

# POLITECNICO DI TORINO

Collegio di Ingegneria Chimica e dei Materiali

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

Tesi di Laurea Magistrale

## **Studio del trasferimento di calore nel processo di liofilizzazione al variare della configurazione di carico**



### **Relatori**

Prof. Roberto Pisano

Dott. Lorenzo Stratta

### **Candidato**

Giuseppe Fasano

Luglio 2021



*La grandezza di un successo  
non si misura al traguardo  
ma ad ogni passo compiuto  
durante il percorso*



# Indice

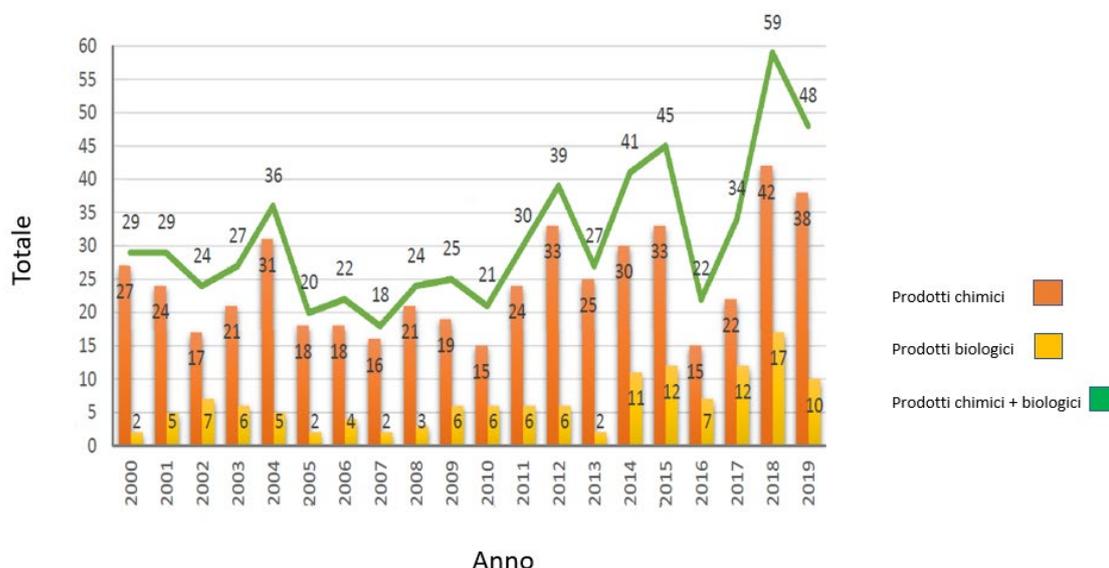
<b>CAPITOLO I</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Introduzione</b> .....	<b>1</b>
1.1 Cenni storici .....	2
1.2 Fasi della liofilizzazione.....	2
1.2.1 Congelamento.....	4
1.2.2 Essiccamento primario .....	5
1.2.3 Essiccamento secondario.....	6
1.3 Impianti di liofilizzazione .....	7
1.4 Tipologie di packaging nella liofilizzazione .....	8
1.5 Disposizione del lotto.....	10
<b>CAPITOLO II</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Modalità di trasferimento del calore</b> .....	<b>11</b>
2.1 Descrizione dei meccanismi di scambio di calore durante la fase di essiccamento primario .....	11
2.2 Determinazione del coefficiente globale di scambio termico .....	13
2.2.1 Descrizione dell'apparato sperimentale .....	14
2.2.2 Descrizione dei casi di studio.....	16
2.2.3 Pianificazione degli esperimenti .....	18
2.2.4 Procedura sperimentale per la determinazione del $K_v$ .....	18
2.2.5 Simulazione numerica del trasferimento di calore in un lotto di flaconi durante il processo di liofilizzazione .....	21
<b>CAPITOLO III</b> .....	<b>27</b>
<b>3. Risultati</b> .....	<b>27</b>
3.1 Trasferimento di calore in configurazione impaccata .....	27
3.1.1 Configurazione di carico impaccata con disposizione a maglia esagonale.....	27
3.1.2 Configurazione di carico impaccata con disposizione a maglia rettangolare .....	33
3.1.3 Configurazione di carico impaccata: maglia esagonale vs maglia rettangolare..	38
3.2 Trasferimento di calore in configurazione distanziata .....	42
3.2.1 Configurazione di carico distanziata con disposizione a maglia esagonale.....	42
3.2.2 Configurazione di carico distanziata con disposizione a maglia rettangolare .....	44
3.2.3 Configurazione di carico distanziata: disposizione esagonale vs rettangolare ...	46
3.3 Confronto tra configurazione di carico impaccata e distanziata .....	49
<b>CAPITOLO IV</b> .....	<b>51</b>
<b>4. Conclusioni</b> .....	<b>51</b>
<b>Simboli e abbreviazioni</b> .....	<b>53</b>

<b>Indice delle figure .....</b>	<b>55</b>
<b>Indice delle tabelle .....</b>	<b>59</b>
<b>Appendice A.....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>71</b>
<b>Ringraziamenti .....</b>	<b>75</b>

## 1. Introduzione

In campo alimentare, farmaceutico e biofarmaceutico vi sono numerosi prodotti che necessitano di essere disidratati poiché hanno una stabilità limitata nel tempo se lasciati a contatto con l'acqua. La scelta tra le varie tecniche di essiccamento utilizzate si basa su molteplici parametri che interessano strettamente il prodotto. Allo stesso tempo è importante tenere in considerazione le problematiche legate all'efficienza a livello energetico, all'aspetto economico ma anche all'applicazione del processo su scala industriale.

La liofilizzazione, nota anche come crioessiccazione, è una tecnica utilizzata sia in campo alimentare, sia in campo farmaceutico. In campo alimentare questa permette la conservazione delle caratteristiche organolettiche di quei prodotti che hanno un alto valore aggiunto e necessitano di essere essiccati con metodi a bassa temperatura [1]. In campo farmaceutico, come mostrato in **Figura 1.1** tra il 2000 ed il 2019 la *Food and Drug Administration (FDA)* ha approvato più di 600 nuovi prodotti [2]. La maggior parte dei prodotti biofarmaceutici sono termolabili e se lasciati per un lungo periodo in soluzione acquosa diventano instabili con conseguente perdita di efficienza del prodotto. Per questo la maggior parte delle volte queste molecole vengono sottoposte a processo di liofilizzazione [3].



**Figura 1.1** Analisi dei farmaci approvati dalla FDA tra il 2000 e il 2019-figura tratta da [2] riprodotta con modifiche

L'alto costo delle materie prime e la necessità di ottenere un prodotto disidratato e con un'elevata resa, rendono la liofilizzazione molto più utilizzata in ambito farmaceutico rispetto all'ambito alimentare.

La liofilizzazione permette di ottenere un prodotto facilmente stoccabile riducendo i costi di trasporto <sup>[4]</sup>, e assicura il rispetto delle condizioni di sterilità richieste da quelli che sono i *Critical Quality Attributes (QCA)* del prodotto, i quali sono:

- Recupero dell'attività biologica;
- Tempo di ricostituzione;
- Stabilità del prodotto a lungo termine;
- Contenuto di umidità residua;
- Aspetto del prodotto liofilizzato.

Durante il corso degli anni il processo è stato raffinato per fronteggiare quelli che sono i principali svantaggi come la durata e gli elevati consumi energetici. A questo scopo è necessaria una conoscenza approfondita dei due fenomeni che avvengono durante il processo: il trasferimento di materia e il trasferimento di calore.

## 1.1 Cenni storici

Già a partire dalla fine del XV secolo, gli indiani delle Ande in Sud-America sfruttavano quella che si può definire un'applicazione primordiale dell'attuale liofilizzazione per conservare patate. Queste venivano congelate durante la notte all'interno delle montagne sfruttando le basse temperature; l'indomani venivano riscaldate senza essere esposte a diretto contatto con il sole e a causa della bassa pressione dell'ambiente l'acqua contenuta all'interno del tubero si allontanava per sublimazione <sup>[5-7]</sup>.

L'attuale tecnica di liofilizzazione venne testata ed usata per la prima volta su scala di laboratorio a Leipzig in Germania da un anatomista tedesco per essiccare un tessuto biologico <sup>[8]</sup>, divenne poi molto importante durante la Seconda Guerra Mondiale per conservare le elevate quantità di plasma umano richiesto <sup>[7]</sup>.

Lo sviluppo della tecnologia e della tecnica prima e poi il consolidamento di quest'ultima in ambito farmaceutico portò ad un aumento del numero di pubblicazioni legate al settore alimentare e farmaceutico, passando da 350 pubblicazioni tra il 1930 ed il 1945 a 600 nel 2000 <sup>[7]</sup>. Se nel 1934 è stato depositato il primo brevetto riguardante l'applicazione della tecnica su sostanze liquide o semisolidi contenenti proteine o altri derivati biologici <sup>[9]</sup>, solo negli Stati Uniti tra il 1945 e il 2003 il numero di brevetti concessi nel campo della liofilizzazione superava quota 400 <sup>[7]</sup>.

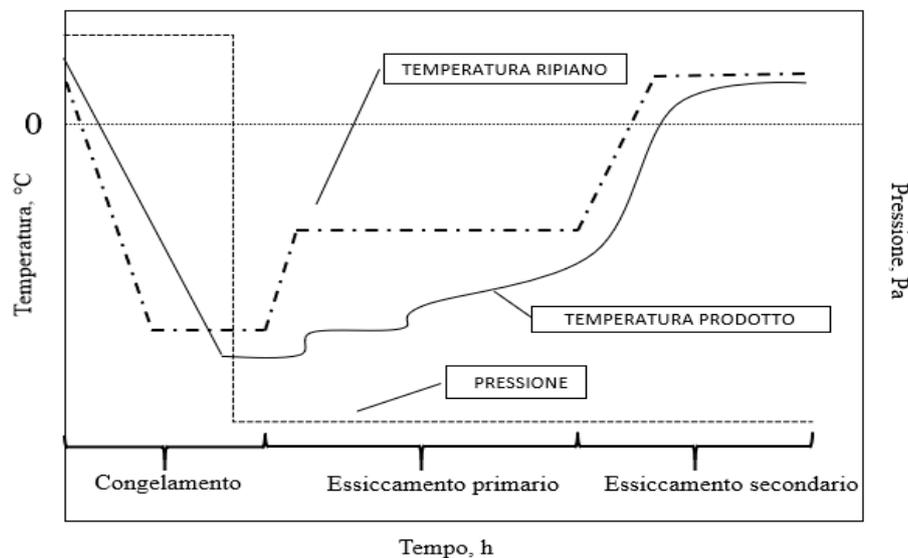
## 1.2 Fasi della liofilizzazione

Dalla **Figura 1.2** si distinguono le tre fasi che caratterizzano la liofilizzazione. Nella prima fase il prodotto inserito all'interno dei contenitori viene raffreddato gradualmente fino ad arrivare a temperature intorno a  $-40\text{ °C}$  <sup>[10]</sup>, causando il congelamento della maggior parte del solvente.

Successivamente si depressurizza il sistema fino a raggiungere valori di pressione compresi tra 5 e 30 Pa <sup>[11]</sup>, a cui la tensione di vapore del ghiaccio  $P_{ice}$  alla temperatura raggiunta risulta essere superiore alla pressione in camera  $P_c$ ; questo permetterà di procedere con la fase di sublimazione del solvente. La sublimazione è un processo endotermico, quindi per facilitare l'allontanamento dell'acqua libera, ovvero di quella parte del solvente che in

precedenza si è separata dal prodotto sotto forma di cristalli di ghiaccio, si aumenta gradualmente la temperatura del ripiano. Contemporaneamente aumenta la temperatura del prodotto e questo determina un incremento della forza spingente e quindi un aumento della velocità di essiccamento. La fase in precedenza descritta prende il nome di essiccamento primario.

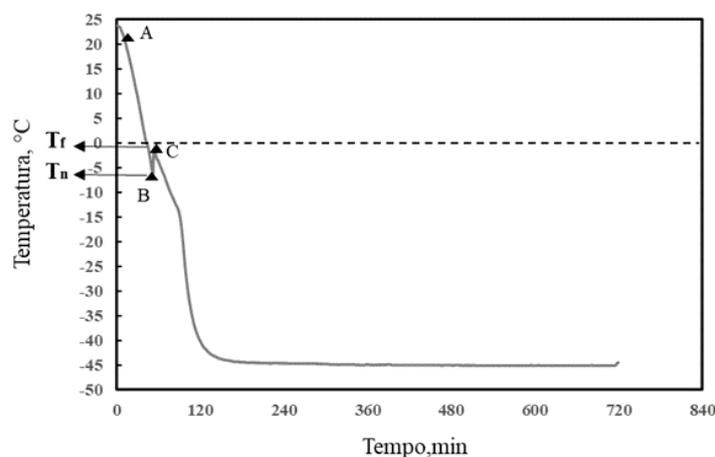
Infine, nell'ultima fase si continua a mantenere il sistema sottovuoto e la frazione di acqua che in precedenza non si era congelata e che è intimamente intrappolata nella matrice solida viene allontanata per desorbimento attraverso un ulteriore aumento della temperatura del ripiano. Il contenuto residuo di acqua al termine delle tre fasi è generalmente compreso tra il 3% ed il 5% per composti proteici, ma sostanzialmente questo varia in relazione alla tipologia di eccipienti contenuti nella formulazione. Infatti, con eccipienti cristallini è possibile raggiungere valori di umidità residua prossimi all'1% mentre la presenza di eccipienti amorfi determina valori di umidità finale ben più elevati <sup>[12]</sup>.



**Figura 1.2** Andamento della temperatura del ripiano (linea tratto-punto), della temperatura del prodotto (linea continua) e della pressione in camera (linea tratteggiata) durante le fasi del processo di liofilizzazione-Figura tratta da [1] e riprodotta con modifiche

## 1.2.1 Congelamento

Il congelamento è il primo step del processo di liofilizzazione. In **Figura 1.3** è possibile osservare l'evoluzione della fase di congelamento.



**Figura 1.3** Andamento della temperatura del prodotto durante la fase di congelamento: A) temperatura ambiente, B) temperatura di nucleazione, C) temperatura di equilibrio termodinamico

Il prodotto viene caricato nel liofilizzatore a temperatura ambiente (A), viene poi raffreddato e portato ad una temperatura al di sotto del punto di equilibrio termodinamico  $T_f$ , indicato dal punto (C) in **Figura 1.3**. La soluzione acquosa non congela istantaneamente superata la temperatura  $T_f$ , ma rimane liquida per un certo intervallo di temperatura. Lo stato di super-raffreddamento è uno stato di non equilibrio, durante il quale le molecole di acqua si legano tra di loro per formare strutture simili a quelle di un cristallo di ghiaccio. Tuttavia, essendo tale comportamento energeticamente sfavorito, i cluster in precedenza formati tendono a rompersi fino a quando non raggiungono una dimensione sufficiente identificata dal valore critico del raggio del nucleo. Questo si verifica quando la soluzione raggiunge la temperatura di nucleazione  $T_n$ , indicata in figura al punto (B). La formazione di cristalli di ghiaccio è un processo esotermico, ed il calore liberato deve essere rimosso. Durante questa fase la soluzione sottoraffreddata assorbe parte di questo calore e incrementa la sua temperatura fino a raggiungere la  $T_f$  (C), raggiunta la quale termina la formazione dei cristalli. Una volta che si sono formati dei nuclei stabili, questi cominciano a crescere nella terza ed ultima fase che inizia a partire da (C) e viene chiamata solidificazione.

Il congelamento è uno step molto importante in quanto non di facile controllo, e che influisce sulla successiva fase di essiccamento. Parametri chiave del processo sono la velocità di raffreddamento e il grado di sotto-raffreddamento definito come la differenza tra  $T_f$  e  $T_n$ . I parametri in precedenza definiti possono essere controllati migliorando l'effetto che la fase di congelamento ha su quella di essiccamento primario e secondario<sup>[13]</sup>. Ad esempio, più ampio è il grado di sotto-raffreddamento (quindi bassa  $T_n$ ) maggiore è il numero di cristalli che si ottengono aventi piccole dimensioni<sup>[14]</sup>. Viceversa, per un basso grado di sotto-raffreddamento, il processo di congelamento è istantaneo portando alla formazione di pochi cristalli di ghiaccio, i quali cresceranno lentamente assumendo dimensioni più grandi.

Altrettanto importante per definire l'effetto che la fase di congelamento ha sulla fase di essiccamento è la caratterizzazione della formulazione. La presenza di eccipienti nella soluzione che cristallizzano o meno comporta differenze, soprattutto relative alla massima temperatura che si può raggiungere durante la fase di essiccamento primario.

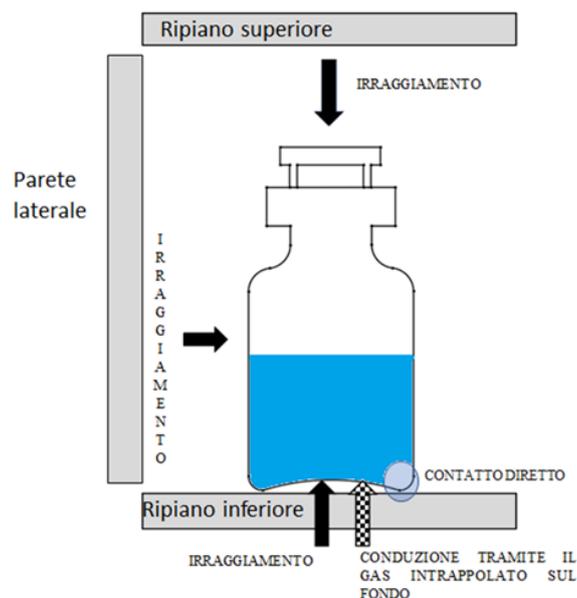
### 1.2.2 Essiccamento primario

La fase di essiccamento primario è la fase più importante del processo di liofilizzazione nonché quella più lunga, essa infatti può durare da circa dieci ore fino ad alcune settimane. All'interno di tale step si ha l'accoppiamento di due fenomeni molto importanti quali il trasferimento di materia ed il trasferimento di calore.

Durante l'essiccamento primario la frazione del solvente che in precedenza è stata congelata, viene allontanata per sublimazione. La velocità di essiccamento, nonché la durata di una buona parte del processo di liofilizzazione, dipendono dalla forza spingente definita come differenza tra la tensione di vapore dell'acqua  $P_{ice}$  e della pressione in camera  $P_c$ .

La sublimazione è un processo endotermico, bisogna quindi fornire calore al prodotto. In **Figura 1.4** sono evidenziati i meccanismi con i quali viene trasferito calore al prodotto, questi sono:

- Irraggiamento: questo meccanismo pone in relazione le parti del liofilizzatore che trasferiscono calore, che sono le pareti della camera, i ripiani riscaldanti, la porta di carico, con i flaconi del lotto;
- Conduzione per contatto diretto tra superfici solide: questo meccanismo avviene per contatto diretto tra il fondo del flacone e il ripiano riscaldante;
- Conduzione attraverso il gas: questo meccanismo avviene attraverso il gas intrappolato sul fondo del flacone.



**Figura 1.4** Modalità di trasferimento del calore durante la fase di essiccamento della liofilizzazione

Durante la fase di essiccamento è importante controllare che la temperatura del prodotto non superi la temperatura massima ammissibile  $T_c$ . In una soluzione cristallina il soluto solidifica completamente al di sotto della temperatura dell'eutettico; questa è definita quindi come la massima temperatura ammissibile durante la fase di essiccamento primario. La completa solidificazione di una soluzione amorfa avviene a temperature inferiori a quella di transizione vetrosa  $T_g$ . Se la temperatura del campione supera durante la fase di essiccamento primario le temperature limite sopra definite, si verifica il collasso della struttura essiccata <sup>[15]</sup>.

Durante l'essiccamento primario grazie all'eliminazione del solvente libero si crea progressivamente all'interno della struttura uno doppio strato formato da una parte congelata ed una parte essiccata. Quest'ultima aumenta il suo spessore con il passare del tempo, dalla superficie verso il fondo del flacone parallelamente all'avanzamento del fronte di sublimazione dall'alto verso il basso.

La resistenza al trasferimento di materia  $R_p$ , correlata alla struttura essiccata, influisce sulla velocità di essiccamento primario. La resistenza al trasferimento di materia cambia in base alla formulazione e al protocollo di congelamento adottato; infatti, la modalità con cui i cristalli di ghiaccio si formano durante il congelamento definisce la struttura e la porosità del prodotto essiccato. In sostanza, avere un prodotto con una struttura grossolana è preferibile al fine di favorire il processo di sublimazione, in quanto il vapore trova meno difficoltà ad allontanarsi dalla matrice solida.

### 1.2.3 Essiccamento secondario

La frazione di acqua legata all'interno del campione cioè quella intimamente intrappolata nella matrice solida o adsorbita in superficie, dovrà essere allontanata in quella che costituisce la seconda ed ultima fase della liofilizzazione. Per una formulazione amorfa la quantità di acqua all'interno del prodotto a valle della sublimazione può variare dal 20% fino al 50% in peso. Minore è la quota restante all'interno di un sistema cristallino, nel quale l'acqua ricopre come un velo la superficie dei cristalli <sup>[7]</sup>.

L'acqua legata viene allontanata per desorbimento; la forza spingente del processo è definita come la differenza tra la quantità di acqua residua  $C_w$  e la quantità di acqua all'equilibrio  $C_{w,e}^*$ , definita dalle isoterme di adsorbimento del prodotto stesso.

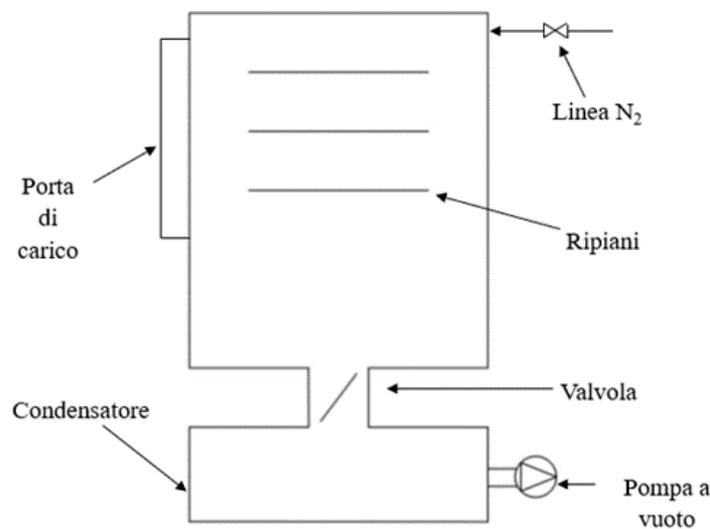
Durante la fase iniziale dell'essiccamento secondario la temperatura del ripiano deve essere aumentata in maniera inizialmente graduale, per poi raggiungere temperature prossime a quelle ambiente. Per una formulazione amorfa, la progressiva riduzione del contenuto di acqua determina un incremento della temperatura massima ammissibile ( $T_g$ ) per il prodotto, permettendo in seguito di poter operare con un riscaldamento più aggressivo.

La temperatura del ripiano è quindi una variabile chiave del processo, poiché più è alto il suo valore, più veloce sarà il desorbimento e più bassa sarà la concentrazione di equilibrio. Per quanto riguarda l'effetto della pressione non vi sono prove evidenti legate alla sua influenza nei confronti della velocità di desorbimento <sup>[16]</sup>.

### 1.3 Impianti di liofilizzazione

Per prodotti farmaceutici è di cruciale importanza condurre l'operazione in condizione di totale sterilità, nonché monitorare la temperatura durante il processo. All'interno di un processo di tipo batch viene garantita la sterilità dell'operazione a partire dal riempimento fino ad arrivare alla sigillatura del prodotto.

Una classica configurazione di un liofilizzatore batch, mostrato in **Figura 1.5**, è costituita da una camera di essiccamento nella quale sono presenti dei ripiani controllati termicamente, i quali possono essere posizionati ad altezza variabile. La camera di essiccamento è dotata di una porta a tenuta di pressione e di vuoto, attraverso la quale i contenitori sono caricati e scaricati dal liofilizzatore. È presente una linea di infiltrazione controllata tramite la quale si inserisce azoto durante il processo, così da poter controllare la pressione in camera.



