

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

Liofilizzazione di solidi orali in blister



Relatori

prof. Roberto Pisano

Candidato

Silvia Pensa

Marzo 2022

*A mamma e papà,
per i vostri occhi pieni di orgoglio vi dedico ciò che è la mia vita.
Vi dedico tutto perché siete le mie radici e il mio sole.
Senza di voi tutto questo non sarebbe stato possibile.
A voi, che avete combattuto al mio fianco, spero che oggi possiate essere felici.
Vi voglio bene*

*A me stessa, potrà sembrare egoista,
ma lo faccio per ricordarmi che è anche merito mio
se sono arrivata fino a questo punto.
Mi ringrazio per non aver mai mollato anche quando avrei voluto,
per aver concluso questo percorso con una mente e una vita diversa
da quando l'ho iniziato.
Oggi mi guardo indietro e mi dico "Silvia, sono orgogliosa di te".*

Indice

CAPITOLO 1

Introduzione	1
1.1 Cenni storici	1
1.2. Schema del processo	2
1.3 Descrizione del processo	3
1.4 Limiti del processo di liofilizzazione in discontinuo	3
1.4.1 Eterogeneità nella fase di congelamento.....	4
1.4.2 Trasferimento di calore durante l'essiccamento	5
1.4.3 Tempi morti del processo.....	6
1.4.4 Variabilità degli standard di qualità da lotto a lotto.....	6
1.4.5 Scale-up.....	6
1.5 Liofilizzazione in continuo	7
1.5.1 “Spray freeze-drying”	8
1.5.2 “Spin freeze drying”	9
1.5.3 “Active freeze-drying”	11
1.5.4 “Suspended vials”	12
1.6 Liofilizzazione di solidi orali	14
1.6.1 Tecnologia <i>Zydis</i>	15
1.6.2 Tecnologia <i>Lyoc</i>	17
1.6.3 Tecnologia <i>Quicksolv</i>	17
1.7 Obiettivi della tesi	18

CAPITOLO 2

Materiali e metodi	19
2.1 Impianto di liofilizzazione	20
2.2 Descrizione contenitori	23
2.3 Caratterizzazione termica del blister	23
2.3.1 Programmazione delle prove sperimentali per la determinazione del coefficiente globale di scambio termico K_v	25
2.4 Determinazione della resistenza del prodotto al flusso di vapore (Rp)	30
2.4.1 Programmazione delle prove sperimentali per la determinazione del parametro Rp	31

CAPITOLO 3

Risultati prove gravimetriche	33
--	----

3.1 Prove senza schermatura	33
3.1.1 Prove a contatto diretto	33
3.1.2 Prove blister sospeso minima altezza	37
3.1.3 Prove blister sospeso massima altezza.....	41
3.1.4 Confronto configurazioni.....	44
3.2 Prove con schermatura	46
3.2.1 Prove a contatto diretto schermato.....	47
3.2.3 Prove blister sospeso massima altezza schermato	54
3.2.4 Confronto configurazioni.....	57
CAPITOLO 4	
Determinazione resistenza al trasferimento di materia	63
4.1 Determinazione coefficiente R_p	63
4.1.1 Prova a contatto diretto	63
4.1.2 Prova a contatto diretto schermato.....	67
4.1.3 Confronto configurazioni usate per il calcolo del R_p	72
4.2 Confronto tra la liofilizzazione in blister e la liofilizzazione in flaconi	72
CONCLUSIONI	74
LISTA DEGLI ACRONIMI	76
LISTA DEI SIMBOLI	77
ELENCO DELLE FIGURE	79
ELENCO DELLE TABELLE	84
BIBLIOGRAFIA	86
SITOGRAFIA	88
APPENDICE A	89
RINGRAZIAMENTI	92

Introduzione

La maggior parte dei prodotti dell'industria farmaceutica e alimentare necessitano della rimozione del solvente al fine di garantirne la conservazione nel tempo che intercorre tra la loro produzione e il loro consumo. I metodi tradizionali, che comportano l'aumento della temperatura per favorire l'evaporazione e l'eliminazione del solvente, risultano spesso inadeguati. Infatti, molti dei prodotti utilizzati nei campi suddetti sono termolabili, ovvero alle alte temperature subiscono modifiche irreversibili delle proprietà fisiche, chimiche, biologiche e organolettiche.

La liofilizzazione è una tecnica che consente la rimozione del solvente garantendo di mantenere inalterate le proprietà di tali prodotti (Bhatu.P, 2000). Si tratta di un processo di essiccamento dove il prodotto d'interesse è dapprima congelato a basse temperature, generalmente intorno ai $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, promuovendo una prima separazione fisica tra solvente e soluto. Il solvente allo stato solido è poi allontanato tramite sublimazione, favorita da condizioni di alto vuoto, mentre la frazione non congelata è allontanata per desorbimento (Pisano et al., 2020).

La liofilizzazione, oltre a consentire il trattamento di composti termolabili, presenta ulteriori vantaggi quali (Bruttini et al., 2007):

- La possibilità di conservare i prodotti liofilizzati a temperatura ambiente per un lungo periodo di tempo. L'esiguo contenuto di acqua consente infatti, di inibire l'azione di microrganismi ed enzimi;
- La possibilità di ottenere una dispersione omogenea dei componenti nella matrice del prodotto, a partire da soluzioni acquose;
- La possibilità di ricostituire rapidamente i prodotti liofilizzati attraverso l'aggiunta del solvente di partenza;
- La possibilità di ricostituire alcune formulazioni, come ad esempio i vaccini, in soluzione fisiologiche con un solvente differente rispetto a quello di partenza;
- La possibilità, in campo biotecnologico, di condurre la liofilizzazione direttamente in flacone e sigillarlo in condizioni di alto vuoto, garantendo la sterilità del prodotto finale.

Tuttavia, la liofilizzazione è un metodo di essiccamento molto costoso (si stimano costi 4-8 volte maggiori rispetto al processo di evaporazione), ed è quindi utilizzabile solo nel caso di prodotti ad alto valore aggiunto (Ratti, 2001).

1.1 Cenni storici

La prima forma di liofilizzazione risale al 1596, quando dei marinai in una base di rifornimento trovarono dei barili di birra, che erano stati lasciati lì dall'anno precedente, contenenti grandi quantità di ghiaccio. Sul fondo delle botti vi era una sostanza cremosa, non ghiacciata, dal gusto simile al lievito che si rivelò alquanto inebriante. I marinai a loro insaputa si erano imbattuti nella forma primordiale della liofilizzazione. Quasi contemporaneamente, un'applicazione più simile alla liofilizzazione come viene intesa oggi, era praticata da alcuni indiani sudamericani, i quali riuscivano a convertire diverse varietà di patate in " Chuño bianco". Per produrre quest'ultimo gli indiani congelavano i tuberi di patata durante la notte e poi li riscaldavano al sole, in questo modo il ghiaccio veniva rimosso per sublimazione. Poi il prodotto semiessiccato veniva calpestato, per staccare le bucce e rimuovere l'acqua residua. Infine, i tuberi venivano messi a

bagno in acqua fredda per diverse settimane e asciugati al sole per una settimana. Il prodotto così ottenuto era facilmente trasportabile e si conservava per lunghi periodi (Frank, 2007). Solo nel 1890 però, a Lipsia in Germania (Altmann, 1984) venne implementato il processo di liofilizzazione, come è conosciuto oggi. Tale processo venne sfruttato molto durante il secondo conflitto mondiale dalla Croce Rossa Canadese, per consegnare ingenti quantità di plasma.

Negli anni '50 poi, aumentarono in maniera esponenziale le pubblicazioni e le conoscenze tecniche sull'argomento; tra il 1930 e il 1945 si contavano infatti centinaia di studi, rispetto ai pochi antecedenti al 1930. Durante gli anni '70, l'interesse si spostò sullo studio e la descrizione matematica del trasferimento di calore durante le fasi di essiccamento. Negli anni '80, vennero inventati dei dispositivi elettronici, necessari per il controllo dei parametri di processo. Bisogna però aspettare gli anni '90 per vedere la liofilizzazione come un processo industriale su larga scala (Frank, 2007).

Negli ultimi anni sono state messe al vaglio nuove soluzioni tecnologiche, al fine di trasformare la liofilizzazione in un processo "end to end", ovvero un processo che garantisce il passaggio in continuo dalle materie prime al prodotto finito. Sono state studiate diverse tecnologie, ma a causa della difficoltà nel controllare la morfologia del prodotto, tali metodi non hanno ottenuto il successo sperato. Tutt'oggi si stanno esplorando nuove configurazioni in continuo che possano soddisfare i requisiti di questo processo (Pisano et al., 2019).

1.2. Schema del processo

Generalmente un sistema di liofilizzazione, come si può osservare in **Figura 1.1**, è costituito da: una camera di liofilizzazione, una camera di condensazione, una pompa a vuoto, un sistema di riscaldamento e di refrigerazione e un sistema di monitoraggio e controllo (Pisano et al. 2019).

La camera interna presenta diversi ripiani, sui quali vengono inseriti i contenitori (nel caso di questo lavoro di tesi dei blister). All'interno dei ripiani scorre un fluido, che può essere scaldato (o raffreddato) dal sistema di riscaldamento/refrigerazione, in base alla temperatura del fondo del contenitore. Le piastre, quindi sono assimilabili a degli scambiatori di calore, che rimuovono calore durante la fase di congelamento e forniscono lo stesso durante le fasi di sublimazione ed essiccamento (Wang et al. 2019).

Per la rimozione del vapore d'acqua e per mantenere il vuoto in camera è presente un condensatore. La pompa da vuoto è collegata alla camera del condensatore e viene utilizzata per la rimozione dei gas incondensabili e raggiungere le condizioni di altissimo vuoto richieste dal processo.

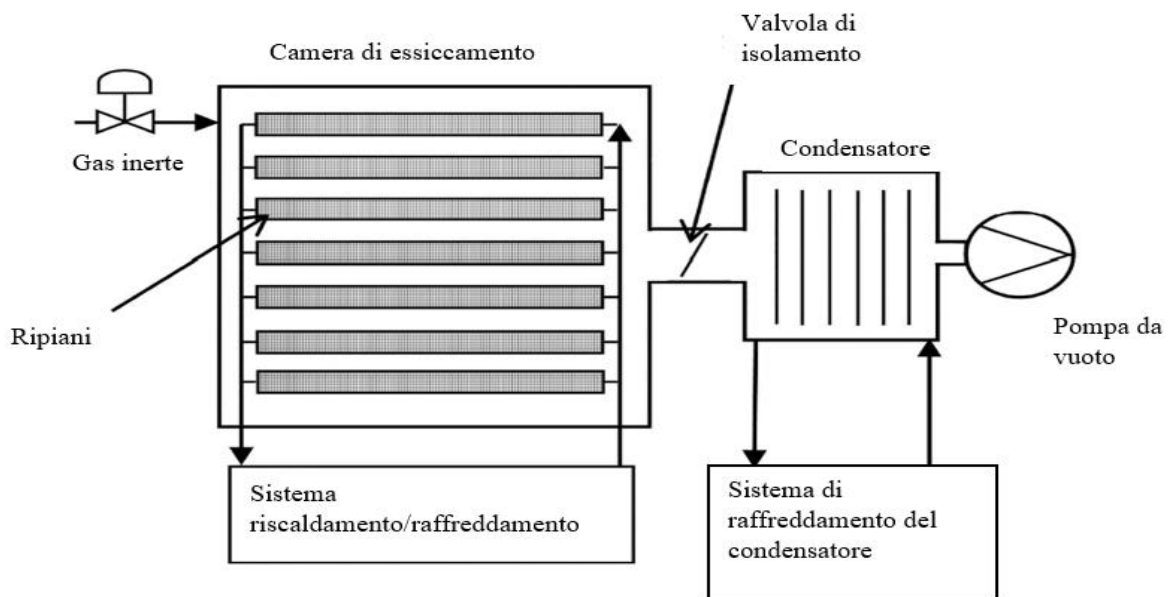


Figura 1.1 Schema di un liofilizzatore. Figura tratta da Pisano et al., 2019 e modificata.

1.3 Descrizione del processo

Il processo di liofilizzazione si divide in tre fasi:

- **Congelamento:** la temperatura del prodotto viene abbassata al di sotto del punto di congelamento (in genere fra $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Durante questa fase la maggior parte del solvente si congela generando dei cristalli di ghiaccio.
- **Essiccamento primario:** in questa fase si abbassa la pressione nella camera del liofilizzatore, promuovendo la sublimazione del ghiaccio. Questa fase viene solitamente eseguita a bassa temperatura (variabile, nella maggior parte casi, tra $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$). Durante l'essiccamento primario si forma il "cake", una struttura porosa da cui è stato rimosso tutto il ghiaccio, ma che presenta residui di acqua non congelata, rimasta legata alla struttura del prodotto (Morais et al., 2016).
- **Essiccamento secondario:** dove l'acqua non ancora congelata è rimossa, mantenendo le condizioni di altissimo vuoto e aumentando la temperatura dei ripiani riscaldanti al fine di favorire il desorbimento del solvente residuo (Pisano et al. 2019).

È infine importante ricordare che all'avvio e a valle di ciascun ciclo di liofilizzazione occorre eseguire delle operazioni aggiuntive, che contribuiscono a prolungare un processo già di per sé lungo. Queste operazioni comprendono la sterilizzazione dell'impianto, riempimento dei contenitori con un volume noto di soluzione, fase di carico dei contenitori così riempiti all'interno del liofilizzatore e, infine, scongelamento del condensatore (Pisano et al. 2019).

1.4 Limiti del processo di liofilizzazione in discontinuo

Un processo discontinuo consta di diverse fasi e operazioni sequenziali, che consentono di trasformare le materie prime in un prodotto finito con determinate proprietà. Questo approccio, sebbene comunemente usato è intrinsecamente lento. Inoltre, i processi in discontinuo presentano spesso problemi di eterogeneità della qualità del prodotto finito. Nel caso della

liofilizzazione, ad esempio, il processo può richiedere giorni o settimane, e ci sono numerose sorgenti di eterogeneità che possono portare ad un numero significativo di campioni liofilizzati fuori specifica. Inoltre, l'intervento umano durante le fasi di carico e scarico, rappresenta una fonte di potenziale contaminazione e, quindi, del mancato raggiungimento degli standard di sterilità richiesti, ad esempio, dai preparati iniettabili.

Nel seguito si discutono i principali svantaggi e limiti della liofilizzazione in discontinuo.

1.4.1 Eterogeneità nella fase di congelamento

Il congelamento è una fase cruciale del processo di liofilizzazione, ed un importante fonte di eterogeneità tra flacone e flacone e tra lotto e lotto. Per comprendere al meglio perché il congelamento produce eterogeneità tra i flaconi è importante analizzare nel dettaglio le varie fasi. Come si osserva in **Figura 1.2** durante il congelamento si possono distinguere 4 eventi differenti, che sono: sotto-raffreddamento, nucleazione, crescita dei cristalli e raffreddamento (Pisano et al., 2019). Durante il congelamento, una soluzione farmaceutica viene raffreddata e la sua temperatura viene portata al di sotto del punto di congelamento, per favorire la solidificazione. A questo punto avviene la nucleazione (*B*) e la soluzione diventa opaca per la presenza di cristalli di ghiaccio. La temperatura del prodotto aumenta bruscamente a partire dalla temperatura di nucleazione, che è stocastica, e si ha la crescita dei cristalli di ghiaccio (*C*). La soluzione diventa sempre più chiara, fino a quando il prodotto diventa bianco latte, il che indica che il prodotto è completamente congelato (*D*) (Kasper et al., 2011).

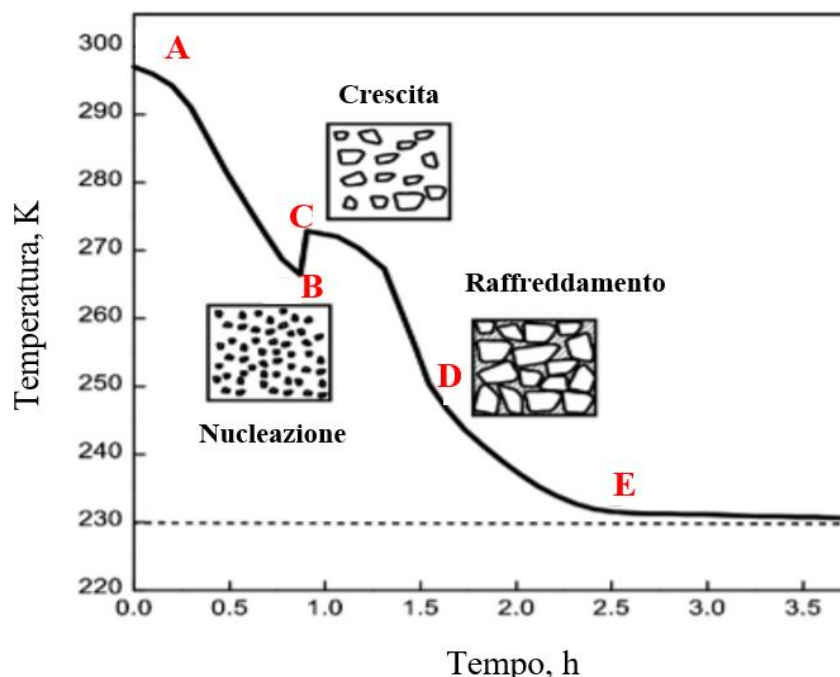


Figura 1.2 Profilo di temperatura del prodotto contenuto nei flaconi durante la fase di congelamento. Figura tratta e modificata da Capozzi et al., 2017.

