



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο  
Σχολή Χημικών Μηχανικών  
Τομέας ΙΙ - Ανάλυσης, Σχεδιασμού και Ανάπτυξης Διεργασιών και Συστημάτων

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΥΣΣΩΜΑΤΩΣΗΣ ΣΕ  
ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΑΠΟΡΑΚΕΜΟΠΟΙΗΣΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΜΗ  
ΙΣΟΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΚΟΥΣ ΚΥΚΛΟΥΣ**

ΚΑΛΑΝΤΖΗ ΒΑΡΒΑΡΑ

Επιβλέπων Καθηγητής  
ΜΙΧΑΛΗΣ ΚΑΒΟΥΣΑΝΑΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2021



## **Ευχαριστίες**

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα *Διερεύνηση της επίδρασης του μηχανισμού συσσωμάτωσης σε διεργασίες απορακεμοποίησης υποβοηθούμενες από μη ισοθερμοκρασιακούς κύκλους* πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών μου στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο και συγκεκριμένα στη Σχολή Χημικών Μηχανικών το έτος 2021. Με την ολοκλήρωσή της θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους ανθρώπους που με βοήθησαν να την φέρω εις πέρας.

Αρχικά, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου Μιχάλη Καβουσανάκη για την επιστημονική καθοδήγηση, την υποστήριξη και τις ουσιώδεις συμβουλές που μου προσέφερε καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας. Οι γνώσεις του στον κλάδο της υπολογιστικής μηχανικής αλλά και τα βοηθητικά του σχόλια συνέβαλαν στην ευκολότερη διεκπεραίωση της παρούσας εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ροϊνό Ηλία (Διπλωματούχος Χημικός Μηχανικός Ε.Μ.Π.), για την επικοινωνία μας και την σημαντική βοήθειά του στα αρχικά στάδια ανάπτυξης του μοντέλου. Η διπλωματική του εργασία υπήρξε εξαιρετικά βοηθητική και αποτέλεσε θεμέλιο λίθο για τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον καλό μου φίλο και συμφοιτητή Χρήστο για την πολύτιμη υποστήριξη και τις χρήσιμες συμβουλές του.

Τέλος, χρωστάω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου, τους παππούδες μου και την αδερφή μου Αλίκη, για την κατανόηση, την υπομονή, την αμέριστη συμπαράστασή τους καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου αλλά και τη συνεργασία τους στην διεκπεραίωση της διπλωματικής εργασίας.

## Περίληψη

Η απορακεμοποίηση παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον στην φαρμακοβιομηχανία δεδομένου ότι πολλές φαρμακευτικές ουσίες βρίσκονται υπό την μορφή ρακεμικών μιγμάτων, όμως μόνο ένα από τα εναντιομερή του μίγματος διαθέτει θεραπευτική δράση ενώ συχνά το δεύτερο είναι τοξικό ή αδρανές για τον οργανισμό. Καθώς τα δύο εναντιομερή έχουν ίδιες φυσικοχημικές ιδιότητες, ο διαχωρισμός τους είναι συχνά μια απαιτητική διεργασία. Η κρυστάλλωση μπορεί να αποτελέσει μια οικονομική και αξιόπιστη μέθοδο διαχωρισμού των δύο διεργασιών. Συγκεκριμένα, η μετατροπή του ανεπιθύμητου εναντιομερούς στο επιθυμητό (αντίδραση απορακεμοποίησης, η οποία μάλιστα υποβοηθάται παρουσία καταλύτη), αποτελεί επιμέρους διεργασία της κρυστάλλωσης και μαζί με άλλες διεργασίες όπως η ανάπτυξη/διαλυτοποίηση, η διάσπαση και η συσσωμάτωση κρυστάλλων μελετάται προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες για την επίτευξη εναντιοκαθαρότητας. Μάλιστα για την περίπτωση της συσσωμάτωσης δίνεται έμφαση σε δύο μηχανισμούς: τη συσσωμάτωση σταθερού πυρήνα και τη συσσωμάτωση τύπου Brown. Ο διαχωρισμός των εναντιομερών με κρυστάλλωση είναι μια χρονοβόρα διεργασία, γι' αυτό και εφαρμόζεται η μέθοδος της μη ισοθερμοκρασιακής κρυστάλλωσης. Εφαρμόζοντας μη ισοθερμοκρασιακούς κύκλους επιταχύνεται η λήψη εναντιοκαθαρού προϊόντος.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύσσεται ένα μοντέλο στο υπολογιστικό περιβάλλον COMSOL Multiphysics το οποίο επιλύει ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων που προσομοιώνουν το παραπάνω πρόβλημα. Οι τελικές εξισώσεις προκύπτουν από εφαρμογή των ισοζυγίων πληθυσμών (PBEs) και μάζας αλλά και την χρήση αδιάστατων μεταβλητών, ενώ η επίλυση βασίζεται στη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων και τα υπόλοιπα Galerkin.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ικανοποιητική ακρίβεια και σκιαγραφούν την πορεία της απορακεμοποίησης. Συνοπτικά, τα συμπεράσματα που συνάγονται δείχνουν ότι η ήπια φθορά των κρυστάλλων δεν επηρεάζει το εξεταζόμενο σύστημα σε αντίθεση με την ισχυρή διάσπαση η οποία καθυστερεί την απορακεμοποίηση και μειώνει το βαθμό εναντιομέρειας. Η συσσωμάτωση όταν μελετάται απομονωμένα δεν επιδρά έντονα στο σύστημα, ενώ όταν συνυπάρχουν όλες οι διεργασίες, αύξηση του ρυθμού συσσωμάτωσης οδηγεί σε μείωση της επιδιωκόμενης απόδοσης. Τέλος, το ρεαλιστικότερο μοντέλο αποτελεί εκείνο το οποίο λαμβάνει υπόψη το συνδυασμό της ανάπτυξης/διαλυτοποίησης, της διάσπασης και της συσσωμάτωσης και παρουσιάζει την μικρότερη απόδοση εναντιοκαθαρότητας στον υπό μελέτη χρόνο.

## **Abstract**

Deracemization is of great interest for the pharmaceutical industry given that many drugs are found in the form of racemic mixtures, but only one of the enantiomers of the mixture has a therapeutic effect while often the latter is toxic or inert to the human body. The conversion of the unwanted enantiomer into the desired one (deracemization), is a separate process of crystallization and along with other processes such as growth/dissolution, breakage and agglomeration of crystals is studied in order to find the optimal conditions for achieving enantiopurity. In fact, in the case of agglomeration emphasis is given to two types of crystal kernels: constant and Brownian kernel. Since deracemization is a complex mechanism, the method of temperature cycles is chosen to describe it. In particular, a non-isothermal profile is followed as it has been proven to contribute to faster enantiopurity.

In the present thesis a model is created in the computing environment 'COMSOL Multiphysics' which solves a system of partial integro-differential equations that simulate the above problem. The final equations come as a result of the application of the population balance equations (PBEs) as well as the mass balance equations and are based on the use of dimensionless variables. The solution is numerically obtained by utilizing the finite element and weighted Galerkin method.

The results are satisfactorily accurate and outline the course of deracemization. In summary, results show that mild attrition of crystals does not affect the system under consideration in contrast to strong breakage which delays deracemization and reduces the degree of enantiomerism. When studied in isolation, agglomeration does not have a strong effect on the system, while when all processes examined coexist, an increase in the agglomeration rate leads to a reduction in the desired performance. Finally, the most realistic model is the one that takes into account growth, dissolution, agglomeration and breakage and presents the lowest enantiopurity yield in the studied time.

# Περιεχόμενα

<b>1</b>	<b>Εισαγωγή</b>	<b>9</b>
1.1	Κρυστάλλωση . . . . .	9
1.1.1	Διαλυτότητα και Υπερκορεσμός . . . . .	9
1.1.2	Μηχανισμοί κρυστάλλωσης . . . . .	11
1.2	Ισομέρεια - Ρακεμοποίηση . . . . .	13
1.2.1	Εναντιομερή και χειρομορφία . . . . .	14
1.2.2	Ρακεμοποίηση - Απορακεμοποίηση . . . . .	15
1.3	Θερμοκρασιακοί κύκλοι . . . . .	16
1.4	Εφαρμογές στην βιομηχανία . . . . .	19
<b>2</b>	<b>Μαθηματική Μοντελοποίηση</b>	<b>20</b>
2.1	Ισοζύγια πληθυσμών . . . . .	20
2.1.1	Προέλευση της εξίσωσης ισοζυγίων πληθυσμών . . . . .	21
2.1.2	Προέλευση των όρων γέννησης/θανάτου σωματιδίων . . . . .	22
2.1.3	Διάλυση συνεχούς φάσης . . . . .	24
2.2	Μαθηματική μοντελοποίηση των επιμέρους διεργασιών . . . . .	25
2.2.1	Ανάπτυξη και Διαλυτοποίηση . . . . .	25
2.2.2	Ρακεμοποίηση . . . . .	26
2.2.3	Διάσπαση . . . . .	26
2.2.4	Συσσωμάτωση . . . . .	27
2.3	Θερμοκρασιακό προφίλ . . . . .	27
2.4	Τελική μορφή εξισώσεων - Αδιαστατοποίηση . . . . .	28
<b>3</b>	<b>Αριθμητική μέθοδος επίλυσης και υπολογιστικό περιβάλλον Comsol</b>	<b>31</b>
3.1	Μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων και υπόλοιπα Galerkin . . . . .	31
3.1.1	Συνοριακές συνθήκες . . . . .	35
3.2	Επίλυση στο υπολογιστικό περιβάλλον Comsol . . . . .	36
3.2.1	Εξισώσεις στο χωρίο μιας διάστασης (1D) . . . . .	37
3.2.2	Εξισώσεις στο χωρίο δύο διαστάσεων (2D) . . . . .	39
3.2.3	Γεωμετρία, διακριτοποίηση, επιλύτες και επεξεργασία αποτελεσμάτων	40
<b>4</b>	<b>Αποτελέσματα</b>	<b>43</b>
4.1	Ανάπτυξη/Διαλυτοποίηση . . . . .	45
4.2	Διάσπαση . . . . .	47
4.3	Συσσωμάτωση . . . . .	50
4.4	Συνδυασμός Διεργασιών . . . . .	57
4.5	Πειραματικές εκτιμήσεις . . . . .	60
<b>5</b>	<b>Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα</b>	<b>63</b>
5.1	Συμπεράσματα . . . . .	63

5.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα . . . . .	64
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>65</b>
<b>Α΄ Παράμετροι μοντέλου</b>	<b>68</b>
<b>Β΄ Υπολογισμός των ολοκληρωμάτων</b>	<b>70</b>

## Κατάλογος σχημάτων

1.1	Διάγραμμα φάσεων καθαρού συστατικού. . . . .	10
1.2	Διαλυτότητα ισορροπίας, υπερκορεσμός και μεταστατικό όριο. . . . .	11
1.3	Παραδείγματα εναντιομερών . . . . .	15
1.4	Αναπαράσταση της απορακεμοποίησης μέσω θερμοκρασιακών κύκλων. . . .	16
1.5	Διαλυτότητα του NMPA. . . . .	17
1.6	Σύγκριση βαθμού εναντιομέρειας ισοθερμοκρασιακής κρυστάλλωσης και μη-ισοθερμοκρασιακών κύκλων. . . . .	18
1.7	Σύγκριση θερμοκρασιακών προφίλ. . . . .	18
2.1	Γέννηση και θάνατος σωματιδίων. . . . .	23
2.2	Πρότυπος θερμοκρασιακός κύκλος. . . . .	28
3.1	Σύγκριση κατανομών με χρήση του χωρίου 2D και του τελεστή $\text{dest}$ . . . . .	37
3.2	Μορφή των εξισώσεων ισοζυγίου μάζας στην υγρή φάση για κάθε εναντιομερές στο πεδίο Global Equations . . . . .	38
3.3	Τελική μορφή των εξισώσεων στο πεδίο Weak Form PDE . . . . .	39
3.4	Πλέγμα για τον όρο γέννησης της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα. . . . .	41
3.5	Πλέγμα για τον όρο θανάτου της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα. . . . .	41
4.1	Ολοκλήρωμα διάσπασης στον αρχικό χρόνο - Σύγκριση με MATLAB. . . . .	44
4.2	Ανάπτυξη: Αδιάστατη κατανομή του $d$ εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή για διάφορες τιμές $\bar{l}_{max}$ . . . . .	45
4.3	Ανάπτυξη: Αδιάστατη κατανομή του $d$ εναντιομερούς σε διάφορους χρόνους για $\bar{l}_{max}=6$ . . . . .	46
4.4	Ανάπτυξη: Αδιάστατη κατανομή του εναντιομερούς $l$ στον τελικό χρόνο. . . .	46
4.5	Ανάπτυξη: Βαθμός εναντιομέρειας. . . . .	47
4.6	Ανάπτυξη: Τρίτη ροπή των πληθυσμών. . . . .	47
4.7	Διάσπαση: Αδιάστατη κατανομή του εναντιομερούς $d$ στον τελικό χρόνο για $k_b = 10^{-2}$ . . . . .	48
4.8	Διάσπαση: Τρίτη ροπή πληθυσμών για $k_b = 10^{-2}$ . . . . .	48
4.9	Διάσπαση: Υπερκορεσμός συναρτήσε του χρόνου ( $k_b = 10^{-2}$ ). . . . .	49
4.10	Διάσπαση: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσε του χρόνου για $k_b = 10^{-2}$ . . .	49
4.11	Διάσπαση: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσε του χρόνου για διάφορες τιμές $k_b$ . . . . .	50
4.12	Συσσωμάτωση: Αδιάστατη κατανομή του $d$ εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή (για $ee = 0.99$ ) για διάφορες τιμές $\bar{l}_{max}$ . . . . .	51
4.13	Συσσωμάτωση: Αδιάστατη κατανομή του $d$ εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή για $b_0 = 9.8179 \cdot 10^{-10}$ . . . . .	52
4.14	Συσσωμάτωση: Αδιάστατη κατανομή του $l$ εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή για $b_0 = 9.8179 \cdot 10^{-10}$ . . . . .	52
4.15	Συσσωμάτωση: Πρώτη ροπή πληθυσμών. . . . .	53

4.16	Συσσωμάτωση: Τρίτη ροπή πληθυσμών. . . . .	53
4.17	Συσσωμάτωση: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου. . . . .	54
4.18	Συσσωμάτωση Brown: Αδιάστατη κατανομή του $d$ εναντιομερούς την αδιάστατη χρονική στιγμή 40 για $b_0 = 1.4137 \cdot 10^{-9}$ . . . . .	55
4.19	Συσσωμάτωση Brown: Τρίτη ροπή εναντιομερών. . . . .	55
4.20	Συσσωμάτωση Brown: Βαθμός εναντιομέρειας για διαφορετικές τιμές $b_0$ . . .	56
4.21	Σύγκριση του βαθμού εναντιομέρειας για τους δύο μηχανισμούς συσσωμάτωσης. . . . .	57
4.22	Συνδυασμός διεργασιών: Αδιάστατη κατανομή του $d$ εναντιομερούς την αδιάστατη χρονική στιγμή 35. . . . .	58
4.23	Συνδυασμός διεργασιών: Τρίτη ροπή εναντιομερών. . . . .	58
4.24	Συνδυασμός διεργασιών: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου για διάφορες τιμές $b_0$ . . . . .	59
4.25	Σύγκριση του βαθμού εναντιομέρειας της διάσπασης, της συσσωμάτωσης και του συνδυασμού αυτών. . . . .	60
4.26	Βαθμός εναντιομέρειας των ενώσεων CPG και tLEU. . . . .	60
4.27	Βαθμός εναντιομέρειας για την απορακεμοποίηση γλουταμινικού οξέος με μικροκύματα. . . . .	61
4.28	Βαθμός εναντιομέρειας για την απορακεμοποίηση φαινυλαλανίνης μέσω θερμοκρασιακών κύκλων. . . . .	62
A.1	Μεταβλητές μοντέλου - Αναπαράσταση από COMSOL. . . . .	68
B.1	Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή της συνάρτησης $f_i(x)$ από το χωρίο 1D στο 2D. . . . .	71
B.2	Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή της σύνθετης συνάρτησης από το χωρίο 1D στο 2D. . . . .	72
B.3	Μορφή του όρου γέννησης σωματιδίων της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα. . . . .	72
B.4	Μορφή του όρου θανάτου σωματιδίων της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα. . . . .	72
B.5	Μορφή του όρου γέννησης σωματιδίων της συσσωμάτωσης πυρήνα Brown. . . . .	73
B.6	Μορφή του όρου θανάτου σωματιδίων της συσσωμάτωσης πυρήνα Brown. . . . .	73
B.7	Μορφή του όρου της διάσπασης. . . . .	73
B.8	Συνθήκη Dirichlet για στο αριστερό άκρο ( $\beta = 0$ ). . . . .	74
B.9	Συνθήκη Flux/Source που εφαρμόζεται για τον όρο γέννησης στη συσσωμάτωση. . . . .	74
B.10	Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή από το χωρίο 2D στο 1D ( $x = \beta_{max}$ ). . . . .	75
B.11	Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή από το χωρίο 2D στο 1D ( $x = x$ ). . . . .	76
B.12	Μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για προβολή από το χωρίο 2D στο 1D. . . . .	76

# Κεφάλαιο 1

## Εισαγωγή

Στο παρόν κεφάλαιο αναλύονται οι βασικές αρχές που αφορούν την κρυστάλλωση και τις διεργασίες που την διέπουν, με έμφαση στην (απο)ρακεμοποίηση. Επίσης δίνονται οι βασικές εφαρμογές που βρίσκει η (απο)ρακεμοποίηση στη φαρμακοβιομηχανία.

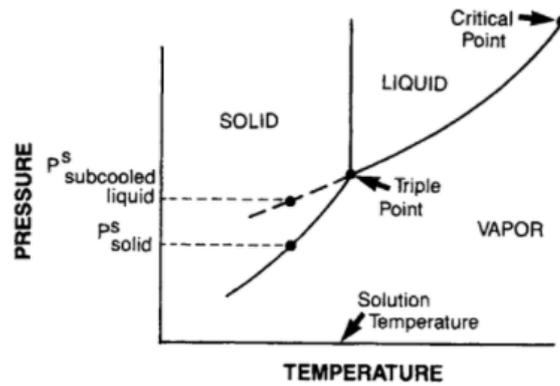
### 1.1 Κρυστάλλωση

Η κρυστάλλωση αποτελεί μέθοδο διαχωρισμού και καθαρισμού ενός διαλύματος και χρησιμοποιείται ευρέως για την παραγωγή πληθώρας χρήσιμων υλικών. Ο όρος διάλυμα αναφέρεται σε ένα μίγμα δύο ή περισσότερων συστατικών που σχηματίζουν μια ομογενή φάση. Το προϊόν της κρυστάλλωσης λαμβάνεται σε κρυσταλλική μορφή κατά την οποία τα άτομα ή μόρια κατανέμονται σε ένα καλά καθορισμένο, άκαμπτο κρυσταλλικό πλέγμα ούτως ώστε να ελαχιστοποιήσουν την ενέργειά τους.

Η διαδικασία της πήξης περιλαμβάνει δυο βασικά στάδια: την πυρηνογένεση (nucleation) (δημιουργία κόκκων κρυστάλλων) και την ανάπτυξη των κρυστάλλων. [1] Ο κρύσταλλος αναπτύσσεται και προς τις τρεις διευθύνσεις με την απόθεση ιόντων ή μορίων γύρω από μια μοναδιαία (στοιχειώδη) κυψελίδα. Ορισμένα στερεά παρουσιάζουν συγκεκριμένη διάταξη ατόμων με κάθε κρυσταλλικό τους πλέγμα να χαρακτηρίζεται από τους κρυσταλλικούς άξονες, τις γωνίες και το γεωμετρικό σχήμα της στοιχειώδους κυψελίδας. Υπάρχουν συνολικά επτά (7) κρυσταλλικά συστήματα (κυβικό, τετραγωνικό, ορθορομβικό, τριγωνικό ή ρομβοεδρικό, μονοκλινές, τρικλινές και εξαγωνικό) και δεκατέσσερα (14) είδη κρυσταλλικών πλεγμάτων τα οποία βασίζονται στη συμμετρία των κρυστάλλων (χωροκεντρωμένο, εδροκεντρωμένο, μονοεδρικά κεντρωμένο και μέγιστης πυκνότητας). Επίσης, τα κρυσταλλικά στερεά διακρίνονται σε τέσσερις (4) βασικές κατηγορίες με βάση τον τύπο του δεσμού που δημιουργούν τα άτομα μεταξύ τους (ιοντικοί, μοριακοί, μεταλλικοί και ημιαγωγίμοι κρύσταλλοι), ενώ για τον υπολογισμό των κρυσταλλογραφικών επιπέδων χρησιμοποιούνται οι δείκτες Miller. [2]

#### 1.1.1 Διαλυτότητα και Υπερκορεσμός

Η διεργασία της κρυστάλλωσης βασίζεται στη μεταβολή της διαλυτότητας μιας ουσίας, όπως περιγράφεται από το διάγραμμα φάσεων της (Σχήμα 1.1). Με τον όρο διαλυτότητα εννοείται η μέγιστη ποσότητα μιας ουσίας που μπορεί να διαλυθεί σε ορισμένη ποσότητα διαλύτη και σε ορισμένη θερμοκρασία. Προκειμένου να σχηματιστούν κρύσταλλοι είναι απαραίτητο να μειωθεί η διαλυτότητα και το διάλυμα να καταστεί υπέρκορο.



Σχήμα 1.1: Διάγραμμα φάσεων καθαρού συστατικού. [3]

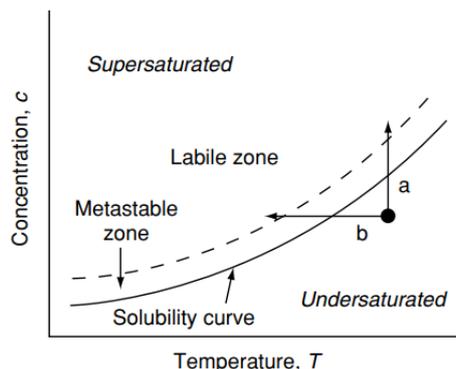
Ο υπερκορεσμός μπορεί να εκφραστεί ως η διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης ενός κορεσμένου διαλύματος  $c_{ss}$  και της συγκέντρωσης ενός διαλύματος σε ισορροπία  $c_{eq^*}$  ή ως ο λόγος αυτών των δύο [1]:

$$\Delta c = c_{ss} - c_{eq^*} \quad (1.1)$$

ή

$$S = \frac{c_{ss}}{c_{eq^*}}. \quad (1.2)$$

Παρότι οποιοσδήποτε μη μηδενικός υπερκορεσμός θεωρητικά μπορεί να προκαλέσει κρυστάλλωση, η τελευταία συνήθως δεν συμβαίνει αν ο υπερκορεσμός δεν υπερβεί ένα συγκεκριμένο μετασταθές όριο. Το διάγραμμα που περιγράφει αυτό το φαινόμενο παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.2. Η συνεχής γραμμή λέγεται καμπύλη διαλυτότητας και αντιστοιχεί στη συγκέντρωση ισορροπίας του διαλύτη ως συνάρτηση της θερμοκρασίας. Κάτω από τη γραμμή αυτή βρίσκεται η ευσταθής ζώνη, περιοχή στην οποία το διάλυμα είναι ακόρεστο (unsaturated) και η κρυστάλλωση είναι θερμοδυναμικά αδύνατη, ενώ πάνω από τη διακεκομμένη γραμμή βρίσκεται η ασταθής ζώνη (unstable), περιοχή όπου συμβαίνει υπερκορεσμός (supersaturation). Με την διακεκομμένη γραμμή υποδεικνύεται το μετασταθές όριο και η περιοχή μεταξύ των δύο γραμμών ονομάζεται μετασταθής ζώνη. Ένα υπέρκορο διάλυμα στο οποίο δεν περιέχονται κρύσταλλοι μπορεί να παραμείνει στη μετασταθής ζώνη επί αόριστον. Το μέγεθος αυτής της ζώνης εξαρτάται από τη φύση του διαλύτη καθώς και τις συνθήκες τις κρυστάλλωσης (πίεση, θερμοκρασία, ακαθαρσίες κλπ). [1]



Σχήμα 1.2: Διαλυτότητα ισορροπίας, υπερκορεσμός και μεταστατικό όριο. [1]

Υπάρχουν τέσσερα (4) είδη κρυστάλλωσης τα οποία διαχωρίζονται με βάση τον τρόπο που επιτυγχάνεται ο υπερκορεσμός. Η κρυστάλλωση μέσω της ψύξης αποτελεί ελκυστική μέθοδο όταν η διαλυτότητα του προϊόντος αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας, ενώ η κρυστάλλωση μέσω εξάτμισης του διαλύτη προτιμάται όταν η διαλυτότητα της ουσίας δεν εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη θερμοκρασία. Στην καθίζηση (precipitation) ο υπερκορεσμός δημιουργείται μέσω της ανάμειξης δύο ρευμάτων: είτε μέσω αντίδρασης αυτών είτε με αλλαγή του pH είτε με την προσθήκη μιας ουσίας που να δεσμεύει μόνο τον διαλύτη. Το τελευταίο είδος είναι η κλασματική κρυστάλλωση κατά την οποία η δημιουργία υπερκορεσμένου διαλύματος επαναλαμβάνεται πολλές φορές με σκοπό την παραλαβή ενός καθαρότερου κρυστάλλου.

Μέσω της κρυστάλλωσης μπορούν να παραχθούν κρύσταλλοι διαφορετικού μεγέθους. Ο έλεγχος της κατανομής μεγέθους των σωματιδίων βασίζεται στον έλεγχο των επιμέρους διεργασιών της κρυστάλλωσης. Ενδεικτικά, οι κρύσταλλοι που παραμένουν σε επαφή με το υπέρκορο διάλυμα ενδέχεται να υποστούν ωρίμανση κατά την οποία οι κρύσταλλοι μικρού μεγέθους διαλύονται για να αναπτυχθούν μεγαλύτεροι. Το μέγεθος των κρυστάλλων εξαρτάται και από τη διαλυτότητα μέσω της σχέσης:

$$\ln\left[\frac{c(r)}{c^*}\right] = \frac{2M\gamma}{vRT\rho r}, \quad (1.3)$$

όπου  $c(r)$  είναι η διαλυτότητα σωματιδίων με ακτίνα  $r$ ,  $c^*$  είναι η διαλυτότητα της ουσίας σε ισορροπία,  $R$  είναι η παγκόσμια σταθερά των αερίων,  $T$  είναι η απόλυτη θερμοκρασία,  $\rho$  είναι η πυκνότητα του στερεού,  $M$  είναι το μοριακό βάρος του στερεού στο διάλυμα και  $\gamma$  είναι η διεπιφανειακή τάση του στερεού σε επαφή με το διάλυμα. Η σχέση αυτή είναι γνωστή ως Gibbs-Thomson. [2]

Ο τρόπος με τον οποίο εξελίσσεται στο χρόνο η κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων περιγράφεται αποτελεσματικά μέσω των ισοζυγίων πληθυσμών (Population Balance Equations), που θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο. (βλ. Κεφ. 2.1) [4]

### 1.1.2 Μηχανισμοί κρυστάλλωσης

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η κρυστάλλωση ξεκινά μέσω της πυρηνογένεσης (ή πυρήνωσης) και συνεχίζει με την ανάπτυξη των κρυστάλλων. Παρόλα αυτά καθώς είναι μια σύνθετη διεργασία απαρτίζεται από πολλούς επιμέρους μηχανισμούς όπως η διάσπαση, η συσσωμάτωση και άλλα.

### **Πυρήνωση (Nucleation)**

Ο μηχανισμός της πυρήνωσης αφορά την “γέννηση” ενός νέου κρυστάλλου και σηματοδοτεί την έναρξη του διαχωρισμού φάσεων. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί πυρήνωσης: η πρωτογενής και η δευτερογενής, με την πρώτη να σχετίζεται με την δημιουργία μιας νέας φάσης από ένα καθαρό υγρό ή διάλυμα. Η πρωτογενής πυρήνωση μπορεί να διαχωριστεί σε δύο υποκατηγορίες: την ομογενή και την ετερογενή. Στην δεύτερη περίπτωση ένα ξένο υπόστρωμα, που απαρτίζεται από μικροσκοπικά αόρατα σωματίδια όπως για παράδειγμα σωματίδια σκόνης, βρίσκεται στο διάλυμα όταν ξεκινά η πυρήνωση. Στην ομογενή πυρήνωση, ένα τέτοιο υπόστρωμα απουσιάζει και οι πυρήνες σχηματίζονται λόγω αυθόρμητων διακυμάνσεων πυκνότητας, οι οποίες μπορούν με τον ίδιο τρόπο να καταστρέψουν τον πυρήνα των κρυστάλλων. Η δευτερογενής πυρήνωση έγκειται στην ανάπτυξη του πυρήνα από κρυστάλλους που βρίσκονται ήδη μέσα στο διάλυμα. Οι πυρήνες αυτοί είναι συνήθως θραύσματα τριβής και προέρχονται από συγκρούσεις μεταξύ μεγαλύτερων κρυστάλλων.

Κατά την εκκίνηση της κρυστάλλωσης λαμβάνει χώρα η πρωτογενής πυρήνωση, ενώ μετά την ανάπτυξη μεγαλύτερων κρυστάλλων ενισχύεται η δευτερογενής, η οποία γίνεται η πιο σημαντική πηγή πυρήνων σε χαμηλές τιμές υπερκορεσμού. Για την καθίζηση ελαφρώς διαλυτών ουσιών, η διαδικασία γενικά καθορίζεται από την πρωτογενή πυρήνωση καθώς ο υπερκορεσμός παραμένει σε αρκετά υψηλά επίπεδα ώστε να σχηματιστούν πυρήνες κρυστάλλων και οι κρύσταλλοι που έχουν υποστεί συσσωμάτωση παραμένουν πολύ μικροί για να υποστούν φθορά. [4]

### **Ανάπτυξη (Growth) - Διαλυτοποίηση (Dissolution)**

Η ανάπτυξη είναι μια διεργασία κατά την οποία αυξάνεται το μέγεθος του ήδη υπάρχοντος κρυστάλλου, αφού μόρια διαλυτή προσελκύονται και προσκολλούνται σε αυτόν ταξινομημένα εξαιτίας του υπερκορεσμού. Χωρίζεται σε δύο βήματα: τη διάχυση των μονάδων ανάπτυξης προς τη διεπιφάνεια του διαλύματος - κρυστάλλου και τη μεταγενέστερη ενσωμάτωση αυτών των μονάδων στην κρυσταλλική επιφάνεια. Οι συνθήκες και ο βαθμός της κρυσταλλικής ανάπτυξης παίζουν σημαντικό ρόλο στην καθαρότητα του προϊόντος και στο τελικό σχήμα του κρυστάλλου. Για τη μοντελοποίηση του ρυθμού ανάπτυξης εφαρμόζονται διάφορες σχέσεις με πολύ συχνά εφαρμοζόμενη αυτή της γραμμικής ανάπτυξης (linear growth). [4]

Διαλυτοποίηση είναι η αντίστροφη διεργασία της ανάπτυξης, αφορά δηλαδή στην εκ νέου διάλυση του στερεού κρυστάλλου μέσα στο υγρό διάλυμα. Όπως η ανάπτυξη έτσι και η διαλυτοποίηση εξαρτάται από το βαθμό υπερκορεσμού του διαλύματος και επηρεάζεται από τη θερμοκρασία, όμως μόνο σε περιοχές κάτω από την καμπύλη διαλυτότητας (Σχήμα 1.2) ή για πολύ αδιάλυτες ουσίες, η διαλυτοποίηση οδηγεί στην εξαφάνιση στρωμάτων του κρυστάλλου και στη διατήρηση μιας λείας επιφάνειας. Συνήθως η επιφανειακή αποσύνθεση συμβαίνει στις κρυσταλλικές άκρες και η επιφάνεια μετατρέπεται εύκολα σε τραχιά.

### **Διάσπαση (Breakage)**

Η διάσπαση αναφέρεται και ως φθορά εξαιτίας της τριβής (attrition) και συμβαίνει εξαιτίας συγκρούσεων μεταξύ των κρυστάλλων με άλλους κρυστάλλους, με τα τοιχώματα του δοχείου μέσα στο οποίο βρίσκονται ή με τον αναδευτήρα του δοχείου. Επίσης, διάσπαση μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση υπερήχων. [5] Οι συγκρούσεις αυτές έχουν ως

αποτέλεσμα την παραγωγή θραυσμάτων διαφορετικού μεγέθους, τα οποία πολλές φορές λειτουργούν ως πυρήνες για την δευτερογενή πυρήνωση. [6]

### **Συσσωμάτωση (Agglomeration)**

Η διαδικασία της συσσωμάτωσης αποτελείται από τη διάσπαση, μεταφορά και εκ νέου σύνδεση των κρυσταλλικών σωματιδίων προς σχηματισμό ενός μεγαλύτερου κρυστάλλου. Στην περίπτωση που ο υπερκορεσμός είναι μηδενικός δεν συμβαίνει συσσωμάτωση και όλοι οι ελαφρώς συνδεδεμένοι μεταξύ τους κρύσταλλοι διαλύονται. Οι κύριοι μηχανισμοί μεταφοράς με τους οποίους συγκρούονται τα σωματίδια είναι η κίνηση Brown και η στρωτή ή τυρβώδης ροή. Με βάση το μέγεθος του σωματιδίου και τον μηχανισμό μεταφοράς, διακρίνονται διαφορετικοί μηχανισμοί σύγκρουσης (perikinetic, orthokinetic, inertial). [4] Σημειώνεται ότι στην ξένη βιβλιογραφία, οι όροι agglomeration και aggregation αναφέρονται και οι δύο στη συσσωμάτωση κρυστάλλων.

### **Ωρίμανση Ostwald (Ostwald Ripening)**

Ένα ετερογενές σύστημα με μία στερεή φάση στη διεσπαρμένη κατάσταση είναι ασταθές θερμοδυναμικά, μέχρι η ελεύθερη ενέργειά του να φτάσει ένα ελάχιστο όριο. Αυτό συμβαίνει επειδή η μεγάλη περιοχή που καταλαμβάνει η διεπιφάνεια στερεού-διαλύματος συνεισφέρει στην ελεύθερη ενέργεια, η οποία θα μειωνόταν υπό άλλες συνθήκες. Η παραπάνω διαδικασία περιγράφηκε πρώτα από τον Ostwald και έκτοτε λέγεται ωρίμανση Ostwald. Βασίζεται στη διαφορά διαλυτότητας μεταξύ των σωματιδίων της στερεής φάσης, όπως δίνεται και από την εξίσωση Gibbs-Thomson (εξ. 1.3). [7] Αυτή η διαφορά στη διαλυτότητα δημιουργεί μια βαθμίδα συγκέντρωσης που ευνοεί την μεταφορά της διαλυμένης ουσίας (που βρίσκεται στο διάλυμα) από μικρούς κρυστάλλους προς μεγαλύτερους. Ο ρυθμός της διεργασίας ωρίμανσης καθορίζεται από τη κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων, την κινητική της ανάπτυξης/διαλυτοποίησης και τις ιδιότητες του διαλύματος. Γενικά, η ωρίμανση Ostwald μειώνει τον αριθμό των κρυστάλλων που βρίσκονται στο διάλυμα ενώ αυξάνει το μέγεθός τους και το πλάτος της κατανομής μεγέθους.

### **(Απο)Ρακεμοποίηση - (De)Racemization**

Ρακεμοποίηση ονομάζεται η διεργασία κατά την οποία δημιουργείται ρακεμικό μίγμα - μίγμα που αποτελείται από ίση ποσότητα δύο εναντιομερών, ενώ απορακεμοποίηση είναι η αντίθετη διεργασία παραγωγής ενός εναντιομερούς από ένα ρακεμικό μίγμα. Η (απο)ρακεμοποίηση αποτελεί μια βασική διεργασία της κρυστάλλωσης και αναλύεται περισσότερο σε επόμενη ενότητα (βλ. Κεφ. 1.2).

