

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

**Analisi economica ed energetica del processo di liofilizzazione in
continuo per prodotti farmaceutici**



Relatore

prof. Roberto Pisano

Candidato

Simone Franzino

Marzo 2019

Ci sono delle persone che ti sostengono sempre
Anche nei momenti più difficili
E non dubitano mai delle tue capacità
Riescono a essere dei Genitori ma anche degli ottimi Amici
Sanno consigliare ma soprattutto ascoltare
Questo lavoro lo dedico ai miei nonni
Una delle fortune più grandi che la vita ci dona
Ma che troppo presto ci toglie

Una dedica speciale a mia nonna Maria

INDICE

1. Introduzione.....	1
1.1 <i>Descrizione del processo.....</i>	3
1.1.1 <i>Pretrattamenti.....</i>	5
1.1.2 <i>Congelamento.....</i>	5
1.1.3 <i>Essiccamento primario.....</i>	7
1.1.4 <i>Essiccamento secondario.....</i>	8
1.2 <i>Tipi di impianti per la liofilizzazione di prodotti farmaceutici.....</i>	9
1.2.1 <i>Liofilizzazione in batch.....</i>	9
1.2.2 <i>Liofilizzatore in continuo.....</i>	11
1.2.3 <i>Vantaggi e differenze tra i due processi.....</i>	12
1.3 <i>Obiettivi della tesi.....</i>	15
2. Analisi energetica e dei costi per il processo di liofilizzazione batch.....	17
2.1 <i>Metodi utilizzati per l'analisi dei costi.....</i>	17
2.1.1 <i>Congelamento.....</i>	17
2.1.2 <i>Essiccamento primario.....</i>	24
2.1.3 <i>Essiccamento secondario.....</i>	27
2.1.4 <i>Defrosting del condensatore.....</i>	27
2.1.5 <i>Costi energetici del processo.....</i>	30
2.2 <i>Altre voci di costo.....</i>	35
3. Analisi energetica e dei costi per il processo di liofilizzazione in continuo.....	39
3.1 <i>Metodi utilizzati per l'analisi dei costi.....</i>	39
3.1.1 <i>Congelamento.....</i>	41
3.1.2 <i>Essiccamento primario.....</i>	47
3.1.3 <i>Essiccamento secondario.....</i>	48
3.1.4 <i>Defrost.....</i>	49
3.1.5 <i>Costi energetici del processo.....</i>	49
4. Casi di studio reali.....	53
4.1 <i>Descrizione casi di studio.....</i>	53
4.1.1 <i>Caso di studio 1.....</i>	56
4.1.2 <i>Caso di studio 2.....</i>	63
4.1.3 <i>Caso di studio 3.....</i>	68
Conclusioni.....	81
Appendice A.....	83

Appendice B	93
Lista simboli.....	105
Bibliografia	115

1. INTRODUZIONE

La necessità di conservare gli alimenti ha avuto un ruolo fondamentale fin dai tempi più antichi, permettendo all'uomo di fare scorte di cibo piuttosto che consumare prodotti di stagione per tutto l'anno. Le tipologie di conservazione sono di varia natura ma hanno l'obiettivo comune di contrastare la crescita dei microrganismi, mantenendo così in buono stato le proprietà chimico-fisiche del prodotto per un tempo prolungato rispetto alla sua naturale scadenza. I metodi che applicano le basse temperature hanno la caratteristica di rallentare o bloccare l'attività dei microrganismi e degli enzimi e possono essere suddivisi in tre casi:

- Refrigerazione: le temperature comprese tra 0 e 7°C rallentano ma non bloccano il deperimento del prodotto limitandone la conservazione a pochi giorni;
- Congelamento: le temperature non superano i -15°C e non permettono comunque di bloccare al 100% l'attività degli enzimi;
- Surgelazione: rappresenta una congelazione ultra rapida portando in tempo breve la temperatura di tutto il prodotto ad un valore pari o inferiore a -18°C. La velocità di raffreddamento di questo trattamento determina la formazione di piccoli cristalli di ghiaccio che non danneggiano la struttura cellulare del prodotto.

Altri metodi di conservazione utilizzano il calore per uccidere direttamente i microrganismi ed inattivare gli enzimi. In funzione della temperatura raggiunta distinguiamo due sistemi differenti:

- Pastorizzazione: le temperature raggiunte non superano i 85°C e eliminano tutti i microrganismi patogeni ma non le spore;
- Sterilizzazione: permette l'eliminazione di ogni forma vivente grazie al raggiungimento di temperature anche superiori a 140°C.

In assenza di aria si può evitare lo sviluppo di alcuni microrganismi, optando per isolare il prodotto attraverso un confezionamento sottovuoto oppure in atmosfera protettiva utilizzando miscele di gas inerti come l'anidride carbonica o l'azoto. Altri sistemi di conservazione utilizzano sostanze quali sali o zuccheri che legandosi all'acqua rendono quest'ultima inutilizzabile ai microrganismi; inoltre l'uso di sostanze acidificanti come l'acido lattico o l'acido citrico permette di abbassare il pH rendendo l'ambiente proibitivo per la maggior parte degli esseri viventi. L'ultima classe di sistemi utili a prolungare la vita degli alimenti ed affini è l'eliminazione parziale o totale di acqua presente nel prodotto, fondamentale per lo sviluppo microbico. Oltre a questi sistemi, un processo più innovativo ed allo stesso tempo complesso è sicuramente la liofilizzazione che consiste nella sublimazione del solvente diminuendo la concentrazione di acqua libera nel prodotto con il minimo deterioramento possibile della struttura e dei componenti della sostanza stessa.

La complessità della liofilizzazione e del controllo delle sue variabili per ottenere un prodotto ottimale lo rende un metodo costoso riservato a soli prodotti di nicchia o nei casi in cui è l'unico metodo possibile di conservazione. Infatti viene utilizzato principalmente per conservare tutti quei prodotti termolabili e/o instabili in soluzione, dove l'applicazione di altri sistemi conservativi andrebbe a rovinare in maniera irreversibile le loro proprietà, nello specifico, nel campo farmaceutico viene usato per produrre antibiotici, sieri, vaccini, prodotti contenenti proteine e composti utili a formare successivamente compresse.

Questo processo offre sicuramente molti vantaggi rispetto agli altri metodi visti precedentemente: la conservazione a temperatura ambiente e il mantenimento inalterato delle proprietà organolettiche come l'odore e il sapore degli alimenti, permettendo al consumatore finale di apprezzare il prodotto come se fosse fresco. Inoltre il liofilizzato, grazie alle sue caratteristiche dettate dal processo, consente la completa e rapida reidratazione nel momento dell'utilizzo.

In generale, la liofilizzazione è un processo di essiccamento utilizzato per la conservazione di prodotti termosensibili e si basa sulla disidratazione di un prodotto tramite sublimazione del solvente, cioè il passaggio diretto del ghiaccio alla fase vapore. Quest'ultimo fenomeno è parte fondamentale e centrale del processo e si ottiene portando la pressione e la temperatura nel sistema al di sotto del punto triplo del solvente. Con questo metodo si evitano le alte temperature che andrebbero a rovinare in parte le proprietà del prodotto, come nel caso della sterilizzazione oppure la complessità della catena del freddo in quanto il prodotto finito è conservabile a temperatura ambiente. Inoltre la disidratazione del prodotto finito ne facilita il trasporto poiché risulta nettamente più leggero rispetto alla sua origine.

La parola liofilizzazione (*freeze-drying*) ha origine dall'antica Grecia e descrive perfettamente le caratteristiche possedute dal prodotto finito che risulta essere *liofilo* cioè tende a riassorbire il solvente ripristinando le sue caratteristiche originarie [1].

Questo metodo di conservazione è stato utilizzato fin dai tempi più antichi in maniera quasi del tutto inconsapevole dall'uomo; gli Incas, peruviani delle Ande, per esempio erano a conoscenza del processo base e conservavano alcuni alimenti (es. patate, carne, etc.) sulle alture montuose del Machu Pichu [2]. Gli alimenti venivano congelati dalle fredde temperature e l'acqua contenuta all'interno veniva lentamente sublimata sotto la bassa pressione presente alle alte quote locali. La liofilizzazione venne applicata anche dai Vichinghi che conservavano il loro pesce grazie alle condizioni climatiche locali, caratterizzate da bassissima umidità e temperature fredde [2].

Nel 1890 Altmann applicò il processo con lo scopo di conservare in maniera più stabile possibile campioni di organi e di tessuto, risultando il primo a utilizzare la liofilizzazione come la conosciamo oggi [3].

Solo nel nuovo secolo, precisamente nel 1909, Shackell capì che la fase di essiccazione doveva avvenire solo successivamente al congelamento del prodotto [4]; inoltre, l'anno dopo, fu il primo a creare il vuoto nel processo tramite l'ausilio di una pompa a vuoto azionata elettricamente, prendendo spunto dal lavoro svolto nel 1905 da Benedict e Manning, i quali riuscirono a creare il vuoto tramite una pompa chimica che permetteva di spostare l'aria con l'etere etilico.

La prima formulazione per la produzione di un vaccino fu proposta nel 1909 e serviva a contrastare il virus del vaiolo. Solo negli anni '40 il vaccino venne distribuito a livello commerciale in diversi paesi per l'immunizzazione di massa e fu il primo caso di un lancio commerciale di un liofilizzato sterile per uso parenterale. Oggi la distribuzione di vaccini su larga scala è accreditata per l'eradicazione del vaiolo e per la vaccinazione della rabbia e del bacillo di Calmette-Guérin (BCG).

Nel 1938 venne inventato il caffè liofilizzato o *caffè solubile* da parte della società Nestlé che aprì le porte allo studio di alimenti in polvere.

Durante la seconda guerra mondiale la liofilizzazione si è diffusa su larga scala poiché era necessario spedire grosse quantità di plasma sanguigno dall'America all'Europa per trattare e curare i feriti: grazie alla crioessiccazione il plasma veniva trasportato e conservato a temperatura ambiente superando il problema di conservabilità [2]. Quest'ultimo periodo portò ad uno studio più approfondito sulla liofilizzazione, contribuendo a portare il processo a livello industriale.

La *Whirpool Corporation*, nel 1968, sotto contratto dalla NASA, sviluppò il gelato liofilizzato rendendolo disponibile per le missioni Apollo [5]. Questo contribuì in maniera significativa allo sviluppo di prodotti alimentari per le spedizioni spaziali poiché dovevano godere di una lunga conservazione.

Negli anni '80 il professor Altmann iniziò ad utilizzare in campo medico la liofilizzazione per la preparazione di sezioni istologiche.

Mentre per i prodotti alimentari ci sono state innovazioni importanti nell'ultimo mezzo secolo come il passaggio di consegna dei processi batch a quelli di tipo continuo, per i prodotti farmaceutici il discorso è molto diverso. Infatti solo negli ultimi anni la ricerca ha iniziato a muoversi verso questa direzione portando molti vantaggi come la riduzione dei volumi d'impianto e l'eliminazione dei tempi morti. In particolare in questa tesi ci si occupa di quei prodotti farmaceutici contenuti all'interno di appositi flaconi.

La liofilizzazione, in genere, allunga i tempi di conservazione, riducendo al minimo i danni provocati dall'essiccazione, permettendo la distribuzione a livello globale di prodotti fondamentali per la cura dell'uomo e gli alti standard che devono possedere i prodotti farmaceutici hanno portato la scelta della liofilizzazione come miglior metodo per la loro conservazione.

Molti principi attivi e microrganismi resistono bene alla liofilizzazione rispetto ad altri trattamenti di conservazione, mantenendo quasi inalterata la propria attività chimica. Quest'ultima caratteristica è fondamentale per la produzione di vaccini e farmaci che, una volta assunti, devono garantire la loro funzione per la cura o per la prevenzione di patologie.

1.1 *Descrizione del processo*

Il processo avviene all'interno di un sistema chiamato *liofilizzatore* il quale è in grado di raggiungere le basse temperature e pressioni che permettono di congelare e sublimare il solvente. La liofilizzazione è costituita da più fasi:

- *Congelamento*: consiste nel portare la temperatura a un valore inferiore rispetto a quella di solidificazione del solvente. È una fase molto delicata nella quale la velocità di congelamento determina la grandezza dei nuclei di ghiaccio, nonché l'omogeneità dei prodotti e la buona riuscita del processo.
- *Essiccamento primario*: si crea il vuoto nel sistema, portando la pressione a valori intorno a 5-30 Pa arrivando ad una riduzione della temperatura del prodotto. La bassa pressione e l'innalzamento della temperatura dei ripiani provocano la sublimazione del ghiaccio presente nella soluzione, concentrandola. Il controllo della velocità di sublimazione e dei parametri operativi è essenziale per ottenere un'ottima qualità e integrità del prodotto finale.
- *Essiccamento secondario*: dopo l'essiccamento primario non tutto il solvente ha raggiunto la fase vapore ma una percentuale non trascurabile di liquido è rimasto legato per adsorbimento alla superficie interna del prodotto e deve quindi essere rimosso. Per eliminarlo è necessario aumentare ulteriormente la temperatura per fare evaporare il solvente restante. Questa fase deve essere controllata accuratamente per impedire l'eccessiva essiccazione del prodotto.

L'andamento della temperatura dei ripiani e della pressione presente in camera durante il processo deve essere studiato e ottimizzato per ogni prodotto che si vuole trattare. Come si può osservare dalla figura 1.1 la temperatura del prodotto segue un andamento diverso rispetto a quella dei ripiani specialmente

nell'essiccamento primario dove l'innalzamento della temperatura si ha una volta che tutto il ghiaccio presente nel prodotto si è sublimato. L'ottimizzazione e il controllo dei parametri di processo permettono di ottenere un prodotto qualitativamente migliore.

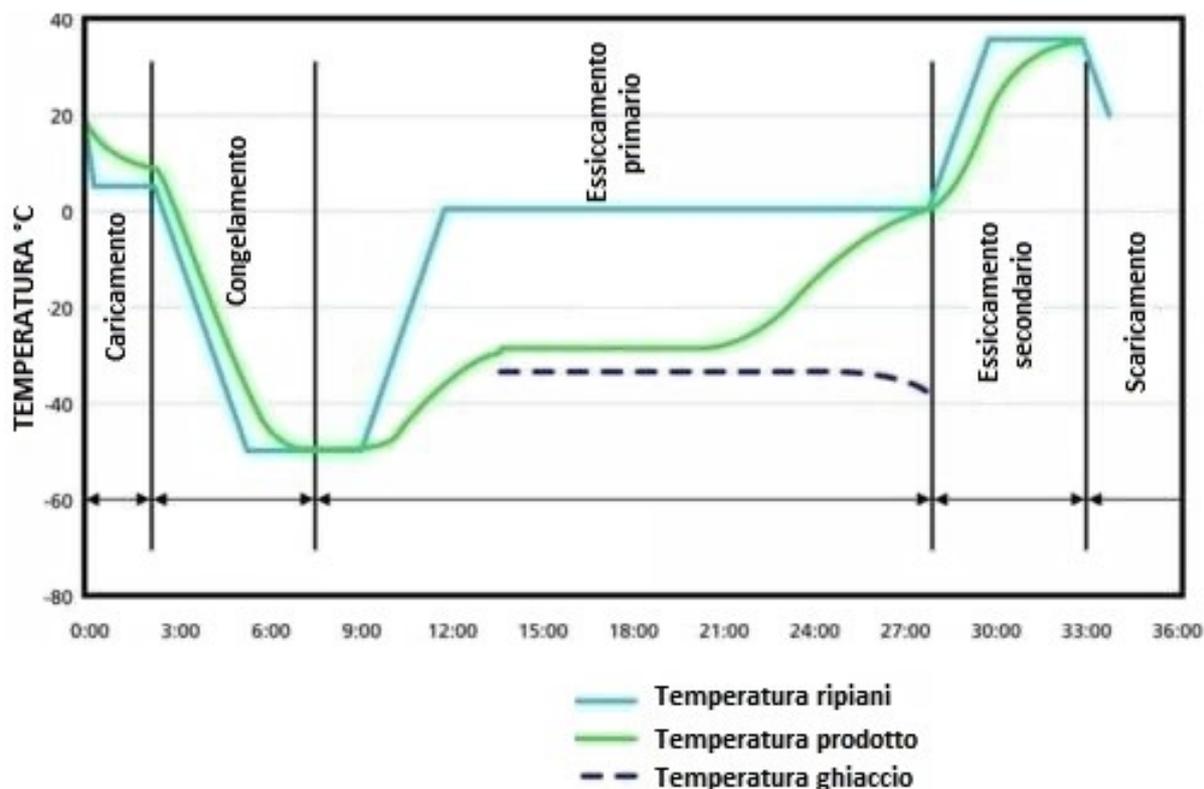


Figura 1.1 Diagramma che mostra l'andamento della pressione e della temperatura durante le varie fasi in un processo di tipo batch. Tratto da [6] con modifiche.

Ultimo fattore da tenere in considerazione è la concentrazione di soluto che deve essere intorno al 15-20% per dare stabilità meccanica al prodotto finito una volta liofilizzato. Una soluzione troppo diluita rischierebbe di collassare una volta terminato il processo. Per questo motivo, essendo che la concentrazione di principio attivo nella soluzione, in genere, è circa il 5%, vengono aggiunte delle sostanze (chiamate *bulking agent*) che hanno il compito di fornire resistenza meccanica al prodotto una volta liofilizzato [7] e di proteggerlo durante la liofilizzazione (agenti lioprotettori).

Tra gli eccipienti più utilizzati, si trova il *mannitolo* che ha la funzione di conferire stabilità al solido, ma per proteggere e stabilizzare la struttura complessa delle proteine vengono utilizzati anche zuccheri (es. *saccarosio*) o albumina. Inoltre esistono anche eccipienti utilizzati per aumentare la temperatura di collasso della struttura che consentono l'utilizzo di temperature più elevate durante le fasi di essiccamento. In tabella 1.1 troviamo gli eccipienti più importanti utilizzati dalle case farmaceutiche.

Tabella 1.1 Elenco dei principali eccipienti utilizzati in campo farmaceutico.

Amminoacidi	Carboidrati	Polioli
Glicina	Glucosio	Glicerolo
Alanina	Saccarosio	Mannitolo
Lisina	Trealosio	Sorbitolo
Treonina	Maltosio	Polietilene glicole

L'utilizzo di flaconi migliora sensibilmente la precisione del dosaggio della soluzione contenente il farmaco ed è consigliata la presenza di una sezione orizzontale significativa per facilitare la sublimazione del contenuto durante il processo. Inoltre mantenendo l'altezza della soluzione all'interno dei flaconi limitata (circa 1 cm) si migliora significativamente l'omogeneizzazione del prodotto finito.

1.1.1 Pretrattamenti

Una caratteristica prerogativa che deve avere un farmaco è l'asetticità in quanto una sua contaminazione con microrganismi estranei al farmaco potrebbe mettere a serio rischio la salute del paziente che assume il prodotto.

Per garantire questo, è molto importante che l'azienda segua delle regole e dei principi di buon senso, descritti e raccolti nelle *guides to good manufacturing practice* (GMP), utili alla standardizzazione del processo e alla buona riuscita della produzione di medicinali [8]. Lo stabilimento di produzione deve garantire la produzione di un prodotto sicuro e incontaminato, disinfettando e rimuovendo tutte le sostanze indesiderate presenti nelle attrezzature e macchinari di produzione. Questo avviene applicando una pulizia (CDS, *cleaning, decontamination and sanitation*) con sostanze apposite e risciacqui con acqua ultrapura. Per quelle industrie particolarmente grandi, dove lo smontaggio delle apparecchiature risulta impossibile, per la loro pulizia in ogni singolo punto vengono installati dei macchinari chiamati CIP (*clean in place*) in grado di pulire e sterilizzare autonomamente l'intero processo [9].

Anche le materie prime, utilizzate per la produzione del farmaco, devono essere prive di contaminanti e questo si ottiene tramite pretrattamenti che avvengono a monte del processo di liofilizzazione. Il liofilizzato finale, la quasi totalità delle volte, è costituito da molecole termolabili e poco stabili che sono suscettibili alle alte temperature e ai raggi gamma. Questo comporta la necessità di sterilizzare la soluzione di partenza e non il prodotto finito, procedendo in condizioni rigorosamente asettiche. L'acqua è sicuramente la materia prima più utilizzata, basti pensare che per la produzione di 1 kg di biofarmaco ricombinante in un sistema microbico sono necessari 30.000 litri di acqua. Quest'ultima viene prodotta con due diversi livelli di qualità: la prima definita come '*acqua purificata*' viene utilizzata per produzioni ancillari come la pulizia dell'impianto; la seconda, più pura, definita come '*acqua per produzioni iniettabili*' (WFI) viene utilizzata come materia prima per il farmaco stesso. La produzione di WFI partendo da acqua potabile avviene tramite una serie di filtrazioni e trattamenti con raggi UV, seguita da distillazione oppure osmosi inversa [9].

1.1.2 Congelamento

La fase di congelamento è molto importante in quanto attribuisce le caratteristiche finali al prodotto liofilizzato e per comprendere meglio la sua dinamica all'interno del processo è necessario analizzare la miscibilità tra due componenti al variare della temperatura (figura 1.2).

Nella parte di sinistra del punto eutettico si hanno le condizioni operative di nostro interesse. Partendo dal punto A, dove si ha la soluzione con la composizione di partenza, si inizia a raffreddare fino a raggiungere la curva di equilibrio alla temperatura T_C . Da questo punto si raffredda ulteriormente e si ha la formazione graduale di cristalli di ghiaccio.

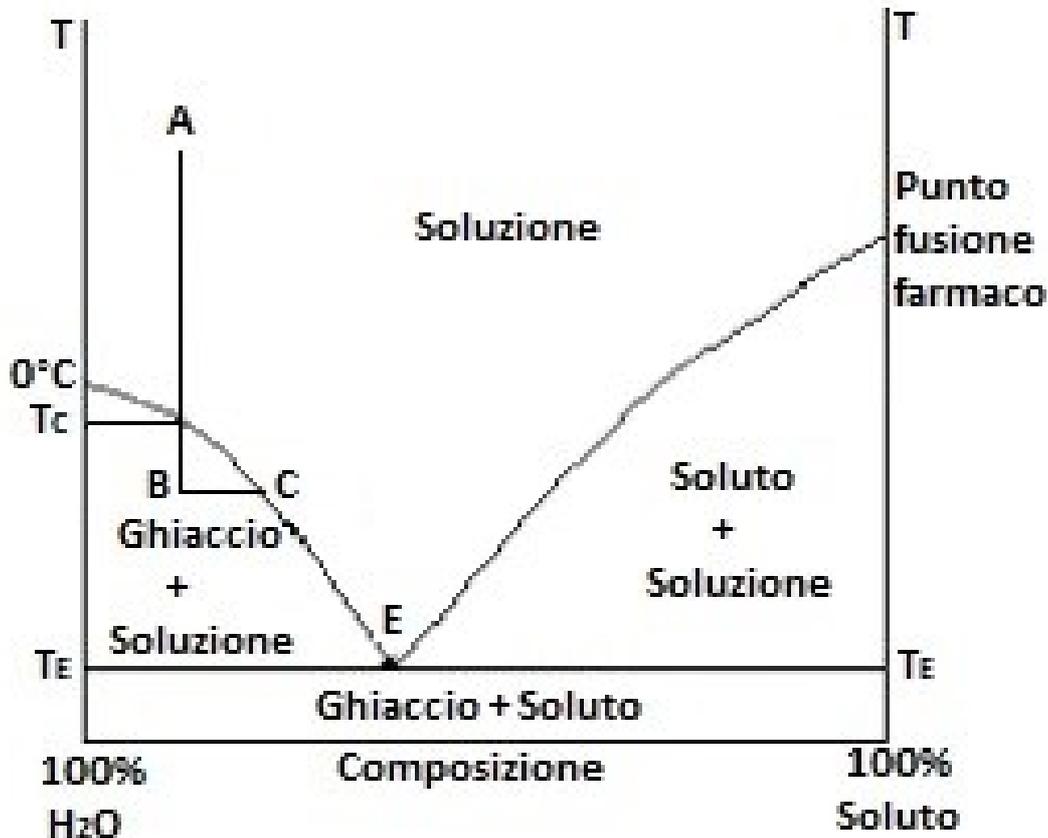


Figura 1.2 Diagramma di miscibilità tra due componenti: acqua e soluto contenente il farmaco.

Nel punto B si ha del ghiaccio libero in equilibrio con la soluzione, la cui composizione è data dal punto C sulla curva di equilibrio. Maggiore è la formazione di ghiaccio libero, maggiore è la concentrazione di soluto nella soluzione in equilibrio. Quindi passando dal punto A al punto B la composizione del sistema non è cambiata ma è variata la composizione della soluzione in equilibrio con il ghiaccio, che si è concentrata sempre di più raffreddandosi. Quando si raggiunge la temperatura eutettica T_E il sistema sarà composto da ghiaccio libero con la soluzione (di composizione eutettica) interstiziale tra i cristalli. Sublimando il ghiaccio, nella fase successiva rimarrà una struttura spugnosa solida di composizione eutettica.

Un requisito fondamentale del liofilizzato è l'averne un'elevata superficie specifica per garantire una rapida dissoluzione. Per ottenere questa caratteristica bisogna formare piccoli e numerosi cristalli di ghiaccio.

Il congelamento in condizioni di equilibrio termodinamico porta ad una bassa velocità di raffreddamento con l'accrescimento di pochi centri di nucleazione formando pochi e grandi cristalli di ghiaccio.

Per ottenere un liofilizzato soddisfacente è necessario fare un *sottoraffreddamento* adeguato (differenza tra la temperatura di equilibrio liquido-solido e la temperatura a cui avviene il congelamento), per avere una solidificazione più rapida, favorendo la nucleazione e non l'accrescimento di cristalli di ghiaccio.

Ovviamente non è corretto eccedere con cristalli di ghiaccio troppo piccoli poiché opporrebbero troppa resistenza alla sublimazione nella fase successiva, allungando eccessivamente i tempi di essiccazione, quindi è opportuno ottenere cristalli di ghiaccio di dimensioni ottimali.

Bisogna fare molta attenzione anche all'omogeneità dei cristalli di ghiaccio e fare in modo che in tutto il volume siano praticamente identici. Questo si ottiene riducendo l'altezza delle soluzioni di farmaco e ottimizzando la *velocità di raffreddamento* poiché se troppo bassa porterebbe a una concentrazione maggiore di soluto nella parte inferiore in quanto solidifica prima.

Le meccaniche di congelamento possono variare in base alla tipologia di processo considerato (discontinuo, continuo, etc.), come vedremo in seguito, ma esistono dei metodi per migliorare ed incentivare la nucleazione in questa fase. Tra questi, alcuni esempi sono:

- Aggiunta di *agenti nucleanti* come lo ioduro d'argento o il batterio *Pseudomonas syringae* che agiscono come nuclei eterogenei [10].
- *Electrofreezing* in cui si controlla la nucleazione applicando un impulso ad alto voltaggio che induce la formazione di cristalli di ghiaccio su un elettrodo di platino [11].
- *Ultrasound controlled ice nucleation* in cui si induce la nucleazione mediante vibrazioni ultrasonore [12]. Le onde ultrasonore vengono prodotte da un generatore e trasmesse ad una piastra di alluminio mediante un trasduttore (figura 1.3). Infine le onde vengono trasmesse al flacone tramite la piastra di alluminio.
- *Depressurization technique*, all'interno del quale i campioni sono raffreddati fino alla temperatura di congelamento in un'atmosfera pressurizzata (circa 3,5 bar [11]) che viene in seguito depressurizzata per indurre la nucleazione in maniera controllata.
- *Vacuum-induced surface freezing*, metodo che si approfondirà nel quarto capitolo che basa il suo principio nell'indurre la nucleazione con l'ausilio del vuoto [13] [14].
- *Ice fog technique* che consiste nel raffreddare il flacone fino alla temperatura desiderata mentre un flusso di azoto viene rilasciato nella camera che insieme all'umidità, presente nella camera stessa, genera una sospensione di ghiaccio che penetra nei campioni, iniziando la nucleazione [11].



Figura 1.3 Schema del sistema a onde ultrasonore. Tratto da [12] con modifiche.

1.1.3 Essiccamento primario

In questa fase avviene la sublimazione del ghiaccio grazie all'azione combinata del vuoto e dell'aumento di temperatura nel sistema. Durante questa fase si deve evitare di fondere, far collassare o denaturare i vari componenti della formulazione presenti tra gli interstizi dei cristalli di ghiaccio. Risulta quindi molto importante non applicare un riscaldamento troppo spinto.

Per allontanare il vapore in modo spontaneo è necessario che la temperatura del condensatore (T_{con}) sia minore rispetto alla temperatura della superficie sublimante (T_{sub}); infatti in queste condizioni il vapore in equilibrio con il ghiaccio, presente nel condensatore, avrà una pressione di vapore pari a p_{con} minore di p_{sub} e siccome il vapore si muove da una pressione più alta verso una pressione più bassa, quest'ultimo passa spontaneamente al condensatore dove congela.

Con l'avanzare della fase e della sublimazione del prodotto congelato si ottiene una formazione crescente di ghiaccio sulla superficie del condensatore. Un errore che si può commettere è quello di sottodimensionare il

condensatore, creando uno strato troppo spesso di ghiaccio su di esso. Essendo il ghiaccio un pessimo conduttore di calore, il congelamento del vapore sublimato sul condensatore rallenta con l'avanzare della fase, portando ad un accumulo di vapore sul prodotto con conseguente surriscaldamento. Questo si può vedere dalla formula della conduzione che esprime la velocità di trasferimento di calore in funzione dell'area del condensatore e dello spessore di ghiaccio che viene così espresso:

$$q(t) = \frac{kA}{L} \Delta T \quad (1.1)$$

si può osservare come L sia inversamente proporzionale a $q(t)$, quindi è importante che la dimensione e la superficie disponibile del condensatore siano ben dimensionate. Con il surriscaldamento dovuto all'accumulo di vapore nella camera di prodotto si ottiene un aumento della tensione di vapore che comporta una diminuzione della forza spingente per la movimentazione del vapore nella camera del condensatore. Questo porta ad un aumento della tensione di vapore dell'acqua nella camera del condensatore. A sua volta accade lo stesso nella camera di prodotto, provocando così una diminuzione della forza spingente per la sublimazione del prodotto congelato (equazione 1.2).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{p_i - p_{ch}}{R_{ss} - R_{stop}} \quad (1.2)$$

Dove dm/dt è la velocità di sublimazione, p_i è la tensione di vapore del ghiaccio all'equilibrio, p_{ch} è la pressione della camera, mentre R_{ss} e R_{stop} sono le resistenze dello strato secco e del tappo al passaggio del vapore dall'interfaccia sublimante [15]. Si può osservare dall'equazione 1.2 come aumentando R_{ss} e R_{stop} incrementano anche i tempi di essiccazione. È necessario quindi trovare i valori ottimali di ogni parametro nelle varie fasi per ottenere un prodotto omogeneo e stabile ma che non impieghi eccessive ore a sublimare il proprio solvente.

1.1.4 Essiccamento secondario

L'obiettivo è quello di portare il contenuto di acqua all'interno del prodotto dal 5-25% al 1-3% rispetto alle masse del prodotto secco. Questo è possibile eliminando l'acqua rimasta adsorbita al prodotto per desorbimento [16].

Questo si ottiene aumentando la temperatura del prodotto rispetto alla fase precedente. Bisogna però tenere conto dei problemi strutturali alla quale il prodotto può andare in contro e alla sensibilità dei principi attivi alle alte temperature.

La scelta dell'utilizzo di un eccipiente piuttosto che un altro influisce sull'umidità residua nel prodotto dopo il trattamento di liofilizzazione. Nella tabella 1.2 è riportato un elenco dell'umidità adsorbita dai *bulking agent* prima e dopo il processo. I valori riportati derivano da un esperimento di Fakes et al. [17] il cui processo è stato condotto con un congelamento a -40°C seguito da un essiccamento primario di 28 h con la temperatura dei ripiani pari a -15°C ed infine un essiccamento secondario di 14 h con la temperatura dei ripiani pari a 25°C .

Tabella 1.2 Contenuto di umidità prima e dopo la liofilizzazione nei vari eccipienti nell'esperimento descritto sopra. Tabella presa da [18].

Bulking agent	Prima liofilizzazione (% w/w)	Dopo liofilizzazione (% w/w)
Mannitolo	0,12	0,15
Lattosio anidro	0,86	1,63
Saccarosio	0,15	2,51
Trealosio	9,2	1,17
Destrano	5,8	0,24
Povidone	8,6	0,37

1.2 Tipi di impianti per la liofilizzazione di prodotti farmaceutici

In questo capitolo ci si limita a spiegare in maniera generale il processo discontinuo e quello continuo, marcando le differenze più importanti.

La liofilizzazione per prodotti farmaceutici è molto diffusa nella modalità discontinua, mentre per quanto riguarda la modalità in continuo la ricerca è iniziata molti anni dopo.

1.2.1 Liofilizzazione in batch

Per oltre 65 anni il processo di liofilizzazione per i prodotti farmaceutici è stato realizzato con macchinari di tipo discontinuo, al contrario di quello che succede per i prodotti alimentari che vengono, invece, trattati da macchinari di tipo semi-continuo [19].

Questa tipologia di processo richiede il carico e lo scarico manuale del prodotto da parte di un operatore. L'*equipment*, ovvero le parti costituenti il liofilizzatore batch [20], è mostrato in figura 1.4 nella quale si vedono i flaconi posti sui ripiani all'interno della camera del prodotto e il flusso del vapore sublimato che si sposta verso la camera del condensatore, responsabile del vuoto grazie alla combinazione con la pompa da vuoto.

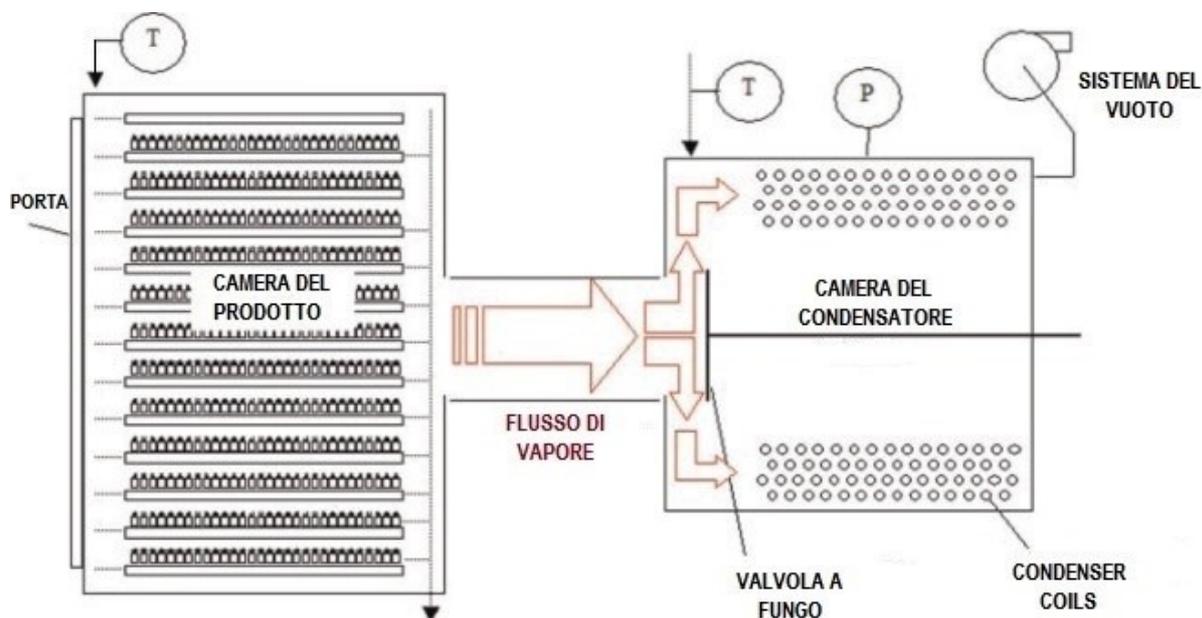


Figura 1.4 Schema di un liofilizzatore batch per la produzione di farmaci in flaconi. Tratto da [21] con modifiche.

La fase di congelamento avviene con un sistema di refrigerazione che può essere monostadio o multistadio in base alla temperatura alla quale si vuole portare il sistema.

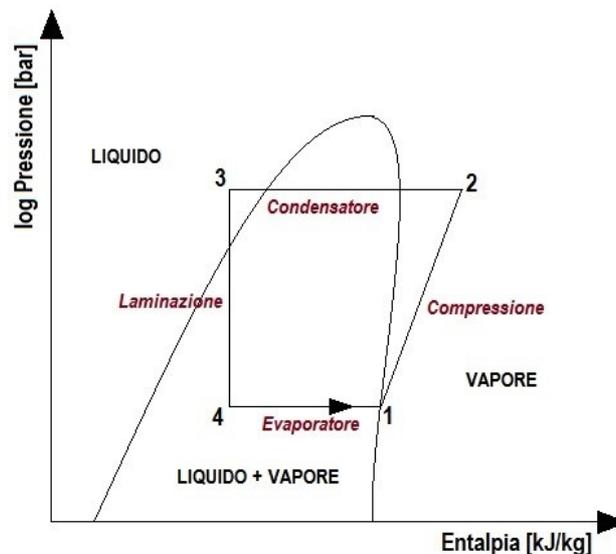


Figura 1.5 Diagramma p-h per un sistema di refrigerazione che opera con un ciclo monostadio cioè a singola compressione.

Dalla figura 1.5 si osserva che il sistema di refrigerazione è un ciclo chiuso all'interno del quale un fluido frigorifero compie le seguenti fasi:

- 1-2: viene fornita energia al fluido tramite un compressore con un aumento di entalpia e di pressione del liquido.
- 2-3: il fluido in forma gassosa passa attraverso un condensatore che scambia calore latente trasformandolo in liquido.
- 3-4: tramite una valvola di laminazione il liquido compresso si espande tornando alla pressione iniziale.
- 4-1: Il fluido passa all'interno di un evaporatore per tornare alla forma gassosa e riiniziare il ciclo. All'interno dello scambiatore il fluido frigorifero scambia calore con un secondo fluido (es. olio silconico) che si occuperà di raffreddare il sistema.

Molto spesso è l'olio silconico che passa all'interno dei ripiani su cui sono poggiati i flaconi, a portare questi ultimi alla temperatura desiderata. Lo scambio termico nella fase di congelamento avviene attraverso tre meccanismi: conduzione, convezione e irraggiamento.

Nell'essiccamento primario si crea il vuoto con l'ausilio della pompa da vuoto e si surriscaldano i ripiani in modo da sublimare il ghiaccio. Questa operazione sarà più o meno veloce in funzione delle caratteristiche del prodotto ottenute nella fase precedente. In ogni caso rimane la fase più lunga e costosa del processo.

La pompa da vuoto e il condensatore devono essere dimensionati correttamente in modo da eliminare gli incondensabili e il vapore sublimato in un tempo adeguato, inoltre devono garantire la bassa pressione per tutta la durata della fase contrastando le perdite che si possono avere in alcune parti dell'impianto.

L'essiccamento secondario avviene nella stessa modalità dell'essiccamento primario, si modificano solo i parametri delle variabili di processo che permettono di eliminare il solvente rimasto nel prodotto. Lo scarico

del prodotto avviene solo dopo aver sigillato il flacone con il tappo. Avviene infine un'ulteriore fase, chiamata *defrosting*, dove si va ad eliminare il ghiaccio formato sul condensatore durante le fasi di essiccamento.

1.2.2 Liofilizzatore in continuo

In questo processo i flaconi non sono più caricati su dei ripiani ma vengono trasportati in modo da rimanere sospesi. Questo comporta una differenza sostanziale nel meccanismo del trasferimento di calore. Essendo un processo continuo tutti gli step saranno collegati in serie tra di loro. In figura 1.6 viene mostrato un liofilizzatore continuo suddiviso in diversi moduli.

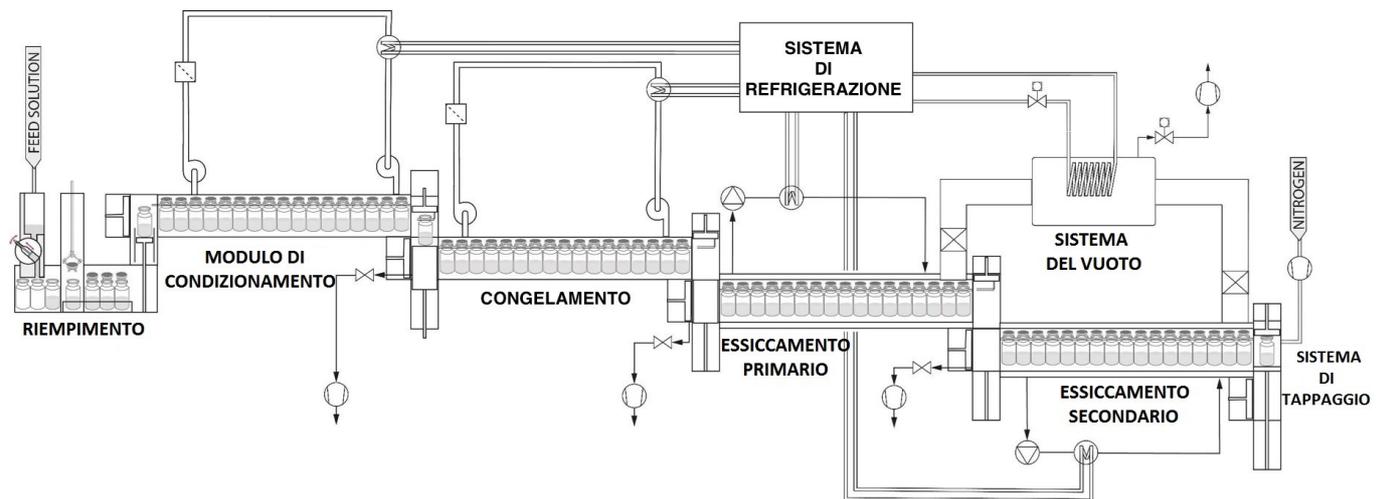


Figura 1.6 Schema di un impianto di liofilizzazione in continuo per prodotti farmaceutici in flaconi. Figura presa da [22] con modifiche.

Nella prima zona si ha il caricamento e il riempimento dei flaconi con la soluzione desiderata. In questa fase si verifica una chiusura parziale, ma non totale, dei flaconi con un tappo. La chiusura parziale deve permettere il passaggio del vapore sublimato verso l'esterno opponendo la minima resistenza possibile.

Successivamente i flaconi entrano in una camera refrigerata, chiamata '*conditioning module*', nella quale i flaconi vengono portati a una temperatura più bassa e più vicina a quella di congelamento. Questo permette di migliorare l'omogeneità del prodotto durante il processo e la qualità del prodotto finito.

Dopo questi preliminari inizia la liofilizzazione vera e propria con i flaconi che entrano nel modulo di congelamento raggiungendo la temperatura necessaria a solidificare l'intera soluzione. La refrigerazione, come si vedrà in maniera più dettagliata nei successivi capitoli, può essere eseguita in più modi, in base alla temperatura che si vuole ottenere e dal prodotto trattato.

Un metodo efficiente per refrigerare il sistema continuo è l'utilizzo di una corrente di gas refrigerato che, a contatto con i flaconi, li raffredda per convezione forzata e conduzione.

Questo metodo produce dei cristalli di ghiaccio più uniformi. Quest'aspetto verrà approfondito nella sottosezione successiva dove si andrà ad analizzare le differenze tra i due processi.

I due moduli successivi sono, come si può intuire, quelli addetti all'essiccamento primario e secondario.

In questi due moduli agisce sempre l'azione combinata tra il vuoto e il riscaldamento, dove quest'ultimo è ottenuto quasi esclusivamente per irraggiamento in quanto i flaconi non sono più caricati su dei ripiani.

Alla fine del processo si ha la chiusura totale dei flaconi con i tappi e lo scarico finale dal liofilizzatore.

I vari moduli sono separati tra di loro da piccole camere chiamate *sluice-gate/load-lock*, dove i flaconi possono passare da un modulo all'altro senza metterli in collegamento diretto tra loro. Questo permette di non influenzare le variabili di processo tra dei moduli adiacenti.

