

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

Lucări 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 'Model Predictive Control Strategies for Continuous Manufacturing Processes', 34th European Symposium on Computer Aided Process Engineering; Computer Aided Chemical Engineering.
3. Nascu, I., Nascu, I., Nagy, Z. K.,(2024) 'Application of Model Based Predictive Control for a Rotary Tablet Press', Proc. of the International Conference on Electrical, Computer, Communications and Mechatronics Engineering (ICECCME 2024)
4. Nascu, I., Birs I, N. A., Susca, M., Mihaly, V., Nagy, Z. K.,(2024), "Advanced Control Strategies for Continuous Manufacturing Processes" Computers and Chemical Engineering 2024

Introducere

Fabricile farmaceutice sunt caracterizate de procese complexe care operează sub constrângeri operaționale stricte, respectând specificații riguroase de calitate a produsului. Aceste procese integrează variabilitatea materiilor prime, incertitudinile modelului de proces și obiectivele dinamice de producție, ceea ce le conferă un grad ridicat de complexitate [1-4]. În mod tradițional, producția farmaceutică a fost bazată pe loturi, unde cantități fixe de materii prime trec printr-o succesiune de operații unitare, iar calitatea produsului final este evaluată prin abordarea „Calitatea prin Testare” (QbT). Aceasta presupune testarea atributelor de calitate în etapa finală de procesare a fiecărui lot.

În ultimele decenii, cerințele crescute de profitabilitate, sustenabilitate, fiabilitate și personalizare a produselor, alături de avansurile tehnologice, au determinat tranziția industriei farmaceutice către producția continuă. Această abordare oferă procese mai rapide și eficiente și promovează implementarea metodei „Calitatea prin Control” (QbC), care integrează sisteme robuste de control activ pentru a asigura consistența și calitatea în timp real a produselor farmaceutice [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].

Obiectivul acestui proiect este dezvoltarea unui cadru și a unei platforme software care să permită integrarea unui **geamăn digital (DT - digital twin)** cu metode avansate de control predictiv multiparametric bazat pe modele (mp-MPC) și tehnici de machine learning (ML). Această abordare este aplicată în producția continuă de tablete farmaceutice, contribuind la asigurarea calității produselor în timp real, optimizarea proceselor și realizarea paradigmei Pharma 4.0. Dezvoltarea începe prin construirea unui model de înaltă fidelitate al procesului, validat și calibrat pe baza datelor obținute de la o instalație pilot. Modelul servește drept bază pentru proiectarea unor controlere MPC avansate, caracterizate prin robustețe față de incertitudini, întârzieri variabile și perturbații, precum și prin capacitatea de a gestiona constrângeri explicite.

Controlul predictiv bazat pe modele aduce avantaje notabile față de controlul proporțional-integral-derivat (PID), oferind soluții eficiente pentru gestionarea constrângerilor operaționale, interacțiunilor dintre buclele de control și a sistemelor nesimetrice des întâlnite în procesele farmaceutice solide. Strategiile mp-MPC utilizează programarea multiparametrică pentru a calcula offline soluția optimă, reducând astfel complexitatea calculului online. Aceasta permite generarea unei hărți a soluțiilor liniare explicite, care determină rapid acțiunile de control bazate pe setări, stări ale sistemului și perturbații.[8, 9]. Unul dintre avantajele majore ale mp-MPC constă în capacitatea sa de a defini un spațiu de proiectare (DS) clar în regim de buclă închisă, oferind o hartă practică a controlabilității procesului. Acest lucru permite identificarea regiunilor operaționale incontrolabile și implementarea de soluții proactive pentru eliminarea acestora. Comparativ cu MPC-ul tradițional, unde nu există garanții privind satisfacerea tuturor constrângerilor operaționale, mp-MPC oferă un cadru mai robust și mai sigur, aliniat cerințelor stricte impuse de FDA.[10]. În plus, optimizarea offline elimină necesitatea unor calcule iterative costisitoare la fiecare eșantionare, simplificând implementarea prin tabele de căutare și evaluări rapide ale funcțiilor.

Integrarea tehnicilor de machine learning îmbunătățește semnificativ performanța mp-MPC, oferind modele predictive mai precise care surprind relații complexe și nelineare între variabilele procesului. Algoritmii ML facilitează, de asemenea, ajustarea continuă a controlerelor în funcție de datele operaționale actualizate, extinzând aplicabilitatea controlului predictiv la procese farmaceutice dinamice și complexe.

Strategiile de control dezvoltate au fost testate pe modelul de înaltă fidelitate al procesului în diverse condiții, incluzând perturbări, zgomot de măsurare și obiective operaționale variabile. Rezultatele arată performanțe remarcabile, fără depășiri sau subevoluții

semnificative și cu timpi de răspuns rapizi, demonstrând viabilitatea acestui cadru pentru promovarea fabricației farmaceutice inteligente și sustenabile.

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 $\rho_{c,\varepsilon}$ eprezintă 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_t 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.

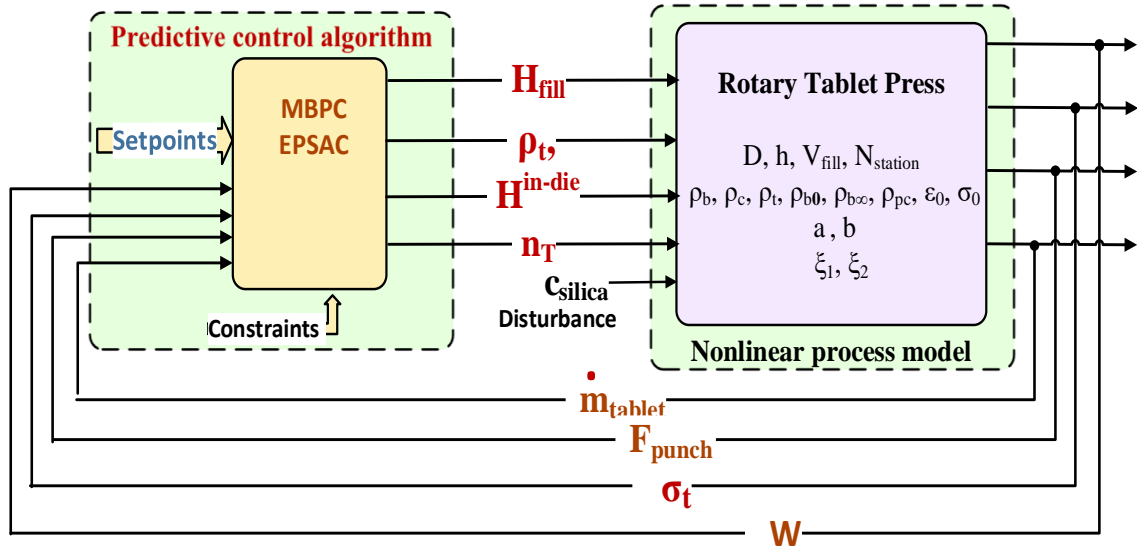


Fig 1. Diagrama de control a presei rotative de tablete - Reprezentare schematică

Control PID

Controlul PID este esențial pentru gestionarea eficientă a sistemelor dinamice. Această metodă asigură un control stabil și precis al unei game variate de procese, fiind indispensabilă pentru menținerea performanței și fiabilității în aplicații diverse.

