



pasdfghjklzxcvbnmqwertyuiopas



ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ
ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ
ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ
ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ
ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ



uiasdfghjklzxcvbnmqwer

tyuiopasdfghjklzpa

jklz m q

[Type text]

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Δημήτριος Ρέκκας

Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Παρασκευάς Δάλλας

Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Γεωργία Βαλσαμή

Επίκουρος Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ -ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακευτικής Τεχνολογίας της Φαρμακευτικής σχολής Αθηνών κατά το Ακαδημαϊκό έτος 2011-2012 στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης «ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ».

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή κύριο Δημήτριο Ρέκκα για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ με τον ίδιο και τα υπόλοιπα μέλη που απασχολούνται στο παρόν εργαστήριο, όπως και για την συνεχή του καθοδήγηση και ενθάρρυνση για όλο το διάστημα της εκπόνησης της εργασίας αυτής.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο καθηγητή κύριο Παρασκευά Δάλλα και τον μεταδιδάκτορα Σταύρο Πολίτη για τη βοήθεια τους , την καθοδήγηση και τις υποδείξεις τους καθόλο το διάστημα αυτό.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επίκουρο Καθηγήτρια κ. Γεωργία Βαλσαμή για την παρουσία της ως μέλος της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης.

Πάλλα Ιωάννα-Αριστέα

[Type text]

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

[Type text]

Contents

I.1.1 ΠΟΙΟΤΗΤΑ	8
I.1.2 Ποιότητα-ορισμοί.....	9
A. Quality by testing-ποιότητα μέσω ελέγχου (QbT).....	9
B. Quality by design-ποιότητα μέσω του σχεδιασμού (QbD)	10
I.1.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ.....	10
Πειραματική διαδικασία	10
I.1.4 Μέθοδοι σχεδιασμού	11
A. Αλλαγή ενός παράγοντα κάθε φορά.....	11
B. Αλλαγή όλων των παραγόντων ταυτόχρονα :	12
I.1.5 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	12
I.1.6 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ.....	13
Factors-παράγοντες.....	13
Levels of factors-επίπεδα των παραγόντων	13
Quantitative factors –ποσοτικοί παράγοντες	13
Discrete factors-διακριτοί παράγοντες.....	14
Continuous factors-συνεχείς παράγοντες.....	14
Design matrix-μήτρα του σχεδιασμού.....	14
Design point-σχεδιαστικό σημείο	14
Factor space-παραγοντικός χώρος	14
Region of interest-περιοχή ενδιαφέροντος	15
Design space-Σχεδιαστικός χώρος	15
Experimental runs	15
Designed experiment-σχεδιασμένο πείραμα	15
Statistical designed experiments-στατιστικά σχεδιασμένα πειράματα	15
I.1.7 ΒΗΜΑΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ	15
1.Ορισμός του προβλήματος.....	15
2.Ανάλυση των προϋπαρχόντων δεδομένων	15
3.Προσδιορισμός της κατάστασης.....	16

[Type text]

4.Προσδιορισμός των ανεξάρτητων παραγόντων και των επιπέδων τους.....	16
6.Μαθηματικό μοντέλο.....	16
9.Πειραματικό σχέδιο	17
I.1.8 Βασικές αρχές Πειραματικού σχεδιασμού.....	17
Replications –Επαναλήψεις.....	17
Randomization -Τυχαιοποίηση.....	17
Blocking -Ομαδοποίηση	17
I.1.9ΕΙΔΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ.....	18
A.SCREENING.....	18
B.FACTOR INFLUENCE STUDY.....	18
Γ.RESPONSE SURFACE METHODOLOGY –ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	18
Δ.OPTIMIZATION	18
I.1.10FACTOR STUDIES-ΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.....	19
Factorial Designs-Παραγοντικοί σχεδιασμοί	19
Fractional Factorial Designs- Κλασματικοί παραγοντικοί σχεδιασμοί.....	21
I.1.11 Resolution του κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού.....	21
Resolution III	22
Resolution IV	22
Resolution V	22
I.1.12 Robust design methods-Εύρωστες μέθοδοι σχεδιασμού	22
Signal factors.....	22
Control factors-Παράγοντες ελέγχου.....	22
Noise factors-Παράγοντες θορύβου	23
I.1.13 Η μέθοδος Taguchi.....	23
I.2.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ.....	26
1.2.2 Μακρογαλακτώματα – Μικρογαλακτώματα.....	28
1.Γαλακτωματοποιητές και παράγοντες διασποράς	28
2.Αντιοξειδωτικές ουσίες	29
3.Συντηρητικά	29

[Type text]

4.Χρωστικές ουσίες	29
6.Υδωρ	30
Ι.2.3 ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΤΕΣ.....	31
Α.ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.....	31
Επιφανειοδραστικοί παράγοντες ως σταθεροποιητές γαλακτωμάτων.....	31
PIT (Phase Inversion Temperature).....	34
Α .ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.....	28
Β. ΣΤΕΡΕΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΕ ΛΕΠΤΟ ΚΑΤΑΜΕΡΙΣΜΟ.....	30
Γ.ΥΔΡΟΦΙΛΑ ΚΟΛΛΟΕΙΔΗ.....	30
Ι.2.4 ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΩΝ.....	31
Κρεμοποίηση (creaming)	32
Συνένωση σωματιδίων (coalescence).....	32
Αναστροφή φάσεων (phase inversion).....	32
Ωρίμανση Ostwald (Ostwald Ripening).....	32
Ι.2.5 ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ (Accelerated Stability Testing).....	33
Δοκιμασίες που στηρίζονται στην επίδραση του χρόνου.....	33
Θερμικά επιταχυνόμενες δοκιμασίες σταθερότητας.....	33
Επιταχυνόμενοι έλεγχοι σταθερότητας με βάση τη βαρύτητα	33
Δοκιμασίες ψύξης-απόψυξης (Freeze –Thaw)	34
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ.....	35
Ι.2.6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ.....	35
Ι.3.1ΚΥΤΤΑΡΙΝΗ ΚΑΙ ΑΙΘΕΡΕΣ ΚΥΤΤΑΡΙΝΗΣ.....	37
1.3.2 Βαθμός υποκατάστασης.....	40
Ι.3.3 ΡΕΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΙΘΕΡΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΝΗΣ.....	41
Ι.3.4 ΑΝΑΜΕΙΞΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ METHOCEL.....	42
Ι.3.5 ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΗ ΘΕΡΜΙΚΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΓΕΛΗΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ METHOCEL.....	42
1.4.1ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ.....	44

[Type text]

I.4.2 ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ	44
1. Παρθένα ελαιόλαδα	44
2. Εξευγενισμένα ελαιόλαδα.....	44
I.4.3 ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ.....	45
I.4.4 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ.....	46
II.1.1.ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΥΝΤΑΓΗΣ	48
II.1.2.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	50
1.Ταχύτητα ομογενοποίησης.....	52
2.Χρόνος ομογενοποίησης.....	52
3.Μέθοδος διασποράς των πολυμερών.....	54
II.2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	55
II.2.2 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ-ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ.....	58
II.2.3ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ.....	60
II.2 ΔΟΚΙΜΑΣΤΙΚΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ.....	63
II.2.6 ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ.....	65
II.2.7 ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗ.....	70
II.2.8ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ.....	71
II.2.9 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΔΙΕΣΠΑΡΜΕΝΗΣ ΦΑΣΗΣ.....	72
III.1.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	82
III.1.2 ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	86
III.1.3 ΙΕΡΑΡΧΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ.....	105
III.1.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	120

I.1.1 ΠΟΙΟΤΗΤΑ

Η έννοια της ποιότητας είναι συνυφασμένη για τους περισσότερους με εκείνα τα επιθυμητά χαρακτηριστικά που θα πρέπει να διαθέτει ένα προϊόν ή μία υπηρεσία. Το παραπάνω στην πραγματικότητα συνιστά μία στοιχειώδη ερμηνεία. Το ενδιαφέρον σχετικά με την ποιότητα παρουσιάζεται αυξημένο και από βιομηχανικής πλευράς μιας και φαίνεται να αποτελεί έναν κύριο παράγοντα επιλογής προϊόντων και υπηρεσιών από τους καταναλωτές και συνεπώς η διασφάλιση της θα συνιστούσε ανταγωνιστικό πλεονέκτημα.

Η ποιότητα ενός προϊόντος θα μπορούσε να αξιολογηθεί με πολλούς τρόπους. Σύμφωνα με τον Garvin (1987), μπορούμε να διακρίνουμε οκτώ διαστάσεις στην έννοια της ποιότητας. Αυτές παρατίθενται στη συνέχεια.

1. Η απόδοση (performance)

Αξιολογείται το κατά πόσον το προϊόν είναι σε θέση να πραγματοποιήσει κάποιες συγκεκριμένες λειτουργίες και πόσο ικανοποιητικά επιτελεί τις λειτουργίες αυτές.

2. Η εμπιστοσύνη (reliability)

Αξιολογείται η συχνότητα με την οποία το προϊόν μπορεί να απαιτεί κάποια επιδιόρθωση για να μπορέσει να επιτελέσει τις λειτουργίες του.

3. Η αντοχή (durability)

Αξιολογείται η διάρκεια κατά την οποία το προϊόν μπορεί να λειτουργεί ικανοποιητικά, καθώς και η διάρκεια επισκευής του.

4. Η δυνατότητα επιδιόρθωσης (serviceability)

Αξιολογείται η ευκολία, η ταχύτητα και το κόστος επισκευής του προϊόντος.

5. Η αισθητική (aesthetics)

Αξιολογείται η εικόνα του προϊόντος, καθώς και άλλες ιδιότητες αυτού (σχήμα, χρώμα, υφή).

6. Χαρακτηριστικά (features)

Αξιολογούνται τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και η ύπαρξη επιπρόσθετων χαρακτηριστικών σε σχέση με παρεμφερή προϊόντα θεωρείται πλεονέκτημα.

7. Κατοχυρωμένη ποιότητα (perceived quality)

Αξιολογείται η φήμη της εταιρείας όσον αφορά την ποιότητα των προϊόντων που αυτή παράγει, οι πιθανές αστοχίες του προϊόντος που έχουν γίνει αισθητές στο καταναλωτικό κοινό ή και που απαιτούν επιστροφή αυτού, καθώς και η αντιμετώπιση του καταναλωτή σε περίπτωση εντοπιστεί από αυτόν κάποιο πρόβλημα που σχετίζεται με το προϊόν.

[Type text]

8. Συμμόρφωση με τις προδιαγραφές (conformance to standards)

Αξιολογείται το κατά πόσον ένα προϊόν είναι σύμφωνο με τις απαιτήσεις που έχουν τεθεί για αυτό. Ως προδιαγραφές ορίζονται οι επιθυμητές μετρήσεις για τα χαρακτηριστικά ποιότητας συστατικών και υποομάδων που συνιστούν το προϊόν καθώς και οι επιθυμητές τιμές για τα χαρακτηριστικά ποιότητας στο τελικό προϊόν.**[1]**

1.1.2 Ποιότητα-ορισμοί

Ένας παραδοσιακός ορισμός της ποιότητας βασίζεται στο γεγονός ότι η τα προϊόντα ή οι υπηρεσίες που προορίζονται για κάποιους καταναλωτές – χρήστες , θα πρέπει να ικανοποιούν τις απαιτήσεις αυτών. Η έννοια της ποιότητας συμπίπτει με την έννοια της καταλληλότητας προς χρήση. Στην έννοια της καταλληλότητας προς χρήση υπεισέρχονται οι έννοιες της ποιότητας του σχεδιασμού (quality of design) και της ποιότητας συμμόρφωσης (quality of conformance).

Η ποιότητα συμμόρφωσης (quality of conformance) αναφέρεται στο κατά πόσον το προϊόν συμμορφώνεται με τις απαιτούμενες από το σχεδιασμό προδιαγραφές , ενώ η έννοια της ποιότητας του σχεδιασμού (quality of design) αναφέρεται σε διακυμάνσεις σε βαθμούς ή επίπεδα ποιότητας που συνιστούν στόχο του σχεδιασμού.

Η ποιότητα μπορεί να οριστεί και ως το αντιστρόφως ανάλογο μέγεθος της μεταβλητότητας. Βελτίωση ποιότητας καλείται η μείωση της μεταβλητότητας σε διεργασίες και προϊόντα και η έντονη παρουσία μεταβλητότητας στην απόδοση μιας διεργασίας οδηγεί σε κόστος κακής ποιότητας , όπως για παράδειγμα απώλεια σε χρόνο , χρήμα και κόπο από το ανθρώπινο δυναμικό. Εφόσον η μεταβλητότητα μπορεί να περιγραφεί μόνο με στατιστικούς όρους , οι στατιστικές μέθοδοι παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στις προσπάθειες για τη βελτίωση της ποιότητας.**[1]**

A. Quality by testing-ποιότητα μέσω ελέγχου (QbT)

Σε επίπεδο φαρμακευτικής βιομηχανικής παραγωγής , η ποιότητα του τελικού προϊόντος με βάση τη μέθοδο αυτή διασφαλίζεται τόσο μέσω ελέγχου των πρώτων υλών και της παραγωγικής διαδικασίας της δραστικής ουσίας , όσο και μέσω ελέγχου των υλικών κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας , αλλά και ελέγχου του τελικού προϊόντος . Η ποιότητα των πρώτων υλών και της δραστικής ουσίας αξιολογείται με βάση προδιαγραφές οι οποίες έχουν τεθεί από τον παραγωγό ή από κάποιον φορέα όπως είναι για παράδειγμα ο FDA (Food and Drug Administration) και ακολουθώντας τα USP. Με παρόμοιο τρόπο ελέγχονται και τα τελικά προϊόντα , τα οποία εάν δεν πληρούν τις προδιαγραφές απορρίπτονται. Ο συνδυασμός πολύ συγκεκριμένων , προκαθορισμένων βημάτων στην παραγωγή και εκτεταμένων ελέγχων είναι αυτό το οποίο διασφαλίζει την ποιότητα σε ένα τέτοιο σύστημα. Η περιορισμένη όμως ερμηνεία της μεταβλητότητας και η αδυναμία κατανόησης , ταυτοποίησης και ποσοτικοποίησης κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας είναι κάποιες από τις αδυναμίες που παρουσιάζονται. Ακόμη , η

[Type text]

ποιότητα και η απόδοση του συστήματος καλούνται να διασφαλιστούν με μειωμένη ευελιξία κατά την παραγωγική διαδικασία και κατά τον έλεγχο του τελικού προϊόντος.[2]

B. Quality by design-ποιότητα μέσω του σχεδιασμού (QbD)

Στόχος αυτής της μεθόδου είναι ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη φαρμακοτεχνικών μορφών και παραγωγικών διεργασιών για την εξασφάλιση προκαθορισμένων χαρακτηριστικών ποιότητας του προϊόντος. Κάποια από τα χαρακτηριστικά του quality by design είναι τα εξής:

1. Καθορισμός των επιθυμητών χαρακτηριστικών ποιότητας του προϊόντος.
2. Σχεδιασμός και ανάπτυξη του προϊόντος και των παραγωγικών διεργασιών.
3. Ταυτοποίηση των κρίσιμων παραμέτρων που επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος , των παραγόντων που αφορούν στη διεργασία και των πηγών μεταβλητότητας.
4. Έλεγχος των παραγωγικών διεργασιών για να επιτευχθεί διασφάλιση συνεχούς ποιότητας με την πάροδο του χρόνου.

Η ποιότητα διασφαλίζεται μέσω της κατανόησης και του ελέγχου των παραγόντων που αφορούν στη μορφοποίηση και στην παραγωγή .Ο έλεγχος του τελικού προϊόντος απλώς επιβεβαιώνει την ποιότητα του προϊόντος και δε συνιστά τμήμα του ελέγχου της διεργασίας.[2]

I.1.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Πειραματική διαδικασία

Η πειραματική διαδικασία μπορεί να οριστεί ως μία διεργασία διερεύνησης μίας καθορισμένης περιοχής με έναν συγκεκριμένο σκοπό , με χρήση των κατάλληλων εργαλείων και οδηγεί στην εξαγωγή κάποιων συμπερασμάτων , τα οποία στηρίζονται στα υπάρχοντα πειραματικά δεδομένα. Τα περισσότερα πειράματα συνίστανται από μετρήσεις της επίδρασης ενός ή περισσότερων παραγόντων στο αποτέλεσμα του πειράματος. Οι παράγοντες αυτοί συνιστούν τις **ανεξάρτητες μεταβλητές** και το αποτέλεσμα του πειράματος συνιστά την απόκριση ή **εξαρτημένη μεταβλητή**.

Η πειραματική διαδικασία δεν συνιστά μία εύκολη και άνευ κόστους διαδικασία. Στην πραγματικότητα είναι συνυφασμένη με ένα σύνολο απαιτούμενων παραγόντων , όπως είναι ο χρόνος ,το εργατικό δυναμικό και οι διάφορες χρήσιμες πηγές (υλικά , εξοπλισμός).Το ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσον η διεργασία αυτή μπορεί να είναι ταυτόχρονα **αποτελεσματική** , αλλά και να παρουσιάζει **μείωση της σπατάλης τόσο χρόνου όσο και χρήματος**.[2]Στο σημείο αυτό γίνεται εμφανής η ανάγκη για μία μεθοδολογία η οποία θα παρουσιάζει τα παραπάνω χαρακτηριστικά.

Πειραματικός σχεδιασμός

Η ανάπτυξη των αρχών των τεχνικών συστηματικής βελτιστοποίησης ,που πλέον είναι γνωστές ως πειραματικός σχεδιασμός έχει τις ρίζες της στο 1925 και τον Sir Ronald Fisher. Η ολοκλήρωση τεχνικών βελτιστοποίησης με χρήση του πειραματικού σχεδιασμού απαιτεί την εξαγωγή μαθηματικών σχέσεων και γραφικών αποτελεσμάτων και συνεπώς δεικνύει μία πλήρη εικόνα της διακύμανσης της απόκρισης του προϊόντος ή της διεργασίας ως συνάρτηση των εισερχόμενων μεταβλητών.[4] Ο πειραματικός σχεδιασμός είναι μία δομημένη και οργανωμένη μέθοδος η οποία έχει στόχο μέσω της εκτέλεσης κάποιου αριθμού πειραμάτων , τον καθορισμό της σχέσης που υφίσταται μεταξύ των παραγόντων που επιδρούν στο σύστημα και της απόκρισης ή των ιδιοτήτων του συστήματος .[2],[3] Συνιστά μια στρατηγική με βάση την οποία επιλέγεται η εκτέλεση πειραμάτων με τέτοιο τρόπο ώστε η πληροφορία που απορρέει να λαμβάνεται με τη **μέγιστη δυνατή ακρίβεια και αποτελεσματικότητα**. Επιθυμείται η ταχεία και η με τη μέγιστη ακρίβεια προσέγγιση των στόχων σε συνάρτηση με τους ποικίλους περιορισμούς , οι οποίοι επιβάλλονται. Η πληροφορία που εξάγεται μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την **επίτευξη ή και την επέκταση των στόχων**. Η μείωση του αριθμού των διεξαγόμενων πειραμάτων είναι ένας ακόμη στόχος του πειραματικού σχεδιασμού.[3]

1.1.4 Μέθοδοι σχεδιασμού

A. Αλλαγή ενός παράγοντα κάθε φορά

Ένας τρόπος για να εξακριβώσουμε ποιό παράγοντες είναι εκείνοι οι οποίοι παρουσιάζουν επίδραση είναι να αλλάζουμε έναν κάθε φορά. Μπορούμε για παράδειγμα να επιτελέσουμε το πείραμα με όλους τους παράγοντες να έχουν τεθεί στο χαμηλότερο επίπεδο και στη συνέχεια εκτελούνται επιπλέον πειράματα σε κάθε ένα από τα οποία θέτουμε κάθε έναν από τους παράγοντες με τη σειρά στο υψηλότερο τους επίπεδο. Στη συνέχεια μπορούμε να υπολογίσουμε την επίδραση καθενός από τους παράγοντες αυτούς στην απόκριση υπολογίζοντας τη διαφορά σε αυτήν ανάμεσα στο πρώτο πείραμα και κάθε ένα από εκείνα που έπονται. Αυτή η προσέγγιση παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα.

Μειονεκτήματα μεθόδου

1. Χαμηλή ακρίβεια

Η επίδραση κάθε παράγοντα υπολογίζεται από τα αποτελέσματα δύο μόνο πειραμάτων , ανεξάρτητα από τον ολικό αριθμό των πειραμάτων τα οποία λαμβάνουν χώρα. Η ακρίβεια είναι συνεπώς χαμηλή. Κανένα από τα υπόλοιπα πειράματα δεν προσδίδει επιπρόσθετη πληροφορία σχετικά με την συγκεκριμένη επίδραση.

2. Απουσία εκτίμησης πιθανών αλληλεπιδράσεων.

[Type text]

Υφίσταται απουσία δυνατότητας εκτίμησης πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των παραγόντων καθώς δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι ότι η επίδραση ενός συγκεκριμένου παράγοντα θα είναι η ίδια ανεξάρτητα από τα επίπεδα των υπόλοιπων παραγόντων.

3. Στην περίπτωση που το πρώτο πείραμα είναι λανθασμένο, όλα τα συμπεράσματα θα ήταν κι εκείνα λανθασμένα. (το πείραμα αυτό θα μπορούσε να επαναληφθεί).

Συνεπώς η μέθοδος του **ενός παράγοντα τη φορά** φαίνεται να είναι ανεπαρκής και μπορεί να οδηγήσει σε παραπλανητικά αποτελέσματα και γενικώς θα πρέπει να αποφεύγεται.

B. Αλλαγή όλων των παραγόντων ταυτόχρονα :

Με βάση τη μέθοδο αυτή καμμία πληροφορία δεν μπορεί να ληφθεί αν δεν επιτελεστεί σύγκριση των αποτελεσμάτων κάθε δύο πειραμάτων. Για να βρεθεί η επίδραση καθενός εκ των παραγόντων **θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα όλων των πειραμάτων**. Συνεπώς έχουμε πολύ υψηλότερη ακρίβεια και το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης υποδιπλασιάζεται.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

1. Δυνατότητα εκτίμησης αλληλεπιδράσεων

2. Υψηλότερη ακρίβεια: Για να βρεθεί η επίδραση καθενός εκ των παραγόντων θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα αποτελέσματα όλων των πειραμάτων.

3. Το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης υποδιπλασιάζεται.

Το αποτέλεσμα κάθε πειράματος συμμετέχει ισότιμα στον υπολογισμό της επίδρασης του κάθε παράγοντα. Συνεπώς, εάν ένα πείραμα είναι λανθασμένο, αυτό το λάθος θα διαμοιραστεί στις εκτιμήσεις των επιδράσεων και κατά πάσα πιθανότητα δε θα επιδράσει στα τελικά συμπεράσματα.

4. Ο αριθμός των πειραμάτων παραμένει ίδιος σε σχέση με την προηγούμενη μέθοδο.

Συμπέρασμα

Είναι φανερό ότι ο σχεδιασμός αυτός **υπερτερεί σε σχέση με αυτόν του " ενός παράγοντα τη φορά" .[3]**

I.1.5 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

Απαιτούνται λιγότερα πειράματα για να επιτευχθεί η βέλτιστη μορφοποίηση

Μπορούν να εντοπίσουν και να "διορθώσουν" ένα πρόβλημα με εμφανώς ευκολότερο τρόπο

Οδηγούν σε πλήρη κατανόηση του συστήματος μορφοποίησης

[Type text]

Οδηγούν στην καλύτερη λύση παρουσία αντικρουόμενων στόχων

Βοηθούν στην ανεύρεση των σημαντικών και μη σημαντικών μεταβλητών εισόδου

Ελέγχουν και βελτιώνουν το “robustness” μέσα στις πειραματικές μελέτες

Μπορούν να αλλάζουν ανεξάρτητα τα συστατικά της μορφοποίησης και οι διεργασίες

Βοηθούν στον καθορισμό του πειραματικού σφάλματος

Μπορούν να προσομοιώσουν την συμπεριφορά του προϊόντος ή της διεργασίας χρησιμοποιώντας εξισώσεις του μοντέλου

Δεν σπαταλούν σημαντική ποσότητα πηγών (χρόνος, υλικά ,κόστος)

Εκτιμούν και βελτιώνουν την στατιστική σημασία των προτεινόμενων μοντέλων

Μπορούν να προβλέψουν την απόδοση των μορφοποιήσεων ακόμη και χωρίς να έχουν παρασκευαστεί αυτές

Εκτιμούν και εντοπίζουν πιθανές αλληλεπιδράσεις και συνέργειες ανάμεσα στις μεταβλητές

Διευκολύνουν τη λήψη αποφάσεων πριν τον επόμενο πειραματισμό μέσω χαρτογράφησης της απόκρισης

Παρέχουν την προσαρμοστικότητα στον πειραματισμό για να εκτιμήσει το σύστημα του προϊόντος

Μπορούν να ξεχωρίσουν το σήμα από τον περιβάλλοντα θόρυβο επιτρέποντας την εκτίμηση του ενδογενούς σφάλματος

Κατανόηση μιας διεργασίας για να βοηθηθεί η ανάπτυξη της μορφής και το scale-up

Άφθονη πληροφορία για την συμπεριφορά της μορφής από μία μόνο παράλληλη μελέτη **[4]**

I.1.6 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Factors-παράγοντες

Ως παράγοντες καλούνται οι εισερχόμενες ή ανεξάρτητες μεταβλητές ,οι οποίες θεωρείται ότι μπορεί να παρουσιάζουν κάποια επίδραση στις μελετώμενες αποκρίσεις.

Levels of factors-επίπεδα των παραγόντων

Κάθε παράγοντας μπορεί να λαμβάνει ποικίλες αριθμητικές τιμές ,οι οποίες καλούνται επίπεδα του παράγοντα.

Quantitative factors –ποσοτικοί παράγοντες

[Type text]

Ποσοτικοί καλούνται οι παράγοντες οι οποίοι λαμβάνουν αριθμητικές τιμές και είναι συνήθως συνεχείς , με την έννοια ότι μπορούν να λάβουν οποιαδήποτε τιμή στα πλαίσια κάποιων ορίων. Παρόλα αυτά , λόγω πρακτικών περιορισμών οι ποσοτικοί παράγοντες μπορεί να λαμβάνουν μόνο διακριτές τιμές ,όταν συγκεκριμένες μόνο ρυθμίσεις που αφορούν στα επίπεδα τους είναι διαθέσιμες .

Χρησιμοποιούνται φυσικές μεταβλητές (**natural variables**),με κάθε παράγοντα ,έστω U , να λαμβάνει μία αριθμητική τιμή ως δείκτη η οποία αντιστοιχεί στο επίπεδό του. Συχνά δε θεωρείται απαραίτητη η διάκριση ανάμεσα στον παράγοντα και τη φυσική μεταβλητή.

Associated (coded) variables.Κάθε φυσική μεταβλητή μπορεί να συσχετιστεί με μία αδιάστατη (coded) μεταβλητή, η οποία καλείται και κανονικοποιημένη και προκύπτει από μετατροπή της φυσικής μεταβλητής, με τέτοιο τρόπο ώστε το επίπεδο της κεντρικής τιμής του πειραματικού χώρου να είναι το μηδέν. Στην περίπτωση των ποσοτικών μεταβλητών τα επίπεδα συχνά αναφέρονται με αριθμητικές ποσότητες ,χωρίς όμως αυτές να έχουν κάποια φυσική σημασία.

Ποιοτικοί καλούνται εκείνοι οι παράγοντες οι οποίοι δεν λαμβάνουν αριθμητικές τιμές ,μπορούν όμως παρόλα αυτά να αποδοθούν με κάποιες διακριτές τιμές (coded variables).

Discrete factors-διακριτοί παράγοντες

Διακριτοί καλούνται οι ποσοτικοί εκείνοι παράγοντες , οι οποίοι μπορούν να παρουσιάζουν ως επίπεδα κάποιες συγκεκριμένες διακριτές τιμές.

Continuous factors-συνεχείς παράγοντες

Συνεχείς καλούνται οι ποσοτικοί εκείνοι παράγοντες , οι οποίοι μπορούν να λαμβάνουν κάθε πραγματική τιμή στα πλαίσια κάποιου ορισμένου εύρους.

Design matrix-μήτρα του σχεδιασμού

Ο σχεδιασμός μπορεί να παρασταθεί από μία μήτρα , στην οποία κάθε στήλη αντιστοιχεί σε έναν παράγοντα και τα δεδομένα που εισέρχονται σε κάθε μία από τις στήλες συνιστούν ρυθμίσεις για αυτόν τον παράγοντα.[5]

Design point-σχεδιαστικό σημείο

Κάθε γραμμή της μήτρας του σχεδιασμού αντιπροσωπεύει έναν συγκεκριμένο συνδυασμό επιπέδων παραγόντων και καλείται σχεδιαστικό σημείο.

Factor space-παραγοντικός χώρος

Οι διαστάσεις του καθορίζονται από τις coded μεταβλητές για τους μελετώμενους συνεχείς ποσοτικούς παράγοντες. Αν μελετώνται 2 παράγοντες και οι υπόλοιπες συνθήκες διατηρούνται σταθερές μπορεί να αναπαρασταθεί με ένα δισδιάστατο πλάνο .Αν όλοι οι μελετώμενοι παράγοντες είναι ποιοτικοί τότε ο παραγοντικός χώρος συνίσταται από διακριτά σημεία.

[Type text]

Region of interest-περιοχή ενδιαφέροντος

Ένα μικρό τμήμα του παραγοντικού χώρου που εσωκλείεται ανάμεσα στα ανώτερα και τα κατώτερα όρια των coded variables ή σε μία έλλειψη γύρω από το κέντρο ενδιαφέροντος.

Design space-Σχεδιαστικός χώρος

Είναι ο παραγοντικός χώρος στα πλαίσια της περιοχής ενδιαφέροντος που καθορίζεται από coded variables. Για τις ποσοτικές μεταβλητές ο σχεδιαστικός χώρος συνίσταται από έναν αριθμό σημείων που προκύπτει από το γινόμενο του αριθμού των επιπέδων κάθε παράγοντα.

Experimental runs

Ένας πρακτικός χειρισμός ή μία σειρά πρακτικών χειρισμών που λαμβάνει χώρα κάτω από καθορισμένες συνθήκες που οδηγεί στην εξαγωγή ενός δεδομένου για κάθε μία από τις αποκρίσεις που πρέπει να μετρηθούν. Στην ουσία ο όρος ισοδυναμεί με αυτόν του πειράματος.

Designed experiment-σχεδιασμένο πείραμα

Πρόκειται για μία προσέγγιση κατά την οποία μεταβάλλονται συστηματικά οι εισερχόμενοι στη διεργασία παράγοντες και καθορίζεται η επίδραση που παρουσιάζουν οι παράγοντες αυτοί στους εξερχόμενους παράγοντες της διεργασίας.

Statistical designed experiments-στατιστικά σχεδιασμένα πειράματα

Στόχος η μείωση της μεταβλητότητας στα χαρακτηριστικά ποιότητας και ο καθορισμός των επιπέδων των ελεγχόμενων μεταβλητών , οι οποίες βελτιστοποιούν την απόδοση του συστήματος.[1]

I.1.7 ΒΗΜΑΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

Όλα τα στάδια του πειραματικού σχεδιασμού με τον τρόπο που αυτά προσεγγίζονται μέσω συζήτησης ανάμεσα στα μέλη του project θα πρέπει να καταγράφονται και να επιβεβαιώνονται .

1.Ορισμός του προβλήματος

Πριν τη διεξαγωγή των πειραμάτων θα πρέπει να εκτιμηθεί η χρησιμότητα κάθε πειράματος ανάλογα με το πρόβλημα που εξετάζουμε. Μπορεί στόχο να συνιστά η κατανόηση μιας συγκεκριμένης διεργασίας ή ενός συστήματος, η ανεύρεση εύρωστων (robust) μεθοδολογιών (κατά πόσον είναι μια διεργασία ανθεκτική στη μεταβλητότητα) ή και η σύγκριση των πλεονεκτημάτων διαφόρων μεθόδων. [5]

2.Ανάλυση των προϋπαρχόντων δεδομένων

[Type text]

Σε αυτή τη φάση μελέτη σχετικής με το μελετούμενο πρόβλημα βιβλιογραφίας και προϋπάρχουσα εργαστηριακή εμπειρία του εκάστοτε ερευνητή μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη.

3. Προσδιορισμός της κατάστασης

Είναι απαραίτητη η αναγνώριση της κατάστασης προς επιλογή του κατάλληλου σχεδιασμού ο οποίος απαιτείται. Εάν για παράδειγμα το πρόβλημα έχει να κάνει με τον προσδιορισμό εκείνων των παραγόντων ανάμεσα από ένα ευρύτερο σύνολο ,οι οποίοι παρουσιάζονται σημαντικοί και φέρονται να έχουν κάποια επίδραση σε μία διεργασία ή μορφοποίηση ,τότε το πρόβλημα είναι εκείνο του **χαρακτηρισμού** της διεργασίας (screening).Ακόμη , στόχος μπορεί να είναι η **ποσοτικοποίηση της επίδρασης** κάποιων σημαντικών παραγόντων και η εύρεση του τρόπου με τον οποίο η επίδραση κάθε παράγοντα επηρεάζεται από τους υπόλοιπους (factor influence study) ή η **πρόβλεψη της απόκρισης** στα πλαίσια του πειραματικού χώρου (response surface methodology).[3]

4. Προσδιορισμός των ανεξάρτητων παραγόντων και των επιπέδων τους

Πολύ σημαντικός είναι ο προσδιορισμός των πειραματικών παραγόντων .Στα πλαίσια του πειραματικού σχεδιασμού , οι **παράγοντες** (factors) συνιστούν τις εισερχόμενες ή ανεξάρτητες μεταβλητές , οι οποίες ενδέχεται να παρουσιάζουν κάποια επίδραση στις αποκρίσεις (experimental outputs).Κάθε παράγοντας μπορεί να λαμβάνει ορισμένες τιμές οι οποίες καλούνται **επίπεδα** (levels) του παράγοντα.[5]

5. Προσδιορισμός των πειραματικών αποκρίσεων

Οι αποκρίσεις συνιστούν μετρήσιμες ιδιότητες του συστήματος (μετρούμενα χαρακτηριστικά ποιότητας) και είναι γνωστές και ως εξαρτημένες μεταβλητές.

6. Μαθηματικό μοντέλο

Το μαθηματικό μοντέλο ή απλά μοντέλο συνιστά μία έκφραση η οποία καθορίζει την εξάρτηση της μεταβλητής της απόκρισης από τις ανεξάρτητες μεταβλητές, την επίδραση των οποίων διερευνούμε ή επιχειρούμε να καθορίσουμε τις βέλτιστες τιμές αυτών.

7. Περιορισμοί και όρια

8. Μήτρα πειραματικού σχεδιασμού

Η δομή των πειραματικών δοκιμών υπό μορφή πίνακα ,σύμφωνα με τον πειραματικό σχεδιασμό καλείται μήτρα του σχεδιασμού.[4] Σε κάθε στήλη της μήτρας του σχεδιασμού αντιστοιχεί σε ένας παράγοντας και τα δεδομένα που εισέρχονται σε κάθε μία από τις στήλες συνιστούν ρυθμίσεις για αυτόν τον παράγοντα.[5]

[Type text]

9. Πειραματικό σχέδιο

Ο σχεδιασμός υπό μορφή πραγματικών ή natural μεταβλητών για κάθε παράγοντα, συνήθως με τη σειρά με την οποία θα πραγματοποιηθεί.

10. Διεξαγωγή πειραμάτων

11. Ανάλυση των δεδομένων

12. Εξαγωγή συμπερασμάτων

1.1.8 Βασικές αρχές Πειραματικού σχεδιασμού

Οι βασικές αρχές του πειραματικού σχεδιασμού είναι οι επαναλήψεις (replications), η τυχαιοποίηση (randomization) και η ομαδοποίηση (blocking).

Replications –Επαναλήψεις

Οι επαναλήψεις δίνουν τη δυνατότητα καθορισμού του πειραματικού σφάλματος εφόσον προσδίδουν περισσότερους βαθμούς ελευθερίας στο σχεδιασμό, οι οποίοι επιτρέπουν δυνατή την εκτίμησή του. Επίσης, καθίστανται περισσότερο ακριβείς οι εκτιμήσεις των επιδράσεων. [5]

Randomization -Τυχαιοποίηση

Η σειρά με την οποία εκτελούνται τα πειράματα είναι τυχαία. Η τυχαιοποίηση έχει ως στόχο να αποφευχθεί η μεροληψία ή το συστηματικό σφάλμα κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων εξαιτίας της παρουσίας άγνωστων ή μη ελεγχόμενων παραγόντων στη διεργασία.

Blocking -Ομαδοποίηση

Οι μη ελεγχόμενοι παράγοντες, γνωστοί και ως παράγοντες θορύβου προκαλούν μεταβλητότητα στο μελετώμενο σύστημα. Αν και οι παράγοντες αυτοί μπορούν να επηρεάσουν το μετρούμενο αποτέλεσμα, δεν είναι πρωταρχικού ενδιαφέροντος. Στις περιπτώσεις αυτές δημιουργούνται blocks-ομάδες στον πειραματικό χώρο. Κάθε ομάδα χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο σχετικά ομοιογενών πειραματικών συνθηκών στα πλαίσια των οποίων κάθε επίπεδο του πρωταρχικού παράγοντα εμφανίζεται ίσο αριθμό φορές με κάθε επίπεδο του παράγοντα θορύβου. Αυτοί, οι μη ελεγχόμενοι παράγοντες λαμβάνονται ως παράγοντες ομαδοποίησης. **Η τεχνική της ομαδοποίησης χρησιμοποιείται για να μειωθεί η μεταβλητότητα η οποία προκαλείται από τους παράγοντες θορύβου.** Τα πειράματα κατανέμονται στις ομάδες με τέτοιο τρόπο ώστε κάθε διαφορά ανάμεσα στις ομάδες να μην οδηγεί σε εσφαλμένα συμπεράσματα σχετικά με τους παράγοντες ενδιαφέροντος. Αυτό επιτυγχάνεται με χειρισμό του παράγοντα ομαδοποίησης ως ενός ακόμη παράγοντα του σχεδιασμού. Χρησιμοποιείται όταν γνωρίζουμε τον παράγοντα θορύβου, αλλά η τυχαιοποίηση δεν είναι εφικτή. [4]

I.1.9 ΕΙΔΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

A.SCREENING

Συνιστά μία διαδικασία διαχωρισμού των παραγόντων οι οποίοι επιδρούν σημαντικά στη διεργασία. Χρησιμοποιείται όταν αυτό που ενδιαφέρει είναι το ποιοι παράγοντες μεταξύ ενός μεγάλου αριθμού παραγόντων είναι σημαντικοί και επηρεάζουν ή μπορεί να επηρεάσουν μια διαδικασία ή μορφοποίηση.

B.FACTOR INFLUENCE STUDY

Χρησιμοποιούνται όταν έχει ήδη ταυτοποιηθεί ένας μικρός αριθμός παραγόντων που έχουν επίδραση σε μία διεργασία και επιθυμείται η ποσοτικοποίηση της επίδρασης αυτής και συγκεκριμένα να ανακαλυφθεί πως η επίδραση του κάθε παράγοντα επηρεάζεται από τους υπόλοιπους. Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιούνται οι παραγοντικοί σχεδιασμοί.

Γ.RESPONSE SURFACE METHODOLOGY –ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Η πληροφορία σχετικά με την εξάρτηση της απόκρισης ή των αποκρίσεων από τις μεταβλητές που εισέρχονται στο σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψουμε την απόκριση σε όλο το χώρο ή ακόμα και στην περιφέρεια αυτού . Η πρόβλεψη μπορεί να επιτελεστεί εφόσον υπάρχει ένα γνωστό μαθηματικό μοντέλο , γενικά εμπειρικό, για κάθε απόκριση , το οποίο αντιπροσωπεύει επαρκώς τις αλλαγές στην απόκριση στα πλαίσια της ζώνης ενδιαφέροντος . Δηλαδή η τιμή που υπολογίζεται με το μαθηματικό μοντέλο είναι επαρκώς κοντινή με εκείνη που θα λαμβάναμε εάν πραγματοποιούσαμε το πείραμα. Ο στόχος του RSM είναι η εξεύρεση ενός τέτοιου μοντέλου.

Ο πειραματικός χώρος , ή η περιοχή ενδιαφέροντος ,εξετάζεται στα πλαίσια ενός κέντρου ενδιαφέροντος και της περιοχής που το περιβάλλει . Γι αυτό το λόγο ο χώρος αυτός συχνά θεωρείται σφαιρικός ,ακόμα και όταν υφίστανται επιτρεπτά εύρη για κάθε παράγοντα.

Αντί να εκτιμάται άμεσα η επίδραση κάθε μεταβλητής , επιθυμείται η προσαρμογή η χαρτογράφηση της απόκρισης σε όλο τον πειραματικό χώρο υπό μορφή επιφάνειας . Στόχος είναι η εξεύρεση του καλύτερου δυνατού μοντέλου.

Δ.OPTIMIZATION

Στόχος της βελτιστοποίησης είναι η ταυτοποίηση του καλύτερου συνδυασμού των παραγόντων ή οποία γίνεται με γραφικές , αλγεβρικές και αριθμητικές μεθόδους , χρησιμοποιώντας μοντέλα των διαφόρων ιδιοτήτων του συστήματος ,τα οποία έχουν εξαχθεί από τους RSM σχεδιασμούς. Επιθυμείται ο καθορισμός των περιοχών των σημαντικών παραγόντων που οδηγούν στις καλύτερες δυνατές τιμές της απόκρισης.

I.1.10 FACTOR STUDIES-ΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι μέθοδοι διαχωρισμού (screening) χρησιμοποιούνται για να ταυτοποιηθούν σημαντικές και κρίσιμες επιδράσεις. Οι παραγοντικές μελέτες (factor studies) έχουν ως στόχο τον ποσοτικό καθορισμό των επιδράσεων ως αποτέλεσμα μιας αλλαγής σε μία πιθανόν κρίσιμη παράμετρο για τη μορφοποίηση ή τη διεργασία. Αυτού του τύπου οι παραγοντικές μελέτες συχνά περιλαμβάνουν στατιστικό πειραματικό σχεδιασμό και τα συμπεράσματα που απορρέουν συνιστούν χρήσιμο υπόστρωμα για περαιτέρω μελέτες βελτιστοποίησης της απόκρισης.

Screening

Στόχος είναι ο διαχωρισμός μίας ομάδας παραγόντων με σημαντική επίδραση από τους υπόλοιπους μη σημαντικούς. Ένας μικρός μόνο αριθμός παραγόντων επεξηγεί ένα μεγάλο ποσοστό πειραματικής μεταβλητότητας. Οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη μεταβλητότητα καλούνται **ενεργοί** ή έχοντες επίδραση, ενώ οι υπόλοιποι καλούνται **ανενεργοί** ή μη έχοντες επίδραση. **Στόχος είναι η επιλογή των ενεργών παραγόντων και όχι η ολοκληρωμένη και ακριβής εξαγωγή αριθμητικών δεδομένων για τις ιδιότητες του συστήματος.** Αυτή η μείωση του αριθμού παραγόντων είναι κάτι το απαραίτητο πριν την επένδυση ανθρώπινου δυναμικού, χρηματικών και βιομηχανικών πόρων σε πιο εκτεταμένες μελέτες. Αυτή η φάση μπορεί να παραληφθεί εάν η διεργασία έχει καταστεί γνωστή από προηγούμενες διεξαχθείσες μελέτες.

Σχεδιασμοί Screening

Ο πρωταρχικός σκοπός του screening είναι η ταυτοποίηση των σημαντικών κύριων επιδράσεων κυρίως παρά των αλληλεπιδράσεων. Αυτοί οι σχεδιασμοί συχνά καλούνται σχεδιασμοί κύριων επιδράσεων ή ορθογώνιοι σχεδιασμοί.

Γενικότερα, για να καθοριστούν ανεξάρτητα οι κύριες επιδράσεις, ο αριθμός των πειραμάτων πρέπει να είναι τετραπλάσιος του αριθμού των παραγόντων που χρειάζεται να εκτιμηθούν. Οι πειραματικοί σχεδιασμοί καλούνται **κορεσμένοι** όταν ο αριθμός των πειραμάτων είναι ίσος με τον αριθμό των παραγόντων που πρέπει να εκτιμηθούν. Σε περιπτώσεις που ένας μεγαλύτερος αριθμός παραγόντων πρέπει να εκτιμηθεί, ο αριθμός των απαιτούμενων πειραμάτων γίνεται εξαιρετικά υψηλός. Στις περιπτώσεις αυτές, **υπερκορεσμένοι** σχεδιασμοί φαίνονται ελκυστικοί για factor screening, ειδικά όταν υπεισέρχονται πολλοί παράγοντες και τα πειράματα παρουσιάζουν υψηλό κόστος. [4]

Factorial Designs-Παραγοντικοί σχεδιασμοί

Ένας κύριος τύπος στατιστικά σχεδιασμένου πειράματος είναι ο παραγοντικός σχεδιασμός στον οποίο όλοι οι παράγοντες μεταβάλλονται ταυτόχρονα με τέτοιο τρόπο ώστε όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί παραγόντων να δοκιμάζονται στον σχεδιασμό. [6] Με αυτόν τον τύπο σχεδιασμού οι παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται σε μια διεργασία μπορούν να ταυτοποιηθούν και μπορεί να προσδιοριστεί η σχετική τους σημαντικότητα. Αυτό σημαίνει ότι οι σημαντικοί παράγοντες

[Type text]

μπορούν να διαχωριστούν από τους μη σημαντικούς. Η χρήση τους είναι θεμελιώδους σημασίας για να επιτελεστεί screening των παραγόντων ,να γίνει ταυτοποίηση της σχετικής τους σημαντικότητας και να ταυτοποιηθούν οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους παράγοντες. **Στην πραγματικότητα είναι χρήσιμοι για τον χαρακτηρισμό της διεργασίας.**

ΠΛΗΡΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΙ

Στα πλαίσια ενός πλήρους παραγοντικού σχεδιασμού μελετάται η επίδραση όλων των παραγόντων (k) σε πολλά επίπεδα (m) , συμπεριλαμβανομένων και των αλληλεπιδράσεων ανάμεσά τους , με τον ολικό αριθμό των πειραμάτων να είναι ίσος με m^k . Οι πλήρεις παραγοντικοί σχεδιασμοί μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε σε δύο επίπεδα 2^k , είτε σε περισσότερα από δύο επίπεδα. Εάν ο αριθμός των επιπέδων για κάθε παράγοντα είναι ο ίδιος ,τότε ο παραγοντικός σχεδιασμός καλείται συμμετρικός , ενώ σε περιπτώσεις διαφορετικού αριθμού επιπέδων για διάφορους παράγοντες οι παραγοντικοί σχεδιασμοί καλούνται ασύμμετροι.[4]

2^k παραγοντικοί σχεδιασμοί (Coarse Grids)

Πρόκειται για τους απλούστερους παραγοντικούς σχεδιασμούς , διότι απαιτούν μόνο δύο επίπεδα για κάθε παράγοντα. Χρησιμοποιούνται για μελέτες διαχωρισμού παραγόντων (screening) και για μελέτες επίδρασης παραγόντων (factor influence studies).[4] Η χρήση τους είναι πιο αποτελεσματική στην περίπτωση που θεωρήσουμε ότι η απόκριση της προσομοίωσης παρουσιάζει καλή προσαρμογή σε ένα μοντέλο που παρουσιάζει μόνο γραμμικές κύριες επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις.[5] Το γεγονός ότι η εξέταση κάθε παράγοντα γίνεται μόνο σε δύο επίπεδα με τους 2^k παραγοντικούς σχεδιασμούς σημαίνει πως δε γνωρίζουμε το πως η προσομοίωση (simulation) συμπεριφέρεται για συνδυασμούς παραγόντων στο εσωτερικό του πειραματικού χώρου. Συνεπώς διαφαίνεται η ανάγκη ύπαρξης παραγοντικών σχεδιασμών σε περισσότερα επίπεδα.

m^k παραγοντικοί σχεδιασμοί (Finer Grids)

Πρόκειται για πλήρεις παραγοντικούς σχεδιασμούς που πραγματοποιούνται σε περισσότερα από δύο επίπεδα για κάθε παράγοντα. Οι παραγοντικοί σχεδιασμοί που πραγματοποιούνται σε τρία ή παραπάνω επίπεδα χρησιμοποιούνται κυρίως για μελέτες επιφάνειας απόκρισης στα πλαίσια της βελτιστοποίησης. Πρόκειται για ορθογώνιους σχεδιασμούς , κάτι το οποίο επιτρέπει την ανεξάρτητη εκτίμηση των κύριων επιδράσεων και των αλληλεπιδράσεων. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του m σε έναν m^k παραγοντικό σχεδιασμό τόσο καλύτερες είναι οι ιδιότητες κάλυψης χώρου(space filling properties). Παρά την μεγαλύτερη λεπτομέρεια η οποία παρέχεται και την ευκολία της ερμηνείας των αποτελεσμάτων , οι σχεδιασμοί αυτοί δεν είναι κατάλληλοι για μεγάλο αριθμό παραγόντων εξαιτίας των τεράστιων απαιτήσεων δεδομένων.

Fractional Factorial Designs - Κλασματικοί παραγοντικοί σχεδιασμοί

Στους πλήρεις παραγοντικούς σχεδιασμούς, όσο αυξάνεται ο αριθμός των παραγόντων ή των επιπέδων των παραγόντων, ο αριθμός των απαιτούμενων πειραμάτων αυξάνεται κατακόρυφα. Ακόμη, με έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων είναι πιθανό οι πιο υψηλής τάξης αλληλεπιδράσεις να μην παρουσιάζουν σημαντική επίδραση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι κλασματικοί παραγοντικοί σχεδιασμοί μας επιτρέπουν να επιτελέσουμε ένα μόνο τμήμα του πλήρους παραγοντικού σχεδιασμού, λαμβάνοντας τα στοιχεία της πληροφορίας που είναι a priori τα πιο σημαντικά και την ίδια στιγμή επιτρέπουν να προσθέσουμε όλα ή κάποια από τα πειράματα που λείπουν αργότερα, στην περίπτωση που η ερμηνεία αποκαλύπτει συγκεκριμένες αντιφάσεις.

