



Διπλωματική Εργασία 2026 – ΔΙΠ – ΤΣΙΠΟΥΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Προσομοίωση και Βελτιστοποίηση Διεργασιών Παραγωγής Ενέσιμων
Φαρμακευτικών Προϊόντων χρησιμοποιώντας Προγραμματιστικές Τεχνικές
("Simulation and Optimization of Injectable Pharmaceutical Product
Manufacturing Processes using Algorithmic techniques")**

ΤΣΙΠΟΥΡΑΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ

ΚΑΡΑΓΡΗΓΟΡΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ
ΜΑΛΕΦΑΚΗ ΣΩΤΗΡΙΑ

ΠΑΤΡΑ
Ιούνιος, 2026



Περίληψη

Η παραγωγή στείρων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί μία ιδιαίτερα σύνθετη διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυστηρές κανονιστικές απαιτήσεις, μεγάλο αριθμό αλληλεπιδρώντων πόρων και σημαντικούς περιορισμούς που σχετίζονται με τον εξοπλισμό, το προσωπικό και τον προγραμματισμό της παραγωγής. Η αποτελεσματική διαχείριση των παραγόντων αυτών είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της παραγωγικής απόδοσης και τη μείωση του συνολικού χρόνου ολοκλήρωσης της παραγωγής.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός υπολογιστικού εργαλείου προσομοίωσης και βελτιστοποίησης για την υποστήριξη αποφάσεων στον προγραμματισμό παραγωγής στείρων λυοφιλοποιημένων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Για τον σκοπό αυτό αναπτύχθηκε μαθηματικό μοντέλο παραγωγής και μοντέλο προσομοίωσης διακριτών γεγονότων (Discrete Event Simulation – DES), το οποίο αναπαριστά τη ροή των παρτίδων παραγωγής, τη διαχείριση των διαθέσιμων πόρων, τις βάρδιες εργασίας, τα διαλείμματα και τις πιθανές αστοχίες εξοπλισμού.

Παράλληλα, αναπτύχθηκε εφαρμογή σε γλώσσα Python με γραφικό περιβάλλον χρήστη, μέσω της οποίας είναι δυνατή η παραμετροποίηση του παραγωγικού συστήματος, η εκτέλεση προσομοιώσεων και η εφαρμογή αλγορίθμων βελτιστοποίησης. Η λειτουργία του εργαλείου αξιολογήθηκε μέσω μελέτης περίπτωσης που βασίστηκε σε τυπική παραγωγική ροή λυοφιλοποιημένων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Στο πλαίσιο της μελέτης διερευνήθηκε η επίδραση κρίσιμων παραμέτρων στη λειτουργία του συστήματος και εφαρμόστηκε διαδικασία βελτιστοποίησης με στόχο την ελαχιστοποίηση του συνολικού χρόνου ολοκλήρωσης της παραγωγής (Makespan).

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η ορθή παραμετροποίηση των διαδικασιών, η διαθεσιμότητα προσωπικού και η αποτελεσματική αξιοποίηση των παραγωγικών πόρων επηρεάζουν σημαντικά την απόδοση του συστήματος. Η προτεινόμενη μεθοδολογία παρέχει ένα ευέλικτο πλαίσιο ανάλυσης και υποστήριξης αποφάσεων, το οποίο μπορεί να αξιοποιηθεί για την αξιολόγηση εναλλακτικών σεναρίων παραγωγής και να αποτελέσει βάση για την ανάπτυξη πιο σύνθετων συστημάτων προσομοίωσης, βελτιστοποίησης και προγραμματισμού παραγωγής στη φαρμακοβιομηχανία.

Λέξεις-κλειδιά: Προσομοίωση Διακριτών Γεγονότων, Βελτιστοποίηση Παραγωγής, Φαρμακοβιομηχανία, Scheduling, Makespan, Python.

Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)

The production of sterile injectable pharmaceutical products is a highly complex process characterized by strict regulatory requirements, numerous interacting resources, and significant constraints related to equipment, personnel, and production planning. The effective management of these factors is critical for improving operational performance and reducing overall production completion time.

The objective of this thesis is the development of a simulation and optimization tool to support decision-making in the production planning of sterile lyophilized injectable pharmaceutical products. To achieve this objective, a mathematical production model and a Discrete Event Simulation (DES) model were developed to represent batch flow, resource allocation, work shifts, break schedules, and potential equipment failures within the production system.

In addition, a software application was developed in Python with a graphical user interface (GUI), enabling users to configure production parameters, execute simulation experiments, and apply optimization algorithms. The functionality of the developed tool was evaluated through a case study based on a typical production workflow of lyophilized sterile injectable products. The study investigated the impact of critical operational parameters on system performance and implemented an optimization procedure aiming to minimize the total production completion time (Makespan).

The results demonstrated that proper process parameterization, personnel availability, and effective resource utilization have a significant impact on production system performance. The proposed methodology provides a flexible framework for production analysis and decision support, enabling the evaluation of alternative production scenarios. Furthermore, it can serve as a foundation for the development of more advanced simulation, optimization, and production scheduling systems within the pharmaceutical industry.

Keywords: Discrete Event Simulation, Production Optimization, Pharmaceutical Manufacturing, Scheduling, Makespan, Python.



Περιεχόμενα

Περίληψη	2
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract).....	3
1. Εισαγωγή.....	7
2. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση	8
2.1 Παραγωγή ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων.....	8
2.1.1 Ιστορική Αναδρομή.....	8
2.1.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο και πρότυπα	8
2.1.3 Μέθοδοι παραγωγής.....	9
2.1.4 Εγκαταστάσεις και περιβάλλον.....	9
2.1.5 Τυπική ροή διεργασίας παραγωγής.....	9
2.1.6 Έλεγχοι διεργασίας και ποιοτικός έλεγχος.....	9
2.1.7 Διαχείριση κινδύνου και σχεδιασμός ποιότητας.....	10
2.1.8 Νέες τεχνολογίες και τάσεις.....	10
2.1.9 Συμπεράσματα	10
2.2 Προσομοίωση στη παραγωγή Φαρμάκων	10
2.2.1 Ιστορική Αναδρομή.....	10
2.2.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο	11
2.2.3 Κατηγορίες Προσομοίωσης και πεδία εφαρμογής.....	11
2.2.4 Τυπικές Χρήσεις στη παραγωγή φαρμάκων	12
2.2.5 Μεθοδολογία ανάπτυξης μοντέλου.....	12
2.2.6 Βασικά μετρητικά και δείκτες απόδοσης.....	12
2.2.7 Επιλογή τεχνικής προσομοίωσης ανά πρόβλημα.....	12
2.2.8 Ενσωμάτωση με πληροφοριακά συστήματα & πρότυπα	12
2.2.9 Βέλτιστες πρακτικές.....	13
2.2.10 Ψηφιακά δίδυμα και τάσεις	13
2.2.11 Προκλήσεις και περιορισμοί.....	13
2.2.12 Συμπεράσματα	13
2.3 Αλγοριθμικές & Προγραμματιστικές Τεχνικές Βελτιστοποίησης.....	13
2.3.1 Ιστορική Αναδρομή.....	13
2.3.2 Θεμελιώδη Μαθηματικά Μοντέλα Βελτιστοποίησης.....	14
2.3.3 Κατηγορίες Αλγορίθμων.....	14
2.3.4 Προγραμματιστικά Περιβάλλοντα και Εργαλεία.....	17
2.3.5 Εφαρμογές στη παραγωγή φαρμάκων.....	17
2.3.6 Σύγχρονες Τάσεις.....	17
2.3.7 Προκλήσεις	17
2.3.8 Συμπεράσματα	17



3.	Δεδομένα και Ανάλυση.....	18
3.1	Περιγραφή των Δεδομένων	18
3.1.1	Δεδομένα Διαδικασίας παραγωγής	18
3.1.2	Δεδομένα εξοπλισμού και επιμέρους διαδικασιών παραγωγής	19
3.1.3	Τύποι Διαδικασιών (Σταδίων) Παραγωγής.....	21
3.2	Προ-επεξεργασία και Καθαρισμός Δεδομένων.....	24
3.2.1	Συλλογή και αρχική επιθεώρηση δεδομένων.....	24
3.2.2	Διαχείριση ελλιπών τιμών.....	24
3.2.3	Εντοπισμός και χειρισμός ακραίων τιμών	24
1.2.4	Τυποποίηση και μετασχηματισμός δεδομένων.....	25
1.2.5	Επαλήθευση ποιότητας δεδομένων.....	25
4.	Προτεινόμενη Μέθοδος	26
4.1	Μαθηματικό Μοντέλο Παραγωγής.....	29
4.1.1	Κλασικοί Περιορισμοί.....	30
4.1.2	Λογικοί Περιορισμοί Συστήματος	32
4.1.3	Βασικές Μαθηματικές Σχέσεις του Μοντέλου	33
4.1.4	Μεταβλητές Αποτελέσματος του Μοντέλου.....	34
4.2	Δημιουργία Μοντέλου Προσομοίωσης	34
4.2.1	Αρχιτεκτονική του Μοντέλου	34
4.2.2	Μοντελοποίηση Παρτίδων Παραγωγής.....	35
4.2.3	Μοντελοποίηση Παραγωγικών Διαδικασιών.....	35
4.2.4	Διαχείριση Πόρων.....	36
4.2.5	Μοντελοποίηση Βαρδιών και Διαλειμμάτων.....	36
4.2.6	Μοντελοποίηση Αστοχιών Εξοπλισμού	37
4.2.7	Ροή Εκτέλεσης της Προσομοίωσης	37
4.2.8	Παραδοχές του Μοντέλου Προσομοίωσης	38
4.3	Εφαρμογή Αλγορίθμων Βελτιστοποίησης.....	40
5.	Ανάπτυξη Υπολογιστικού Εργαλείου	41
5.1	Επιλογή Τεχνολογιών.....	41
5.2	Αρχιτεκτονική του Υπολογιστικού Εργαλείου.....	41
5.3	Ανάπτυξη Γραφικού Περιβάλλοντος Χρήστη.....	41
5.3.1	Κεντρικό Παράθυρο Εφαρμογής	42
5.3.2	Καρτέλα Βασικών Παραμέτρων	47
5.3.3	Καρτέλα Παραμέτρων Βελτιστοποίησης.....	48
5.3.4	Καρτέλα Παραμέτρων Διαδικασιών	49
5.4	Εφαρμογή και Δοκιμές.....	50
5.4.1	Αρχικοποίηση Περιβάλλοντος Προσομοίωσης	50



5.4.2	Δημιουργία και Διαχείριση Παρτίδων	51
5.4.3	Διαχείριση Πόρων και Βαρδιών.....	51
5.4.4	Διαχείριση Αστοχιών Εξοπλισμού.....	52
5.4.5	Συλλογή και Αποθήκευση Αποτελεσμάτων.....	52
6.	Μελέτη Περίπτωσης	54
6.1	Παρουσίαση του Περιβάλλοντος Παραγωγής.....	54
6.2	Εφαρμογή του Μοντέλου Προσομοίωσης και των Αλγορίθμων Βελτιστοποίησης.....	65
6.3	Ερμηνεία Αποτελεσμάτων.....	107
7.	Συμπεράσματα – Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα	108
7.1	Βασικά Συμπεράσματα.....	108
7.2	Περιορισμοί Έρευνας	109
7.3	Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα	109
	Βιβλιογραφικές Αναφορές	111



1. Εισαγωγή

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή επικεντρώνεται στη βελτιστοποίηση και προσομοίωση της παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων, αξιοποιώντας αλγοριθμικές τεχνικές και σύγχρονες μεθόδους προσομοίωσης.

Η παραγωγή ενέσιμων φαρμάκων είναι μια εξαιρετικά αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία, όπου η ακρίβεια, η αποδοτικότητα και η συμμόρφωση με τα πρότυπα καλής παραγωγικής πρακτικής (*Good Manufacturing Practices - GMP*) είναι κρίσιμες παράμετροι. Οποιαδήποτε απόκλιση στη διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κόστος, χαμηλή παραγωγική απόδοση ή ακόμη και σε απόρριψη προϊόντων λόγω μη συμμόρφωσης.

Η εργασία αυτή στοχεύει στην ανάπτυξη ενός προσομοιωτικού και βελτιστοποιητικού υπολογιστικού εργαλείου, το οποίο θα μπορεί να:

- Αναλύει τη διαδικασία παραγωγής ενέσιμων προϊόντων μέσω προσομοίωσης διακριτών γεγονότων (DES), αναπαριστώντας τη ροή εργασιών, τους χρόνους παραγωγής, τις πιθανές καθυστερήσεις και τους περιορισμούς του συστήματος.
- Εφαρμόζει αλγοριθμικές τεχνικές βελτιστοποίησης (γενετικοί αλγόριθμοι, προσομοίωση, δυναμικός προγραμματισμός) για τη βελτίωση παραμέτρων όπως χρόνος κύκλου, αξιοποίηση πόρων, ελαχιστοποίηση αποβλήτων και βελτίωση της παραγωγικής αποδοτικότητας.
- Δοκιμάζει διαφορετικά σενάρια παραγωγής για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υπάρχουσας διαδικασίας και την πρόταση εναλλακτικών στρατηγικών.

Για την ανάπτυξη του προτεινόμενου εργαλείου, θα χρησιμοποιηθούν σύγχρονες τεχνολογίες και προγραμματιστικές βιβλιοθήκες, όπως Python (SimPy, SciPy, DEAP), MATLAB και AnyLogic. Τα δεδομένα θα συλλεχθούν από πραγματικές ή προσομοιωμένες διαδικασίες παραγωγής, και θα εφαρμοστούν τεχνικές προεπεξεργασίας και ανάλυσης δεδομένων για την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων.

Το τελικό αποτέλεσμα της εργασίας θα είναι ένα εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από φαρμακευτικές βιομηχανίες, μηχανικούς παραγωγής και ερευνητές, επιτρέποντας τη δοκιμή και βελτίωση στρατηγικών παραγωγής χωρίς την ανάγκη φυσικών πειραμάτων, μειώνοντας έτσι το κόστος και τον χρόνο ανάπτυξης νέων προϊόντων.

Η έρευνα συνεισφέρει στη σύγχρονη βιβλιογραφία και πρακτική συνδυάζοντας προσομοίωση, βελτιστοποίηση και ψηφιακές τεχνολογίες για τη βελτίωση της παραγωγικής αποδοτικότητας και της διαχείρισης των πόρων στη φαρμακευτική βιομηχανία και κατ' επέκταση τη διαχείριση και τη βελτίωση της ποιότητας κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας.

2. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

2.1 Παραγωγή ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων

Τα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα (parenteral products) αποτελούν μία από τις πλέον κρίσιμες κατηγορίες σκευασμάτων, λόγω της άμεσης χορήγησής τους στον οργανισμό χωρίς φυσικούς φραγμούς, γεγονός που απαιτεί εξαιρετικά υψηλά επίπεδα ποιότητας, στείρότητας και ασφάλειας (European Commission, 2022). Διακρίνονται σε Small-Volume Parenterals (SVP) με όγκο ≤ 100 ml και Large-Volume Parenterals (LVP) με όγκο ≥ 100 mL (WHO, 2022).

Το ρυθμιστικό πλαίσιο που διέπει την παραγωγή τους είναι αυστηρό και πολυεπίπεδο, περιλαμβάνοντας τις αρχές της καλής παραγωγικής πρακτικής (GMP), διεθνή πρότυπα ISO και κατευθυντήριες οδηγίες από τον EMA, FDA, WHO και άλλους οργανισμούς. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, χρησιμοποιείται το Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products, το οποίο επικαιροποιήθηκε το 2022 με έμφαση στη Contamination Control Strategy (CCS) και το ενισχυμένο Quality Risk Management (QRM), με πλήρη εφαρμογή από τον Αύγουστο του 2023 (European Commission, 2022).

2.1.1 Ιστορική Αναδρομή

Η ιστορία των ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων συνδέεται στενά με την ανάπτυξη της ιατρικής τεχνολογίας, της αποστείρωσης και της φαρμακοβιομηχανίας. Οι πρώτες αναφορές σε παρεντερική χορήγηση φαρμάκων εντοπίζονται στα μέσα του 17^{ου} αιώνα, όταν πειραματίστηκαν με έγχυση ουσιών απευθείας στο κυκλοφορικό σύστημα ζώων.

Η ανακάλυψη της σύριγγας με βελόνα από τους Charles Pravaz και Alexander Woord το 1853 κατέστησε εφικτή την ελεγχόμενη ενδοφλέβια χορήγηση σε ανθρώπους (Parascandola, 1995). Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα, η πρόοδος της μικροβιολογίας (Pasteur, Koch) και η υιοθέτηση της αποστείρωσης με ατμό (autoclaving) οδήγησαν στην παραγωγή των πρώτων στοιχειωδώς στειρών ενέσιμων σκευασμάτων (Rutala & Weber, 2008).

Κατά τον 20ό αιώνα, η ανάπτυξη των GMP και η θέσπιση κανονισμών από FDA (1963) και τον WHO (1967) σηματοδότησαν τη μετάβαση από «τεχνικές καλής πρακτικής» σε ρυθμιστικά υποχρεωτικά πρότυπα για την παραγωγή ενέσιμων προϊόντων. Τη δεκαετία του 1970 καθιερώθηκαν διεθνώς οι έννοιες των καθαρών χώρων και των περιβαλλοντικών ελέγχων (ISO 14644), ενώ το 1989 εκδόθηκε η πρώτη οδηγία της ΕΟΚ για GMP στα στείρα προϊόντα.

Στις επόμενες δεκαετίες σημειώθηκαν ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις:

- Δεκαετία 1990: Εισαγωγή των RABS και Isolators.
- Δεκαετία 2000: Διεύρυνση της χρήσης λυοφιλοποίησης, συστημάτων PAT και αυτοματοποίησης.
- 2010 έως σήμερα: Έμφαση στη διαχείριση κινδύνου, στην Contamination Control Strategy, στα single-use systems και στην ψηφιοποίηση της παραγωγής.

Η πρόσφατη αναθεώρηση του EU GMP Annex 1 (2022) αποτελεί ορόσημο, καθώς σηματοδοτεί την πλήρη ενσωμάτωση της risk-based προσέγγισης και των barrier technologies στο κανονιστικό πλαίσιο της παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων (European Commission, 2022).

2.1.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο και πρότυπα

Η παραγωγή ενέσιμων προϊόντων διέπεται από ένα σύνολο διεθνών οδηγιών και προτύπων:

- EU GMP Annex 1: Θέτει απαιτήσεις για εγκαταστάσεις, περιβάλλοντα, εξοπλισμό, διεργασίες, έλεγχο επιμολύνσεων και τεκμηρίωση CCS (European Commission, 2022)
- ICH Q9 (R1): Παρέχει το πλαίσιο διαχείρισης κινδύνου ποιότητας, δίνοντας έμφαση σε αποφάσεις βάσει κινδύνου και στην αξιοπιστία εφοδιαστικής αλυσίδας (ICH, 2023).
- ISO 14644-1: Καθορίζει την ταξινόμηση καθαρότητας αέρα σε καθαρούς χώρους (ISO, 2015).
- ISO 13408-1 και 13408-2: Προδιαγράφουν τις απαιτήσεις για ασηπτική επεξεργασία και αποστειρωτική διήθηση (ISO, 2023).
- FDA Aseptic Processing Guidance (2020): Περιγράφει τις απαιτήσεις cGMP για την ασηπτική παραγωγή (FDA, 2020).
- WHO TRS – GMP for Sterile Products: Παρέχει διεθνή οπτική για χώρες εκτός ΕΕ/ΗΠΑ (WHO, 2022).



2.1.3 Μέθοδοι παραγωγής

Η τελική αποστείρωση (terminal sterilization) προτιμάται όταν είναι τεχνικά εφικτή, καθώς προσφέρει το υψηλότερο επίπεδο ασφάλειας. Συνήθως χρησιμοποιείται saturated steam σε autoclave (121 °C), dry steam για αποπυρενοποίηση ή ακτινοβόληση. Απαραίτητη είναι η επικύρωση του κύκλου μέσω μετρήσιμων δεικτών (π.χ. υπολογισμός του Lethality Value F0) και η αξιολόγηση συμβατότητας προϊόντος-συσκευασίας (WHO,2022).

Η ασηπτική παραγωγή εφαρμόζεται όταν το προϊόν δεν αντέχει τις συνθήκες τελικής αποστείρωσης. Περιλαμβάνει:

- Παρασκευή διαλυμάτων σε ελεγχόμενο περιβάλλον (Grade C/B)
- Filtration 0,22 μm με integrity testing
- Filling with stoppering σε Grade A περιβάλλον, συνήθως με RABS ή Isolators.
- Λυοφιλοποίηση υπό στείρες συνθήκες (σε συγκεκριμένες περιπτώσεις)
- Στεγανή μεταφορά και περαιτέρω επεξεργασία σε ελεγχόμενο περιβάλλον (FDA, 2020; ISO, 2023)

2.1.4 Εγκαταστάσεις και περιβάλλον

Η παραγωγή ενέσιμων απαιτεί εξειδικευμένους καθαρούς χώρους, με διαβάθμιση καθαρότητας αέρα και μικροβιολογικών επιπέδων. Στον πίνακα 2.1.4 φαίνεται η αντιστοίχιση των ISO Class με τα EU GMP Grades.

EU Grade	ISO Class (κατά προσέγγιση)	Χρήση
A	ISO 5	Κρίσιμες ασηπτικές ενέργειες (π.χ. πλήρωση)
B	ISO 5-7	Υπόβαθρο για Grade A
C	ISO 7-8	Παρασκευή διαλυμάτων
D	ISO 8+	Υποστηρικτικοί χώροι

Η Barrier Technology με RABS ή Isolators μειώνει δραστικά τον κίνδυνο ανθρώπινης επιμόλυνσης, ενώ το CCS πρέπει να καλύπτει προσωπικό, διεργασίες, καθαρισμούς, απολυμάνσεις και ροές υλικών/ανθρώπων (European Commission, 2022).

2.1.5 Τυπική ροή διεργασίας παραγωγής

Η τυπική ροή παραγωγής ενέσιμων προϊόντων περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια (WHO, 2022; FDA, 2020):

1. Παρασκευή διαλύματος σε Grade C/B περιβάλλον με χρήση καθαρών utilities.
2. Filtration με φίλτρα 0,22 μm και integrity testing πριν και μετά.
3. Filling-Stoppering-Capping σε Grade A, συνήθως μέσω RABS ή Isolator.
4. Λυοφιλοποίηση (αν απαιτείται) υπό στείρες συνθήκες. Μπορεί αν βρίσκεται και πριν το στάδιο 3.
5. Τελική αποστείρωση (αν το προϊόν το επιτρέπει).
6. Οπτικός έλεγχος 100% για ορατά σωματίδια και ελαττώματα.
7. Δευτερογενής συσκευασία και αποδέσμευση παρτίδας.

2.1.6 Έλεγχοι διεργασίας και ποιοτικός έλεγχος

Η ποιότητα των ενέσιμων διασφαλίζεται μέσω επικύρωσης διεργασιών, ελέγχων περιβάλλοντος και ποιοτικών δοκιμών του τελικού προϊόντος.

- Media Fill (Process Simulation): Επικυρώνει την ικανότητα της ασηπτικής διαδικασίας υπό κανονικές και worst-case συνθήκες (FDA, 2020).
- Δοκιμή Στεριρότητας (USP <71 >): Ενδεικτική δοκιμή για αξιολόγηση της διεργασίας (USP, 2022).
- Δοκιμή Ενδοτοξινών (USP <85 >): Μέθοδοι gel-clot ή χρωματομετρικές. Κρίσιμη δοκιμή για την ασφάλεια του ασθενούς.
- Υποορατά σωματίδια (USP <788>): Light obscuration / microscopic count για Small and Large Volume Parenteral (SVP και LVP).



- Ορατά σωματίδια (USP {790},{1790}): 100% οπτικός έλεγχος και Acceptable Quality Level (AQL) δειγματοληψία.
- Ακεραιότητα κλεισίματος περιέκτη (USP {1207}): Δοκιμές vacuum decay, helium leak ή dye ingress, για την διασφάλιση της αποστείρωσης (USP, 2022).

2.1.7 Διαχείριση κινδύνου και σχεδιασμός ποιότητας

Η παραγωγή ενέσιμων ενσωματώνει Quality by Design (QbD) και Quality Risk Management (QRM) σε όλα τα στάδια. Με βάση το ICH Q9 (R1), οι εταιρείες καλούνται να αναγνωρίζουν τα Critical Quality Attributes (CQAs) και τα Critical Process Parameters (CPPs), να εφαρμόζουν μεθοδολογίες Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) και Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) και να διασφαλίζουν τη συνεχή βελτίωση μέσω knowledge management (ICH, 2023).

2.1.8 Νέες τεχνολογίες και τάσεις

Σύγχρονες τάσεις στην παραγωγή ενέσιμων περιλαμβάνουν (European Commission, 2022; PDA, 2021):

- Isolators & Restricted Access Barrier Systems (RABS) ως βέλτιστη πρακτική για μείωση κινδύνου.
- Single-Use Systems (SUS) για ευελιξία και μείωση καθαρισμών.
- Blow-Fill-Seal (BFS) και προ-γεμισμένες σύριγγες (Pre-Filled Syringes - PFS) για αυτοματοποίηση και containment.
- Process Analytical Technology (PAT) και Data Integrity για online παρακολούθηση περιβάλλοντος και δεδομένων σε πραγματικό χρόνο.

2.1.9 Συμπεράσματα

Η παραγωγή ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό πολυπλοκότητας, καθώς απαιτείται συνδυασμός τεχνικής επάρκειας, κανονιστικής συμμόρφωσης και ισχυρών μηχανισμών διαχείρισης κινδύνου. Η αυστηρή εφαρμογή των οδηγιών του Annex 1, η χρήση των Barrier technologies και η ενσωμάτωση QRM και CCS σε όλο το κύκλο ζωής διασφαλίζουν την παραγωγή ασφαλών και ποιοτικών προϊόντων.

2.2 Προσομοίωση στη παραγωγή Φαρμάκων

Η προσομοίωση (simulation) έχει καθιερωθεί ως καίριο εργαλείο στη φαρμακευτική βιομηχανία για τον σχεδιασμό, την ανάλυση, τη βελτιστοποίηση και τη λήψη αποφάσεων σε πολύπλοκα συστήματα παραγωγής. Σε περιβάλλον αυστηρής κανονιστικής συμμόρφωσης και υψηλών απαιτήσεων αξιοπιστίας (GMP), η προσομοίωση επιτρέπει την ασφαλή διερεύνηση εναλλακτικών σεναρίων χωρίς διακοπή παραγωγής, ελαχιστοποιώντας κίνδυνο και κόστος. Η υιοθέτηση προσεγγίσεων Quality by Design (QbD) και διαχείρισης κινδύνου (QRM) από το ICH Q8(R2)/Q9, καθώς και η προσέγγιση κύκλου ζωής της επικύρωσης διεργασιών από τον FDA, ευθυγραμμίζουν τη χρήση προσομοίωσης με τις ρυθμιστικές προσδοκίες για γνώση διεργασίας, επιστημονική τεκμηρίωση και risk-based αποφάσεις (ICH, 2009; FDA, 2011; FDA, 2023).

2.2.1 Ιστορική Αναδρομή

Η χρήση της προσομοίωσης στη βιομηχανία ξεκίνησε τη δεκαετία του 1950, με τις πρώτες εφαρμογές σε στρατιωτικά και βιομηχανικά προβλήματα, αξιοποιώντας μεθόδους Monte Carlo για την επίλυση πολύπλοκων στοχαστικών συστημάτων (Metropolis & Ulam, 1949). Στις δεκαετίες 1960–1970, η ανάπτυξη της Discrete Event Simulation (DES) συνοδεύτηκε από τη δημιουργία γλωσσών όπως η GPSS (General Purpose Simulation System), που υιοθετήθηκε σε βιομηχανικά περιβάλλοντα για προγραμματισμό παραγωγής και ανάλυση ουρών (Schriber & Brunner, 1996).

Η φαρμακευτική βιομηχανία άργησε να ενσωματώσει εκτενώς την προσομοίωση σε σχέση με άλλους κλάδους, λόγω της έμφασης σε ρυθμιστικά καθοδηγούμενες διεργασίες και της έλλειψης ευελιξίας στα παραγωγικά της μοντέλα. Ωστόσο, από τη δεκαετία του 1990, με την ευρύτερη διάδοση της υπολογιστικής ισχύος και την ωρίμανση εργαλείων DES (π.χ. Arena, Simul8, AnyLogic), άρχισαν να εμφανίζονται οι πρώτες οργανωμένες μελέτες εφαρμογής σε παραγωγικές μονάδες φαρμάκων, κυρίως για προγραμματισμό γραμμών, διαστασιολόγηση εξοπλισμού και αξιολόγηση των bottlenecks (Jahangirian et al., 2010).

Η δεκαετία του 2000 σηματοδότησε την έναρξη μιας στροφής προς τη συστηματική χρήση της προσομοίωσης στο πλαίσιο της νέας κανονιστικής φιλοσοφίας Quality by Design (QbD). Το 2004, το FDA δημοσίευσε το Process Analytical Technology (PAT) Guidance, ενθαρρύνοντας τη χρήση προσομοιωτών και στατιστικών εργαλείων για την κατανόηση και τον έλεγχο των διεργασιών σε πραγματικό χρόνο (FDA, 2004). Λίγα χρόνια αργότερα, τα ICH Q8

(2009) και Q9 (2005) θεσμοθέτησαν την ανάγκη για επιστημονική τεκμηρίωση του σχεδιασμού διεργασιών και risk-based λήψη αποφάσεων, ανοίγοντας τον δρόμο για μοντέλα που τεκμηριώνουν design spaces και σχέσεις CPP–CQA (ICH, 2009).

Από τη δεκαετία του 2010, η πρόοδος των υπολογιστικών μεθόδων φυσικής διεργασίας, όπως CFD και DEM, επέτρεψε την προσομοίωση ρευστομηχανικών, θερμομεταφορικών και κοκκωδών φαινομένων σε φαρμακευτικές διεργασίες, π.χ. λυοφιλοποίηση, ανάδευση, ροή κόνεων. Παράλληλα, οι DES πλατφόρμες εξελίχθηκαν σε ολοκληρωμένα εργαλεία enterprise-level σχεδιασμού, επιτρέποντας σενάρια χωρητικότητας, προγραμματισμού βαρδιών, συντονισμού QC–παραγωγής και what-if αναλύσεων σε πραγματικό χρόνο (Sachidananda, 2016).

Σήμερα, η ιστορική πορεία της προσομοίωσης στη φαρμακοβιομηχανία βρίσκεται σε φάση ψηφιακού μετασχηματισμού: η σύζευξη προσομοίωσης με IIoT δεδομένα, MES/LIMS και analytics οδηγεί στην ανάπτυξη ψηφιακών διδύμων (digital twins), που λειτουργούν σε πραγματικό χρόνο, επιτρέποντας προγνωστική ανάλυση, βελτιστοποίηση και υποστήριξη ρυθμιστικής συμμόρφωσης (NSF, 2024; FDA, 2025). Οι εξελίξεις αυτές καθιστούν την προσομοίωση θεμελιώδες εργαλείο στην επιστημονική τεκμηρίωση, τη στρατηγική ελέγχου και τη συνεχή βελτίωση της παραγωγής φαρμάκων.

2.2.2 Ρυθμιστικό πλαίσιο

Παρότι οι κανονισμοί δεν «επιβάλλουν» συγκεκριμένες τεχνικές προσομοίωσης, ο τρόπος χρήσης τους πρέπει να συμβαδίζει με:

- FDA Process Validation (2011, επικαιροποιήσεις/υλικό 2023): κύκλος ζωής 3 σταδίων (σχεδίαση διεργασίας, προσόντοση διεργασίας/εγκαταστάσεων, συνεχής επαλήθευση). Η προσομοίωση υποστηρίζει τη συγκρότηση γνώσης στο Στάδιο 1, τον καθορισμό στρατηγικής ελέγχου και την τεκμηρίωση υποθέσεων/διακύμανσης (FDA, 2011; FDA, 2023).
- EU GMP Annex 15 (Qualification & Validation): πλαίσιο για προσοντοποίηση εγκαταστάσεων/εξοπλισμού/διεργασιών· η χρήση μοντέλων πρέπει να εντάσσεται στη στρατηγική επικύρωσης και στη διαχείριση αλλαγών (European Commission, 2015).
- ICH Q8(R2): ενθαρρύνει την ποσοτική κατανόηση διεργασιών, τον ορισμό σχεδιαστικού χώρου (design space) και τη χρήση εργαλείων μοντελοποίησης/προσομοίωσης για τεκμηριωμένη ευελιξία (ICH, 2009; EMA, 2009).
- GAMP 5 (2η Έκδ., 2022): καλές πρακτικές για τεκμηρίωση/αξιοπιστία υπολογιστικών συστημάτων (μοντέλα, πλατφόρμες προσομοίωσης, interfaces δεδομένων) σε περιβάλλον ρυθμιζόμενο από GMP (ISPE, 2022).
- ISA-88 / ISA-95: πρότυπα τυποποίησης για έλεγχο παρτίδας και ολοκλήρωση επιπέδων επιχείρησης–ελέγχου· διευκολύνουν την αντιστοίχιση μοντέλων με συνταγές, εξοπλισμό και ροές πληροφορίας (ISA, 2023a; ISA, 2023b).

2.2.3 Κατηγορίες Προσομοίωσης και πεδία εφαρμογής

Στη φαρμακευτική παραγωγή συναντώνται πολλαπλές τεχνικές, ανάλογα με την κλίμακα και τον σκοπό:

1. Προσομοίωση διακριτών γεγονότων (Discrete-Event Simulation, DES): μοντελοποιεί ροές εργασίας, ουρές, πόρους, αλλαγές εργαλείων/γραμμών, συντήρηση, επιθεώρηση, εργαστηριακές καθυστερήσεις. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για χωρητικότητα, χρονοπρογραμματισμό, εξισορρόπηση γραμμών και “what-if” σεναριολογία (Sachidananda, 2016).
2. Δυναμική Συστημάτων (System Dynamics, SD): σε επίπεδο εργοστασίου/εφοδιαστικής αλυσίδας για αποθέματα, ρυθμούς ροής, καθυστερήσεις, ποιοτικά feedback loops.
3. Πολυπρακτορικά (Agent-Based, ABM): όταν ενδιαφέρει η συμπεριφορά «οντοτήτων» (παρτίδες, χειριστές, AGVs) και οι αλληλεπιδράσεις τους.
4. DEM (Discrete Element Method) για κοκκώδη υλικά (ανάμιξη, ροή κόνεων, τάπα/δοχείο), κρίσιμο σε στερεές μορφές (Yeom et al., 2019).
5. CFD για ρευστομηχανική (ανάδευση, μεταφορά μάζας/θερμότητας, λυοφιλοποίηση, ροές αέρα σε καθαρούς χώρους).
6. FEM για θερμομηχανικά φαινόμενα (π.χ. θερμικοί κύκλοι αποστείρωσης).
7. Υβριδικά & ψηφιακά δίδυμα (hybrid models & digital twins): συνδυάζουν DES/CFD/DEM/ABM με πραγματικά δεδομένα (IIoT, MES, historian) για αδιάλειπτη ευθυγράμμιση μοντέλου–πραγματικότητας,

predictive analytics και υποστήριξη ρυθμιστικής τεκμηρίωσης. Ρυθμιστικές πρωτοβουλίες και έρευνα δείχνουν έντονη στροφή προς digital twins σε βιομηχανία υγείας/παραγωγής (NSF/NIH/FDA, 2024; FDA, 2025).

2.2.4 Τυπικές Χρήσεις στη παραγωγή φαρμάκων

- Σχεδιασμός δυναμικότητας & διαστασιολόγηση εξοπλισμού: εκτίμηση bottlenecks, αριθμού γραμμών/lyophilizers, βαρδιών/χειριστών, πολιτικών setup/changeover.
- Χρονοπρογραμματισμός & αλληλουχία παρτίδων: ευθυγράμμιση παραγωγής–QC–αποστείρωσεων–συσκευασίας, με περιορισμούς καθαρών χώρων και πόρων.
- Στρατηγικές καθαρισμού/απολύμανσης & EM interruptions: ενσωμάτωση downtimes για CIP/SIP, περιβαλλοντική παρακολούθηση και αποκλίσεις.
- Έλεγχος ρίσκου επιμόλυνσης: αξιολόγηση παρεμβάσεων ανθρώπου, μεταφορές υπό Grade A/B, ροές υλικών/ανθρώπων (συνδυαστικά με Annex 1).
- Τεχνολογική μεταφορά & scale-up: γρήγορη «εικονική» διερεύνηση παραθύρων λειτουργίας και CPPs πριν από PPQ/CPV (FDA lifecycle).
- Ποιότητα & απόδοση: μείωση απορριπτόμενων/επανακατεργασιών, σταθεροποίηση χρόνων κύκλου και WIP.
- Επιχειρησιακή συνέχεια & σενάρια διακοπών: what-if σενάρια για failures, ελλείψεις αναλωσίμων, συντήρησης, εναλλακτικές πηγές.

2.2.5 Μεθοδολογία ανάπτυξης μοντέλου

- Καθορισμός σκοπού & ορίων: σαφής ερώτηση (π.χ., «Ποια είναι η μέγιστη δυναμικότητα με 2 lyophilizers και 3 βάρδιες;»).
- Συλλογή & προεπεξεργασία δεδομένων: ιστορικά (MES/LIMS/historian), χρονισμοί, αποτυχίες, AQL/VI ρυθμοί, EM trends. Συμβατότητα με GAMP 5 (ιχνηλασιμότητα, ελεγχόμενες αλλαγές).
- Επιλογή παραδειγμάτων & αφαίρεση: επίπεδα λεπτομέρειας (π.χ. μοντελοποίηση setup τύπου batch recipe κατά ISA-88).
- Επαλήθευση & επικύρωση μοντέλου (V&V): τεχνικός έλεγχος (verification), σύγκριση με πραγματικά KPIs (Key Performance Indicators) (validation), δοκιμές ευαισθησίας.
- Στατιστικός σχεδιασμός πειραμάτων (DoE) πάνω στο μοντέλο: screening παραγόντων, απόκριση (RSM), ιεράρχηση CPPs.
- Ανάλυση αβεβαιότητας: ετεροσκεδαστικότητα χρόνων, μη-εκθετικές ουρές, διαταραχές (π.χ. απορρίψεις VI/CCIT).
- Αναφορά & διακυβέρνηση: τεκμηρίωση σε μορφή κατάλληλη για audits (συμμόρφωση με Annex 15, διαχείριση αλλαγών).

2.2.6 Βασικά μετρητικά και δείκτες απόδοσης

- Ρυθμός εξόδου (throughput), χρόνος κύκλου και WIP ανά στάδιο.
- Utilization εξοπλισμού/ανθρώπινων πόρων, bottleneck index.
- Service level/On-time release, αναμονές QC.
- Scrap/Rejects (π.χ. από VI ή CCIT), yield.
- Αποδοτικότητα αλλαγών εργαλείων (SMED-like).
- CPV-aligned δείκτες σταθερότητας διεργασίας (για ενίσχυση Stage 3).

2.2.7 Επιλογή τεχνικής προσομοίωσης ανά πρόβλημα

- Δρομολόγηση & προγραμματισμός : DES / υβριδικά DES+ABM.
- Στερεές μορφές & ροή κόνεων : DEM (συντά με CFD).
- Αεροδυναμική/θερμοκρασία σε καθαρούς χώρους : CFD (ροές Grade A/B, UDAF, θερμικές νησίδες).
- Λυοφιλοποίηση/μεταφορά θερμότητας : CFD/FEM.
- Στρατηγική επιχείρησης–εργοστασίου : SD, ή σύνδεση με ERP/MES (ISA-95).

2.2.8 Ενσωμάτωση με πληροφοριακά συστήματα & πρότυπα

Η αξία της προσομοίωσης πολλαπλασιάζεται όταν συνδεθεί με συνταγές/εξοπλισμό (ISA-88) και επίπεδα πληροφορίας (ISA-95), π.χ. με αυτοματοποιημένες εξαγωγές δεδομένων από MES/LIMS και επιστροφή αποτελεσμάτων ως «ψηφιακά πειράματα» για τη διοίκηση. Παράλληλα, η GAMP 5 (2η Έκδ.) παρέχει πλαίσιο για risk-based διασφάλιση

ποιότητας λογισμικού, ιχνηλασιμότητα απαιτήσεων–δοκιμών και έλεγχο αλλαγών, ώστε τα μοντέλα να είναι audit-ready σε GMP περιβάλλον (ISPE, 2022; ISA, 2023a; ISA, 2023b).

2.2.9 Βέλτιστες πρακτικές

1. Ελάχιστη απαραίτητη πολυπλοκότητα: αποφεύγεται η «υπερμοντελοποίηση».
2. Καλιμπράρισμα με πραγματικά δεδομένα: KPIs βάσης, διανομές χρόνων, failure rates.
3. V&V με ανεξάρτητες πηγές: split-sample ή περίοδοι επικύρωσης.
4. Σενάρια «worst-case» & stress tests: σύμφωνα με Annex 15/ FDA lifecycle.
5. Αναλυσιμότητα & διαφάνεια: σαφή παραδοχές, ιχνηλασιμότητα προς διαδικασίες/recipes (ISA-88).
6. Συντήρηση μοντέλου: διακυβέρνηση αλλαγών, έκδοση μοντέλου, ιστορικό.
7. Σύνδεση με QbD/QRM: αξιοποίηση DoE, ευαισθησίας, design space (ICH Q8).

2.2.10 Ψηφιακά δίδυμα και τάσεις

Η σύγκλιση simulation, IoT και analytics οδηγεί σε digital twins που συγχρονίζονται με δεδομένα πραγματικού χρόνου, επιτρέποντας προγνωστική συντήρηση, on-line βελτιστοποίηση και ρυθμιστικά διαφανή «ζωντανά» μοντέλα. Πρόσφατες πρωτοβουλίες (NSF/NIH/FDA 2024) και πιλοτικά προγράμματα του FDA για «έξυπνο σχεδιασμό & παραγωγή» επιβεβαιώνουν την κατεύθυνση προς ψηφιακές αναπαραστάσεις που διευκολύνουν και την εποπτεία από ρυθμιστικές αρχές (NSF, 2024; FDA, 2025).

2.2.11 Προκλήσεις και περιορισμοί

- Διαθεσιμότητα/ποιότητα δεδομένων: κατακερματισμένα συστήματα, ετερογενείς πηγές.
- Αβεβαιότητα & σπανιότητα γεγονότων: αστοχίες χαμηλής συχνότητας, απορρίψεις σπάνιων ελαττωμάτων που οδηγεί στην ανάγκη για variance reduction και στοχαστική ανάλυση.
- Επικύρωση μοντέλων σε ρυθμιστικό πλαίσιο: κοινοποίηση παραδοχών, ιχνηλασιμότητα, συμβατότητα με GAMP 5 και EU GMP Annex 15.
- Αποδοχή από ενδιαφερόμενους: ανάγκη εκπαίδευσης, οπτικοποίηση, εμπλοκή cross-functional ομάδων (QA/Validation/Production/Engineering).

2.2.12 Συμπεράσματα

Η προσομοίωση αποτελεί βασικό συστατικό της σύγχρονης φαρμακευτικής παραγωγής, εναρμονισμένο με QbD/QRM και τον κύκλο ζωής της επικύρωσης διεργασιών. Από την επιχειρησιακή βελτιστοποίηση (DES) έως την κατανόηση φυσικών φαινομένων (CFD/DEM) και τα digital twins, τα μοντέλα μπορούν να μειώσουν ρίσκο, να αυξήσουν δυναμικότητα και να επιταχύνουν τη λήψη αποφάσεων. Η αξιόπιστη υλοποίηση απαιτεί σωστή διακυβέρνηση δεδομένων/λογισμικού (GAMP 5), τυποποίηση (ISA-88/95) και ισχυρή πρακτική V&V, ώστε τα αποτελέσματα να είναι τεχνικά στιβαρά και ρυθμιστικά υπερασπίσιμα.

2.3 Αλγοριθμικές & Προγραμματιστικές Τεχνικές Βελτιστοποίησης

Η βελτιστοποίηση είναι η διαδικασία εύρεσης της καλύτερης λύσης μεταξύ ενός συνόλου εναλλακτικών, σύμφωνα με έναν αντικειμενικό στόχο και πιθανώς περιορισμούς. Στη φαρμακευτική παραγωγή, χρησιμοποιείται για:

- προγραμματισμό παραγωγής & πόρων,
- σχεδιασμό διεργασιών & εξοπλισμού,
- βελτιστοποίηση παραμέτρων παραγωγής και ποιότητας,
- ελαχιστοποίηση κόστους & χρόνου,
- μεγιστοποίηση δυναμικότητας & αξιοπιστίας.

Η χρήση αλγοριθμικών και προγραμματιστικών τεχνικών εντάσσεται πλήρως στη λογική Quality by Design (QbD), design space exploration και knowledge-based decision making που προάγεται από ICH Q8–Q12 και τις κατευθυντήριες του FDA (ICH, 2009; FDA, 2011).

2.3.1 Ιστορική Αναδρομή

Η ιστορία των τεχνικών βελτιστοποίησης συνδέεται άμεσα με την εξέλιξη των μαθηματικών, της επιχειρησιακής έρευνας και της επιστήμης υπολογιστών. Οι ρίζες τους ανάγονται στα τέλη του 17ου αιώνα με τη διατύπωση των μεθόδων λογισμού διαφορικών (Leibniz, Newton) και των πρώτων προβλημάτων ελαχιστοποίησης συναρτήσεων (Euler, Lagrange). Το 1810–1850 αναπτύχθηκε η μεθοδολογία των πολλαπλασιαστών Lagrange, που αποτέλεσε θεμέλιο για τον περιορισμένο βέλτιστο υπολογισμό (Euler, 1744; Lagrange, 1811).

Στον 20ό αιώνα, η βελτιστοποίηση γνώρισε ραγδαία ανάπτυξη:

1940–1950: Η επιχειρησιακή έρευνα καθιερώνεται ως επιστημονικός κλάδος, με κορυφαίο σταθμό τη διατύπωση του γραμμικού προγραμματισμού και του Simplex Algorithm από τον George Dantzig (1951), που επέτρεψε τη συστηματική επίλυση μεγάλων προβλημάτων (Dantzig, 1963).

1960–1970: Εμφανίζονται οι πρώτες μέθοδοι μη γραμμικού προγραμματισμού, integer programming, καθώς και οι πρώτοι αλγόριθμοι δυναμικού προγραμματισμού, βάζοντας τα θεμέλια της υπολογιστικής βελτιστοποίησης (Bellman, 19576).

1980s: Η πρόοδος των υπολογιστών και η ανάπτυξη του interior point method (Karmarkar, 1984) προσφέρει νέα ώθηση σε μεγάλα προβλήματα LP/NLP.

1990s–2000s: Αναδύονται ευρετικές και μεταευρετικές τεχνικές (π.χ. Genetic Algorithms, Simulated Annealing, Tabu Search, Particle Swarm Optimization), επηρεασμένες από τη βιολογία και τη φυσική, για την επίλυση NP-hard προβλημάτων που δεν μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με κλασικές μεθόδους (Goldberg, 1989; Kirkpatrick et al., 1983).