Per garantire la nucleazione spontanea è importante un certo grado di sotto-raffreddamento. Questa fase è di fondamentale importanza nella struttura finale del prodotto d'interesse, in quanto, aumentando il grado di sotto-raffreddamento la temperatura di nucleazione diminuisce, generando un aumento della velocità di formazione dei nuclei di ghiaccio e cristalli di ghiaccio di dimensione minore. La nucleazione è un fenomeno stocastico e risulta quindi imprevedibile, se non vi è un opportuno controllo. Utilizzando le tecniche convenzionali risulta complesso

mantenere un grado di sotto-raffreddamento costante nell'intero lotto. Ciò provoca un'eterogeneità della temperatura di nucleazione tra i vari flaconi e, quindi, nella struttura finale del prodotto. Inoltre, matrici solide con una dimensione dei pori più o meno piccola comporteranno tempi di essiccamento differenti, durante le fasi successive (Pisano et al., 2019). Questi effetti possono essere mitigati mediante l'applicazione di moderne metodologie, che consentono di ridurre la variabilità della temperatura di nucleazione, tra cui "Vacuum induced surface freezing" (VISF), congelamento ad alta pressione, depressurizzazione. Tuttavia, la maggior parte di queste tecnologie è stata sviluppata e convalidata solo su scala di laboratorio, permangono quindi delle difficoltà sulla loro attuazione nei liofilizzatori su scala industriale (Pisano et al., 2020).

1.4.2 Trasferimento di calore durante l'essiccamento

L'eterogeneità del processo di liofilizzazione è da associare anche al trasferimento di calore. Questo fenomeno può essere attribuito a vari fattori (Pisano et al., 2019):

- Geometria del flacone/superficie del ripiano;
- Posizione dei flaconi sullo scaffale;
- Temperatura della superficie del ripiano;
- Pressione in camera;

Nella liofilizzazione in discontinuo, i flaconi sono a diretto contatto con il ripiano della camera e occupano diverse posizioni all'interno della stessa. Il flusso di calore tra lo scaffale e i flaconi dipende dai meccanismi di conduzione, convezione e irraggiamento, dalla geometria dell'attrezzatura, nonché dalla pressione e temperatura del ripiano e dell'ambiente circostante.

In un sistema batch, quindi, il calore durante la fase di essiccamento è fornito da (Pisano et al., 2019):

- Conduzione diretta tra il ripiano e i flaconi;
- Conduzione attraverso il gas, tra la piastra e il fondo del flacone;
- Radiazione attraverso i ripiani inferiori e superiori e dall'ambiente circostante, cioè pareti della camera e porta;

La conduzione per contatto diretto costituisce il 10 – 40% del calore totale trasferito, e può essere la causa di una notevole eterogeneità, in quanto la superficie del flacone a contatto con il ripiano varia al variare della curvatura e, quindi, dipende dalla tipologia di flacone utilizzato. Il secondo contributo è dovuto alla conduzione del gas, nello spazio esistente tra il ripiano del liofilizzatore e i flaconi. Anche quest'ultimo rappresenta una causa di disuniformità, dovuta alla variazione della pressione e della curvatura del fondo del flacone.

Il terzo contributo al flusso di calore è dato dall'irraggiamento attraverso i ripiani inferiori e superiori, nonché dalle pareti e porta della camera. Questo contributo rappresenta la causa principale di disuniformità del trasferimento di calore. Infatti, mentre i flaconi situati al centro della mensola ricevono solo calore dai ripiani inferiori e superiori, quelli posti lateralmente ricevono anche calore radiante dalle pareti della camera e/o dalla porta. Questo effetto è noto come effetto "edge-vial" e rappresenta un serio problema durante lo scale-up del ciclo. È stato infatti osservato, che il coefficiente di trasferimento dei flaconi laterali, è circa il doppio di quelli disposti nella parte centrale del lotto e allo stesso modo, la temperatura del prodotto nei flaconi laterali è maggiore.

1.4.3 Tempi morti del processo

All'avvio e a valle di ciascun ciclo di liofilizzazione occorre eseguire delle operazioni aggiuntive, che definiscono i tempi morti del processo. Queste fasi possono richiedere anche tempi molto lunghi e prevedono le seguenti operazioni (Pisano et al., 2019):

FASI A MONTE DEL PROCESSO DI LIOFILIZZAZIONE

- Riempimento dei flaconi, con un volume noto di soluzione;
- Caricamento dei flaconi nel liofilizzatore;

FASI A VALLE DEL PROCESSO DI LIOFILIZZAZIONE

- Pulizia e sterilizzazione della camera;
- Scongellamento del condensatore;

FASE PER LA TENUTA IN SICUREZZA DELL'APPARECCHIATURA

- Test di tenuta della pressione e test di verifica dei filtri e del condensatore;

Queste operazioni vengono condotte automaticamente, tuttavia possono durare molte ore, nelle produzioni su larga scala. Inoltre, la pulizia e la sterilizzazione della camera di liofilizzazione devono essere sufficientemente accurate e precise, al fine di ridurre pericoli di contaminazione.

1.4.4 Variabilità degli standard di qualità da lotto a lotto

Le variazioni della qualità del prodotto finale e delle caratteristiche del lotto sono generalmente imprevedibili. Per mitigare questi problemi, si potrebbe pensare che un controllo accurato dei parametri di processo, pressione in camera o temperatura dello scaffale, è sufficiente per mantenere una qualità costante del prodotto finito. Sfortunatamente, la variabilità degli standard di qualità da lotto a lotto è determinata da una moltitudine di fattori, come le variazioni delle apparecchiature e dei materiali forniti da diversi fornitori, il mal funzionamento delle apparecchiature dovuto all'usura, e, naturalmente, le modifiche introdotte dagli operatori (Pisano et al., 2020). L'utilizzo di un solido protocollo "Quality by Design" potrebbe mitigare la variabilità del prodotto, assicurando così una maggiore qualità (Pisano et al., 2019). Inoltre, il passaggio ad una configurazione in continuo consentirebbe una riduzione delle interazioni tra operatore e prodotto, ed anche il rischio di contaminazione e la perdita di qualità.

1.4.5 Scale-up

Gli scale-up sono di fondamentale importanza per la realizzazione di un ciclo di liofilizzazione. Passando dal laboratorio all'impianto pilota e alla fine al liofilizzatore industriale ci sono numerose variabili, che devono essere considerate tra cui (Pisano et al., 2019):

- Lunghi tempi di carico e scarico dei lotti;
- Differenze nel trasferimento di calore;
- Variazione della resistenza al trasporto di materia e calore nel prodotto;
- Variazione della temperatura del ripiano del liofilizzatore;
- Differenze nel controllo del processo.

Quando si progetta un liofilizzatore su scala industriale bisogna considerare i gradienti di temperatura sui ripiani. In un liofilizzatore su scala pilota, in condizioni di pieno carico, la differenza di temperatura tra ingresso e uscita è pari a $1 - 2K$. In un liofilizzatore su scala

industriale, questa differenza aumenta notevolmente, sino a raggiungere valori pari a $0,02 - 0,07 K/cm$ (Capozzi et al., 2019).

Nella parte relativa al trasferimento di calore si è descritto nel dettaglio il fenomeno dell'“edge effect”, secondo cui i flaconi situati al centro del ripiano ricevono calore radiante dai ripiani inferiori e superiori, mentre quelli posti a lato del lotto ricevono anche calore radiante dalle pareti della camera e/o dalla porta. Questo fenomeno rappresenta un serio problema per lo scale-up del processo, in quanto durante l'essiccamento primario si potrebbero istaurare trasformazioni irreversibili del prodotto con il successivo collasso della struttura (Capozzi et al., 2019).

Infine, quando si realizza un liofilizzatore su scala industriale, bisogna considerare anche i gradienti di pressione, in quanto durante l'essiccamento primario causerebbero gradienti di temperatura e un aumento della velocità di sublimazione del ghiaccio, a seguito della diversa potenza termica tra i flaconi e l'ambiente circostante (Pisano et al., 2019).

1.5 Liofilizzazione in continuo

Al fine di risolvere le problematiche legate al processo di liofilizzazione in discontinuo, la sfida del futuro è quella di passare a una tecnologia in continuo. Come si osserva nella **Figura 1.3**, un processo batch è costituito da una sequenza di stadi ed operazioni, necessarie per lavorare e trasformare le materie prime in prodotti finiti. Nella produzione in continuo invece, più fasi del processo sono integrate in un'unica apparecchiatura, sulla base di un approccio sistemico. In questo caso il numero di apparecchiature è ridotto al minimo, il controllo di qualità viene eseguito in linea e la richiesta di personale è ridotta. Inoltre, i processi possono essere gestiti 24 ore al giorno, 7 giorni alla settimana, con dei fermi per manutenzione programmati. Non sono presenti tempi morti e la distinzione tra monte e valle del processo viene superata (Pisano et al., 2019). Il processo di liofilizzazione in continuo è però un approccio relativamente nuovo nell'industria farmaceutica, rappresenta difatti solo il 5% dell'intero settore produttivo. Vari enti regolatori dei farmaci (Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency” (EMA), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)), da anni promuovono il passaggio dal batch al continuo. La forza trainante di questa transizione risiede nei vantaggi che il processo in continuo può dare, in termini di efficienza di processo, agilità, flessibilità, uniformità, miglior controllo della qualità del prodotto finito, riduzione dei costi di lavorazione e minor ingombro dell'attrezzatura. (Pisano et al., 2019). Le tecnologie di liofilizzazione in continuo si possono dividere in due macrocategorie:

- *Liofilizzazione in bulk*: in questo caso la soluzione da essiccare è dapprima atomizzata e poi congelata. Le particelle o granuli congelati sono poi essiccati per sublimazione. La polvere così essiccata è infine dosata in contenitori adeguati, una volta terminato il ciclo di liofilizzazione. Una delle sfide di questo processo risiede nella difficoltà a mantenere le condizioni di sterilità; pertanto, è spesso impiegato per la produzione di intermedi, che saranno poi sottoposti ad altri trattamenti e infine sterilizzati.
- *Liofilizzazione in singole dosi*: al contrario del caso precedente, il prodotto viene dosato prima del ciclo di liofilizzazione. Questa configurazione garantisce un dosaggio più preciso ed accurato, oltre che una riduzione del rischio di contaminazione (Brecht et al., 2020).

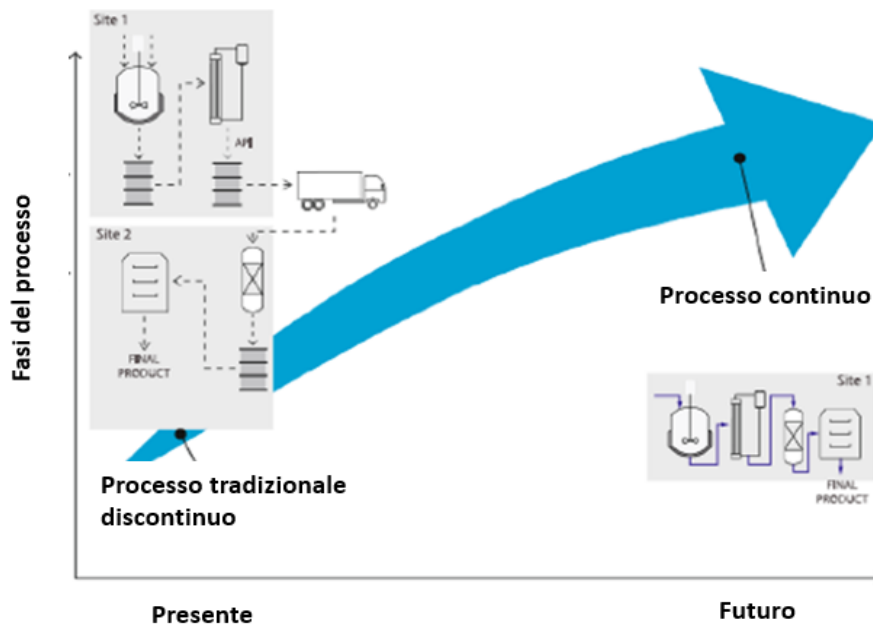


Figura 1.3 Batch vs continuo. Figura tratta e modificata da Pisano et al. 2019.

Numerose sono state negli ultimi anni le tecniche e le innovazioni apportate in questo capo quali: “Spray freeze drying”, “Spin freeze drying”, “Active freeze-drying”, e “Suspended vials”. A scopo meramente illustrativo nella parte seguente verranno descritte tali tecniche.

1.5.1 “Spray freeze-drying”

La Spray freeze-drying (SFD) è una tecnica che sfrutta i vantaggi dell’essiccamento Spray, il quale prevede l’atomizzazione di un liquido, e della liofilizzazione, che consente l’essiccamento dei materiali termolabili, generando delle polveri di dimensione controllata e con un maggiore stabilità. Il primo studio sulla SFD risale agli anni 40’ del Novecento, quando Benson ed Ellis utilizzarono con successo tale tecnica, per produrre particelle proteiche aventi differenti valori di area specifica. In questo caso venne condotto il congelamento spray della soluzione, in un bagno di azoto liquido, con successiva liofilizzazione sottovuoto. Bisogna aspettare gli anni 90’ per avere degli studi concreti sulla SFD, sebbene la sua applicazione sia stata dimostrata per la prima volta alla fine degli anni 50’ da Meryman, che dimostrò la possibilità di liofilizzare a pressione atmosferica (Adali et al., 2020).

Come si osserva in **Figura 1.4**, la SFD consta di tre fasi:

- La soluzione d’interesse viene spruzzata mediante un atomizzatore;
- Le goccioline di liquido vengono congelate con ’ausilio di un fluido criogenico;
- Le particelle congelate vengono trasferite all’interno di un liofilizzatore, per sublimare il ghiaccio e ottenere una polvere essicata.

Le prime due fasi influenzano le proprietà fisico-morfologiche del prodotto finale, mentre la fase finale influenza la durata della fase di essiccamento (Zhang et al., 2020). Esistono svariate tipologie di fluidi criogenici, tra quelli maggiormente utilizzati si hanno, l’argon liquido, il propano, il pentano e l’anidride carbonica.

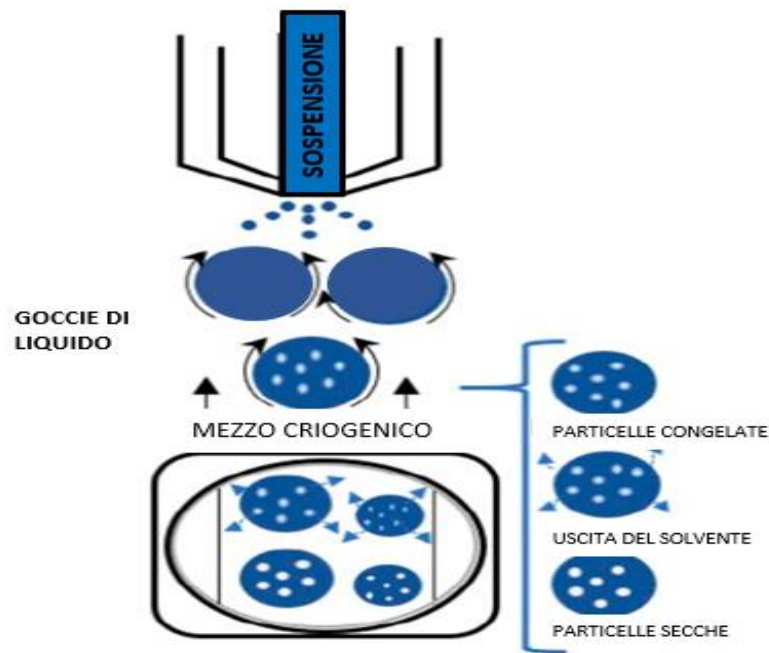


Figura 1.4 Fasi del processo SFD. Figura tratta e modificata da Adali et al., 2020.

Questa tecnica rispetto alla classica atomizzazione (SD) o liofilizzazione in massa (FD), garantisce una migliore solubilità dei farmaci idrosolubili, minimizza la possibilità di separazione di fase tra il farmaco e gli eccipienti e garantisce una distribuzione granulometrica controllata. Inoltre, avendo un elevato rapporto superficie/volume, lo scambio di calore e di massa viene favorito, garantendo una riduzione del tempo di tutte le fasi del processo. È stato stimato ad esempio che atomizzando 1ml di soluzione in gocce con diametro di 0,5mm, si genera un'interfaccia gas/liquido 80 volte superiore rispetto all'utilizzo di un flacone con diametro 14mm(Adali et al., 2020).

