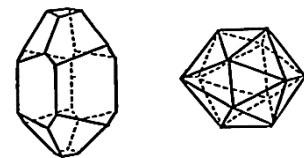




ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ | Σχολή Χημικών Μηχανικών

Τομέας Ανάλυσης, Σχεδιασμού και Ανάπτυξης Διεργασιών και Συστημάτων

**Διπλωματική Εργασία | Μαριέττα Μεταλληνού**



**Μαθηματική Μοντελοποίηση της διάσπασης σωματιδίων  
μέσω Ισοζυγίων Πληθυσμών**

**Η επίδραση του τύπου διάσπασης στην απορακεμοποίηση Viedma**

*Επιβλέπων Καθηγητής* | Ανδρέας Μπουντουβής



### *Ευχαριστίες*

*Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Επιβλέποντα Καθηγητή Ανδρέα Μπουντουβή που με εμπιστεύτηκε και μου έδωσε την ευκαιρία να πραγματοποιήσω τη Διπλωματική μου εργασία στο συγκεκριμένο θέμα. Επιπλέον θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την ενθάρρυνση και τη βοήθεια που μου παρείχε κατά την περίοδο εκπόνησης της Εργασίας.*

*Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω και προς τον Επίκουρο Καθηγητή Μιχάλη Καβουσανάκη για τη γνώση που μου μετέδωσε, ιδιαίτερα στο υπολογιστικό μέρος της Διπλωματικής, και για το χρόνο που αφιέρωσε για να με κατευθύνει σε σχέση με τα προβλήματα που αντιμετώπιζα.*

*Επιπλέον, είμαι ευγνώμων στον υποψήφιο διδάκτορα Αντώνη Φυτόπουλο, ο οποίος με βοήθησε να κάνω τα πρώτα μου βήματα στο νέο για εμένα αυτό θέμα και βρισκόταν δίπλα μου καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της Διπλωματικής Εργασίας με διάθεση να με συμβουλευσει και να μοιραστεί μαζί μου τις γνώσεις που είχε αποκτήσει μετά από πολυετή μελέτη του ζητήματος της διάσπασης σωματιδίων.*

*Τέλος, με την ολοκλήρωση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας και με διάθεση αναπόλησης της φοιτητικής μου ζωής, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνάντησα, εντός και εκτός της Σχολής, και έδωσαν το στίγμα τους στην πορεία αυτών των χρόνων.*



## Abstract

Our organisms are enantioselective. This means that enantiomers of the same compound can have different effects in our bodies. As most circulated drugs are based on chiral APIs, it is crucial to study the biological activity of each enantiomer and develop methods to separate the latter economically in an industrial scale. In 2005, in one of his experiments, Spanish scientist C. Viedma stumbled upon a new mechanism according to which one enantiomer would be transformed to its mirror-image during the crystallization of a racemic mixture. This new mechanism was later named Viedma ripening and led the way to the development of a new process for deracemization of enantiomers through crystallization in which no material is wasted. The process of Viedma ripening is very sensitive to the different mechanisms that take place during crystallization and especially to crystal breakage. The latter is a prerequisite for Viedma ripening, while breakage rates and the way in which crystals break determine the extent of deracemization as well as its rates. Consequently, it is essential to model crystal breakage in order to understand and predict the behavior of systems undergoing Viedma ripening. The sub-processes of crystallization are commonly modelled using Population Balances (PBs). PBs are partial integro-differential equations that can be solved analytically only in rare, simplified cases that fail to describe realistic systems. Hence, computational methods are used for the solution of such problems. In the present thesis, the computational software used is Comsol Multiphysics 5.3, which is based on the finite element method.

As part of the thesis, three problems related to modeling crystal breakage were investigated. The first problem (Problem 1) aims at the development of a benchmark model for crystal breakage in Comsol. Comparison of the model solution with the analytical solution of the breakage PB showed that the two solutions are very close. For the second problem (Problem 2) a process of parameter fitting was developed, that derives breakage rate parameters from particle size distribution data. This was done by linking Comsol with Matlab and creating an optimization routine for parameter estimation. Finally, the purpose of Problem 3 is the creation of a realistic breakage model for  $\text{KNO}_3$  crystals dispersed in toluene that undergo ultrasound facilitated breakage. The realistic model developed fails to quantitatively match the respective literature findings. The reasons that cause the deviation between the realistic model results and the literature distributions for the same problem is investigated.

The thesis starts with a theoretical review of matters involved in the problem of modeling crystal breakage and in the process of Viedma ripening. The three problems under investigation are then presented and the results are explained.

## Πίνακας περιεχομένων

<b>1</b>	<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Θεωρητική Ανασκόπηση .....</b>	<b>9</b>
	<i>Εναντιομερή .....</i>	<i>9</i>
	Ισομερή .....	9
	Χειρομορφισμός και Εναντιομέρεια.....	10
	Η χειρομορφία στη Φαρμακευτική .....	12
	Μέθοδοι Διαχωρισμού Εναντιομερών .....	14
	<i>Κρυστάλλωση.....</i>	<i>17</i>
	Κρύσταλλοι και κρυσταλλογραφικά συστήματα.....	17
	Κινούσα δύναμη κρυστάλλωσης και βασικές παράμετροι .....	20
	Οι παράλληλες δράσεις στον κρυσταλλωτήρα .....	23
	Πυρήνωση (Nucleation) .....	23
	Ανάπτυξη (Growth) .....	25
	Συσσωμάτωση (Agglomeration).....	26
	Διάσπαση σωματιδίων (Breakage).....	26
	Κρυστάλλωση με υπερήχους και βελτίωση της ΚΜΣ .....	27
	<i>Μοντελοποίηση της διάσπασης των κρυστάλλων.....</i>	<i>31</i>
	Σημασία μοντελοποίησης της διάσπασης των κρυστάλλων στην απορακεμοποίηση Viedma.....	31
	Ο μηχανισμός ωρίμανσης Viedma .....	31
	Επίδραση του τύπου διάσπασης στην απορακεμοποίηση Viedma.....	34
	Μοντελοποίηση της διάσπασης σωματιδίων με Ισοζύγια Πληθυσμών .....	36
	Κατανομή μεγέθους σωματιδίων (ΚΜΣ) για διεργασίες διάσπασης.....	36
	Ισοζύγια πληθυσμών .....	38
	Το ισοζύγιο πληθυσμού για τη διάσπαση.....	40
	Εύρεση των ειδικών εξισώσεων για τη διάσπαση .....	41
	Η θυγατρική κατανομή διάσπασης (daughter distribution) .....	42
	Συχνότητα Διάσπασης .....	44
<b>3</b>	<b>Υπολογιστικές μέθοδοι .....</b>	<b>46</b>
	<i>Comsol Multiphysics.....</i>	<i>46</i>
	<i>Βασικές έννοιες βελτιστοποίησης (Matlab optimization) .....</i>	<i>49</i>
<b>4</b>	<b>Αποτελέσματα.....</b>	<b>52</b>
	<i>Πρόβλημα 1: Κατασκευή πρότυπου μοντέλου για τη διάσπαση σωματιδίων.....</i>	<i>53</i>

Περιγραφή σεναρίου διάσπασης σωματιδίων όπου οι εξισώσεις λύνονται και αναλυτικά ( <b>Πρόβλημα 1</b> ) .....	53
Αποτελέσματα Μοντέλου για τη Διάσπαση .....	55
Σύγκριση της αναλυτικής με την υπολογιστική λύση .....	55
Ποιοτική συμπεριφορά λύσης .....	58
<b>Πρόβλημα 2:</b> Ανάπτυξη Διαδικασίας Εύρεσης των Παραμέτρων του ειδικού ρυθμού διάσπασης .....	60
<b>Πρόβλημα 3:</b> Κατασκευή ρεαλιστικού μοντέλου διάσπασης στο Comsol.....	66
Ορισμός του προβλήματος .....	66
Παρουσίαση των αποτελεσμάτων και διερεύνηση της μορφής των λύσεων .....	68
Χρήση της διαδικασίας που αναπτύχθηκε στο <b>Πρόβλημα 2</b> για την εύρεση των παραμέτρων ρυθμού των υπολογιστικών ΚΜΣ του <b>Προβλήματος 3</b> .....	76
<i>Συμπεράσματα – Προτάσεις για μελλοντική έρευνα</i> .....	77
<b>5 Βιβλιογραφία</b> .....	<b>79</b>
<b>6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: Διαδικασία κατάστροφης και επιλογές επίλυσης του μοντέλου διάσπασης στο Comsol (Πρόβλημα 1)</b> .....	<b>81</b>
Διαδικασία κατάστροφης του Ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση στο Comsol.....	81
Υπολογισμός του όρου γέννησης σωματιδίων μεγέθους $n$ .....	81
Υπολογισμός της κατανομής μεγέθους σωματιδίων σε συνάρτηση με το χρόνο .....	84
Επιλογές επίλυσης του μοντέλου .....	85
<b>7 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2: Περιγραφή κώδικα για την εύρεση των παραμέτρων ειδικού ρυθμού διάσπασης μέσω σύζευξης Comsol και Matlab (Πρόβλημα 2)</b> .....	<b>88</b>

## Εισαγωγή

Το μεγαλύτερο ποσοστό των φαρμάκων που κυκλοφορούν βασίζονται σε **χειρόμορφες** ουσίες, ενώ πολλά από αυτά πωλούνται σαν ρακεμικά μίγματα. (Nguyen, He, & Pham-Huy, 2006) Η μεγάλη **επιλεκτικότητα** του ανθρώπινου οργανισμού ως προς τα διαφορετικά εναντιομερή καθιστά το διαχωρισμό μεταξύ των τελευταίων και τη μελέτη της διαφορετικής βιολογικής δράσης του καθενός από αυτά απαραίτητες προϋποθέσεις για την ασφαλή και στοχευμένη δράση των φαρμάκων. Το 2005 ανακαλύφθηκε από τον Ισπανό ερευνητή Cristobal Viedma ένας καινοτόμος τρόπος μετατροπής εναντιομερών μέσω **κρυστάλλωσης**, ο οποίος πέρα από τις νέες δυνατότητες που έδωσε σαν βιομηχανική διεργασία έριξε φως σε ένα νέο μηχανισμό για το **«σπάσιμο» της χειρικής συμμετρίας**, τη μετατροπή δηλαδή ενός εναντιομερούς από τη μια μορφή του στην κατοπτρική της. (Viedma, 2005) Η ανακάλυψη αυτή κατέρριψε τα μέχρι τότε προτεινόμενα θεωρητικά πρότυπα για την επίτευξη 100% εναντιοκαθαρότητας και ονομάστηκε **ωρίμανση Viedma** (Viedma ripening).

Η ωρίμανση Viedma επηρεάζεται άμεσα από τους μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα στη διεργασία της κρυστάλλωσης και ιδιαίτερα από τη **διάσπαση** των κρυστάλλων. Η τελευταία αποτελεί προϋπόθεση για την ωρίμανση Viedma, ενώ ο τρόπος διάσπασης των κρυστάλλων επηρεάζει το ρυθμό και τις αποδόσεις της απορακεμοποίησης. Είναι χρήσιμο λοιπόν, για την κατανόηση και πρόβλεψη της συμπεριφοράς συστημάτων που υφίστανται απορακεμοποίηση Viedma, να προτυποποιηθεί η διάσπαση των κρυστάλλων.

Ένας τρόπος μοντελοποίησης των μηχανισμών της κρυστάλλωσης είναι μέσω **ισοζυγίων πληθυσμών**. Τα ισοζύγια πληθυσμών μπορούν να προβλέψουν την εξέλιξη της **κατανομής των μεγεθών των κρυστάλλων** λαμβάνοντας υπόψιν τους τρόπους με τους οποίους τα σωματίδια αποκτούν διαφορετικά μεγέθη υπό την επίδραση των διαφορετικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην κρυστάλλωση. (Ramkrishna, 2000) Με αντίστροφο τρόπο, η παρακολούθηση της εξέλιξης της κατανομής μεγέθους σωματιδίων μέσω πειραμάτων, μπορεί να δώσει πληροφορίες για τους μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα στη διεργασία.



Τα ισοζύγια πληθυσμών έχουν τη μορφή ολοκληρωτικών-διαφορικών εξισώσεων και ως αποτέλεσμα αυτού η επίλυσή τους μπορεί να είναι αναλυτική μόνο σε πολύ σπάνιες απλοποιημένες περιπτώσεις, που όμως λόγω απλότητας αδυνατούν να περιγράψουν πραγματικά συστήματα. Έτσι, είναι απαραίτητη η χρήση αριθμητικών μεθόδων για την επίλυση των ισοζυγίων αυτών. Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Comsol Multiphysics, το οποίο βασίζεται στην μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων.

Στα πλαίσια της ΔΕ, έγινε διερεύνηση τριών προβλημάτων που σχετίζονται με την μοντελοποίηση της διάσπασης σωματιδίων. Το πρώτο πρόβλημα (**Πρόβλημα 1**) αφορά στην αριθμητική επίλυση ενός προτύπου (benchmark) μοντέλου για τη διάσπαση σωματιδίων στο Comsol. Το μοντέλο αυτό έχει αναλυτική λύση και η σύγκρισή της με την αριθμητική έδειξε ότι σχεδόν ταυτίζονται. Το δεύτερο πρόβλημα (**Πρόβλημα 2**) αποσκοπεί στην ανάπτυξη μιας αντίστροφης διαδικασίας, κατά την οποία με δεδομένα πειραματικές καμπύλες θα μπορούν να βρεθούν οι παράμετροι του ρυθμού διάσπασης που υπεισέρχονται στο Ισοζύγιο πληθυσμού. Με τη σύζευξη του μοντέλου Comsol με το Matlab μέσω του εργαλείου Livelink for Matlab και με χρήση κώδικα βελτιστοποίησης έγινε δυνατή η ακριβής εύρεση των παραμέτρων του ρυθμού διάσπασης από κατανομές μεγέθους σωματιδίων. Το αντικείμενο του τρίτου προβλήματος (**Πρόβλημα 3**) είναι η επίλυση ενός ρεαλιστικού μοντέλου για τη διάσπαση. Το μοντέλο αυτό μελετά ένα σύστημα σωματιδίων νιτρικού καλίου σε τολουένιο το οποίο υποβάλλεται σε διάσπαση με χρήση υπερήχων. Οι προβλέψεις του μοντέλου αυτού δεν ταυτίζονται με αυτές της βιβλιογραφίας και στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων διερευνάται η αδυναμία του ρεαλιστικού μοντέλου να αποτυπώσει τις αναμενόμενες κατανομές μεγέθους σωματιδίων.

Οι παράγραφοι που ακολουθούν ξεκινούν με την παρουσίαση των θεωρητικών ζητημάτων που εμπλέκονται στο πρόβλημα προς μοντελοποίηση. Στη συνέχεια παρουσιάζεται το υπολογιστικό μοντέλο, η διαδικασία που αναπτύχθηκε για την εύρεση των παραμέτρων ρυθμού και τέλος σχολιάζεται η συμπεριφορά του μοντέλου σε ρεαλιστικό σενάριο, όπου οι εξισώσεις γίνονται πιο σύνθετες.

## Θεωρητική Ανασκόπηση

### Εναντιομερή

#### Ισομερή

Σε ένα λειτουργικό μόριο στο χώρο διακρίνονται 3 επίπεδα οργάνωσης. Η περιεκτικότητα του μορίου σε άτομα καθορίζεται από το μοριακό τύπο. Η μόνη πληροφορία που μας δίνει ο τελευταίος είναι η σχετική συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων ατόμων στο μόριο. Ουσίες με τον ίδιο μοριακό τύπο (ισομερή) μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικό τρόπο σύνδεσης των ατόμων μεταξύ τους – για παράδειγμα διαφορετική σειρά χαρακτηριστικών ομάδων ή διαφορετικές διακλαδώσεις- και καλούνται συντακτικά ισομερή. Περισσότερη πληροφορία αντλείται από το συντακτικό τύπο, που μας δίνει μια εικόνα της διάταξης των ατόμων του μορίου στο διδιάστατο χώρο. Η δομή των ατόμων στον τρισδιάστατο χώρο καθορίζει τη στερεοχημεία των μορίων. Ουσίες με κοινό συντακτικό τύπο μπορούν να διαφοροποιηθούν μεταξύ τους ως προς τη στερεοχημεία τους και να αποκτήσουν διαφορετικές ιδιότητες. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται στερεοϊσομερή και μπορούν να χωριστούν σε εναντιομερή και διαστερομερή ανάλογα με τον τρόπο που διαφοροποιούνται μεταξύ τους τα μόρια στο στάδιο αυτό.

Όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο της ισομέρειας, τόσο λιγότερο διαφέρουν οι φυσικές ιδιότητες των ισομερών. Τα συντακτικά ισομερή είναι λιγότερο συγγενή από τα στερεοϊσομερή. Τις μικρότερες διαφορές παρουσιάζουν μεταξύ τους τα εναντιομερή, όπου η μόνη τους διαφορά από άποψη φυσικών ιδιοτήτων έγκειται στον τρόπο που στρέφουν το πολωμένο φως. Από άποψη μοριακής δομής, τα εναντιομερή έχουν μεταξύ τους τη σχέση ειδώλου αντικειμένου, και ονομάζονται χειρόμορφα, σε αναλογία με τα χέρια, που είναι μεταξύ τους κατοπτρικά είδωλα. (McMurry, 2013)

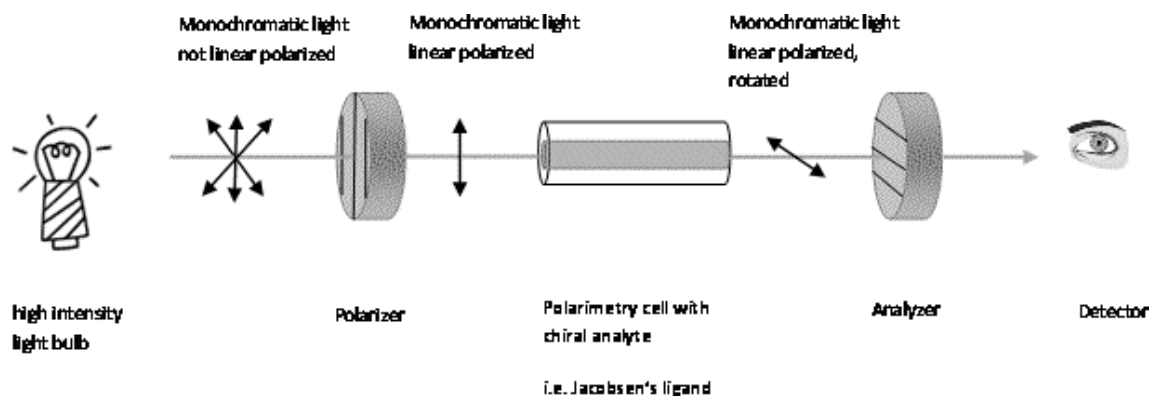
## Χειρομορφισμός και Εναντιομέρεια

Πρώτος ο Jean Baptiste Biot, στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα, παρατήρησε την ιδιότητα μερικών οργανικών διαλυμάτων να στρέφουν το επίπεδο πόλωσης του πολωμένου φωτός. Για πολλά χρόνια δεν υπήρξε ένδειξη, σε μοριακό επίπεδο που να δικαιολογεί το φαινόμενο αυτό. Ο Louis Pasteur το 1849, επιβεβαίωσε την ύπαρξη ζεύγους κρυστάλλων που στερεοχημικά είχαν μεταξύ τους τη σχέση ειδώλου αντικειμένου. Σε πειράματά του παρατήρησε ότι κατά την ανακρυστάλλωση αλάτων του τρυγικού οξέος σε χαμηλές θερμοκρασίες καθίζαναν δύο διακριτά είδη κρυστάλλων με την προαναφερθείσα ιδιότητα. Οι κρύσταλλοι αυτοί, που αργότερα ο Pasteur απομόνωσε, διέθεταν ταυτόσημες φυσικές ιδιότητες με τη μόνη τους διαφορά να είναι ο τρόπος αλληλεπίδρασης με το επίπεδο πολωμένο φως.

Ουσίες που μπορούν να εμφανίζουν στερεοϊσομερή μόρια, με στερεοχημική σχέση ειδώλου-αντικειμένου καλούνται χειρόμορφες, ενώ τα αντίστοιχα μόρια ονομάζονται εναντιομερή. Τα εναντιομερή έχουν την φυσική ιδιότητα να στρέφουν το επίπεδο του πολωμένου φωτός που διέρχεται από διαλύματά τους και ονομάζονται για το λόγο αυτό οπτικά ενεργά.

Ο Pasteur παρατήρησε ότι ενώ το αρχικό μίγμα που χρησιμοποίησε και περιείχε ίσες ποσότητες των δυο εναντιομερών κρυστάλλων δεν ήταν οπτικά ενεργό, διαλύματα της μίας ή της άλλης κρυσταλλικής δομής ήταν οπτικά ενεργά. Ορισμένα οπτικά ενεργά μόρια στρέφουν το πολωμένο φως με φορά αντίθετη αυτής των δεικτών του ρολογιού και ονομάζονται αριστερόστροφα (levorotary), ενώ εκείνα που το στρέφουν κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού ονομάζονται δεξιόστροφα (dextrorotary). Διαλύματα που περιέχουν και τα δύο εναντιομερή σε αναλογία 1:1 ονομάζονται ρακεμικά μίγματα και εμφανίζουν μηδενική οπτική στροφή, αφού οι επιμέρους οπτικές στροφές αλληλοεξουδετερώνονται.

Με τη βοήθεια του πολωσιμέτρου (Εικόνα 1) μπορεί κανείς να μετρήσει τη στροφή που προκαλεί ένα παρεμβαλλόμενο οπτικά ενεργό διάλυμα σε μία επίπεδη δέσμη φωτός.



Εικόνα 1 - Σχηματική απεικόνιση πολωσιμέτρου. Η γωνία πόλωσης υπολογίζεται περιστρέφοντας τον αναλυτή έως ότου να μπορεί να προσδιοριστεί το νέο επίπεδο πόλωσης. (McMurry, 2013)

Η στροφή του πολωμένου φωτός – ειδική στροφή- για δεδομένο οπτικά ενεργό διάλυμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση των οπτικά ενεργών μορίων στο διάλυμα και το μήκος κύματος του χρησιμοποιούμενου φωτός. Όσο περισσότερα τέτοια μόρια συναντήσει μία δέσμη φωτός τόσο περισσότερο θα αποπροσανατολιστεί. Για τη διάταξη λοιπόν του πολωσιμέτρου, η ειδική στροφή είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης του διαλύματος, του μήκους της κυψελίδας στην οποία περιέχεται το διάλυμα και του μήκους κύματος του φωτός. Η ειδική στροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν σταθερά επιτρέποντας τη σύγκριση μεταξύ ενώσεων αν η μέτρηση προτυποποιηθεί για ορισμένες συνθήκες. Στις συνθήκες αυτές το μήκος κύματος του φωτός είναι 589nm, το μήκος της κυψελίδας είναι 1 dm και η συγκέντρωση του δείγματος είναι 1 g/L. Με τη μέθοδο αυτή η ειδική στροφή υπολογίζεται ως εξής (McMurry, 2013):

$$[\alpha]_D = \frac{\text{παρατηρούμενη στροφή σε μοίρες}}{\text{μήκος κυψελίδας σε dm} \cdot \text{συγκέντρωση σε g/L}} = \frac{\alpha}{l \cdot D} \quad (1)$$

Για την ποσοτικοποίηση της οπτικής ενεργότητας στο φάσμα μεταξύ πλήρους συμμετρίας (σχέση συγκέντρωσης 1:1, ρακεμικά μίγματα) και πλήρους καθαρότητας, χρήσιμο είναι να οριστεί ο βαθμός εναντιομέρειας, ee%, (enantiomeric excess):

$$ee\% = 100 \cdot \frac{[\alpha]_{D\text{διαλύματος}}}{[\alpha]_{D\text{καθαρού εναντιομερούς}}} \quad (2)$$

ee%=100 σημαίνει ότι το διάλυμα περιέχει αποκλειστικά το ένα εναντιομερές.

Η ικανότητα των διαλυμάτων τους να στρέφουν το πολωμένο φως με διαφορετικό τρόπο, ήταν η αφορμή μελέτης των διαφορετικών ιδιοτήτων των χειρικών ουσιών. Σήμερα, οι δομικές και κατ' επέκταση λειτουργικές διαφορές μεταξύ εναντιομερών απαιτούν τον έλεγχο και σε πολλές περιπτώσεις το διαχωρισμό μεταξύ των τελευταίων. Αυτό έχει εφαρμογές μεταξύ άλλων και στη φαρμακευτική, όπως θα εξηγηθεί παρακάτω. Παρόλη την έρευνα, παραμένουν αναπάντητα ερωτήματα γύρω από τη σχέση των εναντιομερών μεταξύ τους – ερωτήματα που ακόμα σχετίζονται με την προέλευση της ζωής. (Wald, 1957)

### Η χειρομορφία στη Φαρμακευτική

Οι στερεοχημικές διαφορές μεταξύ των εναντιομερών είναι υπεύθυνες για τη διαφορετική συμπεριφορά των τελευταίων σε επιλεκτικά υποστρώματα, όπως είναι το ανθρώπινο σώμα. Το τελευταίο, μεταβολίζει καθένα από τα εναντιομερή μέσω διαφορετικού μονοπατιού και ως αποτέλεσμα, εναντιομερή της ίδιας ουσίας έχουν διαφορετική δράση. Ένα παράδειγμα που δείχνει την επιλεκτικότητα μεταξύ εναντιομερών σε βιολογικά συστήματα είναι η επικράτηση στη φύση της L- μορφής των αμινοξέων και της D- μορφής των σακχάρων.<sup>1</sup> (Wald, 1957)

Η ευαισθησία των βιολογικών διεργασιών στη στερεοχημεία των μορίων καθιστά τη μελέτη και τον έλεγχο του χειρομορφισμού πολύ σημαντικά στη φαρμακολογία, τοξικολογία, φαρμακοκινητική και βιοδιαθεσιμότητα. Ένα μεγάλο ποσοστό των διαθέσιμων φαρμάκων παγκοσμίως βασίζονται σε χειρόμορφες ουσίες, ενώ τα περισσότερα από αυτά είναι ρακεμικά μίγματα. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η

<sup>1</sup>Τα κεφαλαία L και D αναφέρονται στην διάταξη των μορίων στο χώρο και όχι στη φορά στρέψης του πολωμένου φωτός. Η τελευταία συμβολίζεται με l ή (+) για δεξιόστροφα μόρια και με d ή (-) για αριστερόστροφα μόρια.

τάση παρασκευής εναντιοκαθάρων φαρμάκων εφόσον η τελευταία μπορεί να δικαιολογηθεί από βελτιωμένες βιολογικές ιδιότητες των τελικών προϊόντων. Η τάση αυτή υποκινείται εν μέρει από αυστηρούς κανονισμούς από τους σχετικούς οργανισμούς. Καταστροφικές συνέπειες μη παρακολούθησης εναντιομερών φαρμάκων, με τη διασημότερη περίπτωση αυτή της θαλιδομίδης που ήταν υπεύθυνη για τερατογενέσεις στη δεκαετία του 1960, οδήγησαν στην υιοθέτηση αυστηρών κανονισμών για τα φάρμακα που βασίζονται σε χειρόμορφες ουσίες. (Agranat&Wainschtein, 2010)

Από φαρμακολογική άποψη, υπάρχουν 3 κατηγορίες ρακεμικών φαρμάκων με βάση τη σχετική φαρμακολογική αξία των επιμέρους εναντιομερών. Στην πρώτη κατηγορία το ένα εναντιομερές είναι βιοενεργό (eutomer). Τέτοια φάρμακα είναι κυρίως τα καρδιαγγειακά όπως είναι οι β- αναστολείς και οι ανταγωνιστές αντλίας νατρίου. Στους β- αναστολείς τα Ι-ισομερή είναι πολύ πιθανότερο να αναστείλουν τους β-αδρενοϋποδοχείς με έως και εκατονταπλάσια δραστικότητα. Οι β- αδρενοϋποδοχείς απαντώνται στους μύες της καρδιάς, στις αρτηρίες, τα νεφρά και άλλους ιστούς του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και είναι υπεύθυνοι για τις αντιδράσεις στο στρες, ειδικά όταν διεγείρονται από ορμόνες του στρες όπως η αδρεναλίνη. Οι β- αναστολείς προσδένονται στους β- αδρενοϋποδοχείς και ελαττώνουν τη δράση των ορμονών του στρες. Για το λόγο αυτό οι τελευταίοι χρησιμοποιούνται σαν φάρμακα υπέρτασης και αρρυθμιών. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν φάρμακα όπου και τα δύο εναντιομερή είναι εξίσου βιοενεργά. Τέτοια παραδείγματα είναι η φλουοξεντίνη με εμπορική ονομασία Prozac (αντικαταθλιπτικό), η φλεκαινίδα με εμπορική ονομασία Tambocor (αρρυθμίες) και η κυκλοφωσφαμίδη που εμπορικά βρίσκεται στα Lyophilized Cytochan και Endochan, φάρμακα χημειοθεραπείας. Στην τελευταία κατηγορία, είτε το ένα (μονο-κατευθυνόμενα) είτε και τα δύο (δι-κατευθυνόμενα) εναντιομερή μπορούν να μετατραπούν στα κατοπτρικά τους είδωλα μέσα στον οργανισμό. Στα μονο-κατευθυνόμενα φάρμακα αυτής της κατηγορίας ανήκει η ιβουπροφαίνη και η κετοπροφαίνη, ενώ στα δι-κατευθυνόμενα ανήκουν οι 3-ύδροξυ βενζοδιαζεπίνες (oxazepam, lorazepam) και η θαλιδομίδη. (Nguyen, He, & Pham-Huy, 2006)

Τοξικό μπορεί να είναι καθένα από τα εναντιομερή χειρόμορφων ουσιών. Κάποια ρακεμικά φάρμακα πρέπει να καθαριστούν, πέρα από τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, λόγω της τοξικότητάς ενός από τα εναντιομερή. Η Dopa, πρόδρομη ουσία της ντοπαμίνης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του Parkinson χορηγείται μόνο στην L-μορφή για το λόγο αυτό. Κάτι τέτοιο όμως δεν μπορεί να γίνει όταν το βιοενεργό εναντιομερές είναι παράλληλα το τοξικό. Σε τέτοιες περιπτώσεις, και σε περιπτώσεις που ο διαχωρισμός είναι πολύ δύσκολος ή ασύμφορος, το φάρμακο βγαίνει στην αγορά ως έχει, παρόλη την τοξικότητά του.