2^{k-p} Fractional Factorial Designs- 2^{k-p} Κλασματικοί παραγοντικοί σχεδιασμοί

Πρόκειται για κλασματικούς παραγοντικούς σχεδιασμούς που πραγματοποιούνται σε δύο επίπεδα. Στην πραγματικότητα είναι ένα $(1/2)^p$ κλάσμα του πλήρους παραγοντικού σχεδιασμού 2^k και συνίστανται από $N=2^{k-p}$ πειράματα. Μπορεί επίσης να κατασκευαστεί από έναν πλήρη παραγοντικό σχεδιασμό $2^{k'}$, όπου $k'=k-p$. Παρά το γεγονός ότι οι σχεδιασμοί αυτοί είναι οικονομικοί από πλευράς αριθμού πειραμάτων, η ικανότητα να διακρίνουν κάποιες από τις επιδράσεις των παραγόντων χάνεται παράλληλα με τη μείωση των πειραμάτων δηλαδή οι επιδράσεις των παραγόντων σε έναν κλασματικό παραγοντικό σχεδιασμό δεν μπορούν να εκτιμηθούν ανεξάρτητα. Συνεπώς, ένας κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός συχνά παρουσιάζει διακριτική ικανότητα (resolution) χαμηλότερη από ανάλογους του πλήρους παραγοντικούς σχεδιασμούς, καθώς απαιτούνται λιγότερα πειράματα και συνεπώς παρέχονται λιγότερα δεδομένα. [4]

I.1.11 Resolution του κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού

Ο όρος ορθογωνικότητα (orthogonality) χρησιμοποιείται εφόσον οι εκτιμώμενες επιδράσεις οφείλονται στον κύριο παράγοντα ενδιαφέροντος και είναι ανεξάρτητες αλληλεπιδράσεων. Συνεπώς, η απουσία orthogonality καλείται confounding ή aliasing (αλληλοεπικάλυψη). Όταν μία επίδραση είναι περιπλεγμένη δεν μπορεί κανείς να εκτιμήσει πόσο από το παρατηρούμενο αποτέλεσμα οφείλεται στον υπό μελέτη παράγοντα. Η επίδραση επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, με τρόπο που δεν μπορεί να διασαφηνιστεί με ευκολία. **Το μέτρο του βαθμού αλληλοεπικάλυψης καλείται resolution.** Συχνά το confounding συγχέεται με την έννοια της αλληλεπίδρασης. Το confounding στην πραγματικότητα είναι ένα σφάλμα που πρέπει να ελεγχθεί με προσεκτική επιλογή του σχεδιασμού και της ανάλυσης των δεδομένων. Η αλληλεπίδραση, είναι ένα ενδογενές χαρακτηριστικό που πρέπει να διερευνάται. Το confounding μπορεί να εκτιμηθεί ποιοτικά, ενώ η αλληλεπίδραση περισσότερο ποιοτικά.

Το **resolution** ενός κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού είναι η ικανότητα περιγραφής του βαθμού στον οποίο οι εκτιμώμενες κύριες επιδράσεις αλληλεπικαλύπτονται με τις εκτιμώμενες αλληλεπιδράσεις δεύτερης, τρίτης ή και υψηλότερης τάξης. [8]. Με άλλα λόγια, αξιολογείται η

[Type text]

ικανότητα του κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού ανεξάρτητης διάκρισης των κύριων επιδράσεων του σχεδιασμού και των αλληλεπιδράσεων. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι κλασματικοί παραγοντικοί σχεδιασμοί είναι οι έχοντες resolution III ,IV και V.

Resolution III

Υφίσταται αλληλοεπικάλυψη –μη ανεξάρτητη εκτίμηση των κύριων επιδράσεων με τις αλληλεπιδράσεις κάθε δύο παραγόντων (two factor interactions).

Resolution IV

Δεν υφίσταται αλληλοεπικάλυψη των κύριων επιδράσεων με τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε κάθε δύο παράγοντες. Υφίσταται όμως αλληλοεπικάλυψη των αλληλεπιδράσεων κάθε δύο παραγόντων(two factor interactions) μεταξύ τους. **Μπορούν δηλαδή να εκτιμηθούν ανεξάρτητα οι επιδράσεις των κύριων παραγόντων ,αλλά όχι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε κάθε δύο παράγοντες.**

Resolution V

Οι κύριες επιδράσεις και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο παραγόντων δεν αλληλεπικαλύπτονται με άλλες κύριες επιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο παραγόντων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο παραγόντων επικαλύπτονται με αλληλεπιδράσεις μεταξύ τριών παραγόντων. **Συνεπώς, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο παραγόντων δεν μπορούν να εκτιμηθούν ανεξάρτητα από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τριών παραγόντων. [6],[7]**

I.1.12 Robust design methods-Εύρωστες μέθοδοι σχεδιασμού

Ο σχεδιασμός εύρωστων προϊόντων και διεργασιών είναι μία σημαντική τεχνική που στοχεύει στην επίτευξη υψηλής ποιότητας με χαμηλό κόστος.[8]Στα πλαίσια των μεθόδων αυτών ο στόχος του πειράματος ή των πειραμάτων που επιτελούνται είναι η ταυτοποίηση σχεδιαστικών σημείων τα οποία οδηγούν σε καλή απόδοση υπό την επίδραση των συνθηκών θορύβου οι οποίες επικρατούν.[4] Η διεργασία καλείται να γίνει λιγότερο ευαίσθητη στις διάφορες πηγές θορύβου στις οποίες συγκαταλέγονται η βιομηχανική μεταβλητότητα και η μεταβλητότητα που οφείλεται στις συνθήκες του περιβάλλοντος και η φθορά του προϊόντος.

Signal factors

Πρόκειται για εκείνους τους παράγοντες των οποίων τα επίπεδα καθορίζονται από το χρήστη ή χειριστή με στόχο τη διατήρηση της στοχευόμενης απόδοσης ή την έκφραση ενός συγκεκριμένου αποτελέσματος. Οι signal factors επιλέγονται από τον χειριστή με βάση προϋπάρχουσα γνώση των διεργασιών της παραγωγής.

Control factors-Παράγοντες ελέγχου

Είναι οι παράμετροι αυτές του προϊόντος των οποίων οι τιμές καθορίζονται από τον υπεύθυνο του σχεδιασμού .Κάθε παράγοντας ελέγχου μπορεί να λάβει πάνω από μία τιμή

[Type text]

(περισσότερα του ενός επίπεδα) .Στόχος αυτής της προσέγγισης είναι ο καθορισμός του βέλτιστου επιπέδου των παραγόντων ελέγχου .Με τον όρο βέλτιστο εννοείται η τιμή για την οποία η επιθυμητή σχέση ανάμεσα στον signal factor και την απόκριση πραγματοποιείται με την ελάχιστη διακύμανση παρουσία θορύβου.

Noise factors-Παράγοντες θορύβου

Στην κατηγορία αυτή συγκαταλέγονται όλοι οι μη ελεγχόμενοι παράγοντες ή εκείνοι που επιλέχθηκε να μην ελεγχθούν .Επηρεάζουν την απόκριση και τα επίπεδά τους διαφοροποιούνται από μονάδα σε μονάδα προϊόντος ,από περιβάλλον σε περιβάλλον και με την πάροδο του χρόνου.[6]

I.1.13 Η μέθοδος Taguchi

Η **απώλεια ποιότητας** σε ένα προϊόν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί υπό την έννοια της **απώλειας προς την κοινωνία** από τη στιγμή που το προϊόν φτάνει στον καταναλωτή. Η απώλεια μπορεί να οφείλεται σε ανεπιθύμητες επιδράσεις ή σε διακύμανση των λειτουργικών χαρακτηριστικών του προϊόντος σε σχέση με τον επιθυμητό στόχο .**Η διακύμανση στην απόδοση του προϊόντος οφείλεται στους αποκαλούμενους παράγοντες θορύβου(noise factors).**

Οι παράγοντες θορύβου μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις γενικές κατηγορίες

1.Εξωτερικοί παράγοντες

Είναι παράγοντες εξωτερικοί σε σχέση με το προϊόν , όπως για παράδειγμα η θερμοκρασία ,η υγρασία ,παροχή τάσης.

2.Κατασκευαστικές αστοχίες

Σχετίζονται με τη διακύμανση στις παραμέτρους του προϊόντος από μονάδα σε μονάδα εξαιτίας ενδογενούς μεταβλητότητας κάποιας παραγωγικής διαδικασίας.

3.Φθορά

Σχετίζεται με αλλαγές οι οποίες εμφανίζονται με την πάροδο του χρόνου στα συστατικά που απαρτίζουν το προϊόν και οδηγούν σε μείωση της απόδοσης του προϊόντος.

Σε πολλές περιπτώσεις η οφειλόμενη στη διακύμανση απώλεια στην απόδοση μπορεί να προσεγγιστεί μέσω μιας συνάρτησης $k(\gamma-\gamma_0)^2$, όπου γ είναι το χαρακτηριστικό ποιότητας που μας ενδιαφέρει και γ_0 η τιμή στόχος για το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό.

Η μείωση της μεταβλητότητας στο προϊόν θα μπορούσε να επιτελείται μέσω διαχωρισμού των ακατάλληλων προϊόντων από το σύνολο και απόρριψη ή μετατροπής αυτών στο επιθυμητό προϊόν

[Type text]

εφόσον αυτό είναι δυνατό .Η μέθοδος αυτή είναι εμφανές ότι οδηγεί σε αυξημένο κόστος. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να ανιχνευτεί η αιτία της μη καλής λειτουργίας του συστήματος και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα με στόχο τη μείωση της μεταβλητότητας .Η τρίτη μέθοδος που καλείται robust design έχει ως στόχο τη μείωση της ευαισθησίας της απόδοσης του προϊόντος στους παράγοντες θορύβου .

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ TAGUCHI

Taguchi & robust parameter design

- οι διεργασίες **να μην είναι ευαίσθητες σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ή άλλους παράγοντες** , οι οποίοι είναι δύσκολο να ελεγχθούν
- τα προϊόντα **να μην είναι ευαίσθητα στη μεταβλητότητα** η οποία προέρχεται από τα συστατικά
- εύρεση επιπέδων των μεταβλητών της διεργασίας ,τα οποία να οδηγούν τη **μέση τιμή σε μια επιθυμητή τιμή** ,ενώ ταυτόχρονα **μειώνεται η μεταβλητότητα γύρω από την τιμή αυτή**

Μία από τις σημαντικές συνεισφορές του Taguchi ήταν η παρατήρηση του ότι κάποιες από τις μεταβλητές της διεργασίας μπορεί να επηρεάσουν τη μέση τιμή της μεταβλητής της απόκρισης , ενώ άλλες μπορεί να επηρεάσουν τη μεταβλητότητα της απόκρισης (location effects και dispersion effects αντίστοιχα). **Η προσέγγιση του Taguchi σε αυτό το πρόβλημα στηρίχθηκε στη χρήση των κλασμάτων S/N (σήμα προς θόρυβο).**

ΚΛΑΣΜΑΤΑ ΣΗΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΘΟΡΥΒΟ (S/N)

Υπάρχουν τρία κλάσματα S/N που ενδιαφέρουν στα πλαίσια της βελτιστοποίησης.

Smaller-the –better (π.χ. Variance)

Επιλέγεται για μη επιθυμητά χαρακτηριστικά όπως ελαττώματα , για τα οποία η επιθυμητή τιμή είναι μηδέν . Επίσης , όταν η επιθυμητή τιμή είναι πεπερασμένη και η μέγιστη ή ελάχιστη τιμή είναι καθορισμένη ,τότε η διαφορά ανάμεσα στα μετρούμενα δεδομένα και την ιδανική τιμή αναμένεται να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη.

Bigger-the-better (π.χ. Performance)

Αυτή η περίπτωση μετατρέπεται σε smaller-the better λαμβάνοντας τις αντίστροφες τιμές των μετρούμενων δεδομένων και μετά λαμβάνοντας το S/N κλάσμα όπως στην περίπτωση smaller-the –better.

Nominal-is –best (π.χ. Target)

Αυτή η περίπτωση συναντάται όταν μια διευκρινισμένη τιμή είναι η πιο επιθυμητή, πράγμα που σημαίνει πως ούτε η μικρότερη , ούτε η μεγαλύτερη τιμή είναι επιθυμητή.

[Type text]

- o Bigger-the-Better

$$\frac{S}{N_{(Bigger)}} = -10 \log \left(\frac{\sum \left(\frac{1}{y_i^2} \right)}{n} \right)$$

- o Smaller-the-Better

$$\frac{S}{N_{(Smaller)}} = -10 \log \left(\frac{\sum y_i^2}{n} \right)$$

- o Nominal-is-Best

$$\frac{S}{N_{(Nominal)}} = 10 \log \left(\frac{\bar{Y}^2}{s^2} \right)$$

Η στρατηγική που προτάθηκε από τον Taguchi συνίσταται πρώτον από την ταξινόμηση των p μεταβλητών του συστήματος σε k ελεγχόμενες μεταβλητές και r παράγοντες θορύβου. **Στη συνέχεια ένα $n \times k$ "control array"** επιλέγεται για τις ελεγχόμενες μεταβλητές και περιέχει τις ρυθμίσεις για τις ελεγχόμενες μεταβλητές, οι οποίες θα χρησιμοποιηθούν στο πείραμα. Κάθε γραμμή συνίσταται από ρυθμίσεις για τα X_i για ένα συγκεκριμένο πείραμα. Ένα $n \times r$ "noise array" χρησιμοποιείται για να καθορίσει τα επίπεδα των μη ελεγχόμενων μεταβλητών Z_i . Ο πλήρης πειραματικός σχεδιασμός συνίσταται από την εκτίμηση κάθε γραμμής του "control array" σε σχέση με τις συνθήκες στο "noise array". **Αυτό οδηγεί σε έναν "crossed array" σχεδιασμό με $n \times k \times r$ δοκιμές.**

				Outer Array			
				Noise Factor 1:	Level 1	Level 2	Level 3
Run	Inner Array						
	Factors						
	A	B	C				
(1)	-1	-1	-1	5.05	6.50	7.00	7.15
a	1	-1	-1	5.05	5.05	5.35	6.15
b	-1	1	-1	5.95	6.85	7.65	7.95
ab	1	1	-1	4.65	4.95	5.35	5.00
c	-1	-1	1	6.35	7.00	7.25	7.00
ac	1	-1	1	4.05	6.55	6.15	6.45
bc	-1	1	1	6.85	7.05	7.00	8.00
abc	1	1	1	4.65	5.55	6.00	6.15

Επιτρέπει την εκτίμηση όλων των επιδράσεων ανάμεσα στις ελεγχόμενες μεταβλητές και τις μη ελεγχόμενες. Εάν υφίστανται τέτοιου είδους επιδράσεις, μπορεί να είναι δυνατόν να βρεθούν ρυθμίσεις για τις ελεγχόμενες μεταβλητές, οι οποίες ελαχιστοποιούν τη μεταβλητότητα που προκύπτει από τους παράγοντες θορύβου. [8],[9],[10],[11],[12]

1.2.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ

Τα **συστήματα διασποράς** είναι συστήματα τα οποία χαρακτηρίζονται από ετερογένεια. Συνίστανται από δύο φάσεις. Η μία φάση καλείται εσωτερική ή διεσπαρμένη φάση και η άλλη καλείται εξωτερική ή μέσο διασποράς. Η κατάσταση της διεσπαρμένης φάσης στο μέσο διασποράς(υγρή, στερεά ,αέρια) καθορίζει τον τύπο του συστήματος (γαλάκτωμα , εναιώρημα ,αφρός).Το μέγεθος των σωματιδίων της διεσπαρμένης φάσης οδηγεί σε περαιτέρω κατηγοριοποίηση (κολλοειδής διασπορά ή εναιώρημα , μακρογαλάκτωμα ή μικρογαλάκτωμα).

ΤΥΠΟΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ			
	Διεσπαρμένη φάση	Μέσο διασποράς	Παράδειγμα
1.	ΥΓΡΟ	ΑΕΡΙΟ	ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΑ
2.	ΣΤΕΡΕΟ	ΑΕΡΙΟ	ΚΟΝΗ ΑΙΩΡΟΥΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΑ
3.	ΑΕΡΙΟ	ΥΓΡΟ	ΑΦΡΟΣ
4.	ΥΓΡΟ	ΥΓΡΟ	ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ
5.	ΣΤΕΡΕΟ	ΥΓΡΟ	ΕΝΑΙΩΡΗΜΑΤΑ
6.	ΑΕΡΙΟ	ΣΤΕΡΕΟ	ΞΗΡΟΣ ΑΦΡΟΣ
7.	ΥΓΡΟ	ΣΤΕΡΕΟ	ΑΛΟΙΦΕΣ (ΤΥΠΟΥ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΩΝ)
8.	ΣΤΕΡΕΟ	ΣΤΕΡΕΟ	ΜΙΓΜΑΤΑ ΚΟΝΕΩΝ

Αερολύματα (Aerosols)

Τα **αερολύματα** συνίστανται από συστήματα διασποράς δύο φάσεων (αέριο και υγρό) ή τριών φάσεων (αέριο, υγρό και στερεό).Η χρήση των υδροχλωροφθορανθράκων ως προωθητικών έχει περιοριστεί και τα περισσότερα αερολύματα έχουν ως βάση υδατοαλκοολικά διαλύματα.

Τα **εναιωρήματα** συνιστούν ένα συγκεκριμένο τύπο συστήματος διασποράς στον οποίο η εσωτερική ή διεσπαρμένη φάση κατανέμεται ομοιόμορφα με μηχανική ανάδευση μέσα στην εξωτερική φάση ή οποία καλείται και μέσο διασποράς ή φορέας. Η εσωτερική ή διεσπαρμένη φάση συνίσταται από μία ομοιογενή ή ετερογενή κατανομή στερεών σωματιδίων συγκεκριμένου

[Type text]

εύρους μεγέθους η οποία διατηρείται με την πάροδο του χρόνου με τη βοήθεια ενός ή συγκεκριμένου συνδυασμού παραγόντων διασποράς. Σε αντίθεση με την περίπτωση του διαλύματος, τα διεσπαρμένα σωματίδια παρουσιάζουν κάποιον ελάχιστο βαθμό διαλυτότητας στην εξωτερική φάση.

Όταν τα διεσπαρμένα σωματίδια έχουν μέγεθος περίπου ίσο με $1\mu\text{m}$, τότε το σύστημα καλείται **κολλοειδής διασπορά**.

Τα **γαλακτώματα** είναι ημιστερεά μίγματα δύο ή περισσότερων μη αναμειξιμων υγρών που συνδυάζονται με επιφανειοδραστικούς παράγοντες ούτως ώστε να αλλάξει η μεταξύ τους συμβατότητα και να ενισχυθεί η προσωρινή σταθερότητα του συστήματος. Σε κάποια συστήματα διασποράς προστίθενται σταθεροποιητές για να αυξηθεί το ιξώδες του συστήματος. Τα γαλακτώματα θα μπορούσαν να περιγραφούν και ως συστήματα διασποράς στα οποία η εσωτερική φάση συνίσταται από σφαιρικά υγρά σταγονίδια. Ακόμα και αν τα διεσπαρμένα σωματίδια μπορεί να παρουσιάζουν υγρή μορφή μόνο σε υψηλές θερμοκρασίες και έχουν στερεή μορφή σε θερμοκρασία δωματίου, εάν αυτά φαίνονται σφαιρικά υπό μικροσκοπική εξέταση, θεωρείται ότι αυτά έχουν γαλακτωματοποιηθεί.

Ανάλογα με τη φύση του μέσου διασποράς και αυτή της διεσπαρμένης φάσης, τα γαλακτώματα μπορούν να διακριθούν σε γαλακτώματα του τύπου νερό σε λάδι (**water in oil – w/o**), όταν η διεσπαρμένη φάση είναι το νερό και το μέσο διασποράς είναι η ελαιώδης φάση και σε γαλακτώματα του τύπου λάδι σε νερό (**oil in water – o/w**), όταν η διεσπαρμένη φάση συνίσταται από σταγονίδια ελαίου και η συνεχής φάση είναι το νερό.

Η διάκριση των **water in oil** γαλακτωμάτων από τα **oil in water** γαλακτώματα μπορεί να γίνει με κάποιον από τους παρακάτω τρόπους, οι οποίοι σχετίζονται με τις ιδιότητες της συνεχούς φάσης τους.

1. Μέθοδος αραίωσης

Η μέθοδος περιλαμβάνει παρατήρηση του γαλακτώματος και αραίωση με λάδι ή νερό για να διαπιστωθεί εάν θα επιτελεστεί διαχωρισμός. Προσθήκη της συνεχούς-εξωτερικής φάσης σε ένα γαλακτώμα οδηγεί στην αραίωσή του. Για παράδειγμα τα o/w γαλακτώματα διασκορπίζονται με ευκολία στο νερό.

2. Μέθοδος ηλεκτρικής αγωγιμότητας

Τα o/w γαλακτώματα παρουσιάζουν ηλεκτρική αγωγιμότητα εφόσον η συνεχής τους φάση είναι το νερό ενώ τα w/o δεν παρουσιάζουν ηλεκτρική αγωγιμότητα. Μπορεί να λάβει χώρα μέτρηση της ηλεκτρικής αγωγιμότητας ή απλά να ενσωματωθεί για παράδειγμα το γαλακτώμα σε ένα ηλεκτρικό κύκλωμα που φέρει μία λυχνία και να παρατηρείται το κατά πόσον αυτή ανάβει. Η αλλαγή της αγωγιμότητας με την πάροδο του χρόνου μπορεί να είναι ενδεικτική ενός γαλακτώματος πολλαπλών φάσεων ή αναστροφής φάσεων.

3.Μέθοδος διαλυτότητας χρωστικής

Γίνεται προσθήκη κάποιας υδατοδιαλυτής ή ελαιοδιαλυτής χρωστικής στο γαλάκτωμα και ακολουθεί μικροσκοπική παρατήρηση αυτού. Εάν για παράδειγμα προστεθεί μία υδατοδιαλυτή χρωστική και τα σταγονίδια της διεσπαρμένης φάσης βαφούν , πρόκειται για ένα γαλάκτωμα του τύπου νερό σε λάδι (water in oil –w/o) .Η προσθήκη ελαιοδιαλυτής χρωστικής σε ένα γαλάκτωμα αυτού του τύπου θα οδηγούσε σε βαφή της συνεχούς φάσης.

4.Μπορεί **να εξεταστούν μικροσκοπικά** τα γαλακτώματα και να βγουν συμπεράσματα βασιζόμενα στους διαφορετικούς δείκτες διάθλασης.**[13],[14]**

1.2.2 Μακρογαλακτώματα – Μικρογαλακτώματα

Τα μακρογαλακτώματα μπορούν να διακριθούν από τα μικρογαλακτώματα με βάση το μέγεθος των σωματιδίων .Τα μικρογαλακτώματα περιέχουν σωματίδια τουλάχιστον μιας τάξης μεγέθους μικρότερα από τα μακρογαλακτώματα , με τα μεγέθη να κυμαίνονται αντίστοιχα στα 10-100nm για τα μικρογαλακτώματα και στα 100-100.000 nm για τα μακρογαλακτώματα. Συνεπώς ,τα συμβατικά γαλακτώματα καλούνται μακρογαλακτώματα ,όταν αυτά έρχονται σε αντιπαράθεση με τα μικρογαλακτώματα. **[15]**

Η **διάκριση** γινόταν με βάση το γεγονός ότι τα μακρογαλακτώματα παρουσιάζουν κάποια αδιαφάνεια ενώ τα μικρογαλακτώματα παρουσιάζονται περισσότερο διαφανή ,κάτι το οποίο συνιστά απόρροια του πολύ μικρότερου μεγέθους σωματιδίων τα οποία τα απαρτίζουν. Πιο πρόσφατες μελέτες δίνουν περισσότερη έμφαση όχι τόσο στο κατά πόσο τα γαλακτώματα είναι διαφανή ή αδιαφανή , αλλά στη σχετική τους σταθερότητα και στην ευκολία με την οποία επέρχεται ο σχηματισμός τους. Τα μακρογαλακτώματα αν και παροδικά παρουσιάζουν μια σταθερή εικόνα ,γενικά είναι συστήματα θερμοδυναμικά ασταθή. Τα μικρογαλακτώματα αντίθετα, θεωρούνται θερμοδυναμικά σταθερά .Ακόμη , ενώ ο σχηματισμός των μακρογαλακτωμάτων απαιτεί έντονη ανάμειξη, τα μικρογαλακτώματα φαίνεται να προέρχονται από αυθόρμητο σχηματισμό. Ακόμη, τα μικρογαλακτώματα φαίνεται ότι μπορούν να περιέχουν σημαντικές ποσότητες της διεσπαρμένης φάσης συχνά χωρίς ανάλογη αύξηση του ιξώδους.**[15],[16]**

Τα φαρμακευτικά γαλακτώματα πέραν της δραστικής ουσίας μπορεί να περιέχουν μία σειρά συστατικών όπως φαίνεται παρακάτω

1.Γαλακτωματοποιητές και παράγοντες διασποράς

Μπορούν να χρησιμοποιούνται γαλακτωματοποιητές ή παράγοντες διασποράς ανιονικής φύσεως , κατιονικής ή και μη ιονικής φύσεως .Η προέλευσή τους μπορεί να είναι φυσική , ημισυνθετική ή συνθετική.

[Type text]

Ο **ιδανικός γαλακτωματοποιητής** ή παράγοντας διασποράς θα πρέπει να συγκεντρώνει κάποιες επιθυμητές ιδιότητες όπως χαμηλή τοξικότητα , απουσία ερεθιστικότητας , απουσία γεύσης ,χημική σταθερότητα, μικροβιολογική καθαρότητα καθώς και συμβατότητα με άλλα συστατικά ή δραστικές ουσίες.

Ως γαλακτωματοποιητές μπορούν να λειτουργήσουν :

- **Επιφανειοδραστικές ουσίες** ελαττώνοντας την επιφανειακή τάση και σχηματίζοντας μονομοριακή σιβάδα γύρω από τα σταγονίδια της διεσπαρμένης φάσης όπως περιγράφεται και παρακάτω.

- **Στερεά σωματίδια υπό λεπτό καταμερισμό**

Εδώ ανήκει ο μπετονίτης, η στεατική γλυκερίνη και τα άλατα μετάλλων..Αυτά προσροφώνται στη διεπιφάνεια των δύο μη αναμίξιμων υγρών

- **Υδρόφιλα κολλοειδή**

Εδώ ανήκουν ενώσεις φυσικής προέλευσης όπως ζελατίνη,αραβικό κόμμα και σχηματίζουν πολυμοριακή στιβάδα γύρω από τα σταγονίδια ή σταθεροποιούν το γαλάκτωμα με την αύξηση ιξώδους που επιφέρουν.**[13]**

2.Αντιοξειδωτικές ουσίες

Τα γαλακτώματα περιέχουν αντιοξειδωτικές ουσίες ώστε να αποφευχθούν αλλοιώσεις οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην παρουσία ελεύθερων ριζών ή μοριακού οξυγόνου. Τα αντιοξειδωτικά προστίθενται μόνα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους και είτε παρέχουν ένα υπόστρωμα το οποίο μπορεί να επιδέχεται οξείδωση και συνεπώς επέρχεται μία σταδιακή κατανάλωση αυτών , είτε μπλοκάρουν την οξειδωτική αλυσιδωτή αντίδραση. Κοινές αντιοξειδωτικές ουσίες είναι το ασκορβικό οξύ ,οι τοκοφερόλες, η κυστεΐνη , και ουσίες όπως το BHT και BHA.

3.Συντηρητικά

Τα γαλακτώματα απαιτούν την παρουσία ενός συστήματος συντήρησης εφόσον η υδατική φάση είναι επιρρεπής στην ανάπτυξη μικροοργανισμών. Θα πρέπει συνεπώς να χρησιμοποιείται ένα κατάλληλο σύστημα συντήρησης για προστασία έναντι βακτηρίων και μυκήτων , με την κατάλληλη συγκέντρωση συντηρητικών. Κάποια συχνά χρησιμοποιούμενα συντηρητικά είναι : methyl- propyl- ethyl- και butylparabens , το χλωριούχο βενζαλκάνιο , η βενζυλική αλκοόλη,η χλωροβουτανόλη.

4.Χρωστικές ουσίες

Κάποιες εγκεκριμένες υδατοδιαλυτές βαφές τροφίμων ,φαρμάκων και καλλυντικών ή και μίγματα αυτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν προς χρωματισμό ενός συστήματος διασποράς .Ο χρωματισμός αυτός χρησιμεύει κυρίως ως μέσο ταυτοποίησης. Συγκεκριμένες είναι οι χρωστικές εκείνες οι οποίες επιτρέπονται από αρμόδιους φορείς όπως είναι ο FDA.

[Type text]

5.Βελτιωτικά γεύσης

Εάν επιζητείται η βελτίωση της γεύσης , μπορεί να γίνεται προσθήκη κάποιων ελαίων ή αλκοολικών διαλυμάτων αυτών ή χρήση κάποιων ξηρών βελτιωτικών γεύσης τα οποία αναμειγνύονται με άλλα συστατικά της φαρμακοτεχνικής μορφής. Εάν χρησιμοποιούνται βελτιωτικά γεύσης ξηρής μορφής η ποιότητα διασφαλίζεται με την επιβολή στενού ορίου για το περιεχόμενο του νερού.

6.Υδωρ

Το νερό συνιστά συστατικό στην πλειονότητα των συστημάτων διασποράς .Συνεπώς η μικροβιακή και χημική ποιότητά του είναι μέγιστης σημασίας. Το νερό μπορεί να περιέχει μεγάλη ποικιλία μη επιθυμητών ηλεκτρολυτών , οργανικών ουσιών, σωματιδίων, διαλυμένων αερίων όπως είναι το διοξείδιο του άνθρακα , καθώς και μικροοργανισμούς. Η δειγματοληψία θα πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε το δείγμα να είναι αντιπροσωπευτικό της ποιότητας του νερού.**[17]**

1.2.3 ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΤΕΣ

A.ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Η επιφάνεια επαφής ,ουσιαστικά το όριο μεταξύ δύο φάσεων καλείται **ενδοεπιφάνεια**. Στην περίπτωση των εναιωρημάτων το ενδιαφέρον στρέφεται στην ενδοεπιφάνεια στερεού –υγρού , ενώ στην περίπτωση των γαλακτωμάτων στην ενδοεπιφάνεια υγρού-υγρού.

Στην περίπτωση του σχηματισμού ενός γαλακτώματος, λαμβάνει χώρα διασπορά μίας υγρής φάσης (διεσπαρμένη φάση) σε ένα υγρό μέσο διασποράς. Μία τέτοια διασπορά θα οδηγήσει σε αύξηση της διεπιφάνειας των δύο υγρών φάσεων. Μία θεμελιώδης ιδιότητα της ενδοεπιφάνειας είναι το γεγονός ότι αυτή διαθέτει θετική ελεύθερη ενέργεια. Αυτό σημαίνει ότι τα μόρια της ενδοεπιφάνειας βρίσκονται σε υψηλότερη ενεργειακή κατάσταση σε σχέση με τα υπόλοιπα μόρια του συστήματος. **Το σύστημα τείνει να μειώσει αυτή την ελεύθερη ενέργεια που διαθέτει για να καταστεί θερμοδυναμικά σταθερό.** Αυτό μπορεί να συμβεί με μείωση της ενδοεπιφάνειας μέσω συνένωσης των σταγονιδίων σε μεγαλύτερα σταγονίδια και συνεπώς θα επέλθει κατάρρευση του συστήματος του γαλακτώματος.[16]

Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο οι γαλακτωματοποιητές σταθεροποιούν τα γαλακτώματα δεν είναι η μείωση της ενδοεπιφανειακής ελεύθερης ενέργειας του συστήματος , αλλά εμπλέκει την εισαγωγή ενός μηχανικού εμποδίου που αποτρέπει τη συνένωση των σταγονιδίων και συνεπώς την απόλυτη κατάρρευση του συστήματος. **Η μείωση της ενδοεπιφανειακής ενέργειας είναι πιθανόν χρήσιμη κατά την προετοιμασία του γαλακτώματος , εφόσον απαιτείται ενέργεια για να δημιουργηθεί το σύστημα ,αλλά δε συνιστά τον κύριο παράγοντα που θα εξασφαλίσει τη μακροπρόθεσμη σταθερότητα.** Σημαντικός φαίνεται και ο προσανατολισμός των μορίων στη διεπιφάνεια ,με τις πολικές ομάδες να είναι προσανατολισμένες στην υδατική φάση και τις μη πολικές να είναι προσανατολισμένες στη λιπαρή φάση.

Συνεπώς, μία αλλαγή στη διεργασία ,η οποία έχει ως αποτέλεσμα τον επαναπροσανατολισμό του γαλακτωματοποιητικού φιλμ στη διεπιφάνεια των σταγονιδίων του γαλακτώματος με τέτοιο τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται ένα καλύτερο εμπόδιο όσον αφορά στη συνένωσή τους ,η μία αλλαγή που επιτρέπει την εξασφάλιση ομοιομορφίας μεγέθους σταγονιδίων στο σύστημα θα μπορούσε να οδηγήσει σε **αυξημένη διάρκεια ζωής του προϊόντος.**

Επιφανειοδραστικοί παράγοντες ως σταθεροποιητές γαλακτωμάτων

Ο σχηματισμός των γαλακτωμάτων φαίνεται να είναι απόρροια δύο αντιμαχόμενων διεργασιών: της διατάραξης της διεπιφάνειας ανάμεσα σε δύο μη αναμίξιμα υγρά και της σταθεροποίησης της διεσπαρμένης φάσης από τη στιγμή που αυτή σχηματίζεται. Η διασπορά της μίας φάσης μέσα στην άλλη μπορεί να πραγματοποιείται μέσω μηχανικών μεθόδων. Οι γαλακτωματοποιητές (emulsifiers) μειώνουν την ενέργεια η οποία απαιτείται για να επιτευχθεί διατάραξη της συνέχειας των φάσεων και πλήρης διασπορά της μίας φάσης μέσα στην άλλη. Αυτό

[Type text]

επιτυγχάνεται μέσω **μείωσης της επιφανειακής τάσης**. Η μείωση αυτή είναι αποτέλεσμα της προσρόφησής τους στη διεπιφάνεια. Θεωρείται ότι η συνάφεια που παρουσιάζουν αυτοί οι επιφανειοδραστικοί παράγοντες (surface active agents-surfactants) με τη διεπιφανειακή περιοχή διευκολύνει το σχηματισμό ενός φιλμ του γαλακτωματοποιητή στη διεπιφάνεια, το οποίο χρησιμεύει και **ως μηχανικό εμπόδιο** όσον αφορά στην προσκόλληση των σταγονιδίων μεταξύ τους. Η φύση και η ισχύς των ηλεκτρικών δυνάμεων ανάμεσα στα σταγονίδια του γαλακτώματος μπορεί να επηρεάζεται από τους επιφανειοδραστικούς παράγοντες-κυρίως εκείνους που είναι ιονικής φύσεως- με σημαντική επίδραση στη σταθερότητα του γαλακτώματος.[24]

Σύμφωνα με τον **Bancroft**, η **διαλυτότητα** του επιφανειοδραστικού παράγοντα φαίνεται να είναι πρωταρχικής σημασίας για τον τύπο του σχηματιζόμενου γαλακτώματος, με τη φάση στην οποία ο γαλακτωματοποιητής παρουσιάζει μεγαλύτερη διαλυτότητα να τείνει να σχηματίζει τη συνεχή φάση του γαλακτώματος.

Ο **Griffin** εισήγαγε την έννοια του **HLB (hydrophile –lipophile balance)**, η οποία συνιστά μία κλίμακα που αφορά στην λιποφιλία των επιφανειοδραστικών παραγόντων και απλοποιεί την επιλογή αυτών. Η κλίμακα βασίζεται στην αναλογία των υδρόφιλων και λιπόφιλων τμημάτων του μορίου και λαμβάνει τιμές από 0 έως 20. Παρατηρήθηκε ότι επιφανειοδραστικοί παράγοντες με χαμηλές τιμές HLB (≤ 6) έτειναν να δίνουν σταθερά γαλακτώματα του τύπου νερό σε λάδι (water in oil - w/o), ενώ εκείνοι που παρουσίαζαν υψηλές τιμές HLB (≥ 8) έτειναν να σταθεροποιούν γαλακτώματα του τύπου λάδι σε νερό (oil in water – o/w). Μπορεί να γίνεται ανάμειξη επιφανειοδραστικών γνωστού HLB ούτως ώστε να παραχθεί ένα μείγμα με τιμή HLB κατάλληλη για τη γαλακτωματοποίηση του συστήματος.

$$\text{HLB}_{\text{μείγματος}} = f\text{HLB}_A + (1-f)\text{HLB}_B$$

Όπου f το κλάσμα του επιφανειοδραστικού A στο μείγμα των επιφανειοδραστικών.

Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ένα μίγμα γαλακτωματοποιητών, η αναλογία εκείνη που λειτουργεί με το βέλτιστο τρόπο παρουσιάζει μία τιμή HLB περίπου ίση με την απαιτούμενη τιμή HLB για το χρησιμοποιούμενο λάδι. Μία εμπειρική προσέγγιση της τιμής του HLB βασίζεται στην συνεισφορά διάφορων λειτουργικών ομάδων στην ολική υδροφιλία του γαλακτωματοποιητή.

$$\text{HLB} = \Sigma (\text{αριθμοί υδρόφιλων ομάδων}) - \Sigma (\text{αριθμοί λιπόφιλων ομάδων}) + 7$$

[Type text]

Ο πίνακας με τους αριθμούς που αντιστοιχούν στις διάφορες ομάδες παρατίθεται παρακάτω.

		Group number
Hydrophilic moieties	-SO ₄ ⁻ Na ⁺	38, 7
	-COO-K ⁺	21, 1
	-COO-Na ⁺	19, 1
	-SO ₃ Na ⁺	11, 0
	Ester (sorbitan ring)	6, 8
	Ester (free)	2, 4
	-COOH	2, 1
	-OH (free)	1, 9
	-O-	1, 3
	-OH (sorbitan ring)	0, 5
	-(OCH ₂ CH ₂) -	0, 33
	-(OCH ₂ CH) -	0, 15
	Lipophilic moieties	-CH- , -CH ₂ - , -CH ₃ , =CH-
-CF ₂ ,CF ₃		0,870

Το σύστημα του Griffin βασίζεται το επί τοις εκατό βάρος του υδρόφιλου τμήματος του μορίου. Το HLB όμως μπορεί να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως είναι η φύση των φάσεων , η συγκέντρωση του γαλακτωματοποιητή , ο όγκος των φάσεων , η θερμοκρασία και η μέθοδος παρασκευής. Ακόμη, η ρεολογική συμπεριφορά του συστήματος και η επιρροή της στη σταθερότητα του γαλακτώματος δε λαμβάνονται υπόψιν στον υπολογισμό του HLB. Αν και το σύστημα HLB συνεχίζει να έχει αποδοχή και να χρησιμοποιείται , **το κύριο μειονέκτημά του είναι ότι δεν είναι ενδεικτικό της συμπεριφοράς του γαλακτώματος και της σταθερότητας** ,επειδή αντανακλά περισσότερο το επιφανειοδραστικό μόριο και όχι το σύστημα γαλακτωματοποίησης.

PIT (Phase Inversion Temperature)

Το σύστημα αυτό αντικατοπτρίζει περισσότερο το σύστημα γαλακτωματοποίησης, παρά τους μεμονωμένους γαλακτωματοποιητές. **Πρόκειται για τη θερμοκρασία εκείνη στην οποία το γαλάκτωμα αντιστρέφεται** δηλαδή από γαλάκτωμα τύπου νερό σε λάδι(w/o) γίνεται γαλάκτωμα τύπου λάδι σε νερό(o/w) και αντίστροφα. Αυτό συμβαίνει λόγω της μείωσης του βαθμού υδάτωσης των υδρόφιλων ομάδων. Μπορεί να συσχετιστεί με τον υδρόφιλο-λιπόφιλο χαρακτήρα του επιφανειοδραστικού, με τον τύπο της ελαιώδους φάσης, τον τύπο του γαλακτώματος και με τα υπόλοιπα συστατικά του γαλακτώματος.

Τόσο η μέθοδος HLB, όσο και η μέθοδος PIT ισχύουν κυρίως για μη ιονικούς γαλακτωματοποιητές. Ιονικοί και μη ιονικοί γαλακτωματοποιητές του ίδιου αριθμού HLB δεν παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά. Η θερμοκρασία αντιστροφής φάσης PIT δεν παρατηρείται για ιονικούς επιφανειοδραστικούς παράγοντες και η εξάρτηση του HLB αυτών από τη θερμοκρασία είναι ελάχιστη.

Μίγματα επιφανειοδραστικών συχνά χρησιμοποιούνται ως γαλακτωματοποιητές σε σχέση με μεμονωμένες επιφανειοδραστικές ουσίες, εφόσον με τον τρόπο αυτό προκύπτουν περισσότερο σταθερά γαλακτώματα. Πολλά συστήματα επιφανειοδραστικών περιέχουν μείγματα αμφολυτικών ουσιών, διότι παρά τις ασθενείς τους γαλακτωματοποιητικές ιδιότητες, μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη σταθερότητα. [15]

ΒΑΣΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Οι επιφανειοδραστικές ουσίες είναι μόρια τα οποία φέρουν ένα υδρόφιλο και ένα υδρόφοβο τμήμα. Το υδρόφιλο τμήμα μπορεί να φέρει κάποιες πολικές ομάδες όπως καρβοξυλικές, σουλφονικές, θειϊκές και στα μη ιονικά επιφανειοδραστικά είναι αιθερικές ομάδες και υδροξυλομάδες. Οι υδρόφοβες ομάδες συνίστανται συνήθως από αλυσίδες υδρογονανθράκων είτε αλειφατικών, είτε κυκλικών.

Με βάση την ιονική τους συμπεριφορά σε υδατικά διαλύματα ταξινομούνται ως εξής :

- **ΑΝΙΟΝΙΚΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ**

Τα ανιονικά επιφανειοδραστικά όταν διαλυθούν στο νερό δίνουν αρνητικά ιόντα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν :

- Αλκαλικοί σάπωνες RCOOM , όπου Μ κάποιο άλκαλι (Na, K) και RCOO^- ανιόν λιπαρού οξέος.
- Μεταλλικοί σάπωνες $(\text{RCOO})_x\text{M}$, $x > 1$, όπου Μ κάποιο πολυσθενές μεταλλικό ανιόν και RCOO^- ανιόν λιπαρού οξέος

[Type text]

- Αμινικοί σάπωνες
- Εστέρες αλειφατικών αλκοολών

- **ΚΑΤΙΟΝΙΚΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ**

Τα κατιονικά επιφανειοδραστικά όταν διαλυθούν στο νερό δίνουν θετικά φορτισμένα ιόντα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν :

- Άλατα του τεταρτοταγούς αμμωνίου
- Μη αζωτούχα κατιονικά επιφανειοδραστικά
- Άλατα τεταρτοταγούς διαμίνης

- **ΜΗ ΙΟΝΙΚΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ**

Τα μη ιονικά επιφανειοδραστικά δεν δίστανται στο νερό . Στην κατηγορία αυτή ανήκουν :

- Λιπόφιλα επιφανειοδραστικά : πολυσθενείς αλκοόλες που έχουν εστεροποιηθεί μερικώς με λιπαρά οξέα και εστέρες σορβιτόλης με λιπαρά οξέα . Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα Span.
- Υδρόφιλα επιφανειοδραστικά : συμπολυμερή αιθυλενοξειδίου με Span ,τα οποία ονομάζονται Tweens και εστέρες πολυαιθύλενογλυκόλης με λιπαρά οξέα.

- **ΑΜΦΟΛΥΤΙΚΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ**

Τα αμφολυτικά επιφανειοδραστικά έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν ανιόντα ή κατιόντα σε υδατικό διάλυμα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι βεταΐνες.

Ι.2ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Η ευρεία χρήση των επιφανειοδραστικών σε διάφορες φαρμακοτεχνικές και καλλυντικές μορφές οφείλεται σε μία σειρά ιδιοτήτων που μπορεί να έχουν ,οι οποίες φαίνονται παρακάτω :

- **ΑΦΡΙΣΜΟΣ**

Ο αφρισμός αν και δε συνδέεται με αύξηση της ικανότητας απορρόπανσης θεωρείται ενδιαφέρουσα ιδιότητα σε προϊόντα καθαρισμού.

- **ΔΙΑΒΡΟΧΗ**

Η ικανότητα διαβροχής είναι σημαντική όταν επιδιώκεται η καλή επαφή διαλύματος υποστρώματος όπως στην περίπτωση των εναιωρημάτων.

[Type text]

- **ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ**

Η κατάλληλη επιλογή επιφανειοδραστικών ουσιών όπως έχει περιγραφεί και σε προηγούμενη ενότητα βρίσκει εφαρμογή στην παρασκευή σταθερών γαλακτωμάτων.

- **ΔΙΑΛΥΤΟΠΟΙΗΣΗ**

Βρίσκουν εφαρμογή και στη διαλυτοποίηση αιθερίων ελαίων ή αδιάλυτων οργανικών ουσιών σε υδατικά διαλύματα.

- **ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

Κατιονικά επιφανειοδραστικά παρουσιάζουν εκτός των άλλων και αντιμικροβιακές ιδιότητες **.[18],[19]**

Β. ΣΤΕΡΕΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΕ ΛΕΠΤΟ ΚΑΤΑΜΕΡΙΣΜΟ

Στην κατηγορία αυτή όπως έχει ήδη αναφερθεί ανήκουν στερεά όπως άλατα βαρέων μετάλλων , ο μπετονίτης, η στεατική γλυκερίνη.

Τα πολικά στερεά διύγραινονται από το νερό και τα μη πολικά στερεά από την ελαιώδη φάση. Έτσι, τα πολικά χρησιμεύουν στην παραγωγή γαλακτωμάτων του τύπου λάδι σε νερό –oil in water- και τα μη πολικά χρησιμεύουν στην παραγωγή γαλακτωμάτων του τύπου νερό σε λάδι- water in oil. Η ικανότητα γαλακτωματοποίησης στην περίπτωση αυτή έγγυται στη δυνατότητα τους να αυγκεντρώνονται στην ενδοεπιφάνεια εμποδίζοντας τη συνένωση των σωματιδίων δημιουργώντας μεμβράνη γύρω από αυτά.

Γ. ΥΔΡΟΦΙΛΑ ΚΟΛΛΟΕΙΔΗ

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν ενώσεις όπως ζελατίνη, αραβικό κόμμι, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες , συνθετικά πολυμερή. Η γαλακτωματοποιητική δράση αυτών δε στηρίζεται στη μείωση της επιφανειακής τάσης , αλλά σχετίζεται με την παρεμπόδιση της συνένωσης των σταγονιδίων η οποία είναι αποτέλεσμα του σχηματισμού πολυμοριακής μεμβράνης γύρω από τα σταγονίδια της διεσπαρμένης φάσης. Επιπλέον , στην περίπτωση αυτή το σύστημα σταθεροποιείται εξαιτίας της αύξησης του ιξώδους στο μέσο διασποράς. **[13]**

Στην **κατηγορία των υδρόφιλων πολυμερών** ανήκουν πολυμερή τα οποία έχουν τη δυνατότητα απορρόφησης ύδατος σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 5% . Η **υδρόξυ-πρόπυλ-μεθυλ-κυτταρίνη** είναι ένας τύπος των πολυμερών αυτών. Η υδροφιλικότητα αυτών σχετίζεται με την παρουσία υδρόφιλων ομάδων και την ευκινησία των μακρομοριακών αλυσίδων. **[18]**

1.2.4 ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΩΝ

Στα πλαίσια της ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων , στόχος είναι η ανάπτυξη προϊόντων που ικανοποιούν τις σχετικές με τη χρήση τους προδιαγραφές ,καθώς και η σταθερότητα του προϊόντος κατά τη διάρκεια του αναμενόμενου χρόνου ζωής του. Για να ικανοποιηθούν τα παραπάνω θα πρέπει να μελετώνται όχι μόνο οι δραστικές ουσίες που προστίθενται στο σύστημα ,αλλά και άλλοι παράγοντες όπως είναι τα αντιοξειδωτικά , τα συντηρητικά ,τα αρώματα και οι χρωστικές που μπορεί να περιέχονται. Είναι επίσης σημαντικό να επιβεβαιωθεί ότι το επιλεγμένο σύστημα διασποράς είναι σταθερό σε συνθήκες ψύξης –απόψυξης που μπορεί να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των μεταφορών. Για να επιτευχθούν τα παραπάνω , τα συστήματα τίθενται υπό επιταχυνόμενες στρεσογόνες συνθήκες ,οι οποίες χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν τις ημερομηνίες λήξης των προϊόντων.

Σταθερό είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο διατηρεί όλα τα φυσικά ,χημικά ,μικροβιολογικά ,θεραπευτικά και τοξικολογικά του χαρακτηριστικά διατηρούνται μέχρι το τέλος της διάρκειας ζωής αυτού.

Η σταθερότητα ενός γαλακτώματος θα πρέπει να μελετάται στα πλαίσια της φυσικής σταθερότητας του συστήματος και της φυσικής και χημικής σταθερότητας των συστατικών του.Φυσικοί και χημικοί έλεγχοι μπορούν να πραγματοποιηθούν και αφορούν στην εμφάνιση του γαλακτώματος , το ιξώδες αυτού ,τον πιθανό σχηματισμό κρυστάλλων, την ομοιογένεια , τον προσδιορισμό προϊόντων διασπάσεως ,τον προσδιορισμό της δραστικής ουσίας και του συντηρητικού.[20],[21]

Στα συστήματα διασποράς ο βαθμός κατάρρευσης αυτών ως συνάρτηση του χρόνου είναι σημαντικός για τη μέτρηση της σταθερότητας.

Στην πιο ιδανική περίπτωση ,σε ένα σταθερό γαλάκτωμα τα σταγονίδια της διεσπαρμένης φάσης πρέπει να διατηρούν το μέγεθός τους και να παραμένουν διεσπαρμένα με την πάροδο του χρόνου. Ένα σταθερό σύστημα διασποράς θα πρέπει να παρουσιάζει μία αναλλοίωτη ποσότητα διεσπαρμένης φάσης σε μία δεδομένη ποσότητα συνεχούς φάσης ,όταν αυτό υφίσταται αναμενόμενες στεσογόνες συνθήκες θερμοκρασίας , ανάμειξης και δυνάμεων βαρύτητας. **Η διεσπαρμένη φάση τείνει να συσσωματώνεται , να συνενώνεται , να οδηγείται σε κροκίδωση ή να καθιζάνει ακόμη και στα σταθερά γαλακτώματα ,αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα ασταθή γαλακτώματα.**

Συσσωμάτωση (agglomeration)

Στην περίπτωση αυτή τα σωματίδια της διεσπαρμένης φάσης συσσωματώνονται προς σχηματισμό μιας ομάδας συνενωμένων σωματιδίων , κάτι το οποίο θα ακολουθηθεί από διαχωρισμό φάσεων. Η συσσωμάτωση σταγονιδίων της διεσπαρμένης φάσης σε μία κινητική ενότητα καλείται

[Type text]

θρόμβωση ή κροκίδωση. Στην περίπτωση της θρόμβωσης ή κροκίδωσης (flocculation) η συσσωμάτωση μπορεί να αναστραφεί μέσω ανακίνησης .

