

Dezvoltarea de strategii de control avansat și optimizare pentru procese din industria farmaceutica prin integrarea conceptelor de digital twin și machine learning

Lucari publicate:

1. Nascu, Ioana, N. A. Diangelakis, Yan-Shu Huang and Zoltan K. Nagy, 'Multiparametric Model Predictive Control Strategies for a Rotary Tablet Press in Pharmaceutical Industry', IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics; 2023;.
2. Nascu, Ioana, N. A. Diangelakis, Mircea Susca, Vlad Mihaly and Zoltan K. Nagy 'Advanced Model Predictive Control Strategies for Continuous Manufacturing Processes', 34nd European Symposium on Computer Aided Process Engineering; Computer Aided Chemical Engineering.

Introducere

Fabricile de produse farmaceutice sunt compuse din procese complexe și trebuie să funcționeze în conformitate cu constrângeri operaționale, având specificații foarte stricte pentru calitatea produsului. În plus, acestea au de-a face cu procese foarte integrate și complexe, cu incertitudinea procesului/modelului, cu obiective de producție care sunt, de obicei, variabile și cu variabilitatea materiei prime [1-4]. În mod tradițional, procesele de producție farmaceutică funcționează pe loturi, ceea ce înseamnă că produsul farmaceutic final este obținut prin trecerea unei cantități prestabilite de materie primă prin diferite operații unitare. Controlul calității se realizează printr-o abordare de calitate prin testare (QbT), ceea ce înseamnă că atributele calității produsului medicamentos sunt testate în etapa finală de procesare a fiecărui lot.

Datorită nevoii de profitabilitate, de sustenabilitate îmbunătățită, de fiabilitate, de soluții inteligente orientate către o populație mai mică de pacienți, precum și datorită progreselor tehnologice moderne de producție, producția continuă, ce reprezintă un proces mai rapid și mai eficient, a început să înlocuiască producția farmaceutică discontinuă în industria farmaceutică.[5-7]. Acest lucru va duce, de asemenea, la o schimbare către calitatea prin control (QbC), care constă în proiectarea și operarea unui sistem robust de fabricație prin utilizarea unui sistem activ de control al procesului bazat pe robustețea proiectului de proces, conducând astfel la o fabricație inteligentă. [2].

Aceast proiect pune bazele unor strategii de control predictiv bazat pe modele (MPC) ca și control multiparametric predictiv bazat pe modele (mp-MPC) de ultimă generație pentru controlul calității prin control (QbC) pentru un proces de fabricare a tabletelor. În primul rând, se determină un model al procesului, care este validat și calibrat cu ajutorul datelor

reale de la o instalație pilot. Modelul este utilizat în continuare pentru a proiecta MPC-uri avansate care sunt robuste, în special în cazul incertitudinii, împotriva întârzierilor variabile, cu o bună respingere a perturbațiilor și care pot încorpora în mod explicit constrângeri. Strategiile de control predictiv al modelului sunt, de asemenea, avantajoase față de controlul tradițional proporțional-integral-derivat (PID). deoarece sunt capabile să gestioneze în mod eficient constrângerile, interacțiunile dintre bucle și sistemele de control care nu sunt pătrate, care pot fi întâlnite în fabricarea produselor farmaceutice solide. forme farmaceutice farmaceutice. Controlul predictiv bazat pe model explicit/multiparametric (mp-MPC) utilizează programarea multiparametrică pentru a obține offline soluția optimă a problemei. Prin urmare, intrările de control pot fi calculate ca un set de funcții liniare explicite bazate pe punctele de setare, stările sistemului, perturbațiile etc.[8, 9]. Prin utilizarea strategiilor mp-MPC, putem determina offline o hartă a tuturor soluțiilor posibile, ajutându-ne să determinăm spațiul de proiectare (DS) în condiții de buclă închisă.[10]. Astfel, unul dintre avantajele importante pe care strategiile mp-MPC le aduc în sectorul farmaceutic este acela că sunt capabile să ofere o hartă a controlabilității. Deoarece legea de control completă este disponibilă într-o hartă practica, proiectanții pot identifica cu ușurință regiunile operaționale incontrolabile și pot lua măsuri pentru a elimina blocajele. Acest lucru este în contrast puternic cu MPC-ul tradițional, unde nu există nicio garanție că regulatorul online va îndeplini toate obiectivele de controlabilitate și/sau va satisface toate constrângerile operaționale. Acest lucru reprezintă un mare avantaj pentru industriile farmaceutice, în special în ceea ce privește reglementările stricte ale Administrației pentru Alimente și Medicamente (FDA). Un alt avantaj important al utilizării tehnicilor multiparametrice (mp-MPC) este acela că, prin utilizarea optimizării offline, se evită calculul online costisitor de rezolvare a problemei de optimizare la fiecare eșantionare, rezultând doar implementarea unui tabel de căutare simplu și o evaluare simplă a funcțiilor. Limitele și performanțele strategiilor de control dezvoltate sunt testate pe modelul original de înaltă fidelitate pentru diferite obiective de funcționare, zgomot de măsurare a senzorilor, precum și perturbații ale procesului. Tehnicile dezvoltate prezintă performanțe bune, ceea ce înseamnă că nu se înregistrează depășiri sau subevoluii semnificative, precum și un timp de reglare rapid.

Modelul Procesului

Alimentatorul de lubrifiant/glitant și presa rotativă de tablete reprezintă unele dintre cele mai importante operațiuni unitare din producția farmaceutică. Alimentatorul cu lubrifiant/glitant este utilizat pentru reducerea pierderilor datorate frecării și facilitează curgerea pulberii în timpul umplerii matriței, precum și formarea comprimatelor solide prin compresie mecanică. Prin urmare, pentru a monitoriza și controla rezistența la tracțiune, precum și porozitatea comprimatelor, se utilizează modele ale efectelor agentului glisant în procesele de umplere a matriței și de comprimare. Aceste modele mecaniciste sunt capabile să surprindă condițiile de amestecare, precum și efectele concentrației de glitant [11].