1.5.2 “Spin freeze drying”

La “Spin freeze drying” è una tecnica di liofilizzazione in singole dosi. In questo caso durante il congelamento il recipiente contenente la materia prima liquida viene ruotato, per favorire l'adesione del prodotto d'interesse sulla superficie interna del flacone. Nel corso degli anni sono state proposte diverse soluzioni tecnologiche, come mostrato in seguito (Pisano et al., 2020). Nel 1957 Bacher progettò un'apparecchiatura in continuo, dove ogni flacone viene trasportato attraverso l'ausilio di una capsula guida. Il liquido all'interno del flacone viene congelato e fatto ruotare rapidamente in condizioni di vuoto. Successivamente, viene trasferito nella camera di essiccazione, che è costituita da un lungo condotto riscaldato a spirale, dove si muove rotolando per effetto della forza di gravità. Infine, la capsula guida torna indietro preleva un altro flacone, e ripete il ciclo.

Un altro liofilizzatore in continuo, che sfrutta la tecnologia “Spin freeze drying” è stato ideato da Broadwin nel 1965. Quest'apparecchiatura consente di disidratare liquidi termosensibili, come enzimi e sieri contenenti cellule viventi, in condizioni di vuoto senza l'ausilio di fluidi refrigeranti. L'apparato comprende una camera di liofilizzazione in condizioni di vuoto contenente una centrifuga, dove vengono posizionati i flaconi con il materiale da essiccare.

Per effetto del moto rotativo, il liquido viene distribuito su tutta la superficie interna del flacone, generando una forma a conchiglia. Il liquido viene congelato in condizioni di vuoto, a questo

punto la centrifuga viene fermata e si procede con l'essiccamento. L'essiccamento si divide in due fasi: la prima fase viene interrotta quando la temperatura scende al di sotto di -15°C , per evitare che le cellule vengano danneggiate. La seconda fase consente di essiccare completamente il prodotto, fino ad una temperatura di -50°C .

Nel 1999 Oughton presentò un'ulteriore tecnologia, che si proponeva di ridurre la durata della fase dell'essiccamento primario e di minimizzare il rischio di contaminazione. In questo caso i flaconi vengono caricati capovolti su una guida, manualmente o automaticamente. La guida viene quindi trasportata, per mezzo di un rullo trasportatore, ad una seconda zona, dove i flaconi vengono lavati sia all'interno che all'esterno e sterilizzati con aria calda. Si procede con la sezione di riempimento e congelamento. I flaconi vengono quindi prelevati da un braccio robotico, ruotati in posizione orizzontale e riempiti. Il congelamento viene ottenuto iniettando un fluido refrigerante direttamente nel flacone, o in alternativa, facendolo circolare all'esterno del flacone. Dopo la fase di congelamento, i flaconi vengono trasportati nella sezione di essiccamento, dove in condizioni di vuoto si induce la sublimazione del ghiaccio. Nel tunnel di essiccamento primario sono presenti dei blocchi di trasmissione del calore per controbilanciare il calore sottratto dalla sublimazione. Dopo la fase di essiccamento, i flaconi raggiungono una zona adibita alla sigillatura ed etichettatura (Pisano et al., 2019).

Negli ultimi anni è stata proposta da Cover (2012) e successivamente approfondita da De Meyer, una nuova tecnologia di liofilizzazione in continuo in singole dosi. Per prima cosa i flaconi, dopo essere stati riempiti, vengono fatti ruotare intorno al proprio asse longitudinale e raffreddati mediante l'uso di un gas freddo. La rotazione del flacone favorisce una distribuzione uniforme della soluzione sulla parete interna del flacone e, quindi, un aumento della superficie disponibile per la sublimazione. Successivamente i flaconi vengono trasferiti in continuo alla fase di essiccamento. Sono presenti due differenti camere, una per l'essiccamento primario e un'altra per l'essiccamento secondario. Questo sistema permette un efficiente trasferimento del prodotto dalla pressione atmosferica della fase di congelamento, alle condizioni di vuoto durante la fase di essiccazione primaria, senza provocare un aumento della pressione in camera. All'interno della camera di essiccamento, il calore viene fornito da lampade a infrarossi (IR), che sono posizionate in serie per gestire l'ingresso dei flaconi come si può osservare nella **Figura 1.5** (Corver et al., 2020).

I vantaggi di questa tecnica di liofilizzazione in continuo, rispetto alla liofilizzazione discontinua convenzionale sono numerosi. Prima di tutto, la durata dell'essiccamento primario può essere notevolmente ridotta, in quanto lo spessore dello strato di ghiaccio è più sottile a causa della fase di rotazione. Inoltre, come menzionato sopra, la superficie disponibile per la sublimazione è nettamente aumentata. In secondo luogo, in un sistema continuo, ogni flacone è sottoposto alle stesse condizioni di processo, ciò significa che il trasferimento di calore è identico, a differenza della liofilizzazione batch. Infine, la qualità del prodotto finale può essere monitorata durante il processo da alcuni sensori in linea (ad es. immagini termiche, NIR). Queste informazioni possono essere utilizzate per fornire un riscontro sul processo, al fine di garantire le caratteristiche desiderate. Questo approccio non è possibile in un sistema di liofilizzazione batch dove, gli strumenti di monitoraggio sono per lo più invasivi (ad es. termocoppie) e inoltre spesso forniscono informazioni solo su una piccola frazione di flaconi, che spesso si discostano dalle caratteristiche dell'intero lotto (Corver et al., 2020).

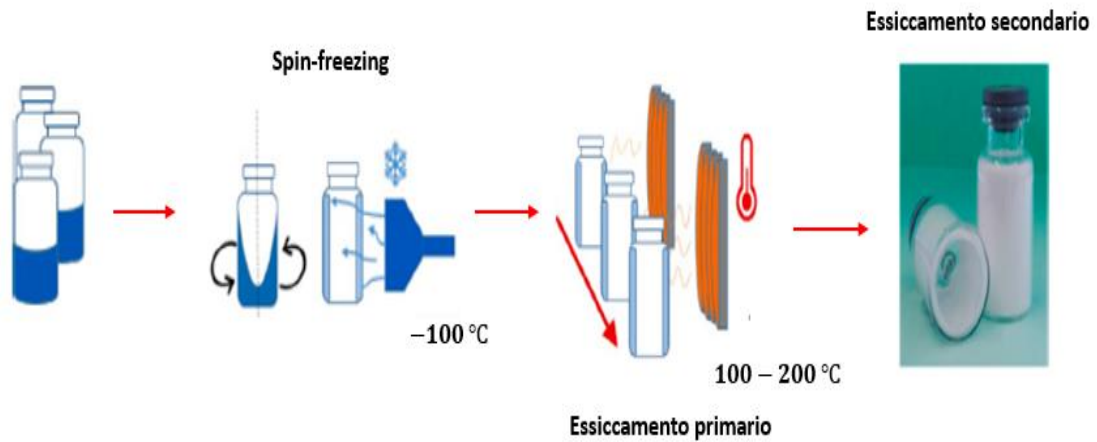


Figura 1.5 Schema “Spin freeze drying”. Figura tratta e modificata da Corver et al., 2020.

1.5.3 “Active freeze-drying”

Nel 2005, la società olandese *Hosokawa Micron BV company in Doetinchem* propose un nuovo impianto di liofilizzazione in bulk per la produzione di farmaci liofilizzati sotto forma di polvere (Van der Wel 2005) mostrato in **Figura 1.6**.

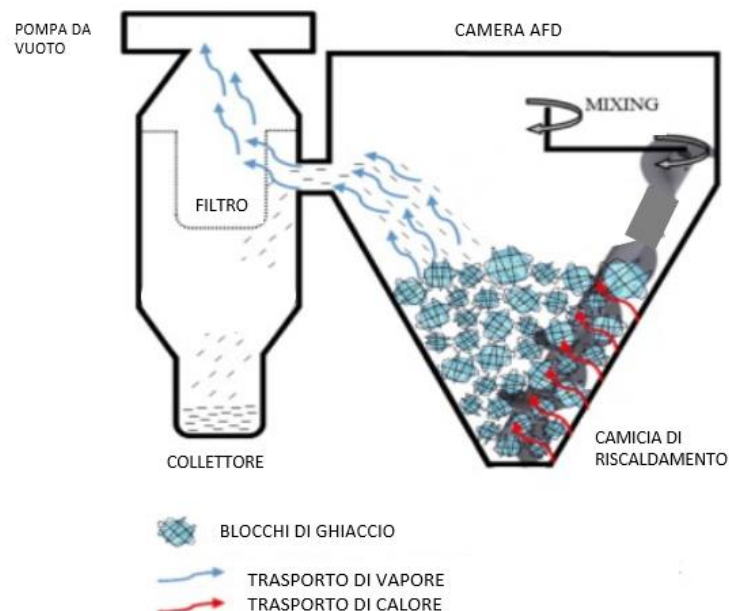


Figura 1.6 Schema “Active freeze-drying”. Figura tratta e modificata da Touzet et al., 2018.

Per prima cosa il prodotto d’interesse viene congelato mediante la tecnica “Vacuum induced surface freezing” (VISF), nella camera conica dell’apparecchiatura munita di coclea di miscelazione e di una camicia esterna, generando così dei blocchi di ghiaccio. Dopo il

congelamento, viene indotta la sublimazione, a partire dagli strati più esterni verso quelli interni. Tuttavia, lo strato secco formatosi intorno ad ogni nucleo congelato non rimane intatto. A causa della miscelazione, infatti, dei frammenti si staccano costantemente da questo strato secco e migrano dalla camera fino ad un collettore, azionato dal flusso di vapore, che è regolato dalla portata di alimentazione.

Durante l'intero ciclo di liofilizzazione, il calore sottratto dalla sublimazione e dalle fasi di essiccamento viene bilanciato, utilizzando un fluido termovettore che scorre nella camicia esterna del liofilizzatore. Inoltre, una continua miscelazione garantisce la formazione di blocchi di materiale di piccole dimensioni.

Questa tecnica in continuo ha tre vantaggi fondamentali (Touzet et al., 2018):

- Coefficienti di trasferimento di calore maggiori, dovuta alla continua miscelazione;
- Una riduzione della fase di essiccamento, grazie all'ampia superficie delle particelle formatesi durante l'agitazione della soluzione congelata;
- Non necessità di una macinatura suppletiva, quindi non si ha il pericolo di deteriorare e contaminare il principio attivo.

La tecnologia "Active freeze-drying" è stata testata con successo per una vasta gamma di materiali, tra cui sostanze nutraceutiche, vitamine, estratti di erbe, vegetali, prodotti a base di carne, erbe aromatiche, derivati del latte, insetti, fibre, zuppe, aromi, ma per quanto si sa, nessuno di questi dati è stato divulgato. Questa mancanza di conoscenza e sperimentazione potrebbe rappresentare un problema per la diffusione di questo processo a livello industriale (Pisano et al., 2020). Sebbene questa tecnologia risolva diversi problemi, presenti nella liofilizzazione in discontinuo, alcune problematiche devono essere ancora risolte. In primo luogo, a causa della riduzione della quantità di solvente, il livello nel recipiente di essiccazione diminuisce gradualmente, rallentando il processo di sublimazione. In secondo luogo, ci potrebbe essere un'eventuale fuoriuscita di polveri, sono quindi necessari degli adeguati sistemi di filtraggio (Pisano et al., 2019).

1.5.4 "Suspended vials"

L'ultima tecnica analizzata è la tecnica dei flaconi sospesi studiata da (Capozzi et al., 2019). In questo caso il flusso continuo di materiale è garantito sospendendo le fiale su un binario, che si sposta all'interno di camere con condizioni di pressione e temperatura differenti. All'interno dell'apparecchiatura si distinguono tre diverse sezioni: quella di congelamento, quella di essiccamento primario e quella dell'essiccamento secondario, ciascuna delle quali è collegata mediante un sistema detto "load-lock system", che garantisce la continuità delle operazioni. Uno schema dell'attrezzatura è mostrato in **Figura 1.7**.

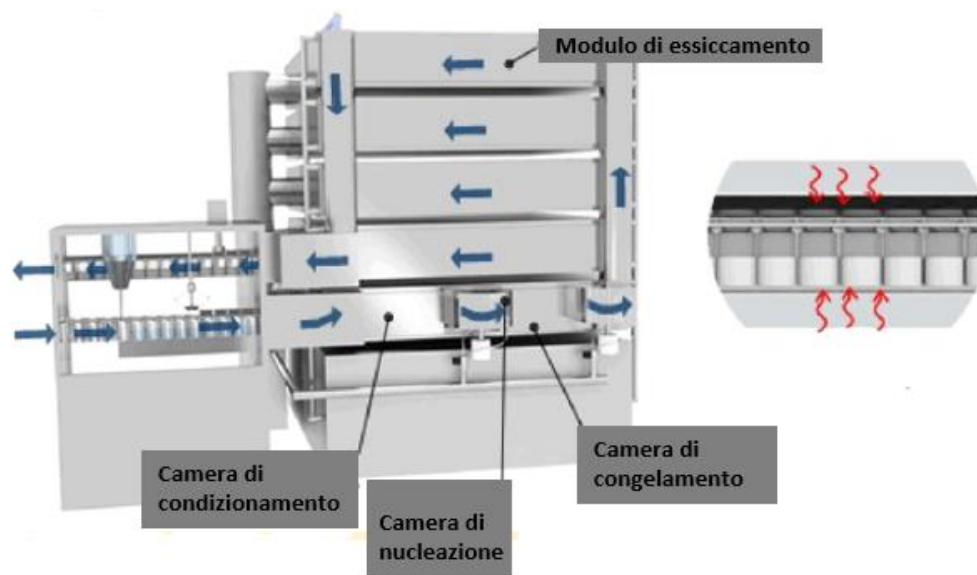


Figura 1.7 Schema “Suspended Vials”. Figura tratta e modificata da Pisano et al., 2019.

Anche in questa configurazione, la prima fase consiste nel riempimento dei flaconi. Quest’ultima, come già detto nella liofilizzazione in discontinuo, rappresenta un inevitabile tempo morto del processo. Tuttavia, in questo caso, non si richiedono delle attrezzature con alte velocità di riempimento, difatti i flaconi vengono riempiti e caricati parallelamente al processo stesso. Tale operazione viene eseguita in ambiente sterile e a temperatura controllata, in modo da evitare qualsiasi contaminazione. Terminata la prima fase, i flaconi vengono parzialmente tappati e caricati in continuo nel liofilizzatore, in particolare nel modulo di congelamento. Il modulo di congelamento consta di tre sotto-moduli: il modulo di condizionamento, quello di nucleazione e il modulo di congelamento. Le condizioni operative dipendono dal ciclo di liofilizzazione che si intende effettuare e dalle dimensioni del prodotto d’interesse.

- **Modulo di condizionamento:** Nel modulo di condizionamento, i flaconi sono portati alla temperatura desiderata ponendoli a contatto con un gas criogenico, azoto o altri gas, con temperatura e portata controllata. I flaconi rimangono sospesi in questa camera finché si raggiungono le condizioni desiderate. Il condizionamento del prodotto da congelare è necessario nel caso di nucleazione controllata, ma è anche suggerito nel caso di nucleazione incontrollata, al fine di migliorare l’omogeneità del prodotto.
- **Controllo della temperatura di nucleazione:** Il controllo della temperatura di nucleazione è fondamentale, sia per garantire l’essiccamento sia per garantire una certa omogeneità del prodotto. Sono implementate diverse metodologie per controllare la temperatura di nucleazione, ad esempio ultrasuoni, “ice-fog” e VISF (“Vacuum induced surface freezing”). Nel caso della “Vacuum induced surface freezing”, si realizza una depressurizzazione che favorisce l’evaporazione parziale del solvente e, quindi, il raffreddamento della soluzione, facilitando così la formazione di nuclei stabili. Inoltre, si ottengono delle strutture più omogenee e un miglioramento della qualità del prodotto.
- **Modulo di congelamento:** Nel modulo di congelamento i flaconi vengono raffreddati mediante circolazione forzata di gas, fino alla completa solidificazione del prodotto

d'interesse. In questo modulo il calore è prevalentemente ceduto per convezione dal gas e per irraggiamento dall'ambiente circostante. Al fine di accelerare il trasferimento di calore, il fluido criogenico scorre lungo il modulo di congelamento, in modo tale che la superficie dei flaconi venga investita in egual misura dal gas criogenico. In questo modo si riduce l'eterogeneità del flusso di calore, che di solito si verifica nel congelamento in batch convenzionale, dove le fiale vengono caricate su scaffali a temperatura controllata e ricevono diverse quantità di calore, a seconda della loro posizione sul ripiano. Possono essere utilizzati differenti protocolli di congelamento, modulando la velocità del fluido criogenico e la sua temperatura.

Terminata la fase di congelamento si procede con l'essiccamento primario e secondario. Questi due moduli sono uguali, operano però a valori di pressione differenti. In questo caso la pressione viene regolata mediante un sistema di vuoto, costituito da pompa da vuoto e condensatore, mentre la temperatura è controllata, regolando la temperatura del fluido termovettore. Questa configurazione consente di trasferire uniformemente il calore ai flaconi, evitando così quei problemi tipici della liofilizzazione in discontinuo, in cui le singole fiale si comportano in modo diverso, a seconda della loro posizione all'interno del lotto e a causa di variazioni nella geometria delle fiale stesse.