Κρεμοποίηση (creaming)

Η κρεμοποίηση είναι ένας αναστρέψιμος διαχωρισμός του γαλακτώματος σε “διαλυμένες” και σε περισσότερο πυκνές περιοχές. Κρεμοποίηση υφίσταται όταν διεσπαρμένα σωματίδια εγκαθίστανται στο κάτω μέρος του περιέκτη ή επιπλέουν. Συνεπώς είτε το κατώτερο ,είτε το ανώτερο τμήμα αντίστοιχα αποκτά μία μη διαυγή κρεμώδη χροιά. Η κρεμοποίηση μπορεί να επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως το μέγεθος σταγονιδίων , διαφορά πυκνότητας ανάμεσα στις φάσεις και το ιξώδες και διάφορες στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί για να αντιμετωπιστούν επιτυχώς τα προβλήματα κρεμοποίησης.[16]

Συνένωση σωματιδίων (coalescence)

Είναι μία μη αναστρέψιμη διαδικασία καταστροφής του γαλακτώματος. Συνιστά συνάρτηση της αντοχής του φιλμ του γαλακτωματοποιητή στη διεπιφάνεια των σταγονιδίων.[16]

Αναστροφή φάσεων (phase inversion)

Κατά την αναστροφή φάσεων ένα γαλάκτωμα τύπου νερό σε λάδι (water in oil-w/o) μπορεί να μετατραπεί σε γαλάκτωμα τύπου λάδι σε νερό (oil in water-o/w) και αντίστροφα. Παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την αναστροφή των φάσεων μπορεί να είναι η σειρά προσθήκης των φάσεων , η φύση του χρησιμοποιούμενου γαλακτωματοποιητή , η αναλογία όγκου των φάσεων, η φάση στην οποία διαλύεται ο γαλακτωματοποιητής ,η θερμοκρασία και τα διάφορα πρόσθετα όπως για παράδειγμα οι ηλεκτρολύτες. Η αναστροφή φάσεων θεωρούταν ότι σχετίζεται με το κλάσμα του όγκου της διεσπαρμένης φάσης. Στην πραγματικότητα , η αναστροφή φάσεων συνιστά περισσότερο συνάρτηση του τύπου του γαλακτωματοποιητή και της συγκέντρωσης αυτού.[24]

Αλλαγές στα ρεολογικά χαρακτηριστικά μπορούν επίσης να προκύψουν σαν αποτέλεσμα της κρεμοποίησης ,της συσσωμάτωσης ή άλλων παραγόντων. Ακόμη , μπορούν να προκύπτουν διάφορες αλλαγές στις φυσικές ιδιότητες που μπορεί να οφείλονται σε αίτια όπως η εξάτμιση του ύδατος ,η συσσωμάτωση των σταγονιδίων ,η μικροβιολογική επιμόλυνση ή η χημική αποδόμηση.[15],[16]

Ωρίμανση Ostwald (Ostwald Ripening)

Ένας τύπος αστάθειας που καλείται Ostwald Ripening σχετίζεται με την **ανάπτυξη των μεγάλων σωματιδίων σε βάρος των μικρών εξαιτίας της μεγαλύτερης διαλυτότητας των τελευταίων και την αντίστοιχη αύξηση της συγκέντρωσης του συστατικού στο μέσο διασποράς**. Αυτή η αύξηση του μεγέθους των σταγονιδίων μέσω μοριακής διάχυσης μπορεί να παρουσιαστεί ακόμα και όταν τα μόρια διαθέτουν τέλειους φραγμούς έναντι της συνένωσης. Η σταθεροποίηση μπορεί να επιτευχθεί με προσθήκη παραγώγων υψηλού σημείου βρασμού ή υψηλού μοριακού βάρους στην εσωτερική φάση για να μειωθεί η τάση διαφυγής των διαχεόμενων συστατικών.

[Type text]

Τα φαινόμενα της συσσωμάτωσης, της συνένωσης και της ωρίμανσης Ostwald αντικατοπτρίζονται στην κατανομή μεγέθους του γαλακτώματος. Το χρώμα και η διαύγεια του γαλακτώματος μπορεί να είναι ενδεικτικά του μεγέθους των σταγονιδίων της διεσπαρμένης φάσης. Όταν το μέγεθος των σταγονιδίων είναι μεγαλύτερο από 1 μm το γαλάκτωμα τείνει να είναι λευκό, ενώ όσο το μέγεθος των σταγονιδίων της διεσπαρμένης φάσης μειώνεται το γαλάκτωμα φαίνεται περισσότερο διαυγές. Το χρώμα του γαλακτώματος οφείλεται σε φαινόμενα όπως η απορρόφηση, η ανάκλαση και η σκέδαση. Η μειωμένη ετερογένεια στην κατανομή μεγέθους των σταγονιδίων ενός συστήματος θα προσέδιδε μία πιο διαυγή εικόνα στο γαλάκτωμα.

Τα διάφορα είδη ασταθειών των γαλακτωμάτων απαιτούν διαφορετικές διαδικασίες ελέγχου και παρουσιάζουν διαφορετικού βαθμού αξιοπιστία ως προς την προβλεψιμότητα σχετικά με τη διάρκεια ζωής του προϊόντος.

Διάφορες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για να μετρήσουν το μέγεθος του διαχωρισμού των συστημάτων διασποράς. Η διηλεκτρική σταθερά, η κατανομή μεγέθους σωματιδίων, οπτικές μετρήσεις είναι κάποια χρήσιμα εργαλεία που επιτρέπουν στον ερευνητή να διαπιστώσει εάν ένα σύστημα είναι πιο σταθερό από κάποιο άλλο.

I.2.5 ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ (Accelerated Stability Testing)

Μεγάλης σημασίας για τη βιομηχανική παραγωγή φαρμάκων και καλλυντικών συνιστά ο καθορισμός της διάρκειας ζωής των προϊόντων. Η πρόβλεψη της φθοράς με την πάροδο του χρόνου και της αστάθειας των προϊόντων προσεγγίζεται με κάποιες διαδικασίες που εμπλέκουν θερμικά μέσα ή μέσα βαρύτητας. Τα αποτελέσματα των επιταχυνόμενων δοκιμασιών σταθερότητας παρουσιάζουν μικρή συσχέτιση με την πραγματική "γήρανση" των προϊόντων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η υπερβολική καταπόνηση των συστημάτων δεν είναι επιθυμητή διότι μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη μορφοποιήσεων που θα ήταν πλήρως αποδεκτές υπό πραγματικές συνθήκες.

Δοκιμασίες που στηρίζονται στην επίδραση του χρόνου

Οι ρεολογικές ιδιότητες των γαλακτωμάτων παρουσιάζουν επιδείνωση με την πάροδο του χρόνου, κάτι το οποίο οφείλεται σε αλλαγές στην κατανομή μεγέθους των σωματιδίων.

Θερμικά επιταχυνόμενες δοκιμασίες σταθερότητας

Συχνά χρησιμοποιούνται αυξημένες θερμοκρασίες >25°C τόσο για τα γαλακτώματα, όσο και για τα εναιωρήματα. Πολλές φορές χρησιμοποιείται ένα εύρος θερμοκρασιών 4°C με 50°C ή κύκλοι θέρμανσης ψύξης. Στην επιλογή της κατάλληλης μεθόδου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση του προϊόντος και οι συνθήκες στις οποίες αυτό θα εκτεθεί.

Ακόμη, κάποιο προϊόν που εμφανίζει σταθερότητα σε θερμοκρασία δωματίου μπορεί να παρουσιάζει αστάθεια υπό άλλες συνθήκες. Γι αυτό το λόγο συνήθως χρησιμοποιούνται

[Type text]

συστήματα γαλακτωματοποιητών και συντηρητικών για να επιτευχθεί η σταθερότητα των γαλακτωμάτων σε μεγάλο εύρος συνθηκών.

Πρωτόκολλα δοκιμασιών σταθερότητας τα οποία χρησιμοποιούν έναν κύκλο θέρμανσης-ψύξης ή έναν κύκλο ψύξης-απόψυξης έχουν χρησιμοποιηθεί για τις δοκιμασίες σταθερότητας των γαλακτωμάτων. **Αν και αυτές οι μεθοδολογίες μπορούν να αποκαλύψουν πιθανά προβλήματα αστάθειας, δεν δίνουν παρόλα αυτά κάποια εκτίμηση σχετικά με τα κινητικά δεδομένα που είναι απαραίτητα για να προβλεφθεί η διάρκεια ζωής του προϊόντος.**

Κάποιοι λόγοι για τους οποίους **οι μελέτες που εμπλέκουν αυξημένες θερμοκρασίες δεν προβλέπουν ικανοποιητικά τη σταθερότητα στην περίπτωση των γαλακτωμάτων** είναι οι εξής :

1. Η διαλυτότητα του γαλακτωματοποιητή ή του σταθεροποιητή και η κατανομή των φάσεων τείνουν να είναι εξαρτώμενες από τη θερμοκρασία .

2. Αποδόμηση μπορεί να συμβεί σε υψηλότερες θερμοκρασίες, αλλά όχι σε χαμηλότερες. Ο μηχανισμός μπορεί να διαφοροποιείται με τη θερμοκρασία.

3. Αλλαγές φάσεων που προκαλούνται από τη θερμοκρασία πολλές φορές μπορεί να είναι ιδιαίτερα δραστικές και να οδηγήσουν σε αλλαγές της σύστασης και αλλοιωμένη ρεολογική συμπεριφορά.

Επιταχυνόμενοι έλεγχοι σταθερότητας με βάση τη βαρύτητα

Μέθοδοι φυγοκέντρησης έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της συμπεριφοράς αστάθειας με χρήση μέσων βαρύτητας. Παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα που δεν επιτρέπουν τη χρησιμοποίησή τους για τα γαλακτώματα. Δεν είναι κατάλληλες για πολύ πυκνά προϊόντα και δε βρίσκουν εφαρμογή στα ημιστερέα.

Άλλες μέθοδοι ελέγχου σταθερότητας

Εκτός από μεθόδους που εμπλέκουν τη θερμοκρασία ή τη βαρύτητα , η ανακίνηση και η δόνηση μπορούν επίσης να επιταχύνουν την αστάθεια των προϊόντων.

Δοκιμασίες ψύξης-απόψυξης (Freeze –Thaw)

Οι κυκλικές δοκιμασίες ψύξης-απόψυξης (freeze-thaw) συνιστούν τη μόνη επιταχυνόμενη μεθοδολογία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πρόβλεψη της σταθερότητας διότι οι διεργασίες αποσταθεροποίησης λειτουργούν μόνο κατά τις περιόδους ψύξης απόψυξης και όχι κατά την παραμονή των δειγμάτων σε συνθήκες ψύξης και είναι απαραίτητες για μελέτες σταθερότητας στην Εύκρατη ζώνη. Η επανάληψη κύκλων ψύξης –απόψυξης σε σύντομα

[Type text]

διαστήματα μπορούν να δώσουν πλούσια πληροφορία για το σύστημα , αν και οι εκτιμήσεις της διάρκειας ζωής δεν προκύπτουν από αυτού του είδους μελέτες.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Η σταθερότητα ενός μακρογαλακτώματος αξιολογείται με βάση την παρουσία ή μη φαινομένων συνένωσης σταγονιδίων ή κρεμοποίησης κάτω από περιβαλλοντικές συνθήκες ,επαναλαμβανόμενους κύκλους ψύξης –απόψυξης ή έκθεση σε μέτρια υψηλές θερμοκρασίες(όπως 40-50° C). Τα γαλακτώματα σε επίπεδο βιομηχανικής πρακτικής φυλάσσονται στους 5,25,40 και 50°C.Η σταθερότητα στους 5 και 40°C για χρονικό διάστημα 3 μηνών είναι η ελάχιστη απαραίτητη.

Σύμφωνα με το **ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE (1993)** οι προτεινόμενες συνθήκες αποθήκευσης των δειγμάτων για τον έλεγχο σταθερότητας είναι οι παρακάτω:

<i>Conditions</i>	<i>Minimum Time</i>	<i>Period at Submission</i>
Long term testing	25°C ± 2°C/ 60% RH ± 5%	12 Months
Accelerated Testing	40°C ± 2°C/75% RH ± 5%	6 Months

Τα πρωτόκολλα ελέγχου σταθερότητας πρέπει να έχουν σα βάση τα παρακάτω :

- Ακατάλληλα προς αξιολόγηση ως προς τη σταθερότητα είναι γαλακτώματα τα οποία έχουν πρόσφατα παρασκευαστεί και στα οποία δεν έχει επέλθει ισορροπία.Τίθεται συνεπώς ένα χρονικό διάστημα 24 ή 48 ωρών κατά τις οποίες τα γαλακτώματα βρίσκονται σε ηρεμία και έπειτα λαμβάνουν χώρα οι κατάλληλες μετρήσεις
- Όταν αυτό είναι δυνατό μπορεί να λαμβάνει χώρα σύγκριση των δειγμάτων των γαλακτωμάτων με κάποιο γαλάκτωμα αναφοράς γνωστών χαρακτηριστικών σταθερότητας και γνωστής διάρκειας ζωής.
- Οι συνθήκες στις οποίες το προϊόν θα φυλαχθεί και θα καταπονηθεί θα πρέπει να είναι συγκρίσιμες με τις συνθήκες στις οποίες αυτό θα εκτεθεί στην πραγματικότητα.
- Κάθε προϊόν απαιτεί την ανάπτυξη της εφαρμογής σαφών κριτηρίων σταθερότητας σε συνδυασμό με συγκεκριμένες μεθόδους και πρωτόκολλα ελέγχου.**[15],[22]**

1.2.7 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ

Τα γαλακτώματα βρίσκουν ένα μεγάλο αριθμό εφαρμογών στη φαρμακευτική βιομηχανία.Χρησιμοποιούνται ως φορείς για τη χορήγηση φαρμάκων ή συστατικών καλλυντικής χρήσης.

[Type text]

Μπορούν να αποτελέσουν *per os* φαρμακοτεχνικές μορφές ή μορφές για τοπική χρήση .Ακόμη ,μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φορείς ουσιών όπως είναι τα λιπόφιλα παράγωγα, τα παράγωγα που δε διαλύονται επαρκώς στο νερό, πεπτίδια,πρωτείνες και πολυμερή , τα οποία δεν απορροφώνται επαρκώς.

Ακόμη, χρησιμοποιούνται για την ενδοφλέβια χορήγηση λιπαρών θρεπτικών συστατικών σε υποσιτιζόμενους και καταπονημένους ασθενείς.**[16]**

Ι.3.1ΚΥΤΤΑΡΙΝΗ ΚΑΙ ΑΙΘΕΡΕΣ ΚΥΤΤΑΡΙΝΗΣ

Η **κυτταρίνη ή κελλουλόζη** συνιστά ένα αρκετά διαδεδομένο στη φύση πολυμερές το οποίο συνιστά συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των φυτικών οργανισμών. Πρόκειται για έναν πολυσακχαρίτη και το μοριακό της βάρος είναι της τάξεως του 10^5 με 10^6 . Τα μόρια της κυτταρίνης συνίστανται από μόρια D-γλυκοκυρανόσης τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με β-1,4 γλυκοσιδικούς δεσμούς. Τα μόρια της D-γλυκοκυρανόσης **διαθέτουν τρία αλκοολικά υδροξύλια**, ένα πρωτοταγές και δύο δευτεροταγή **και συνεπώς είναι δυνατός ο σχηματισμός αιθέρων και εστέρων**. Αιθέρες αυτής, όπως είναι και τα προϊόντα METHOCEL που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, βρίσκουν εφαρμογή στην παρασκευή διάφορων φαρμακοτεχνικών μορφών εξαιτίας μιας σειράς **ιδιοτήτων** αυτών, οι οποίες και αναφέρονται παρακάτω:

- **Διαλυτότητα στο ύδωρ**

Οι αιθέρες κυτταρίνης διαλύονται στο νερό χωρίς κάποιο αυστηρό όριο διαλυτότητας.

- **Δημιουργία γέλης**

Υδατικά διαλύματα METHOCEL αποκτούν τη δομή γέλης όταν αυτά θερμανθούν πάνω από μία ορισμένη θερμοκρασία. Σε αντίθεση με πρωτεϊνικής φύσεως παράγοντες αύξησης ιξώδους η παραγόμενη γέλη μπορεί να επανέλθει στη μορφή του διαλύματος εφόσον ψυχθεί.

- **Επιφανειοδραστικές ιδιότητες**

Τα προϊόντα METHOCEL συμπεριφέρονται ως επιφανειοδραστικοί παράγοντες σε υδατικά διαλύματα και μπορούν να προσδώσουν **γαλακτωματοποιητική δράση**, προστατευτική κολλοειδή δράση και σταθεροποίηση φάσεων. Η **προστατευτική κολλοειδής δράση** αυτών σχετίζεται με την πρόληψη της συγχώνευσης ή συσσωμάτωσης σταγονιδίων ή σωματιδίων. Ο ρόλος τους στη σταθεροποίηση γαλακτωμάτων στηρίζεται στην ικανότητα τους τόσο να οδηγούν σε μείωση της επιφανειακής τάσης, αλλά και στην αύξηση του ιξώδους της υδατικής φάσης.

Για την υδρόξυ-πρόπυλ –μεθυλ-κυτταρίνη η **γαλακτωματοποιητική ικανότητα** αποδίδεται στην υψηλή επιφανειακή της δραστηριότητα. Συνιστά ένα βιοπολυμερές του οποίου τις πολυμερικές αλυσίδες συνυπάρχουν τόσο υδρόφοβες μονάδες (μέθυλο ομάδες) όσο και υδρόφιλες ομάδες (υδρόξυπρόπυλ). Μια προτεινόμενη ερμηνεία του μηχανισμού γαλακτωματοποίησης είναι το **τα λιπόφιλα τμήματα εκτείνονται προς τα έξω ως προς την υδατική φάση και σχηματίζουν βρόγχους και ουρές**. Εξαιτίας αυτής της ακαμψίας ως προς τη δομή τους έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι υιοθετεί μία διαμόρφωση ράβδου μέσα σε υδατικά διαλύματα. Αυτή η διατύπωση ως προς τη διαμόρφωση είναι αποτρεπτική όσον αφορά στον σχηματισμό μικρών σταγονιδίων γαλακτώματος εφόσον απαιτείται κάμψη του λιπόφιλου τμήματος για να καλυφθεί επαρκής διεπιφανειακή περιοχή

Υψηλές συγκεντρώσεις ΗΡΜC μπορούν να προσροφηθούν στην διεπιφάνεια ελαίου-νερού και σχηματίζεται ένα πολυστρωματικό φιλμ. Η σταθερότητα που προσδίδει στο γαλάκτωμα οφείλεται στην ικανότητά του να σχηματίζει ένα ελαστικό –ιξωδοελαστικό (viscoelastic) στρώμα.[28]

- **Δυνατότητα συγκράτησης ύδατος**

Οι αιθέρες κυτταρίνης METHOCEL είναι πολύ ικανοί παράγοντες συγκράτησης ύδατος, κάτι το οποίο είναι ενδιαφέρον στη βιομηχανία τροφίμων, αλλά και σε άλλες εφαρμογές.

- **Σταθερότητα σε διάφορες τιμές pH**

Οι αιθέρες κυτταρίνης παρουσιάζουν σταθερότητα ως προς το ιξώδες σε ένα εύρος pH από 3 έως 11. Αυτό συμβαίνει διότι πρόκειται για μη ιονικά προϊόντα. Έξω από το εύρος αυτό μπορεί να παρατηρούνται μειωμένες τιμές ιξώδους με αύξηση της θερμοκρασίας ή μετά από την πάροδο κάποιου χρονικού διαστήματος φύλαξης των διαλυμάτων αυτών.

- **Δράση ως παράγοντες αύξησης ιξώδους**

Οι αιθέρες κυτταρίνης μπορούν να αυξήσουν το ιξώδες τόσο υδατικών όσο και μη υδατικών διαλυμάτων. Το ιξώδες σχετίζεται με το μοριακό βάρος, το χημικό τύπο και τη συγκέντρωση του χρησιμοποιούμενου προϊόντος.

- **Χρήση ως συνδετικά**

Οι συνδετικές τους ιδιότητες τα καθιστούν χρήσιμα στη φαρμακευτική βιομηχανία και ιδιαίτερα στα πλαίσια διεργασιών κοκκοποίησης.

- **Σχηματισμός προστατευτικής στιβάδας- film**

Σχηματίζουν ανθεκτικά film και συνιστούν άριστα φράγματα κάτι το οποίο μπορεί να αξιοποιηθεί στα πλαίσια της επικάλυψης ευαίσθητων στο ύδωρ δραστικών ουσιών ή συστατικών. Η επικάλυψη με τα υλικά αυτά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ευθρυπτότητα.

- **Αντίσταση έναντι ενζύμων**

Η ιδιότητα τους αυτή εξασφαλίζει την άριστη σταθερότητα του ιξώδους κατά την αποθήκευση για κάποιο μακρύ χρονικό διάστημα. Όσο υψηλότεροι είναι οι βαθμοί υποκατάστασης στα προϊόντα METHOCEL, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση τους έναντι ενζύμων. Το γεγονός ότι οι αιθέρες κυτταρίνης METHOCEL παραμένουν αναλλοίωτοι μετά από την παραμονή τους στο εντερικό περιβάλλον κάτι το οποίο συνηγορεί στο γεγονός ότι πρόκειται για σταθερά προϊόντα έναντι βιοχημικών και ενζυμικών συστημάτων.

- **Αντίσταση έναντι μικροοργανισμών**

Ο βαθμός υποκατάστασης των υδατοδιαλυτών παραγώγων της κυτταρίνης σχετίζεται με την αντίσταση αυτών έναντι μικροοργανισμών , με τιμές βαθμού υποκατάστασης από 1,0 και άνω να εξασφαλίζουν τη μικροβιολογική σταθερότητα των προϊόντων αυτών. Τα προϊόντα METHOCEL παρουσιάζονται ομοιογένεια ως προς την υποκατάσταση και έχοντας βαθμούς υποκατάστασης αρκετά υψηλότερους από την τιμή 1,0 παρουσιάζουν άριστη αντίσταση όσον αφορά στις μικροβιολογικές επιθέσεις.

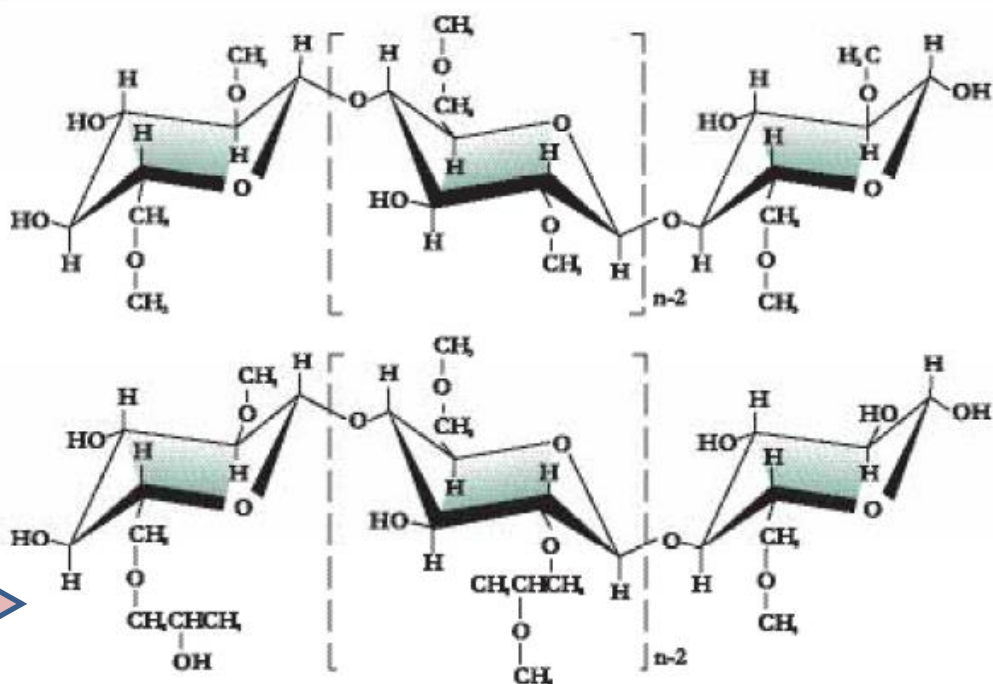
- **Απουσία απαίτησης χρήσης συντηρητικών σε υδατικά διαλύματα**

Συνήθως δεν απαιτείται η χρήση συντηρητικών αν και δεν συνιστούν αντιμικροβιακούς παράγοντες.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερή η δυνατότητα χρήσης των παραπάνω πολυμερών για μία πληθώρα εφαρμογών στα πλαίσια της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Μπορούν να αξιοποιηθούν για την παρασκευή γαλακτωμάτων , για την επικάλυψη δισκίων , ως συνδεδεμένα σε διεργασίες κοκκοποίησης , αλλά και ως παράγοντες αύξησης ιξώδους , γαλακτωματοποιητές και παράγοντες συγκράτησης υγρασίας σε υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές που προορίζονται είτε για τοπική χρήση , είτε για από του στόματος χορήγηση. Ακόμη, μπορούν να αξιοποιηθούν στα πλαίσια της παρασκευής συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Επιπλέον , οι θερμοπλαστικές τους ιδιότητες τα καθιστούν κατάλληλα για εφαρμογές όπως η παρασκευή διαδερμικών επιθεμάτων , υποθέτων και άλλων συστημάτων.

Οι δύο διαθέσιμοι αιθέρες κυτταρίνης METHOCEL είναι η **μεθυλο - κυτταρίνη και η υδροξυ - πρόπυλ-μέθυλ κυτταρίνη**. Οι δομές των αιθέρων αυτών απεικονίζονται στο παρακάτω σχήμα . Διαθέτουν τον πολυμερικό σκελετό της κυτταρίνης , ο οποίος συνιστά έναν υδρογονάνθρακα που αποτελείται από από μία επαναλαμβανόμενη δομή μονάδων άνυδρης γλυκόζης. Στην ομάδα της μέθυλο-κυτταρίνης ανήκουν τα προϊόντα METHOCEL τύπου A , ενώ στην ομάδα της υδροξυ-πρόπυλ-μέθυλ-κυτταρίνης ανήκουν τα E , F , J ,

Μέθυλο-κυτταρίνη



Υδροξυ-πρόπυλ-μέθυλ-κυτταρίνη

I.3.2 Βαθμός υποκατάστασης

Η ποσότητα των υποκαταστατών στα ανυδρογλυκοζικά τμήματα της κυτταρίνης μπορεί να εκφράζεται ως το κατά βάρος ποσοστό αυτών ή από το μέσο αριθμό των ομάδων υποκατάστασης, ο οποίος είναι γνωστός και ως βαθμός υποκατάστασης-Degree of Substitution (D.S).Αν για παράδειγμα και οι τρεις διαθέσιμες θέσεις κάθε μονάδας του πολυμερούς είναι υποκατεστημένες ο βαθμός υποκατάστασης θα ισοδυναμεί με τον αριθμό 3 .

Ο βαθμός υποκατάστασης είναι δηλωτικός διαφόρων ιδιοτήτων του εκάστοτε προϊόντος . Στην περίπτωση, για παράδειγμα, που ο βαθμός υποκατάστασης με μεθόξυ ομάδες κυμαίνεται από 1,64 έως 1,9 γίνεται λόγος για επίτευξη της μέγιστης διαλυτότητας στο νερό για τους αιθέρες κυτταρίνης.

Ο όρος μοριακή υποκατάσταση- Molar substitution (M.S) αναφέρεται στον αριθμό των mole ενός τύπου υποκαταστάτη για κάθε mole άνυδρογλυκόζης.

Ο βαθμός υποκατάστασης με μέθυλο ομάδες και υδρόξυ-πρόπυλ- ομάδες διαφέρει ανάμεσα στα διαφορετικά προϊόντα METHOCEL , κάτι το οποίο φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.Για κάθε προϊόν φαίνεται ποιός είναι ο βασικός τύπος υποκατάστασης.

Product	Methoxyl Degree of Substitution	Methoxyl%	Hydroxyproryl Molar Substitution	Hydroxypropyl %
METHOCEL A	1.8	30	-	-
METHOCEL E	1.9	29	0.23	8.5
METHOCEL F	1.8	28	0.13	5.0
METHOCEL J	1.3	18	0.82	27
METHOCEL K	1.4	22	0.21	8.1
METHOCEL 310 Series	2.0	25	0.8	25

Τα προϊόντα METHOCEL πέραν του διαφορετικού βαθμού υποκατάστασης όσον αφορά στις μεθυλ- και υδρόξυ-πρόπυλ ομάδες με βάση τον οποίο διαχωρίζονται ως A , E , F , J ,K , φέρουν και έναν αριθμό ο οποίος είναι ενδεικτικός του ιξώδους όταν η συγκέντρωση του πολυμερούς σε υδατικό διάλυμα είναι ίση με 2% στους 20°C .Η τιμή του ιξώδους εκφράζεται σε mPa.s . Το γράμμα C αντιστοιχεί στον αριθμό 100 και το M στον αριθμό 1.000 .

Οι αιθέρες κυτταρίνης METHOCEL συνιστούν υδρογονανθρακικά πολυμερή τα οποία διαλύονται στο ψυχρό ύδωρ μέσω διόγκωσης και επακόλουθης ενυδάτωσης. Η συγκέντρωση του METHOCEL που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα διάλυμα μπορεί να

περιοριστεί μόνο από το ιξώδες που θα προκύψει και από το κατά πόσον υπάρχει δυνατότητα χειρισμού υλικών υψηλού ιξώδους στα πλαίσια της παραγωγικής διαδικασίας. Τα προϊόντα METHOCEL είναι διαθέσιμα σε 3 μορφές : σε μορφή κόνεων , μορφή κατεργασμένης επιφάνειας και κοκκώδη μορφή. Τόσο τα προϊόντα κατεργασμένης επιφάνειας όσο και υπό μορφή κόκκων μπορούν να προστεθούν άμεσα στο νερό και διασπείρονται εύκολα υπό απλή ανάδευση και διαλύονται σταδιακά οδηγώντας σε ταυτόχρονη αύξηση του ιξώδους χωρίς να απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες.

Ο ρυθμός διάλυσης των προϊόντων κατεργασμένης επιφάνειας μπορεί να αυξηθεί εάν το περιβάλλον διάλυσης αυτών καταστεί αλκαλικό. Τα προϊόντα κατεργασμένης επιφάνειας εξαιτίας ακριβώς αυτής της κατεργασίας που έχουν υποστεί καθίστανται προσωρινά αδιάλυτα στο νερό κάτι που επιτρέπει τη διασπορά αυτών σε αργό ρυθμό χωρίς κάποια αύξηση του ιξώδους αρχικά. Η καθυστέρηση της ενυδάτωσης και της αύξησης του ιξώδους είναι συνάρτηση όχι μόνο του βαθμού κατεργασίας των προϊόντων , αλλά και της θερμοκρασίας , του pH και της συγκέντρωσης του προϊόντος.

Οι ακατέργαστες κόνεις METHOCEL αν και επίσης διαλυτές στο νερό απαιτούν πλήρη διασπορά στο νερό για να αποφευχθεί το σβώλιασμα , φαινόμενο το οποίο οφείλεται σε ανεπαρκή διαβροχή των σωματιδίων.[17]

1.3.3 ΡΕΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΙΘΕΡΩΝ ΚΥΤΤΑΡΙΝΗΣ

Νευτωνικά καλούνται τα συστήματα εκείνα στα οποία το ιξώδες παραμένει σταθερό και ανεξάρτητο από την **ταχύτητα μετατοπίσεως** (shear rate). Με άλλα λόγια ο λόγος της δύναμης μετατοπίσεως προς την ταχύτητα μετατοπίσεως, ο οποίος καλείται απόλυτο ιξώδες ενός υγρού , παραμένει σταθερός κατά τη διάρκεια της ροής αυτού και δίνεται από την παρακάτω σχέση :

$$\eta = F/G \quad (\text{dyn.sec/cm}^2 \text{ ή g/cm.sec})$$

Το η εκφράζει την αντίσταση του υγρού , όταν ασκείται σε αυτό μία δύναμη μετατοπίσεως. Στην πραγματικότητα τα περισσότερα συστήματα δεν παρουσιάζουν νευτωνική ροή , αλλά το ιξώδες αυτών μπορεί να μειώνεται –ψευδοπλαστική ροή- ή να αυξάνεται –διασταλτική ροή - ,όταν η ταχύτητα μετατοπίσεως αυξάνεται.

Οι ρεολογικές ιδιότητες ενός υδατικού διαλύματος METHOCEL σχετίζονται με το μοριακό βάρος αυτού , τη συγκέντρωσή του, τη θερμοκρασία και την παρουσία άλλων διαλυμένων ουσιών. Για παράδειγμα , το ιξώδες ενός υδατικού διαλύματος αιθέρων METHOCEL είναι ανάλογο του μοριακού βάρους και του μήκους των αλυσίδων αυτού.

[Type text]

Τα διαλύματα αυτά παρουσιάζουν ψευδοπλαστική ροή και η τάση αυτή αυξάνεται με την αύξηση του μοριακού βάρους ή της συγκέντρωσης. Παρόλα αυτά τα διαλύματα αυτά παρουσιάζουν νευτωνική ροή υπό χαμηλές ταχύτητες μετατόπισης και η τιμή της ταχύτητας κάτω από την οποία εμφανίζεται αυτή η συμπεριφορά αυξάνεται όταν το μοριακό βάρος μειώνεται ή όταν η συγκέντρωση μειώνεται.

Η ψευδοπλαστική ροή απαντάται συνήθως σε διαλύματα πολυμερών τα οποία διαθέτουν μακριές αλυσίδες με ακανόνιστη διάταξη. Εξαιτίας της διάταξής τους αυτής παρουσιάζουν υψηλό ιξώδες και απαιτούνται υψηλές τιμές δυνάμεων μετατόπισης. Υπό την επίδραση της δύναμης μετατόπισης ή διάταξη των μορίων καλείται να γίνει λιγότερο ακανόνιστη και να προσανατολιστούν οι άξονές τους προς την κατεύθυνση της μετατόπισης. Με τον τρόπο αυτό επέρχεται μείωση της εσωτερικής αντίστασης του υλικού. Το ιξώδες συνεπώς μειώνεται συνεχώς και δεν παραμένει σταθερό.

I.3.4 ANAMEIΞH ΠPOΪONTΩN METHOCEL

Προϊόντα METHOCEL ίδιου τύπου υποκατάστασης, αλλά διαφορετικών βαθμών ιξώδους μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπό μορφή μίγματος για να επιτευχθεί ένας επιθυμητός βαθμός ιξώδους ενδιάμεσος αυτών των επιμέρους προϊόντων.

I.3.5 ANTICTPEΠTH ΘEPMIKH ΠAPACKEYH ΓEΛHΣ ME XPHCΗ ΠPOΪONTΩN METHOCEL

Η τιμή της θερμοκρασίας στην οποία παρουσιάζεται θερμική μετατροπή σε γέλη σχετίζεται με τη φύση και την ποσότητα των υποκαταστατών του δακτυλίου και διαφέρει για τους διαφορετικούς τύπους αιθέρων κυτταρίνης.

Η υδρόξυ-πρόπυλ-μέθυλο κυτταρίνη έχει την ιδιότητα να σχηματίζει γέλη υπό θέρμανση ή οποία λιώνει όταν ψυχανθεί. Όταν τα υδατικά διαλύματα αυτής θερμανθούν η δομή του νερού καταρρέει με μία παράλληλη αύξηση της εντροπίας του συστήματος. Το γεγονός αυτό επιτρέπει την αλληλεπίδραση των υδρόφοβων τμημάτων. Η δημιουργία γέλης αποδίδεται στις υδρόφοβες αυτές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε μόρια που φέρουν μεθοξυλ-ομάδες που λαμβάνουν χώρα υπό τη συγκεκριμένη θερμοκρασία. Σε χαμηλότερες τιμές θερμοκρασίας από τη θερμοκρασία μετατροπής σε γέλη το σύστημα βρίσκεται υπό μορφή διαλύματος διότι δεν υφίστανται ιδιαίτερες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα μόρια του πολυμερούς πέραν της διεμπλοκής αυτών και είναι ενυδατωμένα. Το σύστημα γέλης το οποίο προκύπτει από τις υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως είναι το μέσο μέγεθος των υδρόφοβων ομάδων, η αντοχή των και η δομή των συνδέσεων.

Όσο αυξάνεται η θερμοκρασία του διαλύματος τα πολυμερή χάνουν σταδιακά το περιεχόμενο της υγρασίας που διαθέτουν και το ιξώδες μειώνεται. Όταν έχει επέλθει ένας επαρκής βαθμός αφυδάτωσης υφίστανται αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα μόρια του πολυμερούς και ξεκινάει η μετατροπή του διαλύματος σε γέλη.

Όταν το διάλυμα ψυχανθεί το φαινόμενο μετατροπής σε γέλη αντιστρέφεται και το ιξώδες μειώνεται ταχέως. Συνεπώς η διαδικασία της θερμικής μετατροπής σε γέλη είναι αναστρέψιμη

[Type text]

.Στην πραγματικότητα , τα υδατικά διαλύματα ΗΡΜC παρουσιάζουν δύο χαρακτηριστικές θερμοκρασίες. Μία χαμηλότερη κρίσιμη θερμοκρασία στην οποία το υδατικό διάλυμα παρουσιάζει θόλωμα ή καθίζηση και μία θερμοκρασία θερμικής μετατροπής σε γέλη στην οποία επιτελείται μετάβαση φάσης για το πολυμερές.[23],[24],[25],[26]

1.4.1 ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ



Η ελιά είναι ο καρπός του ελαιόδεντρου *Olea europaea* L. Και ανήκει στην οικογένεια *Oleaceae*. Η καλλιέργεια της ελιάς και η παραγωγή του ελαιόλαδου είναι ένα σύνηθες φαινόμενο στις χώρες της Μεσογείου.

1.4.2 ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ

Τα ελαιόλαδα μπορούν να διακριθούν σε δύο βασικές κατηγορίες :

1. Παρθένα ελαιόλαδα

Λαμβάνονται από τον καρπό της ελιάς με χρήση μόνο μηχανικών μεθόδων ή άλλων φυσικών επεξεργασιών .Ο καρπός της ελιάς στην περίπτωση αυτή δεν έχει υποστεί άλλη επεξεργασία εκτός από την πλύσης, τη μετάγγιση, τη φυγοκέντριση και τη διήθηση.Στην κατηγορία αυτή ανήκει το **εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο ,το παρθένο ελαιόλαδο και το λαμπάντε**.Η διαφορά του τίθεται στην οξύτητά τους η οποία εκφράζεται σε ποσοστό ελαϊκού οξέος.

- **Εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο**

Πρόκειται για το ελαιόλαδο του οποίου ο βαθμός οξύτητας εκφρασμένη σε ελαϊκό οξύ και δεν υπερβαίνει το 0,8%. Λαμβάνεται από τον καρπό της ελιάς με χρήση μόνο μηχανικών μεθόδων ή άλλων φυσικών επεξεργασιών .

- **Παρθένο ελαιόλαδο**

[Type text]

Πρόκειται για ελαιόλαδο του οποίου ο βαθμός οξύτητας δεν υπερβαίνει το 2%. Λαμβάνεται από τον καρπό της ελιάς με χρήση μόνο μηχανικών μεθόδων ή άλλων φυσικών επεξεργασιών .

- **Λαμπάντε παρθένο ελαιόλαδο**

Η οξύτητα του ελαιόλαδου αυτού υπερβαίνει το 2% . Το ελαιόλαδο της κατηγορίας αυτής προορίζεται για ραφινάρισμα ή για βιομηχανική χρήση.

2.Εξευγενισμένα ελαιόλαδα

Προέρχονται από τον **εξευγενισμό παρθένων ελαιολάδων**. Σε αυτά η περιεκτικότητα σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, εκφραζόμενη σε **ελαϊκό οξύ**, δεν υπερβαίνει το 0,3 %.

- **Ραφινέ ελαιόλαδο**

Πρόκειται για ελαιόλαδο το οποίο παραλαμβάνεται από παρθένο ελαιόλαδο με ραφινάρισμα. Ραφινάρισμα σημαίνει χημική επεξεργασία για να βελτιωθεί η ποιότητα διαφόρων λαδιών είτε από πλευράς οξύτητας ή άλλων χαρακτηριστικών.

- **Ελαιόλαδο**

Πρόκειται για μίγμα παρθένου ελαιόλαδου που έχει προέλθει από μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες και ελαιόλαδου που έχει προέλθει από χημική επεξεργασία(εξευγενισμένο).

1.4.3 ΣΥΣΤΑΣΗ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ

Κύριο συστατικό του ελαιόλαδου αποτελούν τα λιπαρά οξέα. Περιέχει παλμιτικό οξύ (C16) 7,5-20 % , στεατικό οξύ (C18) 0,5-3,5 % , ελαϊκό οξύ (C18:1) 56-85 % , λινελαϊκό οξύ (C18:2) 3,5-20% , α-λινολενικό οξύ (C18:3) < 1,5% και άλλα λιπαρά οξέα.

Τα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε κεκορεσμένα όπως είναι το παλμιτικό και το στεατικό τα οποία είναι στερεά και τα ακόρεστα όπως είναι το ελαϊκό, λινολενικό, λινελαϊκό τα οποία είναι ρευστά. Τα ακόρεστα αποτελούν το κύριο ποσοστό του λαδιού κάτι που το καθιστά ρευστό. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα δε φαίνεται να επιδρούν στα επίπεδα της χοληστερίνης , σε αντίθεση με τα κορεσμένα που οδηγούν στην αύξηση αυτής.

Ακόμη περιέχονται ουσίες όπως σκουαλένιο και τερπενικές αλκοόλες και στερόλες ,χρωστικές ουσίες ,_φαινόλες, πολυφαινόλες και φαινολικά οξέα , τριγλυκερίδια και βιταμίνη E. **[27],[28],[29]**

I.4.4 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ

Το ελαιόλαδο , κύριο συστατικό της Μεσογειακής διατροφής φαίνεται να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου έναντι ορισμένων τύπων καρκίνου ,αλλά και να προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Επιδημιολογικές μελέτες δεικνύουν ότι η **παρουσία μονοακόρεστων λιπαρών οξέων** προλαμβάνει την αθηρωμάτωση.Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα συμβάλλουν στην αύξηση της HDL χοληστερόλης η οποία συλλέγει το λίπος και το μεταφέρει στο ήπαρ[30],[31]

Ακόμη, προκύπτει ότι η συστηματική κατανάλωση ελαιόλαδου παρέχει ένα είδος αντιοξειδωτικής προστασίας έναντι ελευθέρων ριζών κάτι το οποίο δρα αποτρεπτικά έναντι της εμφάνισης καρκινικών καταστάσεων.Συγκεκριμένα προκύπτει ότι παρουσιάζει προστατευτική δράση έναντι καρκίνων του στήθους , του εντέρου ,του ενδομητρίου και των ωοθηκών.[32]

Η παρουσία **φαινολικών παραγώγων** στο ελαιόλαδο φαίνεται πως συνδέεται με χημειοπροστατευτική δράση στον ανθρώπινο οργανισμό. Ακόμη , η κατανάλωση του ελαιόλαδου παρέχοντας αντιοξειδωτικούς παράγοντες στον οργανισμό προκύπτει πως μειώνει το οξειδωτικό stress μέσω αναστολής της λιπιδικής υπεροξειδωσης , ενός παράγοντα που συχνά σχετίζεται με πολλές ασθένειες όπως είναι ο καρκίνος ,παθήσεις της καρδιάς αλλά και το φαινόμενο της γήρανσης,Επιπλέον ,η παρουσία σχετικά υψηλού ποσοστού **σκουαλενίου** φαίνεται να επιφέρει προστατευτική δράση έναντι καρκινικών καταστάσεων του δέρματος .[30]

Η προστατευτική δράση του παρθένου ελαιόλαδου έναντι της έναρξης καρκινικών φαινομένων προκύπτει εξαιτίας της πρόληψης της οξειδωτικής καταστροφής του DNA ή τη θραύση κλώνων DNA.Οι μηχανισμοί με τους οποίους το παρθένο ελαιόλαδο επιτελεί την πιθανή προστατευτική του δράση έναντι στην έναρξη και εξέλιξη καρκινικών καταστάσεων θα μπορούσε να οφείλεται σε σειρά αλλαγών στις κυτταρικές μεμβράνες, την τροποποίηση της βιοσύνθεσης των εικοσανοειδών καιοδών κυτταρικών σημάτων , τροποποιώντας τη γονιδιακή έκφραση και προλαμβάνοντας την καταστροφή του DNA μεταβολιτών ελεύθερων ριζών οξυγόνου.[33]

Ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι βοηθά στο μεταβολισμό της γλυκόζης στους διαβητικούς .Επιπλέον,το λινολενικό οξύ , το οποίο είναι ένα από τα συστατικά του ελαιόλαδου συνιστά δομικό στοιχείο του υδρολιπιδικού στρώματος στην επιδερμίδα.Η έλλειψη αυτού επιτρέπει τη διαδερμική απώλεια ύδατος και μειώνεται ο χρόνος ζωής των κυττάρων.Επιπλέον,η ελαιοεουρωπαϊνή που περιέχεται στο ελαιόλαδο παρουσιάζει δράση έναντι των ελευθέρων ριζών,αλλά και αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση.[34]

[Type text]

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο παρόν κεφάλαιο θα περιγραφεί η προδιεργασία που έλαβε χώρα μέχρι να διατυπωθεί ο σκοπός της παρούσας μελέτης . Κατόπιν μελέτης βιβλιογραφίας σχετικής με τη μορφοποίηση και τη σταθερότητα γαλακτωμάτων ,αλλά και λαμβάνοντας υπόψιν προηγούμενα συμπεράσματα μελετών που είχαν λάβει χώρα στο παρόν εργαστήριο,επιλέχθηκε μία συνταγή παρασκευής γαλακτωμάτων καθώς και οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι θεωρήθηκαν ως πιο πιθανόν να παρουσιάζουν κάποια σημαντική επίδραση στην παρασκευή αυτή με στόχο να αξιολογηθεί η σχετική τους σημαντικότητα.

II.1.1.ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΥΝΤΑΓΗΣ

ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σταθεροποίηση συστημάτων διασποράς με τη χρήση **βιοσυμβατών πολυμερών**. Το πλεονέκτημα αυτών είναι το γεγονός ότι παρουσιάζουν **σημαντικά χαμηλότερη κυτταροτοξικότητα** σε σχέση με τις ευρέως χρησιμοποιούμενες ανιονικές ή μη ιονικές επιφανειοδραστικές ουσίες. Βιοσυμβατά πολυμερή όπως το **HPMC** μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη **στερεοχημική σταθεροποίηση γαλακτωμάτων (steric stability)** , αλλά και λόγω της ικανότητάς τους να δημιουργούν γέλη αυξάνοντας το ιξώδες , προσδίδουν **κινητική σταθερότητα (kinetic stability)** σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με τους μη ιονικούς γαλακτωματοποιητές. Τα πολυμερή αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να σταθεροποιήσουν συστήματα διασποράς δραστικών ουσιών σε συγκεντρώσεις ικανές μεν να οδηγούν στη σταθεροποίηση αυτή, στα πλαίσια των οποίων όμως οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα μόρια του πολυμερούς δεν αυξάνουν σημαντικά το ιξώδες ή και επιτρέπουν την εμφάνιση μη νευτωνικής ρεολογικής συμπεριφοράς. Αυτό γιατί το αυξημένο ιξώδες και η μη νευτωνική συμπεριφορά περιορίζουν την απόδοση του ομογενοποιητή και οδηγούν σε μεγαλύτερη μέση τιμή μεγέθους σωματιδίων στο σύστημα διασποράς.[35]

Ως σύστημα γαλακτωματοποιητών στην παρούσα εργασία επιλέχθηκε ένας συνδυασμός δύο αιθέρων κυτταρίνης HPMC της εταιρείας Dow. Βιβλιογραφικά προκύπτει ότι **ένας συνδυασμός πολυμερών HPMC του ίδιου βαθμού υποκατάστασης αλλά χαμηλού και υψηλού ιξώδους αντίστοιχα , μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή πιο σταθερών γαλακτωμάτων**. Σε μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν πολυμερή διαφορετικού ιξώδους του ίδιου όμως τύπου υποκατάστασης (E15, E50 και E4) , παρατηρήθηκε ότι τα πολυμερή χαμηλότερου ιξώδους οδηγούσαν σε μικρότερο μέγεθος σταγονιδίων σε σχέση με εκείνα του πιο υψηλού ιξώδους. Αυτό συμβαίνει διότι τα **πολυμερή χαμηλότερου μοριακού βάρους-και συνεπώς χαμηλότερου ιξώδους-** παρουσιάζουν την τάση να διαχέονται ταχέως στη διεπιφάνεια και συνεπώς **διαθέτουν καλύτερες γαλακτωματοποιητικές ιδιότητες**, ενώ εκείνα του υψηλότερου μοριακού βάρους παρουσιάζουν ισχυρότερη σύνδεση . Ακόμη , **η αύξηση της συγκέντρωσης του πολυμερούς οδήγησε σε μειωμένη διάμετρο σταγονιδίων στην περίπτωση των πολυμερών χαμηλότερου μοριακού βάρους**, ενώ η αύξηση της συγκέντρωσης στην περίπτωση του πολυμερούς υψηλότερου μοριακού βάρους επέφερε το αντίθετο αποτέλεσμα εφόσον αναπτύχθηκε αντίσταση

[Type text]

στη διασπορά του ελαίου. Από την άλλη μεριά , η **χρήση του πολυμερούς υψηλότερου ιξώδους** (συγκέντρωσης 1%) φάνηκε να **οδηγεί σε δημιουργία σταθερότερων γαλακτωμάτων** σε σχέση με γαλακτώματα πολυμερών χαμηλότερου ιξώδους της ίδιας συγκέντρωσης . Τα γαλακτώματα αυτά δηλαδή **δεν παρουσίασαν διαχωρισμό φάσεων υπό την επίδραση φυγοκέντρωσης.**[36]

Στα πλαίσια μίας συνταγής που οδηγεί σε σταθερά γαλακτώματα θα μπορούσε να μελετηθεί η σημαντικότητα ενός συνόλου παραγόντων των οποίων η αξιολόγηση ως προς τη σημαντικότητα παρουσιάζει ενδιαφέρον στα πλαίσια της μορφοποίησης γαλακτωμάτων .Επιλέχθηκε συνεπώς να χρησιμοποιηθεί μία σταθερή συνταγή από ένα σύνολο συνταγών οι οποίες εκτελέστηκαν και αξιολογήθηκαν ως προς τη σταθερότητα τους σε προηγούμενη μεταπτυχιακή εργασία που έλαβε χώρα στο παρόν εργαστήριο στα πλαίσια πειραματικού σχεδιασμού IV-optimal σε μείγμα 4 συστατικών γαλακτωμάτων ελαίου σε νερό. [37]

Στα πλαίσια του σχεδιασμού αυτού είχε μελετηθεί η σταθερότητα των γαλακτωμάτων για σημαντικό χρονικό διάστημα με μέτρηση του μεγέθους σωματιδίων σε διαφορετικές θερμοκρασίες και για ορισμένο χρονικό διάστημα. **Λιγότερο σταθερά προέκυψαν τα γαλακτώματα που περιείχαν υψηλή περιεκτικότητα σε νερό ή υψηλή περιεκτικότητα σε ελαιόλαδο . Σημαντική επίδραση φάνηκε να έχει και η συγκέντρωση των πολυμερών , με την αύξηση αυτής να οδηγεί σε περισσότερο σταθερά γαλακτώματα. Ακόμη, γαλακτώματα τα οποία έφεραν μίγμα πολυμερών παρουσίαζαν αυξημένη σταθερότητα σε σχέση με τα υπόλοιπα.**

Συνεπώς , δεν επιλέχθηκε κάποια συνταγή με πολύ υψηλή ποσότητα ύδατος (άνω του 75%) εφόσον αυτή φάνηκε να επιδρά σημαντικά στην αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων της ελαιώδους φάσης. Συγκεντρώσεις ύδατος μικρότερες από 75% δε φάνηκε να επιφέρουν κάποια μεταβολή. Σε πρώτη φάση αποκλείστηκαν οι συνταγές **1-8 ,10,12 ,13 &17** λόγω της υψηλής ποσότητας ύδατος ή και της πλήρους απουσίας του πολυμερούς HPMC E6 , εφόσον η παρουσία μείγματος πολυμερών ίδιου βαθμού υποκατάστασης υψηλού (E4M) και χαμηλού ιξώδους(E6) φαίνεται να οδηγεί σε σταθερότερα γαλακτώματα.

