

# POLITECNICO DI TORINO

Collegio di Ingegneria Chimica e dei Materiali

**Corso di Laurea Magistrale  
in Ingegneria Chimica e dei Processi Sostenibili**

Tesi di Laurea Magistrale

## **Monitoraggio del Processo di Liofilizzazione mediante Termocamera**



**Relatore**

Prof. Davide Fissore

**Candidato**

Benedetta Pellegrino

Luglio 2019



## INDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>La liofilizzazione, concetti generali .....</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Modello matematico.....</i>	<i>4</i>
1.3	<i>Il monitoraggio della fase di essiccamento primario.....</i>	<i>7</i>
1.4	<i>Stato dell'arte e confronto tra i dispositivi per il monitoraggio del processo .....</i>	<i>8</i>
1.5	<i>La termocamera ad infrarosso.....</i>	<i>14</i>
1.6	<i>Obiettivo.....</i>	<i>18</i>
<b>2</b>	<b>STRUMENTI E METODI DI CALCOLO .....</b>	<b>19</b>
2.1	<i>Apparecchiature.....</i>	<i>19</i>
2.2	<i>Design degli esperimenti e procedure di laboratorio .....</i>	<i>20</i>
2.3	<i>Valutazione della temperatura.....</i>	<i>24</i>
2.4	<i>Determinazione del punto finale nel primario .....</i>	<i>27</i>
<b>3</b>	<b>RISULTATI.....</b>	<b>31</b>
3.1	<i>Uso della termocamera per la stima del coefficiente di scambio termico <math>K_v</math>.....</i>	<i>31</i>
3.2	<i>Stima del punto di fine dell'essiccamento primario.....</i>	<i>35</i>
3.3	<i>Studio dell'effetto della temperatura sul valore del coefficiente di scambio termico <math>K_v</math>.....</i>	<i>37</i>
3.4	<i>Studio dell'effetto della pressione sul valore del coefficiente di scambio termico <math>K_v</math>.....</i>	<i>38</i>
3.5	<i>Studio dell'effetto del soluto sul valore del coefficiente di scambio termico <math>K_v</math>.....</i>	<i>39</i>
3.6	<i>Studio dell'effetto della percentuale in peso sul valore del coefficiente di scambio termico <math>K_v</math>.....</i>	<i>40</i>
3.7	<i>Studio dell'effetto del tipo di flacone sul valore del coefficiente di scambio termico <math>K_v</math>.....</i>	<i>41</i>
3.8	<i>Analisi delle prove a 20 Pa con flaconi 4R.....</i>	<i>43</i>
3.9	<i>Calcolo del valore del coefficiente di trasporto di materia <math>R_p</math>.....</i>	<i>44</i>
3.10	<i>Studio dell'effetto della temperatura sul valore del coefficiente di scambio di materia <math>R_p</math>.....</i>	<i>45</i>
3.11	<i>Studio dell'effetto della pressione sul valore del coefficiente di scambio di materia <math>R_p</math>.....</i>	<i>47</i>
3.12	<i>Studio dell'effetto della percentuale in peso sul valore del coefficiente di scambio di materia <math>R_p</math>.....</i>	<i>48</i>
3.13	<i>Studio dell'effetto del soluto sul valore del coefficiente di scambio di materia <math>R_p</math>.....</i>	<i>48</i>
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>51</b>
4.1	<i>Lista dei simboli.....</i>	<i>53</i>
4.2	<i>Bibliografia .....</i>	<i>55</i>



# 1 Introduzione

## 1.1 La liofilizzazione, concetti generali

La liofilizzazione è un metodo di essiccamento che consiste nell'allontanare il solvente, prevalentemente acqua, per sublimazione, da una soluzione preventivamente congelata.

È un processo che ha origini molto antiche: infatti, veniva utilizzato già centinaia di anni fa, nei paesi dell'America latina (Couriel, 2013).

Questa tecnica, che negli anni '40 ha avuto un'applicazione soprattutto in campo biologico, oggi rappresenta uno dei più importanti processi per la conservazione di materiali sensibili al calore, per cui l'applicazione si è estesa anche in altri campi, per esempio farmaceutico, alimentare (Cieurzyńska e Lenart, 2011) e persino archeologico (Cook, 2002).

Il prodotto risultante è secco, leggero, poroso, igroscopico, con elevata superficie specifica, di facile stoccaggio e movimentazione, infine sapori e odori, nel caso di prodotti alimentari, rimangono generalmente invariati. La proprietà fondamentale del liofilizzato è data dall'elevato volume specifico, che gli permette di solubilizzarsi con grande facilità quando viene a contatto con l'acqua. È proprio a questa caratteristica a cui fa riferimento il termine liofilizzazione [dal greco *lýō* = 'sciolgo' e *philos* = 'amante di'], poco indicativo del processo, mentre lo sono maggiormente i termini usati nella letteratura anglosassone (freeze-drying) e francese (cryodessiccation).

Prima di descrivere il processo di liofilizzazione è opportuno descrivere l'apparecchiatura utilizzata, che prende il nome di **liofilizzatore**, ed è costituita fondamentalmente da un'**autoclave**, un **condensatore** e una **pompa da vuoto** (Figura 1.1).

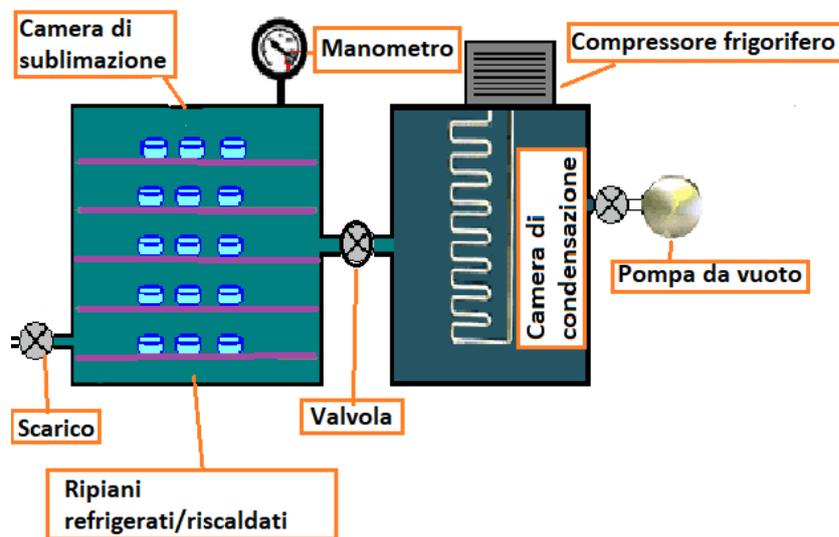


Figura 1.1: Schema di un liofilizzatore.

Nell'autoclave, o camera di essiccamento, sono disposti vari ripiani dove viene posizionato il materiale da trattare, nel caso esaminato in questa Tesi una soluzione acquosa contenente il prodotto da essiccare. La soluzione può essere posta in flaconcini o fiale muniti di tappo, oppure su vassoi: in questo secondo caso il liofilizzato deve essere poi macinato, ripartito e chiuso nei contenitori finali (Amorosa, 1998). All'interno dei ripiani, tramite una

serpentina, scorre un fluido refrigerante o riscaldante, che consente di mantenere in ogni istante la corretta temperatura di processo. La camera deve essere robusta e resistente per sopportare i bassi valori di pressione che si ottengono azionando la pompa da vuoto. Questi sono necessari per far sì che l'allontanamento dell'acqua avvenga ad una temperatura bassa, indispensabile a preservare i prodotti termolabili. Il vapore prodotto giunge dall'autoclave al condensatore tramite un condotto che è munito di una valvola (a farfalla o a fungo) utilizzata per isolare la camera di essiccamento (Fissore, 2013). Il condensatore ha lo scopo di allontanare il vapore dalla camera, agevolando il raggiungimento di bassi valori di pressione, ed è costituito da una superficie fredda sulla quale questo condensa.

Il processo di liofilizzazione si articola in tre stadi in successione:

- il congelamento;
- l'essiccamento primario;
- l'essiccamento secondario.

**Il congelamento** è la prima fase della liofilizzazione: viene effettuato prima di raggiungere il grado di vuoto desiderato ed è forse la fase più delicata dell'intero processo.

L'acqua contenuta nel campione viene congelata; tuttavia, una piccola parte rimane allo stato liquido legata, a causa di forti interazioni, con gli eccipienti e con il prodotto solido. La parte congelata sublima durante l'essiccamento primario, mentre quella liquida, intrappolata, necessita di essere trasportata fuori dalla matrice porosa tramite l'essiccamento secondario (Zhang *et al.*, 2018).

Durante il congelamento di una soluzione acquosa la formazione dei primi nuclei di ghiaccio non avviene alla temperatura di congelamento ( $T_f$ ), ma alla temperatura di nucleazione ( $T_n$ ), che ha un valore inferiore. È stato rilevato che la differenza di temperatura tra  $T_f$  e  $T_n$ , nota come "super-cooling", può raggiungere un valore di oltre i 30°C (Stärtzel e Henning, 2012). Vi è una stretta relazione tra il grado di "super-cooling" ovvero la  $T_n$  a cui congela la soluzione, e le caratteristiche dei cristalli di ghiaccio ottenuti. La formazione di cristalli di ghiaccio più grandi, ottenuti con congelamento lento e con un basso grado di "super-cooling", ad alte  $T_n$ , determina una minore superficie specifica (SSA) nel prodotto essiccato e ridotti valori di desorbimento dell'umidità durante l'essiccamento secondario (Rambhatla *et al.*, 2004). Pori piccoli, invece, ottenuti da un congelamento rapido e a  $T_n$  minori, cioè con un alto grado di "super-cooling", portano ad una microstruttura con dimensioni inferiori dei pori, ovvero una maggiore area superficiale per unità di volume, cosa che va ad agevolare il processo di essiccamento secondario (Malik *et al.*, 2017) (Figura 1.2). Tuttavia la rimozione del vapore per sublimazione durante l'essiccamento primario è penalizzata dalla presenza di pori di piccole dimensioni.



**Figura 1.2:** Relazione tra dimensioni dei cristalli e velocità di essiccazione.

Un corretto processo di congelamento ci permette di ottenere pori di giuste dimensioni che ci garantiranno un prodotto finito di qualità e anche una riduzione dei tempi di sublimazione, con conseguente abbassamento dei costi di processo.

**L'essiccamento primario** è solitamente la fase più lunga dell'intero processo di liofilizzazione, durante il quale il ghiaccio prodotto precedentemente viene fatto sublimare.

Durante questa fase nella camera del liofilizzatore si ottiene il grado di vuoto desiderato attraverso l'apposita pompa e si aumenta la temperatura dei ripiani: ha inizio, così, la sublimazione. È possibile trasformare il solvente contenuto nella soluzione dallo stato solido a quello di vapore senza passare attraverso la fase liquida solo operando al di sotto delle condizioni del punto triplo. Il punto triplo è caratteristico per ogni sostanza e si ottiene a determinate condizioni di pressione e temperatura. Per impedire, in corso d'opera, che la pressione salga al di sopra di questo punto, il vapore generato deve essere allontanato il più presto possibile man mano che si forma.

L'ottimizzazione di questo stadio è importante per ottenere un prodotto di qualità e per ridurre i costi di produzione. I processi di liofilizzazione non ottimizzati possono veder aumentare enormemente il tempo di esecuzione e possono compromettere la qualità del prodotto e/o produrre problemi di altra natura. Il modus operandi nell'essiccamento primario è quello di scegliere un valore di temperatura del ripiano riscaldante, portare rapidamente il prodotto a tale temperatura e mantenerla costante per tutta la durata dell'essiccazione (Chang e Patro, 2004). Questa fase è oggetto di studio di questo progetto di Tesi e per tanto sarà ampiamente discussa in seguito.

**L'essiccamento secondario** inizia quando si è completata la sublimazione di tutto il ghiaccio presente nel campione e rimane in esso solo l'acqua che persiste allo stato liquido adsorbita al solido (circa il 5-20%).

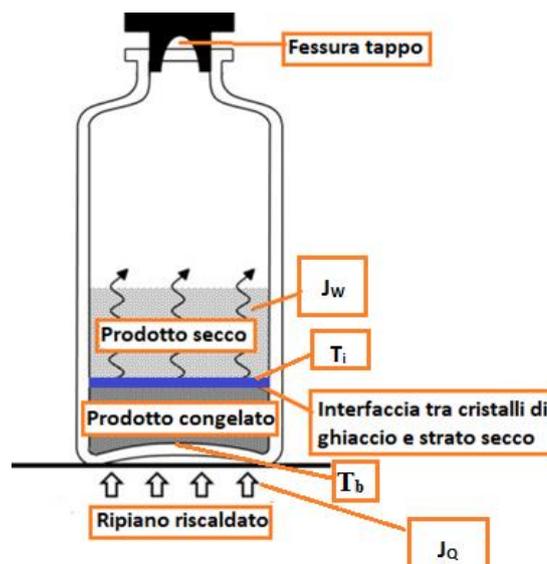
Nell'essiccazione secondaria la temperatura del ripiano deve essere più elevata di quella utilizzata per l'essiccamento primario, in modo che il desorbimento dell'acqua possa verificarsi in maniera efficiente. Di solito è preferibile eseguire la procedura ad una temperatura di ripiano elevata per un breve periodo di tempo, piuttosto che a una bassa temperatura mantenuta per un lungo periodo. Il motivo è che il desorbimento dell'acqua avviene in misura maggiore all'inizio dell'essiccamento secondario e tempi lunghi di

processo riducono di poco il contenuto di umidità. Durante l'essiccamento secondario viene in genere mantenuto il valore di pressione utilizzato nella fase precedente.

La liofilizzazione di norma si può ritenere completata quando nel campione rimangono tracce d'acqua dell'ordine dell'2%, poiché tale percentuale non influisce sulla stabilità (Trelea *et al.*, 2016).

## 1.2 Modello matematico

Come descritto nel paragrafo precedente, prima di procedere con l'essiccamento la soluzione viene sottoposta a congelamento. Per questo motivo, all'inizio dell'asciugatura, la fiala contiene un determinato strato di soluzione congelata. La Figura 1.3 illustra lo stato del flacone dopo un certo tempo di essiccamento. Sono presenti due regioni distinte: nella parte superiore c'è il **prodotto secco**, costituito da una matrice solida porosa da cui l'acqua è stata rimossa prevalentemente per sublimazione ed in minima parte per desorbimento (Sadikoglu e Liapis, 1997); nella parte inferiore c'è il **prodotto congelato** costituito dalla soluzione allo stato solido. Il luogo dei punti tra queste due regioni rappresenta il fronte di sublimazione. Durante l'essiccamento primario l'**interfaccia** tra il ghiaccio e lo strato essiccato è in movimento dalla superficie superiore a quella inferiore della fiala, mentre durante l'essiccamento secondario questo processo non si verifica poiché lo strato congelato è stato completamente rimosso. Il tappo, posto sulle fiale, presenta una **fessura laterale** che permette la fuoriuscita del vapore, pertanto la resistenza al trasporto di materia dovuta a tale copertura è del tutto trascurabile (Chang e Patro, 2004). Il parametro che invece influenza la resistenza è lo spessore del materiale essiccato: al crescere dello spessore aumenta proporzionalmente la resistenza. Per minimizzarla si possono usare flaconi di diametro considerevole in cui l'altezza della soluzione da liofilizzare si mantiene limitata.



**Figura 1.3:** I flussi di materia e calore nel prodotto contenuto all'interno di un flacone

Per simulare il processo di liofilizzazione con l'obiettivo, ad esempio, di investigare l'effetto delle condizioni operative sulla durata del processo e sulla temperatura del prodotto è necessario utilizzare un modello matematico.

Un modello multidimensionale necessita di un tempo di risoluzione numerica molto lungo e richiede la conoscenza di molte variabili, spesso difficili da determinare (Sheehan e Liapis, 1998).

La misura sperimentale di questi parametri è difficile e l'incertezza nella loro stima è una rilevante fonte di errore che può incidere pesantemente sull'accuratezza della previsione del modello. Pertanto, risulta più conveniente la scelta di un modello monodimensionale (Fissore, 2013).

La simulazione del processo con un modello matematico monodimensionale richiede alcune ipotesi e semplificazioni. Si assume che la cessione di calore al prodotto avvenga unicamente attraverso i ripiani nei quali scorre il fluido refrigerante/riscaldante. Il flusso di calore si scrive quindi come segue:

$$J_q = K_v(T_{fluid} - T_b) \quad (1.1)$$

$T_{fluid}$  rappresenta la temperatura dei ripiani, invece  $T_b$  la temperatura del prodotto al fondo del flacone. Si assume che tale temperatura sia uniforme in direzione radiale e che non vi siano gradienti di temperatura radiali in tutto il flacone. Questa ipotesi non comporta grossi margini di errore: infatti, Pikal e collaboratori (Pikal *et al*, 1984) hanno dimostrato con una serie di esperimenti che la temperatura al centro del fondo della fiala può essere considerata uguale alla temperatura al bordo poiché la differenza tra le due temperature rientra nell'intervallo di incertezza di misurazione.

Il flusso di calore moltiplicato per l'area attraverso cui avviene lo scambio termico  $A_v$  (area della circonferenza interna del flacone a contatto con il ripiano), ed integrato nel tempo, permette di ottenere la quantità di calore scambiata:

$$J = K_v \cdot A_v \cdot \int_0^{t_{fin}} (T_{fluid} - T_B) dt \quad (1.2)$$

Un'altra incognita presente in questa equazione è il  $t_{fin}$  ovvero il tempo di fine dell'essiccamento primario.

Se assumiamo che l'essiccazione sia giunta al termine e che tutta l'acqua congelata sia stata sublimata ed allontanata dal prodotto sotto forma di vapore, possiamo scrivere la quantità di calore necessaria a far avvenire la sublimazione come segue:

$$J = m_w \cdot \Delta H_s \quad (1.3)$$

dove  $m_w$  è la massa di acqua che si allontana dal singolo flacone e  $\Delta H_s$  è l'entalpia di sublimazione, pari a 2687400 J/kg.

Eguagliando l'equazione (1.2) con l'equazione (1.3) possiamo mettere in evidenza come calcolare il coefficiente di scambio termico  $K_v$ :

$$K_v = \frac{m_w \cdot \Delta H_s}{A_v \cdot \int_0^{t_{fin}} (T_{fluid} - T_b) dt} \quad (1.4)$$

$T_{fluid}$  è una variabile nota, il cui valore è pari alla temperatura mantenuta dal ripiano durante l'intero processo di essiccamento primario.

$T_b$ , misurata sperimentalmente, è funzione del tempo. Dalla conoscenza di entrambi i valori risulta quindi possibile calcolare il coefficiente di scambio termico.

Per calcolare la resistenza al flusso di materia  $R_p$  è necessario calcolare il flusso di vapore acqueo. Questo si assume essere proporzionale alla differenza tra la tensione di vapore dell'acqua all'interfaccia di sublimazione  $p_{w,i}$  e la pressione parziale del vapore in camera  $p_{w,c}$ :

$$J_w = \frac{1}{R_p} (p_{w,i} - p_{w,c}) \quad (1.5)$$

$p_{w,c}$  è assunta pari alla pressione totale in camera  $P_c$ , variabile operativa del processo nota,  $p_{w,i}$  è funzione della temperatura del prodotto (Goff e Gratch, 1946) secondo la seguente equazione:

$$p_{w,i} = \exp \left\{ 28.932 - \frac{6150.6}{T_b} \right\} \quad (1.6)$$

Il bilancio di energia all' interfaccia di sublimazione è il seguente:

$$J_w \cdot \Delta H_s = J_q \quad (1.7)$$

In questo caso assumiamo che l'accumulo sia nullo.