## **1.2 Ισομέρεια - Ρακεμοποίηση**

Το φαινόμενο κατά το οποίο δύο διαφορετικές χημικές ουσίες έχουν τον ίδιο μοριακό τύπο ονομάζεται ισομέρεια και η πρώτη αναφορά σε αυτό έγινε από τον Σουηδό επιστήμονα Jacob Berzelius το 1830. [8] Η ισομέρεια οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα των χημικών ενώσεων με τον ίδιο μοριακό τύπο μπορούν να πάρουν θέση στο χώρο με διαφορετικούς τρόπους έτσι ώστε να παραχθούν ενώσεις που διαφέρουν σε φυσικές και χημικές ιδιότητες και ονομάζονται ισομερή. Υπάρχουν δύο είδη ισομερών, τα συντακτικά ισομερή που διαφέρουν εξαιτίας της διαφορετικής διάταξης των ατόμων στο επίπεδο, όπως για παράδειγμα η αιθανόλη ( $CH_3CH_2OH$ ) και ο διμεθυλαιθέρας ( $CH_3OCH_3$ ) και τα στερεοϊσομερή, τα οποία διαιρούνται σε επιμέρους υποκατηγορίες.

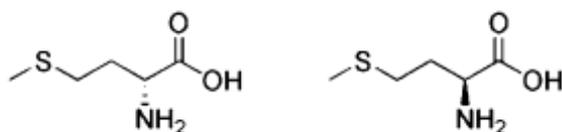
### 1.2.1 Εναντιομερή και χειρομορφία

Στερεοϊσομερή ονομάζονται τα μόρια εκείνα που έχουν τον ίδιο μοριακό τύπο και την ίδια σύνδεση μεταξύ των ατόμων, όμως διαφέρουν στην τριδιάστατη διαμόρφωση αυτών στο χώρο (διαφορετικός στερεοχημικός τύπος). Η μετατροπή των μορίων σε στερεοϊσομερή δεν οφείλεται στις περιστροφές γύρω από απλούς δεσμούς όπως συμβαίνει στη συντακτική ισομέρεια αλλά περιλαμβάνει θραύση των παλιών δεσμών και δημιουργία καινούργιων. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η μεταβολή μιας στερεοδομής σε άλλη απαιτεί υψηλά ποσά ενέργειας, συνεπώς δεν πραγματοποιείται αυθόρμητα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Υπάρχουν δύο είδη στερεοϊσομερών, τα διαστερομερή (γεωμετρικά ισομερή) και τα εναντιομερή (οπτικά ισομερή). [8]

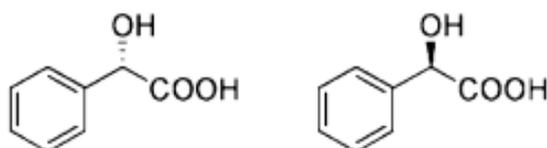
Τα εναντιομερή αποτελούν ζευγάρια στερεοϊσομερών που είναι χειρόμορφα, δηλαδή τα μόριά τους δεν ταυτίζονται με τα κατοπτρικά τους είδωλα και απαιτούν δύο εναντιομερείς μορφές. Η εναντιομέρεια πραγματοποιείται σε μόρια που έχουν ένα ή περισσότερα στερεογονικά ή ασύμμετρα κέντρα (τετραεδρικά άτομα που φέρουν τέσσερις (4) διαφορετικές θέσεις πρόσδεσης), ενώ αυτά μπορεί να είναι άτομα άνθρακα, φωσφόρου, θείου ή αζώτου. Έτσι, κάθε ζεύγος εναντιομερών έχει τις ίδιες φυσικές και χημικές ιδιότητες, με εξαίρεση την επίδρασή τους στο επίπεδο του πολωμένου φωτός και την αντίδρασή τους με άλλα χειρόμορφα μόρια και κατ' επέκταση βιολογικές ιδιότητες, γεύση, οσμή κλπ. Αναφορικά με το επίπεδο του πολωμένου φωτός, αν περιστρέφεται κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού, δηλαδή δεξιόστροφα (dextrorotatory), το εναντιομερές που προκαλεί την περιστροφή φέρει την ένδειξη (+), ενώ για αριστερόστροφη (laevorotatory) περιστροφή φέρει την ένδειξη (-). Τα δυο εναντιομερή στρέφουν το επίπεδο του πολωμένου φωτός με την ίδια τιμή, αλλά σε διαφορετικές διευθύνσεις. [2]

Καθώς τα εναντιομερή αποτελούν διαφορετικές ενώσεις, γίνεται χρήση των προθεμάτων R και S τα οποία προτάθηκαν πρώτη φορά από τους Cahn-Ingold-Prelog και αφορούν τα στερεογονικά κέντρα. [9] Το R υποδεικνύει τη δεξιόστροφη φορά κίνησης από τον μεγαλύτερης ισχύος υποκαταστάτη στον μικρότερο, ενώ το S αφορά στην αριστερόστροφη φορά. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ των προθεμάτων R και S, που υποδεικνύουν την κατεύθυνση των υποκαταστατών και των προσήμων (+) και (-) που υποδεικνύουν την κατεύθυνση της στροφής του πολωμένου φωτός. [2] Τα προθέματα R και S είναι πλέον ταυτόσημα με τα D και L, τα οποία παλαιότερα χρησιμοποιούνταν για να περιγράψουν την (+)- γλυκεριναλδεΐδη που είχε την ίδια σχετική διαμόρφωση με τα σάκχαρα και την (-)-γλυκεριναλδεΐδη που είχε την ίδια σχετική διαμόρφωση με τα αμινοξέα. [2] Στο Σχήμα 1.3 δίνονται δύο παραδείγματα εναντιομερών ενώσεων.

Γεωμετρική ισομέρεια ή αλλιώς ισομέρεια cis-trans συμβαίνει όταν τα άτομα δεν μπορούν να περιστραφούν ελεύθερα λόγω άκαμπτης δομής. Συναντάται σε ενώσεις με διπλούς δεσμούς άνθρακα-άνθρακα, άνθρακα-αζώτου ή αζώτου-αζώτου και σε κυκλικές ενώσεις, όπου η ακαμψία οφείλεται στη δομή του δακτυλίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ένωση stilbene με μοριακό τύπο  $C_{14}H_{12}$ , στην οποία η γεωμετρική ισομέρεια οφείλεται στο διπλό δεσμό άνθρακα-άνθρακα. Το ισομερές του οποίου οι ίδιες ομάδες είναι από την ίδια πλευρά του διπλού δεσμού παίρνει το πρόθεμα cis, ενώ όταν οι ίδιες ομάδες βρίσκονται σε αντίθετη μεριά χρησιμοποιείται το πρόθεμα trans. [8]



(α) Μεθειονίνη



(β) Μανδελικό οξύ

Σχήμα 1.3: Παραδείγματα εναντιομερών. Στο πάνω Σχήμα απεικονίζονται τα εναντιομερή της μεθειονίνης: D-(R)-(+)-Μεθειονίνη στα αριστερά και L-(S)-(-)-Μεθειονίνη στα δεξιά. Στο κάτω Σχήμα απεικονίζονται τα εναντιομερή του μανδελικού οξέος (mandelic acid): (S)-(+)-Μανδελικό οξύ στα αριστερά και (R)-(-)-Μανδελικό οξύ στα δεξιά. [10]

Σημαντικά μεγέθη της στερεοϊσομέρειας αποτελούν η ειδική γωνία στροφής  $[\alpha]$  και ο βαθμός εναντιομέρειας ή οπτική καθαρότητα  $[ee]$ . Η ειδική γωνία στροφής είναι μια φυσική σταθερά μιας χειρόμορφης ένωσης (ορισμένης συγκέντρωσης) που δείχνει τη στροφή του πολωμένου φωτός στους  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  και μήκος κύματος  $589\text{ nm}$ . Δίνεται από τον τύπο  $[\alpha] = a/(lc)$  και εξαρτάται από μήκος κύματος του φωτός, το μήκος της κυψελίδας, τη θερμοκρασία και τη συγκέντρωση της ουσίας. Με  $a$  συμβολίζεται η παρατηρούμενη στροφή σε μοίρες,  $l$  είναι το μήκος του κρυστάλλου σε  $\text{dm}$  και  $c$  είναι η συγκέντρωση σε  $\text{g/ml}$ . Ως βαθμός εναντιομέρειας ορίζεται το μέγεθος που ποσοτικοποιεί την περίσσεια ενός εναντιομερούς έναντι του άλλου στο μίγμα. Όταν ο βαθμός εναντιομέρειας ενός συστήματος είναι ένα (1), τότε έχει επιτευχθεί εναντιοκαθαρότητα και πλήρης διαχωρισμός των δύο εναντιομερών.

### 1.2.2 Ρακεμοποίηση - Απορακεμοποίηση

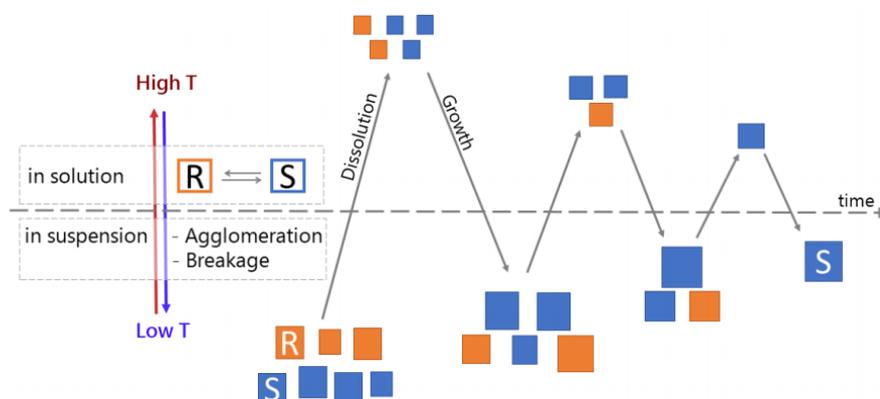
Ρακεμοποίηση ονομάζεται η διεργασία κατά την οποία μία οπτικά ενεργή ουσία που αποτελείται μόνο από ένα εναντιομερές μετατρέπεται σε ένα ισομοριακό μίγμα εναντιομερών το οποίο είναι οπτικά ανενεργό (καθώς περιέχει ίσο αριθμό μορίων με αντίθετες οπτικές περιστροφές) και ονομάζεται ρακεμικό μίγμα. Κατά την κρυστάλλωση, από ένα ρακεμικό μίγμα μπορεί να παραχθεί είτε ένα ισομοριακό μίγμα καθαρών εναντιομερών σε μορφή κρυστάλλων (conglomerates) είτε ένα ισομοριακό μίγμα δύο εναντιομερών που κατανομούνται ομοιογενώς σε ένα κρυσταλλικό πλέγμα (racemic compound). Η αντίθετη διεργασία ονομάζεται απορακεμοποίηση και έγκειται στο μετασχηματισμό δύο εναντιομερών ενός ρακεμικού μίγματος σε ένα στερεοϊσομερές ή σε δύο εναντιομερή όπου το ένα από τα δύο βρίσκεται σε μεγάλη περίσσεια. [2]

Η απορακεμοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω διαφόρων τεχνικών, όπως είναι η άλεση (grinding), η χρήση υπερήχων (ultrasound), η ομογενοποίηση (homogenization), η μέθοδος των θερμοκρασιακών κύκλων (temperature cycling) και των μικροκυμάτων (microwaves). Η μέθοδος που μοντελοποιείται στην παρούσα εργασία είναι εκείνη των θερμοκρασιακών κύκλων καθώς θεωρείται πιο απλή και εφαρμόσιμη σε μεγάλο εύρος ουσιών.

### 1.3 Θερμοκρασιακοί κύκλοι

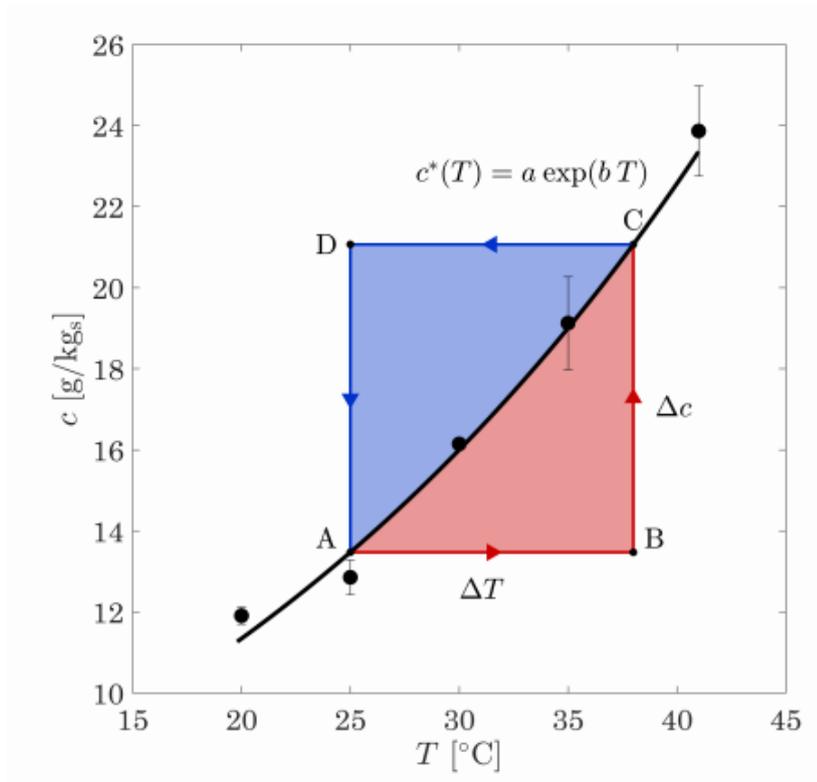
Η ωρίμανση Viedma οδηγεί σε εναντιοκαθαρότητα αλλά απαιτεί πολύ μεγάλους χρόνους. Για να 'θεραπευτεί' αυτή η αδυναμία εφαρμόζεται η μέθοδος των θερμοκρασιακών κύκλων. Αρχικά, το σύστημα πρέπει να έχει μια μετασταθή (metastable) ή ακόμα καλύτερα μία ευσταθή (stable) φάση. Η διαφορά μεταξύ της ευσταθούς από τη μετασταθή φάση έγκειται στο ότι η πρώτη δεν παρουσιάζει μεταβολές και το διάλυμα είναι σταθερά ακόρεστο, ενώ στη δεύτερη πραγματοποιείται σταδιακή μεταβολή στον κορεσμό του διαλύματος. Επίσης, πρέπει το σύστημα να μπορεί να υποστεί ρακεμοποίηση, με το ρυθμό ρακεμοποίησης να είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο που δίνεται από την κινητική της κρυστάλλωσης. Τέλος, αποτελεί προϋπόθεση η διαλυτότητα του ρακεμικού μίγματος να εξαρτάται από τη θερμοκρασία, ώστε με μικρές μεταβολές της να αλλάζει φάση ικανοποιητικό ποσοστό του μίγματος με βάση τους μηχανισμούς της κρυστάλλωσης. Οι πιο γνωστοί παράγοντες που επηρεάζουν την κινητική των θερμοκρασιακών κύκλων είναι ο ρυθμός ρακεμοποίησης, το εύρος της μεταβολής της θερμοκρασίας, η ταχύτητα ενός θερμοκρασιακού κύκλου, ο αρχικός βαθμός εναντιομέρειας, η μεταβολή της διαλυτότητας ως προς τη θερμοκρασία, η κρυσταλλική διάσπαση και η κατανομή του αρχικού μεγέθους των κρυστάλλων. [11]

Ένας θερμοκρασιακός κύκλος αποτελείται από τέσσερα (4) στάδια στα οποία η θερμοκρασία κυμαίνεται μεταξύ μίας ελάχιστης  $T_{min}$  και μίας μέγιστης τιμής  $T_{max}$ . Τα στάδια με την σειρά είναι τα εξής: στάδιο θέρμανσης, ισόθερμο στάδιο στην υψηλή θερμοκρασία, στάδιο ψύξης και ισόθερμο στάδιο στην χαμηλή θερμοκρασία. Το Σχήμα 1.4 αναπαριστά τους μηχανισμούς που θεωρείται ότι λαμβάνουν χώρα σε κάθε στάδιο, στο πλαίσιο ενός θερμοκρασιακού κύκλου. Σύμφωνα με αυτό, ένα διάλυμα εμπλουτισμένο με το εναντιομερές S κατά το στάδιο της θέρμανσης υφίσταται διαλυτοποίηση ίδιου αριθμού R και S κρυστάλλων (που οφείλεται στη διαλυτότητα βάσει του μεγέθους των κρυστάλλων), με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός ρακεμικού μίγματος. Κατά το στάδιο της ψύξης, ο υπερκορεσμός του εναντιομερούς S καταναλώνεται γρηγορότερα από ότι του R οδηγώντας στην ανάπτυξη και συσσωμάτωση περισσότερων S κρυστάλλων. Σε αυτό το στάδιο μηχανισμοί της κρυστάλλωσης όπως η συσσωμάτωση και η διάσπαση καθιστούν εφικτή την απορακεμοποίηση και την μετατροπή του εναντιομερούς R στο S. Στο τέλος κάθε κύκλου, το ποσοστό του επιθυμητού εναντιομερούς στη στερεή φάση αυξάνεται και ένας νέος θερμοκρασιακός κύκλος ξεκινά. [12]



Σχήμα 1.4: Αναπαράσταση της απορακεμοποίησης μέσω θερμοκρασιακών κύκλων. Τα πορτοκαλί τετράγωνα αναπαριστούν τους κρυστάλλους R ενώ τα μπλε τους κρυστάλλους S. [12]

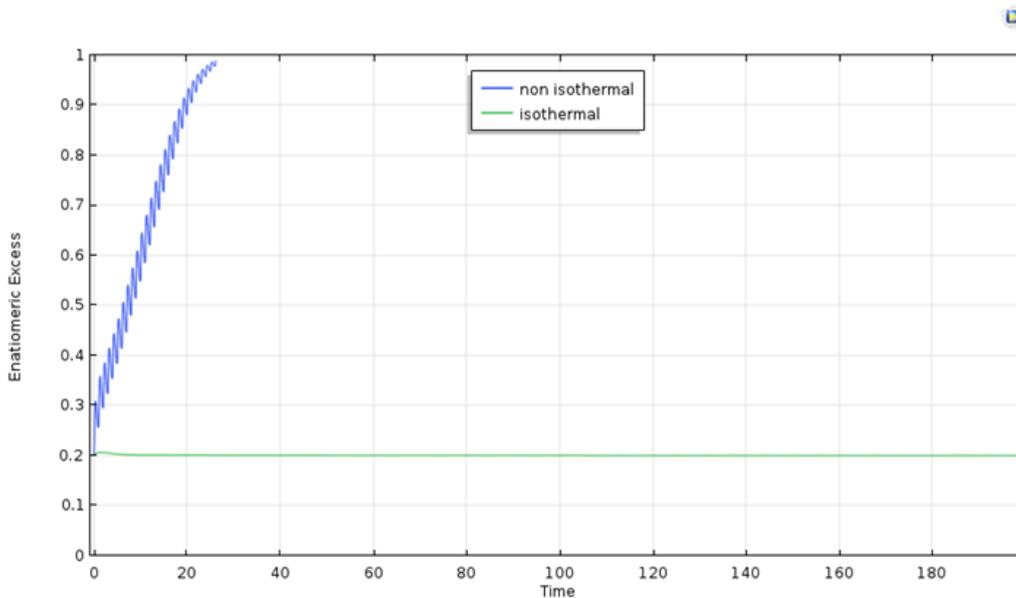
Το θερμοκρασιακό εύρος  $\Delta T = T_{max} - T_{min}$  σχετίζεται με την αλλαγή της συγκέντρωσης  $\Delta c$  που καθορίζεται από τη διαλυτότητα  $c^*$  (βλ. Εξ. 1.3).



Σχήμα 1.5: Διαλυτότητα του NMPA. Η κόκκινη περιοχή σηματοδοτεί την θέρμανση, ενώ η μπλε την ψύξη. [12]

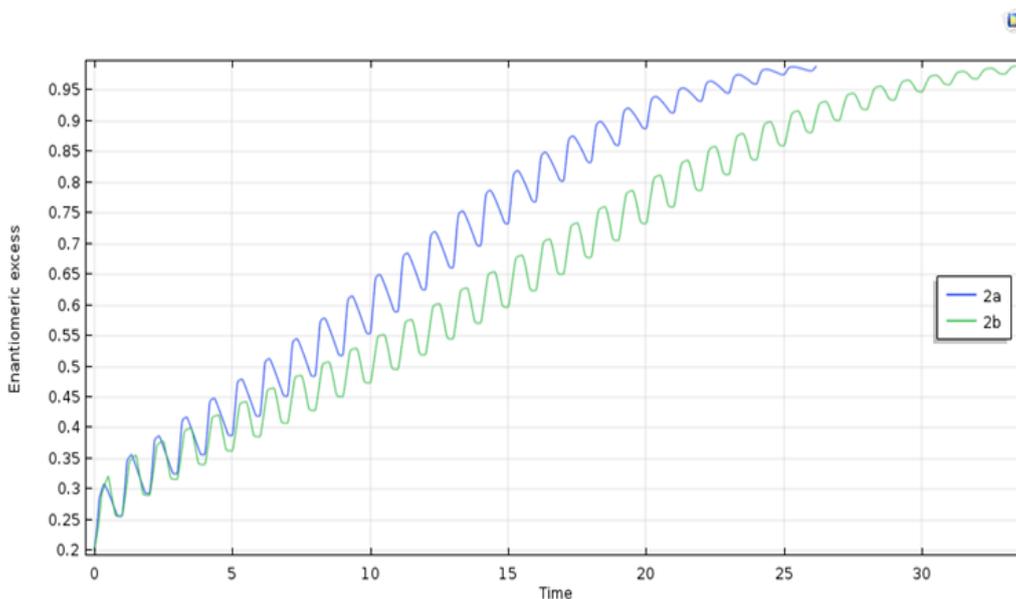
Σύμφωνα με το Σχήμα 1.5, ένας τυπικός θερμοκρασιακός κύκλος ξεκινά από το σημείο A και οδηγείται προς τη μέγιστη θερμοκρασία  $T_{max}$  μέσω του σταδίου της θέρμανσης, όπου η διαλυτότητα αυξάνεται. Εφόσον η μαύρη γραμμή αποτελεί την καμπύλη διαλυτότητας, στο τέλος αυτού του σταδίου το τελικό σημείο θα βρίσκεται πάνω στη γραμμή BC, ενώ στο στάδιο της ψύξης το τελικό σημείο θα βρίσκεται αριστερά της καμπύλης διαλυτότητας, πάνω στη γραμμή DA. Όσο πιο αργός είναι ο ρυθμός της θέρμανσης και της ψύξης τόσο πιο κοντά στη καμπύλη διαλυτότητας θα κινείται το σύστημα. Αντίθετα, αν τα στάδια θέρμανσης και ψύξης πραγματοποιούνται με ταχύ ρυθμό, οι γραμμές λειτουργίας του συστήματος θα ταυτίζονται με τις πλευρές του τετραγώνου. [12]

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι προτιμάται η χρήση ενός μη ισοθερμοκρασιακού μοντέλου κατά το οποίο υπάρχουν αυξομειώσεις στη θερμοκρασία του συστήματος, από το αντίστοιχο ισοθερμοκρασιακό καθώς ο χρόνος που απαιτείται για το διαχωρισμό των εναντομερών είναι αισθητά μικρότερος, όπως φαίνεται και στο παρακάτω Σχήμα 1.6. [13]



Σχήμα 1.6: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου για ισοθερμοκρασιακή κρυστάλλωση και μη-ισοθερμοκρασιακούς κύκλους. [13]

Εξετάζοντας δύο διαφορετικά θερμοκρασιακά προφίλ (βλ. Σχήμα 1.7), προέκυψε ότι η εναντιοκαθαρότητα επιτυγχάνεται γρηγορότερα όταν το στάδιο ψύξης έχει μεγαλύτερη διάρκεια (50% του κύκλου), γεγονός που σχετίζεται με την ανάπτυξη κρυστάλλων κατά το στάδιο της ψύξης.



Σχήμα 1.7: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου. 2a ονομάζεται το θερμοκρασιακό προφίλ με την μεγαλύτερη διάρκεια ψύξης (50%) και 2b ονομάζεται εκείνο με την μικρότερη διάρκεια ψύξης (25%). [13]

## 1.4 Εφαρμογές στην βιομηχανία

Οι διεργασίες απορακεμοποίησης παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον στην φαρμακευτική βιομηχανία δεδομένου ότι το 56% των φαρμάκων αποτελούν χειρόμορφα προϊόντα και το 88% αυτών είναι ενώσεις που βρίσκονται σε ρακεμικό μίγμα. Μάλιστα τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει συχνά να βρίσκονται υπό την μορφή ενός καθαρού εναντιομερούς καθώς η πλειοψηφία των ρακεμικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει ένα κύριο βιο-δραστικό εναντιομερές (eutomer), το οποίο έχει θεραπευτική δράση και ένα άλλο (distomer) το οποίο τις περισσότερες φορές είναι είτε λιγότερο δραστικό ή ανενεργό είτε τοξικό για τον ανθρώπινο οργανισμό. [14] Σπανιότερα είναι τα φάρμακα των οποίων και τα δύο εναντιομερή είναι εξίσου δραστικά και έχουν τις ίδιες ιδιότητες. Η απορακεμοποίηση είναι η ελκυστικότερη διεργασία για το διαχωρισμό των εναντιομερών αφού η θεωρητική της απόδοση είναι 100% σε αντίθεση με άλλες μεθόδους (όπως η χρήση υπερήχων, μικροκυμάτων κ.ά.) των οποίων η απόδοση δεν υπερβαίνει το 50%. [15]

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα αναλγητικό (παυσίπονο) με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το εναντιομερές S είναι ο δραστικός παράγοντας, ενώ το εναντιομερές R είναι ανενεργό. Παρόλα αυτά η ιβουπροφαίνη, όπως πολλά άλλα φάρμακα, πωλείται ως μείγμα των δύο εναντιομερών (υπό τις εμπορικές ονομασίες Brufen και Nurofen), λόγω του υψηλού κόστους και των δυσκολιών που συνδέονται με το διαχωρισμό των εναντιομερών. Άλλο παράδειγμα αποτελεί η τιμολόλη (timolol). Το εναντιομερές S αντιμετωπίζει τη στηθάγχη και την υψηλή αρτηριακή πίεση, ενώ το εναντιομερές R είναι χρήσιμο στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος. Στην περίπτωση αυτή και τα δύο εναντιομερή προκαλούν επιθυμητά, αν και διαφορετικά, αποτελέσματα. Αντίθετα όσον αφορά την πενικιλαμίνη, το εναντιομερές S χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της χρόνιας αρθρίτιδας, ενώ το R είναι πολύ τοξικό. Στην ίδια κατηγορία φαρμάκων ανήκει και η ναπροξένη (naproxen), όπου το εναντιομερές S αποτελεί αντιφλεγμονώδη παράγοντα, ενώ το R είναι τοξικό για το συκώτι. [16]

Αντίστοιχα, η απορακεμοποίηση βρίσκει εφαρμογή και στην αγροτική βιομηχανία στην περίπτωση που ένα χειρόμορφο προϊόν είναι πιο δραστικό στη μία από τις δύο εναντιομερείς μορφές, αφού μπορεί να μειώσει την ποσότητα φυτοφαρμάκου που χρησιμοποιείται για την προστασία των καλλιεργειών.

Γίνεται αντιληπτό ότι η απορακεμοποίηση βρίσκει εφαρμογές σε πολλές πτυχές της ανθρώπινης ζωής συμβάλλοντας στην βελτίωση της ποιότητάς της. Έτσι, καθίσταται αναγκαία η ανάπτυξη ενός μοντέλου το οποίο να μπορεί αφενός να προσομοιώνει την διεργασία της κρυστάλλωσης με αξιοπιστία και αφετέρου να διερευνά τις συνθήκες υπό τις οποίες είναι εφικτή η επίτευξη εναντιοκαθαρότητας ταχύτερα και οικονομικότερα. Επίσης είναι σημαντικό να προβλεφθούν οι κατανομές μεγέθους των κρυστάλλων των εναντιομερών, καθώς παίζουν ρόλο στη χρησιμότητα των φαρμάκων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η χορήγηση φαρμάκου από τον πνεύμονα, όπου είναι σημαντικό οι κατανομές να είναι όσον το δυνατόν πιο 'στενές' (μικρή διασπορά των κρυστάλλων) ώστε οι κρύσταλλοι να τοποθετηθούν πιο αποτελεσματικά πάνω στον πνεύμονα. [17]

## Κεφάλαιο 2

### Μαθηματική Μοντελοποίηση

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται το μαθηματικό υπόβαθρο του τελικού μοντέλου, η θεωρία πίσω από τα ισοζύγια πληθυσμών, η μαθηματική προσέγγιση των επιμέρους μηχανισμών της κρυστάλλωσης και η μέθοδος θερμοκρασιακών κύκλων που χρησιμοποιήθηκε.

#### 2.1 Ισοζύγια πληθυσμών

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κατά τη διεργασία της κρυστάλλωσης ο διαχωρισμός των επιμέρους σωματιδίων από το μητρικό υγρό είναι υψίστης σημασίας και η αποτελεσματικότητα αυτού σχετίζεται άμεσα με την κατανομή του μεγέθους των δημιουργούμενων κρυστάλλων. Η απαιτούμενη ανάλυση του πληθυσμού των σωματιδίων και του περιβάλλοντος μέσα στο οποίο αναπτύσσονται οι κρύσταλλοι περιγράφεται αποτελεσματικά από τη θεωρία των ισοζυγίων πληθυσμών, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί πολλάκις για την επίλυση παρόμοιων προβλημάτων. [7] [12] Πιο συγκεκριμένα, η εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών (Population Balance Equation, PBE) έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλούς τομείς της μηχανικής και της επιστήμης, ενώ χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν ο πολυμερισμός, η κρυστάλλωση, η γαλακτωματοποίηση, ο βρασμός, ο διαχωρισμός και πολλά άλλα. Οι διεργασίες που μοντελοποιούνται με την μέθοδο αυτή χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη μιας συνεχούς και μιας διακριτής φάσης που αποτελούνται από οντότητες -στο εξεταζόμενο σύστημα κρυσταλλικά σωματίδια- οι ιδιότητες των οποίων είναι κατανεμημένες. Τέτοιες ιδιότητες μπορεί να είναι το μέγεθος (των κρυστάλλων), η σύσταση, η ενθαλπία, το πορώδες κ.ά. [18] όμως στην συγκεκριμένη περίπτωση εξετάζεται μόνο το μέγεθος. Παρότι η θερμοκρασία θα μπορούσε να εξετάζεται ως κατανεμημένη ιδιότητα, με την παραδοχή ότι όλα τα φαινόμενα μεταφοράς συμβαίνουν ακαριαία θεωρείται ότι οποιοδήποτε θερμοκρασιακό προφίλ επιβάλλεται στο σύστημα τη χρονική στιγμή  $t$  θα συμπίπτει με τη θερμοκρασία  $T$  του κρυστάλλου και αντίστροφα. Συνεπώς η μοναδική εσωτερική μεταβλητή του συστήματος είναι το μέγεθος του κρυστάλλου  $L$ . [13]

Η εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών περιγράφει την εξέλιξη μιας συνάρτησης πυκνότητας σωματιδίων (Number Density Function). Τα σωματίδια έχουν συγκεκριμένες συντεταγμένες (coordinates) οι οποίες αποτελούν τις μεταβλητές του συστήματος και διακρίνονται σε εσωτερικές (internal) και εξωτερικές (external), με τις εσωτερικές να καθορίζουν τις ιδιότητες των σωματιδίων και τις εξωτερικές να υποδηλώνουν τη θέση αυτών των σωματιδίων στο φυσικό χώρο. Ο κοινός χώρος των δύο συντεταγμένων αναφέρεται ως χώρος κατάστασης σωματιδίων (particle state space), ενώ οι συντεταγμένες μπορεί να είτε διακριτές είτε συνεχείς. [19] Χαρακτηριστικό παράδειγμα εσωτερικής συντεταγμένης αποτελεί το μέγεθος των σωματιδίων.

Στην κανονική της μορφή, μια εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών αποτελείται από έναν όρο συσσώρευσης, όρους συναγωγής και διάχυσης για κάθε κατεύθυνση του χώρου φάσεων (phase space) και όρους που αντιστοιχούν στη δημιουργία (γέννηση) και την καταστροφή (θάνατο) των σωματιδίων. Οι διεργασίες γέννησης και θανάτου των σωματιδίων σχετίζονται με φαινόμενα συσσωμάτωσης (agglomeration/coalescence) και διάσπασης (breakage).

Η παρακάτω εξίσωση 2.1 είναι γνωστή ως εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών σε όρους συνάρτησης πυκνότητας σωματιδίων  $f_i^{[1]}(r, X, t)$ :

$$\frac{\partial f_i^{[1]}(r, X, t)}{\partial t} + \nabla_r \cdot [f_i^{[1]}(r, X, t) \mathbf{v}_r(r, X, t)] + \nabla_X \cdot [f_i^{[1]}(r, X, t) \mathbf{v}_X(r, X, t)] = J(r, X, Y, t), \quad (2.1)$$

όπου το  $f_i^{[1]}(r, X, t) dr dX dt$  αναπαριστά τον αριθμό των σωματιδίων που κατά το χρονικό διάστημα  $[t, t + dt]$  έχουν εσωτερικές συντεταγμένες που βρίσκονται στο διάστημα  $[X, X + dX]$  και χωρική θέση στο διάστημα  $[r, r + dr]$ . Με  $\mathbf{v}_r$  συμβολίζεται η ταχύτητα στο φυσικό χώρο, για σωματίδια με εσωτερική συντεταγμένη  $X$  και χωρική θέση  $r$  στο χρόνο  $t$ , ενώ με  $\mathbf{v}_X$  αναπαριστάται η ταχύτητα του σωματιδίου στην εσωτερική συντεταγμένη. Ο γενικός όρος  $J(r, X, Y, t)$  αναφέρεται στην γέννηση και το θάνατο των σωματιδίων και αναλύεται στη συνέχεια. Σημειώνεται ότι στο εξεταζόμενο σύστημα δεν υπάρχει χωρική εξάρτηση καθώς οποιαδήποτε επίδραση της γεωμετρίας σε αυτό δεν λαμβάνεται υπόψιν, με αποτέλεσμα το διάνυσμα  $r$  να μην υπολογίζεται. [13] Το μοντέλο που δημιουργήθηκε με βάση την παρούσα εργασία αφορά δύο εναντιομερή, επομένως γίνεται αναφορά σε δύο πληθυσμούς κρυστάλλων. Σε συμφωνία με το παλαιότερο μοντέλο [13] από εδώ και στο εξής τα εναντιομερή θα συμβολίζονται με τους δείκτες  $d$  και  $l$ , ενώ όλες οι σχέσεις θα αναγράφονται με τον δείκτη  $i$ , όπου  $i = d, l$ .

### 2.1.1 Προέλευση της εξίσωσης ισοζυγίων πληθυσμών

Τα ισοζύγια πληθυσμών βασίζονται σε μηχανικές αρχές του συνεχούς (Continuum Mechanical Principles), με πρώτη την αρχή διατήρησης της μάζας σε ένα υλικό όγκο ελέγχου σύμφωνα με την προσέγγιση Lagrange. Η αρχή διατήρησης της μάζας με τη μέθοδο Lagrange δίνεται ως εξής:

$$\frac{D}{Dt} \int_{V(t)} \rho(r, t) dv = 0, \quad (2.2)$$

όπου  $D/Dt$  είναι η υλική παράγωγος και  $V(t)$  είναι ο υλικός όγκος ελέγχου που κινείται στο φυσικό χώρο και οριοθετείται από μια κλειστή επιφάνεια  $A(t)$ .