Nello studio di Capozzi et al., 2019, confrontando la configurazione batch e quella dei flaconi sospesi, sono state riscontrate delle differenze. Nella liofilizzazione in discontinuo, ad esempio durante la fase di congelamento la temperatura del prodotto d'interesse è compresa tra quella della piastra e quella dell'ambiente circostante. In questa situazione, il calore viene rimosso dal fondo, a seguito del contatto diretto tra il ripiano e la fiala, e fornito all'ambiente circostante per convezione, creando così gradienti di temperatura elevati all'interno della soluzione. Nella configurazione a flaconi sospesi, invece, il calore viene scambiato solo per convezione attraverso il gas refrigerante in camera, andando ad eliminare il contributo di calore conduttivo, dovuto al contatto diretto tra flacone e ripiano. In questo caso, tutti i flaconi sono sottoposti a condizioni identiche, e i gradienti di temperatura sono irrilevanti. Alla luce di tutto ciò, il metodo dei flaconi sospesi consente di ottenere strutture più omogenee e risolve il problema "edge effect", avendo per tutti i flaconi le medesime condizioni.

1.6 Liofilizzazione di solidi orali

Gli Orally Disintegrating Tablet (ODT) sono definiti dalla Food and Drug Administration (FDA), come "farmaci ideati per disintegrarsi o dissolversi rapidamente a contatto con la saliva, eliminando così la necessità di masticare la compressa, ingerirla intatta o assumerla con liquidi". Pertanto, sono preferiti alle compresse convenzionali soprattutto per pazienti geriatrici, pediatrici, paralizzati e psichiatrici che hanno difficoltà a deglutire (Gulsun et al., 2018). I prodotti ODT negli ultimi decenni sono stati utilizzati per curare diverse patologie, che vanno dall'emicrania (per la quale è importante un rapido rilascio), alle malattie mentali come depressione e schizofrenia (per le quali la compliance del paziente è fondamentale).

Un ODT ideale, dunque, dovrebbe rispettare i seguenti parametri:

- Non utilizzo di acqua per la somministrazione e, quindi, il farmaco dovrebbe disintegrarsi e dissolversi nella cavità orale in pochi secondi;
- Un'elevata resistenza al processo di fabbricazione e alla manipolazione post-produzione;
- Insensibilità alle condizioni dell'ambiente di produzione, quali temperatura e umidità;
- Garanzia di una piacevole sensazione in bocca.

Alcuni principi attivi (API) hanno un sapore amaro ed è difficile ottenere una copertura del sapore accettabile. A questo proposito sono disponibili numerose tecniche utili a risolvere questo problema, elencate qui di seguito (Bhatu et al., 2011):

- Stratificazione del farmaco su sferette inerti e successivo rivestimento con un polimero;
- Granulazione del farmaco e successivo rivestimento con un polimero;
- Essiccamento a spruzzo del farmaco, disperso o disciolto in una soluzione polimerica;
- Generazione di pellet per estrusione di massa.

Le prestazioni di questi farmaci dipendono dalla tecnologia utilizzata per la loro fabbricazione. Tra le varie tecnologie disponibili come la liofilizzazione, l'estrusione di massa e lo "Spray drying", la prima è stata considerata quella più soddisfacente (Gardi et al., 2009). Il principio alla base del processo di liofilizzazione è l'essiccamento effettuato a bassa temperatura, in condizioni che comportino la rimozione dell'acqua per sublimazione. A causa della natura porosa del prodotto liofilizzato, il mezzo liquido penetra nella superficie interna della compressa migliorandone la disintegrazione. Le compresse preparate per liofilizzazione si disintegrano difatti rapidamente in meno di 5 s, a causa della rapida penetrazione della saliva nei pori, quando raggiungono il cavo orale (Goel et al., 2008).

Il farmaco ideale per la formulazione di ODT mediante liofilizzazione è un farmaco insapore, insolubile in acqua, con dimensioni delle particelle inferiori a 50 µm. La dimensione delle particelle gioca un ruolo importante, poiché particelle più grandi di quelle citate potrebbero causare problemi di sedimentazione durante la produzione. Uno degli svantaggi dell'impiego della liofilizzazione per la produzione di ODT è la bassa temperatura di collasso di alcune formulazioni che richiede l'impiego di un riscaldamento molto blando e, di conseguenza, lunghi tempi di essiccamento. Questo problema è spesso risolto aggiungendo un eccipiente di *bulking* come il mannitolo, che conferisce alla formulazione una più elevata temperatura di collasso, oppure mediante il pretrattamento della soluzione mediante l'uso di resine a scambio ionico, prima del processo di liofilizzazione (Bhatu et al., 2011).

Sebbene l'utilizzo della liofilizzazione per la produzione di ODT abbia numerosi vantaggi, come ad esempio la possibilità di lavorare le sostanze farmaceutiche a temperature non elevate, questo processo presenta alcuni aspetti negativi quali (Bhatu et al., 2011):

- L'alto costo di produzione e tempi di processo molto lunghi;
- Gli ODT preparati risultano fragili, privi di resistenza fisica nei blister e con capacità limitate di incorporare alte concentrazioni di farmaco;
- Gli ODT ottenuti mediante liofilizzazione, sono difficili da maneggiare a causa della bassa resistenza meccanica, e mostravano scarsa stabilità durante lo stoccaggio in condizioni di stress.

A scopo meramente illustrativo nella parte seguente verranno descritti tre esempi di processi per la produzione di ODT liofilizzati.

1.6.1 Tecnologia *Zydis*

La tecnologia per la produzione dello *Zydis* è stata la prima ad essere commercializzata e introdotta da Scherer Corporation (Cardinal Health, Inc.) nel 1986, per la produzione di ODT liofilizzati. Attraverso questo processo vengono prodotti dei solidi orali, che possono essere somministrati senza acqua e si dissolvono istantaneamente sotto la lingua in meno di tre

secondi. Uno schema del processo è presentato in **Figura 1.8**. Il principio attivo è dapprima disciolto o disperso in una soluzione acquosa di un eccipiente solubile in acqua, come gelatina, mannitolo, amido, e poi viene dosato all'interno del blister preformato. Il sistema di dosaggio è progettato appositamente per garantire che l'omogeneità della sospensione non sia compromessa durante il riempimento. Una volta riempiti, i blister vengono inviati ad un tunnel di congelamento ad azoto liquido. La temperatura di congelamento e la durata di questa fase sono accuratamente controllate, al fine di garantire un'elevata qualità del prodotto finito in termini di resistenza, stabilità e rapidità di disintegrazione. Le unità congelate vengono trasportate in armadi refrigerati, prima del processo di liofilizzazione, questo consente la ricristallizzazione di un materiale amorfo, se necessaria. Successivamente le unità congelate vengono caricate sui ripiani del liofilizzatore, che favorisce la rapida rimozione di grandi quantità di acqua evitando il collasso della struttura. Terminata la fase di essiccamento, dove tutto il ghiaccio viene rimosso per sublimazione, si ottengono delle compresse altamente porose. È proprio questa caratteristica, che consente alle compresse Zydis di disintegrarsi istantaneamente in bocca. Infine, i blister vengono sigillati mediante un processo di termosaldatura per garantire stabilità e proteggere il prodotto dalle variazioni delle condizioni ambientali (Seager, 1998).

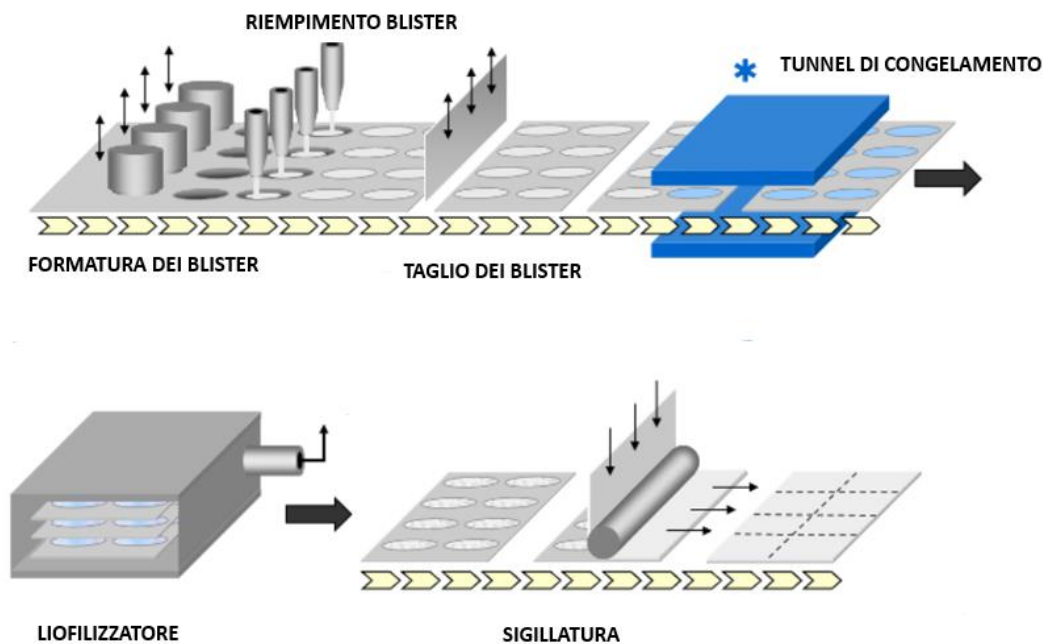


Figura 1.8 Fasi della tecnologia Zydis. Figura tratta e modificata da www.catalent.com/oral-dose/oral-technologies/orally-disintegrating-tablets.

Al fine di ottenere solidi orali con le migliori caratteristiche fisiche, si utilizza una miscela costituita da un polimero idrosolubile e uno zucchero cristallino, alcol o amminoacido. Il polimero dona la forza e la resilienza mentre l'altro componente conferisce durezza e consistenza. Esempi di sostanze utilizzate sono (Nayak et al., 2011):

- Gelatina, destrano o alginati, che garantiscono una maggiore resistenza meccanica;
- Mannitolo o sorbitolo, che conferiscono cristallinità, e durezza;
- Alcuni tipi di gomme (Gomma di xantana), che consentono di prevenire la sedimentazione del farmaco.

Questa tecnologia sebbene molto promettente nel campo degli ODT, presenta degli svantaggi:

- La formulazione è molto leggera e fragile;
- Scarsa stabilità a temperature elevate e in condizioni di stress;
- Processo relativamente costoso e dispendioso in termini di durata del processo di produzione.

1.6.2 Tecnologia *Lyoc*

Lyoc è una tecnologia di proprietà di Cephalon Corporation, che consente di produrre ODT liofilizzati, ma in maniera leggermente differente rispetto alla tecnologia *Zydis*. In primo luogo, si preparano a una temperatura di 80°C le fasi lipidica e acquosa. Quest'ultima contiene un filler organico (lattosio, mannitolo, maltodestrine), un agente addensante (gomme naturali o sintetiche) e il principio attivo. In seguito, si prepara l'emulsione a una temperatura compresa tra i 10°C e 80°C, miscelando la fase lipidica con la fase acquosa e si riempiono i blister. Si procede con il congelamento seguito dalla liofilizzazione ad una pressione tra 80 Pa e 0,13 Pa. In questo caso, a differenza dalla tecnologia *Zydis*, il congelamento avviene sugli scaffali di un liofilizzatore tradizionale (Nayak et al., 2011). Per garantire l'omogeneità durante la liofilizzazione è necessario utilizzare dei polimeri, per aumentare la viscosità della matrice fino a una consistenza quasi pastosa e mitigare eventuali fenomeni di sedimentazione. La maggiore viscosità della matrice riduce la porosità del prodotto, aumentando così i tempi di liofilizzazione e incidendo negativamente sulla disgregazione (Lafon, 1986).

1.6.3 Tecnologia *Quicksolv*

La tecnologia *Quicksolv* (Janssen, una sussidiaria di Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ) è simile alla tecnologia *Zydis*, in quanto il principio attivo viene disperso o disciolto in una soluzione acquosa contenente un eccipiente solubile in acqua, come gelatina, mannitolo, amido. Questa tecnica previene l'incidenza di screpolature sulla capsula, durante la preparazione, garantendo una porosità uniforme e una resistenza adeguata alla manipolazione. Il prodotto ottenuto ha proprietà simili a quelle del prodotto *Zydis*.

1.7 Obiettivi della tesi

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è per la caratterizzazione del trasferimento di calore e di materia durante il processo di liofilizzazione di solidi orali in blister. A questo proposito, sono stati condotti una serie di prove sperimentali, presso il laboratorio "LyoLab" del Dipartimento di Scienza Applicata e Tecnologia del Politecnico di Torino.

Nel Capitolo 2 vengono presentati i materiali, le tecniche di caratterizzazione e gli strumenti utilizzati per la realizzazione delle varie prove.

Nel Capitolo 3, vengono analizzati i valori del coefficiente di trasferimento di calore K_v , ottenuti nelle varie prove gravimetriche, per evidenziare come questo parametro varia al variare delle condizioni operative. Le condizioni operative analizzate sono: variazione della pressione in camera, variazione della configurazione di carico e presenza di una camera di schermatura. Questi dati sono stati poi utilizzati per l'individuazione di un modello teorico, che descriva la dipendenza del K_v dalla pressione.

Nel capitolo 4 vengono presentati i risultati delle prove di liofilizzazione su una formulazione placebo, per determinare la resistenza del prodotto al trasferimento di materia.

Materiali e metodi

In questo capitolo verranno esaminati i materiali, le tecniche di caratterizzazione e gli strumenti utilizzati per la realizzazione delle varie prove sperimentali, i cui risultati saranno descritti nel Capitolo 3. Tutte le prove, e quindi l'intera parte sperimentale di questo lavoro di tesi, sono state effettuate nei laboratori del gruppo di ricerca "Molecular Engineering Lab" del Dipartimento di Scienza Applicata e Tecnologia (DISAT) presso il Politecnico di Torino.

In questo lavoro di tesi, sono state esaminate due diverse configurazioni di carico per il processo di liofilizzazione, al fine di determinare l'influenza di quest'ultime sui coefficienti di scambio di calore (K_v) e di materia (R_p):

- Configurazione a contatto diretto con la piastra;
- Configurazione in blister sospesi, a due differenti altezze;

Nella prima configurazione, i blister sono stati posti a diretto contatto con la piastra del liofilizzatore, mentre nella seconda i blister sono stati sollevati dal ripiano mediante l'ausilio di una struttura in plexiglas, come si osserva in **Figura 2.1**.

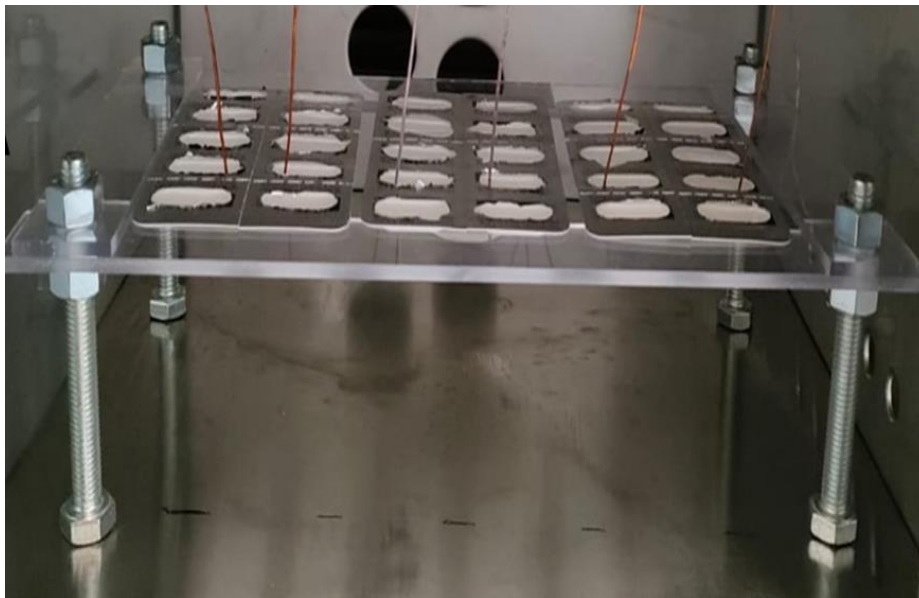


Figura 2.1 Struttura in plexiglas utilizzata durante le prove sperimentali di questo lavoro di tesi.

2.1 Impianto di liofilizzazione

Le prove sperimentali sono state condotte in un liofilizzatore di laboratorio (Lyobeta 25, Azbil-Telstar, Terassa, Spagna), vedi **Figura 2.2**.



Figura 2.2 Liofilizzatore LyoBeta utilizzato per la conduzione degli esperimenti di questo progetto di tesi.