**Figura 1.5** Schema semplificato di un liofilizzatore in cui sono evidenziati porta, linea di infiltrazione dell'azoto, ripiani, valvola di separazione tra camera di essiccamento e gruppo a vuoto, condensatore e pompa a vuoto

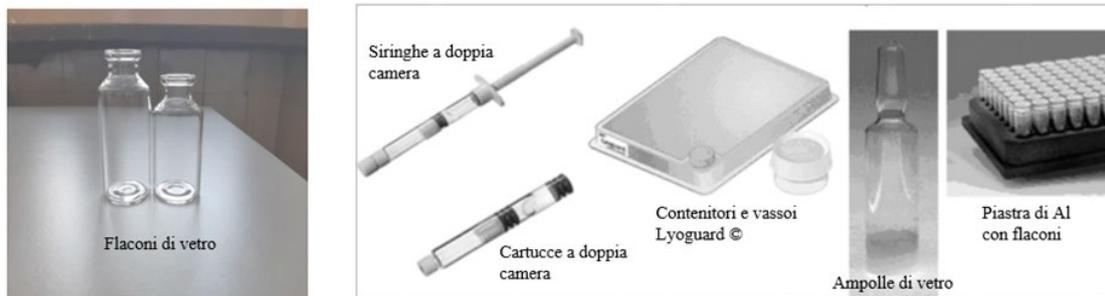
Il prodotto da essiccare è in genere contenuto all'interno di flaconi, i quali sono depositati sui ripiani. In alternativa per il trattamento di enzimi o batteri su larga scala, il prodotto viene posto all'interno di vassoi depositati direttamente sui ripiani. Il fluido tecnologico refrigerante che scorre all'interno dei ripiani permette di controllare la temperatura del sistema durante la fase di congelamento ed essiccamento.

Un'opportuna valvola separa la camera di essiccamento dal gruppo a vuoto. Questo gruppo formato da condensatore e pompa a vuoto, viene utilizzato per evacuare la camera di essiccamento e rimuovere gli eventuali incondensabili, mantenendo così la pressione all'interno della camera al valore desiderato.

## 1.4 Tipologie di packaging nella liofilizzazione

Il design del liofilizzatore, le modalità di carico, i diversi contenitori del prodotto nonché la modalità di chiusura di questi ultimi, sono parametri che influiscono sull'efficienza di trasferimento di materia e di calore durante il processo.

Con il passare degli anni le richieste del mercato hanno promosso lo sviluppo di nuovi contenitori, alcuni dei quali sono mostrati in **Figura 1.6**.



**Figura 1.6** Tipologie di contenitori tradizionali (a sinistra) e alternativi (a destra), immagine tratta da[17] e riprodotta con modifiche.

Una prima suddivisione tra le differenti tipologie di contenitori riguarda quelli utilizzati per la produzione in dosi singole e quelli utilizzati per la produzione in bulk.

Comunemente la maggior parte dei prodotti biofarmaceutici sono liofilizzati all'interno di flaconi di vetro; successivamente sono ricostituiti mediante un opportuno diluente e dosati utilizzando una siringa. Le dimensioni, la forma e le proprietà che i flaconi devono rispettare sono definite dalla normativa ISO 8362-5. Per prodotti liofilizzati vengono utilizzati diversi formati; la capacità massima di questi varia da 2ml per i flaconi più piccoli a 20-25 ml per quelli più grandi comunemente usati.

I flaconi di vetro devono presentare determinate proprietà chimiche e fisiche al fine di non influenzare la qualità finale del prodotto liofilizzato; devono essere inerti e non interagire quindi con la sostanza contenuta all'interno, e allo stesso tempo devono favorire il recupero totale del prodotto in maniera agevole. Per questo motivo talvolta i flaconi sono internamente rivestiti con un sottile strato di materiale idrofobico per facilitare la rimozione di quei composti ad elevata viscosità. Devono poi essere resistenti sia agli stress meccanici sia agli sbalzi termici a cui vanno incontro durante le varie fasi del processo di liofilizzazione<sup>[18]</sup>.

In relazione alla natura della formulazione assume poi importanza anche la composizione del vetro. Ad esempio, se si lavora con un prodotto sensibile alla luce è preferibile l'utilizzo di un flacone di vetro ambrato piuttosto che uno in vetro pyrex<sup>[19]</sup>. Inoltre, i flaconi in vetro ambrato hanno una conducibilità più elevata rispetto a quelli in vetro pyrex e questo contribuisce a migliorare il trasferimento di calore<sup>[20]</sup>.

Oltre alle proprietà chimico-fisiche, altrettanta importanza assumono le caratteristiche geometriche dei flaconi, quali l'ampiezza della concavità che presentano sul fondo e lo spessore e la geometria del fondo. Queste caratteristiche hanno un'influenza sulla resistenza al trasferimento di calore nei confronti del prodotto, e quindi sul tempo di essiccazione. I flaconi in vetro soffiato sono caratterizzati da uno spessore variabile e maggiore rispetto ai

flaconi in vetro stampato <sup>[21]</sup>. Se da un lato questo contribuisce ad aumentare la resistenza del contenitore, dall'altro aumenta la resistenza al trasferimento di calore. I flaconi in vetro stampato sono invece caratterizzati da uno spessore più uniforme, e da un fondo più piatto rispetto a quello dei flaconi in vetro soffiato. Una geometria più piatta del fondo del flacone determina un aumento della superficie di contatto tra il flacone ed il ripiano riscaldante; questo si traduce in un migliore scambio termico <sup>[19]</sup>. I flaconi sono inoltre caratterizzati da una concavità del fondo che può variare, assumendo generalmente un valore massimo di ca 1 mm. Secondo alcuni studi, la riduzione della concavità del fondo sembrerebbe aumentare la conducibilità del gas, migliorando il trasferimento di calore <sup>[22]</sup>.

Talvolta i flaconi di vetro non sono a contatto diretto con il ripiano, ma sono inseriti all'interno di un supporto creando così un vero e proprio nuovo sistema di carico. In questo caso il sistema di carico è rappresentato da una piastra in alluminio avente un design particolare (a pozzetti) dove i flaconi di vetro o plastica sono inseriti all'interno. I flaconi sono poi chiusi tramite tappi dotati di un'opportuna fessura per la fuoriuscita del vapore. L'utilizzo della piastra in alluminio consente di ottenere un maggior ed uniforme trasferimento di calore, che riduce notevolmente l'effetto atipico delle fiale sul bordo osservato all'interno dello stesso sistema ma con piastre di plastica <sup>[17]</sup>.

Un'altra categoria di contenitori per dosi singole sono le ampolle di vetro che sono utilizzate per prodotti biologici ad alto valore aggiunto. Questi contenitori sono impiegati per la conservazione a lunga durata, in quanto riducono l'ingresso di umidità e ossigeno. Una criticità di questi contenitori è legata al fatto che devono essere sigillati a caldo all'esterno del liofilizzatore. Di conseguenza sono oggetto di possibili contaminazioni dall'ambiente esterno dove c'è un maggior rischio che il prodotto liofilizzato possa assorbire umidità e/o ossigeno <sup>[17]</sup>.

Alternativa ai classici flaconi di vetro sono le siringhe a doppia camera o cartucce; il prodotto da liofilizzare è inserito all'interno di una delle due camere e viene disidratato. Al termine della liofilizzazione il diluente viene inserito all'interno dell'altra camera e tramite un pistone viene spinto all'interno del barilotto della siringa, quindi il diluente riempie l'altra camera. Questa tipologia di contenitore permette di condurre il processo in condizioni totalmente sterili e al tempo stesso di realizzare un accurato dosaggio <sup>[17]</sup>. Per quanto riguarda le modalità con cui si realizza il trasferimento di calore si deve tener conto che le siringhe non sono a contatto diretto con il ripiano ma sono inserite all'interno di un supporto in alluminio o plexiglass. Il supporto diventa quindi una variabile che influisce sul trasferimento di calore e di cui si deve tener conto. Nel caso del supporto in alluminio, la modalità predominante con cui si realizza lo scambio termico è il trasferimento di calore per conduzione del gas; mentre nel caso del supporto in plexiglass la modalità predominante è l'irraggiamento <sup>[23]</sup>.

Per la liofilizzazione in bulk comunemente il prodotto viene disposto all'interno di vassoi in acciaio inox. Questo sistema di carico presenta alcune criticità, in quanto essendo i vassoi aperti durante la liofilizzazione si va incontro ad una perdita di prodotto, con conseguente contaminazione dell'apparecchiatura e relativi problemi di pulizia. Per migliorare le prestazioni del sistema di liofilizzazione in massa, l'utilizzo di un vassoio esternamente rivestito in alluminio, ed internamente in acciaio inox sono consigliabili <sup>[17]</sup>.

I vassoi della Lyoguard® sono un'alternativa ai classici vassoi in acciaio inox per la liofilizzazione in bulk. Rappresentano un'innovazione soprattutto se si tiene conto della possibilità di condurre l'operazione in condizioni di sterilità. Il prodotto viene inserito all'interno del contenitore tramite una porta con tappo a vite, e si deposita sul fondo del vassoio, il quale è rivestito da un film sottile, flessibile e semitrasparente di polipropilene.

Il vassoio superiormente è sigillato da una membrana in GORE-TEX, la quale essendo semipermeabile consente l'allontanamento del vapore trattenendo le particelle di materiale aventi dimensioni fino a due micron. Questa tipologia di vassoi sembrerebbe presentare una maggiore uniformità di distribuzione del calore rispetto ai vassoi in acciaio, inoltre la resistenza al trasporto di materia esercitata dalla membrana è simile a quella dei tappi nei flaconi di vetro. Questi contenitori non possono essere sigillati all'interno del liofilizzatore e questo può rappresentare un problema per prodotti igroscopici, i quali potrebbero assorbire acqua quando esposti a temperatura ambiente prima di essere inseriti in un contenitore totalmente sigillato per il deposito a lungo termine <sup>[17]</sup>.

### **1.5 Disposizione del lotto**

La geometria con cui i flaconi sono disposti sul ripiano riscaldante influisce sul numero di flaconi inseribili all'interno di ciascun batch e sull'impaccamento del lotto stesso. Su scala industriale la geometria standard è quella esagonale <sup>[24]</sup>, la quale consente di realizzare un maggior carico del ripiano; la maglia esagonale presenta tuttavia un maggiore impaccamento e questo fa sì che i flaconi centrali all'interno della disposizione, essendo maggiormente schermati, non ricevano la stessa quantità di calore per irraggiamento rispetto a quelli che occupano una posizione più esterna. L'utilizzo di una disposizione a maglia rettangolare, caratterizzata da un minor impaccamento, consente di migliorare il trasferimento di calore aumentando l'omogeneità del lotto e riducendo in maniera limitata la produttività <sup>[25]</sup>. Al tempo stesso l'utilizzo delle precedenti geometrie ma con maglie larghe permette di migliorare il trasferimento di calore per irraggiamento, soprattutto nei confronti dei flaconi centrali. L'influenza della configurazione di carico sul trasferimento di calore all'interno del lotto è oggetto di studio di questo progetto di tesi.

## 2. Modalità di trasferimento del calore

Durante la fase di essiccamento, il prodotto riceve calore mediante tre diverse modalità citate nella sezione **1.2.2 Essiccamento primario**. La valutazione del coefficiente globale di scambio termico  $K_v$  tiene conto delle varie modalità con cui si trasferisce calore al prodotto permettendoci di valutare l'omogeneità del batch. In questo capitolo dopo aver analizzato teoricamente i vari meccanismi di trasferimento del calore, verrà fornita una descrizione dettagliata delle procedure sperimentali adottate e della strumentazione utilizzata per la determinazione del  $K_v$ . Verranno anche descritte le fasi da seguire per creare le simulazioni del sistema in esame, utili per valutare la quantità di calore assorbita per irraggiamento dai flaconi.

### 2.1 Descrizione dei meccanismi di scambio di calore durante la fase di essiccamento primario

La quantità di calore <sup>[26-27]</sup> che i flaconi ricevono durante la fase di essiccamento del processo di liofilizzazione può essere calcolata mediante l'equazione (2.1):

$$\dot{Q} = A_v \cdot K_v \cdot (T_s - T_b) \quad (2.1)$$

Dove  $\dot{Q}$  è la portata di calore, espressa in W, che ogni flacone riceve all'interno del lotto;  $A_v$  è la sezione trasversale del flacone in  $m^2$ ,  $T_s$  e  $T_b$  sono rispettivamente la temperatura del ripiano e quella prodotto rilevata sul fondo del flacone espresse in K,  $K_v$  è il coefficiente globale di scambio termico in  $W m^{-2} K^{-1}$ .

Il coefficiente globale di scambio termico  $K_v$  può essere espresso come la somma di tre contributi in relazione alle diverse modalità con cui viene trasmesso il calore ai flaconi <sup>[26]</sup>:

$$K_v = K_c + K_g + K_r \quad (2.2)$$

Dove  $K_c$  identifica il contributo per contatto diretto con il ripiano,  $K_g$  rappresenta il contributo dato dalla conduzione attraverso il gas intrappolato sul fondo del flacone e  $K_r$  è relativo al contributo per irraggiamento.

Il contributo di ciascuno dei meccanismi sopra citati dipende dalla disposizione dei flaconi all'interno del liofilizzatore. La convezione non dà un contributo significativo poiché le pressioni a cui viene condotta la liofilizzazione sono troppo basse.

Il trasferimento di calore per contatto diretto  $K_c$  è indipendente dalla pressione alla quale viene condotta l'operazione. La misura del contatto tra il fondo del flacone e il ripiano influisce sull'efficienza di scambio e, quindi, sul flusso di calore. Tanto più elevata è l'area di contatto tra il flacone ed il ripiano, tanto più elevato è il valore di  $K_c$ , e quindi maggiore

è il contributo al trasferimento di calore dato dal contatto diretto. La determinazione del parametro  $K_c$  viene realizzata tramite regressione dei valori di  $K_v$ , ottenuti sperimentalmente, in funzione della pressione [27].

I flaconi comunemente utilizzati presentano un fondo convesso. Lo spessore di questa rientranza può variare in modo significativo da fornitore a fornitore, anche per la stessa tipologia di flacone, e in genere è dell'ordine di qualche decimo di millimetro. In questo spazio che si crea tra il fondo dei flaconi e il ripiano riscaldante si intrappola del gas che agisce da resistenza al trasferimento di calore. In base alla teoria di Smoluchowsky [27] e assumendo che il gap tra il fondo del flacone ed il ripiano possa essere descritto mediante una distanza "effettiva"  $l$  assunta costante, il contributo al trasferimento di calore per mezzo del gas intrappolato sul fondo del flacone può essere espresso come:

$$K_g = \frac{\alpha \cdot \lambda_0 \cdot P}{1 + l \cdot \left( \alpha \cdot \frac{\lambda_0}{\lambda_0} \right) \cdot P} \quad (2.3)$$

$\lambda_0$  è la conducibilità termica del gas a 0 °C e in regime molare, mentre  $\lambda_0$  è la conducibilità termica in regime continuo. Il termine  $P$  identifica la pressione in camera. Il termine  $\alpha$  è funzione dell'energy accommodation coefficient  $a_c$ , e della temperatura assoluta del gas ( $T$ ):

$$\alpha = \frac{a_c}{2 - a_c} * \sqrt{\frac{273.2}{T}} \quad (2.4)$$

L'irraggiamento è la terza modalità con la quale si trasferisce calore ai flaconi del lotto. Le sezioni del liofilizzatore che trasferiscono calore mediante il meccanismo sopracitato sono le pareti laterali della camera, il fondo, la porta e i ripiani riscaldanti. Questa modalità di trasferimento di calore è quella che maggiormente influisce sull'eterogeneità del batch. Al variare della posizione dei flaconi all'interno del lotto, occorre tenere conto dei diversi fattori di vista per poter valutare il contributo dell'irraggiamento. Infatti, i flaconi che occupano una posizione più interna del lotto sono schermati da quelli circostanti e quindi assorbono una minore quantità di calore per irraggiamento. Il flusso di calore trasferito dalle sezioni "calde" della macchina per irraggiamento è indipendente dalla pressione ed è governata dalla legge di Stefan-Boltzmann [26] :

$$q_{rad} = \sigma \varepsilon F_{ij} (T_i^4 - T_j^4) \quad (2.5)$$

Dove con  $i$  e  $j$  identificano le sorgenti in gioco. Ruolo importante per poter pesare questo contributo lo svolge il fattore  $\varepsilon$ , ovvero l'emissività delle sorgenti che emettono calore. Il termine  $F$  rappresenta il fattore di vista, il quale definisce la frazione di radiazione che investe un flacone in relazione alla sua posizione rispetto alla sorgente, mentre il termine  $\sigma$  è la costante di Stefan-Boltzmann.

Il coefficiente globale di scambio  $K_v$  è quel parametro che permette di valutare il contributo al trasferimento di calore dato dalle varie modalità e allo stesso tempo di valutare se il lotto viene riscaldato in maniera omogenea durante la fase di essiccaamento. Il coefficiente

globale di scambio termico dipende dalla pressione in camera<sup>[28]</sup> e questa dipendenza viene messa in evidenza mediante l'equazione (2.6):

$$K'_v = C_1 + \frac{C_2 * P_c}{1 + C_3 * P_c} \quad (2.6)$$

I parametri  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  sono associati ai differenti meccanismi con cui avviene lo scambio di calore. Il parametro di  $C_1$ , espresso in  $W m^{-2} K^{-1}$ , tiene conto del trasferimento di calore per contatto diretto e per irraggiamento, secondo l'equazione (2.7):

$$C_1 = K_c + K_r = K_c + 4 * \sigma * \overline{T^3} * (e_s + e_v) \quad (2.7)$$

Dove  $\overline{T^3}$  è la temperatura media dei flaconi,  $e_s$  è l'emissività dello shelf,  $e_v$  è l'emissività del flacone,  $\sigma$  è la costante di Stefan-Boltzmann, e  $K_c$  è il coefficiente di trasferimento di calore per contatto diretto tra il fondo del flacone ed il ripiano.

Il valore del  $K_v$  all'interno del lotto non è uguale per tutti i flaconi, ma cambia al variare della posizione che questi occupano. Infatti, i flaconi più esterni ricevono una quantità di calore maggiore per irraggiamento rispetto a quelli centrali, i quali vengono schermati dai flaconi adiacenti<sup>[28-29]</sup>. Ne deriva che proprio il parametro  $C_1$  è responsabile della variabilità del  $K_v$ .

Vi sono poi i parametri  $C_2$  e  $C_3$ , descritti dalle equazioni (2.8) e (2.9) i quali tengono conto del trasferimento di calore associato al gas intrappolato sul fondo del flacone:

$$C_2 = \frac{a_c}{2 - a_c} * \sqrt{\frac{273.2}{T}} * \Lambda_0 \quad (2.8)$$

$$C_3 = l * \left( \frac{\Lambda_0}{\lambda_0} * \frac{a_c}{2 - a_c} * \sqrt{\frac{273.2}{T}} \right) \quad (2.9)$$

All'interno delle precedenti equazioni il termine  $T$  identifica la temperatura del gas in camera.

## 2.2 Determinazione del coefficiente globale di scambio termico

Il coefficiente globale di scambio può quindi essere calcolato teoricamente noti i parametri di cui sopra. Tuttavia, molti dei parametri riportati nelle equazioni (2.7)-(2.9) non sono noti oppure lo sono con un'elevata incertezza. Per questa ragione i parametri  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  sono spesso determinati per via sperimentale. Tra i metodi più utilizzati a questo scopo vi è il metodo gravimetrico, che fornisce una descrizione dettagliata della variazione del coefficiente  $K_v$  al variare della posizione nel lotto<sup>[29]</sup>. Con la prova gravimetrica, si misura la quantità di acqua allontanata a valle del processo di sublimazione ( $\Delta m$ ). Nota la durata

del processo di sublimazione ( $\Delta t$ ) e la differenza tra la temperatura del ripiano riscaldante ( $T_{fluid}$ ) e quella del prodotto nel flacone ( $T_b$ ), è possibile stimare il valore del coefficiente globale di scambio termico. Il termine  $\Delta H_s$  è il calore latente di sublimazione liberato durante il processo. Il  $K_v$  può essere quindi calcolato secondo l'equazione (2.10):

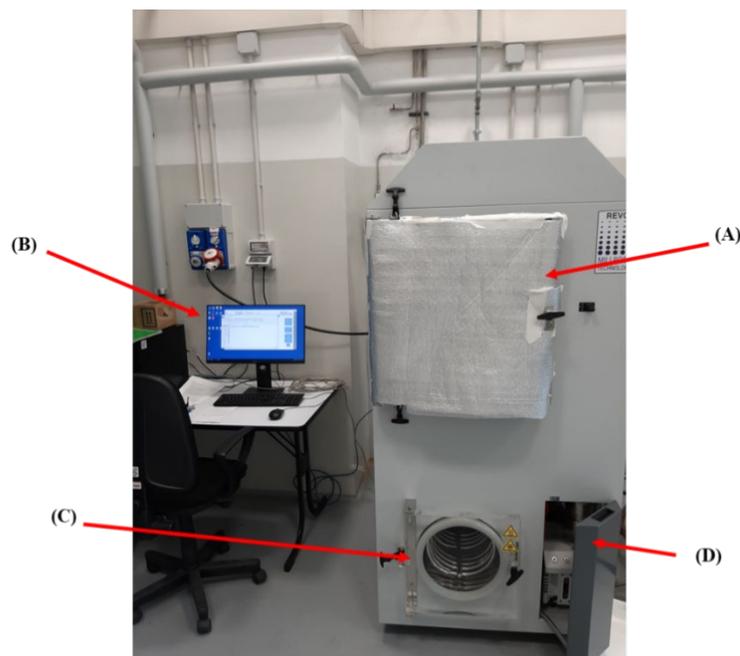
$$K_v = \frac{\Delta m * \Delta H_s}{\int_0^{\Delta t} (T_{fluid} - T_b) dt * A_v} \quad (2.10)$$

Per determinare la temperatura del ripiano  $T_{fluid}$  si utilizza una termoresistenza al Pt, mentre la temperatura del prodotto  $T_b$  viene misurata tramite l'utilizzo di termocoppie inserite all'interno del flacone a contatto con il fondo. Per misurare la pressione in camera si utilizza un sensore di tipo capacitivo, mentre il sensore termo-conduttivo fornisce una misura della pressione in relazione alla conducibilità termica del gas in camera. Quando il rapporto tra la pressione registrata dal sensore termo-conduttivo e da quello capacitivo assume un valore superiore all'unità si ritiene iniziata la fase di sublimazione.

A partire dai risultati ottenuti dalle prove gravimetriche tramite l'operazione di regressione non lineare si determinano i parametri  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ . Tenendo conto che i flaconi centrali sono quelli più rappresentativi del comportamento del lotto, in quanto assorbono calore in modo omogeneo, si calcolano i parametri  $C_2$ ,  $C_3$  per i suddetti flaconi e li si impone uguali per le altre posizioni in cui si suddivide il lotto (descritte nella sezione **2.2.2 Descrizione dei casi di studio**); si procede quindi alla determinazione del parametro  $C_1$  il quale è responsabile della variabilità del  $K_v$  per le varie posizioni.

### 2.2.1 Descrizione dell'apparato sperimentale

Le prove di caratterizzazione termica dei flaconi sono state condotte in un liofilizzatore REVO (Millrock Technology, Kingston USA), mostrato in **Figura 2.1**. Questo è un liofilizzatore su scala pilota dotato di condensatore esterno con capacità massima di condensazione di 30 kg operante a circa  $-80^\circ\text{C}$  e dotato di un sistema di acquisizione della temperatura per il quale sono state utilizzate termocoppie di tipo T (Tersid, Milano, Italia).

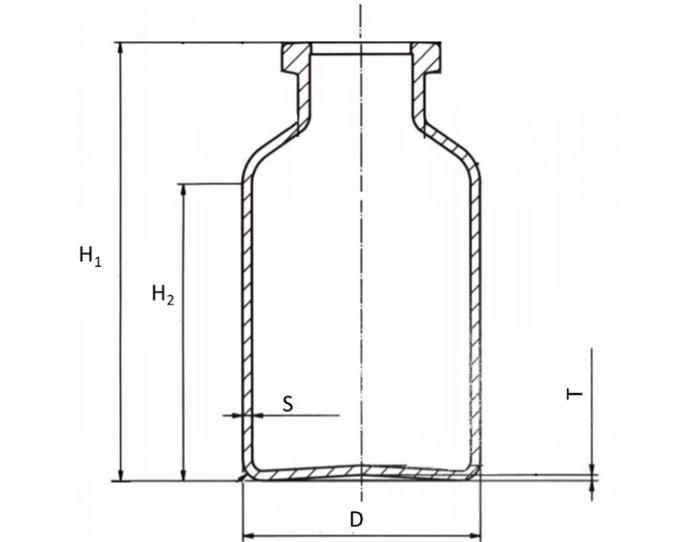


**Figura 2.1** Immagine del liofilizzatore su scala pilota (REVO® Millrock Technology, Kingston USA) dotato di (A)camera di essiccazione, (B) sistema SCADA per la gestione di impianto, (C)Condensatore, (D) Pompa a vuoto

Come mostrato in **Figura 2.1** il liofilizzatore utilizzato è costituito da una camera di essiccazione e dal gruppo a vuoto. La camera di essiccazione (A) contiene quattro ripiani in acciaio inox ad altezza variabile ciascuno avente una superficie di 1 m<sup>2</sup>. I ripiani sono controllati termicamente tramite il sistema di refrigerazione. Per misurare la temperatura del ripiano è utilizzata una termoresistenza di tipo Pt-100. Una peculiarità della camera di essiccazione consiste nella porta di carico che è in plexiglass, a differenza del normale acciaio inox usato nei liofilizzatori su scala industriale.

