

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA CHIMICA E DEI PROCESSI INDUSTRIALI

**Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Chimica e dei Processi Industriali**

**MODELLAZIONE DELLA FASE PRIMARIA  
DEL PROCESSO DI LIOFILIZZAZIONE:  
APPLICAZIONE ALL'INDUSTRIA FARMACEUTICA**

*Relatore: Prof. Massimiliano Barolo*

*Correlatori: Dr. Gabriele Bano*

*Dr. Riccardo De Luca*

*Dr. Emanuele Tomba*

*Laureando : Federico Zanin*

ANNO ACCADEMICO 2018-2019



# Riassunto

Uno degli obiettivi della descrizione mediante modellazione matematica del processo di liofilizzazione è l'ottimizzazione delle condizioni di processo e del tempo impiegato nelle varie fasi. Lo sforzo maggiore è indirizzato alla descrizione della fase primaria del processo, la più critica dal punto di vista del tempo impiegato e dei vincoli di temperatura a cui è sottoposta per evitare il danneggiamento del prodotto sottoposto a liofilizzazione.

In questa Tesi viene affrontata la problematica della modellazione della pressione parziale dell'acqua in camera durante la fase primaria del processo di liofilizzazione, mediante la modellazione proposta da Scutellà *et al.* (2018). La descrizione dettagliata di questa variabile permette di stabilire un criterio quantitativo e meno conservativo rispetto a quelli esistenti con il quale decidere il passaggio dalla fase primaria del processo alla fase secondaria. La modellazione della dinamica della pressione parziale dell'acqua richiede l'introduzione di nuove equazioni ad un modello già esistente, con la conseguente necessità di ricalibrazione dei parametri del modello. Tramite dati sperimentali forniti dall'azienda partner di questo progetto, si è eseguita una stima parametrica per il modello e una conseguente valutazione delle prestazioni dello stesso tramite diversi approcci. Dal confronto con i dati sperimentali, mediante l'applicazione di un approccio stocastico si è ottenuta una descrizione soddisfacente dell'andamento della pressione parziale dell'acqua in camera durante la fase primaria del processo di liofilizzazione.

Questo lavoro di Tesi è stato svolto nell'ambito del progetto DIGI-LIO "Verso la digitalizzazione dell'industria farmaceutica: generazione di dati ad alto contenuto d'informazione per l'ottimizzazione di processi industriali di liofilizzazione" finanziato nell'ambito del programma Uni-Impresa 2017 promosso dall'Università degli Studi di Padova.

This work was done under a cooperative research and development agreement between GlaxoSmithKline Biologicals SA and University of Padova who co-funded the study.

Emanuele Tomba is employee of the GSK group of companies. Federico Zanin, Gabriele Bano, Riccardo De Luca and Massimiliano Barolo report no financial conflicts of interest.

Emanuele Tomba provided the data for the study. Federico Zanin, Gabriele Bano, Riccardo De Luca and Massimiliano Barolo analyzed and interpreted the experimental results. Federico Zanin prepared the manuscript draft. Emanuele Tomba, Gabriele Bano, Riccardo De Luca and Massimiliano Barolo revised it critically for important intellectual content. All authors had full access to the data and approved the manuscript before submission.



# Indice

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1 - Il processo di liofilizzazione</b> .....	3
1.1 DESCRIZIONE DEL PROCESSO .....	3
1.2 IL SISTEMA DI LIOFILIZZAZIONE .....	5
1.3 FASI DEL PROCESSO .....	6
1.3.1 Fase di congelamento .....	6
1.3.2 Fase di essiccamento primaria.....	9
1.3.3 Fase di essiccamento secondaria.....	11
1.4 MISURE DI PROCESSO.....	12
1.4.1 Misure di temperatura .....	12
1.4.2 Misure di pressione .....	15
1.5 OBIETTIVI DELLA TESI.....	18
<b>CAPITOLO 2 - Modellazione della fase primaria</b> .....	21
2.1 CLASSIFICAZIONE DEI MODELLI .....	21
2.1.1 Modelli basati sulla CFD .....	22
2.1.2 Modelli a parametri distribuiti .....	23
2.1.3 Modelli monodimensionali .....	23
2.1.4 Scelta del modello .....	24
2.2 IL MODELLO MONODIMENSIONALE DI VELARDI E BARRESI (2008).....	24
2.2.1 Parametri di processo nella fase primaria .....	24
2.2.2 Equazioni di modello .....	25
2.2.3 Prestazioni e limiti del modello monodimensionale.....	29
2.2.3.1 Prove eseguite con pressione e temperatura costanti nel tempo .....	29
2.2.3.2 Prove eseguite con pressione e temperatura variabili nel tempo .....	31
<b>CAPITOLO 3 - Modellazione dinamica della pressione dell'acqua in camera</b> .....	33
3.1 BILANCIO DINAMICO DI ENERGIA PER UN SINGOLO FLACONE.....	33
3.2 DINAMICA DELLA PRESSIONE PARZIALE DELL'ACQUA IN CAMERA ...	37

3.3	MODELO FINALE .....	40
	<b>CAPITOLO 4 - Prove sperimentali e risultati .....</b>	<b>43</b>
4.1	SPECIFICHE DI PROCESSO .....	43
4.2	SCELTA DEL DATASET .....	44
4.3	APPROCCI UTILIZZATI PER LE STIME PARAMETRICHE E RISULTATI ...	45
4.3.1	Approccio a singola zona .....	46
4.3.1.1	Stime parametriche e risultati .....	47
4.3.2	Approccio multi-zona .....	49
4.3.2.1	Stime parametriche e risultati .....	50
4.3.3	Approccio stocastico .....	52
4.3.2.1	Stime parametriche e risultati .....	54
4.4	CONCLUSIONI .....	56
	<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>57</b>
	<b>APPENDICE A .....</b>	<b>59</b>
	<b>NOMENCLATURA .....</b>	<b>61</b>
	<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI .....</b>	<b>63</b>
	<b>RINGRAZIAMENTI .....</b>	<b>67</b>

# Introduzione

Il processo di liofilizzazione è un processo di essiccamento molto diffuso nell'industria farmaceutica. Questo processo viene condotto a basse temperature e in condizioni di vuoto spinto. Esso è particolarmente adatto quando si devono trattare sostanze termolabili (ad esempio vaccini, nel caso dell'azienda partner), ovvero sostanze che sono soggette a modifiche irreversibili se sottoposte a trattamenti ad elevata temperatura. Sebbene questo processo sia ampiamente diffuso, presenta alcuni problemi nel suo impiego. Uno di questi è dato dagli elevati costi, dovuti alle basse temperature operative, alle condizioni di vuoto spinto che si generano e alla lunghezza del processo stesso, che può arrivare alla durata di uno o più giorni. La fase che risulta essere la più critica dell'intero processo è la fase primaria, ossia quella in cui si fornisce calore al prodotto sotto vuoto spinto nella camera di liofilizzazione per permettere la sublimazione dell'acqua, visto che da sola impiega un periodo che può variare dal 65% all'80% dell'intero tempo di processo. L'ottimizzazione delle condizioni di processo al fine di ridurre il tempo impiegato in questa fase è stata a lungo condotta con approcci *trial-and-error* (Hottot *et al.*, 2007), fino all'introduzione di modelli matematici per la descrizione dell'evoluzione del processo, che permettono di trovare le migliori condizioni operative traendo informazioni dalla conduzione di esperimenti mirati. Tuttavia, nonostante l'utilizzo di modelli matematici, il tempo impiegato per il completamento della fase primaria risulta essere ancora eccessivo. Una delle cause della lunga durata di questa fase è riconducibile al fatto che, per evitare test di valutazione invasivi o potenzialmente stressanti per la macchina, la tendenza risulta quella di impostare a priori una durata maggiore di quella realmente necessaria per la sublimazione completa. Questi criteri qualitativi si basano generalmente sull'osservazione di misure sperimentali di temperatura o pressione ottenute durante il processo (Patel *et al.*, 2009; Nail *et al.*, 2017).

Il lavoro compiuto in questa tesi vuole portare ad ottenere una metodologia per definire un criterio meno conservativo di quelli attualmente utilizzati, basato sulla modellazione della dinamica della pressione parziale dell'acqua nella camera di liofilizzazione durante la fase primaria del processo. Il vantaggio maggiore di questa implementazione è dovuta al fatto che questo criterio può essere definito in modo quantitativo e non solo qualitativo.

La tesi è strutturata in quattro capitoli. Nel primo capitolo viene fornita una panoramica generale sull'utilizzo del processo di liofilizzazione e si descrivono le principali fasi di cui è composto, l'unità operativa dove viene condotto il processo e la strumentazione utilizzata per raccogliere misurazioni.

Nel secondo capitolo si presentano i vari modelli presenti in letteratura per la descrizione matematica della fase primaria del processo di liofilizzazione, e si presentano le motivazioni

che portano alla scelta del modello monodimensionale, in particolare il modello proposto da Velardi e Barresi (2008). In seguito si mostrano alcune problematiche legate all'utilizzo di questo modello.

Nel terzo capitolo si modificano alcune delle assunzioni del modello adottato e si va a modificarne alcune equazioni legate al bilancio di energia. Si presentano inoltre le equazioni implementate per la descrizione della dinamica della pressione parziale dell'acqua nella camera di liofilizzazione durante la fase primaria.

Nel quarto capitolo si presentano le specifiche di processo adottate dall'azienda partner e si presentano i risultati delle stime parametriche e delle predizioni del modello modificato con l'implementazione della dinamica della pressione parziale dell'acqua in camera, confrontate con i dati sperimentali forniti dall'azienda partner.

Il lavoro di tesi si conclude con alcune considerazioni finali, che vanno a riassumere il lavoro eseguito e a proporre qualche spunto di lavoro futuro.

# Capitolo 1

## Il processo di liofilizzazione

In questo capitolo è inizialmente presentata una panoramica generale del processo di liofilizzazione, i principi di funzionamento ed i vantaggi e svantaggi di tale tecnica. Successivamente si descrive una tipica unità di liofilizzazione e le principali fasi del processo produttivo. Verrà poi brevemente descritta la strumentazione adottata per effettuare misurazioni durante il processo. Si illustrano infine le motivazioni e gli obiettivi del lavoro di tesi.

### 1.1 Descrizione del processo

Molti prodotti in soluzione utilizzati nel campo della biotecnologia, dell'industria farmaceutica e di quella alimentare necessitano la rimozione del solvente, che nella maggior parte dei casi risulta essere acqua, al fine di aumentarne la vita commerciale e per evitare che intercorrano indesiderati fenomeni di degradazione del prodotto. I tradizionali metodi di essiccamento basati sull'innalzamento della temperatura per favorire l'evaporazione e la conseguente eliminazione del solvente, risultano tuttavia inadeguati. Infatti, molti di questi prodotti risultano essere termolabili, ovvero soggetti a modifiche irreversibili delle proprietà fisiche, chimiche, biologiche ed organolettiche alle alte temperature. Una tecnica che consente di provvedere alla rimozione del solvente garantendo di mantenere inalterate le proprietà di tali prodotti è la liofilizzazione.

La liofilizzazione è un processo di essiccamento nel quale il formulato, in soluzione, viene congelato a basse temperature, generalmente intorno ai  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , per ottenere una prima separazione fisica tra solvente e soluto; il solvente viene in seguito eliminato tramite sublimazione, favorita da condizioni di vuoto spinto, e conseguente desorbimento (per rimuovere il solvente che non è congelato nella prima fase ed è rimasto assorbito in forma liquida nel composto). Nel caso dell'acqua, solvente che verrà preso in considerazione da qui in avanti, il principio del processo è visibile osservando il diagramma di stato, presentato in

Figura 1.1; a partire dal punto A, che si trova intorno ai  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ , si genera un vuoto spinto e si osserva la transizione di stato solido-vapore a temperature molto basse.

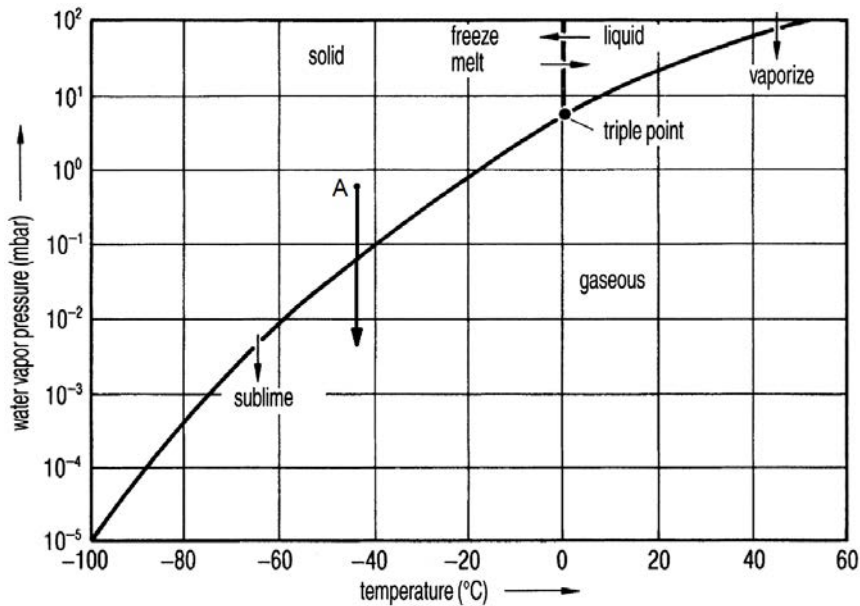


Figura 1.1. Dettaglio del diagramma di stato dell'acqua (acquisito e modificato da Haseley e Oetjen, 2017)

Oltre alla possibilità di poter trattare composti sensibili al calore, la liofilizzazione presenta ulteriori vantaggi (Aschenbrenner *et al.*, 2015; Bruttini e Liapis, 2007):

- la quasi totalità dei prodotti liofilizzati può essere conservata per un periodo di tempo molto lungo, mantenendo le proprietà fisiche, chimiche, biologiche e organolettiche del prodotto allo stato originale;
- il prodotto liofilizzato può essere ricostituito in qualsiasi momento mediante l'aggiunta del solvente originario;
- formulati quali vaccini o, in generale, composti farmaceutici possono essere ricostituiti in soluzione fisiologiche con un solvente diverso da quello originario;
- la temperatura del prodotto può essere controllata con facilità, permettendo una fine regolazione del processo;
- nel caso di prodotti farmaceutici, la liofilizzazione può essere eseguita direttamente in flacone o in siringa, così da assicurare la sterilità del prodotto finale.

Per contro, la tecnica richiede elevati costi di investimento, operativi (a causa delle condizioni di bassa temperatura e di vuoto spinto) e di manutenzione rispetto alle normali tecniche adottate per l'essiccazione; si stima che i costi siano dalle 4 alle 8 volte più alti rispetto al tradizionale processo di evaporazione (Ratti, 2001).

## 1.2 Il sistema di liofilizzazione

Una schematizzazione del sistema di liofilizzazione è presentata in Figura 1.2.

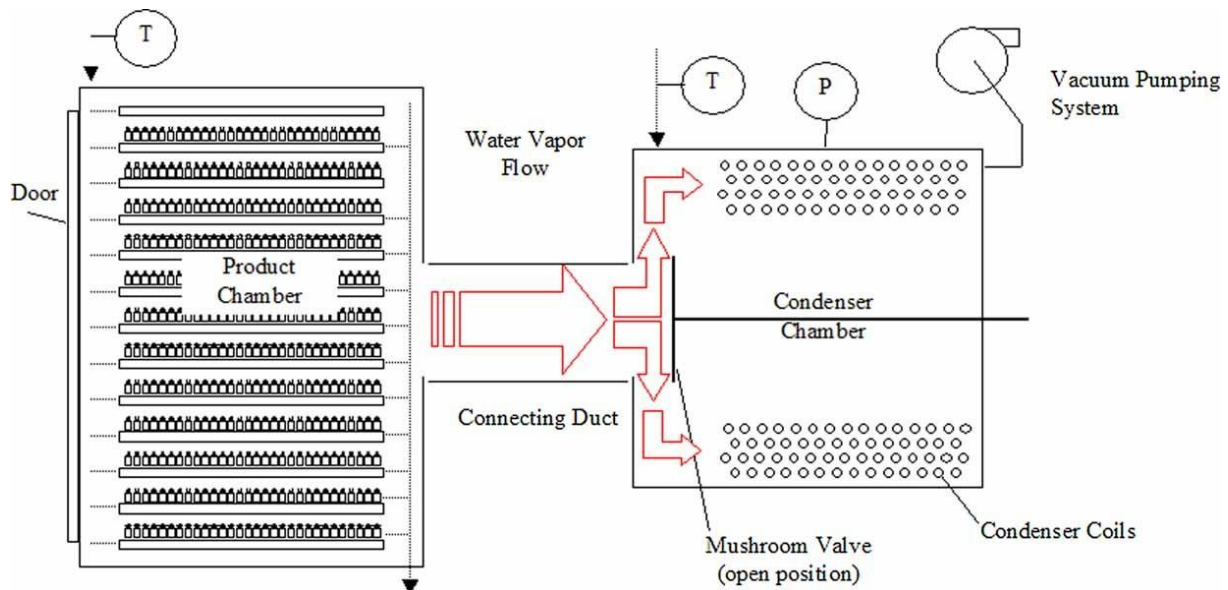


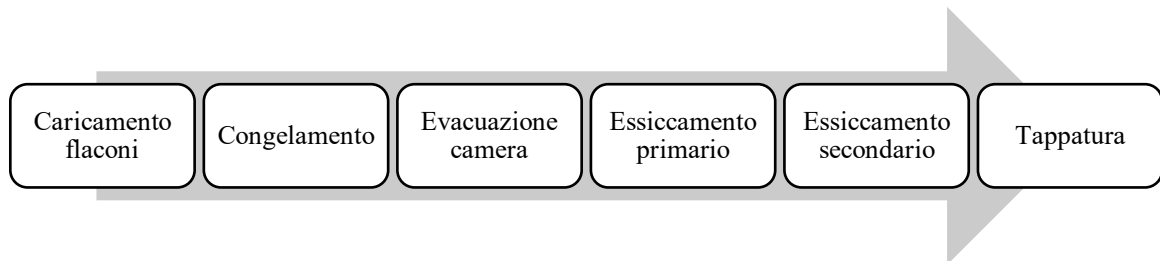
Figura 1.2. Rappresentazione schematica di un sistema di liofilizzazione (acquisito da Aleexenko et al., 2009)

In generale, nei sistemi di liofilizzazione sono presenti una camera di liofilizzazione (*product chamber*), una camera di condensazione (*condenser chamber*), una pompa a vuoto (*vacuum pump*), il sistema di riscaldamento e di refrigerazione (*heating/cooling system*) e un sistema di monitoraggio e controllo (*control and data registration*) (Bruttini e Liapis, 2007).

La camera di liofilizzazione contiene solitamente diversi ripiani o piastre (*shelves*) su cui i flaconi contenenti il composto da trattare sono caricate prima del processo. All'interno delle piastre scorre un olio diatermico, che viene scaldato (o raffreddato) dal sistema di riscaldamento/refrigerazione, in funzione delle esigenze di controllo di temperatura del fondo dei flaconi. Questo fa sì che le piastre si comportino come degli scambiatori di calore, rimuovendo calore durante la fase di congelamento del composto e fornendolo invece nelle successive fasi di sublimazione e desorbimento dell'acqua. Per rimuovere il vapor d'acqua derivante dalla sublimazione e mantenere il vuoto in camera, è presente un condensatore, collegato alla camera mediante un condotto ove è posta una valvola, solitamente a farfalla, che regola l'afflusso di vapore. Il condensatore è raffreddato da un sistema di refrigerazione mediante gas refrigerante (i più utilizzati sono l'R508B e l'R407C). La pompa a vuoto è collegata alla camera del condensatore e viene utilizzata per creare il vuoto richiesto durante la fase di sublimazione. Infine, un controllo di temperatura e uno o più controlli di pressione, presentati dettagliatamente in seguito, sono implementati nel sistema, per mantenere i valori impostati delle variabili operative durante tutte le fasi del processo.

### 1.3 Fasi del processo

Il processo di liofilizzazione può essere fondamentalmente riassunto nelle fasi presentate nello schema di Figura 1.3.



**Figura 1.3.** Fasi principali del processo di liofilizzazione

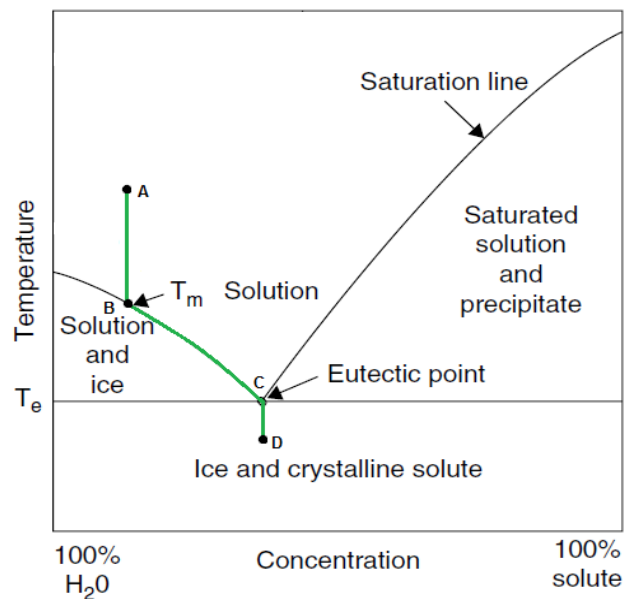
Prima dell'inizio del processo, il composto da trattare è inserito in appositi contenitori (nel caso di questo elaborato, il composto è inserito in flaconi) che vengono posizionati su dei vassoi; questi vengono caricati sulle piastre del liofilizzatore, e il processo viene fatto partire, seguendo le fasi di Figura 1.3. Di seguito si presentano dettagliatamente le fasi principali del processo.

#### 1.3.1 Fase di congelamento

La fase di congelamento rappresenta il primo passaggio per la separazione del liquido dal composto da trattare. La temperatura dell'olio diatermico che scorre all'interno delle piastre viene abbassata fino a un valore intorno ai  $-50^{\circ}\text{C}$ , per raffreddare tramite conduzione i flaconi e favorire il congelamento della soluzione. Un aspetto fondamentale da considerare durante tutto il processo è la conoscenza della natura del composto in esame, soprattutto il suo comportamento durante la fase di congelamento. A questo proposito, si possono presentare due diversi scenari (Bruttini e Liapis, 2007):

- la fase liquida solidifica immediatamente a una temperatura che dipende dalla natura del composto che viene trattato e continua a congelare sotto forma di cristalli (congelamento eutettico);
- la soluzione inizialmente solidifica sotto forma di cristalli, ma a mano a mano che il processo procede e aumenta la concentrazione di soluto, la soluzione diventa via via più viscosa fino a che non assume la forma di un liquido altamente viscoso, dall'aspetto vetroso (solidificazione amorfa).

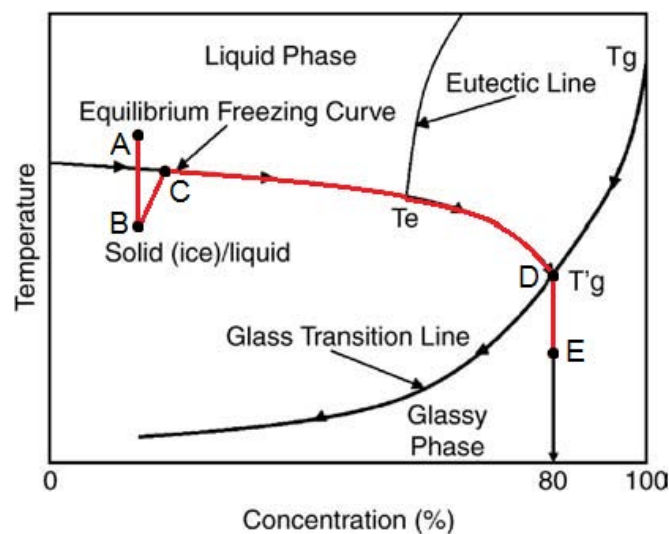
Per il primo caso, presentato in Figura 1.4., si può portare come esempio il comportamento del cloruro di sodio in soluzione acquosa.



