

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

**Controllo predittivo del processo di
liofilizzazione di farmaci**



Relatore

prof. Roberto Pisano

Candidato

Sofia Partiti

Dicembre 2020

Indice

Capitolo 1	1
Aspetti fondamentali della liofilizzazione	1
1.1 Cenni storici	1
1.2 Descrizione del processo	2
1.3 Monitoraggio dell'essiccamento primario	7
1.4 Sviluppo dei cicli di liofilizzazione	11
1.5 Motivazione della tesi	14
Capitolo 2	15
Modello matematico del processo di liofilizzazione	15
2.1 Modello monodimensionale dettagliato	16
2.2 Modello monodimensionale semplificato.....	20
2.3 Controllori utilizzati nella liofilizzazione.....	23
2.4 Controllo predittivo (MPC).....	24
2.5 Applicazione del controllore MPC al processo di liofilizzazione.....	26
Capitolo 3	33
Analisi parametrica dell'essiccamento primario	33
3.1 Sinossi	33
3.2 Metodi	33
3.3 Risultati	36
3.3.1 Coefficiente di scambio di calore	36
3.3.2 Pressione nella camera.....	41
3.3.3 Temperatura delle piastre riscaldanti	46
3.3.4 Coefficiente di scambio di materia	50
3.4 Conclusioni	58

Capitolo 4	61
Impostazione dei parametri dei controllori	61
4.1 Sinossi	61
4.2 Metodi	61
4.3 Risultati	64
4.3.1 Prestazioni del controllore B al variare dei suoi parametri di controllo	64
4.3.2 Prestazioni del controllore A al variare dei suoi parametri di controllo	69
4.4 Riepilogo	76
Capitolo 5	77
Controllo predittivo del processo di essiccamento primario in presenza di incertezza sui parametri del modello	77
5.1 Sinossi	77
5.2 Risultati	77
5.3 Conclusioni	96
Conclusioni	97
Lista dei simboli	99
Riferimenti bibliografici	103
Ringraziamenti	105

Capitolo 1

Aspetti fondamentali della liofilizzazione

La liofilizzazione è una tecnica utilizzata nell'industria di processo per rimuovere un solvente (spesso acqua) da un prodotto di interesse per sublimazione. I prodotti liofilizzati presentano dimensioni e peso minori rispetto a quelli di partenza, consentendo stoccaggio e trasporto più semplici ed economici. Grazie al ridotto contenuto di acqua e alle basse temperature impiegate, inoltre, il prodotto liofilizzato offre vita di scaffale e stabilità maggiori, senza al contempo registrare riduzioni significative della sua qualità. In un secondo momento, lo stesso consumatore può reidratare il prodotto liofilizzato prima di utilizzarlo. I due principali campi di applicazione di questo processo sono il settore farmaceutico e quello alimentare.

La liofilizzazione è molto utilizzata in campo farmaceutico poiché, grazie alle basse temperature, consente di preservare i principi attivi presenti nei farmaci anche nel caso di sostanze termolabili. È altresì usata nel caso in cui i prodotti siano instabili in soluzione acquosa: il farmaco viene venduto liofilizzato, sotto forma di polvere, e sarà il consumatore a miscelarlo in acqua prima dell'utilizzo.

Dato l'elevato costo di produzione, l'applicazione del processo di liofilizzazione nel settore alimentare è riservata a cibi pregiati o atti a usi speciali: razioni militari, prodotti per la prima infanzia, caffè o cibo istantaneo. L'utilizzo in questo campo è giustificato da una maggiore stabilità del prodotto finale, che conserva le proprietà organolettiche di quello fresco e garantisce una maggiore *shelf-life*, a vantaggio del consumatore. In aggiunta allo già citato svantaggio del costo, la liofilizzazione in campo alimentare è frenata dalle dimensioni del prodotto di interesse. È infatti facilmente attuabile per cibi di piccole dimensioni, mentre per quelli di dimensioni maggiori è necessario un pretrattamento per suddividerli in porzioni più piccole (procedura non sempre attuabile).

1.1 Cenni storici

Il processo di liofilizzazione avviene molto raramente in natura poiché necessita di condizioni estreme, quali basse temperature, ambiente molto secco e una fonte di energia che fornisca calore (per permettere la sublimazione dell'acqua). Negli anni si sono riportati diversi casi di liofilizzazione naturale che hanno consentito la conservazione di campioni che altrimenti sarebbero andati persi, come il caso di un mammoth ritrovato in Siberia con il pelo ancora attaccato alla carne, ma anche di casi in cui essa ha provocato effetti negativi. Ne è un esempio il caso degli stivali del Corpo degli Alpini che, durante la Seconda Guerra Mondiale in Russia, subirono un processo di liofilizzazione che provocò un abbassamento considerevole delle loro proprietà meccaniche (Fissore *et al.*, 2002).

Le origini dell'impiego della liofilizzazione per la conservazione di alimenti risale al XV secolo tra le popolazioni Inca in Perù. Essi infatti sfruttavano la forte escursione termica presente fra notte e giorno per liofilizzare particolari tuberi. Grazie alle temperature notturne

anche molto al di sotto degli 0°C, l'acqua si congelava e veniva successivamente sublimata durante il giorno esponendo l'alimento alla luce solare (Fissore *et al.*, 2002).

Nonostante la grande espansione di questo processo in molte aree del mondo, dagli Inca in Perù ai monaci in Giappone e ai vichinghi in Nord d'Europa, la liofilizzazione utilizzata come metodo di conservazione di alimenti è stata pressoché abbandonata fino al 1955. Altro percorso ha subito la liofilizzazione a fini farmaceutici o biologici.

In questo campo il primo tentativo di liofilizzazione di un prodotto biologico è stato effettuato dal tedesco Richard Altmann nel 1881, ma solo mezzo secolo più tardi la procedura venne inserita nelle pratiche abituali di laboratorio per la conservazione di microrganismi. Con l'aumento della richiesta per i feriti e la necessità di maggiore conservazione, durante la Seconda Guerra Mondiale venne sviluppato il primo processo industriale di liofilizzazione di plasma. La configurazione utilizzata consisteva in un'unica camera di sublimazione e condensazione di vapore, una pompa da vuoto e un condensatore (Fissore *et al.*, 2002).

Nonostante i gradi progressi nella conoscenza di questo processo, la liofilizzazione è tutt'altro che un campo privo di ricerca. È infatti continuo oggetto di studio e di ottimizzazione, dati i costi elevati e le difficoltà di mantenere le condizioni di sterilità, sia nella sua configurazione *batch* che, soprattutto, in continuo.

1.2 Descrizione del processo

La liofilizzazione si compone di tre fasi: congelamento, essiccamento primario ed essiccamento secondario.

Nel caso in cui il prodotto da liofilizzare fosse una soluzione farmaceutica è di fondamentale importanza la preventiva sterilizzazione della soluzione, oltre che il mantenimento delle condizioni asettiche durante l'intero processo. Questo perché il prodotto, una volta liofilizzato, non potrà poi essere sterilizzato. Se i principi attivi sono presenti in basse dosi, solitamente vengono aggiunti alla soluzione degli eccipienti, come l'albumina, per conferire al prodotto liofilizzato maggiore stabilità meccanica.

Durante la fase di congelamento la temperatura del prodotto viene portata al di sotto di quella di congelamento: una soluzione farmaceutica non congela esattamente alla temperatura termodinamica di congelamento, ma è necessario raffreddare ulteriormente il sistema per vedere la solidificazione dell'acqua. Questa differenza di temperatura prende il nome di *undercooling*. A questo scopo la temperatura del fluido di servizio che scorre nei ripiani viene portata a circa 223 K.

La cristallizzazione dell'acqua libera in ghiaccio avviene in due fasi, dette nucleazione e accrescimento: la nucleazione consiste nella generazione di nuovi cristalli a partire dalla soluzione, mentre l'accrescimento prevede l'aumento della dimensione degli stessi. A sua volta la nucleazione si divide in due fasi, dette primaria e secondaria, che consistono nella formazione dei primi nuclei e nella conseguente cristallizzazione di un volume maggiore di liquido con velocità dell'ordine dei mm/s.

Le condizioni di congelamento, come *cooling rate* e temperatura di nucleazione, determinano forma e dimensione dei cristalli, che a loro volta influenzano il successo del processo di liofilizzazione di interesse. Data la natura stocastica della cristallizzazione, si possono avere forti variazioni non solo fra *batch* diversi a parità di condizioni operative, ma anche all'interno dello stesso lotto. Questo è dovuto a diverse resistenze al *mass transfer* nello strato essiccato, che a loro volta sono dovute alle dimensioni dei pori ottenuti a seguito della sublimazione del ghiaccio formatosi nella fase di cristallizzazione.

Per eliminare, o almeno arginare, le eterogeneità indotte dal congelamento e controllare la morfologia del prodotto si applicano diverse metodiche per il controllo della temperatura di nucleazione. Il modo più semplice consiste nell'aggiunta degli agenti di nucleazione: sostanze insolubili come lo ioduro d'argento che promuovono la nucleazione a temperature maggiori di quelle che si dovrebbero raggiungere per avere nucleazione spontanea. Per evitare l'inserimento di sostanze estranee nel prodotto si può ricorrere ad altri espedienti come l'*electro-freezing*, in cui l'iniziatore di nucleazione è l'alto voltaggio applicato a due elettrodi metallici, il *gap freezing*, che sfrutta la bassa conduttività di un materiale per rimuovere il calore per irraggiamento e l'*Ultrasound-Induced Ice Nucleation* UIIN.

Nel caso della liofilizzazione è preferibile ottenere con il congelamento cristalli di grandi dimensioni poiché essi corrisponderanno agli spazi vuoti che si creeranno nel prodotto finito, previa sublimazione del ghiaccio nella fase di essiccamento primario. Infatti, pori di dimensione maggiore corrisponderanno ad una minore resistenza del prodotto essiccato al passaggio di vapore prodotto dalla sublimazione del ghiaccio. A questo scopo si utilizzano tecniche di nucleazione controllata, come *quench freezing* o *annealing*, in modo da ottenere cristalli piccoli e di dimensioni uniformi.

Nella Figura 1.1 si può osservare il tipico andamento di temperatura durante il congelamento di una soluzione farmaceutica. In una prima fase la temperatura del prodotto diminuisce fino alla formazione dei primi cristalli di ghiaccio (nucleazione, AB). La fase successiva di accrescimento di questi cristalli si svolge con un aumento di temperatura del prodotto (BC) e porta alla crio-concentrazione della soluzione. La temperatura si mantiene infine costante fino alla completa solidificazione del prodotto (D), che viene poi ulteriormente raffreddato al fine di raggiungere una specifica temperatura (F).

Durante la seconda fase della liofilizzazione, l'essiccamento primario, si causa la sublimazione del ghiaccio riducendo la pressione a valori inferiori al punto triplo dell'acqua. Con il procedere di questa fase l'interfaccia mobile fra prodotto sublimato e parzialmente essiccato si sposta dall'alto verso il basso. Il vapore che se ne deriva viene trasportato fino alla camera di essiccamento e sublimato sulle pareti di un condensatore a superficie, riportato in Figura 1.2. La corretta progettazione di quest'ultimo è fondamentale poiché la *driving force* nel processo di sublimazione corrisponde alla differenza fra la pressione parziale presente all'interfaccia di sublimazione e quella al condensatore. L'essiccamento primario viene condotto di norma a temperature comprese fra 233 K e 263 K.

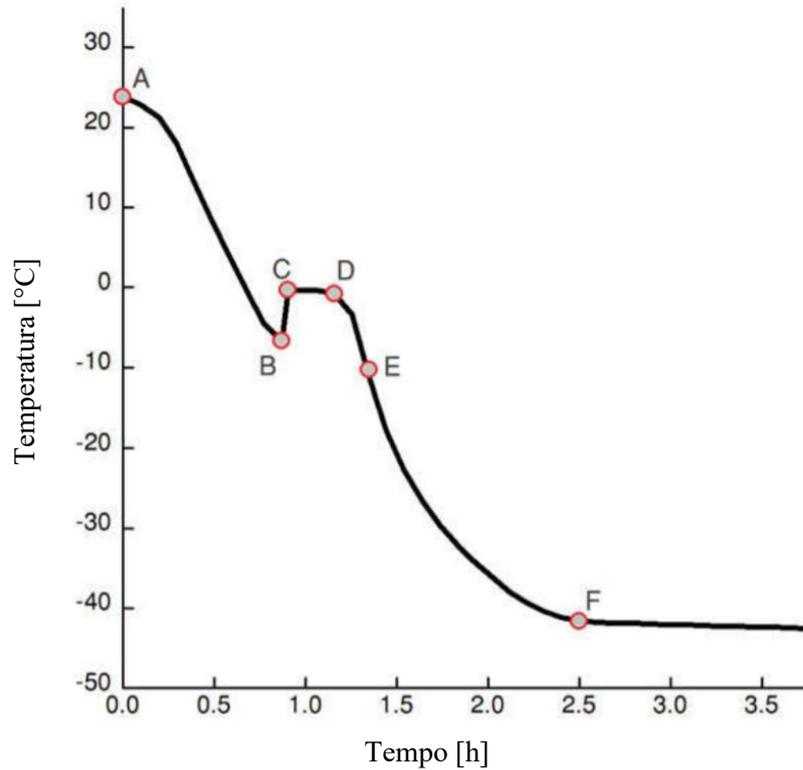


Figura 1.1: Profilo di temperatura di una soluzione farmaceutica durante la fase di congelamento del processo di liofilizzazione. Figura tratta da Pisano (2019) con modifiche.

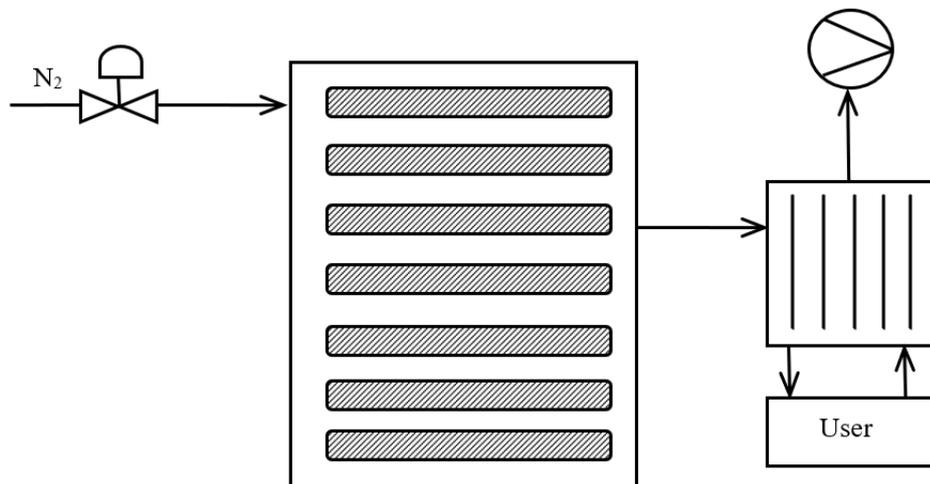


Figura 1.2: Rappresentazione schematica di un liofilizzatore *batch*. Da sinistra verso destra si evidenziano la valvola di controllo per l'ingresso del gas inerte, la camera di essiccazione che contiene i diversi ripiani (tratteggiati) e il condensatore a superficie collegato al suo sistema di raffreddamento (in basso) e la pompa da vuoto (in alto). Figura tratta da Fissore *et al.* (2002) con modifiche.

Le fiale di vetro vengono riempite della soluzione da liofilizzare e vengono posizionate direttamente sui ripiani contenuti nella camera di liofilizzazione. In alternativa si può decidere di posizionare le fiale su appositi scaffali che verranno successivamente inseriti sui ripiani contenuti nella camera. Questa configurazione viene utilizzata per facilitare le fasi di caricamento e scaricamento della camera, soprattutto su scala industriale. Si deve tenere conto però che in questo modo si aumenterà la resistenza al trasporto termico e che questa, a sua volta, si tradurrà in un peggioramento in termini di *heat transfer*. In entrambi i casi comunque, data l'endotermicità del processo di sublimazione del ghiaccio, è necessario fornire in modo continuo energia al sistema agendo sul fluido di servizio che scorre fra i ripiani dove sono posizionate le fiale.

Nella Figura 1.3 vengono riassunte le due fasi finora analizzate sul diagramma di stato dell'acqua. Le ultime due fasi corrispondono all'essiccamento primario.

- 1-2 Congelamento dell'acqua libera contenuta nel prodotto per diminuzione della temperatura a valori inferiori alla temperatura eutettica, se il solido è cristallino, o alla temperatura di transizione vetrosa, se è amorfo.
- 2-3 Riduzione della pressione nella camera di essiccamento al di sotto della tensione di vapore del ghiaccio.
- 3-4 Sublimazione dell'acqua libera congelata allo stadio precedente tramite un aumento di temperatura ottenuto con il fluido riscaldante contenuto nei ripiani.

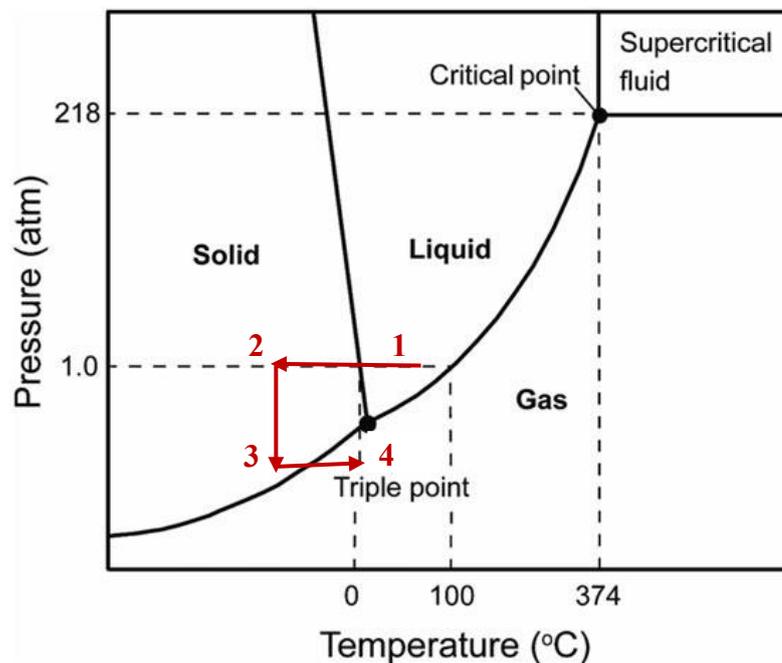


Figura 1.3: Diagramma di stato dell'acqua che rappresenta i cambiamenti di stato subiti dall'acqua libera durante il congelamento (1-2) e l'essiccamento primario (2-4) in un processo di liofilizzazione.

La maggior parte dell'acqua rimanente, legata al prodotto, viene desorbita durante la terza e ultima fase, detta essiccamento secondario, grazie all'aumento di temperatura in un range fra 293 K e 313 K. Spesso si decide di diminuire ulteriormente la pressione, anche se alcuni studi hanno rilevato uno scarso miglioramento nelle prestazioni del sistema (Fissore *et al.*, 2002).

Per ottenere un maggiore controllo sulla pressione della camera di liofilizzazione è possibile agire sulla valvola allo scarico della pompa da vuoto a valle del condensatore o manipolare la portata di azoto (o altro inerte) in ingresso (*control leakage*).

In Figura 1.4 viene riportato l'andamento qualitativo descritto dalla temperatura del fluido di servizio contenuto nei ripiani e la temperatura del prodotto durante le tre fasi che compongono la liofilizzazione.

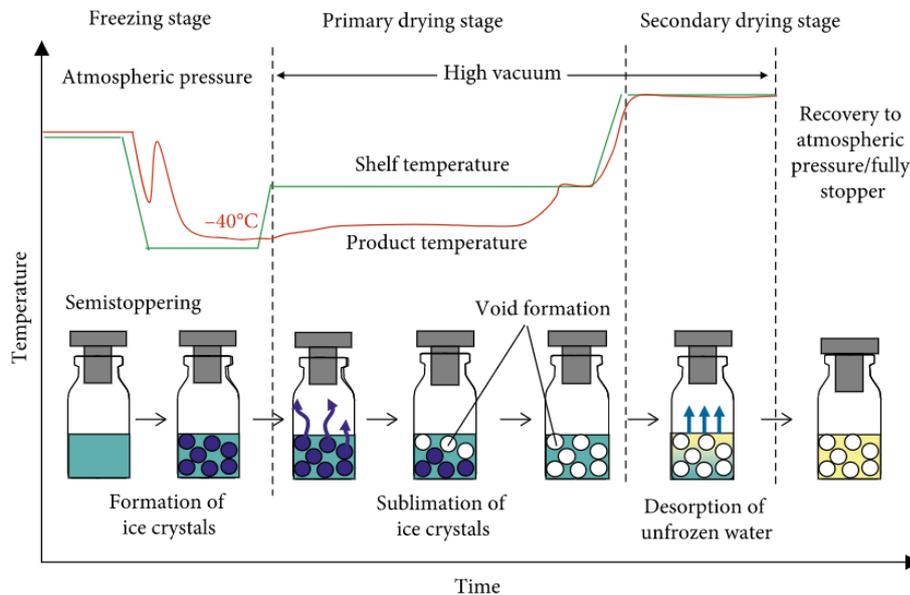


Figura 1.4: Andamento qualitativo della temperatura dei ripiani e del prodotto da liofilizzare durante l'intero processo di liofilizzazione. Figura tratta da Kawasaki *et al.* (2019) con modifiche.

L'intero ciclo può essere controllato agendo su temperatura, pressione e tempo di essiccamento. Nella pratica industriale si conducono abitualmente campagne sperimentali con pressione della camera e temperatura dei ripiani costanti, in modo da trovare le condizioni di processo ottimali. Quando i risultati ottenuti con questa metodica non sono sufficienti si ricorre all'utilizzo di simulazioni matematiche, che consentono una campagna di simulazione più rapida e meno costosa, ma non senza inconvenienti. È necessario, infatti, conoscere nel dettaglio il modello matematico che descrive il processo, oltre che una gran quantità di coefficienti (tra i tanti quelli di *mass* e *heat transfer*) che vanno ricercati in letteratura o calcolati sperimentalmente. La validità dei risultati ottenuti è inoltre subordinata al *range* di validità in cui quegli stessi coefficienti sono verificati. Supponendo per esempio di trovare il ciclo ottimale in un dato *range* su scala di laboratorio, una volta effettuato lo *scale-up* la qualità del prodotto potrebbe non essere più garantita, portando a uno spreco economico in termini di risorse e tempo.

1.3 Monitoraggio dell'essiccamento primario

Al fine di preservare la qualità del prodotto è di fondamentale importanza controllare innanzitutto la temperatura del prodotto per tutta la durata del processo. Essa infatti deve essere mantenuta inferiore a una temperatura limite specifica del prodotto trattato. Una delle principali motivazioni è quella, già citata, di evitare la disattivazione di principi attivi termolabili presenti nei farmaci, ma non solo.

Nei prodotti amorfi la temperatura limite è correlata alla temperatura che causa il collasso della struttura essiccata. Tale temperatura è circa uguale alla temperatura di transizione vetrosa. L'occlusione dei pori che deriva dal collasso della *cake* causa una maggiore resistenza al trasporto del vapore uscente dal prodotto. Questo si traduce in un aumento considerevole del tempo totale di essiccamento e in una maggiore umidità residua nel prodotto finale. In aggiunta ai problemi di qualità, molto spesso i prodotti collassati sono respinti dall'ente regolatore perché privi di un'estetica gradevole (Fissore *et al.*, 2002). Per evitare il collasso del prodotto è importante considerare anche la quantità di ghiaccio che deve essere ancora presente nel prodotto prima dell'inizio dell'essiccazione secondaria (Fissore *et al.*, 2012).

Nei prodotti cristallini è necessario evitare che la temperatura del prodotto raggiunga l'eutettico al fine di evitarne la fusione e la creazione di una fase liquida.

Il rischio del superamento della temperatura soglia è molto sentito nell'essiccamento primario, poiché la diminuzione di pressione nella camera e il calore fornito dai ripiani possono facilmente causare un aumento della temperatura del prodotto.

In aggiunta al mantenimento della temperatura al di sotto del valore soglia per l'intero *batch*, è importante minimizzare la durata del processo, in modo da consentire una produttività accettabile. Per questi motivi l'attenzione maggiore è concentrata sul monitoraggio e l'ottimizzazione delle condizioni del prodotto durante la fase di essiccamento primario.

Un altro dei parametri da monitorare è la quantità di ghiaccio residuo presente all'interno del prodotto poiché fornisce un'idea dell'avanzamento dell'essiccamento primario nel tempo.

Per ottenere questi valori esistono molte tecniche, come il *pressure rise test* (PRT) e la *tunable diode laser absorption spectroscopy* (TDLAS).

Il PRT consiste nella chiusura rapida della valvola che separa la camera di essiccamento e il condensatore per qualche secondo. Durante questo tempo, il vapore sublimato dal prodotto si accumula nella camera causando un aumento della pressione al suo interno. Diagrammando l'andamento della pressione così ottenuto in funzione del tempo si riesce a risalire, tramite la pendenza della curva, alla portata di vapore sublimata.

La TDLAS è una tecnica utilizzata per calcolare la concentrazione di alcune specie, come metano o acqua, in una miscela gassosa. La spettroscopia ad assorbimento laser o *tunable diode laser absorption spectroscopy* si basa sull'effetto Doppler e sulla capacità dell'acqua di assorbire la radiazione nel campo degli infrarossi. Il laser viene infatti impostato per emettere luce alla lunghezza d'onda *near-infrared* specifica dell'acqua. Questo segnale

viene inviato nel condotto fra la camera di essiccamento e il condensatore. Calcolando la differenza fra il segnale in ingresso e in uscita (minore del primo) si può risalire alla quantità d'acqua ancora presente nel prodotto. Il vantaggio principale dato dall'utilizzo di questa tecnica è che, rispetto ad altre, è in grado di misurare anche basse concentrazioni di acqua. La maggiore risoluzione si paga però con una maggiore sensibilità al rumore esterno introdotto dalla fonte di luce.

Tramite questa tecnica è anche possibile misurare la velocità del gas nel condotto e, tramite essa, stimare la portata di acqua rilasciata dai flaconi per sublimazione. In tale campo una delle problematiche maggiori è rappresentata dal fatto che il profilo di velocità del gas nel condotto, oltre a non essere approssimabile a quello parabolico completamente sviluppato, dipende fortemente dalle condizioni di processo. Queste problematiche rendono la portata di vapore calcolata poco affidabile.

Al contrario del *pressure rise test*, la TDLAS viene usata principalmente su scala industriale, dati gli alti costi di investimento e la difficile calibrazione. Il PRT viene solitamente usato in sistemi di piccole dimensioni perché, oltre a un risparmio in termini di costi di investimento, è di facile attuazione anche su unità preesistenti poiché non si rendono necessarie modifiche sulle stesse.

Entrambi questi metodi consentono di stimare, tramite l'utilizzo di modelli matematici, anche la temperatura del prodotto e il coefficiente di scambio di calore medio K_v . Quando risulta necessaria la determinazione della distribuzione di valori assunti da K_v all'interno del lotto in esame è necessario utilizzare la via gravimetrica.

L'eterogeneità, infatti, è presente non solo fra *batch* diversi, ma anche all'interno dello stesso ciclo di produzione. Questo si può verificare ad esempio perché i flaconi che si trovano in prossimità delle pareti della camera, oltre al contributo conduttivo dovuto al contatto con i ripiani e il gas, subiscono l'irraggiamento dovuto alla diversa temperatura delle pareti (Pisano *et al*, 2011). Ulteriori differenze intra-fiale possono essere dovute a gradienti di pressione nella camera o eterogeneità intrinseche nel prodotto.

In Figura 1.5 viene riportato un esempio di classificazione proposto da Pisano *et al* (2011) in funzione della loro posizione nella camera di essiccamento e dei meccanismi di trasferimento di calore aggiuntivi che andrebbero considerati, riportati in Tabella 1.1.

In linea generale comunque la variazione causata da questi fattori addizionali di trasporto di calore, come l'irraggiamento, risulta rilevante solo in camere di essiccamento relativamente piccole, poiché su scala industriale il rapporto tra le fiale che si trovano in prossimità della parete (tipo A e B) e quelle nel *core* della camera (tipo E) è molto basso.

Viceversa, se la dimensione della camera di essiccamento non è sufficientemente elevata da poter trascurare componenti aggiuntive di trasferimento di calore, si può ricorrere al monitoraggio dei singoli flaconi che compongono il lotto tramite *heat flux transducer*. Nel caso di questa configurazione, tuttavia, è necessario considerare che i flaconi saranno posizionati sul sensore e questo varierà il trasporto di calore.

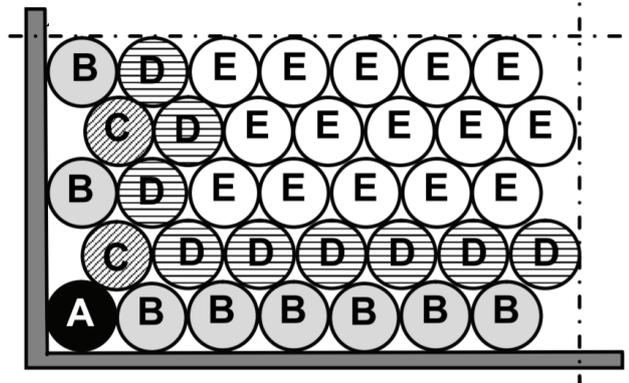


Figura 1.5: Schematizzazione di un lotto di flaconi classificati in base alla loro posizione nella camera di essiccazione e ai meccanismi di trasporto di calore aggiuntivo coinvolti riportati in Tabella 1.1. Figura tratta da Pisano *et al.* (2011b) con modifiche.

Tabella 1.1: Suddivisione delle fiale in base alla posizione e al meccanismo di trasporto di calore aggiuntivo da considerare. Tabella tratta da Pisano *et al.* (2011b) con modifiche.

Gruppo fiala	Meccanismo di trasporto di calore aggiuntivo		
	Irraggiamento dovuto alle pareti della camera	Conduzione dovuta al vassoio	Conduzione dovuta a fiale più calde
A	Sì	Sì	Sì
B	Sì	Sì	Sì
C	Sì	No	Sì
D	No	No	Sì
E	No	No	No

Per la misura della temperatura del prodotto sul fondo della fiala, negli ultimi anni sta prendendo piede l'utilizzo di sensori *wireless*, che garantiscono buone prestazioni anche nel caso di apparecchiature industriali, spesso dotate di caricamento automatico.

Un esempio in questo campo è rappresentato dai sensori Tempris, composti da un'antenna, un supporto e il sensore stesso, che può avere diverse dimensioni e forme a seconda del *packaging* e del prodotto trattati. La composizione tipica di un sensore Tempris è riportata in Figura 1.6.

Un ulteriore vantaggio è rappresentato dall'assenza di batterie o cavi, che permette di condurre il monitoraggio senza interruzioni e manipolazione umana, consentendone quindi l'applicazione anche nel caso in cui siano necessarie condizioni di sterilità.

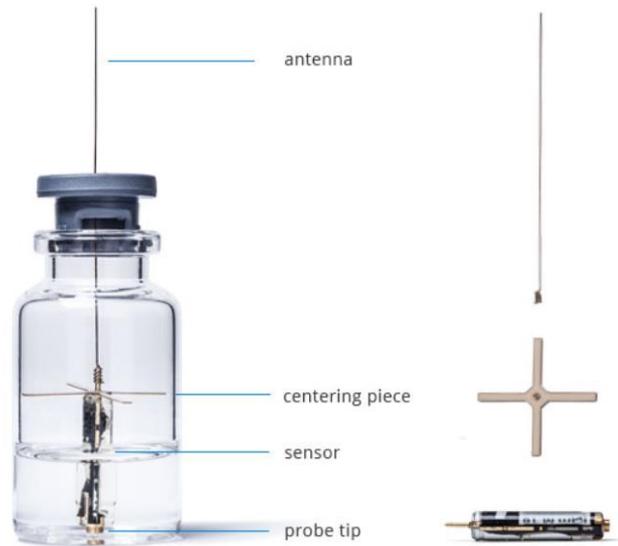


Figura 1.6: Composizione generale di un sensore Tempris per il monitoraggio della temperatura del prodotto sul fondo della fiala durante il processo di liofilizzazione. Figura tratta dal sito <https://www.tempris.com> visitato in data 06/10/2020.

In aggiunta alla già citata versatilità e semplicità di assemblaggio, questo tipo di sensore offre ottime prestazioni poiché misura la temperatura del prodotto nel suo punto più critico, cioè sul fondo del flacone, in tempo reale. I dati vengono successivamente inviati tramite l'antenna al PLC/SCADA, come in Figura 1.7, rendendo il monitoraggio della temperatura del prodotto più rapido rispetto a tecniche tradizionali (Schneid and Gieseler, 2008).

