

POLITECNICO DI TORINO

Collegio di Ingegneria Chimica e dei Materiali

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



Tesi di Laurea Magistrale

**Studio delle proprietà di trasporto in letti
impaccati di microparticelle ottenute via spray
freezing**

Relatori

prof. Roberto Pisano

dott. Gianluca Boccardo

Candidato

Francesco Etiopia

DICEMBRE 2021

Indice

1	Introduzione	1
1.1	<i>L'industria farmaceutica e la transizione verso tecnologie in continuo.....</i>	2
1.2	<i>Metodologie di produzione per liofilizzazione.....</i>	5
1.3	<i>Liofilizzazione: dal processo batch verso un'alternativa in continuo</i>	8
1.4	<i>Spray Freeze Drying: una tecnologia promettente</i>	9
1.4.1	<i>Spray Freezing into Vapor</i>	12
1.4.2	<i>Spray Freezing into Vapor over Liquid</i>	13
1.4.3	<i>Spray Freezing into Liquid</i>	14
1.5	<i>Motivazioni della tesi</i>	16
1.6	<i>Piattaforma di software e modelli.....</i>	16
2	Modellazione matematica.....	19
2.1	<i>Il Metodo agli Elementi Discreti.....</i>	19
2.1.1	<i>Modelli di contatto</i>	20
2.1.2	<i>Classificazione degli algoritmi implementati in YADE</i>	22
2.1.3	<i>Stabilità dell'algoritmo</i>	24
2.2	<i>Fenomeni di trasporto e fluidodinamica computazionale.....</i>	26
2.2.1	<i>Equazioni del moto del fluido</i>	26
2.2.2	<i>Il metodo ai Volumi Finiti</i>	30
2.2.3	<i>Metodi numerici relativi al FV</i>	30
2.2.4	<i>Classificazione e morfologia delle griglie</i>	35
2.2.5	<i>Strategia risolutiva implementata in OpenFOAM</i>	36
2.3	<i>Analisi statistica dei mezzi porosi</i>	37
2.3.1	<i>Porosità</i>	37
2.3.2	<i>Tortuosità</i>	37
2.3.3	<i>Permeabilità</i>	40
2.3.4	<i>Curve di distribuzione di probabilità</i>	42
2.3.5	<i>Distribuzione statistica dei pori</i>	46
2.3.6	<i>Volume Elementare Rappresentativo</i>	48
3	Pianificazione delle simulazioni	51
3.1	<i>Geometrie.....</i>	51
3.1.1	<i>Ottenimento delle PDF e delle CDF dei casi sperimentali</i>	51
3.1.2	<i>Creazione del letto di particelle mediante YADE.....</i>	54
3.1.3	<i>Ottenimento della geometria mediante ParaView</i>	58
3.2	<i>Setup.....</i>	61
3.2.1	<i>Generazione casuale dei letti particellari</i>	62
3.2.2	<i>Studio sulle dimensioni del REV</i>	63
3.2.3	<i>Simulazioni CFD mediante OpenFOAM.....</i>	65
3.2.4	<i>Ottenimento della PSD mediante Trimesh e Porespy.....</i>	68

4	Risultati	71
4.1	<i>Andamento della porosità</i>	71
4.2	<i>Andamento della tortuosità</i>	73
4.3	<i>Andamento della permeabilità</i>	75
4.4	<i>Descrittori delle curve di distribuzione dei pori</i>	77
5	Conclusioni	81
6	Elenco dei simboli	84
6.1	<i>Lettere greche</i>	87
6.2	<i>Indici</i>	88
6.3	<i>Acronimi</i>	89
7	Bibliografia	91
8	Appendici	I

1 Introduzione

Lo Spray Freeze Drying (SFD) è una tecnologia innovativa utilizzata nell'industria farmaceutica che si basa principalmente sulla combinazione di due tecniche in serie, con opportune modifiche.

La prima è Spray Drying (SD), una tecnica consolidata per la produzione di prodotti essiccati in polvere che consiste nell'atomizzare, all'interno di una camera, una soluzione liquida contenente uno o più eccipienti, allo scopo di fare evaporare l'acqua ivi contenuta tramite una corrente di aria calda, che viene alimentata in equicorrente o in controcorrente, ottenendo quindi un prodotto polverulento secco. Questa tecnica, sebbene garantisca un controllo accurato sulla granulometria del prodotto finito e sulle portate di alimentazione, ha lo svantaggio della perdita di componenti altamente volatili e denaturazione del prodotto per via delle alte temperature, specialmente per prodotti proteici.

La seconda è il Freeze Drying (FD, o liofilizzazione), che consiste nel congelare i prodotti in ambiente controllato e successivamente effettuare una sublimazione a vuoto per allontanare l'acqua alle condizioni termodinamiche al di sotto del suo punto triplo (0.01 °C, 6 mbar). Ciò che rimane è un prodotto che gode del vantaggio di aver preservato i componenti più termolabili, inoltre la microstruttura cristallina è tale da garantire un'elevata idratabilità da parte delle polveri. Di contro però, a fronte di prodotti di alta qualità e valore aggiunto, si ha lo svantaggio di una produzione non efficiente e costosa (lunghi tempi di essiccazione, processi discontinui e in piccoli lotti, elevati costi operativi e di gestione della manifattura).

Lo SFD è una tecnica unica che riprende i pregi di SD e FD: è un processo in tre fasi, durante le quali un liquido o una soluzione viene atomizzato in gocce, solidificato a contatto con un fluido (tipicamente azoto), quindi sublimato a bassa temperatura e pressione. SFD si può quindi dividere in Spray Freezing (e a sua volta esistono tre metodologie di esecuzione a seconda dello stato del liquido criogenico utilizzato per congelare l'atomizzato) e Freeze Drying (che può essere condotto a vuoto o in ambiente atmosferico).

Diversi studi hanno evidenziato che la granulometria delle particelle congelate migliora il processo di produzione in quanto viene sensibilmente aumentata la velocità di sublimazione, che si ripercuote in un'ottimizzazione economica del processo. Inoltre, anche la microstruttura diventa un parametro chiave per lo sviluppo di questa tecnologia.

Uno strumento chiave atto a migliorare il process design dello SFD è la modellazione matematica e le simulazioni numeriche tramite Fluidodinamica Computazionale (CFD), che sfrutta un'elevata potenza computazionale in combinazione con modelli matematici per predire il comportamento di flussi di fluido in determinati sistemi. Vengono risolte le equazioni di trasporto per la materia, la quantità di moto, e l'energia ricavando previsioni sui profili di velocità, temperatura e concentrazione del sistema in esame. Un approccio di questo tipo è fondamentale, in quanto le misurazioni del flusso d'aria, temperatura, dimensione di particella ed umidità sono tipicamente molto dispendiose, specialmente per essiccatori in larga scala.

Allo scopo di investigare sui parametri chiave del processo SFD, è stato condotto uno studio alla microscala sulle proprietà geometriche e di trasporto degli impaccamenti di granuli congelati, adoperando un approccio CFD a partire da esperimenti di diverse soluzioni (mannitolo al 5% in peso e saccarosio al 5% e al 40% in peso). Tramite CFD si potranno quindi ricavare i tre principali descrittori degli impaccamenti, che sono la porosità ε , la tortuosità τ e la permeabilità k , oltre che la distribuzione statistica dei pori e il loro diametro medio. Questi parametri saranno fondamentali nella costruzione di un ulteriore modello macroscopico volto a studiare le caratteristiche macroscopiche dell'impaccamento nella fiala.

1.1 L'industria farmaceutica e la transizione verso tecnologie in continuo

Oggi l'industria farmaceutica è una realtà di primaria importanza nella vita quotidiana, visto come la salute dell'uomo dipenda fortemente dall'assunzione di farmaci necessari alla cura di malattie sia croniche che acute, di diversa gravità. Infatti, alcuni farmaci come ad esempio l'aspirina, il paracetamolo e la penicillina sono entrati a far parte della vita di tutti i giorni.

Negli ultimi anni però ci si sta concentrando in termini di tempo, ricerca e risorse economiche sui nuovi farmaci per malattie rare e potenzialmente letali. Inoltre, la dilaniante epidemia da Covid-19 ha lanciato notevoli sfide nella produzione di vaccini efficaci a prevenire il contagio e a contrastare il virus. Di contro, le diverse varianti che si sono sviluppate negli ultimi 18 mesi mettono a dura prova il settore farmaceutico, che deve impegnarsi nel trovare soluzioni efficaci in un tempo molto ristretto. A questa pressione all'approvvigionamento di farmaci si somma la difficoltà che il settore farmaceutico ha nell'innovazione. La sfida che l'industria farmaceutica si pone è quindi di cercare di massimizzare la produzione per garantire una domanda sempre crescente da parte della popolazione, facendo in modo di ridurre l'impatto ambientale dovuto all'intera catena del processo di produzione. Inoltre, un grande obiettivo è quello di innovare velocemente il processo di produzione di alcuni farmaci, sia per quelli sperimentali ma anche per quelli storicamente più recenti.

Ulteriore aspetto da considerare è l'aumento dei costi di produzione, che ostacola lo sviluppo di nuovi farmaci. Per questo, l'industria farmaceutica è sottoposta a forti pressioni per migliorare l'efficienza dei suoi processi di produzione. Produrre in continuo vede numerosi benefici, quali la riduzione dei rifiuti, del consumo energetico e dell'uso di materie prime, la capacità di monitorare la qualità dei prodotti su base continua; e maggiore affidabilità e flessibilità di processo. C'è anche da dire che questo non sempre è attuabile, specie nel settore farmaceutico. Infatti, le operazioni da effettuare a valle sono le tecniche di liofilizzazione, di filtrazione e cromatografia, le quali non hanno ancora raggiunto una piena maturità tecnologica, ragion per cui si cerca di innovare anche sotto questo aspetto [1].

Le metodologie di produzione consone al settore dell'Ingegneria Chimica sono le seguenti:

- Produzione in *batch*: Le materie prime vengono caricate in un reattore o simili prima di essere processate, si fa avvenire la reazione o il processo e infine si scaricano i prodotti alla fine del processo. Un esempio di processo batch può essere la cristallizzazione, ovvero la trasformazione fisica (passaggio di fase) di un liquido, soluzione o gas in un cristallo, cioè un solido con una disposizione interna ordinata di molecole, ioni o atomi [2];
- Produzione in *semi-batch*: simile alla precedente ma con la differenza che alcuni materiali vengono continuamente aggiunti durante il processo e scaricati alla fine di esso, dopo avere garantito un certo tempo di permanenza all'interno del reattore. Un esempio è la fermentazione batch in cui viene insufflata aria sotto forma di getto continuo per fare avvenire l'ossidazione delle molecole presenti nel reattore;
- Produzione in *continuo*: ad un carico continuo di reagenti corrisponde uno scarico di prodotti dal reattore. Un esempio è il reattore a flusso continuo, che nella sua forma tipica è un lungo canale (o un recipiente con miscelatore) mantenuto in condizioni predefinite. I reagenti vengono continuamente infusi nel reattore e quindi la miscela di prodotti viene continuamente raccolta all'uscita [3];
- Produzione in *quasi-continuo*: i materiali vengono processati in quantità limitate (*batch*), successivamente si svuota il reattore in intervalli di tempo regolari e ben definiti. Un esempio è il processo di degumming dell'olio di semi, che ha lo scopo di rimuovere le lecitine sia per chiarificare l'olio, sia per ottenere composti lipidici molto utili, ad esempio nell'industria nutraceutica.
- Produzione in *semi-continuo*: simile alla produzione in continuo ma con durata di tempo limitata, ad esempio una campagna su un processo in continuo per verificare la fattibilità.

La produzione continua è un fattore chiave per la modernizzazione della produzione farmaceutica, ed ha il potenziale per migliorare l'agilità, la flessibilità e la robustezza nella produzione di prodotti farmaceutici. Ogni qual volta che si ha l'introduzione di nuove tecnologie nel settore farmaceutico, questo va in contrasto con le normative vigenti nell'adozione di un processo di fabbricazione continuo, che va regolato secondo la legislazione del governo in cui il processo viene implementato. Ci si pone quindi il problema di controllare la tracciabilità dei materiali, il design di processo, il monitoraggio e il controllo del processo stesso. Ancora più importante, esistono alcune incertezze circa il modo in cui la qualità del prodotto è valutata e garantita nel contesto della continua tecnologia di fabbricazione nell'ambito degli attuali quadri normativi.

Ci sono diversi approcci per l'integrazione delle operazioni unitarie atte alla produzione continua di farmaci. In un approccio *end-to-end* [4], le fasi del processo della sostanza e del prodotto farmaceutico sono pienamente integrate in un unico processo continuo, in cui non vengono prodotti degli intermedi di reazione. La maggior parte delle aziende farmaceutiche stanno invece sviluppando un approccio ibrido, in cui possono essere incorporate fasi di fabbricazione continua per intermedi di reazione lasciando invece la produzione in batch dell'intermedio fino al prodotto finale, o viceversa.

Per un processo di produzione continuo è di fondamentale importanza la comprensione delle dinamiche di processo di come i materiali grezzi evolvono nell'arco di tutto il processo per quanto riguarda la tracciabilità del materiale e l'efficienza dell'operazione unitaria a cui è sottoposto. La comprensione delle dinamiche di processo

viene ricavata da diversi parametri: primo fra tutti la caratterizzazione della distribuzione del tempo di residenza sia per operazioni individuali che per l'intera catena del processo. In particolare, essa è una distribuzione di probabilità che descrive la quantità di tempo che una massa o un elemento fluido rimane in un sistema o processo. La sua forma dipende da diversi fattori quali le condizioni di funzionamento (ad esempio, portate), proprietà dei materiali e progettazione delle apparecchiature. La larghezza di distribuzione del tempo di residenza per un particolare sistema (ossia, un'operazione singola o un sistema integrato comprendente di più operazioni unitarie) riflette il grado di dispersione assiale o di rimescolamento all'interno di tale sistema, che ha impatto sulla propagazione dei disturbi e sulla tracciabilità dei materiali.

Inoltre, bisogna considerare anche il tempo caratteristico, un'importante misura della dinamica del sistema per un processo di produzione continuo. Può essere utilizzato per determinare quanto tempo un cambiamento o un disturbo si propaga attraverso e lasciare il sistema, quanto tempo il sistema impiegherà nel passaggio a una nuova condizione operativa o quale porzione di materiali verrà interessata dal cambiamento.

Un'altra caratteristica rilevante è il profilo cinetico del processo nel tempo nella prospettiva dei flussi di materia (ad esempio, il profilo termico o la dissipazione di energia nel tempo). Se è noto, esso fornisce una potente comprensione della trasformazione e delle proprietà del materiale che il processo può produrre.

L'aspettativa normativa per la garanzia della qualità del prodotto è la stessa per processi batch e in continuo. I rischi associati ai processi di produzione in continuo, tuttavia, possono essere diversi da quelli relativi ai processi batch, poiché sono dovuti a determinate caratteristiche uniche dei processi di fabbricazione in continuo, quali la potenziale esposizione ai disturbi transitori precedentemente descritti. Pertanto, la gestione del rischio di qualità della produzione continua richiede particolari considerazioni [1].

Tuttavia, esistono diversi vantaggi legati alla produzione in continuo di farmaci, sia a livello cinetico che a livello logistico e gestionale:

- sicurezza maggiore tramite la riduzione al minimo dei volumi di reazione e massimizzando le velocità di trasferimento di calore per reazioni con reagenti pericolosi, potenziali del fenomeno di *runaway* termico o largamente esotermiche;
- capacità di pressioni più elevate per reazioni con gas pericolosi e reattivi, come l'idrogeno, monossido di carbonio, anidride carbonica, syn-gas (miscela di CO e H₂) e ammoniaca, e per reazioni con elevato surriscaldamento;
- una più ampia finestra operativa di temperature, ad esempio da -80 °C a 300 °C per reattori con funzionamento in continuo contro una finestra più stretta, da -20 °C a 120 °C, per reattori standard batch;
- miglioramento della qualità dei prodotti dovuta al funzionamento in regime stazionario, al controllo in retroazione e informazioni sulla qualità dei prodotti in tempo reale;
- rendimento e selettività migliorati con l'opportunità di migliorare il controllo di qualità per reazioni veloci in serie con intermedi instabili;
- aggiunta totale, co-addizione, riscaldamento rapido e/o raffreddamento rapido, che può aumentare la resa e diminuire le impurità per alcune reazioni [1];
- eliminare il ridimensionamento dal banco alla scala di produzione;
- riduzione delle scorte e del rischio di stoccaggio a lungo periodo;

- produzione su richiesta di farmaci personalizzati e farmaceutici complessi (ad esempio terapia cellulare e genica, nucleotidi, ecc.);
- Capacità di rispondere prontamente alla carenza di farmaci [4];

Negli ultimi anni la produzione continua potrebbe competere sia sul prezzo che sulla qualità e può soddisfare meglio i requisiti fissati dalle autorità di regolamentazione, aprendo la strada ad un inaspettato cambiamento di direzione. La transizione dalle operazioni discontinue a quelle continue è quindi la nuova sfida della produzione farmaceutica. Sebbene stiamo assistendo allo sviluppo di tecnologie per la produzione in continuo di prodotti specifici (che siano commodities o fine chemicals), rimangono difficoltà circa l'adozione di una strategia globale. Ad esempio, il passaggio da tecnologie batch ormai consolidate a tecnologie completamente nuove è ostacolato dalla mancanza di personale competente ed opportunamente addestrato. Nonostante ciò, è concreta la grande opportunità nell'adozione di piattaforme continue per la nuova generazione di prodotti farmaceutici [4].

1.2 Metodologie di produzione per liofilizzazione

Una tecnologia importante per la produzione di farmaci è la liofilizzazione, chiamata anche *Freeze-Drying*: si tratta di un metodo per rimuovere l'acqua tramite sublimazione di cristalli di ghiaccio da materiale congelato. Il *Freeze-Drying* si può realizzare in due modalità: in sottovuoto o in ambiente atmosferico (in tal caso la pressione parziale dell'acqua deve essere mantenuta sufficientemente bassa) [5].

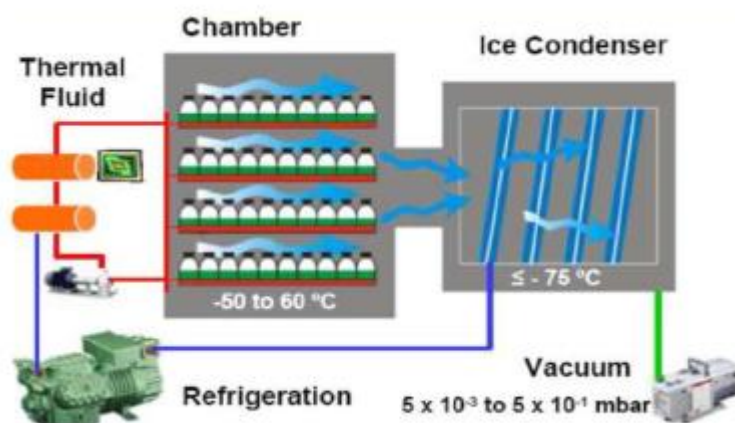


Figura 1.1: Design di un liofilizzatore. Figura riprodotta da NIREESHA, 2013 [6].

Per attuare la tecnica della liofilizzazione, occorre la seguente strumentazione:

- Camera dei componenti essenziali: è una camera a vuoto a tenuta stagna, che contiene uno o più piatti per processare i prodotti;
- Piatti: La loro forma è abbastanza complessa poiché devono asservire a diverse funzioni, ovvero lo scambio termico, la rimozione di calore dal prodotto durante il suo congelamento ma anche fornire energia al prodotto durante l'essiccazione primaria e secondaria;

- Condensatore: ha lo scopo di rimuovere e catturare l'acqua rilasciata dal prodotto durante la sua processazione. Può essere collocato nella camera principale dei prodotti vicino ai piatti (condensatore interno) oppure in un ambiente separato (condensatore esterno);
- Utility di processo: è un fluido il cui scopo è quello di essere il mezzo dello scambio termico tra il piatto e il prodotto;
- Sistema di refrigerazione: Il prodotto da liofilizzare viene congelato prima nell'essiccatore o congelato sui piatti. Una notevole quantità di energia è necessaria a questo scopo;
- Sistema di vuoto: Per rimuovere il solvente in un tempo ragionevole, il vuoto deve essere applicato durante il processo di essiccazione. Il livello di vuoto richiesto sarà tipicamente nell'intervallo da 0.05 a 0.10 mbar;
- Sistema di controllo: Necessari per controllare accuratamente i parametri fondamentali di temperatura dei piatti, pressione e tempo di contatto.

Tramite opportuni parametri di processo è possibile ottenere prodotti di migliore qualità rispetto a prodotti essiccati con metodi tradizionali. La liofilizzazione è una tecnica ad alto costo e da qui uno degli obiettivi chiave durante questo processo è quello di minimizzare il tempo di asciugatura, dovuto principalmente all'essiccazione primaria che è il più lungo tra gli step di liofilizzazione. Esistono infatti tre fasi nel processo: freezing, essiccazione primaria ed essiccazione secondaria. A monte avviene la consueta preparazione del reagente.

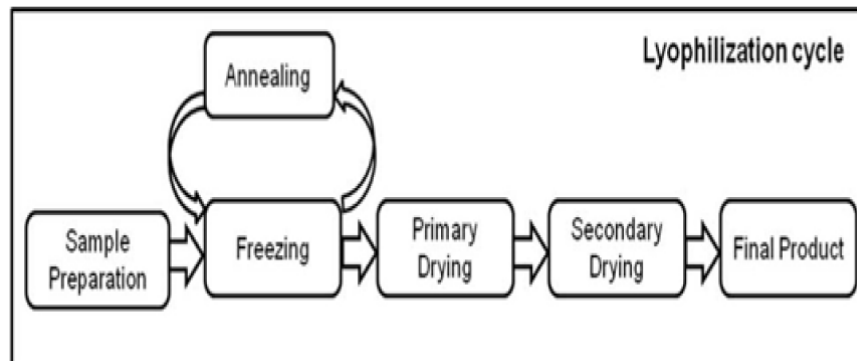


Figura 1.2: Fasi della liofilizzazione dalla preparazione del campione alla formazione del prodotto finale. Figura riprodotta da NIREESHA, 2013 [6].

La liofilizzazione viene eseguita a temperatura e pressione inferiori al punto triplo dell'acqua, per consentire la sublimazione del ghiaccio. L'intero processo è condotto a bassa temperatura e pressione e per questo è adatto per l'essiccazione di composti termolabili. Le fasi coinvolte nella liofilizzazione partono dalla preparazione del campione seguita da congelamento, essiccazione primaria ed essiccazione secondaria, per ottenere il prodotto finale essiccato con il contenuto di umidità desiderato [7]. Il gradiente di concentrazione del vapore acqueo tra il fronte di essiccazione e il condensatore è la forza motrice per la rimozione dell'acqua durante la liofilizzazione. La pressione di vapore dell'acqua aumenta con un aumento della temperatura durante l'essiccazione primaria. Pertanto, la temperatura

di essiccazione primaria dovrebbe essere mantenuta la più alta possibile, ma al di sotto della temperatura critica di processo, per evitare una perdita della struttura della torta (*cake*). Per quanto riguarda invece la gestione dell'essiccamento primario e secondario è abbastanza delicata: quest'ultima è la fase in cui il ghiaccio viene rimosso e l'umidità proveniente dall'acqua parzialmente legata al materiale viene essiccata. Si è dimostrato che aumentare la temperatura dello *shelf* durante l'essiccazione secondaria prima che tutto il ghiaccio è stato rimosso dal prodotto provoca danneggiamenti nella struttura delle molecole del prodotto oltre che una fusione eutettica [6]. Così, sia dal punto di vista della qualità del prodotto che riguardo l'economia di processo, rilevare la fine dell'essiccazione primaria è un punto abbastanza critico.

La liofilizzazione può essere effettuata in diverse modalità:

- *Manifold Drying*: si tratta di un'essiccazione multipla, in cui i prodotti vengono congelati tramite l'immersione diretta in bagno a bassa temperatura o mediante *shell freezing*, a seconda della natura del prodotto e del volume da liofilizzare. Il prodotto precongelato viene rapidamente fissato alla camera di essiccazione o al collettore per evitare il riscaldamento. Il vuoto deve essere creato rapidamente nel contenitore del prodotto sfruttando il raffreddamento evaporativo per mantenerlo a bassa temperatura. Questa procedura può essere utilizzata solo per volumi relativamente piccoli e prodotti con elevate temperature eutettiche e di collasso. Questa tecnica ha diversi vantaggi rispetto alla tecnica in batch: poiché i recipienti sono fissati individualmente al collettore, ogni fiala o matraccio ha un percorso diretto verso il collettore. Il sistema è realizzato in una camera d'essiccazione cilindrica e ha la caratteristica di eliminare parte della concorrenza per lo spazio molecolare creato in un sistema batch, in quanto il collettore è equidistante da ogni contenitore. Diversi recipienti di varie dimensioni possono essere collocati nell'essiccatore multiplo che permette l'essiccazione dei prodotti nello stesso tempo con una varietà di sistemi di chiusura. Poiché i prodotti e i loro volumi possono differire, ogni recipiente può essere rimosso dal collettore separatamente man mano che si completa l'essiccazione. La vicinanza al collettore crea anche un ambiente che massimizza l'efficienza di essiccazione. Lo svantaggio è che la tecnica è inadatta per alcuni prodotti per i quali è richiesto un preciso controllo della temperatura.
- *Batch Drying*: Nell'essiccazione per lotti vengono collocati in un vassoio essiccatore un gran numero di recipienti di dimensioni simili contenenti gli stessi prodotti. Il prodotto è di solito precongelato sulla mensola del vassoio e durante l'essiccazione può essere mantenuto un controllo preciso della temperatura del prodotto e della quantità di calore applicata. Generalmente tutte le fiale del lotto sono trattate allo stesso modo durante il processo di essiccazione, anche se possono verificarsi alcune variazioni nel sistema. Lievi differenze di calore possono verificarsi in diverse zone dell'ingresso del piatto, e queste possono comportare piccole differenze di umidità residua. L'essiccazione in lotti permette la chiusura di tutte le fiale in un lotto allo stesso tempo, sotto le stesse condizioni atmosferiche. Le fiale possono essere tappate nel vuoto, o dopo il riempimento con gas inerte. Il bloccaggio di tutte le fiale allo stesso tempo assicura un ambiente uniforme in ogni fiala e la stabilità uniforme del prodotto durante lo

stoccaggio. L'essiccazione batch è utilizzata per preparare un gran numero di ampolle o fiale di un prodotto ed è comunemente utilizzato nella industria farmaceutica.

- *Bulk Drying*: L'essiccazione bulk è generalmente effettuata in un vassoio essiccatore similmente all'essiccazione batch. Tuttavia, il prodotto è versato in un ripiano e asciugato come un'unica unità. Il prodotto viene distribuito in tutta l'intera superficie del ripiano e può avere lo stesso spessore del prodotto essiccato in fiale, ma la mancanza di spazi vuoti all'interno della massa del prodotto cambia il tasso di apporto di calore. La somministrazione di calore è limitata principalmente a quello fornito dal contatto con il ripiano, come mostrato nella figura 1.3:

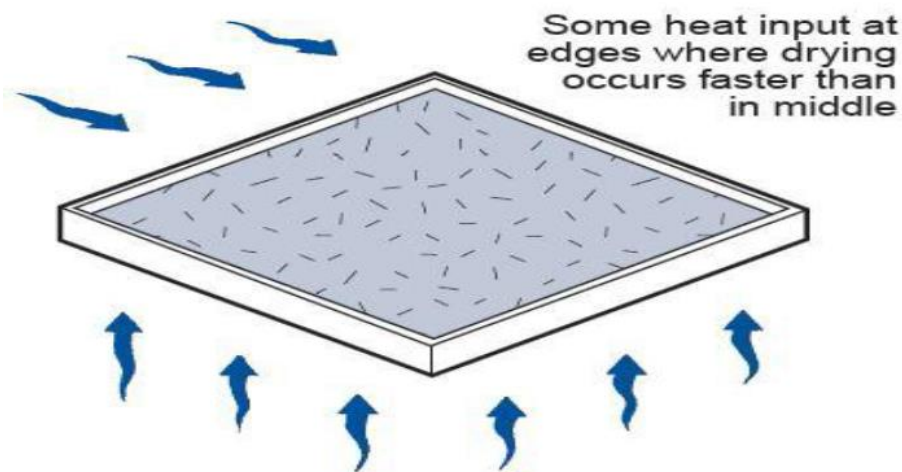


Figura 1.3: Essiccazione di bulk, il calore è fornito principalmente attraverso la conduzione dal piatto. Figura riprodotta da NIREESHA, 2013 [6].

L'essiccazione di bulk non si presta alla sigillatura del prodotto in condizioni controllate come invece avviene nel caso di *manifold drying* o *batch drying*. Di solito il prodotto viene rimosso dal sistema di liofilizzazione prima della chiusura e poi viene impacchettato in contenitori a tenuta stagna di aria. Questa tecnica è generalmente riservata a prodotti stabili poco sensibili ad ossigeno ed umidità.

1.3 Liofilizzazione: dal processo batch verso un'alternativa in continuo

L'interesse per la liofilizzazione continua nasce dalla necessità di sopperire alle inefficienze che caratterizzano il processo in modalità batch. La liofilizzazione dei lotti è un processo robusto e consolidato, eppure soffre di tempi di consegna lunghi, capacità produttiva limitata, e scarso controllo sia della qualità del prodotto che della sua uniformità. Un ciclo di liofilizzazione normalmente richiede da pochi giorni a poche settimane. Tuttavia, il tempo totale del ciclo può essere molto più lungo qualora includiamo il contributo dato dalle varie operazioni ausiliarie che precedono e seguono il processo di liofilizzazione. Queste operazioni comprendono il carico e lo scarico delle fiale nell'apparecchiatura; la pulizia e le operazioni di sterilizzazione in loco; il test di integrità

del filtro; lo sfiato, il riempimento e lo sbrinamento del condensatore. Nel complesso, i tempi di fermo hanno un forte impatto sull'efficienza del processo e sulla redditività.

La liofilizzazione in batch è il metodo più consolidato, ma presenta lo svantaggio di fornire una partita uniforme di fiale, con conseguente inevitabile variabilità tra fiala e fiala ma anche tra un batch e l'altro sulla qualità del prodotto. Il processo di nucleazione, che non ha mai origine nello stesso punto del prodotto, dà origine a fiale caratterizzate da una diversa morfologia, e ciò comporta un diverso comportamento di essiccazione. Le più moderne tecnologie di controllo del congelamento possono mitigare questo fenomeno, ma la maggior parte di esse sono stati sviluppate e convalidate su apparecchiature a scala da banco e, quindi, alcune preoccupazioni rimangono ancora sulla loro scalabilità su unità industriali. Inoltre, si ha un incompleto contatto termico tra le fiale, oltre che un impatto sfavorevole del controllo termico dei ripiani sulla uniformità di trasferimento del calore, il quale è ulteriormente peggiorato dall'effetto di bordo della fiala, infatti le fiale poste a lato del lotto ricevono più calore rispetto a quelle poste nella parte centrale. La non uniformità della temperatura del ripiano e della pressione della camera accentua ulteriormente l'eterogeneità del lotto durante l'essiccazione primaria. Nel complesso, il controllo impreciso del calore trasferito alla fiala può risultare in lotti che non soddisfano le specifiche richieste [1].

1.4 *Spray Freeze Drying: una tecnologia promettente*

La maggior parte delle tecniche di essiccazione riguardano processi batch, eppure esistono delle varianti interessanti come lo *Spray Freeze Drying* (SFD) che sono teoricamente adattabili per asservire alla produzione continua di farmaci.

SFD è un processo in tre fasi: atomizzazione, congelamento e sublimazione [5] che coinvolge un liquido o una soluzione atomizzata in gocce (prima fase), che viene solidificato per contatto con un fluido freddo (seconda fase) e sublimato a bassa temperatura e pressione (terza fase) [8]. Si tratta di una tecnica che sfrutta le caratteristiche sia dell'essiccazione spray (che prevede l'atomizzazione di un liquido per creare particelle più piccole) che della liofilizzazione (la quale dona un alto valore aggiunto per l'essiccazione di materiali termicamente sensibili). Vengono create delle polveri aventi dimensione controllata che presentano una stabilità migliorata. Le applicazioni di SFD possono essere distinte in tre grandi categorie [5,8]:

- essiccazione di alimenti ad alto valore aggiunto (come ad esempio caffè in polvere, albumina di uovo e latte in polvere);
- essiccazione di prodotti farmaceutici (nanosospensioni di insulina e microparticelle contenenti β -ciclodestrine e lisozine per citarne alcuni);
- incapsulamento di composti attivi sensibili all'ambiente circostante (tra cui proteine facilmente ossidabili).

Un'ulteriore recente applicazione di questa tecnica è stata proposta come metodologia di produzione di polveri con caratteristiche specifiche di biofarmaci per vari scopi: migliorare il loro comportamento di dissoluzione, sviluppare polveri secche inalabili per sostanze farmacologiche o per alcune forme di dosaggio necessarie (ad esempio per applicazioni polmonari).

Al fine di prevenire o ridurre al minimo la perdita di attività biologica durante la lavorazione si possono usare eccipienti, ad esempio gli zuccheri, per fornire stabilizzazione mediante vetrificazione e sostituzione dell'acqua.

La tecnica SFD permette un alto grado di controllo del contenuto di umidità residua, della densità di massa e della dimensione delle particelle; infatti, ciò permette una facile manipolazione dei parametri di processo quali la temperatura del liquido criogenico, la composizione chimica e la concentrazione della soluzione, e la scelta del tipo di atomizzatore.

Il congelamento avviene molto rapidamente in conseguenza della temperatura molto bassa del mezzo criogenico e dell'aumento della superficie delle gocce formate durante la fase di spraying. Grazie alle loro dimensioni microscopiche e all'elevate superfici specifiche, si raggiunge rapidamente l'equilibrio termico tra la goccia e l'ambiente. Questa situazione consente di realizzare la nucleazione e il congelamento delle gocce in un intervallo di tempo nell'ordine di secondi, o inferiore. Il congelamento rapido impedisce gli effetti dannosi della separazione di fase sulla struttura biomolecolare prevenendo, o almeno riducendo al minimo, la cristallizzazione di eccipienti e anche riducendo al minimo la partizione dei soluti e il cambiamento di pH. La figura 1.4 illustra i parametri critici del processo SFD, oltre a fornire un rapido quadro di ciò che succede per ognuna delle tre fasi di Atomizzazione, Spray-Freezing e Freeze-Drying:

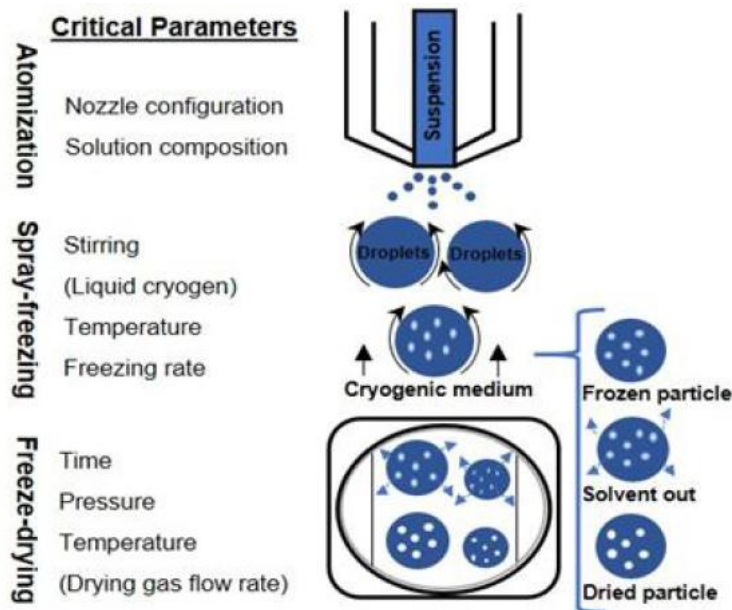


Figura 1.4: Diagramma schematico del processo SFD. Figura riprodotta da PISANO, 2020 [8].

La versatilità di questa tecnologia è in grado di rispondere ad una domanda sempre più impellente da parte dell'industria farmaceutica, che chiede l'evoluzione da una produzione batch verso una in continuo, per cui lo SFD si evidenzia come una tecnologia molto promettente.

Le tecnologie relative allo SFD sono sufficientemente mature da potere costruire modelli computazionali affidabili per investigare le complesse dinamiche di questa tecnica,

in modo da esploderla in diverse porzioni che fanno riferimento alle diverse operazioni unitarie con particolare attenzione a ciò che avviene alle diverse scale spaziali, cioè sia riguardo il sistema macroscopico, sia relativamente alla microscala dei pori dell'impaccamento granulometrico. I complessi fenomeni che avvengono alla scala della matrice porosa risulterebbero difficili ed onerosi da studiare esclusivamente tramite esperimenti, quindi l'approccio della fluidodinamica computazionale (CFD) e della modellazione matematica del sistema, sia in termini di geometrie che in termini di equazioni connesse alla fisica del processo semplifica notevolmente la ricerca scientifica in termini di ottimizzazione. Non di meno, c'è sempre la difficoltà nel trovare un collegamento tra modelli a diverse scale di risoluzione o semplicemente facendo riferimento a diverse porzioni del processo, quindi occorre particolare attenzione nell'assicurare un flusso coerente di informazioni tra loro, cioè bisogna garantire l'inter-operabilità dei modelli in riferimento alle diverse scale spaziali e temporali.