Το ελαιόλαδο σε μεγάλη ποσότητα επηρεάζει επίσης αρνητικά τη σταθερότητα των γαλακτωμάτων . Θα επιλεγθεί κάποια συνταγή με υψηλή ποσότητα πολυμερών , χαμηλή ποσότητα ύδατος και όχι ιδιαίτερα υψηλής περιεκτικότητας σε ελαιόλαδο. Οι συνταγές **14,15** έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε ελαιόλαδο και οι **19,20** με τη διαφορά ότι οι δεύτερες έχουν υψηλότερη συγκέντρωση πολυμερών. Από τις υπόλοιπες οι **16 και 18** έχουν υψηλή συγκέντρωση πολυμερών , χαμηλή συγκέντρωση ύδατος και χαμηλή συγκέντρωση ελαίου.Επιλέχθηκε η συνταγή 16 ως αρκετά σταθερή.Το σύνολο των συνταγών 1-18 παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

ΣΥΝΤΑΓΕΣ	Water A (%)	Olive oil B (%)	E4M C (%)	E6 D (%)
1	81,83	16,67	1,50	0,00
2	78,50	20,00	1,50	0,00

3	75,17	23,33	1,50	0,00
4	67,75	30,00	2,25	0,00
5	67,75	30,00	2,25	0,00
6	87,00	10,00	3,00	0,00
7	87,00	10,00	3,00	0,00
8	85,25	10,00	2,25	2,50
9	74,50	20,00	3,00	2,50
10	79,38	15,00	1,88	3,75
11	68,63	25,00	2,63	3,75
12	85,50	10,00	1,50	5,00
13	83,50	10,00	1,50	5,00
14	63,50	30,00	1,50	5,00
15	63,50	30,00	1,50	5,00
16	72,75	20,00	2,25	5,00
17	82,00	10,00	3,00	5,00
18	75,33	16,67	3,00	5,00
19	62,00	30,00	3,00	5,00
20	62,00	30,00	3,00	5,00

II.1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι παράγοντες οι οποίοι θεωρήθηκε σκόπιμο να αξιολογηθούν ως προς τη σχετική τους σημαντικότητα αναλύονται παρακάτω.

1. Ταχύτητα ομογενοποίησης

Στα πλαίσια μελέτης που αφορά σε γαλακτώματα που περιείχαν silicon oil (poly-dimethyl siloxane , Dow Corning 200 fluid) ως διεσπαρμένη φάση και νερό ως συνεχή φάση και χρήση sodium laureth sulfate ως επιφανειοδραστικού παράγοντα , παρασκευάστηκαν γαλακτώματα διαφορετικού ιξώδους με χρήση Carboxyl methyl cellulose (CMC). Ένας εκ των μελετώμενων παραγόντων ήταν και η ταχύτητα ομογενοποίησης , η οποία διακυμάνθηκε από το επίπεδο των 3000 rpm έως αυτό των 11,000 rpm με το ρυθμό της ροής να έχει τεθεί σταθερός στο επίπεδο των 300kg/h. Ο ομογενοποιητής που χρησιμοποιήθηκε ήταν ένας υψηλής διάτμησης ομογενοποιητής Silverson τύπου ρότορα-στάτορα (rotor-stator), ο οποίος έφερε δύο ομόκεντρους ρότορες και η μέγιστη ταχύτητα του ήταν εκείνη των 12,000 rpm.

Η ταχύτητα του ομογενοποιητή στην παραπάνω μελέτη φάνηκε να παρουσιάζει ισχυρή επίδραση στο μέγεθος των σταγονιδίων , με την αύξηση της οποίας το μέγεθος των σταγονιδίων παρουσίαζε μείωση. Η θραύση των σωματιδίων αποδίδεται σε ταραχώδεις δυνάμεις

αδράνειας (turbulent inertial stresses) , ενώ όταν το ιξώδες του ελαίου είναι υψηλότερο λαμβάνει χώρα μηχανισμός θραύσης ο οποίος οφείλεται σε δυνάμεις ιξώδους (viscous stresses).

Το ιξώδες των παρασκευασθέντων γαλακτωμάτων φάνηκε να παρουσιάζει επίσης κάποια επίδραση , εφόσον **σε όλο σχεδόν το εύρος των χρησιμοποιηθέντων ταχυτήτων ομογενοποίησης , μικρότερες τιμές μεγέθους σταγονιδίων παρουσίαζαν τα γαλακτώματα εκείνα τα οποία είχαν τις χαμηλότερες τιμές ιξώδους.** Το μέγεθος των σταγονιδίων παρουσίαζε αύξηση με την αύξηση του ιξώδους μέχρι κάποια τιμή αυτού ,πέραν της οποίας (92mPa s) το μέγεθος παρέμενε σταθερό.Στις υψηλότερες τιμές ιξώδους οι καμπύλες της κατανομής μεγέθους των σταγονιδίων παρουσίαζαν διπλή κορυφή κάτι που αποδόθηκε σε αλλαγή του μηχανισμού θραύσης (extensional flow mechanism). Ο μηχανισμός αυτός ευνοεί τη θραύση σταγονιδίων υψηλού ιξώδους οδηγώντας αρχικά σε μακρείς σχηματισμούς που με την πάροδο του χρόνου θα οδηγήσουν στο σχηματισμό δύο θυγατρικών σταγονιδίων.Η συνύπαρξη αυτών των μικρών σταγονιδίων με τους μακρείς σχηματισμούς οδηγεί στην παρουσία διπλής κορυφής για τα έλαια υψηλού ιξώδους. **[38]**

Στα πλαίσια μελέτης που αφορά στην μικροενκαψυλίωση πρωτεϊνούχου δραστικού μορίου (bovine serum albumin) , με χρήση ζελατίνης ως μήτρας , με χρήση μεθόδου γαλακτωματοποίησης του τύπου νερό σε λάδι –oil in water- παρατηρήθηκε ότι τα μεγέθη και η κατανομή μεγέθους των σωματιδίων ζελατίνης επηρεάζονται από τη διαδικασία μικροενκαψυλίωσης.**Όσο υψηλότερη ήταν η ταχύτητα ομογενοποίησης ή όσο αυξανόταν ο χρόνος ομογενοποίησης , τόσο μικρότερο παρουσιάζονταν το μέγεθος των σωματιδίων.**Για την παραγωγή νανοσωματιδίων ζελατίνης η χρησιμοποιούμενη ταχύτητα ομογενοποίησης ήταν τα 10,000 rpm και με χρήση της ταχύτητας αυτής **ο βέλτιστος χρόνος ομογενοποίησης ήταν τα 12 με 15 λεπτά.**

Το ιξώδες παρουσίασε μεγάλη επίδραση στο μέγεθος σταγονιδίων του γαλακτώματος και συνεπώς στο μέγεθος των νανοσωματιδίων.**Αυξανόμενου του ιξώδους του διαλύματος ζελατίνης, αυξανόταν το μέγεθος των σταγονιδίων στο γαλάκτωμα και συνεπώς τα σωματίδια ζελατίνης.****[39]**

Σύμφωνα με μελέτη που αφορά σε γαλακτώματα του τύπου –water in oil – (νερό σε λάδι) ,τα οποία σταθεροποιούνται με στερεά νανοσωματίδια silica ,ενώ το αναμενόμενο αποτέλεσμα μετά από αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας κατά τη διάρκεια της γαλακτωματοποίησης θα ήταν η μείωση της μέσης διαμέτρου σταγονιδίων για συστήματα τα οποία σταθεροποιούνται με χρήση γαλακτωματοποιητών [13],στη συγκεκριμένη περίπτωση η **μέση διάμετρος και ο δείκτης span δεν παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις στο εύρος ταχυτήτων 8000-24000 rpm με χρήση του Ultra Turrax ομογενοποιητή.**Το παραπάνω αποδόθηκε στο ότι η **χαμηλότερη ταχύτητα ομογενοποίησης που χρησιμοποιήθηκε φαίνεται να είναι τόσο ικανή ως προς τη μείωση του μεγέθους σταγονιδίων ώστε να θέτει ένα όριο για το συγκεκριμένο σύστημα,πάνω από το οποίο δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις.****[40]**

2.Χρόνος ομογενοποίησης

Σύμφωνα με μελέτη που αφορά στην παρασκευή γαλακτωμάτων τα οποία προκύπτουν από τη διασπορά διαφόρων ελαίων σιλικόνης σε υδατικό διάλυμα υδροξυ-πρόπυλ-μεθυλκελλουλόζης (HPMC) , παρατηρήθηκε ότι **το μέγεθος των διεσπαρμένων σωματιδίων ελαίου δεν παρουσίαζε σημαντική διαφοροποίηση σε συνάρτηση με το χρόνο ανάδευσης . Συγκεκριμένα προκύπτει ότι χρόνος ανάμειξης ίσος με 10 min επαρκεί για τη δημιουργία ενός σταθερού γαλακτώματος.** Στην πραγματικότητα οι υποκατεστημένες μεθόξυ και υδροξυπρόπυλ ομάδες του HPMC προσροφώνται ισχυρά στην επιφάνεια των σταγονιδίων του ελαίου και το HPMC δρα μειώνοντας την διεπιφανειακή τάση ανάμεσα στο υδατικό διάλυμα και το έλαιο.Αυτή η ισχυρή προσρόφηση οδηγεί στη δημιουργία σταθερών γαλακτωμάτων του τύπου λάδι σε νερό (oil in water) .

Η διάμετρος όγκου-επιφανείας των σταγονιδίων ελαίου ως συνάρτηση του χρόνου ανάμειξης δεικνύει **Το μέγεθος που ότι το μέγεθος των σταγονιδίων παρουσιάζει έντονη μείωση με αύξηση του χρόνου ανάμειξης στα 10 min και προσεγγίζει ένα plateau μετά το πέρας 20 min ανάδευσης ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο έλαιο σιλικόνης.** αντιστοιχεί στο plateau αυξάνεται με αύξηση του ιξώδους του ελαίου ,κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι όσο υψηλότερο είναι το ιξώδες του ελαίου τόσο πιο δυσχερής είναι η διασπορά αυτού. Ακόμη , η ποσότητα του HPMC η οποία προσροφάται στο έλαιο σιλικόνης αυξάνεται με την αύξηση του χρόνου ανάδευσης και προσεγγίζει μία τιμή ισορροπίας σε ένα διάστημα 20 min στο οποίο το μέγεθος των σωματιδίων επίσης τείνει σε μία σταθερή τιμή.Ο αυξημένος χρόνος ανάδευσης -20min αντί για 10- χρησιμεύει στην παρασκευή περισσότερο σταθερών γαλακτωμάτων.[41]

Στα πλαίσια μελέτης που αφορά στην παρασκευή γαλακτωμάτων του τύπου λάδι σε νερό (oil in water) που χρησιμοποιήθηκαν για την προετοιμασία poly (lactide-co-glycolide) μικροσωματιδίων για τη χρήση αυτών σε εμβόλια ελεγχόμενης αποδέσμευσης , **μελετήθηκε η επίδραση της ταχύτητας και του χρόνου ομογενοποίησης κατά τη διάρκεια της διεργασίας γαλακτωματοποίησης.** Ο χρησιμοποιούμενος γαλακτωματοποιητής ήταν τύπου Silverson και τα **επίπεδα των ταχυτήτων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα 6800 rpm , τα 8500 rpm και >10000 rpm , ενώ οι χρόνοι ομογενοποίησης ήταν τα 5,10 και 30min .** Χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι σταθεροποιητές γαλακτωμάτων, μεταξύ των οποίων και η methylcellulose.

Η αύξηση στην ταχύτητα ανάδευσης οδήγησε σε μείωση του μεγέθους των σωματιδίων. Αυτή η τάση ήταν εμφανής σε όλο το εύρος του χρόνου που επιτελέστηκαν τα πειράματα (5, 10 και 30 min) . Για μία σταθερή τιμή της ταχύτητας στα 6800 rpm , η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης από τα 5 στα 10 min οδήγησε σε μείωση της τάξεως του 40% του μεγέθους των σωματιδίων.Αύξηση , όμως , του χρόνου ομογενοποίησης στα 30 min οδήγησε σε αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων ,κάτι το οποίο αποδόθηκε σε συσσωμάτωση σωματιδίων. Στα 8500 rpm 40% μείωση του μεγέθους των σωματιδίων παρατηρήθηκε με αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης από τα 5 στα 10 min ,ενώ η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης στα 30 min δεν επέφερε κάποια περαιτέρω μείωση στο μέγεθος των σωματιδίων. Τέλος, αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης μέχρι τα 15 min σε τιμές άνω των 10,000 rpm επέφερε μία προοδευτική ,αλλά

[Type text]

μικρή μείωση στο μέγεθος των σωματιδίων. Η ομογενοποίηση για πάνω από 15 min δεν επέφερε περαιτέρω μείωση στο μέγεθος των σωματιδίων.

Τα παραπάνω οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η ταχύτητα ομογενοποίησης παρουσίαζε σημαντική επίδραση στο μέγεθος των σωματιδίων, με τις υψηλότερες τιμές του ρυθμού ομογενοποίησης να οδηγούν στην παραγωγή μικρότερων σωματιδίων. Επιπλέον, σε υψηλές ταχύτητες ομογενοποίησης, ο χρόνος φάνηκε να μην παρουσιάζει σημαντική επίδραση στο μέγεθος των σωματιδίων. Επιπλέον, στις χαμηλότερες ταχύτητες (6800 και 8500 rpm) η ομογενοποίηση για χρονικό διάστημα άνω των 10 min δεν επέφερε μείωση στο μέγεθος των σωματιδίων. [42]

Παρατίθεται πίνακας που παρουσιάζει την επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης και της διάρκειας αυτής στο μέγεθος των σωματιδίων. [42]

Rate(rpm)	Time(min)	Particle size(VMD±SD)(μm)
6800	5	29,8±0,9
6800	10	18,1±1,5
6800	30	28,7±0,3
8500	5	20,8±1,3
8500	10	12,3±1,4
8500	30	13,5±0,1
>10000	5	13,6±0,5
>10000	10	12,3± 0,2
>10000	15	11,4±0,0
>10000	20	12,6±0,1
>10000	25	11,5±1,2
>10000	30	10,3±1,8

Στο εγχειρίδιο της εταιρείας DOW η προτεινόμενη μέθοδος διασποράς των πολυμερών βασίζεται στο γεγονός ότι **οι αιθέρες της κυτταρίνης METHOCEL είναι αδιάλυτοι στο θερμό ύδωρ**. Συνίσταται η πλήρης **διασπορά** της σκόνης στο 1/5 ή το 1/3 του συνολικά χρησιμοποιούμενου

[Type text]

όγκου νερού , το οποίο έχει θερμανθεί στους 90°C. Η ανάδευση συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί πλήρης διαβροχή των σωματιδίων.

Για την επίτευξη πλήρους διαλυτοποίησης , η υπόλοιπη ποσότητα του νερού προστίθεται στη συνέχεια υπό τη μορφή ψυχρού ύδατος ή πάγου για να μειωθεί η θερμοκρασία της διασποράς. **Όταν η διασπορά φτάσει τη θερμοκρασία στην οποία το συγκεκριμένο προϊόν METHOCEL καθίσταται διαλυτό στο νερό, η κόνις αρχίζει να ενυδατώνεται και επέρχεται αύξηση του ιξώδους.**

Σε κάποιες εφαρμογές , **μπορεί να είναι επιθυμητή η θέρμανση της συνολικής ποσότητας του νερού ,η διασπορά του METHOCEL και τέλος η επαρκής ψύχρανση του μίγματος υπό ανάδευση ,ώστε να διασφαλιστεί η πλήρης ενυδάτωση και η ανάπτυξη του ιξώδους.**

Για την επίτευξη βελτιωμένης διαύγειας και επαναλήψιμου ελέγχου του ιξώδους , διαλύματα METHOCEL A αιθέρων κυτταρίνης θα πρέπει να ψυχρανθούν στους 0°-5°C για 20 με 40min.Γενικότερα, **διαλύματα METHOCEL E ,F ,J και K απαιτούν ψύχρανση στους 20°-25°C . Εφόσον η πλήρης ενυδάτωση των πολυμερών στηρίζεται στην επαρκή ψύχρανση των διαλυμάτων της διασποράς αυτών , τα προϊόντα METHOCEL E,F ,J και K χρησιμοποιούνται συχνά σε εφαρμογές στις οποίες το ψυχρό ύδωρ δεν είναι διαθέσιμο.[23]**

II.2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα , κατόπιν μελέτης βιβλιογραφίας σχετικής με τη μορφοποίηση και τη σταθερότητα γαλακτωμάτων ,αλλά και λαμβάνοντας υπόψιν προηγούμενα συμπεράσματα μελετών που είχαν λάβει χώρα στο παρόν εργαστήριο,επιλέχθηκε μία συνταγή παρασκευής γαλακτωμάτων καθώς και οι παράγοντες εκείνοι οι οποίοι θεωρήθηκαν ως πιο πιθανόν να παρουσιάζουν κάποια σημαντική επίδραση στην παρασκευή αυτή.

Με βάση προηγούμενη εργασία κατά την οποία επιτελέστηκε πειραματικός σχεδιασμός IV-optimal σε μείγμα 4 συστατικών [Υδατική φάση-απιονισμένο ύδωρ , ελαιώδης φάση : ελαιόλαδο , γαλακτωματοποιητές: υδατοδιαλυτά πολυμερή HPMC (E4M & E6), διαφορετικού ιξώδους ,αλλά ίδιου βαθμού υποκατάστασης] κατά την οποία μελετήθηκε η σταθερότητα γαλακτωμάτων ελαίου σε νερό ,θεωρήθηκε ενδιαφέρον να επιλεγεί μία από τις συνταγές που χρησιμοποιήθηκαν στον σχεδιασμό αυτό και παρουσίασαν αυξημένη σταθερότητα με την πάροδο του χρόνου κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου ,φύλαξη σε κλίβανο σταθεροτήτων ,κύκλοι ψύξης –απόψυξης) και να αξιολογηθεί η επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης ,του χρόνου ομογενοποίησης , της μεθόδου διασποράς του πολυμερούς και της χρήσης ελαιόλαδου, το οποίο προέρχεται από διαφορετικό παραγωγό στα πλαίσια του Ελλαδικού χώρου, στο υπό μελέτη χαρακτηριστικό ποιότητας που μας ενδιαφέρει ,δηλαδή την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων της διεσπαρμένης φάσης και συνεπώς στη σταθερότητα του γαλακτώματος . Θα αξιολογηθεί η σχετική σημαντικότητα των παραπάνω παραγόντων και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις αυτών και θα εξαχθεί η μαθηματική σχέση που συνδέει τους υπό μελέτη παράγοντες με την απόκριση , δηλαδή με το υπό μελέτη χαρακτηριστικό ποιότητας.

Για να επιτελεστούν τα παραπάνω ο σχεδιασμός που επιλέχθηκε είναι RSM user defined και επιλέχθηκαν οι κορυφές του σχεδιαστικού χώρου. Ο σχεδιασμός περιελάμβανε 24 πειράματα που προέκυπταν από όλους τους δυνατούς σχεδιασμούς των παραγόντων. Ως αποκρίσεις επιλέχθηκαν οι τιμές $d(v,0.1)$, $d(v,0.5)$, $d(v,0.9)$ και span που αφορούν στην κατανομή μεγέθους των σταγονιδίων και οι οποίες προέκυψαν από τις μετρήσεις σταγόνων των γαλακτωμάτων στο Malvern Mastersizer.

Όπως θα περιγραφεί και σε επόμενο κεφάλαιο επιλέχθηκαν 2 επίπεδα για τους αριθμητικούς παράγοντες:

- χρόνος ομογενοποίησης (8 και 14 min αντίστοιχα)
- ταχύτητα ομογενοποίησης (5.500 και 7000 rpm αντίστοιχα)

Για τους κατηγορικούς παράγοντες επιλέχθηκαν 2 και 3 επίπεδα αντίστοιχα :

- μέθοδος διασποράς των πολυμερών (hot cold 1 και hot cold 2)
- παραγωγός ελαιόλαδου (ΜΥΤΙΑΗΝΗ ,ΚΑΛΑΜΑΤΑ ,ΚΡΗΤΗ).

[Type text]

Η χρήση ως γαλακτωματοποιητή συστήματος πολυμερών ΗΡΜC παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς πρόκειται για βιοσυμβατή πρώτη ύλη σημαντικά χαμηλότερης κυτταροτοξικότητας σε σχέση με τις ευρέως χρησιμοποιούμενες ανιονικές ή μη ιονικές επιφανειοδραστικές ουσίες .Τα πολυμερή αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γαλακτωματοποιητές επιτελώντας **στερεοχημική σταθεροποίηση γαλακτωμάτων (steric stability)**, αλλά και λόγω της ικανότητάς τους να δημιουργούν γέλη αυξάνοντας το ιξώδες προσδίδοντας **κινητική σταθερότητα (kinetic stability)** σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με τους μη ιονικούς γαλακτωματοποιητές.

Ως ελαιώδης φάση στην παρούσα εργασία χρησιμοποιείται αγνό παρθένο ελαιόλαδο.Το ελαιόλαδο συνιστά μία πρώτη ύλη η οποία παράγεται σε αφθονία στον Ελλαδικό χώρο . Συνεπώς η αξιοποίηση της πρώτης ύλης αυτής παρουσιάζει ενδιαφέρον.Σε αυτό συντελεί και το γεγονός ότι το συγκεκριμένο έλαιο είναι πλούσιο σε ευεργετικές ιδιότητες όπως περιγράφεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

Τα χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα επιλέχθηκαν ενδεικτικά από τρεις περιοχές της Ελλάδας που συνιστούν τις κύριες πηγές παραγωγής , αλλά και απέχουν γεωγραφικά αρκετά : από την Κρήτη , τη Μυτιλήνη και την Καλαμάτα.Τα ελαιόλαδα που χρησιμοποιούνται για κάθε μία από τις τρεις περιοχές είναι τυποποιημένα και προέρχονται απο συγκεκριμένο παραγωγό και περιοχή.Η επιλογή έγινε με βάση την προστατευόμενη ονομασία προέλευσης του ελαιολάδου και το κόστος αυτού ανά λίτρο.

Καθώς σήμερα η ζήτηση για προϊόντα με πρώτες ύλες φυσικής προελεύσεως είναι ιδιαίτερα αυξημένη καθώς αυτά θεωρούνται λιγότερο επιβλαβή τόσο για τον άνθρωπο , όσο και για το περιβάλλον.Εμφανής είναι και η τάση αποφυγής της χρήσης διαφόρων πρόσθετων ουσιών όπως συντηρητικών , χρωστικών, αρωμάτων , γαλακτωματοποιητών , επιφανειοδραστικών ουσιών κατά την παρασκευή διάφορων φαρμακοτεχνικών μορφών , όπως γαλακτωμάτων. Αυτό συμβαίνει γιατί αρκετά πρόσθετα έχουν κατηγορηθεί για την πρόκληση αλλεργικών αντιδράσεων ή για τοξικότητα.Γενικώς προτιμάται η δημιουργία ενός συστήματος που περιέχει τον ελάχιστο αριθμό συστατικών ,τα οποία είναι απαραίτητα για να καταστεί αυτό φυσικά, χημικά και μικροβιολογικά σταθερό . Τα παραπάνω καθιστούν το ελαιόλαδο και τα προϊόντα ΗΡΜC πρώτες ύλες με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

[Type text]

Ο σχεδιασμός περιελάμβανε 24 πειράματα που προέκυπταν από όλους τους δυνατούς σχεδιασμούς των παραγόντων .Οι συνδυασμοί αυτοί αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

(1) Λ1	(2) Λ1	(3) Λ1	(4) Λ1	(13) Λ1	(14) Λ1	(15) Λ1	(16) Λ1
8min	14 min	8min	14 min	8min	14 min	8min	14 min
5500rpm	5500 rpm	7000 rpm	7000 rpm	5500rpm	5500 rpm	7000rpm	7000 rpm
Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 2	Hot-cold 2	Hot-cold 2	Hot-cold 2
(5) Λ2	(6) Λ2	(7) Λ2	(8) Λ2	(17) Λ2	(18) Λ2	(19) Λ2	(20) Λ2
8min	14 min	8min	14 min	8min	14 min	8min	14 min
5500 rpm	5500 rpm	7000 rpm	7000 rpm	5500 rpm	5500 rpm	7000 rpm	7000 rpm
Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 2	Hot-cold 2	Hot-cold 2	Hot-cold 2
(9) Λ3	(10) Λ3	(11) Λ3	(12) Λ3	(21) Λ3	(22) Λ3	(23) Λ3	(24) Λ3
8min	14 min	8min	14 min	8min	14 min	8min	14 min
5500 rpm	5500 rpm	7000 rpm	7000 rpm	5500 rpm	5500 rpm	7000 rpm	7000 rpm
Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 1	Hot-cold 2	Hot-cold 2	Hot-cold 2	Hot-cold 2

Λ1	ΜΥΤΙΛΗΝΗ
Λ2	ΚΑΛΑΜΑΤΑ
Λ3	ΚΡΗΤΗ

[Type text]

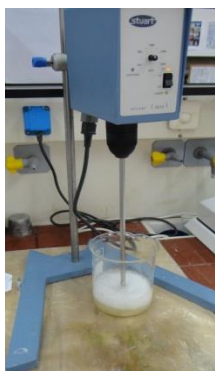
II.2.2 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ-ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Για να επιτελεστεί ο σκοπός της παρούσας μελέτης απαιτήθηκε μία σειρά οργάνων , συσκευών τα οποία και καταγράφονται παρακάτω :

- **ARE Heating Magnetic Stirrer** για τη θέρμανση του ύδατος και τη διασπορά των πολυμερών υπό θέρμανση.



- **Μηχανικός αναδευτήρας Stuart SS10** για την ανάδευση της υδατικής φάσης.



- Ομογενοποιητής Silverson L4R για την παραγωγή των γαλακτωμάτων.



- Ηλεκτρονικός ζυγός A&D Company , Limited
- Παροχή απιονισμένου ύδατος μέσω κατάλληλης διάταξης zalion ionel AEE

[Type text]

- Ψυγείο και καταψύκτης για την παραγωγή ψυχρού ύδατος και πάγου που απαιτούνται κατά την εκτέλεση των πειραμάτων και τη διεκπεραίωση των κύκλων ψύξης –απόψυξης.
- Κλίβανος σταθεροτήτων για τη φύλαξη των δειγμάτων υπό συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας.



- **Malvern Mastersizer** (Malvern Instruments Ltd,UK) για την εκτίμηση του μεγέθους σταγονιδίων της διεσπαρμένης φάσης με χρήση δέσμης laser και με βάση το φαινόμενο του σκεδασμού.



- Leica για τη μικροσκοπική παρατήρηση της εικόνας των διεσπαρμένων σταγονιδίων στο γαλάκτωμα και λήψη φωτογραφιών μέσω κατάλληλης συσκευής που συνδέεται στον υπολογιστή που διαθέτει το απαραίτητο λογισμικό (Leica Qwin).
- Θερμόμετρα
- Ποτήρια ζέσεως,σπάτουλες
- Αντικειμενοφόροι πλάκες και καλυπτρίδες για τη μικροσκοπική παρατήρηση στη leica
- Πλαστικοί και γυάλινοι περιέκτες

[Type text]

Ακόμη ,έγινε χρήση των εξής λογισμικών :

- Design-Expert Version 8.0.7.1 , Stat-Ease 2021 East Hennepin Ave, , Suite 480 Minneapolis,MN 5513 Copyright 2010
- Microsoft Excel 2010 , Microsoft , US
- Leica Quin V.2.3 , Leica Imaging Systems , Cambridge , England

ΥΛΙΚΑ

Για την παρασκευή των γαλακτωμάτων απαιτούνται διάφορα υλικά :

- Απιονισμένο ύδωρ για την παρασκευή της υδατικής φάσης
- Εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο από τρεις διαφορετικούς παραγωγούς
- Σύστημα γαλακτωματοποιητών για τη σταθεροποίηση του γαλακτώματος και συγκεκριμένα : HPMC E4M και E6 , υψηλού και χαμηλού ιξώδους αντίστοιχα της εταιρείας COLORCON UK.

II.2.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ

Για την εκτέλεση της συνταγής στα 24 πειράματα επιλέχθηκαν 3 ελαιόλαδα ανάμεσα στα διαθέσιμα της αγοράς.Εφόσον παράγοντας του σχεδιασμού ήταν ο παραγωγός του ελαϊόδου επιλέχθηκαν τρεις τύποι αγνού παρθένου ελαιόλαδου προστατευόμενης ονομασίας προέλευσης.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται τα διάφορα χαρακτηριστικά των διαθέσιμων ελαιόλαδων , τα οποία και διερευνήθηκαν για να επιτελεστεί επιλογή ανάμεσα σε αυτά.Τα ελαιόλαδα διεφεραν ως προς τον τύπο : εξαιρετικά παρθένο ,παρθένο και ελαιόλαδο ,αλλά και ως προς τον παραγωγό και συνεπώς την περιοχή προέλευσης ,ως προς τις χρησιμοποιούμενες ποικιλίες ελιάς για την παρασκευή τους και ως προς τα ποσοστά των συστατικών τους : μονοακόρεστα λιπαρά οξέα ,πολυακόρεστα ,κορεσμένα.

1	Εταιρεία -όνομα λαδιού	τύπος λαδιού	μέθοδος	ποικιλία	λαμπρά	πολυακόρεστα	μονοακόρεστα	κορεσμένα	περίεκτης	τιμή ανά λίτρο
2	Άλτις κλασικό	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)		91,6g	8,3g	70,5g	12,8g	πλάστικός	5,46
3	Άλτις παραδοσιακό	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	8,3g	70,5g	12,8g	πλάστικός	5,75
4	Άλτις απλό	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	8,3g	70,5g	12,8g	πλάστικός	5,75
5	Άλτις Ελαϊκή	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο	Κορωνέλη	91,6g	8,3g	70,5g	12,8g	μεταλλικός	4,49 συσκευασία 5L 22,43
6	Άλτις Κολυμιάς ΠΟΠ	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	8,3g	70,5g	12,8g	πλάστικός	6,53 διαθέσιμο Βερέτουλος
7	Άλτις Στρατιώτικο ΠΟΠ	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο						πλάστικός	
8	Άλτις Βιολογικό	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο							
9	Άλτις ανοιχτό	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο							
10	Μινιέρβα ελαιώδη	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)	Κορωνέλη	91,6g	6g	73g	13g	πλάστικός	5,15
11	Μινιέρβα κυρίως	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο	Κορωνέλη	91,6g	6g	73g	13g	πλάστικός	5,62
12	Μινιέρβα χωρίς πενήνες περιότης	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο	Αθηνιαί/λακωνίας κυρίως						
13	Μινιέρβα χωρίς ορεινές περιότης	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο	Κορωνέλη, μαυκή, ψιλοελιά	92g	6g	73g	13g	πλάστικός	5,62
14	ΑΒ ελαιώδη	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)							
15	ΑΒ εξηντησιμμένα παρθένο	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,5g	72g	13g	πλάστικός	3,46
16	ΑΒ εξηντησιμμένα παρθένο	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,5g	72g	13g	πλάστικός	4,92
17	ΑΒ εξηντησιμμένα παρθένο βιολογικό	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		100g	8g	78g	14g	γυάλινος	5,13
18	ΑΒ Σητεία /ισθίου Κρήτης	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,3g	72g	13,3g	γυάλινος σκουρόχρωμος	7,96 συσκευασία 750 ml 5,97
19	ΑΒ Κολυμιάς	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,3g	72g	13,3g	γυάλινος σκουρόχρωμος	5,49
20	ΑΒ Κρονιάς /λακωνίας	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,3g	72g	13,3g	γυάλινος σκουρόχρωμος	5,49
21	ΑΒ Κολυμιάς/Χανίων	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,3g	72g	13,3g	γυάλινος σκουρόχρωμος	5,49
22	ΑΒ Αθηνιαί	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,3g	72g	13,3g	γυάλινος	5,78
23	ΑΒ Κορωνέλη	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο	Κορωνέλη	91,6g	6,2g	73g	12,4g	γυάλινος	5,78
24	ΑΒ Ιαδωλία	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	6,2g	73g	12,4g	γυάλινος	5,78
25	Παραδοσιακό Κρήτης Terra Creta	εξηντησιμμένα ελαιώδη	ψυχρή έθληση	Κορωνέλη	100g	7g	79g	14g	γυάλινος σκουρόχρωμος	6,88
26	Μινιέρβα	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,3g	9,3-11,3g	60,0-73,3g	13,3-15,0g	γυάλινος	5,46
27	_365_	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)		100g	9g	77g	14g	πλάστικός	3,09
28	Επινα Ηλείας	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,5g	6,2g	72g	13,3g	μεταλλικός	5,51 συσκευασία 5L 27,56
29	Carrefour	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)		100g	7g	79g	14g	πλάστικός	3,53
30	Carrefour εξηντησιμμένα παρθένο	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		100g	9g	77g	14g	πλάστικός	5,49
31	Λιούδη	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)		92g	6g	72g	14g	πλάστικός	2,9 συσκευασία 2L 5,79
32	Αίληη	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)							3,28
33	Ελαιώνων Κορωνέλη Κολυμιάς	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,4g	7g	71g	13,3g	μεταλλικός	4,79 συσκευασία 5L 23,95
34	KOPE Κτήμα Μεσοσητίας	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		100g	9g	77g	14g	μεταλλικός	2,78 συσκευασία 5L 13,90
35	Λιούδη	εξηντησιμμένα ελαιώδη	ψυχρή έθληση						πλάστικός	4,39 συσκευασία 2L 8,49
36	Κρήνη Χωριό /Λιούδη (ελαφρύ)	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο						πλάστικός	4,175 συσκευασία 2L 8,35
37	SPAR ελαιώδη	εξηντησιμμένα ελαιώδη και παρθένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι και φυσικές επεξεργασίες(παρθένο) &χημηκή επεξεργασία(εξηντησιμμένα)						πλάστικός	2,09
38	SPAR εξηντησιμμένα παρθένο	εξηντησιμμένα ελαιώδη	μηχανικές μέθοδοι μόνο		91,6g	8,3g	70,5g	12,8g	πλάστικός	2,19

[Type text]

Επιλέθηκαν τα εξής εξαιρετικά παρθένα ελαιόλαδα:

- Μυτιλινιώ
- Άλις Καλαμάτας
- Λυράκης

Πρόκειται για εξαιρετικά παρθένα ελαιόλαδα προστατευόμενης ονομασίας προέλευσης. Έχουν συνεπώς και τα τρία ληφθεί απευθείας από ελιές με χρήση μηχανικών μεθόδων.

Τα ελαιόλαδα αυτά προέρχονται από τρεις διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Το Εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Μυτιληνιώ προέρχεται από την περιοχή της Λέσβου. Το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Άλις Καλαμάτας Προστατευόμενης ονομασίας προέλευσης προέρχεται από το νέο καρπό του Μεσσηνιακού κάμπου και συγκεκριμένα από επιλεγμένους ελαιώνες της Καλαμάτας. Τέλος το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Λυράκης έχει ως προέλευση πεδινούς ελαιώνες της επαρχίας Μεραιμβέλου Λασιθίου Κρήτης. [43],[44]

	ΜΥΤΙΛΗΝΙΩ	ΚΑΛΑΜΑΤΑ	ΚΡΗΤΗ
ΟΞΥΤΗΤΑ	≤0,8	≤0,8	0,1-0,8
ΛΙΠΑΡΑ ΣΤΑ 100 ml & ΣΤΑ 10g	91,3 g	91,6g 10g	14g
ΜΟΝΟΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ	60,0-73,3g	70,5g 7,7g	9,9g
ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ	9,3-11,3 g	8,3g 0,9g	1,9g
ΚΕΚΟΡΕΣΜΕΝΑ	13,3-16g	12,8g 1,4g	2,3g
ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	0	0	0
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	0	0	0

Το χρώμα των χρησιμοποιούμενων ελαιόλαδων παρουσίαζε διαφορές οι οποίες και προσέδιδαν ανάλογη χροιά στα παρασκευασθέντα γαλακτώματα. Παρακάτω παρουσιάζεται το χρώμα του κάθε ελαίου από αριστερά προς τα δεξιά για το Εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Μυτιληνιώ, το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Άλις Καλαμάτας Προστατευόμενης ονομασίας προέλευσης, το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Λυράκης και τέλος συγκριτικά για το ελαιόλαδο Ροή με το οποίο είχε μορφοποιηθεί σε προηγούμενη μελέτη η συνταγή που επιλέχθηκε. Το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Άλις Καλαμάτας προστατευόμενης ονομασίας προέλευσης παρουσίασε την πιο σκούρα χροιά, ακολούθησε το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Λυράκης και τέλος το πιο ανοιχτόχρωμο ήταν το Εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο Μυτιληνιώ. Προφανώς το ιξώδες των παρουσιάζει διαφορά και θα μπορούσε πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στις διαφοροποιήσεις των επιπέδων των αποκρίσεων.

[Type text]



1



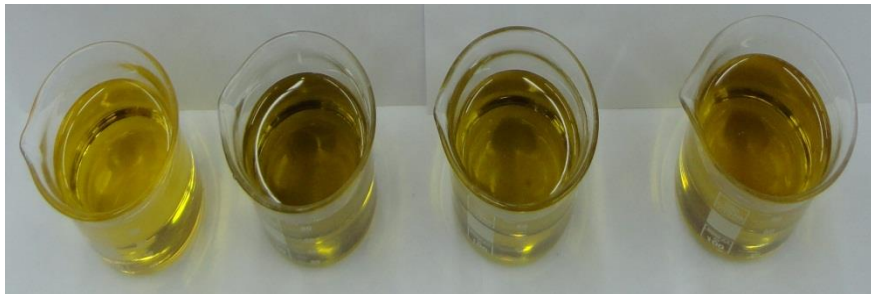
2



3



4



II.2.4 ΔΟΚΙΜΑΣΤΙΚΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ

Πριν την επιλογή των επιπέδων των επιλεχθέντων παραγόντων έλαβαν χώρα δοκιμαστικά πειράματα .Παρασκευάστηκαν γαλακτώματα στις 5.500 rpm και στις 7.000 rpm και ελήφθησαν δείγματα σε χρόνους $t=6$, 8 και 15 min. Η συνταγή που επιλέχθηκε είχε προκύψει ως σταθερή μετά από ομογενοποίηση στις 7.000 rpm για 8 min. Θεωρήθηκε συνεπώς ενδιαφέρον να διερευνηθεί η συμπεριφορά του συστήματος όταν κινούμαστε σε χαμηλότερες στροφές και σε μεγαλύτερο εύρος χρόνου.

[Type text]

Σταγόνες από τα δείγματα που ελήφθησαν μέσω του Malvern Mastersizer έδωσαν μία ενδεικτική εικόνα για τη την κατανομή μεγέθους των σωματιδίων. Η απόκριση $d(v,0.9)$ κυμαινόταν στα 3 με 4 μm και η απόκριση span δεν ξεπερνούσε την τιμή 2.

Πλήρης γαλακτωματοποίηση είχε επέλθει και στα 6 min , αλλά θεωρήθηκε ενδιαφέρον να μελετηθεί η συμπεριφορά του συστήματος όταν κινούμαστε σε υψηλότερους χρόνους ομογενοποίησης από τα 8 min. Το ερώτημα είναι κατά πόσον η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης πέραν από τα 8 min φέρει σημαντική επίδραση στην κατανομή μεγέθους των σωματιδίων.

Τα επίπεδα για τον παράγοντα χρόνο ομογενοποίησης τέθηκαν στα 8 και 14 min και τα επίπεδα που αφορούν στις στροφές ανά λεπτό τέθηκαν στις 5.500 και 7.000 rpm.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διεργασία γαλακτωματοποίησης με την πάροδο του χρόνου ομογενοποίησης παρατηρήθηκε αύξηση της θερμοκρασίας. Παρακάτω καταγράφονται οι τιμές της θερμοκρασίας για διαφορετικούς χρόνους ομογενοποίησης όταν χρησιμοποιήθηκαν χαμηλές στροφές (5.500 rpm) και υψηλές στροφές (7.000rpm) αντίστοιχα. Αυτό συμβαίνει διότι προσδίδεται μηχανική ενέργεια στο σύστημα κατά την ομογενοποίηση και κατά τις συγκρούσεις των σωματιδίων απελευθερώνεται θερμότητα.

	5.500 rpm	7.000rpm
0 min	24	24
2 min	29	39
4 min	39	45
6min	46	50
8min	54	60
10 min	65	59
12 min	69	63
14 min	71	73

II.2.5 ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές μέθοδοι όσον αφορά στην τεχνική διασποράς των χρησιμοποιούμενων πολυμερών. Οι μέθοδοι αυτές βασίζονται στις οδηγίες που παρέχονται στο εγχειρίδιο της εταιρείας παραγωγής Dow των χρησιμοποιούμενων πολυμερών E4 και E6 (Methocel).

Η hot-cold 1 μέθοδος περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια

Αρχικά ζυγίζεται το 2/3 της συνολικής ποσότητας του χρησιμοποιούμενου ύδατος και ακολουθεί θέρμανση αυτού υπό μαγνητική ανάδευση με χρήση ενός ARE Heating Magnetic Stirrer [εικόνα 1]. Όταν η θερμοκρασία του ύδατος φτάσει τους 90°C, που είναι η προτεινόμενη χρησιμοποιούμενη θερμοκρασία στην οποία μπορεί να επιτελεστεί η διασπορά των πολυμερών, ο ARE Heating Magnetic Stirrer προσαρμόζεται στον μηχανικό αναδευτήρα Stuart SS10 και ακολουθεί μηχανική ανάδευση (μέσω του αναδευτήρα Stuart) υπό θέρμανση (μέσω του ARE Heating Magnetic Stirrer). [εικόνα 2]

Ακολουθεί η σταδιακή προσθήκη των δύο χρησιμοποιούμενων πολυμερών υπό μηχανική ανάδευση και θέρμανση [εικόνα 3]. Πρώτα λαμβάνει χώρα η προσθήκη του πολυμερούς E6 και ακολουθεί η προσθήκη του E4M πολυμερούς. Αυτό επιλέχθηκε διότι το E4M πολυμερές είναι υψηλότερου ιξώδους σε σχέση με το E6 και με τον τρόπο αυτό θα μπορούσε να αποφευχθεί μία πιθανή απότομη αύξηση ιξώδους στη φάση αυτή της διασποράς. Παρατηρήθηκε ότι η πλήρης διασπορά των πολυμερών για τη συγκεκριμένη συνταγή απαιτούσε χρόνο ίσο με 15 min, συνεπώς αποφασίστηκε η μηχανική ανάδευση υπό θέρμανση να παραγματοποιείται για το χρονικό διάστημα αυτό. Μετά το πέρας των 15 λεπτών το σκεύος απομακρύνεται από τη διάταξη θέρμανσης-ανάδευσης και παρατηρείται κατά πόσον έχει επιτευχθεί η πλήρης διασπορά των πολυμερών [εικόνα 4].

Στη συνέχεια ακολουθεί παραμονή του συστήματος σε περιβάλλον ύδατος το οποίο βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (21 -24°C) [εικόνα 5]. Όσο η θερμοκρασία του συστήματος μειώνεται παρατηρείται αύξηση του ιξώδους και σχηματίζεται μία γέλη κίτρινης χροιάς [εικόνα 6].

Όταν η γέλη αυτή βρίσκεται πλέον σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται σε αυτή το υπόλοιπο 1/3 του ύδατος που ορίζεται από τη συνταγή το οποίο έχει προηγουμένως ψυχθεί και βρίσκεται σε θερμοκρασία $4 \pm 2^\circ \text{C}$ [εικόνες 7,8]. Η προσθήκη αυτή γίνεται υπό μηχανική ανάδευση στον αναδευτήρα Stuart και η μηχανική ανάδευση αυτή συνεχίζεται για το χρονικό διάστημα των 45 λεπτών [εικόνα 9].

Μετά την πάροδο του χρονικού διαστήματος αυτού, η υδατική φάση φαίνεται να έχει αποκτήσει μία λευκή χροιά και σαφώς είναι η αύξηση του όγκου της [εικόνες 10,11]. Αυτό συμβαίνει διότι κατά τη μηχανική ανάδευση εγκλωβίζεται αέρας.

Πρίν από το στάδιο της γαλακτωματοποίησης επιθυμείται η απομάκρυνση του εγκλωβισμένου στην υδατική φάση αέρα. Η απομάκρυνση αυτή λαμβάνει χώρα κατά την παραμονή της υδατικής φάσης σε ηρεμία και αυτή καλύπτεται με αλουμινόχαρτο στο οποίο χαράσσονται μικρές οπές από τις οποίες δύναται να διαφύγει ο αέρας [εικόνα 11]. Για τη συγκεκριμένη συνταγή παρατηρήθηκε ότι ο αέρας απομακρύνεται μετά την πάροδο δύο ημερών κατά τις οποίες η υδατική φάση έχει παραμείνει σε κατάσταση ηρεμίας. Ο όγκος της υδατικής φάσης εμφανίζεται σαφώς μειωμένος με την πάροδο

[Type text]

του χρονικού διαστήματος αυτού σε σχέση με την εικόνα της υδατικής φάσης μετά το πέρας της μηχανικής ανάδευσης.

Μετά την πάροδο των δύο ημερών απομακρύνεται με τη βοήθεια σπάτουλας μία λεπτή κρούστα η οποία παρουσιάζεται στην επιφάνεια στην οποία βρίσκεται εγκλωβισμένος αέρας[εικόνα 12].

Στη συνέχεια ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα ελαιόλαδου και προστίθεται στην υδατική φάση[εικόνα13].Ακολουθεί γαλακτωματοποίηση με χρήση του ομογενοποιητή Silverson L4R στις επιθυμητές στροφές και για το επιθυμητό χρονικό διάστημα για κάθε πραγματοποιούμενο πείραμα του σχεδιασμού.[εικόνα 14] Μετά τη γαλακτωματοποίηση λαμβάνονται δείγματα τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για μελέτες σταθερότητας που αφορούν στην παραμονή των δειγμάτων σε θερμοκρασία δωματίου , την παραμονή σε κλίβανο σταθεροτήτων και την ψύξη-απόψυξη.[εικόνες 15,16]

Η hot-cold 2 μέθοδος περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

Αρχικά ζυγίζεται το σύνολο της ποσότητας του χρησιμοποιούμενου ύδατος και ακολουθεί θέρμανση αυτού υπό μαγνητική ανάδευση με χρήση ενός ARE Heating Magnetic Stirrer[εικόνα 1].Όταν η θερμοκρασία του ύδατος φτάσει τους 90°C , που είναι η προτεινόμενη χρησιμοποιούμενη θερμοκρασία στην οποία μπορεί να επιτελεστεί η διασπορά των πολυμερών , ο ARE Heating Magnetic Stirrer προσαρμόζεται στον μηχανικό αναδευτήρα Stuart SS10 και ακολουθεί μηχανική ανάδευση (μέσω του αναδευτήρα Stuart) υπό θέρμανση (μέσω του ARE Heating Magnetic Stirrer).[εικόνα 2]

Ακολουθεί η σταδιακή προσθήκη των δύο χρησιμοποιούμενων πολυμερών υπό μηχανική ανάδευση και θέρμανση.[εικόνα 3]Στα πλαίσια και αυτής της μεθόδου πρώτα λαμβάνει χώρα η προσθήκη του πολυμερούς E6 και ακολουθεί η προσθήκη του E4M πολυμερούς. Αυτό,όπως ειπώθηκε και παραπάνω, επιλέχθηκε διότι το E4M πολυμερές είναι υψηλότερου ιξώδους σε σχέση με το E6 και με τον τρόπο αυτό θα μπορούσε να αποφευχθεί μία πιθανή απότομη αύξηση ιξώδους στη φάση αυτή της διασποράς. Ομοίως, παρατηρήθηκε ότι η πλήρης διασπορά των πολυμερών για τη συγκεκριμένη συνταγή απαιτούσε χρόνο ίσο με 15 min ,συνεπώς αποφασίστηκε η μηχανική ανάδευση υπό θέρμανση να παραγματοποιείται για το χρονικό διάστημα αυτό.Μετά το πέρας των 15 λεπτών το σκεύος απομακρύνεται από τη διάταξη θέρμανσης -ανάδευσης και παρατηρείται κατά πόσον έχει επιτευχθεί η πλήρης διασπορά των πολυμερών[εικόνα 4].

Στη συνέχεια ακολουθεί παραμονή του συστήματος σε περιβάλλον ύδατος το οποίο βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (21 -24°C) [εικόνα 5]. Όσο η θερμοκρασία του συστήματος μειώνεται παρατηρείται αύξηση του ιξώδους και σχηματίζεται μία γέλη κίτρινης χροιάς[εικόνα 6].Στη συνέχεια το σύστημα τοποθετείται σε περιβάλλον πάγου-ψυχρού ύδατος θερμοκρασίας 4±2° C και βρισκόμενο στο περιβάλλον αυτό αναδεύεται μηχανικά στον αναδευτήρα Stuart για το χρονικό διάστημα των 45 λεπτών[εικόνα 17].

Μετά την πάροδο του χρονικού διαστήματος αυτού ,η υδατική φάση φαίνεται να έχει αποκτήσει μία λευκή χροιά και σαφής είναι η αύξηση του όγκου της[εικόνες 9,10].Αυτό συμβαίνει όπως ειπώθηκε και παραπάνω διότι κατά τη μηχανική ανάδευση εγκλωβίζεται αέρας.Πρίν από το στάδιο

[Type text]

της γαλακτωματοποίησης επιθυμείται η απομάκρυνση του εγκλωβισμένου στην υδατική φάση αέρα.