1.2.3 Vantaggi e differenze tra i due processi

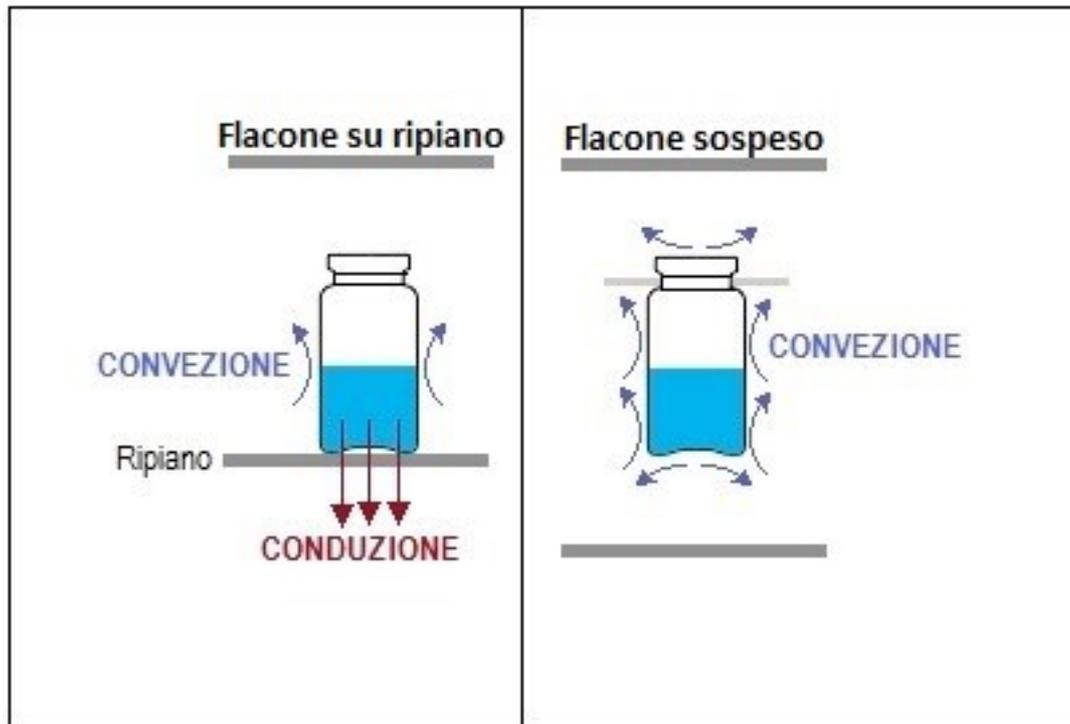


Figura 1.7 Meccanismi nelle due tipologie di impianto coinvolti nel trasferimento di calore durante il congelamento.

I due tipi di processo analizzati in questo capitolo hanno lo stesso obiettivo ma con forti differenze che portano ad avere un prodotto diverso sia nella struttura che qualitativamente.

Innanzitutto il processo batch risulta essere più semplice per quanto riguarda l'impiantistica, con lo svantaggio di avere tempi morti e una minor produttività, come sarà mostrato nei capitoli successivi.

Una differenza importante è data dal diverso posizionamento del flacone all'interno dei due impianti che porta ad avere differenti interazioni col sistema, nello scambio termico, sia nella fase del congelamento (figura 1.7) sia durante l'essiccamento (figura 1.8).

Nel processo batch lo scambio di calore, durante il congelamento, è rappresentato principalmente dal fenomeno conduttivo, grazie alle molecole di aria presenti nello spazio tra il flacone e il ripiano e dal contatto diretto tra quest'ultimi.

Questo rappresenta il 90% del calore scambiato [23], mentre il restante è dovuto all'irraggiamento dalle pareti, dai ripiani e dal moto convettivo naturale o forzato dell'aria sui lati del flacone. Questo produce un significativo gradiente termico all'interno del flacone con la formazione di un prodotto eterogeneo, caratterizzato da una diversa dimensione dei cristalli di ghiaccio tra il fondo e la superficie, problema importante per l'industria farmaceutica.

Con il flacone sospeso, caratteristico del processo continuo, il trasferimento di calore si ottiene grazie alla convezione di un gas refrigerante sui lati del flacone, nonché dall'irraggiamento dai ripiani e dalle pareti.

Con questo metodo non si ha più la conduzione, con il vantaggio di ottenere all'interno del prodotto un ridotto gradiente di temperatura, migliorandone l'omogeneità e l'uniformità [22]. La temperatura del gas refrigerante e la sua portata saranno le variabili manipolabili nel controllo della velocità di trasferimento del calore. Le stesse osservazioni devono essere fatte anche per la fase di essiccamento, come si osserva dalla figura 1.9.

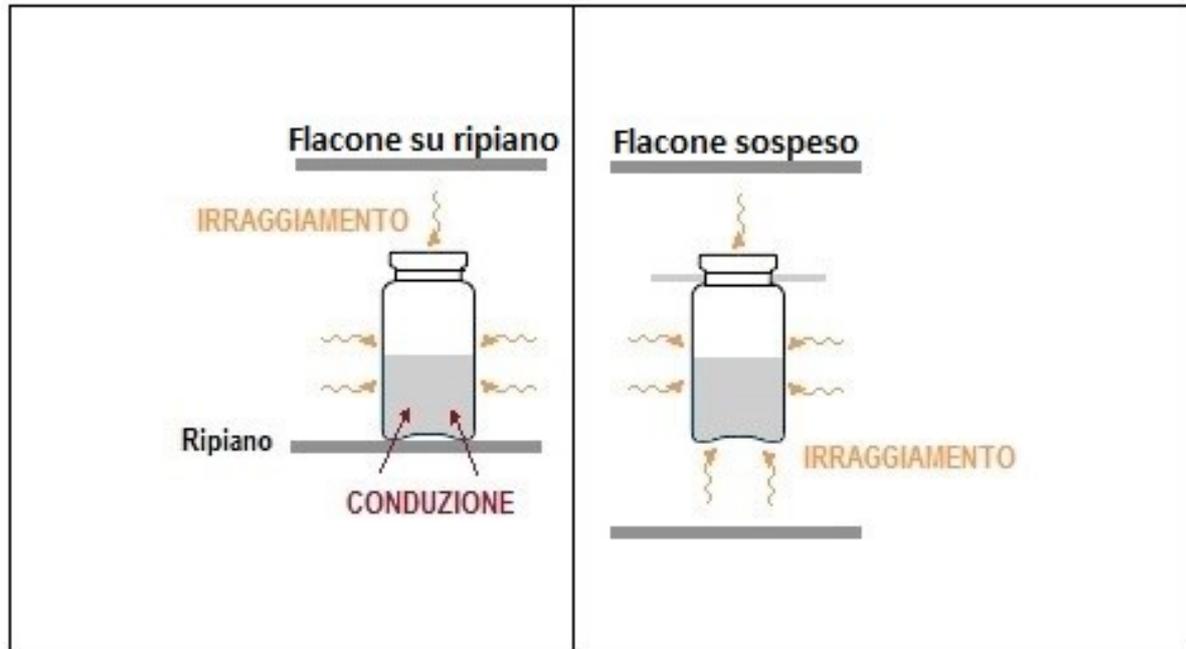


Figura 1.8 Meccanismi nelle due tipologie di impianto coinvolti nel trasferimento di calore durante l'essiccamento.

Nel liofilizzatore discontinuo i flaconi ricevono calore nei seguenti modi:

1. *Contatto diretto* tra flacone e ripiano. È una delle cause di eterogeneità tra i vari flaconi dato che la superficie di contatto è molto piccola e può variare tra i vari flaconi, anche dello stesso tipo, presenti sul ripiano [24]. Non dipende dalla pressione presente in camera.
2. *Irraggiamento* dai ripiani superiori e inferiori e dalle pareti. Questo flusso di calore va ad agire in modo diverso sui flaconi in funzione della loro posizione sul ripiano e non dipende dalla pressione della camera; infatti i flaconi situati al centro non ricevono il calore proveniente dalle pareti laterali, al contrario di quelle posizionate ai bordi o agli angoli. Questo problema è noto come '*edge-vial effect*' ed è la causa principale di eterogeneità tra i flaconi [25].
3. *Conduzione* con le molecole di aria presenti nell'interspazio tra il ripiano e il flacone. Oltre ad essere funzione della pressione dipende anche dalla curvatura del fondo dei flaconi. Queste due variabili possono variare sensibilmente questa componente di scambio termico.
4. *Convezione* con il fluido gassoso presente in camera che in questa fase è trascurabile data la bassa pressione durante l'essiccamento.

Un'ulteriore causa di eterogeneità è dovuta dal gradiente termico all'interno del ripiano stesso, causato dalla differente temperatura del fluido termovettore tra l'ingresso e l'uscita che, in un impianto industriale, può raggiungere anche i 5°C.

Nel processo continuo, con il flacone sospeso, non si ha più il fenomeno conduttivo, riducendo la quasi totalità dello scambio termico all'irraggiamento dalle piastre del modulo. Il riscaldamento avviene in maniera uniforme per tutti i flaconi che percorrono lo stesso tratto all'interno del modulo, diminuendo notevolmente l'eterogeneità tra i flaconi [23].

In conclusione si può affermare che il processo batch porta alla formazione di cristalli di ghiaccio molto piccoli e disomogenei all'interno del flacone stesso, allungando i tempi di essiccamento nelle fasi successive. Inoltre le differenze di scambi termici che si hanno in base al posizionamento del flacone sul ripiano portano ad eterogeneità tra i vari prodotti, con tempi di essiccamento differenti tra i flaconi stessi.

Il processo continuo è esente da questi problemi grazie alla fase di congelamento che produce prodotti uniformi, con pori più grandi che portano ad avere, nella fase di essiccamento, una minor resistenza alla sublimazione riducendone la durata. Questo si traduce in un risparmio energetico importante.

In figura 1.9 si possono osservare le immagini SEM tra due campioni liofilizzati di mannitolo, dove si può notare come il campione trattato con un processo continuo abbia pori più grandi ed uniformi.

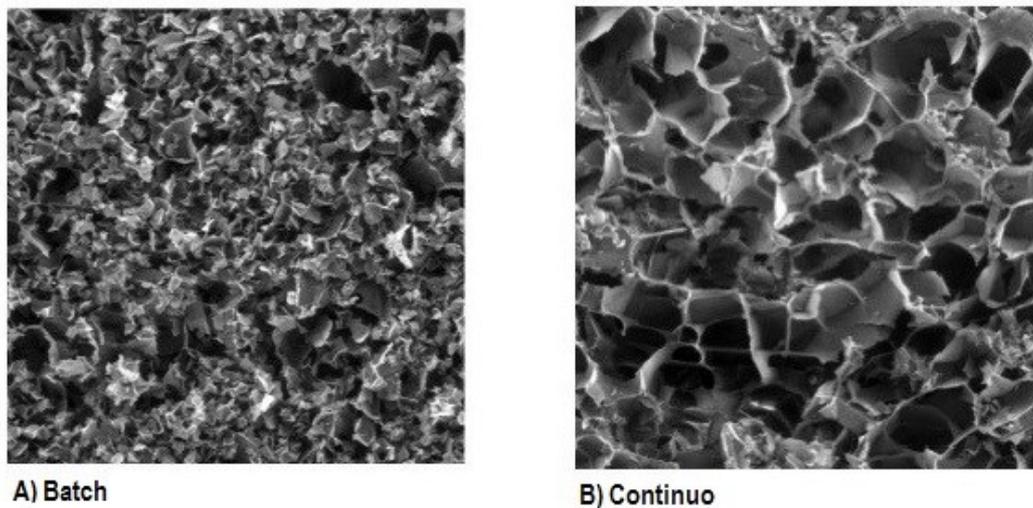


Figura 1.9 Immagini SEM tra due campioni liofilizzati di mannitolo: A) con processo batch B) con processo continuo. Immagine presa da [23] con modifiche.

Altri vantaggi che si ottengono con il processo continuo sono in primo luogo una diminuzione del rischio di contaminazione del prodotto, in quanto l'intero processo è automatizzato ed esente da interazioni con l'ambiente e gli operatori e poi una maggiore flessibilità del processo, con la possibilità di avere più linee in parallelo per variare la produttività in funzione delle esigenze (figura 1.10).

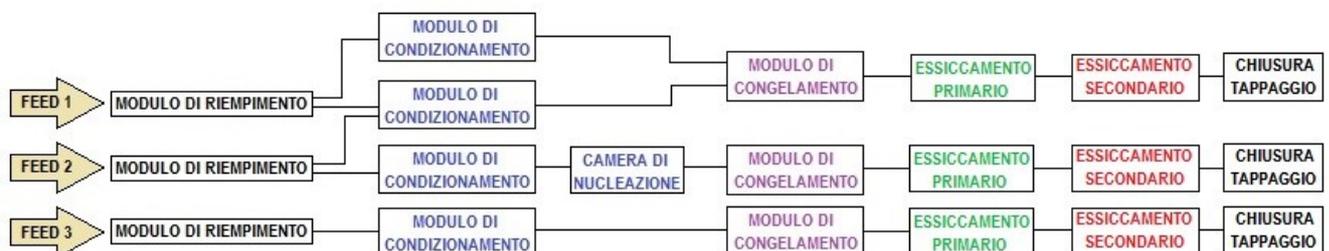


Figura 1.10 Schema a blocchi di un sistema di liofilizzazione in continuo con più moduli in parallelo.

1.3 *Obiettivi della tesi*

La liofilizzazione in continuo per il trattamento di farmaci contenuti all'interno di flaconi è una metodologia innovativa. Quest'ultimo processo porta a svariati vantaggi come l'aumento di produttività e l'abbattimento dei tempi morti rispetto all'ormai obsoleto processo discontinuo. In questa tesi ci si occuperà di analizzare in maniera approfondita i costi energetici derivanti dall'utilizzo della liofilizzazione in continuo per comprenderne al meglio le criticità e l'impatto che ha il processo sul prezzo finale del prodotto, rispetto al processo discontinuo. In prima istanza, verranno creati degli strumenti di calcolo per studiare ed analizzare i costi energetici del processo, cercando di evidenziare gli aspetti critici di ogni fase. I risultati ottenuti verranno confrontati con dati trovati in letteratura con l'obiettivo di consolidare il metodo di calcolo. Successivamente verranno analizzati gli aspetti ausiliari del processo, come la sterilizzazione dei prodotti, i costi di *scale-up* del processo, delle materie prime ed ulteriori aspetti importanti che nonostante non rientrino nei costi energetici del processo stesso influiscono in maniera significativa sul prezzo finale del prodotto. Nell'ultimo capitolo verranno messi a confronto i due tipi di processo simulando dei casi di produzione su scala industriale, in modo da analizzare come variano i consumi delle rispettive produzioni e le variabili in gioco.

2. ANALISI ENERGETICA E DEI COSTI PER IL PROCESSO DI LIOFILIZZAZIONE BATCH

L'obiettivo di questo capitolo è quello di fornire lo strumento necessario per calcolare i costi energetici della liofilizzazione in discontinuo. Questo permetterà di confrontare i dati che si otterranno con quelli ottenuti per le apparecchiature continue, analizzando l'influenza dei due tipi di processo sul prezzo finale del prodotto. I passi che seguiranno in questo lavoro sono i seguenti:

- sviluppo di uno strumento di calcolo per l'analisi dei costi del processo batch;
- sviluppo di uno strumento di calcolo per l'analisi dei costi del processo continuo;
- up-scaling dei risultati ottenuti per le due configurazioni facendo riferimento a casi di studio industriali.

In questo capitolo ci si limita a far fronte al primo punto descritto, considerando come riferimento il liofilizzatore batch presente nel laboratorio del Politecnico di Torino (Telstar Lyobeta 25), utile a darci una base sulla quale costruire lo strumento di calcolo.

2.1 Metodi utilizzati per l'analisi dei costi

Per avere un quadro generale di quali sono le energie in gioco, si divide il liofilizzatore in due parti distinte ed autonome: *sistema di refrigerazione* e *sistema del vuoto*.

Il primo entra in gioco in tutte le fasi del processo che verranno analizzate ed è composto essenzialmente da un ciclo termodinamico frigorifero che, per mezzo di un *fluido tecnologico*, controlla la temperatura dei ripiani su cui sono caricati i flaconi [26] (vedi figura 1.2).

Il sistema del vuoto ha lo scopo di abbassare la pressione nelle fasi di essiccazione, e ciò è necessario per la sublimazione del solvente dal prodotto. È composto da una pompa da vuoto che ha lo scopo di abbassare la pressione fino al valore che si vuole ottenere, eliminando gli incondensabili e da un condensatore che serve ad eliminare il vapore prodotto durante il processo, mantenendo il vuoto insieme all'azione della pompa [27]. Come detto nel capitolo 1 il loro dimensionamento è molto importante per ottenere un buon risultato.

Nelle successive sottosezioni verranno analizzate nei particolari ogni fase del processo; i calcoli fatti per il liofilizzatore di laboratorio sono riportati a titolo di esempio nell'appendice A.

2.1.1 Congelamento

Il procedimento di calcolo è stato diviso in due parti: il primo è utile a ricavare il calore da sottrarre al sistema mentre il secondo serve per calcolare la potenza elettrica necessaria al sistema di refrigerazione per asportare il calore.

Innanzitutto è prioritario suddividere le energie da sottrarre al sistema in due categorie distinte:

- gli *heat load* che rappresentano il calore da sottrarre agli oggetti facenti parte del sistema da refrigerare come per esempio i flaconi, i ripiani ed anche l'aria stessa presente nella camera.

- Gli *heat loss* che sono le perdite di calore con lo scambio termico che si ha tra il liofilizzatore e l'ambiente esterno. Una coibentazione adeguata delle pareti del liofilizzatore influisce positivamente sul consumo energetico di questa fase.

Per il calcolo si ipotizza che gli *heat load* siano presenti solamente durante il periodo transitorio, al contrario delle perdite di calore che saranno presenti per tutta la durata del congelamento. Questo perché una volta portato il sistema alla temperatura desiderata l'obiettivo sarà solo quello di compensare il calore entrante nel sistema dall'ambiente esterno. La somma di questi contributi fornirà una stima dell'energia termica che si deve sottrarre durante la fase di congelamento.



Figura 2.1 Camera di un liofilizzatore batch con i flaconi contenenti il prodotto poggiati sopra i ripiani. Tratto da [28].

La camera del liofilizzatore è composta da più ripiani dove sono posizionati i flaconi contenenti la soluzione da trattare, come si osserva dalla figura 2.1; all'interno del ripiano si ha il passaggio del fluido tecnologico, necessario al raffreddamento del sistema. Il calcolo degli *heat load* prevede, quindi, il semplice calcolo dello scambio termico per portare l'*equipment* del sistema dalla temperatura iniziale, che si ipotizza pari a quella ambiente, fino alla temperatura desiderata.

Per il raffreddamento del prodotto si ipotizza di congelare e raffreddare una soluzione contenente acqua come solvente. Ne deriva che la quantità di calore coinvolta in questa operazione è:

$$Q_p = m_p \left((c_{p,w}(1 - x_{sol}) + c_{p,sol}x_{sol})(T_0 - T_{so}) + \lambda_{so}(1 - x_{sol}) + (c_{p,i}(1 - x_{sol}) + c_{p,sol}x_{sol})(T_{so} - T_1) \right) \quad (2.1)$$

dove x_{sol} è il contenuto di solido all'interno del flacone e si può considerare pari al contenuto di eccipiente, T_{so} è la temperatura alla quale avviene il passaggio dallo stato liquido allo stato solido, λ_{so} è il calore latente che si ha durante il cambio di fase. I pedici 'w' ed 'i' indicano rispettivamente le variabili riferite all'acqua ed al ghiaccio. Il profilo termico caratteristico di un processo di solidificazione è mostrato in figura 2.2.

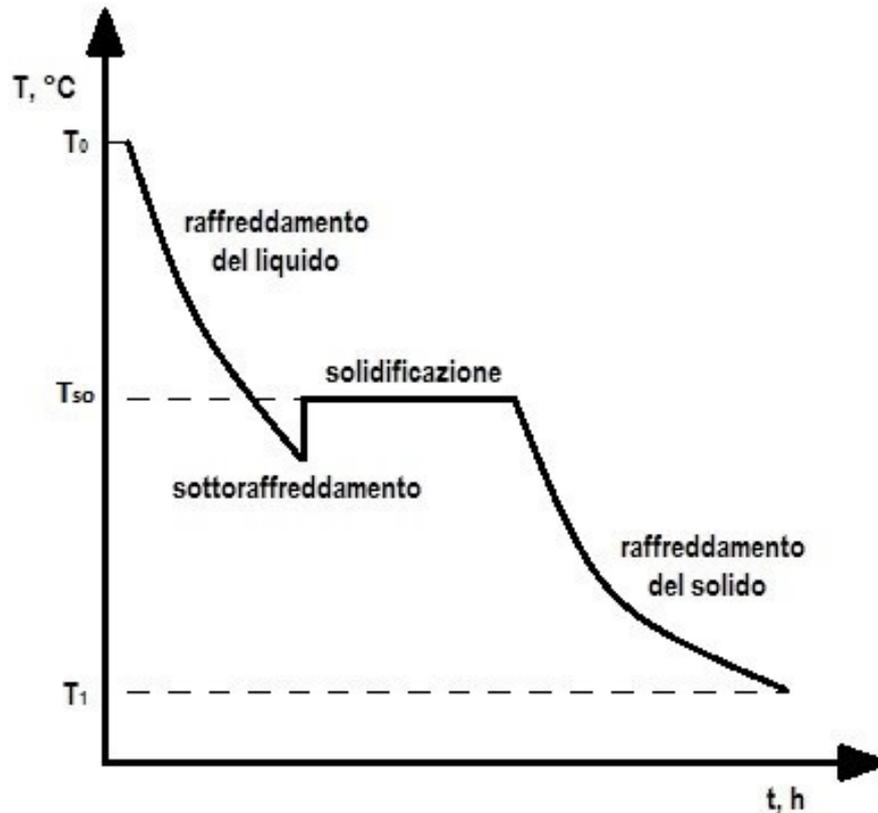


Figura 2.2 Evoluzione della temperatura del prodotto durante la fase di congelamento.

Oltre al prodotto bisogna sottrarre calore anche al flacone che è composto dal contenitore (normalmente in vetro) e dal tappo (*stopper*).

$$Q_v = Q_g + Q_{stop} = m_g c_{p,g}(T_0 - T_1) + m_{stop} c_{p,stop}(T_0 - T_1) \quad (2.2)$$

Nella realtà il tappo non raggiungerà la stessa T_1 del prodotto a causa dell'irraggiamento.

Come detto in precedenza, i flaconi sono posti sopra a dei ripiani fatti di acciaio con all'interno il passaggio del fluido tecnologico e il suo contributo è:

$$Q_s = Q_{st} + Q_{oil} = m_{st} c_{p,st}(T_0 - T_1) + m_{oil} c_{p,oil}(T_0 - T_1) \quad (2.3)$$

dove m_{st} varia con la dimensione e il numero di ripiani del liofilizzatore mentre m_{oil} deve essere sufficientemente alto da garantire il raffreddamento dell'intero sistema essendo l'intermediario tra il sistema di refrigerazione e la camera del prodotto.

$$m_{st} = n_s L_s W_s 2s_s \rho_{st} \quad (2.4)$$

$$m_{oil} = V_{oil} \rho_{oil} \quad (2.5)$$

Il volume di fluido tecnologico utilizzato è determinato come il volume di passaggio presente all'interno dei ripiani (figura 2.3), quindi è necessario conoscere la dimensione di quest'ultimi e lo spessore interno dedicato al passaggio del fluido.

L'ultimo elemento da considerare nel calcolo è l'aria presente nella camera di essiccamento che, essendo un gas occupa l'intero volume del sistema considerato.

$$Q_a = V_{ch} \rho_a c_{p,a} (T_0 - T_1) \quad (2.6)$$

L'*heat load* è quindi pari a:

$$Q_{load} = Q_s + Q_v + Q_p + Q_a \quad (2.7)$$

Il passaggio successivo è quello di calcolare l'energia termica da sottrarre per compensare il calore entrante dall'ambiente esterno, ad esempio attraverso le pareti del liofilizzatore e dalla porta frontale che in genere è in plexiglass.

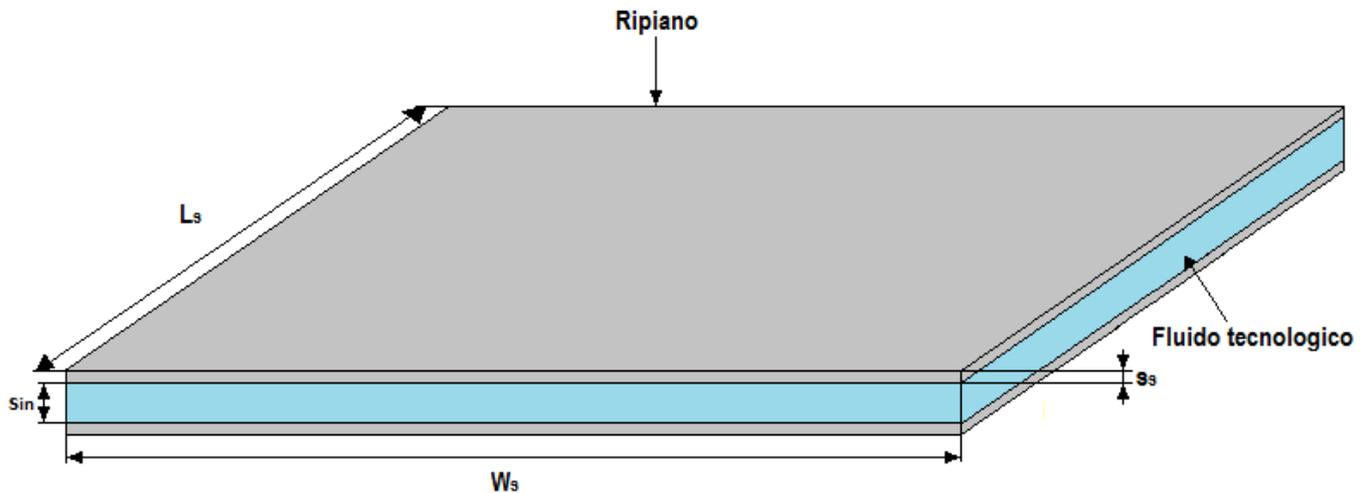


Figura 2.3 Rappresentazione di un ripiano contenente all'interno il fluido tecnologico utile al raffreddamento del sistema.

La potenza che viene scambiata tramite la porta frontale è data dall'equazione 2.8:

$$\dot{Q}_d = U_d A_d (T_o - T_{in}) \quad (2.8)$$

A_d è l'area della porta presa in considerazione mentre U_d è il coefficiente globale di scambio termico che è una misura della bontà al trasferimento di calore di una serie di resistenze termiche come lo spessore di plexiglass presente tra i due ambienti. Sono definite dalle equazioni 2.9 e 2.10:

$$A_d = H_{ch} W_{ch} \quad (2.9)$$

$$U_d = \left(\frac{1}{\bar{h}_{in}} + \frac{1}{\bar{h}_{out}} + \frac{s_d}{k_d} \right)^{-1} \quad (2.10)$$

Si applica lo stesso ragionamento con la potenza scambiata alle pareti, con un'equazione analoga alla 2.8 con la differenza sostanziale della presenza all'interno della parete di una coibentazione (figura 2.4).

Quest'ultimo è un materiale isolante che va ad aumentare l'efficienza energetica del processo, riducendo lo scambio di calore con l'ambiente esterno. Infatti nell'equazione dello scambio termico globale viene aggiunto un termine che considera il materiale coibentante.

$$\dot{Q}_W = U_W A_W (T_o - T_{in}) \quad (2.11)$$

$$U_W = \left(\frac{1}{\tilde{h}_{in}} + \frac{1}{\tilde{h}_{out}} + \frac{s_{st}}{k_{st}} + \frac{s_{co}}{k_{co}} \right)^{-1} \quad (2.12)$$

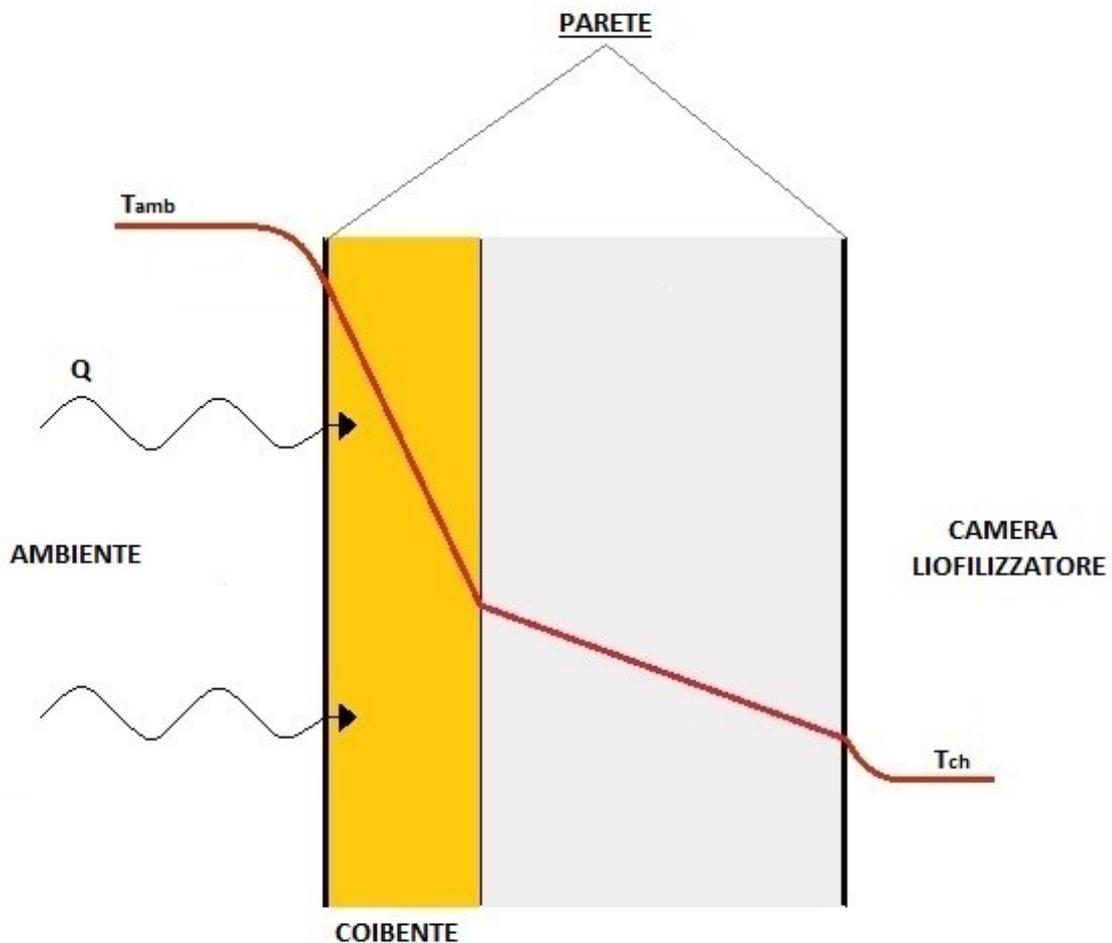


Figura 2.4 Profilo termico nella parete del liofilizzatore dall'esterno all'interno della camera.

Mentre l'area totale delle pareti è pari a:

$$A_W = 2L_{ch}H_{ch} + 2W_{ch}H_{ch} + L_{ch}W_{ch} \quad (2.13)$$

Gli *heat loss* sono quindi la somma di queste due componenti:

$$Q_{loss} = (\dot{Q}_W + \dot{Q}_d)t_f \quad (2.14)$$

dove t_f è il tempo della fase di congelamento.

In conclusione, il calore totale che viene asportato dal sistema per portare la temperatura del prodotto al valore desiderato e mantenerla tale per l'intera durata di questa fase è data dalla seguente somma:

$$Q_0 = Q_{\text{load}} + Q_{\text{loss}} \quad (2.15)$$

Il ciclo frigorifero dovrà essere progettato in modo da poter asportare il calore Q_0 dal sistema. Nel caso di congelamento di prodotti farmaceutici le temperature raggiunte sono particolarmente basse e non sono raggiungibili con un ciclo di compressione monostadio. Per questo motivo ipotizziamo un doppio stadio di compressione che, in funzione della temperatura che si vuole raggiungere, si può attivare o meno (figura 2.5).

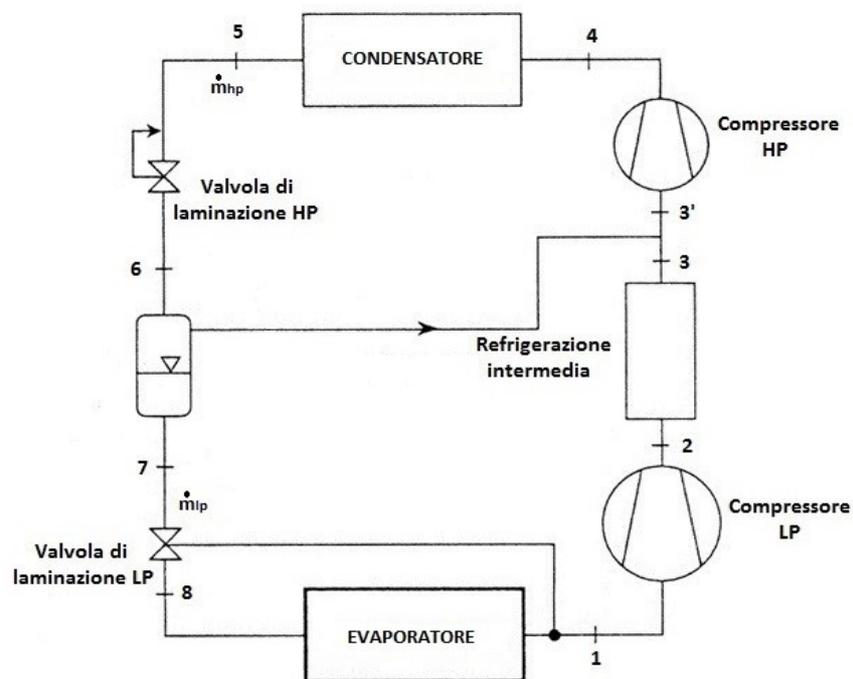


Figura 2.5 Schema di un ciclo di refrigerazione a doppio stadio.

Nel seguito si considererà un ciclo di refrigerazione a doppio stadio in modo da garantire il raggiungimento di temperature basse, anche di -50°C .

Il primo obiettivo è quello di descrivere il ciclo termodinamico del processo con la determinazione delle condizioni limite relative alla *linea di evaporazione* e di *condensazione* e la determinazione del rapporto di compressione necessario.

1. Linea di evaporazione: rappresenta la linea 8-1 in figura 2.5. Dovendo garantire l'assorbimento di calore, il fluido nell'evaporatore deve avere una temperatura sufficientemente inferiore a quella della camera; questo lo si garantisce scegliendo un ΔT tale per cui:

$$T_1 = T_{\text{ch}} - \Delta T \quad (2.16)$$

Dalle condizioni di saturazione si ricava facilmente il valore di pressione nell'evaporatore (p_1) alla temperatura T_1 , considerando lo scambio di calore a pressione costante.

2. Linea di condensazione: rappresenta la linea 4-5 in figura 2.5 ed in modo analogo al punto precedente si sceglie un ΔT tale per cui il fluido nel condensatore sia ad una temperatura maggiore rispetto al *pozzo termico* che consideriamo pari alla temperatura ambiente.

$$T_4 = T_{\text{amb}} + \Delta T \quad (2.17)$$

dalla temperatura T_4 si ricava facilmente la pressione finale p_4 dalla tabella di saturazione.

3. Rapporto di compressione: il rapporto di compressione che deve garantire il compressore (nel caso di ciclo monostadio) è:

$$r = \frac{p_4}{p_1} \quad (2.18)$$

Avendo ipotizzato di operare con un ciclo bistadio occorre trovare il rapporto di compressione che deve essere realizzato dai due compressori considerando una linea a pressione intermedia tra quella di condensazione e quella di evaporazione. Questo valore è stato così calcolato:

$$r_1 = r_2 = \sqrt{r} \quad (2.19)$$

Ricavato questo valore è possibile trovare il valore della pressione intermedia p_{int} .

$$p_{\text{int}} = r_1 p_1 \quad (2.20)$$

4. Cicli di compressione-espansione: all'ingresso del primo compressore il fluido in stato di vapore si trova nelle condizioni di saturazione e conoscendo la temperatura e la pressione è facile ricavare l'entalpia e l'entropia dal diagramma termodinamico. L'uscita teorica dal compressore si ricava, invece, considerando la *trasformazione isoentropica* fino alla pressione intermedia ma questo è un comportamento ideale; allora si introduce un coefficiente chiamato *rendimento isoentropico* (η_c) determinato sperimentalmente che è così definito:

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} \quad (2.21)$$

dove h_{us} è l'entalpia trovata con trasformazione isoentropica mentre h_u è l'entalpia reale all'uscita del compressore che si ricava facilmente una volta assunto un valore per il rendimento.

Per quanto riguarda il secondo stadio di compressione si fanno le stesse considerazioni fatte per il primo stadio con la differenza che l'uscita del secondo compressore si trova alla pressione p_4 .

A questo punto avviene la condensazione cioè il passaggio del fluido frigorifero dallo stato di vapore allo stato liquido. Questa fase avviene a una temperatura superiore rispetto al mezzo alla quale si cede calore.

Finita la condensazione, il liquido subisce due laminazioni in serie utili a portare il fluido prima alla pressione intermedia e successivamente a quella di evaporazione. La laminazione è una trasformazione isoentalpica.

Il fluido, passando all'interno dell'evaporatore, conclude il ciclo tornando al punto di partenza.

5. Calcolo delle portate di fluido frigorifero: nell'evaporatore avviene lo scambio termico tra il fluido frigorifero e il fluido tecnologico responsabile del raffreddamento del nostro sistema. Quindi è proprio in questa parte del ciclo che si sottrae il calore Q_0 calcolato con l'equazione 2.15. Dal bilancio entalpico all'evaporatore si ricava facilmente la portata massica nel circuito di bassa pressione:

$$\dot{Q}_0 = \dot{m}_{lp}(h_1 - h_8) \quad (2.22)$$

mentre per ricavarsi la portata massica del circuito ad alta pressione entrante nel secondo compressore si effettua un bilancio al miscelatore che lavora in condizioni di saturazione:

$$\dot{m}_{lp}h_2 + \dot{m}_{hp}h_6 = \dot{m}_{lp}h_7 + \dot{m}_{hp}h_3 \quad (2.23)$$

\dot{m}_{lp} e \dot{m}_{hp} rappresentano rispettivamente la portata massica nel circuito di bassa ed alta pressione.

6. Calcolo della potenza dei compressori: conoscendo le portate dei due compressori e le entalpie d'ingresso e di uscita, si può calcolare facilmente la potenza consumata dai due compressori:

$$P_c = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) + \dot{m}_{hp}(h_{u,hp} - h_{i,hp}) \quad (2.24)$$

In un ciclo frigorifero come quello descritto, è possibile definire un coefficiente di prestazione (COP), un parametro che rappresenta la bontà di funzionamento del ciclo stesso. È indicato come la quantità di calore asportata al sistema rispetto al lavoro impiegato dai compressori e può essere maggiore dell'unità ma non può superare il valore che avrebbe se il ciclo fosse ideale (Ciclo di Carnot) [29].

$$COP_r = \frac{|Q_0|}{|l_c|} \quad (2.25)$$

Conoscendo la potenza P_c , il tempo della fase di congelamento e il costo dell'energia elettrica si ricava facilmente il costo necessario per portare il prodotto alla temperatura di congelamento. In Appendice A, vengono riportati i calcoli fatti per il liofilizzatore presente al Politecnico di Torino.

2.1.2 Essiccamento primario

La fase di essiccamento primario ambisce alla rimozione del solvente per sublimazione promossa dalle basse pressioni raggiunte in questa fase. Queste condizioni permettono di condurre l'essiccamento a temperature relativamente basse che non denaturano il principio attivo [30].

Rispetto alla fase di congelamento è necessario fare una precisazione: essendo il tempo di permanenza in questa fase abbastanza lungo, nel seguente procedimento, si trascura il transitorio che porta la temperatura del prodotto da quella di congelamento a quella utile all'essiccamento primario che corrisponde a trascurare il contributo di *heat load*.

Lavorando a bassissime pressioni l'atmosfera presente all'interno della camera del liofilizzatore è molto rarefatta, rendendo trascurabile gli scambi di calore con l'ambiente esterno, quindi, non si considera nel calcolo nemmeno gli *heat loss*.

Considerando solo la fase stazionaria dell'essiccamento primario, l'energia necessaria alla sublimazione è:

$$Q_{\text{sub}} = m_p \lambda_{\text{sub}} (1 - x_{\text{sol}}) \phi_{\text{pd}} \quad (2.26)$$

ϕ_{pd} rappresenta la percentuale di solvente sublimato rispetto alla totalità di solvente presente mentre x_{sol} è la percentuale di soluto nella soluzione, formato dal principio attivo e dagli eccipienti.

Inoltre, il vapore creato deve essere eliminato per mezzo di un condensatore che non è altro che una superficie raffreddata che permette la diretta solidificazione del vapore in ghiaccio.

$$Q_{\text{so}} = m_p \lambda_{\text{so}} (1 - x_{\text{sol}}) \phi_{\text{pd}} \quad (2.27)$$

In maniera analoga alla fase precedente bisogna ricavare la potenza fornita dai compressori per sottrarre tale energia dal sistema. A questo scopo si imposta il bilancio entalpico del ciclo frigorifero visto anche per il congelamento considerando i valori di temperatura necessari all'essiccamento primario.

La bassa pressione nel sistema è ottenuta con l'utilizzo di una pompa che elimina gli incondensabili presenti nella camera del prodotto. Le tipologie delle pompe da vuoto possono essere differenti in funzione della pressione che si vuole raggiungere. Il grado di vuoto che interessa la liofilizzazione è quello medio (*Medium vacuum*) con un campo di pressione che varia da 1×10^3 a 1×10^{-1} Pa (Tabella 2.1) e per questi valori è necessario utilizzare una pompa primaria a doppio stadio (per esempio quella *rotativa*) oppure una pompa primaria in serie ad una pompa ausiliaria (per esempio le pompe a *lobi*) che si attiva al raggiungimento di una pressione minore rispetto a quella atmosferica [31].

Tabella 2.1 Elenco dei diversi gradi di vuoto.

Vacuum range	Pressione, Pa
Low vacuum	$1 \times 10^5 - 3 \times 10^3$
Medium vacuum	$3 \times 10^3 - 1 \times 10^{-1}$
High vacuum	$1 \times 10^{-1} - 1 \times 10^{-7}$
Ultra high vacuum	$1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-10}$
Extremely high vacuum	$< 1 \times 10^{-10}$
Perfect vacuum	0

La velocità di pompaggio in funzione della pressione per una pompa rotativa a doppio stadio risulta avere un andamento costante fino ad una pressione pari a 1 Pa circa. Per subire, poi, un calo significativo fino alla pressione limite. In figura 2.6 si riporta la curva caratteristica di una tipica pompa a vuoto. Si osserva che la velocità di pompaggio rimane pressoché costante per un ampio range di pressione ma tende a diminuire molto rapidamente, da un certo valore in poi, per la diminuzione di materia da asportare. Il degassamento delle pareti e la sublimazione del prodotto devono essere continuamente asportati e determinano il vuoto limite raggiungibile nella camera. Le perdite di vuoto possono derivare da diversi fattori per esempio dal passaggio alla fase gassosa di sostanze presenti all'interno del sistema. Queste perdite sono generalmente trascurabili quando la pressione nel sistema è ancora consistente ma costituiscono un limite alla pressione minima raggiungibile all'interno del liofilizzatore. Le perdite di vuoto nel sistema vengono misurate come velocità (*leak rate*) e devono essere valutate caso per caso per la giusta scelta della pompa da vuoto necessaria.