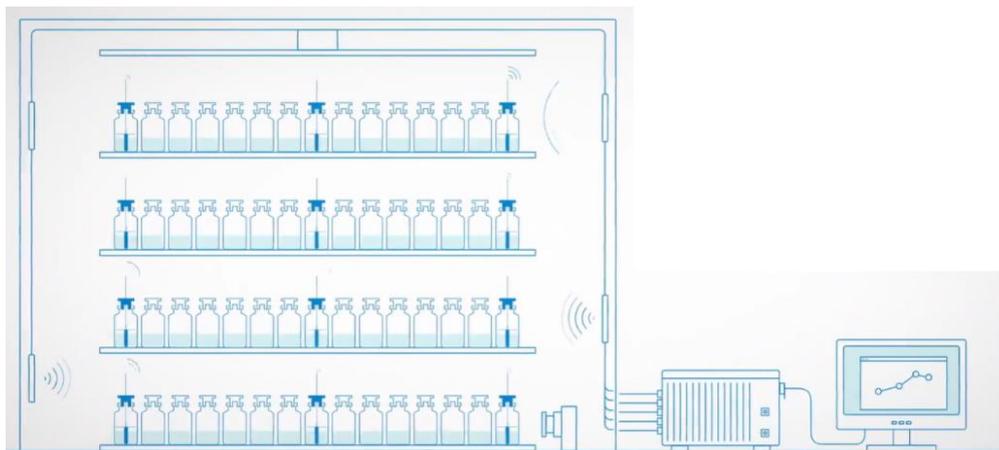


Figura 1.7: Schema di funzionamento di sensori Tempris su scala industriale posti nelle posizioni più critiche all'interno di uno stesso *batch*. Figura tratta dal sito <https://www.tempris.com> visitato in data 06/10/2020.

Nel caso risulti importante anche la misura di altri parametri, quali pressione e grado di vuoto, è possibile usare una vasta gamma di sensori proposti dalla Ellab.

Si tratta di sensori in acciaio inossidabile che forniscono accuratezza e stabilità ai dati inviati *wireless* in tempo reale alla stazione Multi reader. Grazie all'elevata resistenza e al basso impatto che essi causano sui campioni, questi sensori vengono spesso utilizzati in processi termici che richiedono altre prestazioni, quali la liofilizzazione. Nella Figura 1.8 è riportato uno dei più di 20 sensori che la Ellab offre, molti dei quali sono anche intercambiabili per consentire l'utilizzo di sensori dal *design* diversificato a seconda della coppia prodotto-*packaging* di interesse.



Figura 1.8: TrackSense Pro Basic Wireless Data Logger. Figura tratta dal sito <https://www.ellab.com> visitato in data 12/10/2020.

1.4 Sviluppo dei cicli di liofilizzazione

Al fine di preservare la qualità del prodotto, massimizzare la velocità di sublimazione e minimizzare il tempo totale di essiccamento, l'ottimizzazione della fase di essiccamento primario svolge un ruolo cruciale. Essa può essere effettuata secondo due modalità: *off-line* e *in-line*.

L'obiettivo dell'ottimizzazione *off-line* è la determinazione della combinazione di temperatura delle piastre riscaldanti T_p e pressione della camera p_c per cui la temperatura del prodotto non superi la temperatura limite T_{max} . Il modello matematico utilizzato in questa metodica deve descrivere nel modo più accurato possibile il processo e necessita di alcuni parametri, determinabili sperimentalmente, quali il coefficiente di trasporto di calore totale K_v e la resistenza al trasporto di materia R_p .

In questo modo si costruisce una mappa bidimensionale, detta *static design space*, simile a quella riportata in Figura 1.9. In un secondo momento è possibile cercare le condizioni di massima velocità di sublimazione per scegliere una combinazione di $[T_p, p_c]$ che non solo garantisca il mantenimento della temperatura del prodotto al di sotto del valore soglia, ma minimizzi anche il tempo totale di essiccamento.

Lo svantaggio principale che si ha utilizzando questo tipo di ottimizzazione è che così facendo si effettua un solo ciclo in cui le condizioni di processo (temperatura delle piastre riscaldanti e pressione della camera) sono mantenute costanti durante l'intero essiccamento primario. Così facendo anche la resistenza al trasporto di materia viene assunta costante durante l'intero processo. In realtà R_p è funzione dello strato di prodotto essiccato H che con il passare del tempo aumenta. Questo provoca un progressivo abbassamento della curva tratteggiata riportata in Figura 1.9.

A sua volta, questo si traduce in un abbassamento delle prestazioni e un aumento del tempo totale di essiccamento che potrebbe essere evitato scegliendo una combinazione di $[T_p, p_c]$ meno cautelativa, soprattutto nella fase iniziale del processo (Pisano *et al.*, 2013).

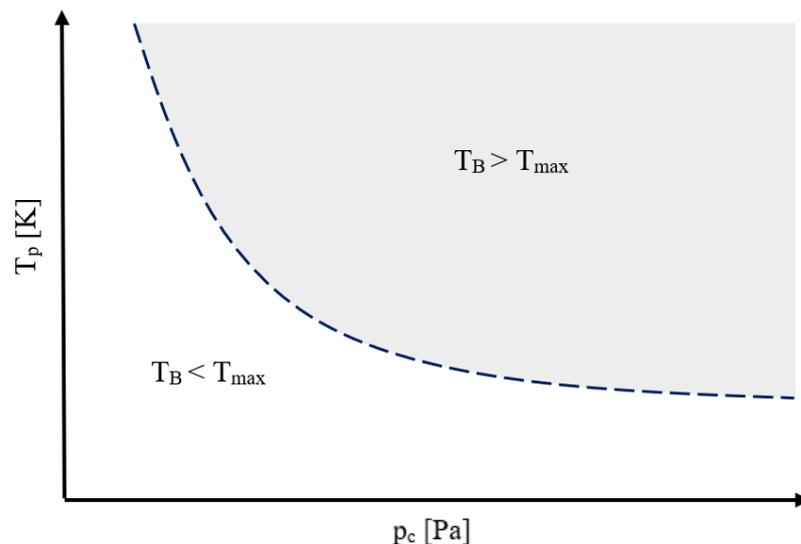


Figura 1.9: Rappresentazione qualitativa della *static design space* utilizzata per l'ottimizzazione *off-line* dell'essiccamento primario. L'area evidenziata in grigio rappresenta le coppie di valori $[T_p, p_c]$ che porterebbero la temperatura del prodotto sul fondo del flacone T_B a superare la temperatura limite T_{max} .

Per ovviare a questo inconveniente si può utilizzare una mappa bidimensionale che tenga conto anche dello strato di prodotto essiccato. Questo tipo di ottimizzazione *off-line* consente di dividere il processo in più *step* e di scegliere strategie di controllo più aggressive nelle fasi iniziali, diminuendo significativamente il tempo totale di essiccamento. In Figura 1.10 è riportata una schematizzazione qualitativa di questa ottimizzazione, detta *dynamic design space*, e un esempio di suddivisione del processo in tre diversi *step* caratterizzati da diversi valori di T_p e p_c .

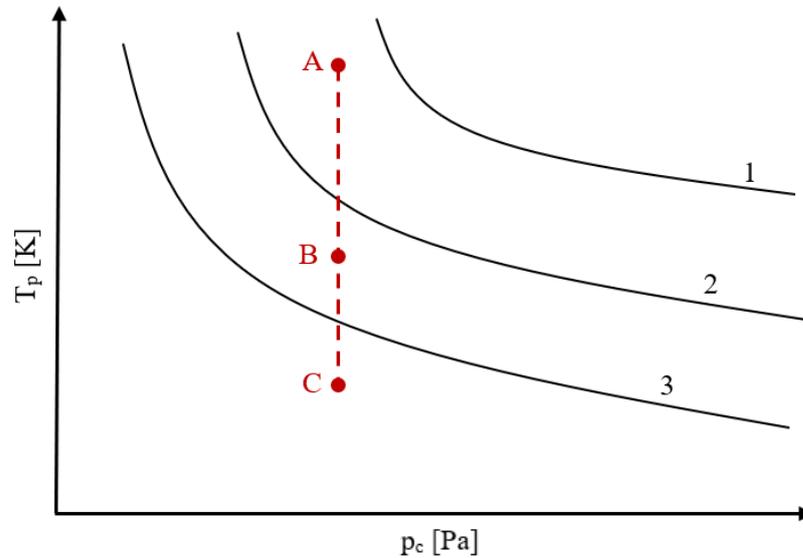


Figura 1.10: Rappresentazione qualitativa della *dynamic design space* utilizzata per l'ottimizzazione *off-line* dell'essiccamento primario. Le curve 1, 2 e 3 rappresentano tre possibili condizioni ottenute a tempi crescenti, e quindi a L_{dried} crescente, durante il processo. I punti A, B e C rappresentano tre possibili coppie di valori $[T_p, p_c]$ da utilizzare in tre diversi *step* dell'essiccamento primario.

Le limitazioni di entrambe queste metodiche, e in generale delle ottimizzazioni *off-line*, è che sono affette da errori dovuti all'inaccuratezza intrinseca del modello scelto per descrivere il processo, al campo di validità dei parametri sperimentali utilizzati e agli scostamenti dell'*input* dalle coppie di valori $[T_p, p_c]$ scelti.

Al fine di ridurre l'impatto di questi cambiamenti sulla qualità del prodotto è possibile introdurre un margine di sicurezza sulla temperatura del fluido riscaldante e/o sulla pressione della camera, tenendo conto però che così facendo la produttività sarà minore.

Per tentare di raggiungere una migliore ottimizzazione del processo si è cercato un modo per ottenere un sistema di controllo che fosse in grado sia di valutare le variazioni subite dalle principali variabili durante il processo sia di manipolarle *in-line*.

Le ottimizzazioni *in-line* (paragrafo §2.3), infatti, agiscono su un *loop* di controllo chiuso correggendo in tempo reale le condizioni di processo per ottenere il *set-point* desiderato, nel caso specifico rappresentato dalla qualità del prodotto e dal tempo di essiccamento.

Uno dei primi tentativi fu quello di utilizzare un sistema di controllo che manipolasse sia la pressione della camera che la temperatura del fluido riscaldante sulla base di informazioni raccolte dal *pressure rise test* e dati sperimentali (Pisano *et al.*, 2013). Questa tecnica ha lasciato posto negli ultimi anni a tecniche di controllo avanzato basate sul *Model Predictive Control* (MPC), che consente una migliore gestione di sistemi multi-variabili complessi, oltre che dei vincoli, sia sulle variabili manipolate che su quelle controllate. Il *Model Predictive Control* verrà descritto nel dettaglio nel paragrafo §2.4 di questa Tesi.

1.5 Motivazione della tesi

Date le problematiche associate al rischio di un eccessivo riscaldamento del fluido di servizio che scorre nelle piastre riscaldanti che potrebbe portare la temperatura sul fondo del flacone a superare la temperatura limite e, al contempo, a un tempo richiesto per ogni *batch* elevato, questo lavoro di Tesi si pone come obiettivo lo studio dei parametri che maggiormente influenzano la fase di essiccamento primario della liofilizzazione.

Si è innanzitutto studiata l'influenza dei parametri di maggiore interesse quali il coefficiente di trasporto di calore K_v , la pressione nella camera di essiccamento p_c , la temperatura delle piastre riscaldanti T_p e la resistenza al trasporto di materia R_p sull'essiccamento primario non controllato. Questa procedura è stata effettuata variando i parametri di interesse secondo tipiche distribuzioni normali al fine di stabilire quali di questi parametri incerti incidesse maggiormente su temperatura massima del prodotto e tempo totale di essiccamento primario. Questa analisi, riportata al Capitolo 3, ha permesso di stabilire che i parametri a essere più e meno influenti nella fase di essiccamento primario non controllato sono, rispettivamente, T_p e R_p .

Per verificare che l'incertezza dovuta alla resistenza al *mass transfer* provocasse variazioni trascurabili, si è scelto di effettuare un'analisi approfondita di tale termine in un processo controllato da un controllore predittivo. La scelta è ricaduta sul *Model Predictive Control* poiché questa classe di sistemi di controllo avanzato consente la gestione di processi multi-variabile dalla dinamica complessa. Nello specifico si sono utilizzati due controllori predittivi che differiscono per numero di variabili manipolate: pressione della camera di essiccamento e temperatura delle piastre riscaldanti (controllore A) o solo quest'ultima (controllore B) (Pisano *et al.*, 2011a).

A valle della ricerca dei parametri ottimali dei due controllori impiegati per due differenti tipi di prodotto (Capitolo 4), si è studiata l'influenza dell'incertezza della resistenza al trasporto di materia sulla temperatura massima del prodotto e tempo totale di essiccamento, riducendo la temperatura limite del prodotto della quota riscontrata nel Capitolo 3. Tali risultati sono riportati nel Capitolo 5.

Capitolo 2

Modello matematico del processo di liofilizzazione

I modelli matematici svolgono un ruolo fondamentale nella simulazione di processi che richiederebbero una campagna sperimentale estesa. Possono inoltre essere utilizzati a monte di una campagna sperimentale mirata per evitare sprechi di tempo e risorse.

In questo lavoro di Tesi è stato deciso di concentrarsi sull'essiccazione primaria in quanto questa svolge un ruolo preponderante nella produttività dell'intero processo di liofilizzazione rispetto alla fase di congelamento e di essiccazione secondaria. L'essiccazione primaria è infatti la fase più lunga e costosa.

Negli anni sono stati proposti diversi modelli matematici multidimensionali che consentono una maggiore accuratezza dei risultati rispetto a quelli monodimensionali. Questo viene effettuato però a discapito di un maggiore tempo di calcolo richiesto e una maggiore complessità del modello stesso. Spesso, inoltre, questi modelli richiedono l'introduzione di nuovi parametri determinabili solo sperimentalmente che vanificherebbe almeno in parte uno dei motivi principali che porta all'utilizzo di un modello matematico.

In questo lavoro si farà riferimento a due modelli monodimensionali proposti da Velardi e Barresi (2008) poiché stimano in modo più accurato lo scambio termico dovuto al flacone stesso.

Il primo è stato utilizzato nell'analisi parametrica (Capitolo 3) atta a indagare l'influenza della pressione della camera, della temperatura delle piastre riscaldanti e dei coefficienti di *heat* e *mass transfer* su durata totale dell'essiccazione primaria e temperatura massima raggiunta dal prodotto. Questo modello monodimensionale, definito dettagliato, è riportato nel paragrafo §2.1 di questa Tesi.

Il secondo modello monodimensionale, semplificato, è stato implementato nel codice dei due controllori predittivi analizzati (Pisano *et al.*, 2011a) ed è riportato nel paragrafo §2.2. Per questo motivo, nel quarto paragrafo di questo capitolo viene riportato il funzionamento dei controllori MPC e nel quinto si analizzano gli algoritmi coinvolti in entrambi i controlli (Pisano *et al.*, 2011a).

2.1 Modello monodimensionale dettagliato

In Figura 2.1 viene riportata la schematizzazione utilizzata nel modello monodimensionale dettagliato proposto da Velardi e Barresi (2008), in cui l'origine dell'asse è stata posta nella parte superiore del flacone.

Le principali assunzioni effettuate sono riassunte nel seguente elenco:

- I gradienti radiali di temperatura vengono trascurati poiché di piccola entità.
- L'interfaccia mobile $H(t)$, che si sposta dall'alto verso il basso con $t > 0$, è assunta planare grazie alla sua modesta curvatura.
- A causa della dinamica lenta, si considera il raggiungimento dell'equilibrio termodinamico tra lo strato di prodotto congelato e la fase vapore.
- A $t = 0$ tutto il prodotto è congelato; le pressioni parziali del vapor d'acqua e del gas inerte sono pari alla pressione della camera di essiccamento; flacone e prodotto si trovano alla stessa temperatura iniziale T^0 .
- Lo strato essiccato viene assunto come pseudo-omogeneo.
- La densità del gas viene calcolata tramite la legge dei gas perfetti poiché la pressione di esercizio è bassa.
- La contrazione del prodotto congelato è trascurabile.

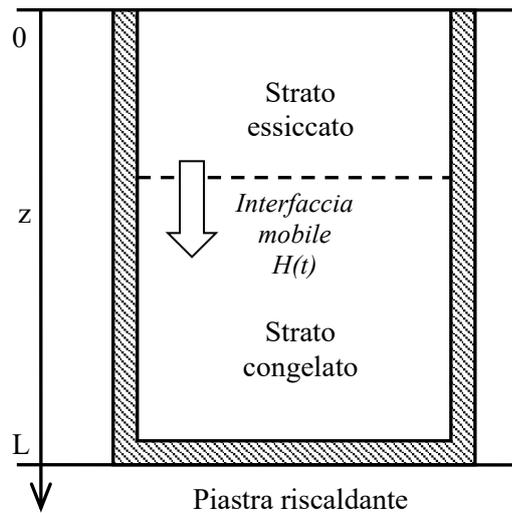


Figura 2.1: Rappresentazione schematica della fiala con la coordinata z considerata. Figura tratta da Velardi e Barresi (2008) con modifiche.

I bilanci di materia di vapore acqueo e gas inerte nello strato essiccato, denotato con il pedice I, sono riportati nelle equazioni 2.1 e 2.2, con le relative condizioni al contorno presenti nell'equazione 2.3. La definizione completa dei simboli è presente nella parte finale di questa Tesi.

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{p_w}{T_I} \right) = - \left(\frac{R}{\varepsilon_p M_w} \right) \frac{\partial N_w}{\partial z} - \left(\frac{R}{\varepsilon_p M_w} \right) \frac{\partial \rho_{sw}}{\partial t} \quad 0 < z < H(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{p_{in}}{T_I} \right) = - \left(\frac{R}{\varepsilon_p M_{in}} \right) \frac{\partial N_{in}}{\partial z} \quad 0 < z < H(t) \quad (2.2)$$

$$\begin{cases} p_w = p_w^0 & t = 0, z = 0 \\ p_{in} = p_{in}^0 & t = 0, z = 0 \\ p_w = p_{w,0} & t > 0, z = 0 \\ p_{in} = p_{in,0} & t > 0, z = 0 \\ p_w = p_w(T_i) & t > 0, z = H(t) \\ \left. \frac{\partial p_{in}}{\partial z} \right|_{z=H(t)} = 0 & t > 0, z = H(t) \\ \rho_{sw}|_{z=H(t)} = \rho_{sw}^0 & t > 0, z = H(t) \end{cases} \quad (2.3)$$

Tramite il *dusty gas model*, il flusso massico di vapor d'acqua e inerte all'interno dei pori è descritto dalle equazioni 2.4 e 2.5, i cui coefficienti di diffusività k_a , k_b e k_c vengono esplicitati nelle equazioni 2.6, 2.7 e 2.8.

$$N_w = - \frac{M_w}{RT_I} (k_a \nabla p_w + k_b p_w \nabla p) \quad (2.4)$$

$$N_{in} = - \frac{M_{in}}{RT_I} (k_c \nabla p_{in} + k_b p_{in} \nabla p) \quad (2.5)$$

$$k_a = \left(\frac{1 - y_w \left(1 - \sqrt{\frac{M_w}{M_{in}}} \right)}{D_{w,in}} + \frac{1}{K_w} \right)^{-1} \quad (2.6)$$

$$k_b = k_a \frac{K_{in}}{D_{w,in} p_c} + \frac{\kappa}{v} \quad (2.7)$$

$$k_c = k_a \sqrt{\frac{M_w}{M_{in}}} \quad (2.8)$$

Nelle equazioni 2.9 e 2.10 vengono riportati il bilancio di energia nello strato essiccato e le relative condizioni al contorno. Il bilancio di energia è stato effettuato assumendo il sistema pseudo-omogeneo e considerando, quindi, le proprietà effettive delle due fasi.

$$\frac{\partial T_I}{\partial t} = \left(\frac{k_{I,e}}{\rho_{I,e} c_{p,I,e}} \right) \frac{\partial^2 T_I}{\partial z^2} - \left(\frac{h_{I,int}}{\rho_{I,e} c_{p,I,e}} \frac{2}{R_{gl,int}} \right) (T_I - T_{I,gl}) - \left(\frac{c_{p,g}}{\rho_{I,e} c_{p,I,e}} \right) \frac{\partial}{\partial z} (T_I N_{tot}) + \left(\frac{\Delta H_v}{\rho_{I,e} c_{p,I,e}} \right) \frac{\partial p_{sw}}{\partial t} \quad 0 < z < H(t) \quad (2.9)$$

$$\begin{cases} T_I = T^0 & t = 0, z = 0 \\ -k_{I,e} \frac{\partial T_I}{\partial z} \Big|_{z=0} = \sigma F (T_p^4 - T_I^4|_{z=0}) & t > 0, z = 0 \\ T_I|_{z=H(t)} = T_i & t > 0, z = H(t) \end{cases} \quad (2.10)$$

La resistenza al trasferimento di calore in direzione radiale $h_{I,int}$ è calcolata, trascurando la curvatura della fiala, tramite nell'equazione 2.11.

$$\frac{1}{h_{I,int}} = \frac{d}{\lambda_{gl}} + \frac{R_{gl,int}}{k_{I,e}} \quad (2.11)$$

Analogamente a quanto visto per lo strato essiccato, l'equazione 2.12 riporta il bilancio di energia nello strato congelato, identificato con il pedice II. Le relative condizioni al contorno e il coefficiente di scambio termico interno considerati sono presenti rispettivamente nelle equazioni 2.13 e 2.14.

$$\frac{\partial T_{II}}{\partial t} = \left(\frac{k_{II}}{\rho_{II} c_{p,II}} \right) \frac{\partial^2 T_{II}}{\partial z^2} - \left(\frac{h_{II,int}}{\rho_{II} c_{p,II}} \frac{2}{R_{gl,int}} \right) (T_{II} - T_{II,gl}) \quad 0 < z < H(t) \quad (2.12)$$

$$\begin{cases} T_{II} = T^0 & t = 0, 0 < z < L \\ -k_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial z} \Big|_{z=L} = K_v (T_p - T_{II}|_{z=L}) & t > 0, z = L \\ T_{II}|_{z=H(t)} = T_i & t > 0, z = H(t) \end{cases} \quad (2.13)$$

$$\frac{1}{h_{II,int}} = \frac{d}{\lambda_{gl}} + \frac{R_{gl,int}}{k_{II}} \quad (2.14)$$

L'equazione 2.15 descrive il bilancio di energia all'interfaccia mobile, in cui Δc_p è calcolato tramite la media pesata riportata nell'equazione 2.16 e $N_w|_{z=H}$ è funzione della velocità di sublimazione del fronte $H(t)$ secondo l'equazione 2.17.

$$-k_{II} \frac{\partial T_{II}}{\partial z} \Big|_{z=H} + k_{I,e} \frac{\partial T_I}{\partial z} \Big|_{z=H} - N_w|_{z=H} (\Delta c_p T_i + \Delta H_s) = 0 \quad z = H(t) \quad (2.15)$$

$$\Delta c_p = c_{p,g} - \frac{\rho_{II} c_{p,II} - \rho_I c_{p,I,e}}{\rho_{II} - \rho_{I,e}} \quad (2.16)$$

$$N_w|_{z=H} S = -\rho_{II} v_z S + \rho_{I,e} v_z S \quad (2.17)$$

Nelle equazioni 2.18 e 2.19 vengono riportati il trasferimento di calore fra il vetro della fiala e, rispettivamente, prodotto essiccato e congelato. In entrambe le equazioni il contributo radiante è trascurabile solo per le fiale poste al centro della camera, poiché vengono schermate dalla presenza delle altre fiale. Le relative condizioni al contorno sono riportate nell'equazione 2.20.

$$\begin{aligned} \frac{\partial T_{I,gl}}{\partial t} = & \left(\frac{\lambda_{gl}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \right) \frac{\partial^2 T_{I,gl}}{\partial z^2} + \left(\frac{h_{I,int}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,int}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) (T_I - T_{I,gl}) \\ & - \left(\frac{1}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,ext}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) \sigma F (T_{I,gl}^4 - T_W^4) \quad 0 < z < H(t) \end{aligned} \quad (2.18)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial T_{II,gl}}{\partial t} = & \left(\frac{\lambda_{gl}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \right) \frac{\partial^2 T_{II,gl}}{\partial z^2} + \left(\frac{h_{II,int}}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,int}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) (T_{II} - T_{II,gl}) \\ & - \left(\frac{1}{\rho_{gl} c_{p,gl}} \frac{2R_{gl,ext}}{R_{gl,ext}^2 - R_{gl,int}^2} \right) \sigma F (T_{II,gl}^4 - T_W^4) \quad H(t) < z < L \end{aligned} \quad (2.19)$$

$$\left\{ \begin{array}{ll}
 T_{I,gl} = T_{II,gl} = T^0 & t = 0, 0 < z < L \\
 -\lambda_{gl} \frac{\partial T_{I,gl}}{\partial t} \Big|_{z=0} = \sigma F (T_p^4 - T_{I,gl}^4 \Big|_{z=0}) & t > 0, z = 0 \\
 T_{I,gl} \Big|_{z=H(t)} = T_{II,gl} \Big|_{z=H(t)} & t > 0, z = H(t) \\
 \frac{\partial T_{I,gl}}{\partial t} \Big|_{z=H(t)} = \frac{\partial T_{II,gl}}{\partial t} \Big|_{z=H(t)} & t > 0, z = H(t) \\
 -\lambda_{gl} \frac{\partial T_{I,gl}}{\partial t} \Big|_{z=L} = K_v (T_p - T_{II,gl} \Big|_{z=L}) & t > 0, z = L
 \end{array} \right. \quad (2.20)$$

Il modello matematico appena descritto è stato implementato dal gruppo di ricerca Mole (*Molecular Engineering Laboratory*) del Politecnico di Torino. È stato successivamente riadattato e modificato in una versione MATLAB R2020a per utilizzarlo nell'analisi parametrica riportata al Capitolo 3 di questo lavoro di Tesi.

2.2 Modello monodimensionale semplificato

A causa dell'elevato numero di variabili e parametri da considerare nel modello monodimensionale dettagliato, si è deciso di utilizzare il modello semplificato (Velardi e Barresi, 2008) per l'implementazione dei controllori predittivi.

In aggiunta alle assunzioni del modello analizzato al paragrafo §2.1, il modello monodimensionale semplificato prende in considerazione le seguenti semplificazioni:

- Il bilancio di energia del prodotto congelato e quello di massa del vapor d'acqua nello strato essiccato sono in condizioni pseudostazionarie, data la dinamica lenta del sistema. Tutta l'energia trasferita al prodotto viene, quindi, utilizzata per la sublimazione del ghiaccio.
- Si trascura il flusso massico di vapor d'acqua che si desorbe prima della fine della fase di essiccamento primario, per cui l'equazione 2.1 viene semplificata nella 2.21.
- La dinamica del gas inerte viene trascurata.
- Il calore viene fornito al flacone solo attraverso il fondo dello stesso, trascurando quindi il trasferimento di calore con il vetro. In questo modo l'equazione 2.12 si semplifica nella 2.22 e si assume che l'irraggiamento sia ininfluenza.

$$\frac{\partial}{\partial z} N_w(z, t) = 0 \quad (2.21)$$

$$k_{II} \frac{\partial^2}{\partial z^2} T_{II}(z, t) = 0 \quad (2.22)$$

Integrando le equazioni 2.21 e 2.22 si ottengono rispettivamente il flusso massico di acqua (equazione 2.23), in cui il coefficiente di diffusività effettivo k_1 è calcolato tramite l'equazione 2.24, e il profilo lineare di temperatura nello strato congelato (equazione 2.25).

$$N_w(z, t) = -\frac{M_w k_1}{RT_i(z, t)} \frac{\partial}{\partial z} p_w(z, t) \quad (2.23)$$

$$k_1 = K_w + \frac{\kappa}{v} p_w \quad (2.24)$$

$$T_{II}(z, t) = \frac{q(t)}{k_{II}} (z - L) + T_B \quad (2.25)$$

Sostituendo all'equazione 2.25 $z=H(t)$ si può ottenere il profilo di temperatura all'interfaccia mobile $T_i(t)$.

Il flusso massico di vapor d'acqua generato dalla sublimazione del ghiaccio può essere espresso come funzione del gradiente di pressione attraverso lo strato congelato (equazione 2.26) o come funzione della *driving force* fornita dalla differenza di temperatura (equazione 2.27).

$$J_w = \frac{1}{R_p} [p_{w,i}(T_i) - p_{w,c}(t)] \quad (2.26)$$

$$J_w = \frac{K_v (T_p - T|_{z=L})}{\Delta H_s} \quad (2.27)$$

Nel caso preso in analisi, in cui i flaconi sono caricati direttamente sulle piastre riscaldanti per evitare le perdite in termini di *heat transfer* che si avrebbero nel caso in cui fosse presente anche il vassoio, il coefficiente di scambio termico totale fra la piastra riscaldante e il fondo della fiala K_v è funzione non lineare della pressione nella camera p_c secondo l'equazione 2.28 (Pisano *et al.*, 2011b). L'equazione dipende da tre costanti empiriche che rappresentano il contributo radiante e conduttivo (C_1) e quello convettivo (C_2 e C_3). C_1 spesso include i contributi non considerati nei bilanci di energia, come l'irraggiamento dovuto alle pareti della camera di essiccazione.

$$K_v = C_1 + \frac{C_2 p_c}{1 + C_3 p_c} \quad (2.28)$$

La resistenza al trasporto di materia viene espressa come funzione empirica non lineare dello spessore dello strato essiccato, secondo l'equazione 2.29.

$$R_p = R_{p,0} + \frac{P_1 H}{1 + P_2 H} \quad (2.29)$$

Da questa breve analisi, si evince che i coefficienti di *mass transfer* R_p e di *heat transfer* K_v sono parametri fondamentali per una buona modellizzazione e un corretto svolgimento della fase di essiccazione primaria.

La forma finale del modello semplificato viene ottenuta nelle equazioni 2.30 e 2.31. Nella prima è rappresentata la relazione fra la temperatura e la posizione all'interfaccia con la temperatura misurata sul fondo delle fiale. La seconda mostra la relazione fra la temperatura all'interfaccia e lo spessore dello strato essiccato.

$$T_B = T_p - \frac{1}{K_v} \left(\frac{1}{K_v} + \frac{L-H}{k_{II}} \right)^{-1} (T_p - T_i) \quad (2.30)$$

$$\left(\frac{1}{K_v} + \frac{L-H}{k_{II}} \right)^{-1} (T_p - T_i) = \frac{\Delta H_s M k_1}{RT_i H} [p_{w,i}(T_i) - p_{w,c}] \quad (2.31)$$

Avendo trascurato il termine di irraggiamento, il modello monodimensionale semplificato non è valido per le fiale nelle immediate vicinanze della parete della camera e, più in generale, per tutti gli essiccatori di dimensioni ridotte (Pisano *et al.*, 2011b).

Il modello matematico appena descritto è stato implementato dal gruppo di ricerca MoLE (*Molecular Engineering Laboratory*) del Politecnico di Torino. È stato successivamente riadattato e modificato in una versione MATLAB R2020a per l'utilizzo dei controllori MPC.

2.3 Controllori utilizzati nella liofilizzazione

Come già accennato nel paragrafo §1.4, il semplice studio delle condizioni operative tramite i metodi di ottimizzazione *off-line* non garantisce sempre il raggiungimento delle specifiche richieste dal prodotto. Per ridurre l'impatto di variazioni indesiderate sulla struttura del prodotto e sulle condizioni operative si può ricorrere all'utilizzo di margini di sicurezza sulla temperatura del fluido di servizio all'interno delle piastre riscaldanti o sulla pressione della camera. Questa tecnica però, anche se consente il raggiungimento del *set-point*, aumenta considerevolmente il tempo totale di essiccamento, portando il sistema a un'inevitabile diminuzione della produttività (Pisano *et al.*, 2013).

Per ovviare a queste problematiche si utilizzano metodi di ottimizzazione *in-line* in grado di valutare le deviazioni del processo dalle condizioni ottimali e di assicurare il raggiungimento della qualità del prodotto richiesta nel minor tempo possibile. Questi metodi differiscono nel tipo e numero di variabili manipolate, nei vincoli sul prodotto o sulle apparecchiature di processo e nelle sue informazioni necessarie.

Uno dei primi tentativi in tal senso è stato l'utilizzo di un sistema in grado di manipolare sia la pressione della camera che la temperatura delle piastre riscaldanti sulla base di informazioni sulle condizioni del processo ottenute tramite il *pressure rise test* e leggi empiriche. L'incapacità del sistema di determinare la migliore strategia di controllo tenendo conto anche della reazione futura del processo ad essa ha, però, reso necessarie delle modifiche (Pisano *et al.*, 2013).

Infatti, questa strategia ha subito un grosso miglioramento delle prestazioni grazie all'introduzione di sensori di temperatura e di un controllore in retroazione. Quest'ultimo consentiva il continuo aggiornamento del calcolo della strategia di riscaldamento ottimale delle piastre sulla base dei risultati riscontrati dalle termocoppie, ma presentava alcune carenze nella sua attuazione. Negli impianti industriali, infatti, sono diffusi caricamento/scaricamento automatici dei flaconi e la presenza di sensori *software* all'interno del *batch* rallenta notevolmente il processo.

Per eliminare il problema dovuto alla presenza dei sensori di temperatura all'interno delle linee di produzione, si può ricorrere alla stima della temperatura del prodotto tramite *pressure rise test*. In questo modo si utilizza il PRT, accoppiato con altri algoritmi, per la stima di specifici parametri empirici. Il sistema calcola una nuova azione di controllo solo quando è disponibile un aggiornamento sul suo stato, cioè quando un nuovo *pressure rise test* è terminato. Così facendo è però necessario prestare molta attenzione alla scelta dell'algoritmo utilizzato per l'analisi della curva ottenuta con il PRT e considerare che spesso la loro affidabilità è minore via via che l'essiccamento primario procede. (Pisano *et al.*, 2013).