**Figura 1.4.** Diagramma di stato di NaCl in soluzione acquosa (acquisito e modificato da Roos, 2006).

La soluzione di partenza, al punto A, viene raffreddata (tratto AB) fino alla temperatura di solidificazione  $T_m$ . La formulazione continua a congelare a mano a mano che procede la fase (tratto BC), fino a che raggiunge la temperatura eutettica,  $T_e$ . A quel punto, il formulato viene sottoraffreddato fino al punto D (la cui posizione varia in base al grado di sottoraffreddamento).

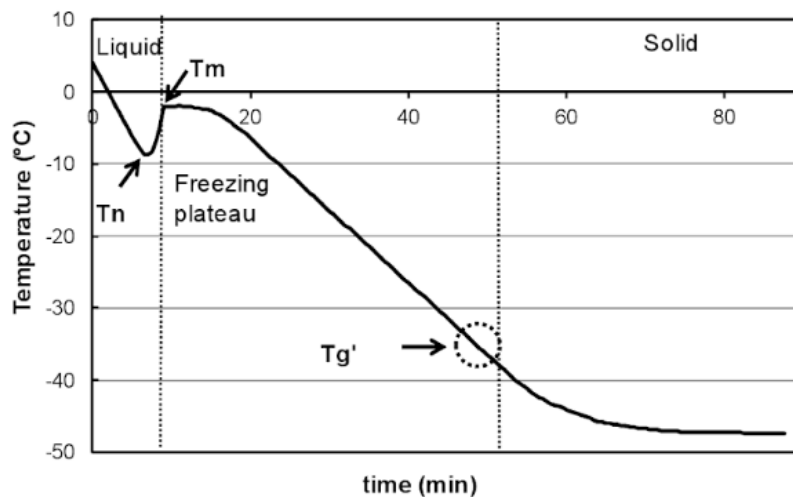
Per il secondo caso, si può prendere ad esempio il comportamento del saccarosio in soluzione acquosa, come presentato in Figura 1.5.



**Figura 1.5.** Diagramma di stato per il saccarosio in soluzione acquosa (acquisito e modificato da Abdelwahed et al., 2006).

In questo caso la soluzione di partenza, al punto A, viene sottoraffreddata fino al punto B, dove comincia ad avvenire la nucleazione del ghiaccio; nel tratto BC si osserva un aumento della temperatura (dovuto al fatto che il fenomeno della nucleazione è esotermico) fino al punto C, corrispondente alla temperatura di solidificazione. A questo punto cominciano a formarsi i primi cristalli di ghiaccio e a mano a mano che il processo prosegue, la concentrazione del composto aumenta e la soluzione diventa sempre più viscosa. L'aumento di viscosità provoca il progressivo rallentamento della cristallizzazione del ghiaccio, fino al raggiungimento di una temperatura caratteristica, chiamata  $T'_g$  dove il fenomeno di congelamento si arresta. Il tratto DE rappresenta la fine del processo, dove si nota che la concentrazione del composto rimane costante, mentre la sua temperatura si abbassa.

Un esempio dell'andamento della temperatura del prodotto (in questo caso considerato amorfo) durante questa fase è presentato in Figura 1.6.



**Figura 1.6.** Esempio di andamento del profilo di temperatura di fondo flacone per un composto amorfo durante la fase di congelamento del processo (Béal and Fonseca, 2015)

Si nota l'innalzamento della temperatura di fondo flacone da  $T_n$ , temperatura di nucleazione, a  $T_m$ , temperatura di solidificazione. La differenza tra le due temperature è definita come grado di sotto raffreddamento (Rambhatla *et al.*, 2004). Dopo aver raggiunto la  $T_m$ , il prodotto mantiene per un breve lasso di tempo una temperatura costante, condizione che nella Figura 1.6 è denominata come *plateau* di congelamento. Questo fenomeno è presente a causa dell'equilibrio tra il fenomeno esotermico della formazione dei cristalli e la contemporanea rimozione di calore mediante raffreddamento dalle piastre. Questo equilibrio non dura per molto tempo e la rimozione del calore diventa il fenomeno preponderante, raffreddando nuovamente il prodotto. Via via che il ghiaccio continua a formarsi, la concentrazione della fase non congelata aumenta e di conseguenza, seguendo l'abbassamento di temperatura delle piastre, la temperatura di congelamento cala in accordo con la legge di Raoult (Aschenbrenner *et al.*,

2015). La temperatura di nucleazione e il grado di sottoraffreddamento condizionano la dimensione e la forma dei cristalli e, conseguentemente, la porosità del prodotto. Come regola generale si osserva che una bassa  $T_n$  e un alto grado di sottoraffreddamento portano alla formazione di numerosi cristalli di piccola dimensione e alta porosità. Viceversa, si ottengono pochi cristalli di grandi dimensioni e bassa porosità (Béal and Fonseca, 2015). Nonostante la presenza di cristalli più grandi porti ad un aumento della velocità di sublimazione, quindi ad una durata inferiore della successiva fase di essiccamento primario, questa non è la situazione generalmente desiderabile, in quanto la presenza di cristalli grandi può portare a danneggiamenti della matrice porosa del composto. In linea generale, le migliori condizioni di congelamento sono da decidersi caso per caso in funzione del formulato trattato (Aschenbrenner *et al.*, 2015).

Alla fine della fase di congelamento viene congelata una quantità iniziale di acqua rispetto a quella presente nel composto iniziale che può variare dal 65 al 90 %, in base alla formulazione trattata, mentre la restante fase liquida rimane adsorbita al composto (Bruttini e Liapis, 2007).

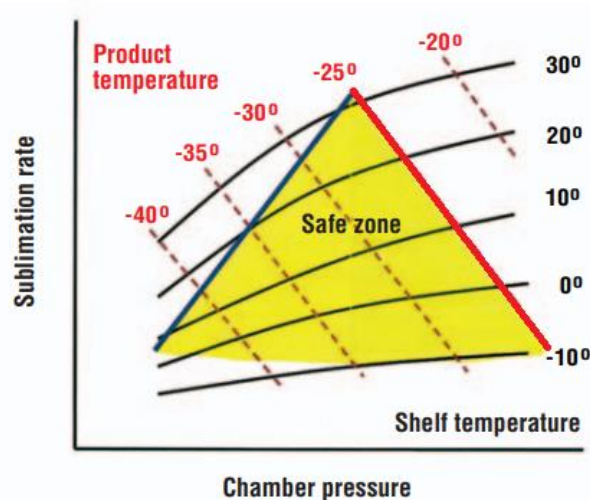
### 1.3.2 Fase di essiccamento primaria

Al termine della fase di congelamento, la camera viene evacuata. Ha quindi inizio la fase di essiccamento primaria (*primary drying*), che è da considerarsi la fase più critica del processo di liofilizzazione, in quanto richiede dal 60 all'80 % del tempo di processo totale. Essa consiste nella rimozione mediante sublimazione sottovuoto del ghiaccio formatosi nella precedente fase di congelamento. Alla fine della precedente fase di congelamento, infatti, i flaconi si trovano ad una temperatura di circa  $-50^{\circ}\text{C}$ ; a questo punto viene attivata la pompa a vuoto collegata alla camera di liofilizzazione e la pressione nella camera viene ridotta a un valore tale da permettere la sublimazione del solvente (tipicamente intorno ai 75 mTorr). Si precisa che il solo abbassamento della pressione della camera non è sufficiente a garantire il completamento della fase di essiccamento primario. Infatti, se la riduzione di pressione non fosse accompagnata dal riscaldamento del prodotto, la tensione di vapore dell'acqua, calcolata alla temperatura della superficie dell'interfaccia del prodotto, eguaglierebbe il valore della pressione parziale dell'acqua in camera. Questo fenomeno porta al raggiungimento di una situazione di equilibrio che elimina progressivamente la forza motrice necessaria affinché il processo di sublimazione avvenga (Bruttini e Liapis, 2007). Per evitare questa situazione, l'olio diatermico contenuto nelle piastre viene scaldato, per trasmettere tramite conduzione il calore ai flaconi caricati sui vassoi e aumentare la temperatura di fondo flacone (e di conseguenza quella all'interfaccia solido-vapore) e con essa la pressione all'interfaccia. La gestione ottimale della temperatura della *shelf* e della pressione della camera è tuttavia soggetta a vincoli fisici che non possono essere trascurati. In primo luogo, se durante la fase primaria la temperatura del prodotto supera una temperatura critica si osserva una perdita della struttura porosa in prossimità alla superficie

dove avviene la sublimazione. Questo fenomeno, nel caso di formulazioni con eccipienti amorfi, è conosciuto come “collasso della struttura”. Tale fenomeno ha inizio a una temperatura chiamata “di collasso”,  $T_{coll}$ ; il collasso del prodotto porta all’impossibilità del suo successivo utilizzo, a causa della maggiore quantità di acqua che si ritroverebbe all’interno del prodotto a fine processo o semplicemente per fattori estetici (Johnson e Lewis, 2011). Si noti che  $T_{coll}$  non corrisponde esattamente né a  $T_e$  né a  $T'_g$ , ma risulta essere di qualche grado (da 1 a 5°C) più elevata rispetto a queste temperature, ed è determinabile mediante esperimenti *ad hoc* (Pikal e Shah, 1990). È necessario assicurarsi che durante questa fase la temperatura sia sempre inferiore rispetto alla  $T_{coll}$  (generalmente, a livello industriale, si lavora a una temperatura dai 2 ai 5°C inferiore alla  $T_{coll}$  del sistema).

In secondo luogo, tutto il vapore acqueo generato durante la sublimazione passa attraverso il condotto che unisce la camera di liofilizzazione al condensatore (la cui temperatura è abbassata ad inizio fase primaria fino a -80°C) e solidifica sulla superficie dei tubi del condensatore. In questa fase, si assume che tutta la pressione della camera di liofilizzazione sia sostenuta dal vapore acqueo generato dalla sublimazione (Pikal *et al.*, 1984). Bisogna però prestare attenzione anche alla quantità di vapore acqueo che viene generato dai flaconi, misurata come flusso di sublimazione  $J_w$ . Se  $J_w$  risulta essere maggiore di un valore critico dato dal valore massimo di vapore acqueo condensabile dal condensatore nel periodo di tempo considerato, non tutto il vapore generato viene condensato; questo porta a un accumulo di vapore acqueo in camera e alla perdita di controllo della pressione. Questa situazione è nota come condizione di flusso strozzato (*choked flow*).

Un esempio di condizioni operative durante la fase di essiccamento primaria è mostrato in Figura 1.7.



**Figura 1.7.** Esempio di condizioni operative per la fase primaria. La linea rossa rappresenta la massima temperatura che il prodotto può assumere senza collassare, la linea blu rappresenta la capacità di condensazione massima del condensatore. La zona gialla è la zona di operabilità. (acquisito e modificato da Nail e Searles, 2008)

In Figura 1.7. sono rappresentate le due condizioni limite da rispettare durante la fase primaria, riassumibili come segue:

- la linea rossa rappresenta il vincolo sulla massima temperatura che il prodotto può raggiungere senza collassare, che viene impostata di qualche grado più bassa rispetto a  $T_c$ ;
- la linea blu rappresenta il vincolo posto dalla condizione di *choked flow*, ossia il massimo flusso di sublimazione proveniente dai flaconi che il condensatore può condensare senza problemi.

Alla fine della fase primaria, non è più presente ghiaccio nel prodotto, ma solo acqua in forma adsorbita sulla superficie del solido secco; si procede quindi alla fase di essiccamento secondaria per rimuovere l'acqua rimanente.

### 1.3.3 Fase di essiccamento secondaria

La fase di essiccamento secondaria (*secondary drying*) è necessaria perché nel prodotto è ancora presente dell'acqua non ghiacciata, adsorbita sulla superficie del composto o legata alla matrice dello stesso. Il contenuto d'acqua adsorbito, rispetto alla quantità iniziale, può variare dal 5 al 30%, in base al formulato trattato. In questa fase, l'acqua viene eliminata mediante desorbimento; il processo viene eseguito aumentando la temperatura dell'olio diatermico contenuto nelle piastre del liofilizzatore, mentre la pressione rimane pressoché immutata rispetto alla fase precedente, vista la scarsa influenza della stessa sul risultato finale di questa fase (Sadikoglu *et al.*, 1998). Il prodotto è mantenuto a temperatura costante per il tempo necessario a raggiungere la quantità desiderata di umidità residua del composto alla fine del processo di liofilizzazione (tipicamente in una percentuale che varia dall'1 al 3% sempre in base alla formulazione e al metodo di conservazione successivo (Tang e Pikal, 2004)). Il controllo della quantità di acqua residua è molto importante, perché una quantità di acqua maggiore rispetto a quella desiderata potrebbe portare alla riduzione del tempo di conservazione del prodotto e innescare reazioni di degradazione, dall'altro un eccessivo essiccamento del prodotto può portare ad una perdita delle proprietà dello stesso.

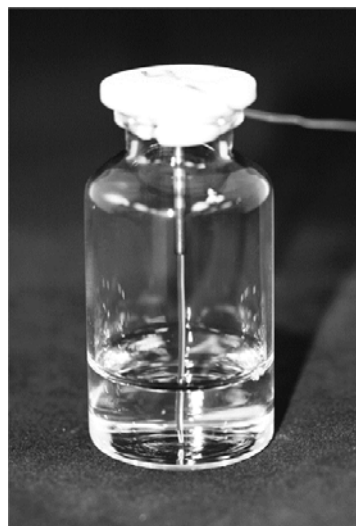
Finita la fase di essiccamento secondaria, il vapore d'acqua residuo viene completamente rimosso e la camera viene riempita di gas inerte sterile, per mantenere la sterilizzazione del prodotto. La temperatura delle piastre viene impostata ad un valore pari alla temperatura di successivo immagazzinamento dei flaconi. Un pistone spinge verso il basso le piastre, per chiudere i flaconi tramite un tappo e terminare il processo.

## 1.4 Misure di processo

Al fine di ottenere il prodotto liofilizzato con le proprietà desiderate, è necessario che vi sia un attento monitoraggio dell'andamento del processo, mediante appositi strumenti di misurazione installati nell'impianto di liofilizzazione. Di particolare interesse risultano essere le misure di temperatura del fondo dei flaconi e la pressione della camera.

### 1.4.1 Misure di temperatura

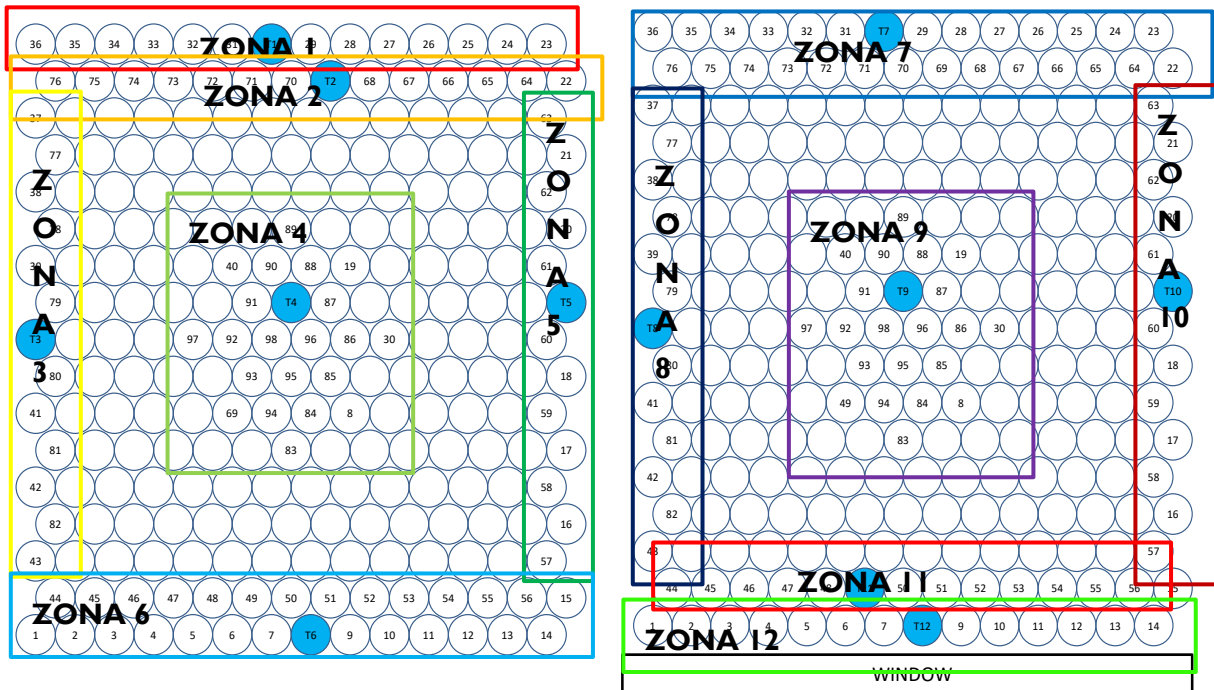
La raccolta di misure di temperatura del prodotto è necessaria per controllare che durante il processo non si superi la temperatura di collasso del composto (vedi §1.3.1) o che la temperatura del prodotto sia troppo bassa, con conseguente inutile rallentamento della fase di essiccazione primaria che porterebbe ad un prolungamento del tempo di processo. Per la misurazione della temperatura del prodotto nei flaconi viene utilizzata una termocoppia a filo, posizionata in flacone come mostrato in Figura 1.8.



**Figura 1.8.** Esempio di posizionamento in flacone di una termocoppia a filo (Nail et al., 2017)

Per ottenere dati affidabili di temperatura è necessario posizionare la termocoppia al centro del flacone, con la punta della termocoppia appoggiata al fondo del flacone, a contatto col vetro (Nail et al., 2017). Visto che non è possibile inserire una termocoppia in ogni flacone, per evidenti problemi di spazio e costi, negli esperimenti di seguito descritti si è deciso di dividere i flaconi nel vassoio in diverse zone, in base alla loro posizione, e di inserire una termocoppia in un flacone centrale di ogni zona. Questo viene fatto perché non tutti i flaconi sublimano con la stessa velocità. I flaconi nelle zone laterali risultano essere i più veloci, mentre i flaconi nelle zone centrali risultano essere i più lenti. Ciò è dovuto al fatto che i flaconi ai lati subiscono un contributo termico aggiuntivo rispetto al solo riscaldamento mediante conduzione, ossia subiscono fenomeni di irraggiamento dalle pareti del liofilizzatore, che si trovano a temperatura

maggiore della camera. In Figura 1.9 è mostrato un esempio di divisione in zone dei flaconi. I flaconi contrassegnate in azzurro sono quelle in cui è posta la termocoppia.



**Figura 1.9.** Esempio di divisione dei flaconi in 12 zone, in base alla loro posizione nel vassoio. In azzurro sono riportati i flaconi ove è inserita la termocoppia.

Mediante le termocoppie, è possibile raccogliere dati di temperatura ad intervalli di tempo fissati. Solitamente, per ottenere una buona descrizione dell'evoluzione del processo, si registrano dati di temperatura ogni 20 o 30 secondi. Le termocoppie a filo presentano però alcuni limiti legati al loro utilizzo:

- non tutti flaconi inseriti nel liofilizzatore sono dotati di una termocoppia. Questo porta ad avere una rappresentazione della temperatura dei flaconi nei vassoi che non è completamente rappresentativa della situazione reale. Ciò è dovuto al fatto che la divisione in zone dei flaconi non è rigorosa, perché non è detto che i flaconi della stessa zona si comportino come il flacone in cui è posizionata la termocoppia;
- la presenza della termocoppia influisce sui valori registrati in fase di congelamento, agendo essa stessa da agente nucleante per il ghiaccio e influenzando anche le successive fasi del processo. Si stima che il materiale contenuto nei flaconi con la termocoppia sublimi circa il 10 % più velocemente dei flaconi non monitorati (Patel *et al.*, 2010);
- la punta della termocoppia deve essere posizionata accuratamente e successivamente deve essere mantenuta in posizione durante l'intero processo;

- i valori di temperatura ottenuti sono significativi fintanto che la punta della termocoppia è a contatto con il ghiaccio. Quando il fronte di ghiaccio scende al di sotto della termocoppia, si nota un repentino aumento della temperatura registrata; questo è dovuto al fatto che la termocoppia non sta più registrando il valore della temperatura del ghiaccio, perché non vi è più immersa, nonostante possa esserci ancora presenza di ghiaccio nel fondo del flacone (Patel *et al.*, 2010).

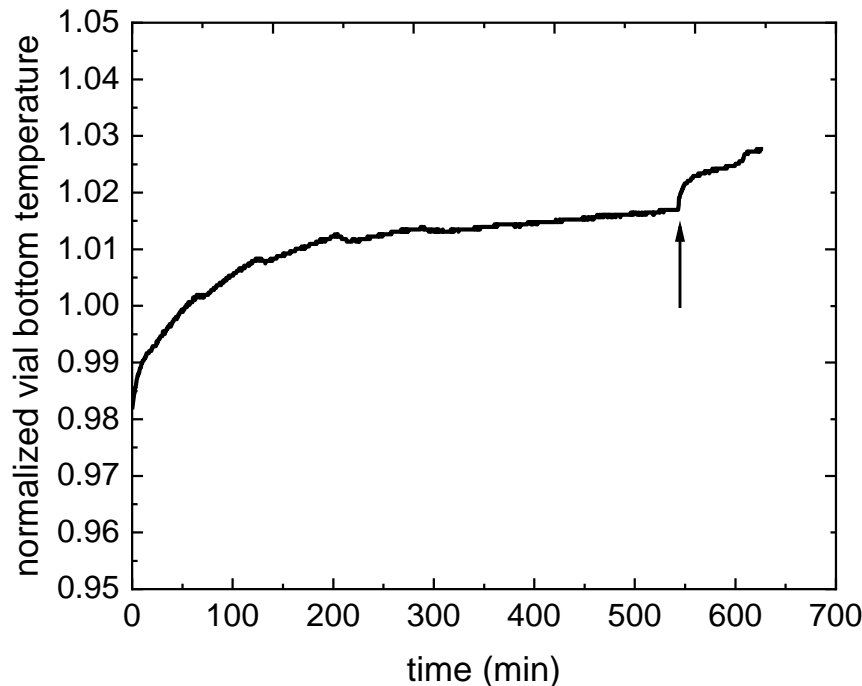
Per ovviare ai problemi di posizionamento della punta della termocoppia, si possono utilizzare termocoppie *wireless*, ossia termocoppie che non necessitano di filamenti per trasmettere i dati di temperatura registrati al fondo flacone. Vista l'assenza di fili esterni al flacone, il corretto mantenimento della posizione della termocoppia sul fondo del flacone risulta molto più agevole. Un confronto tra la termocoppia a filo e due termocoppie *wireless* è presentato in Figura 1.10.