În sectorul farmaceutic, controlerile PID sunt utilizate pentru reglarea parametrilor critici din timpul operațiunilor de producție, cum ar fi temperatura, presiunea, debitul și concentrația ingredientelor. Acești parametri joacă un rol crucial în garantarea calității produsului final. De exemplu, în producția de tablete, controlul PID permite menținerea precisă a concentrației ingredientelor active farmaceutice (APIs), pentru a respecta standardele stricte ale industriei.

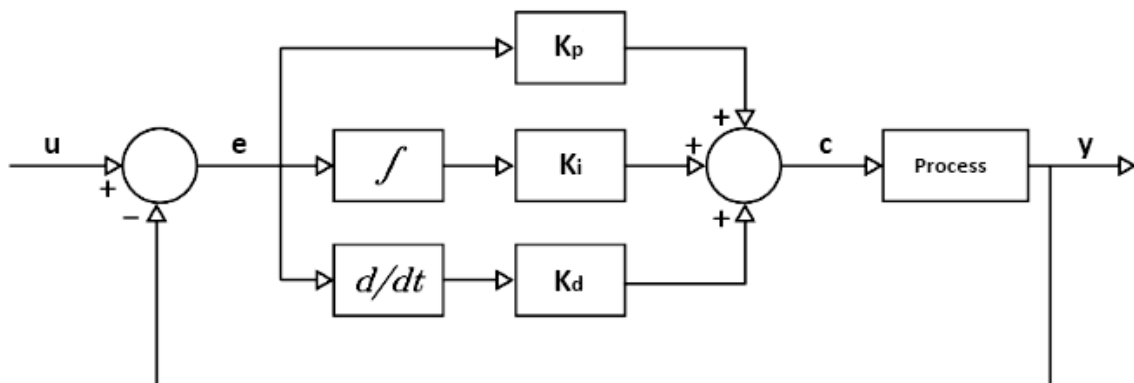


Figura 2. Schema de control PID

Componenta proporțională (P): Răspunde direct la eroarea curentă dintre valoarea dorită (setpoint) și rezultatul actual al procesului. Matematic, această componentă este exprimată ca:

$$P = K_p \cdot e(t) \quad (3.16)$$

unde K_p este câștigul proporțional, iar $e(t)$ reprezintă eroarea la momentul t .

Componenta integrativă (I): Acumulează erorile trecute pentru a elimina erorile de stare staționară. Formula sa este:

$$I = K_i \cdot \int_0^t e(t)dt \quad (3.17)$$

Această componentă asigură apropierea de eroare zero în regim staționar.

Componenta derivativă (D): Anticipează tendințele viitoare bazate pe rata de schimbare a erorii, ajutând la amortizarea oscilațiilor și îmbunătățirea stabilității. Matematic:

$$D = K_d \cdot \frac{de(t)}{dt} \quad (3.18)$$

unde K_d reprezintă termenul derivativ. The main role of the derivative component is to smooth out the control action. If the error is rapidly increasing, the D component will apply a correction to prevent the system from overshooting the setpoint. By summing up the P, I and D components, the overall PID controller's formula is:

Formula completă a controlului PID este:

$$c(t) = K_p \cdot e(t) + K_i \cdot \int_0^t e(t)dt + K_d \cdot \frac{de(t)}{dt} \quad (3.19)$$

Această combinație face ca sistemele bazate pe control PID să fie apreciate pentru stabilitatea și eficiența lor. Performanța depinde însă de reglarea corespunzătoare a câștigurilor K_p , K_i , K_d . [17] [18].

Controlul predictiv bazat pe model

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 $k= N_{1i} \dots N_{2i}$). 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:

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

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 R^{-1} este matricea de ponderare pentru modificările ieșirilor controlerului (Δu). (Δu)

A. Designul Controllerului EPSAC

Parametrii de reglare pentru proiectarea controlerului sunt: orizontul de control pentru cele patru intrări $N_{ui}=1$ iar pentru orizontul de predictive avem $N_1=5$, $N_2= N_3= N_4=10$. Selectarea orizonturilor de control și de predicție ia în considerare caracteristicile procesului și performanțele dorite ale buclei închise. Pentru procesele fără poli instabili subamortizați sau instabili, ca în cazul procesului actual, o valoare de $N_u=1$ este, în general, suficientă atunci când se determină N_u . Timpul de eșantionare este stabilit la $T_s=1$ secunde deoarece datele măsurate sunt disponibile din instalație la fiecare 1 secundă. Constrângerile vor fi aplicate tuturor intrărilor manipulate. Regulatele predictive de model oferă avantajul integrării fără probleme a constrângerilor. Constrângerile specifice asupra intrărilor manipulate sunt următoarele: poziția de dozare între 6 mm și 20 mm, grosimea de precompresie între 0,5 mm și 14 mm, grosimea de compresie principală între 0,5 mm și 6 mm și viteza turet între 0 rpm și 60 rpm.

B. Designul Controllerului mpMPC

Pentru proiectarea controlerului, parametrii de reglare sunt: coeficienții obiectivului stărilor (x), $Q=0$, matricea utilizată pentru ieșirile procesului urmărit (y), QR este matricea unitară, matricea utilizată pentru ieșirile controlerului (u), $R=0$, R^{-1} 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 subamortizați 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 controlerilor 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], $\varepsilon_0 = 0.08$, $\rho_{c,\varepsilon} = 0.57$, $\sigma_0 = 11.67$ [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 multiparametric predictiv bazat pe model, problema de optimizare (16) este rezolvată cu ajutorul toolbox-ului POP [15].

Relative Gain Array

Sistemul de presare rotativă a tabletelor este descris prin 16 funcții de transfer, dintre care 10 au valori diferite de zero. Deoarece proiectarea a 10 controlere individuale ar fi ineficientă, analiza RGA ajută la identificarea variabilelor cu cel mai mare impact reciproc în buclele de control interdependente.