Eguagliando le equazioni (1.7) e (1.1) è possibile valutare il flusso di materia  $J_w$  utilizzando il coefficiente  $K_v$  precedentemente calcolato.

$$J_w = \frac{K_v (T_{fluid} - T_b)}{\Delta H_s} \quad (1.8)$$

Accostando l'equazione precedente all'equazione (1.5) è possibile valutare il valore della resistenza al trasporto di materia  $R_p$  sperimentale, utilizzando l'equazione seguente:

$$R_p = \frac{p_{w,i} - p_{w,c}}{J_w} \quad (1.9)$$

La resistenza al trasporto di materia è funzione dello spessore dello strato secco:

$$R_p(L_{dried}) = R_{p,0} + \frac{A \cdot L_{dried}}{1 + B \cdot L_{dried}} \quad (1.10)$$

$R_{p,0}$  è genericamente assunto nullo, i coefficienti A e B vengono valutati con l'obiettivo di rendere minimo l'errore tra la curva di  $R_p$  in funzione dello spessore dello strato essiccato sperimentale e la curva di  $R_p$  calcolata.

Le curve di  $R_p$  si inseriscono in un grafico la cui ordinata è  $L_{dried}$  ricavata risolvendo la seguente equazione di bilancio:

$$\frac{dL_{dried}}{dt} = \frac{1}{(1 - w) \cdot \rho_{frozen}} \cdot J_w \quad (1.11)$$

in cui  $w$  rappresenta la frazione di prodotto nella soluzione e  $\rho_{frozen}$  è la densità del prodotto congelato.

### 1.3 Il monitoraggio della fase di essiccamento primario

Il monitoraggio della fase di essiccamento primario è importante per garantire l'ottimizzazione dell'intero processo. Ottimizzare il processo significa ottenere la temperatura ottimale del prodotto ( $T_p$ ) per evitare di far collassare la struttura del liofilizzato e ridurre al minimo i tempi di esecuzione, con conseguente risparmio energetico.

I principali parametri da controllare e manipolare per raggiungere questo obiettivo sono la pressione in camera, la temperatura del ripiano dalla quale dipende la temperatura del prodotto e il tempo di fine dell'essiccamento primario (Koganti *et al.*, 2011).

Il controllo dei suddetti parametri, però, è alquanto complicato, ragion per cui l'intero processo di liofilizzazione risulta difficile da ottimizzare anche quando è nota la temperatura di collasso ( $T_c$ ) del campione.

La pressione in camera influenza il trasferimento di calore e massa.

Poiché è noto che la sublimazione del ghiaccio ( $\lambda=2900$  kJ/kg) è un processo endotermico, affinché questo si svolga regolarmente e più velocemente sarà necessario fornire al sistema energia termica attraverso i ripiani del liofilizzatore (Corbellini *et al.*, 2010). La temperatura dei ripiani deve essere tale per cui il prodotto non superi quella di fusione, nel caso di prodotti con struttura cristallina, oppure quella di collasso, nel caso di prodotti con struttura amorfa.

La **temperatura del prodotto** dovrebbe essere sempre di alcuni gradi al di sotto di  $T_c$  per ottenere un prodotto essiccato con aspetto accettabile. La differenza di temperatura tra  $T_p$  e  $T_c$  è il margine di sicurezza della temperatura. Poiché è noto che un'elevata temperatura del prodotto consente di avere un processo rapido e che ogni aumento della temperatura di 1°C riduce il tempo dell'essiccamento primario di circa il 13%, un processo di liofilizzazione ottimizzato deve essere eseguito con la  $T_p$  più alta possibile. Tuttavia, se la temperatura del prodotto diventa troppo vicina a  $T_c$  il rischio di collasso diventa alto. Per questo motivo è

consigliabile utilizzare un margine di sicurezza piccolo, pari ad esempio a circa 2°C, quando si opera per un tempo lungo (più di 2 giorni), se il tempo di liofilizzazione è breve (inferiore a 10 ore), utilizzare un ampio margine di sicurezza pari a 5°C, nelle situazioni intermedie (tra 10 ore e 2 giorni) il valore da prendere in considerazione è di circa 3°C.

La giusta stima del **punto di fine dell'essiccamento primario** è importante: infatti, un tempo di trattamento più lungo del necessario costituisce un inutile dispendio energetico che porta ad un aumento dei costi; un tempo inferiore, invece, può non permettere la completa sublimazione dei cristalli di ghiaccio, con conseguenze negative sul prodotto finito. Per stimare il tempo di fine essiccamento primario ci sono diversi metodi che verranno descritti nel paragrafo successivo.

#### *1.4 Stato dell'arte e confronto tra i dispositivi per il monitoraggio del processo*

Nel tempo sono stati progettati vari strumenti per il monitoraggio della liofilizzazione con l'obiettivo di ottenere misure il più possibile accurate, rappresentative dell'intero lotto di fiale presenti nella camera di liofilizzazione, cercando di eliminare qualunque tipo di interferenza con la qualità del prodotto finito. Di seguito viene riportata una descrizione dei principali dispositivi utilizzati per il monitoraggio della temperatura, evidenziando problematiche e vantaggi.

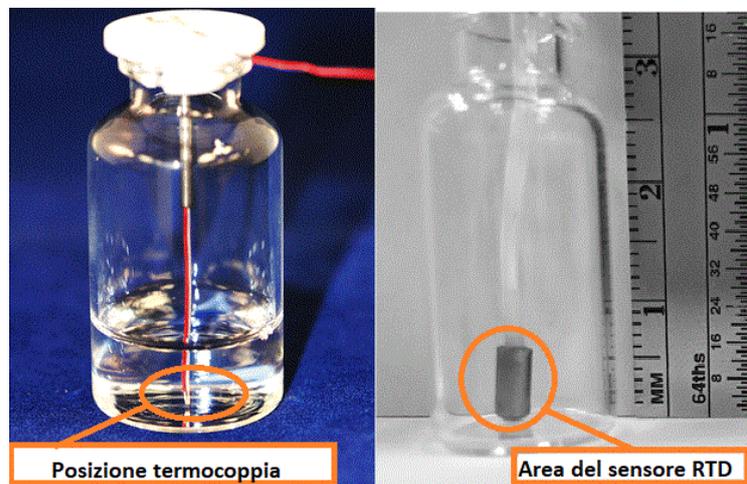
Lo strumento più utilizzato è la **termocoppia**, che è costituita da due fili di metalli o leghe di diverso materiale uniti tra loro in un punto detto giunto caldo, che entra in contatto con il prodotto di cui si vuole misurare la temperatura. L'altra estremità dei conduttori è chiamata giunto freddo. La differenza di temperatura che si viene a creare tra i due giunti genera una differenza di potenziale elettrico tra le estremità libere della termocoppia. Questo fenomeno è chiamato "effetto Seebeck". La differenza di potenziale è direttamente correlata alla temperatura secondo una legge non lineare. A seconda del tipo di coppia di metalli utilizzati si ottengono diversi tipi di termocoppie, identificate da una lettera. La più comunemente utilizzata nel processo di liofilizzazione è quella di tipo T, costituita da rame e costantana (Nail *et al.*, 2017). Il filo che costituisce la termocoppia può essere di diverso calibro. Un dispositivo con un diametro maggiore comporta una migliore resistenza a rottura, ma aumenta il campo di incertezza nel monitoraggio della temperatura. Questo per due ragioni: il maggiore peso potrebbe inclinare il flaconcino e la maggiore rigidità del filo comporterebbe un'ulteriore difficoltà nel posizionamento del giunto caldo all'interno del prodotto. Per questi motivi è consigliabile l'utilizzo di una termocoppia con calibro sottile; infatti, il costo esiguo del dispositivo permette una sostituzione periodica più frequente, così da evitarne la rottura durante il processo, con un apprezzabile vantaggio nella sistemazione della termocoppia nel punto corretto. La posizione della termocoppia all'interno delle fiale influisce fortemente sulla lettura dell'evoluzione della temperatura durante il processo di liofilizzazione (Demichela *et al.*, 2018). Il punto considerato corretto per l'inserimento della termocoppia è il punto più caldo all'interno del flacone, dove la probabilità che l'essiccato sia danneggiato dall'alta temperatura è maggiore (Figura 1.4). Tale punto è situato nel centro della fiala in basso, a contatto con il vetro del flacone.

Un altro dispositivo utilizzato nel monitoraggio della temperatura durante la liofilizzazione è il termoresistore, anche chiamato termometro a resistenza o **RTD** (Resistance Temperature Detector): un sensore di temperatura che sfrutta la variazione della resistività di alcuni conduttori al variare della temperatura. Una tipica sonda RTD è costituita da un

filo metallico molto fine avvolto su se stesso a formare una bobina: tale conformazione consente una grande variazione di resistenza in spazi ristretti.

Nella liofilizzazione si utilizza principalmente l'RTD al platino con una resistenza di 100  $\Omega$  a 0°C (Pt 100). Per rilevare le piccole variazioni di resistenza dell'RTD viene generalmente utilizzato un trasmettitore di temperatura sotto forma di ponte di Wheatstone (Cameron, 1997). Questo circuito è formato da tre resistori noti e molto precisi con i quali si confronta il valore di RTD.

Gli RTD sono molto più precisi, accurati e stabili delle termocoppie, ovvero presentano una risposta più lineare richiedendo meno punti di temperatura per la calibrazione che, inoltre, può essere effettuata meno frequentemente. Tuttavia, il dispositivo più utilizzato per la misurazione della temperatura del prodotto è la termocoppia, mentre ad un RTD si preferisce affidare la misurazione della temperatura in punti fissi del liofilizzatore ossia sul collettore (attraverso il quale passa il fluido refrigerante dei ripiani), sul condensatore e nelle linee di drenaggio. Il motivo per cui si preferisce la termocoppia è che questa fornisce una così detta misura “punto”, cioè la misura della temperatura in una zona puntiforme; un termoresistore, invece, rileva la temperatura media di un'intera area.



**Figura 1.4:** Classica termocoppia (sinistra); Sensore RTD (destra).

L'incertezza nel rilevare la temperatura corretta aumenta se si aggiunge il calore trasferito per irraggiamento alla parte del sensore esposta alle pareti circostanti. Per ovviare a questi inconvenienti si stanno progettando RTD sempre più piccoli. Esiste una dimensione ottimale che garantisce i vantaggi della misura “di punto” di una termocoppia senza lo svantaggio di avere variazioni di temperatura per minimi spostamenti della sonda. In ultimo, se operiamo in presenza di una quantità limitata di campione all'interno del flaconcino, il peso della stessa sonda Pt100, pari a circa 160 mg, aggiunge ulteriore massa alla soluzione. Questo potrebbe potenzialmente distorcere la misurazione rispetto alle fiale non monitorate con le sonde (Emteborg *et al.*, 2014).

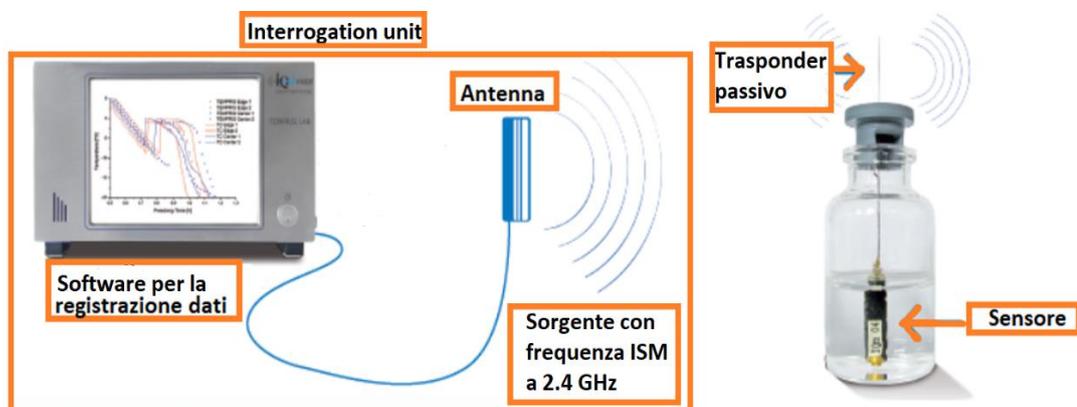
Entrambi i dispositivi presentano svantaggi, primo fra tutti il diverso comportamento nella fase di nucleazione e congelamento della soluzione contenente la sonda. Queste fiale tendono ad avere un basso grado di super-cooling rispetto alle fiale non monitorate e quindi formano un numero minore di cristalli di ghiaccio, ma di dimensioni maggiori, il che determina una minore resistenza al trasferimento di massa e un tempo di essiccamento più breve rispetto al resto del lotto (Mayeresse *et al.*, 2007).

Nei processi industriali, prevalentemente automatizzati, l'inserimento manuale di una sonda rappresenta inoltre un evidente limite, soprattutto perché questa operazione non permette di preservare la sterilità delle fiale. Inoltre, la difficoltà di inserire manualmente le termocoppie, fa sì che le sonde di temperatura siano posizionate solo nelle fiale disposte sulla prima fila. La prima fila però, non rappresenta l'intero lotto poiché è soggetta ad una quota di calore aggiuntivo dovuta all'irraggiamento dalla parete del liofilizzatore. In ultimo, i sensori di temperatura posti all'interno dei flaconi (solitamente sul fondo) non misurano la temperatura del prodotto all'interfaccia di sublimazione, che rappresenta la temperatura effettivamente necessaria da monitorare.

Per ovviare ad alcune delle problematiche sopra descritte è stata proposta, e anche convalidata sperimentalmente, una tecnica non invasiva che prevede la possibilità di posizionare le termocoppie all'esterno della fiala mediante *sputtering al plasma*, il quale consente di ottenere sensori di temperatura di dimensione dell'ordine di 50-200 nm. Queste sono incorporate nella parete della fiala grazie ad un rivestimento simile a SiO<sub>2</sub>, con una struttura paragonabile a quella del vetro, e uno spessore di 200 nm (Grassini *et al.*, 2009). In questo modo è possibile realizzare una serie di termocoppie che monitorano il processo in modo più accurato, ottenendo anche una mappatura della distribuzione della temperatura all'interno dei flaconi (Parvis *et al.*, 2014).

Un'ulteriore limitazione delle tecnologie sopra descritte è costituita dalla presenza dei cavi per l'alimentazione dei sensori. Per ovviare a quest'ultimo inconveniente, le classiche termocoppie si sono evolute in **sistemi wireless**. Tuttavia, la soluzione wireless risulta svantaggiosa per il monitoraggio in quanto la sua applicazione è strettamente legata alla capacità della batteria necessaria per l'alimentazione elettrica del sensore che, tra l'altro, risulta ulteriormente ridotta in un ambiente sterile (Schneid e Gieseler, 2008).

Una nuova generazione di sensori di temperatura wireless che non utilizza batterie sono i **TEMPRIS** (Temperature Remote Interrogation System). Questo sensore non rientra né nella classe delle termocoppie, né in quella delle termoresistenze. L'elemento sensibile è costituito da un cristallo al quarzo che vibra ad una frequenza che è funzione della temperatura. Il sistema è costituito da una *interrogation unit* che comprende un trasmettitore (antenna) e un software associato e può gestire fino a 16 sensori. I sensori, in seguito all'eccitazione del transponder passivo, ricevono energia generata da un campo elettromagnetico modulato nella banda di frequenza ISM a 2,4 GHz, utilizzabile a livello internazionale (Figura 1.5).



**Figura 1.5:** Schema di funzionamento della tecnologia TEMPRIS

Per convalidare questa tecnologia sono stati confrontati i profili di temperatura ottenuti con termocoppie e quelli rilevati con il TEMPRIS. I dati risultano essere in ottimo accordo. L'utilizzo della tecnologia TEMPRIS, oltre ai problemi tipici di tutte le tecniche di misurazione di tipo invasivo, presenta un ulteriore limite dovuto al fatto che nelle fiale con un elevato riempimento, non solo la punta, ma anche il corpo del sensore è immerso nella soluzione.

Per la misura della temperatura del prodotto sono stati proposti altri metodi che si basano sulla misura di altre variabili, ad esempio quella della pressione nel corso del Pressure Rise Test (PRT). Tra questi citiamo il metodo **MTM** (Manometric Temperature Measurement). Con tale metodica non viene posto nessun sensore all'interno del flacone, ovviando a tutte le problematiche che questo comporta. Questa tecnica è entrata in commercio nel primo decennio del nuovo millennio e consiste nell'incorporare nel liofilizzatore un classico manometro, che registra l'aumento di pressione che si verifica ogniqualvolta, ad intervalli regolari di tempo, viene chiusa la valvola che collega la camera di liofilizzazione al condensatore. In maniera specifica, questa tecnica rileva la tensione di vapore del ghiaccio nell'interfaccia di sublimazione che è possibile misurare solo finché il sistema rimane nella fase di essiccamento primario. Infatti, alla fine dell'essiccamento primario c'è poco o nessun aumento di pressione, perché tutto il ghiaccio è sublimato, e quindi la "tensione di vapore del ghiaccio" calcolata, diventa uguale alla pressione della camera. Sulla base di questo si determina la fine dell'essiccamento primario (Tang e Pikal, 2004).

Le misurazioni si effettuano a intervalli di tempo compresi tra 30 e 120 minuti durante i quali la valvola rimane chiusa per non più di 30 secondi. Tali dati di pressione vengono inseriti tramite un software in algoritmi che forniscono oltre alla temperatura del prodotto all'interfaccia di sublimazione, la temperatura nella parte inferiore della fiala, la portata di vapore, lo spessore dello strato secco, i coefficienti di trasferimento del calore e di trasferimento di massa. MTM è il "cuore" della tecnologia SMART, che consente di ottimizzare le condizioni operative nello stesso momento in cui vengono ricevuti i dati, raggiungendo, così, rapidamente l'obiettivo di un ciclo di liofilizzazione estremamente efficiente.

Confrontando i valori di temperatura ottenuti con il suddetto metodo con quelli di una termocoppia si evincono alcune problematiche. La temperatura del prodotto determinata con MTM è in genere in buon accordo con i dati della termocoppia per circa il 50% della durata dell'essiccamento, con deviazioni significative che si verificano verso la fine dell'essiccamento primario. Questa disparità è dovuta in gran parte al fatto che con il passare del tempo aumenta l'eterogeneità di temperatura tra le fiale, per cui alcune essiccano più velocemente, altre più lentamente (Stärtzel e Henning, 2012). La temperatura del prodotto calcolata è la media dell'intero batch e non permette di rilevare l'eterogeneità di temperatura tipica della fase di essiccamento primario. Un altro svantaggio è dovuto alla notevole lentezza con cui la valvola del MTM si chiude. Infatti, una misurazione attendibile implica un tempo di chiusura inferiore ad un secondo, ovvero relativamente rapido rispetto al tempo necessario per registrare l'aumento di pressione, che in genere richiede 30 s (Schneid e Gieseler 2008). Un'ulteriore limitazione all'uso di questo metodo è che la più bassa temperatura del prodotto misurata in modo affidabile è di circa -35°C. Questo costituisce un problema poiché vi sono molti prodotti farmaceutici, in particolare le proteine, che sono liofilizzati a temperature inferiori (Tang *et al.*, 2006).

I metodi basati sul Pressure Rise Test si differenziano tra loro per il tipo di modello matematico utilizzato, per il tipo di algoritmo e per i parametri stimati. Un importante metodo facente parte della classe dei metodi basati sul PRT è il **DPE** (Dynamic Parameters

Estimation), che è uno strumento avanzato proposto da Velardi *et al.*, che interpreta i risultati del PRT in modo più affidabile, visto che può essere utilizzato durante la fase di essiccamento primario per un tempo più lungo (Fissore *et al.*, 2009) rispetto a MTM.