**Figura 1.10.** Confronto tra termocoppia a filo e termocoppie *wireless*, in flaconi di diverse dimensioni (5 mL per i due flaconi a sinistra, 20 mL per il flacone a destra). La freccia indica un filo in teflon ancorato al tappo del flacone che permette un posizionamento accurato della termocoppia (Schneid e Gieseler, 2008)

Per contro, le termocoppie *wireless* risultano essere più grandi e ingombranti delle termocoppie a filo. Questo va a influenzare in maniera ancora più marcata rispetto alle termocoppie a filo il comportamento durante la fase di congelamento, rendendo la fase di sublimazione di un flacone monitorato molto più veloce di una in cui non è presente la termocoppia.

Le misure di temperatura possono essere utilizzate come criterio di identificazione passaggio dalla fase primaria a quella secondaria (Patel *et al.*, 2010). Un esempio è rappresentato in Figura 1.11, dove, prendendo in considerazione zona 9, le misure di temperatura sono state raccolte ogni 30 secondi.

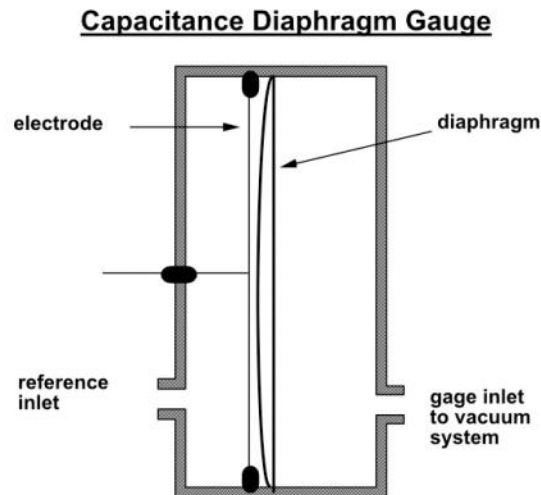


**Figura 1.11.** Profilo di temperatura di fondo flacone per zona 9 durante la fase primaria. La freccia indica il punto dove le termocoppie non sono più circondate da ghiaccio. I dati di temperatura sono stati normalizzati per motivi di riservatezza.

La fine della fase primaria viene imposta al superamento della freccia presentata in Figura 1.11., ossia in presenza di un evidente punto di flesso nel profilo di temperatura. La decisione di passare alla fase secondaria avviene quando tutti i flaconi con la termocoppia hanno mostrato un flesso nel loro profilo. Questo significa che come criterio di cambio fase si considera il profilo dei flaconi nelle zone centrali, visto che risultano essere le più lente e quindi fase limitante del processo. Considerando però che la termocoppia influisce sulla nucleazione del ghiaccio durante la fase di congelamento, solitamente si aumenta il tempo della fase di una percentuale compresa tra il 10 e il 20% del tempo indicato da questo metodo (Patel *et al.*, 2010).

#### 1.4.2 Misure di pressione

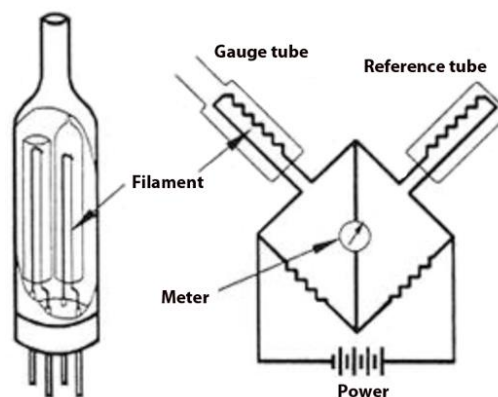
Analogamente a quanto detto per le misure di temperatura, anche le misure di pressione risultano fondamentali per ottenere informazioni dettagliate sul processo, soprattutto per quanto riportato in §1.3.2 riguardo alle condizioni di *choked flow* e in merito alla necessità di evitare tale condizione. La pressione della camera,  $p_c$ , viene misurata tramite un manometro capacitivo, schematizzato in Figura 1.12.



**Figura 1.12.** Rappresentazione schematica di un manometro capacitivo

Il manometro è diviso in due zone: una di esse viene posta in condizioni di vuoto e sigillata a pressioni molto basse ( $10^{-7}$  torr); questa zona viene usata come riferimento di misura. L'altra zona viene esposta verso il sistema di cui si desidera la misurazione della pressione, (i.e. la camera di liofilizzazione). Le due zone sono divise da un diaframma metallico, tipicamente di Inconel, un materiale a base di acciaio inossidabile di alta qualità. Il principio di funzionamento è del tutto simile a quello di un classico barometro, ossia la contrapposizione di una forza elastica, esercitata dal diaframma, ad una forza di pressione. A questo si aggiunge l'inserimento di un elettrodo nella parte interna del manometro, che funge da condensatore. Quando la pressione di processo cambia rispetto alla pressione di riferimento, il diaframma si deforma, modificando la geometria interna del manometro e quindi la capacità elettrica del sistema, funzione della posizione del diaframma. Il segnale risultante viene opportunamente convertito in valori di pressione.

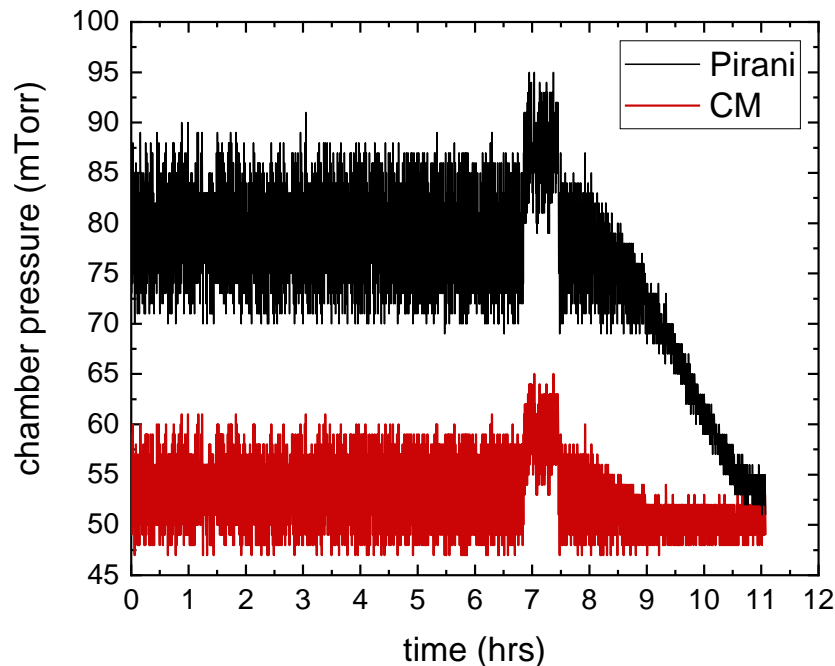
Assieme al manometro capacitivo, spesso viene utilizzato anche un sensore di vuoto Pirani, la cui schematizzazione è presentata in Figura 1.13.



**Figura 1.13.** Rappresentazione schematica di un sensore di vuoto Pirani

Il principio di funzionamento in questo caso è diverso da quello del manometro capacitivo presentato prima, perché il Pirani basa le sue misurazioni su variazioni di conduttività termica. Il sensore è composto da due fili conduttori percorsi da corrente, inseriti in un contenitore tenuto sotto vuoto. La temperatura a cui si porta il filo dipende dalla pressione dell'ambiente, visto che la causa della perdita di temperatura del filo sono gli urti delle molecole di gas con il filo stesso. La temperatura quindi cresce (in maniera non lineare) al diminuire della pressione. I due filamenti sono usati come "braccia" per un ponte di Wheatstone. Un filamento viene mantenuto a pressione e a composizione del gas costante, in ambiente isolato, mentre l'altro è il filamento di misura e viene esposto all'ambiente dove si desidera ottenere la misura di pressione. La conduttività termica del filamento è funzione della composizione del gas in camera. Questa proprietà è particolarmente utile nei processi di liofilizzazione perché durante la fase di essiccazione primaria il gas in camera è composto per la quasi totalità da vapore acqueo, mentre alla fine del processo il gas in camera è quasi esclusivamente gas inerte usato per controllare la pressione in camera. Il sensore Pirani non misura direttamente la pressione effettiva in camera, ma fornisce informazioni utili in merito alla pressione parziale dell'acqua in camera e quindi sull'andamento della fase di essiccazione primaria. Infatti, se si confrontano i valori di pressione riportati dal manometro capacitivo con quelli Pirani, le misure di quest'ultimo risultano essere circa il 60% più alte rispetto a quelle del manometro capacitivo durante la fase primaria, in quanto la conduttività dell'acqua è circa 1.6 volte quella dell'azoto (Patel *et al.*, 2010).

Un criterio alternativo e utilizzato quando disponibile nella pratica industriale rispetto all'utilizzo dei dati delle termocoppie per determinare la fine della fase primaria si basa sulla comparazione tra le misure del Pirani e quelle del manometro capacitivo. Infatti, quando la differenza tra le due misure è prossima allo zero, significa che non vi è presenza di vapore acqueo in camera. Tutta l'acqua sublimata è stata rimossa dalla camera e inviata al condensatore (Nail *et al.*, 2017). Un esempio della comparazione tra le due misure è riportato in Figura 1.14.



**Figura 1.14.** Confronto tra le misure di pressione di un Pirani (in nero) e il manometro capacitivo (in rosso)

Anche in questo caso, il metodo risulta essere conservativo dal punto di vista del tempo di processo, visto che la maggioranza dei flaconi ha raggiunto la fine della sublimazione nel momento in cui il valore del Pirani e del rumore della misura cominciano a decrescere. Inoltre, la sovrapposizione del profilo del Pirani e del manometro capacitivo è indice del completamento della fase di sublimazione per tutti i flaconi caricati.

## 1.5 Obiettivi della tesi

Come presentato in §1.3.2, la fase primaria risulta essere la fase più critica del processo. In primo luogo, viene impiegato molto tempo in questa fase (dal 60 all'80% del tempo di processo totale). I criteri presentati precedentemente e attualmente utilizzati per decidere il passaggio dalla fase primaria alla fase secondaria sono molto conservativi. Si impiega quindi più tempo del necessario in questa fase per assicurare che il prodotto sia pronto per la fase secondaria, con conseguente aumento dei costi operativi. Inoltre, la fase è soggetta a dei vincoli di temperatura e flusso di sublimazione massimi da rispettare per evitare che il prodotto collassi o che si abbia una perdita di controllo sul processo, e il controllo su questi due vincoli è fondamentale per garantire il prodotto della qualità desiderata.

L'obiettivo di questa tesi è derivare una descrizione matematica dettagliata dell'evoluzione della pressione parziale del vapore acqueo nella camera di liofilizzazione durante la fase primaria del processo. I vantaggi che conseguono da tale descrizione sono:

- dare una descrizione più consistente del coefficiente di trasferimento di calore, definito nel capitolo seguente. Nei modelli utilizzati finora questo coefficiente viene stimato utilizzando misure di temperatura. Queste misure sono ritenute poco affidabili, visti i limiti dell'utilizzo delle termocoppie durante processo di liofilizzazione riportati in §1.4.1. Le misure di pressione risultano invece più affidabili e soggette a minor errore. Utilizzando quest'ultime la stima del coefficiente di trasferimento di calore risulta essere più robusta e migliora le prestazioni del modello utilizzato per descrivere l'evoluzione della temperatura del prodotto e del flusso di sublimazione in camera;
- ottimizzare il tempo impiegato nella fase primaria, definendo un criterio quantitativo per il passaggio dalla fase primaria a quella secondaria basato sull'evoluzione della pressione parziale dell'acqua in camera. Questo permette di ridurre il tempo di processo, perché meno conservativo dei criteri attualmente utilizzati (i.e. uguaglianza della misura tra Pirani e manometro capacitivo) garantendo allo stesso tempo la qualità desiderata del prodotto che passa alla fase secondaria.



# Capitolo 2

## Modellazione della fase primaria

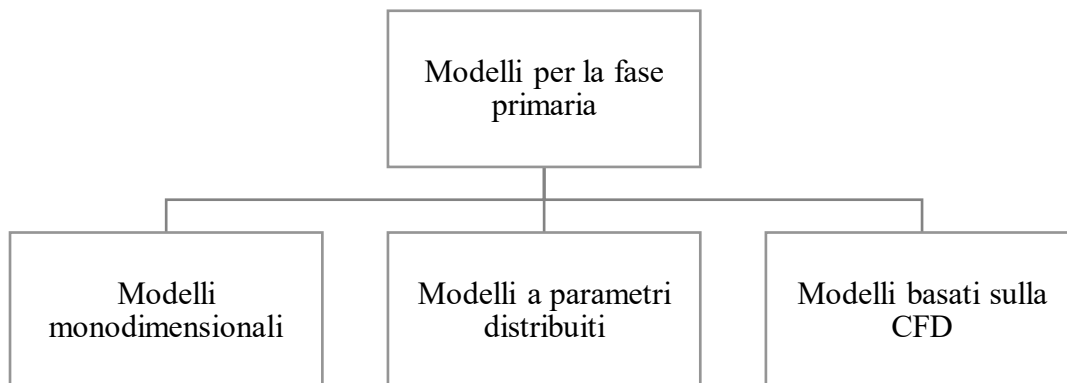
In questo capitolo vengono brevemente rivisti i modelli di essiccamento primario presenti in letteratura per processi di liofilizzazione. Vengono poi introdotte le motivazioni che hanno portato alla scelta di utilizzare approcci modellistici monodimensionali, in particolare il modello semplificato descritto da Velardi e Barresi (2008). Vengono illustrate le variabili utilizzate nel modello per descrivere la fase primaria e in seguito le equazioni che lo compongono. Infine, si presentano alcune problematiche legate alle prestazioni del modello scelto, che portano ad una necessità di modificare alcune assunzioni legate al modello, presentate nel capitolo successivo.

### 2.1 Classificazione dei modelli

Come descritto in §1.3.1, la fase di essiccamento primario risulta essere la più critica di tutto il processo, sia dal punto di vista del tempo (65-80% del tempo totale), sia dal punto di vista dei vincoli (operativi e legati alla qualità del prodotto) da rispettare. La descrizione di questa fase mediante una modellazione matematica permette un'ottimizzazione del tempo impiegato in questa fase e soprattutto permette di controllare l'evoluzione delle variabili soggette a vincoli, quali la temperatura del prodotto e il flusso di sublimazione. Per avere una rappresentazione accurata, vi sono diversi fenomeni fisici e caratteristiche dell'impianto da tenere in considerazione al fine della modellazione. Tra i più rilevanti si possono considerare:

- il trasferimento di calore dalla piastra al prodotto ghiacciato;
- il trasferimento di calore attraverso le pareti del flacone;
- la descrizione della geometria della superficie di sublimazione;
- la presenza di gradienti radiali di temperatura e gradienti di composizione del prodotto nel flacone;
- l'effetto della geometria della camera; ad esempio, si può considerare la dimensione delle piastre e la distanza tra di esse, la distanza dei vassoi dalle pareti della camera, la posizione e forma del condotto camera-condensatore;
- l'effetto della geometria del flacone, come ad esempio la curvatura del fondo del flacone, la distanza tra le piastre o la distanza delle piastre dalle pareti del liofilizzatore.

Negli ultimi trent'anni sono stati proposti in letteratura diversi modelli applicabili alla fase primaria. Questi modelli sono classificabili in tre categorie, in base ai diversi fenomeni considerati, all'approccio usato per la risoluzione e alla complessità della descrizione fornita. I modelli si possono dividere rispettivamente in modelli monodimensionali, modelli a parametri distribuiti e modelli basati su principi della fluidodinamica computazionale (CFD, *Computational Fluid Dynamics*). In Figura 2.1 è riassunta la suddivisione dei modelli utilizzabili per la descrizione della fase primaria.



**Figura 2.1.** *Classificazione dei modelli applicabili alla fase primaria del processo*

Di seguito si presentano brevemente le caratteristiche più importanti per ogni tipologia di modello.

### 2.1.1 Modelli basati sulla CFD

La prima categoria utilizzata fa riferimento ai modelli che sfruttano i principi e i metodi della CFD. Questi modelli risultano essere i più rigorosi e dettagliati. Una delle peculiarità di questa tipologia di modelli è il tenere in considerazione la geometria del sistema nella fase di modellazione (i.e., curvatura del fondo del flacone, distanza dei flaconi dalle piastre). Inoltre, si descrivono in maniera multidimensionale i gradienti e i fenomeni fisici che avvengono all'interno del flacone, come ad esempio la variazione della temperatura nello strato ghiacciato. I modelli di questo tipo sono composti da sistemi di equazioni differenziali alle derivate parziali e equazioni algebriche (*Partial Derivative Algebraic Equation*, PDAE). Questa tipologia di sistemi è in generale di difficile risoluzione e richiede uno sforzo computazionale elevato per giungere ad una soluzione numerica. Inoltre, all'interno delle equazioni è presente un elevato numero di parametri (solitamente maggiore di dieci) che necessitano di essere stimati; questo può portare ad un aumento della possibilità di avere un alto grado di correlazione tra i parametri. Per la risoluzione dei sistemi composti da PDAE sono stati proposti diversi approcci, tra i quali l'applicazione di metodi ad elementi finiti, come presentato da Mascaranhas *et al.* (1997), l'utilizzo del metodo degli elementi di contorno utilizzato da Ramšak *et al.* (2017) oppure

l'applicazione di un modello predittivo di controllo, come descritto da Daraoui *et al.* (2010). Il problema principale di questa tipologia di modelli, oltre a quelli legati al pesante carico computazionale, è dato dal fatto che non possono essere implementati per applicazioni di controllo in tempo reale durante il processo. Questo li rende interessanti solo per studi teorici.

### 2.1.2 Modelli a parametri distribuiti

La seconda tipologia di modelli è quella dei modelli a parametri distribuiti. Il principale obiettivo di questa tipologia di modelli consiste nella descrizione dell'eterogeneità del sistema, in questo caso, nella descrizione della differenza di velocità di sublimazione dei flaconi in base alla loro posizione nel vassoio. Sono anche chiamati modelli "ibridi", perché possono essere composti sia da sistemi di DAE sia da sistemi di PDAE, ponendosi come approccio matematico tra modelli monodimensionali e quelli a base CFD. Rispetto ai modelli a base CFD, si tiene in considerazione la geometria del sistema (come nei modelli a base CFD) e si cerca di semplificare la descrizione dei contributi al bilancio energetico, pur mantenendo un elevato grado di dettaglio, visto che si cerca sempre di dare una descrizione bi-dimensionale di questi contributi. Un esempio di lavoro che sfruttano i modelli a parametri distribuiti è presentato in Brülls e Rasmuson (2002). Il carico computazionale necessario per i calcoli è minore rispetto a quello richiesto per i modelli a base CFD, ma risulta comunque elevato e porta ad avere simulazioni molto lunghe. Anche questo tipo di modelli non consente l'implementazione *online*, consentendone l'uso solamente per ottimizzazione e non per controllo di processo.

### 2.1.3 Modelli monodimensionali

La terza categoria è quella dei cosiddetti modelli monodimensionali. Sono considerati i modelli più semplici e meno onerosi dal punto di vista computazionale. Si basano su bilanci di massa e di energia per lo strato ghiacciato e per il prodotto essiccato all'interno di un singolo flacone. Questo tipo di bilanci porta ad avere modelli generalmente composti da sistemi di equazioni algebriche e equazioni differenziali del primo ordine (*Differential Algebraic Equations*, DAEs), contenenti al loro interno un ridotto numero di parametri da stimare. Da un'analisi di letteratura limitata a questa categoria di modelli si può riassumere che essi si basano su diverse assunzioni: in generale, non sono considerati gradienti radiali di temperatura e composizione nello strato ghiacciato e nello strato secco (da qui il nome di modelli monodimensionali). Il grado di complessità del modello può variare mediante la descrizione di fenomeni di trasferimento di massa e calore aggiuntivi a quelli fondamentali, che comunque non vadano a influire in modo significativo sulla dinamica del processo. Tra i modelli disponibili si citano quelli proposti da Pikal (1985) e Millman *et al.* (1985), dove alle precedenti assunzioni si assume che non vi sia scambio di calore attraverso le pareti dei flaconi. Sadikoglu e Liapis (1997), forniscono un'implementazione al modello di Millman *et al.* (1985) tramite la descrizione del trasporto di

massa del vapore acqueo attraverso lo strato poroso del prodotto. Questa tipologia di modelli è di grande interesse a livello industriale perché, grazie alla loro semplicità, sono adatti ad applicazioni in linea, ossia possono essere utilizzati in tempo reale durante la fase primaria del processo per ottenere informazioni sulla temperatura di fondo flacone e sul flusso di sublimazione e controllare che si stiano rispettando i vincoli imposti.

### 2.1.4 Scelta del modello

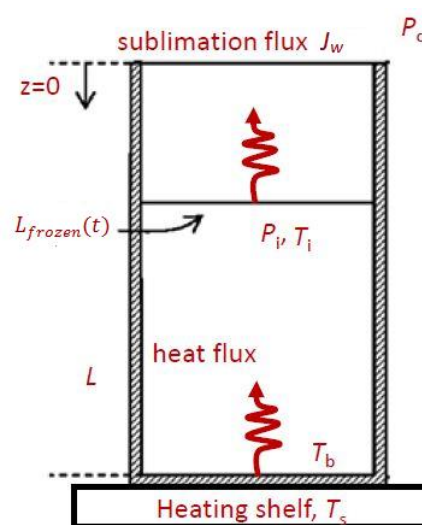
Considerando le varie caratteristiche presentate dal modello e considerando l'interesse industriale legato a questo studio si è scelto di utilizzare un modello del tipo monodimensionale, in particolare il modello proposto da Velardi e Barresi (2008). Questo perché si ritiene che questo modello garantisca prestazioni soddisfacenti unite ad uno sforzo computazionale non elevato, a differenza dei modelli basati sulla CFD o dei modelli a parametri distribuiti. Inoltre, il ristretto numero di parametri utilizzati all'interno del modello selezionato porta ad avere un minore rischio di ottenere parametri che siano altamente correlati tra di loro.

## 2.2 Il modello monodimensionale di Velardi e Barresi (2008)

Il modello utilizzato in questa tesi è il modello semplificato proposto da Velardi e Barresi (2008). Di seguito si presentano le variabili di processo utilizzate per la descrizione della fase primaria. In seguito, si presentano le equazioni e i parametri che vanno a formare il modello.

### 2.2.1 Parametri di processo nella fase primaria

In Figura 2.2 è rappresentata la schematizzazione di un flacone durante la fase primaria e le variabili chiave utilizzate nella modellazione.



**Figura 2.2.** Parametri di processo principali durante la fase di essiccamento primario.

$T_s$  (K) rappresenta la temperatura dell'olio diatermico contenuto nelle piastre (considerata pari alla temperatura della superficie delle piastre),  $T_b$  (K) è pari alla temperatura di fondo flacone,  $P_i$  rappresenta la pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore,  $T_i$  (K) è la temperatura del prodotto all'interfaccia,  $L_{frozen}(0)$  è pari all'altezza dello strato di ghiaccio (considerato all'inizio della fase di essiccamento primario),  $L_{frozen}(t)$  (m) rappresenta il valore dell'altezza dello strato di ghiaccio all'istante di tempo  $t$ ,  $J_w$  ( $\text{kg s}^{-1} \text{m}^{-2}$ ) rappresenta il flusso di sublimazione di acqua dal flacone e  $P_c$  (Pa) rappresenta il valore della pressione in camera. Di queste variabili solo  $P_c$  e  $T_b$ , sono misurabili direttamente tramite strumentazione, come descritto in §1.4, oltre alla temperatura dell'olio diatermico prima della sua entrata nelle piastre, che si assume pari a  $T_s$ . Le altre misure ( $J_w$ ,  $L_{frozen}(t)$ ,  $P_i$ ) non sono monitorabili nel tempo, e necessitano di relazioni che le leghino alle variabili disponibili. Di seguito si presentano le equazioni che compongono il modello.