Tabelul 1. Relative Gain Array

RGA	Dose (mm)	Ptck (mm)	Mtck (mm)	Tret (rpm)
Twei (mg)	0.9549	0	0	0.0451
Pcom (kN)	0	1	0	0
Prod (kg/h)	0.0451	0	0	0.9549
Tstr (MPa)	0	0	1	0

După calcularea matricei RGA, s-au identificat următoarele combinații optime pentru control:

1. **Greutatea tabletei – Poziția dozării:** Poziția dozării influențează direct greutatea tabletei, permițând ajustări precise pentru asigurarea consistenței.
2. **Forța de precomprimare – Grosimea precomprimării:** Grosimea precomprimării controlează forța aplicată, îmbunătățind uniformitatea formării tabletelor.
3. **Rata de producție – Viteza turelei:** Viteza turelei determină rata de producție, optimizând fluxul procesului.
4. **Rezistența la tracțiune – Grosimea comprimării principale:** Reglarea grosimii comprimării principale asigură rezistența mecanică adecvată a tabletelor.

Datorită celor patru combinații optime de control identificate, este suficientă utilizarea a patru controlere PID pentru a reglementa parametrii procesului de presare rotativă a tabletelor. Prin urmare, diagrama schematică a strategiei de control este ilustrată în figura următoare.

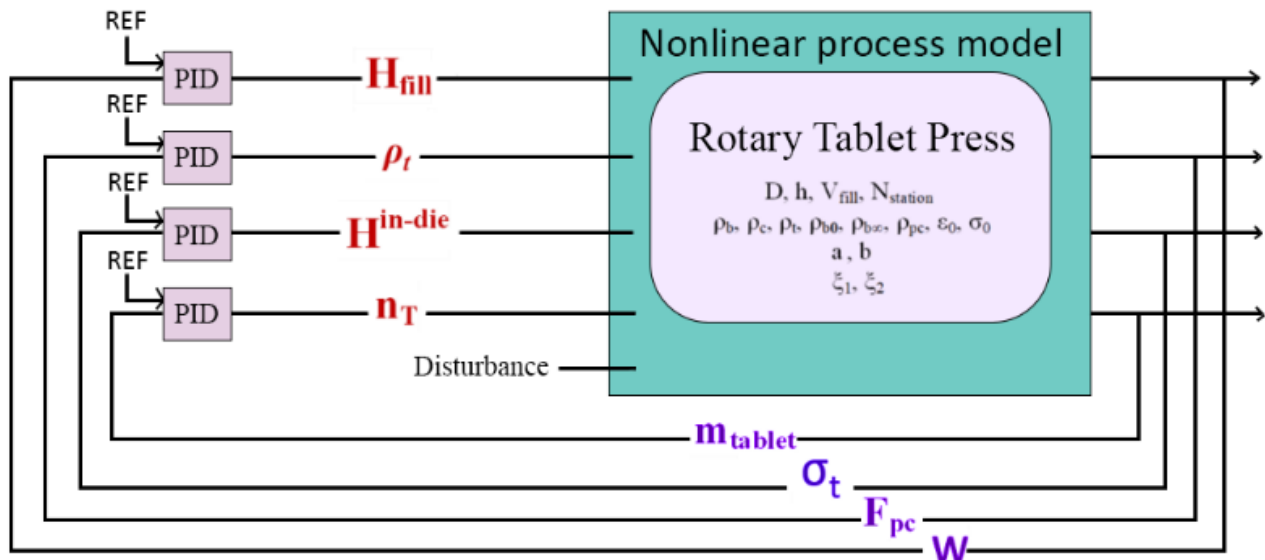


Figura 3. Diagramă de Control a Presei Rotative pentru Tablete – reprezentare schematică

Strategia de Decuplare în Controlul PID

Pentru calcularea matricei de decuplare, se utilizează matricea de câștig în regim staționar. Pe lângă aceasta, este necesar să se determine adjungata matricei GGG, după care matricea DDD poate fi obținută utilizând următoarea relație matematică:

$$D = G^{-1} = \frac{1}{\det(G)} \cdot adj(G) \quad (4.18)$$

Matricea de câștig în regim staționar (G): Valoarea sa este utilizată ca punct de plecare pentru decuplare.

$$G = \begin{bmatrix} 20.91 & 0 & 0 & -0.4 \\ 0.1182 & -0.1429 & 0 & -0.003 \\ 0.6909 & 0 & 0 & 0.28 \\ 1.982 & 0 & -5 & -0.036 \end{bmatrix} \quad (4.19)$$

Adjungata matricei G: Se calculează folosind matricea cofactorilor. Pentru a determina cofactorul fiecărui element din matricea G, se aplică formula:

$$C_{ij} = (-1)^{i+j} M_{ij} \quad (4.20)$$

M_{ij} este determinantul submatricei obținute prin eliminarea rândului și a coloanei j . **Transpunerea matricei cofactorilor:** După calcularea matricei cofactorilor, aceasta este transpusă pentru a obține adjungata matricei G.

$$adj(G) = \begin{bmatrix} -0.2 & -0.1758 & -0.0828 & 0.4935 \\ 0 & 30.6545 & 0 & 0 \\ -2.857 & 0.0773 & -0.0057 & -14.9351 \\ 0 & 0 & 0.8758 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.21)$$

Determinantul matricei G: Acesta a fost calculat și are valoarea -4.3792 . Introducând valorile în ecuațiile relevante, se obține matricea D.

$$D = \begin{bmatrix} 0.0457 & 0.0401 & 0.0019 & -0.1127 \\ 0 & 0 & -7 & 0 \\ 0.0652 & -0.0176 & 0.0013 & 3.4104 \\ 0 & 0 & -0.2 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.22)$$

Forma funcției de transfer pentru elementele decuplante D_{ij}

$$D_{ij}(s) = \frac{d_{ij}}{4s+1} \quad (4.23)$$

Prin combinarea controlului de decuplare cu analiza RGA și cu controlerele PI ajustate, se asigură o performanță a sistemului mai robustă și mai stabilă.

Urmărirea referinței

A. Controlul PID

Adoptarea strategiilor de decuplare este crucială pentru îmbunătățirea stabilității și a performanței în sistemele de control, în special în cele cu mai multe intrări și ieșiri (MIMO). Interacțiunile dintre bucele de control pot avea un impact semnificativ asupra comportamentului sistemului, iar decuplarea minimizează aceste efecte nedorite.

Pentru a demonstra beneficiile decuplării, au fost colectate și analizate două seturi de date privind performanța sistemului: unul fără aplicarea decuplării și altul cu prima intrare decuplată.