Η απομάκρυνση αυτή λαμβάνει χώρα κατά την παραμονή της υδατικής φάσης σε ηρεμία και αυτή καλύπτεται με αλουμινόχατο στο οποίο χαράσσονται μικρές οπές από τις οποίες δύναται να διαφύγει ο αέρας[εικόνα 11].Για τη συγκεκριμένη συνταγή παρατηρήθηκε ότι ο αέρας απομακρύνεται μετά την πάροδο δύο ημερών κατά τις οποίες η υδατική φάση έχει παραμείνει σε κατάσταση ηρεμίας.Ο όγκος της υδατικής φάσης εμφανίζεται σαφώς μειωμένος με την πάροδο του χρονικού διαστήματος αυτού σε σχέση με την εικόνα της υδατικής φάσης μετά το πέρας της μηχανικής ανάδευσης.

Μετά την πάροδο των δύο ημερών απομακρύνεται με τη βοήθεια σπάτουλας μία λεπτή κρούστα η οποία παρουσιάζεται στην επιφάνεια στην οποία είναι εγκλωβισμένος αέρας[εικόνα 12].

Στη συνέχεια ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα ελαιόλαδου και προστίθεται στην υδατική φάση[εικόνα 13].Ακολουθεί γαλακτωματοποίηση με χρήση του ομογενοποιητή Silverson L4R στις επιθυμητές στροφές και για το επιθυμητό χρονικό διάστημα για κάθε πραγματοποιούμενο πείραμα του σχεδιασμού[εικόνα 14].Μετά τη γαλακτωματοποίηση λαμβάνονται δείγματα τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για μελέτες σταθερότητας που αφορούν στην παραμονή των δειγμάτων σε θερμοκρασία δωματίου , την παραμονή σε κλίβανο σταθεροτήτων και την ψύξη-απόψυξη[εικόνες 15,16].

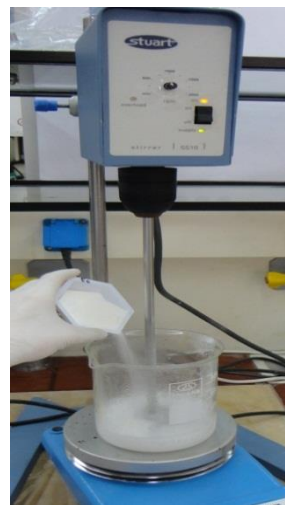
Στην πραγματικότητα , η διαφορά των δύο μεθόδων έγκυται στο γεγονός ότι στην πρώτη μέθοδο η διασπορά αρχικά επιτελείται σε ποσότητα ίση με τα 2/3 της συνολικής ποσότητας του ύδατος το οποίο θερμαίνεται στους 90° και σε επόμενο στάδιο γίνεται προσθήκη του υπόλοιπου 1/3 της ποσότητας αυτού το οποίο έχει ψυχθεί για να επιτευχθεί η πλήρης διάλυση των πολυμερών και η αύξηση του ιξώδους,ενώ στη δεύτερη μέθοδο η διασπορά επιτελείται σε ολόκληρη την ποσότητα του ύδατος το οποίο έχει θερμανθεί στους 90° και στη συνέχεια η μηχανική ανάδευση επιτελείται σε περιβάλλον πάγου –ψυχρού ύδατος.



Εικόνα 1



Εικόνα 2



Εικόνα 3

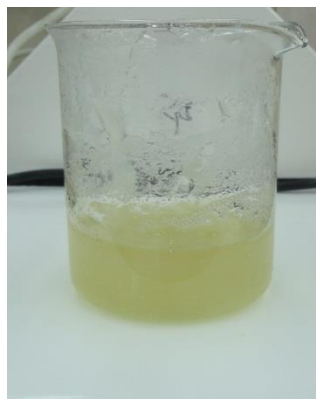
[Type text]



Εικόνα 4



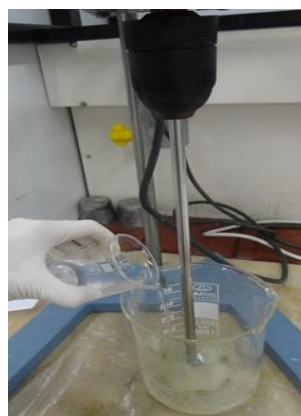
Εικόνα 5



Εικόνα 6



Εικόνα 7



Εικόνα 8



Εικόνα 9



Εικόνα 10

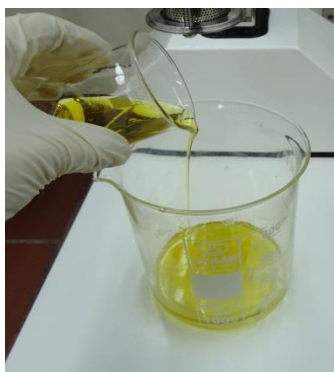


Εικόνα 11



Εικόνα 12

[Type text]



Εικόνα 13



Εικόνα 14



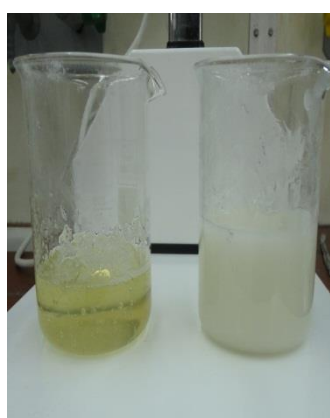
Εικόνα 15



Εικόνα 16



Εικόνα 17

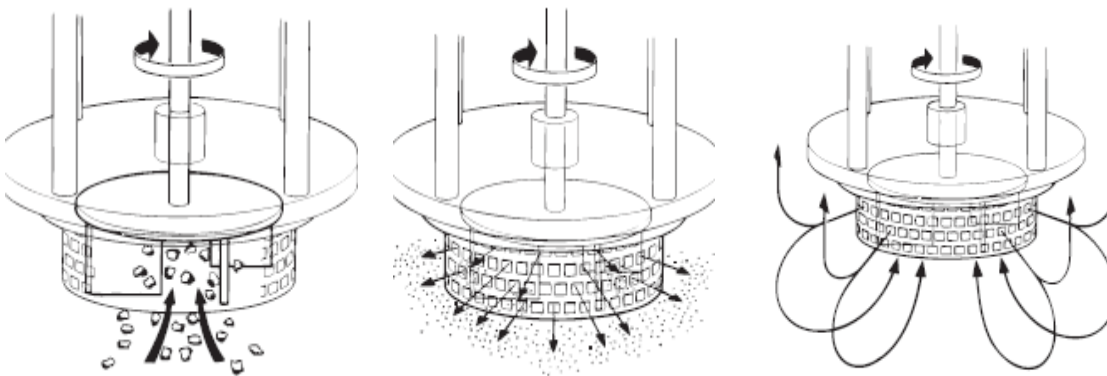


Εικόνα 18

Στην εικόνα 18 φαίνεται η διαφορά όγκου της υδατικής φάσης πριν και μετά την ανάδευση με χρήση του αναδευτή Stuart.

II.2.6 ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ

Για την παραγωγή των γαλακτωμάτων χρησιμοποιήθηκε ομογενοποιητής **Silverson L4R**. Ο ομογενοποιητής αυτός προσδίδει την ικανότητα διασποράς στερεών σε υγρά, ενυδάτωσης παραγόντων αύξησης ιξώδους και σταθεροποιητών, θραύσης συσσωματωμάτων και τελικά επιτυγχάνεται η μείωση του μεγέθους των σωματιδίων προς σχηματισμό σταθερών γαλακτωμάτων και διασπορών. Ακόμη, εξασφαλίζεται η παραγωγή προϊόντων αυξημένης ομοιογένειας και συνοχής σε μικρούς χρόνους.



Ο ρότορας περιστρέφεται με μεγάλη ταχύτητα εντός της κεφαλής εργασίας και δημιουργείται μια ισχυρή αναρρόφηση, η οποία οδηγεί τα υγρά και στερεά συστατικά από τη βάση του χρησιμοποιούμενου δοχείου προς την κεφαλή.

Στη συνέχεια φυγόκεντρες δυνάμεις οδηγούν τα υλικά στην περιφέρεια της κεφαλής και επέρχεται κατάτμηση των συσσωματωμάτων όταν αυτά διέρχονται ανάμεσα στις λεπίδες του ρότορα και το εσωτερικό τοίχωμα του στάτορα. Το προϊόν αυτό εξέρχεται από τον ρότορα και κυκλοφορεί στο κύριο σωμα του μίγματος, ενώ νέα ποσότητα υλικού διέρχεται από τη κεφαλή.

Η είσοδος και η έξοδος των υλικών από την κεφαλή θέτει ένα σύστημα κυκλοφορίας αυτών στο δοχείο. Όλα τα υλικά διέρχονται από την κεφαλή πολλές φορές κάτι το οποίο οδηγεί σε μείωση του μεγέθους των σωματιδίων. Πλεονέκτημα της ομογενοποίησης αυτού του τύπου είναι η απουσία συσσωματωμάτων και ότι τα προϊόντα που προκύπτουν είναι αρκετά ομοιογενή και σταθερά. [45]

II.2.7 ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Η εκτίμηση της σταθερότητας των γαλακτωμάτων αποφασίστηκε να γίνει κάτω από τις εξής συνθήκες:

Μετρήσεις σε **θερμοκρασία δωματίου 25°C** για χρόνο $t=0$ (που αντιστοιχεί με διάστημα 24 ωρών από την παρασκευή του γαλακτώματος) ,μετρήσεις μετά το πέρας ενός μήνα και τριών μηνών

Όπως έχει παρουσιαστεί σε προηγούμενο κεφάλαιο τα γαλακτώματα θα πρέπει να υποβληθούν σε **επιταχυνόμενες συνθήκες** για να δωθεί πληρέστερη εικόνα για τη σταθερότητά τους.

ΚΛΙΒΑΝΟΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΩΝ

Δείγματα των γαλακτωμάτων αποφασίστηκε να παραμείνουν σε κλιβανο σταθεροτήτων στους 40 °C και 75 RH.Οι μετρήσεις έλαβαν χώρα μετά το πέρας ενός και τριών μηνών από την παρασκευή των γαλακτωμάτων.

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΥΚΛΩΝ ΨΥΞΗΣ-ΑΠΟΨΥΞΗΣ

Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε γυάλινους περιέκτες άμεσα μετά το πέρας της παραγωγής των γαλακτωμάτων. Υποβλήθηκαν σε τέσσερις κύκλους ψύξης-απόψυξης. Κάθε κύκλος συμπεριελάμβανε την παραμονή του γαλακτώματος για διάστημα 16 ωρών σε καταψύκτη στους -21°C και στη συνέχεια την παραμονή αυτών για διάστημα 8 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.Μετρήσεις έλαβαν χώρα μετά τον 2° και τον 4° κύκλο ψύξης απόψυξης.

Οι επιταχυνόμενες συνθήκες συνιστούν μια εκτίμηση της σταθερότητας που αναμένεται να παρουσιάζει το προϊόν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Όπως έχει ειπωθεί και στο αντίστοιχο κεφάλαιο κάποιοι λόγοι για τους οποίους οι μελέτες που εμπλέκουν αυξημένες θερμοκρασίες δεν προβλέπουν ικανοποιητικά τη σταθερότητα στην περίπτωση των γαλακτωμάτων είναι οι εξής :

1.Η διαλυτότητα του γαλακτωματοποιητή ή του σταθεροποιητή και η κατανομή των φάσεων τείνουν να είναι εξαρτώμενες από τη θερμοκρασία .

2.Αποδόμηση μπορεί να συμβεί σε υψηλότερες θερμοκρασίες, αλλά όχι σε χαμηλότερες. Ο μηχανισμός μπορεί να διαφοροποιείται με τη θερμοκρασία.

3.Αλλαγές φάσεων που προκαλούνται από τη θερμοκρασία πολλές φορές μπορεί να είναι ιδιαίτερα δραστικές και να οδηγήσουν σε αλλαγές της σύστασης και αλλοιωμένη ρεολογική συμπεριφορά.

Συμπληρωματικά εκτελούνται και πειράματα υπό κανονικές συνθήκες για προσομοίωση της αποθήκευσης σε θερμοκρασία δωματίου.

II.2.8 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΔΙΕΣΠΑΡΜΕΝΗΣ ΦΑΣΗΣ

A. MALVERN MASTERSIZER

Ο τρόπος με τον οποίο τα σωματίδια σκεδάζουν και απορροφούν το φώς έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης. Διάφορες θεωρίες έχουν διατυπωθεί, όπως εκείνη του Mie, ο οποίος για να περιγράψει το φαινόμενο του σκεδασμού και της απορρόφησης του φωτός θεώρησε ότι τα σωματίδια έχουν τη μορφή σφαίρας. Η θεωρία αυτή μπορεί να φανεί χρήσιμη, εφόσον είναι γνωστά στοιχεία όπως ο δείκτης διάθλασης των σωματιδίων και η απορρόφηση αυτών.

Γνωρίζοντας το μέγεθος των σωματιδίων και άλλα στοιχεία σχετικά με τη δομή, μπορούμε να προβλέψουμε τον ακριβή τρόπο με τον οποίο θα γίνει ο σκεδασμός του φωτός. Η ταυτοποίηση του μεγέθους των σωματιδίων μπορεί να γίνει μέσω του σκεδασμού, εφόσον κάθε μέγεθος σωματιδίου οδηγεί σε διαφορετικό χαρακτηριστικό τρόπο σκεδασμού, ο οποίος είναι χαρακτηριστικός.

Με χρήση του Malvern Mastersizer εκτιμάται το μέγεθος των σωματιδίων με βάση τον προκαλούμενο από αυτά σκεδασμό του φωτός. Πρόκειται για ένα όργανο η λειτουργία του οποίου στηρίζεται στο σκεδασμό δέσμης laser.

Επειδή στην πραγματικότητα τα σωματίδια δε συνιστούν σφαίρες, αλλά συχνά έχουν ακανόνιστο σχήμα για την περιγραφή τους μπορεί να γίνει σύγκριση με κάποια χαρακτηριστικά ενός ιδανικού σφαιρικού σωματιδίου.

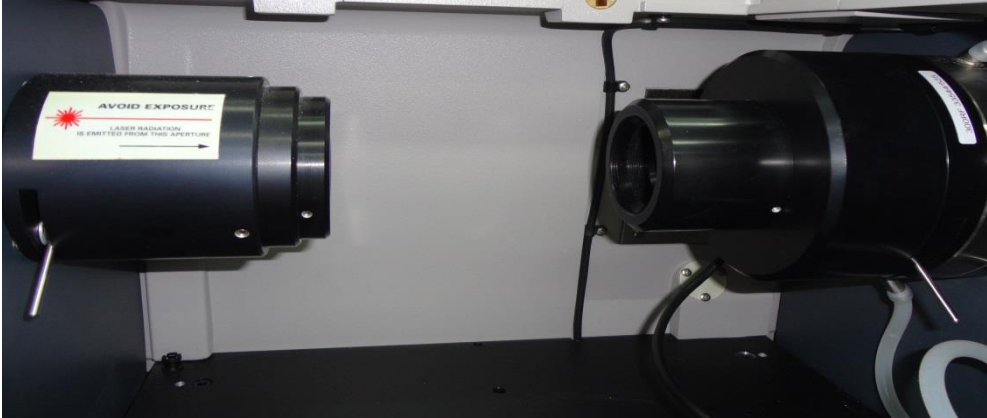
- **Ισοδύναμη επιφάνεια**
Μπορεί να υπολογιστεί η διάμετρος μιας θεωρητικής σφαίρας η οποία έχει την ίδια επιφάνεια με το πραγματικό σωματίδιο.
- **Ισοδύναμο μέγιστο μήκος**
Η διάμετρος της θεωρητικής σφαίρας είναι ίση με τη μέγιστη διάσταση του πραγματικού σωματιδίου.
- **Ισοδύναμο ελάχιστο μήκος**
Η διάμετρος της θεωρητικής σφαίρας είναι ίση με τη μικρότερη διάσταση του πραγματικού σωματιδίου.

Το Mastersizer χρησιμοποιεί τον όγκο του σωματιδίου για να υπολογίσει το μέγεθός του.

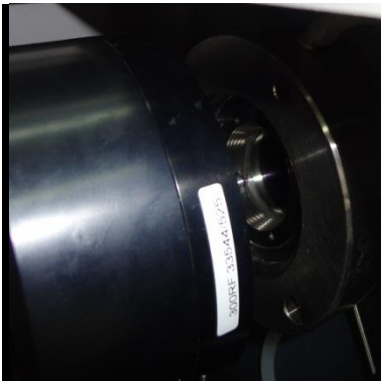
Το όργανο φέρει μία **οπτική μονάδα** η οποία αποτελείται από τον πομπό, το δέκτη και την περιοχή όπου εμπεριέχεται το υπό μελέτη δείγμα. Στον πομπό βρίσκεται το laser και το σύστημα που δημιουργεί τη δέσμη laser που χρειάζεται για τη μέτρηση του δείγματος.

[Type text]

Η περιοχή ανάμεσα στον πομπό και το δέκτη καλείται περιοχή του δείγματος. Εκεί τοποθετείται το υπό μελέτη δείγμα και διέρχεται από αυτό η δέσμη laser. Το φάσμα του χρησιμοποιούμενου φακού επιλέγεται έτσι ώστε το φως του laser που σκεδάζεται από το δείγμα να συλλεχθεί και να εστιαστεί στον πομπό. Το τελικό τμήμα της οπτικής μονάδας είναι ο δέκτης που συλλέγει και αποθηκεύει την πληροφορία που λαμβάνεται από τη σκέδαση της δέσμης όταν αυτή διέρχεται από το δείγμα και συνίσταται συνήθως από σύστημα φωτοδιόδων.

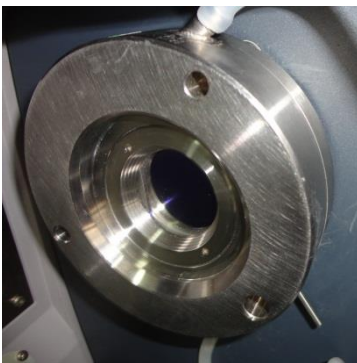


Στην εικόνα φαίνεται η περιοχή του δείγματος, με τον ενισχυτή της δέσμης laser αριστερά, το φακό και την κυψελίδα του δείγματος στα δεξιά.



Ο φακός είναι σε σύνδεση με την κυψελίδα του δείγματος και στην περίπτωση των γαλακτωμάτων ο φακός βρίσκεται πριν από την κυψελίδα.

Χρησιμοποιείται 300RF στην περίπτωση των γαλακτωμάτων. Το εύρος των σωματιδίων που μπορεί να καλυφθεί με το φακό αυτό είναι 0,05-880 μm .



Κυψελίδα στην οποία τοποθετείται το προς μέτρηση δείγμα.

[Type text]



Οι σταγόνες των γαλακτωμάτων προς μέτρηση εισάγονται στην κυψελίδα μέσω της ειδικής μονάδας διασποράς. Στην υποδοχή αυτή τοποθετείται αρχικά όγκος απιονισμένου ύδατος ίσος με 200 περίπου ml και λαμβάνει χώρα ανάδευση στις 2.500 στροφές όπως ορίζεται για τα γαλακτώματα.

Για κάθε μελετώμενο γαλάκτωμα ελήφθησαν τρεις σταγόνες από διαφορετικά σημεία του περιέκτη-επιφάνεια, μέσο, κάτω μέρος – και ελήφθησαν τρεις μετρήσεις για κάθε σταγόνα.

Η μέτρηση μπορεί να ληφθεί μετά τη διάλυση των πολυμερών. Για τη συγκεκριμένη συνταγή, επειδή αυτή φέρει υψηλό ποσοστό πολυμερών E4 και E6 και συνεπώς υψηλό ιξώδες η πλήρης διάλυση παρατηρούταν μετά την πάροδο 5-8 min.

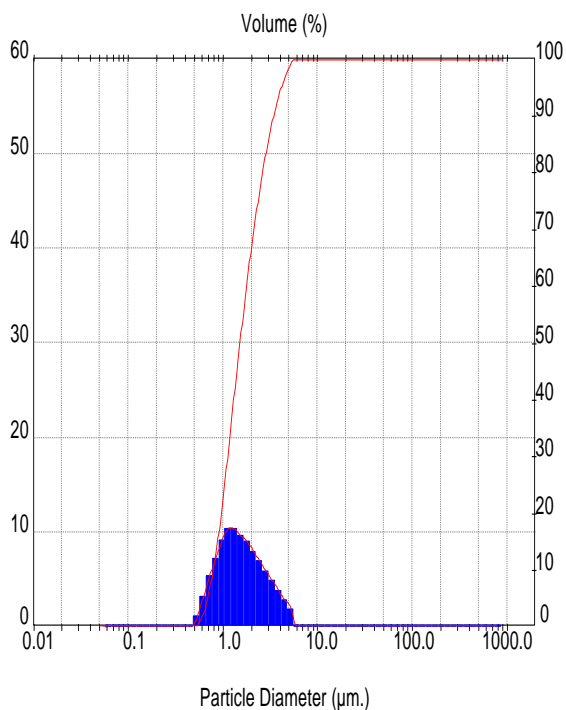
Μετά το πέρας κάθε μέτρησης επιτελείται σχολαστικός καθαρισμός της υποδοχής και συνεπώς και της κυψελίδας με νερό που φέρει ελάχιστη ποσότητα υγρού σαπουνιού, με νερό βρύσης και τέλος με απιονισμένο νερό.

Obscuration καλείται το μέτρο της ποσότητας της δέσμης laser το οποίο χάνεται όταν η δέσμη διέλθει από το δείγμα. Στην πραγματικότητα πρόκειται για τον σκεδασμό. Η επιθυμητή της τιμή κυμαίνεται σε ένα ποσοστό 10-30%. Όταν προστίθεται το δείγμα προς μέτρησης στη μονάδα διασποράς ελέγχεται αν το ποσοστό της σκέδασης ξεπερνά το 10% για να ληφθεί η μέτρηση. Αν το ποσοστό όμως ξεπεράσει το 30% απαιτείται αραιώση του δείγματος ή αυτό απορρίπτεται και λαμβάνεται νέο δείγμα.

[Type text]



Για κάθε μία από τις μετρήσεις λαμβάνεται μέσω του συνδεδεμένου ηλεκτρονικού υπολογιστή η εικόνα της κατανομής μεγέθους των σταγονιδίων της διεσπαρμένης φάσης και ο σχετικός πίνακας ανάλυσης. Παρακάτω δίνεται ένα παράδειγμα για τα γραφήματα και τους πίνακες που προκύπτουν για κάθε μέτρηση.



Στο σχήμα φαίνεται η καμπύλη συχνότητας, η κορυφή της οποίας είναι δηλωτική της πιο συχνά παρουσιαζόμενης διαμέτρου σταγονιδίων στο υπό μελέτη δείγμα. Το ιστόγραμμα που εμπεριέχεται στην καμπύλη δεικνύει το ποσοστό του όγκου του δείγματος που βρίσκεται κάτω από ένα συγκεκριμένο εύρος μεγέθους.

[Type text]

Result: Histogram Table

ID: (Sample Not Saved) File: C:\SIZERS\DATA\ Path: C:\SIZERS\DATA\		Run No: 24		Measured: 12/15/2011 12:45PM Analysed: 12/15/2011 12:45PM Source: Analysed			
Range: 300RF mm Presentation: 3_NEW Modifications: None		Beam: 2.40 mm		Sampler: MS1 Analysis: Poly disperse Residual: 3.778 %			
Conc. = 0.0064 %Vol Distribution: Volume D(v, 0.1) = 0.78 um Span = 1.731E+00		Density = 1.000 g/cm ³ D[4, 3] = 1.82 um D(v, 0.5) = 1.50 um Uniformity = 5.234E-01		S.S.A = 4.3994 m ² /g D[3, 2] = 1.36 um D(v, 0.9) = 3.38 um			
Size (um)	Volume Under %	Size (um)	Volume Under %	Size (um)	Volume Under %	Size (um)	Volume Under %
0.055	0.00	0.635	2.97	7.31	100.00	84.15	100.00
0.061	0.00	0.700	5.69	8.06	100.00	92.79	100.00
0.067	0.00	0.772	9.34	8.89	100.00	102.3	100.00
0.074	0.00	0.851	13.71	9.80	100.00	112.8	100.00
0.082	0.00	0.938	18.88	10.81	100.00	124.4	100.00
0.090	0.00	1.03	24.85	11.91	100.00	137.2	100.00
0.099	0.00	1.14	31.42	13.14	100.00	151.3	100.00
0.109	0.00	1.26	38.22	14.49	100.00	166.8	100.00
0.121	0.00	1.39	44.92	15.97	100.00	183.9	100.00
0.133	0.00	1.53	51.33	17.62	100.00	202.8	100.00
0.147	0.00	1.69	57.46	19.42	100.00	223.6	100.00
0.162	0.00	1.86	63.36	21.42	100.00	246.6	100.00
0.178	0.00	2.05	68.86	23.62	100.00	271.9	100.00
0.196	0.00	2.26	73.88	26.04	100.00	299.8	100.00
0.217	0.00	2.49	78.48	28.72	100.00	330.6	100.00
0.239	0.00	2.75	82.65	31.66	100.00	364.6	100.00
0.263	0.00	3.03	86.38	34.92	100.00	402.0	100.00
0.290	0.00	3.34	89.68	38.50	100.00	443.3	100.00
0.320	0.00	3.69	92.55	42.45	100.00	488.8	100.00
0.353	0.00	4.07	94.98	46.81	100.00	539.0	100.00
0.389	0.00	4.48	96.92	51.62	100.00	594.3	100.00
0.429	0.00	4.94	98.54	56.92	100.00	655.4	100.00
0.473	0.00	5.45	99.79	62.76	100.00	722.7	100.00
0.522	0.18	6.01	100.00	69.21	100.00	796.9	100.00
0.576	1.17	6.63	100.00	76.32	100.00	878.7	100.00

Στον πίνακα παρέχονται οι τιμές για διάφορα μεγέθη η σημασία των οποίων αναφέρεται παρακάτω :

- **D(v,0.1)**

Πρόκειται για το μέγεθος των σωματιδίων/σταγονιδίων για το οποίο 10 % του δείγματος βρίσκεται κάτω από αυτή την τιμή.

- **D(v,0.5)**

Πρόκειται για το μέγεθος των σωματιδίων/σταγονιδίων για το οποίο 50 % του δείγματος βρίσκεται κάτω από αυτή την τιμή και το υπόλοιπο 50 % του δείγματος βρίσκεται πάνω από αυτή την τιμή. Το μέγεθος αυτό είναι γνωστό και ως Mass median diameter (MMD).

- **D(v,0.9)**

Πρόκειται για το μέγεθος των σωματιδίων /σταγονιδίων για το οποίο 90 % του δείγματος βρίσκεται κάτω από αυτή την τιμή.

- **D[4,3]**

Πρόκειται για τη μέση διάμετρο όγκου.

- **D[3,2]**

Πρόκειται μέση διάμετρο επιφανείας.

- **Span**

Συνιστά τη μέτρηση του εύρους της κατανομής. Όσο μικρότερη είναι η τιμή του span τόσο πιο στενή είναι η κατανομή. Το εύρος αυτό υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο. [46]

$$\text{Span} = \frac{d(v,0.9)-d(v,0.1)}{d(v,0.5)}$$

B.ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ LEICA

Για την εκτίμηση της κατανομής μεγέθους των σταγονιδίων της διεσπαρμένης φάσης , πέραν της πραγματοποίησης μετρήσεων με χρήση του Malvern Mastersizer , για συγκριτικούς λόγους και για λήψη μιας πληρέστερης εικόνας σχετικά με τη σταθερότητα των γαλακτωμάτων έλαβε χώρα μικροσκοπική παρατήρηση με χρήση μικροσκοπίου Leica.

Το γεγονός ότι η μέθοδος εκτίμησης κατανομής μεγέθους σταγονιδίων με χρήση του Malvern μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα αποτελέσματα είτε λόγω της παρουσίας αέρα στα δείγματα , είτε λόγω της αλλοίωσής τους κατά την παραμονή τους στη μονάδα διασποράς προς διάλυση των πολυμερών, κάνει εμφανή την ανάγκη σύγκρισης των αποτελεσμάτων του Malvern με την εικόνα της μικροσκοπικής παρατήρησης.

Δείγματα γαλακτωμάτων παρατηρήθηκαν μικροσκοπικά παράλληλα με τις μετρήσεις Malvern.Έλαβε χώρα δηλαδή μικροσκοπική παρατήρηση σε χρόνο μηδέν από την παρασκευή , σε χρόνο $t=1$ και 3 μήνες παραμονής των δειγμάτων σε θερμοκρασία δωματίου, σε χρόνο $t=1$ και 3 μήνες παραμονής των δειγμάτων σε κλίβανο σταθεροτήτων (40°C και 75 RH) και μετά το πέρασ του 2^{ου} και του 4^{ου} κύκλου ψύξης απόψυξης.

Μία σταγόνα από κάθε δείγμα τοποθετήθηκε στην επιφάνεια αντικειμενοφόρου πλάκας.Η μικροσκοπική παρατήρηση έλαβε χώρα με χρήση μικροσκοπίου Leica με διαφορετικούς φακούς : 10x/0,25 ,20x/0,40 και 50x/0,75 . Για κάθε μία από τις παραπάνω μεγεθύνσεις ελήφθησαν φωτογραφίες , εφόσον το σύστημα διαθέτει ικανότητα λήψης έγχρωμης εικόνας και η επεξεργασία αυτών έγινε με τη βοήθεια του απαραίτητου λογισμικού Leica Q Win.

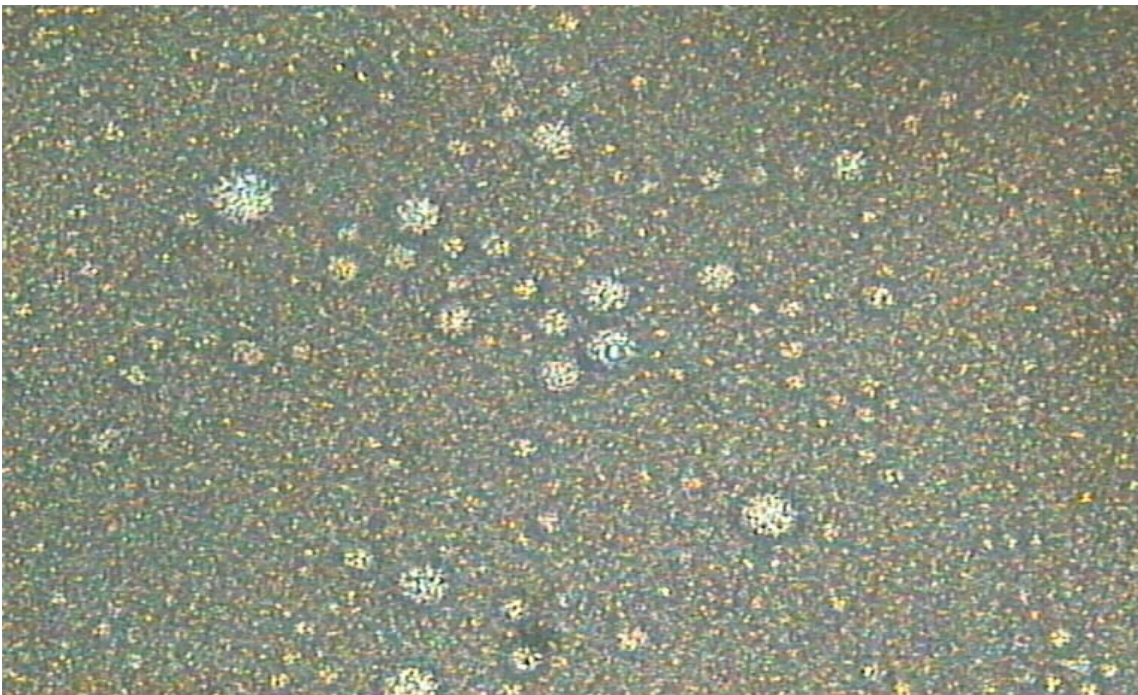


Μικροσκοπική παρατήρηση δείγματος με φακό 10x/0,25

[Type text]



Μικροσκοπική παρατήρηση του ίδιου δείγματος με φακό 20x/0,40

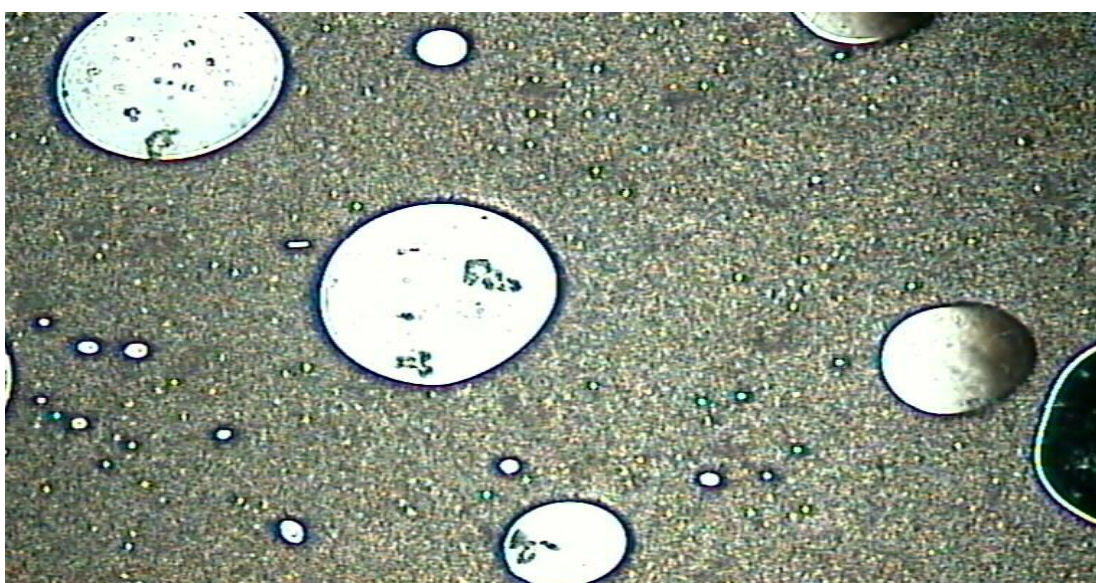


Μικροσκοπική παρατήρηση του ίδιου δείγματος με φακό 50x/0,75.

[Type text]



Μικροσκοπική παρατήρηση δείγματος με φακό 50x/0,75 .Παρατηρούνται φυσαλίδες αέρα που φέρουν σταγονίδια ελαίου στο εσωτερικό τους.



Μικροσκοπική παρατήρηση διαχωρισμένου γαλακτώματος με φακό 10x/0,25

[Type text]

III. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ-ΕΡΜΗΝΕΙΑ

[Type text]

Στα πλαίσια του πειραματικού σχεδιασμού πραγματοποιήθηκε **μία σειρά πειραμάτων** με στόχο την **εκτίμηση της επίδρασης** του χρόνου ομογενοποίησης , της ταχύτητας ομογενοποίησης , της μεθόδου διασποράς του συστήματος πολυμερών και του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου **στο υπό μελέτη χαρακτηριστικό ποιότητας που είναι η κατανομή μεγέθους των σταγονιδίων της ελαιώδους φάσης .**

Τα πειραματικά σημεία του σχεδιασμού εξήχθησαν μέσω του προγράμματος Design Expert (Version 8.0.7.1) ο σχεδιασμός που επιλέχθηκε είναι **RSM user defined** και επιλέχθηκαν οι κορυφές του σχεδιαστικού χώρου. Ο σχεδιασμός περιελάμβανε **24 πειράματα** που προέκυπταν από όλους τους δυνατούς σχεδιασμούς των παραγόντων. Ως **αποκρίσεις** επιλέχθηκαν οι τιμές **d(v,0.1) , d(v,0.5) ,d(v,0.9) και span** που αφορούν στην κατανομή μεγέθους των σταγονιδίων και οι οποίες προέκυψαν από τις μετρήσεις σταγόνων των γαλακτωμάτων στο Malvern Mastersizer.

Οι παραπάνω αποκρίσεις καταγράφηκαν τόσο σε χρόνο μηδέν(ως χρόνος μηδέν ορίζεται η μία μέρα μετά την παρασκευή του εκάστοτε γαλακτώματος) , όσο και ένα μήνα και τρεις μήνες μετά την παρασκευή εφόσον το γαλακτώμα έχει παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου. Επίσης οι αποκρίσεις ένα μήνα και τρεις μήνες μετά την παραμονή των γαλακτωμάτων σε κλίβανο σταθεροτήτων σε θερμοκρασία 40°C και 75 RH ,καθώς κι εκείνες μετά από τον 2ο και τον 4ο κύκλο ψύξης απόψυξης(κάθε κύκλος περιλαμβάνει παραμονή σε καταψύκτη 16 ώρες και στη συνέχεια 8 σε θερμοκρασία δωματίου).

Αποφασίστηκε να δοθεί περισσότερη έμφαση στην ερμηνεία της απόκρισης d(v,0.9) -κάτω από το μέγεθος της οποίας βρίσκεται το 90% των σταγονιδίων- και στο δείκτη span που αφορά στο εύρος της κατανομής των σωματιδίων και όσο μικρότερη είναι η τιμή αυτού τόσο στενότερη παρουσιάζεται η κατανομή μεγέθους.Η έμφαση στην ερμηνεία της απόκρισης d(v,0.9) δόθηκε διότι θεωρήθηκε περισσότερο αντιπροσωπευτική της κατάστασης – σταθερότητας των γαλακτωμάτων εφόσον αναφέρεται σε υψηλότερο ποσοστό σταγονιδίων σε σχέση με τις αποκρίσεις d(v,0.1) και d(v,0.5).

Παρατηρήθηκε ότι τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις αποκρίσεις d(v,0.5) και d(v,0.1) είναι παρόμοια με εκείνα που αφορούν στην απόκριση d(v,0.9).

III.1.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Οι τιμές των αποκρίσεων για κάθε ένα από τα πειράματα (στην πραγματικότητα για κάθε ένα από τα γαλακτώματα που παρασκευάστηκαν) χρησιμοποιήθηκαν στα πλαίσια του προγράμματος Design Expert και επιτελέστηκε στατιστική επεξεργασία αυτών με βάση την ANOVA (Ανάλυση Διασποράς).Εκτιμήθηκε η σχετική σημαντικότητα των παραγόντων υπό μελέτη και η παρουσία πιθανών αλληλεπιδράσεων αυτών για κάθε μία από τις αποκρίσεις.Ακόμα,εξήχθησαν οι μαθηματικές σχέσεις που συνδέουν τους υπό μελέτη παράγοντες με τις μετρούμενες αποκρίσεις.

Ακολουθεί ένα παράδειγμα για τις αποκρίσεις σε χρόνο t=0 .Οι αποκρίσεις που μελετώνται είναι το d(v,0,9) και το span για το χρόνο αυτό .Ως παράδειγμα για την απόκριση d(v,0.9) παρουσιάζονται τα διάφορα στατιστικά κριτήρια και η ερμηνεία αυτών καθώς και η εξαχθείσα

[Type text]

σχέση που συνδέει την απόκριση με τους υπό μελέτη παράγοντες . Παρατίθενται επίσης και τα One factor graph και Interaction Plots που αφορούν και στις δύο αποκρίσεις και παρουσιάζονται οι παρατηρούμενες επιδράσεις των παραγόντων και οι αλληλεπιδράσεις αυτών.

- **ΑΠΟΚΡΙΣΗ** $d(v, 0, 9)$ για χρόνο $t=0$ σε θερμοκρασία δωματίου

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	15.12	5	3.02	11.31	< 0.0001	significant
<i>A-homogenization time</i>	0.57	1	0.57	2.15	0.1600	
<i>B-homogenization speed</i>	3.69	1	3.69	13.78	0.0016	
<i>C-dispersion method</i>	0.73	1	0.73	2.74	0.1154	
<i>D-olive oil producer</i>	10.13	2	5.07	18.94	< 0.0001	
Residual	4.81	18	0.27			
Cor Total	19.94	23				

Ως μηδενική υπόθεση στην προκειμένη περίπτωση ορίζεται ότι ο υπό μελέτη παράγοντας δεν φέρει κάποια επίδραση στην απόκριση σε επίπεδο εμπιστοσύνης 0,05. **Τιμές τις p-value μικρότερες της τιμής 0,05 υποδηλώνουν απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης** και συνεπώς ότι ο υπό μελέτη όρος του μοντέλου είναι στατιστικά σημαντικός στο διάστημα εμπιστοσύνης που έχει επιλεχθεί .Ομοίως ,τιμές τις p-value μικρότερες του 0,05 υποδηλώνουν ότι το μοντέλο που επιλέχθηκε για να περιγράψει τη σχέση ανάμεσα στην απόκριση και τους υπό μελέτη παράγοντες είναι στατιστικά σημαντικό.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση , στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης , B-ταχύτητα ομογενοποίησης , C- μέθοδος διασποράς, D-παραγωγός. Στατιστικά σημαντική επίδραση φαίνεται να παρουσιάζει ο παραγωγός του ελαιόλαδου και η ταχύτητα ομογενοποίησης , με τον παραγωγό του ελαιόλαδου να παρουσιάζει την κύρια επίδραση. Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις και καμμία από τις αλληλεπιδράσεις εφόσον αυτές δε φάνηκαν στατιστικά σημαντικές για τη συγκεκριμένη απόκριση.

Std. Dev.	0.52	R-Squared	0.7586
Mean	4.59	Adj R-Squared	0.6915
C.V. %	11.28	Pred R-Square	0.5708
PRESS	8.56	Adeq Precisor	11.531

[Type text]

Όπου **standard deviation** η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγώνου των υπολοίπων. Πρόκειται για μία εκτίμηση της τυπικής απόκλισης η οποία σχετίζεται με το πείραμα.

Όπου **mean** ο ολικός μέσος όρος των αποκρίσεων.

Όπου **C.V.** είναι ο συντελεστής διακύμανσης που αντιστοιχεί με την τυπική απόκλιση που έχει εκφραστεί ως ποσοστό της μέσης τιμής. Υπολογίζεται με διαίρεση της τυπικής απόκλισης με τη μέση τιμή και πολλαπλασιασμό επί 100.

Όπου **PRESS (Predicted Residual Error Sum of Squares)** , ένα μέτρο του τρόπου με τον οποίο το μοντέλο προσαρμόζεται σε κάθε σημείο του σχεδιασμού. Χαμηλή τιμή του PRESS υποδηλώνει καλή προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα.

Όπου **R-Squared** , ένα μέτρο του ποσού της διακύμανσης γύρω από το μέσο που μπορεί να εξηγηθεί με βάση το μοντέλο.

Όπου **Adjusted R-Squared** , ένα μέτρο του ποσού διακύμανσης γύρω από το μέσο που μπορεί να εξηγηθεί από το μοντέλο, προσαρμοσμένο για τον αριθμό των όρων στο μοντέλο. Το adjusted R-squared μειώνεται όσο ο αριθμός των όρων στο μοντέλο αυξάνεται εφόσον οι επιπρόσθετοι αυτοί όροι δεν προσθέτουν κάποια αξία στο μοντέλο.

Όπου **Predicted R-Squared** ένα μέτρο του ποσού της διακύμανσης νέων δεδομένων που ερμηνεύονται με βάση το μοντέλο. Σχετίζεται με τη δυνατότητα πρόβλεψης του μοντέλου.

Οι τιμές των Predicted R-Squared και των Adjusted R-Squared **θα πρέπει να απέχουν περίπου 0,20** μονάδες το ένα από το άλλο. Αν κάτι τέτοιο δεν ισχύει είναι πιθανή η ύπαρξη κάποιου προβλήματος είτε στα δεδομένα είτε στο μοντέλο. Μπορεί για παράδειγμα να υφίστανται εξωκείμενες παρατηρήσεις ή να απαιτούνται μετατροπές .

Όπου **Adequate Precision** ένας λόγος σήματος προς θόρυβο. Συγκρίνει τις προβλεπόμενες τιμές στα σχεδιαστικά σημεία με το μέσο σφάλμα πρόβλεψης. Λόγοι μεγαλύτεροι του 4 δεικνύουν επαρκή διακριτική ικανότητα του μοντέλου.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση φαίνεται ότι υψηλό ποσοστό της διακύμανσης μπορεί να ερμηνευτεί με βάση το μοντέλο διότι το R-squared πλησιάζει τη μονάδα (0,7586). Με άλλα λόγια 75,86 % της μεταβλητότητας μπορεί να ερμηνευτεί με βάση το μοντέλο. Οι τιμές των R-Squared και Adjusted R-Squared είναι ενδεικτικοί καλής προσαρμογής όταν προεγγίζουν τη μονάδα. Το Adjusted R-Squared απέχει από το Predicted R-Squared περίπου 0,2 , κάτι το οποίο υποδηλώνει καλή προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα. Ακόμη , η Adequate Precision είναι αρκετά υψηλότερη του 4 , κάτι το οποίο δεικνύει ότι το μοντέλο διαθέτει υψηλή διακριτική ικανότητα.

[Type text]

Προτείνεται η χρήση γραμμικού μοντέλου το οποίο αποδεικνύεται στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο 0,05 με p-value <0,0001.

Source	Std. Dev.	R-Squared	Adjusted R-Squared	Predicted R-Squared	PRESS
Linear	0,52	0,7586	0,6915	0,5708	8,56

Term	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	4.59	1	0.11	4.36	4.81	
A-homogeniza	-0.15	1	0.11	-0.38	0.067	1.00
B-homogeniza	0.39	1	0.11	0.17	0.61	1.00
C-dispersion π	-0.17	1	0.11	-0.40	0.047	1.00
D[1]	-0.65	1	0.15	-0.97	-0.34	
D[2]	0.89	1	0.15	0.57	1.20	

Όπου **coefficient estimate** ένας συντελεστής παλινδρόμησης ο οποίος εκφράζει την αναμενόμενη αλλαγή στην απόκριση y για κάθε μοναδιαία αλλαγή στο x όταν όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες παραμένουν σταθεροί.

Όπου **DF** οι βαθμοί ελευθερίας που στην περίπτωση αυτή είναι ίσοι με τη μονάδα.

Όπου **standard error** η τυπική απόκλιση που σχετίζεται με την εκτίμηση του coefficient.

Όπου **95% CI High and Low** το διάστημα εμπιστοσύνης για τον coefficient.

Το μοντέλο πρόβλεψης παρέχεται με μορφή κωδικοποιημένων και πραγματικών όρων. Η σχέση με τους κωδικοποιημένους όρους είναι χρήσιμη για την ταυτοποίηση της σχετικής σημαντικότητας των παραγόντων με σύγκριση των μεταβλητών του κάθε παράγοντα.

Στη συγκεκριμένη περίπτωση η μαθηματική σχέση που εξάγεται υπό μορφή κωδικοποιημένων μεταβλητών είναι η εξής:

[Type text]

$$d(v,0,9)_{t=0} = +4.59 - 0.15 * A + 0.39 * B - 0.17 * C - 0.65 * D[1] + 0.89 * D[2]$$

III.1.2 ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ONE FACTOR GRAPHS

Τα διαγράμματα αυτά δείχνουν τη γραμμική επίδραση που επιφέρει η αλλαγή του επιπέδου ενός μόνο παράγοντα. Κατασκευάζονται με πρόβλεψη των αποκρίσεων για το χαμηλό και το υψηλό επίπεδο ενός παράγοντα. Στην περίπτωση που κάποιος παράγοντας δεν παρουσιάζει σημαντική επίδραση σύμφωνα με ένα one factor graph δε σημαίνει ότι ο παράγοντας αυτός δεν είναι μέρος μίας αλληλεπίδρασης η οποία επιδρά στην υπό μελέτη απόκριση .

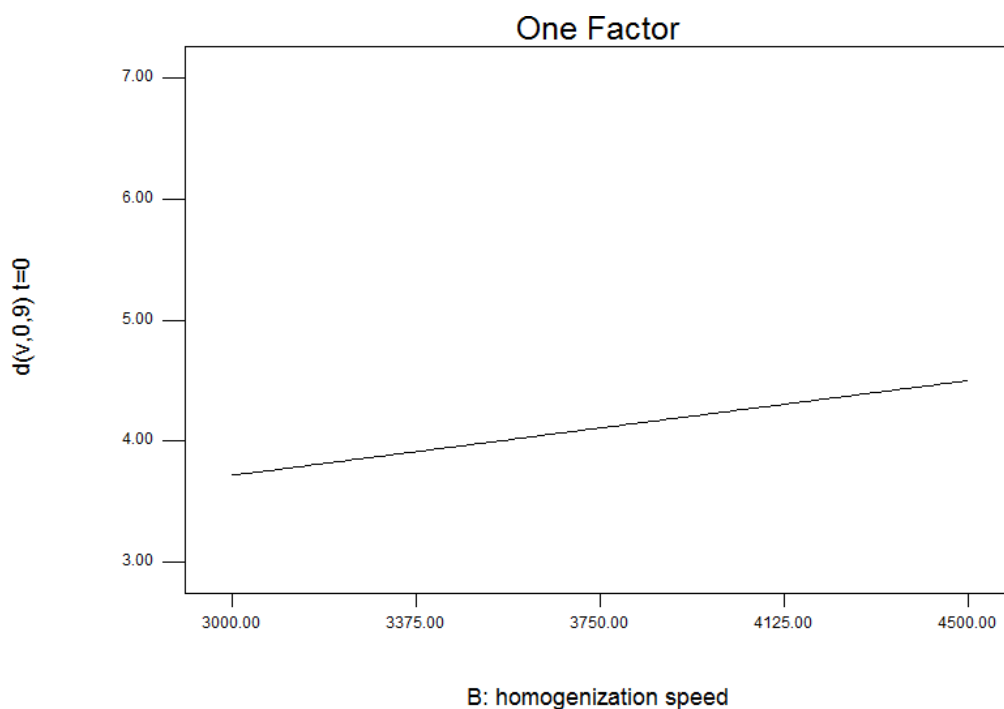
Απόκριση Normal $d(v,0,9)$ για $t=0$ σε θερμοκρασία δωματίου

Όσον αφορά στην απόκριση αυτή με one factor graphs μελετάται η επίδραση των παρακάτω παραγόντων:

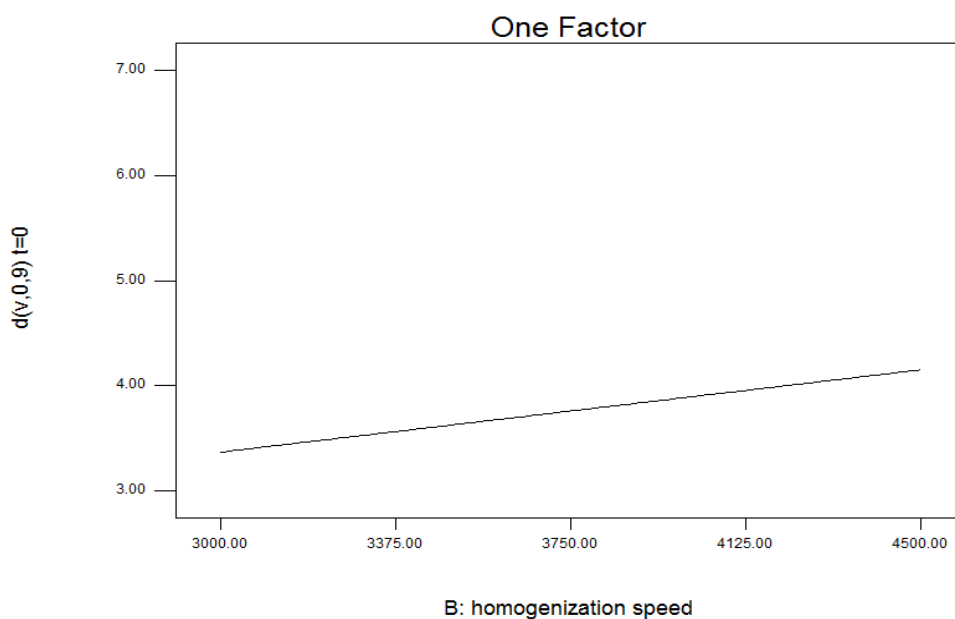
Επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης

Αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης , παρατηρείται μικρή αύξηση της τιμής της απόκρισης (της τάξεως του ενός μm). Αυτό ισχύει και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα και με τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους διασποράς. Οι αποκρίσεις είναι ελαφρώς χαμηλότερες όταν οι χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 2 μέθοδος. Παρακάτω παρατίθενται ενδεικτικά τα one factor graphs που αποδίδουν τη μεταβολή της απόκρισης με την αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης για τη hot-cold 1 και τη hot-cold 2 μέθοδο αντίστοιχα με χρήση του ελαιολάδου της Μυτιλήνης και στις δύο περιπτώσεις.