1.4.1 Spray Freezing into Vapor

Esistono tre diverse modalità per eseguire la tecnica dello *Spray Freezing*: la prima è la tecnica di *Spray Freezing into Vapor* (SFV), in cui la soluzione è atomizzata in una camera con vapore criogenico. Questa tecnica comporta l'atomizzazione di un liquido e il contatto tra lo spray che ne risulta con gas essiccato a freddo al fine di congelare le gocce. Si tratta di un processo complesso che coinvolge una serie di meccanismi [5]:

- interazione tra le gocce individuali, che si formano e si muovono l'una rispetto all'altra, con il gas freddo (tipicamente aria). Questo processo è regolato dalla fluidodinamica dello spray;
- trasferimento di calore tra il gas e le gocce, che dipende dalle condizioni locali (temperatura del gas, delle gocce e la differenza di velocità tra il gas e le gocce, definita come *slip velocity*);
- congelamento e cristallizzazione del ghiaccio contenuto all'interno delle gocce.

In questa configurazione, l'atomizzazione di una soluzione di alimentazione avviene in una camera contenente un vapore freddo. Durante lo spray freezing la velocità di raffreddamento e la velocità di nucleazione sono i due fattori più importanti che influenzano la microstruttura delle particelle congelate dopo la sublimazione dell'acqua.

Diversi studi sono stati condotti sulla tecnica SFV al fine di ottimizzarla: Mumenthaler e Leuenberger [9] hanno proposto lo *Spray Freezing* in un flusso di aria a bassa temperatura allo scopo di congelare le gocce (fase di freezing) seguito dall'essiccamento delle particelle in un letto fluidizzato a pressione atmosferica (fase di drying). Il gas freddo passa attraverso la camera di essiccazione per la sublimazione dei solventi congelati e trasporta i vapori in una camera di riciclo. Dopo aver condensato su una superficie raffreddata, il gas riciclato rientra nella camera per un'ulteriore sublimazione. Nel caso di prodotti alimentari si ha una migliore conservazione dell'aroma, una formulazione in polvere più fina e tempi di asciugatura più brevi rispetto ai tradizionali metodi di liofilizzazione. In questa configurazione, poiché viene utilizzato il flusso controcorrente, l'efficienza di raccolta e l'elutrazione del particolato sono i principali problemi. Per superare queste difficoltà, Wang sviluppa un processo in flussi equicorrente per convogliare il materiale polverulento congelato al filtro di uscita [10]. In questo caso viene alimentato azoto gassoso a bassa temperatura dalle pareti porose laterali nella camera, dove si formano particelle congelate e poi essiccate su un disco filtrante di uscita a pressione atmosferica.

Una variante della tecnica SFV è l'atomizzazione di un liquido attraverso un ugello piezoelettrico che introduce le gocce generate all'interno di un sistema incamiciato raffreddato da azoto liquido e successivamente si ha l'essiccazione per sublimazione. Questo sistema impedisce il diretto contatto tra il prodotto e l'azoto e facilita la successiva sublimazione del prodotto [6].

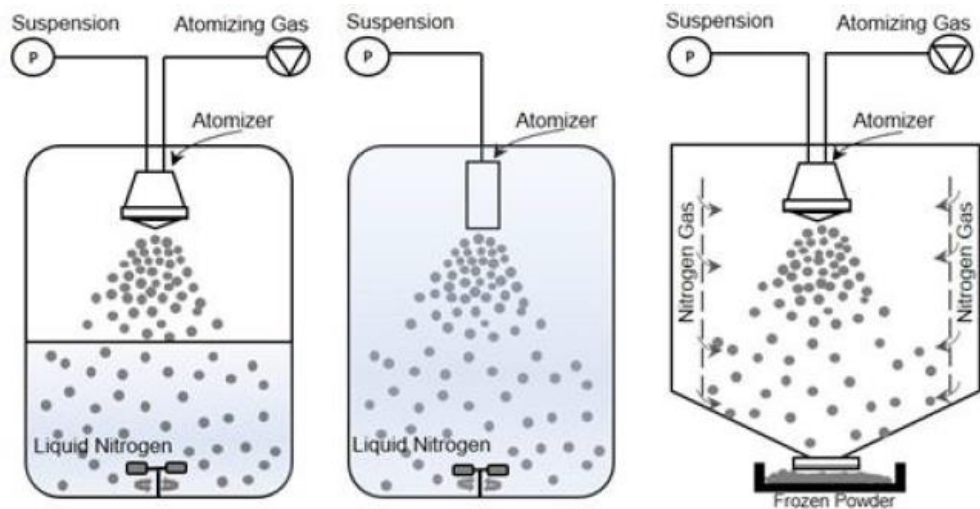


Figura 1.5: Illustrazione di diverse tecniche di spray freezing: da sinistra verso destra si ha nell'ordine SFV/L, SFL, SFV. Figura riprodotta da PISANO, 2020 [8].

La dimensione particellare ottenuta tipicamente tramite SFV è leggermente più grossolana se confrontata con le altre tecniche SF: si hanno diametri in un range compreso tra 10 e 30 μm nel caso di formulazioni a base di latte scremato [9] fino ad un range di circa 200-300 μm nel caso di lisozima e stabilizzanti, a seconda della composizione, sfruttando l'atomizzazione piezoelettrica [6].

1.4.2 Spray Freezing into Vapor over Liquid

Una seconda tecnica consiste in *Spray Freezing into Vapor over Liquid* (SFV/L), in cui la soluzione viene atomizzata attraverso un ugello posizionato ad una piccola distanza sopra un liquido criogenico bollente (figura 1.4). Nel processo, la goccia inizia a congelare lentamente mentre cade attraverso la fase fredda di vapore prima di entrare in contatto con il liquido criogenico (che può essere miscelato mediante agitatore magnetico, figura 1.5), dove congela completamente [5]. Infine, le particelle sospese congelate vengono catturate mediante setacciatura, o lasciando evaporare il liquido criogenico e poi trasferendo il tutto in un liofilizzatore per ottenere una polvere secca.

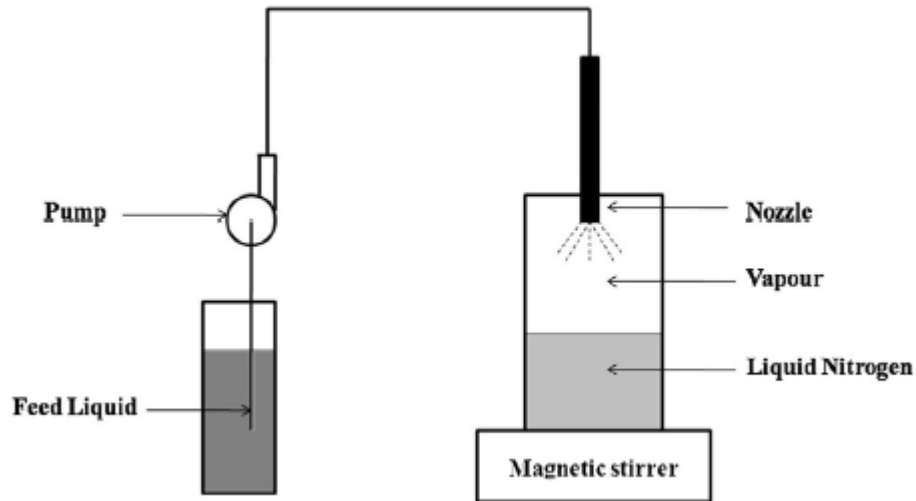


Figura 1.6: Diagramma schematico della tecnica SFV/L. Figura riprodotta da ISHWARYA, 2020 [5].

Una variante del processo SFV/L consiste nel mettere a contatto la soluzione atomizzata con uno spray di azoto liquido proveniente da quattro *nozzles*: le particelle ghiacciate in sospensione vengono quindi separate dall'azoto liquido e successivamente segue un processo di liofilizzazione convenzionale per rimuovere il solvente [11].

Tramite SFV/L si possono ottenere prodotti a granulometria molto fine (diametri particellari in un range compreso tra 5 e 10 μm [12]). La fase di atomizzazione ha la maggiore influenza sui prodotti ottenuti tramite SFV/L, mentre uno svantaggio di questa tecnica risiede nell'instabilità dei prodotti biologici dovuta all'adsorbimento delle proteine nell'interfaccia ghiacciata formatasi sulla superficie dei granuli [5].

1.4.3 Spray Freezing into Liquid

Una terza modalità di *Spray Freezing* è la tecnica *Spray Freezing into Liquid* (SFL) in cui l'ugello atomizzatore si trova completamente immerso in un liquido criogenico freddo, ad esempio azoto liquido, argon, idrofluoroetere o pentano utilizzabili a pressione atmosferica; in alternativa si possono adottare altri mezzi criogenici in condizione di sistema pressurizzato, e in questo caso CO_2 liquida, propano o etano [5]. Mediante SFL, le gocce iniziano a congelare istantaneamente dopo essersi formate per via del bagno nel liquido, successivamente i granuli vengono liofilizzati in modo da ottenere delle polveri secche ed altamente volatili. Questa tecnica sfrutta gli urti tra il liquido pressurizzato uscente dal *nozzle* e il liquido criogenico, e in particolare più è alta la sua densità e viscosità, più fine sarà la granulometria delle polveri ottenibili (particelle nell'ordine dell'unità di μm [13]).

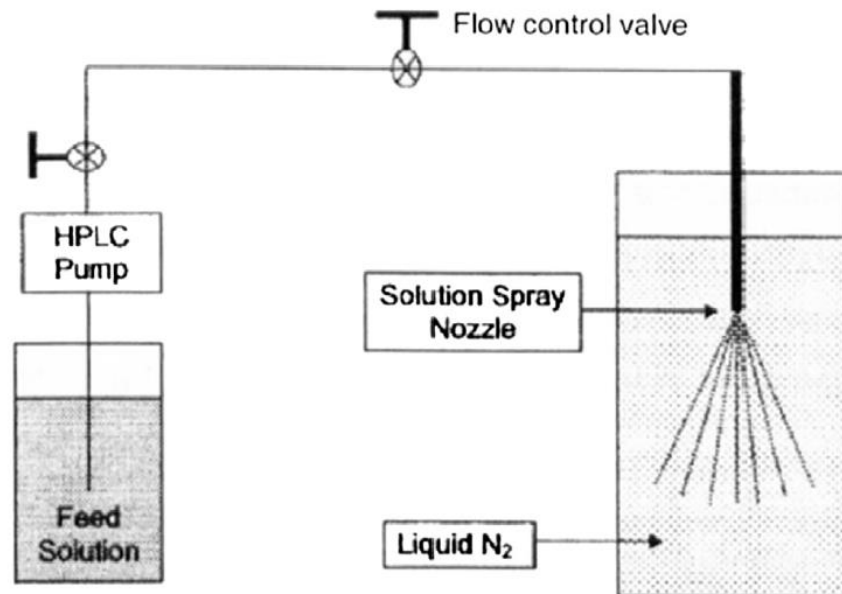


Figura 1.7: Diagramma schematico dello Spray Freezing into Liquid (SFL). Figura riprodotta da ISHWARYA, 2020 [5].

Durante il processo SFL (come mostrato nelle figure 1.4, 1.6), il liquido criogenico può essere agitato da una girante per impedire l'agglomerazione delle particelle congelate. Ciò implica che la separazione di fase, i cambiamenti del pH delle sostanze disciolte e la crescita cristallina dell'acqua possono essere minimizzati. Alcuni studi hanno evidenziato che rapide velocità di raffreddamento (per via della bassa temperatura di condensazione dell'azoto, -196°C) possono favorire la formazione di una struttura amorfa che evita la separazione di fase dei soluti [14] anche se è stato riscontrato che l'aumento del tasso di congelamento e l'area di interfaccia del ghiaccio formatosi provoca la denaturazione di proteine e peptidi [4].

Per evitare l'intasamento da ghiaccio del *nozzle*, si può ricorrere ad un *nozzle* capillare in polietere-etero chetone (PEEK) caratterizzato da bassissima conducibilità termica, in alternativa si potrebbe riscaldare il *nozzle* ma ciò provocherebbe l'evaporazione locale del liquido criogeno a contatto con esso, creando uno strato isolante di gas attorno le gocce. Ciò potenzierebbe l'effetto indesiderato *Leidenfrost* (o calefazione, in cui si ha la formazione di uno strato di vapore immediatamente prossimo alla superficie che ha una temperatura di gran lunga maggiore di quella di evaporazione ad una certa tensione di vapore), che dà più tempo per formare cristalli di ghiaccio a causa della bassa conducibilità termica, con conseguente bassa velocità di congelamento [4].

1.5 Motivazioni della tesi

Lo scopo della presente tesi è quello di analizzare le strutture geometriche risultanti e il comportamento fluidodinamico di diversi impaccamenti di granuli congelati ottenuti a partire da esperimenti condotti su soluzioni a diversa concentrazione e tipo di soluto mediante il processo *Spray Freeze Drying*, ricavando i coefficienti di trasporto dei letti impaccati in esame. Si analizzano quindi tre descrittori dell'impaccamento, cioè la porosità ε e tortuosità τ (parametri geometrici), e permeabilità k (parametro fluidodinamico), ricavandoli da simulazioni CFD effettuate alle scale del poro, cioè considerando un REV (ovvero un Volume Elementare Rappresentativo della geometria e fluidodinamica del sistema) dell'ordine di grandezza dei pori all'interno dell'impaccamento. Infine, si ricava anche la Pore Size Distribution (PSD) del letto di particelle e il suo diametro medio. Questi dati verranno utilizzati per risolvere le equazioni di trasporto di massa e calore in un successivo modello alla macroscale per la simulazione del drying del letto impaccato, sfruttando l'utilizzo del simulatore COMSOL MULTIPHYSICS (che però prescinde dallo scopo di questa tesi) [15].

1.6 Piattaforma di software e modelli

I software e i tool open source utilizzati al fine di ricavare i descrittori sono: *YADE*, *OpenFOAM*, *ParaView*, *Trimesh* e *Porespy*, i quali sono necessari nel conseguimento del workflow, come da figura 1.7:

- Allo scopo di ricreare computazionalmente il letto di granuli congelati, viene utilizzata la piattaforma *YADE* in ambiente Python tramite l'implementazione del DEM (Discrete Element Method) che simula la fisica balistica di corpi sferici depositati nella fiala (modellizzata come un contenitore a forma parallelepipedo) e la loro disposizione randomica. A simulazione completata, *YADE* restituisce un file che tramite il tool *ParaView* (interfaccia grafica di supporto) viene salvato in formato *.stl* (Stereo Litography, ovvero un formato in cui il solido è discretizzato sotto forma di triangoli più o meno regolari contenente il sampling di sfere congelate);
- *OpenFOAM* è un software customizzabile di Fluidodinamica Computazionale (CFD): attraverso di esso, è possibile ottenere k , ε e τ sotto le ipotesi di fluido continuo, incomprimibile, newtoniano e regime laminare, di una porzione cubica di solido. Anche qui, è possibile visualizzare nell'interfaccia grafica *ParaView* l'impaccamento delle sfere e di realizzare svariati plot sulla base dei risultati ottenuti;
- *Trimesh* è una libreria in Python che serve a dividere il dominio computazionale in voxel in preparazione per lo strumento successivo e genera una matrice numerica che distingue la zona del fluido da quella del solido (ovvero l'impaccamento di granuli);

- *Porespy* ha il compito di ottenere, dalla matrice numerica, sia la porosità del sampling che la distribuzione delle dimensioni dei pori, e da questa si ricava il diametro medio.

Successivamente sono stati condotti studi sull'identificazione del volume elementare rappresentativo (REV) e sulla randomizzazione della generazione dell'impaccamento. Per quanto riguarda il raffinamento della griglia, è stato adoperato un infittimento tale da garantire l'indipendenza dei risultati dalla tipologia di griglia utilizzata facendo riferimento a fonti in letteratura.

Inoltre, le curve di distribuzione delle dimensioni delle particelle sono state ricavate dai dati sperimentali disponibili dal diametro medio (D_{mean}) della distribuzione scelta per operare con un REV il cui lato corrisponde a circa $10 D_{mean}$.

Dopo questi step di pre-processing, è stato condotto un set di 15 simulazioni (3 set di 5, corrispondenti alle diverse soluzioni e portate con cui sono stati condotti gli esperimenti di partenza) per ciascuno dei tool sopra descritti, al fine di determinare tutti i risultati.

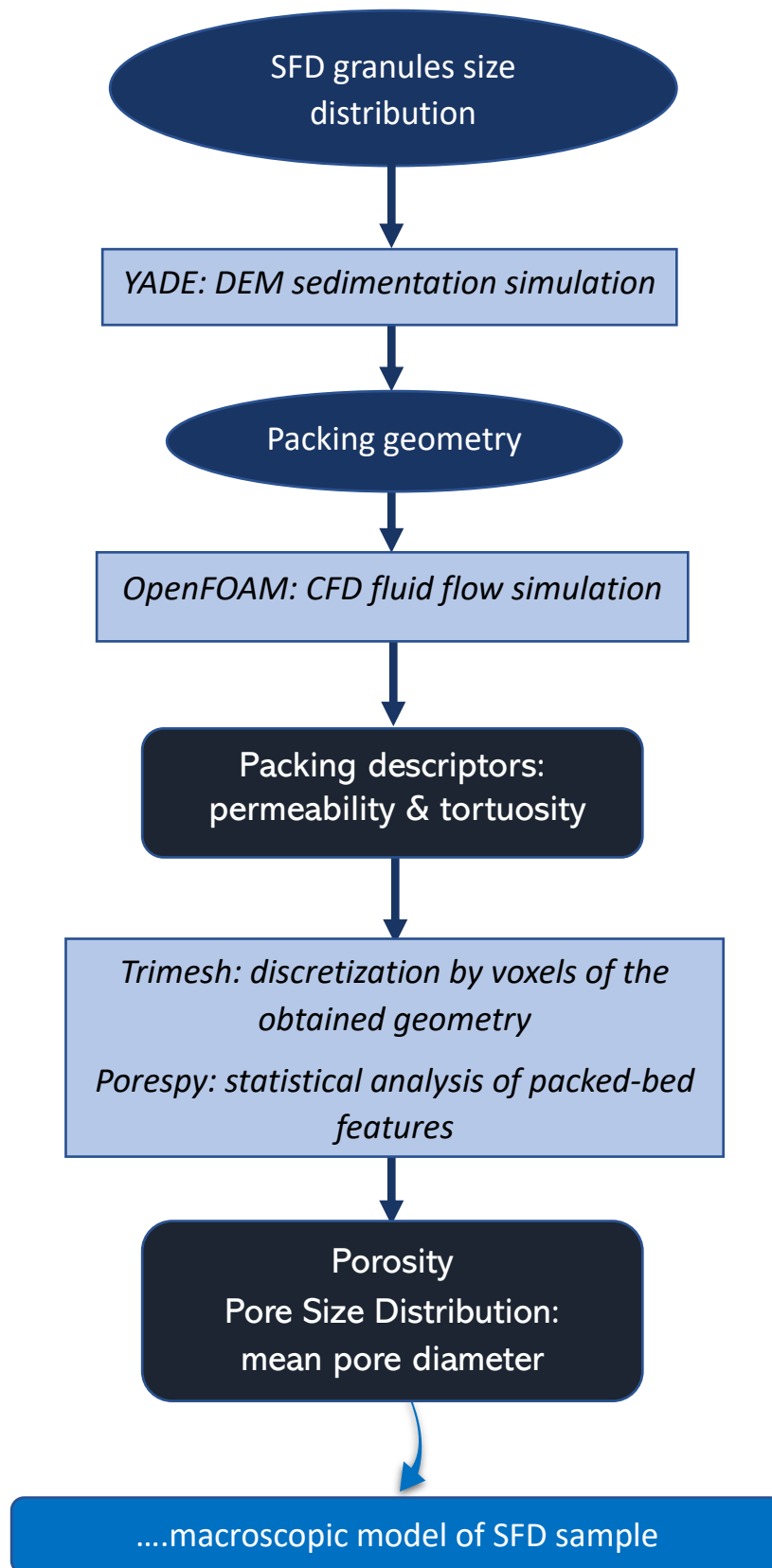


Figura 1.8: Workflow: dai dati sperimentali ottenere i descrittori dell'impaccamento: porosità, permeabilità, tortuosità e distribuzione statistica dei pori, al fine di implementare il tutto in un modello macroscopico

2 Modellazione matematica

In questo capitolo verranno presentati i metodi di discretizzazione e risoluzione numerica relativamente alla deposizione fisica dei grani congelati nella fiala con creazione dell'impaccamento e del campo di moto del fluido attraverso il mezzo poroso. Verranno descritte in dettaglio le equazioni DEM del sistema (mediante tool *YADE*) e le equazioni di trasporto del fluido attraverso il mezzo poroso, con l'assunzione di campo di moto in regime del continuo, laminare, incomprimibile e isoterma mediante il codice *OpenFOAM*. Verrà descritto il mezzo poroso a livello statistico in termini di distribuzione di particelle, focalizzando l'attenzione sulle proprietà di trasporto e sui descrittori statistici da determinare.

2.1 Il Metodo agli Elementi Discreti

Il metodo agli elementi discreti (DEM) è una classe speciale di schemi numerici per simulare il comportamento di corpi rigidi discreti interagenti. Per comprendere a livello microscopico il comportamento del *packing material* occorre una modellazione delle particelle costituenti utilizzando il DEM [16]. Tramite esso può essere studiato il comportamento meccanico di migliaia di particelle che costituiscono un sistema microscopico, il quale può essere replicato parecchie volte per ottenere il corrispondente sistema macroscopico. Le simulazioni alla microscala di un piccolo campione di materiale (cioè il REV: Volume Elementare Rappresentativo) può essere utilizzato per ricavare le relazioni costitutive macroscopiche necessarie per descrivere il materiale [17].

Secondo il modello DEM, gli elementi unitari di materiale granulometrico sono particelle che reagiscono cambiando la loro velocità in seguito allo sforzo applicato (gravità ed urti da parte di altre particelle). Esistono modelli complessi che hanno in comune la caratteristica che le particelle si sovrappongono di una certa lunghezza δ (al limite, zero) a seguito dell'applicazione delle forze di interazione. Si ha inoltre una distribuzione non omogenea di sforzi all'interno delle particelle [17].

La ricostruzione algoritmica in-silico è spesso eseguita utilizzando il DEM: questo metodo presenta il principale svantaggio di essere computazionalmente costoso, a causa della precisione con cui vengono valutate le interazioni tra il fluido e la particella, e particella-particella [18]. Nonostante questo ostacolo, esso è adattabile alla descrizione di particelle convesse semplici (come ad esempio sfere). Si può modificare il grado di complessità del metodo, ad esempio trascurando le deformazioni che avvengono nel contatto tra le particelle con altre oppure con la parete del contenitore.

Nel presente lavoro di tesi, i granuli congelati ottenuti tramite il processo di SFD vengono rappresentati computazionalmente come delle semplici sfere che interagiscono fisicamente tra di loro secondo i principi della fisica balistica, valutando quindi gli urti che in generale possono essere sia elastici che anelastici. Per semplicità verranno trascurate le interazioni fisico-chimiche che si possono avere che renderebbero la modellazione molto più complessa, come ad esempio le strategie CFD-CGDEM, che si basano sulla fluidodinamica computazionale di sistemi DEM *coarse grained*, cioè aggregati di sfere che

si comportano come un unico corpo rigido per via delle interazioni di tipo Van Der Waals tra le particelle [19]. In aggiunta, le particelle verranno assunte indeformabili.

Nella realtà, i granuli congelati hanno una forma complessa, ma che è riconducibile ad una sfera: infatti le particelle sono assunte sferiche, e il loro diametro equivalente è stato ricavato facendo una media di diverse misurazioni per ogni particella. Esistono diversi metodi per valutare il diametro equivalente di un corpo associabile ad una forma sferica: diametri basati su metodi geometrici, fluidodinamici o sull'analisi delle immagini. Quest'ultimo approccio è stato utilizzato per misurare i diametri delle particelle al fine di ricostruire la *Particle Size Distribution* che è il punto di partenza della pianificazione delle simulazioni, come verrà mostrato meglio nei paragrafi successivi. A fronte di tutto questo, per semplicità non verranno trattate forme di particelle più realistiche che possono essere descritte solo con strategie molto più complesse [18].

Le equazioni di riferimento del DEM sono le equazioni di Newton [20]:

$$m_i \frac{d}{dt^2} \mathbf{r}_i = \mathbf{f}_i + m_i \mathbf{g} \quad (2.1)$$

$$I_i \frac{d}{dt} \boldsymbol{\omega}_i = \mathbf{t}_i \quad (2.2)$$

dove m_i è la massa della particella i -esima, \mathbf{r}_i è la sua posizione, \mathbf{f}_i è la risultante delle forze applicate (dovuto al contatto tra le particelle o tra particella e le pareti) sulla particella considerata, \mathbf{g} è la forza di gravità che determina il moto di caduta delle particelle, I_i è il suo momento di inerzia, $\boldsymbol{\omega}_i$ è la sua velocità angolare, \mathbf{t}_i è la coppia risultante dovuta alle forze tangenziali di torsione e rotazione.

Le equazioni vengono quindi risolte numericamente, in particolare è possibile adottare delle semplificazioni per quanto riguarda le interazioni a corto raggio, mentre il problema si complica nel caso di interazioni a lungo raggio. Fortunatamente, nel caso della sedimentazione, le interazioni a corto raggio sono preponderanti, e quindi si può applicare in maniera affidabile il modello di contatto lineare [17].

2.1.1 Modelli di contatto

Esistono diverse leggi costitutive che fanno riferimento al DEM: la più comune è quella del modello di Cundall, che descrive l'interazione di particelle in 2D come fossero dei dischi che presentano un'interazione normale ed una tangenziale [21]. Un'evoluzione in 3D è il modello di contatto Hertz-Mindlin, usato per descrivere i contatti tra particella e particella e i contatti tra le particelle e le pareti nel caso di particelle in sedimentazione: esso si dimostra essere l'algoritmo più efficace per descrivere la fisica del problema. Si ha che le forze normali e tangenziali sono modellate come combinazione di molle, *dashpots* (letteralmente "ammortizzatori") e *sliders* (letteralmente "cursori") [22].

La forza complessiva $\mathbf{F}_{c,i}$ in questo modello è data:

$$\mathbf{F}_{c,i} = \mathbf{F}_{n,i} + \mathbf{F}_{t,i} \quad (2.3)$$

da un contributo normale $\mathbf{F}_{n,i}$:

$$\mathbf{F}_{n,i} = \left(\frac{4}{3} Y^* \sqrt{R^*} \delta_n^{1.5} - 2 \sqrt{\frac{5}{6}} \beta \sqrt{S_n m^*} v_{n,r} \right) \mathbf{n}_{ij} \quad (2.4)$$

e da un contributo tangenziale $\mathbf{F}_{t,i}$:

$$\mathbf{F}_{t,i} = \left(S_t \delta_t - 2 \sqrt{\frac{5}{6}} \beta \sqrt{S_t m^*} v_{t,r} \right) \mathbf{n}_{ij} \quad (2.5)$$

dove si ha che $v_{n,r}$ e $v_{t,r}$ sono le componenti di velocità normali e tangenziali, Y^* è il modulo di Young equivalente, R^* è il raggio equivalente, m^* è la massa equivalente, δ_n e δ_t sono gli spostamenti normali e tangenziali, β è un coefficiente legato al coefficiente di distribuzione, infine S_n e S_t sono le rigidezze normali e tangenziali [23].

Il vettore di spostamento tangenziale soddisfa il limite frizionale di Coulomb, tale per cui:

$$\mathbf{F}_{t,i} \leq \chi_\mu \mathbf{F}_{n,i} \quad (2.6)$$

Cioè il contributo di forza tangenziale $\mathbf{F}_{t,i}$ non è mai più grande della sua corrispettiva forza d'attrito (data dal prodotto del coefficiente di attrito χ_μ per la forza normale $\mathbf{F}_{n,i}$). Inoltre, essa è indipendente dalla velocità relativa di collisione tra le particelle e dall'area di contatto [24].

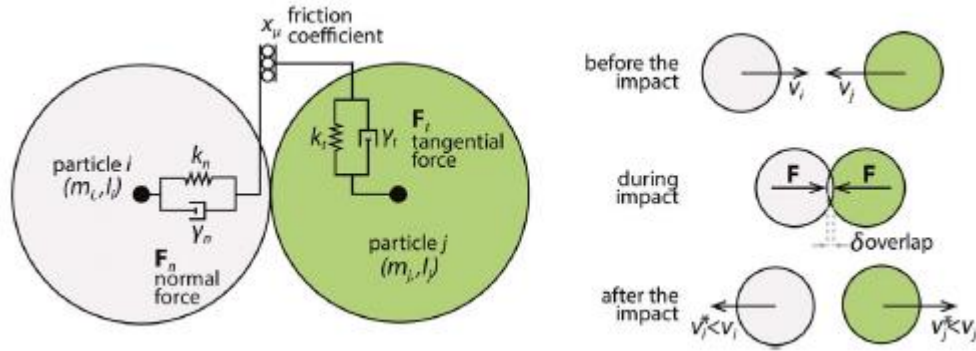


Figura 2.1: Schema di contatto del modello Hertz-Mindling tra due particelle. Figura riprodotta da CAPOZZI, 2019 [23].

Il modello di contatto Hertz-Mindlin richiede dei parametri chiave della particella, tra cui il raggio R la massa m_i , il modulo di Young Y_i , il modulo di elasticità tangenziale G_i , il coefficiente di Poisson ν e il coefficiente di restituzione e_r . Quest'ultimo non è una proprietà del materiale, ma dipende principalmente dalle velocità di impatto dei corpi in collisione; esso è definito come il rapporto tra le velocità relative dopo e prima della collisione [16]:

$$e_r = \frac{(v_{ib} - v_{jb})}{(v_{ia} - v_{ja})} \quad (2.7)$$

dove i pedici a e b indicano rispettivamente l'istante temporale prima e dopo l'impatto. Nel caso di urto contro il contenitore, la formula si semplifica eliminando l'esistenza della particella j .

Il coefficiente di restituzione e_r è sempre minore dell'unità ed è un fattore che indica la dissipazione energetica dovuta al singolo urto. In letteratura questo coefficiente assume un valore 0.5 per una coppia di particelle, mentre nel caso in cui la particella collide con il contenitore il valore è pari 0.4 [23].

2.1.2 Classificazione degli algoritmi implementati in YADE

In questa sezione verranno descritte brevemente le caratteristiche matematiche delle simulazioni DEM facendo riferimento all'implementazione *YADE* di questi algoritmi. In primo luogo, due particelle del sistema possono stabilire una nuova interazione che consiste nel:

- Rilevare le collisioni tra particelle;
- Creare nuove interazioni e determinarne le proprietà (come la rigidità); queste sono pre-comutate o derivate dalle proprietà di entrambe le particelle;

Si avrà quindi la valutazione degli sforzi in termini di forze e tensioni per le particelle interagenti.

In generale gli algoritmi di valutazione delle collisioni possono essere divisi in due gruppi:

- Algoritmi *gerarchici*, che suddividono ricorsivamente lo spazio e limitano il numero di controlli approssimativi nel primo passaggio, sapendo che i volumi di delimitazione di livello inferiore possono intersecarsi solo se fanno parte dello stesso volume di delimitazione di livello superiore. Gli elementi gerarchici delimitano volumi di vario tipo: per citarne alcuni si hanno *octrees* (o alberi ottali [25]), *bounding spheres* [26], *k-DOP's* [27];
- Algoritmi *piani*, che lavorano direttamente con volumi di delimitazione senza prima raggrupparli in gerarchie; vengono comunemente utilizzati due tipologie nelle simulazioni di particelle:
 1. Algoritmi *Sweep and Prune*: algoritmo che opera su caselle di delimitazione allineate ad assi, le quali si sovrappongono se e solo se si sovrappongono lungo tutti gli assi. Questi algoritmi hanno una complessità approssimativa con un errore nell'ordine di $O(n \cdot \log(n))$, dove n è il numero di particelle.
 2. Algoritmi *Grid*: rappresentano lo spazio 3D costituito da un insieme finito di punti regolarmente distanziati, portando alla ricerca molto veloce del punto più vicino [28]. Sono molto efficaci ma l'inconveniente principale del metodo è la necessità di regolare la dimensione delle celle della griglia alla particella più grande nella simulazione [29]. Tra questi algoritmi troviamo implementato l'algoritmo DEM, utilizzato in YADE e nel presente lavoro di tesi.

Tutti gli algoritmi sopra descritti sono '*time-coherent*', cioè il moto delle particelle nella simulazione non è arbitrario ma dipende dal tempo ed è governato da leggi fisiche.

La stabilità numerica dell'integrazione delle equazioni del moto impone un limite superiore sull'intervallo di tempo tra una collisione e l'altra tra una determinata particella con le particelle nel suo intorno. Di conseguenza anche lo spostamento delle particelle è vincolato, il che implica che qualsiasi particella non può spostarsi oltre ad una determinata cella della griglia se il tempo di percorrenza è superiore al tempo critico Δt_{cr} . Questo approccio ha una complessità pari a $O(n)$ [29,30].

A riguardo del rilevamento esatto delle collisioni, esso dipende dalla geometria delle singole particelle. In YADE vengono create solo interazioni potenziali, che sono valutate esattamente utilizzando algoritmi specializzati per la collisione di due sfere o altre combinazioni. Il rilevamento esatto delle collisioni deve essere eseguito ad ogni passo poiché è ad ogni passo che le particelle possono cambiare la loro posizione reciproca (viene implementato l'algoritmo di Verlet, ovvero un'espansione in serie di Taylor dal tempo t al tempo $t + \Delta t$).

Viene utilizzato il consueto schema di Verlet soprannominato "Leapfrog", il cui nome deriva dal fatto che le derivate di ordine pari dello spostamento (cioè le posizioni e accelerazioni) sono note nei punti *on-step* (considerando un passo temporale pari a Δt), mentre le derivate dispari (cioè le velocità) sono note nei punti *mid-step* (a metà del passo temporale, ovvero a $\Delta t/2$). [31].

Il rilevamento esatto delle collisioni dipende dalla geometria delle singole particelle, e deve essere eseguito ad ogni passo temporale poiché è ad ogni passo che le particelle possono cambiare la loro posizione reciproca. A tal scopo l'algoritmo di Verlet si dimostra essere efficiente perché permette di effettuare un'ottimizzazione della distanza di collisione tra le particelle [31].

2.1.3 Stabilità dell'algoritmo

Il modello fisico di riferimento per gli urti a cui sono soggetti le particelle è il sistema massa-molla singola. Al fine di garantire la stabilità per lo schema esplicito di integrazione, si impone un limite superiore al Δt che è pari a:

$$\Delta t_{cr} = \frac{2}{\omega_{max}} \quad (2.8)$$

dove ω_{max} è la più alta frequenza naturale all'interno del sistema. Il sistema a massa-molla singola con massa m e rigidità K è governato dalla legge elastica di Hooke:

$$m\ddot{x} = -Kx \quad (2.9)$$

dove x è lo spostamento dalla posizione media, che rappresenta l'equilibrio, e \ddot{x} è l'accelerazione del sistema. La soluzione dell'oscillazione armonica è:

$$x(t) = A \cos(\omega t + \phi) \quad (2.10)$$

dove la fase ϕ e l'ampiezza A sono determinate dalle condizioni iniziali. Si ricava la frequenza angolare $\omega^{(1)}$ che non dipende dalle condizioni iniziali:

$$\omega^{(1)} = \sqrt{\frac{K}{m}} \quad (2.11)$$

Poiché c'è una singola massa, si ha che $\omega_{max}^{(1)} = \omega^{(1)}$. Sostituendo si ottiene la seguente equazione per un singolo oscillatore, che è relativa al passo di discretizzazione temporale critico nel sistema massa-molla singola:

$$\Delta t_{cr}^{(1)} = \frac{2}{\omega_{max}^{(1)}} = 2\sqrt{\frac{m}{K}} \quad (2.12)$$

Nel caso in cui si ha a che fare con un sistema massa-molla formato da i particelle, la frequenza più alta si verifica se due masse collegate m_i e m_j sono in movimento opposto; nell'ipotesi conservativa in cui le due particelle (collegate da una molla con rigidità K_i) abbiano velocità uguali, anche gli spostamenti saranno uguali e di conseguenza la rigidità

apparente è tale per cui $K_i^{(2)} = 2K_i$. Si ottiene così la massima autofrequenza dell'intero sistema:

$$\omega_{max} = \max_i \sqrt{\frac{K_i^{(2)}}{m_i}} \quad (2.13)$$

Il passo temporale critico complessivo in questo caso sarà:

$$\Delta t_{cr} = \frac{2}{\omega_{max}} = \min_i 2 \sqrt{\frac{m_i}{K_i^{(2)}}} = \min_i 2 \sqrt{\frac{m_i}{2K_i}} = \min_i \sqrt{2} \sqrt{\frac{m_i}{K_i}} \quad (2.14)$$

Questa equazione può essere usata per tutti i 6 gradi di libertà (*gdl*) nella traslazione e rotazione. Il passo temporale critico è associato agli autovalori tali per cui la frequenza è massima e cioè considerando il minimo del Δt_{cr} rispetto ai *gdl* del sistema costituito da una coppia di particelle interagenti:

$$\Delta t_{cr} = \min \Delta t_{cr,k} \quad (2.15)$$

Dove k è un indice che va da 1 a 6.

Nelle simulazioni DEM, la rigidità per particella K_{ij} è determinata dalle rigidità dei contatti (che possono essere particelle o le pareti) a cui partecipa. Si suppone che ogni contatto abbia rigidità normale K_{Nk} , rigidità di taglio $K_{Tk} = \xi K_{Nk}$ (dove ξ è un coefficiente compreso tra 0 e 1 che lega le due rigidità) e che sia orientato in direzione della normale \mathbf{n}_k . La rigidità traslazionale K_{ij} è definita sotto forma di matrice come la somma dei contributi di tutti i k -esimi contatti a cui partecipa [32].

$$K_{ij} = \sum_k (K_{Nk} - K_{Tk}) \mathbf{n}_i \mathbf{n}_j + K_{Tk} = \sum_j K_{Nk} \left((1 - \xi) \mathbf{n}_i \mathbf{n}_j + \xi \right) \quad (2.16)$$

con i e $j \in \{x, y, z\}$. Dalla matrice di rigidità e dalla definizione di intervallo di tempo critico si determina il Δt_{cr} della simulazione [33].