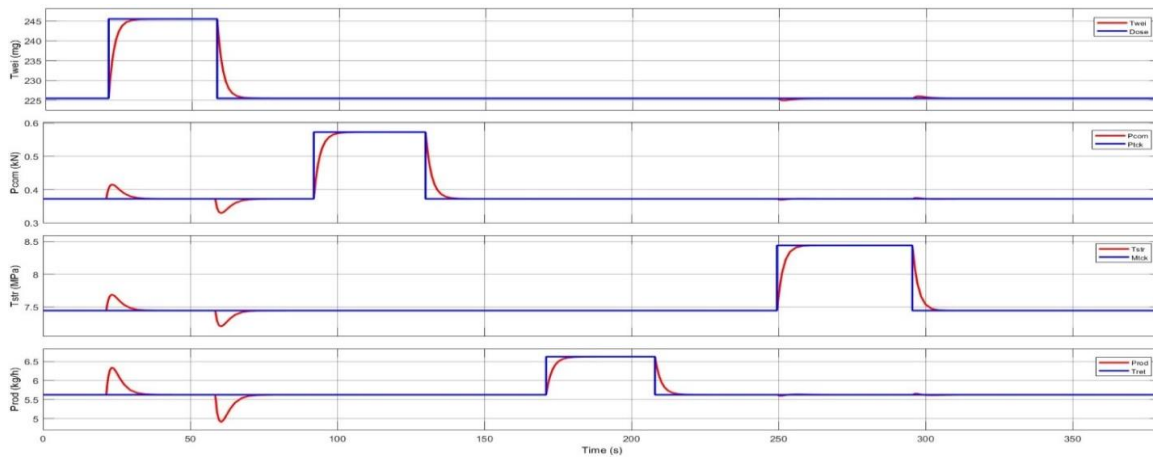


Figure 4. PID - Urmărirea referinței

Figura 4 prezintă performanța sistemului fără decuplare, evidențiind impactul semnificativ al primei intrări asupra tuturor ieșirilor la prima schimbare a setpoint-ului. Liniile albastre reprezintă semnalele de referință, iar liniile roșii indică răspunsul real al sistemului.

În timpul primei modificări a setpoint-ului, influența primei intrări cauzează perturbări notabile în toate variabilele de ieșire. Acest lucru este evident prin abaterile semnificative ale liniilor roșii față de liniile albastre de referință.

Figura 4.21 prezintă performanța sistemului după aplicarea strategiei de decuplare pentru prima intrare. În această situație, răspunsul sistemului devine semnificativ mai stabil și mai precis. Ca și anterior, liniile albastre reprezintă semnalele de referință, iar liniile roșii reflectă răspunsul sistemului.

Aplicarea strategiei de decuplare reduce considerabil influența primei intrări asupra celorlalte ieșiri. Rezultatul este un răspuns mai stabil, cu interacțiuni minime între bucele de control și o precizie îmbunătățită a sistemului.

B. Controllerul EPSAC

Pentru a testa modul în care se comportă strategia de control EPSAC, se efectuează modificări ale valorilor de setare pentru greutatea tabletei de la 225 mg la 255 mg la timpul $t = 60$ 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 $t = 20$ s și, respectiv, pentru rezistența la tracțiune de la 5,6 MPa la 6,4 MPa la timpul $t = 140$ s.

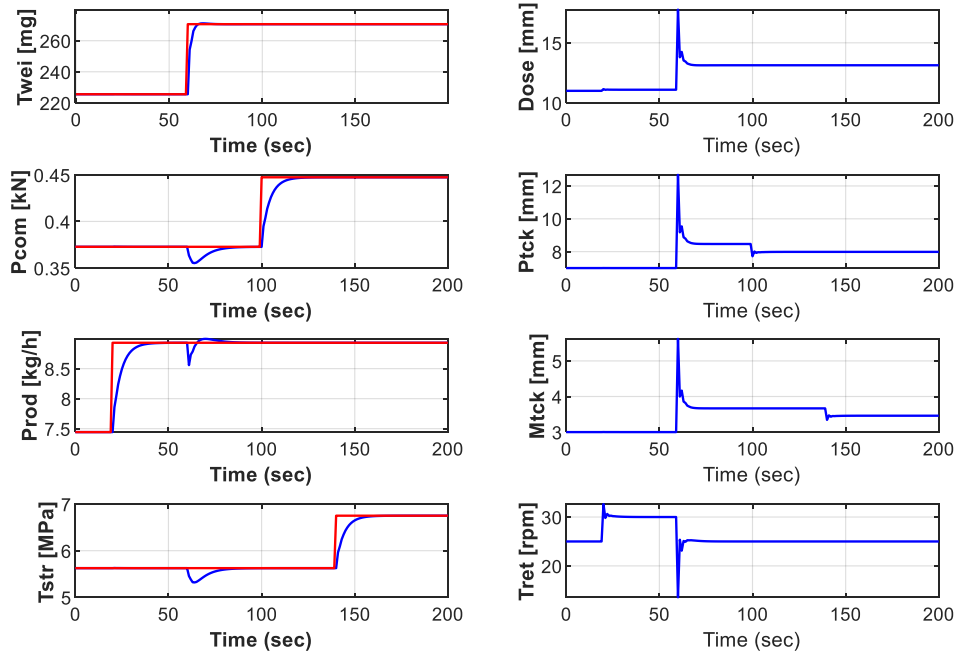


Fig. 5. MPC, urmarirea referintei – variabilele de iesire si variabilele de control

Figura 5 ilustrează răspunsul sistemului în buclă închisă utilizând controllerul EPSAC MPC, pentru diferite modificări ale punctului de reglare, în absența zgomotului pe ieșirile măsurate. În partea stângă a graficului sunt prezentate răspunsurile variabilelor controlate la trepte, evidențiind faptul că ieșirile sunt puternic cuplate. Această caracteristică indică faptul că orice modificare a uneia dintre ieșiri influențează direct celelalte ieșiri. În partea dreaptă a graficului este prezentată evoluția semnalelor de control. Se observă că modificarea punctului de referință asociată greutății comprimatelor, introdusă la momentul $t=60$ secunde, generează cel mai semnificativ impact asupra tuturor rezultatelor sistemului, subliniind gradul ridicat de interdependență al variabilelor controlate.

C. Controllerul mpMPC

Pentru a testa modul în care se comportă strategia de control mpMPC, 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.

Tehnicile de machine learning (ML) pot fi integrate în arhitectura unui **multiparametric model predictive controller (mp-MPC)** pentru a îmbunătăți performanța, adaptabilitatea și capacitatea de a face față dinamicii complexe și incertitudinilor proceselor. În mod tradițional, mp-MPC utilizează soluții pre-calulate pentru problemele de optimizare în timp real, bazate pe modele matematice ale procesului. Totuși, aceste modele pot deveni inexacte sau greu de actualizat în cazul proceselor complexe sau în schimbare.