Recentemente, è stata messa a punto una nuova tecnologia per la stima della temperatura del prodotto chiamata Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy (**TDLAS**). Questa tecnologia consiste nell'installazione, nel condotto che collega la camera di liofilizzazione al condensatore, di un misuratore composto da un collimatore a fibra ottica e di un ricevitore costituito da un fotodiodo. Questa tecnica di monitoraggio è utilizzata con successo per misurare il flusso di vapore acqueo in tempo reale durante la liofilizzazione e per determinare la fine della fase di essiccamento primario. Infatti, un raggio laser a diodo con una data lunghezza d'onda viene fatto passare attraverso il gas e il vapore acqueo presenti all'interno del condotto. L'intensità della radiazione trasmessa è correlata alla concentrazione delle specie presenti grazie alla legge di Lambert-Beer. Quando la concentrazione di vapore acqueo è bassa o nulla si ritiene concluso il processo di essiccamento primario. Solo ultimamente è stato esteso l'uso di questa tecnica per determinare la temperatura del prodotto. La TDLAS è una metodologia non invasiva che determina la temperatura media del prodotto nell'intero batch. È applicabile sia alle apparecchiature su scala di laboratorio che a quelle di produzione, a condizione che il liofilizzatore sia costruito in modo tale che il condotto consenta l'installazione dell'hardware. I valori di temperatura ottenuti risultano in accordo con quelli delle fiale centrali misurati mediante delle termocoppie. Tuttavia, le equazioni alla base del metodo TDLAS prevedono l'ipotesi di stazionarietà del sistema, che all'inizio del processo di essiccamento primario non è verificata e pertanto si riscontra una discrepanza tra la temperatura rilevata con termocoppie e la  $T_p$ -TDLAS.

È interessante mettere a confronto MTM e TDLAS, in quanto entrambi rilevano la temperatura dell'intero batch. Nelle misurazioni con MTM la chiusura della valvola comporta il rischio di un aumento di temperatura del prodotto. Invece, il calcolo della temperatura con TDLAS non richiede la chiusura della valvola che determina l'isolamento dei due spazi, in quanto il flusso di massa viene registrato continuamente. Si è notato che temperature elevate dei ripiani durante l'essiccamento primario producono differenze maggiori tra i dati  $T_p$ -TDLAS e  $T_p$ -MTM e che le misure più attendibili, ovvero più vicine a quelle delle termocoppie, sono ottenute con il metodo TDLAS (Schneid e Gieseler, 2008). I valori della portata massica ottenuti risultano in buono accordo con i metodi classici in scala di laboratorio, invece in produzione sono state rilevate grosse discrepanze nelle misurazioni.

Un'ulteriore tecnica degna di nota utilizza un sensore a fibra ottica ed è meglio conosciuta come Optical fiber sensor (**OFS**). Lo strumento di misura è costituito da un reticolo di fibre di Bragg (FBG, fiber Bragg grating) con variazioni periodiche dell'indice di rifrazione correlato direttamente alla temperatura locale. L'OFS è di facile maneggevolezza e il posizionamento sul fondo centrale del flacone risulta una pratica agevole. Gli OFS hanno mostrato una sensibilità significativamente più alta, una risposta più rapida e una risoluzione migliore rispetto alle termocoppie. I profili di temperatura tridimensionali sono stati ottenuti con una configurazione ad elica dei sensori ottici. L'eventuale integrazione di una fibra di vetro con diversi OFS, in serie, nella superficie del ripiano, consente il monitoraggio automatico e non invasivo del processo di essiccazione. In conclusione, questi vantaggi trasformano i nuovi sistemi con fibre ottiche in uno strumento di monitoraggio del processo estremamente interessante durante la liofilizzazione (Kasper *et al.*, 2013), ma il principale limite è l'incompatibilità alle modifiche dei ripiani già esistenti.

Tra le tecniche utilizzate solo per determinare il punto di fine del primario citiamo: spettrometria di massa QSM, Lyotrack, NIR, microbilancia e sensore Pirani.

Tra gli spettrometri di massa ricordiamo quello a quadrupolo (**QMS**) proposto in passato da Jennings (1980) e Connelly (1993). Il procedimento consiste nel campionamento di una certa quantità di gas proveniente dalla camera di liofilizzazione, inserendola all'interno dello strumento dove viene frammentato, ionizzato ed accelerato da un campo elettrico. Il gas, successivamente, impatta contro un detector che rileva la concentrazione di molecole d'acqua nel gas.

Le tecnologie più recenti prevedono il monitoraggio online del processo di liofilizzazione, come avviene con la tecnica **Lyotrack**. Questa sfrutta la spettroscopia di emissione ottica e misura la concentrazione di vapore acqueo durante il processo di essiccamento. Lo strumento si compone di un generatore al plasma e di uno spettrometro ottico. Il generatore al plasma crea un'onda a radiofrequenza (440 MHz) la cui energia viene trasmessa ai gas presenti attraverso un'antenna. Gli atomi dei gas risultano eccitati e quindi instabili. Dopo un tempo brevissimo l'atomo ritorna al suo stato fondamentale, emettendo una luce che viene rilevata dallo spettrometro ottico. Le lunghezze d'onda della luce emessa sono l'impronta caratteristica dell'atomo o della molecola, che ne consente l'identificazione (Hottot *et al.*, 2009). Lyotrack non deve essere usato per prodotti sensibili all'ossidazione.

La spettroscopia **NIR** (Near Infra Red) opera nella regione di lunghezza d'onda compresa tra 800-2500 nm dello spettro elettromagnetico. Quando il campione viene irradiato con luce NIR assorbe energia ed è eccitato ad un livello vibrazionale più elevato. Tuttavia, affinché le molecole assorbano le radiazioni NIR, devono subire un cambiamento del momento di dipolo. Non tutte le molecole presentano un momento dipolare, pertanto, quelle che presentano una risposta vibrazionale ad una radiazione NIR hanno i gruppi funzionali OH, CH e NH. Questo metodo permette di rilevare l'acqua all'interno del flacone.

I tre metodi appena descritti, anche se in modo differente, determinano la concentrazione di vapore acqueo all'interno del gas presente in camera. Il momento in cui la concentrazione del vapore acqueo inizia a diminuire bruscamente corrisponde ad un cambiamento della composizione del gas, dovuto alla mancanza di ghiaccio da sublimare. In altre parole, il processo di sublimazione è completato.

Un ulteriore strumento per determinare il punto finale dell'essiccamento primario è la **microbilancia**. Il principio di funzionamento può essere descritto come segue: il flacone da monitorare contenente la soluzione da liofilizzare viene posizionato sul ripiano sostenuto dal braccio della bilancia. A intervalli di tempo di pesatura pre-programmati il braccio solleva la fiala e ne rileva il peso. Alla fine di questa operazione la fiala viene posizionata nuovamente sul ripiano. Le fiale da monitorare devono essere opportunamente schermate, per evitare l'esposizione all'irraggiamento dalle pareti circostanti durante il sollevamento da parte del braccio della bilancia. Quando la sublimazione dei cristalli di ghiaccio è terminata, il peso del flacone rimane costante (Petersen *et al.*, 2006). Questo metodo non è limitato alla pesatura di una singola fiala, ma è stato studiato un sistema modificato in grado di pesare simultaneamente 15 fiale (Vallan, 2007), (Barresi *et al.*, 2009).

Durante la fase di essiccamento la pressione assoluta della camera viene monitorata utilizzando un manometro capacitivo di tipo Baratron, la cui misura è indipendente dalla concentrazione di vapore nella camera. Il **sensore Pirani**, invece, è di tipo termococonduttivo, per cui la conducibilità termica del gas presente nella camera influenza il valore di pressione misurato. Durante l'essiccamento primario l'autoclave presenta un'alta concentrazione di vapore che fa aumentare la conducibilità termica di circa 1.6 volte rispetto

al solo azoto, gas nel quale viene calibrato usualmente il sensore Pirani. Pertanto, la misura di pressione con il sensore Pirani risulta circa il 60% maggiore rispetto a quella ottenuta col manometro Baratron. Il punto in cui la pressione rilevata dal sensore Pirani inizia a diminuire bruscamente indica che il gas si è impoverito di vapore acqueo, ed è composto principalmente di azoto. La sublimazione è "essenzialmente" completata.

### 1.5 La termocamera ad infrarosso

Possiamo raccogliere le tecnologie precedentemente descritte per il monitoraggio del processo in due macro-gruppi: quelle che utilizzano sensori a contatto con la fiala e quelle che monitorano l'intero batch. Tutti i sensori a contatto con la fiala, oltre ai limiti già spiegati per ogni strumento, hanno in comune un importante svantaggio: il campo di applicazione è circoscritto ad una piccola zona che mette in contatto il sensore con la soluzione e, di conseguenza, anche la rilevazione dei valori di temperatura è limitata alla superficie della sonda. Le tecniche di monitoraggio dell'intero lotto di flaconi presenti nell'autoclave invece non permettono di apprezzare quella che è l'eterogeneità della temperatura che caratterizza ogni fiala in base alla sua posizione nel lotto. Tutte queste problematiche possono essere superate con l'impiego di un recente, vantaggioso e di notevole interesse tecnologico, strumento: **la termocamera IR**. La termocamera ad infrarosso ha trovato larga applicazione nel campo industriale e medico: questo ha consentito un relativo abbassamento dei costi dell'apparecchiatura e un continuo perfezionamento di questa tecnologia. Lo strumento appare compatto, somigliante sempre più ad una normale videocamera/fotocamera digitale, facile da usare e in grado di generare immagini ad alta risoluzione in tempo reale.

Ogni oggetto che possiede una temperatura maggiore di  $-273.15^{\circ}\text{C}$ , ovvero superiore allo zero assoluto, emette radiazioni nell'area dell'infrarosso, compresi quindi quelli che risultano essere molto freddi, come i cubetti di ghiaccio. La quantità di radiazione emessa è proporzionale alla temperatura dell'oggetto.

Esistono tre modi con cui l'energia radiante che colpisce un oggetto può essere dissipata: assorbimento, riflessione e trasmissione. I parametri che li descrivono sono: l'**assorbanza**  $\alpha_{\lambda}$ , che è il rapporto tra la potenza radiante assorbita dall'oggetto e quella incidente, la **riflettanza**  $\rho_{\lambda}$ , che è il rapporto tra la potenza radiante riflessa dall'oggetto e quella incidente, e la **trasmittanza**  $\tau_{\lambda}$ , che è il rapporto tra la potenza radiante trasmessa e quella incidente.

Questi tre parametri dipendono dalla lunghezza d'onda della radiazione incidente e la loro somma deve essere sempre uno:

$$\alpha_{\lambda} + \rho_{\lambda} + \tau_{\lambda} = 1 \quad (1.12)$$

Nel caso di materiali opachi tutta l'energia incidente viene assorbita o riflessa:

$$\alpha_{\lambda} = 1 - \rho_{\lambda} \quad (1.13)$$

I materiali in cui la trasmittanza e la riflettanza sono nulle sono chiamati "black bodies" (corpi neri).

In questi materiali tutta l'energia radiante che li colpisce viene assorbita ( $\alpha_\lambda = 1$ ). La radiazione elettromagnetica emessa da un corpo nero ( $W_{\lambda b}$ ), integrata in tutte le lunghezze d'onda ( $\lambda$  da zero a infinito), fornisce la nota “formula di Stefan-Boltzmann”, dove  $\sigma$  è una costante:

$$W_{\lambda b} = \sigma \cdot T^4 \quad (1.14)$$

Se l'emissività ( $\epsilon$ ) è costante e indipendente dalla lunghezza d'onda, il corpo è un “grey body” (corpo grigio).

L'emissività degli oggetti reali non è costante né indipendente dalla lunghezza d'onda; quindi, non possono essere considerati corpi grigi. Tuttavia, di solito si presume che per gli intervalli di lunghezza d'onda corta l'emissività possa essere considerata come una costante. Questa ipotesi viene utilizzata per trattare oggetti reali come grigi:

$$W = \epsilon_\lambda \cdot \sigma \cdot T^4 \quad (1.15)$$

Un corpo reale emette solo una frazione dell'energia termica emessa da un corpo nero alla stessa temperatura; quindi, per un corpo nero, a temperatura costante, tutta l'energia assorbita deve essere irradiata (emessa), in modo che l'emissività ( $\epsilon_\lambda$ ) sia uno. Pertanto, l'assorbanza in un corpo nero è uguale all'emissività, che è pari ad uno. In generale, secondo la “legge di Kirchhoff” l'emissività e l'assorbanza di qualsiasi materiale sono uguali a qualsiasi valore di temperatura e lunghezza d'onda. Questo può essere espresso come:

$$\epsilon_\lambda = \alpha_\lambda \quad (1.16)$$

Considerando le equazioni (1.16) e (1.13), otteniamo che per i materiali opachi:

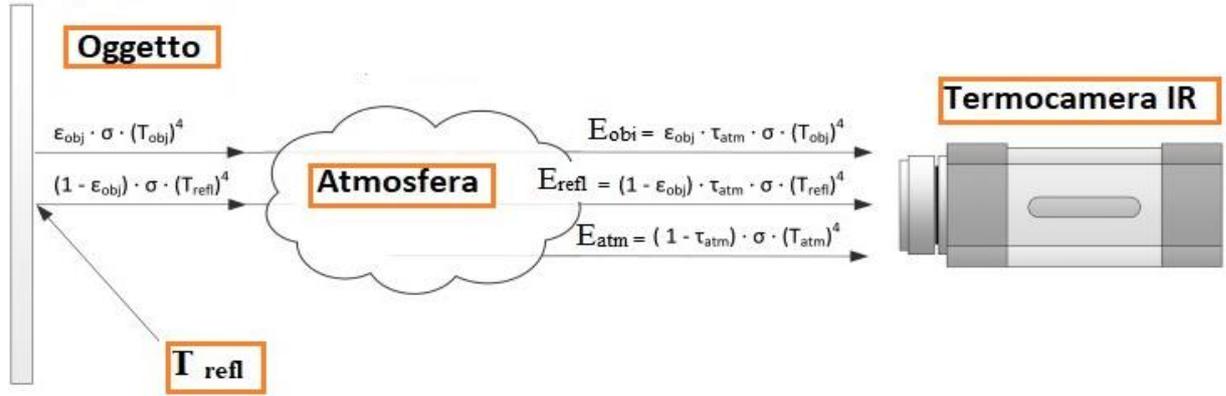
$$\rho_\lambda = 1 - \epsilon_\lambda \quad (1.17)$$

A parità di condizioni, i corpi grigi emettono solo una parte dell'energia termica emessa da un corpo nero; quindi, l'emissività in questi corpi è sempre inferiore a uno e la riflettanza è maggiore di zero.

La termocamera, a differenza dell'occhio umano, è in grado di percepire l'infrarosso con l'utilizzo di un sensore o rilevatore. Il rilevatore fornisce una tensione proporzionale alla radiazione ricevuta e il valore di energia ottenuto viene convertito in un valore di temperatura. La termocamera, con questa tecnica, elabora istantaneamente un termogramma che tramite una specifica paletta di colori fornisce indicazioni sulla temperatura dell'oggetto. Tuttavia, poiché non tutte le radiazioni ricevute provengono dall'oggetto bersaglio, per misurare accuratamente la sua temperatura, deve essere rimossa e non convertita in temperatura la porzione di radiazione proveniente da altre fonti (come gli oggetti circostanti o l'atmosfera). Questo processo è chiamato compensazione.

La radiazione totale ricevuta dalla telecamera ( $W_{tot}$ ) proviene da tre fonti: l'emissione dall'oggetto target ( $E_{obj}$ ), l'emissione dall'ambiente circostante e riflessa dall'oggetto ( $E_{refl}$ ) e l'emissione dall'atmosfera ( $E_{atm}$ ) (Figura 1.6).

$$W_{tot} = E_{obj} + E_{refl} + E_{atm} \quad (1.18)$$



**Figura 1.6:** Rappresentazione delle radiazioni ricevute dalla termocamera

Non tutte le radiazioni emesse dall'oggetto target giungono alla termocamera, alcune sono assorbite dall'atmosfera ( $\tau_{atm}$ ). Pertanto, l'emissione dell'oggetto target può essere espressa come:

$$E_{obj} = \epsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{obj})^4 \quad (1.19)$$

Considerando che la riflettanza ( $\rho$ ) dei materiali opachi può essere ricavata dall'equazione (1.17), otteniamo che il secondo contributo ricevuto dalla termocamera può essere espresso come segue:

$$E_{refl} = \rho_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 = (1 - \epsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 \quad (1.20)$$

Il terzo contributo è l'emissione di radiazione infrarossa dell'atmosfera. Questo può essere espresso dall'equazione seguente:

$$E_{atm} = \epsilon_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4 = (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4 \quad (1.21)$$

dove  $(1 - \tau_{atm})$  è l'emittanza dell'atmosfera.

Sostituendo le equazioni (1.19),(1.20),(1.21) nell'equazione (1.18) si ottiene:

$$W_{tot} = \epsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{obj})^4 + (1 - \epsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot (T_{refl})^4 + (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot (T_{atm})^4 \quad (1.22)$$

Mettendo in evidenza  $T_{obj}$  otteniamo l'equazione utilizzata da molti produttori di termocamere per rilevare la temperatura del prodotto:

$$T_{obj} = \sqrt[4]{\frac{(1 - \varepsilon_{obj}) \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma \cdot T_{refl}^4 + (1 - \tau_{atm}) \cdot \sigma \cdot T_{atm}^4}{\varepsilon_{obj} \cdot \tau_{atm} \cdot \sigma}} \quad (1.23)$$

Per risolvere l'equazione, devono essere forniti i seguenti parametri: **la trasmittanza dell'atmosfera** ( $\tau_{atm}$ ), **la temperatura dell'atmosfera** ( $T_{atm}$ ), **l'emissività dell'oggetto** ( $\varepsilon_{obj}$ ) e **la temperatura riflessa** ( $T_{refl}$ ).

La trasmittanza dell'atmosfera viene generalmente stimata utilizzando la distanza dell'oggetto dalla termocamera e l'umidità relativa. In generale, questo valore è molto vicino a uno.

La temperatura dell'atmosfera è misurata utilizzando un termometro comune.

Poiché l'emittanza dell'atmosfera è molto vicina a zero ( $1 - \tau_{atm}$ ), questo parametro ha poca influenza sulla misurazione della temperatura.

L'emissività dell'oggetto e la temperatura riflessa, avendo un'influenza molto elevata sulla misurazione della temperatura, devono essere misurate in modo molto accurato (Shekhawat, 2016).

La termocamera IR come ogni apparecchiatura di laboratorio presenta dei punti di forza (Usamentiaga *et al.*, 2013) ma anche delle criticità.

Vantaggi:

- Non vi è alcun contatto con la soluzione, e questo è un beneficio soprattutto per mantenere le condizioni sterili di lavoro.
- Consente di ottenere immagini termografiche bidimensionali che consentono una panoramica dell'intera area oggetto di valutazione.
- Le misure di temperatura avvengono in tempo reale, e questo consente l'acquisizione di dati anche per oggetti in movimento.
- È una tecnologia adatta ad un uso prolungato e ripetuto, poiché le radiazioni non hanno effetti dannosi per il prodotto e neanche per gli operatori che maneggiano lo strumento.
- È una tecnica non invasiva e, pertanto, non interferisce, in alcun modo, con il campione.
- È possibile valutare l'immagine termografica dopo che è stata acquisita.

Svantaggi:

- È uno strumento costoso, di cui esistono versioni accessibili e commerciali, che però, presentano minori prestazioni.
- Sarebbe opportuno posizionare la termocamera all'esterno per preservarla dalle condizioni critiche presenti nella camera di liofilizzazione. Questo comporterebbe la modifica strutturale del liofilizzatore, che potrebbe perdere la condizione di ermeticità necessaria nella camera di essiccamento.
- Personale specializzato in grado di elaborare le immagini ottenute è in genere necessario.

La prima applicazione di questo strumento è avvenuta nel 2014 quando Emteborg *et al.* hanno utilizzato una termocamera IR di tipo VarioCAM realizzata in Germania da Infra Tec

GmbH e Jenoptik, posizionata esternamente, sul tetto del liofilizzatore, per monitorare l'intero batch in tre differenti cicli di liofilizzazione.