Στη συνέχεια, γίνεται χρήση του θεωρήματος μεταφοράς Reynolds προκειμένου να εδραιωθεί μια σχέση μεταξύ του υλικού όγκου ελέγχου και της προσέγγισης Euler:

$$\frac{D}{Dt} \int_{V(t)} \rho(r, t) dv = \int_V \frac{\partial \rho(r, t)}{\partial t} dv + \int_A \rho(r, t) [\mathbf{v}(r, t) \cdot \mathbf{n}] dA. \quad (2.3)$$

Το επιφανειακό ολοκλήρωμα αναπαριστά τη ροή μάζας διαμέσου των συνόρων του όγκου ελέγχου  $V$ , ενώ το ολοκλήρωμα όγκου αντιστοιχεί στο ρυθμό συσσώρευσης μάζας στον όγκο ελέγχου  $V$ . Ο όρος  $\mathbf{n}$  που βρίσκεται στο επιφανειακό ολοκλήρωμα της εξίσωσης 2.3, αποτελεί μοναδιαίο διάνυσμα που βρίσκεται κάθετα πάνω στην επιφάνεια  $A(t)$  τη

χρονική στιγμή  $t$  και έχει φορά προς τα έξω και ο όρος  $v$  είναι η υλική ταχύτητα της επιφάνειας. Το θεώρημα Gauss επιτρέπει τη μετατροπή ενός επιφανειακού ολοκληρώματος σε ολοκλήρωμα όγκου σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

$$\int_A \rho(r, t) [v(r, t) \cdot \mathbf{n}] da = \int_V \nabla \cdot [\rho(r, t) v(r, t)] dv. \quad (2.4)$$

Ακολουθώντας τα παραπάνω βήματα και συνδυάζοντας το θεώρημα μεταφοράς Reynolds (εξ. 2.3) με το θεώρημα Gauss (εξ. 2.4), επιτυγχάνεται η μετατροπή της προσέγγισης Lagrange της εξ. 2.2 σε προσέγγιση Euler:

$$\frac{D}{Dt} \int_{V(t)} \rho(r, t) dv = \int_V \left[ \frac{\partial \rho(r, t)}{\partial t} + \nabla \cdot [\rho(r, t) v(r, t)] \right] dv = 0. \quad (2.5)$$

Το ισοζύγιο του αριθμού (number balance) των σωματιδίων δίνεται με προσέγγιση Lagrange ως εξής:

$$\frac{D}{Dt} \int_{\Omega_1(t)} f_i^{[1]}(r, X, t) d\Omega = \int_{\Omega_1(t)} J(r, X, Y, t) d\Omega, \quad (2.6)$$

όπου  $\Omega_1$  μια υποπεριοχή του χώρου φάσεων (phase space)  $\Omega$ . Το αριστερό μέλος της εξίσωσης 2.6 μπορεί μέσω των θεωρημάτων Reynolds και Gauss να γραφτεί:

$$\frac{D}{Dt} \int_{\Omega_1(t)} f_i^{[1]}(r, X, t) d\Omega = \int_{\Omega_1} \left[ \frac{\partial f_i^{[1]}(r, X, t)}{\partial t} + \nabla \cdot (f_i^{[1]}(r, X, t) v(r, X, t)) \right] d\Omega. \quad (2.7)$$

Οπότε η εξίσωση 2.6 γράφεται τελικά:

$$\int_{\Omega_1} \left[ \frac{\partial f_i^{[1]}(r, X, t)}{\partial t} + \nabla \cdot (f_i^{[1]}(r, X, t) v(r, X, t)) - J \right] d\Omega = 0, \quad (2.8)$$

όπου  $v = \{v_r, v_X\}$  και  $\nabla = \{\nabla_r, \nabla_X\}$ . Η τελευταία έκφραση οφείλει να ικανοποιείται για κάθε μακροσκοπικό χώρο φάσης  $\Omega$  και έτσι η έκφραση μέσα στο ολοκλήρωμα χώρου φάσης πρέπει να είναι ίση με μηδέν (0). Το αποτέλεσμα είναι η εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών:

$$\frac{\partial f_i^{[1]}(r, X, t)}{\partial t} + \nabla \cdot [f_i^{[1]}(r, X, t) v(r, X, t)] = J(r, X, Y, t), \quad (2.9)$$

η οποία σε εκτεταμένη μορφή δίνεται από την εξ. 2.1.

### 2.1.2 Προέλευση των όρων γέννησης/θανάτου σωματιδίων

Ο όρος  $J(r, X, Y, t)$  στο δεξί μέρος της εξίσωσης 2.9 περιλαμβάνει τις διεργασίες δημιουργίας/καταστροφής των σωματιδίων μέσω των διαφόρων μηχανισμών με έμφαση στη διάσπαση/συσσωμάτωση. Ισχύει δηλαδή η εξής ισότητα:

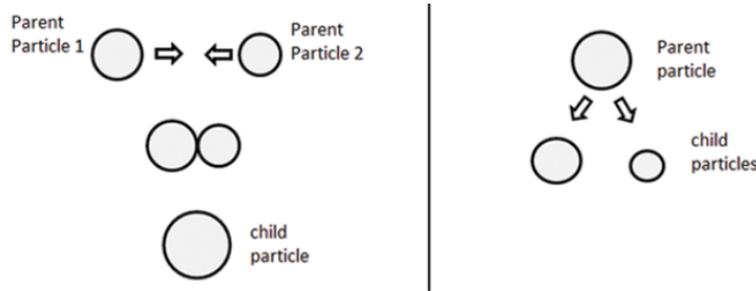
$$J = J_B + J_C. \quad (2.10)$$

Τα παραπάνω μπορούν να εκφραστούν και ως διαφορές των όρων γέννησης και θανάτου:

$$J_B = J_B^B - J_B^D, \quad (2.11)$$

$$J_C = J_C^B - J_C^D. \quad (2.12)$$

Εξαιτίας των φαινομένων γέννησης και θανάτου προκύπτουν σωματίδια διαφορετικών μεγεθών, οπότε οι περισσότεροι όροι περιλαμβάνουν το ολοκλήρωμα της συνάρτησης πυκνότητας. Γενικά, η εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών κατατάσσεται στις μερικές ολοκληρωτικές-διαφορικές εξισώσεις (partial integro-differential equations) γεγονός που καθιστά δύσκολη την επίλυσή της. Στο Σχήμα 2.1 παρουσιάζεται μια αναπαράσταση της γέννησης και του θανάτου των σωματιδίων κατά τη διαδικασία της συσσωμάτωσης και της διάσπασης. Ως σωματίδιο-παιδί (child particle) αναφέρεται το σωματίδιο που δημιουργείται μετά το πέρας του φαινομένου, ενώ με τον όρο σωματίδιο-γονέας (parent particle) εννοούνται τα αρχικά σωματίδια. Είναι αντιληπτό ότι μεγαλύτερα σε μέγεθος είναι τα σωματίδια-παιδιά που προκύπτουν από την διαδικασία της συσσωμάτωσης.



Σχήμα 2.1: Διαγραμματική απεικόνιση των φαινομένων γέννησης και θανάτου των σωματιδίων εξαιτίας της συσσωμάτωσης (αριστερά) και της διάσπασης (δεξιά). [18]

Όσον αφορά τη διάσπαση, ο μέσος αριθμός σωματιδίων κατάστασης  $(r, X)$  που εξαφανίζεται σε μονάδες χρόνου και όγκου ορίζεται:

$$J_B^D(r, X, Y, t) = b(r, X, Y, t) f_i^{[1]}(r, X, t), \quad (2.13)$$

με  $b(r, X, Y, t)$  να είναι το κλάσμα των σωματιδίων κατάστασης  $(r, X)$  που καταστρέφονται στο χρόνο  $t$ . Συχνά αναφέρεται και ως συχνότητα διάσπασης (breakage frequency).

Η γέννηση των σωματιδίων κατάστασης  $(r, X)$  στο χρόνο  $t$  μοντελοποιείται ως εξής:

$$J_B^B(r, X, Y, t) = \int_X^\infty v(r', X', Y, t) b(r', X', Y, t) P(r, X, r', X', Y, t) f_i^{[1]}(r', X', t) dX', \quad (2.14)$$

όπου  $v(r', X', Y, t)$  είναι ο μέσος αριθμός σωματιδίων που δημιουργούνται από τη διάσπαση ενός σωματιδίου κατάστασης  $(r', X')$  σε περιβάλλον  $Y$  -που αντιστοιχεί στη συνεχή φάση- και χρόνο  $t$  και  $P(r, X, r', X', Y, t)$  είναι η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας των σωματιδίων αρχικής κατάστασης  $(r', X')$  να βρίσκονται σε κατάσταση  $(r, X)$  μετά τη διάσπαση του σωματιδίου  $(r', X')$  (σε περιβάλλον  $Y$  και σε χρόνο  $t$ ).

Αντίστοιχα για τη συσσωμάτωση, στον όρο γέννησης οι καταστάσεις των δύο αρχικών σωματιδίων συμβολίζονται με  $(r', X')$  και  $(\tilde{r}, \tilde{X})$  ενώ η κατάσταση του τελικού σωματιδίου είναι  $(r, X)$ . Ο όρος γέννησης μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$J_C^B(r, X, Y, t) = \frac{1}{\gamma} \int_0^\infty C(r', X', \tilde{r}, \tilde{X}, Y, t) f_i^{[2]}(r', X', \tilde{r}, \tilde{X}, t) \frac{\partial(\tilde{r}, \tilde{X})}{\partial(r, X)} dX', \quad (2.15)$$

όπου  $C(r', X', \tilde{r}, \tilde{X}, Y, t)$  είναι το ολοκλήρωμα όγκου της συχνότητας συσσωμάτωσης (κλάσμα σωματιδίων κατάστασης που συσσωματώνονται στο χρόνο  $t$ ),  $\frac{\partial(\tilde{r}, \tilde{X})}{\partial(r, X)}$  είναι ο ιακωβιανός πίνακας που μετατρέπει την αρχική κατάσταση στην τελική  $(r, X)$  και  $\gamma$  είναι ο αριθμός των αρχικών σωματιδίων που εξαφανίζονται σε κάθε φαινόμενο συσσωμάτωσης προς τη δημιουργία ταυτόσημων ζευγαριών (κατάστασης). Η συνάρτηση  $f_i^{[2]}(\tilde{r}, \tilde{X}, r', X', t)$  αντιπροσωπεύει τον μέσο αριθμό ξεχωριστών ζευγαριών σωματιδίων, σε χρόνο  $t$  ανά μονάδα όγκου του σωματιδιακού χώρου κατάστασης, που βρίσκονται σε καταστάσεις  $(\tilde{r}, \tilde{X})$  και  $(r', X')$ .

Ο όρος θανάτου της συσσωμάτωσης έχει τη μορφή:

$$J_C^D(r, X, Y, t) = \int_0^\infty C(r', X', r, X, Y, t) f_i^{[2]}(r', X', r, X, t) dX'. \quad (2.16)$$

Η προσέγγιση που χρησιμοποιείται για τη συνάρτηση πυκνότητας των ζευγαριών-σωματιδίων  $f_i^{[2]}$  είναι:

$$f_i^{[2]}(r', X', r, X, t) \approx f_i^{[1]}(r', X', t) f_i^{[1]}(r, X, t). \quad (2.17)$$

Η παραπάνω προσέγγιση υπονοεί ότι δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ των σωματιδίων με καταστάσεις  $(r', X')$  και  $(r, X)$ .

### 2.1.3 Διάνυσμα συνεχούς φάσης

Οι μεταβλητές συνεχούς φάσης, που επηρεάζουν τη συμπεριφορά κάθε σωματιδίου, μπορούν να κατανεμηθούν σε ένα διάνυσμα  $c$ -διαστάσεων. Έτσι, το διάνυσμα συνεχούς φάσης ορίζεται ως  $Y(r, t) = [Y_1(r, t), Y_2(r, t), \dots, Y_c(r, t)]$  και εξαρτάται μόνο από το διάνυσμα  $r$  και τον χρόνο  $t$ . [19]

Στο ισοζύγιο για το  $Y(r, t)$  εμφανίζονται οι παρακάτω όροι:

- η ολική μαζική ροή  $vY(r, t) + J_y$  στη συνεχή φάση, με τον πρώτο όρο να αντιπροσωπεύει τη ροή λόγω μεταγωγής και τον δεύτερο να είναι η μαζική ροή λόγω διάχυσης που σχετίζεται με τη μέση ταχύτητα  $v(r, t)$ .
- οι ρυθμοί μεταφοράς των σωματιδίων συνεχούς φάσης προς κάθε σωματίδιο που βρίσκεται σε κατάσταση  $(r, X)$ , που συμβολίζονται με  $j_y(r, X, Y, t)$ .
- ένας ογκομετρικός όρος  $\sigma$  εξαιτίας της πιθανής χημικής αντίδρασης στη συνεχή φάση.

Τελικά, η εξίσωση μεταφοράς για το  $Y(r, t)$  είναι:

$$\frac{\partial}{\partial t} Y(r, t) + \nabla_r \cdot [vY + J_y] + \int_0^\infty f_i(r, X, t) j_y = \sigma. \quad (2.18)$$

Είναι σημαντικό η παραπάνω εξίσωση να λαμβάνεται υπόψιν πάντα μαζί με την εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών, οπότε οι εξισώσεις προς επίλυση συνοψίζονται στις εξής:

$$\frac{\partial f_i^{[1]}(r, X, t)}{\partial t} + \nabla_r \cdot [f_i^{[1]}(r, X, t) \mathbf{v}_r(r, X, t)] + \nabla_X \cdot [f_i^{[1]}(r, X, t) \mathbf{v}_X(r, X, t)] = J_B^B - J_B^D + J_C^B - J_C^D, \quad i = d, l \quad (2.19)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} Y(r, t) + \nabla_r \cdot [vY + J_y] + \int_0^\infty f_i(r, X, t) j_y = \sigma, \quad i = d, l \quad (2.20)$$

Οι συνοριακές και οι αρχικές συνθήκες διατυπώνονται στη συνέχεια με βάση τη διεργασία της κρυστάλλωσης.

## 2.2 Μαθηματική μοντελοποίηση των επιμέρους διεργασιών

Σημαντικό μέγεθος είναι η μακροσκοπική διαλυτότητα, η οποία προκύπτει από την εξίσωση της συγκέντρωσης του εναντιομερούς στην υγρή φάση [20]:

$$c_{\infty,i}(T) = q_{0,i} \exp\left(\frac{-q_{1,i}}{T}\right). \quad (2.21)$$

Φαίνεται ότι διαλυτότητα εξαρτάται από τη θερμοκρασία και ελέγχεται από δύο παραμέτρους της συγκέντρωσης στην υγρή φάση,  $q_{0,i}$  και  $q_{1,i}$ .

Σημαντικό ρόλο στην κρυστάλλωση παίζει επίσης και ο υπερκορεσμός, που ορίζεται ως η συγκέντρωση του εναντιομερούς στη στερεά προς την συγκέντρωση του εναντιομερούς στην υγρή φάση:

$$S_{\infty,i} = \frac{c_i}{c_{\infty,i}}. \quad (2.22)$$

### 2.2.1 Ανάπτυξη και Διαλυτοποίηση

Η συνάρτηση που κυριαρχεί για την αναπαράσταση του ρυθμού της εξαρτώμενης από το μέγεθος ανάπτυξης και της διαλυτοποίησης είναι η παρακάτω:

$$G_i(S_{\infty,i}, T, L) = \begin{cases} k_{g,i} \exp\left(-\frac{E_{g,i}}{RT}\right) \sigma_i(S_{\infty,i}, T, L), & \sigma_i > 0 \\ k_{d,i} \exp\left(-\frac{E_{d,i}}{RT}\right) \sigma_i(S_{\infty,i}, T, L), & \sigma_i \leq 0 \end{cases} \quad (2.23)$$

Στην εξίσωση αυτή τα μεγέθη  $k_g$  και  $k_d$  είναι σταθερές, ενώ με  $E_g$  και  $E_d$  συμβολίζονται οι ενέργειες ενεργοποίησης για την ανάπτυξη και τη διαλυτοποίηση αντίστοιχα. Επίσης, με  $T$  συμβολίζεται η θερμοκρασία, με  $L$  το μήκος του κρυστάλλου και  $R$  είναι η παγκόσμια σταθερά των αερίων. Το μέγεθος  $\sigma_i$  αφορά στην κινητήρια δύναμη της κρυστάλλωσης και είναι ίσο με:

$$\sigma_i(S_{\infty,i}, T, L) = \left(S_{\infty,i} - 1 - \frac{a_{0,i}}{LT}\right). \quad (2.24)$$

Ο όρος  $\frac{a_{0,i}}{LT}$  είναι το τριχοειδές μήκος (capillary length).

Επομένως, ο όρος που αντιστοιχεί στην ανάπτυξη/διαλυτοποίηση στην εξίσωση ισοζυγίων πληθυσμών (βλ. εξ. 2.1) ισούται με:

$$\nabla_X \cdot [f_i^{[1]}(r, X, t) \mathbf{v}_X(r, X, t)] = \frac{\partial}{\partial L}(G_i f_i). \quad (2.25)$$

### 2.2.2 Ρακεμοποίηση

Ο ρυθμός της ρακεμοποίησης, η οποία λαμβάνει χώρα στην υγρή φάση είναι:

$$R_i(c_i, c_j, T) = k_{r0} \exp\left(-\frac{E_r}{RT}\right)(c_j - c_i), \quad (2.26)$$

όπου  $c_i, c_j$  είναι οι συγκεντρώσεις των εναντιομερών στην υγρή φάση,  $k_{r0}$  είναι μια προεκθετική σταθερά και  $E_r$  είναι η ενέργεια ενεργοποίησης που αντιστοιχεί στη ρακεμοποίηση.

### 2.2.3 Διάσπαση

Στο παρόν σύστημα γίνεται η παραδοχή ότι η διεργασία της διάσπασης οφείλεται μόνο στη μηχανική φθορά λόγω τριβής (attrition). Ο ρυθμός διάσπασης παρουσιάζεται στην παρακάτω σχέση:

$$b(L) = k_b \left(\frac{L}{L_r}\right), \quad (2.27)$$

όπου  $k_b$  είναι μια σταθερά με την οποία ορίζεται ο ρυθμός μηχανικής διάσπασης και  $L_r$  είναι η σταθερά αδιαστατοποίησης που αντιστοιχεί στο μέγεθος του κρυστάλλου. Σημειώνεται ότι μέσω του  $k_b$  υπολογίζεται η σταθερά  $K_{bg} = k_b t_r$ , η οποία υπεισέρχεται στην τελική εξίσωση 2.38. Η συνάρτηση κατανομής (daughter distribution), η οποία αντιστοιχεί στη μεταβλητή  $P$  της εξίσωσης 2.14 δίνεται ως εξής [20]:

$$g(L, \eta) = 3L^2(2q+1) \left(\frac{2}{\eta^3}\right)^{2q+1} \left(L^3 - \frac{\eta^3}{2}\right)^{2q}. \quad (2.28)$$

Με  $\eta$  συμβολίζεται το μέγεθος του αρχικού σωματιδίου, με  $L$  το μέγεθος ενός σωματιδίου που έχει δημιουργηθεί μετά τη διάσπαση, ενώ  $q$  είναι μια σταθερά που εκφράζει την αναλογία μεγέθους των νέων δημιουργούμενων σωματιδίων (υψηλή τιμή της σταθεράς εκφράζει μεγάλη διαφορά στο μέγεθος των σωματιδίων).

Τελικά, οι όροι γέννησης και θανάτου που αντιστοιχούν στη διάσπαση μπορούν να γραφτούν ως εξής (λαμβάνοντας υπόψιν τις εξισώσεις 2.13 και 2.14):

$$J_B^D = k_b \frac{L}{L_r} f_i, \quad (2.29)$$

$$J_B^B = k_b \int_L^\infty \frac{L'}{L_r} g(L, L') f_i(L') dL'. \quad (2.30)$$

Και συνολικά για τη διάσπαση ισχύει:

$$J_{brk} = k_b \left( \int_L^\infty \frac{L'}{L_r} g(L, L') f_i(L') dL' - \frac{L}{L_r} f_i \right). \quad (2.31)$$

#### 2.2.4 Συσσωμάτωση

Για τη διεργασία της συσσωμάτωσης λαμβάνονται υπόψιν δύο πιθανοί μηχανισμοί που διαμορφώνουν τις εκφράσεις των  $A_i$  (που αντιστοιχούν στη μεταβλητή  $C$  των εξισώσεων 2.15 και 2.16) και εξαρτώνται από τα μεγέθη των δύο συγκρουόμενων σωματιδίων,  $L_a$  και  $L_b$  [21]:

Συσσωμάτωση σταθερής συχνότητας/ρυθμού (Constant aggregation)

$$A_i(L_a, L_b) = b_0, \quad (2.32)$$

όπου  $b_0$  ο σταθερός πυρήνας συσσωμάτωσης (aggregation kernel).

Συσσωμάτωση Brown (Brownian aggregation)

$$A_i(L_a, L_b) = b_0 \frac{(L_a + L_b)^2}{L_a L_b}. \quad (2.33)$$

Αν τελικά τα συγκρουόμενα σωματίδια έχουν μεγέθη που συμβολίζονται με  $L_a = y$  και  $L_b = \sqrt[3]{L^3 - y^3}$ , τότε οι όροι γέννησης και θανάτου που αφορούν τη συσσωμάτωση παίρνουν την παρακάτω μορφή (βλ. εξ. 2.15, 2.16) [21]:

$$J_C^B = \frac{L^2}{2} \int_0^L \frac{A_i(y, \sqrt[3]{L^3 - y^3})}{(L^3 - y^3)^{\frac{2}{3}}} f_i(y, t) f_i(\sqrt[3]{L^3 - y^3}, t) dy, \quad (2.34)$$

$$J_C^D = -f_i(L, t) \int_0^\infty A_i(L, y) f_i(y, t) dy. \quad (2.35)$$

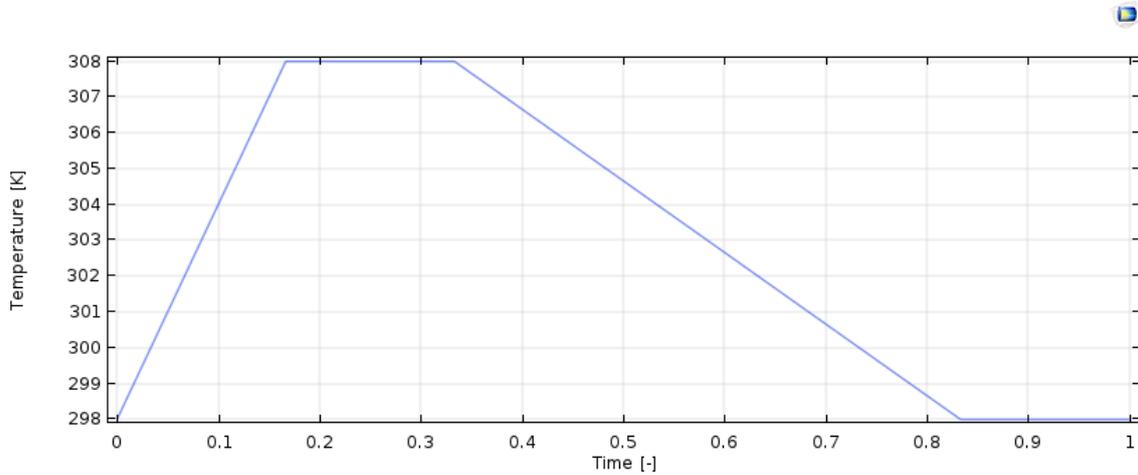
Και συνολικά για τη συσσωμάτωση ισχύει:

$$J_{agg} = \frac{L^2}{2} \int_0^L \frac{A_i(y, \sqrt[3]{L^3 - y^3})}{(L^3 - y^3)^{\frac{2}{3}}} f_i(y, t) f_i(\sqrt[3]{L^3 - y^3}, t) dy - f_i(L, t) \int_0^\infty A_i(L, y) f_i(y, t) dy. \quad (2.36)$$

### 2.3 Θερμοκρασιακό προφίλ

Η θερμοκρασία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της απορακεμοποίησης καθώς επηρεάζει άμεσα τη διαλυτότητα και κατά συνέπεια τον υπερκορεσμό του διαλύματος. Επίσης, υπενθυμίζεται ότι η θερμοκρασία υπεισέρχεται στις σχέσεις που μοντελοποιούν τις διεργασίες της ανάπτυξης/διαλυτοποίησης αλλά και της ρακεμοποίησης, γεγονός που υποδηλώνει τη σημασία της στο σύστημα. Για τη δημιουργία του μοντέλου, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των μη ισοθερμοκρασιακών κύκλων με έναν κύκλο να αποτελείται από τέσσερα (4) στάδια: ένα στάδιο θέρμανσης μέχρι τη μέγιστη θερμοκρασία ( $T_{max}$ ) η οποία

ορίζεται στους 308K, ένα ισοθερμοκρασιακό στάδιο στην μέγιστη θερμοκρασία, ένα στάδιο ψύξης μέχρι την ελάχιστη θερμοκρασία ( $T_{min}$ ) που ορίζεται στους 298K και τέλος ένα ακόμα ισοθερμοκρασιακό στάδιο στην ελάχιστη θερμοκρασία. Αναφέρεται ότι ένας πλήρης κύκλος αντιστοιχεί σε μία πραγματική ώρα (1hr) [20], ενώ το θερμοκρασιακό προφίλ όπως περιγράφηκε παραπάνω παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.2.



Σχήμα 2.2: Διάγραμμα θερμοκρασίας συναρτήσει του χρόνου σε έναν θερμοκρασιακό κύκλο. [13]

## 2.4 Τελική μορφή εξισώσεων - Αδιαστατοποίηση

Για τη λήψη των τελικών εξισώσεων χρησιμοποιούνται αδιάστατες μεταβλητές και παρόλο που η θερμοκρασία δεν είναι μια ανεξάρτητη μεταβλητή του μοντέλου, είναι χρήσιμο να εφαρμοσθεί αδιαστατοποίηση και σε αυτήν την περίπτωση. Έτσι ορίζονται τα παρακάτω μεγέθη:

$$\hat{\eta} = \frac{L}{L_r}, \quad \tau = \frac{t}{t_r}, \quad \vartheta = \frac{T}{T_r}, \quad (2.37)$$

όπου τα  $L_r$ ,  $t_r$  και  $T_r$  αναπαριστούν το χαρακτηριστικό μέγεθος του κρυστάλλου, το χαρακτηριστικό χρόνο και τη χαρακτηριστική θερμοκρασία αντίστοιχα.

Οι τελικές εξισώσεις που προκύπτουν μετά από εφαρμογή των παραπάνω ισοζυγίων και της αδιαστατοποίησης παρουσιάζονται ως εξής [20]:

$$\frac{\partial \tilde{f}_i}{\partial \tau} + \frac{\partial (\tilde{G}_i \tilde{f}_i)}{\partial \hat{\eta}} = \frac{\hat{\eta}^2}{2} \int_0^{\hat{\eta}} \frac{\tilde{A}_i(y, \sqrt[3]{\hat{\eta}^3 - y^3})}{(\hat{\eta}^3 - y^3)^{2/3}} \tilde{f}_i(y, \tau) \tilde{f}_i(\sqrt[3]{\hat{\eta}^3 - y^3}, \tau) dy - \tilde{f}_i(\hat{\eta}, \tau) \int_0^{\infty} \tilde{A}_i(\hat{\eta}, y) \tilde{f}_i(y, \tau) dy + K_{bg} \left( \int_{\hat{\eta}}^{\infty} \tilde{f}_i(\epsilon, \tau) \epsilon g(\hat{\eta}, \epsilon) d\epsilon - \hat{\eta} \tilde{f}_i(\hat{\eta}, \tau) \right), \quad i = d, l \quad (2.38)$$

$$\frac{dS_{\infty, i}}{d\tau} = -\frac{1}{\gamma_i(\vartheta)} \frac{d\varphi_{3, i}}{d\tau} + \kappa_{r, i}(\vartheta)(S_{\infty, j} - S_{\infty, i}) - \frac{S_{\infty, i}}{\gamma_i(\vartheta)} \frac{d\gamma_i(\vartheta)}{d\vartheta} \frac{d\vartheta}{d\tau}, \quad i, j \in \{d, l\}, i \neq j \quad (2.39)$$

Η δεύτερη εξίσωση αποτελεί το ισοζύγιο μάζας για κάθε εναντιομερές και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν μαζί με τα ισοζύγια πληθυσμών. Παρακάτω επεξηγούνται ορισμένα μεγέθη του ισοζυγίου μάζας:

$$\gamma_i(\partial) = \frac{c_{\infty,i}(\partial)}{L_r^3 k_v \rho_c}, \quad i = d, l \quad (2.40)$$

$$\kappa_{r,i} = t_r k_{r,i}, \quad (2.41)$$

$$\tilde{\phi}_{3,i} = \frac{\phi_{3,i}}{L_r^3}. \quad (2.42)$$

Με  $\rho_c$  συμβολίζεται η πυκνότητα του κρυστάλλου,  $k_v$  είναι μια σταθερά που αφορά τον όγκο (volume shape factor) και  $\phi_{3,i}$  είναι η ροπή τρίτης τάξης που αναλύεται στη συνέχεια. Αναφορικά με τον παράγοντα όγκου  $k_v$  σημειώνεται ότι είναι ένα μέγεθος που σχετίζεται με το σχήμα του αντικειμένου που μελετάται - στην προκειμένη περίπτωση σφαιρικά σωματίδια.

Γενικά, η ροπή  $n$ -τάξης ( $n$ th moment) ορίζεται ως  $\phi_{n,i}(t) = \int_0^{x_{max}} f_i(x, t) x^n dx$  και αποτελεί πολύ χρήσιμο μέγεθος για την κατανόηση του προβλήματος και τη φυσική ερμηνεία του. Για λόγους συνέπειας εφεξής οι ροπές θα συμβολίζονται με το γράμμα  $\mu$ , έτσι η ροπή  $n$ -τάξης θα αναφέρεται ως  $\mu_{n,i}$ . Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ροπή τρίτης τάξης:  $\mu_{3,i} = \int_0^{x_{max}} f_i(x, t) x^3 dx$ , καθώς είναι ανάλογη της μάζας των κρυστάλλων στη στερεά φάση (η μάζα ενός κρυστάλλου είναι ανάλογη της διαμέτρου του υψωμένη στην τρίτη δύναμη). Επίσης χρησιμοποιείται για τον ορισμό του βαθμού εναντιομέρειας (βλ. Κεφ. 1.2.1) [22]:

$$ee = \frac{\mu_{3,d} - \mu_{3,l}}{\mu_{3,d} + \mu_{3,l}}. \quad (2.43)$$

Εκτός από την ροπή τρίτης τάξης, σημαντική είναι και η πρώτη τάξης ροπή  $\mu_{1,i} = \int_0^{x_{max}} f_i(x, t) x dx$ . Πιο συγκεκριμένα, είναι ανάλογη με το μέσο μέγεθος του κρυστάλλου, ενώ με αδιαστατοποίησή της λαμβάνεται το μέγεθος  $\bar{\mu}_{1,i} = \frac{\mu_{1,i}}{\mu_{0,i}}$ , το οποίο δίνει το μέσο μέγεθος των σωματιδίων του πληθυσμού  $i$  σε κάθε χρονική στιγμή.

Τελικά το ισοζύγιο μάζας στην υγρή φάση για το κάθε εναντιομερές διαμορφώνεται ως εξής:

$$\frac{dS_{\infty,i}}{dt} = -\frac{L_r^3 k_v \rho_c}{c_{\infty,i}} \int_0^{\infty} \frac{\partial \bar{\mu}^3 \tilde{f}_i}{\partial \tau} d\bar{\mu} + t_r k_{r0} (S_{\infty,j} - S_{\infty,i}) - \frac{S_{\infty,i}}{c_{\infty,i}} \frac{dc_{\infty,i}}{dt}, \quad i, j \in \{d, l\}, i \neq j \quad (2.44)$$

Σημειώνεται ότι ο δεύτερος όρος του δεξιού μέλους αντιστοιχεί στον όρο ρακεμοποίησης.

Οι αρχικές και συνοριακές συνθήκες για την κρυστάλλωση συνοψίζονται παρακάτω:

$$\tilde{f}_i(\bar{\mu}, \tau = 0) = \tilde{f}_{i,0}(\bar{\mu}), \quad (2.45)$$

$$\tilde{f}_i(0, \tau) = 0, \quad (2.46)$$

$$\tilde{f}_i(\infty, \tau) = 0, \quad (2.47)$$

$$S_{\infty,i}(\tau = 0) = 1, \quad (2.48)$$

Η αρχική κατανομή που χρησιμοποιήθηκε είναι η κανονική κατανομή που δίνεται ως:

$$\tilde{f}_{i,0}(\hat{n}) = \frac{\mu_{i,3}^0 \hat{n}_i^0 [(\hat{n}_i^0)^2 + 3(\sigma_i^0)^2]}{L_r^3 \sqrt{2\pi\sigma_i^0}} \exp\left(\frac{-(\hat{n} - \hat{n}_i^0)^2}{2(\sigma_i^0)^2}\right), \quad (2.49)$$

όπου  $\mu_{i,3}^0$  είναι μια σταθερά η οποία εξαρτάται από τις αρχικές συνθήκες του συστήματος,  $\hat{n}_i^0$  είναι το αρχικό μέσο μέγεθος του πληθυσμού και  $\sigma_i^0$  είναι η αρχική τυπική απόκλιση του πληθυσμού  $i$ . [7]

## Κεφάλαιο 3

# Αριθμητική μέθοδος επίλυσης και υπολογιστικό περιβάλλον Comsol

Στο προηγούμενο κεφάλαιο ορίσθηκε το προς επίλυση πρόβλημα ως ένα μη γραμμικό σύστημα δύο (2) εξισώσεων για κάθε εναντιομερές (βλ. εξ. 2.38, 2.44), συνολικά τέσσερις (4) εξισώσεις και συγκεκριμένα δύο μερικές ολοκληρωτικές-διαφορικές εξισώσεις ισοζυγίων πληθυσμών και δύο ισοζύγια μάζας με τις αντίστοιχες αρχικές και συνοριακές συνθήκες (βλ. εξ. 2.45 - 2.47). Οι μεταβλητές του κάθε συστήματος είναι το αδιάστατο χαρακτηριστικό μήκος του κρυστάλλου  $l$  και ο αδιάστατος χρόνος  $\tau$ , ενώ υπενθυμίζεται ότι παρόλο που η θερμοκρασία μεταβάλλεται στο χρόνο παραμένει ίδια σε όλο το σύστημα (η θερμότητα μεταφέρεται ραγδαία). Για την επίλυση των συστημάτων και την εύρεση των δύο κατανομών  $f_d$  και  $f_l$  καθώς επίσης και των υπερκορεσμών  $S_{\infty,d}$  και  $S_{\infty,l}$ , επιλέγεται η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων και το εμπορικό πακέτο Comsol Multiphysics 5.5 και αναλύονται παρακάτω.

Παρά το γεγονός ότι οι διαφορικές εξισώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα για να προσομοιώσουν πληθώρα προβλημάτων, πολύ λίγες έχουν λυθεί αναλυτικά. Στην περίπτωση που η αναλυτική λύση δεν είναι διαθέσιμη ή είναι πολύ δύσκολο να ληφθεί, τότε η επιθυμητή λύση βρίσκεται κατά προσέγγιση. Οι δύο βασικότερες προσεγγίσεις είναι οι ημι-αναλυτικές μέθοδοι (semi-analytic methods) και οι αριθμητικές λύσεις (numerical solutions), κατά τις οποίες διακριτές αριθμητικές τιμές αναπαριστούν την λύση με μία καθορισμένη ακρίβεια. Οι αριθμητικές λύσεις λαμβάνονται εύκολα με τη βοήθεια υπολογιστή μέσω των μεθόδων πεπερασμένων διαφορών (finite difference, FD), πεπερασμένων στοιχείων (finite elements, FE) και άλλων μεθόδων.

