

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale
in ingegneria energetica e nucleare

Tesi di Laurea Magistrale

*Analisi e miglioramento di una rete idraulica di distribuzione di acqua
refrigerata*



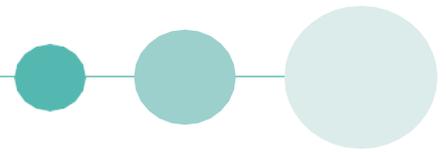
Relatore

Prof. Pierluigi Leone

Candidato

Giulia Arzà

Ottobre 2019



Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il mio tutor aziendale, Ing. Vincent Pluchart, Energy Manager del sito Mirabel, per il caloroso benvenuto, per l'aiuto, per l'attenzione e la gentilezza che ha riservato a me per tutta la durata dello stage, rendendo questo periodo molto piacevole e interessante.

L'ingegnere Pluchart mi ha dato la possibilità di lavorare direttamente sugli impianti e lo ringrazio per aver apprezzato sempre le mie iniziative e per avermi permesso di scegliere i vari procedimenti tecnici finalizzati alla realizzazione del mio progetto con la massima libertà di azione, in modo da farmi scoprire gli aspetti che caratterizzano la professione dell'ingegnere.

Vorrei ringraziare il Dott. Vincent Thierry, responsabile del dipartimento GFM (Global Facilities Management), che mi ha accolto nel suo team, mi ha permesso di scoprire questa azienda e ha contribuito alla mia integrazione.

Desidero inoltre ringraziare Emmanuel Arbitre, Franck Del Campo, Yannick Louste, Julien Sourdeix e Patrick Roche, tecnici del team manutenzione e tecnici della produzione che mi hanno sostenuto nel mio lavoro all'interno dell'azienda. Mi hanno aiutata nella comprensione del funzionamento degli impianti e nella ricerca di eventuali soluzioni per le apparecchiature critiche.

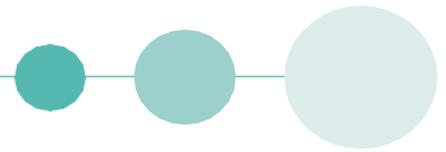
Un grande ringraziamento anche a tutto il team della manutenzione e ai loro responsabili, Ing. Yannick Morcel ed Ing. Eric Schena, che si sono sempre dimostrati disponibili ad aiutarmi nella realizzazione delle mie missioni.

Colgo l'occasione per ringraziare anche Xavier Roussel, disegnatore CAD, per il suo prezioso aiuto e un grazie a tutti gli addetti alla produzione che mi hanno aiutata nell'effettuare tutte le mie misure.

Vorrei ringraziare in particolare i miei colleghi per i loro consigli e la loro gentilezza. Hanno reso questi cinque mesi molto piacevoli e hanno permesso di integrarmi nel team molto rapidamente.

Vorrei anche cogliere l'occasione per ringraziare il Politecnico di Torino che mi ha concesso l'opportunità di effettuare questa esperienza Erasmus in Francia e in particolare il mio relatore Pierluigi Leone per la sua continua disponibilità nonostante la distanza.

Infine, vorrei esprimere un pensiero speciale ai miei genitori per il loro sostegno nelle mie scelte e la costante attenzione.



Riassunto

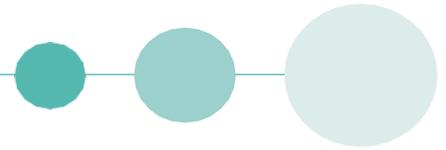
L'elaborato consiste in un'analisi energetica dettagliata e in un insieme di proposte di miglioramento per un impianto utilizzatore di acqua refrigerata presso la società Laboratoires MSD Chibret di Riom (FR). In particolare, è possibile distinguere quattro macro-sezioni all'interno dell'elaborato.

La prima sezione è dedicata alla presentazione della azienda e alla missione del tirocinio. La seconda sezione entra all'interno di un contesto più specifico: il consumo energetico del sito. In particolare, in questo contesto si analizza la problematica dell'acqua refrigerata, mettendo in luce che essa rappresenta uno tra i più importanti consumi energetici del sito.

La terza macro-sezione si dedica allo sviluppo della metodologia messa in atto per trovare i componenti critici all'interno dell'impianto di acqua refrigerata. Nello specifico, per ogni apparecchiatura che utilizza acqua refrigerata il metodo ha due parti distinte: la prima parte dedicata alla ricerca bibliografica dove si identificano i dati di funzionamento di ogni singolo componente raccomandati dal costruttore e una seconda parte dedicata a delle campagne di misura di portata e di temperatura per singolo utente.

Il confronto tra i risultati ottenuti nelle due fasi del metodo porta alla quarta e ultima macro-sezione del lavoro che consiste nell'identificazione delle apparecchiature critiche per la rete idraulica.

In quest'ultimo capitolo per ogni apparecchiatura critica sono state implementate alcune soluzioni che possono condurre a un funzionamento migliore.



Abstract

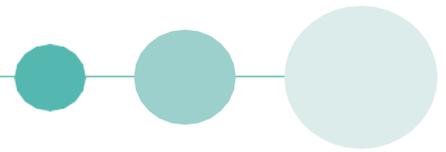
The report details the work done throughout the internship in the MSD Chibret Laboratoires in Riom. It includes a detailed energy analysis and a set of improvements proposed for equipment deployment using chilled water. The document is divided into four chapters. A brief presentation of the company and the goals of the internship are presented in the first chapter.

The second chapter goes into the details of a more specific context, the energy consumption of the site as well as the analyses of the problem of chilled water, taking into account that it is one of the most important consumables on site.

The third chapter is devoted to the development of the methodology used to find the critical components of the chilled water system. The method has two distinct approaches and it is applied to each equipment that uses chilled water.

The first approach concerns a bibliographic research of the operating regimes of each equipment recommended by the manufacturer, and the second is the measurements done of flow and temperature on each equipment using chilled water.

The comparison of the results obtained in the two approaches of the method leads to the last chapter of the work, the identification of the critical equipment for the network. In this last chapter, for each critical equipment, one or more solutions are suggested and implemented.



Glossario

ARU: Assistant responsible utilities

B80: Building 80

B50: Building 50

NBF: Norme di Buona Fabbricazione

CIP: Cleaning in place

UTA: Unità di trattamento aria

CW: City water

EER: Energy efficiency ratio

FM: Facilities management

GFM: Global facilities management

GMP: Good manufacturing practices

HEPA: High efficiency particulate

HR: Relative humidity

HVAC: Heating ventilation air conditioning

IFM: Integrated Facilities management

IPC: In process control

SAP: Systems applications and process for data processing

SI: Stagioni intermedie (autunno e primavera)

SIP: Sterilisation in place

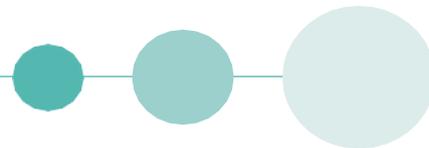
ULPA: Ultra Low Penetration Air

WFI: Water for injection

Valvola TA: Valvola di bilanciamento

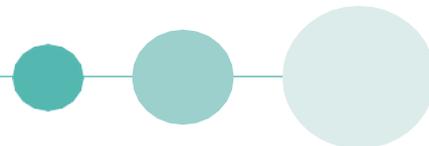
ZAC: Zone atmosfericamente controllate

$\Delta T_{SI} = \Delta T_{\text{stagioni intermedie}}$

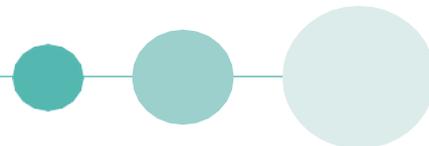


Indice

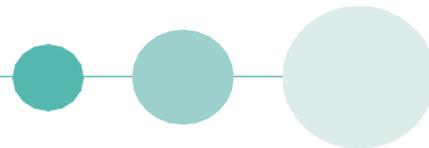
Ringraziamenti.....	1
Riassunto.....	2
Abstract.....	3
Glossario	4
Indice	5
Indice delle figure	8
Introduzione.....	10
I. Presentazione dell'azienda e dell'ambiente lavorativo	11
1.1. Laboratorio Farmaceutico MSD.....	11
1.2. Storia del gruppo Merck.....	12
1.3. Struttura del sito	13
1.4. Ambiente lavorativo.....	15
II. Analisi della consumazione energetica del sito	17
2.1. Analisi della problematica dell'acqua refrigerata	17
III. Analisi della consumazione di acqua refrigerata dell'edificio 80	19
3.1. Edificio 80	19
3.2. Fluido termovettore	20
3.3. Produzione di acqua refrigerata.....	21
3.3.1. Funzionamento di un'unità di refrigerazione	22
3.3.2. Gruppi frigoriferi dell'edificio 80.....	24
3.4. Distribuzione di acqua refrigerata	25
IV. Analisi degli utilizzatori di acqua refrigerata	28
4.1. Batterie di raffreddamento degli isolatori.....	28
4.1.1. Funzionamento	29
4.1.2. Sistema Munters	30
4.1.3. Sistema di ricircolo dell'aria e di raffreddamento.....	31
4.1.4. Impatto degli isolatori sulla rete idraulica	31
4.2. Sottostazioni di distribuzione di acqua refrigerata con separatori idraulici	33
4.2.1. Funzionamento.....	33
4.2.3. Principi di funzionamento della separazione idraulica	34
4.2.4. Impatto sul sistema idraulico	36
4.3. Scambiatore tunnel di deprogenazione 1 e 2.....	36
4.3.1. Tunnel di deprogenazione linea 1	37
4.3.1.1. Funzionamento	37
4.3.1.2. Impatto sul sistema idraulico	38



4.3.2. Tunnel di deprogenazione della linea 2.....	39
4.3.2.1. Funzionamento	39
4.3.2.2. Impatto sul sistema idraulico	40
4.4 Washer	41
4.5. Liofilizzatori	42
4.5.1. Principio di funzionamento.....	43
4.5.2 Impatto sull'impianto idraulico	45
4.6. Scambiatori shell & tube WFI a 25°C	46
4.6.1. Principio di funzionamento.....	46
4.6.2 Impatto sul sistema idraulico	46
4.7. HVAC	47
4.7.1. Funzionamento	47
4.7.2 Impatto sul sistema idraulico	48
4.8. Analisi di Pareto dei consumatori.....	49
V. Soluzioni	51
5.1. Liofilizzatori	51
5.2. Washer	52
5.3. Scambiatore di calore WFI linea 1	53
5.4. Separatori idraulici.....	55
5.5. Tunnel di deprogenazione	57
5.5.1 Circolatore	57
5.5.2 Modifica del set point	58
5.5.3 Quale soluzione scegliere?	59
5.6 Bilancio globale	60
Conclusione	61
Bibliografia.....	62
Appendici.....	64
Appendice 1: Farmaci iniettabili	64
Appendice 2: ZAC (Zone atmosfericamente controllate)	65
Appendice 3: GMP (Good Manufacturing Practices)	67
Appendice 4: WFI.....	68
Appendice 5: Le due linee di produzione.....	69
Appendice 6: Strumenti di misura e software utilizzati.....	70
TA SCOPE.....	70
Funzionamento	71
Portaflow X.....	71
Principio di funzionamento.....	71
PI Vision	72



Sistema GTB.....	73
Appendice 7: P&ID sistemi di trattamento aria per gli isolatori	74
Appendice 8: Isolatori.....	75
Appendice 9: Separatori idraulici linea 1 & 2	78
Appendice 10: Tunnel di deprogenazione.....	79
Appendice 11: Sistema washer	80
Appendice 12: Liofilizzatori.....	81
Appendice 13: Scambiatori shell and tube WFI.....	82
Appendice 14: HVAC.....	83
Appendice 15: Calcolo delle perdite di carico.....	85
Appendice 16: Calcoli sui liofilizzatori della linea 1	86
Appendice 17: Calcoli sul sistema washer	88
Appendice 18: Calcoli separatori idraulici	90



Indice delle figure

FIGURA 1: LABORATOIRO MSD CHIBRET	11
FIGURA 2: MAPPA DEL SITO [2]	13
FIGURA 3: ORGANIZZAZIONE DEL SERVIZIO GFM [2].....	15
FIGURA 4: CONSUMAZIONI SUL SITO [3].....	17
FIGURA 5: ANALISI DI PARETO DEI CONSUMATORI DEL SITO.....	17
FIGURA 6: PROPRIETÀ DELL'ACQUA REFRIGERATA.....	20
FIGURA 7: GRUPPI FRIGORIFERI EDIFICIO 80	21
FIGURA 8: GRUPPO FRIGORIFERO	21
FIGURA 9: SCHEMA DI UNA MACCHINA FRIGORIFERA [6].....	22
FIGURA 10 : DIAGRAMMA T-S E P-S DEL FLUIDO FRIGORIFERO [6]	23
FIGURA 11: FLOW CHART DELLA DISTRIBUZIONE	25
FIGURA 12: CIRCUITO SECONDARIO, SEPARATORE IDRAULICO E POMPE.....	26
FIGURA 13: PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO DEL SEPARATORE IDRAULICO	26
FIGURA 14: ISOLATORI	28
FIGURA 15: SISTEMA DI TRATTAMENTO ARIA NELLA ZAC.....	29
FIGURA 16: FUNZIONAMENTO SISTEMI MUNTERS [11].....	30
FIGURA 17: SISTEMI MUNTERS.....	30
FIGURA 18: OSCILLAZIONI BATTERIA ALETTATA INSPECTION.....	32
FIGURA 19: OSCILLAZIONI NELLE BATTERIE ALETTATE 1 DEI SISTEMI MUNTERS.....	32
FIGURA 20: SEPARATORE IDRAULICO LINEA 1 E 2.....	33
FIGURA 21: CIRCUITO PRIMARIO E SECONDARIO [14]	34
FIGURA 22: FUNZIONAMENTO DI UN SEPARATORE IDRAULICO IN FUNZIONE MISCELAZIONE	34
FIGURA 23: FUNZIONAMENTO DI UN SEPARATORE IDRAULICO IN FUNZIONE DISACCOPIAMENTO	35
FIGURA 24: ALLACCI DI MANDATA E RITORNO DI UN SEPARATORE IDRAULICO [14]	35
FIGURA 25: BATTERIA ALETTATA ZONA 1 [15]	37
FIGURA 26: BATTERIA ALETTATA ZONA 2-5 [15].....	37
FIGURA 27: PORTATA DI ACQUA REFRIGERATA NELLE DUE CONDIZIONI DI FUNZIONAMENTO	38
FIGURA 28: IMPIANTO CITY WATER E ACQUA CON GLICOLE [15].....	39
FIGURA 29: MISURA DELLA PORTATA E DELLA TEMPERATURA DI RITORNO DEL SISTEMA WASHER...	41
FIGURA 30: SCAMBIATORE A PISTRE SISTEMA WASHER.....	42
FIGURA 31: SISTEMA WASHER	42
FIGURA 32: FASI DELLA LIOFILIZZAZIONE IN FUNZIONE DI T E P [17].....	43
FIGURA 33: RIPIANI DEL LIOFILIZZATORE	44
FIGURA 34: SCAMBIATORE DI CALORE A PIASTRE DEL LIOFILIZZATORE	45
FIGURA 35: FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA DI RAFFREDDAMENTO SULLA LINEA 1	45
FIGURA 36: FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA DI RAFFREDDAMENTO SULLA LINEA 2	45
FIGURA 37: SCAMBIATORE SHELL AND TUBE WFI.....	46
FIGURA 38: SCHEMA HVAC [18]	47
FIGURA 39: ANALISI DI PARETO REALE DEI CONSUMATORI DI ACQUA REFRIGERATA.....	49
FIGURA 40: ANALISI DI PARETO TEORICA DEI CONSUMATORI DI ACQUA REFRIGERATA	49
FIGURA 41: TABELLA RIASSUNTIVA	51
FIGURA 42: VALVOLA TA REGOLATA A 3,1 GIRI	52
FIGURA 43: VALVOLA TA REGOLATA A 2,2 GIRI	52
FIGURA 44: TABELLA RIASSUNTIVA	52
FIGURA 45: VALVOLA DI BILANCIAMENTO DINAMICO [21]	53
FIGURA 46: TABELLA RIASSUNTIVA	54
FIGURA 47: SEPARATORE IDRAULICO IN FUNZIONE MISCELZIONE.....	55
FIGURA 48: TABELLA RIASSUNTIVA	56
FIGURA 49: CARATTERISTICHE DEL CIRCOLATORE [25]	57
FIGURA 50: TABELLA RIASSUNTIVA	58

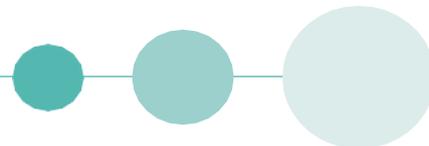
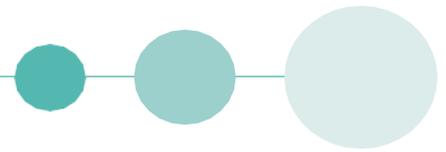


FIGURA 51: RETE IDRAULICA	58
FIGURA 52: TABELLA RIASSUNTIVA	59
FIGURA 53: TABELLA RIASSUNTIVA DELLE SOLUZIONI.....	60
FIGURA 54: ZAC	65
FIGURA 55: NUMERO MASSIMO DI PARTICELLE PER ZONA.....	66
FIGURA 56: LIMITI PER LA CONTAMINAZIONE MICROBIOLOGICA	66
FIGURA 57: TENUTA SPECIFICA	67
FIGURA 58: DIAGRAMMA DELLA PRODUZIONE E DISTRIBUZIONE DI WFI	68
FIGURA 59: UNLOADING LINE.....	69
FIGURA 60: FILLING LINE.....	69
FIGURA 61: UTILIZZO DI TA SCOPE	70
FIGURA 62: SENSORE DI PRESSIONE E STRUMENTO	70
FIGURA 63: SOFTWARE HYSELECT	71
FIGURA 64: PORTAFLOW X.....	72
FIGURA 65: PI VISION	72
FIGURA 66: SISTEMA GTB.....	73
FIGURA 67: SCAMBIO TERMICO OLIO-ACQUA REFRIGERATA	86
FIGURA 68: ABACO DELLA VALVOLA STAF 65-2	87
FIGURA 69: SCAMBIO TERMICO OLIO-ACQUA REFRIGERATA	88
FIGURA 70: ABACO DELLA VALVOLA STAD 50.....	89
FIGURA 71: SEPARATORI IDRAULICI IN ESTATE.....	90
FIGURA 72: SEPARATORI IDRAULICI NELLE STAGIONI INTERMEDIE.....	90
TABELLA 1: DATI ISOLATORI.....	77
TABELLA 2: DATI SEPARATORI IDRAULICI	78
TABELLA 3: DATI SISTEMA WASHER	80
TABELLA 4: DATI LIOFILIZZATORI.....	81
TABELLA 5: DATI SCAMBIATORI SHELL & TUBE WFI.....	82
TABELLA 6: DATI HVAC.....	84



Introduzione

L'obiettivo primario dell'industria farmaceutica è sempre quello di fornire farmaci affidabili al 100% al paziente, nel rispetto dei requisiti normativi vigenti.

In generale, la garanzia di fornire un farmaco affidabile non si basa solo sul controllo di qualità, ma anche sui mezzi messi in atto a monte per assicurare il controllo sulla fabbricazione del prodotto. L'insieme di queste pratiche prende l'appellativo di assicurazione della qualità.

Quest'ultima è garantita da diversi fattori, il primo è l'ingegneria che è la responsabile del corretto funzionamento degli impianti.

Facendo capo alla mia formazione di ingegnere energetico, ho realizzato uno stage per la preparazione della mia tesi presso il laboratorio MSD Chibret di Riom da aprile ad agosto 2019.

L'azienda è leader mondiale nel settore farmaceutico ed è garante della salute umana e animale. Il gruppo conta 68.000 dipendenti in 140 paesi e in Francia, MSD ha 2.300 dipendenti distribuiti in 5 sedi.

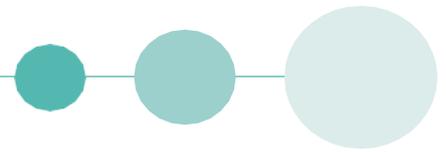
Durante questo stage, mi sono stata affidate diverse missioni, che vanno dal bilanciamento delle reti idrauliche all'installazione di dispositivi che consentono un corretto utilizzo delle attrezzature.

Queste missioni mi hanno permesso di avere una visione globale della figura dell'ingegnere vedendo come due campi (il campo ingegneristico e farmaceutico) che apparentemente possono sembrare distanti l'uno dall'altro in realtà sono strettamente dipendenti. Lo stage mi ha oltremodo concesso di testare e di arricchire le mie competenze da futuro ingegnere, rafforzando il mio interesse per il campo energetico.

L'obiettivo del mio stage, nonché l'argomento dell'elaborato, è lo studio del bilanciamento idraulico e del miglioramento di un impianto utilizzatore di acqua refrigerata. Il lavoro svolto e la metodologia sviluppata sono generali e come tali quindi sono esportabili su tutti gli impianti della filiale presenti in Europa e su tutte le installazioni che non riguardano solamente l'acqua refrigerata.

La prima parte dell'elaborato presenta la società MSD e il contesto in cui si è svolto il tirocinio.

La seconda parte presenta in modo più dettagliato i principali progetti e missioni in cui sono stata coinvolta e che ho sviluppato.



I. Presentazione dell'azienda e dell'ambiente lavorativo

1.1. Laboratorio Farmaceutico MSD



Figura 1: Laboratorio MSD Chibret

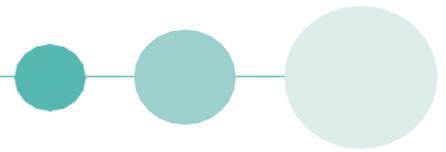
MSD è il nome della società americana Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, i cui laboratori farmaceutici si trovano in tutto il mondo. [1]

MSD (Merck Sharp & Dohme) è un'azienda farmaceutica alla continua ricerca di soluzioni innovative per migliorare la qualità di vita di milioni di pazienti in Francia e nel mondo.

Nel corso degli anni, i ricercatori hanno contribuito a trovare nuovi modi per curare e prevenire le malattie, come la scoperta della vitamina B1, il primo vaccino contro il morbillo e le prime statine per trattare l'ipercolesterolemia. [1]

Gli scienziati hanno anche contribuito allo sviluppo di molti prodotti per migliorare la salute degli animali, compresi i vaccini e gli antibiotici. La gamma di farmaci è ampia e copre diverse aree terapeutiche importanti, tra cui oncologia, malattie infettive, malattie cardiovascolari, diabetologia, neuroscienze, reumatologia, gastrologia e salute delle donne.

La vaccinazione è uno dei più grandi successi nella storia della sanità pubblica e MSD è uno dei suoi principali attori, lavorando per oltre un secolo alla scoperta e allo sviluppo di vaccini.



1.2. Storia del gruppo Merck

Merck & Co. trae le sue origini in Friedrich Jacob Merck e in Emanuel Merck. Il primo acquistò una farmacia a Darmstadt, in Germania nel 1668, e il secondo rilevò il negozio diverse generazioni più tardi. Nel 1816, Emanuel Merck e i suoi successori hanno sviluppato una fabbrica di prodotti chimici e farmaceutici che è divenuta leader nel campo delle preparazioni farmaceutiche.

Nel 1891, George Merck emigrò negli Stati Uniti e fondò Merck & Co. a New York in quanto faceva parte della famiglia americana E. Merck (Emanuel Merck). In conformità con la politica nazionale in tempo di guerra, Merck & Co. fu confiscata nel 1917 e ricostituita come società americana indipendente.

L'azienda è stata gestita da George W. Merck fino al 1950. Merck & Co. detiene i diritti del suo nome in Nord America, mentre la sua ex società madre mantiene i diritti nel resto del mondo.

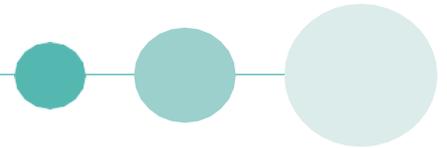
Nel 1953, Merck si è fusa con la Sharp & Dohme, Inc. con sede a Philadelphia, fondata da Alpheus Phineas Sharp e Carl Friedrich Louis Dohme nel 1845, diventando il più grande produttore di farmaci negli Stati Uniti. [1]

La fusione ha messo insieme la forza di Merck nella ricerca scientifica e nella produzione chimica con l'esperienza di Sharp & Dohme nei sistemi di vendita e distribuzione e nel marketing. La società risultante dalla fusione ha mantenuto il marchio Merck negli Stati Uniti e in Canada e il marchio Merck Sharp & Dohme (MSD) al di fuori del Nord America. [1]

Nel 1965, Merck acquisisce la Charles E. Frosst Ltd. di Montreal (fondata nel 1899) e crea Merck-Frosst Canada, Inc. come filiale e centro di ricerca farmaceutica in Canada ma sfortunatamente è stato obbligato a chiudere questo impianto nel 2010 e nel 2011 ha potuto rilanciare il marchio con il nome Merck Canada.

Nel novembre 2009, Merck ha annunciato la fusione con il concorrente Schering-Plough nell'ambito di un contratto da 41 miliardi di dollari. Anche se in realtà Merck ha acquisito Schering-Plough, l'acquisto è stato strutturato su carta come una "fusion inverse", mentre il "legs Merck" è stato rinominato Merck Sharp & Dohme Corp. e Schering-Plough è stato rinominato "Merck & Co., Inc.". Tutto questo è stato fatto al fine di preservare i diritti di Schering-Plough sul mercato delle Remicade. [1]

Oggi, Merck è una delle 5 maggiori aziende farmaceutiche del mondo.



1.3. Struttura del sito

Il sito MSD in figura 2 si trova a Riom in un'area industriale di complessivi 30 ettari e assicura la formulazione¹ e il confezionamento di prodotti farmaceutici sterili. [2]



Figura 2: Mappa del sito [2]

Legenda:

Edificio 80: Produzione dell'antibiotico

Edificio 45: Controllo e qualità

Edificio 30: Manutenzione

Edificio 33: Locali di stoccaggio

Edificio 35: Amministrazione

Edificio 25: Generatori di vapore

Edificio 50: Centro di ricerca

Edificio 15: Sistema di stoccaggio

Edificio 60: Qualità

Edificio 65: Risorse umane

Edificio 70: Stalle

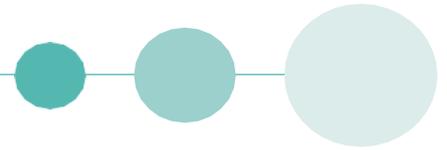
Edificio 71: Locale giardinieri

Edificio 20: Produzione collirio

Edificio 15: IT servizi informatici

Edificio 08: No- break

¹ Con il termine formulazione si intende la preparazione chimica del farmaco.



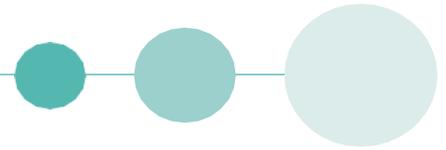
La ricerca e lo sviluppo di nuovi prodotti fanno anche parte delle attività del complesso industriale, che è dotato di un grande laboratorio di ricerca dove sono presenti diverse specie animali usate per testare i nuovi prodotti farmaceutici da inserire nel commercio.

Tutto il sito si estende su un terreno di circa su 63.000 m². I laboratori di produzione (edificio 80 e edificio 20) rappresentano una superficie totale di 9.175 m² e la parte invece dedicata ai locali asettici occupa circa 5.000 m² di terreno. [2]

L'attività impiega più di 650 persone che lavorano costantemente:

- All'interno delle zone dove vengono accuditi gli animali (edificio 50) e sulla linea di produzione (edificio 80),
- Nei laboratori di ricerca (edificio 50) e in tutte le zone dove vengono svolte le funzioni di supporto alla produzione (stoccaggio e condizionamento del materiale).

La produzione viene interrotta quattro settimane all'anno con un mantenimento sempre delle condizioni conformi a quelle di produzione.



1.4. Ambiente lavorativo

Il servizio in cui lavoro si chiama GFM (Global Facilities Management) e l'organigramma sottostante (Figura 3) mostra la struttura del servizio GFM.