La termocamera è stata utilizzata recentemente da *Lietta et al. (2019)*. L'avanzamento tecnologico rispetto all'applicazione precedente consiste nel modo di elaborare i dati e nei parametri ricavati. Infatti, precedentemente la termocamera consentiva di misurare solo la temperatura nella zona superiore delle fiale. In quest'ultimo caso, la posizione interna della termocamera permette di monitorare solo la fila antistante, ma allo stesso tempo di ricavare l'intero profilo di temperatura e lo spessore dello strato secco.

## 1.6 Obiettivo

Questo lavoro di Tesi ha come obiettivo il monitoraggio della temperatura del prodotto durante l'essiccamento primario e il suo tempo di fine, per poi stimare i parametri  $K_v$  e  $R_p$  al variare delle condizioni operative del processo di liofilizzazione.

Le variabili operative considerate sono: la concentrazione della soluzione, la temperatura dei ripiani, la pressione della camera, le dimensioni dei flaconi e il tipo di soluto utilizzato. L'aspetto innovativo è rappresentato dall'impiego della termocamera IR.

L'elaborazione dell'immagine fornita dalla termocamera consente di ottenere la temperatura media nella parte inferiore delle fiale ( $T_b$ ), la temperatura media all'interfaccia tra il prodotto essiccato e il ghiaccio ( $T_i$ ) necessari per stabilire la fine della fase di essiccamento primario e calcolare i coefficienti precedentemente citati.

I dati raccolti vengono elaborati con un codice scritto in Matlab che, dopo aver acquisito le immagini, corregge eventuali distorsioni ottiche ed estrapola le informazioni desiderate per ogni singola fiala.

## 2 Strumenti e metodi di calcolo

### 2.1 Apparecchiature

La parte sperimentale di questa Tesi è stata svolta nel Laboratorio di Liofilizzazione del Dipartimento di Scienza Applicata e Tecnologia (DISAT) del Politecnico di Torino ed ha richiesto l'utilizzo dei seguenti strumenti:

- liofilizzatore;
- termocamera IR.

#### Liofilizzatore Lyobeta 25

Il modello di liofilizzatore utilizzato nel lavoro di Tesi è il LyoBeta 25 di Telstar (Terrassa, Spagna), munito di un circuito pneumatico che permette di variare l'altezza dei quattro ripiani. All'interno di questi scorre un fluido refrigerante la cui temperatura, così come quella del condensatore, è monitorata in continuo. Per il monitoraggio della temperatura è integrato un sistema di nove termocoppie alle quali, successivamente se ne sono aggiunte altre sei, collegate al proprio sistema di acquisizione dati (T-Sistem).

Per il monitoraggio della pressione il liofilizzatore dispone di tre strumenti: uno di tipo capacitivo (Baratron MKS Type 626A) collocato nel condensatore, e due collocati all'interno della camera che sono un dispositivo termo-conduttivo (Pirani PGS-101-S) ed uno capacitivo (Baratron MKS Type 626A).



Figura 2.1: LyoBeta 25, vista frontale.

## Termocamera IR

La termocamera IR utilizzata per questo lavoro di Tesi è un modello TICEM dotata di un sensore con 320x256 pixels di risoluzione inserita all'interno di una custodia in materiale plastico.

Nella parte frontale del *case* troviamo una lente in germanio, trasparente alle radiazioni infrarosse, che senza alcuna interferenza consente l'acquisizione di immagini termografiche.

La termocamera, oltre ad un sistema di ripresa per le immagini termografiche nell'infrarosso, presenta anche un sistema di ripresa a bassa risoluzione nel visibile. Proprio per consentire l'acquisizione di immagini nel visibile, in ogni condizione di luminosità, nella parte frontale del *case* vi è un led a luce fredda.

Nella parte posteriore, invece, vi sono due valvole necessarie per caricare la termocamera di un gas inerte (azoto). Questo gas inerte è necessario per consentire la fuoriuscita di aria che, in caso contrario, brinerebbe all'interno del *case*, a causa delle condizioni di temperatura e pressione proprie di un processo di liofilizzazione, andando ad interferire con l'elettronica del sistema.

Per eliminare il rumore di fondo del liofilizzatore, dovuto alle vibrazioni che si generano per ottenere il vuoto, si fissa la termocamera in modo da impedirne qualsiasi movimento.



**Figura 2.2:** Termocamera IR.

### 2.2 Design degli esperimenti e procedure di laboratorio

Per valutare le variazioni dei coefficienti di scambio di calore  $K_v$  e di materia  $R_p$  con le condizioni operative si sono svolte 8 prove.

Le condizioni operative investigate sono: temperatura dei ripiani dello scaffale (-10°C; -30°C), pressione della camera (10 Pa; 20 Pa), tipo di zucchero (mannitolo; saccarosio), percentuale di solido in soluzione (5%; 10%), tipo di flacone (4R; 10R).

I flaconi 10R hanno un diametro esterno pari a 2.4 cm mentre quello dei flaconi 4R è pari a 1.6 cm. Risulta ovvio che ad un diametro maggiore corrisponde una maggiore area di contatto con lo scaffale.

**Tabella 2.1:** Schema delle condizioni operative nelle varie prove.

Prova	Temperatura [°C]	Pressione [Pa]	Zucchero	Percentuale di solido [%]	Flaconi
1	-10	10	Mannitolo	5	4R
2	-30	10	Saccarosio	5	4R
3	-10	10	Saccarosio	5	4R
4	-10	20	Saccarosio	5	4R
5	-10	10	Saccarosio	10	10R
6	-10	20	Saccarosio	10	10R
7	-30	20	Saccarosio	10	4R
8	-10	20	Mannitolo	10	4R

Per la valutazione di  $K_v$  e  $R_p$  a diversa temperatura si sono messe a confronto la prova 2 con la 3. Durante queste prove è stato modificato solo il valore della temperatura del ripiano riscaldante mentre tutte le altre condizioni operative sono rimaste invariate.

<b>Prove a T variabile</b>	2	<b>-30 °C</b>	10 Pa	5%	Saccarosio	4R
	3	<b>-10°C</b>	10 Pa	5%	Saccarosio	4R

Per la valutazione di  $K_v$  a diversa pressione si sono messe a confronto la prova 5 con la 6. Durante queste prove è stato modificato solo il valore della pressione della camera mentre tutte le altre condizioni operative sono rimaste invariate.

<b>Prove a P variabile</b>	5	-10°C	<b>10 Pa</b>	10%	Saccarosio	10R
	6	-10°C	<b>20 Pa</b>	10%	Saccarosio	10R

Per la valutazione di  $K_v$  con i diversi tipi di zucchero si è messo a confronto la prova 1 con la 3. Durante queste prove è stato modificato solo il tipo di zucchero mentre tutte le altre condizioni operative sono rimaste invariate.

<b>Prove con diverso zucchero</b>	1	-10°C	10Pa	5%	<b>Mannitolo</b>	4R
	3	-10°C	10Pa	5%	<b>Saccarosio</b>	4R

Per la valutazione di  $K_v$  con una diversa percentuale di solido si è messo a confronto la prova 4 con la 8. Durante queste prove è stato modificato il valore della percentuale di solido e il tipo di soluto mentre tutte le altre condizioni operative sono rimaste invariate.

<b>Prove a % variabile</b>	4	-10°C	20Pa	<b>5%</b>	Saccarosio	4R
	8	-10°C	20Pa	<b>10%</b>	Mannitolo	4R

Per la valutazione di  $K_v$  con i diversi flaconi si è messo a confronto la prova 6 con la 8. Durante queste prove è stato modificato il tipo di flacone e il tipo di soluto mentre tutte le altre condizioni operative sono rimaste invariate.

<b>Prove con diverse fiale</b>	6	-10°C	20Pa	10%	Saccarosio	<b>10R</b>
	8	-10°C	20Pa	10%	Mannitolo	<b>4R</b>

Nel mio lavoro di Tesi la termocamera è stata posizionata, per tutte le prove svolte, all'interno della camera di liofilizzazione in prossimità della parete posteriore con la lente che punta verso i flaconi centrali. Nel lavoro di Tesi di Lietta è stato convalidato l'utilizzo della termocamera così posizionata, per monitorare il ciclo di liofilizzazione.



**Figura 2.3:** Posizionamento della termocamera IR all'interno dell'autoclave.

La procedura è la seguente:

- ❖ Viene preparata una soluzione acquosa con una % pari al 5 o 10% in massa di zucchero a seconda della prova;
- ❖ Per 15 minuti circa la soluzione viene miscelata con l'ausilio dell'agitatore meccanico;
- ❖ Vengono riempiti 10 flaconi ad un'altezza di circa 2 cm, con l'ausilio della micropipetta. Pertanto, nei flaconi 10R vengono introdotti 5 ml di soluzione e in quelli 4R ne vengono introdotti 2,5 ml;
- ❖ Si posizionano i tappi sui flaconi, chiudendoli in modo che rimanga una fessura per la fuoriuscita del vapore acqueo;
- ❖ La custodia della termocamera viene svuotata dell'aria atmosferica e riempita di azoto che fluisce attraverso le valvole manuali presenti sul retro del case;
- ❖ La termocamera viene collegata al cavo di alimentazione, collocato all'interno dell'autoclave, e posizionata sul fondo di essa, bloccata, per impedire ogni spostamento dovuto alla vibrazione del liofilizzatore;
- ❖ Viene posizionata la piastra di riferimento con all'interno una termocoppia per il monitoraggio e il successivo confronto della temperatura;
- ❖ Di fianco alla piastra di riferimento vengono caricati i 10 flaconi in fila conservando la stessa posizione per ogni prova;

- ❖ Le valvole manuali posizionate sul retro del *case* della termocamera vengono aperte per far defluire l'azoto;
- ❖ Dopo aver ottenuto l'inquadratura desiderata, si chiude la porta della camera;
- ❖ La prova viene avviata facendo partire il congelamento a  $-40^{\circ}\text{C}$ .
- ❖ Contemporaneamente si fanno partire le sessioni di campionamento della termocamera, con una frequenza di 300 secondi.
- ❖ Dopo 7 ore circa il processo di congelamento si considera concluso;
- ❖ La pressione della camera viene portata al valore stabilito dalle condizioni operative specifiche della prova;
- ❖ Quando il sensore di pressione in camera segnala un assestamento della pressione al valore di set point, la temperatura del ripiano riscaldante viene portata al valore di  $-10$  o  $-30^{\circ}\text{C}$  a seconda della prova;
- ❖ Si interrompe la sessione della termocamera del congelamento e si dà inizio alla fase dell'essiccamento primario;
- ❖ Queste condizioni vengono mantenute costanti per circa 60 ore;
- ❖ Terminato il processo di l'essiccamento primario, la temperatura viene nuovamente alzata, inizialmente a  $0^{\circ}\text{C}$  per circa 2 ore e mezza e successivamente a  $+20^{\circ}\text{C}$  per altre 2 ore e mezza;
- ❖ Si interrompe la sessione della termocamera del primario e si dà inizio alla fase dell'essiccamento secondario;
- ❖ Passate 5 ore circa si interrompe l'essiccamento secondario;
- ❖ Viene rotto il vuoto e si apre la camera per poter scaricare i flaconi contenenti il prodotto essiccato.
- ❖ Si procede all' acquisizione dei dati, sia dallo SCADA (software del liofilizzatore), che dal TICEM (software della termocamera).

A questo punto si procede alla elaborazione dei dati ottenuti.

### 2.3 *Valutazione della temperatura*

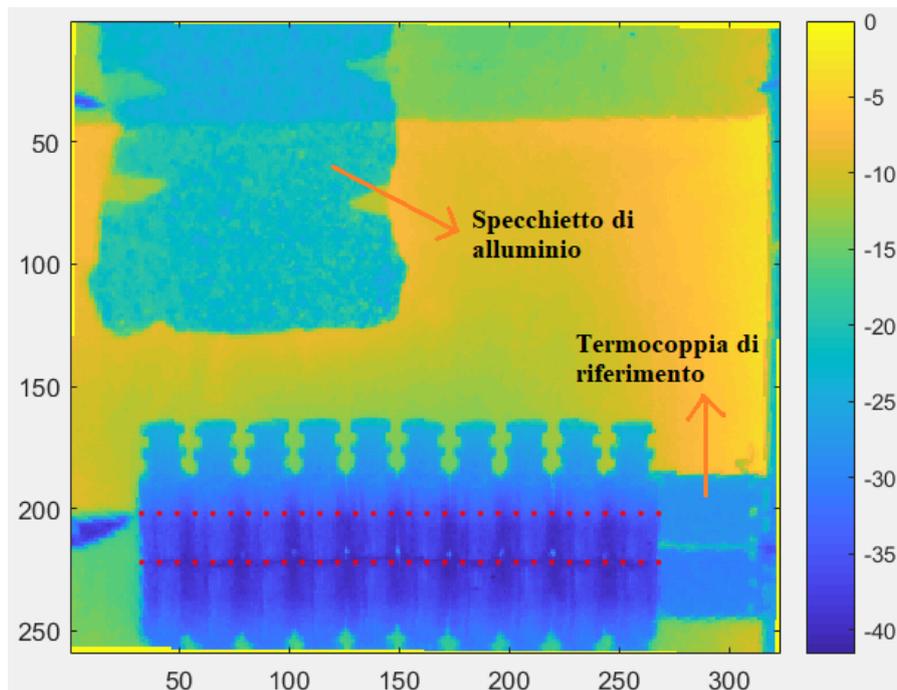
Prima di procedere con qualsiasi operazione di calcolo è stato necessario stabilire il punto di inizio della fase di essiccamento primario. Questo punto corrisponde all'istante in cui viene raggiunto il vuoto.

Le immagini sono ottenute ogni 300 secondi, e la scansione di circa 720 termogrammi porta alla mappatura della temperatura del prodotto per circa 60 ore, tempo entro cui l'essiccamento primario si può ritenere sicuramente concluso.

La termocamera acquisisce immagini nel visibile e immagini termografiche utili per stabilire la temperatura.

Il termogramma elaborato all'inizio della fase di essiccamento primario costituisce la prima immagine acquisita mediante il software sviluppato in ambiente Matlab. Tale programma elabora le immagini campionate nel tempo, consentendo di posizionare sulla prima i punti di acquisizione per definire il corretto volume di controllo. Questo è di fondamentale importanza per garantire l'accuratezza delle variabili di output ed è compreso in uno spazio costituito da 30 vettori disposti uno accanto all'altro, ciascuno dei quali ha per estremi i punti che individuano il contatto dei flaconi con il ripiano e quelli che indicano l'interfaccia di sublimazione. Per definire tali segmenti, per ogni prova, occorre impostare i punti di acquisizione nel codice, ovvero occorre determinare nel modo più accurato i pixel che meglio individuano il fondo del flacone, l'altezza dei dieci flaconi e gli estremi destro e sinistro.

La lente della termocamera punta verso i flaconi centrali (5 e 6), ma riesce a rilevare la temperatura del prodotto per tutti i 10 flaconi presenti sulla fila. Tuttavia, nella valutazione dei coefficienti di scambio di calore e materia si è ritenuto opportuno eliminare i flaconi esterni (figura 2.4). Questo è stato necessario perché le vibrazioni del liofilizzatore provocano dei piccoli spostamenti della termocamera che portano ad escludere i valori di temperature dei flaconi estremi dal volume di controllo, ed inoltre, perché questi flaconi esperiscono condizioni di riscaldamento significativamente differenti dal resto del gruppo di flaconi monitorati.



**Figura 2.4:** Volume di controllo di un termogramma.

Nella Figura 2.4 è possibile visualizzare una termocoppia inserita tra due piastre di metallo di cui è nota l'emissività (0.97) e uno specchietto di alluminio posizionato sulla porta dell'autoclave; questi dispositivi consentono di migliorare in tempo reale i meccanismi di compensazione.

Un altro parametro necessario per la configurazione del sistema è l'emissività del vetro dei flaconi valutata pari a 0.90 da Lietta nel suo lavoro di Tesi.

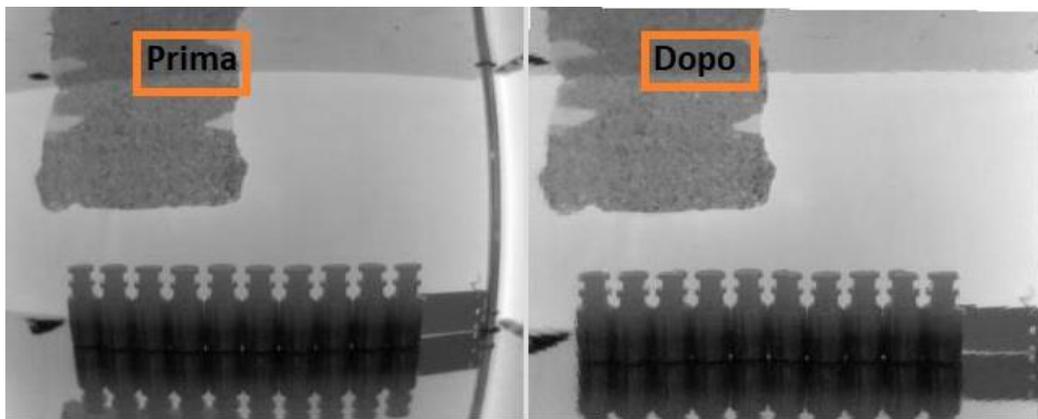
Per ottenere misure più accurate è stato aggiunto un tools manuale di tipo puntuale (spot) sulla termocoppia di riferimento che consente di adeguare il valore di temperatura della termocamera a quello della termocoppia, in tempo reale.

Per il calcolo automatico della temperatura apparente riflessa è stato inserito un ulteriore "spot" sullo specchietto di alluminio.

Si fa presente che i tools da inserire durante la configurazione della termocamera possono essere di tipo puntuale (spot), bidimensionale (box) o lineare (line), a seconda delle esigenze.

Tali impostazioni sono possibili grazie ad un sistema di tipo wireless.

Il suddetto codice Matlab inoltre, consente di variare i fattori di correzione di distorsione ottica (tra 1.5 e 1.0), l'angolo di rotazione (tra -1 e +1) e correggere tramite una apposita funzione il "Barrel effect" dovuto alla forma cilindrica dei flaconi (Figura 2.5)

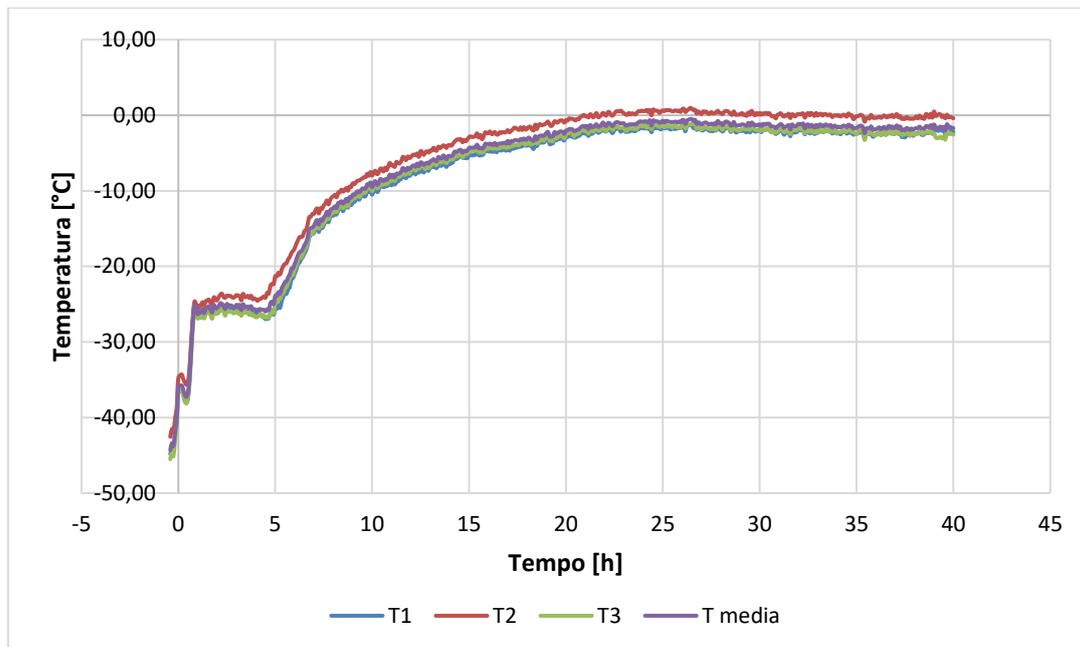


**Figura 2.5:** Correzione della distorsione ottica.

I parametri di output sono: la temperatura del prodotto e l'altezza dell'interfaccia di sublimazione al variare del tempo.