C'è una condizione importante da rispettare, cioè che ω_{max} deve essere positiva: se non ci sono contatti tra le particelle e $\omega_{max} = 0$, si ottiene il valore $\Delta t_{cr} \rightarrow \infty$. Formalmente questo valore è corretto ma ovviamente è errato sia fisicamente che numericamente.

Una semplificazione adottata è supporre che la rigidità rimanga costante durante ogni passo temporale, ma ciò non è strettamente vero, specie per particelle che collidono

(in generale dopo l'urto le rigidità variano). Inoltre, in assenza di contatto, la rigidità deve essere preventivamente stimata in base alle interazioni future delle particelle [30].

2.2 Fenomeni di trasporto e fluidodinamica computazionale

In questa sezione verranno riportate le equazioni che descrivono il trasporto di quantità di moto relative al flusso di un fluido, con particolare attenzione a quello che accade alla scala del poro, cioè quella scala corrispondente alle dimensioni dei canali che si vengono a creare durante la generazione dell'impaccamento di sfere congelate. L'equazione adottata è quella di Navier-Stokes (N-S), che nell'ipotesi di regime fluidodinamico definito da un numero di $Re < 1$ si riduce alla legge di Stokes, in cui il termine convettivo inerziale (cioè dovuto al moto d'insieme del fluido) è trascurabile rispetto al moto diffusivo viscoso delle molecole. Il moto individuale diventa quindi preponderante sotto questo regime fluidodinamico.

La forma e la risoluzione delle equazioni considerate è molto complessa: per risolvere esattamente queste equazioni occorre risolvere il problema di chiusura legato all'equazione di Navier-Stokes, cioè sormontare il problema dovuto al fatto di avere più incognite che equazioni, da qui la necessità di approssimare il tensore degli sforzi del secondo ordine $\boldsymbol{\tau}$ che compare all'interno. Per ovviare a questo problema è necessario un approccio computazionale tramite dei metodi numerici, in grado di fornire una soluzione all'equazione, sebbene approssimata, ma che non si discosta molto dalla realtà (cioè con un errore numerico contenuto entro una certa tolleranza).

2.2.1 Equazioni del moto del fluido

Al fine di inquadrare le cause che governano la fisica del mezzo poroso, è utile introdurre le seguenti equazioni. Innanzitutto, si ha l'equazione di continuità: essa si ottiene a partire dal bilancio di materia totale considerando l'assenza del termine di generazione di materia (è possibile avere generazione sul singolo componente, ma complessivamente la quantità totale di materia considerando l'intero sistema non cambia); inoltre si considera che il flusso totale diffusivo di materia è anch'esso nullo. Questo porta a scrivere che:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{u}) = 0 \quad (2.17)$$

In cui si ha che ρ è la densità del fluido, \mathbf{u} è la velocità del fluido e ∇ è l'operatore divergenza.

Nelle ipotesi di fluido incomprimibile, cioè $\rho = \text{cost}$, l'equazione vettoriale (2.17) diventa:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (2.18)$$

Essa esprime che la divergenza del campo di velocità sull'intero dominio è nulla. Bisogna notare che questa equazione considera il fluido incomprimibile: in realtà ciò è strettamente valido per liquidi ma non per flussi gassosi. Nel caso dello *Spray Freeze Drying* si ha a che fare con flussi rarefatti per via delle basse pressioni a cui il campione è sottoposto. Questa assunzione, sebbene molto forte, permette di semplificare notevolmente il problema e, come verrà esposto nei capitoli seguenti, permette di studiare caratteristiche geometriche (tramite l'analisi fluidodinamica in regime laminare) che rimangono valide a qualunque regime di rarefazione.

L'equazione di Navier-Stokes rappresenta il bilancio di quantità di moto di un fluido in uno specifico volume di controllo:

$$\frac{\partial \rho \mathbf{u}}{\partial t} = -\nabla(\rho \mathbf{u} \cdot \mathbf{u}) - \nabla p - \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} + \rho \mathbf{g} \quad (2.19)$$

Il termine a sinistra dell'uguale è il termine d'accumulo: indica la velocità di incremento della quantità di moto per unità di volume; il primo termine al secondo membro indica la velocità di addizione della quantità di moto per convezione per unità di volume: esso rappresenta anche il flusso netto in uscita dal volume di controllo per moti di insieme (cioè convettivi inerziali); gli altri termini invece indicano la velocità di addizione per fenomeni di trasporto molecolare per unità di volume della quantità $\rho \mathbf{u}$: si distingue quindi il termine ∇p che rappresenta essere il gradiente di pressione esercitata sul volume di interesse, il termine $\nabla \cdot \boldsymbol{\tau}$ (che è la divergenza del flusso molecolare viscoso di quantità di moto $\boldsymbol{\tau}$, il quale può essere riconducibile ad uno sforzo viscoso se si considera $\boldsymbol{\tau} = -\mathbf{D}$, dove \mathbf{D} è il tensore degli sforzi deviatorico). Infine, si ha il termine di gravità $\rho \mathbf{g}$.

A questo punto occorre introdurre delle ipotesi semplificative:

- Il fluido è incomprimibile, quindi la sua densità è costante (e può essere semplificata nell'equazione di N-S).
- Il campo di moto è in regime laminare, il numero di Reynolds (definito come il rapporto tra le forze inerziali e le forze viscosi) è ben minore di 1 (nel presente lavoro di tesi si è scelto di lavorare con un Re di circa 0,01, in modo tale da avere la certezza che le forze viscosi molecolari siano preponderanti su quelle inerziali conduttive): questo fa sì che il termine $\nabla(\rho \mathbf{u} \cdot \mathbf{u})$ sia di molti ordini di grandezza più piccolo rispetto agli altri e quindi trascurabile.
- Il fluido è continuo: nonostante si abbia a che fare nella realtà con un flusso rarefatto, come già menzionato si è deciso di studiarne il suo comportamento nel caso di flusso in regime continuo, dove cioè il cammino libero medio λ delle molecole sia molto inferiore alla lunghezza caratteristica del sistema L (in questo caso è il lato della scatola cubica che è rappresentativa dell'impaccamento), allora si ha che il numero di Knudsen è molto

inferiore dell'unità quindi è valida l'assunzione di regime fluidodinamico continuo: $K_n = \lambda/L \ll 1$;

- Gli effetti di gravità sono trascurabili per cui il termine $\rho \mathbf{g}$ non fornisce un contributo apprezzabile.
- Il fluido è considerato Newtoniano, ovvero la sua viscosità non varia al variare dello sforzo applicato.

L'equazione (2.19) sotto queste ipotesi si trasforma nella legge di Stokes: la si ottiene esplicitando i termini non nulli contenuti all'interno, ed è valida per fluidi il cui campo di moto è governato da fenomeni molecolari e non ci sono fluttuazioni di velocità dovute a meccanismi turbolenti. Infine, il termine di accumulo è trascurabile (ciò vuol dire che il sistema si porta immediatamente allo stato stazionario), così come quello inerziale.

Si considera inoltre il flusso di quantità di moto $\boldsymbol{\tau}$, nel caso di fluido Newtoniano, usando la seguente legge costitutiva in notazione indiciale o di Einstein:

$$\tau_{ij} = \tau_{ji} = -\mu \frac{du_i}{du_j} \quad (2.20)$$

Essa esprime che il flusso di quantità di moto molecolare è proporzionale al gradiente di velocità per un certo coefficiente costante che è la viscosità dinamica μ , proprietà intrinseca di un fluido.

Sostituendo (2.20) in (2.19) e dividendo tutto per ρ si ottiene la legge di Stokes in notazione vettoriale. Il termine diffusivo diventa proporzionale alla viscosità cinematica $\nu = \frac{\mu}{\rho}$:

$$0 = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \mathbf{u} \quad (2.21)$$

Questa equazione è rappresentativa dell'impaccamento di sfere, che verrà simulato al calcolatore al fine di ricavare i coefficienti di trasporto. A partire dall'equazione di Stokes si può definire la forza di attrito tra particella sferica e fluido, che si ottiene facendo un bilancio di forze (di galleggiamento, di gravità e di attrito) considerando la singola particella di raggio R investita dal fluido avente velocità \mathbf{u} e viscosità dinamica μ :

$$\mathbf{F} = 6\pi\mu R\mathbf{u} \quad (2.22)$$

Per quanto riguarda invece la legge che definisce come la pressione è legata al campo di velocità, si fa riferimento all'equazione di Poisson, che è ricavata a partire da Navier-Stokes applicando l'operatore divergenza all'intera equazione, ottenendo:

$$-\frac{1}{\rho} \nabla^2 p = \nabla \mathbf{u} \cdot (\nabla \mathbf{u})^T \quad (2.23)$$

In particolare, $(\nabla \mathbf{u})^T$ è il trasposto del gradiente di velocità $\nabla \mathbf{u}$.

Nel presente lavoro di tesi, il sistema viene assunto isoterma: questo semplifica notevolmente il problema in quanto non verranno risolte le equazioni di bilancio di energia. La realtà invece è molto più complessa in quanto bisogna tenere conto dei diversi flussi termici a cui la particella è soggetta: flusso termico conduttivo, convettivo e radiante [6]. Ciò ha una ripercussione sul coefficiente di scambio di quantità di moto, che è stato considerato costante per via dell'isotermicità del sistema.

Inoltre, non è stato approfondito il trasporto di materia (ovvero il flusso diffusivo di specie A in un mezzo stagnante B). Questo perché si assume che il fluido si muova in un mezzo poroso solido le cui dimensioni non variano apprezzabilmente nel tempo: durante l'attraversamento del fluido nell'impaccamento si assume che, durante il suo cammino, queste sfere rimangano di geometria e volume costante (anche se effettivamente non è così, infatti nell'operazione di *drying* si ha che il contenuto di umidità presente nei granuli viene sublimato provocando una perdita di massa e di conseguenza un aumento nel tempo della porosità del campione) [8,18].

Tornando alla risoluzione del bilancio di quantità di moto, ulteriori condizioni al contorno sono le seguenti:

- *No-slip condition* del fluido in prossimità delle zone solide: ciò vuol dire che la velocità del fluido a contatto con le superfici dei granuli è nulla. Questo indica che il fluido resta attaccato al solido entro un certo spessore definito dallo strato limite di Von Karman [35];
- Il campo di velocità è determinato a partire dal campo di pressione che però bisogna supporre. Per risolvere le equazioni di continuità e di Navier-Stokes occorre un'equazione esplicita per il calcolo della pressione. Nel caso di fluidi comprimibili è possibile calcolare la densità dall'equazione di continuità e da essa ricavare la pressione dalla legge di stato dei gas, mentre ciò non è applicabile per fluidi incompressibili. Per risolvere il problema si adotta la procedura del *pressure-velocity coupling*, che consiste in un loop iterativo, in cui si inizializza la soluzione ipotizzando un campo di pressione (che può essere qualunque, ma tanto più la soluzione di primo tentativo è fisicamente pertinente, tanto meno tempo impiegherà la convergenza del loop di calcolo). Dopo si risolve l'equazione di N-S ricavando le componenti del vettore velocità, in seguito si risolve l'equazione di Poisson (che si ottiene applicando l'operatore divergenza all'equazione (2.19) e sostituendo nell'equazione di continuità; infine, si confronta il campo di pressione ottenuto con quello ipotizzato, ripetendo il loop fino ad ottenere la convergenza del risultato. Il metodo appena descritto è chiamato SIMPLE (Semi Implicit Method for Pressure Linked Equations) [36].

2.2.2 Il metodo ai Volumi Finiti

Avendo definito il modello matematico, ci si pone il problema della sua risoluzione. Da secoli si è cercato di trovare la soluzione esatta dell'equazioni di Navier-Stokes [37] ma senza ancora un risultato soddisfacente. Ad oggi è impossibile risolvere equazioni di questo tipo analiticamente, dal momento che sono non lineari e spesso contengono derivate sia spaziali che temporali [36]. Ragion per cui si ritiene necessaria l'adozione di metodi numerici in grado di restituire, sebbene in maniera approssimata, le soluzioni ricercate.

Per fare questo occorre introdurre un metodo di discretizzazione per le equazioni differenziali in modo tale da poterle approssimare ad un set di equazioni algebriche lineari.

Al tal scopo, il codice CFD open source *OpenFOAM* fa in modo di discretizzare il volume del sistema tramite il metodo ai Volumi Finiti (o Finite Volume, FV), che sfrutta la conservazione locale delle proprietà: per fare questo divide l'intero dominio computazionale in piccoli sotto volumi chiamati celle. Usando la legge di Gauss, le derivate parziali che esprimono un principio di conservazione vengono riscritte per ogni cella come contributi algebrici. L'equazione di governo, che inizialmente è espressa nella forma di equazioni differenziali parziali, è riformulata per ogni cella computazionale come set di equazioni algebriche lineari.

Di solito, queste equazioni sono risolte numericamente in modo iterativo. Per discretizzare il dominio è necessario pagare il prezzo di introdurre un errore numerico nella soluzione. È importante monitorare l'ordine di grandezza dell'errore dopo l'ottenimento della soluzione. Solitamente questo errore è tanto più piccolo quanto più piccola è la dimensione della cella, per cui è bene lavorare con celle abbastanza piccole al punto di minimizzare sufficientemente l'errore. Questo però si ripercuote in uno sforzo computazionale eccessivo nel caso in cui si ha a che fare con un numero elevato di celle, e questo comporta tempi di simulazione proibitivi. Occorre quindi adottare un compromesso tra una sufficiente discretizzazione spaziale e uno sforzo computazionale adeguato.

2.2.3 Metodi numerici relativi al FV

Partendo dall'equazione di bilancio di una generica proprietà φ in forma integrale, si può scrivere:

$$\int \rho \frac{\partial \varphi}{\partial t} dV + \int \rho \frac{\partial (U_j \varphi)}{\partial x_j} dV = \int \frac{\partial}{\partial x_j} (\Gamma \frac{\partial \varphi}{\partial x_j}) dV + \int S_\varphi dV \quad (2.24)$$

In cui, in perfetta analogia con quanto visto per l'equazione (2.19), si ha che, al primo membro, il primo termine rappresenta l'accumulo di proprietà, il secondo rappresenta il modo in cui la proprietà viene trasportata per meccanismi inerziali dovuti al moto di assieme del fluido; al secondo membro invece si ha il termine molecolare in cui possiamo notare Γ che indica (nel caso in cui φ è la quantità di moto) la viscosità dinamica e infine il termine sorgente che genera la proprietà per via di campi di proprietà esterni.

Consideriamo adesso di risolvere questa equazione con il metodo FV. Nel caso più semplice di *mesh* strutturata si può dividere il dominio in celle quadrate o cubiche. Ogni punto P considerato avrà accanto a sé quattro spigoli (indicati come *north* (n), *east*(e), *south*(s), *west*(w) sfruttando la compass notation) nel caso più semplice 2D, mentre sarà adiacente a sei facce nelle direzioni n, e, s, w, considerando inoltre la direzione perpendicolare al piano considerato in entrambi i versi, definendo quindi *top*(t) e *bottom*(b).

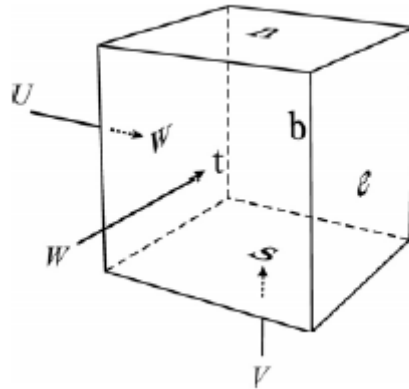


Figura 2.2: Facce di un volumetto 3D considerando le tre direzioni cartesiane U, V e W. Figura riprodotta da ANDERSON, 2011 [36].

Il metodo di discretizzazione FV è inerentemente conservativo, ciò vuol dire che la proprietà si conserva a prescindere da quanto la soluzione possa essere accurata. Inoltre, ϕ viene calcolata al centro di ogni volume di controllo e ciò costituisce un nodo computazionale. Esistono due approcci equivalenti al problema: il primo è quello di definire i volumi di controllo tramite la creazione della griglia e quindi ricavare i nodi; il secondo è quello di definire i nodi computazionali e costruire i volumi a partire dai nodi.

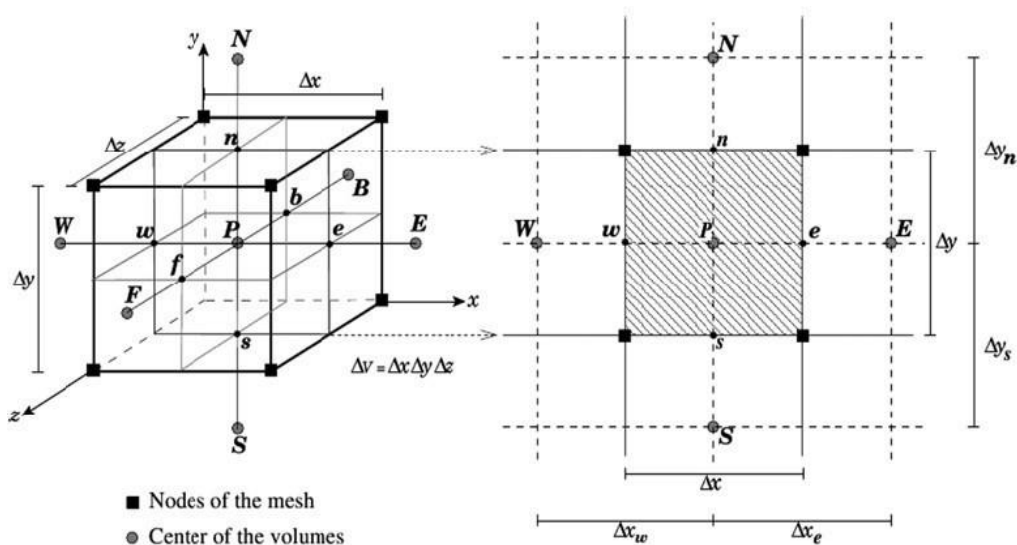


Figura 2.3: Celle 2D e 3D corrispondenti ad una *Structured Grid*. Figura riprodotta da ANDERSON, 2011 [36].

Nel caso più semplice 2D, calcolando il flusso netto della proprietà attraverso le facce del volume di controllo si ottiene la seguente equazione:

$$\int_S (\rho \varphi \mathbf{U} - \Gamma \nabla \varphi) \cdot \mathbf{n} dS = \int_S f dS = \sum_k \int_{S_k} f dS \quad k = n, e, s, w \quad (2.25)$$

In generale, al fine del calcolo, è necessaria la conoscenza della funzione f (che contiene il termine convettivo e diffusivo) per ogni punto delle varie superfici indicate come S_k . Ci si pone il problema di determinare questi valori, essendo che il metodo FV permette di ricavare soltanto i valori delle proprietà al centro delle facce. Per questo sono necessari degli schemi di interpolazione. Ne esistono diversi a seconda dei vari casi in cui è preponderante il contributo convettivo piuttosto che quello diffusivo e viceversa. Altro problema che sorge è quello di dovere assumere un unico valore rappresentativo della proprietà per ogni faccia considerata, cioè di risolvere gli integrali del tipo $\int_S f dS$. Per quest'ultimo problema il modo più semplice di risolverlo è considerare il valore medio dell'integrale calcolato come quello al centro della faccia moltiplicato l'area della faccia stessa, quindi si può considerare la seguente approssimazione:

$$\int_S f dS \approx \bar{f}_k S_k \quad k = n, e, s, w \quad (2.26)$$

La discretizzazione del dominio computazionale che si può adottare è sostanzialmente di due tipi, spaziale e temporale: quest'ultima viene utilizzata nei problemi in transitorio (ma non è questo il caso dato che si risolve il sistema allo stato stazionario).

Per quanto riguarda i metodi spaziali, ne esistono diversi: esiste una classe di metodi chiamati *Upwind*, che consistono in schemi in cui il valore ricercato dipende solo dalle celle a monte e non da quelle a valle del nodo considerato. In particolare, si ha il FOU (*First Order Upwind*) che è definito nel seguente modo, facendo riferimento ad un sistema 2D e considerando la cella a est del nodo scelto (indicata con il pedice e):

$$\varphi_e = \begin{cases} \varphi_P & (\mathbf{U} \cdot \mathbf{n})_e > 0 \\ \varphi_E & (\mathbf{U} \cdot \mathbf{n})_e < 0 \end{cases} \quad (2.27)$$

Questo schema garantisce una soluzione stabile essendo un metodo del primo ordine (la stabilità si ha nel fatto che la soluzione non sarà mai divergente ma avrà valore finito), ma è affetto da diffusione numerica, cioè la soluzione sarà errata con un errore proporzionale a Γ_e che è il coefficiente di viscosità numerica. Considerando un'espansione in serie di Taylor nell'intorno del punto P qualora $\mathbf{U} \cdot \mathbf{n} > 0$:

$$\varphi_e = \varphi_P + (x_e - x_P) \left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} \right)_P + \frac{(x_e - x_P)^2}{2} \left(\frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} \right)_P + O(\Delta x)^3 \quad (2.28)$$

escludendo i fattori di ordine superiore al secondo con un errore proporzionale al passo di discretizzazione al cubo. Si nota subito che il FOU considera solo il primo termine del secondo membro, per cui esso è un metodo del primo ordine (ciò vuol dire che l'errore è direttamente proporzionale al passo di discretizzazione).

Ricavando il flusso (moltiplicando per $\rho\mathbf{U}$ la (2.28)) si ottiene:

$$f_e = \rho\mathbf{U}\varphi_e = f_P + \frac{\rho\mathbf{U}\Delta x}{2} \left(\frac{\partial\varphi}{\partial x} \right)_P \quad (2.29)$$

Dove si definisce f_e^d :

$$\frac{\rho\mathbf{U}\Delta x}{2} \left(\frac{\partial\varphi}{\partial x} \right)_P = f_e^d \quad (2.30)$$

Esso è il flusso diffusivo che è stato trascurato per via del metodo; questo flusso rappresenta l'errore di troncamento, mentre Γ_e è definito come:

$$\Gamma_e = \frac{\rho\mathbf{U}\Delta x}{2} \quad (2.31)$$

Che è il coefficiente di viscosità numerica, la quale rappresenta una viscosità fittizia, cioè che emerge esclusivamente per via del metodo numerico. Il metodo risulta essere tanto più accurato quanto più piccola è Γ_e , cioè tanto più piccolo è il passo di discretizzazione spaziale Δx . In altri termini, lavorare con griglie più fitte riduce l'errore perché si riduce la viscosità numerica.

Un altro possibile metodo numerico è il Central Differencing Scheme (CDS). Questo metodo è del secondo ordine e si basa nel considerare la proprietà al centro della faccia come media dei valori presi al centro delle celle adiacenti a monte e a valle. In generale si effettua un'interpolazione lineare che tiene conto della distanza tra i nodi delle celle contigue alla faccia di interesse di cui si vuole calcolare la proprietà:

$$\varphi_e \approx \varphi_E \lambda_e + \varphi_P (1 - \lambda_e) \quad (2.32)$$

In cui si ha che λ_e è il fattore di interpolazione lineare:

$$\lambda_e = \frac{x_e - x_P}{x_E - x_P} \quad (2.33)$$

λ_e dipende dal tipo di griglia: se è regolare, questo fattore è uguale a 1/2 quindi si ha che il valore della proprietà al centro della faccia è semplicemente la media aritmetica dei valori che la proprietà assume al centro delle celle adiacenti. Una particolarità del metodo CDS è che esso non dipende dalla direzione del moto del fluido, a differenza del FOU che

è un metodo *upwind*. Il metodo CDS si dimostra particolarmente utile nei problemi in cui la diffusione è dominante, come nelle simulazioni *fluid-flow* di letti impaccati [18].

Per trovare l'errore di approssimazione del metodo CDS basta sviluppare in serie di Taylor (con centro il punto P) i valori di φ_e e φ_E , poi ricavando il gradiente di φ nel punto P e sostituendo opportunamente si trova che l'errore è proporzionale al quadrato del passo di discretizzazione (nel caso di griglie regolari):

$$\varphi_e = \varphi_E \lambda_e + \varphi_P (1 - \lambda_e) + O(\Delta x)^2 \quad (2.34)$$

Il metodo CDS non ha il problema della diffusività numerica, ma ha lo svantaggio di non garantire la limitatezza della soluzione essendo che non è un metodo del primo ordine, e si dimostra che lo schema è stabile sotto la seguente condizione:

$$P_{e,C} = \frac{\rho \mathbf{U} \Delta x}{\Gamma} < 2 \quad (2.35)$$

dove $P_{e,C}$ è il numero di Peclet di cella, che indica il rapporto tra il tempo caratteristico legato alla diffusione e il tempo caratteristico legato alla convezione all'interno di una cella, del dominio, di lunghezza Δx , e Γ rappresenta il coefficiente di trasporto, che nel caso di N-S corrisponde alla viscosità dinamica μ . Tipicamente per evitare che la soluzione sia instabile, si inizializza una soluzione di primo tentativo tramite il FOU, per poi risolvere definitivamente con il metodo CDS.

Esistono ulteriori metodi di discretizzazione spaziale, che però non sono stati implementati nel presente lavoro di tesi, in quanto sono particolarmente indicati nel caso in cui la convezione è dominante. Tra i più comuni si ha il SOU (*Second Order Upwind*), metodo del secondo ordine che, a differenza del primo, è più accurato ma condizionatamente stabile come il CDS. Un ulteriore metodo è il QUICK (*Quadratic Upstream Interpolation for Convective Kinematics*) che è del terzo ordine perché è richiesta la conoscenza di tre valori, di cui due a monte e uno a valle della faccia considerata; e consente di determinare la proprietà al centro della faccia tramite un'interpolazione parabolica. Per griglie uniformi si ottiene la seguente relazione:

$$\varphi_e = \frac{3}{8} \varphi_W + \frac{6}{8} \varphi_P - \frac{1}{8} \varphi_E \quad (2.36)$$

Per quanto riguarda i metodi di discretizzazione temporale, essi sono necessari nel caso di risoluzione di un problema transitorio e non verranno esplorati. Tra i più comuni i metodi di Eulero Esplicito ed Eulero Implicito.

2.2.4 Classificazione e morfologia delle griglie

Il dominio computazionale viene suddiviso in elementi più piccoli tramite un procedimento chiamato *grid-meshing*, che consiste nel creare una griglia di calcolo opportuna frazionando il volume di controllo [36]. Il processo di generazione delle griglie e i successivi raffinamenti sono fondamentali sia per ottenere risultati indipendenti dalla griglia durante le simulazioni del flusso dei fluidi e per garantire che il modello costituisca una rappresentazione fedele della geometria originale [18].

La generazione della griglia (o *mesh*) può essere svolta in diverse modalità: nel nostro caso, *OpenFOAM* genera una griglia esaedrica 3D grazie all'utility *blockMesh*, la quale definisce la boundary box del dominio computazionale. In generale la creazione della *mesh* per discretizzare il dominio è un'operazione di *pre-processing* molto importante, da cui dipenderà fortemente l'accuratezza della soluzione che si ottiene dopo avere applicato un certo metodo numerico. A seguire vi è una panoramica delle griglie più comunemente utilizzate in CFD [36]:

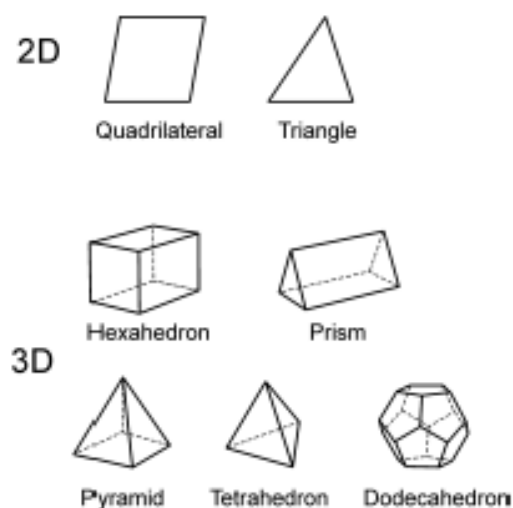


Figura 2.4: Elementi costituenti le griglie, in 2D e in 3D. Figura riprodotta da ANDERSON, 2011 [36].

- *Cartesian Structured Grids* (o griglie strutturate cartesiane): rappresentano le griglie più semplici, in cui vengono utilizzate forme geometriche come il quadrato (in 2D) e l'esaedro (in 3D). Essendo gli elementi facenti parte di griglie cartesiane, ogni elemento viene facilmente individuato tramite l'utilizzo di opportuni indici (in 2D ad esempio abbiamo i e j , in 3D invece i, j, k). Il vantaggio di queste griglie è la semplicità di esecuzione e la perfetta adiacenza tra gli spigoli delle celle, lo svantaggio è che sono adatte solo per geometrie regolari, mentre spesso si richiede l'utilizzo di griglie più complesse. Nonostante questo, l'uso di una *structured grid* costituisce comunque il punto di partenza nell'operazione di meshing.
- *Body Fitted Structured Grids* (o griglie strutturate curvilinee): rappresentano delle griglie strutturate ma a maggiore flessibilità. La peculiarità è quella di avere la

caratteristica di adattarsi alla forma dell'oggetto, assecondandone le curve e i contorni. Questo garantisce la discretizzazione di una moltitudine di geometrie. Ovviamente il costo di processing aumenta rispetto al caso precedente ma non è quella in assoluto più dispendiosa computazionalmente.

- *Block Structured Grids* (o griglie strutturate a blocchi): sono delle griglie in cui si suddivide il dominio in regioni strutturate ma che complessivamente forniscono griglie non strutturate. Lo scopo è quello di generare porzioni di griglia aventi diverso raffinamento, in particolare nelle zone dove i gradienti delle proprietà sono maggiori si effettua un raffinamento maggiore, laddove invece si hanno minori gradienti il raffinamento viene lasciato più blando. Adottare questa tipologia di griglie permette di avere un miglior raffinamento dei risultati ma ovviamente ad un costo computazionale più elevato.
- *Unstructured Grids* (o griglie non strutturate): sono le griglie più complesse, che si adattano a geometrie difficilmente riproducibili da blocchi di forma quadrata o esadrica. Hanno il vantaggio di essere molto flessibili, ma l'onere computazionale è decisamente più elevato. Vengono adoperate forme geometriche diverse per riprodurre le celle, come ad esempio triangoli, quadrilateri, poligoni in 2D e tetraedri, esadri irregolari e poliedri nei casi di celle 3D. Il costo computazionale decisamente più elevato è dovuto al fatto che l'integrazione delle proprietà da cella a cella è più difficoltosa nel caso di strutture più esotiche (i.e. poliedri con più facce). Si possono infatti trovare degli *hanging-nodes*, ovvero dei nodi computazionali che causano problemi numerici.

2.2.5 Strategia risolutiva implementata in OpenFOAM

Gli algoritmi che *OpenFOAM* implementa nel caso di un problema di trasporto quantità di moto sono molteplici. Essenzialmente nel caso in cui si ha a che fare con un problema allo stato stazionario con fluido incomprimibile, Newtoniano, in regime laminare si adotta *simpleFoam*, che è un risolutore allo stato stazionario per flussi incomprimibili e turbolenti, utilizzando l'algoritmo SIMPLE di cui si è discusso in precedenza.

Il risolutore segue una strategia di soluzione segregata. Ciò significa che le equazioni per ogni variabile che caratterizza il sistema (la velocità \mathbf{u} , la pressione p e le variabili che caratterizzano la turbolenza) sono risolte sequenzialmente e la soluzione delle equazioni precedenti è inserita nell'equazione successiva. La non-linearità che appare nell'equazione di quantità di moto (il flusso φ_f attraverso la faccia che è una funzione della velocità) è risolta calcolandola dai valori di pressione e di velocità dell'iterazione precedente. La dipendenza dalla pressione viene introdotta per evitare un disaccoppiamento tra la quantità di moto e le equazioni di pressione e quindi la comparsa di oscillazione ad alta frequenza nella soluzione (effetto *checker-board*).

La prima equazione da risolvere è l'equazione della quantità di moto. Essa fornisce un campo di velocità \mathbf{u}^* che in generale non è esente da divergenza (cioè non soddisfa l'equazione di continuità). Dopo di ciò le equazioni della quantità di moto e di continuità

vengono utilizzate per costruire l'equazione per la pressione. Lo scopo è quello di ottenere un campo di pressione p^n che, inserito nell'equazione del momento lineare, fornisce un campo di velocità \mathbf{u} non divergente. Dopo avere corretto il campo di velocità viene risolta l'equazione per la turbolenza. Nel nostro caso non si ha a che fare con un flusso turbolento, quindi viene settato *off* nella voce *turbulence* che si trova nel file *controlDict*. La procedura iterativa viene quindi ripetuta finché la soluzione arriva a convergenza.

2.3 Analisi statistica dei mezzi porosi

Nel presente lavoro di tesi si ha a che fare con un impaccamento di granuli ghiacciati ottenuti tramite SFD: l'obiettivo è quello di ricavare i descrittori del mezzo poroso, che sono la porosità, la tortuosità e la permeabilità. Per quanto riguarda i primi due, sono dei descrittori tradizionalmente geometrici, mentre la permeabilità è un parametro tipicamente fluidodinamico.

2.3.1 Porosità

Per definizione la porosità di una roccia o di un suolo è semplicemente la frazione del volume materiale che è lo spazio dei pori. In termini quantitativi la porosità volumetrica ε è definita come:

$$\varepsilon = \frac{V_v}{V_t} = \frac{V_t - V_s}{V_t} \quad (2.37)$$

Dove V_s è il volume del solido, V_v è il volume dei vuoti in un volume totale di materiale V_t (o anche chiamato volume di bulk). La porosità è un parametro adimensionale nell'intervallo $0 < \varepsilon < 1$, che si può anche esprimere in percentuale moltiplicando per cento il risultato dell'equazione (2.37) [38].

Esistono altre definizioni di porosità, che è un parametro puramente geometrico: per citarne alcune, abbiamo la porosità superficiale e la porosità lineare che si riferiscono ai rapporti tra aree o lunghezze rispettivamente [39].

2.3.2 Tortuosità

Riguardo la tortuosità, è un parametro tradizionalmente geometrico ma che può essere espresso anche in termini fluidodinamici. Esistono diverse definizioni di tortuosità, in generale si definisce come il parametro che descrive l'elongazione media delle linee di flusso rispetto al caso in cui lo stesso fluido può scorrere liberamente senza ostacoli.[40]

Una definizione geometrica di tortuosità definisce τ il rapporto tra la lunghezza effettiva del percorso del fluido all'interno del mezzo poroso diviso la distanza retta in direzione del flusso. In altri termini si può considerare il percorso del fluido come da figura 2.10:

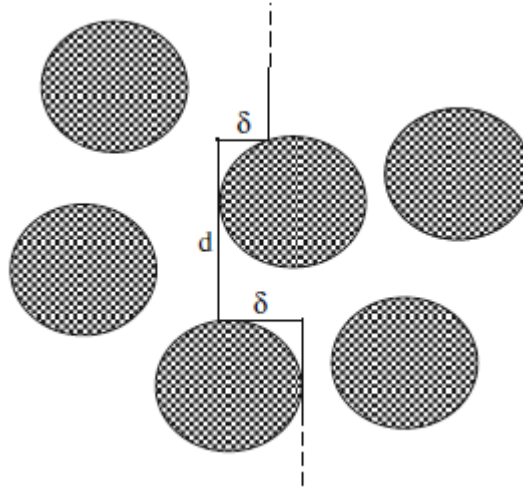


Figura 2.5: Rappresentazione del percorso del fluido attraverso i granuli di un mezzo poroso. Figura riprodotta da PISANI, 2011 [40].

Si nota che il percorso del fluido è formato dai tratti $\delta + d + \delta = d + 2\delta$, mentre il percorso in verticale che separa le due cuspidi è lungo d . Questo porta a definire, geometricamente, la tortuosità τ :

$$\tau = \frac{\bar{d} + 2\delta}{\bar{d}} \quad (2.38)$$

Il valore di \bar{d} , che corrisponde essere la distanza media tra due particelle nel verso di direzione del flusso, si determina nel seguente modo: si considera il volume della particella (V_p) e il volume disponibile al transito del fluido (V_v) dalla particella considerata alla successiva; inoltre, si considera la sezione della particella πR^2 . A questo punto la somma dei due volumi si uguaglia all'integrale della distanza generica di particella d , ottenendo:

$$V_p + V_v = \int_{\sigma} d \, dS = \pi R^2 \bar{d} \quad (2.39)$$

Quindi si ricava \bar{d} :

$$\bar{d} = \frac{V_p + V_v}{\pi R^2} \quad (2.40)$$

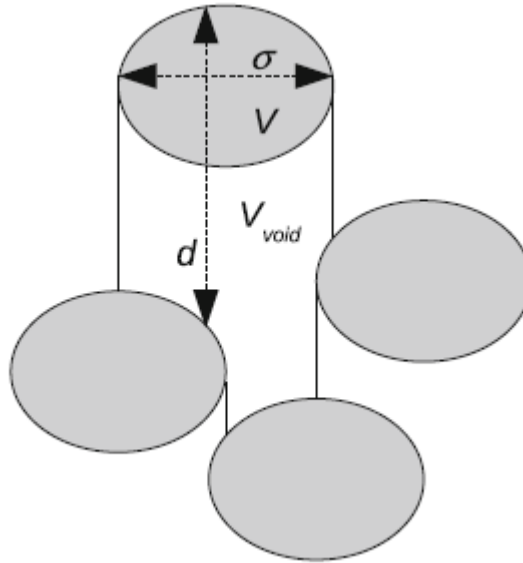


Figura 2.6: Schema illustrativo della distanza interparticellare d in funzione del volume di particella V (corrispondente a V_p), del vuoto interparticellare V_{void} (corrispondente a V_v) e della sezione della particella σ (corrispondente a πR^2). Figura riprodotta da PISANI, 2011 [40].