### 3.1 Μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων και υπόλοιπα Galerkin

Η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων διακριτοποιεί το πραγματικό χωρίο με στοιχεία (elements) τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με έναν πεπερασμένο αριθμό κόμβων (nodes). Τα στοιχεία αυτά ονομάζονται πεπερασμένα (finite) και αποτελούν μικρότερα κομμάτια/υποχωρία (subdomains) του εξεταζόμενου χωρίου. Η μέθοδος αυτή συχνά εισάγεται και ως μια ειδική περίπτωση της μεθόδου Galerkin. Σύμφωνα με αυτήν, διατυπώνεται ένα ολοκλήρωμα του εσωτερικού γινομένου μεταξύ των υπολοίπων (residuals) και των συναρτήσεων βάσης (basis/test functions), και το ολοκλήρωμα αυτό ζητείται να είναι ίσο με το μηδέν. Με άλλα λόγια είναι μια διαδικασία η οποία ελαχιστοποιεί το σφάλμα της προσέγγισης μέσω προσαρμογής δοκιμαστικών συναρτήσεων στο σύστημα των μερικών διαφορικών εξισώσεων. Το υπόλοιπο είναι το σφάλμα που προκύπτει από τη χρήση των δοκιμαστικών συναρτήσεων, ενώ οι συναρτήσεις βάσης είναι πολυωνυμι-

κές συναρτήσεις προσέγγισης οι οποίες προβάλλουν το υπόλοιπο. Μέσω της διαδικασίας αυτής, οι χωρικές παράγωγοι προσεγγίζονται από αριθμητικές εκφράσεις και τελικά η λύση λαμβάνεται επιλύοντας ένα σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων για προβλήματα που δεν εξαρτώνται από τον χρόνο ή ένα σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων για δυναμικά προβλήματα. [23]

Μελετάται η γενική περίπτωση που απαιτείται η εύρεση της λύσης (ή των λύσεων)  $u$  των διαφορικών εξισώσεων:

$$\mathcal{L}u = f \text{ στο } D, \quad (3.1)$$

$$\mathcal{B}u = g \text{ στο } \partial D, \quad (3.2)$$

όπου  $D$  είναι το χωρίο στο οποίο βρίσκεται η πιθανή λύση,  $\partial D$  είναι το σύνορο αυτού του χωρίου,  $\mathcal{L}$  είναι ένας διαφορικός τελεστής που δρα στη συνάρτηση  $u$ ,  $\mathcal{B}$  είναι ένας συνοριακός τελεστής ορισμένος στο σύνορο  $\partial D$  και  $f, g$  είναι οι γνωστές συναρτήσεις χώρου.

Η προσέγγιση της λύσης δίνεται με την παρακάτω μορφή:

$$u(x) = \sum_{j=1}^N u_j \phi^j(x), \quad (3.3)$$

όπου με  $N$  συμβολίζεται το πλήθος των κόμβων, με  $u_j$  οι άγνωστες ποσότητες που πρέπει να υπολογιστούν και με  $\phi^j$  η συνάρτηση βάσης. Σημειώνεται ότι η λύση πρέπει να ικανοποιεί τις συνοριακές συνθήκες.

Κάθε συνάρτηση βάσης είναι μη μηδενική μόνο σε μια περιορισμένη περιοχή του χωρίου  $D$ . Συγκεκριμένα, η συνάρτηση αυτή είναι ίση με τη μονάδα στον κόμβο  $k$  και ίση με το μηδέν σε όλους τους υπόλοιπους κόμβους:

$$\phi^j(x_k) = 1 \text{ εάν } j = k, \quad (3.4)$$

$$\phi^j(x_k) = 0 \text{ εάν } j \neq k. \quad (3.5)$$

Σύμφωνα με τη μέθοδο Galerkin το υπόλοιπο της διαφορικής εξίσωσης 3.1 είναι η διαφορά:  $\mathcal{L}u - f$ . Διαμορφώνεται λοιπόν ένα ολοκλήρωμα στο χωρίο  $D$  του γινομένου της συνάρτησης βάσης και του υπολοίπου της διαφορικής εξίσωσης ούτως ώστε να είναι ίσο με μηδέν:

$$R_i \equiv \int_D (\mathcal{L}u - f) \phi^i dS = 0, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.6)$$

όπου με  $R_i$  συμβολίζονται τα σταθμισμένα υπόλοιπα.

Σημειώνεται ότι το πλήθος των υπολοίπων είναι ίσο με το πλήθος των συναρτήσεων βάσης και κατά συνέπεια ίσο με το πλήθος των κόμβων του πλέγματος.

Με αντικατάσταση της προσεγγιστικής λύσης 3.3 στην παραπάνω εξίσωση, το σταθμισμένο υπόλοιπο Galerkin κάθε κόμβου γίνεται:

$$R_i \equiv \int_D \phi^i \mathcal{L} \left( \sum_{j=1}^N u_j \phi^j \right) dS - \int_D f \phi^i dS, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.7)$$

Τα ολοκληρώματα στην εξίσωση 3.7 είναι συναρτήσεις μόνο των κομβικών αγνώστων  $u_j$ , άρα οι εξισώσεις 3.6 γράφονται και ως εξής:

$$R_i(u_1, u_2, \dots, u_N) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.8)$$

ή σε συνεπτυγμένη μορφή,

$$\underline{R}(\underline{u}) = \underline{0}, \quad (3.9)$$

όπου  $\underline{R}$  είναι το διάνυσμα των υπολοίπων  $\underline{R} \equiv (R_1, R_2, \dots, R_N)$ ,  $\underline{u}$  είναι το διάνυσμα των αγνώστων  $\underline{u} \equiv (u_1, u_2, \dots, u_N)$  και  $\underline{0}$  είναι το μηδενικό διάνυσμα.

Συμπεραίνεται ότι ο μηδενισμός των υπολοίπων Galerkin είναι ισοδύναμος με ένα σύστημα  $N$  αλγεβρικών εξισώσεων με  $N$  αγνώστους (οι κομβικές τιμές  $u_j$  της λύσης).

Οι εξισώσεις 3.8 και 3.9 αποτελούν τη διακριτοποιημένη μορφή της διαφορικής εξίσωσης 3.1, που ισχύει στο συνεχές (χωρίς  $D$ ), σε ένα σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων που πρέπει να επιλυθούν για τις τιμές της προσεγγιστικής λύσης σε διακριτά (πεπερασμένου πλήθους) σημεία. Οι εξισώσεις 3.8 και 3.9 ονομάζονται εξισώσεις διακριτοποίησης (discretization equations).

Εάν η εξίσωση 3.1 είναι γραμμική (δηλαδή ο τελεστής  $\mathcal{L}$  είναι γραμμικός), το οποίο ισχύει στην περίπτωση που δεν συμβαίνει διάσπαση ή συσσωμάτωση, τότε μπορεί να γίνει εναλλαγή μεταξύ των τελεστών  $\mathcal{L}$  και  $\Sigma$ :

$$\mathcal{L} \left( \sum_{j=1}^N u_j \phi^j \right) = \sum_{j=1}^N u_j \mathcal{L} \phi^j. \quad (3.10)$$

Έτσι η εξίσωση 3.7 γράφεται ως εξής:

$$R_i \equiv \int_D \phi^i \left( \sum_{j=1}^N u_j \mathcal{L} \phi^j \right) dS - \int_D f \phi^i dS = \sum_{j=1}^N u_j \int_D \phi^i \mathcal{L} \phi^j dS - \int_D f \phi^i dS. \quad (3.11)$$

Άρα τα υπόλοιπα Galerkin μπορούν να γραφτούν με την παρακάτω μορφή:

$$R_i \equiv \sum_{j=1}^N a_{ij} u_j - b_i = 0, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.12)$$

με

$$a_{ij} \equiv \int_D \phi^i \mathcal{L} \phi^j dS \quad (3.13)$$

και

$$b_i \equiv \int_D f \phi^i dS \quad (3.14)$$

Είναι προφανές ότι οι συντελεστές  $a_{ij}$  είναι ανεξάρτητοι των αγνώστων  $u_j$ , ενώ το σύστημα 3.12 μπορεί να γραφτεί και ως εξής:

$$\underline{\underline{A}}u = \underline{b}, \quad (3.15)$$

όπου  $\underline{\underline{A}}$  είναι ο  $N \times N$  πίνακας (μήτρα) των συντελεστών  $a_{ij}$  άρα  $\underline{\underline{A}} = [a_{ij}]$  και  $\underline{b}$  είναι το διάνυσμα  $\underline{b} \equiv (b_1, b_2, \dots, b_N)$ . [24]

Στην περίπτωση που ο τελεστής  $L$  δεν είναι γραμμικός, το μη γραμμικό σύστημα αλγεβρικών εξισώσεων (βλ. εξ. 3.11) γραμμικοποιείται σύμφωνα με τη μέθοδο Newton-Raphson καταλήγοντας και πάλι στην επίλυση ενός γραμμικού συστήματος. Για την επίλυση των γραμμικών συστημάτων το COMSOL χρησιμοποιεί γραμμικούς επιλυτές όπως ο PAR-DISO, ο UMFPACK και άλλοι.

Ως τώρα δόθηκε μια σύντομη περιγραφή της μεθόδου των πεπερασμένων στοιχείων υπολογίζοντας μόνο την χωρική μεταβλητή  $x$ . Παρόλα αυτά το εξεταζόμενο σύστημα σχετίζεται με δύο μεταβλητές, την χωρική  $x$  και την χρονική  $t$ . Προκειμένου να εισαχθεί η χρονική μεταβλητή στη μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων, η προσεγγιστική λύση 3.3 παίρνει την παρακάτω μορφή:

$$u(x, t) = \sum_{j=1}^N u_j(t) \phi^j(x). \quad (3.16)$$

Έτσι τα υπόλοιπα Galerkin είναι τώρα:

$$R_i \equiv \int_D \phi^i \mathcal{L} \left( \sum_{j=1}^N u_j(t) \phi^j \right) dS - \int_D f \phi^i dS, \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.17)$$

Τελικά, για την επίλυση των σχέσεων 2.38 διαμορφώνονται τα υπόλοιπα Galerkin σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση, για κάθε έναν από τους όρους της συσσώρευσης, ανάπτυξης/διαλυτοποίησης, διάσπασης και συσσωμάτωσης. Σημειώνεται ότι οι εξισώσεις 2.44 αντιμετωπίζονται με διαφορετικό τρόπο, ο οποίος αναλύεται στη συνέχεια, καθώς δεν περιέχουν χωρικές μεταβλητές και έτσι δεν μπορούν να επιλυθούν μέσω της μεθόδου των πεπερασμένων στοιχείων. Για τη σύνδεση της μεθόδου με το εξεταζόμενο πρόβλημα είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η συνάρτηση  $u$  αντιστοιχεί στη συνάρτηση κατανομής  $f$ , η χωρική μεταβλητή  $x$  στην αδιάστατη μεταβλητή  $\hat{\eta}$  και η χρονική μεταβλητή  $t$  στην αδιάστατη μεταβλητή  $\tau$ . Το χωρίο  $D$  αφορά στο αδιάστατο χαρακτηριστικό μήκος  $\hat{\eta}$  με την ελάχιστη τιμή του να είναι 0 και την μέγιστη να συμβολίζεται με  $\hat{\eta}_{max}$ . Η τελευταία αποτελεί βαθμό ελευθερίας του συστήματος και η τιμή του λαμβάνεται μέσω δοκιμών. Στη συνέχεια αναπτύσσονται τα υπόλοιπα Galerkin για κάθε μία από τις διεργασίες που διέπουν την κρυστάλλωση [13]:

Συσσώρευση  $\left( \frac{\partial \tilde{f}_i}{\partial \tau} \right)$ :

$$R_{Acc} = \int_0^{\hat{\eta}_{max}} \frac{\partial f(\hat{\eta}, \tau)}{\partial \tau} \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta} \quad (3.18)$$

Ανάπτυξη/Διαλυτοποίηση  $\left(\frac{\partial(\tilde{G}_i \tilde{f}_i)}{\partial \hat{\eta}}\right)$ :

$$\begin{aligned}
R_{G/D} &= \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} \frac{\partial \hat{\eta}(x, \tau) f(\hat{\eta}, \tau)}{\partial \hat{\eta}} \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta} = \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} G(\hat{\eta}, \tau) \frac{\partial f(\hat{\eta}, \tau)}{\partial \hat{\eta}} \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta} + \\
&\int_0^{\hat{\eta}^{\max}} f(\hat{\eta}, \tau) \frac{\partial G(\hat{\eta}, \tau)}{\partial \hat{\eta}} \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta} = f(\hat{\eta}, \tau) G(\hat{\eta}, \tau) \phi^i(\hat{\eta}) \Big|_0^{\hat{\eta}^{\max}} - \\
&\int_0^{\hat{\eta}^{\max}} f(\hat{\eta}, \tau) \left[ \frac{\partial G(\hat{\eta}, \tau)}{\partial \hat{\eta}} \phi^i(\hat{\eta}) + G(\hat{\eta}, \tau) \frac{\partial \phi^i(\hat{\eta})}{\partial \hat{\eta}} \right] d\hat{\eta} + \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} f(\hat{\eta}, \tau) \frac{\partial G(\hat{\eta}, \tau)}{\partial \hat{\eta}} \phi^i d\hat{\eta} \\
\Rightarrow R_{G/D} &= \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} f(\hat{\eta}, \tau) G(\hat{\eta}, \tau) \phi^i(\hat{\eta}) \Big|_0^{\hat{\eta}^{\max}} - \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} f(\hat{\eta}, \tau) G(\hat{\eta}, \tau) \frac{\partial \phi^i(\hat{\eta})}{\partial \hat{\eta}} d\hat{\eta}
\end{aligned} \tag{3.19}$$

Διάσπαση  $\left(K_{bg} \left( \int_{\hat{\eta}}^{\infty} \tilde{f}_i(\epsilon, \tau) \epsilon g(\hat{\eta}, \epsilon) d\epsilon - \hat{\eta} \tilde{f}_i(\hat{\eta}, \tau) \right)\right)$ :

$$\begin{aligned}
R_{Brk} &= \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} \left( K_{bg} \left( \int_{\hat{\eta}}^{\infty} f(\epsilon, \tau) \epsilon g(\hat{\eta}, \epsilon) d\epsilon - \hat{\eta} f(\hat{\eta}, \tau) \right) \right) \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta} \\
\Rightarrow R_{Brk} &= K_{bg} \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} \left( \int_{\hat{\eta}}^{\infty} f(\epsilon, \tau) \epsilon g(\hat{\eta}, \epsilon) d\epsilon \right) \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta} - K_{bg} \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} (\hat{\eta} f(\hat{\eta}, \tau)) \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta}
\end{aligned} \tag{3.20}$$

Συσσωμάτωση  $\left(\frac{\hat{\eta}^2}{2} \int_0^{\hat{\eta}} \frac{\tilde{A}_i(y, \sqrt[3]{\hat{\eta}^3 - y^3})}{(\hat{\eta}^3 - y^3)^{2/3}} \tilde{f}_i(y, \tau) \tilde{f}_i(\sqrt[3]{\hat{\eta}^3 - y^3}, \tau) dy - \tilde{f}_i(\hat{\eta}, \tau) \int_0^{\infty} \tilde{A}_i(\hat{\eta}, y) \tilde{f}_i(y, \tau) dy\right)$ :

$$\begin{aligned}
R_{Agg} &= \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} \left( \frac{\hat{\eta}^2}{2} \int_0^{\hat{\eta}} \frac{\tilde{A}_i(y, \sqrt[3]{\hat{\eta}^3 - y^3})}{(\hat{\eta}^3 - y^3)^{2/3}} f(y, \tau) f(\sqrt[3]{\hat{\eta}^3 - y^3}, \tau) dy \right) \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta} \\
&- \int_0^{\hat{\eta}^{\max}} \left( f(\hat{\eta}, \tau) \int_0^{\infty} \tilde{A}_i(\hat{\eta}, y) f(y, \tau) dy \right) \phi^i(\hat{\eta}) d\hat{\eta}
\end{aligned} \tag{3.21}$$

Τελικά, για το σύνολο των υπολοίπων Galerkin του εξεταζόμενου προβλήματος ισχύει το εξής:

$$R_i = R_{Acc} + R_{G/D} - R_{Agg} - R_{Brk}. \tag{3.22}$$

### 3.1.1 Συνοριακές συνθήκες

Εκτός από τις συνοριακές συνθήκες 2.46 και 2.47 υπάρχει και ο συνοριακός όρος της ανάπτυξης/διαλυτοποίησης  $R_{G/D}$ ,  $f(\hat{\eta}, \tau) G(\hat{\eta}, \tau) \phi^i(\hat{\eta}) \Big|_0^{\hat{\eta}^{\max}}$ , ο οποίος λόγω των συνθηκών Dirichlet στα άκρα είναι ίσος με μηδέν. Άρα για τους κόμβους  $i = 1$  και  $i = N$  ισχύει [13]:

$$R_1 = 0, \quad i = 1, \tag{3.23}$$

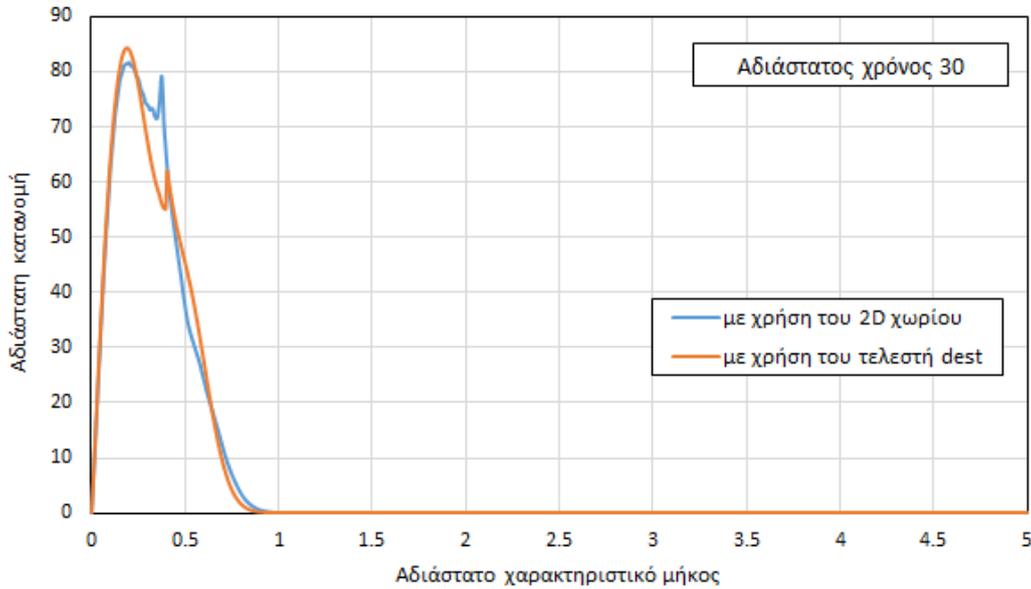
$$R_N = 0, \quad i = N. \tag{3.24}$$

### 3.2 Επίλυση στο υπολογιστικό περιβάλλον Comsol

Για την επίλυση του προβλήματος όπως περιγράφηκε παραπάνω χρησιμοποιείται το εμπορικό πακέτο COMSOL Multiphysics 5.5. Το COMSOL Multiphysics αποτελεί μια πλατφόρμα προσομοίωσης η οποία περιλαμβάνει όλα τα βήματα στη ροή μοντελοποίησης, από τον καθορισμό γεωμετριών, ιδιοτήτων υλικών και της φυσικής που περιγράφει συγκεκριμένα φαινόμενα μέχρι τις λύσεις και την μετέπειτα επεξεργασία των μοντέλων για την παραγωγή ακριβών και αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Για την συγκεκριμένη εργασία επιλέχθηκε η έκδοση 5.5 αυτής της πλατφόρμας, καθώς διαθέτει περισσότερες επιλογές φυσικής προσέγγισης (Stabilized convection - diffusion physics) με αποτέλεσμα να δίνει περισσότερο ακριβή αποτελέσματα.

Η ροή εργασίας κατά την ανάπτυξη ενός μοντέλου προσομοίωσης στο COMSOL ξεκινάει με την επιλογή και τη ρύθμιση του περιβάλλοντος και της φυσικής του μοντέλου - στο δεδομένο πρόβλημα χρησιμοποιήθηκε το πλαίσιο Model Wizard και η μαθηματική μοντελοποίηση μέσω μερικών διαφορικών εξισώσεων (Partial Differential Equations, PDEs) και συνδυασμένων εξισώσεων διάχυσης-συναγωγής (Stabilized convection - diffusion physics). Ακολουθεί η επιλογή της διάστασης του χωρίου καθώς και η ανάπτυξη του - επιλέχθηκαν οι χώροι μίας και δύο διαστάσεων (1D και 2D) και η κατασκευή μονοδιάστατου ευθύγραμμου τμήματος και διδιάστατων τετραγώνων. Στη συνέχεια καθορίζονται οι ιδιότητες των υλικών - δεν περιλαμβάνονται στην παρούσα εργασία - και οι συνοριακές συνθήκες της φυσικής που επιλέγεται κάθε φορά. Μετά την διακριτοποίηση των χωρίων μέσω της δημιουργίας πλέγματος (mesh) και την επιλογή των κατάλληλων επιλυτών (solvers) - εδώ PARDISO - δημιουργούνται τα κατάλληλα διαγράμματα για την διαγραμματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων. Στα παραπάνω γενικά βήματα πρέπει να προστεθεί η εισαγωγή των παραμέτρων, των αναλυτικών εκφράσεων και των μεταβλητών του μοντέλου αλλά και η κατάλληλη επιλογή συναρτήσεων βάσης.

Στην περίπτωση που δεν λαμβάνονται υπόψιν οι διεργασίες της διάσπασης και της συσσωμάτωσης, τότε το μοντέλο μπορεί να προσομοιωθεί μόνο με τη χρήση μονοδιάστατου χωρίου. Τα ολοκληρώματα που περιέχονται στους όρους των παραπάνω διεργασιών, υποχρεώνουν την εισαγωγή διδιάστατων χωρίων καθώς ο τελεστής *dest* του COMSOL που μπορεί να επιλύσει το συγκεκριμένο πρόβλημα, δεν επιτυγχάνει πάντα τη βέλτιστη ακρίβεια. Ο τελεστής αυτός χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό ενός όρου προορισμού (destination term), όπως του όρου  $\lambda$  στην έκφραση  $\int_{\Gamma} f(\epsilon, \tau) eg(\lambda, \epsilon) d\epsilon$ . Μάλιστα βρέθηκε ότι ο τελεστής *dest* μπορεί να δώσει αποτέλεσμα ακρίβειας που να αντιστοιχεί στη μέθοδο διδιάστατου χωρίου (στην περίπτωση της διάσπασης), με τη διαφορά ότι απαιτεί πολύ πυκνότερο υπολογιστικό χωρίο (με ανεπιθύμητη αύξηση του απαιτούμενου υπολογιστικού χρόνου). Στο παρακάτω Σχήμα 4.1 δίνονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την επίλυση σε διδιάστατο χωρίο και με τη χρήση του τελεστή *dest* για τον αδιάστατο χρόνο 30.



Σχήμα 3.1: Κατανομές του εναντιομερούς  $d$  για τη διεργασία της διάσπασης που προέκυψαν μέσω χρήσης του χωρίου 2D και του τελεστή  $dest$  για αδιάστατο χρόνο 30.

Η παραπάνω ροή εργασίας αναλύεται και επεξηγείται περισσότερο στη συνέχεια του κεφαλαίου και στα Παραρτήματα Α' και Β', όπου δίνονται πίνακες με τις τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν και μια αναλυτική περιγραφή του χειρισμού των όρων της διάσπασης και της συσσωμάτωσης.

### 3.2.1 Εξισώσεις στο χωρίο μιας διάστασης (1D)

Στην ειδική περίπτωση που δεν λαμβάνονται υπόψη οι διεργασίες της διάσπασης και της συσσωμάτωσης, για την λύση των εξισώσεων 2.38 και 2.44 επιλέγεται η ταυτόχρονη χρήση δύο φυσικών προσεγγίσεων (physics) από το πεδίο 'Mathematics': η συνδυασμένη εξίσωση διάχυσης-συναγωγής για κάθε εναντιομερές (συνολικά δύο εξισώσεις) και η εξίσωση Global του COMSOL, η οποία επιλύει τόσο συνήθεις διαφορικές εξισώσεις (Ordinary Differential Equations, ODEs) όσο και διαφορικές αλγεβρικές εξισώσεις (Differential Algebraic Equations, DAEs).

- Stabilized Convection-Diffusion Equation

Η προς επίλυση εξίσωση ακολουθεί την παρακάτω μορφή:

$$d_a \frac{\partial f_i}{\partial t} + \nabla \cdot (-c \nabla f_i + \underline{a} f_i) + \beta \cdot \nabla f_i + \alpha f_i = f, \quad i = d, l \quad (3.25)$$

όπου με  $d_a$  συμβολίζεται ο συντελεστής μάζας (damping/mass coefficient), με  $c$  ο συντελεστής διάχυσης (diffusion coefficient), με  $\underline{a}$  ο συντελεστής συντηρητικής ροής συναγωγής (conservative flux convection coefficient), με  $\beta$  ο συντελεστής συναγωγής (convection coefficient), με  $\alpha$  ο συντελεστής απορρόφησης (absorption coefficient), ενώ με  $f$  συμβολίζεται ο 'όρος πηγής' ή source term που αντιστοιχεί στο δεξί μέλος της εξίσωσης 2.38. Είναι προφανές ότι  $f_i$  είναι οι κατανομές των εναντιομερών.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, χρησιμοποιήθηκαν δύο εξισώσεις, μία για κάθε εναντιομερές. Όλοι οι συντελεστές είναι ίσοι με μηδέν, με εξαίρεση τον συντελεστή

μάζας,  $d_a = 1$ , τον συντελεστή συντηρητικής ροής συναγωγής που ισούται με τον όρο που αντιστοιχεί στην ανάπτυξη/διαλυτοποίηση και τον όρο πηγής μέσω του οποίου παρουσιάζεται η προβολή των όρων της διάσπασης και της συσσωμάτωσης στο μονοδιάστατο χωρίο,  $f = K_{bg}(b_{1d} - b_{2d} - x f_i) + (x^2/2 a_{1d} - f_i a_{2d})$  και ο οποίος αναλύεται στη συνέχεια. Είναι προφανές ότι ο όρος  $\frac{\partial f_i}{\partial t}$  αντιστοιχεί στην συσσώρευση και ο όρος  $\underline{a} f_i$  στην ανάπτυξη/διαλυτοποίηση.

Ως αρχικές τιμές της εξίσωσης τοποθετήθηκαν οι αναλυτικές εκφράσεις 2.49, ενώ οι συνοριακές συνθήκες εκφράστηκαν μέσω των συνθηκών Dirichlet. Στο πεδίο 'Flux/Source' βεβαιώθηκε ότι περιλαμβάνονται η ροή διάχυσης (diffusive flux) και η μη συντηρητική ροή συναγωγής (nonconservative convective flux).

Παρατηρείται ότι η χρήση της παρούσας φυσικής προσέγγισης δεν απαιτεί την εισαγωγή συναρτήσεων βάσης (όπως θα ήταν απαραίτητο σύμφωνα με τη μέθοδο Galerkin). Αντιθέτως η επιθυμητή εξίσωση εισάγεται αυτούσια με αντιστοίχιση των συντελεστών της με εκείνους της εξίσωσης 2.38.

- Global Equations

Ως 'Global Equations' εισάγονται οι εξισώσεις 2.44 οι οποίες δεν περιέχουν χωρικές παραγώγους, άρα δεν απαιτείται η χρήση άλλων περίπλοκων εξισώσεων για την επίλυσή τους. Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η μορφή που λαμβάνουν αυτές οι εξισώσεις στο περιβάλλον του COMSOL:

Global Equations			
$f(u, u_t, u_{tt}, t) = 0, u(t_0) = u_0, u_t(t_0) = u_{t0}$			
Name	$f(u, u_t, u_{tt}, t)$ (1)	Initial value (u_0) (1)	Initial value (u_t0) (1/s)
Sd	$Sd_t + 1/(scale * Lr^3 * gmd(t)) * md_t - Rd(Sd, Sl, t) + Sd/Cinfd(t) * pd(Cinfd(t), t)$	1	0
Sl	$Sl_t + 1/(scale * Lr^3 * gml(t)) * ml_t - Rl(Sl, Sd, t) + Sl/Cinfl(t) * pd(Cinfl(t), t)$	1	0
		0	0

Σχήμα 3.2: Μορφή των εξισώσεων 2.44 στο πεδίο Global Equations

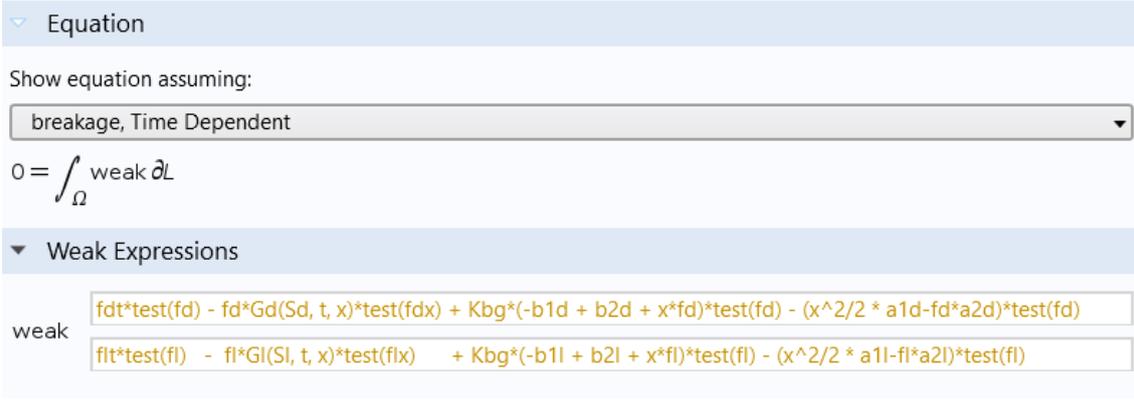
Η μοναδική περίπτωση στην οποία χρησιμοποιείται το physics: Weak Form PDE, είναι όταν είναι επιθυμητή η προσομοίωση της διάσπασης ή της συσσωμάτωσης ξεχωριστά. Τότε, φαίνεται ότι το physics: Stabilized Convection-Diffusion Equation δεν δίνει περισσότερο ακριβή αποτελέσματα, αντιθέτως αυξάνει κατά πολύ τον υπολογιστικό χρόνο και επιβραδύνει τη διαδικασία εύρεσης λύσης. Παρότι το να μελετηθούν αυτές οι επιμέρους διεργασίες απομονωμένα δεν είναι συμβατό με την φύση της κρυστάλλωσης, καθώς όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο η ανάπτυξη των κρυστάλλων αποτελεί το πρώτο στάδιο και άρα θεωρείται βασική και αναπόσπαστη διεργασία, κρίνεται θεμιτή αυτή η μελέτη στην προσπάθεια να προσεγγιστούν τα αποτελέσματα που αφορούν αυτές τις διεργασίες με ακριβέστερο τρόπο.

- Weak Form PDE

Η προς επίλυση εξίσωση ακολουθεί την παρακάτω μορφή:

$$0 = \int_{\Omega} weak \partial L.$$

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η μορφή που λαμβάνει η εξίσωση *weak* για κάθε εναντιομερές:



Σχήμα 3.3: Μορφή των εξισώσεων 2.38 στο πεδίο Weak Form PDE

Ο πρώτος όρος αφορά στην συσσώρευση (βλ. εξ. 3.18), ο δεύτερος στην ανάπτυξη/διαλυτοποίηση (βλ. εξ. 3.19), ο τρίτος στην διάσπαση (βλ. εξ. 3.20) και ο τέταρτος στη συσσωμάτωση (βλ. εξ. 3.21). Με τον τελεστή test εκφράζεται η συνάρτηση βάσης, ενώ οι αρχικές και συνοριακές συνθήκες αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως στο physics: Stabilized Convection-Diffusion Equation.

### 3.2.2 Εξισώσεις στο χωρίο δύο διαστάσεων (2D)

Η ύπαρξη των ολοκληρωμάτων στους όρους της διάσπασης και της συσσωμάτωσης καθιστά δύσκολη την επίλυσή τους στο χωρίο 1D. Έτσι επιλέγεται η επίλυσή τους σε χώρο δύο διαστάσεων και η μετέπειτα προβολή της λύσης στο μονοδιάστατο χωρίο. Η μέθοδος που ακολουθείται στο 2D είναι η παραγωγή της εκάστοτε σχέσης ως προς τη διεύθυνση ολοκλήρωσης και η αντικατάσταση του ολοκληρώματος με την αντίστοιχη παράγωγο. Τα όρια ολοκλήρωσης με τη σειρά τους αντικαθιστώνται από τις συνοριακές συνθήκες.

#### Συσσωμάτωση

Η διεργασία της συσσωμάτωσης σύμφωνα με την εξίσωση 2.38 διαθέτει δύο όρους που εμπεριέχουν ολοκληρώματα: έναν όρο γέννησης και έναν όρο θανάτου σωματιδίων. Σημειώνεται ότι οι όροι γέννησης και θανάτου έχουν εισαχθεί στο μοντέλο ως δύο διαφορετικά συστατικά (components) προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακρίβεια εξαιτίας της διαφορετικής αντιμετώπισής τους.

$$\text{Όρος γέννησης: } aggbi_i = \int_0^{\hat{n}} \frac{\tilde{A}_i(y, \sqrt[3]{\hat{n}^3 - y^3})}{(\hat{n}^3 - y^3)^{2/3}} \tilde{f}_i(y, \tau) \tilde{f}_i(\sqrt[3]{\hat{n}^3 - y^3}, \tau) dy, \quad (3.26)$$

$$\text{Όρος θανάτου: } aggde_i = \int_0^{\hat{n}_{max}} \tilde{A}_i(\hat{n}, y) \tilde{f}_i(y, \tau) dy. \quad (3.27)$$

Παραγωγίζοντας τις παραπάνω σχέσεις ως προς τη διεύθυνση  $y$  λαμβάνονται οι εξής εξισώσεις:

$$\frac{\partial aggbi_i}{\partial y} = \frac{A(y, \sqrt[3]{\hat{n}^3 - y^3})}{(\hat{n}^3 - y^3)^{2/3}} f(y, \tau) f(\sqrt[3]{\hat{n}^3 - y^3}, \tau), \quad (3.28)$$

$$\frac{\partial aggde_i}{\partial y} = A(\hat{n}, y) f(y, \tau). \quad (3.29)$$

Οι όροι της συσσωμάτωσης λοιπόν υπολογίζονται με χρήση του κατάλληλου physics και αντικατάσταση των μεταβλητών  $\bar{l}$  και  $y$  με τα  $y$  και  $x$  αντίστοιχα.

#### Διάσπαση

Από την εξίσωση 2.38 φαίνεται ότι ο όρος της διάσπασης που δημιουργεί πρόβλημα είναι ο εξής:

$$bk_i = K_{bg} \left( \int_{\bar{l}}^{\infty} \tilde{f}_i(\epsilon, \tau) \epsilon g(\bar{l}, \epsilon) d\epsilon \right) \quad (3.30)$$

ή ισοδύναμα

$$bk_i = K_{bg} \left( \int_0^{\bar{l}_{max}} \tilde{f}_i(\epsilon, \tau) \epsilon g(\bar{l}, \epsilon) d\epsilon - \int_0^{\bar{l}} \tilde{f}_i(\epsilon, \tau) \epsilon g(\bar{l}, \epsilon) d\epsilon \right). \quad (3.31)$$

Ακολουθώντας την ίδια διαδικασία με τη συσσωμάτωση και παραγωγίζοντας την 3.30 ως προς τη διεύθυνση  $\epsilon$  λαμβάνεται:

$$\frac{\partial bk_i}{\partial \epsilon} = f(\epsilon, \tau) \epsilon g(\bar{l}, \epsilon). \quad (3.32)$$

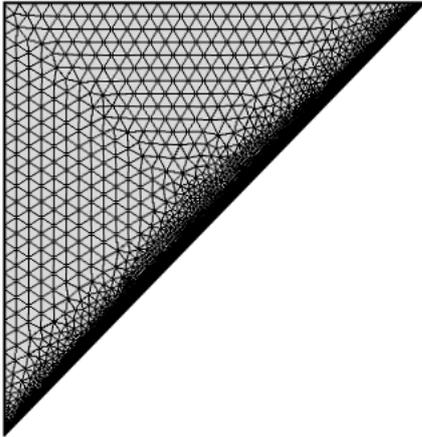
Ο όρος της διάσπασης υπολογίζεται με τη χρήση του κατάλληλου physics και αντικατάσταση των μεταβλητών  $\bar{l}$  και  $\epsilon$  με  $y$  και  $x$  αντίστοιχα.