[Type text]



Διάγραμμα 1 : One factor plot για τον παράγοντα B –ταχύτητα ομογενοποίησης με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου και ελαιόλαδου Μυτιλήνης.



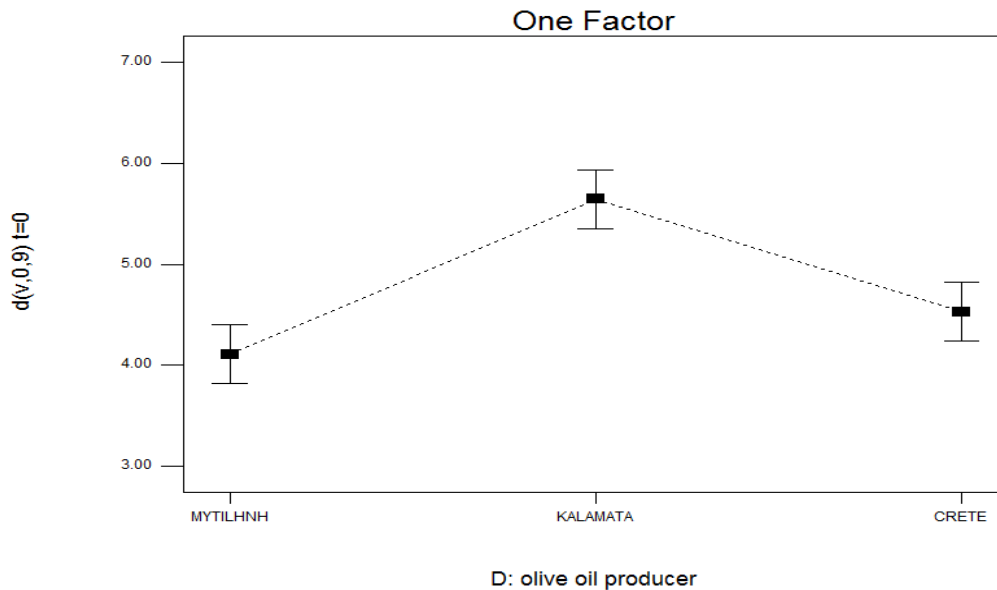
Διάγραμμα 2 : One factor plot για τον παράγοντα B –ταχύτητα ομογενοποίησης με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου και ελαιόλαδου Μυτιλήνης.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Χαμηλότερο φαίνεται το επίπεδο των αποκρίσεων οι οποίες αφορούν στο ελαιόλαδο της Μυτιλήνης και ακολουθούν αυτές που αφορούν στο ελαιόλαδο της Κρήτης και τέλος εκείνες που αφορούν στο ελαιόλαδο της Καλαμάτας. Όμοια σχεδόν φαίνονται τα επίπεδα και για τις δύο

[Type text]

χρησιμοποιούμενες μεθόδους. Οι τιμές των αποκρίσεων δεν παρουσιάζουν μεγάλες διαφοροποιήσεις (είναι της τάξεως του 1,5 μm).



Διάγραμμα 3 : One factor graph για τον παράγοντα D : παραγωγός ελαιόλαδου με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου. Παρόμοια είναι και η εικόνα που προκύπτει με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

Συμπέρασμα :

Στη φάση αυτή με βάση τη συγκεκριμένη απόκριση διαφαίνεται μία τάση αύξησης των τιμών των αποκρίσεων με την αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης. Ακόμη, παρατηρούνται χαμηλότερες αποκρίσεις για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης και ακολουθεί αυτό της Κρήτης και τέλος αυτό της Καλαμάτας. Η hot-cold 2 μέθοδος παρουσιάζει ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων σε σχέση με τη hot-cold 1 μέθοδο.

- **Απόκριση span για t=0**

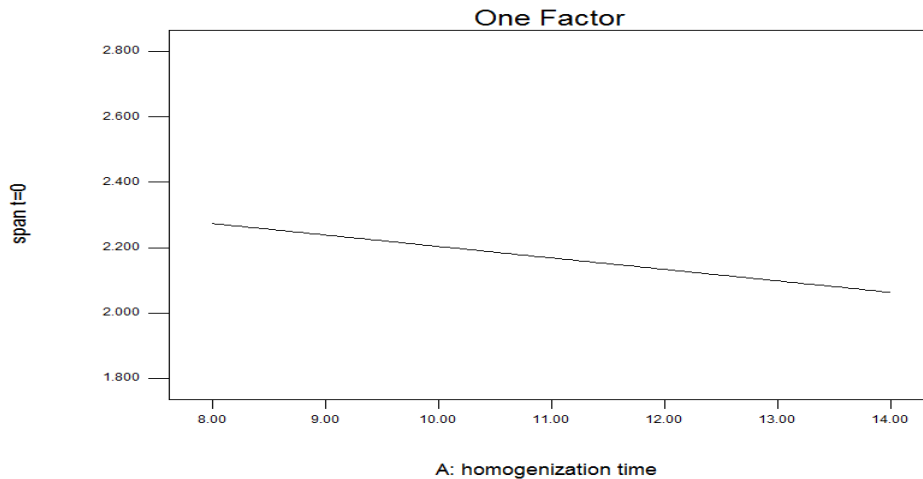
Στατιστικά σημαντική επίδραση φαίνεται να παρουσιάζει ο χρόνος ομογενοποίησης, η ταχύτητα ομογενοποίησης και ο παραγωγός του ελαιόλαδου. Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι παράγοντες A, B, C, D και οι αλληλεπιδράσεις AB και AC.

Επίδραση του χρόνου ομογενοποίησης

Αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης οδηγεί σε ασθενή μείωση των τιμών των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους. Οι τιμές των αποκρίσεων είναι χαμηλότερες για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης και ακολουθούν εκείνες που αφορούν στο ελαιόλαδο της Κρήτης και τέλος εκείνες που αφορούν στο ελαιόλαδο της

[Type text]

Καλαμάτας. Με χρήση της μεθόδου hot-cold 2 παρατηρούνται σχεδόν όμοια (πολύ ασθενώς μειωμένα) επίπεδα αποκρίσεων σε σχέση με τη hot-cold 1 μέθοδο. Ενδεικτικά παρατείνεται το One Factor Graph για το χρόνο ομογενοποίησης που αφορά στη hot-cold 1 μέθοδο και σε χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Κρήτη.

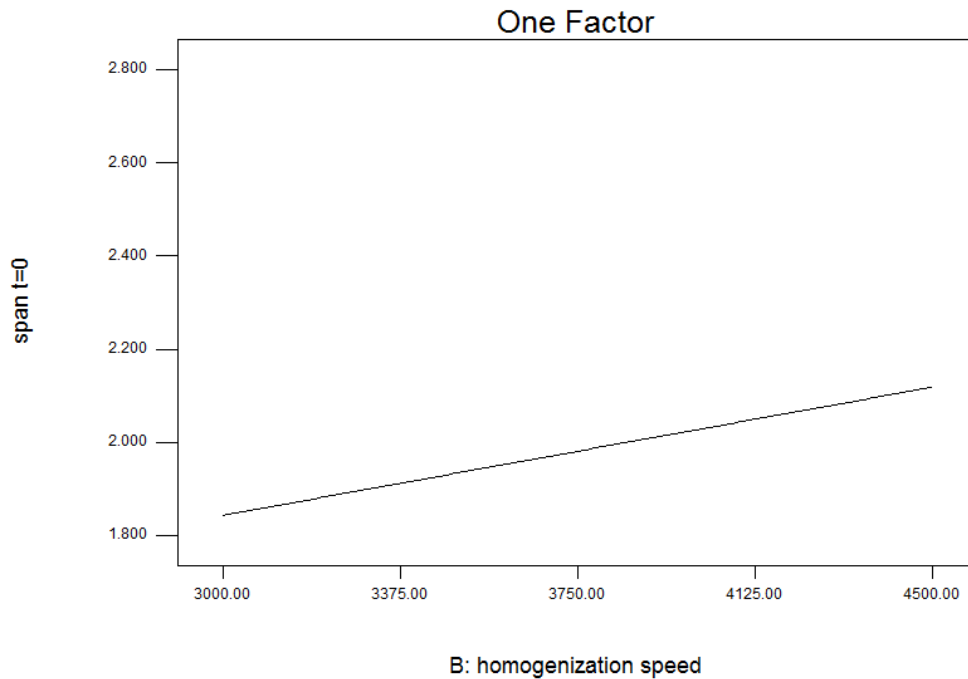


Διάγραμμα 4 : Ενδεικτικά παρατείνεται το One Factor Graph για το χρόνο ομογενοποίησης που αφορά στη hot-cold 1 μέθοδο και σε χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Κρήτη.

Επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης

Αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε πολύ μικρή αύξηση της απόκρισης (περίπου στα 0,2 μm). Το παραπάνω ισχύει και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα και για τις δύο μεθόδους διασποράς. Οι τιμές των αποκρίσεων είναι χαμηλότερες όταν χρησιμοποιείται το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης και ακολουθούν οι τιμές που αφορούν στο ελαιόλαδο της Κρήτης και τέλος αυτές που αφορούν στο ελαιόλαδο της Καλαμάτας. Με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου παρατηρούνται σχεδόν όμοια (πολύ ασθενώς μειωμένα) επίπεδα αποκρίσεων σε σχέση με τη hot-cold 1 μέθοδο. Ενδεικτικά παρατείνεται το One Factor Graph που αφορά στον παράγοντα B : ταχύτητα ομογενοποίησης και αφορά στη μέθοδο hot-cold 1 και χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Καλαμάτα.

[Type text]

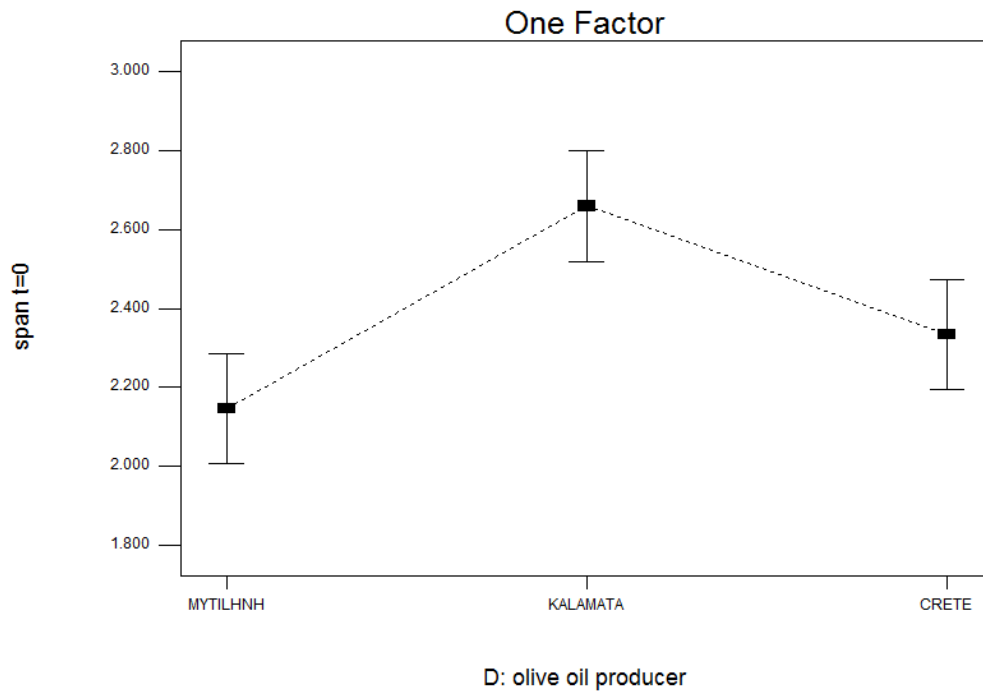


Διάγραμμα 5 : το One Factor Graph που αφορά στον παράγοντα Β : ταχύτητα ομογενοποίησης και αφορά στη μέθοδο hot-cold 1 και χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Καλαμάτα.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Οι αποκρίσεις που αφορούν στο ελαιόλαδο της Μυτιλήνης κυμαίνονται σε χαμηλότερα επίπεδα και ακολουθούν οι αποκρίσεις που αφορούν στο ελαιόλαδο της Κρήτης και τέλος εκείνες που αφορούν στο ελαιόλαδο της Καλαμάτας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφοροποιήσεις αυτές ανάμεσα στα επίπεδα των αποκρίσεων για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα δεν παρουσιάζουν εντονες διαφορές (οι τιμές δε διαφέρουν πάνω από 0,8 μm). Με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου παρατηρούνται σχεδόν όμοια (πολύ ασθενώς μειωμένα) επίπεδα αποκρίσεων σε σχέση με τη hot-cold 1 μέθοδο. Ενδεικτικά παρατίθεται το One Factor Graph που αναφέρεται στον παράγοντα D : παραγωγός του ελαιόλαδου με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

[Type text]



Διάγραμμα 6 : One Factor Graph που αναφέρεται στον παράγοντα D : παραγωγός του ελαιόλαδου με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

Συμπέρασμα:

Στη φάση αυτή διαφαίνεται μία τάση μείωσης των τιμών των αποκρίσεων με την αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης και μια τάση αύξησης των τιμών των αποκρίσεων με την αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης. Ακόμη, παρατηρούνται χαμηλότερες αποκρίσεις για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης και ακολουθεί αυτό της Κρήτης και τέλος αυτό της Καλαμάτας. Η hot-cold 2 μέθοδος παρουσιάζει ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων σε σχέση με τη hot-cold 1 μέθοδο.

[Type text]

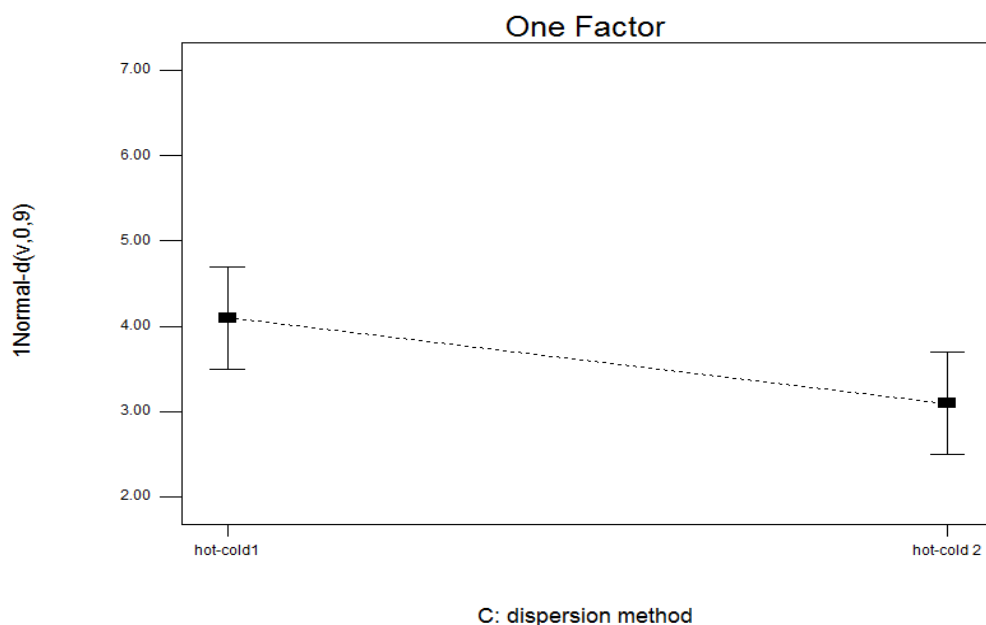
Στη συνέχεια θα γίνει ανάλυση των διαγραμμάτων για κάθε μία από τις υπόλοιπες υπό μελέτη αποκρίσεις. Οι πίνακες ANOVA και τα διάφορα στατιστικά κριτήρια καθώς και οι εξαχθείσες σχέσεις που συνδέουν την απόκριση με τους παράγοντες παρατείνονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.

Απόκριση 1-Normal d(v,0,9) για t=1 μήνας σε θερμοκρασία δωματίου

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης, B-ταχύτητα ομογενοποίησης, C- μέθοδος διασποράς, D-παραγωγός και οι αλληλεπιδράσεις AC, BC και CD, με τη μέθοδο διασποράς C και την αλληλεπίδραση CD να είναι στατιστικά σημαντικές. Εκτός των παραπάνω στατιστικά σημαντικών παραγόντων και αλληλεπιδράσεων θα ερμηνευτεί και η επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου καθώς και η αλληλεπίδραση AC οι οποίες να μην προκύπτει πως είναι οριακά μη στατιστικά σημαντικές, αλλά δε θα μπορούσαν να παραληφθούν εφόσον η επίδραση τους στη μελετώμενη διεργασία δεν μπορεί να θεωρηθεί άνευ σημασίας.

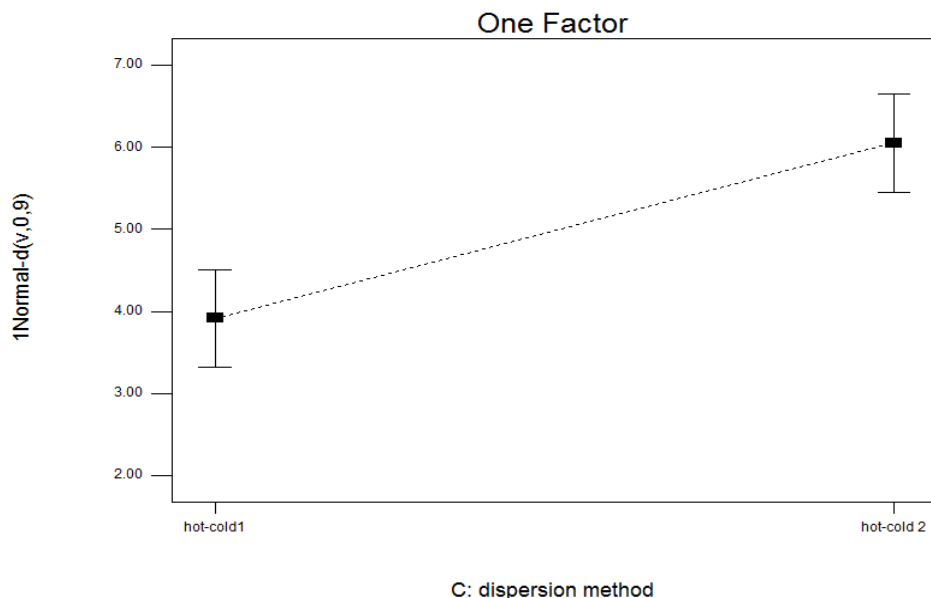
Επίδραση της μεθόδου διασποράς

Με χρήση του ελαιόλαδου της Μυτιλήνης η μέθοδος hot-cold 2 μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερες τιμές αποκρίσεων σε σχέση με τις τιμές που προκύπτουν με χρήση της hot-cold 1, ενώ η hot-cold 1 μέθοδος είναι εκείνη που οδηγεί σε χαμηλότερες αποκρίσεις για το ελαιόλαδο της Κρήτης και αυτό της Καλαμάτας. **Κατά μέσο όρο και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα χαμηλότερες αποκρίσεις προκύπτουν με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου.** Χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων και για τις δύο μεθόδους παρουσιάζονται όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Μυτιλήνης.



Διάγραμμα 7 : One factor graph για τον παράγοντα C : μέθοδος διασποράς με χρήση ελαιόλαδου με προέλευση τη Μυτιλήνη.

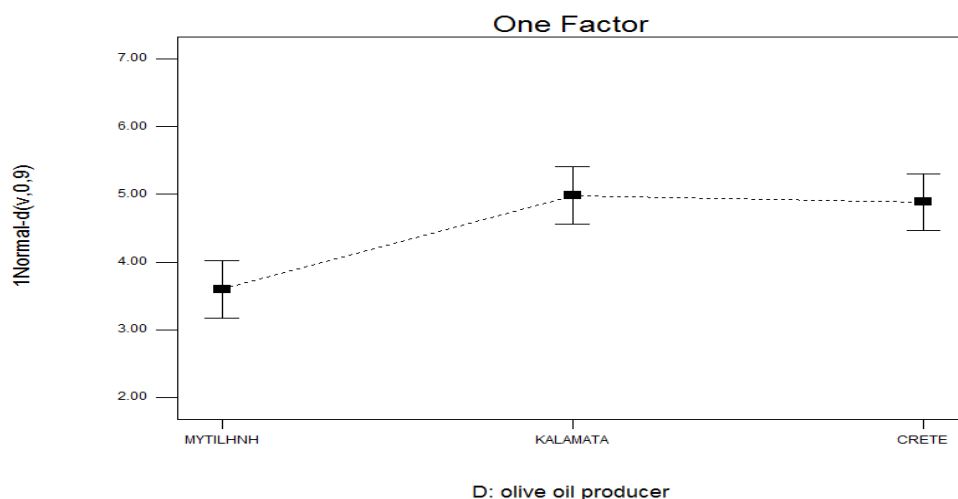
[Type text]



Διάγραμμα 8 :

One factor graph για τον παράγοντα C : μέθοδος διασποράς με χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Καλαμάτα. Παρόμοια συμπεριφορά παρουσιάζεται και με χρήση του ελαιόλαδου της Κρήτης.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου. Παρόμοια επίπεδα αποκρίσεων παρατηρούνται και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα με χρήση της μεθόδου hot-cold 1. Αντίθετα, με χρήση της μεθόδου hot-cold 2 παρουσιάζονται διαφοροποιήσεις στα επίπεδα των αποκρίσεων για κάθε ένα από τα χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα με το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης να οδηγεί στα πιο χαμηλά επίπεδα των αποκρίσεων και να ακολουθούν εκείνο της Κρήτης και τέλος αυτό της Καλαμάτας. Παρακάτω παρουσιάζεται το One factor graph για τον παράγοντα D : παραγωγός ελαιόλαδου που αναφέρεται στο μέσο όρο των αποκρίσεων που προκύπτουν και από τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους hot-cold 1 και hot-cold 2. Χαμηλότερες φαίνονται οι αποκρίσεις για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης.



Διάγραμμα 9 : One factor graph για τον παράγοντα D : παραγωγός ελαιόλαδου και για το μέσο όρο των αποκρίσεων για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους hot-cold 1 και hot-cold 2.

[Type text]

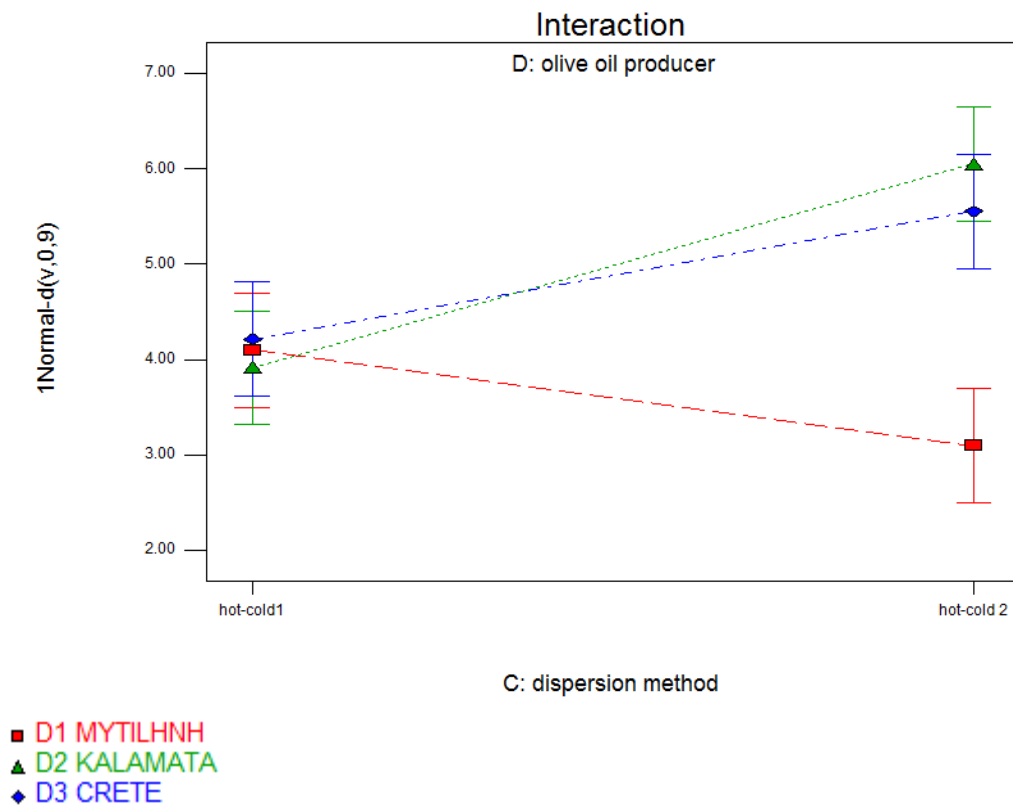
ΕΡΜΗΝΕΙΑ INTERACTION GRAPHS

Αλληλεπίδραση υφίσταται όταν η απόκριση διαφέρει με βάση τις ρυθμίσεις των δύο παραγόντων. Τα διαγράμματα καθιστούν εύκολη την ερμηνεία των αλληλεπιδράσεων δύο παραγόντων. Στην περίπτωση που υπάρχει αλληλεπίδραση θα εμφανίζονται δύο μη παράλληλες γραμμές που υποδεικνύουν ότι η επίδραση του ενός παράγοντα εξαρτάται από το επίπεδο του άλλου παράγοντα.

Αλληλεπίδραση CD μεθόδου διασποράς-παραγωγού χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Με χρήση του ελαιόλαδου της Καλαμάτας ή της Κρήτης χαμηλότερες αποκρίσεις παρουσιάζονται με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου, ενώ με χρήση του ελαιόλαδου της Μυτιλήνης χαμηλότερες αποκρίσεις παρατηρούνται με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου.

Οι χαμηλότερες αποκρίσεις παρουσιάζονται όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης.



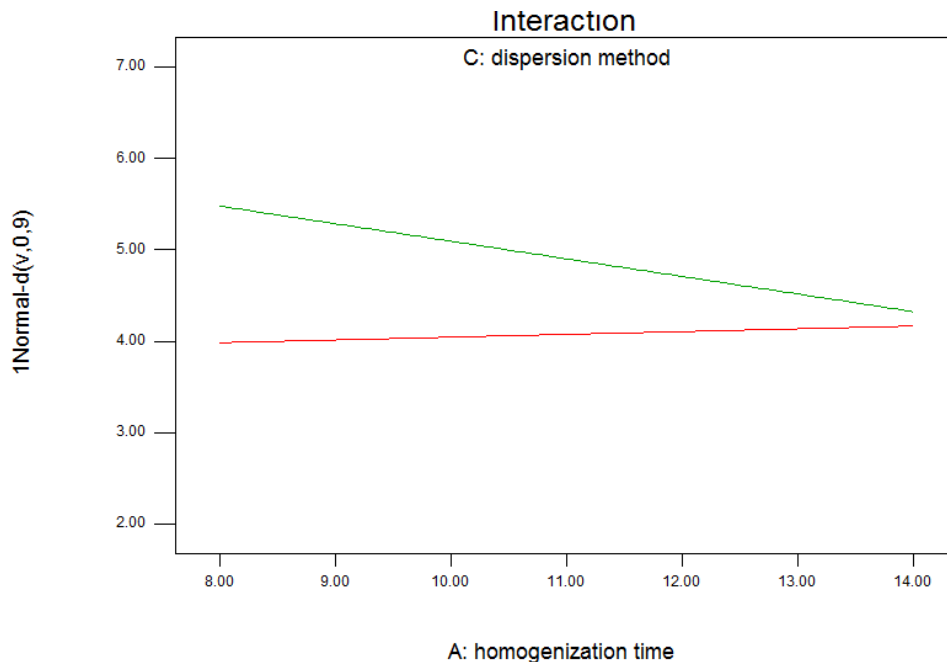
Διάγραμμα 10 : Interaction plot για την αλληλεπίδραση CD –μεθόδου διασποράς και χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου.

Αλληλεπίδραση AC- χρόνου ομογενοποίησης-μεθόδου ομογενοποίησης (οριακά μη στατιστικά σημαντική)

Όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 1, η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης δεν οδηγεί σε κάποια διαφοροποίηση των τιμών της απόκρισης. Αντίθετα, όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 2, η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα. Η hot-cold 2 μέθοδος οδηγεί σε χαμηλότερα

[Type text]

επίπεδα αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Μυτιλήνης και η hot-cold 1 μέθοδος οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης. Παρατείνεται Interaction graph το οποίο αφορά στο μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.



- C1 hot-cold1
- ▲ C2 hot-cold2

Διάγραμμα 11 : Interaction plot για την αλληλεπίδραση AC το οποίο αφορά στο μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Συμπεράσματα:

Στη φάση αυτή παρατηρείται κάποια διαφοροποίηση στα επίπεδα των μελετώμενων παραγόντων ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο διασποράς αλλά και τον παραγωγό του χρησιμοποιούμενου ελαιολάδου. Η μέθοδος hot-cold 1 φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης, ενώ η hot-cold 2 μέθοδος οδηγεί σε χαμηλότερες αποκρίσεις όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης. Ακόμη, η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 2, ενώ δεν παρουσιάζει κάποια επίδραση όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος. Επίσης, οι χαμηλότερες αποκρίσεις παρουσιάζονται όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Μυτιλήνης. Ακόμη, η hot-cold 1 μέθοδος φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων σε σχέση με τη hot-cold 2 μέθοδο.

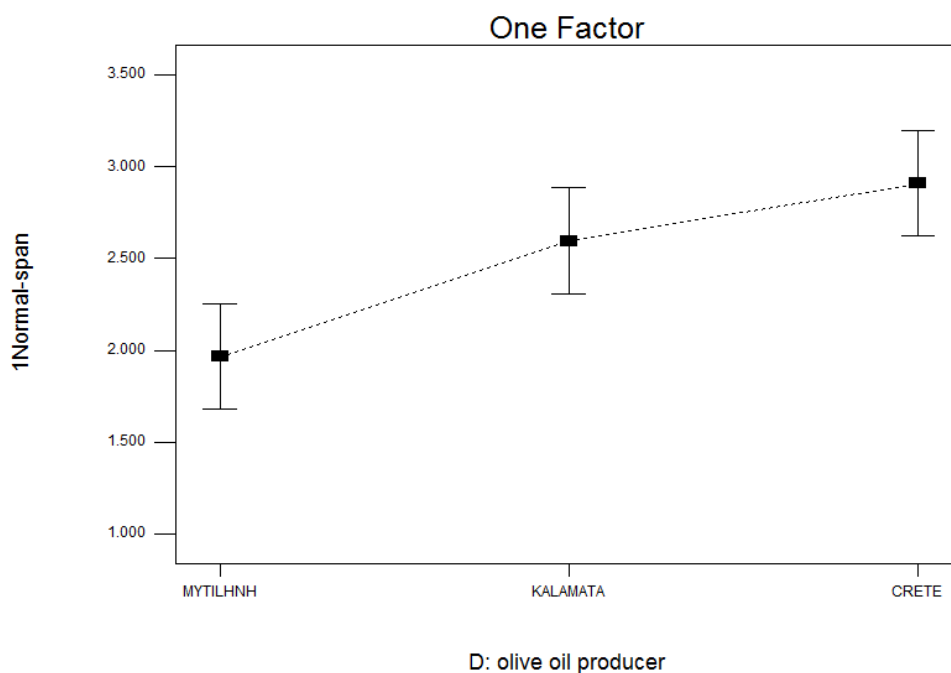
[Type text]

- **Απόκριση span για t=1 μήνας σε θερμοκρασία δωματιου**

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης , B-ταχύτητα ομογενοποίησης ,C- μέθοδος διασποράς ,D-παραγωγός και οι αλληλεπιδράσεις,AC,BD και CD ,με τον παράγοντα D και την αλληλεπιδράση BD να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική επίδραση.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου.

Όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 1 , χαμηλότερες αποκρίσεις παρουσιάζονται όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Καλαμάτας ή της Μυτιλήνης , ενώ τα επίπεδα των αποκρίσεων παρουσιάζουν μικρή αύξηση όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Κρήτης.Όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος , οι τιμές των αποκρίσεων κυμαίνονται σε σαφώς χαμηλότερα επίπεδα όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης σε σχέση με αυτά που αφορούν στο ελαιόλαδο της Καλαμάτας και της Κρήτης. Το ελαιόλαδο με προέλευση τη Μυτιλήνη είναι εκείνο που παρουσιάζει τις χαμηλότερες τιμές των αποκρίσεων με χρήση είτε της hot-cold 1 είτε της hot-cold 2 μεθόδου.



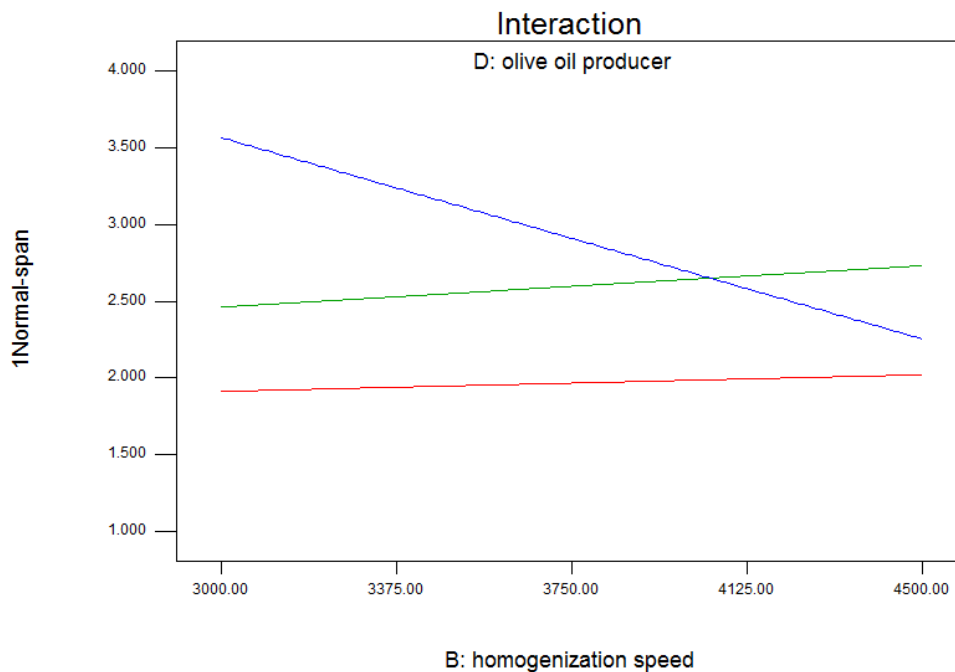
Διάγραμμα 12 : One factor graph για τον παράγοντα D : παραγωγός ελαιόλαδου για το μέσο όρο των αποκρίσεων που αναφέρονται στη hot-cold 1 και τη hot-cold 2 μέθοδο.

[Type text]

Αλληλεπίδραση BD : ταχύτητα ομογενοποίησης-παραγωγός

Αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης δεν οδηγεί σε διαφοροποίηση στα επίπεδα των αποκρίσεων όταν τα χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα είναι εκείνα της Μυτιλήνης ή της Καλαμάτας , ενώ οδηγεί σε μείωση των τιμών των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Κρήτης. Τα χαμηλότερα επίπεδα των αποκρίσεων στο χρησιμοποιούμενο εύρος των ταχυτήτων παρουσιάζονται όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης.

- D1 MYTILHNI
- ▲ D2 KALAMATA
- ◆ D3 CRETE



Διάγραμμα 13 : Interaction plot για την αλληλεπίδραση BD –ταχύτητας ομογενοποίησης παραγωγού ελαιόλαδου.

Συμπεράσματα:

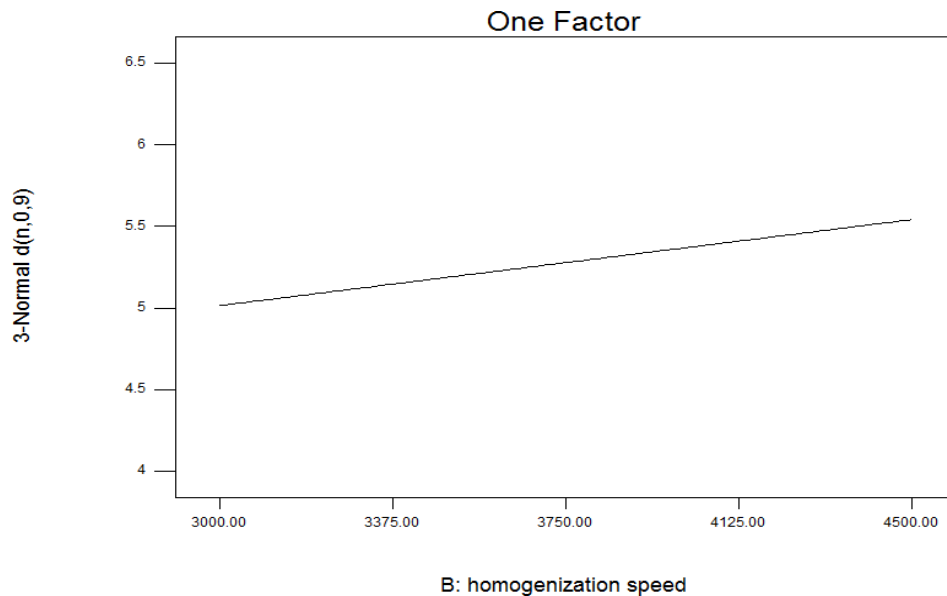
Στη φάση αυτή χαμηλότερες τιμές των επιπέδων των αποκρίσεων παρουσιάζονται όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Μυτιλήνης είτε χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος είτε η hot-cold 2. Ακόμη , τα χαμηλότερα επίπεδα των αποκρίσεων στο χρησιμοποιούμενο εύρος των ταχυτήτων παρουσιάζονται όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης. Η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των τιμών των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο με προέλευση την Κρήτη.

- **Απόκριση $d(n,0.9)$ για 3 μήνες παραμονής σε θερμοκρασία δωματίου**

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης , B-ταχύτητα ομογενοποίησης ,C- μέθοδος διασποράς ,D-παραγωγός και οι αλληλεπιδράσεις BC , BD , CD με τις επιδράσεις B , D και BC , BD και CD να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική επίδραση.

Επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης

Αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση των τιμών της απόκρισης και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα με χρήση της μεθόδου hot-cold 1 , ενώ η αύξηση της ταχύτητας φαίνεται να οδηγεί σε μικρή μείωση της απόκρισης όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Μυτιλήνης ή της Κρήτης και σε μικρή αύξηση όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Καλαμάτας. **Κατά μέσο όρο στα πλαίσια των δύο χρησιμοποιούμενων μεθόδων διασποράς η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε μικρή αύξηση των επιπέδων της απόκρισης.** Αυτό γίνεται φανερό από το One factor graph για την ταχύτητα ομογενοποίησης όταν αφορά στο μέσο όρο των αποκρίσεων και για τις δύο μεθόδους hot-cold 1 και hot-cold 2.

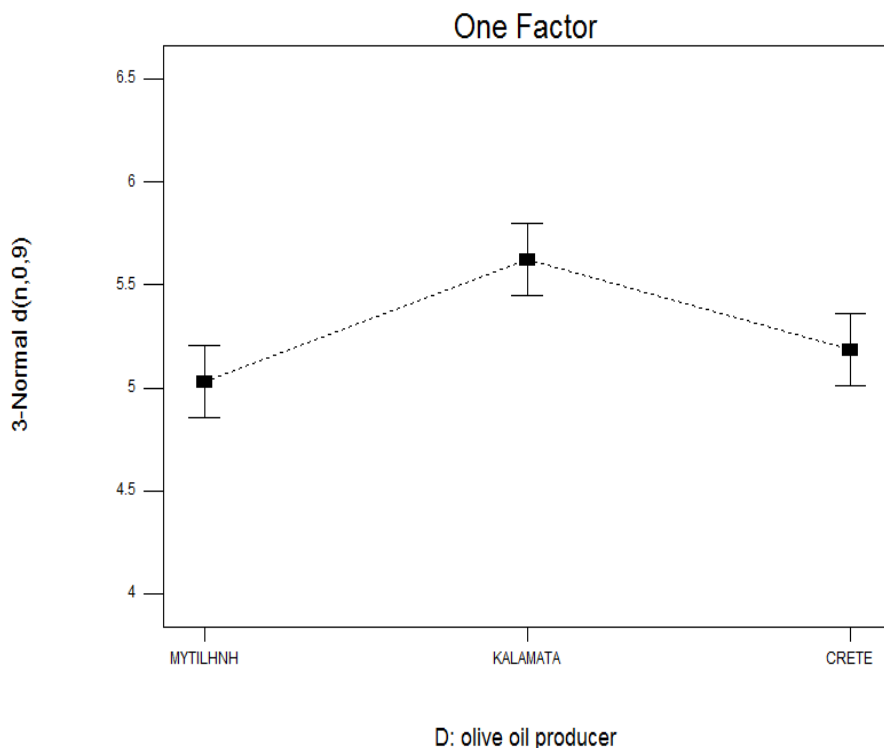


Διάγραμμα 14 :

One factor graph για τον παράγοντα B : ταχύτητα ομογενοποίησης όταν αφορά στο μέσο όρο των αποκρίσεων και για τις δύο μεθόδους hot-cold 1 και hot-cold 2.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου τα επίπεδα των αποκρίσεων για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα. Όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 2 παρατηρούνται χαμηλότερες τιμές των αποκρίσεων για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης και ακολουθούν εκείνες που αφορούν στο ελαιόλαδο της Κρήτης και τέλος σε αυτό της Καλαμάτας.



Διάγραμμα 15:

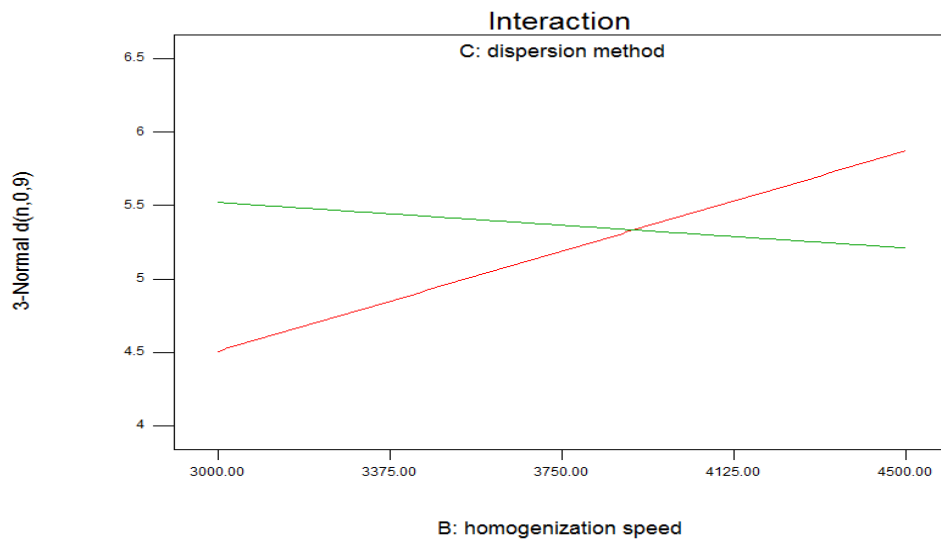
One factor plot για τον παράγοντα D : παραγωγός ελαιόλαδου που αναφέρεται στο μέσο όρο των αποκρίσεων και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους.

Αλληλεπίδραση BC : ταχύτητα ομογενοποίησης –μέθοδος διασπορας

Στα πλαίσια της μεθόδου hot-cold 1 , η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε αύξηση των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα. Όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 2 , η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων για το ελαιόλαδο της Κρήτης και της Καλαμάτας ,ενώ παρατηρείται μια πολύ μικρή αύξηση των αποκρίσεων για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης. **Κατά μέσο όρο και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος και όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος οδηγεί σε μικρή μείωση αυτών.**

[Type text]

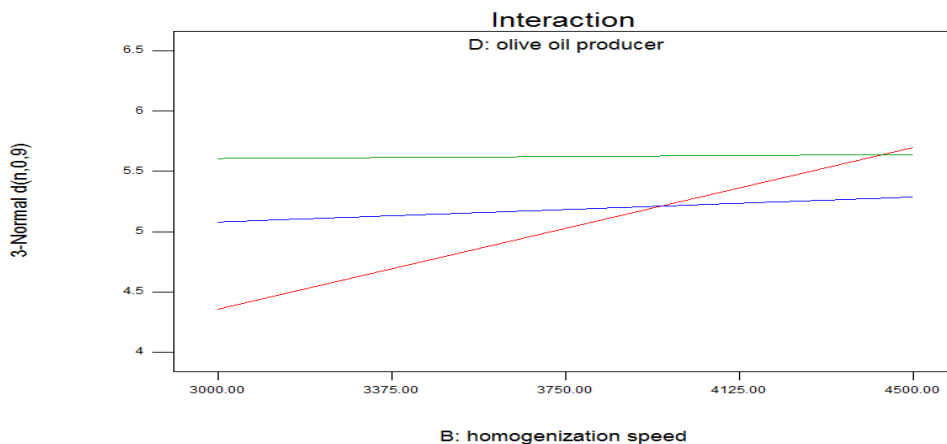
- C1 hot-cold1
- ▲ C2 hot-cold 2



Διάγραμμα 16 : Interaction plot για την αλληλεπίδραση BC ταχύτητας ομογενοποίησης-μεθόδου διασποράς που αφορά στο μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Αλληλεπίδραση BD: ταχύτητα ομογενοποίησης – παραγωγός χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου.

Με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε αύξηση των τιμών της απόκρισης και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα ,ενώ με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε μικρή αύξηση των τιμών της απόκρισης όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Μυτιλήνης και σε μείωση όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Καλαμάτας ή της Κρήτης. **Κατά μέσο όρο και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους , παρατηρείται μικρή επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης στα επίπεδα της απόκρισης , όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης , ενώ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης.**



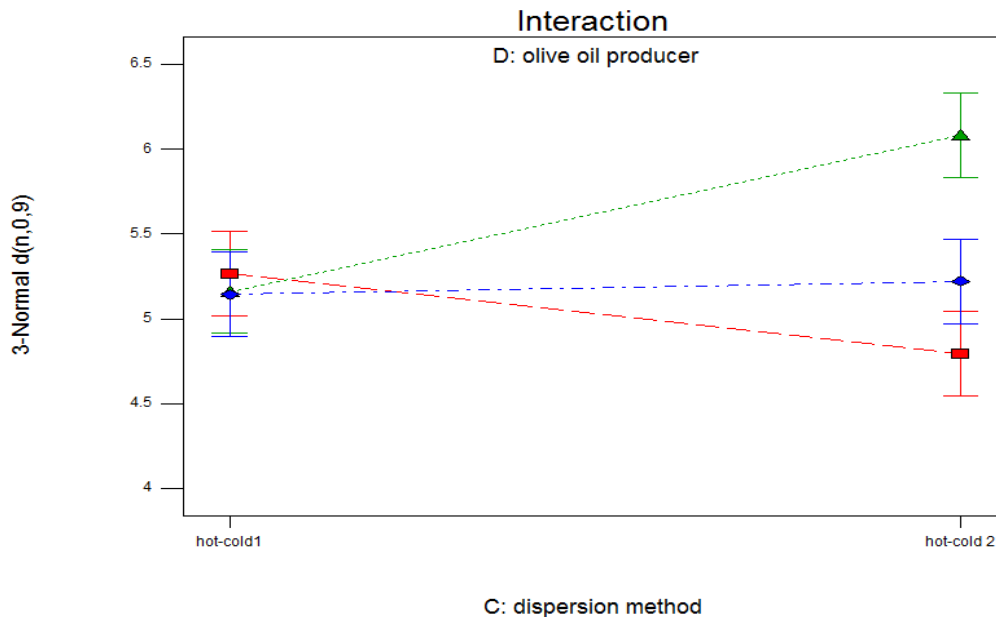
Διάγραμμα 17 :

Interaction plot για την αλληλεπίδραση BD για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους hot-cold 1 και hot-cold 2.

[Type text]

Αλληλεπίδραση CD : μέθοδος διασποράς –παραγωγός χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου. Για το ελαιόλαδο της Καλαμάτας χαμηλότερες τιμές των αποκρίσεων παρατηρούνται όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος. Για το ελαιόλαδο της Κρήτης οι τιμές των αποκρίσεων δε διαφοροποιούνται με τη χρήση της μίας ή της άλλης μεθόδου. Για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης χαμηλότερες τιμές για τις αποκρίσεις παρατηρούνται όταν γίνεται χρήση της hot-cold 2 μεθόδου.

- D1 MYTILHNI
- ▲ D2 KALAMATA
- ◆ D3 CRETE



Διάγραμμα 18 : Interaction plot για την αλληλεπίδραση CD μεθόδου διασποράς-παραγωγού ελαιόλαδου

Συμπεράσματα:

Η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος και όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος οδηγεί σε μικρή μείωση αυτών. Κατά μέσο όρο και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους, παρατηρείται μικρή επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης στα επίπεδα της απόκρισης, όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης, ενώ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης. Ακόμη, η hot-cold 2 μέθοδος φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές των αποκρίσεων για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης ενώ η hot-cold 1 οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Καλαμάτας.