Una definizione alternativa di tortuosità è la seguente: si considera il rapporto di due integrali in volume, di cui il primo è relativo al modulo della velocità del fluido $|U|$, il secondo invece riguarda la componente di velocità del fluido U_z in direzione dell'attraversamento del fluido nel mezzo poroso [41]:

$$\tau = \frac{\int |U| dV}{\int U_z dV} = \frac{\langle |U| \rangle}{\langle U_z \rangle} \quad (2.41)$$

Le parentesi indicano che la quantità all'interno è mediata spazialmente. In questo caso, la tortuosità è stata definita fluidodinamicamente: non occorre quindi misurare geometricamente il percorso del fluido attraverso gli ostacoli e compararlo con la lunghezza retta tra ingresso e uscita dal mezzo poroso (cioè valutare le diverse *stream lines* del fluido), ma è sufficiente ricavare il suo campo di velocità in ogni punto del mezzo poroso e rapportare la media spaziale del modulo di velocità rispetto alla sua componente principale. Questa è la ragione per cui, come introdotto nei precedenti capitoli, in questa tesi verranno svolte simulazioni CFD in regime laminare; nonostante il problema reale veda un regime di trasporto rarefatto, dalla soluzione del campo di moto laminare è possibile tramite l'equazione (2.41) ottenere un parametro geometrico implicito dell'impaccamento considerato.

2.3.3 Permeabilità

C'è da premettere che i mezzi porosi considerati sono mezzi saturi: il fluido che li attraversa occupa interamente gli spazi intergranulari e si possono trascurare eventuali zone insature. Ciò non sempre rispecchia la realtà, come nel caso del *channeling* nelle colonne a riempimento. Nella macro scala invece, il flusso in mezzi porosi saturi è fortemente influenzato dalla permeabilità del mezzo (k).

La permeabilità è definita, nella teoria di Kozeny-Carman, in due modi [20]:

$$k = \frac{\varepsilon_b^3}{\gamma \tau^2 a^2} = \frac{D_p^2}{180} \frac{\varepsilon_b^3}{(1 - \varepsilon_b)^2} \quad (2.42)$$

k è definita in funzione di ε_b (porosità di bulk), γ (fattore di forma, che è una costante caratteristica del tipo di materiale), τ (tortuosità) e a (superficie specifica definita come il rapporto dell'area interstiziale totale diviso il volume di bulk del campione); ma anche in funzione del diametro medio di particella D_p .

Si suppone che il fluido occupi tutti gli interstizi: questa ipotesi è più veritiera nel caso in cui si consideri un sistema poroso alla microscala in cui attraverso scorre un fluido sotto le condizioni fluidodinamiche descritte in precedenza. C'è da premettere che i mezzi porosi considerati sono mezzi saturi: il fluido che li attraversa occupa interamente gli spazi intergranulari e si possono trascurare eventuali zone insature. Ciò non sempre rispecchia la realtà, infatti si possono creare cammini preferenziali in corrispondenza delle pareti dove la porosità è localmente più bassa (il fenomeno del *channeling* nel *trickle bed reactor*) [18].

La permeabilità mette in relazione le perdite di carico nel mezzo con la velocità superficiale del fluido che lo attraversa. Questa relazione può essere sia lineare che non lineare, ciò dipende dal numero di Reynolds, che nel caso in cui è minore di 1 fa sì che la relazione sia lineare.

In condizioni di *creeping flow* quando $Re < 1$ si adotta la legge di Darcy:

$$\frac{\Delta P}{L} = \frac{\mu}{k} q \quad (2.43)$$

Dove $\frac{\Delta P}{L}$ rappresenta essere la perdita di carico per unità di lunghezza in cui si realizza, che è pari alla viscosità dinamica del fluido μ rapportata alla permeabilità k del mezzo per la velocità media superficiale q .

Si dimostra che l'equazione (2.43) si ottiene a partire dall'equazione di Stokes nel caso macroscopico di *creeping flow*: quest'ultima equazione corrisponde all'equazione (2.19) dove i termini transitorio e convettivo sono stati trascurati [42].

La permeabilità è anche definita nel seguente modo, partendo dalla legge di Darcy, essendo che il fluido attraverso mezzi porosi è governato dalla seguente legge sotto le ipotesi di fluido Newtoniano [20]:

$$k = \mu \langle U_z \rangle / \left(\frac{\Delta P}{L} \right) \quad (2.44)$$

Si considera μ è la viscosità dinamica, L è la lunghezza del letto in direzione dell'attraversamento del flusso e ΔP è la perdita di carico associata nel mezzo poroso. La formula relativa alla permeabilità prevede l'utilizzo della velocità media integrale volumica $\langle U_z \rangle$ ottenuta nel seguente modo:

$$\langle U_z \rangle = \frac{1}{V_{REV}} \int_{REV} U_z dV \quad (2.45)$$

Per ottenere il valore di $\langle U_z \rangle$ bisogna conoscere il campo di velocità del fluido in ogni punto del REV e quindi mediare nel volume [20]. Questo risulta essere un procedimento oneroso come costo computazionale. Un modo più comodo per ricavare la permeabilità è quello di ricorrere, piuttosto che a $\langle U_z \rangle$, alla velocità media superficiale q . Il codice *OpenFOAM* restituisce come risultato di post-processing il valore della velocità $\langle U_z^* \rangle$ che attraversa l'area fluida in uscita $A_{f,OUT}$.

Per ricavare q è sufficiente moltiplicare U_z^* per il rapporto tra $A_{f,OUT}$ e $A_{t,OUT}$, che è pari alla sezione del REV (cioè L^2):

$$q = \langle U_z^* \rangle \frac{A_{f,OUT}}{A_{t,OUT}} = \frac{\langle U_z^* \rangle}{L^2} A_{f,OUT} \quad (2.46)$$

$A_{f,OUT}$ è quell'area effettivamente disponibile al fluido nell'attraversamento della sezione di uscita del REV, considerando le luci dei pori. Anch'essa è fornita da *OpenFOAM* come dato di post-processing.

Un'altra importante legge che descrive il comportamento fluidodinamico di un fluido attraverso un mezzo poroso è l'equazione di Ergun: essa mette in relazione la perdita di carico per lunghezza che si ha nel letto con la velocità superficiale del fluido, con la porosità del letto ε (cioè il rapporto tra il volume degli interstizi diviso il volume totale del campione), e con il diametro delle particelle D_p (che si assumono di forma sferica) [35]:

$$\frac{\Delta P}{L} = \frac{150\mu q}{D_p^2} \frac{(1 - \varepsilon)^2}{\varepsilon^3} + \frac{1.75\rho q^2}{D_p} \frac{1 - \varepsilon}{\varepsilon^3} \quad (2.47)$$

Questa legge è ampiamente utilizzata nel caso di reattori a letto fisso. La legge di Ergun è combinazione di altre due leggi. La prima è l'equazione di Blake Kozeny:

$$\frac{\Delta P}{L} = \frac{150\mu q (1 - \varepsilon)^2}{D_p^2 \varepsilon^3} \quad (2.48)$$

che è valida nel caso di bassi numeri di Reynolds, cioè nel caso di moto laminare. La seconda è l'equazione di Burke Plummer, valida per alti numeri di Reynolds, cioè in regime turbolento [35]:

$$\frac{\Delta P}{L} = \frac{1.75\rho q^2 (1 - \varepsilon)}{D_p \varepsilon^3} \quad (2.49)$$

Chiaramente nel nostro caso il contributo di quest'ultima è trascurabile per via del regime fluidodinamico laminare.

2.3.4 Curve di distribuzione di probabilità

Nel presente lavoro di tesi verrà condotta a partire dai dati sperimentali una ricostruzione della distribuzione granulometrica dei campioni che costituiscono il mezzo poroso da cui verranno ricavati i descrittori dell'impaccamento. Il numero di particelle facente parte di una generica distribuzione è spesso molto elevato, per cui una strategia conveniente è quella di dividere il range delle dimensioni in più intervalli 'i' (indice progressivo $i=1,2,\dots,k$) in cui ognuno dei quali ha come estremi le lunghezze L_{i-1} ed L_i e che contiene un certo numero di particelle N_i . Si ottiene un istogramma con un numero discreto di intervalli (*bins*) in cui l'area di ogni rettangolo equivale alla frazione di particelle. Viene diagrammata in ascissa la dimensione della particella e in ordinata la *size distribution density*, definita in questo modo:

$$f_{n,i} = \frac{1}{L_i - L_{i-1}} \frac{N_i}{N_{tot}} \quad (2.50)$$

In cui N_i è il numero di particelle facenti parte di quel bin ed $N_{tot} = \sum_{i=1}^k N_i$ è il numero totale di particelle nella distribuzione. Si può anche definire $F_{n,i}$ come la frazione di particelle di dimensione al di sotto di un certo L_i

$$F_{n,i} = \frac{\sum_{j=1}^i N_j}{N_{tot}} \quad (2.51)$$

Si nota subito che $f_{n,i} = \frac{dF_n}{dL}$. Se gli intervalli considerati sono molto piccoli si può approssimare l'istogramma ad una distribuzione continua. In questo caso si definisce $f_n(L)dL$ come la frazione di particelle con dimensione compresa tra L ed $L+dL$ e $F_{n,i}(L)$ come la frazione di particelle con dimensione più piccola di L . In termini probabilistici invece $f_n(L)dL$ è la probabilità di trovare una particella di dimensione λ che si trova tra L ed $L+dL$ da un campione random di popolazione, mentre $F_n(L)$ è la probabilità che la dimensione λ della particella del campione sia più piccola di L , e si ottiene come integrale della precedente.

In questi termini si ha che $f_n(L)$ è la Probability Density Function (PDF) mentre $F_n(L)$ è la Cumulative Density Function (CDF). La PDF gode della proprietà integrale, cioè vuol dire che estendendo il dominio di integrazione da zero a più infinito, si ha il 100% di probabilità di trovare qualsiasi particella facente parte di quella distribuzione.

$$\int_0^{\infty} f_n(L)dL = 1 \quad (2.52)$$

La PDF racchiude tutte le informazioni sulla *particle size distribution*, però è più conveniente e pratico definire dei descrittori per riassumere le caratteristiche della popolazione e permettere un confronto tra varie casistiche. Essi sono:

- Diametro medio numerico (o media) definito come:

$$\mu = \bar{L}_n = \int_0^{\infty} L f_n(L)dL \quad (2.53)$$

Il valore della dimensione di particella L è pesato dalla frazione di elementi che condividono questo valore, cioè $f_n(L)dL$ è sommato per integrazione.

- Mediana: definisce il centro della distribuzione in termini di probabilità, è quel valore di lunghezza tale per cui l'integrale della CDF è pari a 0.50 (questo vuol dire che metà della popolazione ha un diametro inferiore di L_{50}). In formule:

$$F_n(L_{50}) = \int_0^{L_{50}} f_n(L)dL = 0.50 \quad (2.54)$$

- Moda: è il valore L_m dove la PDF assume il suo picco di probabilità massimo.
- La media, mediana e moda danno un'indicazione sulla collocazione del centro della distribuzione, mentre la deviazione standard σ definisce lo spread della distribuzione. Più grande è σ più la distribuzione è larga. La deviazione standard è definita dalla varianza:

$$\sigma^2 = \int_0^{\infty} (L - \bar{L}_n)^2 f_n(L)dL \quad (2.55)$$

- Coefficiente di variazione (c.v.): definizione utilizzata per normalizzare la deviazione standard, è pari al rapporto σ/μ . Tipicamente le distribuzioni sono tanto più larghe quanto più questo rapporto è grande.
- Skewness (w): definisce l'asimmetria della distribuzione rispetto al suo valore di media. Una skewness nulla indica che la distribuzione è simmetrica, mentre se è positiva indica un'asimmetria che si pronuncia verso valori maggiori di μ (in altre parole la coda a destra è più lunga o piatta). Si definisce w come:

$$w = \frac{\mu_3}{\sigma^3} = \frac{\int_0^{\infty} (L - \bar{L}_n)^3 f_n(L) dL}{\left(\int_0^{\infty} (L - \bar{L}_n)^2 f_n(L) dL\right)^{(3/2)}} \quad (2.56)$$

La morfologia delle curve di distribuzione può assumere diverse forme, che però nella maggior parte dei casi sono riconducibili a distribuzioni teoriche molto comuni. Il caso banalmente più semplice di distribuzione granulometrica è quella in cui le particelle hanno tutte la stessa dimensione (lo stesso diametro): in quel caso la popolazione di particelle è definita monodispersa, e la distribuzione risultante ha media, mediana e moda coincidenti con il diametro, comune a tutte le particelle, e la deviazione standard è nulla, così come ovviamente la skewness.

In tutti gli altri casi si ha a che fare con una popolazione di particelle polidisperse, cioè il diametro delle particelle varia seguendo una certa legge, o in maniera arbitraria, o (nel caso più comune) in una maniera riconducibile ad una distribuzione teorica.

Nella teoria della probabilità, la distribuzione normale (o Gaussiana) è una distribuzione di probabilità continua comune. La PDF della distribuzione normale ha la seguente legge:

$$PDF(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{x - \mu}{\sigma}\right)^2\right] \quad (2.57)$$

Dove μ è la media e σ è la deviazione standard. Nel caso in cui si ha media nulla ($\mu = 0$) e deviazione standard σ unitaria ($\sigma = 1$) si ottiene il grafico seguente (e in questo caso si ha a che fare con una distribuzione normale standard):

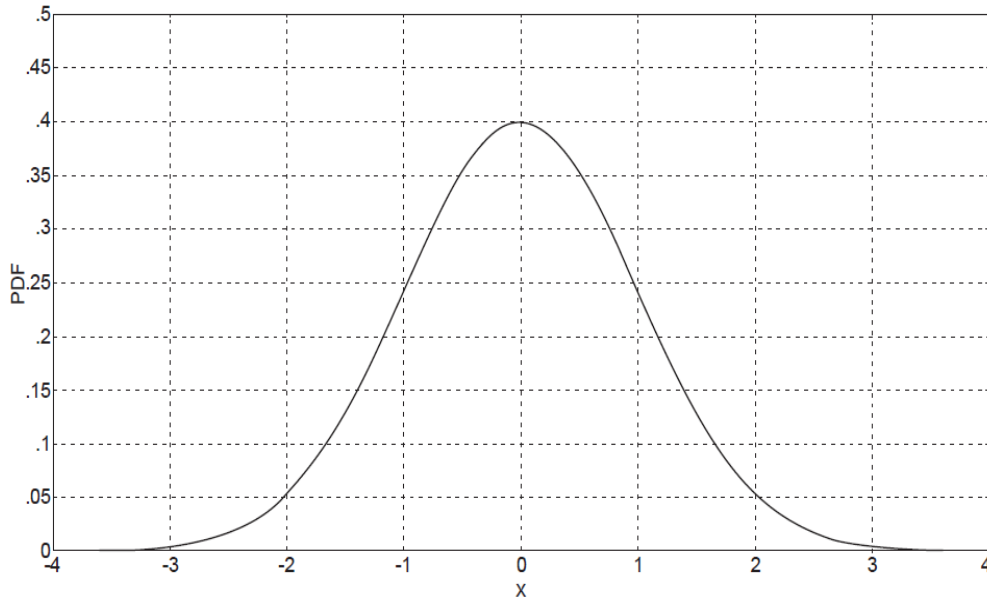


Figura 2.7: Distribuzione normale o Gaussiana, $\mu = 0$; $\sigma = 1$. Figura riprodotta da MAYMON, 2018 [43].

La curva in figura 2.7 ha la peculiarità di essere simmetrica (quindi $w = 0$) rispetto alla moda, mediana e media che coincidono. In particolare, si ha che il 68.258% della distribuzione si trova al di sotto della curva tra $\mu \pm 1 \cdot \sigma$, il 95.45% della distribuzione tra $\mu \pm 2 \cdot \sigma$, e il 99.73% della distribuzione tra $\mu \pm 2 \cdot \sigma$ (quest'ultimo intervallo è molto utile da considerare nel caso si voglia costruire la curva a partire da dati sperimentali). Inoltre, l'84,13% dei dati è più piccolo di σ , il 97,72% è più piccolo di 2σ e il 99,865% è più piccolo di 3σ [43].

Un'altra curva molto utile nello studio di popolazione è la distribuzione lognormale. Essa è una distribuzione continua di probabilità di una variabile casuale in cui il logaritmo è normalmente distribuito. Questo vuol dire che se x è la variabile randomica, allora $y = \ln(x)$ è distribuita normalmente e di conseguenza $x = \exp(y)$ ha un andamento lognormale. Una variabile randomica che è distribuita in tale maniera assume esclusivamente valori positivi [39]. Si considera quindi la seguente formula nel caso in cui μ e σ siano definiti nella scala normale:

$$\text{PDF}(x) = \frac{1}{x\sqrt{2\pi \ln(1 + \sigma^2/\mu^2)}} \exp\left(-\frac{\left[\ln x - \ln \frac{\mu}{\sqrt{1 + \sigma^2/\mu^2}}\right]^2}{2 \ln(1 + \sigma^2/\mu^2)}\right) \quad (2.58)$$

Assegnando $\mu = 2$ e $\sigma = 1$ si ottiene il seguente grafico:

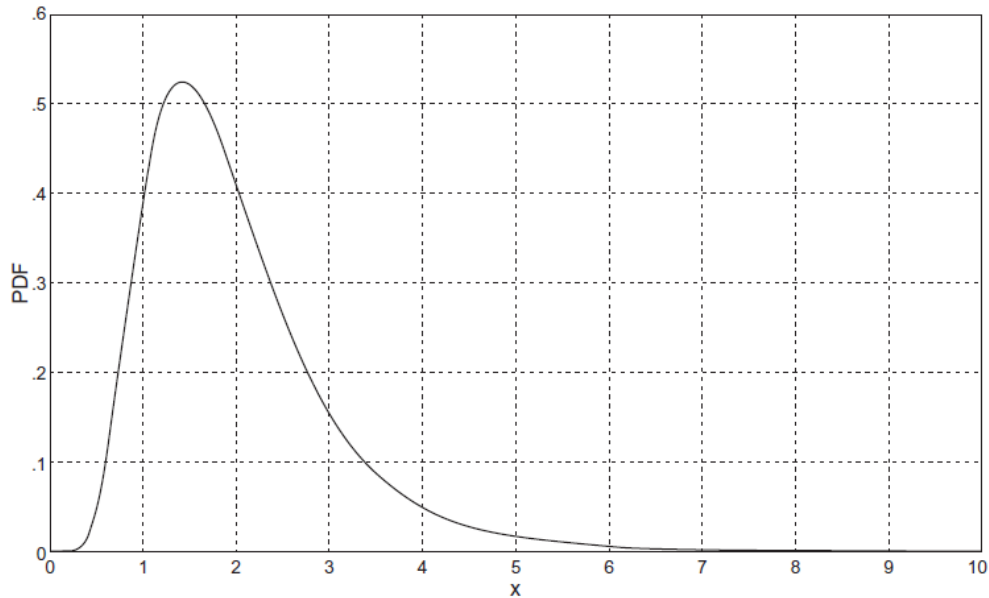


Figura 2.8: Distribuzione lognormale, $\mu = 2$; $\sigma = 1$. Figura riprodotta da MAYMON, 2018 [43].

Per quanto concerne le distribuzioni lognormali, la moda, la media e la mediana non coincidono (a differenza della Gaussiana); inoltre in questo caso si ha una skewness positiva, come si vede dalla coda a destra più allungata in figura 2.8.

2.3.5 Distribuzione statistica dei pori

La distribuzione statistica dei pori è molto importante nello studio di un mezzo poroso. A seconda della loro morfologia e della tipologia, i parametri fluidodinamici macroscopici possono essere notevolmente differenti. Un modo per definire la dimensione del poro è quella di definire il diametro del poro δ come il diametro della sfera più grande che può essere contenuta interamente all'interno del poro stesso. Essendo che questa dimensione varia da poro a poro, è possibile esprimere con α la frazione di pori che hanno un diametro compreso tra δ e $\delta+d\delta$, e definire la seguente relazione:

$$\int_0^{\infty} \alpha(\delta) d\delta = 1 \quad (2.59)$$

Cioè l'integrale della distribuzione di probabilità dei pori all'interno di un qualunque mezzo poroso è unitario [39]. Nel caso di sistemi porosi costituiti da granuli sferici, si ottiene una distribuzione generalmente lognormale, definita nel seguente modo [44]:

$$f_0(r) = \frac{\phi_0}{r\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{[\ln(r/r_0)]^2}{2\sigma^2}\right) \quad (2.60)$$

Dove r_0 è il raggio medio geometrico in μm , σ è la deviazione standard della distribuzione lognormale e ϕ_0 (che è la differenza tra il contenuto di liquido a saturazione del campione e il contenuto residuo dopo eventuale drenaggio, cioè $\theta_s - \theta_r$) è il massimo della CDF definita dalla seguente equazione [45]:

$$\int_0^{\infty} f_0(r) dr = \phi_0 \quad (2.61)$$

Per quanto riguarda i pori, possono essere immaginati come se fossero dei capillari stretti di diversa tipologia. Si distinguono sostanzialmente in poi interconnessi e pori non connessi. Avendo a che fare con pori interconnessi, si definisce la porosità effettiva ε_{eff} come il rapporto tra il volume occupato tra i pori interconnessi e il volume di bulk V_t , quindi:

$$\varepsilon_{eff} = \frac{V_{vuoti\ connessi}}{V_t} \quad (2.62)$$

I vuoti dei pori non connessi vengono definiti pori inefficaci (in quanto non sono utili al passaggio del fluido attraverso di essi). Come mostrato in figura, ne esistono di due tipi: *dead-end pores* (cioè pori ciechi) e *standard pockets* (ovvero vasi stagnanti). La morfologia dei pori è da tenere in stretta considerazione per quanto concerne le proprietà di trasporto del mezzo poroso.

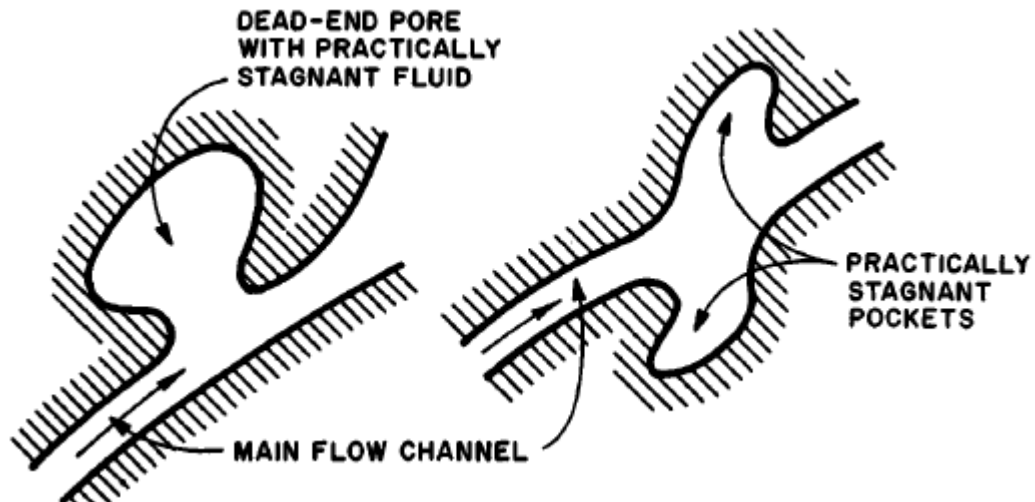


Figura 2.9: Tipologie di pori: interconnessi, ciechi e vasi stagnanti. Figura riprodotta da BEAR, 2013 [39].

Esistono diverse metodologie per determinare la porosità di un campione, che si basano sulla determinazione di due di tre tra i volumi V_v , V_t , V_s definiti in precedenza, tra cui ad esempio la misurazione diretta, il metodo a iniezione di mercurio, il metodo

gravimetrico, il metodo ad espansione di gas. Questi sono metodi diretti. Esistono anche dei metodi indiretti, ad esempio basati sull'adsorbimento di particelle radioattive da parte del solido che costituisce il mezzo poroso [39].

2.3.6 Volume Elementare Rappresentativo

Lo studio fluidodinamico dell'intero impaccamento comporta dei problemi riguardo il costo computazionale delle simulazioni da condurre (che risulterebbero essere molto onerose in termini di memoria e di tempo) e gli effetti di bordo che disturbano i risultati ottenuti: tipicamente i bordi sono delle zone a maggiore porosità che favoriscono dei percorsi preferenziali, inoltre la disposizione dei granuli nei bordi è diversa rispetto al bulk del materiale. Per questi motivi si sceglie di lavorare con un volume più piccolo, come fosse situato nel bulk della fiala, che sia però rappresentativo dell'intero sistema: da qui nasce la definizione di REV, che è di fondamentale importanza nello studio dei mezzi porosi.

Si definisce Volume Elementare Rappresentativo (REV) come il volume più piccolo avente le stesse caratteristiche (in termini di porosità, tortuosità e permeabilità) del campione macroscopico in analisi, cioè dell'intero impaccamento di particelle, che si può ottenere replicando n volte il REV nello spazio [18]. Il REV è un concetto prettamente statistico, ed è uno strumento molto utile nello studio fluidodinamico del mezzo poroso, in quanto è molto meno costoso computazionalmente del corrispettivo macroscopico.

Esistono due approcci nella determinazione del REV: il primo è quello di individuare il più piccolo volume tale per cui la sua porosità non vari più apprezzabilmente all'aumentare della dimensione del volume considerato (rispetto al REV minimo si ha che la porosità assume un andamento circa asintotico). Questo approccio è tipico della scienza del suolo. Un secondo approccio invece consiste nel determinare il REV basandosi sui parametri macroscopici del campione senza determinare a priori i parametri microscopici del campione: il REV si considera tale quando ripetendo più volte questo campione nello spazio si ottiene la costanza dei parametri macroscopici [46].

In letteratura si trova che nel caso di un reattore cilindrico *packed-bed* con particelle aventi un diametro medio di $50 \mu m$, un REV adeguato affinché la porosità del campione si stabilizzi, si trova con una dimensione superiore a $0,1 mm^3$, che corrisponde a prendere un cubo di lato $5 * 10^{-4} m$, cioè 10 volte il diametro medio della distribuzione [23].

In figura 2.10 viene identificato il REV nel caso di un letto impaccato di particelle considerando come parametro determinante la porosità di diversi campioni, nel caso di popolazioni di particelle monodisperse e polidisperse. Vengono fatte misurazioni di ϵ su un campionamento di volumi crescenti:

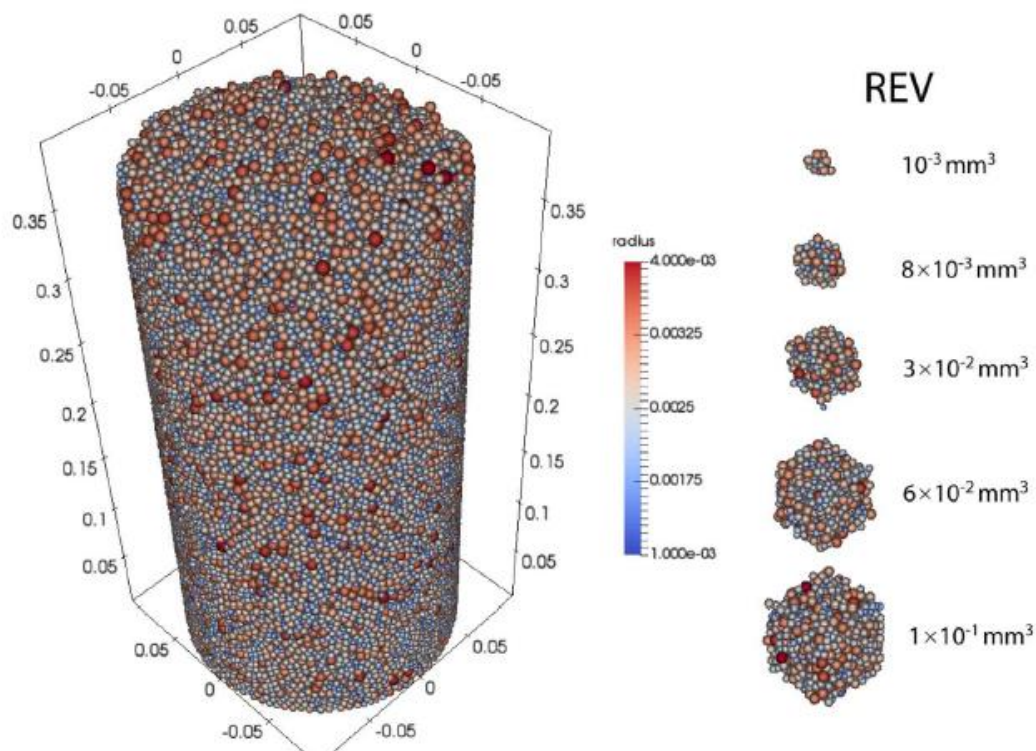


Figura 2.10: Estrazione di diversi volumi di particelle polidisperse con coefficiente di variazione=0.1 e media= $50 \mu\text{m}$. Figura riprodotta da CAPOZZI, 2019 [23].

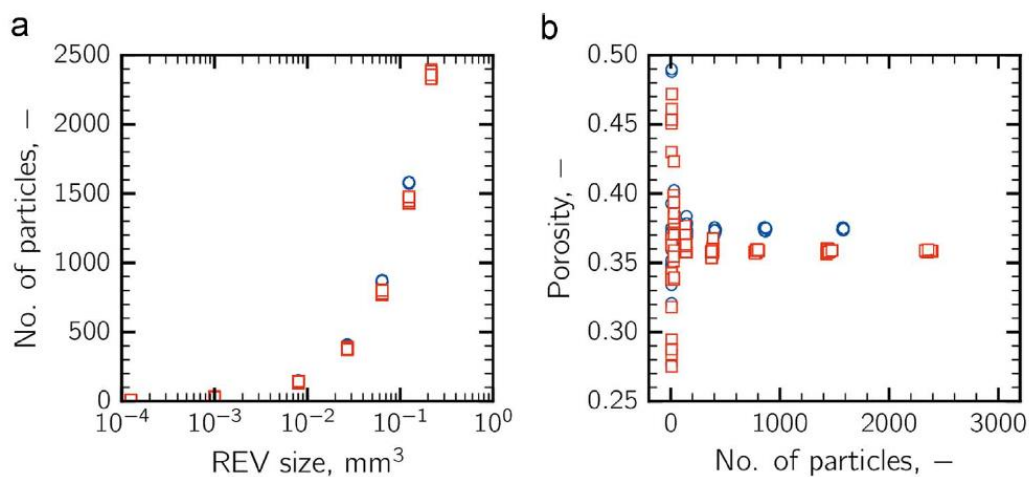


Figura 2.11: Studio del REV size rispetto alla porosità del sampling. In blu si ha a che fare con particelle monodisperse, in rosso invece si hanno particelle polidisperse con coefficiente di variazione=0.1 e media= $50 \mu\text{m}$. Figura riprodotta da CAPOZZI, 2019 [23].

Si può vedere come la proprietà non vari più considerevolmente all'aumentare delle dimensioni del REV qualora il numero minimo di particelle nel campione sia di almeno un migliaio. L'andamento asintotico della porosità individua il REV. Un approccio analogo verrà utilizzato nel presente lavoro di tesi.

3 Pianificazione delle simulazioni

Dopo avere definito la teoria che governa i fenomeni fisici che avvengono durante la deposizione delle particelle nelle fiale, le equazioni del moto del fluido attraverso il mezzo poroso, le caratteristiche geometriche e fluidodinamiche del mezzo stesso, nonché l'analisi statistica delle curve di distribuzione granulometrica e della distribuzione dei pori, occorre entrare nel dettaglio su come sono state condotte le simulazioni che hanno come scopo l'ottenimento dei *packing descriptors* e della *Pore Size Distribution (PSD)*, compreso il diametro medio dei pori.

La pianificazione delle simulazioni si svolge nel seguente modo: si parte dai dati sperimentali di 3 diverse soluzioni acquose: una soluzione al 5% in peso di mannitolo, una al 5% di saccarosio e una al 40% di saccarosio. Per ognuna delle 3 soluzioni, condotte con un atomizzatore di potenza 3 Watt, sono stati condotti cinque esperimenti variando la flow rate di soluzione: 1, 2.5, 5, 7.5 e 10 ml/min per un totale di quindici esperimenti. Ogni esperimento è stato oggetto di simulazioni DEM e CFD, infine è stata ricavata la *PSD* e di conseguenza il diametro medio dei pori.

3.1 Geometrie

In questo paragrafo verranno descritte le caratteristiche geometriche dei campioni di partenza e la loro riproduzione tramite il tool *YADE* al fine di ottenere il dominio computazionale per le simulazioni *fluid-flow*.

3.1.1 Ottenimento delle PDF e delle CDF dei casi sperimentali

Prima di tutto è necessario ricavare, a partire dai dati sperimentali, le curve di distribuzione granulometrica: esse sono necessarie per potere ricostruire la popolazione di particelle da implementare nel tool di Python *YADE*, che simulerà la deposizione di particelle sferiche in un contenitore di forma parallelepipedo.

Ogni campionamento ha come dati una serie di misurazioni del diametro di ogni singola particella. Per determinare il diametro geometrico delle particelle, le immagini ottenute tramite SEM (Microscopio Elettronico a Scansione) sono state analizzate utilizzando il software *ImageJ* [34].

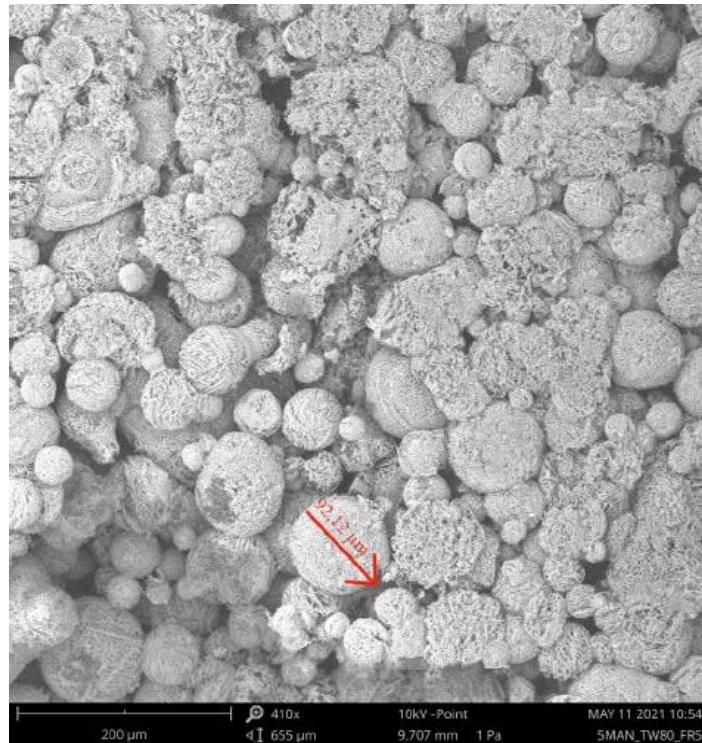


Figura 3.1: Esempio di misurazione del diametro delle particelle per un'immagine SEM di una soluzione al 5% in peso di mannitolo atomizzata ad una portata di 5 ml/min. Figura riprodotta da LOMBARDO, 2021 [34].

Essendo che i granuli congelati non sono perfettamente sferici, sono state impiegate cinque misurazioni al fine di ottenere il diametro equivalente della singola particella, per cui a partire da oltre 3000 misurazioni per ogni caso si sono ottenute circa 600 misurazioni tramite un'operazione di media aritmetica per ogni singola particella. Questi valori hanno come ordine di grandezza le unità e le decine di μm .

I dati sono quindi stati arrotondati al μm e successivamente raggruppati in delle barre (*bins*) al fine di ottenere l'istogramma della distribuzione particellare. Il numero dei *bins* necessari è stato ricavato con la formula di Sturges:

$$N = \log_2(n) + 1 \quad (3.1)$$

Dove N è il numero di *bins* dell'istogramma ed n è il numero di particelle che costituiscono la distribuzione. La formula di Sturges permette di ottenere un istogramma che sia rappresentativo della distribuzione delle dimensioni particellari del campione. Dall'istogramma è possibile poi costruire la PDF e la CDF della distribuzione particellare caso per caso. Nelle figure 3.2 e 3.3 vengono mostrati un esempio di PDF e CDF relative al caso del saccarosio al 5% in peso atomizzato con una potenza di 3 W e una portata di 1 ml/min:

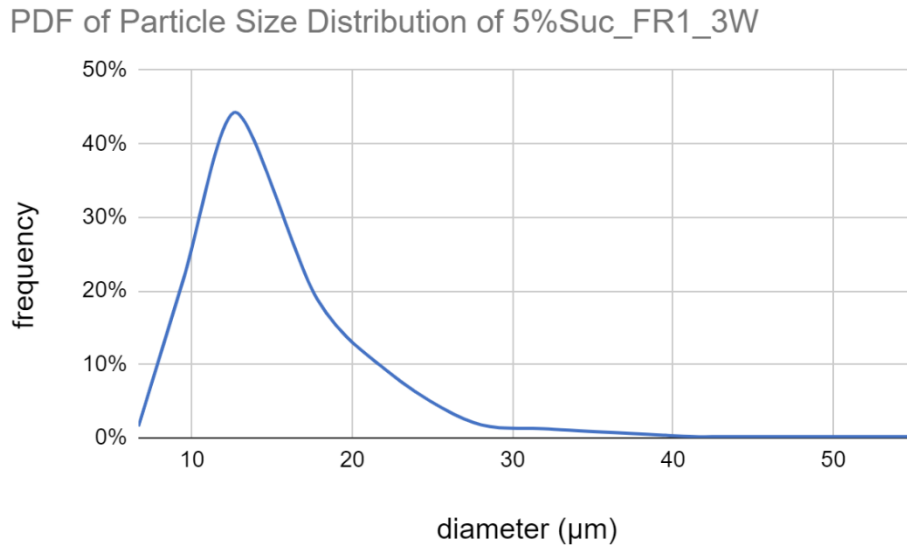


Figura 3.2: Probability Density Function della soluzione al 5% in peso di saccarosio atomizzata con una portata di 1 ml/min.