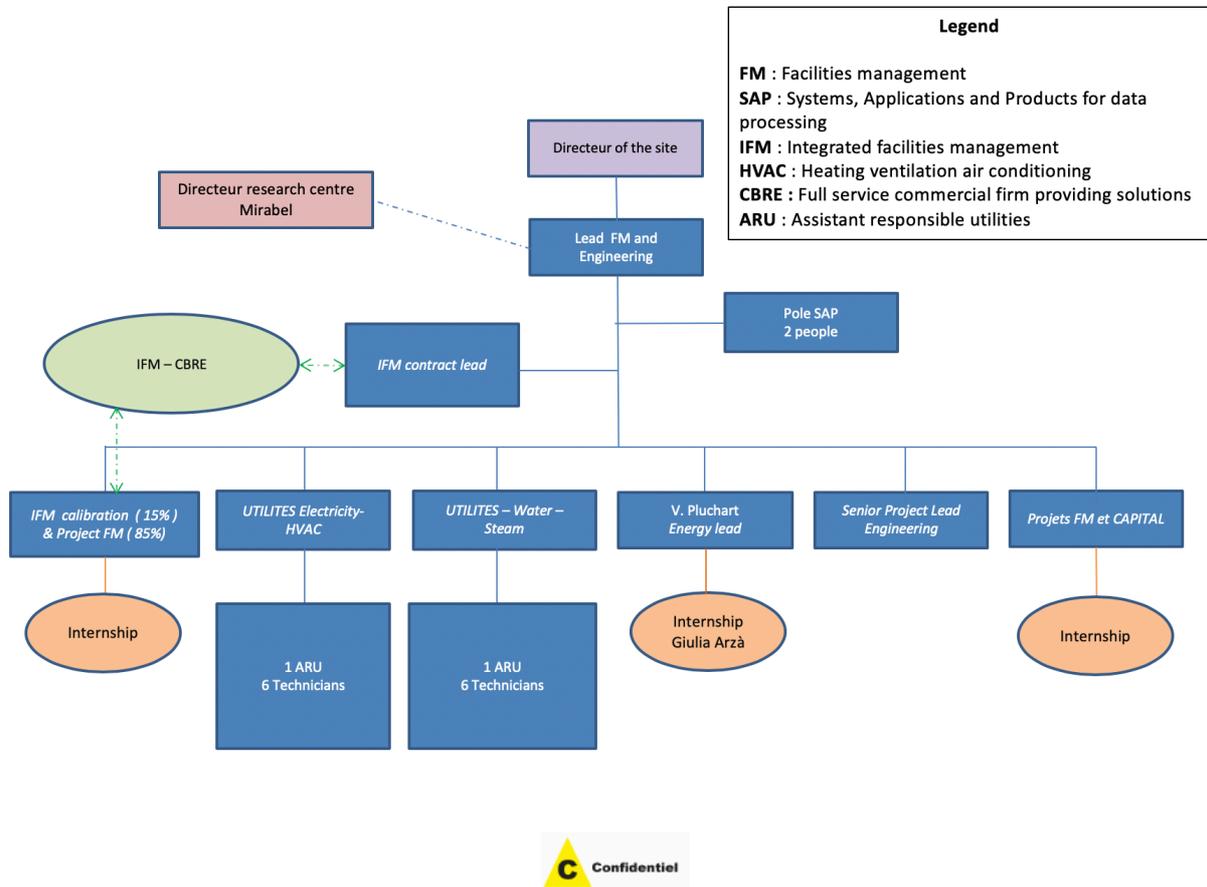


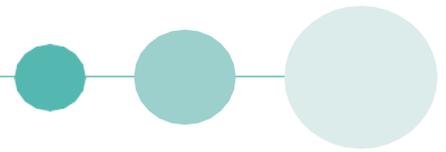
Figura 3: Organizzazione del servizio GFM [2]

Il responsabile del GFM fa riferimento al direttore del sito e al direttore del centro di ricerca (edificio 50).

Il responsabile GFM è responsabile di un grande team che gestisce molti dei servizi del sito (servizi generali, manutenzione e infrastrutture, progetti sulla sicurezza, ecc.).

Fanno parte del team:

- Il responsabile IFM, che è colui che gestisce il rapporto tra la società esterna CBRE (full commercial service) e MSD, ordinando i vari lavori da eseguire.
- Il responsabile dei progetti di calibrazione IFM e FM Projects Manager che è colui che gestisce i progetti di sicurezza e infrastrutture a livello di sito e gestisce anche le relazioni tra MSD e il servizio di calibrazione di proprietà dell'azienda CBRE.
- Il Senior Project Leader che è il responsabile del project management delle macchine per il confezionamento dei medicinali.
- Il leader FM & Capital Projects, che è responsabile di tutti progetti d'infrastruttura dell'edificio e gestisce anche il capitale del sito.



- I due responsabili dell'equipe di manutenzione, che gestiscono le installazioni del sito attraverso un team di tecnici e due assistenti (ARU) che li possono aiutare nella gestione del lavoro.

- Il responsabile della gestione energetica del sito, è colui che è alla continua ricerca di soluzioni ottimali in termini energetico per le installazioni del sito. In questo contesto si svolge il mio lavoro di stagista.

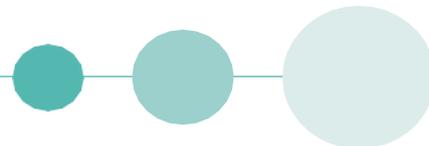
Il sito presenta un elevato consumo energetico (budget di oltre 3 milioni di euro), e l'azienda ha deciso di investire nella figura di uno stagista per lavorare sulle installazioni che risultano più critiche in termini di consumo.

Partendo dal presupposto che il numero di consumatori è elevato e lo stage ha una durata limitata di 5 mesi, per queste ragioni l'attenzione è stata necessariamente focalizzata su un solo consumatore che è anche uno dei più importanti a livello di sito: l'acqua refrigerata.

Il mio lavoro permetterà ai servizi tecnici di MSD di disporre delle seguenti informazioni per impianto che utilizza l'acqua refrigerata:

- Per ogni apparecchiatura saranno delineati i regimi di temperatura e la portata di fluido richiesti in funzione delle condizioni operative (queste possono infatti variare a seconda delle fasi operative: processo/produzione o in funzione delle condizioni metereologiche).

- Per le apparecchiature che risulteranno critiche per l'impianto di refrigerazione complessivo sarà delineato un piano d'azione per migliorarne le prestazioni complessive.



II. Analisi della consumazione energetica del sito

2.1. Analisi della problematica dell'acqua refrigerata

"Una gestione efficiente dell'energia aiuta le organizzazioni a risparmiare denaro, a ridurre il consumo energetico e ad affrontare il riscaldamento globale" - norma ISO 50 001.

Sulla base dei risultati ottenuti dall'audit energetico del 2015, la Figura 4 illustra le voci ad alto consumo energetico ed economico in termini di elettricità e gas. [3]

Utenze	Consumo	Costi	Ripartizione
Climatizzazione (80+50)	4275 MWhe	334984 €	13%
Ventilazione (80+50)	3752 MWhe	294024 €	12%
Processi (vapore per la produzione di vapore sterile e produzione di WFI)	7537 MWh PCS	258050 €	10%
Riscaldamento B50 e B80 (acqua calda)	7101 MWh PCS	243118 €	10%
Umidificazione B50 e B80 (vapore)	6452 MWh PCS	220914 €	9%
Riscaldamento e umidificazione degli altri edifici	6384 MWh PCS	218556 €	9%
Illuminazione (80+50)	1290 MWhe	101090 €	4%
Aria compressa	829 MWhe	64973 €	3%
Totale		1798506,2 €	72%

Figura 4: Consumazioni sul sito [3]

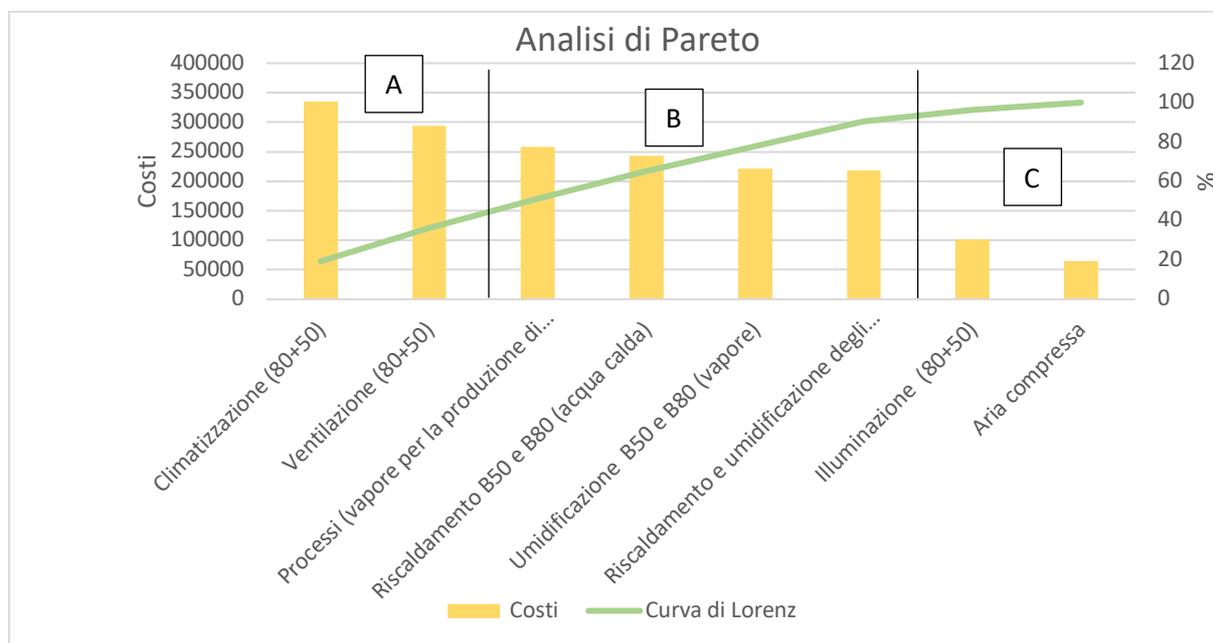
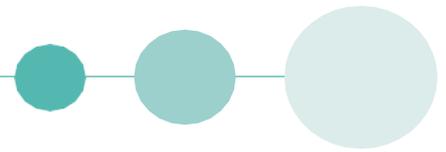


Figura 5: Analisi di Pareto delle consumazioni del sito



L'analisi di Pareto o analisi ABC (figura 5) di tutti i consumatori mostra che gli elementi più importanti in termini di consumi sono il raffreddamento e la ventilazione.

L'analisi ABC si basa sullo squilibrio esistente nei consumi definito dal principio di Pareto. Ciò implica che ogni posizione deve essere trattata in modo diverso a seconda della categoria a cui appartiene.

Le posizioni di categoria A devono essere monitorate frequentemente e continuamente migliorate. Le posizioni di categoria C sono una percentuale minima e le posizioni di categoria B sono in mezzo. L'importante è verificare che i posti di categoria B e C rimangano stabili (rispettivamente che non vi sia nessun passaggio alla categoria A). [3]

Come si può facilmente evincere dal grafico l'elemento che mostra un costo dell'elettricità più elevato è il raffreddamento. Infatti, nel Sito sono presenti numerose unità di produzione di acqua refrigerata che devono alimentare sia le apparecchiature legate ai processi, sia le centrali di trattamento dell'aria in ambienti di produzione e nei differenti laboratori.

Ogni edificio richiede una produzione di acqua refrigerata a sé stante e dispone di un certo numero di chiller per soddisfare le differenti esigenze.

Uno degli obiettivi principali dello studio è quello di migliorare il rendimento energetico dell'installazione al fine di ridurre i costi. Infatti, si ricerca l'efficienza ottimale dei gruppi frigoriferi EER (Energy Efficiency Ratio) e della rete di distribuzione (efficienza della pompa e limitazione delle perdite di calore) negli edifici a più alto consumo.

La gestione continua dell'energia (valutazione del consumo di base, degli obiettivi e la formalizzazione di un piano d'azione) permette un processo di miglioramento continuo per un uso più efficiente e sostenibile dell'energia e contribuisce anche a controllare il consumo energetico e i costi associati. [3]

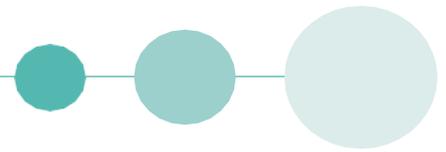
L'edificio che verrà analizzato nei capitoli successivi è l'unità di produzione di farmaci iniettabili² (edificio 80).

L'analisi si concentra solamente sull'edificio 80 per le seguenti ragioni:

- Si tratta di un edificio di produzione ad alto consumo energetico per le attività del sito,
- C'è un forte interesse didattico perché l'uso di acqua refrigerata è direttamente collegato ai processi produttivi e ciò permette quindi di approfondire il contesto della produzione farmaceutica,
- L'edificio 50 è meno interessante per il mio stage perché sono già state messe in atto delle azioni di risparmio energetico.

La scelta quindi è ricaduta sull'impianto di produzione e distribuzione di acqua refrigerata (a +6°C) dell'edificio 80.

² Appendice 1



III. Analisi della consumazione di acqua refrigerata dell'edificio 80

3.1. Edificio 80

L'edificio 80, come già detto in precedenza, è il centro di produzione dei farmaci direttamente iniettabili in vena. Esso si sviluppa su cinque livelli:

- Il piano seminterrato che è un locale tecnico,
- Il piano terra, che è il cuore della produzione,
- Il primo piano dedicato alla preparazione,
- I piani 3,850 m e 7,450 m, che sono i due locali tecnici, dove sono presenti tutti gli impianti necessari alla produzione e al mantenimento di un certo regime di temperatura all'interno dei differenti ambienti.

Per svolgere queste operazioni di produzione è necessario disporre di ambienti adeguati e controllati (denominati ZAC: Zone a Atmosfere Controllate)³ ed è necessario disporre di personale ben formato che abbia familiarità con le corrette procedure da seguire⁴. [4]

La produzione di farmaci iniettabili comporta un elevato consumo di vapore, acqua calda e acqua refrigerata. In particolare, la produzione si articola su due linee identiche in termini di funzionamento che si chiamano rispettivamente linea 1 e linea 2.⁵ [4]

Bisogna precisare che la produzione antibiotica prevede due fasi essenziali:

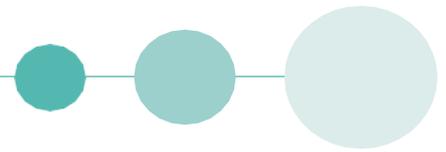
1. Preparazione del farmaco e la sterilizzazione delle attrezzature,
2. Sterilizzazione dei flaconi da riempire (distribuzione asettica),
3. Riempimento delle fiale e successiva liofilizzazione del prodotto (filling and uploading line).

Queste ultime due fasi comportano un elevato consumo di acqua refrigerata; i paragrafi che seguono descrivono in dettaglio rispettivamente le caratteristiche del fluido termovettore la produzione e la distribuzione di acqua refrigerata nell'edifici. [5]

³ Appendice 2

⁴ Le GMP (Good Manufacturing Practices) anche dette NBF (Norme di Buona Fabbricazione) sono un insieme di regole e procedure a cui ogni azienda deve attenersi per assicurare che i propri prodotti fabbricati risultino di qualità adeguata. Esse determinano le buone prassi per evitare determinati pericoli all'interno del processo produttivo e garantire che non vengano violate le leggi di riferimento. In appendice 3 viene mostrato il vestiario che deve essere utilizzato per rispettare le suddette norme.

⁵ Appendice 4



3.2. *Fluido termovettore*

L'acqua refrigerata utilizzata nel circuito ha una percentuale di glicole pari al 30%. Il glicole usato è il glicole mono-propilene.

È necessario utilizzare questo additivo poiché le unità di refrigerazione che producono acqua refrigerata sono all'esterno ed è quindi necessario abbassare il punto di congelamento del fluido termovettore per evitare qualsiasi rischio di congelamento durante il periodo invernale.

Le caratteristiche chimiche che definiscono questo antigelo sono principalmente:

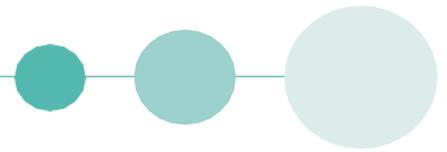
- Eccellente solubilità nel liquido;
- Stabile nel tempo anche dopo molti cicli di raffreddamento;
- L'inalterabilità delle altre caratteristiche del liquido a cui è aggiunta;
- Abbassamento del punto di congelamento del liquido;
- Protezione dei condotti e dei componenti dell'impianto contro corrosione e cavitazione;
- L'aumento del punto di ebollizione del liquido.

Il glicole mono-propilene o l'1-propandiolo è un composto chimico di formula $C_3H_8O_2$ o $HO-CH_2-CHOH-CH_3$ e si presenta sotto forma di liquido inodore, trasparente e viscoso, dal sapore dolce, altamente igroscopico e miscibile con acqua, acetone e cloroformio. [5]

A differenza del glicole etilenico, il glicole propilenico ha una tossicità molto bassa ed è biodegradabile ed è per questo che viene utilizzato nelle installazioni di produzione sia agroalimentare, sia farmaceutica.

Glicole mono-propilene percentuale (p / p%)	30
Densità (kg/m³)	1029
Punto di congelazione (°C)	-12
Calore specifico ($\frac{kJ}{kgK}$)	3.9

Figura 6: Proprietà dell'acqua refrigerata



3.3. Produzione di acqua refrigerata

La produzione di acqua refrigerata è fornita da tre unità monoblocco che presentano un raffreddamento ad aria e che sono situate all'aperto nelle vicinanze dell'edificio 80. (Figura 7, figura 8)



Figura 7: Gruppi frigoriferi edificio 80

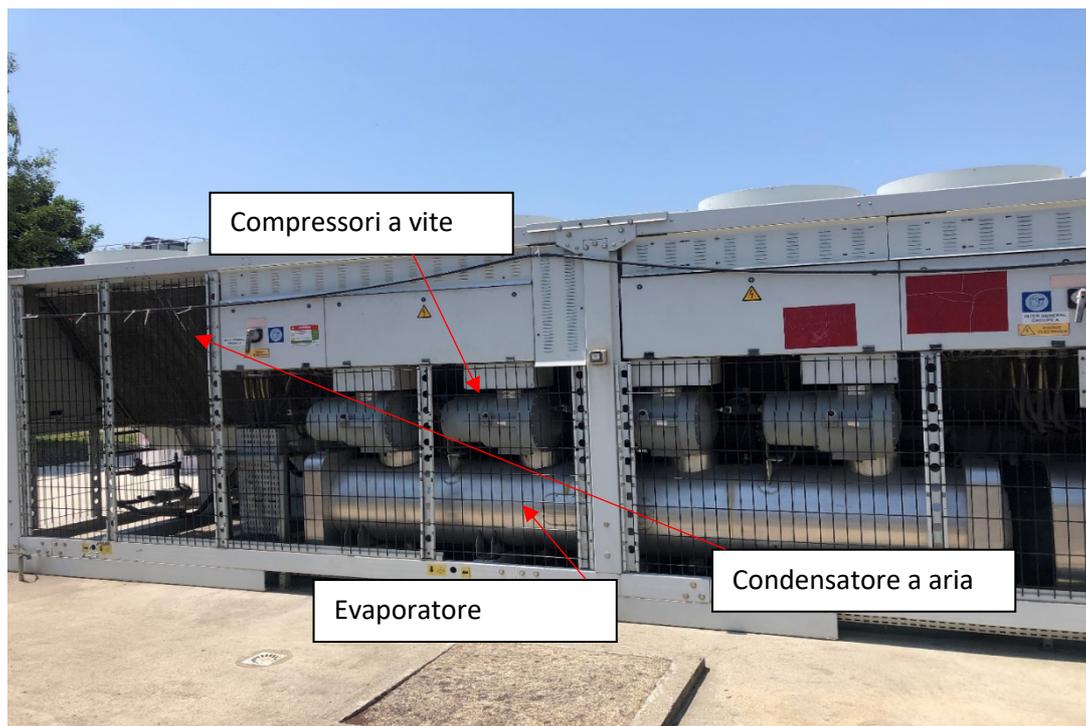
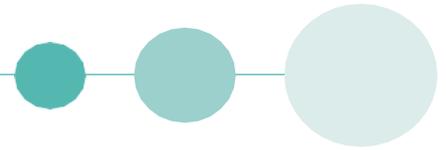


Figura 8: Gruppo frigorifero



3.3.1. Funzionamento di un'unità di refrigerazione

La figura 9 mostra un diagramma schematico di un sistema di refrigerazione elementare per la produzione di freddo. Questo ciclo è un modello per tutte le unità di refrigerazione che raffreddano un refrigerante convenzionale e che può essere utilizzato per spiegare il funzionamento delle unità dell'edificio 80. [6]

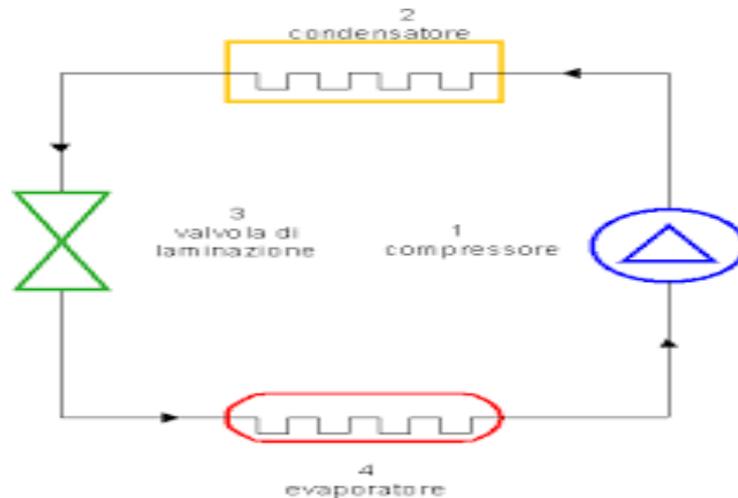


Figura 9: Schema di una macchina frigorifera [6]

Il ciclo è un ciclo inverso classico, dove il fluido scorre in quattro organi separati che formano un circuito chiuso.

Questi sono:

- Un organo (compressore) in cui viene fornita energia meccanica al fluido per comprimerlo (e quindi aumentare la sua temperatura);
- Uno scambiatore di calore (evaporatore) in cui l'acqua refrigerata scalda il refrigerante e ne consente l'evaporazione;
- Un elemento di regolazione definito valvola di laminazione in cui il fluido si espande diminuendo la sua pressione (e di conseguenza la sua temperatura);
- Uno scambiatore di calore (condensatore) in cui il fluido trasferisce il calore all'aria e si raffredda, portando di conseguenza l'aria a ad una temperatura più elevata;

Per studiare il ciclo, occorre considerare le trasformazioni che si verificano nei singoli componenti seguendo il ciclo, sia nel piano p-h che nel piano T-S. (Figura 10)

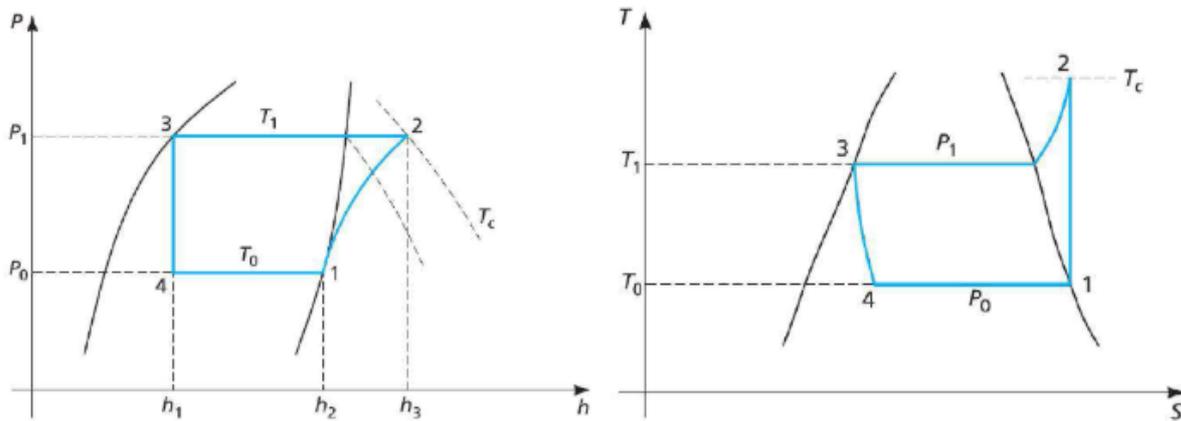
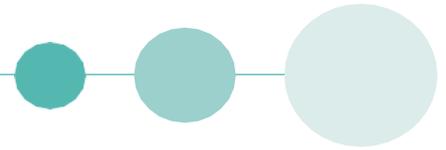


Figura 10 : Diagramma T-s e p-s del fluido frigorifero [6]

Il compressore (1 - 2)

Inizialmente, il fluido viene compresso adiabaticamente (idealmente) nel compressore e per farlo è richiesta un certo lavoro esterno (lavoro L_c) ottenuto da un motore elettrico. L'energia spesa dal compressore si sposta nel fluido refrigerante che, a causa di questo lavoro, si comprime e si surriscalda: la temperatura raggiunta è superiore alla temperatura di saturazione a questa pressione.

Condensatore (2 - 3)

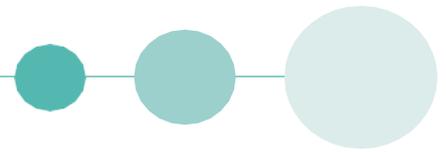
Il vapore surriscaldato raggiunge il compressore ad alta pressione e viene raffreddato dalla trasformazione isobara (idealmente). Il fluido refrigerante, pur mantenendo la pressione costante, si condensa completamente passando dallo stato gassoso allo stato liquido (a una temperatura leggermente inferiore), liberando così una certa quantità di calore (Q_c) nell'ambiente esterno.

Valvola di laminazione (3 - 4)

Nella valvola di laminazione, il refrigerante esegue l'espansione isoentalpica (idealmente). Il livello di pressione e temperatura automaticamente si abbassano.

Evaporatore (4 - 1)

Nell'evaporatore, il liquido completa il cambio di fase vaporizzando e passa dallo stato liquido allo stato gassoso. La vaporizzazione è isoterma e isobarica e il fluido refrigerante assorbe una grande quantità di calore (Q_e) dall'acqua refrigerata, la quale si raffredda.



3.3.2. Gruppi frigoriferi dell'edificio 80

I gruppi frigoriferi del B80 (Building 80) sono progettati per raffreddare l'acqua e hanno un funzionamento garantito per 15 anni. In particolare, il refrigerante utilizzato all'interno di due gruppi è il classico R134a, mentre esso differisce per il nuovo gruppo, che è stato installato all'inizio di Luglio.

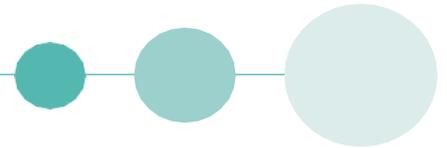
Il refrigerante utilizzato per quest'ultimo è R1234ze, il quale contiene gas fluorurati ad effetto serra e pertanto ai sensi del Protocollo di Kyoto (1997) è soggetto agli obblighi di dichiarazione secondo la normativa europea F-gas N ° 517/2014. [6]

Questo fluido ha un potenziale di riscaldamento globale GWP (global warming potential) pari a 1 ed è classificato nel gruppo 2 a livello di pericolosità, secondo i criteri delle direttive europee sulle attrezzature a pressione (PED) 97/23 / CE e 2014/68 / CE (questo è considerato un fluido non pericoloso).

Secondo lo standard ISO-819⁶, l'R1234ze (E) è classificato nel gruppo di sicurezza A2L che significa che il tasso di infiammabilità è basso. Una delle caratteristiche di questo refrigerante è l'ininfiammabilità a contatto con aria al di sotto di una temperatura ambiente di 21 ° C e in condizioni di umidità controllata.

Tuttavia, quando l'umidità o la temperatura aumentano, questo refrigerante potrebbe diventare infiammabile e rappresentare un potenziale pericolo se i rischi di infiammabilità non sono adeguatamente mitigati nella sala tecnica dell'installazione. [6]

⁶ Norme sull'infiammabilità dei prodotti



3.4. Distribuzione di acqua refrigerata

Il sistema di distribuzione dell'acqua refrigerata è un sistema complesso con un gran numero di utilizzatori. Il flow chart in figura 11 mostra uno schema del sistema di distribuzione dell'acqua refrigerata. [5]

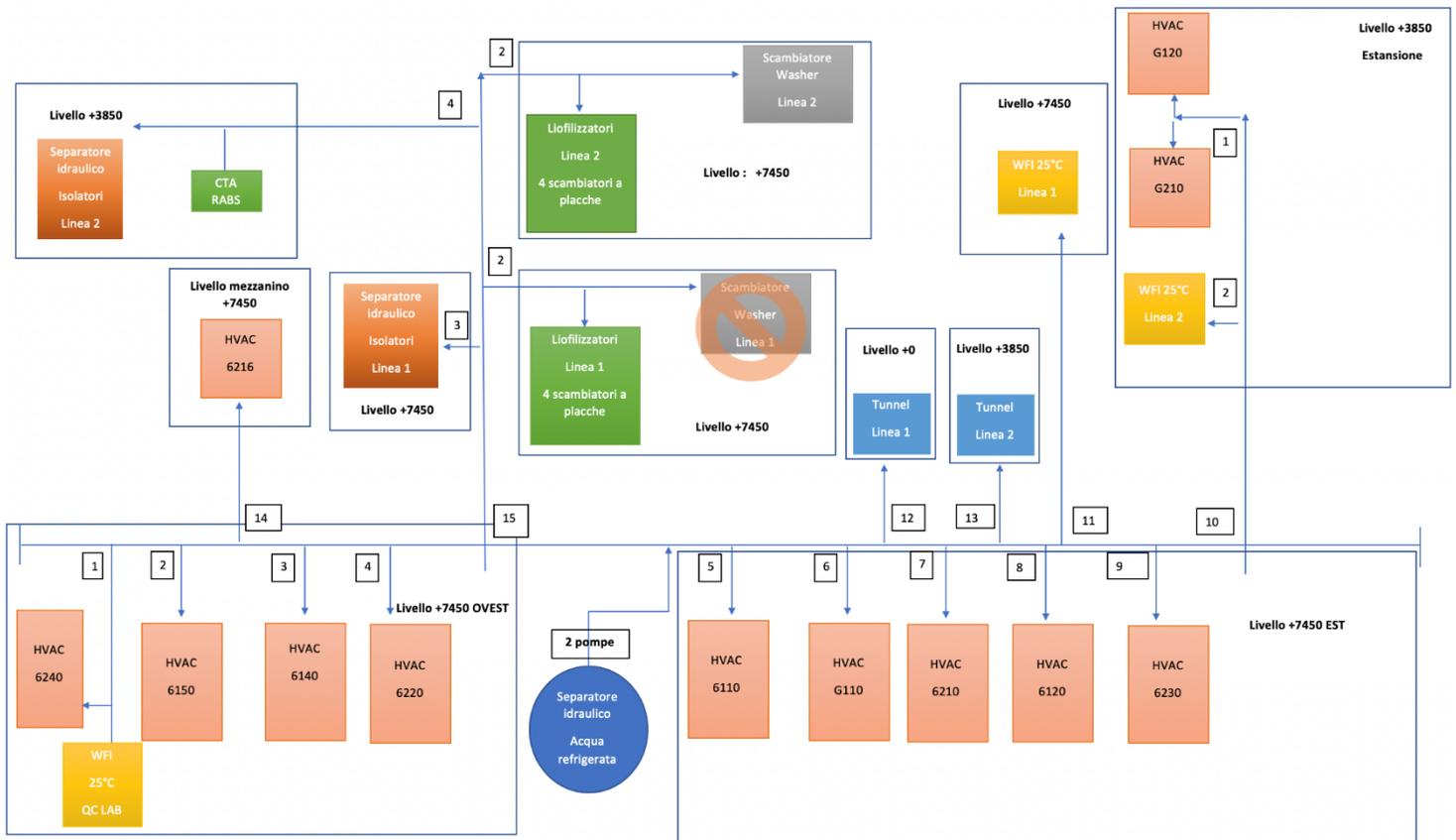


Figura 11: Flow chart della distribuzione

Gli utilizzatori di acqua refrigerata sono ripartiti su diversi livelli dell'edificio e possono essere classificati nelle seguenti categorie:

- Sistemi di trattamento aria,
- Sistemi di raffreddamento e aereazione degli isolatori ⁷,
- Raffreddamento di componenti collegati alla produzione.