Se anche le prestazioni di questi sistemi sono sicuramente migliori delle prime tecniche proposte, non possiedono ancora un'adeguata capacità predittiva e, contestualmente, non sono in grado di manipolare sia la temperatura delle piastre riscaldanti che la pressione della camera. Manipolare anche la pressione nella camera di essiccamento risulta di fondamentale importanza quando il processo è limitato dal *mass transfer*, cioè quando solo una parte del calore ricevuto dal prodotto viene utilizzato per la sublimazione. La restante parte, infatti, viene accumulata nello strato congelato e provoca un aumento della temperatura nel

prodotto che può allontanare la qualità dello stesso dal *set-point* richiesto (Pisano *et al.*, 2011a).

Per tali ragioni in questo lavoro di Tesi si è scelto di utilizzare un metodo di controllo avanzato come il *Model Predictive Control*, descritto nel paragrafo §2.4. Nel paragrafo §2.5 vengono presentati i due controllori MPC (Pisano *et al.*, 2011a) che consentono di manipolare la pressione nella camera e la temperatura delle piastre riscaldanti o solo quest'ultima.

2.4 Controllo predittivo (MPC)

Con *Model Predictive Control* si fa riferimento a una classe di schemi di controllo nata alla fine del 1900 in industria petrolifera con lo scopo di ottenere una previsione sul comportamento dell'impianto a valle di un'azione di controllo, introdotta dallo stesso MPC, atta a minimizzare (o massimizzare) una funzione *target*.

Il calcolo dell'azione di controllo adeguata \hat{u} viene effettuato in modo che l'*output* previsto si discosti il meno possibile dal valore *target*. Questo viene ottenuto minimizzando la differenza tra il valore desiderato y_{ref} e il valore reale della variabile controllata y in un intervallo di tempo h_p detto orizzonte di predizione, od orizzonte temporale, secondo l'equazione 2.30.

$$\min_{\hat{u}} \left(\sum_{i=1}^{h_p} (y(i) - y_{ref}(i))^2 \right) \quad (2.30)$$

Come già accennato nel paragrafo §1.4, il *Model Predictive Control* è di facile utilizzo nel caso di sistemi multi-variabili, anche nel caso in cui esse interagiscano fra loro, oltre che con sistemi dalle dinamiche complesse, come quelli a risposta inversa.

Il funzionamento di un controllore MPC si può riassumere in 4 fasi (Pisano, 2009):

1. Definizione della *trajectory*, cioè delle modalità con cui raggiungere il valore desiderato come *output* del processo. Il modo più semplice è impostare direttamente il valore desiderato, ma poiché così si rischia di avere grosse variazioni dell'*input* si può ricorrere alla definizione di un intervallo di valori. Anche se con questa modalità l'azione di controllo è meno aggressiva, nei processi in cui il *set-point* varia nel tempo si preferisce optare per la definizione di una *reference trajectory*, cioè di una funzione che mostra l'andamento del valore desiderato nel tempo.
2. L'utilizzo di un appropriato modello permette di predire l'*output* che il processo avrebbe in assenza di ulteriori azioni di controllo.
3. Lo stesso modello viene usato per calcolare le azioni di controllo da intraprendere per soddisfare alcuni obiettivi di ottimizzazione, come minimizzare la deviazione dell'*output* previsto dal *target* nell'orizzonte di tempo considerato.

- Poiché con l'introduzione di un modello si è inevitabilmente introdotto un errore, per verificare la bontà dei calcoli effettuati si calcola lo scostamento della predizione effettuata dal MPC dalla misura della variabile controllata. Questo valore, detto errore di predizione, viene utilizzato per aggiornare le future predizioni.

Nelle Figure 2.2 e 2.3 vengono riportati rispettivamente uno lo schema generale di un algoritmo MPC e un suo esempio.

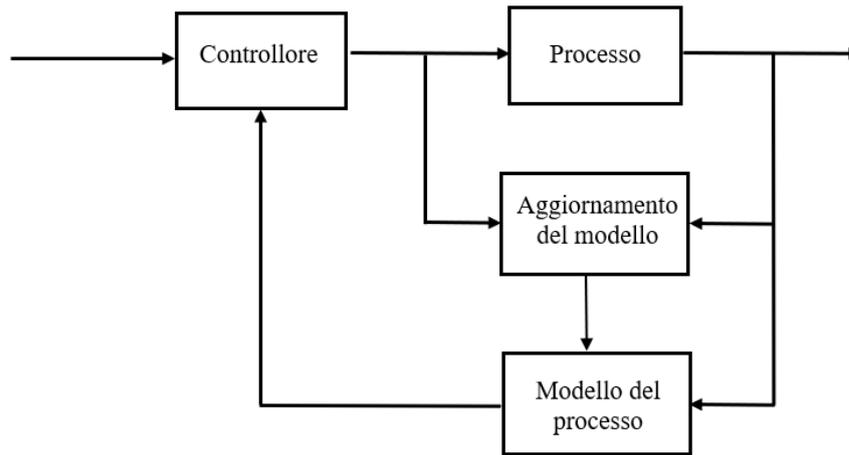


Figura 2.2: Rappresentazione schematica del funzionamento di un controllore MPC.

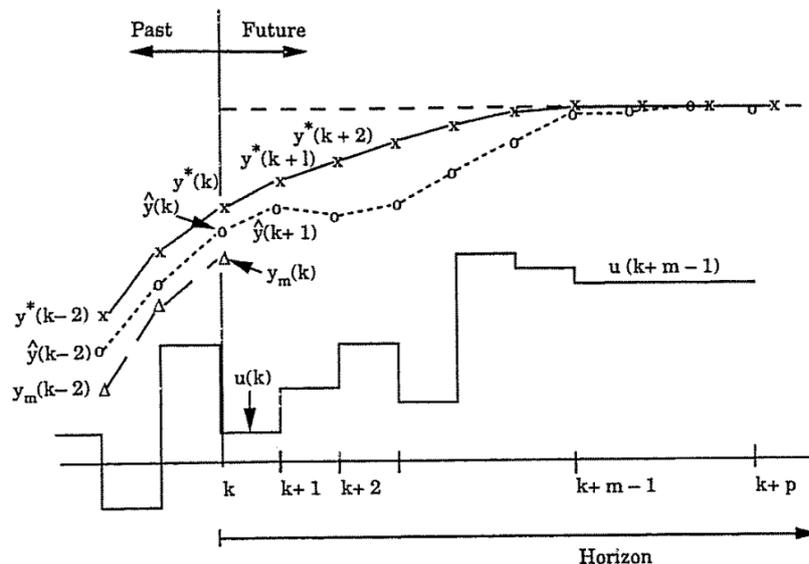


Figura 2.3: Esempio degli elementi che caratterizzano un controllore MPC: (x) *reference trajectory* y^* ; (o) *output previsto* \hat{y} ; (Δ) *output misurato* y_m ; (—) azione di controllo u . Figura tratta da Ogunnaike e Ray (1994) con modifiche.

È importante comunque considerare che, poiché spesso i processi chimici presentano dinamica lenta, non sempre è possibile distinguere i singoli effetti sul sistema dovuti a ogni azione di controllo. Non è possibile avere il quadro completo basandoci solo sulla risposta del sistema all'ultima azione di controllo e, tanto meno, non è sufficiente misurare le variabili di interesse al termine di ogni azione di controllo (Pisano, 2009).

2.5 Applicazione del controllore MPC al processo di liofilizzazione

Per l'applicazione del controllore MPC al processo di liofilizzazione, al fine di minimizzare i costi del processo aumentando la sua produttività, si è scelto l'algoritmo proposto da Pisano *et al.* (2011). Nelle pagine a seguire viene riportato tale algoritmo, sia per il controllore che manipola solo la pressione totale della camera, denominato B, sia quello che manipola anche la temperatura delle piastre riscaldanti, denominato A. Per il calcolo delle azioni di controllo si è utilizzato il modello monodimensionale semplificato proposto da Velardi e Barresi (2008) e riportato al paragrafo §2.2.

Gli algoritmi MPC commerciali usano solitamente modelli basati sulla convoluzione nel caso di processi lineari, mentre per i processi non lineari si usano i modelli in variabili di stato. Il caso preso in esame rientra nella seconda tipologia: data la variabile di stato x e la variabile di *input* u al tempo t_k si calcola la variabile di stato x al tempo t_{k+1} risolvendo l'equazione non lineare riportata nell'equazione 2.31. Il valore della variabile manipolabile è assunto costante in tutto l'intervallo di campionamento $[t_k, t_{k+1}]$.

$$x^{(k+1)} = f(x^{(k)}, u^{(k)}) \quad (2.31)$$

La variabile controllata viene calcolata come da equazione 2.32, in cui $e^{(k)}$ rappresenta la differenza fra il valore della variabile *output* misurata, che contiene anche il contributo dei disturbi d , e il valore della stessa ottenuto tramite la predizione del modello (\hat{y}) al tempo t_k . $e^{(k)}$ rappresenta quindi l'errore inevitabilmente commesso approssimando il processo con un modello matematico.

$$y^{(k)} = g(x^{(k)}, u^{(k)}) + e^{(k)} \quad (2.32)$$

In Figura 2.4 viene riportato lo schema a blocchi del sistema di controllo descritto, in cui viene evidenziato il modulo di ottimizzazione dinamica che ha lo scopo di minimizzare la differenza tra la variabile controllata e il valore di *set-point* nell'orizzonte di predizione.

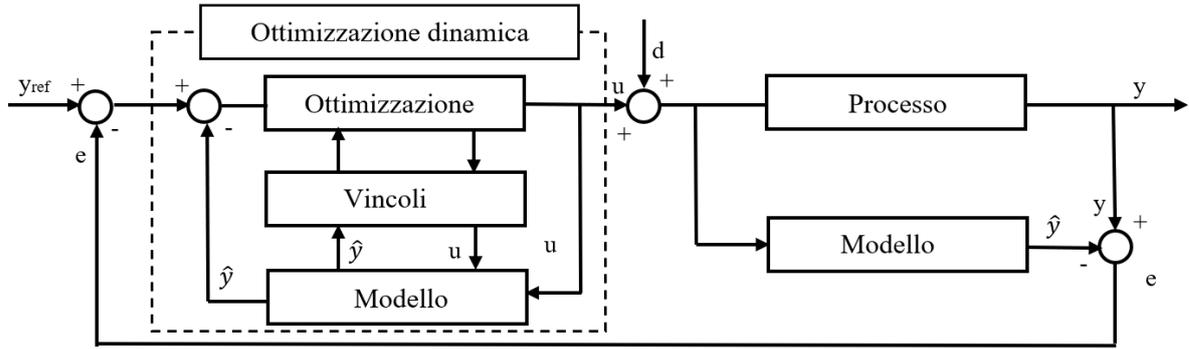


Figura 2.4: Diagramma a blocchi del sistema di controllo MPC proposto per l'essiccamento primario. Figura tratta da Pisano *et al.* (2011b) con modifiche.

Le variabili di stato (\mathbf{x}) in questo algoritmo sono rappresentate dalla posizione dell'interfaccia mobile H e la temperatura del prodotto congelato lungo l'asse z , secondo il vettore riportato nell'equazione 2.33.

$$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) = (H, T_i, \dots, T_n) \quad \text{con } i = 1, \dots, n \quad (2.33)$$

Nel caso specifico la soluzione dell'equazione 2.22 è stata cercata usando un dominio di discretizzazione composto da 8 nodi equispaziati ($n=8$) per cui, x_2 corrisponde alla temperatura dell'interfaccia mobile T_i e x_9 la temperatura del prodotto sul fondo della fiala T_B . Mentre quest'ultima può essere monitorata direttamente tramite l'utilizzo di termocoppie o sensori *wireless*, la posizione del fronte di sublimazione e la sua temperatura sono determinabili solo tramite PRT (Pisano *et al.*, 2011b).

Le variabili di *input* (\mathbf{u}) sono la temperatura del fluido di servizio nelle piastre riscaldanti T_p e la pressione totale della camera di essiccamento p_c , come da equazione 2.34. Queste variabili definiscono l'*heat* e il *mass transfer* secondo le equazioni 2.26 e 2.27. In particolare la pressione totale nella camera di essiccamento, data dalla somma delle pressioni parziali di vapor d'acqua e inerte, influisce sul coefficiente di trasporto di calore K_v tramite l'equazione non lineare 2.28, mentre la pressione parziale dell'acqua influisce sulla *driving force* del mass transfer tramite la 2.26.

$$\mathbf{u} = (u_1, u_2) = (T_p, p_c) \quad (2.34)$$

Tutte le variabili manipolate dal controllore (n_c) devono essere limitate inferiormente e superiormente secondo l'equazione 2.35. In questa equazione c_r rappresenta la velocità di variazione delle variabili di *input* attuabile con quella data apparecchiatura.

$$\begin{cases} u_{r,min} < u_r(t_k) < u_{r,max} \\ |\Delta u_r| < c_r(t_k - t_{k-1}) \end{cases} \quad \begin{matrix} \forall r \in [1, n_c] \\ \forall r \in [1, n_c] \end{matrix} \quad \begin{matrix} \forall k > 0 \\ \forall k > 0 \end{matrix} \quad (2.35)$$

Nel caso considerato n_c assumerà il valore 1 nel caso del controllore B e 2 nel controllore A. Per cui c_1 rappresenta il *rate* di riscaldamento/raffreddamento (in $K s^{-1}$) del fluido che scorre nelle piastre riscaldanti ed è funzione della temperatura operativa, mentre c_2 è la velocità di variazione di pressione (in $Pa s^{-1}$) attuabile dall'apparecchiatura.

La variabile di *output* (y) è il flusso sublimativo, e di conseguenza il tempo totale di essiccamento, ed è funzione di temperatura e posizione dell'interfaccia mobile. Il tempo richiesto per l'essiccamento primario è infatti definito come il tempo a cui l'interfaccia mobile raggiunge il fondo della fiala ($z=L$).

Come visto per le variabili di *input* nell'equazione 2.35, anche quelle di *output* devono sottostare a specifici vincoli, riportati nell'equazione 2.36. La temperatura del prodotto congelato sul fondo della fiala (x_9) deve essere mantenuta al di sotto di un valore soglia (T_{max}), caratteristico per ogni prodotto, per evitare le alterazioni descritte nel capitolo 1. Inoltre, la portata di gas che passa dalla camera di essiccamento al condensatore non deve eccedere uno specifico valore per evitare le condizioni di flusso strozzato.

$$\begin{cases} x_9(t_k) < T_{max} \\ y(t_k) < J_{max} \end{cases} \quad \begin{matrix} \forall k > 0 \\ \forall k > 0 \end{matrix} \quad (2.36)$$

Nell'algoritmo preso in esame (Pisano *et al.*, 2011b) per specificare il comportamento futuro delle variabili controllate viene usata la *reference trajectory*. Questa modifica le variabili controllate seguendo una funzione a tratti costanti la cui definizione dei valori è determinata da caratteristiche del prodotto, vincoli del processo e caratteristiche dell'apparecchiatura.

A questo scopo le variabili di *input* e *output* vengono portate a condizioni stazionarie verso determinati obiettivi senza violare i rispettivi vincoli. Questa ottimizzazione a stato stazionario viene effettuata ogni volta che l'azione di controllo viene ricalcolata poiché gli obiettivi ottimali possono variare nel tempo a causa di disturbi (misurabili o non) che agiscono sul processo.

Dopo aver risolto il problema di ottimizzazione riportato nell'equazione 2.37, a ogni intervallo di campionamento l'algoritmo calcola la sequenza di azioni di controllo da applicare $\hat{u}(k)$ al fine di minimizzare la differenza fra variabile controllata e *set-point* (F_y) e le variazioni delle variabili manipolate (F_u).

$$\begin{aligned}
 & \min_{\hat{u}(k) \dots \hat{u}(k+h_c-1)} (F_y + F_u) \\
 & = \min_{\hat{u}(k) \dots \hat{u}(k+h_c-1)} \left(\sum_{j=k+1}^{k+h_p} [y_{ref}^{(i)} - \hat{y}^{(j)} - e^{(k)}]^2 \right. \\
 & \quad \left. + \sum_{r=1}^{n_c} w_{u,r} \sum_{j=k+1}^{k+h_p} [\hat{u}^{(j)} - \hat{u}_r^{(j-1)}]^2 \right) \tag{2.37}
 \end{aligned}$$

Poiché nell'equazione 2.37 l'errore di predizione del modello (e) è assunto costante in tutto l'intervallo di campionamento, per avere buone prestazioni è di fondamentale importanza il suo continuo aggiornamento al variare dell'intervallo di tempo considerato.

Il parametro w_u chiamato *move suppression factor*, viene usato per pesare il contributo della variazione di u sulla funzione di costo.

Va prestata particolare attenzione alla differenza fra l'orizzonte di predizione h_p e l'orizzonte di controllo h_c . Il primo corrisponde al numero di intervalli di tempo in cui si predice lo stato del sistema; il secondo rappresenta il numero di intervalli di tempo futuri in cui vengono calcolati i valori delle variabili manipolate.

Nel caso in cui l'orizzonte di predizione fosse maggiore dell'orizzonte di controllo, per gli istanti di tempo tra h_c e h_p le variabili manipolate mantengono il loro valore costante e pari a quello ottenuto al termine dell'ultima azione di controllo effettuata.

Nell'equazione 2.38 viene presentato un modo diverso di formulare il problema di ottimizzazione, mostrato nell'equazione 2.37, che tiene conto anche dei vincoli imposti sulle variabili di *input* e *output* (equazioni 2.35 e 2.36).

$$\begin{cases} \dot{u}_r = c_r & \forall r \in [1, n_c]; \quad \forall t \in [t_{k-1}, t_{sp}^{(k)}) \quad \forall k > 1 \\ u_r = u_{r,sp}^{(k)} & \forall r \in [1, n_c]; \quad \forall t \in [t_{sp}^{(k)}, t_k) \quad \forall k > 0 \end{cases} \tag{2.38}$$

Il tempo a cui la variabile manipolata rimane costante, poiché ha raggiunto il *set-point*, viene calcolato come da equazione 2.39.

$$t_{sp}^{(k)} = t_{k-1} + \int_{u_{k-1}}^{u_k} \frac{1}{c_r} du \quad \forall r \in [1, n_c] \quad \forall k > 1 \tag{2.39}$$

Il problema di ottimizzazione può essere sottoposto a *hard constraints*, cioè vincoli che vanno rispettati in ogni momento, o *soft constraints*, come quelli utilizzati dall'algoritmo preso in analisi. Questi sono meno rigidi dei primi e consentono qualche violazione ai vincoli imposti. Ogni volta che un vincolo non viene rispettato un termine positivo (F_{ext}) viene aggiunto all'equazione 2.37 e penalizza l'iniziale funzione di costo.

Questo termine viene riportato nell'equazione 2.40, in cui a è un numero piccolo positivo introdotto per penalizzare le condizioni operative vicine ai valori minimi e massimi concessi alle variabili *input* u . Se $u_r \geq u_{r,U}$ o $u_r \leq u_{r,L}$ F_{ext} viene posta uguale al maggior numero rappresentabile dal computer.

$$\begin{aligned}
 F_{ext} &= \sum_{r=1}^{n_c} F_{ext,r} \\
 &= \sum_{r=1}^{n_c} \sum_{j=k+1}^{k+h_p} \left\{ \frac{[u_r^{(j)} - u_{r,L}^{(j)} - a] + |u_r^{(j)} - u_{r,L}^{(j)} - a|}{-2 |u_r^{(j)} - u_{r,L}^{(j)} - a|} \right. \\
 &\quad \times \log \left(\frac{a}{|u_r^{(j)} - u_{r,L}^{(j)} - a|} \right) \\
 &\quad \left. + \frac{[u_{r,U}^{(j)} - a - u_r^{(j)}] + |u_{r,U}^{(j)} - a - u_r^{(j)}|}{-2 |u_{r,U}^{(j)} - a - u_r^{(j)}|} \times \log \left(\frac{a}{|u_{r,U}^{(j)} - a - u_r^{(j)}|} \right) \right\} \quad (2.40)
 \end{aligned}$$

In aggiunta alla funzione di penalizzazione esterna appena mostrata si utilizza una funzione di penalizzazione sulla temperatura del prodotto $F_{ext,T}$, che viene applicata quando la temperatura sul fondo del flacone supera il valore limite T_{max} . La formulazione di $F_{ext,T}$ è riportata nell'equazione 2.41, in cui il parametro b rappresenta un fattore di sicurezza.

$$\begin{aligned}
 F_{ext,T} &= \sum_{j=k+1}^{k+h_p} \left\{ \frac{[T_{max} - b - T|_{z=L}^{(j)}] + |T_{max} - b - T|_{z=L}^{(j)}|}{-2 |T_{max} - b - T|_{z=L}^{(j)}|} \right. \\
 &\quad \left. \times \log \left(\frac{b}{|T_{max}^{(j)} - b - T|_{z=L}^{(j)}|} \right) \right\} \quad (2.41)
 \end{aligned}$$

È importante considerare che il processo di essiccamento primario può verificarsi in *mass transfer control* o *heat transfer control* e che tale condizione, oltre a non essere nota a priori, varia via via che il processo procede.

Nel primo caso solo una parte del calore fornito dalle piastre alle fiale viene utilizzato per la sublimazione del ghiaccio, la restante parte viene accumulata nello strato congelato e provoca un aumento di temperatura del prodotto. L'obiettivo dell'ottimizzazione stazionaria, cioè flusso sublimativo massimo, può essere ottenuto massimizzando la differenza fra la pressione parziale dell'acqua e la pressione totale della camera. Così facendo si massimizza la *driving force* dell'equazione 2.26 aumentando $p_{w,i}$ e diminuendo p_c .

Nel caso di *heat transfer control*, invece, tutto il calore che viene fornito dal sistema viene impiegato per la sublimazione e minore è la pressione totale della camera p_c , minore sarà il coefficiente di trasporto di calore K_v (secondo l'equazione 2.28). Questo si tradurrà in un abbassamento del flusso sublimativo secondo l'equazione 2.27. Per ottenere il flusso massimo è necessario massimizzare sia la *driving force* dell'equazione 2.27, lavorando a temperature delle piastre maggiori, che il K_v , lavorando a pressioni maggiori.

Questo tipo di analisi viene effettuata nel controllore A proposto da Pisano *et al.* (2011), in cui le variabili controllate sono sia la pressione totale della camera p_c che la temperatura delle piastre riscaldanti T_p .

Nel controllore B T_p è l'unica variabile controllata e, di conseguenza, l'obiettivo sarà minimizzare la differenza fra la temperatura del prodotto e il suo valore limite. A pressione costante infatti, il flusso sublimativo massimo si ottiene (secondo l'equazione 2.27) quando la temperatura del prodotto si trova al suo valore massimo consentito. In questo caso la *reference trajectory* è una funzione costante con valore pari a T_{max} .

Capitolo 3

Analisi parametrica dell'essiccamento primario

3.1 Sinossi

In primo luogo si sono analizzati alcuni dei parametri coinvolti nell'essiccamento primario, descritto nel Capitolo 1, in modo da identificare quali fra questi fossero i più influenti nel processo preso in esame. In particolare si è analizzata l'influenza dell'incertezza su coefficiente di trasporto di calore K_v , pressione della camera p_c , temperatura delle piastre riscaldanti T_p e resistenza al trasporto di materia R_p su tempo totale di essiccamento e temperatura massima del prodotto. Tramite questa analisi si è riscontrato che i parametri a essere, rispettivamente, più e meno influenti sono T_p e R_p .

3.2 Metodi

Il modello matematico utilizzato in questa prima fase di analisi parametrica è il modello monodimensionale dettagliato di Velardi e Barresi (2008), che è stato descritto nel paragrafo §2.1.

Nel caso specifico si è scelto di trascurare la presenza del gas inerte all'interno della camera di essiccamento. Per questo motivo la pressione parziale dell'inerte p_{in} e il flusso massico dello stesso N_{in} nelle equazioni 2.2 e 2.5 sono nulli. Questa approssimazione è corretta nella fase di essiccamento primario quando il gas presente nella camera di essiccamento è composto da circa il 99% di vapore acqueo.

L'analisi è stata condotta trascurando l'irraggiamento poiché esso influisce solo sui campioni in prossimità delle pareti che, in apparecchiature di grandi dimensioni e con un numero sufficientemente elevato di flaconi, rappresentano una piccola percentuale del totale (Pisano *et al.*, 2011b). In questo caso, quindi, considerare l'effetto dell'irraggiamento sarebbe stato un costo computazionale eccessivo rispetto all'accuratezza guadagnata sui risultati.

Conseguentemente, in questo studio si può ragionevolmente assumere che i flaconi siano esposti alle medesime condizioni di trasporto di calore. Le caratteristiche geometriche dei flaconi sono riportate in Tabella 3.1.

Tabella 3.1: Caratteristiche geometriche e fisiche dei flaconi di vetro considerati.

Raggio interno	7.125	mm
Spessore laterale	1	mm
Spessore del fondo	1	mm
Densità massica	2619	kg m ⁻³
Calore specifico	840	J kg ⁻¹ °C ⁻¹
Conducibilità termica	1.0041	W m ⁻¹ K ⁻¹

Nel caso analizzato sia la pressione interna della camera che la temperatura delle piastre riscaldanti sono state assunte costanti per l'intera durata dell'essiccamento. Queste, insieme ad altre variabili di processo, sono riportate nella Tabella 3.2.

Tabella 3.2: Valori delle principali variabili di processo considerate.

Pressione della camera	10	Pa
Temperatura delle piastre riscaldanti	263	K
Temperatura della parete della camera	278.15	K
Temperatura iniziale del flacone	228	K

Nella Tabella 3.3 vengono riportati i valori delle variabili di maggiore interesse che riguardano il prodotto considerato.

Tabella 3.3: Caratteristiche del prodotto considerato a seguito della fase di congelamento e proprietà fisiche rilevanti.

Concentrazione iniziale dell'acqua legata al prodotto		0.6415	-
Spessore iniziale dello strato congelato		10	mm
Porosità del <i>layer</i> congelato		0.9	-
Entalpia di vaporizzazione		2840	kJ kg ⁻¹
Entalpia di sublimazione		2687.4	kJ kg ⁻¹
Densità massica	dello strato congelato	1030	kg m ⁻³
	dello strato essiccato	215	kg m ⁻³
Calore specifico dello strato congelato		1930	J kg ⁻¹ °C ⁻¹
Conducibilità termica dello strato congelato		2.56	W m ⁻¹ K ⁻¹
Temperatura massima		240	K

Il calcolo del coefficiente di scambio termico fra il ripiano e i flaconi varia considerevolmente con la pressione interna della camera p_c secondo l'equazione non lineare 2.28 (Pisano *et al.*, 2011b). L'equazione dipende da tre costanti empiriche che rappresentano il contributo radiante e conduttivo (C_1) e quello convettivo (C_2 e C_3). I valori utilizzati per i parametri C_1 , C_2 e C_3 sono riportati in Tabella 3.4.

Tabella 3.4: Valori delle costanti utilizzate nel calcolo del coefficiente di scambio

C_1	10.9	$W m^{-2}K^{-1}$
C_2	1.4	$W m^{-2}K^{-1}Pa^{-1}$
C_3	0.04	Pa^{-1}

In modo analogo, anche la resistenza totale al trasporto di materia R_p segue una funzione non lineare dello strato essiccato H secondo l'equazione 2.29. In tabella 3.5 vengono riportati i valori dei parametri $R_{p,0}$, P_1 e P_2 considerati.

Tabella 3.5: Valori delle costanti utilizzate nel calcolo del coefficiente di scambio

$R_{p,0}$	33969	$m s^{-1}$
P_1	1.06×10^8	s^{-1}
P_2	0	m^1

Fra i parametri di interesse nel processo di essiccazione primaria, in questa Tesi si è scelto di indagare in particolare l'influenza indotta dal coefficiente di trasporto di calore, dalla pressione nella camera durante l'essiccamento, dalla temperatura delle piastre riscaldanti e dalla resistenza al trasporto di materia sul tempo totale di essiccamento e sulla temperatura massima raggiunta dal prodotto.

Il primo risulta di fondamentale importanza in un'analisi di produttività poiché tempi eccessivamente lunghi renderebbero poco sostenibile economicamente il processo. D'altro canto, la temperatura massima raggiunta dal prodotto gioca un ruolo cruciale nella qualità dello stesso poiché molti dei prodotti sottoposti a liofilizzazione sono termolabili oppure possono subire trasformazioni morfologiche con la temperatura. È importante verificare che la temperatura massima raggiunta dal prodotto, ovvero quella in corrispondenza del fondo del flacone al termine del processo dell'essiccazione primaria, sia al di sotto della temperatura di degradazione del prodotto, o, nel caso di farmaci, di disattivazione del principio attivo.

Per rendere efficace e uniforme l'analisi, le distribuzioni normali riportate di seguito sono state troncate in modo che l'area sottesa corrispondesse al 95% di quella totale.

3.3 Risultati

3.3.1 Coefficiente di scambio di calore

La prima prova è stata condotta al fine di indagare l'influenza del coefficiente di scambio di calore fra le piastre riscaldanti e il fondo dei flaconi K_v sul tempo totale di essiccamento t_{tot} e sulla temperatura massima raggiunta dal prodotto T_1 .

In Figura 3.1 è riportato l'andamento lineare, descritto nell'equazione 2.28, del coefficiente di trasporto di calore al variare del parametro C_1 . L'intervallo di variazione analizzato per K_v comprende valori fra $11.8 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ e $30 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$.

Il parametro C_1 è stato variato seguendo una distribuzione normale avente valore medio e deviazione standard rispettivamente pari a $10.9 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ e $4.9 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$. La distribuzione è stata poi troncata in modo che l'area sottesa ad essa fosse il 95% dell'area iniziale. La variazione del parametro C_1 così ottenuta è pari a $\pm 9.1 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ rispetto al suo valore medio, cioè una variazione dell'84% rispetto ad esso. In Figura 3.2 è riportata la distribuzione normale scelta per il parametro C_1 .

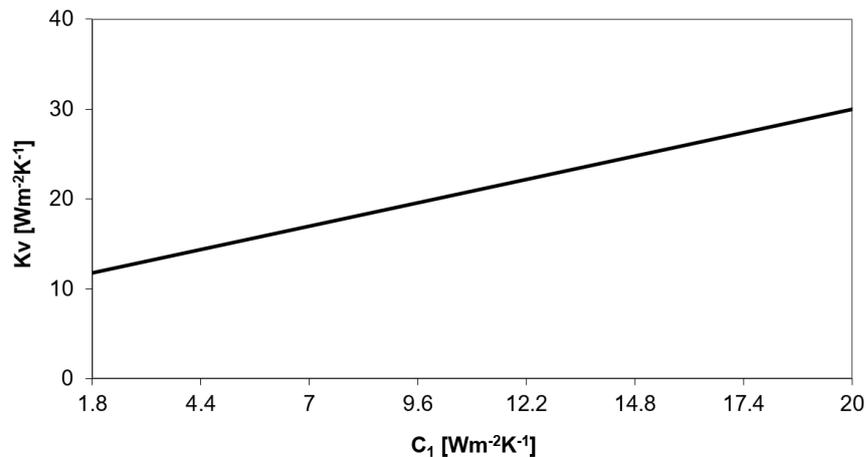


Figura 3.1: Andamento del coefficiente di trasporto di calore K_v al variare del parametro C_1 secondo l'equazione 2.28.

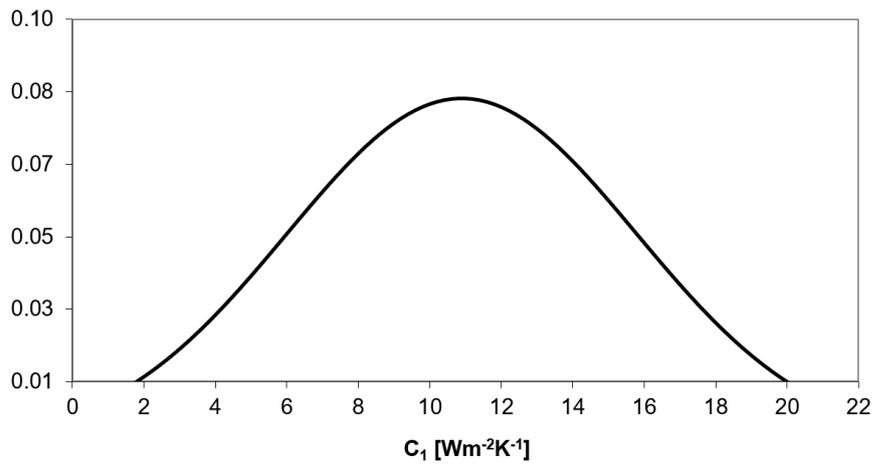


Figura 3.2: Distribuzione normale del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore presente nell'equazione 2.28. Questi risultati sono stati ottenuti con valore medio $10.9 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ e deviazione standard $4.9 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

In Figura 3.3 viene riportato l'andamento del tempo totale di essiccamento al variare del parametro C_1 e di conseguenza del coefficiente di scambio K_v . Al crescere del coefficiente di scambio termico il tempo necessario a ultimare l'essiccamento diminuisce poiché aumenta il flusso massico di vapor d'acqua generato dalla sublimazione del ghiaccio, secondo l'equazione 2.27.