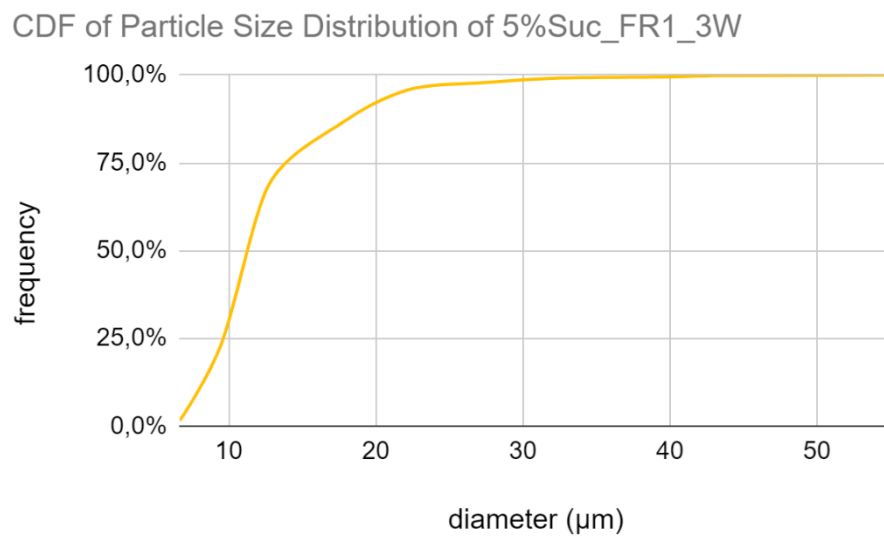


Figura 3.3: Cumulative Density Function della soluzione al 5% in peso di saccarosio atomizzata con una portata di 1 ml/min.

Ripetendo il procedimento descritto prima sono state ottenute le diverse curve sperimentali, da cui si sono ricavati i parametri descrittivi: media, deviazione standard, coefficiente di variazione e asimmetria, come mostrato in tabella 3.1:

Tabella 3.1: Descrittori delle curve di distribuzione particellari per granuli ottenuti tramite spray freezing a partire da soluzioni acquose al 5% in mannitolo, 5% in saccarosio e 40% in saccarosio, atomizzate a diverse portate: 1 ml/min, 2.5 ml/min, 5 ml/min, 7.5 ml/min, 10 ml/min.

	Flow rate	Particle size distribution descriptors			
	(ml/min)	$\mu(\mu\text{m})$	$\sigma(\mu\text{m})$	c.v= σ/μ	w
5% p/p mannitolo	1	15	7	0,44	1,27
	2,5	46	13	0,29	1,54
	5	48	19	0,39	1,49
	7,5	42	13	0,30	1,21
	10	91	45	0,49	1,33
5% p/p saccarosio	1	28	6	0,21	2,04
	2,5	31	8	0,25	2,55
	5	44	11	0,26	2,96
	7,5	49	14	0,28	2,18
	10	50	14	0,29	2,06
40% p/p saccarosio	1	40	13	0,32	1,87
	2,5	39	14	0,35	2,10
	5	39	16	0,42	1,84
	7,5	45	19	0,41	1,71
	10	49	22	0,45	1,79

Questi sono i dati di partenza che riassumono le distribuzioni particellari da cui verranno ricavati i descrittori dell'impaccamento tramite simulazioni CFD.

3.1.2 Creazione del letto di particelle mediante YADE

Avendo ottenute le curve di distribuzione granulometrica, è possibile utilizzare per le analisi seguenti il tool Python *YADE*.

Tramite uno script in Python si possono assegnare tutte le features necessarie, come ad esempio il numero di particelle da considerare nella simulazione, i valori di diametro equivalente medio per ogni bin considerato e le frequenze relative di ogni *bin*.

Per quanto riguarda il numero di particelle, è necessario simulare la deposizione balistica di un numero adeguato di particelle. Poiché il numero effettivo di granuli non è sufficiente da solo a replicare un REV, allora occorre aumentare il numero di particelle iniziale che andrà a depositarsi nel container parallelepipedo. Come criterio si è scelto di simulare in totale 10000 particelle, in modo che il REV ne contenga circa un migliaio affinché esso possa definirsi caratteristico [23]. La frequenza di particelle è ottenuta automaticamente dall'algoritmo tramite l'utilizzo dei *count*: in altre parole è sufficiente

riportare il numero di particelle che contiene ogni *bin*, successivamente si ottengono le frequenze f_{count} tramite la seguente formula:

$$f_{count} = \frac{C_i}{\sum_{i=1}^n C_i} \quad (3.2)$$

Dove al numeratore C_i è il *count* *i*-esimo relativo al singolo *bin* e al denominatore si ha la somma dei *count* per ogni *bin*.

Moltiplicando ogni frequenza per il numero iniziale di particelle, e arrotondando all'unità, si ottiene il numero di particelle che appartengono ad ogni *bin*. Essendo che il REV deve contenere almeno una volta una particella facente parte di ogni *bin*, incrementare il numero originale di particelle modo assicura statisticamente che il REV sia effettivamente rappresentativo della distribuzione e che quindi possa replicare le caratteristiche dell'impaccamento nella scala macroscopica.

Per quanto concerne le dimensioni medie per ogni *bin* considerato, esse non sono quelle effettive ma sono aumentate di un fattore 10^4 o 10^5 (a seconda delle dimensioni del diametro medio della distribuzione) in modo da garantire al tool un ragionevole tempo di calcolo ed un costo computazionale non eccessivo, essendo che le particelle hanno come ordine di grandezza le decine di μm . Una volta ottenuto il REV, le dimensioni reali verranno ripristinate grazie ad uno *scale-down* ad opera del codice *OpenFOAM*, in modo da ottenere risultati pertinenti con la microscala dell'impaccamento sperimentale.

Di grande importanza è scegliere le dimensioni del contenitore virtuale sulle quali si andranno a sedimentare le particelle: si definiscono quindi gli spigoli di base del parallelepipedo e l'altezza del contenitore, nonché l'altezza di caduta iniziale delle particelle, che dipende caso per caso, ma solitamente circa 50 diametri equivalenti (D_{eq}).

Per evitare effetti di bordo e quindi dovere selezionare la *cubic box* (che contiene la geometria di partenza delle simulazioni CFD) in un punto troppo vicino alle pareti, occorre lavorare con un container il cui lato di base sia almeno 1,5 volte il lato del REV per garantire un certo distanziamento (il lato del REV contiene circa 10 diametri equivalenti, quindi il lato della scatola è almeno $15 D_{eq}$). Gli effetti di bordo sono dannosi dal punto di vista dell'attendibilità dei risultati in quanto la porosità aumenterebbe in corrispondenza delle pareti per via del maggiore volume a disposizione; la permeabilità aumenterebbe per via di una maggiore sezione di passaggio e per via di un maggiore effetto di *channeling*; la tortuosità diminuirebbe per via della presenza di cammini preferenziali periferici.

Un altro aspetto da considerare è che non si può aumentare eccessivamente il lato del container in quanto non verrebbe riempito a sufficienza da particelle e, di conseguenza, occorrerebbe aumentare esponenzialmente il numero di particelle iniziale: questo provocherebbe tempi di calcolo eccessivi con una crescita esponenziale all'aumentare del numero di particelle iniziale simulate (si è visto che per una simulazione di 5000 sfere l'algoritmo converge in circa 5 minuti; nel caso di 10000 granuli invece occorrono 15 minuti, quindi il triplo del tempo, nel caso di 20000 particelle occorrono 45 minuti, ovvero nove volte il tempo iniziale) per cui la scelta deve essere un compromesso.

L'altezza del container deve essere necessariamente superiore all'altezza di caduta delle particelle: essa è 10 volte più grande del lato di base del container (quindi almeno $100 D_{eq}$). Questo evita che le particelle depositatesi possano fuoriuscire dal container per via dell'effetto di *damping* dovuto, nella caduta, all'impatto con le pareti del contenitore o con altre particelle precedentemente depositatesi o con particelle ancora in fase di deposizione che vengono rimbalzate da una parte all'altra del container stesso. L'altezza di caduta invece è impostata almeno 11 volte il lato di base (che corrisponde a circa $110 D_{eq}$). Le particelle vengono generate casualmente dall'algorithmo in piani paralleli al piano di base in corrispondenza dell'altezza di caduta, e i centri di ogni particella sono contenuti all'interno di questo piano in modo che la distanza centro-raggio sia sempre maggiore della distanza centro-parete (per evitare il contatto immediato tra particella e parete).

Quando la simulazione balistica viene lanciata, le sferette si compattano in un volume più ristretto, generando l'impaccamento di partenza da cui eseguire poi il ritaglio. Esistono diverse strategie di deposizione delle particelle, ma quella descritta è la più efficace in termini di tempo di deposizione, riempimento del contenitore e limitazione nella fuoriuscita delle particelle dalla scatola esaedrica.

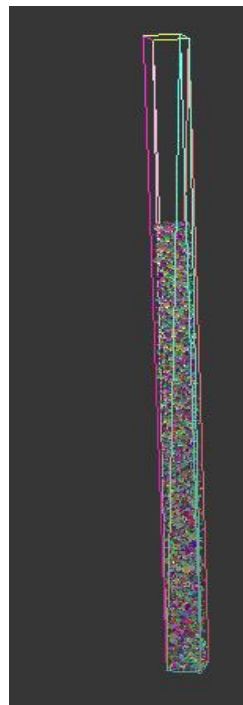


Figura 3.4: Impaccamento virtuale di 10000 particelle in fase di sedimentazione.

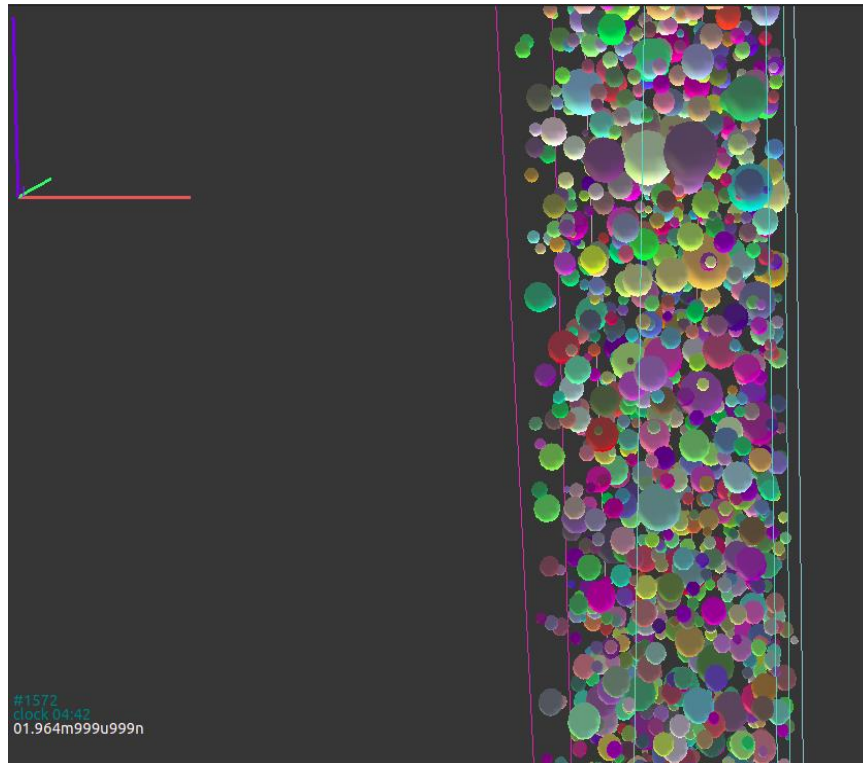


Figura 3.5: Ingrandimento della figura 3.4, dettaglio relativo ai granuli in sedimentazione.

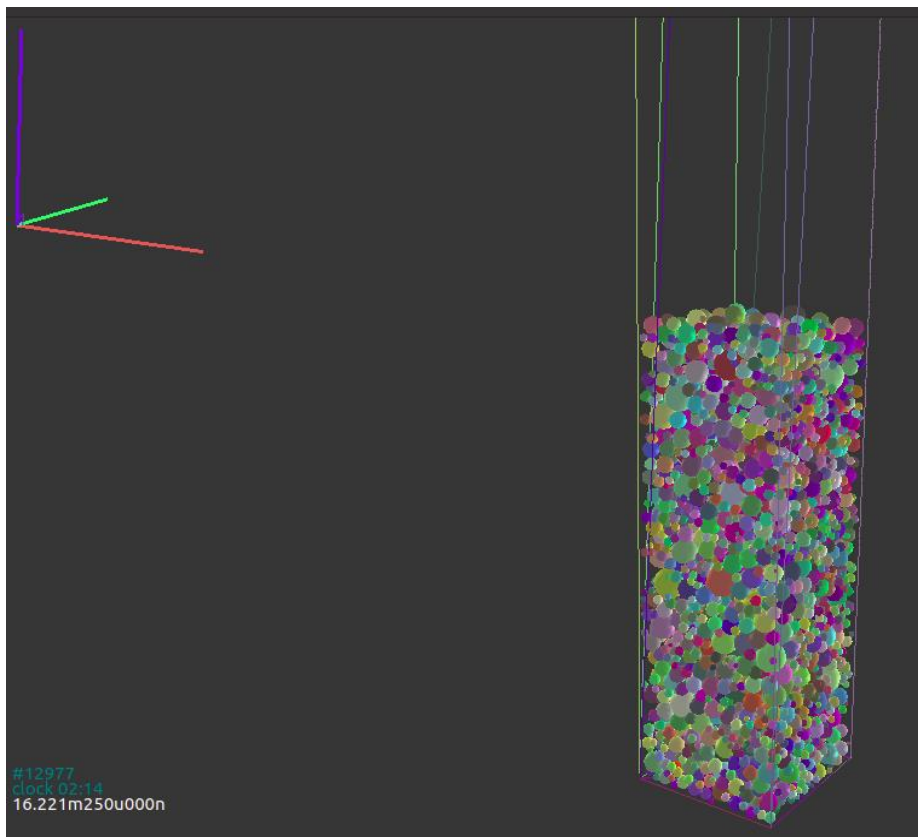


Figura 3.6: Impaccamento virtuale di particelle a sedimentazione completa.

A fine simulazione, *YADE* restituisce come output dei file *vtk* (Visualization Tool Kit, un formato di file di dati rielaborabili sotto diverse forme) contenenti tutte le informazioni necessarie alla creazione del modello geometrico.

3.1.3 Ottenimento della geometria mediante ParaView

Avendo creato il letto di particelle con *YADE*, il prossimo step è quello di processare i file *vtk* e di salvare la geometria tramite l'utility *ParaView*, che è una piattaforma di *data analysis* per visualizzare quantitativamente e qualitativamente i *dataset*. Tramite *ParaView* si possono ottenere delle visualizzazioni 3D del modello geometrico dell'impaccamento, ottenere plot del campo di moto e di pressione del fluido. Esso è un tool integrativo sia di *YADE* che di *OpenFOAM*. L'utilizzo di *ParaView* è necessario per potere salvare l'impaccamento in un formato *.stl* (*Stereolithography file* o *Standard Triangle Language*, un file in cui il solido è stato discretizzato tramite forme a triangolo o tetraedriche) necessario poi ad *OpenFOAM* per le simulazioni CFD.

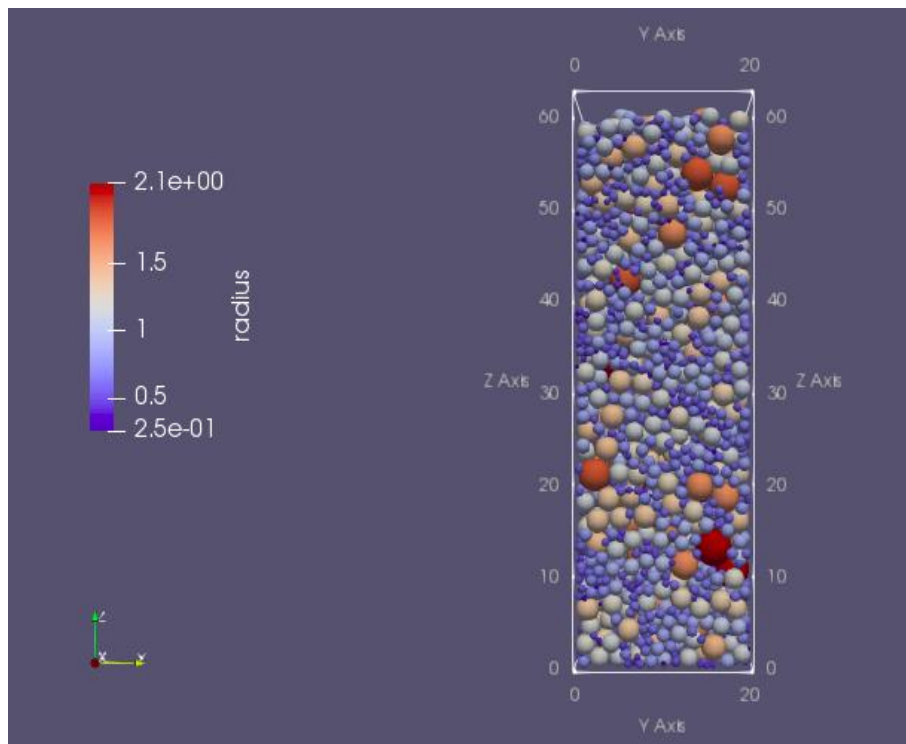


Figura 3.7: Visualizzazione in ParaView dell'impaccamento ottenuto in *YADE*.

Si può ottenere una rappresentazione 3D dell'impaccamento di particelle con la seguente procedura: si carica il file *.vtk*, si seleziona l'opzione di ParaView *Properties->Apply*, poi dal menù si seleziona il comando *Glyph* per creare le sfere utilizzando le seguenti impostazioni, come mostrato in figura 3.8:

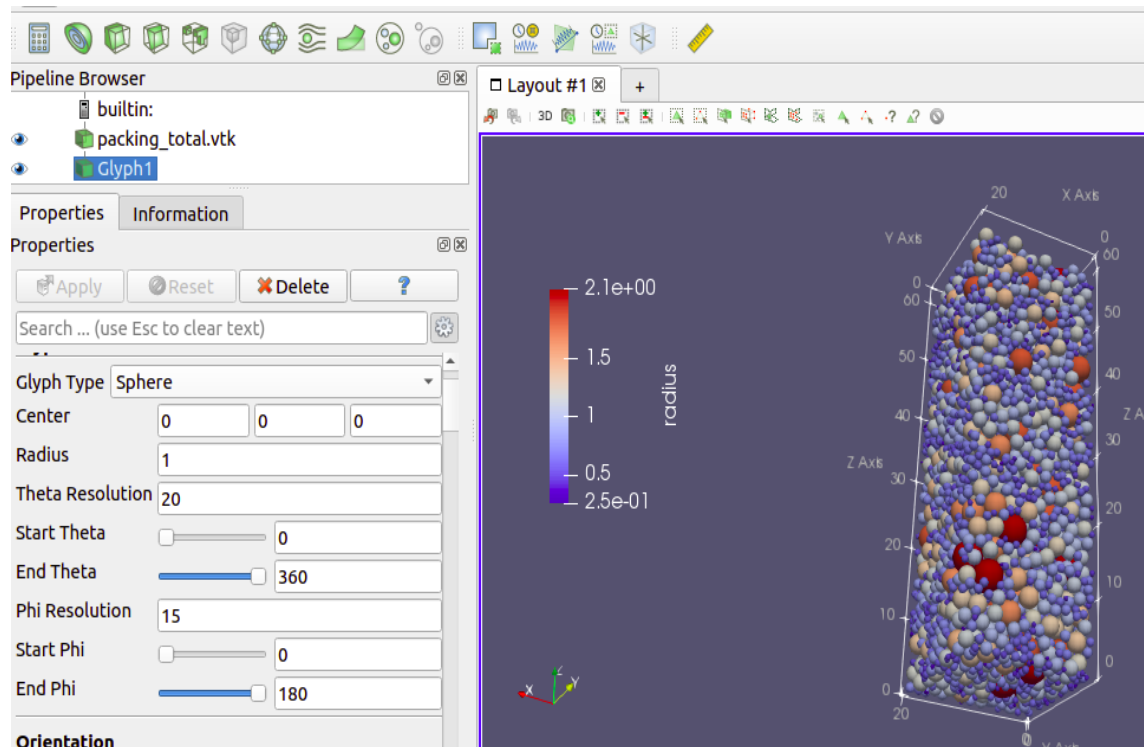


Figura 3.8: Setting in *ParaView* per la visualizzazione e il salvataggio della geometria.

Alcuni parametri da impostare in *ParaView* sono: *Theta Resolution*, che indica il numero di divisioni tra l'angolo ϑ iniziale (*Start Theta*=0) e quello finale (*End Theta*=360): tanto più il valore è alto, tanto più l'oggetto approssima la forma sferica. Si è scelto un valore pari a 20 (che vuol dire dividere l'angolo giro in venti parti) oltre al quale la risoluzione non varia più apprezzabilmente.

Phi Resolution indica il numero di divisioni dell'angolo φ relativo ai meridiani della sfera. Esso varia da 0 a 180. Si è scelto un valore pari a 15 con ragionamento analogo con quanto fatto per ϑ .

Avendo ottenuto l'.*stl* dell'impaccamento, è possibile ottenere la *cubic box* che contiene il REV tramite l'estrazione di una porzione della *boundary box*: ciò può essere ottenuto in molteplici modi:

- tramite lo script Python che definisce i comandi da dare al tool *YADE*, generando un nuovo .*stl* in corrispondenza del baricentro dell'impaccamento e definendo le semi lunghezze degli spigoli della scatola cubica. Questo metodo è conveniente qualora si conoscano a priori le dimensioni di quello che sarà il REV.

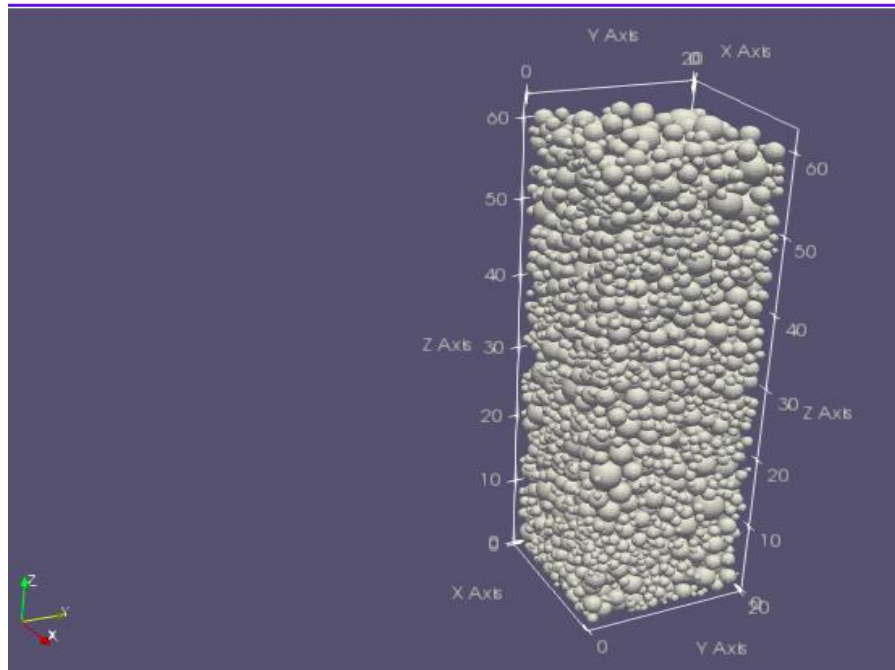


Figura 3.9: Impaccamento particellare in una box esadrica mediante *YADE*.

- Tramite un software esterno *Blender*, si importa l'.*stl* generato con *YADE* e lo si ritaglia tramite l'utilizzo di un cubo che interseca il volume specificando il centro del cubo e la lunghezza del semi lato, per poi salvare come nuovo .*stl*. Questo approccio sarà utile nel calcolo della *Pore Size Distribution*, utilizzando i tool *Trimesh* e *Porespy*.

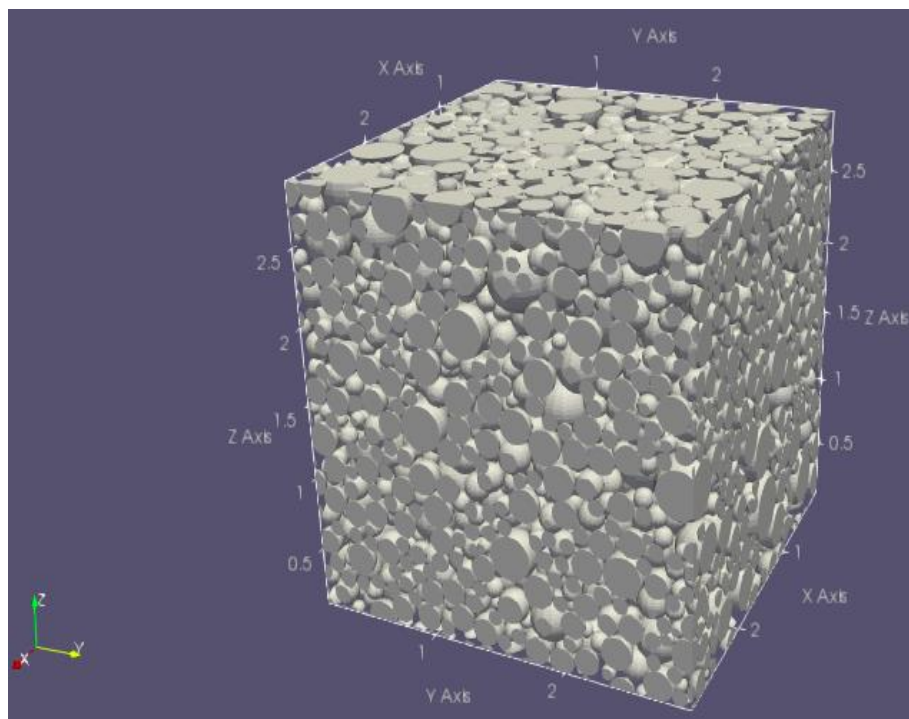


Figura 3.10: REV ottenuto tramite *YADE* e mediante ritaglio usando *Blender*.

- tramite il comando *blockMesh* di *OpenFOAM*, si determinano le coordinate della boundary box e dopo *snappyHexMesh* si ottiene il volume libero disponibile all'interno del REV (non si ottiene un impaccamento vero e proprio, bensì il dominio computazionale poiché tramite l'operazione di snapping si rimuovono le zone di solido occupate dai granuli). A differenza dei due precedenti metodi non viene generato un nuovo *.stl*, ma si lavora con l'intero impaccamento di partenza. Questo approccio è utile specialmente nel caso di analisi statistiche sulle dimensioni del REV.

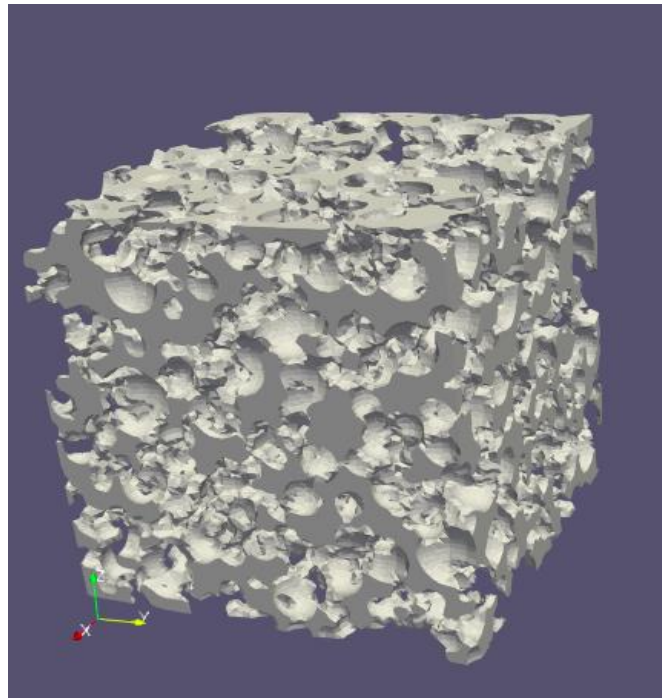


Figura 3.11: Volume del REV libero per l'attraversamento del fluido.

3.2 Setup

A partire dalle simulazioni svolte con il tool di Python *YADE*, dopo avere ottenuto tramite esso l'impaccamento di particelle liofilizzate sfruttando le leggi della fisica balistica, si procede con le simulazioni CFD su *OpenFOAM*. Quest'ultime permettono di ricavare i packing descriptors di Permeabilità, Porosità e Tortuosità. A monte verranno studiati gli effetti della randomizzazione della generazione di particelle sull'impaccamento (tramite *YADE*) valutandone la porosità (tramite *OpenFOAM*) e verranno fatti degli studi sulla dimensione che dovrà assumere il REV caso per caso, al fine di ottimizzare il processo di estrazione dei risultati dei descrittori dell'impaccamento. Infine, tramite *Trimesh* e *Porespy* verranno ricavati i dati relativi alla *Pore Size Distribution*, quindi l'istogramma della distribuzione e conseguentemente il diametro medio dei pori. Per una determinazione più accurata della porosità, verrà ricavato il seguente parametro tramite l'ausilio di *Porespy* (piuttosto che in ambiente *OpenFOAM*) in quanto verrà impiegata una discretizzazione maggiore del REV analoga al *mesh refinement*.

3.2.1 Generazione casuale dei letti particellari

Come visto in precedenza, *YADE* permette di generare un impaccamento di particelle inserendo nello script le informazioni sul diametro equivalente di particella e sui *count* per ogni *bin*. In automatico, *YADE* provvede a generare casualmente le particelle in piani paralleli equidistanti per poi far partire la simulazione di fisica balistica lasciandole cadere per gravità. Si è effettuato uno studio sull'influenza che questa generazione casuale ha sulle proprietà dell'impaccamento, in riferimento, ad esempio, alla porosità. Quest'analisi si è svolta prendendo come riferimento l'.*stl* relativo all'esperimento della soluzione 5% in peso di mannitolo con Flow Rate (FR) pari a 1 ml/min considerando 5000 particelle: sono stati condotti 10 test, i cui risultati sono riassunti in tabella 3.2.

Tabella 3.2: Misurazioni della porosità al variare della disposizione delle particelle nel campione.

test	Number of spheres in REV	porosity
1	1,151	0.399
2	1,147	0.401
3	1,142	0.404
4	1,030	0.462
5	1,143	0.403
6	1,146	0.402
7	1,150	0.400
8	1,135	0.407
9	1,173	0.387
10	1,146	0.402

Questi test sono stati effettuati considerando una distribuzione normale avente diametro medio $D_{mean} = 1.5 \cdot 10^{-5}$ m, deviazione standard $0.9 \cdot 10^{-5}$ m, coefficiente di variazione pari a 0.6 e infine lato del REV pari a $10 D_{mean}$.

Bisogna premettere che è impossibile non avere un'incertezza sui risultati, che dipende da numerosi fattori, tra cui anche l'effetto randomico di creazione dell'impaccamento. Si può notare però che questo effetto è contenuto, infatti ci si ritrova ad avere una porosità che mediamente vale 0.407.

Tabella 3.3: Deviazione standard (σ), media aritmetica (μ) e coefficiente di variazione (c.v.) delle misurazioni.

σ	0,02
μ	0,407
c.v. = σ/μ	0,05

L'andamento grafico della porosità è mostrato in figura 3.12: ad eccezione del test 4, l'andamento è molto prossimo a 0.4.

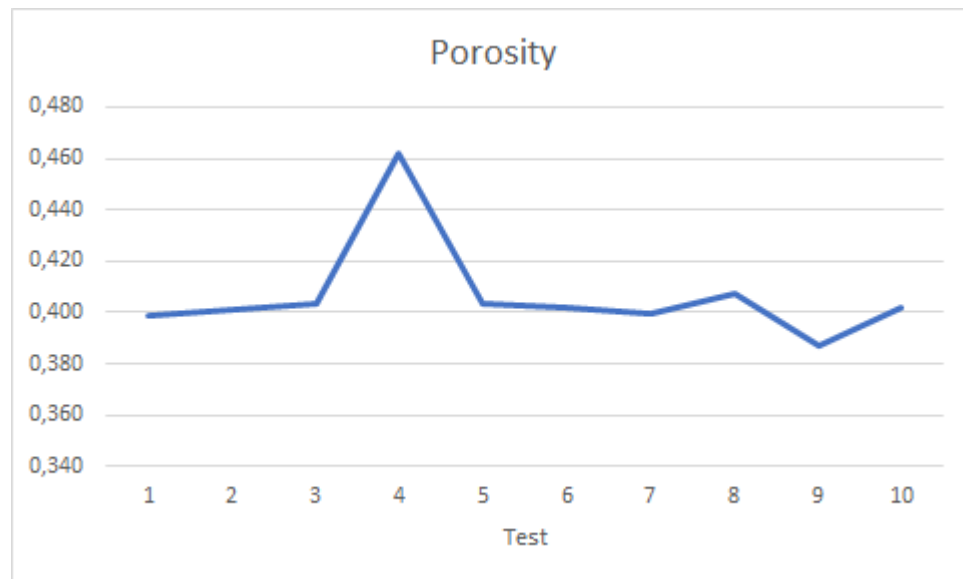


Figura 3.12: Trend della porosità al variare della generazione casuale dell'impaccamento nei vari test effettuati.

3.2.2 Studio sulle dimensioni del REV

Affinché le simulazioni CFD restituiscano risultati attendibili, è necessario individuare la dimensione più adatta che deve assumere il REV: esso deve essere non troppo grande (eccessivo costo computazionale) ma neanche troppo piccolo (si ottengono risultati locali che non corrispondono ai risultati globali dell'impaccamento alla macroscale). Per questo motivo è stato condotto uno studio preliminare di quale debba essere la dimensione ideale del REV da adottare nelle simulazioni CFD. I dati sulla *Particle Size Distribution* del campione di riferimento sono stati ricavati a partire dall'esperimento 5% p/p mannitolo, FR pari a 5 ml/min. Si è quindi effettuata un'analisi statistica sulle dimensioni del ritaglio cubico confrontando i descrittori dell'impaccamento che sono stati ricavati per diverse lunghezze, considerando cioè una box di lato rispettivamente 6,8,10,12 volte il diametro medio della distribuzione (pari a 15 μm). In tabella 3.4 vengono riportati i risultati ottenuti.

Tabella 3.4: Descrittori dell'impaccamento al variare delle dimensioni del dominio computazionale.

<i>L</i> _{box} / <i>D</i> _{mean}	6	8	10	12
<i>Permeability</i> (m^2)	4,18E-13	6,84E-13	7,26E-13	7,36E-13
<i>Porosity</i>	0,381	0,398	0,402	0,406
<i>Tortuosity</i>	1,28	1,23	1,25	1,24

Si può notare che una box di lato 10 D_{mean} è un volume rappresentativo, in quanto un aumento ulteriore del lato non provoca grosse variazioni sui risultati.

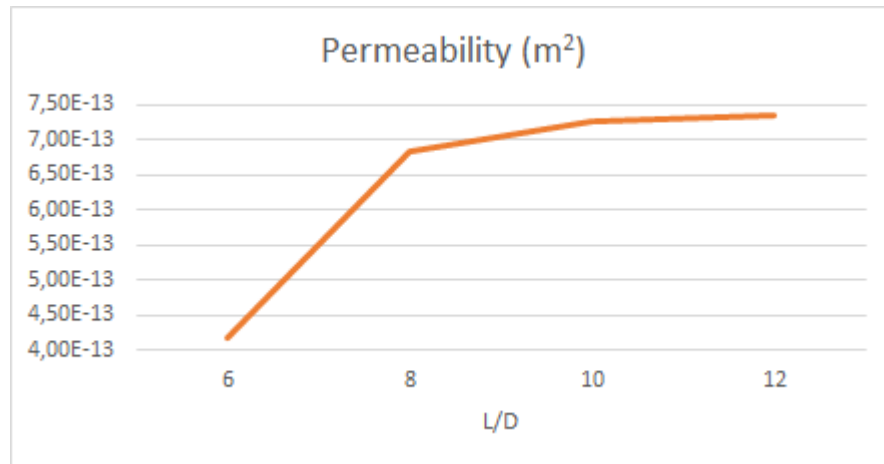


Figura 3.13: Andamento della permeabilità al variare di L/D

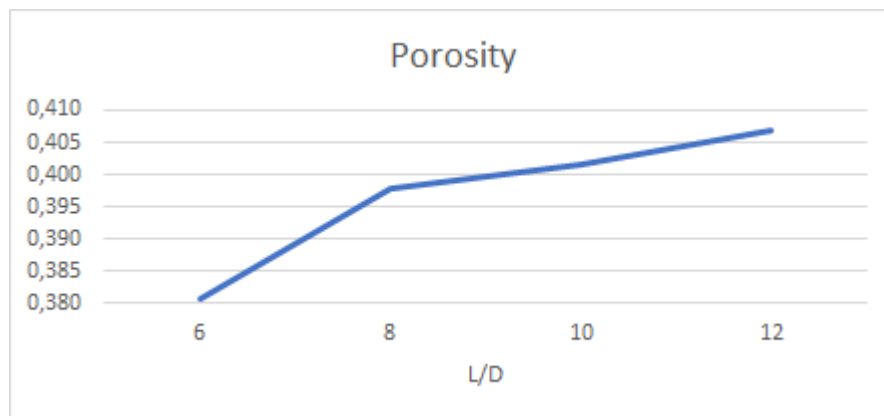


Figura 3.14: Andamento della porosità al variare di L/D

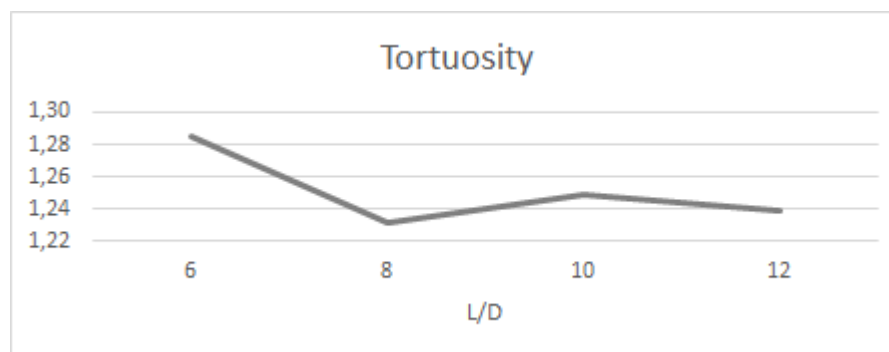


Figura 3.15: Andamento della tortuosità al variare di L/D.