Il circuito di distribuzione dell'acqua refrigerata è separato dal circuito di produzione dell'acqua refrigerata; tra di essi vi è un separatore idraulico che ne permette la separazione (figura 12). [7]

Il separatore consente una miscelazione continua in circuito aperto dell'acqua che arriva dalle unità refrigeranti con l'acqua di ritorno da parte degli utenti.

⁷ L'isolatore farmaceutico è un'apparecchiatura dedicata sia alla manipolazione di prodotti sterili e risulta suddiviso in due vani separati: uno di lavoro ed uno per l'ingresso ed uscita del prodotto. Ogni vano è dotato di un dispositivo di ventilazione a flusso unidirezionale verticale in classe ISO 5 (ISO 14644/1).



Figura 12: Circuito secondario, separatore idraulico e pompe

Il principio di funzionamento del separatore idraulico in questione è il seguente:

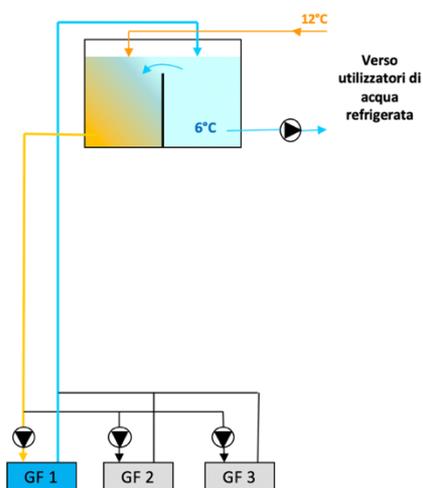
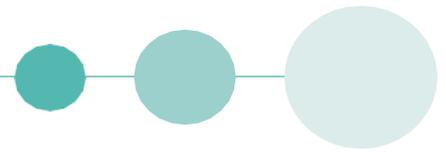


Figura 13: Principio di funzionamento del separatore idraulico

Il separatore si trova in una posizione intermedia tra i gruppi di produzione e gli utenti. (Figura 13)

Entrambi i circuiti sono disaccoppiati idraulicamente, ciascuno infatti presenta le proprie pompe. La funzione di questo separatore è quella di raggiungere un punto di pressione neutrale tra la rete primaria di produzione e le reti secondarie verso gli utenti. [7]

Il separatore consente di avere due portate differenti a livello di circuito primario e secondario, in particolare la portata sul primario è sempre maggiore della portata sul secondario, questo garantisce una temperatura di mandata a livello del circuito secondario uguale alla temperatura di ritorno dai gruppi frigoriferi come illustrato in figura 13. [7]



Il separatore illustrato in figura 12 ha una capacità pari a 17000 litri. Il circuito di distribuzione dell'acqua refrigerata ha due pompe, di cui una funge da soccorso in caso di un possibile malfunzionamento e alimenta:

- Le batterie⁸ alettate di raffreddamento dell'aria HVAC (Heating Ventilation Air Conditioning),
- Le batterie alettate (aria - acqua refrigerata) del tunnel della linea 1,
- Lo scambiatore di calore a piastre (acqua refrigerata - acqua di città refrigerata) del tunnel della linea 2,
- Gli scambiatori di calore a piastre (acqua refrigerata - olio siliconato) dei sistemi di raffreddamento dei liofilizzatori delle linee 1 e 2,
- Scambiatori shell and tube (acqua refrigerata - acqua WFI (Water for Injection)⁹),
- Separatori idraulici della linea 1 & 2 che alimentano i sistemi di raffreddamento degli isolatori,
- Lo scambiatore a piastre (acqua refrigerata - olio siliconato) del sistema di raffreddamento del sistema washer.

L'obiettivo dello studio è quello di equilibrare la rete. Per raggiungere questo obiettivo, la metodologia adottata per ogni apparecchiatura è la seguente:

- Ricerca bibliografica dei regimi funzionamento in termini di portata, temperature di ingresso e uscita prescritte dal costruttore,
- Misura della portata e dei regimi di temperatura in funzione della stagione¹⁰,
- Esportazione e analisi dei dati,
- Confronto dei dati ottenuti con i dati forniti dal costruttore e identificazione delle apparecchiature critiche,
- Ricerca di eventuali soluzioni per le apparecchiature critiche.

Gli strumenti utilizzati per eseguire le misure comprendono due strumenti: TA scope, un dispositivo di bilanciamento per valvole di regolazione TA, in grado di misurare la portata e la temperatura, e un flussometro ad ultrasuoni per apparecchiature non dotate di valvole di regolazione TA. [8] [9]

Allo stesso tempo sono stati utilizzati anche due software aziendali: PI vision e il sistema GTB. Essi sono stati utilizzati per controllare e identificare le varie consegne da rispettare in termini di umidità, di numero di particelle, di temperature e di pressione.

PI vision consente di localizzare le informazioni per i componenti che sono direttamente coinvolti nel processo di produzione e il sistema GTB consente di localizzare le informazioni per quanto concerne i sistemi di trattamento aria.

Nella sezione appendice 6 vengono spiegati in dettaglio le applicazioni e gli strumenti.

⁸ La batteria alettata è una tipologia di scambiatore di calore che trova impiego in differenti settori in particolare lo scambio termico avviene tra un fluido refrigerante e l'aria.

⁹ Appendice 4

¹⁰ Per ogni apparecchiatura si analizzerà se il funzionamento è influenzato dall'effetto stagionale e nel caso in cui lo fosse si analizzano i differenti regimi

IV. Analisi degli utilizzatori di acqua refrigerata

Il capitolo mette in luce il funzionamento di ciascuna delle apparecchiature utilizzatrici di acqua refrigerata e per ognuna di esse si preoccupa di evidenziare l'eventuale problematica riscontrata applicando la metodologia esposta nel paragrafo 3.4.

4.1. Batterie di raffreddamento degli isolatori

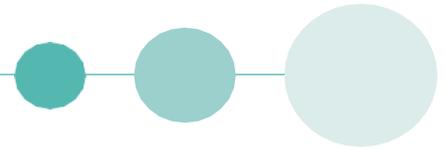
Un isolatore è uno spazio confinato in un involucro indipendente, progettato per separare o proteggere il prodotto fabbricato dall'ambiente esterno e dal personale al fine di ridurre la possibilità di trasferimento di contaminazione incrociata (figura 14). [4]



Figura 14: Isolatori

Gli isolatori sono apparecchiature progettate per limitare il più possibile il rischio microbiologico, separando la produzione dal resto. L'isolatore fornisce uno spazio limitato in cui gli interventi umani sono ridotti (si opera attraverso dei guanti) e ogni linea presenta due isolatori: isolatore "filling" e isolatore "transfert". [5] [10]

Date le condizioni di lavoro molto restrittive, l'impianto richiede, oltre al classico trattamento dell'aria fornito dalle unità di trattamento aria (HVAC), anche un trattamento speciale aggiuntivo spiegato nel paragrafo seguente 4.1.1.



4.1.1. Funzionamento

Ci sono due sistemi di trattamento dell'aria nella ZAC:

- Sistemi di ricircolo dell'aria e di raffreddamento (sistema cerchiato in arancione, Figura 15)
- Sistemi di ricambio d'aria (sistema MUNTERS cerchiato in rosso, Figura 15)

Entrambi i sistemi mantengono un certo livello di umidità e temperatura e usano delle batterie alettate che permettono uno scambio tra aria e acqua refrigerata. (Appendice 7)

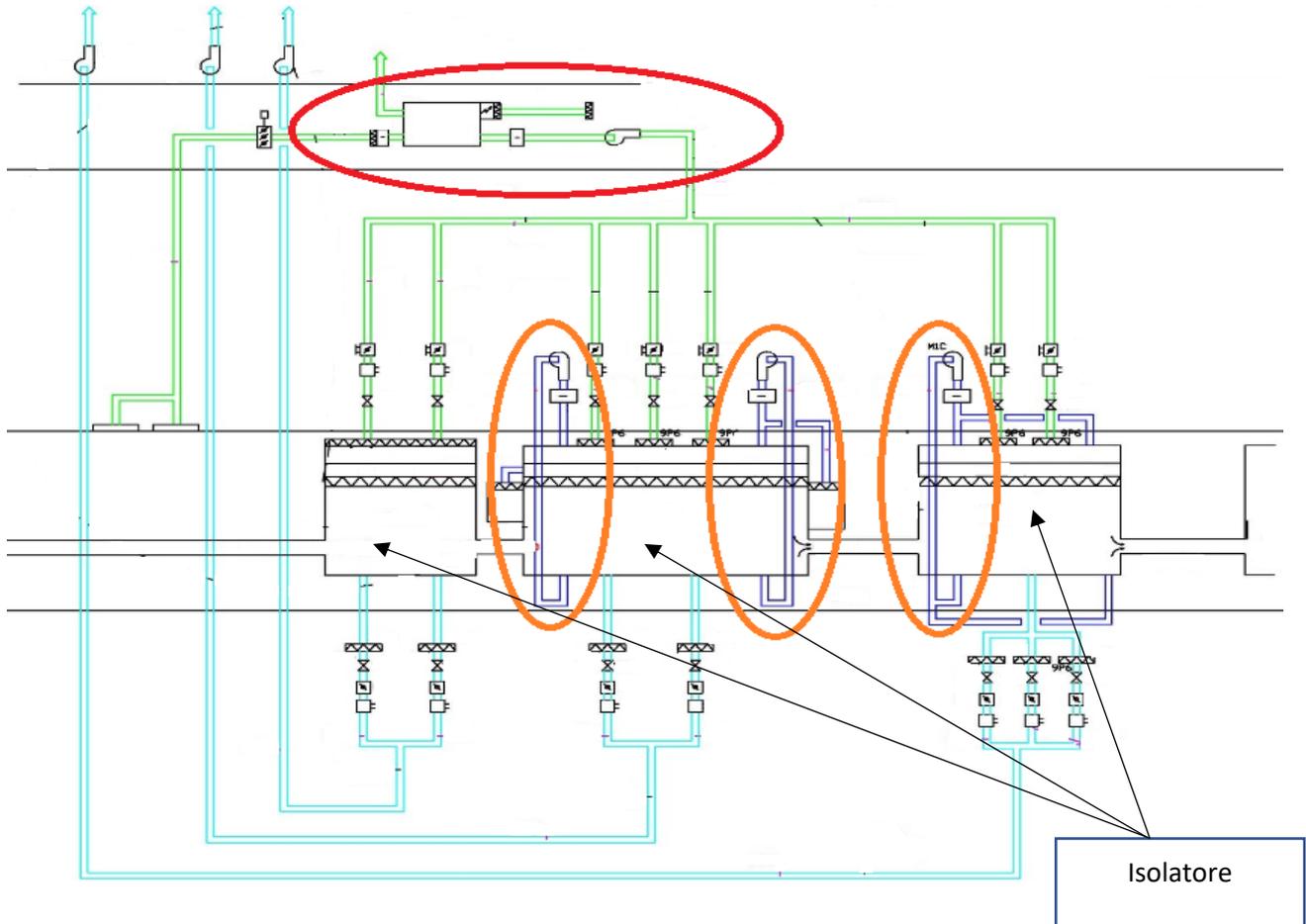
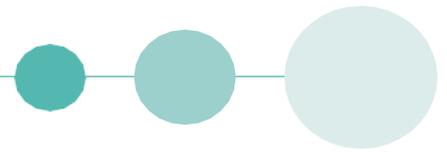


Figura 15: Sistema di trattamento aria nella ZAC



4.1.2. Sistema Munters

Il sistema Munters ha la seguente struttura:

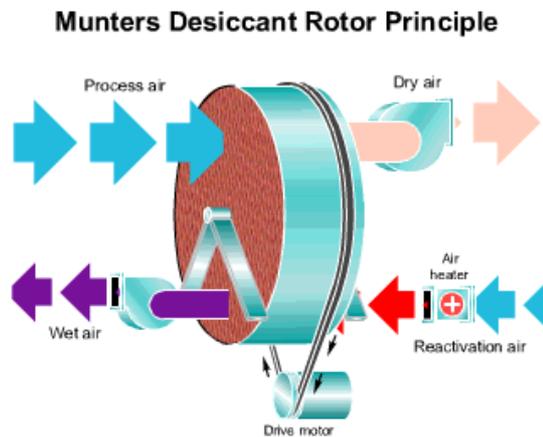


Figura 16: Funzionamento sistemi munters [11]

Si noti che esistono due sistemi identici che operano rispettivamente al di fuori e all'interno di due diverse zone: l'isolatore di transfer e l'isolatore filling come illustra la figura 15. [10]

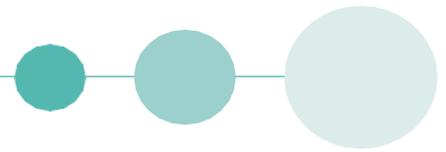


Figura 17: Sistemi Munters

Questo sistema si occupa del trattamento dell'aria nella ZAC (Figura 17).

Durante le diverse fasi del trattamento si utilizza l'acqua refrigerata e in particolare le principali fasi del trattamento dell'aria sono:

1. L'aria proveniente dalla ZAC viene raffreddata attraverso l'uso di acqua refrigerata in una prima batteria e solamente raffreddata in una seconda batteria.
2. Successivamente essa entra nello scambiatore rotante; questo scambiatore è costituito da una ruota igroscopica. Questa ruota di grande diametro ruota in modo permanente, mentre una parte della ruota si carica di energia, l'altra rilascia l'energia immagazzinata. (Figura 16)



La ruota igroscopica, composta da una struttura a nido d'ape e rivestita di materiale igroscopico, deumidifica l'aria attraverso un rivestimento che trattiene umidità o acqua.

Si possono distinguere due settori: il settore “process” e il settore “reactivation”. L'aria passa attraverso entrambe le sezioni della ruota, parallelamente all'asse di rotazione. (Figura 16)

L'umidità contenuta nella ruota viene evacuata dall'aria di rigenerazione, quest'aria viene presa direttamente dalla galleria tecnica ed è riscaldata da una batteria elettrica. La temperatura dell'aria di rigenerazione dipende dalla quantità di umidità rimossa (inferiore in inverno e più alta in estate).

3. Successivamente, l'aria passa attraverso un ventilatore per aumentare la sua pressione e, infine, passa attraverso una batteria di raffreddamento finale che riporta l'aria ad una temperatura di 16-18 °C (temperatura ideale per la ZAC) e dopo viene filtrata attraverso dei filtri che presentano un livello di filtrazione HEPA (High Efficiency Particulate Air filter) H14¹¹. [10]

4.1.3. Sistema di ricircolo dell'aria e di raffreddamento

Il sistema di raffreddamento che sfrutta il ricircolo dell'aria della ZAC presenta un funzionamento molto elementare (figura 15). Per ogni batteria alettata presente per il raffreddamento dell'aria può ripercorrere lo stesso ragionamento. L'aria in particolare viene:

- Prelevata dall'isolatore attraverso un sistema di estrazione,
- Inviata al ventilatore che ne innalza la pressione,
- Convogliata in una batteria alettata che abbassa semplicemente la temperatura,
- Re iniettata all'interno dell'isolatore.

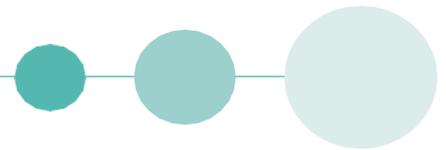
Esistono diversi sistemi di ricircolo dell'aria per ogni isolatore. In particolare, è possibile distinguere 3 batterie che si occupano del trattamento aria all'interno dell'isolatore filling, 12 che si occupano delle cinque zone dell'isolatore transfer (Moduli A, B, C, D, D, E, F), ed infine vi sono 2 batterie che sono incaricate del trattamento aria nell'isolatore inspection, il quale si tratta di un piccolo isolatore presente solo sulla linea 1¹². [11]

4.1.4 Impatto degli isolatori sulla rete idraulica

Le misurazioni svolte mostrano che, durante le stagioni intermedie (autunno e la primavera), il funzionamento dei sistemi di ricircolo aria e di deumidificazione (sistemi Munters) è conforme ai valori indicati dai costruttori. Tuttavia, non è possibile trarre la stessa conclusione in estate perché i sistemi Munters presentano una domanda maggiore in termini di acqua refrigerata (a causa della temperatura più elevata e della maggiore umidità atmosferica).

¹¹ I filtri HEPA fanno parte della categoria dei cosiddetti "filtri assoluti", a cui appartengono anche i filtri ULPA (*Ultra Low Penetration Air*). Il termine "filtro assoluto" è giustificato dal fatto che i filtri HEPA e ULPA hanno una elevata efficienza di filtrazione. In particolare, i filtri HEPA presentano un'efficienza di filtrazione compresa tra l'85% (H10) e il 99,995% (H14), mentre i filtri ULPA presentano un'efficienza di filtrazione tra il 99,9995% (U15) e il 99,99995% (U17).

¹² Vedere l'appendice 5

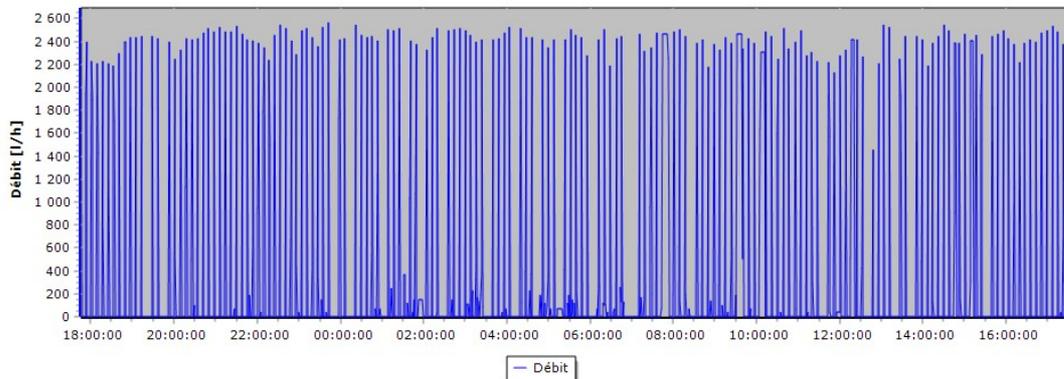


Per quanto concerne il periodo estivo, non è possibile trovare una soluzione alternativa al funzionamento già presente, perché un possibile cambiamento condurrebbe al rischio di compromettere le condizioni atmosferiche ottimali della ZAC.

Al contrario, nelle stagioni intermedie, è possibile investigare delle soluzioni alternative che permettano di ridurre gli elevati consumi di portata. Proprio per questo si è cercata una possibile soluzione nel capitolo 5.4.

Una ulteriore problematica che si aggiunge a quella sopra mostrata è la seguente: le misurazioni effettuate hanno mostrato che vi sono dei problemi di regolazione nelle valvole di bilanciamento TA¹³ rispettivamente sulla batteria di ispezione, sulle due batterie iniziali della linea 1 che alimentano i sistemi munters, sia della zona transfert che della zona filling. [2]

La portata come visibile dalle due figure 18 e 19 sottostanti mostra delle oscillazioni da cui si può evincere che la regolazione delle due valvole deve essere cambiata.



14

Figura 18: Oscillazioni batteria alettata inspection

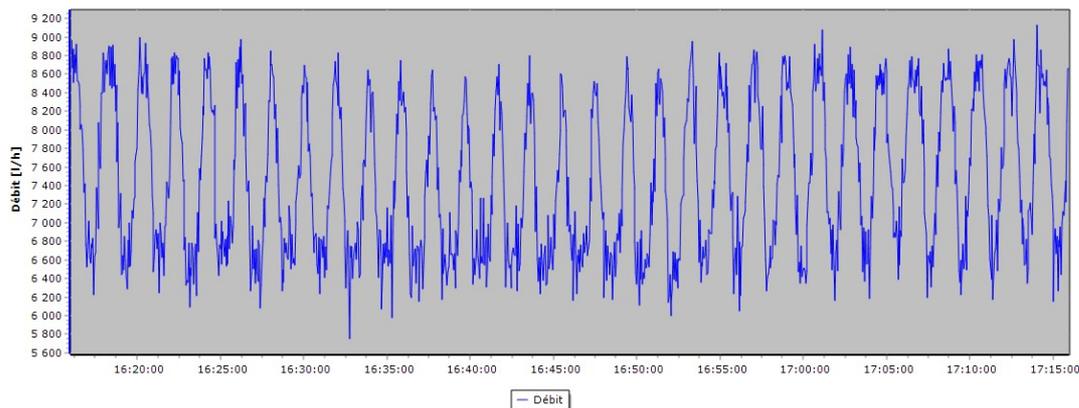
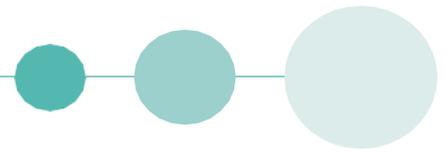


Figura 19: Oscillazioni nelle batterie alettate 1 dei sistemi Munters

¹³ Le valvole di bilanciamento sono dispositivi idraulici che permettono di regolare con precisione la portata del fluido termovettore che va ad alimentare i terminali di un impianto. Il corretto bilanciamento dei circuiti idraulici è indispensabile per garantire il funzionamento dell'impianto alle condizioni di progetto, un elevato comfort termico ed un basso consumo di energia.

¹⁴ Débit significa portata



4.2. Sottostazioni di distribuzione di acqua refrigerata con separatori idraulici

Sulla rete sono presenti due separatori idraulici:

- Il primo alimenta le batterie di raffreddamento degli isolatori della linea 1 illustrate nel capitolo precedente 4.1,
- La seconda alimenta le batterie fredde degli isolatori di linea 2 illustrate ugualmente nel capitolo precedente 4.1.

Il separatore della linea 1 presenta quattro pompe sul circuito terziario, di cui quattro di emergenza e quattro in funzione. Per la linea due invece sono presenti solo quattro pompe, di cui due in servizio e due in standby. La pompa e il separatore idraulico insieme costituiscono una sottostazione idraulica dell'impianto. (Figura 20) [5] [12]



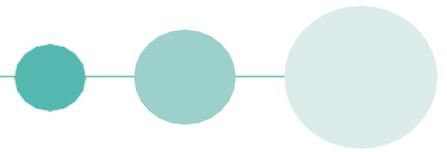
Figura 20: Separatore idraulico linea 1 e 2

4.2.1. Funzionamento

In un'installazione in cui il circuito secondario e i circuiti terziari sono entrambi dotati della loro pompa, possono verificarsi in alcuni casi delle interazioni tra le pompe che creano variazioni anomale della portata e della pressione differenziale con le seguenti conseguenze:

- Si blocca il motore della pompa perché il punto di funzionamento della pompa è al di fuori della sua curva;
- Si verifica una perdita di potenza delle pompe, e questa le rende incapaci di fornire i servizi richiesti;
- Si installa un regime di funzionamento degli impianti in condizioni diverse da quelle previste e quindi non ottimali.

È quindi possibile ricorrere ad un separatore idraulico per evitare che vi sia una interazione tra le due, come già detto nel paragrafo precedente, questo permette di realizzare un disaccoppiamento idraulico.



4.2.3. Principi di funzionamento della separazione idraulica

Il principio generale di funzionamento della separazione è stato presentato nel paragrafo precedente, ma è necessario entrare nei dettagli. Per rendere il circuito secondario e terziario idraulicamente indipendenti, è necessario creare un bypass tra i due che ha un diametro almeno uguale al diametro di connessione del circuito primario. [7]

Creando una zona con perdite di carico molto basse (la pressione differenziale alle connessioni non deve superare il 10% della somma delle pressioni differenziali dei circuiti collegati) e così il separatore idraulico rende i circuiti "primario" e "secondario" idraulicamente indipendenti. (Figura 21)

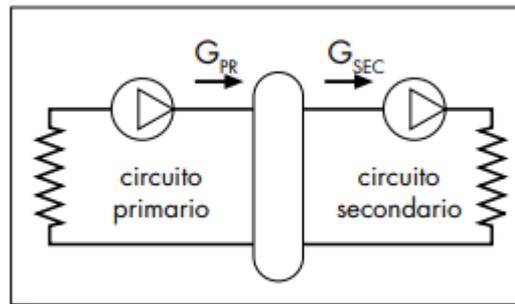


Figura 21: Circuito primario e secondario [14]

Le portate dei diversi circuiti dipendono esclusivamente dalle caratteristiche di flusso delle pompe. Usando così un tale dispositivo, vi è un flusso G_{sec} nel circuito secondario che circola quando la pompa o le pompe di questo circuito sono in uso, consentendo all'installazione di soddisfare i requisiti. Invece quando le pompe secondarie non sono in uso, il flusso totale Q_p emesso dalla pompa primaria viene bypassato dal separatore. [7]

Possono verificarsi due utilizzi differenti del separatore idraulico:

Situazione di miscelazione

Portata del circuito secondario < Portata del circuito terziario

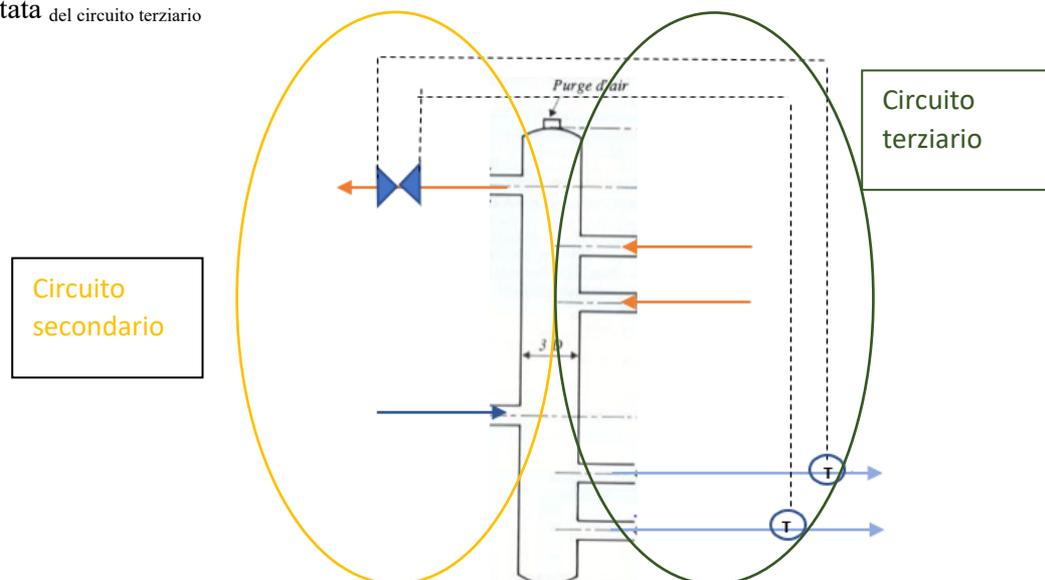
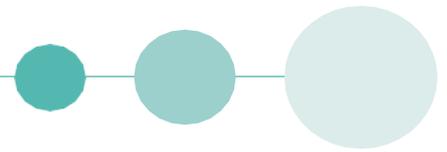


Figura 22: Funzionamento di un separatore idraulico in funzione miscelazione



Situazione di disaccoppiamento

Portata del circuito secondario > Portata del circuito terziario

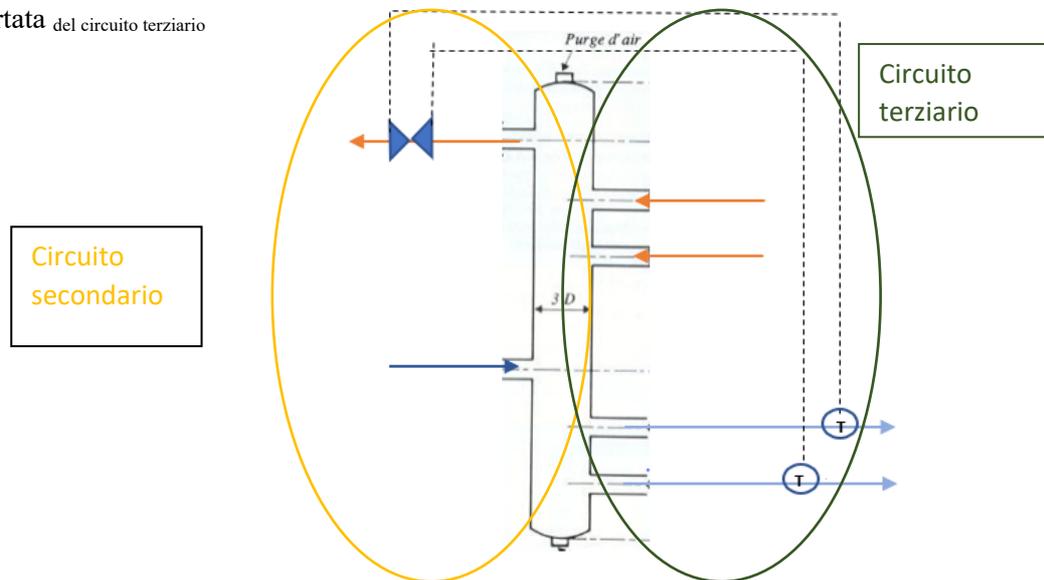


Figura 23: Funzionamento di un separatore idraulico in funzione disaccoppiamento

I separatori idraulici presenti sul sito hanno la struttura presentata nella figura 23. Le connessioni si trovano sia in alto che in basso (figura 24). Questo è necessario per garantire una convezione interna ottimale. Gli allacci di mandata e ritorno sono generalmente sfalsati per evitare qualsiasi interferenza e per evitare un rischio di doppia circolazione. [13]

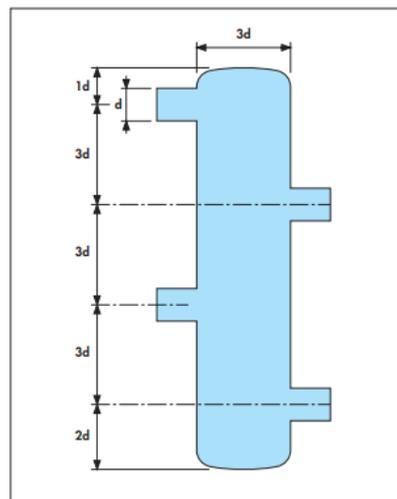
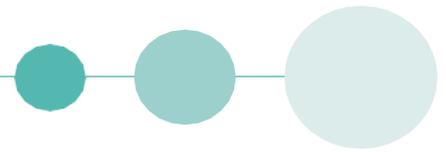


Figura 24: Allacci di mandata e ritorno di un separatore idraulico [14]

Su ogni ugello sono presenti sia le valvole di isolamento che i termometri. Ogni separatore ha delle dimensioni abbastanza grandi ed è isolato termicamente per evitare eventuali perdite. [13]



I vantaggi del disaccoppiamento risultano quindi:

- Fornire un buon controllo del flusso e della pressione nel secondario in particolare quando i circuiti operano indipendentemente l'uno dall'altro;
- Offrire la possibilità di avere circuiti secondari a diverse temperature;
- Assicurare un flusso costante nel primario;
- Stabilire un punto idraulico neutro.