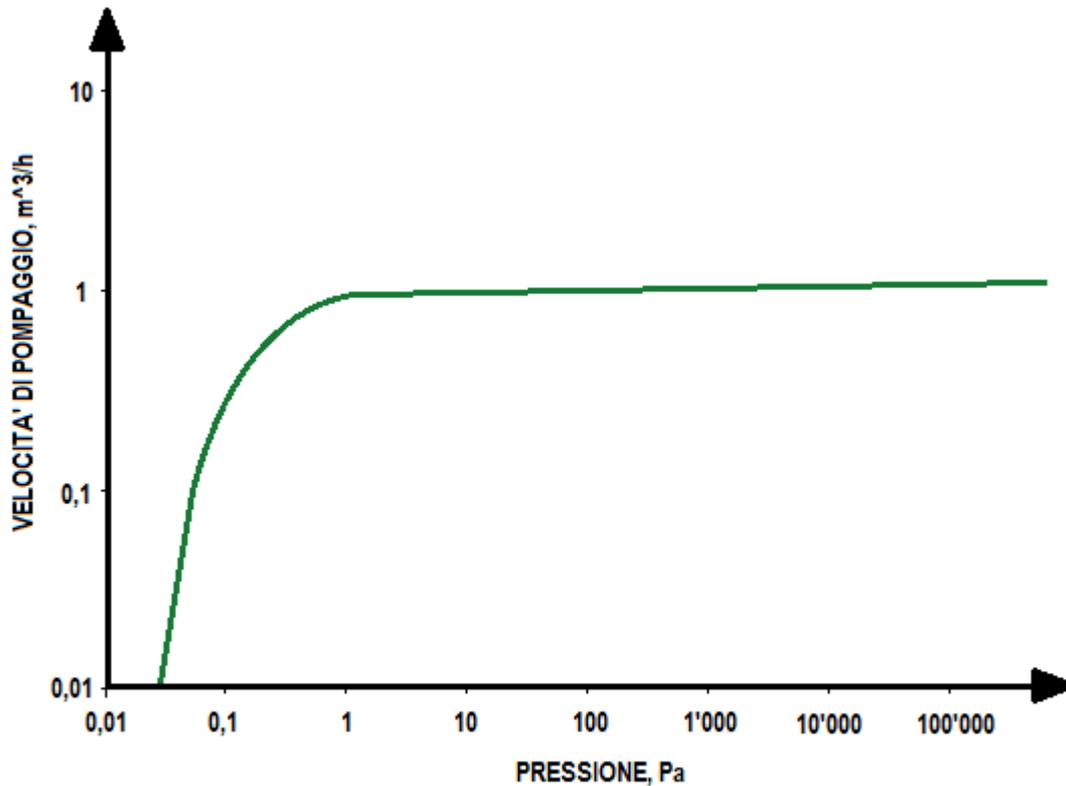


Figura 2.6 Curva caratteristica di una pompa rotativa a doppio stadio.

La pompa considerata per i calcoli nell'Appendice A è il modello 'Agilent Technologies DS402 (Varian)' ed è valida per liofilizzatori di piccole dimensioni.

È utile il calcolo del tempo necessario a creare il vuoto che deve essere molto breve rispetto alla durata della fase; questo ci permette di distinguere due situazioni:

- durante la creazione del vuoto la pompa lavora alla potenza massima per cui è progettata (P_M);
- una volta raggiunto il valore di pressione desiderato la pompa lavora alla potenza nominale (P_n).

Questo tipo di considerazione permette di ottenere risultati conservativi in quanto viene considerato il consumo peggiore che si potrebbe avere durante il funzionamento; conoscendo il tempo che delimita queste due situazioni è semplice calcolare l'energia spesa dalla pompa durante la fase di essiccamento primario.

Il tempo di evacuazione della camera è:

$$t_{\text{evac}} = \frac{V_{\text{ch}} + V_{\text{con}}}{\dot{V}_{\text{v.p.}}} \ln \frac{p_{\text{atm}}}{p_{\text{ch,pd}}} \quad (2.28)$$

dove $\dot{V}_{\text{v.p.}}$ rappresenta la capacità estrattiva della pompa da vuoto, V_{ch} e $p_{\text{ch,pd}}$ sono rispettivamente il volume e la pressione presenti in camera.

L'energia totale consumata dalla pompa è la seguente:

$$Q_{\text{v.p.}} = P_M t_{\text{evac}} + P_n (t_{\text{pd}} - t_{\text{evac}}) \quad (2.29)$$

Conoscendo l'energia consumata dalla pompa da vuoto e dai compressori nel sistema di refrigerazione si ricava il consumo energetico totale della fase di essiccamento primario e di conseguenza il costo della fase. Dai calcoli riportati in Appendice A si osserva che l'essiccamento primario ha un consumo più oneroso rispetto alla fase di congelamento dovuta alla creazione del vuoto.

2.1.3 Essiccamento secondario

L'essiccamento secondario è l'ultima fase della liofilizzazione e consiste nell'eliminazione dell'acqua adsorbita rimasta nel prodotto, modificando i valori dei parametri di processo rispetto alla fase precedente. In particolare si deve scaldare il prodotto per facilitare il desorbimento del solvente.

Questa fase avanza per un tempo tale da permettere di ottenere l'umidità residua desiderata all'interno del prodotto che può arrivare anche a valori vicini al 0,1% di $\text{kg}_{\text{H}_2\text{O}}/\text{kg}_{\text{secco}}$. Notare come nell'essiccamento secondario è più difficile avere problemi di denaturazione delle proteine e dei principi attivi in quanto una sostanza già molto secca è meno sensibile a variazioni di temperatura [32].

Il calcolo del consumo energetico segue lo stesso ed identico procedimento già visto per l'essiccamento primario con le stesse considerazioni fatte per le ipotesi e semplificazioni di calcolo. La pompa da vuoto deve portare il sistema alla nuova pressione desiderata partendo da quella caratteristica dell'essiccamento primario e non da quella atmosferica.

$$t_{\text{evac}} = \frac{V_{\text{ch}} + V_{\text{con}}}{\dot{V}_{\text{v.p.}}} \ln \frac{p_{\text{ch,pd}}}{p_{\text{ch,sd}}} \quad (2.30)$$

Inoltre l'energia da fornire al prodotto sarà quella necessaria al desorbimento del solvente residuo e non quella di sublimazione.

$$Q_{\text{des}} = m_p \lambda_{\text{des}} (1 - x_{\text{sol}}) \phi_{\text{sd}} \quad (2.31)$$

Dove ϕ_{sd} rappresenta la percentuale di solvente fatto desorbire rispetto alla totalità di solvente presente prima del processo di liofilizzazione.

2.1.4 Defrosting del condensatore

Il *defrosting* è un'operazione post-processo che consiste nello scongelare il ghiaccio formatosi sulla superficie del condensatore durante le fasi di essiccamento. In figura 2.7 si mostra la superficie di un condensatore ricoperto di ghiaccio durante il processo di liofilizzazione. Le quantità di calore necessarie per completare questa fase è:

$$Q_{\text{def}} = (m_{i,\text{pd}} + m_{i,\text{sd}}) \lambda_{\text{fu}} + (m_{i,\text{pd}} + m_{i,\text{sd}}) c_{p,i} (T_{1,\text{con}} - T_{0,\text{con}}) \quad (2.32)$$

dove $m_{i,\text{pd}}$ e $m_{i,\text{sd}}$ sono le masse di ghiaccio che si sono formate sul condensatore durante l'essiccamento primario e secondario. La loro somma è uguale al solvente eliminato dalla soluzione.

Il calore può essere fornito da un circuito elettrico tramite le dispersioni di energia termica grazie all'effetto Joule. Questo avviene quando una resistenza elettrica viene percorsa da corrente elettrica e parte di questa energia elettrica viene trasformata in energia termica. Maggiore è la resistenza elettrica più elevato è il calore

che si produce e questo è un principio su cui si basano molte apparecchiature come forni, asciugacapelli o addirittura le lampade a incandescenza.

L'energia termica fornita dal circuito elettrico è data dalla potenza elettrica per il tempo del *defrosting*, ed è:

$$Q_{r.e.} = \dot{Q}_{r.e.} t_{def} \quad (2.33)$$

Nell'equazione 2.33 occorre definire la durata della fase per definire la potenza del circuito elettrico o viceversa. In ogni caso è consigliato inserire nel calcolo un rendimento alla produzione di energia termica poiché, anche se si utilizzasse una resistenza elevata non tutta l'energia elettrica fornita si convertirebbe in calore e questo comporterebbe delle perdite, che verrebbero così definite:

$$\eta_{CE} = \frac{Q_{def}}{Q_{r.e.}} \quad (2.34)$$

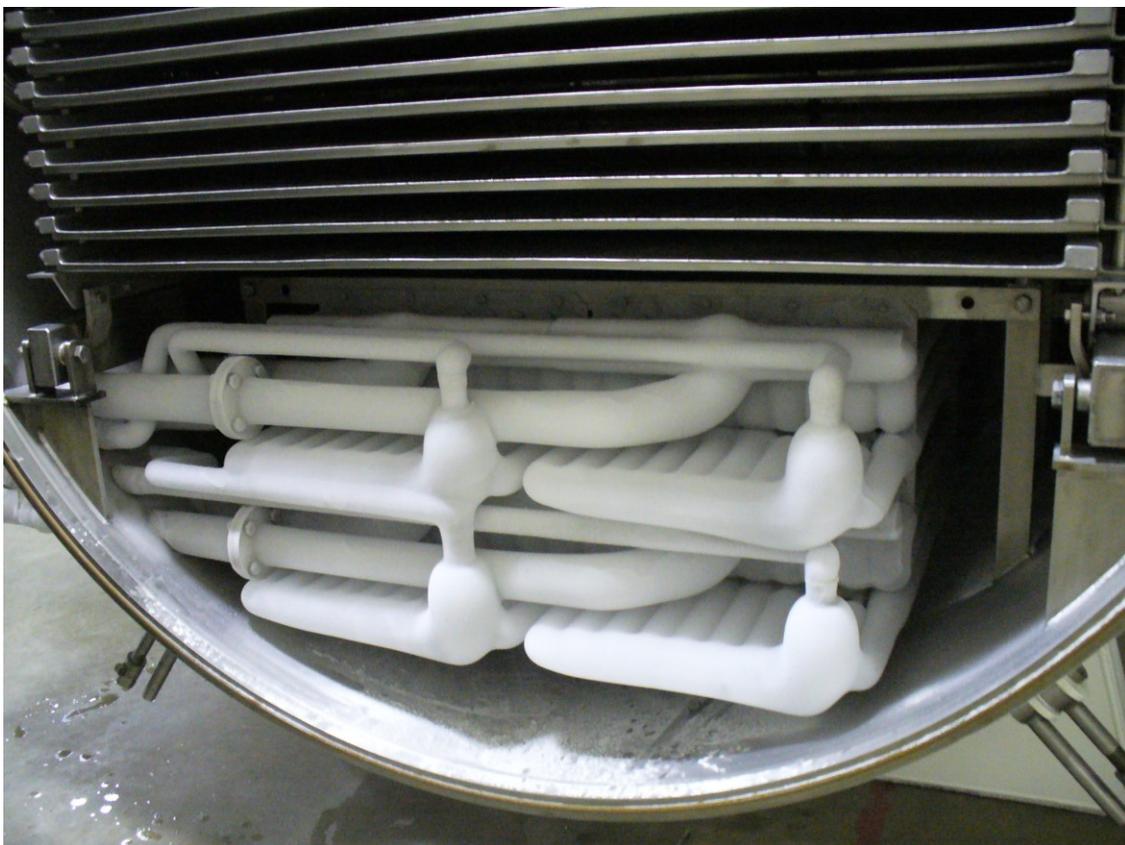


Figura 2.7 Condensatore di un liofilizzatore industriale. Tratto da [33].

La durata di questa fase è di circa 20-30 minuti necessari a sciogliere uno spessore di ghiaccio sul condensatore che non deve superare 1-1,5 cm [34].

Il ghiaccio può essere scongelato anche con altri metodi: per esempio con l'ausilio di vapore surriscaldato che per superfici molto elevate è preferito al riscaldamento di tipo elettrico.

In tal caso bisogna calcolare la massa di vapore necessaria a fornire l'energia per la fusione del ghiaccio che dipende proporzionalmente dal surriscaldamento del vapore. I costi di generazione del vapore vengono definiti con l'equazione 2.35 [35]:

$$C_0 = \bar{C}_G m_{va} (1 + X) \quad (2.35)$$

dove C_G è il costo totale su unità di massa, m_{va} è la massa di vapore utilizzata durante la fase mentre X è un fattore che può variare dal 5% al 20% con lo scopo di rendere più efficiente il sistema di generazione. Il costo totale è somma di multipli fattori (equazione 2.36):

$$\bar{C}_G = \bar{C}_F + \bar{C}_W + \bar{C}_{BFW} + \bar{C}_P + \bar{C}_A + \bar{C}_B + \bar{C}_D + \bar{C}_E + \bar{C}_M \quad (2.36)$$

dove i componenti sono i seguenti:

- \bar{C}_F : costi derivanti dall'utilizzo del carburante necessario a produrre energia termica;
- \bar{C}_W : acqua di alimentazione;
- \bar{C}_{BFW} : trattamenti preliminari per l'acqua di alimentazione che comprende, per esempio, la demineralizzazione e la chiarificazione;
- \bar{C}_P : dovuti al pompaggio dell'acqua alimentata nel sistema;
- \bar{C}_A : dovuti ai ventilatori utili alla movimentazione dell'aria di combustione;
- \bar{C}_B : per le cariche fognarie per lo spurgo della caldaia;
- \bar{C}_D : per lo smaltimento delle ceneri;
- \bar{C}_E : costi dovuti al controllo delle emissioni ambientali;
- \bar{C}_M : per eventuali lavori di manutenzione.

Il costo, dovuto al carburante, è di circa il 90% del totale quindi per un calcolo approssimativo ma comunque rappresentativo di questa fase, si considera solo quest'ultima componente (equazione 2.37):

$$\bar{C}_F = \tilde{C}_F (h_{va} - h_w) / \eta_B \quad (2.37)$$

con \tilde{C}_F il costo del carburante per unità energetica fornita (€/kJ), h_{va} e h_w sono rispettivamente le entalpie massiche del vapore e dell'acqua alle temperature considerate mentre η_B è un coefficiente globale di rendimento della caldaia. Per non calcolare tutti i termini visti nell'equazione 2.36 si utilizza un'equazione semplificativa per ricavarci i costi totali per unità di massa:

$$\bar{C}_G = \bar{C}_F (1 + 0,3) \quad (2.38)$$

Per il calcolo della massa di vapore, necessaria al *defrosting*, si applica un bilancio termico tra il vapore e il ghiaccio presente sulla superficie del condensatore:

$$m_{va} c_{p,va} \Delta T_{va} + m_{va} \lambda_{cond} = m_i c_{p,i} \Delta T_i + m_i \lambda_{fu} \quad (2.39)$$

dalla quale è possibile ricavare m_{va} .

Inoltre è importante, per le caratteristiche tecniche, conoscere la superficie che deve avere lo scambiatore di calore per avere al massimo uno strato di 1-1,5 cm di ghiaccio su di esso. Conoscendo la densità del ghiaccio e lo spessore dello strato di ghiaccio che si vuole sul condensatore è possibile ricavare la superficie necessaria dall'equazione 2.40.

$$A_{con} = \frac{m_{def}}{\rho_i S_i} \quad (2.40)$$

Dove m_{def} rappresenta la massa di ghiaccio eliminata dai prodotti durante le fasi di essiccamento e che si è solidificata sul condensatore. Se si considera uno scambiatore di calore a piastre, il numero di quest'ultime è:

$$n_{pi} = \frac{A_{con}}{A_{pi}} \quad (2.41)$$

dove A_{pi} è l'area di una singola piastra.

2.1.5 Costi energetici del processo

In questa sezione viene analizzato il trattamento di flaconi con l'impianto di laboratorio presente presso il Politecnico di Torino. In tabella 2.2 vengono mostrate le caratteristiche dell'impianto utilizzato per il caso di studio.

Tabella 2.2 Dati tecnici dell'impianto di liofilizzazione presente presso il Politecnico di Torino.

Impianto liofilizzazione laboratorio	
Numero di ripiani	4+1
Dimensione ripiano (larghezza x profondità), mm x mm	380 x 450
Area ripiano usabile, m ²	0,68
Spazio su ripiano, mm	100
Range temperatura ripiano, °C	-65 a +80
Capacità condensatore, kg	40
Capacità condensatore in 24h, kg	18
Temperatura finale condensatore, °C	<-83
Potenza elettrica, kW	6,5
Alimentazione elettrica, V-Hz	230-50
Portata pompa vuoto, m ³ h ⁻¹	20,5
Peso, kg	1050
Larghezza, mm	1340
Altezza, mm	1975
Profondità, mm	860

In tabella 2.3 si mettono in evidenza le principali caratteristiche di processo del ciclo di liofilizzazione considerato.

Tabella 2.3 Dati di processo del ciclo di liofilizzazione effettuato presso l'impianto presente presso il Politecnico di Torino.

Ciclo di liofilizzazione	
Congelamento, h	6
Essiccamento primario, h	30
Essiccamento secondario, h	9
Defrosting, h	1
Tempi morti, h	12
Eccipiente	Mannitolo
Numero flaconi	800
Tipo di flacone	R10
Riempimento flacone, mL	3
% solido	5%

I risultati ottenuti dai calcoli riportati in Appendice A sono schematizzati in tabella 2.4 suddivisi per fase. Si osserva che i risultati sono quelli aspettati con la fase di essiccamento primario che rappresenta la principale voce di costo. Questo è dovuto sia dal tempo della fase stessa che è nettamente maggiore rispetto alle altre fasi del processo sia dal fatto che bisogna mantenere per tutto il tempo il vuoto creato nella camera.

Tabella 2.4 Risultati dell'analisi dei costi per un ciclo di liofilizzazione condotti usando un Lyobeta 25.

LYOBETA 25 (€/ciclo)	Congelamento	Essiccamento primario	Essiccamento secondario	Defrost	TOT
Per ciclo	0,22	1,89	0,45	0,04	2,6
Per kg secco	1,83	15,75	3,75	0,33	21,66

I risultati sono confrontati con dati ottenuti in letteratura in modo da avere una convalida indiretta dello strumento di calcolo utilizzato in questo capitolo.

Il costo finale del prodotto dipende da tanti fattori come dalla durata del ciclo, dalla capacità produttiva dell'impianto e dal prodotto che si desidera trattare.

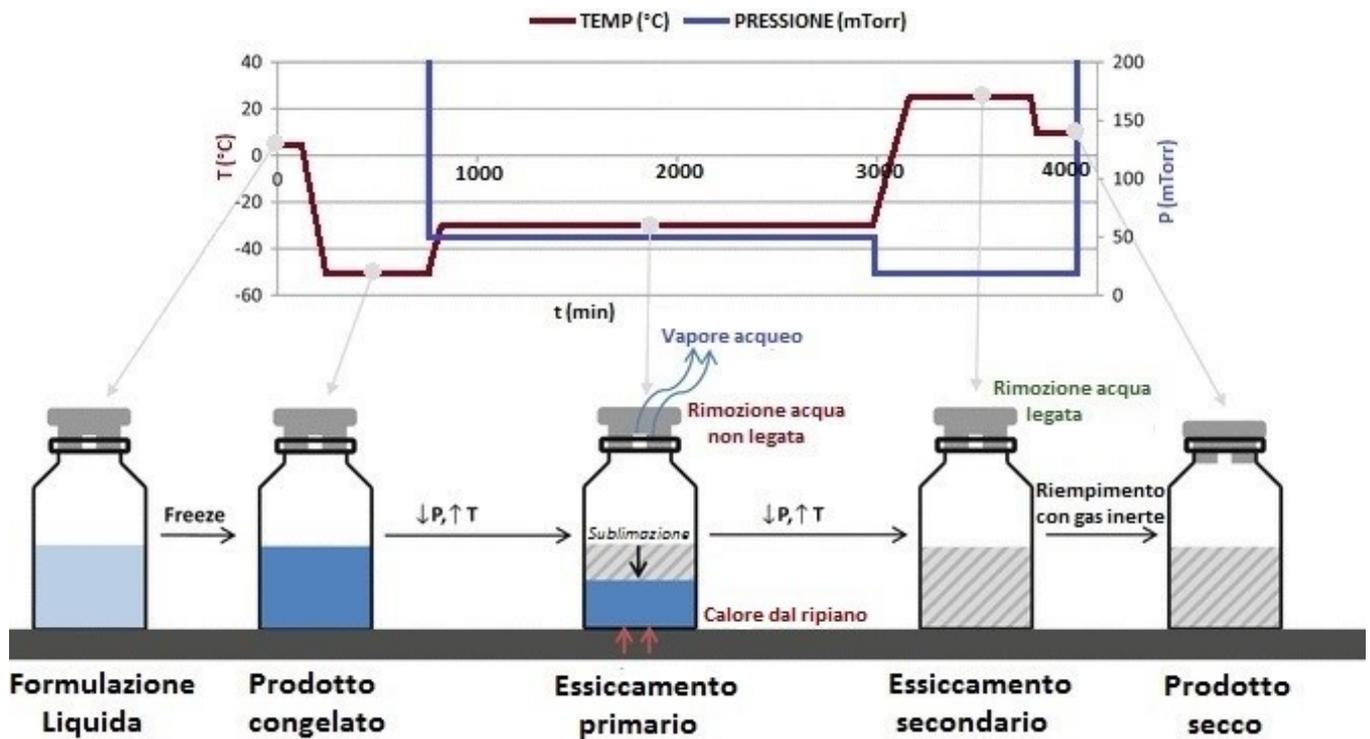


Figura 2.8 Evoluzione delle temperature del prodotto durante il processo di essiccamento.

Quindi è importante avere un'idea di come si distribuiscono i costi con la consapevolezza che possono variare anche sostanzialmente al variare del processo. In figura 2.8 si vede qual è l'andamento della morfologia del prodotto e l'evoluzione nel tempo delle variabili di processo che influenzano il costo del ciclo di liofilizzazione.

Da una ricerca pubblicata nel 2001 da C. Ratti [36] si nota come i costi per la liofilizzazione di un prodotto alimentare sono distribuiti come in figura 2.9.

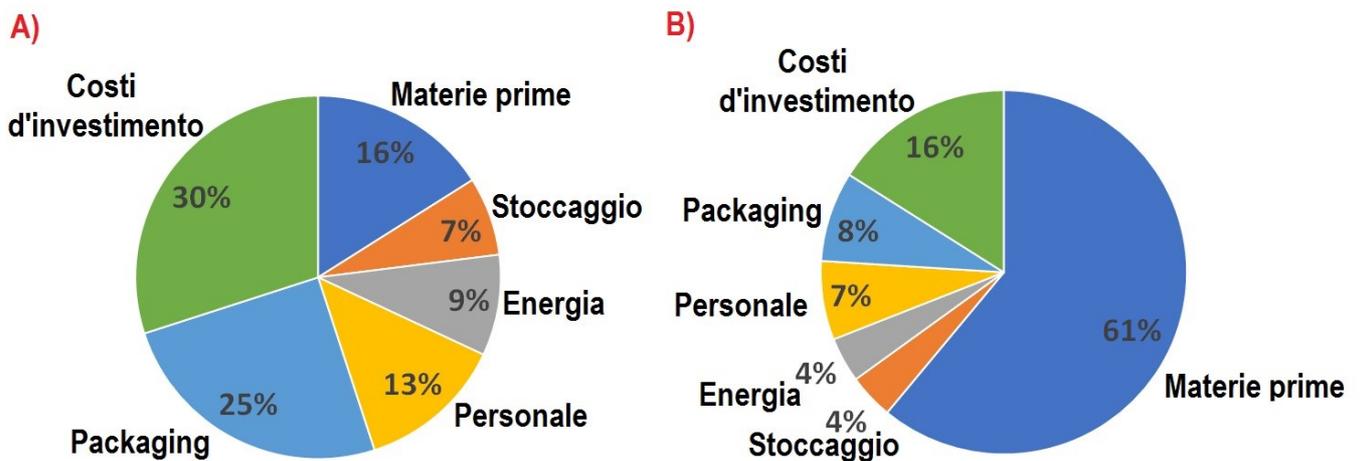


Figura 2.9 Costi per la liofilizzazione di un prodotto alimentare. Tratto da [36] con modifiche.

In figura 2.9 vengono mostrati due grafici che mettono in relazione i costi partendo da materie prime di alto valore aggiunto (A) e basso valore aggiunto (B). I costi derivanti dal consumo energetico durante il processo

sono una piccola parte (4%-9%) del totale a prescindere dal prodotto processato. Si osserva come il costo delle materie prime è quello che varia maggiormente e può incidere di più sul prezzo finale. Inoltre sono stati analizzati i consumi energetici per ogni fase del ciclo con il risultato riportato in figura 2.10, dove si osserva, come il consumo per la refrigerazione sia trascurabile rispetto ai consumi nelle fasi di essiccamento.

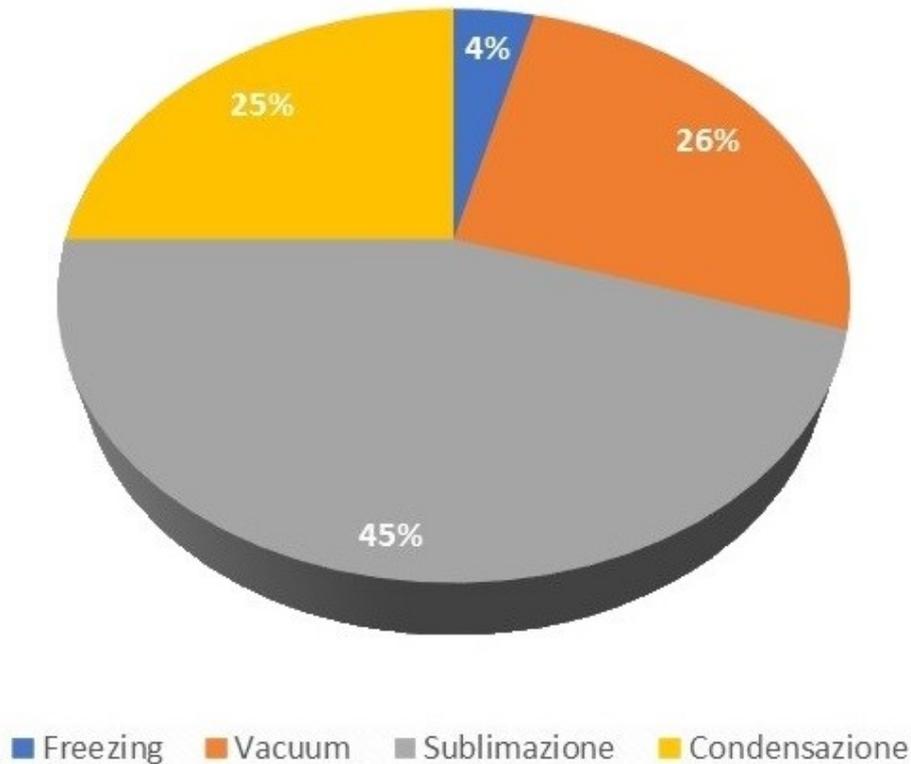


Figura 2.10 Costi energetici per le varie fasi del ciclo di liofilizzazione. Tratto da [36] con modifiche.

Queste analisi sui costi vanno prese come un'indicazione e non come un paragone vero e proprio; infatti nella ricerca di C. Ratti si prendono in considerazione processi che trattano prodotti alimentari che necessitano di diversi valori delle variabili di esercizio con diversi contenuti di solvente da sublimare e questo può far variare anche sensibilmente le suddivisioni dei costi.

Nel 1985 M.J. Millman pubblicò una ricerca dove mise a disposizione un metodo di calcolo del costo di processo per la liofilizzazione batch [37]. L'articolo divide il calcolo in due parti distinte:

1. *costi di preparazione*: è compresa tutta quella parte di operazioni necessarie a preparare il liofilizzatore ad un nuovo ciclo di produzione. L'equazione utilizzata da Millman per ricavarsi il costo per questi fattori è:

$$C_{pr} = n_{op} \dot{C}_{op} (t_{load} + t_{evac}) + t_{evac} \dot{C}_{vu} + m_{va} \bar{C}_{va} \quad (2.42)$$

Il primo termine rappresenta il costo dovuto agli operatori dove n_{op} e \dot{C}_{op} sono rispettivamente il numero e il salario di quest'ultimi mentre t_{load} e t_{evac} sono il tempo di caricamento dei prodotti nel liofilizzatore e il tempo di creazione del vuoto nella camera. Quest'ultimo è descritto dalla seguente equazione:

$$t_{\text{evac}} = \frac{V_{\text{ch}}}{\dot{V}_{\text{v.p.}}} \ln \frac{p_{\text{atm}}}{p_{\text{ch}}} \quad (2.43)$$

con $\dot{V}_{\text{v.p.}}$ la capacità della pompa da vuoto. Il tempo di evacuazione è stimato a circa 20 minuti ma dipende sensibilmente dalla grandezza del liofilizzatore.

Il secondo termine rappresenta il costo necessario a creare il vuoto nella camera mentre il terzo ed ultimo addendo è il costo della produzione del vapore necessario alla fase di *defrost*.

2. *Costi di essiccamento*: qui sono raggruppati tutti i termini utili al calcolo dei costi delle fasi principali del processo di liofilizzazione:

$$C_{\text{dr}} = n_{\text{op}} \dot{C}_{\text{op}} t_{\text{dr}} + m_{\text{def}} \bar{C}_{\text{so}} + n_s \tilde{C}_e E_{s,\text{dr}} + t_{\text{dr}} \dot{C}_{\text{HP}} \quad (2.44)$$

dove il primo termine rappresenta il costo degli operatori mentre il secondo il costo per solidificare il vapore derivante dalla sublimazione sul condensatore. Il terzo termine è il costo energetico derivante dalla sublimazione del prodotto, dove $E_{s,\text{dr}}$ è l'energia aggiunta al sistema durante l'essiccamento per ripiano, n_s è il numero di ripiani nel liofilizzatore e \tilde{C}_e è il costo dell'energia elettrica. Il quarto e ultimo termine rappresenta il costo per il mantenimento della bassa pressione durante l'essiccamento tramite la pompa da vuoto.

In figura 2.11 viene riportato il confronto dei costi per kilogrammo secco per il liofilizzatore Lyobeta 25, presente nel laboratorio del Politecnico di Torino, utilizzando il metodo proposto in questa tesi con quello proposto da Millman nel 1985 senza considerare i costi dovuti al salario degli operatori ma solo esclusivamente quelli inerenti al consumo energetico del processo vero e proprio.

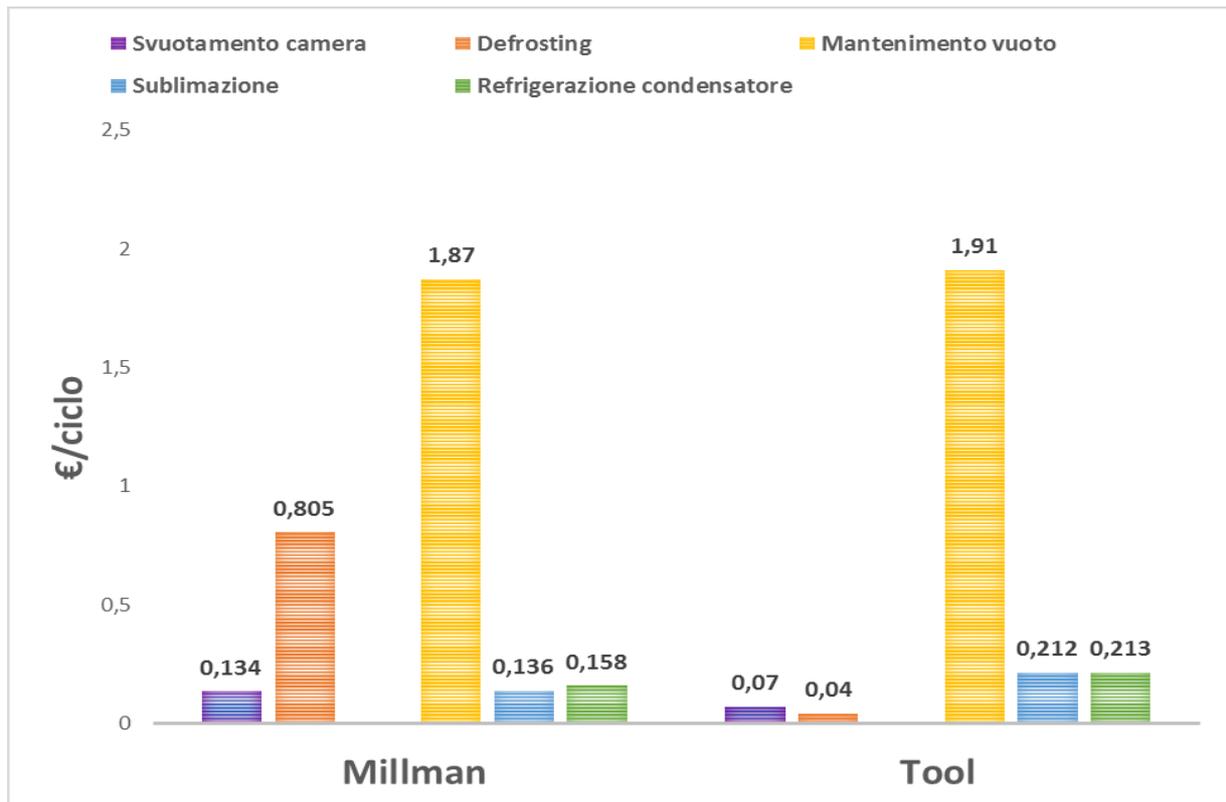


Figura 2.11 Confronto dei costi energetici tra lo strumento di calcolo proposto in questa tesi e quello di Millman.

Dal grafico si nota che la differenza sostanziale si ha sul costo dello scongelamento del ghiaccio sul condensatore ma questo è dovuto al differente metodo utilizzato per questa fase. Nel caso di studio riportato in Appendice A si è utilizzato il calore derivante da una resistenza elettrica mentre nel caso di Millman il *defrosting* è ottenuto tramite vapore saturo che scambia calore latente con il ghiaccio, operazione più dispendiosa.

Si nota, invece, come le altre voci di costo siano molto simili. Un'ulteriore confronto è stato effettuato con dati trovati in letteratura [38] dove viene affermato che il costo energetico per flacone in un impianto con capacità di 100kg di soluzione è pari a 0,5 centesimi di \$, contro i 0,35 centesimi di € ricavati dai calcoli effettuati nel caso di studio di questo capitolo. Un risultato molto simile dove la piccola differenza può essere dettato dalla differenza di capacità produttiva tra i due liofilizzatori confrontati e dal diverso costo dell'energia nel tempo. Inoltre si afferma che per ammortizzare i costi dell'impianto in 5 anni il prezzo del flacone ammonterebbe a 7,5 centesimi. Quindi si può dedurre come i costi energetici siano insignificanti rispetto a quelli che sono i costi di investimento, di acquisto delle materie prime, degli imballaggi e delle altre operazioni ancillari.

2.2 Altre voci di costo

I costi energetici rappresentano un piccolo contributo al costo di produzione di un farmaco. Trattando prodotti ad alto valore aggiunto il costo delle materie prime è sicuramente la parte predominante.

Il farmaco è quel prodotto realizzato con molecole classificate come API (*active pharmaceutical ingredient*) in grado di attuare delle modifiche funzionali in un organismo vivente. Il farmaco è composto essenzialmente dai principi attivi che possiedono una certa attività biologica e sono responsabili direttamente dell'effetto terapeutico e dagli eccipienti, sostanze che possono essere inerti o meno e conferiscono proprietà ausiliarie al prodotto finito (figura 2.12). Le caratteristiche che possono implementare al prodotto sono di aggiungere massa quando quella del principio attivo non è sufficiente alla preparazione del farmaco oppure sostanze coloranti, antiossidanti, edulcoranti per migliorare le caratteristiche organolettiche dei prodotti. Esistono, inoltre, eccipienti che modificano il rilascio del farmaco una volta assunto dal paziente.

Tra gli eccipienti più utilizzati ci sono il mannitolo, il saccarosio, il glucosio e l'alcool etilico. Inoltre bisogna considerare il solvente nel quale viene disciolto il farmaco da trattare che può essere anch'esso di vario tipo anche se è molto diffuso l'utilizzo di acqua ultrapura che viene prodotta grazie ad una serie di pretrattamenti come la distillazione e la microfiltrazione. La grande varietà di prodotti che possono essere utilizzati come materie prime rende questa categoria quella che può influenzare maggiormente il costo finale del prodotto liofilizzato (che può superare anche la metà del prezzo stesso).

Delle formulazioni di esempio sono riportate in tabella 2.5 dove vengono mostrate tre formulazioni diverse con LDH (L-Lattato deidrogenasi) come principio attivo. È stato preso quest'ultimo come API in quanto ha un costo nella media risultando non troppo economico ma nemmeno troppo caro.

Tabella 2.5 Varie formulazioni di soluzioni con LDH.

FORMULAZIONI	1	2	3
LDH, µg/mL	10	10	10
Saccarosio, %	5	-	2,5
Trealosio, %	-	5	2,5

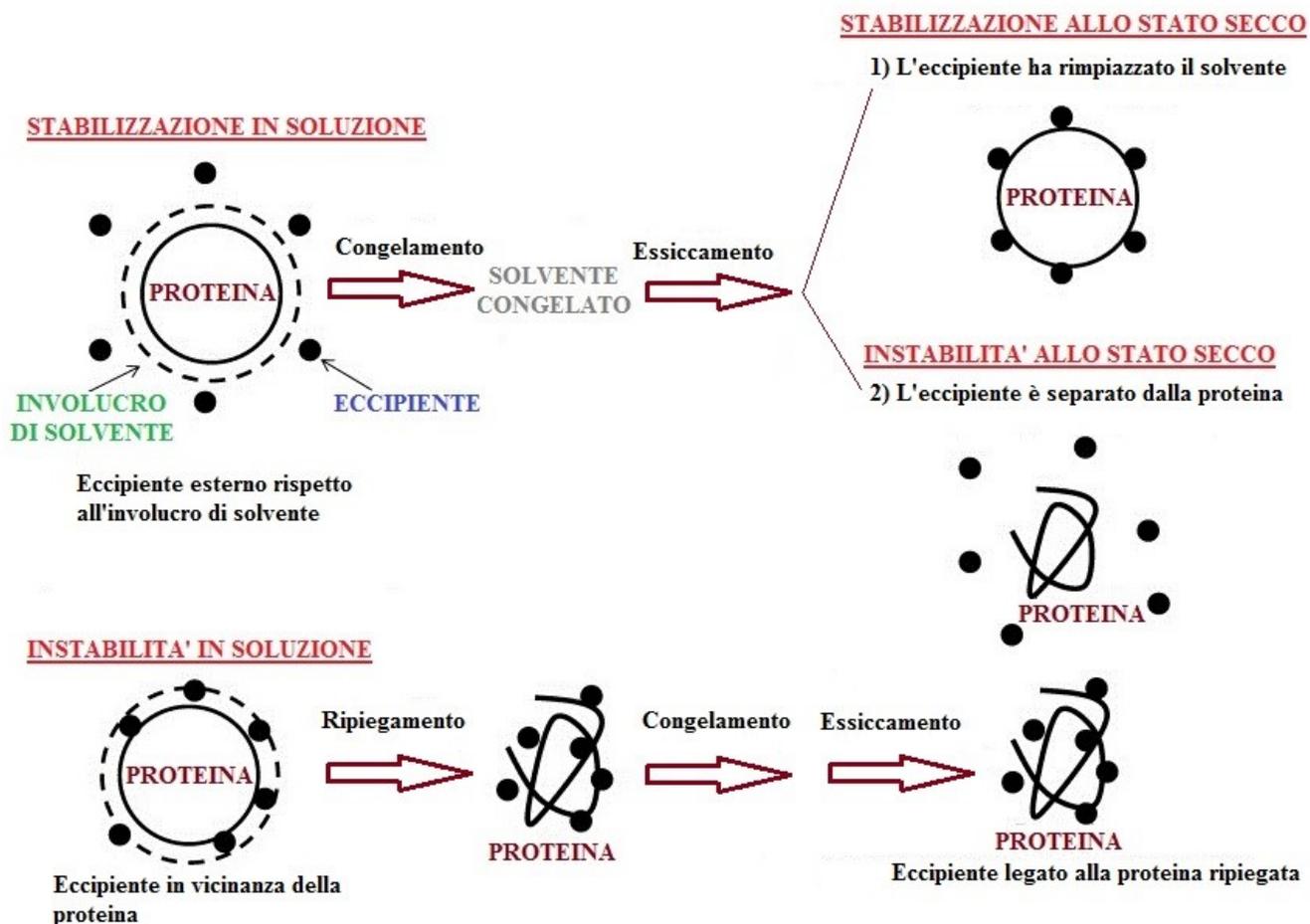


Figura 2.12 Schema che mostra le materie prime necessarie alla formazione di un farmaco e le possibili trasformazioni durante la liofilizzazione.

Con l'ausilio di un listino prezzi online [39] è stato possibile stimare i costi delle formulazioni in tabella 2.5 per il ciclo batch analizzato in questo capitolo. I risultati sono riportati in tabella 2.6 e vanno interpretati come una stima approssimativa in quanto i costi possono variare, anche sensibilmente, in base alla purezza delle materie prime e dall'azienda produttrice.

Tabella 2.6 Costi per diversi tipi di formulazioni con LDH.

COSTO PER 800 FLACONI	1	2	3
Saccarosio, €	13,9	-	7,0
Trealosio, €	-	390,0	255,5
LDH, €	46,0	46,0	46,0
Totale, €	59,9	436,0	308,5
Totale, €/kg_{secco}	499,1	3633,3	2570,8
Totale, €/flacone	0,07	0,55	0,39

I risultati ottenuti sono coerenti con quanto detto nella ricerca pubblicata da C. Ratti [36] dove per prodotti ad alto valore aggiunto si ha che il costo delle materie prime sono la parte predominante. Ulteriori formulazioni sono riportate in modo dettagliato in un lavoro di Wei Wang del 1999 [40].

Oltre alle materie prime, bisogna considerare il costo del contenitore che conterrà la soluzione durante il processo di liofilizzazione, dell'imballaggio del prodotto finito utile alla commercializzazione e dello stoccaggio. A tutto questo va sommato il costo del salario del personale e dei costi d'investimento, suddivisi in più parti. La prima parte è data dall'investimento fatto per l'impianto di processo e dagli immobili necessari ad ospitare l'azienda; la seconda parte è data dai costi necessari alla ricerca del farmaco prodotto che possono essere più o meno consistenti.

In conclusione, si può affermare che è impossibile stabilire un metodo per calcolare il prezzo di un farmaco se non analizzando caso per caso e considerando tutti i fattori sopra elencati.

3. ANALISI ENERGETICA E DEI COSTI PER IL PROCESSO DI LIOFILIZZAZIONE IN CONTINUO

Si presenta l'analisi dei costi del processo di liofilizzazione nel caso in cui questo sia condotto con una tecnologia in continuo, brevettata dal Politecnico di Torino [41].

Nella figura 3.1 si può osservare lo schema di un impianto continuo dove l'intero processo, dal riempimento alla chiusura dei flaconi, avviene in assenza di tempi morti. Con il riempimento i flaconi vengono spostati verso il modulo di condizionamento e vengono raffreddati ad una temperatura prossima a quella di congelamento tramite aria fredda o altri gas. Quest'ultimo modulo migliora l'omogeneità tra i flaconi durante il congelamento ed è una fase obbligatoria se si vuole eseguire la tecnologia VISF. Tra il modulo di condizionamento e quello di congelamento è presente una camera di nucleazione utile al controllo della temperatura di nucleazione. Nel modulo di congelamento viene inviato del gas refrigerato con lo scopo di portare la temperatura al valore desiderato, portando tutta la soluzione dalla fase liquida a quella solida, raffreddando i flaconi per convezione. Nell'ultimo modulo avviene l'essiccamento grazie all'azione combinata di bassa pressione e riscaldamento, che avviene tramite una piastra. Nell'intermezzo tra il modulo di congelamento e quello di essiccamento è presente una piccola camera chiamata *sluice-gate/load-lock* che permette di evitare il diretto collegamento tra i due moduli, questo permette di ridurre al minimo le perdite sia di calore che di vuoto nella camera di essiccamento. Alla fine si ha la chiusura dei flaconi che permette l'isolamento del prodotto dall'ambiente esterno.

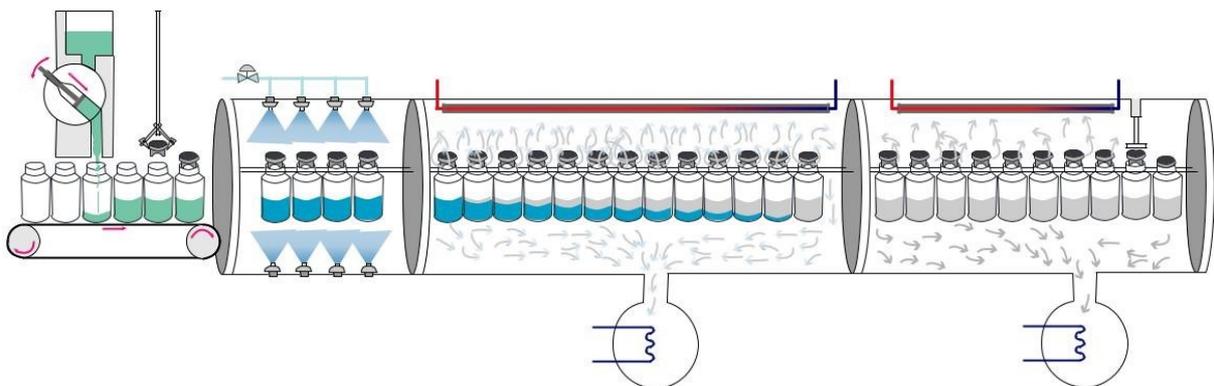


Figura 3.1 Schema di un impianto di liofilizzazione continua [23].