### 2.2.2 Equazioni di modello

Il modello proposto si basa su diverse assunzioni:

- si assume che l'unico contributo al riscaldamento del prodotto nel flacone sia il fenomeno di conduzione che avviene con la piastra sottostante ai vassoi contenenti i flaconi;
- la pressione parziale dell'acqua in camera durante la fase primaria è assunta pari alla pressione totale in camera; si assume quindi che la pressione in camera sia sostenuta completamente dal vapore che sublima dai flaconi;
- il trasferimento di calore attraverso le pareti dei flaconi non viene considerato;
- l'accumulo di calore nello strato di ghiaccio è trascurabile. Si considera una situazione di pseudo-stazionarietà (dovuta alla dinamica lenta del processo) e quindi si assume che il flusso di calore sia costante attraverso lo stato di ghiaccio.
- la temperatura sulla superficie della piastra è considerata pari alla temperatura dell'olio diatermico che scorre al suo interno,  $T_s$ .

A partire da queste assunzioni, il modello si sviluppa tramite bilanci di energia e di massa all'interno del flacone, per calcolare la variazione della  $T_b$  nel tempo, il flusso di sublimazione  $J_w$  e la variazione nel tempo dell'altezza dello strato di ghiaccio nel flacone  $L_{frozen}$ . La variazione di queste variabili risulterà essere una stima di valore medio per tutti i flaconi delle zone descritte in Figura 1.9, visto che il modello descrive il comportamento del singolo flacone ove è posta la termocoppia.

Il prodotto nel flacone è riscaldato dall'olio diatermico che scorre all'interno delle piastre, e il flusso di calore dalla piastra al fondo flacone, chiamato  $J_q$  ( $\text{W m}^{-2}$ ) è proporzionale ad una forza

motrice che è data dalla differenza tra la temperatura dell'olio  $T_s$  e la temperatura di fondo flacone del prodotto  $T_b$ , secondo la (2.1).

$$J_q = K_v(T_s - T_b) \quad , \quad (2.1)$$

dove con  $K_v$  ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ ) si definisce il coefficiente di trasferimento di calore tra la piastra e il prodotto al fondo flacone. Questo coefficiente è funzione della pressione, come mostrato nella (2.2).

$$K_v = C_1 + \frac{C_2 p_c}{1 + C_3 p_c} \quad , \quad (2.2)$$

dove  $C_1$  ( $\text{W K}^{-1} \text{m}^{-2}$ ) è un parametro che tiene conto della posizione del flacone nel vassoio e degli effetti radianti e conduttivi nel punto di contatto tra il flacone e il vassoio, mentre  $C_2$  ( $\text{W K}^{-1} \text{m}^{-2} \text{Pa}^{-1}$ ) e  $C_3$  ( $\text{Pa}^{-1}$ ) sono dei parametri che rappresentano l'effetto della pressione.

Un primo valore di stima per questo coefficiente può essere calcolato mediante un semplice esperimento. Si riempie un flacone con acqua e si misura la perdita di peso, denominata  $\Delta m$  (kg), a seguito della sublimazione del ghiaccio in un intervallo di tempo  $\Delta t$  (s). Il calcolo di  $K_v$  è esplicitato nella (2.3), proposta da Pikal *et al.* (1984):

$$K_v = \frac{\Delta m \Delta H_s}{A_v \int_0^{\Delta t} (T_s - T_b) dt} \quad . \quad (2.3)$$

Il valore di  $K_v$  risultante è utilizzato per stimare i valori di  $C_1$ ,  $C_2$  e  $C_3$ . L'esperimento viene ripetuto a tre (o più) pressioni diverse, vista la dipendenza del  $K_v$  dalla  $p_c$ .

Il flusso di sublimazione  $J_w$ , calcolato all'interfaccia tra il ghiaccio e il vapore, è assunto come proporzionale ad una forza motrice data dalla differenza tra la pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore,  $p_{w,i}$  (Pa) e la pressione parziale dell'acqua in camera  $p_{w,c}$  (Pa). Vista l'assunzione iniziale, la  $p_{w,c}$  risulta essere pari alla pressione della camera,  $p_c$ . Il flusso  $J_w$  ( $\text{kg s}^{-1} \text{m}^{-2}$ ) è calcolabile mediante la (2.4).

$$J_w = \frac{1}{R_p} (p_{w,i} - p_{w,c}) \quad . \quad (2.4)$$

Il termine  $p_{w,i}$  è calcolabile mediante una relazione termodinamica, proposta da Goff e Gratch (1946), presentata alla (2.5).

$$p_{w,i} = \exp\left(-\frac{6150.6}{T_i} + 28.932\right) . \quad (2.5)$$

$T_i$  (K) è la temperatura all'interfaccia solido-vapore. Nel presente lavoro, il valore di  $T_i$  è pari alla temperatura di fondo flacone. Questa assunzione è lecita se il volume di riempimento dei flaconi è basso. Inoltre, questa ipotesi è conservativa dal punto di vista dei vincoli di processo, perché in ogni caso si considera la temperatura del prodotto come la più elevata possibile, ossia quella di fondo flacone. Nella (2.4) è presente il termine  $R_p$  ( $\text{m s}^{-1}$ ), definito come la resistenza al trasporto di massa. Questo parametro dipende da come è stata condotta la fase di congelamento, dal tipo di prodotto trattato, dall'impianto di liofilizzazione che si sta utilizzando e dallo spessore dello strato secco  $L_{dried}$  (m), secondo la (2.6).

$$R_p = R_{p,0} + \frac{A L_{dried}}{1 + B L_{dried}} , \quad (2.6)$$

dove con  $R_{p,0}$  ( $\text{m s}^{-1}$ ) rappresenta la resistenza al trasporto di massa del prodotto all'inizio della fase primaria, ossia quando  $L_{dried}$  è pari a 0, mentre  $A$  ( $\text{s}^{-1}$ ) e  $B$  ( $\text{m}^{-1}$ ) rappresentano due parametri indicativi del progresso della resistenza al trasporto di massa con l'aumento di  $L_{dried}$ .

I due flussi sono legati tra loro mediante la (2.7), dove con  $\Delta H_s$  ( $\text{J kg}^{-1}$ ) è definita l'entalpia di sublimazione del ghiaccio.

$$J_q = \Delta H_s J_w . \quad (2.7)$$

Per calcolare la variazione nel tempo dell'altezza dello strato di ghiaccio  $L_{frozen}$ , si può utilizzare la seguente:

$$\frac{dL_{frozen}}{dt} = -\frac{1}{\rho_{frozen} - \rho_{dried}} J_w , \quad (2.8)$$

dove con  $\rho_{frozen}$  ( $\text{kg m}^{-3}$ ) e  $\rho_{dried}$  ( $\text{kg m}^{-3}$ ) si indicano le densità del ghiaccio e del prodotto secco, rispettivamente. Visto che il flusso di calore è assunto costante attraverso lo strato ghiacciato, si può definire la seguente relazione tra  $T_i$  (e quindi  $p_{w,i}$ ) e  $T_b$ :

$$T_b = T_s - \frac{1}{K_v} \left( \frac{1}{K_v} + \frac{L_{frozen}}{\lambda_{frozen}} \right)^{-1} (T_s - T_i) , \quad (2.9)$$

dove  $\lambda_{frozen}$  ( $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) rappresenta la conducibilità termica del materiale ghiacciato. Si definisce anche il valore totale dell'acqua sublimata dai flaconi come  $M$  (kg), in termini massivi:

$$M = \int_0^{t_{drying}} J_w \cdot \pi \cdot \frac{d_{i,vial}^2}{4} dt \quad , \quad (2.10)$$

dove con  $d_{i,vial}$  (m) è rappresentato il valore del diametro interno del flacone.

Il modello è quindi composto da:

- un sistema DAE, costituito di due equazioni differenziali del primo ordine e sette equazioni algebriche;
- due variabili di stato differenziali ( $M$  e  $L_{frozen}$ ) e sette variabili di stato algebriche ( $J_q$ ,  $J_w$ ,  $T_s$ ,  $T_b$ ,  $T_i$ ,  $p_{w,i}$ ,  $p_c$ );
- tre proprietà termodinamiche del sistema ( $\lambda_{frozen}$ ,  $\rho_{frozen}$ ,  $\rho_{dried}$ ) e un parametro geometrico, individuate nel diametro interno del flacone  $d_{i,vial}$ ;
- cinque parametri da stimare; tre sono presenti nella definizione di  $K_v$  ( $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ) e due nella definizione di  $R_p$  ( $A$  e  $B$ ).

$$J_q = K_v(T_{fluid} - T_b)$$

(2.1) Flusso di calore dalla piastra al fondo flacone

$$J_w = \frac{1}{R_p}(p_{w,i} - p_c)$$

(2.2) Flusso di sublimazione

$$J_q = \Delta H_s J_w$$

(2.7) Relazione tra i flussi

$$\frac{dL_{frozen}}{dt} = -\frac{1}{\rho_{frozen} - \rho_{dried}} J_w$$

(2.8) Bilancio di materia nello strato ghiacciato

$$T_b = T_s - \frac{1}{K_v} \left( \frac{1}{K_v} + \frac{L_{frozen}}{\lambda_{frozen}} \right)^{-1} (T_{fluid} - T_i)$$

(2.9) Bilancio di energia all'interfaccia di sublimazione

$$p_{w,i} = \exp\left(-\frac{6150.6}{T_i} + 28.932\right)$$

(2.5) Equilibrio di fase solido-vapore

$$M = \int_0^{t_{drying}} J_w \cdot \pi \cdot \frac{d_{i,vial}^2}{4} dt$$

(2.10) Quantità di acqua sublimata

$$K_v(p_c) = C_1 + \frac{C_2 p_c}{1 + C_3 p_c}$$

(2.2) Coefficiente di trasferimento di calore

$$R_p(L_{dried}) = R_{p,0} + \frac{AL_{dried}}{1 + BL_{dried}}$$

(2.6) Resistenza al trasporto di massa

**Figura 2.3.** Quadro riassuntivo delle equazioni utilizzate nel modello proposto da Velardi e Barresi (2008)

### 2.2.3 Prestazioni e limiti del modello monodimensionale

Il modello proposto presenta diversi vantaggi: (i) utilizzo di un limitato numero di equazioni e parametri; (ii) operazioni di calcolo veloci; (iii) basso numero di parametri. Per valutare le prestazioni del modello, si sono eseguite alcune stime su dei set di dati sperimentali forniti dall'azienda partner, presentati in seguito. Tutti gli esperimenti sono stati condotti in flaconi di vetro non siliconato. Il prodotto è composto da un placebo di saccarosio al 5% in peso in soluzione acquosa. Le stime sono state eseguite su dati di temperatura ottenuti in zona 9.

#### 2.2.3.1 Prove eseguite con pressione e temperatura costanti nel tempo

Le prime valutazioni di prestazione sono state eseguite su tre esperimenti condotti ognuno ad una diversa pressione in camera, mantenuta costante durante la fase primaria, e ad una temperatura delle piastre costante per tutti e tre gli esperimenti. In Tabella 2.1. sono riportate le tre ricette adottate per gli esperimenti.

**Tabella 2.1.** Ricette adottate per gli esperimenti a  $T_s$  e  $p_c$  costanti

Esperimento	$T_s$ [°C]	$p_c$ [mTorr]	Tempo [s]
(a)	-28	50	19800
(b)	-28	75	10770
(c)	-28	100	7140

Durante gli esperimenti, la temperatura di fondo flacone è stata registrata ogni 30 secondi, mediante apposite termocoppie inserite nei flaconi di riferimento, come presentato in §1.4.1. Il modello è stato implementato in gPROMS per eseguire la stima dei parametri di modello e confrontare le previsioni del modello con i dati sperimentali. Per questi esperimenti sono stati stimati i parametri  $A$  e  $C_1$  per zona 9. Il valore degli altri parametri è stato fissato da letteratura e presentato in Tabella 2.2.

**Tabella 2.2.** Parametri fissati da letteratura (Mortier et al., 2016) nel modello di Velardi e Barresi

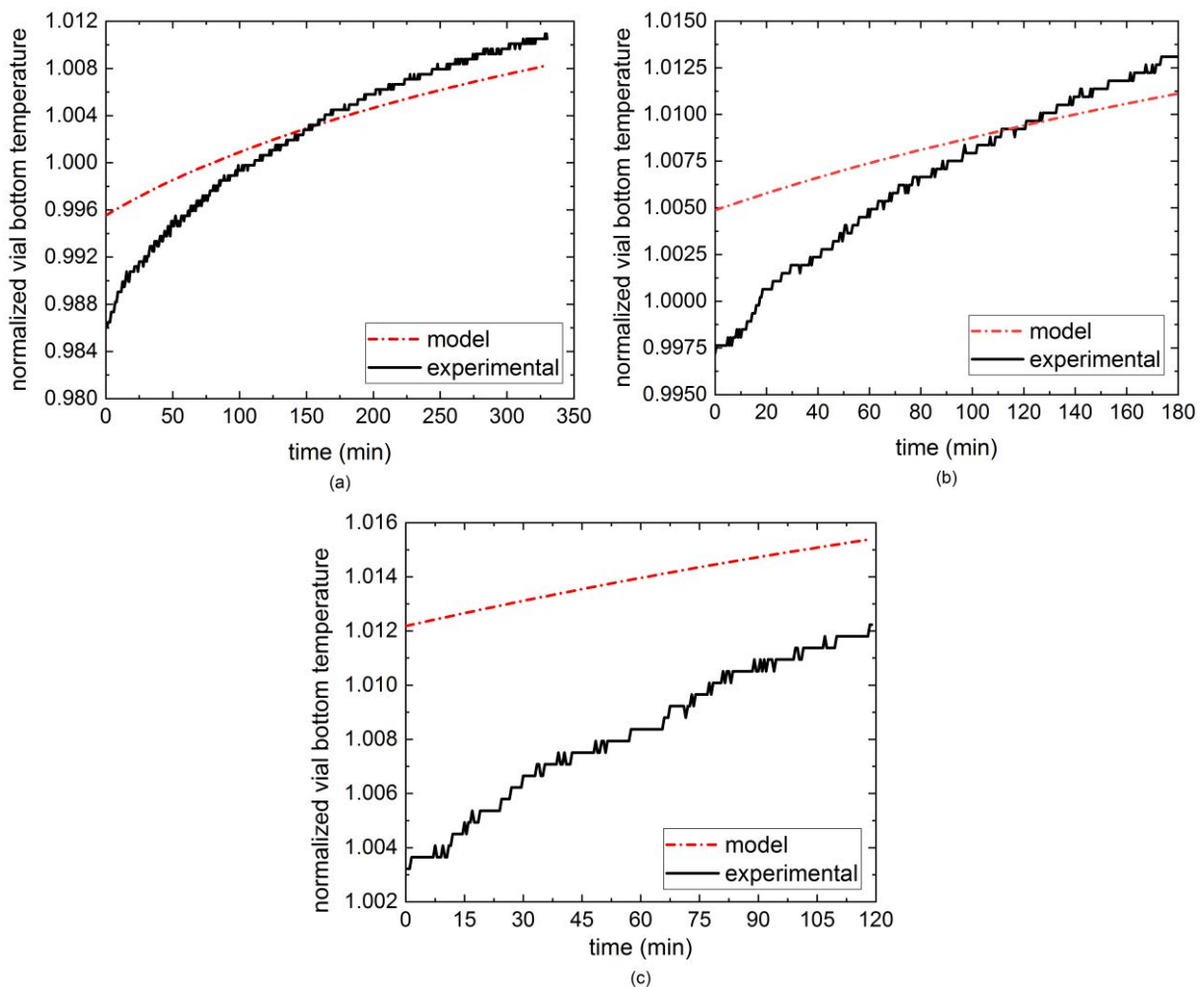
Parametro	Valore	Unità di misura
$C_2$	4.1263	$\text{J m}^{-2} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$
$C_3$	0.1950	$\text{Pa}^{-1}$
$B$	0	$\text{m}^{-1}$
$R_0$	5.12E+04	$\text{m s}^{-1}$

La stima ottimale dei parametri è presentata in Tabella 2.3.

**Tabella 2.3.** Parametri ottimali per gli esperimenti a  $T_s$  e  $p_c$  costanti ( $t$ -value di riferimento: 1.646)

Parametro	Valore	95% t-value	Unità di misura
$A$	5.47394E+07	241.7	$s^{-1}$
$C_1$	5.35363	332.7	$W m^{-2} s^{-1}$

In Figura 2.3. sono presentati i risultati delle previsioni del modello per i tre esperimenti.



**Figura 2.3.** Previsioni del modello (in linea tratto-punto rossa) confrontate con dati sperimentali (in linea continua nera) per zona 9, con  $T_s = -28^\circ C$  e  $p_c$  rispettivamente pari a (a) 50 mTorr; (b) 75 mTorr; (c) 100 mTorr. I dati di temperatura sono stati normalizzati per motivi di riservatezza

Le prestazioni del modello risultano essere insoddisfacenti, nonostante la stima dei parametri restituisca un  $t$ -value molto elevato rispetto a quello di riferimento. La valutazione delle prestazioni del modello è stata eseguita su altri tre esperimenti, questa volta utilizzando una ricetta che prevede la variazione della temperatura della piastra e della pressione in camera durante la fase primaria.

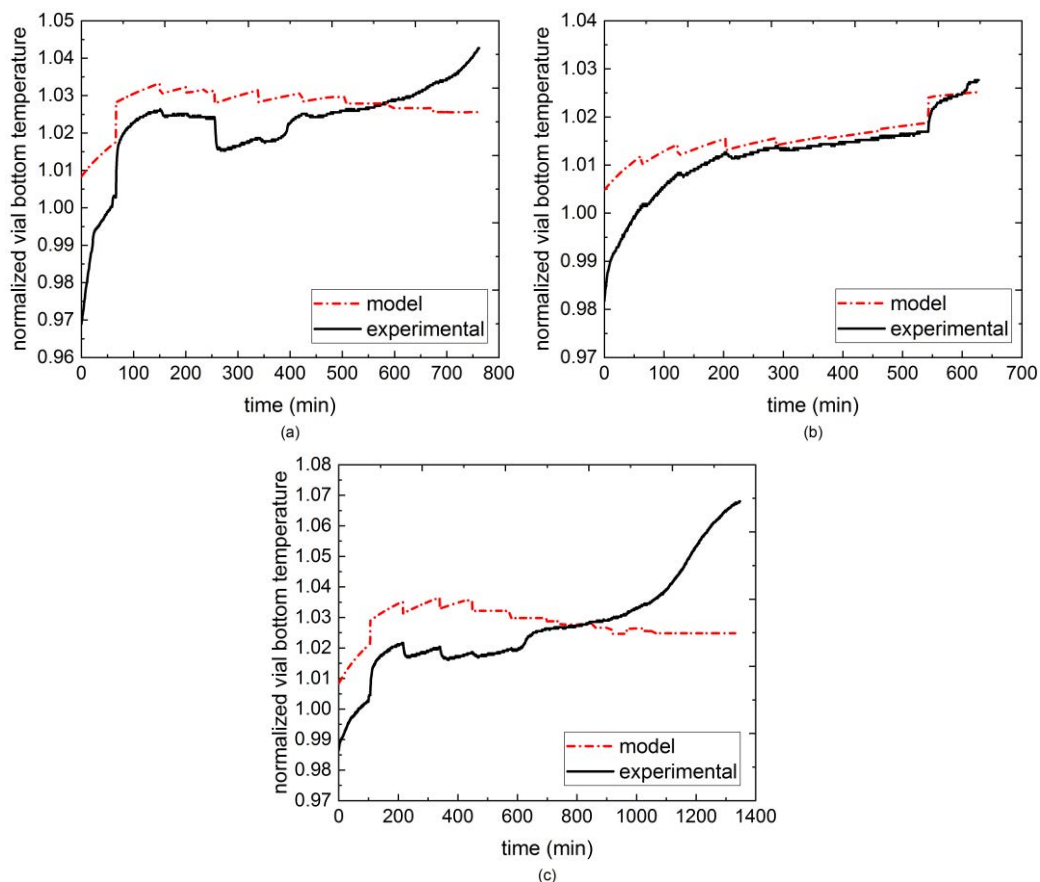
### 2.2.3.2 Prove eseguite con pressione e temperatura variabili nel tempo

Sono stati forniti altri tre esperimenti dall'azienda partner, questa volta condotti con pressione in camera e temperatura delle piastre variata a tratti nel tempo. Le ricette applicate nei tre esperimenti sono presentate in Appendice A. La temperatura di fondo flacone è misurata come negli esperimenti presentati in §2.3.2.1. Per la prima e la seconda ricetta i dati di  $T_b$  e di  $p_c$  sono stati registrati ogni 30 secondi, mentre per la terza ricetta sono stati registrati ogni 20 secondi. Anche in questo caso, il modello è stato implementato in gPROMS, per effettuare la stima dei parametri  $A$  e  $C_1$ . Gli altri parametri sono stati fissati come riportato in Tabella 2.2. La stima ottimale dei parametri da parte del software è presentata in Tabella 2.4.

**Tabella 2.4.** Parametri ottimali per gli esperimenti a  $T_s$  e  $p_c$  variati a tratti ( $t$ -value di riferimento: 1.645)

Parametro	Valore	95% t-value	Unità di misura
$A$	5.47266E+07	185.9	$s^{-1}$
$C_1$	9.94457	216.2	$W m^{-2} s^{-1}$

In Figura 2.4. sono presentati i risultati delle previsioni del modello per i tre esperimenti.



**Figura 2.3.** Previsioni del modello (in linea tratto-punto rossa) confrontate con dati sperimentali (in linea continua nera) per misure di temperatura in zona 9, rispettivamente per (a) ricetta #1, (b) ricetta #2, (c) ricetta #3. I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza

Le prestazioni del modello risultano insoddisfacenti, soprattutto nella parte iniziale, dove vi è un'ampia discrepanza tra il valore misurato dalle termocoppie e il risultato fornito dal modello. Questo è dovuto principalmente a tre fattori:

- l'assunzione di pseudo-stazionarietà nello strato ghiacciato, che è una delle assunzioni più forti nel modello presentato, non è sempre verificata. In particolare, questa assunzione non è più vera quando le variabili manipolate non sono costanti nel tempo, come succede durante gli esperimenti condotti dall'azienda partner. Il modello viene quindi utilizzato per le stime violando una delle sue ipotesi fondamentali, e questo porta a dei risultati molto diversi dai dati sperimentali;
- considerare la conduzione dalla piastra al flacone come unico contributo che influisce sul bilancio di energia è limitativo; si devono tenere in considerazione anche i contributi di irraggiamento attraverso le pareti del flacone (Brülls e Rasmussen, 2002). Tra questi, i più importanti risultano essere i contributi dalle pareti e dalla porta della camera, dalle cornici dove scorrono i vassoi, e dalle piastre poste sopra e sotto il vassoio considerato. Il contributo di questi fenomeni aggiuntivi è più marcato per i flaconi nelle posizioni laterali;
- l'assunzione che la pressione totale della camera sia sostenuta completamente dal vapore acqueo sublimato dalle fiale è ragionevole quando si lavora con una camera di liofilizzazione caricata con un numero di flaconi molto elevato. In questa tesi, si è lavorato con un singolo vassoio caricato di flaconi, quindi questa assunzione non è più verificata. Si rende quindi necessaria l'introduzione di un'equazione che descrive la dinamica della pressione parziale dell'acqua in camera.

Il modello necessita quindi una rivisitazione all'equazione che descrive la  $T_b$  e un'aggiunta della descrizione dinamica dell'andamento della pressione parziale dell'acqua, entrambe presentate nel prossimo capitolo.