Pentru a determina greutatea convexă a tabletei, W , care este formată utilizând uneltele Natoli de tip D cu adâncime mică a cupei, se va utiliza următoarea ecuație:

$$W = \rho_b V_{fill} \left(1 - \xi_1 \frac{n_T}{n_F} + \xi_2 \frac{H_{fill}}{D} \right) \quad (1)$$

Unde variabilele ρ_b , V_{fill} , H_{fill} , n_T , n_F , și D reprezintă densitatea aparentă a pulberii, volumul cavității matriței, poziția dozei, viteza de rotație, viteza cadrului de alimentare și, respectiv, diametrul matriței. Parametrii modelului ξ_1 și ξ_2 sunt estimați cu ajutorul datelor din experimente. Densitatea volumului aparent depinde de condițiile de amestecare și de concentrația agentului de glisare. Volumul cavității pentru scula Natoli de tip D se determină după cum urmează:

$$V_{fill} = \frac{\pi D^2 H_{fill}}{4} + \frac{\pi h \left(\frac{3D^2}{4} + h^2 \right)}{6} \quad (2)$$

unde h reprezintă adâncimea cupei. The production rate of the tablet, \dot{m}_{tablet} can be computed from:

$$\dot{m}_{tablet} = W n_T N_{station} \quad (3)$$

where $N_{station}$ reprezintă adâncimea cupei. Rata de producție a tabletei, poate fi calculată din:

$$F_{pc} = \frac{\pi D^2}{4b} \left[\frac{\rho^{pc} - \rho_c}{\rho^{pc} (a-1) + \rho_c} \right] \quad (4)$$

Aici, parametrii a și b (constantele Kawakita constants [12]) sunt gradul maxim de comprimare, respectiv reciproca presiunii care se aplică pentru a obține acest grad de comprimare. ρ^{pc} este densitatea relativă a precomprimării, iar ρ_c reprezintă densitatea critică. Pentru a calcula densitatea relativă a precomprimării se utilizează următoarele ecuații:

$$\rho^{pc} = \frac{W}{V^{pc} \rho_t} \quad (5)$$

iar

$$V^{pc} = \frac{\pi D^2 H^{pc}}{4} + \frac{\pi h \left(\frac{3D^2}{4} + h^2 \right)}{3} \quad (6)$$

unde H^{pc} reprezintă densitatea reală a pulberii și ρ_t reprezintă grosimea înainte de comprimare. Astfel, F_{punch} , forța principală de comprimare este dată de:

$$F_{punch} = \frac{\pi D^2}{4b} + \left[\frac{\rho^{in-die} - \rho_c}{\rho^{in-die} (a-1) + \rho_c} \right] \quad (7)$$

Densitatea relativă în matriță ρ^{in-die} se determina din:

$$\rho^{in-die} = \frac{W}{V^{in-die} \rho_t} \quad (8)$$

și

$$V^{in-die} = \frac{\pi D^2 H^{in-die}}{4} + \frac{\pi h \left(\frac{3D^2}{4} + h^2 \right)}{3} \quad (9)$$

Unde grosimea principală de compresie este dată de H^{in-die} . Densitatea tabletei, ρ^{tablet} , e determină cu ajutorul recuperării elastice, ε_ρ , of a tabletei:

$$\rho^{tablet} = (1 - \varepsilon_\rho) \rho^{in-die} \quad (10)$$

Condițiile de amestecare a lichidului de glisare nu au o mare influență asupra modelului de recuperare elastică și sunt date de:

$$\varepsilon_\rho = \varepsilon_0 \frac{\rho^{in-die} - \rho_{c,\varepsilon}}{1 - \rho_{c,\varepsilon}} \quad (11)$$

unde $\rho_{c,\varepsilon}$ e prezintă densitatea relativă în cazul în care comprimatele nu prezintă recuperare elastică, iar ε_0 reprezintă recuperarea elastică în matriță la compactare complete [13]. Rezistența la tracțiune σ depinde de condițiile de glisare și se determină cu ajutorul ecuației:

$$\sigma_t = \sigma_0 \left(1 - \left(\frac{1 - \rho^{tablet}}{1 - \rho_{c,\sigma_t}} \right) e^{(\rho^{tablet} - \rho_{c,\sigma_t})} \right) \quad (12)$$

Unde σ_0 reprezintă rezistența la tracțiune atunci când porozitatea este zero, iar ρ_{c,σ_t} reprezintă densitatea critică relativă la care comprimatele nu prezintă nicio rezistență la tracțiune, ceea ce înseamnă că este densitatea relativă necesară pentru ca o tabletă să înceapă să se formeze.

Concentrația de adeziv, c_l depinde de densitatea aparentă și poate fi inclusă prin:

$$P_b = P_{b,\infty} - \frac{P_{b,\infty} - P_{b,0}}{1 + C_p} \quad (13)$$

Unde $\rho_{b,0}$ definește densitatea aparentă atunci când deformația de taiere transmisă este zero, iar $\rho_{b,\infty}$ definește densitatea aparentă atunci când deformația de forfecare transmisă este infinită. C_p reprezintă condițiile în care se află materialul de glisare și este un parametru forfetar care poate fi determinat după cum urmează:

$$C_p = \frac{c_l^{r_1} (\gamma + \gamma_0)^{r_2}}{r_3} \quad (15)$$

unde γ este forța de forfecare transmisă pulberii în timpul amestecului și γ_0 este tensiunea de forță de forfecare inițială care este transmisă înainte de amestec. r_1 , r_2 , și r_3 reprezintă parametrii de ajustare.

În această lucrare se utilizează o presă de tablete Natoli NP-400 și un tester de tablete SOTAX AT4 pentru a fabrica tabletele și pentru a colecta date din experimentele efectuate în condiții de echilibru. Datele obținute din experimente sunt utilizate ulterior pentru a obține valorile parametrilor modelului real utilizat pentru ajustarea parametrilor și pentru a calibra modelul utilizat pentru simulare.