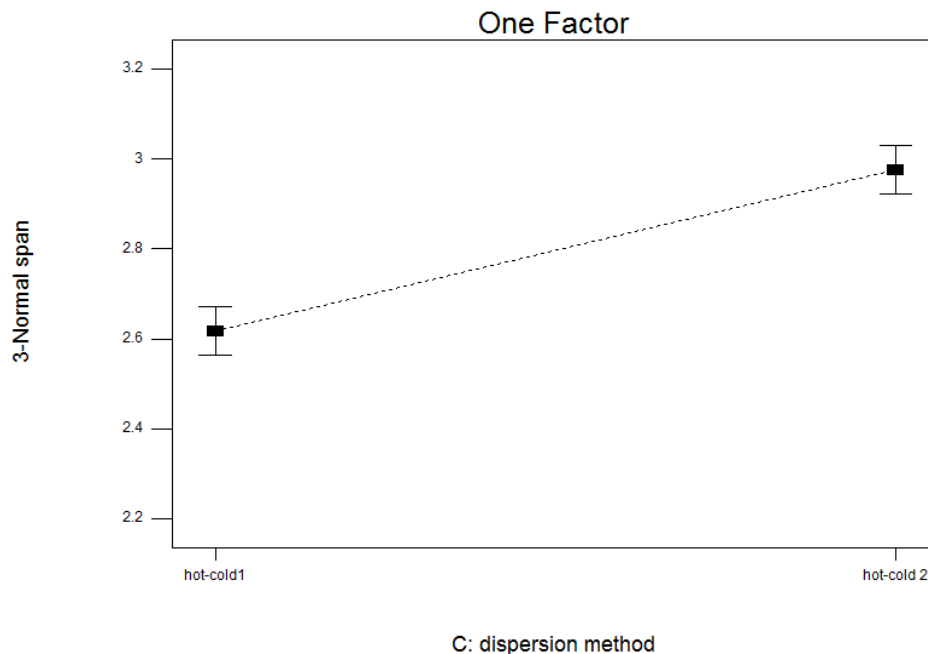
[Type text]

- **Απόκριση span για t =3 μήνες θερμοκρασία δωματίου**

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης , B-ταχύτητα ομογενοποίησης ,C- μέθοδος διασποράς ,D-παραγωγός και οι αλληλεπιδράσεις BC , BD,CD , με την επίδραση C και τις αλληλεπιδράσεις BC , BD και CD να είναι στατιστικά σημαντικές .Θα μελετηθεί επιπλέον και η επίδραση του παραγωγού D , η οποία είναι οριακά μη στατιστικά σημαντική ,αλλά δεν μπορεί να παραβλεφθεί η σημασία της για την μελετώμενη διεργασία.

Επίδραση της μεθόδου διασποράς

Χαμηλότερες παρουσιάζονται οι αποκρίσεις και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα με χρήση της μεθόδου hot-cold 1 σε σχέση με τη hot-cold 2 μέθοδο.Τα επίπεδα των αποκρίσεων για τις δύο διαφορετικές μεθόδους παρουσιάζουν μικρές διαφορές(διαφέρουν λιγότερο από 1 μm).



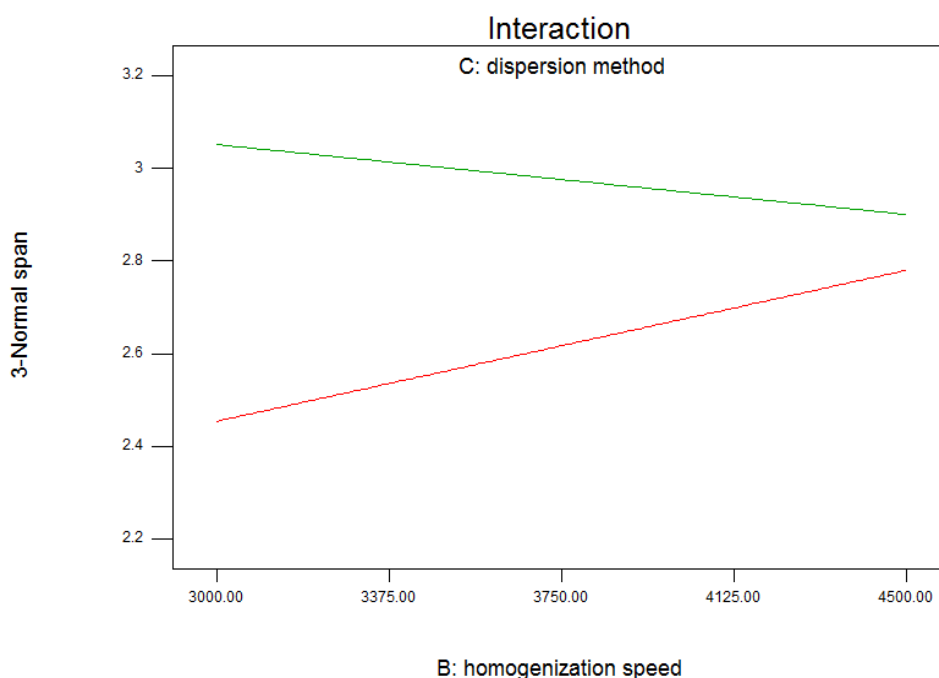
Διάγραμμα 19 : One factor graph για τον παράγοντα C : μέθοδος διασποράς για το μέσο όρο των αποκρίσεων που αντιστοιχούν και στα 3 χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

[Type text]

Αλληλεπίδραση BC : ταχύτητα ομογενοποίησης – μέθοδος διασποράς

Με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου παρατηρείται μικρή αύξηση στις τιμές της απόκρισης όταν αυξάνεται η ταχύτητα ομογενοποίησης ,ενώ με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου παρατηρείται μικρή μείωση των τιμών της απόκρισης .Το παραπάνω ισχύει και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

■ C1 hot-cold1
▲ C2 hot-cold 2



Διάγραμμα 21 : Interaction plot BC ταχύτητας ομογενοποίησης –μεθόδου διασποράς που αφορά στο μέσο όρο των αποκρίσεων που αντιστοιχούν και στα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

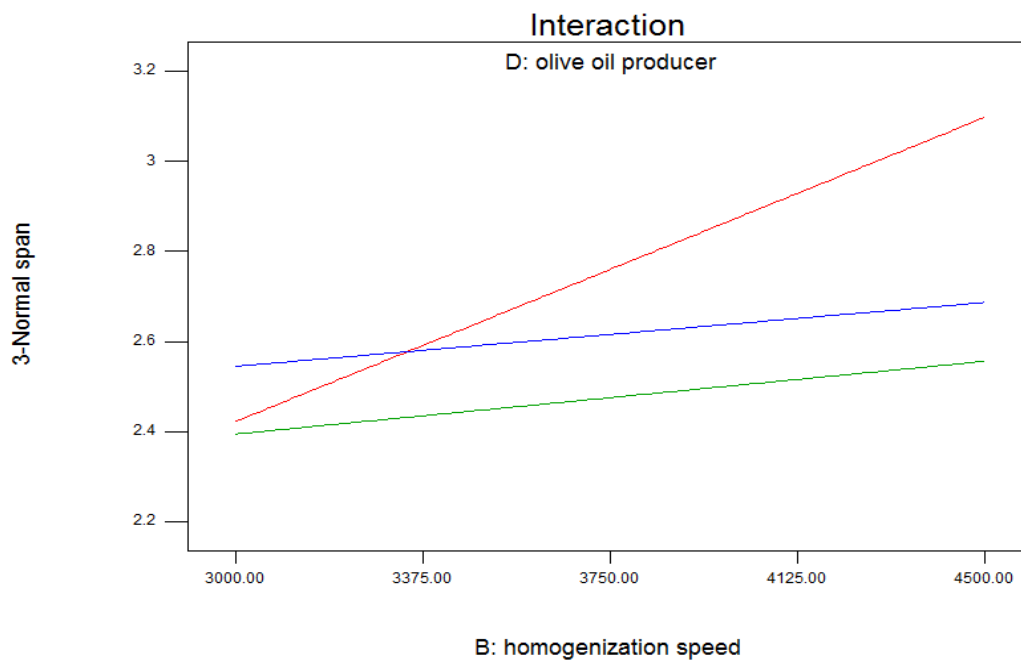
Αλληλεπίδραση BD- ταχύτητα ομογενοποίησης-παραγωγός χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε αύξηση των τιμών της απόκρισης και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα,με την αύξηση να είναι εντονότερη για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης ,ενώ με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε μικρή αύξηση των τιμών της απόκρισης όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι αυτό της Μυτιλήνης και σε μείωση όταν το χρησιμοποιούμενο

[Type text]

ελαιόλαδο είναι αυτό της Καλαμάτας ή της Κρήτης. Κατά μέσο όρο και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους , παρατηρείται μικρή επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης στα επίπεδα της απόκρισης ,όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης(πολύ μικρή μείωση της απόκρισης) , ενώ παρατηρείται μικρή αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης.

■ D1 MYTILHNIH
▲ D2 KALAMATA
◆ D3 CRETE

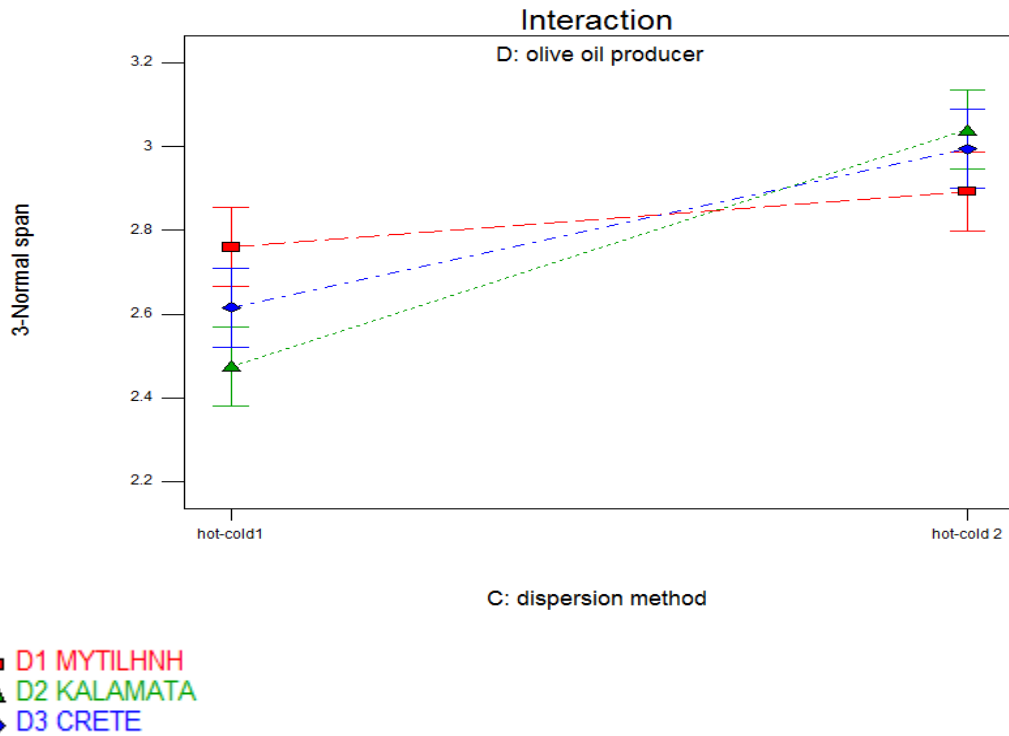


Διάγραμμα 22 : Interaction plot BD :ταχύτητα ομογενοποίησης-παραγωγός χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου για το μέσο όρο των αποκρίσεων που αφορούν και στις δύο μεθόδους διασποράς hot-cold 1 και hot-cold 2.

Αλληλεπίδραση CD :μέθοδος διασποράς-παραγωγός χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Η μέθοδος hot-cold 1 οδηγεί σε χαμηλότερες αποκρίσεις και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα σε σχέση με τη hot-cold 2 μέθοδο.

[Type text]



Διάγραμμα 23 : Interaction plot CD : μεθόδου διασποράς –παραγωγού ελαιολάδου.

Συμπεράσματα:

Η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου σε μικρή αύξηση στις τιμές της απόκρισης, ενώ με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου παρατηρείται μικρή μείωση των τιμών της απόκρισης. Η αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης, ενώ δεν παρουσιάζονται διακυμάνσεις στην απόκριση με χρήση του ελαιόλαδου της Καλαμάτας ή της Κρήτης. Η hot-cold 1 μέθοδος φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές απόκρισης σε σχέση με τη hot-cold 2 μέθοδο.

III.1.3 ΙΕΡΑΡΧΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ

Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω , οι αποκρίσεις **$d(v,0.1)$, $d(v,0.5)$, $d(v,0.9)$** και **span** που αφορούν στην κατανομή μεγέθους των σταγονιδίων και οι οποίες προέκυψαν από τις μετρήσεις σταγόνων των γαλακτωμάτων στο Malvern Mastersizer καταγράφηκαν τόσο σε χρόνο μηδέν(ως χρόνος μηδέν ορίζεται η μία μέρα μετά την παρασκευή του εκάστοτε γαλακτώματος) , όσο και ένα μήνα και τρεις μήνες μετά την παρασκευή εφόσον το γαλάκτωμα έχει παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου. Επίσης καταγράφηκαν οι αποκρίσεις ένα μήνα και τρεις μήνες μετά την παραμονή των γαλακτωμάτων σε κλίβανο σταθεροτήτων σε θερμοκρασία 40°C και 75 RH ,καθώς κι εκείνες μετά από τον 2_ο και τον 4_ο κύκλο ψύξης απόψυξης(κάθε κύκλος περιλαμβάνει παραμονή σε καταψύκτη 16 ώρες και στη συνέχεια 8 σε θερμοκρασία δωματίου).

Παράλληλα με τις μετρήσεις στο Malvern έγινε και οπτική παρατήρηση των δειγμάτων των γαλακτωμάτων και καταγράφηκαν διαφορετικές βαθμίδες ,ανάλογα με το βαθμό των αλλοιώσεων ή την απουσία αλλοίωσης σε αυτά.Η οπτική παρατήρηση θεωρήθηκε χρήσιμη ιδιαίτερα **στην περίπτωση των κύκλων ψύξης απόψυξης** , όπου πολλά δείγματα παρουσίασαν **έντονες αλλοιώσεις** και συνεπώς **αμφισβητήθηκε το κατά πόσον ήταν αξιόπιστες οι τιμές που προέκυψαν από το Malvern Mastersizer και το κατά πόσο θα μπορούσαν αυτές να αποδώσουν τη μεταβολή στην κατάσταση του γαλακτώματος.**

Οι τιμές που προέκυψαν από το Malvern Mastersizer για τα δείγματα στον κλίβανο δεν παρουσίαζαν ιδιαίτερα μεγάλες αριθμητικές διαφορές από δείγμα σε δείγμα **και δεν ήταν πολλές φορές σύμφωνες με την οπτική παρατήρηση** .Για παράδειγμα δείγματα που εμφάνιζαν κάποιες εμφανείς αλλοιώσεις όπως σταγονίδια σε όλη τη μάζα του γαλακτώματος παρουσίαζαν παρόμοιες ή και χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων σε σχέση με άλλα μη αλλοιωμένα γαλακτώματα. **Προτάθηκε επομένως η χρήση ιεραρχημένης κλίμακας με βάση την οπτική παρατήρηση και για τα δείγματα του κλιβάνου .**

Η εικόνα των γαλακτωμάτων μετά από την παραμονή σε θερμοκρασία δωματίου , στον κλίβανο και μετά τους κύκλους ψύξης απόψυξης παρουσίασε αρκετές διαβαθμίσεις. Προτάθηκε η χρήση 5 βαθμίδων με το 1 να δηλώνει το αναλλοίωτο γαλάκτωμα , 2 τις μικρού βαθμού αλλοιώσεις , 3 τις εμφανείς αλλοιώσεις , 4 τις αρκετά εκτεταμένες αλλοιώσεις και 5 τον πλήρη διαχωρισμό.Η βαθμίδα 5 δεν παρατηρήθηκε στα πλαίσια των χρησιμοποιούμενων πειραματικών συνθηκών .

Επιλέχθηκε μία κλίμακα της οποίας η χαμηλότερη τιμή αντιπροσωπεύει το αναλλοίωτο γαλάκτωμα και η υψηλότερη το γαλάκτωμα υπό διαχωρισμό. Αυξημένες τιμές στην κλίμακα αυτή υποδηλώνουν μεγαλύτερη αστάθεια , όπως συμβαίνει και με τις αυξημένες τιμές span ή $d(v,0.9)$.

Στη συνέχεια παρατίθενται οι εικόνες των γαλακτωμάτων που αντιστοιχούν σε κάθε βαθμίδα της ιεραρχημένης κλίμακας.

[Type text]

ΒΑΘΜΙΔΑ 1 –ΑΝΑΛΛΟΙΩΤΟ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑ



ΒΑΘΜΙΔΑ 2 –ΜΙΚΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ



ΒΑΘΜΙΔΑ 3-ΕΜΦΑΝΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ



Η βαθμίδα αυτή ήταν και η εντονότερη εικόνα αλλοιώσεως που παρατηρήθηκε κατά την παραμονή των δειγμάτων στον κλίβανο σταθεροτήτων

[Type text]

ΒΑΘΜΙΔΑ 4 –ΑΡΚΕΤΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ



Η εικόνα αυτή ήταν η εντονότερη μορφή αλλοίωσης που παρατηρήθηκε και η παρατήρηση αυτής έγινε κατά τους κύκλους ψύξης-απόψυξης.

ΒΑΘΜΙΔΑ 5 –ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΣ



Μετά το πέρας των κύκλων ψύξης-απόψυξης, γαλακτώματα που είχαν την εικόνα της βαθμίδας 4, μετά την παραμονή τους για 24 ή 48 ώρες σε ηρεμία οδηγήθηκαν σε διαχωρισμό φάσεων.

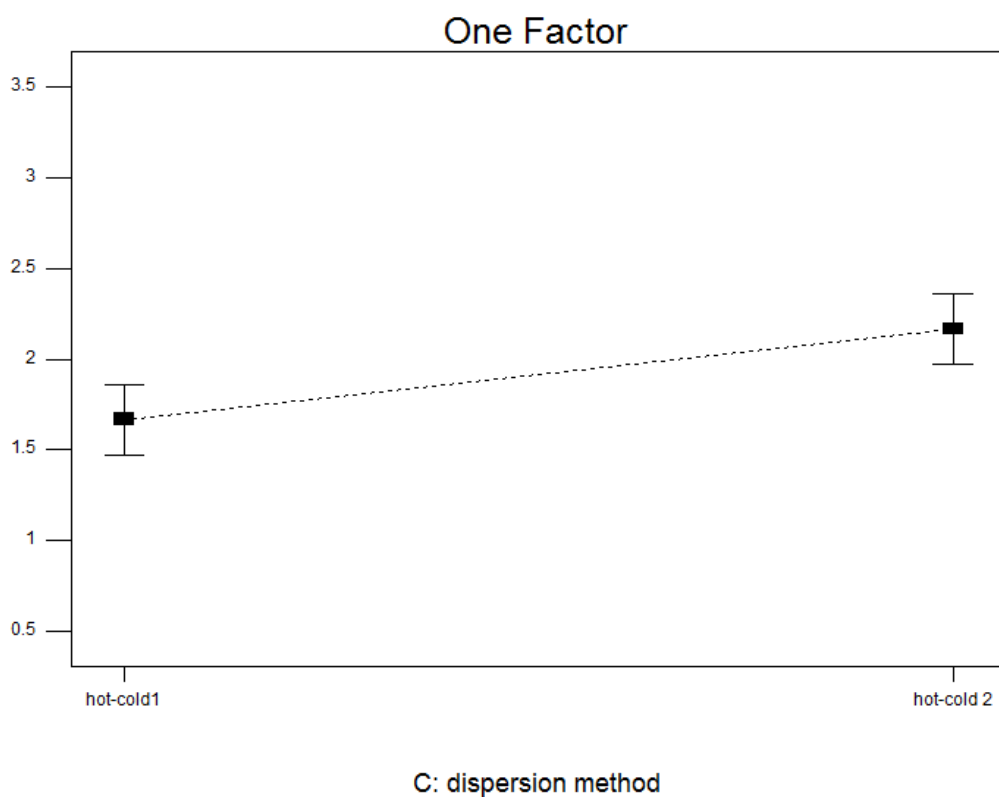
[Type text]

- **Απόκριση βασισμένη στην ιεραρχημένη κλίμακα για t=1 μήνας σε κλίβανο σταθεροτήτων**

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης , B-ταχύτητα ομογενοποίησης ,C- μέθοδος διασποράς ,D-παραγωγός και η αλληλεπίδραση BC, με την επίδραση των παραγόντων C, D και της αλληλεπίδρασης BC να είναι στατιστικά σημαντικές.

Επίδραση της μεθόδου διασποράς

Η hot-cold 1 μέθοδος φαίνεται να οδηγεί σε ασθενώς χαμηλότερες αποκρίσεις και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα σε σχέση με τη hot-cold 2 μέθοδο.

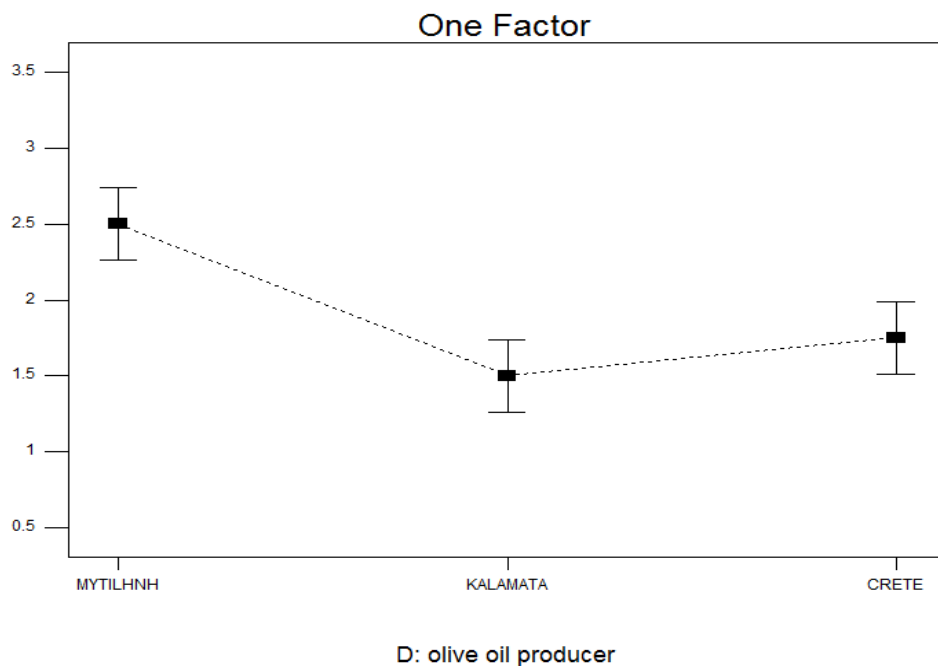


Διάγραμμα 24 : One factor graph για τον παράγοντα C : μέθοδος διασποράς για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Τόσο με τη μέθοδο hot-cold 1 , όσο και με τη μέθοδο hot-cold 2 , χαμηλότερες τιμές της απόκρισης παρουσιάζονται όταν χρησιμοποιείται το ελαιόλαδο της Καλαμάτας και ακολουθεί το ελαιόλαδο της Κρήτης και τέλος αυτό της Μυτιλήνης.Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές των αποκρίσεων για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα δεν παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις(υφίστανται διαφορές της τάξεως μικρότερης του 1 μm).

[Type text]

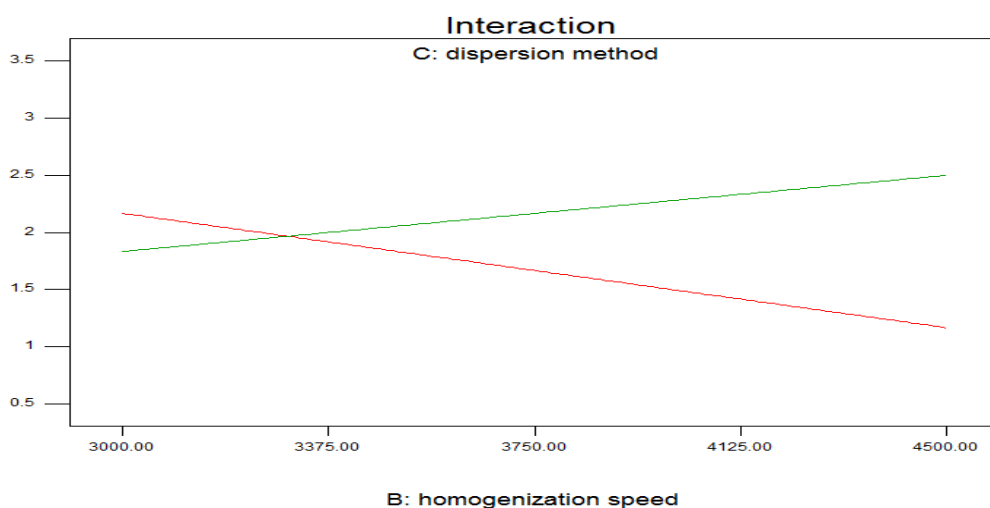


Διάγραμμα 25 : One factor graph για τον παράγοντα D : παραγωγός ελαιόλαδου για το μέσο όρο των αποκρίσεων για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους hot-cold 1 και hot-cold 2.

Αλληλεπίδραση BC : ταχύτητας ομογενοποίησης-μεθόδου διασποράς

Αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε ασθενή μείωση των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος και αύξηση των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος .

■ C1 hot-cold 1
▲ C2 hot-cold 2



Διάγραμμα 26 : Interaction plot BC : ταχύτητα ομογενοποίησης-μέθοδος διασποράς των πολυμερών για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Συμπέρασμα:

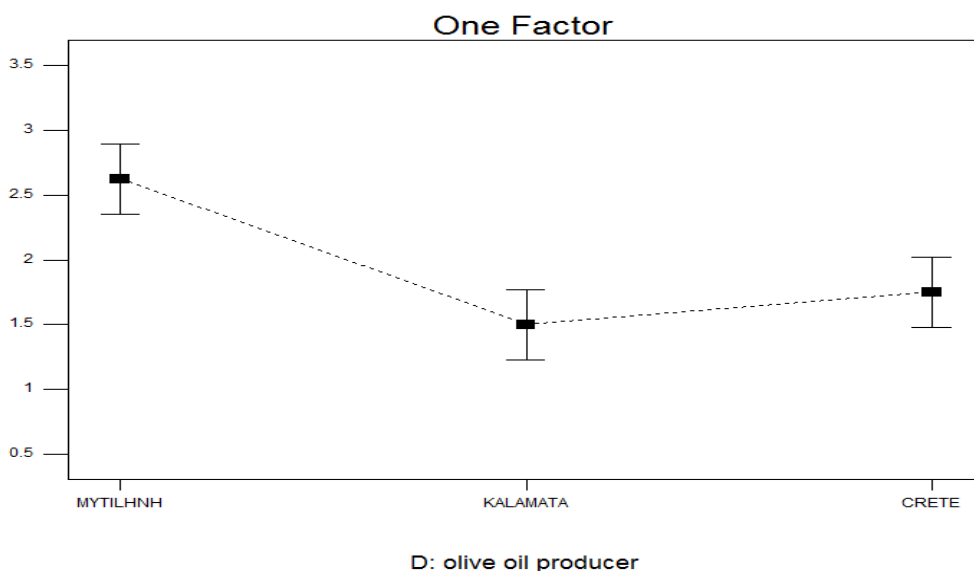
Χαμηλότερες τιμές της απόκρισης με χρήση και των δύο μεθόδων διασποράς παρατηρούνται με χρήση του ελαιολάδου της Καλαμάτας και ακολουθούν εκείνο της Κρήτης και τέλος αυτό της Μυτιλήνης. Η ταχύτητα ομογενοποίησης οδηγεί σε ασθενή μείωση και αύξηση των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 και hot-cold 2 μέθοδος αντίστοιχα.

- **Απόκριση βασισμένη στην ιεραρχημένη κλίμακα για t=3 μήνες σε κλίβανο σταθεροτήτων**

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης, B-ταχύτητα ομογενοποίησης, C- μέθοδος διασποράς, D-παραγωγός και η αλληλεπίδραση BC, με την επίδραση του παράγοντα D και την αλληλεπίδραση BC να είναι στατιστικά σημαντικές.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

Χαμηλότερες τιμές των αποκρίσεων προκύπτουν για το ελαιόλαδο της Καλαμάτας και ακολουθούν οι αποκρίσεις που αφορούν στο ελαιόλαδο της Μυτιλήνης και της Κρήτης. Τα παραπάνω ισχύουν και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους διασποράς και οι αποκρίσεις κυμαίνονται σε σχεδόν ίδια επίπεδα και για τις δύο αυτές μεθόδους.



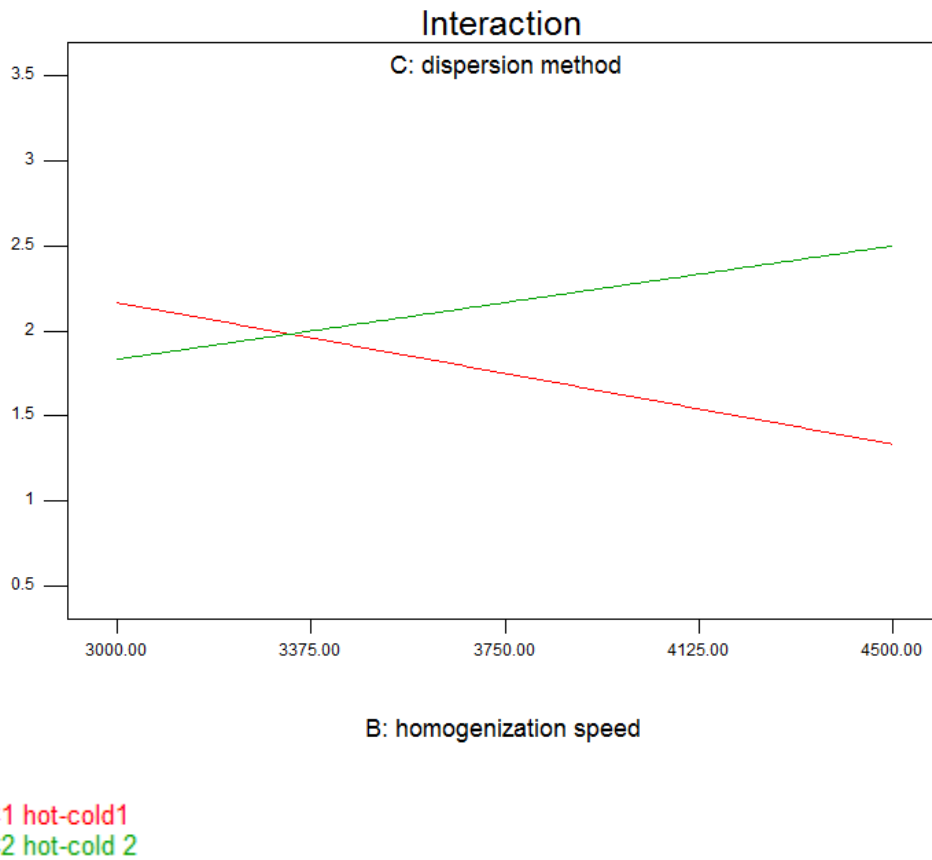
Διάγραμμα 27 : One factor plot για τον παράγοντα D : παραγωγός του ελαιόλαδου για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους hot-cold 1 και hot-cold 2 .

Αλληλεπίδραση BC : ταχύτητα ομογενοποίησης-μέθοδος διασποράς

Αυξανόμενη της ταχύτητας ομογενοποίησης η χρήση της hot-cold 1 μεθόδου οδηγεί σε μία μικρή μείωση των τιμών της απόκρισης, ενώ η χρήση της hot-cold 2 μεθόδου οδηγεί σε μία μικρή αύξηση αυτών.

[Type text]

Γενικότερα διαφαίνεται ότι οι αποκρίσεις κυμαίνονται σε χαμηλότερα επίπεδα όταν χρησιμοποιείται το ελαιόλαδο της Καλαμάτας και ακολουθούν τα επίπεδα που αφορούν στο ελαιόλαδο της Κρήτης και τέλος σε αυτό της Μυτιλήνης.



Διάγραμμα 28 : Interaction plot BC : ταχύτητα ομογενοποίησης-μέθοδος διασποράς των πολυμερών για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Συμπέρασμα:

Ομοίως με τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη μελέτη των αποτελεσμάτων που αφορούν στην παραμονή των δειγμάτων για ένα μήνα στον κλίβανο σταθεροτήτων προκύπτει για την παραμονή αυτών για το διάστημα των τριών μηνών στον κλίβανο ότι χαμηλότερες τιμές της απόκρισης παρατηρούνται με χρήση του ελαιολάδου της Καλαμάτας και ακολουθούν εκείνο της Κρήτης και τέλος αυτό της Μυτιλήνης. Επίσης, η ταχύτητα ομογενοποίησης οδηγεί σε ασθενή μείωση των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 και σε ασθενή μείωση όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος αντίστοιχα.

[Type text]

ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ MALVERN MASTERSIZER

2^{ος} κύκλος ψύξης-απόψυξης

4^{ος} κύκλος ψύξης-απόψυξης

	D(v,0,1)	D(v,0,5)	D(v,0,9)	span	D(v,0,1)	D(v,0,5)	D(v,0,9)	span
1	0,68	3,77	11,15	2,903	1,20	6,51	14,84	2,205
2	0,69	2,56	7,92	2,845	1,57	6,83	14,24	1,856
3	0,54	3,04	9,39	2,910	0,83	5,10	12,52	2,272
4	0,95	3,30	11,94	3,327	1,33	4,86	20,91	4,006
5	0,53	2,33	8,65	3,513	1,30	7,09	20,02	2,639
6	0,97	3,23	9,51	2,652	0,97	9,52	73,02	6,650
7	0,84	3,78	10,11	2,499	1,36	6,71	13,87	1,870
8	0,97	3,01	7,91	2,363	1,71	7,08	13,92	1,72
9	0,74	3,22	9,86	2,983	0,86	4,01	11,19	2,730
10	0,63	2,44	10,11	3,877	0,71	6,34	16,67	2,515
11	0,77	3,69	14,79	4,135	1,44	8,50	25,18	2,793
12	1,03	2,91	8,71	2,640	1,39	6,72	18,30	2,519
13	1,40	6,33	13,24	1,907	1,16	6,35	19,33	3,011
14	0,78	2,94	7,82	2,470	1,11	4,20	14,89	3,261
15	0,88	3,99	12,01	2,811	1,02	3,77	11,64	2,834
16	1,03	3,33	13,98	3,876	0,61	3,93	25,48	6,334
17	1,40	5,72	12,89	2,247	1,13	10,26	45,78	4,628
18	1	2,82	9,25	2,942	0,85	6,16	30,63	4,834
19	0,77	4,06	12,98	3,062	1,25	6,83	14,38	1,955
20	0,75	3,27	9,16	2,676	1,82	9,29	25,31	2,410
21	0,61	3,28	10,66	3,234	1,02	6,20	16,47	2,492
22	1,08	2,96	8,50	2,507	1,16	6,48	13,91	1,986
23	0,83	2,61	8,71	3,009	0,49	6,03	25,35	4,136
24	0,97	3	8,38	2,467	1,09	6,29	20,92	3,146

Στον παραπάνω πίνακα παρατηρούνται οι τιμές των αποκρίσεων οι οποίες προέκυψαν από το Malvern Mastersizer μετά το πέρας του δεύτερου και του τέταρτου κύκλου ψύξης απόψυξης. Οι τιμές που ελήφθησαν, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, είναι αμφίβολο κατά πόσον είναι σε θέση να περιγράψουν τη σχετική σταθερότητα των γαλακτωμάτων. Αυτό συμβαίνει διότι αρκετά δείγματα υπό την καταπόνηση των κύκλων ψύξης απόψυξης έφεραν διάφορες αλλοιώσεις, κάποιες φορές πολύ έντονου βαθμού και στην περίπτωση αυτή οι τιμές των μετρήσεων Malvern **αμφισβητήθηκε το κατά πόσον ήταν αξιόπιστες και το κατά πόσο θα μπορούσαν αυτές να αποδώσουν τη μεταβολή στην κατάσταση του γαλακτώματος.**

Παράλληλα με τις μετρήσεις στο Malvern Mastersizer έλαβε χώρα και οπτική παρατήρηση των δειγμάτων. Παρατηρήθηκαν διάφορες διαβαθμίσεις ως προς το βαθμό των αλλοιώσεων ανάμεσα στα δείγματα.

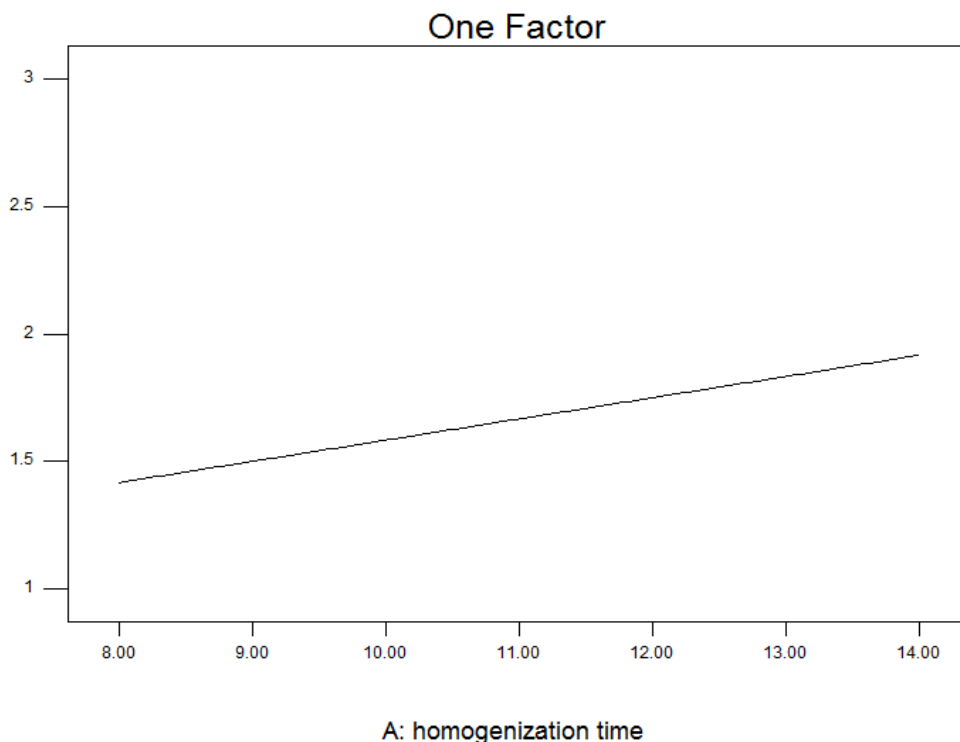
[Type text]

- **Απόκριση βασισμένη στην ιεραρχημένη κλίμακα για τον 2^ο κύκλο ψύξης απόψυξης**

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης , B-ταχύτητα ομογενοποίησης ,C- μέθοδος διασποράς ,D-παραγωγός και οι αλληλεπίδραση BC , με την αλληλεπίδραση BC και CD με τους παράγοντες A , B , C ,D και τις αλληλεπιδράσεις BC και CD να είναι στατιστικά σημαντικές.

Επίδραση του παράγοντα A –χρόνος ομογενοποίησης

Αυξανόμενου του χρόνου ομογενοποίησης παρατηρείται ασθενής αύξηση των τιμών των αποκρίσεων και για τις δύο μεθόδους διασποράς των πολυμερών.Χαμηλότερα επίπεδα αποκρίσεων παρατηρούνται με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου.

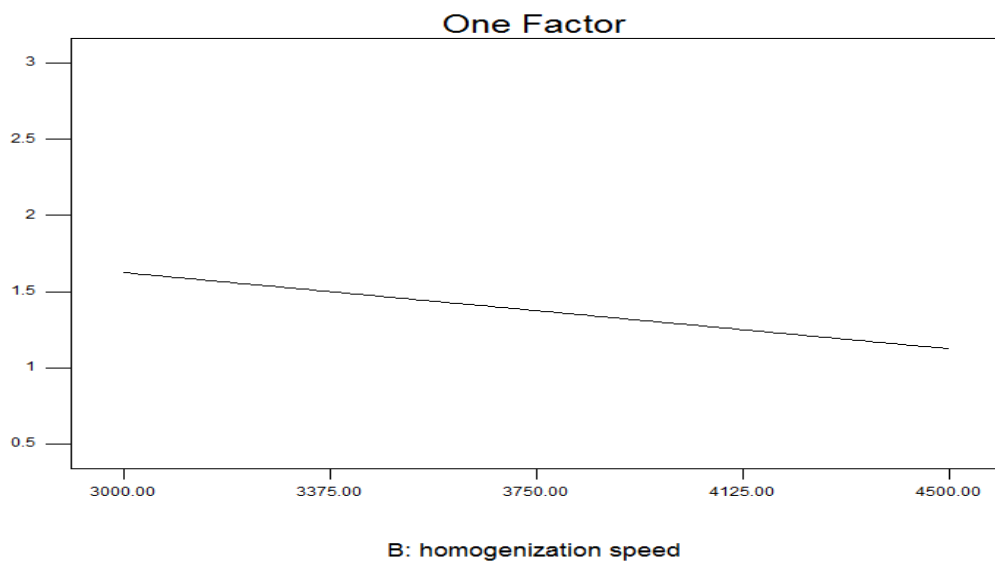


Διάγραμμα 30 : One factor graph για τον παράγοντα A : χρόνος ομογενοποίησης για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τις δύο μεθόδους διασποράς με χρήση ελαιόλαδου Κρήτης.Όμοια είναι η τάση και για τα 3 χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Επίδραση του παράγοντα B : Ταχύτητα ομογενοποίησης

Αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων κυρίως όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η hot-cold 1 και σε αμυδρή μείωση όταν γίνεται χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

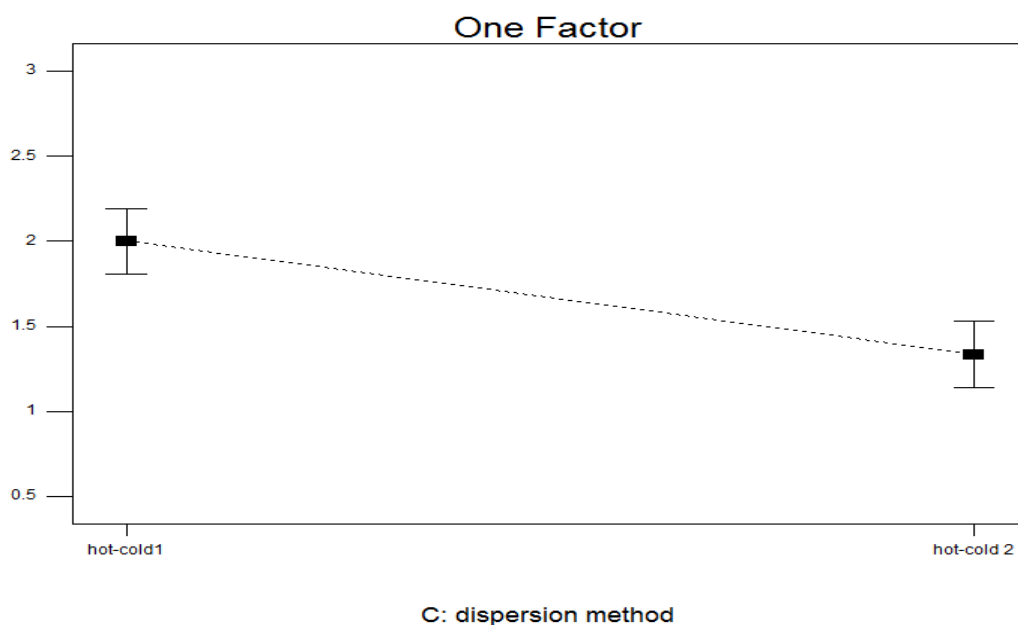
[Type text]



Διάγραμμα 31 : One factor graph για τον παράγοντα Β : ταχύτητα ομογενοποίησης για το ελαιόλαδο της Κρήτης για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τις 2 μεθόδους διασποράς. Όμοια είναι η τάση και για τα 3 χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Επίδραση του παράγοντα C :μέθοδος διασποράς

Ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων παρατηρούνται με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

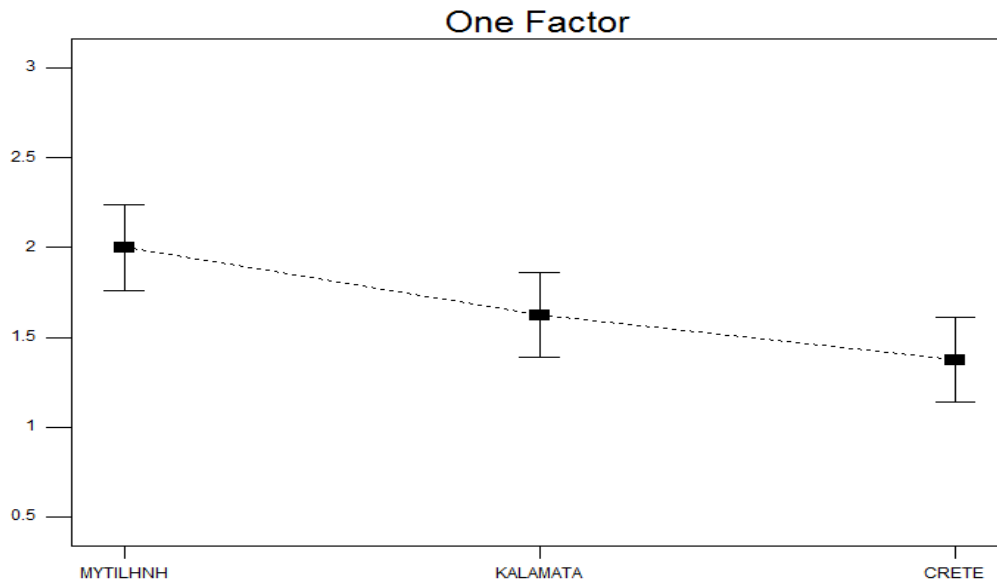


Διάγραμμα 32 :One factor graph για τον παράγοντα C μέθοδος διασποράς για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα 3 χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

Επίδραση του παράγοντα D : παραγωγός χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου

[Type text]

Χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων παρατηρούνται με χρήση του ελαιόλαδου της Κρήτης και της Καλαμάτας και ακολουθούν οι τιμές που αφορούν στο ελαιόλαδο της Μυτιλήνης.



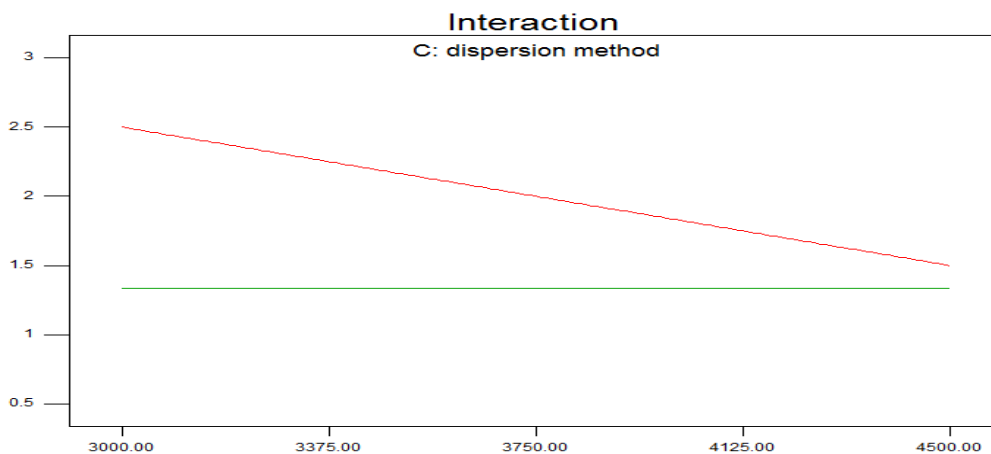
D: olive oil producer

Δδ

Διάγραμμα 33: One factor graph για τον παράγοντα D :παραγωγός του ελαιόλαδου για το μέσο όρο των αποκρίσεων που αφορούν και στις δύο μεθόδους διασποράς.

■ C1 hot-cold1
▲ C2 hot-cold 2

Αλληλεπίδραση BC : ταχύτητα ομογενοποίησης –μέθοδος διασποράς



B: homogenization speed

Διάγραμμα 34 : Interaction graph για την αλληλεπίδραση BC: ταχύτητα ομογενοποίησης –μέθοδος διασποράς για το μέσο όρο των αποκρίσεων και για τα 3 χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα.

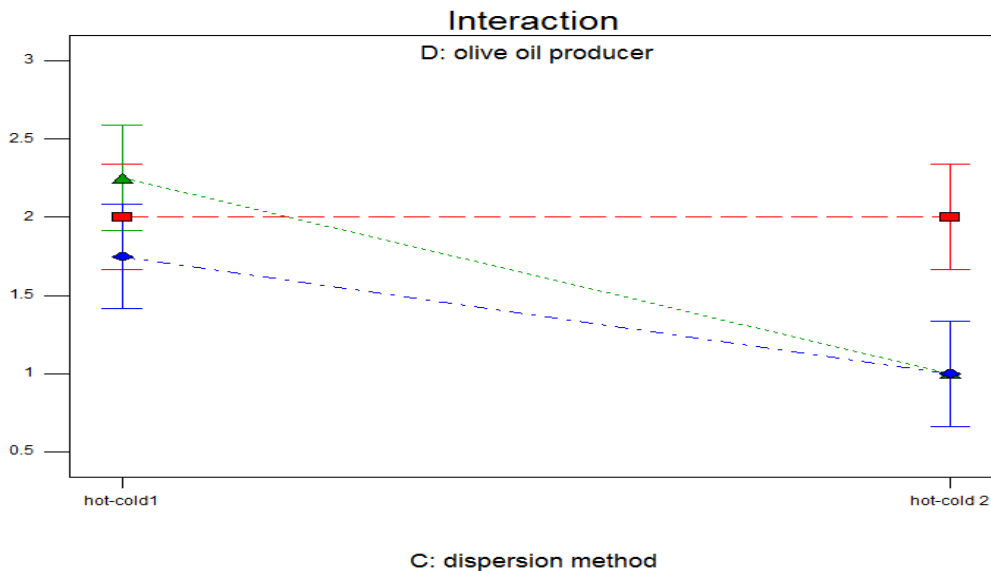
Αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου ,ενώ οι αποκρίσεις κυμαίνονται σε παρόμοια επίπεδα όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος.