3.1 Metodi utilizzati per l'analisi dei costi

Nel liofilizzatore in continuo si eliminano tutte le interruzioni e i relativi tempi morti che sono tipici di un processo batch, quindi si assume di operare in condizioni stazionarie senza transitori.

Generalmente i tempi delle varie fasi sono notevolmente ridotti ed è in parte conseguenza del fatto che i flaconi si raffreddano tutti nello stesso tempo, mostrando successivamente la medesima velocità di essiccamento, al contrario del liofilizzatore batch dove si modula il tempo di essiccamento sulla base dei flaconi centrali che sono quelli che, a parità di condizioni operative, ricevono meno calore. A titolo di esempio, la figura 3.2 mostra la distribuzione delle velocità di essiccamento in un lotto di flaconi trattati in un liofilizzatore batch.

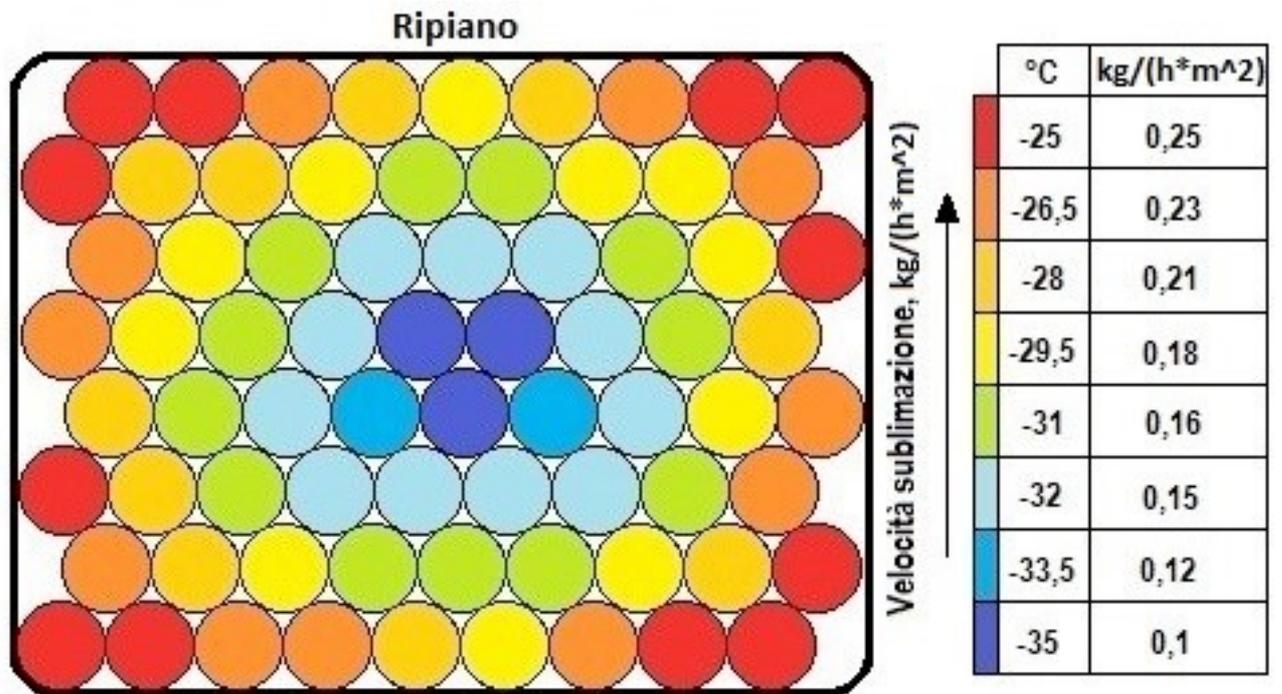


Figura 3.2 Distribuzione delle velocità di sublimazione nel caso di un lotto di flaconi posti su dei ripiani.

Nel liofilizzatore continuo i moduli che compongono il liofilizzatore hanno una struttura particolare (figura 3.3) che permette di regolare il tempo di permanenza senza aumentare eccessivamente il volume del modulo stesso e di trattare il maggior numero di flaconi possibili.

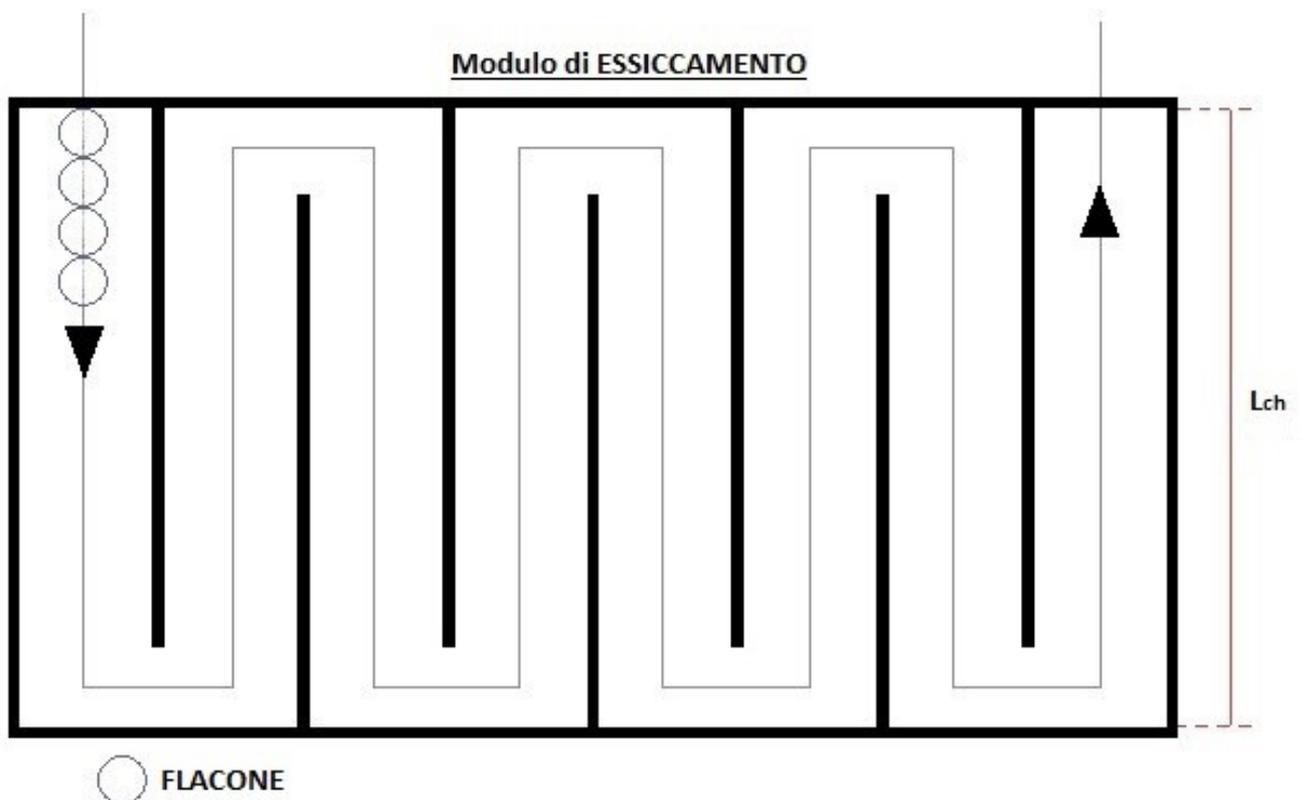


Figura 3.3 Cammino percorso dai flaconi in un liofilizzatore batch.

3.1.1 Congelamento

La quantità di flaconi trattati nella fase di congelamento determina la produttività dell'intero processo, definendo quindi le dimensioni e le quantità dei moduli nelle fasi successive. Per aumentare la produzione si hanno due possibilità: incrementare il numero di moduli di congelamento oppure aumentare la lunghezza che dovrà percorrere il flacone all'interno del modulo stesso.

Esistono diverse metodologie per portare la temperatura del prodotto al valore desiderato ma in questa ricerca ci si concentrerà sull'analisi di due casi specifici:

- Congelamento con aria refrigerata: essa viene immessa nel modulo ad una certa velocità scambiando calore con il flacone e quindi con la soluzione. L'aria viene portata alla temperatura desiderata grazie ad un ciclo frigorifero a doppia compressione.
- Congelamento con un liquido criogenico (per esempio azoto liquido): esso viene fatto espandere per ottenere un gas freddo che ha il compito di scambiare calore con il flacone e la soluzione all'interno.

A prescindere dal metodo utilizzato, si deve, per prima cosa, ricavare l'energia termica da sottrarre al sistema per ottenere il congelamento della soluzione. Essendo una produzione continua, per ricavare l'energia si deve definire un orizzonte temporale in cui si vogliono ricavare i consumi e i costi che in questo caso saranno scelti in modo che sia confrontabile con il processo batch. A questo scopo si prende come riferimento il tempo necessario alla produzione di un numero di flaconi analogo al processo discontinuo. Come detto in precedenza il sistema viene considerato allo stazionario ovvero si considera il sistema già alle condizioni operative, escludendo così il transitorio.

Gli *heat load* sono dati dal prodotto e dall'aria entrante dal sistema di *load-lock*, la quale permette l'ingresso nel modulo dei flaconi con un meccanismo di apertura/chiusura. Il calcolo avviene in modo analogo al sistema batch illustrato nel capitolo 2 considerando i seguenti componenti:

$$Q_{load} = Q_v + Q_{a,l-1} = Q_g + Q_{stop} + Q_p + Q_{a,l-1} \quad (3.1)$$

Quest'ultimo termine viene calcolato in funzione del volume di aria presente nella camera di *load-lock* che precede il modulo e del numero di flaconi che si processano in quanto coincidono con il numero di aperture del sistema:

$$Q_{a,l-1} = n_v V_{l-1} \rho_a c_{p,a} \Delta T \quad (3.2)$$

Gli *heat loss* sono dettati, invece, dallo scambio con l'esterno attraverso le pareti del modulo, come descritto dall'equazione 3.3:

$$Q_{loss} = U_W A_W (T_0 - T_1) t_{rif} \quad (3.3)$$

dove il coefficiente di scambio globale termico è già stato ricavato dall'equazione 2.12.

La somma dei due calori sarà l'energia da sottrarre al sistema con il sistema di refrigerazione, a prescindere da quale utilizzato. La durata di questa fase dipende essenzialmente dal gas refrigerante utilizzato e dal moto che compie quest'ultimo all'interno della camera:

- Moto *turbolento* o *laminare*: è in funzione del numero di Reynolds. Quando il fluido si muove in moto laminare le molecole in movimento hanno un profilo piatto parallelo tra i vari strati (figura 3.4, a), al contrario del moto turbolento dove le molecole si muovono in maniera disordinata (figura 3.4, b).

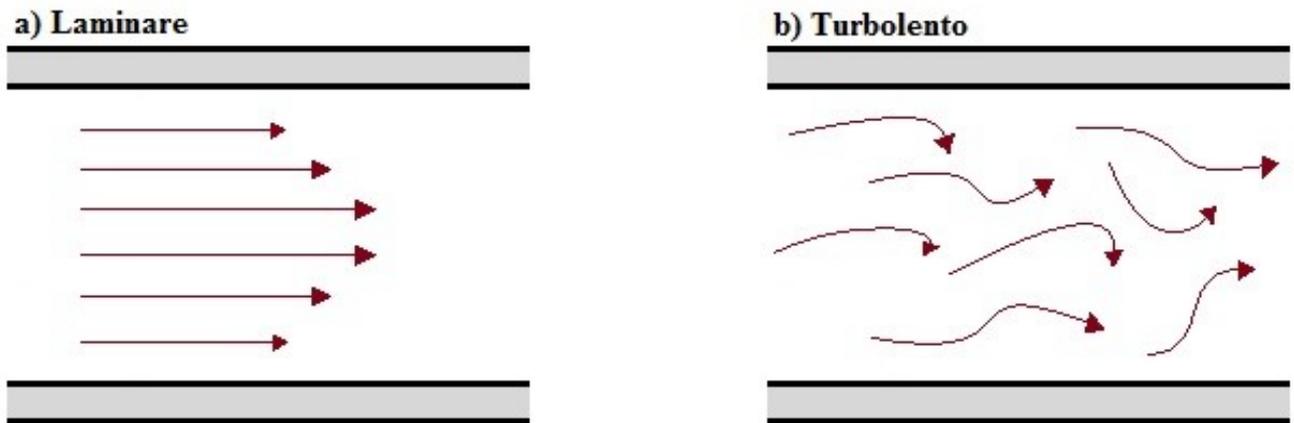


Figura 3.4 a) Moto laminare di un fluido all'interno di un tubo dove si vede il profilo parabolico. b) Moto turbolento causato da un movimento caotico del fluido.

- Circolazione *naturale* o *forzata*: in base al movimento del fluido, il quale può avvenire o meno da una forza esterna come per esempio un ventilatore.
- Circolazione *controcorrente* o *equicorrente*: in base al verso della movimentazione del gas, la quale può essere opposta o uguale al verso di movimento dei flaconi. Le due configurazioni modificano il profilo termico nel liofilizzatore (figura 3.5).

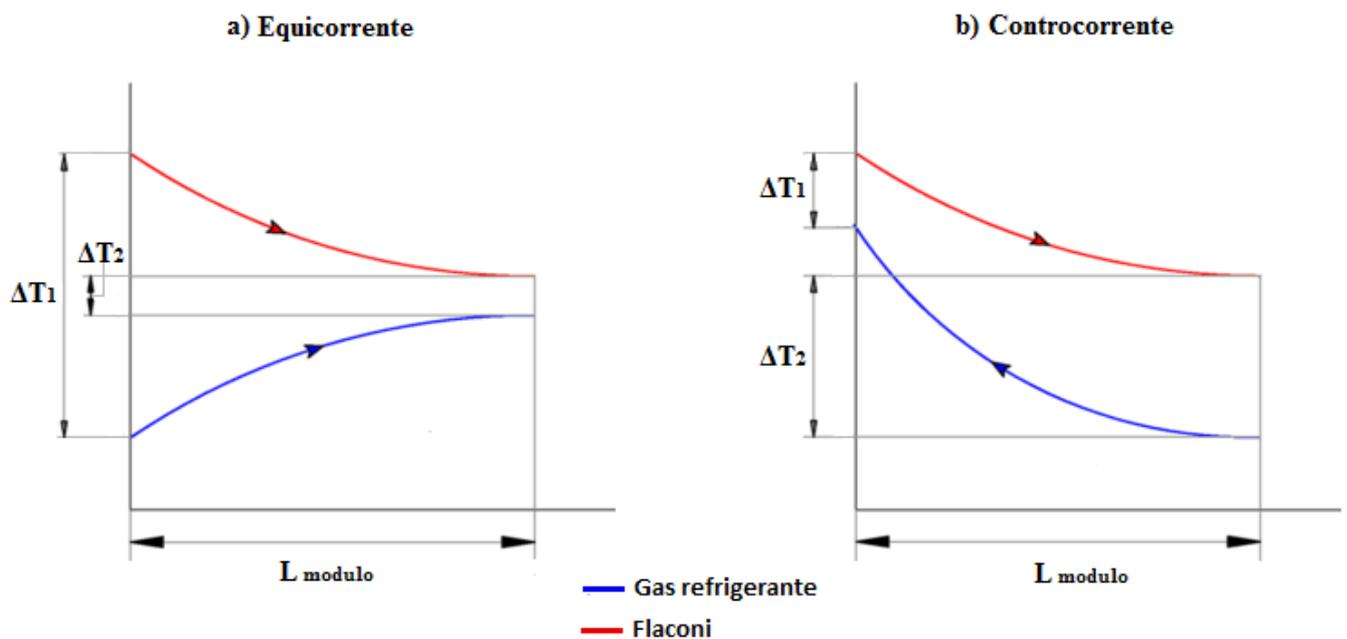


Figura 3.5 Scambio termico tra il flacone e il gas refrigerante: a) in equicorrente; b) in controcorrente.

Il bilancio termico in condizioni stazionarie al modulo di congelamento permette di ricavare la temperatura di uscita del gas refrigerante:

$$\dot{m}_{\text{gas}} c_{p,\text{gas}} T_{0,\text{gas}} t_{\text{rif}} + Q_0 = \dot{m}_{\text{gas}} c_{p,\text{gas}} T_{1,\text{gas}} t_{\text{rif}} \quad (3.4)$$

dove Q_0 è il calore da sottrarre al sistema calcolato precedentemente.

Ora è necessario ricavare il tempo di congelamento che coincide con il tempo di permanenza del prodotto all'interno del modulo. Dai calcoli fatti con l'equazione 3.1 è stato ricavato il calore da sottrarre al flacone compreso il tappo e la soluzione contenuta all'interno. Si ricava, ora, la potenza necessaria a refrigerare un singolo falcone:

$$P_{v1} = A_{v,\text{esp}} \Delta T_{m1} h_{\text{gas}} \quad (3.5)$$

dove $A_{v,\text{esp}}$ è l'area del flacone esposta al contatto del fluido refrigerante e si ricava conoscendo le specifiche del contenitore, considerando una disposizione nel modulo come in figura 3.3.

$$A_{v,\text{esp}} = \pi H_v D_{v,\text{ext}} \quad (3.6)$$

ΔT_{m1} viene utilizzata al posto della differenza di temperatura media in quanto, di solito, la temperatura non varia in maniera lineare all'interno del sistema (figura 3.6). Il gas può essere inviato controcorrente o equicorrente ottenendo profili diversi di scambio termico.

I pedici 1 e 2 indicano, rispettivamente, le differenze di temperatura all'ingresso e all'uscita del modulo tra il fluido e il flacone.

$$\Delta T_{m1} = \frac{\Delta T_1 - \Delta T_2}{\ln \frac{\Delta T_1}{\Delta T_2}} \quad (3.7)$$

Per ultimo viene analizzato il calcolo del coefficiente di scambio termico tra il flacone e il fluido dove si ipotizza che quest'ultimo sia mandato in circolazione forzata per migliorarne lo scambio termico. Essendo che il valore del coefficiente dipende fortemente dal regime fluidodinamico del gas, si calcola il numero di Reynolds in modo da determinare se il regime è laminare o turbolento. Ottenuto questo dato si ricava il numero di Prandtl, un numero adimensionale che esprime il rapporto della diffusività cinematica rispetto alla diffusività termica, dove per l'aria e i fluidi gassosi è inferiore all'unità (circa 0,7).

$$Pr = \frac{\mu_{\text{gas}} c_{p,\text{gas}}}{k_{\text{gas}}} \quad (3.8)$$

Dove k_{gas} è la conducibilità termica del gas. Successivamente si passa al calcolo del numero di Nusselt, un gruppo adimensionale che si ricava tramite espressioni semi-empiriche che variano in funzione del numero di Reynolds. Queste espressioni sono tabellate e per un $Re > 10000$ si ha la seguente equazione:

$$Nu = 0,023 Re^{0,8} Pr^{0,3} \quad (3.9)$$

Il numero di Nusselt per definizione è dato dal rapporto tra il flusso di calore scambiato per convezione e quello per conduzione e dalla 3.10 è possibile ricavare il coefficiente di scambio termico all'interfaccia fluido-solido:

$$\text{Nu} = \frac{\tilde{h}d}{k_{\text{gas}}} \quad (3.10)$$

dove d è la lunghezza caratteristica che per un flusso tubolare corrisponde al diametro equivalente cioè il diametro che avrebbe una sezione circolare con lo stesso rapporto tra perimetro e sezione.

Una volta ottenute tutte le variabili necessarie al calcolo della potenza sottratta al flacone si ricava il tempo di congelamento:

$$t_f = \frac{Q_{v1}}{P_{v1}} \quad (3.11)$$

Dove Q_{v1} è l'energia da sottrarre ad un singolo flacone.

Fissato il tempo di congelamento è possibile stimare la produttività dell'impianto. La velocità di percorrenza del flacone all'interno del modulo è dato dal rapporto tra la lunghezza percorsa (che differisce dalla lunghezza del modulo in quanto al suo interno è formato da numerosi canali (vedere figura 3.3)) e il tempo di congelamento appena ricavato.

$$v_v = \frac{L_{\text{per}}}{t_f} \quad (3.12)$$

Scegliendo inoltre la quantità di moduli di congelamento operanti in parallelo è possibile variare sensibilmente la produttività di questa fase. La quantità massima totale di flaconi prodotti nel tempo di riferimento è data dall'equazione 3.13.

$$n_{v,\text{tot}} = \frac{v_v}{D_{v,\text{ext}}} n_{m,f} t_{\text{rif}} \quad (3.13)$$

Ora che sono state definite tutte le variabili dello scambio termico si procede con la definizione di uno strumento di calcolo per l'analisi dei costi per le varie modalità di congelamento. Utilizzando un sistema di refrigerazione ad aria (figura 3.6), il consumo elettrico deriva dall'utilizzo dei compressori che comprimono un fluido frigorifero (per esempio r-404A), fornendogli energia. Il procedimento di calcolo del consumo energetico è identico a quello visto per il caso batch nel capitolo 2. Quindi, una volta che si conosce l'energia da sottrarre al sistema, si è in grado di ricavare l'energia elettrica che si deve fornire ai compressori e di conseguenza, il costo del sistema refrigerante.

L'alternativa alla refrigerazione con un ciclo frigorifero è l'utilizzo di fluidi criogenici [42], vedi figura 3.7, cioè sostanze che a pressione atmosferica bollono a temperature inferiori a -100°C . Esempi comuni di questi gas criogenici sono l'azoto, l'ossigeno, l'idrogeno piuttosto che l'anidride carbonica e permettono di arrivare addirittura a temperature inferiori a -160°C .

Questo sistema di refrigerazione è indicato per quei prodotti di piccole-medie dimensioni, di cui i prodotti contenuti in flaconi fanno sicuramente parte; infatti per prodotti di grandi dimensioni con dei rapporti

superficie/volume elevati, l'elevata velocità di raffreddamento verrebbe limitata dalla propagazione del calore all'interno del prodotto stesso.

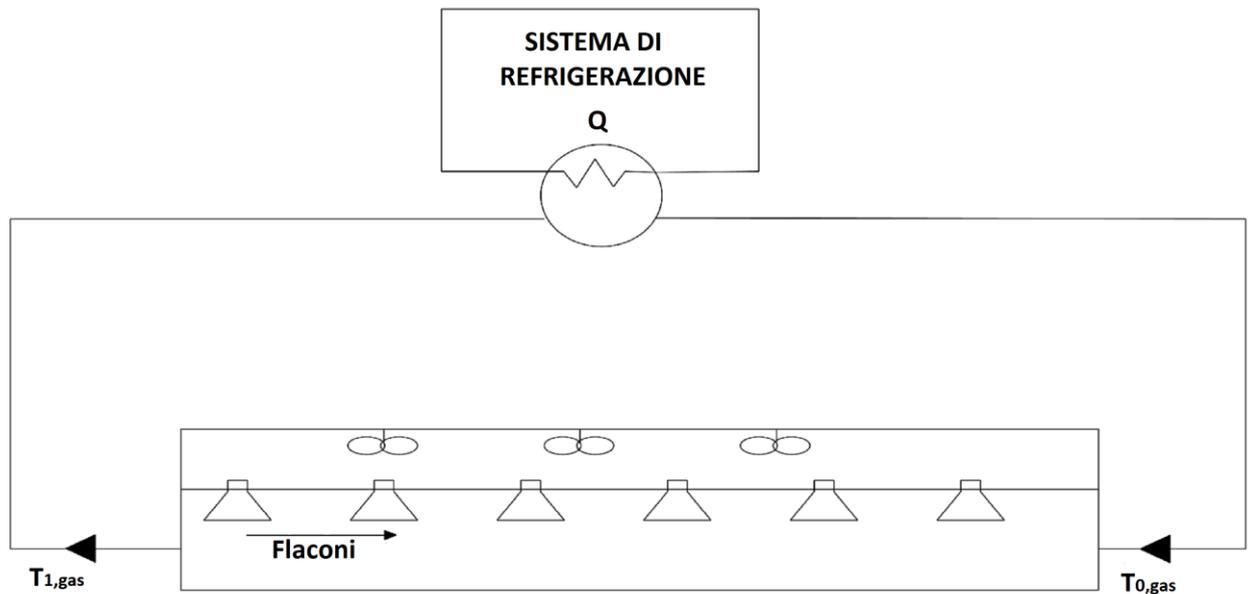


Figura 3.6 Schema di refrigerazione per un processo continuo con aria refrigerata inviata in controcorrente rispetto ai flaconi.

I vantaggi dell'utilizzo dei fluidi criogenici sono i bassi costi di installazione, una minore richiesta di manutenzione dell'impianto di refrigerazione e una maggior produttività, controbilanciati però da costi operativi maggiori rispetto alla refrigerazione con ciclo frigorifero (che per l'industria alimentare può arrivare a circa otto volte superiore [43]) e da problemi di sicurezza. Quest'ultimi sono dovuti alle perdite di fluido criogenico che possono modificare la composizione dell'atmosfera in una stanza chiusa, causando asfissia al personale che vi lavora. Questo viene prevenuto utilizzando ventilatori e sistemi di condizionamento dell'aria per evitare accumuli di gas in certi punti della stanza e misurando la concentrazione di ossigeno grazie a dei sensori [44].

L'attrezzatura per un processo continuo come quello analizzato (figura 3.7) è composta da un serbatoio contenente il liquido criogenico come per esempio l'azoto. Quest'ultimo viene fatto espandere fino a pressione atmosferica rilasciandolo nel modulo di congelamento, ottenendo un trasferimento di calore tra i flaconi contenenti il prodotto e il fluido che si divide in due contributi equivalenti: il primo è dato dal meccanismo di convezione della parte di fluido evaporato durante la sua espansione all'uscita dal serbatoio mentre il secondo è dato dall'evaporazione del liquido finito a contatto con il flacone, evaporando in un secondo momento, assorbendo dal prodotto il calore necessario al suo cambio di fase.

Il costo dell'operazione è essenzialmente quello del consumo del fluido stesso e si considerano trascurabili i consumi energetici. Per questo motivo è importante utilizzare il volume necessario alla refrigerazione senza sovrastimare e dove è possibile recuperare e riutilizzare il gas criogenico grazie ad un ricircolo in modo da ridurre sensibilmente i costi.

Per questo motivo diventa un grosso vantaggio per le aziende che decidono di adottare questo metodo avere nelle vicinanze terze parti che producono e riforniscono il fluido desiderato in modo da contenere le spese di spedizione che potrebbero avere un'influenza non trascurabile sul costo finale del fluido criogenico.

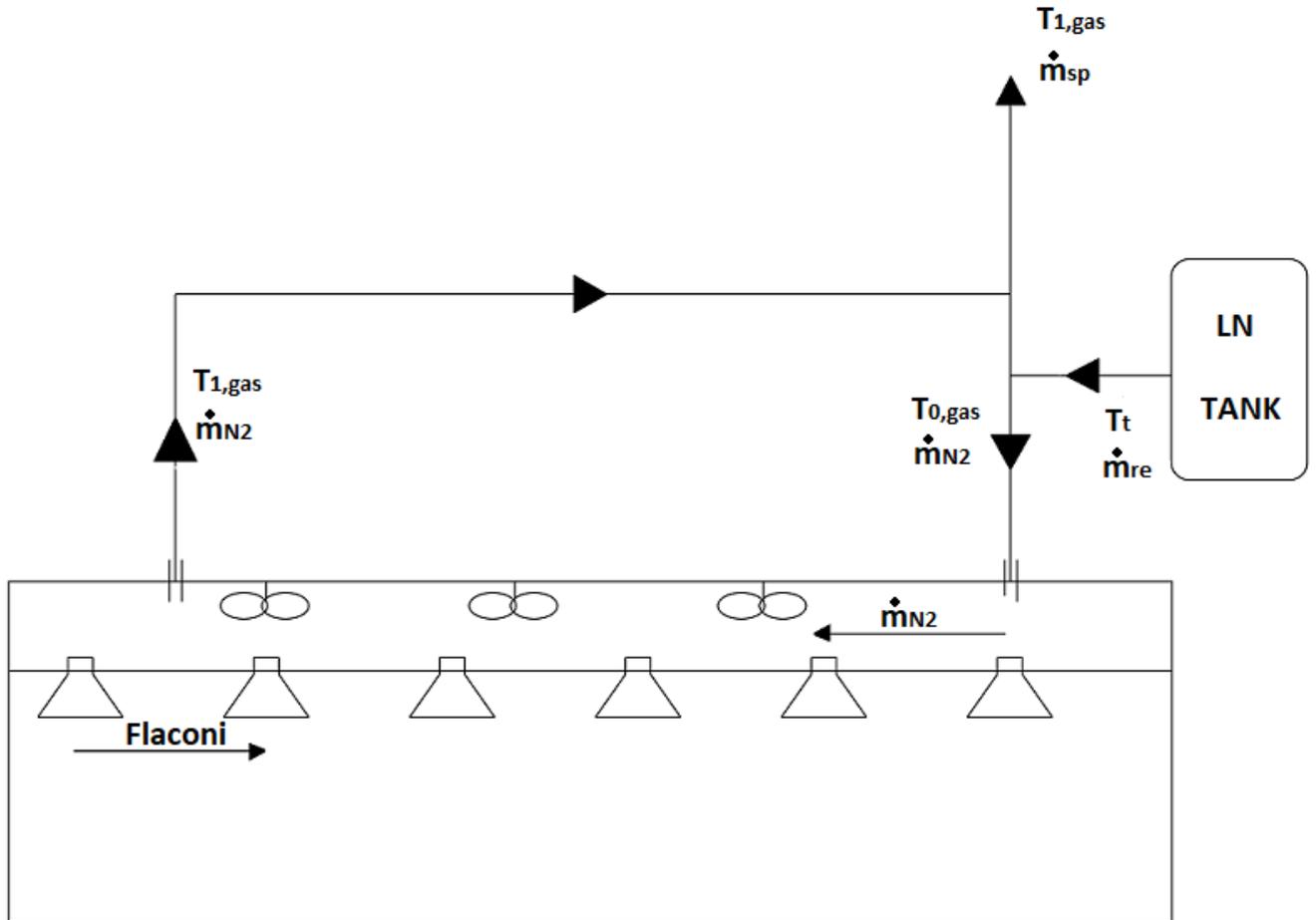


Figura 3.7 Schema di refrigerazione per un processo continuo con espansione di azoto liquido.

Lo strumento di calcolo che viene utilizzato per ricavare il costo operativo di questa fase fa riferimento ad una configurazione identica a quella mostrata in figura 3.7, con un sistema di ricircolo ed un continuo reintegro dal serbatoio di stoccaggio in modo da mantenere la temperatura all'interno del modulo costante. Si considera il sistema già allo stazionario, trascurando il transitorio, in quanto è un processo continuo; inoltre, si ipotizza che il serbatoio sia coibentato perfettamente per minimizzare e rendere trascurabili le perdite di fluido e di calore frigorifero (che potrebbero incidere anche del 10% sul costo finale).

Dal bilancio energetico e massico al sistema si ottiene che:

$$P_f = \dot{m}_{N_2} c_{p,N_2} (T_{1,gas} - T_{0,gas}) \quad (3.14)$$

$$\dot{m}_{N_2} c_{p,N_2} T_{0,gas} = (\dot{m}_{N_2} - \dot{m}_{sp}) c_{p,N_2} T_{1,gas} + \dot{m}_{re} c_{p,N_2} T_t \quad (3.15)$$

$$\dot{m}_{re} = \dot{m}_{sp} \quad (3.16)$$

Dalle equazioni 3.14, 3.15 e 3.16 si ricava la portata massica di reintegro del gas refrigerante ma l'obiettivo è ricavare il volume di liquido consumato essendo che il costo, molto spesso, è fornito come € su litro di liquido criogenico. Si ipotizza che il fluido appena esce dal serbatoio passi istantaneamente dallo stato liquido

a quello gassoso e conoscendo la portata massica basta conoscere la densità del fluido in fase liquida e si ricava facilmente il volume necessario.

$$\dot{V}_{re} = \frac{\dot{m}_{re}}{\rho_{N2,l}} \quad (3.17)$$

Una volta che si conosce il volume di liquido consumato nell'unità di tempo e il costo del fluido criogenico dal rivenditore si ricava facilmente il costo della fase di congelamento nel tempo di riferimento considerato.

$$C_{f,cri} = \dot{V}_{re} \hat{C}_{N2,l} t_{rif} \quad (3.18)$$

3.1.2 Essiccamento primario

Questa fase è composta da uno o più moduli in cui avviene la sublimazione del solvente presente nel prodotto congelato. Il modulo interagisce con un sistema di vuoto che è utile nell'abbassare la pressione fino al valore desiderato grazie alla combinazione dell'azione di una pompa da vuoto e di un condensatore. Essendo una produzione continua, si considera la situazione già allo stazionario quindi in una situazione già di bassa pressione nella camera, con la pompa da vuoto che si occupa di mantenerla, eliminando l'aria entrante dal sistema di *sluice-gate/load-lock* e dall'esterno.

In modo analogo al processo batch le basse pressioni nelle fasi di essiccamento sono comprese nel range *medium vacuum* (vedere tabella 2.1) e questo comporta la necessità di utilizzare una pompa da vuoto rotativa a doppio stadio oppure sempre una pompa rotativa in serie a una pompa ausiliaria come per esempio quelle a lobi (*roots*), in quanto una semplice pompa primaria monostadio non è sufficiente a garantire le pressioni per la sublimazione del solvente nella liofilizzazione [31].

Il sistema di *sluice-gate/load-lock* (figura 3.8) consente il passaggio di un flacone tra un modulo e l'altro tramite una piccola area d'intermezzo che non permette il contatto diretto tra i moduli delle varie fasi. Si analizza il caso specifico del sistema presente tra il modulo di congelamento e quello di essiccamento primario. Quando il flacone arriva in prossimità della fine del modulo di congelamento, il sistema si apre permettendo a quest'ultimo di entrare nell'area d'intermezzo. Successivamente la porta si chiude ma oltre al flacone entra anche dell'aria piuttosto che altri gas che devono essere opportunamente eliminati tramite una pompa che li estrae e li elimina dal sistema, in quanto una loro entrata nel modulo di essiccamento primario andrebbe ad aumentare il carico di lavoro delle pompe da vuoto in quella fase, aumentando i consumi. Una volta che il sistema di *sluice-gate/load-lock* raggiunge le condizioni desiderate si apre una seconda porta che permette l'avanzamento del flacone nel seguito del processo.

Il condensatore invece è necessario per separare i gas condensabili dalla corrente diretta alla pompa da vuoto tramite condensazione su superficie fredda. La sua refrigerazione avviene tramite un ciclo frigorifero a doppia compressione in modo analogo al processo batch, dove si sottrae il calore latente necessario a solidificare direttamente il vapore saturo formatosi nel modulo. È possibile inoltre refrigerare il condensatore con un fluido criogenico come l'azoto liquido.

Il calore di sublimazione è fornito da delle piastre raggianti al cui interno circola un liquido di trasferimento (per esempio olio siliconico). Quest'ultimo viene portato alla temperatura voluta tramite un ciclo di refrigerazione monostadio in quanto si lavora a temperature maggiori rispetto al processo batch. I flaconi vengono riscaldati solo tramite irraggiamento, con quest'ultimi sospesi e non più poggiati su dei ripiani.

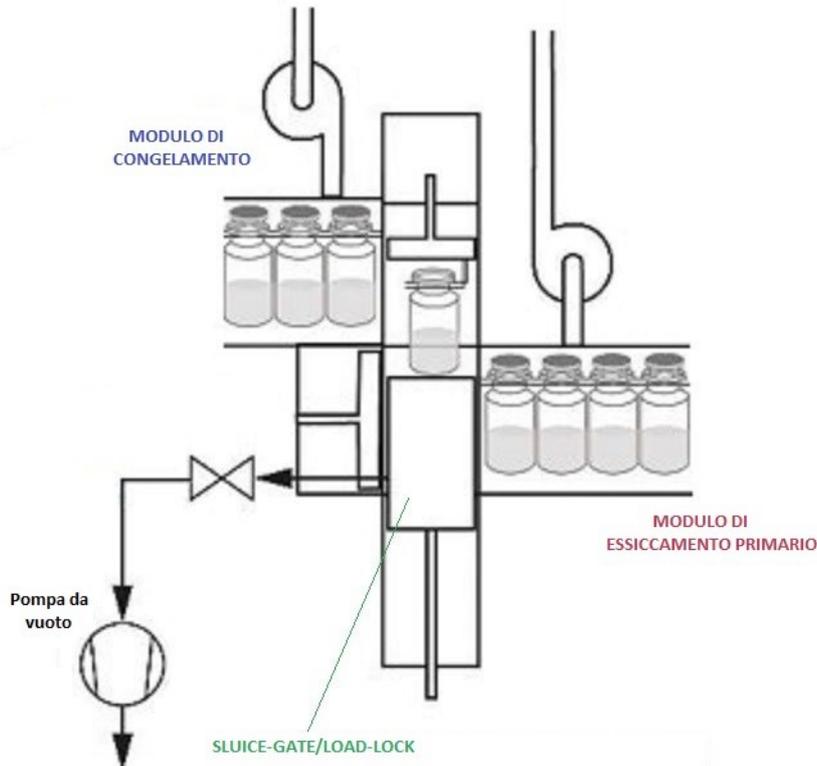


Figura 3.8 Sistema *sluice-gate/load-lock* tra un modulo di congelamento e uno di essiccamento primario. Tratto da [22] con modifiche.

I costi di questa fase sono dettati dalla potenza elettrica fornita ai compressori del ciclo frigorifero e dalla pompa da vuoto che deve essere in grado di mantenere la bassa pressione prevenendo l'accumulo all'interno del modulo di incondensabili. Per valutare il consumo di questa fase basta seguire il procedimento già analizzato dall'equazione 2.26 al 2.29.

3.1.3 Essiccamento secondario

L'essiccamento secondario è analogo alla fase precedente con la differenza che cambiano i valori delle variabili in gioco. Conoscendo le dimensioni dei flaconi e la distanza che quest'ultimi devono percorrere durante la fase, è possibile ricavarsi la velocità dei flaconi e di conseguenza la produttività oraria e il numero di moduli di essiccamento necessari all'essiccamento dei prodotti congelati prodotti a monte.

$$v_{v,dr} = \frac{L_{cn}n_{cn}}{t_{dr}} \quad (3.19)$$

Dove t_{dr} rappresenta la durata dell'essiccamento (primario e secondario) mentre il numeratore rappresenta la distanza percorsa dal flacone all'interno del modulo di essiccamento (vedere figura 3.3). Si ricava il diametro esterno del flacone dalla scheda tecnica e mettendola in relazione con la velocità di movimento ricavata dall'equazione 3.19, si ottiene la produttività cioè il numero di flaconi trattati per unità di tempo.

$$\dot{n}_{v,dr} = \frac{v_{v,dr}}{D_{v,ext}} \quad (3.20)$$

Sapendo qual è la produttività massima della fase di congelamento nel tempo di riferimento considerato (dalla 3.16) è possibile ricavare il massimo numero di moduli necessari alla fase di essiccamento:

$$n_{m,dr} = \frac{n_{v,tot}}{\dot{n}_{v,dr} t_{rif}} \quad (3.21)$$

Uno dei grandi vantaggi del processo continuo è proprio quello di poter variare il numero di moduli di congelamento e di essiccamento per modificare la produttività in funzione delle esigenze.

Si è visto sperimentalmente che per certi casi di studio l'essiccamento secondario non è necessario in quanto al termine dell'essiccamento primario si è già raggiunta l'umidità residua prefissata nel prodotto finito. Inoltre essendo che le temperature utilizzate durante l'essiccamento nel processo continuo sono piuttosto simili tra il primario e il secondario, si può optare per fare avvenire entrambe le fasi nello stesso modulo, dimezzando di fatto il volume necessario all'essiccamento del prodotto con un notevole vantaggio sui consumi energetici. Questo è possibile anche grazie ai tempi notevolmente minori delle fasi rispetto al processo discontinuo.

Se nello stesso modulo avviene l'essiccamento completo del prodotto può risultare necessario applicare un riscaldamento supplementare nella zona finale del modulo addetto all'essiccamento secondario. Il riscaldamento può avvenire tramite una resistenza elettrica ove la temperatura dell'essiccamento secondario sia superiore a quella del primario.

3.1.4 Defrost

Essendo un processo continuo, il vapore formato durante l'essiccamento deve essere costantemente solidificato su un condensatore per evitare il suo accumulo all'interno del modulo. È necessario quindi utilizzare per la fase di *defrosting* due batterie di condensatori, in modo che quando si scongela una batteria riscaldandola, sia attiva l'altra e viceversa. In questo modo si garantisce sempre un condensatore funzionante per le fasi di essiccamento.

Lo scongelamento può avvenire tramite un riscaldamento di tipo elettrico oppure tramite ausilio di vapore surriscaldato, in funzione della superficie del condensatore. In ogni caso se si ipotizza di utilizzare un riscaldamento di tipo elettrico, le equazioni vanno dal 2.32 al 2.34 mentre se si utilizza del vapore surriscaldato le equazioni sono quelle che vanno dal 2.35 al 2.39. Lo spessore di ghiaccio che si viene a formare è di circa 1-1,5 cm e deve essere scongelato in circa 20-30 minuti [34]; i calcoli per ricavarsi la superficie necessaria al condensatore per rispettare questa variabile sono analoghi al capitolo precedente (equazioni 2.40-2.41).

3.1.5 Costi energetici del processo

In questo capitolo vengono analizzati due casi distinti per il processo continuo: il primo utilizzando un congelamento con aria refrigerata con il vantaggio di costi minori ma con una configurazione più complessa e soggetta a maggiori manutenzioni; il secondo caso è caratterizzato dalla fase di congelamento con un fluido criogenico (azoto) che garantisce una maggiore facilità a raggiungere temperature estremamente basse in maniera più efficiente ma con lo svantaggio dell'aumento dei costi in modo considerevole. Una soluzione economica alternativa è quella di utilizzare dei tubi raffreddanti; quest'ultimo metodo consiste nel fare passare un liquido refrigerante all'interno di tubi il quale scambia calore con il sistema per conduzione.

In questa sottosezione viene analizzato e confrontato un liofilizzatore continuo con quello discontinuo descritto nel secondo capitolo. I due sistemi possiedono le seguenti caratteristiche:

Tabella 3.1 Caratteristiche del sistema discontinuo messe a confronto con quelle del sistema continuo per una produzione di laboratorio.

	Processo discontinuo	Processo continuo
$L_{ch} \times W_{ch} \times H_{ch}$, m x m x m	0,6 x 0,6 x 0,7	0,4 x 0,5 x 0,1
$L_s \times W_s \times s_s$, m x m x m	0,45 x 0,38 x 0,008	-
n_s , -	4	-
P_M (pompa vuoto), kW	3,7	3,7
P_n (pompa vuoto), kW	0,75	0,75
p_{pd} , Pa	10	2
p_{sd} , Pa	2	2
Range temperatura ripiano, °C	-65 a +80	-65 a +80
Capacità condensatore, kg	40	40
Capacità condensatore in 24h, kg	18	18
$T_{0,con}$, °C	<-83	<-83
$\dot{V}_{v.p.}$, m ³ h ⁻¹	10	10
t_f , h	7	1
t_{pd} , h	30	18
t_{sd} , h	9	8
t_{def} , h	1	1
t_{mo} , h	11	-
Eccipiente	Mannitolo 5%	Mannitolo 5%
Tipo di flacone	R10	R10

La formulazione del prodotto è analoga ed è contenuta nello stesso tipo di flacone per entrambi i casi di studio con l'obiettivo di paragonare due sistemi diversi che producono lo stesso prodotto finito a parità di flaconi prodotti. I risultati sono riportati in tabella 3.2 per quanto riguarda il confronto del processo discontinuo con quello continuo che utilizza l'aria refrigerata come metodo di congelamento, mentre in tabella 3.3 il confronto è stato effettuato con il processo continuo che utilizza l'azoto liquido come fluido refrigerante.

