-heaters) to help in heating up the bottom of the bottles. It is important, that the heating air is very clean, since we do not want to soil the bottles with dust particles. Adequate cleanliness of air is achieved by filtering the air with filters, which retain at least 99,999% of particles which are larger than 0,5 μ m. Along with cleanliness of the air, also equal heat distribution is vital. With the construction of the tunnel we must ensure, that all the bottles that pass the tunnel, have been thermally treated to desired level.

Basic measurement and control elements that are used in modern sterilization tunnels in pharmaceutical production are introduced. These include measuring and control of temperature, where equal and homogenous heat distribution through the complete tunnel must be ensured, measuring and control of air differential pressure through the tunnels and attention is devoted also to a cleanliness of air used to heat up the objects. The last two positions are very important. The air that would come into the cooling zone from outside of the tunnel can completely ruin the effect of sterilization and depyrogenation. Therefore very good control of differential pressure between cooling zone and the room, where the tunnel is installed in, is vital. Equally vital is control of differential pressure between cooling zone and in-feed zone of the tunnel. If too much cold air comes from cooling zone to the sterilization zone, the temperature in the sterilization zone drops, and the depyrogenation process is not completed. This means that some pyrogen material might still remain on the glass of the bottle.

During re-construction of Specifika department in Krka, d.d. Tovarna zdravil, we installed a new filing line to produce large volume parenterals (LVP). Part of this new line was also a new sterilization and depyrogenation tunnel, where we sterilize bottles from 50mL to 250mL. This tunnel is heating the bottles by hot air. In addition to this, there are IR-heaters installed under the transport belt. These IR-heaters aid in heating bottom of the bottles.

Next a thermodynamic model of the sterilization tunnel was developed. This model enables simulation of temperature profile of a glass-bottle when transported through the sterilization tunnel. During installation and start-up of the process a set of measurements was performed to

check the functionality of the tunnel and its performance. These measurements represented the basis for model validation. The validation was realised by comparison of simulated temperature profiles with the measurement data for six different bottle dimensions.

The construction of new sterilization tunnel allows several bottles to travel in parallel on its conveyor belt. Depending on the format of the bottles, the number of parallel bottles on the conveyor belt can be from 20 to 30. Therefore we developed two similar models. One was used for the bottle travelling on the edge of the conveyor belt and one for the bottle that is travelling in the middle of conveyor belt. The difference between those two models was mostly in modelling the interaction of the bottles with the tunnel housing.

In the first step we built the model that did not fulfil our expectations regarding the fitting of simulated temperature profiles to the measured ones. During testing of the model we found out, that the most problems come from calculations of heat transfer from air to the glass and from incorrect evaluation of IR-heaters function. These do not heat up the bottles directly. They heat up the conveyor belt, which in turn heats up the bottles. After we added calculation of heat-transfer factor value and built a sub-model for heating up of the conveyor belt, we got much better fitting of simulated temperature profiles to the measured ones.

Some of the model's constants were defined or estimated at the beginning from the tables. The mathematical model was further improved by optimisation, where only the most critical constants were taken into account. Two different approaches of search algorithm were realised, one using least-square method and the other using simplex method. The results of both approaches were finally compared and evaluated.

During optimisation process we have seen, that the values of the constants and parameters set during initial modelling process were very close to the ones that were the result of the optimisation. We have also seen that the optimisation model had a lot of local minimums, since the results of optimisation were strongly dependent on starting values of parameters. We estimated the fitting of the simulated temperature profiles to the measured ones by using the correlation coefficients and have found out, that the fit is actually quite good, since average value of correlation coefficient was around 0,99.

Factor F_H is widely used in pharmaceutical production of parenteral drugs to demonstrate the quality of depyrogenation process. Therefore we compared the values of this factor for the simulated temperature profiles to those that were calculated from the measured temperature profiles. Also this criterion showed good fit of simulated temperature profiles to the measured ones.

We used the mathematical model of the tunnel to study possibilities of optimising the parameters of sterilization tunnel during normal production. Due to complex measurements, conditions in sterile production, needed equipment, materials and personnel, such tests are almost impossible to conduct in real life. Using simulation such optimisations can be very easy and quick. We decided to optimise two criteria of tunnels operation.

First we optimised the speed of the tunnels belt. This speed has a direct influence on the speed of complete filing line. During this optimisation we have found out, that we could raise the speed of the belt by 20-30% without any risk to the sterilization or depyrogenation process. In cases where the bottle-neck of the line is actually the sterilization tunnel, this increase of speed is very welcome.

The second criterion optimized was the temperature of hot air in sterilization zone. With lower temperature we would have less thermal losses to the surrounding of the tunnel and lower electrical power consumption. During optimisation process we found out, that we could lower the temperature of sterilization zone by 20°C-30°C. However this does not represent significant improvement if we take in account that for depyrogenation process we need temperature of about 320°C.

We also tested the behaviour of the tunnel in case of failure of IR-heaters. With the help of mathematical model of the tunnel we simulated failure of IR-heaters and compared the simulated temperature profiles and factor F_H values to the temperature profiles and F_H values from previous simulations and to temperature profiles and F_H values from original measurements.

We can definitely say that it is very useful to have a mathematical model of a system that does not allow easy or simple testing and optimisation. Of course it will be necessary to confirm the optimised values of tunnel's parameters with additional tests and measurements on actual system, but the scope and number of these tests would be much higher if we did not have a good starting point, obtained through simulation.

3. Uvod

Krka, d.d. je farmacevtsko podjetje z zelo široko paleto izdelkov. Med njimi so tudi izdelki, namenjeni injiciranju neposredno v bolnikov krvni obtok in morajo kot taki biti sterilni. Pomemben del zagotavljanja sterilnosti izdelkov za injiciranje je tudi priprava (sterilizacija / depirogenizacija) stične ovojnine, ki jo izvajamo v t.i. sterilizacijskih tunelih.

Pri rekonstrukciji enega od obratov za proizvodnjo sterilnih farmacevtskih oblik (v tem primeru raztopin za injiciranje in infundiranje) smo nabavili in vgradili nov sterilizacijski tunel za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk, v katere polnimo raztopine za injiciranje.

Sterilizacijski tunel zaradi svoje konstrukcije in načina delovanja (segrevanje objektov z vročim zrakom in infra-rdečim sevanjem) predstavlja zanimiv termodinamski problem, kjer je zelo težko napovedati, kakšne bodo razmere v tunelu ob spremembi velikosti stekleničk ali ob spremembi kakega od parametrov delovanja.

Zavedati se moramo tudi, da testiranje tunela in izvajanje meritev na samem modelu med proizvodnjo skorajda ni mogoče. Meritve temperaturnih profilov stekleničk namreč zahtevajo celo proizvodno ekipo na polnilni liniji (katere del je sterilizacijski tunel), poleg tega za izvedbo meritve potrebujemo nekaj tisoč stekleničk, saj moramo izvesti meritve v realnih proizvodnih pogojih, ko je tunel poln. Teh stekleničk nato ne moremo uporabiti v proizvodnji, saj med meritvami odpiramo in zapiramo servisne odprtine na tunelu, kar lahko ogrozi čistost stekleničk. Stekleničk z dvomljivo čistostjo pa nikakor ne smemo uporabiti za normalno proizvodnjo. Tako vsaka meritev temperaturnih profilov na sterilizacijskem modelu predstavlja precejšnjo motnjo proizvodnje.

Zato smo se odločili, da zgradimo matematični model temperaturnih razmer v sterilizacijskem tunelu. S takim modelom bi želeli napovedovati oz. predvideti in preizkusiti, kakšna bo temperatura stekla pri določeni novi obliki stekleničke, še preden bi nova steklenička sploh prišla v proizvodnjo. Na takšen način je mogoče za nove stekleničke vsaj okvirno napovedati ustrezne parametre delovanja (temperaturo sterilizacijske cone, hitrost transportnega traku,...). Ravno tako je možno vnaprej preizkusiti, kako se bo tunel odzval na določene spremenjene parametre (recimo temperaturo zraka ali hitrost transportnega traku) in na ta način preveriti, ali bi bilo možno optimirati parametre proizvodnje (znižati temperaturo, povečati kapaciteto,...).

Pri optimizaciji delovanja sterilizacijskega tunela pa se moramo še dodatno zavedati nekaterih posebnosti farmacevtske proizvodnje, ki še posebno držijo za proizvodnjo sterilnih farmacevtskih oblik. Tu je kvaliteta in neoporečnost izdelka na prvem mestu, daleč pred izkoristki ali varčevanjem z energijo. Tako je vsaka optimizacija delovanja sterilizacijskega tunela v smislu zmanjševanja temperatur sterilizacije in depirogenizacije in vsako povečevanje hitrosti transportnega traku predmet kritične presoje s strani zagotavljanja kakovosti ter ponovnih validacij delovanja sterilizacijskega tunela in njegovih lastnosti.

4. Farmacevtsko ozadje proizvodnje sterilnih izdelkov

Vodilo farmacevtske industrije je proizvajati učinkovita, varna in kakovostna zdravila. Vsi trije pojmi se prepletajo in dopolnjujejo, vsekakor pa je glavna misel, poenostavljeno povedano, da morajo zdravila bolniku pomagati in ne škodovati. Za doseganje tega cilja, se je izoblikovala skupina smernic, ki jih imenujemo "Dobra proizvodna praksa" ali v angleščini "Current Good Manufacturing Practise" - cGMP. Pri tem je iz angleškega termina še dodatno razvidno, da gre za *trenutne* smernice, ki se neprestano spreminjajo, dopolnjujejo in izboljšujejo.

Te smernice mora upoštevati celotna farmacevtska proizvodnja, ne glede na to, kakšno obliko zdravil proizvaja, torej ne glede na to, ali gre za sirupe, tablete, kapsule ali injekcije. Res pa je, da se zahteve glede pogojev proizvodnje kar precej razlikujejo glede na to, katero zdravilno obliko proizvajamo v določenem delu proizvodnje.

Z vidika zahtev po čistoči, kontroli mikroorganizmov, klimatskih pogojih in kvaliteti vstopnih materialov je verjetno najzahtevnejši tisti del cGMP, ki daje smernice za proizvodnjo sterilnih farmacevtskih oblik. To so običajno oblike, namenjene injiciranju neposredno v krvni obtok bolnika, kar pa pomeni, da s tem obidejo številne varnostne mehanizme, ki jih ima telo na razpolago za obrambo pred zunanjimi okužbami. Tako je tu nevarnost, da bomo bolniku z zdravilom dejansko škodovali, še posebno velika.

4.1 Vrste sterilnih farmacevtskih oblik

Zdravila, namenjena injiciranju, običajno izdelujemo v obliki ampul, stekleničk, brizg ali vrečk. Zgodovinsko gledano so bila prva zdravila, namenjena injiciranju, izdelana v stekleničkah in ampulah. Še danes sta ti dve obliki najbolj poznani in obvladovani možnosti proizvodnje sterilnih zdravilnih oblik. Tu je verjetno treba tudi iskati razlog, da večina proizvajalcev farmacevtskih strojev v svoji ponudbi veliko pozornost namenja ravno strojem za proizvodnjo sterilnih izdelkov v ampulah in stekleničkah.

Do sterilnega izdelka v ampuli ali steklenički peljeta dve možni poti:

1. Stekleničko/ampulo napolnimo z izdelkom in jo neprodušno zapremo. Nato pa ta zaprt vsebnik steriliziramo s toploto. Tako dobimo t.i. "končno sterilizirane izdelke".
2. Pripravimo sterilni izdelek, ki ga nato v aseptičnih pogojih napolnimo v sterilno stekleničko/ampulo in ga neprodušno zapremo. Tako dobimo t.i. "aseptično napolnjene izdelke".

Vsekakor je že na prvi pogled jasno, da je prva pot neprimerno lažja in bolj enostavna. Ni nam namreč potrebno skrbeti za to, da bo izdelek pred polnjenjem sterilen, da bomo izdelek polnili v sterilno stekleničko ali da bo cel postopek polnjenja in zapiranja potekal v aseptičnih pogojih. Poskrbeti moramo samo, da je mikroorganizmov v izdelku pred sterilizacijo zadosti malo, da ostanki teh mikroorganizmov (pirogeni endotoksini) po sterilizaciji ne bodo ogrozili pacienta. Te poti se poslužujemo kadarkoli je to le mogoče.

Težava pa nastopi, če želimo pripraviti sterilen izdelek, ki vsebuje termolabilne snovi. To pomeni, da ga ne moremo sterilizirati s toploto, saj bi s tem uničili izdelek. Takrat nimamo druge možnosti, kot uporabiti drugo pot in poskrbeti za sterilizacijo stične ovojnine, aseptično manipulacijo s sterilizirano ovojnino in kontaktnimi deli (t.j. deli, ki pridejo v stik z izdelkom ali mediji, ki vstopajo v izdelek), aseptično pripravo izdelka (če ni možna sterilna filtracija izdelka) ter aseptično polnjenje in zapiranje izdelka.

4.2 Aseptično polnjeni izdelki

Za uspeh aseptičnega polnjenja moramo zagotoviti tri pogoje:

1. Izdelek, ki ga polnimo, mora biti sterilan. Glede na to, da je izdelek najverjetneje termolabilen (oz. vsaj vsebuje termolabilne snovi), ga ne moremo sterilizirati s toploto. Preostane nam t.i. "sterilna filtracija", kjer izdelek prefiltriramo skozi filter, ki ima nominalno velikost por $0,22\mu\text{m}$. Na ta način iz izdelka izločimo bakterije in njihove spore.
2. Stična ovojnina (ampula oz. steklenička in zamašek) mora biti sterilna. Glede na to, da gre običajno za materiale, kot so steklo in silikonska guma, tu najpogosteje uporabljamo sterilizacijo s toploto.
3. Sterilno filtriran izdelek moramo v aseptičnih pogojih napolniti v sterilno stekleničko in jo aseptično in nepredušno zapreti s sterilnim zamaškom.

Če nam v kateremkoli od navedenih korakov ne uspe zagotoviti sterilnosti, se nam lahko zgodi, da bomo na trg poslali okužen izdelek, ki bo lahko močno škodoval bolniku.

4.3 Priprava stične ovojnine

Kot smo omenili, je eden od ključnih procesov v proizvodnji sterilnih izdelkov priprava stične ovojnine, to je ampul ali stekleničk in zamaškov. Pri tem je pomembno, da so med polnjenjem in zapiranjem stekleničke oz. ampule sterilne in apirogene. Pri ampulah in stekleničkah, ki so običajno narejene iz stekla, to navadno dosežemo z dvema procesoma in sicer stekleničke najprej operemo, nato pa jih s segrevanjem do dovolj visokih temperatur steriliziramo in depirogeniramo. To pomeni, da z visoko temperaturo ne deaktiviramo samo živih mikroorganizmov, temveč dobesedno sežgemo tudi njihove spore, razpadne produkte (celične membrane, ki ostanejo po sterilizaciji) in viruse.

Seveda je poleg ustreznega poteka temperature stekla nujno tudi vzdrževanje čistosti okolja stekleničk, tako med segrevanjem, kot tudi med polnjenjem in zapiranjem stekleničk.

Za segrevanje (sterilizacijo in depirogenizacijo) stekleničk in ampul v farmacevtski proizvodnji uporabljamo sterilizacijske tunele (včasih jim rečemo tudi sterilizacijsko-depirogenizacijski tuneli ali na kratko samo tuneli). Osnovni principi delovanja in konstrukcije sterilizacijskih tunelov so opisani v poglavju 5.

5. Opis tunela za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk

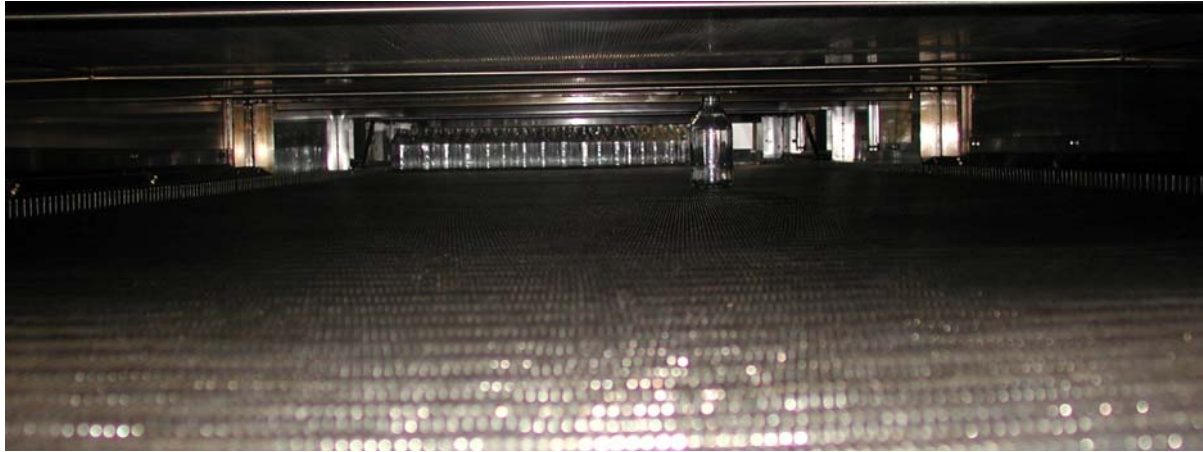
Sterilizacijske tunele v proizvodnji sterilnih zdravilnih oblik uporabljamo izključno za pripravo steklene primarne stične ovojnine, kot so stekleničke in steklene ampule. Sterilizacijski tuneli nikoli niso samostojni stroji, temveč so vedno del proizvodne linije, ki jo običajno sestavlja še pralni stroj za zunanje in notranje pranje stekleničk ali ampul ter polnilno-zapiralni stroj, ki stekleničke oz. ampule napolni in zapre oz. zatali. Sterilizacijski tunel je običajno vgrajen med ta dva stroja, tako da je izhod pralnega stroja direktno vezan na vstop sterilizacijskega tunela, izstop sterilizacijskega tunela pa je direktno vezan na vstop polnilnega stroja.

Na spodnji sliki je prikazan sterilizacijski tunel, vgrajen v proizvodni liniji Sterilne solucije v obratu Specifika v tovarni zdravil Krki, d.d., ker proizvajamo sterilne farmacevtske oblike večjih volumnov (ang. Large Volume Parenterals - LVP).



Slika 5-1 Sterilizacijsko-depirogenizacijski tunel

Na sliki 5-1 vidimo na levi strani še del pralnega stroja, polnilnega stroja pa ni videti, saj se nahaja v sosednjem prostoru, tunel pa je nanj vezan skozi odprtino v steni. Na sliki 5-2 je ilustrirano, kako po transportnem traku potujejo stekleničke.



Slika 5-2 Notranjost sterilizacijsko-depirogenizacijskega tunela

Pri sterilizacijskem tunelu gre za stroj kontinuirnega tipa, kjer proces sterilizacije materiala poteka neprestano, dokler na vhod sterilizacijskega tunela dovajamo stekleničke in jih na izhodu odstranjujemo.

Zaradi običajnih kapacitet proizvodnje in zaradi časa sterilizacije posamezne stekleničke, sterilizacijski tuneli nikoli ne sterilizirajo stekleničke ene za drugo. Transportni trak sodobnih sterilizacijskih tunelov je dovolj širok, da se na njem nahaja nekaj deset stekleničk (ali nekaj sto ampul) ena poleg druge. Da bi dosegli tudi primerne temperaturne, časovno-odvisne poteke, ki so opisane v naslednjem poglavju, potrebujemo tudi ustrezno hitrost transportnega traku in ustrezno dolžino le-tega. Sodobni tuneli za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk imajo tako dolžine 3-5m, hitrosti transportnega traku pa se gibljejo med 50mm/min do 250mm/min. Glede na dimenzije transportnega traku in dimenzije objektov lahko ugotovimo, da je v sterilizacijskem tunelu naenkrat po nekaj tisoč objektov, ki jih steriliziramo in depirogeniramo (slika 5-2).

5.1 Namen uporabe tunela

V sterilizacijskem tunelu poteka toplotna obdelava materiala. S sterilizacijo želimo (grobo povedano) deaktivirati vse žive (mikro)organizme, mikrobe in njihove spore, viruse...skratka vse, kar bi se lahko zadrževalo na materialu, ki ga bomo uporabili v proizvodnji sterilnega izdelka. V primeru, da je bil material obremenjen z biološkim materialom (ang. Bioburden), smo s sterilizacijo sicer res uspeli deaktivirati žive mikroorganizme, na materialu pa so lahko še prisotni njihovi ostanki. Ti ostanki so predvsem delci celične membrane, ki pa so znani po tem, da so pirogeni – povzročajo vročino in resne motnje krvnega obtoka. Ti zapleti so lahko problematični že pri zdravem človeku, za bolnika pa so lahko celo usodni.

Cilj toplotne obdelave v sterilizacijskem tunelu je tako poleg sterilizacije še depirogenizacija objektov, ki potujejo skozi tunel. Efekt depirogenizacije dosežemo precej enostavno – z dovolj visoko temperaturo, ki sežge ostanke biološkega materiala na objektih, ki potujejo skozi tunel. Za doseganje depirogenizacijskega učinka mora biti material na temperaturi med 250°C in 300°C vsaj 3 ali 4 minute. Vidimo, da gre tu za precej višje temperature, kot so potrebne za samo sterilizacijo, za katero zadostuje temperatura nad 121°C.

Ob zagotavljanju opisanih temperaturnih razmer pa moramo biti pozorni še na naslednje lastnosti procesa:

1. **Temperaturna distribucija:**
Kot smo že omenili, se na transportnem traku sterilizacijskega tunela nahaja po nekaj tisoč objektov, ki jih steriliziramo. Seveda pri tem želimo, da so vsi objekti deležni približno enake toplotne obdelave, tako glede višine temperature kot časa izpostavljenosti temperaturi
2. **Homogenost temperature:**
Zagotoviti moramo tako segrevanje objektov, ki bo enakomerno segrevalo cel objekt. Na nobenem objektu ne smejo ostati hladna mesta. Ta hladna mesta bi namreč lahko pomenila, da na tistem mestu ni prišlo do popolne depirogenizacije materiala.
3. **Čistoča:**
Objekti, ki smo jih sterilizirali in depirogenizirali ne smejo nositi s sabo nečistoč kot so razni delci, prah in podobno.

5.2 Konstrukcija in osnovni principi delovanja

Za doseganje ustrezne toplotne obdelave in dodatnih ciljev, ki smo jih opisali v prejšnjem podpoglavju, so sodobni sterilizacijski tuneli zgrajeni tako, da objekti potujejo s transportnim trakom skozi tunel, ki je razdeljen na več con. Glede na način, kako med potovanjem objekte segrevamo pa ločimo med tremi tipi tunelov:

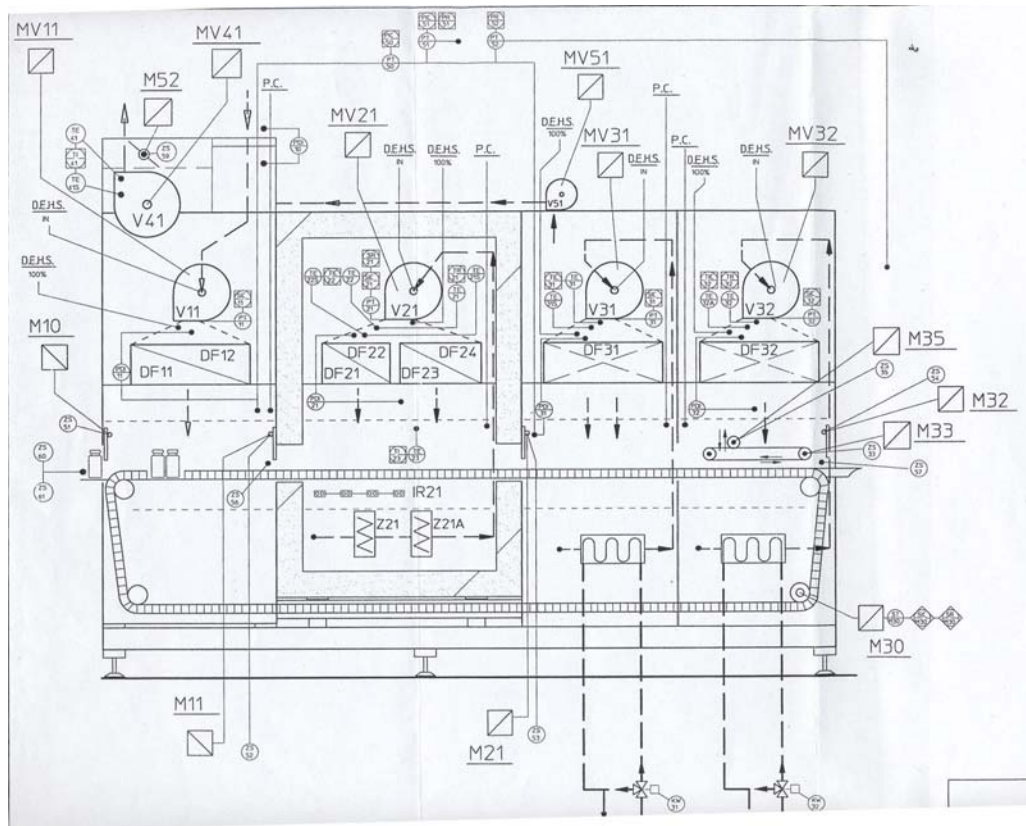
1. **Tunel s segrevanjem z vročim zrakom:**
Objekte od zgoraj navzdol prepihujemo z zrakom, ki je segret na ustrezno temperaturo in je ustrezno filtriran.
2. **IR-tunel:**
Objekte segrevamo z infra-rdečimi grelci, ki se nahajajo nad objekti in pod transportnim trakom.
3. **Hibridni tunel:**
Objekte segrevamo z vročim zrakom, dodatno pa imamo vgrajene še infra-rdeče grelce za segrevanje kritičnih hladnih mest objektov.

Ker je novi sterilizacijski tunel za sterilizacijo stekleničk v našem podjetju hibridnega tipa in ker ta tip tunela vsebuje elemente obeh prvih dveh tipov, smo v nadaljevanju opisali samo hibridni tip sterilizacijskega tunela.

Na sliki 5-3 je prikazana shema hibridnega sterilizacijskega tunela, ki je razdeljen na tri cone, in sicer na vstopno, grelno-sterilizacijsko in dve hladilni. Cone sterilizacijskega tunela imajo različne vloge:

1. **Vstopna cona** je namenjena odstranjevanju vlage in rahlemu segrevanju objektov.
 2. **Sterilizacijska cona** je namenjena segrevanju objektov na zeleno temperaturo. Tu dejansko poteka sterilizacija in depirogenizacija.
-

3. V hladilni coni objekte ohladimo iz visokih temperatur, potrebnih za depirogenizacijo na temperaturo, primerno za nadaljnjo obdelavo stekleničk (predvsem polnjenje in zapiranje).



Slika 5-3 - Shema hibridnega sterilizacijskega tunela

Vsaka cona je opremljena z ventilatorjem (ali več ventilatorji), ki zajemajo zrak pod transportnim trakom in ga potiskajo preko grelnih in hladilnih teles ter preko filtrov. Primerno segret (ohlajen) ter filtriran zrak nato piha od zgoraj navzdol skozi plast objektov, ki stojijo na transportnem traku. Transportni trak je običajno pleten iz žice iz nerjavnega jekla in ker je izdelan kot pletenje, gre zrak skozenj in spet vstopa v sesalni kanal ventilatorja.

Da bi dosegli enakomernost temperature po celi površini cone, je nad transportnim trakom vgrajen difuzor, ki ustvari enakomeren, laminaren tok zraka. Pomembno je namreč, da so vse stekleničke na traku, tako tiste na robu, kot tiste na sredini traku, deležne enake temperaturne obdelave.

Pri takšni opisani konstrukciji tunela torej filtriran zrak primerne temperature prihaja od zgoraj do stekleničk, ki stojijo na transportnem traku. Ker so stekleničke odprte, nekaj tega zraka pihne v stekleničko in jo segreva od znotraj. Velika večina zraka pa gre mimo stekleničk in piha skozi cevke, ki jih tvorijo sosednje stekleničke. Ker gre v osnovi za valjaste objekte, se sosednji objekti dotikajo samo na enem mestu, tako da zrak skorajda povsem obliva stekleničko od zgoraj navzdol. Z vročim zrakom tako segrevamo celo stekleničko, od zunaj in od znotraj.

Pri takem segrevanju pa je manj uspešno segrevanje dna stekleničke, saj ga zrak segreva pretežno preko prevajanja toplote vzdolž samega stekla in kolikor se pač segreje ob dotiku s transportnim trakom. Zato imajo nekateri sterilizacijski tuneli pod transportnim trakom vgrajene tudi infra-rdeče grelce. Ti dodatno segrevajo dno stekleničk – tako neposredno (skozi odprtine v pletenem transportnem traku), pa tudi posredno (s segrevanjem transportnega traku).

5.3 Kriteriji delovanja v praksi

5.3.1 Temperatura

Pri konstrukciji tunela moramo paziti na dve temperaturni lastnosti. Prvič mora zrak, ki piha na objekte, imeti enako temperaturo po celi površini cone oz. vsaj po celi širini transportnega traku. V nasprotnem primeru se lahko zgodi, da bomo imeli le navidezno ustrezno temperaturo v tunelu, ene vrste objektov pa ne bo uspeli depirogenizirati. Še posebno so kritična mesta ob stenah tunela, saj se tam nahajajo razne ovire, ki kvarijo laminarnost zračnega toka, ki segreva objekte. Te ovire so razni ležaji in nosilci transportnega traku, sonde, rob transportnega traku, itn. Problematičen je lahko tudi stik med dvema conama, kjer lahko zaradi neustreznih tlačnih razlik med conama prihaja do prevelikega vpiha hladnega zraka iz hladilne cone v sterilizacijsko cono, kar pokvari učinek sterilizacije in depirogenizacije.

Poleg tega moramo zagotoviti, da zrak, ki segreva objekte, piha z zadostno hitrostjo, da lahko še vedno segreva stekleničko, tudi ko piha mimo dna stekleničke. Nič ne pomaga, če odlično segrejemo grlo stekleničke, imamo pa hladno dno. K temu lahko močno pripomorejo IR-grelci, ki so nameščeni pod transportnim trakom in segrevajo ravno dno stekleničk.

Seveda je hitrost segrevanja objektov močno pogojena z dimenzijami tunela (širina in dolžina) ter s hitrostjo transportnega traku, ki nosi objekte skozi tunel. Pri daljšem in širšem tunelu, je lahko hitrost transportnega traku večja. Pri širšem tunelu in isti hitrosti je kapaciteta tunela večja, vendar pa je pri večjem tunelu težje zagotavljati homogeno porazdelitev temperature po celotni coni.