2010s–2020s: Ο συνδυασμός Machine Learning, μεταευρετικών και μοντελοβασισμένων προσεγγίσεων (surrogate models, Bayesian optimization) οδηγεί σε υβριδικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται σε βιομηχανία, φαρμακοπαραγωγή και logistics (Bertsimas & Dunn, 2017).

Στη φαρμακευτική βιομηχανία, η χρήση βελτιστοποίησης εμφανίζεται συστηματικά από τη δεκαετία του 1990 με την εφαρμογή γραμμικού και μεικτού ακέрайου προγραμματισμού σε προβλήματα προγραμματισμού παραγωγής, διαχείρισης αποθεμάτων και διάθεσης πόρων (Parageorgiou, 2009). Από το 2010 και μετά, η αξιοποίηση ευρετικών, εξελικτικών αλγορίθμων και προσομοιωμένων προσεγγίσεων σε συνδυασμό με simulation (DES/CFD) καθιερώνεται ως πρακτική βιομηχανική λύση σε πολύπλοκα προβλήματα, π.χ. χρονοπρογραμματισμό παρτίδων σε αποστειρωτικά εργοστάσια ή βελτιστοποίηση παραμέτρων παραγωγής υπό τους περιορισμούς του Annex 1.

2.3.2 Θεμελιώδη Μαθηματικά Μοντέλα Βελτιστοποίησης

Ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης έχει τη γενική μορφή:

$$\min f(x) \text{ ή } \max f(x) \text{ υπό τους περιορισμούς } g_i(x) \leq 0, h_i(x) = 0, x \in X$$

Όπου $f(x)$ είναι η αντικειμενική συνάρτηση, x το διάνυσμα μεταβλητών απόφασης, και g_i και h_i οι περιορισμοί.

Βασικές κατηγορίες είναι:

- Γραμμικά Προβλήματα (LP)
- Μη Γραμμικά Προβλήματα (NLP)
- Μικτά Ακέрайα Προβλήματα (MILP)
- Μικτά Μη Γραμμικά Ακέрайα (MINLP)
- Πολυκριτηριακή Βελτιστοποίηση

2.3.3 Κατηγορίες Αλγορίθμων

Οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις βασικές κατηγορίες, ανάλογα με τη μεθοδολογία επίλυσης και τον τρόπο αναζήτησης της βέλτιστης λύσης.

1. Ακριβείς Αλγόριθμοι

Περιλαμβάνουν μεθόδους όπως οι **Simplex**, **Brach-and-Bound**, **Dynamic Programming** και **Interior Point Methods**. Οι αλγόριθμοι αυτοί εγγυώνται την εύρεση της βέλτιστης λύσης, εφόσον το πρόβλημα μπορεί να διατυπωθεί μαθηματικά (π.χ. LP, MILP), όμως η υπολογιστική τους πολυπλοκότητα αυξάνεται σημαντικά σε μεγάλα προβλήματα.

Ο Αλγόριθμος **Simplex** αποτελεί μία ακριβή μέθοδο επίλυσης προβλημάτων γραμμικού προγραμματισμού (Linear Programming). Αναζητά τη βέλτιστη λύση μεταβαίνοντας διαδοχικά μεταξύ των κορυφών του εφικτού χώρου λύσεων, βελτιώνοντας σε κάθε βήμα την τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης μέχρι να επιτευχθεί το παγκόσμιο βέλτιστο. Χρησιμοποιείται ευρέως σε προβλήματα κατανομής πόρων, προγραμματισμού παραγωγής και βελτιστοποίησης κόστους, όπου οι σχέσεις μεταξύ μεταβλητών και περιορισμών είναι γραμμικές (Bertsimas & Tsitsiklis, 1997).



Ο αλγόριθμος **Branch-and-Bound** αποτελεί μία ακριβή μέθοδο επίλυσης προβλημάτων ακέραιου και μικτού ακέραιου γραμμικού προγραμματισμού. Η λειτουργία του βασίζεται στη διαδοχική διαίρεση του αρχικού προβλήματος σε μικρότερα υποπροβλήματα (branching) και στον υπολογισμό ορίων (bounds) για την αξιολόγηση κάθε υποπροβλήματος. Τα υποπροβλήματα που δεν μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερη λύση απορρίπτονται, μειώνοντας σημαντικά τον απαιτούμενο υπολογιστικό φόρτο. Η μέθοδος εγγυάται την εύρεση της βέλτιστης λύσης, αλλά η υπολογιστική της πολυπλοκότητα αυξάνεται σημαντικά σε προβλήματα μεγάλης κλίμακας (Land & Doig, 1960 & Wolsey, 2020).

Ο **Δυναμικός Προγραμματισμός (Dynamic Programming)** αποτελεί μία ακριβή μέθοδο βελτιστοποίησης που επιλύει σύνθετα προβλήματα διασπώντας τα σε μικρότερα αλληλοεπικαλυπτόμενα υποπροβλήματα. Η μέθοδος αποθηκεύει τις λύσεις των επιμέρους υποπροβλημάτων ώστε να αποφεύγονται επαναλαμβανόμενοι υπολογισμοί, μειώνοντας τον συνολικό υπολογιστικό χρόνο. Η εφαρμογή της προϋποθέτει ότι το πρόβλημα παρουσιάζει βέλτιστη υποδομή και επικαλυπτόμενα υποπροβλήματα. Παρότι εγγυάται την εύρεση της βέλτιστης λύσης, η αποτελεσματικότητά της περιορίζεται σε προβλήματα με διαχειρίσιμο αριθμό καταστάσεων (Bellman, 1956 & Cormen et al, 2022).

Οι **Μέθοδοι Εσωτερικού Σημείου (Interior Point Methods)** αποτελούν μία οικογένεια ακριβών αλγορίθμων βελτιστοποίησης που χρησιμοποιούνται κυρίως για την επίλυση προβλημάτων γραμμικού και μη γραμμικού προγραμματισμού. Σε αντίθεση με τον αλγόριθμο Simplex, ο οποίος μετακινείται κατά μήκος των κορυφών του εφικτού χώρου λύσεων, οι μέθοδοι αυτές αναζητούν τη βέλτιστη λύση μέσω διαδοχικών επαναλήψεων στο εσωτερικό του χώρου λύσεων. Χάρη στην πολυωνυμική τους πολυπλοκότητα και στην υψηλή αποδοτικότητά τους σε προβλήματα μεγάλης κλίμακας, χρησιμοποιούνται ευρέως σε σύγχρονα συστήματα μαθηματικής βελτιστοποίησης (Karmarkar, 1984).

2. Ευρετικοί Αλγόριθμοι

Μέθοδοι όπως οι **Greedy Algorithms**, **Nearest Neighbor** και **Local Search** κατασκευάζουν γρήγορα ικανοποιητικές λύσεις αξιοποιώντας κανόνες ή τοπικές βελτιώσεις. Δεν παρέχουν εγγύηση εύρεσης της βέλτιστης λύσης, αλλά είναι ιδιαίτερα αποδοτικοί σε προβλήματα μεγάλης κλίμακας.

Οι **Άπληστοι Αλγόριθμοι (Greedy Algorithms)** αποτελούν ευρετικές μεθόδους βελτιστοποίησης που κατασκευάζουν μία λύση επιλέγοντας σε κάθε βήμα τη βέλτιστη τοπική επιλογή. Η προσέγγιση αυτή οδηγεί συνήθως σε γρήγορες και ικανοποιητικές λύσεις, χωρίς όμως να εγγυάται την εύρεση της παγκόσμιας βέλτιστης λύσης. Οι Greedy Algorithms χρησιμοποιούνται ευρέως σε προβλήματα χρονοπρογραμματισμού, δρομολόγησης και κατανομής πόρων, ενώ συχνά αξιοποιούνται και για την παραγωγή αρχικών λύσεων που βελτιώνονται περαιτέρω μέσω μεταευρετικών αλγορίθμων (Cormen et al, 2022).

Ο αλγόριθμος **Nearest Neighbor** αποτελεί μία ευρετική μέθοδο κατασκευής λύσεων που χρησιμοποιείται κυρίως σε προβλήματα δρομολόγησης και συνδυαστικής βελτιστοποίησης. Η λειτουργία του βασίζεται στη διαδοχική επιλογή του πλησιέστερου διαθέσιμου στοιχείου σε κάθε βήμα, με αποτέλεσμα την ταχεία παραγωγή μίας εφικτής λύσης. Αν και δεν εγγυάται την εύρεση της βέλτιστης λύσης, χρησιμοποιείται ευρέως ως αρχική προσέγγιση ή ως σημείο εκκίνησης για πιο προηγμένους αλγορίθμους βελτιστοποίησης (Lawler et al., 1991).

Ο αλγόριθμος **Τοπικής Αναζήτησης (Local Search)** αποτελεί μία ευρετική μέθοδο βελτιστοποίησης που βελτιώνει επαναληπτικά μία αρχική εφικτή λύση εξετάζοντας γειτονικές λύσεις. Σε κάθε επανάληψη επιλέγεται μία λύση που παρουσιάζει καλύτερη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης, έως ότου δεν είναι δυνατή περαιτέρω βελτίωση. Παρότι η μέθοδος είναι υπολογιστικά αποδοτική και εφαρμόζεται ευρέως σε προβλήματα χρονοπρογραμματισμού και συνδυαστικής βελτιστοποίησης, δεν εγγυάται την εύρεση της παγκόσμιας βέλτιστης λύσης, καθώς μπορεί να καταλήξει σε τοπικό βέλτιστο (Aarts, 2003).

3. Μεταευρετικοί Αλγόριθμοι

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι **Γενετικοί Αλγόριθμοι (Genetic Algorithms - GA)**, **Simulated Annealing**, **Particle Swarm Optimization (PSO)**, **Tabu Search**, **Ant Colony Optimization (ACO)** και **Differential Evolution (DE)**. Οι μεταευρετικοί αλγόριθμοι έχουν σχεδιαστεί για την αντιμετώπιση πολύπλοκων, μη γραμμικών και NP-hard προβλημάτων, όπου οι ακριβείς μέθοδοι καθίστανται υπολογιστικά ασύμφορες. Χρησιμοποιούνται ευρέως σε προβλήματα προγραμματισμού παραγωγής, χρονοπρογραμματισμού και προσομοιωτικής βελτιστοποίησης (Goldberg, 1989; Kirkpatrick et al., 1983; Kennedy & Eberhart, 1995).

Οι **Γενετικοί Αλγόριθμοι (Genetic Algorithms – GA)** αποτελούν μεταερευτικούς αλγόριθμους εμπνευσμένους από τη θεωρία της φυσικής εξέλιξης. Αναζητούν τη βέλτιστη λύση εξελίσσοντας επαναληπτικά έναν πληθυσμό υποψήφιων λύσεων μέσω των τελεστών επιλογής, διασταύρωσης και μετάλλαξης. Είναι ιδιαίτερα κατάλληλοι για πολύπλοκα, μη γραμμικά και NP-hard προβλήματα, όπου ο χώρος αναζήτησης είναι μεγάλος και οι ακριβείς μέθοδοι δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμες (Goldberg, 1989).

Ο αλγόριθμος **Simulated Annealing** αποτελεί μία μεταερευτική μέθοδο βελτιστοποίησης εμπνευσμένη από τη φυσική διαδικασία της ανόπτησης (annealing) των μετάλλων. Ξεκινά από μία αρχική λύση και τη βελτιώνει επαναληπτικά, επιτρέποντας με ελεγχόμενη πιθανότητα την αποδοχή προσωρινά χειρότερων λύσεων, ώστε να αποφεύγεται ο εγκλωβισμός σε τοπικά βέλτιστα. Καθώς η «θερμοκρασία» μειώνεται σταδιακά, ο αλγόριθμος γίνεται πιο επιλεκτικός, συγκλίνοντας σε μία λύση υψηλής ποιότητας. Χρησιμοποιείται ευρέως σε προβλήματα χρονοπρογραμματισμού, συνδυαστικής βελτιστοποίησης και σχεδιασμού παραγωγής (Kirkpatrick et al., 1983).

Ο αλγόριθμος **Particle Swarm Optimization (PSO)** αποτελεί μία μεταερευτική μέθοδο βελτιστοποίησης εμπνευσμένη από τη συλλογική συμπεριφορά σμήνων πτηνών και κοπαδιών ψαριών. Η διαδικασία βασίζεται σε έναν πληθυσμό υποψήφιων λύσεων (σωματίδια), τα οποία κινούνται στον χώρο αναζήτησης προσαρμόζοντας τη θέση και την ταχύτητά τους με βάση τόσο τη δική τους καλύτερη λύση όσο και την καλύτερη λύση που έχει εντοπιστεί από ολόκληρο το σμήνος. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται αποτελεσματική ισορροπία μεταξύ εξερεύνησης και εκμετάλλευσης του χώρου λύσεων. Ο PSO χρησιμοποιείται ευρέως σε προβλήματα συνεχούς βελτιστοποίησης, προγραμματισμού παραγωγής, μηχανικής μάθησης και βελτιστοποίησης πολύπλοκων συστημάτων (Kennedy & Eberhart, 1995).

Ο αλγόριθμος **Tabu Search (TS)** αποτελεί μία μεταερευτική μέθοδο βελτιστοποίησης που βασίζεται στην επαναληπτική διερεύνηση γειτονικών λύσεων, αξιοποιώντας μία δομή μνήμης, γνωστή ως tabu list, για την αποφυγή επανάληψης πρόσφατα εξετασμένων λύσεων. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο κίνδυνος εγκλωβισμού σε τοπικά βέλτιστα και ενισχύεται η εξερεύνηση νέων περιοχών του χώρου λύσεων. Ο Tabu Search χρησιμοποιείται ευρέως σε προβλήματα συνδυαστικής βελτιστοποίησης, όπως ο χρονοπρογραμματισμός, η δρομολόγηση οχημάτων και ο προγραμματισμός παραγωγής, όπου απαιτείται αποτελεσματική αναζήτηση λύσεων υψηλής ποιότητας (Glover, 1986).

Ο αλγόριθμος **Ant Colony Optimization (ACO)** αποτελεί μία μεταερευτική μέθοδο βελτιστοποίησης εμπνευσμένη από τη συμπεριφορά των αποικιών μυρμηγκιών κατά την αναζήτηση τροφής. Η λειτουργία του βασίζεται στη συνεργασία ενός πληθυσμού τεχνητών «μυρμηγκιών», τα οποία κατασκευάζουν υποψήφιες λύσεις και επικοινωνούν έμμεσα μέσω εικονικών ιχνών φερομόνης (pheromone trails). Οι διαδρομές που οδηγούν σε καλύτερες λύσεις ενισχύονται με μεγαλύτερη ποσότητα φερομόνης, αυξάνοντας την πιθανότητα να επιλεγούν στις επόμενες επαναλήψεις. Ο ACO χρησιμοποιείται ευρέως σε προβλήματα συνδυαστικής βελτιστοποίησης, όπως η δρομολόγηση οχημάτων, ο χρονοπρογραμματισμός και ο προγραμματισμός παραγωγής (Dorigo et al., 1996).

Ο αλγόριθμος **Differential Evolution (DE)** αποτελεί μία μεταερευτική μέθοδο βελτιστοποίησης βασισμένη σε πληθυσμό, η οποία έχει σχεδιαστεί κυρίως για την επίλυση προβλημάτων συνεχούς βελτιστοποίησης. Η λειτουργία του βασίζεται στη δημιουργία νέων υποψήφιων λύσεων μέσω του συνδυασμού των διαφορών μεταξύ υπαρχουσών λύσεων του πληθυσμού, ακολουθούμενη από διαδικασίες διασταύρωσης και επιλογής. Χάρη στην απλότητα, τη σταθερότητα και την υψηλή ικανότητα εύρεσης ποιοτικών λύσεων, ο DE χρησιμοποιείται ευρέως σε μη γραμμικά, πολυπαραμετρικά και παγκόσμια προβλήματα βελτιστοποίησης, καθώς και σε εφαρμογές μηχανικής, ελέγχου και βελτιστοποίησης παραγωγικών διεργασιών (Storn & Price, 1997).

4. Μάθηση και Υβριδικές Τεχνικές

Περιλαμβάνουν τεχνικές όπως τα **Surrogate Models**, η **Bayesian Optimization** και το **Reinforcement Learning**, οι οποίες συνδυάζουν μοντέλα μηχανικής μάθησης με αλγόριθμους βελτιστοποίησης για αποτελεσματικότερη εξερεύνηση του χώρου λύσεων και μείωση του υπολογιστικού κόστους. Οι υβριδικές αυτές προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο σε πολύπλοκα προβλήματα βελτιστοποίησης και προσομοίωσης (Bertsimas & Dunn, 2017).

Τα **Surrogate Models** (ή **μεταμοντέλα**) αποτελούν προσεγγιστικά μαθηματικά ή στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την αναπαράσταση πολύπλοκων ή υπολογιστικά απαιτητικών συστημάτων. Αντί να αξιολογείται επαναλαμβανόμενα το αρχικό μοντέλο, το surrogate model παρέχει ταχύτερες εκτιμήσεις της αντικειμενικής συνάρτησης, μειώνοντας σημαντικά τον υπολογιστικό χρόνο της διαδικασίας βελτιστοποίησης. Χρησιμοποιούνται ευρέως σε προβλήματα προσομοιωτικής βελτιστοποίησης, σχεδιασμού πειραμάτων, μηχανικής μάθησης και

βιομηχανικών εφαρμογών, όπου η αξιολόγηση κάθε υποψήφιας λύσης είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα (Forrester et al., 2008).

Η **Bayesian Optimization (BO)** αποτελεί μία μέθοδο παγκόσμιας βελτιστοποίησης που χρησιμοποιείται για την εύρεση της βέλτιστης λύσης σε προβλήματα όπου η αξιολόγηση της αντικειμενικής συνάρτησης είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα ή δαπανηρή. Η μέθοδος βασίζεται στη δημιουργία ενός πιθανοτικού μοντέλου, το οποίο προσεγγίζει τη συμπεριφορά της αντικειμενικής συνάρτησης και καθοδηγεί την επιλογή των επόμενων σημείων αξιολόγησης μέσω μιας συνάρτησης απόκτησης (acquisition function). Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται αποτελεσματική ισορροπία μεταξύ εξερεύνησης νέων περιοχών και εκμετάλλευσης των ήδη γνωστών λύσεων. Η Bayesian Optimization χρησιμοποιείται στη βελτιστοποίηση υπερπαραμέτρων μοντέλων μηχανικής μάθησης, στην προσομοιωτική βελτιστοποίηση και στον σχεδιασμό πολύπλοκων βιομηχανικών διεργασιών (Shahriari et al., 2016).

Η **Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning – RL)** αποτελεί κλάδο της μηχανικής μάθησης, στον οποίο ένας ευφυής πράκτορας (agent) μαθαίνει να λαμβάνει βέλτιστες αποφάσεις μέσω αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον. Ο πράκτορας επιλέγει ενέργειες, λαμβάνει ανταμοιβές (rewards) ή ποινές και, μέσω επαναλαμβανόμενης εμπειρίας, αναπτύσσει μία πολιτική (policy) που μεγιστοποιεί τη συνολική αναμενόμενη ανταμοιβή. Η Reinforcement Learning χρησιμοποιείται ευρέως σε προβλήματα διαδοχικής λήψης αποφάσεων, όπως ο έλεγχος διεργασιών, η ρομποτική, η αυτόνομη πλοήγηση, η διαχείριση πόρων και η βελτιστοποίηση πολύπλοκων παραγωγικών συστημάτων (Sutton & Barto, 2018).

2.3.4 Προγραμματιστικά Περιβάλλοντα και Εργαλεία

Γλώσσες/Βιβλιοθήκες: Python (PuLP, Pyomo, DEAP, SciPy Optimize), Julia (JuMP), MATLAB (Optimization Toolbox), R (lpSolve, GA).

Εμπορικοί solvers: CPLEX, Gurobi, BARON, Knitro.

Πλαίσια υβριδικής βελτιστοποίησης: AnyLogic (DES+metaheuristics), OptiY, AspenTech Hybrid Modeling.

Open-source μεταερευνητικοί: DEAP (GA, ES), PyGMO, Platypus.

2.3.5 Εφαρμογές στη παραγωγή φαρμάκων

- Χρονοπρογραμματισμός παρτίδων & βαρδιών (MILP, metaheuristics).
- Βελτιστοποίηση ροής σε εγκαταστάσεις αποστειρωτικών (PSO, GA).
- Ρύθμιση παραμέτρων διεργασίας (DoE + Optimization) για design space exploration.
- Πολυκριτηριακή βελτιστοποίηση για ισορροπία κόστους–ποιότητας–χρόνου.
- Διαχείριση πόρων/Utilities (MILP + simulation-based optimization).
- Digital twins + online optimization (model predictive + heuristics).

2.3.6 Σύγχρονες Τάσεις

- Υβριδικές Προσεγγίσεις (π.χ. GA + LP, Simulation + Metaheuristics).
- Machine Learning-assisted Optimization: Bayesian, surrogate-based, RL scheduling.
- Parallel & Cloud-based optimization για μεγάλης κλίμακας προβλήματα.
- Explainable optimization για ρυθμιστική αποδοχή.
- Ενοποίηση σε MES/Digital Twin περιβάλλοντα.

2.3.7 Προκλήσεις

- Διαχείριση αβεβαιότητας & στοχαστικών παραμέτρων.
- Υπολογιστική πολυπλοκότητα σε MINLP / συνδυαστικά προβλήματα.
- Ρυθμιστική αποδοχή: ανάγκη για τεκμηρίωση, reproducibility και ιχνηλασιμότητα.
- Ανάγκη για ειδικευμένο προσωπικό σε μαθηματική μοντελοποίηση και προγραμματισμό.

2.3.8 Συμπεράσματα

Η εξέλιξη των αλγοριθμικών τεχνικών βελτιστοποίησης, από κλασικές αναλυτικές μεθόδους έως metaheuristics και υβριδικές AI-driven (Artificial Intelligence) προσεγγίσεις, έχει καταστήσει τη βελτιστοποίηση κεντρικό εργαλείο στη φαρμακευτική παραγωγή. Συνδυασμένη με προσομοίωση και QbD (Ποιότητα από τον Σχεδιασμό - Quality by Design), επιτρέπει την επίλυση πολύπλοκων προβλημάτων σχεδιασμού, προγραμματισμού και παραμετροποίησης, εντός ενός ρυθμιστικού πλαισίου που απαιτεί διαφάνεια, ακρίβεια και τεκμηρίωση.

3. Δεδομένα και Ανάλυση

Τα δεδομένα που απαιτούνται για τη δημιουργία του προσομοιωτικού μοντέλου μπορούν να χωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες:

(α) τα χαρακτηριστικά της παραγωγικής διαδικασίας και (β) τα χαρακτηριστικά του εξοπλισμού και των επιμέρους σταδίων. Τα δεδομένα μπορεί να είναι είτε τεχνητά είτε πραγματικά.

Τα δεδομένα αυτά θα αναφέρονται και ως ‘παράμετροι’.

3.1 Περιγραφή των Δεδομένων

3.1.1 Δεδομένα Διαδικασίας παραγωγής

Η παρούσα ενότητα περιγράφει τα δεδομένα που αφορούν τη συνολική οργάνωση και λειτουργία της διαδικασίας παραγωγής και τα οποία χρησιμοποιούνται ως βασικές παράμετροι εισόδου στο προσομοιωτικό μοντέλο. Τα δεδομένα αυτά περιλαμβάνουν χρονικές, οργανωτικές και λειτουργικές παραμέτρους που καθορίζουν τον τρόπο με τον οποίο η παραγωγή δομείται και εκτελείται σε επίπεδο παρτίδων, βαρδιών και διαθέσιμων πόρων. Μέσω της ανάλυσης αυτών των δεδομένων, το προσομοιωτικό μοντέλο καθίσταται ικανό να αναπαραστήσει διαφορετικά λειτουργικά σενάρια και να υποστηρίξει τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων σχετικά με τον προγραμματισμό και τη βελτιστοποίηση της παραγωγικής διαδικασίας. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται τα εξής δεδομένα:

1. Αριθμός Παρτίδων
2. Μέγεθος παρτίδας και χαρακτηριστικά Φαρμακευτικού προϊόντος
3. Διάρκεια βάρδιας
4. Αριθμός βαρδιών ανά ημέρα
5. Αριθμός χειριστών ανά βάρδια
6. Αριθμός προγραμματισμένων παύσεων εργασίας
7. Διάρκεια προγραμματισμένων παύσεων εργασίας
8. Χρόνος ένδυσης, εισόδου σε καθαρούς χώρους, ή προετοιμασία χειριστών
9. Αριθμός γραμμών παραγωγής

3.1.1.1 Αριθμός Παρτίδων

Ο Αριθμός Παρτίδων αποτελεί βασική παράμετρο εισόδου του προσομοιωτικού μοντέλου και εκφράζει το σύνολο των παρτίδων παραγωγής που συμμετέχουν στη μελέτη υπολογισμού. Η παράμετρος αυτή καθορίζει τον όγκο του συστήματος που προσομοιώνεται και επηρεάζει άμεσα τη δυναμική φόρτιση των παραγωγικών σταδίων, τη διαθεσιμότητα των πόρων (χειριστών και γραμμών παραγωγής), καθώς και τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της παραγωγικής διαδικασίας. Η επιλογή του αριθμού παρτίδων θα πρέπει να γίνεται με τρόπο ώστε να αντανakλά ρεαλιστικά σενάρια λειτουργίας της παραγωγικής μονάδας και να διασφαλίζει την εγκυρότητα και τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων προσομοίωσης.

3.1.1.2 Μέγεθος παρτίδας και χαρακτηριστικά Φαρμακευτικού προϊόντος

Το Μέγεθος Παρτίδας αναφέρεται στον αριθμό των τεμαχίων (μονάδων προϊόντος) που περιλαμβάνονται σε κάθε παρτίδα παραγωγής και αποτελεί κρίσιμη παράμετρο του προσομοιωτικού μοντέλου. Η παράμετρος αυτή επηρεάζει άμεσα τους χρόνους επεξεργασίας στα επιμέρους στάδια, τη διάρκεια απασχόλησης των παραγωγικών πόρων, καθώς και τη συνολική ροή του συστήματος. Η επιλογή του μεγέθους παρτίδας θα πρέπει να βασίζεται σε πραγματικά ή αντιπροσωπευτικά δεδομένα της παραγωγικής μονάδας, ώστε τα αποτελέσματα της προσομοίωσης να αντανakλούν με ακρίβεια τις συνθήκες λειτουργίας ενός συστήματος παραγωγής.

3.1.1.3 Διάρκεια Βάρδιας

Η Διάρκεια Βάρδιας αποτελεί βασική χρονική παράμετρο του προσομοιωτικού μοντέλου και εκφράζει το συνολικό χρονικό διάστημα κατά το οποίο η παραγωγική διαδικασία βρίσκεται σε λειτουργία κατά τη διάρκεια μίας βάρδιας. Η παράμετρος αυτή καθορίζει το διαθέσιμο παραγωγικό χρόνο ανά ημέρα και επηρεάζει άμεσα την κατανομή των εργασιών, τη δυνατότητα ολοκλήρωσης των παρτίδων εντός συγκεκριμένων χρονικών ορίων, καθώς και τη συνολική απόδοση του συστήματος. Η ορθή παραμετροποίηση της διάρκειας βάρδιας είναι κρίσιμη για την ακριβή εκτίμηση του χρόνου ολοκλήρωσης της παραγωγής και την αξιολόγηση εναλλακτικών σεναρίων οργάνωσης του ανθρώπινου δυναμικού.

3.1.1.4 Αριθμός Βαρδιών ανά Ημέρα

Ο Αριθμός Βαρδιών ανά Ημέρα αποτελεί βασική οργανωτική παράμετρο του προσομοιωτικού μοντέλου και προσδιορίζει πόσες βάρδιες λειτουργίας πραγματοποιούνται εντός μίας ημερολογιακής ημέρας στην παραγωγική μονάδα. Σε συνδυασμό με τη διάρκεια της βάρδιας, η παράμετρος αυτή καθορίζει τον συνολικό διαθέσιμο παραγωγικό χρόνο ανά ημέρα και επηρεάζει άμεσα τη δυναμικότητα του συστήματος, τη δυνατότητα απορρόφησης του φόρτου παραγωγής και τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης των παρτίδων. Η μεταβολή της συγκεκριμένης παραμέτρου επιτρέπει τη διερεύνηση εναλλακτικών σεναρίων οργάνωσης της παραγωγής και αξιολόγησης της επίδρασής τους στην αποδοτικότητα, στη χρήση των πόρων και στον χρόνο ολοκλήρωσης της παραγωγικής διαδικασίας.

3.1.1.5 Αριθμός Χειριστών ανά Βάρδια

Ο Αριθμός Χειριστών ανά Βάρδια αποτελεί κρίσιμη παράμετρο του προσομοιωτικού μοντέλου και εκφράζει το διαθέσιμο ανθρώπινο δυναμικό που απασχολείται κατά την διάρκεια κάθε βάρδιας παραγωγής. Η παράμετρος αυτή επηρεάζει άμεσα τη διαθεσιμότητα των παραγωγικών πόρων, τη δυνατότητα ταυτόχρονης εκτέλεσης εργασιών στα επιμέρους στάδια της παραγωγικής διαδικασίας και την εμφάνιση φαινομένων συμφόρησης ή αναμονής. Η μεταβολή του αριθμού χειριστών ανά βάρδια επιτρέπει την αξιολόγηση διαφορετικών σεναρίων στελέχωσης και τη μελέτη της επίδρασής τους στη συνολική απόδοση του συστήματος, στον χρόνο ολοκλήρωσης της παραγωγής και στην αποτελεσματική αξιοποίηση του ανθρώπινου δυναμικού.

3.1.1.6 Αριθμός Προγραμματισμένων Παύσεων Εργασίας

Ο Αριθμός Προγραμματισμένων Παύσεων Εργασίας αποτελεί μία χρονική παράμετρο του προσομοιωτικού μοντέλου και εκφράζει το πλήθος των προγραμματισμένων διακοπών / διαλειμμάτων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια μιας βάρδιας παραγωγής. Ο αριθμός των παύσεων επηρεάζει άμεσα τον διαθέσιμο καθαρό χρόνο παραγωγής, τη συσσώρευση αναμονών μεταξύ των σταδίων και τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της παραγωγής. Η παραμετροποίηση του επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης διαφορετικών πολιτικών διακοπών στη λειτουργική αποδοτικότητα και στον προγραμματισμό της παραγωγής.

3.1.1.7 Διάρκεια Προγραμματισμένων Παύσεων Εργασίας

Η Διάρκεια Προγραμματισμένων Παύσεων Εργασίας αναφέρεται στο χρονικό μήκος κάθε προγραμματισμένης διακοπής που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια μίας βάρδιας παραγωγής και αποτελεί συμπληρωματική παράμετρο του αριθμού των διαλειμμάτων. Η παράμετρος αυτή καθορίζει τον συνολικό μη παραγωγικό χρόνο εντός της βάρδιας και επηρεάζει άμεσα τον καθαρό διαθέσιμο χρόνο για την εκτέλεση των παραγωγικών δραστηριοτήτων. Η ορθή παραμετροποίηση της διάρκειας των προγραμματισμένων παύσεων είναι κρίσιμη για τη ρεαλιστική αποτύπωση της λειτουργίας της παραγωγικής μονάδας και για την αξιόπιστη εκτίμηση του χρόνου ολοκλήρωσης της παραγωγής υπό διαφορετικά λειτουργικά σενάρια.

3.1.1.8 Χρόνος Ένδυσης, Εισόδου και Προετοιμασία Χειριστών

Ο Χρόνος αυτός αποτελεί λειτουργική χρονική παράμετρο του προσομοιωτικού μοντέλου και εκφράζει το χρονικό διάστημα που απαιτείται πριν την έναρξη της παραγωγικής δραστηριότητας για την είσοδο των χειριστών πριν την έναρξη της παραγωγικής δραστηριότητας για την είσοδο των χειριστών στους ελεγχόμενους χώρους παραγωγής, την εφαρμογή των απαιτούμενων διαδικασιών ένδυσης και τη προετοιμασία του εξοπλισμού εργασίας. Η παράμετρος αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στα περιβάλλοντα της στείρας παραγωγής, όπου ισχύουν αυστηρές απαιτήσεις καθαρότητας και συμμόρφωσης με τις ορθές πρακτικές παραγωγής. Η ενσωμάτωση της συγκεκριμένης παραμέτρου συμβάλλει στη ρεαλιστική απεικόνιση των πραγματικών συνθηκών λειτουργίας της παραγωγικής μονάδας.

3.1.2 Δεδομένα εξοπλισμού και επιμέρους διαδικασιών παραγωγής

Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται τα δεδομένα που αφορούν τον εξοπλισμό και τις επιμέρους διαδικασίες της παραγωγικής διαδικασίας, τα οποία χρησιμοποιούνται ως παράμετροι εισόδου στο προσομοιωτικό μοντέλο. Τα δεδομένα αυτά περιγράφουν τη λειτουργική συμπεριφορά των παραγωγικών σταδίων, συμπεριλαμβανομένων των χρόνων επεξεργασίας, των απαιτήσεων σε ανθρώπινο δυναμικό, καθώς και της αξιοπιστίας του εξοπλισμού. Μέσω της παραμετροποίησης αυτών των δεδομένων, το μοντέλο καθίσταται ικανό να αναπαράγει διαφορετικά λειτουργικά σενάρια και να υποστηρίξει την αξιολόγηση της απόδοσης και της αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται τα εξής δεδομένα:

1. Διάρκεια Διαδικασίας Σταδίου
2. Απαιτήσεις Χειριστών ανά Στάδιο

3. Φάση παραγωγικής Διαδικασίας
4. Εξάρτηση από άλλο στάδιο
5. Πιθανότητα Αστοχίας
6. Χρόνος Επιδιόρθωσης

3.1.2.1 Διάρκεια Διαδικασίας Σταδίου

Η Διάρκεια Διαδικασίας Σταδίου αναφέρεται στον απαιτούμενο χρόνο για την ολοκλήρωση της επεξεργασίας μίας παρτίδας σε κάθε επιμέρους στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Η παράμετρος αυτή αποτελεί βασικό λειτουργικό χαρακτηριστικό του εξοπλισμού και επηρεάζει άμεσα τη ροή της παραγωγής, τη δέσμευση των διαθέσιμων πόρων και τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της παραγωγικής διαδικασίας. Η καταγραφή και παραμετροποίηση της διάρκειας των επιμέρους σταδίων επιτρέπει την αποτύπωση της αλληλουχίας των παραγωγικών δραστηριοτήτων, την αναγνώριση ενδεχόμενων σημείων συμφόρησης και τη σύγκριση εναλλακτικών σεναρίων λειτουργίας της παραγωγικής μονάδας. Η ακρίβεια των δεδομένων αυτών είναι καθοριστικής σημασίας για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης της παραγωγικής διαδικασίας.

3.1.2.2 Απαιτήσεις Χειριστών ανά Στάδιο

Ο Απαιτούμενος Αριθμός Χειριστών ανά Στάδιο εκφράζει το πλήθος του ανθρώπινου δυναμικού που είναι απαραίτητο για την ομαλή και ασφαλή εκτέλεση κάθε επιμέρους σταδίου της παραγωγικής διαδικασίας. Η παράμετρος αυτή σχετίζεται άμεσα με τις λειτουργικές απαιτήσεις του εξοπλισμού, τον βαθμό αυτοματοποίησης των διεργασιών και τις κανονιστικές απαιτήσεις που διέπουν τη λειτουργία της παραγωγικής μονάδας. Ο αριθμός των χειριστών επηρεάζει τη δυνατότητα ταυτόχρονης εκτέλεσης εργασιών, τη διάρκεια απασχόλησης του προσωπικού και τη συνολική οργανωτική αποδοτικότητα της παραγωγής. Η ακριβής αποτύπωση των απαιτήσεων σε ανθρώπινο δυναμικό ανά στάδιο είναι κρίσιμη για τον ρεαλιστικό σχεδιασμό της παραγωγικής διαδικασίας και για την αξιολόγηση εναλλακτικών σεναρίων στελέχωσης και κατανομής πόρων.

3.1.2.3 Φάση Παραγωγικής Διαδικασίας

Η Φάση Παραγωγικής Διαδικασίας αποτελεί κατηγορική παράμετρο που αποτυπώνεται μέσω ακέραιου αριθμού και χρησιμοποιείται για την περιγραφική ταξινόμηση των επιμέρους σταδίων ως προς τη θέση τους στη συνολική παραγωγική ροή. Η παράμετρος αυτή υποδηλώνει εάν ένα στάδιο ανήκει στην αρχική, ενδιάμεση ή τελική φάση της παραγωγικής διαδικασίας, επιτρέποντας τη δομημένη αναπαράσταση της αλληλουχίας των εργασιών. Η χρήση ακέραιων τιμών διευκολύνει την ιεράρχηση και ομαδοποίηση των σταδίων, καθώς και τη συστηματική ανάλυση της παραγωγικής διαδικασίας σε επίπεδο φάσεων. Η συγκεκριμένη παράμετρος συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της δομής της παραγωγής και υποστηρίζει τη σύγκριση εναλλακτικών διαμορφώσεων της παραγωγικής ροής.

3.1.2.4 Εξάρτηση από άλλο Στάδιο

Η Εξάρτηση από Άλλο Στάδιο αποτελεί δομική παράμετρο της παραγωγικής διαδικασίας και χρησιμοποιείται για την αποτύπωση λογικών ή λειτουργικών σχέσεων μεταξύ των επιμέρους σταδίων. Η παράμετρος αυτή υποδηλώνει εάν η εκτέλεση ενός σταδίου προϋποθέτει την ολοκλήρωση ενός άλλου συγκεκριμένου σταδίου, αποτυπώνοντας έτσι περιορισμούς ακολουθίας και αλληλεξάρτησης στη ροή της παραγωγής. Η καταγραφή των εξαρτήσεων επιτρέπει τη σαφή περιγραφή της δομής της διαδικασίας, τη διασφάλιση της ορθής σειράς εκτέλεσης των εργασιών και την αποφυγή λογικών ασυνεπειών στον σχεδιασμό της παραγωγής. Η συγκεκριμένη παράμετρος είναι ιδιαίτερα σημαντική σε σύνθετες παραγωγικές διαδικασίες, όπου η αλληλουχία των σταδίων δεν είναι απλώς γραμμική αλλά καθορίζεται από τεχνικούς ή κανονιστικούς περιορισμούς.

3.1.2.5 Πιθανότητα Αστοχίας

Η Πιθανότητα Αστοχίας εκφράζει την πιθανότητα ένα παραγωγικό στάδιο να απαιτήσει μεγαλύτερο χρόνο ολοκλήρωσης από τον προβλεπόμενο, λόγω εμφάνισης μη κανονικών συνθηκών λειτουργίας. Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, η αστοχία δεν ταυτίζεται απαραίτητα με πλήρη διακοπή της λειτουργίας του εξοπλισμού, αλλά αποτυπώνει την πιθανότητα χρονικής απόκλισης της διαδικασίας, όπως καθυστερήσεις, μικρό-δυσλειτουργίες ή ανάγκη πρόσθετων ενεργειών κατά την εκτέλεση του σταδίου. Η παράμετρος αυτή σχετίζεται με την αξιοπιστία και τη σταθερότητα της παραγωγικής διαδικασίας και χρησιμοποιείται για την περιγραφή της μεταβλητότητας των χρόνων επεξεργασίας. Η ενσωμάτωσή της στα δεδομένα της παραγωγικής διαδικασίας συμβάλλει στη ρεαλιστική αποτύπωση της λειτουργίας του συστήματος και στην αξιολόγηση της επίδρασης των καθυστερήσεων στη συνολική απόδοση της παραγωγής.

3.1.2.6 Χρόνος Επιδιόρθωσης

Ο Χρόνος Επιδιόρθωσης, ο οποίος στην παρούσα μελέτη εκφράζει τον χρόνο πρόσθετης καθυστέρησης ή αποκατάστασης, αναφέρεται στο επιπλέον χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ολοκλήρωση ενός παραγωγικού σταδίου σε περίπτωση εμφάνισης μη κανονικών συνθηκών λειτουργίας. Η παράμετρος αυτή δεν αντιπροσωπεύει αποκλειστικά τεχνικές επισκευές εξοπλισμού, αλλά περιλαμβάνει κάθε πρόσθετο χρόνο που προκύπτει λόγω καθυστερήσεων, ρυθμίσεων, επανελέγχων ή διορθωτικών ενεργειών που απαιτούνται κατά την εκτέλεση της διαδικασίας. Ο χρόνος επιδιόρθωσης σχετίζεται άμεσα με τη μεταβλητότητα της παραγωγικής διαδικασίας και επηρεάζει τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης των επιμέρους σταδίων. Η ακριβής καταγραφή της συγκεκριμένης παραμέτρου συμβάλλει στη ρεαλιστική περιγραφή της χρονικής συμπεριφοράς της παραγωγικής διαδικασίας και στη διερεύνηση της επίδρασης των καθυστερήσεων στη συνολική απόδοση της παραγωγής.

3.1.3 Τύποι Διαδικασιών (Σταδίων) Παραγωγής

Η παραγωγική διαδικασία των ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων αποτελείται από διακριτά στάδια, τα οποία διαφέρουν ως προς τη λειτουργία, τον χρησιμοποιούμενο εξοπλισμό και τις τεχνικές απαιτήσεις τους. Κάθε στάδιο αντιπροσωπεύει έναν συγκεκριμένο τύπο διαδικασίας, ο οποίος επιτελεί σαφή ρόλο στη συνολική αλληλουχία της παραγωγής και επηρεάζει τόσο τη χρονική εξέλιξη όσο και την οργανωτική δομή της παραγωγικής ροής. Η κατηγοριοποίηση των σταδίων σε τύπους διαδικασιών επιτρέπει τη συστηματική περιγραφή της παραγωγικής διαδικασίας και τη σαφή αποτύπωση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών κάθε φάσης.

Η αναγνώριση και περιγραφή των τύπων διαδικασιών συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της δομής της παραγωγής και παρέχει τη βάση για την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων, τη σύγκριση εναλλακτικών διαμορφώσεων της παραγωγικής ροής και την υποστήριξη αποφάσεων σχετικών με τον σχεδιασμό και τη βελτίωση της παραγωγικής διαδικασίας. Ενδεικτικά στάδια είναι τα ακόλουθα:

1. Παραγωγή / Ανάμιξη δραστικών ουσιών
2. Αποστείρωση εξοπλισμού / πρώτων υλών
3. Καθαρισμός εγκαταστάσεων
4. Λυοφιλοποίηση
5. Πλήρωση φιαλιδίων
6. Πλήρωση συριγγών
7. Σφράγιση φιαλιδίων
8. Οπτικός έλεγχος
9. Συσκευασία
10. Ποιοτικός έλεγχος
11. Συντήρηση εξοπλισμού

Παρακάτω ακολουθεί μία συνοπτική περιγραφή των σταδίων.

3.1.3.1 Παραγωγή / Ανάμιξη δραστικών ουσιών

Το στάδιο της παραγωγής και ανάμιξης δραστικών ουσιών αποτελεί το αρχικό και ιδιαίτερα κρίσιμο βήμα της παραγωγικής διαδικασίας των ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Στο στάδιο αυτό πραγματοποιείται η προετοιμασία του διαλύματος ή του εναιωρήματος μέσω της ακριβούς ζύγισης και ανάμιξης της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας (API) με τα κατάλληλα έκδοχα.

Η διαδικασία εκτελείται υπό αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες περιβάλλοντος (θερμοκρασία, υγρασία, καθαρότητα χώρου) και με χρήση εξοπλισμού ανάμιξης υψηλής ακρίβειας. Η ομοιογένεια του μίγματος, ο χρόνος ανάδευσης και η σειρά προσθήκης των συστατικών επηρεάζουν καθοριστικά την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Τυχόν αποκλίσεις σε αυτό το στάδιο μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην σταθερότητα και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

3.1.3.2 Αποστείρωση εξοπλισμού / πρώτων υλών

Η αποστείρωση αποτελεί βασική προϋπόθεση για την παραγωγή στείρων ενέσιμων προϊόντων. Στο στάδιο αυτό εξασφαλίζεται η καταστροφή ή απομάκρυνση μικροοργανισμών από τον εξοπλισμό, δοχεία και πρώτες ύλες.

Οι πιο σύνηθες μέθοδοι περιλαμβάνουν την αποστείρωση μέσω τη χρήσης:

- Ατμού
- Ξηρής θερμότητας



- Διήθηση μέσω αποστειρωτικών φίλτρων
- Ακτινοβόληση

Η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από τη φύση του υλικού και τις απαιτήσεις της διεργασίας. Η αποτελεσματικότητα της αποστείρωσης επηρεάζει άμεσα την ασφάλεια του προϊόντος και αποτελεί κρίσιμο σημείο ελέγχου (Critical Control Point).

3.1.3.3 Καθαρισμός εγκαταστάσεων

Ο καθαρισμός εγκαταστάσεων διασφαλίζει την απομάκρυνση υπολειμμάτων προϊόντων, καθαριστικών και μικροβιακού φορτίου από τον παραγωγικό εξοπλισμό και τους χώρους. Αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την αποφυγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης (cross-contamination).

Η επικύρωση (validation) της διαδικασίας του καθαρισμού και της αποτελεσματικότητας του, είναι ιδιαίτερα σημαντική και βασίζεται σε καθορισμένα αποδεκτά όρια υπολειμμάτων. Η αποτελεσματικότητα του σταδίου επηρεάζει τη συμμόρφωση με τις αρχές GMP και τη συνολική αξιοπιστία της παραγωγής.

3.1.3.4 Λυοφιλοποίηση

Η λυοφιλοποίηση (lyophilization ή freeze-drying) είναι μία μέθοδος αφυδάτωσης που χρησιμοποιείται ευρέως στη φαρμακευτική, βιοτεχνολογική και βιομηχανία τροφίμων για τη σταθεροποίηση θερμοευαίσθητων προϊόντων. Ο όρος προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «λύω», που σημαίνει διαλύω, απομακρύνω ή ελευθερώνω, και «φίλος», που σημαίνει αυτός που έχει συγγένεια ή έλξη. Κυριολεκτικά, η λέξη μπορεί να αποδοθεί ως «φιλικός προς τη διάλυση» ή «εύκολα επαναδιαλυόμενος», περιγράφοντας την ικανότητα του λυοφιλοποιημένου προϊόντος να επανυδατώνεται γρήγορα μετά την προσθήκη του κατάλληλου διαλύτη. Στη διεθνή βιβλιογραφία χρησιμοποιείται επίσης ο όρος freeze-drying, ο οποίος περιγράφει τη βασική αρχή της διεργασίας, δηλαδή την απομάκρυνση του νερού μέσω εξάχνωσης του πάγου υπό συνθήκες κενού.