Per la misura della pressione il liofilizzatore è dotato di un sensore di tipo capacitivo (Baratron type 626, MKS Instruments, Andover, MA, USA, fondo scala 10 mBar) e di un sensore termococonduttivo Pirani (Pirani type PSG-101-S, Inficon, Bad Ragaz, Switzerland). La misura della temperatura del prodotto viene realizzata tramite l'utilizzo di termocoppie di tipo T. Il gruppo a vuoto è costituito da una pompa a vuoto (D) collegata ad un condensatore esterno (C). Il sistema SCADA (B) consente di inserire il protocollo da eseguire e di monitorare il processo di liofilizzazione.

Le prove gravimetriche sono state condotte a seconda dei casi oggetto di studio usando due diverse tipologie di flaconi *R20* (vial VB 20mL 30x1.2x55 ISO 8362-1-B-20R, NovaOmpi) e *R25* (vial VB 25mL 30x1.2x65 ISO 8362-1-B-25R, NovaOmpi). In **Figura 2.2.** si riporta uno schema dei flaconi utilizzati in questo studio.



**Figura 2.2** Geometria dei flaconi utilizzati in questo studio. Le dimensioni delle varie caratteristiche geometriche sono riportate in **Tabella 2.1**

I flaconi presentano una leggera concavità sul fondo ( $T$ ), che gioca un ruolo fondamentale nello scambio di calore tramite il gas che si intrappola al suo interno. Le due tipologie di flaconi  $R20$ - $R25$  sono caratterizzate da altezze diverse ed hanno quindi capacità diverse come evidenziato dalle specifiche tecniche mostrate in **Tabella 2.1**.

**Tabella 2.1** Specifiche tecniche dei flaconi  $R20$  e  $R25$

Tipologia	Max. capacità [ml]	$H_1$ [mm]	$H_2$ [mm]	$D$ [mm]	$S$ [mm]	$T$ [mm]
<b>R20</b>	26	$55 \pm 0,70$	35	$30 \pm 0,25$	$1,2 \pm 0,05$	1 (max)
<b>R25</b>	32,5	$65 \pm 0,70$	45	$30 \pm 0,25$	$1,2 \pm 0,05$	1 (max)

I tappi usati per la chiusura dei flaconi sono stati forniti da Helvoet pharma (Pregnana Milanese, Milano, Italia).

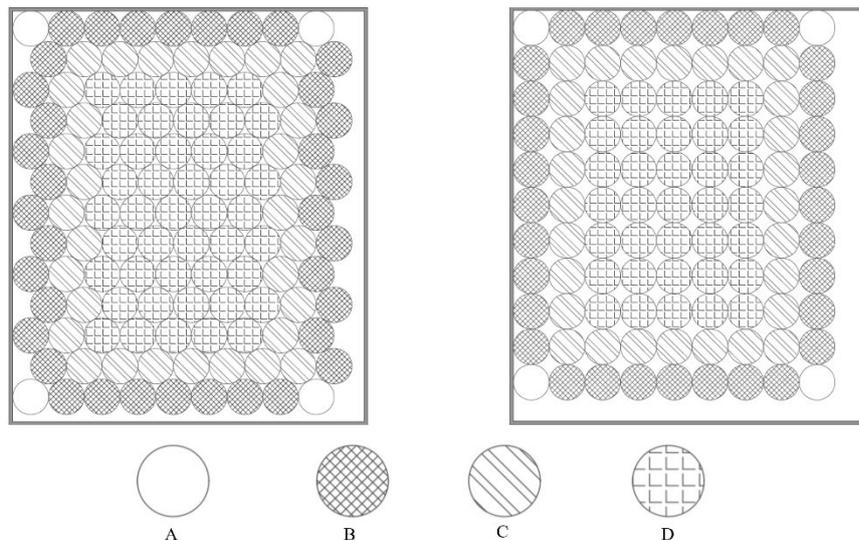
### 2.2.2 Descrizione dei casi di studio

In questo progetto di tesi si valuterà come le condizioni di carico dei flaconi nel liofilizzatore possano influenzare le condizioni di scambio termico tra i flaconi e l'impianto di liofilizzazione.

Poiché il coefficiente  $K_V$  varia in modo significativo con la posizione dei flaconi nel lotto di produzione, nell'analisi presentata in questo progetto di tesi i flaconi sono stati raggruppati in varie classi in relazione alla loro posizione nel lotto. Nello specifico sono state definite quattro classi di flaconi: flaconi d'angolo, di bordo, di semi-bordo e centrali.

Le prove gravimetriche sono state condotte variando di volta in volta la disposizione e il numero di flaconi all'interno del liofilizzatore.

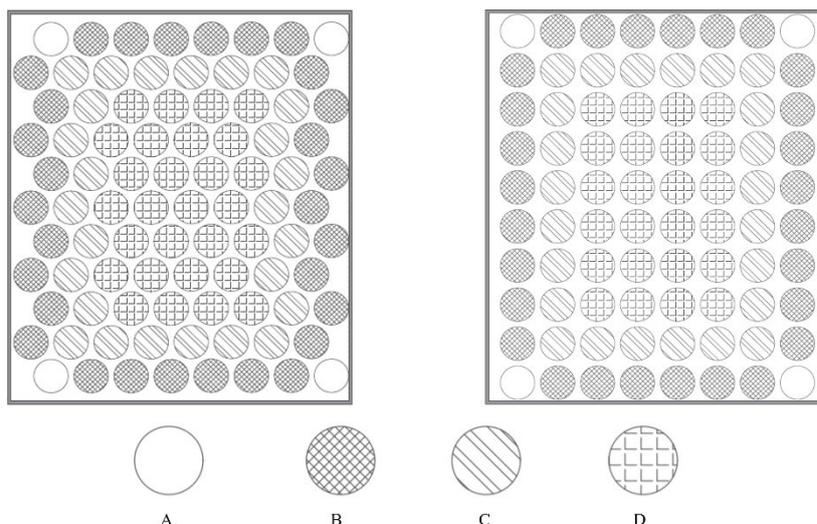
Nella prima fase di studio sperimentale sono state create le due maglie mostrate in **Figura 2.3**. I flaconi assicurati dall'arella, sono reciprocamente a contatto e sono a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore. La maglia esagonale contiene 117 flaconi, disposti in 13 file e 9 colonne, mentre la maglia rettangolare meno impaccata contiene 99 flaconi disposti in 11 file e 9 colonne. Le file sono numerate progressivamente partendo dal fondo del ripiano e muovendosi verso la porta, mentre le colonne sono numerate muovendosi da sinistra verso destra. Questa numerazione sarà importante per poter discutere i risultati ottenuti a valle delle prove gravimetriche.



**Figura 2.3** Rappresentazione della disposizione dei flaconi a maglia esagonale compatta (a sinistra) e rettangolare compatta (a destra). Si evidenziano inoltre, le varie classi di flaconi: A) angolo, B) bordo, C) semi-bordo, D) centro

Nei successivi casi di studio i flaconi sono stati distanziati mantenendo invariata la geometria della maglia esagonale e rettangolare. Si è scelto di distanziare i flaconi di 5 mm, creando un telaio con del filo da pesca. La scelta di una distanza tra i flaconi di 5mm è dettata da due necessità: da un lato in relazione allo spazio a disposizione si vuole salvaguardare il maggior numero di flaconi sul quale condurre lo studio, riflettendo la realtà lavorativa quotidiana dove un singolo campione in meno all'interno di un batch produce una perdita a livello economico più o meno consistente a seconda del prodotto; dall'altro vi è una difficoltà pratica legata alla costruzione del telaio.

Le nuove configurazioni di cui sopra sono mostrate in **Figura 2.4**. La maglia esagonale contiene 88 flaconi disposti in 11 file e 8 colonne, mentre quella rettangolare contiene 80 flaconi disposti in 10 file e 8 colonne. Le file sono numerate progressivamente partendo dal fondo del ripiano e muovendosi verso la porta, mentre le colonne sono numerate muovendosi da sinistra verso destra. Questa numerazione sarà importante per poter discutere i risultati ottenuti a valle delle prove gravimetriche.



**Figura 2.4** Rappresentazione della disposizione dei flaconi a maglia esagonale distanziata (a sinistra) e rettangolare distanziata (a destra). Si evidenziano inoltre, le varie classi di flaconi: A) angolo, B) bordo, C) semi-bordo, D) centro

### 2.2.3 Pianificazione degli esperimenti

All'interno di questa sezione, tramite la **Tabella 2.2**, sono riassunte tutte le prove gravimetriche eseguite al variare della tipologia di flaconi utilizzata, delle configurazioni di carico e delle condizioni operative.

**Tabella 2.2** Descrizione delle prove sperimentali effettuate

Prova	Tipologia flaconi	Configurazione di carico	Pressione $P_c$ , (Pa)
1	<i>R20</i>	Maglia esagonale compatta	5-10-20-30
2	<i>R25</i>	Maglia esagonale compatta	5-10-20-30
3	<i>R20</i>	Maglia rettangolare compatta	5-10-20-30
4	<i>R25</i>	Maglia rettangolare compatta	5-10-20-30
5	<i>R20</i>	Maglia esagonale distanziata	5-30
6	<i>R20</i>	Maglia rettangolare distanziata	5-30

### 2.2.4 Procedura sperimentale per la determinazione del $K_v$

Per determinare il valore del  $K_v$  sperimentale, i flaconi (*R20* e *R25*) sono stati riempiti con 10ml di acqua deionizzata e chiusi con i tappi come mostrato in **Figura 2.5**. La chiusura dei flaconi è utile ad evitare contaminazioni dall'ambiente esterno, nonché evitare perdite indesiderate di acqua.

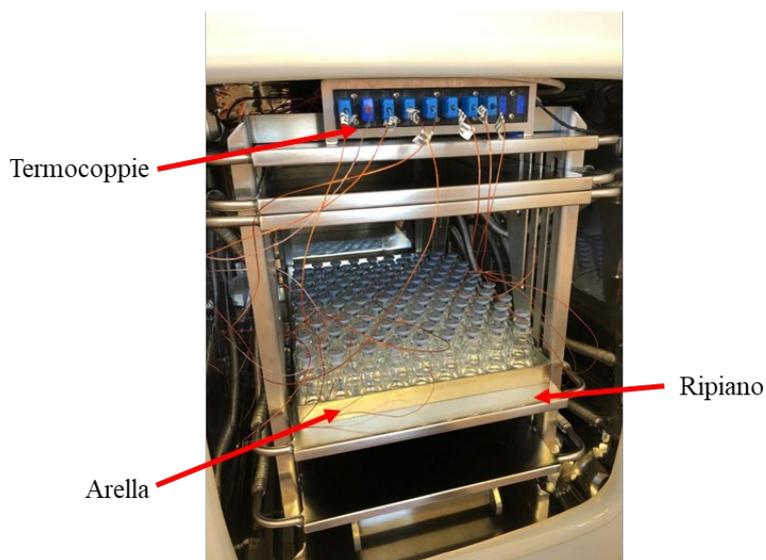


**Figura 2.5** Fase preliminare del processo di liofilizzazione: riempimento dei flaconi

Successivamente i flaconi sono stati pesati utilizzando una bilancia di precisione e sono stati disposti a contatto diretto con il ripiano riscaldante, creando così i diversi casi di studio sperimentale della tesi.

Il quadro metallico (arella) contenente i flaconi è stato posizionato sul ripiano del liofilizzatore e successivamente per consentire la fuoriuscita del vapore dall'opportuna fessura durante la fase di sublimazione, i tappi sono stati appoggiati sui flaconi.

Come mostrato in **Figura 2.6**, per poter rilevare la temperatura del prodotto sono state inserite fino ad un massimo di dieci termocoppie di tipo T all'interno di alcuni flaconi che occupano posizioni diverse del lotto.



**Figura 2.6** Fase di carico del processo di liofilizzazione: inserimento delle termocoppie all'interno dei flaconi in diverse posizioni delle configurazioni mostrate in **Figura 2.3** e in **Figura 2.4**

Terminata la fase di carico, si chiude la camera di essiccamento e la porta del condensatore. A questo punto tramite il sistema SCADA si inserisce il protocollo descritto in **Tabella 2.3** e si avvia il processo. Infine, si apre la valvola dell'azoto il quale sostituirà il vapore man mano che questo si sposta dalla camera di essiccamento al condensatore, permettendoci di controllare la pressione in camera.

In **Tabella 2.3** è presentato il protocollo impiegato per ogni prova sperimentale eseguita. Il protocollo è suddiviso in varie fasi, ciascuna della quali ha una sua durata.

**Tabella 2.3** Protocollo del processo di liofilizzazione utilizzato per lo svolgimento delle prove gravimetriche

Step	Fase	$T_{\text{ripiano}} [^{\circ}\text{C}]$	$P_c [\text{Pa}]$	$t [\text{min}]$
1	Avvio	+20	-	-
2	Rampa	-45	-	60
3	Mantenimento	-45	-	>180
4	Vuoto	-45	$x_i$	-
5	Rampa	-10	$x_i$	40
6	Mantenimento	-10	$x_i$	300

Nella fase di avvio della prova il ripiano del liofilizzatore si trova a temperatura ambiente, ca. 20°C. A partire da questa condizione (Step 2) si abbassa la temperatura del ripiano di circa 1°C/min fino a raggiungere un valore desiderato pari a -45°C. A questo punto inizia (Step 3) l'operazione di congelamento. Per le prove gravimetriche condotte, la temperatura del ripiano resta costante a -45°C per un tempo superiore a 3 h.

La pressione in camera  $P_c$  viene quindi ridotta (Step 4) fino a raggiungere il valore di vuoto  $x_i$  desiderato. I primi casi di studio mostrati in **Figura 2.3** sono stati esaminati per valori di  $P_c$  pari a 5, 10, 20, 30Pa, mentre per i restanti casi di studio mostrati in **Figura 2.4** le prove gravimetriche sono state condotte a 5 e 30 Pa.

Raggiunto il grado di vuoto desiderato (Step 5), la temperatura del ripiano viene incrementata con una funzione a rampa fino a raggiungere -10°C. In questa fase inizia l'operazione di sublimazione dell'acqua. A questo punto (Step 6) la temperatura del ripiano viene mantenuta costante per 5 h e al termine di queste si interrompe la prova, in quanto non è intenzione valutare quanto accade nella fase di essiccamento secondario.

Terminata la fase di sublimazione dell'acqua si rompe il vuoto e la macchina torna a pressione atmosferica. A questo punto in maniera rapida si chiudono i flaconi, e li si rimuove dal liofilizzatore.

Si pesano quindi nuovamente i flaconi utilizzando una bilancia di precisione. La differenza di peso a valle della liofilizzazione è correlabile al flusso di sublimazione durante la prova.

A valle del processo di liofilizzazione, si recuperano i dati registrati dal pc connesso con il liofilizzatore e si determina il punto di inizio essiccamento primario che si verifica quando la tensione di vapore dell'acqua è maggiore della pressione in camera.

Si calcola il valore del coefficiente globale di scambio termico  $K_v$  secondo l'equazione (2.10) per i flaconi del lotto, fatta eccezione per quelli in cui era stata inserita la termocoppia.

Per ciascuna posizione che caratterizza il lotto sono stati raggruppati e ordinati in maniera crescente i valori di  $K_v$  e tramite l'utilizzo dei quartili sono stati individuati gli *outlier*, ovvero quei valori anomali che sono numericamente distanti dalla restante parte del campionamento.

Trascurando i valori anomali per ciascuna posizione è stato quindi calcolato il valore medio del  $K_v$  e la deviazione standard relativa in percentuale, la quale definisce di quanto il valore medio si discosta dal resto dei dati del nostro campionamento.

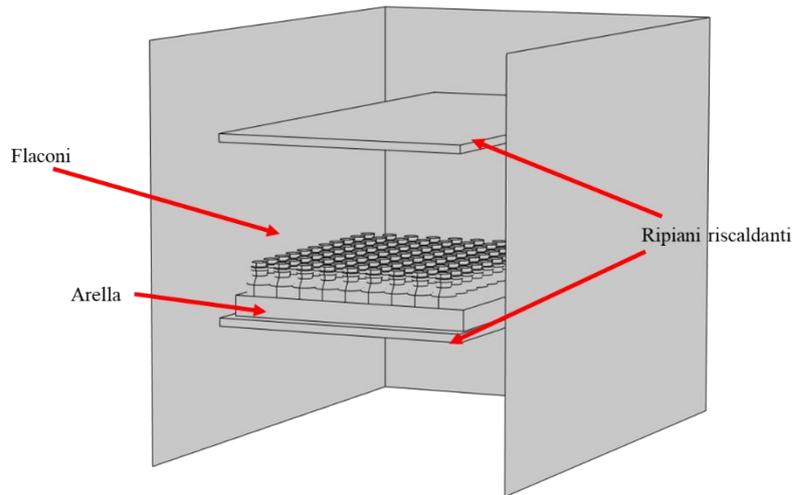
Noti i valori del  $K_v$  ricavati a valle delle prove gravimetriche, tramite l'operazione di regressione non lineare è stato determinato per ogni posizione del lotto il valore dei parametri  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  che permettono di calcolare il coefficiente globale di scambio termico teorico secondo l'equazione (2.6).

### **2.2.5 Simulazione numerica del trasferimento di calore in un lotto di flaconi durante il processo di liofilizzazione**

Per valutare qualitativamente il contributo al trasferimento di calore dato dall'irraggiamento durante la fase di essiccamento primario, è stato utilizzato COMSOL Multiphysics, software di modellazione agli elementi finiti.

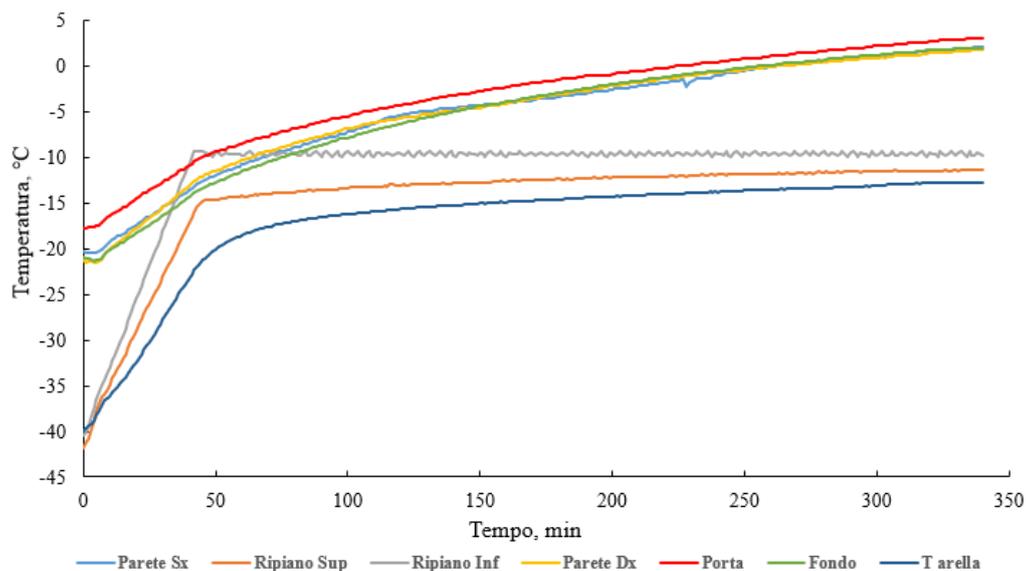
Le simulazioni cercano di riprodurre in maniera quanto più fedele la reale geometria del sistema. Quindi, dopo aver rilevato le dimensioni della camera di essiccamento del liofilizzatore e tenendo conto delle dimensioni dei flaconi R20 è stata ricostruita la geometria tramite il software. All'interno dei flaconi non è stata considerata la presenza dell'acqua utilizzata per lo sviluppo delle prove gravimetriche. Infatti, non è di interesse valutare la quantità di calore trasferita al prodotto, ma valutare qualitativamente il calore assorbito per irraggiamento dai contenitori.

Durante la fase di essiccamento primario, le parti della camera di essiccamento che interagiscono "direttamente" con i flaconi e che quindi trasferiscono calore per irraggiamento a questi ultimi sono le pareti, i ripiani, il fondo e la porta in plexiglass nascosta per comodità di visualizzazione nella **Figura 2.7**. La struttura rettangolare (arella) che assicura in posizione il lotto di flaconi, funge sia da schermo nei confronti delle radiazioni emesse dalle pareti della camera, sia da sorgente che emette calore nei confronti dei flaconi. Gli elementi della camera sopracitati sono quelli di cui si terrà conto nella simulazione.



**Figura 2.7** Rappresentazione grafica della camera di essiccamento, contenente i ripiani riscaldanti, l'arella e i flaconi del lotto, utilizzata nella conduzione delle simulazioni numeriche. (La porta in plexiglass è nascosta per comodità di visualizzazione)

Durante le prove gravimetriche sono state posizionate delle termocoppie all'interno della camera di essiccamento sulle superfici di interesse. Questo ci ha permesso di rilevare la temperatura di ciascuna delle parti coinvolte nel trasferimento di calore durante la fase di essiccamento primario. Le rilevazioni delle temperature sono state eseguite a titolo investigativo per i livelli di pressione pari a 5, 10 e 20 Pa per la disposizione a maglia rettangolare compatta. Le rilevazioni hanno mostrato lievi variazioni (in media uguali o inferiori a 2°C) degli andamenti delle temperature delle varie sezioni al variare della pressione. Si è scelto di condurre le simulazioni utilizzando le temperature registrate durante la fase di sublimazione dell'acqua per la prova a 5 Pa, mostrate in **Figura 2.8**.



**Figura 2.8** Andamento delle temperature delle varie sezioni della camera di liofilizzazione registrate nella prova con maglia rettangolare compatta a 5Pa

Le temperature registrate sono state impostate all'interno del programma per poter riprodurre il comportamento dell'apparecchiatura durante la fase di essiccamento primario. Per ciascuna pressione a cui sono state condotte le prove gravimetriche, le temperature dei flaconi sono state registrate tramite termocoppie inserite in varie posizioni del lotto. Dalla media delle temperature registrate nelle diverse posizioni, si è ottenuto per ciascuna pressione operativa l'andamento "rappresentativo" della temperatura dell'intero lotto.

Per ciascun componente all'interno della camera sono stati definiti i materiali e i relativi valori di emissività trovati in letteratura, riportati in **Tabella 2.4**.

**Tabella 2.4**-Specifiche tecniche della camera di essiccamento e dei contenitori utilizzati

Sezione	Materiale	Emissività ( $\epsilon$ )
Flacone	Vetro	0.98 <sup>[30-31]</sup>
Tappo	Gomma	0.93 <sup>[32]</sup>
Pareti camera/ripiani	Acciaio inox	0.3 <sup>[33]</sup>
Porta camera	Plexiglass	0.86 <sup>[34]</sup>

Il sistema viene descritto tramite un modello termodinamico che permette di valutare l'interazione tra superfici che emettono calore per irraggiamento.

Il flusso totale di radiazione uscente ( $J$ ) da ogni corpo, in  $W m^{-2}$ , è calcolato come somma della quota di radiazione incidente ( $G$ ) che viene riflessa e della quantità di radiazione emessa dal corpo stesso:

$$J = \rho G + \epsilon \sigma T^4 \quad (2.11)$$

Dove  $\epsilon$  è l'emissività,  $\sigma$  è la costante di Stefan-Boltzmann,  $T$  è la temperatura della sorgente in K e  $\rho$  è la riflettanza.

Per un corpo non trasparente la quantità di radiazione trasmessa è pari a zero, e quindi si ha che:

$$1 = \epsilon + \rho \quad (2.12)$$

Tenendo conto della relazione (2.12) si può quindi valutare con le simulazioni il calore netto  $Q$ , espresso in W, che ciascun flacone assorbe durante la fase di essiccamento primario. Questo è dato dall'integrale di superficie della differenza tra il flusso totale di radiazione incidente sulla superficie ed il flusso uscente:

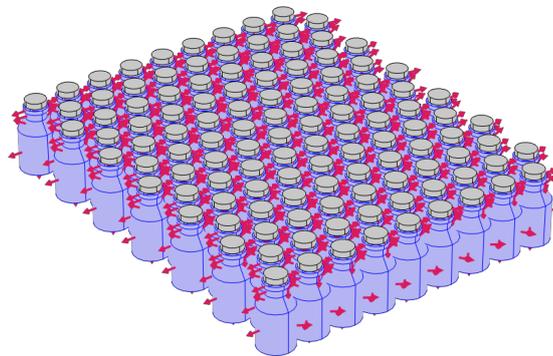
$$Q = \iint (G - J) = \iint [(1 - \rho)G - \epsilon \sigma T^4] \quad (2.13)$$

Partendo dall'equazione (2.13) e tenendo conto della relazione espressa nella (2.12) è possibile scrivere il flusso netto tramite l'equazione (2.14):

$$Q = \iint[\varepsilon \cdot (G - \sigma T^4)] \quad (2.14)$$

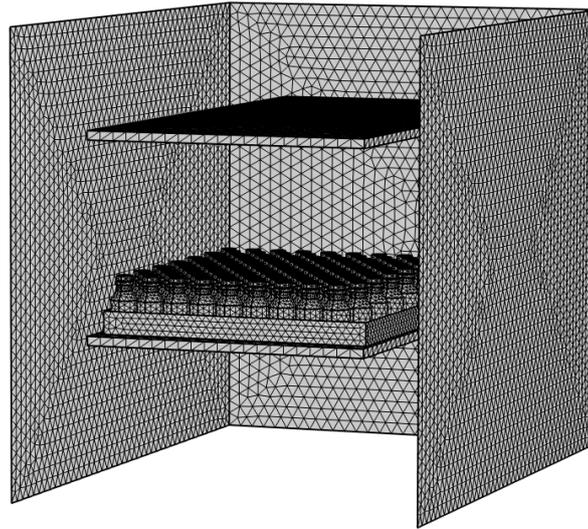
Il modello termodinamico che descrive il sistema necessita della definizione di alcune condizioni al contorno. Si associa a ciascuna sezione la relativa temperatura, il valore di  $\varepsilon$  e si specifica la direzione di irraggiamento, la quale viene identificata opportunamente da un vettore come mostrato in **Figura 2.9**.