Ισοδύναμης σημασίας με τη βιοχημική δράση είναι οι διεργασίες ρόφησης, διάχυσης, διάλυσης και μεταβολισμού των φαρμακευτικών ουσιών στο σώμα. Ο χειρομορφισμός των ουσιών αυτών και η κρυσταλλική τους μορφή (μέγεθος και μορφολογία) παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φαρμακοκινητική και το μεταβολισμό των φαρμάκων. Αναμενόμενο είναι μικροί κρύσταλλοι να απορροφούνται ευκολότερα από τον οργανισμό. (Nguyen, He, &Pham-Huy, 2006)

### Μέθοδοι Διαχωρισμού Εναντιομερών

Τα φάρμακα παράγονται είτε από φυσικά συστατικά, είτε μέσω χημικής σύνθεσης. Και οι δυο οδοί παρασκευής φαρμάκων οδηγούν σε μίγματα διαφορετικών εναντιομερών, ανάλογα με τα στερεοχημικά κέντρα των μορίων που εμπλέκονται. Για την απομόνωση των επιθυμητών φαρμακολογικών ιδιοτήτων, είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός των εναντιομερών.

Οι κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό είναι οι εξής:

#### I. Κρυστάλλωση

- a) Επιλεκτική Κρυστάλλωση (Preferential Crystallization): Το επιθυμητό εναντιομερές κρυσταλλώνεται μέσα σε ένα κορεσμένο ρακεμικό μητρικό διάλυμα. Αυτό γίνεται με την προσθήκη (seeding) ενός καθαρού κρύσταλλου του επιθυμητού εναντιομερούς. Ο κρύσταλλος αυτός καταλύει την παραγωγή κρυστάλλων της ίδιας χειρικότητας (αυτοκαταλυτική συμπεριφορά) και έτσι μπορεί να παραχθεί

μια ποσότητα καθαρού εναντιομερούς. Η μέθοδος έχει περιορισμένη απόδοση, αφού ένα μεγάλο ποσοστό του μητρικού υγρού δεν αξιοποιείται. (Alkadi & Jbeily, 2018)

- b) Δημιουργία Διαστερομερών και Διαχωρισμός μέσω Κρυστάλλωσης (Diastereoisomeric Crystallization): Εναντιομερή μετατρέπονται σε διαστερομερή με την προσθήκη αλάτων και στη συνέχεια διαχωρίζονται με βάση τις διαφορετικές φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Τα διαστερομερή είναι στερεοϊσομερή που παρουσιάζουν περισσότερα από ένα στερεογονικά κέντρα και δεν εμφανίζουν σχέση ειδώλου-αντικειμένου μεταξύ τους, όπως τα εναντιομερή. Η διεργασία της κρυστάλλωσης χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλες εναντιοεπιλεκτικές μεθόδους. Για παράδειγμα, ο διαχωρισμός της S- ιβουπροφαίνης από μίγμα εναντιομερών της έχει επιτευχθεί (Lieding Shiau et al.) μέσω κρυστάλλωσης απογύμνωσης (stripping crystallization). Η μέθοδος αυτή συνδυάζει την κρυστάλλωση με την απόσταξη και παράγει κρυστάλλους σε ισορροπία με μίγμα ατμών, σε χαμηλές πιέσεις και θερμοκρασίες. (Alkadi & Jbeily, 2018) (McMurry, 2013)
- c) Ωρίμανση Viedma (Viedma Ripening): Η μέθοδος αυτή συνδυάζει τα αυτοκαταλυτικά χαρακτηριστικά της επιλεκτικής κρυστάλλωσης, ενώ επιπλέον, με την ανάδευση του συστήματος προκαλείται ανακύκλωση του λιγότερο επικρατούς εναντιομερούς στο επικρατέστερο. Έτσι, από ένα αρχικά ρακεμικό μίγμα είναι δυνατόν να επιτευχθεί πλήρης εναντιοκαθαρότητα. Ο μηχανισμός της μεθόδου αυτής παρουσιάζεται σε επόμενη παράγραφο, αφού πρώτα παρουσιαστεί η βασική θεωρία της κρυστάλλωσης. (Viedma, 2005)

- II. **Ηλεκτροφόρηση Στοιβάδας (Capillary Electrophoresis)**: Με τη μέθοδο αυτή μπορούν να διαχωριστούν ουσίες που διαφέρουν στους μεταξύ τους λόγους φορτίου/μεγέθους σωματιδίου. Ο διαχωρισμός μεταξύ εναντιομερών με αυτό τον τρόπο γίνεται με την προσθήκη ουσιών που προσδένονται με χειρικά μόρια (chiral selectors) στα διαλύματα ηλεκτρολύτη που χρησιμοποιούνται. Οι τελευταίοι αλληλεπιδρούν μέσω διαμοριακών δυνάμεων με τις χειρόμορφες ουσίες και εμφανίζουν στερεοχημική επιλεκτικότητα. (Alkadi & Jbeily, 2018)



III. **Κινητικές Μέθοδοι:** Τα εναντιομερή σε ένα ρακεμικό μίγμα μπορούν να διαφοροποιηθούν με βάση τους διαφορετικούς ρυθμούς αντίδρασης αυτών σε χημικές αντιδράσεις με χειρόμορφους καταλύτες. Σε αντίθεση με τη δημιουργία διαστερομερών και το διαχωρισμό αυτών με βάση τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, η μέθοδος αυτή εκμεταλλεύεται τις χημικές διαφορές των ίδιων των εναντιομερών. Με τη χρήση ενζύμων που καταλύουν χειρόμορφες ουσίες, το μίγμα εμπλουτίζεται με το εναντιομερές που δεν αντιδρά. (*Enzymatic Kinetic Resolution*) (Alkadi & Jbeily, 2018)

IV. **Χρωματογραφικές Μέθοδοι:** Οι χρωματογραφικές τεχνικές είναι ίσως από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες για τον διαχωρισμό εναντιομερών. Αυτές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε:

- a) Αέρια Χρωματογραφία (GC – Gas Chromatography)
- b) Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας (TLC – Thin Layer Chromatography)
- c) Χρωματογραφία Υπερκρίσιμου Ρευστού (SFC – Supercritical Fluid Chromatography)
- d) Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC – High Performance Liquid Chromatography)

Για το διαχωρισμό εναντιομερών με χρωματογραφικές μεθόδους συνηθίζεται η χρήση κάποιας ουσίας με στερεοχημική επιλεκτικότητα που να μπορεί να προστεθεί σε χημικές ουσίες και να προσδεθεί με συγκεκριμένο εναντιομερές (chiral selector). Η ουσία αυτή προστίθεται είτε στην κινούμενη είτε στην στατική φάση. (Alkadi&Jbeily, 2018)

## Κρυστάλλωση

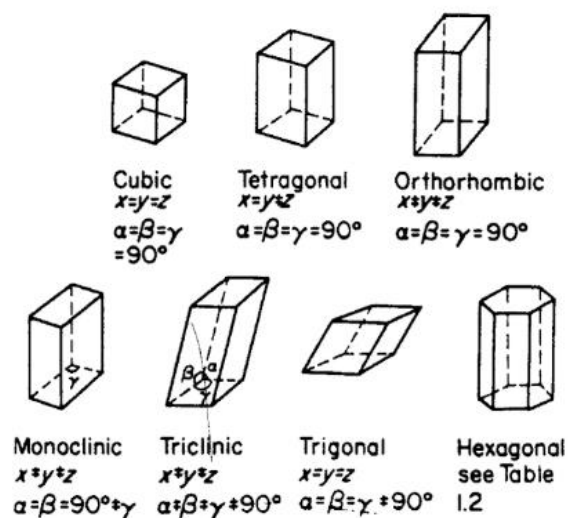
### Κρύσταλλοι και κρυσταλλογραφικά συστήματα

Στις διαφορετικές καταστάσεις της ύλης τα μόρια έχουν διαφορετική ελευθερία κίνησης. Στα αέρια τα μόρια έχουν μεγάλη και διαρκή κινητικότητα, συμπιέζονται εύκολα και έχουν χαμηλά ιξώδη. Τα υγρά έχουν μεγαλύτερα ιξώδη και συμπιέζονται δυσκολότερα. Επιπλέον, σε αντίθεση με τα αέρια, τα υγρά λαμβάνουν το σχήμα του δοχείου στο οποίο περιέχονται μόνο στο κλάσμα του όγκου που καταλαμβάνουν στις συνθήκες που επικρατούν. Η ελεύθερη και τυχαία κίνηση των μορίων στα αέρια και τα υγρά, σημαίνει ότι οι φυσικές τους ιδιότητες είναι ίδιες προς όλες τις διευθύνσεις. Τις ουσίες με την ιδιότητα αυτή ονομάζουμε ισότροπες. Στη στερεή κατάσταση, οι μοριακές κινήσεις περιορίζονται σε μικρές ταλαντώσεις των μορίων γύρω από τις θέσεις τους και τα στερεά είναι ανεκτικά στη συμπίεση, ενώ θραύονται με την επιβολή τάσεων που ξεπερνούν κάποια όρια. Τα στερεά μπορεί να είναι κρυσταλλικά ή άμορφα. Τα μόρια των κρυσταλλικών στερεών είναι οργανωμένα σε επαναλαμβανόμενα μοτίβα και δημιουργούν σταθερά κρυσταλλικά πλέγματα. Τα άμορφα στερεά δεν έχουν αυτή την οργάνωση και τα μόριά τους διατάσσονται με τυχαίο τρόπο. Έτσι, τα άμορφα στερεά είναι κι αυτά ισότροπα, ενώ τα περισσότερα κρυσταλλικά στερεά είναι ανισότροπα.

Υπάρχουν 4 είδη κρυστάλλων ανάλογα με τις δομικές τους μονάδες: μοριακοί, ιοντικοί, ατομικοί, μεταλλικοί. Βασικό δομικό στοιχείο όλων των κρυστάλλων είναι η θεμελιώδης κυψελίδα, η οποία περιέχει τουλάχιστον μία φορά το μόριο που δημιουργεί τον κρύσταλλο. Μερικά υγρά, κοντά στο σημείο τήξης / πήξης σχηματίζουν μια ενδιάμεση φάση, στην οποία παρατηρείται μια μερική κρυσταλλική διάταξη, και ονομάζονται υγροί κρύσταλλοι.

Στα κρυσταλλικά πλέγματα διακρίνονται συμμετρικές γεωμετρίες με βάση τη διάταξη των μορίων στη στοιχειώδη κυψελίδα. Κατηγοριοποιώντας τους κρυστάλλους με βάση τα τρία στοιχεία συμμετρίας (σημείο, ευθεία, επίπεδο), προκύπτουν 32 πιθανοί συνδυασμοί στοιχείων συμμετρίας για την στοιχειώδη κυψελίδα, συμπεριλαμβανομένης και της μη συμμετρίας. Αυτές οι 32 κατηγορίες χωρίζονται σε 7 συστήματα, που

ονομάζουμε κρυσταλλογραφικά συστήματα. Αυτά είναι: το κυβικό, το εξαγωνικό, το τριγωνικό, το τετραγωνικό, το ορθορομβικό, το μονοκλινές και το τρικλινές (Εικόνα 2). Μια ουσία μπορεί να κρυσταλλώνεται σε περισσότερα από ένα συστήματα.



Εικόνα 2 - Τα 7 κρυσταλλογραφικά συστήματα. (MULLIN, 2001)

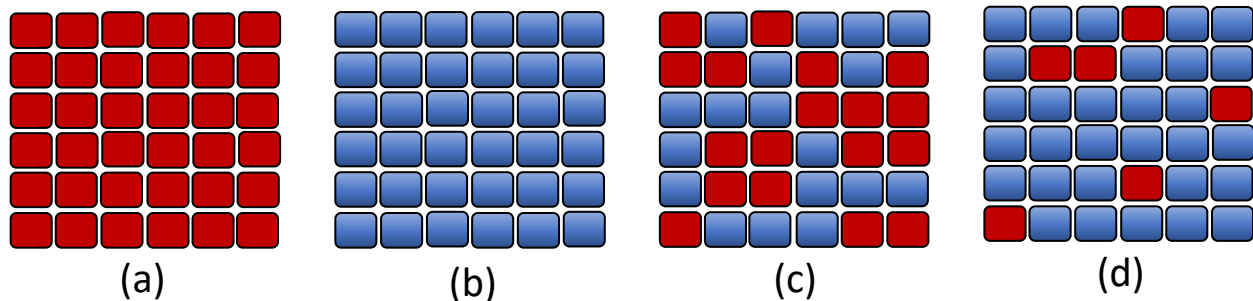
Ένας τυχαίος πληθυσμός κρυστάλλων θα είναι κατά κύριο λόγο ανομοιογενής. Αυτό οφείλεται στο διαφορετικό μέγεθος και σχήμα που αποκτά ένας κρύσταλλος λόγω του περιβάλλοντος στο οποίο αναπτύσσεται. Η μορφολογία του κρυστάλλου (crystal habit) που είναι στενά συνδεδεμένη με τον τρόπο ανάπτυξης του κρυστάλλου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κρύσταλλοι που ανήκουν στο ίδιο κρυσταλλογραφικό σύστημα να έχουν πολύ διαφορετική μακροσκοπική μορφή.

Δύο ή περισσότερες ουσίες που κρυσταλλώνουν σε σχεδόν όμοιες δομές ονομάζονται ισόμορφες (isomorphous). Οι ισόμορφες ουσίες έχουν συνήθως χημική ομοιότητα και εμφανίζουν μικρές διαφορές, κυρίως στις ενδο-επιφανειακές γωνίες των κρυστάλλων τους. Ισόμορφες ουσίες μπορεί να κρυσταλλώνονται σε μικτούς κρυστάλλους (solid solutions) που περιέχουν περισσότερες από μία ουσίες σε αναλογία που εξαρτάται από την αρχική συγκέντρωση αυτών στο διάλυμα.

Μια ουσία που μπορεί να κρυσταλλώνεται σε διαφορετικές κρυσταλλικές δομές, χημικά πανομοιότυπες λέγεται ότι εμφανίζει πολυμορφισμό (polymorphism). Μια τέτοια ουσία είναι ο άνθρακας, που μπορεί να πάρει τη μορφή του διαμαντιού και του γραφίτη. Όταν μιλάμε για άτομα, ο όρος αλλοτροπία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θέση του πολυμορφισμού. Οι διαφορετικές κρυσταλλικές δομές που μπορεί να παρουσιάζει μια ουσία μπορεί να είναι αποτέλεσμα των διαφορετικών συνθηκών κρυστάλλωσης (θερμοκρασία, διαλύτης).(Mullin, 2001)

Σε διαλύματα με περισσότερες από μια ουσίες που κρυσταλλώνονται σε συγγενείς δομές, αναφέρθηκε παραπάνω ότι μπορούν να προκύψουν μικτοί κρύσταλλοι. Οι κρύσταλλοι που προκύπτουν από την κρυστάλλωση διαλύματος χειρόμορφων ουσιών μπορεί να έχουν μια από τις επόμενες δομές (Viedma, 2005) :

1. Καθένας μεμονωμένος κρύσταλλος αποτελείται από ένα μόνο είδος εναντιομερούς (χειρικά συσσωματώματα)
2. Ο κάθε κρύσταλλος περιέχει και τα δύο είδη εναντιομερών σε αναλογία 1:1 (ρακεμικοί κρύσταλλοι)
3. Ο κάθε κρύσταλλος περιέχει και τα δύο είδη εναντιομερών σε τυχαία αναλογία



Εικόνα 3 - Σχηματική αναπαράσταση των κρυστάλλων εναντιομερών ουσιών. (a)&(b): χειρικά συσσωματώματα, (c) ρακεμικός κρύσταλλος, (d): κρύσταλλος με τυχαία αναλογία εναντιομερών

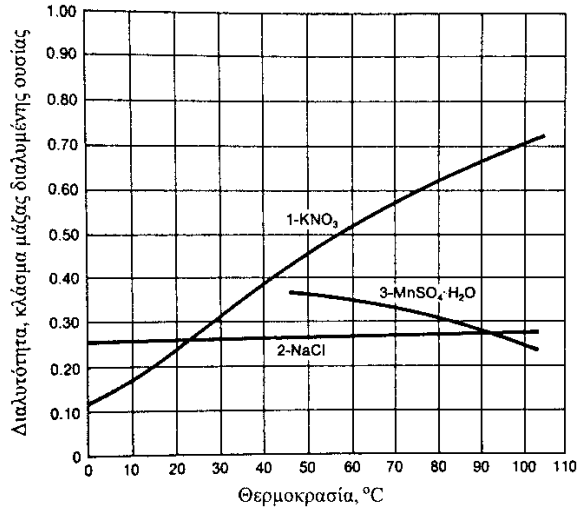
Οι δομές των κρυστάλλων που αναφέρονται παραπάνω παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 3.

Πέρα από τα κρυσταλλογραφικά συστήματα και τον τρόπο που δομούνται οι κρύσταλλοι σε σχέση με την εμφάνιση σε αυτούς διαφορετικών ειδών εναντιομερών, σημαντική είναι και η μορφή τους σε μακροσκοπική κλίμακα (μέγεθος και σχήμα) που είναι άμεσο αποτέλεσμα των διεργασιών που συμβαίνουν στον κρυσταλλωτήρα.

### Κινούσα δύναμη κρυστάλλωσης και βασικές παράμετροι

Κατά την κρυστάλλωση, στερεά σωματίδια σχηματίζονται σε μια ομογενή φάση, η οποία μπορεί να είναι ατμός, υγρό τήγμα ή διάλυμα. Σε διαλύματα, μπορεί να λάβει μέρος κρυστάλλωση τόσο μιας διαλυμένης ουσίας όσο και μέρους του διαλύτη.

Η σημασία της κρυστάλλωσης έγκειται στην καθαρότητα των παραγόμενων κρυστάλλων και την ευκολία περαιτέρω επεξεργασίας (αφαίρεσης του μητρικού υγρού) και αποθήκευσης αυτών. Είναι πολλές οι εφαρμογές που απαιτούν το τελικό προϊόν να έχει κρυσταλλική μορφή. Στις περιπτώσεις αυτές, βασική προδιαγραφή ποιότητας είναι το σχήμα των κρυστάλλων και η κατανομή μεγέθους των σωματιδίων (PSD: Particle Size Distribution) η οποία από εδώ και στο εξής θα αναφέρεται ως ΚΜΣ. Οι περισσότερες εφαρμογές απαιτούν ομοιομορφία στο μέγεθος των σωματιδίων (στενή κατανομή) και ισχυρούς κρυστάλλους (για παράδειγμα κρύσταλλοι με σφαιρικό σχήμα είναι δυσκολότερο να σπάσουν υπό την επιβολή τάσεων σε σχέση με κρυστάλλους βελονοειδούς σχήματος). Ο έλεγχος της κατανομής μεγέθους σωματιδίων είναι βασικός στόχος του σχεδιασμού διεργασιών κρυστάλλωσης. (McCabe, Smith, & Harriott, 2001)



Εικόνα 4 - Καμπύλες διαλυτότητας με τη θερμοκρασία (McCabe, Smith, & Harriott, 2001)

Η σχέση ισορροπίας στο σύστημα κρυστάλλωσης είναι η καμπύλη διαλυτότητας της ουσίας προς κρυστάλλωση (Εικόνα 4). Για τις περισσότερες ουσίες η διαλυτότητα αυξάνεται με αύξηση της θερμοκρασίας ενώ υπάρχουν και εξαιρέσεις. Πέρα από τη θερμοκρασία, η διαλυτότητα συνδέεται και με άλλα μεγέθη όπως το μέγεθος των σωματιδίων μέσω της εξίσωσης Kelvin:

$$\ln \alpha = \frac{4V_M \sigma}{\nu R T L} \quad (3)$$

Στην παραπάνω εξίσωση το  $\alpha$  εκφράζει το λόγο των συγκεντρώσεων υπέρκορου και κορεσμένου διαλύματος, το  $\sigma$  τη μέση διεπιφανειακή τάση μεταξύ στερεού και υγρού, το  $\nu$  τον αριθμό ιόντων ανά γραμμομόριο διαλυμένης ουσίας, το  $V_M$  τον γραμμομοριακό όγκο του κρυστάλλου και το  $L$  το κρίσιμο μέγεθος του κρυστάλλου.

Το δυναμικό της κρυστάλλωσης είναι ο υπερκορεσμός. Τη στιγμή που η συγκέντρωση ενός διαλύματος σε δεδομένες συνθήκες ξεπεράσει τη συγκέντρωση κορεσμού στις συνθήκες αυτές, δημιουργείται η τάση

μετατροπής μέρους της διαλυμένης ουσίας σε στερεό κρύσταλλο. Αυτό γίνεται σε δύο στάδια. Αρχικά πρέπει να δημιουργηθεί ένας πυρήνας (πυρήνωση) σε μέγεθος τέτοιο ώστε να μην κινδυνεύει να επαναδιαλυθεί (σταθερός πυρήνας), ο οποίος θα αποτελέσει το υπόστρωμα για την ανάπτυξη των κρυστάλλων. Οι διεργασίες της πυρηνοποίησης και της ανάπτυξης είναι διεργασίες κατά τις οποίες αυξάνεται η συνολική μάζα των κρυσταλλικών σωματιδίων στον κρυσταλλωτήρα. Στην επόμενη παράγραφο θα αναφερθούν κι άλλες διεργασίες που συμβαίνουν κατά την κρυστάλλωση και επηρεάζουν μόνο την κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων και όχι τη μάζα του συστήματος.

Υπερκορεσμός μπορεί να επιτευχθεί είτε με ψύξη κορεσμένου διαλύματος, είτε με εξάτμιση ή με προσθήκη αλάτων. Συνήθως μετράται σαν διαφορά συγκέντρωσης μεταξύ του κορεσμένου και του υπερκορεσμένου διαλύματος ενώ μπορεί να ποσοτικοποιηθεί και σαν ισοδύναμη διαφορά θερμοκρασίας. (McCabe, Smith, & Harriott, 2001) (Robert H. Perry ; Don W. Green ; James O. Maloney., 1997)

Σημαντική παράμετρος της διεργασίας της κρυστάλλωσης είναι το πλάτος μετασταθούς ζώνης (MSZW: Metastable Zone Width). Στην κρυστάλλωση με ψύξη, το πλάτος μετασταθούς ζώνης μπορεί να εκφραστεί σαν η πτώση της θερμοκρασίας κάτω από την καμπύλη διαλυτότητας στην οποία η στερεά φάση διαχωρίζεται αυθόρμητα για δεδομένο επίπεδο υπερκορεσμού και ρυθμό ψύξης.

Άλλη μια παράμετρος που επηρεάζει την παραγωγικότητα της κρυστάλλωσης είναι ο χρόνος επαγωγής (induction time). Αυτός είναι ο χρόνος που απαιτείται για τη δημιουργία του πρώτου πυρήνα σε διάλυμα σταθερού υπερκορεσμού, και μετράται παρατηρώντας τις μεταβολές στην αγωγιμότητα του διαλύματος. Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, ενώ ο υπερκορεσμός είναι αναγκαίος για την πυρηνοποίηση (εννοείται και ο τοπικός υπερκορεσμός σε κατά τα άλλα κορεσμένο διάλυμα), η τελευταία έχει κι άλλες προϋποθέσεις που δεν σχετίζονται με τη συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας. Για το λόγο αυτό ο χρόνος επαγωγής μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά τη διεργασία της κρυστάλλωσης. (Bari & Pandit, 2018)

## Οι παράλληλες δράσεις στον κρυσταλλωτήρα

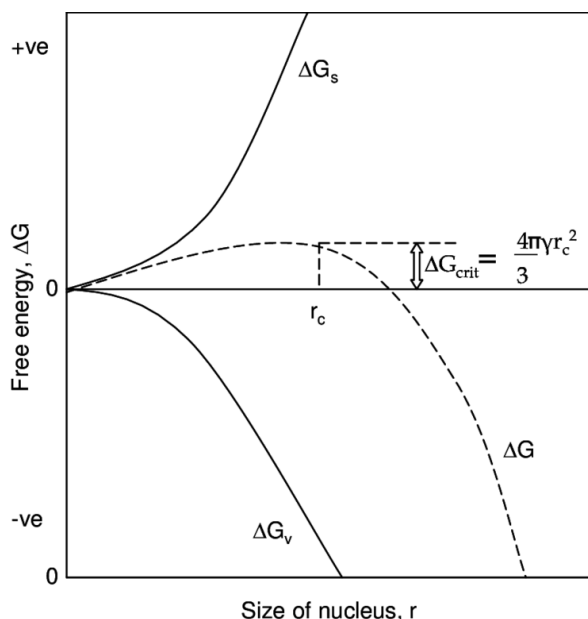
### Πυρήνωση (Nucleation)

Η πυρήνωση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε πρωτογενή και δευτερογενή. Η πρώτη κατηγορία συνήθως απαιτεί μεγάλους υπερκορεσμούς, ενώ μπορούμε να διακρίνουμε δύο μηχανισμούς πρωτογενούς πυρήνωσης -την ομογενή και την ετερογενή. Η ομογενής πυρήνωση λαμβάνει χώρα σε καθαρό διάλυμα, απουσία ξένων σωμάτων, ενώ η ετερογενής προκαλείται από ξένα σωματίδια ή επιφάνειες. Ξένες επιφάνειες μπορεί να είναι τα τοιχώματα του κρυσταλλωτήρα ή άλλα μέρη του εξοπλισμού που εμβαπτίζονται στην υγρή φάση, όπως οι αναδευτήρες. Η δευτερογενής πυρήνωση οφείλεται σε προϋπάρχοντες κρυστάλλους.

Ο μηχανισμός ομογενούς πυρήνωσης, η δημιουργία δηλαδή σταθερού πυρήνα μέσα σε ομογενές διάλυμα, δεν έχει εξακριβωθεί. Ένας κρυσταλλικός πυρήνας μπορεί να περιέχει από δεκάδες μέχρι χιλιάδες μόρια. Για παράδειγμα, ένας πυρήνας πάγου έχει περίπου 100 μόρια. Παρά την ύπαρξη υπερκορεσμού, είναι πολύ δύσκολο να συγκρουστούν ταυτόχρονα τα 100 μόρια και να σχηματίσουν πλέγμα. Είναι πιθανότερο μικρές δομές να δημιουργούνται διαδοχικά, με λίγα μόρια κάθε φορά να δημιουργούν πλέγματα (clusters), και τα πλέγματα αυτά να προστίθενται το ένα στο άλλο, δημιουργώντας τελικά σταθερούς πυρήνες.

Η κλασική θεωρία πυρήνωσης, που ήταν αποτέλεσμα της δουλειάς των Gibbs(1948), Volmer (1939) και Becker & Doring (1935) συσχετίζει τη σταθερότητα ενός υποψήφιου πυρήνα με το μέγεθός του (με την υπόθεση πυρήνα σφαιρικής μορφής). Η συνολική περίσσεια ελεύθερης ενέργειας ( $\Delta G$ ) είναι άθροισμα της διαφοράς ελεύθερης ενέργειας μεταξύ της επιφάνειας του σωματιδίου και της κύριας μάζας του ρευστού ( $\Delta G_s$ ), και της διαφοράς ελεύθερης ενέργειας μεταξύ ενός πολύ μεγάλου σωματιδίου και της διαλυμένης ουσίας στο διάλυμα ( $\Delta G_v$ ). Και τα δύο μεγέθη εξαρτώνται από το μέγεθος του σωματιδίου και μπορεί να βρεθεί η ελάχιστη ακτίνα σφαιρικού πλέγματος, ώστε ο πυρήνας που δημιουργείται να είναι σταθερός και να μην διαλύεται (Εικόνα 5). (κρίσιμο μέγεθος σωματιδίου στην εξίσωση 3[εξίσωση Kelvin])





**Εικόνα 5 – Εξάρτηση της ελεύθερης ενέργειας από την ακτίνα του πυρήνα. Η ακτίνα  $r_c$  είναι η μικρότερη δυνατή που μπορεί να έχει ένας σταθερός πυρήνας. (Mullin, 2001)**

Αν και θεωρητικά έχουν προταθεί σχετικοί μηχανισμοί, η ομογενής πυρήνωση είναι πολύ σπάνιο φαινόμενο. Η ετερογενής πυρήνωση από την άλλη είναι ευκολότερη και απαιτεί μικρότερους υπερκορεσμούς. Η παρουσία ξένων σωμάτων μειώνει την ελεύθερη ενέργεια πυρηνοποίησης και στην περίπτωση προσθήκης κρυστάλλων όμοιων με αυτούς που θα δημιουργηθούν (seeds) η ελεύθερη ενέργεια πυρηνοποίησης γίνεται μηδέν.