Per ogni flacone la termocamera rileva le temperature medie al fondo del flacone e all'interfaccia tra il ghiaccio e l'essiccato, necessarie a risolvere i bilanci del modello matematico precedentemente descritto e calcolare, così, i coefficienti di trasferimento di calore e di massa.

Se la maggior parte degli strumenti di misura della temperatura consente di ottenere una misura "di punto", in una singola zona del flacone, o una misura di "di area", che dipende dall'estensione del sensore, con tutte le problematiche precedentemente descritte, la termocamera consente di valutare la temperatura in tanti punti distinti del flacone. Ad esempio, per valutare la temperatura al fondo del flacone si è rilevata la temperatura in tre punti situati sul fondo ed in un secondo momento si è fatta la media di questi. Lo stesso procedimento è stato fatto per ottenere i valori di temperatura all' interfaccia di sublimazione (Figura 2.6).



**Figura 2.6:** Profilo di temperatura media al fondo dei flaconi.

Dopo aver stabilito l’inizio, ed aver estrapolato i profili di temperatura, lo step successivo è quello di stabilire il tempo di fine di essiccamento primario. Nella letteratura sono presenti vari metodi per stabilire questo momento, i principali e quello da me utilizzato in questo lavoro di Tesi sono riportati nel paragrafo seguente.

#### 2.4 Determinazione del punto finale nel primario

La determinazione del punto di fine dell’essiccamento primario è un parametro fondamentale per l’ottimizzazione dell’intero processo. Una sovrastima rende il processo inutilmente lungo e comporta anche un inutile dispendio energetico che influisce negativamente sui costi. Una sottostima invece, richiede l’innalzamento della temperatura dei ripiani prima che tutto il ghiaccio sia sublimato, con un inizio precoce dell’essiccamento secondario, e conseguente collasso o fusione eutettica del prodotto. Un prodotto collassato, oltre a non essere commercialmente attraente perché l’aspetto non risulta “elegante”, potrebbe non essere stabile a causa della maggiore quantità di acqua. Inoltre, quest’ultima richiederebbe un tempo di essiccamento secondario maggiore in quanto vi è la perdita della struttura dei pori e di conseguenza l’aumento della resistenza al flusso di materia.

Nel capitolo precedente sono state ampiamente discussi tutti gli strumenti utilizzati per determinare questo importante parametro, di seguito un breve confronto tra questi e la convalida della sua determinazione con l’utilizzo della termocamera. La termocamera IR risulta vantaggiosa non solo se comparata con gli altri strumenti che valutano la temperatura, per determinare il tempo di fine del primario, ma anche con tutte le tecnologie sopra descritte.

Basandoci su alcuni parametri riportati nello studio di Mayeresse *et al.*, possiamo riportare una tabella che confronta i vari metodi per determinare il punto di fine dell’essiccamento primario. I criteri presi in considerazione per valutare i vari sistemi di monitoraggio sono:

1. **Monitoraggio globale del carico.** Poiché la liofilizzazione dipende dal trasferimento termico e di massa, diverso per ogni flacone, le singole filare possono presentare alcune eterogeneità. Alla luce di ciò potrebbe essere errato fare affidamento sulla misurazione di una singola fiala per monitorare l'intero batch.
2. Compatibilità dei dispositivi con **carico/scarico automatico.** Il dispositivo non deve intralciare le operazioni di posizionamento e rimozione delle fiale.
3. Compatibilità con i **dispositivi di pulizia** in uso (impianti CIP). Nessun cavo deve ostacolare le manovre necessarie alla pulizia del liofilizzatore.
4. Conformità alla **condizione asettica.** Devono essere garantite le condizioni di sterilità di produzione.
5. **Sterilizzazione** a vapore. Il dispositivo deve sopportare una temperatura di circa 120°C per una durata di circa 3 ore.
6. **Integrazione semplice in un liofilizzatore industriale.** Il dispositivo si deve adattare al liofilizzatore già esistente, senza apportare grosse modifiche.
7. Calibrazione o **correlazione ai metodi primari.**
8. Valutazione di un singolo flacone per apprezzare a livello sperimentale le **eterogeneità** dei flaconi.

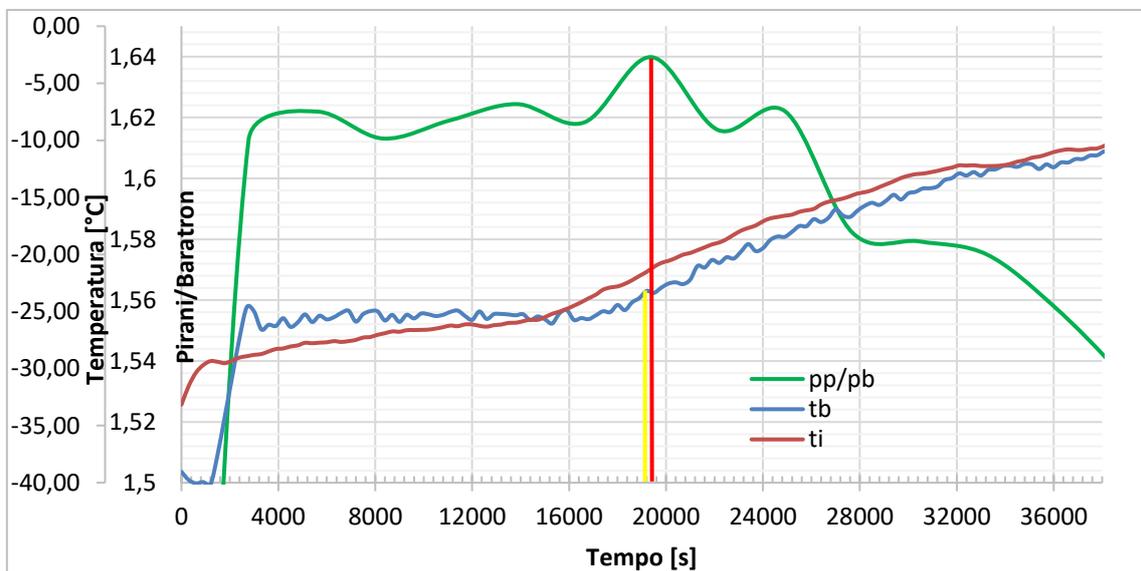
**Tabella 2.2:** Confronto tra le varie tecnologie per la determinazione del punto di fine dell'essiccamento primario.

	criteri	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>metodi</b>									
<b>Spettrometria di massa</b>	SI	SI	SI	SI	NO	NO			
<b>TDAL</b>	SI	SI	SI	SI	SI	NO			NO
<b>Lyotrack</b>	SI	SI	SI	SI	SI	SI			NO
<b>NIR</b>	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI		
<b>Microbilancia</b>	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI		
<b>MTM</b>	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO		NO
<b>Termocoppia</b>	NO	NO	NO	+/-	SI	+/-	SI		SI
<b>Wireless</b>	NO	NO	NO	+/-	SI	+/-	SI		NO
<b>Pirani/Baratron</b>	SI	SI	SI	SI	+/-	SI	SI		NO
<b>Termocamera IR</b>	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI		SI

Dopo aver appurato che la termocamera risulta la tecnologia più vantaggiosa per determinare il punto di fine dell'essiccamento primario, si procede alla convalida di questo metodo. La convalida si effettua confrontando il tempo di fine essiccamento ottenuto con la termocamera e quello ottenuto con il rapporto tra i sensori di pressione Pirani e Baratron.

In questo paragrafo vogliamo dimostrare come la termocamera IR sia un ottimo mezzo per stabilire il punto in cui la sublimazione del ghiaccio è giunta al termine. Infatti, la durata stimata per questa via è del tutto comparabile con quella che si può ottenere con il metodo considerato ottimale da Patel *et al.* (2009), ovvero il rapporto tra i sensori di pressione Pirani e Baratron.

Di seguito il grafico mostra il tempo di fine stabilito quando la curva costruita tra il rapporto dei valori di pressione ottenuti mediante i sensori Pirani e Baratron decresce e il tempo finale stabilito quando la temperatura al fondo del flacone sale, quindi non vi è più calore latente da utilizzare per far avvenire la sublimazione.



**Figura 2.7:** Valutazione del tempo di fine dell'essiccamento primario attraverso la temperatura dell'interfaccia (curva rossa), del fondo del flacone (curva blu) e attraverso il rapporto tra i sensori di pressione Pirani e Baratron (curva verde).

Il grafico mostra come la fine dell'essiccamento primario, rilevato con la termocamera per una singola fiala, è comparabile con quello rilevato dal rapporto dei sensori di pressione Pirani e Baratron per tutto il batch.

Di seguito nella **Tabella 2.3** si riportano per la prova 6 i valori di fine essiccamento primario per ogni singolo flacone, la media di questi e la durata determinata con il metodo basato sul rapporto tra i sensori di pressione Pirani e Baratron.

**Tabella 2.3:** Confronto dei tempi finali.

<b>Flaconi</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>t.fin [s]</b>	18800	21100	20700	18400	18400	18200	18400	18600
<b>t.media [s]</b>					19075			
<b>t.Pp/Pb [s]</b>					19400			

Il riquadro giallo indica il tempo di fine dell'essiccamento primario stimato utilizzando la termocamera IR, il riquadro rosso indica il tempo di fine dell'essiccamento primario utilizzando il rapporto tra la misura di pressione ottenuta tramite sensori Pirani e Baratron. I due metodi sono del tutto comparabili, pertanto considerando i vantaggi sopra descritti nell'utilizzo della termocamera IR, il presente lavoro utilizza per il calcolo dei risultati quest'ultimo metodo. Si noti che i flaconi estremi non sono stati inseriti poiché soggetti a un flusso radiativo di calore, componente non valutata nel modello, che renderebbe la misura inattendibile.

### 3 Risultati

In questa sezione si procede con l'analisi dei valori del coefficiente di scambio di calore e del coefficiente di scambio di materia al variare delle condizioni operative di processo, così come stimati per mezzo delle misure ottenute con la termocamera

In primis si mostra come viene calcolato il valore del coefficiente di scambio termico  $K_v$  per una singola prova.

Il confronto dei valori di  $K_v$  relativi alle varie prove ha l'obiettivo di evidenziare le variazioni di questo parametro al variare delle condizioni operative, coerentemente con le considerazioni già riportate in letteratura.

Preliminarmente a ciò ci si focalizza sull'utilizzo della termocamera per stimare il punto di fine della fase di essiccamento primario, essendo questa una informazione essenziale per la stima del coefficiente  $K_v$ .

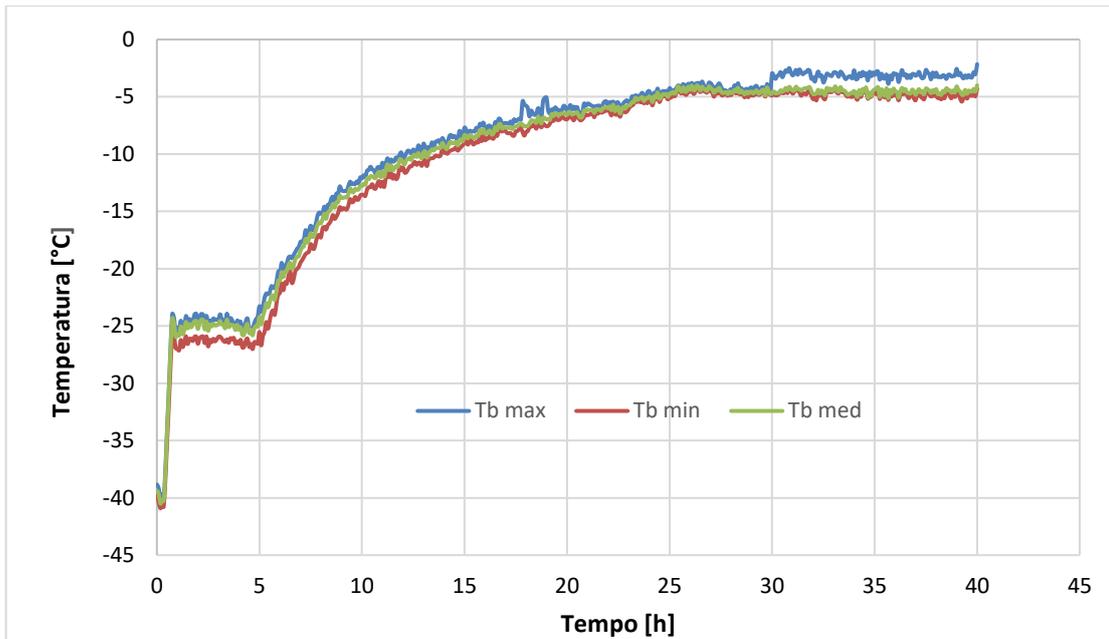
In ultimo si analizza il coefficiente  $R_p$ , illustrando anche qui come si può calcolare tale parametro a partire dalle misure di temperatura ottenute con la termocamera (in questo caso ad interessare sono le temperature all'interfaccia di sublimazione).

#### 3.1 *Uso della termocamera per la stima del coefficiente di scambio termico $K_v$*

In questo paragrafo viene descritto in dettaglio il procedimento di calcolo del coefficiente di scambio termico  $K_v$  prendendo come esempio la prova 6 che è stata eseguita alle seguenti condizioni:

- soluto utilizzato: mannitolo;
- concentrazione: 10 %;
- tipo di flacone: 10 R;
- temperatura del ripiano riscaldante:  $-10^\circ\text{C}$ ;
- pressione della camera durante l'essiccamento primario: 20 Pa.

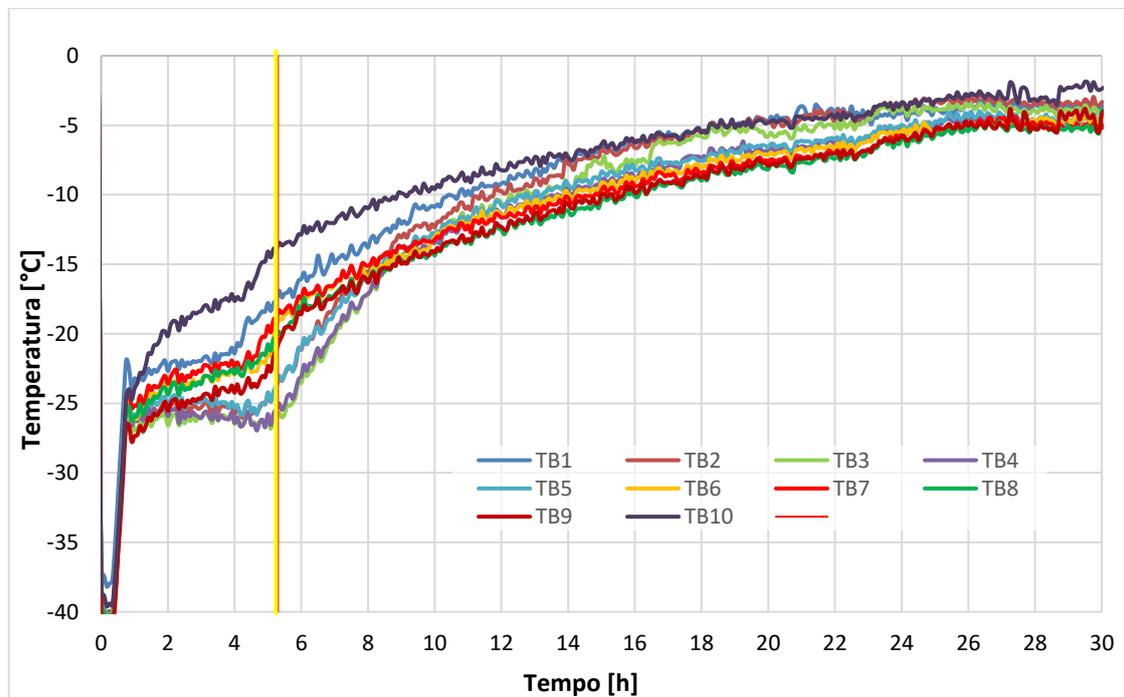
Per determinare il coefficiente di scambio termico è necessario conoscere la temperatura del prodotto al fondo del flacone. Questa non è uniforme nella sezione del flacone, ma è possibile valutare il valore medio, il minimo e il massimo (si veda ad esempio la Figura 3.1) e, utilizzando ciascuno di essi, si può determinare il coefficiente  $K_v$  (si veda ad esempio la Tabella 3.1). Il calcolo va effettuato per ciascun flacone monitorato, stante il fatto che il coefficiente di scambio termico  $K_v$  è funzione della posizione del flacone nel lotto.



**Figura 3.1:** Tre diverse temperature al fondo del flacone V del lotto 6 misurate con la termocamera.

In Figura 3.2 si riporta, a titolo di esempio, il grafico delle temperature medie rilevate al fondo per tutti i 10 flaconi nella prova in esame.

Un andamento analogo dei profili di temperatura si riscontra per tutte le 8 prove eseguite.



**Figura 3.2:** Temperature medie al fondo per i 10 flaconi e punto di fine dell'essiccamento primario

**Tabella 3.1** : Valore di  $K_v$  calcolato alle temperature: media, minima, massima e con il tempo finale medio per i 10 flaconi del lotto.

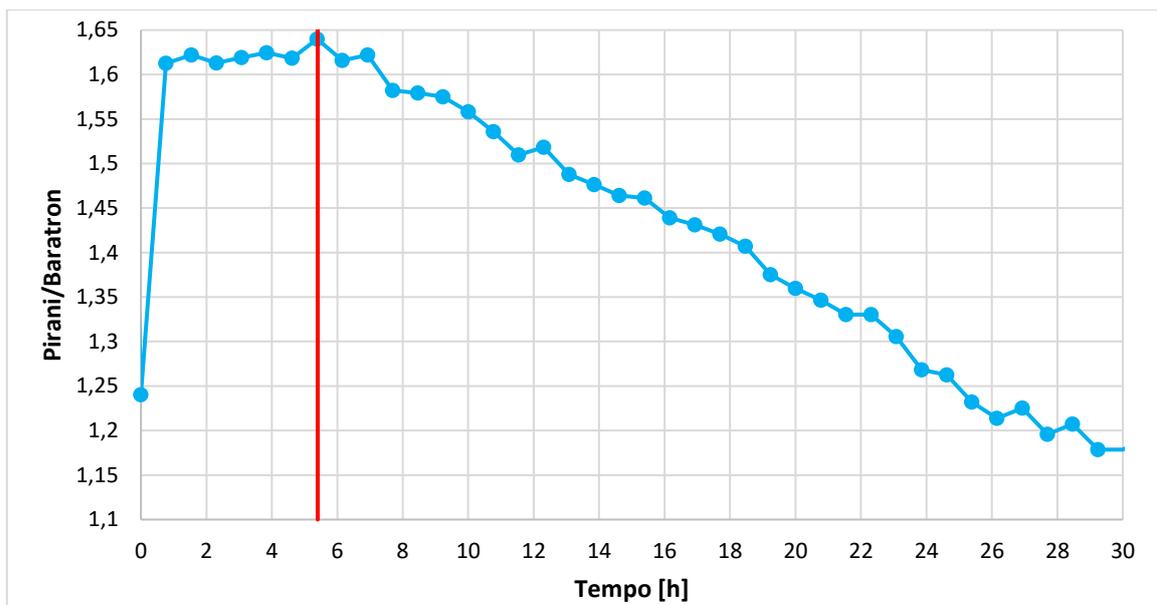
N°	$K_v$ $T_b$ Med [W/m <sup>2</sup> K]	Med. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	Dev. %	$K_v$ $T_b$ Min [W/m <sup>2</sup> K]	Med. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	Dev. %	$K_v$ $T_b$ Max [W/m <sup>2</sup> K]	Med. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	Dev. %
		87	7		81.46	4		94.07	14
1	x			x			x		
2	83.51			80.07			86.62		
3	79.90			78.77			78.77		
4	81.70			77.97			83.31		
5	85.94			79.90			87.46		
6	92.80			82.99			94.19		
7	96.94			89.29			112.49		
8	92.50			80.97			113.96		
9	85.65			81.74			95.78		
10	x			x			x		

Nel seguito si opererà andando a considerare la temperatura media rilevata dalla termocamera al fondo del flacone poiché il modello monodimensionale in cui il coefficiente di scambio  $K_v$  viene impiegato assume che i gradienti radiali di temperatura (e composizione) siano trascurabili e, pertanto, tutto il fondo del flacone sia alla medesima temperatura, che appare ragionevole assumere pari al valore medio.