Tale apparecchiatura è costituita da 4 ripiani, ciascuno avente una superficie disponibile di 0,16 m², all'interno dei quali scorre un fluido termo-vettore (i.e., olio silconico) a bassa viscosità ed elevato coefficiente di scambio termico, con durabilità di servizio fino a 10 anni. Questo liquido permette lo scambio termico tra la piastra del liofilizzatore e il prodotto all'interno dei flaconi. Le attività di carico/scarico dei blister sono state effettuate manualmente. Il liofilizzatore presenta diverse apparecchiature come si evince dallo schema in **Figura 2.3**:

- Un impianto di refrigerazione;
- Un sistema di riscaldamento costituito da una resistenza elettrica;
- Una pompa da vuoto di tipo (Agylent Variant DS402; Agylent Technologies, Santa Clara, California, Stati Uniti);
- Un sistema di condensazione.

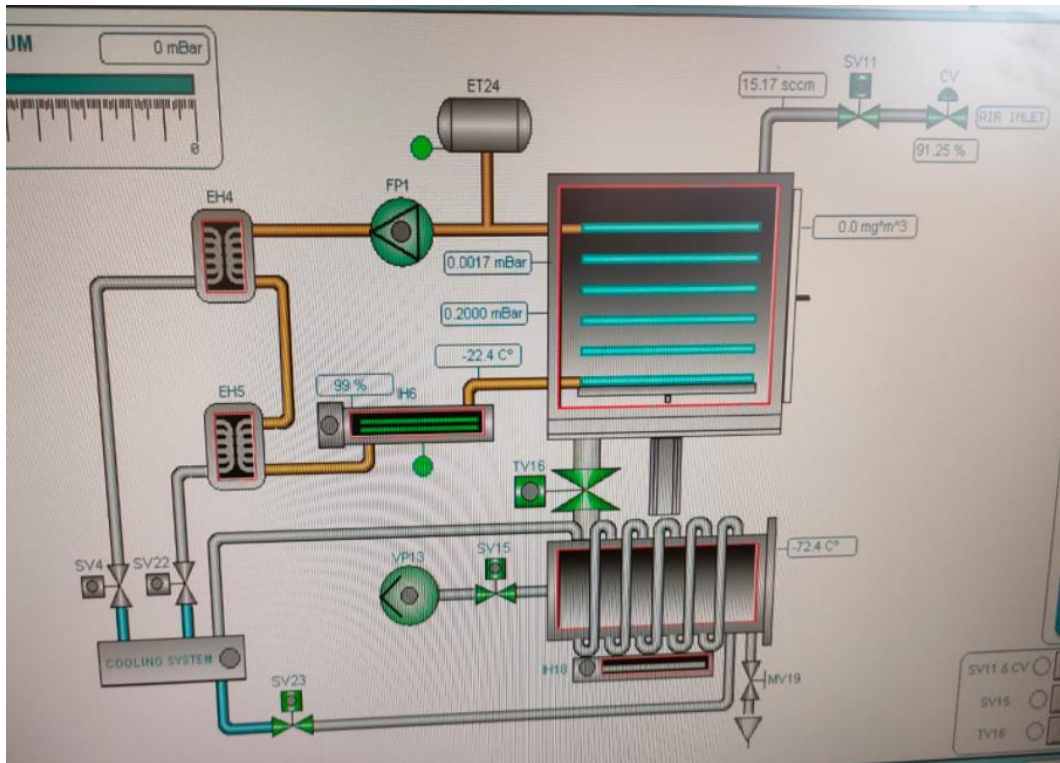


Figura 2.3 Rappresentazione schematica del LyoBeta.

Il sistema di refrigerazione tramite la compressione e successiva laminazione del gas refrigerante, consente il raffreddamento dell'olio silconico utilizzato come fluido termovettore. Attraverso una pompa di circolazione questo fluido viene inviato all'interno dei canali, posti nei ripiani del liofilizzatore, permettendo di raggiungere la temperatura limite di -60°C . Il dispositivo di circolazione deve essere in grado di mantenere la temperatura di ogni ripiano al valore desiderato. A questo proposito l'olio silconico in ingresso al ripiano è riscaldato da una resistenza elettrica (H6 in Figura 2.2) fino alla temperatura desiderata per la conduzione del processo di liofilizzazione. Tra le apparecchiature è importante segnalare poi la presenza di una pompa da vuoto e di un condensatore, che permettono di mantenere la pressione richiesta all'interno della camera di essiccamento. In particolare, la pompa da vuoto consente di raggiungere all'interno della camera del liofilizzatore condizioni di alto vuoto. Il condensatore, con una capacità di 30 L, consente di allontanare il vapore d'acqueo dal accumulatosi nella camera di essiccamento per sublimazione del ghiaccio, raggiungendo la temperatura limite di -80°C . Dopo la fase di essiccamento, il vuoto nella camera di liofilizzazione può essere rotto tramite un'infiltrazione controllata di gas inerte.

Per il monitoraggio della pressione si utilizzano tre strumenti: uno di tipo capacitivo (Baratron type 626A, MKS Instruments, Andover, MA, USA, fondo scala 10 mbar) collocato sia nella camera di essiccamento sia nel condensatore, e una sonda termo-conduttiva (Pirani type PSG-101-S, Inficon, Bad Ragaz, Switerland) anch'essa presente nella camera di essiccamento.

Il sensore Pirani è costituito da due filamenti sottili, generalmente di tungsteno, inseriti in un ponte di Wheastone, che misurando la corrente necessaria a mantenere costante la temperatura del filamento stesso, permette di valutare la conducibilità termica del gas e quindi la sua pressione. Il filamento è calibrato in aria, quindi, fornisce valori di pressione relativa. Il manometro Baratron, invece, misura la pressione assoluta sulla base della deformazione di un elemento flessibile costituito da una membrana metallica. Quando la pressione della camera varia, rispetto al valore preso come riferimento, le pareti della membrana si schiacciano, e la capacità elettrica diminuisce proporzionalmente. Il segnale che ne deriva viene convertito in

valori di pressione, mediante l'ausilio di due elettrodi fissi. Monitorando il profilo di pressione, ricavato mediante i due dispositivi suddetti, è possibile determinare la fine dell'essiccamento primario. Il sensore Pirani misura valori di pressione il 60% più alti rispetto al manometro capacitivo durante l'essiccamento primario, ovvero quando tutto il gas nella camera è vapore acqueo. Questo perché la conducibilità termica del vapore acqueo è $\sim 1,6$ volte la conducibilità termica dell'azoto. Ma nella fase finale dell'essiccamento primario la composizione del gas cambia, passando da vapore acqueo ad azoto; a questo punto, la sublimazione è "essenzialmente" completa e il rapporto tra le due pressioni è circa pari ad uno (Pisano et al., 2018). In conclusione, monitorando il rapporto di pressione Pirani/Baratron è possibile determinare il punto di fine del processo di sublimazione.

La temperatura del prodotto d'interesse viene misurata attraverso l'utilizzo di sei termocoppie di tipo T inserite direttamente all'interno di flaconi (in questo caso i blister) come si osserva nella **Figura 2.4**.

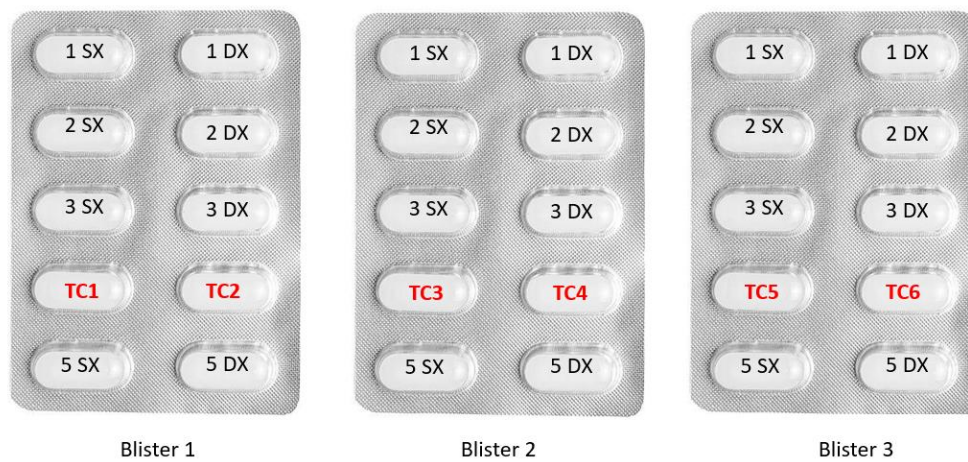


Figura 2.4 Posizione delle termocoppie nei fori del blister evidenziate con la sigla TC#.

2.2 Descrizione contenitori

Nelle prove sperimentali sono stati utilizzati tre blister realizzati in PVC/PE/PVDC/alluminio, di Tamsulosin (Teva Italia S.r.l., Milano, Italia), le cui dimensioni sono riportate nella **Figura 2.5**.

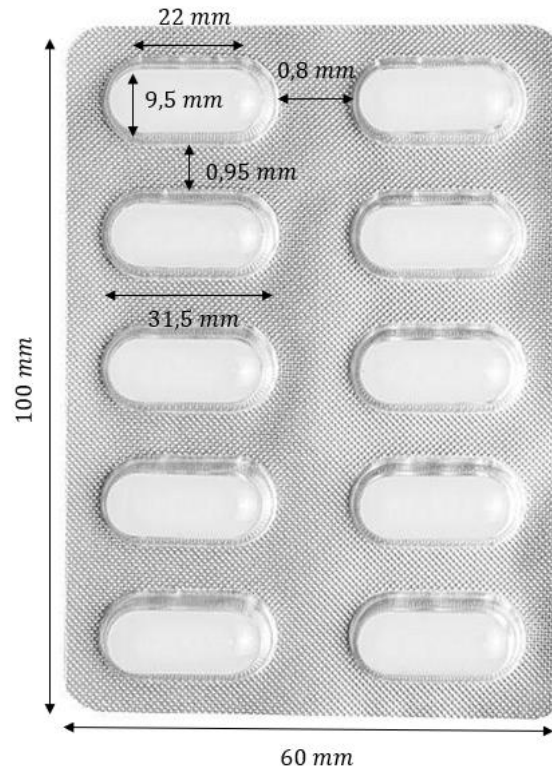


Figura 2.5 Dimensioni del Blister.

Ogni blister presenta dieci fori, e la forma di ciascuno di essi potrebbe essere approssimata a un cilindro orizzontale con due calotte sferiche, con lunghezza totale pari a 31,5 mm e diametro di 9,5 mm. L'area di ciascun foro è pari a 279,85 mm², quindi, l'area totale dei dieci fori è 2798,5 mm².

2.3 Caratterizzazione termica del blister

Per calcolare il valore del coefficiente di scambio di calore K_v , si è effettuata una prova sperimentale, detta prova gravimetrica. L'esperienza è stata ripetuta a tre diverse pressioni (10 Pa, 20 Pa, 30 Pa), vista la dipendenza del K_v dalla pressione. La prova gravimetrica è un ciclo di liofilizzazione, nel quale si esegue dapprima la fase di congelamento a una temperatura di -45 °C, in modo da trasformare l'acqua liquida, contenuta nei blister, in ghiaccio. A questo punto viene fatto il vuoto in camera di liofilizzazione, al valore di pressione desiderato e si procede con l'essiccamento primario, dove avviene la sublimazione del ghiaccio. La fase di essiccamento primario viene interrotta prematuramente, prima che tutto il ghiaccio sia sublimato, per determinare la quantità d'acqua che è stata persa, in un definito intervallo di tempo.

Le varie fasi del processo sono regolate dal protocollo presentato in **Tabella 2.1**.

Tabella 2.1 Protocollo caratterizzazione termica del blister.

FASE	Temperatura, °C	Pressione, Pa	TEMPO, h	
Congelamento	-45		1	Rampa
Congelamento	-45		>1	Mantenimento
Vuoto		$P_d(*)$		
Essiccamento primario	-10	$P_d(*)$	0,2	Rampa
Essiccamento Primario	-10	$P_d(*)$	>1	Mantenimento

Nello specifico, la prova gravimetrica consiste in una sequenza di operazioni che sono descritte nel seguito.

- Si pesano i blister con una bilancia analitica (modello MS204S/0, Mettler Toledo, Milano, Italia);
- Si riempiono i blister con un volume noto (i.e., 750 μ L) di acqua deionizzata per preparazioni iniettabili (Fresenius Kabi, Verona, Italia);
- Si ripesano i blister con la bilancia analitica prima di caricarli nella camera del liofilizzatore;
- Si posiziona, nelle prove in cui è presente, la struttura in Plexiglas e la camera di schermatura;
- Si caricano i blister nella camera del liofilizzatore, prestando attenzione alle differenti configurazioni;
- Si inseriscono le termocoppie nei blister, facendo in modo che il punto di contatto tra la punta della termocoppia e il fondo del blister sia centrale;
- Si esegue il protocollo di liofilizzazione riportato in Tabella 2.1;
- La prova viene interrotta prima che tutto il ghiaccio sia sublimato, in modo tale da misurare il quantitativo di acqua che è stato perso da ogni blister in un intervallo di tempo noto;
- Al termine della prova, si recuperano i blister dalla camera;
- Si pesano i blister, per determinare la perdita di massa d'acqua per sublimazione.

Nota la quantità di acqua (Δm) che è stata allontanata in un definito intervallo di tempo (Δt), è possibile calcolare il coefficiente globale di scambio di calore (K_v) tramite l'equazione proposta da (Pikal et al., 1984):

$$K_v = \frac{\Delta m \cdot \Delta H_s}{A_v \int_0^{t_{fin}} (T_f - T_b) dt} \quad (2.1)$$

Dove:

- Δm - è la perdita di peso causata dalla sublimazione del ghiaccio;
 - ΔH_s - è l'entalpia di sublimazione, 2687400 J/Kg;
 - $(T_f - T_b)$ - è la forza spingente data dalla differenza tra la temperatura del ripiano del liofilizzatore e la temperatura del ghiaccio contenuta all' interno del blister;
- A_v - area totale dei dieci fori del blister.

Il modello matematico utilizzato per ricavare il parametro suddetto viene riportato dettagliatamente in Appendice A.

2.3.1 Programmazione delle prove sperimentali per la determinazione del coefficiente globale di scambio termico K_v

In **Tabella 2.2** si riportano tutte le prove di liofilizzazione condotte in questo progetto di tesi, specificando la configurazione di carico adottata.

Tabella 2.2 Elenco delle prove gravimetriche condotte in questo progetto di tesi e finalizzate alla caratterizzazione termica dei blister.

Numero prova	Configurazione	P_c	Presenza camera di schermatura
A1	Contatto diretto	10	NO
A2	Contatto diretto	20	NO
A3	Contatto diretto	30	NO
B1	Sospeso minima altezza	10	NO
B2	Sospeso minima altezza	20	NO
B3	Sospeso minima altezza	30	NO
C1	Sospeso massima altezza	10	NO
C2	Sospeso massima altezza	20	NO
C3	Sospeso massima altezza	30	NO
AS1	Contatto diretto	10	SI
AS2	Contatto diretto	20	SI
AS3	Contatto diretto	30	SI
BS1	Sospeso minima altezza	10	SI
BS2	Sospeso minima altezza	20	SI
BS3	Sospeso minima altezza	30	SI
CS1	Sospeso massima altezza	10	SI
CS2	Sospeso massima altezza	20	SI
CS3	Sospeso massima altezza	30	SI

Configurazione di carico A. I blister sono stati collocati direttamente sul ripiano del liofilizzatore. La classica configurazione a contatto diretto è riportata nelle **Figure 2.6 e 2.7**.

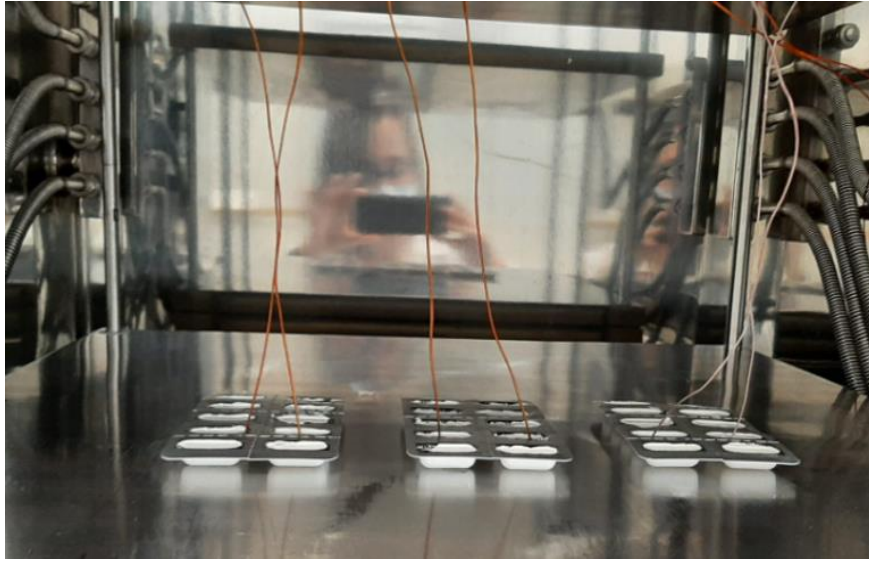


Figura 2.6 Configurazione A: Contatto diretto.