Η λυοφιλοποίηση (freeze-drying) εφαρμόζεται σε προϊόντα που απαιτούν αυξημένη σταθερότητα. Η διαδικασία περιλαμβάνει τρία κύρια στάδια:

1. Κατάψυξη (Freezing): Το προϊόν ψύχεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη από το σημείο πήξης του, ώστε το μεγαλύτερο μέρος του νερού να μετατραπεί σε πάγο. Η ταχύτητα κατάψυξης επηρεάζει το μέγεθος των παγοκρυστάλλων και συνεπώς τη δομή του τελικού προϊόντος.
2. Πρωτογενής ξήρανση (Primary Drying): Υπό συνθήκες υψηλού κενού παρέχεται ελεγχόμενη θερμότητα, ώστε ο πάγος να εξαχνωθεί χωρίς να λιώσει. Στο στάδιο αυτό απομακρύνεται περίπου το 90–95% του συνολικού νερού και αποτελεί τη μεγαλύτερη σε διάρκεια φάση της λυοφιλοποίησης.
3. Δευτερογενής ξήρανση (Secondary Drying): Μετά την απομάκρυνση του πάγου, η θερμοκρασία αυξάνεται σταδιακά για την απομάκρυνση του προσροφημένου ή δεσμευμένου νερού που παραμένει στο προϊόν, επιτυγχάνοντας την επιθυμητή τελική υγρασία.

Σκοπός είναι η απομάκρυνση του νερού υπό συνθήκες κενού, διατηρώντας τη δομή και δραστηριότητα του προϊόντος. Η διεργασία είναι χρονοβόρα και ενεργοβόρα και συχνά αποτελεί περιοριστικό παράγοντα δυναμικότητας (bottleneck).

3.1.3.5 Πλήρωση φιαλιδίων

Η πλήρωση φιαλιδίων αποτελεί μία από τις πιο κρίσιμες ασηπτικές διεργασίες. Το αποστειρωμένο προϊόν μεταφέρεται σε φιαλίδια υπό συνθήκες καθαρού χώρου υψηλής κλάσης (π.χ. Grade A).

Η ακρίβεια δοσομέτρησης, η ταχύτητα πλήρωσης και η ακεραιότητα του ασηπτικού περιβάλλοντος είναι καθοριστικές. Το στάδιο επηρεάζει άμεσα:

- την απόδοση της γραμμής,
- την απώλεια προϊόντος,
- τον κίνδυνο επιμόλυνσης.

Στα προσομοιωτικά μοντέλα, το στάδιο αυτό συχνά εμφανίζεται ως βασικός περιορισμός ρυθμού παραγωγής.

3.1.3.6 Πλήρωση Συριγγών

Η πλήρωση προγεμισμένων συριγγών είναι τεχνολογικά πιο απαιτητική σε σχέση με τα φιαλίδια λόγω αυστηρότερων απαιτήσεων χειρισμού και ακρίβειας.



Ιδιαίτερες προκλήσεις περιλαμβάνουν:

1. έλεγχο φυσαλίδων,
2. ακριβή όγκο πλήρωσης,
3. προστασία βελόνας και μηχανισμού.

Η διαδικασία απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό και αυξημένο επίπεδο αυτοματοποίησης. Συχνά συνοδεύεται από χαμηλότερες ταχύτητες αλλά υψηλότερη προστιθέμενη αξία προϊόντος.

3.1.3.7 Σφράγιση φιαλιδίων

Μετά την πλήρωση, τα φιαλίδια σφραγίζονται με ελαστικό πώμα και αλουμινένιο καπάκι (crimping). Το στάδιο διασφαλίζει τη στεγανότητα και τη διατήρηση της στειρότητας.

Κρίσιμες παράμετροι:

- δύναμη σφράγισης,
- ευθυγράμμιση πώματος,
- ακεραιότητα κλεισίματος (container closure integrity).

Ανεπαρκής σφράγιση μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία παρτίδας, καθιστώντας το στάδιο ιδιαίτερα σημαντικό για την ποιότητα.

3.1.3.8 Οπτικός έλεγχος

Ο οπτικός έλεγχος αποσκοπεί στην ανίχνευση σωματιδίων, ελαττωμάτων δοχείου και άλλων αποκλίσεων. Μπορεί να πραγματοποιείται:

- χειροκίνητα,
- ημιαντόματα,
- πλήρως αυτοματοποιημένα (vision systems).

Το στάδιο αυτό έχει έντονο στοιχείο ανθρώπινου παράγοντα όταν είναι χειροκίνητο και μπορεί να αποτελέσει bottleneck λόγω χαμηλότερης ταχύτητας. Η απόδοση εκφράζεται συχνά μέσω δεικτών ανίχνευσης και ψευδώς απορριπτόμενων.

3.1.3.9 Συσκευασία

Η συσκευασία περιλαμβάνει την τοποθέτηση του προϊόντος σε τελική εμπορική μορφή (δευτερογενής και τριτογενής συσκευασία). Περιλαμβάνει εργασίες όπως:

- επισήμανση (labeling),
- εγκιβωτισμό,
- φυλλάδιο οδηγιών.

Αν και δεν επηρεάζει τη στειρότητα, επηρεάζει σημαντικά τη ροή logistics και την εμπορική ετοιμότητα. Συχνά λειτουργεί ως ξεχωριστή γραμμή με διαφορετική δυναμικότητα από την ασηπτική παραγωγή.

3.1.3.10 Ποιοτικός έλεγχος

Ο ποιοτικός έλεγχος (QC) περιλαμβάνει εργαστηριακές και ενδοπαραγωγικές δοκιμές για την επιβεβαίωση ότι το προϊόν πληροί τις προδιαγραφές. Ενδεικτικές δοκιμές:

- μικροβιολογικός έλεγχος,
- έλεγχος στειρότητας,
- δοκιμές περιεκτικότητας,
- έλεγχος σωματιδίων.

Το στάδιο αυτό δεν είναι πάντα γραμμικά ενταγμένο στη ροή, αλλά επηρεάζει τον χρόνο αποδέσμευσης παρτίδας (batch release time), που είναι κρίσιμος δείκτης απόδοσης.

3.1.3.11 Συντήρηση εξοπλισμού

Η συντήρηση εξοπλισμού εξασφαλίζει τη διαθεσιμότητα και αξιοπιστία των παραγωγικών γραμμών. Περιλαμβάνει:

- προληπτική συντήρηση,
- διορθωτική συντήρηση,
- βαθμονόμηση οργάνων.

Η συντήρηση επηρεάζει άμεσα:

- downtime,
- OEE,
- αξιοπιστία διεργασιών.

Στα προσομοιωτικά μοντέλα παραγωγής, η συντήρηση εισάγεται συχνά ως στοχαστικό γεγονός που προκαλεί διακοπές λειτουργίας.

3.2 Προ-επεξεργασία και Καθαρισμός Δεδομένων

Η προ-επεξεργασία και ο καθαρισμός των δεδομένων αποτελούν κρίσιμο στάδιο πριν από την ανάπτυξη και εκτέλεση του προσομοιωτικού και βελτιστοποιητικού μοντέλου της παραγωγικής διαδικασίας ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Η ποιότητα των εισερχόμενων δεδομένων επηρεάζει άμεσα την αξιοπιστία, την εγκυρότητα και τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης (Law, 2015; Montgomery, 2019). Για τον λόγο αυτό, εφαρμόστηκε συστηματική διαδικασία ελέγχου, επεξεργασίας και τυποποίησης των δεδομένων.

Η προ-επεξεργασία περιλάμβανε τον εντοπισμό ελλিপών τιμών, τον έλεγχο ακραίων παρατηρήσεων, την ενοποίηση μονάδων μέτρησης και τη μορφοποίηση των δεδομένων ώστε να είναι συμβατά με το προσομοιωτικό περιβάλλον που αναπτύχθηκε σε Python. Αντίστοιχες πρακτικές θεωρούνται απαραίτητες για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας μοντέλων προσομοίωσης διακριτών γεγονότων (Banks et al., 2010).

3.2.1 Συλλογή και αρχική επιθεώρηση δεδομένων

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο προέρχονται από ιστορικές καταγραφές της παραγωγικής διαδικασίας και από τεχνικές προδιαγραφές του εξοπλισμού. Η αρχική επιθεώρηση στόχευσε:

1. στον έλεγχο πληρότητας των εγγραφών,
2. στην ταυτοποίηση ασυνέπειων,
3. στον εντοπισμό μη ρεαλιστικών τιμών,
4. στην κατανόηση της κατανομής των βασικών μεταβλητών.

Η διερευνητική ανάλυση δεδομένων (exploratory data analysis) αποτελεί καθιερωμένη πρακτική πριν από οποιαδήποτε μοντελοποίηση, καθώς επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση προβλημάτων ποιότητας δεδομένων (Tukey, 1977; Montgomery, 2019).

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε κρίσιμες μεταβλητές που επηρεάζουν το προσομοιωτικό μοντέλο, όπως οι χρόνοι διεργασιών, οι χρόνοι προετοιμασίας, οι παύσεις, η δυναμικότητα γραμμών και ο αριθμός χειριστών.

3.2.2 Διαχείριση ελλিপών τιμών

Οι ελλιπείς τιμές (missing values) αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό μεθόδων, ανάλογα με τη σημασία και τη συχνότητα εμφάνισής τους. Συγκεκριμένα εφαρμόστηκαν:

1. απαλοιφή εγγραφών όταν το ποσοστό ελλিপών δεδομένων ήταν μικρό και μη κρίσιμο,
2. αντικατάσταση με μέσες ή διάμεσες τιμές για συνεχείς μεταβλητές,
3. χρήση τεχνικών τεκμηριωμένης εκτίμησης όταν τα δεδομένα σχετίζονταν με κρίσιμες διεργασίες.

Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου επηρεάζει σημαντικά τη μεροληψία και τη διακύμανση των αποτελεσμάτων και πρέπει να γίνεται με προσοχή (Little & Rubin, 2019). Στόχος ήταν η διατήρηση της στατιστικής αντιπροσωπευτικότητας χωρίς αλλοίωση της συμπεριφοράς του συστήματος.

3.2.3 Εντοπισμός και χειρισμός ακραίων τιμών

Οι ακραίες τιμές (outliers) εντοπίστηκαν μέσω τριών συμπληρωματικών προσεγγίσεων:

1. γραφικής αξιολόγησης με χρήση διαγραμμάτων boxplot,
2. στατιστικών κριτηρίων, όπως το Interquartile Range (IQR) και ο τυποποιημένος δείκτης z-score, και



3. επιχειρησιακής αξιολόγησης με βάση τη γνώση της διεργασίας και των πραγματικών συνθηκών παραγωγής.

Το κριτήριο IQR χρησιμοποιήθηκε ως κύρια μέθοδος λόγω της ανθεκτικότητάς του σε μη κανονικές κατανομές, ενώ ο z-score χρησιμοποιήθηκε συμπληρωματικά για την αξιολόγηση αποκλίσεων από τον μέσο όρο.

Η βιβλιογραφία επισημαίνει ότι στα συστήματα παραγωγής οι ακραίες τιμές δεν πρέπει να απομακρύνονται μηχανιστικά, καθώς μπορεί να αντιπροσωπεύουν πραγματικά λειτουργικά συμβάντα (Law, 2015). Για τον λόγο αυτό:

1. μη ρεαλιστικές τιμές διορθώθηκαν ή αφαιρέθηκαν,
2. πραγματικές αλλά σπάνιες τιμές διατηρήθηκαν ώστε να αποτυπωθεί η στοχαστικότητα του συστήματος.

Η προσέγγιση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε μοντέλα προσομοίωσης διακριτών γεγονότων, όπου η μεταβλητότητα αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του συστήματος (Banks et al., 2010).

1.2.4 Τυποποίηση και μετασχηματισμός δεδομένων

Για τη διασφάλιση ομοιομορφίας πραγματοποιήθηκε τυποποίηση των δεδομένων. Οι βασικές ενέργειες περιλάμβαναν:

1. ενοποίηση μονάδων χρόνου (π.χ. όλα σε λεπτά),
2. μετατροπή κατηγορικών μεταβλητών σε κατάλληλη μορφή κωδικοποίησης,
3. έλεγχο λογικών περιορισμών (π.χ. μη αρνητικοί χρόνοι),
4. μορφοποίηση αρχείων εισόδου για συμβατότητα με το μοντέλο SimPy.

Η σωστή προετοιμασία δεδομένων εισόδου θεωρείται κρίσιμη για την αξιοπιστία της προσομοίωσης και τη δυνατότητα επαναληψιμότητας των αποτελεσμάτων (Sargent, 2013). Επιπλέον, όπου απαιτήθηκε για τη στοχαστική προσομοίωση, πραγματοποιήθηκε προσαρμογή θεωρητικών κατανομών στους χρόνους διεργασιών.

1.2.5 Επαλήθευση ποιότητας δεδομένων

Μετά τον καθαρισμό, πραγματοποιήθηκε επαλήθευση της ποιότητας των δεδομένων μέσω:

1. περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης,
2. οπτικοποίησης κατανομών,
3. έλεγχος επιχειρησιακής συνέπειας με βάση τη γνώση της παραγωγικής διεργασίας,
4. δοκιμαστικών εκτελέσεων του προσομοιωτικού μοντέλου.

Η διαδικασία αυτή αποτελεί μέρος της φάσης verification and validation των προσομοιωτικών μελετών και συμβάλλει στην ενίσχυση της αξιοπιστίας του μοντέλου (Sargent, 2013; Law, 2015). Μέσω των ελέγχων διασφαλίστηκε ότι τα τελικά δεδομένα εισόδου είναι συνεπή, ρεαλιστικά και κατάλληλα για χρήση στη μελέτη προσομοίωσης και βελτιστοποίησης της παραγωγικής διαδικασίας.

4. Προτεινόμενη Μέθοδος

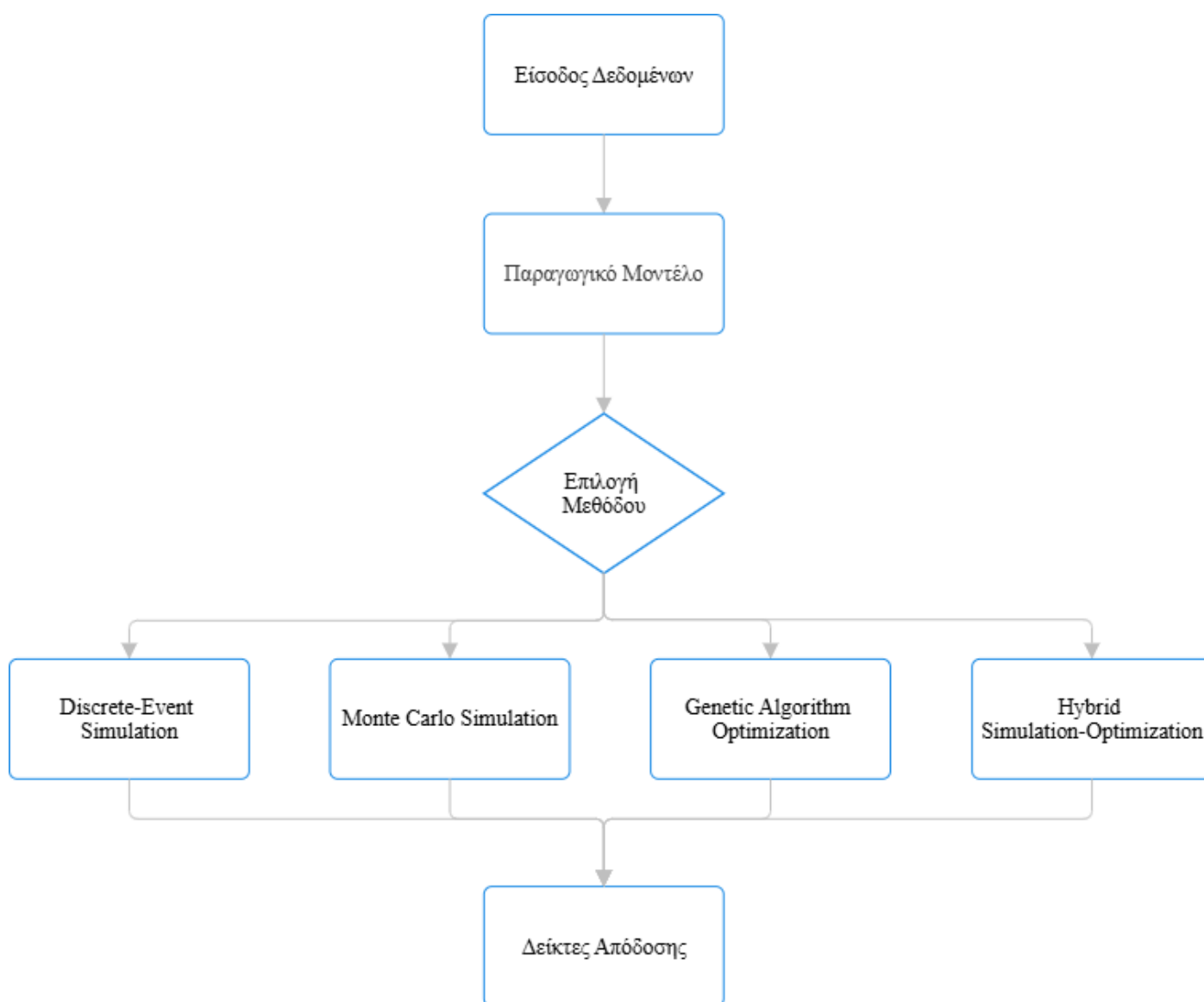
Στην παρούσα εργασία αναπτύσσεται ένα ολοκληρωμένο σύστημα προσομοίωσης της παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Σκοπός του συστήματος είναι η αξιολόγηση της επίδρασης κρίσιμων λειτουργικών παραμέτρων στην απόδοση της παραγωγικής διαδικασίας, καθώς και η υποστήριξη λήψης αποφάσεων μέσω διαφορετικών μεθοδολογικών προσεγγίσεων.

Το προτεινόμενο σύστημα επιτρέπει στον χρήστη να επιλέξει μεταξύ τεσσάρων εναλλακτικών μεθόδων ανάλυσης:

1. Discrete-Event Simulation (DES) (Schriber & Brunner, 1996).
2. Monte Carlo Simulation (MCS) (Metropolis & Ulam, 1949).
3. Genetic Algorithm Optimization (GA) (Bazzazi, et al, 2009).
4. Hybrid Simulation-Optimization (HSO) (Cormen et al, 2022)).

Όλες οι μέθοδοι βασίζονται στο ίδιο παραγωγικό μοντέλο και διαφοροποιούνται ως προς τον τρόπο αξιολόγησης ή βελτιστοποίησης των παραμέτρων λειτουργίας.

Στο παρακάτω διάγραμμα Ροής, παρουσιάζεται η αρχιτεκτονική του προτεινόμενου συστήματος.



Διάγραμμα 4: Αρχιτεκτονική Προτεινόμενου Συστήματος



Το σύστημα, με τον τρόπο που έχει δημιουργηθεί, αποτελείται από τρία βασικά στάδια:

1. Επίπεδο Εισόδου των δεδομένων (Data Input)
2. Εφαρμογή Μεθόδου προσομοίωσης/βελτιστοποίησης
3. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Το Επίπεδο Εισόδου Δεδομένων, αποτελεί το πρώτο στάδιο του προτεινόμενου συστήματος και είναι υπεύθυνο για την συλλογή, επαλήθευση και προεπεξεργασία των παραμέτρων που απαιτούνται για την εκτέλεση της προσομοίωσης ή της βελτιστοποίησης.

Στο στάδιο αυτό, ο χρήστης αλληλοεπιδρά με το γραφικό περιβάλλον της εφαρμογής (GUI) και εισάγει τις τιμές των μεταβλητών που περιγράφουν τις συνθήκες λειτουργίας της παραγωγικής διαδικασίας. Οι μεταβλητές αυτές αποτελούν τις εισόδους του μοντέλου και καθορίζουν τον τρόπο με τον οποίο θα εκτελεστεί η προσομοίωση.

Οι παράμετροι Εισαγωγής μπορούν στην συνέχεια να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες:

Βασικές Παράμετροι Υπολογισμού (Global Parameters)		
Παράμετρος	Περιγραφή	Μονάδες
Αριθμός παρτίδων	Πλήθος παρτίδων που θα συμμετέχουν στον ανάλυση	N/A
Μέγεθος Παρτίδας	Πλήθος τεμαχίων παρασκευής ανά παρτίδα	N/A
Διαθέσιμοι Χειριστές	Συνολικός αριθμός διαθέσιμου προσωπικού	N/A
Γραμμές Παραγωγής	Πλήθος διαθέσιμων γραμμών παραγωγής	N/A
Αριθμός Βαρδιών	Πόσες βάρδιες είναι διαθέσιμες ανά ημέρα (Δύο βάρδιες μπορεί να επικαλύπτονται ή και όχι, για παράδειγμα εάν μία βάρδια ξεκινά στις 8 η ώρα το πρωί και τελειώνει στις 4 η ώρα το απόγευμα, μία δεύτερη βάρδια θα μπορούσε να ξεκινάει στις 10 η ώρα το πρωί και να τελειώνει στις 6 η ώρα το απόγευμα)	N/A
Διάρκεια Βάρδιας	Πόσο διαρκεί μία βάρδια. Η διάρκεια αυτή περιέχει και την διάρκεια των διαλειμμάτων.	Λεπτά
Αριθμός Διαλειμμάτων	Το πλήθος των απαραίτητων διαλλειμάτων που πρέπει να πραγματοποιηθούν ανά βάρδια	N/A
Διάρκεια Διαλείμματος	Πόσο διαρκεί το κάθε διάλειμμα. Για τις ανάγκες της εργασίας, κάθε διάλειμμα διαρκεί ακριβώς της ίδια διάρκειας.	Λεπτά

Οι παράμετροι αυτές επηρεάζουν οριζόντια ολόκληρο το παραγωγικό σύστημα και χρησιμοποιούνται από όλες τις διαθέσιμες μεθόδους ανάλυσης.

Παράμετροι που δεν λαμβάνονται υπόψη:

Αριθμός διαθέσιμων προσωπικού για την αποκατάσταση βλαβών ανά βάρδια: Ο συνολικός αριθμός του προσωπικού υπεύθυνου για την συντήρηση και επιδιόρθωση του εξοπλισμού, θεωρείται άπειρος και δεν χρησιμοποιείται για την ανάλυση του μοντέλου.

Παράμετροι Διαδικασίας (Stage Parameters)		
Παράμετρος	Περιγραφή	Μονάδες
Διάρκεια Διαδικασίας	Ο χρόνος που απαιτείται για την εκτέλεση της εκάστοτε διαδικασίας ανά παρτίδα. Για τις ανάγκες της εργασίας ο	Λεπτά



Παράμετροι Διαδικασίας (Stage Parameters)		
Παράμετρος	Περιγραφή	Μονάδες
	χρόνος αυτός θεωρείται σταθερός και δεν μεταβάλλεται βάση των ικανοτήτων προσωπικού, συνθήκες και άλλα.	
Χρόνος Εισόδου στη Διαδικασία	Ο χρόνος που απαιτείται από το προσωπικό για να ξεκινήσει η διαδικασία. Για τις ανάγκες της εργασίας ο χρόνος αυτός θεωρείται σταθερός και δεν μεταβάλλεται βάση των ικανοτήτων προσωπικού, προηγούμενη διαδικασία, συνθήκες και άλλα	Λεπτά
Απαιτούμενοι Χειριστές	Ο ελάχιστος αριθμός χειριστών που απαιτούνται για την διεκπεραίωση της διαδικασίας. Για τις ανάγκες της εργασίας ο αριθμός αυτός θεωρείται σταθερός και δεν μεταβάλλεται βάση των ικανοτήτων προσωπικού.	N/A
Φάση Παραγωγής	Η ύπαρξη αυτής της παραμέτρου έχει σκοπό την κατηγοριοποίηση των διαδικασιών σε χρονικά επίπεδα. Για την έναρξη διαδικασιών μίας φάσης, θα πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί όλες οι διαδικασίες που ανήκουν στη προηγούμενη της φάσης. Η κατηγοριοποίηση αυτή βοηθά σημαντικά στην δημιουργία χρονικών σημείων όπου μπορεί να ξεκινήσει μία νέα παρτίδα.	N/A
Εξάρτηση	Η ύπαρξη αυτής της παραμέτρου αφορά την δημιουργία σχέσης εξάρτησης μεταξύ διαδικασιών της ίδια φάσης. Για την εκκίνηση μίας διαδικασίας, θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία εξάρτησης.	N/A
Πιθανότητα Αστοχίας Εξοπλισμού	Εμπειρική ή Στατιστικά υπολογισμένη πιθανότητα ύπαρξης βλάβης στον εξοπλισμό ή χώρο που χρησιμοποιείται για την διεκπεραίωση της διαδικασίας	(0 έως 1)
Διάρκεια Επιδιόρθωσης	Ο απαιτούμενος χρόνος που απαιτείται για την αποκατάσταση της βλάβης του εξοπλισμού ή χώρου που χρησιμοποιείται για την διεκπεραίωση της διαδικασίας. Για τις ανάγκες της εργασίας ο χρόνος αυτός θεωρείται σταθερός και δεν επηρεάζεται από τη σημαντικότητα ή δυσκολία της βλάβης.	Λεπτά

Οι παράμετροι αυτοί επιτρέπουν την αναπαράσταση της πραγματικής αλληλουχίας παραγωγής, δημιουργία σχέσεων εξάρτησης καθώς και την εισαγωγή στοχαστικών γεγονότων όπως οι βλάβες εξοπλισμού.

Παράμετροι που δεν λαμβάνονται υπόψη:

Αριθμός προσωπικού για την αποκατάσταση βλαβών: Ο αριθμός του τεχνικού προσωπικού που απαιτείται για την αποκατάσταση των βλαβών. Για τις ανάγκες της εργασίας η διαθεσιμότητα του τεχνικού προσωπικού θεωρείται βέβαιη χωρίς επιπλέον καθυστερήσεις.

Χρόνοι συγγραφής και αξιολόγησης: Οι απαιτούμενοι χρόνοι συμπλήρωσης και αξιολόγησης των απαραίτητων εγγράφων ανά διαδικασία θεωρούνται τμήμα της διάρκειας Διαδικασίας.

Χρόνος και Προσωπικό καθαρισμού μετά την λήξη της διαδικασίας: Για τις ανάγκες της εργασίας, ο χρόνος και το προσωπικό που απαιτείται για την τέλεση εργασιών μετά το πέρας της διαδικασίας θεωρείται αμελητέος, με αποτέλεσμα (εάν οι συνθήκες είναι ευνοϊκές) να επιτρέπεται η έναρξη της ίδιας διαδικασίας της επόμενης παρτίδας.

Ικανότητα/Απόδοση προσωπικού: Για τις ανάγκες της εργασίας, το προσωπικό θεωρείται ότι έχει ίδιες ικανότητες για την τέλεση κάθε διαδικασίας και δεν επηρεάζει τους χρόνους ολοκλήρωσης.

Αρμοδιότητες προσωπικού: Για τις ανάγκες της εργασίας, όλο το εκτιμώμενο προσωπικό έχει τις ίδιες αρμοδιότητες για την τέλεση κάθε διαδικασίας.



Παράμετροι Βελτιστοποίησης (Optimization Parameters)	
Παράμετρος	Περιγραφή
Σκοπός Βελτιστοποίησης	Επιλογή του σκοπού ανάλυσης: Ελαχιστοποίηση συνολικού χρόνου παραγωγής Μεγιστοποίηση παραγωγικότητας Ελαχιστοποίησης απαραίτητων Χειριστών Ελαχιστοποίηση απαραίτητων Γραμμών Παραγωγής
Μεταβλητές Απόφασης	Οι παράμετροι που επιτρέπεται να μεταβληθούν Χειριστές Γραμμές Παραγωγής Μέγεθος Παρτίδας
Όρια Μεταβλητών Απόφασης	Ελάχιστο και Μέγιστο επιτρεπτό όριο μεταβολής των επιλεγμένων παραμέτρων

Οι παράμετροι βελτιστοποίησης χρησιμοποιούνται μόνο όταν ο χρήστης επιλέξει κάποια μέθοδο βελτιστοποίησης.

4.1 Μαθηματικό Μοντέλο Παραγωγής

Για την ανάπτυξη του προτεινόμενου μοντέλου προσομοίωσης και βελτιστοποίησης απαιτείται ο καθορισμός των βασικών παραμέτρων και συμβολισμών που χρησιμοποιούνται στην περιγραφή του παραγωγικού συστήματος. Οι παράμετροι αυτοί εκφράζουν τα χαρακτηριστικά των διαθέσιμων πόρων, των παραγωγικών διαδικασιών και των πιθανών αστοχιών που μπορεί να εμφανιστούν κατά την εκτέλεση της παραγωγής. Η μαθηματική διατύπωση του προβλήματος αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη του μοντέλου προσομοίωσης, καθώς και για την εφαρμογή των μεθόδων βελτιστοποίησης που παρουσιάζονται στις επόμενες ενότητες.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι βασικοί συμβολισμοί και οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο.

Παράμετρος	Συμβολισμός
Αριθμός Παρτίδων προς Παρασκευή	B
Παρτίδα	k (δείκτης)
Αριθμός Διαθέσιμων Χειριστών (σύνολο)	Op
Χειριστής	o (δείκτης)
Αριθμός Διαθέσιμων Γραμμών (σύνολο)	Ln
Γραμμή Παραγωγής	l (δείκτης)
Αριθμός Βαρδιών (ανά ημέρα)	Sh
Αριθμός βάρδιας της ημέρας	s (δείκτης)
Αριθμός Χειριστών ανά βάρδια	Op _s
Εργασία χειριστή “ο” στην βάρδια “s”	Y _{o,s}
Συνολική Διάρκεια Βάρδιας (ανά ημέρα)	Sh _D
Αριθμός Διαλλειμάτων (ανά βάρδια):	Sh _B



Παράμετρος	Συμβολισμός
Διάρκεια Διαλλείματος (ανά διάλλειμα):	Sh_{BD}
Διαδικασία	i (δείκτης)
Διάρκεια παραγωγικής διαδικασίας i	SD_i
Χρόνος εισόδου / εξόδου από την διαδικασία i	SE_i
Ανάγκες χειριστών διαδικασίας i	SO_i
Συνολικός Αριθμός Φάσεων	P
Φάση Διαδικασίας i	SF_i
Αριθμός Φάσης	p (δείκτης)
Εξάρτηση παραγωγικής διαδικασίας i από διαδικασία j	$S_{i,j}$
Πιθανότητα αστοχίας στην διαδικασία i	XFI_i
Διάρκεια επιδιόρθωσης βαρδιών διαδικασίας i	XR_i

Με βάση τους παραπάνω συμβολισμούς, μπορούν να διατυπωθούν οι βασικές μαθηματικές σχέσεις που περιγράφουν τη λειτουργία του παραγωγικού συστήματος. Οι σχέσεις αυτές χρησιμοποιούνται τόσο για τον υπολογισμό των δεικτών απόδοσης όσο και για την αξιολόγηση των εναλλακτικών σεναρίων προσομοίωσης και βελτιστοποίησης.

4.1.1 Κλασικοί Περιορισμοί

Πριν από την ανάπτυξη του μοντέλου προσομοίωσης, είναι απαραίτητος ο καθορισμός των βασικών περιορισμών που διέπουν τις μεταβλητές εισόδου. Οι περιορισμοί αυτοί ορίζουν το επιτρεπτό πεδίο τιμών κάθε παραμέτρου και διασφαλίζουν την εγκυρότητα των δεδομένων που εισάγονται στο σύστημα. Η εφαρμογή τους αποτρέπει την εισαγωγή μη ρεαλιστικών ή μαθηματικά μη αποδεκτών τιμών, συμβάλλοντας στην ορθή λειτουργία του μοντέλου και στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης.

Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται οι κλασικοί περιορισμοί πεδίου ορισμού των μεταβλητών.

Μαθηματική Έκφραση	Επεξήγηση Περιορισμού
$B \geq 1, B \in \mathbb{Z}$	Ο αριθμός των παρτίδων προς παραγωγή αποτελεί θετικό ακέραιο αριθμό και πρέπει να είναι μεγαλύτερος ή ίσος της μονάδας. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι το μοντέλο εκτελείται για τουλάχιστον μία παρτίδα παραγωγής.
$1 \leq k \leq B, k \in \mathbb{Z}$	Ο δείκτης k χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των παρτίδων παραγωγής που συμμετέχουν στο μοντέλο. Ο δείκτης λαμβάνει θετικές ακέραιες τιμές από 1 έως B , όπου B είναι ο συνολικός αριθμός παρτίδων προς παραγωγή. Η χρήση του επιτρέπει τη μοναδική ταυτοποίηση κάθε παρτίδας κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης και τον υπολογισμό των αντίστοιχων μεταβλητών αποτελέσματος.
$Op \geq 1, Op \in \mathbb{Z}$	Ο αριθμός των συνολικών διαθέσιμων χειριστών αποτελεί θετικό ακέραιο αριθμό και πρέπει να είναι μεγαλύτερος ή ίσος της μονάδας. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι το μοντέλο εκτελείται με τουλάχιστον έναν εργαζόμενο παραγωγής.



Μαθηματική Έκφραση	Επεξήγηση Περιορισμού
$Ln \geq 1, Ln \in Z$	Ο αριθμός των συνολικών διαθέσιμων γραμμών παραγωγής αποτελεί θετικό ακέραιο αριθμό και πρέπει να είναι μεγαλύτερος ή ίσος της μονάδας. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι το μοντέλο εκτελείται με τουλάχιστον μία γραμμή παραγωγής.
$Sh \geq 1, Sh \in Z$	Ο αριθμός των βαρδιών ανά ημέρα αποτελεί θετικό ακέραιο αριθμό και πρέπει να είναι μεγαλύτερος ή ίσος της μονάδας. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι η παραγωγική διαδικασία εκτελείται εντός τουλάχιστον μίας βάρδιας εργασίας.
$0 \leq Sh_D \leq 1440, Sh_D \in Z$	Η συνολική διάρκεια των βαρδιών ανά ημέρα δεν μπορεί να είναι αρνητική και δεν επιτρέπεται να υπερβαίνει τις 24 ώρες (1440 λεπτά). Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι ο συνολικός προγραμματισμένος χρόνος εργασίας είναι συμβατός με τη διάρκεια ενός ημερολογιακού εικοσιτετράωρου. Για τις ανάγκες της εργασίας ο αριθμός αυτός είναι ακέραιος.
$Sh_B \geq 0, Sh_B \in Z$	Ο αριθμός των διαλειμμάτων ανά βάρδια αποτελεί μη αρνητικό ακέραιο αριθμό. Ο περιορισμός αυτός επιτρέπει την ύπαρξη βαρδιών χωρίς προγραμματισμένα διαλείμματα, ενώ αποκλείει την εισαγωγή μη έγκυρων αρνητικών τιμών. Για τις ανάγκες της εργασίας ο αριθμός αυτός είναι ακέραιος.
$0 \leq Sh_{BD} \leq 1440, Sh_{BD} \in Z$	Η διάρκεια κάθε διαλείμματος αποτελεί μη αρνητική χρονική μεταβλητή και δεν μπορεί να υπερβαίνει τα 1.440 λεπτά (24 ώρες). Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι η διάρκεια του διαλείμματος παραμένει εντός των χρονικών ορίων ενός ημερολογιακού εικοσιτετράωρου. Για τις ανάγκες της εργασίας ο αριθμός αυτός είναι ακέραιος.
$SD_i > 0, SD_i \in Z, \forall i$	Η διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας i αποτελεί θετική χρονική μεταβλητή και πρέπει να λαμβάνει τιμές μεγαλύτερες του μηδενός. Δεν τίθεται ανώτατο όριο στη διάρκειά της, καθώς ορισμένες διαδικασίες είναι δυνατόν να εκτείνονται σε περισσότερες από μία βάρδιες ή ημέρες λειτουργίας. Για τις ανάγκες της εργασίας ο αριθμός αυτός είναι ακέραιος.
$SE_i \geq 0, SE_i \in Z, \forall i$	Ο χρόνος εισόδου και εξόδου της παραγωγικής διαδικασίας i αποτελεί μη αρνητική χρονική μεταβλητή. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι ο απαιτούμενος χρόνος προετοιμασίας, μετάβασης ή αποδέσμευσης πόρων μιας διαδικασίας δεν μπορεί να λάβει αρνητικές τιμές. Για τις ανάγκες της εργασίας ο αριθμός αυτός είναι ακέραιος.
$SO_i \geq 0, SO_i \in Z, \forall i$	Ο αριθμός των χειριστών που απαιτούνται για την εκτέλεση της παραγωγικής διαδικασίας i αποτελεί θετικό ακέραιο αριθμό και πρέπει να είναι μεγαλύτερος ή ίσος του μηδενός. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι κάθε παραγωγική διαδικασία εκτελείται με την παρουσία ή όχι κάποιου χειριστή και ότι οι απαιτήσεις σε προσωπικό εκφράζονται με έγκυρες ακέραιες τιμές.
$SF_i \geq 1, SF_i \in Z, \forall i$	Η φάση παραγωγής στην οποία ανήκει η διαδικασία i εκφράζεται με θετικό ακέραιο αριθμό και πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση της μονάδας. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι κάθε παραγωγική διαδικασία αντιστοιχίζεται σε μία έγκυρη φάση του παραγωγικού συστήματος και επιτρέπει την ομαδοποίηση των διαδικασιών σύμφωνα με τη θέση τους στη συνολική παραγωγική ροή.
$SF_i = SF_j$ $\forall (i, j)$ όπου $S_{i,j}$ ορίζεται	Για κάθε σχέση εξάρτησης μεταξύ δύο παραγωγικών διαδικασιών, οι διαδικασίες πρέπει να ανήκουν στην ίδια φάση παραγωγής. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι οι εξαρτήσεις ορίζονται μόνο μεταξύ διαδικασιών που αποτελούν μέρος της ίδιας παραγωγικής φάσης, διατηρώντας τη λογική συνοχή του μοντέλου.
$0 \leq XFl_i \leq 1, \forall i$	Η πιθανότητα αστοχίας της παραγωγικής διαδικασίας i εκφράζεται ως πιθανότητα και συνεπώς λαμβάνει τιμές μεταξύ 0 και 1. Τιμή ίση με 0 υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αστοχίας, ενώ τιμή ίση με 1 υποδηλώνει βέβαιη εμφάνιση αστοχίας. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι οι πιθανότητες αστοχίας που εισάγονται στο μοντέλο είναι μαθηματικά έγκυρες.
$0 \leq XR_i, XR_i \in Z, \forall i$	Η διάρκεια επιδιόρθωσης βλάβης της παραγωγικής διαδικασίας i αποτελεί μη αρνητική χρονική μεταβλητή. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι ο

Μαθηματική Έκφραση	Επεξήγηση Περιορισμού
	απαιτούμενος χρόνος αποκατάστασης μιας αστοχίας δεν μπορεί να λάβει αρνητικές τιμές, ενώ επιτρέπει την περίπτωση μηδενικού χρόνου επιδιόρθωσης όταν δεν απαιτείται παρέμβαση ή όταν η αστοχία αντιμετωπίζεται άμεσα. Για τις ανάγκες της εργασίας ο αριθμός αυτός είναι ακέραιος.
$\sum_{s=1}^{Sh} Y_{o,s} \leq 1, \forall o$ $Y_{o,s} = 1, \text{αν } o \text{ χειριστής}$ $o \text{ εργάζεται στην βάρδια } s$ $Y_{o,s} = 0 \text{ διαφορετικά}$	Κάθε χειριστής μπορεί να ανατεθεί το πολύ σε μία βάρδια ανά ημέρα. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι δεν πραγματοποιούνται πολλαπλές αναθέσεις του ίδιου εργαζομένου σε διαφορετικές βάρδιες εντός του ίδιου ημερολογιακού εικοσιτετράωρου.
$\sum_{l=1}^{Ln} Y_{b,l} = 1, \forall b \in B$ $Y_{b,l} = 1, \text{αν } o \text{ η παρτίδα}$ $b \text{ ανατεθεί στη γραμμή } l$ $Y_{b,l} = 0 \text{ διαφορετικά}$	Κάθε παρτίδα πρέπει να ανατίθεται σε μία και μόνο μία γραμμή παραγωγής κατά την έναρξη της παραγωγής της. Δεν επιτρέπεται η μεταφορά ή εναλλαγή μιας παρτίδας μεταξύ διαφορετικών γραμμών παραγωγής κατά τη διάρκεια εκτέλεσης των παραγωγικών διαδικασιών, ακόμη και εάν κάποια άλλη γραμμή καταστεί διαθέσιμη.
Δείκτες	
$i \geq 1, i \in Z$	Ο δείκτης i , ο οποίος χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των παραγωγικών διαδικασιών του μοντέλου, λαμβάνει θετικές ακέραιες τιμές και ξεκινά από τη μονάδα. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει τη μοναδική αρίθμηση και ταυτοποίηση κάθε παραγωγικής διαδικασίας που συμμετέχει στο μοντέλο.
$j \geq 1, j \in Z$	Ο δείκτης j χρησιμοποιείται για την αναγνώριση παραγωγικών διαδικασιών που σχετίζονται με τη διαδικασία i , όπως στην περίπτωση εξαρτήσεων μεταξύ διαδικασιών. Ο δείκτης λαμβάνει θετικές ακέραιες τιμές και χρησιμοποιείται για τη μοναδική ταυτοποίηση των διαδικασιών του μοντέλου.
$1 \leq o \leq Op, o \in Z$	Ο δείκτης o χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των διαθέσιμων χειριστών του συστήματος. Λαμβάνει ακέραιες τιμές από 1 έως Op , όπου Op είναι ο συνολικός αριθμός διαθέσιμων χειριστών.
$1 \leq s \leq Sh, s \in Z$	Ο δείκτης s χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των βαρδιών εργασίας του συστήματος. Λαμβάνει θετικές ακέραιες τιμές από 1 έως Sh , όπου Sh είναι ο συνολικός αριθμός βαρδιών ανά ημέρα. Η χρήση του επιτρέπει τη μοναδική ταυτοποίηση κάθε βάρδιας κατά την αναπαράσταση και ανάλυση της λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος.
$1 \leq l \leq Ln, l \in Z$	Ο δείκτης l χρησιμοποιείται για την αναγνώριση των γραμμών παραγωγής του συστήματος. Λαμβάνει θετικές ακέραιες τιμές από 1 έως Ln , όπου Ln είναι ο συνολικός αριθμός διαθέσιμων γραμμών παραγωγής. Η χρήση του επιτρέπει την μοναδική ταυτοποίηση κάθε γραμμής παραγωγής κατά την αναπαράσταση και ανάλυση της λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος.
$1 \leq b \leq B, b \in Z$	Ο δείκτης b χρησιμοποιείται για την αναπαράσταση των παρτίδων του συστήματος παραγωγής. Η τιμή του λαμβάνει ακέραιες τιμές από 1 έως B , όπου B είναι το συνολικό πλήθος παρτίδων που συμμετέχουν στην προσομοίωση.

4.1.2 Λογικοί Περιορισμοί Συστήματος

Πέρα από τους κλασικούς περιορισμούς που καθορίζουν το επιτρεπτό πεδίο τιμών των μεταβλητών, το προτεινόμενο μοντέλο διέπεται και από ένα σύνολο λογικών περιορισμών οι οποίοι περιγράφουν τους κανόνες λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος. Οι περιορισμοί αυτοί εκφράζουν τις σχέσεις που αναπτύσσονται μεταξύ των διαθέσιμων πόρων, των παραγωγικών διαδικασιών και των λειτουργικών χαρακτηριστικών του συστήματος, διασφαλίζοντας ότι τα εξεταζόμενα σενάρια είναι όχι μόνο μαθηματικά έγκυρα αλλά και επιχειρησιακά εφικτά. Η εφαρμογή των λογικών περιορισμών συμβάλλει στη ρεαλιστική αναπαράσταση της παραγωγικής διαδικασίας, καθώς αποτρέπει τη δημιουργία συνθηκών που δεν μπορούν να υλοποιηθούν στην πράξη και διασφαλίζει τη συνοχή του μοντέλου προσομοίωσης.

Μαθηματική Έκφραση	Επεξήγηση Περιορισμού
$SO_i \leq Op, \forall i$	Για κάθε παραγωγική διαδικασία, ο απαιτούμενος αριθμός χειριστών δεν μπορεί να υπερβαίνει τον συνολικό αριθμό διαθέσιμων χειριστών του συστήματος. Σε διαφορετική περίπτωση η διαδικασία δεν είναι εφικτό να εκτελεστεί.
$Sh_B * Sh_{BD} \leq Sh_D$	Ο συνολικός χρόνος των προγραμματισμένων διαλειμάτων μίας βάρδιας δεν μπορεί να υπερβαίνει τη συνολική διάρκεια της βάρδιας. Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι ο χρόνος που αφιερώνεται σε διαλείμματα παραμένει εντός του διαθέσιμου χρόνου εργασίας και αποτρέπει τη δημιουργία μη ρεαλιστικών προγραμμάτων λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος.
$i \neq j \forall S_{i,j}$	Καμία παραγωγική διαδικασία δεν μπορεί να ορίζεται ως εξαρτώμενη από τον εαυτό της. Ο περιορισμός αυτός αποτρέπει τη δημιουργία κυκλικών ή λογικά μη αποδεκτών εξαρτήσεων στο μοντέλο.
$SO_i \leq Op_s, \forall i, s$	Ο αριθμός των χειριστών που απαιτούνται για την εκτέλεση της παραγωγικής διαδικασίας i δεν μπορεί να υπερβαίνει τον αριθμό των διαθέσιμων χειριστών στη βάρδια s . Ο περιορισμός αυτός διασφαλίζει ότι κάθε διαδικασία μπορεί να εκτελεστεί μόνο εφόσον η αντίστοιχη βάρδια διαθέτει επαρκές ανθρώπινο δυναμικό.

4.1.3 Βασικές Μαθηματικές Σχέσεις του Μοντέλου

Μετά τον καθορισμό των παραμέτρων και των περιορισμών του συστήματος, είναι απαραίτητη η διατύπωση των βασικών μαθηματικών σχέσεων που διέπουν τη λειτουργία του προτεινόμενου μοντέλου. Οι σχέσεις αυτές περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο αλληλοεπιδρούν οι διαθέσιμοι πόροι, οι παραγωγικές διαδικασίες και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά του συστήματος, αποτελώντας τη βάση για τον υπολογισμό των δεικτών απόδοσης και την αξιολόγηση των εναλλακτικών σεναρίων προσομοίωσης. Παράλληλα, οι σχέσεις αυτές χρησιμοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης όσο και κατά την εφαρμογή των μεθόδων βελτιστοποίησης που υποστηρίζονται από το προτεινόμενο σύστημα.