Pozorni moramo biti tudi na hitrosti segrevanja in ohlajanja ter na maksimalne dosežene vrednosti temperature. Steklo namreč ne prenaša najbolje temperaturnih šokov. Zato imajo tuneli vgrajene vstopne cone, kjer se objekti počasi ogrevajo, hladilne cone pa so običajno razdeljene na dva ali tri dele, kar omogoča počasno hlajenje.

Kapaciteto tunela bi lahko povečali tudi tako, da bi enostavno dvignili temperaturo sterilizacije in depirogenizacije. Vendar smo tu omejeni s temperaturo, ki jo še prenesejo filtri, ki filtrirajo zrak, ki segreva objekte. Ti filtri prenesejo okoli 350°C, kar predstavlja naslednjo omejitev, ki je med obratovanjem ne smemo prekoračiti.

5.3.2 Delci

Pomemben faktor pri sterilnih izdelkih je tudi čistost uporabljenih komponent. Zato mora struktura sterilizacijskega tunela zagotavljati, da med, predvsem pa po sterilizaciji objektov, le-ti ostanejo čisti. Sterilnih in apirogenih objektov seveda ne smemo hladiti s "prašnim" zrakom.

Zato v vseh conah sterilizacijskih tunelov za filtracijo zraka, ki greje ali hladi objekte, uporabljamo filtre, ki iz zraka odstranijo 99,99% delcev, večjih od 0,5 μ m (oz. 99,95% pri filtrih v sterilizacijski coni). Na tak način zagotavljamo, da zrak, ki piha v objekte, s sabo ne nosi umazanije.

Poleg tega mora biti tunel narejen tako, da sterilizacijska in hladilna cona vedno delujeta v nadtlaku glede na prostor, kjer se tunel nahaja. Sam tunel mora biti dobro plinotesen (razen na vstopu in izstopu, seveda), zrak pa pri netesnostih neprestano piha iz tunela. Na ta način preprečimo, da bi umazanija iz okolice prodrla v tunel.

5.4 Meritve

5.4.1 Meritve temperature

Kot smo omenili, je temperatura objektov kritični parameter delovanja sterilizacijskega tunela. Težava, na katero naletimo pri tem pa je, da zelo težko merimo temperaturo objekta, ki se premika. Poleg tega je v celem tunelu in tudi v sterilizacijski coni naenkrat mnogo objektov (več sto ali celo več tisoč). Zato je praktično nemogoče meriti temperaturo vsakega objekta posebej.

To problematiko rešujemo tako, da skušamo zagotoviti čim bolj homogeno temperaturo po vsej coni, za merjenje temperature zraka pa izberemo eno do dve reprezentativni mesti.

Za te meritve običajno uporabljamo uporovne termometre (Pt100), ki so locirani tik nad stekleničkami. Druga možnost za lokacijo temperaturne sonde pa je na izstopu iz ventilatorja. Ker gre zrak iz ventilatorja takoj nato preko filtra in ker je nad transportnim trakom nameščen še difuzor, temperatura zraka v kanalu dejansko predstavlja temperaturo zraka, ki piha preko objektov na transportnem traku. Seveda to velja samo v ustaljenem stanju. V času zagona tunela, se morajo na delovno temperaturo najprej segreti zračni kanali, filtri, difuzorji, ohišje tunela, ... vendar dokler tunel ne pride do ustaljenega stanja, proizvodnja tako ali tako ne steče.

Opisan princip meritve temperature uporabljamo pri sterilizacijskih tunelih, ki objekte segrevajo z vročim zrakom in pri hibridnih tunelih. IR-tuneli pa nimajo vgrajenih niti ventilatorjev in je meritev temperature zraka nesmiselna. Zato dejansko merimo temperaturo stekla, običajno z IR-brezkontaktnimi termometri.

Zaradi pomembnosti temperature je predpisano, da jo moramo v tunelu neprestano beležiti in sicer neodvisno od regulacijske zanke. To v praksi pomeni, da za merjenje temperature uporabimo dvojno Pt100 sondo. En merilni element uporabimo v regulacijski zanki, drugega pa za arhiviranje poteka temperature tunela.

5.4.2 Meritve hitrosti transportnega traku

Hitrost transportnega traku je parameter, ki določa, koliko časa bo objekt potoval skozi posamezno cono tunela. Pri previsoki hitrosti bomo dobili slabe rezultate depirogenizacije, pri prenizki hitrosti pa premajhno kapaciteto tunela.

Ker je hitrost transportnega traku vsaj tako pomemben parameter kot temperatura, je potrebno njegovo vrednost ravno tako spremljati in beležiti, kot temperaturo. Zato za regulacijo hitrosti transportnega traku običajno uporabljamo frekvenčne pretvornike, za nadzor hitrosti pa je na

pogonskem zobniku vgrajen dajalnik kota, s pomočjo katerega merimo hitrost vrtenja zobnika. Na osnovi tega podatka pa krmilnik izračunava hitrost samega transportnega traku.

Hitrost traku neprestano beležimo in zagotoviti moramo, da med procesom hitrost traku ni narasla čez najvišjo dovoljeno vrednost. Prevelika hitrost bi namreč lahko pomenila nepopolno depirogenizacijo nekaterih objektov, ki so potovali skozi sterilizacijski tunel.

5.4.3 Meritve hitrosti zračnega toka

Za hitrost zračnega toka smo pojasnili, da je eden od pomembnih parametrov pri zagotavljanju ustreznosti poteka depirogenizacije. Gre za to, da mora biti hitrost dovolj velika, da zagotavlja ustrezno segrevanje stekleničk, obenem pa ne prevelika, da ne bi prihajalo do turbulentnega zračnega toka nad stekleničkami. Vrtinci zraka namreč dvigajo delce, ki se lahko nahajajo v tunelu in jih lahko zanesejo v grlo stekleničke. S tem pa smo pokvarili celoten proces pranja, sterilizacije in depirogenizacije stekleničk.

Hitrost zračnega toka običajno merimo na dva načina. Pri prvem, neposrednem načinu, imamo pod zračnimi filtri in tik nad stekleničkami vgrajen anemometer. Običajno gre kar za anemometer z vetrnico, ki neposredno meri hitrost zračnega toka. Dobra lastnost take meritve je ravno njena neposrednost, slaba stran pa je ta, da gre za povsem točkovno meritev hitrosti zračnega toka. Težave imamo lahko tudi z meritvijo zračnega toka v sterilizacijski coni, kjer med redno proizvodnjo piha zrak pri temperaturah tudi do 250°C. Pri vgradnji anemometra moramo paziti, da bo vgrajeni anemometer to temperaturo zdržal. Hkrati taka meritev hitrosti precej moti laminarnost zračnega toka, čemur se skušamo izogibati.

Druga možnost za merjenje hitrosti zračnega toka je posredna meritev. Merimo lahko namreč hitrost zračnega toka v zračnem kanalu takoj za ventilatorjem. To hitrost lahko merimo recimo z meritvijo diferenčnega tlaka na zaslonki. Nato iz hitrosti zračnega toka v zračnem kanalu znanega preseka preračunamo hitrost zračnega toka po razširitvi zračnega kanala na nov, večji, vendar spet znani presek – t.j. celo cono sterilizacijskega tunela. Ta meritev ima slabost, da je zgolj posredna in da daje ustrezne rezultate samo v primeru, če je zagotovljena enakomerna porazdelitev zračnega toka po vsej površini cone tunela. Če pa je ta pogoj izpolnjen, imamo dejansko meritev hitrosti zračnega toka po vsej coni tunela in to brez senzorjev, ki bi ovirali laminarnost zračnega toka tik nad stekleničkami.

V obravnavanem sterilizacijskem tunelu je uporabljena posredna meritev hitrosti zračnega toka.

5.4.4 Validacija tunela

Pri validaciji sterilizacijskega tunela gre za preverjanje, ali tunel ob trenutnih nastavitvah dejansko zagotavlja sterilizacijo, depirogenizacijo in čistost objektov, ki potujejo skozenj. Pri tem preverjamo nastavitve temperature v sterilizacijski coni in hitrosti transportnega traku, preverjamo enakomernost hitrosti zračnega toka v sterilizacijski coni ter integriteto zračnih filtrov v sterilizacijski in hladilni coni.

Pri preverjanju integritete filtrov preverimo, ali so filtri dejansko sposobni zadržati deklarirano število delcev. Do težav namreč prihaja zaradi staranja materiala filtrov in tesnil ter zaradi mehanskih poškodb filtrov med rednimi čiščenji tunela. Preverjanje izvedemo v grobem tako, da na vstopni strani filtra generiramo delce, na izstopni pa s posebno sondo in

števcem delcev preverjamo, koliko delcev je filter spustil skozi. V primeru, da zaznamo puščanje, je potrebno tak filter nemudoma zamenjati.

Enakomernost hitrosti zračnega toka preverjamo z anemometrom, s katerim izmerimo hitrosti zračnega toka v večih točkah na praznem transportnem traku. Izmerjene vrednosti morajo biti znotraj tolerančnih meja, sicer je prišlo do zamašitve dela filtra, ki ga je potrebno v tem primeru zamenjati, saj z neenakomernim zračnim tokom ne moremo zagotavljati enakomernega segrevanja objektov na transportnem traku.

Kot smo že večkrat omenili, sta za ustrezen učinek sterilizacije in depirogenizacije bistvena temperatura in čas, ki ga objekti preživijo na določeni temperaturi. Za zagotavljanje ustrezne meritve temperature je potrebno kalibrirati senzorje temperature, za zagotavljanje ustrezne meritve časa, ki ga objekti preživijo v sterilizacijski coni pa moramo kalibrirati meritev hitrosti transportnega traku.

Da bi preverili, ali s trenutnimi nastavitvami sterilizacijski tunel res opravlja vse svoje funkcije, moramo posneti še ustrezní temperaturni profil. To storimo tako, da na začetku tunela vstavimo v objekte temperaturne sonde. Te sonde nato skupaj z objekti potujejo skozi tunel in beležijo potek temperature objekta na poti skozi tunel. Tak temperaturni profil posnamemo za več vzporednih poti po širini transportnega traku. Običajno je po ena na vsakem robu transportnega traku in še nekaj enakomerno porazdeljenih med tema skrajnima legama – število je odvisno od širine transportnega traku – tako da imamo na koncu recimo 5 temperaturnih profilov. Na ta način preverimo tudi enakomernost segrevanja po širini transportnega traku.

Na slikah 5-4 in 5-5 so prikazana servisna vratca v vstopni coni in v hladilni coni, skozi katera opravljamo opisane meritve.



Slika 5-4 Servisna vratca v vstopni coni



Slika 5-5 Servisna vratca v hladilnih conah

Da bi preverili ustreznost delovanja tunela v vseh fazah delovanja, prej opisani temperaturni profil posnamemo trikrat in sicer pri polnjenju tunela (sonde so postavljene v prvi vrsti objektov, ki gredo po transportnem traku – slika 5-6), pri polnem tunelu ter pri praznjenju tunela (sonde so postavljene v zadnji vrsti objektov, ki zapuščajo tunel). Da dobimo odobritev za uporabo tunela v proizvodnji, morajo biti vsi temperaturni profili v vseh treh situacijah ustrezni.



Slika 5-6 Pričetek merjenja temperaturnega profila stekleničk

5.4.5 Faktor F_H

Pri sterilizacijsko-depirogenizacijskem tunelu imamo možnost uporabiti različne kombinacije temperature in časov za doseganje enakih sterilizacijskih in depirogenizacijskih učinkov. Predpisano je, da moramo s procesom depirogenizacije vsaj 1000-krat zmanjšati začetno koncentracijo pirogenov (endotoksinov) v posamezni ampuli ali steklenički (t.i. 3-log redukcija endotoksinov) [12, 13].

Pri izbiri vrednosti temperature in časa toplotne obdelave v tunelu si lahko pomagamo s faktorjem F_H . Njegova vrednost, izražena v minutah, definira učinek depirogenizacije. Če ima za nek depirogenizacijski proces faktor F_H vrednost 17 minut, to pomeni, da so bile ampule oz. stekleničke izpostavljene takšni toplotni obdelavi, kot bi bile segrete 17 minut na 250°C.

Faktor F_H izračunamo s pomočjo enačbe (5.1):

$$F_H = \int_{T \geq 180^\circ C} 10^{\frac{T(t)-T_0}{z}} dt \quad (5.1)$$

F_H = ekvivalentni čas depirogenizacije
 $T(t)$ = temperatura objektov (stekleničk)

T_0 = standardna temperatura depirogenizacije
 z = temperaturna razlika za 10-kratno povečanje učinka depirogenizacije

T_0 je standardna temperatura depirogenizacije in znaša $T_0=250^\circ C$. Vrednost z pove, za koliko moramo povečati temperaturo depirogenizacije, da bomo dosegli 10x boljši učinek. Vrednost z je odvisna od tipa mikroorganizmov in njihovih pirogenov, ki jih izberemo kot referenčne za ugotavljanje učinka depirogenizacije. Običajno jo definiramo kot $z=54^\circ C$ [12, 13].

Iz enačbe (5.1) lahko vidimo, da spremembe v temperaturi zelo močno vplivajo na čas, ki je potreben za doseganje ustrezne vrednosti F_H . Za doseganje ustrezne kakovosti depirogenizacije ob doseganju zadovoljivih kapacitet sterilizacijsko-depirogenizacijskega tunela je dobra regulacija temperaturnih in tlačnih razmer zato zelo pomembna.

5.5 Regulacija sistema

5.5.1 Regulacija segrevanja

Regulacijo segrevanja izvajamo tako v vstopni kot v sterilizacijski coni. Kljub precejšnji razliki v želenih vrednostih temperature med vstopno in sterilizacijsko cono pa sta oba ogrevalna sistema izvedena praktično enako.

Zaradi želenih temperatur zraka za doseganje efekta depirogenizacije (običajno okoli 300°C), je gretje zraka skoraj vedno izvedeno s pomočjo električnih grelcev. Moč grelcev uravnavamo glede na doseženo temperaturo zraka, s katerim segrevamo objekte. Temperaturo tega zraka merimo preden le-ta pride do objektov, ki jih segrevamo, tako da imamo zagotovljeno enakomerno segrevanje vzdolž celotne sterilizacijske cone. Podatek o temperaturi zraka

peljemo na PID-regulator, ki je velikokrat kar samostojni industrijski regulator. Pri regulaciji temperaturnih razmer v sterilizacijskem tunelu običajno nimamo potreb po hitrih odzivih sistema, saj se tekom proizvodnje ene serije, referenčna vrednost temperature spremeni samo dvakrat. Prvič, ko tunnel vklopimo na začetku proizvodnje in drugič kot tunnel izklopimo na koncu proizvodnje. Za proizvodnjo je bolj pomembno stabilno delovanje tunela, brez nihanj temperature. Zato je velikokrat D-člen regulatorja celo izklopljen in regulator deluje kot PI-regulator.

Z izhodom iz zveznega PID (ali PI) regulatorja nato s pomočjo pulzno-širinske modulacije krmilimo dvopoložajne izvršne člene, ki vklapljajo in izklaplajo električne grelce. Ti dvopoložajni izvršni členi so velikokrat kar mehanski kontaktorji ali elektronski vklopni elementi (ang. "solid-state relay"). Slednji imajo prednost glede življenjske dobe, saj regulacija s pulzno-širinsko modulacijo zahteva večje število preklopov elementa.

5.5.2 Regulacija ohlajanja

Hladilna cona tunela je konstrukcijsko zelo podobna sterilizacijski coni. Tudi tukaj zrak piha na objekte, pri tem pa zraka ne grejemo, ampak ga hladimo in sicer s pomočjo toplotnih izmenjevalnikov, ki jih hladimo s hladno vodo. Moč hlajenja lahko zelo enostavno reguliramo z regulacijo pretoka hladilne vode skozi toplotne izmenjevalnike.

Ravno tako kot v sterilizacijski coni merimo temperaturo zraka preden le-ta pride do objektov, tako da imamo enakomerno temperaturo po celi hladilni coni. Podatek o temperaturi zraka peljemo na zvezni PID (ali PI) regulator, ki pa lahko tokrat krmili zvezne regulacijske ventile za regulacijo pretoka hladilne vode skozi toplotne izmenjevalce.

Ker ne želimo steklenih objektov ohladiti prehitro, so hladilne cone večjih sterilizacijskih tunelov velikokrat razdeljene na več delov. V vsakem delu hladilne cone ima hladilni zrak nekoliko nižjo temperaturo kot v prejšnjem delu. Na ta način lahko dosežemo ustrezno počasno ohlajanje steklenih objektov, seveda na račun dolžine sterilizacijskega tunela.

5.5.3 Regulacija tlačnih razmer

V farmacevtski proizvodnji je eden od ukrepov za zagotavljanje čistosti prostorov ta, da imajo bolj čisti prostori višji zračni tlak kot sosednji, manj čisti prostori. Na ta način preprečimo vdor manj čistega zraka, prahu in mikroorganizmov, ki lebdijo v zraku, iz manj čistih v bolj čiste prostore.

Enak princip uporabljamo za zagotavljanje čistosti notranjosti sterilizacijskega tunela. Omenili smo, da je notranjost sterilizacijskega tunela razdeljena na več con. Temperatura zraka, ki kroži v coni, se od cone do cone močno spreminja. Zato vsekakor ni zaželeno mešanje zraka med conami. Obenem se moramo zavedati, da je sterilizacijski tunnel običajno vgrajen tako, da tvori prehod med dvema prostoroma, kjer je prostor na izhodu tunela bolj čist kot prostor, kjer se nahaja vstop v tunnel (in tudi sam tunnel) ter ima zato tudi višji zračni tlak kot prostor, kjer se tunnel nahaja. Tako imamo tlačno razliko med vstopom in izstopom tunela, ki potiska zrak iz hladilnih con preko sterilizacijske cone v vstopno cono. Tovrsten pretok zraka je dejansko neizbežen, zato mora biti sterilizacijski tunnel konstruiran tako, da prenese tlačne razlike med prostoroma, ki so običajno reda velikosti 30-60 Pa.

Težavi, ki jih pretok zraka skozi tunel povzroča, sta dve in sicer vdor hladnega zraka iz hladilne cone v sterilizacijsko cono – kar pokvari efekt sterilizacije in depirogenizacije objektov in vdor vročega zraka iz sterilizacijske cone v vstopno cono. Vzrok tem težavam je predvsem dejstvo, da je vstopna cona precej kratka in neposredno vezana na stroj za pranje objektov. Ker pa so stroji v liniji povezani med sabo, lahko vroč zrak iz sterilizacijske cone vdre v pralni stroj in ga poškoduje, saj slednji ni odporen na temperature, potrebne za depirogenizacijo, t.j. okoli 300°C.

Da bi bil pretok zraka skozi tunel, ki ga povzroča razlika med zračnim tlakom na vstopu in na izhodu iz tunela, čim manjši, so cone med sabo ločene z vratci, ki so dimenzionirana in postavljena tako, da čim bolj zapirajo prehod med dvema conama, obenem pa še vedno puščajo odprtino za objekte. Ker so sodobni tuneli redkokdaj konstruirani za samo eno dimenzijo objektov, morajo biti vratca nastavljiva (po možnosti samodejno). V takih primerih pride do izraza tudi merjenje premika in natančnost pozicioniranja.

Da bi še bolj zmanjšali pretok zraka skozi tunel, moramo na nek način zmanjšati tlačno razliko med hladilno in vstopno cono tunela. To lahko naredimo z dodatnim obvodnim ventilatorjem, ki višek zraka iz hladilne cone odvede v vstopno cono po ločenem kanalu, mimo tunela. Tako je v vstopno cono prišlo iz hladilne cone nekaj zraka, ki pa je hladen. To je dosti bolje, kot če bi v vstopno cono (in naprej proti pralnemu stroju) vdrl zrak, segret na 300°C. Na ta način smo preprečili obe neželeni situaciji – hladen zrak v sterilizacijski coni in vroč zrak v vstopni coni. Poskrbeti moramo samo, da bo obvodni ventilator odvajal primerno količino zraka, glede na tlačno razliko med prostoroma na izstopu in vstopu tunela, pri tem pa ne sme nikoli dopustiti, da bi bila hladilna cona na nižjem tlaku kot je prostor, kjer se tunel nahaja (glej podpoglavje 5.3.2)

Težave pri regulaciji tlačnih razmer nastanejo, ko zračni tlak niha. Tlak pa lahko niha tako v prostoru, kjer je tunel, kot v prostoru, kjer je izstop iz tunela, saj sta to ločena prostora. Tako se tudi tlačna razlika med prostoroma na izstopu in vstopu tunela spreminja. To je precej pogost pojav, saj zračni tlak v obeh prostorih regulira klimatski sistem, ki ima, tako kot vsi drugi dinamični sistemi, svoje prehodne pojave, motnje, in zunanje vplive. Tlaki v prostorih tudi precej nihajo zaradi odpiranja in zapiranja vrat prostorov.

Ventilatorji v tunelu, ki skrbijo za tlačne razmere, imajo tako kar precej dela, še posebno, če pomislimo na zahteve, ki jih imamo za tako regulacijo. Biti mora namreč zelo hitra, saj se tlaki spreminjajo precej hitro, ne sme pa povzročati prenehajev referenčne veličine, saj je negativna vrednost tlaka v tunelu nedopustna. To seveda pomeni, da bi v idealnih razmerah moral biti sistem regulacije tlaka nekoliko nadkritično dušen sistem.

6. Priprava podatkov za modeliranje

6.1 Kratek opis obravnavanega sterilizacijskega tunela

Splošne značilnosti konstrukcije in delovanja sterilizacijskih tunelov smo opisali v prejšnjem poglavju. V nadaljevanju bomo zato pomembnejše informacije le kratko povzeli zaradi razumevanja poteka modeliranja. Pri tem pa se bomo osredotočili na obravnavani sterilizacijski in depirogenizacijski tunel za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk pri proizvodnji sterilnih farmacevtskih oblik na liniji Sterilne solucije v obratu Specifika v tovarni zdravil Krka, d.d. Novo mesto.

Obravnavani tunel sestavljajo štiri cone, ki si sledijo ena za drugo. V prvi, vstopni coni, se stekleničke rahlo segrejejo in posušijo. Nato sledi sterilizacijska cona, kjer se stekleničke segrejejo do zahtevane temperature. Sterilizacijski coni sledita dve hladilni coni, kjer se stekleničke ohladijo na primerno temperaturo, ki je dovolj nizka, da lahko stekleničke napolnimo z izdelkom.

Stekleničke potujejo po tunelu na transportnem traku, ki je izdelan iz pletene, nerjavne žice in potuje skupaj s stekleničkami skozi vse štiri cone. Tunel segreva in ohlaja stekleničke s pomočjo prepihanja z zrakom. V ta namen ima tunel vgrajene ventilatorje (po eden za vsako cono), ki zajemajo zrak pod transportnim trakom. Ta nato potuje skozi električne grelce (pri vstopni in sterilizacijski coni) oz. skozi hladilna rebra (pri obeh hladilnih conah). Ko je zrak ustrezno segret (ohlajen) potuje skozi filtre, ki zagotavljajo, da zrak, ki prihaja do stekleničk, ne vsebuje delcev. Pod filtri se nahajajo difuzorji, ki skrbijo, za čim bolj laminaren pretok zraka, tako da so vse stekleničke, ki se nahajajo na transportnem traku, enakomerno segrete. Zrak piha mimo in med stekleničkami ter nato skozi pleteni transportni trak, kjer spet vstopa v kanale ventilatorjev.

Za izboljšanje enakomernosti segrevanja so tik pod transportnim trakom v sterilizacijski coni vgrajeni infra-rdeči grelci, ki segrevajo dno stekleničk. Ta del stekleničke je zaradi svoje mase in slabega stika z zrakom, ki piha od zgoraj navzdol, namreč najhladnejši del stekleničke.

Trenutno v proizvodnji uporabljamo šest različnih formatov stekleničk in sicer dva formata 50ml stekleničk, dva formata 100ml in dva formata 250ml stekleničk. Stekleničke se med seboj sicer precej razlikujejo, vendar paroma. To pomeni, da sta si obe 50ml steklenički med sabo precej podobni. Ravno tako sta si med sabo podobni 100ml steklenički in 250ml steklenički. Višina, debelina in masa stekleničk se znotraj takega para ne razlikuje prav dosti. Razlikujeta se predvsem v obliki vratu in nekoliko v razmerju višina/premer. Pari stekleničk pa so med sabo močno različni, nekateri parametri se razlikujejo tudi do 3-krat (na primer masa).

6.2 Namen modela

Glavne razloge za izgradnjo matematičnega modela bi lahko povzeli v naslednjih ugotovitvah:

- Model želimo uporabljati za izboljšanje razumevanja vplivov pomembnih veličin in parametrov v procesu na kvaliteto izdelka.
- Zaradi tega si želimo dejanske parametre procesa ovrednotiti s parametri modela, kar narekuje uporabo teoretičnega pristopa k modeliranju in omogoča tudi uporabo različnih optimizacijskih metod za prilagajanje teoretično težko določljivih vrednosti parametrov ob določeni strukturi modela.
- Model mora biti zgrajen tako, da ga bomo lahko ovrednotili glede na pomembne veličine procesa s primerjavo izmerjenih odzivov s simulacijskimi rezultati. Takšna primerjava bo po eni strani v pomoč pri ocenjevanju kvalitete delovanja realnega sistema, po drugi strani pa bo na takšen način mogoče ugotoviti in ovrednotiti probleme pri okvari sestavnih delov procesa. Takšna ocena je seveda lahko koristna pri zmanjšanju izmeta proizvodnje ali pri argumentiranju, zakaj je do izmeta prišlo.
- Modularna struktura modela (model je sestavljen iz podsistemov, ki opisujejo dogajanje v posameznih odsekih sterilizacijskega procesa) naj omogoči tudi proučevanje optimiranja delovanja v smislu možnosti povečevanja kapacitet sistema (razširitev proizvodnje) ali zmanjšanja porabe energije.
- Pomemben aspekt uporabe modela je lahko tudi detekcija napak v delovanju procesa in ustrezna izbira ukrepov, ki morajo slediti, da je zagotovljena varnost izdelkov.

Glede na omenjene razloge za izgradnjo in uporabo modela lahko zaključimo, da morajo biti v model vključeni podatki o obdelovanih stekleničkah (masa, premer, višina) ter osnovne veličine o delovanju tunela, kot so temperatura zraka v posamezni coni, hitrost transportnega traku, hitrost zraka, delovanje infra-rdečih grelcev in podobno. Na osnovi teh podatkov, bo mogoče izračunati temperaturni profil stekleničke, oz. kako se s časom ali potjo skozi tunel spreminja temperatura stekla.

Pri modeliranju smo v nadaljevanju upoštevali, da imajo posamezni formati stekleničk svojo nastavitve hitrosti transportnega traku ter svojo nastavitve temperature zraka, s katerim segrevamo in ohlajamo stekleničke. Pri modeliranju oz. vrednotenju modela smo uporabili prve meritve, izvedene med zagonom in vrednotenjem delovanja tunela. Te izhodiščne meritve smo izvedli z enakimi temperaturami zraka v sterilizacijski in hladilni coni, tako da smo tudi pri modeliranju upoštevali enake temperature zraka pri vseh formatih stekleničk.

Izračunane podatke je v nadaljevanju mogoče vrednotiti s pomočjo izmerjenih podatkov pri normalnem obratovanju, ki jih dobimo pri rednih testiranjih sterilizacijskega tunela. Na takšen način se izognemo uporabi preveč podobnih signalov pri vrednotenju.

Ko je simulacijski model pozitivno ovrednoten, lahko z njegovo pomočjo napovedujemo oz. preizkušamo, kakšna bo časovna odvisnost temperature stekla pri novih stekleničkah, še preden jih dejansko uporabimo v proizvodnji. Na takšen način je mogoče za nove stekleničke

napovedati ustrezne parametre delovanja (temperaturo sterilizacijske cone, hitrost transportnega traku,...).

Simulacijski model omogoča tudi opazovanje temperature stekla pri nekaterih okvarah tunela. Take okvare so odpoved infra-rdečih grelcev za gretje dna stekleničk ali odpoved ventila za hladilno vodo v eni od hladilnih con. Za tovrsten razred okvar je mogoče s pomočjo modela preveriti potek dogodkov in se odločiti ter definirati primerne ukrepe ob okvarah. Takšne informacije močno olajšajo odločitve, kaj storiti, ko med proizvodnjo pride do okvare tunela.

6.3 Meritve temperature stekleničk

Za preverjanje delovanja sterilizacijskega tunela vsakih 6 mesecev izvedemo meritve temperaturnih profilov stekleničk. Temperaturne profile izmerimo za format stekleničk, za katerega smo ocenili, da je najbolj kritičen glede doseganja želenih parametrov – predvsem temperature in hitrosti transportnega traku (izbor smo naredili glede na maso stekla, ki se naenkrat nahaja v sterilizacijski coni).

V vstopni coni skozi stranska vrata v stekleničke vstavimo pet termočlenov in sicer tako, da se prvi in peti termočlen nahajata v stekleničkah na skrajnem robu transportnega traku, preostali trije pa v enakomernih presledkih med njimi. Termočlene v stekleničke namestimo tako, da njihov vrh (senzor) sega do spodnje polovice višine stekleničke. Tako zanesljivo merimo temperaturo zraka v steklenički. V nadaljevanju bomo to temperaturo upoštevali tudi kot temperaturo stekla obravnavanih stekleničk.

Termočleni so z žično povezavo priklopljeni na registrator, ki vsako minuto zabeleži vrednost temperature stekleničke. Ko stekleničke potujejo po transportnem traku, za sabo skozi vse cone vlečejo žične povezave termočlenov. Ko z meritvijo končamo, termočlene iz stekleničk odstranimo skozi stranska vratca v hladilni coni in žične povezave povlečemo nazaj v vstopno cono.