La direzione di irraggiamento è stata definita in base a quello che è il comportamento di ciascuna superficie della camera rispetto ai flaconi del lotto. Considerando la geometria rappresentata in **Figura 2.7**, le pareti della camera di essiccamento e la porta irraggiano verso l'interno, i ripiani e l'arella irraggiano sia verso i flaconi sia verso le pareti della camera. La direzione di irraggiamento dei flaconi è invece mostrata in **Figura 2.9**.



**Figura 2.9** Direzione di irraggiamento dei flaconi

Il successivo step, per poter simulare il sistema consiste nella creazione della mesh. I flaconi sono l'oggetto principale del nostro caso di studio, per questo motivo si è cercato di raffinare quanto più possibile la loro mesh. La mesh è stata creata con una geometria a maglia triangolare e partendo dalle impostazioni di default del programma si è cercato per ciascuna sezione di ridurre quanto più possibile la dimensione delle celle elementari, al fine di ottenere il maggior numero di vertici per il sistema, che permettono di realizzare una simulazione più precisa. Nella **Figura 2.10** è mostrata la struttura della camera di essiccamento e degli oggetti contenuti al suo interno con la relativa mesh.



**Figura 2.10** Rappresentazione della mesh creata per l'intero sistema

Durante la fase di essiccamento primario le parti della camera che trasferiscono calore per irraggiamento aumentano gradualmente la loro temperatura. Per questo motivo si è deciso di effettuare uno studio transitorio nel tempo. La durata dello studio è stata di 340 minuti pari alla durata delle ultime due fasi del protocollo di liofilizzazione descritto in **Tabella 2.3**. Ad intervalli di tempo di dieci minuti sono stati estratti i valori di calore netto assorbito dai flaconi ed infine ne è stato possibile calcolare il valore medio. Ogni prova sperimentale è stata replicata ed analizzata con una simulazione.



### 3. Risultati

#### 3.1 Trasferimento di calore in configurazione impaccata

Le prime valutazioni sui risultati ottenuti dalle prove gravimetriche e dalle simulazioni sono state effettuate sui casi di studio mostrati in **Figura 2.3**. La valutazione del coefficiente globale di scambio  $K_V$  è stata effettuata per i flaconi di bordo, semi-bordo, e centro. Il numero di flaconi che occupano gli angoli del lotto è troppo piccolo per essere statisticamente rilevante e per questo motivo non verranno effettuate le valutazioni relative al  $K_V$  per tale posizione.

In **Appendice A** sono riportati per ciascuna posizione al variare della pressione  $P_c$ , il numero di flaconi pesati, il numero e la locazione delle termocoppie all'interno del lotto, il numero di dati outlier. Questi ultimi sono stati definiti utilizzando il test di Tukey [35]. È anche riportato il valore medio del  $K_V$  per ciascuna posizione e la deviazione standard in termini assoluti.

Per la tipologia di flaconi *R20* la valutazione del calore netto assorbito  $Q$  ha permesso di evidenziare il contributo al trasferimento di calore dato dall'irraggiamento. I valori di  $Q$  ricavati a valle delle simulazioni sono contenuti in **Appendice B**.

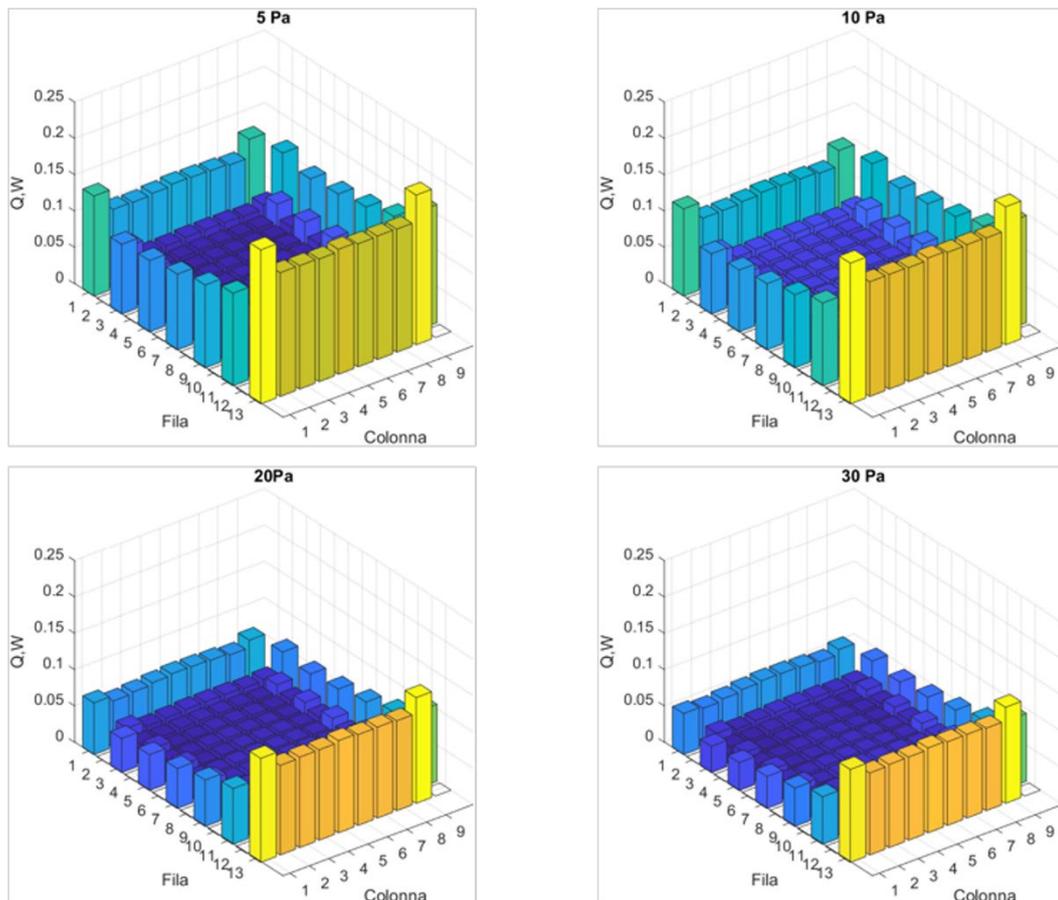
##### 3.1.1 Configurazione di carico impaccata con disposizione a maglia esagonale

In **Tabella 3.1** sono riportati i valori medi del  $K_V$  e le deviazioni standard relative al variare della posizione e della pressione in camera, ricavati a valle delle prove gravimetriche condotte sui flaconi *R20*.

**Tabella 3.1** Coefficiente globale di scambio di calore  $K_V$  al variare della pressione in camera  $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi *R20* e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia esagonale

$P_c$ [Pa]	Posizione	$K_V$ [W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> ]	Dev. Std [%]
5	Bordo	13,26	8,18
	Semi-bordo	10,71	3,14
	Centro	10,08	3,17
10	Bordo	18,90	8,27
	Semi-bordo	14,81	2,27
	Centro	14,96	3,84
20	Bordo	26,89	8,94
	Semi-bordo	20,67	7,52
	Centro	20,74	4,91
30	Bordo	28,82	6,54
	Semi-bordo	24,37	5,80
	Centro	22,49	4,20

Per ciascuna pressione operativa  $P_c$  si nota che il valore del  $K_v$  diminuisce passando dai flaconi di bordo a quelli centrali. Tra le modalità con cui si realizza il trasferimento di calore nel processo di liofilizzazione, l'irraggiamento delle parti "calde" della camera di essiccamento riduce la sua influenza man mano che si considerano le posizioni più interne occupate dai flaconi del lotto. Quanto detto in precedenza è evidenziato dalle simulazioni in **Figura 3.1**, dove si confronta la quantità di calore assorbita per irraggiamento dai flaconi.



**Figura 3.1** Portata di calore raggiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi *R20* disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale.

Dalla **Figura 3.1** si nota come tra i casi estremi di studio vi sia un fattore di ca. 2. La temperatura delle sezioni "calde" della camera non varia con la pressione, quindi, le superfici considerate emettono sempre la stessa quantità di calore per irraggiamento. Al tempo stesso però l'aumento della pressione determina un aumento del  $K_v$  e questo produce parallelamente un aumento della temperatura dei flaconi. Di conseguenza, a parità della quota di radiazione incidente ( $G$ ) ricevuta dai flaconi, questi emettono una quantità maggiore di calore per irraggiamento ( $J$ ). Alla luce di quanto detto in precedenza la quantità di calore netto  $Q$  assorbita per irraggiamento dai flaconi diminuisce con l'aumento della pressione.

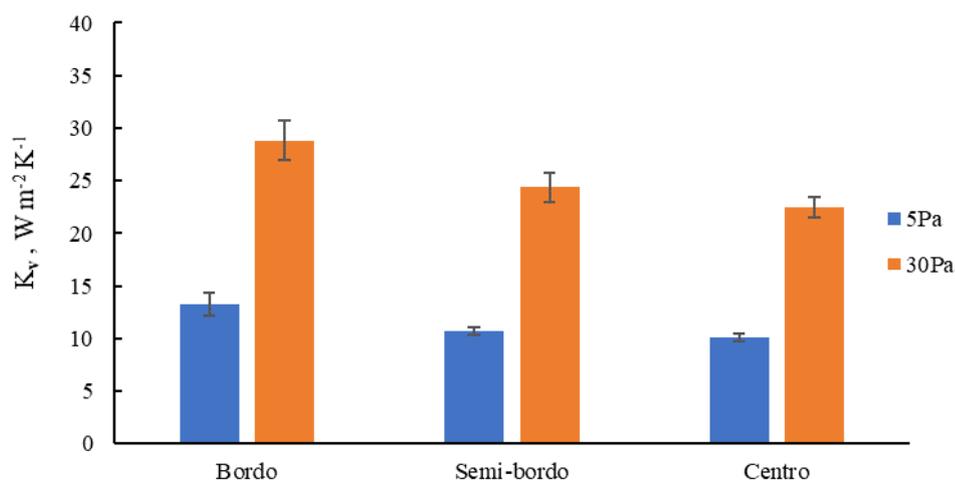
Analizzando più nel dettaglio i risultati delle simulazioni si osserva che i flaconi centrali sono quelli più schermati all'interno del lotto; di conseguenza "sentono" meno l'influenza dal punto di vista dell'irraggiamento esercitata dalle pareti del liofilizzatore e dalla porta di

carico. La quantità di calore  $Q$  assorbita per irraggiamento è omogenea tra tutti i flaconi centrali ma inferiore ca. al 11% e ca. al 57% rispetto al calore assorbito rispettivamente dai flaconi di semi-bordo e bordo. Queste differenze decrescono fino ad arrivare a ca. 8% e ca. il 53% nella prova a 30Pa. L'aumento della pressione contribuisce ad aumentare il  $K_V$  e di conseguenza determina un aumento della temperatura dei flaconi. I flaconi centrali, in relazione alla posizione occupata, ricevono la maggior parte del calore lordo dai flaconi adiacenti. Quindi con l'aumento della temperatura il flacone che occupa una posizione centrale nel lotto emetterà una quantità di calore maggiore, ma al tempo stesso ne riceverà di più dai flaconi vicini. Questo non accade per i flaconi di bordo, visto che le pareti emettono sempre la stessa quantità di calore al variare della pressione in camera.

La disposizione a maglia esagonale è caratterizzata da uno sfasamento alternato delle file di una distanza pari a mezzo diametro; questo produce una differenza in termini di fattori di vista in relazione alle superfici radianti. Tale differenza fa sì che i flaconi esterni di ciascuna fila assorbano una diversa quantità di calore per irraggiamento. Infatti, dalla **Figura 3.1** si osserva come i flaconi disposti lateralmente nella maglia (colonna 1 e colonna 9) presentano un andamento del flusso netto altalenante; i flaconi delle suddette colonne che occupano una posizione più rientrata nel lotto sono schermati maggiormente dalle radiazioni e questo si traduce in una diminuzione del calore netto assorbito. Allo stesso tempo tenendo conto che i flaconi della colonna 9 non sono a contatto con l'arella questi vengono schermati meno, dei corrispettivi della colonna 1. I flaconi disposti in colonna 9 assorbono per irraggiamento una quantità di calore maggiore dei flaconi della colonna 1; questa differenza è pari a ca. il 14% nella prova a 5 Pa e incrementa fino a ca. il 20% nella prova a 30Pa.

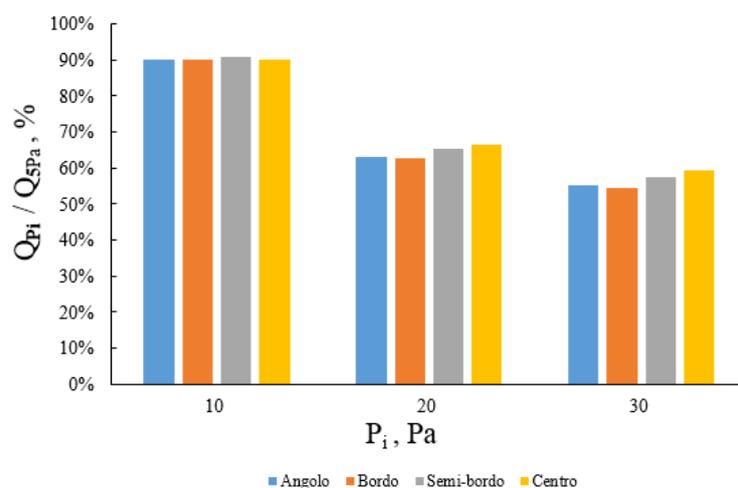
Allo stesso tempo notevole è la differenza del  $Q$  assorbito tra i flaconi di bordo che vedono la porta del liofilizzatore (fila 13) e quelli che vedono il fondo del liofilizzatore (fila 1). Nella prova a 5Pa i flaconi di bordo che vedono la porta del liofilizzatore assorbono una quantità di calore per irraggiamento ca. maggiore del 53% rispetto a quanto assorbito dai corrispettivi flaconi che vedono il fondo del liofilizzatore. Questa differenza si incrementa all'aumentare della pressione fino ad arrivare ad un valore massimo pari a ca. il 97% nella prova a 30Pa. La differenza in termini di flusso netto che si registra tra i flaconi di bordo prossimi al fondo e quelli prossimi alla porta del liofilizzatore è associata a due contributi: da un lato la porta del liofilizzatore da laboratorio, in plexiglass, è meno adatta all'isolamento termico della camera di essiccamento dall'ambiente esterno, rispetto alle porte in acciaio usate su scala industriale. Come si osserva infatti dalla **Figura 2.8** la porta del liofilizzatore ha un profilo termico maggiore rispetto alle altre parti della camera di essiccamento (circa 2°C maggiore rispetto al fondo). Soprattutto, la porta del liofilizzatore ha un emissività maggiore rispetto al fondo come indicato in **Tabella 2.4**. Alla luce di quanto detto precedentemente, nella valutazione del flusso di radiazione uscente  $J$  tramite l'equazione (2.11), il termine " $\sigma \epsilon T^4$ " è quello che ha un contributo più elevato per la porta del liofilizzatore rispetto al fondo; quindi, a parità di superficie la porta emette sostanzialmente una maggiore quantità di calore per irraggiamento rispetto al fondo.

Un'altra osservazione che si può verificare a valle delle prove gravimetriche è l'effetto provocato sul  $K_V$  dall'incremento della pressione  $P_c$ . All'aumentare della pressione in camera aumenta il contributo al trasferimento di calore dato dal gas che si intrappola nel gap tra il fondo del flacone ed il ripiano. Questo contribuisce a far aumentare il valore di  $K_V$ , a parità degli altri contributi associati al trasferimento di calore. Come si può osservare dalla **Figura 3.2** il valore del  $K_V$  per ciascuna posizione è interessato da un incremento superiore al 100% passando dalla prova a 5Pa a quella 30Pa.



**Figura 3.2** Confronto del coefficiente globale di scambio termico  $K_v$  al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi *R20* e configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Come già detto in precedenza l'aumento del  $K_v$  con la pressione determina in media un aumento della temperatura dei flaconi, i quali passano da ca.  $-42^\circ\text{C}$  a 5 Pa, a ca.  $-30^\circ\text{C}$  a 30 Pa; i flaconi, quindi, a parità della quota ricevuta per irraggiamento dalle superfici della camera di essiccamento, emettono una quantità di calore maggiore. All'aumentare della pressione, si osserva come mostrato in **Figura 3.3**, che il rapporto tra il calore assorbito ad una certa pressione e quello assorbito a 5 Pa, diminuisce per le varie posizioni del lotto ma in misura minore per i flaconi che occupano le posizioni centrali e quelle di semi-bordo. Seppur lievemente, si riduce la disomogeneità nel trasferimento di calore per irraggiamento all'interno del lotto.



**Figura 3.3** Rapporto tra il calore netto assorbito dai flaconi alla pressione  $P_i$  e quello assorbito a 5 Pa. Il rapporto è stato valutato per ciascuna posizione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi *R20* disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale

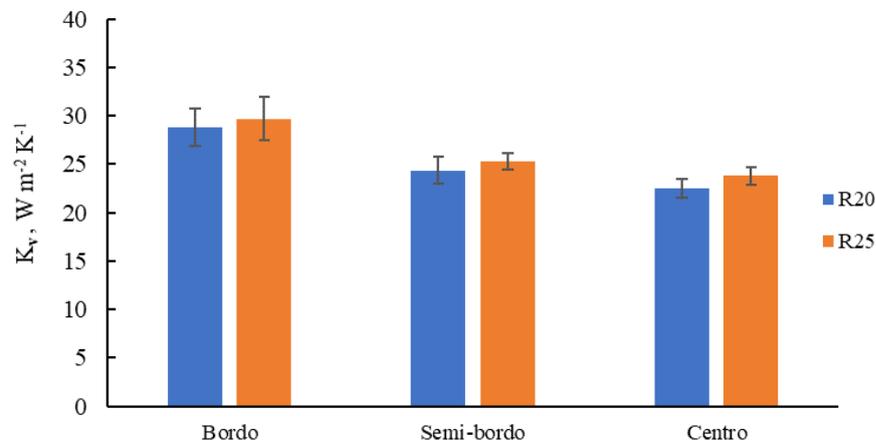
Per i flaconi *R25* i valori medi del  $K_v$  sperimentale e delle deviazioni standard relative sono inseriti in **Tabella 3.2**.

**Tabella 3.2** Coefficiente globale di scambio di calore  $K_v$  al variare della pressione in camera  $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi *R25* e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia esagonale

$P_c$ [Pa]	Posizione	$K_v$ [ $W\ m^{-2}K^{-1}$ ]	Dev. Std [%]
5	Bordo	15,89	8,49
	Semi-bordo	11,41	6,68
	Centro	10,50	7,69
10	Bordo	18,46	13,17
	Semi-bordo	15,01	9,20
	Centro	14,28	14,62
20	Bordo	25,03	6,33
	Semi-bordo	21,20	2,54
	Centro	19,40	3,39
30	Bordo	29,68	7,55
	Semi-bordo	25,28	3,49
	Centro	23,80	3,84

Per ciascun valore di  $P_c$ , anche per i flaconi *R25* il valore del  $K_v$  diminuisce muovendoci verso l'interno del lotto. Inoltre, all'aumentare della pressione il valore del  $K_v$  aumenta per ciascuna posizione.

I flaconi *R25* generalmente hanno un valore di  $K_v$  di poco maggiore rispetto a quello dei flaconi *R20*, come si può osservare per la prova a 30Pa in **Figura 3.4**.

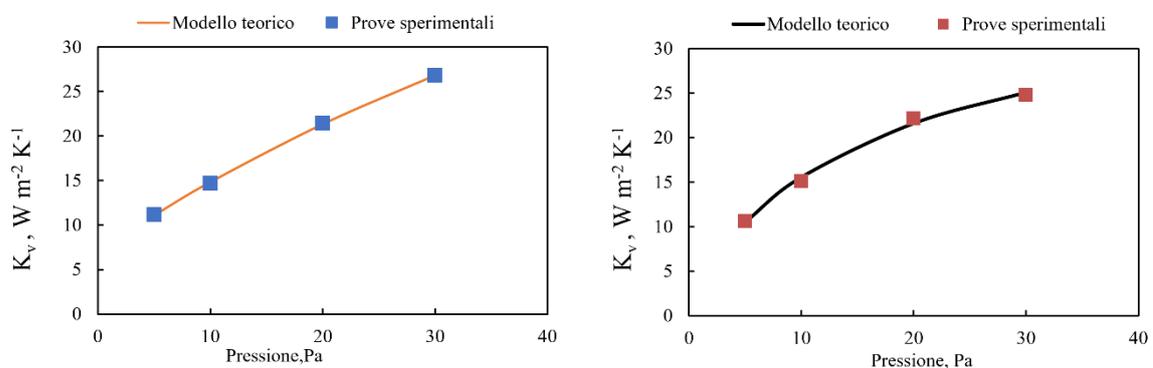


**Figura 3.4** Coefficiente globale di scambio termico  $K_v$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro, nella prova a 30Pa. I risultati si riferiscono al confronto tra i flaconi *R20* e quelli *R25* disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Come evidenziato in **Tabella 2.1** i flaconi *R25* a parità di diametro sono più alti rispetto agli *R20*, di conseguenza hanno una maggiore superficie esposta all'irraggiamento. L'incremento del  $K_V$  tra le due diverse tipologie di flaconi per la prova a 30 Pa si attesta a pochi punti percentuali. Più precisamente utilizzando la tipologia di flaconi *R25* si registra un aumento del  $K_V$  del 3% per i flaconi di bordo, un aumento del 4% per quelli di semi-bordo ed un aumento pari al 6% per quelli centrali.

A partire dai valori del  $K_V$  sperimentale, tramite l'operazione di regressione non lineare è possibile ricavare i valori dei parametri  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  utili per definire il valore del  $K_V$  secondo l'equazione (2.6).

Nella **Figura 3.5** si evidenzia per i flaconi centrali il confronto grafico tra il valore del  $K_V$  ottenuto sperimentalmente e quello teorico, rispettivamente per i flaconi *R20* e per i flaconi *R25*.



**Figura 3.5** Coefficiente globale di scambio termico  $K_V$  al variare della pressione. Si evidenzia il confronto tra il  $K_V$  sperimentale (puntatore quadrato) e quello teorico (linea continua) per le posizioni centrali del lotto, utilizzando i flaconi *R20* (a sinistra) ed *R25* (a destra) disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia esagonale

I valori dei parametri  $C_2$ ,  $C_3$  descritti in **Tabella 3.3** sono stati ricavati a partire dai dati ottenuti dai flaconi centrali; questi, infatti, sono quelli più rappresentativi del lotto poiché sono in numero maggiore e poiché assorbono calore in maniera omogenea se pur inferiore rispetto alle altre posizioni del lotto.