Prin utilizarea ML, modelele predictive pot fi învățate direct din datele de proces, fie pentru a completa, fie pentru a înlocui modelul analitic tradițional. De exemplu, un algoritm de ML poate:

- **Îmbunătăți identificarea modelului:** Antrenează un model pe bază de date operaționale, capturând relații complexe sau non-liniare dintre variabilele de proces.
- **Crește capacitatea de adaptare:** Actualizează în timp real modelul utilizat de mp-MPC, pe baza noilor date disponibile, fără a necesita recalcularea completă a soluției multiparametrice.
- **Reduce timpul de calcul:** ML poate identifica aproximări rapide ale soluțiilor optime ale mp-MPC, permițând o implementare eficientă în sisteme cu timp de răspuns rapid.

Astfel, integrarea ML într-un mp-MPC poate conduce la un control mai robust, o performanță îmbunătățită și o gestionare eficientă a proceselor complexe, cum sunt cele din industria farmaceutică, unde condițiile de operare și specificațiile se pot schimba frecvent.

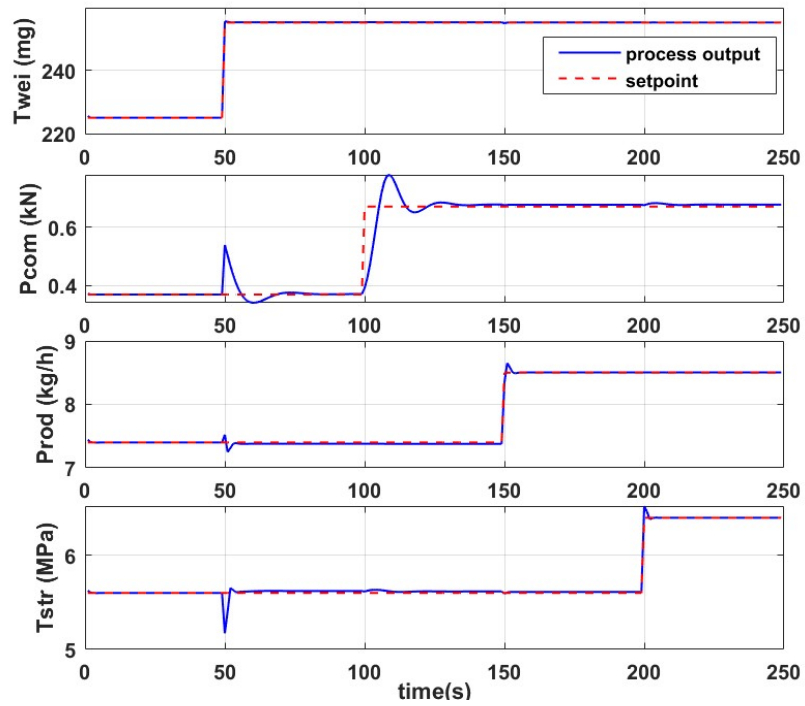


Fig. 6. mp-MPC, urmarirea referintei – variabilele de iesire

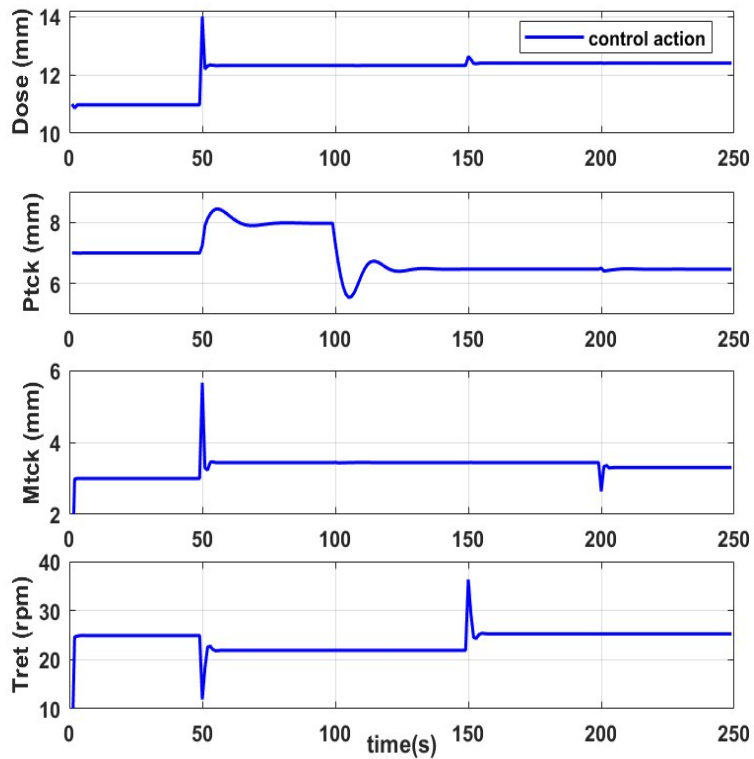


Fig. 7. mp-MPC, urmarirea referintei – variabilele de control

Figurile 6 și 7 prezintă răspunsurile sistemului în buclă închisă utilizând controlerul mp-MPC pentru diferite modificări ale punctului de reglare, tot în absența zgomotului pe ieșirile măsurate. În figura 6 sunt ilustrate răspunsurile variabilelor controlate la trepte, iar analiza acestora confirmă cuplajul dintre ieșiri. Modificările punctului de referință pentru oricare dintre ieșiri influențează toate celelalte variabile, o caracteristică specifică sistemelor multivariabile. Figura 7 prezintă evoluția acțiunilor de control asociate mp-MPC. Este evident că modificarea punctului de referință pentru greutatea comprimatelor, aplicată la momentul $t=50t=50t=50$ secunde, exercită cea mai mare influență asupra tuturor ieșirilor sistemului.

Performanțele controlerului mp-MPC sunt remarcabile, incluzând un timp de reglare redus, depășiri și subevoluii minime și absența erorilor de offset pentru modificările succesive ale tuturor punctelor de referință. Caracterul multivariabil al mp-MPC implică faptul că fiecare acțiune de control influențează toate cele patru ieșiri, iar algoritmul gestionează eficient interacțiunile intrare-ieșire. Aceasta are ca rezultat minimizarea abaterilor celorlalte ieșiri de la valorile de referință atunci când o referință specifică este modificată.

Evoluția variabilelor manipulate se menține în limitele impuse de saturație, demonstrând robustețea algoritmului. În plus, modificările variabilelor manipulate, așa cum sunt prezentate în cadrul acestui studiu, au un caracter realist și sunt fezabile în condițiile de operare normale ale preseii de tablete, confirmând aplicabilitatea practică a controlerului mp-MPC.

Zgomot și Rejecția Perturbațiilor

Pentru a evalua performanțele regulatorului în condiții realiste, s-a introdus zgomotul de măsurare asociat senzorilor. Acesta a fost simulat prin adăugarea unei erori distribuite normal, cu medie nulă și varianță corespunzătoare zgomotului observat istoric pe senzorii instalației. Această abordare permite o evaluare precisă a robusteții regulatorului.