# Capitolo 3

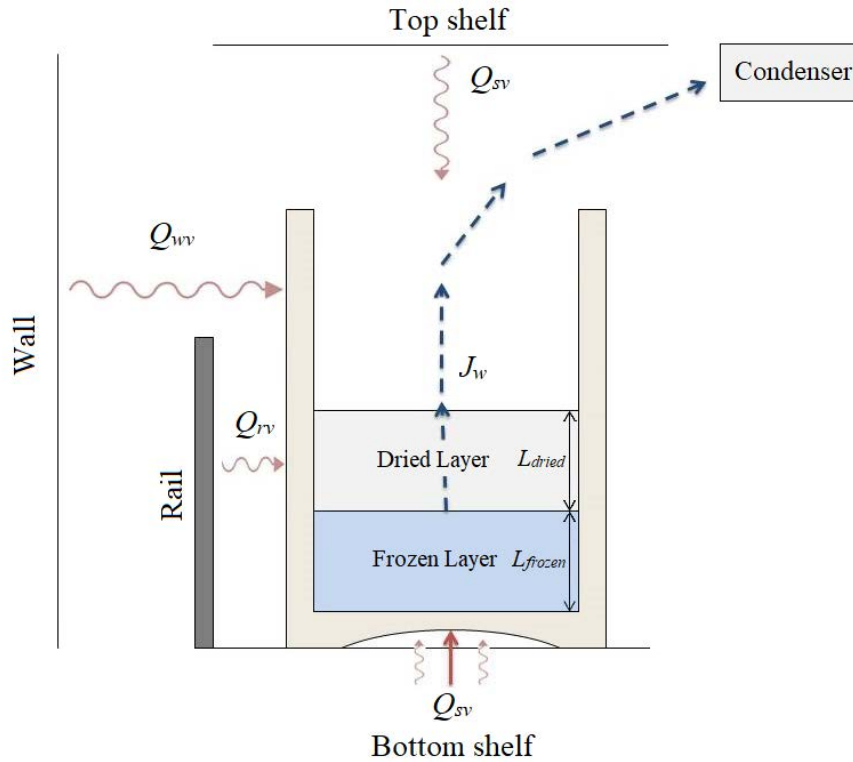
## Modellazione dinamica della pressione dell'acqua in camera

In questo capitolo vengono presentate le modifiche apportate al modello al fine di migliorare la descrizione della temperatura del prodotto, tenendo in considerazione i contributi energetici di irraggiamento dalle pareti e dalle piastre sotto- e sovrastanti. In seguito, si presenta l'implementazione delle equazioni che descrivono la dinamica della pressione parziale del vapore acqueo in camera. Si presenta infine un riassunto generale di tutte le equazioni del modello utilizzato.

### 3.1 Bilancio dinamico di energia per un singolo flacone

Come mostrato in §2.3.2, le assunzioni legate al modello proposto da Velardi e Barresi (2008) portano a predizioni della temperatura del prodotto che differiscono di molto dai dati sperimentali raccolti durante gli esperimenti condotti da GSK. Risulta quindi necessario aumentare il grado di dettaglio del modello, per cercare di descrivere con maggior precisione i fenomeni fisici che prendono parte alla fase primaria e che influiscono sulla sublimazione del ghiaccio dal prodotto. Mediante l'introduzione di questi nuovi contributi al bilancio energetico, è possibile rimuovere l'ipotesi di pseudo-stazionarietà, che portava ad avere predizioni non soddisfacenti, come presentato in §2.3.2. In Figura 3.1 sono rappresentati i fenomeni di irraggiamento presi in considerazione per la descrizione differenziale del bilancio energetico per il prodotto. I tre diversi contributi di irraggiamento sono:

- $\dot{Q}_{wv}$  (W), che rappresenta il flusso di calore dalle pareti della camera di liofilizzazione (*wall*) al flacone;
- $\dot{Q}_{rv}$  (W), che rappresenta il flusso di calore dalle cornici che contengono i flaconi (*rail*) su cui sono appoggiati i vassoi al flacone, quando questi sono caricati manualmente;
- $\dot{Q}_{sv}$  (W), che rappresenta la somma dei flussi di calore che provengono rispettivamente dalla piastra sopra a quello considerato e dalla piastra riscaldata, considerando che il fondo dei flaconi non è perfettamente piatto.



**Figura 3.1.** Rappresentazione schematica dei fenomeni di trasporto di calore durante la fase primaria (acquisito e modificato da Scutellà *et al.*, 2018)

Per la descrizione di questi flussi di calore si assume che la superficie della parte solida sia opaca, che l'irraggiamento e l'assorbimento avvengano alla stessa lunghezza d'onda e che l'assorbimento e l'irraggiamento da parte delle molecole di vapore acqueo presenti in camera sia trascurabile. Mediante queste assunzioni, si può utilizzare la legge di Stefan-Boltzmann per descrivere i tre flussi termici considerati (Scutellà *et al.*, 2018). Il termine  $Q_{wv}$  è descritto come:

$$Q_{wv} = a_1 \sigma_{BZ} (T_{wall}^4 - T_b^4) \quad , \quad (3.1)$$

dove  $a_1$  ( $m^2$ ) è un parametro che racchiude i termini di emissività (fattore generalmente compreso tra 0 e 1 per i corpi opachi) e l'area esposta allo scambio termico, e può essere considerato come un indicatore del contributo dell'irraggiamento dalle pareti sulla sublimazione,  $\sigma_{BZ}$  ( $W m^{-2} K^{-4}$ ) è la costante di Stefan-Boltzmann e  $T_{wall}$  (K) è pari alla temperatura delle pareti della camera. Analogamente, il termine  $Q_{rv}$  è descritto come:

$$Q_{rv} = a_2 \sigma_{BZ} (T_{rail}^4 - T_b^4) \quad . \quad (3.2)$$

Il parametro  $a_2$  ( $m^2$ ) ha un significato analogo a quello di  $a_1$ ; in questo caso può essere considerato come un indicatore del contributo di irraggiamento dalle viti di sostegno dei vassoi sulla sublimazione.  $T_{rail}$  (K) è pari alla temperatura delle viti di sostegno.

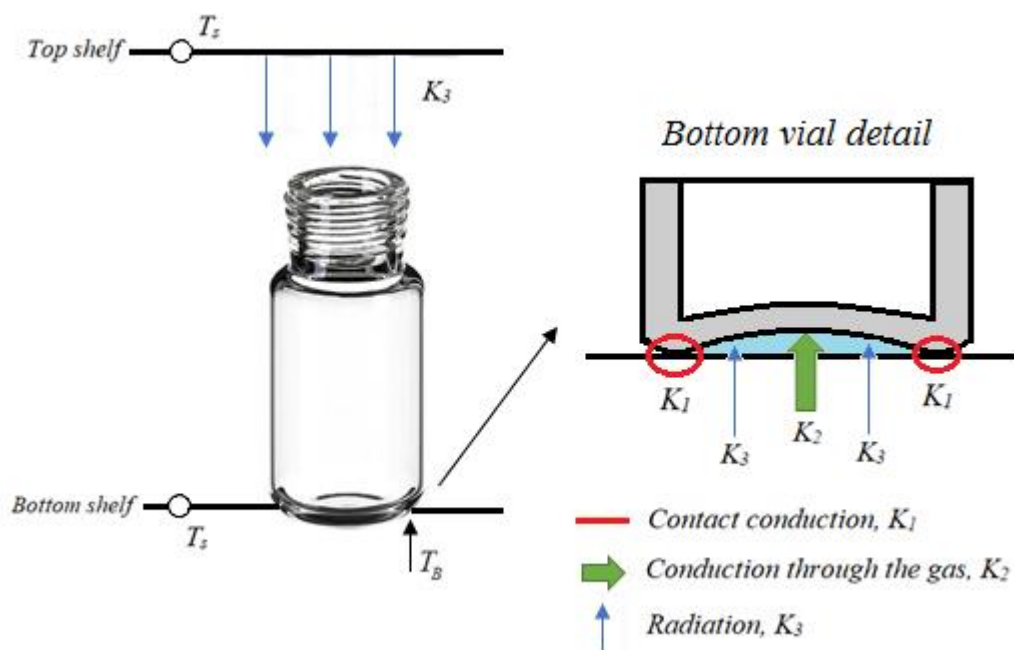
Il termine  $Q_{sv}$  è descritto come:

$$Q_{sv} = K_{sv} A_{bv} (T_s - T_b) \quad , \quad (3.3)$$

$A_{bv}$  ( $m^2$ ) rappresenta l'area della sezione del fondo del flacone. Il termine  $K_{sv}$  ( $W m^{-2} K^{-1}$ ) è un parametro che va a descrivere le varie resistenze incontrate nella descrizione di  $Q_{sv}$ , ed è un'estensione della descrizione del coefficiente di trasporto di calore  $K_v$ , definito dalla (2.2). La definizione di questo parametro (Pikal *et al.*, 1984) è la seguente

$$K_{sv} = \left( \frac{1}{K_1 + K_2 + K_3} + \frac{L_{frozen}}{\lambda_{frozen}} \right)^{-1} \quad . \quad (3.4)$$

In Figura 3.2 sono rappresentati schematicamente i vari contributi di resistenza al trasferimento di calore.



**Figura 3.2.** Rappresentazione schematica dei fenomeni di trasporto di calore, associati alle rispettive resistenze, dalla piastra al flacone. In rosso è contrassegnato il trasferimento di calore per conduzione diretta dovuta al contatto flacone-piastra ( $K_1$ ), in verde il trasferimento di calore per conduzione tramite il gas intrappolato sotto il flacone ( $K_2$ ) e in blu il trasferimento di calore per irraggiamento ( $K_3$ ).

Il termine  $K_1$  ( $W m^{-2} K^{-1}$ ) rappresenta il coefficiente di trasporto di calore associato alla conduzione diretta dalla piastra attraverso il vetro del flacone. Si può esprimere tramite la seguente equazione:

$$K_1 = C_1^* \cdot \frac{\lambda_{glass}}{s_{glass}} = C_1 \quad , \quad (3.5)$$

dove con  $\lambda_{glass}$  ( $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) e  $s_{glass}$  (m) si intendono rispettivamente la conducibilità termica e lo spessore del vetro del flacone. Visto che per una dato flacone il rapporto tra queste due misure è costante, il loro contributo viene inglobato nel parametro  $C_1^*$  ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ ), d'ora in poi chiamato per comodità  $C_1$ . Il termine  $K_2$  ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ ) rappresenta il coefficiente di trasporto di calore per conduzione dato dal gas intrappolato tra il fondo del flacone e la piastra. Viene definito come:

$$K_2 = \frac{C_2 p_c}{1 + C_3 p_c} \quad . \quad (3.6)$$

I parametri  $C_2$  e  $C_3$  hanno un significato del tutto analogo a quello già illustrato per l'equazione (2.2) al paragrafo §2.3.2.

Il termine  $K_3$  ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ ) rappresenta il coefficiente di trasporto di calore legato all'irraggiamento dalla piastra su cui si trova il vassoio con i flaconi e quella sovrastante, ed è definito come:

$$K_3 = a_3 * (T_s + T_b)(T_s^2 + T_b^2) \quad . \quad (3.7)$$

$a_3$  è un parametro ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-4}$ ) che quantifica il contributo dell'irraggiamento dalla piastra al fondo del flacone ai fini del bilancio energetico totale. Il bilancio dinamico di energia che segue introducendo questi nuovi contributi è il seguente:

$$C_p \frac{d(L_{frozen} T_b)}{dt} = Q_{wv} + Q_{rv} + Q_{sv} - \Delta H_{sub} J_w \frac{\pi d_{vial}^2}{4} \quad , \quad (3.8)$$

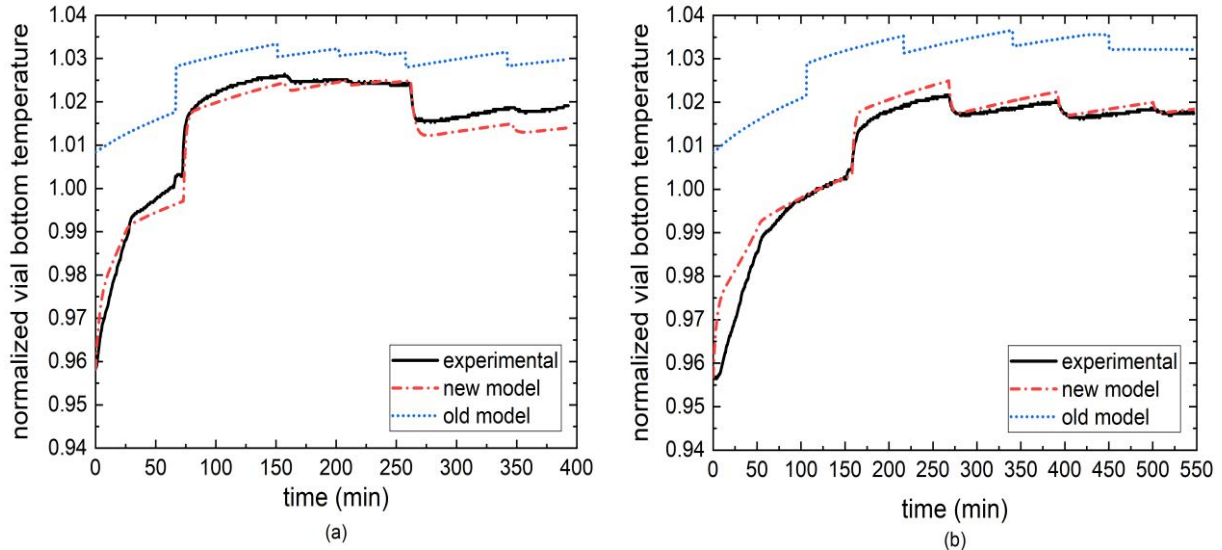
dove con  $C_p$  ( $\text{J m}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) si definisce la capacità termica del flacone con il prodotto al suo interno, espressa come

$$C_p = \frac{\rho_{frozen} \pi d_{vial}^2}{4} c_p^{ice} \quad , \quad (3.9)$$

dove  $c_p^{ice}$  ( $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) rappresenta la capacità termica dello strato ghiacciato.

Come per il modello descritto nel capitolo precedente, anche in questo caso sono stati eseguiti dei confronti tra i risultati forniti dal modello e i dati sperimentali forniti dall'azienda partner

(vedi Figura 3.3). I valori dei parametri utilizzati nel modello non vengono riportati per motivi di riservatezza.



**Figura 3.3.** Previsioni del modello (linea rossa tratteggiata) confrontati con misure sperimentali (linea nera continua) e risultati del modello iniziale (linea blu a punti) per misure di temperatura in zona 9. Sono riportati i confronti con due diversi set di dati sperimentali, (a) e (b) I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza.

Si può notare che le prestazioni del modello sono visibilmente migliori rispetto al modello presentato al capitolo precedente, riuscendo a seguire il profilo di  $T_b$  anche nelle prime fasi del processo. A questo modello modificato vengono implementate le equazioni che descrivono la dinamica della pressione parziale del vapore acqueo in camera, presentate nel prossimo paragrafo.

### 3.2 Dinamica della pressione parziale dell'acqua in camera

La dinamica della pressione parziale dell'acqua è implementata al modello modificato mediante l'equazione proposta da Scutellà *et al.* (2018)

$$\frac{dp_{w,c}}{dt} = \frac{R_g T_c}{V_c M_w} \left( \sum_{i=1}^{N_v} \dot{m}_{sub}^{(i)} - \dot{m}_{CN} \right), \quad i = 1, \dots, N_v. \quad (3.10)$$

$p_{w,c}$  (Pa) rappresenta la pressione parziale dell'acqua all'interno della camera,  $R_g$  ( $J K^{-1} mol^{-1}$ ) è definita come costante universale dei gas,  $T_c$  (K) è la temperatura della camera,  $V_c$  ( $m^3$ ) è il volume della camera del liofilizzatore,  $M_w$  ( $g mol^{-1}$ ) è il peso molecolare dell'acqua,  $N_v$  è il numero dei flaconi caricate nel vassoio,  $\dot{m}_{sub}^{(i)}$  ( $kg s^{-1}$ ) è la portata massiva di sublimazione,  $\dot{m}_{CN}$  ( $kg s^{-1}$ ) è la portata di vapore che passa dalla camera al condensatore.

Il termine  $\dot{m}_{CN}$  è descritto da Trelea et al. (2015) considerando un modello di trasporto binario tra il vapore acqueo e il gas inerte in camera. Applicando la teoria classica della diffusione binaria, si afferma che il flusso molare del vapore d'acqua  $\tilde{N}_v$  ( $\text{mol s}^{-1} \text{ m}^{-2}$ ) in miscela binaria è dato da

$$\tilde{N}_v = x_v(\tilde{N}_v + \tilde{N}_N) - (c_v + c_N) \mathcal{D}_{vN} \nabla x_v \quad , \quad (3.11)$$

dove con  $\tilde{N}_N$  ( $\text{mol s}^{-1} \text{ m}^{-2}$ ) si intende il flusso molare di gas inerte (in questo caso azoto),  $c_v$  ( $\text{mol m}^{-3}$ ) e  $c_N$  ( $\text{mol m}^{-3}$ ) rappresentano le concentrazioni molari di vapore acqueo e azoto (rispettivamente),  $x_v$  è la frazione molare del vapore in camera e  $\mathcal{D}_{vN}$  ( $\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$ ) è il coefficiente di diffusione del sistema binario vapore acqueo-azoto. Il primo termine a destra nella (3.11) rappresenta il contributo della convezione del gas dal *bulk* a causa del gradiente di pressione, mentre il secondo termine esprime la diffusione del vapore acqueo dovuta al gradiente della frazione molare dell'acqua in camera. Se si assume sia la condizione di pseudo-stazionarietà per il trasporto di massa dalla camera al condensatore, sia perdite trascurabili nella camera di liofilizzazione, si può considerare che il flusso netto dell'azoto è trascurabile se comparato a quello del vapore acqueo. In termini matematici questa condizione si può esprimere come:

$$\tilde{N}_N = 0 \quad . \quad (3.12)$$

Solitamente nei processi di liofilizzazione è più comodo esprimere le variabili in termini di massa piuttosto che in termini molari; applicando la legge dei gas ideali si possono eseguire le conversioni presentate di seguito

$$x_v = \frac{p_{w,c}}{p_{w,c} + p_N} = \frac{p_{w,c}}{p_c} \quad , \quad (3.13)$$

$$c_v + c_N = \frac{p_{w,c} + p_N}{R_g T} = \frac{p_{w,c}}{R_g T} \quad , \quad (3.14)$$

$$J_w = M_w \tilde{N}_v \quad , \quad (3.15)$$

dove con  $p_N$  (Pa) si intende la pressione parziale dell'azoto in camera. Sostituendo le (3.13) – (3.15) nella (3.11), e assumendo che la variazione di pressione totale tra la camera e il condensatore sia trascurabile rispetto alla variazione della  $p_{w,c}$ , si ottiene:

$$J_w(p_c - p_{w,c}) = -\frac{M_w}{R_g T} p_c \mathcal{D}_{vN} \nabla p_{w,c} \quad . \quad (3.16)$$

Per la risoluzione della (3.16) si assume che il flusso di vapore tra la camera e il condensatore avvenga in una sola direzione, ossia che non vi siano gradienti di pressione radiali o verticali. Questa assunzione è ragionevole se la camera e il condensatore sono separati da un condotto, mentre non è più verificata se il condensatore si trova nella stessa camera dove avviene il processo di liofilizzazione. Mediante questa assunzione, la (3.16) può essere integrata tra la camera, contrassegnata con una C, e il condensatore, CN, risultando nella seguente espressione:

$$\dot{m}_{CN} = A J_w = \frac{A M_w}{l_{eff} R_g T_{CN}} p_c \mathcal{D}_{vN} \ln \left( \frac{p_c - p_{w,CN}}{p_c - p_{w,c}} \right) , \quad (3.17)$$

dove  $A$  ( $m^2$ ) rappresenta l'area della sezione di passaggio del condotto che unisce la camera e il condensatore,  $l_{eff}$  (m) è la lunghezza effettiva del condotto, mentre  $T_{CN}$  (K) è la temperatura della camera di condensazione, assunta uguale alla temperatura della superficie dei tubi dello stesso. Il termine  $p_{w,CN}$  (Pa) rappresenta la pressione di equilibrio solido-vapore al condensatore. Alle tipiche temperature di operatività del condensatore (intorno ai  $-80^\circ\text{C}$ ) la (2.5) non è utilizzabile, visto che non ci si trova all'interno del range di temperature in cui è valida. Si fa quindi riferimento all'equazione proposta da Sonntag (1990),

$$p_{w,CN} = 100 * \left( 24.7219 - \frac{6024.5282}{T_{CN}} + 1.0613868 \cdot 10^{-2} T_{CN} - 1.3198825 \cdot 10^{-5} T_{CN}^2 - 0.49382577 \ln T_{CN} \right) . \quad (3.18)$$

Il coefficiente di diffusione  $\mathcal{D}_{vN}$  è inversamente proporzionale alla  $p_c$  (Bird, 2007), quindi il prodotto delle due variabili risulta costante. Si possono inglobare questi due termini e tutti i termini geometrici in un parametro chiamato  $\beta$  ( $s \text{ kg}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ), definito come

$$\beta = \frac{l_{eff} R_g}{A M_w p_c \mathcal{D}_{vN}} . \quad (3.19)$$

In questa tesi, il parametro  $\beta$  è considerato come parametro da stimare. Inserendo la (3.19) nella (3.17) si ottiene il valore di  $\dot{m}_{CN}$ , presentato come segue

$$\dot{m}_{CN} = \frac{1}{\beta T_{CN}} \ln \left( \frac{p_c - p_{w,CN}}{p_c - p_{w,c}} \right) . \quad (3.20)$$

Le equazioni (3.10) e la (3.20) sono implementate nel modello precedentemente modificato.

### 3.3 Modello finale

Dopo aver implementato le modifiche al bilancio di energia e la dinamica della pressione, si è proceduto alla modifica dell'equazione (2.2), che descrive il flusso di sublimazione dai flaconi, visto che l'effettiva forza motrice per la sublimazione durante la fase primaria è data dalla differenza tra la  $p_{w,i}$  e la  $p_{w,c}$ . Tale modifica non ha efficacia nella parte ove il processo è considerato stazionario, perché si considera che la pressione in camera sia completamente sostenuta dalla  $p_{w,c}$ , ma assume efficacia in prossimità della fine della fase primaria, dove la  $p_{w,c}$  non corrisponde più alla  $p_c$ . L'equazione che ne risulta è la seguente

$$J_w = \frac{1}{R_p} (p_{w,i} - p_{w,c}). \quad (3.21)$$

Di seguito si presenta un quadro riassuntivo di tutte le equazioni di modello divise in base al fenomeno coinvolto (trasporto di massa, di energia, dinamica della pressione). Il modello è stato implementato nel software gPROMS per le successive attività di stima parametrica e validazione tramite dati sperimentali.

In Figura 3.4. sono presentate le equazioni di modello riguardanti il trasporto di massa durante la fase primaria.

$J_w = \frac{1}{R_p} (p_{w,i} - p_{w,c})$	(3.21) Flusso di sublimazione
$\frac{dL_{frozen}}{dt} = - \frac{1}{\rho_{frozen} - \rho_{dried}} J_w$	(2.8) Bilancio di materia nello strato ghiacciato
$p_{w,i} = \exp\left(-\frac{6139.9}{T_i} + 28.8912\right)$	(2.5) Equilibrio di fase solido/vapore
$M = \int_0^{t_{drying}} J_w \cdot \pi \cdot \frac{d_{i,vial}^2}{4} dt$	(2.10) Quantità di acqua sublimata
$R_p = R_0 + \frac{A L_{dried}}{1 + B L_{dried}}$	(2.6) Resistenza al trasporto di massa

**Figura 3.4.** Equazioni di modello per la descrizione del trasferimento di massa durante la fase primaria del processo.