**Tabella 3.3** Parametri  $C_2$ ,  $C_3$  del  $K_V$  teorico. I dati sono stati ricavati dai flaconi centrali e fanno riferimento ai flaconi *R20* ed *R25*, disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia esagonale

Parametri del modello	<i>R20</i>	<i>R25</i>
	$C_2$ [W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> Pa <sup>-1</sup> ]	$C_2$ [W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> Pa <sup>-1</sup> ]
	3,03	0,87
	$C_3$ [Pa <sup>-1</sup> ]	$C_3$ [Pa <sup>-1</sup> ]
	0,099	0,018

Mantenendo costanti questi parametri al variare della posizione, sono stati calcolati i valori del parametro  $C_1$ :

**Tabella 3.4** Parametro  $C_I$  del  $K_V$ 'teorico. I valori del parametro sono espressi al variare della posizione dei flaconi nel lotto, per le tipologie  $R20$  ed  $R25$ , disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia esagonale

Posizioni	$R20$	$R25$
	$C_I$ [ $W\ m^{-2}\ K^{-1}$ ]	$C_I$ [ $W\ m^{-2}\ K^{-1}$ ]
Angolo	8,19	15,75
Bordo	4,89	11,94
Semi-bordo	0,55	7,93
Centro	0,01	6,73

I valori in tabella rispecchiano quanto dimostrato dalle prove gravimetriche. Il valore del parametro  $C_I$  è maggiore per i flaconi posti agli angoli, mentre diminuisce per le posizioni di bordo, semi bordo e centro. Il parametro  $C_I$  come descritto nell'equazione (2.7) tiene conto del contributo al trasferimento di calore dato dal contatto diretto e dall'irraggiamento; assumendo quindi che il contatto diretto tra flacone e ripiano non cambi al variare della posizione, la differenza del parametro  $C_I$  è attribuibile solo al diverso contributo dato dall'irraggiamento in relazione alla posizione dei flaconi all'interno del lotto.

### 3.1.2 Configurazione di carico impaccata con disposizione a maglia rettangolare

La **Tabella 3.5** racchiude per ciascuna posizione al variare della pressione, i valori medi del  $K_V$  e le deviazioni standard relative per la tipologia di flaconi  $R20$ .

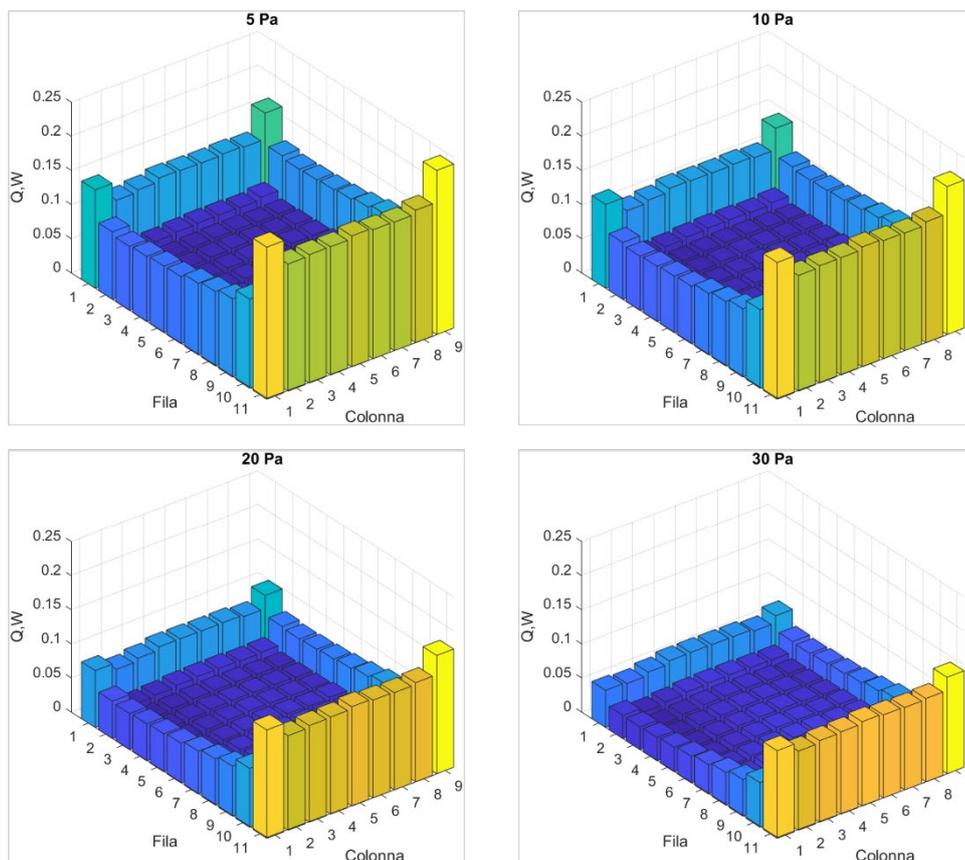
**Tabella 3.5** Coefficiente globale di scambio di calore  $K_V$  al variare della pressione in camera  $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi  $R20$  e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia rettangolare

$P_c$ [Pa]	Posizione	$K_V$ [ $W\ m^{-2}K^{-1}$ ]	Dev. Std [%]
5	Bordo	14,83	6,85
	Semi-bordo	11,51	4,63
	Centro	11,18	2,75
10	Bordo	17,72	6,36
	Semi-bordo	15,54	3,68
	Centro	14,72	4,59
20	Bordo	26,64	6,36
	Semi-bordo	21,09	3,71
	Centro	21,45	5,08
30	Bordo	32,88	15,07
	Semi-bordo	28,05	12,17
	Centro	26,80	8,38

La disposizione a maglia rettangolare conferma per ciascuna pressione operativa  $P_c$  il trend discendente del valore del  $K_V$ , in relazione all'effetto di schermatura esercitato dai flaconi

di bordo a discapito di quelli centrali. Essendo più schermati, i flaconi centrali assorbono una quantità di calore per irraggiamento ca. inferiore al 53% rispetto a quelli di bordo, e ca. inferiore al 7% rispetto a quelli di semi-bordo nella prova a 5 Pa, queste differenze diminuiscono fino ad arrivare ad un valore ca. pari al 50% e al 4% nella prova a 30Pa. Le differenze sopra descritte sono confermate nella **Figura 3.6**, in cui sono mostrati i risultati delle simulazioni per la disposizione a maglia rettangolare compatta.

Dalla **Figura 3.6** si nota come tra i casi estremi di studio vi sia un fattore di ca. 2. Infatti, anche nella maglia rettangolare a parità della quota di radiazione incidente ( $G$ ), i flaconi emettono una quantità maggiore di calore per irraggiamento ( $J$ ) all'aumentare della pressione. Alla luce di quanto detto in precedenza la quantità di calore netto  $Q$  assorbita per irraggiamento dai flaconi diminuisce.



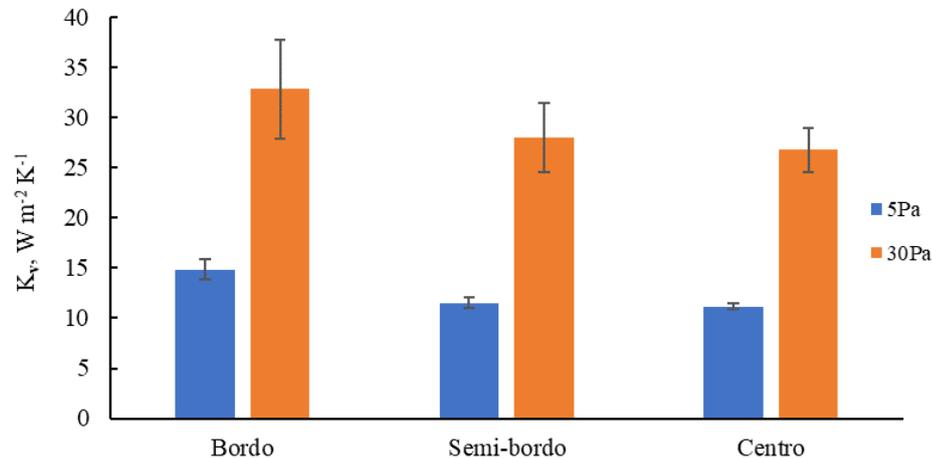
**Figura 3.6** Portata di calore raggiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi *R20* disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare

Anche nella maglia rettangolare i flaconi di bordo assorbono una diversa quantità di calore per irraggiamento in relazione alla loro disposizione sul ripiano. I flaconi della colonna 9 non sono a contatto con l'arella a differenza di quelli disposti lungo la colonna 1. Di conseguenza, i flaconi della colonna 1 ricevono calore per contatto diretto dall'arella ma vengono schermati parzialmente dalle radiazioni provenienti dalle pareti della camera, a differenza di quelli della colonna 9 che non ricevono calore per contatto diretto dall'arella ma che vengono schermati meno rispetto all'irraggiamento proveniente dalle pareti. Allo

stesso tempo in relazione alla disposizione della maglia sul ripiano, la colonna 9 “vede” meglio la porta del liofilizzatore. Considerato che la conduzione nelle simulazioni non viene analizzata, all’interno della prova a 5 Pa i flaconi della colonna 9 assorbono una quantità di calore netto per irraggiamento maggiore ca. del 17% rispetto a quelli della colonna 1. Questa differenza va incrementando con la pressione fino a raggiungere un valore massimo ca. pari al 31% nella prova a 30 Pa.

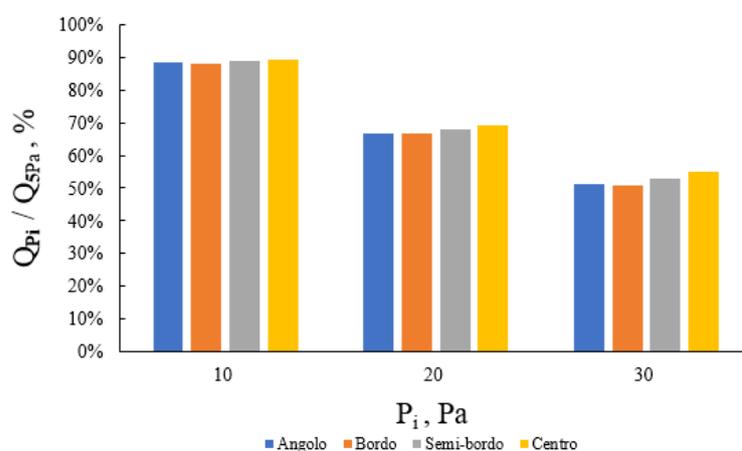
Anche nella disposizione a maglia rettangolare i flaconi di bordo prossimi alla porta (fila 11) e quelli prossimi (fila 1) al fondo assorbono un diverso flusso di calore per irraggiamento. Questa differenza è associata alla differente temperatura delle due superfici ma principalmente al valore di emissività più alto della porta del liofilizzatore rispetto a quello del fondo; questo fa sì che la porta emetta una quantità maggiore di radiazioni. In particolar modo i flaconi della fila 11 assorbono per irraggiamento una quantità di calore maggiore di ca il 54% nella prova a 5 Pa fino ad arrivare a ca. il 102% nella prova a 30 Pa.

Anche all’interno della maglia rettangolare, come mostrato in **Figura 3.7**, il valore del  $K_V$  aumenta con l’aumentare della pressione in camera. Questo è dovuto al maggior contributo dato dal gas che si intrappola sul fondo del flacone.



**Figura 3.7** Confronto del coefficiente globale di scambio termico  $K_V$  al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi R20 e configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

L’aumento del  $K_V$  con la pressione determina un parallelo aumento in media della temperatura dei flaconi all’interno del lotto, ca  $-43^{\circ}C$  a 5 Pa e ca.  $-30^{\circ}C$  a 30 Pa. Questo fa sì che anche per la disposizione a maglia rettangolare i flaconi tendano ad emettere una quantità di calore per irraggiamento sempre maggiore passando dalla prova a 5 a quella a 30Pa. All’ aumentare della pressione, si osserva come mostrato in **Figura 3.8**, che il rapporto tra il calore assorbito ad una certa pressione e quello assorbito a 5 Pa, diminuisce per le varie posizioni del lotto ma in misura minore per i flaconi che occupano le posizioni centrali e quelle di semi-bordo. Seppur lievemente, si riduce la disomogeneità nel trasferimento di calore per irraggiamento all’interno del lotto.



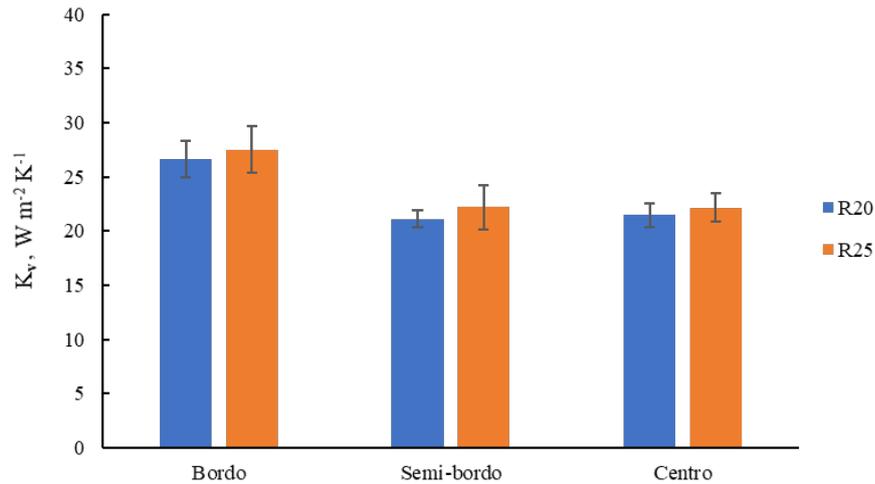
**Figura 3.8** Rapporto tra il calore netto assorbito dai flaconi alla pressione  $P_i$  e quello assorbito a 5 Pa. Il rapporto è stato valutato per ciascuna posizione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale

L'utilizzo della tipologia di flaconi R25 ha portato invece all'ottenimento dei valori di  $K_v$  sperimentali mostrati in **Tabella 3.6**.

**Tabella 3.6** Coefficiente globale di scambio di calore  $K_v$  al variare della pressione in camera  $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi R25 e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia rettangolare

$P_c$ [Pa]	Posizione	$K_v$ [ $W m^{-2}K^{-1}$ ]	Dev. Std [%]
5	Bordo	15,48	5,64
	Semi-bordo	12,09	4,15
	Centro	10,65	2,29
10	Bordo	20,02	5,21
	Semi-bordo	15,51	4,09
	Centro	15,08	4,04
20	Bordo	27,52	5,00
	Semi-bordo	22,21	1,87
	Centro	22,17	5,37
30	Bordo	30,93	7,02
	Semi-bordo	26,83	7,63
	Centro	24,80	5,19

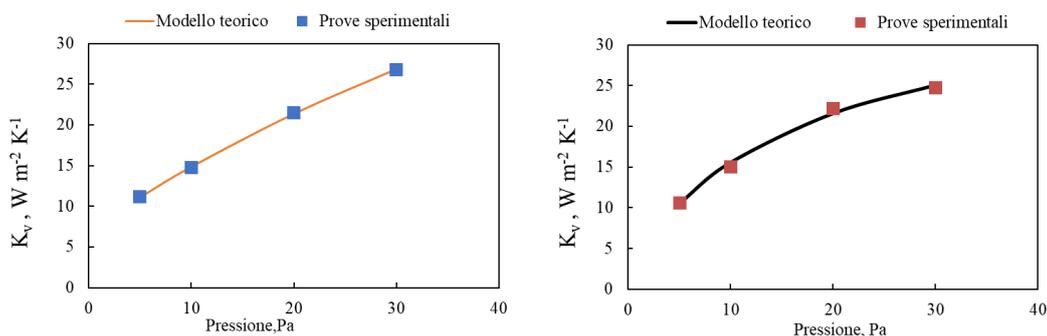
I flaconi R25 hanno un valore di  $K_v$  generalmente di poco maggiore rispetto a quello dei flaconi R20, come si può osservare per la prova a 20 Pa mostrata in **Figura 3.9**.



**Figura 3.9** Coefficiente globale di scambio termico  $K_v$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro, nella prova a 20Pa. I risultati si riferiscono al confronto tra i flaconi  $R20$  e quelli  $R25$  disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

I flaconi  $R25$  presentano infatti una superficie laterale maggiore esposta all'irraggiamento. L'incremento registrato tra le due diverse tipologie di flaconi per la prova a 20 Pa si attesta a pochi punti percentuali. Più precisamente con gli  $R25$  si registra un aumento del  $K_v$  di ca. il 3% per i flaconi di bordo, un aumento di ca. il 5% per quelli di semi-bordo ed un aumento ca. pari al 3% per quelli centrali.

L'operazione di regressione non lineare eseguita a partire dai valori del  $K_v$  sperimentale ha permesso di ricavare i valori dei parametri  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  per ciascuna posizione, necessari per il calcolo del  $K_v$  teorico secondo l'equazione (2.6). Allo stesso tempo per i flaconi centrali si è valutato il fitting tra il modello teorico del  $K_v$  e quello sperimentale per i flaconi  $R20$  e  $R25$  come mostrato in **Figura 3.10**.



**Figura 3.10** Coefficiente globale di scambio termico  $K_v$  al variare della pressione. Si evidenzia il confronto tra il  $K_v$  sperimentale (puntatore quadrato) e quello teorico (linea continua) per le posizioni centrali del lotto, utilizzando i flaconi  $R20$  (a sinistra) ed  $R25$  (a destra) disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia rettangolare

I valori dei parametri  $C_2$ ,  $C_3$  mostrati in **Tabella 3.7** sono stati ricavati dai dati ottenuti dai flaconi centrali.

**Tabella 3.7** Parametri  $C_2$ ,  $C_3$  del  $K_v$ 'teorico. I dati sono stati ricavati dai flaconi centrali, per le tipologie  $R20$  ed  $R25$ , disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia rettangolare

Parametri del modello	$R20$	$R25$
	$C_2$ [ $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ ]	$C_2$ [ $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ ]
	0,86	2,06
	$C_3$ [ $\text{Pa}^{-1}$ ]	$C_3$ [ $\text{Pa}^{-1}$ ]
	0,010	0,058

Mantenendo quindi costanti i precedenti valori per le varie posizioni, sono stati calcolati i valori di  $C_1$ , racchiusi in **Tabella 3.8**.

**Tabella 3.8** Parametro  $C_1$  del  $K_v$ 'teorico. I valori del parametro sono espressi al variare della posizione dei flaconi del lotto, per le tipologie  $R20$  ed  $R25$ , disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizioni	$R20$	$R25$
	$C_1$ [ $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ ]	$C_1$ [ $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ ]
angolo	12,57	12,53
bordo	11,53	7,80
semi-bordo	7,21	3,48
centro	7,01	2,49

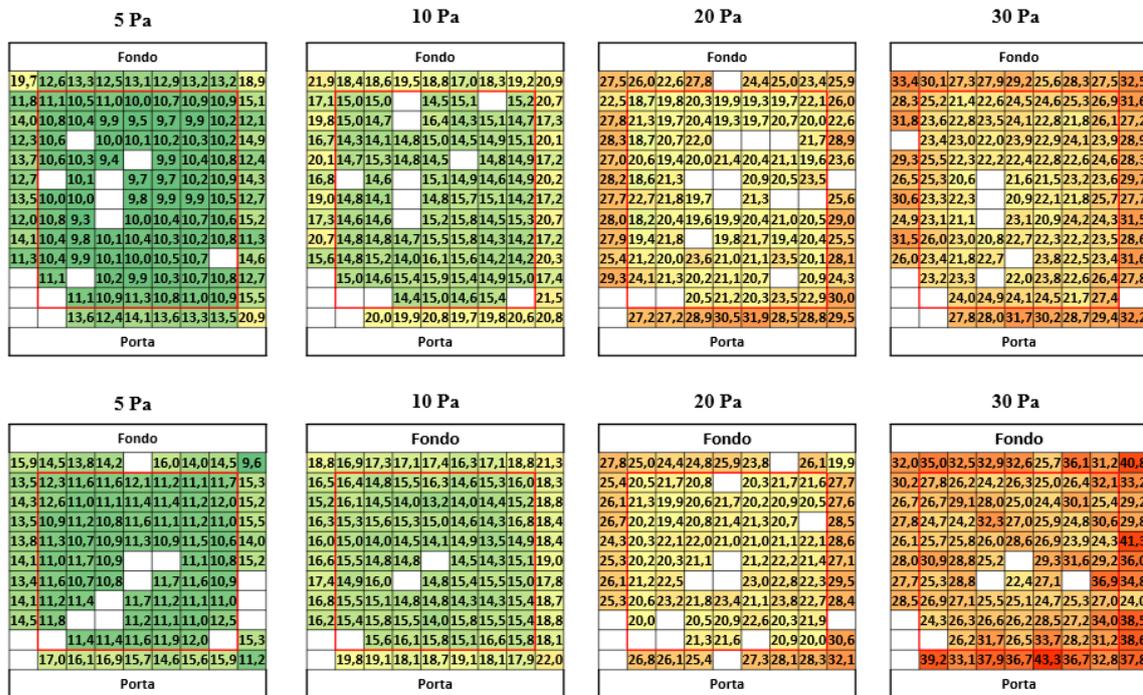
I valori in tabella rispecchiano quanto dimostrato dalle prove gravimetriche. Il valore del parametro  $C_1$  è maggiore per i flaconi di bordo mentre diminuisce per i flaconi centrali. Assumendo che il contributo dato dal trasferimento per contatto diretto non vari con la posizione, l'incremento di  $C_1$  è dovuto al diverso contributo dato dall'irraggiamento nei confronti dei flaconi che occupano posizioni diverse nel lotto.

### 3.1.3 Configurazione di carico impaccata: maglia esagonale vs maglia rettangolare

Considerata la tipologia di flaconi  $R20$ , per effettuare il confronto tra le maglie compatte si preferisce classificare i flaconi del lotto in sole due categorie in relazione alla posizione occupata dai flaconi. La nuova classificazione, di seguito descritta, se pur meno raffinata di quella originale permetterà di evidenziare in maniera più netta l'influenza della disposizione sul trasferimento di calore.

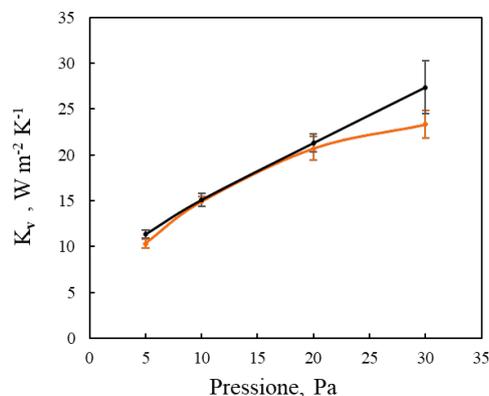
Tenendo conto che per entrambe le configurazioni la differenza del  $K_v$  tra i flaconi di semi-bordo e quelli centrali è esigua, consideriamo questi in buona approssimazione appartenenti alla stessa categoria per le successive valutazioni. Infine, per la maglia esagonale tra i flaconi di bordo disposti lungo le colonne non consideriamo quelli più interni. Si ricorda infatti, come a causa dello sfasamento delle file tipico della disposizione a maglia esagonale, alcuni dei flaconi disposti lateralmente non sono perfettamente equiparabili ai flaconi centrali maggiormente schermati, né sono equiparabili ai flaconi laterali che vengono completamente irradiati.

Le due maglie a confronto sono caratterizzate da un numero diverso di flaconi e da un diverso grado di impaccamento che influisce sulla quantità di calore che i flaconi assorbono per irraggiamento in relazione alla loro posizione. Quanto detto in precedenza è evidenziato dalle mappe di calore mostrate in **Figura 3.11** che mettono in evidenza il diverso valore del  $K_V$  dei flaconi al variare della pressione e al variare della configurazione.



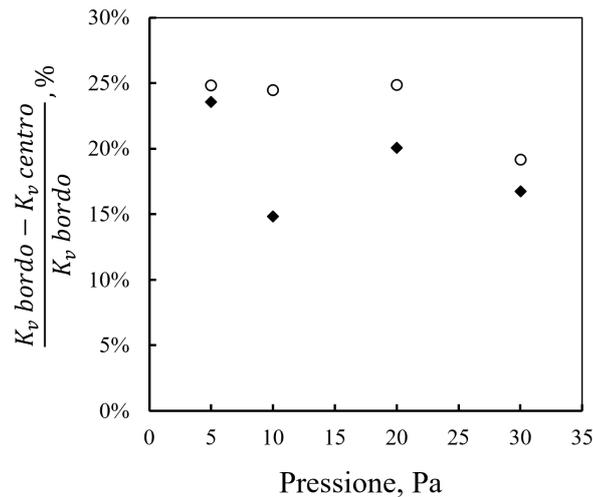
**Figura 3.11** Confronto del  $K_V$  sperimentale al variare della pressione  $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle prove gravimetriche condotte per la configurazione compatta a maglia esagonale (in alto) e per la configurazione compatta a maglia rettangolare (in basso)

Considerati i flaconi che occupano una posizione centrale all'interno del lotto (racchiusi dalla cornice rossa in **Figura 3.11**) si osserva dalla **Figura 3.12** come il valore del  $K_V$  per i suddetti flaconi disposti in maglia esagonale risulta essere lievemente inferiore rispetto ai corrispettivi all'interno della disposizione rettangolare.