4.2.4. Impatto sul sistema idraulico

Le due sottostazioni idrauliche alimentano le apparecchiature del circuito terziario con un forte impatto sulla rete. Il problema è legato al fatto che i separatori sono utilizzati in funzione disaccoppiamento e questo implica una portata continua elevata, che deve circolare sul circuito secondario (30% della portata totale del circuito secondario)¹⁵.

Questo causa allo stesso tempo una elevata caduta di pressione sui due separatori idraulici e può essere responsabile di una penuria di acqua refrigerata sugli altri utilizzatori di acqua refrigerata.

Il capitolo 5.4 è interamente consacrato all'analisi del seguente problema esplorando diverse situazioni possibili a seconda del periodo dell'anno.

4.3. Scambiatore tunnel di depirogenazione 1 e 2

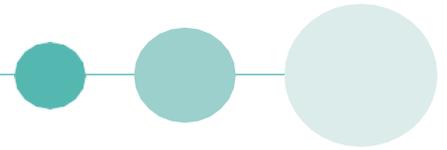
I farmaci iniettabili presentano un rischio pirogeno spesso legato alla presenza di endotossine all'interno del prodotto. La presenza del tunnel di depirogenazione all'interno del processo di produzione consente di sterilizzare i flaconi prima del loro riempimento, e quindi di rimuovere le sostanze pirogene possibilmente presenti, e di soddisfare i requisiti normativi e per proteggere il paziente (GMP: Good Manufacturing Practices). [14] [5]

Il tunnel è composto da diverse aree definite stanze calde e stanze fredde. Ci sono per l'esattezza 5 stanze calde dove le fiale vengono sterilizzate ad una temperatura di 310 °C. e il regime di temperatura così elevato può essere ottenuto soffiando aria molto calda nell'ambiente.

La seconda parte del tunnel è costituita da 5 stanze frigorifere utilizzate per raffreddare i flaconi. Grazie all'iniezione di aria fredda, è possibile riportare l'ambiente ad una temperatura più bassa e raggiungere così i 13°C richiesti nell'ultima stanza.

I sistemi di raffreddamento utilizzati per i tunnel di sterilizzazione delle due linee sono diversi, ma entrambi si basano sullo stesso principio e entrambi gli impianti sono dotati di valvole di zona a due vie che consentono la circolazione dell'acqua refrigerata in continuo.

¹⁵ Appendice 9



4.3.1. Tunnel di depirogenazione linea 1

Il sistema in questione consente di raffreddare l'aria presente all'interno delle cinque camere attraverso una serie di batterie alettate percorse da l'acqua refrigerata. Questo scambiatore ampiamente utilizzato è costituito da un fascio tubiero (in rame), collegato a una serie di alette (realizzate in rame o alluminio).

4.3.1.1. Funzionamento

Il sistema di raffreddamento impiegato nelle cinque sezioni non è lo stesso, risulta quindi necessario fare una distinzione tra la prima zona e le altre quattro. Per quanto riguarda la prima stanza, l'acqua refrigerata entra nello scambiatore e consente il raffreddamento dell'aria che successivamente sarà soffiata nel tunnel. La prima camera presenta la struttura mostrata in figura 25 per il raffreddamento. [14]

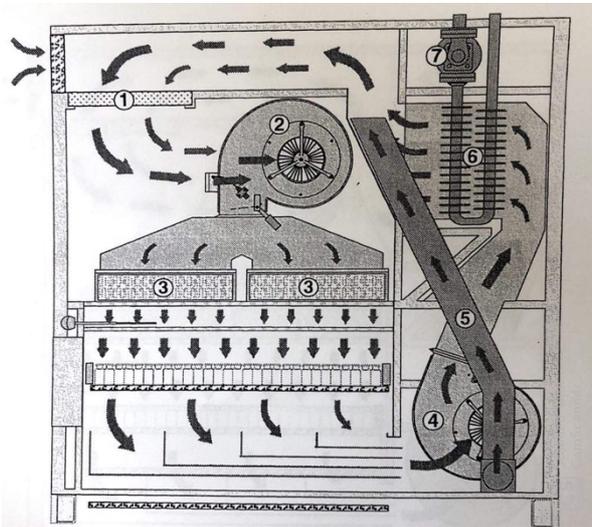


Figura 25: Batteria alettata zona 1 [15]

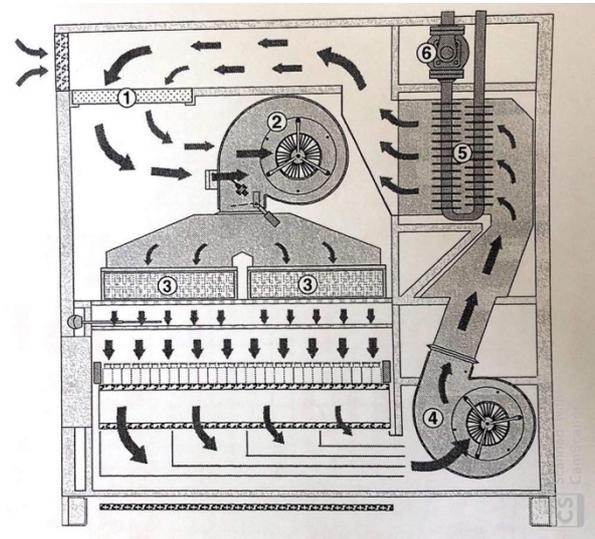


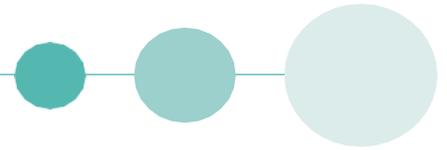
Figura 26: Batteria alettata zona 2-5 [15]

L'aria esterna viene aspirata dal ventilatore (2) passa attraverso un sistema di filtrazione (1), costituito da un insieme di filtri di categoria HEPA (High Efficiency Particulate Air filter) e viene rilasciata verticalmente sotto forma di flusso laminare sugli oggetti situati sul nastro trasportatore. [14]

Il ventilatore (4) aspira l'aria dalla parte bassa della stanza (al di sotto del nastro trasportatore) e la invia verso lo scambiatore di calore alettato (6). La temperatura dell'aria viene sempre controllata da una valvola di controllo (7) sul circuito di alimentazione dell'acqua e questo permette di avere sempre una portata di acqua refrigerata adeguata al volume d'aria da raffreddare.

I flaconi saranno quindi raffreddati, il bypass (5), presente solo nella zona 1, soffia l'aria dalla sezione calda alla prima stanza fredda, consentendo un miscelamento delle due portate d'aria e garantendo una temperatura adeguata in ingresso alla sezione.

La struttura delle sezioni 2-4 come mostra la figura 26 è la stessa della sezione 1, ad eccezione del sistema bypass, che in questo caso non è presente.



4.3.1.2. Impatto sul sistema idraulico

I valori di portata e temperatura che si registrano sul sistema non riflettono l'influenza stagionale. Si tratta infatti di un impianto che deve funzionare tutto l'anno con un regime costante al fine di garantire la produzione di medicinali.

Il tunnel presenta un elevato dispendio energetico perché il sistema funziona in modo permanente a causa di un mancato isolamento tra la zona calda e fredda della galleria. Pertanto, risulta sempre necessario una certa portata di acqua refrigerata per poter compensare l'apporto di calore. [14]

Il grafico 27 mostra inoltre che la capacità di acqua refrigerata richiesta non è sempre la stessa.

Si possono infatti distinguere due condizioni operative:

- 1) Condizioni con prodotto (il tunnel presenta al suo interno i flaconi appena usciti dalla zona calda),
- 2) Condizioni senza prodotto (non sono presenti i flaconi all'interno della apparecchiatura).

Quando le fiale arrivano nel tunnel, sono ancora calde e forniscono un ulteriore e importante apporto di calore. Come indicato dai risultati nell'appendice 10 e nella figura 27, nelle condizioni con prodotto è necessario usare una portata di acqua refrigerata che sia cinque volte quella delle condizioni senza prodotto.

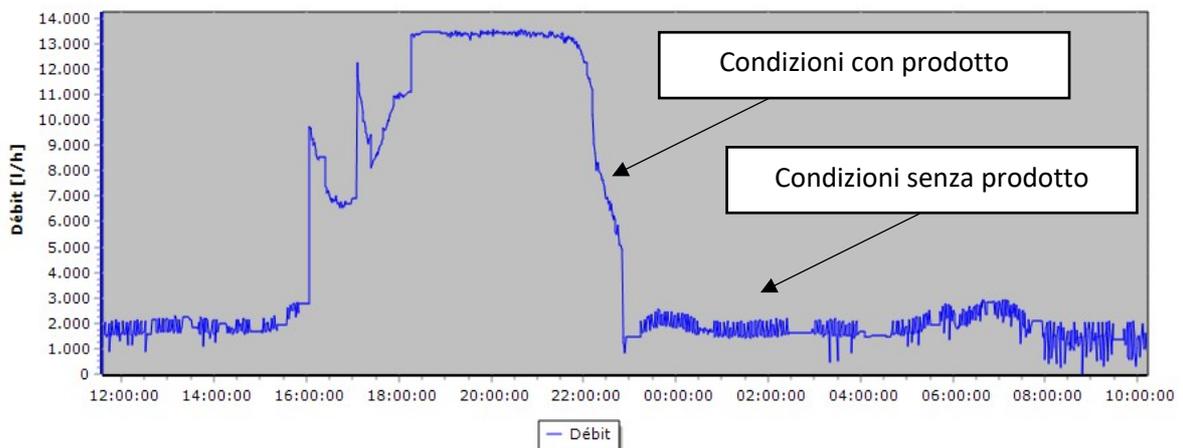
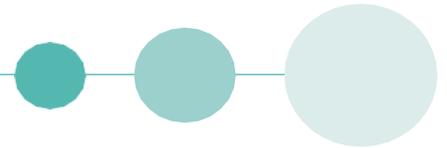


Figura 27: Portata di acqua refrigerata nelle due condizioni di funzionamento

Dopo averne discusso con i tecnici della produzione e i responsabili, si è giunti alla conclusione che non è possibile modificare i regimi operativi e quindi ridurre i consumi della attrezzatura, perché una tale modifica potrebbe comportare una sterilizzazione non conforme, e quindi causare un possibile un rischio microbiologico.



4.3.2. Tunnel di deprogenazione della linea 2

Il tunnel della linea 2 presenta lo stesso principio di funzionamento della linea 1, ma differisce perché non è più l'acqua refrigerata che raffredda direttamente l'aria delle cinque zone. L'acqua refrigerata si occupa del raffreddamento della city water, la quale è incaricata del raffreddamento dell'aria. [14]

4.3.2.1. Funzionamento

Il circuito della acqua refrigerata raffredda direttamente la city water come già detto in precedenza e quest'ultima entra direttamente nel circuito di raffreddamento dell'aria e il funzionamento risulta analogo a quello spiegato al capitolo 4.2.1. [14]

Lo schema seguente mostra lo scambiatore di calore (cerchiato in blu) che consente raffreddamento della city water ad opera dell'acqua refrigerata. È necessario sottolineare anche la presenza di un serbatoio di city water (cerchiato in arancione) il quale consente di avere sempre una riserva d'acqua in temperatura che permette di alimentare il circuito idraulico continuamente. (Figura 28)

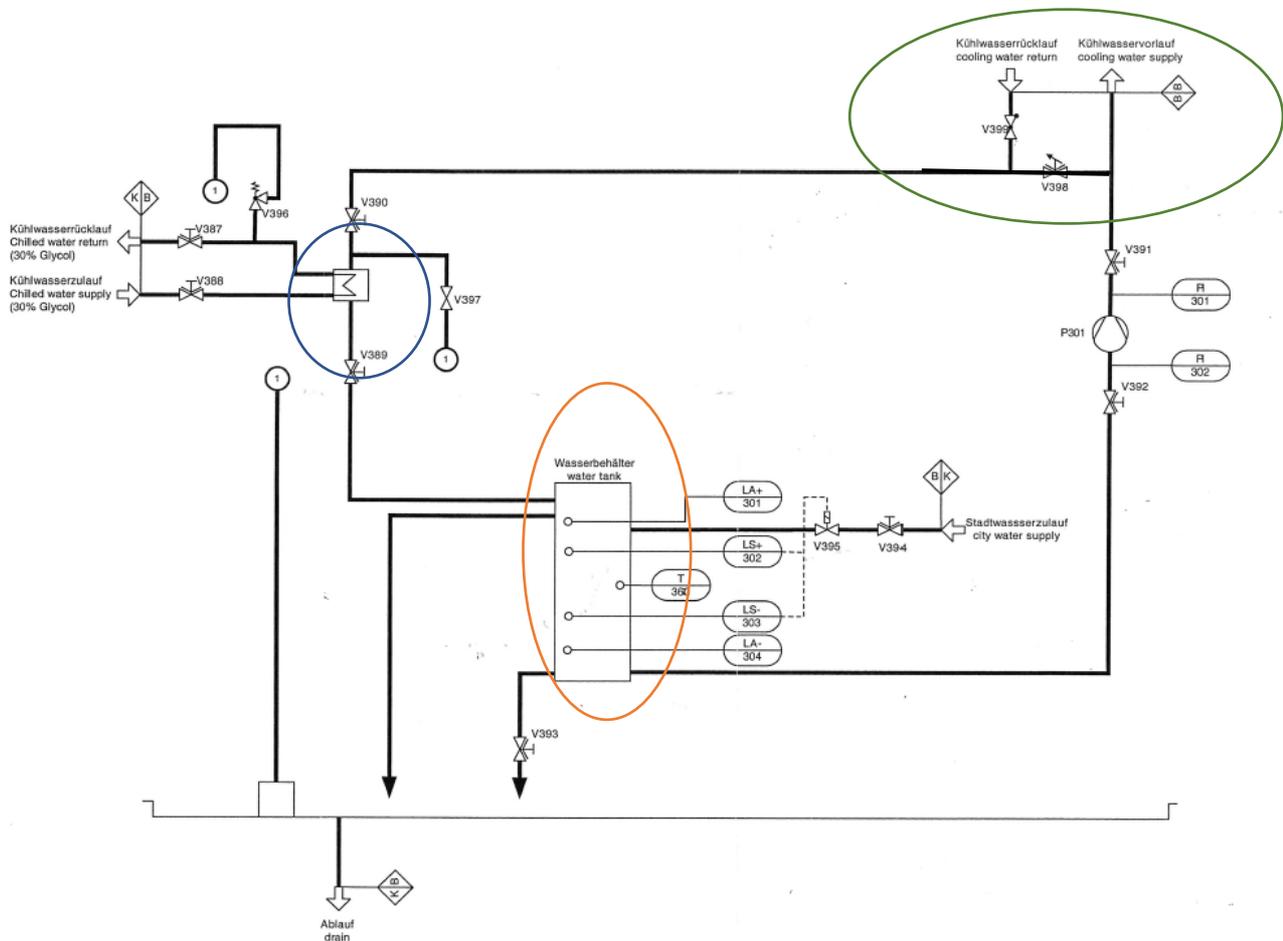
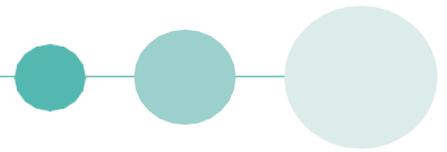


Figura 28: Impianto city water e acqua con glicole [15]

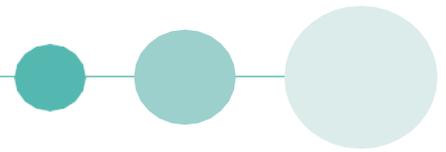


4.3.2.2. Impatto sul sistema idraulico

Si può notare che sull'apparecchiatura della linea 2 non sono presenti variazioni di portata sulla base del funzionamento contrariamente a quanto avviene sulla linea 1 e che allo stesso tempo il cambiamento di stagione non ha alcuna influenza particolare. [14]

Le misure riportate all'appendice 10 mostrano che la portata di acqua refrigerata è inferiore del 20% a quella consigliata dal costruttore. Questo problema ha un impatto notevole sul raffreddamento della zona numero 5, perché non consente di avere i 13 °C richiesti.

Per questo motivo, nel capitolo 5.5 sono state studiate e testate diverse soluzioni che possono risolvere il problema della bassa portata.



4.4 Washer

Il sistema washer (Figura 31) è un sistema utilizzato per lavare e sterilizzare i telai all'interno dei quali sono posizionati i flaconi di antibiotico da liofilizzare.

Il sistema nasce con lo scopo di sottoporre i telai, contenenti già le fiale di antibiotico, a due cicli. Il ciclo CIP¹⁶ (cleaning in place) e il ciclo SIP¹⁷ (sterilizzazione in place) sono due cicli necessari rispettivamente per lavare e sterilizzare i telai prima della liofilizzazione. Nell'ultima fase della SIP, l'acqua refrigerata viene utilizzata come fluido termovettore in uno scambiatore di calore a piastre convenzionale per raffreddare l'olio di silicone (Figura 30). Quest'ultimo a sua volta si occupa del raffreddamento globale del sistema. [15]

Il raffreddamento dell'impianto viene effettuato attraverso delle serpentine dentro le quali passa l'olio di silicone¹⁸ e abbassa la temperatura fino al raggiungimento delle condizioni ideali.

Le misure (non legate al susseguirsi delle stagioni) hanno rivelato che l'apparecchio non funziona più in modo ottimale. L'appendice 11 e il grafico 29 mostrano che nello scambio termico il sistema utilizza una grande portata d'acqua refrigerata e che la differenza di temperatura dell'acqua refrigerata tra l'ingresso e l'uscita è molto piccola.

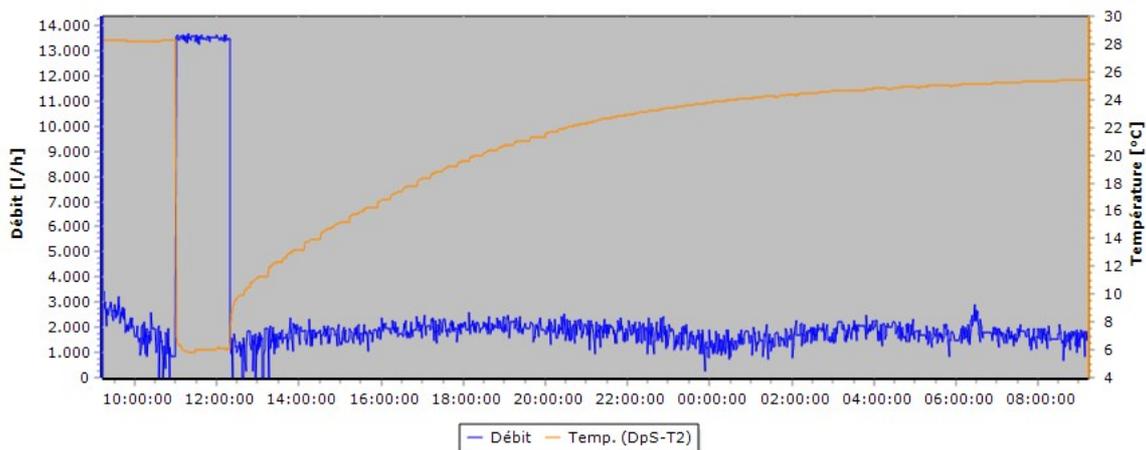


Figura 29: Misura della portata e della temperatura di ritorno del sistema washer

Ciò dimostra che la valvola di bilanciamento non è regolata in modo da sfruttare al meglio le performance dello scambiatore, per cui nel capitolo 5.2 è stata presa in esame una possibile soluzione.

¹⁶ Il processo CIP consente di pulire le superfici interne di sistemi a tenuta senza la necessità di smontare l'impianto

¹⁷ Il processo SIP è un procedimento di pulizia superiore al CIP che prevede un ulteriore processo di sterilizzazione. La sterilizzazione dei processi igienico-sanitari critici si effettua alla fine del processo CIP. Ciò consente di eliminare i microorganismi ancora attivi nel sistema con acqua calda o con vapore saturo ad alte temperature (tipicamente 140 °C).

¹⁸ L'olio di silicone è usato perché ha un punto di congelamento molto basso (-55 °C) e un punto di ebollizione molto alto (140 °C).

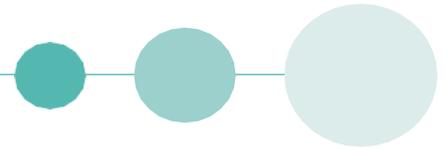


Figura 31: Sistema washer

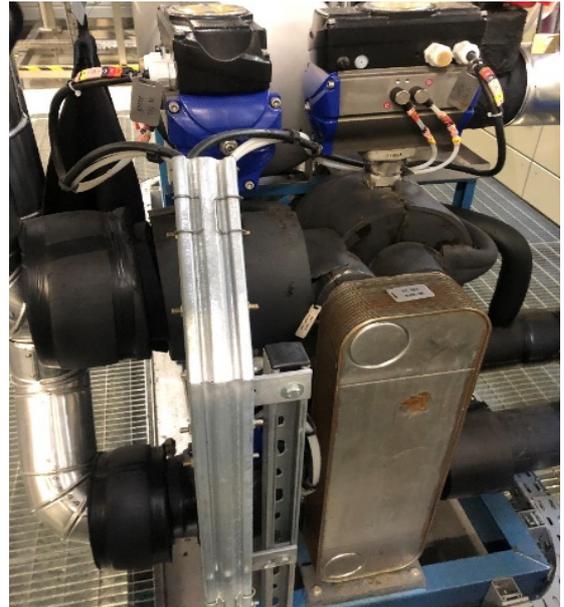


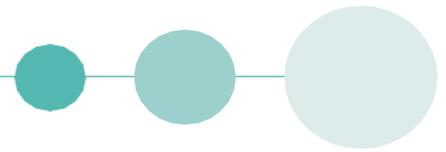
Figura 30: Scambiatore a pistre sistema washer

4.5. Liofilizzatori

La liofilizzazione è un processo che permette la conservazione dei prodotti sterili (alla base instabili in forma liquida) congelandoli e sublimando la parte acquosa, ottenendo infine una sostanza secca e porosa.

Questo migliora la stabilità dei prodotti farmaceutici che si degradano in soluzione (degradazione del principio attivo farmaceutico in presenza di acqua e possibilità di sviluppo microbico) e ne aumenta il tempo di stoccaggio. La ricostituzione del prodotto secco (liofilizzato) ottenuto, si ottiene semplicemente aggiungendo acqua pura prima di iniettare il prodotto in vena. [16]

L'acqua refrigerata viene utilizzata durante la preparazione del liofilizzatore, in particolare durante la fase del processo SIP presentato nel paragrafo 4.4. Anche per i liofilizzatori risulta necessario effettuare una CIP e una SIP prima di iniziare la liofilizzazione del prodotto, questo consente di avere un ambiente adatto e di evitare possibili contaminazioni batteriche. [16]



4.5.1. Principio di funzionamento

La liofilizzazione avviene in diverse fasi: [17]

Un primo passo è l'**essiccazione primaria** che consiste nella formazione di cristalli. Questa fase è suddivisa a sua volta in due fasi:

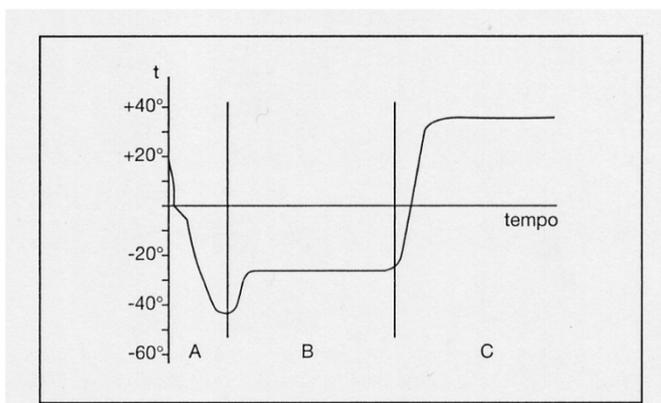
1. Congelamento

Il congelamento deve essere rapido, per ottenere una grande quantità di piccoli cristalli di ghiaccio.

2. La sublimazione

Permette l'evaporazione del ghiaccio all'interno del prodotto e porta alla formazione di un residuo poroso. (Figura 32)

Infine, la fase di **deassorbimento** è identica alla fase di essiccazione primaria, ma effettuata ad una pressione inferiore. Si chiama anche fase di essiccazione secondaria. [17]



A=CONGELAMENTO; B=ESSICCAMENTO PRIMARIO;
C=ESSICCAMENTO SECONDARIO

Figura 32: Fasi della liofilizzazione in funzione di T e p [17]

I telai (figura 33) e i doppi rivestimenti esterni del liofilizzatore vengono utilizzati per trasferire energia al prodotto e per consentire lo svolgimento delle diverse fasi di liofilizzazione. Le fasi CIP e SIP precedono la liofilizzazione come già detto in precedenza e durante queste due fasi i telai e gli involucri sono rispettivamente riscaldati e raffreddati con un fluido (olio di silicone) che circola all'interno degli stessi.