Tabella 3.2 Risultati sul liofilizzatore continuo di laboratorio con refrigerazione ad aria.

CONTINUO 58 h	Congelamento Aria refrigerata	Essiccamento primario	Essiccamento secondario	Defrost	Totale
(€/ciclo)	0,26	1,76	0,022	0,04	2,08
(€/kg _{secco})	2,17	14,67	0,18	0,33	17,35

Tabella 3.3 Risultati sul liofilizzatore continuo di laboratorio con refrigerazione con azoto.

CONTINUO 58 h	Congelamento Con azoto	Essiccamento primario	Essiccamento secondario	Defrost	Totale
(€/ciclo)	15,66	1,76	0,022	0,04	17,48
(€/kg _{secco})	130,50	14,67	0,18	0,33	145,68

I risultati ottenuti sono concordi con quanto detto in precedenza; infatti si osserva come il ciclo che utilizza il sistema di refrigerazione con azoto liquido costi circa 8 volte di più rispetto al ciclo frigorifero e questo deve essere valutato attentamente da chi progetta l'impianto in modo da installare il sistema più adatto in funzione del prodotto che si processa. Per processi duttili, dove vengono trattati diverse gamme di prodotti che richiedono diversi metodi di congelamento, è possibile installare entrambi i sistemi di refrigerazione e utilizzare uno o l'altro in funzione delle esigenze del momento. Il costo dell'azoto è stato stimato come 0,1€/litro in quanto per acquisti di grosse quantità le aziende venditrici stabiliscono delle offerte ad hoc che si aggirano in media a tale valore. Il costo deriva non tanto dalla produzione del liquido criogenico che si aggira a circa 0,06€ al litro [45] ma dal contenitore Dewar che serve per contenerlo all'interno (figura 3.9).

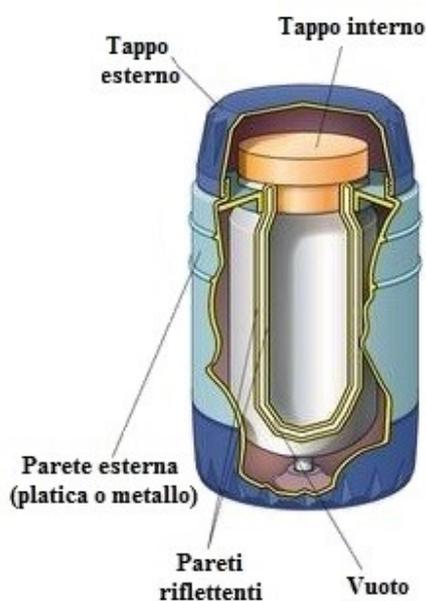


Figura 3.9 Schematizzazione di un contenitore Dewar.

Una prima differenza che si può osservare dai risultati ottenuti è che i costi delle fasi non sono riferiti al tempo della singola fase batch ma al tempo totale, questo perché essendo un processo continuo i moduli delle varie fasi sono tutte contemporaneamente funzionanti.

Dal confronto con il liofilizzatore batch da laboratorio, presente presso il Politecnico di Torino, si può verificare come il volume necessario ad una produttività analoga sia sicuramente minore per il processo continuo a prescindere dalla configurazione utilizzata, permettendo l'utilizzo di una pompa da vuoto più piccola con un notevole risparmio energetico. Inoltre con il processo continuo si ha la possibilità di modificare a piacimento il numero di moduli, in modo da modificare la produttività, adattandola in base alle necessità.

Per quanto riguarda i costi energetici del processo, il liofilizzatore batch risulta essere il più costoso per apparecchi di piccole dimensioni mentre il costo per le scale industriali verrà analizzato nel successivo capitolo. Anche se il calcolo energetico del processo continuo è calcolato per ogni fase sulla base temporale di riferimento, quindi considerando ogni fase attiva per più ore rispetto alle singole fasi del processo batch, il costo energetico del processo continuo risulta essere minore in quanto si opera su dei volumi nettamente inferiori. Nel prossimo capitolo verranno analizzati processi reali con capacità produttive industriali, con confronti nei quali si potrà osservare meglio i vantaggi e gli svantaggi dei due tipi di processo.

Le specifiche di progetto e i calcoli fatti per i costi energetici per il liofilizzatore continuo sono riportati in appendice B.

4. CASI DI STUDIO REALI

In questo capitolo si analizzeranno processi di liofilizzazione di scala industriale facendo delle simulazioni dove si confrontano varie apparecchiature sia discontinue che continue. È importante analizzare le differenze di consumo nei vari processi, a parità di flaconi trattati, facendo diversi tipi di considerazioni sulle modalità di svolgimento delle fasi.

4.1 Descrizione casi di studio

I costi di processo non variano solo in base alla quantità di flaconi processati ma anche in base alle caratteristiche delle varie fasi. Ad esempio, la modalità di nucleazione influisce sensibilmente i tempi di essiccamento.

Precedentemente è stato spiegato che controllando la nucleazione si ottiene un prodotto con cristalli di ghiaccio omogenei, con il vantaggio di ridurre il tempo di congelamento e, conseguentemente, il tempo di essiccamento in quanto il vapore incontra una minore resistenza per uscire dal prodotto. Questo permette di ridurre notevolmente il tempo della fase più costosa e lunga del processo.

Il ciclo di produzione batch è formato dal tempo utile allo svolgimento della liofilizzazione e dai tempi morti, necessari alla preparazione del liofilizzatore per un nuovo ciclo produttivo. Per mettere in risalto lo svantaggio causato da quest'ultimi si esegue un'analisi confrontando i processi discontinui con quelli continui a parità di produttività oraria, cioè le quantità di flaconi prodotti per unità di tempo mentre il processo è attivo. Per prima cosa si analizza la produttività oraria che avrebbe un batch se fosse un processo continuo con l'equazione 4.1.

$$\dot{n}_B = \frac{n_{v,ciclo}}{t_{ciclo}} \quad (4.1)$$

Il tempo del ciclo è dato dalla somma del tempo di congelamento e dell'essiccamento, escludendo quelli morti e di preparazione al ciclo. Con tale parametro si ricava la produzione che avrebbe un analogo processo continuo durante il tempo di riferimento (equazione 4.2) che sono le ore necessarie al batch per preparare e completare un ciclo compresi i tempi morti.

$$n_{v,cont} = \dot{n}_B t_{rif} \quad (4.2)$$

In questo modo si riesce a comprendere meglio il vantaggio dell'assenza dei tempi morti nella liofilizzazione in continuo con un numero maggiore di flaconi trattati nel tempo di riferimento considerato che può superare anche del 50% i flaconi prodotti in un processo discontinuo, come si può notare di seguito.

Per rendere precisa l'analisi è importante effettuare una stima dei tempi morti che in questo caso saranno uguali per tutte le simulazioni. All'interno di quest'arco temporale ci sono le operazioni preparatorie ad un nuovo ciclo che comprendono non solo le operazioni di carico/scarico dei flaconi all'interno della camera di liofilizzazione ma anche la disinfezione e sterilizzazione dell'impianto (CIP/SIP), la chiusura finale dei flaconi ed il test per verificare le perdite di vuoto nel sistema. Inoltre, tra queste operazioni è compreso anche

il *defrosting* del ghiaccio presente sulla superficie del condensatore. Una stima di quelle che possono essere le durate tipiche di queste fasi preparatorie è la seguente:

- *Carico*: messa all'interno del liofilizzatore dei flaconi da trattare (5,5 h);
- *Scarico*: scaricamento dei flaconi contenenti il prodotto finito dal liofilizzatore (5 h);
- *Stopping*: chiusura finale dei flaconi con il tappo; durante il processo non sono completamente chiusi in modo da permettere il passaggio di materia dai flaconi verso l'esterno (1,5 h);
- *Leak test*: verifica della tenuta da parte delle pareti della camera di liofilizzazione che devono essere in grado di mantenere al meglio possibile il vuoto all'interno della camera durante l'essiccamento, garantendo così la minor quantità possibile di aria entrante dall'esterno (2 h);
- *Defrost*: come già discusso nei capitoli precedenti serve a scongelare, mediante un riscaldamento, il ghiaccio presente sulla superficie del condensatore formato durante le fasi di essiccamento (1 h);
- *CIP/SIP*: pulizia, disinfezione e sterilizzazione automatizzata dell'impianto senza lo smontaggio dei vari componenti (2 h);
- *Altre operazioni ausiliarie*: (2 h).

In conclusione, una stima significativa valida per i processi batch si aggira a circa 19 h, utili a preparare un nuovo ciclo di liofilizzazione.

I flaconi utilizzati nei casi di studio sono le 'SCHOTT vials' (figura 4.1) e nello specifico verranno utilizzate le 10R le cui caratteristiche sono riportate in tabella 4.3.

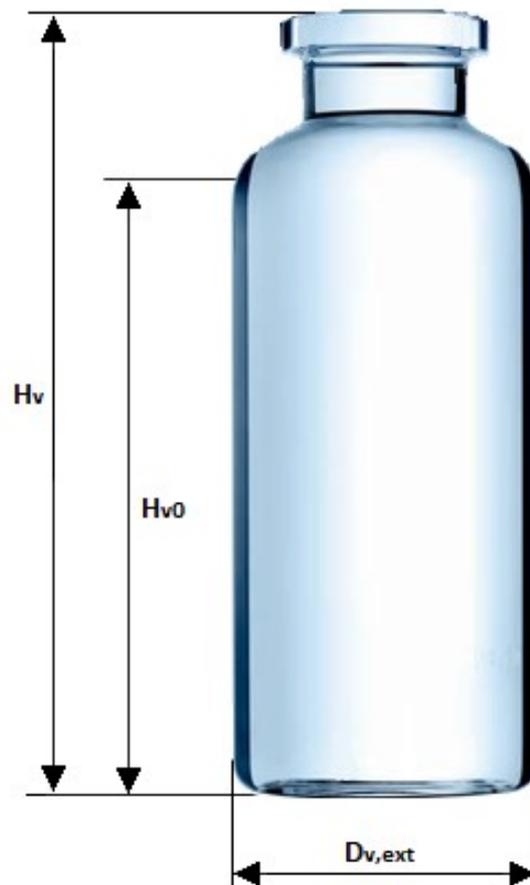


Figura 4.1 Rappresentazione di un classico flacone utilizzato nel trattamento. Tratto da [46] con modifiche.

Tabella 4.3 Caratteristiche di vari tipi di flacone utilizzati per la conservazione di preparati iniettabili. Tratto da [46] con modifiche.

Tipo flacone	Capacità [mm]		D _{v,ext} [mm]		H _v [mm]		H _{v0} [mm]	Massa [g]
	Valore nom.	Toll.	Valore nom.	Toll.	Valore nom.	Toll.		
2R	4	±0,5	16	±0,15	35	±0,5	22	4,4
4R	6				45		32	5,7
6R	10		22	±0,2	40		26	7,9
8R	11,5				45		31	8,7
10R	13,5	±1	24		45		30	9,5
15R	19				60		45	12
20R	26	±1,5	30	±0,25	55	±0,7	35	16,2
25R	32,5				65		45	18,9
30R	37,5				75		55	21,9
50R	62	±4	40	±0,4	73	±0,75	49	34,5
100R	123	±7	47	±0,5	100		75	60

L'apparecchiatura discontinua analizzata è la stessa per tutte le simulazioni fatte in questo capitolo e le sue caratteristiche dimensionali sono riportate in tabella 4.1.

Tabella 4.1 Caratteristiche dimensionali del liofilizzatore 'Quanta 320' della 'Millrock Technology' utilizzato come macchinario industriale discontinuo di confronto nelle varie simulazioni.

Dimensionali Quanta 320	
L _{ch} , m	1,34
W _{ch} , m	1,65
H _{ch} , m	2,64
n _s , -	16
n _{v,ciclo} , -	57500
Porta	Acciaio inox
Parete	Acciaio inox + coibentazione
Ripiano	Acciaio inox
L _s , m	1,22
W _s , m	1,5
s _s , m	0,004
s _w , m	0,008
A _{con} , m ²	10,8

Lo stesso discorso viene fatto con i moduli utilizzati nel processo continuo, dove quello che varia da caso a caso è il loro numero ma non la dimensione del singolo modulo. In tabella 4.2 vengono riportate le caratteristiche dimensionali dei moduli.

Tabella 4.2 Caratteristiche dimensionali dei moduli che costituiscono il processo continuo.

Dimensionali modulo del liofilizzatore continuo	
L_m , m	1,2
W_m , m	1,6
H_m , m	0,1
Porta	-
Parete	Acciaio inox + coibentazione
A_{cn} , m ²	0,005
L_{per} , m	55,2
n_{cn} , -	46
s_w , m	0,008

4.1.1 Caso di studio 1

La prima simulazione mette in confronto tre processi distinti: un processo discontinuo con una nucleazione spontanea, un processo continuo con nucleazione analoga al processo batch ed infine un liofilizzatore continuo con nucleazione controllata tramite il metodo VISF.

Essendo la fase di essiccamento più lunga e più dispendiosa dell'intero processo, la ricerca si è sempre concentrata ad ottimizzarla al meglio ma, essendo che le caratteristiche del prodotto finito e la resistenza che ha la soluzione congelata al trasferimento di materia durante l'essiccamento sono una diretta conseguenza del trattamento subito durante la prima fase di congelamento, si è capito che è molto importante il metodo scelto per controllare la nucleazione. Nel primo capitolo sono stati citati dei trattamenti utilizzati per migliorare e controllare la temperatura di nucleazione all'interno dei flaconi per fare in modo che questo fenomeno avvenga nella maniera più simultanea possibile, migliorando così l'omogeneità dei prodotti all'interno del sistema. La nucleazione del ghiaccio è un fenomeno casuale che in condizioni normali avviene in maniera eterogenea con i cristalli di ghiaccio che iniziano a formarsi in tempi anche molto diversi tra i vari flaconi. Tra i metodi elencati precedentemente il *vacuum induced surface freezing* (VISF), oltre a essere non particolarmente costoso, è applicabile per tutte le scale di produzione e non solo per liofilizzatori di piccola scala. Questo metodo fu studiato inizialmente da Kramer et al. [14] e da Liu et al. [47] per processi di tipo discontinuo ed è stato osservato come la creazione di un'atmosfera a bassa pressione per un breve periodo (circa 5 minuti), durante la fase di congelamento, portasse alla formazione di uno strato di 1-3 mm di ghiaccio sulla superficie del prodotto all'interno dei flaconi. Questo è stato un approccio fondamentale per trovare dei metodi efficaci per controllare la nucleazione di cristalli di ghiaccio non solo per processi di piccola scala, infatti è uno dei pochi metodi di quelli elencati nel primo capitolo ad essere effettivamente utilizzabile anche in apparecchiature industriali.

La procedura appena descritta non è stata esente da problematiche; infatti il controllo e l'andamento dei parametri della temperatura e della pressione sono fondamentali per la buona riuscita del VISF e si è osservato come più della metà dei flaconi trattati in questo modo hanno problemi di *blow-up*, macchie sulle pareti del flacone o addirittura di scaglie sulla superficie del prodotto (figura 4.2). Una soluzione ai problemi appena descritti è stata trovata da Pisano et al. [13] che hanno dimostrato come diminuendo il tempo di

mantenimento della bassa pressione a circa 1 minuto e impostando un andamento ottimizzato della pressione in funzione della temperatura, come mostrato in figura 4.3, si possa ottenere un prodotto finito esente da problemi.

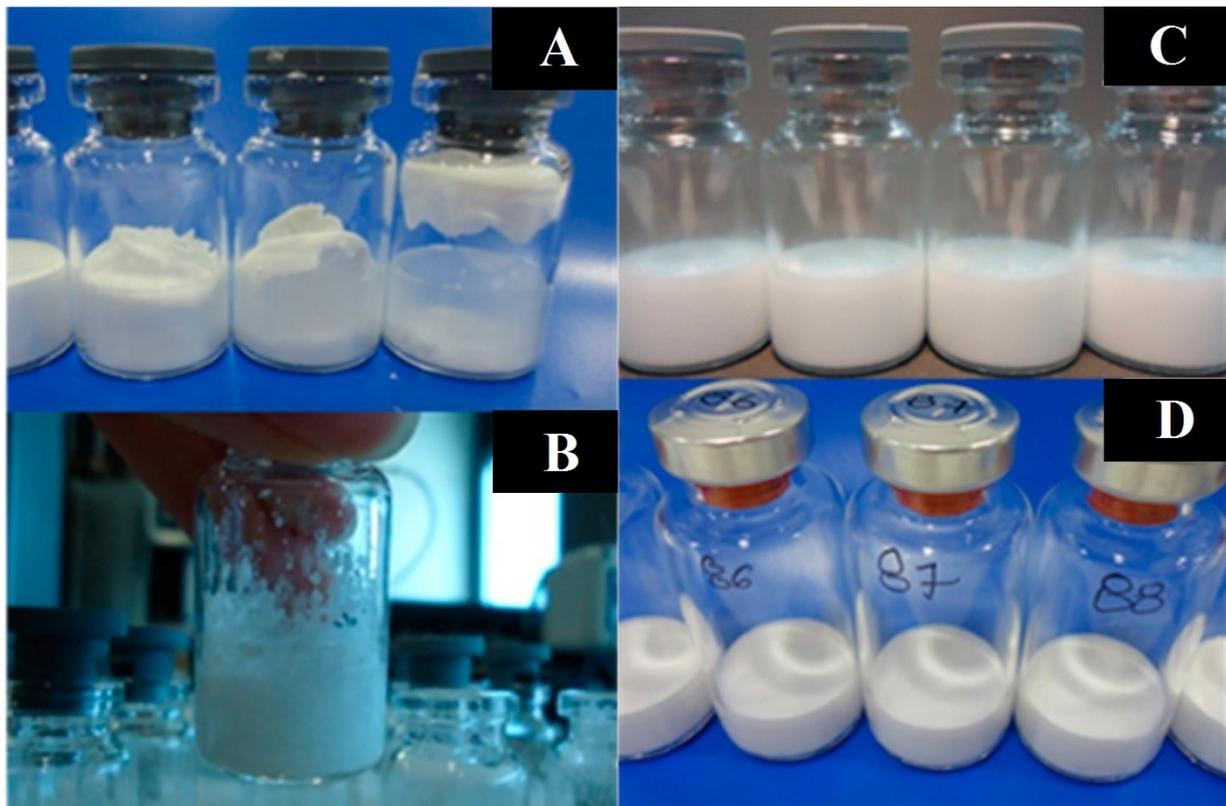


Figura 4.2 Flaconi che hanno subito un trattamento VISF in un processo batch. Tratto da [13] con modifiche. A) Si notano macchie sulle pareti e scaglie superficiali sul prodotto. B) Fenomeno di *blow-up*. C-D) Flaconi che hanno subito il trattamento con le modalità analizzate da Pisano et al.

Questo trattamento, oltre ad uniformare la nucleazione tra i flaconi, porta alla formazione di pori mediamente più grandi rispetto ad una nucleazione spontanea, con una conseguente minore resistenza alla sublimazione del ghiaccio durante le fasi successive, diminuendo il tempo dell'intero processo con un risparmio energetico. Inoltre si è osservato come il VISF sia particolarmente adatto alle caratteristiche impiantistiche del processo continuo dove la bassa pressione viene creata nel *load-lock system*, piccola camera che precede il modulo di congelamento (figura 3.8).

L'obiettivo in questo caso di studio è quello di portare il contenuto di solvente all'interno del prodotto finito ad un valore inferiore all'1%. L'eccipiente utilizzato (che rappresenta il 5% del contenuto totale della soluzione) è il mannitolo che fa parte della categoria dei polioli, come riportato in tabella 1.1. La soluzione inserita all'interno del flacone è di 3mL che corrispondono a circa 3 grammi di peso.

I tempi delle fasi nei vari processi sono riportati in tabella 4.4 e sono stati studiati sperimentalmente valutando l'evoluzione dell'umidità residua all'interno del prodotto.

Dalla tabella 4.4 si può osservare come per i processi continui i tempi del ciclo di produzione siano più brevi rispetto a quelli del processo batch. Questo è dovuto ai diversi fenomeni coinvolti nello scambio termico con conseguente migliore uniformità del prodotto, come visto nei capitoli precedenti.

Si osserva come i tempi delle varie fasi non variano solo in funzione del tipo di processo ma anche dalla modalità di nucleazione. Con il processo VISF non si ha nemmeno l'essiccamento secondario in quanto è sufficiente solo quello primario per ottenere un'umidità residua pari all'1%.

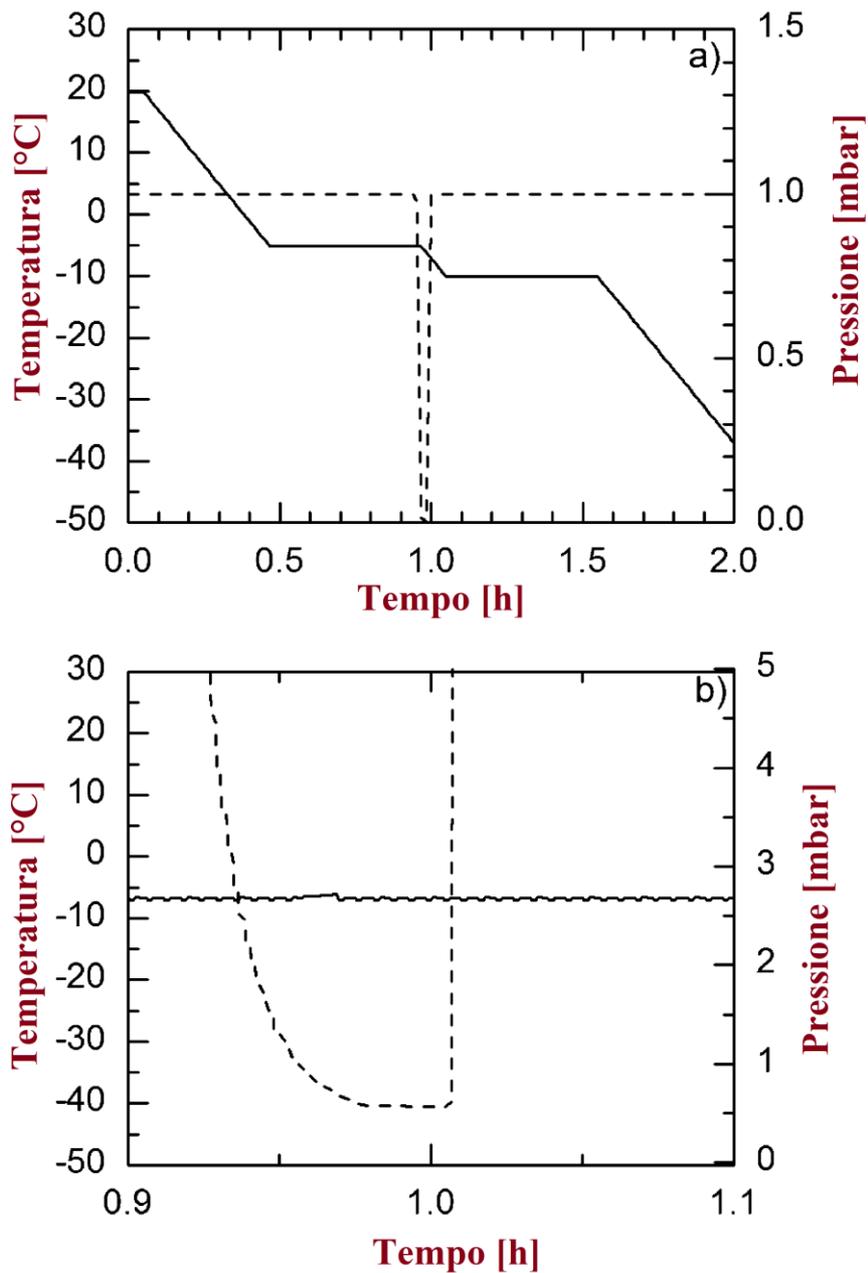


Figura 4.3 Andamento tipico della pressione e temperatura nel tempo durante il *vacuum-induced surface freezing* in un processo batch. Tratto da [13] con modifiche. a) Andamento complessivo dei parametri durante il trattamento. b) Focalizzazione dell'andamento della pressione nel punto di pressione più basso.

Tabella 4.4 Tempi di processo dei liofilizzatori della simulazione 1.

[h]	tempo Congelamento	tempo PD	tempo SD	tempi morti
Batch: spontaneo	6	22+5	7	19
Continuo: spontaneo	3	9	4	0

Continuo: VISF	1,5	7,5	0	0
Tempo riferimento*	59			

*Fa riferimento alla configurazione batch spontaneo.

Oltre alle diverse metodologie di nucleazione, uno dei responsabili di questi tempi particolarmente corti potrebbe essere l'utilizzo di mannitolo come eccipiente, in quanto rispetto ad altri, trattiene molto poco il solvente facilitando l'essiccamento finale del prodotto.

Il liofilizzatore batch utilizzato è il modello 'Quanta320' del produttore 'Millrock Technology' con una capienza di 57500 flaconi suddivisi in 16 ripiani. I parametri di processo sono riportati in tabella 4.5. La pompa utilizzata durante le fasi di essiccamento è una 'Woosung vacuum WST-324B' che è una pompa rotativa a doppio stadio in grado di portare la pressione nel sistema a valori anche addirittura inferiori ai 2Pa richiesti nell'essiccamento secondario.



Figura 4.4 Schematizzazione di due esempi di processi continui per la liofilizzazione di flaconi.

Nei due processi continui i moduli di essiccamento sono unificati (figura 4.4) con l'essiccamento primario e secondario che avvengono nello stesso modulo, dimezzando il volume nel quale è necessario creare il vuoto diminuendo così in maniera considerevole i consumi energetici. Essendo che le temperature tra le due fasi sono diverse, nell'ultimo tratto del modulo, percorso dal flacone nel tempo richiesto per l'essiccamento secondario, avviene un surriscaldamento supplementare.

Tabella 4.5 Valori dei parametri di processo per il processo batch nella simulazione 1.

Variabili processo discontinuo	
$T_f, ^\circ\text{C}$	-45
$T_{pd}, ^\circ\text{C}$	-10
$T_{sd}, ^\circ\text{C}$	40
$T_{cons}, ^\circ\text{C}$	-70
p_{pd}, Pa	10
p_{sd}, Pa	2
P_M, kW	32
P_n, kW	7,5

Per i processi continui si sono scelte delle pompe più piccole ('Woosung vacuum MVP60' per il processo spontaneo, 'Woosung vacuum MVP36' per il processo VISF) in quanto i volumi interessati alla bassa pressione sono minori rispetto al processo discontinuo, come si osserva dai risultati riportati in figura 4.7. Come si può osservare dalla tabella 4.6 e dalla tabella 4.7 in questa fase le temperature nei moduli di essiccamento sono superiori alla temperatura ambiente e per questo motivo si è optato per un riscaldamento di tipo elettrico al posto dell'utilizzo del fluido tecnologico.

Tabella 4.6 Valori dei parametri di processo per il liofilizzatore continuo a nucleazione spontanea nella simulazione 1.

Variabili processo continuo (con nucleazione spontanea)	
$n_{m,f}$, -	2
$n_{m,dr}$, -	6
T_f , °C	-45
T_{pd} , °C	25
T_{sd} , °C	40
T_{con} , °C	-70
p_{pd} , Pa	2
p_{sd} , Pa	2
t_{rif} , h	59
P_n , kW	1,5

Tabella 4.7 Valori dei parametri di processo per il liofilizzatore continuo con tecnologia VISF nella simulazione 1.

Variabili processo continuo (con nucleazione tramite VISF)	
$n_{m,f}$, -	1
$n_{m,dr}$, -	3
T_f , °C	-45
T_{pd} , °C	40
T_{sd} , °C	-
T_{con} , °C	-70
p_{pd} , Pa	2
p_{sd} , Pa	-
t_{rif} , h	59
P_n , kW	0,75

La fase di *defrosting* del condensatore avviene tramite generazione di vapore per tutti e tre i processi messi a confronto, essendo più efficiente rispetto ad un riscaldamento di tipo elettrico vista l'importanza della superficie considerata.

Dato che il prodotto contiene un principio attivo la cui struttura non deve essere alterata, esiste una temperatura che la soluzione non deve mai superare che in questa simulazione è pari a -16°C .

Il primo confronto è tra i tre processi con la stessa produttività, con le apparecchiature continue che utilizzano un congelamento con aria refrigerata.

Dai risultati ottenuti applicando gli strumenti di calcolo visti nei capitoli precedenti si osserva come i processi continui siano più economici con una riduzione del 30% (figura 4.5) e del 39% (figura 4.6) dei costi energetici per il processo con nucleazione spontanea e con nucleazione VISF in confronto al processo discontinuo.

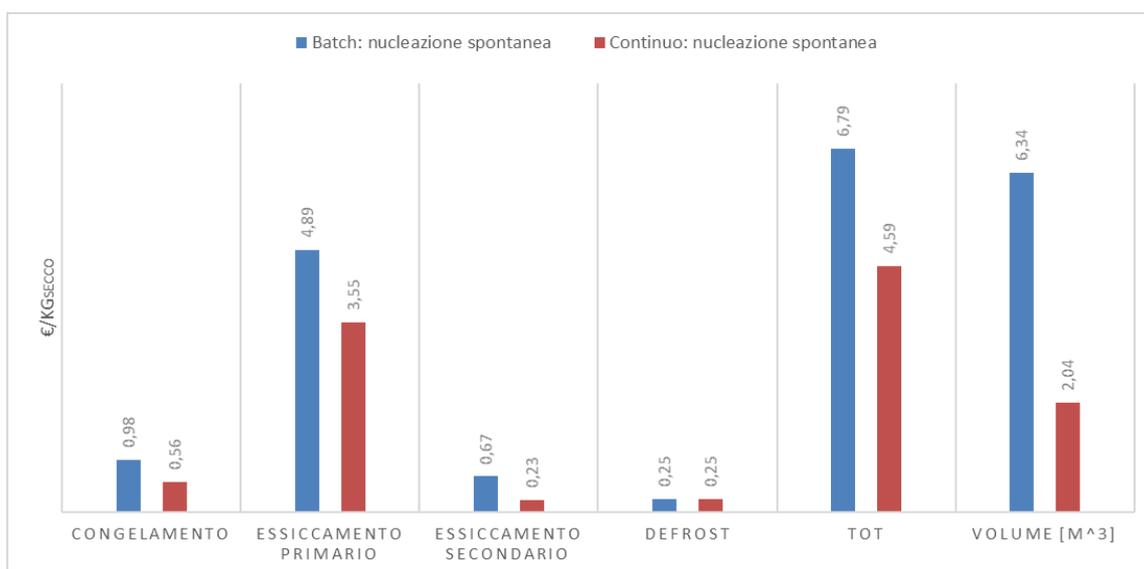


Figura 4.5 Consumi energetici del processo batch in confronto a quelli del liofilizzatore continuo, entrambi a nucleazione spontanea a parità di produzione, suddivisi per fase. Congelamento del processo continuo ad aria refrigerata.

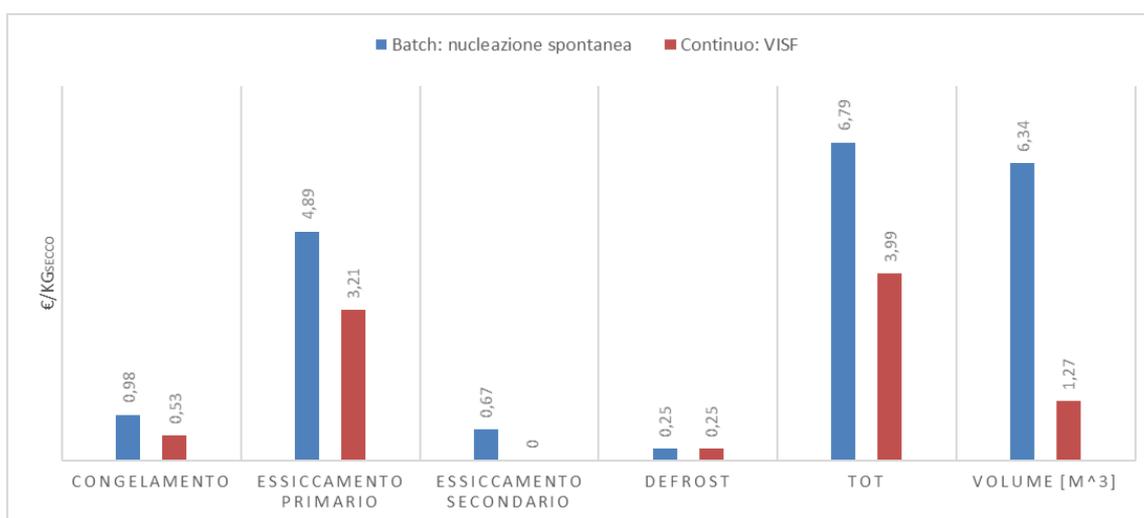


Figura 4.6 Consumi energetici del processo batch a nucleazione spontanea in confronto a quelli del liofilizzatore continuo con tecnologia VISF a parità di produzione, suddivisi per fase. Congelamento del processo continuo ad aria refrigerata.

Un'ulteriore vantaggio è la diminuzione del volume degli apparecchi continui rispetto al batch (vedere figura 4.7) con la possibilità di variare a piacimento la produttività aggiungendo o togliendo moduli. Tutti questi aspetti sono limitanti per il processo discontinuo che però conta su una semplicità impiantistica maggiore.

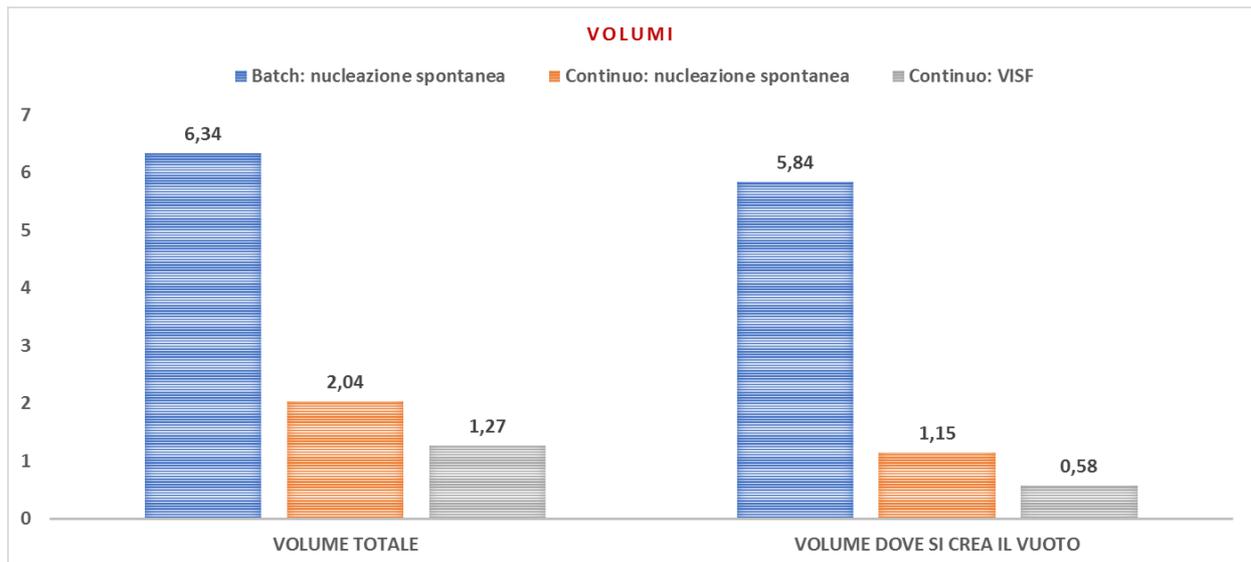


Figura 4.7 Volumi delle apparecchiature analizzate nella simulazione 1.

La componente che influisce maggiormente sul risparmio economico tra i tre processi è la creazione del vuoto grazie all'utilizzo di pompe da vuoto nei moduli del processo continuo ridimensionate rispetto a quelle utilizzate nell'apparecchiatura discontinua.

Un secondo confronto è stato fatto con l'ausilio delle equazioni 4.1 e 4.2, utili a mettere in risalto gli svantaggi dei tempi morti presenti nella produzione batch. Per entrambi i processi continui risulta essere del 47,5% maggiore, come si osserva in figura 4.8.

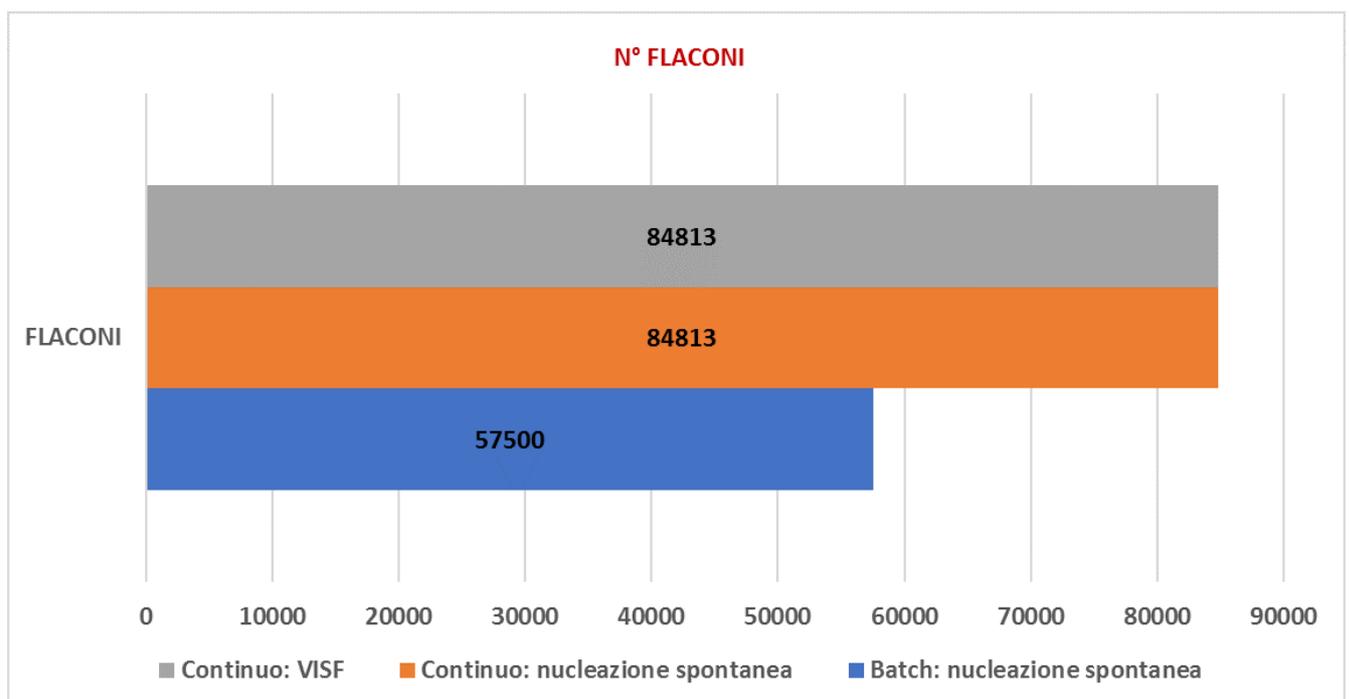


Figura 4.8 Numero di flaconi prodotti con la stessa produttività oraria tra i vari processi.

I costi per unità di massa di secco rimangono praticamente invariati rispetto al confronto precedente con il vantaggio di avere un quantitativo di prodotto maggiore nello stesso arco temporale. Inoltre si ha un aumento del numero dei moduli rimanendo, comunque, ad un volume nettamente inferiore rispetto al processo discontinuo.

Un ultimo confronto è stato fatto modificando la modalità di congelamento nei processi continui passando dall'utilizzo di aria refrigerata ad un sistema criogenico con azoto liquido. L'unica voce di costo che varia rispetto ai confronti precedenti è la fase di congelamento che subisce un incremento importante, nonostante l'utilizzo di un sistema con ricircolo per il fluido criogenico, rendendo il costo del processo continuo superiore rispetto al processo batch (figura 4.9). In questo caso di studio risulta controproducente l'utilizzo di questo sistema di refrigerazione, preferendo l'aria refrigerata come mezzo per il processo continuo.

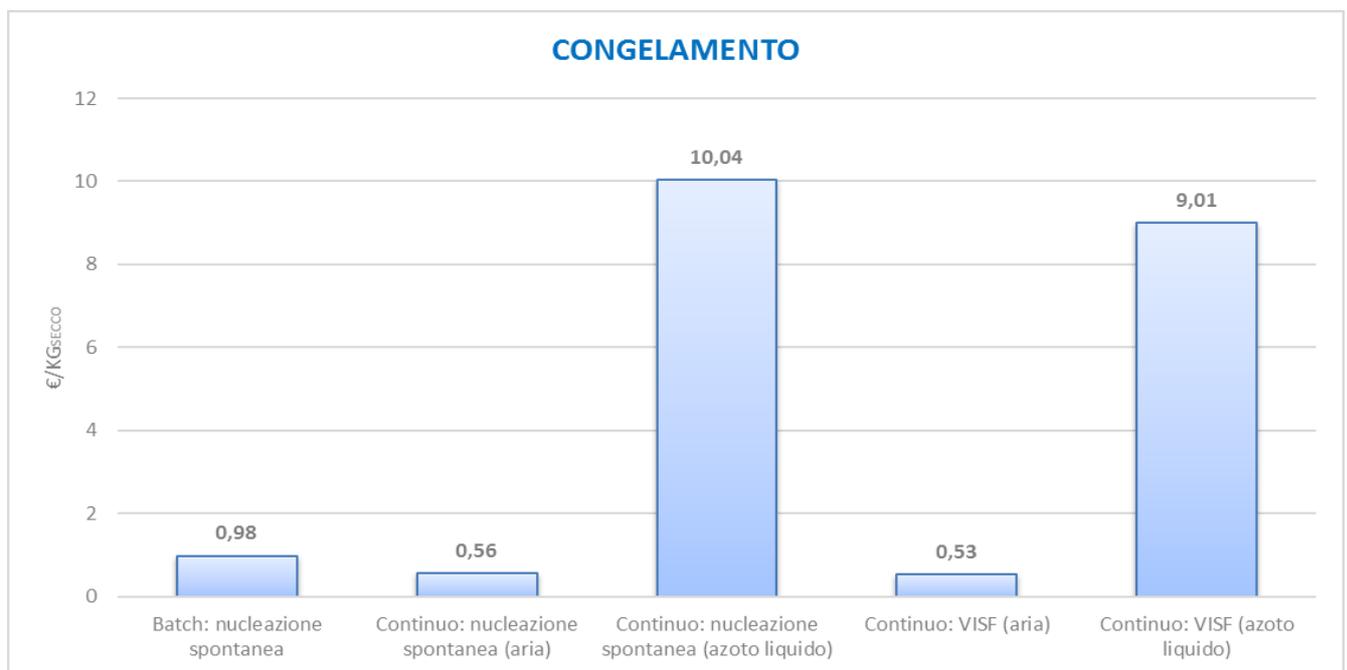


Figura 4.9 Confronto dei vari costi di congelamenti nei diversi processi analizzati nella simulazione 1.

È importante ricordare la diversità della natura dei due costi: la refrigerazione dell'aria deriva dal consumo energetico necessario ad alimentare i compressori presenti nel ciclo frigorifero mentre per la refrigerazione tramite azoto liquido il costo deriva dal consumo del fluido stesso, non essendo un consumo energetico.

4.1.2 Caso di studio 2

In questa simulazione vengono analizzati due processi discontinui con diversa modalità di nucleazione e un processo continuo con nucleazione controllata. I tempi caratteristici delle varie fasi sono riportati in tabella 4.8. Dato che i consumi energetici del processo continuo variano in base a quale processo batch viene confrontato, si analizzeranno due casi distinti:

- A) Batch (nucleazione non controllata) – Continuo (nucleazione controllata)
- B) Batch (nucleazione controllata) – Continuo (nucleazione controllata)

Tabella 4.8 Tempi di processo dei liofilizzatori della simulazione 2.

[h]	tempo Congelamento	tempo PD	tempo SD	tempi morti
Batch: nucleazione non controllata	6	30+5	4	19
Batch: nucleazione controllata	6	19+2	6	19
Continuo: nucleazione controllata	1,5	9	2	0
Tempo di riferimento*	A) 64 - B) 52			

*A) Fa riferimento alla configurazione batch con nucleazione non controllata. B) Fa riferimento alla configurazione batch con nucleazione controllata.