Na ta način smo dobili pet izmerjenih temperaturnih profilov. Na osnovi analize meritev smo se odločili za izdelavo in uporabo le dveh temperaturnih profilov in sicer enega za notranje in enega za zunanje stekleničke. Pri tem smo za zunanji profil izračunali povprečne vrednosti posameznih vzorcev prvega in petega merilnega kanala, za profil notranje oz. sredinske stekleničke pa smo izračunali povprečno vrednost posameznih vzorcev drugega, tretjega in četrtega kanala, torej:

$$T_{NOT}(i) = \frac{T_{kanal-1}(i) + T_{kanal-5}(i)}{2} \Big|_{1 \leq i \leq n} \quad (6.1)$$

$$T_{ZUN}(i) = \frac{T_{kanal-2}(i) + T_{kanal-3}(i) + T_{kanal-4}(i)}{3} \Big|_{1 \leq i \leq n} \quad (6.2)$$

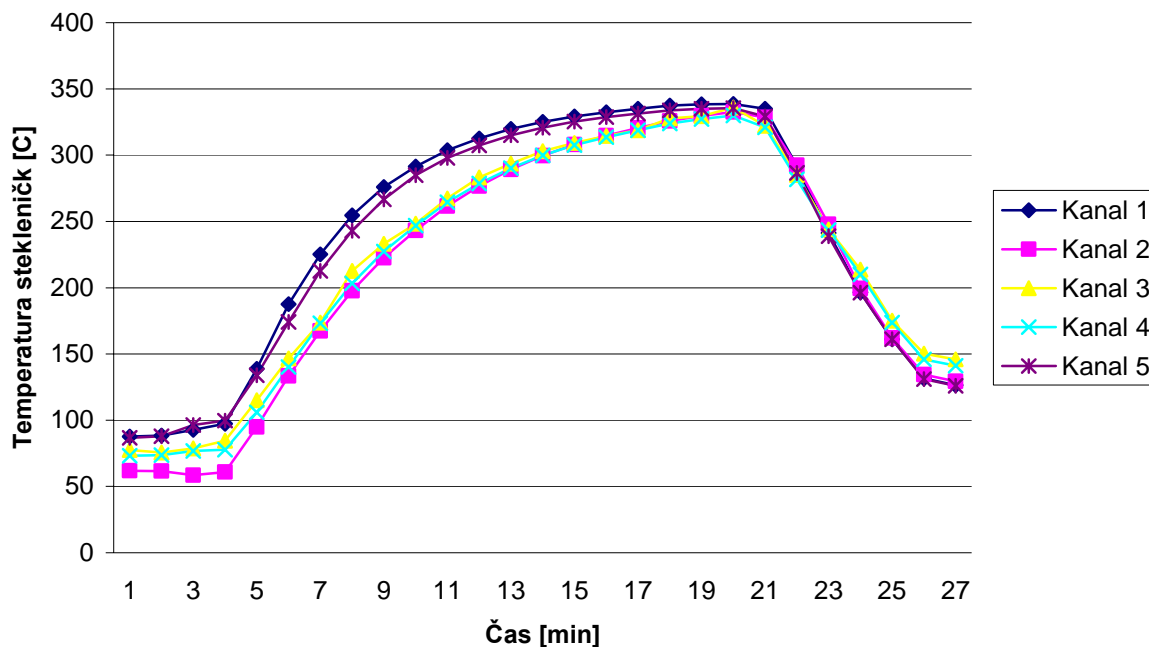
T_{ZUN} = Temperatura zunanje (robne) stekleničke [°C]

T_{NOT} = Temperatura notranje (sredinske) stekleničke [°C]

i = vzorec, zajet na eno minuto

n = število vzorcev (meritev)

Razlog za to postane hitro jasen, če si na spodnji sliki ogledamo samo en primer podatkov, pridobljenih pri eni meritvi ("raw-data"). Na sliki 6-1 lepo vidimo razlike med izmerjenimi vrednostmi pri posameznih kanalih.



Slika 6-1 Poteki temperatur vseh petih kanalov pri 100ml infuzijski steklenički

Ker smo gradili model samo za dve steklenički (eno notranjo in eno sredinsko), smo podatke iz meritev združili po zgoraj opisanem postopku.

Pri ogledu rezultatov meritev smo takoj opazili, da je bil temperaturni profil ene od stekleničk (250ml infuzijska steklenička) izmerjen pri hitrosti transportnega traku, ki je bila dvakrat ali trikrat nižja od hitrosti transportnega traku pri ostalih stekleničkah. Razlog je bil v zastojih, ki jih je povzročal stroj za polnjenje in zapiranje stekleničk, na katerega je vezan izhod iz tunela. Meritve, ki smo jih uporabili pri modeliranju so bile namreč pridobljene med prvimi (zagonskimi) testirani linije, ko so nepredvidljive situacije pogoste. Ker tunnel stekleničke segreva z vročim zrakom neprestano, ne glede na hitrost transportnega traku, smo se odločili, da to meritev upoštevamo kot regularno meritev, saj smo na ta način lahko preverili, kako se model obnaša pri (pre)nizkih hitrostih transportnega traku.

6.4 Osnovne poenostavitvene predpostavke modela

Ker je dimenzija transportnega traku 1300 mm x 4222 mm [14], se naenkrat na transportnem traku nahaja nekaj tisoč stekleničk (število je odvisno od njihovega formata). Zaradi tega smo se odločili, da ne bomo modelirali stanja vsake posamezne stekleničke, temveč temperaturni profil povprečne stekleničke na njeni poti skozi celoten tunnel.

Pri opazovanju prvih meritev temperatur stekleničk je postalo jasno, da se temperaturni profili stekleničk na robu transportnega traku razlikujejo od profilov tistih stekleničk, ki se nahajajo

na sredini (gledano pravokotno na smer gibanja stekleničk). Zato smo se odločili, da bomo v model vključili razmere za "sredinsko stekleničko" in za "robno stekleničko".

Zaradi kompleksne oblike vratu in grla stekleničk smo se nadalje tudi odločili, da bomo vse oblike stekleničk aproksimirali kar z valjem.

Glede na meritve in opazovanje delovanja sterilizacijskega tunela smo predpostavili, da grelna in hladilna telesa zagotavljajo stabilno temperaturo zraka v svoji coni. To vsekakor drži po prehodnem pojavu ob vklopu tunela, ko se temperature stabilizirajo. Kritična trenutka sta še polnjenje tunela, ko prva vrsta stekleničk prehaja iz cone v cono in pa praznjenje tunela, ko zadnja vrsta stekleničk prehaja iz cone v cono. V teh primerih pretok materiala (stekla) skozi tunel ni enakomeren, vendar ga regulacijski algoritem temperature tunela uspešno obvladuje. V tej nalogi obravnavamo stanje, ko je tunel že poln in je pretok stekleničk skozenj enakomeren.

Model smo razvili na osnovi meritev za 100ml injekcijske stekleničke, saj se ta velikost nahaja v sredini razpona formatov stekleničk, pri čemer smo imeli za ta format na voljo tudi največ meritev. Kasneje smo ustreznost modela preverili tudi za ostale oblike in velikosti stekleničk.

6.5 Uporabljene oznake

Pri izgradnji modela smo uporabili naslednje oznake:

m_s = masa stekleničke [kg]	n = del energije IR-sevanja, ki se zadrži v steklu
m_t = masa dela transportnega traku, ki ga greje en IR-grelca [kg]	e_s = emisivnost stekla [$0 < e_s < 1$]
r = polmer stekleničke [m]	e_g = emisivnost IR-grelca [$0 < e_g < 1$]
c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]	e_t = emisivnost transportnega traku [$0 < e_t < 1$]
T_s = temperatura stekla [K]	e_o = emisivnost okolice stekleničk (ohišje sterilizac. tunela) [$0 < e_o < 1$]
α = koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo [W/m^2K]	S_t = površina transportnega traku, ki jo greje en IR-grelca [m^2]
k_n = koeficient upoštevanja površine notranjosti stekleničke [$0 < k_n < 1$]	Pr = Prandtlovo število
S_s = površina plašča stekleničke [m^2]	Re = Reynoldsovo število
S_d = površina dna steklenička [m^2]	De = ekvivalenten hidravlični premer "cevke" med stekleničkami [m]
T_z = temperatura zraka [K]	S_c = presek "cevke" med stekleničkami [m^2]
T_t = temperatura transportnega traku [K]	o = obseg "cevke" med stekleničkami [m]
t = čas [s]	ρ = gostota zraka [kg/m^3]
dv = dolžina vstopne cone [m]	c_z = specifična toplota zraka [J/kgK]
ds = dolžina sterilizacijske cone [m]	c_t = specifična toplota železa (transportnega traku) [J/kgK]
$dh1$ = dolžina prve hladilne cone [m]	v = kinematična viskoznost zraka [mm^2/s]
$dh2$ = dolžina druge hladilne cone [m]	λ = toplotna prevodnost [W/mK]
S_g = površina IR-grelca [m^2]	v_z = hitrost zraka med stekleničkami [m/s]
Z_g = dolžina IR-grelca [m]	v_{z0} = hitrost zraka nad stekleničkami [m/s]
P_0 = moč IR-grelca [W]	k = razmerje med hitrostjo zraka nad stekleničkami in med njimi
σ = Štefanova konstanta [W/m^2K^4]	
T_g = temperatura IR-grelca [K]	

6.5.1 Razlaga in opis nekaterih oznak veličin in konstant

 m_s = masa stekleničke [kg]

To je formatni parameter stekleničke, kar pomeni, da je pri vsaki od šestih stekleničk drugačen.

 m_t = masa dela transportnega traku, ki ga greje en IR-grelec [kg]

Ko transportni trak potuje skozi sterilizacijsko cono, ga od spodaj greje devet IR-grelcev. Ti grelci enakomerno pokrivajo celotno spodnjo površino transportnega traku, ki se nahaja v sterilizacijski coni. Masa transportnega traku je eden od parametrov, ki vpliva na dinamiko segrevanja traku in s tem posredno tudi na segrevanje stekleničke, ki stoji na transportnem traku.

 r = polmer stekleničke [m]

To je formatni parameter stekleničke, kar pomeni, da je pri vsaki od šestih stekleničk drugačen.

 c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]

Specifična toplota je snovni parameter, ki pa ga je za stekleničko zelo težko oceniti, saj je steklenička votla, tako da bi morali upoštevati kombinacijo lastnosti stekla in zraka. V postopku modeliranja smo vrednost tega parametra najprej določili na podlagi tabel snovnih konstant, nato pa ga nekoliko korigirali s postopkom prilagajanja modela meritvam.

 T_s = temperatura stekla [K]

To je dejansko temperatura stekleničke, ki potuje skozi tunel. Dejansko imamo opraviti z dvema temperaturama, eno za stekleničko na sredini transportnega traku in eno na robu transportnega traku.

 α = koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo [W/m²K]

Koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo je močno odvisen od površine stekla, od hitrosti zračnega toka ter od temperature zraka. V postopku modeliranja smo upoštevali predvsem temperaturno odvisnost vrednosti koeficienta α , saj je hitrost zračnega toka med stekleničkami praktično enaka v celem tunelu, površina stekla pa se v tunelu tudi ne spreminja. Močno pa se spreminja temperatura zraka v tunelu in sicer je v vstopni coni ta temperatura okoli 40°C, v sterilizacijski coni okoli 320°C, v hladilni coni pa okoli 30°C. Zaradi temperaturne odvisnosti koeficienta α je razlika med njegovo vrednostjo v sterilizacijski coni in hladilni coni lahko tudi do 300%.

 k_n = koeficient upoštevanja površine notranjosti stekleničke [0 < k_n < 1]

Ta parameter je posledica dejstva, da stekleničke potujejo odprte in zrak, ki segreva stekleničke, piha tudi vanje. Ker je vrednost tega parametra matematično in fizikalno zelo težko oceniti, smo ga določili s prilagajanjem modela meritvam.

 S_s = površina plašča stekleničke [m²]

To je formatni parameter stekleničke, kar pomeni, da je pri vsaki od šestih stekleničk drugačen.

S_d = površina dna stekleničke [m²]

To je formatni parameter stekleničke, kar pomeni, da je pri vsaki od šestih stekleničk drugačen.

 T_z = temperatura zraka [K]

To je temperatura zraka, ki piha na stekleničke. Temperatura zraka je konstanta čez celotno cono tunela, je pa različna v vsaki coni. Ker je to regulirana veličina, smo v postopku modeliranja predpostavili, da je za vseh šest stekleničk enaka.

 T_t = temperatura transportnega traku [K]

Transportni trak je spleten iz žice iz nerjavnega jekla in ga lahko predstavimo kot termodinamični pod-model. Od temperature transportnega traku je odvisno, kako se bo segrevalo dno stekleničke in do določene mere tudi telo stekleničke.

 dv = dolžina vstopne cone [m]

Dolžina prve cone v tunelu. Tu pričnemo z meritvami temperature stekleničk pri rednih revalidacijah delovanja tunela in zato smo tu tudi pričeli s simulacijo poteka temperature. Meritev na žalost ne moremo realizirati od samega začetka vstopne cone, temveč jih lahko začnemo izvajati nekje na sredini. Zelo težko je tudi definirati točno mesto pričetka meritve. To mesto smo določili tako, da smo dosegli čim boljše prilagajanje simulacijskih rezultatov izvedenim meritvam.

 ds = dolžina sterilizacijske cone [m]

V tem delu tunela poteka sterilizacija in depirogenizacija in zato smo osrednjo pozornost tako pri meritvah kot pri modeliranju posvetili ravno tej coni.

 $dh1$ = dolžina prve hladilne cone [m] **$dh2$ = dolžina druge hladilne cone [m]**

Hladilna cona je razdeljena na dva dela, v vsakem delu pa je mogoče nastaviti drugačno želeno temperaturo zraka, s katerim hladimo stekleničke. To omogoča počasnejše hlajenje in s tem manjše temperaturne šoke za steklo.

 S_g = površina IR-grelca [m²] **Z_g = dolžina IR-grelca [m]** **P_0 = moč IR-grelca [W]**

To so podatki o IR-grelcih, ki segrevajo transportni trak in posredno s tem dno stekleničk. Podatke smo povzeli po dokumentaciji proizvajalca tunela [14] in smo jih uporabili za določitev termodinamičnega pod-modela za transportni trak.

 T_g = temperatura IR-grelca [K]

To je temperatura grelcev, ki segrevajo transportni trak in s tem posredno dno stekleničk. Ker so IR-grelci vgrajeni samo v sterilizacijski coni, smo njihov vpliv modelirali tako, da se je temperatura IR-grelcev spreminjala s časom (oz. s potjo stekleničk skozi tunel). V vstopni in v obeh hladilnih conah smo definirali zelo nizko vrednost T_g , ki ni imela vpliva na segrevanje ali ohlajenje stekleničk, v sterilizacijski coni pa smo uporabili vrednost, ki smo jo izračunali iz podatkov S_g , Z_g , P_0 , e_g , ki smo jih povzeli po dokumentaciji proizvajalca.

 n = del energije IR-sevanja, ki se absorbira v steklu [$0 < n < 1$]

Infra-rdeče sevanje, ki segreva steklo tako s strani transportnega traku, kot s strani sten sterilizacijskega tunela, se ne absorbira povsem v steklu, nekaj te svetlobe gre skozenj.

Kolikšen je del IR-svetlobe, ki se absorbira v steklu, je odvisno od debeline in barve stekla pa tudi od valovne dolžine svetlobe. Ker je vrednost tega parametra matematično in fizikalno zelo težko oceniti, smo ga ocenili s prilagajanjem odzivov modela izvedenim meritvam.

e_s = emisivnost stekla [$0 < e_s < 1$]

e_g = emisivnost IR-grelca [$0 < e_g < 1$]

e_t = emisivnost transportnega traku [$0 < e_t < 1$]

e_o = emisivnost okolice stekleničk (ohišje sterilizacijskega tunela) [$0 < e_o < 1$]

Ker je dovršen del termodinamičnega dogajanja v sterilizacijskem tunelu vezan na sevanje, ti štirje podatki močno vplivajo na obnašanje simulacijskega modela. Pri osnovnem modelu smo jih določili na osnovi fizikalnih tabel snovnih lastnosti, v nadaljevanju postopka modeliranja pa smo jih še nekoliko popravili z nadaljnjim prilagajanjem odzivov modela izvedenim meritvam.

Pr = Prandtlovo število

Re = Reynoldsovo število

De = ekvivalenten hidravlični premer "cevke" med stekleničkami [m]

S_c = presek "cevke" med stekleničkami [m^2]

o = obseg "cevke" med stekleničkami [m]

Za izračun temperaturno odvisnega koeficienta α smo uporabili Nusselt-ovo teorijo. Ta za izračun oz. za oceno vrednosti koeficienta potrebuje izračun ali oceno navedenih števil.

v_z = hitrost zraka med stekleničkami [m/s]

v_{z0} = hitrost zraka nad stekleničkami [m/s]

k = razmerje med hitrostjo zraka nad stekleničkami in med njimi

Zrak z laminarnim tokom piha od zgoraj navzdol na stekleničke, njegovo hitrost pa merimo nad stekleničkami. Ko zrak pride do stekleničk, ga le-te preusmerijo v "cevke", ki jih tvorijo štiri sosednje stekleničke. Ker mora pretok zraka ostati nespremenjen, se z zmanjšanjem preseka po katerem teče zrak, ustrezno poveča njegova hitrost. Spremenjena hitrost zračnega toka pa vpliva tudi na vrednost koeficienta α . To razmerje med hitrostima nad in med stekleničkami smo izračunali na podlagi razmerja med preseki zračnega kanala nad stekleničkami in po "cevkah" med stekleničkami.

6.5.2 Vrednosti nekaterih konstant

V tem podpoglavju smo navedli vrednosti tistih konstant in parametrov, ki so vezani na lastnosti sterilizacijskega tunela ali na format stekleničk. Vrednosti teh parametrov so enake za vse modele, ki smo jih v delu zgradili in so bile uporabljene pri vseh simulacijah, ki smo jih izvedli. Vrednosti konstant in parametrov, ki smo jih med izgradnjo modelov spreminjali, prilagajali ali optimirali, so navedene na začetku vsakega podpoglavja, kjer so prikazani rezultati simulacij.

1. Vrednosti parametrov, vezanih na sterilizacijski tunel

$v_{z0} = 0,7 \text{ m/s}$

$dv = 0,562 \text{ m}$

$ds = 1,66 \text{ m}$

$dh1 = 1 \text{ m}$

$dh2 = 1 \text{ m}$

$S_g = 42,9 \cdot 10^{-3} \text{ m}^2$

$Z_g = 1,3 \text{ m}$

$T_g = 980 \text{ K}$ (v sterilizacijski coni)

$T_Z = 320^\circ\text{C}$ (v sterilizacijski coni)

$T_g = 273 \text{ K}$ (v vstopni in hladilnih conah)

$T_Z = 28^\circ\text{C}$ (v hladilni coni 1)

$T_Z = 25^\circ\text{C}$ (v hladilni coni 2)

$P_0 = 2000 \text{ W}$

$e_g = 0,8$

2. Vrednosti parametrov, vezanih na format stekleničk

Št.formata stekleničke	Oznaka stekleničke	Premer stekleničke [m]	Višina stekleničke [m]	Masa stekleničke [kg]	Hitrost transportnega traku [m/s]
1	50ml infuzijska	0,046	0,068	0,055	$1,7 \cdot 10^{-3}$
2	50ml injekcijska	0,042	0,073	0,050	$1,8 \cdot 10^{-3}$
3	100ml infuzijska	0,050	0,104	0,095	$1,73 \cdot 10^{-3}$
4	100ml injekcijska	0,051	0,094	0,089	$1,62 \cdot 10^{-3}$
5	250ml infuzijska	0,066	0,136	0,170	$0,542 \cdot 10^{-3}$
6	250ml injekcijska	0,069	0,1256	0,180	$1,35 \cdot 10^{-3}$

7. Izgradnja matematičnega modela

7.1 Segrevanje in ohlajanje z zrakom

Stekleničke segrevamo in ohlajamo z zrakom, ki od zgoraj navzdol piha z laminarnim tokom in obliva stekleničke. Zato v izračunu segrevanja stekleničk upoštevamo, da toplota iz zraka prehaja na stekleničko samo skozi plašč stekleničke, katerega površina je S_s .

Temperatura zraka T_z se spreminja glede na cono, v kateri se steklenička nahaja. Med conami pa smo predpostavili stopničasto spremembo temperature zraka.

Izračun temperature stekla T_s :

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = \alpha \cdot S_s \cdot (T_z(t) - T_s(t)) \quad (7.1)$$

m_s = masa stekleničke [kg]

$T_s(t)$ = temperatura stekla [K]

α = koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo [W/m^2K]

c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]

t = čas [s]

S_s = površina plašča stekleničke [m^2]

$T_z(t)$ = temperatura zraka [K]

Pri tem smo upoštevali konstanten koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo α , ki smo ga določili s pomočjo tabel ob upoštevanju fizikalnih konstant snovi [3].

7.2 Segrevanje z infra-rdečimi (IR-) grelci

V sterilizacijski coni se pod transportnim trakom nahajajo IR-grelci, ki segrevajo dno stekleničk. Po podatkih proizvajalca tunela so le-ti postavljeni tako, da enakomerno sevajo na celotno spodnjo površino transportnega traku v sterilizacijski coni. Takih IR-grelcev je devet, tako da vsak pokriva 1/9 celotne površine transportnega traku v sterilizacijski coni:

$$S_i = \frac{ds}{9} \cdot Z_g \quad (7.2)$$

S_i = površina transportnega traku, ki jo greje en IR-grelec [m^2]

ds = dolžina sterilizacijske cone [m]

Z_g = dolžina IR-grelca [m]

Iz podatka o moči IR-grelca, lahko izračunamo njegovo temperaturo po Štefanovem zakonu:

$$P_0 = S_g \cdot e_g \cdot \sigma \cdot T_g^4(t) \Rightarrow T_g(t) = \sqrt[4]{\frac{P_0}{S_g \cdot e_g \cdot \sigma}} \quad (7.3)$$

P_0 = moč IR-grelca [W]

e_g = emisivnost IR-grelca [$0 < e_g < 1$]

T_g = temperatura IR-grelca [K]

S_g = površina IR grelnika [m^2]

σ = Štefanova konstanta [W/m^2K^4]

Toplotni tok j^* skozi transportni trak je tako:

$$j^* = \frac{P_0}{S_g} = \frac{S_g \cdot e_g \cdot \sigma \cdot T_g^4(t)}{S_t} \quad (7.4)$$

P_0 = moč IR-grelca [W]

e_g = emisivnost IR-grelca [$0 < e_g < 1$]

T_g = temperatura IR-grelca [K]

S_g = površina IR-grelca [m^2]

σ = Štefanova konstanta [W/m^2K^4]

Toplotni tok j^* seva skozi dno ene stekleničke, ki ima površino S_d , pri tem pa se v steklu zadrži n -ti del moči sevanja. Toploto, ki segreva dno ene stekleničke, lahko opišemo kot:

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = n \cdot S_g \cdot e_g \cdot \sigma \cdot T_g^4(t) \cdot \frac{S_d}{S_t} \quad (7.5)$$

m_s = masa stekleničke [kg]

c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]

$T_s(t)$ = temperatura stekla [K]

σ = Štefanova konstanta [W/m^2K^4]

S_d = površina dna steklenička [m^2]

t = čas [s]

n = del energije IR-sevanja, ki se zadrži v steklu

S_g = površina IR-grelca [m^2]

e_g = emisivnost IR-grelca [$0 < e_g < 1$]

T_g = temperatura IR-grelca [K]

S_t = površina transportnega traku, ki jo

greje en IR-grelec [m^2]

7.3 Sevanje iz in v okolico

Okolica stekleničk (notranje stene sterilizacijskega tunela) je segreti na konstantno temperaturo, ki je v ustaljenem stanju enaka temperaturi zraka v določeni coni. Tako sredinske stekleničke segreva še sevanje okolice od zgoraj, robne stekleničke pa sevanje okolice od zgoraj in od strani.

Seveda se stekleničke tudi hladijo s sevanjem. Sredinske stekleničke se hladijo s sevanjem navzgor in navzdol. Pri tem smo predpostavili, da približno toliko toplote, kot jo s sevanjem oddajo sosednjim stekleničkam, od njih tudi dobijo in zato tega dela sevanja ne upoštevamo pri sredinskih stekleničkah. Tako sredinske stekleničke sevajo samo z dvakratno površino dna stekleničke (enkrat navzgor in enkrat navzdol).

Robne stekleničke pa poleg sevanja navzgor in navzdol, sevajo še na stran in sicer s površino polovice plašča stekleničke. Druga polovica seva proti notranjim stekleničkam in od notranjih stekleničk tudi dobiva nazaj toploto. Tako se ti dve sevanji izničita in nista upoštevani v izračunih.

Sredinsko stekleničko tako poleg zraka in IR-grelcev še dodatno segreva okolica in sicer s toploto:

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = \left[n \cdot S_d \cdot e_o \cdot \sigma \cdot T_z^4(t) - 2 \cdot S_d \cdot e_s \cdot \sigma \cdot T_s^4(t) \right] \quad (7.6)$$

m_s = masa stekleničke [kg]

t = čas [s]

c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]

e_o = emisivnost okolice stekleničk
(ohišje sterilizac. tunela) [$0 < e_o < 1$]

S_d = površina dna steklenička [m^2]

n = del energije IR-sevanja, ki se
zadrži v steklu

$T_s(t)$ = temperatura stekla [K]

σ = Štefanova konstanta [W/m^2K^4]

e_s = emisivnost stekla [$0 < e_s < 1$]

$T_z(t)$ = temperatura zraka [K]

Robno stekleničko pa še dodatno segreva toplota iz okolice:

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = \left[n \cdot \left(S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_o \cdot \sigma \cdot T_z^4(t) - \left(2 \cdot S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_s \cdot \sigma \cdot T_s^4(t) \right] \quad (7.7)$$

m_s = masa stekleničke [kg]

t = čas [s]

c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]

e_o = emisivnost okolice stekleničk
(ohišje sterilizac. tunela) [$0 < e_o < 1$]

S_d = površina dna stekleničke [m^2]

n = del energije IR-sevanja, ki se
zadrži v steklu

$T_s(t)$ = temperatura stekla [K]

σ = Štefanova konstanta [W/m^2K^4]

e_s = emisivnost stekla [$0 < e_s < 1$]

$T_z(t)$ = temperatura zraka [K]

Segrevanje s sevanjem iz okolice in ohlajanje s sevanjem v okolico je dejansko tudi edina razlika v temperaturnih modelih sredinske in robne stekleničke. Segrevanje z zrakom in segrevanje z IR-grelci naj bi bila (vsaj po podatkih proizvajalca) enakomerno porazdeljena po celi širini transportnega traku. Upoštevanje te predpostavke je vsekakor smiselno tudi zaradi kompleksnosti modela.

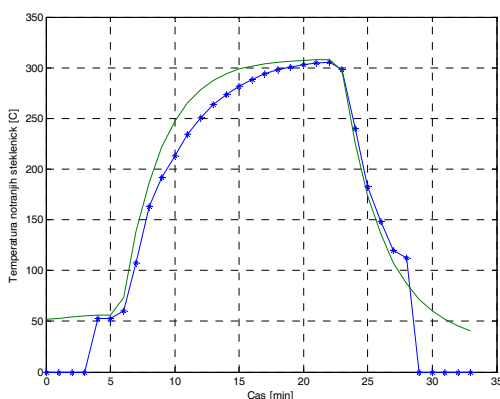
7.4 Simulacijski rezultati načrtanega modela

Enačbe modela (7.1) do (7.7) smo realizirali v simulacijskem okolju Matlab – Simulink. Pri tem smo poleg vrednosti parametrov in konstant, navedenih v podpoglavju 6.5.2 uporabili še naslednje vrednosti parametrov:

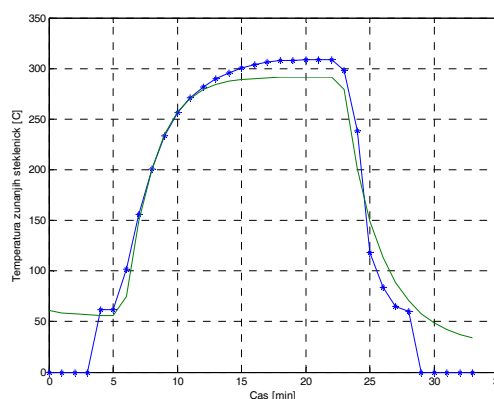
$$\alpha = 20 \qquad k_n = 0,4 \qquad c_s = 1050 \text{ J/kgK}$$

$$e_s = 0,8 \qquad n = 0,6 \qquad e_o = 0,8$$

Izvedli smo nekaj simulacij za 100ml infuzijsko stekleničke in rezultate simulacij primerjali z izmerjenimi poteki temperatur za te stekleničke. Rezultat enega od simulacijskih tekov v primerjavi z meritvami je prikazan na slikah 7-1 in 7-2. Pri tem so s polno črto izrisani rezultati dobljeni s simulacijo, s črto, ki je označena z "*", pa so izrisani rezultati meritev.



Slika 7-1 – Temp. profil notranje stekleničke



Slika 7-2– Temp. profil zunanje stekleničke

Vidimo lahko, da pri obstoječem modelu sicer lahko dosežemo zadovoljivo ujemanje med simuliranim potekom in potekom temperatur, ki smo ga dobili z meritvami, vendar samo na delu temperaturnega profila. Pri notranji steklenički se, v prikazanem primeru, dobro ujema potek temperatur pri ohlajanju, pri zunanji steklenički pa potek temperatur na začetku segrevanja. Pri simulaciji temperature notranje stekleničke so stekleničke v resnici imele nižje temperature, kot jih je napovedal model, pri simulaciji temperature zunanjih stekleničk pa so stekleničke v resnici imele višje temperature, kot jih je napovedal model.

Težava je v tem, da nam z osnovnim modelom ni uspelo dobiti hkrati zadovoljive dinamike temperature med segrevanjem in med ohlajanjem. Poleg tega je bilo potrebno za doseg dobrih rezultatov precej popravljati snovne konstante stekleničk oz. konstante modela, dobljene iz tabel s fizikalnimi lastnostmi snovi. Rezultati simulacije so bili še precej slabši pri drugih formatih stekleničk. Model s snovnimi konstantami, prirejen za en format, nikakor ni dobro deloval pri drugih formatih stekleničk. To je lahko pomenilo, da ima model še pomanjkljivosti, zato ga je bilo potrebno dopolniti.

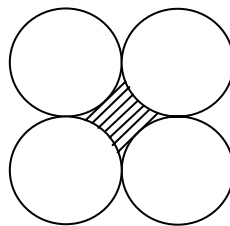
8. Dopolnitve modela

8.1 Izračun koeficienta prestopa toplote iz zraka na steklo

V osnovnem modelu smo uporabili konstanten koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo. Pri tem smo upoštevali vrednost iz termodinamičnih tabel [3]. Pri dodatnem preučevanju problematike modeliranja prehoda toplote iz zraka na steklo pa smo ugotovili, da je natančen izračun tega koeficienta zelo kompleksen, saj je njegova vrednost močno odvisna od snovnih lastnosti, površinske obdelave, hitrosti zračnega toka, turbulenc, itd. Izračuni tega koeficienta so v literaturi sicer izvedeni, vendar le za najenostavnejše primere iz termodinamike ([3, 4, 5]).