Oltre alla temperatura, per un corretto monitoraggio del processo occorre valutare anche il tempo necessario per completare la fase dell'essiccamento primario.

Per determinare questo secondo parametro si procede inizialmente con l'utilizzo del classico metodo che si basa sul rapporto tra le misure ottenute coi sensori Pirani e Baratron. L'essiccamento primario si considera terminato nel punto in cui la curva inizia a decrescere (linea rossa verticale della Figura 3.3).

Per questa prova il tempo stimato è circa 5.4 h.



**Figura 3.3:** Andamento del rapporto tra le misure ottenute coi sensori Pirani e Baratron e punto di fine dell'essiccamento primario nella prova 6.

La termocamera, oltre a rilevare il profilo di temperatura, permette di determinare il tempo di fine della fase di essiccamento primario per ogni singolo flacone come spiegato nel paragrafo 2.4 del capitolo precedente.

Il metodo è semplice e consiste nel determinare il momento in cui la temperatura di ogni singolo flacone aumenta rispetto al valore stazionario raggiunto nella fase di essiccamento primario.

Di seguito, in Tabella 3.2, è riportato il valore del coefficiente di scambio calcolato sia con il valore medio del tempo di fine dell'intero lotto (rapporto Pirani/Baratron) sia utilizzando il tempo finale specifico per ogni singola fiala.

**Tabella 3.2:** Valore di  $K_v$  calcolato con il tempo di fine dell'essiccamento primario valutato per ogni singolo flacone (termocamera) e con il tempo di fine medio per l'intero lotto (stimato a partire dal rapporto tra le misure fornite con i sensori Pirani e Baratron).

N°	t finale sing. [s]	$K_v$ t sing. [W/m <sup>2</sup> K]	Med. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	Dev. %	t finale med. [s]	$K_v$ t med. [W/m <sup>2</sup> K]	Med. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	Dev. %
			87.85	11	19500		87.37	7
1	x	x				x		
2	18800	84.55				83.51		
3	21100	73.84				79.90		
4	20700	76.56				81.70		
5	18400	89.42				85.94		
6	18400	95.65				92.80		
7	18200	99.78				96.94		
8	18400	95.53				92.50		
9	18600	87.48				85.65		
10	x	x				x		

La differenza tra i valori ottenuti con i due approcci è minima, effetto del fatto che la durata del processo nei differenti flaconi è molto simile.

Oltre a considerare solo le temperature medie nel fondo del flacone, di seguito per la valutazione del coefficiente di scambio termico si utilizzerà esclusivamente la termocamera per la determinazione della durata del processo.

### 3.2 Stima del punto di fine dell'essiccamento primario

Di seguito la Tabella 3.3 mostra, per ogni singola prova effettuata in presenza della termocamera, la durata del processo calcolata in due modi differenti:

- per l'intero lotto di flaconi attraverso il rapporto dei sensori di pressione Pirani e Baratron,
- per le singole fiale mediante termocamera e la media di questi valori.

**Tabella 3.3:** Confronto delle durate dell'essiccazione primaria, stimata con il rapporto dei sensori Pirani Baratron e mediante termocamera.

Flaconi		2	3	4	5	6	7	8	9	D% [%]
Prova 1	t.fin [s]	60900	60800	60800	60900	61200	61500	61400	61500	0.12
	media [s]	61125								
	t.Pp/Pb [s]	61200								
Prova 2	t.fin [s]	51000	51000	49200	51000	51600	51000	52800	51000	0.44
	media [s]	51075								
	t.Pp/Pb [s]	51300								
Prova 3	t.fin [s]	20400	21000	21600	20600	21600	22200	22200	19800	0.82
	media [s]	21175								
	t.Pp/Pb [s]	21000								
Prova 4	t.fin [s]	18000	18000	17800	18100	17000	17400	17500	18000	1.87
	media [s]	17725								
	t.Pp/Pb [s]	17400								
Prova 5	t.fin [s]	22000	22000	21800	22000	21600	22000	22000	22000	1.50
	media [s]	21925								
	t.Pp/Pb [s]	21600								
Prova 6	t.fin [s]	18800	21100	20700	18400	18400	18200	18400	18600	1.68
	media [s]	19075								
	t.Pp/Pb [s]	19400								
Prova 7	t.fin [s]	53600	53600	53800	54800	54400	54400	54000	54000	0.41
	media [s]	54075								
	t.Pp/Pb [s]	54300								
Prova 8	t.fin [s]	53500	54700	54300	53500	54000	53700	54000	54000	0.14
	media [s]	53925								
	Pp/Pb [s]	54000								

La differenza percentuale (D%) è stata calcolata confrontando il tempo al quale la sublimazione giunge al termine, individuato nel punto in cui la curva ottenuta dal rapporto dei due rilevatori di pressione Pirani e Baratron ( $t.Pp/Pb$ ) decresce e la media di tali durate (media) ottenuta mediante termocamera per singolo flacone ( $t.fin$ ).

Si può notare dalla Tabella 3.3 come per tempi molto lunghi, maggiori di 14 ore, la differenza percentuale sia inferiore all'unità.

Invece, per tempi più brevi la differenza percentuale aumenta.

Tuttavia, per tutte le prove considerate, la durata ottenuta dalla media dei tempi dei singoli flaconi (evidenziata in giallo nello stesso colore della linea tracciata nella Figura 3.2) è confrontabile con quella calcolata con il rapporto dei sensori di pressione Pirani e Baratron per l'intero lotto (evidenziata in rosso nello stesso colore della linea tracciata nella Figura 3.3).

Questo conferma la validità della termocamera come strumento per la determinazione del punto di fine della fase di essiccamento primario.

Risulta utile ribadire che per calcolare il coefficiente di scambio termico per ciascuna fiala vengono utilizzati i tempi di fine dell'essiccamento primario di ogni singolo flacone, e che la media di questi viene utilizzata per confrontare la durata delle prove, condotte nelle diverse condizioni operative.

### 3.3 *Studio dell'effetto della temperatura sul valore del coefficiente di scambio termico $K_v$*

Per studiare l'effetto della temperatura sul valore del coefficiente di scambio termico  $K_v$ , si sono confrontate la prova 2 con la 3. Queste differiscono solo per il valore della temperatura del ripiano mentre tutte le altre condizioni operative rimangono invariate. La prova 2 è condotta ad un valore di temperatura pari a  $-30^\circ\text{C}$ , mentre la prova 3 a  $-10^\circ\text{C}$ .

**Tabella 3.4:** Durata media relativa alle prove 2 e 3.

	<b>TEMPO FINALE [s]</b>
<b>PROVA 2 (-30°C)</b>	51075
<b>PROVA 3 (-10°C)</b>	20575

**Tabella 3.5:** Valore di  $K_v$  a due diversi valori di temperatura.

N°	$K_v$ (-30 °C) [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. %	$K_v$ (-10 °C) [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. %
		94.00	4.77		95.87	9.07
1	X			X		
2	98.39			103.02		
3	91.25			99.82		
4	86.09			108.77		
5	91.84			91.25		
6	97.05			88.33		
7	99.60			94.02		
8	95.65			81.82		
9	92.14			99.96		
10	X			X		

Nella Tabella 3.5 sono riportati i valori del coefficiente di scambio termico calcolati con il tempo di fine processo stimato con la termocamera per ogni singolo flacone a due diverse temperature, il valore medio e la deviazione standard %.

Confrontando le medie dei valori di  $K_v$  (MED.  $K_v$ ) alle due temperature si evince che la temperatura ha una modestissima influenza sul valore di  $K_v$  calcolato, infatti la variazione è compresa nell'intervallo di incertezza rilevato.

Si può notare invece come le diverse temperature del ripiano influiscano sui tempi di fine dell'essiccamento primario. Infatti, la Tabella 3.4 mostra la media dei tempi finali per ogni singolo flacone nelle due prove. La prova 2, condotta a -30°C, necessita di un tempo maggiore rispetto alla prova 3. La differenza che intercorre tra i due valori risulta essere più del doppio.

Questo è coerente con i dati presenti in letteratura rilevati con altri strumenti e metodi.

### 3.4 Studio dell'effetto della pressione sul valore del coefficiente di scambio termico $K_v$

La pressione della camera influisce sul trasferimento di calore: pertanto, la scelta di questo valore deve essere accurata perché determinante per lo svolgimento dell'intero processo.

Un valore basso di pressione, inferiore al punto triplo dell'acqua, aumenta in genere la quantità di ghiaccio sublimato nell'unità di tempo, e se troppo basso crea una elevata resistenza allo scambio di calore.

Per valutare il valore di  $K_v$  a diverse pressioni si sono confrontate la prova 5 con la 6. Queste differiscono solo per il valore della pressione della camera mentre tutte le altre condizioni operative rimangono invariate. La prova 6 è stata condotta ad un valore di pressione pari a 20 Pa mentre la prova 5 a 10 Pa.

**Tabella 3.6:** Durata media relativa alle prove 5 e 6.

TEMPO FINALE [s]	
<b>PROVA 5 (10 Pa)</b>	21925
<b>PROVA 6 (20 Pa)</b>	19075

**Tabella 3.7:** Valore di  $K_v$  a diversi valori di pressione.

N°	$K_v$ 20 Pa [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. %	$K_v$ 10 Pa [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. %
		87.85	11		71.74	2.33
<b>1</b>	X			X		
<b>2</b>	84.55			71.06		
<b>3</b>	73.84			69.38		
<b>4</b>	76.56			72.18		
<b>5</b>	89.42			70.61		
<b>6</b>	95.65			74.78		
<b>7</b>	99.78			72.65		
<b>8</b>	95.53			72.61		
<b>9</b>	87.48			70.61		
<b>10</b>	X			X		

Come si evince dalla Tabella 3.7 la pressione influisce sul valore di  $K_v$ : infatti, pur considerando le deviazioni standard dei risultati, la prova condotta a 20 Pa presenta un valore di  $K_v$ , superiore. Questa considerazione è ampiamente documentata in letteratura ed esistono dei modelli matematici che correlano la pressione della camera al valore del coefficiente di scambio in relazione ai vari tipi di contenitori, ovvero flaconi o vassoi, in cui viene riposto il prodotto (Pisano *et al.*, 2007).

La pressione, nel caso in esame, ha scarsa influenza sulla durata delle prove, come evidenziato in Tabella 3.6.

Questi risultati ricavati mediante termocamera sono coerenti con quelli ottenuti con altri sistemi di monitoraggio.

### 3.5 Studio dell'effetto del soluto sul valore del coefficiente di scambio termico $K_v$

Per valutare il valore di  $K_v$  al variare del soluto si sono confrontate la prova 1 con la 3. Queste differiscono solo per il tipo di soluto mentre tutte le altre condizioni operative rimangono invariate. Nella prova 1 è stato utilizzato il mannitolo, mentre nella prova 3 il saccarosio.

**Tabella 3.8:** Durata media relativa alle prove 1 e 3.

TEMPO FINALE [s]	
PROVA 1	61125
PROVA 3	20575

**Tabella 3.9:** Valori  $K_v$  con diversi tipi di soluto.

N°	$K_v$ SACC. [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. $K_v$ %	$K_v$ MANN. [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. $K_v$ %
		95.87	9.07		91.69	4.60
1	X			X		
2	103.02			94.08		
3	99.82			86.79		
4	108.77			89.77		
5	91.25			90.43		
6	88.33			85.55		
7	94.02			96.96		
8	81.82			96.00		
9	99.96			93.98		
10	X			X		

Il tipo di soluto non influenza il valore del coefficiente di trasporto di calore come evidenziato in Tabella 3.9.

Il mannitolo richiede un tempo più lungo per il raggiungimento del punto di fine dell'essiccamento primario come riportato in Tabella 3.8. Il tempo richiesto è circa il triplo.

Questi risultati sono coerenti con quanto riportato in letteratura anche se il monitoraggio è effettuato con metodi diversi dalla termocamera.

### 3.6 Studio dell'effetto della percentuale in peso sul valore del coefficiente di scambio termico $K_v$

Dopo aver constatato che il tipo di soluto utilizzato non influisce sul valore di  $K_v$ , si confrontano due prove con diverso soluto presente in soluzione e diversa percentuale allo scopo di verificare se la concentrazione di soluto influisce sul valore di  $K_v$ .

Si confrontano la prova 4 e la prova 8 in cui le percentuali di soluto sono pari rispettivamente al 5% per il saccarosio e al 10% per il mannitolo.

**Tabella 3.10:** Durata media relativa alle prove 4 e 8.

TEMPO FINALE [s]	
<b>PROVA 4</b>	17725
<b>PROVA 8</b>	53925

**Tabella 3.11:** Valore di  $K_v$  con diversa % di soluto.

N°	$K_v$ 5% [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. $K_v$ %	$K_v$ 10% [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. $K_v$ %
		118.48	3.50		122	10.46
<b>1</b>	X			X		
<b>2</b>	118.48			X		
<b>3</b>	115.63			130.00		
<b>4</b>	115.50			148.25		
<b>5</b>	113.86			119.66		
<b>6</b>	119.77			116.80		
<b>7</b>	127.22			115.83		
<b>8</b>	117.25			115.43		
<b>9</b>	120.16			111.10		
<b>10</b>	X			X		

Coerentemente con quanto riportato in letteratura la concentrazione di soluto non influenza il valore di  $K_v$  (Tabella 3.11).

I tempi di fine essiccamento primario sono molto differenti poiché il mannitolo richiede tempi più lunghi.

Come già si era evidenziato precedentemente il mannitolo richiede un tempo che è circa il triplo rispetto a quello richiesto dal saccarosio (Tabella 3.10).

### 3.7 Studio dell'effetto del tipo di flacone sul valore del coefficiente di scambio termico $K_v$

Nel paragrafo precedente si è mostrato che il tipo di soluto e la percentuale in peso utilizzati non influiscono sul valore di  $K_v$  calcolato, ora si vuole verificare se il tipo di flacone ha qualche influenza su tale parametro.

A questo scopo si sono confrontate la prova 6 con la 8.

Queste differiscono per il tipo di flacone e per il tipo di soluto, infatti in un flacone 10 R è stato posto del saccarosio e in un flacone 4 R del mannitolo.

**Tabella 3.12:** Durata media relativa alle prove 6 e 8.

TEMPO FINALE [s]	
<b>PROVA 6</b>	19075
<b>PROVA 8</b>	53925

**Tabella 3.13:** Valore di  $K_v$  con diversi tipi di flacone.

N°	$K_v$ 4R [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. %	$K_v$ 10R [W/m <sup>2</sup> K]	MED. $K_v$ [W/m <sup>2</sup> K]	DEV. %
		122	10.46		87.85	11
1	X			X		
2	X			84.55		
3	130.00			73.84		
4	148.25			76.56		
5	119.66			89.42		
6	116.80			95.65		
7	115.83			99.78		
8	115.43			95.53		
9	111.10			87.48		
10	X			X		

Come riportato in Tabella 3.13 il tipo di flacone influisce sul coefficiente di scambio di calore. Sono state scelte due prove condotte ad un valore di pressione pari a 20 Pa perché quando si opera a valori di pressione più alte si evidenzia maggiormente la differenza di valore del coefficiente di scambio termico con differenti flaconi. Un flacone 4R con un diametro minore presenta un valore di  $K_v$  maggiore. Questo, probabilmente perché in un flacone 4R il volume di gas tra il fondo della fiala e il ripiano è minore e pertanto vi è una minore resistenza al trasferimento di calore.

Bisogna precisare tuttavia che nel valutare la resistenza al trasferimento di calore tra il fondo del flacone e il ripiano non si fa solo riferimento al volume di gas ma anche alla forma del fondo del flacone. Un volume maggiore di gas risulta meno significativo se la forma è più piatta, rispetto a flaconi con fondo più concavo.

In generale i flaconi più piccoli presentano un fondo più curvo con una  $\ell_c$  maggiore. In questo caso la differenza del fondo curvo tra flaconi 4R e 10R è trascurabile (Kuu *et al*, 2009).

La sublimazione del ghiaccio giunge al termine in momenti differenti poiché il mannitolo richiede tempi più lunghi; anche in questo caso la durata della prova condotta con il mannitolo è circa il triplo di quella condotta con il saccarosio (Tabella 3.12).

### 3.8 Analisi delle prove a 20 Pa con flaconi 4R

È stato ampiamente mostrato nei paragrafi precedenti che le uniche due variabili che influiscono sul coefficiente di scambio di calore sono la pressione della camera a cui viene condotta la prova e le dimensioni dei flaconi. Coerentemente con le considerazioni fatte, pertanto, la prova con il valore di  $K_v$  maggiore è quella condotta a pressione di 20 Pa con i flaconi di tipo 4R. Tre prove (4, 7, 8) eseguite con le suddette condizioni operative con soluto (saccarosio o mannitolo) presente in diversa concentrazione e differenti temperature del ripiano presentano valori di  $K_v$  confrontabili.

**Tabella 3.14:** Durata media relativa alle prove 4, 7 e 8.

TEMPO FINALE [s]	
<b>PROVA 4</b>	17725
<b>PROVA 7</b>	54075
<b>PROVA 8</b>	53925

**Tabella 3.15:** Valore di  $K_v$  nelle prove con flaconi 4R e a 20 Pa.

N°	$K_v$ pv.4	Med. $K_v$	Dev.	$K_v$ pv. 7	Med. $K_v$	Dev.	$K_v$ pv.4	MED. $K_v$	Dev.
	[W/m <sup>2</sup> K] l	[W/m <sup>2</sup> K] l	%	[W/m <sup>2</sup> K]	[W/m <sup>2</sup> K]	%	[W/m <sup>2</sup> K] l	[W/m <sup>2</sup> K] l	%
		118.48	3.50		122.79	4.65		122	10.46
<b>1</b>	X			X			X		
<b>2</b>	118.48			127.44			X		
<b>3</b>	115.63			114.16			130.00		
<b>4</b>	115.50			124.69			148.25		
<b>5</b>	113.86			117.05			119.66		
<b>6</b>	119.77			128.17			116.80		
<b>7</b>	127.22			127.94			115.83		
<b>8</b>	117.25			120.10			115.43		
<b>9</b>	120.16			X			111.10		
<b>10</b>	X			X			X		

Il coefficiente medio di trasporto termico di queste tre prove oltre ad essere confrontabile risulta anche il più elevato tra le 8 prove condotte (Tabella 3.14).