Dai grafici di figure 3.13, 3.14, 3.15 sui descrittori si nota un comportamento asintotico dei risultati a partire dal caso in cui $L=10D_{\text{mean}}$.

Da questo studio si è scelta come dimensione caratteristica una box il cui lato sia circa 10 volte il diametro medio, in quanto il corrispondente volume è di sicuro rappresentativo, a conferma che un REV debba contenere circa un migliaio di particelle affinché esso sia rappresentativo, per evitare fluttuazioni specialmente sulla porosità [20].

3.2.3 Simulazioni CFD mediante OpenFOAM

Dopo avere ottenuto l'.*stl* con *YADE*, si procede con le simulazioni CFD tramite *OpenFOAM*. Esse sono state condotte utilizzando il cluster Legion del Politecnico di Torino, per sfruttare una potenza computazionale maggiore [49]. I comandi sono stati eseguiti mediante uno script che contiene tutte le istruzioni che saranno descritte a seguire.

Preliminarmente, occorre definire tutte le condizioni al contorno utili per la simulazione. Si definisce la pressione come delta di pressione cinematica ($\frac{\Delta P}{\rho}$) tra ingresso e uscita, e il gradiente di velocità in corrispondenza delle pareti e dell'interfaccia fluido-solido. Questo valore non è unico ma varia da simulazione a simulazione, al fine di mantenere il numero di Reynolds al di sotto di 0.1 (per potere lavorare in pieno regime laminare di Stokes). Si definisce la viscosità cinematica del fluido (si è scelto di adottare un fluido isoviscoso all'acqua, con $\nu = 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$). Vengono specificate le facce che possono essere attraversate dal fluido (*patch*) e le facce impenetrabili (*wall*). Inoltre, viene scelto il modello fluidodinamico *laminar*, impostato nel dizionario *controlDict* il passo di discretizzazione temporale del metodo numerico adottato e le tolleranze per il criterio di convergenza.

Dopodiché si parte definendo la boundary box con il comando *blockMesh*: si effettua una discretizzazione del dominio computazionale utilizzando una griglia regolare costituita da cubetti di lato costante e adottando un infittimento in parete per tenere meglio conto dei gradienti di proprietà. Nel dizionario *blockMeshDict* (che fa a capo del comando *blockMesh*) viene definito il volume di controllo specificando il volume della boundary box. Gli spigoli sono tali per cui il volumetto presenta un lato circa dieci volte il diametro medio dell'impaccamento. Inoltre, si specifica anche il passo della griglia, che è stato scelto circa un trentesimo del diametro medio (il lato del cubo è stato diviso in 300 segmenti). Questo valore è stato scelto in accordo con quanto riportato in letteratura [23].

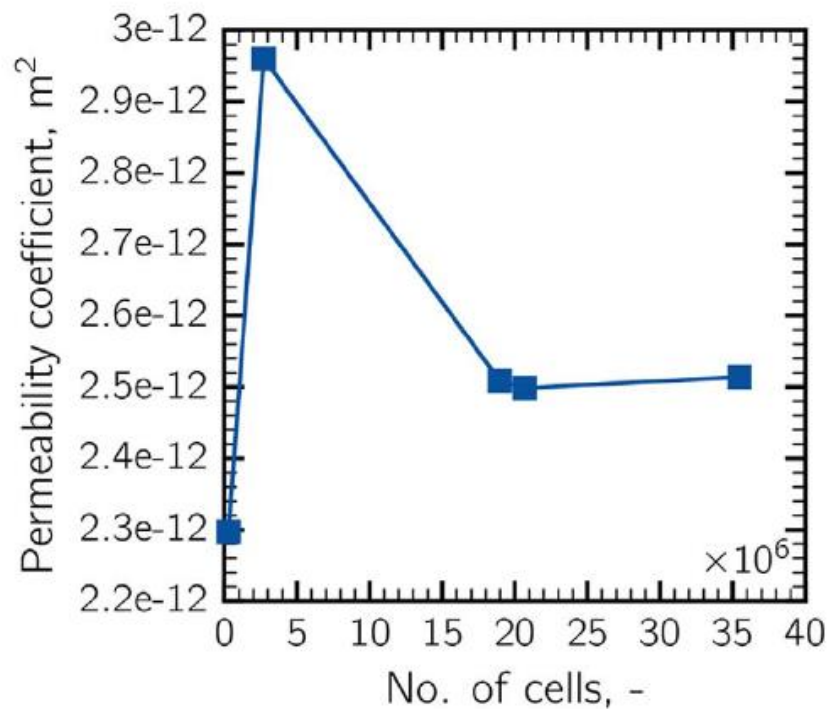


Figura 3.16: Valore del coefficiente di permeabilità ottenuto da successivi *mesh refinement* di REV nel caso di particelle monodisperse di $50 \mu\text{m}$ di diametro. Figura riprodotta da CAPOZZI, 2019 [23].

In letteratura sono disponibili risultati che confermano questa stima di un valore di 30 celle per diametro medio come sufficiente per l'indipendenza dei risultati dalla griglia, come si può vedere in Figura 3.16, infatti, è stato condotto uno studio per verificare l'effetto del raffinamento della griglia nei confronti della permeabilità di un letto impaccato. Si nota che è sufficiente un numero di celle totale (in ascissa) superiore a $20 \cdot 10^6$ per ottenere un andamento circa asintotico del coefficiente di permeabilità (in ordinata). Utilizzare una discretizzazione di 30 celle per diametro equivalente soddisfa questo requisito, in quanto il numero di celle totale nelle simulazioni è circa $27 \cdot 10^6$, considerando sia l'aumento di celle dovuto ai raffinamenti della griglia in corrispondenza del solido e delle pareti, e il diminuito dovuto alla rimozione delle celle corrispondenti alle zone interne del solido, che vengono escluse dal dominio computazionale.

A questo punto si tiene conto dell'impaccamento tramite il comando *snappyHexMesh*, che effettua un ritaglio della *mesh* mediante una sovrapposizione del volume solido con la boundary box, rimuovendo le zone di solido lasciando dentro gli interstizi vuoti, disponibili al transito del fluido. La procedura consiste nell'importare la geometria in formato *.stl* (ottenuta mediante *YADE*) effettuandone una prima approssimazione cartesiana (cioè definendo il volume come fosse composto da una combinazione di numerosi esaedri) e uno *snapping* (cioè smussando gli spigoli delle interfacce al fine di creare un contorno tridimensionale più curvilineo e simile alla geometria di partenza). Partendo da un punto interno al volume libero del fluido, definendo anche il livello di raffinamento della griglia in prossimità delle zone di interfaccia tra fluido e solido (per tenere meglio conto degli effetti di parete che richiedono un *mesh refining* superiore), verranno escluse le porzioni della griglia occupate dai granuli, che non vengono attraversati dal fluido.

Ciò che si è fatto è di inserire nella libreria *snappyHexMeshDict* il nome dell'.*stl* da importare, le coordinate del punto *location_in_mesh* (da cui partire per effettuare la castellizzazione e lo *snapping*) e il livello di raffinamento della griglia in parete (al crescere del numero cresce il raffinamento: 0 è il livello base che è stato adottato per il bulk del fluido, 1 invece per l'interfaccia fluido-solido). Maggiore è il livello, maggiore è l'infittimento e quindi il numero di celle di calcolo disponibili.

Il comando successivo è *checkMesh*, per verificare se ci sono irregolarità nella griglia dopo la precedente operazione. Nel caso di celle irregolari che non soddisfano opportuni criteri di compatibilità, verranno rimossi tramite il comando *subSetMesh*.

A questo punto è fondamentale fare uno *scale-down* della geometria ottenuta, per tenere conto delle reali dimensioni dell'impaccamento. È stata effettuata una riduzione di un fattore 10^{-4} nelle tre dimensioni spaziali tramite il comando *transformPoint*.

Adesso si lancia la simulazione vera e propria tramite il solver *simpleFoam*, che risolve le equazioni di bilancio di quantità di moto in regime laminare e del continuo utilizzando opportuni metodi numerici. Quando la simulazione arriva a convergenza, verrà restituito come output il campo di velocità e di pressione del fluido.

Successivamente si procede con le operazioni di *post-processing*, da cui sarà possibile ricavare i descrittori dell'impaccamento: è possibile ricavare la porosità (tramite uno script Python) all'interno del volume così costruito semplicemente considerando il rapporto tra il volume disponibile al transito del fluido e il volume della boundary box. La porosità può anche essere ricavata servendosi di *Porespy* e considerando il rapporto tra voxel 'vuoti' e voxel totali: si ottengono risultati più precisi in quanto la discretizzazione del dominio è più raffinata con quest'ultimo (i voxel sono più numerosi delle boundary cells utilizzate in *OpenFOAM*) ma il costo di calcolo è decisamente più alto. Al fine di garantire una maggiore attendibilità dei risultati, è stata adottato il valore ottenuto da *Porespy*.

La tortuosità, sebbene sia un parametro prevalentemente geometrico, è stata ottenuta fluidodinamicamente da *OpenFOAM* tramite *post-processing* come descritto in precedenza: considerando il campo di velocità del fluido in tutti i punti del dominio, facendo il rapporto puntuale tra la componente U_z e il modulo della velocità e mediando i risultati ottenuti si ottiene τ .

La permeabilità invece, parametro prettamente fluidodinamico, è determinata considerando la media del modulo di velocità sulla faccia in uscita: da *OpenFOAM* si ricava, come dato di *post-process*, la velocità media $\langle U_z^* \rangle$ sulla patch in uscita, di area $A_{f,OUT}$ (verificando a posteriori che il Reynolds si mantenga minore di 0,1 per garantire il regime di Stokes), moltiplicando per il rapporto tra area fluida in uscita $A_{f,OUT}$ e area totale $A_{t,OUT}$. si ottiene la velocità superficiale q e infine moltiplicando per la viscosità cinematica ν e per il lato della *cubic box* L e dividendo per la pressione cinematica $\frac{\Delta P}{\rho}$ si ottiene il risultato finale di k . In *OpenFOAM*, ν e $\frac{\Delta P}{\rho}$ vengono specificati come dati numerici di input rispettivamente nelle directories *constant/transportProperties* e *0/p*, mentre L viene definito tramite la creazione della *cubic box* con *blockMesh*.

3.2.4 Ottenimento della PSD mediante Trimesh e Porespy

Dopo avere ottenuto ε , τ , k si procede con l'analisi statistica della distribuzione dei pori (*Pore Size Distribution*, PSD). In primo luogo viene eseguito *Trimesh*: per fare questo occorre usare l'.*stl* (che è stato ritagliato con *Blender*) della geometria di cui si vuole fare l'analisi. In uno script viene quindi specificato il nome dell'.*stl* ma anche il passo (*pitch*) con il quale effettuare la voxelizzazione (cioè la divisione del dominio in voxel). L'output di *Trimesh* è una matrice numerica che associa con logica booleana 0 al "pieno" (solido) e 1 al "vuoto" (fluido). *Trimesh* permette anche di ottenere rappresentazioni del volume analizzato:

Si è scelto di adottare un *pitch* variabile caso per caso tale per cui si ha che:

$$pitch = \frac{D_{eq}}{50} \quad (3.3)$$

cioè si fa in modo che ogni diametro equivalente (ottenuto tramite media della distribuzione di particelle) venga segmentato in 50 parti. Essendo il REV circa pari a 10 volte il diametro medio, allora il volume viene diviso in 500 parti circa, come mostrato in tabella 3.5, che riassume i passi di discretizzazione adottati nei vari casi.

Tabella 3.5: Passo (*pitch*) utilizzato nella matrice numerica per il calcolo della porosità in funzione del diametro medio di particella

	Flow Rate (ml/min)	$\mu(\mu\text{m})$	<i>pitch</i> (μm)
5% p/p mannitolo	1	15	0.30
	2.5	46	0.93
	5	48	0.97
	7.5	42	0.84
	10	91	1.82
5% p/p saccarosio	1	28	0.56
	2.5	31	0.61
	5	44	0.87
	7.5	49	0.98
	10	50	0.99
40% p/p saccarosio	1	40	0.79
	2.5	39	0.78
	5	39	0.78
	7.5	45	0.90
	10	49	0.97

Successivamente si ricorre all'utilizzo di *Porespy* per ricavare la porosità (la matrice numerica viene utilizzata per calcolare ε come rapporto tra i voxel relativi ai vuoti e i voxel totali) e per ricavare la *Pore Size Distribution*. Si può anche ricavare una *slice* dell'impaccamento, ovvero una sezione ottenuta tagliando il REV tramite un piano xy

ortogonale al moto del fluido in z e passante per il baricentro dell'impaccamento, come da figura 3.17:

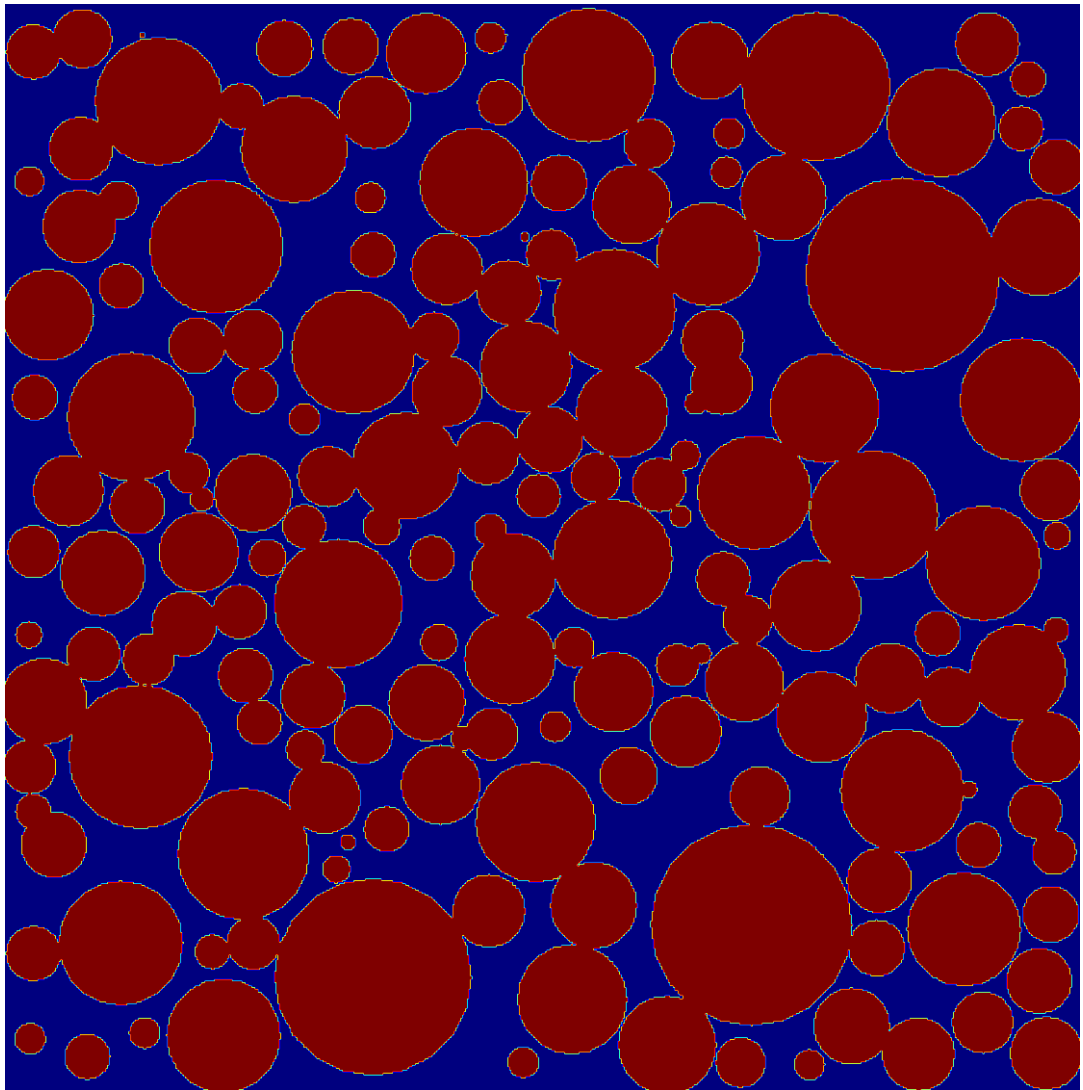


Figura 3.17: Slice di una sezione dell'impaccamento virtuale, passante per il baricentro e ortogonale al verso di percorrenza del fluido, ottenuta tramite *Porespy*, del caso 5% p/p mannitolo, FR 1 ml/min. Il solido granulare è identificato in rosso, le zone cave disponibili al transito del fluido invece in blu.

Come già anticipato, *Porespy* restituisce come output i dati relativi alle frazioni volumiche normalizzate in funzione del logaritmo del raggio del poro, utili per ricostruire la curva di distribuzione dei pori presenti nell'impaccamento. Considerando il set di 15 simulazioni da effettuare, sono stati ricavati i grafici per ogni distribuzione. Un esempio di PSD è mostrato in figura 3.18:

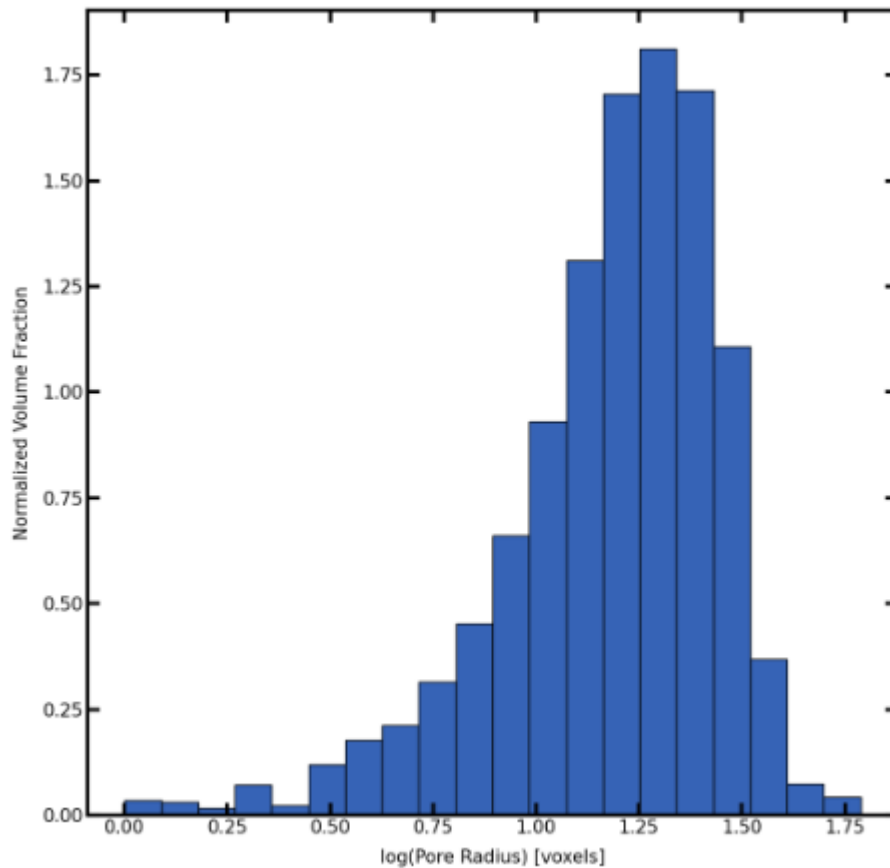


Figura 3.18: Istogramma della *Pore Size Distribution* ottenuta mediante tool *Porespy* dell'impaccamento relativo alla soluzione 5% in peso di mannitolo atomizzata ad una portata di 5 ml/min. In ascissa il logaritmo della distribuzione del poro, in ordinata la frazione volumica normalizzata.

Al fine di ottenere un andamento più accurato, sono stati utilizzati 20 *bins*. Si nota che l'andamento dell'istogramma ricorda una distribuzione lognormale. Sono stati quindi ottenuti i corrispondenti descrittori: μ , σ/μ e w .

Infine, dal logaritmo del raggio del poro medio si è ricavato il diametro medio ed è stato confrontato con il diametro del poro teorico, funzione della porosità dell'impaccamento [20].

4 Risultati

In questo capitolo verranno descritti i risultati ottenuti, commentando gli andamenti che tali risultati presentano al variare di diversi parametri.

4.1 Andamento della porosità

Dopo avere eseguito il tool di Python *Porespy*, è stato possibile ricavare la porosità dell'impaccamento al variare della distribuzione dei granuli di partenza. I risultati sono mostrati in tabella 4.1, mentre gli andamenti nel grafico in figura 4.1:

Tabella 4.1: Porosità dei campionamenti in base alla soluzione (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio) e alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min).

	Flow rate (ml/min)	μ (μm)	σ/μ	w	ϵ
5% p/p Mannitolo	1	15	0.44	1.3	0.39
	2.5	46	0.29	1.5	0.32
	5	48	0.39	1.5	0.37
	7.5	42	0.30	1.2	0.38
	10	91	0.49	1.3	0.34
5% p/p Saccarosio	1	28	0.21	2.0	0.31
	2.5	31	0.25	2.6	0.31
	5	44	0.26	3.0	0.30
	7.5	49	0.28	2.2	0.35
	10	50	0.29	2.1	0.36
40% p/p Saccarosio	1	40	0.32	1.9	0.35
	2.5	39	0.35	2.1	0.35
	5	39	0.42	1.8	0.38
	7.5	45	0.41	1.7	0.36
	10	49	0.45	1.8	0.38

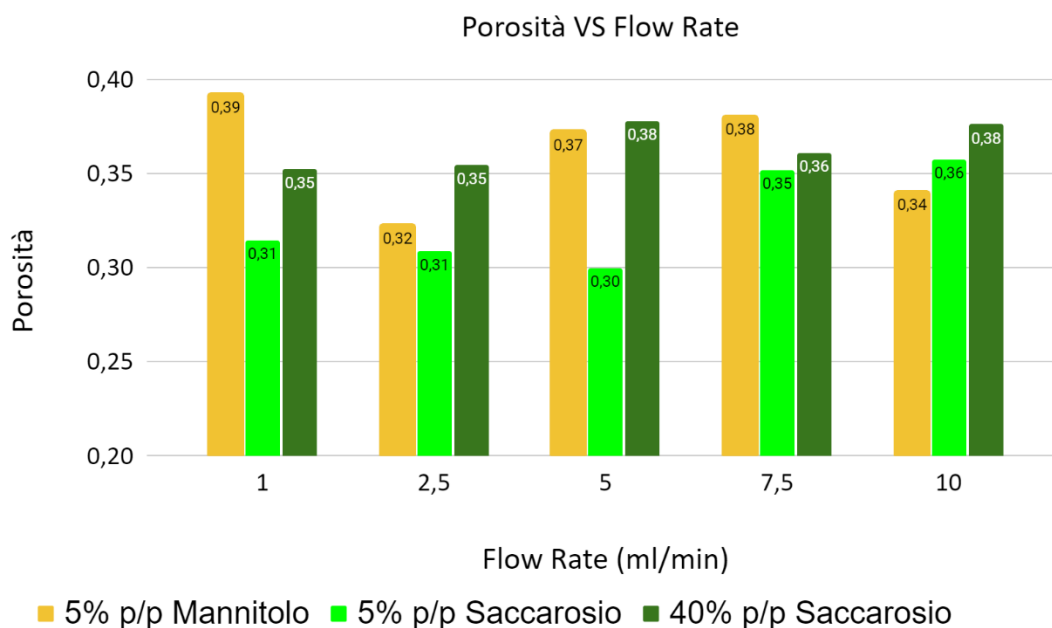


Figura 4.1: Diagramma a barre degli andamenti della porosità in base alla soluzione (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio) e alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min)

Si nota che, nel caso degli esperimenti relativi al mannitolo, la porosità del REV ha un andamento oscillante e non regolare, mentre si vede nel caso del saccarosio (alle due diverse concentrazioni) che la porosità aumenta all'aumentare della portata. Questo incremento potrebbe essere associato ad un diametro medio di particella maggiore accoppiato ad un coefficiente di variazione più grande, che provoca nella distribuzione particellare degli interstizi più grandi nell'impaccamento. Per quanto riguarda il mannitolo, sembrerebbe che aumentare σ/μ provochi un aumento della porosità (ma il legame è comunque tenue). L'effetto dell'asimmetria delle distribuzioni granulometriche invece non sembra influenzare particolarmente la porosità del campione. In tutti i casi si ritrovano risultati coerenti con quanto riportato in letteratura, infatti la porosità si aggira attorno a 0.3-0.4 [20,23]. Per quanto riguarda le differenze tra le soluzioni di partenza, si può notare come abbastanza consistentemente si abbiano porosità minori nel caso della soluzione di saccarosio 5% w/w (eccettuata la portata massima).

4.2 Andamento della tortuosità

L'andamento della tortuosità nel campione è solitamente complesso e delicato. Essa dipende dagli ostacoli che il fluido trova durante l'attraversamento dell'impaccamento, poiché la tortuosità è definita come il percorso effettivo del fluido diviso il percorso dello stesso fluido in assenza di ostacoli. Il valore è sempre maggiore di 1. Appare chiaro che τ è legata a ε , in particolare all'aumentare della porosità si riscontra una diminuzione della tortuosità. Esistono diverse correlazioni empiriche per evidenziare la dipendenza tra i due [47]. Una variante empirica della legge di Maxwell con maggiore grado di accuratezza è data dalla seguente formula [48]:

$$\tau = 1.5312 - 0.5268 \varepsilon^{0.8984} \quad (4.1)$$

I valori di Tortuosità sono riassunti in tabella 4.2:

Tabella 4.2: Porosità dei campionamenti in base alla soluzione (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio) e alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min).

	Flow rate (ml/min)	ε	τ teorico	τ sperimentale
5%p/p Mannitolo	1	0.39	1.30	1.27
	2.5	0.32	1.34	1.34
	5	0.37	1.31	1.33
	7.5	0.38	1.31	1.32
	10	0.34	1.33	1.36
5%p/p Saccarosio	1	0.31	1.34	1.38
	2.5	0.31	1.35	1.32
	5	0.30	1.31	1.40
	7.5	0.35	1.33	1.34
	10	0.36	1.32	1.38
40%p/p Saccarosio	1	0.35	1.32	1.38
	2.5	0.35	1.32	1.33
	5	0.38	1.31	1.37
	7.5	0.36	1.32	1.35
	10	0.38	1.31	1.32

Mettendo a confronto i valori di tortuosità ricavabili dalla formula con i risultati ottenuti dalla simulazione si può vedere che i risultati sperimentali non si discostano molto dalle previsioni teoriche (i dati sperimentali mostrano, a meno dei casi 5% p/p mannitolo FR 1 ml/min e 5% p/p saccarosio FR 2,5 ml/min, una tortuosità maggiore rispetto al dato teorico). Inoltre, si nota che piccole variazioni di porosità influenzano poco il valore di tortuosità ottenuto. Gli scostamenti di τ sperimentale rispetto a τ teorico si potrebbero spiegare in quanto nell'impaccamento esistono delle zone in cui i pori sono parzialmente occlusi, questo spiegherebbe un cammino più difficoltoso da parte del fluido nell'attraversamento dell'impaccamento (poiché maggiori componenti periferiche della velocità rispetto alla componente principale z determinano una τ più elevata).

L'andamento della tortuosità al variare della flow rate è evidenziato in figura 4.2:

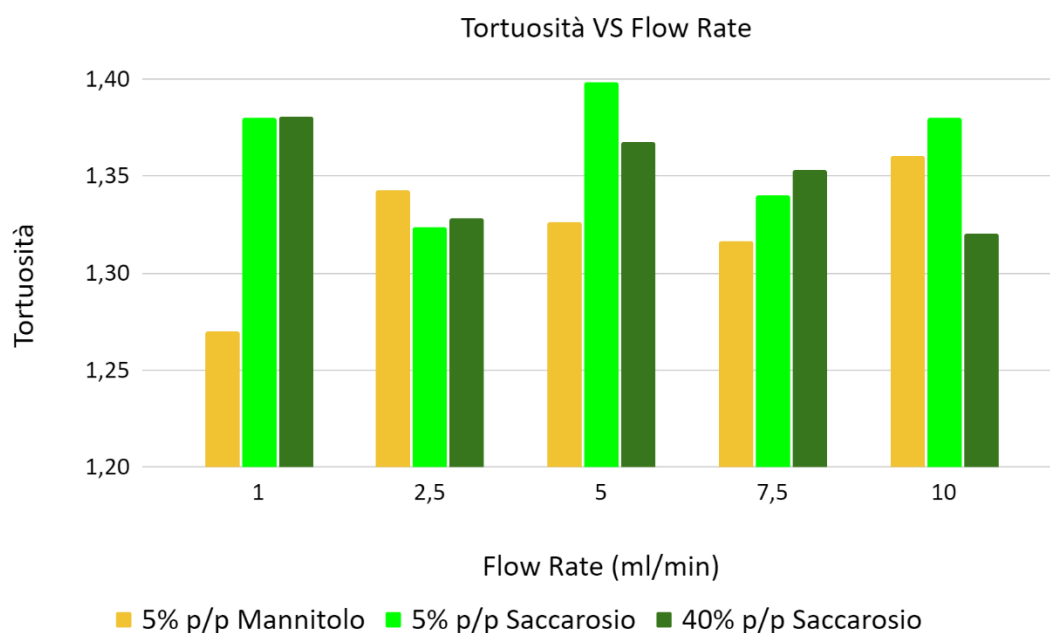


Figura 4.2: Diagramma a barre degli andamenti della tortuosità in base alla soluzione (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio) e alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min).

Si può notare un trend crescente nel caso del Mannitolo, mentre negli altri due casi si ha un andamento poco oscillante al variare della portata di atomizzazione.

4.3 Andamento della permeabilità

La permeabilità è stata ricavata tramite *post-processing* a partire dalla velocità media superficiale attraverso la sezione in uscita. La permeabilità, così come la tortuosità, è stata calcolata sfruttando la legge di Darcy, modificando opportunamente la legge in modo da poterla adattare ai dati di input utilizzati in *OpenFOAM*:

$$k_D = v L_z \langle U_z \rangle / \left(\frac{\Delta P}{\rho} \right) \quad (4.2)$$

I dati ottenuti sono stati confrontati con quelli ottenibili tramite la legge di Kozeny-Carman, in modo da poter ricavare la permeabilità k_{K-C} sfruttando parametri geometrici quali il diametro medio di particella e la porosità di bulk dell'impaccamento.

$$k_{K-C} = \frac{D_p^2}{180} \frac{\varepsilon_b^3}{(1 - \varepsilon_b)^2} \quad (4.3)$$

I valori di Permeabilità al variare delle soluzioni e delle portate sono mostrati in tabella 4.3:

Tabella 4.3: Porosità dei campionamenti in base alla soluzione (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio) e alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min).

	Flow rate (ml/min)	μ (μm)	ε	k_{K-C} ($10^{-12}m^2$)	L_z (mm)	k_D ($10^{-12}m^2$)
5% p/p Mannitolo	1	15	0.39	0.20	0.15	0.66
	2.5	46	0.32	0.88	0.46	1.73
	5	48	0.37	1.71	0.48	2.91
	7.5	42	0.38	1.43	0.42	1.51
	10	91	0.34	4.18	0.91	7.43
5% p/p Saccarosio	1	28	0.31	0.29	0.28	0.46
	2.5	31	0.31	0.32	0.31	0.43
	5	44	0.30	0.58	0.44	0.45
	7.5	49	0.35	1.39	0.49	2.23
	10	50	0.36	1.51	0.50	1.67
40% p/p Saccarosio	1	40	0.35	0.91	0.40	1.37
	2.5	39	0.35	0.91	0.39	1.53
	5	39	0.38	1.18	0.39	2.10
	7.5	45	0.36	1.30	0.45	3.38
	10	49	0.38	1.79	0.38	5.55

In tabella sono stati omessi i dati di input relativi a $\langle U_z \rangle$ e $\frac{\Delta P}{\rho}$ in quanto il rapporto tra le due quantità si mantiene circa costante, per cui i parametri determinanti rimangono esclusivamente la viscosità cinematica ν (che in tutte le simulazioni è stata mantenuta costante e pari a $1 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$) e la lunghezza del letto L_z (che nelle simulazioni è stata assunta come funzione del diametro di particella, in particolare $L_z = 10 D_p$).

Confrontando i due valori di permeabilità, si vede che la permeabilità ricavata geometricamente tramite la legge di Kozeny-Carman è inferiore a quella ottenuta fluidodinamicamente tramite la legge di Darcy, ma l'ordine di grandezza è lo stesso. In alcuni casi però si hanno degli scostamenti maggiori dai valori teorici, questo perché la formula teorica, in cui compare esclusivamente la porosità di bulk e il diametro medio, non tiene conto delle informazioni relativi alla distribuzione particellare, che ha sicuramente influenza sulla determinazione di k .

L'andamento della permeabilità di Darcy in funzione della Flow Rate è mostrato nel grafico di figura 4.3:

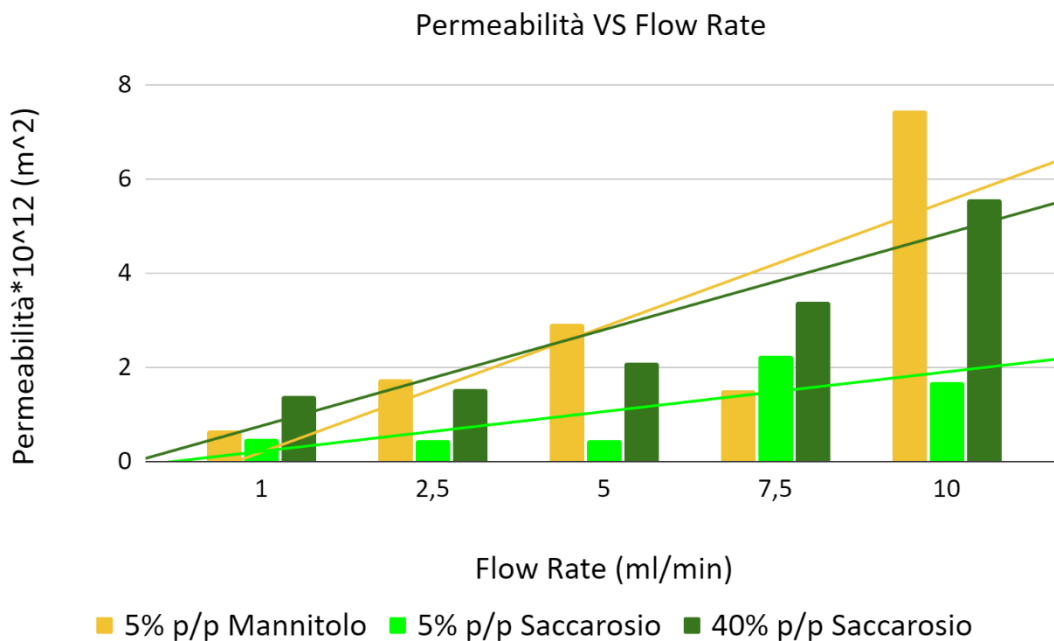


Figura 4.3: Diagramma a barre degli andamenti della permeabilità in base alla soluzione (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio) e alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min). La linea continua rappresenta la tendenza nei vari casi considerati.

Come si può notare dal grafico, in tutte e tre le soluzioni si ha che aumentando la Flow Rate aumenta la permeabilità. Questo interessante andamento potrebbe essere associato alla dipendenza di k dalla lunghezza L del campione lungo la direzione z (se si fa riferimento alla formula (4.2), si nota che k è direttamente proporzionale a L , il quale è a sua volta direttamente proporzionale al diametro medio della distribuzione, ed essendo che L è stato definito come $10 D_{eq}$ allora aumentare il diametro equivale ad aumentare la permeabilità). Si può notare infatti che il massimo valore di permeabilità registrato ($7.43 \cdot 10^{-12} m^2$) si ottiene nel caso dell'esperimento 5% p/p Mannitolo con FR pari a 10 ml/min, il quale genera una particle size distribution il cui diametro medio è 91 μm , che è il massimo valore di diametro che si ha tra i campioni.

4.4 Descrittori delle curve di distribuzione dei pori

Sfruttando i tools di *Trimesh* e *Porespy* è stato possibile ricavare, caso per caso, il plot della *Pore Size Distribution* (un esempio di PSD è mostrato in figura 4.4):

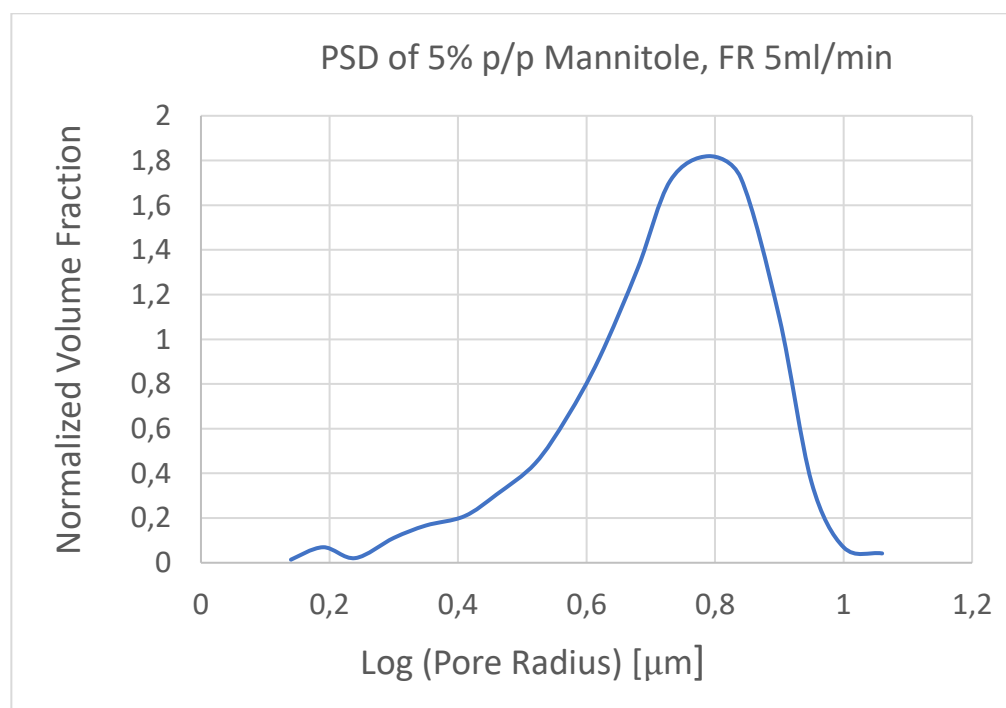


Figura 4.4: *Pore Size Distribution* relativa al caso 5% p/p Mannitolo, FR 5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro, in ordinata la frazione volumica normalizzata.