Možno pa je koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo dokaj dobro oceniti s pomočjo Nusselt-ove teorije podobnosti ([3, 4, 5]).

Iz geometrije tunela in stekleničk na transportnem traku izhaja, da zrak nad stekleničkami morda sicer res piha laminarno, vendar pa se mora v trenutku, ko pride do stekleničk, ves zračni tok preusmeriti v kanale oz. prostore med stekleničkami. Tako imamo dejansko situacijo, ko štiri sosednje stekleničke tvorijo steno cevke, po katerih teče vroč zrak, ki segreva steno stekleničke. Razmere so prikazane na sliki 8-1.



Slika 8-1 - "cevka" med stekleničkami

Po Nusseltovi teoriji podobnosti ([3, 4]) za prisilni tok skozi cev, kjer je Reynoldsovo število $Re > 2300$ (kar pomeni turbulenten tok) velja:

$$\frac{\alpha \cdot De}{\lambda} = \frac{0.0396 \cdot Pr \cdot Re^{0.75}}{1 + 0.35 \cdot (Pr - 1)} \quad (8.1)$$

De = ekvivalenten hidravlični premer cevi [m]
 α = koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo [W/m²K]

λ = toplotna prevodnost zraka [W/mK]
 Pr = Prandtlovo število
 Re = Reynoldsovo število

Pri tem **De** (ekvivalentni hidravlični premer "cevke") izračunamo iz geometrije stekleničke s pomočjo :

$$De = \frac{4 \cdot S_c}{o} \quad (8.2)$$

De = ekvivalentni hidravlični premer [m] o = obseg "cevke" [m]
 Sc = površina preseka "cevke" [m²]

Torej pri polmeru stekleničke **r** velja:

$$De = \frac{4 \cdot \left(2 \cdot r \cdot \sin\left(\frac{\pi}{4}\right) \right)^2 - 2 \cdot r^2 \cdot \left(\frac{\pi}{2} - 1\right)}{2 \cdot \pi \cdot r} = \frac{(4 - \pi) \cdot r^2}{2 \cdot \pi \cdot r} \quad (8.3)$$

V enačbah uporabljeno Prandtlovo število **Pr** izračunamo s pomočjo izraza (8.4) [3]:

$$Pr = \frac{\rho(T) \cdot c_z(T) \cdot \nu(T)}{\lambda(T)} \quad (8.4)$$

Pr = Prandtlovo število ρ = gostota zraka [kg/m³]
 cz = specifična toplota zraka [J/kgK] ν = kinematična viskoznost zraka [mm²/s]
 λ = toplotna prevodnost zraka [W/mK]

Pomembno je, da se zavedamo, da so vsi členi enačbe (8.4), ki nastopajo na desni strani enačaja, temperaturno odvisni. To pa pomeni, da je Prandtlovo število temperaturno odvisno.

Reynoldsovo število **Re** izračunamo s pomočjo naslednjega izraza:

$$Re = \frac{\nu \cdot De}{\nu(T)} \quad (8.5)$$

ν = kinematična viskoznost zraka [mm²/s] De = ekvivalentni hidravlični premer [m]
 ν = hitrost zraka med stekleničkami [m/s]

Do ocene hitrosti zraka med stekleničkami pridemo, če upoštevamo hitrost laminarnega zračnega toka nad stekleničkami ter razmerje med ploščino dna stekleničke in presekom "cevk" med stekleničkami. Zrak nad stekleničkami namreč piha skozi celotno površino, med stekleničkami pa gre le skozi "cevke". Koefficient hitrosti tako izračunamo kot:

$$k = \frac{S_d + S_c}{S_c} \quad (8.6)$$

k = razmerje med hitrostjo zraka nad stekleničkami in med njimi S_d = površina dna steklenička [m²]
 S_c = presek "cevke" med stekleničkami [m²]

Enačba (8.6) izhaja iz ocene, da na enoto površine transportnega traku pride (gledano po površini) toliko stekleničk kot "cevk" med njimi.

Hitrost zraka v "cevkah" med stekleničkami izračunamo kot:

$$v_z = k \cdot v_{z0} \quad (8.7)$$

v_z = hitrost zraka med stekleničkami [m/s]

v_{z0} = hitrost zraka nad stekleničkami [m/s]

k = razmerje med hitrostjo zraka nad stekleničkami in med njimi, ki ga izračunamo z izrazom (8.6)

Ker so lastnosti zraka, kot so gostota, toplotna prevodnost, kinematična viskoznost in specifična toplota, odvisne od temperature, je tudi koeficient prestopa toplote α odvisen od temperature. Za simulacijski model smo s pomočjo izraza (8.1) izračunali dve vrednosti α in sicer eno pri 20°C in drugo pri 300°C. Prvo vrednost smo uporabili pri izračunih prenosa toplote iz zraka na steklo v vstopni in obeh hladilnih conah. Drugo vrednost smo uporabili za izračun prenosa toplote iz zraka na steklo v sterilizacijski coni. Razmerje med vrednostjo koeficienta prestopa toplote α pri obeh temperaturah je okoli 1,4:1, kar ima lahko pomemben vpliv na model.

Struktura enačb modela tako ostaja nespremenjena, spremenilo pa se je izračunavanje vrednosti koeficienta prestopa toplote iz zraka na steklo, ki je sedaj postal odvisen od temperature in hitrosti zraka, pa tudi od geometrije stekleničk. Različni premeri stekleničk namreč tvorijo različne "cevke" za pretok zraka.

8.2 Dodatno segrevanje notranjosti stekleničk

Glede na to, da zrak s katerim segrevamo (ali ohlajamo) stekleničke, piha od zgoraj navzdol in glede na to, da stekleničke v sterilizacijskem tunelu niso zaprte, del zraka vstopi tudi v stekleničko in jo segreva od znotraj. Seveda prestop toplote tukaj ni tolikšen, kot pri segrevanju iz zunanje strani, vendar pa ni zanemarljiv.

Zato smo pri enačbah segrevanja z zrakom vpeljali dodaten koeficient, s katerim smo upoštevali segrevanje / ohlajanje stekleničk od znotraj. Notranjost stekleničke ima seveda približno enako površino kot njena zunanost. Ker pa tu ne gre za pravi pretok zraka ampak za vrtinčenje zraka v notranjosti stekleničk, je notranjost stekleničke upoštevana kot površina plašča, pomnožena s koeficientom k_n , ki ima vrednost med 0 in 1 (ali notranjosti stekleničke sploh ne upoštevamo, ali jo upoštevamo v celoti, ali nekaj vmes).

Enačba za izračun segrevanja stekleničk z zrakom tako dobi naslednjo obliko:

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = \alpha(T_z) \cdot (1 + k_n) \cdot S_s \cdot (T_z(t) - T_s(t)) \quad (8.8)$$

m_s = masa stekleničke [kg]

$T_s(t)$ = temperatura stekla [K]

k_n = koeficient upoštevanja površine notranjosti stekleničke [$0 < k_n < 1$]

S_s = površina plašča stekleničke [m^2]

c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]

$\alpha(T_z)$ = koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo [W/m^2K]

$T_z(t)$ = temperatura zraka [K]

t = čas [s]

Vrednost koeficienta k_n smo določili s postopnim prilagajanjem odziva modela meritvam.

8.3 Temperaturna dinamika transportnega traku

Pri izvajanju simulacij in pri primerjanju rezultatov se je izkazalo, da dinamika modela ne sledi najbolje podatkom iz meritev in to predvsem v fazi segrevanja stekleničk. Tu je bil model vedno nekoliko hitrejši od dejanskega segrevanja. Pri poskusih optimizacije obnašanja modela s spreminjanjem snovnih konstant in s spreminjanjem koeficienta k_n , ki določa v kolikšni meri upoštevamo prestop toplote iz zraka na steklo v notranjosti stekleničk, se je izkazalo, da je model sicer mogoče uskladiti z meritvami, vendar le za en format stekleničk. Za druge formate je bilo potrebno ponovno prilagajanje, ki pa je dalo drugačne vrednosti snovnih konstant.

Zato je postalo očitno, da rešitev leži v dodatni dinamiki tunela, ki v modelu še ni vključena. Pri ponovnem preučevanju konstrukcije sterilizacijskega tunela smo ugotovili, da ima osnovni model tunela pomanjkljivost v tistem delu, ki opisuje segrevanje dna stekleničk z IR-grelci. Ti so namreč nameščeni tik pod transportnim trakom, ki nosi stekleničke. Grelci tako ne segrevajo neposredno stekleničk, ampak segrevajo transportni trak. In šele slednji segreva dno stekleničk.

Tako je jasno, da je potrebno upoštevati tudi toplotne razmere na transportnem traku. Tega namreč od spodaj segrevajo IR-grelci, hladi se s sevanjem navzgor in navzdol, dodatno pa ga hladi še zrak, ki piha skozi "cevke" med stekleničkami in nato skozi transportni trak.

Enačbe, ki veljajo za IR-grelce in njihovo sevanje ((7.2) do (7.4)) ostajajo nespremenjene. Korekcije pa so potrebne enačbe, ki opisujejo dinamiko segrevanja stekleničk.

Segrevanje transportnega traku lahko torej opišemo z enačbo:

$$m_t \cdot c_t \cdot \frac{dT_t(t)}{dt} = S_g \cdot e_g \cdot \sigma \cdot T_g^4 \quad (8.9)$$

m_t = masa dela transportnega traku, ki ga greje en IR-grelec [kg]

c_t = specifična toplota železa (transportnega traku) [J/kgK]

T_g = temperatura IR-grelca [K]

$T_t(t)$ = temperatura transportnega traku [K]

S_g = površina IR-grelca [m^2]

e_g = emisivnost IR-grelca [$0 < e_g < 1$]

σ = Štefanova konstanta [W/m^2K^4]

t = čas [s]

Hkrati se transportni trak hladi s sevanjem na obe strani, dodatno pa ga hladi še zrak, ki piha mimo stekleničk in skozi transportni trak. Transportni trak tako oddaja toploto v skladu z naslednjo enačbo:

$$m_t \cdot c_t \cdot \frac{dT_t(t)}{dt} = \left[2 \cdot S_t \cdot e_t \cdot \sigma \cdot T_t^4(t) + \alpha(T_z) \cdot S_t \cdot (T_t(t) - T_z(t)) \right] \quad (8.10)$$

m_t = masa dela transportnega traku, ki ga greje en IR-grelec [kg]

c_t = specifična toplota železa (transportnega traku) [J/kgK]

e_t = emisivnost transportnega traku [0 < e_t < 1]

$T_z(t)$ = temperatura zraka [K]

$T_t(t)$ = temperatura transportnega traku [K]

S_t = površina transportnega traku, ki jo greje en IR-grelec [m²]

σ = Štefanova konstanta [W/m²K⁴]

$\alpha(T_z)$ = koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo [W/m²K]

t = čas [s]

Pri tem smo upoštevali, da so stekleničke in transportni trak v vstopni coni dovolj časa, da se njihove temperature izenačijo, torej se transportni trak ne ohlaja zaradi stika s stekleničkami. Poleg tega je, kot smo že omenili, transportni trak pleten iz tanke žice iz nerjavnega jekla. Tako je fizični stik med stekleničko in materialom transportnega traku minimalen in predpostavili smo, da transportni trak segreva stekleničke samo s sevanjem in nič s konvekcijo.

Če združimo enačbi (8.9) in (8.10), dobimo enačbo za temperaturne razmere transportnega traku v obliki:

$$m_t \cdot c_t \cdot \frac{dT_t(t)}{dt} = \left[S_g \cdot e_g \cdot \sigma \cdot T_g^4(t) - 2 \cdot S_t \cdot e_t \cdot \sigma \cdot T_t^4(t) - \alpha(T_z) \cdot S_t \cdot (T_t(t) - T_z(t)) \right] \quad (8.11)$$

m_t = masa dela transportnega traku, ki ga greje en IR-grelec [kg]

c_t = specifična toplota železa (transportnega traku) [J/kgK]

e_t = emisivnost transportnega traku [0 < e_t < 1]

$T_z(t)$ = temperatura zraka [K]

S_g = površina IR-grelca [m²]

e_g = emisivnost IR-grelca [0 < e_g < 1]

$T_t(t)$ = temperatura transportnega traku [K]

S_t = površina transportnega traku, ki jo greje en IR-grelec [m²]

σ = Štefanova konstanta [W/m²K⁴]

$\alpha(T_z)$ = koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo [W/m²K]

$T_g(t)$ = temperatura IR-grelca [K]

t = čas [s]

Del sevanja transportnega traku, ki seva navzgor, segreva dna stekleničk, ki imajo površino S_d , pri tem pa se v steklu zadrži n -ti del sevanja transportnega traku. Tako je toplota, ki segreva dno ene stekleničke enaka:

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = n \cdot S_d \cdot e_t \cdot \sigma \cdot T_t^4(t) \quad (8.12)$$

m_s = masa stekleničke [kg]

$T_s(t)$ = temperatura stekla [K]

S_d = površina dna steklenička [m²]

σ = Štefanova konstanta [W/m²K⁴]

t = čas [s]

c_s = specifična toplota stekla [J/kg K]

$T_t(t)$ = temperatura transportnega traku [K]

e_t = emisivnost transportnega traku

[0 < e_t < 1]

9. Vrednotenje modela

Če združimo vse enačbe osnovnega modela s predstavljenimi korekcijami, dobimo izboljšani model sterilizacijskega tunela, ki ga zaradi preglednosti povzemamo v nadaljevanju.

9.1 Temperaturni model sredinske stekleničke

Za sredinsko stekleničko združimo enačbe (7.6), (8.8) in (8.12). Združene zapišemo v obliki:

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = [\alpha(T_z) \cdot (1 + k_n) \cdot S_s \cdot (T_z(t) - T_s(t))] + [n \cdot S_d \cdot e_t \cdot \sigma \cdot T_t^4(t)] + \\ + [n \cdot S_d \cdot e_o \cdot \sigma \cdot T_z^4(t) - 2 \cdot S_d \cdot e_s \cdot \sigma \cdot T_s^4(t)] \quad (9.1)$$

Enačbo (9.1) še ustrezno preuredimo v obliko, primerno za realizacijo v simulacijski shemi:

$$\dot{T}_s(t) = \frac{\alpha(T_z) \cdot (1 + k_n) \cdot S_s}{m_s \cdot c_s} \cdot T_z(t) - \frac{\alpha(T_z) \cdot (1 + k_n) \cdot S_s}{m_s \cdot c_s} \cdot T_s(t) + \frac{n \cdot S_d \cdot e_t \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \cdot T_t^4(t) + \\ + \frac{n \cdot S_d \cdot e_o \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \cdot T_z^4(t) - \frac{2 \cdot S_d \cdot e_s \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \cdot T_s^4(t) \quad (9.2)$$

Parametri v enačbah so definirani z naslednjimi relacijami:

$$A = \frac{\alpha(T_z) \cdot (1 + k_n) \cdot S_s}{m_s \cdot c_s} \quad (9.3)$$

$$B = \frac{n \cdot S_d \cdot e_t \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \quad (9.4)$$

$$C = \frac{n \cdot S_d \cdot e_o \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \quad (9.5)$$

$$D = \frac{2 \cdot S_d \cdot e_s \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \quad (9.6)$$

Enačba za sredinsko stekleničko ima tako obliko:

$$\dot{T}_s(t) = A \cdot T_z(t) - A \cdot T_s(t) + B \cdot T_t^4(t) + C \cdot T_z^4(t) - D \cdot T_s^4(t) \quad (9.7)$$

9.2 Temperaturni model robne stekleničke

Za temperaturo robne stekleničke združimo enačbe (7.7), (8.8) in (8.12):

$$m_s \cdot c_s \cdot \frac{dT_s(t)}{dt} = [\alpha(T_z) \cdot (1+k_n) \cdot S_s \cdot (T_z(t) - T_s(t))] + [n \cdot S_d \cdot e_t \cdot \sigma \cdot T_t^4(t)] + \left[n \cdot \left(S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_o \cdot \sigma \cdot T_z^4(t) \right] - \left[\left(2 \cdot S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_s \cdot \sigma \cdot T_s^4(t) \right] \quad (9.8)$$

Enačbo lahko preuredimo podobno, kot smo preuredili enačbo:

$$\dot{T}_s(t) = \frac{\alpha(T_z) \cdot (1+k_n) \cdot S_s}{m_s \cdot c_s} \cdot T_z(t) - \frac{\alpha(T_z) \cdot (1+k_n) \cdot S_s}{m_s \cdot c_s} \cdot T_s(t) + \frac{n \cdot S_d \cdot e_t \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \cdot T_t^4(t) + \frac{n \cdot \left(S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_o \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \cdot T_z^4(t) - \frac{\left(2 \cdot S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_s \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \cdot T_s^4(t) \quad (9.9)$$

Definiramo konstante:

$$AA = \frac{\alpha(T_z) \cdot (1+k_n) \cdot S_s}{m_s \cdot c_s} \quad (9.10)$$

$$BB = \frac{n \cdot S_d \cdot e_t \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \quad (9.11)$$

$$CC = \frac{n \cdot \left(S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_o \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \quad (9.12)$$

$$DD = \frac{\left(2 \cdot S_d + \frac{S_s}{2} \right) \cdot e_s \cdot \sigma}{m_s \cdot c_s} \quad (9.13)$$

in dobimo enačbo za robno stekleničko:

$$\dot{T}_s(t) = A \cdot T_z(t) - A \cdot T_s(t) + B \cdot T_t^4(t) + C \cdot T_z^4(t) - D \cdot T_s^4(t) \quad (9.14)$$

9.3 Izvedba simulacije z izboljšanim modelom

Simulacijo z izboljšanim modelom sterilizacijskega tunela smo izvedli za vseh šest formatov stekleničk, za katere smo imeli na razpolago meritve. Pri tem so vhodni podatki v simulacijo:

1. višina stekleničke,
2. debelina stekleničke (polmer valja),
3. masa stekleničke,
4. hitrost transportnega traku sterilizacijskega tunela za določeno stekleničko.

Ostali parametri modela, kot so c_s – specifična toplota stekla, c_t – specifična toplota transportnega traku, c_z – specifična toplota zraka, e_s – emisivnost stekle, e_o – emisivnost ohišja tunela, e_t – emisivnost transportnega traku, n – del IR-sevanja, ki se zadrži v steklu, k_n – koeficient upoštevanja notranjosti stekleničke, α – koeficient prestopa toplote iz zraka na steklo, itn., so ostali enaki za vse formate stekleničk.

Meritve smo izvedli ob zagonu sterilizacijskega tunela. Takrat smo izmerili temperaturni profil z vsakim formatom stekleničk, vendar le enkrat. Nato smo definirali stekleničko formata 4 kot kritično in nadaljnje meritve smo izvedli samo s to stekleničko. Izbor te stekleničke kot kritične smo naredili na podlagi mase stekla, ki se naenkrat nahaja v sterilizacijski coni. Zato je pri formatu 4 (100ml infuzijska steklenička) več kontrolnih meritev, pri ostalih pa samo ena.

Ker je za proizvodnjo bistvena predvsem cona sterilizacije stekleničk in ker posamezne meritve trajajo precej časa, se pri meritvah nekoliko manj osredotočamo na vstopno cono in hladilne cone. Zato smo tudi simulacijo pripravili tako, da je najbolj viden ravno sterilizacijski del.

Ker zasledujemo samo dva temperaturna profila (robno stekleničko in sredinsko stekleničko), smo za robno stekleničko od petih izmerjenih temperaturnih profilov uporabili aritmetično sredino prvega in zadnjega kanala. Za sredinsko stekleničko smo uporabili aritmetično sredino drugega, tretjega in četrtega kanala.

Pri tem smo poleg vrednosti parametrov in konstant, navedenih v podpoglavju 6.5.2 uporabili še naslednje vrednosti parametrov:

α = vrednost glede na rezultat izračuna, kakor je bil prikazan v podpoglavju 8.1. Vrednosti sta za vsak format stekleničk dve. Prva velja v vstopni in hladilnih conah pri $T_z = 20^\circ\text{C}$. Druga velja v sterilizacijski coni pri $T_z = 300^\circ\text{C}$.

$$k_n = 0,2$$

$$c_s = 950 \text{ J/kgK}$$

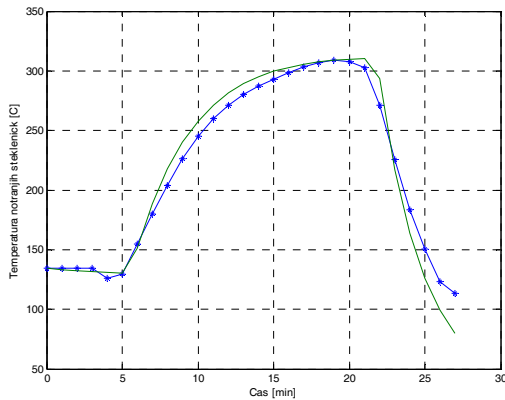
$$e_s = 0,5$$

$$n = 0,6$$

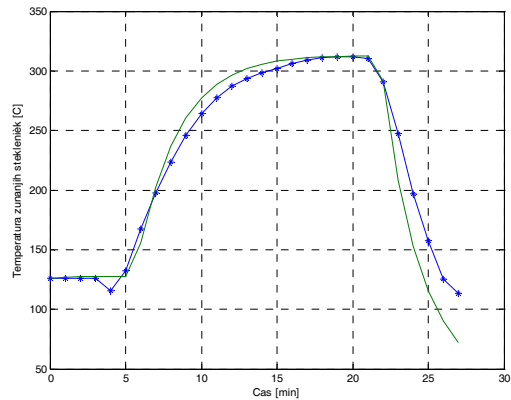
$$e_o = 0,8$$

9.4 Rezultati simulacije z izboljšanim modelom

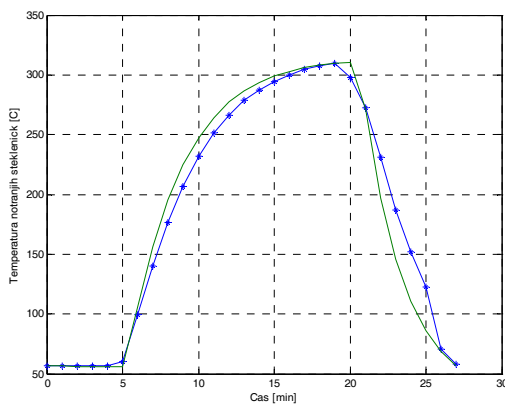
Na slikah 9-1 do 9-12 so prikazani rezultati simulacije z izboljšanim modelom za vseh šest formatov stekleničk.



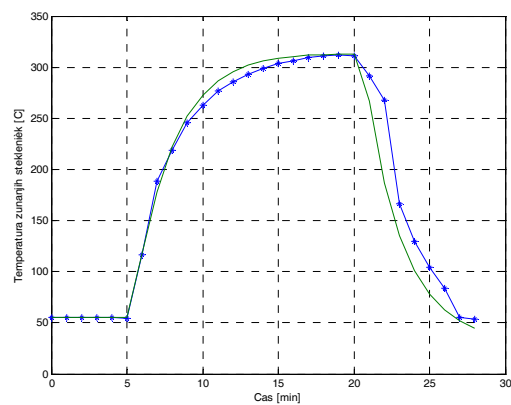
Slika 9-1 - 50ml infuzijska steklenička (sredinska)



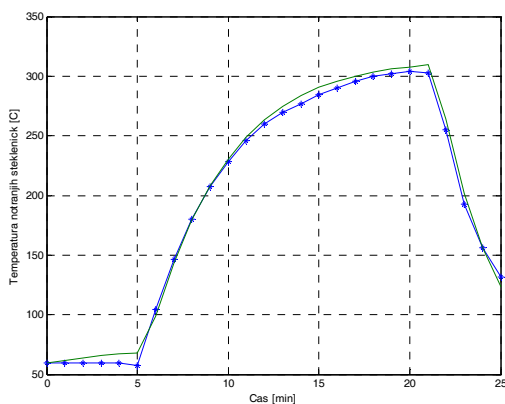
Slika 9-2 - 50ml infuzijska steklenička (robna)



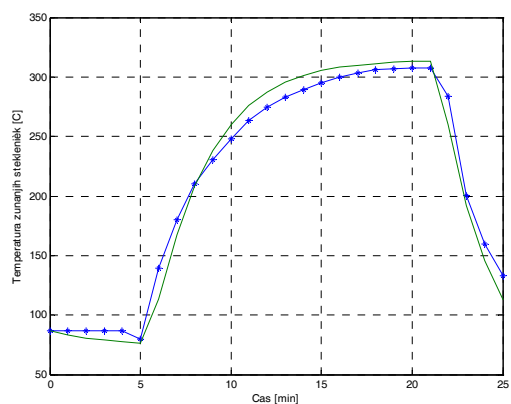
Slika 9-3 - 50ml injekcijska steklenička (sredinska)



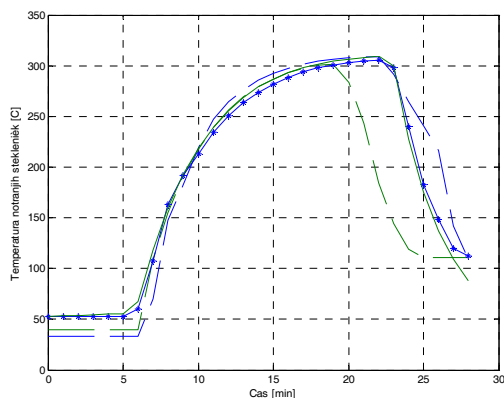
Slika 9-4 - 50ml injekcijska steklenička (robna)



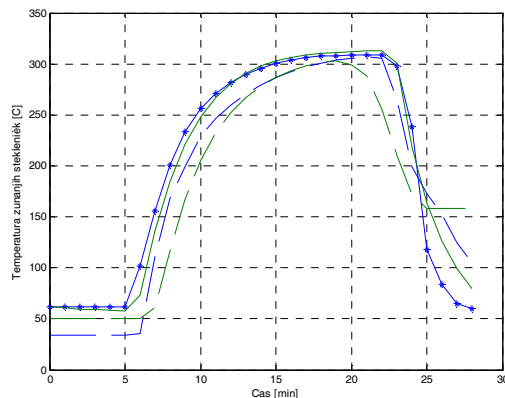
Slika 9-5 - 100ml infuzijska steklenička (sredinska)



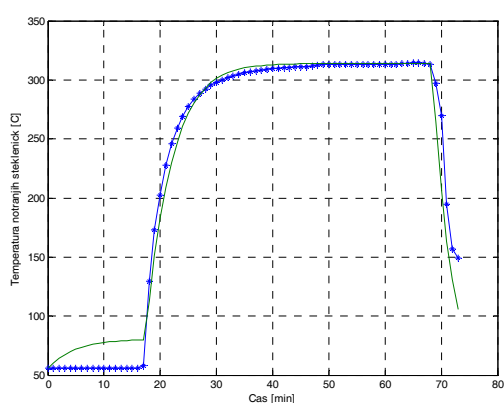
Slika 9-6 - 100ml infuzijska steklenička (robna)



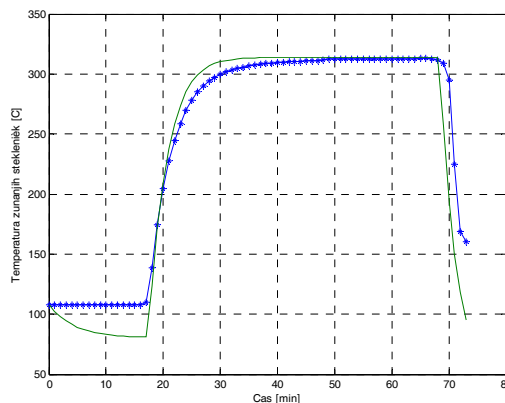
Slika 9-7 - 100ml injekcijska steklenička (sredinska)



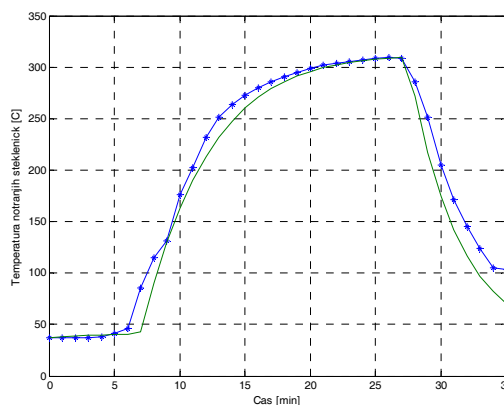
Slika 9-8 - 100ml injekcijska steklenička (robna)



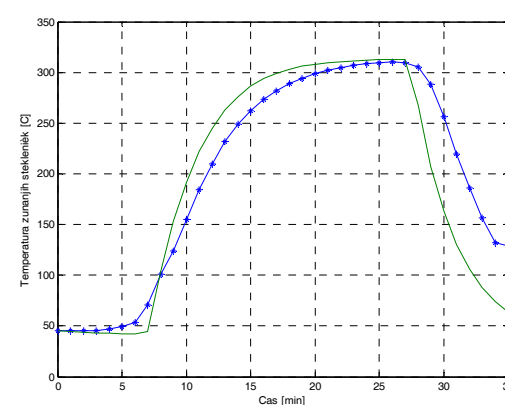
Slika 9-9 - 250ml infuzijska steklenička (sredinska)



Slika 9-10 - 250ml infuzijska steklenička (robna)



Slika 9-11 - 250ml injekcijska steklenička (sredinska)



Slika 9-12 - 250ml injek. steklenička (robna)

Krivulje na slikah, ki so označene z "*", predstavljajo meritve. Izračunane (simulirane) vrednosti temperatur pa so predstavljene s polno črto. Pri 100ml injekcijski steklenički (sliki 9-7 in 9-8) so vrednosti dodatnih meritev, ki smo jih imeli na razpolago, predstavljene s črtkano krivuljo.

Kot lahko vidimo, se v večini primerov potek simulirane temperature dobro prilega izmerjenim potekom. Nekoliko slabše se ujemata poteka pri zadnji, 250ml injekcijski

steklenički (sliki 9-11 in 9-12), vendar gre razlog iskati v meritvah in nastavitvah tunela, saj so bile pri tej meritvi verjetno nekoliko drugačne, kot je to zabeleženo. Kot smo omenili, so parametri vseh 250ml stekleničk precej podobni. V kolikor bi model izkazoval izrazitejšo pomankljivosti, bi se to moralo poznati tudi pri 250ml infuzijskih stekleničkah, kjer pa lahko vidimo, da se potek temperature kar lepo prilaga meritvam (Sliki 9-9 in 9-10).