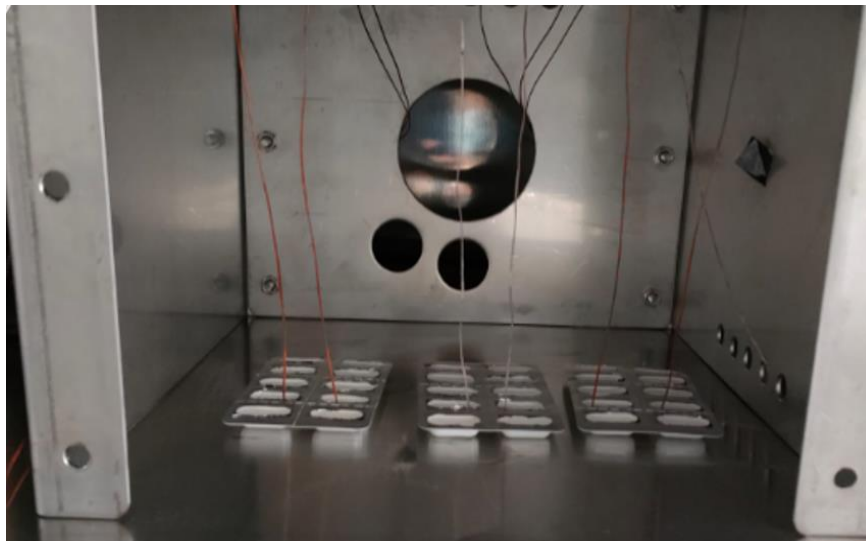


Figura 2.7 Configurazione AS: Contatto diretto schermato.

Configurazione di carico B. I blister sono stati collocati su un supporto in Plexiglas, in modo da sospenderli all'interno della camera del liofilizzatore. Questo supporto è posizionato a una certa distanza dal ripiano:

- 2 mm nel caso del blister1 e blister2
- 4 mm nel caso del blister 3

In **Figura 2.8** e **Figura 2.9** si riporta il sistema utilizzato per sospendere i blister e la sua disposizione nella camera di liofilizzazione.



Figura 2.8 Configurazione B: Blister sospeso.

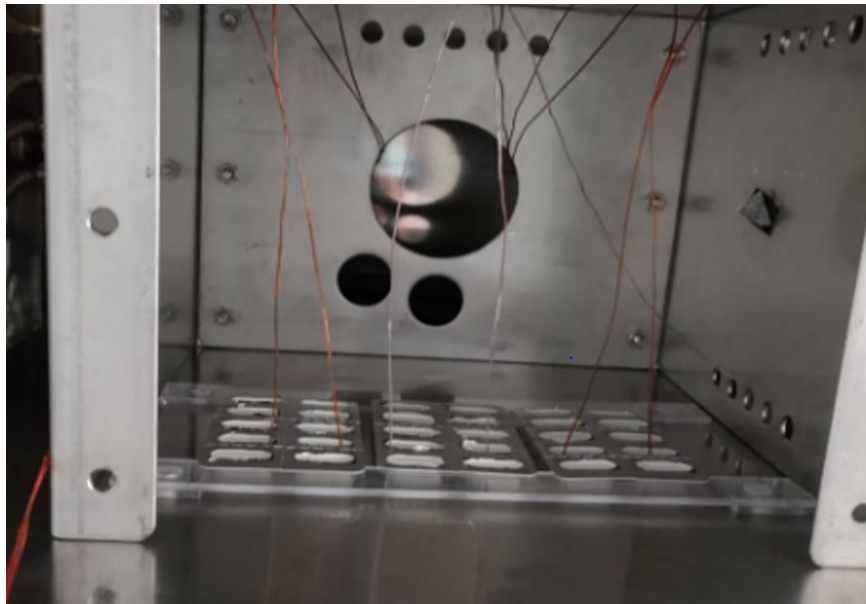


Figura 2.9 Configurazione BS: Blister sospeso schermato.

Configurazione di carico C. In questo caso i blister sono stati collocati su un supporto in Plexiglas, che viene posizionato a una distanza di 5,4 cm dal ripiano del liofilizzatore. Questa configurazione è riportata nelle **Figure 2.10 e 2.11**.



Figura 2.10 Configurazione C: Blister sospeso massima altezza.



Figura 2.11 Configurazione CS: Blister sospeso massima altezza schermato.

2.4 Determinazione della resistenza del prodotto al flusso di vapore (R_p)

Determinato il valore di K_v e T_b (temperatura del prodotto in prossimità del fondo del blister), è possibile determinare il flusso di vapore generato dalla sublimazione del ghiaccio J_w . Ricavato J_w , si ottiene poi R_p attraverso l'equazione 2.2.

$$R_p = \frac{1}{J_w} (P_{w,i} - P_{w,c}) \quad (2.2)$$

Dove $(P_{w,i} - P_{w,c})$ è la forza motrice, data dalla differenza tra la pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore $P_{w,i}$ (Pa) e la pressione parziale dell'acqua in camera $P_{w,c}$ (Pa). $P_{w,c}$ è approssimabile alla pressione in camera P_c , data l'elevata concentrazione di vapore d'acqua nella camera del liofilizzatore. La pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore $P_{w,i}$ (Pa) è invece funzione della temperatura del prodotto (Goff et al., 1946)

$$P_{w,i} = \exp\left(28.932 - \frac{6150.6}{T_i}\right) \quad (2.3)$$

Il modello matematico utilizzato per ricavare il parametro R_p viene riportato dettagliatamente in Appendice A.

Per ricavare il parametro R_p sono state eseguite delle prove di liofilizzazione utilizzando una soluzione al 5% in peso di mannitolo (98 %; Chem-Lab NV; Zedelgem, Belgio). Anche in questo caso si è adottata la configurazione schermata e non schermata. Il protocollo utilizzato è presentato nella **Tabella 2.3**

Tabella 2.3 Protocollo utilizzato per la conduzione delle prove di liofilizzazione finalizzate alla determinazione della resistenza al trasporto di vapore R_p per una soluzione al 5% in peso di mannitolo.

FASE	Temperatura, °C	Pressione, Pa	TEMPO, h	
Congelamento	-45		3	Rampa
Congelamento	-45		2	Mantenimento
Vuoto		$P_d(*)$		
Essiccamento primario	-30	$P_d(*)$	0,05	Mantenimento
Essiccamento Primario	-10	$P_d(*)$	0,3	Rampa
Essiccamento Primario	-10	$P_d(*)$	10	Mantenimento
Essiccamento Secondario	20	$P_d(*)$	1	Rampa
Essiccamento Secondario	20	$P_d(*)$	5	Mantenimento

Nel seguito si riporta la procedura dettagliata per la conduzione delle prove finalizzate alla determinazione del parametro R_p .

- Si prepara la soluzione acquosa di mannitolo al 5% in peso, e tale miscela viene mantenuta in agitazione con un agitatore magnetico (modello MS200, Medline, Oxon, Regno Unito), per 30 minuti;
- Si riempiono i blister con (i.e., 750 μL) di soluzione, mediante pipetta Eppendorf Multipette® plus;
- Si posizionano i blister nella camera del liofilizzatore (temperatura ambiente), considerando le varie configurazioni;
- Si posizionano le termocoppie, garantendo che il punto di contatto tra l'estremità della termocoppia (parte responsabile della misura) e il fondo del blister sia centrato;
- Si conduce il processo di liofilizzazione come indicato in Tabella 2.3;
- Al termine della prova, si recuperano i blister dalla camera;
- Si recuperano le compresse, come si osserva in **Figura 2.12**;



Figura 2.12 Compresse al 5% di mannitolo, ottenuta alla fine del processo di liofilizzazione.

2.4.1 Programmazione delle prove sperimentali per la determinazione del parametro R_p

Sono state condotte due prove di liofilizzazione, al fine di valutare l'influenza della camera di schermatura sull'andamento della resistenza al trasporto di materia in funzione dello strato secco L_{dried} .

In **Tabella 2.4** sono sintetizzati gli esperimenti condotti in laboratorio indicando la configurazione adottata durante la prova:

Tabella 2.4 Elenco prove condotte in questo progetto di tesi finalizzate alla determinazione del coefficiente R_p .

Numero prova	Configurazione	P_c	Presenza camera di schermatura
D1	Contatto diretto	10	NO
DS1	Contatto diretto	10	SI

CAPITOLO 3

Risultati prove gravimetriche

In questo capitolo saranno presentati i risultati delle prove gravimetriche, condotte mediante il liofilizzatore di laboratorio LyoBeta (Azbil-Telstar, CITTA', PAESE).

Sono state realizzate 18 prove gravimetriche, seguendo il protocollo riportato in **Tabella 2.1**, al fine di valutare la variazione del coefficiente di scambio di calore (K_v) al variare della configurazione di carico e della pressione, coerentemente con le considerazioni già riportate in letteratura.

Durante l'analisi dei dati sperimentali sono stati utilizzati i seguenti valori medi:

- $\overline{K_v}$ – valore medio del coefficiente di trasporto di calore calcolato riferendosi ai tre blister impiegati nelle prove gravimetriche;
- $\overline{\Delta m}$ – valore medio della massa d'acqua che è stata allontanata durante la fase di sublimazione, dei tre blister;

3.1 Prove senza schermatura

Nella prima parte del lavoro di tesi sono state condotte delle prove gravimetriche, per la determinazione del coefficiente di trasferimento di calore, al variare della configurazione di carico.

3.1.1 Prove a contatto diretto

Come discusso nel capitolo 2, nelle prove A1, A2, A3, i blister sono stati posizionati a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore.

Per determinare il coefficiente di scambio termico bisogna innanzitutto conoscere la temperatura del ghiaccio, contenuto nei fori del blister. Per questo motivo sono state utilizzate sei termocoppie (due termocoppie per ogni blister come mostrato in **Figura 2.4**). Le **Figure 3.1, 3.2, 3.3** riportano i profili termici osservati nelle anzidette tre prove.

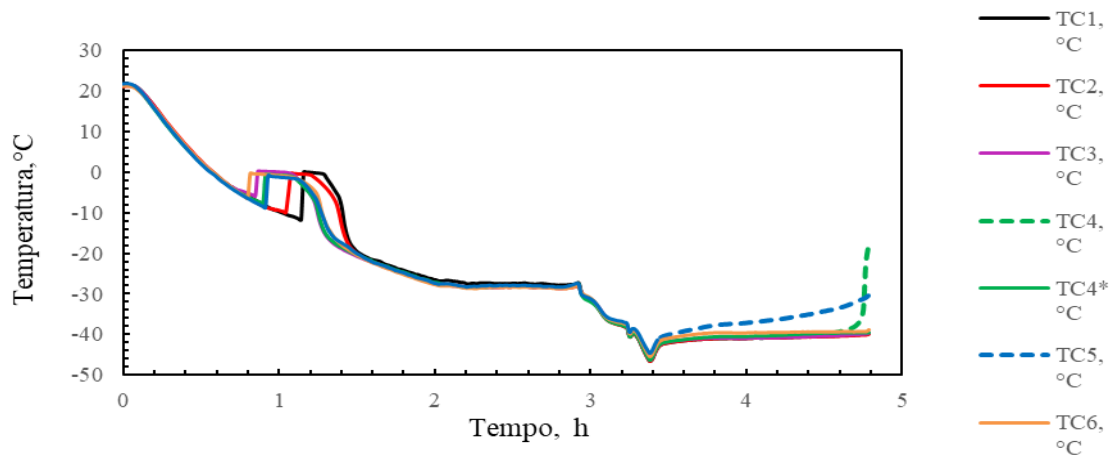


Figura 3.1 Andamento della temperatura del ghiaccio osservata durante la prova A1 (prova a contatto diretto 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC5 che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e della termocoppia TC4, che è stata corretta e sostituita con TC4*.

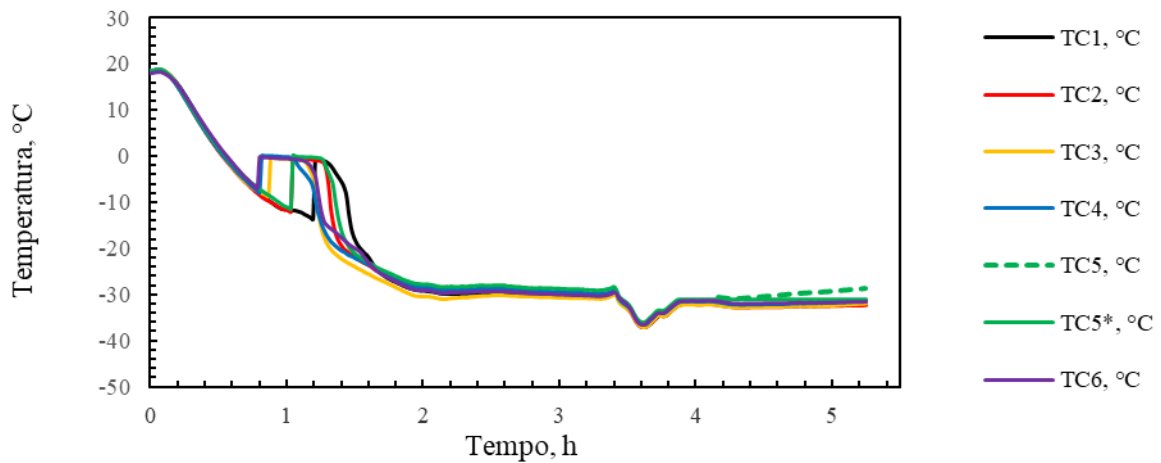


Figura 3.2 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova A2 (prova a contatto diretto 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC5, che è stata corretta e sostituita con TC5*.

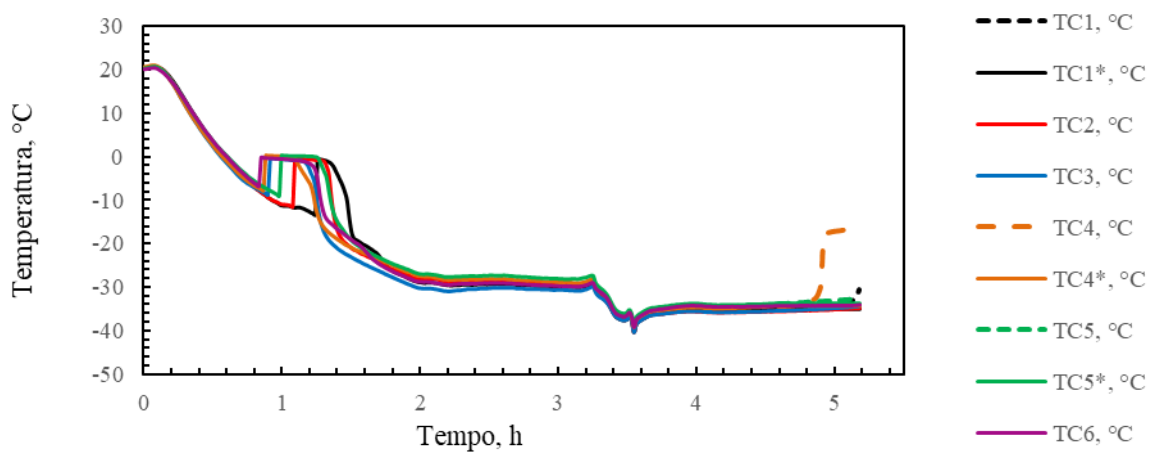


Figura 3.3 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova A3 (prova a contatto diretto 30 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC1 e TC4, che sono state corrette e sostituite con TC1* e TC4*.

Nelle **Figure 3.1-3.3** si può osservare come alcune termocoppie presentano una variazione improvvisa della temperatura misurata, questo aumento improvviso è dovuto alla perdita di contatto tra il ghiaccio e la punta della sonda; pertanto, viene considerata una TC*, che non tiene conto di questa variazione. Nella **Tabella 3.1**, sono riportati i valori di altri due parametri necessari per il calcolo del coefficiente di scambio di calore, che sono:

- $\overline{\Delta m}$ - la quantità di acqua che è stata allontanata durante la fase di sublimazione;
- Δt - la durata della fase di sublimazione;

Una volta ricavati questi due parametri è stato possibile calcolare il coefficiente K_v , utilizzando l'equazione (2.1). I valori del \overline{K}_v sono riportati nella **Tabella 3.2**.

Tabella 3.1 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove a contatto diretto.

Prova	Pressione, Pa	$\overline{\Delta m}$, g	Durata fase di sublimazione, h
A1	10	2,69	1,34
A2	20	2,91	1,68
A3	30	3,01	1,41

Tabella 3.2 Valori del coefficiente \overline{K}_v nelle prove a contatto diretto all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Pressione, Pa	\overline{K}_v , W/m ² K
10	18,73
20	21,26
30	23,51

In queste tre prove si può riscontrare quanto la pressione sia impattante sull'intero processo, vedi **Figura 3.4**. La pressione, infatti, è un parametro fondamentale, che influisce sul trasferimento di calore; valori bassi di pressione, al di sotto del punto triplo dell'acqua, da una parte promuovono la sublimazione del ghiaccio aumentando la forza spingente per il trasporto di materia, dall'altra inibiscono questo processo aumentando la resistenza allo scambio di calore.