Και για τις δύο διεργασίες ως μέθοδος επίλυσης χρησιμοποιήθηκε το physics: 'Mathematics, Classical PDEs, Stabilized Convection-Diffusion Equation', όπως και στο 1D χωρίο. Πλέον, στην εξίσωση 3.25 οι κατανομές  $f_i$  αντικαθίστανται από τις μεταβλητές των νέων εξισώσεων προς επίλυση ( $aggbi_i$ ,  $aggde_i$  και  $bk_i$ ), ενώ το  $d_a$  είναι ίσο με μηδέν και ο συντελεστής συναγωγής ισούται με ένα στη διεύθυνση  $x$  ( $\beta = 1$ ). Εναλλακτικά, αντί για τον συντελεστή συναγωγής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συντελεστής συντηρητικής ροής συναγωγής στη διεύθυνση  $x$  ( $\alpha = 1$ ), αν συμπεριληφθεί στο πεδίο 'Source/Flux' η μη συντηρητική ροή συναγωγής. Αναλυτικά ο όρος πηγής για κάθε μία από τις διεργασίες παρουσιάζεται στο Παράρτημα Β'.

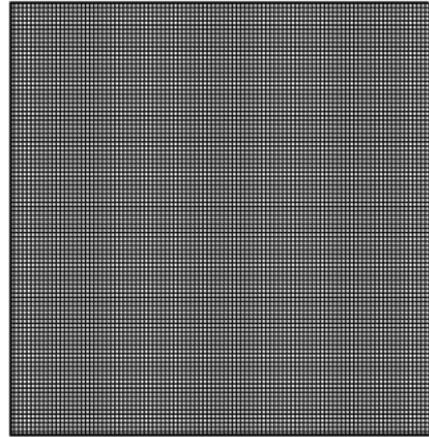
### 3.2.3 Γεωμετρία, διακριτοποίηση, επιλυτές και επεξεργασία αποτελεσμάτων

Στο 1D χωρίο η γεωμετρία περιλαμβάνει ένα ευθύγραμμο τμήμα μήκους  $\bar{l}_{max}$ , ενώ το πλέγμα αποτελείται από ισαπέχοντες κόμβους. Η παράμετρος  $\bar{l}_{max}$  εισάγεται από το χρήστη και είναι διαφορετική σε κάθε μελέτη, ανάλογα με την διεργασία που εξετάζεται. Επί παραδείγματι, το μέγιστο χαρακτηριστικό μήκος  $\bar{l}_{max}$  λαμβάνει μεγαλύτερη τιμή κατά την συσσωμάτωση (αφού αυξάνεται η διάμετρος του κρυστάλλου) και μικρότερη κατά τη διάσπαση. Στο 2D χωρίο χρησιμοποιείται άλλοτε τετράγωνο και άλλοτε τρίγωνο πλευράς  $\bar{l}_{max}$ . Η χρήση του τριγώνου χρησιμεύει στην ελαχιστοποίηση του χρόνου προσομοίωσης αλλά επιτρέπει και την στοχευμένη πύκνωση του πλέγματος σε περιοχές όπου αναμένεται η λύση. Ειδικότερα, κατά την επίλυση του όρου γέννησης της συσσωμάτωσης, η λύση βρίσκεται πάνω στη διαγώνιο γραμμή  $y = x$  αφού τα άκρα ολοκλήρωσης παίρνουν τις τιμές 0 και  $\bar{l}$  (όπου  $\bar{l}$  εννοείται  $y$ , βλέπε Κεφ.3.2.2) με αποτέλεσμα η ολοκλήρωση να λαμβάνει χώρα σε ένα σύνορο που τελικά είναι η διαγώνιος  $y = x$ . Έτσι δεδομένου ότι η συσσωμάτωση επιλύεται ευκολότερα με την αντιμετώπιση των όρων γέννησης και θανάτου με ανεξάρτητο τρόπο (βλ. Κεφ.3.2.2), θεωρείται σκόπιμο να χρησιμοποιηθεί τριγωνικό σχήμα στη γεωμετρία του όρου γέννησης και παράλληλα κρίνεται αναγκαίο το πλέγμα να

είναι πιο πυκνό μόνο στην περιοχή που βρίσκεται η λύση και όχι σε ολόκληρη τη γεωμετρία. Στις παρακάτω Εικόνες 3.4 και 3.5 απεικονίζονται τα αριθμητικά πλέγματα που χρησιμοποιούνται στην περίπτωση της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα για τους όρους γέννησης και θανάτου σωματιδίων. Η διακριτοποίηση για την περίπτωση της γέννησης σωματιδίων έχει δημιουργηθεί μέσω του πλέγματος 'Free Triangular', δηλαδή μέσω ενός μη δομημένου τριγωνικού πλέγματος, ενώ για τον θάνατο σωματιδίων προτιμάται το πλέγμα 'Free Quad' (τετράπλευρο πλέγμα).



Σχήμα 3.4: Αναπαράσταση του πλέγματος για τον όρο γέννησης της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα (constant kernel).



Σχήμα 3.5: Αναπαράσταση του πλέγματος για τον όρο θανάτου της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα (constant kernel).

Η διακριτοποίηση (Discretization) που επιλέγεται είναι τετραγωνική ('Quadratic'), δηλαδή η συνάρτηση προσομοιώνεται ως πολυώνυμο 2ου βαθμού (*element order* = 2). Η διακριτοποίηση επηρεάζει άμεσα τον αριθμό των βαθμών ελευθερίας του προβλήματος αλλά και την ακρίβεια των αποτελεσμάτων, με την αύξηση της τάξης (*element order*) να αντιστοιχεί συνήθως σε μεγαλύτερη ακρίβεια.

Στο πεδίο 'Studies' (Μελέτες) διατίθενται ρυθμίσεις που αφορούν τον τρόπο με τον οποίο θα ληφθεί η λύση του προβλήματος. Για το κομμάτι των επιλυτών, όλες οι προσομοιώσεις έχουν ως επιλυτή (solver) τον PARDISO. Ο PARDISO είναι ένας ενσωματωμένος επιλυτής του COMSOL, ο οποίος δίνει λύση σε συστήματα που έχουν τη γενική μορφή  $Ax = b$  και παρέχει αποτελέσματα στο μικρότερο δυνατό χρόνο.

Στο πεδίο 'Time-Dependent Solver' επιλέγεται η χρήση της μεθόδου: 'Segregated', δηλαδή η επίλυση ομάδων εξισώσεων και όχι ταυτόχρονα όλων μαζί. Η μέθοδος 'Segregated' δίνει ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την 'Fully Coupled', δηλαδή τη προσέγγιση κατά την οποία λύνεται ένα ενιαίο σύστημα εξισώσεων σε μία επανάληψη και γι' αυτό προτιμάται. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η εύρεση ακριβούς λύσης στο μικρότερο δυνατό υπολογιστικό χρόνο.

Στο πεδίο 'Time Stepping' ορίσθηκε ως μέθοδος η λεγόμενη BDF (Backward Differentiation Formula), ενώ στο πρόγραμμα εισήχθησαν και δύο συνθήκες τερματισμού (Stop Conditions). Εφόσον το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι η επίτευξη της εναντιοκαθαρότητας, δεν έχει νόημα η περαιτέρω επίλυση του συστήματος. Έτσι, στην περίπτωση που ο συντελεστής εναντιοκαθαρότητας πάρει τις τιμές 0 ή 1, αν δηλαδή επικρατεί το 1 ή το d εναντιομερές αντίστοιχα, τότε μέσω της συνθήκης if η προσομοίωση διακόπτεται.

Τα αποτελέσματα λαμβάνονται είτε μέσω αριθμητικών πράξεων, από το πεδίο 'Derived

Values', είτε μέσω διαγραμμάτων που δημιουργούνται στο πεδίο 'Plot Groups', ενώ για τη διαγραμματική απεικόνιση επιλέγονται οι γραφικές παραστάσεις 'Line Graphs' και 'Globals'.

## Κεφάλαιο 4

### Αποτελέσματα

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις προσομοιώσεις του μοντέλου. Αυτά δίνονται υπό τη μορφή γραφικών παραστάσεων που αφορούν τις κατανομές των εναντιομερών στο χρόνο. Παράλληλα παρουσιάζονται και άλλα χρήσιμα μεγέθη, όπως η τρίτη ροπή (που είναι ανάλογη της μάζας), ο υπερκορεσμός και ο βαθμός εναντιομέρειας. Σημειώνεται ότι όλα τα παραπάνω μεγέθη είναι αδιάστατα, συνεπώς οι γραφικές παραστάσεις έχουν σχεδιαστεί για αδιάστατο χρόνο.

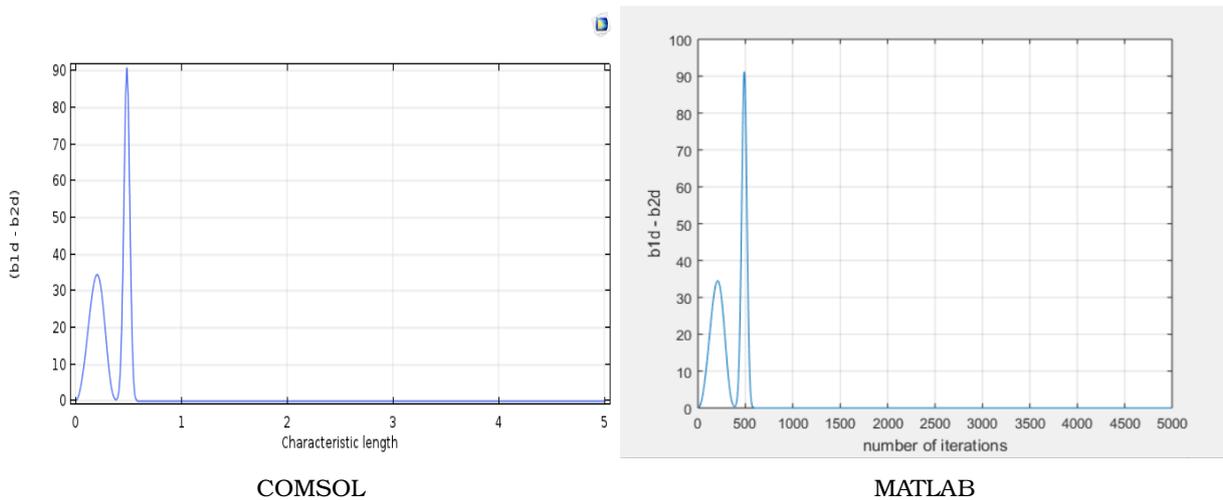
Επισημαίνεται ότι όλες οι προσομοιώσεις ακολούθησαν το ίδιο θερμοκρασιακό προφίλ (βλ. Κεφ.2.3) καθώς το στάδιο ψύξης (κατά το οποίο λαμβάνει χώρα η κρυστάλλωση) είναι μεγαλύτερο, οδηγώντας στην γρηγορότερη επίτευξη εναντιοκαθαρότητας.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στο μοντέλο που αναπτύχθηκε, οι πραγματικοί χρόνοι των προσομοιώσεων είναι αρκετά υψηλοί, καθιστώντας δύσκολη την ανάλυση ευαισθησίας σε πολλές περιπτώσεις. Έτσι, για την επιβεβαίωση της σωστής προσέγγισης των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι κατανομές των ολοκληρωμάτων στον αρχικό χρόνο, δεδομένης της αρχικής κατανομής των εναντιομερών. Για παράδειγμα, κατά τη διεργασία της διάσπασης βρέθηκε μέσω του προγράμματος MATLAB η πραγματική κατανομή του ολοκληρώματος  $\int_{\hat{\eta}}^{\infty} f_i(\epsilon, \tau) eg(\hat{\eta}, \epsilon) d\epsilon$  στο χρόνο μηδέν, αφού είναι γνωστή η αρχική κατανομή  $f_i^0$  (βλ. Εξ.2.49) και στη συνέχεια έγινε σύγκριση με το αποτέλεσμα του μοντέλου. Το ολοκλήρωμα που υπολογίστηκε είναι το εξής:

$$\int_{\hat{\eta}}^{\hat{\eta}_{max}} \frac{\mu_{i,3}^0 \hat{\eta}_i^0 [(\hat{\eta}_i^0)^2 + 3(\sigma_i^0)^2]}{L_r^3 \sqrt{2\pi\sigma_i^0}} \exp\left(\frac{-(\epsilon - \hat{\eta}_i^0)^2}{2(\sigma_i^0)^2}\right) \epsilon 3\hat{\eta}^2 (2q + 1) \left(\frac{2}{\epsilon^3}\right)^{2q+1} \left(\hat{\eta}^3 - \frac{\epsilon^3}{2}\right)^{2q} d\epsilon \quad (4.1)$$

και αντιστοιχεί στο χρόνο  $\tau = 0$ .

Ενδεικτικά στο παρακάτω Σχήμα 4.1 δίνεται η μορφή του ολοκληρώματος που προέρχεται από το COMSOL στα αριστερά και από το MATLAB στα δεξιά για τη διεργασία της διάσπασης, προς απόδειξη της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων.



Σχήμα 4.1: Ολοκλήρωμα διάσπασης στον αρχικό χρόνο.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, οι προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν χρονοβόρες εξαιτίας της πολυπλοκότητάς τους αλλά και της ανάγκης για υψηλή ακρίβεια. Στον παρακάτω Πίνακα Α.1 αναγράφονται οι χρόνοι για την κάθε διεργασία, ενώ σημειώνεται ότι οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν σε υπολογιστή με επεξεργαστή Intel(R) Core(TM) i7-8565U CPU @ 1.80GHz και μνήμη RAM 8.00 GB. Στον ίδιο Πίνακα παρουσιάζονται οι σημαντικότερες παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις, ενώ το σύνολο αυτών βρίσκεται στο Παράρτημα Α. Με  $ne$  συμβολίζεται ο αριθμός των κόμβων στο μονοδιάστατο χωρίο,  $k_b$  είναι μια σταθερή παράμετρος με την οποία πολλαπλασιάζεται ο ρυθμός της διάσπασης και  $\beta_{max}$  είναι το μέγιστο χαρακτηριστικό μήκος για κάθε διεργασία (το βέλτιστο προέκυψε μέσω ανάλυσης ευαισθησίας).

Πίνακας 4.1: Σημαντικές παράμετροι και πραγματικοί χρόνοι προσομοιώσεων

Διεργασία	$b_0$	$\beta_{max}$	$k_b$	$ne$	Πραγματικός χρόνος
Ανάπτυξη/Διαλυτοποίηση	-	5-9	-	200	~ 12 λεπτά
Διάσπαση	-	5-7	$10^{-9} - 10^{-2}$	200	~ 2:30 ώρες
Συσσωμάτωση σταθερού πυρήνα	$9.8179 \cdot 10^{10}$	10	-	400	~ 30 λεπτά
Συσσωμάτωση πυρήνα Brown	$1.4137 \cdot 10^9$	12	-	400	~ 7 ώρες
Συνδυασμός διεργασιών	$9.8179 \cdot 10^{10}$	12	$10^{-7}$	400	~ 1 μέρα

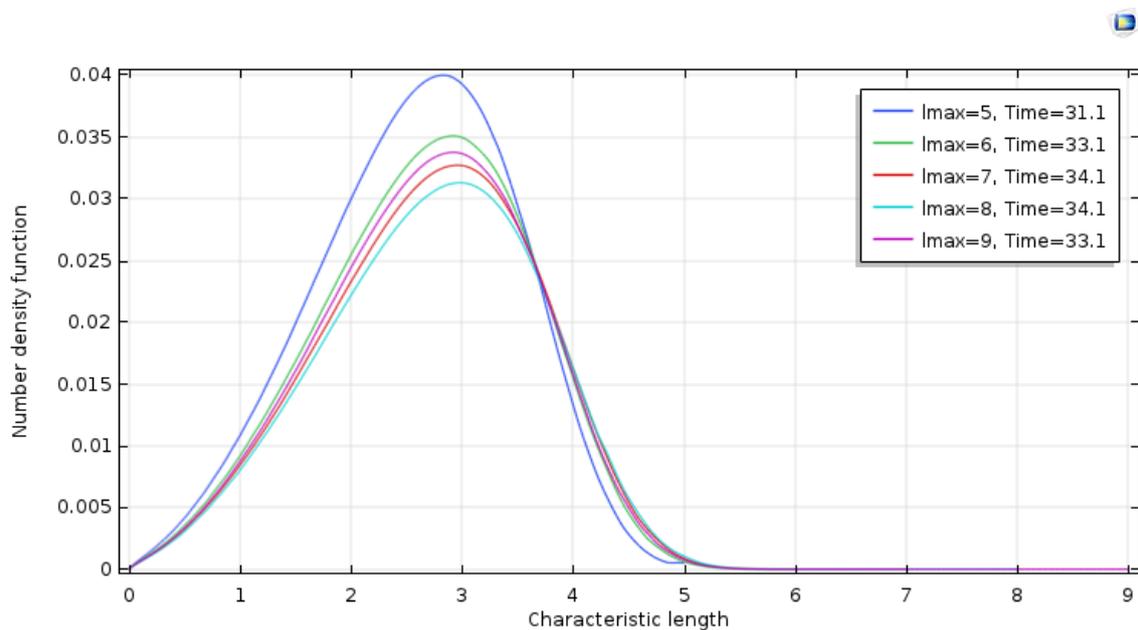
Σημειώνεται ότι σε όλες τις προσομοιώσεις, με εξαίρεση εκείνες που αφορούν τη συσσωμάτωση, το χρονικό βήμα στο οποίο λαμβάνεται η λύση είναι 0.05. Σε περίπτωση που δεν απαιτούνται τόσο πολλές τιμές εξόδου, το βήμα μπορεί να μειωθεί κατάλληλα προκειμένου να μειωθεί και ο πραγματικός χρόνος της προσομοίωσης στο επιθυμητό χωρίς να επηρεαστεί η ακρίβεια της λύσης.

Όπως φαίνεται στο Κεφάλαιο 4.3, ο βαθμός εναντιομέρειας της συσσωμάτωσης δεν φτάνει την τιμή 0.99 στο χρόνο που διαρκεί η προσομοίωση ( $\tau = 100$ ). Παρόλα αυτά φτάνει σε τιμές πολύ κοντά στο 1 και σταθεροποιείται σε αδιάστατους χρόνους περί το 50. Προκειμένου να μειωθεί ο πραγματικός χρόνος της προσομοίωσης και να αποφευχθεί η περαιτέρω επιβάρυνση του μοντέλου επιλέγεται διάρκεια προσομοίωσης μικρότερη του 100, οπότε ο χρόνος υπολογίζεται ανάλογα.

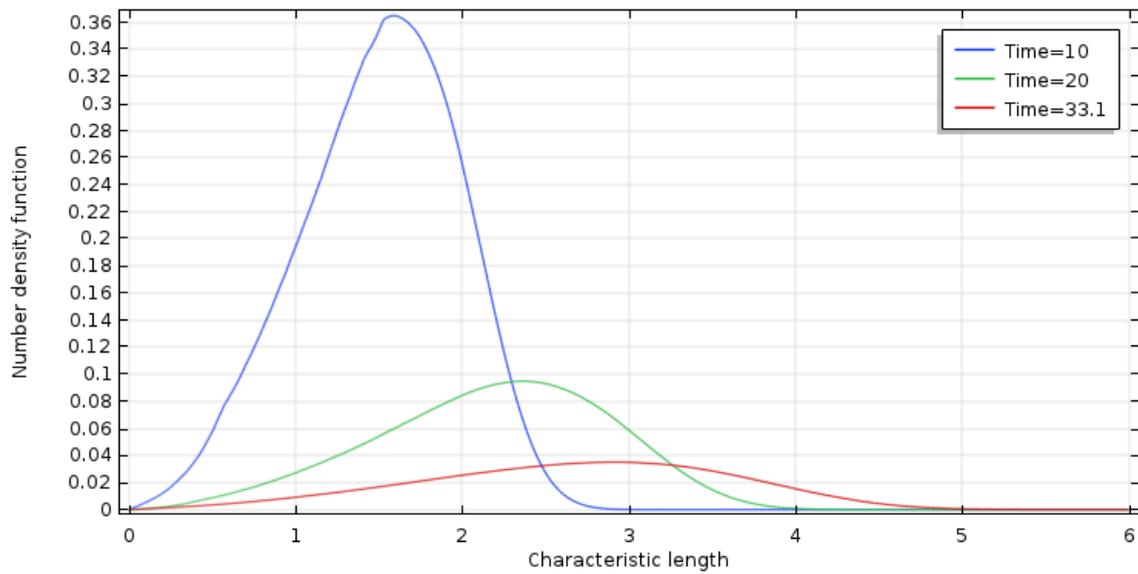
## 4.1 Ανάπτυξη/Διαλυτοποίηση

Στην παρούσα προσομοίωση μελετήθηκε η διεργασία της ανάπτυξης/διαλυτοποίησης με την υπόθεση ότι δεν πραγματοποιείται διάσπαση ή συσσωμάτωση. Παρουσιάζεται επίσης η ανάλυση ευαισθησίας που συνίσταται στην αλλαγή του μέγιστου χαρακτηριστικού μεγέθους ( $l_{max}$ ) προκειμένου να βρεθεί η βέλτιστη τιμή.

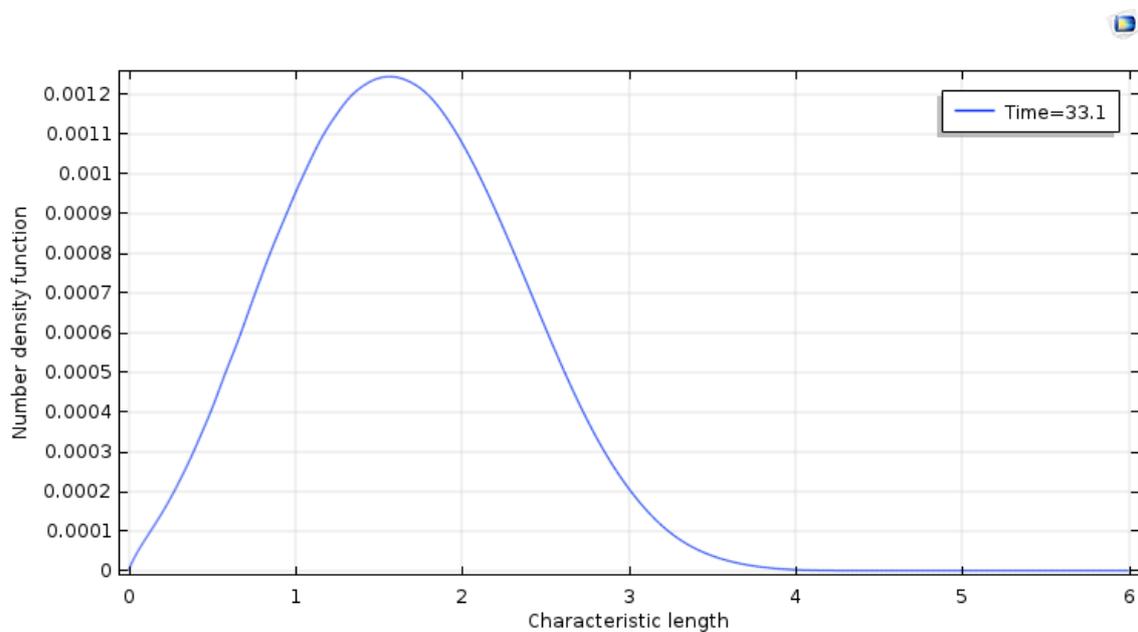
Στο Σχήμα 4.2 απεικονίζεται η κατανομή του εναντιομερούς  $d$  στον τελικό χρόνο (όταν έχει επέλθει εναντιοκαθαρότητα) για διάφορες τιμές  $l_{max}$ , ενώ στα Σχήματα 4.3 και 4.4 δίνεται η κατανομή του εναντιομερούς  $d$  για διάφορους χρόνους αλλά και η κατανομή του εναντιομερούς  $l$  στον τελικό χρόνο για το επιλεγμένο  $l_{max} = 6$ . Παρατηρείται ότι ο μικρότερος χρόνος επίτευξης εναντιοκαθαρότητας αντιστοιχεί σε  $l_{max} = 5$ , όμως η τιμή δεν επιλέγεται διότι η κατανομή δεν έχει ακόμα σταθεροποιηθεί στο μηδέν. Έτσι επιλέγεται ως βέλτιστη η αμέσως επόμενη τιμή (6).



Σχήμα 4.2: Αδιάστατη κατανομή του  $d$  εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή (για  $ee = 0.99$ ) για διάφορες τιμές  $l_{max}$ .



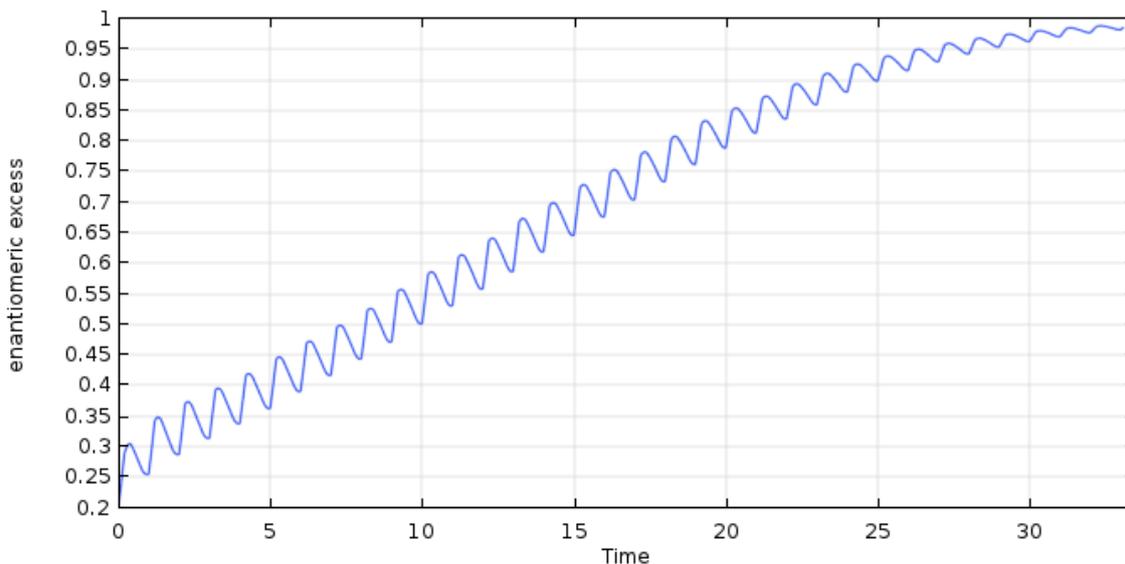
Σχήμα 4.3: Αδιάστατη κατανομή του  $d$  εναντιομερούς σε διάφορους χρόνους για  $\beta_{max}=6$ .



Σχήμα 4.4: Αδιάστατη κατανομή του εναντιομερούς  $l$  στον τελικό χρόνο.

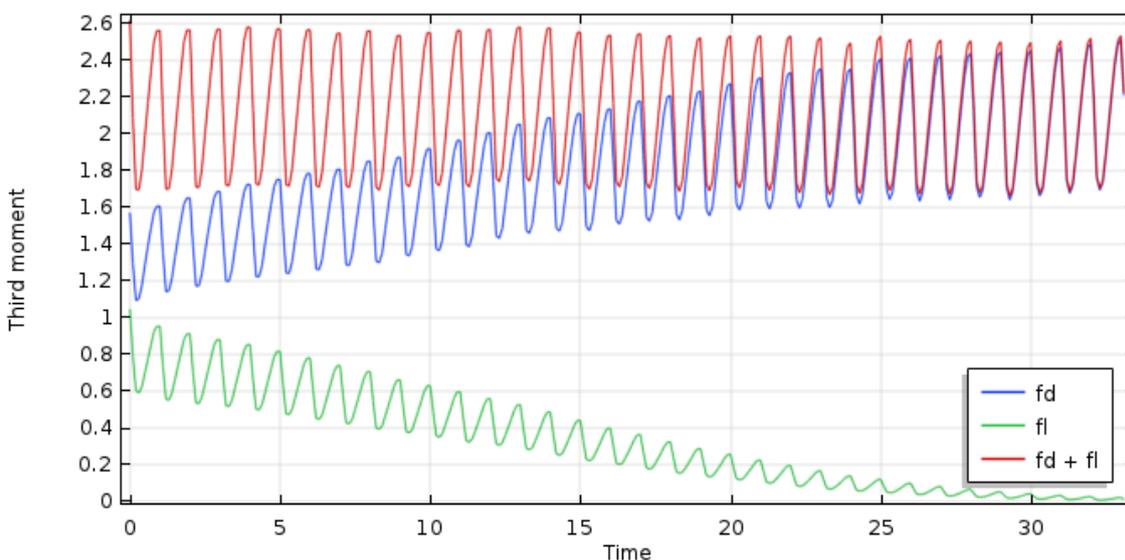
Από το Σχήμα 4.4 φαίνεται ότι για την αδιάστατη κατανομή του εναντιομερούς  $l$  η κλίμακα στον  $y$  άξονα είναι της τάξης του  $10^{-3}$ , δηλαδή πρακτικά έχουν εξαφανιστεί οι κρύσταλλοι  $l$  σε σχέση με τους  $d$ .

Όσον αφορά το βαθμό εναντιομέρειας, παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.5 και όπως είναι φανερό αυξάνεται από την αρχική τιμή  $e_{e_0} = 0.2$  μέχρι την τιμή 0.99, όπως ήταν αναμενόμενο. Αυτή η συνεχής αύξηση υποδηλώνει την υπεροχή του  $d$  εναντιομερούς έναντι του  $l$ , ενώ οι ταλαντώσεις που υπάρχουν αποτελούν χαρακτηριστικό της μεθόδου θερμοκρασιακών κύκλων, με κάθε πλήρη ταλάντωση να αντιστοιχεί σε ένα θερμοκρασιακό κύκλο  $\tau = 1$  ή  $t = 1$  ώρα.



Σχήμα 4.5: Βαθμός εναντιομέρειας για την ανάπτυξη/διαλυτοποίηση.

Σημαντική είναι και η μεταβολή της μάζας των εναντιομερών. Η μάζα είναι ανάλογη της τρίτης ροπής (βλ. Κεφ. 2.4) και όπως είναι φυσικό όταν αυξάνεται η μάζα του d εναντιομερούς μειώνεται εκείνη του l προκειμένου να μην παραβιαστεί η αρχή διατήρησης της μάζας. Το φαινόμενο που περιγράφηκε παραπάνω απεικονίζεται στο Σχήμα 4.6 όπου με μπλε συμβολίζεται η τρίτη ροπή του d εναντιομερούς, με πράσινο εκείνη του l, ενώ το άθροισμά τους υποδηλώνεται με την κόκκινη γραμμή.

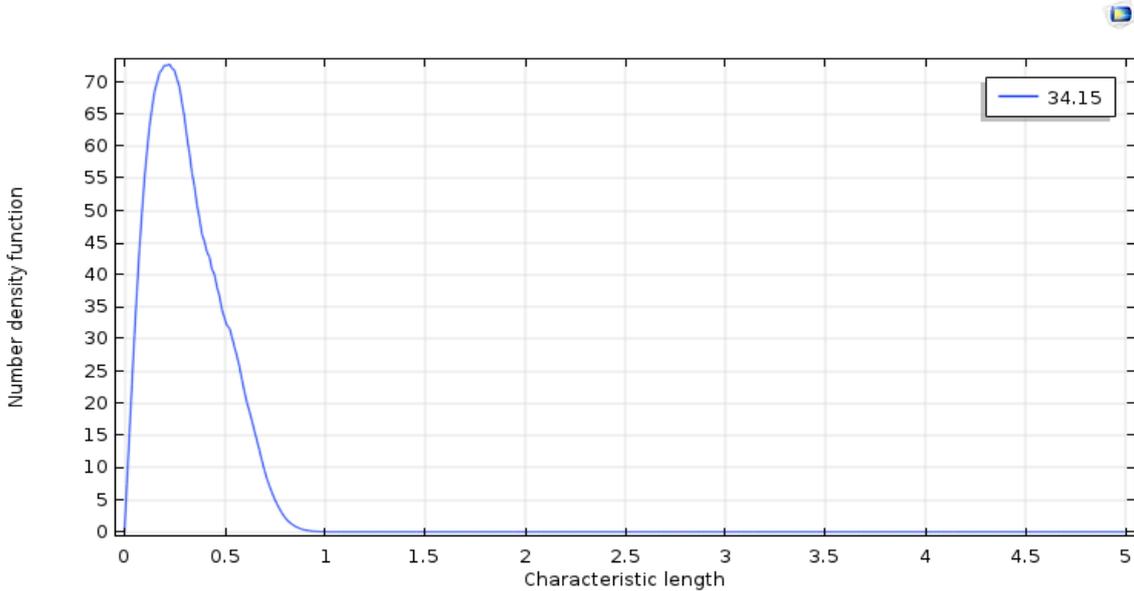


Σχήμα 4.6: Τρίτη ροπή των πληθυσμών.

## 4.2 Διάσπαση

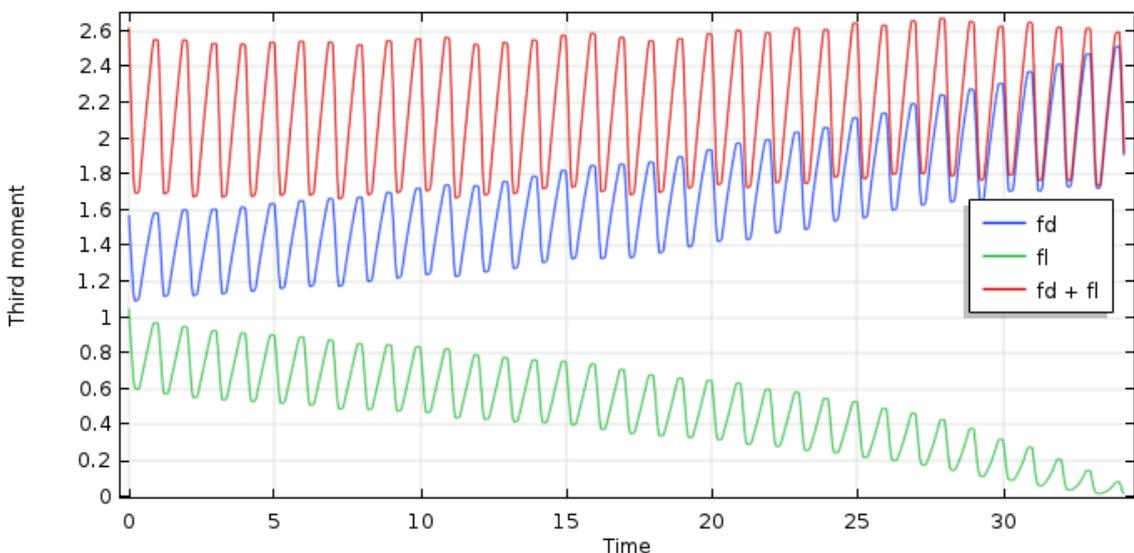
Το κεφάλαιο αυτό περιλαμβάνει μια σειρά προσομοιώσεων στις οποίες μεταβάλλεται η παράμετρος  $k_b$  της διάσπασης από την αδιάστατη τιμή  $10^{-9}$  μέχρι την  $10^{-2}$ . Η βασική ανάλυση περιλαμβάνει τα διαγράμματα που αφορούν στην μεγαλύτερη τιμή  $k_b$  και πα-

ρουσιάζεται η μορφή που παίρνει η κατανομή του επικρατέστερου εναντιομερούς  $d$  στον τελευταίο χρόνο, ο υπερκορεσμός και η τρίτη ροπή. Επίσης, στο πλαίσιο της ανάλυσης ευαισθησίας, παρουσιάζεται ο βαθμός εναντιομέρειας για κάθε τιμή της παραμέτρου  $k_b$ . Σημειώνεται ότι μέχρι την τιμή  $10^{-4}$  θεωρείται ότι η διάσπαση συμβαίνει με μικρό ρυθμό (ήπια φθορά), ενώ για μεγαλύτερες τιμές συμβαίνει ισχυρή διάσπαση.