Inoltre, le durate del processo risultano ragionevolmente più lunghe nella prova 7 in quanto eseguita a -30°C e nella prova 8 in quanto eseguita con il mannitolo. Questo coerentemente con quanto riscontrato nelle prove precedenti (Tabella 3.15).

Una spiegazione del fatto che le prove con temperatura dei ripiani più bassa (-30°C) presentano una durata del processo più lunga è dovuta alla minore forza spingente che si genera a questa temperatura. Di conseguenza il processo risulta più lento, rispetto ad un processo con una temperatura dei ripiani pari a -10°C dove la forza spingente che si ha è maggiore.

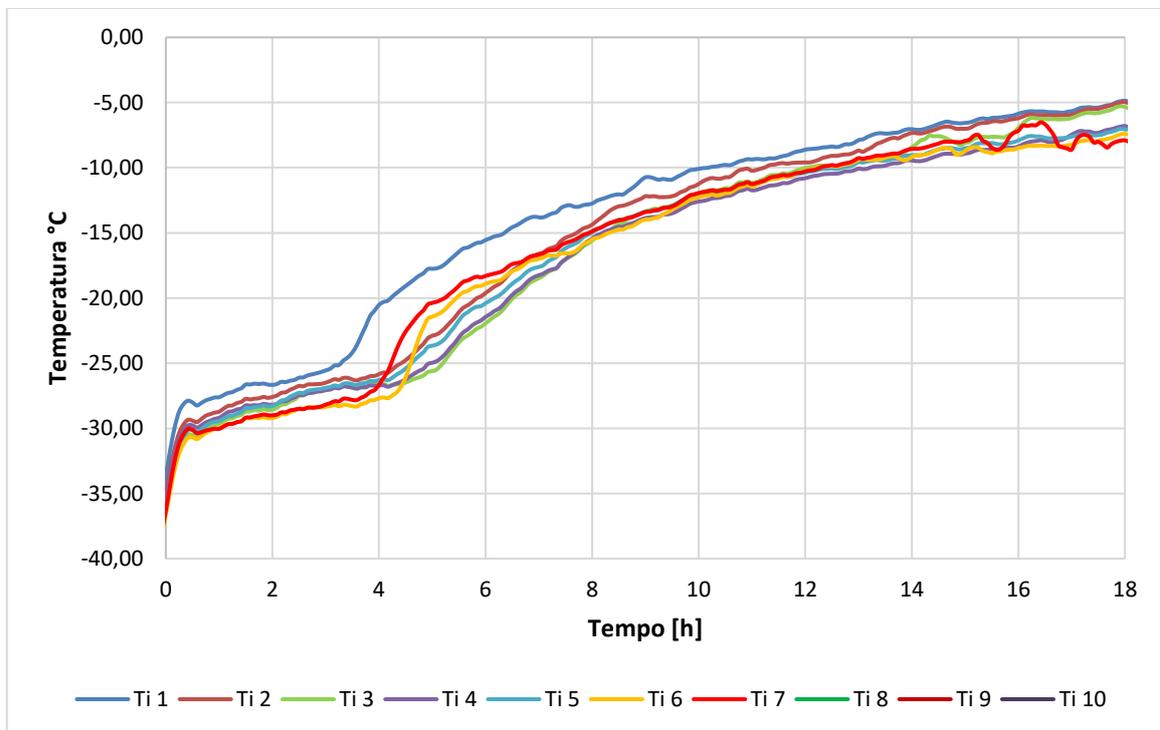
Una giustificazione al fatto che le prove condotte con il mannitolo abbiano un tempo di fine della sublimazione più lungo è da ricercare nella morfologia dei cristalli di ghiaccio. Infatti, dal mannitolo si ottengono cristalli di ghiaccio piccoli, cioè particelle con minori dimensioni e con pori più stretti, che impongono una diminuzione dell'effettiva velocità di essiccamento primario (Kramer *et al.*, 2002).

### 3.9 Calcolo del valore del coefficiente di trasporto di materia $R_p$

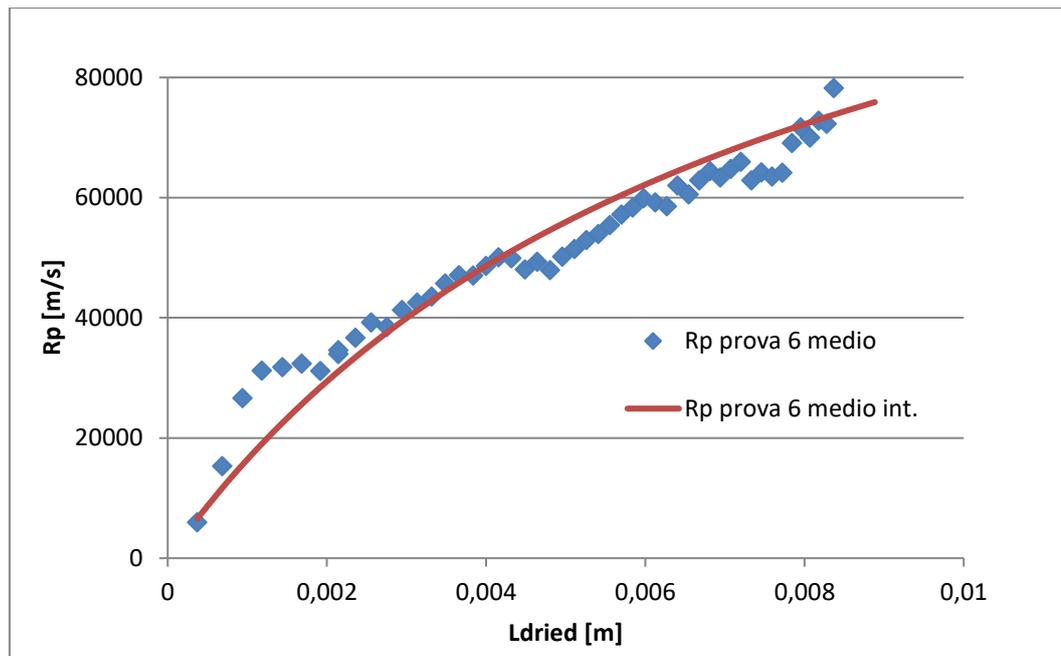
Dopo aver calcolato il coefficiente di scambio termico  $K_v$  si procede alla valutazione del coefficiente di scambio di materia  $R_p$ . Si prende in considerazione la prova 6 già utilizzata come esempio nel paragrafo 3.1.

La procedura per calcolare  $R_p$  è la seguente:

- ❖ si calcola la media delle temperature all'interfaccia di sublimazione ottenute mediante termocamera (Figura 3.4);
- ❖ si calcola la media della tensione di vapore dell'acqua all'interfaccia di sublimazione utilizzando l'equazione (1.6);
- ❖ si calcola la media del flusso di materia attraverso l'equazione (1.8);
- ❖ si calcola l'andamento del coefficiente  $R_p$  con l'equazione (1.9);
- ❖ si interpolano i dati ottenuti con l'equazione (1.10), determinando i valori dei coefficienti  $A$  e  $B$ .



**Figura 3.4:** Temperature all'interfaccia ricavate mediante termocamera nella prova 6.



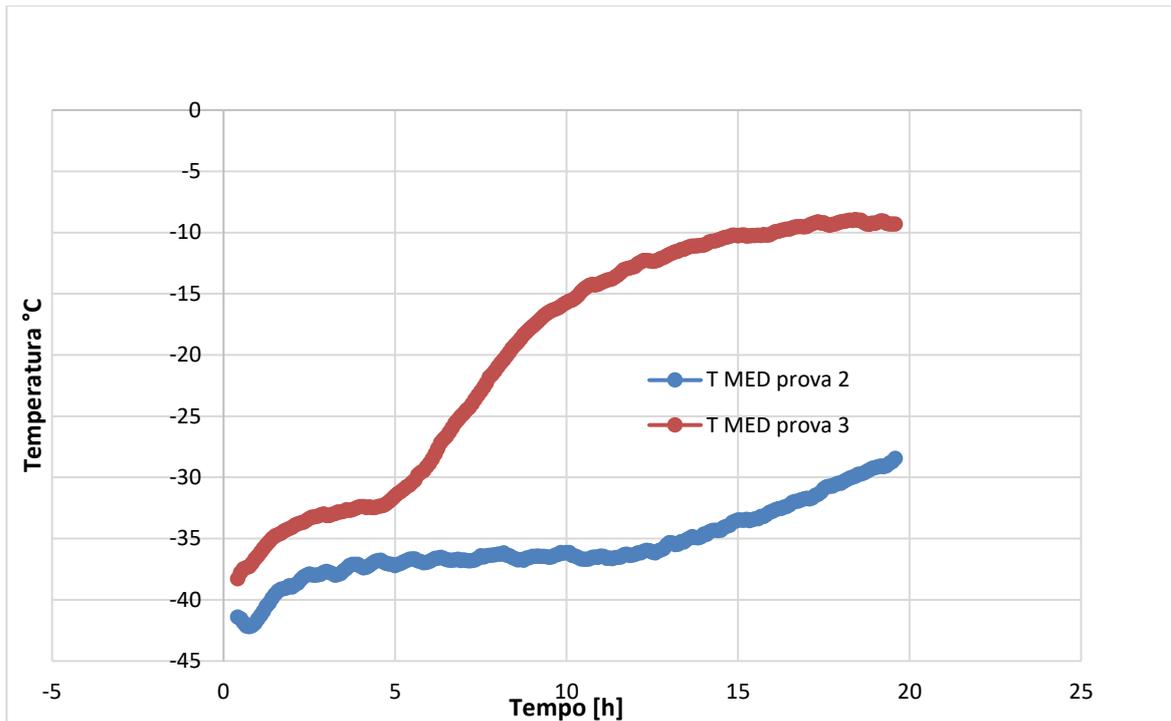
**Figura 3.5:** Andamento della curva di  $R_p$  nella prova 6.

L'andamento osservato per la curva di  $R_p$  è quello che ci si aspetta, crescente, con pendenza decrescente all'aumentare dello spessore dello strato essiccato.

### 3.10 Studio dell'effetto della temperatura sul valore del coefficiente di scambio di materia $R_p$

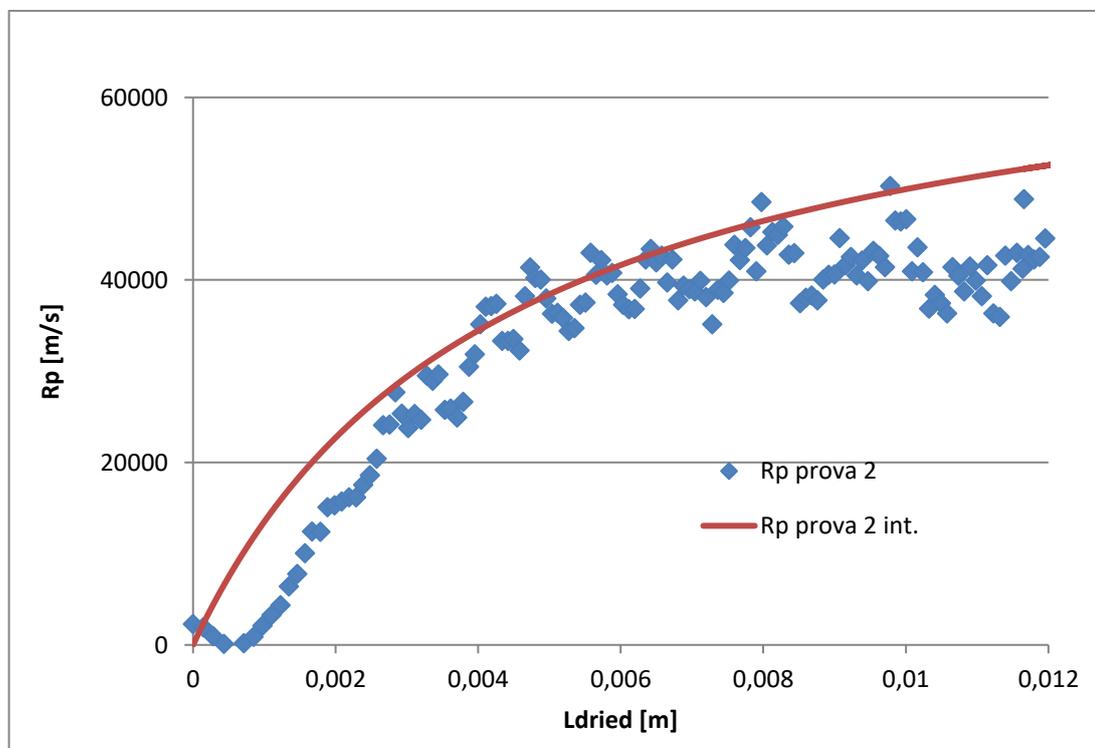
Per studiare l'effetto della temperatura sul valore del coefficiente di materia  $R_p$  si sono confrontate la prova 2 con la 3. Queste differiscono solo per il valore della temperatura del ripiano mentre tutte le altre condizioni operative rimangono invariate. La prova 2 è condotta ad un valore di temperatura pari a  $-30^{\circ}\text{C}$ , mentre la prova 3 a  $-10^{\circ}\text{C}$ , entrambe le prove sono state eseguite utilizzando soluzioni con una percentuale di soluto pari al 5%.

Il soluto utilizzato è il saccarosio e le media delle temperature all'interfaccia per tutti i flaconi del lotto nelle due prove sono riportate nella Figura 3.6.

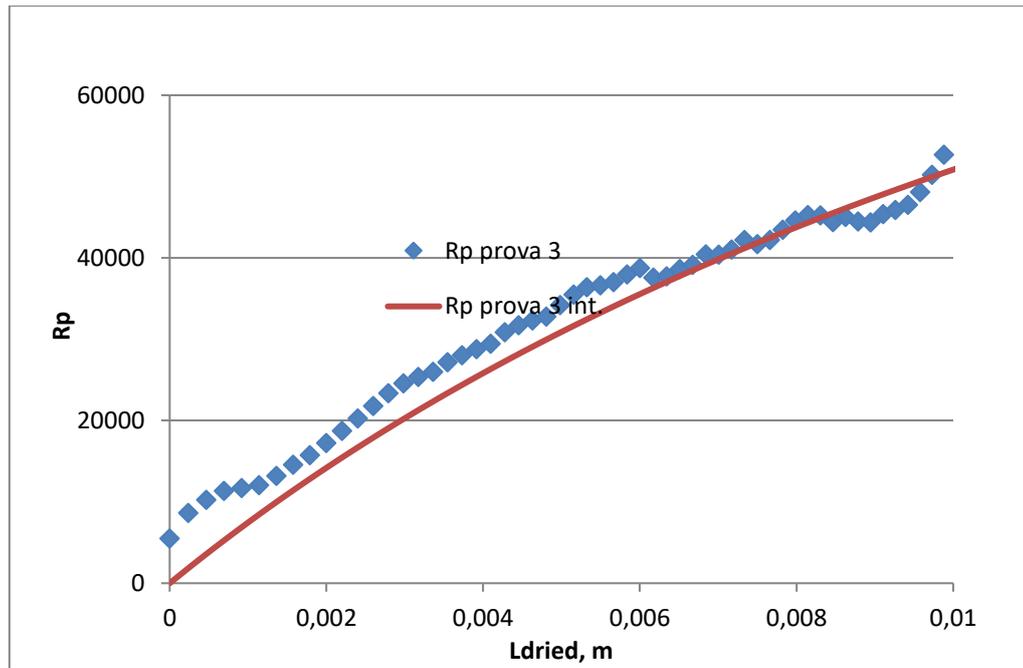


**Figura 3.6:** Andamento della temperatura media all' interfaccia nelle prove 2 e 3.

Di seguito si riportano gli andamenti del coefficiente  $R_p$  ottenuti per la prova 2 (Figura 3.7) e per la prova 3 (Figura 3.8).



**Figura 3.7:** Andamento della curva  $R_p$  nella prova 2.



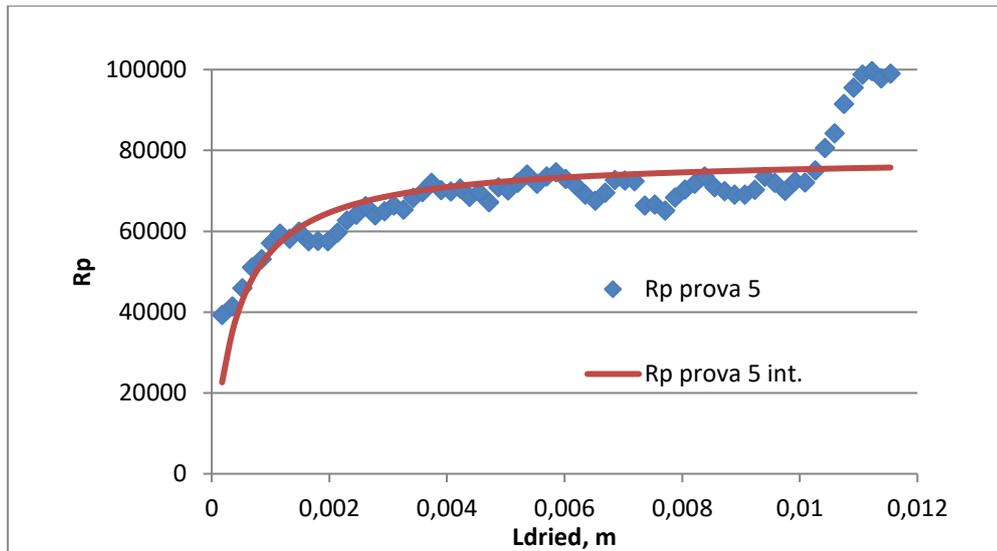
**Figura 3.8:** Andamento della curva  $R_p$  nella prova 3.

Si noti che la temperatura influisce poco sul valore di  $R_p$  per una soluzione di saccarosio, con una lieve diminuzione all'aumentare della temperatura del prodotto come atteso dai dati di letteratura.

### 3.11 Studio dell'effetto della pressione sul valore del coefficiente di scambio di materia $R_p$

Per studiare l'effetto della pressione sul valore del coefficiente di materia  $R_p$  si sono confrontate la prova 5 con la 6. Queste differiscono solo per il valore della pressione in camera mentre tutte le altre condizioni operative rimangono invariate. La prova 5 è condotta ad un valore di pressione pari a 10 Pa, mentre la prova 6 a 20 Pa; entrambe le prove sono state eseguite utilizzando soluzioni con una percentuale di soluto pari al 10%.

Di seguito si riporta l'andamento del coefficiente di scambio di materia  $R_p$  ottenuto per la prova 5 (Figura 3.9) mentre, l'andamento del coefficiente  $R_p$  ottenuto per la prova 6 è rappresentato in Figura 3.5.



**Figura 3.9:** Andamento della curva di  $R_p$  nella prova 5.

Si evince che la pressione non influisce sul valore di  $R_p$  per una soluzione di saccarosio, infatti entrambe le curve sono crescenti e tendono ad un asintoto orizzontale compreso nell'intervallo tra 60000 e 80000 m/s.