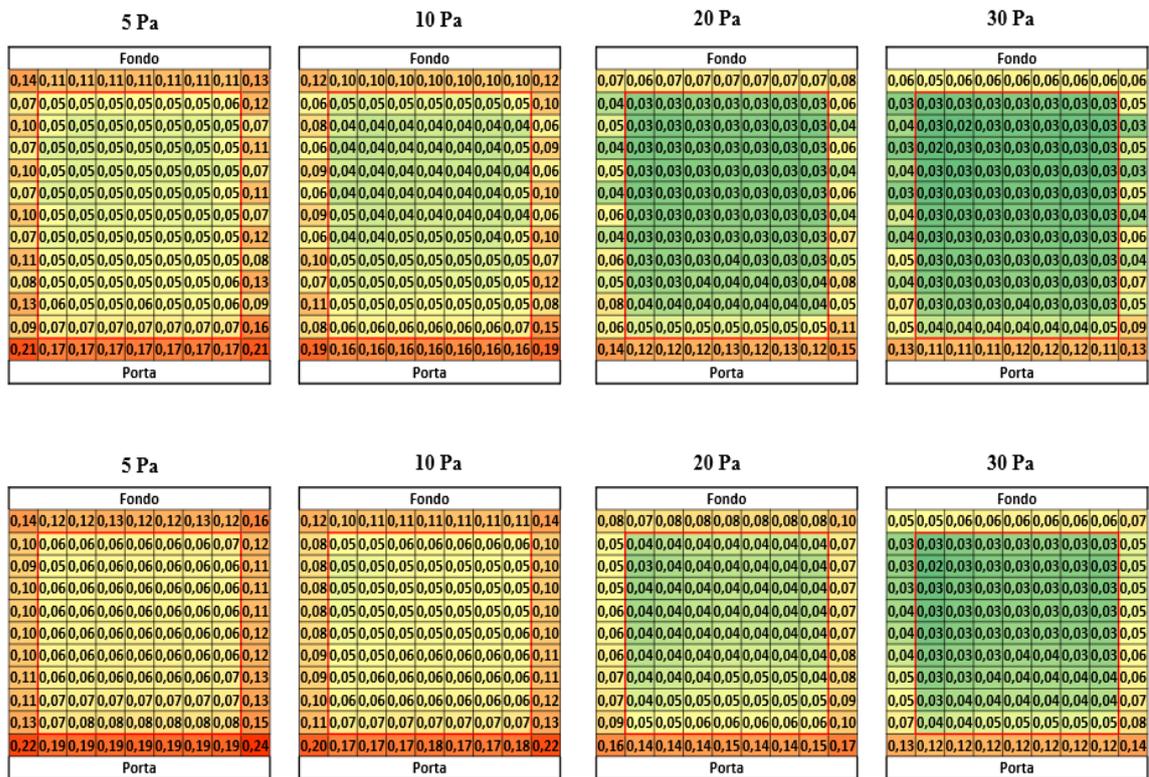
**Figura 3.12** Confronto tra il  $K_V$  dei flaconi centrali disposti in maglia esagonale (linea rossa) e quelli disposti in maglia rettangolare (linea nera)

Valutiamo adesso tramite la **Figura 3.13** il contributo dato dall'irraggiamento sul  $K_V$  al variare della pressione in camera. All'aumentare della pressione il valore del  $K_V$  dovrebbe aumentare per tutti i flaconi del lotto nella stessa misura. Se si valuta la differenza tra il  $K_V$  dei flaconi di bordo e quelli centrali e la si rapporta al  $K_V$  dei primi, si osserva come questo rapporto diminuisce in termini percentuali passando tra la prova a 5Pa a quella a 30 Pa, se pur con un andamento non lineare. Con l'aumento della pressione il valore del  $K_V$  aumenta nel complesso, ma allo stesso tempo aumenta la temperatura dei flaconi e diminuisce il contributo dell'irraggiamento, il lotto sembrerebbe quindi diventare più omogeneo.



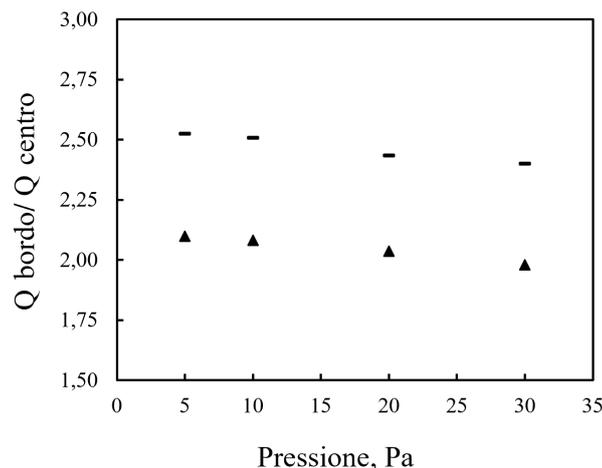
**Figura 3.13** Valutazione del contributo dato dall'irraggiamento sul  $K_V$  al variare della pressione. I risultati sono stati ottenuti a valle delle prove gravimetriche condotte sui flaconi *R20* disposti in configurazione compatta rispettivamente con geometria a maglia esagonale (indicatore a cerchio) e a maglia rettangolare (indicatore a rombo)

Al tempo stesso si osserva come il rapporto in precedenza definito sia sempre maggiore per maglia esagonale rispetto a quella rettangolare. Considerando che i flaconi di bordo assorbono ca la stessa quantità di calore nella due disposizioni, la differenza è data dal fatto che i flaconi centrali nella disposizione a maglia rettangolare assorbono una quantità maggiore di calore per irraggiamento che varia in media dal 13% al 28%. Questo, è associato ad un diverso contributo di irraggiamento dato dalle due maglie. In **Figura 3.14** sono riportate le mappe di calore che descrivono i risultati ottenuti con le simulazioni.



**Figura 3.14** Confronto del calore netto assorbito per irraggiamento dal lotto al variare della pressione  $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte per la configurazione compatta in maglia esagonale (in alto) e in maglia rettangolare (in basso)

Come si osserva in **Figura 3.15** anche nelle simulazioni il rapporto del calore netto assorbito per irraggiamento tra i flaconi laterali e quelli centrali è maggiore rispetto allo stesso rapporto calcolato per la maglia rettangolare. Questo comportamento è associato al maggior effetto schermante della maglia esagonale rispetto a quella rettangolare.



**Figura 3.15** Rapporto del calore netto assorbito per irraggiamento tra i flaconi di bordo e quelli centrali. I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte sui flaconi R20 disposti in configurazione impaccata con geometria esagonale (indicatore a linea) e con geometria rettangolare (indicatore a triangolo)

### 3.2 Trasferimento di calore in configurazione distanziata

Il distanziamento dei flaconi del lotto è una possibilità da valutare all'interno dello studio del trasferimento di calore. Distanziando i flaconi viene meno il contatto reciproco tra questi e potenzialmente potrebbe avere un'influenza il termine convettivo che generalmente non viene preso in considerazione poiché il gas all'interno della camera si trova in condizioni di rarefazione. Allo stesso tempo la diminuzione dell'impaccamento per entrambe le due configurazioni porta ad una modifica dei fattori di vista dei flaconi relativi alle superfici radianti.

Le valutazioni sul  $K_v$  sono state effettuate per i casi di studio mostrati in figura 2.4 esclusivamente per i flaconi R20 per le prove a 5 e 30 Pa. Anche in questo caso il numero di flaconi di angolo non è statisticamente rilevante e non verrà preso in considerazione per le valutazioni sul  $K_v$ . In **Appendice A** sono riportati per ciascuna posizione al variare della pressione  $P_c$ , il numero di flaconi pesati, il numero e la locazione delle termocoppie all'interno del lotto, e il numero di dati outlier. Questi ultimi sono stati definiti utilizzando il test di Tukey<sup>[35]</sup>. È anche riportato il valore medio del  $K_v$  e la deviazione standard in termini assoluti.

Per la tipologia di flaconi R20 la valutazione del flusso netto di calore assorbito ha permesso di evidenziare il contributo al trasferimento di calore dato dall'irraggiamento. I valori di  $Q$  ricavati a valle delle simulazioni sono contenuti in **Appendice B**.

#### 3.2.1 Configurazione di carico distanziata con disposizione a maglia esagonale

In **Tabella 3.9** sono racchiusi i valori del  $K_v$  medio e della deviazione standard relativa, nel caso di configurazione di carico distanziata con disposizione esagonale.

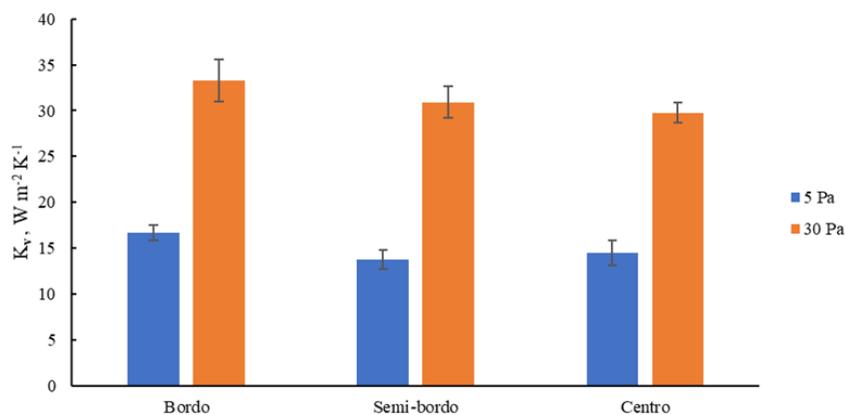
**Tabella 3.9** Coefficiente globale di scambio di calore  $K_v$  al variare della pressione in camera  $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi R20 e configurazione di carico distanziata con arrangiamento in maglia esagonale

$P_c$ [Pa]	Posizione	$K_v$ [W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> ]	Dev. Std [%]
5	Bordo	16,66	5,11
	Semi-bordo	13,73	7,55
	Centro	14,48	9,57
30	Bordo	33,31	6,86
	Semi-bordo	30,90	5,61
	Centro	29,78	3,81

Valutando i dati racchiusi in **Tabella 3.9** si osserva come il distanziamento dei flaconi fa sì che la distribuzione del calore avvenga in maniera più omogenea tra le varie posizioni del lotto. La differenza in termini di  $K_v$  tra le varie posizioni diminuisce.

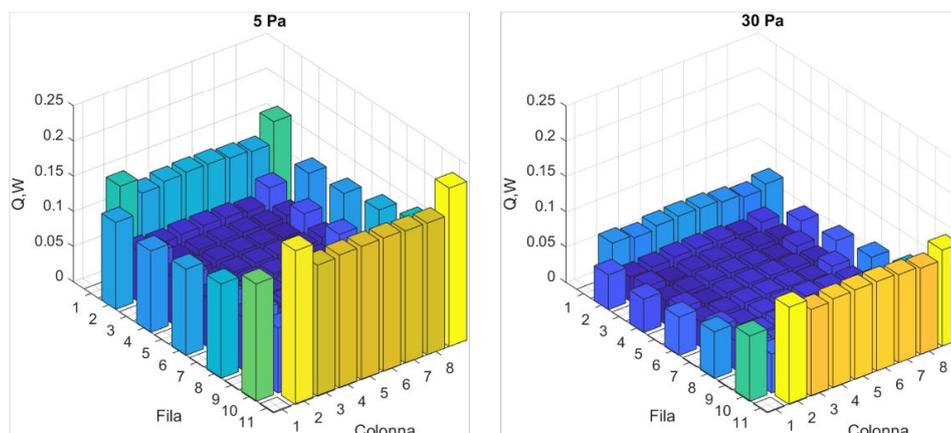
Il distanziamento dei flaconi almeno per la prova a 30 Pa non modifica l'andamento generale del  $K_v$  osservato negli esperimenti condotti con le maglie compatte. Infatti, anche se in maniera inferiore rispetto alle maglie compatte, resta ancora presente l'effetto di bordo come mostrato dalla **Figura 3.16**. All'interno della prova a 5Pa il trend discendente del  $K_v$

non viene confermato a causa di un valore lievemente più alto del  $K_v$  dei flaconi centrali rispetto a quelli di semi-bordo. Tuttavia, dall'analisi statistica ANOVA effettuata sulle due distribuzioni del  $K_v$  relative ai flaconi di semi-bordo e a quelli centrali, si ottiene un valore del  $p$ -value pari a 0,042. Questo valore, se pur inferiore, è molto simile al livello di significatività  $\alpha$  che definisce la soglia al di sotto del quale considerare la differenza tra le due distribuzioni di dati statisticamente significativa. Questo valore per convenzione è assunto pari a 0,05.<sup>[36]</sup> Questo ci permette di concludere, in buona approssimazione, che le due posizioni possono essere considerate ca. Dal confronto tra le due prove si nota come anche nella configurazione distanziata, l'aumento della pressione determina un aumento del  $K_v$ .



**Figura 3.16** Confronto del coefficiente globale di scambio termico  $K_v$  al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi  $R20$  e configurazione di carico distanziata con arrangemento a maglia esagonale

La permanenza dell'effetto di bordo, se pur inferiore rispetto alla maglia compatta, viene confermata anche dai risultati ottenuti dalle simulazioni mostrati in **Figura 3.17**.



**Figura 3.17** Portata di calore raggiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi  $R20$  disposti secondo un arrangemento a maglia esagonale distanziata

Inoltre, pur distanziando i flaconi, la geometria della maglia esagonale fa sì che resti presente l'andamento altalenante in termini di flusso netto per i flaconi di bordo disposti lungo le colonne laterali. Allo stesso tempo tenendo conto della temperatura più alta e del maggior valore di emissività della porta di carico rispetto al fondo, i flaconi che vedono la porta (fila 11) ricevono una quantità di calore per irraggiamento maggiore. I flaconi della fila 11 assorbono, quindi, in media una quantità di calore per irraggiamento maggiore di ca. il 46% nella prova a 5 Pa e maggiore di ca. il 91% nella prova a 30 Pa rispetto a quelli della fila 1. Quanto descritto in precedenza è dovuto al fatto che i flaconi di bordo prossimi alla porta (fila 11) e quelli prossimi (fila 1) al fondo assorbono un diverso flusso di calore per irraggiamento.

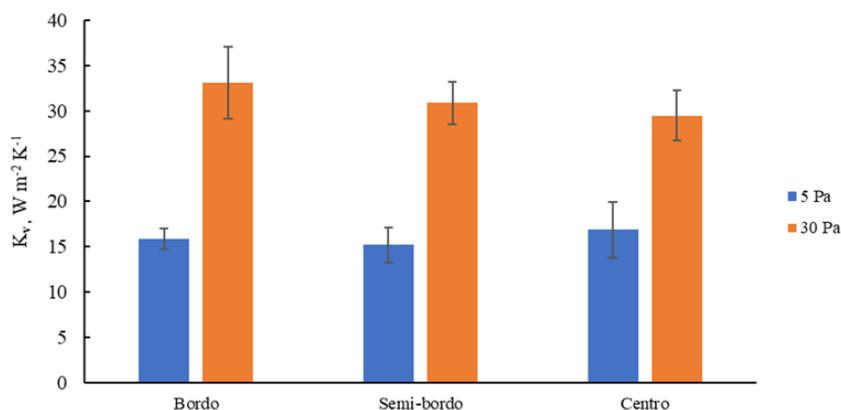
### 3.2.2 Configurazione di carico distanziata con disposizione a maglia rettangolare

Nella **Tabella 3.10** sono contenuti i valori del  $K_V$  medio e delle deviazioni standard relative, ottenuti disponendo i flaconi in configurazione rettangolare e distanziandoli di 5mm.

**Tabella 3.10** Coefficiente globale di scambio di calore  $K_V$  al variare della pressione in camera  $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi *R20* e configurazione di carico distanziata con arrangiamento in maglia rettangolare

$P_c$ [Pa]	Posizione	$K_V$ [W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> ]	Dev. Std [%]
5	Bordo	15,71	6,54
	Semi-bordo	15,20	12,55
	Centro	16,87	18,36
30	Bordo	33,10	11,91
	Semi-bordo	30,87	7,55
	Centro	29,48	10,91

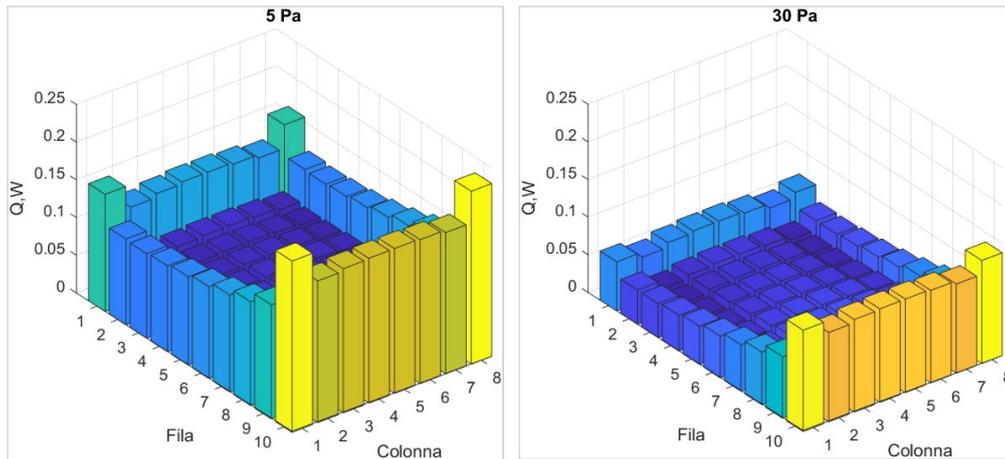
Alla luce dei risultati ottenuti e diagrammati in **Figura 3.18** si può osservare come anche per la maglia rettangolare il distanziamento dei flaconi rende più omogeneo il lotto facendo sì che la differenza in termini di  $K_V$  tra le varie posizioni diminuisca.



**Figura 3.18** Confronto del coefficiente globale di scambio termico  $K_V$  al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi R20 e configurazione di carico distanziata con arrangiamento a maglia rettangolare

Contrariamente a quanto ci si aspetta, all'interno della prova a 5 Pa il valore del  $K_V$  per i flaconi centrali è più alto rispetto a quello dei flaconi di bordo e di semi-bordo. Dall'analisi statistica ANOVA condotta sulle distribuzioni del  $K_V$  per le posizioni di centro e semi-bordo, si ottiene un valore del  $p$ -value pari a 0,038. Questo se pur inferiore risulta essere vicino al valore del limite di significatività  $\alpha$  assunto per convenzione pari a 0,05. Questo ci permette di concludere, con buona approssimazione, che le due posizioni sono circa uguali. Quanto detto prima è vero anche se si confrontano le distribuzioni del  $K_V$  tra i flaconi di bordo e quelli centrali. L'analisi statistica ANOVA effettuata per quest'ultimo caso fornisce un valore del  $p$ -value pari a 0,13, il quale è di molto superiore al valore di  $\alpha$  (0,05) [36]. Le due posizioni considerate sono caratterizzate da una differenza tra i valori di  $K_V$  statisticamente non significativa. Quanto osservato è probabilmente dovuto ad una perdita di massa tra i flaconi centrali molto eterogenea che potrebbe essere stata causata da un eccesso di condensa venutasi a creare per alcuni flaconi durante la fase di scarico del liofilizzatore, prima della successiva pesata degli stessi flaconi.

All'interno della prova condotta a 30 Pa i valori di  $K_V$  ottenuti risultano essere meno eterogenei, ed il trend discendente viene confermato, poiché anche se in maniera lieve resta ancora presente l'effetto di bordo. Infatti, osservando la **Figura 3.19** se si considera il flusso netto assorbito per irraggiamento dai flaconi centrali si può osservare come questo sia inferiore rispetto ai flaconi di semi-bordo e di bordo. I flaconi centrali, nella prova a 5Pa, assorbono una quantità di calore per irraggiamento inferiore di ca. il 3% rispetto ai flaconi di semi-bordo e di ca. il 58% rispetto ai flaconi di bordo, Queste differenze diminuiscono all'interno della prova a 30Pa, diventando rispettivamente pari allo 0,3% e al 56%. Resta presente l'effetto della porta di carico, che fa sì che i flaconi di bordo della fila 10 assorbano una quantità di calore per irraggiamento, maggiore rispetto a quelli prossimi al fondo (fila 1) rispettivamente pari a ca. il 46% nella prova a 5 Pa e a ca. il 91% nella prova a 30 Pa.



**Figura 3.19** Portata di calore raggiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi *R20* disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare distanziata

### 3.2.3 Configurazione di carico distanziata: disposizione esagonale vs rettangolare

Le due maglie sono caratterizzate da un diverso numero di flaconi e da un diverso impaccamento. Per effettuare il confronto tra le maglie distanziate si utilizza la stessa suddivisione del lotto descritta nella sezione **3.1.3 Configurazione di carico impaccata: maglia esagonale vs maglia rettangolare**. Il distanziamento dei flaconi contribuisce ad aumentare il valore del  $K_V$  per entrambe le maglie come mostrato dalla **Figura 3.20**.

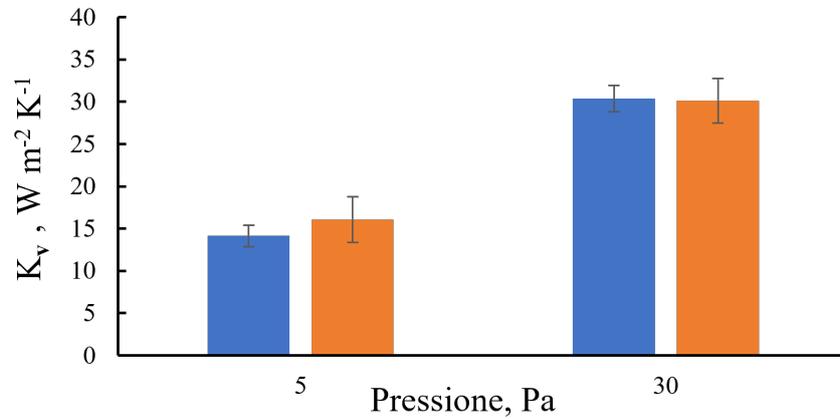
5 Pa							30 Pa								
FONDO							FONDO								
16,7	16,5	17,1		15,8		17,0	19,9	42,0	30,5	32,2		30,3	35,2	37,3	37,9
17,5	13,2	12,2	15,5	14,6	12,7	14,7		37,1	32,8	29,9	29,5	32,9	28,6	31,0	32,3
16,6	13,2	13,7	14,1	15,3	16,2	15,0	17,5	33,5	29,6		28,6	28,7	29,7	26,8	34,0
16,9	13,7	17,0	17,0	13,8	16,2		16,1	33,2	32,2		30,3	29,2	30,4	31,3	34,9
15,5	13,9	14,2	11,9	14,3	15,6	14,2	17,9	30,7	31,0	29,9	31,0	30,0	30,2		
17,4		12,7		15,5	13,0		17,0	33,4		28,0		29,6	31,5		33,6
	14,6	14,5	14,6		16,0	14,8	19,3		30,6		29,3		30,2	33,0	
16,4	13,7	14,9	14,0	14,6	14,4	11,8	16,3	31,5	31,3	30,2		30,1	32,0	33,6	36,4
14,7	13,3	12,6	12,9	15,1	12,5	13,4	17,6	30,2	31,5	29,6	27,1			33,0	38,0
17,2	15,4	13,2	13,1	13,4	12,3			33,3	31,3	32,1	28,6	29,5	29,8		
16,3	15,5	15,9		16,1	17,9			35,3	33,6	32,2		31,5	31,4		
PORTA							PORTA								

5 Pa							30 Pa								
FONDO							FONDO								
17,0		13,8		16,3	15,6	14,3	23,1	31,8	35,1	30,8		30,1	29,2	30,5	36,7
14,9	13,6			14,0	15,0	15,8	15,2	32,4	31,0	30,5	29,5	31,9	35,7	29,1	36,9
14,9	13,2	12,5	14,1	19,7	23,2	18,8	16,8	30,7	32,2	31,8	29,4	26,8	26,8	31,0	37,1
17,5	17,1	21,5	13,5	16,5	17,9	19,8	15,9	28,9	27,7	26,6	31,1	31,7	30,2	28,7	35,8
16,0	14,9	12,5	19,2		15,9	15,2		30,1		31,5		29,0	30,9		37,2
14,8	15,4	16,2		19,0	13,8	13,6	15,0	27,7		35,4	28,9		24,6	30,8	31,9
	14,7	20,9	14,7	18,6	19,9	16,0	16,3	28,2		35,2	28,2		30,4	30,2	37,3
16,4	13,7	14,4	17,0	13,1	17,1	13,6	15,6	32,7	36,1	28,3	26,7	27,5	28,2	33,2	36,2
16,7		11,7	15,4	15,7	16,8			30,7	27,5		29,6	30,1	31,0		
17,5	16,1	14,8	14,8	16,3	17,7			34,5	35,1	28,8		42,9	37,9		
PORTA							PORTA								

**Figura 3.20** Confronto del  $K_V$  sperimentale al variare della pressione  $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle prove gravimetriche condotte per la configurazione distanziata a maglia esagonale (in alto) e per la configurazione distanziata a maglia rettangolare (in basso)

Una valutazione più attenta effettuata sul  $K_V$  dei flaconi centrali ci permette di osservare come sostanzialmente per i suddetti flaconi non vi sia una differenza netta al variare della disposizione. Quanto affermato in precedenza è osservabile anche grazie alla **Figura 3.21**.