In modo analogo alla simulazione 1 si osserva come la nucleazione controllata accorcia la durata dell'essiccamento nel batch di 12 ore (circa il 31% in meno rispetto al processo con nucleazione non controllata).

I cicli batch producono una quantità di flaconi pari a 57500; quest'ultimi contengono una soluzione di 3mL (circa 3g) con il 5% di solido, il quale è composto dal principio attivo e dal mannitolo come eccipiente. Il primo confronto avviene sulla base della quantità di flaconi trattabili in un ciclo discontinuo.

La temperatura del prodotto in questa simulazione non deve mai superare i 247K per non denaturare la sua struttura e la sua attività farmacologica. Questo comporta rispetto al caso precedente la necessità di mantenere le temperature dei ripiani e delle superfici irradianti a temperature inferiori. In tabella 4.9 vengono riportate le condizioni di processo per le apparecchiature discontinue.

Tabella 4.9 Valori dei parametri di processo per le apparecchiature batch.

	Batch (nucleazione non controllata)	Batch (nucleazione controllata)
T_f, °C	-45	-45
T_{pd}, °C	-18	-13
T_{sd}, °C	20	20
T_{con}, °C	-70	-70
p_{pd}, Pa	10	10
p_{sd}, Pa	2	2
P_M, kW	32	32
P_n, kW	7,5	7,5

Il numero di moduli e quindi il volume del liofilizzatore continuo varia in base al confronto, come si osserva dalla tabella 4.10, risultando essere minore nel confronto A) in quanto lo stesso numero di flaconi vengono processati in un tempo maggiore.

Nel confronto A) i due processi raggiungono la maggior differenza sia nei consumi energetici che nei costi. Infatti i tempi particolarmente prolungati delle fasi di essiccamento nel processo batch comportano un consumo energetico importante della pompa da vuoto.

Tabella 4.10 Valori dei parametri di processo per il liofilizzatore continuo a nucleazione controllata nella simulazione 2.

Continuo (nucleazione controllata)	
$n_{m,f}$, -	1
$n_{m,dr}$, -	A) 4 - B) 5
T_f , °C	-45
T_{pd} , °C	12
T_{sd} , °C	20
T_{cons} , °C	-70
p_{pd} , Pa	2
p_{sd} , Pa	2
P_n , kW	1,5

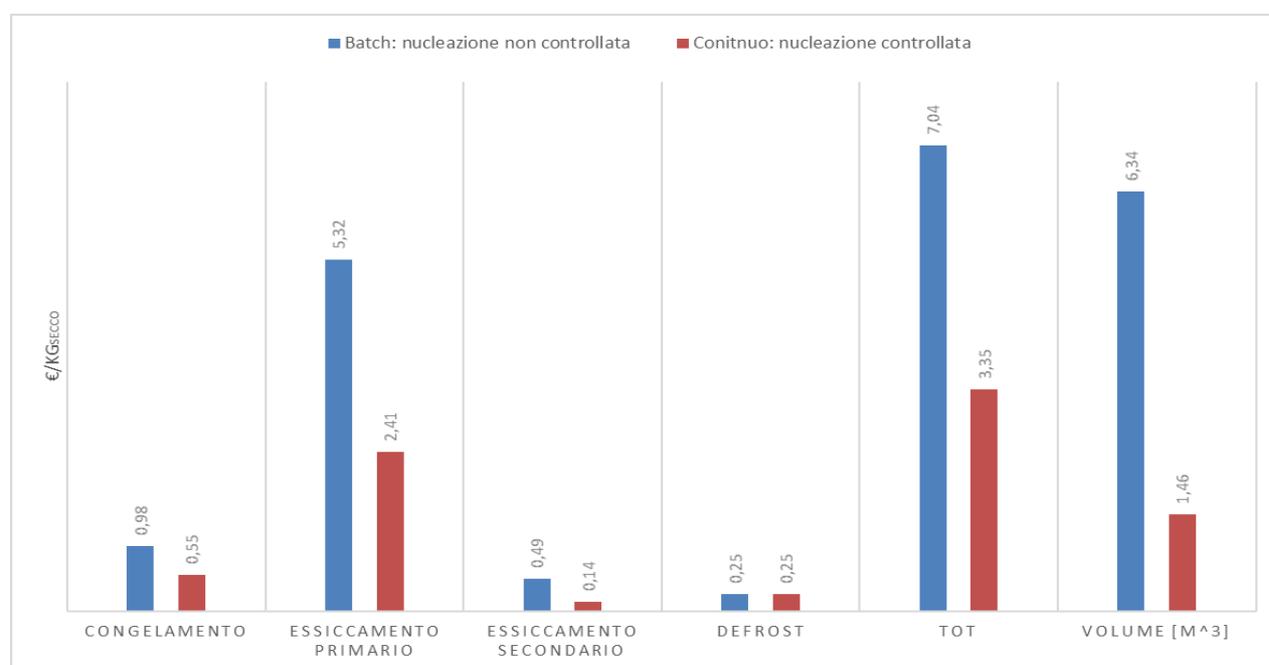


Figura 4.10 Consumi energetici del processo batch a nucleazione non controllata in confronto a quelli del liofilizzatore continuo a nucleazione controllata a parità di produzione, suddivisi per fase. Congelamento del processo continuo ad aria refrigerata.

Dai risultati riportati in figura 4.10 si osserva che il processo continuo ha un volume totale inferiore del 77% rispetto al liofilizzatore batch. Il risparmio più importante si ha nel confronto delle fasi di essiccamento con una diminuzione sul costo totale per kilogrammo di secco pari al 51,5%. Nel batch la pompa da vuoto utilizzata è il *Woosung vacuum WST-324B* mentre nel processo continuo è sufficiente l'utilizzo di una pompa di minor potenza come l'MVP60.

Un secondo confronto è stato fatto utilizzando le equazioni 4.1 e 4.2, con una maggiorazione del 42,2% del numero di flaconi prodotti da parte del processo continuo, come si osserva in figura 4.11. Il vantaggio si nota anche sull'impatto energetico per kilogrammo secco che scende a 3,27€ contro i 6,89€ del processo batch (diminuzione del 52,5%) ed è dovuto dalla maggior distribuzione del costo su un numero maggiore di flaconi. Il confronto B) avviene tra due processi che attuano la stessa modalità di nucleazione. La differenza rispetto a prima è data dalla durata del processo e quindi dal tempo di riferimento con la quale vengono prodotti i 57500 flaconi contenenti il prodotto. Dai calcoli riportati in tabella 4.12 si osserva come il risparmio sul costo totale per kilogrammo di secco ammonta al 45,5% a favore del processo continuo per gli stessi motivi descritti nel caso A), anche se la differenza tra i costi è lievemente più bassa essendo che anche il processo discontinuo applica la nucleazione controllata.

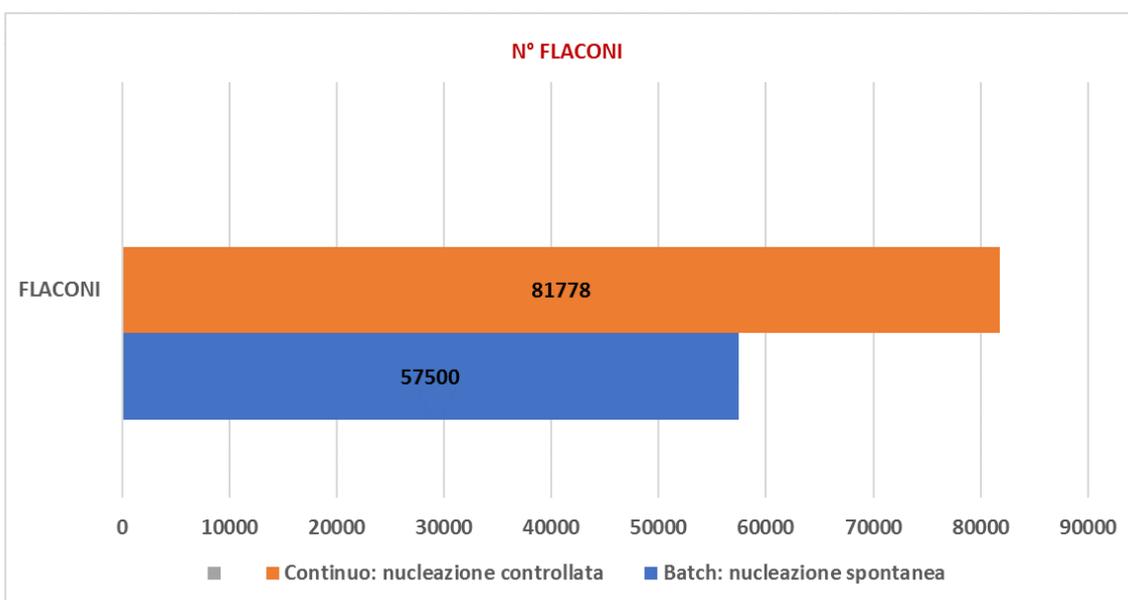


Figura 4.11 Numero di flaconi prodotti con la stessa produttività oraria tra i vari processi.

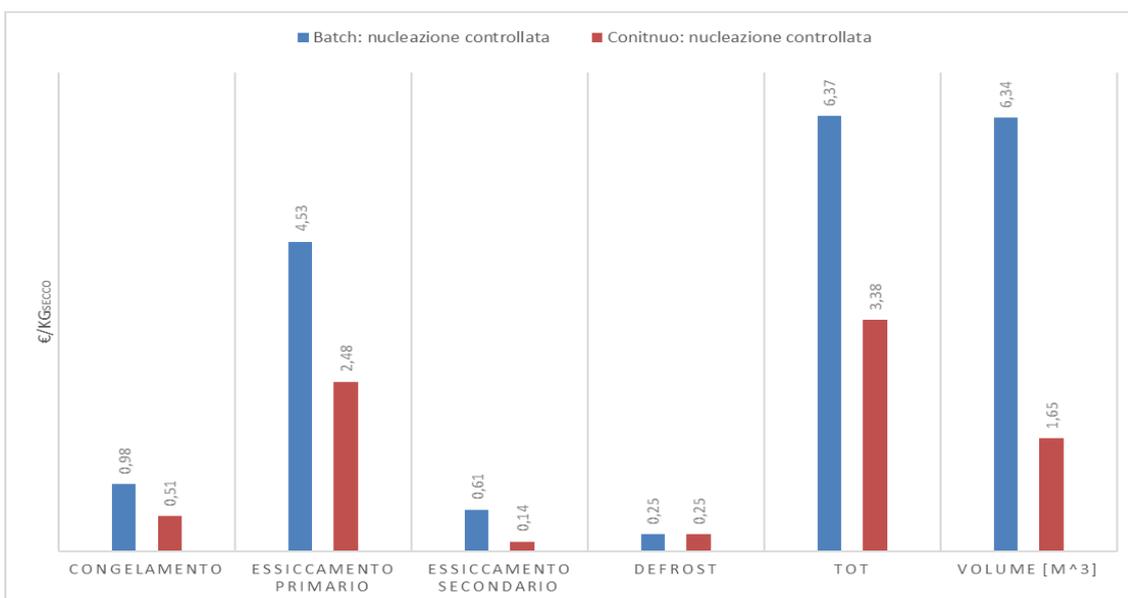


Figura 4.12 Consumi energetici del processo batch a nucleazione controllata in confronto a quelli del liofilizzatore continuo a nucleazione controllata a parità di produzione, suddivisi per fase. Congelamento del processo continuo ad aria refrigerata.

Facendo un confronto a parità di flaconi trattati per unità di tempo del ciclo, si ricava dall'equazione 4.1 e 4.2 un aumento del 57,5% della produzione nel processo continuo, con oltre 90'000 flaconi prodotti nelle 52 ore di riferimento, come si osserva in figura 4.13. Il costo, anche in questo caso, diminuisce leggermente arrivando a 3,27€ rispetto ai 6,22€ per kilo di secco del processo discontinuo.

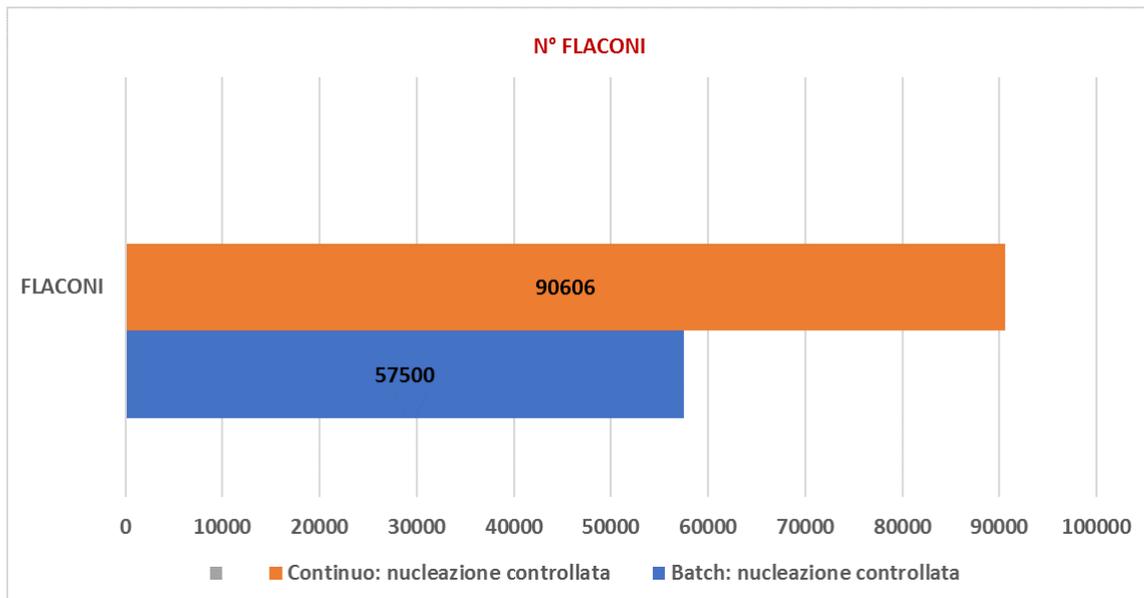


Figura 4.13 Numero di flaconi prodotti con la stessa produttività oraria tra i vari processi.

Cambiando il tipo di refrigerazione nel processo continuo, passando dall'aria refrigerata all'azoto liquido, si nota un notevole incremento dei prezzi. In figura 4.14 e 4.15 vengono messi a confronto tutti i tipi di refrigerazioni visti in questa seconda simulazione, calcolati a parità di flaconi, processati nel tempo di riferimento. Da come si può osservare dai grafici 4.10 e 4.12 la modalità di refrigerazione ottimale, dal punto di vista economico, risulta essere con l'aria refrigerata per entrambi i processi continui.

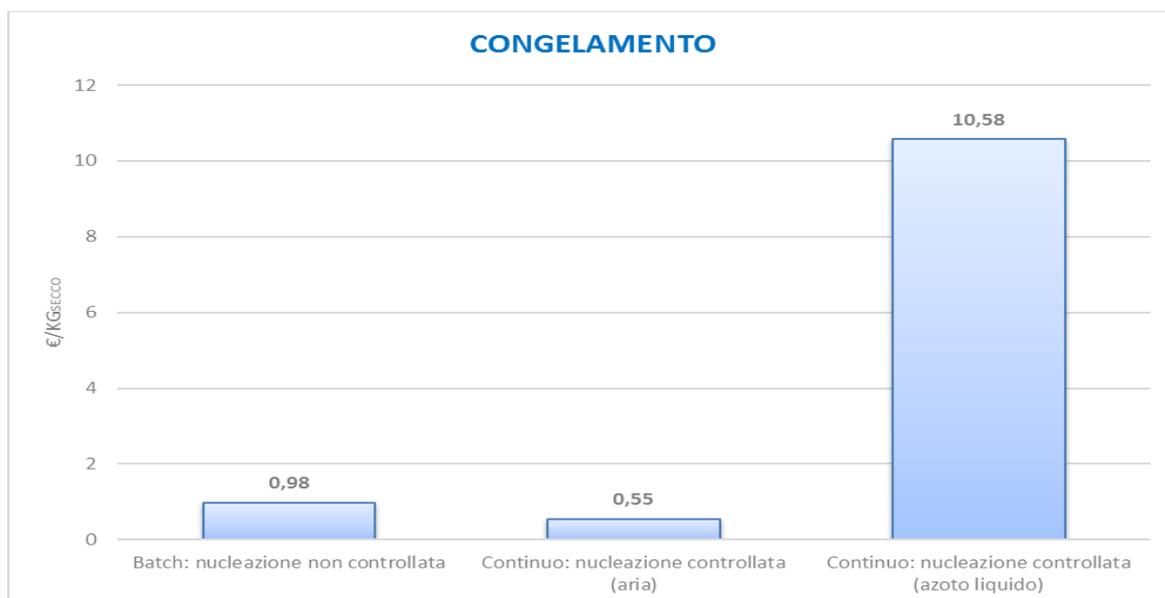


Figura 4.14 Confronto dei vari costi di congelamenti a parità di flaconi prodotti nei diversi processi analizzati nella simulazione 2 con un tempo di riferimento pari a quello del processo batch con nucleazione non controllata.

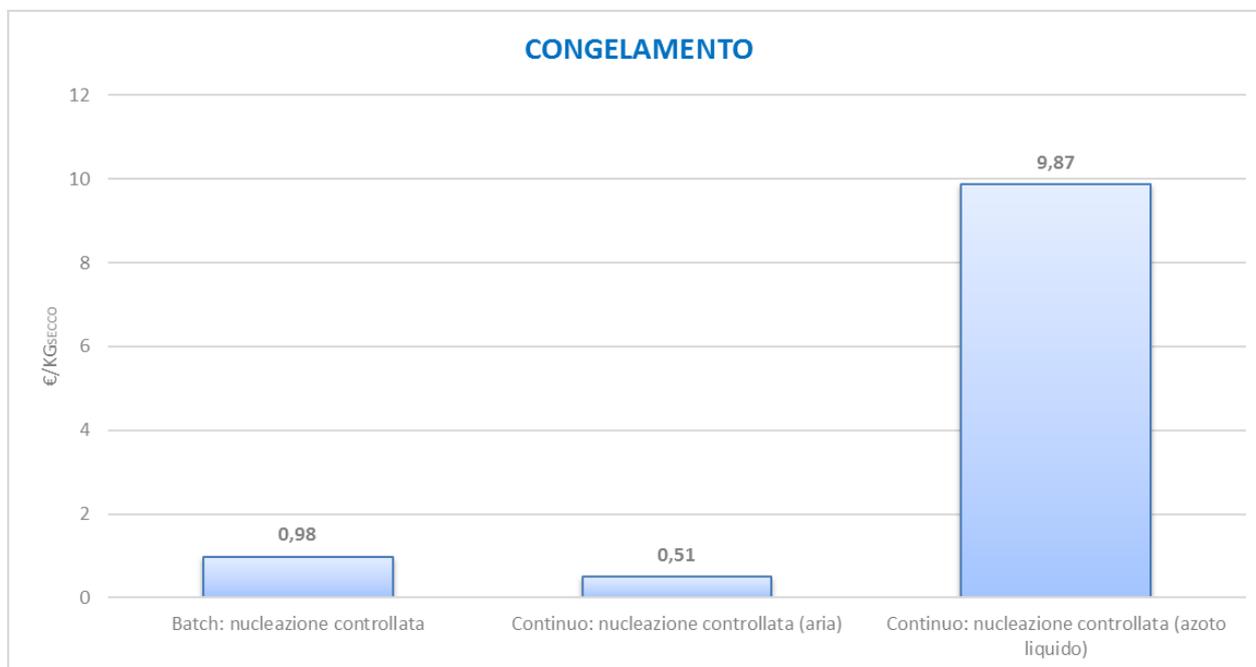


Figura 4.15 Confronto dei vari costi di congelamenti a parità di flaconi prodotti nei diversi processi analizzati nella simulazione 2 con un tempo di riferimento pari a quello del processo batch con nucleazione controllata.

4.1.3 Caso di studio 3

Nelle precedenti simulazioni sono state analizzate delle produzioni di un singolo ciclo di liofilizzazione mentre in questa terza simulazione si andranno a studiare i costi di processo per una produzione di una settimana che corrisponde a 3 cicli produttivi per il processo discontinuo. Questo va ad aumentare il contributo dei tempi morti nel processo batch. L'obiettivo è quello di osservare il loro contributo per cicli di produzione più lunghi.

I processi presi in considerazione sono i seguenti:

- A) Batch: Nucleazione non controllata;
- B) Continuo: VISF;
- C) Continuo: Nucleazione spontanea.

I tempi delle varie fasi sono riportati nella tabella 4.11 nella quale si osserva come il processo utilizzando la metodologia VISF per la nucleazione abbia bisogno di un tempo inferiore per portare a termine il ciclo di liofilizzazione.

Tabella 4.11 Tempi di processo dei liofilizzatori della simulazione 3.

[h]	tempo Congelamento	tempo PD	tempo SD	tempi morti
Batch: nucleazione non controllata	6	17,8+3	6	19
Continuo: VISF	1,5	5,5	2	0
Continuo: nucleazione spontanea	3	8,8	2	0
Tempo riferimento*		51,8		

* Fa riferimento alla configurazione batch con nucleazione non controllata.

Un'altra differenza rispetto al caso precedente è l'utilizzo del saccarosio (carboidrato) al posto del mannitolo come eccipiente con un contenuto di solido rispetto all'intera soluzione del 5%. Il cambio di eccipiente può avere degli effetti diretti sul tempo necessario alle fasi per raggiungere il proprio obiettivo.

Durante il processo il prodotto non deve mai superare i 240K per non perdere le proprie caratteristiche chimico-fisiche, quindi rispetto ai casi di studio precedenti bisogna porre maggiore attenzione alle temperature dei ripiani e delle superfici irradianti che devono essere inferiori.

Un'ulteriore differenza è il riempimento del flacone che in questa simulazione è pari a 2mL, un terzo in meno rispetto alle simulazioni precedenti. Questo comporta una minor quantità di soluzione che sublima e quindi una minore quantità di ghiaccio che solidifica sul condensatore. Il flacone utilizzato è lo stesso delle simulazioni precedenti, quindi un minor volume di riempimento corrisponde ad una minore altezza della soluzione favorendo l'omogeneizzazione durante la fase di congelamento ed una minore resistenza al trasferimento di materia durante le fasi di essiccamento.

Le pompe da vuoto utilizzate sono analoghe a quelle utilizzate nella simulazione 2, con un notevole risparmio energetico da parte dei processi continui. I valori dei parametri caratteristici delle varie fasi sono riportati in tabella 4.12 e in tabella 4.13.

Tabella 4.12 Valori dei parametri di processo per batch a nucleazione non controllata nella simulazione 3.

Batch: nucleazione non controllata	
$T_f, ^\circ\text{C}$	-45
$T_{pd}, ^\circ\text{C}$	-20
$T_{sd}, ^\circ\text{C}$	-20
$T_{con}, ^\circ\text{C}$	-70
p_{pd}, Pa	10
p_{sd}, Pa	2
P_M, kW	32
P_n, kW	7,5

Tabella 4.13 Valori dei parametri di processo delle apparecchiature di tipo continuo analizzate nella simulazione 3.

	Continuo: VISF	Continuo: Nucleazione spontanea
$n_{m,f}, -$	1	2
$n_{m,dr}, -$	4	5
$T_f, ^\circ\text{C}$	-45	-45
$T_{pd}, ^\circ\text{C}$	20	0
$T_{sd}, ^\circ\text{C}$	20	0
$T_{con}, ^\circ\text{C}$	-70	-70

p_{pd} , Pa	2	2
p_{sd} , Pa	2	2
P_n , kW	1,5	1,5

Nel confronto a parità di flaconi processati, con le apparecchiature continue che utilizzano una refrigerazione ad aria, sono stati ottenuti i risultati riportati in figura 4.16 e in figura 4.17. Il minor consumo si ha con il processo continuo che utilizza la metodologia VISF per il controllo della nucleazione con un risparmio del 48% rispetto al batch.

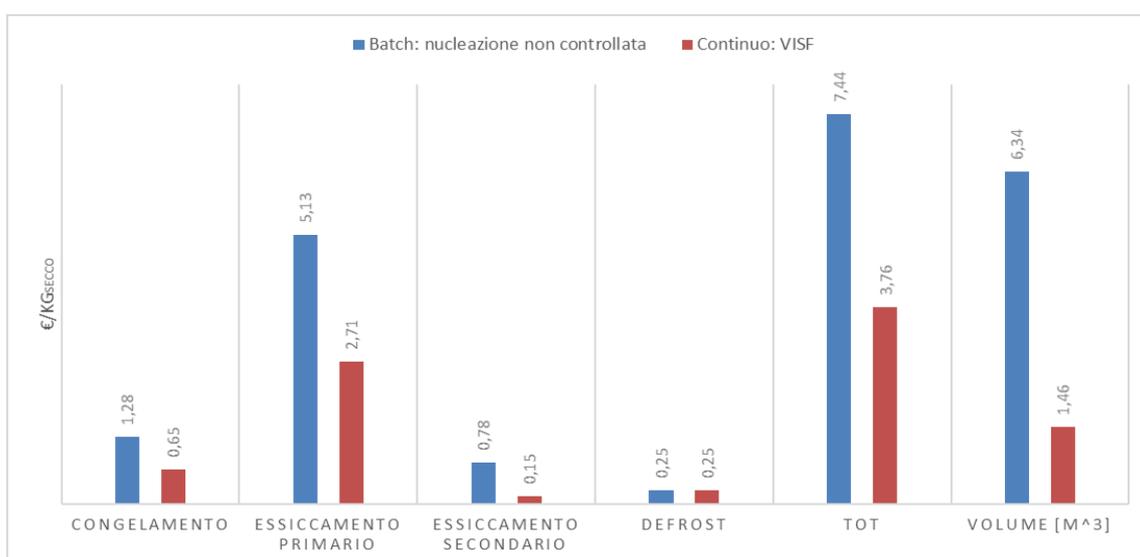


Figura 4.16 Consumi energetici del processo batch a nucleazione non controllata in confronto a quelli del liofilizzatore continuo con VISF a parità di produzione, suddivisi per fase. Congelamento del processo continuo ad aria refrigerata.

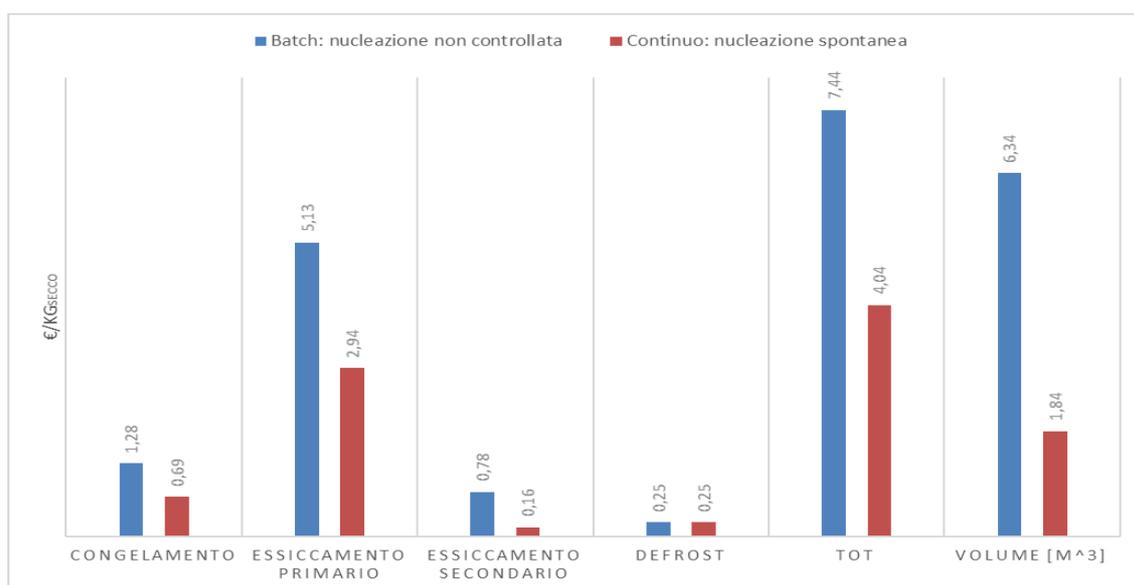


Figura 4.17 Consumi energetici del processo batch a nucleazione non controllata in confronto a quelli del liofilizzatore continuo a nucleazione spontanea a parità di produzione, suddivisi per fase. Congelamento del processo continuo ad aria refrigerata.

Il processo continuo con nucleazione spontanea ha un costo di poco superiore con lo svantaggio di ottenere un prodotto finito di qualità inferiore.

Dalle equazioni 4.1 e 4.2 viene messo in risalto il vantaggio dell'assenza dei tempi morti nei processi continui, come si osserva in figura 4.18, con un incremento della produzione del 57,9% portando la produzione da 172'500 (3 cicli produttivi) a 272'424 flaconi totali. Anche i prezzi per kilogrammo secco diminuiscono leggermente essendo applicati su una quantità maggiore di flaconi.

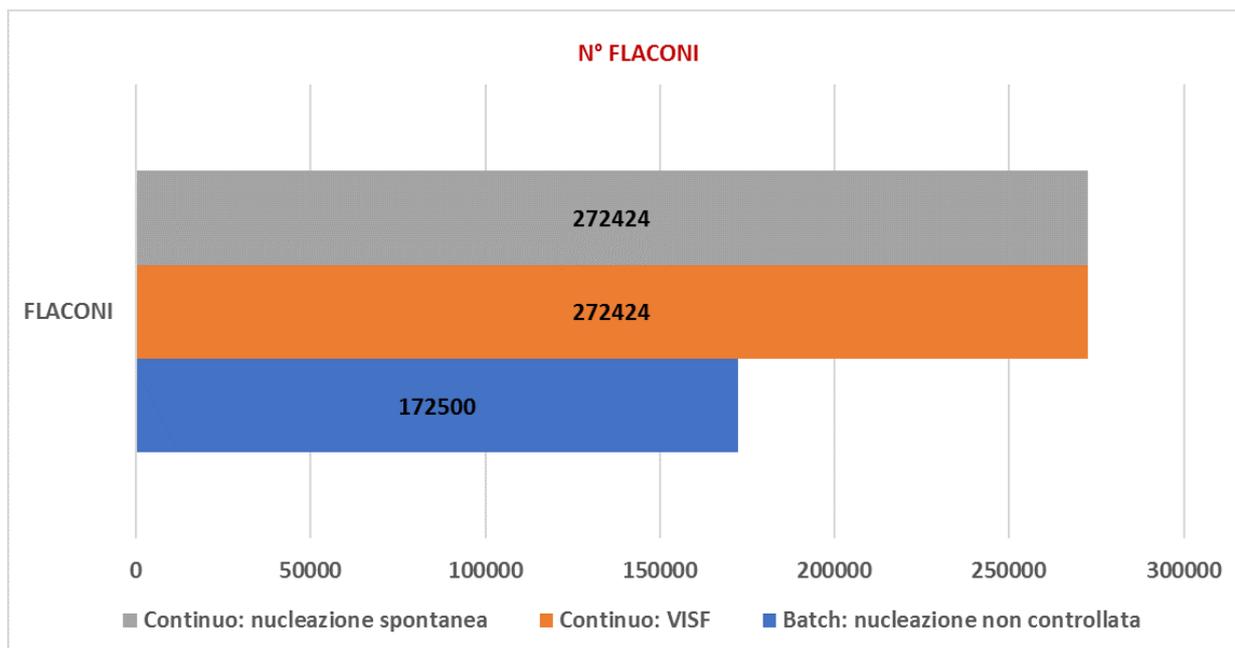


Figura 4.18 Numero di flaconi prodotti con la stessa produttività oraria tra i vari processi.

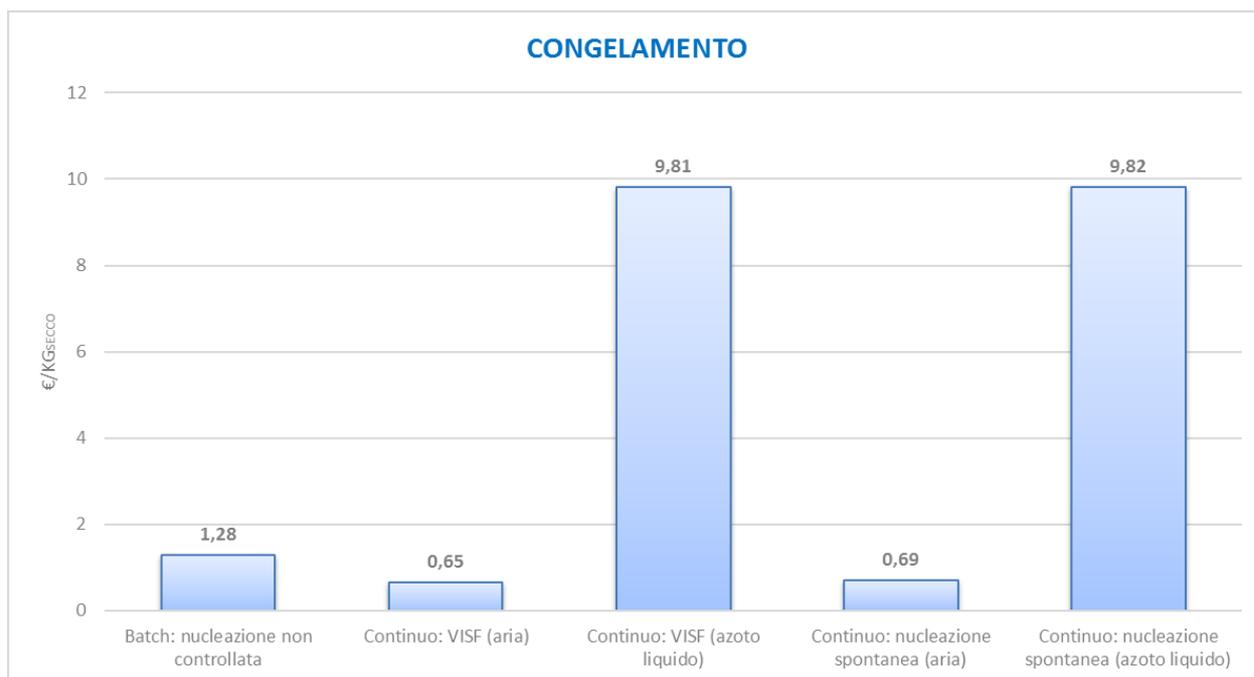


Figura 4.19 Confronto dei vari costi di congelamenti a parità di flaconi prodotti nei diversi processi analizzati nella simulazione 3 con un tempo di riferimento pari a quello del processo batch.

Un ultimo confronto viene fatto analizzando la fase di congelamento con azoto liquido nei processi continui; mettendoli a confronto con le altre modalità di congelamento visti in questa simulazione si ottengono i risultati riportati in figura 4.19.

I costi sono simili alle simulazioni precedenti, infatti la diminuzione dei prezzi su kilogrammo secco si avrebbe se i flaconi venissero trattati nello stesso tempo di riferimento dei casi precedenti aumentando quindi la scala produttiva.

4.2 Caso di studio reale

Durante il percorso della tesi sono stati analizzati dei cicli di produzione di un'azienda specializzata in liofilizzazione di prodotti farmaceutici contenuti all'interno di flaconi. La collaborazione è consistita in un confronto con scambio di dati sensibili dei cicli di tipo discontinuo eseguiti presso l'azienda stessa.

Le caratteristiche impiantistiche dell'apparecchio discontinuo analizzato, Telstar Lyomega 275 (figura 4.20), sono riportate in tabella 4.16.

La refrigerazione dell'impianto batch avviene tramite consumo di azoto liquido e non tramite un ciclo frigorifero, come accadeva nelle simulazioni precedenti; l'azoto scambia calore con un fluido di trasferimento che a sua volta passa all'interno dei ripiani con lo scopo di raffreddare il sistema e i flaconi posti al di sopra. Questa modalità di raffreddamento comporta una variazione importante dei costi come si osserverà dai risultati riportati più avanti.

In questa sezione vengono riportati due cicli distinti di produzione per due lotti di prodotto differenti che verranno chiamati convenzionalmente come:

- Lotto A;
- Lotto B.

Per il lotto A i tempi delle varie fasi con i rispettivi andamenti delle variabili per il ciclo di produzione sono riportati in tabella 4.17.

Si osserva come i tempi più lunghi del ciclo sono quelli utili all'essiccamento del prodotto, con il primario che dura più della metà dell'intero processo. I tempi morti legati al carico/scarico del prodotto sui ripiani e della sterilizzazione dell'impianto sono riportati in tabella 4.18.

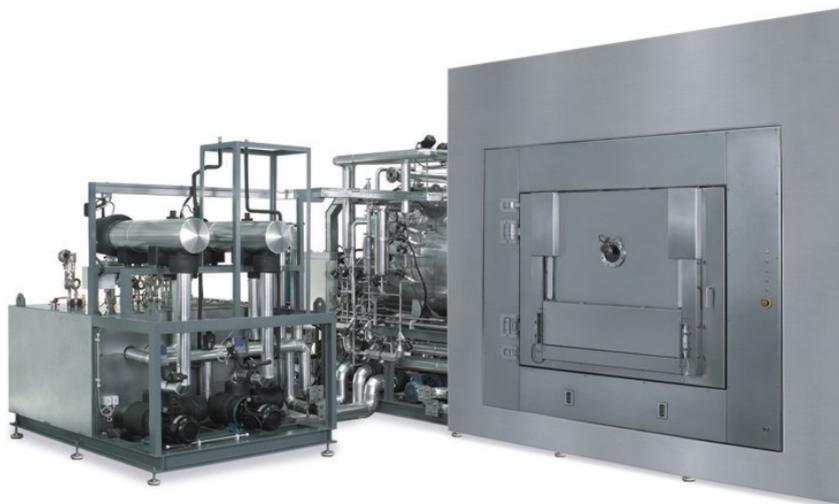


Figura 4.20 Impianto industriale di tipo batch, della linea Telstar Lyomega. Immagine presa da [48].

Tabella 4.16 Caratteristiche dell'impianto discontinuo presente nell'azienda.

		Dettagli tecnici Liofilizzatore			Impianto frigorifero	
Camera		Condensatore		Pompe da vuoto		
Volume	12372 L	Volume	5528 L	Tipologia	2 screw pumps: Edwards GV80	
					Superfici	23,73 m ² (3 coil)
Area	Area disponibile: 28,56 m ²		Modalità di funzionamento	Simultaneo		
	Area utile: 27,20 m ²			Azoto liquido	3	Potenze
N° ripiani	17 + 1 (piastra irraggiamento)	Fluido refrigerante	Azoto liquido			
				Defrost	con vapore	Potenze massime
		Consumo medio giornaliero azoto liquido	Coil condensatore: 548 Kg/h			
			Potenze medie	Screw pumps: 4,2 KW		Pressione LN ₂ : 6 bar
		Screw pumps: 2,5 KW		Coil condensatore: 548 Kg/h		2200 kg/h
		Screw pumps: 5,5 KW / 1430 m ³ /h		Consumo medio giornaliero azoto liquido		
		Screw pumps: 4 KW / 92 m ³ /h		Costo azoto liquido		
		Roots pump: 5,5 KW / 1430 m ³ /h				
		Roots pump: 4,2 KW				

Modulante per il fluido del raffreddamento delle piastre. Solenoide ON/OFF per i coil del condensatore con due circuiti separati

Piastre: 100 KW

Coil condensatore: 50 KW

Piastre: Olio silconico

Condensatore: Azoto liquido

Piastre: -70 °C ÷ +80 °C

Piastre: 900 Kg/h

Pressione: LN₂ 6 bar

Coil condensatore: 548 Kg/h

Pressione LN₂: 6 bar

Tabella 4.17 Ciclo di produzione del lotto A.

LOTTO A					
Fase	T (°C)	P (mbar)	Durata reale (hh:mm)	T min. (°C)	T max. (°C)
Congelamento	-45	Atmosferica	4:00	-45,2	-44,8
Preparazione condensatore	-45	Atmosferica	1:17	-45,1	-44,8
Evacuazione	-45	0,200	0:36	-45,0	-44,7
Essiccamento primario	-45 > -30	0,200	2:00	-44,9	-29,9
Essiccamento primario	-30	0,200	60:00	-29,9	-29,6
Essiccamento secondario	-30 > -15	0,200	7:00	-29,9	-14,8
Essiccamento secondario	-15	0,200	5:00	-14,9	-14,6
Essiccamento secondario	-15 > 0	0,200	6:00	-14,8	0,2
Essiccamento secondario	0	0,200	1:00	0,1	0,4
Essiccamento secondario	0 > 27	0,200	1:30	0,3	27,1
Essiccamento secondario	27	0,200	6:00	27,0	27,5
Pre-areazione	27	800	0:10	27,0	27,2
Stoppering	27	800	0:04	26,9	27,0
Scarico temperatura	27	Atmosferica	0:05	26,7	26,9
Totale			94:42		

Tabella 4.18 Tempi morti per un ciclo di produzione del lotto A.

TEMPI MORTI	
Processi	Durata media
CIP	01:50
SIP	05:45
IT	03:15
IT legato al SIP	02:15
UT	03:50

Scongelo	01:30
Preparazione cicli legati (CIP+SIP+IT+UT)	13:40
Carico	07:41
Scarico	07:43
Totale	47:29

Il ciclo di produzione per il lotto B è descritto dalla tabella 4.19.

Tabella 4.19 Ciclo di produzione del lotto B.

LOTTO B					
Fase	T (°C)	P (mbar)	Durata reale (hh:mm)	T min. (°C)	T max. (°C)
Congelamento	25 > -45	Atmosferica	2:20	-45,1	25,1
Congelamento	-45	Atmosferica	3:20	-45,4	-45,0
Congelamento	-45 > -10	Atmosferica	1:27	-45,0	-10,3
Congelamento	-10	Atmosferica	5:00	-10,2	-9,6
Congelamento	-10 > -45	Atmosferica	1:27	-44,8	-10,0
Congelamento	-45	Atmosferica	5:00	-45,4	-44,8
Preparazione condensatore	-45	Atmosferica	0:15	-45,1	-44,9
Evacuazione	-45	0,060	0:40	-45,0	-44,8
Essiccamento primario	-45 > -28	0,060	1:25	-45,0	-28,1
Essiccamento primario	-28	0,060	129:10	-28,0	-27,5
Essiccamento secondario	-28 > 42	0,060	23:20	-27,8	42,1
Essiccamento secondario	42	0,060	8:00	42,1	42,4
Essiccamento secondario	42 > 25	0,060	0:17	24,8	42,2
Essiccamento secondario	25	0,060	1:00	24,2	25,3
Pre-areazione	25	800	0:11	24,9	25,2
Stoppering	25	800	0:04	24,9	25,1
Areazione	25	Atmosferica	0:05	24,9	24,9
Totale			183:01		

I tempi del processo sono distribuiti in maniera simile al ciclo del lotto A con una predominanza importante dell'essiccamento primario. I tempi morti legati al carico/scarico del prodotto sui ripiani e della sterilizzazione dell'impianto sono riportati in tabella 4.20.

Tabella 4.20 Tempi morti per un ciclo di produzione del lotto B.

TEMPI MORTI	
Processi	Durata media [hh:mm]
CIP	01:50
SIP	05:45
IT	03:15
IT legato al SIP	02:15
UT	03:50
Scongelo	01:30
Preparazione cicli legati (CIP+SIP+IT+UT)	13:40
Carico	08:58
Scarico	09:50
Totale	50:53

È utile fare un calcolo dei costi imposti dal liofilizzatore per portare a termine i due cicli descritti in questa sezione. Per i calcoli non verrà utilizzato lo strumento di calcolo visto in questa tesi in quanto non si possiedono tutti i dati utili.

Per prima cosa si ipotizza la capacità massima di flaconi (di tipo 10R) nel liofilizzatore. Conoscendo il diametro esterno dei flaconi (tabella 4.3) e ipotizzando una disposizione come in figura 4.21 è possibile fare un calcolo di tipo geometrico.