Na prikazu rezultatov simulacije za 100ml injekcijske stekleničke (sliki 9-7 in 9-8) so prikazane še dodatne (kontrolne) meritve, ki smo jih pridobili nekoliko kasneje, med rednimi re-validacijami delovanja sterilizacijskega tunela. Te dodatne meritve so prikazane s črtkano črto. Vidimo, da je raztros pri ponavljanju meritev lahko precejšen. Razlog temu je sam postopek izvajanja meritev (glej 5.4.1 in 5.4.4), ki precej nepredvidljivo vpliva na delovanje tunela. Pri vstavljanju termočlenov v stekleničke je namreč potrebno v vstopni coni odpreti stranska vrata tunela, kar pa močno zmoti zračne tokove v tunelu. Takrat iz sterilizacijske cone vdre vroč zrak v vstopno cono in močno skazi meritve v začetni fazi.

Do podobnega pojava pride, ko se stekleničke nahajajo v hladilni coni, kjer iz njih odstranimo termočlene. Takrat je potrebno odpreti stranska vrata hladilne cone, kar zopet poruši tlačne razmere v tunelu in preusmeri zračne tokove, ki zopet močno vplivajo na zadnje meritve.

Termočlene v stekleničke vstavljamo skozi stranska vratca v vstopni coni. To pa pomeni, da pričnemo z dejanskimi meritvami temperature stekleničk šele nekje v drugi polovici vstopne cone. Začetek meritve ni natančno določen in iz meritev ni mogoče točno določiti, kje se je meritev dejansko začela. Zato smo rezultate meritev dopolnili tako, da smo na začetek niza merilnih rezultatov dodali vrednosti prve meritve. Dodali smo toliko vrednosti, da smo pri dani hitrosti tunela dobili dovolj dodatnih točk podatkov za celo vstopno cono. Zaradi tega je pri nekaterih formatih stekleničk videti precejšnje odstopanje med izračunano in izmerjeno vrednostjo temperature stekleničk v vstopni coni. Lahko bi sicer tudi celotno simulacijo omejili samo na sterilizacijsko in hladilno cono, vendar nismo želeli omejevati modela samo zaradi slabše načrtovanih meritev.

Pri sredinski 100ml injekcijski steklenički (slika 9-7) lahko tudi vidimo, kako ena od dodatnih meritev močno odstopa od ostalih. Precejšnja razlika je tudi med sredinsko in robno stekleničko pri tej meritvi. Razlog je v napaki enega od merilnih kanalov, ki so merili temperaturo sredinskih stekleničk. Ker smo iz treh merilnih kanalov dobili samo enega tako, da smo izračunali njihovo povprečje, je omenjeni kanal močno popačil potek temperature. Lahko bi seveda pri tej meritvi upoštevali samo dva kanala, ker pa so ti podatki uporabljeni zgolj za ilustracijo in podatkov dodatnih (kontrolnih) meritev nismo uporabili v nadaljnjem procesu optimizacije modela, smo pustili prikaz tak kot je - v opomin, da je potrebno močno paziti pri obdelavi merilnih signalov.

10. Kratek opis programa

Model sterilizacijskega tunela je bil realiziran v programskem okolju Matlab s Simulinkom ([8, 9, 10]). Pri tem je bilo delo razdeljeno na dva dela. En del so sestavljale tekstovne m-datoteke, drugi del pa Simulinkov simulacijski model.

10.1 M-datoteke

Program za pripravo podatkov in konstant za simulacijo ter prikaz rezultatov smo pripravili v obliki večih tekstovnih m-datotek in sicer:

1. *Steklenicke.m* : v tej datoteki smo definirali formatne parametre posamezne stekleničke in sicer njeno višino, premer, maso in pa hitrost transportnega traku ter temperaturo zraka v sterilizacijski coni pri tej steklenički.
2. *Izberi_stekl.m* : v tej datoteki smo izvedli izbiro stekleničke, za katero bomo izvedli simulacijo. V tej datoteki se tudi naložijo podatki o meritvah za izbrano stekleničko. Podatki o meritvah so shranjeni v tekstovnih (txt) datotekah.
3. *ST1.m* : tu je zapisan glavni program za izračun konstant modela. Tu tudi kličemo Simulinkov model za izvedbo simulacije. Vse konstante, ki jih Simulinkov model potrebuje, pripravimo v datoteki *ST1.m*
4. *Prikaz_rez.m* : po izvedeni simulaciji s Simulinkovim modelom so v tej datoteki zbrani ukazi za prikaz rezultatov simulacije in za njihovo primerjavo z meritvami.

Taka zgradba programa za pripravo podatkov in konstant za simulacijo nam omogoča relativno enostavno dodajanje novih formatov stekleničk ali spreminjanje formatnih nastavitev obstoječih stekleničk.

10.2 Model v okolju Simulink

Simulacijski model smo pripravili v Matlab-ovem okolju Simulink. Model je razdeljen na tri dele. V prvem delu je postavljen model za simulacijo poteka temperature transportnega traku, drugi in tretji del pa sta modela za simulacijo temperature notranje (sredinske) in zunanje (robne) stekleničke. Izhod tistega dela modela, ki izračunava temperaturni potek transportnega traku, predstavlja vhod v oba dela modela za izračun temperature stekleničk.

Vsak od obeh delov modela za izračun temperature stekleničk ima svoj izhod, ki predstavlja potek temperature za zunanjo oz. notranjo stekleničko.

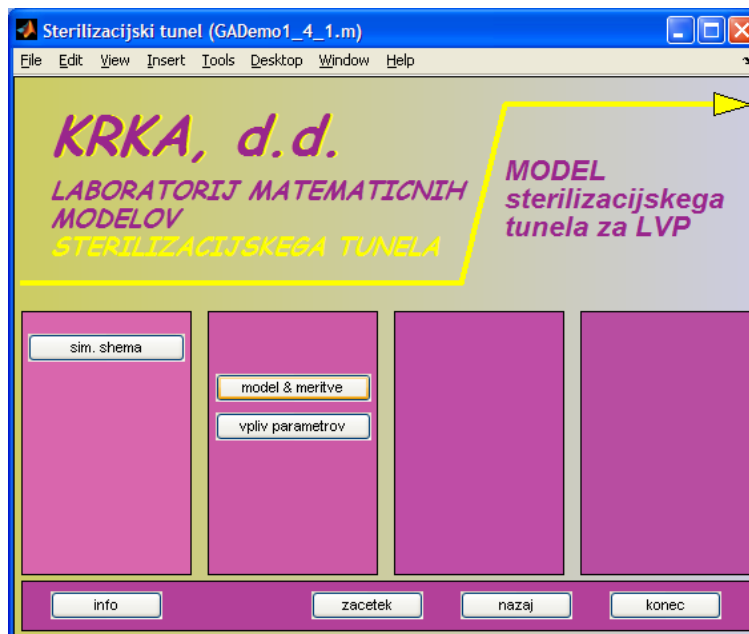
10.3 Simulator

S pomočjo zgoraj opisanih datotek je možno simulirati temperaturne razmere v sterilizacijskem tunelu. Vendar pa delo z ukazno vrstico ni ravno uporabniško prijazno. Zato smo pripravili grafični uporabniški vmesnik, ki omogoča bolj udobno delo z modelom tunela in izvajanje nekaj v naprej pripravljenih eksperimentov.

Na sliki 10-1 lahko vidimo osnovni meni, kjer izbiramo med eksperimenti z modelom in eksperimenti z optimizacijo modela. V primeru, da izberemo eksperimentiranje z modelom se pokaže meni na sliki 10-2, kjer imamo možnost izvajati simulacije z modelom, ki ima parametre postavljene na vrednosti, kakršne smo dobili z optimizacijo.

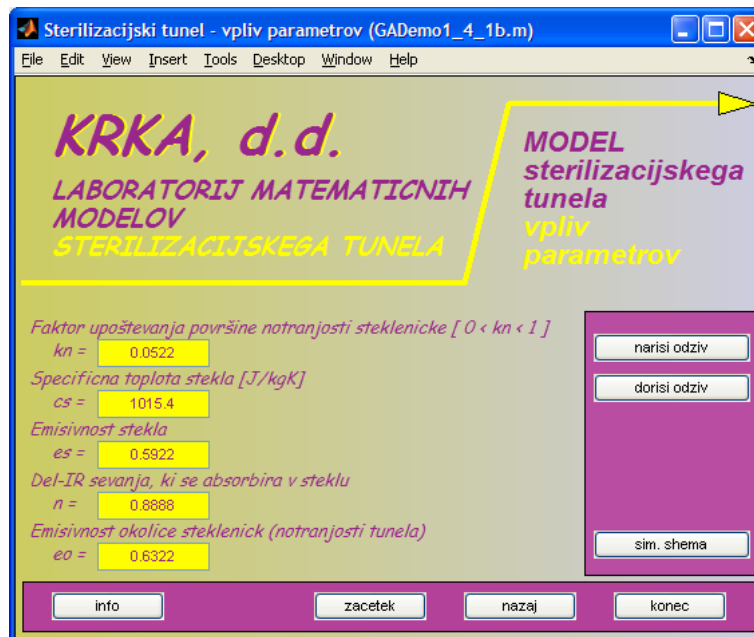


Slika 10-1 Osnovni meni simulatorja



Slika 10-2 Vnosno okno za delo z modelom

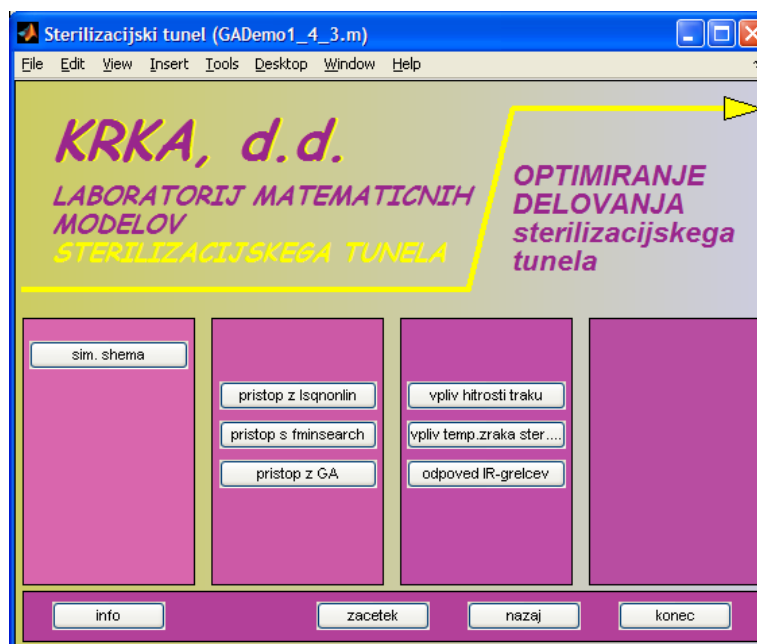
Pri delu z modelom lahko preverjamo ujemanje med izmerjenimi in simuliranimi poteki temperatur in faktorja F_H za vsako od šestih stekleničk, možnost pa imamo tudi preveriti, kako vrednosti parametrov, ki so bili vključeni v optimizacijo modela, vplivajo na obnašanje modela. Da lahko enostavno spreminjamo vrednosti teh parametrov in opazujemo njihov vpliv na model, imamo na voljo vnosno okno, ki je prikazano na sliki 10-3.



Slika 10-3 Testiranje vpliva posameznih parametrov

Drugi del simulatorja je namenjen optimizaciji modela. Na sliki 10-4 je prikazano vnosno okno, kjer lahko izbiramo med različnimi optimizacijski algoritmi. Izbiramo lahko med optimizacijo parametrov z metodo najmanjših kvadratov, z metodo simpleksov in s pomočjo genetskih algoritmov.

Poleg optimizacije parametrov modela lahko na vnosnem oknu, prikazanem na sliki 10-4, optimiramo tudi parametre delovanja sterilizacijskega tunela in sicer hitrost transportnega traku sterilizacijskega tunela in temperaturo sterilizacijske cone. Preverimo pa lahko tudi, kakšen vpliv na temperaturo stekleničk bi imel izpad IR-grelcev.



Slika 10-4 Optimizacija parametrov modela in optimizacija parametrov delovanja tunela

11. Optimizacija nekaterih konstant modela

Seveda model, razvit v dosedanjih korakih ni optimalen. Pri razvoju modela smo uporabili nekaj snovnih in računskih konstant, njihove vrednosti pa so bile pridobljene iz fizikalnih tabel in nato prilagojene tako, da smo rezultate simulacij primerjali z rezultati meritev. Pri tem pa smo vrednosti konstant spreminjali intuitivno oz. s poskušanjem in z uporabo osnovnega znanja termodinamike.

Za čim boljše delovanje modela je vsekakor kazalo izvesti optimizacijo teh konstant s pomočjo katere od znanih optimizacijskih metod.

11.1 Izbira konstant za optimizacijo

Pri izbiri konstant, ki smo jih želeli optimirati, smo se po eni strani omejili na tiste konstante, za katere smo menili, da so ocene njihovih vrednosti najbolj vprašljive. Po drugi strani pa smo optimizaciji skušali podvreči tudi parametre, za katere smo ocenili, da imajo lahko velik vpliv na potek odzivov modela. Tovrstno proučevanje modela lahko pokaže tudi na morebitne občutljivostne probleme opazovanja procesa.

Glede na predpostavljene kriterije smo za optimizacijo izbrali naslednje parametre:

1. c_s – specifična toplota stekleničk [J/kgK]
V enačbah dejansko ne nastopa specifična toplota stekla, ampak specifična toplota stekleničke. Steklenička je steklen votel valj, vrednost njene specifične toplote je sicer res blizu vrednosti specifične toplote stekla, vendar je tu potrebno upoštevati še vpliv zraka znotraj stekleničke.
2. k_n – koeficient upoštevanja notranjosti stekleničke
Očitno je, da zrak, ki piha od zgoraj navzdol in segreva stekleničko, vstopa tudi v njeno notranjost in jo s tem segreva. V kolikšni meri je to dejstvo potrebno upoštevati v modelu, pa je teoretično nemogoče ugotoviti.
3. n – del energije IR-sevanja, ki se zadrži v steklu
Sevanje IR-grelcev in tudi IR-sevanje okolice stekleničk se ne absorbira v celoti v steklo stekleničke. Kolikšen del te energije gre naprej, je ravno tako težko izračunati ali izmeriti, kot faktor k_n .
4. e_o – emisivnost okolice stekleničk
Emisivnost močno vpliva na to, koliko energije določena površina oddaja pri določeni temperaturi. V fizikalnih ali strojniških tabelah je sicer možno dobiti emisivnosti za razne materiale, vendar je njena vrednost močno odvisna tudi recimo od površinske obdelave, barve,... Ker vrednosti emisivnosti za notranjost tunela nismo mogli izmeriti, smo jo ocenili in jo v tem koraku skušali optimirati.
5. e_s – emisivnost stekla
Podobno kot v prejšnji točki je tudi tu zelo težko ugotoviti, kolikšno emisivnost ima steklo, iz katerega je narejena steklenička. Še posebno, ker imamo v uporabi stekleničke, ki so narejene iz dveh barv stekla. Ene so "bele" oz. prozorne, druge pa so

"rjave" oz. jantarne barve. Ker vseh šest formatov stekleničk lahko nastopa v eni ali drugi barvi, nismo želeli modela dodatno dopolnjevati z razširitvijo na dvanajst formatov stekleničk. Skušali smo dobiti neko kompromisno vrednost (srednjo vrednost) emisivnosti, ki bi bila sprejemljiva za obe barvi stekla.

11.2 Metoda optimizacije in kriterijska funkcija

Želeli smo doseči čim boljše prileganje krivulje izračunanega temperaturnega profila krivulji meritev. Običajno lahko v takih primerih uporabimo optimizacijo z metodo najmanjših kvadratov, mi pa smo se odločili, da poleg slednje izvedemo še optimizacijo z metodo simpleksov.

Poleg omenjenih dveh pristopov smo poizkusili izvesti tudi optimizacijo vrednosti parametrov s pomočjo genetskih algoritmov, vendar smo s tem pristopom dobili slabše rezultate kot z metodo najmanjših kvadratov ali z metodo simpleksov. Genetski algoritmi so načeloma primerni za optimizacijo velikega števila parametrov, tudi do sto in več. Optimizacija vrednosti petih parametrov modela sterilizacijskega modela tako ni bil najprimernejši problem za pristop reševanja s pomočjo genetskih algoritmov. Slednji naj bi zaradi svoje naključnosti bili tudi manj občutljivi na lokalne minimume v kriterijski funkciji, vendar pa zaradi ravno te naključnosti ne morejo zagotavljati, da bomo vedno našli globalni minimum kriterijske funkcije. Ker se pristop z genetskimi algoritmi pri optimizaciji vrednosti parametrov modela sterilizacijskega tunela ni najbolj obnesel, ga v nadaljevanju nismo podrobneje obravnavali.

Seveda bi lahko poiskali optimalne konstante za vsako od dvanajstih stekleničk posebej, vendar to ni bil naš namen. Odločili smo se, da skušamo kriterijsko funkcijo definirati tako, da bomo vrednosti zgoraj navedenih konstant optimirali hkrati za zunanjo in notranjo stekleničko in to za vse formate stekleničk hkrati. To pomeni, da bo rezultat optimizacije neka "povprečno dobra" konstanta, ki bo čim boljše zadostila več pod-modelom hkrati. Konstanta k_n (upoštevanje notranjosti stekleničke) recimo, je močno odvisna od velikosti odprtine grla in višine stekleničke, konstanta e_s (emisivnost stekla) je močno odvisna od barve stekla, saj uporabljamo rjave in prozorne stekleničke, itn. Vendar naša želja ni bila dobiti model sterilizacijskega tunela, ki bo potreboval mnogo zelo natančnih vhodnih podatkov. Želeli smo model, ki mu bodo zadoščali osnovni podatki o steklenički in bo na osnovi teh osnovnih podatkov z njim mogoče simulirati potek temperature stekleničke, ko ta potuje skozi tunel.

V začetku smo nameravali v optimizacijo vključiti vseh šest formatov stekleničk, vendar smo nato po pregledu rezultatov simulacije z neoptimiranim modelom odločili, da iz optimizacije izločimo zadnjo stekleničko (250ml injekcijsko stekleničko), saj je bilo očitno, da je bilo tu nekaj narobe z meritvijo. Rezultate optimizacije pa smo preverjali tudi s simulacijo poteka temperature za to stekleničko.

Da bi dobili neko oceno podobnosti med izmerjenim in simuliranim potekom temperature, smo izračunali korelacijski koeficient med obema potekoma temperature. Ta koeficient ima vrednost blizu 0, če si poteka (signala) nista nič podobna in ima vrednost 1, če sta signala identična. Torej kažejo vrednosti korelacijskega koeficienta, ki so blizu 1 na to, da sta signala (oz. poteka temperature) podobna, oziroma bližje ko je ta koeficient vrednosti 1, bolj sta si signala podobna. Vrednosti korelacijskega faktorja za vsak pod-model so označene s **KorK** pod vsako sliko, ki prikazuje poteke temperature stekleničk.

11.3 Optimizacija z metodo najmanjših kvadratov

Pri optimiranju zgoraj navedenih konstant z metodo najmanjših kvadratov smo uporabili Matlab-ovo funkcijo *lsqnonlin*. Slednja minimizira funkcijo

$$\min F = \sum_x F(x)^2 \quad (11.1)$$

pri čemer je vhod v optimizacijsko funkcijo *lsqnonlin* samo $F(x)$ (v našem primeru razlika med izračunanim in izmerjenim potekom temperature), kvadriranje napake in seštevanje teh napak za vse vzorce pa je izvedeno interno, znotraj optimizacijske funkcije *lsqnonlin*.

Zato smo najprej izračunali vektor razlike med izmerjenim in izračunanim potekom temperature za vsako stekleničko posebej. Nato smo vektorje napak za posamezne stekleničke združili v enega tako, da smo jih enostavno nanizali enega za drugim v nov vektor in ta vektor je predstavljal vhod v optimizacijsko funkcijo *lsqnonlin*. Tako smo dejansko dobili vektor E , sestavljen iz desetih vektorjev pogreškov:

$$E = \left\{ \left[(T_{n-mer}(i, j) - T_{n-izr}(i, j)); (T_{z-mer}(i, j) - T_{z-izr}(i, j)) \right]_{1 \leq j \leq n(i)} \right\}_{1 \leq i \leq 5} \quad (11.2)$$

E = združen vektor pogreškov za deset pod-modelov

$n(i)$ = število vzorcev (meritev) i -te stekleničke

i = indeks trenutne stekleničke

j = indeks trenutnega vzorca meritve oz. simulacije i -te stekleničke

T_{n-mer} = temperatura stekla notranje stekleničke – izmerjena [K]

T_{n-izr} = temperatura stekla notranje stekleničke – izračunana [K]

T_{z-mer} = temperatura stekla zunanje stekleničke – izmerjena [K]

T_{z-izr} = temperatura stekla zunanje stekleničke – izračunana [K]

Kriterijska funkcija F , ki smo jo minimizirali, je tako dobila obliko

$$F = \sum_i E(i)^2 \quad (11.3)$$

F = kriterijska funkcija

E = združen vektor pogreškov za deset pod-modelov

i = indeks trenutnega elementa vektorja E

Pri izvajanju optimizacije se je izkazalo, da je potek optimizacije in končni rezultat optimizacije močno odvisen od začetnih pogojev oz. začetnih vrednosti konstant, s katerimi smo pričeli optimizacijo. Glede na to, da je sam model precej kompleksen in da je takšna tudi kriterijska funkcija, je postalo jasno, da obstaja precej različnih naborov (kompletov) vrednosti parametrov, ki zagotavljajo vsaj navidezno optimalno obnašanje modela (neenoličnost rešitve). Poleg tega lahko optimizacijski algoritem (glede na začetne pogoje) obtiči v lokalnih minimumih, ki bolj ali manj dobro zadostijo našim kriterijem.

Da bi preverili, ali bo optimizacijski algoritem, med optimizacijo parametrov, kot optimalne izračunal tudi take vrednosti parametrov, ki iz fizikalnega stališča niso sprejemljivi, smo

uporabili neomejeno optimizacijo. Konstante in parametre, ki jih nismo optimirali, smo pustili na vrednostih, definiranih v podpoglavju 6.5.2.

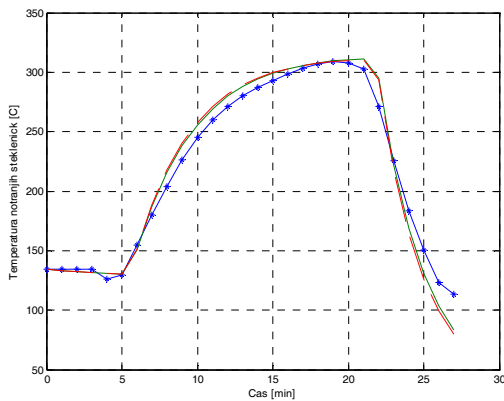
Z vektorjem začetnih vrednosti parametrov:

$$\mathbf{X}_0 = [c_s \ k_n \ n \ e_o \ e_s] = [0,2 \ 950 \ 0,5 \ 0,6 \ 0,8]$$

s katerimi smo dobili simulacijske rezultate v poglavju 9.3, smo izvedli optimizacijo in dobili kot rezultat optimalne vrednost novega vektorja konstant:

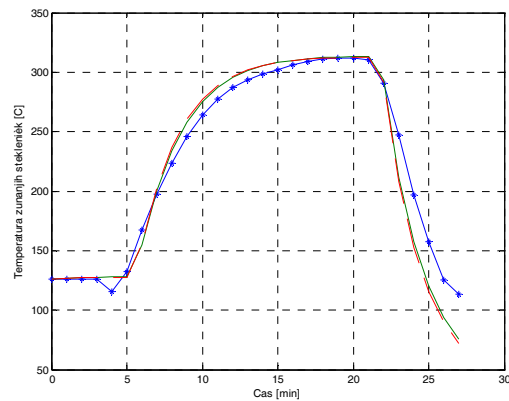
$$\mathbf{X}_{lsq} = [c_s \ k_n \ n \ e_o \ e_s] = [0,1581 \ 952,5615 \ 0,4732 \ 0,6112 \ 0,7437]$$

Na slikah od 11-1 do 11-12 so prikazani rezultati simulacij z modelom, ki je imel optimirane zgoraj navedene konstante. Pri tem so krivulje, označene z "*" tiste, ki smo jih dobili z meritvami, "gladke" krivulje pa so tiste, ki smo jih dobili s simulacijo po optimizaciji parametrov. S črtkano črto so prikazani rezultati simulacije z modelom pred optimizacijo.



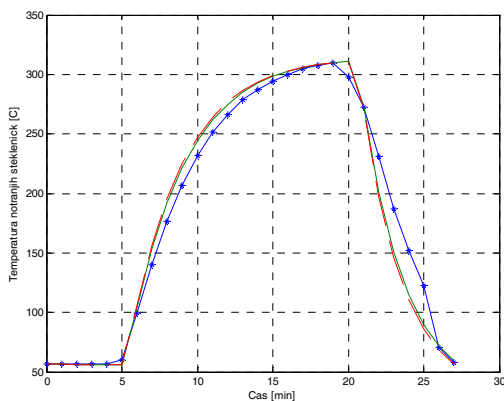
Slika 11-1 - 50ml infuz. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-1) = 0.9920$$



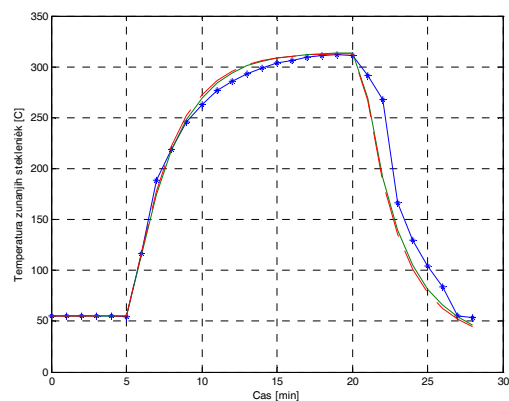
Slika 11-2 - 50ml infuz. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-2) = 0.9829$$



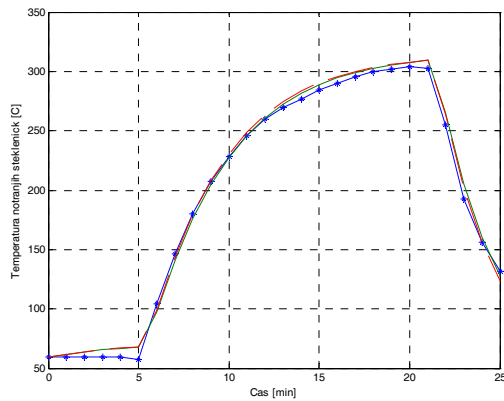
Slika 11-3 - 50ml injek. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-3) = 0.9898$$



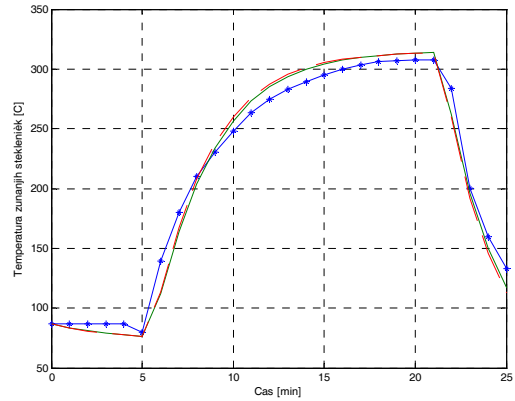
Slika 11-4 - 50ml injek. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-4) = 0.9881$$



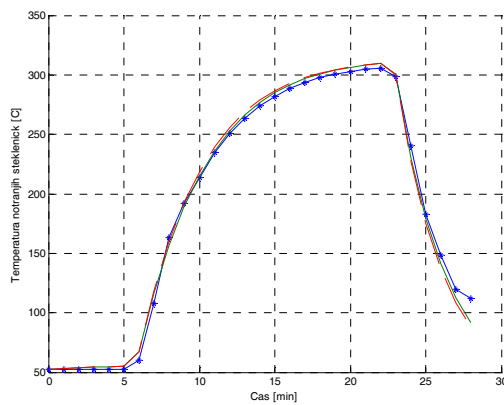
Slika 11-5 - 100ml infuz. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-5) = 0.9987$$



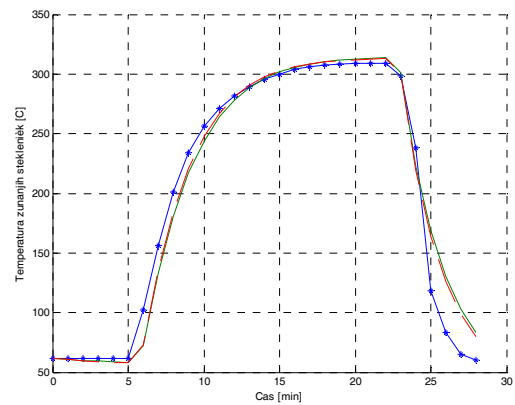
Slika 11-6 - 100ml infuz. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-6) = 0.9958$$



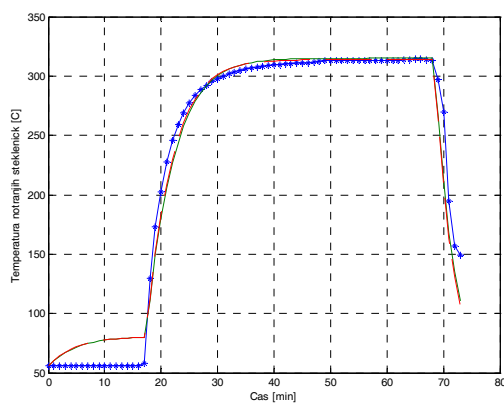
Slika 11-7 - 100ml injek. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-7) = 0.9984$$



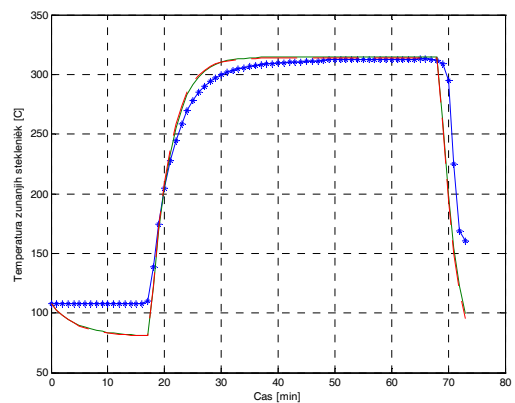
Slika 11-8 - 100ml injek. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-8) = 0.9853$$