A. Controllerul EPSAC

Rezultatele răspunsului în buclă închisă, atât pentru variabilele controlate cât și pentru acțiunile de control, sunt ilustrate în **Figura 8**. Regulatorul EPSAC a demonstrat performanțe bune în prezența zgomotului de măsurare, păstrând parametrii dinamici și staționari ai răspunsului. Prin selecția atentă a parametrilor de proiectare, este posibilă atenuarea oscilațiilor cauzate de zgomot, menținând un compromis între timpul de răspuns și propagarea acestor oscilații în cadrul buclei de control. Dacă se dorește o reducere suplimentară a oscilațiilor pentru variabilele manipulate, acest lucru se poate realiza prin diminuarea agresivității regulatorului asupra buclelor respective, prin ajustarea corespunzătoare a parametrilor de proiectare.

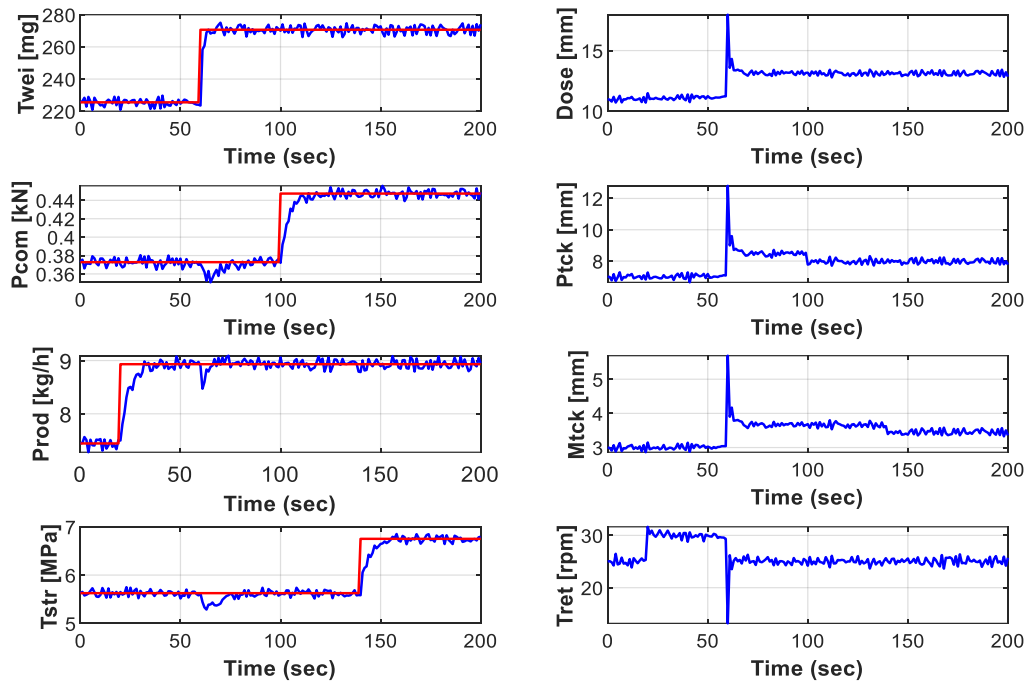


Fig. 8. EPSAC-MPC, urmărirea referinței cu zgomot– variabilele de ieșire și variabilele de control

B. Controllerul *mpMPC*

Rezultatele aferente controlerului *mp-MPC* sunt prezentate în **Figura 9** pentru răspunsurile variabilelor controlate și pentru acțiunile de control. Controlerul *mp-MPC* prezintă performanțe robuste chiar și în prezența zgomotului de măsurare, menținând parametrii dinamici și staționari la niveluri similare cu cele din absența zgomotului. Alegerea adecvată a parametrilor de proiectare permite o atenuare a oscilațiilor induse de zgomot, menținând un echilibru optim între timpul de răspuns și stabilitatea generală a buclei de control. În evoluția răspunsurilor celor patru ieșiri, se observă că timpul de răspuns pentru a doua ieșire (*Pcom*) este mai mare comparativ cu celelalte, iar oscilațiile celei de-a doua intrări manipulate sunt mai bine amortizate. Reducerea agresivității regulatorului pentru aceste bucle poate oferi o atenuare suplimentară a oscilațiilor, ajustând parametrii de proiectare corespunzător.

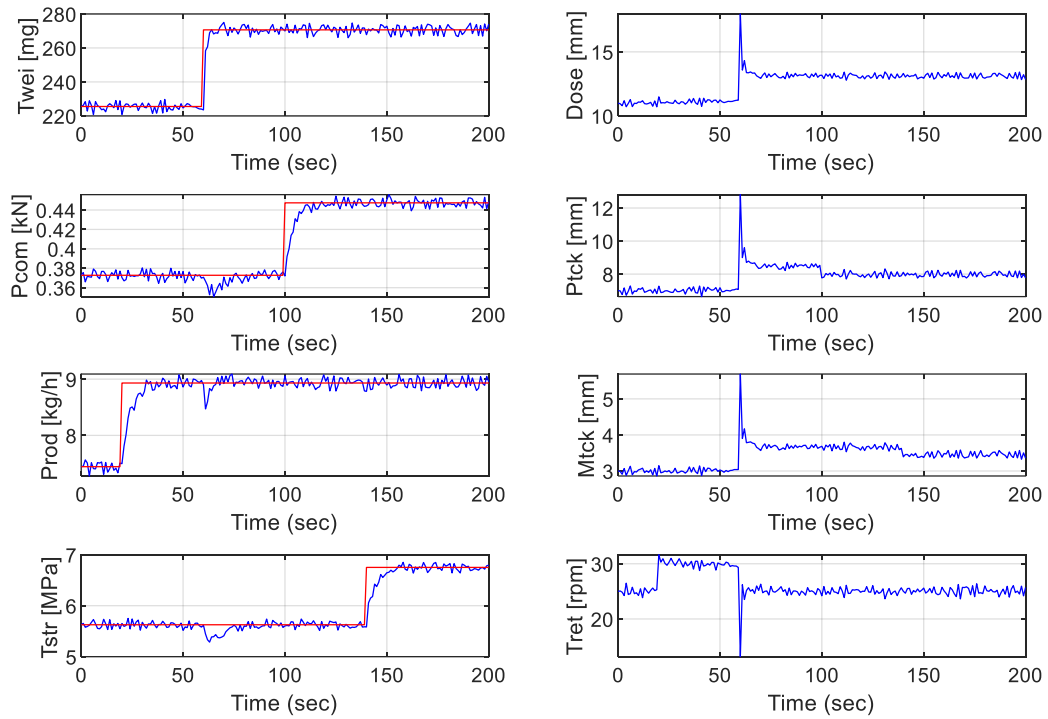


Fig. 9. mp-MPC, urmarirea referintei cu zgomot– variabilele de iesire si variabilele de control

Monitorizarea densității aparente a pulberii joacă un rol esențial în procesul de presare a comprimatelor, influențând direct proprietățile mecanice și calitatea produsului final. Perturbațiile asupra densității aparente pot apărea în timpul operațiilor unitare din amonte, cum ar fi reumplerea materialului sau trecerea alimentatorului de la modul gravimetric la cel volumetric. Aceste modificări pot duce la creșterea densității din cauza comprimării sau la scăderea acesteia datorită aerării [16].