In Figura 3.5 sono presentate le equazioni inerenti al bilancio di energia all'interno del flacone.

$C_p \frac{d(L_{frozen} T_b)}{dt} = Q_{wv} + Q_{rv} + Q_{sv} - \Delta H_{sub} J_w \frac{\pi d_{vial}^2}{4}$	(3.8) Bilancio dinamico di energia nel flacone
$C_p = \frac{\rho_{frozen} \pi d_{vial}^2}{4} c_p^{ice}$	(3.9) Capacità termica del sistema flacone/prodotto
$Q_{wv} = a_1 \sigma (T_{wall}^4 - T_b^4)$	(3.1) Flusso di calore <i>wall/vial</i>
$Q_{rv} = a_2 \sigma (T_{rail}^4 - T_b^4)$	(3.2) Flusso di calore <i>rail/vial</i>
$Q_{sv} = K_{sv} A_{bv} (T_s - T_b)$	(3.3) Flusso di calore <i>shelf/vial</i>
$K_{sv} = \left( \frac{1}{K_1 + K_2 + K_3} + \frac{L_{frozen}}{\lambda_{frozen}} \right)^{-1}$	(3.4) Coefficiente di trasporto di calore globale
$K_1 = C_1$	(3.5) Coefficiente di trasporto per conduzione <i>shelf/vial</i>
$K_2 = \frac{C_2 p_c}{1 + C_3 p_c}$	(3.6) Coefficiente di trasporto del gas tra flacone e piastra
$K_3 = a_3 (T_s + T_b) (T_s^2 + T_b^2)$	(3.7) Coefficiente di trasporto legato all'irraggiamento

**Figura 3.5.** Equazioni di modello per la descrizione del bilancio di energia durante la fase primaria del processo.

In Figura 3.6 sono presentate le equazioni inerenti alla dinamica della pressione parziale del vapore acqueo in camera durante la fase primaria.

$\frac{dp_{w,c}}{dt} = \frac{R_g T_c}{V_c M_w} \left( \sum_{i=1}^{N_v} \dot{m}_{sub}^{(i)} - \dot{m}_{CN} \right)$	<p>(3.10) Equazione dinamica per <math>p_{w,c}</math></p>
$\dot{m}_{CN} = \frac{1}{\beta T_{CN}} \ln \left( \frac{p_c - p_{w,CN}}{p_c - p_{w,c}} \right)$	<p>(3.17) Portata di vapore acqueo camera/condensatore</p>
$p_{w,CN} = 100 \left( 24.7219 - \frac{6024.5282}{T_{CN}} + 1.0613868 \cdot 10^{-2} T_{CN} - 1.3198825 \cdot 10^{-5} T_{CN}^2 - 0.49382577 \ln T_{CN} \right)$	<p>(3.18) Equilibrio solido/vapore tra <math>T_{CN}</math> e <math>p_{w,CN}</math></p>

**Figura 3.6.** Equazioni di modello per la descrizione della dinamica della pressione parziale del vapore acqueo durante la fase primaria del processo.

In riassunto, il modello è composto da:

- un sistema DAE costituito di quattro equazioni differenziali del primo ordine e undici equazioni algebriche;
- quattro variabili di stato differenziali ( $M$ ,  $L_{frozen}$ ,  $T_b$ ,  $p_{w,c}$ ) e tredici variabili di stato algebriche ( $J_w$ ,  $p_{w,i}$ ,  $T_s$ ,  $T_i$ ,  $T_{wall}$ ,  $T_{rail}$ ,  $T_c$ ,  $\dot{m}_{sub}^{(i)}$ ,  $\dot{m}_{CN}$ ,  $p_{w,CN}$ ,  $Q_{wv}$ ,  $Q_{rv}$ ,  $Q_{sv}$ );
- sei proprietà termodinamiche del sistema ( $\lambda_{frozen}$ ,  $\rho_{frozen}$ ,  $\rho_{dried}$ ,  $c_p^{ice}$ ,  $\Delta H_{sub}$ ,  $M_w$ ), due costanti ( $\sigma$ ,  $R_g$ ) e due parametri geometrici ( $d_{i,vial}$ ,  $V_c$ );
- nove parametri: tre sono presenti nella definizione di  $K_{sv}$  ( $C_1, C_2, C_3$ ), tre nella descrizione dei contributi energetici ( $a_1, a_2, a_3$ ), due nella definizione di  $R_p$  ( $A$  e  $B$ ) e un parametro legato alla geometria del condotto tra la camera e il condensatore ( $\beta$ ).

# Capitolo 4

## Prove sperimentali e risultati

In questo capitolo vengono presentate le specifiche di processo adottate dall'azienda partner durante gli esperimenti, andando a definire valori di variabili termodinamiche e geometriche da inserire nel modello presentato al capitolo precedente. Si presentano brevemente le ricette applicate alla fase primaria per gli esperimenti e le conseguenti motivazioni che portano all'utilizzo e all'implementazione in gPROMS di un solo dataset sperimentale dei tre disponibili. In seguito, si presentano i diversi approcci utilizzati per la stima dei parametri: a singola zona, multi-zona e stocastico. Per ogni approccio si presentano le stime parametriche risultanti e le previsioni del modello, confrontate con i dati sperimentali.

### 4.1 Specifiche di processo

Per la conduzione degli esperimenti durante la fase primaria del processo, sono stati proposti tre tipi di ricette da applicare. Per tutte le ricette il processo è stato condotto utilizzando le seguenti specifiche:

- come prodotto da sottoporre al processo si è utilizzato un placebo acquoso di saccarosio al 5%;
- sono utilizzati flaconi in vetro non siliconato, con un volume di riempimento di 0.6 mL; il numero dei flaconi ( $N_v$ ) in un singolo vassoio è pari a 476;
- l'altezza dello strato ghiacciato all'interno del flacone  $L_{frozen,0}$  è pari a 3.609 mm;
- la temperatura dell'olio silconico e la pressione in camera sono state variate con andamenti lineari a tratti.

I valori delle variabili manipolabili adottati per le tre ricette e i rispettivi intervalli di tempo nella quale sono stati applicati sono presentati dettagliatamente in Appendice A. Dalle misurazioni condotte durante gli esperimenti si sono ricavati tre dataset contenenti dati sperimentali, ove sono riportate le misure di temperatura di fondo flacone per ogni zona  $T_{b,i}$ , le misure di temperatura al condensatore  $T_{CN}$ , le misure di temperatura dell'olio diatermico  $T_s$  confrontate con il set point imposto e le misure di pressione registrate sia dal sensore Pirani che dal manometro capacitivo. Vengono anche fissati alcuni valori dei parametri termodinamici e geometrici del modello, ritenuti costanti lungo tutta la fase primaria del processo, presentati in Tabella 4.1.

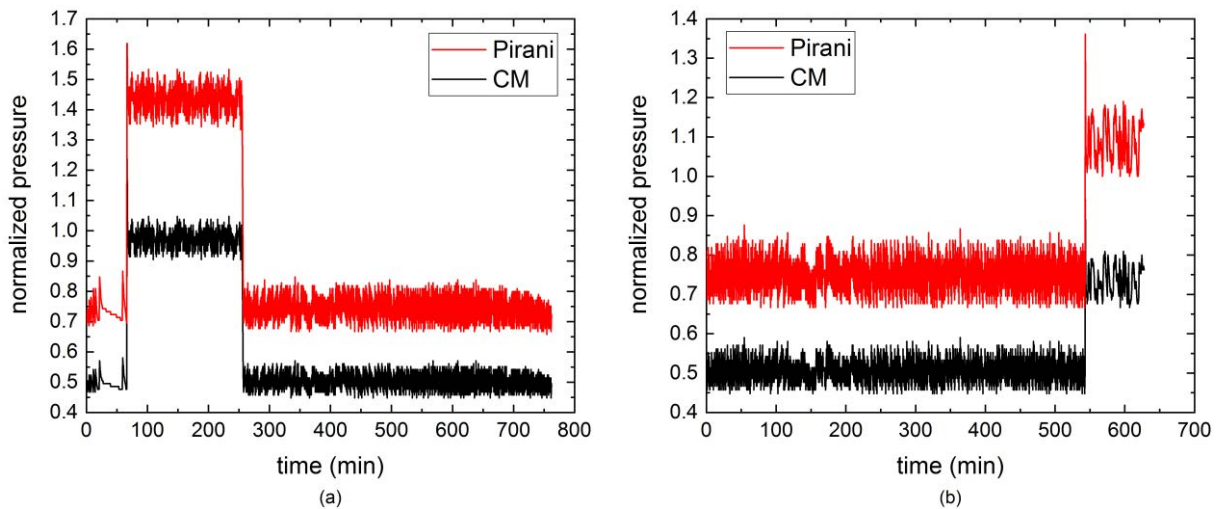
**Tabella 4.1.** Valore delle variabili termodinamiche, geometriche e di processo utilizzate nel modello.

Variabile	Valore	Unità di misura
$\Delta H_s$	2838.5E+03	J kg <sup>-1</sup>
$\lambda_{frozen}$	2.47	W m <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>
$\rho_{frozen}$	917	kg m <sup>-3</sup>
$\rho_{dried}$	63	kg m <sup>-3</sup>
$c_p^{ice}$	2108	J kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>
$M_w$	18	kg kmol <sup>-1</sup>
$\sigma_{BZ}$	5.67E-08	W K <sup>-4</sup> m <sup>-2</sup>
$L_{frozen,0}$	0.003609	m
$R_g$	8.314	J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
$d_{i,vial}$	0.01455	m
$A_{bv}$	1.6618E-04	m <sup>2</sup>
$V_c$	0.118	m <sup>3</sup>
$T_{wall}$	276.15	K
$T_{rail}$	250.15	K
$T_{CN}$	189	K

I valori di  $T_{wall}$  e  $T_{rail}$  sono stati fissati da letteratura (Scutellà *et al.*, 2018). Per  $T_{CN}$  si è osservato che i valori misurati durante il processo sono pressoché costanti, e quindi si è deciso di fissarlo. Inoltre, visto che il prodotto sottoposto alla liofilizzazione è sempre lo stesso per tutte le ripetizioni, si è considerato il parametro  $R_0$  costante, visto che dipende dalla formulazione che si va trattando. Il valore assunto per  $R_0$  è pari a 5.12E+04 m/s (Mortier *et al.*, 2016).

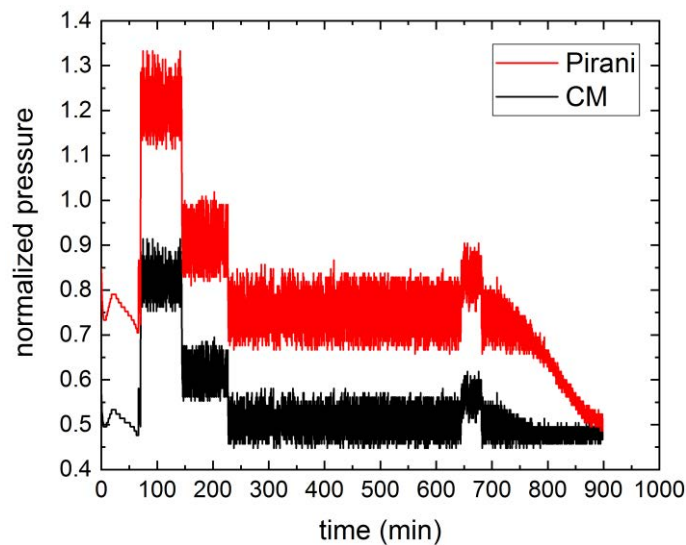
## 4.2 Scelta del dataset

Considerando i tre set di dati sperimentali ottenuti applicando le rispettive ricette, si nota che per le prime due ricette non si ha il raggiungimento della fine della fase primaria secondo il criterio di uguaglianza (presentato in §1.4.2) delle misure fornite dal Pirani e dal manometro capacitivo, come mostrato in Figura 4.1



**Figura 4.1.** Dati sperimentali di pressione in camera ricavati da manometro capacitivo e sensore Pirani per (a) ricetta #1 e (b) ricetta #2. I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza.

Per la ricetta #3 invece i dati di pressione ottenuti mostrano il raggiungimento della fine della fase primaria, come mostrato in Figura 4.2.



**Figura 4.2.** Dati sperimentali di pressione in camera ricavati da manometro capacitivo (CM) e sensore Pirani per ricetta #3. I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza.

Si è deciso quindi di utilizzare esclusivamente il set di dati sperimentali ottenuti mediante la ricetta #3, al fine di modellare al meglio la caduta di pressione parziale dell'acqua in camera, cosa non possibile con gli altri due set di dati disponibili.

### 4.3 Approcci utilizzati per le stime parametriche e risultati

I dati sperimentali ottenuti dalla ricetta #3 sono stati inseriti in gPROMS per permettere la calibrazione dei parametri e per ottenere le previsioni del modello per quanto riguarda l'andamento di  $p_{w,c}$ . I dati sperimentali di pressione, affetti da elevato rumore di fondo, sono

stati filtrati mediante implementazione in MATLAB di un filtro a media mobile. La media è ricalcolata ogni 20 misurazioni. Le misure filtrate vengono denominate  $p_{PIR}$  nel caso delle misure ottenute dal sensore Pirani e  $p_{CM}$  nel caso delle misure ottenute dal manometro capacitivo. Sono stati utilizzati tre diversi approcci per la descrizione del sistema e per la stima di parametri, presentati di seguito.

### 4.3.1 Approccio a singola zona

Il primo approccio utilizzato è l'approccio a singola zona. Mediante questo approccio si stima un set di parametri alla volta, rappresentativo della zona considerata. Il vassoio è suddiviso come rappresentato in Figura 1.9. (§1.4.1.). Per questo tipo di approccio, si è deciso di esprimere i risultati come frazione molare di vapore in camera,  $x_{v,c}$ , definita come

$$p_{w,c} = x_{v,c} p_c \quad . \quad (4.1)$$

Alcune modifiche sono state eseguite anche nelle equazioni di modello, andando a sostituire la (4.1) ove necessario. Le equazioni modificate sono: (i) l'equazione che descrive il flusso di sublimazione  $J_w$ , (3.21); (ii) la descrizione della portata dalla camera al condensatore  $\dot{m}_{CN}$  (3.17); (iii) l'equazione che descrive la dinamica della pressione parziale del vapore,  $p_{w,c}$  (3.10). Si ottengono le seguenti equazioni:

$$J_w = \frac{1}{R_p} (p_{w,i} - x_{v,c} p_c) \quad ; \quad (4.2)$$

$$\dot{m}_{CN} = \frac{1}{\beta T_{CN}} \ln \left( \frac{p_c - p_{w,CN}}{p_c - x_{v,c} p_c} \right) \quad ; \quad (4.3)$$

$$\frac{dx_{v,c}}{dt} = \frac{1}{p_c} \frac{R_g T_c}{V_c M_w} \left( \sum_{i=1}^{N_v} \left( \dot{m}_{sub}^{(i)} \right) - \dot{m}_{CN} \right) \quad . \quad (4.4)$$

Per poter confrontare il valore di  $x_{v,c}$  restituito dal modello con i dati forniti dall'azienda partner, si è resa necessaria la manipolazione dei dati filtrati. Viene definito il termine  $p'$  come

$$p' = \frac{p_{PIR}}{p_{CM}} - 1 \quad . \quad (4.5)$$

$p'$  rappresenta il valore della differenza tra le misure filtrate del Pirani e quelle del CM normalizzate sulla pressione della camera (considerato come il valore misurato da  $p_{CM}$ ). In seguito, si divide  $p'$  per il valore massimo che esso assume durante tutta la fase primaria, denominato come  $MAX(p')$ , così da ottenere il termine  $x_{v,c}$ , compreso tra 0 e 1 durante l'intera durata della fase primaria. Il termine  $x_{v,c}$  è calcolato come

$$x_{v,c} = \frac{p'}{\text{MAX}(p')} \quad (4.6)$$

Definite le misure sperimentali, si passa alla presentazione delle stime parametriche e alle predizioni del modello.

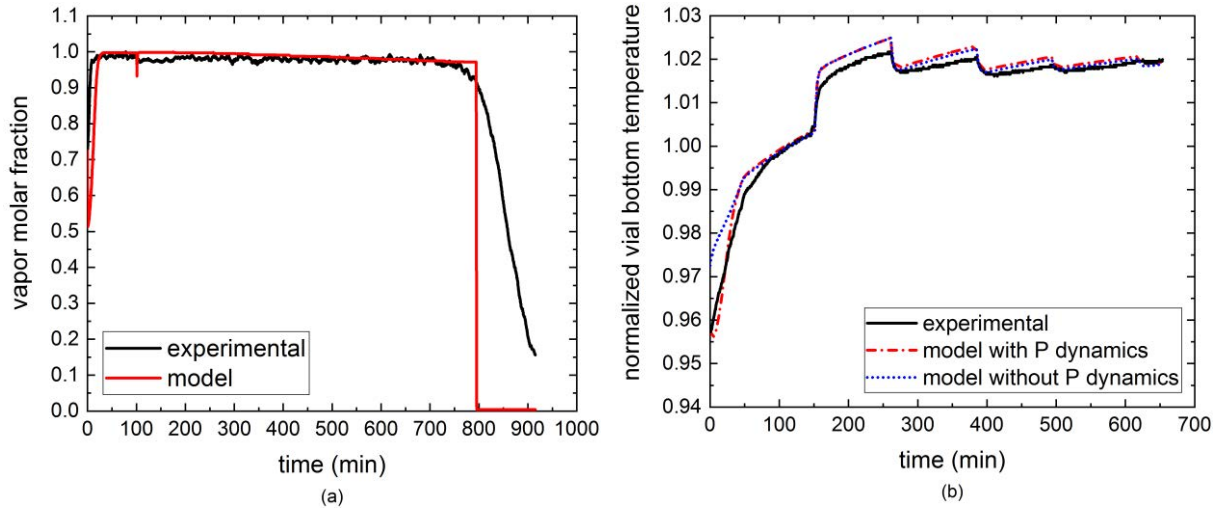
#### 4.3.1.1 Stime parametriche e risultati

Per la calibrazione dei parametri di modello sono stati inseriti in gPROMS dati sperimentali di  $T_b$  misurati in zona 9, misure di  $x_{v,c}$  ottenute come illustrato in precedenza e l'informazione sul punto di fine sublimazione per zona 9, ossia è stato impostato il tempo alla quale  $L_{frozen}$  risulta pari a 0 (intorno agli 800 minuti di processo). I risultati delle stime parametriche sono riportati in Tabella 4.2. I valori contrassegnati con l'asterisco (\*) hanno assunto il valore di uno dei due limiti di range assegnati per il calcolo del parametro. In questo caso il software non restituisce i valori del  $t$ -value.

**Tabella 4.2.** Valore ottimale dei parametri stimati mediante gPROMS per l'approccio a singola zona ( $t$ -value di riferimento: 1.64502)

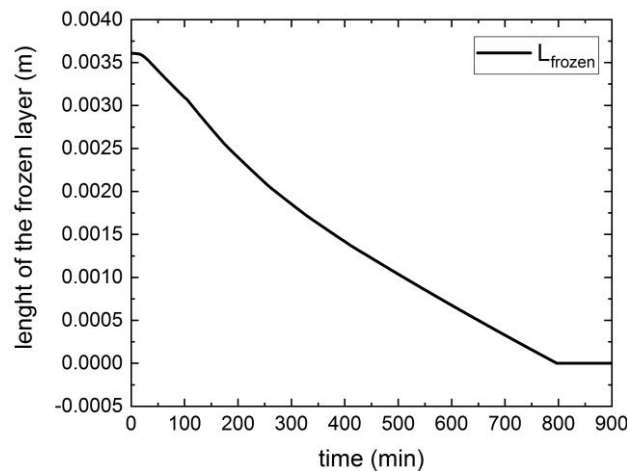
Parametro	Valore	Unità di misura	95% t-value	Dev.std
$A$	1.20100E+08	s <sup>-1</sup>	1018	60160
$a_1$	0*	m <sup>2</sup>	-	-
$a_2$	0*	m <sup>2</sup>	-	-
$a_3$	9.97634E-08	W m <sup>-2</sup> K <sup>-4</sup>	110.3	4.615E-10
$C_1$	3.56434	W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup>	10.32	0.17620
$C_2$	0.356839	W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> Pa <sup>-1</sup>	3.958	0.04599
$C_3$	0.0104731	Pa <sup>-1</sup>	0.6026	0.008865
$\beta$	13532.1	s Pa kg <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	6485	1.0640

I parametri superano il test statistico del  $t$ -value, eccezion fatta per  $C_3$ , il cui valore è sotto il valore di riferimento. Il risultato delle predizioni del modello è mostrato in Figura 4.3. Sono mostrati sia le predizioni per  $x_{v,c}$ , sia quelle per  $T_b$ .



**Figura 4.3.** Previsioni del modello per (a) misure di  $x_{v,c}$  e (b) misure di  $T_b$  in zona 9. I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza

Per quanto riguarda le previsioni di temperatura, le stime non presentano una sostanziale differenza dalle stime eseguite senza l'implementazione della dinamica della pressione. Per  $x_{v,c}$ , le previsioni del modello seguono molto bene le misure sperimentali durante la fase stazionaria del processo, mentre sembrano mostrare dei problemi all'inizio, dove per i primi minuti del processo si osserva un repentino calo del valore predetto (fino a 0.5) e alla fine, dove il modello presenta una discontinuità. Questo problema era comunque prevedibile per il tipo di approccio adottato. Infatti, con l'approccio singola zona si considera che tutti i flaconi della zona in questione sublimino come il flacone di riferimento in zona 9. Quando si raggiunge la fine della sublimazione (impostato nel tempo con la condizione  $L_{frozen}$  pari a 0), tutti i flaconi smettono contemporaneamente di sublimare, e si ha un flusso di sublimazione  $J_w$  che ha una repentina caduta a 0, da qui la discontinuità nel profilo di  $x_{v,c}$ . Come dato di calibrazione si era posto l'istante temporale in cui  $L_{frozen}$  era pari a 0 (intorno agli 800 minuti). Dai risultati mostrati in Figura 4.4, si può notare che il modello riesce a predire con molta precisione l'istante temporale in cui  $L_{frozen}$  risulta essere pari a zero.



**Figura 4.4.** Andamento di  $L_{frozen}$  durante la fase primaria del processo per la ricetta #3.

In ogni caso, l'obiettivo è quello di descrivere la discesa della pressione come una curva continua, cosa che questo approccio non riesce a fare. Per cercare di ovviare ai limiti dell'approccio singola zona, si è passati ad un approccio multi-zona, presentato di seguito.

### 4.3.2 Approccio multi-zona

L'approccio multi-zona è un'estensione del modello a singola zona. In questo caso, non si considera che l'apporto al flusso di sublimazione sia portato da una singola zona, ma si calcolano per ogni zona i flussi di sublimazione e si inseriscono nella (4.4) per il calcolo di  $x_{v,c}$ . Per l'implementazione di questo approccio, mostrato schematicamente in Figura 4.5., si è pensato di implementare in gPROMS un modello superiore rispetto ai modelli per singola zona. Il modello superiore va a prendere il valore di  $J_w$  da ogni zona del vassoio (valore pesato per il numero di flaconi presenti nelle rispettive zone), lo utilizza per il calcolo di  $x_{v,c}$  (univoco per la camera) mediante la (4.4) e lo rimanda ai modelli a singola zona per il calcolo delle altre variabili.