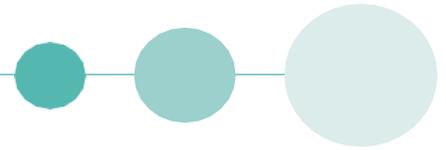


Figura 33: Ripiani del liofilizzatore

L'acqua refrigerata viene utilizzata come fluido termovettore per l'olio di silicone nella parte finale della SIP, per raffreddare il liofilizzatore. Il principio di funzionamento è quello di un semplice scambiatore di calore a piastre che permette al calore di fluire dal fluido caldo (olio di silicone) al fluido freddo (acqua refrigerata). [17]

Il raffreddamento avviene solo per 94 minuti e per il resto del tempo, non c'è circolazione di acqua refrigerata all'interno dello scambiatore. Il sistema è dotato di una valvola a tre vie che permette la circolazione di acqua refrigerata solo quando necessario.

Le due linee di produzione dispongono ciascuna di quattro liofilizzatori e in media si effettua una sola SIP alla volta per linea e in generale esse hanno una frequenza di circa 1 o 2 volte alla settimana. Questi dati sono fortemente influenzati dalla produzione, in particolare dal numero di farmaci che è necessario produrre.

In media, ogni anno vengono prodotte 200 partite di prodotti liofilizzati quindi sono eseguiti almeno altrettanti cicli di SIP all'anno.

Le due linee hanno lo stesso funzionamento per quanto riguarda l'acqua refrigerata, ma il sistema di raffreddamento del liofilizzatore si differenzia nella circolazione dell'olio di silicone.

Per la linea 1, i circuiti dell'olio entrano nei vari piani del liofilizzatore, mentre per la linea 2 l'olio di silicone entra nel doppio rivestimento del liofilizzatore. Il raffreddamento a doppio rivestimento sulla linea 1 è stato interdetto perché quest'ultimo presentava delle perdite.

Le figure 36 e 35 mostrano rispettivamente questi due sistemi di raffreddamento del liofilizzatore.

La figura 34 mostra lo scambiatore a piastre utilizzato per raffreddare l'olio di silicone che deve essere utilizzato per raffreddare il liofilizzatore.

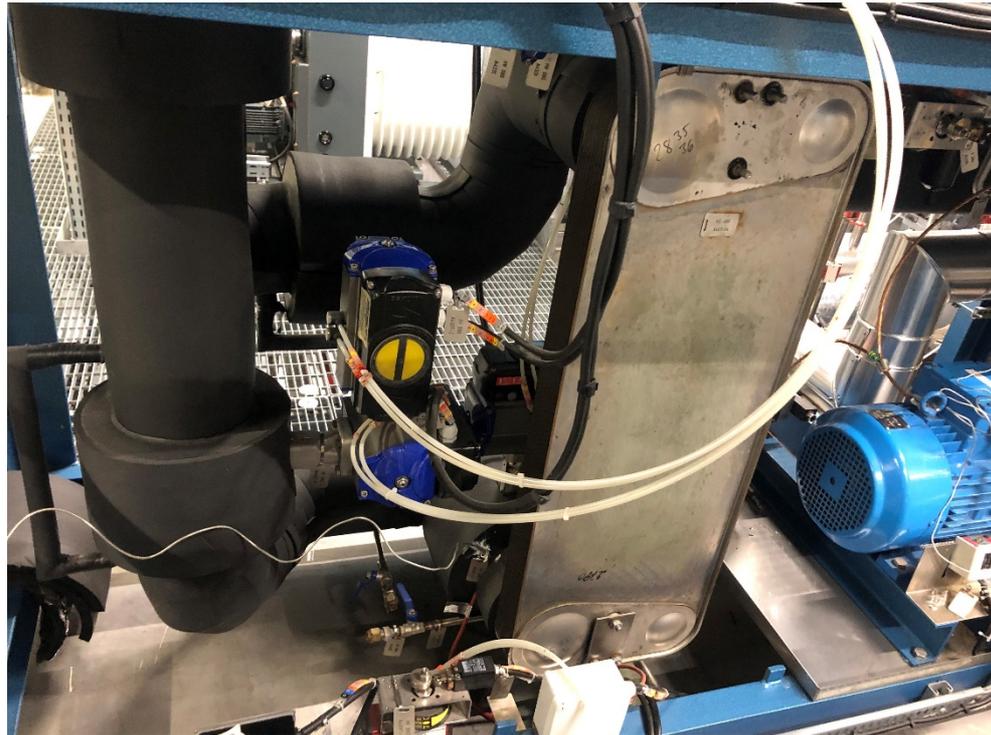


Figura 34: Scambiatore di calore a piastre del liofilizzatore

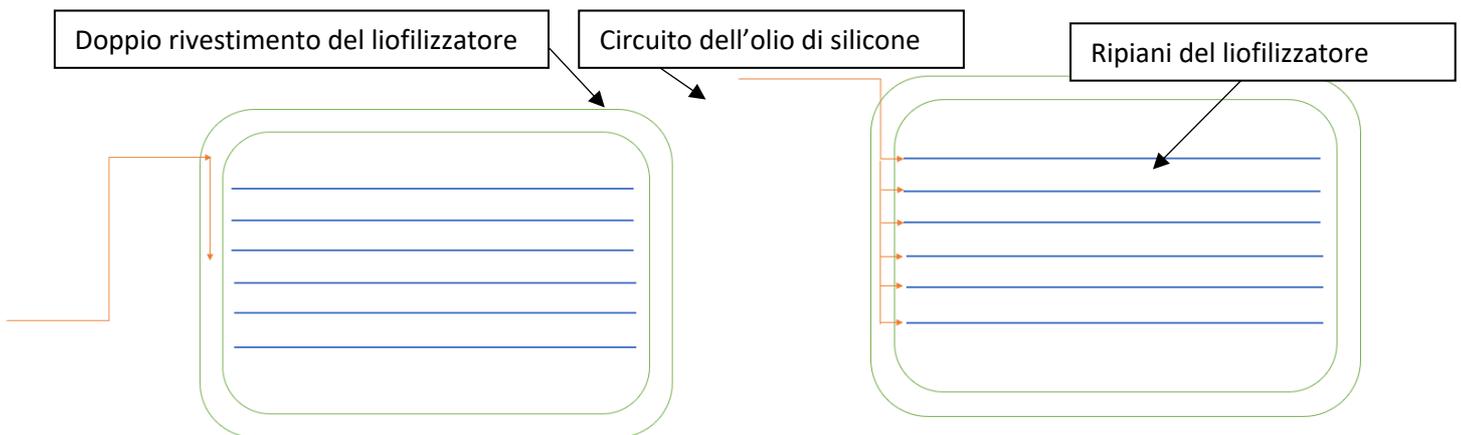


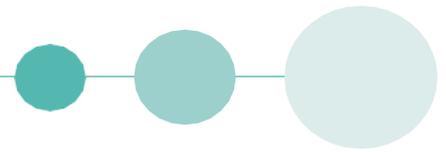
Figura 36: Funzionamento del sistema di raffreddamento sulla linea 2

Figura 35: Funzionamento del sistema di raffreddamento sulla linea 1

4.5.2 Impatto sull'impianto idraulico

I valori riportati nell'appendice 12 mostrano che la potenza consumata dalla linea 2 è 4 volte superiore a quella della linea 1. Ciò è dovuto alla diversa modalità di raffreddamento sulla linea 1.

Per la linea 2, lo scambiatore di calore e le capacità di entrambi i fluidi sono sfruttate al massimo delle loro prestazioni. Non è il caso della linea 1 dove, nonostante la bassa potenza utilizzata, il delta di temperatura è basso e ciò indica che la valvola di bilanciamento non è ben regolata e che è quindi necessario intervenire per migliorare il funzionamento dell'impianto (capitolo 5.1).



4.6. Scambiatori shell & tube WFI a 25°C

Il sistema è costituito da tre scambiatori shell & tube classici che forniscono acqua WFI a 25 °C per il personale della linea 1, della linea 2 e per le persone che lavorano all'interno di un laboratorio presente nell'edificio (QC laboratorio).



Figura 37: Scambiatore shell and tube WFI

4.6.1. Principio di funzionamento

Come gli altri scambiatori, lo scambiatore shell & tube (figura 37) funziona scambiando calore tra due fluidi, in particolare uno dei fluidi circola all'interno dei tubi (acqua WFI), mentre l'altro circola nel mantello (acqua refrigerata). [5]

Per migliorare il trasferimento di calore all'esterno dei tubi e creare delle turbolenze nei fluidi, sono stati installati all'interno del mantello dei deflettori che consentono di aumentare lo scambio termico.

La sequenza di raffreddamento è così strutturata:

- Richiesta di prelievo: l'operatore richiede l'utilizzo di acqua refrigerata a 25°C.
- L'acqua refrigerata viene inviata allo scambiatore attraverso una valvola a tre vie e si raffredda il sotto-circuito.
- Una volta raggiunto il set point di 25°C, l'operatore riceve una autorizzazione a prelevare l'acqua e quindi automaticamente la circolazione dell'acqua refrigerata si blocca.
- Quando l'operatore desidera può aprire il rubinetto e utilizzare l'acqua WFI.

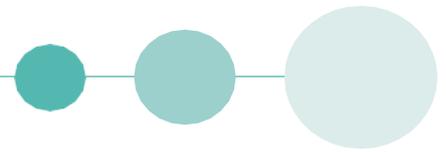
La legge europea impone che la WFI circoli sempre e che abbia una velocità di circolazione non inferiore a 1,1 m/s per evitare rischi batteriologici.

4.6.2 Impatto sul sistema idraulico

Le misure rilevano che, anche se gli scambiatori di linea 1 e linea 2 sono gli stessi in termini di caratteristiche e dimensioni, il funzionamento non è identico. [5]

La linea 1 ha un consumo superiore dell'80% in termini di portata rispetto alla linea 2 a causa della mancanza di una valvola di bilanciamento, che genera una perdita di energia e non consente di utilizzare lo scambiatore al massimo delle sue prestazioni (appendice 13).

Tuttavia, gli altri 2 scambiatori hanno una portata e un delta di temperatura che permette prestazioni migliori. Proprio per queste ragioni al capitolo 5.3 si cerca di trovare una soluzione che permetta di usare lo scambiatore della linea 1 con gli stessi valori di temperatura. e portata della linea 2.



4.7. HVAC

Nell'edificio sono presenti 12 sistemi di trattamento dell'aria, a seconda della zona in cui operano, presentano dei sistemi di filtrazione terminali differenti e dei sistemi di aspirazione diversi. Il diagramma di flusso della Figura 10 mostra i 12 impianti HVAC presenti nell'edificio e la loro ubicazione.

4.7.1. Funzionamento

L'HVAC o UTA (unità di trattamento aria) è una centrale composta da differenti sezioni, ciascuna destinata a una funzione diversa.

Nella configurazione convenzionale usata sulla maggior parte di HVAC presenti nell'edificio 80, una classica centrale di trattamento aria può essere schematizzata così:

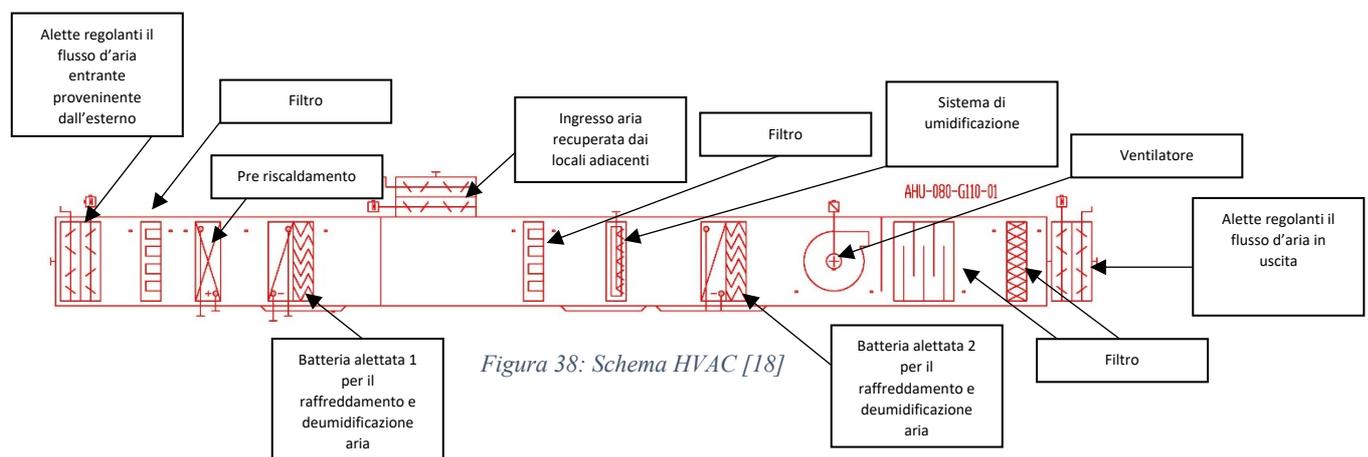


Figura 38: Schema HVAC [18]

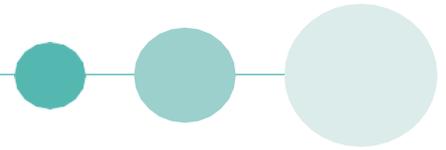
Una certa quantità di aria viene prelevata dall'esterno e viene filtrata. In seguito, se si tratta del periodo invernale, l'aria viene riscaldata attraverso una batteria di preriscaldamento, altrimenti nel caso estivo, l'aria viene inviata direttamente alla batteria di raffreddamento, la quale si occupa del raffreddamento dell'aria in ingresso e nel caso di un tasso di umidità molto alto deumidifica l'aria.

Come mostra lo schema in figura 37, l'aria raffreddata / riscaldata viene mescolata con aria in ingresso recuperata dai locali adiacenti e a sua volta viene filtrata e umidificata. Una volta trattata con il vapore viene nuovamente raffreddata e successivamente inviata al ventilatore, il quale si occupa di soffiare l'aria verso due sistemi di filtrazione successivi. Il convoglio terminale della centrale presenta un sistema alettato che consente di regolare la portata di aria da inviare alle rispettive zone.

La UTA è un elemento essenziale nei sistemi di climatizzazione e ha diverse funzioni a seconda del tipo di sistema. [18]

La sezione di filtrazione è molto importante per la qualità dell'aria, infatti è generalmente composta da filtri in successione, che si susseguono e che sono caratterizzati da una maggiore efficienza di filtrazione.

La manutenzione e la pulizia regolare di tutte le sezioni della UTA sono di fondamentale importanza, specialmente per le sezioni del filtro e le sezioni umidificazione e raffreddamento. [18]



Le seguenti unità di trattamento aria servono delle aree che fanno parte della ZAC e sono quindi dotate di un sistema di filtrazione specifico. Qui sotto sono riportati i loro nomi:

- G110,
- 6110,
- G120,
- 6120,
- 6140.

Le batterie alettate di raffreddamento funzionano secondo due diversi principi: raffreddamento o deumidificazione. Occorre specificare che in modalità deumidificazione è necessario utilizzare un sistema che permetta di raccogliere le gocce d'acqua formatesi.

L'aria ha una certa capacità di assorbimento d'acqua e essa dipende esclusivamente dalla sua temperatura e dall'umidità iniziale. Più bassa è la temperatura, minore è la quantità d'acqua che l'aria può assorbire.

Per raffreddare l'aria senza deumidificarla, è necessario che la temperatura dell'acqua refrigerata e quindi dei tubi della batteria alettata sia superiore alla temperatura di rugiada dell'aria trattata. Lo scambio trasmette all'aria solo il calore sensibile e non vi è la formazione di condensa (l'umidità specifica, grammi di vapore acqueo presente in ogni kg di aria secca nell'aria trattata, non verrà ridotta).

Al contrario, se il raffreddamento avviene con deumidificazione, è necessario che la temperatura dei tubi della batteria alettata sia inferiore alla temperatura di rugiada dell'aria da trattare. In questo modo, una parte dell'umidità dell'aria si condensa sulle alette con conseguente deumidificazione.

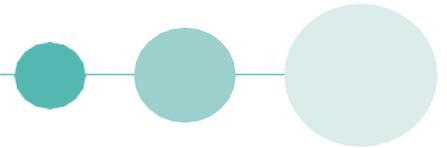
4.7.2 Impatto sul sistema idraulico

L'impatto dei vari scambiatori sulla rete idraulica è in generale trascurabile, in quanto le batterie non hanno una potenza molto elevata, e mostrano un buon dimensionamento e dei regimi di funzionamento ottimali.

I valori riportati in appendice 14 mostrano che nella media stagione le batterie delle centrali che effettuano la deumidificazione hanno portate che non corrispondono alle specifiche del costruttore (batterie alettate 2: 6120, 6110, 6110, G110). In particolare, hanno valori di portata superiori del 50% rispetto ai valori raccomandati, ma costituiscono una piccola percentuale rispetto al complesso delle centrali e non creano sul bilanciamento globale dell'impianto dei grossi problemi.

Questo non è vero in estate, quando si osservano valori molto più vicini a quelli dichiarati dal costruttore.

Si può quindi concludere che i sistemi HVAC sono correttamente dimensionate nella maggior parte dei casi e che non è vi è il bisogno di intervenire perché il sistema risulta già grosso modo bilanciato durante tutte le stagioni.



4.8. Analisi di Pareto dei consumatori

I due grafici in figura 39 e 40 illustrano rispettivamente l'analisi paretoiana dei consumatori di acqua refrigerata basata sulle misure effettuate e l'analisi paretoiana dei consumatori di acqua refrigerata sulla base dei consumi d'acqua teorici dichiarati dal costruttore.

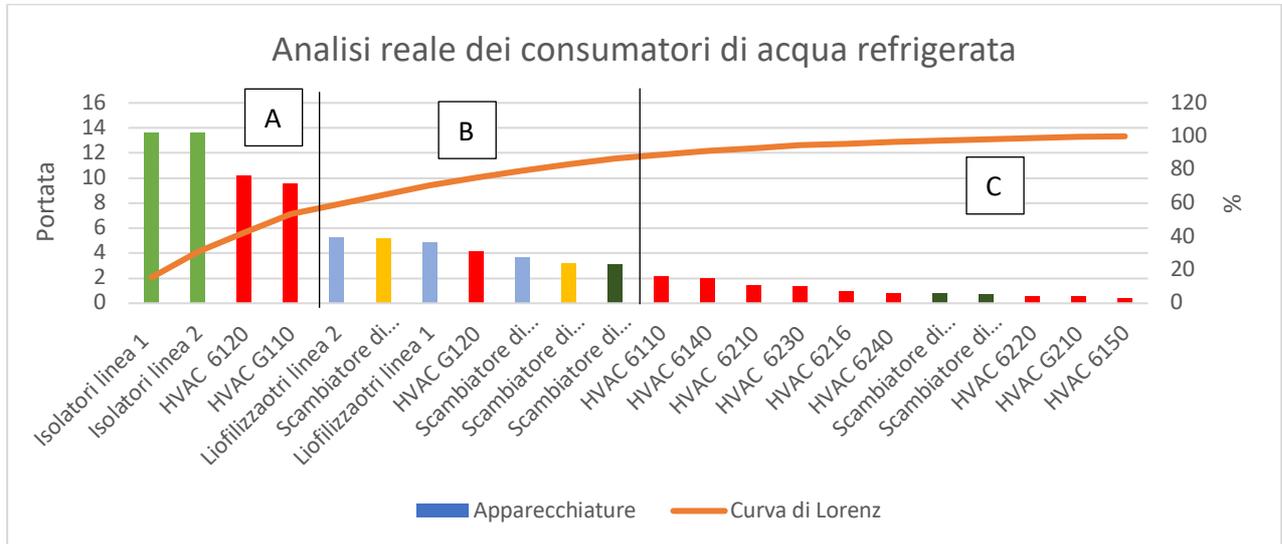


Figura 39: Analisi di Pareto reale dei consumatori di acqua refrigerata

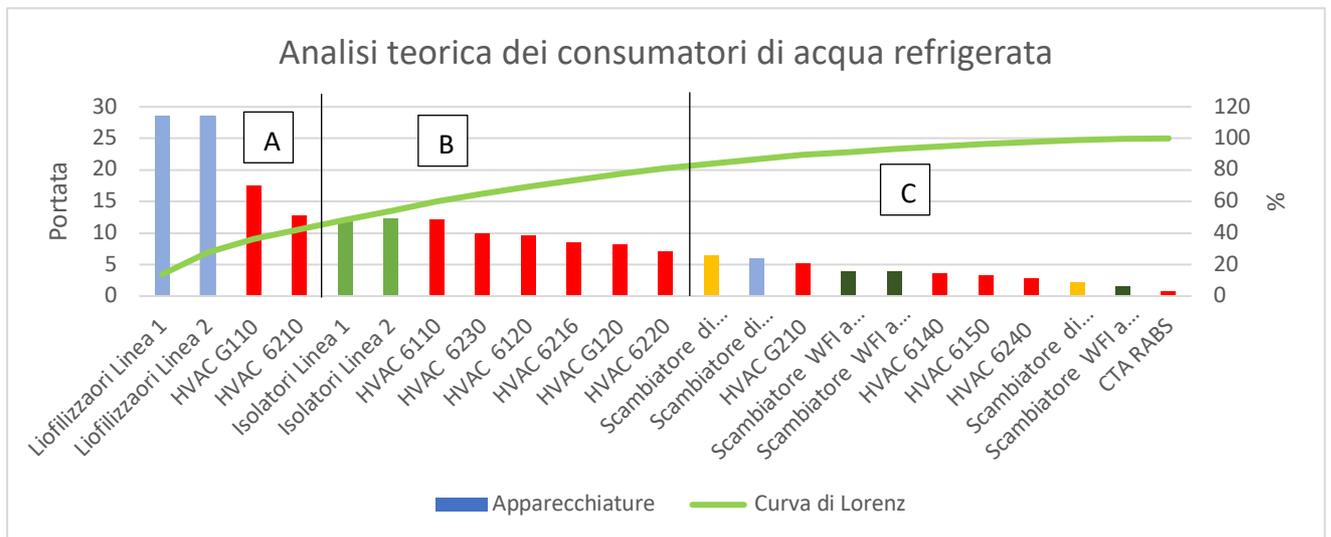
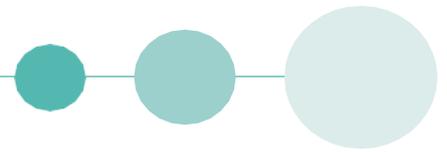


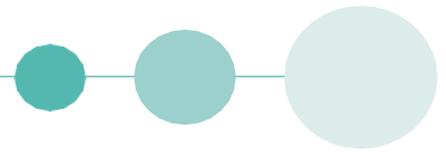
Figura 40: Analisi di Pareto teorica dei consumatori di acqua refrigerata



Come si evince facilmente dai due grafici, l'analisi teorica differisce da quella reale e in particolare mette in evidenza le apparecchiature sulle quali bisogna intervenire in via prioritaria.

Come già accennato nei paragrafi precedenti, alcune soluzioni saranno messe in atto per

- I liofilizzatori della linea 1,
- Il sistema washer della linea 2,
- I due separatori idraulici e quindi per le batterie alettate degli isolatori,
- Il tunnel della linea 2,
- Lo scambiatore WFI della linea 1.



V. Soluzioni

Il seguente capitolo presenta in breve tutte le soluzioni proposte per ogni apparecchiatura critica dell'impianto, mettendone in luce quali siano i vantaggi che esse possono apportare al sistema e quale soluzione risulti più vantaggiosa applicare in certi casi.

5.1. Liofilizzatori

I liofilizzatori presenti sulla linea 1 hanno un impatto abbastanza significativo sulla rete idraulica. Nel processo di raffreddamento nella fase finale della SIP, l'elevata portata di acqua refrigerata e il delta di temperatura molto piccolo non permettono di sfruttare al meglio le prestazioni dello scambiatore.

Cercando di aumentare il delta di temperatura, è possibile ridurre la quantità di portata impegnata per il raffreddamento nella SIP pur mantenendo la stessa potenza.

I calcoli dell'Appendice 16 mostrano che aumentando il delta di temperatura di un 70% è possibile ridurre la quantità d'acqua refrigerata in gioco di un 71% ipotizzando che la potenza termica sia la stessa.

A questo proposito risulta necessario sempre verificare che le operazioni di produzione non siano influenzate da questi possibili cambiamenti ed è per questa ragione che in generale per ogni soluzione/miglioramento che deve essere messo in atto, bisogna effettuare un test nel momento di shutdown della produzione che permetta non solo di verificare la credibilità dei calcoli ma che controlli che allo stesso tempo non sorgano eventuali problemi in produzione (per esempio che la durata delle operazioni resti invariata). [20]

Sulla base dei calcoli eseguiti in appendice 16, consultando l'abaco della valvola (in funzione delle perdite di carico) e effettuando anche il test sull'impianto durante il periodo di shutdown, è possibile vedere che la valvola deve essere regolata su un numero di giri pari a 2,2 piuttosto che a 3,1 giri. (Figura 42 e 43)

Costo	0 €	Nessun componente aggiunto
Difficoltà della messa in servizio ¹⁹	4	È necessario calcolare le perdite di carico È necessario effettuare un test di verifica
Risparmio energetico	71%	Risparmio in termini di portata di acqua refrigerata

Figura 41: Tabella riassuntiva

¹⁹ Scala che va da 1 a 10 che prende in esame tutte le eventuali difficoltà che vi possono essere nel mettere in pratica la soluzione in questione, elencando precisamente tutti i passi che risulta necessario fare

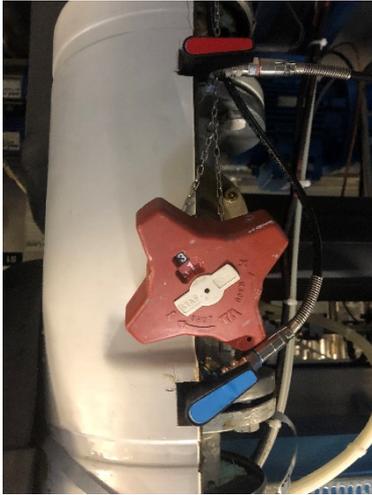
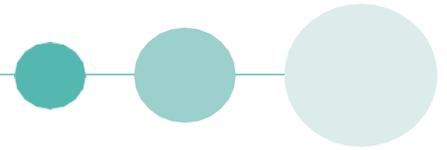


Figura 43: Valvola TA regolata a 3,1 giri



Figura 42: Valvola TA regolata a 2,2 giri

5.2. Washer

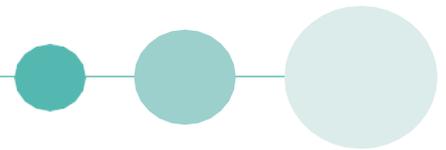
Come già spiegato nel paragrafo 4.4, il sistema washer presenta una regolazione della valvola di bilanciamento TA non ottimale per il sistema.

Sulla base delle considerazioni fatte nel paragrafo 5.1 per liofilizzatori della linea 1, è possibile aumentare la differenza di temperatura tra l'ingresso e l'uscita dell'acqua refrigerata mantenendo la stessa potenza. Sulla base di questo ragionamento si trova che la portata impegnata per il raffreddamento nella SIP può essere ridotta del 93%. [20]

Sulla base dello stesso ragionamento fatto in precedenza, una volta effettuati i calcoli per trovare la portata è necessario calcolare le perdite di carico e verificare sull'abaco della valvola quale deve essere la regolazione da applicare. Tutti i risultati così ottenuti sono stati verificati durante un test in shutdown per le ragioni esposte nel paragrafo precedente, e si è così dimostrato che una regolazione a 0,5 giri invece che a 4,3 giri consenta una notevole riduzione di portata e un funzionamento ottimale.

Costo	0 €	Nessun componente aggiunto
Difficoltà della messa in servizio	4	È necessario calcolare le perdite di carico È necessario effettuare un test di verifica
Risparmio energetico	93%	Risparmio in termini di portata di acqua refrigerata

Figura 44: Tabella riassuntiva



5.3. Scambiatore di calore WFI linea 1

Lo scambiatore utilizza una portata significativa di acqua refrigerata per ogni richiesta di prelievo da parte dell'operatore. I due scambiatori della linea 1 e della linea 2 hanno le stesse caratteristiche tecniche e presentano la stessa conformazione impiantistica in termini di numero di punti di prelievo presenti in zona di produzione.

In questo caso l'installazione di una valvola di bilanciamento dinamico permetterebbe di modulare il flusso di acqua refrigerata e di ottenere quindi la stessa portata su entrambe le linee. [21]

Attualmente non è possibile avere una portata di fluido conforme alle caratteristiche dello scambiatore a causa della mancanza di questa valvola all'interno dell'installazione che permetterebbe di avere la portata di flusso desiderata e di non superarla.

Il regime di portata che bisognerebbe rispettare, le perdite di carico (appendice 15) di cui bisogna tener conto e i dati tecnici della tubazione sono i seguenti:

- Portata: 2,5/3 m³/h,
- Diametro della tubazione: DN 80,
- Perdita di carico: 1,7 mca.