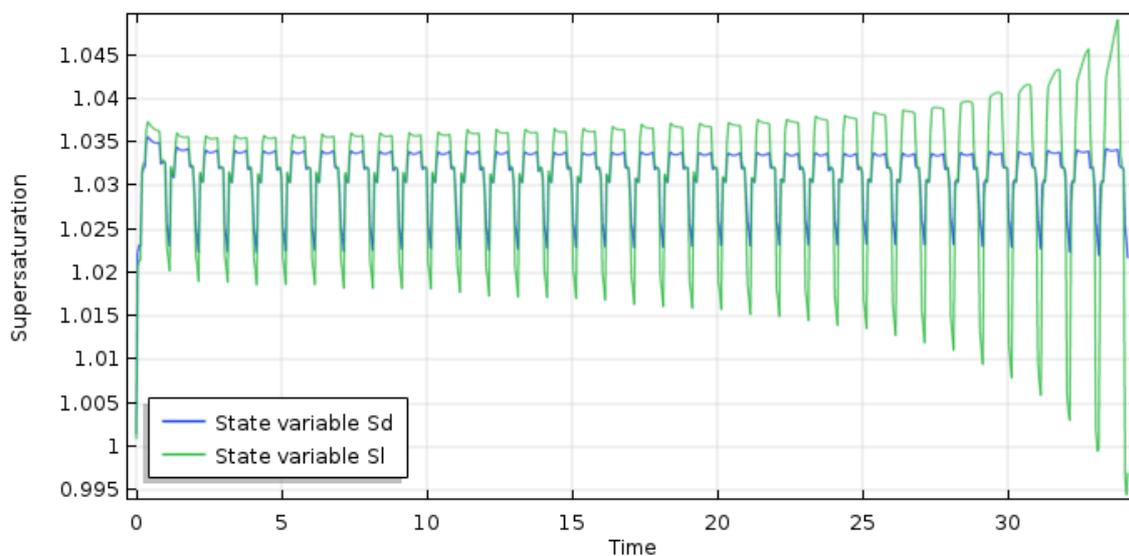


Σχήμα 4.7: Αδιάστατη κατανομή του εναντιομερούς  $d$  στον τελικό χρόνο για  $k_b = 10^{-2}$ .

Στο Σχήμα 4.7 απεικονίζεται η κατανομή του εναντιομερούς  $d$  υπό την επίδραση ισχυρής διάσπασης. Η κατανομή που προκύπτει αφορά μια καμπύλη στενού εύρους, που περιορίζεται σε χαρακτηριστικά μήκη μικρότερα του ένα, σε αντίθεση με την αντίστοιχη καμπύλη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, γεγονός που επιβεβαιώνει τον ισχυρό ρυθμό διάσπασης. Στα παρακάτω σχήματα παρουσιάζεται η τρίτη ροπή των πληθυσμών (Σχήμα 4.8) και ο υπερκορεσμός (Σχήμα 4.9).

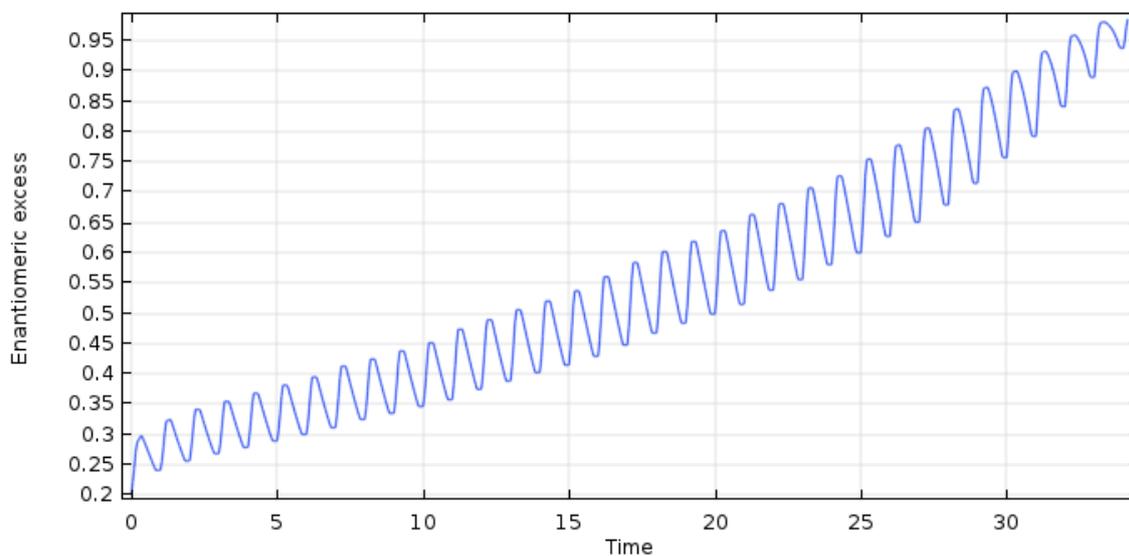


Σχήμα 4.8: Τρίτη ροπή πληθυσμών για  $k_b = 10^{-2}$ .



Σχήμα 4.9: Υπερκορεσμός συναρτήσει του χρόνου ( $k_b = 10^{-2}$ ).

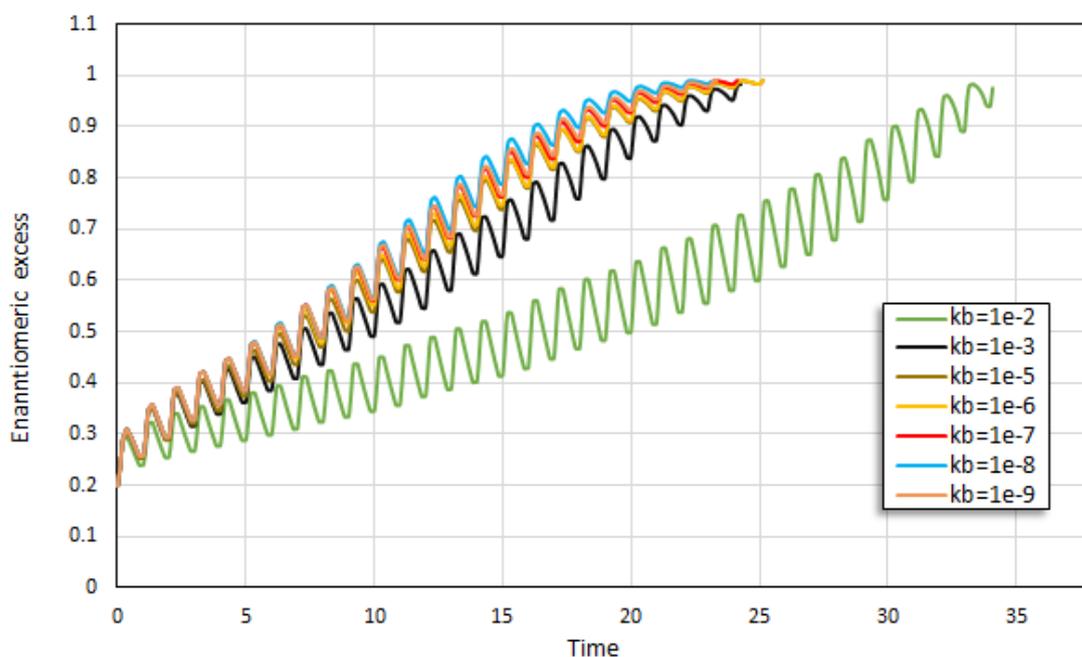
Το πλάτος της ταλάντωσης του υπερκορεσμού φαίνεται να αυξάνεται με πολύ μικρό ρυθμό αρχικά μέχρι τον αδιάστατο χρόνο 25, ενώ στην συνέχεια παρουσιάζει απότομη αύξηση. Στο παρακάτω Σχήμα 4.10 δίνεται ο βαθμός εναντιομέρειας σε συνάρτηση με τον αδιάστατο χρόνο.



Σχήμα 4.10: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου για  $k_b = 10^{-2}$ .

Προκειμένου να εξετασθεί η επίδραση του ρυθμού διάσπασης στον χρόνο που απαιτείται για την επίτευξη εναντιοκαθαρότητας, παρουσιάζεται το παρακάτω διάγραμμα (Σχήμα 4.11) ως αποτέλεσμα της ανάλυσης ευαισθησίας για τη σταθερά  $k_b$ . Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι με αλλαγή της σταθεράς  $k_b$ , δηλαδή αλλαγή του ρυθμού διάσπασης, μεταβάλλεται και η επίδραση στο εξεταζόμενο σύστημα. Αύξηση του ρυθμού διάσπασης συνεπάγεται δημιουργία μικρότερων κρυστάλλων, επομένως απαιτείται μείωση και στην μεταβλητή  $\beta_{max}$ . Εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας του προγράμματος στην επιλογή αυτής

της μεταβλητής και καθώς η βέλτιστη τιμή διαφέρει μεταξύ ήπιου και ισχυρού ρυθμού διάσπασης, στο Σχήμα 4.11 όλες οι καμπύλες είναι σχεδιασμένες για χαρακτηριστικό μήκος 7 με εξαίρεση εκείνες που αφορούν την υψηλή διάσπαση όπου το χαρακτηριστικό μήκος ισούται με 5. Παρότι αυτή η τακτική επιφέρει ορισμένα σφάλματα, όπως στην περίπτωση της  $k_b = 10^{-3}$ , συνολικά λαμβάνεται μια πιο ακριβής προσέγγιση του βαθμού εναντιομέρειας.



Σχήμα 4.11: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου για διάφορες τιμές  $k_b$ .

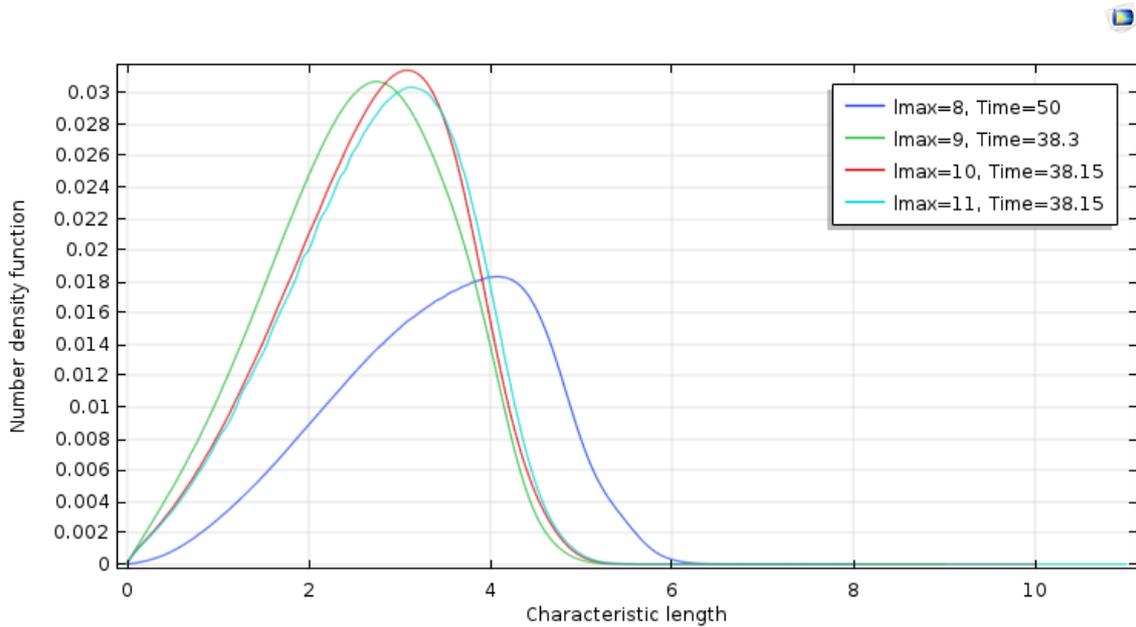
Προκύπτει ότι στην ήπια διάσπαση μικρή μεταβολή της σταθεράς  $k_b$  δεν επιφέρει σημαντικές αλλαγές στο βαθμό εναντιομέρειας και ότι η επίδρασή της στον χρόνο που απαιτείται για την εναντιοκαθαρότητα είναι αμελητέα. Αντιθέτως μεγάλοι ρυθμοί διάσπασης οδηγούν σε μεγαλύτερους χρόνους. Μάλιστα στην περίπτωση που  $k_b = 10^{-2}$  η καθυστέρηση συνοδεύεται από αλλαγή στη μορφή της καμπύλης η οποία γίνεται κυρτή. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι για πιο υψηλές τιμές  $k_b$  από αυτές που παρουσιάζονται εδώ, η επίδραση της διάσπασης είναι τόσο μεγάλη που μπορεί να αντιστρέψει την καμπύλη του βαθμού εναντιομέρειας ευνοώντας την επικράτηση του 1 εναντιομερούς έναντι του d. Η προαναφερθείσα συμπεριφορά παρότι μελετήθηκε δεν παρατίθεται στην εργασία καθώς το μοντέλο δεν είχε την επιθυμητή ακρίβεια. Επίσης στη σύγκριση που γίνεται στο Σχήμα 4.11 δεν περιλαμβάνεται ο βαθμός εναντιομέρειας για  $k_b = 10^{-4}$ , καθώς η ακρίβεια του συγκεκριμένου μοντέλου είναι υπό αμφισβήτηση.

### 4.3 Συσσωμάτωση

Το κομμάτι της συσσωμάτωσης χωρίζεται σε δύο επιμέρους σειρές προσομοιώσεων: εκείνες που αφορούν τη συσσωμάτωση σταθερού πυρήνα και εκείνες που αναφέρονται στην συσσωμάτωση πυρήνα Brown. Ο αριθμός των προσομοιώσεων που διεξήχθησαν αναφορικά με τη συσσωμάτωση Brown είναι μικρότερος εξαιτίας του μεγάλου υπολογιστικού χρόνου που απαιτείται.

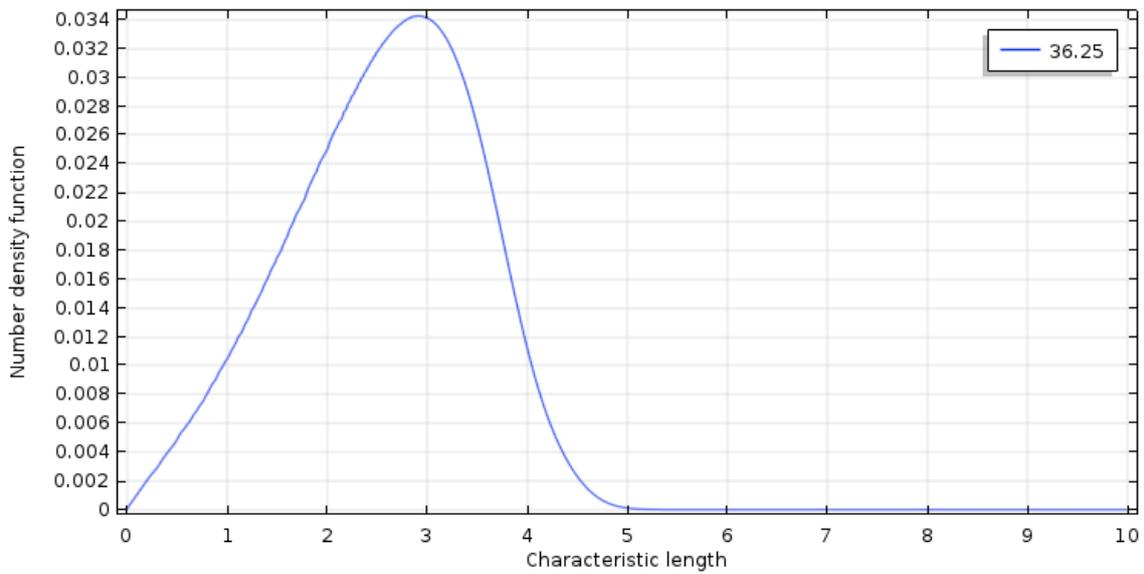
#### Σταθερός πυρήνας (Constant Kernel)

Η επιλογή της βέλτιστης τιμής  $\lambda_{max}$  βασίζεται στο Σχήμα 4.12 σύμφωνα με το οποίο ο μικρότερος χρόνος αντιστοιχεί σε  $\lambda_{max} = 10$ . Η βασική ανάλυση έγκειται σε τιμή σταθερού πυρήνα  $b_0 = 9.8179 \cdot 10^{-10}$ , όπως προέκυψε από τους υπολογισμούς για  $\lambda_{max} = 10$  (βλ.Παράρτημα Α).

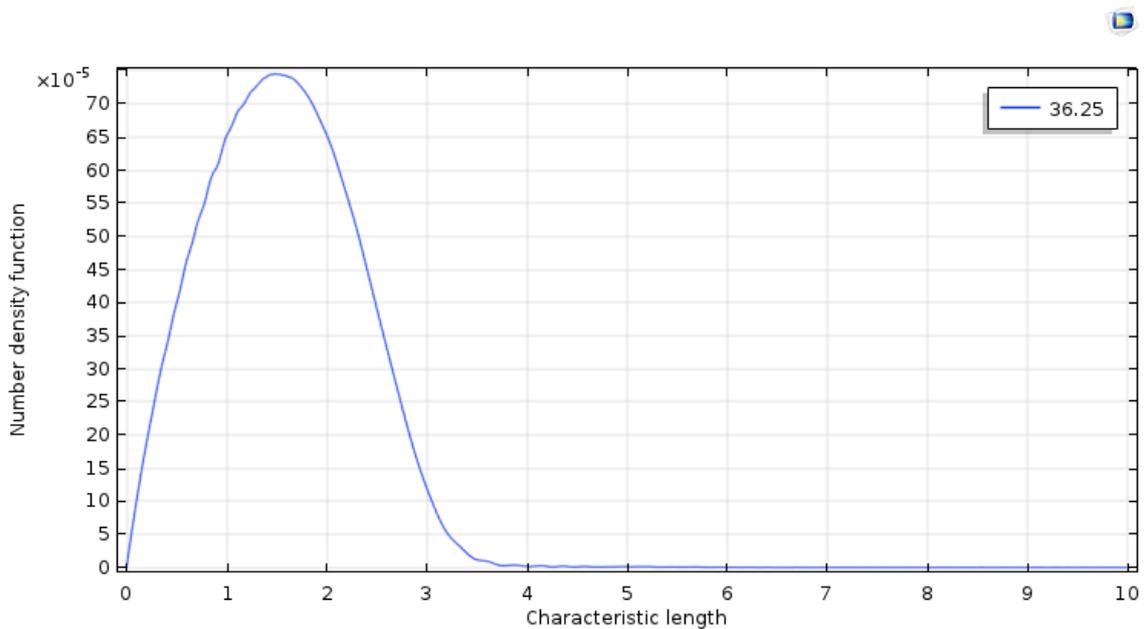


Σχήμα 4.12: Αδιάστατη κατανομή του  $d$  εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή (για  $ee = 0.99$ ) για διάφορες τιμές  $\lambda_{max}$ .

Παρακάτω παρουσιάζεται η κατανομή των εναντιομερών  $d$  και  $l$  στον τελευταίο χρόνο για  $b_0 = 9.8179 \cdot 10^{-10}$ . Παρατηρείται ότι η καμπύλη των κατανομών είναι ευρεία (σε σύγκριση με την αντίστοιχη της διάσπασης), γεγονός που υποδηλώνει την δημιουργία κρυστάλλων μεγαλύτερου μεγέθους εξαιτίας της διεργασίας της συσσωμάτωσης.



Σχήμα 4.13: Αδιάστατη κατανομή του  $d$  εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή για  $b_0 = 9.8179 \cdot 10^{-10}$ .

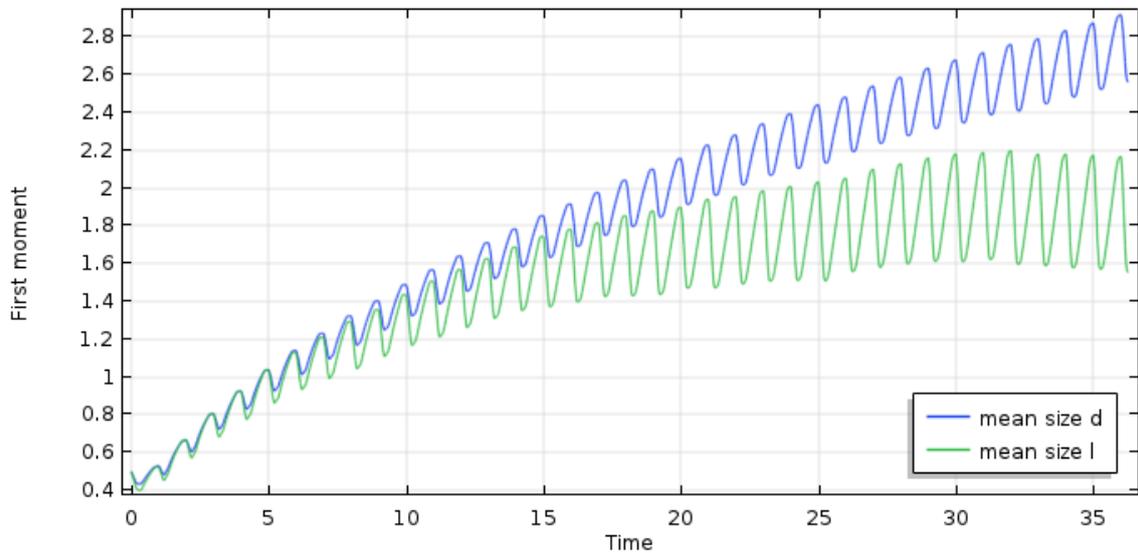


Σχήμα 4.14: Αδιάστατη κατανομή του  $l$  εναντιομερούς τη τελευταία χρονική στιγμή για  $b_0 = 9.8179 \cdot 10^{-10}$ .

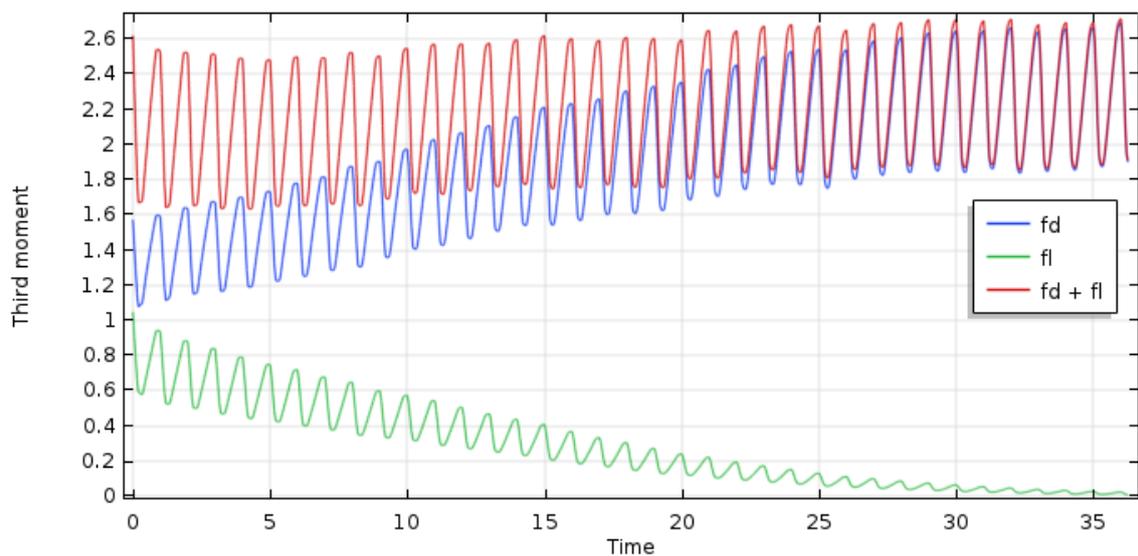
Και πάλι από το Σχήμα 4.14 είναι προφανές ότι οι κρύσταλλοι του εναντιομερούς  $l$  έχουν σχεδόν εξαφανιστεί καθώς η κλίμακα του άξονα  $y$  είναι της τάξης του  $10^{-5}$ , δηλαδή κατά πολύ μικρότερης από το  $d$  εναντιομερές.

Στη συνέχεια, δίνεται το διάγραμμα της πρώτης ροπής των εναντιομερών (Σχήμα 4.15). Υπενθυμίζεται ότι η πρώτη ροπή είναι ανάλογη της διαμέτρου των ενώσεων, έτσι είναι επόμενο με το πέρασμα του χρόνου να αυξάνεται η διάμετρος των δύο εναντιομερών με εκείνη του  $d$ , να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη άνοδο. Τελικά, το εναντιομερές  $d$  καταλήγει

να έχει μεγαλύτερη διάμετρο κρυστάλλων, δεδομένου ότι το εναντιομέρες που βρίσκεται σε περίσσεια αναμένεται να αποτελείται κατά κύριο λόγο από μεγαλύτερους κρυστάλλους. Η τρίτη ροπή για την συσσωμάτωση σταθερού πυρήνα παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.16 μέσω του οποίου επιβεβαιώνεται η διατήρηση της μάζας στο εξεταζόμενο σύστημα. Η μικρή μείωση της μάζας που παρατηρείται στους αρχικούς χρόνους πιθανόν οφείλεται σε σφάλμα στην κατανομή του  $d$  εναντιομερούς στην συγκεκριμένη περιοχή.



Σχήμα 4.15: Πρώτη ροπή πληθυσμών.

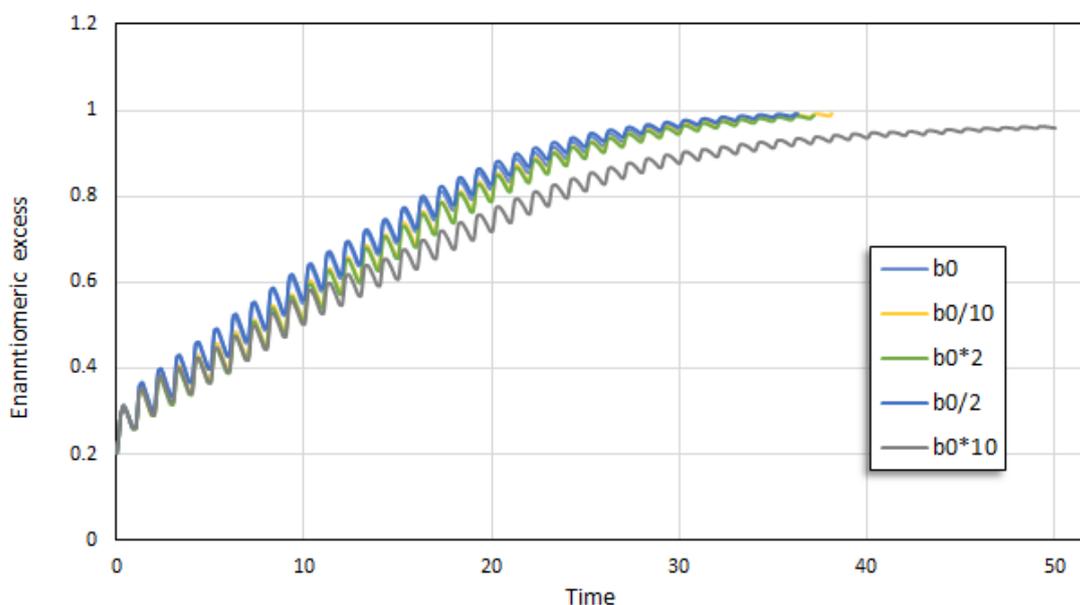


Σχήμα 4.16: Τρίτη ροπή πληθυσμών.

Ακολουθεί ανάλυση ευαισθησίας του ρυθμού συσσωμάτωσης με μεταβολή της τιμής του σταθερού πυρήνα  $b_0$ . Συγκεκριμένα εκτός από την συσσωμάτωση με  $b_0 = 9.8179 \cdot 10^{-10}$ , εξετάζεται η μείωση και η αύξηση του σταθερού πυρήνα κατά 10% και 50%. Ο βαθμός εναντιομέρειας σχεδόν ταυτίζεται σε όλο το εύρος των εξεταζόμενων τιμών σταθερού πυρήνα.

Στο Σχήμα 4.17 παρατηρείται ότι η καμπύλη του βαθμού εναντιομέρειας παρουσιάζει ένα σημείο καμψής, σε αντίθεση με το μηχανισμό της διάσπασης. Συμπεραίνεται ακόμα ότι η συσσωμάτωση με σταθερό πυρήνα δεν αποτελεί κρίσιμο μηχανισμό για την επίτευξη εναντιοκαθαρότητας, αφού οι ασυμμετρίες στο μέγεθος των δύο κρυσταλλικών πληθυσμών, που είναι απαραίτητες για την απορακεμοποίηση, εξασφαλίζονται από την επιβολή των θερμοκρασιακών κύκλων. Το παραπάνω συμπέρασμα δείχνει ότι η μέθοδος των θερμοκρασιακών κύκλων είναι πιο εύχρηστη και χρήσιμη από άλλες μεθόδους καθώς οι διεργασίες ελέγχονται εύκολα μέσω της μεταβολής της θερμοκρασίας. [22]

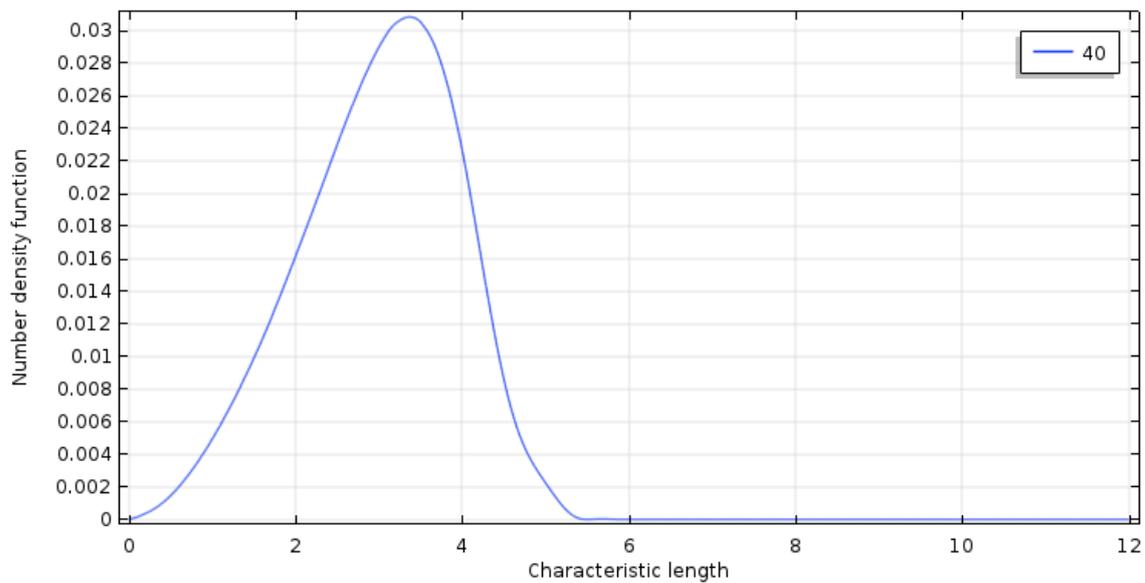
Η απόκλιση που παρατηρείται για αύξηση του ρυθμού κατά 10% οφείλεται πιθανόν σε σφάλμα που αφορά την τιμή που λαμβάνει η μεταβλητή  $\beta_{max}$ . Με την αύξηση του ρυθμού συσσωμάτωσης παράγονται ολοένα και μεγαλύτεροι κρύσταλλοι και καθώς η ακρίβεια του προγράμματος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την τιμή της μεταβλητής  $\beta_{max}$ , δημιουργούνται σφάλματα όσο μεγαλύτερη η απόκλιση των μεταβλητών  $b_0$  και  $\beta_{max}$ .



Σχήμα 4.17: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου.

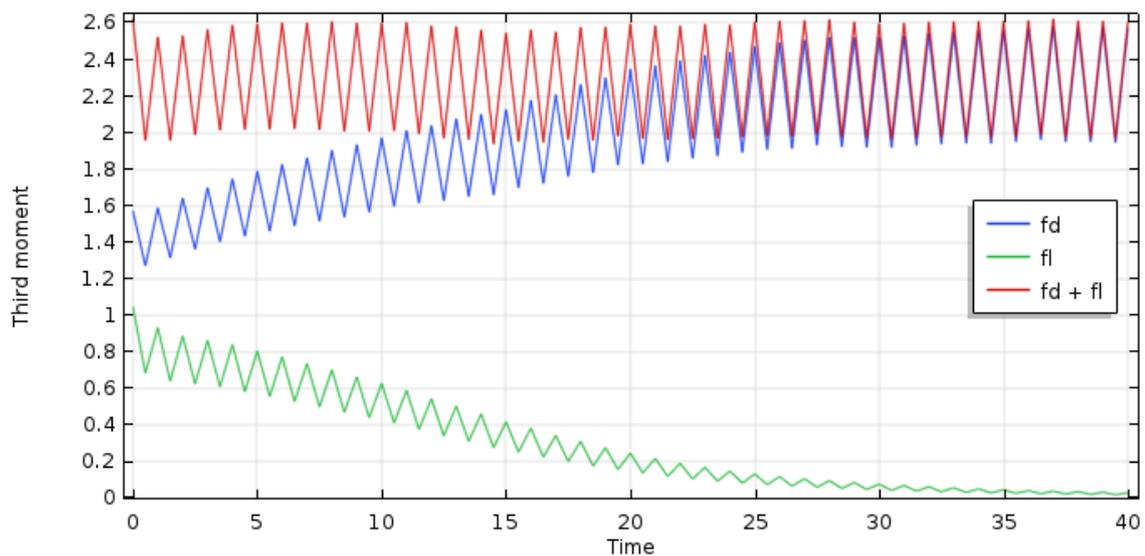
### Πυρήνας Brown (Brownian Kernel)

Για την παρούσα προσομοίωση η παράμετρος  $\beta_{max}$  λαμβάνει την τιμή 12 και κατά συνέπεια μεταβάλλεται η τιμή της σταθεράς  $b_0$  σε  $1.4137 \cdot 10^{-9}$  (βλ. Παράρτημα Α' για  $\beta_{max} = 12$ ). Οι προσομοιώσεις ρυθμίστηκαν για χρόνο μέχρι 40 με βήμα 0.5 εξαιτίας του μεγάλου υπολογιστικού χρόνου, ενώ δεν εκπληρώθηκε η συνθήκη  $ee = 1$ , δηλαδή το σύστημα δεν έφτασε στην εναντιοκαθαρότητα στο δοσμένο χρονικό διάστημα. Παρόλα αυτά όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.20 η απόδοση έχει φτάσει σε ποσοστό πάνω από 95% και παρουσιάζει μεγαλύτερη καμπή σε σύγκριση με την συσσωμάτωση σταθερού πυρήνα.



Σχήμα 4.18: Αδιάστατη κατανομή του  $d$  εναντιομερούς την αδιάστατη χρονική στιγμή 40 για  $b_0 = 1.4137 \cdot 10^{-9}$ .