[Type text]

Αλληλεπίδραση CD : Μέθοδος διασποράς – παραγωγός ελαιόλαδου

Χαμηλότερες αποκρίσεις παρουσιάζονται για το ελαιόλαδο της Κρήτης και τις Καλαμάτας όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος σε σχέση με τη hot-cold 1. Το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης παρουσιάζει παρόμοια επίπεδα αποκρίσεων και για τις δύο μεθόδους διασποράς hot –cold 1 και hot-cold 2.

- D1 ΜΥΤΙΛΗΝΗ
- ▲ D2 ΚΑΛΑΜΑΤΑ
- ◆ D3 ΚΡΗΤΗ



Διάγραμμα 34 : Interaction plot για την αλληλεπίδραση CD: μεθόδου διασποράς – παραγωγού ελαιόλαδου.

Συμπέρασμα:

Στη φάση αυτή προκύπτει ότι η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης επιφέρει μία πολύ μικρή αύξηση στα επίπεδα των αποκρίσεων. Επιπλέον αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της απόκρισης. Ακόμη, η μέθοδος διασποράς hot-cold 2 φαίνεται να οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα αποκρίσεων. Όσον αφορά στον παραγωγό του ελαιόλαδου χαμηλότερες αποκρίσεις παρατηρούνται με χρήση ελαιόλαδου Κρήτης ή Καλαμάτας σε σχέση με τις αποκρίσεις που αφορούν στο ελαιόλαδο της Μυτιλήνης. Επιπλέον, αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου και δεν επιφέρει κάποια διαφορά στα επίπεδα των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος. Τέλος, χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων παρουσιάζονται για το ελαιόλαδο της Κρήτης και τις Καλαμάτας όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος σε σχέση με τη hot-cold 1, ενώ το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης παρουσιάζει παρόμοια επίπεδα αποκρίσεων και για τις δύο μεθόδους.

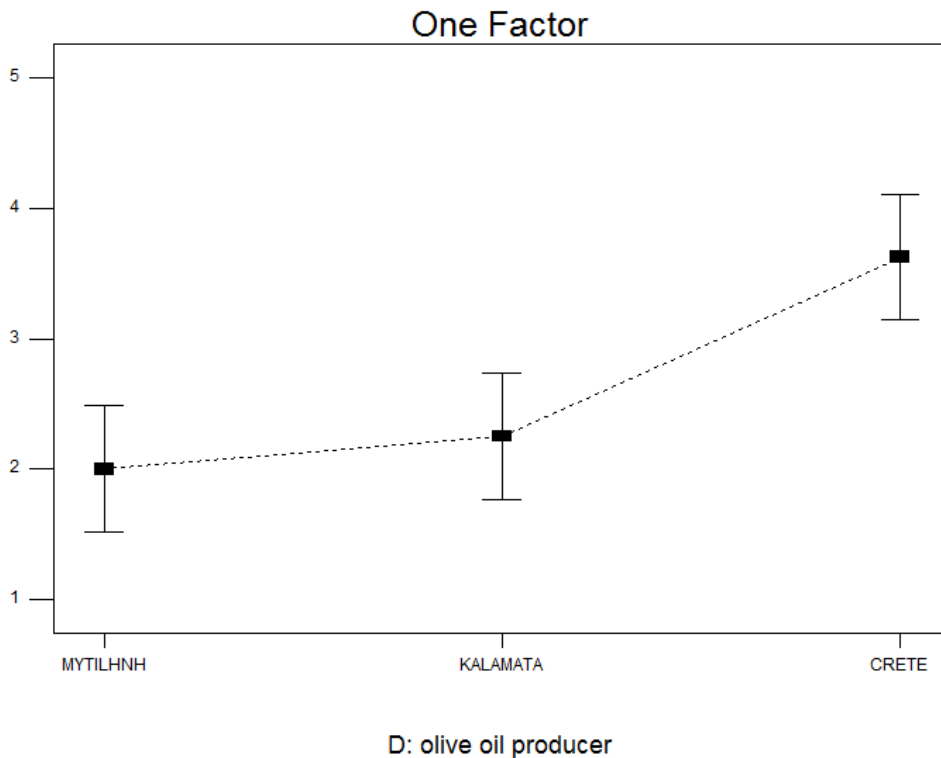
[Type text]

- **Απόκριση βασιζόμενη στην ιεραρχημένη κλίμακα για τον 4ο κύκλο freeze-thaw**

Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν οι κύριες επιδράσεις A-χρόνος ομογενοποίησης, B-ταχύτητα ομογενοποίησης, C- μέθοδος διασποράς, D-παραγωγός και η αλληλεπίδραση AD, με τον παράγοντα D και την αλληλεπίδραση AD να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική επίδραση.

Επίδραση του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου.

Ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων λαμβάνονται με χρήση του ελαιόλαδου με προέλευση τη Μυτιλήνη και ακολουθούν αυτές που αφορούν στο ελαιόλαδο της Καλαμάτας και τέλος της Κρήτης.



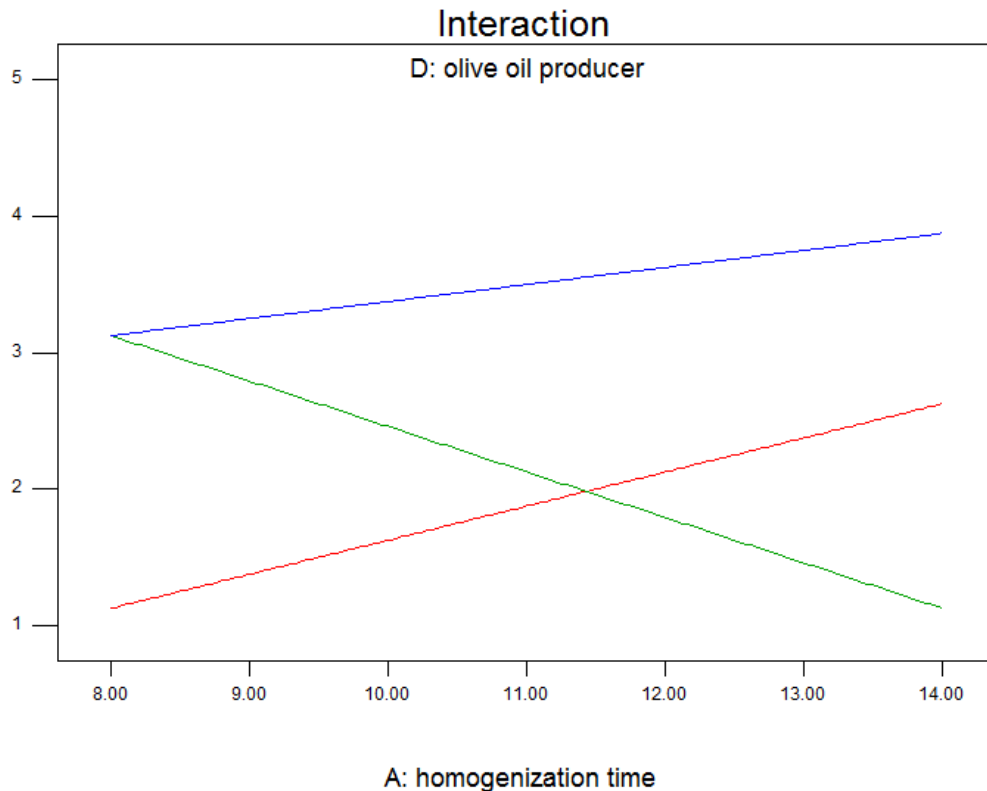
Διάγραμμα 35: One factor plot για την επίδραση του παραγωγού του ελαιόλαδου για το μέσο όρο των αποκρίσεων που αφορούν στη hot-cold 1 και τη hot-cold 2 μέθοδο.

Αλληλεπίδραση AD : χρόνος ομογενοποίησης –παραγωγός ελαιόλαδου

Αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων με χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Καλαμάτα, ενώ οδηγεί σε αύξηση των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται ελαιόλαδο με προέλευση την Μυτιλήνη ή την Κρήτη.

[Type text]

- D1 MYTILHNI
- ▲ D2 KALAMATA
- ◆ D3 CRETE



Διάγραμμα 36 :Interaction plot AD: χρόνος ομογενοποίησης –παραγωγός ελαιόλαδου

Συμπέρασμα:

Στη φάση αυτή προκύπτει. Ότι ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων λαμβάνονται με χρήση του ελαιολάδου με προέλευση τη Μυτιλήνη και ακολουθούν αυτές που αφορούν στο ελαιόλαδο της Καλαμάτας και τέλος της Κρήτης. Ακόμη, αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων με χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Καλαμάτα, ενώ οδηγεί σε αύξηση των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται ελαιόλαδο με προέλευση την Μυτιλήνη ή την Κρήτη.

Για κάθε μία από τις παραπάνω συνθήκες (θερμοκρασία δωματίου-κλίβανος- ψύξη –απόψυξη) επιλέχθηκαν τα κατάλληλα μοντέλα που συνδέουν τους υπό μελέτη παράγοντες με τις μετρούμενες αποκρίσεις και οι μαθηματικές σχέσεις που τα εκφράζουν παρατίθενται παρακάτω

[Type text]

t =0 d(v,0.9)

d(v,0,9) t=0 =+4.59-0.15 * A+0.39 * B-0.17 * C-0.65 * D[1]+0.89* D[2]

t=1 d(v,0.9)

1Normal-d(v,0,9) =+4.49-0.24 * A-0.046 * B+0.41 * C-0.89 * D[1]
+0.49 * D[2]-0.33 * AC-0.24 * BC-0.91 * CD[1]+0.66 * CD[2]

t=3 d(v,0.9)

3-Normal d(n,0,9) =+5.28-0.061 * A+0.26 * B+0.088 * C-0.25 * D[1]+0.34 * D[2]-0.062 *
AC-0.42 * BC+0.41 * BD[1]-0.25 * BD[2]-0.32 * CD[1]+0.37 * CD[2]

t=0 span

span t=0 =+2.30-0.11 * A+0.14 * B-0.083 * C-0.23 * D[1]+0.28 * D[2]

t=1 span

1Normal-span =+2.49-0.042 * A-0.16 * B+0.036 * C-0.52 * D[1]+0.11 * D[2]-0.22 *
AC+0.21 * BD[1]+0.29 * BD[2]-0.30 * CD[1]+0.38 * CD[2]

t=3 span

3-Normal span =+2.80+2.000E-003 * A+0.044 * B+0.18 * C+0.030 * D[1]
-0.039 * D[2]-0.12 * BC+0.17* BD[1]-0.082 * BD[2]-0.11 * CD[1]
+0.10 * CD[2]

Κλίβανος 1 μήνας

1ACCELERATED-IK =+1.92+0.083 * A-0.083 * B+0.25 * C+0.58 * D[1]-0.42 * D[2]
+0.42 * BC

Κλίβανος 3 μήνες

3-ACCELERATED -IK =+1.96+0.12 * A-0.042 * B+0.21 * C+0.67 * D[1]-0.46 * D[2]
+0.38 * BC

FREEZE_THAW Cycle 2 =+1.67+0.25 * A-0.25 * B-0.33 * C+0.33 * D[1]-0.042 * D[2]
+0.25 * BC+0.33 * CD[1]-0.29 * CD[2]

FREEZE_THAW Cycle 4= +2.63+0.042 * A+0.29 * B+0.13 * C-0.63 * D[1]-0.38 * D[2]
+0.71 * AD[1]-1.04 * AD[2]

[Type text]

III.1.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

A.ΚΑΝΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Η μελετώμενη απόκριση $d(v,0.9)$ για την παραμονή των δειγμάτων σε ηρεμία και υπό θερμοκρασία δωματίου για χρόνο $t=0$, $t=1$ μήνας και $t=3$ μήνες οδηγεί στα παρακάτω συμπεράσματα :

- Ταχύτητα ομογενοποίησης

Σε χρόνο $t=0$ από την παρασκευή των γαλακτωμάτων παρατηρείται μικρή αύξηση των αποκρίσεων με την αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης. Μικρή αύξηση των αποκρίσεων με την αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης παρατηρείται και σε χρόνο $t=3$ μήνες.

- Παραγωγός ελαιόλαδου

Σε χρόνο $t=0$ οι χαμηλότερες αποκρίσεις ανάμεσα στα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα παρατηρούνται με χρήση του ελαιόλαδου της Μυτιλήνης. Το παραπάνω συμπέρασμα προκύπτει και σε χρόνο $t=1$ αλλά και σε χρόνο $t=3$. Τα γαλακτώματα συνεπώς που φέρουν ως ελαιώδη φάση το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένη σταθερότητα. Το παραπάνω θα μπορούσε να αποδοθεί στη μεταβλητότητα των ελαιόλαδων που προέρχονται από διαφορετικούς παραγωγούς η οποία μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως στην διαδικασία παραλαβής του ελαιόλαδου, την σύστασή του εφόσον προέχονται από διαφορετικές ποικιλίες ελιάς, τις διαφορές του ιξώδους μεταξύ των ελαιόλαδων.

- Μέθοδος διασποράς

Σε χρόνο $t=1$ προκύπτει ότι ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων παρατηρούνται με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

- Αλληλεπίδραση μεθόδου διασποράς – παραγωγού ελαιόλαδου

Για $t=1$ το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου, ενώ τα ελαιόλαδα της Κρήτης και της Καλαμάτας οδηγούν σε χαμηλότερες αποκρίσεις όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος. Το παραπάνω διαπιστώνεται και σε χρόνο $t=3$.

- Αλληλεπίδραση ταχύτητας ομογενοποίησης – παραγωγού ελαιόλαδου

Για $t=3$ παρατηρείται μικρή επίδραση της ταχύτητας ομογενοποίησης στα επίπεδα της απόκρισης, όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης, ενώ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης.

ΚΑΝΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Η μελετώμενη απόκριση s_{pan} για την παραμονή των δειγμάτων σε ηρεμία και υπό θερμοκρασία δωματίου για χρόνο $t=0$, $t=1$ μήνας και $t=3$ μήνες οδηγεί στα παρακάτω συμπεράσματα :

[Type text]

- Χρόνος ομογενοποίησης

Σε χρόνο $t=0$ από την παρασκευή των γαλακτωμάτων παρατηρείται μείωση των τιμών των αποκρίσεων αυξανόμενου του χρόνου ομογενοποίησης.

- Ταχύτητα ομογενοποίησης

Σε χρόνο $t=0$ από την παρασκευή των γαλακτωμάτων παρατηρείται αύξηση των τιμών των αποκρίσεων αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης.

- Μέθοδος διασποράς

Σε χρόνο $t=3$ προκύπτει ότι ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων παρατηρούνται με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

- Παραγωγός ελαιόλαδου

Σε χρόνο $t=0$ από την παρασκευή των γαλακτωμάτων παρουσιάζονται χαμηλότερες αποκρίσεις όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης και ακολουθούν οι αποκρίσεις που αφορούν στο ελαιόλαδο της Κρήτης και αυτό της Καλαμάτας. Το παραπάνω διαπιστώνεται και σε $t=1$ μήνας από την παρασκευή των γαλακτωμάτων.

- Αλληλεπίδραση μεθόδου διασποράς – παραγωγού ελαιόλαδου

Για $t=3$ η μέθοδος hot-cold 1 οδηγεί σε χαμηλότερες αποκρίσεις και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα σε σχέση με τη hot-cold 2 μέθοδο.

- Αλληλεπίδραση ταχύτητας ομογενοποίησης – παραγωγού ελαιόλαδου

Για $t=1$ αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης δεν οδηγεί σε διαφοροποίηση στα επίπεδα των αποκρίσεων όταν τα χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα είναι εκείνα της Μυτιλήνης ή της Καλαμάτας, ενώ οδηγεί σε μείωση των τιμών των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Κρήτης. Για $t=3$ αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης παρατηρείται μικρή μείωση της απόκρισης, όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης, ενώ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης.

- Αλληλεπίδραση ταχύτητας ομογενοποίησης-μεθόδου διασποράς

Για $t=3$ αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου και μείωση αυτών με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου.

B.ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Η μελετώμενη απόκριση που βασίζεται στην εφαρμογή ιεραρχημένης κλίμακας οδηγεί στα παρακάτω συμπεράσματα για τα δείγματα που παρέμειναν στον κλίβανο για $t=1$ μήνα και $t=3$ μήνες:

[Type text]

- Μέθοδος διασπορας

Για $t=1$ η μέθοδος hot-cold 1 οδηγεί σε χαμηλότερες αποκρίσεις και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα σε σχέση με τη hot-cold 2 μέθοδο.

- Παραγωγός ελαιόλαδου

Για $t=1$ χαμηλότερες αποκρίσεις παρατηρούνται με χρήση του ελαιόλαδου της Καλαμάτας και της Κρήτης και ακολουθούν οι τιμές για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης. Το παραπάνω ισχύει και για $t=3$.

- Αλληλεπίδραση ταχύτητας ομογενοποίησης-μεθόδου διασποράς

Για $t=1$ αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου και μείωση αυτών με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου. Το παραπάνω παρατηρείται και σε χρόνο $t=3$.

ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Η μελετώμενη απόκριση που βασίζεται στην εφαρμογή ιεραρχημένης κλίμακας οδηγεί στα παρακάτω συμπεράσματα για τα δείγματα μετά το 2^ο και τον 4^ο κύκλο ψύξης-απόψυξης:

- Χρόνος ομογενοποίησης

Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης παρατηρείται ότι αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης οδηγεί σε πολύ μικρή αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων.

- Ταχύτητα ομογενοποίησης

Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης παρατηρείται ότι η αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης παρατηρείται μικρή μείωση των επιπέδων των αποκρίσεων.

- Μέθοδος διασποράς

Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης παρατηρείται ότι η μέθοδος hot-cold 2 οδηγεί σε ασθενώς χαμηλότερες αποκρίσεις και για τα τρία χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα σε σχέση με τη hot-cold 1 μέθοδο.

- Παραγωγός ελαιόλαδου

Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης παρατηρούνται χαμηλότερες αποκρίσεις με χρήση του ελαιόλαδου της Καλαμάτας και της Κρήτης και ακολουθούν οι τιμές για το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης. Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 4^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης παρατηρούνται χαμηλότερες αποκρίσεις με χρήση του ελαιόλαδου της Μυτιλήνης και ακολουθούν τα επίπεδα των αποκρίσεων που αφορούν στο ελαιόλαδο της Καλαμάτας και της Κρήτης.

- Αλληλεπίδραση ταχύτητας ομογενοποίησης-μεθόδου διασποράς

[Type text]

Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης παρατηρείται αυξανόμενη της ταχύτητας ομογενοποίησης μείωση των επιπέδων της απόκρισης με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου , ενώ τα επίπεδα παραμένουν σταθερά με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου.

- Αλληλεπίδραση μεθόδου διασποράς –παραγωγού ελαιόλαδου

Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης παρατηρείται ότι το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης παρουσιάζει παρόμοιες τιμές αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 1 ή της hot-cold 2 μεθόδου ,ενώ τα ελαιόλαδα της Κρήτης και της Καλαμάτας οδηγούν σε χαμηλότερες αποκρίσεις όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος.

- Αλληλεπίδραση χρόνου ομογενοποίησης-παραγωγού ελαιόλαδου

Αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης οδηγεί σε μείωση των αποκρίσεων με χρήση ελαιόλαδου με προέλευση την Καλαμάτα , ενώ οδηγεί σε αύξηση των αποκρίσεων όταν χρησιμοποιείται ελαιόλαδο με προέλευση την Μυτιλήνη ή την Κρήτη.

III.1.5 ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Διαπιστώνεται ότι η συνταγή παρασκευής γαλακτωμάτων που χρησιμοποιήθηκε είναι μία σχετικά ανθεκτική συνταγή όσον αφορά στο εύρος του χρόνου ομογενοποίησης που μπορεί να εφαρμοστεί , αλλά και όσον αφορά στο εύρος της ταχύτητας ομογενοποίησης ,της μεθόδου διασποράς και του παραγωγού του χρησιμοποιούμενου ελαιόλαδου. Οι τιμές του Malvern Mastersizer για το $d(v,0.9)$ κυμαίνονταν από 3,5-6 μm υπό παραμονή των γαλακτωμάτων σε κανονικές συνθήκες από t=0 έως t=3 μήνες. Ακόμη ,δεν παρατηρήθηκε πλήρης διαχωρισμός των γαλακτωμάτων σε κανένα στάδιο των χρησιμοποιούμενων καταπονήσεων.
- Ο παραγωγός του ελαιόλαδου που αποτελεί τη διεσπαρμένη φάση του γαλακτώματος φαίνεται να είναι ένας παράγοντας με σημαντική επίδραση στη σταθερότητα αυτού. Παρατηρούνται χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο με προέλευση τη Μυτιλήνη.Το παραπάνω προκύπτει τόσο από τις αποκρίσεις $d(v,0.9)$ και span για τις κανονικές συνθήκες ,όσο και σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 4^{ου} κύκλου ψύξης –απόψυξης.
Το παραπάνω θα μπορούσε να αποδωθεί στη μεταβλητότητα των ελαιόλαδων που προέρχονται από διαφορετικούς παραγωγούς η οποία μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως στην διαδικασία παραλαβής του ελαιόλαδου, την σύστασή του εφόσον προέχονται από διαφορετικές ποικιλίες ελιάς ,τις διαφορές του ιξώδους μεταξύ των ελαιόλαδων. Όσο υψηλότερο είναι το ιξώδες του ελαίου τόσο πιο δυσχερής είναι η διασπορά αυτού.[39]
- Όσον αφορά στη μέθοδο διασποράς των πολυμερών , η hot-cold 1 μέθοδος φαίνεται να οδηγεί στο σχηματισμό γαλακτωμάτων τα οποία παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές

αποκρίσεων υπό τις κανονικές συνθήκες σε σχέση με τα γαλακτώματα που παρασκευάστηκαν με τη hot-cold 2 μέθοδο. Τα τελευταία όμως φαίνεται να παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων σε σχέση με αυτά της hot-cold 1 υπό επιταχυνόμενες συνθήκες, όπως είναι η παραμονή σε κλίβανο και οι κύκλοι ψύξης-απόψυξης που πραγματοποιήθηκαν.

- Η αυξημένη ταχύτητα ομογενοποίησης φαίνεται να οδηγεί σε ασθενώς υψηλότερες τιμές αποκρίσεων υπό κανονικές συνθήκες σύμφωνα με τις αποκρίσεις $d(v,0.9)$ και span. Υπό τις επιταχυνόμενες όμως συνθήκες των κύκλων ψύξης-απόψυξης προκύπτει ότι η αύξηση του χρόνου ομογενοποίησης οδηγεί σε πιο σταθερά γαλακτώματα. Αυτό συμφωνεί με βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία **συνηγορούν στο γεγονός ότι η ταχύτητα ομογενοποίησης παρουσιάζει σημαντική επίδραση στο μέγεθος των σωματιδίων**, με τις υψηλότερες τιμές του ρυθμού ομογενοποίησης να οδηγούν στην παραγωγή μικρότερων σωματιδίων. Η ταχύτητα του ομογενοποιητή στην παραπάνω μελέτη φάνηκε να παρουσιάζει ισχυρή επίδραση στο μέγεθος των σταγονιδίων, με την αύξηση της οποίας **το μέγεθος των σταγονιδίων παρουσίαζε μείωση**. Η θραύση των σωματιδίων αποδίδεται σε ταραχώδεις δυνάμεις αδράνειας (turbulent inertial stresses), ενώ όταν το ιξώδες του ελαίου είναι υψηλότερο λαμβάνει χώρα μηχανισμός θραύσης ο οποίος οφείλεται σε δυνάμεις ιξώδους (viscous stresses). [38],[39]

- Ο χρόνος ομογενοποίησης στις περισσότερες περιπτώσεις δε φαίνεται να επιφέρει κάποια σημαντική επίδραση. Αυτό συμφωνεί με βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν ότι το μέγεθος των διεσπαρμένων σωματιδίων ελαίου δεν παρουσίαζε σημαντική διαφοροποίηση σε συνάρτηση με το χρόνο ανάδευσης και συμφωνούν με τον ισχυρισμό ότι **χρόνος ανάμειξης ίσος με 10 min επαρκεί για τη δημιουργία ενός σταθερού γαλακτώματος**. Στην πραγματικότητα οι υποκατεστημένες μεθόξυ και υδροξυπρόπυλ ομάδες του HPMC προσροφώνται ισχυρά στην επιφάνεια των σταγονιδίων του ελαίου και το HPMC δρα μειώνοντας την διεπιφανειακή τάση ανάμεσα στο υδατικό διάλυμα και το έλαιο. Αυτή η ισχυρή προσρόφηση οδηγεί στη δημιουργία σταθερών γαλακτωμάτων του τύπου λάδι σε νερό.

Πολυ πιθανόν ο χρόνος να μην επιφέρει κάποια επίδραση υπό τις χρησιμοποιούμενες τιμές ταχυτήτων ομογενοποίησης, οι οποίες κυμαίνονται στα 5500 με 7000 rpm. Αυτό συμφωνεί με βιβλιογραφικά δεδομένα στα οποία **η ταχύτητα ομογενοποίησης παρουσίαζε σημαντική επίδραση στο μέγεθος των σωματιδίων**, με τις υψηλότερες τιμές του ρυθμού ομογενοποίησης να οδηγούν στην παραγωγή μικρότερων σωματιδίων. Επιπλέον, σε υψηλές ταχύτητες ομογενοποίησης, ο χρόνος φάνηκε να μην παρουσιάζει σημαντική επίδραση στο μέγεθος των σωματιδίων. Επιπλέον, στις χαμηλότερες ταχύτητες (6800 και 8500 rpm) η ομογενοποίηση για χρονικό διάστημα άνω των 10 min δεν επέφερε μείωση στο μέγεθος των σωματιδίων. [41],[42]

- Αλληλεπίδραση μεθόδου διασποράς –παραγωγού ελαιόλαδου
Υπό κανονικές συνθήκες παρατηρείται για την απόκριση $d(v,0.9)$ για $t=1$ το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου, ενώ τα ελαιόλαδα της Κρήτης και της Καλαμάτας οδηγούν σε χαμηλότερες αποκρίσεις όταν

χρησιμοποιείται η hot-cold 1 μέθοδος. Το παραπάνω διαπιστώνεται και σε χρόνο $t=3$. Σύμφωνα με την απόκριση span στις ίδιες συνθήκες ασθενώς χαμηλότερες τιμές αποκρίσεων παρατηρούνται με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

Αντίθετα, σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης – απόψυξης παρατηρείται ότι το ελαιόλαδο της Μυτιλήνης παρουσιάζει παρόμοιες τιμές αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 1 ή της hot-cold 2 μεθόδου, ενώ τα ελαιόλαδα της Κρήτης και της Καλαμάτας οδηγούν σε χαμηλότερες αποκρίσεις όταν χρησιμοποιείται η hot-cold 2 μέθοδος.

- Αλληλεπίδραση ταχύτητας ομογενοποίησης-μεθόδου διασποράς

Από τα δεδομένα των μετρήσεων μετά την παραμονή των δειγμάτων σε κλίβανο προκύπτει ότι αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου και μείωση αυτών με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου. Σύμφωνα με δεδομένα που λαμβάνονται μετά το πέρας του 2^{ου} κύκλου ψύξης – απόψυξης παρατηρείται αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης μείωση των επιπέδων της απόκρισης με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου, ενώ τα επίπεδα παραμένουν σταθερά με χρήση της hot-cold 2 μεθόδου.

Συνεπώς αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης φαίνεται να σταθεροποιεί τα γαλακτώματα που έχουν παρασκευαστεί με χρήση της hot-cold 1 μεθόδου.

- Αλληλεπίδραση ταχύτητας ομογενοποίησης – παραγωγού ελαιόλαδου

Σύμφωνα με την ερμηνεία δεδομένων που αφορούν στις κανονικές συνθήκες, αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης δεν οδηγεί σε διαφοροποίηση στα επίπεδα των αποκρίσεων όταν τα χρησιμοποιούμενα ελαιόλαδα είναι εκείνα της Μυτιλήνης ή της Καλαμάτας, ενώ οδηγεί σε μείωση των τιμών των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Κρήτης. Ακόμη, αυξανόμενης της ταχύτητας ομογενοποίησης παρατηρείται μικρή μείωση της απόκρισης, όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Καλαμάτας ή της Κρήτης, ενώ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων των αποκρίσεων όταν το χρησιμοποιούμενο ελαιόλαδο είναι εκείνο της Μυτιλήνης. **Συνεπώς αύξηση της ταχύτητας ομογενοποίησης φαίνεται να σταθεροποιεί τα γαλακτώματα που φέρουν ελαιόλαδο με προέλευση την Κρήτη και να αποσταθεροποιεί τα γαλακτώματα που φέρουν ελαιόλαδο με προέλευση τη Μυτιλήνη.**

Συμπερασματικά, έχοντας εικόνα για την επίδραση των μελετηθέντων παραγόντων στη διεργασία της γαλακτωματοποίησης, θα μπορούσαμε να έχουμε μεγαλύτερη ευελιξία κατά την παραγωγική διαδικασία. Για παράδειγμα, η οφειλόμενη στον διαφορετικό παραγωγό ελαιολάδου μεταβλητότητα μπορεί να αντιρροπιστεί με ρύθμιση των επιπέδων άλλων ελεγχόμενων παραγόντων όπως είναι η μέθοδος διασποράς των πολυμερών και η ταχύτητα ομογενοποίησης.

[Type text]

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

[Type text]

d(v,0,9) t=0

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	15.12	5	3.02	11.31	< 0.0001	significant
A-homogeni	0.57	1	0.57	2.15	0.1600	
B-homogeni	3.69	1	3.69	13.78	0.0016	
C-dispersio	0.73	1	0.73	2.74	0.1154	
D-olive oil p	10.13	2	5.07	18.94	< 0.0001	
Residual	4.81	18	0.27			
Cor Total	19.94	23				

Std. Dev.	0.52	R-Squared	0.7586
Mean	4.59	Adj R-Squared	0.6915
C.V. %	11.28	Pred R-Square	0.5708
PRESS	8.56	Adeq Precisor	11.531

Term	Coefficient		df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate				Low	High	
Intercept	4.59		1	0.11	4.36	4.81	
A-homogeniza	-0.15		1	0.11	-0.38	0.067	1.00
B-homogeniza	0.39		1	0.11	0.17	0.61	1.00
C-dispersion n	-0.17		1	0.11	-0.40	0.047	1.00
D[1]	-0.65		1	0.15	-0.97	-0.34	
D[2]	0.89		1	0.15	0.57	1.20	

[Type text]

span t=0

Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F	
Model	1.96	5	0.39	6.49	0.0013	significant
<i>A-homogeni</i>	<i>0.27</i>	<i>1</i>	<i>0.27</i>	<i>4.40</i>	<i>0.0504</i>	
<i>B-homogeni</i>	<i>0.46</i>	<i>1</i>	<i>0.46</i>	<i>7.52</i>	<i>0.0134</i>	
<i>C-dispersio</i>	<i>0.16</i>	<i>1</i>	<i>0.16</i>	<i>2.70</i>	<i>0.1177</i>	
<i>D-olive oil p</i>	<i>1.08</i>	<i>2</i>	<i>0.54</i>	<i>8.92</i>	<i>0.0020</i>	
Residual	1.09	18	0.061			
Cor Total	3.05	23				

Std. Dev.	0.25	R-Squared	0.6432
Mean	2.30	Adj R-Squared	0.5441
C.V. %	10.71	Pred R-Square	0.3657
PRESS	1.94	Adeq Precisor	9.465

Term	Coefficient	df	Standard	95% CI		VIF
	Estimate		Error	Low	High	
Intercept	2.30	1	0.050	2.19	2.40	
A-homogeniza	-0.11	1	0.050	-0.21	2.006E-004	1.00
B-homogeniza	0.14	1	0.050	0.032	0.24	1.00
C-dispersion n	-0.083	1	0.050	-0.19	0.023	1.00
D[1]	-0.23	1	0.071	-0.38	-0.084	
D[2]	0.28	1	0.071	0.13	0.43	

[Type text]

$d(v,0.9) t=1$

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	29.91	9	3.32	5.32	0.0029	significant
A-homogeni	1.42	1	1.42	2.27	0.1539	
B-homogeni	0.050	1	0.050	0.080	0.7816	
C-dispersio	4.09	1	4.09	6.55	0.0227	
D-olive oil p	9.58	2	4.79	7.67	0.0056	
AC	2.68	1	2.68	4.30	0.0571	
BC	1.42	1	1.42	2.28	0.1535	
CD	10.66	2	5.33	8.53	0.0038	
Residual	8.74	14	0.62			
Cor Total	38.65	23				

Std. Dev.	0.79	R-Squared	0.7738
Mean	4.49	Adj R-Squared	0.6284
C.V. %	17.60	Pred R-Square	0.3352
PRESS	25.70	Adeq Precisor	9.194

Term	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	4.49	1	0.16	4.14	4.84	
A-homogeniza	-0.24	1	0.16	-0.59	0.10	1.00
B-homogeniza	-0.046	1	0.16	-0.39	0.30	1.00
C-dispersion n	0.41	1	0.16	0.067	0.76	1.00
D[1]	-0.89	1	0.23	-1.38	-0.40	
D[2]	0.49	1	0.23	5.695E-003	0.98	
AC	-0.33	1	0.16	-0.68	0.012	1.00
BC	-0.24	1	0.16	-0.59	0.10	1.00
CD[1]	-0.91	1	0.23	-1.40	-0.42	
CD[2]	0.66	1	0.23	0.17	1.15	

[Type text]

span t=1

Response 8 1Normal-span

ANOVA for Response Surface Reduced 2FI Model

Analysis of variance table [Classical sum of squares - Type II]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	10.44	10	1.04	3.68	0.0156	significant
<i>A-homogeni</i>	0.042	1	0.042	0.15	0.7078	
<i>B-homogeni</i>	0.58	1	0.58	2.05	0.1760	
<i>C-dispersio</i>	0.031	1	0.031	0.11	0.7481	
<i>D-olive oil p</i>	3.69	2	1.85	6.50	0.0110	
<i>AC</i>	1.15	1	1.15	4.04	0.0658	
<i>BD</i>	3.04	2	1.52	5.35	0.0202	
<i>CD</i>	1.91	2	0.95	3.36	0.0667	
Residual	3.69	13	0.28			
Cor Total	14.13	23				

Std. Dev.	0.53	R-Squared	0.7388
Mean	2.49	Adj R-Squared	0.5378
C.V. %	21.39	Pred R-Square	0.1096
PRESS	12.58	Adeq Precisor	6.648

Term	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	2.49	1	0.11	2.26	2.73	
A-homogeniza	-0.042	1	0.11	-0.28	0.19	1.00
B-homogeniza	-0.16	1	0.11	-0.39	0.079	1.00
C-dispersion n	0.036	1	0.11	-0.20	0.27	1.00
D[1]	-0.52	1	0.15	-0.86	-0.19	
D[2]	0.11	1	0.15	-0.23	0.44	
AC	-0.22	1	0.11	-0.45	0.016	1.00
BD[1]	0.21	1	0.15	-0.12	0.54	
BD[2]	0.29	1	0.15	-0.041	0.62	
CD[1]	-0.30	1	0.15	-0.63	0.035	
CD[2]	0.38	1	0.15	0.046	0.71	

[Type text]

d(v,0.9) t=3 μήνες θερμοκρασία δωματίου

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	11.77	11	1.07	8.10	0.0005	significant
A-homogeni	0.090	1	0.090	0.68	0.4253	
B-homogeni	1.67	1	1.67	12.63	0.0040	
C-dispersio	0.19	1	0.19	1.40	0.2590	
D-olive oil ρ	1.52	2	0.76	5.77	0.0176	
AC	0.093	1	0.093	0.70	0.4192	
BC	4.21	1	4.21	31.84	0.0001	
BD	2.02	2	1.01	7.65	0.0072	
CD	1.98	2	0.99	7.47	0.0078	
Residual	1.59	12	0.13			
Cor Total	13.35	23				

Std. Dev.	0.36	R-Squared	0.8812
Mean	5.28	Adj R-Squared	0.7724
C.V. %	6.89	Pred R-Square	0.5250
PRESS	6.34	Adeq Precisor	9.479

Term	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	5.28	1	0.074	5.12	5.44	
A-homogeniza	-0.061	1	0.074	-0.22	0.10	1.00
B-homogeniza	0.26	1	0.074	0.10	0.43	1.00
C-dispersion n	0.088	1	0.074	-0.074	0.25	1.00
D[1]	-0.25	1	0.10	-0.48	-0.021	
D[2]	0.34	1	0.10	0.12	0.57	
AC	-0.062	1	0.074	-0.22	0.100	1.00
BC	-0.42	1	0.074	-0.58	-0.26	1.00
BD[1]	0.41	1	0.10	0.18	0.64	
BD[2]	-0.25	1	0.10	-0.48	-0.019	
CD[1]	-0.32	1	0.10	-0.55	-0.096	
CD[2]	0.37	1	0.10	0.14	0.60	

[Type text]

span t=3 μήνες θερμοκρασία δωματίου

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1.74	10	0.17	11.31	< 0.0001	significant
A-homogeni	9.600E-005	1	9.600E-005	6.255E-003	0.9382	
B-homogeni	0.046	1	0.046	3.00	0.1067	
C-dispersio	0.77	1	0.77	50.38	< 0.0001	
D-olive oil p	0.020	2	9.835E-003	0.64	0.5427	
BC	0.34	1	0.34	22.27	0.0004	
BD	0.37	2	0.18	11.94	0.0011	
CD	0.19	2	0.094	6.15	0.0132	
Residual	0.20	13	0.015			
Cor Total	1.94	23				

Std. Dev.	0.12	R-Squared	0.8969
Mean	2.80	Adj R-Squared	0.8176
C.V. %	4.43	Pred R-Square	0.6487
PRESS	0.68	Adeq Precisor	9.635

Term	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	2.80	1	0.025	2.74	2.85	
A-homogeniza	2.000E-003	1	0.025	-0.053	0.057	1.00
B-homogeniza	0.044	1	0.025	-0.011	0.098	1.00
C-dispersion n	0.18	1	0.025	0.12	0.23	1.00
D[1]	0.030	1	0.036	-0.047	0.11	
D[2]	-0.039	1	0.036	-0.12	0.039	
BC	-0.12	1	0.025	-0.17	-0.065	1.00
BD[1]	0.17	1	0.036	0.097	0.25	
BD[2]	-0.082	1	0.036	-0.16	-5.070E-003	
CD[1]	-0.11	1	0.036	-0.19	-0.036	
CD[2]	0.10	1	0.036	0.026	0.18	

[Type text]

t=1 μήνας παραμονής σε κλίβανο σταθεροτήτων

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	10.33	6	1.72	8.37	0.0003	significant
A-homogeni	0.17	1	0.17	0.81	0.3808	
B-homogeni	0.17	1	0.17	0.81	0.3808	
C-dispersio	1.50	1	1.50	7.29	0.0152	
D-olive oil p	4.33	2	2.17	10.52	0.0011	
BC	4.17	1	4.17	20.24	0.0003	
Residual	3.50	17	0.21			
Cor Total	13.83	23				

Std. Dev.	0.45	R-Squared	0.7470
Mean	1.92	Adj R-Squared	0.6577
C.V. %	23.67	Pred R-Square	0.4957
PRESS	6.98	Adeq Precisor	10.202

Term	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	1.92	1	0.093	1.72	2.11	
A-homogeniza	0.083	1	0.093	-0.11	0.28	1.00
B-homogeniza	-0.083	1	0.093	-0.28	0.11	1.00
C-dispersion n	0.25	1	0.093	0.055	0.45	1.00
D[1]	0.58	1	0.13	0.31	0.86	
D[2]	-0.42	1	0.13	-0.69	-0.14	
BC	0.42	1	0.093	0.22	0.61	1.00

[Type text]

t=3 μήνες παραμονής σε κλίβανο σταθεροτήτων

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	10.42	6	1.74	6.50	0.0011	significant
A-homogeni	0.38	1	0.38	1.40	0.2524	
B-homogeni	0.042	1	0.042	0.16	0.6978	
C-dispersio	1.04	1	1.04	3.90	0.0648	
D-olive oil ρ	5.58	2	2.79	10.45	0.0011	
BC	3.38	1	3.38	12.63	0.0024	
Residual	4.54	17	0.27			
Cor Total	14.96	23				

Std. Dev.	0.52	R-Squared	0.6964
Mean	1.96	Adj R-Squared	0.5892
C.V. %	26.39	Pred R-Square	0.3949
PRESS	9.05	Adeq Precisor	9.105

Term	Coefficient	df	Standard	95% CI		VIF
	Estimate		Error	Low	High	
Intercept	1.96	1	0.11	1.74	2.18	
A-homogeniza	0.12	1	0.11	-0.098	0.35	1.00
B-homogeniza	-0.042	1	0.11	-0.26	0.18	1.00
C-dispersion ρ	0.21	1	0.11	-0.014	0.43	1.00
D[1]	0.67	1	0.15	0.35	0.98	
D[2]	-0.46	1	0.15	-0.77	-0.14	
BC	0.38	1	0.11	0.15	0.60	1.00

[Type text]

2^{ος} κύκλος ψύξης-απόψυξης

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	10.33	8	1.29	6.46	0.0010	significant
A-homogeni	1.50	1	1.50	7.50	0.0152	
B-homogeni	1.50	1	1.50	7.50	0.0152	
C-dispersio	2.67	1	2.67	13.33	0.0024	
D-olive oil ρ	1.58	2	0.79	3.96	0.0416	
BC	1.50	1	1.50	7.50	0.0152	
CD	1.58	2	0.79	3.96	0.0416	
Residual	3.00	15	0.20			
Cor Total	13.33	23				

Std. Dev.	0.45	R-Squared	0.7750
Mean	1.67	Adj R-Squared	0.6550
C.V. %	26.83	Pred R-Square	0.4240
PRESS	7.68	Adeq Precisor	8.216

Term	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	1.67	1	0.091	1.47	1.86	
A-homogeniza	0.25	1	0.091	0.055	0.44	1.00
B-homogeniza	-0.25	1	0.091	-0.44	-0.055	1.00
C-dispersion π	-0.33	1	0.091	-0.53	-0.14	1.00
D[1]	0.33	1	0.13	0.058	0.61	
D[2]	-0.042	1	0.13	-0.32	0.23	
BC	0.25	1	0.091	0.055	0.44	1.00
CD[1]	0.33	1	0.13	0.058	0.61	
CD[2]	-0.29	1	0.13	-0.57	-0.016	

[Type text]

4^{ος} κύκλος ψύξης -απόψυξης

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	28.29	7	4.04	4.85	0.0043	significant
A-homogeni	0.042	1	0.042	0.050	0.8259	
B-homogeni	2.04	1	2.04	2.45	0.1371	
C-dispersio	0.38	1	0.38	0.45	0.5119	
D-olive oil p	12.25	2	6.13	7.35	0.0054	
AD	13.58	2	6.79	8.15	0.0036	
Residual	13.33	16	0.83			
Cor Total	41.63	23				

Std. Dev.	0.91	R-Squared	0.6797
Mean	2.63	Adj R-Squared	0.5395
C.V. %	34.78	Pred R-Square	0.2793
PRESS	30.00	Adeq Precisor	6.799

Term	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	2.63	1	0.19	2.23	3.02	
A-homogeniza	0.042	1	0.19	-0.35	0.44	1.00
B-homogeniza	0.29	1	0.19	-0.10	0.69	1.00
C-dispersion n	0.13	1	0.19	-0.27	0.52	1.00
D[1]	-0.63	1	0.26	-1.18	-0.066	
D[2]	-0.38	1	0.26	-0.93	0.18	
AD[1]	0.71	1	0.26	0.15	1.27	
AD[2]	-1.04	1	0.26	-1.60	-0.48	

[Type text]

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Quality Improvement in The Modern Business Environment, Chapter 1 ,Douglas C. Montgomery
2. Lawrence X.Yu¹² Pharmaceutical Quality by Design : Product and Process Development , Understanding and Control
3. Lewis G.A. , Mathiew D., Phan-Tan-Luu (1999), Pharmaceutical Experimental Design, Marcel Dekker
4. Bhupinder Singh, Rajiv Kumar, Navven Ahuja , Optimizing Drug Delivery Systems Using Systematic “Design Of Experiments”, Part I :Fundamental Aspects.
5. Suzan M. Sanchez ,Hong Wan, proceedings of the 2009 Winter Simulation Conference M .D Rosseti , R. R. Hill , B. Johansson , A. Dunkin , and R.G. Ingalls , eds.,BETTER THAN A PETAFLOP:THE POWER OF EFFICIENT EXPERIMENTAL DESIGN
6. Κ.Καχριμάνης, Σ.Μαλαματάρης ,Τεχνικές Βελτιστοποίησης και Νοήμονα Προγράμματα στη Μορφοποίηση των Φαρμάκων , PHARMAKEFTIKI 14,1,1-18,2001
7. Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation Second Edition, 2006 by Taylor & Francis Group, LLC
8. www.qualitytrainingportal.com/resources/doe/taguchi_concepts.htm
9. http://www.ee.iitb.ac.in/~apte/CV_PRA_TAGUCHI_INTRO.htm
10. <http://www.slideshare.net/siddharth4mba/robust-design-experiments-for-better-products-taguchi-techniques>
11. http://www.weibull.com/DOEWeb/taguchis_robust_parameter_design_method.htm
12. Experimental design for product and process design and development , Douglas C. Montgomery , Arizona State University , Tempe ,USA [Received September 1998 . Revised December 1998) ,The statistician (1999) 48 , part 2,pp.159-177
13. Γεώργιος Θ. Παπαϊωάννου, Μαθήματα Φαρμακευτικής Φυσικής και Φαρμακοτεχνίας, Αθήνα 2003
14. Stig E. Friberg , Theory of Emulsions , Chapter 3 in Disperse systems Volume 2 edited by Herbert A. Lieberman , Martin M. Rieger , Gilbert S. Banker
15. Lawrence H. Block, Duquesne University, Pittsburg, Pennsylvania, in Chapter 2: Pharmaceutical Emulsions and Microemulsions of Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems Volume 2 edited by Herbert A. Lieberman, Martin M. Rieger , Gilbert S. Banker

[Type text]

16. Norman Weiner University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, in Chapter 1 of Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems Volume 2 edited by Herbert A. Lieberman ,Martin M.Rieger ,Gilbert S.Banker

17.Samir A.Hanna , Quality Assurance – in Chapter 11 of Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems Volume 2 edited by Herbert A. Lieberman ,Martin M.Rieger ,Gilbert S.Banker

18.Μ.Βλάχου-Κωνσταντινίδου ,Φυσική Φαρμακευτική,Μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών “Βιομηχανική Φαρμακευτική”

19.Γεώργιος Θ.Παπαϊωάννου ,Κοσμητολογία : Συστατικά –Παρασκευή –Χρήση Καλλυντικών , Αθήνα 2006

20. Μ.Εφεντάκης, Προχωρημένη Φαρμακευτική Τεχνολογία σημειώσεις

21.Μ.Ι.Εφεντάκης,Φαρμακευτική Τεχνολογία των στερεών μορφών ,Αθήνα 2006

22. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use,Ich Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing Of New Drug Substances And Products ,27 October 1993

23.Methocel Cellulose Ethers Technical Handbook, DOW

24.Ε.Βερυκοκίδου-Βιτσαροπούλου , Σημειώσεις Φαρμακογνωσίας Ι , Αθήνα 1997

25. . Xiangyang Lia, Saphwan Al-Assafa*, Yapeng Fanga, Glyn O Phillipsa, Competitive absorption between sugar beet pectin (SBP) and Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) at the oil/water interface.

26. . M.I.S. Vervssimo, A.A.C.C. Pais, M.T.S.R. Gomes, Following HPMC gelation with a piezoelectric quartz crystal.

27.. <http://www.elies-ladikalamatiano.gr>

28. www.vieltha.com/el/olives-oliveoil/oliveoiltypes

29.Ε.Σκαλτσά ,Σημειώσεις Φαρμακογνωσίας ΙΙ ,2008

30. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants Robert W Owen, Attilio Giacosa, William E Hull, Roswitha Haubner, Gerd Wörtele, Bertold Spiegelhalder, andHelmut Bartsch

31.Ασημένια Κούσουλα ,Διατροφή και χοληστερόλη ,Φαρμακευτικά Χρονικά ,Οκτώβριος-Νοέμβριος '08 ,50-54

[Type text]

32.A.Valavanidis , N.Zinieris and E.Zygalaki ,Pharmacological Properties of Oil Constituents as Antioxidants and Antitumorogenic Agents.Can olive oil be Used for Medicinal Purposes? ,PHARMAKEFTIKI 13 ,IV,129-138,2000

33. International conference on the healthy effect of virgin olive oil ,Consensus report, Jaen (Spain) 2004 , Coordinator: F Perez-Jimenez (Spain).

34.Τα φαρμακευτικά φυτά του Ιπποκράτη και η σημασία τους στη σημερινή Φαρμακευτική και Κοσμητολογία ,Φαρμακευτικό Δελτίο Νοέμβριος 2009,633-635

35. Francis S. Romanski & Eric Jayjock &Fernando J. Muzzio & Maria Silvina Tomassone, Important Factors in the Size Reduction of Polymer-Stabilized Drug Particle Suspensions Using High-Pressure Homogenization

36.Abu Jamil Ferdous ,Viscosity and stability studies of liquid paraffin emulsions prepared by Hydroxypropyl methylcellulose

37.Χατζούλη Μαρία ,Μεταπτυχιακή εργασία 2012

38. S. Hall ,n, M.Cooke , A.El-Hamouz , A.J.Kowalski Droplet break-upbyin-line Silversonrotor–statormixer

39. JIA KUI LI , NUO WANG and XUE SHEN WU,Gelatin nanoencapsulation of protein/peptide drugs using anemulsifier-free emulsion method

40. B. P. Binks* and S. O. Lumsdon, Catastrophic Phase Inversion of Water-in-Oil Emulsions Stabilized by Hydrophobic Silica

41.Kenji Yonekura , Kazuhisa Hayakawa ,Masami Kawaguchi and Tadayo Kato ,Preparation of Stable Silicone Oil Emulsions in the Presence of Hydroxypropyl Methyl Cellulose

42. Jeffery H, Davis SS, O'Hagan DT, The preparation and characterization of poly(lactide-co-glycolide) microparticles. II. The entrapment of a model protein using a (water-in-oil)-in-water emulsion solvent evaporation technique.

43. <http://www.lyrakisfamily.gr/>

44. <http://www.altisblog.gr>

45.Production of Pharmaceutical Creams and Ointments ,Silverson

46.Malvern instruments ,”Getting Started” ,Man 0101

47.Design Expert 8.0.7.1 ,Stat-Ease Inc , Mineapolis , USA εγχειρίδιο

[Type text]