Utilizzando il software dell'azienda Sauter e consultando il rappresentante tecnico commerciale che si occupa dell'installazione di queste apparecchiature, è stato possibile trovare i seguenti modelli che sono idonei al tipo di impianto:

VFL OPTIMA COMPACT
Vanne de régulation et d'équilibrage indépendante de la pression



VFL Optima Compact DN10 à 50

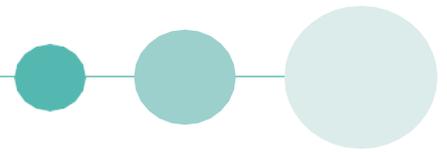


VFL Optima à bride DN50 à 300

Référence	Diamètre Nominal DN	Plage de débit L/h	Plage de Réglage Kpa	Kvs m ³ /h	Male/Male	Male/Male avec prise de pression	Fem/Fem	Fem/Fem avec prise de pression
VFL020F23.	DN20	300 - 1800	18-800	2,9	F230	F231	F232	F233
VFL025F24.	DN25	280 - 1800	15-800	2,9	F240	F241	F242	F243
VFL025F23.	DN25	600 - 3609	17-800	7,5	F230	F231	F232	F233
VFL032F23.	DN32	550 - 4001	18-800	7,6	F230	F231	F232	F233
VFL040F23.	DN40	1370 - 9500	10-800	19	-	-	-	F233
VFL050F23.	DN50	1400 - 11500	10-800	19	-	-	-	F233

Figura 45: Valvola di bilanciamento dinamico [21]

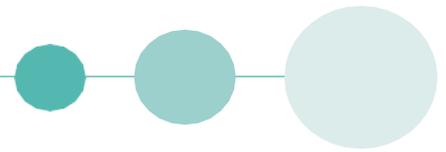
- Valvola VFL032F233 con una regolazione pari a "3" giri e con una dP (differenza di pressione) minima per un buon funzionamento da applicare alla valvola di 21,7kPa. [21]
- Valvola VFL040F233 con una taratura equivalente a "1,6" giri e con una dP minima per un buon funzionamento da applicare alla valvola di 10,2kPa.



- Valvola VFL050F233 con una taratura equivalente a "1,5" giri e con una dP minima per un buon funzionamento da applicare alla valvola di 11,4kPa.

Costo	600 €	Costo della valvola di bilanciamento dinamica
Difficoltà della messa in servizio	8	Calcolo delle perdite di carico Installazione sull'impianto
Risparmio energetico	80%	Risparmio in termini di portata di acqua refrigerata

Figura 46: Tabella riassuntiva



5.4. Separatori idraulici

I separatori idraulici utilizzati in funzione "disaccoppiamento" richiedono un'elevata portata sul circuito secondario, proprio per questa ragione è interessante pensare di utilizzare queste apparecchiature in modalità "miscelazione" (quando possibile) per ridurre la portata di acqua refrigerata coinvolta sul circuito secondario.

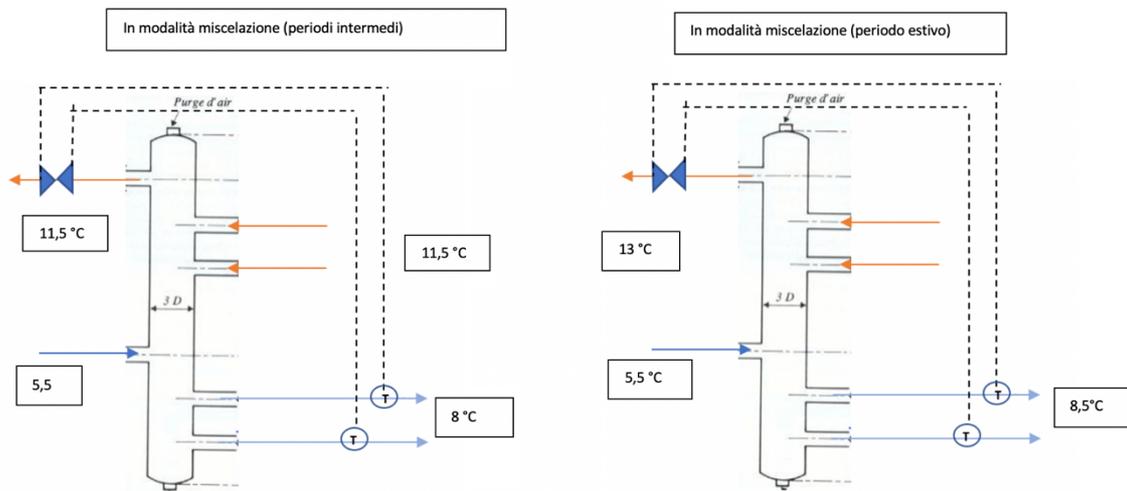


Figura 47: Separatore idraulico in funzione miscelazione

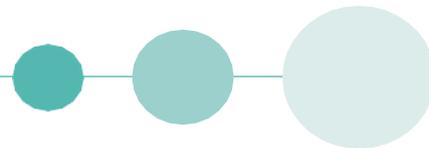
I calcoli presenti nell'appendice 18 dimostrano che il funzionamento in modalità miscelazione è possibile solamente durante l'inverno e le stagioni intermedie dell'anno.

La Figura 46 mostra il funzionamento del separatore idraulico in caso di miscelazione, la temperatura di mandata del terziario risulta più elevata di alcuni gradi rispetto alla temperatura di ingresso del secondario.

Questo tipo di funzionamento permette una riduzione di oltre il 50% della portata sul "primario" e allo stesso tempo è in grado di soddisfare i fabbisogni energetici delle apparecchiature che si trovano sul circuito terziario.

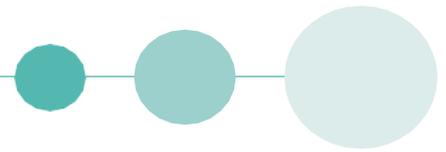
Nel periodo estivo invece il fabbisogno energetico richiesto dai sistemi Munters aumenta e di conseguenza il separatore in modalità miscelazione non è in grado di fornire una potenza sufficiente che permetta di soddisfare i fabbisogni richiesti.

Si può concludere quindi che l'impianto deve essere utilizzato in modalità miscelazione solo nelle stagioni intermedie e invernali e in questo caso, come mostra la figura 47 la valvola sul secondario è regolata sulla base della temperatura del flusso d'acqua refrigerata presente sul terziario. Al contrario, in modalità disaccoppiamento la valvola sul ritorno secondario (Figura 47) rimane aperta per permettere una portata d'acqua refrigerata più importante sul primario.



Costo	0 €	Nessun componente aggiunto
Difficoltà della messa in servizio	5	Applicazione del corretto sistema di regolazione per consentire la doppia funzione sulla base della stagione
Risparmio energetico	80%	Risparmio in termini di portata di acqua refrigerata

Figura 48: Tabella riassuntiva



5.5. Tunnel di deprogenazione

Come già spiegato nel paragrafo 4.3., il funzionamento del tunnel di deprogenazione presenta una portata d'acqua refrigerata insufficiente, che non permette di raggiungere le buone condizioni di temperatura nella quinta zona "fredda".

La portata è limitata dalle elevate perdite di carico presenti sulla rete e in più il sistema risulta l'utilizzatore più lontano nella distribuzione. Per raggiungere qui il valore della portata nominale e far fronte a queste perdite di carico, due possibili soluzioni sono state analizzate:

- Installare un circolatore che permette di compensare le perdite di carico significative sulla rete idraulica,
- Modificare il set point della pressione di mandata della pompa del circuito secondario e regolarla sulla pressione misurata sull'utilizzatore più lontano.

5.5.1 Circolatore

I calcoli delle perdite di carico svolti (appendice 15) dimostrano che è necessario installare un circolatore che abbia le seguenti condizioni di funzionamento:

- Pressione totale pari a 1,2 mca.
- Portata non inferiore a 22,3 m³/h.

Consultando il catalogo GrundFoss, è possibile selezionare il circolatore MAGNA 1 65-40 che è in grado di soddisfare i bisogni. (Figura 49)



- Curva di funzionamento della pompa
- Curva di funzionamento del sistema

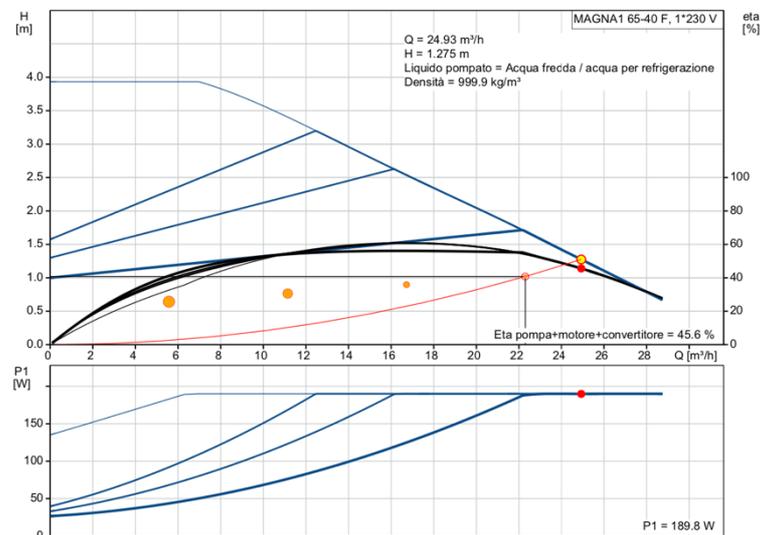
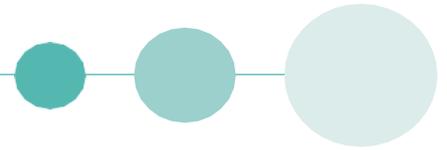


Figura 49: Caratteristiche del circolatore [25]

La Figura 49 mostra il punto di funzionamento del circolatore all'intersezione delle curve di rete rossa e nera. Un variatore di velocità è già incluso nella pompa, il che permette di adattare la frequenza di rotazione per migliorare l'efficienza energetica.



Costo	2500 € (con installazione)	Costo del circolatore
Difficoltà della messa in servizio	7	Calcolo delle perdite di carico Installazione sulla rete idraulica
Risparmio energetico	0	Nessuna riduzione di portata

Figura 50: Tabella riassuntiva

5.5.2 Modifica del set point

La pompa del circuito secondario viene regolata a un certo valore di pressione. In base a dove si trova il sensore di pressione ovviamente è possibile avere dei valori differenti, nel caso della rete idrica dell'edificio il sensore è posto subito dopo la mandata della pompa del circuito secondario. (Figura 51)

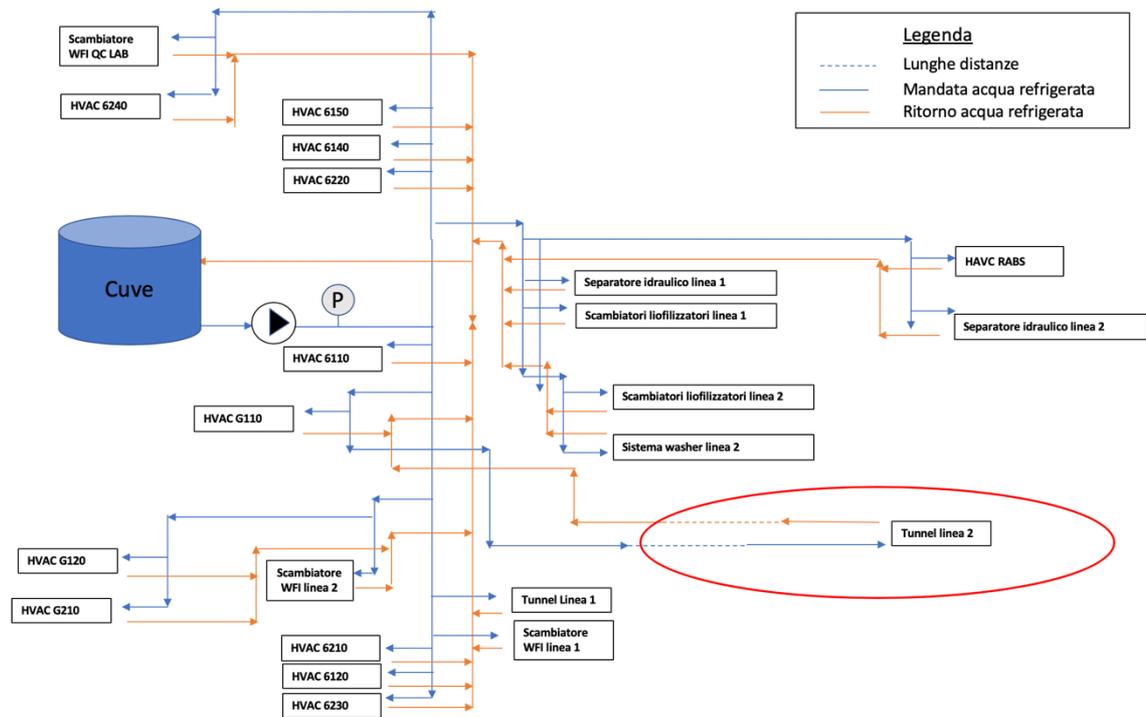
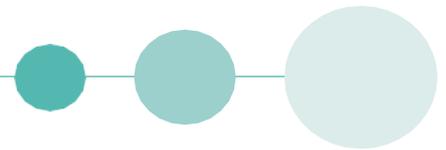


Figura 51: Rete idraulica

Questa regolazione impone che attualmente la pompa lavori a una pressione di 1,9 bar. Questo però non permette un funzionamento ottimale perché gli utilizzatori di acqua refrigerata che si troveranno più lontani non riceveranno una portata di acqua sufficiente a soddisfare le proprie esigenze e questo è esattamente il caso del tunnel di depirogenazione.

Una possibile soluzione al problema è quella di prendere la misura di pressione sull'utilizzatore che risulta essere il più critico e quindi il più svantaggiato della rete, in questo caso, si tratterebbe di prendere la misura di pressione in prossimità del tunnel considerando che è l'utente che si trova a una distanza maggiore dalla pompa.



Per dare un risvolto concreto a queste considerazioni, sono stati effettuati diversi test in cui in ciascuno di esse si è cambiato il valore di pressione di mandata della pompa del secondario (rispettivamente aumentando il valore di pressione fino a 2,7 bar) per poter verificare che l'ipotesi precedente sia attendibile.

Questi test hanno dimostrato che il punto di misura della pressione è fondamentale per avere un buon bilanciamento della rete e, in particolare, che se si applica il valore di pressione misurato sul tunnel (2,6 bar), si raggiunge il valore di portata necessario al buon funzionamento dell'apparecchiatura.

Costo	160-250€	Costo della sonda di pressione
Difficoltà della messa in servizio	6	Installazione della sonda di pressione sulla rete idraulica
Risparmio energetico	0	Nessuna riduzione di portata

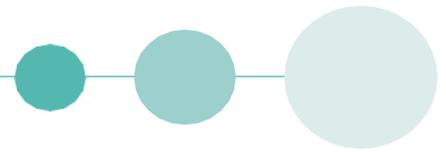
Figura 52: Tabella riassuntiva

5.5.3 Quale soluzione scegliere?

La seconda soluzione presentata non è applicabile alla rete in questione perché solo una delle due pompe del circuito secondario è in grado di funzionare a un regime di pressione superiore a quello attuale (pressione di taratura a 1,9 bar) e quindi di soddisfare il bisogno energetico del tunnel.

Per mettere in atto questa soluzione sarebbe necessario cambiare la seconda pompa in modo tale che anche essa sia in grado di lavorare al regime di pressione richiesto. Questa soluzione risulta chiaramente più costosa in termini di installazione perché il costo della pompa risulta più elevato rispetto a quello di un circolatore (è circa il doppio) e allo stesso tempo comporterebbe un consumo energetico in termini di elettricità maggiore rispetto a quello attuale (45% più elevato).

La prima soluzione invece, anche se richiede sempre un investimento iniziale, permette di non aumentare il consumo di elettricità e allo stesso tempo risulta un investimento sostenibile con un costo ridotto e un ciclo di vita garantito di almeno 10 anni.



5.6 Bilancio globale

Facendo un bilancio globale in termini di portata, se si mettono in atto tutte le soluzioni viste nel capitolo 5, è possibile ridurre notevolmente la portata d'acqua refrigerata nell'impianto.

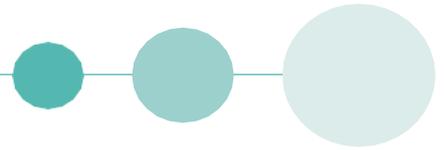
Apparecchiatura	Risparmio energetico
Sistema washer	93%
Liofilizzatori linea 1	71%
Scambiatore WFI	80%
Separatori idraulici	80%

Figura 53: Tabella riassuntiva delle soluzioni

In particolare, la riduzione globale in termini di portata, rispetto al caso attuale, è:

- 40% durante il periodo intermedio,
- 50% nel periodo estivo.

In effetti le soluzioni studiate non solo permettono una riduzione di portata, ma permettono un utilizzo performante dell'impianto di acqua refrigerata. In particolare, la riduzione di potenza elettrica, mettendo in atto le seguenti soluzioni, sulla pompa del circuito secondario è superiore al 50%.



Conclusione

L'analisi effettuata ha fornito ai servizi della azienda MSD un elenco molto ampio di informazioni su ogni utilizzatore di acqua refrigerata. In particolare, lo studio ha fornito non solo una panoramica del funzionamento delle singole apparecchiature, ma ne ha messo in risalto anche il consumo energetico ad esse connesso.

L'applicazione di tutte le soluzioni elencate nei capitoli precedenti permetterà all'azienda di realizzare un bilanciamento della rete idraulica e di sfruttare al meglio in termini di performance energetiche ogni attrezzatura che utilizza l'acqua refrigerata.

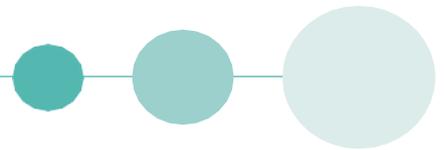
Il metodo sviluppato è un metodo generale che permette di approcciarsi ad un qualunque tipo di installazione che utilizza non solo l'acqua refrigerata, ma che può utilizzare per esempio l'acqua calda o il vapore. Allargando più gli orizzonti, questo studio ha permesso all'azienda di disporre di un metodo generale che può essere utilizzato in futuro su tutte le installazioni presenti sul sito e su tutte le installazioni del gruppo MSD Europa che presentano le stesse caratteristiche.

A livello personale, questo stage mi ha permesso di capire come due mondi diversi, quello farmaceutico e quello ingegneristico siano strettamente dipendenti l'uno dall'altro e in particolare l'esperienza che ho fatto mi ha permesso anche di acquisire molte nuove conoscenze e competenze tecniche nel campo dell'HVAC e, più in generale, degli impianti di climatizzazione, grazie all'esperienza fatta direttamente sugli impianti.

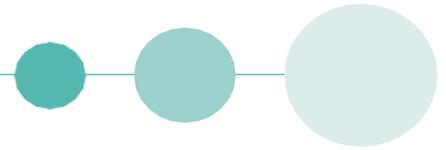
A livello personale questi cinque mesi mi hanno permesso di lanciarmi in una esperienza lavorativa che mi potesse dare una visione più concreta di come funziona il mondo del lavoro e il lavoro di squadra in azienda. Sulla base delle competenze acquisite in questo campo, lo stage mi ha dato le motivazioni per cercare di orientarmi verso un futuro lavoro nel campo degli impianti di climatizzazione e riscaldamento.

Bibliografia

- [1] Official Web Site Merck, <https://collaboration.merck.com/sites/sync/SitePages/homepage.aspx>
- [2] Official Web Site Laboratoires MSD,
<https://collaboration.merck.com/sites/SyncPub2/MRK/GeoReg/Eur/France/MSDChibret/Pages/mirabelHome.aspx>
- [3] Diagnostic énergétique du site de production Riom selon la norme NF EN16247 réalisé par FERIEST société d'ingénieurs des conseils.
- [4] Bureau d'étude, Maitre d'œuvre : Bureau d'étude BRIERE, Maitre d'ouvrage : MSD site de Mirabel, désignation : Diagnostic sur production et distribution de froid et installation HVAC, Note technique bâtiment Invanz (80) et bâtiment Q0L , Juin 2005.
- [5] La classification de propreté particulière et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Callewaert Régis, université de Rouen UFR de médecine et de pharmacie, année 2015
- [6] Bureau d'étude, Maitre d'œuvre : Bureau d'étude BRIERE, Maitre d'ouvrage : MSD site de Mirabel, désignation : Diagnostic sur production et distribution de froid et installation HVAC, MSD Riom bâtiment INVANZ 080, Note de calcul : << Bilan Eau Glacée État existant >>, rédige B.GRANZOTTO, Avril 2005.
- [7] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80-CF3-504 Eau glacée, production et distribution tome 1, Référence interne : 80 DTG 3601, 30 704 H3B.
- [8] Carrier GTB, Manuel Utilisateur, PSA DV3 -TREMERY, Principes de fonctionnement de l'automate, F. MARTIN, Avril 2005
- [9] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 00-CFO- Utilités dossier audits bâtiment 80, Référence interne : 50130-704-A1A.
- [10] Fonctionnement d'un séparateur hydraulique,
https://www.caleffi.com/sites/default/files/file/01249_fr_0.pdf
- [11] Typologies des débitmètres et explications de leur fonctionnement, https://www.wattohm.fr/Perte-de-charge_a69.html
- [12] Fonctionnement du TA SCOPE, <https://www.imi-hydronic.com/sites/fr/fr-fr/produits/%C3%A9quilibrage-r%C3%A9gulation-et-moteurs/accessoires-de-mesure/instruments-de-mesure/TA-SCOPE/4df11a41-d106-4776-b2ec-72909357d00c>
- [13] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80 1M 524 Système de transfert, Référence interne : 80 DTG 0401-91 30 704 G8C.
- [14] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80 1M 522 Isolateur de la remplisseuse, Référence interne : 80 DTG 301-5 30 704 G7C.
- [15] Munters fonctionnement, <https://www.munters.com/globalassets/pdf-files/muntersdesiccantwheels.pdf>
- [16] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80 1M 524 Machine à inspecter LI40, Référence interne : 80 DTG 0503, 30 704 H7C.
- [17] Raccordements et dimensionnement d'un séparateur hydraulique
<https://www.abcclim.net/bouteille-decouplage-hydraulique.html>



- [18] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80 1M 521 Tunnel, Laveuse, Remplisseuse, Référence interne : 80 DTG 0301-10 30 704 G7B.
- [19] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80 1M 524 Lyophilisateurs, Référence interne : 80 DTG 0401-10 30 704 G8B.
- [20] Maitrise Universitaire en pharmacie, Travail personnel de recherche, Qualification d'un lyophilisateur et validation du remplissage aseptique, Sarah Cardoso, Faculté des sciences de l'Université de Genève, 2010, Responsable : André Pannatier
- [21] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80 UC-508 Zone production, Référence interne : 80 DTG 6210, 30 704 G2D.
- [22] Document interne, Dossier technique de maintenance INVANZ (bâtiment 80) 80 UC-503 Zone de fabrication, Référence interne : 80 DTG 6201, 30 704 G2C.
- [23] VFL Optima compact catalogue, vanne de régulation et d'équilibrage indépendante de la pression https://www.sauter.fr/fileadmin/documents/srf/1_Produits-complementaires/V/VFL.pdf
- [24] Bureau d'étude, Maitre d'œuvre : Bureau d'étude BRIERE, Maitre d'ouvrage : MSD site de Mirabel, désignation : Diagnostic sur production et distribution de froid et installation HVAC, MSD Riom bâtiment INVANZ 080, Note de calcul : << Pertes de charges circuit pompes >>, rédige B.GRANZOTTO, Avril 2005.
- [25] Grundfoss catalogue des pompes en ligne, circulateur Magna 1 65-40
- [26] Estimation des pertes de charge, https://www.wattohm.fr/Perte-de-charge_a69.html



Appendici

Appendice 1: Farmaci iniettabili

L'industria farmaceutica ha sempre come primo obiettivo quello di fornire dei farmaci affidabili al 100% per il paziente, in conformità con i requisiti normativi in vigore.

In generale, la garanzia di fornire un farmaco di buona qualità non si basa esclusivamente sul controllo di qualità, che include controlli in-process (ICP) e controlli del prodotto finito, ma anche sui vari controlli da fornire a monte per garantire una buona fabbricazione del prodotto: ciò che viene chiamato garanzia della qualità.

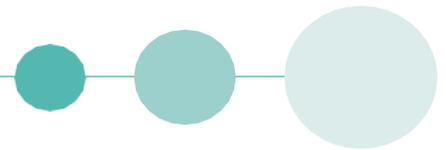
La produzione di farmaci iniettabili richiede un gran numero di precauzioni perché vengono somministrate al paziente direttamente rompendo la barriera cutanea. Questo è il motivo per cui i sistemi di qualità messi in atto durante la fabbricazione devono garantire la sterilità del farmaco fino al suo utilizzo.

Un farmaco iniettabile deve avere un certo numero di caratteristiche, tra cui un pH neutro, isotonico, privo di microrganismi, e privo di pirogeni.

Se i primi due criteri rientrano nella formulazione, i tre seguenti sono ottenuti da un controllo permanente del processo di riempimento e dell'ambiente di distribuzione: questo è uno dei problemi dell'utilizzo dei locali di produzione e più specificamente delle zone ad atmosfera controllata (ZAC).

Per i farmaci iniettabili, il rischio pirogenico è principalmente legato alla presenza di endotossine nel prodotto, che sono tossine inserite nella membrana esterna di alcuni batteri e rilasciate durante la distruzione di esso.

Per tutte le ragioni sopra menzionate, un farmaco iniettabile è sterile. Per la produzione di unità sterili (antibiotici iniettabili bottiglie) è necessario avere delle sale adibite alla fabbricazione dei medicinali, in cui viene mantenuto un tasso di particelle e un tasso di microrganismi.



Appendice 2: ZAC (Zone atmosfericamente controllate)

I locali che vengono classificati con il termine ZAC possono essere divisi in quattro classi in base alle norme di buona fabbricazione (A, B, C e D). Queste classi sono determinate all'origine e corrispondono alla criticità dell'attività presente in queste stanze.

Classe A: i punti in cui vengono effettuate operazioni ad alto rischio, come il punto di riempimento e i flaconi aperti. Per predisporre queste zone si prevede un flusso d'aria laminare che alimenta direttamente la zona in questione e che consente normalmente di garantire le condizioni richieste in termini di particelle e ricircolo aria. I sistemi di flusso d'aria laminare devono erogare aria di circolazione ad una velocità uniforme di 0,36 - 0,54 m / s (valore indicativo) in sistemi aperti e il mantenimento della laminarità del flusso deve essere dimostrato e convalidato. Il flusso d'aria unidirezionale e le velocità inferiori possono essere utilizzati negli isolatori chiusi e nei sistemi "glove box" chiusi.

Classe B: per le operazioni di preparazione e riempimento aseptiche, questa classe comprende l'insieme degli ambienti che si trovano accanto alle zone di classe A.

Classi C e D: zone ad atmosfera controllata per fasi meno critiche della produzione di farmaci sterili.

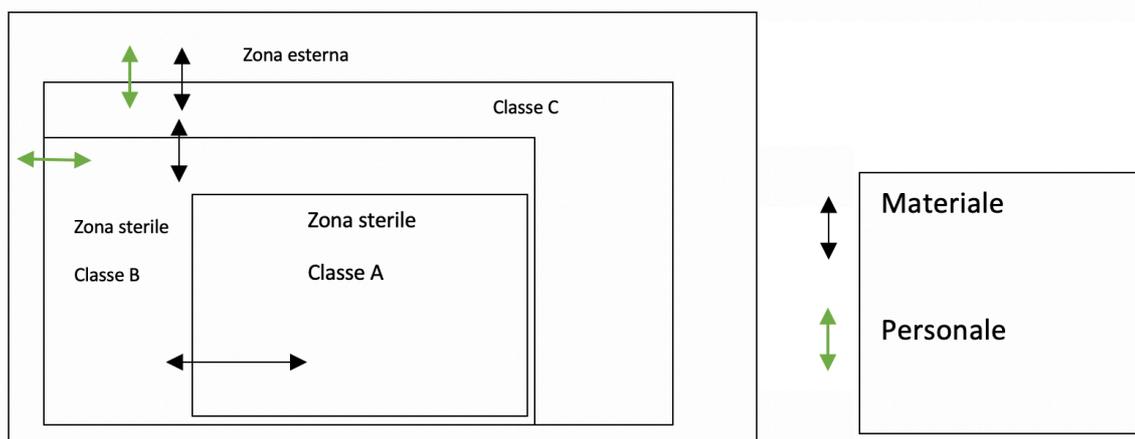
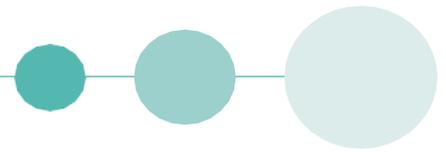


Figura 54: ZAC

Il trattamento dell'aria è un obiettivo fondamentale per ZAC.

Bisogna:

- Prevenire l'ingresso di contaminazione esterna, di conseguenza l'aria iniettata in ZAC deve essere aria filtrata (ultra-pura) ed è possibile ottenere questo livello di filtrazione grazie all'utilizzo di filtri HEPA (High Efficiency Particle Air). Questi filtri hanno la capacità di trattenere il 99,97% di particelle con un diametro maggiore o uguale a 0,3 μm che permettono di trattenere tutte le particelle con un diametro maggiore.



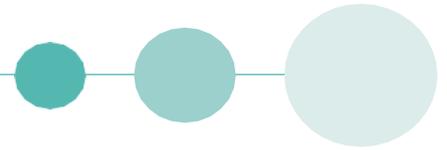
- Eliminare continuamente la contaminazione prodotta da eventuali macchinari e dai prodotti utilizzati che emettono particelle nocive. L'uomo stesso risulta una fonte di contaminazione.

Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size				
Grade	At rest		In operation	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Not defined	Not defined

Figura 55: Numero massimo di particelle per zona

Recommended limits for microbial contamination				
Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Figura 56: Limiti per la contaminazione microbiologica



Appendice 3: GMP (Good Manufacturing Practices)

Essendo l'uomo una delle prime fonti di contaminazione risulta necessario avere sempre una tenuta idonea all'ambiente in cui ci si trova. L'immagine in figura 57 illustra le principali tenute che devono essere utilizzate in base a come viene classificato l'ambiente in questione.

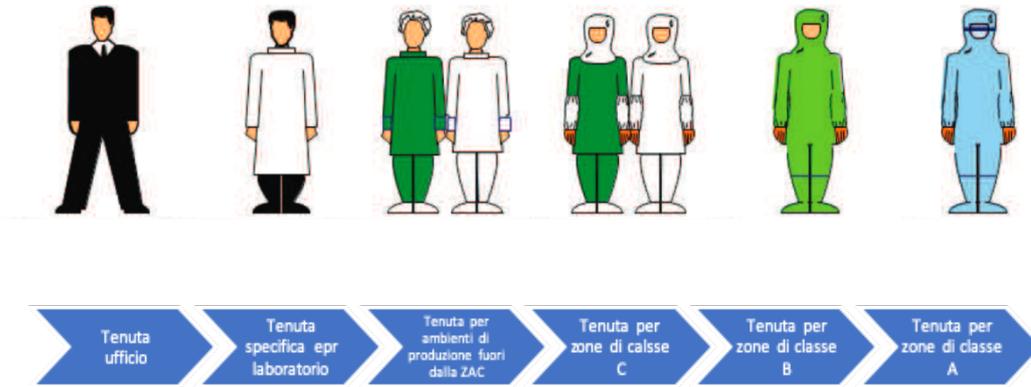


Figura 57: Tenuta specifica

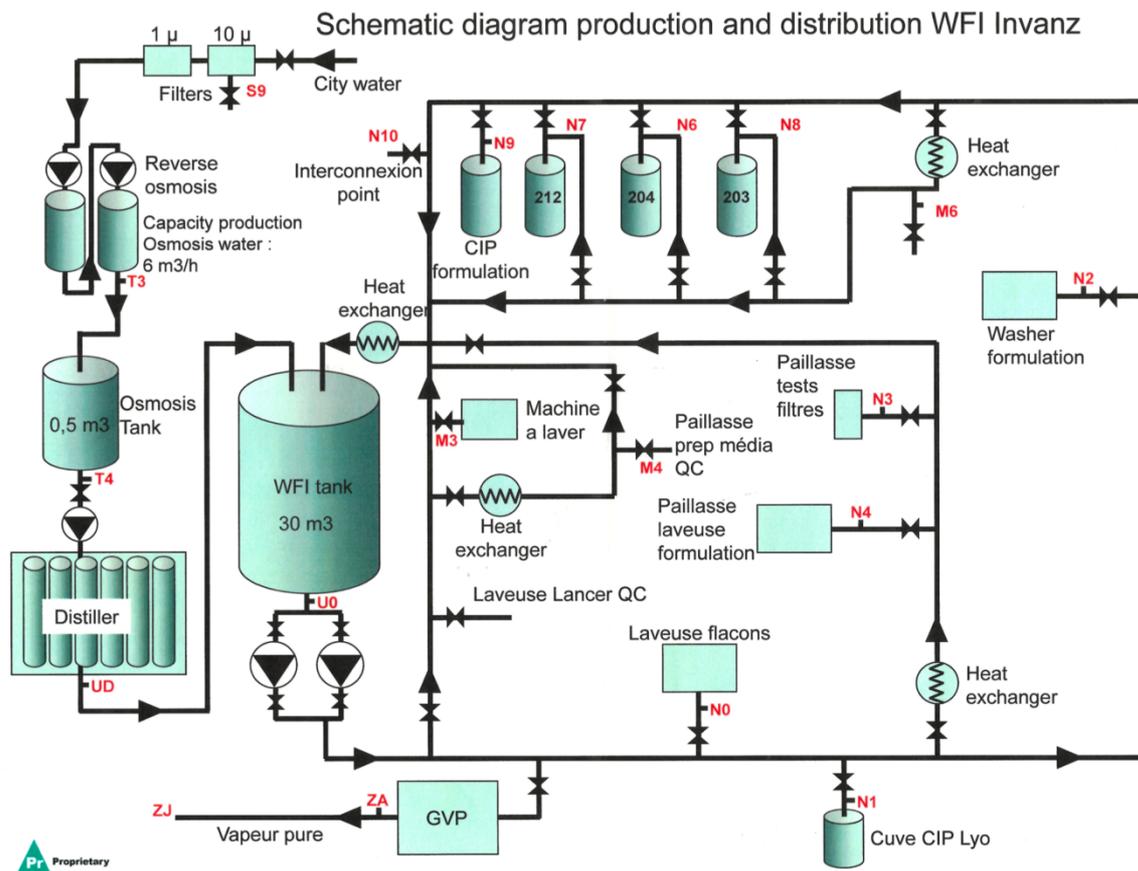
Appendice 4: WFI

L'acqua per iniezione è un'acqua di altissima qualità senza contaminazione e quindi pura. Una versione sterile viene utilizzata per preparare soluzioni che verranno somministrate mediante iniezione isotonica. È importante sottolineare che se un farmaco viene somministrato per iniezione in una vena senza renderlo isotonico, questo può causare la degradazione dei globuli rossi e può quindi avere un effetto letale sul paziente.

L'acqua per l'iniezione, nei laboratori di produzione di MSD, è ottenuta per osmosi inversa e distillazione.

L'osmosi inversa (OI) consiste in diverse fasi. L'acqua passa prima attraverso i filtri che consentono la rimozione di piccole impurità attraverso delle membrane semipermeabili. Poi, l'acqua filtrata passa attraverso una membrana OI semi-permeabile che separa ulteriormente l'acqua e le impurità.

La distillazione è nota per la sua capacità di rimuovere il 100% di tutte le impurità. L'acqua pretrattata viene evaporata e l'acqua sterile viene raccolta in basso, lasciando tutte le impurità.



Lo schema sopra mostra il processo di produzione e distribuzione di WFI. La WFI bisogna specificare che non è usata solo come eccipiente per la produzione dell'antibiotico, ma viene anche utilizzata per il lavaggio dei flaconi che conterranno il farmaco, per il lavaggio delle attrezzature usate e viene usata anche dagli operatori per lavarsi le mani e garantire un grado di disinfezione superiore a quella di un semplice utilizzo di acqua non sterile (laboratory benching, banchi di lavoro per i laboratori).

Appendice 5: Le due linee di produzione

Le due linee di produzione sono identiche e sono composte da:

- Una prima zona di sterilizzazione delle bottiglie,
- Isolatori per mantenere un'atmosfera sterile di grado A per la formulazione,
- Un'area di controllo della qualità.

Le immagini mostrano le fasi principali del processo di carico e scarico della linea di produzione.

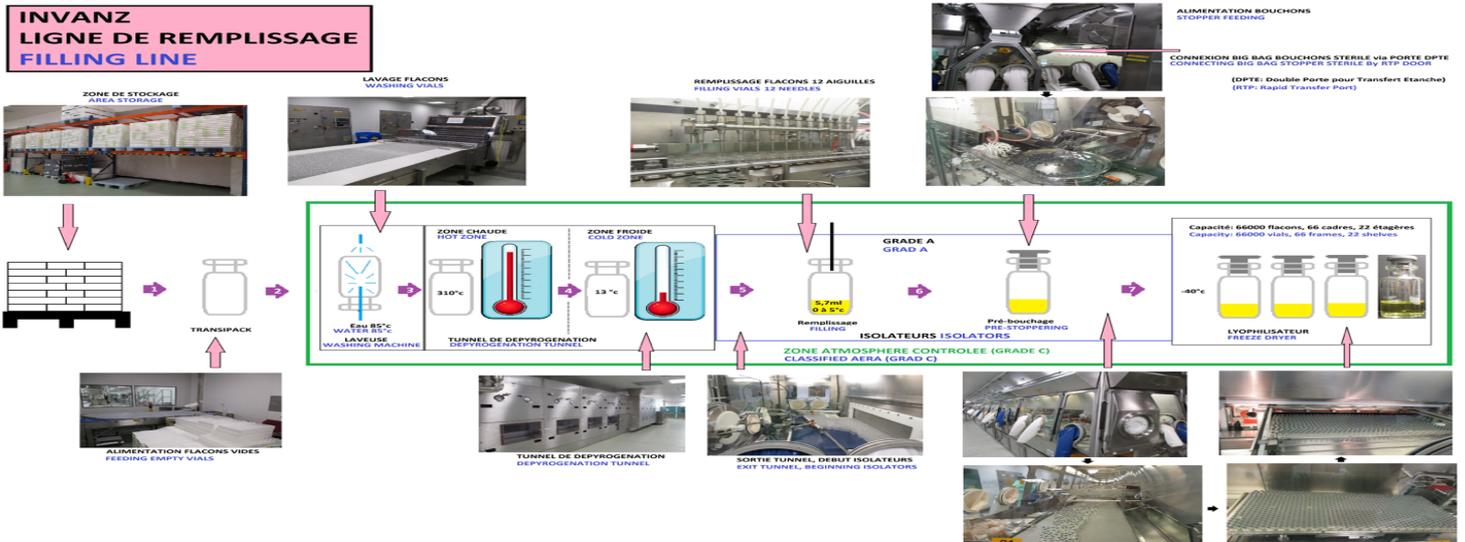


Figura 59: Filling line

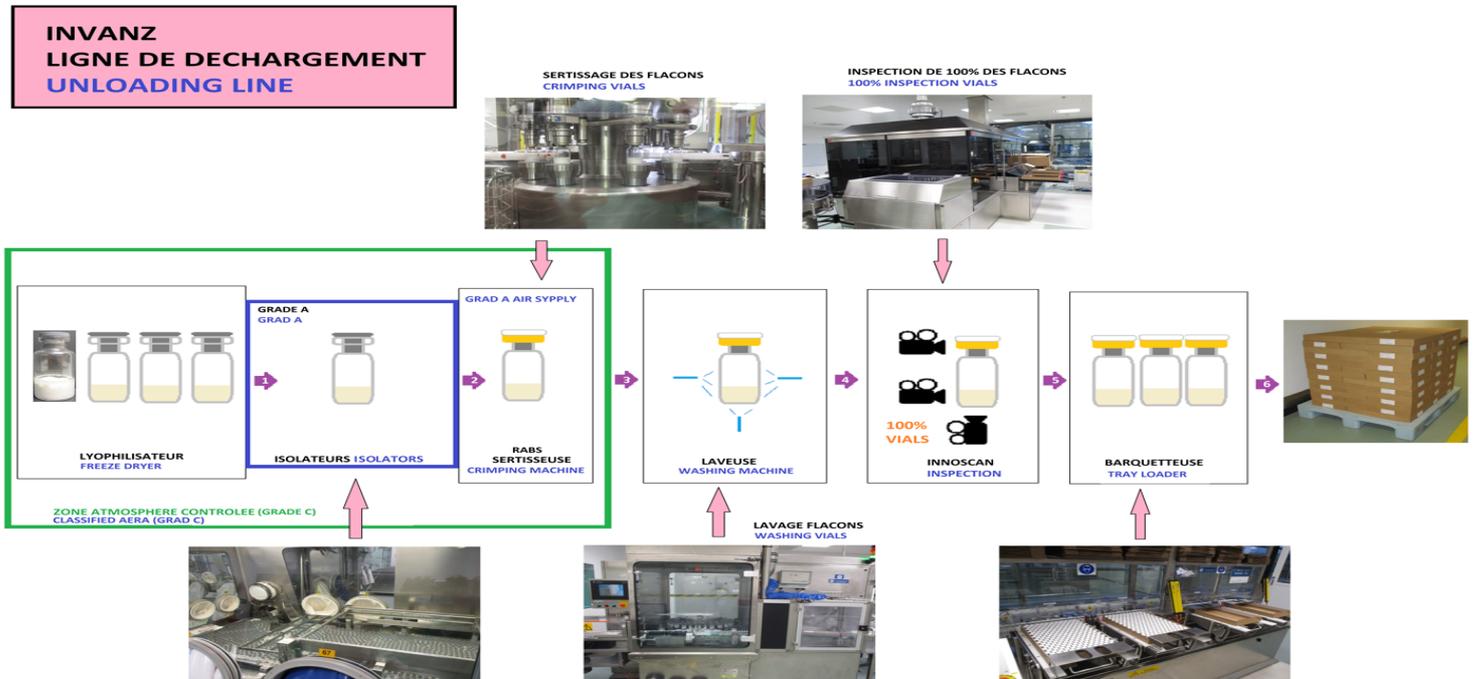
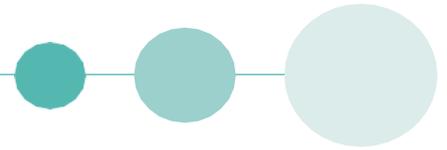


Figura 60: Unloading line



Appendice 6: Strumenti di misura e software utilizzati

TA SCOPE

Lo strumento utilizzato per le misurazioni è il TA-SCOPE. È un dispositivo di regolazione che misura e registra la pressione differenziale sulla valvola, il flusso e la temperatura nei circuiti idraulici.

TA-SCOPE ha due componenti principali:

Strumento: unità computerizzata programmata con le caratteristiche delle valvole TA che presenta delle funzioni dirette sullo schermo.

Sensore di pressione differenziale: il sensore Dp comunica in modalità wireless con lo strumento e il suo display consente di visualizzare lo stato, le misurazioni e di fare delle registrazioni di portata, potenza e temperatura su più ore di funzionamento.



Figura 62: Sensore di pressione e strumento

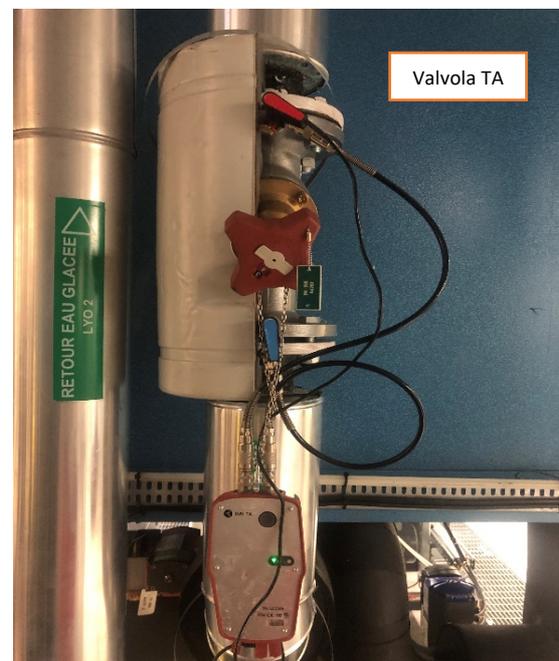


Figura 61: Utilizzo di TA scope

TA-SCOPE esegue automaticamente una calibrazione quando è necessario. Il design del sensore e la bassa portata che lo attraversa durante la calibrazione prevengono dei possibili errori.

Per effettuare la misura, lo strumento è collegato a valvole di bilanciamento (valvole TA) che permettono di modulare la loro portata e quindi di controllare l'aumento (in apertura) o la diminuzione (in chiusura) della portata del ramo interessato.

Il software HySelect permette l'esportazione dei dati dello strumento e l'analisi dei seguenti.

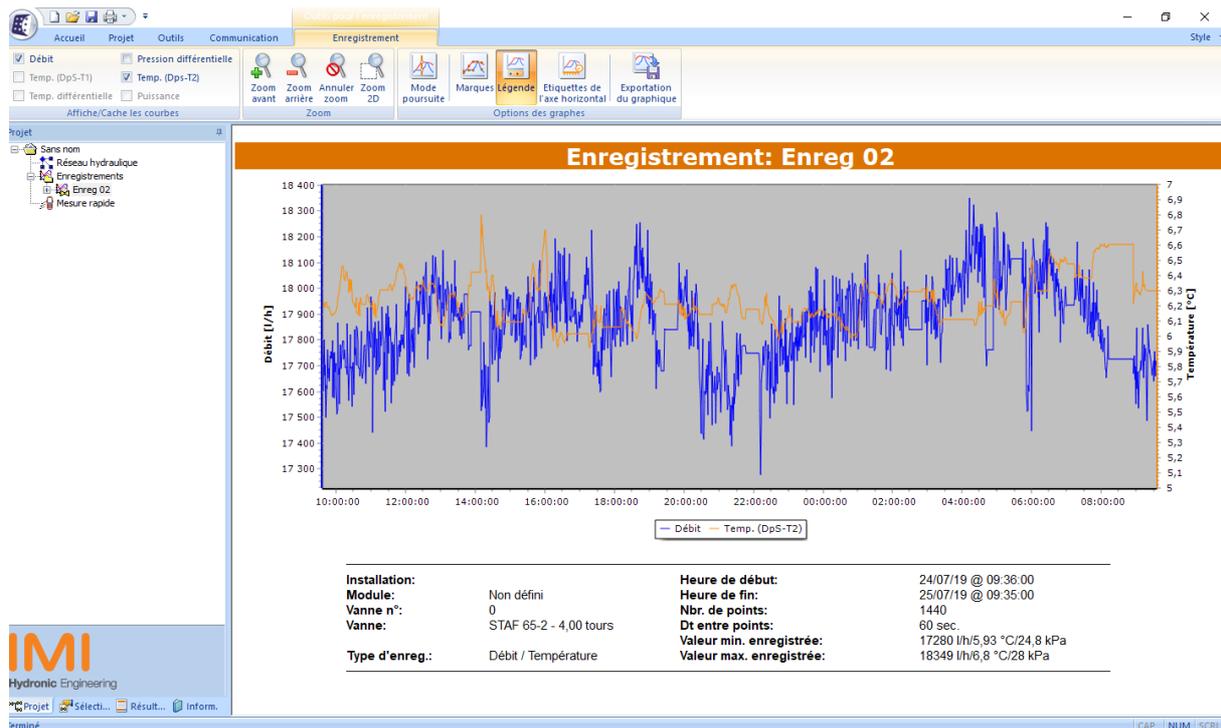


Figura 63: Software HySelect

Esso comunica con lo strumento di bilanciamento TA SCOPE, consentendo il trasferimento dei dati tra i due in entrambe le direzioni. Per ogni registrazione effettuata, il software fornisce l'elenco dei dati in formato Excel o il grafico della portata e della temperatura in funzione del tempo.

Funzionamento

I flussimetri a pressione differenziale misurano le variazioni di pressione per determinare la velocità del flusso. Hanno un orifizio riduttore di flusso che valuta la perdita di carico nell'orifizio riduttore. La perdita di carico a monte e a valle dell'orifizio riduttore è proporzionale alla portata.

Portaflow X

PORTAFLOW-X è un flussimetro portatile ad ultrasuono che sfrutta il tempo di transito per misurare la portata in tubi esterni. Si tratta di uno strumento compatto e leggero, che integra le più recenti tecnologie nell'elettronica e nell'elaborazione digitale del segnale, offrendo alte prestazioni e facilità d'uso.

Principio di funzionamento

Questo tipo di flussimetro misura la variazione di frequenza di un segnale ultrasonico inviato attraverso il fluido e sfrutta il moto delle particelle per determinare la velocità del fluido.

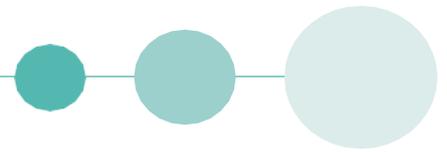


Figura 64: Portaflow X

I flussimetri a tempo di transito misurano la velocità del fluido analizzando la variazione di frequenza di un segnale tra la sua corsa di andata e ritorno in un liquido puro.

Il fluido non deve contenere solidi o aerazione, in quanto ciò potrebbe deformare gli impulsi ultrasonici. Questa tecnologia è ideale per creare profili di flusso in un processo esistente, quando non è possibile modificare i tubi.

PI Vision

PI Vision è uno strumento di visualizzazione dati che fornisce un accesso facile e veloce ai valori di temperatura e portata del sistema. Con PI Vision è possibile analizzare i dati in diversi modi, i dati possono essere raccolti automaticamente da diverse fonti (sistemi di controllo, apparecchiature di laboratorio, calcoli, immissione manuale o software personalizzato).

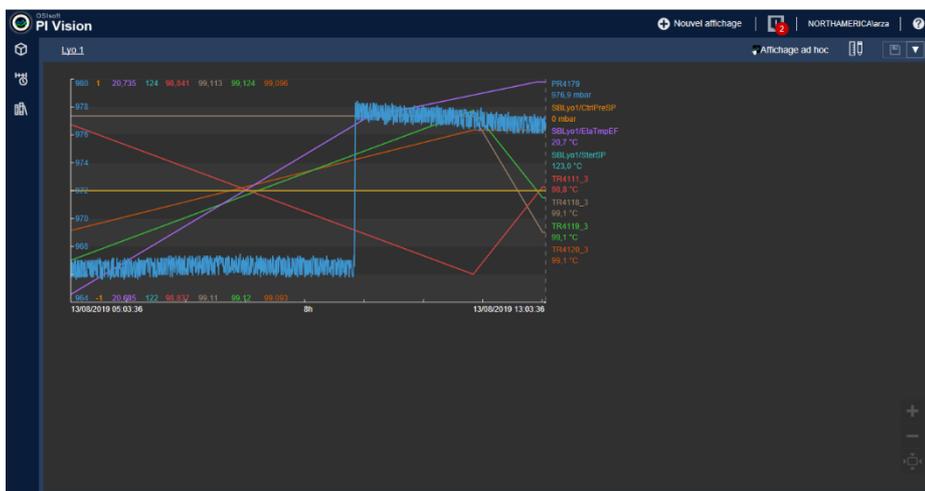


Figura 65: PI vision

Sistema GTB

Il sistema GTB è un software che permette la gestione centralizzata di tutti i locali tecnici del sito, in particolare il sistema permette di controllare i parametri su tutti gli HVAC (condizionamento, riscaldamento e ventilazione), il sistema di illuminazione e il controllo degli accessi. Il software consente di costruire un sistema di gestione tecnica dell'edificio robusto, potente e facile da usare dando:

- Visione in tempo reale di uno o più edifici
- Gestione centralizzata e funzionamento degli impianti
- Manutenzione in condizioni operative e comfort per l'utente
- Monitoraggio dei consumi energetici
- Controllo dei costi operativi

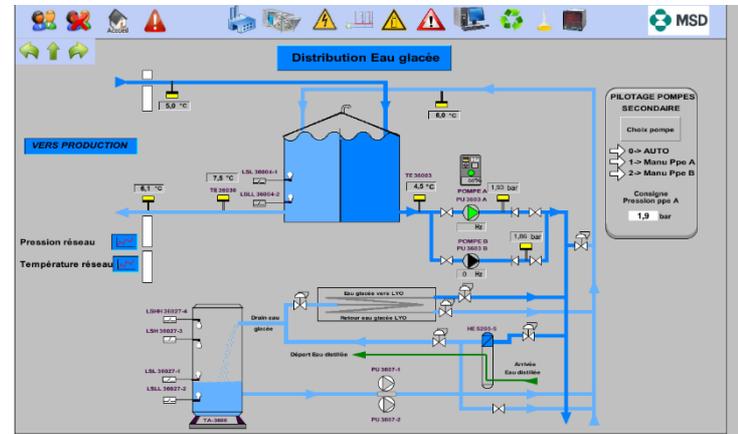
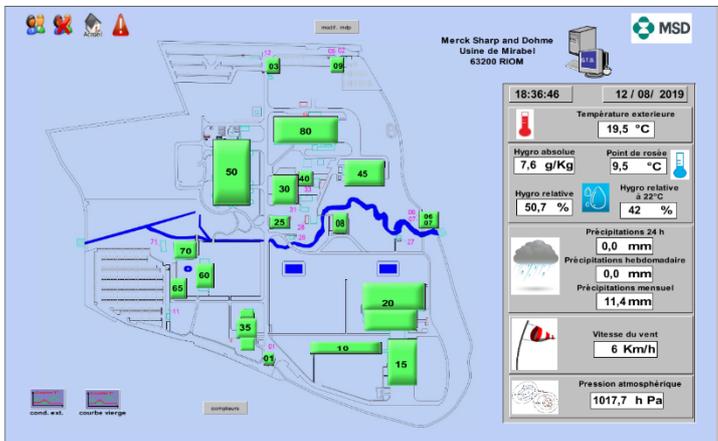
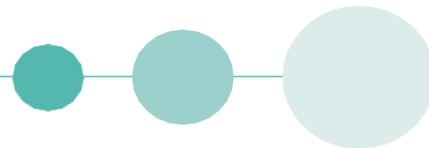


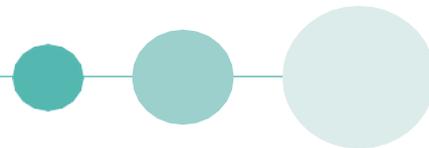
Figura 66: Sistema GTB



Appendice 8: Isolatori

Documentazione tecnica dei sistemi Munters		
Linee 1 & 2 : fillig and uploading	Batteria 1	Batteria 2
Portata [m ³ /h]	2,4	4,8
T ingresso [°C]	6	6
T uscita [°C]	11	11
Potenza [kW]	13,4	28,7
Documentazione tecnica dei sistemi di riciclaggio aria		
Portata [m ³ /h]	0,603	
T ingresso [°C]	6	
T uscita [°C]	11	
Potenza [kW]	38,9	
Numero totale di scambiatori		
Filling	3	
Uploading	12	
Inspection	2	
Valori misurati nel periodo primaverile ²⁰ sui sistemi Munters		
Linea 1 : Filling	Batteria 1	Batteria 2
Portata [m ³ /h]	0,8	4,2
T ingresso [°C]	4,9	4,5
T uscita [°C]	4,9	7,8
Potenza [kW]	0	13,9
Linea 1 : Transfer	Batteria 1	Batteria 2
Portata [m ³ /h]	3,6	8,8
T ingresso [°C]	4,5	4,5
T uscita [°C]	7,7	4,5
Potenza [kW]	12,7	0
Linea2 : Filling	Batteria 1	Batteria 2
Portata [m ³ /h]	0,3	5,3
T ingresso [°C]	4,9	4,5
T uscita [°C]	10,7	7,8
Potenza [kW]	1,67	13,4
Linea 2 : Transfer	Batteria 1	Batteria 2
Portata [m ³ /h]	4,6	0
T ingresso [°C]	4,5	-

²⁰ Condizioni meteorologiche esterne T=25 °C e HR =50%

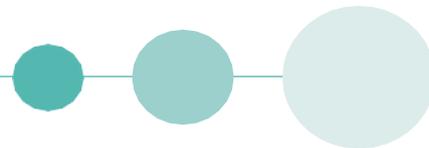


T uscita [°C]	11,5	-	
Potenza [kW]	30,6	0	
Valori misurati nel periodo estivo ²¹ sui sistemi Munters			
Linea1 : Filling	Batteria 1	Batteria 2	
Portata [m ³ /h]	10,3	4,6	
T ingresso [°C]	4,5	4,5	
T uscita [°C]	7,6	8,6	
Potenza [kW]	35,6	21	
Linea 1 : Transfer	Batteria 1	Batteria 2	
Portata [m ³ /h]	6,4	4,7	
T ingresso [°C]	4,5	4,5	
T uscita [°C]	8,8	9,1	
Potenza [kW]	30,7	24,1	
Linea 2 : Filling	Batteria 1	Batteria 2	
Portata [m ³ /h]	5,3	2	
T ingresso [°C]	4,5	4,5	
T uscita [°C]	8,1	10,3	
Potenza [kW]	18,2	11,8	
Linea 2 : Transfer	Batteria 1	Batteria 2	
Portata [m ³ /h]	6	2,5	
T ingresso [°C]	4,5	4,5	
T uscita [°C]	11,5	10,6	
Potenza [kW]	53,5	15,6	
Valori misurati nel periodo primaverile²²			
Batterie alettate dell'isolatore filling	Portata [m ³ /h]	T di ritorno	Potenza [kW]
Linea 1	8	8 °C	31,2
Linea 2	7,6	8 °C	21,2
Batterie alettate dell'isolatore transfer	Portata [m ³ /h]	T di ritorno	Potenza [kW]
Linea 1	9,8	8 °C	38,2
Linea 2	17,9	8 °C	49,8
Batterie alettate dell'isolatore Inspection	Portata [m ³ /h]	T di ritorno	Potenza [kW]
	2,4	15 °C	28
Valori misurati nel periodo estivo ²³			

²¹ Condizioni metereologiche esterne T=33 °C et HR =58%

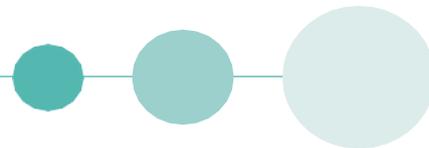
²² Condizioni metereologiche esterne T=25 °C et HR =50%

²³ Condizioni metereologiche esterne T=33 °C et HR =58%



Batterie alettate dell'isolatore filling	Portata [m ³ /h]	T di ritorno	Potenza [kW]
Linea 1	3	9	15
Linea 2	5,9	9	29,6
Batterie alettate dell'isolatore transfer	Portata [m ³ /h]	T di ritorno	Potenza [kW]
Linea 1	9,37	9	47
Linea 2	11,9	9	60
Batterie alettate dell'isolatore Inspection	Portata [m ³ /h]	T di ritorno	Potenza [kW]
	2,4	16,5	32,1