Perturbațiile densității aparente au fost simulate prin modificări ale concentrației de silice în material. Acestea includ creșteri pozitive de la valoarea nominală de 0,2% la 0,35% la momentul $t=250$ secunde și scăderi la 0,05% la momentul $t=300$ secunde. Modificările treptate ale concentrației în ambele direcții au fost utilizate pentru a evalua modul în care direcția perturbației afectează performanța regulatorului.

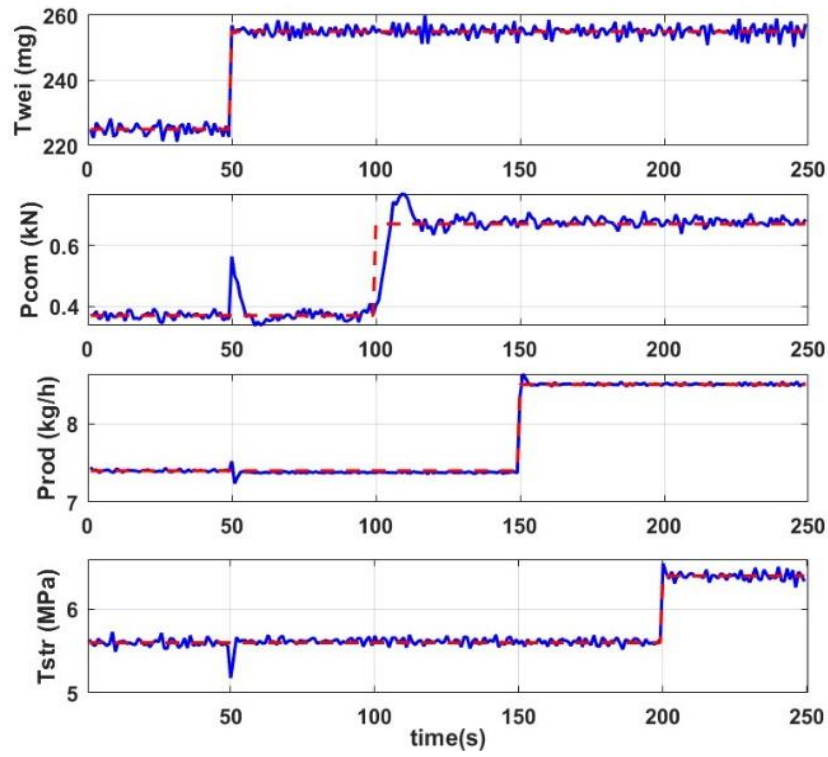


Fig. 10. mp-MPC, urmarirea referintei cu zgomot– variabilele de iesire

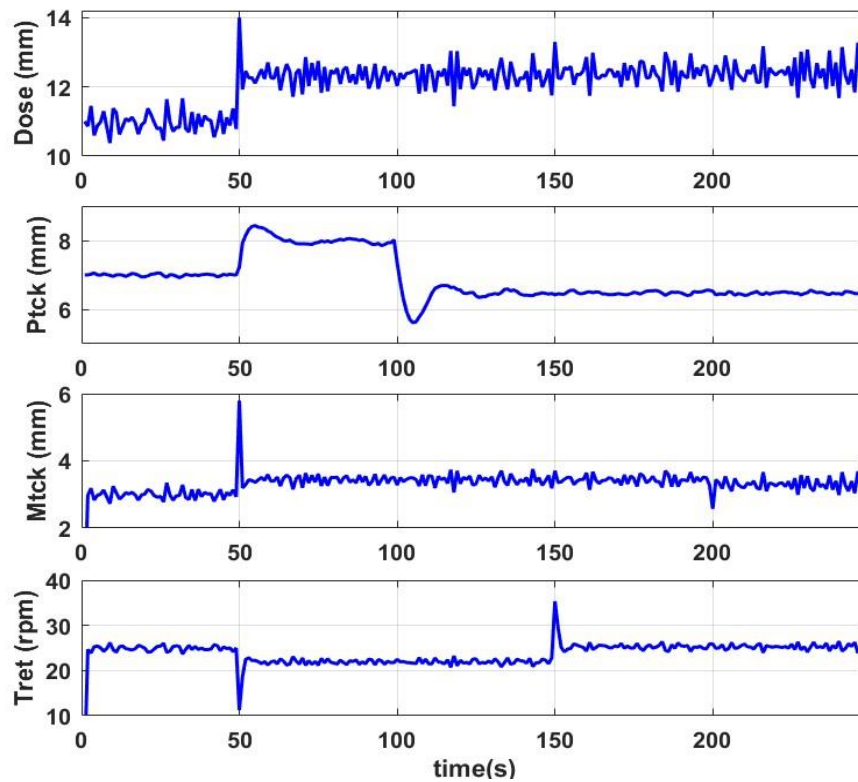


Fig. 11. mp-MPC, urmarirea referintei cu zgomot–variabilele de control

Figurile 12 și 13 prezintă răspunsul în buclă închisă al ieșirilor și al acțiunilor de control în prezența acestor perturbații. Se observă că regulatorul are performanțe robuste, fiind capabil să restabilească valorile de referință ale procesului chiar și în fața unor perturbații semnificative. În toate scenariile investigate, performanțele de control pot fi îmbunătățite prin ajustarea parametrilor regulatorului predictiv. Modificarea orizonturilor de predicție sau aplicarea unor penalizări diferențiate pentru variabilele manipulate permite optimizarea compromisului dintre rapiditatea răspunsului și stabilitatea sistemului.