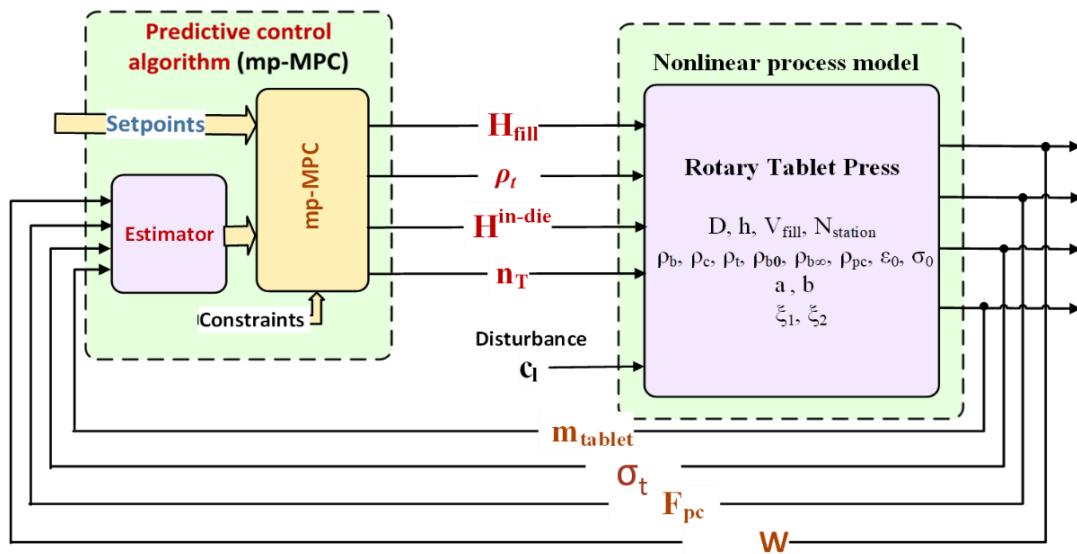


Fig 1. Diagrama de control a presei rotative de tablete - Reprezentare schematică

Model Predictive Control

Metoda de control predictiv implementată în acest proiect, Controlul auto-adaptativ cu predicție extinsă (Extended Prediction Self-Adaptive Control – EPSAC [22] este o strategie de control care utilizează modelul procesului pentru calcularea on-line a predicțiilor ieșirii procesului și optimizarea acțiunilor de control.

Pentru un proces multivariabil cu 4 intrări și 4 ieșiri (MIMO), ieșirea procesului este modelată astfel:

$$y_i(t) = x_i(t) + n_i(t), \quad i=1, \dots, 4 \quad (16)$$

Perturbația $n_i(t)$ include toate componentele din ieșirea măsurată $y_i(t)$ care nu provin de la ieșirile modelului $x_i(t)$ și sunt modelate ca un proces de zgomot colorat,

$$n_i(t) = e_i(t) C_i(q-1)/D_i(q-1),$$

în care $e_i(t)$ este zgomotul alb. Filtrul $C_i(q-1)/D_i(q-1)$ poate fi utilizat pentru a îmbunătăți calitatea performanțelor de control, prin furnizarea de informații controlerului despre tipul de perturbații.

Ieșirea modelului $x_i(t)$ reprezintă efectul intrărilor de control $u_j(t)$, pentru $j=1, \dots, 4$ asupra ieșirii procesului $y_i(t)$ și este, de asemenea, un semnal nemăsurabil dat de modelul dinamic generic:

$$x_i(t) = f[x_i(t-1), x_i(t-2), \dots, u_j(t-1), u_j(t-2), \dots],$$

$$i = 1, \dots, 4, \quad j = 1, \dots, 4$$

Predicția se bazează pe modelul de proces (16), iar valorile estimate la ieșirea procesului sunt:

$$y_i(t+k|t) = x_i(t+k|t) + n_i(t+k|t), \quad i = 1, \dots, 4 \quad (17)$$

pentru $k=N_{1i}, \dots, N_{2i}$, unde N_{1i} și N_{2i} sunt orizonturile de predicție minime și maxime pentru fiecare ieșire i a procesului. Predicția ieșirii procesului se bazează pe măsurătorile disponibile la momentul eșantionării și pe valorile viitoare ale semnalelor de intrare. Strategia EPSAC consideră răspunsul viitor al procesului ca fiind rezultatul a două efecte:

$$y_i(t+k|t) = y_{ibase}(t+k|t) + y_{iopt}(t+k|t), \quad i = 1, \dots, 4 \quad (18)$$

Prima componentă ($y_{ibase}(t+k|t)$) conține efectul controlului trecut $\{u_i(t-1), u_i(t-2), \dots\}$, efectul secvenței de control viitoare de bază ($y_{ibase}(t+k|t)$), și efectul predicției perturbațiilor ($n_i(t+k|t)$). A doua componentă ($y_{iopt}(t+k|t)$) este efectul optimizării viitoarelor acțiuni de control: $\delta u_j(t+k|t) = u_j(t+k|t) - u_{jbase}(t+k|t)$, $k=0, \dots, N_{uj}-1$. Parametrii de proiectare N_{uj} se numesc orizonturi de control. Orizonturile de predicție N_{2i} ar putea fi diferite pentru cele patru ieșiri și orizonturile de control N_{uj} ar putea fi diferite pentru cele patru intrări.

Ieșirea optimizată poate fi exprimată ca efectul cumulativ al $N_{uj}-1$ impulsuri și trepte:

$$y_{iopt}(t+k|t) = h_k^{ij} \delta u_j(t|t) + h_{k-1}^{ij} \delta u_j(t+1|t) + \dots + g_{k-N_{uj}+1}^{ij} \delta u_j(t+N_{uj}-1|t) \quad (19)$$

unde h_k^{ij} sunt coeficienții răspunsului la impuls unitar și g_k^{ij} coeficienții răspunsului la treaptă unitară a procesului ($i=1,\dots,4$ $j=1,\dots,4$ și $k= N1i\dots N2i$). Pe scurt, folosind (18) și (19), ecuațiile cheie EPSAC-MPC pot fi exprimate în notație matriceală:

$$Y_i = Y_{ibase} + Y_{iopt} = \bar{Y}_i + \sum_{j=1}^{nu} G_{ij} U_j \quad (20)$$

unde pentru $i = 1,\dots,4$ și $j = 1,\dots,4$:

$$\begin{aligned} Y_i &= [y_i(t + N_{1i}|t) \dots y_i(t + N_{2i}|t)]^T \\ \bar{Y}_i &= [y_{ibase}(t + N_{1i}|t) \dots y_{ibase}(t + N_{2i}|t)]^T \\ U_j &= [\delta u_j(t|t) \dots \delta u_j(t + N_{uj} - 1|t)]^T \end{aligned} \quad (21)$$

$$G_{ij} = \begin{bmatrix} h_{N_{1i}}^{ij} & h_{N_{1i}-1}^{ij} & \dots & g_{N_{1i}-N_{uj}+1}^{ij} \\ h_{N_{1i}+1}^{ij} & h_{N_{1i}}^{ij} & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ h_{N_{2i}}^{ij} & h_{N_{2i}-1}^{ij} & \dots & g_{N_{2i}-N_{uj}+1}^{ij} \end{bmatrix}$$