Μαθηματική Έκφραση	Επεξήγηση
$Op_s = \sum_{o=1}^{Op} Y_{o,s}, \forall s$	Ο αριθμός των διαθέσιμων χειριστών στη βάρδια s προκύπτει από το άθροισμα των χειριστών που έχουν ανατεθεί στη συγκεκριμένη βάρδια.
$TB_s = Sh_B * Sh_{BD}$	Ο συνολικός χρόνος διαλειμάτων της βάρδιας s προκύπτει από το γινόμενο του αριθμού των προγραμματισμένων διαλειμάτων ανά βάρδια επί τη διάρκεια κάθε διαλείμματος. Η σχέση αυτή χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του συνολικού χρόνου κατά τον οποίο οι χειριστές δεν είναι διαθέσιμοι για την εκτέλεση παραγωγικών δραστηριοτήτων κατά τη διάρκεια μιας βάρδιας.
$ST_i = SD_i + \lambda SE_i$ Όπου λ ο αριθμός των φορών που χρειάζεται να εισέλθουν οι χειριστές στο σύστημα.	Ο συνολικός χρόνος της παραγωγικής διαδικασίας i προκύπτει από το άθροισμα του καθαρού χρόνου εκτέλεσης της διαδικασίας και του χρόνου εισόδου και εξόδου που απαιτείται για την προετοιμασία και ολοκλήρωσή της. Η σχέση αυτή επιτρέπει τον υπολογισμό του πραγματικού χρόνου που απαιτείται για την εκτέλεση κάθε παραγωγικής διαδικασίας εντός του συστήματος.
$ST_i^{fl} = SD_i + SE_i + XR_i$	Σε περίπτωση εμφάνισης αστοχίας, ο συνολικός χρόνος της παραγωγικής διαδικασίας i προκύπτει από το άθροισμα του χρόνου εκτέλεσης της διαδικασίας, του χρόνου εισόδου και εξόδου, καθώς και του χρόνου που απαιτείται για την αποκατάσταση της βλάβης. Η σχέση αυτή επιτρέπει την αποτύπωση των επιπτώσεων των αστοχιών εξοπλισμού στη συνολική διάρκεια των παραγωγικών διαδικασιών και χρησιμοποιείται κατά την εκτέλεση στοχαστικών σεναρίων προσομοίωσης.
$NW_s = Sh_D - TB_s$	Ο καθαρός διαθέσιμος χρόνος εργασίας της βάρδιας s προκύπτει από την αφαίρεση του συνολικού χρόνου διαλειμάτων από τη συνολική διάρκεια της βάρδιας. Η σχέση αυτή χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του πραγματικά διαθέσιμου χρόνου κατά τον οποίο οι χειριστές μπορούν να συμμετέχουν στην εκτέλεση παραγωγικών διαδικασιών.

4.1.4 Μεταβλητές Αποτελέσματος του Μοντέλου

Πέρα από τις παραμέτρους εισόδου, τους περιορισμούς και τις βασικές μαθηματικές σχέσεις του συστήματος, το μοντέλο προσομοίωσης παράγει ένα σύνολο μεταβλητών αποτελέσματος οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της απόδοσης του παραγωγικού συστήματος. Οι μεταβλητές αυτές δεν αποτελούν δεδομένα εισόδου, αλλά προκύπτουν δυναμικά κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης και επηρεάζονται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγωγικών διαδικασιών, τη διαθεσιμότητα των πόρων, τις εξαρτήσεις μεταξύ των σταδίων παραγωγής, τα διαλείμματα εργασίας και τις πιθανές αστοχίες εξοπλισμού. Οι σημαντικότερες μεταβλητές αποτελέσματος αφορούν τους χρόνους έναρξης και ολοκλήρωσης των παρτίδων, τη συνολική διάρκεια παραγωγής, καθώς και τους δείκτες απόδοσης που χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση και αξιολόγηση εναλλακτικών σεναρίων λειτουργίας του συστήματος.

Μαθηματική Έκφραση	Επεξήγηση
$T_k^{start} \in R$	Η μεταβλητή εκφράζει τη χρονική στιγμή έναρξης της παρτίδας k. Η τιμή της προκύπτει δυναμικά κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης και αντιστοιχεί στον χρόνο κατά τον οποίο η συγκεκριμένη παρτίδα εισέρχεται στο παραγωγικό σύστημα και ξεκινά την εκτέλεση της πρώτης παραγωγικής διαδικασίας.
$T_k^{end} \in R$	Η μεταβλητή εκφράζει τη χρονική στιγμή ολοκλήρωσης της παρτίδας k. Η τιμή της προκύπτει από την προσομοίωση και αντιστοιχεί στον χρόνο κατά τον οποίο ολοκληρώνεται η τελευταία απαιτούμενη παραγωγική διαδικασία της παρτίδας.
$BT_k = T_k^{end} - T_k^{start}$	Ο συνολικός χρόνος παραγωγής της παρτίδας k υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ της χρονικής στιγμής ολοκλήρωσης και της χρονικής στιγμής έναρξης της παρτίδας. Η μεταβλητή αυτή αποτελεί έναν από τους βασικότερους δείκτες απόδοσης του μοντέλου, καθώς αποτυπώνει τον πραγματικό χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση της παραγωγής μίας παρτίδας λαμβάνοντας υπόψη τις εξαρτήσεις των διαδικασιών, τη διαθεσιμότητα των πόρων, τις προγραμματισμένες παύσεις εργασίας και τις πιθανές αστοχίες εξοπλισμού.
$Makespan = \max(T_k^{end}), \forall k$	Ο συνολικός χρόνος ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος (Makespan) ορίζεται ως η μέγιστη χρονική στιγμή ολοκλήρωσης μεταξύ όλων των παρτίδων που συμμετέχουν στην προσομοίωση. Ο δείκτης αυτός εκφράζει τον συνολικό χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση του συνόλου των παρτίδων παραγωγής και αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους δείκτες αξιολόγησης της απόδοσης του συστήματος.

4.2 Δημιουργία Μοντέλου Προσομοίωσης

Μετά τον καθορισμό των παραμέτρων, των περιορισμών και των βασικών μαθηματικών σχέσεων του συστήματος, ακολουθεί η ανάπτυξη του μοντέλου προσομοίωσης. Το προτεινόμενο μοντέλο βασίζεται στη μεθοδολογία της Διακριτής Προσομοίωσης Γεγονότων (Discrete Event Simulation - DES), μέσω της οποίας αναπαρίσταται η λειτουργία του παραγωγικού συστήματος σε πραγματικό χρόνο. Στο πλαίσιο αυτό, οι παρτίδες παραγωγής αποτελούν τις βασικές οντότητες του συστήματος και κινούνται διαδοχικά ή παράλληλα μεταξύ των παραγωγικών διαδικασιών, σύμφωνα με τις προκαθορισμένες εξαρτήσεις, τη διαθεσιμότητα των πόρων και τους επιχειρησιακούς κανόνες που έχουν οριστεί. Κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης λαμβάνονται υπόψη οι περιορισμοί διαθεσιμότητας προσωπικού, τα διαθέσιμα παραγωγικά συστήματα, οι βάρδιες εργασίας, τα διαλείμματα και οι πιθανές αστοχίες εξοπλισμού, επιτρέποντας την αναπαράσταση της πραγματικής λειτουργίας της παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων.

4.2.1 Αρχιτεκτονική του Μοντέλου

Η αρχιτεκτονική του προτεινόμενου μοντέλου προσομοίωσης βασίζεται στην αναπαράσταση των βασικών στοιχείων του παραγωγικού συστήματος ως διακριτές οντότητες και πόρους, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης της προσομοίωσης. Στόχος της προσέγγισης αυτής είναι η όσο το δυνατόν πιστότερη αναπαράσταση της λειτουργίας μιας μονάδας παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τους διαθέσιμους πόρους όσο και τους λειτουργικούς περιορισμούς του συστήματος.

Η βασική οντότητα του μοντέλου είναι η παρτίδα παραγωγής (Batch), η οποία αντιπροσωπεύει μία ανεξάρτητη μονάδα παραγωγής και μετακινείται διαδοχικά μεταξύ των απαιτούμενων παραγωγικών διαδικασιών. Κάθε παρτίδα ακολουθεί

την προκαθορισμένη παραγωγική ροή, η οποία περιγράφεται μέσω των αντίστοιχων παραγωγικών διαδικασιών και των σχέσεων εξάρτησης που έχουν οριστεί μεταξύ τους.

Οι παραγωγικές διαδικασίες (Stages) αποτελούν τα επιμέρους στάδια της παραγωγικής διαδικασίας και περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τη διάρκειά τους, τον χρόνο εισόδου και εξόδου, τις απαιτήσεις σε ανθρώπινους πόρους, τη φάση παραγωγής στην οποία ανήκουν, καθώς και τα χαρακτηριστικά αξιοπιστίας τους. Οι διαδικασίες αυτές αποτελούν τα βασικά γεγονότα που εκτελούνται κατά την προσομοίωση και καθορίζουν τη ροή των παρτίδων μέσα στο σύστημα.

Οι διαθέσιμοι χειριστές (Operators) και τα παραγωγικά συστήματα (Production Systems/Lines) μοντελοποιούνται ως πόροι περιορισμένης χωρητικότητας. Για την εκτέλεση κάθε παραγωγικής διαδικασίας απαιτείται η δέσμευση των αντίστοιχων πόρων, ενώ η έλλειψη διαθεσιμότητας οδηγεί στη δημιουργία χρόνων αναμονής. Με τον τρόπο αυτό, το μοντέλο είναι σε θέση να αποτυπώσει φαινόμενα συμφόρησης και περιορισμένης παραγωγικής δυναμικότητας.

Παράλληλα, το μοντέλο ενσωματώνει το πρόγραμμα λειτουργίας του εργοστασίου μέσω των βαρδιών εργασίας και των προγραμματισμένων διαλειμμάτων, καθώς και στοχαστικά γεγονότα που σχετίζονται με πιθανές αστοχίες εξοπλισμού και τις αντίστοιχες ενέργειες αποκατάστασης. Η συνδυασμένη λειτουργία των παραπάνω στοιχείων επιτρέπει τη δυναμική αναπαράσταση της παραγωγικής διαδικασίας και την εξαγωγή αξιόπιστων δεικτών απόδοσης για την αξιολόγηση διαφορετικών σεναρίων λειτουργίας και βελτιστοποίησης.

4.2.2 Μοντελοποίηση Παρτίδων Παραγωγής

Στο προτεινόμενο μοντέλο προσομοίωσης, η παρτίδα παραγωγής (Batch) αποτελεί τη βασική οντότητα του συστήματος και αντιπροσωπεύει μία ανεξάρτητη μονάδα παραγωγής ενέσιμου φαρμακευτικού προϊόντος. Ο συνολικός αριθμός των παρτίδων που συμμετέχουν σε κάθε εκτέλεση της προσομοίωσης καθορίζεται από την παράμετρο (B), ενώ κάθε παρτίδα αναγνωρίζεται μοναδικά μέσω του δείκτη (k).

Κατά την έναρξη της προσομοίωσης δημιουργούνται οι παρτίδες που έχουν οριστεί από τον χρήστη και εισέρχονται στο παραγωγικό σύστημα. Κάθε παρτίδα ακολουθεί την προκαθορισμένη παραγωγική ροή, η οποία αποτελείται από τις παραγωγικές διαδικασίες που έχουν οριστεί στο μοντέλο. Η εκτέλεση κάθε διαδικασίας εξαρτάται από την ολοκλήρωση των απαιτούμενων προηγούμενων διαδικασιών, καθώς και από τη διαθεσιμότητα των απαιτούμενων πόρων.

Καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης, κάθε παρτίδα διατηρεί τη δική της κατάσταση εκτέλεσης και παρακολουθείται ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες παρτίδες. Ως αποτέλεσμα, είναι δυνατή η ταυτόχρονη παρουσία πολλών παρτίδων στο σύστημα, γεγονός που επιτρέπει την αναπαράσταση συνθηκών παράλληλης παραγωγής και ανταγωνισμού για τη χρήση των διαθέσιμων πόρων.

Για κάθε παρτίδα καταγράφονται η χρονική στιγμή έναρξης, η χρονική στιγμή ολοκλήρωσης και ο συνολικός χρόνος παραγωγής. Οι μεταβλητές αυτές χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των βασικών δεικτών απόδοσης του συστήματος, όπως ο συνολικός χρόνος ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος (Makespan), ο ρυθμός παραγωγής (Throughput) και οι δείκτες αξιοποίησης των διαθέσιμων πόρων.

Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την αναπαράσταση ενός ρεαλιστικού περιβάλλοντος παραγωγής, όπου πολλαπλές παρτίδες συνυπάρχουν και αλληλεπιδρούν δυναμικά μέσω κοινών περιορισμένων πόρων, αναμονών και πιθανών καθυστερήσεων που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας.

4.2.3 Μοντελοποίηση Παραγωγικών Διαδικασιών

Οι παραγωγικές διαδικασίες αποτελούν τα βασικά δομικά στοιχεία της παραγωγικής ροής και περιγράφουν τα επιμέρους στάδια από τα οποία πρέπει να διέλθει κάθε παρτίδα προκειμένου να ολοκληρωθεί η παραγωγή του τελικού προϊόντος. Κάθε διαδικασία ορίζεται μέσω ενός συνόλου παραμέτρων που περιγράφουν τα λειτουργικά χαρακτηριστικά και τις απαιτήσεις της, επιτρέποντας τη ρεαλιστική αναπαράσταση των πραγματικών συνθηκών παραγωγής.

Για κάθε παραγωγική διαδικασία καταγράφεται η διάρκεια εκτέλεσής της, ο χρόνος εισόδου και εξόδου, οι απαιτήσεις σε ανθρώπινους πόρους, η φάση παραγωγής στην οποία ανήκει, οι εξαρτήσεις από άλλες διαδικασίες, καθώς και οι παράμετροι αξιοπιστίας που σχετίζονται με πιθανές αστοχίες εξοπλισμού. Οι παράμετροι αυτές καθορίζουν τόσο τον χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση της διαδικασίας όσο και τις προϋποθέσεις που πρέπει να ικανοποιούνται πριν από την έναρξή της.

Κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης, κάθε παραγωγική διαδικασία ενεργοποιείται μόνο όταν έχουν ολοκληρωθεί όλες οι απαιτούμενες προγενέστερες διαδικασίες από τις οποίες εξαρτάται. Επιπλέον, πριν από την έναρξη της διαδικασίας πραγματοποιείται έλεγχος διαθεσιμότητας των απαιτούμενων πόρων, όπως οι χειριστές και τα διαθέσιμα παραγωγικά συστήματα. Εφόσον οι απαραίτητοι πόροι δεν είναι διαθέσιμοι, η διαδικασία εισέρχεται σε κατάσταση αναμονής μέχρι να καταστεί δυνατή η εκτέλεσή της.

Η ολοκλήρωση μιας διαδικασίας οδηγεί στην ενεργοποίηση των επόμενων εξαρτώμενων διαδικασιών, δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό τη συνολική ροή της παραγωγής. Παράλληλα, η δυνατότητα ορισμού εξαρτήσεων μεταξύ διαδικασιών επιτρέπει την αναπαράσταση τόσο σειριακών όσο και παράλληλων παραγωγικών δραστηριοτήτων, προσεγγίζοντας με μεγαλύτερη ακρίβεια τη λειτουργία ενός πραγματικού παραγωγικού περιβάλλοντος.

Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την ευέλικτη διαμόρφωση της παραγωγικής ροής μέσω παραμετροποίησης, χωρίς να απαιτούνται αλλαγές στον πυρήνα του μοντέλου προσομοίωσης. Ως αποτέλεσμα, το ίδιο μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναπαράσταση διαφορετικών παραγωγικών διαδικασιών και εναλλακτικών σεναρίων λειτουργίας, υποστηρίζοντας τόσο την ανάλυση όσο και τη βελτιστοποίηση του παραγωγικού συστήματος.

4.2.4 Διαχείριση Πόρων

Η αποτελεσματική διαχείριση των διαθέσιμων πόρων αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την ορθή λειτουργία του μοντέλου προσομοίωσης, καθώς οι περιορισμοί διαθεσιμότητας επηρεάζουν άμεσα τη ροή των παρτίδων και τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της παραγωγής. Στο προτεινόμενο μοντέλο, ως πόροι θεωρούνται οι διαθέσιμοι χειριστές και τα διαθέσιμα παραγωγικά συστήματα, τα οποία χρησιμοποιούνται από τις παραγωγικές διαδικασίες κατά την εκτέλεσή τους.

Οι χειριστές μοντελοποιούνται ως περιορισμένος πόρος, η διαθεσιμότητα του οποίου καθορίζεται από το πρόγραμμα βαρδιών που έχει οριστεί από τον χρήστη. Κάθε παραγωγική διαδικασία απαιτεί συγκεκριμένο αριθμό χειριστών για την εκτέλεσή της, όπως αυτός ορίζεται από την παράμετρο (SO_i). Πριν από την έναρξη μιας διαδικασίας πραγματοποιείται έλεγχος διαθεσιμότητας προσωπικού και η διαδικασία εκκινεί μόνο εφόσον είναι διαθέσιμος ο απαιτούμενος αριθμός χειριστών. Σε διαφορετική περίπτωση, η παρτίδα παραμένει σε κατάσταση αναμονής μέχρι να αποδεσμευθούν οι απαραίτητοι πόροι.

Παράλληλα, το μοντέλο περιλαμβάνει έναν αριθμό διαθέσιμων παραγωγικών συστημάτων (Ln), τα οποία αντιπροσωπεύουν ισοδύναμες παραγωγικές μονάδες ικανές να εκτελέσουν τις ίδιες παραγωγικές διαδικασίες. Κάθε παραγωγική διαδικασία απαιτεί τη δέσμευση ενός διαθέσιμου παραγωγικού συστήματος για όλη τη διάρκεια εκτέλεσής της. Όταν όλα τα παραγωγικά συστήματα είναι κατειλημμένα, οι επόμενες διαδικασίες εισέρχονται σε ουρά αναμονής έως ότου καταστεί διαθέσιμο κάποιο σύστημα.

Κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης, η δέσμευση και η αποδέσμευση των πόρων πραγματοποιείται δυναμικά, επιτρέποντας την αναπαράσταση συνθηκών συμφόρησης, περιορισμένης παραγωγικής δυναμικότητας και ανταγωνισμού μεταξύ πολλαπλών παρτίδων για τη χρήση των διαθέσιμων πόρων. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την αποτύπωση των πραγματικών περιορισμών λειτουργίας ενός παραγωγικού περιβάλλοντος και συμβάλλει στον ρεαλιστικό υπολογισμό των δεικτών απόδοσης του συστήματος.

4.2.5 Μοντελοποίηση Βαρδιών και Διαλειμμάτων

Η λειτουργία του παραγωγικού συστήματος επηρεάζεται άμεσα από το πρόγραμμα εργασίας του προσωπικού, το οποίο καθορίζεται μέσω των βαρδιών και των προγραμματισμένων διαλειμμάτων. Για τον λόγο αυτό, το προτεινόμενο μοντέλο ενσωματώνει τους χρονικούς περιορισμούς λειτουργίας του εργοστασίου, επιτρέποντας τη ρεαλιστική αναπαράσταση της διαθεσιμότητας των ανθρώπινων πόρων κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης.

Το ημερήσιο πρόγραμμα λειτουργίας ορίζεται από τον αριθμό των βαρδιών ((Sh)) και τη διάρκειά τους ((Sh_D)). Κάθε βάρδια διαθέτει συγκεκριμένο αριθμό χειριστών, οι οποίοι μπορούν να συμμετέχουν στην εκτέλεση παραγωγικών διαδικασιών μόνο κατά τη διάρκεια της αντίστοιχης βάρδιας. Η διαθεσιμότητα των χειριστών μεταβάλλεται δυναμικά κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης, σύμφωνα με το πρόγραμμα βαρδιών που έχει οριστεί από τον χρήστη.

Παράλληλα, κάθε βάρδια περιλαμβάνει προκαθορισμένο αριθμό διαλειμμάτων ((Sh_B)) συγκεκριμένης διάρκειας ((Sh_BD)). Κατά τη διάρκεια των διαλειμμάτων οι χειριστές θεωρούνται προσωρινά μη διαθέσιμοι για την έναρξη νέων παραγωγικών διαδικασιών. Ωστόσο, οι διαδικασίες που έχουν ήδη ξεκινήσει μπορούν να συνεχίσουν την εκτέλεσή

τους, εφόσον αυτό επιτρέπεται από τις παραδοχές λειτουργίας του συστήματος. Με τον τρόπο αυτό αποτυπώνεται με μεγαλύτερη ακρίβεια η πραγματική λειτουργία ενός παραγωγικού περιβάλλοντος.

Η ενσωμάτωση των βαρδιών και των διαλειμμάτων στο μοντέλο επιτρέπει την καταγραφή των επιπτώσεων που έχουν οι χρονικοί περιορισμοί λειτουργίας στη συνολική απόδοση του συστήματος. Οι περίοδοι μειωμένης διαθεσιμότητας προσωπικού μπορούν να οδηγήσουν σε καθυστερήσεις, αυξημένους χρόνους αναμονής και μεταβολές στον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης των παρτίδων, επηρεάζοντας άμεσα τους δείκτες απόδοσης που προκύπτουν από την προσομοίωση.

4.2.6 Μοντελοποίηση Αστοχιών Εξοπλισμού

Η εμφάνιση αστοχιών εξοπλισμού αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες αβεβαιότητας σε ένα παραγωγικό περιβάλλον και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη συνολική απόδοση του συστήματος. Για τον λόγο αυτό, το προτεινόμενο μοντέλο προσομοίωσης ενσωματώνει τη δυνατότητα εμφάνισης τυχαίων αστοχιών κατά την εκτέλεση των παραγωγικών διαδικασιών, επιτρέποντας τη ρεαλιστικότερη αναπαράσταση της πραγματικής λειτουργίας μιας μονάδας παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Για κάθε παραγωγική διαδικασία ορίζεται πιθανότητα αστοχίας (XFI_i), η οποία εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης βλάβης κατά την εκτέλεση της συγκεκριμένης διαδικασίας. Κατά την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, το μοντέλο αξιολογεί στοχαστικά την πιθανότητα εμφάνισης αστοχίας και, εφόσον αυτή συμβεί, ενεργοποιείται η αντίστοιχη διαδικασία αποκατάστασης.

Η αποκατάσταση της βλάβης περιγράφεται μέσω της παραμέτρου (XR_i), η οποία εκφράζει τον απαιτούμενο χρόνο επιδιόρθωσης. Κατά το χρονικό αυτό διάστημα η διαδικασία διακόπτεται και οι δεσμευμένοι πόροι παραμένουν μη διαθέσιμοι μέχρι την ολοκλήρωση της αποκατάστασης. Μετά την επιδιόρθωση, η εκτέλεση της διαδικασίας συνεχίζεται από το σημείο στο οποίο διακόπηκε.

Η ενσωμάτωση των αστοχιών στο μοντέλο επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης της αξιοπιστίας του εξοπλισμού στη συνολική παραγωγική απόδοση. Παράλληλα, παρέχει τη δυνατότητα διερεύνησης εναλλακτικών σεναρίων λειτουργίας και εκτίμησης της ανθεκτικότητας του συστήματος απέναντι σε μη προγραμματισμένες διακοπές παραγωγής. Μέσω της επαναλαμβανόμενης εκτέλεσης της προσομοίωσης είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση της αβεβαιότητας που εισάγουν οι αστοχίες και η αξιολόγηση των επιπτώσεών τους στους βασικούς δείκτες απόδοσης του συστήματος.

4.2.7 Ροή Εκτέλεσης της Προσομοίωσης

Η εκτέλεση του μοντέλου προσομοίωσης ακολουθεί μια προκαθορισμένη ακολουθία ενεργειών, μέσω της οποίας αναπαρίσταται η λειτουργία του παραγωγικού συστήματος από τη δημιουργία των παρτίδων έως την ολοκλήρωση της παραγωγής. Κατά την έναρξη της προσομοίωσης πραγματοποιείται η φόρτωση των παραμέτρων εισόδου και η δημιουργία των απαραίτητων οντοτήτων και πόρων του συστήματος, όπως οι παρτίδες παραγωγής, οι παραγωγικές διαδικασίες, οι διαθέσιμοι χειριστές και τα παραγωγικά συστήματα.

Στη συνέχεια, οι παρτίδες εισέρχονται στο παραγωγικό σύστημα και εξετάζονται οι προϋποθέσεις εκτέλεσης της πρώτης διαθέσιμης διαδικασίας. Για κάθε διαδικασία πραγματοποιείται έλεγχος των εξαρτήσεων από προηγούμενα στάδια καθώς και της διαθεσιμότητας των απαιτούμενων πόρων. Εφόσον οι απαραίτητες συνθήκες ικανοποιούνται, η διαδικασία εκκινεί και δεσμεύει τους απαιτούμενους πόρους για τη διάρκεια εκτέλεσής της.

Κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης λαμβάνονται υπόψη οι χρονικοί περιορισμοί που επιβάλλονται από τις βάρδιες εργασίας και τα προγραμματισμένα διαλείμματα, ενώ παράλληλα εξετάζεται η πιθανότητα εμφάνισης αστοχιών εξοπλισμού σύμφωνα με τις παραμέτρους αξιοπιστίας που έχουν οριστεί. Σε περίπτωση εμφάνισης αστοχίας, ενεργοποιείται η διαδικασία αποκατάστασης και η εκτέλεση της παραγωγικής διαδικασίας προσαρμόζεται ανάλογα.

Με την ολοκλήρωση κάθε παραγωγικής διαδικασίας αποδεσμεύονται οι χρησιμοποιούμενοι πόροι και ενεργοποιούνται οι επόμενες διαθέσιμες διαδικασίες σύμφωνα με τη δομή των εξαρτήσεων του μοντέλου. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι την ολοκλήρωση όλων των απαιτούμενων παραγωγικών σταδίων για κάθε παρτίδα.

Μετά την ολοκλήρωση της προσομοίωσης υπολογίζονται οι μεταβλητές αποτελέσματος και οι δείκτες απόδοσης του συστήματος, όπως ο συνολικός χρόνος παραγωγής κάθε παρτίδας, ο συνολικός χρόνος ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος (Makespan), ο ρυθμός παραγωγής (Throughput) και οι δείκτες αξιοποίησης των διαθέσιμων πόρων. Τα

αποτελέσματα αυτά χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της απόδοσης του συστήματος και αποτελούν τη βάση για την εφαρμογή των μεθόδων βελτιστοποίησης που παρουσιάζονται στις επόμενες ενότητες.

4.2.8 Παραδοχές του Μοντέλου Προσομοίωσης

Για την ανάπτυξη του προτεινόμενου μοντέλου προσομοίωσης υιοθετήθηκε ένα σύνολο παραδοχών, οι οποίες κρίθηκαν απαραίτητες για την απλοποίηση της αναπαράστασης του παραγωγικού συστήματος και τον περιορισμό της πολυπλοκότητας του μοντέλου. Οι παραδοχές αυτές βασίζονται στα χαρακτηριστικά της παραγωγικής διαδικασίας και καθορίζουν το πλαίσιο εντός του οποίου λειτουργεί η προσομοίωση. Παρότι ενδέχεται να μην αποτυπώνουν πλήρως όλες τις ιδιαιτερότητες ενός πραγματικού παραγωγικού περιβάλλοντος, επιτρέπουν τη δημιουργία ενός λειτουργικού και υπολογιστικά αποδοτικού μοντέλου, διατηρώντας παράλληλα υψηλό βαθμό ρεαλισμού στα αποτελέσματα που παράγονται.

Παραδοχή 1: Η δομή των παραγωγικών διαδικασιών και των μεταξύ τους εξαρτήσεων παραμένει σταθερή κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης και δεν μεταβάλλεται μεταξύ διαφορετικών σεναρίων. Ωστόσο, το μοντέλο επιτρέπει, υπό συγκεκριμένους περιορισμούς που προκύπτουν από τις καθορισμένες εξαρτήσεις και τη λογική της παραγωγικής ροής, την ελαφρά διαφοροποίηση της ακολουθίας εκτέλεσης των διαδικασιών μεταξύ διαφορετικών παρτίδων.

Παραδοχή 2: Για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας, ο αριθμός των διαθέσιμων παραγωγικών συστημάτων εκφράζεται μέσω μίας ενιαίας παραμέτρου ((L_n)), η οποία θεωρείται κοινή για όλες τις παραγωγικές διαδικασίες. Η παράμετρος αυτή αντιπροσωπεύει τον αριθμό των διαθέσιμων μονάδων εξοπλισμού που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα για την εκτέλεση παραγωγικών διαδικασιών. Ως εκ τούτου, έως (L_n) διαφορετικές παρτίδες μπορούν να εκτελούν ταυτόχρονα την ίδια διαδικασία στην ίδια φάση, υπό την προϋπόθεση ότι είναι διαθέσιμοι οι απαιτούμενοι ανθρωπίνι πόροι και πληρούνται οι υπόλοιποι περιορισμοί του μοντέλου. Η παραδοχή αυτή αποτελεί απλοποίηση της πραγματικής λειτουργίας του συστήματος, όπου διαφορετικές διαδικασίες ενδέχεται να διαθέτουν διαφορετικό αριθμό μονάδων εξοπλισμού. Εφόσον μία παρτίδα εκτελεί μια συγκεκριμένη φάση σε ένα παραγωγικό σύστημα (γραμμή παραγωγής), οι υπόλοιπες παρτίδες που απαιτούν την ίδια φάση υποχρεούνται να αναμένουν μέχρι την ολοκλήρωση της και την αποδέσμευση του αντίστοιχου πόρου.

Παραδοχή 3: Για κάθε παρτίδα, η έναρξη μιας παραγωγικής φάσης προϋποθέτει την ολοκλήρωση όλων των διαδικασιών που ανήκουν στην αμέσως προηγούμενη φάση. Με τον τρόπο αυτό αποτρέπεται η ταυτόχρονη εκτέλεση διαδικασιών που ανήκουν σε διαφορετικές διαδοχικές φάσεις της ίδιας παρτίδας και εξασφαλίζεται η ορθή εξέλιξη της παραγωγικής διαδικασίας.

Παραδοχή 4: Οι παράμετροι κάθε παραγωγικής διαδικασίας παραμένουν σταθερές για όλες τις παρτίδες.

Παραδοχή 5: Το πρόγραμμα βαρδιών θεωρείται επαναλαμβανόμενο καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης. Παρότι οι παράμετροι των βαρδιών μπορούν να μεταβάλλονται μεταξύ διαφορετικών σεναρίων βελτιστοποίησης, το πρόγραμμα που προκύπτει για κάθε σενάριο εφαρμόζεται με τον ίδιο τρόπο σε όλες τις ημέρες λειτουργίας του συστήματος και δεν μεταβάλλεται δυναμικά κατά τη διάρκεια μιας εκτέλεσης της προσομοίωσης.

Παραδοχή 6: Το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη περιορισμούς που προκύπτουν από την εργατική νομοθεσία σχετικά με τις επιτρεπόμενες εργάσιμες ημέρες, τις μέγιστες ώρες εργασίας ή τους ελάχιστους χρόνους ανάπαυσης του προσωπικού. Επιπλέον, δεν γίνεται διάκριση μεταξύ εργάσιμων ημερών, αργιών και σαββατοκύριακων, καθώς το παραγωγικό σύστημα θεωρείται ότι λειτουργεί συνεχώς σύμφωνα με το πρόγραμμα βαρδιών που έχει οριστεί. Ως εκ τούτου, οι χειριστές θεωρούνται διαθέσιμοι αποκλειστικά βάσει του προγράμματος βαρδιών και όχι βάσει ημερολογιακών ή νομοθετικών περιορισμών.

Παραδοχή 7: Το μοντέλο δεν επιτρέπει την πραγματοποίηση υπερωριών. Με τη λήξη της βάρδιας, οι χειριστές θεωρούνται μη διαθέσιμοι και δεν μπορούν να συνεχίσουν την εκτέλεση παραγωγικών διαδικασιών εκτός του καθορισμένου ωραρίου εργασίας. Σε περιπτώσεις όπου μία διαδικασία δεν έχει ολοκληρωθεί πριν τη λήξη της βάρδιας, η εκτέλεσή της διακόπτεται και τίθεται σε κατάσταση αναμονής. Η διαδικασία συνεχίζεται με την έναρξη της επόμενης διαθέσιμης βάρδιας, εφόσον υπάρχουν οι απαιτούμενοι πόροι και πληρούνται οι λοιπές προϋποθέσεις εκτέλεσής της.

Παραδοχή 8: Το μοντέλο ακολουθεί τη λογική *Pause and Resume* για τις παραγωγικές διαδικασίες που διακόπτονται λόγω λήξης βάρδιας ή άλλων γεγονότων, και απαιτούν διαθέσιμο προσωπικό, που επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα των απαιτούμενων πόρων. Στις περιπτώσεις αυτές, η διαδικασία δεν επανεκκινείται από την αρχή, αλλά συνεχίζεται από το σημείο στο οποίο διακόπηκε μόλις καταστούν εκ νέου διαθέσιμοι οι απαιτούμενοι πόροι και πληρούνται οι



προϋποθέσεις εκτέλεσής της. Η παραδοχή αυτή επιτρέπει τη ρεαλιστικότερη αναπαράσταση της παραγωγικής λειτουργίας και αποτρέπει την τεχνητή αύξηση των χρόνων παραγωγής λόγω επανεκκίνησης διαδικασιών που έχουν ήδη εκτελεστεί μερικώς.

Παραδοχή 9: Κάθε βάρδια εργασίας αποτελεί μία ενιαία και αδιάσπαστη χρονική περίοδο λειτουργίας. Το μοντέλο δεν επιτρέπει τον κατακερματισμό μίας βάρδιας σε πολλαπλά ανεξάρτητα χρονικά διαστήματα εντός της ίδιας ημέρας. Ως εκ τούτου, κάθε βάρδια διαθέτει μία μοναδική χρονική στιγμή έναρξης και μία μοναδική χρονική στιγμή λήξης. Παρότι οι βάρδιες μπορούν να επικαλύπτονται χρονικά μεταξύ τους, δεν επιτρέπεται η διακοπή και η επανέναρξη της ίδια βάρδιας κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Παραδοχή 10: Σε περιπτώσεις όπου το πρόγραμμα βαρδιών δεν καλύπτει το σύνολο του ημερήσιου χρονικού ορίζοντα, τα χρονικά διαστήματα κατά τα οποία δεν υπάρχει καμία ενεργή βάρδια θεωρούνται περίοδοι μη λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια των περιόδων αυτών δεν επιτρέπεται η εκτέλεση παραγωγικών διαδικασιών ούτε η χρήση ανθρώπινων πόρων. Ο χρόνος αυτός αντιμετωπίζεται ως νεκρός χρόνος λειτουργίας και συνυπολογίζεται στον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης των παρτίδων και του παραγωγικού προγράμματος.

Παραδοχή 11: Όλοι οι χειριστές θεωρούνται ισοδύναμοι ως προς τις γνώσεις, τις δεξιότητες και τις δυνατότητες εκτέλεσης των παραγωγικών διαδικασιών. Το μοντέλο δεν πραγματοποιεί διάκριση μεταξύ διαφορετικών ειδικοτήτων, επιπέδων εμπειρίας ή αρμοδιοτήτων προσωπικού και θεωρεί ότι κάθε διαθέσιμος χειριστής μπορεί να συμμετάσχει σε οποιαδήποτε παραγωγική διαδικασία, εφόσον είναι διαθέσιμος. Η παραδοχή αυτή επιτρέπει την απλοποίηση της διαχείρισης των ανθρώπινων πόρων και επικεντρώνει την ανάλυση στον συνολικό αριθμό των διαθέσιμων χειριστών και όχι στα επιμέρους χαρακτηριστικά τους.

Παραδοχή 12: Οι απαιτούμενοι πόροι για την αποκατάσταση βλαβών θεωρούνται άμεσα διαθέσιμοι. Σε περίπτωση εμφάνισης αστοχίας, η διαδικασία επιδιόρθωσης ξεκινά χωρίς καθυστέρηση και ο χρόνος αποκατάστασης περιορίζεται αποκλειστικά στη διάρκεια επιδιόρθωσης που έχει οριστεί για τη συγκεκριμένη διαδικασία. Το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη περιορισμούς που σχετίζονται με τη διαθεσιμότητα προσωπικού συντήρησης, ανταλλακτικών ή άλλων πόρων που ενδέχεται να επηρεάσουν τον χρόνο έναρξης της επισκευής.

Παραδοχή 13: Οι αστοχίες εξοπλισμού θεωρούνται ανεξάρτητα στοχαστικά γεγονότα. Η εμφάνιση αστοχίας σε μία παραγωγική διαδικασία δεν επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης αστοχίας σε οποιαδήποτε άλλη διαδικασία, παρτίδα ή βάρδια. Κατά συνέπεια, κάθε πιθανότητα αστοχίας αξιολογείται ανεξάρτητα για κάθε εκτέλεση διαδικασίας, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη ιστορικά δεδομένα προηγούμενων βλαβών, φαινόμενα συσχέτισης μεταξύ εξοπλισμού ή επιδράσεις που σχετίζονται με τη φθορά του εξοπλισμού κατά τη διάρκεια του χρόνου.

Παραδοχή 14: Όλα τα διαλείμματα θεωρούνται ισοδύναμα ως προς τη διάρκειά τους και την επίδρασή τους στη λειτουργία του παραγωγικού συστήματος. Το μοντέλο δεν πραγματοποιεί διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων διαλειμμάτων (π.χ. διάλειμμα γεύματος, διάλειμμα ανάπαυσης ή τεχνική παύση), αλλά θεωρεί ότι κάθε διάλειμμα έχει την ίδια χρονική διάρκεια και επηρεάζει με τον ίδιο τρόπο τη διαθεσιμότητα του προσωπικού. Ως εκ τούτου, όλα τα διαλείμματα αναπαρίστανται μέσω της κοινής παραμέτρου διάρκειας.

Παραδοχή 15: Η διαθεσιμότητα πρώτων υλών και αναλώσιμων θεωρείται απεριόριστη και δεν αποτελεί περιοριστικό παράγοντα κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης.

Παραδοχή 16: Όλες οι παρτίδες θεωρείται ότι ολοκληρώνουν την παραγωγική τους πορεία και δεν προβλέπεται απόρριψη ή επανεπεξεργασία παρτίδων λόγω ποιοτικών αποκλίσεων.

Παραδοχή 17: Τα διαθέσιμα παραγωγικά συστήματα θεωρούνται πλήρως διαθέσιμα για χρήση καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης, εφόσον δεν χρησιμοποιούνται από άλλη παρτίδα. Το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη περιορισμούς που σχετίζονται με προγραμματισμένες ή μη προγραμματισμένες δραστηριότητες εκτός παραγωγής, όπως εργασίες συντήρησης (maintenance), επικυρώσεις (validation), δραστηριότητες ανάπτυξης και κλιμάκωσης διεργασιών (scale-up), δοκιμαστικές παραγωγές (trials), ερευνητικές δραστηριότητες (R&D) ή άλλες επιχειρησιακές δεσμεύσεις του εξοπλισμού. Ως εκ τούτου, η διαθεσιμότητα των παραγωγικών συστημάτων επηρεάζεται αποκλειστικά από τη χρήση τους από ενεργές παραγωγικές διαδικασίες και από τις αστοχίες εξοπλισμού που μοντελοποιούνται στο πλαίσιο της προσομοίωσης.



Παραδοχή 18: Η χρονική στιγμή εμφάνισης μιας αστοχίας κατά την εκτέλεση μιας παραγωγικής διαδικασίας δεν επηρεάζει τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της διαδικασίας πέραν του προκαθορισμένου χρόνου αποκατάστασης. Ανεξάρτητα από το στάδιο στο οποίο συμβαίνει η βλάβη, η επίδρασή της αναπαρίσταται αποκλειστικά μέσω της προσθήκης του αντίστοιχου χρόνου επιδιόρθωσης. Το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη επιπλέον επιπτώσεις που ενδέχεται να σχετίζονται με τον χρόνο εμφάνισης της βλάβης, όπως επανεκτέλεση μέρους της διαδικασίας, απόρριψη προϊόντος ή διαφοροποίηση του χρόνου αποκατάστασης.

Παραδοχή 19: Οι χρόνοι των διαδικασιών εκφράζονται σε ακέραια λεπτά.

Παραδοχή 20: Όλες οι παρτίδες προς ανάλυση έχουν το ίδιο μέγεθος.

Παραδοχή 21: Κάθε διαδικασία πραγματοποιείται σε διαφορετικό εξοπλισμό. Για τους σκοπούς της εργασίας δεν υπάρχουν τμήματα ανάθεσης δωματίου ή/και εξοπλισμού σε διαδικασία, κάτι το οποίο θα δημιουργούσε περιορισμούς χρήσης εξοπλισμού/δωματίου όταν χρησιμοποιείται ήδη από κάποια άλλη διαδικασία.

Παραδοχή 22: Δεν υπάρχουν αποδεκτοί χρόνοι κατάστασης. Περιορισμοί που επηρεάζουν την κατάσταση μετά το πέρας της εκάστοτε διαδικασίας δεν λαμβάνονται υπόψη. Το μοντέλο θεωρεί ότι η επόμενη διαδικασία για κάποια παρτίδα, μπορεί να πραγματοποιηθεί αμέσως ή σε άπειρο χρονικό διάστημα υπό των αναγκαίων περιορισμών.

Παραδοχή 23: Εάν μία παρτίδα ολοκληρώσει κάποια φάση αλλά δεν μπορεί να συνεχίσει στην επόμενη λόγω των υπόλοιπων περιορισμών, αποθηκεύεται και κατηγοριοποιείται στην φάση 0. Στην φάση 0 μπορούν να βρίσκονται όσες παρτίδες απαιτείται.

4.3 Εφαρμογή Αλγορίθμων Βελτιστοποίησης

Η προσομοίωση επιτρέπει την αξιολόγηση της απόδοσης ενός συγκεκριμένου συνόλου παραμέτρων λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος, δεν παρέχει όμως από μόνη της τη δυνατότητα εντοπισμού της βέλτιστης λύσης. Για τον λόγο αυτό, το μοντέλο προσομοίωσης συνδυάζεται με αλγορίθμους βελτιστοποίησης, οι οποίοι αναλαμβάνουν τη συστηματική διερεύνηση του χώρου λύσεων και την αναζήτηση των συνδυασμών παραμέτρων που οδηγούν στη βέλτιστη απόδοση του συστήματος.

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, οι αλγόριθμοι βελτιστοποίησης χρησιμοποιούνται για τη μεταβολή επιλεγμένων μεταβλητών απόφασης, όπως ο αριθμός των διαθέσιμων χειριστών, ο αριθμός των παραγωγικών συστημάτων, το μέγεθος των παρτίδων και τα χαρακτηριστικά των βαρδιών εργασίας, εντός προκαθορισμένων ορίων που ορίζονται από τον χρήστη. Για κάθε εναλλακτική λύση εκτελείται το μοντέλο προσομοίωσης και υπολογίζονται οι αντίστοιχοι δείκτες απόδοσης, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας της λύσης.

Η διαδικασία αυτή επιτρέπει τον εντοπισμό διαμορφώσεων λειτουργίας που βελτιώνουν την παραγωγική απόδοση του συστήματος, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς και τις παραδοχές που έχουν οριστεί στις προηγούμενες ενότητες. Με τον τρόπο αυτό, η προσομοίωση δεν χρησιμοποιείται μόνο ως εργαλείο ανάλυσης, αλλά και ως μηχανισμός υποστήριξης αποφάσεων για τον σχεδιασμό και τη βελτιστοποίηση της παραγωγικής διαδικασίας.

Η διαδικασία βελτιστοποίησης απαιτεί τον καθορισμό μίας αντικειμενικής συνάρτησης, η οποία χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας κάθε υποψηφίας λύσης που εξετάζεται από τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας ως κύριος δείκτης απόδοσης επιλέγεται ο συνολικός χρόνος ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος (Makespan), καθώς εκφράζει τον συνολικό χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση όλων των παρτίδων παραγωγής.

Η αντικειμενική συνάρτηση διαμορφώνεται ως πρόβλημα ελαχιστοποίησης του Makespan: $\min(\text{Makespan})$

όπου το Makespan υπολογίζεται ως η μέγιστη χρονική στιγμή ολοκλήρωσης μεταξύ όλων των παρτίδων που συμμετέχουν στην προσομοίωση.

Με τον τρόπο αυτό, ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης επιδιώκει να εντοπίσει τον συνδυασμό παραμέτρων που οδηγεί στη μικρότερη δυνατή συνολική διάρκεια παραγωγής, λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς και τις παραδοχές του μοντέλου. Για κάθε υποψηφία λύση εκτελείται το μοντέλο προσομοίωσης και η τιμή του Makespan χρησιμοποιείται ως μέτρο καταλληλότητας (fitness value) κατά τη διαδικασία αναζήτησης της βέλτιστης λύσης.

5. Ανάπτυξη Υπολογιστικού Εργαλείου

5.1 Επιλογή Τεχνολογιών

Η ανάπτυξη του υπολογιστικού εργαλείου πραγματοποιήθηκε στη γλώσσα προγραμματισμού *Python*, η οποία επιλέχθηκε λόγω της ευρείας χρήσης της στον τομέα της προσομοίωσης, της επιστήμης δεδομένων και της βελτιστοποίησης. Η *Python* παρέχει ένα πλούσιο οικοσύστημα βιβλιοθηκών που επιτρέπουν την υλοποίηση σύνθετων υπολογιστικών μοντέλων με σχετικά μικρή πολυπλοκότητα ανάπτυξης.

Για την υλοποίηση του μοντέλου διακριτής προσομοίωσης γεγονότων χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη *SimPy*, η οποία παρέχει μηχανισμούς διαχείρισης γεγονότων, πόρων και χρονικών εξαρτήσεων. Η διαδικασία βελτιστοποίησης βασίστηκε στη βιβλιοθήκη *DEAP*, η οποία υποστηρίζει την ανάπτυξη εξελικτικών αλγορίθμων και γενετικών αλγορίθμων. Για την ανάπτυξη του γραφικού περιβάλλοντος χρήστη χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη *Tkinter*, ενώ η επεξεργασία δεδομένων και η παρουσίαση αποτελεσμάτων υλοποιήθηκαν με τη χρήση των βιβλιοθηκών *Pandas* και *Matplotlib* αντίστοιχα.

Ο συνδυασμός των παραπάνω τεχνολογιών επέτρεψε την ανάπτυξη ενός ολοκληρωμένου εργαλείου προσομοίωσης και βελτιστοποίησης, ικανού να υποστηρίζει τόσο την παραμετροποίηση του παραγωγικού συστήματος όσο και την ανάλυση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την εκτέλεση των προσομοιώσεων.

5.2 Αρχιτεκτονική του Υπολογιστικού Εργαλείου

Το υπολογιστικό εργαλείο αναπτύχθηκε με αρθρωτή (modular) αρχιτεκτονική, με στόχο τη διασφάλιση της επεκτασιμότητας, της ευκολίας συντήρησης και της ανεξαρτησίας μεταξύ των επιμέρους λειτουργικών ενοτήτων. Η αρχιτεκτονική αυτή επιτρέπει τον διαχωρισμό της διαχείρισης των δεδομένων εισόδου, της εκτέλεσης της προσομοίωσης, της διαδικασίας βελτιστοποίησης και της παρουσίασης των αποτελεσμάτων.

Η λειτουργία του συστήματος βασίζεται σε τέσσερις κύριες ενότητες. Η πρώτη ενότητα αφορά το γραφικό περιβάλλον χρήστη (Graphical User Interface – GUI), μέσω του οποίου ο χρήστης εισάγει τις παραμέτρους του παραγωγικού συστήματος, διαμορφώνει τα σενάρια προσομοίωσης και εκκινεί τις διαδικασίες προσομοίωσης ή βελτιστοποίησης. Η δεύτερη ενότητα αποτελεί τον πυρήνα προσομοίωσης (Simulation Engine), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την αναπαράσταση της λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος και την εκτέλεση των παραγωγικών διαδικασιών σύμφωνα με τις παραμέτρους και τους περιορισμούς του μοντέλου.