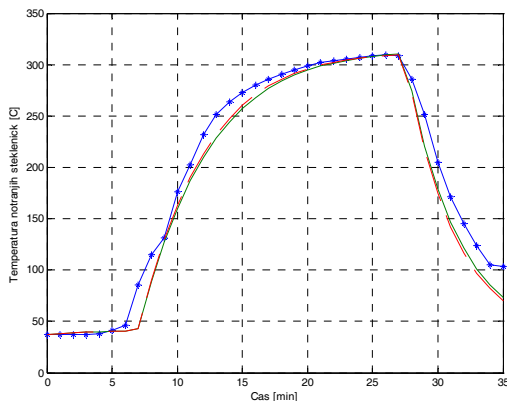
Slika 11-9 - 250ml infuz. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-9) = 0.9909$$



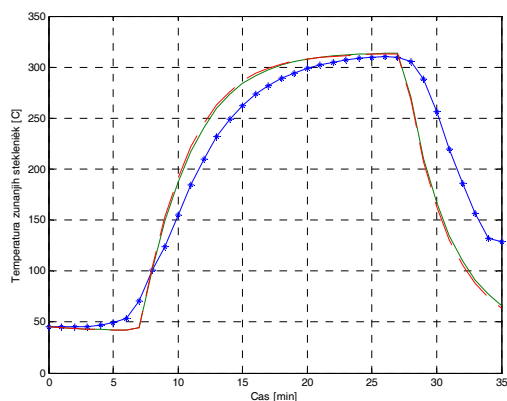
Slika 11-10 - 250ml infuz. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-10) = 0.9842$$



Slika 11-11- 250ml injek. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-11) = 0.9936$$

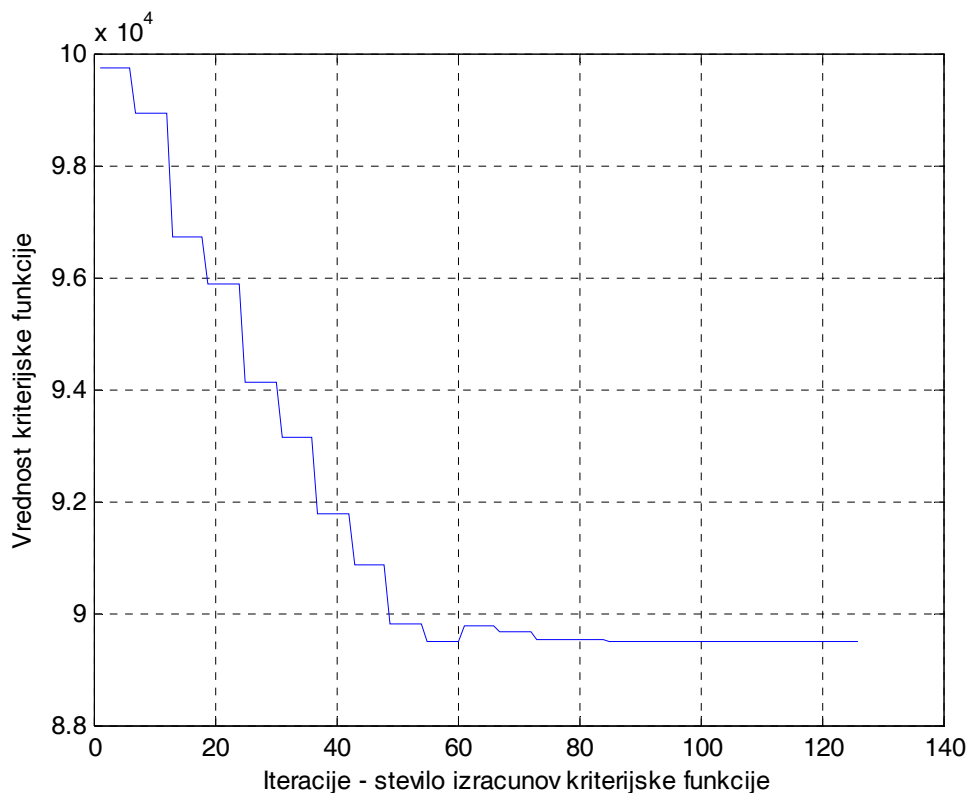


Slika 11-12 - 250ml injek. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-12) = 0.9467$$

Če rezultate simulacij po optimizaciji primerjamo z odzivi, dobljenimi pri simulaciji z modelom pred optimizacijo konstant, lahko opazimo nekoliko izboljšano ujemanje potekov temperatur, vendar je izboljšanje minimalno. Glede na kompleksnost kriterijske funkcije in glede na očitno precej dobro postavljeno izhodišče (vektor X_0) drastičnih izboljšav niti ni bilo pričakovati. To se odraža tudi v poteku kriterijske funkcije, ki je pri postopku optimizacije padla za približno polovico.

Potek vrednosti kriterijske funkcije (ki je podana z enačbo (11.3)) med potekom optimizacije z Matlab-ovo funkcijo *lsqnonlin* je prikazan na sliki 11-13.

Slika 11-13 Potek vrednosti kriterijske funkcije pri optimizaciji s *lsqnonlin*

Med izvajanjem optimizacije se je dejansko izkazalo, da je končni rezultat optimizacije močno odvisen od začetnih pogojev (od vrednosti vektorja X_0). Z drugačnimi začetnimi vrednostmi konstant pred optimizacijo smo dobili tudi drugačne vrednosti konstant po optimizaciji. Razlike so bile lahko tudi precejšnje, pri nekaterih vrednostih vektorja X_0 pa je optimizacijski algoritem pripeljal vrednosti konstant povsem izven fizikalnega območja – konstanta e_s (emisivnost stekla, ki ima lahko vrednosti $0 < e_s < 1$) je tako lahko dobila vrednosti več kot 3 in podobno. Zgodilo se je tudi, da optimizacija sploh ni stekla, saj je bil podani X_0 že lokalni minimum, iz katerega metoda ni našla izhoda.

Optimizacija se ustavi po približno 126 izračunih kriterijske funkcije, saj metoda ne uspe več izboljšati rezultata. To je tudi lepo vidno iz slike 11-13, kjer je prikazan potek vrednosti kriterijske funkcije med optimizacijo.

11.4 Optimizacija z metodo simpleksov

Pri tej optimizaciji smo uporabili Matlab-ovo funkcijo *fminsearch*, ki išče minimum dane kriterijske funkcije. Tu smo se optimizacije lotili tako, da smo izračunavali razliko med posameznimi meritvami temperature in izračunanimi vrednostmi temperature čez cel temperaturni profil ene stekleničke. Nato smo te razlike kvadrirali in sešteli in tako dobili pogrešek temperaturnega profila ene stekleničke.

Ker ima načeloma vsaka steklenička svojo hitrost gibanja transportnega traku, je imel tudi vsak temperaturni profil različno število vzorcev – to pa lahko vpliva na velikost pogreška. Temperaturni profil, ki ima veliko število vzorcev in se dobro prilega meritvam, ima lahko večji pogrešek kot slabo prilegajoč temperaturni profil, ki pa ima malo vzorcev. Zaradi tega smo pogreške posameznih formatov stekleničk še utežili in sicer z inverzno vrednostjo števila vzorcev. Nato smo tako utežene vrednosti pogreškov posameznih stekleničk sešteli in dobili končno kriterijsko funkcijo v naslednji obliki

$$F = \sum_{i=1}^5 \left[\frac{\sum_{j=1}^{n(i)} (T_{n-mer}(i, j) - T_{n-izr}(i, j))^2 + \sum_{k=1}^{n(i)} (T_{z-mer}(i, k) - T_{z-izr}(i, k))^2}{n(i)} \right] \quad (11.4)$$

F = kriterijska funkcija

$n(i)$ = število vzorcev (meritev) i -te stekleničke

T_{n-mer} = temperatura stekla notranje stekleničke – izmerjena [K]

T_{n-izr} = temperatura stekla notranje stekleničke – izračunana [K]

T_{z-mer} = temperatura stekla zunanje stekleničke – izmerjena [K]

T_{z-izr} = temperatura stekla zunanje stekleničke – izračunana [K]

S tako definirano kriterijsko funkcijo smo pričeli z optimizacijo in pri tem kot vektor začetnih vrednosti izbrali enakega, kot pri metodi najmanjših kvadratov, torej:

$$X_0 = [c_s, k_n, n, e_o, e_s] = [0,2 \ 950 \ 0,5 \ 0,6 \ 0,8]$$

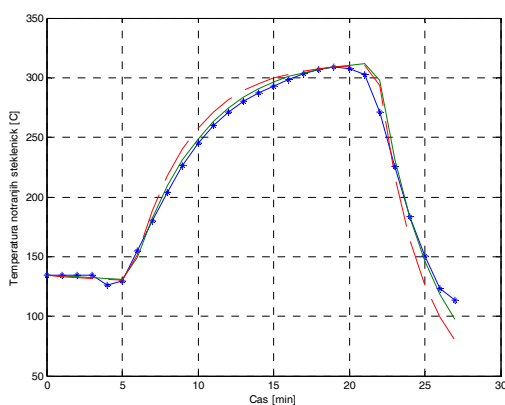
Konstante in parametre, ki jih nismo optimirali, smo pustili na vrednostih, definiranih v podpoglavju 6.5.2.

Po optimizaciji smo dobili naslednji vektor optimalnih vrednosti parametrov:

$$\mathbf{X}_{\text{simpleks}} = [c_s \ k_n \ n \ e_o \ e_s] = [0,0522 \ 1015,4 \ 0,5922 \ 0,8888 \ 0,6322]$$

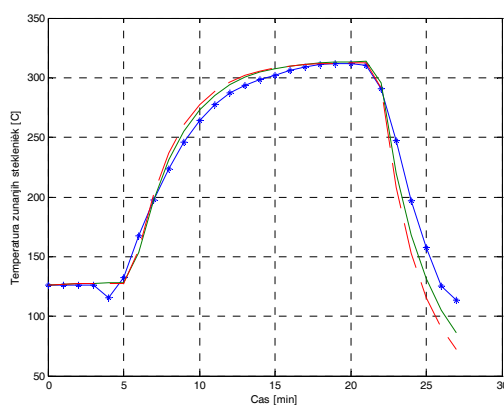
Novo optimalne vrednosti parametrov se že na prvi pogled precej razlikujejo od tistih, pri optimizaciji po metodi najmanjših kvadratov. Da bi preverili, ali tudi nove vrednosti konstant dajo zadovoljive rezultate, smo seveda izvedli simulacijo poteka temperature za vseh šest stekleničk.

Na slikah od 11-14 do 11-25 so prikazani rezultati simulacij z modelom, ki je imel zgoraj navedene konstante optimirane s pomočjo funkcije *fminsearch*. Pri tem so krivulje, označene z "*" tiste, ki smo jih dobili z meritvami, "gladke" krivulje pa so tiste, ki smo jih dobili s simulacijo po optimizaciji parametrov z metodo simpleksov. S črtkano črto so prikazani rezultati simulacije z modelom pred optimizacijo.



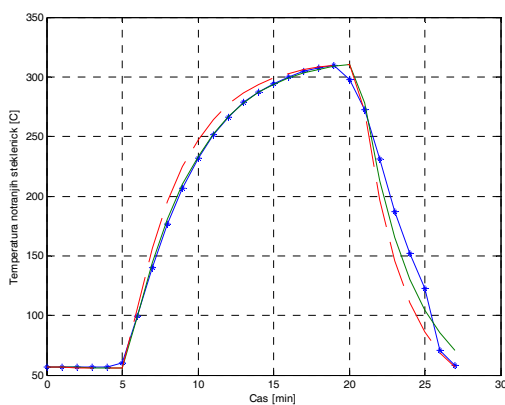
Slika 11-14 - 50ml infuz. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-14) = 0.9966$$



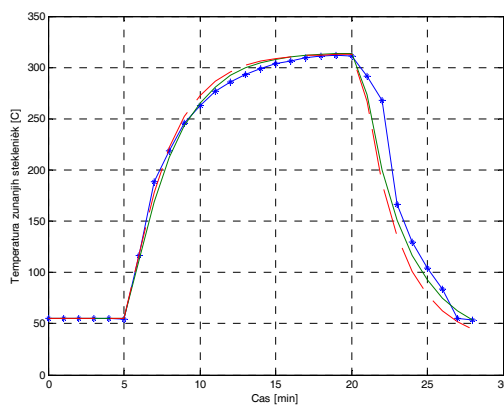
Slika 11-15 - 50ml infuz. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-15) = 0.9898$$



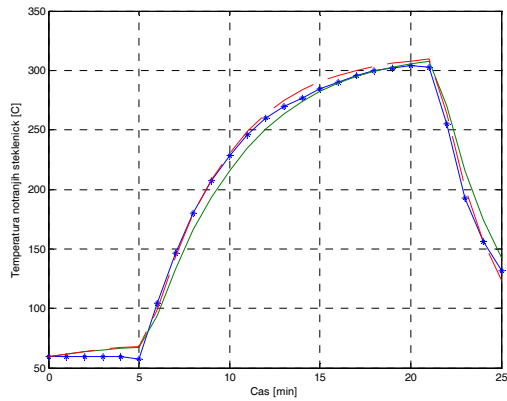
Slika 11-16 - 50ml injek. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-16) = 0.9958$$



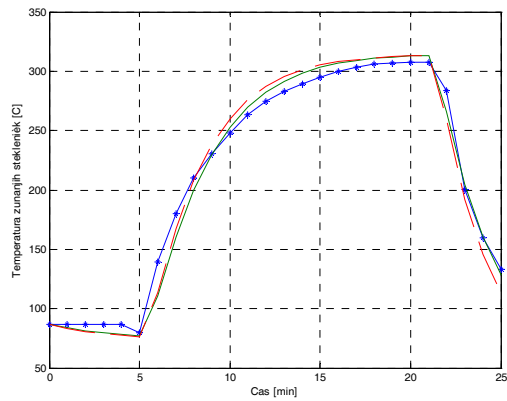
Slika 11-17 - 50ml injek. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-17) = 0.9915$$



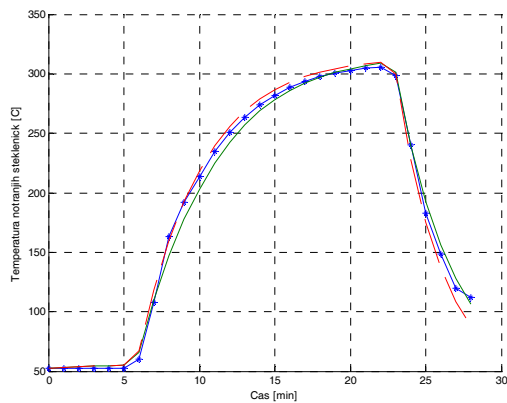
Slika 11-18 - 100ml infuz. steklenička (sredinska)

KorK(11-18) = 0.9943



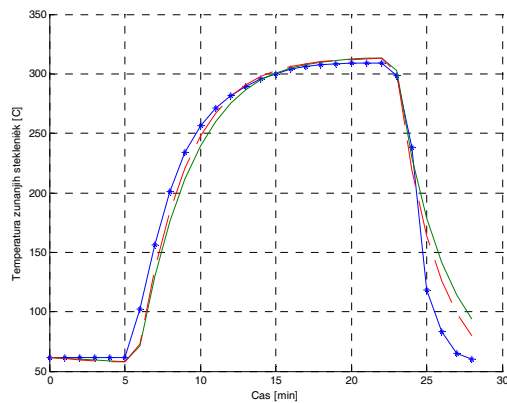
Slika 11-19 - 100ml infuz. steklenička (robna)

KorK(11-19) = 0.9961



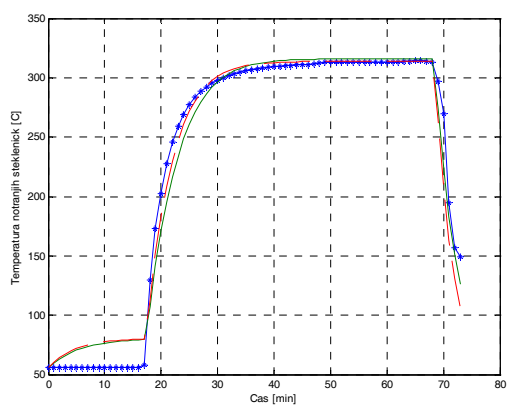
Slika 11-20 - 100ml injek. steklenička (sredinska)

KorK(11-20) = 0.9980



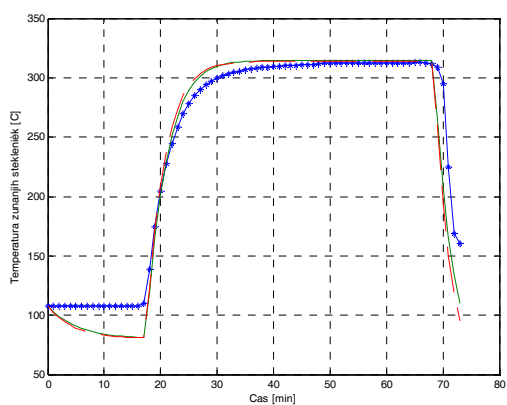
Slika 11-21 - 100ml injek. steklenička (robna)

KorK(11-21) = 0.9783



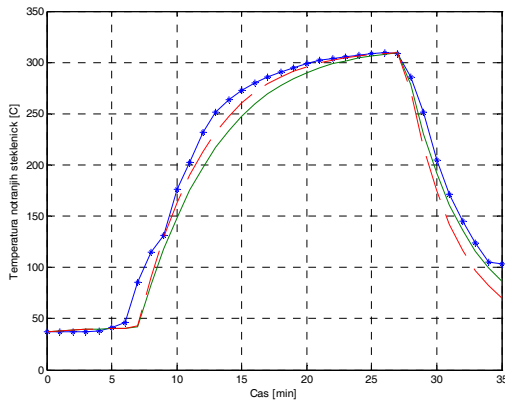
Slika 11-22- 250ml infuz. steklenička (sredinska)

KorK(11-22) = 0.9913



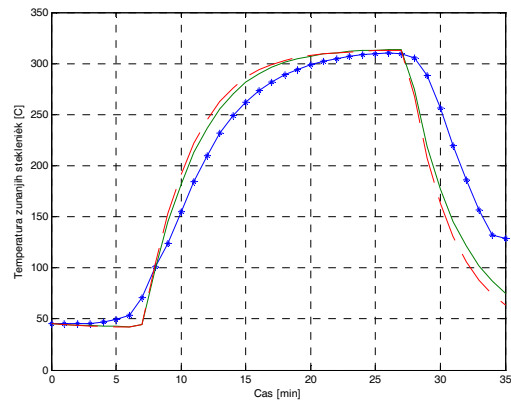
Slika 11-23 - 250ml infuz. steklenička (robna)

KorK(11-23) = 0.9876



Slika 11-24- 250ml injek. steklenička (sredinska)

$$\text{KorK}(11-24) = 0.9929$$



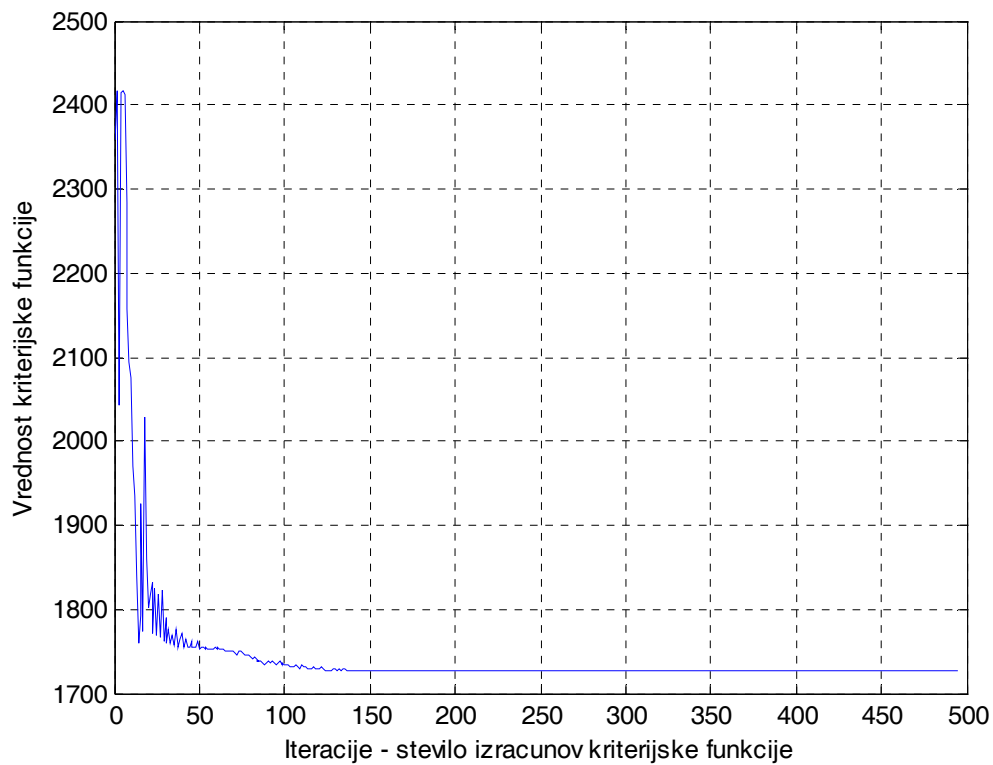
Slika 11-25 - 250ml injek. steklenička (robna)

$$\text{KorK}(11-25) = 0.9586$$

Če zgornje rezultate primerjamo z rezultati iz poglavja 9.4, kjer so bili prikazani rezultati simulacije pred optimiranjem konstant, vidimo, da smo z optimizacijo uspeli izboljšati ujemanje med izmerjenim in simuliranim temperaturnim profilom pri vseh stekleničkah, tudi pri zadnji, 250ml injekcijski steklenički, ki pravzaprav sploh ni bila vključena v optimizacijo. Izboljšave sicer niso uspeli pripeljati modela do 100% ujemanja z meritvami, vendar tega glede na način pridobivanja meritev (glede na sam postopek meritve in združevanje posameznih merilnih kanalov v enega – glej poglavje 6.3) niti ni bilo za pričakovati. Ujemanje med izmerjenim in simuliranim temperaturnim profilom je tudi boljše, kot pri modelu, kjer smo konstante optimirali s pomočjo metode najmanjših kvadratov.

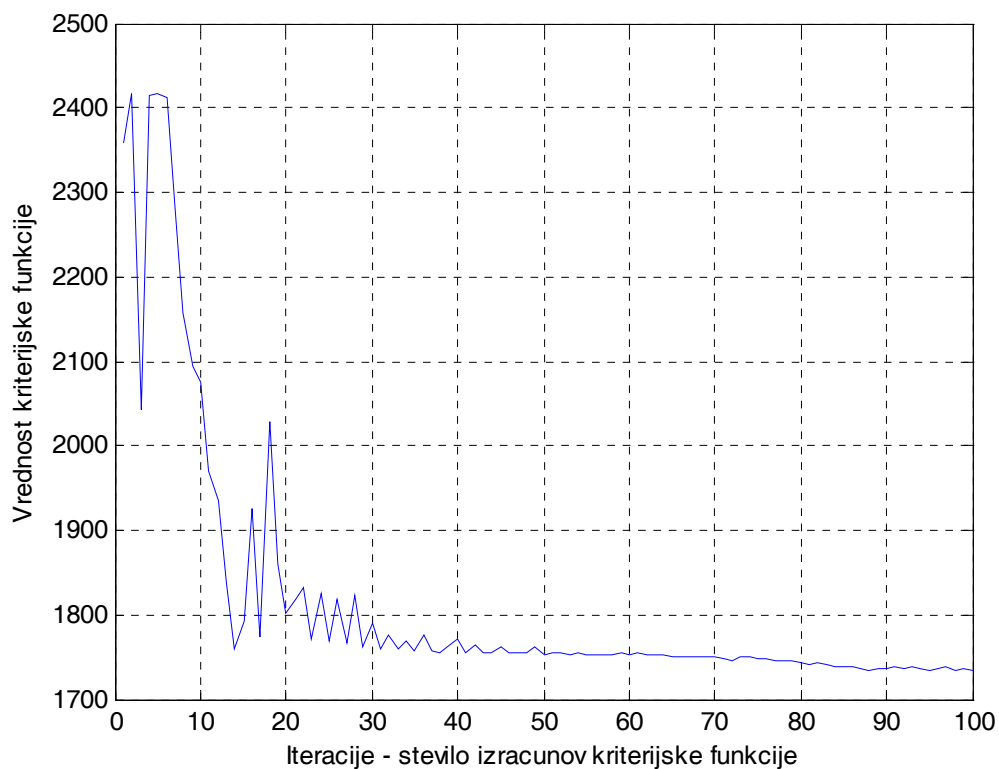
Tudi pri tej optimizaciji se je izkazalo, da je rezultat precej odvisen od začetnih pogojev (vrednost vektorja X_0). Vendar so bile razlike med posameznimi optimizacijskimi teki manjše, kot pri optimizaciji z Matlab-ovo funkcijo *lsqnonlin*. Posamezne konstante so v glavnem ostajale znotraj fizikalno sprejemljivih območij, sama optimizacija pa je dala lepše ujemanje med izmerjenimi in simuliranimi krivuljami.

Sliki 11-26 in 11-27 prikazujeta potek kriterijske funkcije (enačba (11.4)), ki smo ga dobili pri optimizaciji. Vidimo, da vrednost kriterijske funkcije razmeroma hitro pade za približno 7x, nato pa se zmanjšuje zelo počasi. Optimizacija se ustavi po približno 450 izračunih kriterijske funkcije, saj algoritmu ne uspe več zmanjšati kriterijske funkcije.



Slika 11-26 Potek vrednosti kriterijske funkcije med optimizacijo

Za boljšo predstavo si pogledjmo še prvih 100 vzorcev (korakov optimizacije):



Slika 11-27 Potek vrednosti kriterijske funkcije v prvih 100 korakih optimizacije

Iz prikazanega poteka vrednosti kriterijske funkcije med optimizacijo, lahko lepo vidimo, da je metoda simpleksov direktna metoda optimizacije, ki pri vsakem poskusu z novimi vrednostmi konstant, ki jih optimiramo, izračuna vrednost kriterijske funkcije in se nato na podlagi rezultata odloča, v katero smer bo popravila vrednost konstant. Zaradi tega prihaja do nihanj v poteku vrednosti kriterijske funkcije, saj lahko sprememba v vrednosti konstant, ki jih optimiramo, tudi poveča vrednost kriterijske funkcije.

11.5 Primerjava korelacijskih koeficientov

V tabeli 11-1 so zbrani korelacijski koeficienti za vse tri komplete vrednosti konstant modela, torej pred optimizacijo, po optimizaciji z metodo najmanjših kvadratov in po optimizaciji z metodo simpleksov.

Tabela 11-1 – Vrednosti korelacijskih koeficientov med izmerjenimi in simuliranimi poteki temperatur

Zap.št.	Steklenička	Pred optimizacijo	Optimizacija z najmanjšimi kvadrati	Optimizacija s simpleksi
1	50ml infuzijska – sredinska	0,9897	0,9920	0,9966
2	50 ml infuzijska - robna	0,9792	0,9829	0,9898
3	50ml injekcijska – sredinska	0,9870	0,9898	0,9958
4	50 ml injekcijska - robna	0,9861	0,9881	0,9915
5	100ml infuzijska – sredinska	0,9990	0,9987	0,9943
6	100 ml infuzijska - robna	0,9949	0,9958	0,9961
7	100ml injekcijska – sredinska	0,9975	0,9984	0,9980
8	100 ml injekcijska - robna	0,9880	0,9853	0,9783
9	250ml infuzijska – sredinska	0,9905	0,9909	0,9913
10	250 ml infuzijska - robna	0,9820	0,9842	0,9876
11	250ml infuzijska – sredinska	0,9929	0,9936	0,9929
12	250 ml infuzijska - robna	0,9399	0,9467	0,9586
	Povprečje	0,9856	0,9872	0,9892

Na osnovi prikazanih rezultatov lahko razberemo, da so bile že začetne vrednosti konstant precej dobro določene, saj vrednosti korelacijskega faktorja kažejo na precejšnjo podobnost med izmerjenim in simuliranim potekom temperature.

Po optimizaciji z metodo najmanjših kvadratov (z Matlab-ovo funkcijo *lsqnonlin*) se je podobnost med signaloma nekoliko povečala pri skoraj vseh stekleničkah, razen pri zaporednih številkah 5 in 8, ki predstavljata 100ml stekleničke. Še vedno pa je povprečna vrednost korelacijskega koeficienta boljša po optimizaciji, kot pred njo.

Po optimizaciji z metodo simpleksov (z Matlab-ovo funkcijo *fminsearch*) smo dosegli dodatno izboljšanje podobnosti med simuliranimi in izmerjenimi poteki temperature pri skoraj vseh stekleničkah, razen pri formatih številka 5 in 8. Tudi tu je povprečna vrednost korelacijskega koeficienta boljša po optimizaciji kot pred optimizacijo. Vrednost korelacijskega koeficienta je tudi boljša od tiste, ki jo dobimo po optimizaciji z metodo najmanjših kvadratov.

Da sta obe metodi optimizacije rahlo poslabšali rezultat pri istih dveh stekleničkah, lahko razložimo z dejstvom, da smo začetne vrednosti konstant modela iskali s prilagajanjem odziva modela meritvam za ravno ti dve steklenički. Tako smo pričeli z že zelo dobrim korelacijskim koeficientom ravno za ti dve steklenički. Če je metoda optimizacije želela izboljšati ujemanje simuliranega in izmerjenega poteka temperature pri ostalih stekleničkah, je pač morala nekoliko "pokvariti" rezultat pri stekleničkah, za katere so bile konstante že optimirane.

Pri tem se moramo zavedati, da korelacijski koeficienti, ki smo jih izračunali z Matlab-ovo funkcijo *corrcoef*, kažejo na podobnost v obliki signala, ne pa na ujemanje povprečnih vrednosti signalov ali ustreznost enosmerne komponente v signalu. Ti koeficienti dejansko kažejo samo na podobnost oblike dveh signalov in nič drugega.