Η δευτερογενής πυρηνοποίηση λαμβάνει χώρα όταν ο κρυσταλλωτήρας έχει ήδη κρυστάλλους. Αυτοί μπορεί να είναι κρύσταλλοι που έχουν προκύψει από τη διαλυμένη ουσία μέσω ανάπτυξης και για κάποιο λόγο έχουν απομακρυνθεί από την μάζα του αναπτυσσόμενου κρυστάλλου, ή κρύσταλλοι της διαλυμένης ουσίας που έχουν προστεθεί στο διάλυμα για τη διευκόλυνση της πυρηνοποίησης (seeds). Συνήθως απαιτείται η πρόσδοση ενέργειας στο υγρό με κάποιο τρόπο (πχ. μηχανική ανάδευση ή χρήση υπερήχων) αφού η δευτερογενής πυρηνοποίηση συμβαίνει κυρίως λόγω:

- σύγκρουσης σωματιδίων μεταξύ τους ή με τα τοιχώματα του περιέκτη που μπορεί να προκαλέσουν σπάσιμο ή απόξεση μικρών κρυστάλλων από την επιφάνεια μεγαλύτερων
- παράσυρσης από το ρευστό συστάδων (clusters) διαλυμένης ουσίας τη στιγμή που πρόκειται να κολλήσουν πάνω στην επιφάνεια αναπτυσσόμενων κρυστάλλων

Τα σωματίδια ή οι συστάδες μορίων που ελευθερώνονται λειτουργούν σαν νέοι πυρήνες. (Mullin, 2001)

### Ανάπτυξη (Growth)

Αφού δημιουργηθούν σταθεροί πυρήνες μπορεί να ξεκινήσει η ανάπτυξη των κρυστάλλων και αυτοί να φτάσουν σε μακροσκοπικά μεγέθη. Οι βασικές θεωρίες που έχουν αναπτυχθεί για την κρυσταλλική ανάπτυξη είναι:

1. Θεωρίες επιφανειακής τάσης
2. Θεωρίες επιφανειακής ρόφησης
3. κινητικές θεωρίες
4. Θεωρίες διάχυσης-αντίδρασης

Η πυρήνωση και η ανάπτυξη είναι οι πρώτες διεργασίες στον κρυσταλλωτήρα που επηρεάζουν την ΚΜΣ και μαζί με τη διαλυτοποίηση αυτές που μεταβάλλουν τη στερεή μάζα του συστήματος. Δίχως να λαμβάνουμε υπόψιν επιφανειακά φαινόμενα, αν ο ρυθμός πυρήνωσης είναι μεγαλύτερος από αυτόν της ανάπτυξης, θα αναμέναμε να δημιουργηθούν πολλά και μικρά σωματίδια. Παρόλα αυτά, σε ένα σύστημα όπου λαμβάνουν χώρα μόνο αυτές οι διεργασίες, η θεωρία υποστηρίζει ότι η τελική κατάσταση θα είναι ένας μεγάλος κρύσταλλος. Αυτό γιατί, μικροί διεσπαρμένοι κρύσταλλοι δεν είναι το βέλτιστο σύστημα ενεργειακά. Ο κάθε κρύσταλλος, θέλοντας να ελαχιστοποιήσει την επιφανειακή του ενέργεια θα προσκολλάται στην επιφάνεια άλλων κρυστάλλων με προτίμηση στους μεγαλύτερους. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ωρίμανση Ostwald. (Mullin, 2001)

### Συσσωμάτωση (Agglomeration)

Κατά την κρυστάλλωση, τα δημιουργούμενα σωματίδια μπορεί να συγκρούονται μεταξύ τους λόγω της κίνησης του ρευστού στον κρυσταλλωτήρα (π.χ. λόγω μηχανικής ανάδευσης). Επιπλέον, τα σωματίδια θα κινηθούν, με την πιθανότητα να συγκρουστούν, λόγω βαθμίδων συγκέντρωσης μέσα στο διάλυμα. Αν κατά την επαφή των κρυστάλλων, πριν αυτοί διαχωριστούν εξαιτίας της ροής του ρευστού, συνεχίσει η ανάπτυξή τους στη γειτονιά που αυτοί εφάπτονται, τότε το κρυσταλλικό συσσωμάτωμα θα συμπεριφερθεί σαν νέος κρύσταλλος. Η διαλυμένη ουσία που θα αποτεθεί στο χώρο επαφής μεταξύ των κρυστάλλων, θα τους προστατεύσει από διαχωρισμό. Αυτό θα έχει άμεση επίδραση στον αριθμό των σωματιδίων στον κρυσταλλωτήρα, και στην κατανομή μεγέθους αυτών. (Bari & Pandit, 2018)

### Διάσπαση σωματιδίων (Breakage)

Η διάσπαση των κρυστάλλων κατά τη διεργασία της κρυστάλλωσης μπορεί να έχει διαφορετικό χαρακτήρα ανάλογα με το αίτιο που την προκαλεί. Σαν διεργασία μείωσης του μεγέθους των σωματιδίων, το σπάσιμο απαιτεί την απόδοση ενέργειας στο σύστημα της κρυστάλλωσης. Για το σκοπό αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστήματα ανάδευσης (stirrers ή glass beads) ή συσκευές υπερήχων.

Η μηχανική ανάδευση προκαλεί τύρβες στο υγρό του κρυσταλλωτήρα και ως αποτέλεσμα υπάρχει αυξημένη και ακανόνιστη κινητικότητα στα σωματίδια. Έτσι αυξάνεται η πιθανότητα σύγκρουσης των σωματιδίων μεταξύ τους και με τον εξοπλισμό. Οι τάσεις που αναπτύσσονται κατά τις συγκρούσεις αυτές μπορεί να προκαλέσουν το σπάσιμο των σωματιδίων. Το κάθε σωματίδιο μπορεί να σπάσει σε ένα ή περισσότερα σωματίδια και αυτό εξαρτάται από πολλές παραμέτρους. Ένας τρόπος να μετρήσουμε τον τρόπο διάσπασης είναι μελετώντας την εξέλιξη της κατανομής μεγέθους σωματιδίων.

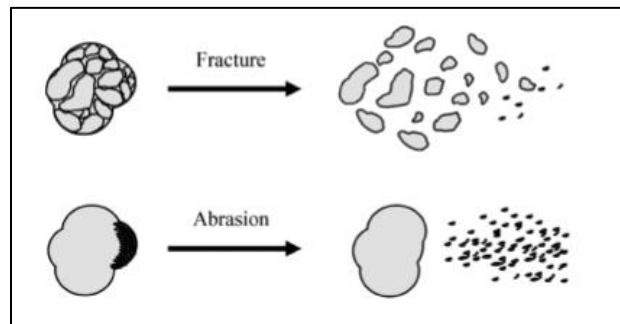
Όταν χρησιμοποιούνται υπέρηχοι, τα σωματίδια δεν σπάνε λόγω της διάδοσης των ηχητικών κυμάτων, αλλά λόγω φαινομένων σπηλαίωσης. Πειραματικά, έχει επιβεβαιωθεί ότι το αποτέλεσμα της χρήσης υπερήχων είναι η απόξεση των σωματιδίων. Κατά την απόξεση, το μέγεθος του αρχικού σωματιδίου ελαττώνεται

ελάχιστα, και μικρά θραύσματα απομακρύνονται επιφανειακά. Η επίδραση της χρήσης υπερήχων στην κρυστάλλωση θα συζητηθεί σε επόμενη παράγραφο. (Bari & Pandit, 2014)

Διακρίνουμε δύο διαφορετικούς τρόπους διάσπασης (Εικόνα 6):

- την απόξεση (abrasion) που προκαλείται από φαινόμενα σπηλαίωσης κατά τη χρήση υπερήχων
- το σπάσιμο σε σωματίδια συγκρίσιμου μεταξύ τους μεγέθους (fracture) που είναι αποτέλεσμα των τάσεων που αναπτύσσονται κατά την σύγκρουση σωματιδίων μεταξύ τους και με τον εξοπλισμό.

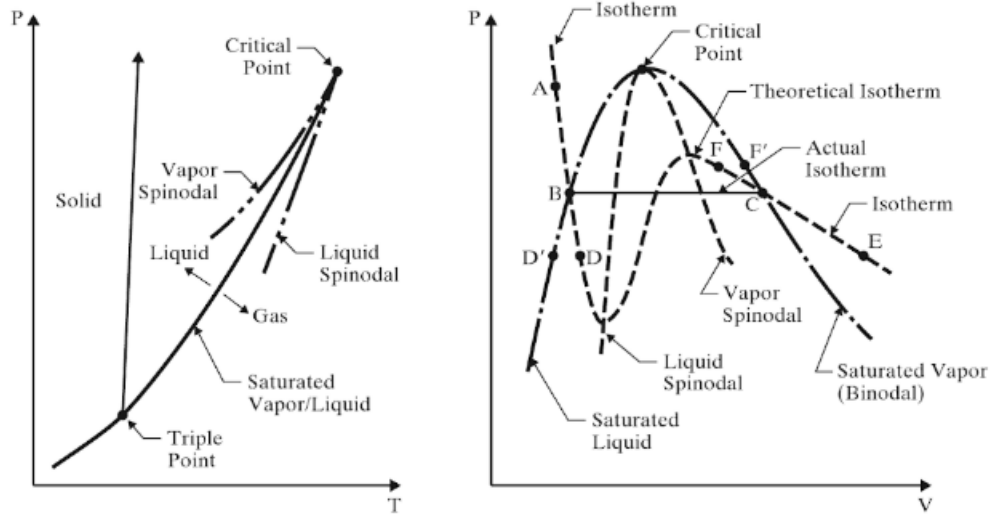
Με κατάλληλο συνδυασμό των δύο μεθόδων σπασίματος, θα μπορούσε κανείς να ελέγξει την ΚΜΣ. (Χιούρας, et al., 2018)



**Εικόνα 6 – Σχηματική αναπαράσταση των δυο τρόπων διάσπασης, (ΧΙΟΥΡΑΣ, ΚΑΙ ΣΥΝ., 2018)**

### Κρυστάλλωση με υπερήχους και βελτίωση της ΚΜΣ

Σε πολλές περιπτώσεις η διεργασία της κρυστάλλωσης μπορεί να επιταχυνθεί από τη χρήση υπερήχων. Τα μηχανήματα υπερήχων προκαλούν ακουστικά κύματα που ταξιδεύουν στο διάλυμα του κρυσταλλωτήρα. Τα ακουστικά κύματα υποβάλλουν το διάλυμα σε κύκλους πιέσεων. Η μείωση της πίεσης σε περιοχή του διαλύματος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εξάτμιση μέρους του διαλύτη και τη δημιουργία φυσαλίδων. Οι φυσαλίδες αυτές, όταν η πίεση τοπικά αυξηθεί ξανά θα εκραγούν βίαια, απελευθερώνοντας πίδακες (jets) με ταχύτητες της τάξης των km/sec και πιέσεις της τάξης των δεκάδων χιλιάδων bars. Στην Εικόνα 7 απεικονίζονται οι επιδράσεις που έχουν στο ρευστό οι κύκλοι πιέσεων που προκαλούν οι υπέρηχοι.



Εικόνα 7 – Τυπικά διαγράμματα φάσεων. (Brennen, 2014)

Το άμεσο αποτέλεσμα της βίαιης έκρηξης των φυσαλίδων ατμού είναι η βελτιωμένη μεταφορά μάζας και θερμότητας λόγω της ανάπτυξης τυρβώδους ροής. Η αυξημένη κινητικότητα των σωματιδίων αυξάνει την πιθανότητα αυτά να συγκρουστούν μεταξύ τους ή με τα μέρη του εξοπλισμού του κρυσταλλωτήρα (το τοίχωμα του δοχείου, τη συσκευή υπερήχων κτλ.).

Τα παρακάτω είναι πιο έμμεσα αποτελέσματα της έκρηξης των φυσαλίδων:

- Η ταχεία τοπική ψύξη μετά την έκρηξη φυσαλίδας μπορεί να οδηγήσει σε τοπικό υπερκορεσμό.
- Η ενέργεια που απελευθερώνεται κατά την έκρηξη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να ξεπεραστεί το ενεργειακό φράγμα της πυρηνοποίησης.
- Ασυμμετρίες στην έκρηξη των φυσαλίδων μπορεί να προκαλέσουν microjets, ικανά να διασπάσουν μεγάλα σχετικά σωματίδια.
- Τοπικές αυξήσεις της πίεσης μπορεί να ελαττώσουν τη θερμοκρασία της κρυστάλλωσης.
- Η λανθάνουσα θερμότητα εξάτμισης που προσφέρεται από το διάλυμα για τη δημιουργία μιας φυσαλίδας προκαλεί τοπική ψύξη γύρω από τη φυσαλίδα που μπορεί να σημαίνει τοπικό υπερκορεσμό. Υπερκορεσμός μπορεί να δημιουργείται και λόγω της εξάτμισης μέρους του διαλύτη.

- Η καλή ανάμιξη έχει ως αποτέλεσμα την καλή διασπορά των πυρήνων στο διάλυμα

Πειράματα έχουν δείξει ότι η χρήση υπερήχων προσφέρει επαναληψιμότητα στη διεργασία της κρυστάλλωσης και καλύτερο έλεγχο της ΚΜΣ με την κατάλληλη επιλογή συνθηκών λειτουργίας. Επιπλέον, με υπερήχους μπορεί ακόμα να γίνει επιλογή του πολύμορφου που θα σχηματιστεί κατά την κρυστάλλωση. Το τελευταίο έχει μεγάλη σημασία στη φαρμακευτική κρυστάλλωση. Ο έλεγχος του πολυμορφισμού είναι ίσως αποτέλεσμα της πιο ελεγχόμενης κρυσταλλικής ανάπτυξης, λόγω της αυξημένης μεταφοράς μάζας, της ύπαρξης πολλών και ομοιόμορφων πυρήνων και της λιγότερης ασυμμετρίας στο χώρο σε σχέση με την περίπτωση χρήσης διατάξεων μηχανικής ανάδευσης. (Bhangu, Ashokkumar, & Lee., 2016)

Από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της χρήσης υπερήχων στην κρυστάλλωση είναι η διευκόλυνση της πυρηνοποίησης. Οι υπέρηχοι μειώνουν το πλάτος μετασταθούς ζώνης, την περίοδο επαγωγής και τα επίπεδα υπερκορεσμού που χρειάζονται για την πυρηνοποίηση. Αποτέλεσμα της ευκολότερης πυρηνοποίησης είναι η μείωση της αναγκαιότητας προσθήκης κρυστάλλων (seeds) ή ξένων σωμάτων στο διάλυμα, που δυσκολεύουν τον έλεγχο της διεργασίας. Μέσω των υπερήχων μπορεί κανείς να ελέγξει τον αριθμό των πυρήνων, οι οποίοι λόγω των συνθηκών ανάμειξης θα είναι ομοιόμορφα διασπαρμένοι. Η δημιουργία πολλών πυρήνων, ομοιόμορφα κατανεμημένων στο χώρο έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών κρυστάλλων.

Λόγω τυρβώδους ροής, τα σωματίδια έχουν μικρότερους χρόνους επαφής και ως αποτέλεσμα η χρήση υπερήχων μειώνει την πιθανότητα συσσωμάτωσης.

Ενώ η μείωση του μέσου μεγέθους σωματιδίων και του εύρους της ΚΜΣ είναι αποτελέσματα της χρήσης υπερήχων που βρίσκουν σύμφωνο το μεγαλύτερο ποσοστό της βιβλιογραφίας, για τον ακριβή μηχανισμό της διάσπασης των κρυστάλλων υπάρχουν πολλές απόψεις. Από τη μία υποστηρίζεται ότι τα σωματίδια σπάνε λόγω σύγκρουσης μεταξύ τους ή με τον εξοπλισμό λόγω αυξημένης κινητικότητας, ενώ από την άλλη υπάρχει η άποψη ότι η διάσπαση προκαλείται άμεσα από την έκρηξη των φυσαλίδων (π.χ.: λόγω

δημιουργούμενων microjets). Σε πειράματα έχει δειχθεί ότι η διάσπαση σωματιδίων με υπερήχους έχει ως αποτέλεσμα την επιφανειακή απόξεση των σωματιδίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εξομάλυνση της επιφάνειας των κρυστάλλων.

Με υπέρηχους δημιουργούνται πολλά μικρά σωματίδια ενώ το μέγεθος των αρχικών κρυστάλλων δεν ελαττώνεται ιδιαίτερα. Αυτό ανοίγει το δρόμο στο συνδυασμό υπερήχων με μηχανική ανάδευση, για την εκμετάλλευση των δύο μηχανισμών διάσπασης: της θραύσης και της απόξεσης.

Ο εξοπλισμός που χρειάζεται για τη δημιουργία υπερήχων καθιστά δύσκολο το scale-up της διεργασίας και άρα τη βιομηχανική χρήση της κρυστάλλωσης με υπερήχους. Για να ξεπεραστεί αυτό θα πρέπει να βρεθεί ένας τρόπος ομοιόμορφης διασποράς των ηχητικών κυμάτων μέσα σε όλο τον όγκο του διαλύματος.

(Zeiger & Suslick., 2011) (Castro & Priego-Capote., 2007) (Hatkar & Cogate, 2012) (Patel & Murthy, 2011)

(Jordens, Coker, Gielen, Gerven, & Braeken, 2015) (Bari & Pandit, 2014)

## Μοντελοποίηση της διάσπασης των κρυστάλλων

### Σημασία μοντελοποίησης της διάσπασης των κρυστάλλων στην απορακεμοποίηση Viedma

Η διάσπαση των σωματιδίων είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς της κρυστάλλωσης, με άμεσο αντίκτυπο στην κατανομή μεγέθους σωματιδίων. Επιπλέον, ο τρόπος διάσπασης μπορεί να επιδρά και στη μορφολογία των κρυστάλλων. Για παράδειγμα, στο σπάσιμο σωματιδίων με επιφανειακή απόξεση παρατηρούμε τελικούς κρυστάλλους με πιο ομαλές επιφάνειες. Η κατανομή μεγέθους σωματιδίων και η κρυσταλλική μορφολογία παίζουν μεγάλο ρόλο στη φαρμακευτική κρυστάλλωση όπου το τελικό κρυσταλλικό προϊόν είναι επιθυμητό να έχει στενή κατανομή μεγέθους σωματιδίων, με μικρή μέση τιμή μεγέθους και ομαλή επιφάνεια κρυστάλλων.

Πέρα από την κατάσταση του τελικού προϊόντος η διάσπαση των σωματιδίων παίζει μεγάλο ρόλο στην ωρίμανση Viedma που στοχεύει στον καθαρισμό εναντιομερών. Ο μηχανισμός της ωρίμανσης Viedma εξηγείται παρακάτω.

### Ο μηχανισμός ωρίμανσης Viedma

Η ωρίμανση Viedma αποτελεί μια μέθοδο απορακεμοποίησης ρακεμικών μιγμάτων μέσω της κρυστάλλωσης. Η διεργασία ακολουθεί ένα μηχανισμό που μετατρέπει το ένα εναντιομερές στο άλλο και σαν αποτέλεσμα αξιοποιείται όλη η ποσότητα εναντιομερών. Το παραπάνω προϋποθέτει τη διάσπαση των σωματιδίων μέσω κάποιας διάταξης πρόσδοσης ενέργειας.

Το 2005, ο C. Viedma, από αρχικό ρακεμικό διάλυμα δεξιόστροφων και αριστερόστροφων κρυστάλλων κατάφερε μέσω κρυστάλλωσης να εξαφανίσει πλήρως το ένα από τα δύο είδη εναντιομερών. Η ανακάλυψη αυτή έριξε φως σε μια νέα διεργασία εναντιομερικού εμπλουτισμού που κατέρριπτε τους μέχρι τότε προτεινόμενους μηχανισμούς. Η μέθοδος αυτή είναι πιο συμφέρουσα σε βιομηχανικό επίπεδο αφού μέσω της μετατροπής του ενός εναντιομερούς στο άλλο μηδενίζεται το υπόλειμμα πρώτης ύλης.



Τα πειράματα του Viedma έγιναν με χλωρικό νάτριο. Το χλωρικό νάτριο έχει οπτικά ανενεργά διαλύματα, αλλά οι κρύσταλλοι που δημιουργεί είναι χειρόμορφοι και οργανώνονται σε χειρικά συσσωματώματα.

(Εικόνα 3)

Τα εναντιομερή της ίδιας ουσίας είναι μεταξύ τους ισοδύναμα από θερμοδυναμική άποψη. Αυτό γεννά το ερώτημα: ποια είναι η κινούσα δύναμη σε ρακεμικά διαλύματα που μπορεί να οδηγήσει σε περίσσεια του ενός εναντιομερούς εις βάρος του άλλου; Η απάντηση στο παραπάνω ερώτημα θα πρέπει να εξηγεί με ποιο τρόπο «σπάει» αρχικά η συμμετρία και με ποιο τρόπο η ασυμμετρία που προκύπτει ενισχύεται.

Η αυτοκαταλυτική συμπεριφορά των εναντιομερών, κατά την οποία το κάθε εναντιομερές καταλύει την παραγωγή του ίδιου εις βάρος του κατοπτρικού του αντίποδα, είχε ήδη επιβεβαιωθεί πριν από το εύρημα του Viedma. Μελέτες ασύμμετρης αυτοκατάλυσης εναντιομερών ουσιών επιβεβαίωναν μη γραμμικές αυτοκαταλυτικές αντιδράσεις που οδηγούσαν σε εναντιομερικό εμπλουτισμό. Είναι όμως αδύνατο μέσω της μη γραμμικής αυτοκατάλυσης να εξηγηθεί το εύρημα του Viedma, καθώς η εναντιοκαθαρότητα θα δυσκολευτεί να φτάσει στο 100% με τον τρόπο αυτό.

Πριν το πείραμα Viedma, η επικρατούσα εξήγηση για την επίτευξη εναντιοκαθαρότητας ήταν αυτή του Kondorudi (Blackmond, 2007). Σύμφωνα με την τελευταία, ένας μητρικός κρύσταλλος («Eve crystal») σπάει σε χιλιάδες θυγατρικούς κρυστάλλους της ίδιου στροφοκατευθυντισμού. Αν η πυρηνοποίηση πάνω σε αυτούς τους κρυστάλλους είναι ταχύτερη από τη δημιουργία νέων πρωτογενών πυρήνων, τότε η επίτευξη 100% καθαρότητας είναι πιθανή. Η πειραματική επίτευξη 100% καθαρότητας με αρχική αναλογία εναντιομερών 1:1 κατέρριψε την παραπάνω πρόταση.

Ο Salto (Viedma, 2005) πρότεινε ένα μηχανισμό κατά τον οποίο στο κλειστό σύστημα όπου το ένα εναντιομερές είναι σε περίσσεια και αυξάνει αυτοκαταλυτικά, το λιγότερο σε συγκέντρωση εναντιομερές ανακυκλώνεται πίσω στις πρόδρομες μονάδες του και από εκεί μετατρέπεται στο εναντιομερές που θα επικρατήσει. Αυτό γίνεται στο σύστημα κρυστάλλωσης του χλωρικού νατρίου, αφού με την διαλυτοποίηση

των κρυστάλλων παύει να υπάρχει χειρική ταυτότητα για το χλωρικό νάτριο (chiral amnesia). Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατό να επιτευχθεί πλήρης εναντιοκαθαρότητα. (Blackmond, 2007)

Ένας ενδιαφέρων μηχανισμός προτείνει ότι η ανακύκλωση αυτή προκαλείται από σταθερά μειωμένη συγκέντρωση θραυσμάτων του επικρατέστερου εναντιομερούς, αφού αυτό έχει περισσότερες πιθανότητες να αφομοιωθεί από ομοειδείς κρυστάλλους λόγω συγγένειας. Η μειωμένη συγκέντρωση προκαλεί μια σταθερή μετατροπή του μικρότερου σε συγκέντρωση εναντιομερούς στο επικρατέστερο. (Mcbride, Tully, & Ulas)

Στη σειρά πειραμάτων του Viedma, πολύ σημαντική παρατήρηση ήταν η επίδραση της χρήσης γυάλινων σφαιρών και μαγνητικής ανάδευσης στην επίτευξη καθαρότητας. Η χρήση σφαιρών θραύει τα σωματίδια λόγω των άμεσων δυνάμεων που ασκούνται στα τελευταία, ενώ η ανάδευση προκαλεί μεγάλες ταχύτητες στο ρευστό και ως αποτέλεσμα υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες σύγκρουσης μεταξύ κρυστάλλων, που μπορούν να οδηγήσουν στην επιφανειακή τους απόξεση.

Σύμφωνα με τον κανόνα των Gibbs – Thomson, οι μικροί κρύσταλλοι διαλυτοποιούνται ευκολότερα από τους μεγαλύτερους και οι μεγαλύτεροι κρύσταλλοι αυξάνουν το μέγεθός τους γρηγορότερα από τους μικρούς. Ο Viedma πρότεινε ότι η συνεχής θραύση και απόξεση των κρυστάλλων από τις παραπάνω επεμβάσεις στον κρυσταλλωτήρα θέτουν ένα ανώτατο όριο στο μέγεθος των κρυστάλλων. Η δημιουργία μικρών σωματιδίων διευκολύνει τη διαλυτοποίηση των κρυστάλλων στο ουδέτερο (unbiased) διαλυμένο χλωρικό νάτριο που θα ανακυκλωθεί για να δημιουργήσει το εναντιομερές που βρίσκεται σε περίσσεια. Η διαλυτοποίηση των μορίων που βοηθιέται από το σπάσιμο των κρυστάλλων προκαλεί τοπικό υπερκορεσμό, ο οποίος δημιουργεί δυναμικό για ανακρυστάλλωση. Οι μικροί κρύσταλλοι που θα δημιουργηθούν, θέλοντας να ελαχιστοποιήσουν την αυξημένη τους επιφανειακή τάση θα κολλήσουν στην επιφάνεια μεγαλύτερων κρυστάλλων. Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται διαδοχικοί κύκλοι διαλυτοποίησης/κρυστάλλωσης που αποτελούν το βασικό μηχανισμό της ωρίμανσης Viedma. (Viedma, 2005)

Μια άλλη εξήγηση σύμφωνα με την οποία η ανάδευση και θραύση διευκολύνουν τη διεργασία καθαρισμού των εναντιομερών είναι η δημιουργία δευτερογενούς πυρηνοποίησης. Αυτή βασίζεται στην αναλογία που παρουσιάζουν οι διεργασίες μηχανικής θραύσης (σύγκρουση σωματιδίων μεταξύ τους, με τον περιέκτη ή με σφαίρες) με την διαδικασία δευτερογενούς πυρηνοποίησης. Οι συγκρούσεις προκαλούν αύξηση της ενέργειας, που σε συνδυασμό με τη δημιουργία υπερκορεσμού οδηγούν σε νέους πυρήνες.

Η αναλογία του συστήματος που μελέτησε ο Viedma (χλωρικό νάτριο) με συστήματα χειρόμορφων μορίων που ρακεμοποιούνται ταχύτατα δεν είναι πλήρης. Οι κρύσταλλοι χειρόμορφων ουσιών δεν χάνουν τη μνήμη τους όταν επαναδιαλύονται, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του χλωρικού νατρίου, αλλά παρόλα αυτά ο μηχανισμός θεωρείται ίδιος.

(Viedma, 2005) (W. L. Noorduin, και συν., 2010) (Blackmond, 2007) (Mcbride, Tully, & Ulas)

#### Επίδραση του τύπου διάσπασης στην απορακεμοποίηση Viedma

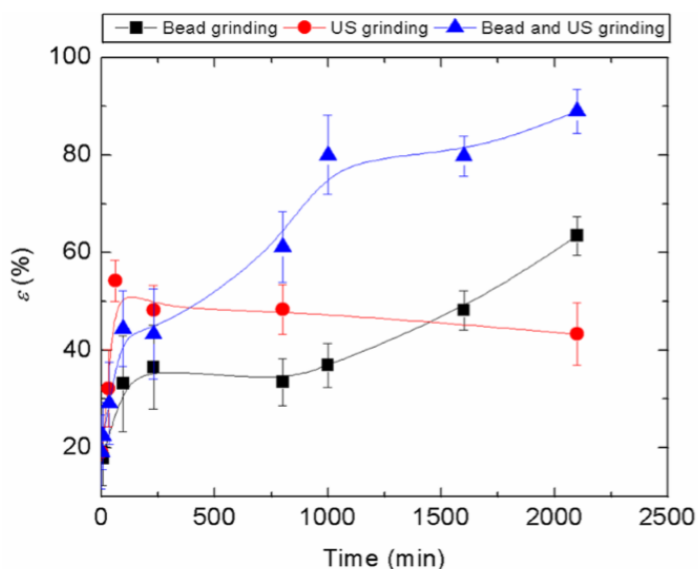
Ο μηχανισμός της ωρίμανσης Viedma προϋποθέτει τη διάσπαση των σωματιδίων για την ευκολότερη διαλυτοποίηση και ανακύκλωση του λιγότερο επικρατούς εναντιομερούς και το «σπάσιμο της συμμετρίας». Η συνεχής διάσπαση των σωματιδίων, πέρα από το δυναμικό που δίνει για απορακεμοποίηση, αντιτίθεται στην ωρίμανση Ostwald που θα λάμβανε χώρα αν το σύστημα αφήνονταν να ισορροπήσει χωρίς εξωτερικές επεμβάσεις. Τέλος, η ύπαρξη στο διάλυμα πολλών μικρών σωματιδίων, εκμεταλλεύεται την αυτοκαταλυτική ιδιότητα των εναντιομερών δίνοντας προβάδισμα στο επικρατέστερο εναντιομερές.

Οι διατάξεις που προκαλούν το σπάσιμο των σωματιδίων προκαλούν ταυτόχρονα και την καλύτερη ανάδευση του διαλύματος, πράγμα που διευκολύνει με τη σειρά του την ωρίμανση Viedma.

Πειραματικά έχει δειχθεί ότι η χρήση διατάξεων που προκαλούν τη διάσπαση των σωματιδίων σε μεγάλα θραύσματα συγκρίσιμου μεγέθους (fracture) έχουν ως αποτέλεσμα αργή απορακεμοποίηση. Αυτό γιατί τα φράγματα των μητρικών σωματιδίων έχουν υπολογίσιμο μέγεθος και αντιστέκονται στην διαλυτοποίησή τους. Αντιθέτως, η χρήση διατάξεων που προκαλούν την απόξεση (abrasion) πολύ μικρών θραυσμάτων από

την επιφάνεια των κρυστάλλων, οδηγεί σε μεγάλους ρυθμούς απορακεμοποίησης η οποία όμως είναι ατελής. Αυτό συμβαίνει γιατί, ενώ τα πολύ μικρά θραύσματα που αποξαινούνται από την επιφάνεια των κρυστάλλων απορακεμοποιούνται ταχύτατα λόγω της εύκολης διαλυτοποίησής τους, το κλάσμα μάζας της ουσίας που είναι δεσμευμένο σε μεγαλύτερους κρυστάλλους θα παρουσιάζει μεγάλη αντίσταση στη διαλυτοποίηση και άρα την απορακεμοποίησή του.

Συνδυασμός των δύο τρόπων διάσπασης έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη υψηλών αρχικών ρυθμών απορακεμοποίησης και μεγαλύτερων τελικών βαθμών εναντιοκαθαρότητας.



Εικόνα 8 – Επίδραση του τύπου διάσπασης των σωματιδίων στην απορακεμοποίηση. (ΧΙΟΥΡΑΣ, ΚΑΙ ΣΥΝ., 2018)

Στην Εικόνα 8 η μαύρη γραμμή παριστάνει την πορεία της απορακεμοποίησης όταν η διάσπαση γίνεται μηχανικά με τη χρήση γυάλινων σφαιρών. Οι γυάλινες σφαίρες έχουν ως αποτέλεσμα τη διάσπαση των κρυστάλλων σε θραύσματα συγκρίσιμου μεγέθους (fracture). Η κόκκινη γραμμή προέκυψε από πειράματα διάσπασης κρυστάλλων χλωρικού νατρίου με υπερήχους. Η διάσπαση με υπερήχους προκαλεί επιφανειακή απόξεση σωματιδίων (abrasion). Στην μπλε γραμμή αποτυπώνεται η εξέλιξη της απορακεμοποίησης όταν οι δύο μηχανισμοί διάσπασης χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

## Μοντελοποίηση της διάσπασης σωματιδίων με Ισοζύγια Πληθυσμών

### Κατανομή μεγέθους σωματιδίων (ΚΜΣ) για διεργασίες διάσπασης

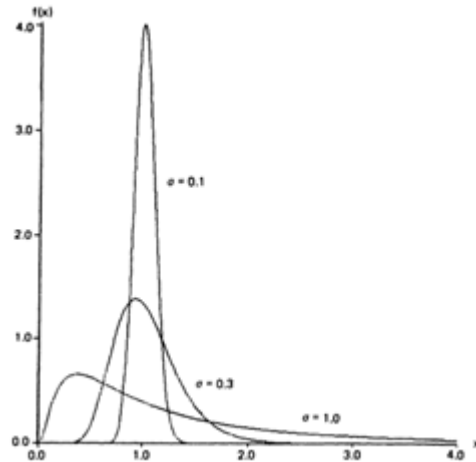
Μέσω της κατανομής μεγέθους σωματιδίων (ΚΜΣ) ποσοτικοποιείται η συχνότητα εμφάνισης των διαφορετικών μεγεθών κρυστάλλων σε έναν πληθυσμό σωματιδίων. Η ΚΜΣ μας δείχνει τον αριθμό των σωματιδίων σε συνάρτηση με το μέγεθος αυτών και μπορεί να εκφραστεί σαν μια συνάρτηση του αριθμού των κρυστάλλων σε σχέση με το μέγεθός τους (Bari & Pandit, 2014) ή σαν μια συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (PDF, Probability Density Function).