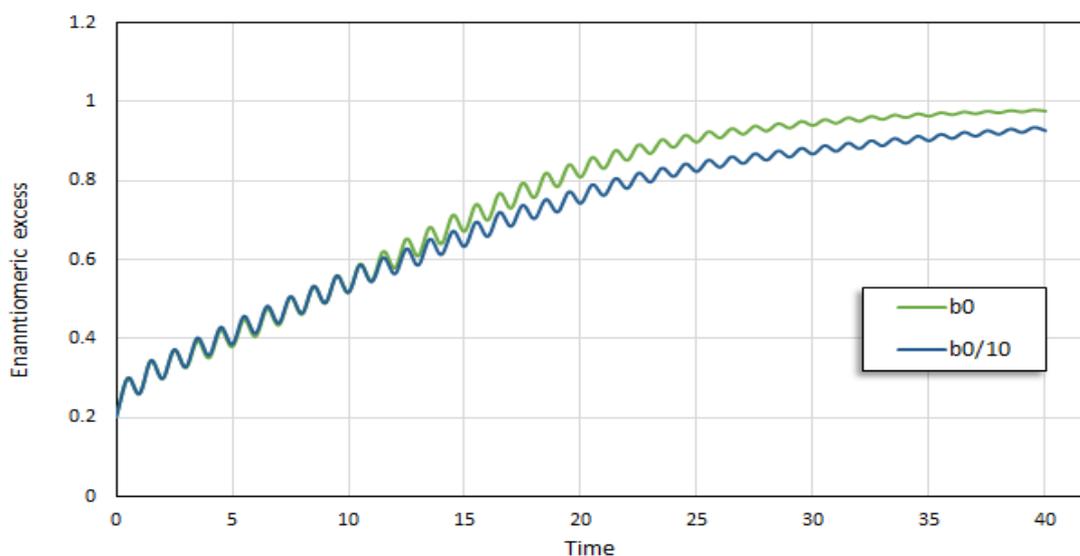
Η διατήρηση της μάζας παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.19. Οι οξείες κορυφές των ταλαντώσεων οφείλονται στο μικρότερο βήμα που εφαρμόστηκε (0.5 αντί 0.05) για την αποθήκευση των λύσεων.



Σχήμα 4.19: Τρίτη ροπή εναντιομερών.

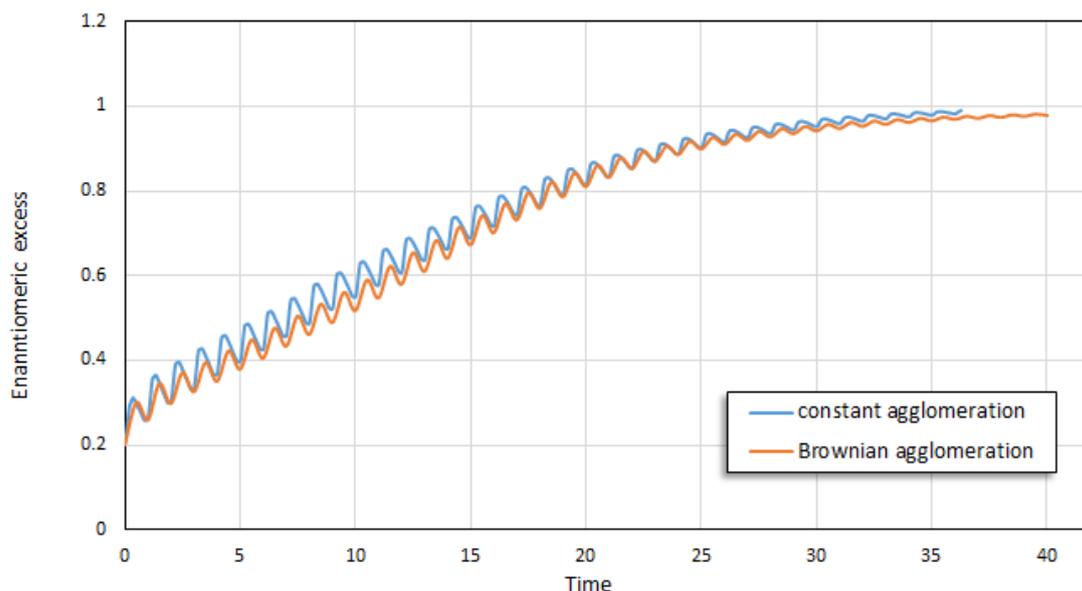
Πέραν της τιμής  $b_0$  που βρέθηκε υπολογιστικά, εφαρμόζεται ανάλυση ευαισθησίας για διαφορετική τιμή σταθερού πυρήνα και συγκεκριμένα μελετάται η μείωσή της κατά 10%. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν διαφέρουν από τα αντίστοιχα της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα και υποδηλώνουν την επίδραση του ρυθμού συσσωμάτωσης στο σύστημα. Μάλιστα φαίνεται ότι ενώ σε αρχικούς χρόνους η μεταβολή του ρυθμού συσσωμάτωσης δεν επηρεάζει το βαθμό εναντιομέρειας, σε μεταγενέστερους χρόνους οι μεγαλύτεροι ρυθμοί

οδηγούν σε ταχύτερο διαχωρισμό των εναντιομερών.



Σχήμα 4.20: Βαθμός εναντιομέρειας για διαφορετικές τιμές  $b_0$  και Brownian μηχανισμό συσσωμάτωσης.

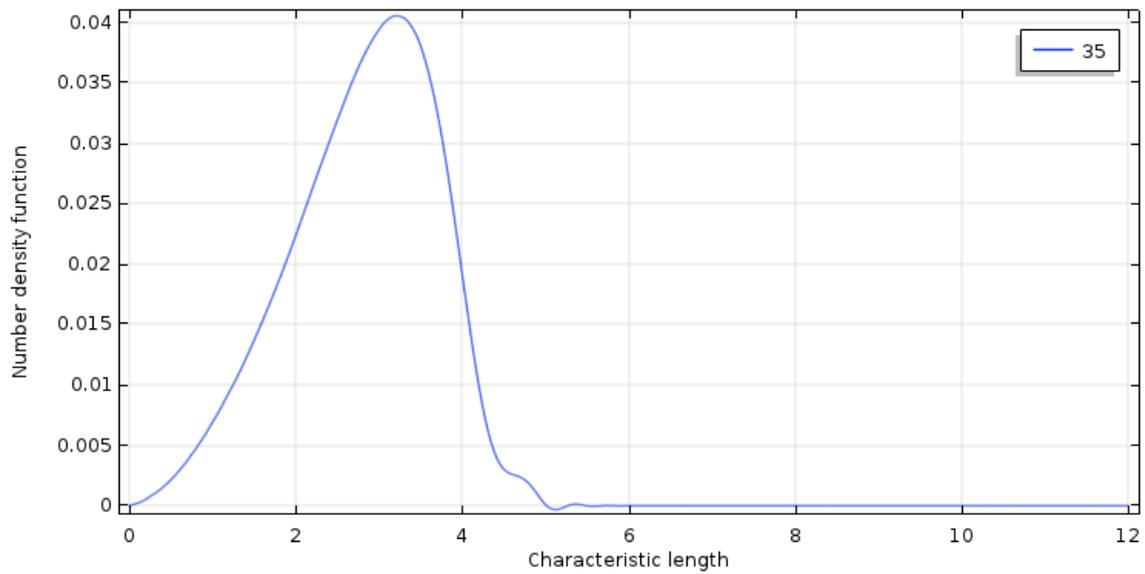
Συνοψίζοντας, η συσσωμάτωση μπορεί να προσομοιωθεί είτε μέσω σταθερού πυρήνα είτε μέσω πυρήνα Brown. Ο ρυθμός συσσωμάτωσης που εκφράζεται μέσω της σταθεράς  $b_0$  δεν επηρεάζει το βαθμό εναντιομέρειας και συνεπώς την απορακεμοποίηση για την περίπτωση του σταθερού πυρήνα. Αντιθέτως κατά την Brownian συσσωμάτωση φαίνεται να υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού και του βαθμού εναντιομέρειας, όπου μείωση του ρυθμού συνεπάγεται απομάκρυνση από την εναντιοκαθαρότητα. Επίσης σύμφωνα με το Σχήμα 4.21, για τις τυπικές τιμές  $b_0$  οι δύο καμπύλες της συσσωμάτωσης σχεδόν ταυτίζονται. Η βασικότερη διαφορά τους έγκειται στην αδυναμία της Brownian συσσωμάτωσης να φτάσει το 100% της εναντιοκαθαρότητας σε σύντομο χρονικό διάστημα.



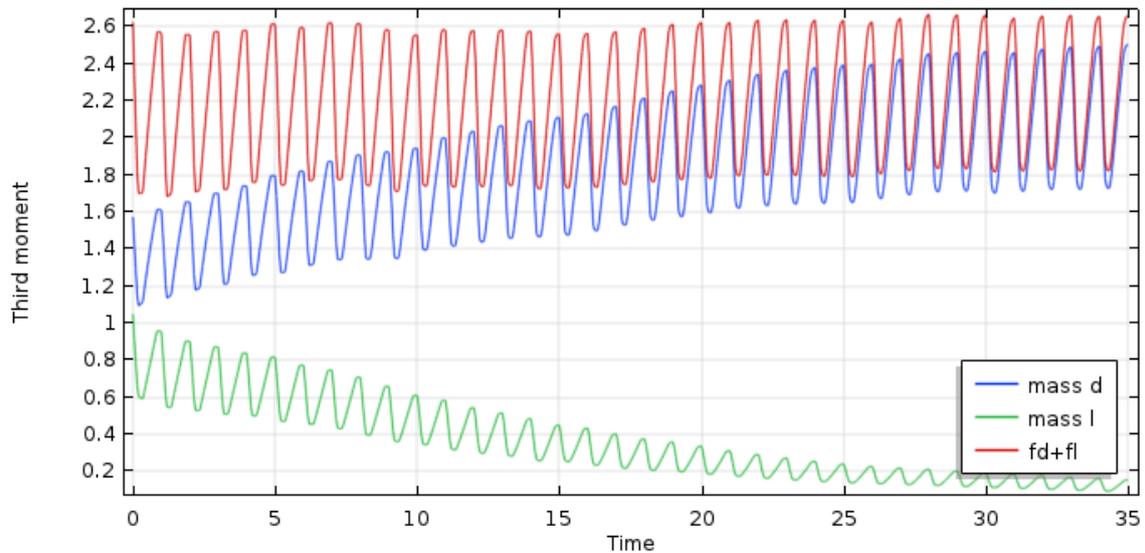
Σχήμα 4.21: Σύγκριση του βαθμού εναντιομέρειας για τους δύο μηχανισμούς συσσωμάτωσης. Υπενθυμίζεται ότι η τιμή  $b_0$  για τη συσσωμάτωση σταθερού πυρήνα είναι  $9.8179 \cdot 10^{-10}$ , ενώ για τη συσσωμάτωση τύπου Brown είναι  $1.4137 \cdot 10^{-9}$ .

#### 4.4 Συνδυασμός Διεργασιών

Στο παρόν υποκεφάλαιο μελετήθηκε το σενάριο συνύπαρξης όλων των επιμέρους διεργασιών της κρυστάλλωσης ταυτόχρονα. Δίνεται έμφαση στον βαθμό εναντιομέρειας εξαιτίας της πρακτικής σημασίας του και διαπιστώνεται αν το σύστημα επιταχύνεται ή καθυστερεί να φτάσει στην εναντιοκαθαρότητα. Επιπλέον παρουσιάζεται η κατανομή του επικρατέστερου εναντιομερούς στον τελικό χρόνο αλλά και η τρίτη ροπή. Οι προσομοιώσεις που αφορούν το συνδυασμό των διεργασιών λαμβάνουν υπόψη μόνο την περίπτωση σταθερού πυρήνα στην συσσωμάτωση και μελετώνται μόλις μέχρι το χρόνο 35 εξαιτίας της μεγάλης υπολογιστικής επιβάρυνσης. Είναι αναμενόμενο ότι μέχρι αυτή τη χρονική στιγμή δεν έχει επιτευχθεί πλήρης απορακεμοποίηση. Παρόλα αυτά ο συνδυασμός διεργασιών παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον αφού αποτελεί το ρεαλιστικότερο μοντέλο προσομοίωσης της κρυστάλλωσης.



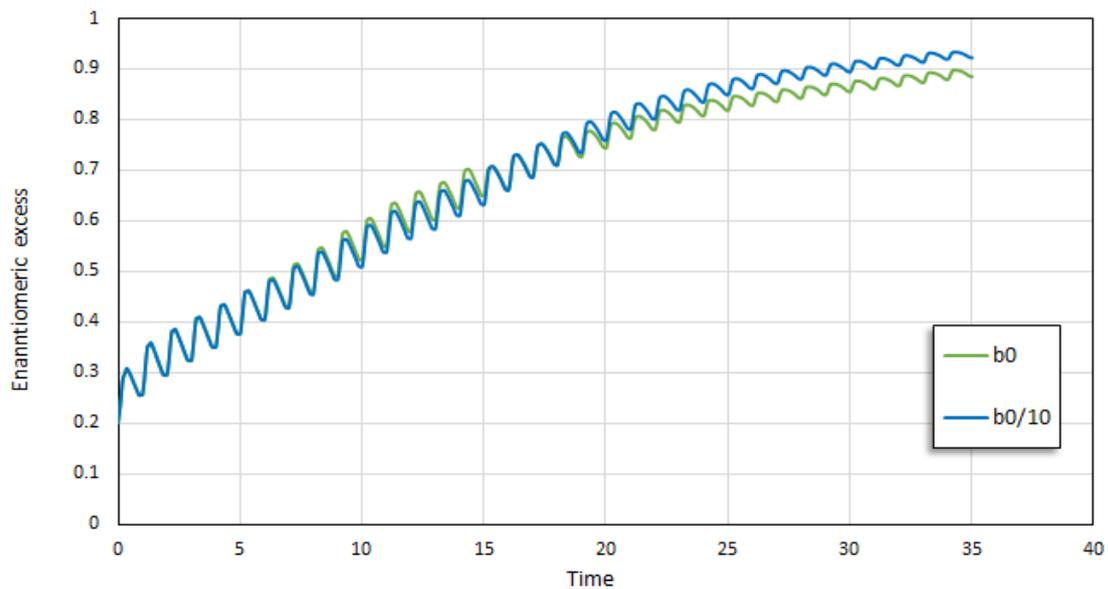
Σχήμα 4.22: Αδιάστατη κατανομή του  $d$  εναντιομερούς την αδιάστατη χρονική στιγμή 35.



Σχήμα 4.23: Τρίτη ροπή εναντιομερών.

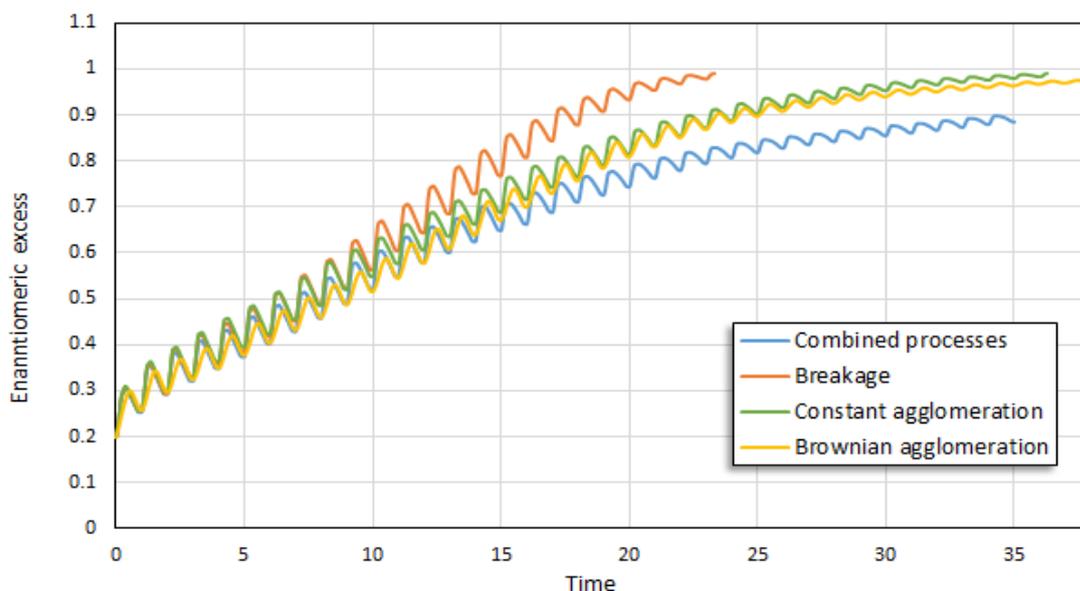
Αναφορικά με την καμπύλη κατανομής (Σχήμα 4.22), παρουσιάζει ορισμένες αστάθειες στους μεγαλύτερους χρόνους, οι οποίες αποτελούν προϊόν σφάλματος. Οι αστάθειες συσσωρεύονται στην κατανομή όταν η τιμή που ορίζει ο χρήστης για το χαρακτηριστικό μήκος είναι μικρή. Το γεγονός αυτό εξηγείται ως εξής: με το πέρασμα του χρόνου υπάρχει συνεχής παραγωγή κρυστάλλων μεγάλου μεγέθους εφόσον ευνοείται η διεργασία της συσσωμάτωσης. Η συσσωμάτωση υποβοηθάται από την διάσπαση, γιατί ο 'θάνατος' ενός κρυστάλλου οδηγεί στην 'γέννηση' ενός άλλου μεγαλύτερου (βλ. Κεφ. 2.1.2), με αποτέλεσμα να υπάρχουν μεγάλες αποκλίσεις στην τιμή του χαρακτηριστικού μήκους  $\bar{l}_{max}$  σε μικρό χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό απαιτείται η εξέταση του μηχανισμού της κρυστάλλωσης υπό συνθήκες μικρότερου ρυθμού συσσωμάτωσης, οπότε πραγματοποιείται ανάλυση ευαισθησίας με μεταβολή της μεταβλητής  $b_0$ . Σύμφωνα με το Σχήμα 4.24 μείωση στο

ρυθμό συσσωμάτωσης οδηγεί ταχύτερα στην εναντιοκαθαρότητα.



Σχήμα 4.24: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου για διαφορετικές τιμές  $b_0$ .

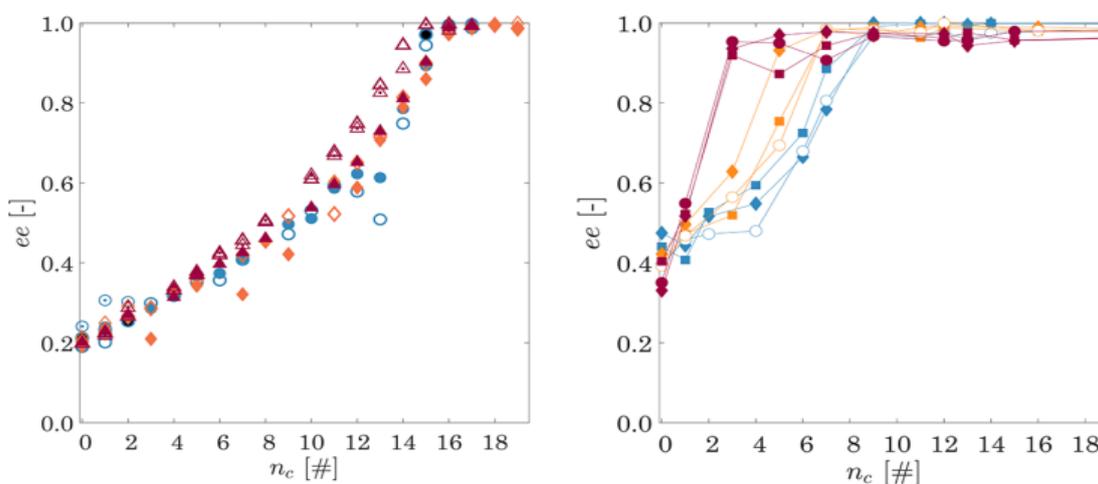
Στο Σχήμα 4.25 παρουσιάζεται ο βαθμός εναντιομέρειας των διεργασιών της διάσπασης, της συσσωμάτωσης και του συνδυασμού αυτών. Όπως είναι φανερό η εναντιοκαθαρότητα επιτυγχάνεται ταχύτερα στην περίπτωση που υφίσταται μόνο διάσπαση στο εξεταζόμενο σύστημα. Η ύπαρξη συσσωμάτωσης (οποιοδήποτε είδους) καθυστερεί την απορακεμοποίηση ενώ στην περίπτωση συνύπαρξης των διεργασιών δεν επιτυγχάνεται πλήρης απορακεμοποίηση στον χρόνο που εξετάζεται και η απόδοση φτάνει οριακά το 90% (βλ. Σχήμα 4.24). Το παραπάνω είναι λογικό εφόσον η διάσπαση υποβοηθά την συσσωμάτωση και τη δημιουργία μεγαλύτερων κρυστάλλων οδηγώντας σε μεγάλες καθυστερήσεις του χρόνου. Όσον αφορά το συνδυασμό των διεργασιών και σύμφωνα με το Σχήμα 4.24, ο χρόνος που απαιτείται προκειμένου η απόδοση να μεγιστοποιηθεί, μπορεί να μειωθεί με περιορισμό της συσσωμάτωσης.



Σχήμα 4.25: Σύγκριση του βαθμού εναντιομέρειας της διάσπασης, της συσσωμάτωσης και του συνδυασμού αυτών.

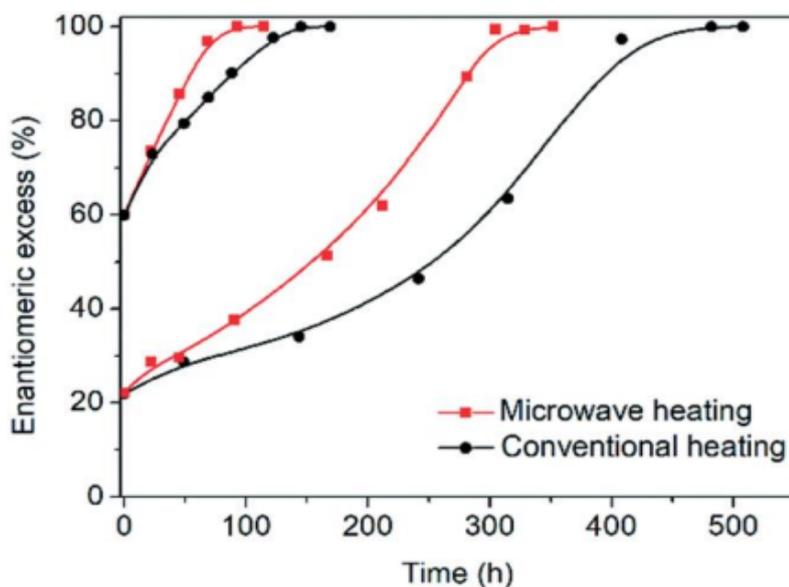
#### 4.5 Πειραματικές εκτιμήσεις

Το παρόν υποκεφάλαιο εξετάζει τη συμβατότητα του μοντέλου με τα υπάρχοντα πειραματικά δεδομένα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα πειραματικής μελέτης της απορακεμοποίησης μέσω θερμοκρασιακών κύκλων αποτελεί η πρόσφατη έρευνα για τις χειρόμορφες ενώσεις CPG και tLEU. [25] Στο κάτωθι Σχήμα 4.26 παρουσιάζεται η εξέλιξη του βαθμού εναντιομέρειας συναρτήσει του αριθμού των θερμοκρασιακών κύκλων για το CPG (αριστερά) και το tLEU (δεξιά) για διαφορετικές τιμές ελάχιστης θερμοκρασίας. Τα διαφορετικά χρώματα υποδεικνύουν τις διαφορές στις ελάχιστες θερμοκρασίες, ενώ τα διαφορετικά σχήματα ίδιου χρώματος αντιστοιχούν σε επαναλήψεις του πειράματος κάτω από τις ίδιες συνθήκες.



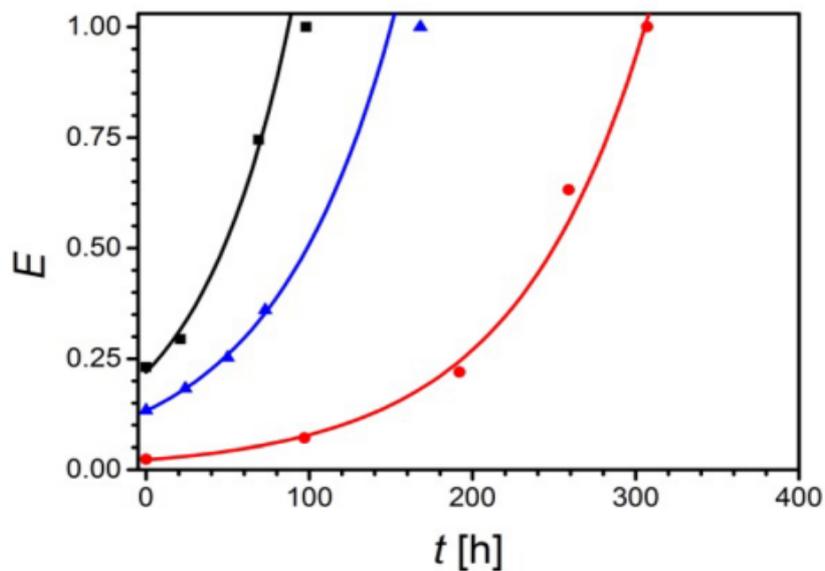
Σχήμα 4.26: Βαθμός εναντιομέρειας των ενώσεων CPG (αριστερά) και tLEU (δεξιά) για διάφορες θερμοκρασίες σε συνάρτηση με τον αριθμό των θερμοκρασιακών κύκλων  $n_c$ . [25]

Επίσης έχει μελετηθεί η επιβολή θερμοκρασιακών κύκλων μέσω συμβατικής θέρμανσης και μικροκυμάτων για την απορακεμοποίηση του γλουταμινικού οξέος και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται παρακάτω. Το Σχήμα 4.27 απεικονίζει την μεταβολή στον βαθμό εναντιομέρειας για δύο διαφορετικούς αρχικούς βαθμούς εναντιομέρειας ( $ee_0$ ) και με κόκκινη γραμμή απεικονίζεται η θέρμανση με μικροκύματα, ενώ με μαύρη γραμμή η συμβατική θέρμανση. [26] Φαίνεται ότι ο μηχανισμός με τον οποίο μεταφέρεται θερμότητα επηρεάζει σημαντικά τη χρονική εξέλιξη του φαινομένου ειδικά για χαμηλές τιμές  $ee_0$  και ενδεχομένως να πρέπει να ενσωματωθεί στο μοντέλο.



Σχήμα 4.27: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου (σε ώρες) για την απορακεμοποίηση γλουταμινικού οξέος με μικροκύματα. [26]

Τέλος παρατίθενται τα αποτελέσματα της μελέτης για την απορακεμοποίηση της φαινυλαλανίνης (PHE) μέσω επιβολής θερμοκρασιακών κύκλων. Συγκεκριμένα, η απορακεμοποίηση πραγματοποιείται με διαχωρισμό του σχηματιζόμενου αλατιού φαινυλαλανίνης - 2,5-ξυλενοσουλφονικό οξύ (2,5-xylenesulfonic acid, XSA). Το Σχήμα 4.28 δείχνει την εξέλιξη του βαθμού εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου για διαφορετικές αρχικές συστάσεις του μίγματος φαινυλαλανίνη:οξύ (που επηρεάζουν τον αρχικό βαθμό εναντιομέρειας  $ee_0$ ). Η αρχική ποσότητα της φαινυλαλανίνης στο μίγμα είναι μικρότερη στο πείραμα που απεικονίζεται με κόκκινη γραμμή (PHE:XSA=1.31:1), μεγαλύτερη σε εκείνο που αντιστοιχεί στη μπλε γραμμή (PHE:XSA=1.44:1) και μέγιστη στο πείραμα που απεικονίζεται με μαύρη γραμμή (PHE:XSA=1.45:1). [27] Παρατηρείται ότι όσο μικρότερη είναι η αρχική ποσότητα του επικρατέστερου εναντιομερούς, τόσο περισσότερος χρόνος απαιτείται για την επίτευξη εναντιοκαθαρότητας.



Σχήμα 4.28: Βαθμός εναντιομέρειας συναρτήσει του χρόνου (σε ώρες) για την απορακεμοποίηση φαινυλαλανίνης μέσω θερμοκρασιακών κύκλων. Με κόκκινο υποδεικνύεται το πείραμα 1 κατά το οποίο ισχύει PHE:XSA=1.31:1, με μπλε το πείραμα 2 όπου PHE:XSA=1.44:1 και με μαύρο το πείραμα 3 όπου PHE:XSA=1.45:1. [27]

Σημειώνεται ότι οι διαφορές που παρουσιάζει το μοντέλο σε σχέση με τα πειραματικά δεδομένα οφείλονται κατά κύριο λόγο στις τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται. Η πλειοψηφία των παραμέτρων έχουν ληφθεί από τη σχετική βιβλιογραφία (βλ. Παράρτημα Α), όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εύρεση των βέλτιστων τιμών.

## Κεφάλαιο 5

### Συμπεράσματα και προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάστηκε η επίδραση διαφόρων διεργασιών της κρυστάλλωσης κατά την απορακεμοποίηση μίγματος εναντιομερών με σκοπό την ταχύτερη επίτευξη εναντιοκαθαρότητας. Χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό περιβάλλον COM-SOL Multiphysics για την επίλυση συστήματος διαφορικών εξισώσεων που προσομοιώνουν την συμπεριφορά των μηχανισμών της ανάπτυξης/διαλυτοποίησης, διάσπασης και συσσωμάτωσης καθώς επίσης αναπτύχθηκε μοντέλο για το συνδυασμό των παραπάνω. Τα αποτελέσματα που παρατίθενται στο Κεφάλαιο 4 παρουσιάζουν ικανοποιητική ακρίβεια με βάση τις υπάρχουσες θεωρητικές και πειραματικές έρευνες και τα συμπεράσματα που εξαγονται συνοψίζονται παρακάτω.

#### 5.1 Συμπεράσματα

Μελετώντας απομονωμένα τη διεργασία της διάσπασης προέκυψε ότι η απορακεμοποίηση επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το ρυθμό διάσπασης, που εκφράζεται μέσω της σταθεράς  $k_b$ . Ειδικότερα η ήπια διάσπαση, η οποία χαρακτηρίζεται από μικρές τιμές  $k_b$ , συμβάλλει στη μείωση του χρόνου που απαιτείται για την επίτευξη εναντιοκαθαρότητας. Παράλληλα οι διαφορετικοί ρυθμοί διάσπασης για ήπια φθορά δεν παρουσιάζουν αποκλίσεις στον βαθμό εναντιομέρειας. Η ισχυρή διάσπαση φαίνεται να δημιουργεί μεγάλες καθυστερήσεις στην εναντιοκαθαρότητα. Επίσης αντίθετα με ό,τι ισχύει στην ήπια διάσπαση, κάθε μικρή αύξηση στο ρυθμό επιφέρει σημαντικές αλλαγές στην καμπύλη του βαθμού εναντιομέρειας. Μάλιστα για πολύ υψηλούς ρυθμούς διάσπασης έχει παρατηρηθεί ότι αντιστρέφεται η πορεία της απορακεμοποίησης ευνοώντας το εναντιομέρες που αρχικά καταστρεφόταν.

Όσον αφορά τη συσσωμάτωση, φαίνεται ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο περιπτώσεων που εξετάζονται (συσσωμάτωση σταθερού πυρήνα και πυρήνα Brown) καθώς επιτυγχάνεται υψηλή απόδοση καθαρότητας σε παρεμφερείς χρόνους. Η πιο αξιοσημείωτη διαφορά είναι ότι η συσσωμάτωση πυρήνα Brown, δεν μπορεί να φτάσει απόδοση 100% στον υπό μελέτη χρόνο. Ειδικότερα, ο ρυθμός της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα δεν επηρεάζει την εξέλιξη της απορακεμοποίησης αφού με αλλαγή της σταθεράς  $b_0$  δεν μεταβάλλεται ο βαθμός εναντιομέρειας. Στην υπόθεση συσσωμάτωσης πυρήνα Brown φαίνεται ότι μείωση του ρυθμού επιφέρει μείωση και στην απόδοση του συστήματος.

Το πιο ρεαλιστικό αλλά και πιο απαιτητικό μοντέλο είναι εκείνο που συμπεριλαμβάνει όλες τις υπό εξέταση διεργασίες. Η προσομοίωση εκτός από χρονοβόρα (με υπολογιστικό χρόνο περίπου μία μέρα), ήταν και η λιγότερο αποδοτική καθώς ο βαθμός εναντιομέρειας

έφτασε μόλις το 90% στο χρόνο που υποβλήθηκε. Με την υπόθεση ότι για το χαμηλό ποσοστό εναντιοκαθαρότητας ευθύνεται η διεργασία της συσσωμάτωσης, αφού παράγει συνεχώς καινούργιους κρυστάλλους με χρήση εκείνων που προέρχονται από τη διάσπαση, μελετήθηκε η μείωση του ρυθμού της. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πράγματι με μείωση της επίδρασης της συσσωμάτωσης στο σύστημα, επιτυγχάνεται ταχύτερη εναντιοκαθαρότητα.

Η ακρίβεια των αποτελεσμάτων θεωρείται ικανοποιητική και συμβαδίζει με τα διαθέσιμα θεωρητικά και πειραματικά δεδομένα. Αναφορικά με την απόδοση, παρότι σε ορισμένες περιπτώσεις το σύστημα δεν φτάνει στην πλήρη απορακεμοποίηση (συσσωμάτωση τύπου Brown), σε όλες τις διεργασίες παρατηρείται βαθμός εναντιομέρειας μεγαλύτερος του 90%.

Τέλος η παράμετρος  $\beta_{max}$ , η οποία αποτελεί το χαρακτηριστικό μέγεθος των κρυστάλλων, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το μοντέλο, ειδικά όταν εξετάζονται ταυτόχρονα όλες οι διεργασίες. Αυτό συμβαίνει γιατί με το πέρασμα του χρόνου υπάρχει ολοένα και μεγαλύτερη παραγωγή κρυστάλλων μεγάλου μεγέθους άρα αύξηση της μέγιστης διαμέτρου. Είναι λοιπόν απαραίτητη η εύρεση της βέλτιστης τιμής  $\beta_{max}$  για κάθε σύστημα.

## 5.2 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Προκειμένου το μοντέλο να καταστεί χρηστικό απαιτείται η περαιτέρω μείωση του υπολογιστικού χρόνου. Η διάσπαση, η συσσωμάτωση πυρήνα Brown αλλά και ο συνδυασμός διεργασιών αποτελούν τις πιο χρονοβόρες διεργασίες, ενώ ιδανικά ο χρόνος κάθε προσομοίωσης θα πρέπει να κυμαίνεται από μισή μέχρι μία ώρα. Πέρα από το χρόνο, απαιτείται και βελτίωση της απόδοσης σε ορισμένες προσομοιώσεις. Υπενθυμίζεται ότι για τη συσσωμάτωση πυρήνα Brown και το συνδυασμό διεργασιών δεν επιτυγχάνεται πλήρης απορακεμοποίηση. Στο πλαίσιο αυτό είναι σκόπιμη η χρήση πειραματικών δεδομένων και η προσαρμογή τους στο υπάρχον μοντέλο αλλά και η εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων, ώστε το μοντέλο να καταστεί ακόμα ρεαλιστικότερο.

Οι δυσκολίες που συναντήθηκαν στην πορεία της εργασίας δεν επέτρεψαν την εκτενή μελέτη του συνδυασμού των διεργασιών της κρυστάλλωσης. Σημαντική είναι η εύρεση των υπόλοιπων παραμέτρων που μπορούν να επηρεάσουν τη συγκεκριμένη προσομοίωση αλλά και η διερεύνηση της συμπεριφοράς του συστήματος στην περίπτωση που αντί για σταθερό πυρήνα συσσωμάτωσης θεωρηθεί μηχανισμός συσσωμάτωσης πυρήνα Brown. Επίσης, πρέπει να διερευνηθεί ο τρόπος με τον οποίο επιδρά η διάσπαση (πέραν της συσσωμάτωσης) στο σύστημα αυτό με ανάλυση ευαισθησίας στη σταθερά  $k_b$ .

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η επίδραση του ρυθμού διάσπασης για ακόμη μεγαλύτερες τιμές  $k_b$ . Παρότι είναι γνωστό μέχρι τώρα ότι πολύ υψηλοί ρυθμοί διάσπασης μπορεί να προκαλέσουν ακόμα και αντιστροφή της πορείας του βαθμού εναντιοκαθαρότητας με ενίσχυση του 1 εναντιομερούς, αναμένεται η απόδειξη αυτού σε προσομοίωση υψηλής ακρίβειας. Τέλος, το μοντέλο μπορεί να εμπλουτισθεί από την εισαγωγή επιπλέον διεργασιών όπως είναι η δευτερογενής πυρήνωση, για μια πιο ολοκληρωμένη προσομοίωση.