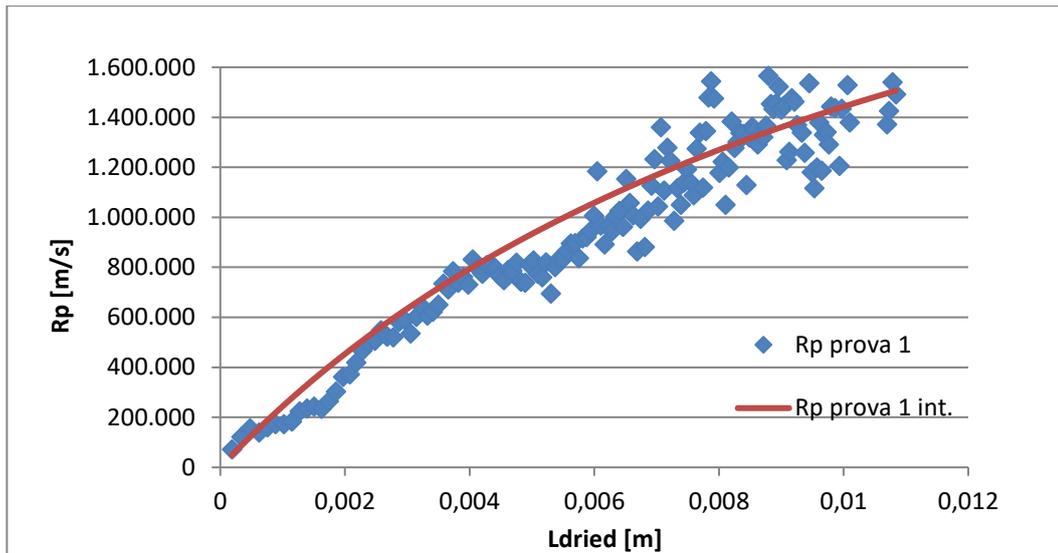
### 3.12 Studio dell'effetto della percentuale in peso sul valore del coefficiente di scambio di materia $R_p$

Risulta, invece, ragionevole che la percentuale di soluto, abbia una minima rilevanza nella valutazione di questo parametro. Infatti, la Figura 3.5 e la Figura 3.9 mostrano che le prove 5 e 6 eseguite con una soluzione al 10% di saccarosio presentano una curva compresa in un intervallo tra 70000 e 80000 m/s, più elevata rispetto alle soluzioni al 5% che presentano una curva compresa nell'intervallo di 40000 e 60000 m/s (Figura 3.7, Figura 3.8).

### 3.13 Studio dell'effetto del soluto sul valore del coefficiente di scambio di materia $R_p$

Per studiare l'effetto del soluto sul valore del coefficiente di resistenza al flusso di materia  $R_p$  si sono confrontate la prova 1 con la 3. Queste differiscono solo per il tipo di soluto mentre tutte le altre condizioni operative rimangono invariate. La prova 1 è condotta con mannitolo mentre la prova 3 con saccarosio; entrambe le prove sono state eseguite utilizzando soluzioni con una percentuale di soluto pari al 5%.

Di seguito si riporta l'andamento del coefficiente di scambio di materia  $R_p$  ottenuto per la prova 1 (Figura 3.10) mentre l'andamento del coefficiente  $R_p$  ottenuto per la prova 3 è rappresentato in Figura 3.8.



**Figura 3.10:** Andamento della curva di  $R_p$  nella prova 1.

Si evince che il tipo di soluto influisce notevolmente sul valore di  $R_p$ : infatti, la curva per la soluzione al 5% in peso di saccarosio è crescente, e tende ad un asintoto orizzontale compreso nell'intervallo tra 40000 e 60000 m/s, mentre quella per la soluzione al 5% di mannitolo arriva a valori tra 1400000 e 1600000 m/s.

La spiegazione di questo comportamento è da ricercare nella morfologia dei cristalli di ghiaccio ottenuti durante il congelamento.

I cristalli di mannitolo sono nettamente più piccoli, e questo determina una maggiore resistenza al trasporto di materia durante l'essiccamento primario, con conseguente aumento del valore di  $R_p$  (Konstantinidis *et al.*, 2011).



## 4 Conclusioni

Questo lavoro di Tesi ha come obiettivo il monitoraggio del processo di liofilizzazione durante l'essiccamento primario utilizzando un modello monodimensionale per ricavare i coefficienti di scambio di calore  $K_v$  e di materia  $R_p$ .

Monitorare questa fase è importante per garantire l'ottimizzazione dell'intero processo. Ottimizzare il processo significa ottenere la temperatura ottimale del prodotto ( $T_p$ ) per evitare di far collassare la struttura del liofilizzato e ridurre al minimo i tempi di esecuzione, con conseguente risparmio energetico.

L'aspetto innovativo di questo lavoro di Tesi è rappresentato dall'utilizzo della termocamera per ricavare i profili di temperatura medi all'interfaccia e al fondo del flacone e per individuare il tempo al quale la sublimazione del ghiaccio si è conclusa. Questo strumento, a differenza dei classici metodi di monitoraggio che permettono una valutazione "di punto", presenta il vantaggio di fornire la mappatura di un'intera area del prodotto, senza entrare in contatto con esso.

Per quanto riguarda la temperatura si è valutato l'utilizzo della temperatura massima, minima e media rilevata, e si è ritenuto opportuno condurre i calcoli con la temperatura media.

Per quanto riguarda la durata del processo, si è confrontata quella ottenuta dalla media dei tempi ottenuti per i singoli flaconi con quella calcolata con il rapporto dei sensori Pirani e Baratron per l'intero lotto. I due tempi di fine dell'essiccamento primario risultano essere confrontabili, e le differenze si acquiscono leggermente solo per le durate più brevi. Tuttavia, lo scarto tra i due valori è minimo e questo conferma la validità della termocamera come strumento per la determinazione del punto di fine della fase di essiccamento primario.

Dopo questa fase preliminare si sono potuti effettuare i calcoli per valutare le variazioni dei coefficienti di scambio di calore  $K_v$  e di materia  $R_p$  con le condizioni operative.

A tale scopo si sono svolte 8 prove al variare delle seguenti condizioni operative:

- ❖ temperatura dei ripiani dello scaffale:  $-10^{\circ}\text{C}$ ,  $-30^{\circ}\text{C}$ ;
- ❖ pressione della camera: 10 Pa, 20 Pa;
- ❖ tipo di zucchero: mannitolo, saccarosio;
- ❖ percentuale di solido in soluzione: 5%, 10%;
- ❖ tipo di flacone: 4R, 10R.

Si è riscontrato che il coefficiente di trasporto termico  $K_v$  non è influenzato dalla temperatura del ripiano, dal tipo di soluto e dalla sua percentuale in peso, ma varia con il variare della pressione in camera e con il tipo di flacone. La ragione di ciò è legata, da un lato, al fatto che l'abbassamento della pressione in camera penalizza lo scambio termico per conduzione e convezione; dall'altro, i flaconi 4R, più piccoli rispetto ai 10R, presentano un gap di minori dimensioni tra il fondo del flacone e il ripiano, e cioè promuove lo scambio termico.

Per quanto riguarda il coefficiente di scambio di materia  $R_p$ , invece, questo non è influenzato dalla temperatura del ripiano e dalla pressione, ma varia cambiando il tipo di soluto e la sua percentuale. Questo perché ad influenzare la resistenza al trasporto di materia è soprattutto la morfologia dei cristalli di ghiaccio: cristalli più piccoli porteranno a pori più piccoli, maggiore area specifica del prodotto essiccato, e maggiore resistenza al trasporto di materia. Ad esempio, il mannitolo porta alla formazione di cristalli di ghiaccio di dimensioni minori

rispetto a quelle del saccarosio. Inoltre, è ragionevole pensare che una percentuale di soluto maggiore si traduca in una maggiore resistenza al flusso di materia.

Inoltre, si è potuto constatare che i tempi della fase di essiccamento primario risultano evidentemente più lunghi se si utilizza il mannitolo come soluto, o se si lavora a temperature più basse. La ragione per cui a temperature più basse il processo è più lungo è, evidentemente, legato alla minore forza spingete che si genera con un ripiano a  $-30^{\circ}\text{C}$  rispetto ad una temperatura impostata ad un valore di  $-10^{\circ}\text{C}$ . Invece la durata maggiore che si riscontra quando si utilizza mannitolo è dovuta ai pori più piccoli che si ottengono operando con questo tipo di soluto. Le dimensioni minori dei pori comportano una diminuzione della velocità di asciugatura primaria, poiché il trasporto di materia è penalizzato in queste condizioni.

La coerenza dei risultati ottenuti in questo lavoro di Tesi con le evidenze scientifiche riportate in letteratura costituisce la prova della validità della termocamera come strumento per il monitoraggio del processo di liofilizzazione.

In conclusione, alla luce di quanto riscontrato durante la mia esperienza di laboratorio ritengo possibile affermare che la termocamera ha tutte le carte in regola per essere uno strumento idoneo per monitorare il processo di liofilizzazione.

#### 4.1 Lista dei simboli

$A$	Coefficiente di interpolazione
$A_v$	Sezione del flacone, $m^2$
$B$	Coefficiente di interpolazione
$E_{atm}$	Emissione dell'ambiente circostante
$E_{obj}$	Emissione dell'oggetto target
$E_{refl}$	Emissione riflessa dall' oggetto
$\Delta H_s$	Entalpia di sublimazione dell'acqua, J/kg
$J$	Quantità di calore, J
$J_q$	Flusso di calore, $J/m^2s$
$J_w$	Flusso sublimativo di acqua, $kg/m^2s$
$K_v$	Coefficiente globale di scambio termico, $J/m^2sK$
$L_{dried}$	Posizione dell'interfaccia di sublimazione variabile nel tempo, m
$\ell_v$	Distanza tra il fondo del flacone e il ripiano, m
$\Delta m$	Variazione di massa in un intervallo di tempo, g
$m_w$	Massa d'acqua allontanatasi dal prodotto in un essiccamento completo, kg
$P_c$	Pressione in camera, Pa
$p_{w,c}$	Pressione parziale del vapore in camera, Pa
$p_{w,i}$	Tensione di vapore del vapore all'interfaccia di sublimazione, Pa
$R_p$	Coefficiente di resistenza al trasporto di materia, m/s
$R_{p,0}$	Coefficiente di interpolazione
$T_{atm}$	Temperatura dell'atmosfera, K
$T_b$	Temperatura al fondo del flacone, °C
$T_c$	Temperatura di collasso, K
$T_f$	Temperatura di congelamento, K
$T_i$	Temperatura all'interfaccia del flacone, °C
$T_{fluid}$	Temperatura del fluido refrigerante/riscaldante, °C
$T_p$	Temperatura del prodotto, °C
$T_{obj}$	Temperatura dell'oggetto target, K
$T_{refl}$	Temperatura riflessa dall'oggetto, K
$t_{in}$	Durata dell'essiccamento primario, s
$w$	Frazione di prodotto in soluzione
$W$	Radiazioni elettromagnetiche emesse da un corpo reale, $W/m^2$
$W_{\lambda b}$	Radiazioni elettromagnetiche emesse da un corpo nero, $W/m^2$

$W_{tot}$  Radiazioni elettromagnetiche totali ricevute dalla termocamera  $W/m^2$

*Lettere greche*

$\alpha_\lambda$	Assorbanza
$\varepsilon_\lambda$	Emissività
$\varepsilon_{obj}$	Emissività dell'oggetto target
$\lambda$	Lunghezza d'onda, m
$\sigma$	Costante di Stefan-Boltzmann $W/(m^2 K^4)$
$\rho_\lambda$	Riflettanza
$\rho_{obj}$	Riflettanza dell'oggetto target
$\rho_{frozen}$	Densità del prodotto congelato, $kg/m^3$
$\tau_\lambda$	Trasmittanza

## 4.2 Bibliografia

- Amorosa, M., 1998 Principi di tecnica farmaceutica, Bologna: Libreria universitaria L. Tinarelli.
- Barresi, A. A, Pisano R., Fissore D, Rasetto V., Velardi S. A., Vallanb A., Parvis M. and Galanc.M., 2009. Monitoring of the primary drying of a lyophilization process in vials, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, **48**(1), pp. 408–423.
- Chang, B.S. and Patro, S.Y., 2004. Freeze-drying Process Development for Protein Pharmaceuticals, “*Lyophilization of Biopharmaceuticals*” (Costantino, H.R. and Pikal, M.J. eds) American Association of Pharmaceutical Scientists. pp.113-138
- Ciurzyńska, A. and Lenart, A., 2011. Freeze-drying - application in food processing and biotechnology - a review, *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, **61**(3), pp. 165–171. Cook, C. 2002 Vacuum Freeze-drying Archaeological Artifacts. Minister of Public Works and Government Services, Canada.
- Corbellini, S., Parvis, M. and Vallan, A., 2010. In-process temperature mapping system for industrial freeze dryers, *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, **59**(5), pp. 1134–1140.
- Connelly, J. P. and Welch, J. V., 1993. Monitor lyophilization with mass spectrometer gas analysis, *J. Parent. Sci. Technol.* **47**: 70–75.
- Couriel, B. 2013 Freeze Drying: Past, Present, and Future.
- Demichela, M., Barresi, A. A. and Baldissoni, G., 2018. The Effect of Human Error on the Temperature Monitoring and Control of Freeze Drying Processes by Means of Thermocouples, *Frontiers in Chemistry*, **6**, pp. 1–18.
- Emteborg, H., Zeleny, R., Charoud-Got, J., Martos, G. and Lüddeke, J., 2014. Infrared thermography for monitoring of freeze-drying processes: instrumental developments and preliminary results, *J.Pharm. Scie.* **103**:2088–2097
- Fissore, D., Pisano R., Velardi S., Barresi A. and Galan M., 2009. PAT Tools for the Optimization of the Freeze-Drying Process, *Pharmaceutical Engineering*, **29**(5), pp. 58–68.
- Fissore, D., Freeze Drying of Pharmaceuticals, *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*, Fourth Edition. Taylor and Francis: New York, 2013. 1723-1737
- Grassini, S. Mombello D., Neri A., Parvis A. and Vallan A., 2009. Plasma deposited thermocouple for non-invasive temperature measurement, *2009 IEEE Instrumentation and Measurement Technology Conference, I2MTC 2009*, (May), pp. 732–736.
- Goff, JA and Gratch, S, 1946. Low-pressure properties of water from –160 to 212°F. *Trans. Am. Soc. Vent. Eng.* **52**: 95–122.
- Hottot, J. Andrieu J., Hoang V., Shalaev E. Y., Gatlin L. A. and Ricketts S., 2009. Experimental study and modeling of freeze-drying in syringe configuration. Part II: Mass and heat transfer parameters and sublimation end-points, *Drying Technology*, **27**(1), pp. 49–58.
- Jennings, T. A., 1980. Residual gas analysis and vacuum freeze drying. *J. Parent. Drug Assoc.* **34**: 62–69.
- Kasper J.C., Wiggenhorn M., Resch M. and Friess W., 2013. Implementation and

evaluation of an optical fiber system as novel process monitoring tool during lyophilization, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **83**(3), 449-459.

Koganti, V. R., Shalaev E. Y., Berry M. R., Osterberg T., Youssef M., Hiebert D. N., Kanka F. A., Nolan M., Barrett R., Scalzo G., Fitzpatrick G., Fitzgibbon N., Luthra S., and Pfizer L. Z. , 2011. Investigation of Design Space for Freeze-Drying: Use of Modeling for Primary Drying Segment of a Freeze-Drying Cycle, *AAPS PharmSciTech*, **12**(3), pp. 854–861.

Konstantinidis A. K., Kuu W., Otten L., Nail S. L. and Sever R. R., 2011. Controlled Nucleation in Freeze-drying: Effects on Pore Size in the Dried Product Layer, Mass Transfer Resistance, and Primary Drying Rate, *PDA journal of pharmaceutical science and technology* **100** pp 3453-3470

Kramer, M., Sennhenn, B. and Lee, G., 2002. Freeze-drying using vacuum-induced surface freezing, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **91**(2), pp. 433–443.

Kuu, W. Y., Nail, S. L., Sacha, G., 2009. Rapid determination of vial heat transfer parameters using tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) in response to step-changes in pressure setpoint during freeze-drying. *J. Pharm. Sci.* **98**: 1136–1154.

Lietta E., 2018, Monitoraggio del processo di liofilizzazione con termocamera IR. Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Chimica e dei Processi Sostenibili, Politecnico di Torino.

Lietta E., Colucci D., Distefano G. and Fissore D., 2019. On the use of infrared thermography for monitoring a vial freeze-drying process. *J. Pharm. Sci.*, **108**(1), 391-398.

Malik N., Gouseti O. and Bakalis, S. 2017. Effect of freezing with temperature fluctuations on microstructure and dissolution behavior of freeze-dried high solid systems', *Energy Procedia*. Elsevier B.V., **123**, pp. 2–9.

Mayeresse, Y., Veillon R. , Sibille PH. and Nomine C., 2007. Freeze-drying process monitoring using a cold plasma ionization device, *PDA journal of pharmaceutical science and technology*, **61**(3), pp. 160–74.

Nail S., Tchessalov S., Shalaev E., Ganguly A., Renzi E., Dimarco F., Wegiel L., Ferris S., Kessler W. and Pikal M., 2017. Recommended best practices for process monitoring instrumentation in pharmaceutical freeze-drying—2017. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **18**(7), 2379-2393.

Parvis, M., Grassini, S. and Barresi, A. Sputtered thermocouple for lyophilization monitoring. In: *Proceedings of 2012 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference*. Graz, 13-16 May 2012.

Cameron P.,(1997) *Good Pharmaceutical Freeze-Drying Practice*. CRC Press; 1 edition.

Petersen, A., Rau, G. and Glasmacher, B.,2006. Reduction of primary freeze-drying time by electric field induced ice nucleus formation, *Heat and Mass Transfer/Waerme- und Stoffuebertragung*, **42**(10), pp. 929–938.

Pikal, M. J., Roy, M. L. and Shah, S., 1984. Mass and heat transfer in vial freeze-drying of pharmaceuticals: Role of the vial, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **73**(9), pp. 1224–1237.

Pisano, R., Fissore, D. and Barresi, A. A. (2007) 'Heat Transfer in Freeze-Drying Apparatus'.

Rambhatla S., Ramot R., Bhugra C. and Pikal M.J., 2004. Heat and mass transfer scale-up

- issues during freeze drying: II. Control and characterization of the degree of supercooling. *AAPS PharmSciTech.*, **5**(4), 54-62.
- Sadikoglu, H. and Liapis, A. I., 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.
- Schneid, S. and Gieseler, H., 2008. Evaluation of a new wireless temperature remote interrogation system (TEMPRIS) to measure product temperature during freeze drying. *AAPS Pharm Sci Tech*; **9**: pp. 729-39.
- Sheehan, P. and Liapis, A. I., 1998, Modeling of the Primary and Secondary Drying Stages of the Freeze Drying of Pharmaceutical Products in Vials: Numerical Results Obtained from the Solution of a Dynamic and Spatially Multi-Dimensional Lyophilization Model for Different Operational Policies, *Biotechnology and Bioengineering*; **60**; pp.712-728
- Shekhawat, R. S., 2016. Infrared Thermography - A Review, *International Journal of Engineering Trends and Technology*, **35**(6), pp. 287-290. doi: 10.14445/22315381/ijett-v35p259.
- Stärtzel P. and Henning, G., 2012. Controlled nucleation in freeze-drying, *European Pharmaceutical Review*, pp. 1-11.
- Tang, X. C. and Pikal, M. J., 2004. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice *Pharmaceutical Research*, **21**, pp.191-200
- Tang, X., Nail, S. L. and Pikal, M. J., 2006. Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: Part I, product temperature measurement, *AAPS PharmSciTech*, **7**(1), pp. E95-E103.
- Trelea, I. C., Fonseca F. and Passot S., 2016. Dynamic modelling of the secondary drying stage of freeze-drying reveals distinct desorption kinetics for bound water, *Drying Technology*, **34**(3), pp. 335-345.
- Usamentiaga, R., Molleda J., Garcia D.F. and Bulnes F. G., 2013. Monitoring sintering burn-through point using infrared thermography, *Sensors (Switzerland)*, **13**(8), pp. 10287-10305.
- Vallan, A., 2007. A Measurement System for Lyophilization Process Monitoring, *Instrumentation and Measurement Technology Conference -IMTC Warsaw*, pp. 1-5.
- Zhang X., Inada T., Yabe A., Lu S. e Kozawa Y., 2001. Active control of phase change from supercooled water to ice by ultrasonic vibration, part 2: Generation of ice slurries and effect of bubble nuclei. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **44**(23) pp. 4533-4539.