Η τρίτη ενότητα περιλαμβάνει τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης (Optimization Engine), ο οποίος αναλαμβάνει τη δημιουργία και αξιολόγηση εναλλακτικών λύσεων με στόχο την ελαχιστοποίηση του συνολικού χρόνου ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος (Makespan). Για κάθε υποψήφια λύση εκτελείται το μοντέλο προσομοίωσης και η τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας της λύσης.

Τέλος, η τέταρτη ενότητα αφορά τη διαχείριση και οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων (Results and Visualization Module). Η ενότητα αυτή είναι υπεύθυνη για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης και της βελτιστοποίησης, καθώς και για την παρουσίασή τους μέσω πινάκων, γραφημάτων και διαγραμμάτων Gantt, διευκολύνοντας την ανάλυση και τη λήψη αποφάσεων από τον χρήστη.

5.3 Ανάπτυξη Γραφικού Περιβάλλοντος Χρήστη

Για τη διευκόλυνση της αλληλεπίδρασης του χρήστη με το μοντέλο προσομοίωσης και βελτιστοποίησης, αναπτύχθηκε γραφικό περιβάλλον χρήστη (Graphical User Interface – GUI) με χρήση της βιβλιοθήκης *Tkinter* της *Python*. Στόχος του περιβάλλοντος είναι η παροχή ενός εύχρηστου και φιλικού τρόπου εισαγωγής δεδομένων, εκτέλεσης προσομοιώσεων και παρουσίασης αποτελεσμάτων, χωρίς να απαιτείται γνώση προγραμματισμού από τον τελικό χρήστη.

Το περιβάλλον σχεδιάστηκε με βάση τη λογική διαχωρισμού των λειτουργιών του συστήματος σε επιμέρους ενότητες. Μέσω κατάλληλα διαμορφωμένων πινάκων και φορμών εισαγωγής, ο χρήστης μπορεί να ορίσει τις βασικές παραμέτρους του παραγωγικού συστήματος, τα χαρακτηριστικά των παραγωγικών διαδικασιών, τις παραμέτρους βελτιστοποίησης και τα στοιχεία των βαρδιών εργασίας. Παράλληλα, πραγματοποιείται έλεγχος εγκυρότητας των δεδομένων εισόδου με στόχο την αποφυγή λανθασμένων ή μη αποδεκτών τιμών που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ορθή λειτουργία του μοντέλου.



Επιπλέον, το γραφικό περιβάλλον παρέχει μηχανισμούς διαχείρισης σεναρίων, επιτρέποντας την αποθήκευση, φόρτωση και επεξεργασία διαφορετικών συνόλων παραμέτρων. Η δυνατότητα αυτή διευκολύνει τη συγκριτική αξιολόγηση εναλλακτικών σεναρίων λειτουργίας και βελτιστοποίησης χωρίς να απαιτείται εκ νέου εισαγωγή όλων των δεδομένων.

Η εκτέλεση της προσομοίωσης και της διαδικασίας βελτιστοποίησης πραγματοποιείται μέσω ειδικών λειτουργιών ελέγχου που έχουν ενσωματωθεί στο περιβάλλον. Με την ολοκλήρωση της εκτέλεσης, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον χρήστη με τη μορφή πινάκων, δεικτών απόδοσης και διαγραμμάτων, επιτρέποντας την άμεση αξιολόγηση της απόδοσης του παραγωγικού συστήματος.

Η ανάπτυξη του γραφικού περιβάλλοντος αποτέλεσε κρίσιμο στοιχείο του υπολογιστικού εργαλείου, καθώς επέτρεψε τη σύνδεση των επιμέρους λειτουργικών ενοτήτων του συστήματος σε ένα ενιαίο περιβάλλον εργασίας, διευκολύνοντας τόσο τη διαδικασία παραμετροποίησης όσο και την ανάλυση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την προσομοίωση και τη βελτιστοποίηση.

5.3.1 Κεντρικό Παράθυρο Εφαρμογής

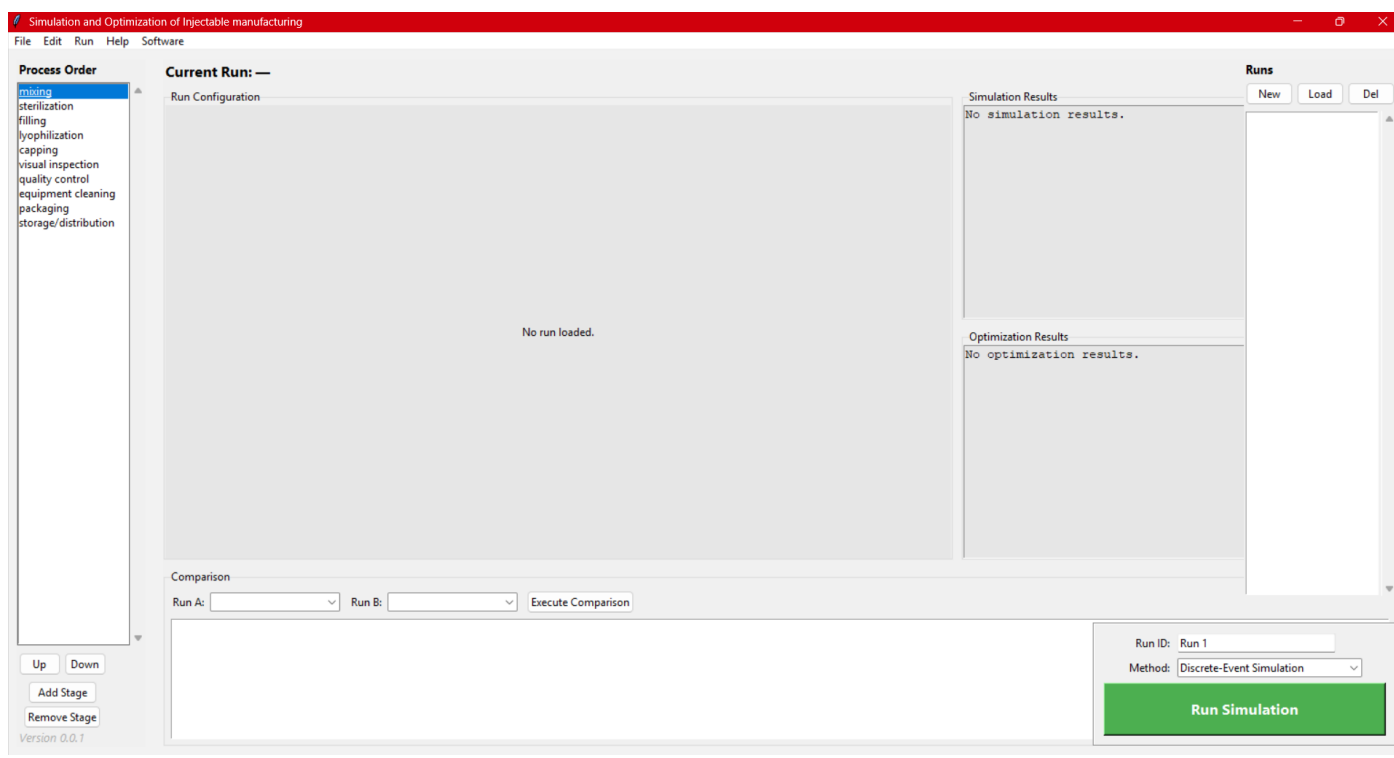
Το κεντρικό παράθυρο της εφαρμογής αποτελεί το βασικό σημείο αλληλεπίδρασης του χρήστη με το υπολογιστικό εργαλείο. Μέσω αυτού παρέχεται πρόσβαση σε όλες τις λειτουργίες που σχετίζονται με την παραμετροποίηση του μοντέλου, την εκτέλεση της προσομοίωσης, τη διαδικασία βελτιστοποίησης και την προβολή των αποτελεσμάτων.

Ο σχεδιασμός του περιβάλλοντος βασίστηκε στη χρήση διακριτών ενοτήτων λειτουργικότητας, οι οποίες οργανώνονται σε ξεχωριστές καρτέλες. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει τον διαχωρισμό των δεδομένων εισόδου και των λειτουργιών του συστήματος σε λογικές κατηγορίες, διευκολύνοντας την πλοήγηση και μειώνοντας την πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης με την εφαρμογή.

Κατά την εκκίνηση της εφαρμογής, ο χρήστης αποκτά πρόσβαση στις βασικές παραμέτρους του μοντέλου, στις παραγωγικές διαδικασίες, στις ρυθμίσεις βαρδιών και στις παραμέτρους βελτιστοποίησης. Επιπλέον, το κεντρικό παράθυρο περιλαμβάνει λειτουργίες εκτέλεσης της προσομοίωσης και της βελτιστοποίησης, καθώς και μηχανισμούς αποθήκευσης και ανάκτησης σεναρίων χρήσης.

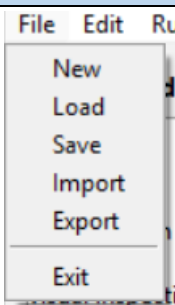
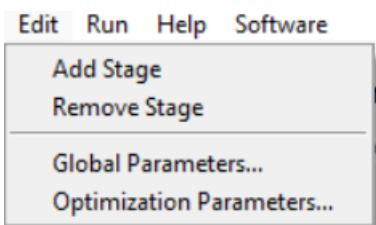
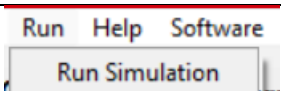
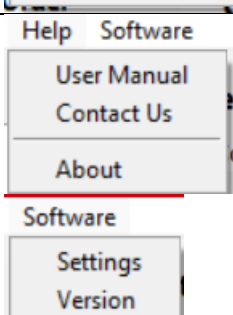
Η ανάπτυξη του κεντρικού παραθύρου πραγματοποιήθηκε με στόχο τη δημιουργία ενός ενιαίου περιβάλλοντος εργασίας, μέσα από το οποίο ο χρήστης μπορεί να διαχειρίζεται το σύνολο των λειτουργιών του συστήματος χωρίς να απαιτείται η χρήση εξωτερικών εργαλείων ή η άμεση αλληλεπίδραση με τον κώδικα της εφαρμογής.

Στην επόμενη εικόνα 5.3.1-01 παρουσιάζεται το κεντρικό παράθυρο της εφαρμογής και οι βασικές λειτουργικές ενότητες που το απαρτίζουν.



Εικόνα 5.3.1-01:Κεντρικό Παράθυρο εφαρμογής

Στο πάνω τμήμα του παραθύρου βρίσκεται η περιοχή πλοήγησης, μέσω της οποίας ο χρήστης αποκτά πρόσβαση σε διάφορες δυνατότητες της εφαρμογής. Πιο συγκεκριμένα στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται όλες αυτές οι δυνατότητες:

Εικονίδιο	Επεξήγηση
	Πατώντας στο File, ο χρήστης έχει πρόσβαση στις εξής δυνατότητες: New: Δημιουργία νέου αρχείου δεδομένων (.csv) με τα δεδομένα και παραμέτρους που έχουν εισαχθεί στο σύστημα Load: Φόρτωση αρχείου δεδομένων (.csv) με τα δεδομένα και παραμέτρους. Save: Αποθήκευση δεδομένων στο υπάρχον αρχείο. Import: Εισαγωγή αποτελεσμάτων από αποθηκευμένο αρχείο (.csv) Export: Εξαγωγή αποτελεσμάτων σε αρχείο (.csv) Exit: Έξοδος από την εφαρμογή
	Πατώντας στο Edit, ο χρήστης έχει πρόσβαση στις εξής δυνατότητες: Add Stage: Προσθήκη καινούργιας διαδικασίας στην σειρά παραγωγής. Remove Stage: Αφαίρεση της επιλεγμένης διαδικασίας από την σειρά παραγωγής Global Parameters: Επεξεργασία των βασικών παραμέτρων του μοντέλου. Optimization Parameters: Επεξεργασία των παραμέτρων βελτιστοποίησης. Άνοιγμα νέου παραθύρου
	Πατώντας στο Run, δίνεται στον χρήστη εναλλακτικός τρόπος εκτέλεσης της επιλεγμένης προσομοίωσης/βελτιστοποίησης.
	Τα Help & Software είναι τμήματα της εφαρμογής που βοηθούν τον χρήστη στην ορθή λειτουργία της εφαρμογής.

Στο αριστερό τμήμα της εφαρμογής εμφανίζονται οι διαδικασίες που παίρνουν μέρος στους υπολογισμούς.



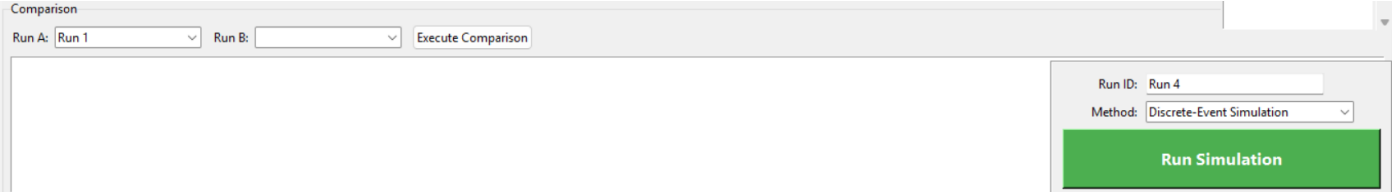
Εικονίδιο	Επεξήγηση
	Η παραγωγική ροή των διαδικασιών (process order) δεν αποτελεί σχέση εξάρτησης μεταξύ των διαδικασιών, αλλά βοηθάει στην λήψη αποφάσεων σε περίπτωση δύο ή περισσότερες διαδικασίες να μπορούν να πραγματοποιηθούν. Add Stage: Ο χρήστης έχει την δυνατότητα να προσθέσει νέα διαδικασία. Η διαδικασία μεταφέρεται αυτόματα στο τέλος της ροής Remove Stage: Ο χρήστης έχει την δυνατότητα να αφαιρέσει κάποια διαδικασία από το μοντέλο. Up/Down: Ο χρήστης έχει την δυνατότητα να μεταφέρει μία διαδικασία στην παραγωγική ροή.

Στο δεξί τμήμα της κεντρικής οθόνης εμφανίζονται τα εκτελεσμένα ή μη σενάρια υπολογισμών:



Εικονίδιο	Επεξήγηση
	Η λίστα αποτελείται από τα σενάρια που έχουν δημιουργηθεί ή/και εκτελεστεί. New: Δημιουργία νέου σεναρίου με τις παραμέτρους που έχουν δοθεί. Load: Φόρτωση του επιλεγμένου σεναρίου (μετατροπή των παραμέτρων υπολογισμών σε αυτές που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον σχεδιασμό του σεναρίου). Η λειτουργία αυτή μπορεί εναλλακτικά να πραγματοποιηθεί με διπλό κλικ σε κάποιο από τα σενάρια της λίστας. Del: Διαγραφή του επιλεγμένου σεναρίου από την λίστα.

Στο κάτω μέρος του κεντρικού παραθύρου, δίνεται η δυνατότητα στον χρήστη να εκτελέσει σύγκριση μεταξύ δύο επιλεγμένων σεναρίων, καθώς επίσης και εκτέλεση των υπολογισμένων με την επιλεγμένη μέθοδο. Κάθε σενάριο μπορεί να έχει μοναδικό Run ID.



Στο κεντρικό τμήμα της αρχικής οθόνης γίνεται η παρουσίαση των δεδομένων και αποτελεσμάτων για το επιλεγμένο σενάριο.



Current Run: Run 1

Run Configuration

Overview Processes

Parameter	Value
Global Parameters	
Batches	10
Batch Size	100.0 vials
Operators	52
Lines	1
Shifts	3
Shift Duration (min)	480
Breaks per Shift	2
Break Duration (min)	15
Optimization Parameters	
Objective	Minimize Makespan
Optimize Operators	True
Optimize Lines	False
Optimize Batch Size	False
Bounds - Operators	1 50
Bounds - Lines	1 5
Bounds - Batch Size	50 500

Στο σημείο αυτό ο χρήστης μπορεί να δει τις παραμέτρους που έχουν οριστεί για το φορτωμένο σενάριο. Στην καρτέλα Overview παρουσιάζονται οι βασικές παράμετροι και οι παράμετροι βελτιστοποίησης.

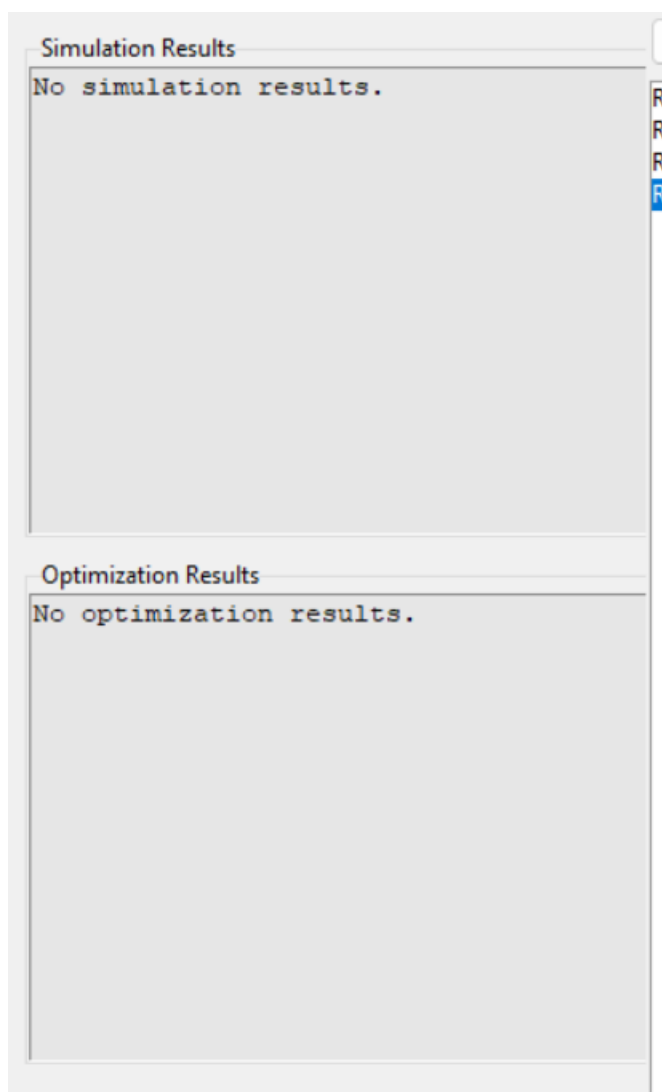
Current Run: Run 1

Run Configuration

Overview Processes

#	Process	Duration (min)	Entry (min)	Ops	Phase	Depends	Failure Prob.	Repair (min)
1	mixing	180	2	2	1	—	0.0	0
2	sterilization	180	5	1	1	—	0.0	0
3	filling	120	10	2	2	—	0.1	20
4	lyophilization	3000	2	1	2	filling	0.0	0
5	capping	60	1	1	3	lyophilization	0.0	0
6	packaging	110	20	6	4	capping	0.0	0

Στην καρτέλα Processes παρουσιάζονται οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για κάθε στάδιο.



Ακριβώς στα δεξιά του Run Configuration, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα προσομοίωσης και βελτιστοποίησης. Στην περίπτωση φορτωμένου σεναρίου που δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποιος υπολογισμός, τα τμήματα αυτά έχουν την μορφή που φαίνεται στην εικόνα.

5.3.2 Καρτέλα Βασικών Παραμέτρων

Η καρτέλα Βασικών Παραμέτρων αποτελεί το σημείο εισαγωγής των κύριων χαρακτηριστικών του παραγωγικού συστήματος και περιλαμβάνει τις μεταβλητές που καθορίζουν τη γενική λειτουργία του μοντέλου προσομοίωσης. Μέσω της συγκεκριμένης καρτέλας ο χρήστης μπορεί να ορίσει το πλήθος των παρτίδων προς παραγωγή, το μέγεθος των παρτίδων, τον αριθμό των διαθέσιμων χειριστών, τον αριθμό των διαθέσιμων παραγωγικών συστημάτων, καθώς και τα βασικά χαρακτηριστικά των βαρδίων εργασίας.

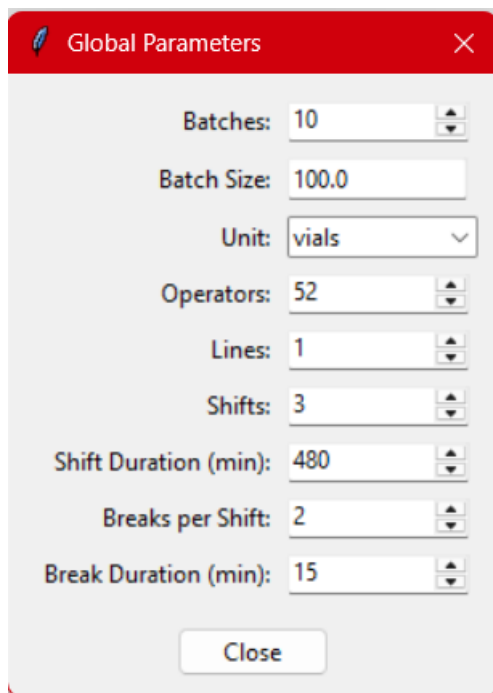
Οι παράμετροι που εισάγονται στην καρτέλα αυτή αποτελούν τα βασικά δεδομένα εισόδου του μοντέλου και χρησιμοποιούνται από όλες τις επιμέρους λειτουργικές ενότητες της εφαρμογής. Για τον λόγο αυτό, κατά την εισαγωγή των τιμών πραγματοποιείται έλεγχος εγκυρότητας, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με τους μαθηματικούς και λογικούς περιορισμούς που έχουν οριστεί στο μοντέλο.

Η διάταξη των πεδίων εισαγωγής σχεδιάστηκε με τρόπο που διευκολύνει τη γρήγορη παραμετροποίηση του συστήματος και περιορίζει την πιθανότητα εισαγωγής λανθασμένων δεδομένων. Παράλληλα, παρέχονται κατάλληλα μηνύματα ενημέρωσης και προειδοποίησης σε περιπτώσεις μη αποδεκτών τιμών ή παραβίασης των περιορισμών του μοντέλου.

Τα δεδομένα που εισάγονται στην καρτέλα Βασικών Παραμέτρων αποθηκεύονται σε εσωτερικές δομές δεδομένων της εφαρμογής και χρησιμοποιούνται τόσο κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης όσο και κατά τη διαδικασία

βελτιστοποίησης, αποτελώντας τη βάση για τη δημιουργία και αξιολόγηση των εναλλακτικών σεναρίων λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος.

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η καρτέλα Βασικών Παραμέτρων του υπολογιστικού εργαλείου.



Εικόνα 5.3.2: Βασικές Παράμετροι

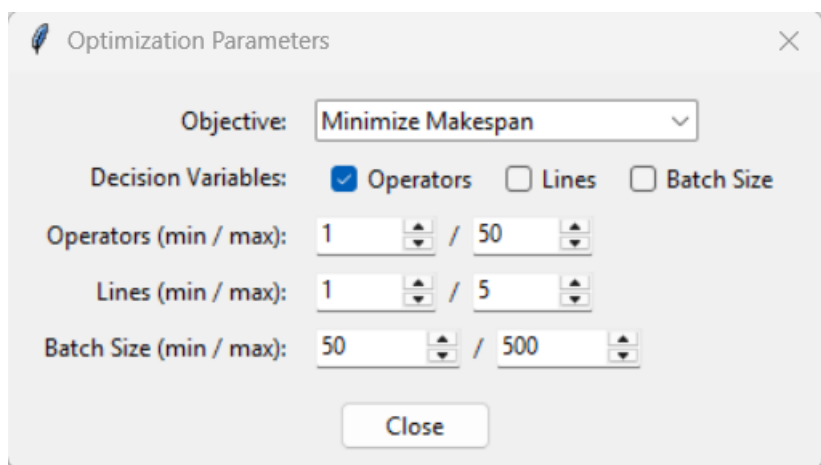
5.3.3 Καρτέλα Παραμέτρων Βελτιστοποίησης

Η καρτέλα Παραμέτρων Βελτιστοποίησης χρησιμοποιείται για τη διαμόρφωση των χαρακτηριστικών της διαδικασίας βελτιστοποίησης και τον καθορισμό των μεταβλητών απόφασης που θα διερευνηθούν από τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης. Μέσω της συγκεκριμένης καρτέλας, ο χρήστης μπορεί να επιλέξει την αντικειμενική συνάρτηση της βελτιστοποίησης, καθώς και τα επιτρεπτά όρια των μεταβλητών που πρόκειται να μεταβληθούν κατά τη διαδικασία αναζήτησης της βέλτιστης λύσης.

Για κάθε μεταβλητή απόφασης ορίζονται ελάχιστες και μέγιστες επιτρεπτές τιμές, οι οποίες καθορίζουν τον χώρο αναζήτησης του αλγορίθμου. Οι μεταβλητές αυτές περιλαμβάνουν τον αριθμό των διαθέσιμων χειριστών, τον αριθμό των διαθέσιμων παραγωγικών συστημάτων και το μέγεθος των παρτίδων. Με τον τρόπο αυτό παρέχεται η δυνατότητα διερεύνησης διαφορετικών διαμορφώσεων λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος, χωρίς να απαιτείται η τροποποίηση του ίδιου του μοντέλου προσομοίωσης.

Κατά την έναρξη της διαδικασίας βελτιστοποίησης, οι τιμές που έχουν εισαχθεί στην καρτέλα χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία των υποψήφιων λύσεων και την αξιολόγησή τους μέσω του μοντέλου προσομοίωσης. Η στενή διασύνδεση μεταξύ των παραμέτρων βελτιστοποίησης και του μοντέλου προσομοίωσης επιτρέπει την αυτόματη αναζήτηση λύσεων που οδηγούν στη βελτίωση της απόδοσης του παραγωγικού συστήματος σύμφωνα με την επιλεγμένη αντικειμενική συνάρτηση.

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η καρτέλα Παραμέτρων Βελτιστοποίησης του υπολογιστικού εργαλείου.

*Εικόνα 5.3.3: Παράμετροι Βελτιστοποίησης*

5.3.4 Καρτέλα Παραμέτρων Διαδικασιών

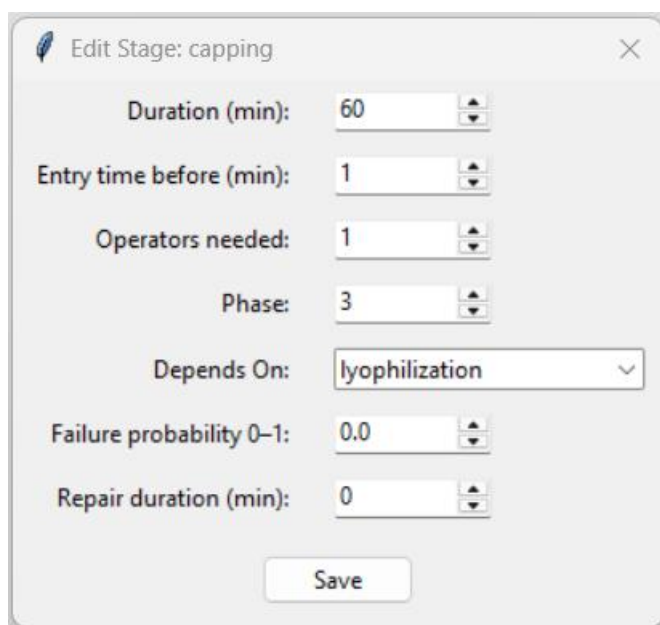
Η καρτέλα Παραμέτρων Διαδικασιών χρησιμοποιείται για τον ορισμό και τη διαχείριση των επιμέρους παραγωγικών διαδικασιών που απαρτίζουν τη ροή παραγωγής του μοντέλου. Μέσω της συγκεκριμένης καρτέλας, ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να δημιουργεί, να τροποποιεί και να διαγράφει παραγωγικές διαδικασίες, καθώς και να καθορίζει τα χαρακτηριστικά που διέπουν την εκτέλεσή τους κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης.

Για κάθε παραγωγική διαδικασία καταχωρούνται οι βασικές παράμετροι λειτουργίας της, όπως η διάρκεια εκτέλεσης, ο χρόνος εισόδου και εξόδου, οι απαιτήσεις σε ανθρώπινους πόρους, η παραγωγική φάση στην οποία ανήκει, οι εξαρτήσεις από άλλες διαδικασίες, καθώς και τα χαρακτηριστικά αξιοπιστίας που σχετίζονται με πιθανές αστοχίες εξοπλισμού και τους αντίστοιχους χρόνους αποκατάστασης. Οι παράμετροι αυτές χρησιμοποιούνται από τον πυρήνα προσομοίωσης για τη δημιουργία της παραγωγικής ροής και τον υπολογισμό των χρόνων εκτέλεσης των παρτίδων.

Παράλληλα, η εφαρμογή πραγματοποιεί ελέγχους εγκυρότητας των δεδομένων που εισάγονται, διασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τους μαθηματικούς και λογικούς περιορισμούς του μοντέλου. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η πιθανότητα δημιουργίας μη έγκυρων παραγωγικών ροών ή ασυνεπειών μεταξύ των εξαρτήσεων των διαδικασιών.

Οι πληροφορίες που εισάγονται στην καρτέλα Παραμέτρων Διαδικασιών αποτελούν τον πυρήνα του μοντέλου προσομοίωσης, καθώς καθορίζουν τόσο τη δομή της παραγωγικής ροής όσο και τη συμπεριφορά των παρτίδων κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης. Ως εκ τούτου, η καρτέλα αυτή αποτελεί το βασικό εργαλείο παραμετροποίησης του παραγωγικού συστήματος.

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η καρτέλα Παραμέτρων Διαδικασιών του υπολογιστικού εργαλείου για μία τυχαία διαδικασία.



Εικόνα 5.3.4: Παράμετροι διαδικασιών

5.4 Εφαρμογή και Δοκιμές

Η υλοποίηση του μοντέλου προσομοίωσης πραγματοποιήθηκε με χρήση της βιβλιοθήκης SimPy της γλώσσας προγραμματισμού Python. Η βιβλιοθήκη αυτή παρέχει ένα ολοκληρωμένο πλαίσιο ανάπτυξης μοντέλων Διακριτής Προσομοίωσης Γεγονότων (Discrete Event Simulation – DES), επιτρέποντας την αναπαράσταση πολύπλοκων παραγωγικών συστημάτων μέσω της διαχείρισης γεγονότων, πόρων και χρονικών εξαρτήσεων.

Το μοντέλο που αναπτύχθηκε αναπαριστά τη λειτουργία ενός παραγωγικού συστήματος ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων, στο οποίο πολλαπλές παρτίδες εκτελούν διαδοχικές ή παράλληλες παραγωγικές διαδικασίες, ανταγωνιζόμενες για τη χρήση κοινών πόρων. Η εκτέλεση κάθε διαδικασίας εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα χειριστών, παραγωγικών συστημάτων, βαρδιών εργασίας και από τις εξαρτήσεις που έχουν οριστεί μεταξύ των διαδικασιών.

Η αρχιτεκτονική του μοντέλου βασίζεται στην αναπαράσταση των παρτίδων ως ενεργών οντοτήτων (entities), οι οποίες αλληλεπιδρούν με ένα σύνολο περιορισμένων πόρων και ακολουθούν τη λογική ροής που περιγράφεται από τις παραγωγικές διαδικασίες. Παράλληλα, έχουν ενσωματωθεί μηχανισμοί διαχείρισης βαρδιών, διαλειμμάτων και αστοχιών εξοπλισμού, επιτρέποντας τη ρεαλιστική αποτύπωση της λειτουργίας του συστήματος.

Στις επόμενες ενότητες παρουσιάζονται αναλυτικά οι βασικοί μηχανισμοί υλοποίησης του μοντέλου, ο τρόπος διαχείρισης των παρτίδων και των πόρων, καθώς και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της προόδου της προσομοίωσης και τον υπολογισμό των δεικτών απόδοσης.

5.4.1 Αρχικοποίηση Περιβάλλοντος Προσομοίωσης

Η εκτέλεση κάθε σεναρίου προσομοίωσης ξεκινά με την αρχικοποίηση του περιβάλλοντος SimPy και τη δημιουργία των βασικών δομών δεδομένων που απαιτούνται για την αναπαράσταση του παραγωγικού συστήματος. Κατά το στάδιο αυτό πραγματοποιείται η ανάγνωση των δεδομένων που έχουν εισαχθεί μέσω του γραφικού περιβάλλοντος χρήστη και ο έλεγχος της εγκυρότητάς τους πριν την έναρξη της προσομοίωσης.

Αρχικά δημιουργείται το περιβάλλον εκτέλεσης της βιβλιοθήκης SimPy, το οποίο αναλαμβάνει τη διαχείριση του χρόνου προσομοίωσης και τον προγραμματισμό των γεγονότων που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης. Στη συνέχεια αρχικοποιούνται οι βασικοί πόροι του συστήματος, όπως οι διαθέσιμοι χειριστές και τα παραγωγικά συστήματα, σύμφωνα με τις παραμέτρους που έχουν οριστεί από τον χρήστη.

Παράλληλα, δημιουργούνται οι εσωτερικές δομές δεδομένων που περιγράφουν τις παραγωγικές διαδικασίες, τις φάσεις παραγωγής, τις σχέσεις εξάρτησης μεταξύ των διαδικασιών και τα χαρακτηριστικά των βαρδιών εργασίας. Οι δομές αυτές αποτελούν τη βάση πάνω στην οποία θα αναπτυχθεί η λογική εκτέλεσης της προσομοίωσης και επιτρέπουν την αποτελεσματική παρακολούθηση της κατάστασης του συστήματος κατά τη διάρκεια της λειτουργίας του.

Μετά την ολοκλήρωση της αρχικοποίησης δημιουργούνται οι οντότητες που αντιστοιχούν στις παρτίδες παραγωγής και ενεργοποιούνται οι αντίστοιχες διεργασίες προσομοίωσης. Από το σημείο αυτό και έπειτα, η εξέλιξη του συστήματος καθορίζεται από τα γεγονότα που προκύπτουν κατά την εκτέλεση των παραγωγικών διαδικασιών, τη διαθεσιμότητα των πόρων και τους περιορισμούς που έχουν οριστεί στο μοντέλο.

Η διαδικασία αρχικοποίησης αποτελεί κρίσιμο στάδιο για την ορθή λειτουργία της προσομοίωσης, καθώς διασφαλίζει ότι όλα τα δεδομένα και οι πόροι του συστήματος βρίσκονται σε συνεπή κατάσταση πριν την έναρξη της εκτέλεσης του μοντέλου.

5.4.2 Δημιουργία και Διαχείριση Παρτίδων

Οι παρτίδες παραγωγής αποτελούν τις βασικές οντότητες του μοντέλου προσομοίωσης και αναπαριστούν τα προϊόντα που διέρχονται από τις διάφορες παραγωγικές διαδικασίες μέχρι την ολοκλήρωσή τους. Για κάθε παρτίδα δημιουργείται μία ανεξάρτητη διεργασία στο περιβάλλον SimPy, επιτρέποντας την ταυτόχρονη εκτέλεση πολλαπλών παρτίδων και την αλληλεπίδρασή τους με τους διαθέσιμους πόρους του συστήματος.

Κατά την έναρξη της προσομοίωσης δημιουργείται ο προκαθορισμένος αριθμός παρτίδων, σύμφωνα με τις παραμέτρους που έχουν οριστεί από τον χρήστη. Σε κάθε παρτίδα αποδίδεται ένας μοναδικός αναγνωριστικός αριθμός, ο οποίος χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της πορείας της κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης και για την καταγραφή των αντίστοιχων αποτελεσμάτων.

Η εκτέλεση κάθε παρτίδας πραγματοποιείται μέσω της διαδοχικής ενεργοποίησης των παραγωγικών διαδικασιών που περιλαμβάνονται στη ροή παραγωγής. Πριν από την έναρξη κάθε διαδικασίας πραγματοποιείται έλεγχος των απαιτούμενων προϋποθέσεων, όπως η ολοκλήρωση των εξαρτώμενων διαδικασιών, η διαθεσιμότητα των απαιτούμενων παραγωγικών συστημάτων και η ύπαρξη επαρκούς αριθμού διαθέσιμων χειριστών. Εφόσον κάποια από τις προϋποθέσεις αυτές δεν ικανοποιείται, η παρτίδα παραμένει σε κατάσταση αναμονής μέχρι να καταστεί δυνατή η εκτέλεση της διαδικασίας.

Κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης, η κατάσταση κάθε παρτίδας ενημερώνεται δυναμικά ώστε να αποτυπώνεται η τρέχουσα θέση της στην παραγωγική ροή. Παράλληλα, καταγράφονται χρονικές πληροφορίες που αφορούν την έναρξη και ολοκλήρωση των διαδικασιών, τους χρόνους αναμονής λόγω έλλειψης πόρων ή περιορισμών βαρδιών, καθώς και τυχόν καθυστερήσεις που προκαλούνται από αστοχίες εξοπλισμού.

Με την ολοκλήρωση όλων των απαιτούμενων διαδικασιών, η παρτίδα θεωρείται ολοκληρωμένη και καταγράφεται η συνολική διάρκεια παραγωγής της. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για τον υπολογισμό των δεικτών απόδοσης του συστήματος και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης.

5.4.3 Διαχείριση Πόρων και Βαρδιών

Η διαχείριση των διαθέσιμων πόρων αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς του μοντέλου προσομοίωσης, καθώς καθορίζει τη δυνατότητα εκτέλεσης των παραγωγικών διαδικασιών και επηρεάζει άμεσα τη συνολική απόδοση του συστήματος. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, ως περιορισμένοι πόροι θεωρούνται οι διαθέσιμοι χειριστές και τα διαθέσιμα παραγωγικά συστήματα.

Η υλοποίηση των πόρων πραγματοποιήθηκε με χρήση των μηχανισμών διαχείρισης πόρων της βιβλιοθήκης SimPy. Για κάθε χρονική στιγμή της προσομοίωσης παρακολουθείται η διαθεσιμότητα των πόρων και ελέγχεται εάν οι απαιτήσεις κάθε παραγωγικής διαδικασίας μπορούν να ικανοποιηθούν. Η έναρξη μιας διαδικασίας επιτρέπεται μόνο όταν υπάρχει διαθέσιμο παραγωγικό σύστημα και επαρκής αριθμός χειριστών σύμφωνα με τις απαιτήσεις της διαδικασίας.

Κατά την έναρξη μιας παραγωγικής διαδικασίας, οι απαιτούμενοι πόροι δεσμεύονται αποκλειστικά για τη συγκεκριμένη παρτίδα και παραμένουν μη διαθέσιμοι για χρήση από άλλες παρτίδες μέχρι την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της διαδικασίας. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας, οι πόροι αποδεσμεύονται και καθίστανται εκ νέου διαθέσιμοι για τις υπόλοιπες διεργασίες του συστήματος.

Παράλληλα, το μοντέλο ενσωματώνει μηχανισμό διαχείρισης βαρδιών και διαλειμμάτων, ο οποίος καθορίζει τη χρονική διαθεσιμότητα του ανθρώπινου δυναμικού. Για κάθε χρονική στιγμή της προσομοίωσης ελέγχεται η κατάσταση των βαρδιών και προσδιορίζεται ο αριθμός των διαθέσιμων χειριστών. Σε περιόδους κατά τις οποίες δεν υπάρχει ενεργή βάρδια ή όταν οι χειριστές βρίσκονται σε διάλειμμα, οι παραγωγικές διαδικασίες που απαιτούν ανθρώπινη παρουσία δεν μπορούν να ξεκινήσουν ή διακόπτονται σύμφωνα με τους κανόνες λειτουργίας του μοντέλου.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ πόρων, βαρδιών και παραγωγικών διαδικασιών επιτρέπει τη ρεαλιστική αναπαράσταση των περιορισμών λειτουργίας του παραγωγικού συστήματος. Με τον τρόπο αυτό το μοντέλο μπορεί να αποτυπώσει φαινόμενα αναμονής, συμφόρησης και υποαξιοποίησης πόρων, τα οποία επηρεάζουν άμεσα τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης των παρτίδων και την απόδοση του συστήματος.

5.4.4 Διαχείριση Αστοχιών Εξοπλισμού

Για την πληρέστερη αναπαράσταση των συνθηκών λειτουργίας ενός πραγματικού παραγωγικού συστήματος, στο μοντέλο προσομοίωσης ενσωματώθηκε μηχανισμός διαχείρισης αστοχιών εξοπλισμού. Ο μηχανισμός αυτός επιτρέπει την προσομοίωση απρόβλεπτων διακοπών στη λειτουργία των παραγωγικών διαδικασιών, οι οποίες δύνανται να επηρεάσουν τη συνολική απόδοση του συστήματος και τον χρόνο ολοκλήρωσης των παρτίδων.

Για κάθε παραγωγική διαδικασία ο χρήστης μπορεί να ορίσει την πιθανότητα εμφάνισης αστοχίας, καθώς και τον αντίστοιχο χρόνο αποκατάστασης. Κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης, πριν από την ολοκλήρωση μιας διαδικασίας πραγματοποιείται έλεγχος εμφάνισης αστοχίας βάσει της προκαθορισμένης πιθανότητας. Εφόσον προκύψει βλάβη, η διαδικασία τίθεται προσωρινά σε κατάσταση διακοπής και προστίθεται στον συνολικό χρόνο εκτέλεσής της ο αντίστοιχος χρόνος αποκατάστασης.

Η υλοποίηση του μηχανισμού βασίζεται στη χρήση στοχαστικών μεταβλητών και τυχαίων αριθμών, επιτρέποντας τη διαφορετική εξέλιξη κάθε εκτέλεσης της προσομοίωσης ακόμη και όταν χρησιμοποιούνται τα ίδια δεδομένα εισόδου. Με τον τρόπο αυτό καθίσταται δυνατή η αποτύπωση της αβεβαιότητας που χαρακτηρίζει τη λειτουργία πραγματικών παραγωγικών συστημάτων.

Σύμφωνα με τις παραδοχές του μοντέλου, οι αστοχίες θεωρούνται ανεξάρτητα γεγονότα και η εμφάνισή τους δεν επηρεάζεται από προηγούμενες βλάβες, από τη βάρδια λειτουργίας ή από την παρτίδα στην οποία εκτελείται η διαδικασία. Επιπλέον, η χρονική στιγμή εμφάνισης της αστοχίας δεν επηρεάζει τον συνολικό χρόνο καθυστέρησης πέραν του προκαθορισμένου χρόνου αποκατάστασης, ενώ οι απαραίτητοι πόροι συντήρησης θεωρούνται άμεσα διαθέσιμοι.

Η ενσωμάτωση του μηχανισμού αστοχιών επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης της αξιοπιστίας του εξοπλισμού στην απόδοση του παραγωγικού συστήματος και συμβάλλει στη ρεαλιστικότερη αναπαράσταση της παραγωγικής διαδικασίας κατά την εκτέλεση της προσομοίωσης.

5.4.5 Συλλογή και Αποθήκευση Αποτελεσμάτων

Κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης της προσομοίωσης πραγματοποιείται συνεχής συλλογή δεδομένων που αφορούν την κατάσταση των παρτίδων, τη χρήση των διαθέσιμων πόρων και την εξέλιξη των παραγωγικών διαδικασιών. Η καταγραφή των δεδομένων αυτών είναι απαραίτητη τόσο για την αξιολόγηση της απόδοσης του παραγωγικού συστήματος όσο και για την υποστήριξη της διαδικασίας βελτιστοποίησης.

Για κάθε παρτίδα καταγράφονται οι χρονικές στιγμές έναρξης και ολοκλήρωσης των επιμέρους διαδικασιών, οι χρόνοι αναμονής λόγω περιορισμένης διαθεσιμότητας πόρων, οι καθυστερήσεις που προκαλούνται από αστοχίες εξοπλισμού και ο συνολικός χρόνος ολοκλήρωσης της παρτίδας. Παράλληλα, συλλέγονται πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των διαθέσιμων χειριστών και παραγωγικών συστημάτων καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης.

Με την ολοκλήρωση της εκτέλεσης, τα καταγεγραμμένα δεδομένα επεξεργάζονται προκειμένου να υπολογιστούν οι βασικοί δείκτες απόδοσης του συστήματος. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται ο συνολικός χρόνος ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος (Makespan), ο ρυθμός παραγωγής (Throughput), καθώς και οι δείκτες αξιοποίησης των διαθέσιμων πόρων. Οι δείκτες αυτοί χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος και τη σύγκριση διαφορετικών σεναρίων λειτουργίας.

Τα αποτελέσματα αποθηκεύονται σε κατάλληλες δομές δεδομένων, επιτρέποντας την περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυσή τους από τις υπόλοιπες λειτουργικές ενότητες του υπολογιστικού εργαλείου. Επιπλέον, τα δεδομένα αυτά αξιοποιούνται για τη δημιουργία πινάκων, στατιστικών αναφορών και διαγραμμάτων οπτικοποίησης, τα οποία διευκολύνουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων από τον χρήστη.

Στην περίπτωση εκτέλεσης διαδικασίας βελτιστοποίησης, οι δείκτες απόδοσης που προκύπτουν από κάθε εκτέλεση της προσομοίωσης χρησιμοποιούνται ως δεδομένα εισόδου για την αξιολόγηση των υποψήφιων λύσεων. Ειδικότερα, η τιμή του Makespan χρησιμοποιείται ως μέτρο καταλληλότητας (fitness value), βάσει του οποίου ο αλγόριθμος



βελτιστοποίησης συγκρίνει και ταξινομεί τις εναλλακτικές λύσεις που εξετάζονται κατά τη διαδικασία αναζήτησης της βέλτιστης διαμόρφωσης του συστήματος.

6. Μελέτη Περίπτωσης

Η πρόσβαση σε πραγματικά δεδομένα παραγωγής φαρμακοβιομηχανικών εγκαταστάσεων είναι ιδιαίτερα περιορισμένη, καθώς τα δεδομένα αυτά θεωρούνται εμπιστευτικά και συνδέονται άμεσα με την παραγωγική λειτουργία, τις διαδικασίες ποιότητας και την επιχειρησιακή στρατηγική των εταιρειών. Ως αποτέλεσμα, η δημοσίευση αναλυτικών στοιχείων που αφορούν παραγωγικές διαδικασίες, χρόνους εκτέλεσης, διαθέσιμους πόρους και χαρακτηριστικά λειτουργίας πραγματοποιείται σπάνια στη διεθνή βιβλιογραφία.

Για τον λόγο αυτό, η μελέτη περίπτωσης της παρούσας εργασίας βασίζεται σε συνθετικό περιβάλλον παραγωγής, το οποίο δημιουργήθηκε με βάση τα χαρακτηριστικά και τα εύρη τιμών που συναντώνται στη βιβλιογραφία της φαρμακοβιομηχανικής παραγωγής και των συστημάτων παραγωγικού προγραμματισμού. Οι παράμετροι του συστήματος επιλέχθηκαν έτσι ώστε να αναπαριστούν ρεαλιστικές συνθήκες λειτουργίας ενός περιβάλλοντος παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων, χωρίς να αντιστοιχούν σε πραγματικά δεδομένα συγκεκριμένης παραγωγικής μονάδας.

Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την αξιολόγηση της λειτουργίας του μοντέλου προσομοίωσης και των αλγορίθμων βελτιστοποίησης σε συνθήκες που προσεγγίζουν τη βιομηχανική πραγματικότητα, διατηρώντας παράλληλα την ανεξαρτησία της μελέτης από περιορισμούς που σχετίζονται με τη διαθεσιμότητα και την εμπιστευτικότητα πραγματικών παραγωγικών δεδομένων.

6.1 Παρουσίαση του Περιβάλλοντος Παραγωγής

Για την αξιολόγηση του αναπτυγμένου υπολογιστικού εργαλείου δημιουργήθηκε ένα υποθετικό περιβάλλον παραγωγής ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων, το οποίο προσομοιώνει τις βασικές λειτουργίες ενός σύγχρονου φαρμακοβιομηχανικού συστήματος παραγωγής. Το περιβάλλον αυτό σχεδιάστηκε έτσι ώστε να περιλαμβάνει τους σημαντικότερους περιορισμούς και πόρους που συναντώνται στην πραγματική παραγωγική διαδικασία, όπως η διαθεσιμότητα προσωπικού, η διαθεσιμότητα παραγωγικών συστημάτων, οι χρονικές εξαρτήσεις μεταξύ των διαδικασιών, οι βάρδιες εργασίας και οι πιθανές αστοχίες εξοπλισμού.

Η παραγωγική ροή αποτελείται από ένα σύνολο διαδοχικών και παράλληλων διαδικασιών, οι οποίες οργανώνονται σε διακριτές παραγωγικές φάσεις. Κάθε διαδικασία χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένη διάρκεια εκτέλεσης, απαιτήσεις σε ανθρώπινους πόρους, πιθανότητα εμφάνισης αστοχίας και χρόνο αποκατάστασης. Παράλληλα, έχουν οριστεί σχέσεις εξάρτησης μεταξύ των διαδικασιών, οι οποίες καθορίζουν τη σειρά εκτέλεσης και διασφαλίζουν την ορθή εξέλιξη της παραγωγικής ροής.

Το παραγωγικό σύστημα εξυπηρετεί πολλαπλές παρτίδες οι οποίες ανταγωνίζονται για τη χρήση κοινών πόρων. Η εκτέλεση των διαδικασιών πραγματοποιείται σύμφωνα με το πρόγραμμα βαρδιών που ορίζεται για κάθε σενάριο, ενώ η διαθεσιμότητα των παραγωγικών συστημάτων και των χειριστών επηρεάζει άμεσα τη δυνατότητα παράλληλης εκτέλεσης των διαδικασιών.

Οι βασικές παράμετροι του περιβάλλοντος παραγωγής, καθώς και τα χαρακτηριστικά των παραγωγικών διαδικασιών που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη περίπτωσης, παρουσιάζονται στις ενότητες που ακολουθούν.

Βασικές Παράμετροι		
Παράμετρος	Εύρος Τιμών	Αιτιολόγηση
Αριθμός Παρτίδων (B)	5-50	Το εύρος τιμών του αριθμού παρτίδων επιλέχθηκε ώστε να επιτρέπει την αξιολόγηση του μοντέλου σε διαφορετικά επίπεδα φόρτου παραγωγής. Η κατώτερη τιμή (B=5) αντιπροσωπεύει σενάρια χαμηλού φόρτου, όπου οι διαθέσιμοι πόροι δεν αποτελούν σημαντικό περιοριστικό παράγοντα, ενώ η ανώτερη τιμή (B=50) επιτρέπει τη διερεύνηση της συμπεριφοράς του συστήματος σε συνθήκες υψηλής ζήτησης και αυξημένου ανταγωνισμού για τους διαθέσιμους πόρους. Το εύρος αυτό επιλέχθηκε ώστε να δημιουργούνται συνθήκες συμφόρησης και αναμονής, επιτρέποντας την αποτελεσματική αξιολόγηση των μηχανισμών προσομοίωσης και βελτιστοποίησης.



Βασικές Παράμετροι		
Παράμετρος	Εύρος Τιμών	Αιτιολόγηση
Διαθέσιμοι Χειριστές (Op)	5-20	Το εύρος τιμών του αριθμού διαθέσιμων χειριστών επιλέχθηκε ώστε να καλύπτει διαφορετικά επίπεδα στελέχωσης του παραγωγικού συστήματος. Η κατώτερη τιμή αντιπροσωπεύει συνθήκες περιορισμένης διαθεσιμότητας προσωπικού, όπου οι άνθρωποι πόροι αποτελούν τον κύριο περιοριστικό παράγοντα της παραγωγής. Αντίθετα, η ανώτερη τιμή επιτρέπει την αξιολόγηση του συστήματος σε συνθήκες αυξημένης στελέχωσης, όπου η παραγωγική ικανότητα περιορίζεται κυρίως από τη διαθεσιμότητα των παραγωγικών συστημάτων και όχι από το ανθρώπινο δυναμικό. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους επιτρέπει τη διερεύνηση της επίδρασης της στελέχωσης στη συνολική απόδοση του συστήματος και παρέχει επαρκή μεταβλητότητα για τη διαδικασία βελτιστοποίησης.
Παραγωγικά Συστήματα (γραμμές παραγωγής) (Ln)	1-2	Το εύρος τιμών του αριθμού παραγωγικών συστημάτων επιλέχθηκε ώστε να αναπαριστά σενάρια περιορισμένης αλλά ρεαλιστικής παραγωγικής δυναμικότητας. Η τιμή ($L_n=1$) αντιπροσωπεύει την περίπτωση όπου κάθε παραγωγική διαδικασία μπορεί να εξυπηρετεί μία παρτίδα κάθε φορά, οδηγώντας σε αυξημένη πιθανότητα αναμονών και συμφόρησης. Αντίθετα, η τιμή ($L_n=2$) επιτρέπει την παράλληλη εξυπηρέτηση δύο παρτίδων στην ίδια παραγωγική διαδικασία, εφόσον υπάρχουν διαθέσιμοι χειριστές και πληρούνται οι λοιποί περιορισμοί του μοντέλου. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης της διαθέσιμης παραγωγικής δυναμικότητας στον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος, χωρίς να καθιστά το μοντέλο υπερβολικά σύνθετο ή μη ρεαλιστικό για το πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης.
Αριθμός Βαρδιών (Sh)	1-3	Το εύρος τιμών του αριθμού βαρδιών επιλέχθηκε ώστε να καλύπτει τα συνηθέστερα πρότυπα λειτουργίας που συναντώνται στη βιομηχανική παραγωγή. Η τιμή ($Sh=1$) αντιπροσωπεύει λειτουργία μίας ημερήσιας βάρδιας, η οποία εφαρμόζεται συνήθως σε περιβάλλοντα χαμηλού παραγωγικού φόρτου. Η τιμή ($Sh=2$) αναπαριστά λειτουργία δύο βαρδιών ανά ημέρα, επιτρέποντας την αποτελεσματικότερη αξιοποίηση των διαθέσιμων πόρων, ενώ η τιμή ($Sh=3$) αντιστοιχεί συνήθως σε συνεχή λειτουργία του παραγωγικού συστήματος σε εικοσιτετράωρη βάση. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους επιτρέπει τη διερεύνηση της επίδρασης της χρονικής διαθεσιμότητας του προσωπικού στη συνολική απόδοση του συστήματος και ειδικότερα στον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης των παρτίδων. Παράλληλα, παρέχει στον αλγόριθμο βελτιστοποίησης τη δυνατότητα να αξιολογήσει διαφορετικές στρατηγικές στελέχωσης και λειτουργίας του παραγωγικού περιβάλλοντος.
Διάρκεια Βάρδιας (Sh_D)	480-600	Το εύρος τιμών της διάρκειας βάρδιας επιλέχθηκε ώστε να καλύπτει συνήθεις πρακτικές οργάνωσης της εργασίας σε βιομηχανικά περιβάλλοντα παραγωγής. Η κατώτερη τιμή των 480 λεπτών αντιστοιχεί σε βάρδια διάρκειας 8 ωρών, η οποία αποτελεί το πλέον διαδεδομένο πρότυπο εργασίας στη βιομηχανία. Η ανώτερη τιμή των 600 λεπτών αντιστοιχεί σε βάρδια διάρκειας 10 ωρών, επιτρέποντας την αξιολόγηση εναλλακτικών προγραμμάτων εργασίας που αυξάνουν τη χρονική διαθεσιμότητα των ανθρώπινων πόρων χωρίς να απαιτείται αύξηση του αριθμού των βαρδιών. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους επιτρέπει τη διερεύνηση της επίδρασης της διάρκειας των βαρδιών στη συνολική απόδοση του παραγωγικού συστήματος, καθώς μεγαλύτερες βάρδιες μπορούν να μειώσουν τους χρόνους αναμονής μεταξύ διαδοχικών περιόδων εργασίας και να αυξήσουν τη διαθεσιμότητα του προσωπικού για την εκτέλεση των παραγωγικών διαδικασιών.
Διαλείμματα Βάρδια (Sh_B)	ανά 1-3	Το εύρος τιμών του αριθμού διαλειμμάτων ανά βάρδια επιλέχθηκε ώστε να αναπαριστά διαφορετικές πρακτικές οργάνωσης της εργασίας και διαχείρισης του



Βασικές Παράμετροι		
Παράμετρος	Εύρος Τιμών	Αιτιολόγηση
		ανθρώπινου δυναμικού. Η κατώτερη τιμή αντιστοιχεί σε ένα διάλειμμα ανά βάρδια, ενώ η ανώτερη τιμή επιτρέπει την ύπαρξη πολλαπλών προγραμματισμένων διακοπών της εργασίας κατά τη διάρκεια της ίδιας βάρδιας. Η μεταβολή του αριθμού των διαλειμμάτων επηρεάζει άμεσα τον καθαρό διαθέσιμο χρόνο εργασίας των χειριστών και συνεπώς τη δυνατότητα εκτέλεσης των παραγωγικών διαδικασιών. Μεγαλύτερος αριθμός διαλειμμάτων οδηγεί σε αύξηση του συνολικού μη παραγωγικού χρόνου της βάρδιας, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει καθυστερήσεις στην ολοκλήρωση των παρτίδων και να επηρεάσει τη συνολική απόδοση του συστήματος. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης των προγραμματισμένων διακοπών εργασίας στη λειτουργία του παραγωγικού συστήματος και παρέχει στον αλγόριθμο βελτιστοποίησης τη δυνατότητα διερεύνησης διαφορετικών στρατηγικών οργάνωσης των βαρδιών.
Διάρκεια Διαλείμματος (Sh_BD)	15-30	Το εύρος τιμών της διάρκειας διαλείμματος επιλέχθηκε ώστε να καλύπτει συνήθεις πρακτικές οργάνωσης της εργασίας σε βιομηχανικά περιβάλλοντα παραγωγής. Η κατώτερη τιμή των 15 λεπτών αντιπροσωπεύει σύντομα προγραμματισμένα διαλείμματα ανάπαυσης, ενώ η ανώτερη τιμή των 30 λεπτών αντιστοιχεί σε εκτενέστερες περιόδους διακοπής της εργασίας, όπως διαλείμματα γεύματος ή συνδυασμό λειτουργικών παύσεων. Η διάρκεια των διαλειμμάτων επηρεάζει άμεσα τον καθαρό διαθέσιμο χρόνο εργασίας των χειριστών και, κατά συνέπεια, τη διαθεσιμότητα του ανθρώπινου δυναμικού για την εκτέλεση των παραγωγικών διαδικασιών. Η αύξηση της διάρκειας των διαλειμμάτων οδηγεί σε μείωση του παραγωγικού χρόνου ανά βάρδια, γεγονός που ενδέχεται να επηρεάσει τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης του παραγωγικού προγράμματος. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους επιτρέπει τη διερεύνηση της επίδρασης των προγραμματισμένων παύσεων εργασίας στην απόδοση του συστήματος, διατηρώντας παράλληλα ρεαλιστικές συνθήκες λειτουργίας για το περιβάλλον παραγωγής που εξετάζεται στη μελέτη περίπτωσης.

Η παραγωγική ροή που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη περίπτωσης βασίστηκε σε τυπικές διαδικασίες παραγωγής στείρων λυοφιλοποιημένων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων, όπως περιγράφονται στη βιβλιογραφία της φαρμακοβιομηχανικής παραγωγής και των συστημάτων aseptic manufacturing. Στόχος ήταν η δημιουργία ενός ρεαλιστικού περιβάλλοντος παραγωγής που να περιλαμβάνει τόσο τις κύριες παραγωγικές διεργασίες όσο και τις απαραίτητες προπαρασκευαστικές και υποστηρικτικές δραστηριότητες που απαιτούνται πριν από την εκτέλεση κρίσιμων σταδίων της παραγωγής. Ειδικότερα, επιλέχθηκαν τα στάδια:

1. Sterilization of Compounding Equipment,
2. Compounding/Formulation,
3. Sterile Filtration,
4. Sterilization of Filling Equipment Components
5. Assembling of Filling Equipment Components
6. Glove Integrity of Filling Equipment
7. Filling,
8. Cleaning and Sterilization of Lyophilizer
9. Lyophilization,
10. Sterilization of Capping/Sealing equipment Components
11. Glove Integrity of Capping Equipment
12. Capping/Sealing,
13. Visual Inspection και
14. Packaging,



Η ακολουθία των διαδικασιών διαμορφώθηκε με βάση τις συνήθειες απαιτήσεις παραγωγής λυοφιλοποιημένων ενέσιμων προϊόντων και περιλαμβάνει τόσο στάδια παραγωγικής επεξεργασίας όσο και δραστηριότητες προετοιμασίας και ελέγχου του εξοπλισμού. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η αναπαραστάση ενός παραγωγικού περιβάλλοντος που προσεγγίζει τις πραγματικές συνθήκες λειτουργίας μιας μονάδας παραγωγής στείρων φαρμακευτικών προϊόντων.

Διαδικασία	Διάρκεια Παραγωγικής Διαδικασίας (min)	Χρόνος εισόδου / εξόδου από τη διαδικασία (min)	Φάση Διαδικασίας	Ανάγκες Προσωπικού	Εξάρτηση παραγωγικής διαδικασίας από:	Πιθανότητα αστοχίας	Διάρκεια Επιδιόρθωσης βλάβης (min)
Sterilization of Compounding Equipment	120-240	5	1	2-3	N/A	0,02	60
Compounding / Formulation	180-300	5	1	2-3	Sterilization of Compounding Equipment	0	0
Sterile Filtration	30-100	15	1	2-3	Compounding	0,05	30
Sterilization of Filling Equipment Components	120-240	5	1	2-3	Sterilization of Compounding Equipment	0,02	60
Assembling of Filling Equipment Components	60-120	15	1	3-4	Sterilization of Filling Equipment Components	0,05	60
Glove Integrity of Filling Equipment	30-90	15	1	1-3	Assembling of Filling Equipment Components	0	0
Filling	60-180	15	1	1-2	Glove Integrity	0,04	30
Cleaning and Sterilization of Lyophilizer	180-300	5	1	1-2	N/A	0,02	60
Lyophilization	1400-4500	5	2	1	Filling	0,03	20
Sterilization of Capping/Sealing Equipment Components	120-240	5	2	2-3	N/A	0,02	60
Glove Integrity of Capping Equipment	30-60	10	2	1-3	Sterilization of Capping/Sealing Equipment Components	0	0
Capping/Sealing	60-180	10	3	1-2	N/A	0,04	30
Visual Inspection	360-600	5	4	1-4	N/A	0,02	10
Packaging	60-180	5	5	1-2	N/A	0,08	60

Πριν την παρουσίαση και αιτιολόγηση των τιμών των παραγωγικών διαδικασιών, κρίνεται σκόπιμο να διευκρινιστεί ότι για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης δεν συμπεριλήφθηκαν όλες οι επιμέρους δραστηριότητες που λαμβάνουν χώρα σε ένα πραγματικό περιβάλλον παραγωγής στείρων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Ειδικότερα,

διαδικασίες μικρότερης κλίμακας, όπως η προετοιμασία υλικών για αποστείρωση, η μεταφορά εξοπλισμού και υλικών μεταξύ χώρων, οι επιμέρους έλεγχοι κατά τη διάρκεια των εργασιών και άλλες υποστηρικτικές δραστηριότητες δεν μοντελοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες παραγωγικές διαδικασίες.

Η επιλογή αυτή πραγματοποιήθηκε με στόχο τη διατήρηση ενός διαχειρίσιμου επιπέδου πολυπλοκότητας κατά την ανάπτυξη και αξιολόγηση του μοντέλου, χωρίς να επηρεάζεται η δυνατότητα διερεύνησης των βασικών μηχανισμών που επηρεάζουν την απόδοση του παραγωγικού συστήματος. Παράλληλα, το αναπτυγμένο υπολογιστικό εργαλείο έχει σχεδιαστεί με τρόπο που επιτρέπει την προσθήκη επιπλέον διαδικασιών, εξαρτήσεων και πόρων, παρέχοντας τη δυνατότητα μοντελοποίησης σημαντικά πιο αναλυτικών και σύνθετων παραγωγικών σεναρίων.

Κατά συνέπεια, το σενάριο που παρουσιάζεται στη μελέτη περίπτωσης θα πρέπει να θεωρηθεί ως μία αντιπροσωπευτική αλλά απλοποιημένη εκδοχή της πραγματικής παραγωγικής λειτουργίας, η οποία επιλέχθηκε με στόχο την αξιολόγηση των δυνατοτήτων προσομοίωσης και βελτιστοποίησης του προτεινόμενου μοντέλου.

Η **διάρκεια των διαδικασιών** αποστείρωσης (Sterilization) ορίστηκε στο εύρος 120–240 λεπτών, ώστε να αποτυπώνει όχι μόνο τον καθαρό χρόνο έκθεσης του εξοπλισμού στις συνθήκες αποστείρωσης, αλλά και τους επιμέρους βοηθητικούς χρόνους που απαιτούνται για την προετοιμασία, φόρτωση, θέρμανση, αποστείρωση, ψύξη και αποδέσμευση του εξοπλισμού. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η αποστείρωση με ατμό βασίζεται συνήθως σε θερμοκρασίες 121°C ή 132°C, με ελάχιστους χρόνους έκθεσης που μπορεί να κυμαίνονται από λίγα λεπτά έως περίπου 30 λεπτά, ανάλογα με τον τύπο του κύκλου και του φορτίου. Ωστόσο, ο συνολικός κύκλος αποστείρωσης περιλαμβάνει επιπλέον στάδια, όπως jacket heating, heat-up, air removal και drying, τα οποία αυξάνουν σημαντικά τη συνολική διάρκεια της διαδικασίας. Για τον λόγο αυτό, το εύρος 120–240 λεπτών θεωρήθηκε κατάλληλο για τη μελέτη περίπτωσης, καθώς αναπαριστά έναν ολοκληρωμένο κύκλο αποστείρωσης εξοπλισμού σε παραγωγικό περιβάλλον και όχι μόνο τον καθαρό χρόνο μικροβιολογικής έκθεσης. Επιπρόσθετα, σε διάφορες περιπτώσεις απαιτούνται πολλαπλοί κύκλοι εφαρμογής της συγκεκριμένης διαδικασίας με μεταβαλλόμενη διάρκεια ανάλογα το φορτίο.

Οι **χρόνοι εισόδου και εξόδου** των παραγωγικών διαδικασιών επιλέχθηκαν με τρόπο που να αντανakλούν το επίπεδο καθαρότητας του χώρου στον οποίο πραγματοποιείται κάθε διαδικασία. Στη φαρμακοβιομηχανική παραγωγή στείρων προϊόντων, η πρόσβαση σε χώρους υψηλότερης κλάσης καθαρότητας απαιτεί πρόσθετες ενέργειες, όπως διαδικασίες ένδυσης, ελέγχους εισόδου προσωπικού και υλικών, καθώς και αυξημένες απαιτήσεις προετοιμασίας του χώρου εργασίας. Για τον λόγο αυτό, διαδικασίες που εκτελούνται σε περιβάλλοντα υψηλότερης κλάσης καθαρότητας, όπως η αποστειρωτική διήθηση (Sterile Filtration), η πλήρωση (Filling) και οι έλεγχοι ακεραιότητας γαντιών (Glove Integrity Tests), αποδίδονται με μεγαλύτερους χρόνους εισόδου και εξόδου σε σχέση με διαδικασίες που πραγματοποιούνται σε λιγότερο αυστηρά ελεγχόμενους χώρους. Με τον τρόπο αυτό επιχειρείται η έμμεση ενσωμάτωση των απαιτήσεων λειτουργίας των καθαρών χώρων στο μοντέλο προσομοίωσης, χωρίς να απαιτείται η αναλυτική μοντελοποίηση όλων των επιμέρους δραστηριοτήτων που σχετίζονται με τη διαχείριση των χώρων παραγωγής. Στην πραγματική λειτουργία μιας φαρμακοβιομηχανικής εγκατάστασης, οι χρόνοι αυτοί παρουσιάζουν σημαντική μεταβλητότητα και επηρεάζονται από παράγοντες όπως η εμπειρία και η ταχύτητα του χειριστή, οι εσωτερικές διαδικασίες του εργοστασίου, η τοποθεσία στην οποία βρισκόταν ο χειριστής πριν την έναρξη της εργασίας, η απόσταση από τον χώρο εκτέλεσης της διαδικασίας, καθώς και η πολυπλοκότητα των απαιτούμενων ενεργειών εισόδου και εξόδου. Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης, οι χρόνοι αυτοί θεωρήθηκαν σταθεροί και χρησιμοποιήθηκαν ως αντιπροσωπευτικές τιμές που αποτυπώνουν τις σχετικές διαφορές μεταξύ των παραγωγικών διαδικασιών.

Η διαδικασία Sterilization of Compounding Equipment τοποθετήθηκε στη **Φάση 1**, καθώς αποτελεί μία από τις αρχικές δραστηριότητες που απαιτούνται για την προετοιμασία του παραγωγικού εξοπλισμού πριν από την έναρξη της παραγωγικής διαδικασίας. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται η ολοκλήρωση κάποιας άλλης παραγωγικής διαδικασίας για την έναρξή της και, συνεπώς, δεν ορίζεται κάποια **εξάρτηση** από προηγούμενη διαδικασία.

Ο **απαιτούμενος αριθμός χειριστών** για τις διαδικασίες αποστείρωσης Sterilization ορίστηκε στο εύρος 2–3 χειριστών, ώστε να αναπαριστά τις βασικές δραστηριότητες προετοιμασίας, φόρτωσης, παρακολούθησης και αποδέσμευσης του εξοπλισμού αποστείρωσης. Η εκτέλεση της διαδικασίας απαιτεί συνήθως τη συνεργασία περισσότερων του ενός χειριστών, καθώς περιλαμβάνει χειρισμούς εξοπλισμού, μεταφορά και τοποθέτηση εξαρτημάτων, καθώς και την εκτέλεση των απαραίτητων ελέγχων πριν και μετά την ολοκλήρωση του κύκλου αποστείρωσης. Το εύρος των 2–3 χειριστών επιλέχθηκε ώστε να αποτυπώνει πιθανές διαφοροποιήσεις στη στελέχωση ανάλογα με το μέγεθος του εξοπλισμού, τις εσωτερικές διαδικασίες του εργοστασίου και τον βαθμό αυτοματοποίησης της εγκατάστασης.

Παράλληλα, η τιμή αυτή θεωρείται αντιπροσωπευτική για τις ανάγκες της μελέτης περίπτωσης και επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης των ανθρώπινων πόρων στη συνολική απόδοση του παραγωγικού συστήματος.

Η **πιθανότητα αστοχίας** και η **διάρκεια αποκατάστασης** επιλέχθηκαν με σκοπό την προσομοίωση της επίδρασης τεχνικών προβλημάτων στη λειτουργία του παραγωγικού συστήματος. Οι τιμές αυτές δεν αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα ιστορικά δεδομένα εγκατάστασης, αλλά χρησιμοποιούνται ως αντιπροσωπευτικές τιμές για τις ανάγκες της μελέτης περίπτωσης. Στην πράξη, η πιθανότητα εμφάνισης βλάβης και ο απαιτούμενος χρόνος αποκατάστασης επηρεάζονται από πλήθος παραγόντων που σχετίζονται τόσο με τον ίδιο τον εξοπλισμό όσο και με το περιβάλλον λειτουργίας του. Ενδεικτικά, παράγοντες όπως η ηλικία του εξοπλισμού, η ποιότητα κατασκευής του, η συχνότητα και η αποτελεσματικότητα των εργασιών συντήρησης, η ένταση χρήσης του, καθώς και οι συνθήκες λειτουργίας της εγκατάστασης μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των αστοχιών. Παράλληλα, εξωτερικοί παράγοντες, όπως διακοπές ηλεκτρικής τροφοδοσίας, προβλήματα στην παροχή νερού ή ατμού, καθώς και άλλες δυσλειτουργίες των υποστηρικτικών συστημάτων μιας εγκατάστασης, μπορούν επίσης να συμβάλουν στην εμφάνιση απρογραμματίστων διακοπών της παραγωγής. Η ακριβής εκτίμηση των παραμέτρων αυτών απαιτεί τη συλλογή και ανάλυση ιστορικών δεδομένων λειτουργίας του συγκεκριμένου εξοπλισμού για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μέσω της καταγραφής των βλαβών, των χρόνων αποκατάστασης και των συνθηκών λειτουργίας είναι δυνατός ο υπολογισμός αξιόπιστων δεικτών αξιοπιστίας και συντηρησιμότητας, οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραμετροποίηση ενός μοντέλου προσομοίωσης με μεγαλύτερη ακρίβεια. Ωστόσο, δεδομένου ότι τέτοια δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, χρησιμοποιήθηκαν αντιπροσωπευτικές τιμές με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης των αστοχιών στην απόδοση του παραγωγικού συστήματος. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι στην πραγματική φαρμακοβιομηχανική παραγωγή η εμφάνιση βλάβης σε εξοπλισμό αποστείρωσης συχνά δεν οδηγεί μόνο σε καθυστέρηση ίση με τον χρόνο επιδιόρθωσης. Σε αρκετές περιπτώσεις απαιτείται η επανάληψη ολόκληρου του κύκλου αποστείρωσης μετά την αποκατάσταση της βλάβης, καθώς δεν είναι δυνατή η διασφάλιση της αποτελεσματικότητας ενός κύκλου που διακόπηκε ή παρουσίασε απόκλιση κατά την εκτέλεσή του. Η συμπεριφορά αυτή δεν αναπαρίσταται στο παρόν μοντέλο, όπου οι αστοχίες προσομοιώνονται ως μία πρόσθετη χρονική καθυστέρηση ίση με τον χρόνο αποκατάστασης της βλάβης. Η παραδοχή αυτή υιοθετήθηκε προκειμένου να διατηρηθεί η υπολογιστική απλότητα του μοντέλου και να αποφευχθεί η εισαγωγή επιπρόσθετης πολυπλοκότητας στη διαχείριση των αστοχιών.

Η **διάρκεια της διαδικασίας Compounding / Formulation** ορίστηκε στο εύρος 180–300 λεπτών, ώστε να αναπαριστά τις βασικές δραστηριότητες παρασκευής του φαρμακευτικού διαλύματος πριν από τα επόμενα στάδια επεξεργασίας. Η διαδικασία περιλαμβάνει ενέργειες όπως η προσθήκη πρώτων υλών, η ανάμιξη, η διάλυση των συστατικών, η ρύθμιση φυσικοχημικών παραμέτρων και η διενέργεια των απαραίτητων ενδιάμεσων ελέγχων που απαιτούνται πριν την αποδέσμευση του προϊόντος για τα επόμενα στάδια της παραγωγής. Η πραγματική διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάλογα με το είδος του προϊόντος, τον αριθμό των συστατικών που συμμετέχουν στη σύνθεση, τις απαιτήσεις ανάμιξης, το μέγεθος της παρτίδας, καθώς και τον βαθμό αυτοματοποίησης του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται. Επιπλέον, σε πραγματικές συνθήκες παραγωγής η ολοκλήρωση της διαδικασίας ενδέχεται να εξαρτάται από την εκτέλεση δειγματοληψιών και την αξιολόγηση αποτελεσμάτων ποιοτικού ελέγχου από το εργαστήριο ελέγχου ποιότητας (QC), γεγονός που μπορεί να επιμηκύνει σημαντικά τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσής της. Οι δραστηριότητες αυτές δεν μοντελοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες διαδικασίες στην παρούσα μελέτη, ωστόσο λαμβάνονται έμμεσα υπόψη μέσω του επιλεγμένου εύρους διάρκειας της διαδικασίας. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε εύρος τιμών και όχι μία σταθερή διάρκεια, ώστε να είναι δυνατή η αναπαράσταση διαφορετικών σεναρίων παραγωγής εντός του ίδιου μοντέλου. Το εύρος των 180–300 λεπτών θεωρήθηκε αντιπροσωπευτικό για τις ανάγκες της μελέτης περίπτωσης, καθώς επιτρέπει τη μοντελοποίηση μιας διαδικασίας μεσαίας προς υψηλής διάρκειας, η οποία αποτελεί κρίσιμο στάδιο της παραγωγικής ροής και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη συνολική διάρκεια ολοκλήρωσης των παρτίδων.

Η διαδικασία Compounding / Formulation και Sterile Filtration κατατάχθηκαν στη **Φάση 1**, καθώς η συγκεκριμένη φάση περιλαμβάνει το σύνολο των ενεργειών που απαιτούνται για την προετοιμασία και παραγωγή του φαρμακευτικού διαλύματος. Η επιλογή αυτή πραγματοποιήθηκε ώστε να διασφαλίζεται ότι όλες οι σχετικές διαδικασίες της φάσης, συμπεριλαμβανομένης της αποστείρωσης του εξοπλισμού και της παρασκευής του προϊόντος, θα ολοκληρώνονται πριν η παρτίδα αποκτήσει πρόσβαση στην επόμενη παραγωγική φάση. Η προσέγγιση αυτή αποτρέπει την ταυτόχρονη χρήση ή προετοιμασία του ίδιου παραγωγικού εξοπλισμού από διαφορετικές παρτίδες στο πλαίσιο της ίδιας παραγωγικής



φάσης και επιτρέπει την ορθή διαχείριση των διαθέσιμων παραγωγικών συστημάτων σύμφωνα με τους περιορισμούς του μοντέλου.

Η διαδικασία Compounding / Formulation **εξαρτάται** από την ολοκλήρωση της διαδικασίας Sterilization of Compounding Equipment. Σύμφωνα με τη λογική της παραγωγικής ροής, η ανάμιξη και παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να εκκινήσει μόνο αφού έχουν αποστειρωθεί και αποδεδειχθεί όλα τα απαραίτητα μέσα και ο εξοπλισμός που θα χρησιμοποιηθούν κατά τη διαδικασία. Η εξάρτηση αυτή διασφαλίζει ότι η παραγωγή πραγματοποιείται σε κατάλληλα προετοιμασμένο εξοπλισμό και ακολουθεί τη φυσική αλληλουχία των εργασιών που εφαρμόζεται στην παραγωγή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** για τη διαδικασία Compounding / Formulation ορίστηκε στο εύρος 2–3 χειριστών, καθώς η συγκεκριμένη διαδικασία περιλαμβάνει πλήθος ενεργειών που απαιτούν ανθρώπινη παρέμβαση, όπως η προετοιμασία και προσθήκη πρώτων υλών, η παρακολούθηση της διαδικασίας ανάμιξης, η λήψη δειγμάτων για ποιοτικό έλεγχο, η καταγραφή δεδομένων παραγωγής και η διενέργεια των απαραίτητων ενδιάμεσων ελέγχων. Ο ακριβής αριθμός χειριστών που απαιτούνται στην πράξη εξαρτάται από παράγοντες όπως το μέγεθος της παρτίδας, η πολυπλοκότητα της σύνθεσης του προϊόντος, ο βαθμός αυτοματοποίησης του εξοπλισμού, οι εσωτερικές διαδικασίες της εγκατάστασης και οι απαιτήσεις τεκμηρίωσης της παραγωγής. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε εύρος τιμών και όχι μία σταθερή τιμή, ώστε να είναι δυνατή η αναπαράσταση διαφορετικών συνθηκών λειτουργίας στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης. Η διαδικασία Compounding / Formulation θεωρείται μία από τις πλέον απαιτητικές διαδικασίες ως προς τη συμμετοχή προσωπικού, καθώς η ποιότητα του τελικού προϊόντος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ορθή εκτέλεση των επιμέρους ενεργειών που πραγματοποιούνται κατά το στάδιο της παρασκευής.

Η **διάρκεια της διαδικασίας Sterile Filtration** ορίστηκε στο εύρος 30–100 λεπτών, ώστε να αναπαριστά τη διήθηση του παρασκευασμένου διαλύματος μέσω αποστειρωτικών φίλτρων πριν από τη διαδικασία πλήρωσης. Η διάρκεια της διαδικασίας εξαρτάται από παράγοντες όπως ο όγκος του προϊόντος, τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του διαλύματος, η παροχή του συστήματος διήθησης, η επιφάνεια των φίλτρων και η πιθανή μείωση της απόδοσής τους κατά τη διάρκεια της λειτουργίας. Στην πραγματική παραγωγή, η συνολική διάρκεια της αποστειρωτικής διήθησης δεν περιλαμβάνει μόνο τον καθαρό χρόνο διέλευσης του προϊόντος από τα φίλτρα, αλλά και τις απαραίτητες ενέργειες προετοιμασίας, σύνδεσης του εξοπλισμού, ελέγχου ακεραιότητας των φίλτρων και τελικής αποδέσμευσης της διαδικασίας. Επιπλέον, η διάρκεια μπορεί να επηρεαστεί από την ποσότητα του προϊόντος που πρόκειται να διηθηθεί καθώς και από την πιθανή αύξηση της διαφορικής πίεσης κατά τη διάρκεια της διεργασίας. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε εύρος τιμών και όχι μία σταθερή διάρκεια, ώστε να είναι δυνατή η αναπαράσταση διαφορετικών συνθηκών λειτουργίας και διαφορετικών μεγεθών παρτίδων στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης.

Η διαδικασία Sterile Filtration **εξαρτάται** από την ολοκλήρωση της διαδικασίας Compounding / Formulation, καθώς η αποστειρωτική διήθηση πραγματοποιείται επί του διαλύματος που έχει παρασκευαστεί κατά το στάδιο της ανάμιξης. Επομένως, η διήθηση δεν μπορεί να εκκινήσει πριν ολοκληρωθεί η παραγωγή και η διάθεση του προϊόντος από τη διαδικασία Compounding / Formulation. Επιπλέον, σε πραγματικές συνθήκες παραγωγής η έναρξη της διαδικασίας μπορεί να εξαρτάται και από την ολοκλήρωση συγκεκριμένων ενδιάμεσων ποιοτικών ελέγχων ή την αποδέσμευση αποτελεσμάτων από το εργαστήριο ελέγχου ποιότητας. Ωστόσο, οι δραστηριότητες αυτές δεν μοντελοποιήθηκαν ως ανεξάρτητες διαδικασίες στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης και θεωρείται ότι περιλαμβάνονται έμμεσα στη διάρκεια της διαδικασίας Compounding / Formulation. Η συγκεκριμένη εξάρτηση ενσωματώθηκε στο μοντέλο ώστε να διασφαλίζεται η ορθή ακολουθία των παραγωγικών σταδίων και η ρεαλιστική αναπαράσταση της παραγωγικής ροής των στείρων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** για τη διαδικασία Sterile Filtration ορίστηκε στο εύρος 2–3 χειριστών, καθώς η συγκεκριμένη διαδικασία απαιτεί την ταυτόχρονη εκτέλεση ενεργειών που σχετίζονται με την προετοιμασία του συστήματος διήθησης, τη σύνδεση των γραμμών μεταφοράς προϊόντος, την παρακολούθηση της διαδικασίας διήθησης και την καταγραφή των απαραίτητων δεδομένων παραγωγής. Η στελέχωση της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με τον βαθμό αυτοματοποίησης του εξοπλισμού, το μέγεθος της παρτίδας, τις απαιτήσεις τεκμηρίωσης και τις εσωτερικές διαδικασίες λειτουργίας της εγκατάστασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η παρουσία επιπλέον χειριστή είναι απαραίτητη για την υποστήριξη δραστηριοτήτων όπως η λήψη δειγμάτων, η διενέργεια ελέγχων ακεραιότητας φίλτρων ή η διαχείριση αποκλίσεων κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Το εύρος των 2–3 χειριστών θεωρήθηκε επαρκές για την αναπαράσταση των απαιτήσεων της διαδικασίας στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης, επιτρέποντας παράλληλα τη διερεύνηση της επίδρασης της διαθεσιμότητας προσωπικού στην απόδοση του παραγωγικού συστήματος.

Η διαδικασία Sterilization of Filling Equipment Components κατατάχθηκε στη **Φάση 1**, καθώς μπορεί να εκτελείται παράλληλα με τη διαδικασία Compounding / Formulation, χωρίς να επηρεάζεται η εξέλιξη της παραγωγής του προϊόντος. Ωστόσο, θεωρείται ότι η διαδικασία χρησιμοποιεί τον ίδιο εξοπλισμό αποστείρωσης με τη διαδικασία Sterilization of Compounding Equipment, γεγονός που δεν επιτρέπει την ταυτόχρονη εκτέλεσή τους. Για τον λόγο αυτό, η διαδικασία τοποθετήθηκε στην ίδια παραγωγική φάση με τις υπόλοιπες δραστηριότητες προετοιμασίας εξοπλισμού και σε **εξάρτηση** με την αποστείρωση του εξοπλισμού ανάμιξης, ώστε να διασφαλίζεται η ορθή διαχείριση των διαθέσιμων πόρων και να αποτρέπεται η ταυτόχρονη δέσμευση του ίδιου εξοπλισμού από διαφορετικές εργασίες. Παράλληλα, η συγκεκριμένη επιλογή επιτρέπει την παράλληλη εκτέλεση της προετοιμασίας του εξοπλισμού πλήρωσης με την παρασκευή του προϊόντος, προσεγγίζοντας πιο ρεαλιστικά τη λειτουργία ενός πραγματικού παραγωγικού περιβάλλοντος.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Assembling of Filling Equipment Components ορίστηκε στο εύρος 60–120 λεπτών, ενώ ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** στο εύρος 3–4 χειριστών. Η διαδικασία αναπαριστά το σύνολο των ενεργειών που απαιτούνται για τη συναρμολόγηση των αποστειρωμένων εξαρτημάτων του εξοπλισμού πλήρωσης πριν από την έναρξη της παραγωγής. Οι ενέργειες αυτές περιλαμβάνουν τη μεταφορά των εξαρτημάτων στον χώρο παραγωγής, τη συναρμολόγηση των επιμέρους τμημάτων του εξοπλισμού, τη σύνδεση σωληνώσεων και βοηθητικών συστημάτων, καθώς και την πραγματοποίηση βασικών ελέγχων για την επιβεβαίωση της ορθής εγκατάστασης. Η διάρκεια της διαδικασίας και οι απαιτήσεις σε προσωπικό επηρεάζονται άμεσα από τον αριθμό των εξαρτημάτων που απαιτούν συναρμολόγηση, την πολυπλοκότητα του εξοπλισμού πλήρωσης, τον βαθμό αυτοματοποίησης της εγκατάστασης και την εμπειρία των χειριστών. Η επιλογή εύρους 3–4 χειριστών κρίθηκε κατάλληλη, καθώς η διαδικασία περιλαμβάνει πολλαπλές παράλληλες εργασίες που μπορούν να εκτελούνται ταυτόχρονα από διαφορετικά άτομα, μειώνοντας τον συνολικό χρόνο προετοιμασίας του εξοπλισμού.

Η διαδικασία Assembling of Filling Equipment Components **εξαρτάται** από την ολοκλήρωση της διαδικασίας Sterilization of Filling Equipment Components, καθώς η συναρμολόγηση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αφού τα εξαρτήματα έχουν αποστειρωθεί και καταστούν διαθέσιμα προς χρήση στον χώρο παραγωγής. Κατατάχθηκε στην **Φάση 1**, καθώς μπορεί να εκτελεστεί παράλληλα με τις διαδικασίες του Compounding/Formulation ή/και Sterile Filtration.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Glove Integrity Test of Filling Equipment ορίστηκε στο εύρος 30–90 λεπτών, ώστε να αναπαριστά τον χρόνο που απαιτείται για τη διενέργεια των ελέγχων ακεραιότητας των γαντιών του συστήματος απομόνωσης ή του εξοπλισμού πλήρωσης πριν από την έναρξη της παραγωγικής διαδικασίας. Οι έλεγχοι αυτοί αποτελούν κρίσιμο στοιχείο της διασφάλισης της στεριότητας του παραγωγικού περιβάλλοντος, καθώς αποσκοπούν στην επιβεβαίωση ότι δεν υπάρχουν διαρροές ή φθορές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ακεραιότητα του χώρου παραγωγής. Η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των γαντιών που πρέπει να ελεγχθούν, τον τύπο του εξοπλισμού, τον βαθμό αυτοματοποίησης του συστήματος ελέγχου και τις εσωτερικές διαδικασίες της εγκατάστασης. Επιπλέον, σε περίπτωση αποτυχίας κάποιου ελέγχου ενδέχεται να απαιτηθούν πρόσθετες ενέργειες, όπως αντικατάσταση γαντιών και επανάληψη του ελέγχου, αυξάνοντας τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της διαδικασίας. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε εύρος τιμών και όχι μία σταθερή διάρκεια, ώστε να είναι δυνατή η αναπαράσταση διαφορετικών συνθηκών λειτουργίας και διαφορετικών απαιτήσεων ελέγχου στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης.

Ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** για τη διαδικασία Glove Integrity Test of Filling Equipment ορίστηκε στο εύρος 1–3 χειριστών, καθώς πρόκειται για μία διαδικασία ελέγχου η οποία, παρότι υποστηρίζεται συνήθως από εξειδικευμένα συστήματα δοκιμής ακεραιότητας, απαιτεί ανθρώπινη παρέμβαση για την προετοιμασία, την εκτέλεση και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ελέγχου. Η στελέχωση της διαδικασίας εξαρτάται από τον αριθμό των γαντιών που απαιτείται να ελεγχθούν, τον βαθμό αυτοματοποίησης του συστήματος, τις διαδικασίες τεκμηρίωσης που εφαρμόζονται από την εγκατάσταση, καθώς και τις απαιτήσεις ποιοτικής διασφάλισης. Σε απλούστερες περιπτώσεις η διαδικασία μπορεί να εκτελείται από έναν μόνο χειριστή, ενώ σε περιβάλλοντα με αυξημένες απαιτήσεις ελέγχου και τεκμηρίωσης ενδέχεται να απαιτείται η συμμετοχή επιπλέον προσωπικού για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων, την τήρηση της τεκμηρίωσης ή την εφαρμογή της αρχής των τεσσάρων οφθαλμών (four-eyes principle). Η επιλογή του εύρους 1–3 χειριστών επιτρέπει την αναπαράσταση διαφορετικών οργανωτικών πρακτικών και επιπέδων στελέχωσης, διατηρώντας παράλληλα τον χαρακτήρα της διαδικασίας ως δραστηριότητας ελέγχου και όχι κύριας παραγωγικής διεργασίας.

Η διαδικασία Glove Integrity of Filling Equipment **εξαρτάται** από την ολοκλήρωση της διαδικασίας Assembling of Filling Equipment Components, καθώς ο έλεγχος των γαντιών μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αφού τα εξαρτήματα έχουν συναρμολογηθεί και δοκιμαστεί πάνω στον εξοπλισμό. Κατατάχθηκε στην **Φάση 1**, καθώς μπορεί να εκτελεστεί παράλληλα με τις διαδικασίες του Compounding/Formulation ή/και Sterile Filtration.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Filling ορίστηκε στο εύρος 60–180 λεπτών, ενώ ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** στο εύρος 1–2 χειριστών. Η διαδικασία περιλαμβάνει την πλήρωση των περιεκτών με το αποστειρωμένο προϊόν και αποτελεί ένα από τα κρίσιμότερα στάδια της παραγωγής στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς επηρεάζει άμεσα την ποιότητα και τη στείριότητα του τελικού προϊόντος. Η διάρκεια της διαδικασίας εξαρτάται από παράγοντες όπως το μέγεθος της παρτίδας, η ταχύτητα λειτουργίας του εξοπλισμού πλήρωσης, ο αριθμός των περιεκτών που πρόκειται να πληρωθούν, καθώς και οι απαιτήσεις παρακολούθησης και ελέγχου της διαδικασίας. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε εύρος τιμών και όχι μία σταθερή διάρκεια, ώστε να είναι δυνατή η αναπαράσταση διαφορετικών συνθηκών παραγωγής στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης. Ο απαιτούμενος αριθμός προσωπικού ορίστηκε σε 1–2 χειριστές, καθώς η διαδικασία πραγματοποιείται σε υψηλό βαθμό αυτοματοποίησης και η συμμετοχή του προσωπικού περιορίζεται κυρίως στην παρακολούθηση της λειτουργίας του εξοπλισμού, στη διαχείριση πιθανών αποκλίσεων, στην προσθήκη πρώτων υλών και στην τήρηση της απαραίτητης τεκμηρίωσης. Η επιλογή του εύρους αυτού επιτρέπει την αναπαράσταση διαφορετικών επιπέδων αυτοματοποίησης και διαφορετικών οργανωτικών πρακτικών μεταξύ παραγωγικών εγκαταστάσεων.

Η διαδικασία Filling κατατάχθηκε στη **Φάση 1**, καθώς χρησιμοποιεί τον ίδιο παραγωγικό εξοπλισμό που προετοιμάζεται μέσω των προηγούμενων διαδικασιών αποστείρωσης, συναρμολόγησης και ελέγχου ακεραιότητας. Η τοποθέτηση όλων των σχετικών διαδικασιών στην ίδια φάση διασφαλίζει ότι η γραμμή πλήρωσης παραμένει δεσμευμένη καθ' όλη τη διάρκεια της προετοιμασίας και της παραγωγής, αποτρέποντ

Η διαδικασία Filling **εξαρτάται** από την ολοκλήρωση της διαδικασίας Glove Integrity of Filling Equipment, καθώς η παραγωγή μπορεί να ξεκινήσει μόνο αφού επιβεβαιωθεί η ακεραιότητα του συστήματος απομόνωσης και η καταλληλότητα του εξοπλισμού πλήρωσης για χρήση. Ο έλεγχος αυτός αποτελεί το τελευταίο στάδιο προετοιμασίας της γραμμής πριν από την έναρξη της παραγωγικής διαδικασίας και διασφαλίζει ότι πληρούνται οι απαιτήσεις λειτουργίας και στείριότητας του εξοπλισμού.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Cleaning and Sterilization of Freeze Dryer ορίστηκε στο εύρος 180–300 λεπτών, ώστε να αναπαριστά το σύνολο των ενεργειών που απαιτούνται για τον καθαρισμό και την αποστείρωση του λυοφιλοποιητή πριν από τη χρήση του σε νέα παρτίδα παραγωγής. Η διαδικασία περιλαμβάνει εργασίες καθαρισμού των εσωτερικών επιφανειών του εξοπλισμού, απομάκρυνσης πιθανών υπολειμμάτων προηγούμενων παραγωγών, προετοιμασίας του συστήματος και εκτέλεσης του απαιτούμενου κύκλου αποστείρωσης. Η πραγματική διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με το μέγεθος του λυοφιλοποιητή, τον βαθμό αυτοματοποίησης του συστήματος καθαρισμού, τη φύση του προϊόντος που είχε προηγουμένως παραχθεί, καθώς και τις διαδικασίες καθαρισμού και αποστείρωσης που εφαρμόζει η εκάστοτε εγκατάσταση. Επιπλέον, δραστηριότητες όπως η επιθεώρηση του εξοπλισμού, η τεκμηρίωση των εργασιών και η αποδέσμευση του εξοπλισμού προς χρήση μπορούν να αυξήσουν περαιτέρω τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της διαδικασίας. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε εύρος τιμών και όχι μία σταθερή διάρκεια, ώστε να είναι δυνατή η αναπαράσταση διαφορετικών συνθηκών λειτουργίας και διαφορετικών χαρακτηριστικών εξοπλισμού στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης.

Ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** για τη διαδικασία Cleaning and Sterilization of Freeze Dryer ορίστηκε σε 1 χειριστή, καθώς η συγκεκριμένη διαδικασία πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο μέσω αυτοματοποιημένων κύκλων καθαρισμού και αποστείρωσης του εξοπλισμού. Ο ρόλος του χειριστή περιορίζεται κυρίως στην προετοιμασία του εξοπλισμού, στην εκκίνηση και παρακολούθηση του κύκλου, καθώς και στην επιβεβαίωση της επιτυχούς ολοκλήρωσής του. Η επιλογή ενός χειριστή θεωρήθηκε επαρκής για τις ανάγκες της μελέτης περίπτωσης, καθώς μετά την εκκίνηση του κύκλου δεν απαιτείται συνεχής ανθρώπινη παρέμβαση. Παράλληλα, η προσέγγιση αυτή αντανακλά τη σημαντική αυτοματοποίηση που χαρακτηρίζει τους σύγχρονους λυοφιλοποιητές και τα συστήματα καθαρισμού και αποστείρωσης που τους συνοδεύουν.

Η διαδικασία Cleaning and Sterilization of Freeze Dryer κατατάχθηκε στη **Φάση 1**, καθώς αποτελεί δραστηριότητα προετοιμασίας εξοπλισμού η οποία μπορεί να εκτελείται παράλληλα με τις υπόλοιπες διαδικασίες της ίδιας φάσης, χωρίς να απαιτείται η προηγούμενη ολοκλήρωση κάποιας άλλης παραγωγικής δραστηριότητας. Η διαδικασία αφορά αποκλειστικά την προετοιμασία του λυοφιλοποιητή και δεν εξαρτάται άμεσα από τη διαθεσιμότητα του προϊόντος ή

από την ολοκλήρωση άλλων σταδίων της παραγωγικής ροής. Για τον λόγο αυτό δεν ορίστηκε κάποια **εξάρτηση** από άλλη διαδικασία. Η τοποθέτησή της στη Φάση 1 επιτρέπει την παράλληλη προετοιμασία του λυοφιλοποιητή κατά τη διάρκεια που άλλοι εξοπλισμοί προετοιμάζονται ή χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της ίδιας παρτίδας, συμβάλλοντας στην αποτελεσματικότερη αξιοποίηση του διαθέσιμου χρόνου και των παραγωγικών πόρων.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Lyophilization ορίστηκε στο εύρος 1400–4500 λεπτών, ενώ ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** ορίστηκε σε 1 χειριστή. Η λυοφιλοποίηση αποτελεί μία από τις πλέον χρονοβόρες διαδικασίες στην παραγωγή λυοφιλοποιημένων ενέσιμων προϊόντων, καθώς περιλαμβάνει διαδοχικά στάδια όπως η κατάψυξη, η πρωτογενής ξήρανση και η δευτερογενής ξήρανση. Η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με τη σύνθεση του προϊόντος, τον όγκο πλήρωσης, τον τύπο του περιέκτη, το μέγεθος της παρτίδας, το φορτίο του λυοφιλοποιητή και τις παραμέτρους του κύκλου. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε ένα ευρύ χρονικό διάστημα, το οποίο επιτρέπει την αναπαράσταση τόσο συντομότερων όσο και ιδιαίτερα χρονοβόρων κύκλων λυοφιλοποίησης. Ο απαιτούμενος αριθμός προσωπικού ορίστηκε σε 1 χειριστή, καθώς μετά την έναρξη του κύκλου η διαδικασία εκτελείται κατά κύριο λόγο αυτοματοποιημένα και δεν απαιτεί συνεχή ανθρώπινη παρέμβαση. Ο ρόλος του χειριστή περιορίζεται κυρίως στην εκκίνηση, παρακολούθηση και επιβεβαίωση της ολοκλήρωσης του κύκλου, καθώς και στην καταγραφή των απαραίτητων δεδομένων παραγωγής.

Η διαδικασία Lyophilization κατατάχθηκε στη **Φάση 2**, καθώς μπορεί να εκκινήσει μόνο μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας Filling και τη μεταφορά του προϊόντος στον λυοφιλοποιητή. Η μετάβαση στη Φάση 2 σηματοδοτεί την ολοκλήρωση όλων των δραστηριοτήτων προετοιμασίας και παραγωγής που σχετίζονται με την παρασκευή και πλήρωση του προϊόντος. Η τοποθέτηση της διαδικασίας στη Φάση 2 επιτρέπει την παράλληλη έναρξη των διαδικασιών της Φάσης 1 για επόμενες παρτίδες, ενώ η προηγούμενη παρτίδα βρίσκεται στον λυοφιλοποιητή. Δεδομένου ότι η λυοφιλοποίηση αποτελεί μία ιδιαίτερα χρονοβόρα και σε μεγάλο βαθμό αυτοματοποιημένη διαδικασία, η συγκεκριμένη προσέγγιση επιτρέπει την αποτελεσματικότερη αξιοποίηση των διαθέσιμων παραγωγικών πόρων και προσεγγίζει περισσότερο τον τρόπο λειτουργίας πραγματικών παραγωγικών εγκαταστάσεων, όπου η προετοιμασία νέων παρτίδων πραγματοποιείται παράλληλα με την εξέλιξη του κύκλου λυοφιλοποίησης προηγούμενων παρτίδων. Η διαδικασία **δεν εξαρτάται** από συγκεκριμένη διαδικασία, καθώς η εισαγωγή του προϊόντος στον λυοφιλοποιητή μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αφού ολοκληρωθεί όλη η Φάση 1.

Η διαδικασία Sterilization of Capping/Sealing Equipment Components κατατάχθηκε στη **Φάση 2**, καθώς αποτελεί δραστηριότητα προετοιμασίας του εξοπλισμού σφράγισης η οποία μπορεί να εκτελείται παράλληλα με τη διαδικασία Lyophilization της ίδιας παρτίδας. Δεδομένου ότι ο εξοπλισμός σφράγισης δεν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της λυοφιλοποίησης, η προετοιμασία του μπορεί να πραγματοποιείται ταυτόχρονα χωρίς να επηρεάζει την εξέλιξη της παραγωγικής διαδικασίας. Η επιλογή αυτή επιτρέπει την καλύτερη αξιοποίηση του διαθέσιμου χρόνου παραγωγής, καθώς οι απαιτούμενες ενέργειες προετοιμασίας του εξοπλισμού ολοκληρώνονται πριν την αποδέσμευση της παρτίδας από τον λυοφιλοποιητή. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο χρόνος αναμονής μεταξύ των διαδοχικών παραγωγικών σταδίων και επιτυγχάνεται μεγαλύτερος βαθμός παραλληλισμού των εργασιών. Για τον λόγο αυτό δεν ορίστηκε κάποια **εξάρτηση** από προηγούμενη διαδικασία, καθώς η προετοιμασία του εξοπλισμού σφράγισης μπορεί να ξεκινήσει ανεξάρτητα από την πρόοδο των υπόλοιπων διαδικασιών της Φάσης 2.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Glove Integrity of Capping Equipment ορίστηκε στο εύρος 30–60 λεπτών, ενώ ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** ορίστηκε στο εύρος 1–3 χειριστών. Η διαδικασία αφορά τη διενέργεια ελέγχων ακεραιότητας των γαντιών του συστήματος απομόνωσης ή του εξοπλισμού σφράγισης πριν από την έναρξη της παραγωγικής διαδικασίας. Οι έλεγχοι αυτοί πραγματοποιούνται με σκοπό τη διασφάλιση της ακεραιότητας του ελεγχόμενου περιβάλλοντος και την αποφυγή πιθανών πηγών επιμόλυνσης του προϊόντος. Η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με τον αριθμό των γαντιών που απαιτείται να ελεγχθούν, τον τύπο του εξοπλισμού, τον βαθμό αυτοματοποίησης του συστήματος ελέγχου και τις απαιτήσεις τεκμηρίωσης που εφαρμόζονται από την εγκατάσταση. Αντίστοιχα, οι απαιτήσεις σε προσωπικό επηρεάζονται από την πολυπλοκότητα της διαδικασίας, τις εσωτερικές διαδικασίες ποιοτικής διασφάλισης και την πιθανή ανάγκη επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων από δεύτερο ή τρίτο χειριστή. Η διαδικασία κατατάχθηκε στη **Φάση 2**, καθώς αποτελεί δραστηριότητα προετοιμασίας του εξοπλισμού σφράγισης, η οποία μπορεί να πραγματοποιείται παράλληλα με τη διαδικασία Lyophilization της ίδιας παρτίδας. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται καλύτερη αξιοποίηση του διαθέσιμου χρόνου παραγωγής και μειώνονται οι χρόνοι αναμονής πριν από την έναρξη της διαδικασίας σφράγισης. Η διαδικασία **εξαρτάται** από την ολοκλήρωση της διαδικασίας Sterilization of Capping/Sealing Equipment Components, καθώς ο έλεγχος ακεραιότητας των γαντιών

μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο αφού ολοκληρωθεί η αποστείρωση και καταστούν διαθέσιμα τα απαραίτητα εξαρτήματα του εξοπλισμού σφράγισης.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Capping / Sealing ορίστηκε στο εύρος 60–180 λεπτών, ενώ ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** ορίστηκε στο εύρος 1–2 χειριστών. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη σφράγιση των περιεκτών μετά την ολοκλήρωση της λυοφιλοποίησης και αποτελεί κρίσιμο στάδιο για τη διασφάλιση της ακεραιότητας και της προστασίας του προϊόντος κατά τα επόμενα στάδια διαχείρισης και διάθεσής του. Η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με το μέγεθος της παρτίδας, τον τύπο των περιεκτών, την ταχύτητα λειτουργίας του εξοπλισμού σφράγισης και τον βαθμό αυτοματοποίησης της εγκατάστασης. Αντίστοιχα, οι απαιτήσεις σε προσωπικό είναι σχετικά περιορισμένες, καθώς η διαδικασία εκτελείται σε μεγάλο βαθμό μέσω αυτοματοποιημένου εξοπλισμού και η συμμετοχή των χειριστών επικεντρώνεται κυρίως στην παρακολούθηση της λειτουργίας, φόρτωση πρώτων υλών, στην αντιμετώπιση πιθανών αποκλίσεων και στην τήρηση της απαιτούμενης τεκμηρίωσης. Η διαδικασία κατατάχθηκε στη **Φάση 3**, καθώς αποτελεί το κύριο παραγωγικό στάδιο που ακολουθεί την ολοκλήρωση των διαδικασιών της Φάσης 2, οι οποίες περιλαμβάνουν τη λυοφιλοποίηση και την προετοιμασία του εξοπλισμού σφράγισης. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται ότι όλες οι απαραίτητες ενέργειες προετοιμασίας έχουν ολοκληρωθεί πριν την έναρξη της διαδικασίας. Δεν ορίστηκε επιπλέον **εξάρτηση** από συγκεκριμένη διαδικασία, καθώς σύμφωνα με τη λογική του μοντέλου η έναρξη της Φάσης 3 προϋποθέτει την ολοκλήρωση όλων των διαδικασιών της προηγούμενης φάσης. Συνεπώς, η απαραίτητη αλληλουχία μεταξύ των παραγωγικών σταδίων εξασφαλίζεται έμμεσα μέσω του μηχανισμού των φάσεων.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Visual Inspection ορίστηκε στο εύρος 360–600 λεπτών, ενώ ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** ορίστηκε στο εύρος 1–4 χειριστών. Η διαδικασία περιλαμβάνει τον οπτικό έλεγχο των τελικών περιεκτών με σκοπό την ανίχνευση πιθανών ελαττωμάτων, όπως σωματίδια, ρωγμές, ατέλειες σφράγισης, αποκλίσεις πλήρωσης ή άλλες μη συμμορφώσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με το μέγεθος της παρτίδας, δηλαδή τον αριθμό των περιεκτών που απαιτείται να ελεγχθούν, το επίπεδο αυτοματοποίησης του συστήματος επιθεώρησης, καθώς και τις απαιτήσεις ποιότητας που εφαρμόζονται στην εγκατάσταση. Σε περιβάλλοντα όπου ο οπτικός έλεγχος πραγματοποιείται χειροκίνητα, η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με εγκαταστάσεις που διαθέτουν αυτοματοποιημένα συστήματα επιθεώρησης. Ο απαιτούμενος αριθμός προσωπικού ορίστηκε στο εύρος 1–4 χειριστών, καθώς οι ανάγκες στελέχωσης εξαρτώνται άμεσα από τη μέθοδο επιθεώρησης που εφαρμόζεται, τον όγκο παραγωγής και τον επιθυμητό ρυθμό ολοκλήρωσης της διαδικασίας. Η επιλογή του συγκεκριμένου εύρους επιτρέπει την αναπαράσταση τόσο περιβαλλόντων με υψηλό βαθμό αυτοματοποίησης όσο και περιπτώσεων όπου ο έλεγχος πραγματοποιείται κυρίως μέσω χειροκίνητης επιθεώρησης. Η διαδικασία κατατάχθηκε στη **Φάση 4**, καθώς αποτελεί το επόμενο στάδιο μετά την ολοκλήρωση της σφράγισης του προϊόντος και πριν από την τελική συσκευασία. Δεν ορίστηκε επιπλέον **εξάρτηση** από συγκεκριμένη διαδικασία, καθώς σύμφωνα με τη λογική του μοντέλου η έναρξη της Φάσης 4 προϋποθέτει την ολοκλήρωση όλων των διαδικασιών της προηγούμενης φάσης, διασφαλίζοντας έτσι την ορθή ακολουθία των παραγωγικών σταδίων.

Η **διάρκεια της διαδικασίας** Packaging ορίστηκε στο εύρος 60–180 λεπτών, ενώ ο **απαιτούμενος αριθμός προσωπικού** ορίστηκε στο εύρος 1–2 χειριστών. Η διαδικασία περιλαμβάνει τις ενέργειες που απαιτούνται για την τελική συσκευασία του προϊόντος, όπως η τοποθέτηση των περιεκτών στις κατάλληλες συσκευασίες, η εφαρμογή ετικετών, η συγκέντρωση των μονάδων σε δευτερογενείς συσκευασίες και η προετοιμασία τους για αποθήκευση ή διανομή. Η διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με το μέγεθος της παρτίδας, τον τύπο της συσκευασίας, τον βαθμό αυτοματοποίησης του εξοπλισμού, καθώς και τις απαιτήσεις ελέγχου και τεκμηρίωσης που εφαρμόζονται από την εγκατάσταση. Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε εύρος τιμών και όχι μία σταθερή διάρκεια, ώστε να είναι δυνατή η αναπαράσταση διαφορετικών συνθηκών λειτουργίας στο πλαίσιο της μελέτης περίπτωσης. Ο απαιτούμενος αριθμός προσωπικού ορίστηκε στο εύρος 1–2 χειριστών, καθώς η διαδικασία μπορεί να εκτελείται είτε από έναν μόνο χειριστή σε περιβάλλοντα υψηλού βαθμού αυτοματοποίησης είτε με τη συμμετοχή δεύτερου χειριστή για την υποστήριξη των εργασιών συσκευασίας, τη διενέργεια ελέγχων και την τήρηση της απαιτούμενης τεκμηρίωσης. Η διαδικασία κατατάχθηκε στη **Φάση 5**, καθώς αποτελεί το τελικό στάδιο της παραγωγικής ροής μετά την ολοκλήρωση των διαδικασιών παραγωγής, σφράγισης και ποιοτικού ελέγχου του προϊόντος. Δεν ορίστηκε επιπλέον **εξάρτηση** από συγκεκριμένη διαδικασία, καθώς σύμφωνα με τη λογική του μοντέλου η έναρξη της Φάσης 5 προϋποθέτει την ολοκλήρωση όλων των διαδικασιών της προηγούμενης φάσης, διασφαλίζοντας την ορθή αλληλουχία των παραγωγικών σταδίων.



6.2 Εφαρμογή του Μοντέλου Προσομοίωσης και των Αλγορίθμων Βελτιστοποίησης

Για την εφαρμογή του μοντέλου, στο εργαλείο υπολογισμού προστέθηκαν οι ακόλουθες τιμές:

Overview		Processes							
#	Process	Duration (min)	Entry (n)		Ops	Phase	Depends	Failure Prob.	Repair (min)
1	Sterilization of Compounding E	120	5	2	1	1	—	0.02	60
2	Compounding / Formulation	180	5	2	1	1	Sterilization of Comp	0.0	0
3	Sterile Filtration	30	15	2	1	1	Compounding / Forn	0.05	30
4	Sterilization of Filling Equipmer	120	5	2	1	1	Sterilization of Comp	0.02	60
5	Assembling of Filling Equipmer	60	15	3	1	1	Sterilization of Filling	0.05	60
6	Glove Integrity of Filling Equipr	30	15	1	1	1	Assembling of Filling	0.0	0
7	filling	60	15	1	1	1	Glove Integrity of Filli	0.04	30
8	Cleaning & Sterilization of Lyop	180	5	1	1	1	—	0.02	60
9	lyophilization	1400	5	1	2	2	—	0.03	20
10	Sterilization of Capping/Sealing	120	5	2	2	2	—	0.02	60
11	Glove Integrity of Capping Equi	30	10	1	2	2	Sterilization of Cappir	0.0	0
12	Capping/Sealing	60	10	1	3	3	—	0.04	30
13	Visual Inspection	360	5	4	4	4	—	0.02	10
14	Packaging	60	5	1	5	5	—	0.08	60

Εικόνα 6.2-1: Παράμετροι Διαδικασιών για Μελέτη Περίπτωσης

Αντίστοιχα, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες βασικές παράμετροι:

Parameter		Value
Global Parameters		
Batches		10
Batch Size		10000.0 vials
Operators		20
Lines		1
Shifts		3
Shift Duration (min)		480
Breaks per Shift		2
Break Duration (min)		15

Εικόνα 6.2-2: Βασικές Παράμετροι για Μελέτη Περίπτωσης

Εκτελώντας το μοντέλο, το εργαλείο παράγει τα παρακάτω αποτελέσματα:



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
0 / Αρχική κατάσταση / Έναρξη Φάσης 1 B1 / Έναρξη B1 #1 / Έναρξη B1 #8	17	20	3	1	1	B1				
130 / Λήξη B1 #1 / Έναρξη B1 #2 / Έναρξη B1 #4	15	20	5	1	1	B1				
160 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #8 λόγω διαλείμματος / Παύση B1 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B1 #4 λόγω διαλείμματος	0	20	0	1	1	B1				
175 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #2 / Συνέχιση B1 #4 / Συνέχιση B1 #8	15	20	5	1	1	B1				
205 / Λήξη B1 #8	16	20	4	1	1	B1				
275 / Λήξη B1 #4 / Έναρξη B1 #5	15	20	5	1	1	B1				
320 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B1 #5 λόγω διαλείμματος	0	20	0	1	1	B1				
335 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #2 / Συνέχιση B1 #5	15	20	5	1	1	B1				
350 / Λήξη B1 #2 / Έναρξη B1 #3	15	20	5	1	1	B1				



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
380 / Λήξη B1 #5 / Έναρξη B1 #6	17	20	3	1	1	B1				
410 / Λήξη B1 #3	19	20	1	1	1	B1				
440 / Λήξη B1 #6 / Έναρξη B1 #7	19	20	1	1	1	B1				
480 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 1 / Παύση B1 #7 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B1 #7	14	15	1	1	2	B1				
530 / Λήξη B1 #7 / Λήξη Φάσης 1 B1 / Έναρξη Φάσης 2 B1 / Έναρξη Φάσης 1 B2 / Έναρξη B1 #9 / Έναρξη B1 #10 / Έναρξη B2 #1 / Έναρξη B2 #8	9	15	6	1	2	B2	B1			
640 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B1 #10 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #8 λόγω διαλείμματος	0	15	0	1	2	B2	B1			
655 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B1 #10 / Συνέχιση B2 #1 / Συνέχιση B2 #8	9	15	6	1	2	B2	B1			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
675 / Λήξη B1 #10 / Λήξη B2 #1 / Έναρξη B1 #11 / Έναρξη B2 #2 / Έναρξη B2 #4	8	15	7	1	2	B2	B1			
725 / Λήξη B1 #11	9	15	6	1	2	B2	B1			
735 / Λήξη B2 #8	10	15	5	1	2	B2	B1			
800 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #4 λόγω διαλείμματος	0	15	0	1	2	B2	B1			
815 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B2 #2 / Συνέχιση B2 #4	10	15	5	1	2	B2	B1			
820 / Λήξη B2 #4 / Έναρξη B2 #5	9	15	6	1	2	B2	B1			
880 / Λήξη B2 #2 / Έναρξη B2 #3	9	15	6	1	2	B2	B1			
910 / Λήξη B2 #5 / Έναρξη B2 #6	11	15	4	1	2	B2	B1			
940 / Λήξη B2 #3	13	15	2	1	2	B2	B1			
960 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 1 / Παύση B1 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B2 #6 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B2 #6	6	8	2	1	3	B2	B1			
970 / Λήξη B2 #6 / Έναρξη B2 #7	6	8	2	1	3	B2	B1			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
1060 / Λήξη B2 #7 / Λήξη Φάσης 1 B2 / Έναρξη Φάσης 1 B3 / Έναρξη B3 #1 / Έναρξη B3 #8	4	8	4	1	3	B3	B1			
1120 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B3 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B3 #8 λόγω διαλείμματος	0	8	0	1	3	B3	B1			
1135 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B3 #1 / Συνέχιση B3 #8	4	8	4	1	3	B3	B1			
1205 / Λήξη B3 #1 / Έναρξη B3 #2 / Έναρξη B3 #4	2	8	6	1	3	B3	B1			
1265 / Λήξη B3 #8	3	8	5	1	3	B3	B1			
1280 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B3 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B3 #4 λόγω διαλείμματος	0	8	0	1	3	B3	B1			
1295 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B3 #2 / Συνέχιση B3 #4	3	8	5	1	3	B3	B1			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
1350 / Λήξη B3 #4 / Έναρξη B3 #5	2	8	6	1	3	B3	B1			
1410 / Λήξη B3 #2 / Έναρξη B3 #3	2	8	6	1	3	B3	B1			
1440 / Λήξη B3 #5 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 2 / Παύση B1 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B3 #3 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B3 #3 / Έναρξη B3 #6	16	20	4	2	1	B3	B1			
1470 / Λήξη B3 #3	18	20	2	2	1	B3	B1			
1500 / Λήξη B3 #6 / Έναρξη B3 #7	18	20	2	2	1	B3	B1			
1590 / Λήξη B3 #7 / Λήξη Φάσης 1 B3 / Έναρξη Φάσης 1 B4 / Έναρξη B4 #1 / Έναρξη B4 #8	16	20	4	2	1	B4	B1			
1600 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #8 λόγω διαλείμματος	0	20	0	2	1	B4	B1			
1615 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B4 #1 / Συνέχιση B4 #8	16	20	4	2	1	B4	B1			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
1735 / Λήξη B4 #1 / Έναρξη B4 #2 / Έναρξη B4 #4	14	20	6	2	1	B4	B1			
1760 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #8 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #4 λόγω διαλείμματος	0	20	0	2	1	B4	B1			
1775 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B4 #2 / Συνέχιση B4 #4 / Συνέχιση B4 #8	14	20	6	2	1	B4	B1			
1810 / Λήξη B4 #8	15	20	5	2	1	B4	B1			
1880 / Λήξη B4 #4 / Έναρξη B4 #5	14	20	6	2	1	B4	B1			
1920 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 2 / Παύση B1 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B4 #2 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B4 #5 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B1 #9 / Συνέχιση B4 #2 / Συνέχιση B4 #5	8	14	6	2	2	B4	B1			
1940 / Λήξη B4 #2 / Έναρξη B4 #3	8	14	6	2	2	B4	B1			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
1970 / Λήξη B4 #5 / Έναρξη B4 #6	10	14	4	2	2	B4	B1			
2000 / Λήξη B4 #3	12	14	2	2	2	B4	B1			
2030 / Λήξη B1 #9 / Λήξη B4 #6 / Λήξη Φάσης 2 B1 / Έναρξη Φάσης 3 B1 / Έναρξη Φάσης 2 B2 / Έναρξη B1 #12 / Έναρξη B2 #9 / Έναρξη B2 #10 / Έναρξη B4 #7	9	14	5	2	2	B4	B2	B1		
2080 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B1 #12 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #10 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #7 λόγω διαλείμματος	0	14	0	2	2	B4	B2	B1		
2095 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #12 / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B2 #10 / Συνέχιση B4 #7	9	14	5	2	2	B4	B2	B1		
2125 / Λήξη B1 #12 / Λήξη Φάσης 3 B1 / Έναρξη Φάσης 4 B1 / Έναρξη B1 #13	6	14	8	2	2	B4	B2		B1	
2135 / Λήξη B4 #7 / Λήξη Φάσης 1 B4 / Έναρξη Φάσης 1 B5 /	4	14	10	2	2	B5	B2		B1	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Έναρξη B5 #1 / Έναρξη B5 #8										
2175 / Λήξη B2 #10 / Έναρξη B2 #11	5	14	9	2	2	B5	B2		B1	
2225 / Λήξη B2 #11	6	14	8	2	2	B5	B2		B1	
2240 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B2 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B1 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B5 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B5 #8 λόγω διαλείμματος	0	14	0	2	2	B5	B2		B1	
2255 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #13 / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B5 #1 / Συνέχιση B5 #8	6	14	8	2	2	B5	B2		B1	
2280 / Λήξη B5 #1 / Έναρξη B5 #2 / Έναρξη B5 #4	4	14	10	2	2	B5	B2		B1	
2340 / Λήξη B5 #8	5	14	9	2	2	B5	B2		B1	
2400 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 2 / Παύση B1 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B2 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B5 #2 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B5 #4 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B1 #13	0	4	4	2	3	B5	B2		B1	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
2510 / Λήξη B1 #13 / Λήξη Φάσης 4 B1 / Έναρξη Φάσης 5 B1 / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B5 #2 / Έναρξη B1 #14	0	4	4	2	3	B5	B2			B1
2560 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B2 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B5 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B1 #14 λόγω διαλείμματος	0	4	0	2	3	B5	B2			B1
2575 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B1 #14 / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B5 #2	0	4	4	2	3	B5	B2			B1
2595 / Λήξη B1 #14 / Λήξη B5 #2 / Λήξη Φάσης 5 B1 / Συνέχιση B5 #4 / Αναμονή B5 #3 λόγω ανεπαρκούς προσωπικού	1	4	3	2	3	B5	B2			
2605 / Λήξη B5 #4 / Έναρξη B5 #3 / Αναμονή B5 #5 λόγω ανεπαρκούς προσωπικού	1	4	3	2	3	B5	B2			
2665 / Λήξη B5 #3 / Έναρξη B5 #5	0	4	4	2	3	B5	B2			
2720 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B2 #9 λόγω	0	4	0	2	3	B5	B2			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
διαλείμματος / Παύση B5 #5 λόγω διαλείμματος										
2735 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B5 #5	0	4	4	2	3	B5	B2			
2770 / Λήξη B5 #5 / Έναρξη B5 #6	2	4	2	2	3	B5	B2			
2830 / Λήξη B5 #6 / Έναρξη B5 #7	2	4	2	2	3	B5	B2			
2880 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 3 / Παύση B2 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B5 #7 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B5 #7	18	20	2	3	1	B5	B2			
2920 / Λήξη B5 #7 / Λήξη Φάσης 1 B5 / Έναρξη Φάσης 1 B6 / Έναρξη B6 #1 / Έναρξη B6 #8	16	20	4	3	1	B6	B2			
3040 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B2 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B6 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B6 #8 λόγω διαλείμματος	0	20	0	3	1	B6	B2			
3055 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B2 #9 /	16	20	4	3	1	B6	B2			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Συνέχιση B6 #1 / Συνέχιση B6 #8										
3065 / Λήξη B6 #1 / Έναρξη B6 #2 / Έναρξη B6 #4	14	20	6	3	1	B6	B2			
3125 / Λήξη B6 #8	15	20	5	3	1	B6	B2			
3195 / Λήξη B6 #4 / Έναρξη B6 #5	14	20	6	3	1	B6	B2			
3200 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B2 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B6 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B6 #5 λόγω διαλείμματος	0	20	0	3	1	B6	B2			
3215 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B6 #2 / Συνέχιση B6 #5	14	20	6	3	1	B6	B2			
3270 / Λήξη B6 #2 / Έναρξη B6 #3	14	20	6	3	1	B6	B2			
3300 / Λήξη B6 #5 / Έναρξη B6 #6	16	20	4	3	1	B6	B2			
3330 / Λήξη B6 #3	18	20	2	3	1	B6	B2			
3360 / Λήξη B6 #6 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 3 / Παύση B2 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B2 #9 / Έναρξη B6 #7	12	14	2	3	2	B6	B2			
3450 / Λήξη B6 #7 / Λήξη Φάσης 1 B6 / Έναρξη Φάσης 1 B7 /	10	14	4	3	2	B7	B2			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Έναρξη B7 #1 / Έναρξη B7 #8										
3520 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B2 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B7 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B7 #8 λόγω διαλείμματος	0	14	0	3	2	B7	B2			
3535 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B2 #9 / Συνέχιση B7 #1 / Συνέχιση B7 #8	10	14	4	3	2	B7	B2			
3595 / Λήξη B7 #1 / Έναρξη B7 #2 / Έναρξη B7 #4	8	14	6	3	2	B7	B2			
3655 / Λήξη B2 #9 / Λήξη B7 #8 / Λήξη Φάσης 2 B2 / Έναρξη Φάσης 3 B2 / Έναρξη Φάσης 2 B3 / Έναρξη B2 #12 / Έναρξη B3 #9 / Έναρξη B3 #10	6	14	8	3	2	B7	B3	B2		
3680 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B7 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B7 #4 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #12 λόγω διαλείμματος / Παύση B3 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση	0	14	0	3	2	B7	B3	B2		



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
B3 #10 λόγω διαλείμματος										
3695 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B2 #12 / Συνέχιση B3 #9 / Συνέχιση B3 #10 / Συνέχιση B7 #2 / Συνέχιση B7 #4	6	14	8	3	2	B7	B3	B2		
3740 / Λήξη B7 #4 / Έναρξη B7 #5	5	14	9	3	2	B7	B3	B2		
3750 / Λήξη B2 #12 / Λήξη Φάσης 3 B2 / Έναρξη Φάσης 4 B2 / Έναρξη B2 #13	2	14	12	3	2	B7	B3		B2	
3800 / Λήξη B3 #10 / Λήξη B7 #2 / Έναρξη B3 #11 / Έναρξη B7 #3	3	14	11	3	2	B7	B3		B2	
3830 / Λήξη B7 #5 / Έναρξη B7 #6	5	14	9	3	2	B7	B3		B2	
3840 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 3 / Παύση B3 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B2 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B3 #11 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B7 #3 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B7 #6 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B3 #9 / Συνέχιση B3 #11	0	2	2	3	3	B7	B3		B2	
3850 / Λήξη B3 #11 / Συνέχιση B7 #6	0	2	2	3	3	B7	B3		B2	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
3900 / Λήξη B7 #6 / Έναρξη B7 #7	0	2	2	3	3	B7	B3		B2	
3990 / Λήξη B7 #7	1	2	1	3	3	B7	B3		B2	
4000 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B3 #9 λόγω διαλείμματος	0	2	0	3	3	B7	B3		B2	
4015 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B3 #9	1	2	1	3	3	B7	B3		B2	
4160 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B3 #9 λόγω διαλείμματος	0	2	0	3	3	B7	B3		B2	
4175 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B3 #9	1	2	1	3	3	B7	B3		B2	
4320 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 4 / Παύση B3 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B2 #13 / Συνέχιση B3 #9 / Συνέχιση B7 #3	13	20	7	4	1	B7	B3		B2	
4340 / Λήξη B7 #3 / Λήξη Φάσης 1 B7 / Έναρξη Φάσης 1 B8 / Έναρξη B8 #1 / Έναρξη B8 #8	12	20	8	4	1	B8	B3		B2	
4470 / Λήξη B8 #1 / Έναρξη B8 #2 / Έναρξη B8 #4	10	20	10	4	1	B8	B3		B2	
4480 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B2 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση	0	20	0	4	1	B8	B3		B2	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
B3 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #8 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #4 λόγω διαλείμματος										
4495 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B2 #13 / Συνέχιση B3 #9 / Συνέχιση B8 #2 / Συνέχιση B8 #4 / Συνέχιση B8 #8	10	20	10	4	1	B8	B3		B2	
4545 / Λήξη B8 #8	11	20	9	4	1	B8	B3		B2	
4615 / Λήξη B2 #13 / Λήξη B8 #4 / Λήξη Φάσης 4 B2 / Έναρξη Φάσης 5 B2 / Έναρξη B2 #14 / Έναρξη B8 #5	13	20	7	4	1	B8	B3			B2
4640 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B3 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B2 #14 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #5 λόγω διαλείμματος	0	20	0	4	1	B8	B3			B2
4655 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B2 #14 / Συνέχιση B3 #9 /	13	20	7	4	1	B8	B3			B2



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Συνέχιση B8 #2 / Συνέχιση B8 #5										
4690 / Λήξη B8 #2 / Έναρξη B8 #3	13	20	7	4	1	B8	B3			B2
4700 / Λήξη B2 #14 / Λήξη Φάσης 5 B2	14	20	6	4	1	B8	B3			
4720 / Λήξη B8 #5 / Έναρξη B8 #6	16	20	4	4	1	B8	B3			
4750 / Λήξη B8 #3	18	20	2	4	1	B8	B3			
4780 / Λήξη B8 #6 / Έναρξη B8 #7	18	20	2	4	1	B8	B3			
4800 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 4 / Παύση B3 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B8 #7 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B3 #9 / Συνέχιση B8 #7	8	10	2	4	2	B8	B3			
4870 / Λήξη B8 #7 / Λήξη Φάσης 1 B8 / Έναρξη Φάσης 1 B9 / Έναρξη B9 #1 / Έναρξη B9 #8	6	10	4	4	2	B9	B3			
4960 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B3 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B9 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B9 #8 λόγω διαλείμματος	0	10	0	4	2	B9	B3			
4975 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B3 #9 /	6	10	4	4	2	B9	B3			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Συνέχιση B9 #1 / Συνέχιση B9 #8										
5015 / Λήξη B9 #1 / Έναρξη B9 #2 / Έναρξη B9 #4	4	10	6	4	2	B9	B3			
5075 / Λήξη B9 #8	5	10	5	4	2	B9	B3			
5120 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B3 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B9 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B9 #4 λόγω διαλείμματος	0	10	0	4	2	B9	B3			
5135 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B3 #9 / Συνέχιση B9 #2 / Συνέχιση B9 #4	5	10	5	4	2	B9	B3			
5160 / Λήξη B9 #4 / Έναρξη B9 #5	4	10	6	4	2	B9	B3			
5170 / Λήξη B3 #9 / Λήξη Φάσης 2 B3 / Έναρξη Φάσης 3 B3 / Έναρξη Φάσης 2 B4 / Έναρξη B3 #12 / Έναρξη B4 #9 / Έναρξη B4 #10	1	10	9	4	2	B9	B4	B3		
5220 / Λήξη B9 #2 / Έναρξη B9 #3	1	10	9	4	2	B9	B4	B3		
5250 / Λήξη B9 #5 / Λήξη B3 #12 / Λήξη Φάσης 3 B3 / Έναρξη Φάσης 4 B3 / Έναρξη B3 #13 / Έναρξη B9 #6	0	10	10	4	2	B9	B4		B3	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
5280 / Λήξη B9 #3 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 4 / Παύση B4 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B4 #10 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B3 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B9 #6 λόγω αλλαγής βάρδιας	0	0	0	4	3	B9	B4		B3	
5440 / Έναρξη Διαλείμματος	0	0	0	4	3	B9	B4		B3	
5455 / Λήξη Διαλείμματος	0	0	0	4	3	B9	B4		B3	
5600 / Έναρξη Διαλείμματος	0	0	0	4	3	B9	B4		B3	
5615 / Λήξη Διαλείμματος	0	0	0	4	3	B9	B4		B3	
5760 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 5 / Συνέχιση B3 #13 / Συνέχιση B4 #9 / Συνέχιση B4 #10 / Συνέχιση B9 #6	12	20	8	5	1	B9	B4		B3	
5780 / Λήξη B4 #10 / Έναρξη B4 #11	13	20	7	5	1	B9	B4		B3	
5790 / Λήξη B9 #6 / Έναρξη B9 #7	13	20	7	5	1	B9	B4		B3	
5830 / Λήξη B4 #11	14	20	6	5	1	B9	B4		B3	
5880 / Λήξη B9 #7 / Λήξη Φάσης 1 B9 / Έναρξη Φάσης 1 B10 / Έναρξη B10 #1 / Έναρξη B10 #8	12	20	8	5	1	B10	B4		B3	
5920 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση	0	20	0	5	1	B10	B4		B3	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
B3 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #1 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #8 λόγω διαλείμματος										
5935 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B3 #13 / Συνέχιση B4 #9 / Συνέχιση B10 #1 / Συνέχιση B10 #8	12	20	8	5	1	B10	B4		B3	
6025 / Λήξη B10 #1 / Έναρξη B10 #2 / Έναρξη B10 #4	10	20	10	5	1	B10	B4		B3	
6080 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B3 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #8 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #2 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #4 λόγω διαλείμματος	0	20	0	5	1	B10	B4		B3	
6095 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B3 #13 / Συνέχιση B4 #9 / Συνέχιση B10 #2 /	10	20	10	5	1	B10	B4		B3	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Συνέχιση B10 #4 / Συνέχιση B10 #8										
6100 / Λήξη B10 #8	11	20	9	5	1	B10	B4		B3	
6130 / Λήξη B3 #13 / Λήξη Φάσης 4 B3 / Έναρξη Φάσης 5 B3 / Έναρξη B3 #14	14	20	6	5	1	B10	B4			B3
6170 / Λήξη B10 #4 / Έναρξη B10 #5	13	20	7	5	1	B10	B4			B3
6200 / Λήξη B3 #14 / Λήξη Φάσης 5 B3	14	20	6	5	1	B10	B4			
6230 / Λήξη B10 #2 / Έναρξη B10 #3	14	20	6	5	1	B10	B4			
6240 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 5 / Παύση B4 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B10 #5 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B10 #3 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B4 #9 / Συνέχιση B10 #3 / Συνέχιση B10 #5	4	10	6	5	2	B10	B4			
6260 / Λήξη B10 #5 / Έναρξη B10 #6	6	10	4	5	2	B10	B4			
6290 / Λήξη B10 #3	8	10	2	5	2	B10	B4			
6320 / Λήξη B10 #6 / Έναρξη B10 #7	8	10	2	5	2	B10	B4			
6400 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B4 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #7 λόγω διαλείμματος	0	10	0	5	2	B10	B4			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
6415 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B4 #9 / Συνέχιση B10 #7	8	10	2	5	2	B10	B4			
6425 / Λήξη B10 #7 / Λήξη Φάσης 1 B10	9	10	1	5	2		B4			
6560 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B4 #9 λόγω διαλείμματος	0	10	0	5	2		B4			
6575 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B4 #9	9	10	1	5	2		B4			
6720 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 5 / Παύση B4 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B4 #9	3	4	1	5	3		B4			
6880 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B4 #9 λόγω διαλείμματος	0	4	0	5	3		B4			
6895 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B4 #9	3	4	1	5	3		B4			
7040 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B4 #9 λόγω διαλείμματος	0	4	0	5	3		B4			
7055 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B4 #9	3	4	1	5	3		B4			
7150 / Λήξη B4 #9 / Λήξη Φάσης 2 B4 / Έναρξη Φάσης 3 B4 /	0	4	4	5	3		B5	B4		



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Έναρξη Φάσης 2 B5 / Έναρξη B4 #12 / Έναρξη B5 #9 / Έναρξη B5 #10										
7200 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 6 / Παύση B4 #12 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B5 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B5 #10 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B4 #12 / Συνέχιση B5 #9 / Συνέχιση B5 #10	16	20	4	6	1		B5	B4		
7230 / Λήξη B4 #12 / Λήξη Φάσης 3 B4 / Έναρξη Φάσης 4 B4 / Έναρξη B4 #13	13	20	7	6	1		B5		B4	
7280 / Λήξη B5 #10 / Έναρξη B5 #11	14	20	6	6	1		B5		B4	
7330 / Λήξη B5 #11	15	20	5	6	1		B5		B4	
7360 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B5 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B4 #13 λόγω διαλείμματος	0	20	0	6	1		B5		B4	
7375 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B4 #13 / Συνέχιση B5 #9	15	20	5	6	1		B5		B4	
7520 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B4 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση	0	20	0	6	1		B5		B4	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
B5 #9 λόγω διαλείμματος										
7535 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B4 #13 / Συνέχιση B5 #9	15	20	5	6	1		B5		B4	
7630 / Λήξη B4 #13 / Λήξη Φάσης 4 B4 / Έναρξη Φάσης 5 B4 / Έναρξη B4 #14	18	20	2	6	1		B5			B4
7680 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 6 / Παύση B5 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B4 #14 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B4 #14 / Συνέχιση B5 #9	11	13	2	6	2		B5			B4
7700 / Λήξη B4 #14 / Λήξη Φάσης 5 B4	12	13	1	6	2		B5			
7840 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B5 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	6	2		B5			
7855 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B5 #9	12	13	1	6	2		B5			
8000 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B5 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	6	2		B5			
8015 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B5 #9	12	13	1	6	2		B5			
8160 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 6 / Παύση B5	10	11	1	6	3		B5			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
#9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B5 #9										
8320 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B5 #9 λόγω διαλείμματος	0	11	0	6	3		B5			
8335 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B5 #9	10	11	1	6	3		B5			
8480 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B5 #9 λόγω διαλείμματος	0	11	0	6	3		B5			
8495 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B5 #9	10	11	1	6	3		B5			
8640 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 7 / Παύση B5 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B5 #9	19	20	1	7	1		B5			
8650 / Λήξη B5 #9 / Λήξη Φάσης 2 B5 / Έναρξη Φάσης 3 B5 / Έναρξη Φάσης 2 B6 / Έναρξη B5 #12 / Έναρξη B6 #9 / Έναρξη B6 #10	16	20	4	7	1		B6	B5		
8730 / Λήξη B5 #12 / Λήξη Φάσης 3 B5 / Έναρξη Φάσης 4 B5 / Έναρξη B5 #13	13	20	7	7	1		B6		B5	
8780 / Λήξη B6 #10 / Έναρξη B6 #11	14	20	6	7	1		B6		B5	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
8800 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B6 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B5 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B6 #11 λόγω διαλείμματος	0	20	0	7	1		B6		B5	
8815 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B5 #13 / Συνέχιση B6 #9 / Συνέχιση B6 #11	14	20	6	7	1		B6		B5	
8845 / Λήξη B6 #11	15	20	5	7	1		B6		B5	
8960 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B5 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B6 #9 λόγω διαλείμματος	0	20	0	7	1		B6		B5	
8975 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B5 #13 / Συνέχιση B6 #9	15	20	5	7	1		B6		B5	
9120 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 7 / Παύση B5 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B6 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B5 #13 / Συνέχιση B6 #9	8	13	5	7	2		B6		B5	
9130 / Λήξη B5 #13 / Λήξη Φάσης 4 B5 / Έναρξη Φάσης 5 B5 / Έναρξη B5 #14	11	13	2	7	2		B6			B5



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
9200 / Λήξη B5 #14 / Λήξη Φάσης 5 B5	12	13	1	7	2		B6			
9280 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B6 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	7	2		B6			
9295 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B6 #9	12	13	1	7	2		B6			
9440 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B6 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	7	2		B6			
9455 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B6 #9	12	13	1	7	2		B6			
9600 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 7 / Παύση B6 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B6 #9	7	8	1	7	3		B6			
9760 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B6 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	7	3		B6			
9775 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B6 #9	7	8	1	7	3		B6			
9920 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B6 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	7	3		B6			
9935 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B6 #9	7	8	1	7	3		B6			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
10080 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 8 / Παύση B6 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B6 #9	19	20	1	8	1		B6			
10150 / Λήξη B6 #9 / Λήξη Φάσης 2 B6 / Έναρξη Φάσης 3 B6 / Έναρξη Φάσης 2 B7 / Έναρξη B6 #12 / Έναρξη B7 #9 / Έναρξη B7 #10	16	20	4	8	1		B7	B6		
10230 / Λήξη B6 #12 / Λήξη Φάσης 3 B6 / Έναρξη Φάσης 4 B6 / Έναρξη B6 #13	13	20	7	8	1		B7		B6	
10240 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B7 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B7 #10 λόγω διαλείμματος / Παύση B6 #13 λόγω διαλείμματος	0	20	0	8	1		B7		B6	
10255 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B6 #13 / Συνέχιση B7 #9 / Συνέχιση B7 #10	13	20	7	8	1		B7		B6	
10295 / Λήξη B7 #10 / Έναρξη B7 #11	14	20	6	8	1		B7		B6	
10345 / Λήξη B7 #11	15	20	5	8	1		B7		B6	
10400 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B6 #13 λόγω	0	20	0	8	1		B7		B6	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
διαλείμματος / Παύση B7 #9 λόγω διαλείμματος										
10415 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B6 #13 / Συνέχιση B7 #9	15	20	5	8	1		B7		B6	
10560 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 8 / Παύση B6 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B7 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B6 #13 / Συνέχιση B7 #9	8	13	5	8	2		B7		B6	
10630 / Λήξη B6 #13 / Λήξη Φάσης 4 B6 / Έναρξη Φάσης 5 B6 / Έναρξη B6 #14	11	13	2	8	2		B7			B6
10700 / Λήξη B6 #14 / Λήξη Φάσης 5 B6	12	13	1	8	2		B7			
10720 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B7 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	8	2		B7			
10735 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B7 #9	12	13	1	8	2		B7			
10880 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B7 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	8	2		B7			
10895 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B7 #9	12	13	1	8	2		B7			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
11040 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 8 / Παύση B7 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B7 #9	7	8	1	8	3		B7			
11200 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B7 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	8	3		B7			
11215 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B7 #9	7	8	1	8	3		B7			
11360 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B7 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	8	3		B7			
11375 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B7 #9	7	8	1	8	3		B7			
11520 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 9 / Παύση B7 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B7 #9	19	20	1	9	1		B7			
11650 / Λήξη B7 #9 / Λήξη Φάσης 2 B7 / Έναρξη Φάσης 3 B7 / Έναρξη Φάσης 2 B8 / Έναρξη B7 #12 / Έναρξη B8 #9 / Έναρξη B8 #10	16	20	4	9	1		B8	B7		
11680 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B7 #12 λόγω διαλείμματος / Παύση	0	20	0	9	1		B8	B7		