**Figura 3.21** Confronto dei valori medi del  $K_V$  per i flaconi centrali al variare della pressione. L'analisi è stata condotta per i flaconi centrali nella disposizione a maglia esagonale distanziata (barra in blu) e rettangolare distanziata (barra in arancio)

Valutando i flaconi di bordo, si osserva come il valore del  $K_V$  per le due disposizioni è simile; tuttavia, al tempo stesso generalmente i flaconi di bordo nelle due disposizioni hanno un valore del  $K_V$  maggiore rispetto ai rispettivi flaconi centrali. Il distanziamento riduce quindi ma non elimina del tutto l'effetto di bordo. Quanto affermato, viene confermato anche dalle simulazioni, i quali risultati sono mostrati in **Figura 3.22**.

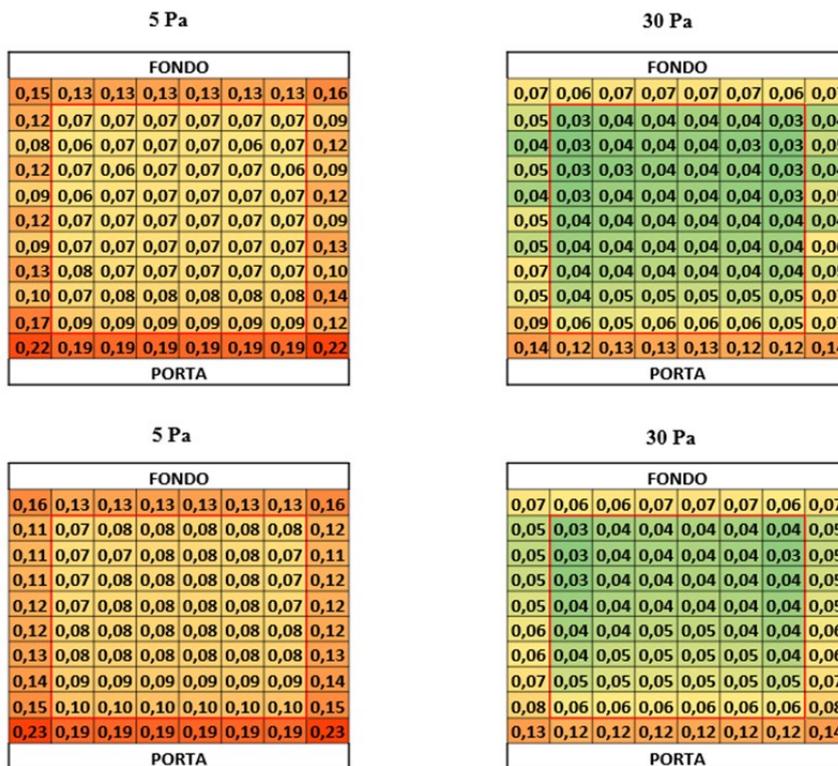


Figura 3.22 Confronto del calore netto assorbito per irraggiamento dal lotto al variare della pressione  $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte per la configurazione distanziata in maglia esagonale (in alto) e quella distanziata in maglia rettangolare (in basso)

Dalla Figura 3.23 confrontando il rapporto tra il calore netto assorbito dai flaconi di bordo e quello assorbito dai flaconi centrali si deduce come sia maggiore per la disposizione a maglia esagonale rispetto quella a maglia rettangolare. Questo è dovuto ad un minor effetto schermante nei confronti dei flaconi centrali ottenuto con l'utilizzo della maglia rettangolare.

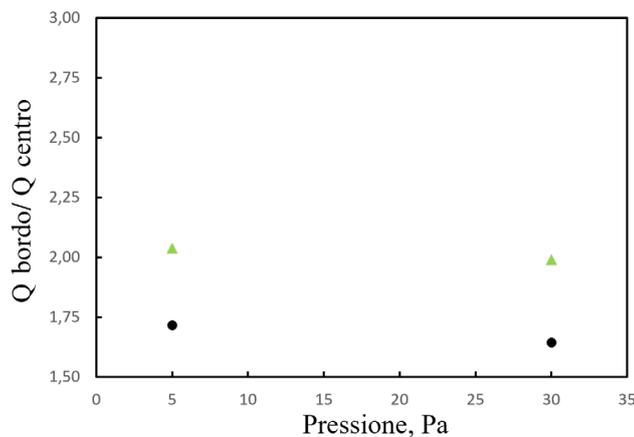
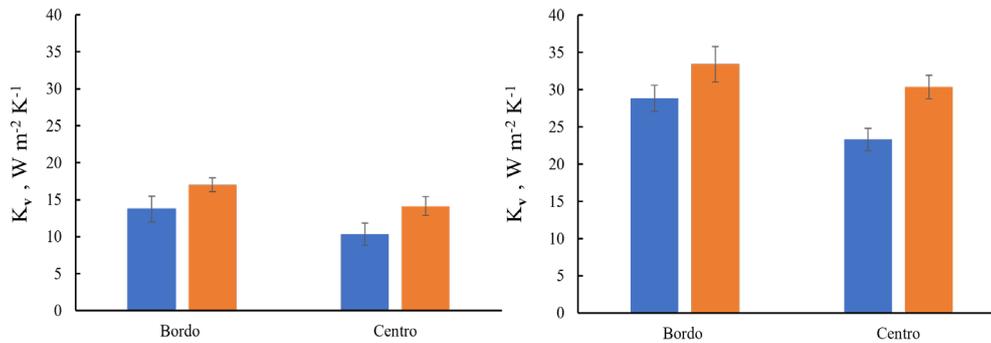


Figura 3.23 Rapporto del calore netto assorbito per irraggiamento tra i flaconi di bordo e quelli centrali. I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte sui flaconi R20 disposti in configurazione distanziata con geometria esagonale (indicatore a triangolo) e con geometria rettangolare (indicatore a cerchio)

### 3.3 Confronto tra configurazione di carico impaccata e distanziata

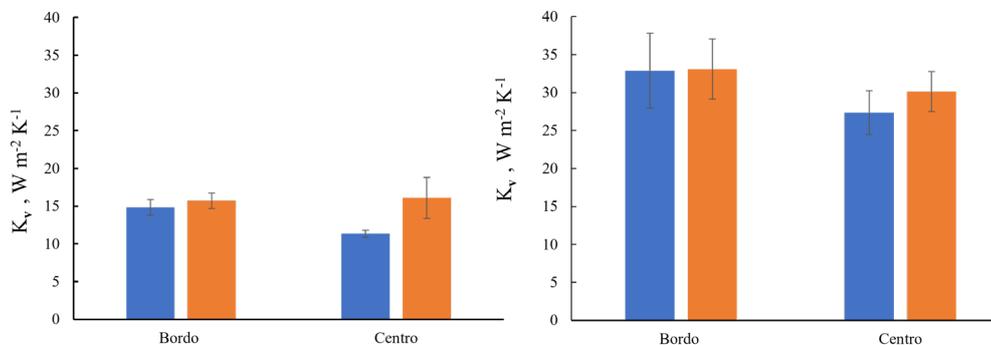
A parità di disposizione, il distanziamento dei flaconi contribuisce a ridurre l'impaccamento delle maglie e ad aumentare il valore del  $K_V$  per le posizioni in cui abbiamo suddiviso il lotto. Inoltre, come si può osservare dalla **Figura 3.24** distanziando i flaconi si riduce l'effetto di bordo.



**Figura 3.24** Confronto del coefficiente globale di scambio termico  $K_V$  al variare della posizione. Il confronto è stato effettuato tra la configurazione impaccata a maglia esagonale (barra blu) e la configurazione distanziata a maglia esagonale (barra arancione), per la prova a 5 Pa (a sinistra) e per la prova a 30Pa (a destra)

Per la disposizione esagonale il passaggio dalla maglia compatta a quella distanziata consente di ridurre la differenza del  $K_V$  tra i flaconi centrali e quelli di bordo. I flaconi centrali hanno un valore di  $K_V$  inferiore di ca. il 25% rispetto a quelli di bordo, nella prova a 5 Pa realizzata con la configurazione compatta, mentre a parità di pressione la differenza diventa pari a ca. il 17% nella configurazione distanziata. Le precedenti differenze diventano pari a ca. il 19% nella prova a 30 Pa condotta con la maglia esagonale compatta, e diminuisce poi a parità di pressione nella maglia esagonale distanziata fino a ca. il 9%.

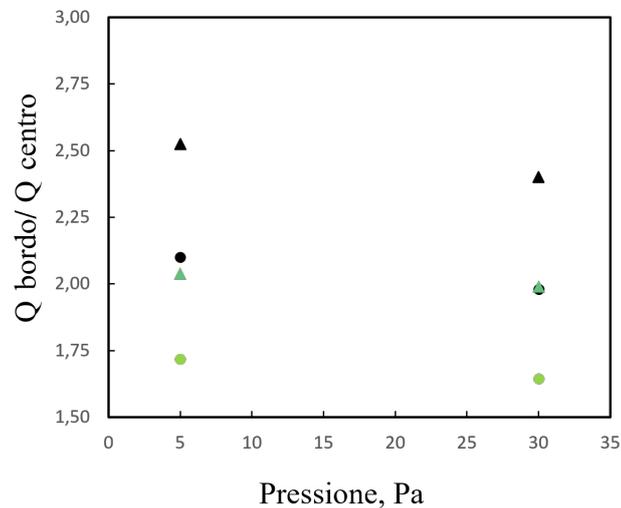
Anche per la geometria rettangolare, il distanziamento dei flaconi fa sì la differenza del  $K_V$  tra i flaconi di bordo e quelli centrali si riduca, come si osserva dalla **Figura 3.25**.



**Figura 3.25** Confronto del coefficiente globale di scambio termico  $K_V$  al variare della posizione. Il confronto è stato effettuato tra la configurazione impaccata a maglia rettangolare (barra blu) e la configurazione distanziata a maglia rettangolare (barra arancione), per la prova a 5 Pa (a sinistra) e per la prova a 30Pa (a destra)

I flaconi centrali hanno un valore di  $K_V$  inferiore di ca. il 24% rispetto a quelli di bordo, nella prova a 5 Pa realizzata con la configurazione compatta, mentre a parità di pressione nella configurazione distanziata i flaconi centrali hanno un valore del  $K_V$  maggiore del 2% rispetto ai flaconi di bordo. Se si confrontano le prove condotte a 30 Pa, si nota che i flaconi centrali hanno un valore di  $K_V$  inferiore di ca. il 17% rispetto a quelli di bordo, nella prova realizzata con la configurazione compatta, mentre la differenza si riduce fino a ca. il 9% nella configurazione distanziata.

Quando i flaconi vengono separati diminuisce l'effetto di bordo, aumenta quindi l'incidenza dell'irraggiamento in misura maggiore per i flaconi centrali, ed il lotto tende a diventare più omogeneo; dalla **Figura 3.26** si osserva come il distanziamento fa sì che il rapporto del flusso netto tra i flaconi di bordo e quelli centrali diminuisca a parità di disposizione passando dalla maglia compatta a quella distanziata.



**Figura 3.26** Rapporto tra il calore assorbito per irraggiamento dai flaconi di bordo e dai flaconi centrali per la disposizione a maglia rettangolare (indicatore a pallino) e per la disposizione a maglia esagonale (indicatore triangolare). I dati relativi alla maglia impaccata sono colorati in nero, mentre i dati relativi alla maglia distanziata sono colorati in verde

In questo capitolo si sono studiate due diverse configurazioni di carico, impaccata e distanziata ciascuna disposta con arrangiamento esagonale e rettangolare. In conclusione, si è osservato che il coefficiente globale di scambio di calore cambia in maniera sostanziale tra la configurazione impaccata e distanziata, con qualche differenza tra l'arrangiamento esagonale e quello rettangolare. In particolare, si nota come non c'è solo una variazione sul valore assoluto del  $K_V$  ma anche sull'uniformità del lotto.

## 4. Conclusioni

Il trasferimento di calore all'interno della liofilizzazione è determinante in quanto influisce sia sulla temperatura massima del prodotto, la quale può incidere sulla qualità dello stesso, sia sul tempo di essiccamento del processo. Il prodotto inserito all'interno dei flaconi riceve calore tramite tre diverse modalità: conduzione per contatto diretto con il ripiano, conduzione del gas intrappolato sul fondo del flacone e irraggiamento. Quest'ultimo è responsabile dell'edge vial effect, ovvero di un riscaldamento maggiore dei flaconi di bordo del lotto rispetto a quelli centrali. I flaconi di bordo infatti schermano i flaconi centrali dalle radiazioni emesse dalle diverse superfici della camera di essiccamento. La disposizione e il diverso impaccamento del lotto sono due fattori che influiscono sulla quantità di calore assorbita per irraggiamento dai flaconi.

Una prima valutazione è stata effettuata utilizzando le due disposizioni di carico compatte, rispettivamente a geometria esagonale e rettangolare. La disposizione rettangolare è meno impaccata di quella esagonale; questa condizione fa sì che i flaconi centrali della maglia rettangolare assorbono una quantità di calore per irraggiamento maggiore rispetto ai flaconi che occupano la stessa posizione all'interno della maglia esagonale. La differenza relativa tra i flaconi di bordo e quelli centrali è inferiore nella maglia rettangolare, piuttosto che in quella esagonale; questo va a vantaggio di una maggiore omogeneità del lotto.

Lo studio è poi proseguito indagando l'effetto provocato dal distanziamento dei flaconi, rispettando le precedenti geometrie. Distanziando i flaconi di 5 mm si riduce l'impaccamento per entrambe le due disposizioni. Diminuisce quindi l'effetto schermante dei flaconi di bordo su quelli centrali, i quali assorbono quindi una quantità di calore maggiore per irraggiamento rispetto a quando sono più impaccati. Il valore del  $K_v$ , nelle due configurazioni distanziate, tende quindi ad aumentare in misura maggiore per i flaconi centrali rispetto a quanto fatto dai flaconi di bordo. Questo determina una maggiore omogeneità del lotto.

Il distanziamento dei flaconi determina una riduzione della produttività in quanto a parità di superficie a disposizione, si riduce il numero di flaconi disposti sul ripiano nella camera di essiccamento. Tuttavia, distanziare i flaconi contribuisce a ridurre l'eterogeneità del lotto, e questo dovrebbe tradursi in una riduzione del tempo di essiccamento che potrebbe giustificare la perdita in termini di produttività.

Uno studio più approfondito si rende comunque necessario per determinare le condizioni di processo ottimali e caratterizzare in maniera più chiara l'influenza che la geometria del lotto, le condizioni di processo e l'inerzia termica della macchina hanno sull'irraggiamento.



## Simboli e abbreviazioni

### Abbreviazioni

<i>CQA</i>	Critical Quality Attributes
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration

### Simboli

$a_c$	Efficacia del trasferimento di energia, in relazione alla collisione tra le molecole di gas e la parete del contenitore
$A_v$	Area della sezione trasversale del flacone, $m^2$
$C_l$	Parametro che esprime la dipende del $K_v$ dal contatto diretto tra flacone e ripiano e dall'irraggiamento, $W m^{-2} K^{-1}$
$C_2$	Parametro che esprime la dipendenza del $K_v$ dalla pressione $W m^{-2} K^{-1} Pa^{-1}$
$C_3$	Parametro che esprime la dipendenza del $K_v$ dalla pressione $Pa^{-1}$
$C_w$	Umidità residua del prodotto liofilizzato, % $Kg_{acqua}/Kg_{prodotto\ secco}$
$C_{w,e}^*$	Umidità residua all'equilibrio, % $Kg_{acqua}/Kg_{prodotto\ secco}$
$e_s$	Emissività ripiano
$e_v$	Emissività flacone
$F_{ij}$	Fattori di vista
$G$	Flusso di radiazione incidente, $W m^{-2}$
$\Delta H_s$	Variazione dell'entalpia di sublimazione, $J kg^{-1}$
$J$	Flusso di radiazione uscente, $W m^{-2}$
$K_c$	coefficiente di trasferimento di calore per contatto diretto tra il ripiano e flacone, $W m^{-2} K^{-1}$
$K_g$	Coefficiente di trasferimento di calore attraverso il gas intrappolato sul fondo del flacone, $W m^{-2} K^{-1}$
$K_r$	Coefficiente di trasferimento di calore per irraggiamento, $W m^{-2} K^{-1}$
$K_v$	Coefficiente globale di scambio termico, $W m^{-2} K^{-1}$
$l$	Distanza effettiva tra il ripiano ed il fondo del flacone, m
$\Delta m$	Perdita di peso, Kg
$P$	Pressione, Pa
$P_c$	Pressione in camera di essiccamento, Pa
$P_{ice}$	Tensione di vapore del ghiaccio, Pa
$Q$	Portata di calore assorbita per irraggiamento dai flaconi, W

$\dot{Q}$	Flusso di calore, $W m^{-2}$
$q_{rad}$	Flusso di calore per irraggiamento, $W m^{-2}$
$R_p$	Resistenza del prodotto al trasferimento di materia $m s^{-1}$
$T$	Temperatura gas in camera, K
$\Delta t$	Durata della fase di sublimazione, s
$T_b$	Temperatura prodotto rilevata sul fondo del flacone, K
$T_c$	Temperatura di collasso, K
$T_f$	Temperature di equilibrio termodinamico, °C
$T_{fluid}$	Temperatura del fluido riscaldante, K
$T_g$	Temperatura di transizione vetrosa, K
$T_n$	Temperatura di nucleazione, °C
$T_s$	Temperatura ripiano, K
$A_0$	Conducibilità termica del gas a 0°C e in regime molare, $W m^{-2} K^{-1} Pa^{-1}$
$\lambda_0$	Conducibilità termica gas a regime continuo, $W m^{-1} K^{-1}$
$\sigma$	Costante di Stefan Boltzmann, $W m^{-2} K^{-4}$
$\rho$	Riflettanza
$\varepsilon$	Emissività

## Indice delle figure

<b>Figura 1.1</b> Analisi dei farmaci approvati dalla FDA tra il 2000 e il 2019-figura tratta da [2] riprodotta con modifiche .....	1
<b>Figura 1.2</b> Andamento della temperatura del ripiano (linea tratto-punto), della temperatura del prodotto (linea continua) e della pressione in camera (linea tratteggiata) durante le fasi del processo di liofilizzazione-Figura tratta da [1] e riprodotta con modifiche .....	3
<b>Figura 1.3</b> Andamento della temperatura del prodotto durante la fase di congelamento: A) temperatura ambiente, B) temperatura di nucleazione, C) temperatura di equilibrio termodinamico.....	4
<b>Figura 1.4</b> Modalità di trasferimento del calore durante la fase di essiccamento della liofilizzazione .....	5
<b>Figura 1.5</b> Schema semplificato di un liofilizzatore in cui sono evidenziati porta, linea di infiltrazione dell'azoto, ripiani, valvola di separazione tra camera di essiccamento e gruppo a vuoto, condensatore e pompa a vuoto .....	7
<b>Figura 1.6</b> Tipologie di contenitori tradizionali (a sinistra) e alterativi (a destra), immagine tratta da[17] e riprodotta con modifiche.....	8
<b>Figura 2.1</b> Immagine del liofilizzatore su scala pilota (REVO® Millrock Technology, Kingston USA) dotato di (A)camera di essiccamento, (B) sistema SCADA per la gestione di impianto, (C)Condensatore, (D) Pompa a vuoto.....	15
<b>Figura 2.2</b> Geometria dei flaconi utilizzati in questo studio. Le dimensioni delle varie caratteristiche geometriche sono riportate in Tabella 2.1 .....	16
<b>Figura 2.3</b> Rappresentazione della disposizione dei flaconi a maglia esagonale compatta (a sinistra) e rettangolare compatta (a destra). Si evidenziano inoltre, le varie classi di flaconi: A) angolo, B) bordo, C) semi-bordo, D) centro .....	17
<b>Figura 2.4</b> Rappresentazione della disposizione dei flaconi a maglia esagonale distanziata (a sinistra) e rettangolare distanziata (a destra). Si evidenziano inoltre, le varie classi di flaconi: A) angolo, B) bordo, C) semi-bordo, D) centro.....	18
<b>Figura 2.5</b> Fase preliminare del processo di liofilizzazione: riempimento dei flaconi .....	19
<b>Figura 2.6</b> Fase di carico del processo di liofilizzazione: inserimento delle termocoppie all'interno dei flaconi in diverse posizioni delle configurazioni mostrate in Figura 2.3 e in Figura 2.4 .....	19
<b>Figura 2.7</b> Rappresentazione grafica della camera di essiccamento, contenente i ripiani riscaldanti, l'arella e i flaconi del lotto, utilizzata nella conduzione delle simulazioni numeriche. (La porta in plexiglass è nascosta per comodità di visualizzazione).....	22
<b>Figura 2.8</b> Andamento delle temperature delle varie sezioni della camera di liofilizzazione registrate nella prova con maglia rettangolare compatta a 5Pa .....	22
<b>Figura 2.9</b> Direzione di irraggiamento dei flaconi .....	24
<b>Figura 2.10</b> Rappresentazione della mesh creata per l'intero sistema .....	25
<b>Figura 3.1</b> Portata di calore radiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale.....	28

<b>Figura 3.2</b> Confronto del coefficiente globale di scambio termico $K_V$ al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi $R20$ e configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale.....	30
<b>Figura 3.3</b> Rapporto tra il calore netto assorbito dai flaconi alla pressione $P_i$ e quello assorbito a 5 Pa. Il rapporto è stato valutato per ciascuna posizione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi $R20$ disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale .....	30
<b>Figura 3.4</b> Coefficiente globale di scambio termico $K_V$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro, nella prova a 30Pa. I risultati si riferiscono al confronto tra i flaconi $R20$ e quelli $R25$ disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale .....	31
<b>Figura 3.5</b> Coefficiente globale di scambio termico $K_V$ al variare della pressione. Si evidenzia il confronto tra il $K_V$ sperimentale (puntatore quadrato) e quello teorico (linea continua) per le posizioni centrali del lotto, utilizzando i flaconi $R20$ (a sinistra) ed $R25$ (a destra) disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia esagonale.....	32
<b>Figura 3.6</b> Portata di calore radiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi $R20$ disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare .....	34
<b>Figura 3.7</b> Confronto del coefficiente globale di scambio termico $K_V$ al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi $R20$ e configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare.....	35
<b>Figura 3.8</b> Rapporto tra il calore netto assorbito dai flaconi alla pressione $P_i$ e quello assorbito a 5 Pa. Il rapporto è stato valutato per ciascuna posizione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi $R20$ disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale .....	36
<b>Figura 3.9</b> Coefficiente globale di scambio termico $K_V$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro, nella prova a 20Pa. I risultati si riferiscono al confronto tra i flaconi $R20$ e quelli $R25$ disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale .....	37
<b>Figura 3.10</b> Coefficiente globale di scambio termico $K_V$ al variare della pressione. Si evidenzia il confronto tra il $K_V$ sperimentale (puntatore quadrato) e quello teorico (linea continua) per le posizioni centrali del lotto, utilizzando i flaconi $R20$ (a sinistra) ed $R25$ (a destra) disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia rettangolare....	37
<b>Figura 3.11</b> Confronto del $K_V$ sperimentale al variare della pressione $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle prove gravimetriche condotte per la configurazione compatta a maglia esagonale (in alto) e per la configurazione compatta a maglia rettangolare (in basso).....	39
<b>Figura 3.12</b> Confronto tra il $K_V$ dei flaconi centrali disposti in maglia esagonale (linea rossa) e quelli disposti in maglia rettangolare (linea nera) .....	39
<b>Figura 3.13</b> Valutazione del contributo dato dall'irraggiamento sul $K_V$ al variare della pressione. I risultati sono stati ottenuti a valle delle prove gravimetriche condotte sui flaconi $R20$ disposti in configurazione compatta rispettivamente con geometria a maglia esagonale (indicatore a cerchio) e a maglia rettangolare (indicatore a rombo) .....	40
<b>Figura 3.14</b> Confronto del calore netto assorbito per irraggiamento dal lotto al variare della pressione $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte per la configurazione compatta in maglia esagonale (in alto) e in maglia rettangolare (in basso) .....	41