Odată ce este disponibilă predicția ieșirii, este posibil să se optimizeze semnalul de control prin minimizarea funcției de cost:

$$J(U) = \sum_{k=N_{11}}^{N_{21}} [r_1(t+k|t) - y_1(t+k|t)]^2 + \sum_{k=N_{12}}^{N_{22}} [r_2(t+k|t) - y_2(t+k|t)]^2 \quad (22)$$

unde r este traiectoria de referință pentru ieșirea controlată și y este ieșirea de proces măsurată.

Considerând matricele compuse $G1 = [G11 G12]$ și $G2 = [G21 G22] \dots$, și vectorul compus

$U = [U1 U2 U3 U4]^T$, este posibil să se reprezinte (22) într-un indice de cost patratric în U :

$$J(U) = U^T H U + 2 f^T U + c \quad (23)$$

$$\text{Cu } H = G_1^T G_1 + G_2^T G_2, \quad f = [-G_1^T (R_1 - \bar{Y}_1) + G_2^T (R_2 - \bar{Y}_2)],$$

$$c = (R_1 - \bar{Y}_1)^T (R_1 - \bar{Y}_1) + (R_2 - \bar{Y}_2)^T (R_2 - \bar{Y}_2)$$

Pentru optimizarea consumului energetic în funcția de cost data de relația (22) se introduc doi termeni care conțin suma ponderată a pătratelor incrementelor comenzilor:

$$J(U) = \sum_{i=1}^2 \sum_{k=N_{1i}}^{N_{2i}} [r_i(t+k|t) - y_i(t+k|t)]^2 + \sum_{j=1}^2 \sum_{k=0}^{N_{uj}-1} \lambda_j [\Delta u_j(t+k|t)]^2 \quad (24)$$

Minimizarea $J(U)$ în raport cu U , duce la soluția optimă (fără a considera constrângerile):

$$U^* = -H^{-1}f \quad (25)$$

Dacă procesul este supus constrângerilor, calculul acțiunilor de control constrâns este abordat ca o problemă de optimizare în prezența constrângerilor. (22) este supusă constrângerilor de inegalități liniare $AU < b$, cu A o matrice specificată și b un vector specificat (ambele în funcție de tipul de constrângeri). Aceasta este o problemă de optimizare standard, binecunoscută, numită programare pătratică și este rezolvată folosind programarea pătratică. Optimizarea în prezența constrângerilor duce în general la rezultate mai bune decât o procedură simplă de limitare [22].

Multi-parametric Model Predictive Control

Fig. 1 prezintă o reprezentare schematică a straturilor sistemului de control ierarhic dezvoltat. Pentru a determina legile de control mp-MPC, problema de optimizare mp-QP prezentată mai jos este rezolvată cu ajutorul setului de instrumente POP [14] și se determină controlerul:

$$\begin{aligned} \min_u J = & \hat{x}'_N P \hat{x}_N + \sum_{k=1}^{N-1} x'_k Q_k x_k + \sum_{k=1}^{N-1} (y_k - y_k^R)' Q R_k (y_k - y_k^R) \\ & + \sum_{k=0}^{N_u-1} (u_k - u^R)' R_k (u_k - u^R) + \sum_{k=0}^{N_u-1} \Delta u'_k R1_k \Delta u_k \\ \text{s.t.} \quad & x_{t+1} = Ax_t + Bu_t \\ & y_t = Cx_t \\ & y_{\min} \leq y \leq y_{\max} \\ & u_{\min} \leq u \leq u_{\max} \\ & x_t \in X \subseteq \mathfrak{R}^p, u_t \in U \subseteq \mathfrak{R}^s \end{aligned} \quad (16)$$

unde \hat{x} sunt date de estimatorul de stare și reprezintă stările estimate, y reprezintă ieșirile, u reprezintă acțiunea de control și Δu reprezintă modificările în acțiunile de control, $\Delta u(k) = u(k) - u(k-1)$. Subseturile variabilelor de ieșire care sunt urmărite au puncte de referință care depind de timpul y^R . N reprezintă orizontul de predicție, iar N_u orizontul de control. Seturile de constrângeri de stare și de intrare sunt date de X și U și includ originea în interior. Coeficientul obiectiv al stărilor este dat de Q , matricea ponderilor terminale ale stărilor este dată de P , iar matricea pentru ieșirile controlerului este dată de R . Toate aceste matrice sunt semipozitiv definite ($Q > 0$, $P > 0$, $R > 0$). În plus, QR reprezintă matricea pătratică utilizată pentru urmărirea ieșirilor procesului, iar $R1$ este matricea de ponderare pentru modificările ieșirilor controlerului (Δu). (Δu)

A. Control Design

Pentru proiectarea controlerului, parametrii de reglare care sunt determinați pentru această lucrare sunt: coeficienții obiectivului stărilor (x), $Q=0$, matricea utilizată pentru ieșirile procesului urmărit (y), QR este matricea unitară, matricea utilizată pentru ieșirile

controlerului (u), $R=0$, $R1$ este o matrice diagonală având valorile diagonale [0.001, 0.01, 0.1, 0.01]. Pentru orizontul de control avem $N_u=1$ iar pentru orizontul de predicție avem $N=6$. Orizonturile de control și de predicție sunt alese ținând cont de caracteristicile procesului și de performanțele dorite în buclă închisă. Se recomandă ca N să fie cel puțin $2n-1$ dar nu mai mare decât timpul de creștere a procesului. Atunci când se determină valoarea lui N_u , pentru procesele care nu au poli instabili subamorsați sau instabili, cum ar fi procesul în cauză, $N_u=1$ este de obicei satisfăcător. Timpul de eșantionare este de $T_s=1$ [sec] deoarece datele măsurate sunt disponibile de la instalație la fiecare 1 secundă. Se vor impune constrângeri asupra intrărilor manipulate (poziția de dozare, grosimea de comprimare principală, grosimea de precomprimare și viteza turelei). Unul dintre avantajele controlorilor predictivi model este că pot încorpora constrângeri. Constrângerile asupra intrărilor manipulate sunt: poziția de dozare între 6 mm și 14 mm, grosimea de precomprimare între 0,5 mm și 14 mm, grosimea de comprimare principală între 0,5 mm și 6 mm și viteza turelei între 0 rpm și 60 rpm.