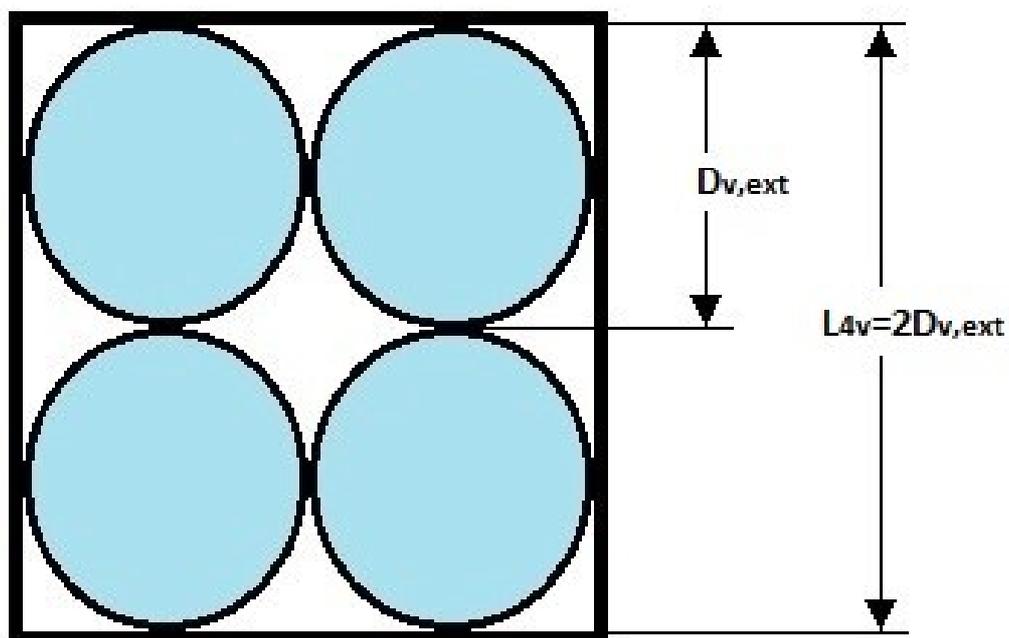


Figura 4.21 Disposizione dei flaconi in una sezione del ripiano.

$$A_{4v} = 4D_{v,ext}^2 \quad (4.3)$$

Una volta ottenuta la superficie occupata da 4 flaconi formanti un quadrato (A_{4v}), si ottiene facilmente il numero totale di flaconi conoscendo la superficie utile totale dei ripiani dalla tabella 4.16.

$$n_v = \frac{A_u}{A_{4v}} 4 \quad (4.4)$$

Dalle equazioni 4.3 e 4.4 si ricava che il numero massimo di flaconi trattati per ciclo è pari a 47222 flaconi. Si ipotizza che in ogni flacone sia contenuta una quantità di soluzione di 3mL con la seguente composizione:

- Eccipiente + API: 5%;
- H₂O: 95%.

Conoscendo il consumo medio giornaliero di azoto liquido necessario per refrigerare il condensatore e la camera, la durata dei cicli e il costo per kilogrammo di fluido consumato, è facile ricavarsi il costo della refrigerazione. Per quanto riguarda la creazione della bassa pressione nella camera è possibile ricavarsi il consumo delle pompe da vuoto, essendo che si conoscono le potenze e la durata dei cicli di liofilizzazione. Una stima dei costi per i cicli di liofilizzazione del lotto A e lotto B è mostrato in figura 4.22 dove vengono riportati separatamente i costi dovuti alla creazione del vuoto e al consumo di azoto liquido per refrigerare. Il costo è approssimativo in quanto non si conoscono tutti i dettagli del processo ma i costi riportati rappresentano, comunque, i costi predominanti per il ciclo produttivo e sono sufficienti a dare una stima significativa.

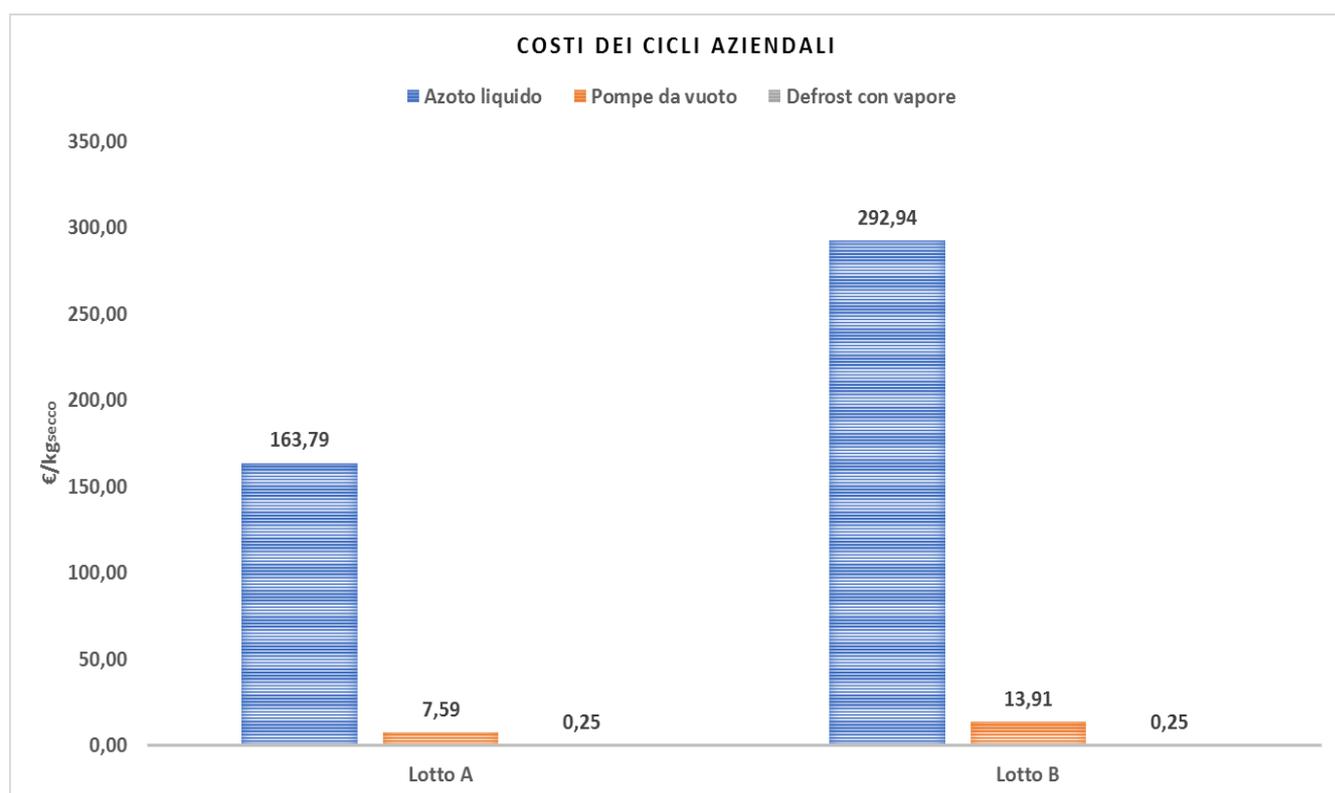


Figura 4.22 Costo approssimativo per kilogrammo secco dei cicli di liofilizzazione per il lotto A e il lotto B.

Come si osserva in figura 4.22 il costo predominante non deriva dall'utilizzo delle pompe da vuoto ma bensì dal consumo di azoto liquido per la refrigerazione. Per i processi di tipo discontinuo nelle simulazioni precedenti è stato osservato come le fasi di essiccamento, in particolar modo le pompe da vuoto, fossero le responsabili della maggior parte del costo. Questo cambio di tendenza è giustificato dalla differente modalità di refrigerazione in quanto nelle precedenti simulazioni avveniva tramite ciclo frigorifero bistadio e non con consumo di azoto liquido.

Un ulteriore confronto è stato fatto tra i costi di refrigerazione visti per il lotto A e lotto B e quelli osservati nei processi continui (figura 4.23) con refrigerazione tramite azoto liquido, analizzati nella sezione precedente. Le cause delle differenze che si osservano tra i consumi per i processi discontinui e quelli di tipo continuo possono essere diverse. In un processo discontinuo l'azoto liquido scambia energia termica con un fluido di trasferimento, che a sua volta circola all'interno dei ripiani e deve portare l'intero sistema alla temperatura richiesta, mentre nel processo continuo l'azoto liquido viene inviato contro i flaconi passando allo stato gassoso senza la necessità di abbassare la temperatura dell'intero sistema; inoltre, è stato considerato un sistema di ricircolo nelle apparecchiature continue che diminuisce notevolmente i consumi. Un ulteriore motivo che giustifica questa differenza nei consumi è che nei processi continui l'azoto liquido è stato utilizzato esclusivamente per la refrigerazione dei flaconi e non per abbassare la temperatura dei condensatori, in quanto per quest'ultimi è stato preferito l'utilizzo di un ciclo frigorifero bistadio. Questo porta ad un notevole risparmio di fluido essendo che, normalmente, la temperatura del condensatore è inferiore rispetto alla temperatura raggiunta dai flaconi. Inoltre i volumi delle apparecchiature, dove avvengono i cicli di liofilizzazione, raggiungono differenze importanti e questo influenza ulteriormente i consumi del fluido criogenico.

Per giustificare queste differenze è utile confrontare le potenze termiche per unità di kilogrammo secco necessarie ai vari sistemi per refrigerare i flaconi (figura 4.24) escludendo per i cicli del lotto A e lotto B i consumi derivanti dalla refrigerazione del condensatore. È stata fatta l'ipotesi che, nei processi batch analizzati, il consumo di azoto liquido derivi in modo equo per la refrigerazione della camera di liofilizzazione e per la refrigerazione del condensatore. Quindi è stato considerato che il costo per la refrigerazione della camera di liofilizzazione, dove all'interno sono presenti i flaconi, sia esattamente la metà del valore riportato in figura 4.23 per il lotto A e lotto B.

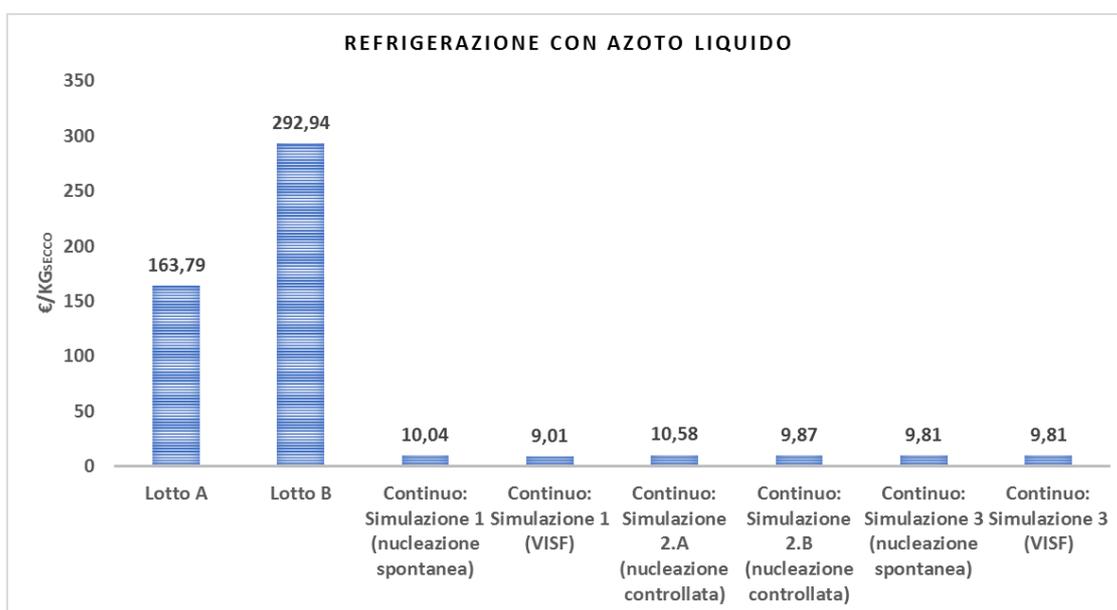


Figura 4.23 Costi delle refrigerazioni con azoto liquido analizzate in questo capitolo.

Le potenze termiche nei processi continui riportate in figura 4.24 non sono riferite alla potenza sottratta al sistema ma bensì a quella derivante dal reintegro di azoto liquido nel sistema. Questo perché i processi continui analizzati hanno un sistema di ricircolo e l'azoto entrante nel sistema nell'unità di tempo non corrisponde alla massa di fluido realmente consumata.

Dalla figura 4.24 si osserva come l'andamento sia molto simile a quello di figura 4.23 e i valori più alti per i processi batch sono giustificati dal fatto che bisogna refrigerare tutta la camera dove risiede il prodotto, compresi i ripiani e le pareti. Inoltre, bisogna considerare che per grandi volumi come per le apparecchiature discontinue le perdite di calore sono maggiori rispetto a volumi più contenuti dei processi continui.

In conclusione si osserva che nei casi in cui è necessario l'utilizzo di azoto liquido per la refrigerazione del prodotto, si ha un notevole risparmio economico per i processi continui soprattutto se accompagnati da un sistema di ricircolo che riduce i consumi anche di un fattore 5.

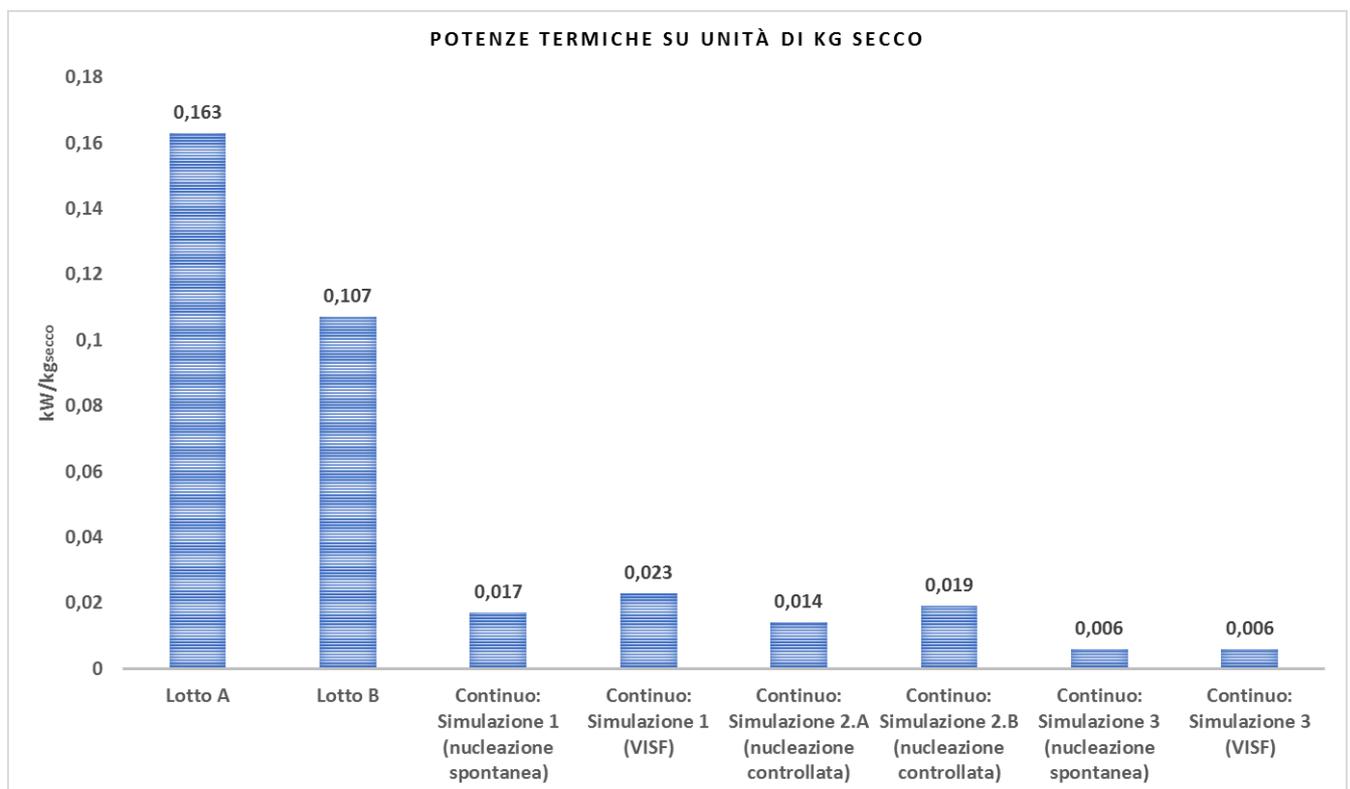


Figura 4.24 Confronto tra le potenze termiche su unità di kg secco da asportare per la refrigerazione per i processi analizzati.

CONCLUSIONI

L'obiettivo della tesi è stato quello di dimostrare i vantaggi economici di un liofilizzatore continuo rispetto agli apparecchi batch nel trattamento di prodotti farmaceutici contenuti all'interno di flaconi. Dai risultati ottenuti si afferma con certezza che il processo continuo, a parità di capacità produttiva, necessita di volumi nettamente inferiori. Questo comporta, insieme ad altri fattori, un risparmio notevole sui consumi energetici. I dati trovati in letteratura sono concordi con i risultati ottenuti e con l'essiccamento primario che risulta essere la fase più dispendiosa dell'intero processo anche se bisogna fare una precisazione: dai risultati ottenuti con un liofilizzatore che utilizza un ciclo frigorifero per la refrigerazione del condensatore e della camera del prodotto si osserva che la componente più dispendiosa è la creazione del vuoto con l'ausilio di una o più pompe. Quest'ultimo aspetto è accentuato nei liofilizzatori discontinui in quanto il volume interessato alla bassa pressione può risultare addirittura 3-4 volte superiore rispetto al caso continuo, richiedendo di conseguenza delle pompe da vuoto più potenti. Se invece si analizza un liofilizzatore la cui refrigerazione avviene tramite consumo di fluido criogenico come l'azoto liquido, si nota come la componente più dispendiosa diventi proprio la refrigerazione del condensatore e della camera del prodotto. Questo aspetto è giustificato dal prezzo dell'azoto liquido che varia dai 1-4€/kWh (in base se lo scambio termico avviene con azoto gassoso o liquido) contro i 0,06568€/kWh dell'energia elettrica, come si osserva dalla figura A. Infatti nel primo caso si ha un consumo di materia prima che è diverso rispetto ad un consumo energetico. In generale si consiglia, quindi, laddove è possibile, di utilizzare metodi di refrigerazione che usufruiscono di un ciclo frigorifero piuttosto che altri metodi; per quei prodotti per i quali è richiesta un'altissima efficienza di refrigerazione, allora, è meglio utilizzare fluidi criogenici come l'azoto a discapito del costo finale.

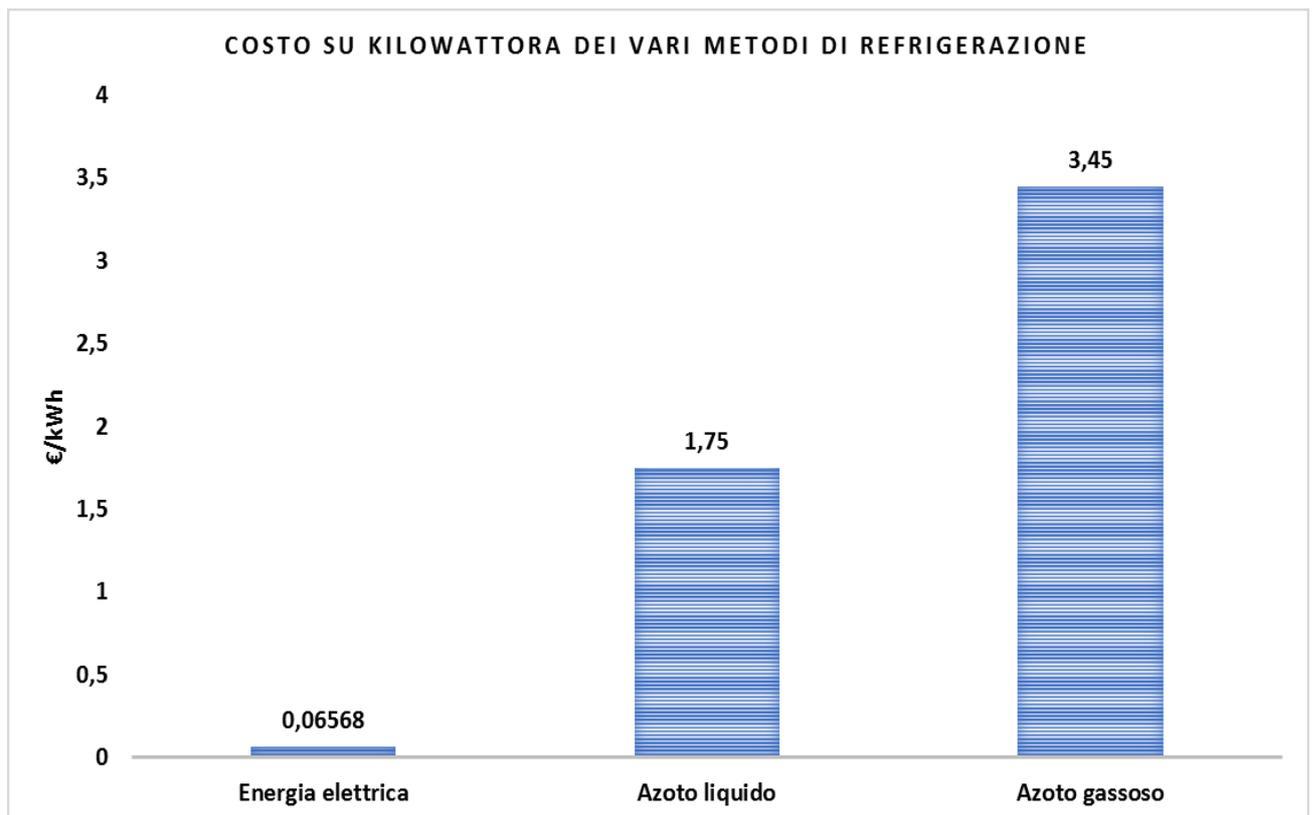


Figura A Costi su kilowattora dei vari metodi di refrigerazione.

La differenza di costo dei due tipi di processi analizzati è importante con il processo continuo che costa meno della metà, anche se questo dipende molto dalle modalità di refrigerazione e nucleazione utilizzate durante il ciclo.

Nel processo continuo è possibile variare la scala produttiva semplicemente aggiungendo moduli, caratteristica che lo rende molto più duttile rispetto al processo discontinuo. Questo vantaggio insieme alla diminuzione dei costi e alla drastica riduzione del volume utile rendono l'apparecchiatura continua più adatta al processo.

Oltre ai vantaggi di natura impiantistica è doveroso discutere anche dell'influenza che si ha sul prodotto finito che risulta essere di qualità superiore rispetto a quando viene trattato in un liofilizzatore batch. Questo è dovuto alla migliore omogeneità che si ottiene all'interno del flacone grazie ai diversi fenomeni coinvolti nello scambio termico nel processo continuo, ma si ha anche una migliore omogeneità tra i vari flaconi che non risentono più del *edge-vial-effect*, problema presente quando i flaconi sono sottoposti a scambio termico su dei ripiani.

L'influenza del processo nel prezzo finale del prodotto è minimo, infatti, come visto in letteratura, il costo del processo sul prodotto finale risulta essere 4-9%. Per prodotti ad alto valore aggiunto come i farmaci più della metà del costo finale deriva dalle materie prime utilizzate come l'API, l'eccipiente e il solvente.

Per l'immediato futuro ci si aspetta l'inserimento nel mercato dei processi continui che per prodotti farmaceutici contenuti in flaconi sono stati analizzati solo in campo di ricerca e non per applicazioni industriali. L'obiettivo sarà quello di rendere questo processo, negli anni, di uso molto più frequente, soppiantando, così, l'ormai obsoleto processo batch come accaduto negli anni precedenti per i liofilizzatori che trattano altri tipi di prodotti.

La ricerca dovrebbe continuare ad analizzare e sviluppare nuovi metodi alternativi alla refrigerazione con fluido criogenico che quando ne è richiesto l'utilizzo aumenta considerevolmente il costo del processo, anche se è stato già spiegato quanto questo influisca poco sul prezzo finale del prodotto. Per questo motivo sarebbe interessante andare a scoprire come agevolare l'abbassamento dei costi in altri campi che non interessano direttamente il processo stesso come la preparazione degli eccipienti e degli API, piuttosto che i pretrattamenti necessari delle materie prime e la sterilizzazione e la pulizia dell'impianto. Quest'ultimi sono essenziali e molte volte possono risultare molto costosi in quanto i prodotti farmaceutici richiedono il grado massimo di sterilità perché essendo assunti da esseri umani c'è un forte rischio di contaminazione.

APPENDICE A

Il procedimento qui di seguito mostra il procedimento per il calcolo di un ciclo di liofilizzazione con l'apparecchiatura presente presso il Politecnico di Torino (Lyobeta 25).

Tabella A.1 Dati dimensionali del liofilizzatore Lyobeta 25.

Caratteristiche Lyobeta 25	
$n_s, -$	4
$n_{v,s}, -$	200
$\tilde{C}_e, \text{€ kWh}^{-1}$	0,06568
t_f, h	7
t_{pd}, h	30
t_{sd}, h	9
t_{mo}, h	12

- *Congelamento*

Calcolo degli *heat load*:

Tabella A.2 Dati e proprietà della soluzione da congelare.

Dati prodotto	
m_p, kg	2,4
$c_{p,w}, \text{J K}^{-1} \text{Kg}^{-1}$	4186
$c_{p,i}, \text{J K}^{-1} \text{Kg}^{-1}$	2090
$c_{p,sol}, \text{J K}^{-1} \text{Kg}^{-1}$	1383
$\lambda_{so}, \text{J K}^{-1}$	333500
$T_0, \text{°C}$	25
$T_{so}, \text{°C}$	0
$T_1, \text{°C}$	-50
$x_{sol}, -$	0,05

$$Q_p = m_p \left((c_{p,w}(1 - x_{sol}) + c_{p,sol}x_{sol})(T_0 - T_{so}) + \lambda_{so}(1 - x_{sol}) + (c_{p,i}(1 - x_{sol}) + c_{p,sol}x_{sol})(T_{so} - T_1) \right) = 1250[\text{kJ}] \quad (2.1)$$

Tabella A.3 Dati e proprietà del flacone (contenitore e tappo).

Dati flacone	
m_g , kg	8
$c_{p,g}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	840
m_{stop} , kg	0,8
$c_{p,stop}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	240
T_0 , °C	25
T_1 , °C	-50

$$Q_v = Q_g + Q_{stop} = m_g c_{p,g} (T_0 - T_1) + m_{stop} c_{p,stop} (T_0 - T_1) = 518,4[\text{kJ}] \quad (2.2)$$

Tabella A.4 Dati e proprietà dei ripiani.

Dati ripiani e fluido tecnologico (olio siliconico)	
n_s , -	4
L_s , m	0,45
W_s , m	0,45
s_s , m	0,004
$c_{p,st}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	502
ρ_{st} , kg m ⁻³	8000
V_{oil} , m ³	0,008
$c_{p,oil}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	1500
ρ_{oil} , kg m ⁻³	971
T_0 , °C	25
T_1 , °C	-50

$$Q_s = Q_{st} + Q_{oil} = m_{st} c_{p,st} (T_0 - T_1) + m_{oil} c_{p,oil} (T_0 - T_1) = 2825[\text{kJ}] \quad (2.3)$$

$$m_{stl} = n_s L_s W_s 2 s_s \rho_{st} = 51,84[\text{kg}] \quad (2.4)$$

$$m_{oil} = V_{oil} \rho_{oil} = 7,77[\text{kg}] \quad (2.5)$$

Tabella A.5 Dati e proprietà dell'aria.

Dati aria	
L_{ch} , m	0,6
W_{ch} , m	0,6
H_{ch} , m	0,7
$c_{p,a}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	1005

$T_0, ^\circ\text{C}$	25
$T_1, ^\circ\text{C}$	-50
$\rho_a, \text{kg m}^{-3}$	1,4

$$Q_a = V_{ch}\rho_a c_{p,a}(T_0 - T_1) = 26,59[\text{kJ}] \quad (2.6)$$

$$Q_{load} = Q_s + Q_v + Q_p + Q_a = 4620[\text{kJ}] \quad (2.7)$$

Calcolo degli *heat loss*:

Tabella A.6 Dati dello scambio termico tra la porta di plexiglass e l'ambiente esterno.

Dati porta liofilizzatore	
s_d, m	0,04
$\tilde{h}_{in}, \text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$	10
$\tilde{h}_o, \text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$	30
$k_d, \text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$	0,2
$T_{in}, ^\circ\text{C}$	-25
$T_o, ^\circ\text{C}$	25
L_{ch}, m	0,6
W_{ch}, m	0,6
H_{ch}, m	0,7

$$\dot{Q}_d = U_d A_d (T_o - T_{in}) = 0,063[\text{kW}] \quad (2.8)$$

$$A_d = H_{ch} W_{ch} = 0,42[\text{m}] \quad (2.9)$$

$$U_d = \left(\frac{1}{\tilde{h}_{in}} + \frac{1}{\tilde{h}_o} + \frac{s_d}{k_d} \right)^{-1} = 3[\text{W}/\text{m}^2\text{K}] \quad (2.10)$$

Tabella A.7 Dati dello scambio termico tra le pareti del liofilizzatore e l'ambiente esterno.

Dati pareti liofilizzatore	
s_{st}, m	0,08
s_{co}, m	0,01
$\tilde{h}_{in}, \text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$	5
$\tilde{h}_o, \text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$	20
$k_{st}, \text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$	15
$k_{co}, \text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$	0,03

$T_{in}, ^\circ\text{C}$	-25
$T_o, ^\circ\text{C}$	25
L_{ch}, m	0,45
W_{ch}, m	0,45
H_{ch}, m	0,45

$$\dot{Q}_W = U_W A_W (T_o - T_{in}) = 0,173[\text{kW}] \quad (2.11)$$

$$U_W = \left(\frac{1}{\tilde{h}_{in}} + \frac{1}{\tilde{h}_o} + \frac{s_{st}}{k_{st}} + \frac{s_{co}}{k_{co}} \right)^{-1} = 1,7[\text{W}/\text{m}^2\text{K}] \quad (2.12)$$

$$A_W = 2L_{ch}H_{ch} + 2W_{ch}H_{ch} + L_{ch}W_{ch} = 2,04[\text{m}] \quad (2.13)$$

$$Q_{loss} = (\dot{Q}_W + \dot{Q}_d)t_f = 5954[\text{kJ}] \quad (2.14)$$

Definizione del ciclo termodinamico per il ciclo frigorifero:

$$Q_0 = Q_{load} + Q_{loss} = 10574[\text{kJ}] \quad (2.15)$$

$$T_1 = T_{ch} - \Delta T = -50 - 10 = -60[^\circ\text{C}] \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{amb} + \Delta T = 25 + 10 = 35[^\circ\text{C}] \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{0,63} = 25,68 \quad (2.18)$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{r} = 5,1 \quad (2.19)$$

$$p_{int} = r_1 p_1 = 3,167[\text{bar}] \quad (2.20)$$

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 385,6 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right]; h_4 = 421,2 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right] \quad (2.21)$$

$$\dot{Q}_0 = \dot{m}_{lp}(h_1 - h_8) \Rightarrow \dot{m}_{lp} = 0,0026 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.22)$$

$$\dot{m}_{lp}h_2 + \dot{m}_{hp}h_6 = \dot{m}_{lp}h_7 + \dot{m}_{hp}h_3 \Rightarrow \dot{m}_{hp} = 0,0053 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.23)$$

Tabella A.8 Entalpie del ciclo frigorifero nella fase di congelamento.

Entalpie ciclo frigorifero	
$h_1, \text{kJ kg}^{-1}$	334,46

$h_{2s}, \text{kJ kg}^{-1}$	365
$h_2, \text{kJ kg}^{-1}$	385,36
$h_3, \text{kJ kg}^{-1}$	355,72
$h_{4s}, \text{kJ kg}^{-1}$	395
$h_4, \text{kJ kg}^{-1}$	421,2
$h_5, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_6, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_7, \text{kJ kg}^{-1}$	174,3
$h_8, \text{kJ kg}^{-1}$	174,3

$$P_c = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) + \dot{m}_{hp}(h_{u,hp} - h_{i,hp}) = 0,479[\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_0|}{|l_c|} = 1,37 \quad (2.25)$$

$$C_f = P_c \tilde{C}_e t_f = 0,22 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 1,83 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

- *Essiccamento primario*

Tabella A.9 Dati variabili dell'essiccamento primario.

Dati essiccamento primario	
t_{pd}, h	30
$\tilde{L}_R, \text{Pa L s}^{-1}$	1
$T_{con}, \text{°C}$	-70
$p_{ch,pd}, \text{Pa}$	10
V_{con}, m^3	0,012
$\dot{V}_{p.v.}, \text{m}^3 \text{h}^{-1}$	10
P_M, kW	3,7
P_n, kW	0,75
$T_{ch}, \text{°C}$	-15

Calcolo degli *heat load*:

Tabella A.10 Proprietà del cambio di fase del solvente.

Dati sublimazione e solidificazione solvente	
m_p, kg	2,4

$x_{sol}, -$	0,05
$\lambda_{sub}, J kg^{-1}$	2838000
$\lambda_{so}, J kg^{-1}$	2838000
$\phi_{pd}, -$	0,92

$$Q_{sub} = m_p \lambda_{sub} (1 - x_{sol}) \phi_{pd} = 5952 [kJ] \quad (2.26)$$

$$Q_{so} = m_p \lambda_{so} (1 - x_{sol}) \phi_{pd} = 5952 [kJ] \quad (2.27)$$

$$Q_0 = Q_{sub} + Q_{so} = 11904 [kJ] \quad (2.15)$$

Definizione del ciclo termodinamico per il ciclo frigorifero:

$$T_1 = T_{con} - \Delta T = -70 - 10 = -80 [^{\circ}C] \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{amb} + \Delta T = 25 + 10 = 35 [^{\circ}C] \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{0,137} = 117,15 \quad (2.18)$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{r} = 10,8 \quad (2.19)$$

$$p_{int} = r_1 p_1 = 1,483 [bar] \quad (2.20)$$

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 393,3 [kJ/kg]; h_4 = 424,3 [kJ/kg] \quad (2.21)$$

$$\dot{Q}_0 = \dot{m}_{lp} (h_1 - h_8) \Rightarrow \dot{m}_{lp} = 0,0007 \left[\frac{kg}{s} \right] \quad (2.22)$$

$$\dot{m}_{lp} h_2 + \dot{m}_{hp} h_6 = \dot{m}_{lp} h_7 + \dot{m}_{hp} h_3 \Rightarrow \dot{m}_{hp} = 0,0016 \left[\frac{kg}{s} \right] \quad (2.23)$$

Tabella A.11 Entalpie del ciclo frigorifero nell'essiccamento primario.

Entalpie ciclo frigorifero	
$h_1, kJ kg^{-1}$	317,8
$h_{2s}, kJ kg^{-1}$	363,1
$h_2, kJ kg^{-1}$	393,3
$h_3, kJ kg^{-1}$	344,8
$h_{4s}, kJ kg^{-1}$	392,5
$h_4, kJ kg^{-1}$	424,3

$h_5, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_6, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_7, \text{kJ kg}^{-1}$	146
$h_8, \text{kJ kg}^{-1}$	146

$$P_c = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) + \dot{m}_{hp}(h_{u,hp} - h_{i,hp}) = 0,182[\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_o|}{|l_c|} = 1,11 \quad (2.25)$$

$$C_{r,pd} = P_c \tilde{C}_e t_{pd} = 0,36[€]$$

Consumo durante l'essiccamento primario della pompa da vuoto:

$$t_{\text{evac}} = \frac{V_{\text{ch}} + V_{\text{con}}}{\dot{V}_{\text{v.p.}}} \ln \frac{p_{\text{atm}}}{p_{\text{ch,pd}}} = 0,24[\text{h}] = 876,6[\text{s}] \quad (2.28)$$

$$Q_{\text{v.p.}} = P_M t_{\text{evac}} + P_n (t_{pd} - t_{\text{evac}}) = 83586[\text{kJ}] = 23,21[\text{kWh}] \quad (2.29)$$

$$C_{\text{p.v.,pd}} = Q_{\text{v.p.}} \tilde{C}_e = 1,53[€]$$

$$C_{pd} = C_{r,pd} + C_{\text{p.v.,pd}} = 1,89 \left[\frac{€}{\text{ciclo}} \right] = 15,75 \left[\frac{€}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

- *Essiccamento secondario*

Tabella A.12 Dati variabili essiccamento secondario.

Dati essiccamento secondario	
t_{sd}, h	9
$\tilde{L}_R, \text{Pa L s}^{-1}$	1
$T_{\text{con}}, \text{°C}$	-70
$P_{\text{ch,sd}}, \text{Pa}$	10
$V_{\text{con}}, \text{m}^3$	0,012
$\dot{V}_{\text{p.v.}}, \text{m}^3 \text{h}^{-1}$	10
P_M, kW	3,7
P_n, kW	0,75
$T_{\text{ch}}, \text{°C}$	10

Calcolo degli *heat load*:

Tabella A.13 Proprietà del cambio di fase del solvente.

Dati sublimazione e solidificazione solvente	
m_p , kg	2,4
x_{sol} , -	0,05
λ_{des} , J kg ⁻¹	2687400
λ_{so} , J kg ⁻¹	2838000
ϕ_{sd} , -	0,08

$$Q_{des} = m_p \lambda_{des} (1 - x_{sol}) \phi_{sd} = 490 [\text{kJ}] \quad (2.31)$$

$$Q_{so} = m_p \lambda_{so} (1 - x_{sol}) \phi_{sd} = 518 [\text{kJ}] \quad (2.27)$$

$$Q_0 = Q_{des} + Q_{so} = 1008 [\text{kJ}] \quad (2.15)$$

Definizione del ciclo termodinamico del ciclo frigorifero:

$$T_1 = T_{con} - \Delta T = -70 - 10 = -80 [^\circ\text{C}] \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{amb} + \Delta T = 25 + 10 = 35 [^\circ\text{C}] \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{0,137} = 117,15 \quad (2.18)$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{r} = 10,8 \quad (2.19)$$

$$p_{int} = r_1 p_1 = 1,483 [\text{bar}] \quad (2.20)$$

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 393,3 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right]; h_4 = 424,3 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right] \quad (2.10)$$

$$\dot{Q}_0 = \dot{m}_{lp} (h_1 - h_8) \Rightarrow \dot{m}_{lp} = 0,00018 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.22)$$

$$\dot{m}_{lp} h_2 + \dot{m}_{hp} h_6 = \dot{m}_{lp} h_7 + \dot{m}_{hp} h_3 \Rightarrow \dot{m}_{hp} = 0,00048 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.23)$$

Tabella A.13 Entalpie del ciclo frigorifero nell'essiccamento secondario.

Entalpie ciclo frigorifero	
h_1 , kJ kg ⁻¹	317,8
h_{2s} , kJ kg ⁻¹	363,1

$h_2, \text{kJ kg}^{-1}$	393,3
$h_3, \text{kJ kg}^{-1}$	344,8
$h_{4s}, \text{kJ kg}^{-1}$	392,5
$h_4, \text{kJ kg}^{-1}$	424,3
$h_5, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_6, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_7, \text{kJ kg}^{-1}$	146
$h_8, \text{kJ kg}^{-1}$	146

$$P_c = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) + \dot{m}_{hp}(h_{u,hp} - h_{i,hp}) = 0,052[\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_0|}{|l_c|} = 1,11 \quad (2.25)$$

$$C_{r,sd} = P_c \tilde{C}_e t_{pd} = 0,03[\text{€}]$$

Consumo durante l'essiccamento secondario della pompa da vuoto:

$$t_{\text{evac}} = \frac{V_{\text{ch}} + V_{\text{con}}}{\dot{V}_{\text{p.v.}}} \ln \frac{p_{\text{ch,pd}}}{p_{\text{ch,sd}}} = 0,043[\text{h}] = 154,8[\text{s}] \quad (2.30)$$

$$Q_{\text{v.p.}} = P_M t_{\text{evac}} + P_n(t_{\text{sd}} - t_{\text{evac}}) = 23144[\text{k}] = 6,43[\text{kWh}] \quad (2.29)$$

$$C_{\text{p.v.,sd}} = Q_{\text{v.p.}} \tilde{C}_e = 0,42[\text{€}]$$

$$C_{\text{sd}} = C_{r,sd} + C_{\text{p.v.,sd}} = 0,45 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 3,75 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

- *Defrosting*

Tabella A.14 Dati e proprietà per la fase di *defrosting*.

Dati per la fase di scongelamento	
$\lambda_{fu}, \text{J kg}^{-1}$	333500
$m_{i,pd}, \text{kg}$	2,1
$m_{i,sd}, \text{kg}$	0,18
$T_{0,\text{con}}, \text{°C}$	-70
$T_{1,\text{con}}, \text{°C}$	0
$C_{p,i}, \text{J K}^{-1} \text{Kg}^{-1}$	2090

$\eta_{CE}, -$	0,5
$\dot{Q}_{r.e.}, kW$	0,5

Consumo per lo scongelamento del ghiaccio presente sul condensatore tramite calore fornito per effetto Joule:

$$Q_{def} = (m_{i,pd} + m_{i,sd})\lambda_{fu} + (m_{i,pd} + m_{i,sd})c_{p,i}(T_{1,con} - T_{0,con}) = 1093[kJ] \quad (2.32)$$

$$\eta_{CE} = \frac{Q_{def}}{Q_{r.e.}} = 0,5 \Rightarrow Q_{r.e.} = 2186[kJ] = 0,61[kWh] \quad (2.34)$$

$$Q_{r.e.} = \dot{Q}_{r.e.}t_{def} \Rightarrow t_{def} = 1,22[h] \quad (2.33)$$

$$C_{def} = Q_{r.e.}\tilde{C}_e = 0,04 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 0,33 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{secco}} \right]$$

Il costo totale per il processo è pari a:

$$C_{tot} = 0,22 + 1,89 + 0,45 + 0,04 = 2,6 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 21,67 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{secco}} \right]$$

APPENDICE B

Il calcolo dei costi per un liofilizzatore continuo di piccola scala serve per effettuare un confronto con i costi di processo per il liofilizzatore batch 'Lyobeta 25' presente presso il laboratorio del Politecnico di Torino.

Tabella B.1 Dati dimensionali del liofilizzatore continuo.

Caratteristiche dimensionali	
H_m, m	0,1
L_m, m	0,4
W_m, m	0,6
s_w, m	0,008
L_{per}, m	6
$n_v, -$	800
Tipo flacone	10R
$D_{v,ext}, m$	0,024
$\tilde{C}_e, \text{€ kWh}^{-1}$	0,06568
t_f, h	3
t_{pd}, h	10
t_{sd}, h	6
t_{rif}, h	58

Definizione del numero di moduli di congelamento necessari per eseguire il processo:

$$v_v = \frac{L_{per}}{t_f} = 2 \left[\frac{m}{h} \right] \quad (3.12)$$

$$n_{v,tot} = \frac{v_v}{D_{v,ext}} n_{m,f} t_{rif} = 4833 [\text{flaconi}] \quad (3.13)$$

Ipotizziamo l'utilizzo di un singolo modulo di congelamento e si osserva dall'equazione 3.13 che è sufficiente per trattare le 800 flaconi nel tempo di riferimento.

- *Congelamento con aria refrigerata:*

Calcolo degli *heat load*:

$$Q_{load} = Q_v + Q_{a,l-1} = Q_g + Q_{stop} + Q_p + Q_{a,l-1} \quad (3.1)$$

Tabella B.2 Dati e proprietà della soluzione da congelare.

Dati prodotto	
m_p , kg	2,4
$c_{p,w}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	4186
$c_{p,i}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	2090
$c_{p,sol}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	1383
λ_{so} , J K ⁻¹	333500
T_0 , °C	25
T_{so} , °C	0
T_1 , °C	-50
x_{sol} , -	0,05

$$Q_p = m_p \left((c_{p,w}(1 - x_{sol}) + c_{p,sol}x_{sol})(T_0 - T_{so}) + \lambda_{so}(1 - x_{sol}) + (c_{p,i}(1 - x_{sol}) + c_{p,sol}x_{sol})(T_{so} - T_1) \right) = 1250[\text{kJ}] \quad (2.1)$$

Tabella B.3 Dati e proprietà del flacone (contenitore e tappo).

Dati flacone	
m_g , kg	8
$c_{p,g}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	840
m_{stop} , kg	0,8
$c_{p,stop}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	240
T_0 , °C	25
T_1 , °C	-50

$$Q_v = Q_g + Q_{stop} = m_g c_{p,g}(T_0 - T_1) + m_{stop} c_{p,stop}(T_0 - T_1) = 518,4[\text{kJ}] \quad (2.2)$$

Tabella B.4 Dati e proprietà dell'aria.