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
B8 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #10 λόγω διαλείμματος										
11695 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B7 #12 / Συνέχιση B8 #9 / Συνέχιση B8 #10	16	20	4	9	1		B8	B7		
11745 / Λήξη B7 #12 / Λήξη Φάσης 3 B7 / Έναρξη Φάσης 4 B7 / Έναρξη B7 #13	13	20	7	9	1		B8		B7	
11795 / Λήξη B8 #10 / Έναρξη B8 #11	14	20	6	9	1		B8		B7	
11840 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B8 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B7 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #11 λόγω διαλείμματος	0	20	0	9	1		B8		B7	
11855 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B7 #13 / Συνέχιση B8 #9 / Συνέχιση B8 #11	14	20	6	9	1		B8		B7	
11860 / Λήξη B8 #11	15	20	5	9	1		B8		B7	
12000 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 9 / Παύση B7 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B8 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας /	8	13	5	9	2		B8		B7	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Συνέχιση B7 #13 / Συνέχιση B8 #9										
12130 / Λήξη B7 #13 / Λήξη Φάσης 4 B7 / Έναρξη Φάσης 5 B7 / Έναρξη B7 #14	11	13	2	9	2		B8			B7
12160 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B8 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B7 #14 λόγω διαλείμματος	0	13	0	9	2		B8			B7
12175 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B7 #14 / Συνέχιση B8 #9	11	13	2	9	2		B8			B7
12215 / Λήξη B7 #14 / Λήξη Φάσης 5 B7	12	13	1	9	2		B8			
12320 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B8 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	9	2		B8			
12335 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B8 #9	12	13	1	9	2		B8			
12480 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 9 / Παύση B8 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B8 #9	7	8	1	9	3		B8			
12640 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B8 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	9	3		B8			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
12655 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B8 #9	7	8	1	9	3		B8			
12800 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B8 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	9	3		B8			
12815 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B8 #9	7	8	1	9	3		B8			
12960 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 10 / Παύση B8 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B8 #9	19	20	1	10	1		B8			
13120 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B8 #9 λόγω διαλείμματος	0	20	0	10	1		B8			
13135 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B8 #9	19	20	1	10	1		B8			
13165 / Λήξη B8 #9 / Λήξη Φάσης 2 B8 / Έναρξη Φάσης 3 B8 / Έναρξη Φάσης 2 B9 / Έναρξη B8 #12 / Έναρξη B9 #9 / Έναρξη B9 #10	16	20	4	10	1		B9	B8		
13245 / Λήξη B8 #12 / Λήξη Φάσης 3 B8 / Έναρξη Φάσης 4 B8 / Έναρξη B8 #13	13	20	7	10	1		B9		B8	
13280 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση	0	20	0	10	1		B9		B8	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
B9 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B9 #10 λόγω διαλείμματος / Παύση B8 #13 λόγω διαλείμματος										
13295 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B8 #13 / Συνέχιση B9 #9 / Συνέχιση B9 #10	13	20	7	10	1		B9		B8	
13310 / Λήξη B9 #10 / Έναρξη B9 #11	14	20	6	10	1		B9		B8	
13360 / Λήξη B9 #11	15	20	5	10	1		B9		B8	
13440 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 10 / Παύση B8 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B9 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B8 #13 / Συνέχιση B9 #9	8	13	5	10	2		B9		B8	
13600 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B8 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B9 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	10	2		B9		B8	
13615 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B8 #13 / Συνέχιση B9 #9	8	13	5	10	2		B9		B8	
13645 / Λήξη B8 #13 / Λήξη Φάσης 4 B8 /	11	13	2	10	2		B9			B8



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
Έναρξη Φάσης 5 B8 / Έναρξη B8 #14										
13715 / Λήξη B8 #14 / Λήξη Φάσης 5 B8	12	13	1	10	2		B9			
13760 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B9 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	10	2		B9			
13775 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B9 #9	12	13	1	10	2		B9			
13920 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 10 / Παύση B9 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B9 #9	7	8	1	10	3		B9			
14080 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B9 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	10	3		B9			
14095 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B9 #9	7	8	1	10	3		B9			
14240 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B9 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	10	3		B9			
14255 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B9 #9	7	8	1	10	3		B9			
14400 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 11 / Παύση B9 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B9 #9	19	20	1	11	1		B9			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
14560 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B9 #9 λόγω διαλείμματος	0	20	0	11	1		B9			
14575 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B9 #9	19	20	1	11	1		B9			
14665 / Λήξη B9 #9 / Λήξη Φάσης 2 B9 / Έναρξη Φάσης 3 B9 / Έναρξη Φάσης 2 B10 / Έναρξη B9 #12 / Έναρξη B10 #9 / Έναρξη B10 #10	16	20	4	11	1		B10	B9		
14720 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B9 #12 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #10 λόγω διαλείμματος	0	20	0	11	1		B10	B9		
14735 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B9 #12 / Συνέχιση B10 #9 / Συνέχιση B10 #10	16	20	4	11	1		B10	B9		
14760 / Λήξη B9 #12 / Λήξη Φάσης 3 B9 / Έναρξη Φάσης 4 B9 / Έναρξη B9 #13	13	20	7	11	1		B10		B9	
14810 / Λήξη B10 #10 / Έναρξη B10 #11	14	20	6	11	1		B10		B9	
14860 / Λήξη B10 #11	15	20	5	11	1		B10		B9	



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
14880 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 11 / Παύση B10 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Παύση B9 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B9 #13 / Συνέχιση B10 #9	8	13	5	11	2		B10		B9	
15040 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B9 #13 λόγω διαλείμματος / Παύση B10 #9 λόγω διαλείμματος	0	13	0	11	2		B10		B9	
15055 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B9 #13 / Συνέχιση B10 #9	8	13	5	11	2		B10		B9	
15145 / Λήξη B9 #13 / Λήξη Φάσης 4 B9 / Έναρξη Φάσης 5 B9 / Έναρξη B9 #14	11	13	2	11	2		B10			B9
15200 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B10 #9 λόγω διαλείμματος / Παύση B9 #14 λόγω διαλείμματος	0	13	0	11	2		B10			B9
15215 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B9 #14 / Συνέχιση B10 #9	11	13	2	11	2		B10			B9
15230 / Λήξη B9 #14 / Λήξη Φάσης 5 B9	12	13	1	11	2		B10			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
15360 / Έναρξη Βάρδιας 3 Ημέρας 11 / Παύση B10 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B10 #9	7	8	1	11	3		B10			
15520 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B10 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	11	3		B10			
15535 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B10 #9	7	8	1	11	3		B10			
15680 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B10 #9 λόγω διαλείμματος	0	8	0	11	3		B10			
15695 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B10 #9	7	8	1	11	3		B10			
15840 / Έναρξη Βάρδιας 1 Ημέρας 12 / Παύση B10 #9 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B10 #9	19	20	1	12	1		B10			
16000 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B10 #9 λόγω διαλείμματος	0	20	0	12	1		B10			
16015 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B10 #9	19	20	1	12	1		B10			
16160 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B10 #9 λόγω διαλείμματος	0	20	0	12	1		B10			



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
16175 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B10 #9	19	20	1	12	1		B10			
16180 / Λήξη B10 #9 / Λήξη Φάσης 2 B10 / Έναρξη Φάσης 3 B10 / Έναρξη B10 #12	19	20	1	12	1			B10		
16260 / Λήξη B10 #12 / Λήξη Φάσης 3 B10 / Έναρξη Φάσης 4 B10 / Έναρξη B10 #13	16	20	4	12	1				B10	
16320 / Έναρξη Βάρδιας 2 Ημέρας 12 / Παύση B10 #13 λόγω αλλαγής βάρδιας / Συνέχιση B10 #13	12	16	4	12	2				B10	
16480 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B10 #13 λόγω διαλείμματος	0	16	0	12	2				B10	
16495 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B10 #13	12	16	4	12	2				B10	
16640 / Έναρξη Διαλείμματος / Παύση B10 #13 λόγω διαλείμματος	0	16	0	12	2				B10	
16655 / Λήξη Διαλείμματος / Συνέχιση B10 #13	12	16	4	12	2				B10	
16660 / Λήξη B10 #13 / Λήξη Φάσης 4 B10 / Έναρξη Φάσης 5 B10 / Έναρξη B10 #14	15	16	1	12	2					B10



Χρονική Στιγμή / Έναρξη ή Λήξη Διαδικασίας	Διαθεσιμότητα Προσωπικού	Διαθέσιμοι Χειριστές Βάρδιας	Χρήση Προσωπικού	Ημέρα	Βάρδια	Παρτίδα στην Φάση 1	Παρτίδα στην Φάση 2	Παρτίδα στην Φάση 3	Παρτίδα στην Φάση 4	Παρτίδα στην Φάση 5
16730 / Λήξη B10 #14 / Λήξη Φάσης 5 B10	16	16	0	12	2					

Πίνακας 6.2-1: Χρονοδιάγραμμα Γεγονότων

Από τα αποτελέσματα φαίνεται ξεκάθαρα η επίδραση του σταδίου Λυοφιλοποίησης στην συνολική παραγωγική διαδικασία και αποτελεί bottleneck.

Παρτίδα	Φάση 1 Start	Φάση 1 End	Φάση 2 Start	Φάση 2 End	Φάση 3 Start	Φάση 3 End	Φάση 4 Start	Φάση 4 End	Φάση 5 Start	Φάση 5 End	Συνολικός Χρόνος Παρτίδας
1	0	530	530	2030	2030	2125	2125	2510	2510	2595	2595
2	530	1060	2030	3655	3655	3750	3750	4615	4615	4700	4170
3	1060	1590	3655	5170	5170	5250	5250	6130	6130	6200	5140
4	1590	2135	5170	7150	7150	7230	7230	7630	7630	7700	6110
5	2135	2920	7150	8650	8650	8730	8730	9130	9130	9200	7065
6	2920	3450	8650	10150	10150	10230	10230	10630	10630	10700	7780
7	3450	4340	10150	11650	11650	11745	11745	12130	12130	12215	8765
8	4340	4870	11650	13165	13165	13245	13245	13645	13645	13715	9375
9	4870	5880	13165	14665	14665	14760	14760	15145	15145	15230	10360
10	5880	6425	14665	16180	16180	16260	16260	16660	16660	16730	10850

Πίνακας 6.2-2: Χρόνοι Έναρξης / Λήξης Φάσεων ανά παρτίδα

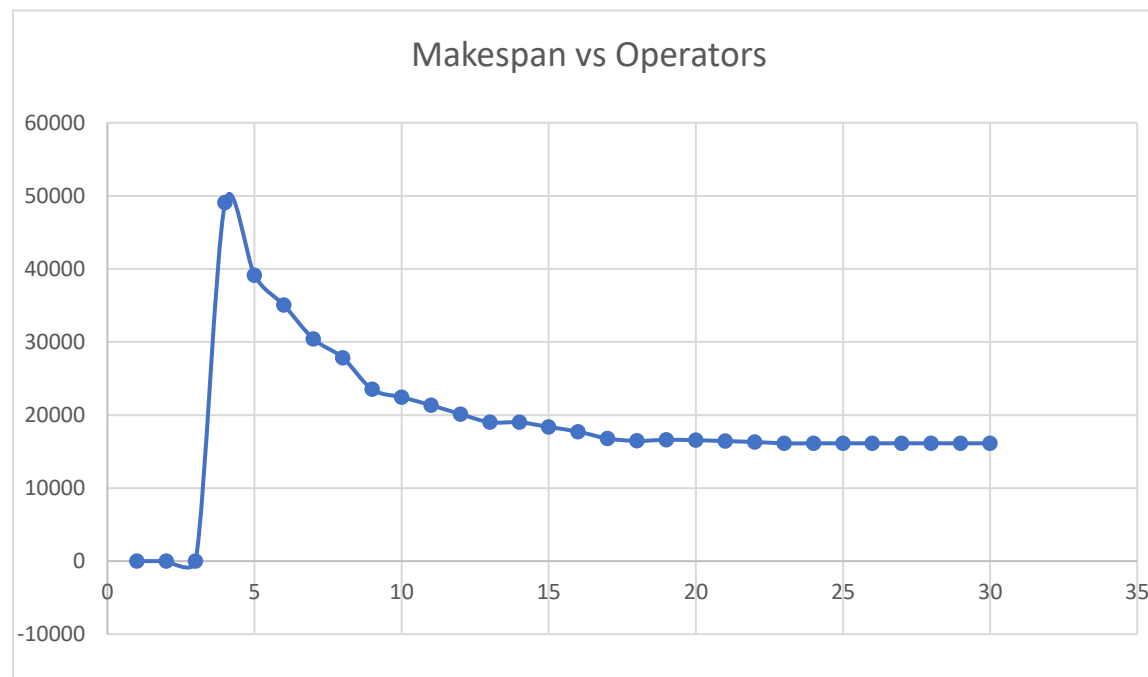
Συνολικό Makespan = 16730 mins = 278.83 hours = 11.61 days

Για την εφαρμογή της μεθόδου βελτιστοποίησης επιλέχθηκε ως μεταβλητή απόφασης ο αριθμός των διαθέσιμων χειριστών του παραγωγικού συστήματος. Στόχος της διαδικασίας βελτιστοποίησης ήταν ο προσδιορισμός του ελάχιστου απαιτούμενου αριθμού χειριστών που επιτρέπει την ολοκλήρωση της παραγωγής με το μικρότερο δυνατό χρόνο ολοκλήρωσης (Makespan), λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς διαθεσιμότητας προσωπικού, τις απαιτήσεις στελέχωσης των επιμέρους διαδικασιών και τη δομή των βαρδιών που εφαρμόζονται στο μοντέλο.

Εκτελώντας την μέθοδο έχουμε τα παρακάτω αποτελέσματα:



Χειριστές	Makespan (min)
1	N/A
2	N/A
3	N/A
4	49060
5	39135
6	35030
7	30425
8	27830
9	23510
10	22445
11	21345
12	20120
13	19005
14	19005
15	18360
16	17720
17	16780
18	16460
19	16605
20	16555
21	16430
22	16310
23	16125
24	16125
25	16125
26	16125
27	16125
28	16125
29	16125
30	16125



Πίνακας 6.2-3: minimize (Makespan) vs Operators



Παρτίδα	Φάση 1 Start	Φάση 1 End	Φάση 2 Start	Φάση 2 End	Φάση 3 Start	Φάση 3 End	Φάση 4 Start	Φάση 4 End	Φάση 5 Start	Φάση 5 End	Συνολικός Χρόνος Παρτίδας
1	0	530	530	2030	2030	2125	2125	2510	2510	2595	2595
2	530	1060	2030	3545	3545	3625	3625	4025	4025	4095	4095
3	1060	1590	3545	5045	5045	5140	5140	5525	5525	5595	5595
4	1590	2135	5045	6545	6545	6640	6640	7025	7025	7110	7110
5	2135	2790	6545	8060	8060	8140	8140	8540	8540	8610	8610
6	2790	3320	8060	9560	9560	9640	9640	10040	10040	10110	10110
7	3320	4035	9560	11060	11060	11140	11140	11540	11540	11610	11610
8	4035	4625	11060	12560	12560	12640	12640	13090	13090	13175	13175
9	4625	5170	12560	14060	14060	14155	14155	14540	14540	14625	14625
10	5170	5910	14060	15575	15575	15655	15655	16055	16055	16125	16125

Πίνακας 6.2-4: Χρόνοι Έναρξης / Λήξης Φάσεων ανά παρτίδα με 23 χειριστές

Συνολικό Makespan = 16125 mins = 268.75 hours = 11.19 days

Βελτίωση κατά 3,9%, ποσοστό που επιβεβαιώνει ότι το Στάδιο της Λυοφιλοποίησης έχει σημαντική επίδραση στην ολοκλήρωση των διαδικασιών και δεν επηρεάζεται το σύστημα μας ιδιαίτερα από τον αριθμό του διαθέσιμου προσωπικού.

6.3 Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

Η εφαρμογή του μοντέλου προσομοίωσης επέτρεψε την αξιολόγηση της επίδρασης των διαθέσιμων ανθρώπινων πόρων στη συνολική απόδοση του παραγωγικού συστήματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαθεσιμότητα προσωπικού αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους περιοριστικούς παράγοντες του συστήματος, καθώς η έλλειψη επαρκών χειριστών οδηγεί στην εμφάνιση χρόνων αναμονής μεταξύ των παραγωγικών διαδικασιών και, κατά συνέπεια, στην αύξηση του συνολικού χρόνου ολοκλήρωσης της παραγωγής (Makespan). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι όταν οι διαθέσιμοι χειριστές δεν επαρκούν για την κάλυψη των απαιτήσεων μιας διαδικασίας, η αντίστοιχη παρτίδα παραμένει σε κατάσταση αναμονής έως ότου καταστούν διαθέσιμοι οι απαιτούμενοι πόροι. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε κυρίως στις περιόδους όπου πολλαπλές διαδικασίες απαιτούσαν ταυτόχρονα προσωπικό, δημιουργώντας ανταγωνισμό για τους διαθέσιμους ανθρώπινους πόρους. Η εφαρμογή της διαδικασίας βελτιστοποίησης ανέδειξε ότι η αύξηση του αριθμού των χειριστών οδηγεί αρχικά σε σημαντική μείωση του Makespan, καθώς μειώνονται οι χρόνοι αναμονής και αυξάνεται η δυνατότητα παράλληλης εκτέλεσης των διαδικασιών. Ωστόσο, μετά από ένα συγκεκριμένο επίπεδο στελέχωσης, η περαιτέρω αύξηση του προσωπικού δεν επιφέρει ουσιαστική βελτίωση του συνολικού χρόνου ολοκλήρωσης της παραγωγής. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι το παραγωγικό σύστημα μεταβαίνει από ένα καθεστώς περιορισμού λόγω ανθρώπινων πόρων σε ένα καθεστώς περιορισμού λόγω διαθέσιμου εξοπλισμού και παραγωγικής δυναμικότητας. Για το εξεταζόμενο σενάριο, ο βέλτιστος αριθμός χειριστών προσδιορίστηκε στους 23 χειριστές, τιμή πέραν της οποίας δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση του Makespan. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι η συγκεκριμένη στελέχωση επαρκεί για την πλήρη αξιοποίηση των διαθέσιμων παραγωγικών συστημάτων και τη μέγιστη δυνατή παράλληλη εκτέλεση των διαδικασιών που επιτρέπει η δομή του μοντέλου.

7. Συμπεράσματα – Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

7.1 Βασικά Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία ανέδειξε τη σημαντική πολυπλοκότητα που χαρακτηρίζει τον προγραμματισμό και τη διαχείριση της παραγωγής στείρων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Ακόμη και σε ένα σχετικά απλοποιημένο περιβάλλον παραγωγής, η ταυτόχρονη αλληλεπίδραση πολλών παραμέτρων, όπως ο αριθμός των παρτίδων, η διαθεσιμότητα προσωπικού, οι παραγωγικές φάσεις, οι χρόνοι διεργασιών, οι βλάβες εξοπλισμού και η οργάνωση των βαρδιών, δημιουργεί ένα ιδιαίτερα σύνθετο πρόβλημα προγραμματισμού, το οποίο είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί χωρίς τη χρήση υπολογιστικών εργαλείων.

Μέσω της ανάπτυξης του μοντέλου προσομοίωσης και του υπολογιστικού εργαλείου που παρουσιάστηκε, κατέστη δυνατή η αναπαράσταση της παραγωγικής ροής ενός τυπικού περιβάλλοντος παραγωγής λυοφιλοποιημένων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ακόμη και μικρές μεταβολές στις παραμέτρους του συστήματος μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τον συνολικό χρόνο ολοκλήρωσης της παραγωγής. Συνεπώς, η ορθή παραμετροποίηση του μοντέλου αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων.

Ιδιαίτερη σημασία διαπιστώθηκε ότι έχουν οι παράμετροι που σχετίζονται με τη διαθεσιμότητα των ανθρώπινων πόρων, τη διάρκεια των επιμέρους διαδικασιών και τη δομή των παραγωγικών φάσεων. Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν άμεσα την εμφάνιση σημείων συμφόρησης (bottlenecks), τη δημιουργία χρόνων αναμονής και τελικά τη συνολική απόδοση του συστήματος. Η εφαρμογή της διαδικασίας βελτιστοποίησης κατέδειξε ότι η βέλτιστη αξιοποίηση των διαθέσιμων πόρων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της παραγωγικής απόδοσης και στη μείωση του Makespan.

Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι οι παραδοχές που υιοθετήθηκαν για την ανάπτυξη του μοντέλου επηρεάζουν σημαντικά τόσο τον τρόπο λειτουργίας του όσο και τα παραγόμενα αποτελέσματα. Παραδοχές όπως η ισοδυναμία των χειριστών, η άμεση διαθεσιμότητα πόρων συντήρησης, η απουσία περιορισμών λόγω maintenance ή validation, καθώς και η απλοποιημένη διαχείριση των βλαβών, επιτρέπουν τη διατήρηση της υπολογιστικής απλότητας του μοντέλου, αλλά ταυτόχρονα περιορίζουν τον βαθμό πιστής αναπαράστασης της πραγματικής παραγωγικής λειτουργίας.

Τα αποτελέσματα που παρήχθησαν από το μοντέλο μπορούν να χαρακτηριστούν ως αληθοφανή και συμβατά με τη λογική λειτουργίας ενός πραγματικού παραγωγικού συστήματος. Ωστόσο, η αληθοφάνεια των αποτελεσμάτων δεν συνεπάγεται αυτομάτως και την πλήρη εγκυρότητα του μοντέλου. Για την επιβεβαίωση της ορθότητας της προσομοίωσης απαιτείται περαιτέρω διαδικασία επαλήθευσης και επικύρωσης, μέσω σύγκρισης των αποτελεσμάτων με πραγματικά παραγωγικά δεδομένα και αξιολόγησης της συμπεριφοράς του μοντέλου υπό διαφορετικά σενάρια λειτουργίας.

Συνολικά, η εργασία απέδειξε ότι η χρήση τεχνικών προσομοίωσης και βελτιστοποίησης μπορεί να αποτελέσει ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο υποστήριξης αποφάσεων στη φαρμακοβιομηχανία. Παρά τους περιορισμούς που προκύπτουν από τις παραδοχές και τη διαθεσιμότητα δεδομένων, η αναπτυχθείσα μεθοδολογία παρέχει ένα ευέλικτο πλαίσιο ανάλυσης, το οποίο μπορεί να υποστηρίξει τη μελέτη εναλλακτικών σεναρίων παραγωγής και να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη πιο σύνθετων και ρεαλιστικών μοντέλων στο μέλλον.

Συνολικά, η εργασία απέδειξε ότι η χρήση τεχνικών προσομοίωσης και βελτιστοποίησης μπορεί να αποτελέσει ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο υποστήριξης αποφάσεων στη φαρμακοβιομηχανία. Η εφαρμογή των τεχνικών αυτών συμβάλλει στη βελτίωση του προγραμματισμού της παραγωγής, στην αποτελεσματικότερη αξιοποίηση ανθρώπινων και τεχνικών πόρων, στον εντοπισμό περιοριστικών σημείων της διεργασίας (bottlenecks), καθώς και στη μείωση του συνολικού χρόνου παραγωγής, χωρίς να διακυβεύεται η ποιότητα του προϊόντος. Παρά τους περιορισμούς που προκύπτουν από τις παραδοχές του μοντέλου και τη διαθεσιμότητα δεδομένων, η αναπτυχθείσα μεθοδολογία παρέχει ένα ευέλικτο πλαίσιο ανάλυσης, ικανό να υποστηρίξει τη μελέτη εναλλακτικών σεναρίων παραγωγής, την αξιολόγηση διαφορετικών στρατηγικών λειτουργίας και τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων. Επιπλέον, μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη πιο σύνθετων και ρεαλιστικών μοντέλων, ενσωματώνοντας πραγματικά δεδομένα παραγωγής και προηγμένες μεθόδους βελτιστοποίησης.

Η αξιοποίηση τέτοιων εργαλείων ενισχύει τη σύγχρονη προσέγγιση της Διαχείρισης και Τεχνολογίας Ποιότητας, καθώς επιτρέπει τη συστηματική ανάλυση και συνεχή βελτίωση των παραγωγικών διεργασιών μέσω αντικειμενικών δεδομένων και επιστημονικά τεκμηριωμένων μεθόδων.

7.2 Περιορισμοί Έρευνας

Κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας προέκυψαν ορισμένοι περιορισμοί οι οποίοι επηρέασαν τόσο τη διαδικασία ανάπτυξης του μοντέλου όσο και την έκταση της ανάλυσης που ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί.

Ένας σημαντικός περιορισμός αφορούσε τη διαθεσιμότητα βιβλιογραφικών και βιομηχανικών δεδομένων για την παραμετροποίηση του μοντέλου. Στη φαρμακοβιομηχανία, πληροφορίες που σχετίζονται με χρόνους παραγωγής, αποδόσεις εξοπλισμού, συχνότητες βλαβών και απαιτήσεις στελέχωσης θεωρούνται συχνά εμπιστευτικές και δεν δημοσιοποιούνται. Ως αποτέλεσμα, δεν ήταν δυνατή η συλλογή πλήρως τεκμηριωμένων δεδομένων για όλες τις παραμέτρους του μοντέλου και απαιτήθηκε η χρήση εύρους τιμών που προέκυψαν από συνδυασμό βιβλιογραφικών πηγών, τεχνικών αναφορών και τεκμηριωμένων εκτιμήσεων.

Τέλος, η περιορισμένη διαθεσιμότητα πραγματικών παραγωγικών δεδομένων δεν επέτρεψε την πλήρη επικύρωση των αποτελεσμάτων του μοντέλου μέσω άμεσης σύγκρισης με πραγματικά στοιχεία λειτουργίας μιας παραγωγικής εγκατάστασης. Παρότι πραγματοποιήθηκαν εκτεταμένοι έλεγχοι ορθότητας της λειτουργίας του λογισμικού και αξιολογήθηκε η λογική συνέπεια των αποτελεσμάτων, η περαιτέρω αξιολόγηση του μοντέλου σε πραγματικό βιομηχανικό περιβάλλον θα μπορούσε να ενισχύσει σημαντικά την αξιοπιστία των συμπερασμάτων που προέκυψαν από την παρούσα έρευνα.

7.3 Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

Η παρούσα εργασία ανέπτυξε ένα λειτουργικό πλαίσιο προσομοίωσης και βελτιστοποίησης της παραγωγής στείρων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρότι το μοντέλο επέδειξε ικανοποιητική λειτουργικότητα και παρήγαγε αληθοφανή αποτελέσματα, υπάρχουν σημαντικές δυνατότητες περαιτέρω επέκτασης και βελτίωσής του.

Αρχικά, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή του μοντέλου σε πραγματικά βιομηχανικά δεδομένα. Η συλλογή ιστορικών στοιχείων παραγωγής, όπως χρόνοι διαδικασιών, κατανομές βλαβών, στοιχεία διαθεσιμότητας προσωπικού και δεδομένα παραγωγικής απόδοσης, θα επέτρεπε την ακριβέστερη παραμετροποίηση και επικύρωση του μοντέλου. Με τον τρόπο αυτό θα μπορούσε να αξιολογηθεί ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα της προσομοίωσης αντανακλούν τη συμπεριφορά ενός πραγματικού παραγωγικού περιβάλλοντος.

Επιπλέον, μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να επικεντρωθεί στην ανάπτυξη πιο σύνθετων μοντέλων ανθρώπινων πόρων. Συγκεκριμένα, θα μπορούσε να γίνει διάκριση μεταξύ διαφορετικών ειδικοτήτων, επιπέδων εκπαίδευσης και πιστοποιήσεων προσωπικού, επιτρέποντας την αναπαράσταση πιο ρεαλιστικών συνθηκών λειτουργίας μιας φαρμακοβιομηχανικής εγκατάστασης.

Σημαντική προοπτική αποτελεί επίσης η επέκταση του μοντέλου ώστε να λαμβάνει υπόψη επιπρόσθετους περιορισμούς παραγωγής, όπως προγραμματισμένες συντηρήσεις εξοπλισμού, δραστηριότητες qualification και validation, μη προγραμματισμένες διακοπές λειτουργίας, καθώς και την ταυτόχρονη παραγωγή διαφορετικών προϊόντων με διαφορετικές παραγωγικές ροές και απαιτήσεις πόρων.

Στον τομέα της βελτιστοποίησης, η παρούσα εργασία επικεντρώθηκε στην ελαχιστοποίηση του συνολικού χρόνου ολοκλήρωσης της παραγωγής (Makespan). Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να εφαρμόσουν πολυκριτηριακές τεχνικές βελτιστοποίησης, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη παράγοντες όπως το κόστος προσωπικού, η αξιοποίηση του εξοπλισμού, η κατανάλωση ενέργειας και η συνολική παραγωγική αποδοτικότητα. Παράλληλα, θα μπορούσαν να αξιολογηθούν και εναλλακτικές μεταερευτικές μέθοδοι, όπως οι αλγόριθμοι NSGA-II, Simulated Annealing και Particle Swarm Optimization.

Μία ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα κατεύθυνση μελλοντικής έρευνας αφορά την εξέλιξη του αναπτυγμένου εργαλείου από ένα σύστημα προσομοίωσης και βελτιστοποίησης σε ένα ολοκληρωμένο εργαλείο συνδυασμού προσομοίωσης διακριτών γεγονότων (Discrete Event Simulation – DES) και προγραμματισμού παραγωγής (Scheduling). Σε μία τέτοια προσέγγιση, το μοντέλο δεν θα χρησιμοποιείται μόνο για την αξιολόγηση εναλλακτικών σεναρίων λειτουργίας, αλλά και για τη δημιουργία και συνεχή αναπροσαρμογή του προγράμματος παραγωγής με βάση τους διαθέσιμους πόρους, τις παραγγελίες, τις προτεραιότητες παραγωγής και τις πραγματικές συνθήκες λειτουργίας της εγκατάστασης.

Η ενσωμάτωση τεχνικών scheduling θα επέτρεπε την αυτόματη ανάθεση παρτίδων σε παραγωγικά συστήματα, τη διαχείριση συγκρούσεων μεταξύ πόρων, τη δυναμική ανακατανομή προσωπικού και την προσαρμογή του προγράμματος παραγωγής σε περιπτώσεις βλαβών ή άλλων απρόβλεπτων συμβάντων. Παράλληλα, η προσομοίωση θα



μπορούσε να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας των παραγόμενων προγραμμάτων παραγωγής πριν από την εφαρμογή τους σε πραγματικό περιβάλλον λειτουργίας.

Η προσέγγιση αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη προηγμένων συστημάτων υποστήριξης αποφάσεων στη φαρμακοβιομηχανία, συνδυάζοντας τα πλεονεκτήματα της προσομοίωσης, της βελτιστοποίησης και του προγραμματισμού παραγωγής σε ένα ενιαίο υπολογιστικό περιβάλλον.

Τέλος, μία ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα κατεύθυνση έρευνας αφορά την εξέλιξη του εργαλείου σε ένα σύστημα ψηφιακού διδύμου (Digital Twin), το οποίο θα τροφοδοτείται σε πραγματικό χρόνο από δεδομένα παραγωγής και θα μπορεί να υποστηρίξει δυναμικό επαναπρογραμματισμό της παραγωγής και λήψη αποφάσεων σε πραγματικό χρόνο. Μία τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό βήμα προς την κατεύθυνση της Ψηφιακής Φαρμακοβιομηχανίας και της Βιομηχανίας 4.0.



Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Aarts, E., & Lenstra, J. K. (Eds.). (2003). *Local Search in Combinatorial Optimization*. Princeton University Press.
- Ai, T. J., & Kachitvichyanukul, V. (2009). Particle swarm optimization and two solution representations for solving the capacitated vehicle routing problem. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.012>
- Ayağ, Z., & Özdemir, R. G. (2009). A hybrid approach to concept selection through fuzzy analytic network process. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 368–379. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.011>
- Bag, S., Chakraborty, D., & Roy, A. R. (2009). A production inventory model with fuzzy random demand and with flexibility and reliability considerations. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.07.001>
- Bandara, S., Diehl, M., & Fricker, G. (2007). A mathematical model for the transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier. *Chemical Engineering Research and Design*, 85(7 A), 1065–1071. <https://doi.org/10.1205/cherd06238>
- Balci, O. (1988). *The implementation of four conceptual frameworks for simulation modeling in high-level languages*. In *Proceedings of the 1988 Winter Simulation Conference* (pp. 287–295).
- Banks, J., Carson, J. S., Nelson, B. L., & Nicol, D. M. (2010). *Discrete-event system simulation* (5th ed.). Pearson.
- Bazzazi, M., Safaei, N., & Javadian, N. (2009). A genetic algorithm to solve the storage space allocation problem in a container terminal. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.03.012>
- Becker, P. J., Puel, F., Dubbelboer, A., Janssen, J., & Sheibat-Othman, N. (2014). Coupled population balance-CFD simulation of droplet breakup in a high pressure homogenizer. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 140–150. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.014>
- Bellman, R.E., (1956). *Dynamic Programming*. Princeton University Press.
- Belohlav, Z., Brenková, L., Hanika, J., Durdil, P., Rapek, P., & Tomasek, V. (2007). Effect of drug active substance particles on wet granulation process. *Chemical Engineering Research and Design*, 85(7 A), 974–980. <https://doi.org/10.1205/cherd06205>
- Bertsimas, D., Dunn, J. (2017). *Machine Learning Under a Modern Optimization Lens*. Dynamic Ideas.
- Bertsimas, D., Tsitsiklis, J.N., (1997). *Introduction to Linear Optimization*. Athena Scientific – Dynamic Ideas.
- Calfa, B. A., Agarwal, A., Grossmann, I. E., & Wassick, J. M. (2014). Data-driven multi-stage scenario tree generation via statistical property and distribution matching. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 7–23. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.04.012>
- Caulkin, R., Islam, M. S., Jia, X., & Fairweather, M. (2014). Studies for the development of a virtual permeameter. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 190–202. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.027>
- Chang, Y. C. (2009). Interval estimation of capability index Cpmk for manufacturing processes with asymmetric tolerances. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 312–322. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.004>



- Chang, Y. M., Yun, R. L., Wan, T. J., & Shu, C. M. (2007). Experimental study of flammability characteristics of 3-picoline/water under various initial conditions. *Chemical Engineering Research and Design*, 85(7 A), 1020–1026. <https://doi.org/10.1205/cherd06213>
- Chen, L. H., & Chen, Y. C. (2009). A newsboy problem with a simple reservation arrangement. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 157–160. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.04.010>
- Choi, H. S., & Lee, D. H. (2009). *Scheduling algorithms to minimize the number of tardy jobs in two-stage hybrid flow shops*. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.04.005>
- Chung, K. J. (2009). A complete proof on the solution procedure for non-instantaneous deteriorating items with permissible delay in payment. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 267–273. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.015>
- Chung, K. J., Her, C. C., & Lin, S. der. (2009). A two-warehouse inventory model with imperfect quality production processes. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.005>
- Cormen, T. H., Leiserson, C. E., Rivest, R. L., & Clifford Stein. (2022). *Introduction to Algorithms (4th ed.)*. MIT Press.
- Crain, R. C. (1997). *Simulation using GPSS/H*. In *Proceedings of the 1997 Winter Simulation Conference* (pp. 576–583).
- Dantzig, G. B. (1951). *Maximization of a linear function of variables subject to linear inequalities*. In T. C. Koopmans (Ed.), *Activity Analysis of Production and Allocation* (pp. 339–347). John Wiley & Sons
- Dantzig, G. B. (1963). *Linear Programming and Extensions*. Princeton University Press.
- Das, K., Baki, M. F., & Li, X. (2009). Optimization of operation and changeover time for production planning and scheduling in a flexible manufacturing system. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 283–293. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.001>
- Date, N., Krishnaswami, P., & Motipalli, V. V. S. K. (2009). Automated process planning method to machine A B-Spline free-form feature on a mill-turn center. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.004>
- Dodge, M. R., & Shadman, F. (2014). Computer modeling of surface interactions and contaminant transport in microstructures during the rinsing of patterned semiconductor wafers. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.018>
- Marco Dorigo, M., Maniezzo, V., & Colorni, A. (1996). *Ant system: Optimization by a colony of cooperating agents*. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B: Cybernetics*, 26(1), 29–41. DOI: 10.1109/3477.484436
- Eason, J., & Cremaschi, S. (2014). Adaptive sequential sampling for surrogate model generation with artificial neural networks. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 220–232. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.021>
- Emrouznejad, A., & Shale, E. (2009). A combined neural network and DEA for measuring efficiency of large scale datasets. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.012>
- Euler, L. (1744). *Methodus Inveniendi Lineas Curvas Maximi Minimive Proprietate Gaudentes*. Lausanne & Geneva: Marc-Michel Bousquet



- European Commission. (2015). *EU GMP Annex 15: Qualification and validation*.
- European Commission. (2022). *EudraLex: Volume 4, Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products*.
- Figielska, E. (2009). A genetic algorithm and a simulated annealing algorithm combined with column generation technique for solving the problem of scheduling in the hybrid flowshop with additional resources. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.04.008>
- Food and Drug Administration. (2004). *Guidance for industry: PAT—A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance*.
- Food and Drug Administration. (2011). *Process validation: General principles and practices*.
- Food and Drug Administration. (2020). *Sterile drug products produced by aseptic processing—Current good manufacturing practice (CGMP)*.
- Food and Drug Administration. (2023). *Lifecycle approach to process validation*.
- Food and Drug Administration. (2025). *Smart design and manufacturing pilot*.
- Forrester, A. I. J., Sóbester, A., & Keane, A. (2008). *Engineering Design via Surrogate Modelling: A Practical Guide*. Wiley. DOI:10.1002/9780470770801
- Févotte, G. (2007). In situ Raman spectroscopy for in-line control of pharmaceutical crystallization and solids elaboration processes: A review. In *Chemical Engineering Research and Design* (Vol. 85, Issue 7 A, pp. 906–920). Institution of Chemical Engineers. <https://doi.org/10.1205/cherd06229>
- Ge, X., Yuan, X., Ao, C., & Yu, K. K. (2014). Simulation based approach to optimal design of dividing wall column using random search method. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.001>
- Glover, F. (1986). *Future paths for integer programming and links to artificial intelligence*. *Computers & Operations Research*, 13(5), 533–549. [https://doi.org/10.1016/0305-0548\(86\)90048-1](https://doi.org/10.1016/0305-0548(86)90048-1)
- Henriksen, J. O. (1997). *An introduction to SLX*. In *Proceedings of the 1997 Winter Simulation Conference* (pp. 559–566).
- International Council for Harmonisation. (2009). *ICH Q8(R2): Pharmaceutical development*.
- International Council for Harmonisation. (2023). *ICH Q9(R1): Quality risk management*.
- International Society of Automation. (2023a). *ISA-88 series of standards—Batch process control*.
- International Society of Automation. (2023b). *ISA-95 standard—Enterprise-control system integration*.
- International Society for Pharmaceutical Engineering. (2022). *GAMP 5 guide* (2nd ed.).
- International Organization for Standardization. (2015). *ISO 14644-1: Cleanrooms and associated controlled environments*.
- International Organization for Standardization. (2023). *ISO 13408-1/2: Aseptic processing*.
- Jahangirian, M., Eldabi, T., Naseer, A., Stergioulas, L. K., & Young, T. (2010). *Simulation in manufacturing and business: A review*. *European Journal of Operational Research*, 203(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2009.06.004>



- Jun, H. B., & Suh, H. W. (2009). Decision on the memory size of embedded information systems in an ubiquitous maintenance environment. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 444–451. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.07.006>
- Karmarkar, N. (1984). *A new polynomial-time algorithm for linear programming*. *Combinatorica*. doi:10.1007/BF02579150
- Kashan, A. H., & Karimi, B. (2009). *A discrete particle swarm optimization algorithm for scheduling parallel machines*. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.007>
- Keha, A. B., Khowala, K., & Fowler, J. W. (2009). Mixed integer programming formulations for single machine scheduling problems. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 357–367. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.008>
- Kennedy, J., & Russell Eberhart. (1995). *Particle swarm optimization*. In *Proceedings of the IEEE International Conference on Neural Networks* (Vol. 4, pp. 1942–1948). IEEE. doi: 10.1109/ICNN.1995.488968
- Kim, B. I., & Jeong, S. (2009). *A comparison of algorithms for origin-destination matrix generation on real road networks and an approximation approach*. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.03.016>
- Kirkpatrick, S., Gelatt, C. D., & Vecchi, M. P. (1983). *Optimization by simulated annealing*. *Science*, Volume 220 (Number 4598),
- Kopanos, G. M., Kyriakidis, T. S., & Georgiadis, M. C. (2014). *New continuous-time and discrete-time mathematical formulation for resource-constrained project scheduling problems*. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 96–106. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.009>
- Lagrange, J.-L. (1811). *Théorie des fonctions analytiques* (2nd ed.). Paris: Courcier.
- Land, A. H., & Doig, A. G. (1960). *An automatic method of solving discrete programming problems*. *Econometrica*, 28(3), 497–520. <https://doi.org/10.2307/1910129>
- Law, A. M. (2015). *Simulation modeling and analysis* (5th ed.). McGraw-Hill Education.
- Lawler, E. L., Lenstra, J.K., Rinnooy Kan, A.H.G., & Shmoys, D.B., (Eds.). (1985). *The Traveling Salesman Problem: A Guided Tour of Combinatorial Optimization*. Wiley.
- Liao, L. M., & Tsai, C. H. (2009). *Heuristic algorithms for two-machine flowshop with availability constraints*. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.003>
- Liao, C. N. (2009). Formulating the multi-segment goal programming. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 138–141. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.04.007>
- Little, R. J. A., & Rubin, D. B. (2019). *Statistical analysis with missing data* (3rd ed.). Wiley.
- Manikas, A., & Chang, Y. L. (2009). *Multi-criteria sequence-dependent job shop scheduling using genetic algorithms*. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.002>
- Metropolis, N., & Ulam, S. (1949). *The Monte Carlo method*. *Journal of the American Statistical Association*, 44(247), 335–341. <https://doi.org/10.1080/01621459.1949.10483310>
- Montgomery, D. C. (2019). *Introduction to statistical quality control* (8th ed.). Wiley.
- National Science Foundation. (2024). NSF, NIH and FDA support research in digital twin technology for biomedical applications.



- Pan, C., & Yang, G. K. (2009). A method of solving a large-scale rolling batch scheduling problem in steel production using a variant of column generation. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 165–178. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.001>
- Papageorgiou, L. G. (2009). *Supply chain optimisation for the process industries: Advances and opportunities*. *Computers & Chemical Engineering*, 33(12), 1931–1938. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2009.06.014>
- Parascandola, J. (1995). *The development of American pharmacology*. Johns Hopkins University Press.
- Parenteral Drug Association. (2021). *Barrier technology in the manufacture of sterile products*.
- Roy, A., Maity, K., Kar, S., & Maiti, M. (2009). *A production-inventory model with remanufacturing for defective and usable items in fuzzy-environment*. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.04.004>
- Rutala, W. A., & Weber, D. J. (2008). *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities*. Centers for Disease Control and Prevention.
- Sachidananda, M., Erkoyuncu, J., Steenstra, D., & Michalska, S. (2016). *Discrete event simulation modelling for dynamic decision making in pharmaceutical manufacturing*. *Procedia CIRP*, 49, 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2015.07.026>
- Sahebi, H., Nickel, S., & Ashayeri, J. (2014). Strategic and tactical mathematical programming models within the crude oil supply chain context-A review. In *Computers and Chemical Engineering* (Vol. 68, pp. 56–77). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.008>
- Sargent, R. G. (2013). *Verification and validation of simulation models*. *Journal of Simulation*, 7(1), 12–24. <https://doi.org/10.1057/jos.2012.20>
- Schriber, T. J. (1991). *An introduction to simulation using GPSS/H*. John Wiley & Sons.
- Schriber, T. J., & Brunner, D. T. (1996). *Inside simulation software: How it works and why it matters*. John Wiley & Sons.
- Schriber, T. J., & Brunner, D. T. (1998). *How discrete-event simulation software works*. In J. Banks (Ed.), *Handbook of simulation: Principles, methodology, advances, applications, and practice* (pp. 159–184). John Wiley & Sons.
- Shahriari, B., Swersky, K., Wang, Z., Ryan P. Adams, R. P., & Freitas, N. (2016). *Taking the Human Out of the Loop: A Review of Bayesian Optimization*. *Proceedings of the IEEE*, Volume 104 (Issue 1). DOI: 10.1109/JPROC.2015.2494218
- Storn, R.M., & Price, K. (1997). *Differential evolution – A simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces*. *Journal of Global Optimization*. DOI:10.1023/A:1008202821328
- Suhail, A., & Khan, Z. A. (2009). Fuzzy production control with limited resources and response delay. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 433–443. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.07.004>
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2018). *Reinforcement Learning: An Introduction (2nd ed.)*. MIT Press.
- Sun, H., & Ding, H. (2014). Plant simulation and operation optimisation of SMR plant with different adjustment methods under part-load conditions. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.011>
- Swain, J. J. (1997). *Simulation software survey: Simulation goes mainstream*. *OR/MS Today*, 35–46.



- Taleb, H. (2009). Control charts applications for multivariate attribute processes. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 399–410. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.015>
- Tariq, A., Hussain, I., & Ghafoor, A. (2009). A hybrid genetic algorithm for machine-part grouping. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 347–356. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.06.007>
- Tavakkoli-Moghaddam, R., Makui, A., Salahi, S., Bazzazi, M., & Taheri, F. (2009). An efficient algorithm for solving a new mathematical model for a quay crane scheduling problem in container ports. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.05.011>
- Tukey, J. W. (1977). *Exploratory data analysis*. Addison-Wesley.
- United States Pharmacopeial Convention. (2022). *United States Pharmacopeia*.
- Vega, P., Revollar, S., Francisco, M., & Martín, J. M. (2014). Integration of set point optimization techniques into nonlinear MPC for improving the operation of WWTPs. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 78–95. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.03.027>
- Wang, X., & Regan, A. C. (2009). On the convergence of a new time window discretization method for the traveling salesman problem with time window constraints. *Computers and Industrial Engineering*, 56(1), 161–164. <https://doi.org/10.1016/j.cie.2008.04.011>
- Wolsey, L., (2020). *Integer Programming*. John Wiley & Sons. doi:10.1002/9781119606475
- World Health Organization. (2022). WHO technical report series: *Annex on GMP for sterile products*.
- Yao, C., Tang, S., Yao, H. M., Tade, M. O., & Xu, Y. (2014). Study on the number of decision variables in design and optimization of Varicol process. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.004>
- Yeh, K., Realff, M. J., Lee, J. H., & Whittaker, C. (2014). Analysis and comparison of single period single level and bilevel programming representations of a pre-existing timberlands supply chain with a new biorefinery facility. *Computers and Chemical Engineering*, 68, 242–254. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2014.05.025>
- Yeom, S. B., Ha, E. S., Kim, M. S., Jeong, S. H., Hwang, S. J., & Choi, D. H. (2019). *Application of the discrete element method for manufacturing process simulation in the pharmaceutical industry*. *Pharmaceutics*, 11(8), Article 414. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080414>