Το 1941 ο Κοιμογορον απέδειξε θεωρητικά ότι η κατανομή μεγέθους σωματιδίων σε σύστημα που έχει υποστεί διάσπαση είναι ασυμπτωτικά λογαριθμικο-κανονική (Εικόνα 9). Αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι όταν ένα σωματίδιο σπάει, τα σωματίδια μικρότερου μεγέθους που δημιουργούνται είναι περισσότερα από ένα. Έτσι, σε αρχικό πληθυσμό  $n$  σωματιδίων αναμένεται μετά από διάσπαση να έχουμε πολλαπλάσια μικρότερα σωματίδια.

Μια τυχαία μεταβλητή  $X$ , ακολουθεί λογαριθμικο-κανονική κατανομή με παραμέτρους  $\mu$  και  $\sigma^2$  όταν η μεταβλητή  $Y=\ln(X)$  ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή  $\mu$  και διασπορά  $\sigma^2$ . Μια τέτοια λογαριθμικο-κανονική κατανομή συμβολίζεται ως  $\Lambda(\mu, \sigma^2)$ .

Η κατανομή πιθανότητας μεταβλητής  $X$  που ακολουθεί κατανομή  $\Lambda(\mu, \sigma^2)$  είναι:

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma x}} \exp\left(-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) & x > 0 \\ 0 & x \leq 0 \end{cases} \quad (4)$$



Εικόνα 9 - Συναρτήσεις πυκνότητας πιθανότητας για λογαριθμικο-κανονικές κατανομές  $\Lambda(\theta, \sigma^2)$

Όσο τα σωματίδια σπάνε, η αύξηση στον αριθμό των σωματιδίων μικρότερου μεγέθους είναι πολλαπλάσια από τη μείωση των σωματιδίων μεγαλύτερου μεγέθους. Η λογαριθμικο-κανονική κατανομή είναι κατάλληλη για την περιγραφή τέτοιων πληθυσμών αφού όταν λογαριθμείται το μέγεθος των σωματιδίων, τα μικρά μεγέθη περιγράφονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια από ότι τα μεγαλύτερα. (Erstein, 1947)(Crow&Shimizu, 1988)

Εκτός από την ΚΜΣ, η κατανομή μεγεθών ενός πληθυσμού κρυστάλλων μπορεί να ποσοτικοποιηθεί και με την αθροιστική κατανομή μεγέθους σωματιδίων (ΑΚΜΣ).

Πειραματικά, η ΚΜΣ μπορεί να βρεθεί μετρώντας το πλήθος των σωματιδίων που ανήκουν σε δεδομένα εύρη μεγεθών. Η παραπάνω μέτρηση μπορεί να προσεγγιστεί με μια συνεχή συνάρτηση.

Η μελέτη της εξέλιξης της ΚΜΣ με τον χρόνο, μπορεί να δώσει στοιχεία για τους μηχανισμούς λαμβάνουν χώρα στην κρυστάλλωση.

### Ισοζύγια πληθυσμών

Για την ποσοτικοποίηση της κρυστάλλωσης είναι σημαντική η μελέτη της χρονικής εξέλιξης της ΚΜΣ. Μελετώντας την εξέλιξη της ΚΜΣ για κάθε διεργασία που λαμβάνει χώρα στον κρυσταλλωτήρα ξεχωριστά, λαμβάνονται πληροφορίες για τους μηχανισμούς των διεργασιών αυτών.

Για το σκοπό της μελέτης της χρονικής εξέλιξης της κατανομής των μεγεθών των κρυστάλλων χρησιμοποιούνται τα Ισοζύγια Πληθυσμών (Population Balances). Τα ισοζύγια πληθυσμών μπορούν να προβλέψουν τη συμπεριφορά ενός πληθυσμού σωματιδίων μέσω της ανάλυσης της συμπεριφοράς μεμονωμένων σωματιδίων στα τοπικά τους περιβάλλοντα. Ένας πληθυσμός σωματιδίων μπορεί να περιγραφεί από κάποια εκτατική μεταβλητή που καθορίζεται από την εκάστοτε εφαρμογή. Στην περίπτωση της κρυστάλλωσης, και για την εφαρμογή της απορακεμοποίησης, η μεταβλητή που επιλέγεται να χαρακτηρίζει τον πληθυσμό των σωματιδίων είναι ο όγκος τους<sup>2</sup>.

Βασική για τη διατύπωση των ισοζυγίων πληθυσμών είναι η υπόθεση ότι υπάρχει μια αριθμητική πυκνότητα σωματιδίων (particle number density) σε κάθε περιοχή του χώρου κατάστασης σωματιδίων (υπόθεση συνεχούς μέσου). Ο χώρος κατάστασης σωματιδίων (particle state space) είναι ένα διάνυσμα, ημίαιπρο ή πεπερασμένο, που περιλαμβάνει όλες τις δυνατές τιμές που μπορεί να λάβει η εκτατική μεταβλητή που περιγράφει τον πληθυσμό. Ο αριθμός των σωματιδίων σε κάθε περιοχή του χώρου κατάστασης σωματιδίων μπορεί να βρεθεί ολοκληρώνοντας την αριθμητική πυκνότητα στην περιοχή αυτή.

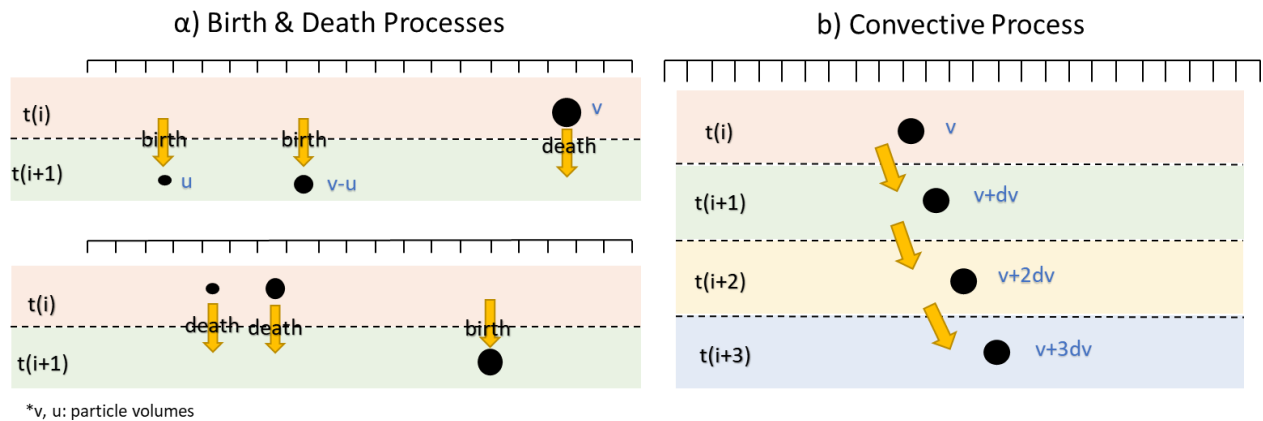
Οι διαφορετικοί όροι των εξισώσεων των Ισοζυγίων Πληθυσμών αντιπροσωπεύουν τους διάφορους μηχανισμούς με τους οποίους σωματίδια μιας συγκεκριμένης κατάστασης μπορούν να δημιουργηθούν ή να εξαφανιστούν από το σύστημα. Όταν οι καταστάσεις των σωματιδίων είναι συνεχείς τότε οι διεργασίες που προκαλούν την ομαλή τους μεταβολή με το χρόνο ορίζουν ρυθμούς δημιουργίας ή εξαφάνισης συγκεκριμένων τύπων σωματιδίων. Αυτές οι διεργασίες (convective processes) δεν μεταβάλλουν το

---

<sup>2</sup> Στο πρότυπο μοντέλο η εντατική μεταβλητή που χαρακτηρίζει τον πληθυσμό των κρυστάλλων είναι ο αδιάστατος όγκος, ενώ στο ρεαλιστικό μοντέλο χρησιμοποιείται ο όγκος των σωματιδίων  $\text{KNO}_3$  σε  $\mu\text{m}^3$ .

συνολικό αριθμό σωματιδίων στο σύστημα, εκτός από τις περιπτώσεις που ξεπερνούν τα όρια του συστήματος. Μια διεργασία που εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία είναι η κρυσταλλική ανάπτυξη. (Εικόνα 10, b)

Άλλοι τρόποι με τους οποίους ο αριθμός των σωματιδίων ενός συγκεκριμένου τύπου μπορεί να αλλάξει είναι μέσω διεργασιών γέννησης νέων σωματιδίων (“birth” processes) και θανάτου υπάρχοντων σωματιδίων (“death” processes). Η γέννηση και ο θάνατος σωματιδίων ενός συγκεκριμένου μεγέθους προκύπτουν από διεργασίες διάσπασης και συσσωμάτωσης σωματιδίων. (Εικόνα 10, a)



Εικόνα 10 – Τύποι διεργασιών που περιγράφουν οι όροι που συμμετέχουν στα ισοζύγια πληθυσμών.

Παρακάτω διατυπώνεται περιγραφικά ένα ισοζύγιο πληθυσμού με τους παραπάνω όρους, για σωματίδιο μεγέθους  $x_i$  :

$$\begin{aligned} \text{Συσσώρευση σωματιδίων } x_i \left( \frac{\partial f(x_i, t)}{\partial t} \right) \\ = \text{Καθαρή εισροή σωματιδίων σωματιδίων τύπου } x_i \text{ (convective)} \\ + \text{Παραγωγή σωματιδίων } x_i \text{ (Birth}(x_i)) - \text{Κατανάλωση σωματιδίων } x_i \text{ (Death}(x_i)) \end{aligned}$$

Ένα μεγάλο πλεονέκτημα των ισοζυγίων πληθυσμών είναι η δυνατότητα παρακολούθησης της επίδρασης που έχει στην ΚΜΣ ο κάθε μηχανισμός της κρυστάλλωσης ξεχωριστά. (Ramkrishna, 2000)



Τα Ισοζύγια Πληθυσμών είναι μερικές διαφορικές-ολοκληρωτικές εξισώσεις (partial integro-differential equations) που λύνονται αναλυτικά σε πολύ απλές μόνο περιπτώσεις, οι οποίες λόγω απλότητας αδυνατούν να περιγράψουν ρεαλιστικά συστήματα. Για το λόγο αυτό, για την επίλυση των Ισοζυγίων Πληθυσμών χρησιμοποιούνται υπολογιστικές μέθοδοι. Κάποιες από αυτές είναι οι ακόλουθες:

- Μέθοδος των ροπών (MOM) (Doraο&Jacobsen, 2006)
- Μέθοδος των σταθμισμένων υπολοίπων (MWR) (Doraο&Jacobsen, 2006)
- Προσομοίωση Monte Carlo
- Στοχαστική ανάλυση (όπως αλυσίδες Markov) (Catak, Bas, Cronin, Fitzpatrick, &Byrne, 2010)
- Μέθοδοι πεπερασμένων όγκων (FVM) και μέθοδοι πεπερασμένων στοιχείων (FEM)

Στην παρούσα διπλωματική, τα Ισοζύγια Πληθυσμών επιλύονται στο υπολογιστικό πακέτο Comsol Multiphysics που χρησιμοποιεί τη μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων.

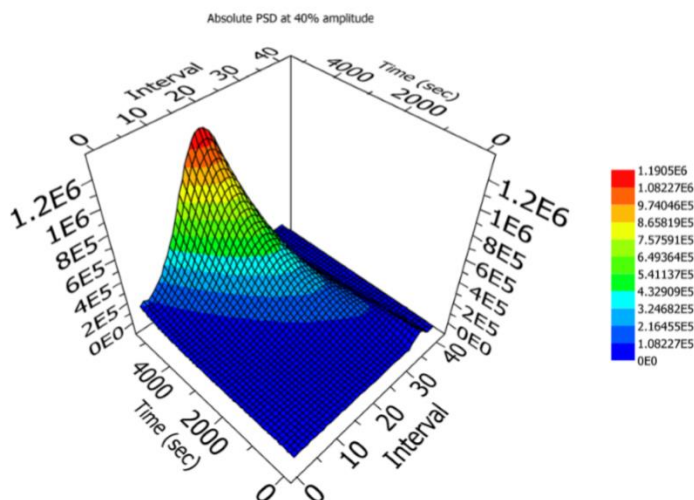
Στην επόμενη παράγραφο παρουσιάζεται το ισοζύγιο πληθυσμού για τη διάσπαση των σωματιδίων στη διεργασία της κρυστάλλωσης. Αντίστοιχες εξισώσεις διατυπώνονται και για τους υπόλοιπους μηχανισμούς και μπορούν να αναζητηθούν στη βιβλιογραφία.

#### Το ισοζύγιο πληθυσμού για τη διάσπαση

Η γενική μορφή ενός ισοζυγίου πληθυσμού για τη διεργασία της διάσπασης μπορεί να διατυπωθεί ως εξής:  
(Bari & Pandit, 2014)

$$\frac{\partial n(v, t)}{\partial t} = \int_v^{\infty} b(v, v') \times S(v') \times n(v') dv' - S(v) \times n(v) \quad (5)$$

Στην παραπάνω εξίσωση η συνάρτηση  $n(v, t)$  εκφράζει τον αριθμό σωματιδίων σε συνάρτηση με το μέγεθος σωματιδίων και το χρόνο. Η αριθμητική κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων  $n(v, t)$  αναπαρίσταται στην *Εικόνα 11*.



*Εικόνα 11 – Προσομοίωση της συνάρτησης  $n(v,t)$  για τη διάσπαση σωματιδίων  $KNO_3$  με τη χρήση υπερήχων.*  
(BARI & PANDIT, 2014)

Στο δεξί μέρος της εξίσωσης φαίνονται με τη σειρά ο όρος γέννησης (birth term) και ο όρος θανάτου (death term) των σωματιδίων μεγέθους  $v$  εξαιτίας του φαινομένου της διάσπασης. Η συνάρτηση  $b(v, v')$  ονομάζεται συνάρτηση κατανομής διάσπασης ή θυγατρική κατανομή διάσπασης των σωματιδίων (breakage distribution function/ daughter distribution/ breakage kernel) και εκφράζει τον τρόπο με τον οποίο ένα σωματίδιο μεγέθους  $v'$  (με  $v' > v$ ) σπάει και γεννά σωματίδιο μεγέθους  $v$ . Ο όρος  $S(v')$  εκφράζει τη συχνότητα (σε μονάδες αντίστροφου χρόνου) με την οποία σωματίδια μεγέθους  $v'$  σπάνε σε σωματίδια μεγέθους  $v$  και  $(v' - v)$  και ονομάζεται ειδική συχνότητα διάσπασης. (Bari & Pandit, 2014)

#### Εύρεση των ειδικών εξισώσεων για τη διάσπαση

Είναι σημαντικό να γνωρίζει κανείς τον τρόπο με τον οποίο οι μηχανισμοί της κρυστάλλωσης επηρεάζουν την κατανομή μεγέθους σωματιδίων έτσι ώστε με δεδομένη μια αρχική κατανομή σωματιδίων να μπορεί να

προβλεφθεί η χρονική εξέλιξη αυτής. Στην περίπτωση της διάσπασης, για να μπορεί να γίνει η πρόβλεψη πρέπει κανείς να γνωρίζει τη θυγατρική κατανομή διάσπασης και τον ειδικό ρυθμό διάσπασης (βλ. εξ. 5). Αν αυτές οι συναρτήσεις είναι γνωστές και υπάρχει μια αρχική κατανομή μεγέθους σωματιδίων, μπορεί κανείς με τη χρήση κατάλληλης υπολογιστικής μεθόδου να προβλέψει τη χρονική εξέλιξη της ΚΜΣ.

Η συνήθης διαδικασία για την μοντελοποίηση της διάσπασης, για την εύρεση δηλαδή των συναρτήσεων της εξίσωσης 5 που να περιγράφουν με το βέλτιστο τρόπο συγκεκριμένο σύστημα, ξεκινά με δεδομένες ΚΜΣ σε διάφορους χρόνους, που έχουν προκύψει από πειράματα διάσπασης. Υποθέτοντας γενικούς τύπους εξισώσεων (functional forms), βρίσκονται οι συναρτήσεις και οι παράμετροι αυτών που χαρακτηρίζουν καλύτερα τα δεδομένα. (Hill&Ng, 1996)

### *Πειράματα διάσπασης*

Κατά τη διεξαγωγή πειραμάτων διάσπασης που είναι απαραίτητα για την επαλήθευση των μηχανισμών και την εύρεση παραμέτρων μοντέλων διάσπασης είναι σημαντικό να εξασφαλίζεται ότι δεν λαμβάνουν χώρα οι άλλοι υπομηχανισμοί της κρυστάλλωσης. Έτσι, τα πειράματα διάσπασης πραγματοποιούνται σε αντιδιαλύτες, για την αποφυγή της διαλυτοποίησης κρυστάλλων. Αφού οι κρύσταλλοι δεν μπορούν να διαλυθούν, δεν είναι δυνατόν να συμβεί κανένας από τους υπόλοιπους τρεις μηχανισμούς (πυρηνοποίηση, ανάπτυξη και συσσωμάτωση).

Επιπλέον, κατά τα πειράματα διάσπασης είναι απαραίτητη η εισαγωγή ενέργειας στο σύστημα μέσω της ανάδευσης. Τα συστήματα ανάδευσης συνήθως εξασφαλίζουν την ομοιόμορφη διασπορά των κρυστάλλων στο διάλυμα δημιουργώντας ένα επιπλέον στρώμα αντίστασης στη συσσωμάτωση. Επιπλέον, λόγω ανάδευσης, γίνεται δυσκολότερη και η κατακρήση των κρυστάλλων (precipitation).

### *Η θυγατρική κατανομή διάσπασης (daughter distribution)*

Για τη θυγατρική κατανομή διάσπασης έχουν προταθεί πολλές κατανομές, τόσο θεωρητικές όσο εμπειρικές.

Παραδείγματα συχνά χρησιμοποιούμενων θυγατρικών κατανομών είναι (Bari & Pandit, 2014):

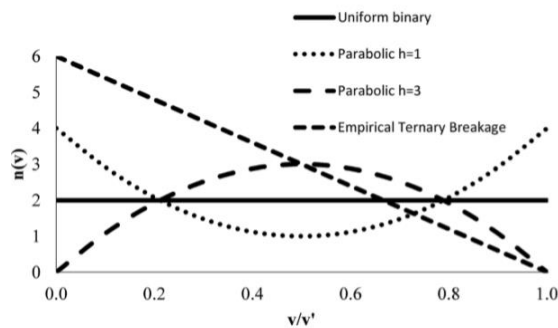
- Η ομοιόμορφη διωνυμική κατανομή (Uniform Binary Breakage Distribution): Κατά την κατανομή αυτή υποτίθεται ότι κάθε σωματίδιο σπάει σε δύο μικρότερα, με ίσες πιθανότητες να δημιουργηθεί σωματίδιο οποιουδήποτε μικρότερου μεγέθους.

$$b(v, v') = \frac{2}{v'} \quad (6)$$

- Η παραβολική κατανομή: Η υπόθεση είναι ότι κάθε σωματίδιο σπάει σε δυο μικρότερα και η κατανομή των θυγατρικών σωματιδίων είναι παραβολική.

$$b(v, v') = \frac{24 \left(1 - \frac{hv'}{2}\right) \left(v^2 - v \cdot v' + \frac{v'^2}{4}\right)}{v'^3} + h \quad (7)$$

Ενδεικτικές θυγατρικές κατανομές διάσπασης παρουσιάζονται στην *Εικόνα 12*.



*Εικόνα 12–Κατανομές μεγέθους σωματιδίων για διαφορετικές κατανομές διάσπασης. (Bari&Pandit, 2014)*

Επιπλέον θυγατρικές κατανομές διάσπασης μπορούν να αναζητηθούν στη βιβλιογραφία.

### Συχνότητα Διάσπασης

Η συχνότητα με την οποία διασπώνται τα σωματίδια μπορεί να εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Με κατηγοριοποίηση των παραγόντων, η συχνότητα διάσπασης  $S$  μπορεί να γραφτεί ως εξής: (Salvatori&Mazzotti, 2018)

$$S = o(z)\pi(L)\rho(\Phi) \quad (8)$$

Η συνάρτηση  $o(z)$  εξαρτάται από τις συνθήκες λειτουργίας και περιλαμβάνει από την πυκνότητα του διαλύματος μέχρι την ταχύτητα περιστροφής ενός αναδευτήρα. Η συνάρτηση  $\pi(L)$  λαμβάνει υπόψη την επίδραση του μεγέθους των κρυστάλλων στη συχνότητα διάσπασης<sup>3</sup>. Ο όρος  $\rho(\Phi)$  εισάγει την επίδραση του σχήματος των κρυστάλλων στο ρυθμό με τον οποίο οι τελευταίοι διασπώνται. Οι παραπάνω συναρτήσεις που εκφράζουν την εξάρτηση του ρυθμού διάσπασης από διάφορους παράγοντες, μπορεί να καταστρωθούν με βάση θεωρητικά πρότυπα ή και πειραματικά.

Στην παρούσα εργασία, για το ρυθμό διάσπασης χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω εκφράσεις (Bari & Pandit, 2014) :

**Πίνακας 1 - Εκφράσεις για τον ειδικό ρυθμό διάσπασης**

Έκφραση	Περιγραφή	Εξίσωση
<b>E1</b>	Ειδικός ρυθμός διάσπασης που εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων	$S_v = a \cdot v^m$ (9)
<b>E2</b>	Ειδικός ρυθμός διάσπασης που εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων και την ενέργεια που προσδίδεται στο σύστημα	$S_{v,p} = a \cdot v^m \cdot p^k$ (10)

<sup>3</sup>Στην έρευνα των Salvatori&Mazzoti, ο όρος λαναφέρεται στο μήκος βελονοειδών κρυστάλλων. Στην παρούσα ΔΕ ορίζεται σαν όγκος, αφού ανταποκρίνεται καλύτερα στην εφαρμογή που μελετάται.

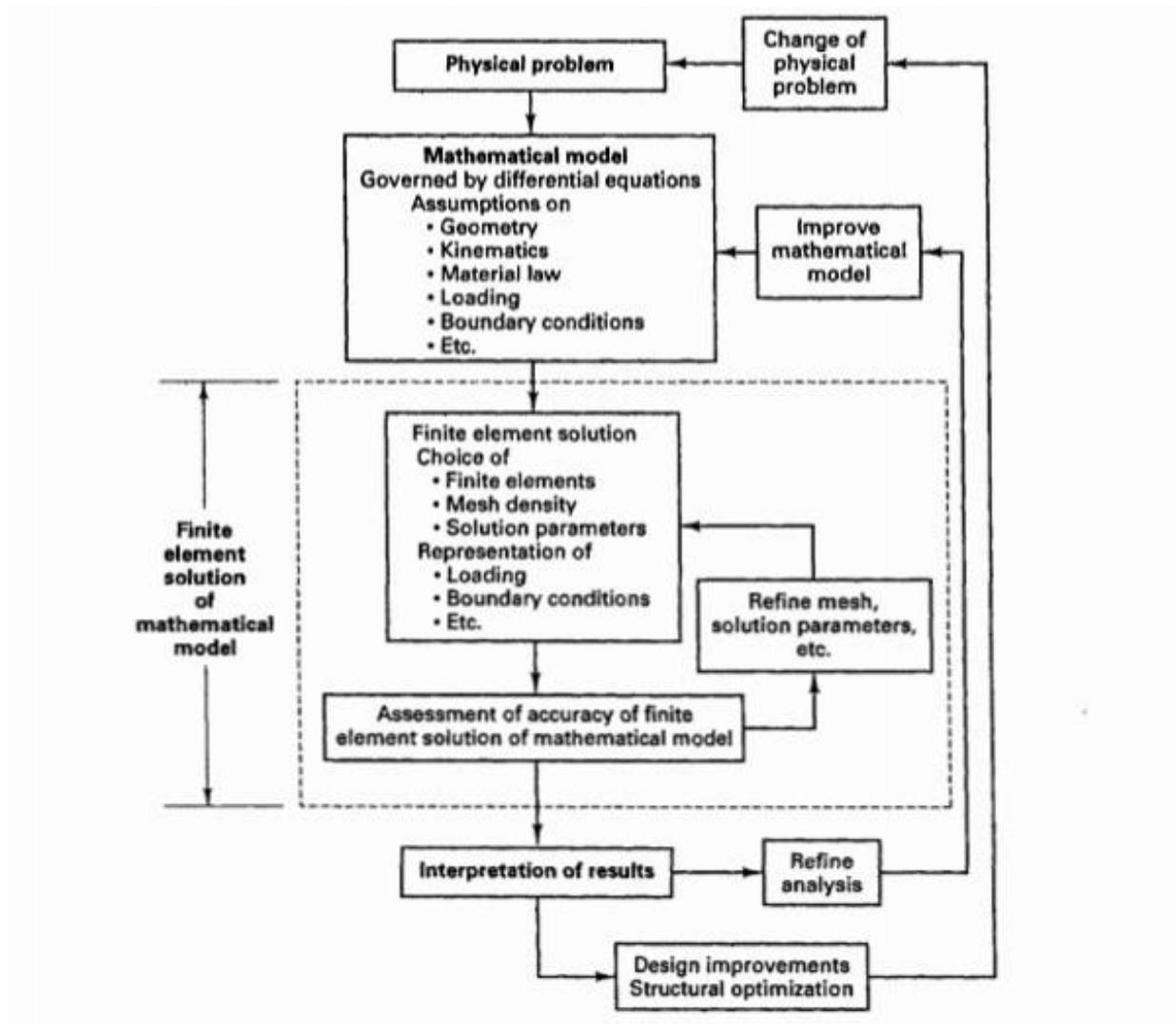
Στις παραπάνω εκφράσεις για τον ειδικό ρυθμό διάσπασης, το  $p$  είναι η ανά μονάδα χρόνου ενέργεια που προσδίδεται στο σύστημα. Αυτή μπορεί να εκφράζεται σαν ισχύς υπερήχων στην περίπτωση κρυστάλλωσης με χρήση υπερήχων (Bari & Pandit, 2014) ή σαν περιστροφική ισχύς κάποιου αναδευτήρα σε αναδευόμενους κρυσταλλωτήρες. Ο όρος  $v$  αναφέρεται στον όγκο των σωματιδίων.

## Υπολογιστικές μέθοδοι

### Comsol Multiphysics

Για την επίλυση του ισοζυγίου πληθυσμού χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό **Comsol Multiphysics 5.3** που βασίζεται στη μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων.

Η μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων (FEM: Finite Element Method) είναι μια αριθμητική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη λύση μερικών διαφορικών εξισώσεων που προκύπτουν σε προβλήματα μηχανικής και φυσικής. Με τη μέθοδο αυτή, προβλήματα συνοριακών τιμών μερικών διαφορικών εξισώσεων μετατρέπονται σε συστήματα αλγεβρικών εξισώσεων. Για να λυθεί το πρόβλημα, διαιρείται σε πολλά μικρά στοιχεία (πεπερασμένα στοιχεία) όπου η άγνωστη συνάρτηση προσεγγίζεται με τη χρήση βοηθητικών συναρτήσεων (συναρτήσεις βάσεως). Η διαδικασία της ανάλυσης προβλημάτων με τη μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 13.

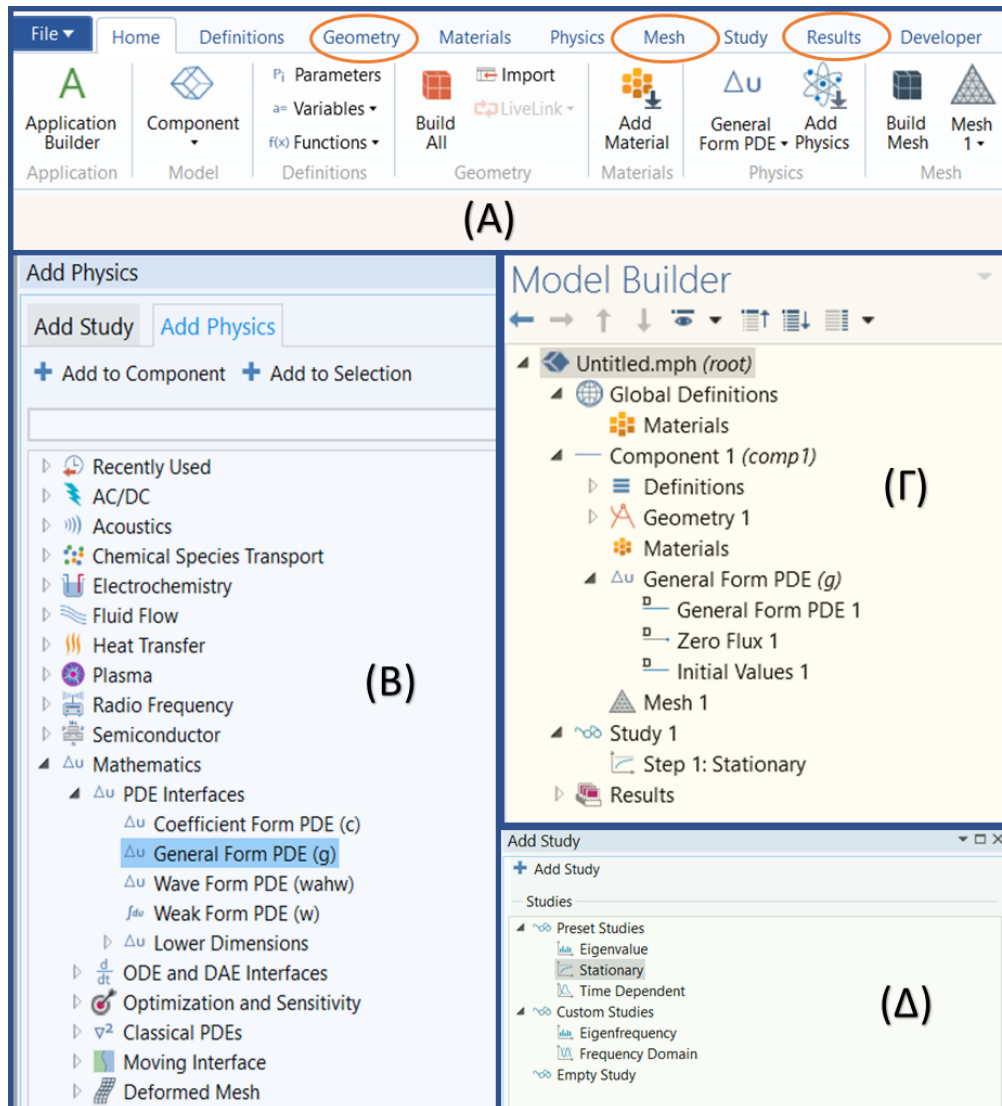


Εικόνα 13 - Η διαδικασία της ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων. (Klaus – Jurgen Bathe. “Finite Element Procedures”. 2<sup>nd</sup> edition)

Το Comsol περιλαμβάνει ένα φιλικό προς το χρήστη εργαλείο (Model Builder) μέσα στο οποίο προγραμματίζεται η ροή διαδικασιών για την κατάστρωση και επίλυση μαθηματικών μοντέλων. Μέσω του Model Builder ορίζεται το μοντέλο και τα περιεχόμενα αυτού, όπως είναι ο τρόπος επίλυσης αυτού και η ανάλυση των αποτελεσμάτων. Η ροή διαδικασιών αποτυπώνεται στο model tree (Εικόνα 14, Γ), όπου αποθηκεύεται η κατάσταση του μοντέλου όπως ρυθμίζεται μέσω επιλογών για τη γεωμετρία του προβλήματος (model geometry), το αριθμητικό πλέγμα (mesh), τις εξισώσεις (physics) (Εικόνα 14, Β), τις



συνοριακές συνθήκες, τον τύπο του προβλήματος (χρονικά μεταβαλλόμενο ή στατικό πρόβλημα) Εικόνα 14, Δ), τους solvers και την επεξεργασία των αποτελεσμάτων.