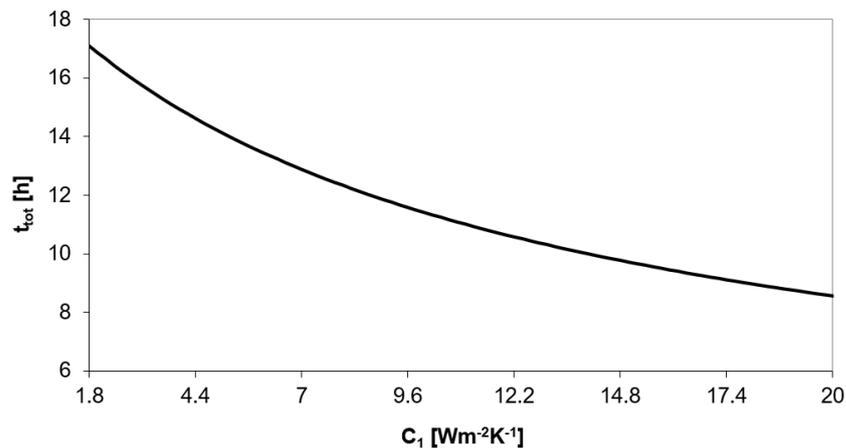


Figura 3.3: Andamento del tempo totale di essiccamento al variare del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore presente nell'equazione 2.28.

Nelle Figure 3.4 e 3.5 vengono riportati rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa del tempo totale di essiccamento al variare del parametro C_1 e quindi del coefficiente di scambio K_v . Il tempo medio e la relativa deviazione standard ottenuti risultano pari a 11.6 h e 2.5 h.

Il tempo medio di essiccamento pesato in funzione della sua probabilità risulta pari a 11.4 h, con valore più probabile pari a 11 h.

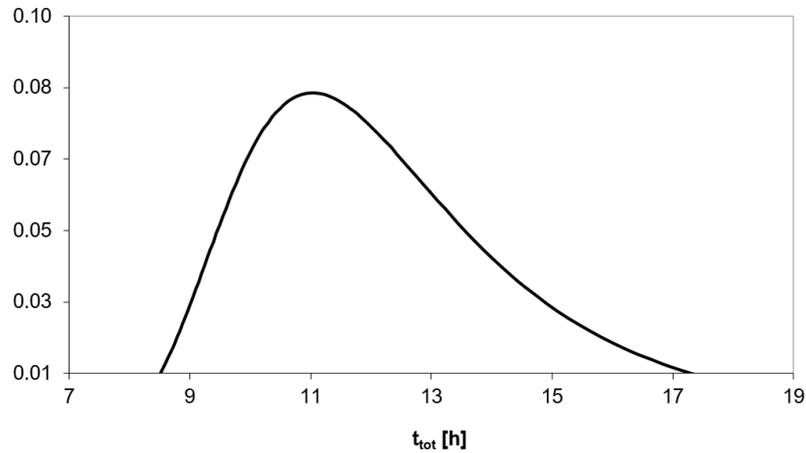


Figura 3.4: Distribuzione normale del tempo totale di essiccamento con valor medio pari a 11.6 h e deviazione standard 2.5 h. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore presente nell'equazione 2.28. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

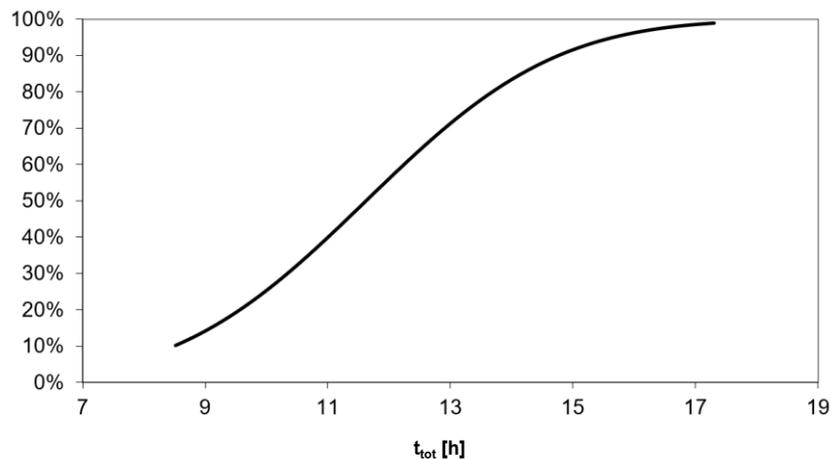


Figura 3.5: Distribuzione cumulativa del tempo totale di essiccamento. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore presente nell'equazione 2.28.

Analizzando i dati si evince che una variazione dell'84% del parametro C_1 , e quindi del coefficiente di scambio di calore K_v , causa lo scostamento del tempo totale di essiccamento anche del 54.2% rispetto al suo valore medio. Il tempo necessario per l'essiccamento assume un intervallo di valori compresi fra 8.5 h e 17.3 h. Sebbene la variazione risulti importante, è bene ricordare che valori di C_1 pari a $20 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ si riscontrano solo nei flaconi attigui alle pareti della camera di essiccazione e risulta quindi trascurabile in essiccatori di dimensioni sufficientemente elevate (Pisano *et al.*, 2011b).

In Figura 3.6 viene riportato l'andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento al variare del parametro C_1 e di conseguenza del coefficiente di scambio K_v .

Il minor tempo totale di essiccamento viene pagato con una temperatura massima del prodotto maggiore al crescere del coefficiente di scambio termico poiché il prodotto sul fondo del flacone non è in grado di smaltire altrettanto rapidamente il calore fornito dalla piastra riscaldante.

Nelle Figure 3.7 e 3.8 vengono riportate rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa della temperatura massima del prodotto al variare del parametro C_1 e quindi del coefficiente di scambio K_v . Si è reso necessario riportare nella Figura 3.8 anche la curva cumulativa normalizzata a 100 della temperatura sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento poiché l'eccessiva apertura del ramo sinistro della curva di distribuzione normale rendeva impossibile il raggiungimento del valore unitario nella distribuzione cumulativa, che risultava quindi di difficile lettura.

La temperatura media massima subita dal prodotto risulta essere pari a 244.2 K con una deviazione standard di 1.3 K. Si ottengono così la temperatura massima raggiunta dal prodotto pesata in funzione della sua probabilità e il valore più probabile, rispettivamente pari a 244.3 K e 244.4 K.

La variazione di $\pm 9.1 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ del parametro C_1 , e quindi del coefficiente di scambio di calore K_v , causa lo scostamento della temperatura massima del prodotto di circa 1.2% rispetto alla sua media aritmetica. T_1 assume così valori compresi fra un minimo pari 241.6 K e un massimo di 246.2 K.

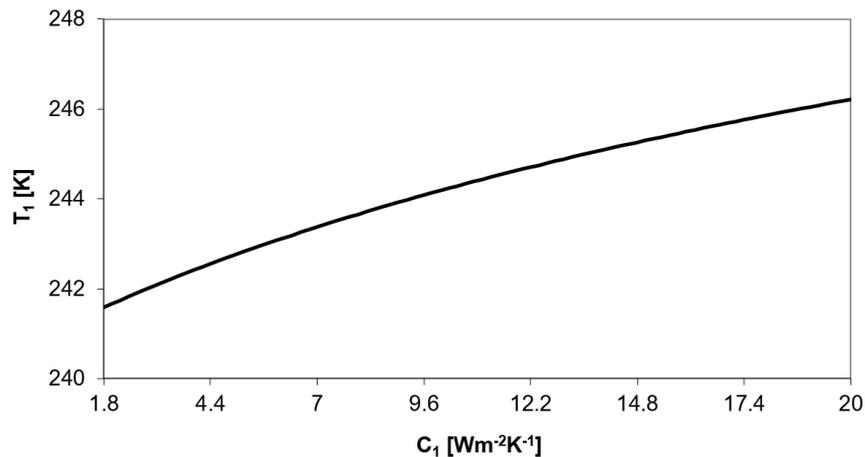


Figura 3.6: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento al variare del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore presente nell'equazione 2.28.

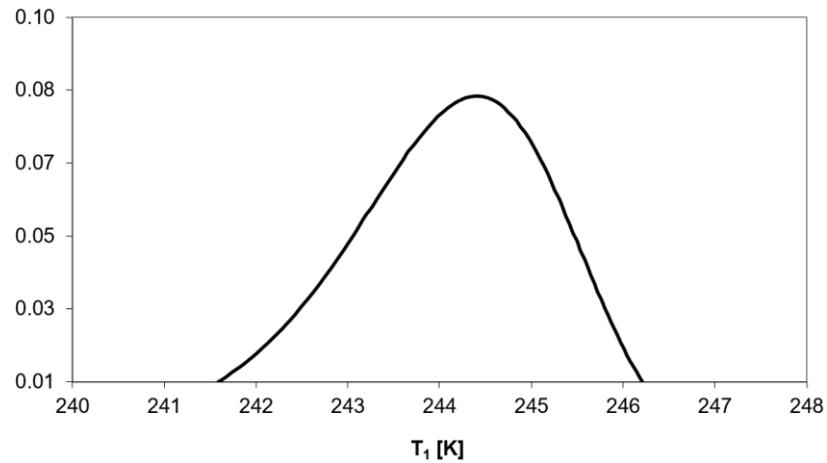


Figura 3.7: Distribuzione normale della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario con valor medio pari a 244.2 K e deviazione standard 1.3 K. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore presente nell'equazione 2.28. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

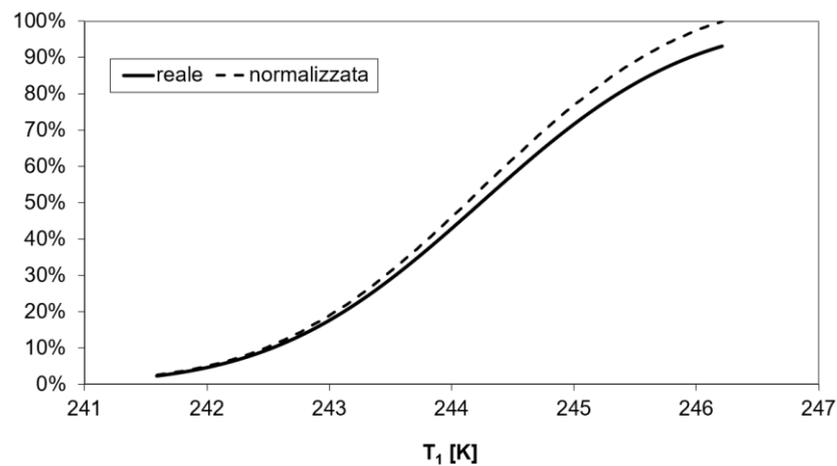


Figura 3.8: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore presente nell'equazione 2.28.

3.3.2 Pressione nella camera

La seconda prova è stata condotta al fine di indagare l'influenza della pressione nella camera di essiccamento p_c sul tempo totale di essiccamento t_{tot} e sulla temperatura massima raggiunta dal prodotto T_1 .

In Figura 3.9 è riportata la distribuzione normale di p_c scelta, con valore medio e deviazione standard rispettivamente pari a 15 Pa e 4 Pa. Come nel caso precedente, i valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottostante alla curva corrispondesse al 95% di quella iniziale. In questo modo la pressione assume valori compresi fra 7.2 Pa e 22.8 Pa, con una variazione massima del 52% rispetto al valor medio.

In Figura 3.10 è riportato l'andamento non lineare, descritto nell'equazione 2.28, del coefficiente di trasporto di calore al variare della pressione nella camera. K_v assume così valori compresi fra $18.7 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ e $27.6 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$. Si nota che un incremento della pressione nella camera di essiccamento si esplica in un aumento del coefficiente di scambio termico.

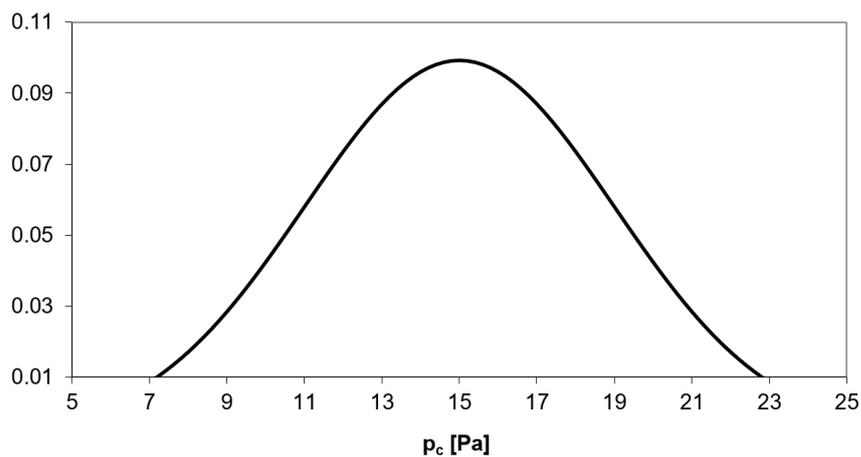


Figura 3.9: Distribuzione normale della pressione nella camera. Questi risultati sono stati ottenuti con valore medio 15 Pa e deviazione standard 4 Pa. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva fosse il 95% del valore totale.

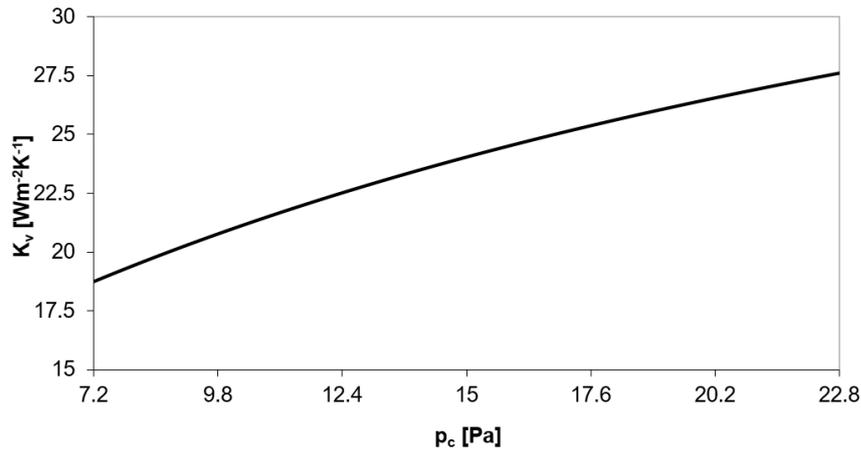


Figura 3.10: Andamento del coefficiente di trasporto di calore al variare della pressione nella camera.

In Figura 3.11 viene riportato l'andamento del tempo totale di essiccamento al variare della pressione nella camera. Per una prima parte del grafico si osserva che all'aumentare della pressione nella camera il tempo di essiccamento diminuisce poiché aumenta il flusso sublimativo J_w . Secondo l'equazione 2.26 infatti, aumentando p_c la *driving force* data dalla differenza di pressione parziale dell'acqua fra l'interfaccia di sublimazione e la camera aumenta. Nella seconda parte del grafico, superati i 20 Pa, il tempo totale di essiccamento rimane pressoché invariato e raggiunge un *plateau* pari a circa 10.3 h.

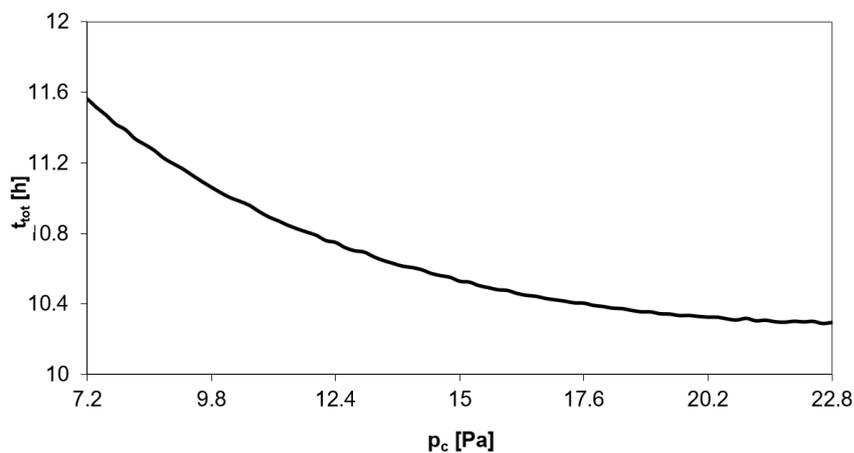


Figura 3.11: Andamento del tempo totale di essiccamento al variare della pressione nella camera.

Nelle Figure 3.12 e 3.13 vengono riportati rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa del tempo totale di essiccamento al variare della pressione nella camera. Il tempo medio di essiccamento ottenuto risulta essere pari a 10.7 h con una deviazione standard di 0.5 h.

Il tempo medio di essiccamento pesato in funzione della sua probabilità risulta pari a 10.6 h, con valore più probabile pari a 10.5 h.

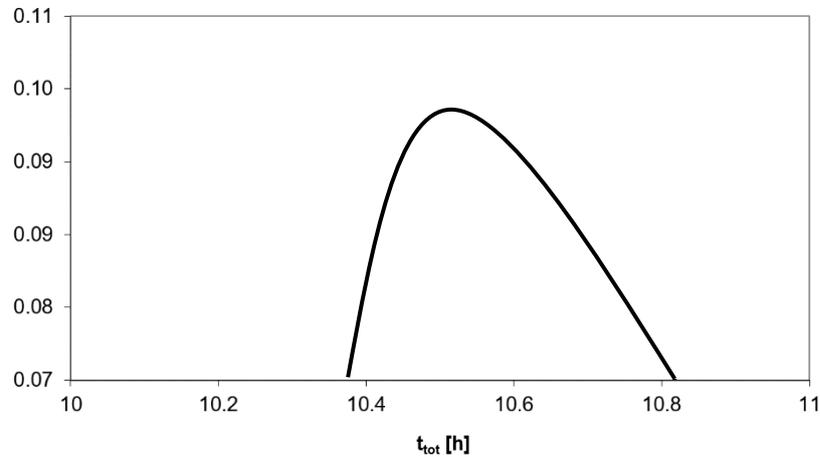


Figura 3.12: Distribuzione normale del tempo totale di essiccamento. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della pressione nella camera. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva fosse il 95% del valore totale.

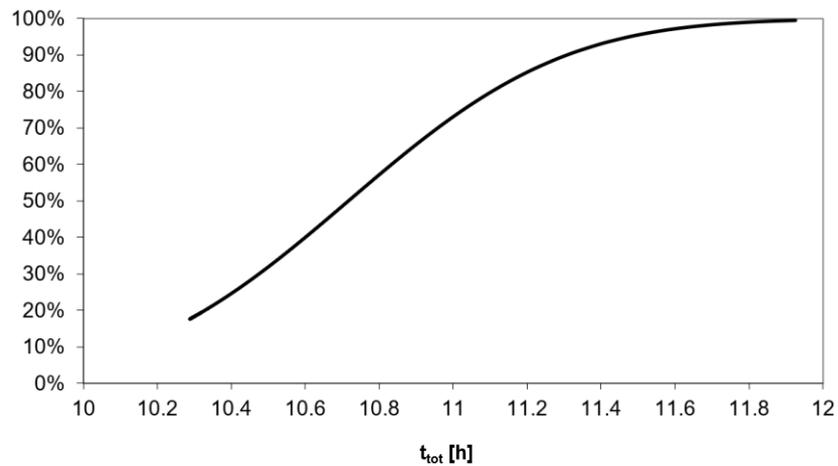


Figura 3.13: Distribuzione cumulativa del tempo totale di essiccamento. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della pressione nella camera.

A seguito di una variazione percentuale massima di p_c pari al 52%, il tempo totale di essiccamento assume valori compresi fra 10.3 h e 11.9 h, con un aumento percentuale anche del 13% rispetto al suo valore medio. Si è deciso di analizzare un campo di variazione di pressione maggiore rispetto a quello che si registra nelle normali condizioni di processo, pari a circa il 10%, per studiare il comportamento del sistema anche in presenza di disturbi esterni o malfunzionamenti delle apparecchiature.

In Figura 3.14 viene riportato l'andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento al variare della pressione nella camera. L'aumento della pressione nella camera provoca un aumento della temperatura massima del prodotto poiché causa un aumento del coefficiente di scambio termico K_v , come già visto nel paragrafo §3.3.1 con il parametro C_1 .

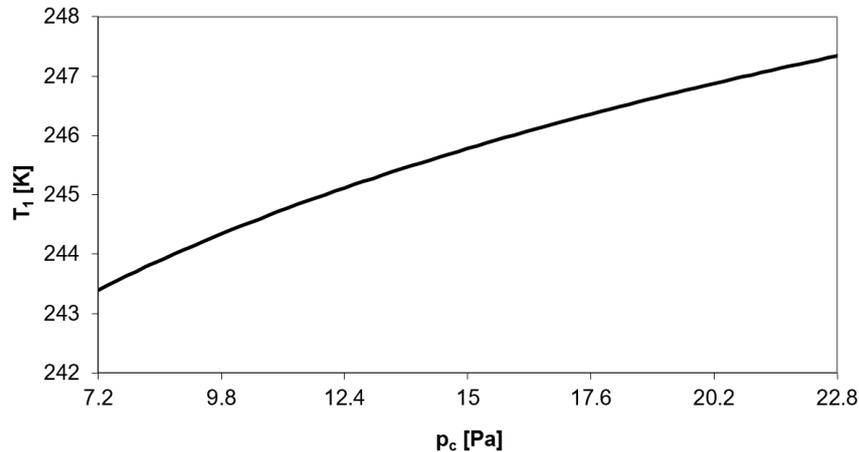


Figura 3.14: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario al variare della pressione nella camera.

Nelle Figure 3.15 e 3.16 vengono riportate rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa della temperatura massima del prodotto al variare della pressione nella camera p_c . Come nel caso precedente, si è reso necessario riportare nella Figura 3.16 anche la curva cumulativa normalizzata a 100 della temperatura sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario.

La temperatura media massima subita dal prodotto risulta essere pari a 245.7 K con una deviazione standard di 1.2 K. La temperatura massima raggiunta dal prodotto pesata in funzione della sua probabilità è pari a 245.7 K, mentre il suo valore più probabile risulta di poco maggiore (245.8 K).

La variazione ± 7.8 Pa della pressione della camera di essiccamento porta a una variazione della temperatura massima subita dal prodotto in un intervallo compreso fra 243.3 K e 247.5 K, con una variazione di T_1 pari a circa l'1% rispetto al suo valor medio.

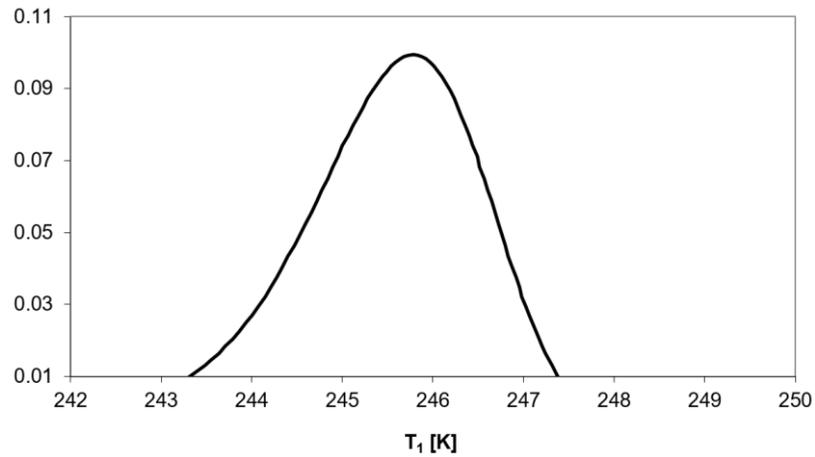


Figura 3.15: Distribuzione normale della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della pressione nella camera. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva fosse il 95% del valore totale.

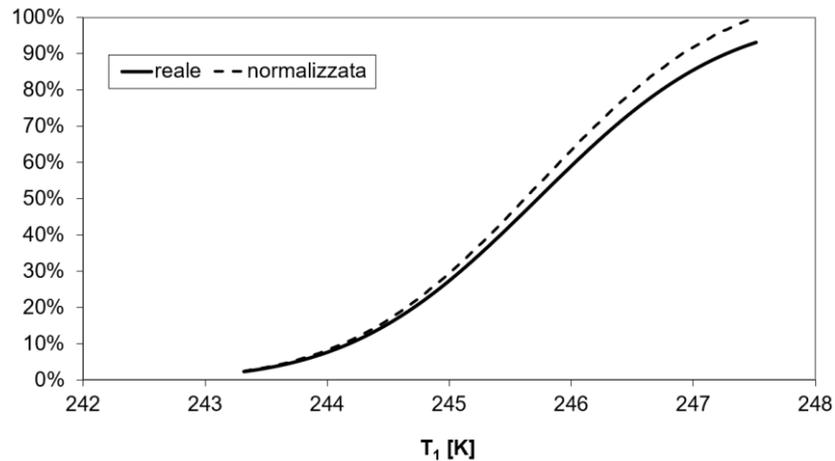


Figura 3.16: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della pressione nella camera.

3.3.3 Temperatura delle piastre riscaldanti

La terza prova è stata condotta al fine di indagare l'influenza della temperatura delle piastre riscaldanti T_p sul tempo totale di essiccamento t_{tot} e sulla temperatura massima raggiunta dal prodotto T_1 .

Si è variata la temperatura delle piastre con una distribuzione normale (riportata in Figura 3.17) avente valore medio e deviazione standard rispettivamente pari a 263 K e 4 K. Anche in questo caso, l'intervallo di interesse è stato scelto troncando la distribuzione in modo che l'area sottesa ad essa fosse il 95% dell'area iniziale. La variazione di T_p così ottenuta è pari a ± 7.8 K rispetto al suo valore medio, che corrisponde a una sua variazione del 3%.

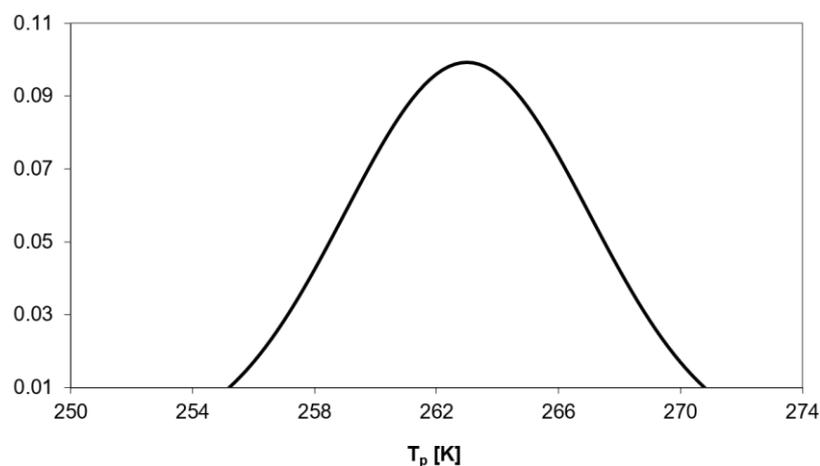


Figura 3.17: Distribuzione normale della temperatura delle piastre riscaldanti. Questi risultati sono stati ottenuti con valore medio 263 K e deviazione standard 4 K. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

In Figura 3.18 viene riportato l'andamento del tempo totale di essiccamento al variare della temperatura delle piastre riscaldanti. Al crescere di essa il tempo totale di essiccamento diminuisce poiché aumenta l'energia utilizzabile per il processo di sublimazione del ghiaccio. Aumentando T_p infatti aumenta la *driving force* del flusso sublimativo secondo l'equazione 2.27.

Nelle Figure 3.19 e 3.20 vengono riportati rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa del tempo totale di essiccamento al variare della temperatura delle piastre riscaldanti. Nella Figura 3.20 è riportata anche la curva cumulativa normalizzata a 100 di t . Il tempo medio di essiccamento ottenuto risulta essere pari a 11.3 h con una deviazione standard di 2 h. Il tempo medio di essiccamento pesato sulla probabilità e il valore più probabile risultano, invece, pari a 11.2 h e 11 h.

Si osserva che una variazione di ± 7.8 K della temperatura delle piastre riscaldanti porta alla variazione del tempo totale di essiccamento in un intervallo compreso fra 8.5 h e 15.4 h, traducendosi in una variazione di t_{tot} anche del 38.3% rispetto alla sua media aritmetica. Come per il caso della pressione della camera di essiccamento, l'intento dell'analisi è stato quello di analizzare l'effetto della variazione della temperatura delle piastre riscaldanti non solo in condizioni di normale funzionamento, in cui le fluttuazioni di T_p si attestano intorno a ± 2 K, ma anche in presenza di disturbi esterni o di anomalie delle apparecchiature. Per questo motivo l'analisi è stata effettuata con uno scostamento maggiore di T_p .

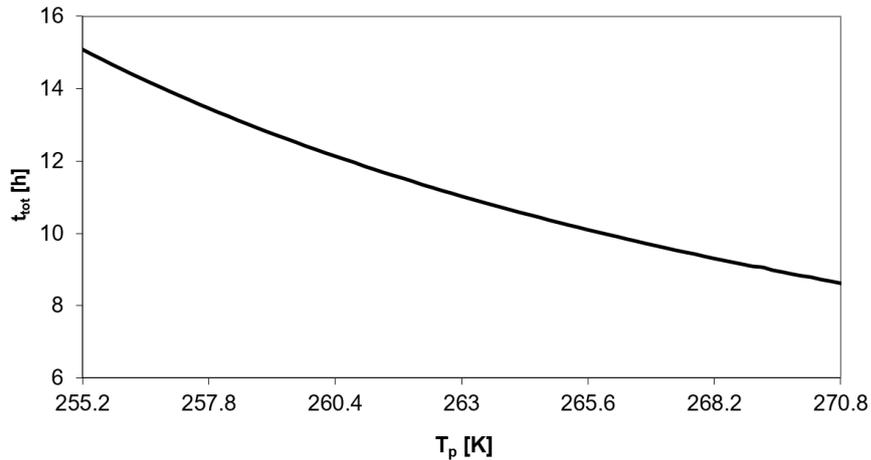


Figura 3.18: Andamento del tempo totale di essiccamento al variare della temperatura delle piastre riscaldanti.

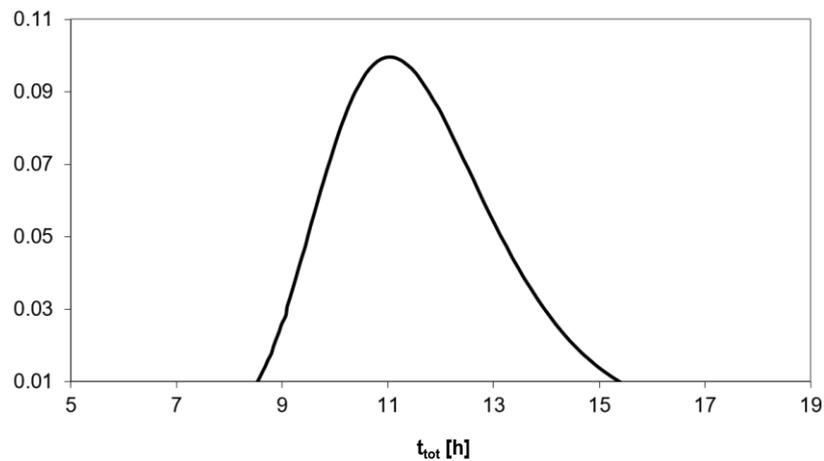


Figura 3.19: Distribuzione normale del tempo totale di essiccamento con valor medio pari a 11.3 h e deviazione standard 2 h. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della temperatura delle piastre riscaldanti. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

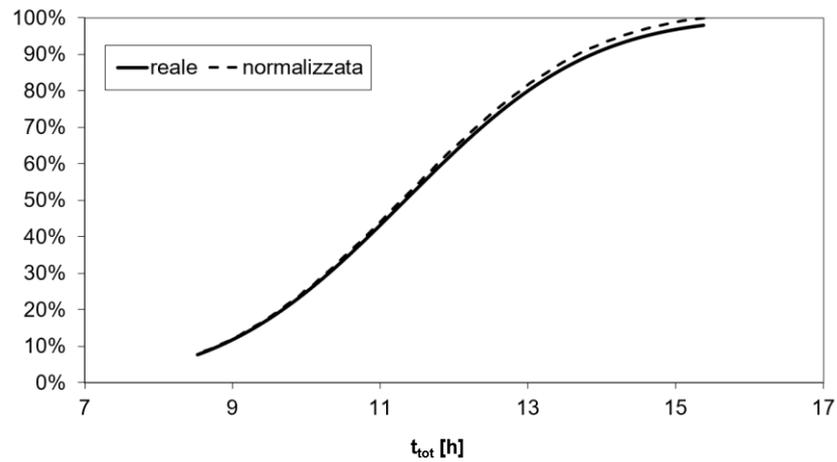


Figura 3.20: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) del tempo totale di essiccamento. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della temperatura delle piastre riscaldanti.

In Figura 3.21 viene riportato l'andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento al variare della temperatura del ripiano T_p . Come per l'aumento del coefficiente di scambio termico e della pressione nella camera, anche in questo caso la diminuzione del tempo totale di essiccamento si paga con un aumento della temperatura massima subita dal prodotto. Questo si verifica poiché l'aumento della temperatura delle piastre si traduce in un maggiore scambio termico all'interfaccia fra la piastra stessa e il fondo del flacone, che a sua volta si ripercuote su un aumento della temperatura del prodotto contenuto al suo interno.