Rezultate

Pentru această lucrare, urmând modelul procesului descris în secțiunea II.A, se utilizează 4 intrări și 4 ieșiri pentru a determina modelul liniar MIMO prin intermediul setului de instrumente de identificare a sistemului din MATLAB. Modelul liniar va fi utilizat în continuare pentru proiectarea controlerului. Cele patru variabile controlate pentru acest proces sunt: greutatea tabletei, forța de precomprimare, rata de producție și rezistența la tracțiune. Cele patru variabile manipulate sunt: poziția de dozare, grosimea de precomprimare, grosimea de comprimare principală și viteza turelei. Se presupune că măsurătorile senzorilor privind rezistența la tracțiune a comprimatelor sunt disponibile la fiecare secundă. Parametrii modelului utilizat în această lucrare reprezintă date experimentale și sunt: $\xi_1 = 0.036$, $\xi_2 = 0.03$, $\rho_b = 0.365$ [g/cm³], $\rho_c = 0.265$, $a = 0.8$, $1/b = 10.26$ [MPa], $\rho_t = 1.53$ [g/cm³], $\varepsilon_0 = 0.08$, $\rho_{c,\infty} = 0.57$, $\sigma_0 = 11.67$ [MPa], $\rho_0 = 0.57$, $\rho_\infty = 0.61$, $b_1 = 0.31$, $b_l = 0.38$, $b_l = 8.4$, $\rho_{b,\infty} = 0.45$ [g/cm³], $\rho_{b,0} = 0.33$ [g/cm³], $r_1 = 0.361$, $r_2 = 1.394$, $r_3 = 23.326$.

Pentru a determina legile de control și pentru a determina controlerul, problema de optimizare (16) este rezolvată cu ajutorul toolbox-ului POP [15].

Urmărirea referinței

Pentru a testa modul în care se comportă strategia de control proiectată, se efectuează modificări ale valorilor de setare pentru greutatea tabletei de la 225 mg la 255 mg la timpul $t = 50$ s, pentru forța de precomprimare de la 0,37 kN la 0,67 kN la timpul $t = 100$ s, pentru rata de producție de la 7,4 kg/h la 8,4 kg/h la timpul $t = 150$ s și, respectiv, pentru rezistența la tracțiune de la 5,6 MPa la 6,4 MPa la timpul $t = 200$ s.

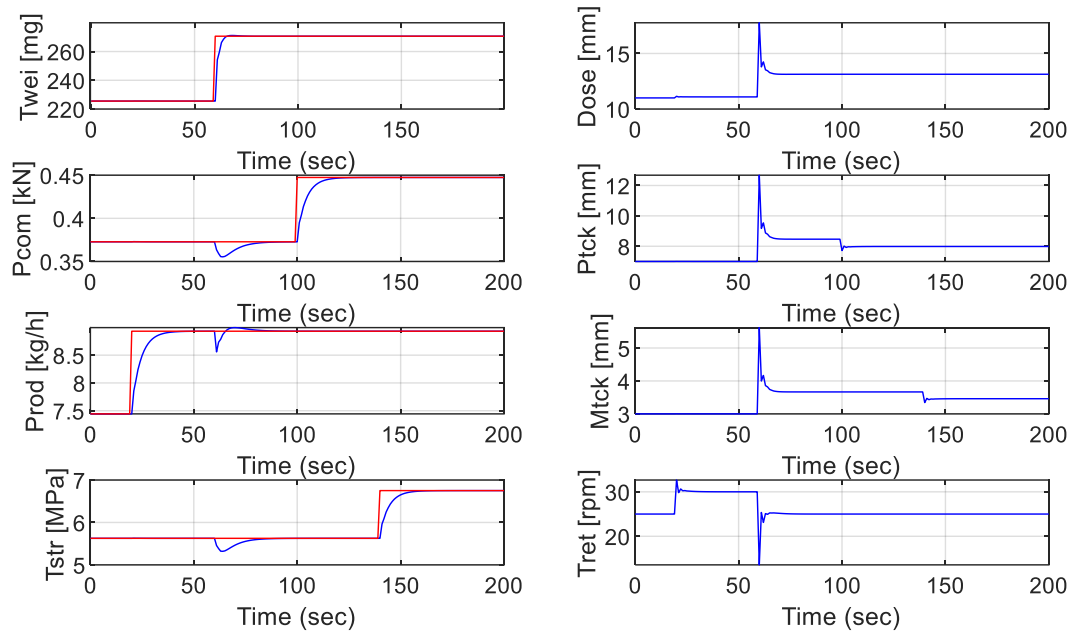


Fig. 2. MPC, urmarirea referintei – variabilele de iesire si variabilele de control