Εικόνα 14 – Στοιχεία της επιφάνειας εργασίας του Comsol

Το Comsol μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πολλά προβλήματα μηχανικής και φυσικής, αφού τα επιμέρους στάδια κατάστρωσης ενός μοντέλου (όπως η δημιουργία γεωμετρίας και πλέγματος) είναι ευέλικτα στις προτιμήσεις του χρήστη ανάλογα με το εκάστοτε πρόβλημα. Επιπλέον, υπάρχουν έτοιμες βιβλιοθήκες (physics libraries, Εικόνα 14.B) που διευκολύνουν την κατάστρωση του μοντέλου για πληθώρα

προβλημάτων. Παραδείγματα αυτών είναι προβλήματα ροής ρευστών, μεταφοράς θερμότητας, μεταφοράς χημικών ειδών και ηλεκτροχημείας. (Introduction to Comsol Multiphysics (version 5.3))

## Βασικές έννοιες βελτιστοποίησης (Matlab optimization)

Με σκοπό την ανάπτυξη διαδικασίας για την εύρεση των παραμέτρων που υπεισέρχονται στον ειδικό ρυθμό διάσπασης είναι απαραίτητη η χρήση μεθόδων βελτιστοποίησης. Οι τελευταίες θα έχουν ως στόχο να φέρουν, μέσω μεταβολής των παραμέτρων που μας ενδιαφέρουν, όσο πιο κοντά γίνεται τη λύση του μοντέλου στο Comsol με τα πειραματικά δεδομένα. Για να γίνει αυτό, είναι απαραίτητο να μπορεί να επικοινωνεί το λογισμικό που χρησιμοποιούμε για τη βελτιστοποίηση με το Comsol που χρησιμοποιείται για την επίλυση του Ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση. Αυτό συμβαίνει διότι για κάθε δοκιμή νέων παραμέτρων από τη μέθοδο βελτιστοποίησης θα πρέπει να υπολογίζονται οι αντίστοιχες ΚΜΣ υπολογιστικά. Η σύζευξη των δυο λογισμικών γίνεται με τη βοήθεια του Livelink for Matlab. Το Livelink for Matlab χρησιμοποιείται στο περιβάλλον του Matlab και δίνει τη δυνατότητα στο χρήστη να χειριστεί δεδομένα και αποτελέσματα του Comsol στο Matlab, να χρησιμοποιήσει κώδικα Matlab για να παρέμβει στο μοντέλο Comsol, να επεξεργαστεί στο Matlab διαγράμματα αποτελεσμάτων του Comsol κ.ά.. Μέσω του εργαλείου αυτού συνδυάζονται οι δυνατότητες δυο πολύ χρήσιμων εργαλείων, δίνοντας αυξημένη ευελιξία στο χρήστη. Λεπτομέρειες πάνω στη διαδικασία σύζευξης παρουσιάζονται στο τμήμα των αποτελεσμάτων και ένα παράδειγμα δημιουργίας αντικειμενικής συνάρτησης για βελτιστοποίηση με τον τρόπο αυτό παρουσιάζεται στο **Παράρτημα 2**.

Οι μέθοδοι βελτιστοποίησης χρησιμοποιούνται για την εύρεση παραμέτρων σχεδιασμού  $\vec{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ , που μπορούν με κάποιο τρόπο να οριστούν σαν βέλτιστες. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για μεγιστοποίηση ή ελαχιστοποίηση κάποιου χαρακτηριστικού ενός συστήματος που εξαρτάται από τις παραμέτρους  $\vec{x}$ .

Η συνάρτηση του συστήματος που πρόκειται να μεγιστοποιηθεί ή ελαχιστοποιηθεί ονομάζεται αντικειμενική συνάρτηση (objective function), ενώ μπορεί να υπάρχουν περιορισμοί (constraints) που να

αφορούν σε σχέσεις των παραμέτρων. Αυτοί μπορεί να διατυπώνονται σαν ισότητες ( $G_i(\vec{x}) = 0, (i = 1, \dots, m_e)$ ) ή ανισότητες ( $G_i(\vec{x}) \leq 0 (i = m_e + 1, \dots, m)$ ) ή σαν περιορισμοί που αφορούν άμεσα τις παραμέτρους  $x_l, x_u$ .

Η ύπαρξη ή όχι περιορισμών ταξινομεί τα προβλήματα βελτιστοποίησης σε προβλήματα με περιορισμούς και προβλήματα χωρίς περιορισμούς (constrained optimization και unconstrained optimization).

Ένα γενικό πρόβλημα μπορεί να διατυπωθεί ως εξής:

$$\min_{\vec{x}} f(\vec{x}),$$

$$\text{Υπό τις συνθήκες:} \quad G_i(\vec{x}) = 0, i = 1, \dots, m_e$$

$$G_i(\vec{x}) \leq 0, i = m_e + 1, \dots, m,$$

όπου το  $\vec{x}$  είναι το διάνυσμα των μεταβλητών σχεδιασμού με  $n$  στοιχεία, η  $f(\vec{x})$  είναι η αντικειμενική συνάρτηση όπου επιστρέφει βαθμωτή ποσότητα και η διανυσματική συνάρτηση  $G(\vec{x})$  επιστρέφει διάνυσμα με  $m$  στοιχεία που περιέχει τις τιμές των περιορισμών, υπολογισμένων στο  $\vec{x}$ .

Μια αποδοτική και ακριβής λύση σε ένα τέτοιο πρόβλημα εξαρτάται, πέρα από το μέγεθος του προβλήματος από τον αριθμό των περιορισμών και του μεγέθους του διανύσματος  $\vec{x}$ , από το χαρακτήρα της αντικειμενικής συνάρτησης και των περιορισμών. Όταν και η αντικειμενική συνάρτηση και οι περιορισμοί είναι γραμμικές συναρτήσεις της μεταβλητής σχεδιασμού, τότε το πρόγραμμα εντάσσεται στην κατηγορία προβλημάτων γραμμικού προγραμματισμού (LP: Linear Programming). Ο τετραγωνικός προγραμματισμός (QP: Quadratic Programming) αναφέρεται σε τετραγωνικές αντικειμενικές συναρτήσεις με γραμμικούς περιορισμούς. Για προβλήματα LP και QP υπάρχουν ήδη αξιόπιστες διαδικασίες επίλυσης. Τα προβλήματα μη γραμμικού προγραμματισμού (NP: Non-linear Programming) είναι δυσκολότερο να επιλυθούν. Στα προβλήματα αυτά τόσο η αντικειμενική συνάρτηση όσο και οι περιορισμοί μπορούν να είναι μη γραμμικές συναρτήσεις των μεταβλητών σχεδιασμού  $\vec{x}$ . Οι λύσεις σε προβλήματα NP απαιτούν επαναληπτική διαδικασία η οποία ξεκινάει από μια αρχική υπόθεση για τις παραμέτρους.

Το εργαλείο του Matlab Optimization Toolbox™ περιλαμβάνει συναρτήσεις για την εύρεση παραμέτρων που μεγιστοποιούν ή ελαχιστοποιούν αντικειμενικές συναρτήσεις ικανοποιώντας παράλληλα περιορισμούς. Το εργαλείο περιλαμβάνει επιλύτες (solvers) για γραμμικό προγραμματισμό, γραμμικό προγραμματισμό μικτών ακεραίων (MILP: Mixed Integer Linear Programming), μη γραμμικό προγραμματισμό, γραμμικά ελάχιστα τετράγωνα με περιορισμούς, μη γραμμικά ελάχιστα τετράγωνα, και μη γραμμικές εξισώσεις.

Οι επιλύτες του εργαλείου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βρεθούν οι βέλτιστες λύσεις τόσο σε διακριτά όσο σε συνεχή προβλήματα και για μεγάλο εύρος εφαρμογών.

Στην παρούσα ΔΕ το Matlab χρησιμοποιήθηκε για την βελτιστοποίηση με σκοπό την εύρεση των παραμέτρων της συνάρτησης ειδικής συχνότητας του Ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση. Οι αντικειμενικές συναρτήσεις που χρησιμοποιήθηκαν κατά την βελτιστοποίηση προγραμματίστηκαν ώστε να καλούν μέσω του Livelink την υπολογιστική λύση του μοντέλου Comsol για κάθε επαναληπτικό βήμα της διαδικασίας βελτιστοποίησης. Λεπτομέρειες πάνω στη σύζευξη μπορούν να βρεθούν στο **Παράρτημα 2**.

## Αποτελέσματα

Στο υπολογιστικό μέρος της διπλωματικής έγινε διερεύνηση των παρακάτω τριών προβλημάτων:

- **Πρόβλημα 1:** Κατασκευή προτύπου (benchmark) μοντέλου στο Comsol για την επίλυση ενός ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση που λύνεται και αναλυτικά. Σκοπός του Προβλήματος αυτού είναι η επαλήθευση της λύσης του μοντέλου σε σχέση με την αναλυτική λύση του ισοζυγίου πληθυσμού.
- **Πρόβλημα 2:** Ανάπτυξη διαδικασίας εύρεσης των παραμέτρων που υπεισέρχονται στον ειδικό ρυθμό διάσπασης σωματιδίων μέσω σύζευξης Comsol και Matlab και δημιουργίας μιας ρουτίνας βελτιστοποίησης. Σκοπός αυτού του βήματος είναι η δημιουργία μιας διαδικασίας με την οποία δεδομένα μεγεθών σωματιδίων σε διαφορετικούς χρόνους που προκύπτουν από πειράματα διάσπασης σωματιδίων να μπορούν να εκφραστούν μέσω των παραμέτρων που υπεισέρχονται στον ειδικό ρυθμό διάσπασης.
- **Πρόβλημα 3:** Κατασκευή ρεαλιστικού μοντέλου που περιγράφει τη διάσπαση σωματιδίων νιτρικού καλίου σε τολουένιο υπό την επίδραση υπερήχων συγκεκριμένης ισχύος. Στο μοντέλο χρησιμοποιούνται εξισώσεις για το Ισοζύγιο πληθυσμού που έχουν βρεθεί βιβλιογραφικά ότι περιγράφουν το σύστημα διάσπασης που μελετάται και αρχική συνθήκη που έχει προκύψει από αντίστοιχα πειράματα διάσπασης. Σκοπός του Προβλήματος 3 είναι η δημιουργία μοντέλου που να μπορεί να παράγει ρεαλιστικές ΚΜΣ όταν οι συναρτήσεις που εισάγονται στο ισοζύγιο πληθυσμών είναι πιο σύνθετες σε σχέση αυτές που συμμετέχουν στο Ισοζύγιο πληθυσμού του **Προβλήματος 1**.

Σε συνδυασμό, τα **Προβλήματα 2 και 3** έχουν σκοπό την πλήρη μοντελοποίηση της διεργασίας διάσπασης σωματιδίων. Η μοντελοποίηση της διάσπασης απαιτεί αφενός τη δυνατότητα επίλυσης μέσω του Comsol ρεαλιστικών Ισοζυγίων πληθυσμών για τη διάσπαση και αφετέρου τη δυνατότητα εύρεσης παραμέτρων ρυθμού από πειραματικά δεδομένα διάσπασης.

## Πρόβλημα 1: Κατασκευή πρότυπου μοντέλου για τη διάσπαση σωματιδίων

Περιγραφή σεναρίου διάσπασης σωματιδίων όπου οι εξισώσεις λύνονται και αναλυτικά (Πρόβλημα 1)

Το **Πρόβλημα 1** αφορά στην επίλυση ενός απλού (benchmark) μοντέλου διάσπασης στο Comsol. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός συναρτήσεων για την θυγατρική κατανομή διάσπασης και τον ειδικό ρυθμό διάσπασης, τέτοιων ώστε να εξασφαλίζεται η ύπαρξη αναλυτικής λύσης του Ισοζυγίου πληθυσμού. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση της αναλυτικής αυτής λύσης με τη λύση που προκύπτει από την επίλυση του μοντέλου στο COMSOL. Η σύγκριση αυτή έγινε με βάση την εξέλιξη των κανονικοποιημένων ως προς την αρχική μηδενική ροπή μηδενικών ροπών<sup>4</sup> των δύο λύσεων. Με τον τρόπο αυτό επιβεβαιώθηκε ότι οι δυο λύσεις -υπολογιστική και αναλυτική- ταυτίζονται και άρα το μοντέλο που δημιουργήθηκε είναι αξιόπιστο.

Στη συνέχεια περιγράφονται λεπτομέρειες για το Πρόβλημα 1 και παρουσιάζονται οι εξισώσεις που περιγράφουν το συγκεκριμένο σενάριο διάσπασης. Ακολουθεί παρουσίαση των αποτελεσμάτων ενώ για τη διαδικασία κατάστροφης του μοντέλου στο Comsol δίνεται μια περιγραφή στο **Παράρτημα 1**.

Στο **Πρόβλημα 1** πραγματοποιείται η υπόθεση ότι τα σωματίδια σπάνε στα δύο και ότι τα σωματίδια που παράγονται από τη διάσπαση μπορούν να έχουν οποιοδήποτε μέγεθος, αρκεί το τελευταίο να είναι μικρότερο του μητρικού σωματιδίου. Η παραπάνω υπόθεση επιβάλλεται στο μοντέλο μέσω της θυγατρικής κατανομής διάσπασης η οποία επιλέχθηκε να είναι η ομοιόμορφη δυαδική κατανομή (βλ. *Πίνακας 2*, εξ.12). Ο ειδικός ρυθμός διάσπασης που χρησιμοποιήθηκε είναι ανάλογος του μεγέθους σωματιδίων (βλ. *Πίνακας 2*). Αυτό σημαίνει ότι τα μεγαλύτερα σωματίδια έχουν την τάση να σπάνε ευκολότερα. Τέλος, στο πρόβλημα

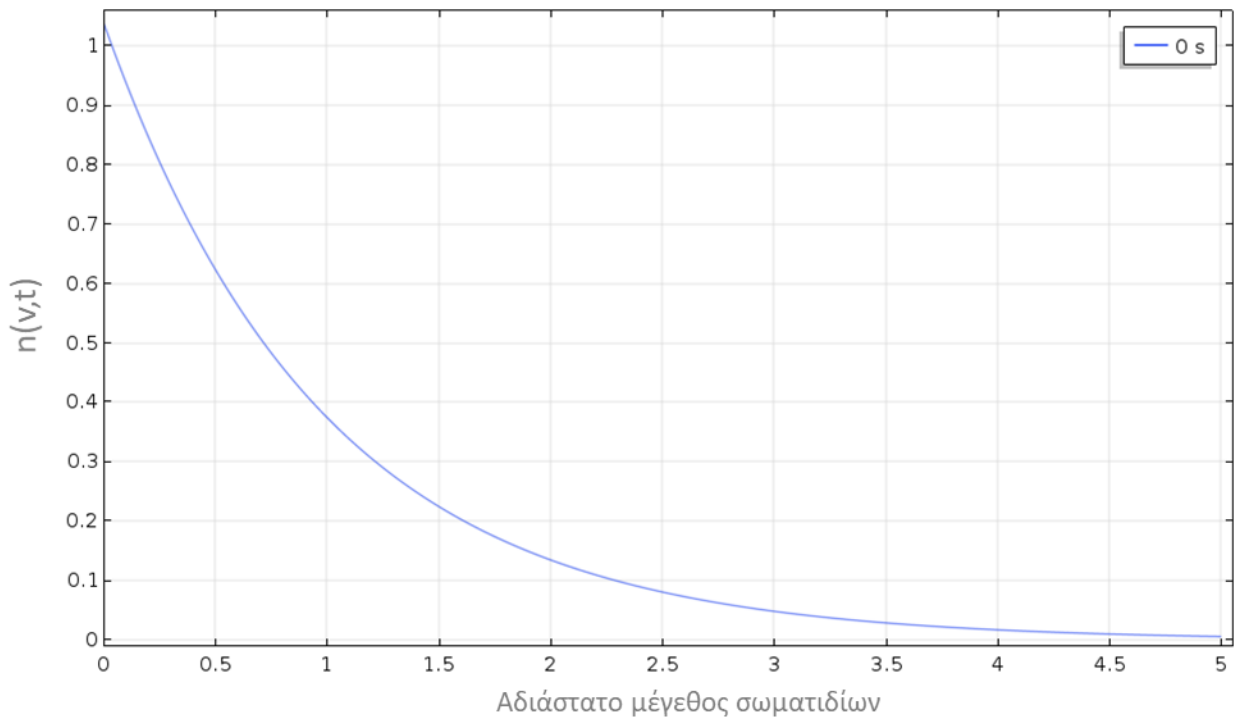
---

<sup>4</sup> Η ροπή  $n$ -τάξης πραγματικής συνεχούς συνάρτησης  $f(x)$  γύρω από σημείο  $c$  ορίζεται ως:  $\mu_n = \int_{-\infty}^{+\infty} (x - c)^n \cdot f(x) dx$ . Η ροπή μηδενικής τάξης της ίδιας συνάρτησης είναι:  $\mu_0 = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) dx$ . Οι μηδενικές ροπές της αναλυτικής και της υπολογιστικής λύσης βρέθηκαν με τη χρήση ολοκληρωτικού τελεστή στο Comsol. Για το ισοζύγιο πληθυσμού που μελετάται, η μηδενική ροπή της συνάρτησης  $n(v, t)$  ως προς το μέγεθος  $v$  σε χρόνο  $t_i$  συμπίπτει με τον συνολικό αριθμό των σωματιδίων τη χρονική στιγμή  $t_i$  πολλαπλασιασμένο με το μέγιστο μέγεθος σωματιδίων.

θεωρήθηκε ότι η αρχική κατανομή των σωματιδίων είναι αυτή που φαίνεται στο Διάγραμμα 1 και περιγράφεται από την εξίσωση 14. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι συναρτήσεις που εισάγονται στο Ισοζύγιο Πληθυσμού του **Προβλήματος 1**.

*Πίνακας 2 – Συναρτήσεις που εισάγονται στο ισοζύγιο πληθυσμού εξασφαλίζοντας αναλυτική λύση του ισοζυγίου πληθυσμών (Πρόβλημα 1)*

Συναρτήσεις που εξασφαλίζουν την αναλυτική λύση του Ισοζυγίου Πληθυσμού για τη διάσπαση (Πρόβλημα 1)	
Ισοζύγιο πληθυσμού για τη διάσπαση	$\frac{\partial n(v,t)}{\partial t} = \int_v^{\infty} b(v, v') \times S(v') \times n(v') dv' - S(v) \times n(v) \quad (11)$
Θυγατρική κατανομή διάσπασης	$b(v, v') = \frac{2}{v'}, \quad v < v' \quad (12)$ Ομοιόμορφη δυαδική κατανομή (Uniform Binary Breakage)
Ειδικός ρυθμός διάσπασης	$S(v) = v \quad (13)$ Παράμετροι ειδικού ρυθμού διάσπασης όπως ορίζεται στον Πίνακα 1: a=m=1
Αρχική συνθήκη	$n(v, 0) = \exp(-v) \quad (14) \quad (\text{βλ. Διάγραμμα 1})$
Αναλυτική λύση του Ισοζυγίου Πληθυσμού	$n(v, t) = \exp[-v \cdot (1 + t)] \cdot (1 + t)^2 \quad (15)$



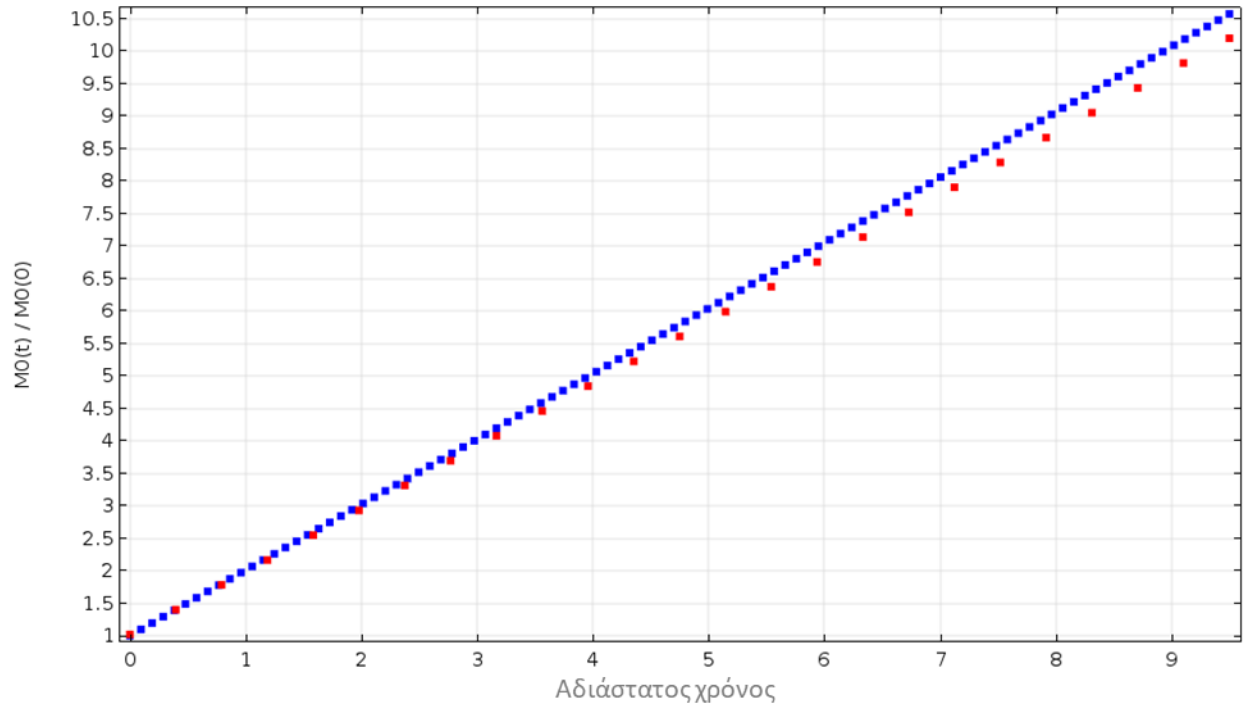
**Διάγραμμα 1 - Αρχική συνθήκη για το πρόβλημα 1**

Αποτελέσματα Μοντέλου για τη Διάσπαση

Σύγκριση της αναλυτικής με την υπολογιστική λύση

Στο Διάγραμμα 2 απεικονίζεται η χρονική μεταβολή των κανονικοποιημένων ως προς την αρχική μηδενική ροπή μηδενικών ροπών της αναλυτικής και υπολογιστικής λύσης. Το γεγονός ότι οι μηδενικές ροπές των δύο λύσεων σχεδόν ταυτίζονται, επιβεβαιώνει ότι το μοντέλο COMSOL είναι αξιόπιστο στην εύρεση της λύσης  $n(v, t)$  για την περίπτωση που περιγράφει το Πρόβλημα 1 (Πίνακας 2).



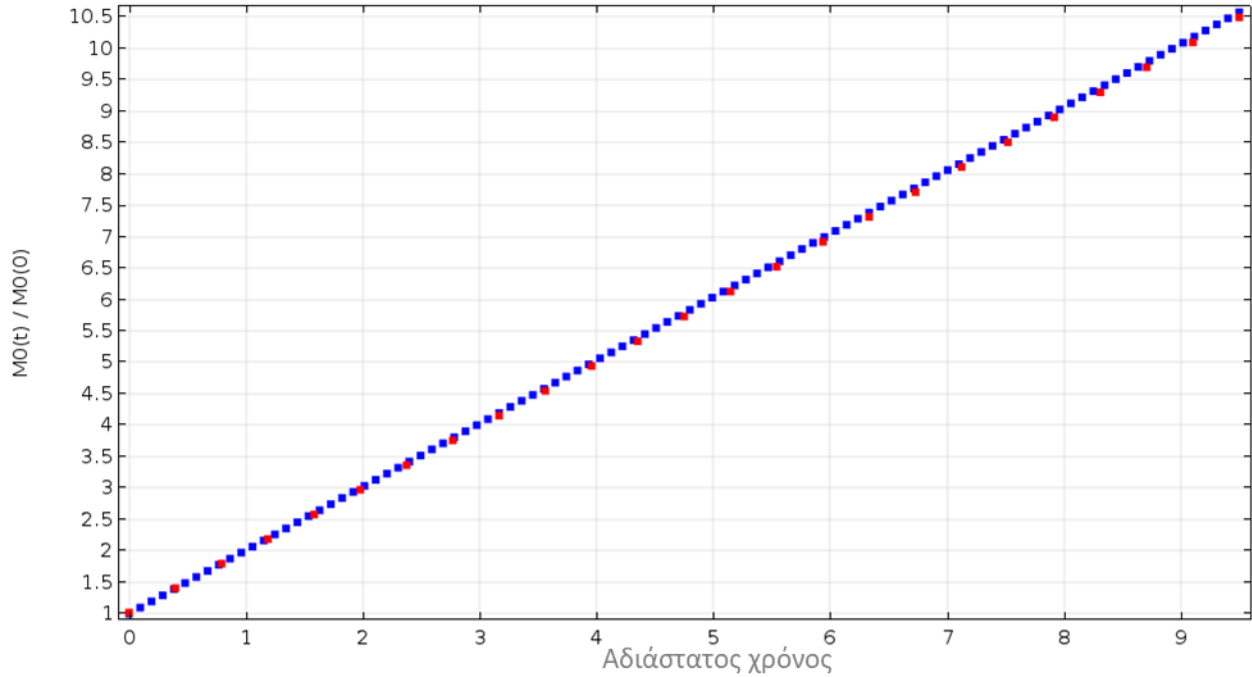


**Διάγραμμα 2 - Μεταβολή με το χρόνο των κανονικοποιημένων μηδενικών ροπών της αναλυτικής και υπολογιστικής λύσης του ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση σωματιδίων που περιγράφεται στο πρόβλημα 1 (εξ. 11-14)**

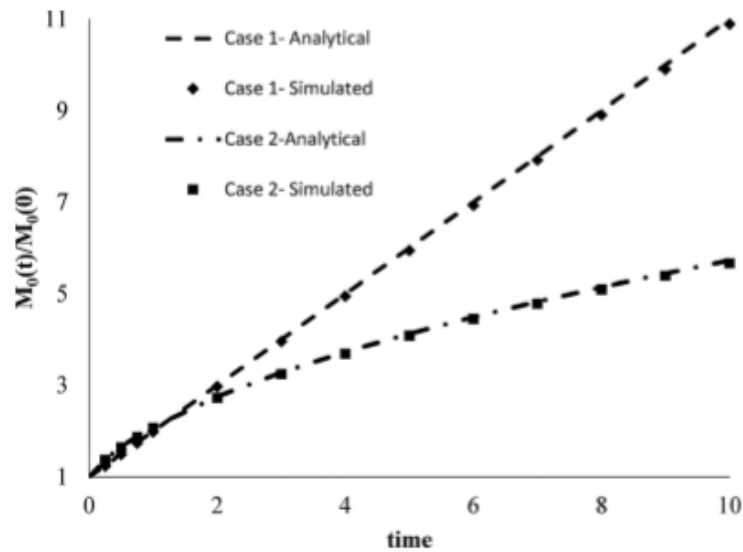
Με την μπλε διακεκομμένη γραμμή απεικονίζεται η κανονικοποιημένη ως προς την αρχική μηδενική ροπή μηδενική ροπή της αναλυτικής λύση ενώ με την κόκκινη διακεκομμένη γραμμή απεικονίζεται η κανονικοποιημένη μηδενική ροπή της υπολογιστικής λύσης.

Το παραπάνω αποτέλεσμα είναι σε συμφωνία με τη θεωρία για τη διάσπαση των σωματιδίων, αφού με την πάροδο του χρόνου ο συνολικός αριθμός των σωματιδίων αυξάνεται.