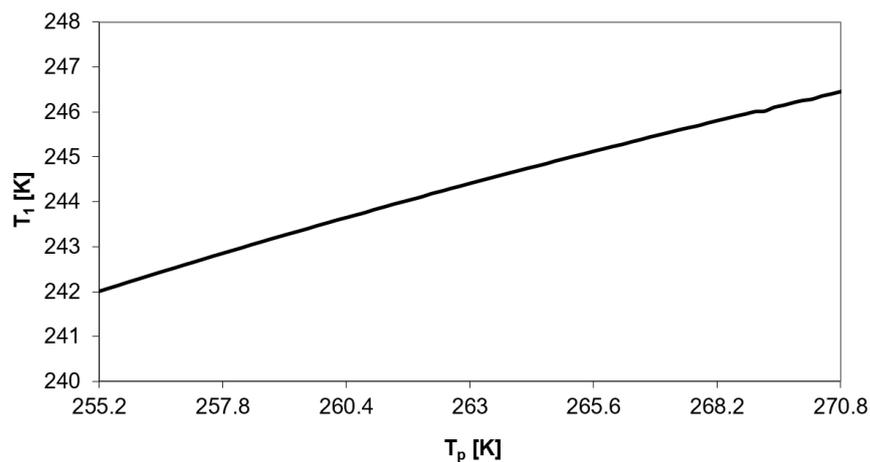


Figura 3.21: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario al variare della temperatura delle piastre riscaldanti.

Nelle Figure 3.22 e 3.23 vengono riportate rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa della temperatura massima del prodotto al variare della temperatura delle piastre riscaldanti. Come nei casi precedenti, si è reso necessario riportare nella Figura 3.23 anche la curva cumulativa normalizzata a 100. La temperatura media massima subita dal prodotto risulta essere pari a 244.4 K con una deviazione standard di 1.3 K.

In questo caso, la temperatura massima del prodotto pesata rispetto alla probabilità e il suo valore più probabile sono uguali alla media aritmetica della stessa, e quindi pari a 244.4 K.

La variazione di ± 7.8 K della temperatura delle piastre riscaldanti porta a una variazione della temperatura massima subita dal prodotto in un intervallo compreso fra 242 K e 246.5 K, con una variazione di T_1 di poco inferiore all'1% rispetto al suo valore medio.

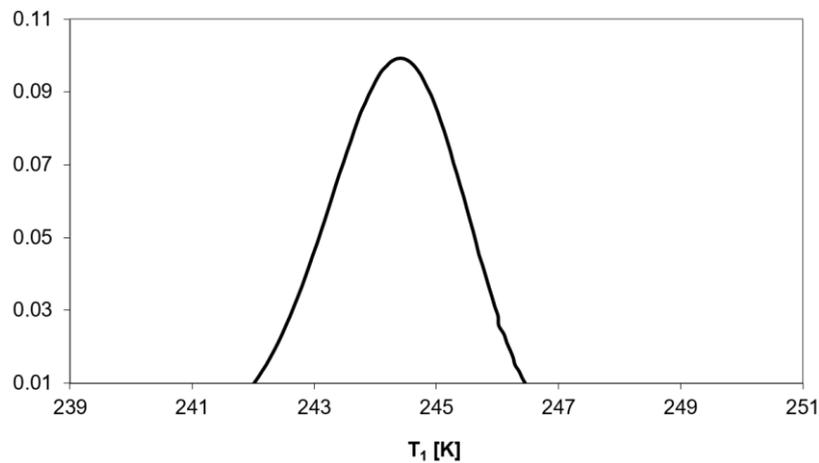


Figura 3.22: Distribuzione normale della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della temperatura delle piastre riscaldanti. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva fosse il 95% del valore totale.

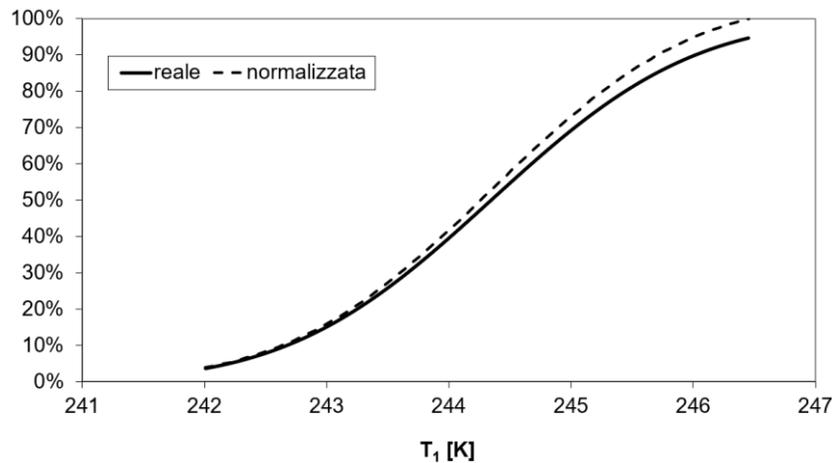


Figura 3.23: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione della temperatura delle piastre riscaldanti.

3.3.4 Coefficiente di scambio di materia

In ultimo si è studiata l'influenza della resistenza al *mass transfer* R_p sul tempo totale di essiccamento t_{tot} e sulla temperatura massima raggiunta dal prodotto T_1 . Per meglio indagare il peso di questo parametro si è scelto di variare due dei parametri che compongono R_p : $R_{p,0}$ e P_1 (equazione 2.29).

In primo luogo si è variato il parametro $R_{p,0}$ con una distribuzione normale (riportata in Figura 3.24) avente valore medio e deviazione standard rispettivamente pari a 33969 m s^{-1} e 2000 m s^{-1} . Come per i casi precedenti, l'intervallo di interesse è stato scelto troncando la distribuzione in modo che l'area sottesa ad essa fosse il 95% dell'area iniziale. La variazione del parametro $R_{p,0}$ che si è ottenuta risulta pari a $\pm 3900 \text{ m s}^{-1}$ rispetto al suo valore medio, che corrisponde a una sua variazione di circa il 10%.

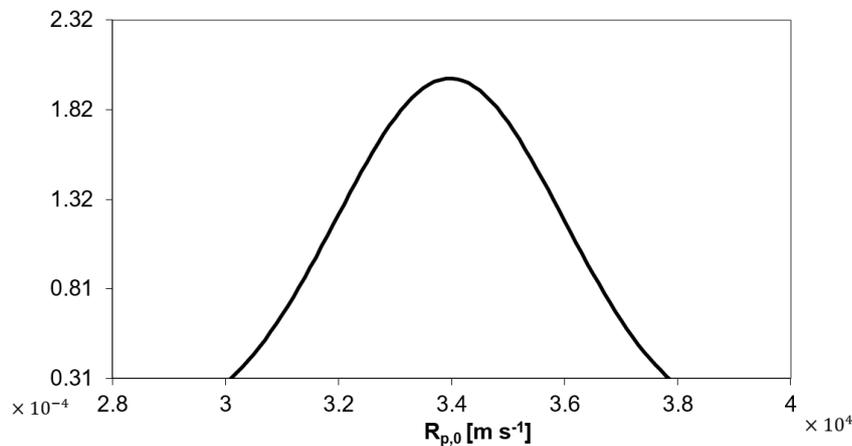


Figura 3.24: Distribuzione normale del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29. Questi risultati sono stati ottenuti con valore medio 33969 m s^{-1} e deviazione standard 2000 m s^{-1} . I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale

In Figura 3.25 viene riportato l'andamento del tempo totale di essiccamento al variare del parametro $R_{p,0}$ e di conseguenza della resistenza al *mass transfer*. Al crescere di $R_{p,0}$, R_p aumenta (equazione 2.29) e il tempo necessario per l'essiccamento aumenta poiché diminuisce il flusso massico di vapor d'acqua generato dalla sublimazione del ghiaccio, secondo l'equazione 2.26.

Nelle Figure 3.26 e 3.27 vengono riportati rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa del tempo totale di essiccamento al variare del parametro $R_{p,0}$ e quindi di R_p . Nel caso della distribuzione cumulativa (Figura 3.27) si è resa necessaria la normalizzazione a 100 dei dati ottenuti.

Il tempo medio e la relativa deviazione standard ottenuti risultano pari a 8.5 h e 0.02 h. Dato il basso valore ottenuto della deviazione standard, la media pesata in funzione della probabilità e il valore più probabile del tempo t_{tot} risultano pressoché uguali al valore ottenuto effettuando la media aritmetica.

A seguito di una variazione percentuale massima di $R_{p,0}$ pari al 10%, il tempo totale di essiccamento resta pressoché invariato ed esibisce uno scostamento dello 0.39% rispetto al suo valore medio.

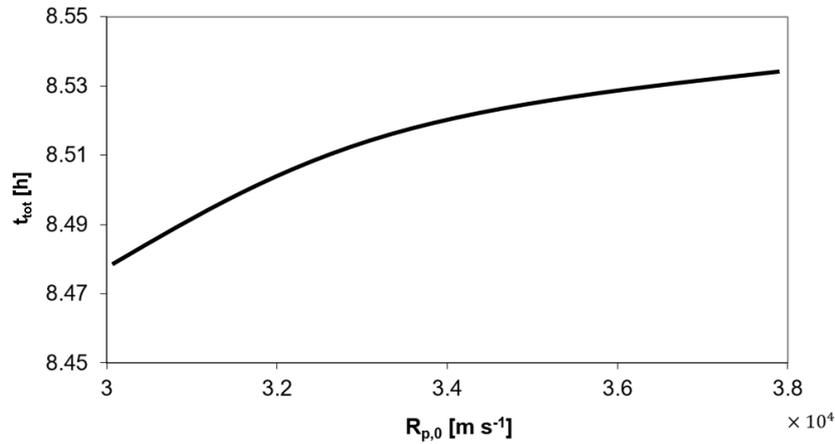


Figura 3.25: Andamento del tempo totale di essiccamento al variare del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29.

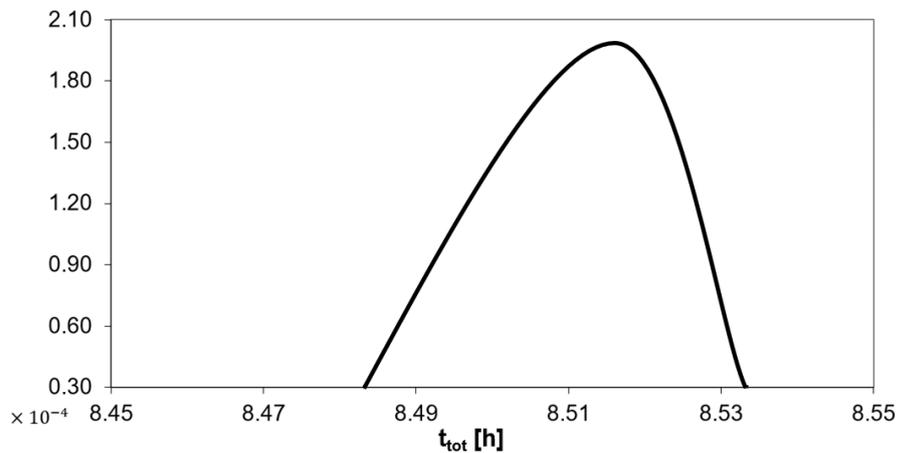


Figura 3.26: Distribuzione normale del tempo totale di essiccamento al termine dell'essiccamento primario con valor medio pari a 8.5 h e deviazione standard 0.02 h. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

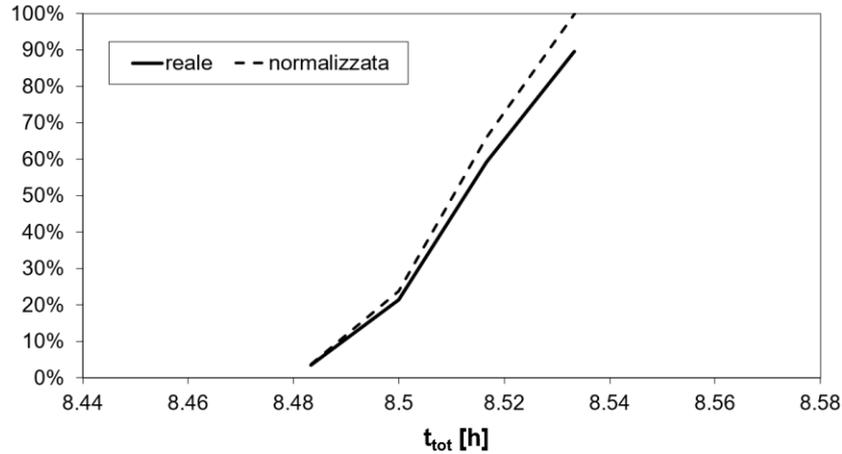


Figura 3.27: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) del tempo totale di essiccamento al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29.

In Figura 3.28 viene riportato l'andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento (ossia la temperatura massima del prodotto) al variare del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al *mass transfer*. Nelle Figure 3.29 e 3.30 vengono riportate la distribuzione normale, con valore medio e deviazione standard pari a 252.7 K e 0.01 K, e quella cumulativa (normalizzata e non), ottenute sempre al variare di $R_{p,0}$.

Ancor di più che per il tempo totale di essiccamento, la variazione della temperatura massima del prodotto con il parametro di $R_{p,0}$ risulta minima: la variazione rispetto al valor medio è infatti appena dello 0.01%.

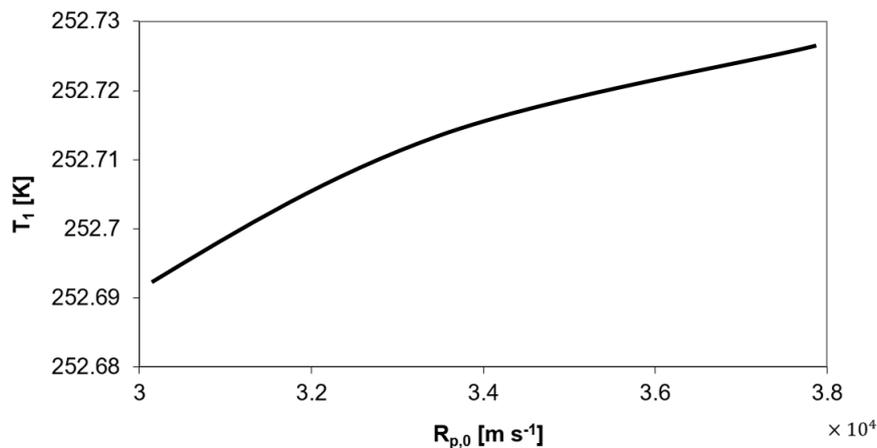


Figura 3.28: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario al variare del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29.

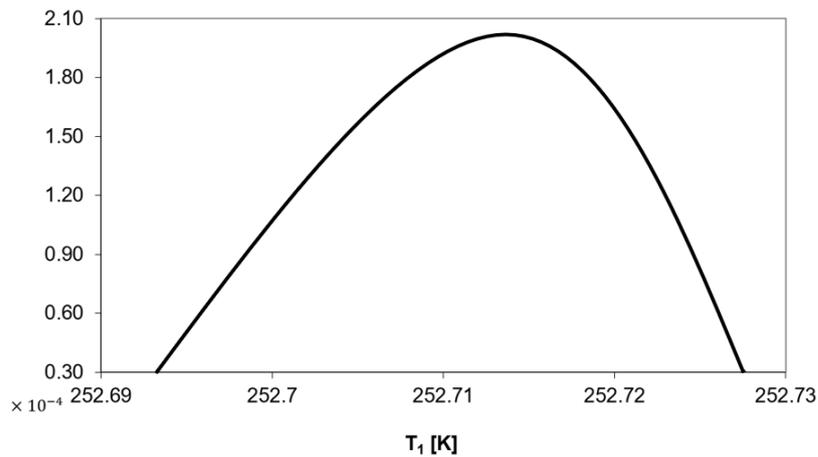


Figura 3.29: Distribuzione normale della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario con valor medio pari a 252.7 K e deviazione standard 0.01 K. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

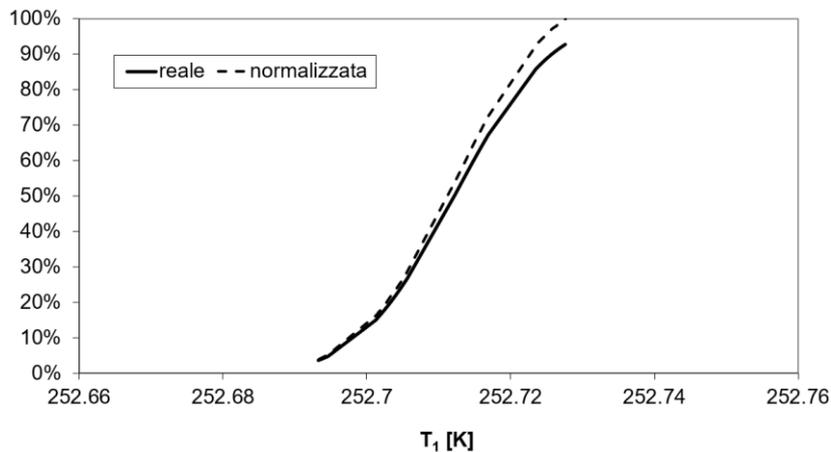


Figura 3.30: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario presente nell'equazione 2.29. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro $R_{p,0}$ della resistenza al trasporto di materia.

In secondo luogo, si è indagata l'influenza del parametro P_1 del coefficiente di *mass transfer* R_p . Come per $R_{p,0}$, anche P_1 è stato variato del 10% rispetto al suo valore medio. La sua distribuzione normale, riportata in Figura 3.31, presenta valore medio e deviazione standard pari a $1.06 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ e $5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$.

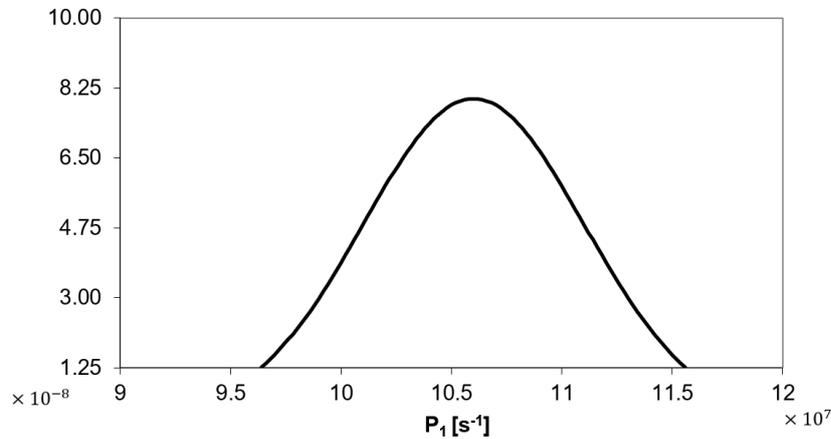


Figura 3.31: Distribuzione normale del parametro P_1 della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29. Questi risultati sono stati ottenuti con valore medio $1.06 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ e deviazione standard $5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale

Analogamente a quanto ottenuto con la variazione di $R_{p,0}$, anche l'aumento di P_1 provoca un aumento del tempo totale di essiccamento (riscontrabile in Figura 3.32) poiché causa un aumento della resistenza al *mass transfer* e quindi una diminuzione del flusso sublimativo secondo l'equazione 2.26.

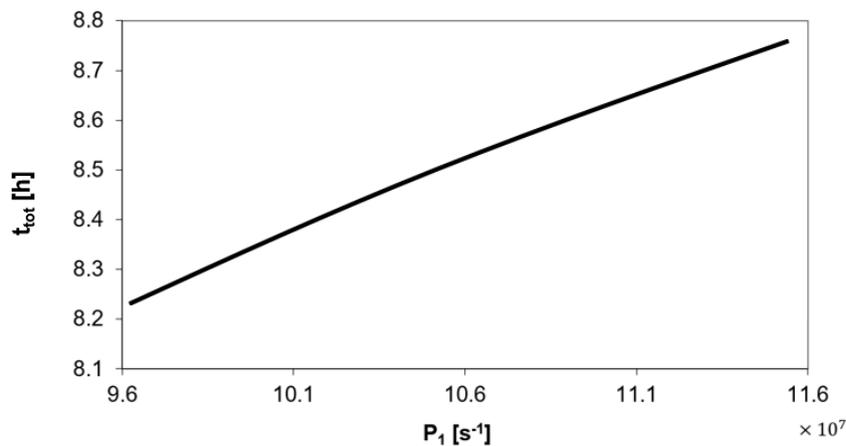


Figura 3.32: Andamento del tempo totale di essiccamento al variare del parametro P_1 della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29.

Nelle Figure 3.33 e 3.34 vengono riportati rispettivamente la distribuzione normale e cumulativa, normalizzata e non, del tempo totale di essiccamento al variare del parametro P_1 e quindi di R_p .

Si ottiene così una distribuzione normale avente valore medio analogo a quello ottenuto con la variazione di $R_{p,0}$, riportata in Figura 3.26, e una deviazione standard un ordine di grandezza maggiore (0.16 h). Anche in questo caso media aritmetica, media pesata in funzione della probabilità e valore più probabile coincidono.

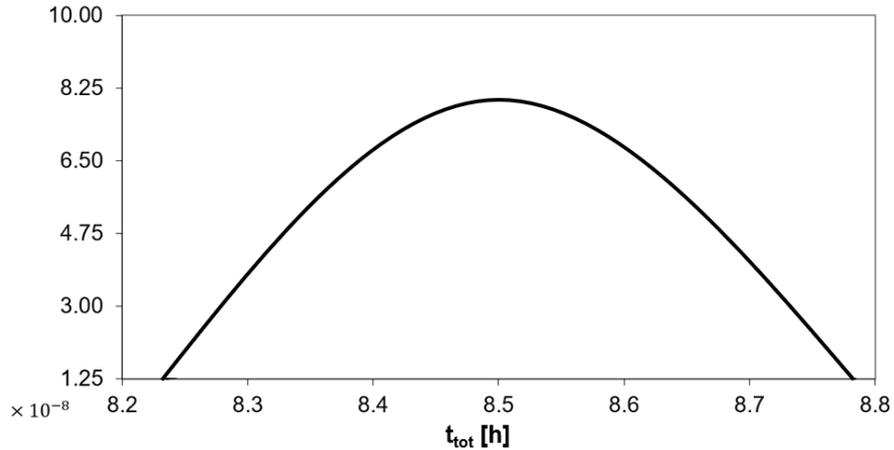


Figura 3.33: Distribuzione normale del tempo totale di essiccamento al termine dell'essiccamento primario con valor medio pari a 8.5 h e deviazione standard 0.2 h. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro P_1 della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale.

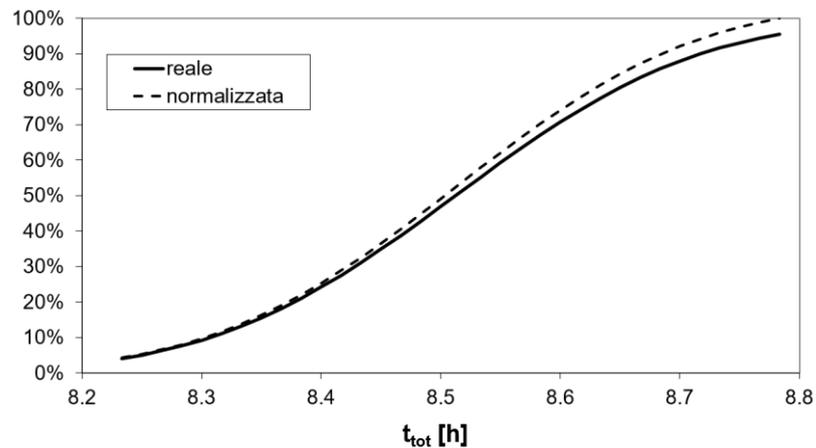


Figura 3.34: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) del tempo totale di essiccamento al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro P_1 della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29.

A seguito di una variazione percentuale massima di P_1 pari al 10%, il tempo totale di essiccamento assume valori compresi fra 8.2 h e 8.8 h, con uno scostamento massimo dal valore medio pari a 3.3 %. L'influenza sul tempo di essiccamento è quindi maggiore in questo secondo caso rispetto a quanto ottenuto nell'analisi precedente con $R_{p,0}$.

Analizzando, infine, l'andamento della temperatura massima del prodotto al variare del parametro P_1 (Figura 3.35), si evince che anche in questo caso T_1 aumenta all'aumentare di R_p , ma con uno scostamento maggiore dal valore medio (pari allo 0.2%) rispetto al caso precedente con $R_{p,0}$.

Si ottiene così una distribuzione normale avente valore medio pari al caso precedente (252.7 K) e deviazione standard pari 0.3 K. Nelle Figure 3.36 e 3.37 vengono riportate le distribuzioni normali e cumulativa, per cui si è resa necessaria anche la cumulativa normalizzata a 100.

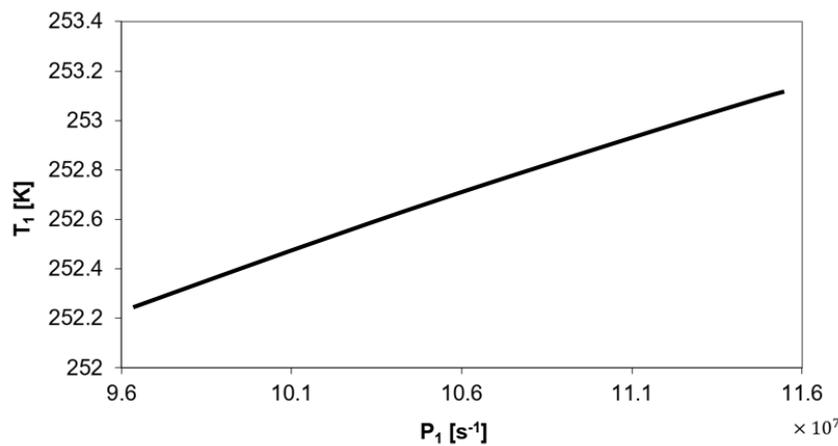


Figura 3.35: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario al variare del parametro P_1 della resistenza al trasporto di materia presente nell'equazione 2.29.

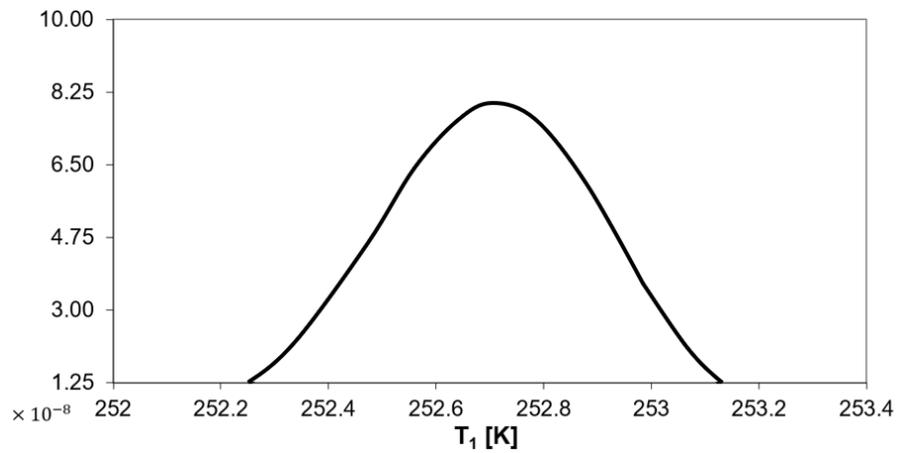


Figura 3.36: Distribuzione normale della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario con valor medio pari a 252.7 K e deviazione standard 0.3 K. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro P_1 della resistenza al trasporto di materia. I valori di coda sono stati troncati in modo che l'area sottesa alla curva corrispondesse al 95% del valore totale presente nell'equazione 2.29.

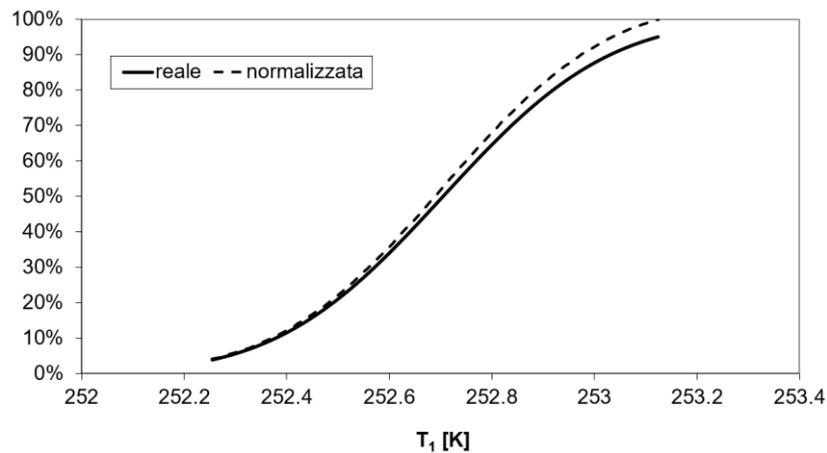


Figura 3.37: Distribuzione cumulativa (continua) e cumulativa normalizzata a 100 (tratteggiata) della temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccamento primario. Questi risultati fanno riferimento alla variazione del parametro P_1 della resistenza al trasporto di materia.

3.4 Conclusioni

Volendo effettuare un'analisi riassuntiva dei risultati fin qui ottenuti si può affermare che, in generale, il parametro che più risente delle variazioni analizzate (dovute ad anomalie delle apparecchiature, disturbi esterni o la scelta di un prodotto differente) è senza dubbio il tempo totale di essiccamento, il cui valore può variare anche nell'ordine delle decine di ore.

Si evince che il parametro che più influenza t_{tot} è la temperatura delle piastre, poiché una sua piccola variazione (3%) può causare quasi un raddoppio del tempo totale di essiccamento (da 8.5 h a 15.4 h), portando la temperatura massima del prodotto a variazioni di T_1 simili a quelle ottenute nelle altre prove. È bene considerare però che variazioni di T_p superiori a ± 2 K si registrano nel caso di malfunzionamenti delle apparecchiature o disturbi esterni di portata rilevante.

Anche se la variazione del coefficiente di scambio di calore totale (in termini di C_1 o p_c) risulta rilevante, è bene tenere a mente che valori di C_1 dell'ordine di $20 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ si registrano solo nei flaconi in prossimità delle pareti della camera (Pisano *et al.*, 2011b) e che oscillazioni della pressione operativa superiori al 10% si verificano in caso di malfunzionamenti delle apparecchiature.

Tramite questa analisi si è verificato che il tempo totale di essiccamento diminuisce all'aumentare di C_1 (quindi di K_v), p_c e T_p , poiché aumenta J_w secondo le equazioni 2.26 e 2.27. Viceversa, il tempo di essiccamento aumenta all'aumentare di R_p (quindi $R_{p,0}$ o P_1), in quanto diminuisce il flusso sublimativo.

Se un minore tempo totale di essiccamento risulta vantaggioso industrialmente poiché rispecchia una minore spesa, l'altro lato della medaglia è rappresentato dal fatto che aumentando C_1 , p_c o T_p aumenta anche la temperatura massima del prodotto. Le analisi condotte dimostrano che quest'ultima subisce variazioni molto modeste rispetto a quelle riscontrate sul tempo di essiccamento, ma, nonostante essa oscilli intorno al valore medio di pochi K, non è certamente trascurabile nel caso di prodotto termolabili.

La resistenza al trasporto di materia, invece, risulta il parametro che meno agisce sulle variabili di interesse. Questo permette di ridurre l'incertezza sulla resistenza al *mass transfer* R_p in incertezza sulla temperatura massima del prodotto T_{max} , che a sua volta, a valle della definizione dei parametri dei controllori MPC impiegati (Capitolo 4), permette di dimostrare che l'incertezza sui parametri $R_{p,0}$ e P_1 (quindi su R_p) è poco rilevante. Quest'ultima analisi è descritta nel Capitolo 5.

Nelle Tabelle 3.6, 3.7, 3.8 e 3.9 sono riportati i dati descritti nei paragrafi §3.3.1, §3.3.2, §3.3.3 e §3.3.4.

Tabella 3.6: Riepilogo dei dati ottenuti dall'analisi parametrica su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 al variare del parametro C_1 del coefficiente di scambio di calore K_v secondo l'equazione 2.28. Variazione di C_1 di $\pm 9.1 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ (84% rispetto al valor medio)

	t_{tot}	T_1
Valore minimo	8.51 h	241.59 K
Valore massimo	17.30 h	246.21 K
Media aritmetica	11.62 h	244.24 K
Scostamento % rispetto alla media aritmetica	54.22 %	1.15%
Deviazione standard	2.45 h	1.33 K
Media pesata	11.38 h	244.31 K
Valore più probabile	11.00 h	244.39 K

Tabella 3.7: Riepilogo dei dati ottenuti dall'analisi parametrica su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 al variare della pressione della camera p_c . Variazione di p_c di $\pm 7.8 \text{ Pa}$ (52% rispetto al valor medio)

	t_{tot}	T_1
Valore minimo	10.29 h	243.32 K
Valore massimo	11.93 h	247.51 K
Media aritmetica	10.72 h	245.72 K
Scostamento % rispetto alla media aritmetica	13.03 %	1.00%
Deviazione standard	0.46 h	1.21 K
Media pesata	10.62 h	245.72 K
Valore più probabile	10.53 h	245.79 K

Tabella 3.8: Riepilogo dei dati ottenuti dall'analisi parametrica su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 al variare della temperatura delle piastre riscaldanti T_p . Variazione di T_p di ± 7.8 K (3% rispetto al valor medio)

	t_{tot}	T_1
Valore minimo	8.53 h	242.01 K
Valore massimo	15.38 h	246.45 K
Media aritmetica	11.34 h	244.35 K
Scostamento % rispetto alla media aritmetica	38.34 %	0.98%
Deviazione standard	1.98 h	1.30 K
Media pesata	11.20 h	244.37 K
Valore più probabile	11.03 h	244.41 K

Tabella 3.9: Riepilogo dei dati ottenuti dall'analisi parametrica su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 al variare dei parametri $R_{p,0}$ e P_1 della resistenza al trasporto di materia R_p secondo l'equazione 2.29.