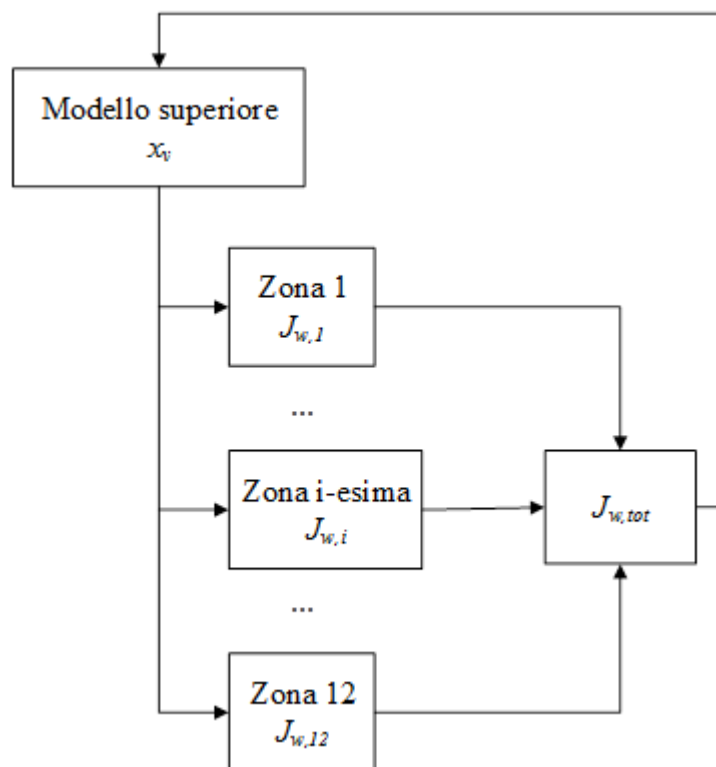


Figura 4.5. Rappresentazione schematica dell'approccio multi-zona da implementare in gPROMS

Sebbene in maniera meno marcata del modello a singola zona, anche il modello multi-zona presenta dei problemi di discontinuità nel profilo di  $x_{v,c}$ . Queste discontinuità sono generate dal fatto che, quando una zona ha finito di sublimare, il valore di  $L_{frozen}$  diventa negativo, cosa

fisicamente non possibile ma possibile dal punto di vista numerico. Per limitare l'effetto di queste discontinuità, si introduce un termine esponenziale nel modello, per evitare che il flusso di sublimazione scenda repentinamente a 0. Le equazioni implementate sono:

$$\text{Se } L_{frozen} > 0, \quad J_{w,i} = N_{v,i} \cdot m_{sub,i} \quad . \quad (4.7)$$

$$\text{Se } L_{frozen} < 0, \quad J_{w,i} = N_{v,i} \cdot m_{sub,i} \cdot \exp\left(-\left(\frac{t-t'}{\tau}\right)\right) \quad . \quad (4.8)$$

$J_{w,i}$  indica il flusso di sublimazione per la zona  $i$ -esima,  $N_{v,i}$  è il numero di flaconi per la zona considerata,  $m_{sub,i}$  è la portata massiva di sublimazione per la zona  $i$ -esima,  $t$  (s) è il tempo di processo,  $t'$  (s) è una variabile che risulta essere uguale a  $t$  quando  $L_{frozen}$  è maggiore di 0, mentre è uguale a zero se  $L_{frozen}$  è minore di 0.  $\tau$  (s) è definito come fattore di rilassamento dell'esponenziale; maggiore è il suo valore, più dolce sarà la discesa verso lo zero. Di seguito si presentano le stime parametriche e le predizioni del modello

#### 4.3.2.1 Stime parametriche e risultati

A differenza dell'approccio a singola zona, in questo caso non sono state inserite informazioni sul punto di fine sublimazione. Dal punto di vista computazionale, la stima di 85 parametri contemporaneamente (7 parametri per ciascuna delle 12 zone più il parametro  $\beta$ ) risulterebbe molto pesante per l'elaboratore. Si è quindi deciso di far variare solo il parametro  $A$  per ogni zona, e il parametro  $\beta$ , univoco per tutta la camera. Il parametro  $A$  è stato scelto in quanto da analisi di sensitività eseguite a priori di questo studio risulta esser il parametro con la sensitività più elevata<sup>1</sup>. I restanti parametri sono fissati e pari al valore ottimale ottenuto dalla precedente calibrazione su dati di  $T_b$ , non presentata in questa tesi ma fornita dall'azienda partner. Il valore dei parametri stimati è riportato in Tabella 4.3, dove con  $A_i$  si considera il parametro  $A$  della zona  $i$ -esima.

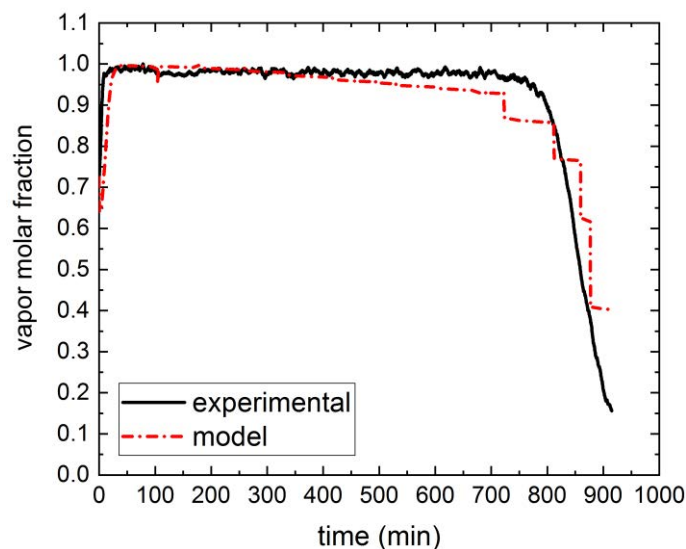
---

<sup>1</sup> L'analisi di sensitività permette di studiare l'effetto della variazione di un generico parametro  $\theta_i$  sugli indicatori chiave di prestazione del sistema (i.e. gli output  $y_i$ ). Più alta è la sensitività di un parametro rispetto a un dato output  $y_i$ , maggiore la sua influenza sulle predizioni di  $y_i$ .

**Tabella 4.3.** Valore ottimale dei parametri mediante stima con gPROMS per l'approccio multi-zona. (*t*-value di riferimento: 1.64502)

Parametro	Valore	95% t-value
$A_1$	7.51516E+08	0.3229
$A_2$	9.13020E+07	107.7
$A_3$	6.70329E+10	0.02935
$A_4$	2.71550E+10	0.008533
$A_5$	9.76788E+07	169.9
$A_6$	1.62460E+10	0.00864
$A_7$	9.04086E+09	0.02498
$A_8$	1.12291E+08	816.6
$A_9$	1.74187E+10	1.353
$A_{10}$	2.07985E+10	0.006581
$A_{11}$	2.08502E+10	0.005583
$A_{12}$	6.42476E+07	268.4
$\beta$	8023.99	99.35

Osservando il valore dei parametri, si nota subito che vi è una netta divisione in due classi: una classe, che si riferisce alle zone che secondo le previsioni del modello non sono giunte a fine sublimazione, assume valori dell'ordine di  $10^{10}$ . L'altra classe, che si riferisce alle zone che da modello hanno raggiunto la fine della fase primaria, si assesta su valori nel range  $10^7 \div 10^8$ . Il risultato delle previsioni del modello è mostrato in Figura 4.6.



**Figura 4.6.** Previsioni del modello (in linea tratto-punto rossa) confrontata con dati sperimentali (linea nera continua) per l'approccio multi-zona.

Sono sorti alcuni problemi durante le simulazioni eseguite con questo approccio. Le simulazioni sono risultate essere molto dispendiose dal punto di vista del tempo impiegato e il software non ha raggiunto la convergenza, a causa dell'elevato numero di discontinuità introdotte nella

modellazione. Come visibile in Figura 4.6, solo 5 zone hanno raggiunto fine sublimazione secondo il modello, contrassegnate dalle discontinuità nella curva.

### 4.3.3 Approccio stocastico

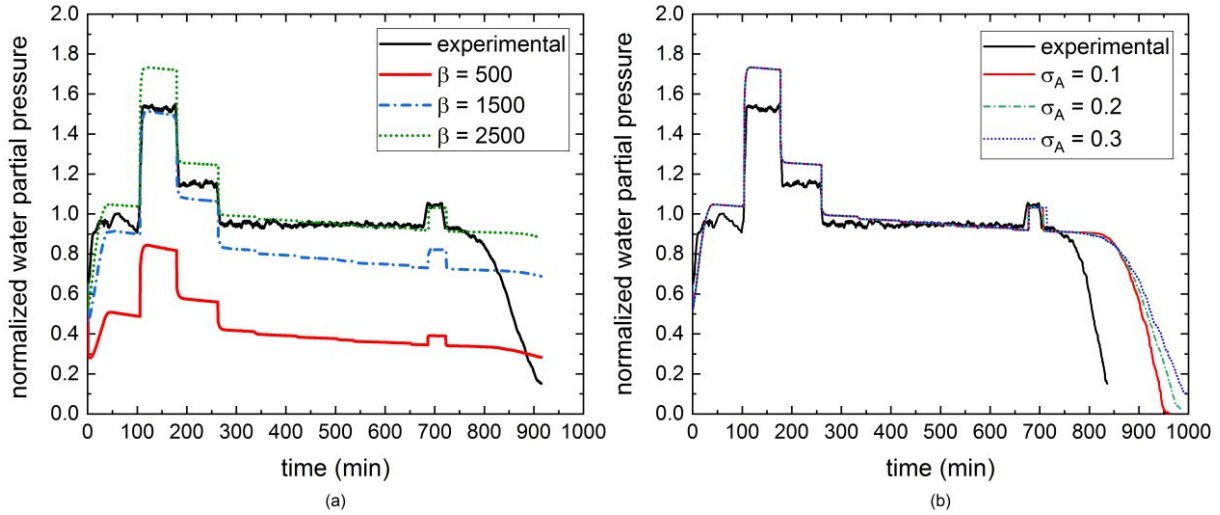
L'approccio stocastico è stato adottato per cercare di descrivere con continuità l'andamento della  $p_{w,c}$  e per descrivere i parametri precedentemente descrivibili zona per zona come una distribuzione continua sulla superficie del vassoio. Questo porta ad evitare le discontinuità che creavano problemi nei precedenti approcci. Come nel precedente approccio multi-zona, la descrizione completa di tutti i parametri in modo stocastico risulterebbe in uno sforzo computazionale non sostenibile e in simulazioni molto lunghe. Si è quindi deciso di descrivere in maniera stocastica il parametro  $A$ , per i motivi presentati al paragrafo precedente. L'implementazione dell'approccio stocastico prevede una descrizione del processo tramite  $n$  scenari (inizialmente impostati pari al numero di flaconi), ognuno dei quali è caratterizzato da un diverso valore di  $A$ , secondo una distribuzione normale. L'obiettivo è quello di stimare il valore medio e la varianza del parametro, così da poter descrivere la sua variabilità sulla superficie del vassoio. Il software gPROMS non permette però di stimare parametri che sono descritti tramite una distribuzione. Un primo stratagemma per rendere il processo stocastico è definire il parametro  $A$  come segue

$$A = A_{stima} \cdot A' \quad , \quad (4.9)$$

dove con  $A'$  si definisce una distribuzione normale di media unitaria e varianza  $\sigma_A$ , mentre  $A_{stima}$  è il valore della stima parametrica di  $A$  fornito da gPROMS. Per osservare se effettivamente questo metodo fornisce risultati validi si è inizialmente operato nei seguenti modi: (i) assegnando valori discreti al parametro  $\beta$  e tenendo fissa  $\sigma_A$ ; (ii) assegnando valori discreti a  $\sigma_A$  e tenendo fisso il parametro  $\beta$ . Il parametro  $\beta$  è stato fatto variare per valutare il suo effetto sulla  $p_{w,c}$  calcolata dal modello. La pressione parziale dell'acqua non è più descritta mediante il termine  $x_{v,c}$ , ma si utilizza la descrizione suggerita da Trelea *et al.* (2015):

$$p_{w,c} = \frac{p_{PIR} - p_{CM}}{\alpha - 1} \quad , \quad (4.10)$$

dove  $\alpha$  è definito come il rapporto tra i coefficienti di scambio termico molecolari dell'acqua e dell'azoto, e per questa coppia di gas è pari a 1.6. Le predizioni del modello sono presentate in Figura 4.7. In questo caso, non è stata eseguita la stima parametrica, ma sono stati imposti i valori dei parametri (ad eccezione di  $\beta$ , che è variato discretamente) pari a quelli presentati in Tabella 4.2.



**Figura 4.7.** Predizioni del modello per  $p_{w,c}$  con (a) varianza  $\sigma_A$  fissata a 0.1 e  $\beta$  variato discretamente e (b)  $\beta$  fissato a 2500 e  $\sigma_A$  variato discretamente. I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza

Si nota che il parametro  $\beta$  influenza l'altezza della curva, mentre il parametro  $\sigma_A$  va a influenzare l'ampiezza della curva di discesa della  $p_{w,c}$ . In ogni caso, questo tipo di implementazione non è soddisfacente, perché è legata a valori discreti dei parametri e quindi non ottimizzata, come si può vedere anche dal grafico a destra in Figura 4.7 dove la curva di discesa è sensibilmente traslata a destra perché il parametro  $A$  non è ottimizzato. Si è quindi cercato un modo di rendere la varianza dei parametri stimabile e non più variabile solo discretamente. Per fare questo, si è applicata la trasformazione di Box-Muller. Si considerano due variabili  $U_1$  e  $U_2$  come variabili campionate in modo aleatorio da una distribuzione uniforme definita nell'intervallo  $[0,1)$ . Si definiscono due variabili aleatorie indipendenti,  $Z_1$  e  $Z_2$ , con una distribuzione normale standard, come

$$Z_1 = \sqrt{-2 \ln(U_1)} \cos(2\pi U_2) \tag{4.11}$$

$$Z_2 = \sqrt{-2 \ln(U_2)} \sin(2\pi U_2) \tag{4.12}$$

Chiaramente, i vari parametri sono definiti da distribuzioni diverse e quindi si deve definire in modo stocastico un parametro alla volta. In questa tesi si è definito in modo stocastico inizialmente il parametro  $A$ , per i motivi presentati al precedente paragrafo e poi il parametro  $a_1$ , in quanto rappresentativo del fenomeno di irraggiamento dalle pareti della camera ( $Q_{wv}$ ), considerato fenomeno preponderante rispetto agli altri due ( $Q_{rv}$  e  $Q_{sv}$ ). Per la descrizione del parametro si considera quindi uno solo delle due variabili definite, in questo caso  $Z_1$ , e si cerca di assicurare che il numero di campionamenti sia sufficiente affinché  $Z_1$  possa descrivere tutta la distribuzione. Il generico parametro  $\theta$  è quindi definito in maniera stocastica come

$$\theta = \sigma_{\theta} Z_1 + \theta_{stima} \quad (4.13)$$

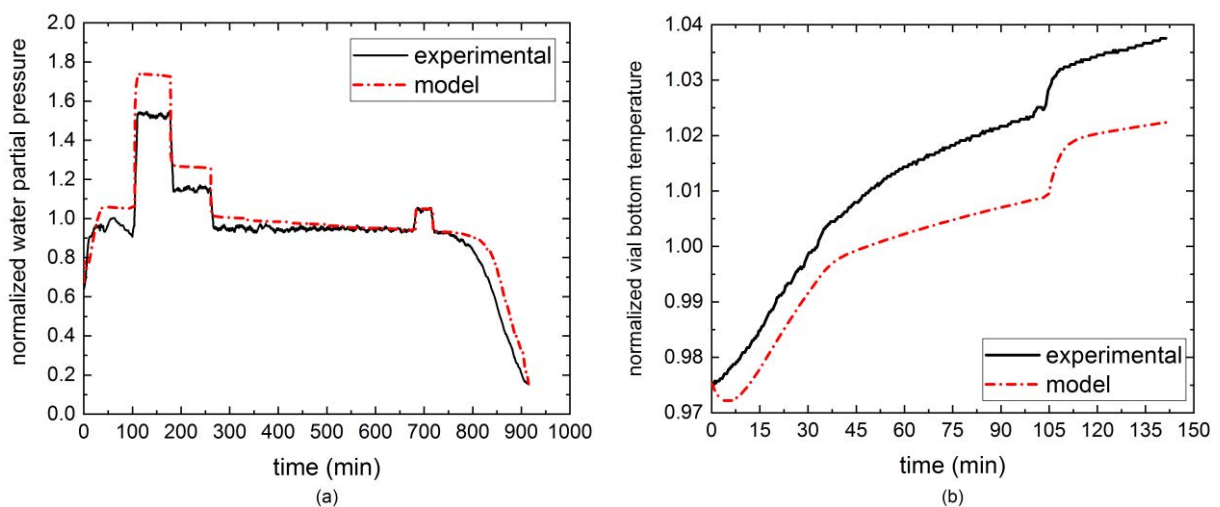
#### 4.3.2.1 Stime parametriche e risultati

Sono stati inseriti in calibrazione dati di  $p_{w,c}$  e dati di  $T_b$ . Per  $T_b$  si è deciso di inserire i dati di zona 12, che vengono confrontati con il valore massimo della temperatura predetta dal modello, denominata  $T_{MAX}$ . Questa scelta è dovuta al fatto che zona 12 è la zona considerata come la più veloce nella sublimazione, e quindi la zona nella quale è più facile che si violino i vincoli sulla temperatura del prodotto, presentati al paragrafo §1.3.2. I risultati della prima stima parametrica applicando la trasformazione di Box-Muller per il parametro  $A$  sono presentati in Tabella 4.4. I valori contrassegnati con l'asterisco (\*) hanno assunto il valore di uno dei due limiti di range assegnati per il calcolo del parametro.

**Tabella 4.4.** Parametri ottimali stimati mediante gPROMS, con  $A$  definito stocasticamente.

Parametro	Valore	Unità di misura
$A$	1.1000E+08	$s^{-1}$
$a_1$	2.21E-05	$m^2$
$a_2$	0*	$m^2$
$a_3$	1E-06*	$W m^{-2} K^{-4}$
$C_1$	3.570	$W m^{-2} K^{-1}$
$C_2$	0.2834	$W m^{-2} K^{-1} Pa^{-1}$
$C_3$	1E-06*	$Pa^{-1}$
$\beta$	2300	$s Pa kg^{-1} K^{-1}$
$\sigma_A$	3E+07	-

In Figura 4.8. sono riportate le previsioni del modello confrontate con i dati sperimentali.



**Figura 4.8.** Previsioni del modello con  $A$  stocastico per (a) dati di  $p_{w,c}$  e (b) dati di  $T_b$ . I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza.

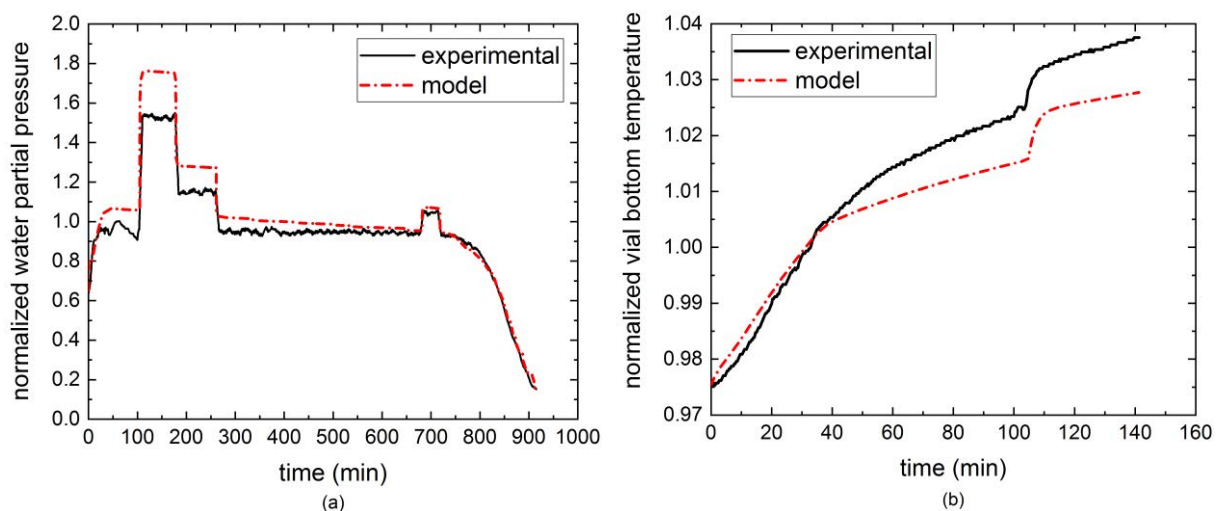
Le stime per  $p_{w,c}$  mostrano un netto miglioramento rispetto ai precedenti approcci, soprattutto per quanto riguarda il profilo di discesa della pressione. Le prestazioni risultano abbastanza scadenti all'inizio, dove le stime del modello differiscono dai dati in modo non trascurabile, ma questo problema può essere ricondotto alla calibrazione del sensore Pirani. Risultano invece non soddisfacenti le stime di temperatura.

In seguito, si è definito il parametro  $a_1$  in maniera stocastica, come descritto in (4.13), riportando il parametro  $A$  ad una descrizione non stocastica. I risultati delle stime parametriche sono presentati in Tabella 4.5.

**Tabella 4.5.** Parametri ottimali stimati mediante gPROMS, con  $a_1$  definito stocasticamente.

Parametro	Valore	Unità di misura
$A$	3.2875E+08	$s^{-1}$
$a_1$	7.6250E-05	$m^2$
$a_2$	0*	$m^2$
$a_3$	1E-06*	$W m^{-2} K^{-4}$
$C_1$	2.70250	$W m^{-2} K^{-1}$
$C_2$	0.215050	$W m^{-2} K^{-1} Pa^{-1}$
$C_3$	1E-06*	$Pa^{-1}$
$\beta$	2600*	$s Pa kg^{-1} K^{-1}$
$\sigma_{a1}$	1.54533E-05	-

I parametri non riportano il rispettivo  $t$ -value perché il software non è stato in grado di calcolare e invertire la rispettiva matrice varianza-covarianza. In Figura 4.9 sono presentate le previsioni del modello.



**Figura 4.9.** Previsioni del modello con  $a_1$  stocastico per (a) dati di  $p_{w,c}$  e (b) dati di  $T_b$ . I dati sono stati normalizzati per motivi di riservatezza.

La parte iniziale del profilo presenta gli stessi problemi riportati prima, ma non risulta essere un problema che pregiudica le prestazioni del modello. Dai grafici si può osservare come con questo approccio si riesca a modellare in modo soddisfacente la discesa della curva della  $p_{w,c}$ . La predizione della temperatura non è ottimale, ma comunque migliore rispetto alle stime di Figura 4.8.