Η μικρή απόκλιση που παρατηρείται στα δεξιά του διαγράμματος σύγκρισης (Διάγραμμα 2) συμφωνεί με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας. (Bari & Pandit, 2014) Συγκεκριμένα, με μικρή αλλαγή των παραμέτρων του ρυθμού διάσπασης ώστε να συμπίπτουν με αυτούς που χρησιμοποιήθηκαν βιβλιογραφικά ( $a=1.02$  &  $m=0.99$  σε σχέση με  $a=m=1$ , διορθωμένες παράμετροι) για να διορθώσουν την απόκλιση των δύο λύσεων επιβεβαιώνεται η περίπτωση του Προβλήματος 1 και είναι σε πλήρη συμφωνία με βιβλιογραφικές καμπύλες. (Διάγραμμα 3, Εικόνα 15)



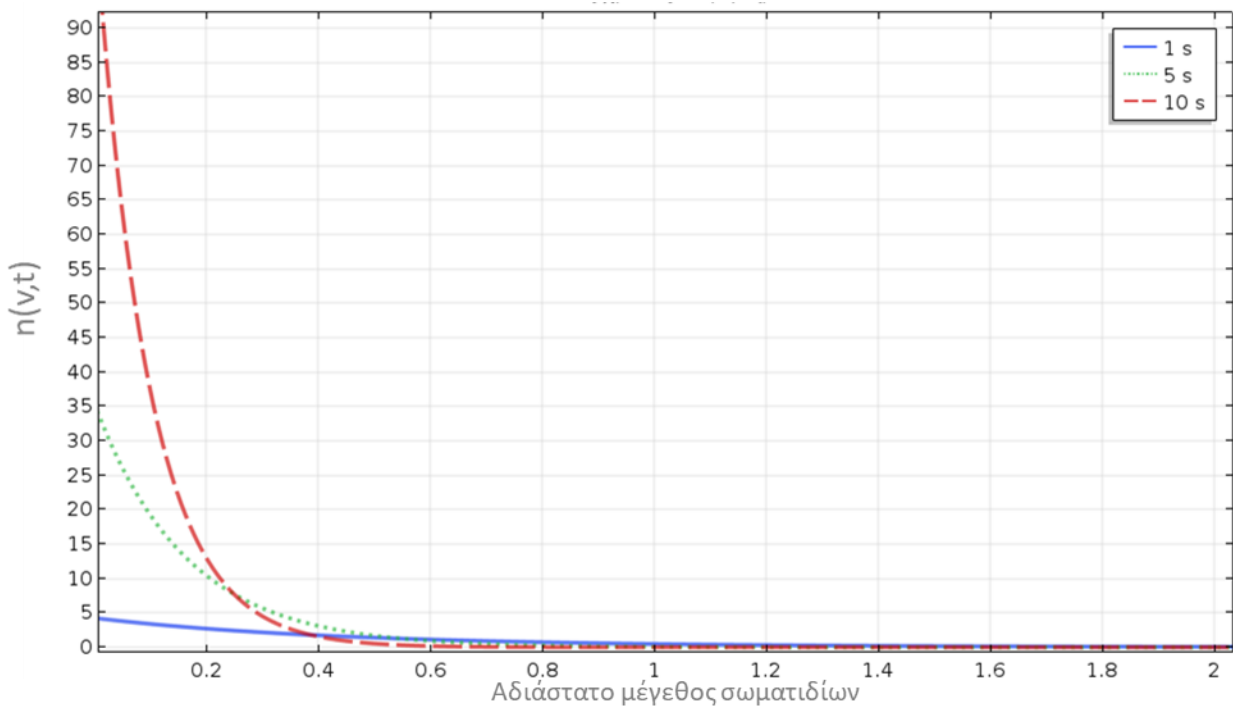
Διάγραμμα 3 - Μεταβολή με το χρόνο των κανονικοποιημένων ως προς την αρχική μηδενική ροπή μηδενικών ροπών της αναλυτικής και υπολογιστικής λύσης του ισοζυγίου πληθυσμού για την επίλυση του Προβλήματος 1 με διορθωμένες τις παραμέτρους ρυθμού (Bari & Pandit, 2014)



Εικόνα 15 – Βιβλιογραφικό διάγραμμα που επαληθεύεται μέσω του Προβλήματος 1 με διόρθωση των παραμέτρων ρυθμού (Bari&Pandit, 2014)

Ποιοτική συμπεριφορά λύσης

Το παρακάτω διάγραμμα (Διάγραμμα 4) της κατανομής μεγέθους σωματιδίων σε διαφορετικούς χρόνους που προκύπτει από την επίλυση του ισοζυγίου πληθυσμού για το **Πρόβλημα 1** επιβεβαιώνει τη θεωρία γύρω από τη διάσπαση των σωματιδίων.



Διάγραμμα 4 - Κατανομή μεγέθους σωματιδίων σε ενδεικτικές χρονικές στιγμές (Πρόβλημα 1)<sup>5</sup>

Η εξέλιξη της ΚΜΣ είναι χαρακτηριστική της διεργασίας διάσπασης σωματιδίων. Με την πάροδο του χρόνου αυξάνονται τα σωματίδια μικρού μεγέθους και ελαττώνονται τα σωματίδια μεγαλύτερου μεγέθους. Αυτό, όπως αναπτύχθηκε και στην θεωρία, γίνεται με δυσανάλογο τρόπο. Η αύξηση των μικρών σωματιδίων είναι πολύ εντονότερη από την εξαφάνιση των μεγαλύτερων κρυστάλλων. Το παραπάνω συμβαίνει αφενός διότι ένα σωματίδιο διασπάται σε περισσότερα σωματίδια μικρότερου μεγέθους και αφετέρου διότι ο ειδικός

<sup>5</sup>Το **Error! Reference source not found.** έχει μεγεθυνθεί για να δειχθεί η τάση που έχουν οι καμπύλες να στενεύουν όσο προχωράει η διαδικασία της διάσπασης.

ρυθμός διάσπασης που χρησιμοποιήθηκε είναι απόλυτα ανάλογος με το μέγεθος των σωματιδίων. Το τελευταίο σημαίνει ότι όσο μεγαλύτερο είναι ένα σωματίδιο, τόσο γρηγορότερα θα σπάει.

Στο Διάγραμμα 4 είναι εμφανές ότι με την πάροδο του χρόνου η διεργασία διάσπασης έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία στενότερων ΚΜΣ και πιο ομοιόμορφων από άποψη μεγέθους πληθυσμών κρυστάλλων. Αυτό είναι επιθυμητό σε βιομηχανικές διεργασίες όπου προτιμάται οι κρύσταλλοι που δημιουργούνται να έχουν παρόμοια μεγέθη.

Συνολικά, το μοντέλο για τη διάσπαση σωματιδίων παρουσιάζει ικανοποιητικά αποτελέσματα τα οποία συμφωνούν με την αναμενόμενη εξέλιξη της ΚΜΣ με βάση τη θεωρία. Επιπλέον, το γεγονός ότι οι ροπές της υπολογιστικής λύσης του Comsol σχεδόν συμπίπτουν με αυτές της αναλυτικής λύσης είναι ενθαρρυντικό για τη χρήση του συγκεκριμένου εργαλείου για επίλυση προβλημάτων διάσπασης σωματιδίων.

## Πρόβλημα 2: Ανάπτυξη Διαδικασίας Εύρεσης των Παραμέτρων του ειδικού ρυθμού διάσπασης

Σκοπός του **Προβλήματος 2** είναι η εύρεση των παραμέτρων του ειδικού ρυθμού διάσπασης με δεδομένα καμπύλες κατανομής μεγέθους σωματιδίων. Στο στάδιο αυτό η διαδικασία αναπτύσσεται (επαληθεύεται) χρησιμοποιώντας αντί για πειραματικά δεδομένα, δεδομένα που προκύπτουν από το ίδιο το μοντέλο Comsol για τη διάσπαση σωματιδίων με συγκεκριμένους συνδυασμούς παραμέτρων του ειδικού ρυθμού διάσπασης.<sup>6</sup>

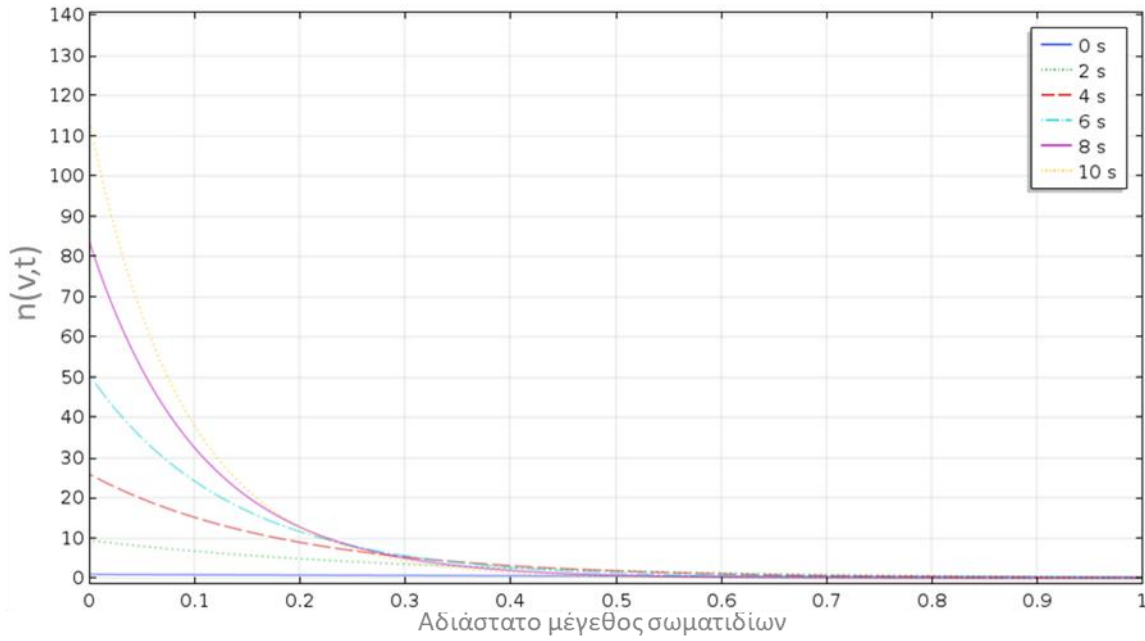
Συγκεκριμένα διερευνήθηκε το μοντέλο που περιγράφεται στο **Πρόβλημα 1** με την εξής αλλαγή στις παραμέτρους του ειδικού ρυθμού διάσπασης όπως αυτές ορίζονται στον Πίνακας 1 (έκφραση E1):

- Οι δοκιμαστικές παράμετροι του ειδικού ρυθμού διάσπασης επιλέχθηκαν να είναι οι  $a=1.0195$  και  $m=0.9899$ .

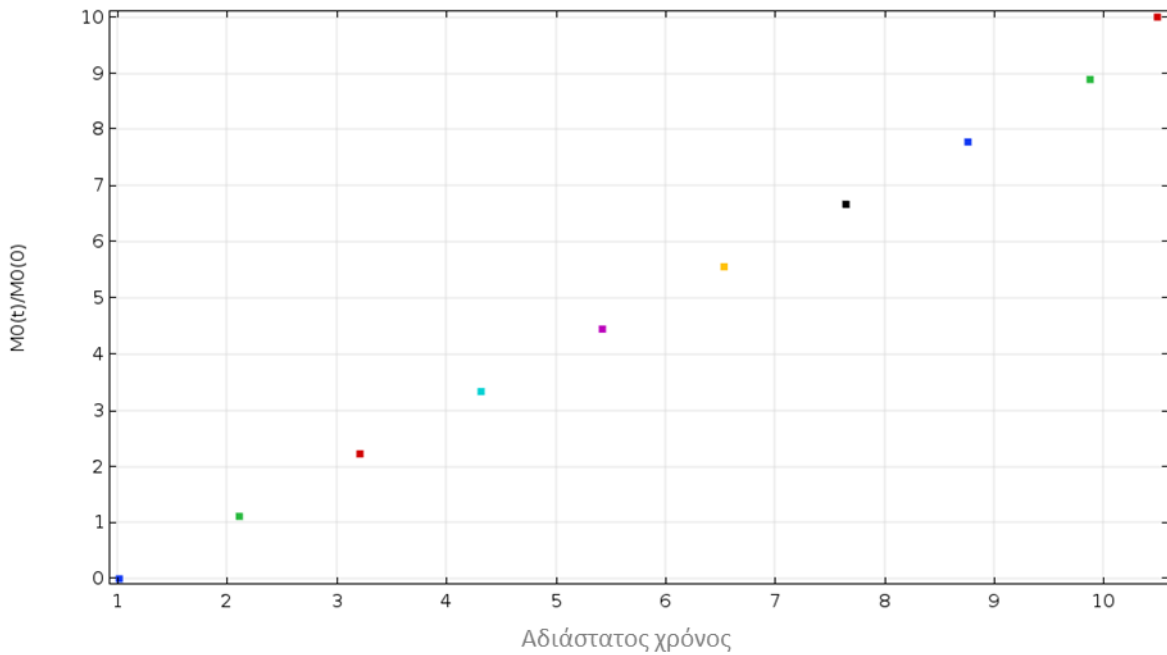
Με αυτές τις παραμέτρους η κατανομή μεγέθους σωματιδίων σε συνάρτηση με το χρόνο που απεικονίζεται στο Διάγραμμα 5. Οι καμπύλες αυτές χρησιμοποιήθηκαν στη θέση των πειραματικών δεδομένων για την εύρεση των ειδικών παραμέτρων ρυθμού. Αναμένεται, λοιπόν, η διαδικασία που αναπτύχθηκε να παράξει τους αριθμούς για τα  $a$  και  $m$  που έχουν χρησιμοποιηθεί στο μοντέλο που έδωσε τις καμπύλες ΚΜΣ που χρησιμοποιήθηκαν σαν δεδομένα (Διάγραμμα 6).

---

<sup>6</sup> Στην πράξη ακολουθείται διαδικασία αντίστροφη αυτής της επίλυσης του ισοζυγίου πληθυσμού (reverse problem). Με δεδομένη τη λύση αναζητούνται τα δεδομένα.



Διάγραμμα 5 - Κατανομή μεγέθους σωματιδίων για τις δοκιμαστικές τιμές παραμέτρων ρυθμού διάσπασης του Προβλήματος 2



Διάγραμμα 6–Χρονική εξέλιξη κανονικοποιημένων μηδενικών ροπών του μοντέλου του Προβλήματος 2

Πέρα από την χρήση κατανομών μεγέθους σωματιδίων ως πειραματικών δεδομένων για την εύρεση των παραμέτρων ρυθμού διάσπασης, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν οι ροπές των κατανομών (Διάγραμμα 6) σαν τιμές στόχοι για τη ρουτίνα βελτιστοποίησης. Αυτό ελαττώνει το χρόνο βελτιστοποίησης αφού η αντικειμενική συνάρτηση υπολογίζεται σε λιγότερα σημεία. Από την άλλη, η ΚΜΣ έχει πολύ μεγαλύτερη λεπτομέρεια από της ροπές της, πράγμα που έχει ταυτόχρονα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα στην περίπτωση στόχευσης πειραματικών δεδομένων. Με τη χρήση ροπών εξασφαλίζεται ότι σημεία που πάρθηκαν από πιθανές λανθασμένες μετρήσεις, σημεία που παράχθηκαν από διαφορετικές διεργασίες από αυτές που μελετάμε (στην περίπτωση πειραμάτων διάσπασης μπορεί να είναι άλλες διεργασίες κρυστάλλωσης) δεν θα επηρεάσουν καθοριστικά τις παραμέτρους που αναζητούνται. Στοχεύοντας τις ροπές, όμως, η ΚΜΣ που προκύπτει από τις νέες παραμέτρους ρυθμού είναι ελεύθερη να αποκλίνει από την κατανομή μεγέθους σωματιδίων. Η απόκλιση αυτή εξαρτάται από την τάξη και το πλήθος των ροπών που χρησιμοποιούνται.

Το **Πρόβλημα 2** λύθηκε και με τους δύο τρόπους -στοχεύοντας αρχικά σημεία των ΚΜΣ και στη συνέχεια στοχεύοντας μηδενικές ροπές. Στον *Πίνακα 3* παρουσιάζονται ενδεικτικά οι αντικειμενικές συναρτήσεις που χρησιμοποιούνται στην περίπτωση βελτιστοποίησης με μηδενικές ροπές (οι κανονικοποιημένες μηδενικές ροπές που προκύπτουν από το Πρόβλημα 2 φαίνονται στο Διάγραμμα 6).

**Πίνακας 3 – Παράδειγμα αντικειμενικών συναρτήσεων για την περίπτωση βελτιστοποίησης με τις μηδενικές ροπές. Περίπτωση εύρεσης παραμέτρων του ειδικού ρυθμού διάσπασης του Ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση**

Έκφραση	Εξίσωση	Αντικειμενική συνάρτηση <sup>7</sup>
E1	$S_v = a \cdot v^m$ (16)	$\sum_{i=1}^T (M_{0,computational} - M_{0,experimental})^2$ (17) Όπου $M_{0,computational}$ η μηδενική ροπή της υπολογιστικής λύσης και $M_{0,experimental}$ η μηδενική ροπή των πειραματικών καμπυλών κατανομής μεγέθους σωματιδίων. Ο μετρητής i αναφέρεται στους χρόνους.
E2 <sup>8</sup>	$S_{v,p} = a \cdot v^m \cdot p^k$ (18)	$\sum_{i=1}^T \sum_{j=1}^{p_{max}} (M_{0,computational} - M_{0,experimental})^2$ (19) Όπου ο μετρητής j αναφέρεται στα διαφορετικά power inputs.

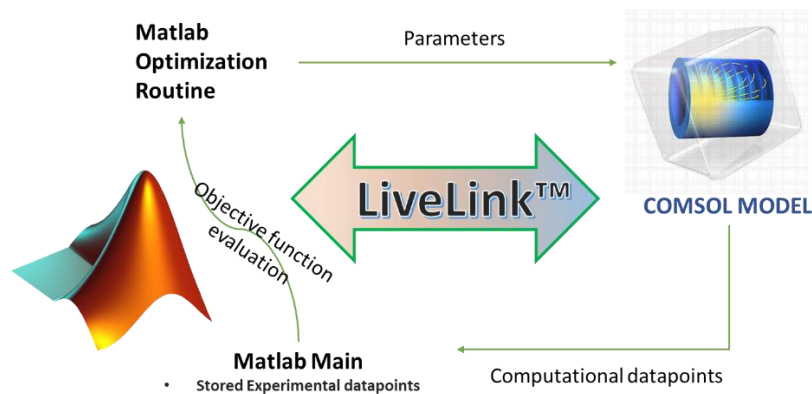
Η βελτιστοποίηση με βάση σημεία από τις καμπύλες ΚΜΣ επιτυγχάνεται με αντίστοιχες αντικειμενικές συναρτήσεις με αυτές του Πίνακας 3. Τέτοια αντικειμενική συνάρτηση για την έκφραση E1 (Πίνακας 1) του ειδικού ρυθμού διάσπασης μπορεί να εκφραστεί ως  $\sum_{i=1}^T \sum_{j=1}^{v_{max}} [n(v_j, t_i, \vec{p})_{COMPUTATIONAL} - n(v_j, t_i)_{EXPERIMENTAL}]^2$ , όπου  $\vec{p}$  το διάνυσμα που περιλαμβάνει τις παραμέτρους προς προσδιορισμό,  $n(v_i, t_j)$  ο αριθμός των σωματιδίων όγκου  $v_i$  στο χρόνο  $t_j$ ,  $i$  ο μετρητής των χρόνων και  $j$  ο μετρητής των όγκων σωματιδίων.

Για τη βελτιστοποίηση απαιτείται μια επαναληπτική διαδικασία επίλυσης, ξεκινώντας από κάποιες αρχικές υποθέσεις για τις παραμέτρους  $\vec{p}$ .

<sup>8</sup>Στο σημείο αυτό δεν παρουσιάζεται παράδειγμα εύρεσης των παραμέτρων ρυθμού E2, αλλά παρατίθεται η αντικειμενική συνάρτηση που χρησιμοποιείται σε τέτοια περίπτωση.



Η ιδιαιτερότητα της αντικειμενικής συνάρτησης βρίσκεται στους όρους  $n(v_i, t_j, \vec{p})_{COMPUTATIONAL}$  στην περίπτωση της στόχευσης σημείων της ΚΜΣ και  $M_{0,computational}$  στην περίπτωση της βελτιστοποίησης με τη χρήση των μηδενικών ροπών, οι οποίοι λύνονται μόνο υπολογιστικά. Αφού το υπολογιστικό μοντέλο κατασκευάστηκε στο Comsol Multiphysics, είναι απαραίτητη η σύζευξη του Comsol με το Matlab για τον υπολογισμό της αντικειμενικής συνάρτησης σε διάφορα σημεία -πράγμα απαραίτητο για τη διαδικασία της βελτιστοποίησης. Η σύζευξη γίνεται με τη βοήθεια του LiveLink for Matlab, ενός εργαλείου του πακέτου Comsol Multiphysics. Στο **Παράρτημα 2** παρουσιάζεται ο κώδικας που χρησιμοποιείται για το σχηματισμό της αντικειμενικής συνάρτησης. Στην **Εικόνα 16** παρουσιάζεται σε μορφή σχεδιαγράμματος η διαδικασία που ακολουθείται.



Εικόνα 16 – Σχηματική αναπαράσταση της διαδικασίας βελτιστοποίησης με σύζευξη Comsol και Matlab

Με τη χρήση της μεθόδου που αναπτύχθηκε έγινε δυνατός ο ακριβής υπολογισμός των παραμέτρων ρυθμού διάσπασης που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο του Προβλήματος 2 ( $a=1.0195$  και  $m=0.9899$ , Εικόνα 17).

The image shows a Matlab editor window with a script named 'objfuncase1.m'. The script contains the following code:

```

17 - numerical=mphinterp(model, 'number', 'coord', particlesize, 't', linspace(0,10,11));
18 - n(i)=norm(numerical(i,:) - experimental(i,:));
19 - y= sum(n(i));
20 - end
21
22 %x=fminunc(@objectivefunction, [1,1]) --> lymetal
23 %x=lsqnonlin(@objectivefunction, [1,1]) --> lymetal ligotero kala
24
25
26
27
28

```

Below the editor is the Command Window showing the execution of the optimization:

```

In linspace
In fminunc (line 210)
In fminunc (line 412)
Local minimum possible.
fminunc stopped because it cannot decrease the objective function
along the current search direction.
<stopping criteria details>
x =
    1.0195    0.9899

```

Εικόνα 17 – Εικόνα περιβάλλοντος Matlab όπου υπολογίστηκαν μέσω βελτιστοποίησης οι παράμετροι του ειδικού ρυθμού διάσπασης E1

Το γεγονός ότι η διαδικασία βελτιστοποίησης μπορεί με επιτυχία να βρει τις παραμέτρους ρυθμού είναι ένα σημαντικό βήμα προς τη μοντελοποίηση ρεαλιστικών συστημάτων. Στα πλαίσια του **Προβλήματος 3** βρίσκονται οι παράμετροι ρυθμού σε ρεαλιστικό σύστημα διάσπασης στο οποίο οι τελευταίες ανήκουν σε πιο ιδιαίτερες τάξεις μεγέθους (Πίνακας 4).

### Πρόβλημα 3: Κατασκευή ρεαλιστικού μοντέλου διάσπασης στο Comsol

#### Ορισμός του προβλήματος

Στα πλαίσια του **Προβλήματος 3** δημιουργήθηκε ένα ρεαλιστικό μοντέλο διάσπασης σωματιδίων. Το σύστημα που μελετήθηκε αφορά σε σωματίδια νιτρικού καλίου ( $\text{KNO}_3$ ) περιεχόμενα σε διάλυμα τολουενίου. Το διάλυμα με τα σωματίδια υποβλήθηκε στη διαδικασία διάσπασης με την χρήση υπερήχων ισχύος 37,22 Watts. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του μοντέλου βρέθηκαν στην βιβλιογραφία για την περίπτωση του συστήματος που θέλουμε να μελετήσουμε. (Bari & Pandit, 2014)

Τα σωματίδια  $\text{KNO}_3$  μέσα στο διάλυμα τολουενίου θεωρήθηκε ότι σπάνε με βάση την ομοιόμορφη δυαδική κατανομή (uniform binary breakage) η οποία έχει αποδειχθεί βιβλιογραφικά (Bari & Pandit, 2014) ότι περιγράφει σε ικανοποιητικό βαθμό πειραματικά δεδομένα που έχουν προκύψει από το αντίστοιχο πείραμα.

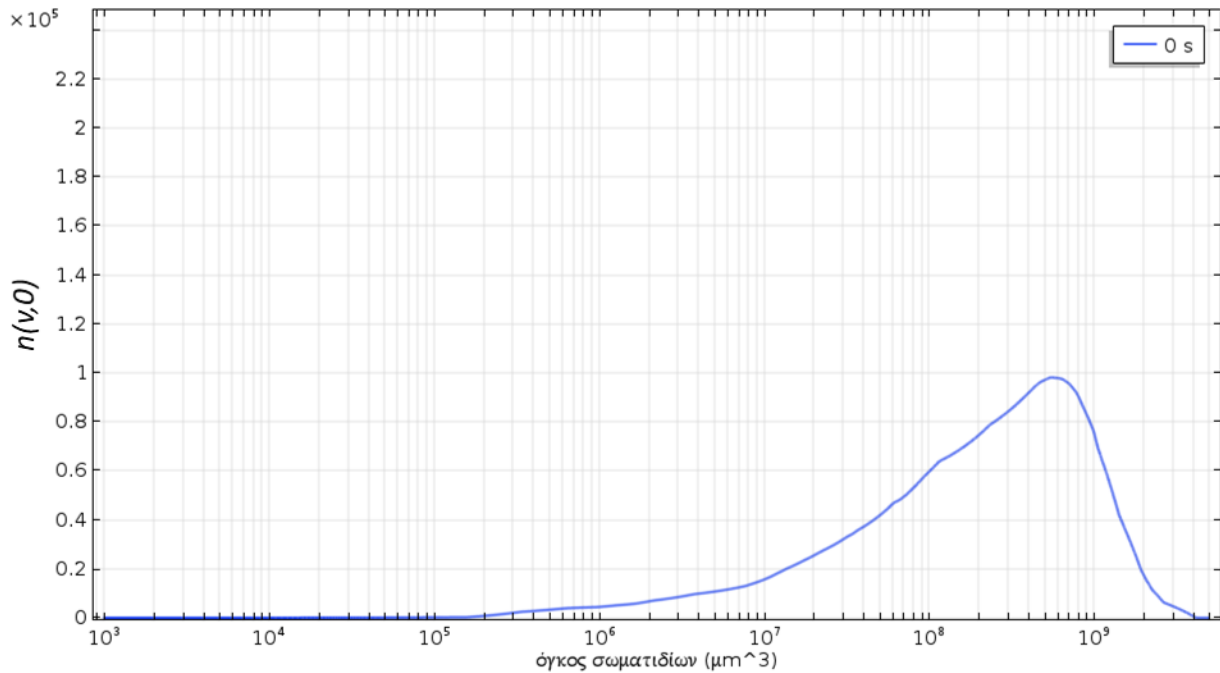
Στο μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν για τις παραμέτρους του ειδικού ρυθμού διάσπασης τιμές που έχουν προκύψει από την βιβλιογραφία και περιγράφουν το πείραμα διάσπασης σωματιδίων  $\text{KNO}_3$  μέσα σε διάλυμα τολουενίου με την υπόθεση ότι ο τρόπος διάσπασης ακολουθεί την ομοιόμορφη δυαδική κατανομή (Πίνακας 4). (Bari & Pandit, 2014)

*Πίνακας 4 – Συναρτήσεις που εισάγονται στο ισοζύγιο πληθυσμού για τη διάσπαση και αφορούν στη διάσπαση σωματιδίων νιτρικού καλίου σε διάλυμα τολουενίου με χρήση υπερήχων ισχύος 37,22 Watts (Πρόβλημα 3)*

Συναρτήσεις του Ισοζυγίου Πληθυσμού για τη διάσπαση – Σύνθετη περίπτωση	
<b>Θυγατρική διάσπασης</b>	<b>κατανομή</b> $b(v, v') = \frac{2}{v'}, v < v' \quad (20)$ Uniform Binary Breakage
<b>Ειδικός διάσπασης</b>	<b>ρυθμός</b> $S(v) = 2,38 \cdot 10^{-6} \cdot v^{0,180} \quad (21)$ Παράμετροι ειδικού ρυθμού διάσπασης όπως αυτός ορίζεται στον Πίνακας 1: $a=2,38 \cdot 10^{-6}, m=0.180$

Ως αρχική κατανομή σωματιδίων χρησιμοποιήθηκε μια πειραματική καμπύλη σωματιδίων που έχει προκύψει από σύστημα δυαδικής ομοιόμορφης διάσπασης σωματιδίων νιτρικού καλίου σε τολουένιο υπό την επίδραση υπερήχων ισχύος 37,22 Watts (Διάγραμμα 7). Η καμπύλη δημιουργήθηκε από την συλλογή σημείων ΚΜΣ από διαγράμματα της βιβλιογραφίας που είχαν προκύψει από την προσαρμογή μοντέλου διάσπασης σε πειραματικά δεδομένα του συστήματος που μελετάται (Bari & Pandit, 2014). Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε λογισμικό που μετατρέπει σημεία διαγραμμάτων που βρίσκονται σε μορφή εικόνας σε δεδομένα ζευγών συντεταγμένων (digitizer). Τα ζεύγη συντεταγμένων τοποθετήθηκαν σε νέο διάγραμμα και φιλτραρίστηκαν στο Matlab για την αποφυγή ανωμαλιών στις καμπύλες που μπορεί να προέκυπταν από την χειροκίνητη στόχευση σημείων στον digitizer. Με τον ίδιο τρόπο σχηματίστηκαν καμπύλες για το ίδιο πρόβλημα (Πρόβλημα 3) αλλά σε διαφορετικές χρονικές στιγμές από τη στιγμή που αφέθηκε το σύστημα σωματιδίων να διασπαστεί υπό την επίδραση υπερήχων (από εδώ και στο εξής θα αναφέρονται ως βιβλιογραφικές καμπύλες ΚΜΣ για το Πρόβλημα 3).

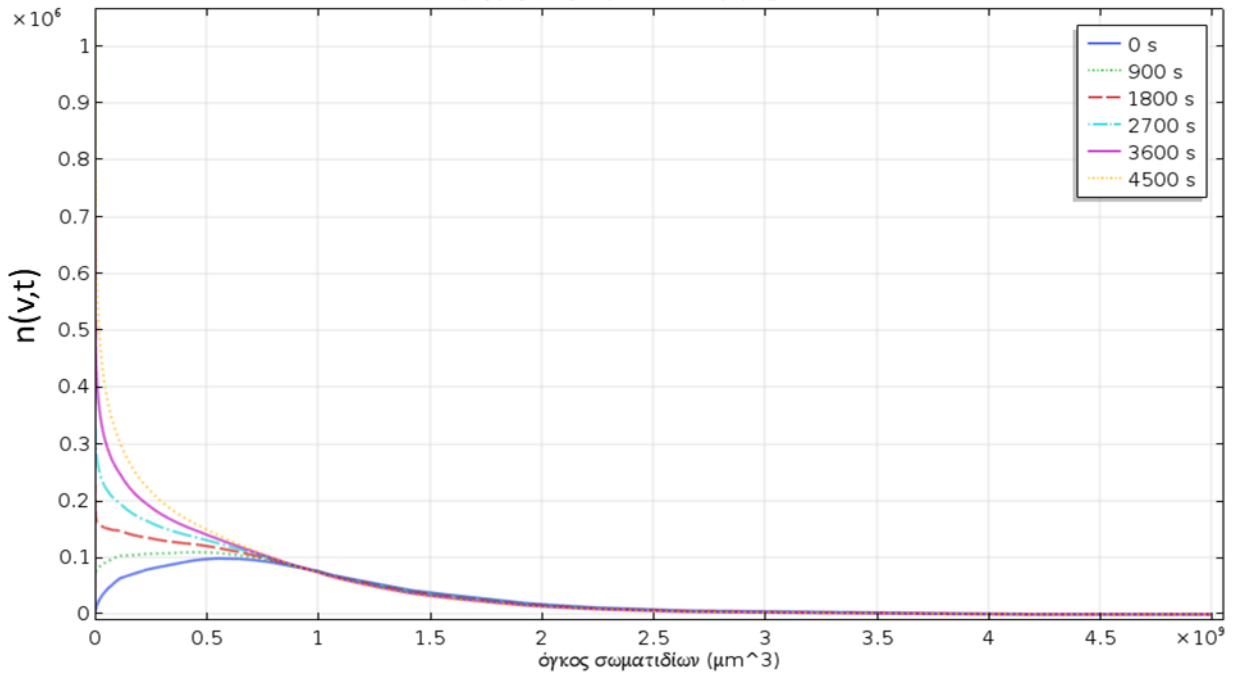
Σκοπός του **Προβλήματος 3** είναι να δημιουργηθεί ένα μοντέλο στο Comsol που να μπορεί να προβλέπει την εξέλιξη της ΚΜΣ στο χρόνο σε ρεαλιστικό σύστημα διάσπασης. Ένα ρεαλιστικό μοντέλο σε συνδυασμό με την διαδικασία εύρεσης παραμέτρων ρυθμού από πειράματα διάσπασης σωματιδίων μπορεί να μοντελοποιήσει πλήρως τη διεργασία της διάσπασης.