## Βιβλιογραφία

- [1] Yu, L. & Reutzel-Edens, S.M. (2003) *CRYSTALLIZATION|Basic Principles. Encyclopedia of Food Science and Nutrition*. USA: Elsevier Science Ltd, 1697-1702.
- [2] Mullin, J. W. (2001) *CRYSTALLIZATION*. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann.
- [3] Myerson, A. S. (2002) *Handbook of Industrial Crystallization*. 2nd ed. USA: Butterworth-Heinemann.
- [4] Kramer, H. J. M. & van Rosmalen, G. M. (2000). *CRYSTALLIZATION. Encyclopedia of Separation Science*. Netherlands: Academic Press, 64–84.
- [5] Xiouras, C., Fytopoulos, A. A., Ter Horst, J. H., Boudouvis, A. G., Van Gerven, T., & Stefanidis, G. D. (2018). *Particle Breakage Kinetics and Mechanisms in Attrition-Enhanced Deracemization*. *Crystal Growth & Design*.
- [6] Iggländ, M., Mazzotti, M. (2011) *A Population Balance Model for Chiral Resolution via Viedma Ripening*. *Crystal Growth & Design*.
- [7] Iggländ, M., Mazzotti, M. (2013) *Solid state deracemisation through growth, dissolution and solution-phase racemisation*. *Crystal Growth & Design*.
- [8] Tazzini, N. (2020) *Isomerism, organic chemistry*. Tuscany Diet.
- [9] Fabirkiewicz, A. M. & Stowell, J. C. (2016) *Intermediate Organic Chemistry*. 3rd ed. John Wiley & Sons.
- [10] Lorenz, H., & Seidel-Morgenstern, A. (2014). *Processes To Separate Enantiomers*. *Angewandte Chemie International Edition*.
- [11] Intaraboonrod, K., Lerdwiriyanupap, T., Hoquante, M., Coquerel, G. & Flood, A., E. (2020) *Temperature cycle induced deracemization*. *Mendeleev Communications*.
- [12] Breveglieri, F., Maggioni, G. M. & Mazzotti, M. (2018) *Deracemization of NMPA via Temperature Cycles*. *Crystal Growth & Design*.
- [13] Ροϊνός, Η. *Υπολογιστική Διερεύνηση της Υποβοηθούμενης με Επιβολή Θερμοκρασιακών Κύκλων Απορακεμοποίησης*. Αθήνα: Ε.Μ.Π.
- [14] Nguyen, L. A., He, H., Pham-Huy, C. (2006) *Chiral Drugs: An Overview*. *International Journal of Medical Science*.
- [15] Oketani, R., Hoquante, M., Brandel, C., Cardinael, P. and Coquerel G. (2006) *Practical role of racemization rates in deracemization kinetics and process productivities*. *Crystal Growth & Design*.
- [16] Klein, D. (2015) *Οργανική χημεία (Πρώτος Τόμος)*. [Organic Chemistry]. Utopia.

- [17] Lee, A. Y., & Myerson, A. S. (2006). *Particle Engineering: Fundamentals of Particle Formation and Crystal Growth*. MRS Bulletin.
- [18] Solsvik, J. & Jakobsen, H. A. (2014) *The Foundation of the Population Balance Equation: A Review*. Journal of Dispersion Science and Technology.
- [19] Ramkrishna, D. (2000) *Population Balances: Theory and applications to Particulate Systems in Engineering*. Academic Press.
- [20] Bodak, B., Maggioni, G. M., Mazzotti, M. (2019) *Effect of Initial Conditions on Solid-State Deracemization via Temperature Cycles: A Model-Based Study*. Crystal Growth & Design.
- [21] Falola, A., Borrisova, A., Zhong Wang, X. (2013) *Extended method of moment for general population balance models including size dependent growth rate, aggregation and breakage kernels*. Computers and Chemical Engineering.
- [22] Bodak, B., Maggioni, G. M., Mazzotti, M. (2018) *Population-Based Mathematical Model of Solid-State Deracemization via Temperature Cycles*. Crystal Growth & Design.
- [23] Σταυρουλάκης, Γ., Σταυρουλάκη, Μ., Μαραντόβα, Α. (2015) *Υπολογιστική Μηχανική. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών*.
- [24] Μπουντουβής, Α. (1992) *Υπολογιστική Ανάλυση με τη Μέθοδο των Πεπερασμένων στοιχείων*. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο.
- [25] Breveglieri, F., Baglai, I., Leeman, M., Noordin, W. L., Kelogg, R. M. & Mazzotti, M. (2020) *Performance Analysis and Model-Free of Deracemization via Temperature Cycles*. OPRD.
- [26] Cameli, F., Xiouras, C. & Stefanidis G. D. (2018) *Intensified deracemization via rapid microwave-assisted temperature cycling*. CrystEngComm.
- [27] Li, W. W., Spix, L., de Reus, S. C. A., Meekes, H., Kramer, H. J. M., Vlieg, E., & ter Horst, J. H. (2016) *Deracemization of a Racemic Compound via Its Conglomerate-Forming Salt Using Temperature Cycling*. Crystal Growth & Design.
- [28] Coquerel, G. (2015) *Advances in Organic Crystal Chemistry: Comprehensive Reviews*. Springer.
- [29] Dahlquist, G., & Bjorck, Ak. (2003) *Numerical methods*. Mineola, NY: Dover Publications.
- [30] Fytopoulos, A. A., Xiouras, C., Kavousanakis, M. E., Van Gerven, T., Boudouvis, A. G., & Stefanidis, G. D. (2018) *A Population Balance Model for Temperature Cycling-Enhanced Deracemization*. Crystal Growth & Design.
- [31] Hounslow, M.J., Ryall, R. L., & Marshall, V. R. (1988) *Adiscretized population balance for nucleation, growth, and aggregation*. AIChE Journal, 34(11), 1821-1832.
- [32] Kumar, J. (2006) *Numerical approximations of population balance equations in particulate systems*. PhD, OvG University.
- [33] Lin, G., You, Q., Cheng, J. (2011) *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*. Wiley, Hoboken.

- [34] Lindenberg, C., Schöll, J., Vicum, L., Mazzotti, M., & Brozio, J. (2008). *l-Glutamic Acid Precipitation: Agglomeration Effects*. Crystal Growth & Design.
- [35] Maggioni, G. M., Fernández-Ronco, M. P., van der Meijden, M. W., Kellogg, R. M., & Mazzotti, M. (2018) *Solid state deracemisation of two imine-derivatives of phenylglycine derivatives via high-pressure homogenisation and temperature cycles*. CrystEngComm
- [36] Murakami, H. (2006) *From Racemates to Single Enantiomers - Chiral Synthetic Drugs over the last 20 Years*. Novel Optical Resolution Technologies.
- [37] Noorduyn, W. L., van Enkevort, W. J. P., Meekes, H., Kaptein, B., Kellogg, R. M., Tully, J. C., . . . Vlieg, E. (2010). *The Driving Mechanism Behind Attrition-Enhanced Deracemization*. Angewandte Chemie International Edition.
- [38] Palmans, A. R. A. (2017). *Deracemisations under kinetic and thermodynamic control*. Molecular Systems Design & Engineering.
- [39] Paul, E. L., Tung, H.-H., & Midler, M. (2005) *Organic crystallization processes*. Powder Technology.
- [40] Pratsinis, S. E. (1988) *Simultaneous nucleation condensation, and coagulation in aerosol reactors*. Journal of Colloid and Interface Science, 124(2).
- [41] Zhu, Z., Dorao, C. A., & Jakobsen, H. A. (2008) *A least-squares method with direct minimization for the solution of the breakage-coalescence population balance equation*. Mathematics and Computers in Simulation, 79(3).

## Παράρτημα Α΄

### Παράμετροι μοντέλου

Η πλειοψηφία των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν και οι οποίες παρουσιάζονται στον επόμενο Πίνακα, έχουν ληφθεί από τη σχετική βιβλιογραφία (βλ. [22], [20], [13]). Η σταθερά  $b_0$  η οποία αποτελεί παράμετρο της συσσωμάτωσης, αφορά το σταθερό πυρήνα (constant kernel) και η τιμή της αντιστοιχεί στο εμβαδόν της καμπύλης που σχηματίζει ο πυρήνας συσσωμάτωσης  $A_i$ . Σύμφωνα με τους Bodak, Maggioni και Mazzotti [20], ο πυρήνας συσσωμάτωσης  $A_i$  παίρνει την μορφή:  $A_i(L_a, L_b) = \beta(L_a, L_b) \frac{\alpha_{0,i}}{1 + \alpha_{1,i} L_m^2(L_a, L_b)}$ ,

όπου  $\beta(L_a, L_b) = \left(\frac{L_a + L_b}{2}\right)^3$  και  $L_m^2(L_a, L_b) = \frac{(L_a + L_b)^2}{L_a^2 + L_b^2 - L_a L_b}$  και το εμβαδόν του βρίσκεται με ολοκλήρωση της σχέσης στο μέγιστο χαρακτηριστικό μήκος  $\hat{l}_{max}$ . Έτσι, τιμή του σταθερού πυρήνα (που χρησιμοποιείται και στη συσσωμάτωση Brown) εξαρτάται από την παράμετρο  $\hat{l}_{max}$ , που αποτελεί βαθμό ελευθερίας του συστήματος. Οι τιμές των  $k_b$ ,  $\hat{l}_{max}$  και  $b_0$  που αναφέρονται παρακάτω είναι ενδεικτικές και μεταβάλλονται ανάλογα την προσομοίωση.

Στην Εικόνα Α΄.1 παρουσιάζονται οι μεταβλητές όπως ακριβώς εισήχθησαν στο μοντέλο.

Name	Expression	Unit	Description
m	comp1.intop1(x^3*(fd + fl))	m <sup>4</sup>	total mass
m0	comp1.intop1(x^3*(fd0(x) + fl0(x)))		initial total mass
ee_in	comp1.intop1(x^3*(fd0(x) - fl0(x)))/comp1.intop1(x^3*(fd0(x) + fl0(x)))		initial enantiomeric excess computed analytically
ee	comp1.intop1(x^3*(fd - fl))/comp1.intop1(x^3*(fd + fl))		enantiomeric excess
md	comp1.intop1(x^3*fd)	m <sup>4</sup>	mass d
md0	comp1.intop1(x^3*fd0(x))		initial mass d
md_t	comp1.intop1(x^3*fdt)	m <sup>4</sup> /s	time derivative of mass d
ml	comp1.intop1(x^3*fl)	m <sup>4</sup>	mass l
ml0	comp1.intop1(x^3*fl0(x))		initial mass l
ml_t	comp1.intop1(x^3*flt)	m <sup>4</sup> /s	time derivative of mass l
ld	comp1.intop1(x*fd)/comp1.intop1(fd)	m	mean size d
ll	comp1.intop1(x*fl)/comp1.intop1(fl)	m	mean size l
b2d	comp2.genext2(bkds)		breakage term 2 d
b2l	comp2.genext2(bkls)		breakage term 2 l
b1d	comp2.genext3(bkds)		breakage term 1 d
b1l	comp2.genext3(bkls)		breakage term 1 l
a1d	comp3.genext5(aggbid)		agglomeration birth term 1 d
a1l	comp3.genext5(aggbil)		agglomeration birth term 1 l
a2d	comp4.genext6(aggded)		agglomeration death term 1 d
a2l	comp4.genext6(aggdel)		agglomeration death term 1 l

Σχήμα Α΄.1: Μεταβλητές μοντέλου - Αναπαράσταση από COMSOL.

Πίνακας Α.1: Τιμές των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο και σύντομη περιγραφή τους.

Όνομα	Τιμή/ Έκφραση	Περιγραφή	Μονάδες μέτρησης
$a_0$	$3.5e - 05$	Τριχοειδές μήκος	K m
$b_0$	$1.4137e - 09$	Παράμετρος σταθερού πυρήνα (constant kernel)	$m^3 s^{-1}$
dens	1300	Πυκνότητα κρυστάλλου	$kg m^{-3}$
$ee_0$	0.20	Αρχικός βαθμός εναντιομέρειας	-
$E_d$	12000	Ενέργεια ενεργοποίησης διαλυτοποίησης	$kJ kmol^{-1}$
$E_g$	12000	Ενέργεια ενεργοποίησης ανάπτυξης	$kJ kmol^{-1}$
$E_r$	75000	Ενέργεια ενεργοποίησης ρακεμοποίησης	$kJ kmol^{-1}$
$k_b$	0.01	Παράμετρος ρυθμού διάσπασης	$s^{-1}$
$k_{bg}$	$k_b \cdot t_r$	Παράμετρος ρυθμού διάσπασης	-
$k_d$	$200e - 06$	Προεκθετική σταθερά διαλυτοποίησης	$m s^{-1}$
$k_g$	$100e - 06$	Προεκθετική σταθερά ανάπτυξης	$m s^{-1}$
$k_{r0}$	1e11	Προεκθετική σταθερά ρακεμοποίησης	$s^{-1}$
$k_v$	$\pi/6$	Σταθερά όγκου (volume shape factor)	-
$\bar{n}_d^0$	0.5	Αρχικό μέσο μέγεθος του πληθυσμού d	-
$\bar{n}_l^0$	0.5	Αρχικό μέσο μέγεθος του πληθυσμού l	-
$\bar{n}_{max}$	10	Μέγιστο αδιάστατο χαρακτηριστικό μήκος	-
$L_r$	$100e - 06$	Χαρακτηριστικό μέγεθος κρυστάλλου	m
$\mu_{d,3}^0$	0.062806	Παράμετρος αρχικής κατανομής του πληθυσμού d	-
$\mu_{l,3}^0$	$\mu_{d,3}^0 / ratio$	Παράμετρος αρχικής κατανομής του πληθυσμού l	-
q	2	Παράμετρος αναλογίας μεγέθους σωματιδίων (daughter ditribution)	-
$q_0$	400	Παράμετρος συγκέντρωσης στην υγρή φάση	$g g^{-1}$
$q_1$	2500	Παράμετρος συγκέντρωσης στην υγρή φάση	K
R	8.314	Παγκόσμια σταθερά των αερίων	$kJ K^{-1} kmol^{-1}$
ratio	1.5	Λόγος των $\mu_{d,3}^0 / \mu_{l,3}^0$	-
scale	1e4	Βοηθητική παράμετρος αρχικής κατανομής	-
$\sigma_d^0$	0.025	Αρχική τυπική απόκλιση του πληθυσμού d	-
$\sigma_l^0$	0.025	Αρχική τυπική απόκλιση του πληθυσμού l	-
$t_1$	600	Χρόνος λήξης πρώτου σταδίου του θερμοκρασιακού κύκλου	s
$t_2$	$t_1 + 600$	Χρόνος λήξης δεύτερου σταδίου του θερμοκρασιακού κύκλου	s
$t_3$	$t_2 + 1800$	Χρόνος λήξης τρίτου σταδίου του θερμοκρασιακού κύκλου	s
$t_4$	$t_3 + 600$	Χρόνος λήξης τέταρτου σταδίου του θερμοκρασιακού κύκλου	s
$T_{max}$	308	Μέγιστη θερμοκρασία	K
$T_{min}$	298	Ελάχιστη θερμοκρασία	K
$t_r$	3600	Διάρκεια ενός θερμοκρασιακού κύκλου	s
$T_r$	273	Θερμοκρασία αναφοράς	K

## Παράρτημα Β΄

### Υπολογισμός των ολοκληρωμάτων

Προκειμένου να υπολογιστούν οι όροι της διάσπασης και της συσσωμάτωσης που περιέχουν ολοκληρώματα, πραγματοποιείται η επίλυση τους σε χωρίο 2D και προβολή της λύσης σε χωρίο 1D, όπως αναφέρεται και στο Κεφάλαιο 3. Οι όροι προς επίλυση είναι οι εξής:

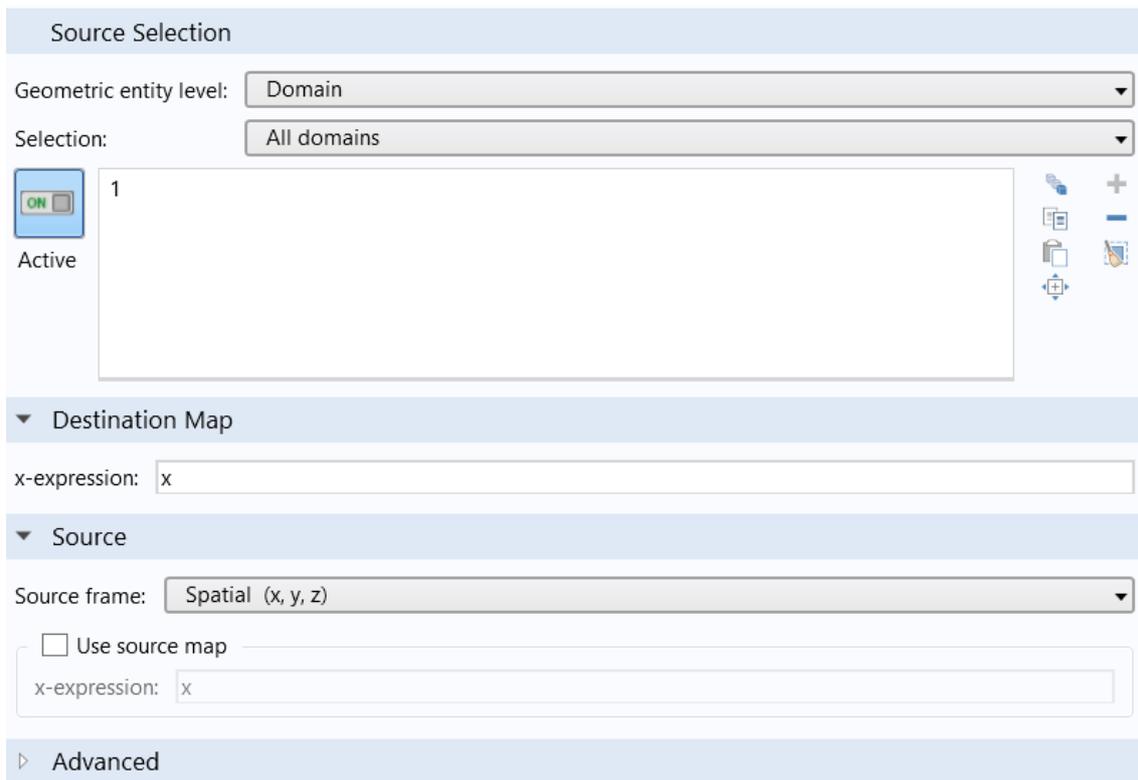
Διάσπαση:  $bk_i = K_{bg} \left( \int_{\bar{\rho}}^{\infty} \tilde{f}_i(\epsilon, \tau) \epsilon g(\bar{\rho}, \epsilon) d\epsilon \right)$  και

Συσσωμάτωση:

Όρος γέννησης:  $aggbi = \int_0^{\bar{\rho}} \frac{\tilde{A}_i(y, \sqrt[3]{\bar{\rho}^3 - y^3})}{(\bar{\rho}^3 - y^3)^{2/3}} \tilde{f}_i(y, \tau) \tilde{f}_i(\sqrt[3]{\bar{\rho}^3 - y^3}, \tau) dy,$

Όρος θανάτου:  $aggde = \int_0^{\infty} \tilde{A}_i(\bar{\rho}, y) \tilde{f}_i(y, \tau) dy.$

Η συνάρτηση  $f_i$  (κατανομή των εναντιομερών) εξαρτάται μόνο από μία μεταβλητή, οπότε ορίζεται στο χωρίο 1D. Για τη μεταφορά της στο 2D χωρίο γίνεται χρήση του τελεστή 'General Extrusion' με τον οποίο η  $f_i(x)$  μετατρέπεται σε  $f_i(x, y)$ . Συγκεκριμένα, για την διάσπαση το διδιάστατο χωρίο είναι ένα τετράγωνο πλευράς  $\bar{\rho}_{max}$ , ενώ οι μεταβλητές  $\bar{\rho}$  και  $\epsilon$  αντιστοιχούν στις μεταβλητές  $y$  και  $x$  του 2D χωρίου. Για την συσσωμάτωση, οι όροι γέννησης και θανάτου αντιμετωπίζονται διαφορετικά χάριν εξοικονόμησης υπολογιστικού χρόνου. Έτσι για την γέννηση και το θάνατο σωματιδίων στο χωρίο 2D χρησιμοποιείται τρίγωνο και τετράγωνο αντίστοιχα. Η μεταβλητή  $\bar{\rho}$  αντιστοιχεί στην  $y$ , ενώ η  $y$  του μοντέλου αντιστοιχεί στην  $x$  του περιβάλλοντος COMSOL. Όπως φαίνεται και παρακάτω (Σχήμα Β΄.1) η μεταβλητή  $x$  του 2D χωρίου λαμβάνει τις τιμές  $x$  του 1D χωρίου ενώ η μεταβλητή  $y$  λαμβάνει την τιμή 0.



Σχήμα Β'.1: Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή της συνάρτησης  $f_i(x)$  από το χωρίο 1D στο 2D.

Στην συσσωμάτωση εκτός από τη  $f_i(x)$  πρέπει να μεταφερθεί στο χωρίο 2D και η συνάρτηση  $f_i(\sqrt[3]{y^3 - x^3})$ . Τότε η μεταβλητή  $x$  του 2D χωρίου λαμβάνει τις τιμές  $abs(y^3 - x^3)^{1/3} \cdot step1(y-x)$  του 1D χωρίου, όπου με  $step1$  ορίζεται η βηματική συνάρτηση και η μεταβλητή  $y$  λαμβάνει την τιμή 0, όπως φαίνεται και στο Σχήμα Β'.2.

**Source Selection**

Geometric entity level: Domain

Selection: Manual

1  
Active

**Destination Map**

x-expression:  $\text{abs}(y^3-x^3)^{(1/3)}*\text{step1}(y-x)$

**Source**

Source frame: Spatial (x, y, z)

Use source map

x-expression: x

**Advanced**

Σχήμα Β'.2: Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή της συνάρτησης  $f_i(\sqrt[3]{\hat{r}^3 - y^3})$  από το χωρίο 1D στο 2D.

Οι εξισώσεις προς επίλυση και συγκεκριμένα ο όρος πηγής για κάθε διεργασία παρουσιάζεται αναλυτικά παρακάτω:

Συσσωμάτωση - Σταθερός πυρήνας (Constant Kernel)

Όρος γέννησης:  $\frac{b_0}{|y^3 - x^3|^{2/3}} \text{comp1.genext1}(f_i) \text{comp1.genext4}(f_i)$

**Source Term**

f  $b_0/\text{abs}(y^3-x^3)^{(2/3)}*\text{comp1.genext1}(fd)*\text{comp1.genext4}(fd)$  1/m<sup>2</sup>

Σχήμα Β'.3: Μορφή του όρου γέννησης σωματιδίων της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα για το εναντιομερές  $d$ .

Όρος θανάτου:  $b_0 \text{comp1.genext1}(f_i)$

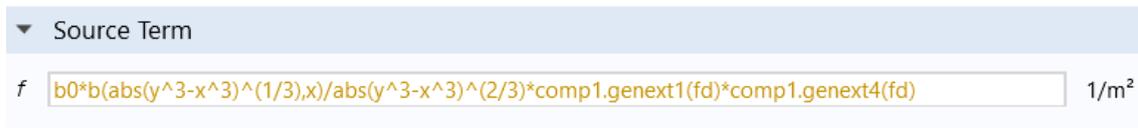
**Source Term**

f  $b_0*\text{comp1.genext1}(fd)$  1/m<sup>2</sup>

Σχήμα Β'.4: Μορφή του όρου θανάτου σωματιδίων της συσσωμάτωσης σταθερού πυρήνα για το εναντιομερές  $d$

### Συσσωμάτωση - Πυρήνας Brown (Brownian Kernel)

Όρος γέννησης:  $b_0 \frac{b(|y^3 - x^3|^{1/3}, x)}{|y^3 - x^3|^{2/3}} \text{comp1.genext1}(f_i) \text{comp1.genext4}(f_i)$

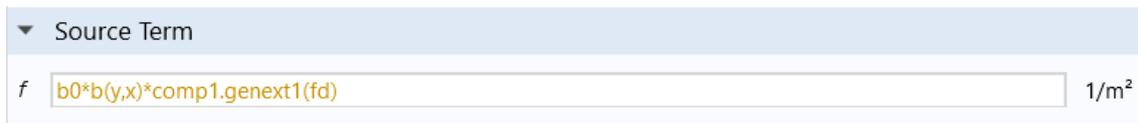


Source Term

f  1/m<sup>2</sup>

Σχήμα Β.5: Μορφή του όρου γέννησης σωματιδίων της συσσωμάτωσης πυρήνα Brown για το εναντιομερές  $d$ .

Όρος θανάτου:  $b_0 b(y, x) \text{comp1.genext1}(f_i)$

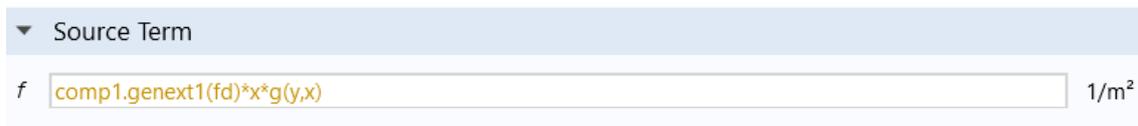


Source Term

f  1/m<sup>2</sup>

Σχήμα Β.6: Μορφή του όρου θανάτου σωματιδίων της συσσωμάτωσης πυρήνα Brown για το εναντιομερές  $d$ .

Διάσπαση:  $\text{comp1.genext1}(f_i) x g(y, x)$

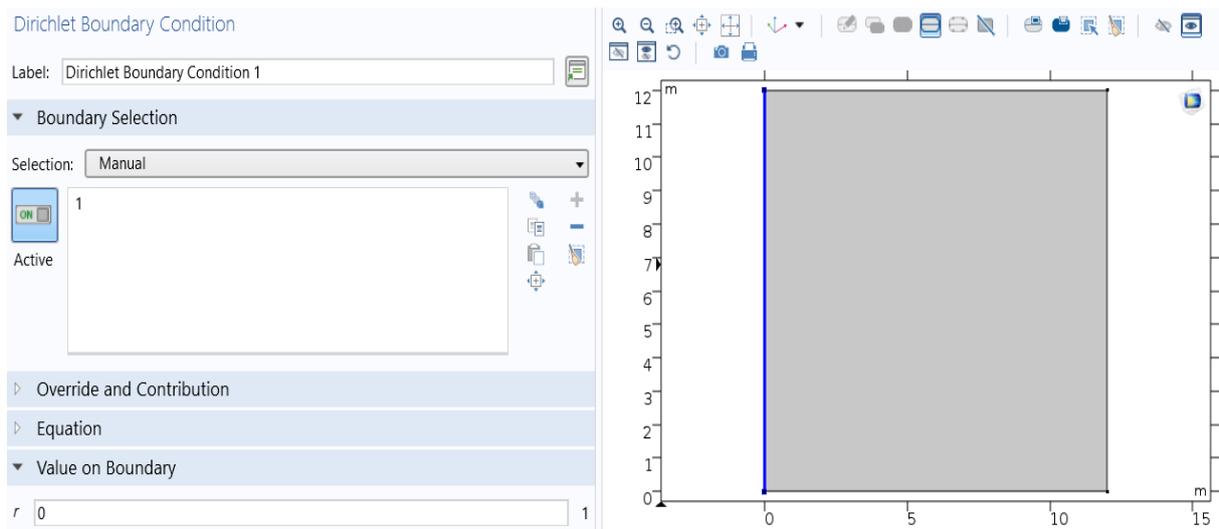


Source Term

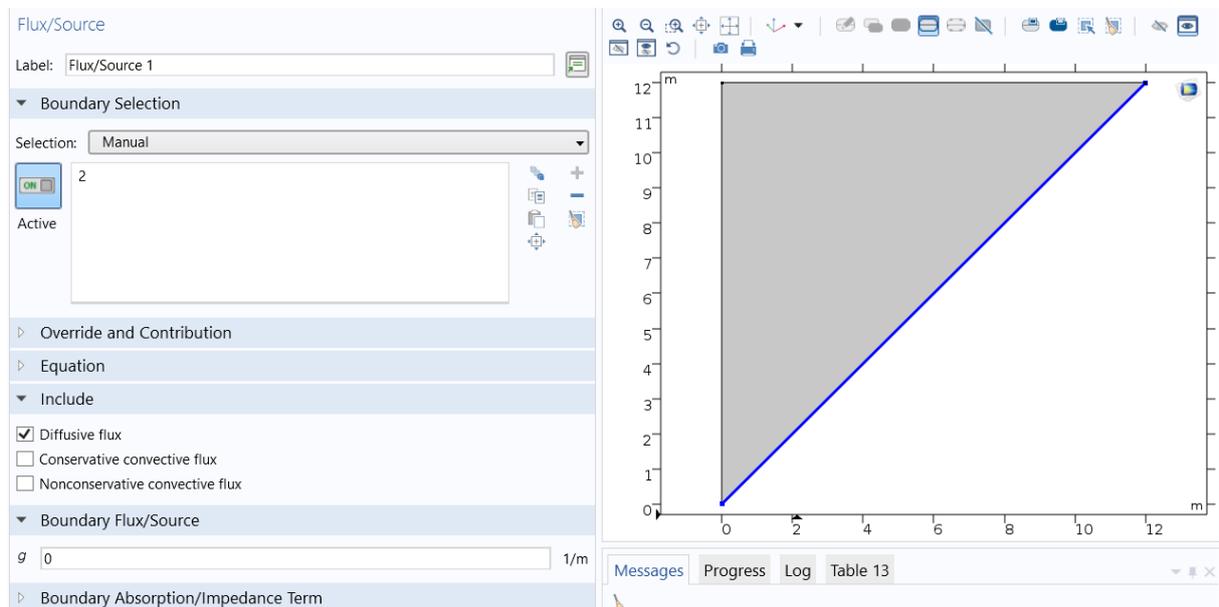
f  1/m<sup>2</sup>

Σχήμα Β.7: Μορφή του όρου της διάσπασης για το εναντιομερές  $d$ .

Όσον αφορά τις συνοριακές συνθήκες, η συνθήκη Dirichlet εφαρμόζεται στο αριστερό άκρο των τετραγώνων και του τριγώνου και φαίνεται στο παρακάτω Σχήμα Β.8. Στο δεξιό άκρο εφαρμόζεται η ειδική συνθήκη του 'COMSOL': Flux/Source (Σχήμα Β.9), ενώ στα υπόλοιπα άκρα εφαρμόζεται η συνθήκη Neumann. Η αρχική συνθήκη επιλέγεται αυτόματα από το λογισμικό και είναι ίση με μηδέν.

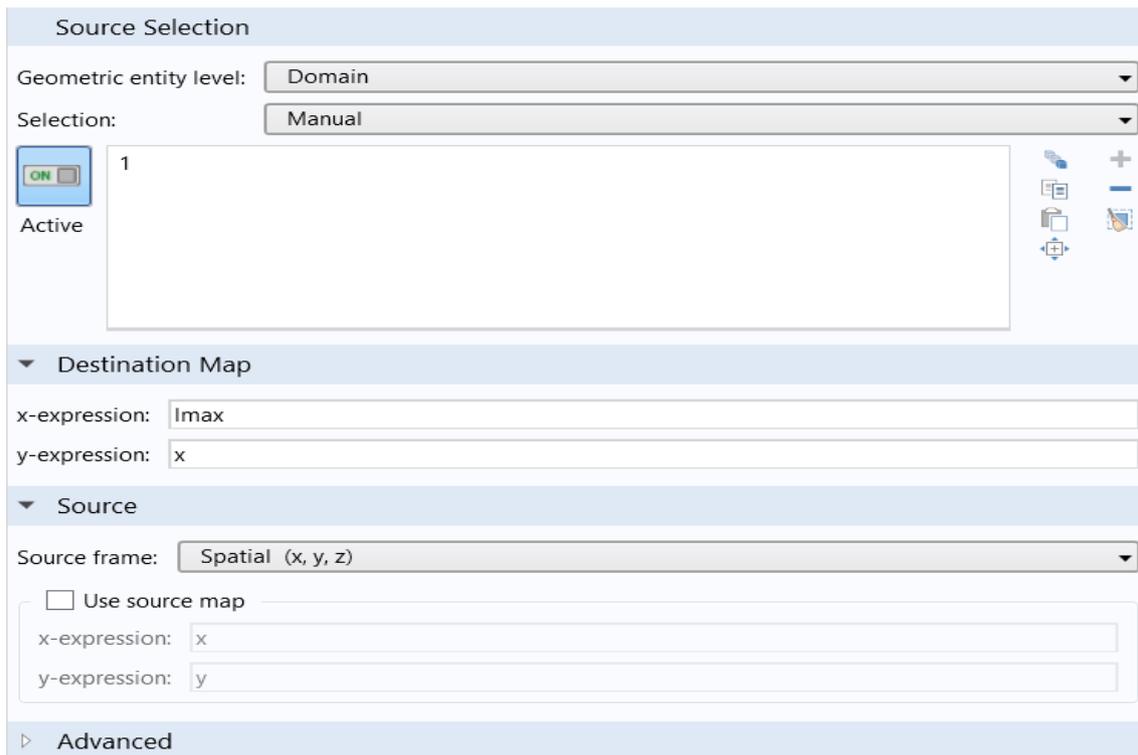


Σχήμα Β'.8: Συνθήκη Dirichlet για στο αριστερό άκρο ( $\beta = 0$ ).



Σχήμα Β'.9: Συνθήκη Flux/Source που εφαρμόζεται για τον όρο γέννησης στη συσσωμάτωση.

Η προβολή των λύσεων στο χωρίο 1D γίνεται και πάλι με χρήση του τελεστή 'General Extrusion'. Παρότι η διάσπαση στο χωρίο 2D δεν χωρίζεται σε δύο όρους (όπως η συσσωμάτωση), απαιτεί την δημιουργία δύο προβολών στο 1D (σύμφωνα με την εξίσωση 3.31). Έτσι ο πρώτος όρος της διάσπασης και ο όρος θανάτου της συσσωμάτωσης έχουν τα ίδια άκρα ολοκλήρωσης και για την προβολή τους στο 1D το  $y$  λαμβάνει την τιμή  $x$  (αφού η λύση βρίσκεται στη διαγώνιο  $y = x$ ), ενώ το  $x$  λαμβάνει την τιμή  $\beta_{max}$  η οποία αντιστοιχεί στο άνω άκρο του ολοκληρώματος.



Σχήμα Β.10: Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή από το χωρίο 2D στο 1D ( $x = h_{max}$ ).

Σε συμφωνία με τα παραπάνω, ο δεύτερος όρος της διάσπασης και ο όρος γέννησης της συσσωμάτωσης έχουν τα ίδια άκρα ολοκλήρωσης και για την προβολή τους στο 1D το  $y$  λαμβάνει την τιμή  $x$ , ενώ το  $x$  λαμβάνει επίσης την τιμή  $x$  που αντιστοιχεί στο άνω άκρο του ολοκληρώματος.

**Source Selection**

Geometric entity level: Domain

Selection: Manual

ON

1

Active

▼ Destination Map

x-expression:

y-expression:

▼ Source

Source frame: Spatial (x, y, z)

Use source map

x-expression:

y-expression:

▶ Advanced

Σχήμα Β'.11: Χρήση του τελεστή General Extrusion για προβολή από το χωρίο 2D στο 1D ( $x = x$ ).

Τέλος, οι μεταβλητές που υπολογίζονται φαίνονται στο παρακάτω Σχήμα Β'.12, ενώ οι εκφράσεις όπως έχουν εισαχθεί στο πρόγραμμα βρίσκονται στο Σχήμα 3.3.

b1d	comp2.genext3(bkds)		breakage term 1 d
b2d	comp2.genext2(bkds)		breakage term 2 d
b1l	comp2.genext3(bkls)		breakage term 1 l
b2l	comp2.genext2(bkls)		breakage term 2 l
a1d	comp3.genext5(aggbid)		agglomeration birth term 1 d
a1l	comp3.genext5(aggbil)		agglomeration birth term 1 l
a2d	comp4.genext6(aggded)		agglomeration death term 1 d
a2l	comp4.genext6(aggdel)		agglomeration death term 1 l

Σχήμα Β'.12: Μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για προβολή από το χωρίο 2D στο 1D.