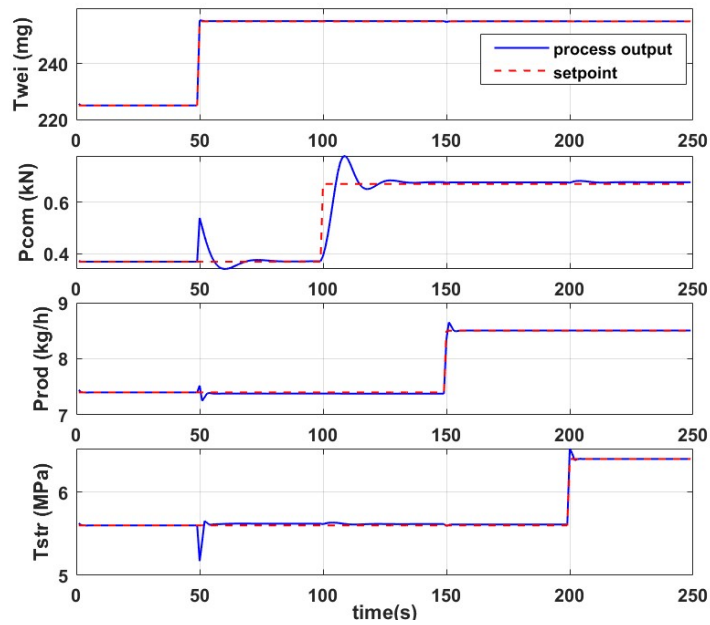


Fig. 3. mp-MPC, urmarirea referintei – variabilele de iesire

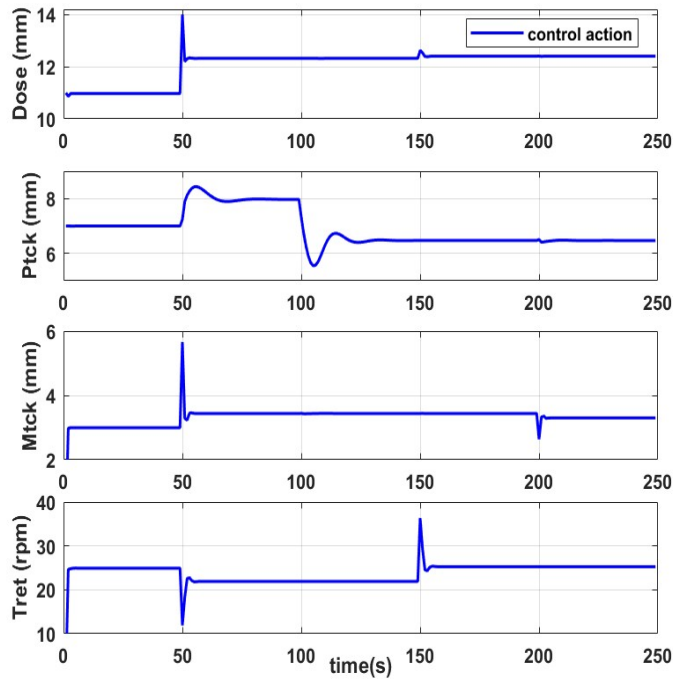


Fig. 4. mp-MPC, urmărirea referinței –variabilele de control

Fig 2 prezintă răspunsul sistemului în buclă închisă utilizând MPC pentru diferite modificări ale punctului de reglare în cazul în care nu avem zgomot pe ieșirile măsurate. În partea stanga sunt prezentate răspunsurile la trepte ale variabilelor controlate și se poate observa că ieșirile sunt cuplate. În partea dreapta avem comanda pentru răspunsul în buclă închisă al mp-MPC.

Fig. 3 și Fig. 4 prezintă răspunsul sistemului în buclă închisă utilizând mp-MPC pentru diferite modificări ale punctului de reglare în cazul în care nu avem zgomot pe ieșirile măsurate. Fig. 2 prezintă răspunsurile la trepte ale variabilelor controlate și se poate observa că ieșirile sunt cuplate, ceea ce înseamnă că o modificare a punctului de referință pe oricare dintre ieșiri le va afecta pe celelalte. Fig. 3 prezintă acțiunea de control pentru răspunsul în buclă închisă al mp-MPC. Se poate observa că modificarea valorii de referință a greutateii tabletei (dată la momentul $t=50$ secunde) are cea mai mare influență asupra tuturor ieșirilor.

Controlerul mp-MPC are performanțe bune, cum ar fi: timp de reglare rapid, depășire și subvirare mici și nici o compensare a valorii de referință pentru modificările succesive ale tuturor referințelor. mp-MPC este multivariabil, ceea ce înseamnă că fiecare acțiune de control este responsabilă pentru toate cele 4 ieșiri. Astfel, algoritmul de control gestionează eficient interfluentele intrare-ieșire, respectiv minimizează abaterile celorlalte ieșiri de la valorile de referință atunci când se modifică referința uneia dintre ieșiri. Evoluția variabilelor manipulate rămâne în limitele de saturație. În plus, fiecare modificare a variabilelor manipulate prezentată în această lucrare are un caracter realist și este fezabilă în condițiile funcționării normale a preseii de tablete.

Zgomot si Rejectarea Perturbatiilor

Pentru a evalua în continuare performanțele controlerului, se introduce zgomotul de măsurare a senzorilor. Pentru a simula zgomotul, eroarea distribuită în mod normal, cu medie și varianță zero, este adăugată la variabilitatea reală a senzorului, care este preluată din datele istorice ale instalației.