I risultati di tutte le distribuzioni sono riassunti in tabella 4.4:

Tabella 4.4: Descrittori della Pore Size Distribution (D_{poro} : diametro del poro, c.v.: coefficiente di variazione, w : asimmetria) dei campionamenti in base alla soluzione (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio), alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min), al diametro medio di particella (μ) e al rapporto diametro particella/diametro poro (μ/D_{poro}).

	Flow rate (ml/min)	μ (μm)	μ/D_{poro}	D_{poro} (μm)	c.v.	w
5% p/p Mannitolo	1	15	0.41	6.2	0.5	-1.3
	2.5	46	0.31	14.5	0.6	-0.2
	5	48	0.39	19.0	0.5	-1.2
	7.5	42	0.32	13.4	0.5	-1.3
	10	91	0.42	38.3	0.5	-1.1
5% p/p Saccarosio	1	28	0.22	6.2	0.5	-0.9
	2.5	31	0.29	8.7	0.6	0.3
	5	44	0.31	13.7	0.6	0.1
	7.5	49	0.33	16.0	0.5	-1.2
	10	50	0.37	18.4	0.5	-1.2
40% p/p Saccarosio	1	40	0.36	14.2	0.5	-1.2
	2.5	39	0.40	15.7	0.5	-1.1
	5	39	0.51	20.0	0.5	-1.3
	7.5	45	0.45	20.1	0.5	-1.2
	10	49	0.47	23.0	0.5	-1.2

I descrittori relativi alle curve di distribuzione dei pori sono, in analogia a quelli per la *Particle Size Distribution*, il diametro medio del poro, il coefficiente di variazione e l'asimmetria. Si può notare che in generale le curve ottenute hanno un'asimmetria negativa. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che, normalmente, una matrice porosa contiene, all'interno di un macroporo, numerosi micropori per cui il numero di canali aventi un maggior diametro è spesso inferiore al numero dei canali a diametro inferiore: questo spiegherebbe l'asimmetria verso sinistra. Per quanto riguarda il coefficiente di deviazione, esso è molto simile per tutte le distribuzioni e vale mediamente 0.5. Il rapporto tra il diametro del poro medio e il diametro medio di particella varia da un minimo di 0.22 (nel caso del 5% p/p Saccarosio FR 1 ml/min) fino ad un massimo di 0.51 (nel caso del 40% Saccarosio FR 5 ml/min).

Si è effettuata un'ulteriore analisi sul diametro del poro medio degli impaccamenti. Sono stati confrontati i valori ottenuti dalle curve sperimentali con il diametro teorico ottenibile dalla formula (4.4) [20]:

$$D_{poro} = \frac{2}{3} \cdot D_{particella} \cdot \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \quad (4.4)$$

I risultati ottenuti sono coerenti con quanto suggerisce la teoria, come si vede dalla tabella 4.5:

Tabella 4.5: Confronto tra il diametro del poro ottenuto tramite le simulazioni e il diametro del poro ottenibile dalla teoria (formula (4.4)) dei campionamenti in base alla soluzione (5% w/w Mannitolo, 5% w/w Saccarosio, 40% w/w Saccarosio) e alle portate all'atomizzatore (1, 2.5, 5, 7.5, 10 ml/min).

	Flow Rate (ml/min)	D _{poro} teorico (µm)	D _{poro} sperimentale (µm)
5% p/p Mannitolo	1	6.5	6.2
	2.5	14.7	14.5
	5	19.2	19.0
	7.5	17.3	13.4
	10	31.3	38.3
5% p/p Saccarosio	1	8.4	6.2
	2.5	9.1	8.7
	5	14.7	13.7
	7.5	12.1	16.0
	10	18.0	18.4
40% p/p Saccarosio	1	14.4	14.2
	2.5	14.3	15.7
	5	15.8	20.0
	7.5	17.0	20.1
	10	19.5	23.0

Si nota nelle tre soluzioni che all'aumentare del flow rate (e quindi del diametro medio di particella) aumenta il diametro del poro medio. I valori sperimentali sono molto prossimi a quelli teorici ricavati sfruttando la porosità dell'impaccamento. In generale si vede che per la soluzione del Mannitolo predice un diametro del poro maggiore di quello effettivo, così come nel caso del Saccarosio 5% p/p, invece nel Saccarosio 40% p/p si ha un diametro minore rispetto al corrispettivo sperimentale.

5 Conclusioni

Lo Spray Freeze Drying è la migliore tecnica di essiccazione in quanto a qualità superiore del prodotto ottenuto, ma è una tecnica abbastanza costosa in termini di costi fissi ed operativi (dovuti principalmente ai costi legati all'esecuzione delle operazioni di vuoto e delle operazioni batch). Al fine di ottimizzare quanto più possibile questo processo, l'implementazione della CFD diventa di cruciale importanza: lo scopo del seguente lavoro di tesi è stato quello di ottenere i coefficienti di trasporto di un letto impaccato alla scala del poro, cioè nell'ordine dei millimetri, tramite l'utilizzo di una catena di software e strumenti open-source. A partire dai dati sperimentali, ottenuti tramite SEM, di tre diversi campioni (5% p/p Mannitolo, 5% p/p Saccarosio, 40% p/p Saccarosio) di impaccamenti di particelle congelate a diverse condizioni operative in termini di flow rates crescenti (1; 2.5; 5; 7.5; 10 ml/min), si sono ottenute le curve di distribuzione di probabilità, relative all'andamento del diametro delle particelle contenute nei 15 campioni risultanti. Successivamente è stato adoperato il tool *YADE* per ricreare virtualmente gli impaccamenti a partire dai diametri e dalle frequenze di ogni singola distribuzione, per poi utilizzarli come dominio computazionale delle simulazioni CFD, condotte sfruttando il codice *OpenFOAM* nelle ipotesi di fluido newtoniano e incomprimibile in regime laminare e del continuo in condizioni isoterme e in assenza di reazioni chimiche. I risultati ottenuti di porosità, tortuosità e permeabilità sono stati confrontati tra loro per mostrare il trend di questi descrittori al variare del tipo di soluzione di partenza e della portata all'atomizzatore, che determinano distribuzioni particellari diverse. In generale gli andamenti mostrati nei casi del Mannitolo e del Saccarosio al 5% in peso si sono rivelati meno chiari rispetto al Saccarosio al 40% p/p. Per quanto riguarda la porosità, che è stata ricavata tramite i tools *Trimesh* e *Porespy*, si sono ottenuti valori da un minimo di 0.30 (Saccarosio 5% p/p) ad un massimo di 0.39 (Mannitolo), mentre si è visto che aumentare la flow rate (FR) del saccarosio 40% w/w determina un incremento di ϵ , infatti nel caso FR 1 ml/min si ottiene 0.35, nel caso FR 10 ml/min invece 0.38. La tortuosità, sebbene sia un parametro tipicamente geometrico, è stata ricavata mediante CFD in ambiente *OpenFOAM*, e si è registrato un minimo di 1.27 nel caso del Mannitolo e un massimo di 1.40 nel caso del Saccarosio 5% p/p. Nel caso del Saccarosio 40% p/p si è notato che l'aumento della flow rate provoca la diminuzione della tortuosità, a conferma del fatto che un impaccamento più poroso è in generale meno tortuoso. Per quanto concerne la permeabilità, essa è stata ottenuta da simulazioni CFD in *OpenFOAM*, e si è visto un andamento comune per tutte e tre le soluzioni: all'aumentare della portata anche la permeabilità aumenta. Il minimo valore è relativo al Saccarosio 5% w/w, pari a $0.43 \cdot 10^{-12} m^2$ fino ad un massimo di $7.43 \cdot 10^{-12} m^2$ nel caso del Mannitolo. Infine, sono state ricavate le curve di distribuzione dei pori tramite *Trimesh* e *Porespy*, ricavando media, coefficiente di variazione e asimmetria. I dati ottenuti si sono mostrati coerenti con quanto riportato in letteratura. In questo lavoro di tesi si è quindi evidenziato come l'analisi computazionale costituisca uno strumento efficace per un'investigazione più consapevole del workflow di produzione di particelle ottenute tramite spray-freezing, fornendo informazioni dettagliate sul legame tra condizioni operative di produzione delle particelle e le loro caratteristiche finali. Queste informazioni, nella forma dei parametri geometrico/fluidodinamici menzionati, sono inoltre direttamente portabili in modelli computazionali macroscopici utilizzabili per la simulazione del

processo di liofilizzazione dei granuli congelati prodotti; la composizione di un workflow esteso che comprenda questo ulteriore passo modellistico costituisce la più chiara prospettiva futura di questo lavoro. La tecnica di SFD può quindi essere ottimizzata curando in dettaglio la struttura particellare da cui derivano le proprietà funzionali del prodotto, e l'approccio accoppiato DEM-CFD è stato dimostrato essere uno strumento valido per l'investigazione dell'effetto delle condizioni operative sperimentali sulle proprietà finali della materia congelata, ottenendo risultati accurati senza necessità di ricorrere a campagne sperimentali molto costose. Modelli computazionali sempre più accurati e potenze di calcolo sempre maggiori possono portare ad un aumento esponenziale dell'ottimizzazione del processo, sia in termini di process design che di controllo di processo. Possibili spunti futuri possono essere l'implementazione di modelli DEM e CFD più sofisticati per tenere conto della deformabilità delle particelle durante le collisioni che avvengono durante la sedimentazione; delle condizioni di rarefazione del flusso, che implicano la comprimibilità del fluido; dell'effetto della temperatura sui coefficienti di trasporto; della variazione delle caratteristiche morfologiche e geometriche dei granuli dovute alla sublimazione dell'acqua durante la successiva fase di drying; delle interazioni fisico-chimiche tra il solido e il fluido.

6 Elenco dei simboli

A	ampiezza d'oscillazione, (m)
a	superficie specifica definita come il rapporto dell'area interstiziale totale diviso il volume di bulk del campione, (m^2)
$A_{f,OUT}$	area fluida in uscita, disponibile al fluido nell'uscita dall'impaccamento, (m^3)
$A_{t,OUT}$	area totale in uscita, corrispondente alla sezione quadrata della <i>cubic box</i> , (m^3)
$c.v.$	coefficiente di variazione della distribuzione, definito come σ/μ , (adimensionale)
C_i	<i>count</i> i-esimo relativo al singolo <i>bin</i> , (adimensionale)
d	distanza generica tra le particelle, (m)
\bar{d}	distanza media tra due particelle nel verso di direzione del flusso, (m)
D	Tensore deviatorico degli sforzi viscosi, ($N m^{-2}$)
D_{eq}	diametro equivalente della distribuzione, (m)
D_{mean}	diametro medio della distribuzione granulometrica, (m)
D_p	diametro medio di particella, (m)
e_r	coefficiente di restituzione, (adimensionale)
F	forza di attrito, (N)
f	flusso netto di proprietà, nel caso di N-S, ($kg m^{-2} s^{-2}$)
f_{count}	frequenza della PDF, (adimensionale)
$F_{c,i}$	vettore della forza complessiva a cui è soggetta la particella i-esima, (N)
f_e^d	flusso diffusivo calcolato al centro della faccia a est, nel caso di N-S, ($kg m^{-2} s^{-2}$)
f_i	risultante delle forze applicate di contatto tra due particelle o tra particella e pareti, (N)
\bar{f}_k	valore medio del flusso netto di proprietà calcolato al centro della faccia generica k, nel caso di N-S, ($kg m^{-2} s^{-2}$)
$f_n(L)$	funzione densità di probabilità, o PDF, (adimensionale)
$f_{n,i}$	size distribution density, (adimensionale)
$F_{n,i}$	frazione di particelle di dimensione al di sotto di un certo , (adimensionale)
$F_{n,i}$	vettore della forza normale a cui è soggetta la particella i-esima, (N)
$F_{t,i}$	vettore della forza tangenziale a cui è soggetta la particella i-esima, (N)

g	accelerazione di gravità, ($m s^{-2}$)
I_i	momento di inerzia della particella i-esima, ($kg m^2$)
k	permeabilità dell'impaccamento, (m^2)
K	rigidezza della molla nel modello di Hooke, ($N m^{-1}$)
K_i	rigidezza della particella i-esima, ($N m^{-1}$)
$K_i^{(2)}$	rigidezza apparente di un sistema formato da i-particelle considerando le generiche masse interagenti m_i e m_j , ($N m^{-1}$)
K_{ij}	rigidezza traslazionale della particella nel modello DEM, con i e $j \in \{x,y,z\}$, ($N m^{-1}$)
K_{Nk}	rigidezza normale della k-esima particella, ($N m^{-1}$)
K_{Tk}	rigidezza tangenziale della k-esima particella, ($N m^{-1}$)
Kn	numero di Knudsen, (adimensionale)
L	lunghezza caratteristica, corrispondente al lato dell'impaccamento, (m)
L_i	lunghezza dell'intervallo generico relativo alla size distribution density, (m)
m	massa del sistema massa-molla singola nel modello elastico di Hooke, (kg)
m^*	massa equivalente, (kg)
m_i	generica i-esima massa della particella, (kg)
m_j	generica j-esima massa della particella, (kg)
N	numero di <i>bins</i> utilizzati nella costruzione della PDF, (adimensionale)
N_i	numero di particelle facenti parti di un certo <i>bin</i> , (adimensionale)
N_{tot}	numero totale di particelle nella distribuzione, (adimensionale)
p	pressione esercitata dal fluido, ($N m^{-2}$)
p^n	campo di pressione ottenuto da \mathbf{u}^* , ($N m^{-2}$)
$P_{e,c}$	numero di Peclet di cella, ($kg m^{-1} s^{-1}$)
q	velocità media superficiale, ($m s^{-1}$)
R	raggio della particella (m)
R^*	raggio equivalente, (m)
Re	numero di Reynolds, (adimensionale)
\mathbf{r}_i	vettore posizione della particella i-esima, (m)
r_0	raggio medio geometrico, (μm)
S_k	superficie k-esima della cella di calcolo, dove $k=n,e,s,w$ è un indice cardinale, (m^2)
S_n	rigidezza normale, ($N m^{-1}$)

S_t	rigidezza tangenziale, ($N m^{-1}$)
S_φ	termine sorgente, nel caso di N-S ($kg m^{-2} s^{-2}$)
t	tempo d'oscillazione, (s)
\mathbf{t}_i	coppia risultante data dalle forze tangenziali di torsione e rotazione della particella i-esima, ($kg m^2 s^{-2}$)
\mathbf{u}	vettore velocità del fluido, ($m s^{-1}$)
\mathbf{U}	velocità del fluido in notazione vettoriale, ($m s^{-1}$)
\mathbf{u}^*	vettore del campo di velocità inizializzato nel metodo SIMPLE adottato in <i>OpenFOAM</i> , ($m s^{-1}$)
U_j	velocità del fluido in notazione indiciale, ($m s^{-1}$)
$\langle U \rangle$	media spaziale in volume del modulo di velocità del fluido, ($m s^{-1}$)
U_z	componente di velocità in direzione dell'attraversamento del fluido nel mezzo poroso, ($m s^{-1}$)
$\langle U_z \rangle$	media spaziale in volume delle componenti di velocità in direzione del moto del fluido, ($m s^{-1}$)
$\langle U_z^* \rangle$	velocità che attraversa l'area fluida in uscita $A_{f,OUT}$, ($m s^{-1}$)
$v_{n,r}$	componente di velocità normale della velocità relativa della particella i-esima, ($m s^{-1}$)
V_{REV}	Volume Elementare Rappresentativo, (m^3)
V_s	volume del solido, (m^3)
V_t	volume totale o volume di bulk, (m^3)
$v_{t,r}$	componente di velocità tangenziale della velocità relativa della particella i-esima, ($m s^{-1}$)
V_v	volume vuoto, (m^3)
w	asimmetria della distribuzione, (adimensionale)
\mathbf{x}	vettore spostamento posizione media di equilibrio del sistema massa-molla singola, (m)
$\ddot{\mathbf{x}}$	vettore accelerazione del sistema massa-molla singola nel modello elastico di Hooke, ($m s^{-2}$)
x_e	posizione relativa al centro della faccia a est della cella considerata, (m)
x_p	posizione relativa al centro della cella considerata, (m)
Y^*	modulo di Young equivalente ($N m^{-2}$)
Y_i	modulo di Young della particella i-esima ($N m^{-2}$)

6.1 Lettere greche

α	frazione di pori che hanno un diametro compreso tra δ e $\delta+d\delta$, (adimensionale)
β	costante legata al coefficiente di restituzione, (adimensionale)
γ	fattore di forma, (adimensionale)
Γ_e	viscosità numerica, nel caso di N-S, ($\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$)
Γ	coefficiente di trasporto, nel caso di N-S ($\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$)
δ	lunghezza di sovrapposizione tra due particelle dovute all'urto secondo il modello DEM
δ	distanza, perpendicolare al verso di moto del fluido, tra il punto di impatto del fluido nella particella e il bordo esterno, (m)
δ_n	spostamento normale, (m)
δ_t	spostamento tangenziale, (m)
ΔP	perdita di carico nel letto poroso, (N m^{-2})
Δt_{cr}	tempo critico di percorrenza della particella nelle simulazioni DEM, (s)
$\Delta t_{cr}^{(1)}$	tempo critico di percorrenza della particella nelle simulazioni DEM nel caso di sistema massa-molla singola, (s)
$\Delta t_{cr,k}$	tempo critico di percorrenza nelle simulazioni DEM nel caso di un sistema massa-molla-massa considerando i $k=1,2,\dots,6$ gradi di libertà, (s)
Δx	passo di discretizzazione spaziale nel metodo FV, (m)
ε	porosità dell'impaccamento, analoga alla porosità di bulk (adimensionale)
ε_b	porosità di bulk, (adimensionale)
ε_{eff}	porosità effettiva, che tiene conto dei pori interconnessi, (adimensionale)
λ	cammino libero medio, (m)
λ_e	fattore di interpolazione lineare nel metodo FV, (adimensionale)
μ	viscosità dinamica ($\text{kg m}^{-1} \text{s}^{-1}$)
μ	media della distribuzione, (m)
ν	viscosità cinematica ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)
ξ	coefficiente di proporzionalità che lega K_{Tk} a K_{Nk} , (adimensionale)
ρ	densità del fluido (kg m^{-3})
σ	deviazione standard della distribuzione, (m)
τ	tortuosità dell'impaccamento, (adimensionale)
$\boldsymbol{\tau}$	tensore flusso di quantità di moto, (N m^{-2})

τ_{ij}	tensore degli sforzi viscosi in notazione indiciale, ($N m^{-2}$)
φ	generica proprietà che compare nell'equazione di trasporto, nel caso di N-S, ($m s^{-1}$)
φ_e	proprietà calcolata al centro della faccia a est, nel caso di N-S, ($m s^{-1}$)
φ_E	proprietà calcolata al centro della cella a est di quella considerata, nel caso di N-S, ($m s^{-1}$)
φ_f	flusso di proprietà attraverso una generica faccia, (adimensionale)
φ_P	generica proprietà calcolata al centro della cella considerata, nel caso di N-S, ($m s^{-1}$)
φ_W	proprietà calcolata al centro della cella a ovest di quella considerata, nel caso di N-S, ($m s^{-1}$)
ϕ	fase, (rad)
ϕ_0	differenza tra il contenuto di liquido a saturazione del campione θ_s e il contenuto residuo dopo eventuale drenaggio θ_r , (m^3)
χ_μ	coefficiente di attrito, (adimensionale)
ω	pulsazione, ($rad s^{-1}$)
$\omega^{(1)}$	frequenza angolare del sistema massa-molla singola indipendente dalle condizioni iniziali, ($rad s^{-1}$)
ω_i	velocità angolare della particella i-esima, ($rad s^{-1}$)
ω_{max}	frequenza massima degli autovalori del sistema massa-molla generico, (s^{-1})
$\omega_{max}^{(1)}$	frequenza massima degli autovalori del sistema massa-molla singola, (s^{-1})

6.2 Indici

0	condizione iniziale
b	bulk
C	cella
cr	critico
cr,k	critico relativo al grado di libertà k
e	coordinata relativa al centro della faccia a est della cella centrata in P
E	coordinata relativa al centro della cella a est della cella centrata in P
eq	equivalente
eff	effettiva

i	generica particella
k	grado di libertà del sistema biparticellare in collisione
k	indice cardinale, relativo alla posizione della faccia rispetto al centro della cella in P
mean	medio
n	coordinata relativa al centro della faccia a nord della cella centrata in P
n	normale
n,r	normale relativa
OUT	in uscita
p	particella
P	posizione al centro della cella
REV	Representative Elementary Volume
s	solido
s	coordinata relativa al centro della faccia a sud della cella centrata in P
t	tangenziale
tot	totale
t,r	tangenziale relativa
v	vuoto
w	coordinata relativa al centro della faccia a ovest della cella centrata in P
W	coordinata relativa al centro della cella a ovest della cella centrata in P
z	direzione principale del moto del fluido
φ	proprietà generica

6.3 *Acronimi*

CDF	Cumulative Density Function
CDS	Central Differencing Scheme
CFD	Computational Fluid Dynamics
CFD-CGDEM	Computational Fluid Dynamics- Coarse Grained Discrete Element Method
DEM	Discrete Element Method
FR	Flow Rate
FV	Metodo ai Volumi Finiti
FOU	First Order Upwind

gdl	Gradi di libertà
N-S	Navier-Stokes
PDF	Probability Density Function
PSD	Pore Size Distribution
REV	Volume Elementare Rappresentativo
SF	Spray Freezing
SFD	Spray Freeze Drying
SD	Spray Drying
SFV	Spray Freezing into Vapor
SFV/L	Spray Freezing into Vapor over Liquid
.stl	Formato di file <i>Stereolithography</i> o <i>Standard Triangle Language</i>
SIMPLE	Semi Implicit Method for Pressure Linked Equations
SOU	Second Order Upwind
p/p	Percentuale in peso

7 Bibliografia

- [1] Kleinebudde, P., Khinast, J., & Rantanen, J. Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. John Wiley & Sons, 2017.
- [2] Mullin, J. W. Crystallization. *Elsevier*, 2001.
- [3] Lebedev, A. Y. Microfluidic Devices for Biomedical Applications. *Woodhead Publishing*, 2013.
- [4] Pisano, R. Continuous manufacturing of lyophilized products: why and how to make it happen. *American Pharmaceutical Review*, Torino, Italy, 27 Aprile 2020. Web edition: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/563771-Continuous-Manufacturing-of-Lyophilized-Products-Why-and-How-to-Make-it-Happen/>, consultato il 2 Settembre 2021.
- [5] Ishwarya, S. P., Anandharamakrishnan, C., & Stapley, A. G. Spray-freeze-drying: a novel process for the drying of foods and bioproducts. *Trends in Food Science & Technology*, 41,161-181, 2015.
- [6] Nireesha, G. R., Divya, L., Sowmya, C., Venkateshan, N. N. B. M., & Lavakumar, V. Lyophilization/freeze drying-an review. *International journal of novel trends in pharmaceutical sciences*, 3(4),87-98, 2013.
- [7] Jeff, S.J. Basic cycle development techniques for lyophilized products, 35,126-128, 2009.
- [8] Adali, M. B., Barresi, A. A., Boccardo, G., & Pisano, R. Spray freeze-drying as a solution to continuous manufacturing of pharmaceutical products in bulk. *Processes*, 8(6), 709, 2020.
- [9] Mumenthaler, M., Leuenberger, H. Atmospheric spray-freeze drying: a suitable alternative in freeze-drying technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 72(2), 97-110, 1991.
- [10] Wang, Z.L., Finlay, W.H., Pepler, M.S., Sweeney, L.G. Powder formation by atmospheric spray-freeze-drying. *Powder Technol*, 170, 45–52, 2006.
- [11] Costantino, H. R., Firouzabadian, L., Hogeland, K., Wu, C., Beganski, C., Carrasquillo, K. G., Córdova, M., Griebenow, K., Zale, S. E., Tracy, M. A. Protein spray-freeze drying. Effect of atomisation conditions on particle size and stability. *Pharmaceutical Research*, 17(11), 1374-1383, 2000.
- [12] Otake, H.; Okuda, T.; Okamoto, H. Development of spray-freeze-dried powders for inhalation with high inhalation performance and antihygroscopic property. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64, 239–245, 2016.
- [13] Hu, J., Rogers, T. L., Brown, J., Young, T., Johnston, K. P., Williams, R. O. Improvement of dissolution rates of poorly water soluble APIs using novel spray freezing into liquid technology. *Pharmaceutical Research*, 19(9), 1278-1284, 2002.
- [14] Engstrom, J. D., Simpson, D. T., Lai, E. S., Williams, R. O., Johnston, K. P. Morphology of protein particles produced by spray freezing of concentrated solutions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65, 149-162, 2007.
- [15] Tuccinardi, R. Mathematical modelling of the spray freeze-drying process applied to biopharmaceuticals. Tesi di Laurea Magistrale, Politecnico di Torino, 2021.
- [16] Mishra, B. K., Rajamani, R. K. The discrete element method for the simulation of ball mills. *Applied Mathematical Modelling*, 1992.
- [17] Luding, S. Introduction to discrete element methods: basic of contact force models and how to perform the micro-macro transition to continuum theory. *European journal of environmental and civil engineering*, 2008.

-
- [18] Boccardo, G., Augier, F., Haroun, Y., Ferré, D., Marchisio, D. L. Validation of a novel open-source work-flow for the simulation of packed-bed reactors. *Chemical Engineering Journal*, 279, 809-820, 2015.
- [19] Yu, Y., Li, Y., Chen, X., Duan, F., Zhou, Q. Improvement of the coarse-grained discrete element method for frictional particles. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 60(15), 5651-5664, 2021.
- [20] Capozzi, L. C., Barresi, A. A., Pisano, R. A multi-scale computational framework for modeling the freeze-drying of microparticles in packed-beds. *Powder Technology*, 343, 834-846, 2019.
- [21] Fang, X. G., Chen, Y. H., Liu, W. F., Luo, X. R., & Xie, G. J. Application of discrete element method in the analysis of loader shovel loading process. In *Current Trends in Computer Science and Mechanical Automation. De Gruyter Open Poland*, 2, 239-249, 2018.
- [22] Tsuji, Y., Tanaka, T., Ishida, T. Lagrangian numerical simulation of plug flow of cohesionless particles in a horizontal pipe. *Powder Technology*, 71(3), 239-250, 1992.
- [23] Capozzi, L. C., Barresi, A. A., & Pisano, R. Supporting data and methods for the multi-scale modelling of freeze-drying of microparticles in packed-beds. *Data in brief*, 22, 722-755, 2019.
- [24] Butt, H. J., Graf, K., & Kappl, M. *Physics and Chemistry of Interfaces. John Wiley & Sons*, 2013.
- [25] Jung D., Gupta, K. K. Octree-based hierarchical distance maps for collision detection. *Journal of Robotic Systems*, 1997.
- [26] Hubbard, P. M. Approximating Polyhedra With Spheres For Time-Critical Collision Detection. *ACM Digital Library*, 1996.
- [27] Klosowski, J.T., Held, M., Mitchell, J.S.B., Sowizral, H., Zikan, K. Efficient collision detection using bounding volume hierarchies of k-DOPs. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 1998.
- [28] Munjiza, A. Andrews, K. R. F. NBS contact detection algorithm for bodies of similar size. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 1998.
- [29] Munjiza, A. Rougier, E., John, N. W. M. MR linear contact detection algorithm. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 2006.
- [30] Šmilauer, V. Reference manual. In *YADE Documentation, seconda edizione. The YADE Project*, 2015.
- [31] Šmilauer, V., Chareyre, B. Dem formulation. In *YADE Documentation, seconda edizione. The YADE Project*, 2015.
- [32] Chareyre, B., Villard, P. Dynamic spar elements and discrete element methods in two dimensions for the modeling of soil-inclusion problems. *Journal of Engineering Mechanics*, 131, 689-698, 2005.
- [33] Šmilauer, V. Using and programming. In *YADE Documentation, seconda edizione. The YADE Project*, 2015.
- [34] Lombardo, C. Spray freeze-drying of a solution containing lactate dehydrogenase. Tesi di Laurea Magistrale, Politecnico di Torino, 2021.
- [35] Bird, R. B. *Transport Phenomena. John Wiley & Sons*, 2007.
- [36] Andersson, B., Andersson, R., Håkansson, L., Mortensen, M., Sudiyo, R., Van Wachem, B. *Computational Fluid Dynamics for Engineers. Cambridge university press*, 2011.

-
- [37] Otelbaev, M., Koshanov, B. D. Correct contractions stationary Navier-Stokes equations and boundary conditions for the setting pressure. *AIP Conference Proceedings*, 2016.
- [38] Fitts, C. R. Groundwater Science, seconda edizione., *Academic Press*, 2013.
- [39] Bear, J. Dynamics Of Fluids In Porous Media. *Courier Corporation*, 2013.
- [40] Pisani, L. Simple expression for the tortuosity of porous media. *Springer Journal*, 88, 193–203, 2011.
- [41] Duda, A., Koza, Z., Matyka, M. Hydraulic tortuosity in arbitrary porous media flow. *APS physics*, 2011.
- [42] Hornung, U. Homogenization and Porous Media. *Springer*, 1997.
- [43] Maymon, G. Stochastic Crack Propagation: Essential Practical Aspects. *Academic Press*, 2018.
- [44] Leij, F. J., Ghezzehei, T. A., Or, D. Modeling the dynamics of the soil pore-size distribution. *Elsevier*, 64(1-2), 61–78, 2002.
- [45] Kosugi, K. Three-parameter lognormal distribution model for soil water retention. *Water Resources Researches*, 30, 891-901, 1994.
- [46] Al-Raoush, R., Papadopoulos, A. Representative elementary volume analysis of porous media using X-ray computed tomography. *Powder technology*, 200(1-2), 69-77, 2010.
- [47] Hamad, H. T. Strength tortuosity - porosity relation in locally types of porous media (Experimental Model). *Elsevier*, 2018.
- [48] Abbas, M. N. Modeling of porosity equation for water flow through packed bed of monosize spherical packing. *Journal Of Engineering And Development*, 2011.
- [49] Risorse di calcolo fornite hpc@polito, progetto di Academic Computing del Dipartimento di Automatica e Informatica presso il Politecnico di Torino (<http://www.hpc.polito.it>).

8 Appendici

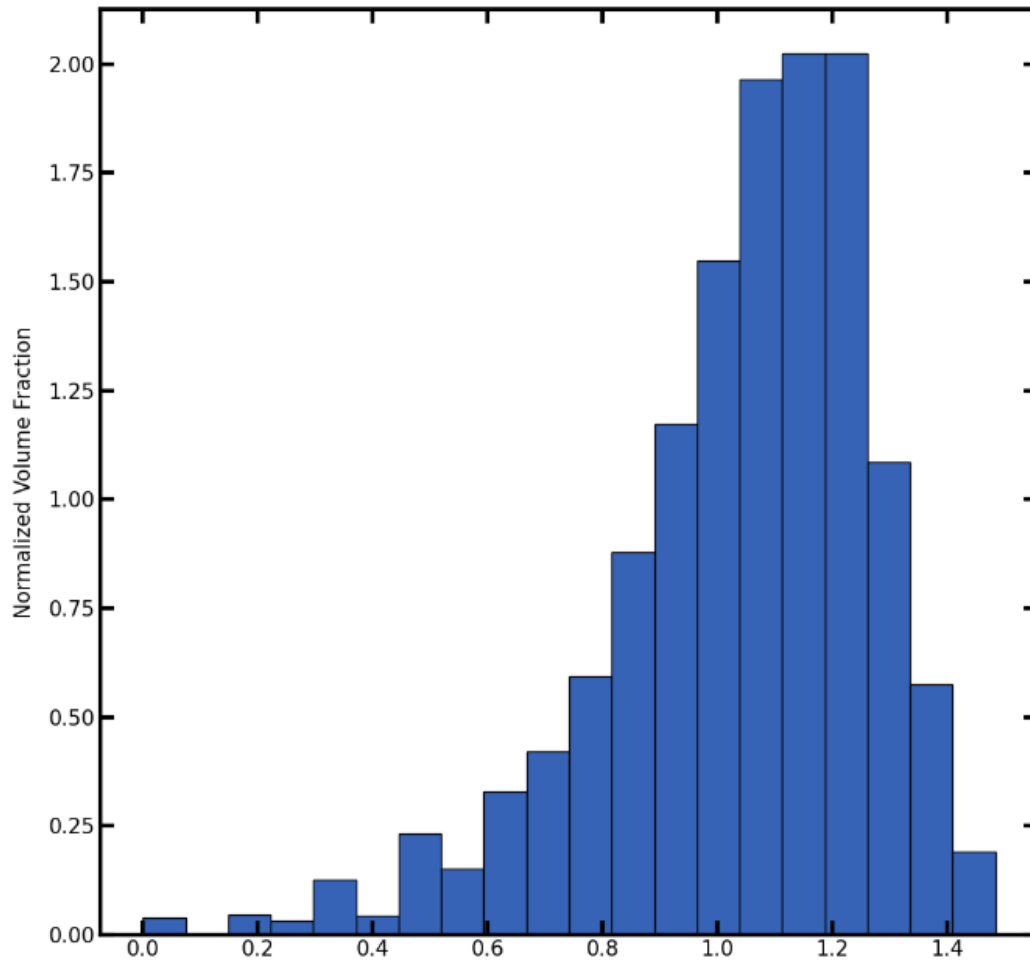


Figura 8.1: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Mannitolo, FR 1 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $3 \cdot 10^{-7} m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

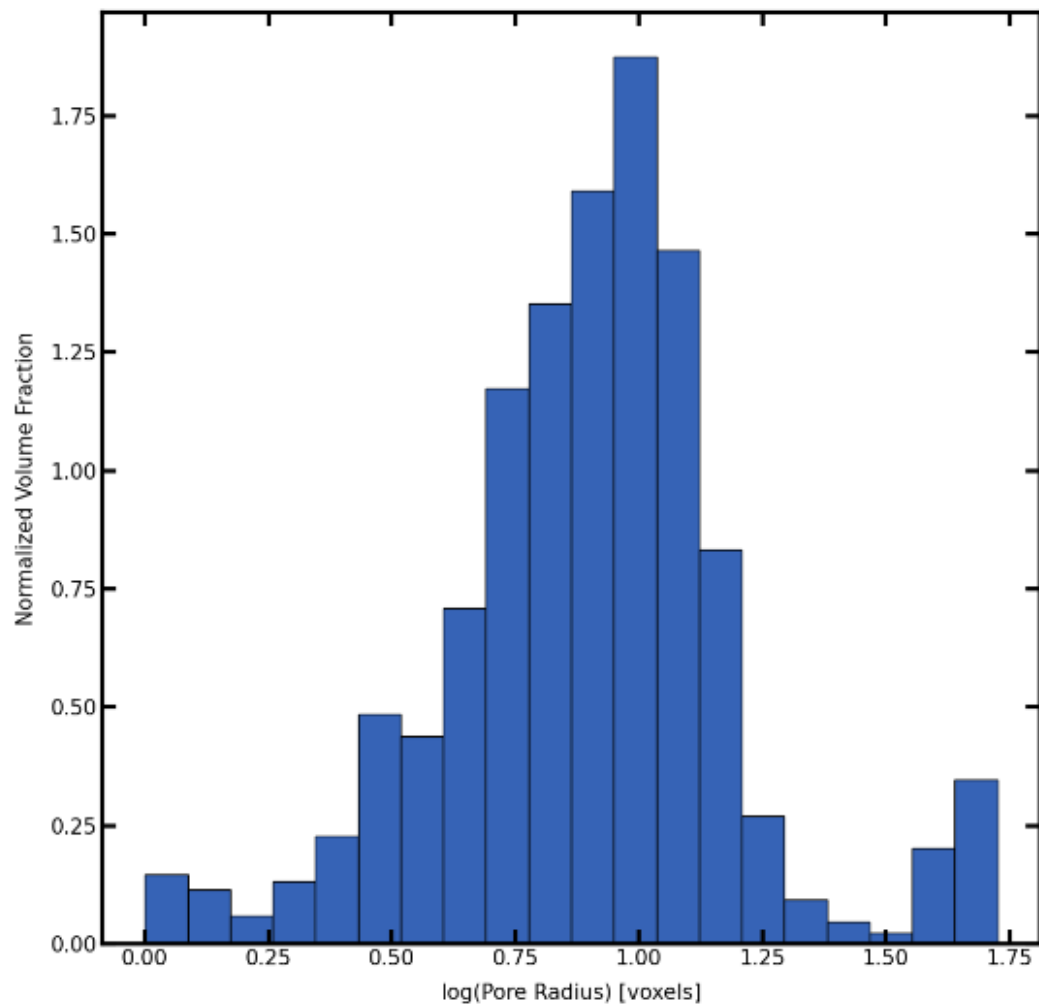


Figura 8.2: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Mannitolo, FR 2.5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $9.18 \cdot 10^{-7} m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