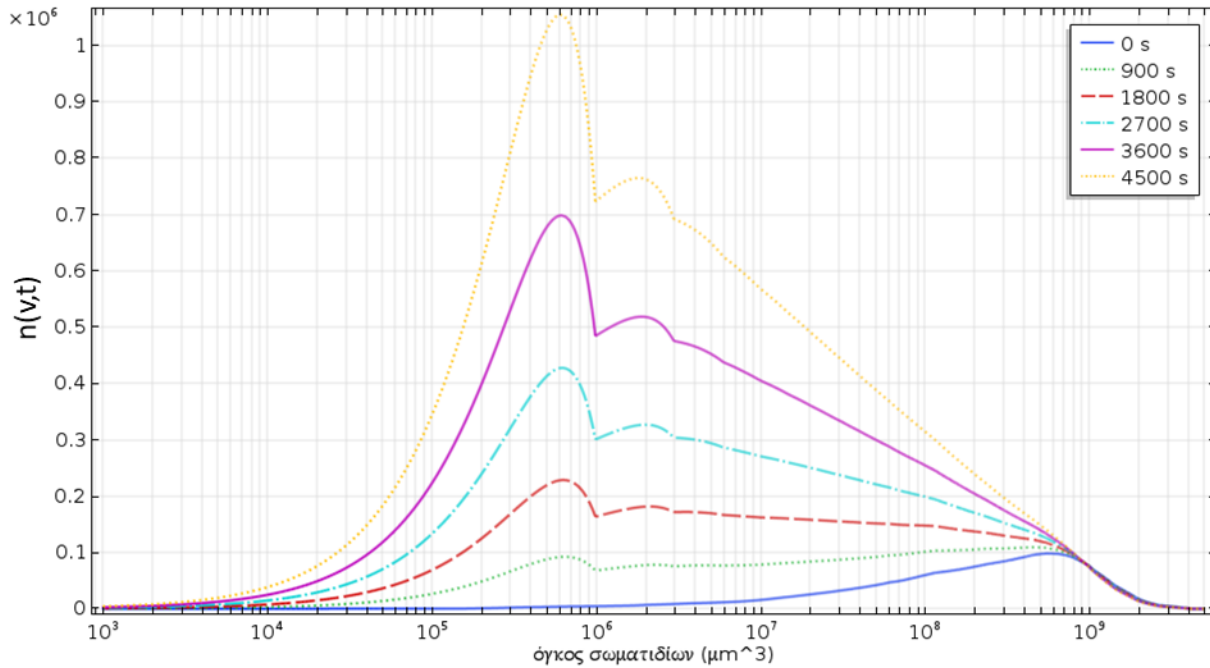
**Διάγραμμα 7 - Αρχική συνθήκη σε ημιλογαριθμική κλίμακα για το μοντέλο ισοζυγίου πληθυσμού που περιγράφει το πρόβλημα 3**

Παρουσίαση των αποτελεσμάτων και διερεύνηση της μορφής των λύσεων

Οι ΚΜΣ που παράγονται από την επίλυση του μοντέλου φαίνονται στα παρακάτω διαγράμματα (Διάγραμμα 8, Διάγραμμα 9).



Διάγραμμα 8 - Υπολογιστικές ΚΜΣ για το Πρόβλημα 3



**Διάγραμμα 9 - Υπολογιστικές ΚΜΣ για το Πρόβλημα 3 σε ημιλογαριθμική κλίμακα**

Στα παραπάνω διαγράμματα (Διάγραμμα 8, Διάγραμμα 9) φαίνεται η τάση των ΚΜΣ να δημιουργήσουν λογαριθμικο-κανονικές κατανομές όπως προβλέπει η θεωρία για τη διάσπαση σωματιδίων. Στο ημιλογαριθμικό διάγραμμα (Διάγραμμα 9) όπου τα μικρότερα μεγέθη διακρίνονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια παρατηρούμε ανωμαλίες στις καμπύλες ΚΜΣ.

Κατά την εκπόνηση της παρούσας Δ.Ε. διερευνήθηκαν κάποιοι παράγοντες στους οποίους υποτέθηκε ότι μπορεί να οφείλεται η μορφή της λύσης (Διάγραμμα 9).

Αρχικά διερευνήθηκε η επίδραση του πλέγματος του μοντέλου στη μορφή της παραγόμενης κατανομής μεγέθους σωματιδίων. Στα πλαίσια αυτής της διερεύνησης αποφασίστηκε η χρήση τετραγωνικών στοιχείων (elements) στο διδιάστατο μοντέλο αφού ήταν τα μόνα που δεν παρήγαγαν ταλαντευόμενες ΚΜΣ. Στη

συνέχεια, αφού η λύση του μοντέλου δεν βελτιώνονταν ακόμα και με τη χρήση πολύ πυκνών πλεγμάτων, μελετήθηκαν πολλές διαφορετικές κατανομές πλεγμάτων, από τις οποίες επιλέχθηκε αυτή που απεικονίζεται στην Εικόνα Π 2 (Παράρτημα 1). Η απόφαση υιοθέτησης πλέγματος αυτής της μορφής (Εικόνα Π 2, [Παράρτημα 1]) πάρθηκε εις βάρος ομοιόμορφα κατανεμημένου αλλά κατά πολύ πυκνότερου πλέγματος, το οποίο από τη μια παράγει πιο ομαλές (smooth) ΚΜΣ αλλά μικρότερου ύψους (παρουσιάζουν μεγαλύτερη απόκλιση από τις βιβλιογραφικές καμπύλες [Εικόνα 18]). Επιπλέον δοκιμάστηκε η χρήση εργαλείου του Comsol το οποίο αναπροσαρμόζει το πλέγμα όσο λύνεται το πρόβλημα (adaptive mesh refinement) αλλά δεν φάνηκε να βελτιώνει τα αποτελέσματα την ίδια στιγμή που απαιτούσε περισσότερο χρόνο για την επίλυση του μοντέλου.

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η περίπτωση οι ανωμαλίες που παρατηρούνται στις ΚΜΣ να οφείλονται στην μεγέθυνση με την πάροδο του χρόνου μικρότερων ανωμαλιών που μπορεί να βρίσκονται στην αρχική συνθήκη (Διάγραμμα 7) η οποία λήφθηκε από σημεία διαγράμματος της βιβλιογραφίας (Εικόνα 18). Η περίπτωση αυτή αποκλείστηκε αφού δοκιμάστηκαν σαν αρχικές συνθήκες ομαλές καμπύλες όπως για παράδειγμα αυτή της γκαουσιανής κατανομής που εκτείνεται στο εύρος μεγεθών των σωματιδίων. Επιπλέον, πριν την εισαγωγή της αρχικής συνθήκης στο Comsol είχε γίνει φιλτράρισμα της καμπύλης.

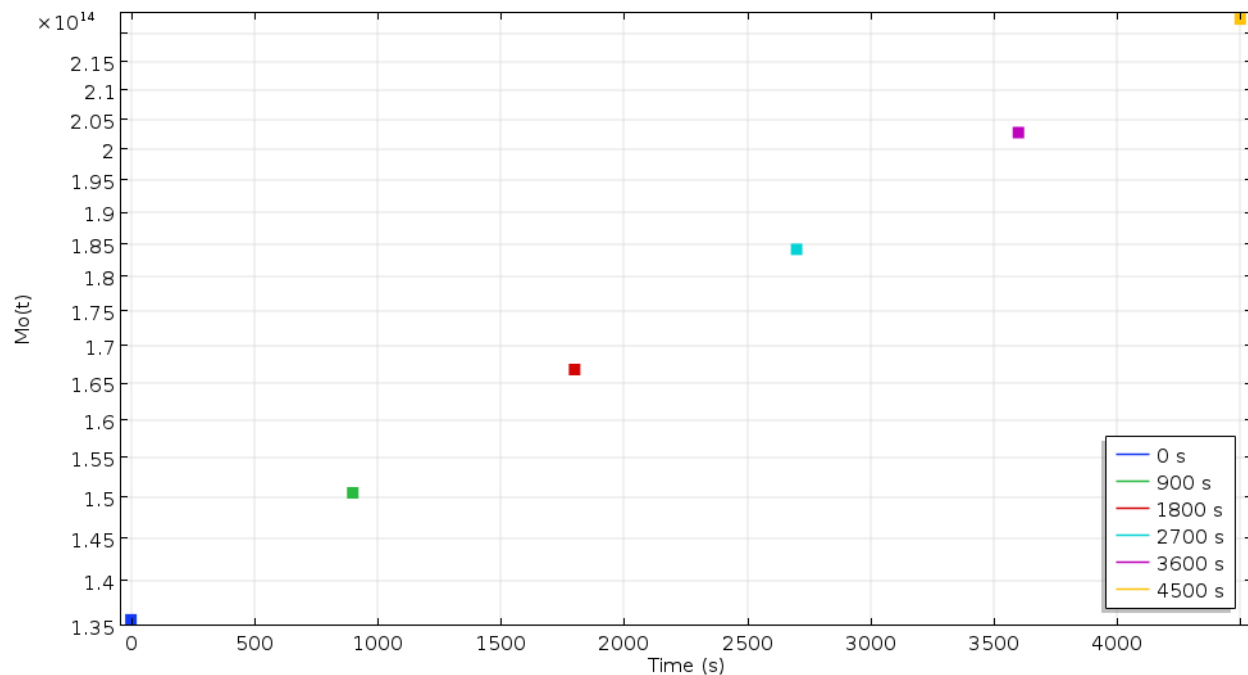
Προβλήματα που μπορεί να προκύπτουν από τη σύζευξη των δύο μοντέλων (μονοδιάστατο και διδιάστατο, (Παράρτημα 1) αποκλείστηκαν αφού μελετήθηκαν όλες οι επιλογές χαρτογράφησης από το ένα μοντέλο στο άλλο μέσα στο Comsol.

Ένας βασικός παράγοντας που είναι πιθανό να επηρεάζει την αστάθεια των παραγόμενων ΚΜΣ είναι το μεγάλο εύρος των αξόνων του προβλήματος. Η ύπαρξη σωματιδίων με μεγέθη που φτάνουν τα  $5 \cdot 10^9 \mu\text{m}^3$  μπορεί να προκαλεί προβλήματα στο μοντέλο αφού ο όρος του μεγέθους των σωματιδίων εμφανίζεται στις εξισώσεις του Ισοζυγίου πληθυσμού. Για τη διερεύνηση του παράγοντα αυτού, έγινε μια προσπάθεια κανονικοποίησης των μεγεθών των σωματιδίων ώστε να λαμβάνουν μεγέθη από 0 έως 1. Η λύση αυτή δεν



φάνηκε να βελτιώνει την ΚΜΣ. Παρόλα αυτά, θα ήταν χρήσιμο να μελετηθεί περαιτέρω η κανονικοποίηση του προβλήματος.

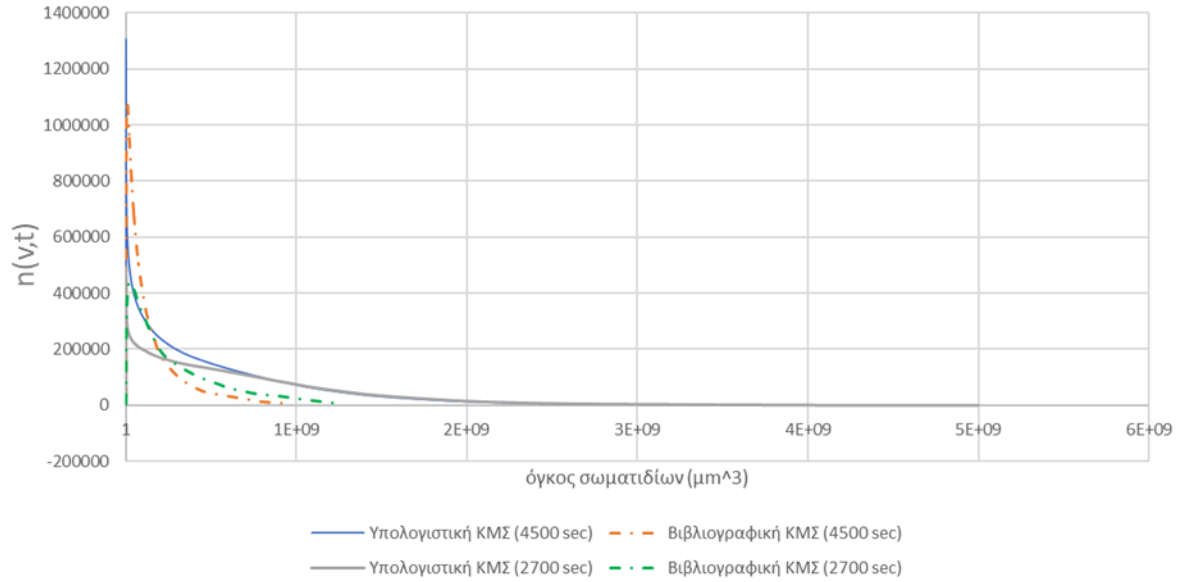
Τέλος, η μορφή των ΚΜΣ είναι ευαίσθητη στην αλλαγή των παραγόντων του ειδικού ρυθμού διάσπασης. Διαφορετικές παράμετροι του ειδικού ρυθμού διάσπασης είχαν ως αποτέλεσμα ομαλότερες ΚΜΣ.



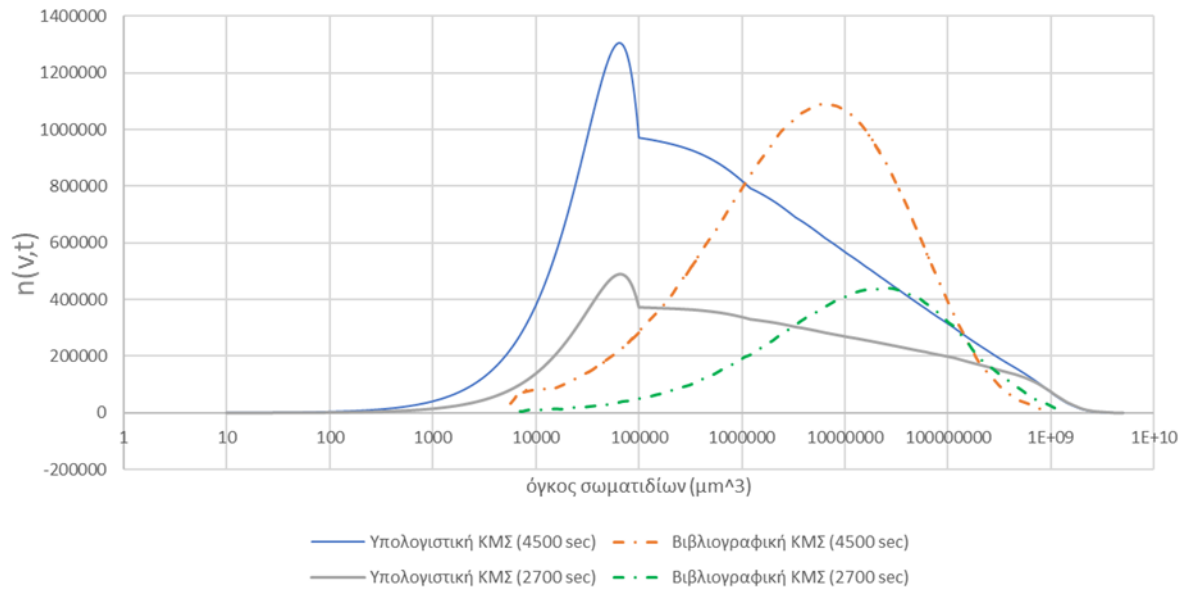
**Διάγραμμα 10 - Εξέλιξη μηδενικών ροπών της ΚΜΣ για το Πρόβλημα 3 που υπολογίστηκαν στο Comsol**

Οι μηδενικές ροπές των ΚΜΣ είναι σε συμφωνία με το αναμενόμενο αποτέλεσμα με βάση τη θεωρία αφού μεγαλώνουν όσο περνάει ο χρόνος αφού τα σωματίδια αυξάνονται. (Διάγραμμα 10)

Παρακάτω παρατίθενται τα υπολογιστικά αποτελέσματα του Comsol σε σύγκριση με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας. (Διάγραμμα 11, Διάγραμμα 12)

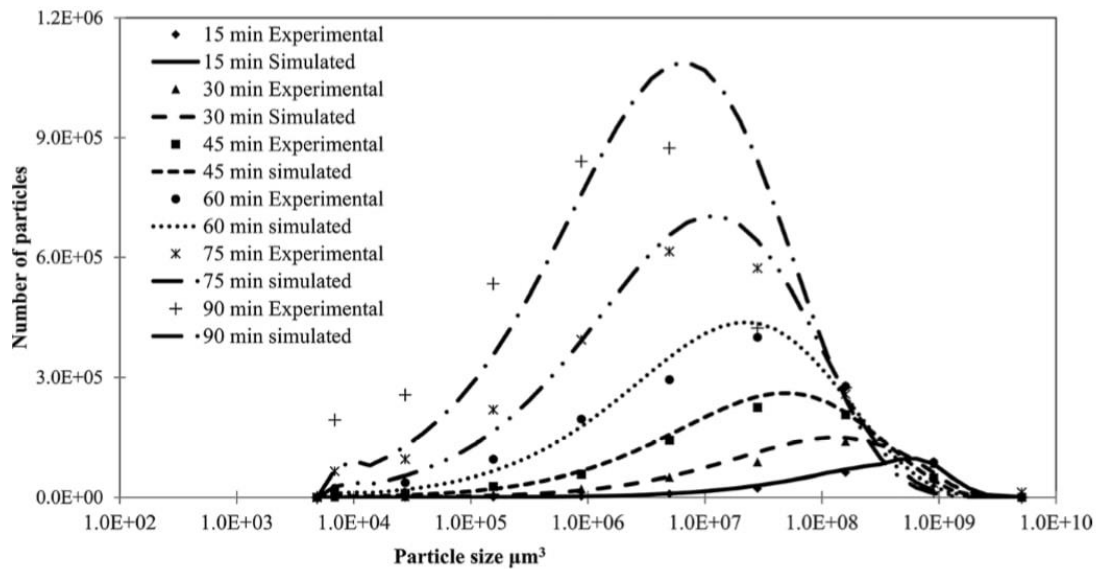


Διάγραμμα 11 - Σύγκριση των ΚΜΣ της υπολογιστικής λύσης και της ΚΜΣ της βιβλιογραφίας σε διαφορετικούς χρόνους



Διάγραμμα 12 - Σύγκριση των ΚΜΣ της υπολογιστικής λύσης και της ΚΜΣ της βιβλιογραφίας σε διαφορετικούς χρόνους, ημιλογαριθμική κλίμακα

Στα παραπάνω διαγράμματα (Διάγραμμα 11, Διάγραμμα 12) οι υπολογιστικές ΚΜΣ δεν συμφωνούν με τις βιβλιογραφικές ΚΜΣ. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι ο τρόπος λήψης των δεδομένων του προβλήματος μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην ασυμφωνία αυτή. Επιπλέον, υπενθυμίζεται ότι οι βιβλιογραφικές καμπύλες έχουν προκύψει από διαφορετική υπολογιστική μέθοδο. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι τα ύψη των καμπυλών είναι πολύ κοντά είναι ενθαρρυντικό, όπως είναι και η ύπαρξη παρόμοιας τάσης στις δυο διαφορετικές οικογένειες ΚΜΣ (υπολογιστική και βιβλιογραφική).



Εικόνα 18 – Βιβλιογραφικές καμπύλες ΚΜΣ που προκύπτουν από την επίλυση του προβλήματος 3 (Bari&Pandit, 2014)

Το γεγονός ότι η αρχική συνθήκη πάρθηκε με τη χρήση digitizer μπορεί να εισάγει πολλά σφάλματα στα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο. Παραπάνω (Εικόνα 18) απεικονίζεται η πηγή των δεδομένων ΚΜΣ για την αρχική συνθήκη (ΚΜΣ στα 15 λεπτά). Λόγω του μεγάλου εύρους των αξόνων τα σημεία πάρθηκαν με πολύ περιορισμένη ακρίβεια. Αυτό μπορεί να μεταφράζεται στην όξυνση την απόκλισης, με το πέρασμα του χρόνου, των ΚΜΣ που παράχθηκαν από το υπολογιστικό μοντέλο σε σχέση με αυτές της βιβλιογραφίας.

Επιπλέον αποκλίσεις μπορεί να εισάγει και το φιλτράρισμα της αρχικής συνθήκης που πάρθηκε με digitizer. Το φίλτρο εξομαλύνει τις καμπύλες, αλλά το κάνει εις βάρος της ακρίβειας των τελευταίων. Η λανθασμένη στόχευση των σημείων μπορεί να οξύνεται αν το φίλτρο δίνει προτεραιότητα στα λανθασμένα σημεία. Το τελευταίο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία καμπυλών με λανθασμένες τάσεις. Οι αλλαγές που προκαλεί το φίλτρο στην αρχική συνθήκη μπορεί να την απομακρύνουν από την αρχική ΚΜΣ που χρησιμοποιήθηκε στο πρόβλημα μοντελοποίησης της βιβλιογραφίας για το ίδιο πρόβλημα διάσπασης. (Εικόνα 18)

Επιπλέον, η ίδια η σύγκριση των αποτελεσμάτων (Διάγραμμα 11, Διάγραμμα 12) δεν είναι απόλυτα ακριβής, αφού οι βιβλιογραφικές καμπύλες πάρθηκαν και αυτές με τη βοήθεια digitizer.

Ένας επιπλέον παράγοντας που μπορεί να ευθύνεται για την απόκλιση των υπολογιστικών και βιβλιογραφικών ΚΜΣ είναι η χρήση διαφορετικού υπολογιστικού τρόπου επίλυσης του Ισοζυγίου Πληθυσμού για τη διάσπαση. Ενώ οι υπολογιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν δίνουν τα ίδια αποτελέσματα στο πρότυπο μοντέλο (Πρόβλημα 1), μπορεί να αποκλίνουν όσο αυξάνεται η πολυπλοκότητα του προβλήματος διάσπασης (Πρόβλημα 3). Επιπλέον, τόσο το βιβλιογραφικό όσο και το υπολογιστικό μοντέλο στην πρότυπη περίπτωση δεν ταυτίζονταν 100% με την αναλυτική λύση αλλά ταυτίζονταν μεταξύ τους και με την αναλυτική λύση μετά από διόρθωση των παραμέτρων. Αυτό υποδηλώνει ότι ίσως να υπάρχει μικρή αστάθεια και στο βιβλιογραφικό μοντέλο που οξύνεται όταν οι εξισώσεις γίνονται πολύπλοκες.

Παρόλο που τα αποτελέσματα του μοντέλου που αναπτύχθηκε σε αυτή την παράγραφο συμφωνούν ποιοτικά με τη θεωρία, αδυνατούν να ταυτιστούν ποσοτικά με τα αντίστοιχα δεδομένα της βιβλιογραφίας (Bari & Pandit, 2014) και επιπλέον οι κατανομές μεγέθους σωματιδίων που παράγονται από το ρεαλιστικό μοντέλο του Προβλήματος 3 παρουσιάζουν ανωμαλίες (Διάγραμμα 8, Διάγραμμα 9).

Διαχωρίζοντας την αστοχία του μοντέλου αφενός στην εμφάνιση ανωμαλιών στην ΚΜΣ και αφετέρου στην ποσοτική ασυμφωνία με τις αντίστοιχες βιβλιογραφικές καμπύλες, η πρώτη μπορεί να οφείλεται σε κάποια

υπολογιστική αστοχία που δεν βρέθηκε κατά την περίοδο διερεύνησης των υποψήφιων παραγόντων. Σε ότι αφορά στην απόκλιση από τις βιβλιογραφικές καμπύλες, μερικώς αποδίδεται στη χρήση digitizer ενώ διατηρείται μια επιφύλαξη σχετικά με το γεγονός ότι και οι βιβλιογραφικές καμπύλες έχουν προκύψει από διαφορετικό υπολογιστικό εργαλείο, η λύση του οποίου μπορεί να διαφέρει σε κάποιο βαθμό από τη λύση του μοντέλου στο Comsol.

Χρήση της διαδικασίας που αναπτύχθηκε στο **Πρόβλημα 2** για την εύρεση των παραμέτρων ρυθμού των υπολογιστικών ΚΜΣ του **Προβλήματος 3**

Στο σημείο αυτό γίνεται χρήση της διαδικασίας εύρεσης των παραμέτρων του ειδικού ρυθμού διάσπασης με δεδομένες τις υπολογιστικές καμπύλες ΚΜΣ που λαμβάνονται από το Πρόβλημα 3 (Διάγραμμα 8, Διάγραμμα 9). Η βελτιστοποίηση γίνεται μέσω στόχευσης των μηδενικών ροπών των κατανομών (Διάγραμμα 10). Στο Παράρτημα 2 παρουσιάζεται αναλυτικά η διαδικασία που ακολουθήθηκε.

Η διαδικασία αυτή επέστρεψε με επιτυχία τις τιμές  $a=2,38 \cdot 10^{-6}$  και  $m=0,180$  που είναι οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του μοντέλου που παρήγαγε τις καμπύλες ΚΜΣ του Προβλήματος 3. Επαληθεύθηκε, δηλαδή, η διαδικασία εύρεσης παραμέτρων και σε πρόβλημα διάσπασης σωματιδίων με πιο ρεαλιστικές παραμέτρους, εξισώσεις και αρχική ΚΜΣ.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup>Το γεγονός ότι οι προβλέψεις του μοντέλου του Προβλήματος 3 δεν συμφωνούν με τη βιβλιογραφία και παρουσιάζουν ανωμαλίες στις παραγόμενες ΚΜΣ δεν επηρεάζει την εγκυρότητα της επαλήθευσης της διαδικασίας εύρεσης των παραμέτρων. Αυτό γιατί η επαλήθευση γίνεται με βάση τις υπολογιστικές καμπύλες οι οποίες εκφράζονται απόλυτα από το μοντέλο αφού έχουν παραχθεί από αυτό.

## Συμπεράσματα – Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Η διεργασία διάσπασης σωματιδίων παρουσιάζει μεγάλο θεωρητικό και τεχνολογικό ενδιαφέρον και η μοντελοποίησή της αποτελεί μια υπολογιστική πρόκληση. Η πλήρης κατανόηση του μηχανισμού κρυσταλλικής διάσπασης και η δυνατότητα πρόβλεψης της ΚΜΣ ενός πληθυσμού σωματιδίων που υφίστανται διάσπαση είναι σημαντικές για το σχεδιασμό και τη βελτιστοποίηση διεργασιών απορακεμοποίησης Viedma. Η μοντελοποίηση της εξέλιξης της κατανομής μεγεθών ενός πληθυσμού κρυστάλλων μπορεί να δώσει πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο οι κρύσταλλοι σπάνε (π.χ. abrasion vs fracture) μέσω της θυγατρικής κατανομής διάσπασης και για τον ρυθμό με τον οποίο σπάνε. Οι δυο τελευταίες πληροφορίες σχετίζονται άμεσα με τον ρυθμό απορακεμοποίησης και τον βαθμό εναντιοκαθαρότητας που μπορεί να επιτευχθεί σε ένα σύστημα που υπόκειται σε ωρίμανση Viedma.

Εξίσου σημαντικές είναι για τη διεργασία της απορακεμοποίησης οι υπόλοιπες δράσεις οι οποίες συμβαίνουν μέσα στον κρυσταλλωτήρα. Ένα πλεονέκτημα του Comsol, που αποτέλεσε και το λόγο κατάστρωσης του μοντέλου στο συγκεκριμένο λογισμικό, είναι η δυνατότητα μοντελοποίησης πολλών διεργασιών που συνυπάρχουν κατά την κρυστάλλωση.

Η επίλυση ρεαλιστικού μοντέλου στο Comsol θα είναι ένα σημαντικό βήμα προς την μοντελοποίηση της διεργασίας διάσπασης σωματιδίων. Πέρα από τη δυνατότητα προσομοίωσης διεργασιών που σχετίζονται με πληθυσμούς σωματιδίων είναι δυνατή η σύζευξη μοντέλων διάσπασης με άλλα στοιχεία φυσικής του Comsol. Για παράδειγμα αυτά μπορεί να είναι μοντέλα μεταφοράς θερμότητας, μοντέλα που να προσομοιώνουν την σπηλαίωση κατά τη διάσπαση σωματιδίων με χρήση υπερήχων κ.ά..

Ενδιαφέρουσα θα ήταν επίσης η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν το ρυθμό διάσπασης σωματιδίων για διαφορετικά συστήματα και η διερεύνηση πολλών θυγατρικών κατανομών διάσπασης ή η δημιουργία εμπειρικής θυγατρικής κατανομής από πειράματα. Στην παρούσα Δ.Ε. χρησιμοποιήθηκε σαν θυγατρική κατανομή διάσπασης η ομοιόμορφη δυαδική κατανομή διάσπασης και ο ρυθμός διάσπασης

υποτέθηκε ότι εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος των κρυστάλλων. Στην πράξη οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάζουν το ρυθμό διάσπασης είναι πολλοί, όπως επίσης και οι τρόποι διάσπασης.