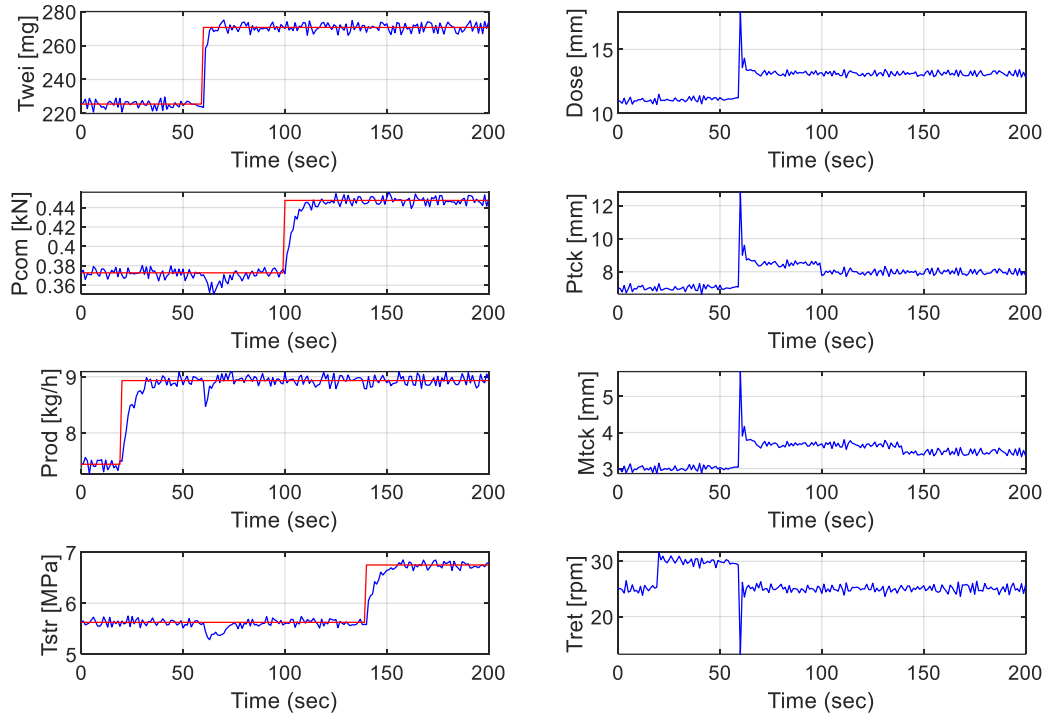


Fig. 5. mp-MPC, urmarirea referintei cu zgomot– variabilele de iesire si variabilele de control

Rezultatele răspunsului în buclă închisă pentru variabilele controlate și acțiunile de control sunt prezentate în Fig. 6 și, respectiv, 7. Se poate observa că controlerul mpMPC are performanțe bune atunci când se confruntă cu zgomotul de măsurare al senzorului, toți parametrii dinamici și staționari ai răspunsului sunt menținuți ca în cazul fără zgomot. Printr-o alegere adecvată a parametrilor de proiectare, este posibil să se obțină o atenuare a oscilațiilor zgomotului de măsurare și un compromis între timpul de răspuns și propagarea acestor oscilații în bucla de control. Se poate observa în evoluția celor 4 ieșiri că timpul de răspuns al celei de-a doua ieșiri (Pcom) este mai mare decât pentru celelalte ieșiri și, prin urmare, oscilațiile de pe a doua intrare manipulată sunt mai atenuate. Dacă se dorește o atenuare a acestor oscilații pentru toate variabilele manipulate, se poate acționa prin reducerea agresivității regulatorului pe bucele respective prin alegerea parametrilor de proiectare corespunzători.

Monitorizarea densității aparente a pulberii este foarte importantă în procesul de presare a comprimatelor, deoarece influențează proprietățile comprimatelor. Perturbațiile pot apărea pe parcursul oricăreia dintre operațiile unităților din amonte, de exemplu, în timpul reumplerii, în cadrul operațiilor unității de alimentare, atunci când alimentatorul trece de la modul gravimetric la modul volumetric, ceea ce va duce fie la o creștere a densității aparente din cauza comprimării, fie la o scădere a densității aparente dată de aerare [16].

Perturbarea densității aparente este dată de modificări pozitive și negative ale concentrației de silice de la valoarea nominală de 0,2% la 0,35% la momentul $t=250$ s și, respectiv, de la 0,2% la 0,05% la momentul $t=300$ s. Pentru a determina modul în care direcția perturbației influențează performanța controlerului, se introduc modificări de pas în ambele direcții.

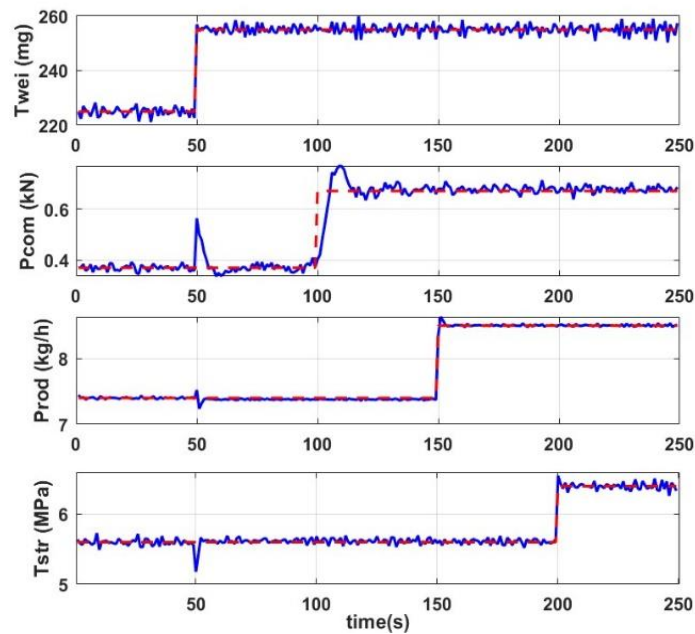


Fig. 6. mp-MPC, urmarirea referintei cu zgomot– variabilele de iesire

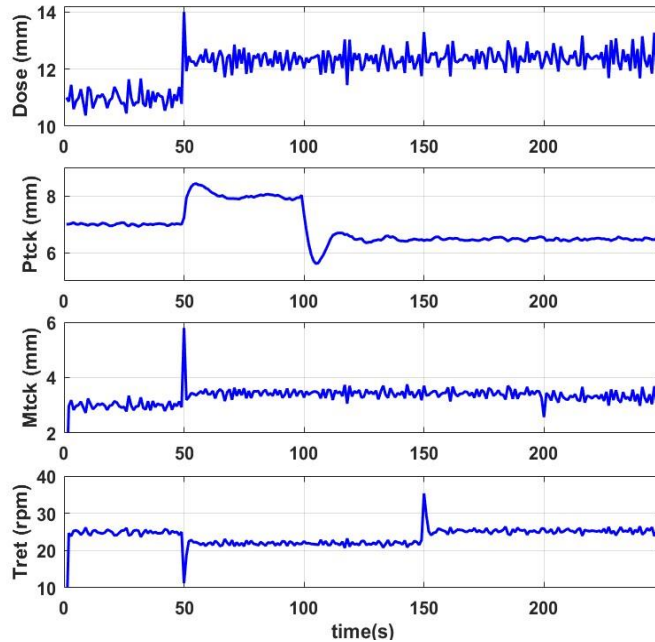


Fig. 7. mp-MPC, urmarirea referintei cu zgomot–variabilele de control

Fig. 6 și Fig.7 prezintă răspunsul în buclă închisă al ieșirilor și acțiunea de control a procesului în cazul acestor perturbații. Se poate observa că regulatorul prezintă performanțe bune, este capabil să readucă procesul la valorile de referință dorite chiar și atunci când se confruntă cu perturbații ale procesului.