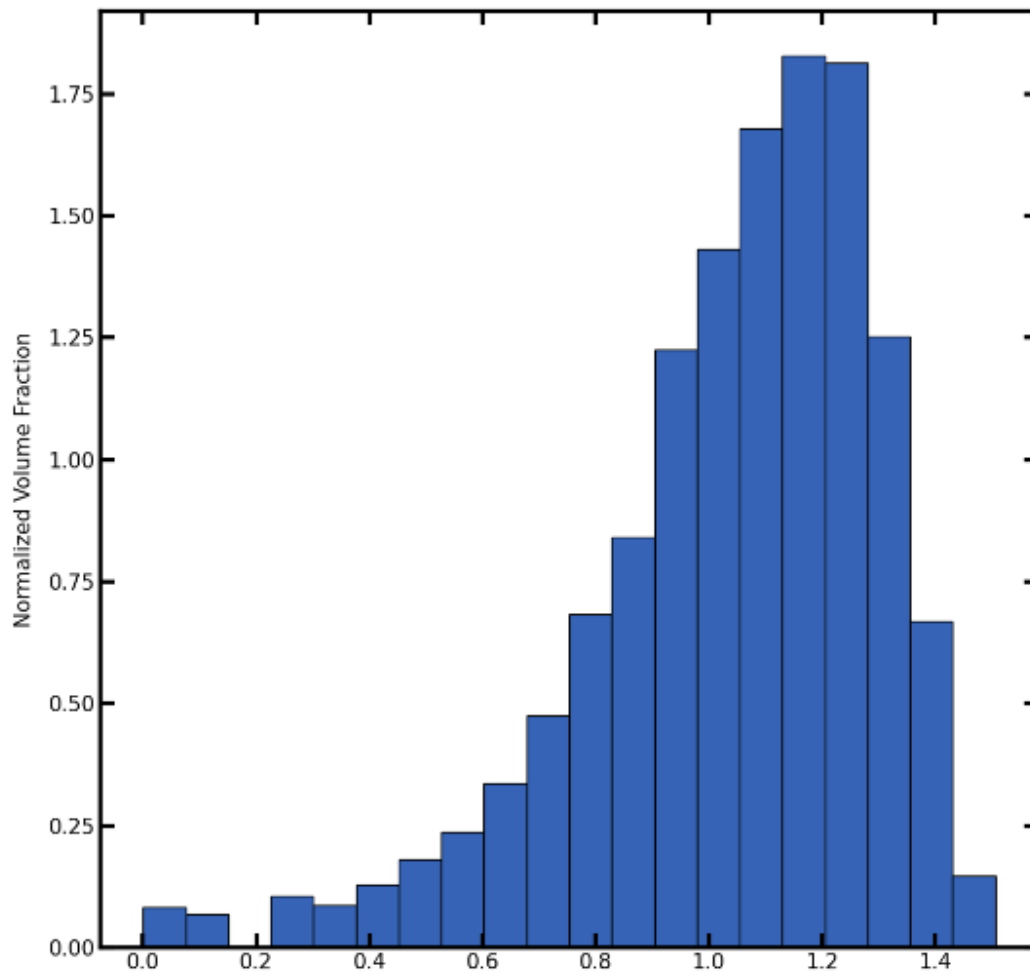


Figura 8.3: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Mannitolo, FR 7.5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $6.3 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

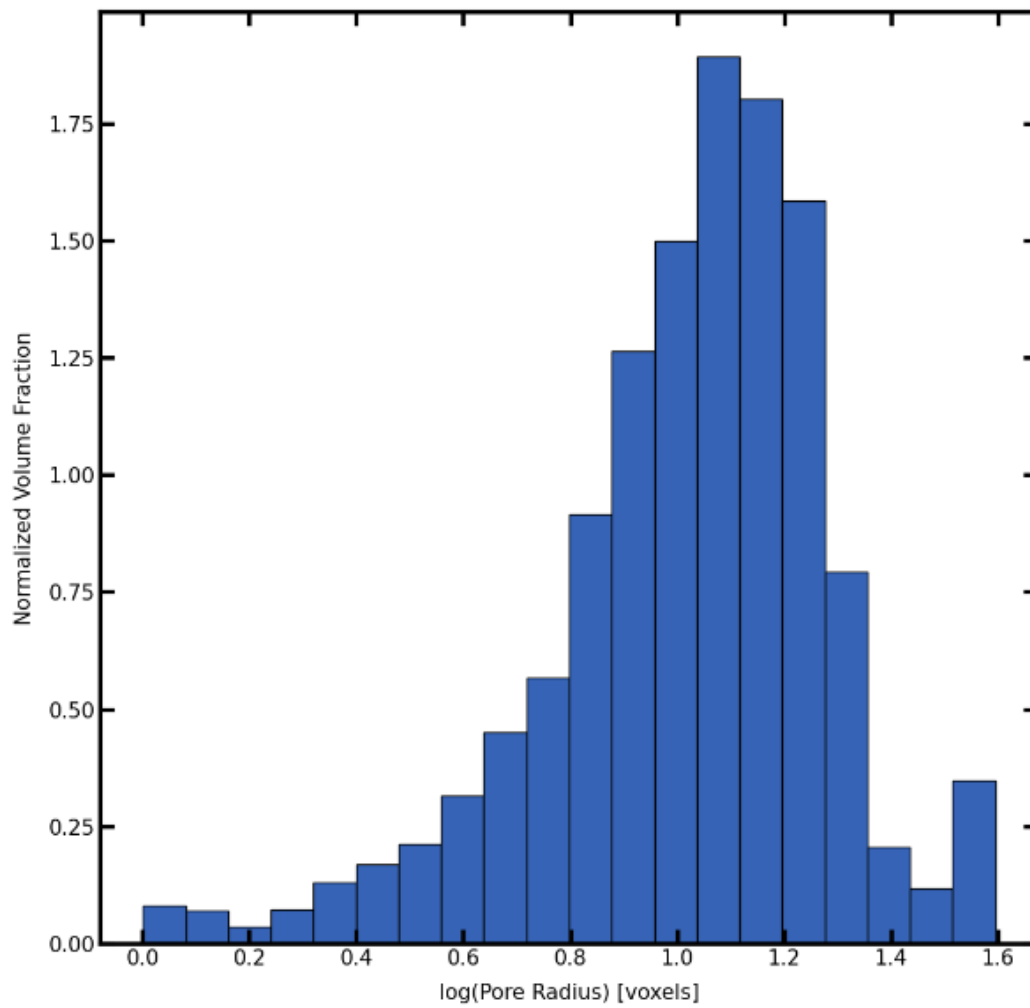


Figura 8.4: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Mannitolo, FR 10 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $1.82 \cdot 10^{-6}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

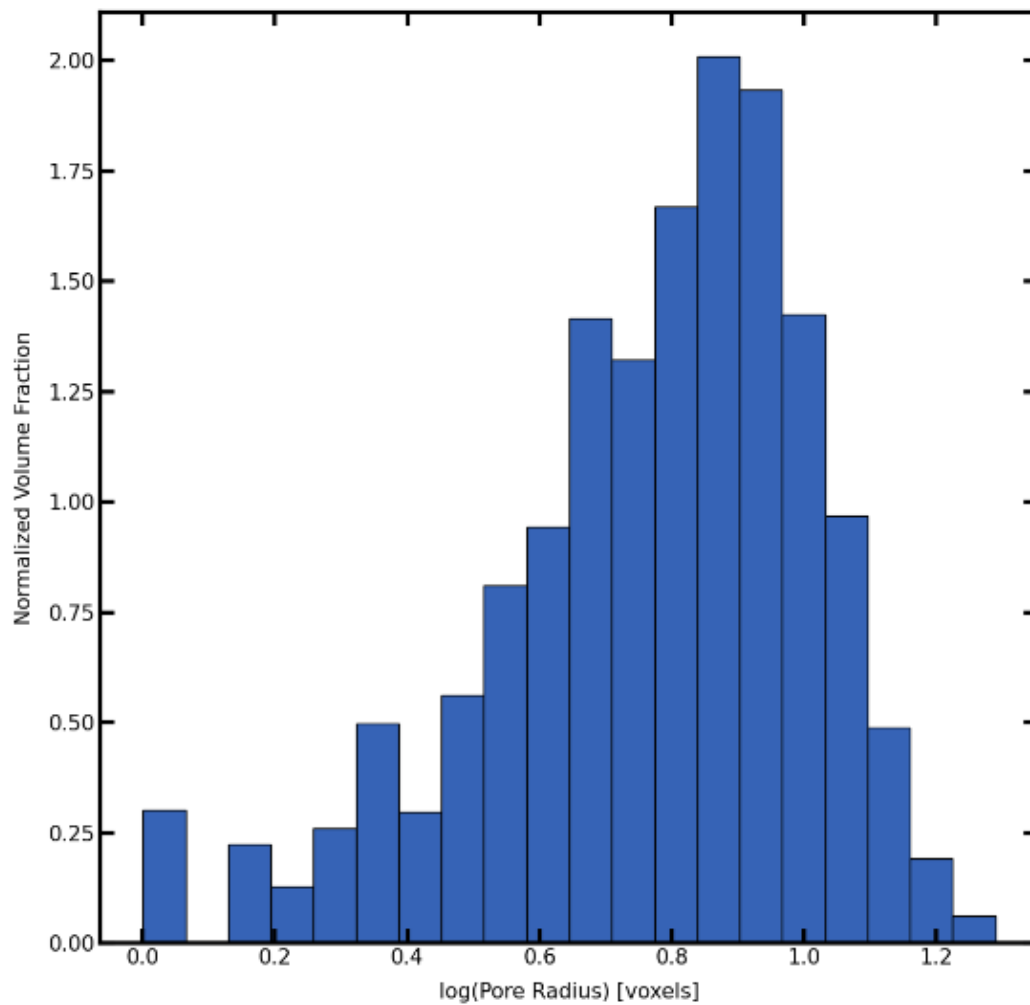


Figura 8.5: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Saccarosio, FR 1 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $5.59 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

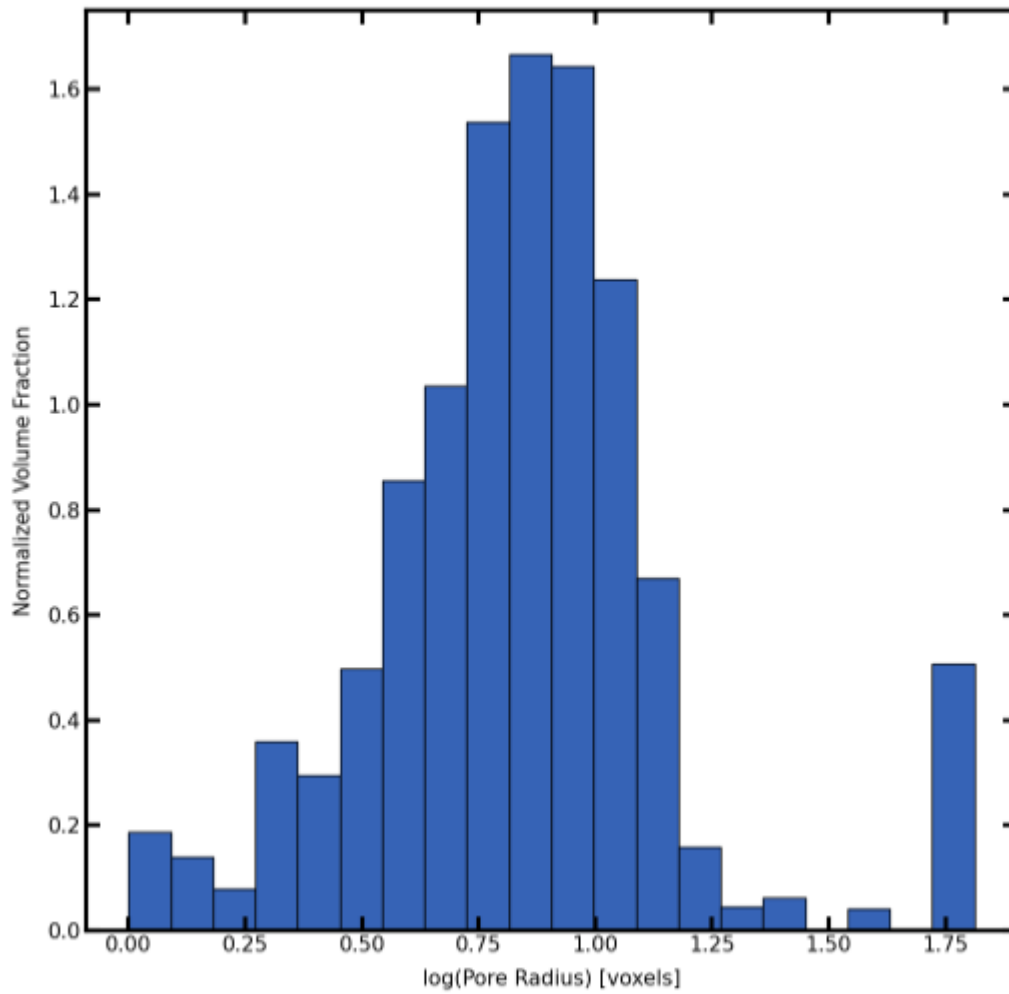


Figura 8.6: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Saccarosio, FR 2.5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $6.0 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

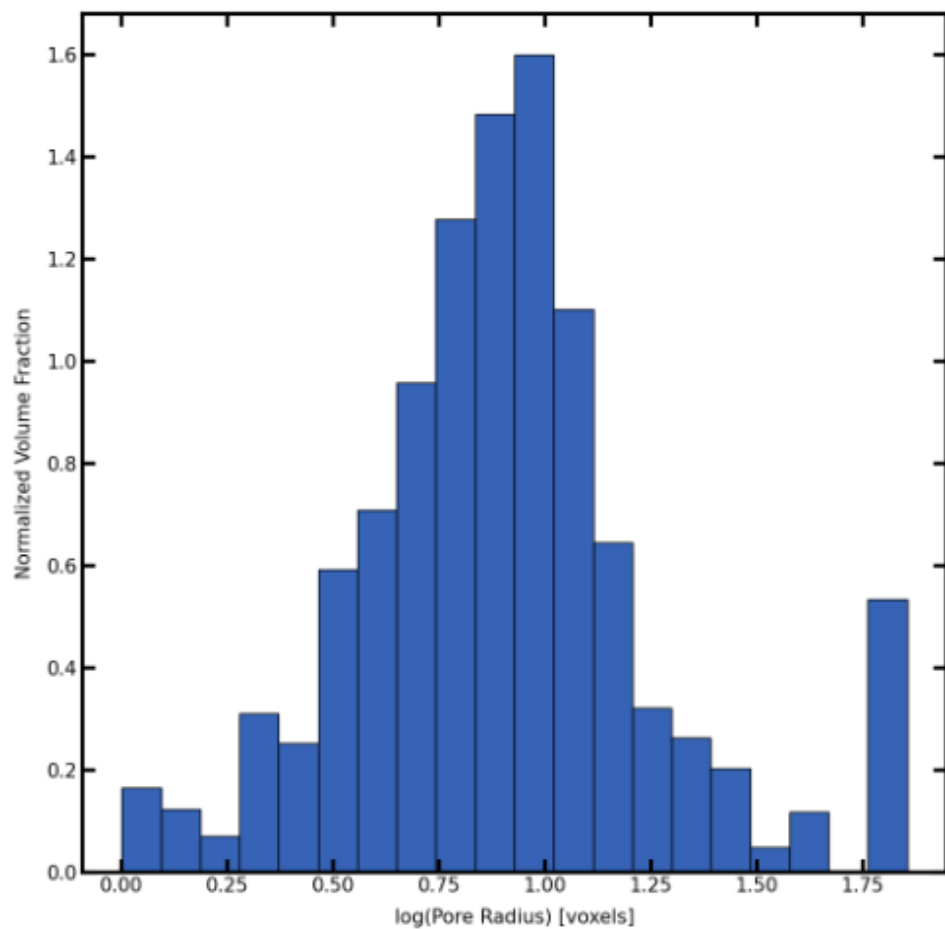


Figura 8.7: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Saccarosio, FR 5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $8.6 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

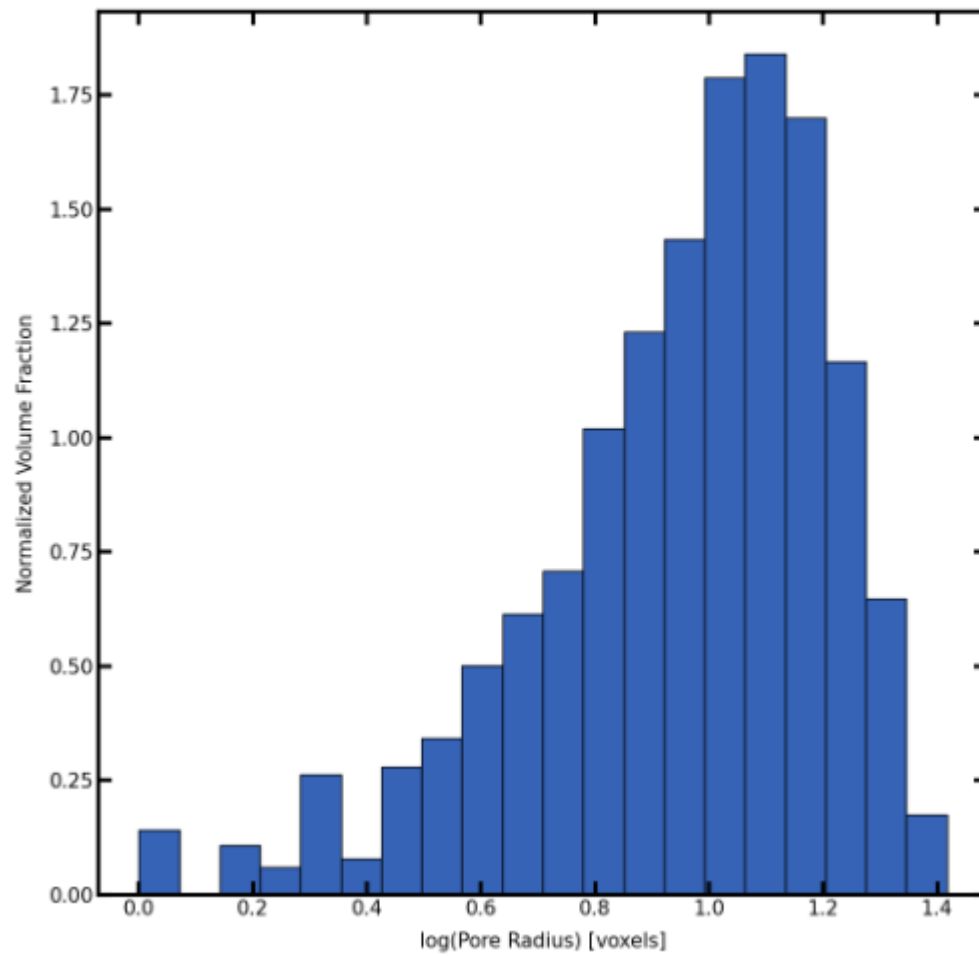


Figura 8.8: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Saccarosio, FR 7.5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $9.8 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

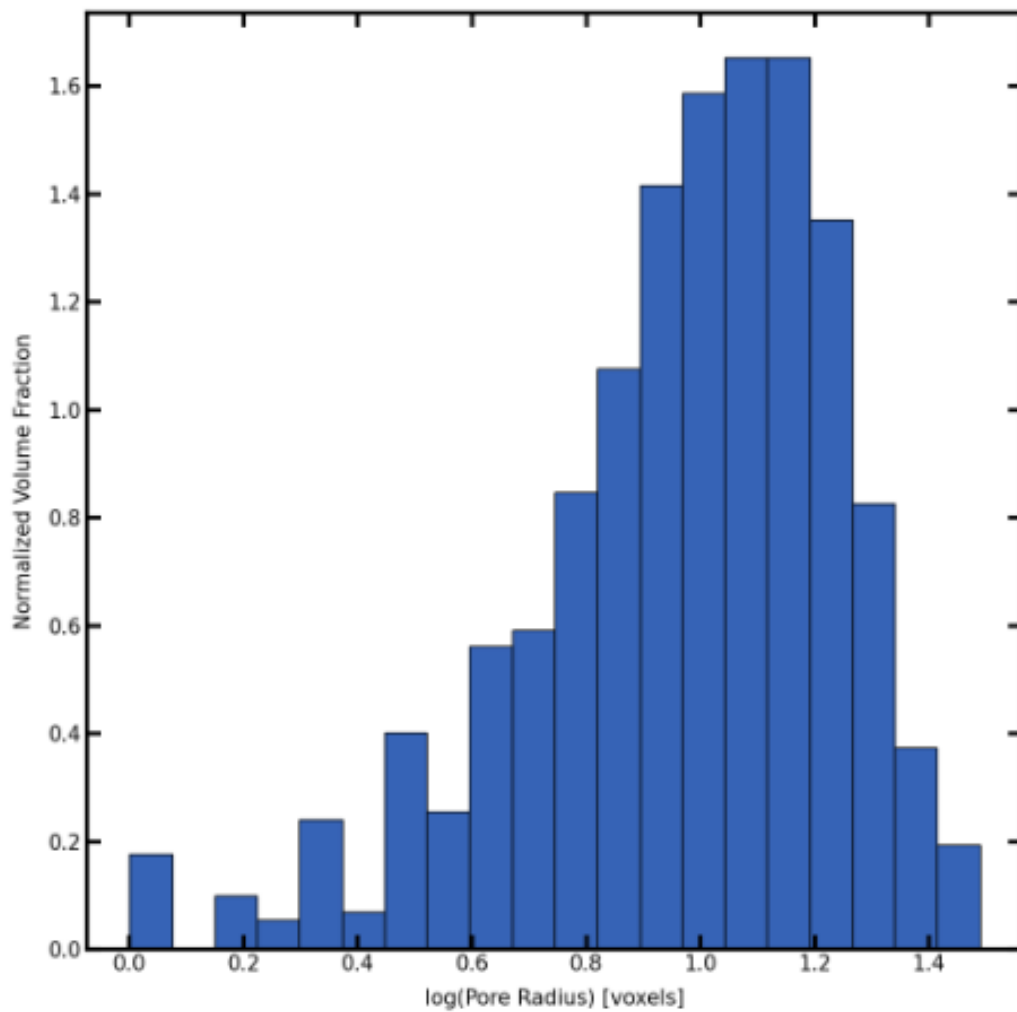


Figura 8.9: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 5% p/p Saccarosio, FR 10 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $9.9 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

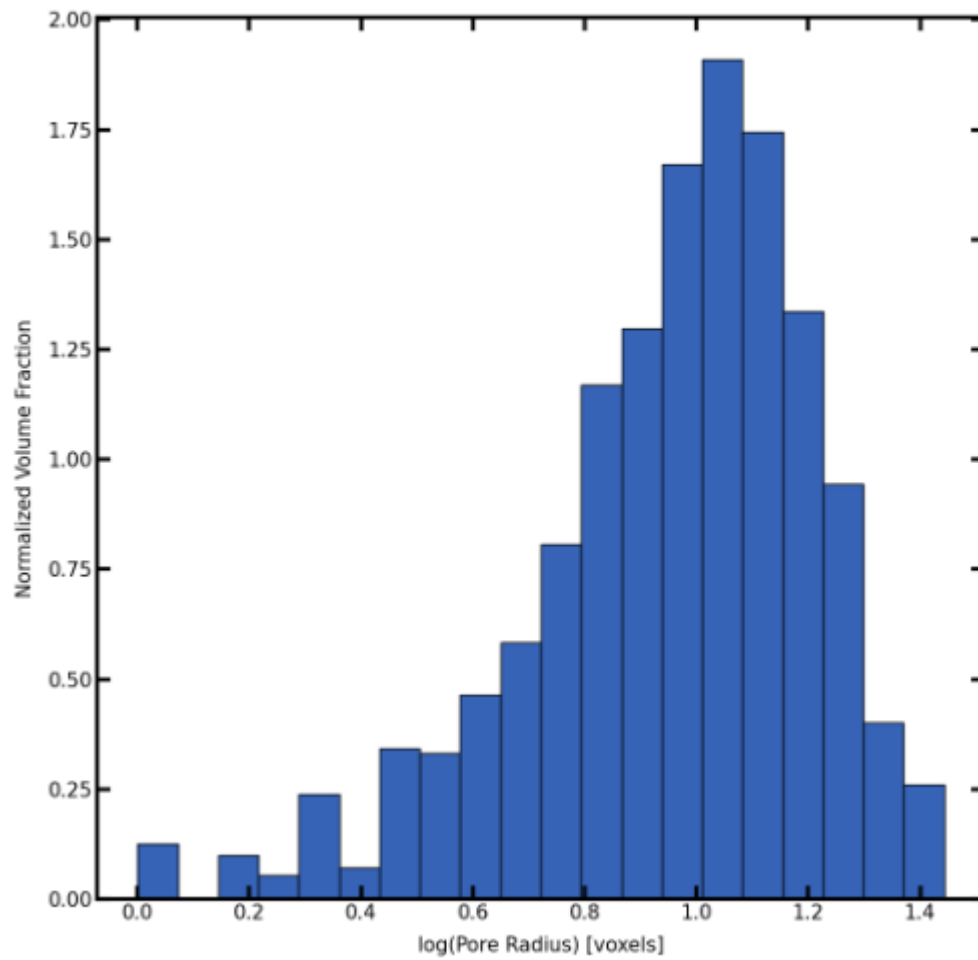


Figura 8.10: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 40% p/p Saccarosio, FR 1 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $8.0 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

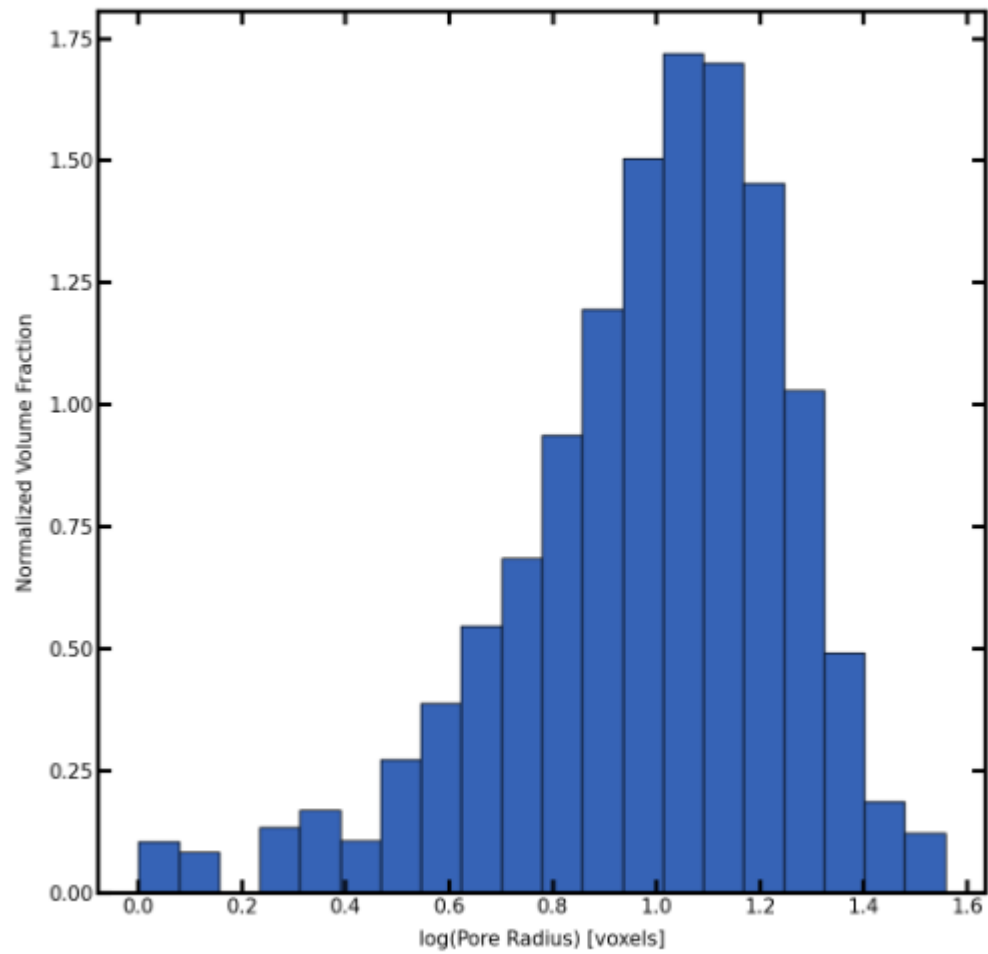


Figura 8.11: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 40% p/p Saccarosio, FR 2.5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $8.0 \cdot 10^{-7} m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

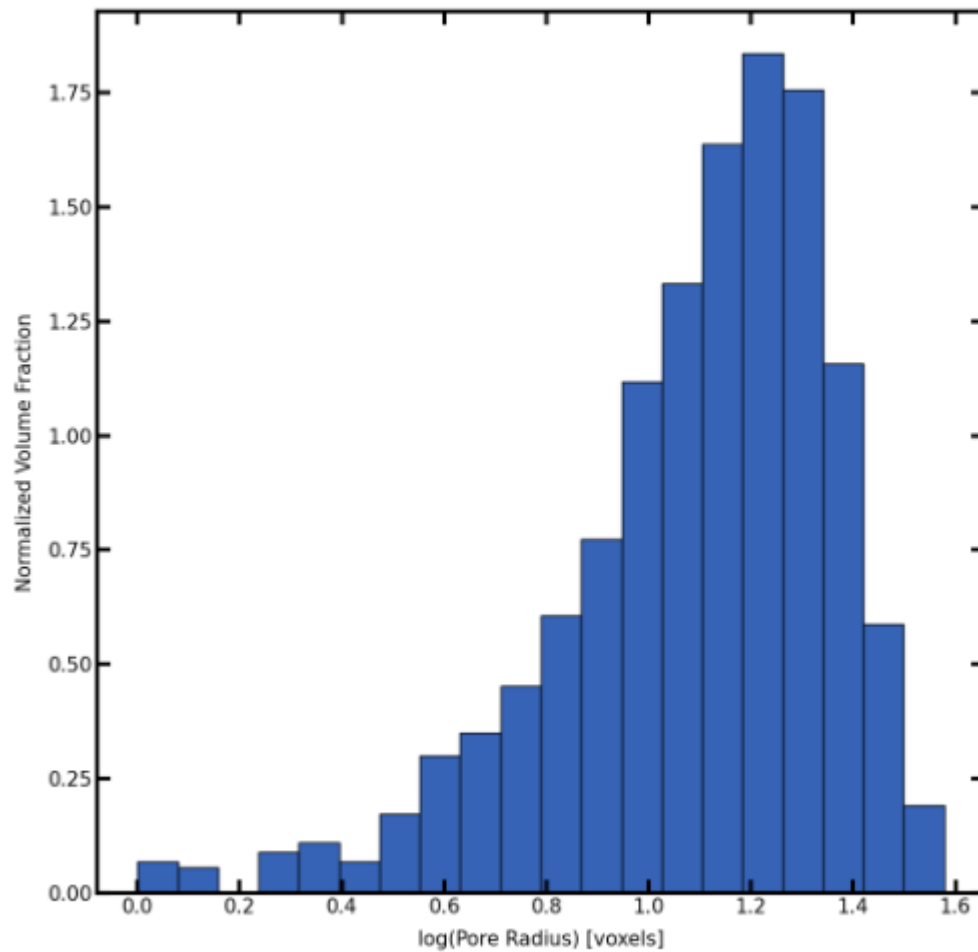


Figura 8.12: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 40% p/p Saccarosio, FR 5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $7.8 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

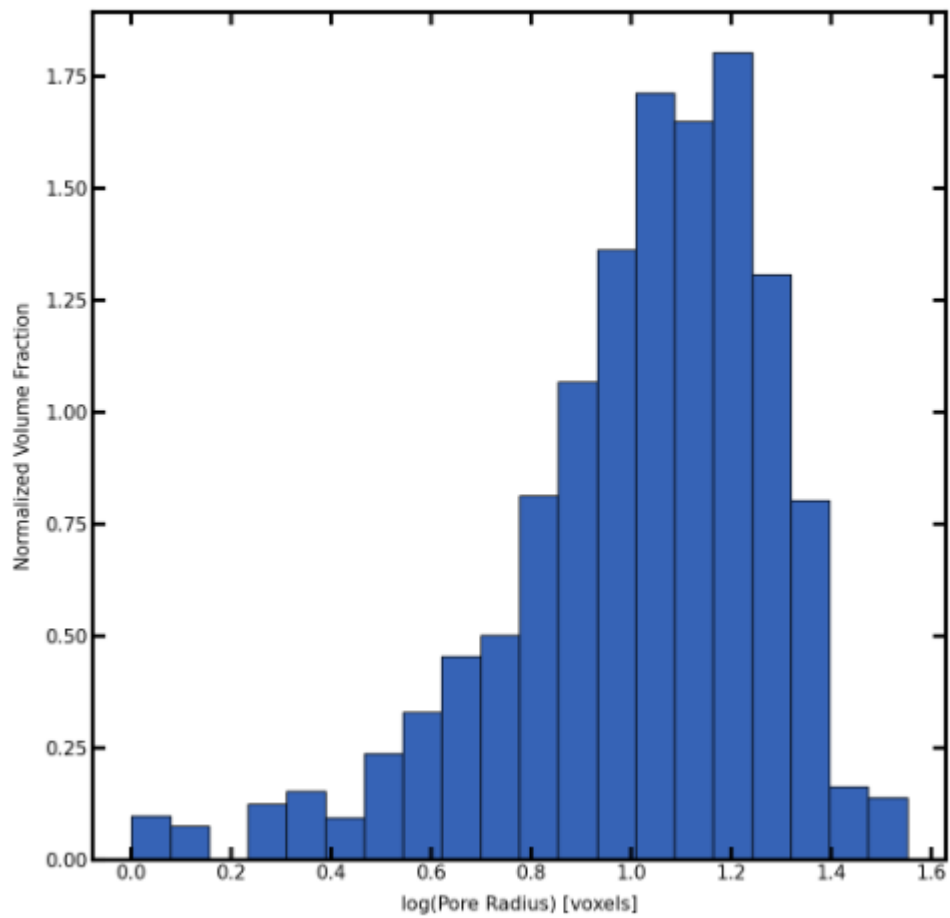


Figura 8.13: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 40% p/p Saccarosio, FR 7.5 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $9.0 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.

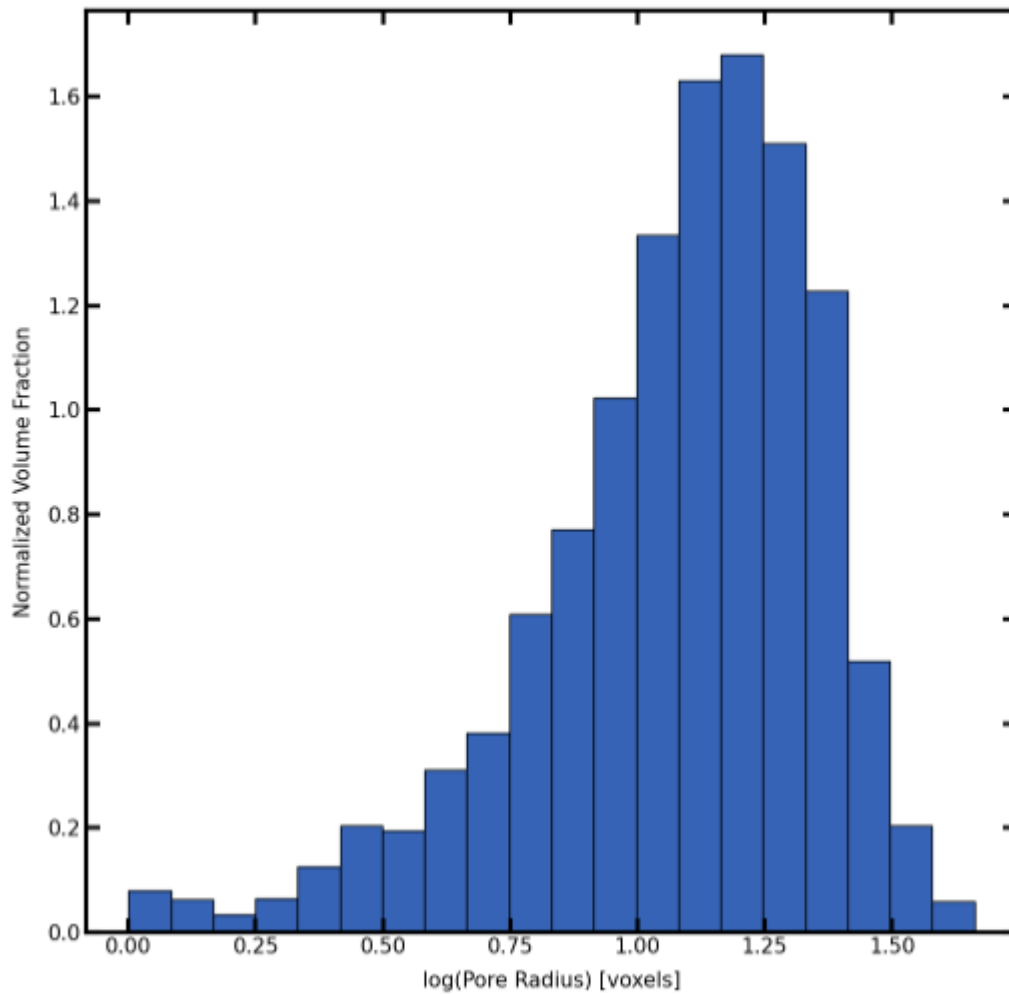


Figura 8.14: Istogramma della Pore Size Distribution relativa al caso 40% p/p Saccarosio, FR 10 ml/min. In ascissa il logaritmo del raggio del poro (in voxel, di lunghezza $9.6 \cdot 10^{-7}m$), in ordinata la frazione volumica normalizzata.