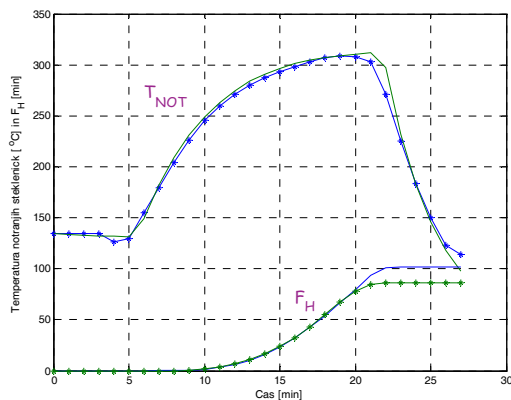
12. Primerjava faktorja F_H med meritvami in modelom

Kot je bilo že omenjeno, lahko kot kriterij za oceno ustreznosti procesa depirogenizacije objektov v sterilizacijskem in depirogenizacijskem tunelu uporabimo faktor F_H (glej poglavje 5.4.5). Ta faktor je preračunski faktor, ki ga sproti izračunava regulator, s katerim merimo temperaturo stekleničk med validacijo delovanja tunela. Zaradi nazornosti se ta faktor v farmacevtski proizvodnji pogosto uporablja in zato smo se odločili, da preverimo ujemanje izmerjenega in simuliranega faktorja F_H . Glede na to, da smo še najboljše rezultate dobili pri simulaciji z modelom, ki je bil optimiran s pomočjo metode simpleksov (glej podpoglavja 11.4 in 11.5), smo se odločili, da primerjavo izvedemo s tem modelom.

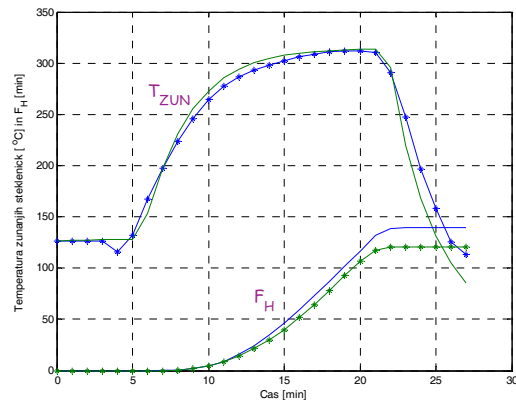
Seveda sta dejansko oba faktorja F_H izračunana, saj gre, kot je bilo omenjeno, za preračunski faktor. Pri tem smo imenovali *izmerjeni* faktor F_H tisti, ki ga je izračunal regulator neposredno med meritvami. Ker imamo pet kanalov meritev, imamo tako tudi pet faktorjev F_H oz. pet potekov (profilov) tega faktorja. Tu smo težavo rešili podobno, kot smo to storili za meritve temperature. Kot potek faktorja za zunanjo stekleničko smo upoštevali povprečje poteka faktorja F_H za prvi in peti kanal, za potek faktorja za sredinsko oz. notranjo stekleničko pa smo upoštevali povprečje poteka faktorja F_H za drugi, tretji in četrti kanal. *Izračunani* faktor F_H je tisti, ki ga dobimo z izračunom iz simuliranih temperaturnih profilov.

Pri teh primerjavah smo uporabili vrednosti konstant in parametrov, kot smo jih definirali v podpoglavju 6.5.2 in kot smo jih izračunali v postopku optimizacije v podpoglavju 11.4

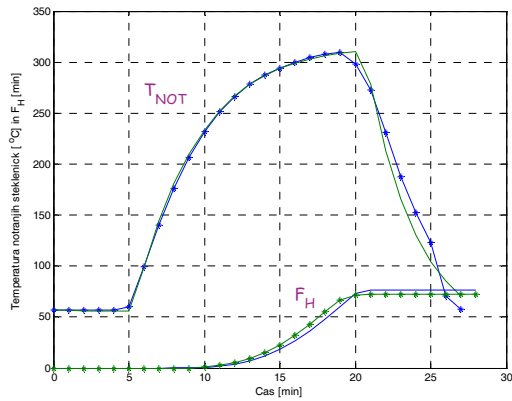
Na slikah 12-1 do 12-12 so prikazani rezultati primerjave izmerjenega in izračunane faktorja F_H . Zaradi nazornosti smo hkrati prikazali še poteke temperaturnih profilov. Potek temperature sredinske stekleničke je označen z T_{NOT} , potek temperature robne stekleničke pa z T_{ZUN} .



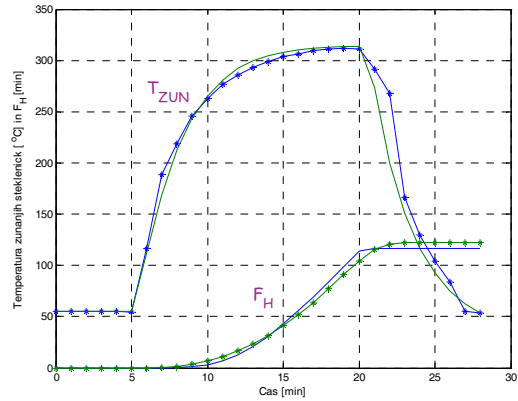
Slika 12-1 - 50ml infuz. steklenička (sredinska)



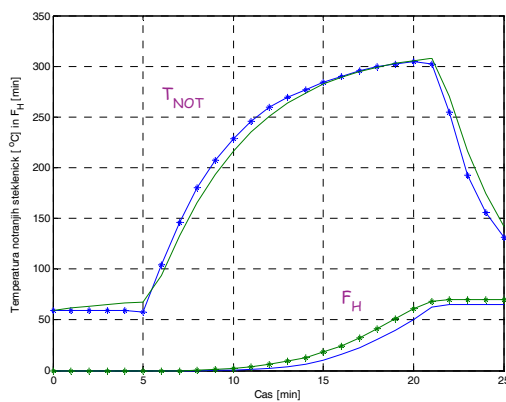
Slika 12-2 - 50ml infuz. steklenička (robna)



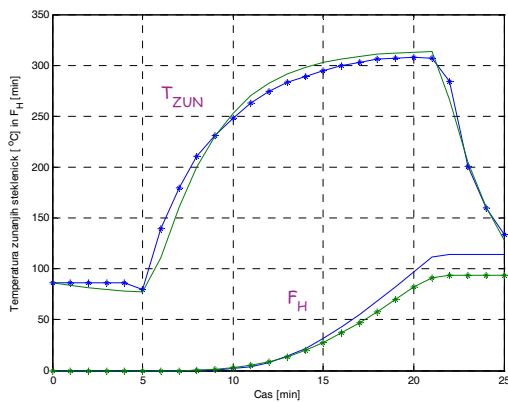
Slika 12-3 - 50ml injek. steklenička (sredinska)



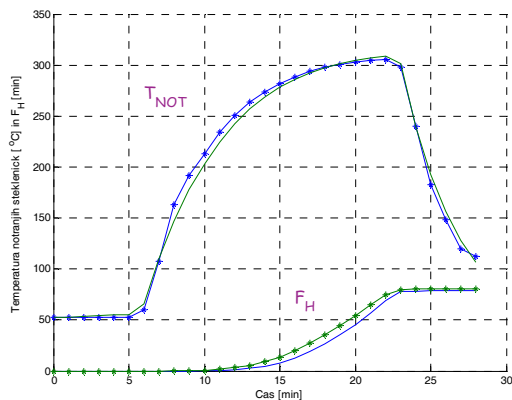
Slika 12-4 - 50ml injek. steklenička (robna)



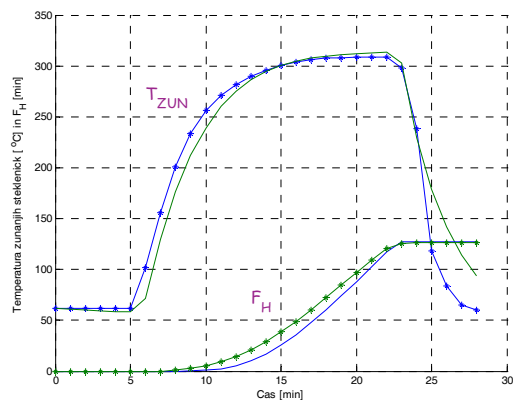
Slika 12-5 - 100ml infuz. steklenička (sredinska)



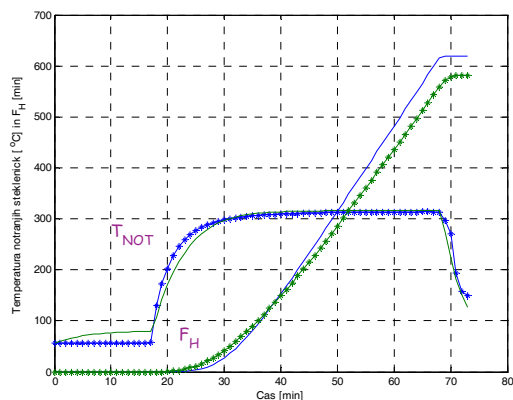
Slika 12-6 - 100ml infuz. steklenička (robna)



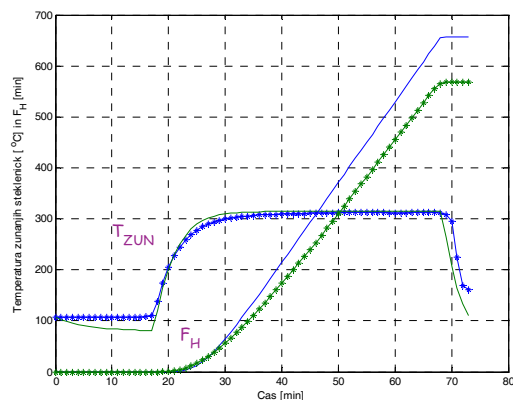
Slika 12-7 - 100ml injek. steklenička (sredinska)



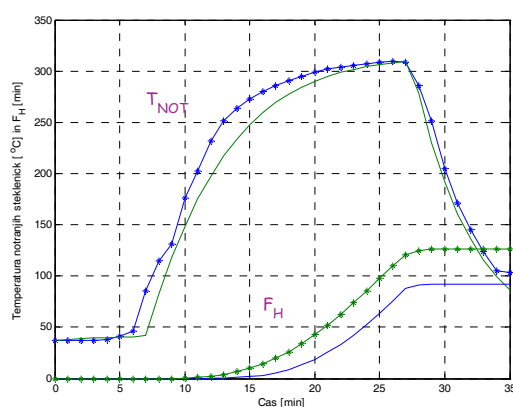
Slika 12-8 - 100ml injek. steklenička (robna)



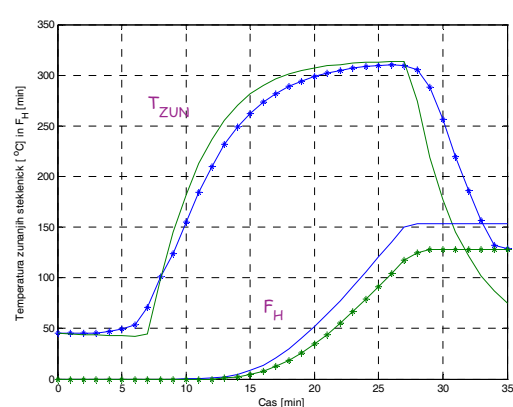
Slika 12-9- 250ml infuz. steklenička (sredinska)



Slika 12-10 - 250ml infuz. steklenička (robna)



Slika 12-11- 250ml injek. steklenička (sredinska)



Slika 12-12 - 250ml injek. steklenička (robna)

Iz rezultatov lahko zaključimo, da se pri temperaturnih profilih, ki se dobro ujemajo, ujemata tudi izmerjena in izračunana poteka faktorja F_H . Že majhne razlike med temperaturnima profiloma pa lahko povzročijo precejšnje odstopanje med faktorjema F_H , še posebno, če so te razlike dolgotrajne. To se zelo lepo vidi na primeru 250ml infuzijske stekleničke (sliki 12-9 in 12-10), kjer se poteka temperatur ne razlikujeta močno, vendar je ta razlika konstantna precej časa. Ker je faktor F_H integralski faktor, se vse te majhne razlike seštevajo in rezultat je razumljiv.

V tabeli 12-1 smo zbrali vrednosti faktorja F_H ob koncu simulacijskega teka. Poleg končnih vrednosti smo prikazali še razliko (v odstotkih) med izmerjeno končno vrednostjo faktorja F_H in izračunano končno vrednostjo faktorja F_H .

Tabela 12-1 – Primerjava izmerjenih in izračunanih končnih vrednosti faktorja F_H

Zap.št.	Steklenička		Končna vrednost izmerjenega faktorja F_H	Končna vrednost izračunanega F_H	Razlika med izračunano in izmerjeno končno vrednostjo faktorja F_H [%]
1	50ml infuzijska	Sredinska	86,3	101,6	17,7
2		Robna	121	139,2	15
3	50ml injekcijska	Sredinska	72,7	76,5	5,22
4		Robna	122,5	116,78	-4,66
5	100ml infuzijska	Sredinska	70	64,99	-7,15
6		Robna	93,5	114,16	22
7	100ml injekcijska	Sredinska	80,3	78,58	-2,14
8		Robna	126,5	127,56	0,83
9	250ml infuzijska	Sredinska	580,7	619,15	6,62
10		Robna	568,5	657,15	15,6
11	250ml infuzijska	Sredinska	126,7	92,1	-27,3
12		Robna	128	153,38	19,5

Seveda nam ujemanje končnih vrednosti faktorja F_H ne poda celotne informacije o ujemanju potekov temperatur. Na odstopanje v končni vrednosti faktorja F_H pri višjih temperaturah močno vplivajo že majhna odstopanja v vrednostih med izmerjenim in izračunanim potekom faktorja F_H . Večje razlike med izmerjenim in izračunanim faktorjem F_H pri nizkih temperaturah pa le malo doprinesejo k razliki končnih vrednosti faktorja F_H . Vendar pa končno vrednost faktorja F_H zelo pogosto uporabljamo za ocenjevanje delovanja sterilizacijskega tunela. Zato dobro oz. slabo ujemanje vrednosti faktorja F_H pri vrednotenju modela ni zanemarljiv podatek.

13. Optimizacija parametrov delovanja tunela

Pri redni proizvodnji sterilnih farmacevtskih oblik je eden od parametrov delovanja tunela predstavljeni faktor F_H , ki govori o kakovosti procesa termične obdelave stekleničk, ki jih steriliziramo in depirogeniramo. V Krki, d.d. je bil sprejet interni standard, da je za uspešno sterilizacijo in depirogenizacijo potrebno doseči vrednost faktorja F_H vsaj 30.

Iz prikazanih simulacijskih tekov v prejšnjem poglavju lahko zaključimo, da sterilizacijski tunel pri vseh formatih stekleničk to zahtevo dosega in celo krepko presega. Ker je bil eden od ciljev modeliranja in simulacije temperaturnih razmer v sterilizacijsko-depirogenizacijskem tunelu tudi optimizacija parametrov delovanja tunela, smo s pomočjo simulacij na modelu skušali najti parametre delovanja tunela, ki bi sicer zagotovili ustrezno delovanje tunela, ne bi pa toliko prekoračili zahtevane vrednosti faktorja F_H .

Optimizacije smo se lotili glede na dva kriterija. Ker je pri vsaki proizvodnji vedno želja po čim večji kapaciteti strojev, smo kot prvi kriterij optimizacije izbrali hitrost transportnega traku sterilizacijskega tunela. Pri fiksni širini tunela je namreč možno večjo kapaciteto doseči samo z višanjem hitrosti transporta. Preverili smo za vsak format stekleničk, koliko je največja hitrost transportnega traku, ki še zagotavlja $F_H > 30$.

Drugi kriterij pa je povezan z običajno tudi pogosto zahtevo v proizvodnji, namreč z varčevanjem z energijo. Ker je pri sterilizacijskem tunelu gretje pravzaprav največji porabnik električne energije, smo preverili, katera temperatura zraka, s katerim grejemo stekleničke v sterilizacijski coni, je tista, ki pri določeni steklenički še zagotavlja $F_H > 30$. Pri tem pa smo hitrost transportnega traku vrnil na vrednost, kot je bila pri osnovnih pogojih delovanja.

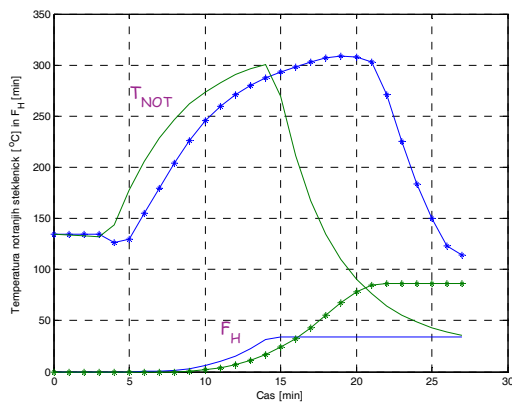
Vrednosti ostalih konstant in parametrov modela smo pustili takšne, kot smo jih definirali v podpoglavju 6.5.2 in kot smo jih izračunali v postopku optimizacije v podpoglavju 11.4

13.1 Optimizacija hitrosti transportnega traku

Pri optimizaciji hitrosti transportnega traku smo v modelu množili hitrost transportnega traku s korekcijskim faktorjem K_v . Ta faktor je bil seveda za vsak format stekleničke drugačen in sicer tak, da smo z njim dosegli vrednost faktorja F_H čim bliže, vendar nad vrednostjo 30.

Na slikah 13-1 do 13-12 so s polno črto prikazani izračunani poteki temperatur in faktorjev F_H , poleg njih pa so za orientacijo in nazornost prikazani še poteki temperatur in faktorja F_H , ki smo jih dobili z meritvami (krivulje, označene z "*"). Potek temperature sredinske stekleničke je označen z T_{NOT} , potek temperature robne stekleničke pa z T_{ZUN} .

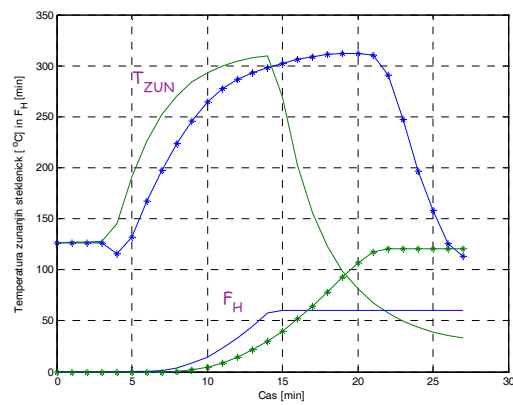
Ti rezultati kažejo, da bi za doseganje želene vrednosti faktorja F_H pri veliki večini stekleničk lahko dvignili hitrost transportnega traku za 25% - 40%. Izjema je seveda 250ml infuzijska steklenička, kjer je bila že osnovna meritev izvedena z mnogo prepočasnim transportnim trakom in je zato sedaj faktor korekcije hitrosti kar 3,75. Iz njenega simulacijskega teka pa lahko vidimo, da je tudi pri tej steklenički ustrezna vrednost faktorja F_H dosežena po približno dvajsetih minutah poti skozi sterilizacijski tunel.



Slika 13-1 - 50ml infuz. steklenička (sredinska)

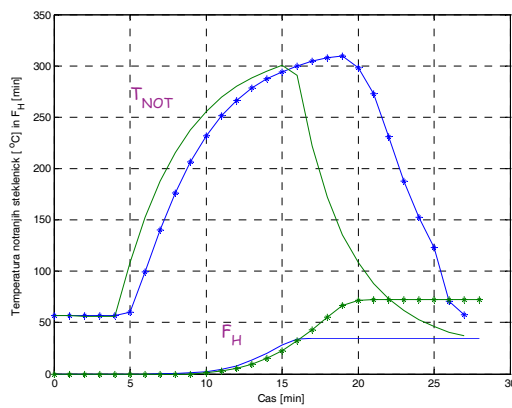
$$F_{H-not} = 33,7$$

$$K_V = 1,5$$



Slika 13-2 - 50ml infuz. steklenička (robna)

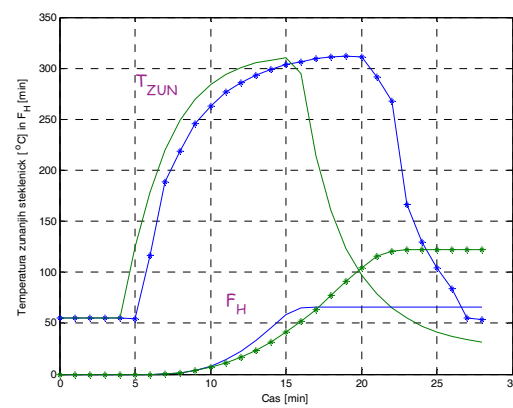
$$F_{H-zun} = 59,8$$



Slika 13-3 - 50ml injek. steklenička (sredinska)

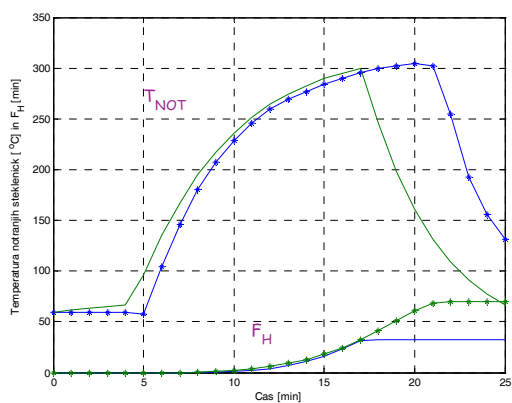
$$F_{H-not} = 34,53$$

$$K_V = 1,3$$



Slika 13-4 - 50ml injek. steklenička (robna)

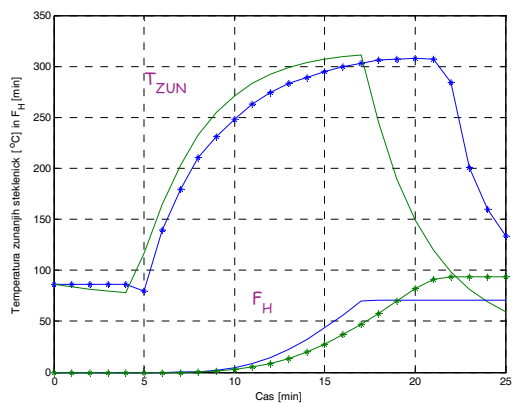
$$F_{H-zun} = 65,52$$



Slika 13-5 - 100ml infuz. steklenička (sredinska)

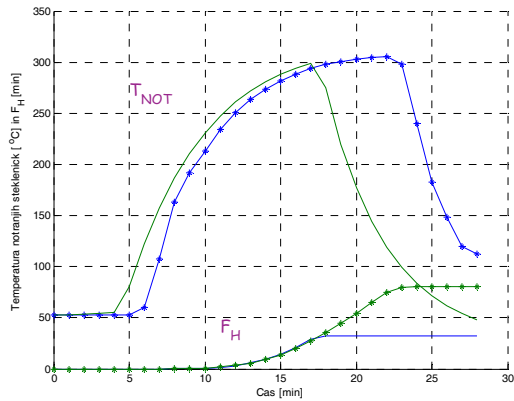
$$F_{H-not} = 32,12$$

$$K_V = 1,25$$



Slika 13-6 - 100ml infuz. steklenička (robna)

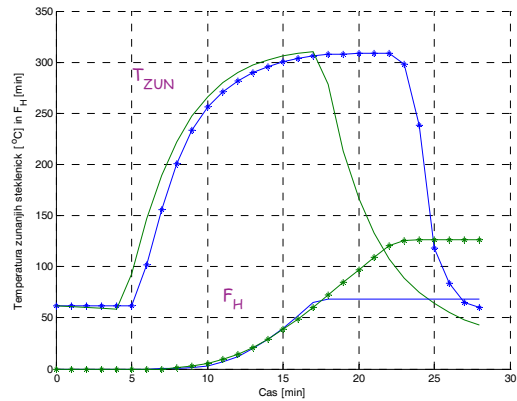
$$F_{H-zun} = 70,7$$



Slika 13-7 - 100ml injek. steklenička (sredinska)

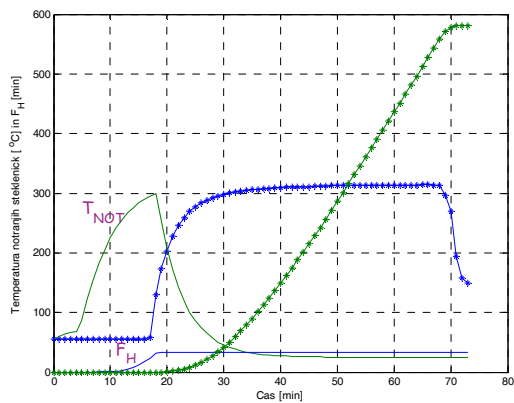
$$F_{H-not} = 32,4$$

$$K_V = 1,3$$



Slika 13-8 - 100ml injek. steklenička (robna)

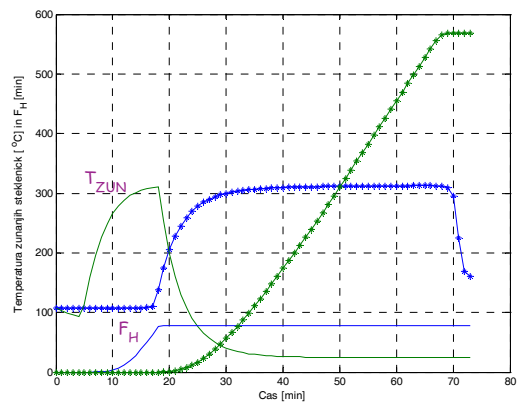
$$F_{H-zun} = 68,42$$



Slika 13-9- 250ml infuz. steklenička (sredinska)

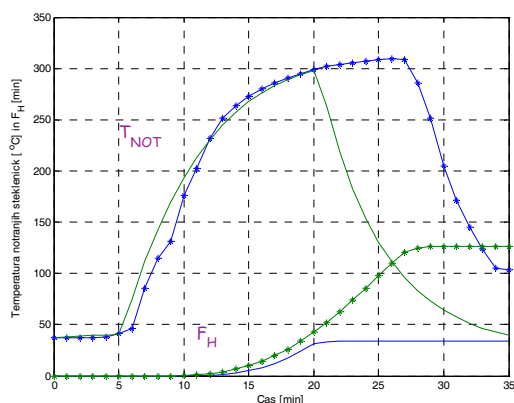
$$F_{H-not} = 33,28$$

$$K_V = 3,75$$



Slika 13-10 - 250ml infuz. steklenička (robna)

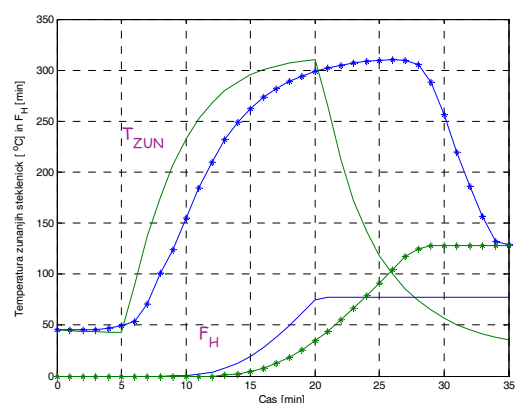
$$F_{H-zun} = 77,5$$



Slika 13-11- 250ml injek. steklenička (sredinska)

$$F_{H-not} = 33,7$$

$$K_V = 1,35$$



Slika 13-12 - 250ml injek. steklenička (robna)

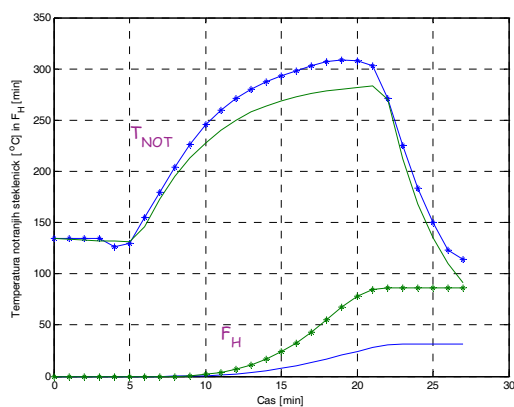
$$F_{H-zun} = 77,01$$

13.2 Optimizacija temperature zraka v sterilizacijski coni

Pri optimizaciji temperature zraka v sterilizacijski coni tunela smo ponavljali simulacijske teke in pri vsakem nekoliko znižali vrednost temperature zraka v sterilizacijski coni. Začeli smo pri osnovni vrednosti $T_{\text{steril-cone}} = 320^{\circ}\text{C}$, kolikor smo jo imeli tudi med modeliranjem in optimizacijo modela, nato pa smo to vrednost zmanjševali toliko časa, da se je eden od faktorjev F_H (za zunanjo ali za notranjo stekleničko) spustil blizu vrednosti 30, a sta še vedno bila oba faktorja F_H nad vrednostjo 30.

Na slikah od 13-13 do 13-24 so s polno črto prikazani izračunani poteki temperatur in faktorjev F_H , poleg njih pa so za orientacijo in nazornost prikazani še poteki, temperatur in faktorja F_H , ki smo jih dobili z meritvami (krivulje, označene z "*"). Potek temperature sredinske stekleničke je označen z T_{NOT} , potek temperature robne stekleničke pa z T_{ZUN} .

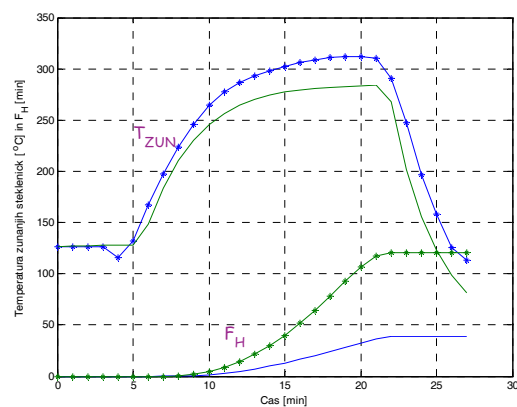
Vidimo lahko, da je mogoče pri vseh stekleničkah spustiti vrednost temperature zraka v sterilizacijski coni in to za 20°C do 30°C . Izjema je seveda zopet 250ml infuzijska steklenička, ker smo zaradi (pre)dolgega časa zadrževanja stekleničke v sterilizacijski coni dobili rezultat, ki ga med redno proizvodnjo ne moremo direktno uporabiti. Pokaže pa, da moramo z zniževanjem temperature zraka sterilizacijske cone močno podaljšati zadrževalni čas stekleničk v sterilizacijski coni – to pomeni močno znižati hitrost transportnega traku in s tem kapaciteto polnilne linije.