Dati aria	
L_{l-i} , m	0,05
W_{l-i} , m	0,05
H_{l-i} , m	0,1
$c_{p,a}$, J K ⁻¹ Kg ⁻¹	1005
T_0 , °C	25
T_1 , °C	-50
ρ_a , kg m ⁻³	1,4

$$Q_{a,l-1} = n_v V_{l-1} \rho_a c_{p,a} \Delta T = 211 \text{ [kJ]} \quad (3.2)$$

$$Q_{\text{load}} = Q_v + Q_{a,l-1} = Q_g + Q_{\text{stop}} + Q_p + Q_{a,l-1} = 1979,4 \text{ [kJ]} \quad (3.1)$$

Tabella B.5 Dati dello scambio termico tra le pareti del liofilizzatore e l'ambiente esterno.

Dati parete liofilizzatore	
$s_{st}, \text{ m}$	0,08
$s_{co}, \text{ m}$	0,01
$\tilde{h}_{in}, \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$	5
$\tilde{h}_o, \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-1}$	20
$k_{st}, \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$	15
$k_{co}, \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$	0,03
$T_{in}, \text{ }^\circ\text{C}$	-25
$T_o, \text{ }^\circ\text{C}$	25

Calcolo degli *heat loss*:

$$U_W = \left(\frac{1}{\tilde{h}_{in}} + \frac{1}{\tilde{h}_o} + \frac{s_{st}}{k_{st}} + \frac{s_{co}}{k_{co}} \right)^{-1} = 1,7 \text{ [W/m}^2\text{K]} \quad (2.12)$$

$$A_W = 2L_m H_m + 2W_m H_m + 2L_m W_m = 0,58 \text{ [m]} \quad (2.13)$$

$$Q_{\text{loss}} = U_W A_W \Delta T_{\text{rif}} = 10294 \text{ [kJ]} \quad (3.3)$$

$$Q_0 = Q_{\text{load}} + Q_{\text{loss}} = 12274 \text{ [kJ]} \quad (2.15)$$

Definizione del ciclo termodinamico del ciclo frigorifero:

$$T_1 = T_m - \Delta T = -50 - 10 = -60 \text{ [}^\circ\text{C]} \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{\text{amb}} + \Delta T = 25 + 10 = 35 \text{ [}^\circ\text{C]} \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{0,63} = 25,48 \quad (2.18)$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{r} = 5,05 \quad (2.19)$$

$$p_{\text{int}} = r_1 p_1 = 3,18 \text{ [bar]} \quad (2.20)$$

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 385,36 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right]; h_4 = 421,2 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right] \quad (2.21)$$

$$\dot{Q}_0 = \dot{m}_{lp}(h_1 - h_8) \Rightarrow \dot{m}_{lp} = 0,00036 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.22)$$

$$\dot{m}_{lp}h_2 + \dot{m}_{hp}h_6 = \dot{m}_{lp}h_7 + \dot{m}_{hp}h_3 \Rightarrow \dot{m}_{hp} = 0,00075 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.23)$$

Tabella B.6 Entalpie del ciclo frigorifero nella fase di congelamento.

Entalpie ciclo frigorifero	
$h_1, \text{kJ kg}^{-1}$	334,46
$h_{2s}, \text{kJ kg}^{-1}$	365
$h_2, \text{kJ kg}^{-1}$	385,36
$h_3, \text{kJ kg}^{-1}$	355,72
$h_{4s}, \text{kJ kg}^{-1}$	395
$h_4, \text{kJ kg}^{-1}$	421,2
$h_5, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_6, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_7, \text{kJ kg}^{-1}$	174,3
$h_8, \text{kJ kg}^{-1}$	174,3

$$P_c = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) + \dot{m}_{hp}(h_{u,hp} - h_{i,hp}) = 0,067 [\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_0|}{|I_c|} = 1,38 \quad (2.25)$$

$$C_f = P_c \tilde{C}_e t_f = 0,26 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 2,17 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

- *Congelamento con fluido criogenico*

Il calore da sottrarre al sistema è analogo al congelamento con aria refrigerata, quindi è già stato calcolato e vale:

$$Q_0 = Q_{\text{load}} + Q_{\text{loss}} = 12274 [\text{kJ}] \Rightarrow P_f = 0,06 [\text{kW}] \quad (2.15)$$

Tabella B.7 Caratteristiche e proprietà dell'azoto utilizzato per la refrigerazione.

Dati refrigerazione con azoto	
$T_i, ^\circ\text{C}$	-195

$v_{N2}, m s^{-1}$	0,39
A_{cn}, m^2	0,0035
$\rho_{N2,l}, kg m^{-3}$	808,5
$c_{p,N2}, J K^{-1} Kg^{-1}$	1042
$\hat{C}_{N2,l}, \text{€ } m^{-3}$	100

Calcolo del consumo di azoto liquido:

$$P_f = \dot{m}_{N2} c_{p,N2} (T_1 - T_0) \Rightarrow T_1 = -12,7^\circ C \quad (3.14)$$

$$\dot{m}_{N2} c_{p,N2} T_0 = (\dot{m}_{N2} - \dot{m}_{sp}) c_{p,N2} T_1 + \dot{m}_{re} c_{p,N2} T_t \Rightarrow \dot{m}_{re} = 0,0003 \left[\frac{kg}{s} \right] \quad (3.15)$$

$$\dot{m}_{re} = \dot{m}_{sp} \quad (3.16)$$

$$\dot{V}_{re} = \frac{\dot{m}_{re}}{\rho_{N2,l}} = 0,00000038 \left[\frac{m^3}{s} \right] = 0,00135 \left[\frac{m^3}{h} \right] \quad (3.17)$$

$$C_{f,cri} = \dot{V}_{re} \hat{C}_{N2,l} t_{rif} = 7,83 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 65,25 \left[\frac{\text{€}}{kg_{secco}} \right] \quad (3.18)$$

- *Essiccamento primario*

Per prima cosa si determina il numero di moduli necessari all'essiccamento, ipotizzando di applicare sia l'essiccamento primario che l'essiccamento secondario nello stesso modulo. Questo ci permette di conoscere il volume la quale applicare il vuoto e quindi di scegliere la pompa più adatta.

$$v_{v,dr} = \frac{L_{cn} n_{cn}}{t_{dr}} = 0,38 \left[\frac{m}{h} \right] \quad (3.19)$$

$$\dot{n}_{v,dr} = \frac{v_{v,dr}}{D_{v,ext}} = 15,63 \left[\frac{\text{flaconi}}{h} \right] \quad (3.20)$$

$$n_{m,dr} = \frac{n_{v,tot}}{\dot{n}_{v,dr} t_{rif}} = 1 [\text{modulo}] \Rightarrow V_{dr} = 0,02 [m^3] \quad (3.21)$$

Essendo il volume molto minore rispetto a quello del liofilizzatore batch in appendice A si utilizza una pompa da vuoto più piccola, per esempio il modello MVP6 della marca 'Woosung Vacuum Co., Ltd'.

Tabella B.8 Dati variabili nell'essiccamento primario.

Dati essiccamento primario	
t_{pd}, h	10

$\tilde{L}_R, \text{Pa L s}^{-1}$	1
$T_{\text{con}}, ^\circ\text{C}$	-70
$p_{\text{ch,pd}}, \text{Pa}$	2
$V_{\text{con}}, \text{m}^3$	0,012
$\dot{V}_{\text{p.v.}}, \text{m}^3 \text{h}^{-1}$	5
P_n, kW	0,4
$T_m, ^\circ\text{C}$	0

Tabella B.9 Proprietà del cambio di fase del solvente.

Dati sublimazione e solidificazione solvente	
m_p, kg	2,4
$x_{\text{sol}}, -$	0,05
$\lambda_{\text{sub}}, \text{J kg}^{-1}$	2838000
$\lambda_{\text{so}}, \text{J kg}^{-1}$	2838000
$\phi_{\text{pd}}, -$	0,92

Calcolo degli *heat load*:

$$Q_{\text{sub}} = m_p \lambda_{\text{sub}} (1 - x_{\text{sol}}) \phi_{\text{pd}} = 5952 [\text{kJ}] \quad (2.26)$$

$$Q_{\text{so}} = m_p \lambda_{\text{so}} (1 - x_{\text{sol}}) \phi_{\text{pd}} = 5952 [\text{kJ}] \quad (2.27)$$

$$Q_0 = Q_{\text{sub}} + Q_{\text{so}} = 11904 [\text{kJ}] \quad (2.15)$$

Definiamo il ciclo termodinamico del ciclo frigorifero utilizzato per la refrigerazione del condensatore:

$$T_1 = T_{\text{con}} - \Delta T = -70 - 10 = -80 [^\circ\text{C}] \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{\text{amb}} + \Delta T = 25 + 10 = 35 [^\circ\text{C}] \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{0,137} = 117,15 \quad (2.18)$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{r} = 10,8 \quad (2.19)$$

$$p_{\text{int}} = r_1 p_1 = 1,483 [\text{bar}] \quad (2.20)$$

$$\eta_c = \frac{h_{\text{us}} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 393,3 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right]; h_4 = 424,3 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right] \quad (2.21)$$

$$\dot{Q}_{so} = \dot{m}_{lp}(h_1 - h_8) \Rightarrow \dot{m}_{lp} = 0,00017 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.22)$$

$$\dot{m}_{lp}h_2 + \dot{m}_{hp}h_6 = \dot{m}_{lp}h_7 + \dot{m}_{hp}h_3 \Rightarrow \dot{m}_{hp} = 0,00045 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.23)$$

Tabella B.10 Entalpie del ciclo frigorifero bistadio nell'essiccamento primario.

Entalpie ciclo frigorifero	
$h_1, \text{kJ kg}^{-1}$	317,8
$h_{2s}, \text{kJ kg}^{-1}$	363,1
$h_2, \text{kJ kg}^{-1}$	393,3
$h_3, \text{kJ kg}^{-1}$	344,8
$h_{4s}, \text{kJ kg}^{-1}$	392,5
$h_4, \text{kJ kg}^{-1}$	424,3
$h_5, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_6, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_7, \text{kJ kg}^{-1}$	146
$h_8, \text{kJ kg}^{-1}$	146

$$P_{c,con} = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) + \dot{m}_{hp}(h_{u,hp} - h_{i,hp}) = 0,049 [\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_{so}|}{|l_c|} = 1,11 \quad (2.25)$$

$$C_{r,con,pd} = P_{c,con} \tilde{C}_e t_{pd} = 0,19 [\text{€}]$$

Ora si calcolano i parametri di un ciclo frigorifero per mantenere la temperatura dei flaconi a 0°C all'interno della camera che a differenza del precedente è semplicemente monostadio.

$$T_1 = T_m - \Delta T = 0 - 10 = -10 [^\circ\text{C}] \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{amb} + \Delta T = 25 + 10 = 35 [^\circ\text{C}] \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{4,32} = 3,72 \quad (2.18)$$

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 407,43 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right] \quad (2.21)$$

Tabella B.11 Entalpie del ciclo frigorifero monostadio nell'essiccamento primario.

Entalpie ciclo frigorifero	
$h_1, \text{kJ kg}^{-1}$	362,6
$h_{2s}, \text{kJ kg}^{-1}$	389,5
$h_2, \text{kJ kg}^{-1}$	407,4
$h_3, \text{kJ kg}^{-1}$	254,8
$h_4, \text{kJ kg}^{-1}$	254,8

$$\dot{Q}_{\text{sub}} = \dot{m}_{\text{lp}}(h_1 - h_4) \Rightarrow \dot{m}_{\text{lp}} = 0,00026 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.22)$$

$$P_{\text{c,sub}} = \dot{m}_{\text{lp}}(h_{\text{u,lp}} - h_{\text{i,lp}}) = 0,012 [\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_{\text{sub}}|}{|l_c|} = 2,41 \quad (2.25)$$

$$C_{\text{r.sub,pd}} = Q_{\text{r.sub,pd}} \tilde{C}_e t_{\text{pd}} = 0,05 [\text{€}]$$

Consumo durante l'essiccamento primario della pompa da vuoto:

$$Q_{\text{v.p.}} = P_n t_{\text{rif}} = 83520 [\text{kJ}] = 23,2 [\text{kWh}] \quad (2.29)$$

$$C_{\text{p.v.,pd}} = Q_{\text{v.p.}} C_e = 1,52 [\text{€}]$$

$$C_{\text{pd}} = C_{\text{r.sub,pd}} + C_{\text{r.con,pd}} + C_{\text{p.v.,pd}} = 1,76 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 14,67 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

- *Essiccamento secondario*

Tabella B.12 Dati utili all'essiccamento secondario.

Dati essiccamento secondario	
t_{sd}, h	6
$\tilde{L}_R, \text{Pa L s}^{-1}$	1
$T_{\text{cons}}, \text{°C}$	-70
$p_{\text{ch,sd}}, \text{Pa}$	2
$V_{\text{con}}, \text{m}^3$	0,012
$\dot{V}_{\text{p.v.}}, \text{m}^3 \text{h}^{-1}$	10
$T_m, \text{°C}$	20

Tabella B.13 Proprietà del cambio di fase del solvente.

Dati evaporazione e solidificazione solvente	
$m_p, \text{ kg}$	2,4
$x_{sol}, -$	0,05
$\lambda_{des}, \text{ J kg}^{-1}$	2687400
$\lambda_{so}, \text{ J kg}^{-1}$	2838000
$\phi_{sd}, -$	0,08

Consideriamo che l'essiccamento secondario venga fatto nello stesso modulo in cui avviene l'essiccamento primario. In questo caso il vuoto essendo già stato considerato nel punto precedente non verrà preso in considerazione. Si inizia con il calcolo del ciclo frigorifero a doppio stadio di compressione utile alla refrigerazione del condensatore:

$$Q_0 = Q_{des} + Q_{so} = 1008[\text{kJ}] \quad (2.15)$$

$$Q_{so} = m_p \lambda_{so} (1 - x_{sol}) \phi_{sd} = 518[\text{kJ}] \quad (2.27)$$

$$T_1 = T_{con} - \Delta T = -70 - 10 = -80[^\circ\text{C}] \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{amb} + \Delta T = 25 + 10 = 35[^\circ\text{C}] \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{0,137} = 117,15 \quad (2.18)$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{r} = 10,8 \quad (2.19)$$

$$p_{int} = r_1 p_1 = 1,483[\text{bar}] \quad (2.20)$$

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 393,3 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right]; h_4 = 424,3 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right] \quad (2.21)$$

$$\dot{Q}_{so} = \dot{m}_{lp} (h_1 - h_8) \Rightarrow \dot{m}_{lp} = 0,000014 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.22)$$

$$\dot{m}_{lp} h_2 + \dot{m}_{hp} h_6 = \dot{m}_{lp} h_7 + \dot{m}_{hp} h_3 \Rightarrow \dot{m}_{hp} = 0,000039 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.23)$$

Tabella B.14 Entalpie del ciclo frigorifero bistadio nell'essiccamento secondario.

Entalpie ciclo frigorifero	
$h_1, \text{ kJ kg}^{-1}$	317,8

$h_{2s}, \text{kJ kg}^{-1}$	363,1
$h_2, \text{kJ kg}^{-1}$	393,3
$h_3, \text{kJ kg}^{-1}$	344,8
$h_{4s}, \text{kJ kg}^{-1}$	392,5
$h_4, \text{kJ kg}^{-1}$	424,3
$h_5, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_6, \text{kJ kg}^{-1}$	252
$h_7, \text{kJ kg}^{-1}$	146
$h_8, \text{kJ kg}^{-1}$	146

$$P_{c,con} = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) + \dot{m}_{hp}(h_{u,hp} - h_{i,hp}) = 0,0042[\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_{so}|}{|l_c|} = 1,11 \quad (2.25)$$

$$C_{r.con,sd} = P_{c.con} \tilde{C}_e t_{sd} = 0,02[€]$$

Ora invece si determina il ciclo frigorifero monostadio utile a portare la temperatura dei flaconi all'interno del modulo al valore di 20°C:

$$Q_{des} = m_p \lambda_{des} (1 - x_{sol}) \phi_{sd} = 490[\text{k}] \quad (2.31)$$

$$T_1 = T_{con} - \Delta T = 20 - 10 = 10[°C] \quad (2.16)$$

$$T_4 = T_{amb} + \Delta T = 25 + 10 = 35[°C] \quad (2.17)$$

$$r = \frac{p_4}{p_1} = \frac{16,05}{8,17} = 1,97 \quad (2.18)$$

$$\eta_c = \frac{h_{us} - h_i}{h_u - h_i} = 0,6 \Rightarrow h_2 = 394,3 \left[\frac{\text{kJ}}{\text{kg}} \right] \quad (2.21)$$

$$\dot{Q}_{des} = \dot{m}_{lp}(h_1 - h_8) \Rightarrow \dot{m}_{lp} = 0,00002 \left[\frac{\text{kg}}{\text{s}} \right] \quad (2.22)$$

Tabella B.15 Entalpie del ciclo frigorifero monostadio nell'essiccamento secondario.

Entalpie ciclo frigorifero	
$h_1, \text{kJ kg}^{-1}$	373,6
$h_{2s}, \text{kJ kg}^{-1}$	386,0
$h_2, \text{kJ kg}^{-1}$	394,3

$h_3, \text{kJ kg}^{-1}$	254,8
$h_4, \text{kJ kg}^{-1}$	254,8

$$P_{c,des} = \dot{m}_{lp}(h_{u,lp} - h_{i,lp}) = 0,00041[\text{kW}] \quad (2.24)$$

$$\text{COP}_r = \frac{|Q_{des}|}{|l_c|} = 5,74 \quad (2.25)$$

$$C_{r,sub,sd} = P_{c,des} \tilde{C}_e t_{sd} = 0,002[\text{€}]$$

$$C_{sd} = C_{r,sub,sd} + C_{r,con,sd} = 0,022 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 0,18 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

- *Defrosting*

Tabella B.16 Dati e proprietà della fase di *defrosting*.

Dati per la fase di scongelamento del condensatore	
$\lambda_{fu}, \text{J kg}^{-1}$	333500
$m_{i,pd}, \text{kg}$	2,1
$m_{i,sd}, \text{kg}$	0,18
m_{def}, kg	2,28
$T_{0,con}, \text{°C}$	-70
$T_{1,con}, \text{°C}$	0
$c_{p,i}, \text{J K}^{-1} \text{Kg}^{-1}$	2090
$\eta_{CE}, -$	0,5
$\dot{Q}_{r.e.}, \text{kW}$	0,5

Determinazione del calore da fornire necessario per scongelare il ghiaccio presente sul condensatore tramite l'energia termica fornita per effetto Joule:

$$Q_{def} = (m_{i,pd} + m_{i,sd})\lambda_{fu} + (m_{i,pd} + m_{i,sd})c_{p,i}(T_{1,con} - T_{0,con}) = 1093[\text{kJ}] \quad (2.32)$$

$$\eta_{CE} = \frac{Q_{def}}{Q_{r.e.}} = 0,5 \Rightarrow Q_{r.e.} = 2186[\text{kJ}] = 0,61[\text{kWh}] \quad (2.34)$$

$$Q_{r.e.} = \dot{Q}_{r.e.} t_{def} \Rightarrow t_{def} = 1,22[\text{h}] \quad (2.33)$$

$$C_{\text{def}} = Q_{\text{r.e.}} \tilde{C}_e = 0,04 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 0,33 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

I costi totali trovati per il processo continuo con entrambe le modalità di congelamento dei flaconi sono riportati qui di seguito.

- con refrigerazione dei flaconi tramite aria refrigerata:

$$C_{\text{tot}} = 0,26 + 1,76 + 0,022 + 0,04 = 2,08 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 17,33 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

- con refrigerazione dei flaconi tramite azoto:

$$C_{\text{tot}} = 15,66 + 1,76 + 0,022 + 0,04 = 17,48 \left[\frac{\text{€}}{\text{ciclo}} \right] = 145,67 \left[\frac{\text{€}}{\text{kg}_{\text{secco}}} \right]$$

LISTA SIMBOLI

A	Superficie, m^2
A_{4v}	Superficie occupata da 4 flaconi disposti a quadrato, m^2
A_{cn}	Sezione canale dove fuoriesce il gas refrigerante nel modulo, m^2
A_{con}	Superficie condensatore, m^2
A_{pi}	Superficie piastra condensatore, m^2
A_u	Superficie utile del ripiano, m^2
$A_{v,esp}$	Superficie esterna del flacone, m^2
c_p	Calore specifico, $kJ\ kg^{-1}\ ^\circ C^{-1}$
$c_{p,gas}$	Calore specifico gas refrigerante, $kJ\ kg^{-1}\ ^\circ C^{-1}$
c_{p,N_2}	Calore specifico azoto, $kJ\ kg^{-1}\ ^\circ C^{-1}$
$c_{p,va}$	Calore specifico vapore, $kJ\ kg^{-1}\ ^\circ C^{-1}$
C	Costo, €
C_0	Costo generazione del vapore, €
$C_{f,cri}$	Costo della fase di congelamento con l'azoto liquido, €
$C_{p.v.,pd}$	Costo della pompa da vuoto nella fase di essiccamento primario, €
$C_{p.v.,sd}$	Costo della pompa da vuoto nella fase di essiccamento secondario, €
C_{pr}	Costi di preparazione, €
$C_{r.con,pd}$	Costo della refrigerazione per il condensatore nella fase di essiccamento primario, €
$C_{r.con,sd}$	Costo della refrigerazione per il condensatore nella fase di essiccamento secondario, €
$C_{r,pd}$	Costo della refrigerazione nella fase di essiccamento primario, €
$C_{r,sd}$	Costo della refrigerazione nella fase di essiccamento secondario, €
$C_{r.sub,pd}$	Costo della refrigerazione per la sublimazione nella fase di essiccamento primario, €

$C_{r,sub,sd}$	Costo della refrigerazione per la sublimazione nella fase di essiccamento secondario, €
C_{tot}	Costo totale, €
COP_r	Coefficiente di prestazione dei compressori, -
\bar{C}_A	Costo massico per i ventilatori, € kg ⁻¹
\bar{C}_B	Costo massico per le cariche fognarie, € kg ⁻¹
\bar{C}_{BFW}	Costo massico per i trattamenti preliminari dell'acqua, € kg ⁻¹
\bar{C}_D	Costo massico per lo smaltimento delle ceneri, € kg ⁻¹
\bar{C}_E	Costo massico per il controllo delle emissioni ambientali, € kg ⁻¹
\bar{C}_F	Costo massico del carburante, € kg ⁻¹
\bar{C}_G	Costo massico per la generazione del vapore, € kg ⁻¹
\bar{C}_M	Costo massico per i lavori di manutenzione, € kg ⁻¹
\bar{C}_P	Costo massico per il pompaggio dell'acqua, € kg ⁻¹
\bar{C}_{so}	Costo massico per la solidificazione del vapore sublimato sul condensatore, € kg ⁻¹
\bar{C}_{va}	Costo massico per la produzione del vapore necessario allo scongelamento del condensatore, kJ kg ⁻¹
\bar{C}_W	Costo massico per l'acqua di alimentazione, kJ kg ⁻¹
\tilde{C}_e	Costo dell'energia elettrica per unità di energia, € kJ ⁻¹
\tilde{C}_F	Costo carburante per unità energetica fornita, € kJ ⁻¹
\dot{C}_{HP}	Costo orario per il mantenimento della bassa pressione durante l'essiccamento, € h ⁻¹
\dot{C}_{op}	Salario orario degli operatori, € h ⁻¹
\dot{C}_{vu}	Costo orario per la creazione del vuoto nella camera, € h ⁻¹
$\hat{C}_{N2,l}$	Costo volumico di azoto liquido, € m ⁻³
d	Diametro equivalente, m
$\frac{dm}{dt}$	Velocità di sublimazione, kg h ⁻¹
$D_{v,ext}$	Diametro esterno del falcone, m

$E_{s,dr}$	Energia fornita al sistema durante l'essiccamento per ripiano, kJ
h	Entalpia massica, kJ kg ⁻¹
h_{gas}	Entalpia del gas refrigerante, kJ kg ⁻¹
h_i	Entalpia all'ingresso del compressore, kJ kg ⁻¹
$h_{i,hp}$	Entalpia all'ingresso del compressore di alta pressione, kJ kg ⁻¹
$h_{i,lp}$	Entalpia all'ingresso del compressore di bassa pressione, kJ kg ⁻¹
h_u	Entalpia reale all'uscita del compressore, kJ kg ⁻¹
$h_{u,hp}$	Entalpia all'uscita del compressore di alta pressione, kJ kg ⁻¹
$h_{u,lp}$	Entalpia all'uscita del compressore di bassa pressione, kJ kg ⁻¹
h_{us}	Entalpia con trasformazione isoentropica all'uscita del compressore, kJ kg ⁻¹
h_{va}	Entalpia del vapore, kJ kg ⁻¹
h_w	Entalpia dell'acqua, kJ kg ⁻¹
\tilde{h}	Coefficiente di scambio termico, W m ⁻² °C ⁻¹
\tilde{h}_{in}	Coefficiente scambio termico interno alla camera, W m ⁻² °C ⁻¹
\tilde{h}_o	Coefficiente scambio termico esterno alla camera, W m ⁻² °C ⁻¹
H	Altezza, m
H_{v0}	Altezza flacone dove può essere contenuto il prodotto, m
k	Conducibilità termica, W m ⁻¹ °C ⁻¹
k_{co}	Conducibilità termica della coibentazione delle pareti del liofilizzatore, W m ⁻¹ °C ⁻¹
k_{gas}	Conducibilità termica del gas refrigerante, W m ⁻¹ °C ⁻¹
l_c	Lavoro dei compressori, kJ
L	Lunghezza, m
L_{4v}	Lunghezza di un lato per 4 flaconi posizionati a quadrato, m
L_{cn}	Lunghezza del canale del modulo, m

L_{per}	Lunghezza del percorso all'interno di un modulo, m
\tilde{L}_R	Leak rate, Pa L s ⁻¹
m	Massa, kg
m_i	Massa totale di ghiaccio presente sul condensatore, kg
$m_{i,pd}$	Massa di ghiaccio evaporato durante l'essiccamento primario, kg
$m_{i,sd}$	Massa di acqua legata desorbito durante l'essiccamento secondario, kg
m_{st}	Massa dei ripiani (solo materiale), kg
m_{va}	Massa del vapore usata durante lo scongelamento del condensatore, kg
\dot{m}_{gas}	Portata di gas refrigerante, kg h ⁻¹
\dot{m}_{hp}	Portata massica nel circuito di alta pressione nel ciclo frigorifero, kg h ⁻¹
\dot{m}_{lp}	Portata massica nel circuito di bassa pressione nel ciclo frigorifero, kg h ⁻¹
\dot{m}_{N_2}	Portata di azoto entrante nel sistema, kg h ⁻¹
\dot{m}_{re}	Portata di reintegro di azoto, kg h ⁻¹
\dot{m}_{sp}	Portata di spurgo di azoto, kg h ⁻¹
n	Numero, -
n_{cn}	Numero di canali del modulo, -
$n_{m,dr}$	Numero di moduli di essiccamento, -
$n_{m,f}$	Numero di moduli di congelamento, -
n_{op}	Numero di operatori, -
n_{pi}	Numero di piastre del condensatore, -
$n_{v,ciclo}$	Numero di flaconi per ciclo, -
$n_{v,cont}$	Numero di flaconi nel processo continuo, -
$n_{v,s}$	Numero di flaconi per ripiano, -
$n_{v,tot}$	Numero di flaconi totali, -

\dot{n}_B	Produttività oraria ipotetica di un processo discontinuo, flaconi h ⁻¹
$\dot{n}_{v,dr}$	Numero di flaconi per unità di tempo, flaconi h ⁻¹
Nu	Numero di Nusselt, -
p	Pressione / tensione di vapore, Pa
p_{atm}	Pressione atmosferica, Pa
p_{ch,pd}	Pressione nella camera durante l'essiccamento primario, Pa
p_{ch,sd}	Pressione nella camera durante l'essiccamento secondario, Pa
p_{con}	Tensione di vapore presente nel condensatore, Pa
p_{int}	Pressione intermedia del ciclo frigorifero bistadio, Pa
p_{sub}	Tensione di vapore della superficie sublimante, Pa
P_c	Potenza consumata dai compressori, kW
P_{c,con}	Potenza consumata dai compressori per refrigerare il condensatore, kW
P_{c,des}	Potenza consumata dai compressori per refrigerare il sistema durante l'essiccamento secondario, kW
P_{c,sub}	Potenza consumata dai compressori per refrigerare il sistema durante l'essiccamento primario, kW
P_f	Potenza da sottrarre al sistema per la refrigerazione, kW
P_M	Potenza massima della pompa da vuoto, kW
P_n	Potenza nominale della pompa da vuoto, kW
P_{v1}	Potenza da sottrarre ad un singolo flacone compreso di soluzione all'interno, kW
Pr	Numero di Prandtl, -
q(t)	Velocità di trasferimento del calore, kW
Q	Energia / calore, kJ
Q₀	Calore da sottrarre totale, kJ
Q_{a,l-1}	Calore da sottrarre per l'aria entrante nei sistemi di <i>sluice-gate/load-lock</i> , kJ
Q_{load}	Calore da sottrarre agli oggetti facenti parte del sistema, kJ

Q_{loss}	Calore da sottrarre per sopperire alle perdite, kJ
$Q_{r.e.}$	Energia elettrica fornita dal circuito elettrico per lo scongelamento del condensatore, kJ
Q_s	Calore da sottrarre ai ripiani (compreso il fluido tecnologico), kJ
Q_{st}	Calore da sottrarre ai ripiani, kJ
Q_{v1}	Calore da sottrarre ad un singolo flacone compreso di soluzione all'interno, kJ
$Q_{v.p.}$	Energia da fornire alle pompe da vuoto, kJ
\dot{Q}	Potenza termica, kW
\dot{Q}_0	Potenza termica da sottrarre totale, kW
$\dot{Q}_{r.e.}$	Potenza termica fornita dal circuito elettrico per scongelare il condensatore, kW
r	Rapporto di compressione del compressore, -
r_1	Rapporto di compressione del compressore di bassa pressione, -
r_2	Rapporto di compressione del compressore di alta pressione, -
R_{ss}	Resistenza dello strato secco al passaggio del vapore, $m^{-1} s^{-1}$
R_{stop}	Resistenza del tappo secco al passaggio del vapore, $m^{-1} s^{-1}$
Re	Numero di Reynolds, -
s	Spessore, m
s_{cn}	Spessore dei canali presenti all'interno dei moduli, m
s_{co}	Spessore della coibentazione all'interno delle pareti del liofilizzatore, m
s_i	Spessore dello strato di ghiaccio sul condensatore, m
s_{in}	Spessore interno al ripiano dove passa il fluido tecnologico, m
s_{st}	Spessore dell'acciaio della parete del liofilizzatore, m
t	Tempo, h
t_{ciclo}	Tempo del ciclo, h
t_{evac}	Tempo di creazione del vuoto nella camera, h

t_{load}	Tempo di caricamento dei prodotti nella camera, h
t_{mo}	Tempi morti, h
t_{rif}	Tempo di riferimento, h
T	Temperatura, °C
T_0	Temperatura iniziale, °C
$T_{0,con}$	Temperatura iniziale del condensatore, °C
$T_{0,gas}$	Temperatura iniziale del gas refrigerante, °C
T_1	Temperatura finale, °C
$T_{1,con}$	Temperatura finale del condensatore dopo il defrosting, °C
$T_{1,gas}$	Temperatura finale del gas refrigerante, °C
T_{amb}	Temperatura ambiente, °C
T_C	Temperatura nel punto di equilibrio, °C
T_{con}	Temperatura del condensatore, °C
T_E	Temperatura nel punto eutettico, °C
T_{in}	Temperatura all'interno della camera come media tra la massima e la minima raggiunta nella fase, °C
T_o	Temperatura all'esterno del liofilizzatore, °C
T_{sub}	Temperatura della superficie sublimante, °C
T_t	Temperatura dell'azoto liquido nel serbatoio, °C
U	Coefficiente globale di scambio termico, $W m^{-2} °C^{-1}$
v_{N_2}	Velocità di entrata nel modulo dell'azoto gassoso, $m h^{-1}$
v_v	Velocità di percorrenza del flacone all'interno del modulo, $m h^{-1}$
$v_{v,dr}$	Velocità dei flaconi per percorrere il modulo di essiccamento, $m h^{-1}$
V	Volume, m^3
V_{con}	Volume del condensatore, m^3

V_{dr}	Volume per l'essiccamento nel processo continuo, m^3
\dot{V}_{re}	Portata volumetrica dell'azoto liquido di reintegro, $m^3 h^{-1}$
$\dot{V}_{v.p.}$	Portata di asportazione della pompa da vuoto, $m^3 h^{-1}$
W	Larghezza, m
x_{sol}	Frazione soluto, -
X	Efficienza per il sistema di generazione del vapore, -
ΔT	Differenza di temperatura, $^{\circ}C$
ΔT_1	Differenza di temperatura all'ingresso del modulo, $^{\circ}C$
ΔT_2	Differenza di temperatura all'uscita del modulo, $^{\circ}C$
ΔT_{ml}	Differenza di temperatura media logaritmica, $^{\circ}C$
ΔT_{va}	Differenza di temperatura del vapore, $^{\circ}C$
η_B	Rendimento globale della caldaia, -
η_c	Rendimento del compressore, -
η_{CE}	Rendimento del circuito elettrico, -
λ	Calore latente, $kJ kg^{-1}$
λ_{fu}	Calore latente di fusione, $kJ kg^{-1}$
λ_{so}	Calore latente di solidificazione, $kJ kg^{-1}$
π	Pi greco, -
ρ	Densità, $kg m^{-3}$
Φ_{pd}	Frazione del solvente sublimato durante l'essiccamento primario, -
Φ_{sd}	Frazione del solvente sublimato durante l'essiccamento secondario, -
μ_{gas}	Viscosità dinamica, $kg m^{-1} s^{-1}$

Apici e Pedici

a	Aria
ch	Camera del liofilizzatore
cond	Condensazione
d	Porta del liofilizzatore
def	Defrost
des	Desorbimento
dr	Essiccamento
f	Congelamento
g	Vetro del flacone
i	Ghiaccio
l-l	Sistema di sluice-gate/load-lock
m	Modulo
N₂,l	Azoto liquido
oil	Fluido di trasferimento (olio)
p	Prodotto
pd	Essiccamento primario
r	Refrigerazione
s	Ripiano
sd	Essiccamento secondario
sol	Soluto
so	Solidificazione
st	Acciaio

stop	Tappo del flacone
sub	Sublimazione
v	Flacone
w	Acqua
W	Pareti del liofilizzatore

Acronimi

API	<i>Active pharmaceutical ingredient</i>
CDS	<i>Cleaning, decontamination and sanitation</i>
CIP	<i>Clean in place</i>
COP	Coefficiente di prestazione (<i>Coefficiente of performance</i>)
GMP	<i>Guides to good manufacturing practice</i>
IT	Tempo di caricamento (<i>Inloading time</i>)
LDH	L-Lattato deidrogenasi
LN	Azoto liquido (<i>Liquid Nitrogen</i>)
SEM	Microscopio elettronico a scansione (<i>Scanning Electron Microscope</i>)
SIP	<i>Sterilization in place</i>
UT	Tempo di scarico (<i>Unloading time</i>)
VISF	<i>Vacuum induced surface freezing</i>
WFI	Acqua per uso iniettabile (<i>Water for injectable use</i>)

BIBLIOGRAFIA

- [1] LR. Rey, Glimpses into the fundamental aspects of freeze-drying, in Cabasso VJ, Regamy RD, eds., *Freeze-Drying of Biological Products, Biological Standardization Series*, Karger Publisher, Basel, 1977, Vol. 36, pp. 19–27.
- [2] D. Varshney e M. Singh, History of lyophilization, in *Lyophilized Biologics and Vaccines*, New York, Springer Science+Business Media, 2015, pp. 3-8.
- [3] R. Altmann, *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Lellen*, Veit and Co., Leipzig, 1890.
- [4] L. Shackell, *An improved method of desiccation, with some applications to biological problems*, American Journal of Physiology, 1909, Vol. 24, Issue 3, pp. 325–340.
- [5] Wikipedia (2018), *Freeze-dried ice cream*, (Ultima modifica: 03 dicembre 2018), https://en.wikipedia.org/wiki/Freeze-dried_ice_cream.
- [6] S. K. Abhishek, PharmaAcumen, (Ultimo accesso: 10 maggio 2018), <http://pharmaacumen.wordpress.com>.
- [7] G. Walsh, *Biopharmaceuticals biochemistry and biotechnology*, Second edition, Chichester, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2003, pp. 150-153.
- [8] G. Walsh, *Biopharmaceuticals biochemistry and biotechnology*, Second edition, Chichester, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2003, pp. 94-96.
- [9] G. Walsh, *Biopharmaceuticals biochemistry and biotechnology*, Second edition, Chichester, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2003, pp. 101-107.
- [10] N. Cochet e P. Widehem, *Ice crystallization by Pseudomonas syringae*, Applied Microbiology and Biotechnology, 2000, Vol. 54, Issue 2, pp. 153-161.
- [11] J. C. Kasper e W. Friess, *The freezing step in lyophilization: physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performace and quality attributes of biopharmaceuticals*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, Vol. 78, Issue 2, pp. 248-263.
- [12] K. Nakagawa, A. Hottot, S. Vessot e J. Andrieu, *Influence of controlled nucleation by ultrasounds on ice morphology of frozen formulations for pharmaceutical proteins freeze-drying*, Chemical Engineering and Processing, 2006, Vol. 45, Issue 9, pp. 783-791.
- [13] I. Oddone, R. Pisano, R. Bullich e P. Stewart, *Vacuum-induced nucleation as a method for freeze-drying cycle optimization*, Industrial & Engineering Chemistry Research, 2014, Vol.53, Issue 47, pp. 18236-18244.

- [14] M. Kramer, B. Sennhenn e G. Lee, *Freeze-drying using vacuum-induced surface freezing*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, Vol. 91, Issue 2, pp. 433-443.
- [15] X. Tang e M. J. Pikal, *Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice*, Pharmaceutical Research, 2004, Vol. 21, Issue 2, pp. 191-199.
- [16] G.W. Oetjen e P. Haseley, *Freeze-drying*, Weinheim, Wiley-VCH Verlag Gmbh & Co., 2004, pp. 96-105.
- [17] M. Fakes, M. Dali, T. Haby, K. Morris, S. Varia e A. Serajuddin, *Moisture sorption behavior of selected bulking agents used in lyophilized products*, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2000, Vol. 54, Issue 2, pp. 144-149.
- [18] G.W. Oetjen e P. Haseley, Foundation and process engineering, in *Freeze-drying*, Weinheim, Wiley-VCH Verlag Gmbh & Co, 2004, p. 96.
- [19] L. Rey e J. C. May, *Freeze drying/lyophilization of pharmaceutical and biological products*, Third edition, London; New York, Informa Healthcare, 2010, pp. 25-28.
- [20] F. Franks, *Freeze-drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2007, pp. 13-16.
- [21] HUBzero, LyoHub, (Ultimo accesso: 10 maggio 2018) , <https://pharmahub.org/groups/lyo/howtolyo/bestpractices>.
- [22] B. Trout e R. Pisano, *From batch to continuous freeze-drying*, 2017.
- [23] L. C. Capozzi, B. L. Trout e R. Pisano, *From batch to continuous: freeze-drying of suspended vials for pharmaceuticals in unit-dose*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2019, Vol. 58, Issue 4, pp. 1635-1649.
- [24] W. Y. Kuu, S. L. Nail e G. Sacha, *Rapid determination of vial heat transfer parameters using tunable diode laser absorption spectroscopy (tdlas) in response to step-changes in pressure set-point during freeze-drying*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, Vol. 98, Issue 3, pp. 1136-1154.
- [25] M. J. Pikal, R. Bogner, V. Mudhivarathi, P. Sharma e 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, 2016, Vol. 105, Issue 11, pp. 3333-3343.
- [26] F. Franks e T. Auffret, Equipment, in *Freeze-drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2007, p. 14.
- [27] F. Franks e T. Auffret, Equipment, in *Freeze-drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2007, p. 15.
- [28] Biopharma Process systems Ltd., biopharma technology, (Ultimo accesso: 10 maggio 2018), <http://biopharma.co.uk/intelligent-freeze-drying/services/scale-up-and-optimisation/>.

- [29] M. Arnemann, *Energy efficiency of refrigeration systems*, International Refrigeration and Air Conditioning Conference, 2012, Vol. 1356.
- [30] M. J. Pikal, *Freeze-drying of proteins. Process, formulation and stability*, Washington, DC, American Chemical Society Symposium Series, 1994, Vol. 567, pp. 120-133.
- [31] B. Ferrario, Produzione del vuoto, in *Introduzione alla tecnologia del vuoto*, Seconda edizione a cura di A. Calcatelli, Bologna, Pàtron Editore, 1999, pp. 189-207.
- [32] D. Varshney e M. Singh, Secondary drying, in *Lyophilized biologics and vaccines*, New York, Springer Science+Business Media, 2015, p. 142.
- [33] Cuddon Freeze Dry, Cuddon Freeze Dry, (Ultimo accesso: 26 aprile 2018), <https://www.cuddonfrezedry.com/assets/uploads/2015/04/FD1000-Ice-coil-condenser.jpg>.
- [34] G.W. Oetjen e P. Haseley, Components of a freeze-drying plant, in *Freeze-drying*, Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2004, p. 183.
- [35] U.S. Department of Energy, *How to calculate the true cost of steam*, Washington, DC, Industrial Technologies Program, 2003, DOE/GO-102003-1736.
- [36] C. Ratti, *Hot air and freeze-drying of high-value foods: a review*, Journal of Food Engineering, 2001, Vol. 49, Issue 4, pp. 311-319.
- [37] M. J. Millman, A. I. Liapis e J. M. Marchello, *Note on the economics of batch freeze dryers*, Journal of Food Technology, 1985, Vol. 20, Issue 5, pp. 541-551.
- [38] F. Franks e T. Auffret, Some practical aspects, in *Freeze-drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals. principles and practice*, Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2007, p. 133.
- [39] Sigma-Aldrich, Sigma-Aldrich, (Ultimo accesso: 17 settembre 2018), <https://www.sigmaaldrich.com>.
- [40] W. Wang, *Lyophilization and development of solid protein*, International Journal of Pharmaceutics, 2000, Vol. 203, Issues 1-2, pp. 39-41.
- [41] B. Trout, R. Pisano e L. C. Capozzi, *Continuous freeze-drying methods and related products*. Brevetto PCT/US2018/030629, 2018.
- [42] G.W. Oetjen e P. Haseley, Liquid nitrogen – an alternative to conventional compressor cooling systems, in *Freeze-drying*, Second edition, Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2004, pp. 197-205.
- [43] R. H. Mascheroni, Chilling and freezing by cryogenic gases and liquids (static and continuous equipment), in *Operations in food refrigeration*, Boca Raton, CRC Press, 2012, pp. 234-249.

- [44] G. Lang, *Cryogenic freezing*, Industrial Refrigeration Consortium Research and Technology Forum, Madison, WI: University of Wisconsin-Madison, 2006, (Ultimo accesso: 6 Settembre 2018), <https://www.irc.wisc.edu/export.php?ID=123>.
- [45] T. P. Sheahen, Power quality conditioning in factories, in *Introduction to high-temperature superconductivity*, New York, Kluwer Academic Publishers, 2002, p. 69.
- [46] SCHOTT glass made of ideas, SCHOTT Pharma Services, (Ultimo accesso: 25 giugno 2018), https://www.us.schott.com/d/pharmaceutical_packaging/dbea150d-eba0-4315-9ef1-9b7bc8a25b3c/1.4/schott-brochure-schott-vials-english-us-20092017.pdf.
- [47] J. Liu, T. Viverette, M. Virgin, M. Anderson e P. Dalal, *A study of the impact of freezing on the lyophilization of a concentrated formulation with a high fill depth*, Pharmaceutical Development and Technology, 2005, Vol. 10, Issue 2, pp. 261-272.
- [48] Telstar Life Science solution, 2013, (Ultimo accesso: 15 settembre 2018), <https://www.telstar-lifescience.com>.
- [49] J. Heubes, M. Martin e D. Oppelt, *Refrigeration, air conditioning and foam blowing sectors technology roadmap*, GIZ Proklima, (Ultimo accesso: 1 ottobre 2018), unfccc.int/ttclear/misc_/StaticFiles/gnwoerk_static/TEM_tec_cfi_rm/993ecd6a67144e68b88b4735ea50fcf0/647faaa714484a2983fe6851111ab9aa.pdf.