	Variazione di $R_{p,0}$ di ± 3900 $m s^{-1}$ (10% rispetto al valor medio)		Variazione di P_1 di $\pm 9.6 \times 10^6$ s^{-1} (10% rispetto al valor medio)	
	t_{tot}	T_1	t_{tot}	T_1
Valore minimo	8.48 h	252.69 K	8.23 h	252.25 K
Valore massimo	8.53 h	252.73 K	8.78 h	253.12 K
Media aritmetica	8.51 h	252.71 K	8.51 h	252.70 K
Scostamento % rispetto alla media aritmetica	0.39 %	0.01%	3.33 %	0.18%
Deviazione standard	0.016 h	0.011 K	0.16 h	0.25 K
Media pesata	8.51 h	252.71 K	8.51 h	252.71 K
Valore più probabile	8.52 h	252.71 K	8.52 h	252.71 K

Capitolo 4

Impostazione dei parametri dei controllori

4.1 Sinossi

In questo capitolo si discuterà il comportamento dei controllori predittivi esaminati in questo progetto di Tesi al variare di alcuni parametri di controllo. I controllori predittivi utilizzati, descritti nel Capitolo 2 (sezione §2.5) e indicati come controllore A e B, differiscono per il numero di variabili controllate. Il primo manipola sia la pressione nella camera di essiccamento p_c che la temperatura delle piastre riscaldanti T_p , mentre il secondo varia solo quest'ultima (Pisano *et al.*, 2011a).

Prima di procedere con la disamina dei risultati ottenuti con l'impiego del margine di sicurezza (che sarà presentata nel Capitolo 5) è stato necessario individuare i fattori di soppressione (o pesi) w_u , dell'equazione 2.37, che consentono le prestazioni migliori.

4.2 Metodi

Per effettuare queste analisi è stato utilizzato il modello matematico monodimensionale semplificato di Velardi e Barresi (2008), riportato al paragrafo §2.2. Esso è stato implementato in una versione MATLAB dal gruppo di ricerca MoIE (*Molecular Engineering Laboratory*) del Politecnico di Torino. Il codice è stato successivamente riadattato per questo lavoro di Tesi e utilizzato in una versione MATLAB R2020a.

In Tabella 4.1 vengono riportati i dati, presi da letteratura (Pisano *et al.*, 2011a), delle principali variabili e parametri usati per le simulazioni effettuate. In Tabella 4.2 si riportano invece i parametri comuni ai due controllori A e B.

Al fine di indagare in modo più accurato l'influenza della resistenza al *mass transfer* su tempo totale di essiccamento primario e temperatura massima del prodotto si è scelto di effettuare le simulazioni con due prodotti differenti che sono caratterizzati da un diverso valore di R_p . I due casi, denominati (a) e (b), sono infatti caratterizzati da un diverso valore del parametro P_1 dell'equazione 2.29. I loro valori vengono riportati in Tabella 4.3, unitamente a quelli della variabile h_p utilizzata nei due casi. Si è reso necessario infatti un orizzonte temporale maggiore nel caso di P_1 (e quindi R_p) maggiore.

A titolo di esempio in Figura 4.1 si riportano i valori di R_p al variare dello spessore dello strato essiccato per i due prodotti oggetto di indagine nel caso del controllore B.

Va considerato inoltre che, poiché il caso (a) e il caso (b) differiscono per il parametro P_1 e non ad esempio in termini di $R_{p,0}$, l'influenza di esso su R_p aumenta via via che il processo procede e l'interfaccia mobile si avvicina al fondo del flacone.

Tabella 4.1: Valori delle principali variabili e parametri utilizzati per le simulazioni dei due controllori predittivi.

Pressione della camera	9.32	Pa
Temperatura iniziale delle piastre riscaldanti	250.5	K
Temperatura iniziale della fronte mobile	231	K
Temperatura massima del prodotto	240	K
Concentrazione (in massa) del soluto	0.055	-
Spessore iniziale dello strato congelato	10.1	mm
Entalpia di sublimazione	2600	kJ kg^{-1}
Densità massica del ghiaccio	920	kg m^{-3}
Velocità di raffreddamento/riscaldamento dell'essiccatore	± 0.9	K min^{-1}
Calore specifico dello strato congelato	1930	$\text{J kg}^{-1}\text{K}^{-1}$
Conducibilità termica dello strato congelato	2.56	$\text{W m}^{-1}\text{K}^{-1}$
Peso molecolare del solvente	18	kg kmol^{-1}
Parametro C_1 (equazione 2.28)	7.9	$\text{W m}^{-2}\text{K}^{-1}$
Parametro C_2 (equazione 2.28)	1.24	$\text{W m}^{-2}\text{K}^{-1}\text{Pa}^{-1}$
Parametro C_3 (equazione 2.28)	0.03	Pa^{-1}
Parametro $R_{p,0}$ (equazione 2.29)	33969	m s^{-1}
Parametro P_2 (equazione 2.29)	0	m^{-1}

Tabella 4.2: Valori dei principali parametri dei due controllori predittivi utilizzati.

Numero di azioni di controllo nell'orizzonte di predizione	7	-
Ampiezza di ogni intervallo	30	min
Step di integrazione	30	min
Peso riferito alla deviazione di T_b da T_{\max}	100	-
Peso riferito alla deviazione di $T_{p,sp}$ nelle azioni di controllo	1	-
Peso riferito alla differenza tra lo spessore ancora congelato e 0.	1	-

Tabella 4.3: Valori del coefficiente P_1 , della resistenza al *mass transfer* presente nell'equazione 2.29, e dell'orizzonte di predizione h_p utilizzati nelle simulazioni per i casi (a) e (b).

	Caso (a)	Caso (b)	
P_1	5.30×10^7	1.06×10^8	s^{-1}
h_p	100	250	-

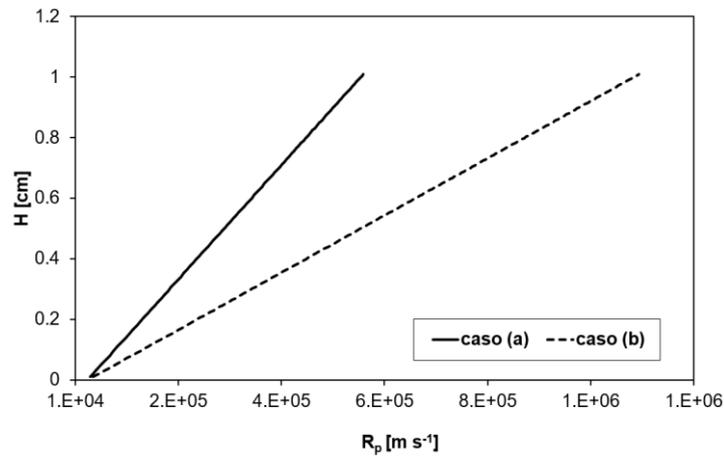


Figura 4.1: Variazione della resistenza al trasferimento di materia in funzione dello strato essiccato H per i casi (—) e al caso (b) (- - -), riportati in Tabella 4.3. Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore B.

4.3 Risultati

Nei paragrafi §4.3.1 e §4.3.2 vengono riportati i dati ottenuti per i controllori B e A al variare del peso riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti e, per il secondo dei due controllori che utilizza due variabili manipolabili, anche quello riferito alla pressione della camera. I pesi in questione agiscono sulle azioni di controllo da intraprendere tramite la funzione di costo F_{ext} , secondo l'equazione 2.37.

4.3.1 Prestazioni del controllore B al variare dei suoi parametri di controllo

Le prime analisi sono state condotte a partire dal controllore più semplice, cioè il controllore B, che manipola solo la temperatura delle piastre riscaldanti. In questo modo il fattore di soppressione riferito all'unica variabile controllata (T_p) è stato fatto variare nel range compreso fra 0 e 1 per entrambi i casi (a) e (b) riportati in Tabella 4.3.

Come già preannunciato nel paragrafo §2.4 il tempo totale richiesto per l'essiccamento primario diminuisce con il diminuire della resistenza al *mass transfer*, poiché inversamente proporzionale al flusso sublimativo J_w secondo l'equazione 2.26. Per questo motivo per il caso (b) si registra un tempo di essiccamento circa 2.5 volte maggiore rispetto a quello ottenuto nel caso (a), conseguito cioè con un valore di P_1 pari alla metà del caso (b) e quindi, secondo l'equazione 2.29, con un minor R_p .

In Figura 4.2 sono riportati i risultati appena descritti inerenti al tempo totale di essiccamento al variare del peso riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti w_u che agisce penalizzando la funzione di costo dell'equazione 2.37.

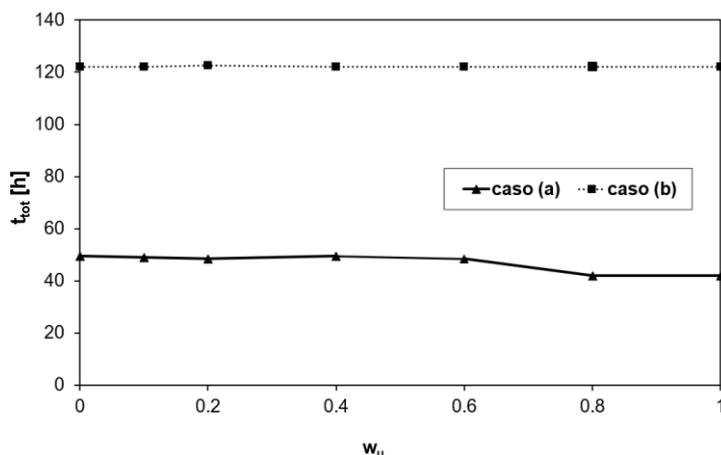


Figura 4.2: Variazione del tempo totale di essiccamento primario al variare del fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- -■ - -), riportati in Tabella 4.3. Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore B.

A riprova di quanto appena detto, in Figura 4.3 viene riportato l'andamento del flusso sublimativo medio per entrambi i casi di analisi. Il caso (b) con resistenza al *mass transfer* maggiore, che quindi esibiva in Figura 4.2 un tempo di essiccamento maggiore rispetto al caso con P_1 minore, mostra un flusso sublimativo medio minore rispetto al caso (a).

Il flusso sublimativo massimo, riportato in Figura 4.4, risulta invece il medesimo per entrambi i casi (a) e (b) poiché esso si verifica nel primo istante di campionamento e in tali condizioni la differenza del parametro P_1 fra i due casi risulta irrilevante dal momento che il fronte mobile H è nullo. $J_{w,max}$ inoltre, risulta costante al variare del peso riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti.

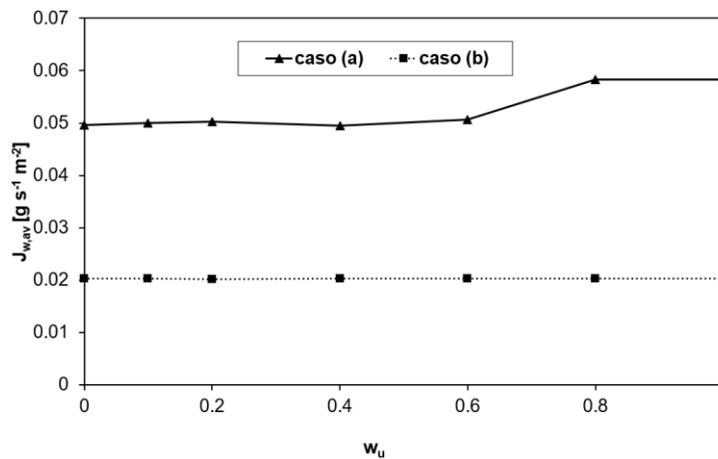


Figura 4.3: Variazione del flusso sublimativo medio al variare del fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- - ■ - -), riportati in Tabella 4.3. Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore B.

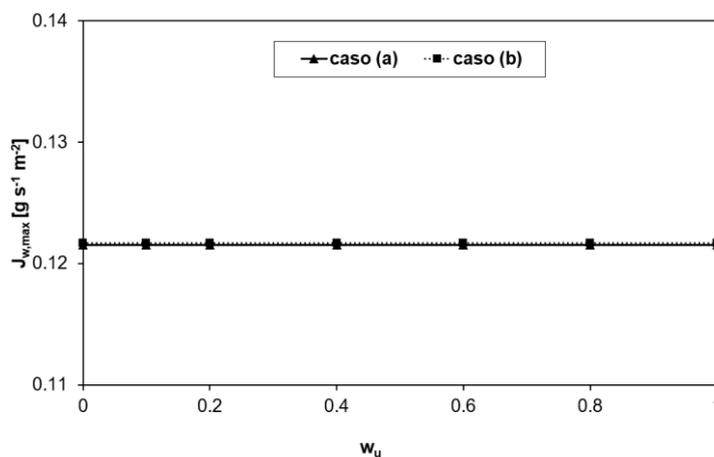


Figura 4.4: Variazione del flusso sublimativo massimo al variare del fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- - ■ - -), riportati in Tabella 4.3. Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore B.

Le variazioni più consistenti riscontrate nella ricerca del fattore di soppressione w_u ottimale per il controllore B si sono ottenute sulla temperatura del prodotto e, in particolare, sul suo massimo, riportato in Figura 4.5.

Nei casi specifici analizzati, il controllore B non è in grado di rispettare il vincolo sul non superamento della T_{max} del prodotto nel caso (a), cioè di P_1 , e quindi R_p , minore. Inoltre, per valori del fattore di soppressione w_u superiori a 0.4 le azioni di controllo risultano meno efficaci e T_1 cresce, anche se di poco (circa 1 K).

Nel caso (b) invece la temperatura massima del prodotto non subisce variazioni rilevanti al variare del peso sulla temperatura delle piastre riscaldanti. Questo si verifica perché il controllore è in grado di mantenere la temperatura del prodotto al di sotto del valore limite senza che si rendano necessarie strategie di controllo più aggressive o ulteriori azioni di controllo.

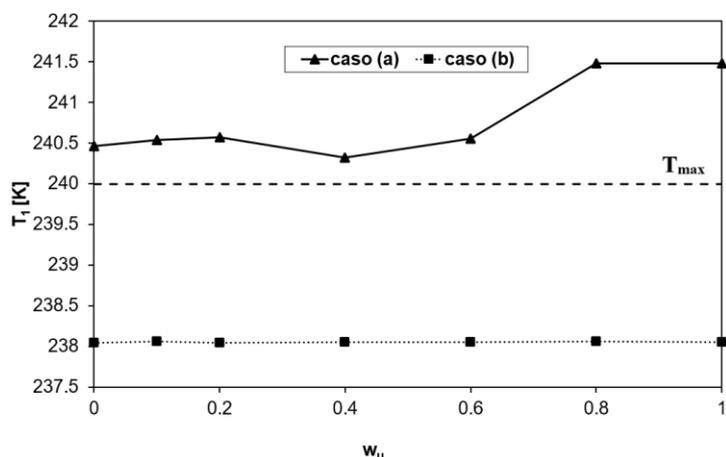


Figura 4.5: Variazione della temperatura massima del prodotto al variare del fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- -■ - -), riportati in Tabella 4.3. La linea tratteggiata (- - -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} . Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore B.

A differenza di quanto appena visto per la temperatura massima, la temperatura media del prodotto sul fondo del flacone (Figura 4.6) rispetta, in entrambi i casi, il vincolo imposto sulla T_{max} . Come quanto detto per T_1 , anche in questo caso però, nel caso di resistenza al *mass transfer* maggiore la temperatura prodotto è minore.

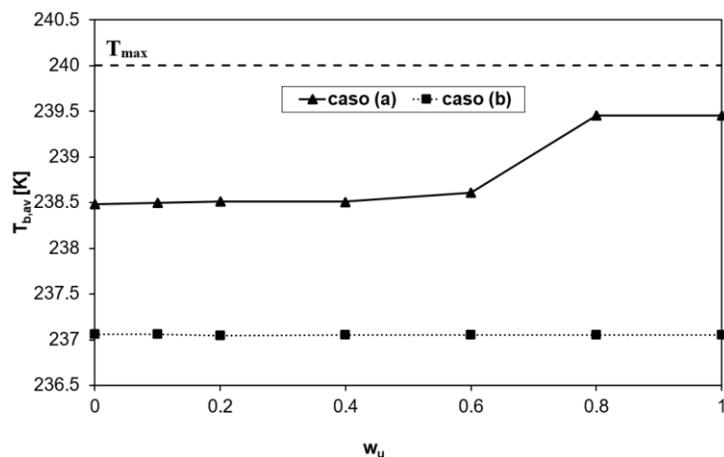


Figura 4.6: Variazione della temperatura media del prodotto sul fondo del flacone al variare del fattore di soppressione alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- -■ - -), riportati in Tabella 4.3. La linea tratteggiata (- - -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} . Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore B.

Dai dati ottenuti (riportati in Tabella 4.4 e 4.5) si evince che il fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre va scelto raggiungendo un compromesso fra tempo totale di essiccamento minimo e temperatura massima del prodotto.

Se per il caso (b) sembra essere indifferente la scelta del peso, per il caso (a) sarebbe buona norma scegliere $w_u=0.4$ poiché garantisce la temperatura minima per quel valore di P_1 e una sostanziale parità delle altre variabili ottenute con diversi valori del fattore di soppressione. Va considerato, però, che anche in questo caso il superamento di T_{max} avviene per un tempo t^* non trascurabile e pari a 8.5 h. D'altro canto però, se si scegliesse $w_u=0.8$ si otterrebbe un tempo totale di essiccamento minore, a discapito di un leggero aumento della temperatura massima del prodotto.

Poiché quindi entrambe le strategie appena citate portavano lo svantaggio del mancato rispetto del vincolo su T_{max} e poiché il superamento di questo valore soglia si verifica di poco più di 1 K, si è scelto come valore ottimale dei pesi w_u quello che consentiva il minimo tempo di essiccamento, cioè 0.8.

Nelle Tabelle 4.4 e 4.5 vengono riportati i risultati appena discussi rispettivamente per il caso (a) e il caso (b) del controllore B.

Tabella 4.4: Risultati ottenuti per l'analisi del fattore di soppressione w_u riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.37 con il controllore B nel caso (a). Vengono riportati il tempo totale di essiccamento primario t_{tot} , il flusso sublimativo massimo $J_{w,max}$ e quello medio $J_{w,av}$, temperatura massima del prodotto T_1 , temperatura media del prodotto sul fondo della flacone e tempo t^* per cui avviene il superamento della T_{max} . La riga evidenziata corrisponde a quella con fattore di soppressione ottimale.

w_u	t_{tot} [h]	$J_{w,max}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	$J_{w,av}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	T_1 [K]	$T_{b,av}$ [K]	t^* [h]
0	49.5	0.122	0.050	240.46	238.48	11
0.1	49	0.122	0.050	240.54	238.50	12
0.2	48.5	0.122	0.050	240.58	238.51	12
0.4	49.5	0.122	0.050	240.33	238.51	8.5
0.6	48.5	0.122	0.50	240.56	238.61	12.5
0.8	42	0.122	0.058	241.48	239.46	20
1	42	0.122	0.058	241.48	239.46	20.5

Tabella 4.5: Risultati ottenuti per l'analisi del fattore di soppressione w_u riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.37 con il controllore B nel caso (b). Vengono riportati il tempo totale di essiccamento primario t_{tot} , il flusso sublimativo massimo $J_{w,max}$ e quello medio $J_{w,av}$, temperatura massima del prodotto T_1 e temperatura media del prodotto sul fondo della flacone. La riga evidenziata corrisponde a quella con fattore di soppressione ottimale.

w_u	t_{tot} [h]	$J_{w,max}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	$J_{w,av}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	T_1 [K]	$T_{b,av}$ [K]
0	122	0.122	0.020	238.05	237.06
0.1	122	0.122	0.020	238.07	237.06
0.2	122.5	0.122	0.020	238.05	237.05
0.4	122	0.122	0.020	238.06	237.05
0.6	122	0.122	0.020	238.05	237.05
0.8	122	0.122	0.020	238.06	237.05
1	122	0.122	0.020	238.06	237.05

4.3.2 Prestazioni del controllore A al variare dei suoi parametri di controllo

Nel caso del controllore A il numero di variabili controllate aumenta e passa da 1 (del controllore B) a 2. In questo caso quindi i fattori di soppressione che penalizzano la funzione di costo dell'equazione 2.37 diventano due: uno riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti T_p e un secondo riferito alla pressione della camera di essiccamento p_c . In questa analisi i due pesi scelti sono stati selezionati uguali per entrambe le variabili u e e , come per il controllore B, sono stati fatti variare nel range 0-1 per entrambi i casi (a) e (b) riportati in Tabella 4.3.

Rispetto al controllore B è necessario evidenziare alcune differenze sostanziali riscontrate nel caso (b): le analisi ottenute con w_u pari a 0 e 1 presentavano prestazioni così basse da raggiungere appena il 30% di prodotto essiccato anche dopo 250 h di essiccamento. Poiché questi risultati risultano privi di ogni applicabilità industriale sono stati esclusi da questa analisi.

Inoltre, per comprendere meglio l'anomalia che si verificava nel caso (b) e fattore di soppressione pari a 0.4 (anomalia che verrà evidenziata nelle pagine a venire) si sono prese in analisi due differenti ipotesi: la prima supponeva che l'azione di controllo che portava al riscaldamento delle piastre riscaldanti fosse troppo aggressiva; la seconda ipotizzava la scarsa efficacia del vincolo sulla temperatura del prodotto sul fondo del flacone. I dati utilizzati per verificare la veridicità di queste ipotesi sono riportati in Tabella 4.6.

Tabella 4.6: Dati utilizzati per la verifica delle ipotesi effettuate sull'anomalia riscontrata nel caso (b) e $w_u=0.4$ del controllore A

hp		Variazione del peso riferito alla variabile di interesse
1	Strategia di controllo di T_p troppo aggressiva	10
2	Vincolo su T_b non efficace	1000
		10000

Come si è riscontrato nel caso del controllore B nel paragrafo §4.3.1, il tempo totale di essiccamento è minore nel caso (a) poiché quest'ultimo possiede una resistenza al *mass transfer* minore del caso (b) e, quindi, un flusso sublimativo maggiore.

In questo caso il divario fra i tempi richiesti nei due casi analizzati è maggiore rispetto a quanto ottenuto con il controllore B, infatti (in media) i tempi ottenuti nel caso di P_1 maggiore sono 3.5 volte maggiori rispetto a quelli ottenuti con R_p minore. Questo si verifica non tanto perché variano i tempi riferiti al caso (b), ma perché i tempi ottenuti nel caso (a) sono minori con il controllore A rispetto al B. Manipolando, infatti, sia la temperatura delle piastre riscaldanti che la pressione della camera di essiccamento le prestazioni sono solitamente migliori e il tempo totale di essiccamento primario diminuisce (Pisano *et al.*, 2011a).

Nel caso del tempo totale di essiccamento (i cui risultati sono riportati in Figura 4.7) l'aumento del peso sulla temperatura del prodotto sul fondo del flacone non solo non migliora le prestazioni, ma addirittura le peggiora, portando la variabile analizzata ad un aumento di anche 20 h. Viceversa, l'ipotesi 1 consente la diminuzione del tempo di essiccamento, anche se di appena 1 h. Questo è indice del fatto che il valore di pressione scelto nel primo caso non si discostava troppo da quello ottimale. Tuttavia, si deve tenere conto che questo valore è in genere scelto dall'operatore sulla base della sua esperienza pregressa e non sempre questa scelta è fatta correttamente.

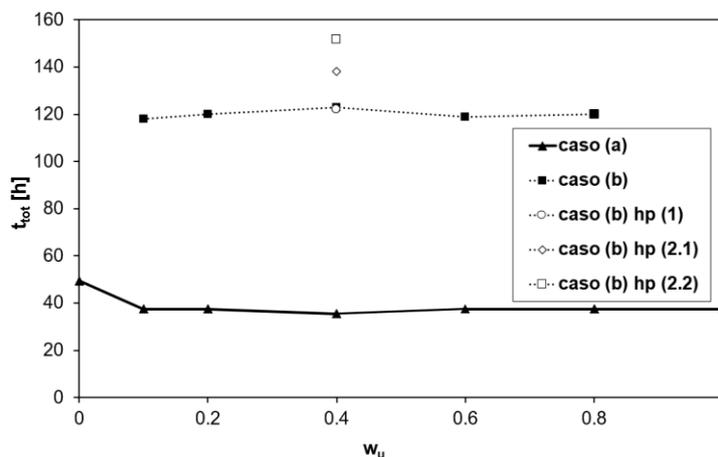


Figura 4.7: Variazione del tempo totale di essiccamento primario al variare dei fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- -■- -), riportati in Tabella 4.3. In Tabella 4.6 vengono riportati i dati che si riferiscono alle due ipotesi proposte per l'anomalia riscontrata con $w_u=0.4$. Nello specifico (- -○- -) si riferisce all'ipotesi (1), ovvero una strategia di riscaldamento troppo aggressiva, mentre (- -◇- -) e (- -□- -) si riferiscono all'ipotesi (2) di vincolo su T_b non efficace, rispettivamente con pesi pari a 1000 e 10000. Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore A.

Anche per il controllore A il flusso sublimativo medio risulta maggiore nei casi con P_1 e, quindi, R_p minore in accordo con quanto descritto nell'equazione 2.26. Nello specifico risulta pressoché costante per tutti i valori di w_u investigati sia per il caso (a), anche se presenta un valore di poco minore con peso nullo, che per il caso (b).

Variando, inoltre, la strategia di controllo sulla temperatura delle piastre riscaldanti o l'efficacia del vincolo sulla temperatura del prodotto sul fondo del flacone non si registrano scostamenti rilevanti rispetto al caso di partenza.

Va evidenziato che il flusso sublimativo massimo ottenuto nel caso 2.1, aumentando cioè di un ordine di grandezza il peso riferito alla temperatura del prodotto sul fondo del flacone, quintuplica rispetto agli altri casi, che invece risultano perfettamente coincidenti fra loro al variare sia di w_u che del valore di P_1 selezionato.

Come già si era riscontrato utilizzando il controllore B, anche nel caso del controllore A il flusso sublimativo massimo si verifica nel primo istante di campionamento. Questo è legato al fatto che nella prima fase dell'essiccamento lo spessore dello strato essiccato e, quindi, la sua resistenza al trasporto di vapore sono minori e aumentano progressivamente con l'evolversi del processo di sublimazione.

In Figura 4.8 e 4.9 vengono riportati i risultati ottenuti al variare del fattore di soppressione riferiti a T_p e p_c per i casi (a) e (b) rispettivamente di $J_{w,av}$ e $J_{w,max}$.

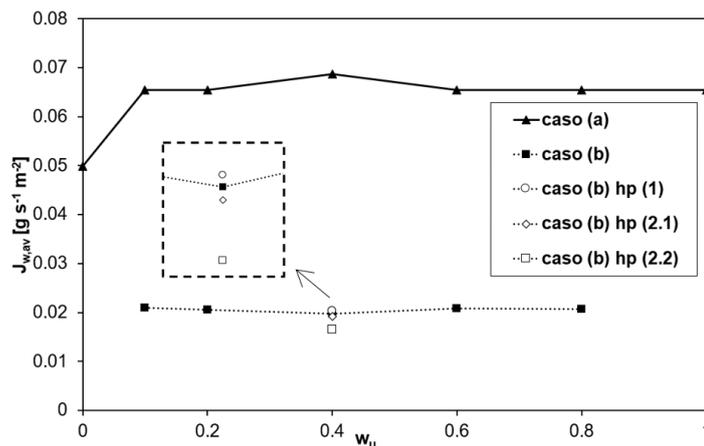


Figura 4.8: Variazione del flusso sublimativo medio al variare dei fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- -■- -), riportati in Tabella 4.3. In Tabella 4.6 vengono riportati i dati che si riferiscono alle due ipotesi proposte per l'anomalia riscontrata con $w_u=0.4$. Nello specifico (- -○- -) si riferisce all'ipotesi (1), ovvero una strategia di riscaldamento troppo aggressiva, mentre (- -◇- -) e (- -□- -) si riferiscono all'ipotesi (2) di vincolo su T_b non efficace, rispettivamente con pesi pari a 1000 e 10000. Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore A.

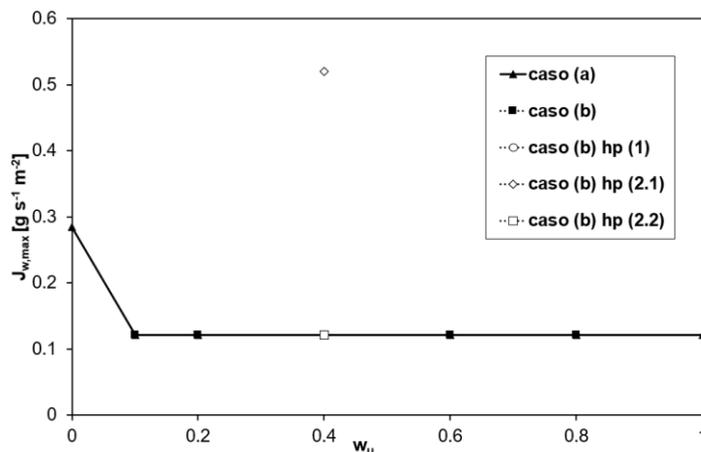


Figura 4.9: Variazione del flusso sublimativo massimo al variare dei fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- -■- -), riportati in Tabella 4.3. In Tabella 4.6 vengono riportati i dati che si riferiscono alle due ipotesi proposte per l'anomalia riscontrata con $w_u=0.4$. Nello specifico (- -○- -) si riferisce all'ipotesi (1), ovvero una strategia di riscaldamento troppo aggressiva, mentre (- -◇- -) e (- -□- -) si riferiscono all'ipotesi (2) di vincolo su T_b non efficace, rispettivamente con pesi pari a 1000 e 10000. Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore A.

Le anomalie che hanno reso necessaria l'ipotesi di due diverse strategie complementari a quelle già impiegate si presentano nella temperatura massima del prodotto (Figura 4.10) e temperatura media del prodotto sul fondo del flacone (Figura 4.11).

Analizzando i grafici, infatti, salta all'occhio l'aumento improvviso che si verifica nel caso (b) con fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti e pressione della camera di essiccamento pari a 0.4.

Se è pur vero che un aumento del peso riferito alla temperatura del prodotto sul fondo del flacone sembra essere di primo acchito l'ipotesi migliore poiché la temperatura massima del prodotto diminuisce e si porta sotto il vincolo imposto di T_{max} , è diminuendo l'aggressività dell'azione di controllo su T_p che si ottiene un valore di T_1 analogo a quello registrato con gli altri valori di w_u .

La conferma che porta a propendere verso l'ipotesi 1 viene fornita dai risultati ottenuti sulla temperatura media del prodotto sul fondo del flacone. In questo caso infatti l'aumento di due ordini di grandezza del peso riferito a T_b non è sufficiente a riportare la variabile di interesse a valori prossimi a quelli riscontrati negli altri casi e, anzi, non risulta subire particolari variazioni rispetto a quanto si ottiene aumentando il peso in questione di un solo ordine di grandezza.

Riepilogando quindi i risultati riscontrati si può dire che:

- hp (1): Aumentando di un ordine di grandezza il peso riferito alla temperatura del fluido nelle piastre riscaldanti, e diminuendo quindi l'aggressività di questa strategia di controllo, i tempi totali di essiccamento rientrano in quelli ottenuti negli altri casi (circa 120 h), ma si evita il superamento della T_{\max} che si riscontrava senza l'aumento del fattore di soppressione in questione. Inoltre T_1 e $T_{b,av}$ ottenuti con questa strategia risultano in media con gli altri casi e il picco presente nei rispettivi grafici viene eliminato.
- hp (2): Aumentando di due ordini di grandezza il peso riferito alla temperatura del prodotto T_b si riesce a ottenere una T_1 inferiore al valore limite T_{\max} a discapito però di un tempo di essiccamento decisamente più elevato che negli altri casi (pari a circa 152 h). Aumentando invece solo di un ordine di grandezza il peso in questione, si ottiene un flusso sublimativo massimo decisamente più elevato che negli altri casi, anche se il suo valore medio è inferiore a quello che si ottiene aumentando solo di un ordine di grandezza il peso riferito a T_b . Va sottolineato che, in quest'ultimo caso, anche se è vero che T_1 supera T_{\max} , il superamento avviene nell'arco delle prime 3h e dura meno di mezzora, contro le quasi 30 h che si sarebbero ottenute senza l'aumento del peso riferito a T_b , portando a un indiscusso aumento delle prestazioni.