Όλα τα παραπάνω προϋποθέτουν πειράματα και πειραματικά δεδομένα- για την πλήρη κατανόηση των μηχανισμών διάσπασης, για την εύρεση των παραγόντων που επηρεάζουν το ρυθμό διάσπασης, για την ανάλυση της επίδρασης διαφορετικών διατάξεων ανάδευσης ή υπερηχοσκόπησης στον τρόπο διάσπασης, για τη μελέτη της επίδρασης της διάσπασης στην απορακεμοποίηση Viedma. Για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να δημιουργηθεί ένα μοντέλο που να μπορεί να υποστηρίξει ρεαλιστικά ισοζύγια πληθυσμού και πειραματικά δεδομένα.

Στην παρούσα Διπλωματική Εργασία έγινε ένα βήμα προς αυτή την κατεύθυνση. Δημιουργήθηκε ένα πρότυπο μοντέλο στο Comsol που περιγράφει ικανοποιητικά τη διεργασία διάσπασης με τη θεώρηση απλών συναρτήσεων στο ισοζύγιο πληθυσμού και συμφωνεί με τη βιβλιογραφία. Αναπτύχθηκε μια διαδικασία εύρεσης παραμέτρων του ειδικού ρυθμού διάσπασης μέσω σύζευξης των Comsol και Matlab με δεδομένες τις ΚΜΣ και επιχειρήθηκε η επίλυση ρεαλιστικού μοντέλου διάσπασης σωματιδίων. Τα αποτελέσματα του ρεαλιστικού μοντέλου συμφωνούν με τη θεωρία της διάσπασης αλλά παρουσιάζουν αποκλίσεις από τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας για το ίδιο πρόβλημα. Αυτό σε ένα βαθμό δικαιολογείται από τον τρόπο με τον οποίο πάρθηκαν τα δεδομένα για την κατάστρωση του ρεαλιστικού μοντέλου και από τη χρήση διαφορετικών υπολογιστικών μεθόδων. Τα βήματα που πάρθηκαν για τη μείωση της απόκλισης των λύσεων παρουσιάζονται στο κομμάτι των αποτελεσμάτων. Η βελτίωση του ρεαλιστικού μοντέλου στο Comsol θα ανοίξει το δρόμο στην ολοκληρωμένη μοντελοποίηση της διάσπασης κρυστάλλων.

## Βιβλιογραφία

- Agranat, I., & Wainschein, S. R. "The strategy of enantiomer patents of drugs." *Drug Discovery Today*, **15**(5-6), 163 (2010)
- Alkadi, H., & Jbeily, R. "Role of Chirality in Drugs: An Overview." *Infectious Disorders - Drug Targets* **18**(2), 88 (2018)
- Bari, A. H., & Pandit, A. B. "Ultrasound Facilitated Particle Breakage: Estimation of Kinetic Parameters Using Population Balance Modelling. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* **92**(12), 2046 (2014)
- Bari, A. H., & Pandit, A. B. "Sequential crystallization parameter estimation method for determination of nucleation, growth, breakage and agglomeration kinetics." *Industrial & Engineering Chemistry Research* **57**, 1370 (2018)
- Bhangu, S. K., Ashokkumar, M., & Lee., J. "Ultrasound Assisted Crystallization of Paracetamol: Crystal Size Distribution and Polymorph Control." *Crystal Growth & Design* **16**, 1934 (2016)
- Blackmond, D. G. "Chiral Amnesia" as a Driving Force for Solid-Phase Homochirality. *Chemistry, A European Journal* **13**(12), 3290 (2007)
- Brennen, C. E. "Cavitation and bubble dynamics." Cambridge University Press, 2014
- Castro, L. d., & Priego-Capote., F. "Ultrasound-assisted crystallization (sonocrystallization)." *Ultrasonics Sonochemistry*, **14**(6), 717 (2007)
- Catak, M., Bas, N., Cronin, K., Fitzpatrick, J. J., & Byrne, E. P. "Discrete Solution of the Breakage Equation Using Markov Chains." *Ind. Eng. Chem. Res.*, **49**(17), 8248 (2010)
- Crow, E. L., & Shimizu, K. "Lognormal Distributions: Theory and Applications." (Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1988)
- Dorao, C., & Jacobsen, H. "Numerical Calculation of the moments of the population balance equation." *Journal of Computational and Applied Mathematics*, **196**(2), 619 (2006)
- Epstein, B. "The mathematical description of certain breakage mechanisms leading to the logarithmic-normal distribution." (Contributions **142**, Carnrgie Institute of Technology, Coal Research Laboratory, 1947)
- Hatkar, U. N., & Cogate, P. R. "Ultrasound Assisted Cooling Crystallization of Sodium Acetate." *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **51**(39), 12901 (2012)
- Hill, P. J., & Ng, K. M. "Statistics of Multiple Particle Breakage." *AIChE Journal*, **42**(6), 1600 (1996)
- Introduction to Comsol Multiphysics (version 5.3)*. (COMSOL, ([www.comsol.com](http://www.comsol.com)))



- Jordens, J., Coker, N. D., Gielen, B., Gerven, T. V., & Braeken, L. "Ultrasound precipitation of manganese carbonate: The effect of power and frequency on particle properties." *Ultrasonics Sonochemistry*, **26**, 64 (2015)
- Maier, Franco, & Lindner. "Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives." *Journal of Chromatography A*, **906**(1-2), 3 (2001)
- Mcbride, J. M., Tully, J. C., & Ulas, G. "Grinding to homochirality: The mechanism of Viedma ripening." (Dept. of Chemistry, Yale University, New Haven)
- McCabe, W. L., Smith, J. C., & Harriott, P. "Unit Operations of Chemical Engineers, 6th Edition." (McGraw-Hill, 2001)
- McMurry, J. "Οργανική Χημεία." (Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, 2013)
- Mullin, J. "Crystallization, Fourth Edition." (Elsevier, 2001)
- Nguyen, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. "Chiral Drugs: An Overview." *International Journal of Biomedical Science*, **2**(2), 85 (2006)
- Patel, S. R., Murthy, Z. V. "Effect of process parameters on crystal size and morphology of lactose in ultrasound-assisted crystallization." *Crystal Research & Technology*, **46**(3), 243 (2011)
- Ramkrishna, D. "Population Balances: Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering." (Academic Press, 2000)
- Robert H. Perry, Don W. Green και James O. Maloney. "Perry's chemical engineers' handbook." (McGraw Hill, New York, 1997)
- Salvatori, F., Mazzotti, M. "Experimental Characterization and Mathematical Modeling of Breakage of Needle-like Crystals in a continuous Rotor- Stator Wet Mill." *Crystal Growth & Design*, **18**(10), 5957 (2018)
- Viedma, C. "Chiral Symmetry Breaking During Crystallization: Complete Chiral Purity Induced by Nonlinear Autocatalysis and Recycling." *Physical Review Letters*, **94**(6), 065504 (2005)
- W. L. Noorduin, W. J., Meekes, H., Kaptein, B., Kellogg, R. M., Tully, J. C., McBride, J. M., & Vlieg, E. "The Driving Mechanism Behind Attrition-Enhanced Deracemization." *Angewandte Chemie, International Edition*, **49**(45), 8435 (2010)
- Wald, G. "The Origin of Optical Activity." *Annals of the New York Academy of Sciences*, **69**(2), 352 (1957)
- Xiouras, C., Fytopoulos, A., Horst, J. T., Boudouvis, A., Gerven, T. V., και Stefanidis, G. "Particle Breakage Kinetics and Mechanisms in Attrition-Enhanced Deracemization." *Crystal Growth & Design*, **18**(5), 3051 (2018)
- Zeiger, B. W., & Suslick, K. S. "Sonofragmentation of molecular crystals." *Journal of the American Chemical Society*, **133**(37), 14530 (2011)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: Διαδικασία κατάστρωσης και επιλογές επίλυσης του μοντέλου διάσπασης στο Comsol (Πρόβλημα 1)

Διαδικασία κατάστρωσης του Ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση στο Comsol

Το μοντέλο κατασκευάστηκε στο πακέτο του Comsol που χρησιμοποιείται για την επίλυση διαφορικών εξισώσεων **General Mode PDE**. Το πακέτο αυτό χρησιμοποιείται για τη λύση διαφορικών εξισώσεων της μορφής:

$$e_a \frac{\partial^2 \varphi}{\partial t^2} + d_a \frac{\partial \varphi}{\partial t} + \nabla \cdot \Gamma = f \quad (1),$$

όπου:  $\nabla = [\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}]$ , με  $x, y$  διευθύνσεις της γεωμετρίας και  $e_a, d_a, \Gamma, f$  :συναρτήσεις που ορίζονται από τον χρήστη.

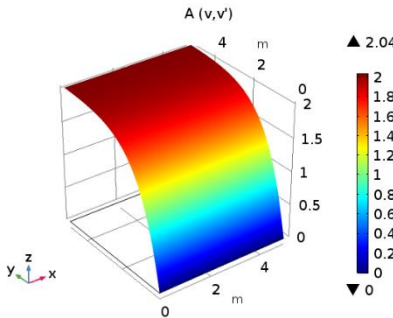
Ορίζοντας τα  $e_a, d_a, \Gamma, f$  και της αρχικές και συνοριακές συνθήκες η παραπάνω εξίσωση μπορεί να προσαρμοστεί σε πολλά προβλήματα.

Υπολογισμός του όρου γέννησης σωματιδίων μεγέθους  $v$

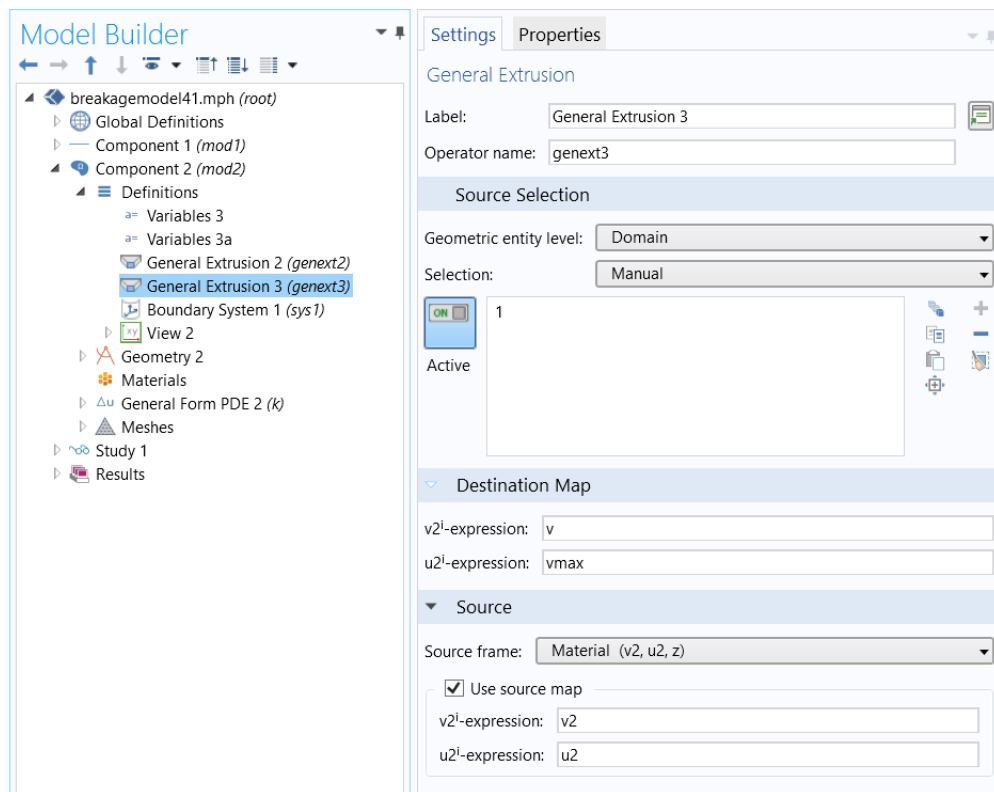
Η ιδιαιτερότητα του ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση βρίσκεται στον όρο γέννησης (Birth term) νέων σωματιδίων όγκου  $v$ , όπου απαιτείται ολοκλήρωση των όγκων σωματιδίων. Έτσι, εμφανίζεται στην εξίσωση διάσπασης μια επιπλέον μεταβλητή, η μεταβλητή ολοκλήρωσης  $v'$ , με  $v < v' < v_{max}$ . Για την επίλυση του ολοκληρώματος χρησιμοποιήθηκε ένα βοηθητικό μοντέλο 2 διαστάσεων. Η λύση αυτού του μοντέλου είναι η αντιπαράγωγος του ολοκληρώματος, η οποία είναι συνάρτηση των δυο διαστάσεων  $v, v'$ .

Πίνακας Π 1 - Λεπτομέρειες για το στοιχείο 2 διαστάσεων όπου υπολογίζεται το ολοκλήρωμα

**Βοηθητικό στοιχείο 2 διαστάσεων ( $v$  και  $v'$ ) για τον υπολογισμό του όρου γέννησης**

<p>Εξίσωση προς επίλυση</p>	$\frac{\partial [b(v,v') \times S(v') \times n(v')]}{\partial v'} = A(v, v'), \quad (2)$ <p>όπου A η αντιπαράγωγος της έκφρασης που βρίσκεται μέσα στο ολοκλήρωμα.</p>
<p>General mode PDE</p>	<p>Με βάση την γενικής μορφής εξίσωση 1 που λύνεται στο General mode PDE επιλέγονται οι σταθερές ως εξής:</p> <p><math>e_a = d_a = 0</math> (<b>steady state</b>)</p> <p><math>\Gamma = [0, A], \quad \nabla = \left[ \frac{\partial}{\partial v}, \frac{\partial}{\partial v'} \right]</math></p> <p><math>f = [b(v, v') \times S(v') \times n(v')]</math></p>
<p>Μορφή της λύσης</p>	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>Ο άξονας x στην εικόνα αντιστοιχεί στη διάσταση v, ο άξονας y στην v' και ο άξονας z στη λύση A(v, v')</p> <p>Η αντιπαράγωγος του σχήματος αντιστοιχεί στην απλή περίπτωση που περιγράφεται στην παρούσα ενότητα, για το χρόνο t=0</p> </div> </div>
<p>Νέα έκφραση για το ολοκλήρωμα</p>	$integral(v) = \int_v^{\infty} b(v, v') \times S(v') \times n(v') dv' \equiv \int_v^{v_{max}} b(v, v') \times S(v') \times n(v') dv' \equiv A(v, v_{max}) - A(v, v) \quad (3)$

Η τιμή του ολοκληρώματος μπορεί να βρεθεί αφού υπολογιστεί η αντιπαράγωγος σε δύο σημεία ως προς  $v'$  όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα (Πίνακας Π 1). Η έκφραση για την αντιπαράγωγο θα πρέπει να μεταφερθεί από το μοντέλο δύο διαστάσεων στο βασικό μοντέλο μιας διάστασης όπου υπολογίζεται το ισοζύγιο πληθυσμών. Η πράξη αυτή γίνεται με τον τελεστή του Comsol **General Extrusion Operator**. Ο τελεστής της χαρτογραφεί μια έκφραση από μια περιοχή μιας γεωμετρίας (source) σε μια άλλη (destination). Στην περίπτωση της θέλουμε να μεταφέρουμε την έκφραση  $A$  από τη διδιάστατη γεωμετρία, σε γεωμετρία μιας διάστασης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε τον τελεστή δυο φορές, για το σχηματισμό των  $A(v, v_{max})$  και  $A(v, v)$ . Η επιλογή του τρόπου χαρτογράφησης για την περίπτωση του  $A(v, v_{max})$  φαίνεται στην παρακάτω εικόνα. Για να ολοκληρωθεί η διαδικασία αρκεί ο ορισμός της έκφρασης στο χώρο προέλευσης και η ονομασία την έκφρασης στον χώρο προορισμού.



Εικόνα Π 1 - Επιλογές του τελεστή General Extrusion για την περίπτωση της μεταφοράς του  $A(v, v_{max})$

Στο χώρο προορισμού μπορεί να υπολογιστεί η τιμή του ολοκληρώματος  $integral(v) = A(v, v_{max}) - A(v, v)$ .

Υπολογισμός της κατανομής μεγέθους σωματιδίων σε συνάρτηση με το χρόνο

Μετά τον υπολογισμό του ολοκληρώματος ως συνάρτησης μόνο του όγκου των σωματιδίων  $v$  μπορεί να καταστρωθεί το ισοζύγιο πληθυσμού για τη διάσπαση σε μονοδιάστατο μοντέλο (1D component).

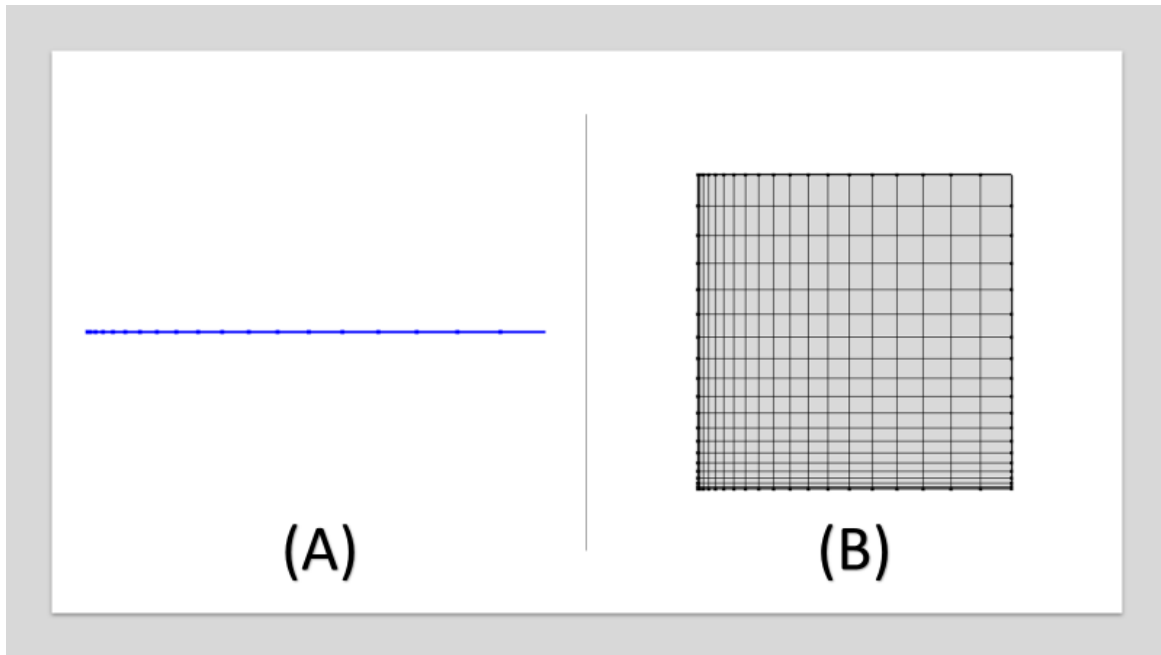
Πίνακας Π 2 - Λεπτομέρειες για το στοιχείο 1D όπου υπολογίζεται η ΚΜΣ

Στοιχείο μιας διάστασης για τον υπολογισμό της κατανομής μεγέθους σωματιδίων	
Εξίσωση προς επίλυση	$\frac{\partial n(v,t)}{\partial t} = integral(v) - S(v) \times n(v) \quad (4)$
General mode PDE	<p>Με βάση την εξίσωση που λύνεται στο General mode PDE επιλέγονται οι σταθερές ως εξής:</p> <p><math>e_a = 0</math></p> <p><math>d_a = 1 \quad (\text{time dependent})</math></p> <p><math>\Gamma = [0], \nabla = \left[ \frac{\partial}{\partial v} \right]</math></p> <p><math>f = integral(v) - S(v) \times n(v)</math></p>

### Επιλογές επίλυσης του μοντέλου

Λόγω της ύπαρξης ολοκληρώματος στην εξίσωση του Ισοζυγίου πληθυσμού για τη διάσπαση (εξ. 11-14), κατασκευάζονται δυο μοντέλα που επιλύονται παράλληλα -ένα στατικό (stationary) και διδιάστατο για την εύρεση του ολοκληρώματος και ένα μονοδιάστατο για την επίλυση της ολοκληρωμένης εξίσωσης ισοζυγίου πληθυσμού που μεταβάλλεται με το χρόνο (time dependent study). Η μορφή των γεωμετριών φαίνεται στην Εικόνα Π 2 όπου παρουσιάζονται οι τύποι πλέγματος που χρησιμοποιήθηκαν για την επίλυση του Προβλήματος 1.

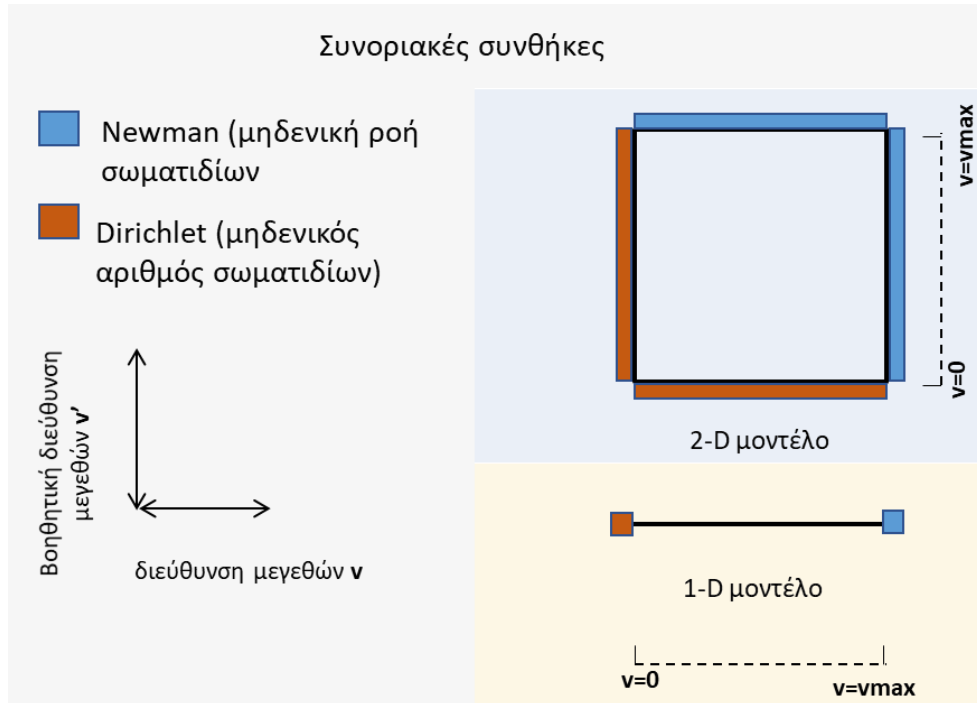
Λόγω της λογαριθμικό-κανονικής φύσης της διεργασίας διάσπασης των σωματιδίων, ο αριθμός σωματιδίων μικρότερων μεγεθών μεταβάλλεται εντονότερα σε σχέση με τα μεγαλύτερα σωματίδια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι κορυφές των καμπυλών των ΚΜΣ να μεταφέρονται όλο και δεξιότερα στον άξονα των μεγεθών των σωματιδίων. Λαμβάνοντας υπόψιν την ιδιαιτερότητα αυτή της διεργασίας, επιλέχθηκε και για τα δύο μοντέλα πλέγμα το οποίο να είναι πυκνότερο στα μικρά μεγέθη και αραιότερο στα μεγαλύτερα μεγέθη (Εικόνα Π 2). Το τελευταίο σημαίνει ότι κατά τον υπολογισμό του ισοζυγίου πληθυσμού θα αποτυπωθεί μεγαλύτερη λεπτομέρεια στην περιοχή των μικρών μεγεθών. Το τετραγωνικό πλέγμα που φαίνεται στην Εικόνα Π 2 επιλέχθηκε έναντι του τριγωνικού πλέγματος διότι είχε ως αποτέλεσμα πιο σταθερές (ομαλότερες) ΚΜΣ.



Εικόνα Π 2 - Πλέγματα επίλυσης για το μονοδιάστατο (A) και διδιάστατο (B) μοντέλο<sup>10</sup>

Με βάση το πρόβλημα διάσπασης σωματιδίων οι συνοριακές συνθήκες επιλέχθηκαν με τρόπο τέτοιο ώστε στην αρχή του άξονα μεγεθών των σωματιδίων (όπου το μέγεθος των σωματιδίων είναι μηδενικό) ο αριθμός σωματιδίων να είναι μηδέν. Αυτό γιατί μηδενικό μέγεθος σωματιδίων δεν έχει φυσική σημασία. Από την άλλη, τα σύνορα των γεωμετριών όπου κατοικεί το μέγιστο μέγεθος σωματιδίων έχουν φυσική σημασία και μπορούν θεωρητικά να φιλοξενήσουν σωματίδια. Λόγω της φύσης της διεργασίας διάσπασης, όμως, δεν είναι δυνατή η ροή σωματιδίων προς τα σύνορα αυτά. Με το σκεπτικό αυτό, ορίζονται στα σύνορα αυτά συνοριακές συνθήκες Neuman που επιβάλλουν μηδενική ροή μεταξύ των συνόρων. Στην Εικόνα Π 3 παρουσιάζονται οι επιλογές συνοριακών συνθηκών.

<sup>10</sup>Στην Εικόνα Π 2 το πλέγμα είναι αραιότερο από αυτό που χρησιμοποιήθηκε κατά την επίλυση του Προβλήματος 1 και παρουσιάζεται έτσι για να φανεί η κατανομή των σημείων στις γεωμετρίες των μοντέλων.



Εικόνα Π 3 - Επιλογή συνοριακών συνθηκών στα σύνορα των γεωμετριών των δύο μοντέλων

Το Πρόβλημα 1 λύθηκε μέχρι την αδιάστατη χρονική στιγμή  $t=10$ . Ο επιλυτής που χρησιμοποιήθηκε για τη χρονικά μεταβαλλόμενη μελέτη (time-dependent solver) ήταν ο PARDISO ενώ για τον χρονικό βηματισμό επιλέχθηκε η μέθοδος Generalized alpha. Οι τάξεις γεωμετρίας που χρησιμοποιήθηκαν (geometry shape order) ήταν η πρώτη τάξη για τη διδιάστατη γεωμετρία, ενώ στη μονοδιάστατη γεωμετρία προτιμήθηκε η αυτόματη επιλογή του Comsol. Οι συναρτήσεις σχήματος που χρησιμοποιήθηκαν στη διακριτοποίηση και για τα δύο μοντέλα (μονοδιάστατο και διδιάστατο) είναι τετραγωνικές (quadratic) τύπου Lagrange.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2: Περιγραφή κώδικα για την εύρεση των παραμέτρων ειδικού ρυθμού διάσπασης μέσω σύζευξης Comsol και Matlab (Πρόβλημα 2)

Στο παρακάτω παράδειγμα παρουσιάζεται η διαδικασία εύρεσης των παραμέτρων  $a$  και  $m$  της έκφρασης E1 του ειδικού ρυθμού διάσπασης (Πίνακας 1) για το μοντέλο που περιγράφεται στο **Πρόβλημα 3** (Πίνακας 4). Στη θέση των πειραματικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν αποτελέσματα του μοντέλου Comsol για το καθορισμένο ζεύγος τιμών παραμέτρων  $a=2,38 \cdot 10^{-6}$ ,  $m=0.180$ .

Πίνακας Π 3 - Κατασκευή αντικειμενικής συνάρτησης στο Matlab για την εύρεση των παραμέτρων της έκφρασης E1 του ειδικού ρυθμού διάσπασης για το Πρόβλημα 3

Κώδικας για την αντικειμενική συνάρτηση	Εξήγηση
<code>function y=objfun0moments(x)</code>	Ορισμός συνάρτησης με ανεξάρτητη μεταβλητή το διάνυσμα $x=[x(1) \ x(2)]$ , το διάνυσμα που περιλαμβάνει τις παραμέτρους ( $a \equiv x(1)$ , $m \equiv x(2)$ )
<code>model=mphload('breakagemodel41');</code>	Εισαγωγή του μοντέλου Comsol στο περιβάλλον Matlab μέσω της εντολής <code>mphload</code>
<i>Κατασκευή του πίνακα με σημεία στόχους για την προσαρμογή των παραμέτρων</i>	
<code>model.param.set('a',2.38e-6);</code> <code>model.param.set('m',0.180);</code>	Ορισμός των παραμέτρων του μοντέλου στο Comsol. Χρήση του ζεύγους των παραμέτρων $a=2,38 \cdot 10^{-6}$ , $m=0.180$
<code>model.study('std1').run;</code> <code>model.sol('sol1').run;</code>	Επίλυση του μοντέλου με τις παραμέτρους που ορίστηκαν
<code>tag=model.variable('var4').get('zeroth_moment');</code>	Εύρεση στο μοντέλο της «θέσης» της μεταβλητής που υπολογίζει τη μηδενική ροπή της ΚΜΣ. Αυτό γίνεται με τη βοήθεια του <code>modelnavigator</code> ( <code>mphnavigator</code> ) που

	μεταφράζει σε όρους Livelink τα περιεχόμενα του ModelTree.
DE=mphglobal(model,{tag});	Κατασκευή του πίνακα DE με τα σημεία στόχους που έχουν προκύψει από τη λύση του μοντέλου με το καθορισμένο σετ τιμών παραμέτρων. Η συνάρτηση mphglobal επιστρέφει τιμές global μεταβλητών (όπως είναι η μηδενική ροπή της ΚΜΣ στο μοντέλο).
<i>Κατασκευή του πίνακα όπου τα σημεία προκύπτουν με παραμέτρους-μεταβλητές προς βελτιστοποίηση</i>	
model.param.set('a',x(1)); model.param.set('m',x(2));	Ορισμός των ανεξάρτητων μεταβλητών της αντικειμενικής συνάρτησης ως παραμέτρων στο μοντέλο.
model.study('std1').run; model.sol('sol1').run;	Επίλυση του μοντέλου με τις νέες μεταβλητές
DC=mphglobal(model,{tag});	Κατασκευή του πίνακα των μηδενικών ροπών που έχουν προκύψει με παραμέτρους τις ανεξάρτητες μεταβλητές της αντικειμενικής συνάρτησης.
D=DE-DC; y=D;	Κατασκευή της διαφοράς των δύο πινάκων, η οποία θα είναι και η τιμή της συνάρτησης.

Μετά την κατασκευή της αντικειμενικής συνάρτησης ακολουθεί η διαδικασία της βελτιστοποίησης (επιλέγεται solver, γίνεται κάποια αρχική υπόθεση για τις τιμές των παραμέτρων [initial guess], επιλέγονται διαφορετικά options όπως για παράδειγμα πόσες φορές θα γίνει υπολογισμός της αντικειμενικής συνάρτησης κ.ά.). Για το συγκεκριμένο πρόβλημα χρησιμοποιήθηκε ο solver lsqnonlin του Matlab και η αρχική υπόθεση για τις παραμέτρους [0 0].