Slika 13-13 - 50ml infuz. steklenička (sredinska)

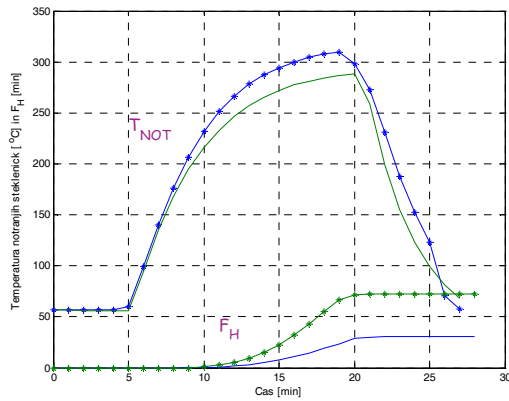
$$F_{H\text{-not}} = 31,12$$

$$T_{\text{steril-cone}} = 287^{\circ}\text{C}$$



Slika 13-14 - 50ml infuz. steklenička (robna)

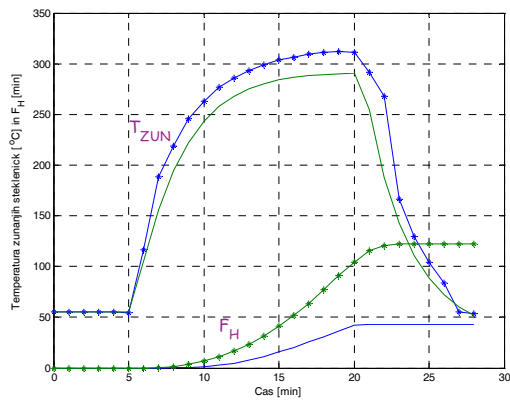
$$F_{H\text{-zun}} = 39,03$$



Slika 13-15 - 50ml injek. steklenička (sredinska)

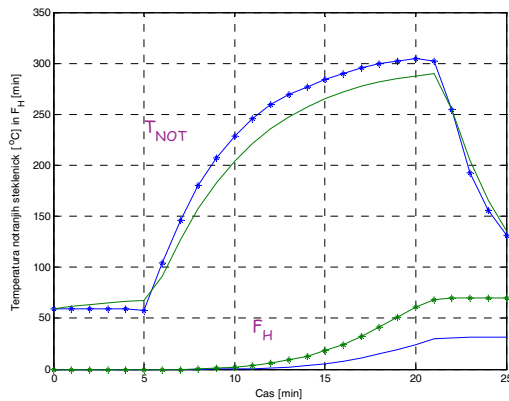
$$F_{H-not} = 30,28$$

$$T_{steril-cone} = 295^{\circ}\text{C}$$



Slika 13-16 - 50ml injek. steklenička (robna)

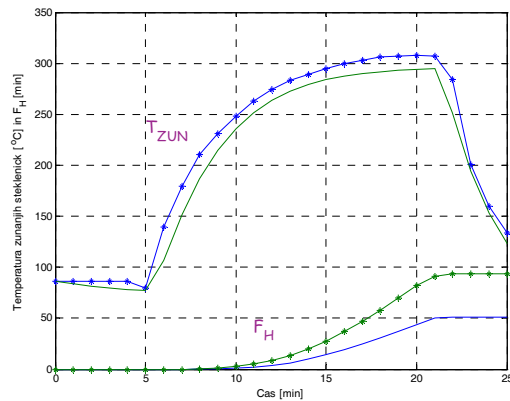
$$F_{H-zun} = 43,27$$



Slika 13-17 - 100ml infuz. steklenička (sredinska)

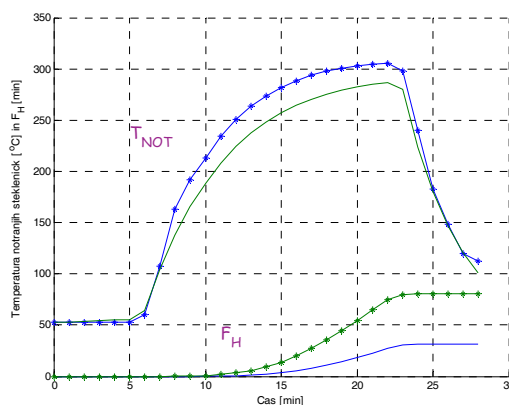
$$F_{H-not} = 31,16$$

$$T_{steril-cone} = 300^{\circ}\text{C}$$



Slika 13-18 - 100ml infuz. steklenička (robna)

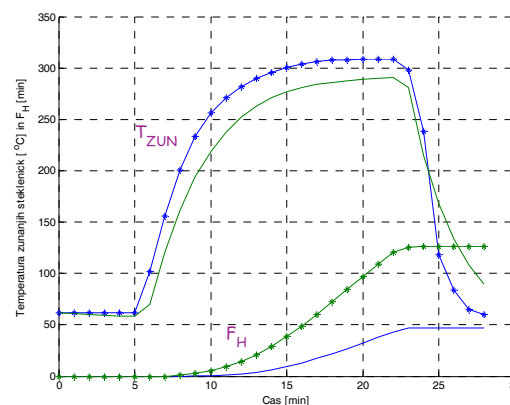
$$F_{H-zun} = 51,31$$



Slika 13-19 - 100ml injek. steklenička (sredinska) (robna)

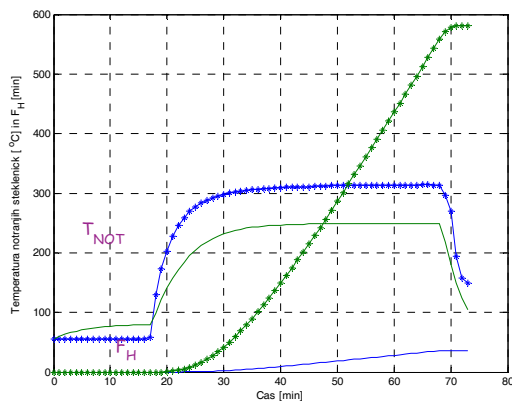
$$F_{H-not} = 31,24$$

$$T_{steril-cone} = 295^{\circ}\text{C}$$



Slika 13-20 - 100ml injek. steklenička

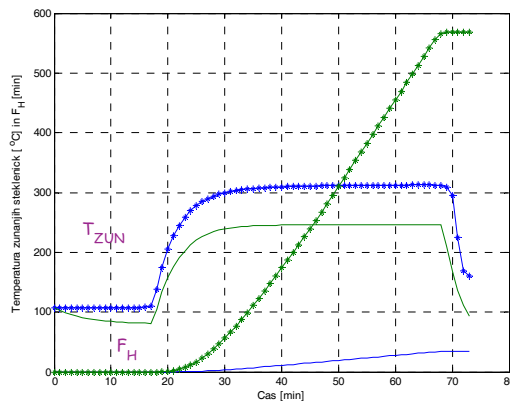
$$F_{H-zun} = 47,18$$



Slika 13-21- 250ml infuz. steklenička (sredinska) (robna)

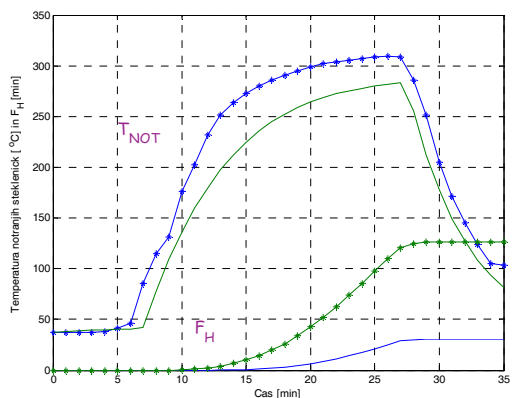
$$F_{H-not} = 35,92$$

$$T_{steril-cone} = 245^{\circ}\text{C}$$



Slika 13-22 - 250ml infuz. steklenička

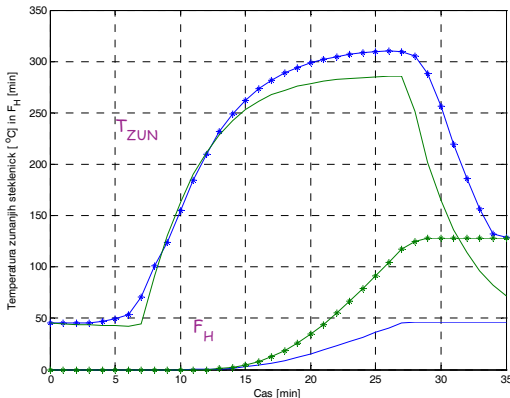
$$F_{H-zun} = 34,37$$



Slika 13-23- 250ml injek. steklenička (sredinska)

$$F_{H-not} = 30,43$$

$$T_{steril-cone} = 290^{\circ}\text{C}$$



Slika 13-24 - 250ml injek. steklenička (robna)

$$F_{H-zun} = 46,47$$

13.3 Uporaba optimiranih parametrov delovanja

Pri optimizaciji delovanja sterilizacijsko-depirogenizacijskega tunela smo se odločili za optimizacijo dveh parametrov delovanja, ki sta skoraj sama klicala po optimizaciji. To sta bila hitrost transportnega traku (ki neposredno vpliva na kapaciteto polnilne linije) in temperatura zraka v sterilizacijski coni (ki je neposredno povezana z energetsko bilanco polnilne linije).

Pri optimizaciji se je pokazalo, da je brez rizika za kakovost procesa sterilizacije in depirogenizacije možno dvigniti hitrost transportnega traku za 20% - 30%, pač odvisno od formata stekleničke. Pri proizvodni kapaciteti polnilne linije, ki znaša ca. 2500 stekleničk na uro, bi to lahko pomenilo vsako uro dodatnih 600 proizvedenih stekleničk ali skrajšanje časa polnitve ene serije iz trenutnih štirih ur na cca. 3,5 ure. Seveda ni vedno in v vsakem primeru sterilizacijski tunel tisti, ki predstavlja ozko grlo polnilne linije. V nekaterih primerih je to polnilni stroj, saj so nekateri izdelki takšni, da zahtevajo nizke hitrosti polnjenja. To so izdelki

z večjo viskoznostjo in gostoto ali izdelki, ki se med polnjenjem močno penijo. Za izdelke, ki imajo podobne fizikalne lastnosti kot voda, pa je povečanje hitrosti transportnega traku vsekakor možno izkoristiti.

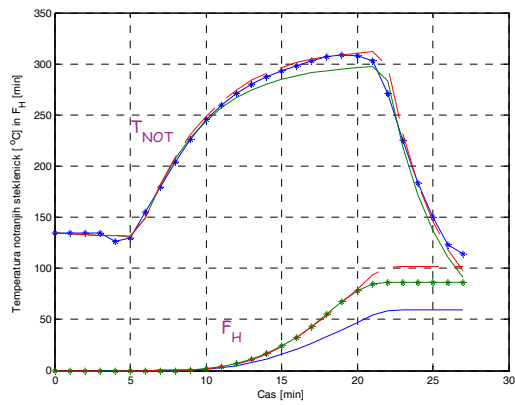
Pri optimizaciji temperature zraka v sterilizacijski coni se je pokazalo, da zniževanje vrednosti temperature zelo hitro vpliva na padec vrednosti faktorja F_H . To pomeni, da vrednost temperature lahko relativno malo znižamo, če želimo še vedno izpolnjevati postavljeni pogoj za sterilizacijo in depirogenizacijo. Tako majhno znižanje temperature pa ne predstavlja velikega prihranka energije, ki je potrebna za segrevanje stekleničk, še posebno v industrijskem merilu ne.

Glede na zgoraj povedano ocenjujemo, da je za nadaljnje delo in aplikacijo v proizvodnji primerna predvsem optimizacija hitrosti transportnega traku. Zaradi specifičnosti farmacevtske proizvodnje pa aplikacija višje hitrosti transportnega traku nikakor ni možna čez noč. Sterilizacijsko depirogenizacijski tunel lahko deluje v liniji za proizvodnjo sterilnih farmacevtskih oblik samo v primeru, da so vsi bistveni parametri njegovega delovanja validirani. To pomeni, da je potrebno vsako spremembo bistvenega parametra (parametra, ki bi lahko vplival na kakovost izdelka), speljati preko t.i. "kontrolne spremembe". Ta postopek zahteva predlog spremembe, predhodno odobritev spremembe, izvajanje validacijskih meritev na tunelu, s katerimi dokažemo, da sprememba nima negativnega vpliva na kakovost izdelka, nato sledi končna odobritev spremembe in šele nato dejanska aplikacija spremembe. Tako je za spremembo vrednosti bistvenega parametra potrebno vložiti kar precej časa in truda, za katerega pa mislimo, da je v našem primeru vsekakor upravičen.

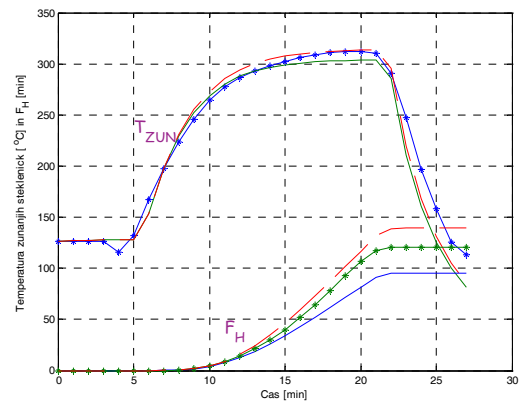
13.4 Simulacija okvare IR-grelcev

Da bi preverili, kako se model obnaša ob okvari IR-grelcev, smo izvedli simulacijo, kjer smo za parametre uporabili enake vrednosti, kot smo jih izračunali z optimizacijo z metodo simpleksov (glej podpoglavje 11.4), le da smo temperaturo IR-grelcev postavili na vrednost 273K. To pomeni, da IR-grelci ne grejejo več transportnega traka, ki ga sedaj segreva samo še vroč zrak, ki piha skozenj.

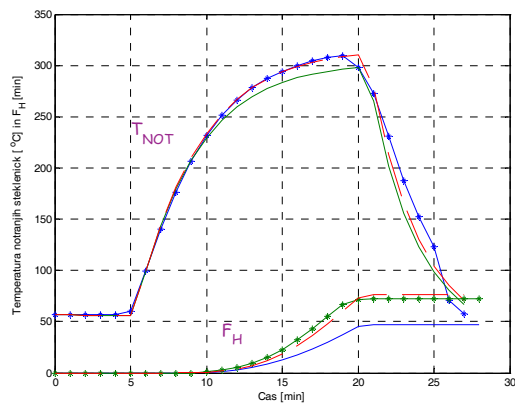
Rezultati simulacij so prikazani na slikah 13-25 do 13-36. Prikazana je primerjava med potekom temperatur, kot smo jih dobili z meritvami (krivulje, označena z "*") in potekom izračunanih temperatur ("gladke" krivulje), kjer smo predpostavili okvaro IR-grelcev. Za boljšo predstavo, kaj pomeni okvara IR-grelcev so na slikah s črtkano črto prikazani tudi izračunani poteki temperatur, kjer so IR-grelci normalno delovali. Potek temperature sredinske stekleničke je označen z T_{NOT} , potek temperature robne stekleničke pa z T_{ZUN} .



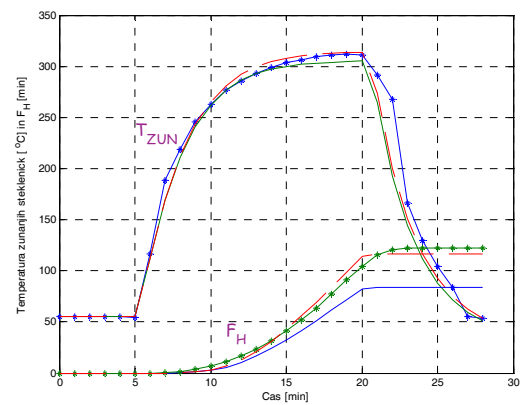
Slika 13-25 - 50ml infuz. steklenička (sredinska)



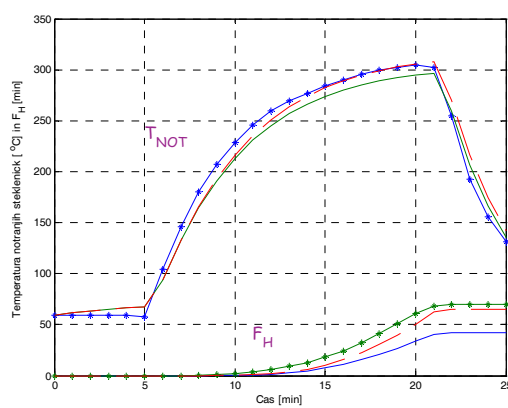
Slika 13-26 - 50ml infuz. steklenička (robna)



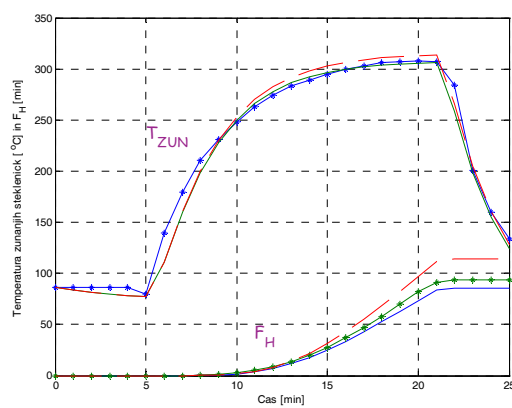
Slika 13-27 - 50ml injek. steklenička (sredinska)



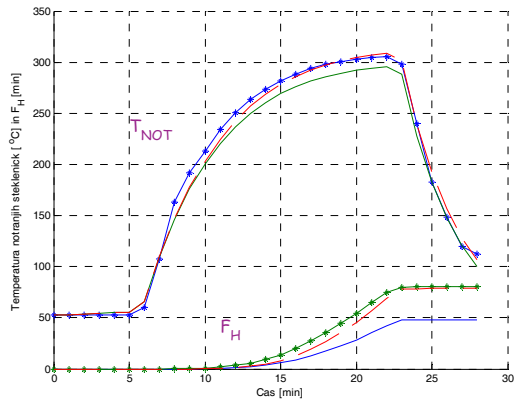
Slika 13-28 - 50ml injek. steklenička (robna)



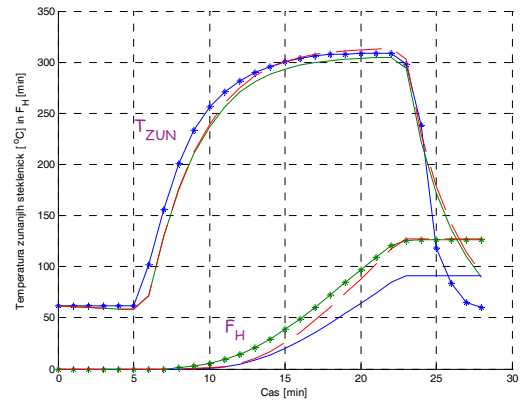
Slika 13-29 - 100ml infuz. steklenička (sredinska)



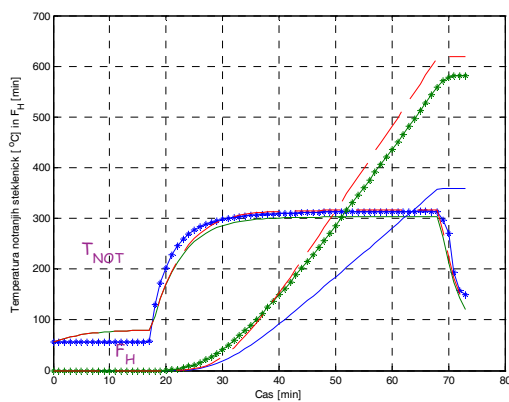
Slika 13-30 - 100ml infuz. steklenička (robna)



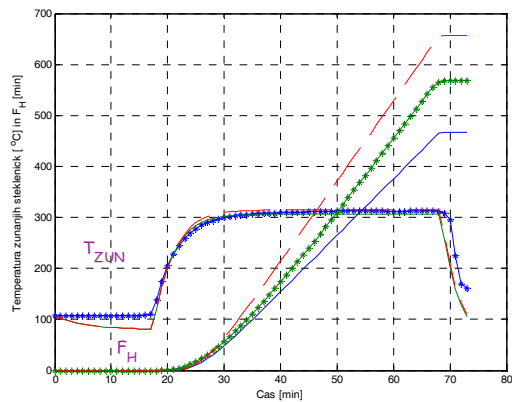
Slika 13-31 - 100ml injek. steklenička (sredinska)



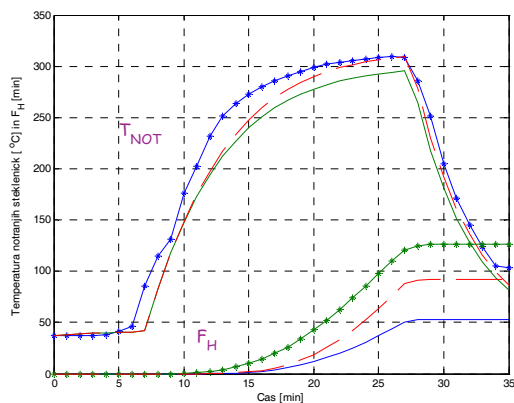
Slika 13-32 - 100ml injek. steklenička (robna)



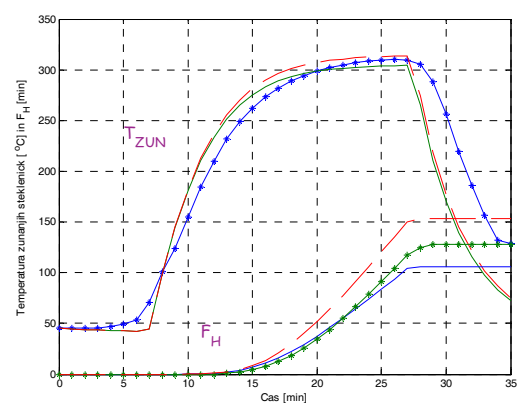
Slika 13-33- 250ml infuz. steklenička (sredinska)



Slika 13-34 - 250ml infuz. steklenička (robna)



Slika 13-35- 250ml injek. steklenička (sredinska)



Slika 13-36 - 250ml injek. steklenička (robna)

Vpliv okvare IR-grelcev je morda še najbolj očiten iz podatkov o končnih vrednostih faktorja F_H , ki so zbrani v tabeli 13-1.

Tabela 13-1 – Pregled vrednosti faktorja F_H ob okvari IR-grelcev

Zap.št.	Steklenička		Končna vrednost izmerjenega faktorja F_H	Končna vrednost izračunanega F_H brez okvare IR-grelcev	Končna vrednost izračunanega F_H z okvarjenimi IR-grelci	Razlika končnih vrednosti F_H brez in z okvaro IR-grelcev [%]
1	50ml infuzijska	Sredinska	86,3	101,6	58,9	42,02
2		Robna	121	139,2	95,67	31,27
3	50ml injekcijska	Sredinska	72,7	76,5	47,14	38,37
4		Robna	122,5	116,78	84	28
5	100ml infuzijska	Sredinska	70	64,99	42,49	34,6
6		Robna	93,5	114,16	85,72	24,91
7	100ml injekcijska	Sredinska	80,3	78,58	47,9	39
8		Robna	126,5	127,56	91,44	28,31
9	250ml infuzijska	Sredinska	580,7	619,15	358,73	42
10		Robna	568,5	657,15	466,5	29,01
11	250ml infuzijska	Sredinska	126,7	92,1	52,72	42,75
12		Robna	128	153,38	106,17	30,78

Iz tabele 13-1 lahko razberemo, da okvara IR-grelcev povzroči v povprečju okoli 35% znižanje vrednosti faktorja F_H . V primeru, ko sterilizacijski tunel deluje s parametri, katerih vrednost zagotavlja dovolj velike vrednosti faktorja F_H (torej vrednosti, precej večje od 30), to ni problematično. Če pa uporabimo vrednosti parametrov, izračunanih v podpoglavjih 13.1 in 13.2, pa lahko zelo hitro pridemo v situacijo, ko stekleničke ne bodo deležne ustrezne toplotne obdelave, saj bo v tej situaciji vrednost faktorja F_H padla pod 30. To pa nikakor ni sprejemljivo.

K sreči ima sterilizacijski tunel vgrajen nadzor nad delovanjem IR-grelcev. Ta nadzor ob okvari IR-grelcev sproži alarm in ustavi transportni trak sterilizacijskega tunela. V kolikor je tunel do takrat deloval z optimiranimi vrednostmi parametrov, bi sedaj imeli v proizvodnji možnost vrednosti teh parametrov popraviti na prejšnje vrednosti in dejansko nadaljevati s proizvodnjo.

14. Zaključek

V magistrskem delu smo predstavili sterilizacijski tunel za sterilizacijo in depirogenizacijo stekleničk v farmacevtski proizvodnji sterilnih izdelkov. Zanj smo izdelali termodinamični model, s katerim je mogoče simulirati potek temperature stekleničke, ki potuje skozi ta tunel. Razvili smo pravzaprav dva podobna modela, enega za stekleničko, ki potuje skozi tunel po robu transportnega traku in drugega za stekleničko, ki potuje skozi tunel po sredini transportnega traku. Model smo nato še dodatno izboljšali z optimizacijo nekaterih parametrov, ki smo jih definirali v simulacijskem modelu.

Model smo vrednotili s primerjavo med izračunanimi (simuliranimi) poteki temperature in izmerjenimi poteki temperature za vseh šest različnih stekleničk, ki so v uporabi v proizvodnji. Na koncu smo preverili še ujemanje med "izmerjenim" in "izračunanim" (oz. "simuliranim") faktorjem F_H , ki je zelo pogosto uporabljan parameter pri ocenjevanju performans sterilizacijskih in depirogenizacijskih tunelov.

Primerjava med izmerjenimi in simuliranimi poteki temperatur je pokazala, da je model zadosti dober, da lahko z njegovo pomočjo in ob upoštevanju fizikalnih parametrov stekleničk dokaj dobro napovedujemo potek temperature stekleničke pri potovanju skozi sterilizacijski tunel. Ujemanje med izmerjenim in simuliranim potekom temperature ni pri nobeni steklenički idealno, vendar se moramo zavedati, da že same meritve precej motijo razmere v tunelu, poleg tega pa so izmerjeni poteki temperatur bili dejansko aritmetična sredina meritev na posameznih kanalih. Oblika simuliranega poteka temperature dokaj lepo sledi izmerjenemu poteku, se pa v nekaterih primerih od njega oddalji za nekoliko stopinj, kar pa ni kritično glede uporabnosti modela.

Pri primerjavi med izmerjenim in simuliranim faktorjem F_H se je lepo pokazalo, da se faktorja ujemata tam, kjer se ujemajo tudi poteki temperatur. Pokazalo pa se je tudi, da lahko relativno majhne spremembe v temperaturi, ki pa so prisotne dlje časa, močno spremenijo končno vrednost faktorja F_H . Ker ta faktor govori o kakovosti sterilizacije in depirogenizacije stekleničk, ki potujejo skozi tunel, je lahko razumljivo, da se vse napake meritev in regulacij, ki bi lahko zmanjševale vrednost tega faktorja med redno proizvodnjo, obravnavamo kot kritične napake.

Izvedli smo tudi optimizacijo parametrov delovanja sterilizacijsko depirogenizacijskega tunela in videli, da lahko brez rizika za kakovost izdelka dvignemo kapaciteto samega tunela za 20% - 30%, medtem ko smo ocenili, da znižanje temperature zraka v sterilizacijski coni ne prinese dovolj prihranka energije, da bi se izplačalo sprožiti verigo "kontrolne spremembe" za spremembo vrednosti tega parametra. Na drugi strani pa ocenjujemo, da 20% - 30% povečanje kapacitete sterilizacijskega tunela predstavlja dovolj veliko izboljšavo, da bi se "kontrolna sprememba" vsekakor izplačala.

Na koncu smo preverili še, kako se model sterilizacijskega tunela obnaša ob okvari IR-grelcev. Primerjali smo poteke temperatur in poteke faktorja F_H pri delujočih in pri okvarjenih IR-grelcih in opazili v povprečju približno 35% zmanjšanje končne vrednosti faktorja F_H .

Ne glede na implementacijo optimiranih parametrov delovanja tunela pa se je pokazalo, da je takšna optimizacija in iskanje optimalnih parametrov delovanja neprimerno bolj enostavna s simulacijami z modelom, kot pa s testiranjem na dejanski proizvodni opremi.

15. Literatura

- [1] Borut Zupančič, Rihard Karba. *Simulacija dinamičnih sistemov*, Fakulteta za elektrotehniko in računalništvo, Univerza v Ljubljani, Založba FER, 1995.
 - [2] Rihard Karba. *Modeliranje procesov*, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, 1999.
 - [3] Kraut Bojan. *Strojniški priročnik*, šesta izdaja, 1981.
 - [4] Oprešnik Miran. *Termodinamika*, Fakulteta za strojništvo, Univerza v Ljubljani, 1987.
 - [5] Koloini Tine. *Prenos toplote in snovi*, FNT, Univerza v Ljubljani, 1993.
 - [6] EC Guide to Good Manufacturing Practice, Volume 4 Revision to Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, Brussels, May 2003.
 - [7] Rudolf Kladnik. *Osnove fizike, 2.del*, Državna založba Slovenije, 1988.
 - [8] *Matlab. The Language of Technical Computing, Version 7*, The MathWorks Inc, 2005.
 - [9] Simulink. *Simulink, User's Guide*. The MathWorks Inc., 2005.
 - [10] *Matlab. Optimisation Toolbox, User's Guide, Version 2*, The MathWorks Inc., 2005.
 - [11] Drago Matko. *Identifikacije*. Fakulteta za elektrotehniko in računalništvo, Univerza v Ljubljani, Založna FER, 1992.
 - [12] B.H.Sweet, J.F.Huxsoll. *Depyrogeneration by Dry Heat*. Parenteral Drug Association, inc., Technical Report No.7, Depyrogeneration.
 - [13] Laurie B Colman, Gayle D.Heffernan. *Validation of Pharmaceutical Processes, Dry-Heat Sterilization and Depyrogeneration*. Marcel Dekker, inc., 1999.
 - [14] *SHT42, 4002080 – Technical documentation*. inova pharma systems GmbH, 2003.
 - [15] D.Matko, R.Karba, B.Zupančič. *Simulation and Modelling of Continuous Systems, A Case Study Approach*. Prentice Hall International Series in System and Control Engineering, Faculty of Electrical and Computer Engineering, University of Ljubljana, Slovenia, 1992.
 - [16] W.F.Hughes, J.A.Brighton, *Theory and Problems of Fluid Dynamics*, Schaum's Outline Series, McGraw-Hill, 1967.
-

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelal samostojno, pod vodstvom mentorice dr.Maje Atanasijević-Kunc. Izkazano pomoč drugih sodelavcev sem v celoti navedel v zahvali.

Aleš Knoll