Per questi motivi, si propende per l'ipotesi 1 e, quindi, per l'azione di controllo che aumenta il peso riferito alla temperatura di *set-point* del fluido nelle piastre riscaldanti e diminuisce in questo modo l'aggressività della strategia di controllo attuata.

In generale nel caso con resistenza al *mass transfer* minore, non solo il controllore non è in grado di rispettare il vincolo su T_{\max} , ma la stessa temperatura media del prodotto sul fondo del flacone risulta maggiore della temperatura limite del prodotto. Questo si verifica perché le azioni di controllo intraprese su T_p non sono sufficientemente aggressive. Infatti la temperatura media del prodotto sul fondo del flacone ottenuta nel caso con w_u nullo risulta minore della temperatura massima del prodotto, mentre T_1 risulta superiore ad essa di appena qualche decimo di K.

Il valore ottimale del fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera nel caso dell'impiego del controllore A risulta essere pari a 0.1 poiché consente il tempo totale di essiccamento e temperatura massima del prodotto minimi per entrambi i casi (a) e (b).

Nelle Tabelle 4.7 e 4.8 vengono riportati i risultati appena discussi rispettivamente per il caso (a) e il caso (b) del controllore A. Nella Tabella 4.9 vengono riportati i risultati ottenuti testando le due ipotesi proposte in Tabella 4.6 ottenute impiegando il controllore B per il caso (b) con $w_u=0.4$.

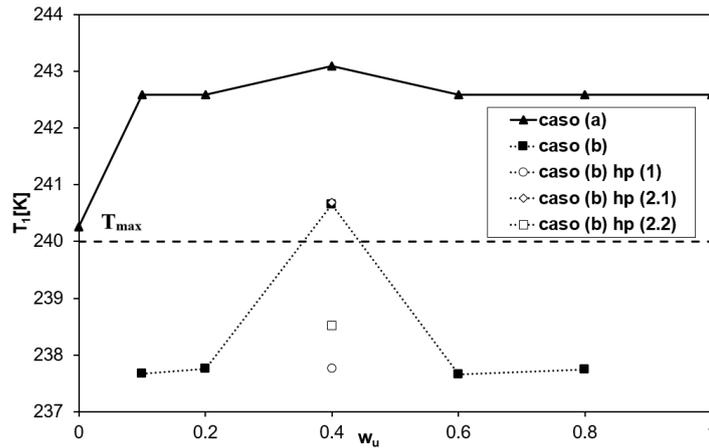


Figura 4.10: Variazione della temperatura massima del prodotto al variare dei fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- ■ -), riportati in Tabella 4.3. In Tabella 4.6 vengono riportati i dati che si riferiscono alle due ipotesi proposte per l'anomalia riscontrata con $w_u=0.4$. Nello specifico (- -○- -) si riferisce all'ipotesi (1), ovvero una strategia di riscaldamento troppo aggressiva, mentre (- -◇- -) e (- -□- -) si riferiscono all'ipotesi (2) di vincolo su T_b non efficace, rispettivamente con pesi pari a 1000 e 10000. La linea tratteggiata (- - -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} . Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore A.

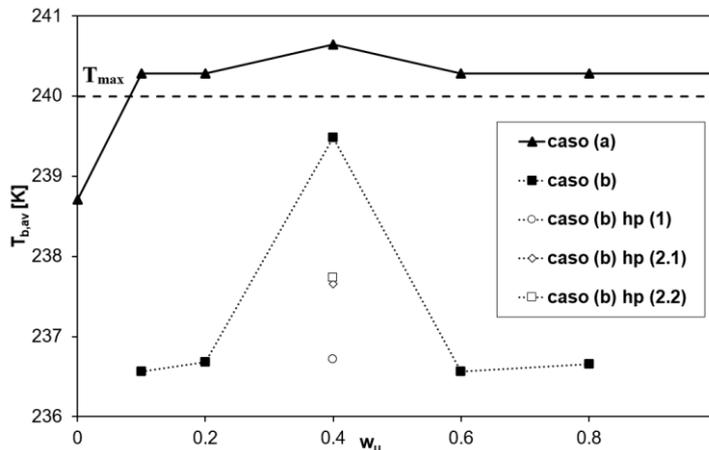


Figura 4.11: Variazione della temperatura media del prodotto sul fondo del flacone al variare dei fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.37. I risultati fanno riferimento al caso (a) (— ▲ —) e al caso (b) (- ■ -), riportati in Tabella 4.3. In Tabella 4.6 vengono riportati i dati che si riferiscono alle due ipotesi proposte per l'anomalia riscontrata con $w_u=0.4$. Nello specifico (- -○- -) si riferisce all'ipotesi (1), ovvero una strategia di riscaldamento troppo aggressiva, mentre (- -◇- -) e (- -□- -) si riferiscono all'ipotesi (2) di vincolo su T_b non efficace, rispettivamente con pesi pari a 1000 e 10000. La linea tratteggiata (- - -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} . Per effettuare questa analisi è stato utilizzato il controllore A.

Tabella 4.7: Risultati ottenuti per l'analisi del fattore di soppressione w_u riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.37 con il controllore A nel caso (a). Vengono riportati il tempo totale di essiccamento primario t_{tot} , il flusso sublimativo massimo $J_{w,max}$ e quello medio $J_{w,av}$, temperatura massima del prodotto T_1 , temperatura media del prodotto sul fondo della flacone e tempo t^* per cui avviene il superamento della T_{max} . La riga evidenziata corrisponde a quella con fattore di soppressione ottimale.

w_u	t_{tot} [h]	$J_{w,max}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	$J_{w,av}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	T_1 [K]	$T_{b,av}$ [K]	t^* [h]
0	49.5	0.285	0.050	240.26	238.71	7.5
0.1	37.5	0.122	0.065	242.59	240.29	19.5
0.2	37.5	0.122	0.065	242.59	240.29	19.5
0.4	37.5	0.122	0.068	243.10	240.65	24.5
0.6	37.5	0.122	0.065	242.59	240.29	24
0.8	37.5	0.122	0.065	242.59	240.29	19.5
1	37.5	0.122	0.065	242.59	240.29	19.5

Tabella 4.8: Risultati ottenuti per l'analisi del fattore di soppressione w_u riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.37 con il controllore A nel caso (b). Vengono riportati il tempo totale di essiccamento primario t_{tot} , il flusso sublimativo massimo $J_{w,max}$ e quello medio $J_{w,av}$, temperatura massima del prodotto T_1 , temperatura media del prodotto sul fondo della flacone e tempo t^* per cui avviene il superamento della T_{max} . La riga evidenziata corrisponde a quella con fattore di soppressione ottimale.

w_u	t_{tot} [h]	$J_{w,max}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	$J_{w,av}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	T_1 [K]	$T_{b,av}$ [K]	t^* [h]
0.1	118	0.122	0.021	237.67	236.57	-
0.2	120	0.122	0.021	237.76	236.68	-
0.4	123	0.136	0.020	240.65	239.48	29.5
0.6	119	0.122	0.021	237.66	236.53	-
0.8	120	0.122	0.020	237.75	236.66	-

Tabella 4.9: Risultati ottenuti al fine di testare le ipotesi proposte in Tabella 4.6 con il controllore A nel caso (b) e $w_u=0.4$. Vengono riportati il tempo totale di essiccamento primario t , il flusso sublimativo massimo $J_{w,max}$ e quello medio $J_{w,av}$, temperatura massima del prodotto T_1 , temperatura media del prodotto sul fondo della flacone e tempo t^* per cui avviene il superamento della T_{max} .

hp	t [h]	$J_{w,max}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	$J_{w,av}$ [g s ⁻¹ m ⁻²]	T_1 [K]	$T_{b,av}$ [K]	t^* [h]
1	122	0.122	0.021	237.76	236.72	-
2	138	0.521	0.019	240.70	237.65	0.5
	151.5	0.122	0.017	238.51	237.74	-

4.4 Riepilogo

Grazie all'analisi parametrica descritta si sono selezionati i valori ottimali del fattore di soppressione w_u riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e, per il controllore A, alla pressione della camera di essiccamento. Questi risultati, riportati in tabella 4.10, sono stati utilizzati per l'analisi dell'influenza dell'incertezza sui parametri $R_{p,0}$ e P_1 della resistenza al *mass transfer* nei controllori predittivi A e B (Capitolo 5).

Tabella 4.10: Valori dei fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera (per il controllore A) che penalizzano la funzione di costo.

Controllore A	0.1
Controllore B	0.8

Si è inoltre verificato che all'aumentare della resistenza al *mass transfer* il flusso sublimativo medio diminuisce (secondo l'equazione 2.26), provocando un significativo aumento del tempo totale di essiccamento e, quindi, una spesa maggiore. Al contrario, la temperatura massima del prodotto e la temperatura media del prodotto sul fondo del flacone risultano maggiori nel caso di resistenza al trasporto di materia minore.

Il flusso sublimativo massimo risulta, invece, costante sia nel *range* di valori di w_u indagato che per entrambi i prodotti analizzati poiché si verifica nel primo istante di campionamento. All'inizio del processo infatti lo strato essiccato è nullo e quindi la resistenza al trasporto di materia è minima (equazione 2.29).

Capitolo 5

Controllo predittivo del processo di essiccamento primario in presenza di incertezza sui parametri del modello

5.1 Sinossi

Nei capitoli precedenti si è studiato l'effetto di alcuni parametri del processo (coefficiente di scambio di calore, pressione nella camera di essiccamento, temperatura delle piastre riscaldanti e resistenza al trasporto di materia) su temperatura del prodotto e tempo della fase di essiccamento primario. Quest'analisi ha permesso di ottenere una stima quantitativa del margine di sicurezza che occorre introdurre sul vincolo sulla temperatura del prodotto per gestire in sicurezza l'incertezza sulle anzidette variabili di processo.

5.2 Risultati

Analizzando infatti la Tabella 3.9 risulta evidente che al variare di R_p , sia in termini di $R_{p,0}$ che in termini di P_1 , tempo totale di essiccamento e temperatura massima del prodotto non subiscono sostanziali variazioni rispetto al loro valore medio.

Nei paragrafi §5.2.1 e §5.2.2 vengono riportati i risultati ottenuti analizzando l'influenza dell'incertezza su, rispettivamente, i parametri $R_{p,0}$ e P_1 della resistenza al *mass transfer* R_p secondo l'equazione 2.29 sui due controllori predittivi. Per entrambi i casi, i dati presi in esame fanno riferimento a tre diversi valori di incertezza calcolati come la deviazione della temperatura massima registrata dal prodotto con dato valore di $R_{p,0}$ o P_1 dal valore di T_1 ottenuto con incertezza nulla sul parametro di R_p in questione. Il valore così ottenuto è stato sottratto alla temperatura *target* del prodotto T_{max} .

In Tabella 5.1 vengono riportati i valori delle incertezze prese in esame nel caso di $R_{p,0}$ e P_1 . In entrambi i casi le analisi a/b.1 corrispondono all'incertezza massima registrata nell'analisi parametrica, seguono altri due casi con valori decrescenti di incertezza.

Tabella 5.1: Valori delle incertezze analizzate per i parametri $R_{p,0}$ e P_1 della resistenza al trasporto di materia R_p secondo l'equazione 2.29.

	$R_{p,0}$	P_1
Caso (a/b.1)	0.0204 K	0.4318 K
Caso (a/b.2)	0.0140 K	0.4239 K
Caso (a/b.3)	0.0101 K	0.2569 K

5.2.1 Incertezza su $R_{p,0}$

Si è scelto di testare l'influenza del coefficiente $R_{p,0}$ della resistenza al *mass transfer* R_p sui due controllori MPC analizzando tre differenti valori per le incertezze (Tabella 5.1). Esse sono state calcolate come la deviazione della temperatura massima del prodotto ottenuta con un dato $R_{p,0}$ dalla T_1 ottenuta con incertezza nulla. L'incertezza così ottenuta è stata successivamente sottratta alla temperatura *target* del prodotto T_{max} e funge da vero e proprio margine di sicurezza.

5.2.1.1 Controllore B

Confrontando i grafici che riportano l'andamento della temperatura sul fondo del flacone per i casi (a) e (b) (rispettivamente Figure 5.1 e 5.2) utilizzando il controllore B, si può affermare che in entrambi i casi essa non supera il vincolo imposto di quantità rilevanti. In particolare, per i casi con resistenza al *mass transfer* minore, T_1 supera di T_{max} di appena 0.2 K, rendendo questo superamento del vincolo trascurabile.

Anche se l'utilizzo di una T_{max} minore dovrebbe portare a un aumento del tempo totale di essiccamento, poiché risulterebbe necessaria un'ulteriore diminuzione di T_1 al fine di rispettare un vincolo più stringente, la variazione riscontrata nei casi indagati risulta essere minore di mezz'ora. Per questo motivo, il tempo totale di essiccamento, riportato in Tabella 5.2, risulta costante.

Un accento va posto su (b.1) poiché per questo caso si è effettuata un'ulteriore manipolazione dei parametri del controllore predittivo per modificare l'aggressività dell'azione di controllo sulla temperatura delle piastre riscaldanti. Questo ha permesso un minore tempo totale di essiccamento, come sempre a discapito di una temperatura massima del prodotto maggiore, seppur minore della temperatura limite.

Le azioni di controllo intraprese sulla temperatura delle piastre riscaldanti per i casi (a) e (b) vengono riportate nelle Figure 5.3 e 5.4. I grafici sono stati troncati alle prime 10 h di simulazione poiché le 7 azioni di controllo intraprese dal controllore si esauriscono nelle prime 3.5 h. Si nota che la temperatura finale delle piastre riscaldanti per i casi con resistenza al *mass transfer* minore è la medesima in tutti e 4 i casi indagati.

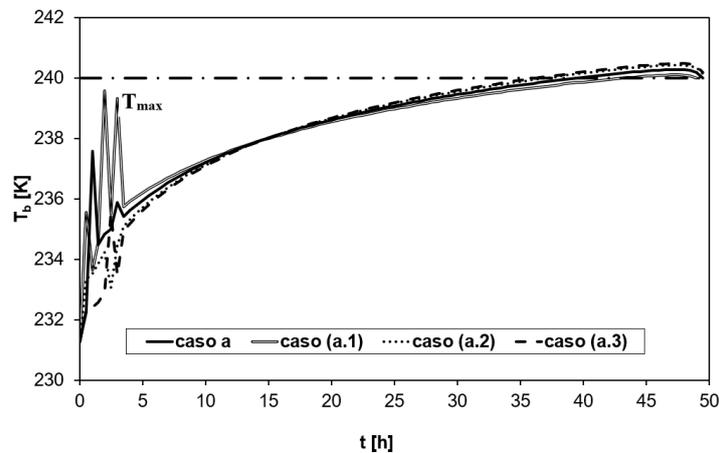


Figura 5.1: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (≡), (a.2) (⋯) e (a.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} .

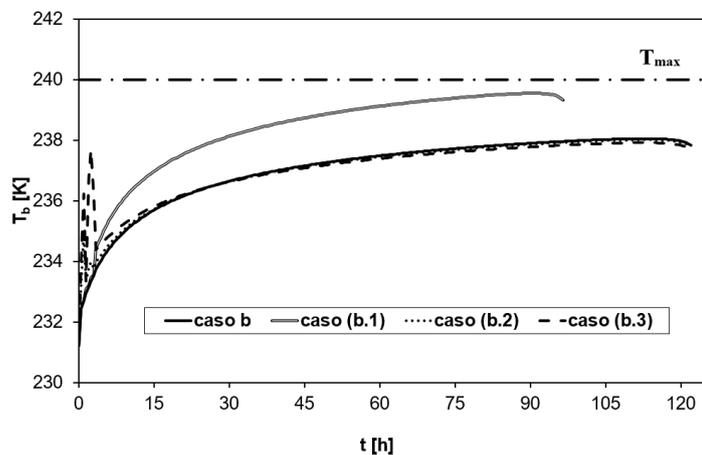


Figura 5.2: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (≡), (b.2) (⋯) e (b.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} .

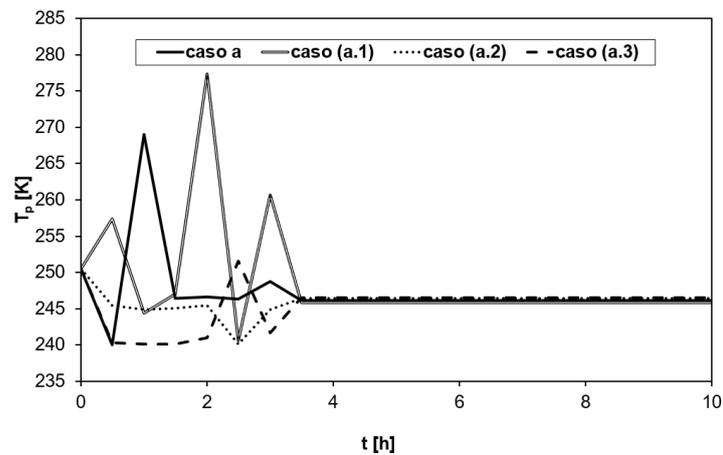


Figura 5.3: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (— — —), (a.2) (····) e (a.3) (- - -).

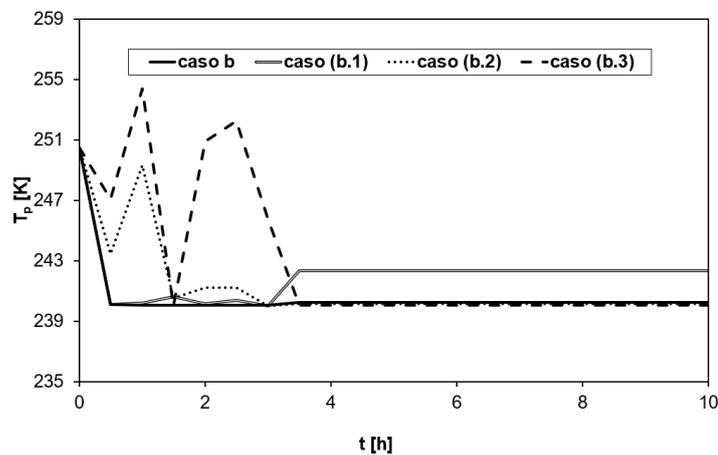


Figura 5.4: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (— — —), (b.2) (····) e (b.3) (- - -).

Tabella 5.2: Risultati ottenuti con l'incertezza sul parametro $R_{p,0}$ della resistenza al *mass transfer* secondo l'equazione 2.29 su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 in termini di scostamento Δ dal valore ottenuto senza incertezza. I risultati fanno riferimento all'impiego del controllore B con fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. Vengono riportati i risultati ottenuti sia per il caso (a) che per il caso (b) in Tabella 4.3. I valori dei tre margini di sicurezza applicati a T_{max} sono riportati in Tabella 5.1.

	Caso (a)			
	(a)	(a.1)	(a.2)	(a.3)
T_{max}	240	239.980	239.986	239.990
t_{tot} [h]	49.5	49.5	49.5	49.5
Δ [h]		0	0	0
$\Delta\%$		0%	0%	0%
T_1 [K]	240.29	240.11	240.44	240.49
Δ [K]		0.18	0.15	0.20
$\Delta\%$		-0.07%	0.06%	0.08%
	Caso (b)			
	(b)	(b.1)	(b.2)	(b.3)
T_{max}	240	239.980	239.986	239.990
t_{tot} [h]	122	96.5	122	122
Δ [h]		25.5	0	0
$\Delta\%$		-20.9%	0.00%	0.00%
T_1 [K]	238.06	239.56	238.02	237.93
Δ [K]		1.50	0.04	0.13
$\Delta\%$		0.63%	-0.02%	-0.06%

5.2.1.2 Controllore A

Analogamente a quanto appena visto con il controllore predittivo più semplice, anche nel caso dell'impiego del controllore A il vincolo su T_{\max} viene efficacemente rispettato nei casi con P_1 maggiore. In questi casi inoltre, il profilo di temperatura del prodotto sul fondo del flacone conseguito inserendo i 3 diversi margini di sicurezza risulta pressoché coincidente con quella ottenuto con incertezza nulla.

È necessario però sottolineare che nel caso di resistenza al *mass transfer* minore il vincolo sulla temperatura massima del prodotto non viene rispettato anche modificando di diversi ordini di grandezza sia il peso riferito alla temperatura del prodotto sul fondo del flacone che l'aggressività dell'azione di controllo su T_p . A differenza di quanto riscontrato con il controllore B, il superamento della T_{\max} , in questo caso, non è trascurabile poiché si attesta intorno ai 2 K.

Una delle possibili soluzioni per ovviare a questo inconveniente potrebbe essere la ricerca di fattori di soppressione w_u fuori dal *range* indagato nel Capitolo 4 o un aumento delle azioni di controllo e , conseguentemente, dell'orizzonte di controllo.

In Figura 5.5 e 5.6 vengono riportati i profili di temperatura del prodotto sul fondo del flacone per i casi (a) e (b) impiegando con il controllore A.

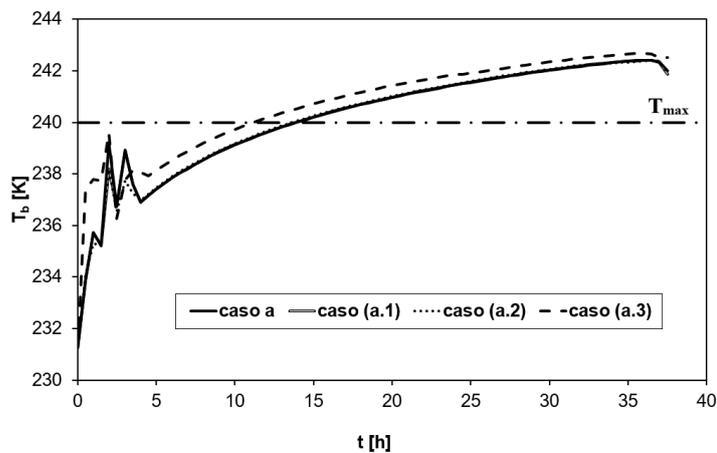


Figura 5.5: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (— —), (a.2) (····) e (a.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{\max} .

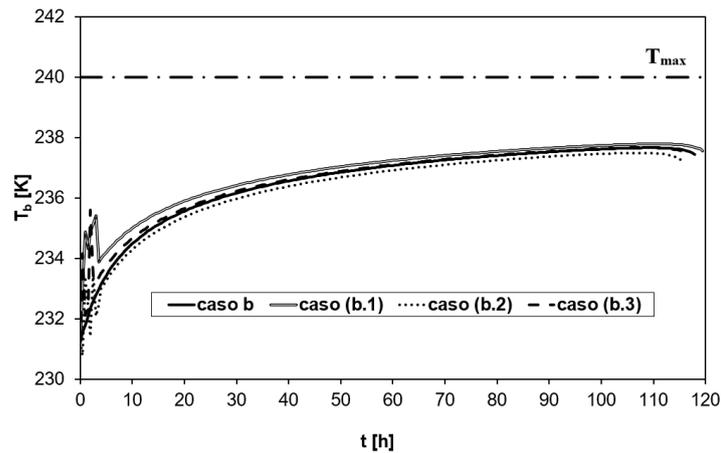


Figura 5.6: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (b) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (—), (b.2) (····) e (b.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} .

Analizzando la Tabella 5.3, si nota che, come per i risultati ottenuti con il controllore B, anche utilizzando il controllore più complesso il tempo totale di essiccamento non subisce variazioni apprezzabili. In particolare, nei casi con resistenza al *mass transfer* minore, esso rimane costante.

Le azioni di controllo intraprese sulla temperatura delle piastre riscaldanti per i casi (a) e (b) vengono riportate nelle Figure 5.7 e 5.9. Analogamente a quanto riscontrato impiegando il controllore B, si nota che la temperatura finale delle piastre riscaldanti per i casi con resistenza al *mass transfer* minore è la medesima in tutti e 4 i casi indagati, ma non solo.

Analizzando la Figura 5.7 risulta infatti evidente che la strategia di controllo intrapresa su T_p è la stessa per tutti i casi (a), pur non essendo essa sufficientemente efficiente da permettere il rispetto del vincolo su T_{max} . Esaminando contestualmente la Figura 5.8, si può notare come l'aumento della temperatura massima del prodotto visibile in Figura 5.5 sia in gran parte dovuto all'aumento di pressione provocato nelle prime ore. Sembrerebbe quindi necessaria l'adozione di due fattori di soppressioni differenti per T_p e p_c .

In Figura 5.10 viene riportata l'azione di controllo sulla pressione della camera per il caso (b). I grafici sono stati troncati alle prime 10 h di simulazione poiché le 7 azioni di controllo intraprese dal controllore si esauriscono nelle prime 3.5 h

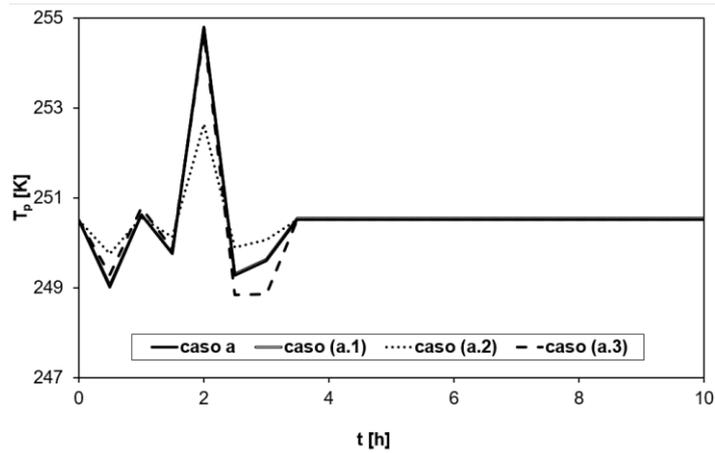


Figura 5.7: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (— —), (a.2) (····) e (a.3) (- - -).

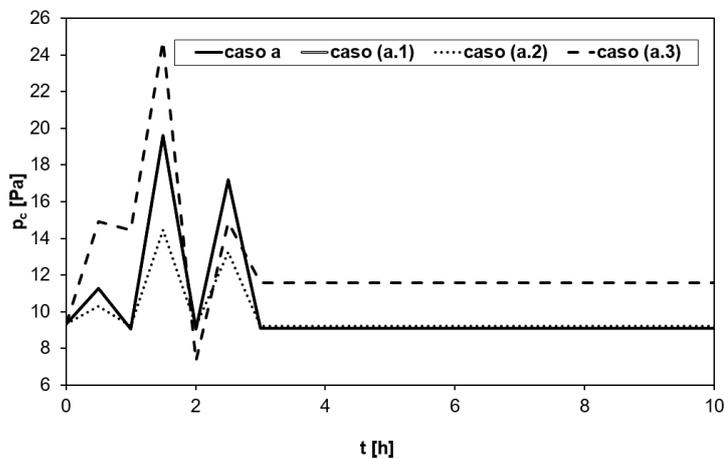


Figura 5.8: Andamento della pressione nella camera durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (— —), (a.2) (····) e (a.3) (- - -).

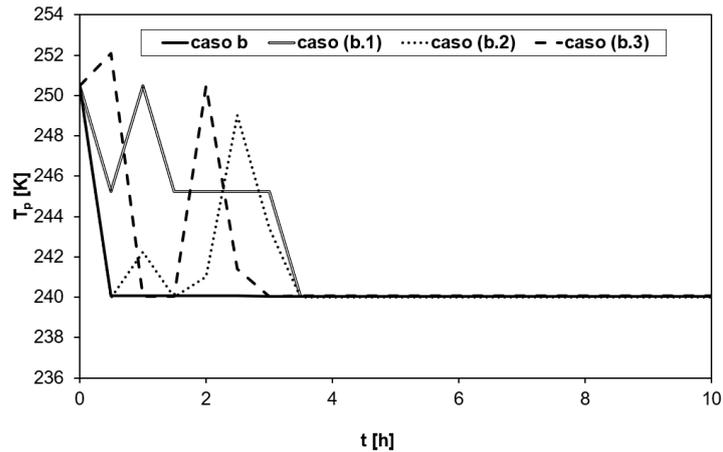


Figura 5.9: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (— —), (b.2) (····) e (b.3) (- - -).

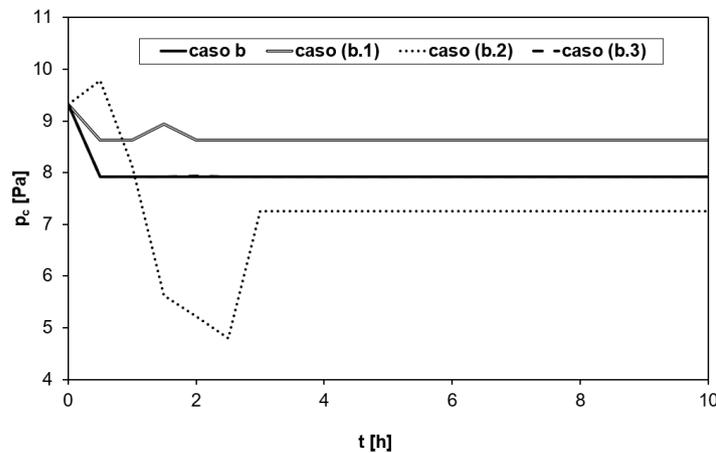


Figura 5.10: Andamento della pressione nella camera durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a $R_{p,0}$, riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (— —), (b.2) (····) e (b.3) (- - -).

Tabella 5.3: Risultati ottenuti con l'incertezza sul parametro $R_{p,0}$ della resistenza al *mass transfer* secondo l'equazione 2.29 su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 in termini di scostamento Δ dal valore ottenuto senza incertezza. I risultati fanno riferimento all'impiego del controllore A con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. Vengono riportati i risultati ottenuti sia per il caso (a) che per il caso (b) in Tabella 4.3. I valori dei tre margini di sicurezza applicati a T_{max} sono riportati in Tabella 5.1.

	Caso (a)			
	(a)	(a.1)	(a.2)	(a.3)
T_{max}	240	239.980	239.986	239.990
t_{tot} [h]	37.5	37.5	37.5	37.5
Δ [h]		0	0	0
$\Delta\%$		0%	0%	0%
T_1 [K]	242.40	242.42	242.40	242.67
Δ [K]		0.016	0	0.26
$\Delta\%$		0.01%	0%	0.11%
	Caso (b)			
	(b)	(b.1)	(b.2)	(b.3)
T_{max}	240	239.980	239.986	239.990
t_{tot} [h]	118	119.5	115.5	117
Δ [h]		1.5	2.5	1
$\Delta\%$		1.27%	-2.12%	-0.85%
T_1 [K]	237.67	237.79	237.50	233.75
Δ [K]		0.12	0.17	3.91
$\Delta\%$		0.05%	-0.07%	-1.65%

5.2.2 Incertezza su P_1

In secondo luogo, si è effettuata la medesima analisi riportata al paragrafo §5.2.1 sul parametro P_1 della resistenza al *mass transfer* per indagarne l'influenza su tempo totale di essiccamento e temperatura massima del prodotto. Anche in questo caso sono stati utilizzati tre differenti valori di incertezze (Tabella 5.1), calcolate come la deviazione della temperatura massima del prodotto ottenuta con un dato P_1 dalla T_1 ottenuta con incertezza nulla. L'incertezza così ottenuta è stata successivamente sottratta alla temperatura *target* del prodotto T_{\max} .

5.2.2.1 Controllore B

Analogamente a quanto riscontrato con l'incertezza sul parametro $R_{p,0}$ nel paragrafo §5.2.1.1, anche nel caso in cui il parametro incerto fosse P_1 il vincolo imposto sulla temperatura limite del prodotto verrebbe rispettato. Se infatti la temperatura massima riscontrata nel prodotto con resistenza al *mass transfer* maggiore è minore di T_{\max} , nei casi (a) il superamento avviene per pochi decimi di K, risultando quindi trascurabile.

In aggiunta, il tempo totale di essiccamento (Tabella 5.4) risulta il medesimo anche applicando il margine di sicurezza più ampio e non subisce quindi variazioni superiori a mezz'ora. Si nota comunque che il tempo di essiccamento rimane minore per i casi con P_1 minore e risulta più che doppio nei casi (b), poiché il flusso sublimativo è inversamente proporzionale a R_p .

In Figura 5.11 e 5.12 vengono riportati gli andamenti della temperatura del prodotto sul fondo del flacone per i casi (a) e (b).

Le azioni di controllo intraprese dal controllore B sulla temperatura delle piastre riscaldanti per i due prodotti sono riportate in Figura 5.13 e 5.14. I grafici sono stati troncati alle prime 10 h di simulazione poiché le 7 azioni di controllo intraprese dal controllore si esauriscono nelle prime 3.5 h.

A seguito delle 7 azioni di controllo, la T_p per entrambi i casi rimane costante e pari a circa 246 K e 240 K, rispettivamente per i casi (a) e (b).

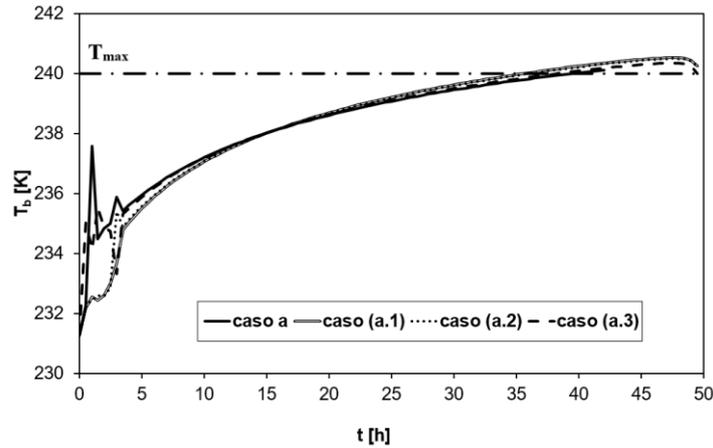


Figura 5.11: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (≡), (a.2) (⋯) e (a.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} .