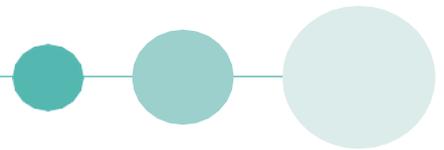
Tabella 1: Dati isolatori



Appendice 9: Separatori idraulici linea 1 & 2

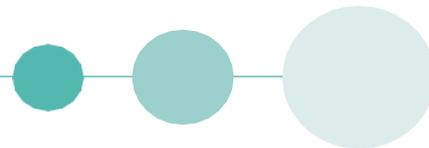
Valori misurati in primavera	
Circuito secondario	
Portata [m ³ /h]	44
T ingresso [°C]	4,5
T uscita [°C]	7,3
Potenza [kW]	137,3
Circuito terziario	
Portata [m ³ /h]	35
T ingresso [°C]	4,5
T uscita [°C]	8
Potenza [kW]	137,2
Valori misurati nel periodo estivo	
Circuito secondario	
Portata [m ³ /h]	47,7
T ingresso [°C]	4,5
T uscita [°C]	7,4
Potenza [kW]	154
Circuito terziario	
Portata [m ³ /h]	35
T ingresso [°C]	5
T uscita [°C]	9
Potenza [kW]	156

Tabella 2: Dati separatori idraulici



Appendice 10: Tunnel di deprogenazione

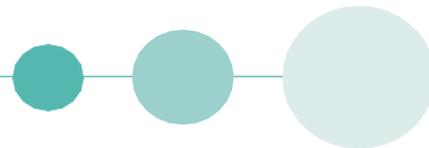
Tunnel linea 1		
Documentazione tecnica		
	Zone 1+2	Zone 3 +4+5
Portata [m ³ /h]	4,5	1,5
T _{ingresso} [C°]	6	6
Valori misurati		
	Zone 1-5 (con prodotto)	Zone 1-5 (senza prodotto)
Portata [m ³ /h]	11,2	1,9
T _{ingresso} [C°]	6	6
T _{uscita} [C°]	15,6	22,9
Potenza [kW]	120,6	35,8
Tunnel linea 2		
Documentazione tecnica		
Portata [m ³ /h]	22,3	[m ³ /h]
T _{ingresso} [C°]	6	[C°]
T _{uscita} [C°]	12	[C°]
Valori misurati		
Chilled water		
Portata [m ³ /h]	18	[m ³ /h]
T _{ingresso} [C°]	6	[C°]
T _{uscita} [C°]	12	[C°]



Appendice 11: Sistema washer

Documentazione tecnica		
T ingresso	6	°C
T uscita	21,6	°C
Portata max	24,9	m ³ /h
Potenza installata	433	kW
Valori misurati		
T ingresso	4,7	°C
T uscita	7	°C
Portata max	12,9	m ³ /h
Potenza installata	30,7	kW

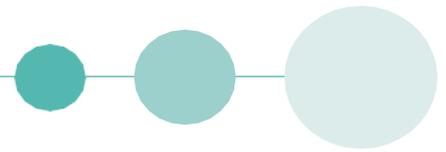
Tabella 3: Dati sistema washer



Appendice 12: Liofilizzatori

Documentazione tecnica		
T ingresso	6	°C
T uscita	21,6	°C
Portata max	24,9	m ³ /h
Potenza installata	433	kW
Valori misurati liofilizzatori linea 1		
T ingresso	6,4	°C
T uscita	10,3	°C
Portata max	17,1	m ³ /h
Potenza	74,3	kW
Valori misurati liofilizzatori linea 2		
T ingresso	6,4	°C
T uscita	19,3	°C
Portata max	18,3	m ³ /h
Potenza	301,9	kW

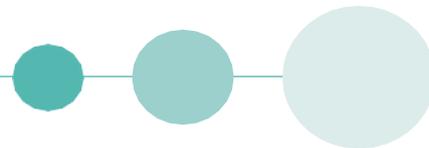
Tabella 4: Dati liofilizzatori



Appendice 13: Scambiatori shell and tube WFI

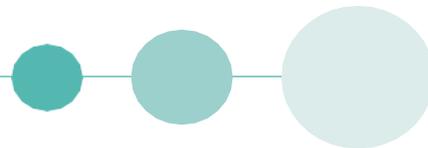
Documentazione tecnica linea 1 e 2		
Portata	13.6	m ³ /h
Potenza	139	kW
Documentazione tecnica dello scambiatore QC lab		
Portata	5.23	m ³ /h
Potenza	35	kW
Valori misurati sullo scambiatore linea 1		
T ingresso	4.6	°C
T uscita	10.1	°C
Portata	10.9	m ³ /h
Potenza	35,1	kW
Valori misurati sullo scambiatore linea 2		
T ingresso	7,2	°C
T uscita	23	°C
Portata	2,6	m ³ /h
Potenza	45,1	kW
Valori registrati sullo scambiatore nel QC lab		
T ingresso	4,5	°C
T uscita	9,9	°C
Portata	2,7	m ³ /h
Potenza	16,1	kW

Tabella 5: Dati scambiatori shell & tube WFI



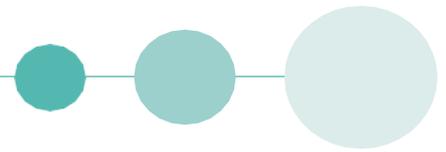
Appendice 14: HVAC

HVAC	Nome della centrale	Documentazione tecnica				Valori registrati nel periodo primaverile				Valori registrati nel periodo estivo			
		Portata [m ³ /h]	T ingresso [°C]	T uscita [°C]	Potenza [kW]	Portata [m ³ /h]	T ingresso [°C]	T uscita [°C]	Potenza [kW]	Portata [m ³ /h]	T ingresso [°C]	T uscita [°C]	Potenza [kW]
6240	Batteria 1	9.8	6	12	66	2.2	5	29.5	62	2.8	5	28.6	77
6150	Batteria 1	7.1	6	12	47	0	5	0	0	0	5	0	0
	Batteria 2	4.5	6	12	30	1.4	5	19.2	23,2	1.4	5.5	18.9	22,7
6140	Batteria 1	5.5	6	12	45,6	0	5	0	0	5.1	5.5	13.8	52,4
	Batteria 2	6.9	6	12	36,8	3.9	5	17.5	55,4	2	5	19.2	21,1
6220	Batteria 1	13.1	6	12	87	0	5	0	0	0	5.5	0	0
	Batteria 2	11.4	6	12	75,4	1.8	5	19	29,9	2.1	5.5	18.5	31,5
	Batteria 3	11	6	12	73,6	0	5	0	0	0	5.5	0	0
6110	Batteria 1	38.4	6	12	254	0.5	5	25.5	12,3	7.6	5.5	15.4	91,8
	Batteria 2	4.2	6	12	27,7	7.4	5	14.3	81,2	0	5.5	0	0
G110	Batteria 1	48	6	12	219	0	5	0	0	25.8	5.5	20.7	466
	Batteria 2	13.1	6	12	82,2	17.03	5	14.7	193,3	7.6	5.5	12.8	70,8
6210	Batteria 1	15.7	6	12	103,8	0	5	0	0	0	5.5	0	0
	Batteria 2	28.8	6	12	190,7	5	5	18.4	77,9	5.1	5.5	21.4	96,5
6120	Batteria 1	23..5	6	12	67,5	1.5	5	0	38,8	30.39	5.5	12.9	284,6
	Batteria 2	10.2	6	12	67,5	10	5	13.8	113	5.23	5.5	14.3	57,2
6230	Batteria 1	12.1	6	12	36,76	0	5	0	0	2.0	5.5	24.5	44,7
	Batteria 2	22.5	6	12	113	1.6	5	22.3	32	2.8	5.5	14.7	31,5
G120	Batteria 1	21.1	6	12	97	1.8	5	23.9	39,5	13.2	5.5	15.8	166,7
	Batteria 2	7.6	6	12	48,4	5	5	17.5	73,6	1.3	5.5	17.9	20,5
G210	Batteria 1	7.3	6	12	46,9	0.3	5	23.9	7,3	0	5.5	0	0



	Batteria 2	10.5	6	12	67,2	1.7	5	21.5	33,6	1.8	5.5	21.7	35,7
6216	Batteria 1	29.5	6	12	205,8	3.4	5	17.2	45,3	3.4	5.5	17.2	48,2

Tabella 6: Dati HVAC



Appendice 15: Calcolo delle perdite di carico

Le perdite di carico rappresentano le perdite di pressione, causate dalle resistenze che si oppongono al moto di un fluido. Conoscere il loro valore serve, essenzialmente, a:

- dimensionare i condotti che convogliano i fluidi,
- determinare le caratteristiche degli organi motori (pompe, air-lift, eccetera), cioè dei mezzi che servono a mantenere in movimento i fluidi.

Le perdite di carico possono essere continue oppure localizzate:

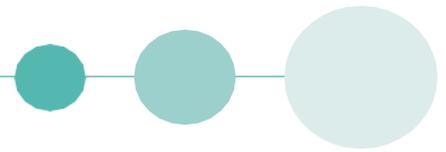
- quelle continue si manifestano lungo i tratti lineari dei condotti;
- quelle localizzate (o concentrate) si manifestano, invece, in corrispondenza di organi meccanici e/o pezzi speciali che fanno variare la direzione o la sezione di passaggio del fluido (come, ad esempio: imbocchi, riduzioni, allargamenti, derivazioni, raccordi, curve, confluenze, valvole, filtri, misuratori, sbocchi, ecc.)

Le perdite di carico lineari sono calcolabili con la seguente formula $\Delta P = \frac{1}{2} f \rho V^2$

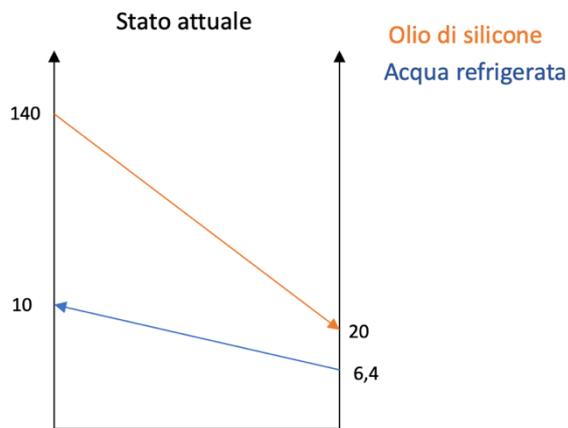
- La lunghezza del condotto (misurata direttamente nei locali tecnici grazie all'uso di un metro laser),
- D diametro del condotto,
- ρV^2 energia cinetica del fluido,
- f coefficiente di attrito:
 - i) Nel caso di moto laminare all'interno del condotto il coefficiente di attrito è: $f = 64 / Re$
 - ii) Nel caso di moto turbolento all'interno del condotto il coefficiente di attrito si trova con il diagramma di Moody in funzione della rugosità relativa e del numero di Reynolds.

Le perdite di carico concentrate si calcolano con la seguente formula: $\Delta P = \frac{1}{2} f \xi \rho V^2$

- ξ dipende dal tipo di singolarità



Appendice 16: Calcoli sui liofilizzatori della linea 1



Lo scopo è di aumentare la ΔT dell'acqua refrigerata a $7,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ per riuscire a ottimizzare lo scambio e ridurre la portata di acqua refrigerata in gioco, il tutto mantenendo la stessa potenza.

Dati:

Potenza attuale (P): 74,1 kW

Calore specifico dell'olio di silicone ($C_{C\text{ olio}}$): $1,8 \frac{\text{kJ}}{\text{kg K}}$

Densità dell'olio di silicone (ρ): $950 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$

Figura 67: Scambio termico olio-acqua refrigerata

Mantenendo lo stesso valore della T_{ingresso} d'acqua refrigerata con $\Delta T = 7,6^{\circ}\text{C}$:

Portata di olio di silicone = $1,3 \text{ m}^3/\text{h}$;

$T_{\text{uscita acqua refrigerata}} = T_{\text{ingresso}} + \Delta T = 14\text{ }^{\circ}\text{C}$; Portata acqua refrigerata = $8,7 \text{ m}^3/\text{h}$

Per quanto riguarda il calcolo delle perdite di carico, il calcolo è stato effettuato seguendo la procedura spiegata in appendice 15. Una volta ottenuto il valore, che nel seguente caso risulta essere 7 mca, si consulta l'abaco della valvola in funzione della tipologia in questione e del diametro della tubazione.

Tipo di valvola: STAF 65-2

Diametro della tubazione: DN 65

Consultando il diagramma riportato in figura sottostante è possibile vedere che in funzione delle perdite di carico e della portata di acqua refrigerata trovata in precedenza si trova il numero di giri da applicare alla valvola (linee in arancione).

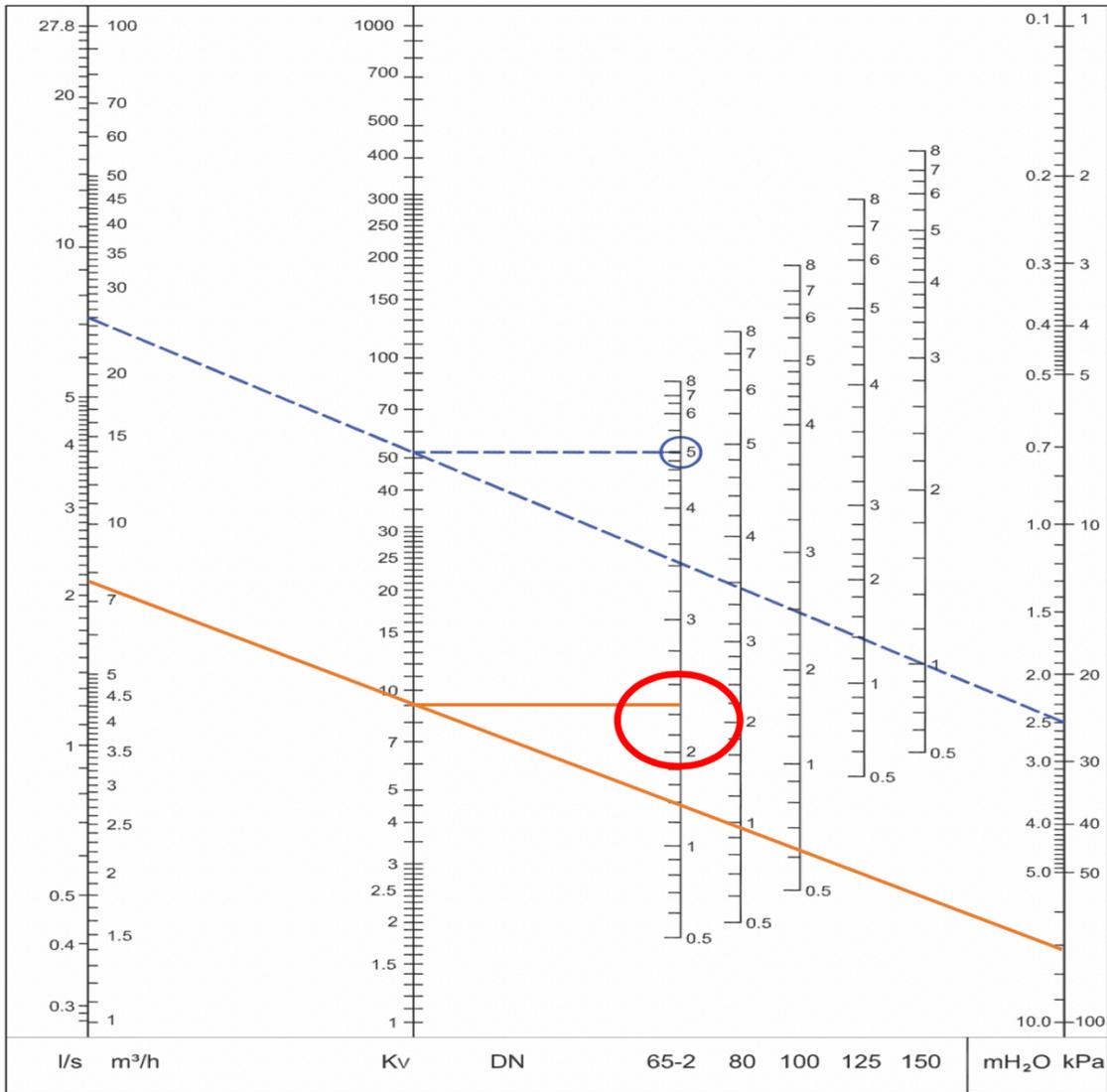
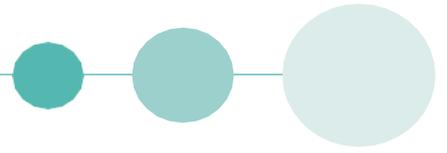
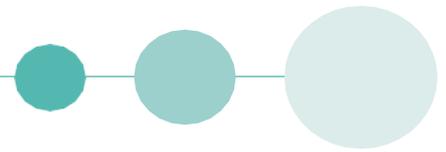
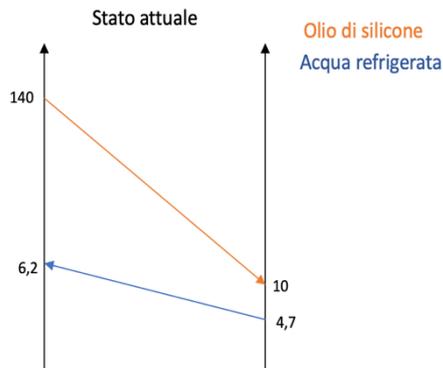


Figura 68: Abaco della valvola STAF 65-2



Appendice 17: Calcoli sul sistema washer

Lo scopo è di aumentare la ΔT dell'acqua refrigerata a $6\text{ }^{\circ}\text{C}$ per riuscire a ottimizzare lo scambio e ridurre la portata di acqua refrigerata in gioco, il tutto mantenendo la stessa potenza.



Dati:

Potenza attuale (P): 30,7 kW

Calore specifico dell'olio di silicone ($C_{c\text{ olio}}$): $1,8 \frac{\text{kJ}}{\text{kg K}}$

Densità dell'olio di silicone (ρ): $950 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$

Figura 69: Scambio termico olio-acqua refrigerata

Mantenendo lo stesso valore della T_{ingresso} d'acqua refrigerata con $\Delta T = 10,3\text{ }^{\circ}\text{C}$

Portata di olio di silicone = $0,5 \text{ m}^3/\text{h}$

$T_{\text{uscita acqua refrigerata}} = T_{\text{ingresso}} + \Delta T = 15\text{ }^{\circ}\text{C}$; Portata acqua refrigerata = $2,8 \text{ m}^3/\text{h}$

Per quanto riguarda il calcolo delle perdite di carico, il calcolo è stato effettuato seguendo la procedura spiegata in appendice 15. Una volta ottenuto il valore, che nel seguente caso risulta essere 7 mca, si consulta l'abaco della valvola in funzione della tipologia in questione e del diametro della tubazione.

Tipo di valvola: STAD 50

Diametro della tubazione: DN 50

Consultando il diagramma riportato in figura sottostante è possibile vedere che in funzione delle perdite di carico e della portata di acqua refrigerata trovata in precedenza si trova il numero di giri da applicare alla valvola (linee in arancione).

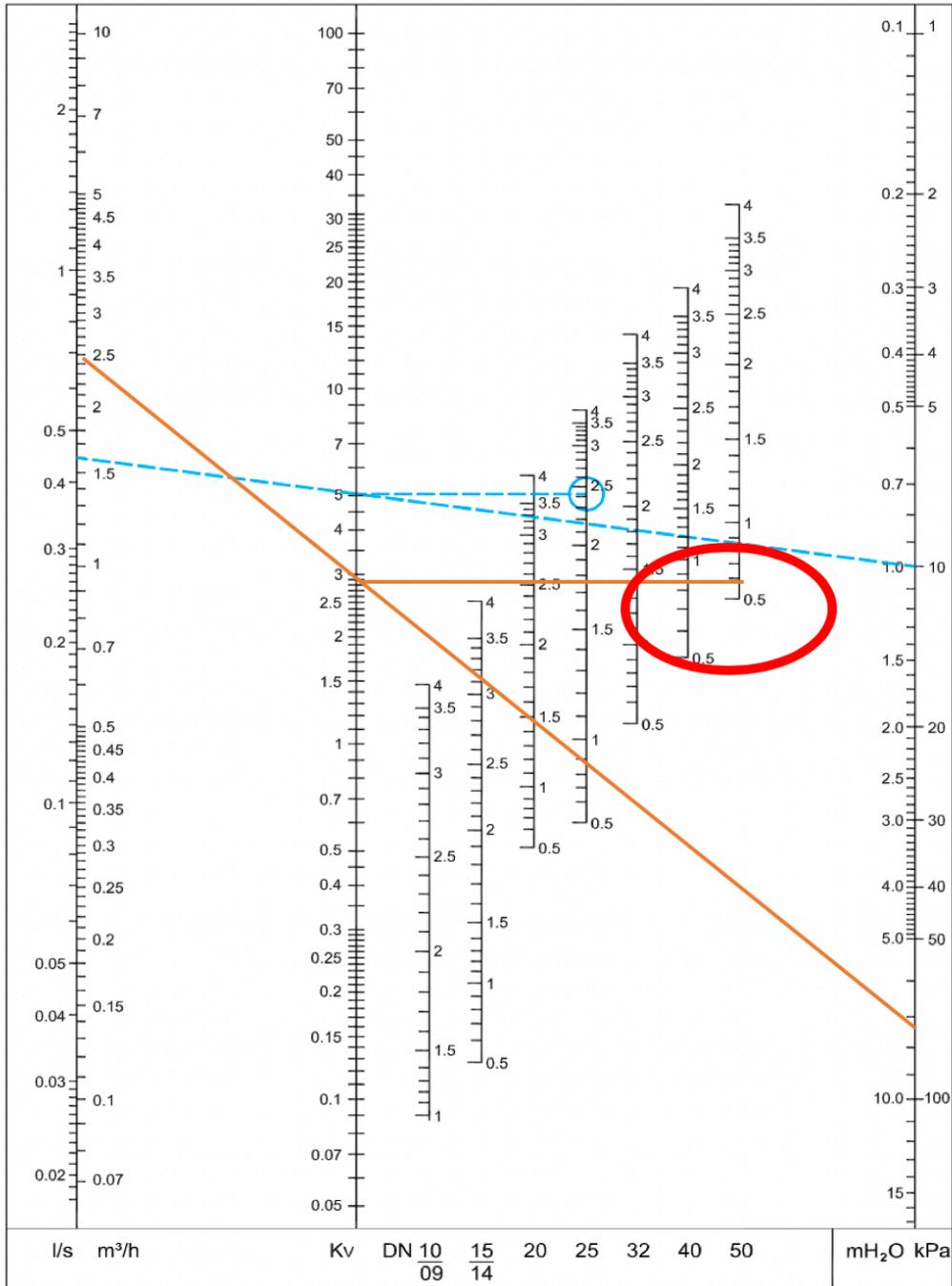
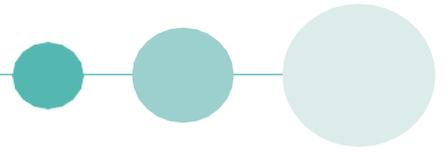
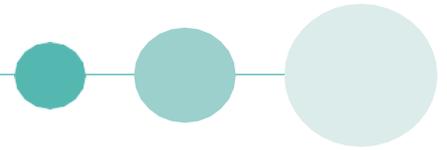


Figura 70: Abaco della valvola STAD 50



Appendice 18: Calcoli separatori idraulici

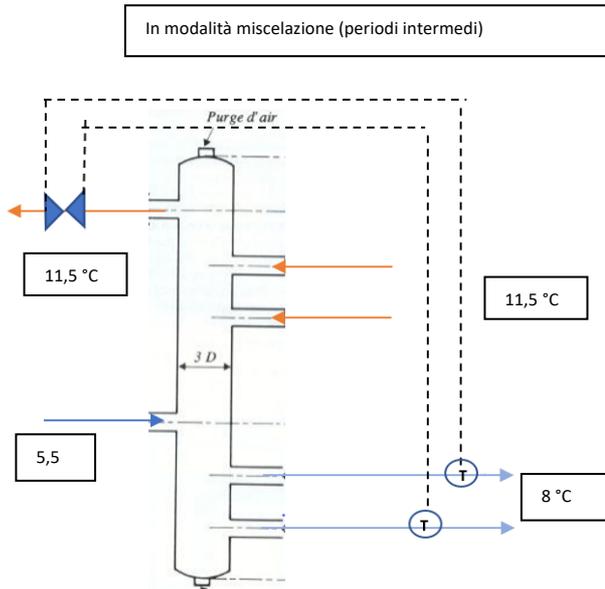


Figura 72: Separatori idraulici nelle stagioni intermedie

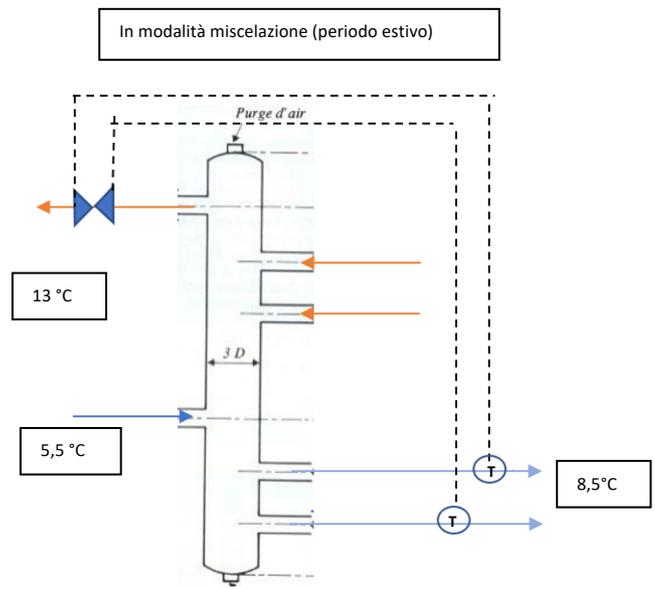


Figura 71: Separatori idraulici in estate

Dati:

- Portata nel circuito terziario del separatore idraulico costante perché il regime delle pompe è fisso (funzionamento con una portata $Q_{\text{terziario}}$ di $35 \text{ m}^3/\text{h}$ tutto l'anno sia sulla linea 1 che sulla linea 2),
- $\Delta T_{\text{terziario}}$ non cambia in funzione della modalità miscelazione o disaccoppiamento ($\Delta T_{\text{SI}} = 3,5^\circ\text{C}$ et $\Delta T_{\text{estate}} = 4,5^\circ\text{C}$),
- T_{mandata} sul terziario uguale a 8°C per le SI, $8,5^\circ\text{C}$ per l'estate.

Calcoli:

SI L1 et L2: $T_{\text{ritorno}} = T_{\text{mandata}} + \Delta T_{\text{SI}} = 11,5^\circ\text{C}$; Estate L1 et L2: $T_{\text{ritorno}} = T_{\text{mandata}} + \Delta T_{\text{été}} = 13^\circ\text{C}$

SI L1: $P_{\text{terziario}} = Q_{\text{terziario}} \times C_c \text{ acqua} \times \Delta T_{\text{SI}} + P_{\text{batteria inspection}} = 167 \text{ kW}$; Estate L1: $P_{\text{terziario}} = Q_{\text{terziario}} \times C_c \text{ acqua} \times \Delta T_{\text{estate}} + P_{\text{batteria inspection}} = 188,1 \text{ kW}$

SI L2: $P_{\text{terziario}} = Q_{\text{terziario}} \times C_c \text{ acqua} \times \Delta T_{\text{SI}} = 139 \text{ kW}$; Estate L2: $P_{\text{terziario}} = Q_{\text{terziario}} \times C_c \text{ acqua} \times \Delta T_{\text{estate}} = 156 \text{ kW}$

Assumendo che le perdite siano trascurabili, la potenza al secondario deve essere uguale alla potenza al terziario

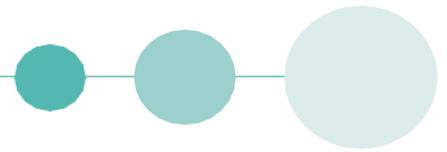
SI L1: $Q_{\text{secondario}} = 24,9 \text{ m}^3/\text{h}$; Estate L1: $Q_{\text{secondario}} = 22,2 \text{ m}^3/\text{h}$;

SI L2: $Q_{\text{secondario}} = 20,8 \text{ m}^3/\text{h}$; Estate L2: $Q_{\text{secondario}} = 18,65 \text{ m}^3/\text{h}$;

Verifica della disponibilità di potenza al terziario nei due casi:

$$P_{\text{terziario}}^{24} \geq P_{\text{Munter filling}} + P_{\text{Munter transfer}} + P_{\text{batterie iso filling}} + P_{\text{batterie iso transfer}}$$

²⁴ Le potenze sono riportate nella tabella dell'appendice 8



La disuguaglianza risulta verificata solamente nelle stagioni intermedie per cui il seguente sistema può esser messo in servizio solamente nei periodi primaverili e autunnali.