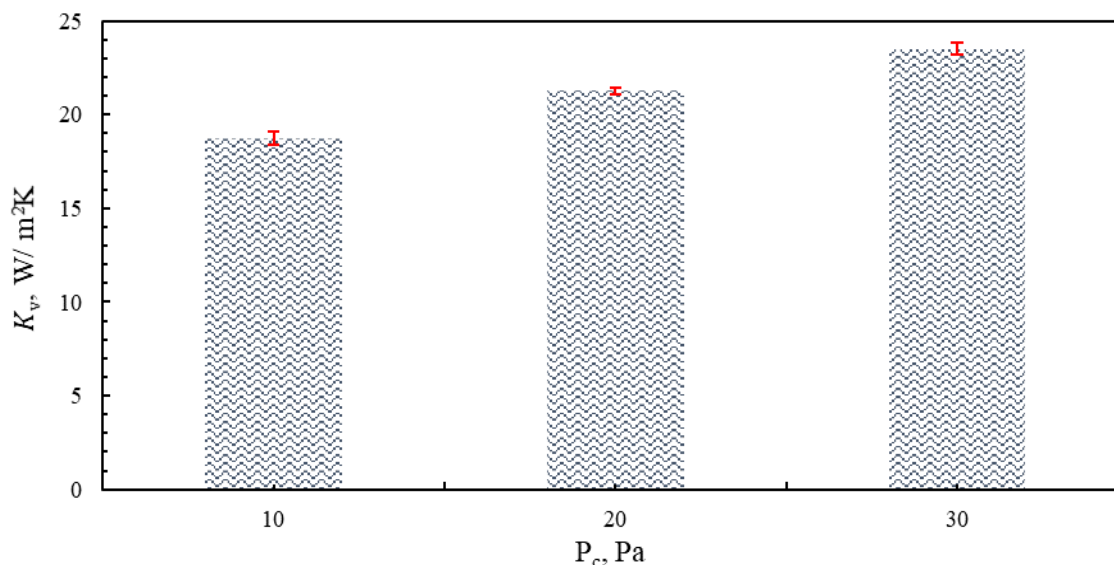


Figura 3.4 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove a contatto diretto all' aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Come si può osservare dalla **Figura 3.4**, il valore medio del coefficiente K_v aumenta all'aumentare della pressione in camera. Infatti, nella prova a 10 Pa si è ottenuto un valore del $\overline{K_v}$ di 18,73 W/m²K, mentre per quanto riguarda la prova a 20 Pa e a 30 Pa il valore aumenta rispettivamente del 13 % e del 25 %.

Nella **Tabella 3.3** vengono riportati i valori dei tre parametri della regressione non lineare presentata nell'equazione (A.3). Quest'equazione sottolinea la dipendenza del coefficiente K_v dalla pressione in camera.

Tabella 3.3 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove a contatto diretto.

Parametri	Valore	Unità di misura
A	15,87	W/m ² K
B	0,31	W/m ² KPa
C	0,07	1/Pa

Ricavati i valori dei parametri A , B e C è stato possibile ottenere il valore di K_v al variare della pressione, attraverso il modello matematico. Nella **Figura 3.5**, si osserva una forte dipendenza del coefficiente di trasferimento di calore dal valore dalla pressione in camera. Questo risultato è in linea con quanto viene riportato in letteratura, infatti, nella configurazione a contatto diretto è presente il flusso di calore proveniente dal ripiano del liofilizzatore e, quindi, il trasferimento di calore dipendente dal grado di vuoto.

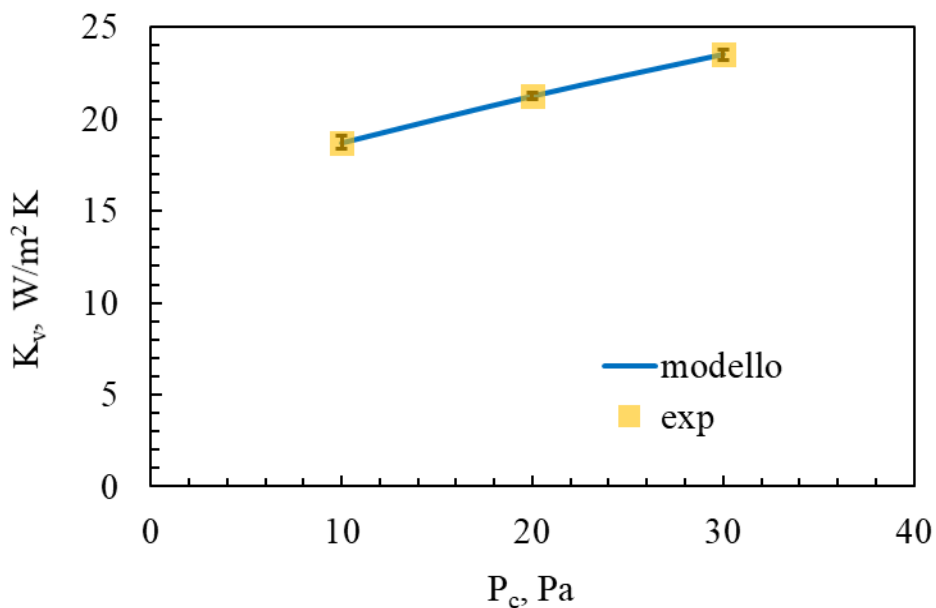


Figura 3.5 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione a contatto diretto. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

3.1.2 Prove blister sospeso minima altezza

Come discusso nel capito 2, **Tabella 2.2**, nelle prove B1, B2, B3, i blister sono stati posizionati su un supporto in plexiglas a una distanza di 2 – 4 mm dal ripiano del liofilizzatore. Anche in queste tre prove è stato valutato il profilo di temperatura del ghiaccio contenuto all'interno dei blister, **Figure 3.6-3.8**.

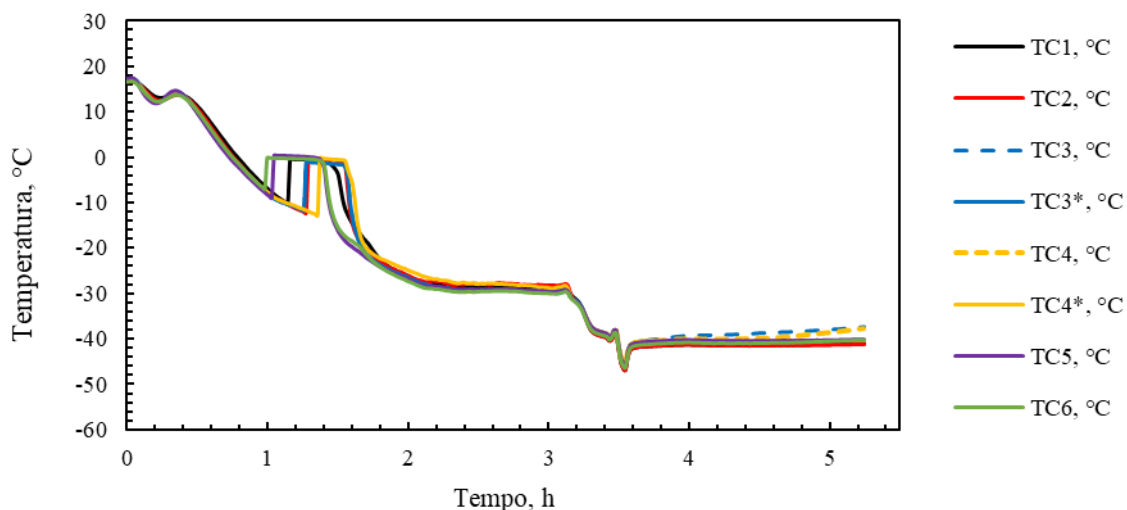


Figura 3.6 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova B1 (prova con blister sospeso minima altezza a 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3, TC4, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC4*.

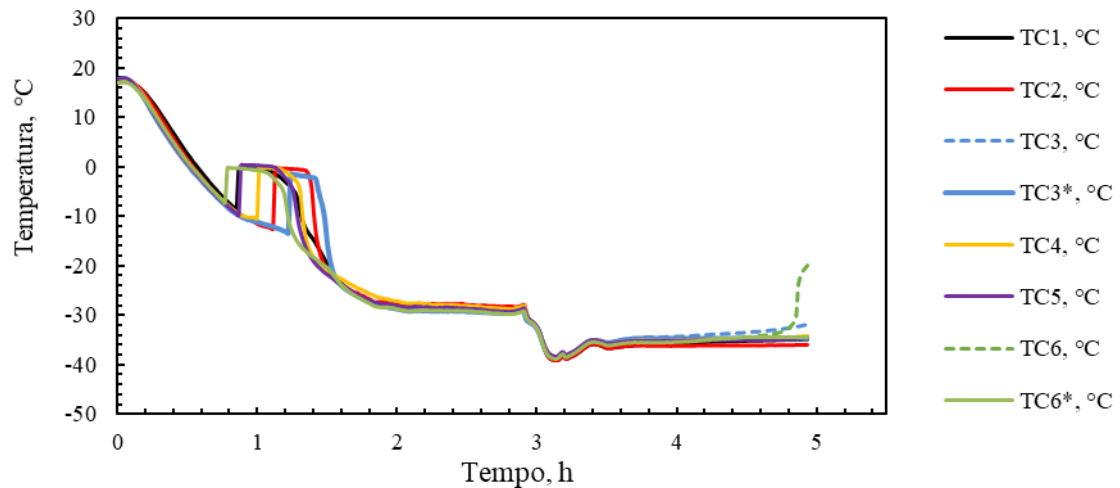


Figura 3.7 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova B2 (prova con blister sospeso minima altezza a 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3 e TC6, che sono stata corrette e sostituite con TC3*, TC6*.

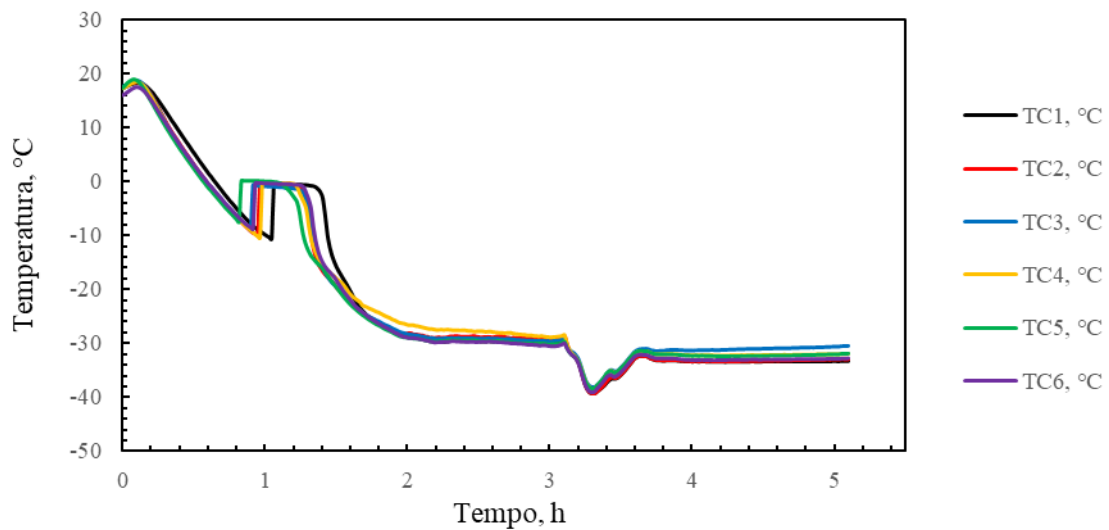


Figura 3.8 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova B3 (prova con blister sospeso minima altezza a 30 Pa).

Nella **Tabella 3.4** sono riportati i valori della quantità di ghiaccio ($\overline{\Delta m}$), allontanata durante la fase di sublimazione, e della durata della fase di sublimazione (Δt) per le prove B1, B2, B3.

Tabella 3.4 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove con blister sospeso minima altezza.

Prove	Pressione, Pa	$\overline{\Delta m}$, g	Durata fase di sublimazione, h
B1	10	2,49	1,54
B2	20	2.53	1,40
B3	30	2,72	1,32

Sebbene un aumento della pressione in camera dovrebbe contrastare la sublimazione del ghiaccio, osservazione confermata attraverso il diagramma di stato dell'acqua **Figura 1.2**, i valori del $\overline{\Delta m}$ presentati nella **Tabella 3.4** dicono esattamente l'opposto. Ciò è dovuto alla maggior conducibilità termica del gas quando la pressione aumenta. Quindi, la conducibilità termica del gas è più impattante rispetto all'effetto della pressione, ciò porta ad una perdita di peso maggiore all'aumentare del grado di vuoto. Questo risultato è conseguenza del fatto che la velocità di sublimazione è controllata dallo scambio di calore tra l'apparecchiatura e il prodotto.

Il valore del coefficiente \overline{K}_v è influenzato, anche in questo caso, dalla pressione (**Figura 3.9**), seppure si osserva una dipendenza meno accentuata rispetto a quanto osservato per il blister a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore.

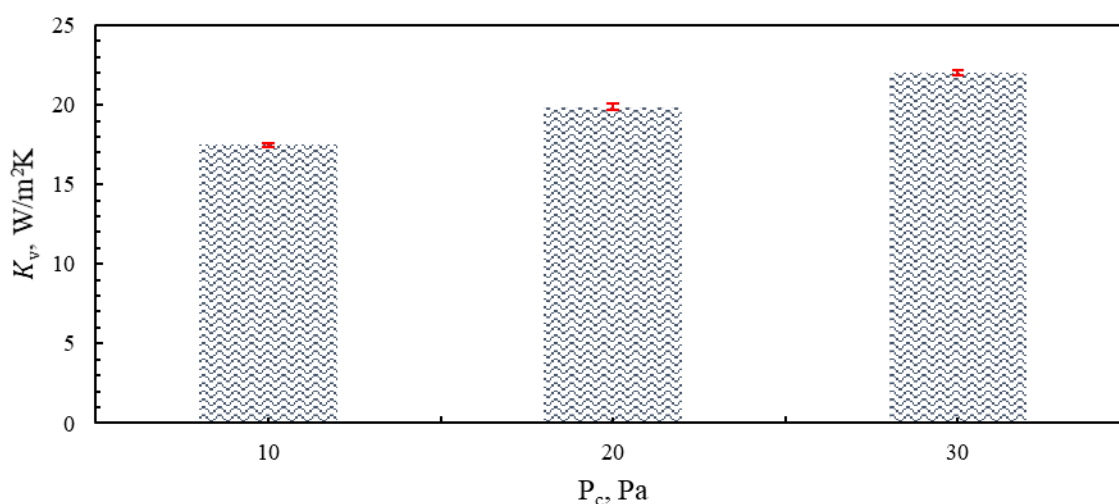


Figura 3.9 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso minima altezza, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Come si osserva nella **Tabella 3.5**, nella prova a 10 Pa il \overline{K}_v è uguale a 17,50 W/m²K, mentre nelle prove a 20 Pa e a 30 Pa il valore aumenta rispettivamente del 11% e del 28 %, rispetto alla prova condotta a 10 Pa.

Tabella 3.5 Valori del coefficiente \overline{K}_v nelle prove con blister sospeso minima altezza, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Pressione, Pa	\overline{K}_v , W/m ² K
10	17,50
20	19,86
30	22,24

I valori dei parametri dell'equazione non lineare presentata nell'equazione (A.3) sono riportati in **Tabella 3.6**. Quest'equazione sottolinea la dipendenza del coefficiente K_v dalla pressione in camera.

Tabella 3.6 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso minima altezza.

Parametri	Valore	Unità di misura
A	13,03	W/m ² K
B	0,44	W/m ² KPa
C	0,015	1/Pa

Nella **Figura 3.10** si osserva che, i dati sperimentali sono in linea con i parametri del K_v calcolati attraverso il modello matematico. Inoltre, si osserva una minore dipendenza dalle condizioni di vuoto in camera. Questo risultato era atteso poiché, distanziando il blister dal ripiano del liofilizzatore, diminuisce il contributo della conduzione attraverso il gas al flusso globale di calore.