În toate cazurile prezentate, pentru a îmbunătăți performanțele de control, se pot utiliza diferiți parametri de reglare a reguletoarelor predictive. Pentru a modifica rapiditatea și agresivitatea cu care răspunde controlerul, se pot stabili diferite orizonturi de predicție, precum și diferite penalizări pentru diferitele acțiuni de control.

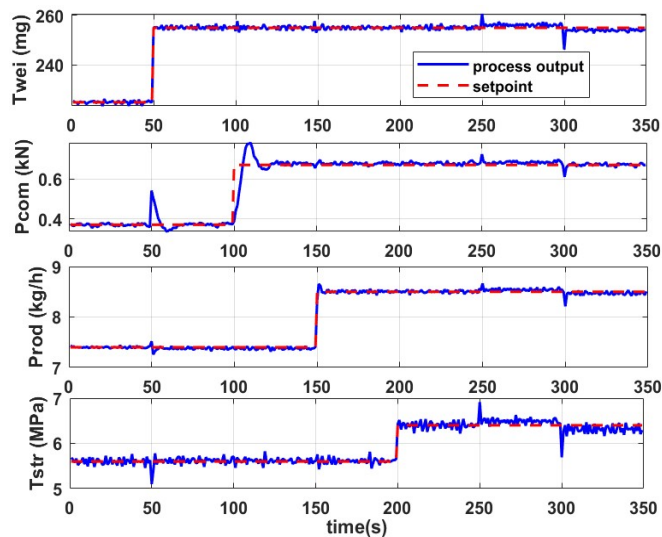


Fig. 8. mp-MPC, urmarirea referintei – rejectarea perturbațiilor– variabilele de iesire

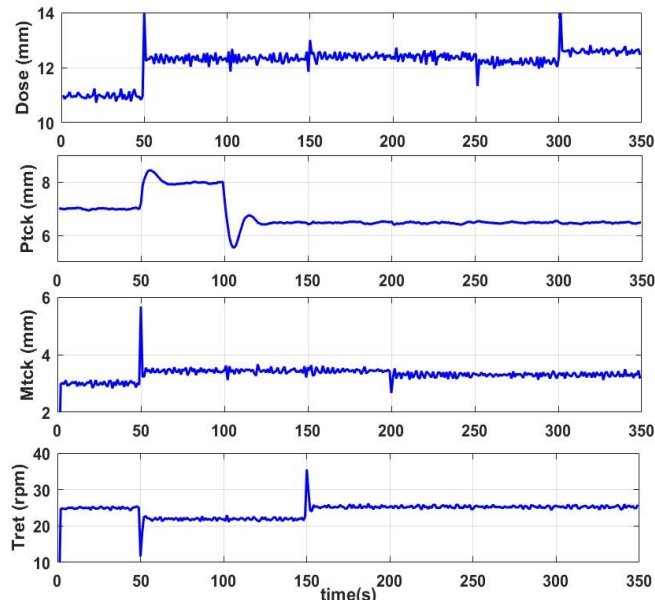


Fig. 9. mp-MPC, urmarirea referintei – rejectarea perturbatiilor– variabilele de control

1. Seborg, D.E., et al., *Process dynamics and control*. 2017.
2. Su, Q., et al., *A perspective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical continuous manufacturing*. *Computers and Chemical Engineering*, 2019. **125**: p. 216-231.
3. Su, Q., et al., *Resilience and risk analysis of fault-tolerant process control design in continuous pharmaceutical manufacturing*. *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*, 2018. **55**: p. 411-422.
4. Ierapetritou, M., F. Muzzio, and G. Reklaitis, *Perspectives on the continuous manufacturing of powder-based pharmaceutical processes*. *AIChE Journal*, 2016. **62**(6): p. 1846-1862.
5. Naşcu, I., et al., *Advanced model predictive control strategies for evaporation processes in the pharmaceutical industries*. *Computers & Chemical Engineering*, 2023. **173**: p. 108212.
6. Destro, F. and M. Barolo, *A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modeling*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022. **620**: p. 121715.
7. Nascu, I., N.A. Diangelakis, and E. Pistikopoulos, *Multiparametric Model Predictive Control Strategies for Evaporation Processes in Pharmaceutical Industries*. 32nd European Symposium on Computer Aided Process Engineering; Elsevier, 2016; Computer Aided Chemical Engineering, 2022.
8. Pistikopoulos, E.N., et al., *On-line optimization via off-line parametric optimization tools*. *Computers and Chemical Engineering*, 2002. **26**(2): p. 175-185.

9. Diangelakis, N.A., et al., *Process design and control optimization: A simultaneous approach by multi-parametric programming*. *AIChE Journal*, 2017. **63**(11): p. 4827-4846.
10. Pistikopoulos, E.N., et al., *PAROC - An integrated framework and software platform for the optimisation and advanced model-based control of process systems*. *Chemical Engineering Science*, 2015. **136**: p. 115-138.
11. de Meira, R.Z.C., et al., *In Vitro Dissolution Profile of Dapagliflozin: Development, Method Validation, and Analysis of Commercial Tablets*. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2017. **2017**: p. 2951529.
12. Kawakita, K. and K.-H. Lüdde, *Some considerations on powder compression equations*. *Powder Technology*, 1971. **4**(2): p. 61-68.
13. Gonzalez, M., *Generalized loading-unloading contact laws for elasto-plastic spheres with bonding strength*. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 2019. **122**: p. 633-656.
14. !!! INVALID CITATION !!! [10, 14, 15].
15. Oberdieck, R., et al., *POP - Parametric Optimization Toolbox*. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 2016. **55**(33): p. 8979-8991.
16. Blackshields, C. and A. Crean, *Continuous Powder Feeding for Pharmaceutical Solid Dosage Form Manufacture: A Short Review*. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2017. **23**: p. 1-19.