## 4.4 Conclusioni

In questo capitolo sono riportati le stime parametriche e le previsioni del modello, per valutare la possibilità di modellare matematicamente i dati di pressione ottenuti durante la fase primaria del processo di liofilizzazione. Sono stati provati diversi approcci per la modellazione della pressione parziale dell'acqua in camera:

- l'approccio a singola zona porta ad avere una discontinuità nella curva dei risultati del modello. Questo risultato era prevedibile, perché si considera che tutti i flaconi della zona considerata sublimino alla stessa maniera. Al raggiungimento della fine della sublimazione, tutti i flaconi smettono di sublimare contemporaneamente e quindi vi è la drastica caduta del profilo della pressione parziale dell'acqua. Sebbene l'andamento della pressione parziale di acqua in camera non venga seguita dalle predizioni a fine sublimazione, è da far notare che, se viene inserito il tempo alla quale  $L_{frozen}$  è pari a zero, la curva mostra la discontinuità in quell'istante esatto di tempo. Questo però richiede la determinazione precisa del momento in cui la sublimazione finisce, cosa non conosciuta a priori;
- l'approccio multi-zona risulta in una descrizione migliore della discesa della curva della pressione, ma la sua implementazione è risultata difficoltosa. Il software gPROMS non riesce ad arrivare a convergenza a causa delle numerose discontinuità inserite e i valori dei parametri non sono affidabili, visto che differiscono di diversi ordini di grandezza;
- l'approccio stocastico ha fornito le prestazioni migliori, soprattutto dal punto di vista della discesa della pressione. La varianza calcolata per il parametro  $a_1$  risulta ragionevole (circa 1/5 del valore nominale stimato del parametro). L'assenza della significatività statistica dei risultati può essere attribuita al fatto che il software non riesce a invertire la matrice di varianza-covarianza.

# Conclusioni

In questa Tesi si è proposta un miglioramento al modello del processo di liofilizzazione proposto da Velardi e Barresi (2008), al fine di descrivere in modo dettagliato la dinamica della pressione parziale dell'acqua in camera durante la fase primaria, secondo le equazioni proposte nel lavoro di Scutellà *et al.* (2018). Lo scopo di tale modifica modellistica è definire un criterio di fine fase primaria alternativo a quelli utilizzati al momento, basati sull'osservazione del profilo di temperatura del prodotto (Patel *et al.*, 2009), che risulta essere poco informativo, o sull'uguaglianza delle misure riportate dal sensore Pirani e del manometro capacitivo (Nail *et al.*, 2017), risultante troppo qualitativo.

Per ottenere la calibrazione dei parametri e le successive previsioni, il modello è stato implementato nel software gPROMS. La calibrazione è stata effettuata con dati sperimentali forniti dall'azienda partner di questo progetto. Sono stati proposti tre diversi approcci per la descrizione e la stima dei parametri. Il primo approccio applicato è del tipo a singola zona, ossia si è considerato il flacone ove sono raccolte le misurazioni come rappresentativa di tutte i flaconi nel vassoio caricato nell'apparecchiatura. Mediante questo approccio, il modello riesce a predire con molta precisione la fine della sublimazione, pari al momento in cui  $L_{frozen}$  (la lunghezza dello stato congelato) risulta pari a zero. Per contro, considerando che tutti i flaconi nel vassoio si comportino come il flacone di riferimento, per il modello tutti i flaconi finiscono di sublimare esattamente allo stesso istante temporale, e si crea quindi una forte discontinuità nella curva delle previsioni. Per ovviare a questo inconveniente, si è passati ad un approccio multi-zona, andando a considerare l'effettiva non omogeneità della sublimazione dei flaconi nel vassoio per le diverse zone. Per quanto con questo approccio si segua meglio l'andamento dei dati sperimentali, a livello computazionale si è andati a inserire diverse discontinuità nella curva del modello, non gestibili dal software, che infatti non è mai arrivato a convergenza e non restituisce valori ragionevoli dei parametri considerati. Per cercare di eliminare le discontinuità si è infine applicato un approccio stocastico. Mediante questo approccio, si sono definiti i parametri del modello come una distribuzione continua (caratterizzata da valor medio e varianza, entrambi da stimare) sulla superficie del vassoio, definendo un numero sufficientemente elevato di scenari rappresentativi del processo. Inizialmente si sono incontrate difficoltà per la stima dei parametri; gPROMS infatti non permette di stimare parametri definiti come distribuzioni, e si è dovuto variare discretamente la varianza del parametro in questione per ottenere dei profili di pressione parziale dell'acqua. Per ovviare a questo problema, si è applicata la trasformazione di Box-Muller, che ha permesso di rendere stimabile la varianza del parametro considerato. Con questo approccio si è riusciti ad ottenere delle previsioni molto buone, in grado di descrivere con cura la dinamica del profilo della pressione parziale

dell'acqua in camera. Sono stati riscontrati dei problemi implementativi anche con questo approccio. I parametri non riportano il valore del *t-value*, utile per dare loro significatività statistica. Inoltre, mediante questo approccio si può definire e stimare in modo stocastico un solo parametro alla volta. Ad ogni modo, questo risulta essere l'approccio più promettente, in attesa della sua convalida su un nuovo set di dati sperimentali forniti dall'azienda. Se la bontà delle stime venisse confermata dagli esperimenti condotti dall'azienda, questa permetterebbe l'utilizzo di dati di pressione per la calibrazione dei parametri del modello, più affidabili dei dati di temperatura che gli attuali modelli che descrivono la fase primaria utilizzano.

Un ulteriore sviluppo futuro potrebbe riguardare la considerazione dell'effetto del carico sul processo, per verificare come e quanto le stime parametriche possono variare al variare del carico di flaconi all'interno del liofilizzatore. Questo porterebbe ad avvicinarsi ancora di più ad una descrizione del processo molto simile a quella a livello industriale. Alcuni esperimenti sono già stati condotti in questa direzione, dimostrando che il valore dei parametri e la durata della fase primaria possono variare sensibilmente con l'aggiunta di più vassoi nella camera di liofilizzazione.

# Appendice A

In questa appendice sono presentate le ricette proposte per la conduzione della fase primaria del processo di liofilizzazione. Le variabili manipolabili durante la fase sono la pressione in camera,  $p_c$ , e la temperatura dell'olio siliconico, assunta uguale alla temperatura della superficie delle piastre,  $T_s$ . Per la prima prova sperimentale, se è utilizzata la seguente ricetta:

**Tabella A.1.** *Intervalli di tempo e valori delle variabili manipolabili per la ricetta #1.*

Intervallo	Durata intervallo (min)	$p_c$ (mTorr)	$T_s$ (°C)
1	16.7	50	-18.1
2	16.7	50	-18.1
3	16.7	50	-18.1
4	83.3	100	-19
5	50.6	100	-21.4
6	33.3	100	-22.6
7	20.7	100	-23.2
8	83.3	50	-19.2
9	83.3	50	-21.3
10	83.3	50	-22.7
11	83.3	50	-23.7
12	83.3	50	-24.4
13	83.3	50	-25.0

La misurazione e la registrazione dei dati delle variabili di processo è avvenuta ogni 30 secondi. Per la seconda prova sperimentale si è adottata la seguente ricetta:

**Tabella A.2.** *Intervalli di tempo e valori delle variabili manipolabili per la ricetta #2.*

Intervallo	Durata intervallo (min)	$p_c$ (mTorr)	$T_s$ (°C)
1	61	50	-21.8
2	61	50	-23.4
3	79.8	50	-25.2
4	83.5	50	-26.8
5	84.5	50	-27.7
6	84.6	50	-28
7	84.3	50	-27.8
8	83.5	75	-27.4

La misurazione e la registrazione dei dati delle variabili di processo è avvenuta ogni 30 secondi. Per la terza prova sperimentale si è adottata la seguente ricetta:

**Tabella A.3.** *Intervalli di tempo e valori delle variabili manipolabili per la ricetta #3.*

<b>Intervallo</b>	<b>Durata intervallo (min)</b>	<b><math>p_c</math> (mTorr) (mTorr)</b>	<b><math>T_s</math> (°C)</b>
1	70.4	50	-18.1
2	73.2	83	-18.1
3	81.6	61	-18.1
4	71.7	50	-19.1
5	83.3	50	-21.2
6	82.1	50	-22.6
7	31.2	50	-23.2
8	73.3	50	-23.8
9	41.5	50	-24.4
10	34.2	50	-24.5
11	35.6	56	-25.2
12	18.8	50	-25.0
13	18.7	50	-25.4

La misurazione e la registrazione dei dati delle variabili di processo è avvenuta ogni 20 secondi.

# Nomenclatura

$A$	=	parametro da stimare nel modello base ( $s^{-1}$ )
$A'$	=	parametro definito come distribuzione normale di media unitaria e varianza $\sigma_A$
$A_{bv}$	=	area del fondo del flacone ( $m^2$ )
$A_c$	=	area di passaggio del condotto tra la camera e il condensatore ( $m^2$ )
$a_1$	=	parametro da stimare nel modello modificato ( $m^2$ )
$a_2$	=	parametro da stimare nel modello modificato ( $m^2$ )
$a_3$	=	parametro da stimare nel modello modificato ( $W m^{-2} K^{-4}$ )
$B$	=	parametro da stimare nel modello base ( $m^{-1}$ )
$C_1$	=	parametro da stimare nel modello base ( $W m^{-2} K^{-1}$ )
$C_2$	=	parametro da stimare nel modello base ( $W Pa^{-1} m^{-2} K^{-1}$ )
$C_3$	=	parametro da stimare nel modello base ( $Pa^{-1}$ )
$D_{v,N}$	=	coefficiente di diffusione del sistema vapore d'acqua-azoto ( $m^2 s^{-1}$ )
$d_{i,vial}$	=	diametro interno del flacone (m)
$J_q$	=	flusso di calore dalla piastra al fondo flacone ( $W m^{-2}$ )
$J_w$	=	flusso di sublimazione ( $kg m^{-2} s^{-1}$ )
$K_v$	=	coefficiente di trasferimento tra piastra e prodotto a fondo flacone ( $W m^{-2} K^{-1}$ )
$L_{dried}$	=	altezza dello strato secco (m)
$L_{frozen}$	=	altezza dello strato di ghiaccio (m)
$l_{eff}$	=	lunghezza effettiva del condotto che unisce la camera al condensatore (m)
$M$	=	quantità di acqua sublimata dai flaconi (kg)
$M_w$	=	peso molecolare dell'acqua (kg/kmol)
$\dot{m}_{CN}$	=	portata di vapore che passa dalla camera al condensatore ( $kg s^{-1}$ )
$\dot{m}_{sub}$	=	portata di sublimazione ( $kg s^{-1}$ )
$N_v$	=	numero di flaconi nel vassoio (-)
$p'$	=	valore di pressione normalizzato definito
$p_c$	=	pressione totale in camera (Pa)
$p_{CM}$	=	misure di pressione filtrate ottenute dal manometro capacitivo (Pa)
$p_{PIR}$	=	misure di pressione filtrate ottenute dal sensore Pirani (Pa)
$p_{w,c}$	=	valore della pressione parziale dell'acqua in camera (Pa)
$p_{w,CN}$	=	valore della pressione parziale dell'acqua al condensatore (Pa)
$p_{w,i}$	=	valore della pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore (Pa)
$Q_{rv}$	=	flusso di calore dalle viti di sostegno al flacone (W)
$Q_{sv}$	=	somma dei flussi di calore dalla piastra soprastante e sottostante al flacone (W)
$Q_{wv}$	=	flusso di calore dalle pareti della camera di liofilizzazione al flacone (W)
$R_g$	=	costante universale dei gas ( $J K^{-1} mol^{-1}$ )
$R_p$	=	resistenza al trasporto di massa ( $m s^{-1}$ )

$R_{p,0}$	=	resistenza al trasporto di massa per $L_{dried} = 0$ ( $\text{m s}^{-1}$ )
$T_b$	=	temperatura di fondo flacone (K)
$T_{CN}$	=	temperatura del condensatore (K)
$T_i$	=	temperatura all'interfaccia solido-vapore (K)
$T_s$	=	temperatura delle piastre (K)
$T_{wall}$	=	temperatura delle pareti della camera (K)
$t$	=	tempo di processo (s)
$t'$	=	variabile inserita nella (4.8) (s)
$U_1$	=	variabile campionata in modo aleatorio da una distribuzione uniforme in $[0,1)$
$U_2$	=	variabile campionata in modo aleatorio da una distribuzione uniforme in $[0,1)$
$V_c$	=	volume della camera ( $\text{m}^3$ )
$x_{v,c}$	=	frazione molare del vapore in camera (-)
$Z_1$	=	variabile aleatoria indipendente definito alla (4.11) (-)
$Z_2$	=	variabile aleatoria indipendente definito alla (4.12) (-)

### Lettere greche

$\alpha$	=	rapporto tra i coefficienti di scambio termico molecolari dell'acqua e dell'azoto
$\beta$	=	parametro da stimare mediante gPROMS (3.3) ( $\text{s kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ )
$\Delta H_{sub}$	=	entalpia di sublimazione del ghiaccio ( $\text{J kg}^{-1}$ )
$\Delta m$	=	misura della perdita di peso nel flacone, utilizzata nella (2.3) (kg)
$\theta$	=	generico parametro utilizzato nella (4.13)
$\theta_{stima}$	=	generico parametro stimato da gPROMS, inserito nella (4.13)
$\lambda_{frozn}$	=	conducibilità termica del materiale ghiacciato ( $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ )
$\rho_{dried}$	=	densità del prodotto secco ( $\text{kg m}^{-3}$ )
$\rho_{frozn}$	=	densità del ghiaccio ( $\text{kg m}^{-3}$ )
$\sigma_{BZ}$	=	costante di Boltzmann ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-4}$ )
$\sigma_\theta$	=	varianza del generico parametro $\theta$ (-)
$\tau$	=	fattore di rilassamento dell'esponenziale (s)

# Riferimenti bibliografici

- Abdelwahed, W. *et al.* (2006). Freeze-drying of nanoparticles: Formulation, process and storage considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **58**, pp.1688-1713.
- Alexeenko, A. A., A. Ganguly., and S.L. Nail. (2009). Computational analysis of fluid dynamics in pharmaceutical freeze-drying. *Journal of pharmaceutical sciences*, **98(9)**, 3483-3494.
- Aschenbrenner *et al.* (2015) Freezing of Probiotic Bacteria. In: *Advances in Probiotic Technology* (Foerst, P. and C. Santivarangkna, eds.), Boca Raton, FL: CRC Press, pp.213-238.
- Béal, C. e F. Fonseca. (2015). Freezing of Probiotic Bacteria. In: *Advances in Probiotic Technology* (Foerst, P. and C. Santivarangkna, eds.), Boca Raton, FL: CRC Press, pp.179–212.
- Bird, R. Byron, Edwin N. Lightfoot, and E. Warren Stewart. Transport phenomenon. Wiley, 2007.
- Brülls, M. e A. Rasmuson (2002). Heat transfer in vial lyophilization. *International Journal of Pharmaceutics*, **246(1-2)**, pp. 1-16.
- Bruttini, R. e A.I. Liapis, (2007). Freeze-drying. In: *Handbook of Industrial Drying* (A.S. Mujundar, ed.), Third. Ed. New York and Basel: CRC Press, p.263.
- Daroui, N. *et al.* (2010). Model predictive control during the primary drying stage of lyophilisation. *Control Engineering Practice*, **18(5)**, pp. 483-494.
- Fissore, D., R. Pisano, e A.A. Barresi. (2015). Using mathematical modeling and prior knowledge for QbD in freeze-drying processes. In *Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development*. pp. 565-593. Springer, New York, NY.
- Goff, J. A. e S. Gratch (1946). Low-pressure properties of water-from 160 to 212<sup>°</sup> F. *Trans. Am. Heat. Vent. Eng.*, **52**, pp. 95-121.

- Haseley, P. e G. W. Oetjen. (2017). *Freeze-drying* (3<sup>rd</sup> ed.). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (D), p.2.
- Hottot, A. *et al.* (2006). Freeze-drying of pharmaceutical proteins in vials: Modelling of freezing and sublimation steps. *Drying Technology*, **24(5)**, pp. 561-570.
- Johnson, R., e L. Lewis, (2011). Lyophilization-Freeze-Drying Protein Formulations above their Collapse Temperatures: Possible Issues and Concerns. *American Pharmaceutical Review*, **14(3)**, p.50.
- Mascarenhas, W. J., H. U. Akay e M. J. Pikal (1997). A computational model for finite element analysis of the freeze-drying process. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, **148(1-2)**, pp. 105-124.
- Millmann, M.J., A.I. Liapis e J.M. Marchello (1985). An analysis of the lyophilization process using a sorption-sublimation model and various operational policies. *AIChE Journal*, **31(10)**, pp. 1594-1604.
- Nail, S. *et al.* (2017). Recommended Best Practices for Process Monitoring Instrumentation in Pharmaceutical Freeze Drying. *AAPS PharmSciTech*, **18(7)**, pp.2379-2393.
- Nail, S.L., J.A. Searles. (2008). Elements of quality by design in development and scale-up of freeze-dried parentals. *Biopharma international*, **21(1)**.
- Patel, S.M., T. Doen e M.J. Pikal (2010). Determination of end point of primary drying in freeze-drying process control. *AAPS PharmSciTech*, **11(1)**, pp. 73-84.
- Pikal *et al.* (1984). Mass and Heat Transfer in Vial Freeze-Drying of Pharmaceuticals: Role of the Vial. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **73(9)**, pp. 1224-1237.
- Pikal, M.J. (1985). Use of laboratory data in freeze drying process design: heat and mass transfer coefficients and the computer simulation of freeze drying. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **39(3)**, pp. 115-139.
- Pikal, M.J. e S. Shah (1990). The collapse temperature in freeze drying: Dependence on measurement methodology and rate of water removal from the glassy phase. *International Journal of Pharmaceutics*, **62**, pp. 165-186.

- Rambhatla, S. *et al.* (2004). Heat and Mass Transfer Scale-up Issues during Freeze Drying: II. Control and Characterization of the Degree of Supercooling. *AAPS PharmSciTech*, **5(4)**, pp. 54-62.
- Ramšak, M. *et al.* (2017). Freeze-drying modelling of vial using BEM. *Engineering Analysis with Boundary Elements*, **77**, pp. 145-156.
- Ratti, C. (2001). Hot air and freeze-drying of high-value foods: a review. *Journal of Food Engineering*, **49**, pp. 311-319.
- Roos, Y. H. (2006). Phase Transitions and Transformations in Food Systems. In: Handbook of Food Engineering (D.R Heldman and D.B. Lund, eds), 2<sup>nd</sup> Ed. Boca Raton, FL CRC Press, pp 287-352.
- Sadikoglu, H. e A.I. Liapis (1997). Mathematical modelling of the primary and secondary drying stages of bulk solution freeze-drying in trays: Parameter estimation and model discrimination by comparison of theoretical results with experimental data. *Drying Technology*, **15(3-4)**, pp. 791-810.
- Sadikoglu, H., A.I. Liapis e O.K. Crosser (1998). Optimal control of the primary and secondary drying stages of bulk solution freeze drying in trays. *Drying Technology*, **16(3-5)**, pp. 399-431.
- Scutellà, B. *et al.* (2018). Use of a multi-vial mathematical model to design freeze-drying cycles for pharmaceuticals at known risk of failure. In: *IDS 2018. 21st International Drying Symposium Proceedings*. (pp. 315-322). Editorial Universitat Politècnica de València.
- Sonntag, D. (1990). Vapor pressure formulations based on ITS-90 and psychrometer formulate- Important new values of the physical constants of 1986. *Z. Meteorologie*, **70**, pp. 5-340.
- Tang, X. C. e M.J. Pikal (2004). Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice. *Pharmaceutical research*, **21(2)**, pp. 191-200.
- Trelea, I. C *et al.* (2015). A binary gas transport model improves the prediction of mass transfer in freeze drying. *Drying technology*, **33(15-16)**, pp. 1849-1858.
- Velardi, S.A e A. Barresi (2008). Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions. *Chemical Engineering Research and Design*, **86(1)**, pp. 9-22.



# Ringraziamenti

Desidero innanzitutto ringraziare il prof. Massimiliano Barolo, per avermi offerto l'opportunità di lavorare su questa Tesi in un ambiente dinamico e stimolante. Grazie per il sostegno e i preziosi consigli dati lungo tutto il lavoro di Tesi.

Un grande, enorme grazie va a Gabriele e Riccardo, che mi hanno seguito, suggerito, consigliato e corretto con tanta pazienza e attenzione lungo tutta questa esperienza, oltre ad aver condiviso tanti momenti di spensieratezza che hanno reso il lavoro di Tesi molto più leggero. Se l'ultimo tratto del percorso non è stato così gravoso, gran parte del merito va a voi.

Grazie a mamma Alessandra e a papà Maurizio, per aver sempre creduto in me e per avermi sostenuto nelle scelte compiute, per i preziosi insegnamenti che mi avete dato e per essere stati sempre presenti in ogni momento importante della vita. Grazie a Marta, che con il suo esempio mi ha indirizzato in tante scelte della vita; la strada da seguire è più semplice se chi l'ha percorsa prima di noi ci dà indicazioni affidabili. Grazie a tutta la famiglia, alle nonne, ai nonni, alle zie e ai cugini, perché la loro vicinanza è sempre stata fondamentale per me.

Grazie a Elisa, che mi è a fianco da quasi quattro anni (che sono molti di più contando anche i precedenti anni di semplice ma comunque importante amicizia). Grazie per condividere con me le gioie e le difficoltà, i successi e i fallimenti della vita, per essere al mio fianco in ogni momento, sempre pronta a darmi il tuo sostegno. Grazie per tutti i momenti bellissimi passati assieme e grazie per quelli che sicuramente verranno in futuro. Grazie ad Alberto, Francesco (e Laura), Giorgio e Luisa, per avermi accolto con tanta gioia e per farmi sentire sempre il benvenuto nella vostra bellissima famiglia.

Grazie ad Alberto, Alberto, Anna Chiara, Chiara, Federico, Francesca, Leonardo, Luca, Marta, Martino, Rebecca, amici di lunga data, per il percorso fatto assieme fino ad oggi e per quello che verrà. Ad ognuno di voi posso associare bellissimi ricordi di tante esperienze passate assieme, esperienze che porto ogni giorno nel cuore. Grazie per il vostro sostegno e per essere semplicemente degli amici fantastici.

Grazie ad Andrea, per la tua grande simpatia e disponibilità, i tuoi inviti sempre graditi, per i pranzi e le cene squisite, e per tutto il divertimento e le bellissime esperienze fatte assieme; grazie alla tua presenza hai reso il periodo universitario molto più leggero. Grazie a Nicolò e Alessandro, compagni di avventura (universitaria e non) e di divertimento.

Grazie agli amici del CAPE-Lab, ad Angelo, Fabio, Federico, Francesco, Gianmarco, Leonardo, Luca, Marco, Matteo, per i consigli scambiati e le risate fatte in laboratorio. Grazie a Giovanni, compagno di banco importante e prezioso, per le lunghe discussioni mentre si

passeggiava per andare in mensa, discussioni nella quale piacevolmente il più delle volte eravamo sulla stessa lunghezza d'onda. Grazie a Pierantonio, che anche se non mi ha seguito direttamente è stato sempre disponibile per un consiglio e per una risata assieme.

Grazie a Emanuele, Enrico, Michele, per le lunghe discussioni su argomenti universitari e non, per il sostegno concreto e spirituale durante tutto l'arco della magistrale. Siete stati compagni preziosissimi per il duro percorso della magistrale.

Grazie a Boban, Diletta, Federico, Matteo, Paolo, per aver condiviso bei momenti alle scuole superiori. Grazie a Mattia, compagno non solo di scuola ma anche di viaggio, per tutte le divertenti prese in giro, per le canzoncine che mi fanno sempre sorridere ma anche per l'attenzione e la vicinanza che ti premuri sempre di farmi sentire, nonostante la lontananza fisica.

Grazie a Elia e Marco per l'anno passato assieme in appartamento. Con voi mi sono divertito veramente tantissimo, le cene erano sempre un bellissimo momento di condivisione e spensieratezza, siete veramente i compagni ideali di appartamento.

Grazie a tutti quelli che non sono stati nominati ma mi sono comunque stati vicini lungo tutto questo lungo, faticoso e appassionante percorso universitario.