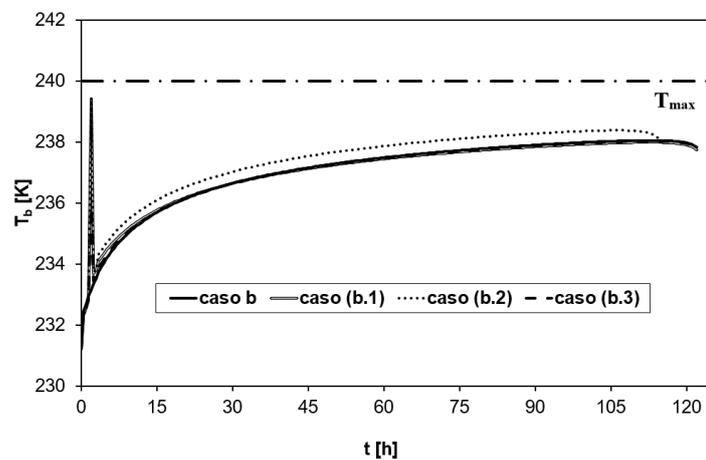


Figura 5.12 Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (≡), (b.2) (⋯) e (b.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} .

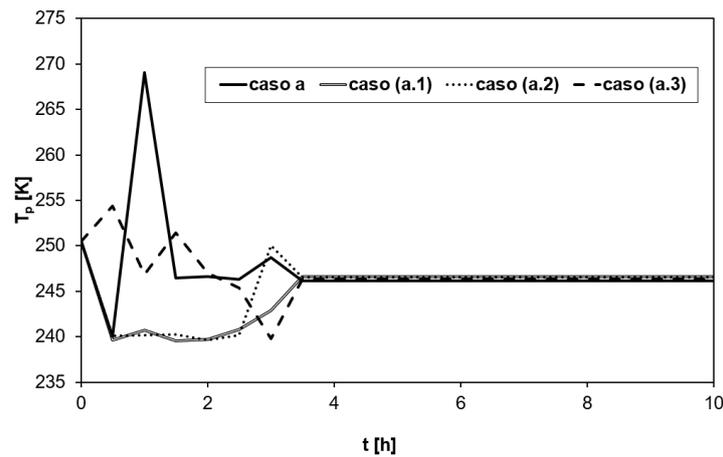


Figura 5.13: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (—), (a.2) (⋯) e (a.3) (- - -).

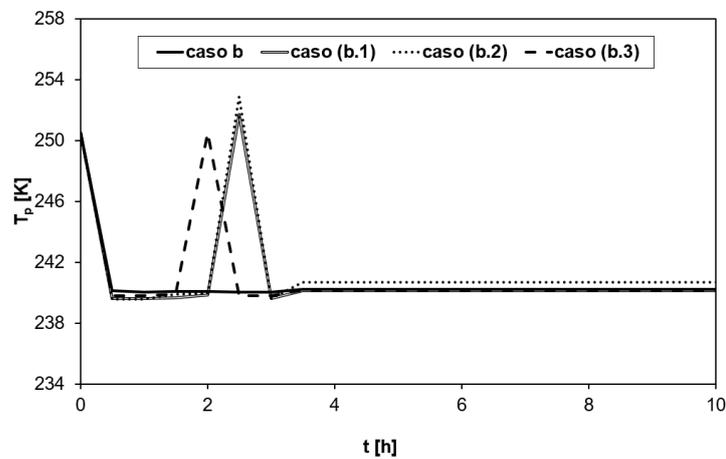


Figura 5.14: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore B per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (—), (b.2) (⋯) e (b.3) (- - -).

Tabella 5.4: Risultati ottenuti con l'incertezza sul parametro P_1 della resistenza al *mass transfer* secondo l'equazione 2.29 su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 in termini di scostamento Δ dal valore ottenuto senza incertezza. I risultati fanno riferimento all'impiego del controllore B con fattore di soppressione riferito alla temperatura delle piastre riscaldanti della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. Vengono riportati i risultati ottenuti sia per il caso (a) che per il caso (b) in Tabella 4.3. I valori dei tre margini di sicurezza applicati a T_{max} sono riportati in Tabella 5.1.

	Caso (a)			
	(a)	(a.1)	(a.2)	(a.3)
T_{max}	240	239.568	239.576	239.743
t_{tot} [h]	49.5	49.5	49.5	49.5
Δ [h]		0	0	0
$\Delta\%$		0%	0%	0%
T_1 [K]	240.30	240.54	240.51	240.36
Δ [K]		0.25	0.21	0.06
$\Delta\%$		0.10%	0.09%	0.03%
	Caso (b)			
	(b)	(b.1)	(b.2)	(b.3)
T_{max}	240	239.568	239.576	239.743
t_{tot} [h]	122	122	114.5	122
Δ [h]		0	7.5	0
$\Delta\%$		0%	-6.15%	0%
T_1 [K]	238.06	239.42	239.47	238.03
Δ [K]		1.36	1.41	0.029
$\Delta\%$		0.57%	0.59%	-0.01%

5.2.2.2 Controllore A

Testando, infine, l'influenza dell'incertezza su P_1 utilizzando il controllore predittivo A si ritrovano risultati analoghi a quelli osservati nel paragrafo §5.2.1.2. Il vincolo sulla temperatura limite del prodotto viene rispettato nel caso di resistenza al *mass transfer* maggiore, mentre ciò non avviene nel caso del prodotto (a), in cui T_1 supera T_{max} di circa 2.5 K.

In Figura 5.15 e 5.16 vengono riportati i profili di temperatura del prodotto sul fondo del flacone per i casi (a) e (b) impiegando con il controllore A e incertezza su P_1 .

Come si era ipotizzando nel caso dell'incertezza su $R_{p,0}$, poiché neppure la contestuale modifica dell'aggressività dell'azione di controllo su T_p e del peso riferito alla temperatura del prodotto sul fondo del flacone ha permesso il conseguimento del *target*, si renderebbero necessarie strategie di controllo differenti. Ne è un esempio l'aumento dell'orizzonte di controllo.

Nelle Figure 5.17, 5.18, 5.19 e 5.20 vengono riportate le azioni di controllo intraprese su T_p e p_c per i prodotti (a) e (b). I grafici sono stati troncati alle prime 10 h di simulazione poiché le 7 azioni di controllo intraprese dal controllore si esauriscono nelle prime 3.5 h.

In Tabella 5.5 vengono riportati i principali risultati ottenuti, su entrambi i prodotti, in termini di tempo totale di essiccamento e temperatura massima del prodotto

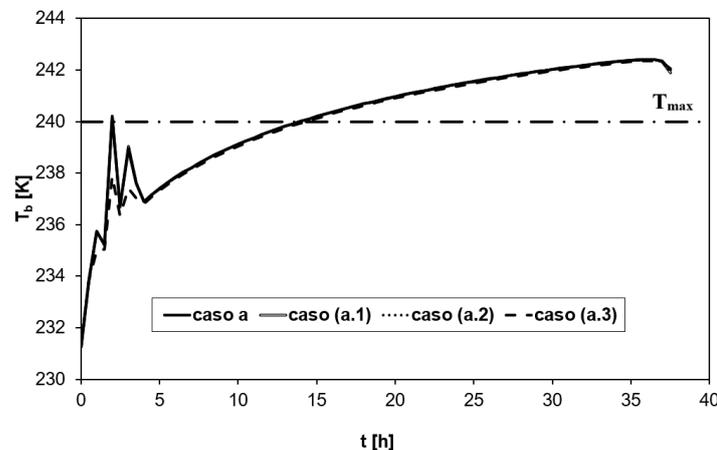


Figura 5.15: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (—), (a.2) (····) e (a.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} .

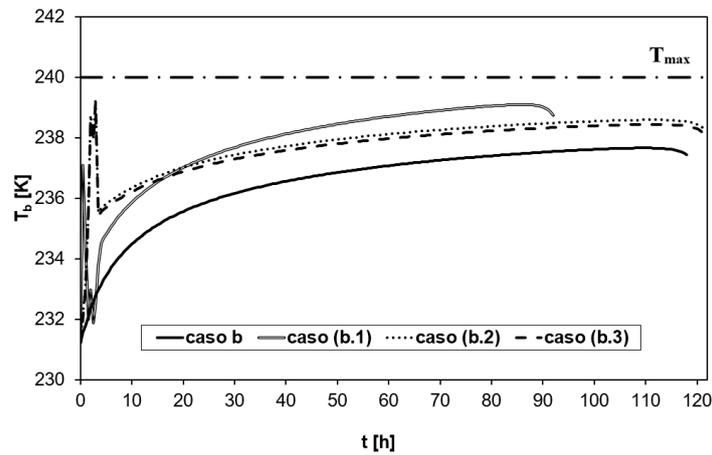


Figura 5.16: Andamento della temperatura del prodotto sul fondo del flacone nel tempo. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (b) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (— —), (b.2) (····) e (b.3) (- - -). La linea (- · - · -) corrisponde alla temperatura limite del prodotto T_{max} .

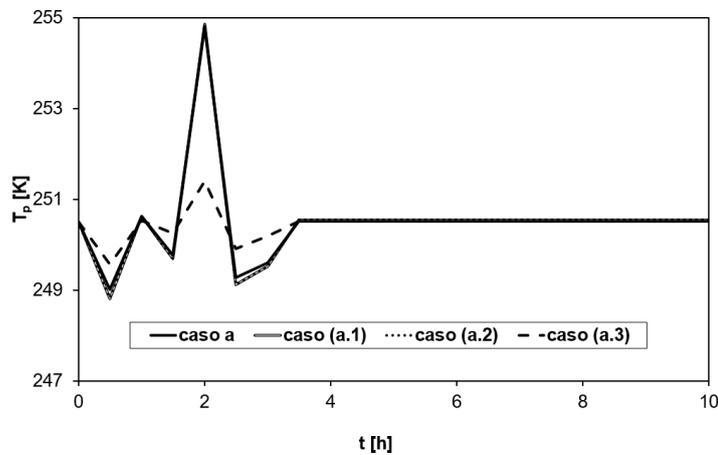


Figura 5.17: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (— —), (a.2) (····) e (a.3) (- - -).

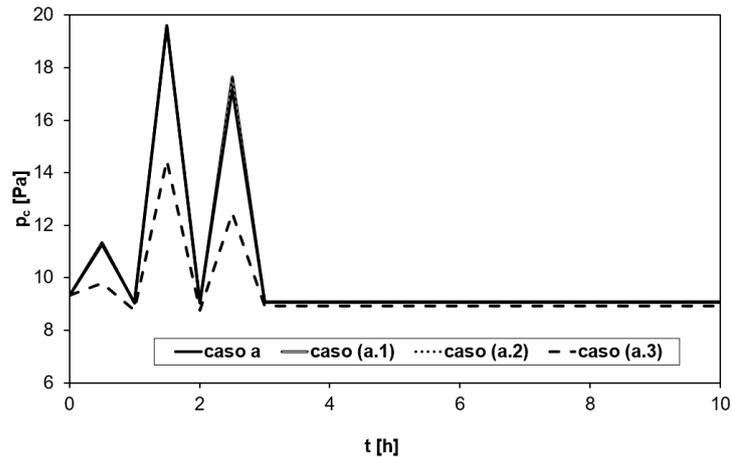


Figura 5.18: Andamento della pressione nella camera durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (a) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (a.1) (---), (a.2) (····) e (a.3) (- - -).

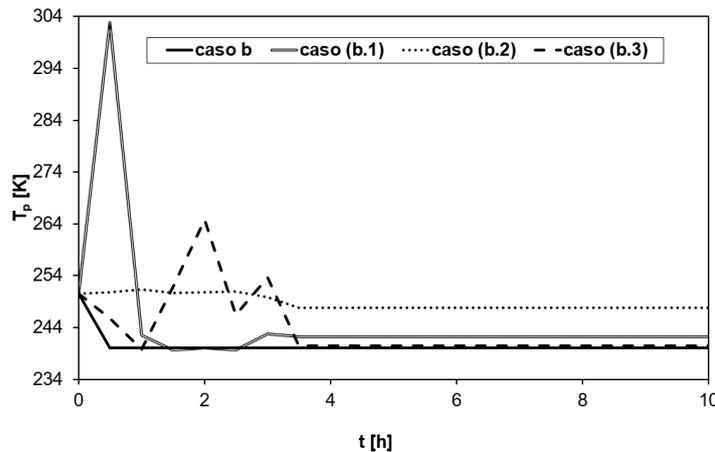


Figura 5.19: Andamento della temperatura delle piastre riscaldanti durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (---), (b.2) (····) e (b.3) (- - -).

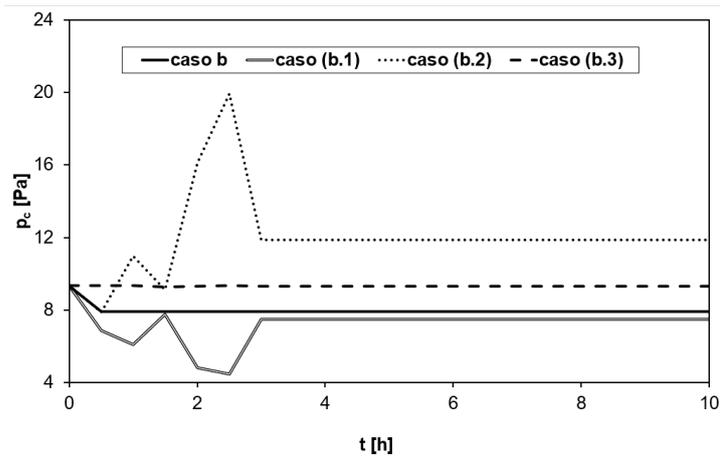


Figura 5.20: Andamento della pressione nella camera durante le prime 10 h di simulazione. I risultati fanno riferimento all'utilizzo del controllore A per il caso (b) riportato in Tabella 4.3, con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. I quattro casi riportati fanno riferimento ai risultati ottenuti senza incertezza (a) (—) e ai tre casi presi in esame per le incertezze riferite a P_1 , riportate in Tabella 5.1. Nello specifico, si fa riferimento a valori di incertezze via via decrescenti per (b.1) (---), (b.2) (····) e (b.3) (- - -).

Tabella 5.5: Risultati ottenuti con l'incertezza sul parametro P_1 della resistenza al *mass transfer* secondo l'equazione 2.29 su tempo totale di essiccamento t_{tot} e temperatura massima del prodotto T_1 in termini di scostamento Δ dal valore ottenuto senza incertezza. I risultati fanno riferimento all'impiego del controllore A con fattori di soppressione riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento della funzione di costo nell'equazione 2.40 come da Tabella 4.10. Vengono riportati i risultati ottenuti sia per il caso (a) che per il caso (b) in Tabella 4.3. I valori dei tre margini di sicurezza applicati a T_{max} sono riportati in Tabella 5.1.

	Caso (a)			
	(a)	(a.1)	(a.2)	(a.3)
T_{max}	240	239.568	239.576	239.743
t_{tot} [h]	37.5	37.5	37.5	37.5
Δ [h]		0	0	0
$\Delta\%$		0%	0%	0%
T_1 [K]	242.40	242.41	242.41	242.35
Δ [K]		0.01	0.01	0.05
$\Delta\%$		0%	0%	-0.02%
	Caso (b)			
	(b)	(b.1)	(b.2)	(b.3)
T_{max}	240	239.568	239.576	239.743
t_{tot} [h]	118	92	121	121
Δ [h]		26	3	3
$\Delta\%$		-22.03%	2.54%	2.54%
T_1 [K]	237.67	239.10	239.27	239.14
Δ [K]		1.43	1.61	1.48
$\Delta\%$		0.60%	0.68%	0.62%

5.3 Conclusioni

Le analisi condotte sull'influenza dell'incertezza della resistenza al *mass transfer* hanno riportato risultati analoghi sia che essa si esplicasse in termini di $R_{p,0}$ o di P_1 , nonostante il fatto che in quest'ultimo caso l'incertezza fosse un ordine di grandezza più elevata rispetto al primo.

Anche se una diminuzione della T_{max} dovrebbe portare a un aumento del tempo totale di essiccamento poiché il vincolo da rispettare è più stringente, nel caso dei prodotti di interesse ciò non viene apprezzato. Con entrambi i controllori predittivi impiegati, infatti, il tempo necessario a completare l'essiccamento risulta invariato o comunque con variazioni inferiori alla mezz'ora nella gran parte dei casi.

Rimane verificata la condizione per cui a resistenze al trasferimento di materia maggiori corrispondono tempi di essiccamento primario notevolmente maggiori e temperature massime del prodotto minori.

La principale differenza fra l'impiego del controllore A e B si riscontra con il prodotto (a). In questo caso infatti, se con il controllore più semplice il superamento della temperatura limite è certamente trascurabile, lo stesso non si può dire per il controllore A.

I risultati riportati mostrano come la strategia di controllo adottata con il prodotto (a) non sia sufficiente. Infatti, pur variando di diversi ordini di grandezza il vincolo riferito alla temperatura del prodotto sul fondo del flacone per penalizzare maggiormente la funzione di costo, T_1 risulta maggiore di T_{max} di circa 2 K. Per ovviare a questa problematica sarebbe quindi necessario modificare i pesi w_u riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento o aumentare il numero di azioni di controllo eseguite.

Conclusioni

Lo scopo che si prefiggeva questa Tesi consisteva nell'analisi dell'influenza dell'incertezza di alcuni dei parametri fondamentali per la fase di essiccamento primario sulle due variabili di maggiore interesse: temperatura massima del prodotto e tempo totale di essiccamento. Entrambe, infatti, svolgono un ruolo fondamentale per la qualità del prodotto e la sostenibilità economica del processo.

Tramite una preliminare analisi parametrica sul processo non controllato, si è verificato che il tempo totale di essiccamento diminuisce all'aumentare del parametro C_1 del coefficiente globale di scambio di calore K_v , della pressione nella camera p_c e della temperatura delle piastre riscaldanti T_p , poiché aumenta il flusso sublimativo uscente J_w secondo le equazioni 2.26 e 2.27. Una diminuzione del tempo totale di essiccamento, tuttavia, si paga con una temperatura massima del prodotto maggiore e un conseguente maggior rischio di superamento della temperatura limite T_{max} . Viceversa, il tempo di essiccamento aumenta all'aumentare della resistenza al *mass transfer* R_p (in termini di $R_{p,0}$ o P_1), in quanto diminuisce il flusso sublimativo.

Grazie a questa analisi si è riscontrato che il parametro la cui incertezza influenza maggiormente il processo è la temperatura delle piastre riscaldanti. Il fluido di servizio che scorre al loro interno deve al contempo essere sufficientemente caldo da permettere una rapida sublimazione del ghiaccio formatosi nel prodotto durante la fase di congelamento e consentire anche il rispetto del vincolo sulla temperatura limite T_{max} . Si è riscontrato che un'incertezza molto piccola sulla temperatura delle piastre riscaldanti (dell'ordine del 3%) può causare anche un raddoppio del tempo totale di essiccamento.

Anche gli scostamenti dovuti a un inaccurato controllo della pressione nella camera o incertezza del coefficiente di scambio di calore sono di portata rilevante, ma va considerato che valori di C_1 dell'ordine di $20 \text{ Wm}^{-2}\text{K}^{-1}$ si registrano solo nei flaconi in prossimità delle pareti della camera (Pisano *et al.*, 2011b) e che oscillazioni della pressione operativa superiori al 10% si verificano in caso di malfunzionamenti delle apparecchiature.

L'incertezza sulla resistenza al trasporto di materia R_p , invece, risulta il parametro che meno agisce sulle variabili di interesse. Infatti, sia che essa si espliciti in una variazione di $R_{p,0}$ o di P_1 del 10% rispetto al valor medio, le variazioni massime di tempo totale di essiccamento e temperatura massima del prodotto si attestano, rispettivamente, sotto il 4% e lo 0.2%. In particolare gli scostamenti maggiori si verificano quando il parametro incerto è P_1 , mentre nel secondo caso gli scostamenti percentuali ottenuti sono un ordine di grandezza inferiore.

Per verificare tale comportamento anche nel processo controllato si è scelto di impiegare due controllori predittivi, poiché questa strategia di controllo avanzata garantisce prestazioni migliori rispetto alle altre ottimizzazioni *in-line*.

In particolare sono stati utilizzati due controllori predittivi che differivano per il numero di variabili manipolate. Il più semplice controllava solo la temperatura delle piastre riscaldanti e viene denominato controllore B. Il secondo invece, detto controllore A, manipolava anche la pressione della camera, che risulta di fondamentale importanza quando il processo è limitato dal *mass transfer*. In questo caso infatti solo una parte del calore ricevuto dal

prodotto viene utilizzato per la sublimazione, mentre la restante parte viene accumulata nello strato congelato e provoca un aumento della temperatura dello stesso che può allontanare la sua qualità dal *set-point* richiesto (Pisano *et al.*, 2011a).

A valle della ricerca dei parametri ottimali dei due controllori (in particolare i fattori di soppressione che penalizzano la funzione di costo e variano, quindi, le strategie di controllo), si è calcolato il margine di sicurezza da applicare alla temperatura limite del prodotto. Esso è stato calcolato come lo scostamento (in K) fra la temperatura massima del prodotto riscontrata con incertezza nulla e quella ottenuta applicando tre diversi valori di incertezza su $R_{p,0}$ e P_1 . Questo valore è stato successivamente sottratto alla temperatura limite del prodotto.

Dalle simulazioni effettuate emerge che neanche nel caso del processo controllato le variazioni dovute all'incertezza su $R_{p,0}$ o P_1 della resistenza al *mass transfer* risultano rilevanti sulle due variabili di interesse. Infatti, nonostante il fatto che riducendo la temperatura limite della quota data dal margine di sicurezza il tempo totale di essiccamento dovrebbe aumentare poiché il controllore deve rispettare un vincolo più stringente, nei casi analizzati esso rimane costante.

È necessario però porre un accento sulla differenza riscontrata nei due prodotti testati.

Se infatti il prodotto (b) rispetta quanto appena detto, lo stesso non si può dire per il prodotto (a), che si differenzia dal primo per una resistenza al *mass transfer* minore. In questo caso, infatti, l'impiego del controllore A con i pesi selezionati non risulta sufficientemente efficace e provoca un superamento, non accettabile, di circa 2 K di T_{max} . L'aumento che deriva dall'impiego del controllore più semplice è, tuttavia, trascurabile.

Se quindi l'obiettivo della Tesi è stato assolto poiché si è riscontrato che incertezze moderate della resistenza al trasporto di materia possono essere trascurate nella gran parte dei casi, rimane aperta l'indagine approfondita sul processo controllato.

Sarebbe opportuno, infatti, indagare l'influenza provocata dall'incertezza sugli altri parametri (coefficiente di scambio di calore, pressione della camera di essiccamento e temperatura delle piastre riscaldanti) e, soprattutto, la ricerca di diverse strategie di controllo, quali la modifica dei pesi w_u riferiti alla temperatura delle piastre riscaldanti e alla pressione della camera di essiccamento o il numero di azioni di controllo eseguite, per la verifica dei dati ottenuti per il prodotto (a) con il controllore A.

Lista dei simboli

a	Parametro positivo utilizzato per penalizzare u_r nell'equazione 2.40
b	Parametro positivo utilizzato fattore di sicurezza nell'equazione 2.41
c_1	Velocità di raffreddamento/riscaldamento dell'apparecchiatura [K s^{-1}]
c_2	Velocità di variazione della pressione [Pa s^{-1}]
c_p	Calore specifico a pressione costante [$\text{J kg}^{-1}\text{K}^{-1}$]
C_1	Costante empirica usata per il calcolo del coefficiente di trasporto di calore [$\text{W m}^{-2}\text{K}^{-1}$]
C_2	Costante empirica usata per il calcolo del coefficiente di trasporto di calore [$\text{W m}^{-2}\text{K}^{-1}\text{Pa}^{-1}$]
C_3	Costante empirica usata per il calcolo del coefficiente di trasporto di calore [Pa^{-1}]
d	Spessore della fiala di vetro [m]
$D_{w,in}$	Coefficiente di diffusione binaria effettivo [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]
e	Errore dato dalla differenza tra la variabile misurata e il valore predetto dal modello
f	Funzione non lineare
F	Fattore di vista per trasferimento di calore per irraggiamento [-]
F_{ext}	Funzione esterna di penalità
$F_{ext,T}$	Funzione esterna di penalità che tiene conto dei vincoli sulla temperatura del prodotto
F_u	Funzione di costo dovuta alle variazioni nelle variabili manipolate
F_y	Funzione di costo dovuta all'offset
h	Coefficiente di scambio termico [$\text{W m}^{-2}\text{K}^{-1}$]
h_c	Orizzonte di controllo
h_p	Orizzonte di predizione o temporale
H	Posizione dell'interfaccia mobile [m]
ΔH_s	Calore latente di sublimazione [J kg^{-1}]
ΔH_v	Calore latente di vaporizzazione [J kg^{-1}]
J_{max}	Flusso massico massimo consentito dall'essiccatore [$\text{kg s}^{-1}\text{m}^{-2}$]
J_w	Flusso massico sublimativo [$\text{kg s}^{-1}\text{m}^{-2}$]
k	Conducibilità termica [$\text{W m}^{-1}\text{K}^{-1}$]
k_1	Coefficiente di diffusività effettiva [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]

LISTA DEI SIMBOLI

k_a, k_b, k_c	Coefficienti di diffusività definite dalle equazioni 2.6, 2.7 e 2.8 [m ² s ⁻¹]
K	Diffusività di Knudsen [m ² s ⁻¹]
K_v	Coefficiente di trasporto di calore totale [W m ⁻² K ⁻¹]
L	Spessore totale del prodotto [m]
M	Peso molecolare [kg kmol ⁻¹]
n	Numero di nodi di discretizzazione
n_c	Numero di variabili controllate
N	Flusso massico [kg m ⁻² s ⁻¹]
p	Pressione [Pa]
P_1	Costante empirica usata per il calcolo della resistenza al trasporto di materia [s ⁻¹]
P_2	Costante empirica usata per il calcolo della resistenza al trasporto di materia [m ⁻¹]
q	Flusso di calore [W m ⁻²]
R	Costante dei gas perfetti [J kmol ⁻¹ K ⁻¹]
R_p	Resistenza al trasporto di materia [m s ⁻¹]
$R_{p,0}$	Costante empirica usata per il calcolo della resistenza al trasporto di materia [m s ⁻¹]
R_{gl}	Raggio della fiala [m]
S	Sezione interna della fiala [m ²]
t	Tempo [s]
t^*	Tempo di superamento della temperatura limite del prodotto [s]
t_{tot}	Tempo totale di essiccamento primario [s]
T	Temperatura [K]
T_1	Temperatura del prodotto sul fondo del flacone al termine dell'essiccazione primaria [K]
T_B	Temperatura del prodotto a $z=L$ [K]
T_{max}	Temperatura limite del prodotto [K]
T_p	Temperatura delle piastre riscaldanti [K]
v_z	Velocità dell'interfaccia mobile [m s ⁻¹]
u	Variabile di input
w_u	Fattore di soppressione o peso
x	Variabile di stato
y	Variabile controllata
y_w	Frazione molare di acqua
z	Coordinata assiale [m]

Lettere greche

ε_p	Porosità dello strato essiccato [-]
κ	Costante dipendente solo dalla struttura del mezzo poroso [m ²]
λ_{gl}	Conduttività termica della fiala di vetro [W m ⁻¹ K ⁻¹]
ν	Viscosità dinamica [kg m ⁻¹ s ⁻¹]
ρ	Densità massica [kg m ⁻³]
ρ_{sw}	Concentrazione massica dell'acqua legata [kg m ⁻³]
σ	Costante di Boltzmann [W m ⁻² K ⁻⁴]

Pedici

<i>av</i>	Media
<i>c</i>	Camera
<i>e</i>	Effettiva
<i>g</i>	Gas
<i>gl</i>	Fiala di vetro
<i>i</i>	Interfaccia, fronte mobile
<i>in</i>	Gas inerte
<i>int</i>	Interno
<i>L</i>	Limite inferiore
<i>max</i>	Massimo
<i>ref</i>	Valore di riferimento o target
<i>sp</i>	Set-point
<i>tot</i>	Totale
<i>U</i>	Limite superiore
<i>w</i>	Vapore acqueo
<i>0</i>	A z=0
<i>I</i>	Layer essiccato
<i>II</i>	Layer congelato

Apici

0	Iniziale
$\hat{}$	predizione del modello

Abbreviazioni

MPC	Model Predictive Control
PRT	Pressure Rise Test
TDLAS	Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy
UIIN	Ultrasound-Induced Ice Nucleation

Riferimenti bibliografici

- Fissore D., Pisano R. and Barresi A.A., 2002, The freeze-drying of pharmaceutical products: introduction and basic concepts. In "Freeze Drying of Pharmaceutical Products", Chap. 1, CRC Press, Boca Raton, USA, pp. 1 -10.
- Fissore D., Pisano R. and Barresi A.A., 2012, Model-based framework for the analysis of failure consequences in a freeze-drying process. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **51**, 12386-12397.
- Kawasaki H., Shimanouchi T. and Kimura Y., 2019, Recent Development of Optimization of Lyophilization Process. *Journal of Chemistry* **2019**.
- Ogunnaike B. and Ray. W.H., 1994, Process dynamics, modeling and control, Chap. 27, Oxford University Press, New York, pp. 991-1029.
- Pisano R., 2009, Monitoring and control of a freeze-drying process of pharmaceutical products in vials. PhD Thesis, Politecnico di Torino, Torino, Italia.
- Pisano R., 2019, Alternative methods of controlling nucleation in freeze drying. In "Lyophilization of Pharmaceuticals and Biologicals" (Ward K.R., Matejtschuk P., Eds), Chap. 4, Humana Press, New York, pp. 79-111.
- Pisano R., Fissore D. and Barresi A.A., 2011a, Freeze-drying cycle optimization using model predictive control techniques. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **50**, 7363-7379.
- Pisano R., Fissore D. and Barresi A.A., 2011b, Heat transfer in freeze-drying apparatus. In "Developments in Heat Transfer" (Dos Santos Bernardes M.A., Ed), Chap. 6, Intechopen, Rijeka, Croatia, pp. 91-114.
- Pisano R., Fissore D. and Barresi A.A., 2013, In-line and off-line optimization of freeze-drying cycles for pharmaceutical products. *Drying technology* **31**, 905-919.
- Schneid S. and Gieseler H., 2008, Evaluation of a New Wireless Temperature Remote Interrogation System (TEMPRIS) to Measure Product Temperature During Freeze Drying. *AAPS PharmSciTech* **9**, 729-739
- Velardi S.A. and Barresi A.A., 2008, Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions. *Chemical Engineering Research and Design* **86**, 9-22.

Ringraziamenti

È difficile stringere in una sola pagina i ringraziamenti che devo alla moltitudine di persone che mi sono state accanto in questo percorso: non vogliatemene a male quindi se il vostro nome non è esplicitamente citato.

Innanzitutto un ringraziamento sentito va ai miei genitori, ai miei nonni e alla mia famiglia in generale, senza il cui supporto non sarei riuscita a raggiungere un traguardo per me tanto importante e agognato.

A mia madre, che mi ha trasmesso la passione per lo studio e la lettura. Grazie a te non ho mai perso il mio lato fantastico: porterò sempre nel cuore Jimmy e le nostre audiocassette. A mio padre, che mi insegnato a rischiare, a spingermi oltre e a non accontentarmi mai. Grazie perché scherzare con te su scienza e tecnologia mi fa sentire meno *nerd* e sola. Grazie perché senza i vostri insegnamenti e la vostra forza non sarei riuscita a trasformare le cadute in successi, le lacrime in risate, lo sconforto in voglia di rivalsa.

Al mio compagno Francesco, la cui pazienza e determinazione sono state, e sono tutt'ora, di ispirazione. Grazie per tutte le volte che hai creduto in me quando io ero la prima a non farlo. Grazie per essere stato il mio rifugio nella tormenta.

Grazie ad Antonello, il cui senso dell'umorismo è stato per me un'ancora a cui aggrapparmi quando sembrava che non ce l'avrei fatta.

Grazie ai miei amici dell'aula studio "rumorosa": alla tenacia di Jessica, alle battute ciniche di Beatrice, alla dolcezza di Giorgia, alla calma di Enrico, al carisma di Giuseppe, all'empatia di Francesca, alla sincerità di Noemi, ma anche a Thomas, Andrea e Nicola, che mi hanno un strappato un sorriso in più di una giornata storta.

Grazie anche a Irene, perché senza di te il primo anno non sarebbe stato lo stesso, e a Giulia, che mi ha permesso di vedere le cose da un'altra prospettiva.

Ultimo, ma non per importanza, un ringraziamento sentito va al mio relatore Roberto Pisano, ai suoi preziosi consigli e alle conoscenze che mi ha trasmesso nella stesura di questo elaborato.

Infine, vorrei dedicare questa Tesi anche a me stessa, ai sacrifici fatti e alle difficili scelte prese perché mi hanno permesso di arrivare dove non credevo possibile.