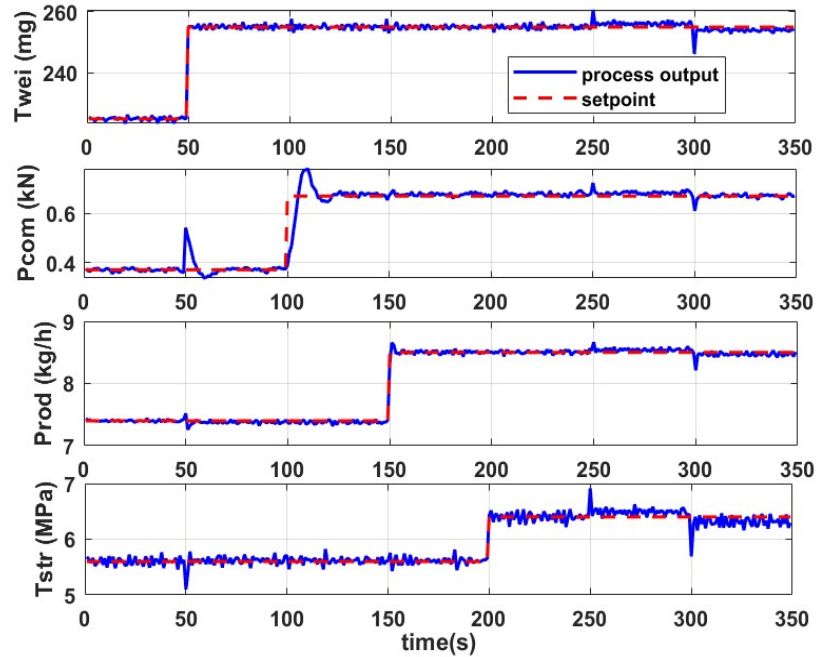


Fig. 12. mp-MPC, urmarirea referintei – rejectarea perturbatilor– variabilele de iesire

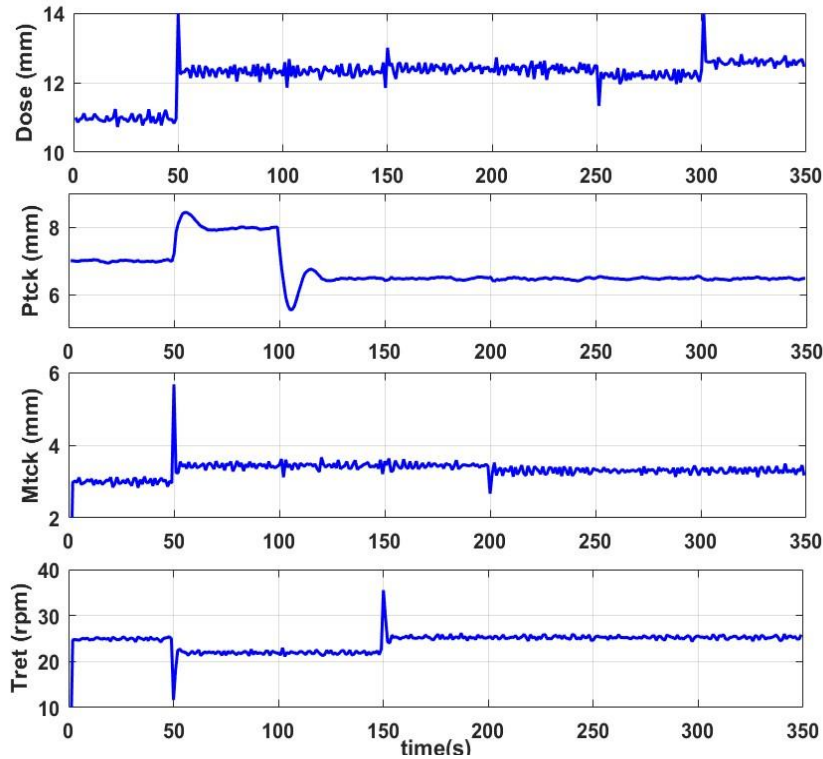


Fig. 13. mp-MPC, urmarirea referintei – rejectarea perturbatiilor– variabilele de control

Concluzii

Pentru ca industria farmaceutică să progreseze spre producția inteligentă și să se alinieze paradigmei Industriei 4.0, tranziția către o abordare bazată pe **Calitatea prin Control (Quality-by-Control)** este esențială. Obiectivul acestui proiect este de a dezvolta un cadru și o platformă software pentru implementarea unui gemăn digital (DT - digital twin) și a unor metode avansate de control și optimizare bazate pe modele multiparametrice, utilizând machine learning pentru producția continuă de pastile și tablete farmaceutice, integrată în paradigma QbC, deschizând calea către Pharma 4.0. Implementarea acestor tehnici urmărește asigurarea calității produselor în timp real și optimizarea proceselor prin integrarea unei arhitecturi robuste de control.

Dezvoltarea unui gemăn digital al procesului, construit pe baza modelului de înaltă fidelitate joacă un rol esențial în: (i) **Testarea strategiilor avansate de control:** Permite simularea și validarea algoritmilor mp-MPC într-un mediu sigur și controlat, reducând riscurile asociate testării directe în instalațiile fizice; (ii) **Identificarea și analiza performanței:** Oferă o înțelegere detaliată a comportamentului sistemului sub diverse scenarii, contribuind la îmbunătățirea continuă a strategiilor de control; (iii) **Optimizarea**

proceselor: Asigură o platformă pentru experimentarea modificărilor operaționale înainte de implementarea lor în producția reală.

Regulatele predictive dezvoltate au fost testate pe o platformă de simulare utilizând un model de înaltă fidelitate, validat și calibrat cu date experimentale obținute de la o instalație pilot. Performanțele controllerelor au fost evaluate în scenarii critice, cum ar fi: (i) **Urmărirea modificărilor de referință:** Inclusiv ajustări în poziția de dozare, grosimea precompresiei, grosimea comprimării principale și viteza turelei; (ii) **Respingerea zgomotului de măsurare:** Asigurând stabilitatea sistemului în prezența perturbațiilor senzorialor. Pentru îmbunătățirea performanței controllerelor mp-MPC se vor integra tehnici de machine learning (ML). Algoritmii ML permit dezvoltarea de modele predictive mai precise, care capturează relațiile complexe și nelineare dintre variabilele procesului. Integrarea machine learning într-un mp-MPC oferă astfel o soluție robustă, care extinde aplicabilitatea controlului predictiv în procese complexe și dinamice, precum cele farmaceutice. Strategiile de control propuse s-au remarcat printr-o performanță promițătoare: timpi de răspuns rapizi, eliminarea erorilor de offset și oscilații minime, chiar și în condiții de incertitudine a modelului sau de zgomot de măsurare. Aceste caracteristici implică **eficiență operațională crescută, flexibilitate îmbunătățită și un impact redus asupra mediului**, aspecte esențiale pentru sustenabilitatea industriei.

Astfel, utilizarea geamănului digital, combinată cu tehnici avansate de machine learning și control predictiv, deschide noi oportunități pentru **automatizarea inteligentă, reducerea timpului de dezvoltare și creșterea sustenabilității** proceselor farmaceutice.

Bibliografie

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.