<b>Figura 3.15</b> Rapporto del calore netto assorbito per irraggiamento tra i flaconi di bordo e quelli centrali. I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte sui flaconi <i>R20</i> disposti in configurazione impaccata con geometria esagonale (indicatore a linea) e con geometria rettangolare (indicatore a triangolo).....	41
<b>Figura 3.16</b> Confronto del coefficiente globale di scambio termico $K_v$ al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi <i>R20</i> e configurazione di carico distanziata con arrangiamento a maglia esagonale .....	43
<b>Figura 3.17</b> Portata di calore raggiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi <i>R20</i> disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale distanziata .....	43
<b>Figura 3.18</b> Confronto del coefficiente globale di scambio termico $K_v$ al variare della pressione, per le posizioni di bordo, semi-bordo e centro. I risultati si riferiscono ai flaconi <i>R20</i> e configurazione di carico distanziata con arrangiamento a maglia rettangolare .....	45
<b>Figura 3.19</b> Portata di calore raggiante scambiata dai flaconi con l'impianto al variare della pressione. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi <i>R20</i> disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare distanziata.....	46
<b>Figura 3.20</b> Confronto del $K_v$ sperimentale al variare della pressione $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle prove gravimetriche condotte per la configurazione distanziata a maglia esagonale (in alto) e per la configurazione distanziata a maglia rettangolare (in basso)...	46
<b>Figura 3.21</b> Confronto dei valori medi del $K_v$ per i flaconi centrali al variare della pressione. L'analisi è stata condotta per i flaconi centrali nella disposizione a maglia esagonale distanziata (barra in blu) e rettangolare distanziata (barra in arancio).....	47
<b>Figura 3.22</b> Confronto del calore netto assorbito per irraggiamento dal lotto al variare della pressione $P_c$ . I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte per la configurazione distanziata in maglia esagonale (in alto) e quella distanziata in maglia rettangolare (in basso) .....	48
<b>Figura 3.23</b> Rapporto del calore netto assorbito per irraggiamento tra i flaconi di bordo e quelli centrali. I risultati sono stati ottenuti dalle simulazioni condotte sui flaconi <i>R20</i> disposti in configurazione distanziata con geometria esagonale (indicatore a triangolo) e con geometria rettangolare (indicatore a cerchio).....	48
<b>Figura 3.24</b> Confronto del coefficiente globale di scambio termico $K_v$ al variare della posizione. Il confronto è stato effettuato tra la configurazione impaccata a maglia esagonale (barra blu) e la configurazione distanziata a maglia esagonale (barra arancione), per la prova a 5 Pa (a sinistra) e per la prova a 30Pa (a destra) .....	49
<b>Figura 3.25</b> Confronto del coefficiente globale di scambio termico $K_v$ al variare della posizione. Il confronto è stato effettuato tra la configurazione impaccata a maglia rettangolare (barra blu) e la configurazione distanziata a maglia rettangolare (barra arancione), per la prova a 5 Pa (a sinistra) e per la prova a 30Pa (a destra).....	49
<b>Figura 3.26</b> Rapporto tra il calore assorbito per irraggiamento dai flaconi di bordo e dai flaconi centrali per la disposizione a maglia rettangolare (indicatore a pallino) e per la disposizione a maglia esagonale (indicatore triangolare). I dati relativi alla maglia impaccata sono colorati in nero, mentre i dati relativi alla maglia distanziata sono colorati in verde	50



## Indice delle tabelle

<b>Tabella 2.1</b> Specifiche tecniche dei flaconi <i>R20</i> e <i>R25</i> .....	16
<b>Tabella 2.2</b> Descrizione delle prove sperimentali effettuate .....	18
<b>Tabella 2.3</b> Protocollo del processo di liofilizzazione utilizzato per lo svolgimento delle prove gravimetriche.....	20
<b>Tabella 2.4</b> -Specifiche tecniche della camera di essiccamento e dei contenitori utilizzati	23
<b>Tabella 3.1</b> Coefficiente globale di scambio di calore $K_V$ al variare della pressione in camera $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi <i>R20</i> e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia esagonale.....	27
<b>Tabella 3.2</b> Coefficiente globale di scambio di calore $K_V$ al variare della pressione in camera $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi <i>R25</i> e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia esagonale.....	31
<b>Tabella 3.3</b> Parametri $C_2$ , $C_3$ del $K_V'$ teorico. I dati sono stati ricavati dai flaconi centrali e fanno riferimento ai flaconi <i>R20</i> ed <i>R25</i> , disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia esagonale .....	32
<b>Tabella 3.4</b> Parametro $C_1$ del $K_V'$ teorico. I valori del parametro sono espressi al variare della posizione dei flaconi nel lotto, per le tipologie <i>R20</i> ed <i>R25</i> , disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia esagonale .....	33
<b>Tabella 3.5</b> Coefficiente globale di scambio di calore $K_V$ al variare della pressione in camera $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi <i>R20</i> e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia rettangolare .....	33
<b>Tabella 3.6</b> Coefficiente globale di scambio di calore $K_V$ al variare della pressione in camera $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi <i>R25</i> e configurazione di carico compatta con arrangiamento in maglia rettangolare .....	36
<b>Tabella 3.7</b> Parametri $C_2$ , $C_3$ del $K_V'$ teorico. I dati sono stati ricavati dai flaconi centrali, per le tipologie <i>R20</i> ed <i>R25</i> , disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia rettangolare.....	38
<b>Tabella 3.8</b> Parametro $C_1$ del $K_V'$ teorico. I valori del parametro sono espressi al variare della posizione dei flaconi del lotto, per le tipologie <i>R20</i> ed <i>R25</i> , disposti in configurazione impaccata con arrangiamento a maglia rettangolare .....	38
<b>Tabella 3.9</b> Coefficiente globale di scambio di calore $K_V$ al variare della pressione in camera $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi <i>R20</i> e configurazione di carico distanziata con arrangiamento in maglia esagonale .....	42
<b>Tabella 3.10</b> Coefficiente globale di scambio di calore $K_V$ al variare della pressione in camera $P_c$ , per le posizioni di bordo, semi-bordo, centro. I dati si riferiscono ai flaconi <i>R20</i> e configurazione di carico distanziata con arrangiamento in maglia rettangolare .....	44



## Appendice A

Per ciascuna posizione il numero totale di flaconi all'interno del lotto è dato dalla somma tra quelli pesati e quelli in cui è stata inserita la termocoppia. Il numero di termocoppie fa riferimento ai flaconi (diversi da quelli pesati) all'interno dei quali è stata inserita la sonda per rilevare la temperatura del ghiaccio. Per determinare il valore medio del  $K_V$  sono stati considerati solo i flaconi pesati a valle della sublimazione. Il numero di outlier fa riferimento ai flaconi tra quelli pesati che hanno fornito valori del  $K_V$  anomali, e che non sono stati considerati nel calcolo del valore medio.

### Configurazione compatta: geometria esagonale

**Tabella A.1** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 5 Pa, per i flaconi R20 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	19,85	0,99
Bordo	33	3	-	13,26	1,08
Semi-Bordo	31	1	2	10,71	0,34
Centro	42	3	4	10,08	0,32

**Tabella A.2** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 10 Pa, per i flaconi R20 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	21,16	0,62
Bordo	33	3*	-	18,90	1,56
Semi-Bordo	31	1	5	14,81	0,34
Centro	42	3	2	14,96	0,57

\* una delle termocoppie non ha registrato correttamente la temperatura ed è stata scartata

**Tabella A.3** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 20 Pa, per i flaconi R20 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	27,64	1,79
Bordo	33	3	-	26,89	2,40
Semi-Bordo	31	1	2	20,67	1,55
Centro	44	1	8	20,74	1,02

**Tabella A.4** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 30 Pa, per i flaconi R20 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	32,69	0,62
Bordo	33	3	2	28,82	1,89
Semi-Bordo	31	1	-	24,37	1,41
Centro	42	3	2	22,49	0,94

**Tabella A.5** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 5 Pa, per i flaconi R25 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	15,90	0,27
Bordo	33	3	-	15,85	1,35
Semi-Bordo	31	1	2	11,41	0,76
Centro	42	3	2	10,50	0,81

**Tabella A.6** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 10 Pa, per i flaconi R25 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	22,01	2,03
Bordo	33	3	2	18,46	2,43
Semi-Bordo	31	1	3	15,01	1,38
Centro	42	3	-	14,28	2,09

**Tabella A.7** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 20 Pa, per i flaconi R25 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	31,58	1,73
Bordo	33	3	2	25,03	1,58
Semi-Bordo	31	1	4	21,20	0,54
Centro	42	3	4	19,40	0,66

**Tabella A.8** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 30 Pa, per i flaconi R25 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_V$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	34,72	1,46
Bordo	33	3	1	29,68	2,24
Semi-Bordo	31	1	2	25,28	0,88
Centro	42	3	1	23,80	0,91

## Configurazione compatta: geometria rettangolare

**Tabella A.9** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 5 Pa, per i flaconi *R20* disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	12,24	3,30
Bordo	31	1	4	14,83	1,02
Semi-Bordo	27	1	1	11,51	0,53
Centro	33	2	4	11,18	0,31

**Tabella A.10** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 10 Pa, per i flaconi *R20* disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	20,69	1,71
Bordo	31	1	-	17,72	1,13
Semi-Bordo	27	1	-	15,54	0,57
Centro	33	2	-	14,72	0,68

**Tabella A.11** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 20 Pa, per i flaconi *R20* disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	26,59	6,20
Bordo	30	2	3	26,64	1,69
Semi-Bordo	27	1	4	21,09	0,78
Centro	33	2	2	21,45	1,09

**Tabella A.12** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 30 Pa, per i flaconi *R20* disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	36,87	4,44
Bordo	30	2	-	32,88	4,95
Semi-Bordo	27	1	-	28,05	3,41
Centro	33	2	1	26,80	2,24

**Tabella A.13** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 5 Pa, per i flaconi *R25* disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	18,60	0,51
Bordo	30	2	-	15,48	0,87
Semi-Bordo	27	1	2	12,09	0,50
Centro	33	2*	6	10,65	0,24

\* una delle termocoppie non ha registrato correttamente la temperatura ed è stata scartata

**Tabella A.14** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 10 Pa, per i flaconi R25 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	24,38	2,75
Bordo	30	2	2	20,02	1,04
Semi-Bordo	25	3*	2	15,51	0,63
Centro	31	4	3	15,08	0,61

\* una delle termocoppie non ha registrato correttamente la temperatura ed è stata scartata

**Tabella A.15** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 20 Pa, per i flaconi R25 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	33,07	1,18
Bordo	30	2	-	27,52	1,38
Semi-Bordo	25	3	4	22,21	0,42
Centro	31	4	1	22,17	1,19

**Tabella A.16** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 30 Pa, per i flaconi R25 disposti in configurazione di carico compatta con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	36,82	6,53
Bordo	30	2	2	30,93	2,17
Semi-Bordo	25	3	-	26,83	2,05
Centro	31	4	2	24,80	1,29

### Configurazione distanziata: geometria esagonale

**Tabella A.17** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 5 Pa, per i flaconi R20 disposti in configurazione di carico distanziata con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	17,65	2,00
Bordo	26	4	4	16,66	0,85
Semi-Bordo	23	3	1	13,73	1,04
Centro	26	2	-	14,48	1,39

**Tabella A.18** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 30 Pa, per i flaconi *R20* disposti in configurazione di carico distanziata con arrangiamento a maglia esagonale

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	38,41	3,40
Bordo	26	4*	3	33,31	2,28
Semi-Bordo	23	3	1	30,90	1,73
Centro	26	2	6	29,78	1,14

\* una delle termocoppie non ha registrato correttamente la temperatura ed è stata scartata

### Configurazione distanziata: geometria rettangolare

**Tabella A.19** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 5 Pa, per i flaconi *R20* disposti in configurazione di carico distanziata con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	19,19	3,41
Bordo	25	3	3	15,71	1,03
Semi-Bordo	22	2	2	15,20	1,91
Centro	22	2	-	16,87	3,10

**Tabella A.20** Informazioni di supporto relative alla prova gravimetrica condotta a 30 Pa, per i flaconi *R20* disposti in configurazione di carico distanziata con arrangiamento a maglia rettangolare

Posizione	N° flaconi pesati	N° Termocoppie	N° Outlier	$K_v$ (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )	Dev. Std (W m <sup>-2</sup> K <sup>-1</sup> )
Angolo	3	1	-	34,34	2,43
Bordo	24	4	-	33,10	3,94
Semi-Bordo	21	3	3	30,87	2,33
Centro	22	2	1	29,48	2,74



## Appendice B

Di seguito sono riportati i valori medi del calore netto assorbito per irraggiamento dai flaconi *R20* ricavati a valle delle simulazioni su COMSOL

### Configurazione compatta: geometria esagonale

**Tabella B.1** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 5Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi *R20* disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione.

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,173
Bordo	36	0,113
Semi-Bordo	32	0,055
Centro	45	0,049

**Tabella B.2** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 10Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi *R20* disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,156
Bordo	36	0,102
Semi-Bordo	32	0,050
Centro	45	0,044

**Tabella B.3** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 20Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi *R20* disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,109
Bordo	36	0,071
Semi-Bordo	32	0,036
Centro	45	0,033

**Tabella B.4** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 30Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,095
Bordo	36	0,062
Semi-Bordo	32	0,032
Centro	45	0,029

### Configurazione compatta: geometria rettangolare

**Tabella B.5** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 5Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,192
Bordo	32	0,132
Semi-Bordo	28	0,065
Centro	35	0,061

**Tabella B.6** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 10 Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,170
Bordo	32	0,117
Semi-Bordo	28	0,058
Centro	35	0,054

**Tabella B.7** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 20Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,129
Bordo	32	0,088
Semi-Bordo	28	0,045
Centro	35	0,042

**Tabella B.8** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 30Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto impaccato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,098
Bordo	32	0,067
Semi-Bordo	28	0,035
Centro	35	0,033

### Configurazione distanziata: geometria esagonale

**Tabella B.9** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 5Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto distanziato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,186
Bordo	30	0,130
Semi-Bordo	26	0,074
Centro	28	0,069

**Tabella B.10** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 30Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto distanziato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia esagonale. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,102
Bordo	30	0,070
Semi-Bordo	26	0,041
Centro	28	0,040

## Configurazione distanziata: geometria rettangolare

**Tabella B.11** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 5Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto distanziato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,192
Bordo	28	0,140
Semi-Bordo	24	0,083
Centro	24	0,080

**Tabella B.12** Valori medi del calore assorbito per irraggiamento dalle varie posizioni del lotto per la prova a 30Pa. Questi risultati sono stati ottenuti simulando lo scambio termico di un lotto distanziato di flaconi R20 disposti secondo un arrangiamento a maglia rettangolare. Sono inoltre indicati il numero di flaconi considerati per ciascuna posizione

Posizione	N° flaconi analizzati	$Q$ (W)
Angolo	4	0,101
Bordo	28	0,073
Semi-Bordo	24	0,044
Centro	24	0,044

## Bibliografía

- [1] R. B. Waghmare, A. B. Perumal, J. A. Moses, and C. Anandharamakrishnan, “Recent Developments in Freeze Drying of Foods”, *Reference Module in Food Science*, Elsevier, pp. 82–99, 2021.
- [2] B. G. de la Torre and F. Albericio, “The pharmaceutical industry in 2019. An analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules”, *Molecules*, vol. 25, no. 3, 2020.
- [3] A. G. Renteria Gamiz et al., “Freeze drying in the biopharmaceutical industry: An environmental sustainability assessment”, *Food and Bioproducts Processing*, vol. 117, pp. 213–223, 2019.
- [4] G. Assegehegn, E. Brito-de la Fuente, J. M. Franco, and C. Gallegos, 2020, “Freeze-drying: A relevant unit operation in the manufacture of foods, nutritional products, and pharmaceuticals”, *Advances in Food and Nutrition Research*, (Fidel Toldrá), Academic Press Inc., vol. 93, pp. 1–58, 2020.
- [5] J. Corver, “The evolution of freeze-drying”, *Innovations in Pharmaceuticals Technology*, 66-70, 2009.
- [6] D. Varshney and M. Singh, “History of Lyophilization”, *Lyophilized Biologics and Vaccines (edition 1<sup>st</sup>)*, Springer, New York, pp. 3–10, 2015
- [7] Franks F., Auffret T., *Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals*, Royal society of Chemistry, Oxford, UK, 2008.
- [8] Couriel B., “Freeze Drying: Past, Present, and Future”, *PDA J Pharm Sci. and Tech.*, 34, 352-357, 1980.
- [9] William J. Elser, 1934, “Method of Dessicating Liquids and semisolids”, US Patent appl. No. US1970956A.
- [10] S. M. Patel, T. Doen, and M. J. Pikal, “Determination of end point of primary drying in freeze-drying process control”, *AAPS PharmSciTech*, vol. 11, no. 1, pp. 73–84, 2010.
- [11] S. Khairnar et al., “A Review on Freeze Drying Process of Pharmaceuticals”, *International Journal of Research in Pharmacy and Science*, pp 76-94, 2013.
- [12] W. Wang, “Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals”, Online Available at: [www.elsevier.com/locate/ijpharm](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm), 2000.
- [13] G. Assegehegn, E. Brito-de la Fuente, J. M. Franco, and C. Gallegos, “The Importance of Understanding the Freezing Step and Its Impact on Freeze-Drying Process Performance”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 108, no. 4, pp. 1378–1395, 2019.
- [14] S. M. Patel and M. Pikal, “Process Analytical Technologies (PAT) in freeze-drying of parenteral products”, *Pharmaceutical Development and Technology*, vol. 14, no. 6. pp. 567–587, 2009.
- [15] M. Bjelošević, K. B. Seljak, U. Trstenjak, M. Logar, B. Brus, and P. Ahlin Grabnar, “Aggressive conditions during primary drying as a contemporary approach to optimise freeze-drying cycles of biopharmaceuticals”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 122, pp. 292–302, 2018.

- [16] I. Oddone, A. A. Barresi, and R. Pisano, "Influence of controlled ice nucleation on the freeze-drying of pharmaceutical products: the secondary drying step", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 524, no. 1–2, pp. 134–140, 2017.
- [17] S. M. Patel and M. J. Pikal, "Emerging freeze-drying process development and scale-up issues", *AAPS PharmSciTech*, vol. 12, no. 1. pp. 372–378, 2011.
- [18] L. Rey and J. C. May, "*Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products*", Marcel Dekker Inc., New York, USA, 2004.
- [19] S. Hibler and H. Gieseler, "Heat transfer characteristics of current primary packaging systems for pharmaceutical freeze-drying", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 101, no. 11., pp. 4025–4031, 2012.
- [20] Cannon, A. and Shemeley, K., "Statistical Evaluation of Vial Design Features That Influence Sublimation Rates During Primary Drying", *Pharm Res*, 21, 536–542, 2004.
- [21] Nema, S. and Ludwig J.D., *Pharmaceutical Dosage Forms - Parenteral Medications: Volume 1: Formulation and Packaging* (3rd ed.), CRC Press, Boca Raton, USA, 2010
- [22] T. Wenzel and H. Gieseler, "Molded Vial Manufacturing and Its Impact on Heat Transfer during Freeze-Drying: Vial Geometry Considerations," *AAPS PharmSciTech*, vol. 22, no. 2, 2021.
- [23] S.M.Patel and M.J. Pikal, "Freeze-drying in novel container system: Characterization of heat and mass transfer in glass syringes," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 99, no. 7, pp. 3188–3204, 2010.
- [24] H. Gieseler and G. Lee, "Effects of vial packing density on drying rate during freeze-drying of carbohydrates or a model protein measured using a vial-weighing technique", *Pharmaceutical Research*, vol. 25, no. 2, pp. 302–312, 2008.
- [25] A. Matejčíková and P. Rajniak, "Impact of packing density on primary drying rate," *Acta Chimica Slovaca*, vol. 13, no. 2, pp. 30–37, 2020.
- [26] A. Ganguly, S. L. Nail, and A. Alexeenko, "Experimental determination of the key heat transfer mechanisms in pharmaceutical freeze-drying", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 102, no. 5, pp. 1610–1625, 2013.
- [27] M. J. Pikal, M. L. Roy, and S. Shah, "Mass and heat transfer in vial freeze-drying of pharmaceuticals: Role of the vial", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 73, no. 9, pp. 1224–1237, 1984.
- [28] Roberto Pisano, Davide Fissore and Antonello A. Barresi, "Heat Transfer in Freeze-Drying Apparatus. Developments in Heat Transfer", IntechOpen, (Marco Aurelio dos Santos Bernardes), 1(6), 91-114, 2011.
- [29] R. Pisano, D. Fissore, A. A. Barresi, and M. Rastelli, "Quality by design: Scale-up of freeze-drying cycles in pharmaceutical industry", *AAPS PharmSciTech*, vol. 14, no. 3, pp. 1137–1149, 2013.
- [30] D. Colucci, R. Maniaci, and D. Fissore, "Monitoring of the freezing stage in a freeze-drying process using IR thermography", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 566, pp. 488–499, 2019.

- [31] M. Harguindeguy and D. Fissore, “Temperature/end point monitoring and modelling of a batch freeze-drying process using an infrared camera”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 158, pp. 113–122, 2021.
- [32] Michael F. Modest, “*Radiative Heat Transfer (Second Edition)*”, Appendix B, Academic Press, USA, 745-748, 2003.
- [33] M. J. Pikal, R. Bogner, V. Mudhivarthi, P. Sharma, and P. Sane, “Freeze-Drying Process Development and Scale-Up: Scale-Up of Edge Vial Versus Center Vial Heat Transfer Coefficients, Kv”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 105, no. 11, pp. 3333–3343, 2016.
- [34] iRed® Remote Sensing, URL: <https://ired.co.uk/emissivity-table/> (06/07/2021)
- [35] S. Songwon, “A review And Comparison of Methods for Detecting Outliers in Univariate Data Sets”, Master Thesis, Kyunghee University, 2006.
- [36] Andrade C., “The P Value and Statistical Significance: Misunderstandings, Explanations, Challenges, and Alternatives”, *Indian J Psychol Med.*, vol 41, no.3, pp. 210-215, 2019



## Ringraziamenti

Al termine di questo progetto di tesi desidero ringraziare innanzitutto il mio relatore, il Prof. Roberto Pisano, il quale mi ha fatto interessare al campo dell'industria farmaceutica permettendomi di accrescere le mie conoscenze. Un ringraziamento speciale va al mio corelatore, il Dott. Lorenzo Stratta per avermi fatto capire quanto dedizione ed impegno richiede il campo della ricerca. Vorrei ringraziare anche la Dott.ssa Claudia Udrescu, una persona instancabile e molto professionale.

Un grazie dal profondo del cuore alla mia famiglia. Ai miei genitori, Marisa e Piero, per avermi accompagnato, costantemente e senza mai farmi mancare nulla, in tutti questi anni. Penso che in futuro se solo riuscissi a fare anche solo metà di quello che loro hanno fatto per me, potrò essere più che soddisfatto. Grazie a quella magnifica e grande famiglia che ho al sud; a tutti i miei zii e a tutte le mie zie, e grazie ai miei cugini. Grazie perché mi fate sentire fortunato nell'aver così tante persone che mi vogliono bene e sulle quali posso contare in ogni istante. Chi mi conosce sa quanto questo sia importante per me.

Grazie alla mia famiglia del nord, che mi ha accudito come un figlio riuscendo a colmare quel senso di nostalgia che in questi anni fidatevi non mi ha mai abbandonato. Non tutti possono dire di avere due famiglie diverse e allo stesso tempo di riuscire a sentirsi a casa.

Grazia a "casa crocetta". Ricordo ogni singolo momento di questi sette anni trascorsi nella stessa abitazione, la quale non sarà stata un lusso ma è stata per me una casa. Grazie a chi ha permesso che diventasse tutto ciò, ad Alessandro con il quale abito da 7 anni, a Giuseppe Russo ("un fratello maggiore"), a Edoardo ("il mio fratellino"), ma grazie anche a Riccardo, Stefano, Antonio, Valiano, Lorenzo, Roberto, Davide, Giovanni e Roberto L. Casa crocetta è stata più di un semplice luogo, è stata un senso di appartenenza.

Grazie ai miei amici del cuore. Grazie a Vito, Aurora, Angelo, Samuele, Sabrina P, Alfonso, Mario, Vincenzo, Sabrina M., Domenico. Siete e sarete sempre il ponte perfetto tra i miei due mondi. Un ponte solido, perché costruito con amore e rispetto reciproco. Vi voglio bene.

Grazie ai miei amici del "nord". Grazie ad Alessio e Alessandra con i quali magari non siamo riusciti a costruire degli impianti ma con i quali ho costruito una più importante e bella amicizia. Grazie a Gianluca (il maestro) e a Gabriele e Lorenzo (i suoi seguaci). Grazie a Cristian per avermi affiancato in parte del mio progetto di tesi. Grazie alle mie fantastiche amiche, Giorgia P. (la mia "sorella maggiore"), Margherita, Chiara, Mariachiara, Giorgia D, per aver affrontato insieme momenti di falsa disperazione e di vera gioia.

Grazie soprattutto a due persone che sono state per me un punto di riferimento, Willy e Martina.

Grazie Willy per essere a volte più testardo di me, per la tua determinazione, per la tua sana follia. Sei un esempio perché dai sempre il massimo in tutto quello che fai senza trascurare gli altri, e senza avermi mai trascurato.

Grazie Martina, per come sei, per come mi dici le cose, per avermi fatto diventare una persona migliore. Grazie per avermi capito e per essere stata sempre presente. Sei una persona che non si può descrivere ma che bisogna vivere. Grazie per essere una sorella, amica, collega, vicina unica.