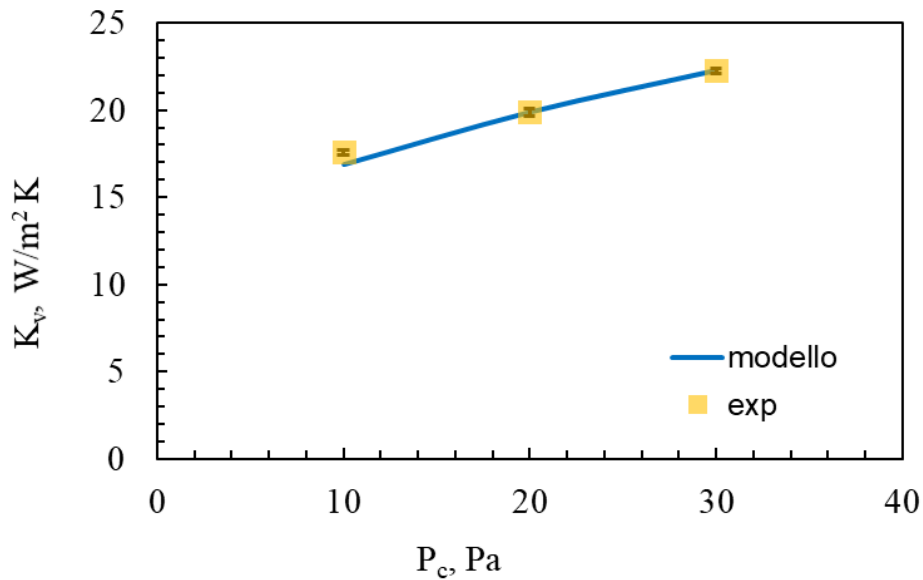


Figura 3.10 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso minima altezza. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

3.1.3 Prove blister sospeso massima altezza

Nella configurazione C, come presentato nella **Tabella 2.2**, i blister sono stati posizionati sul supporto in plexiglas ad una distanza di 5,4 cm dal ripiano del liofilizzatore. Per prima cosa è stato valutato il profilo termico del ghiaccio durante la fase di sublimazione, vedi **Figure 3.11-3.13**.

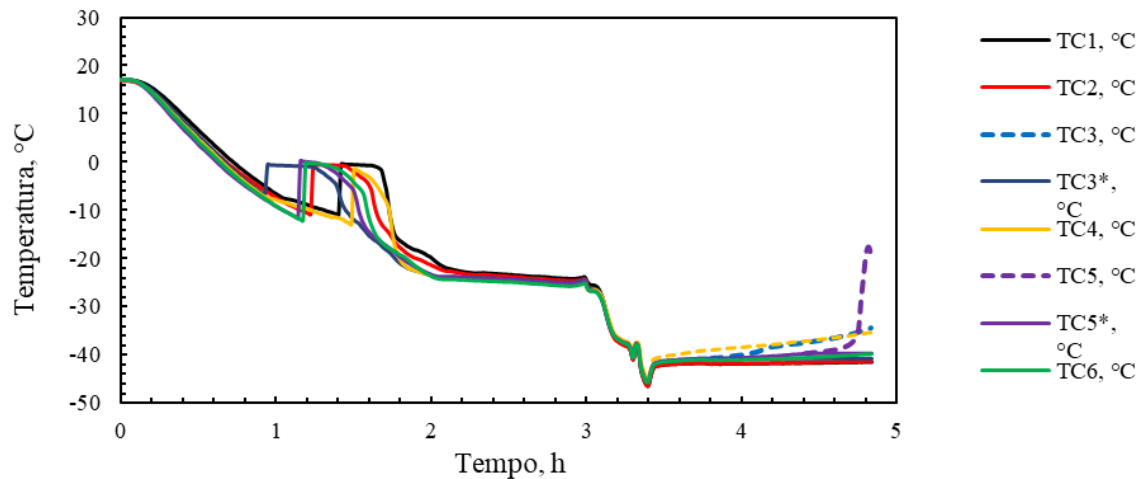


Figura 3.11 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova C1 (prova con blister sospeso massima altezza a 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC4, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e delle termocoppie TC3 e TC5, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC5*.

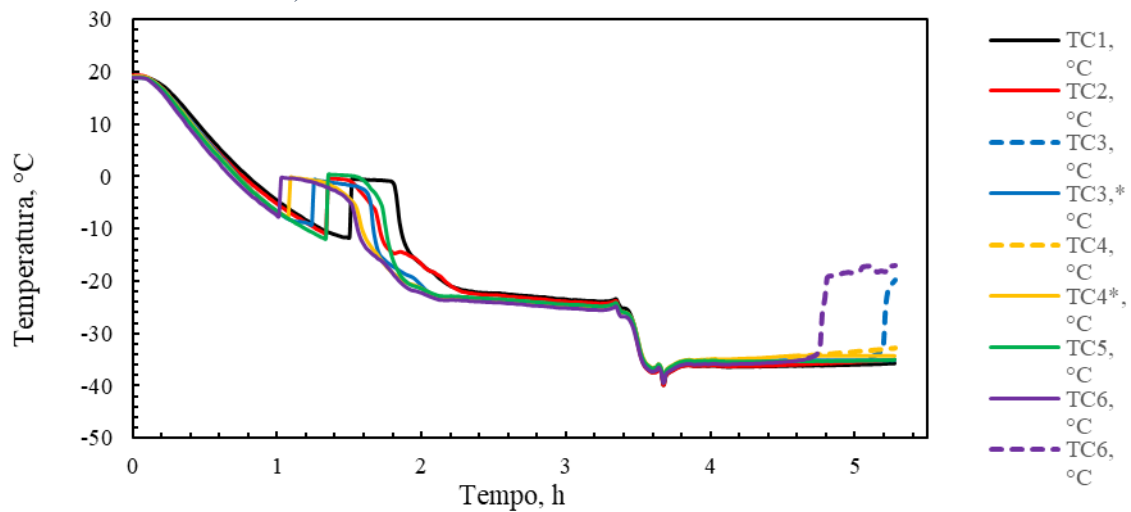


Figura 3.12 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova C2 (prova con blister sospeso massima altezza a 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3, TC4 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC3*, TC4* e TC6*.

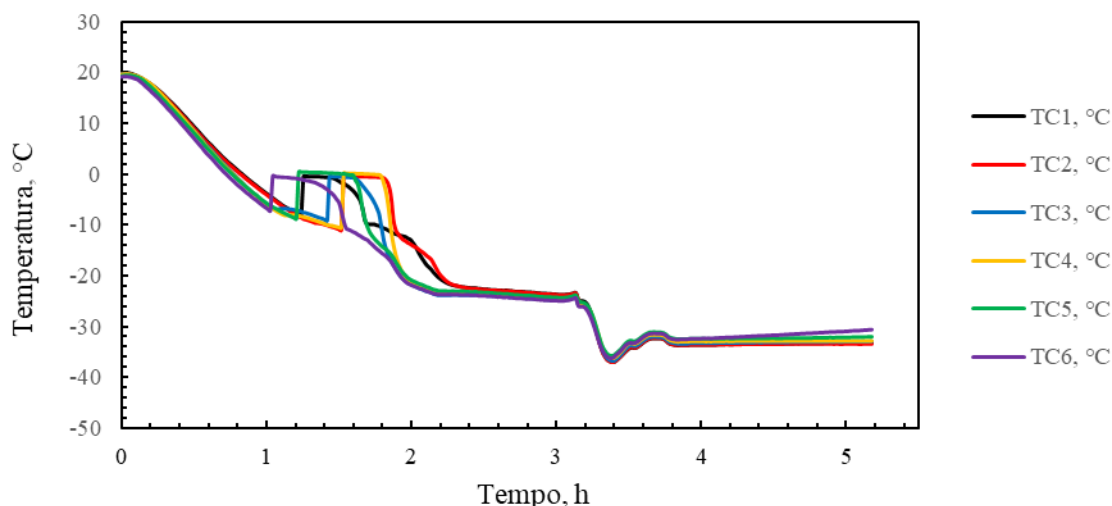


Figura 3.13 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova C3 (prova con blister sospeso massima altezza a 30 Pa).

Nella **Tabella 3.7** sono riportati i valori della perdita di acqua per sublimazione ($\overline{\Delta m}$) e della durata della fase di sublimazione (Δt), per le prove C1, C2, C3. Ricavati questi valori è possibile procedere con il calcolo del \overline{K}_v , che viene riportato in **Tabella 3.8**.

Tabella 3.7 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove con blister sospeso massima altezza.

Prove	Pressione, Pa	$\overline{\Delta m}$, g	Durata fase di sublimazione, h
C1	10	2,65	1,49
C2	20	2,49	1,49
C3	30	2,27	1,54

Tabella 3.8 Valori del coefficiente \overline{K}_v , nelle prove con configurazione con blister sospeso massima altezza, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Pressione, Pa	\overline{K}_v , W/m ² K
10	16,99
20	18,98
30	21,72

Anche nella configurazione C (**Figura 3.14**) si osserva una dipendenza del \overline{K}_v dalla pressione che è meno accentuata di quanto osservato per la configurazione A, quella a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore. Infatti, nella prova a 10 Pa si è ottenuto un valore del \overline{K}_v di

16,98 W/m²K, mentre per quanto riguarda la prova a 20 Pa il valore aumenta del 11 % e del 26 % per la prova condotta a 30 Pa.

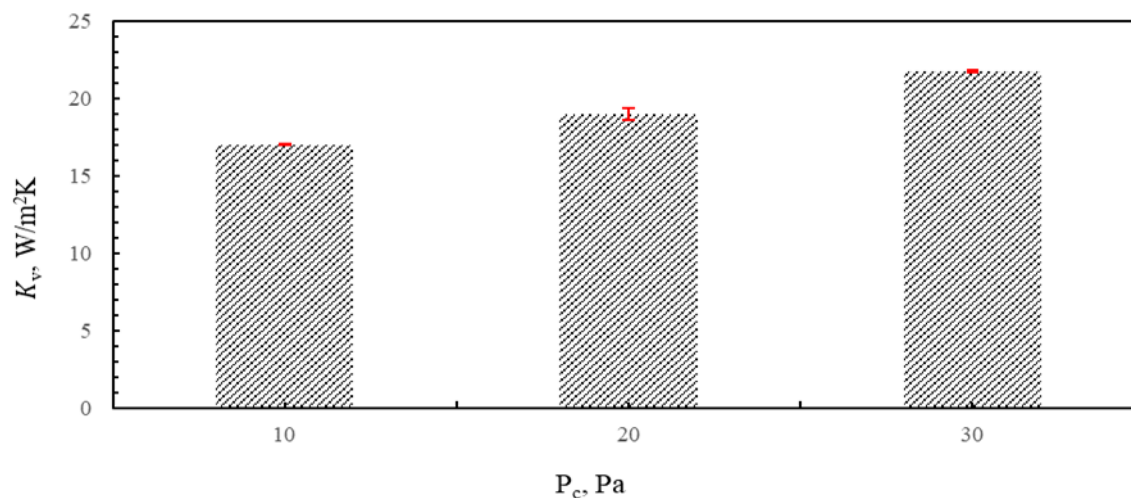


Figura 3.14 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso massima altezza, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

I valori dei parametri dell'equazione non lineare presentata nell'equazione (A.3) sono riportati in **Tabella 3.9**. Quest'equazione sottolinea la dipendenza del coefficiente K_v dalla pressione in camera.

Tabella 3.9 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso massima altezza.

Parametri	Valore	Unità di misura
A	15,87	W/m ² K
B	0,31	W/m ² KPa
C	0,07	1/Pa

Nella **Figura 3.15** viene riportato l'andamento del coefficiente di trasferimento di calore al variare della pressione in camera, confrontando i dati sperimentali con le predizioni del modello. La dipendenza dal valore di pressione in camera diminuisce ulteriormente in quanto, sollevando i blister a una altezza di 5,4 mm dal ripiano del liofilizzatore, il contributo della conduzione attraverso il gas al flusso globale di calore è inferiore.

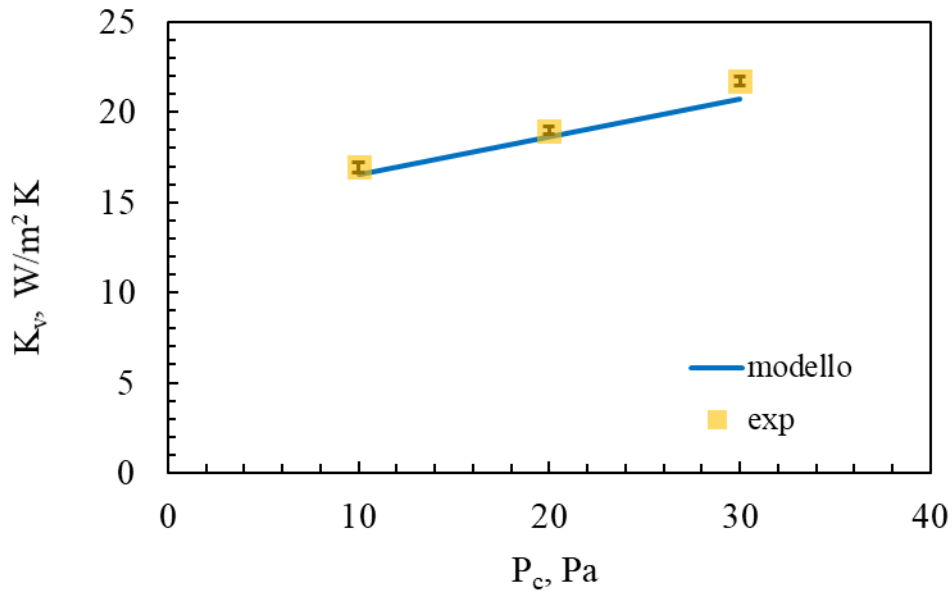


Figura 3.15 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso massima altezza. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

3.1.4 Confronto configurazioni

Analizzando attentamente la **Figura 3.16** si osserva che, passando dalla configurazione A alla configurazione B si ha una diminuzione del coefficiente \bar{K}_v di circa il 10 % nella prova a 10 Pa e del 6 % nelle prove a 20 Pa e 30 Pa. Invece, passando dalla configurazione B alla configurazione C, il decremento percentuale del coefficiente di trasferimento raggiunge un valore di circa il 4% per tutti e tre i valori di pressione.

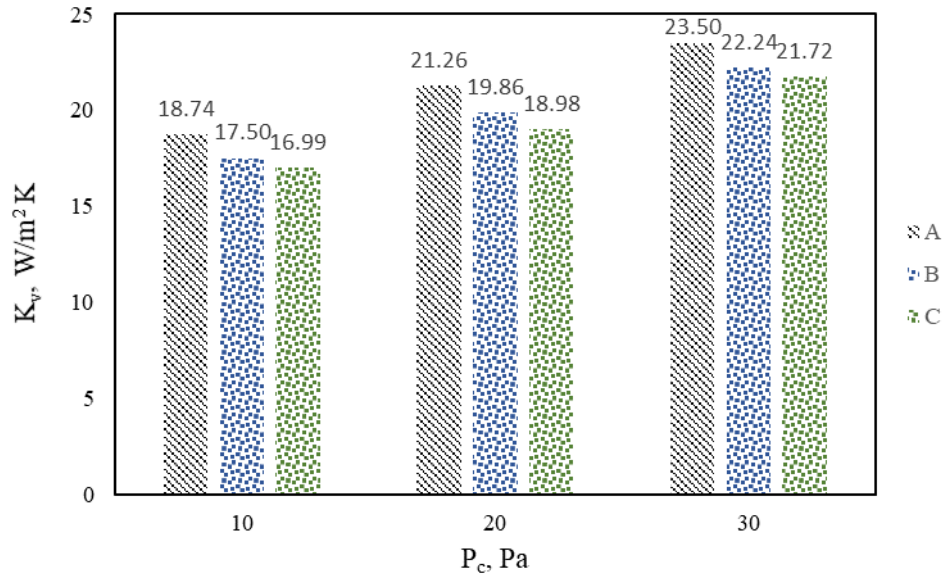


Figura 3.16 Confronto dei valori medi del coefficiente K_v nelle configurazioni A, B, C.

Nella configurazione a blister sospesi ci si aspetta un coefficiente di scambio di calore K_v indipendente dalle condizioni di vuoto in camera. Infatti, il flusso di calore proveniente dal ripiano del liofilizzatore, presente nella configurazione a contatto diretto, viene eliminato e ciò dovrebbe rendere il trasferimento di calore indipendente dal valore di pressione. Tuttavia, sebbene nella configurazione B e C si evidenzia una diminuzione della dipendenza del K_v dalla pressione, questa è ancora presente. Per comprendere meglio come questi fenomeni influenzino la dipendenza del K_v dalla pressione è stato fatto un confronto tra le tre configurazioni, in termini di bilancio energetico. Si definisce:

- Q_{cd} (W) - il flusso di calore che proviene dal ripiano del liofilizzatore, dove sono posizionati i tre blister;
- Q_{wv} (W) - il flusso di calore scambiato per irraggiamento attraverso le pareti e la porta della camera;
- Q_{cv} (W) - il flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas disperso all'interno del liofilizzatore.

In questo caso:

$$J_{qA} = Q_{cv} + Q_{cd} + Q_{wv} \quad (3.1)$$

$$J_{qB} = Q_{cv} + Q_{cdmin} + Q_{wv} \quad (3.2)$$

$$J_{qC} = Q_{cv} + Q_{wv} \quad (3.3)$$

$$J_{qA} - J_{qB} = Q_{cd} - Q_{cdmin} \quad (3.4)$$

$$J_{qA} - J_{qC} = Q_{cd} \quad (3.5)$$

$$J_{qB} - J_{qC} = Q_{cdmin} \quad (3.6)$$

Nella **Figura 3.17** sono riportati i suddetti contributi ai tre diversi valori di pressione.

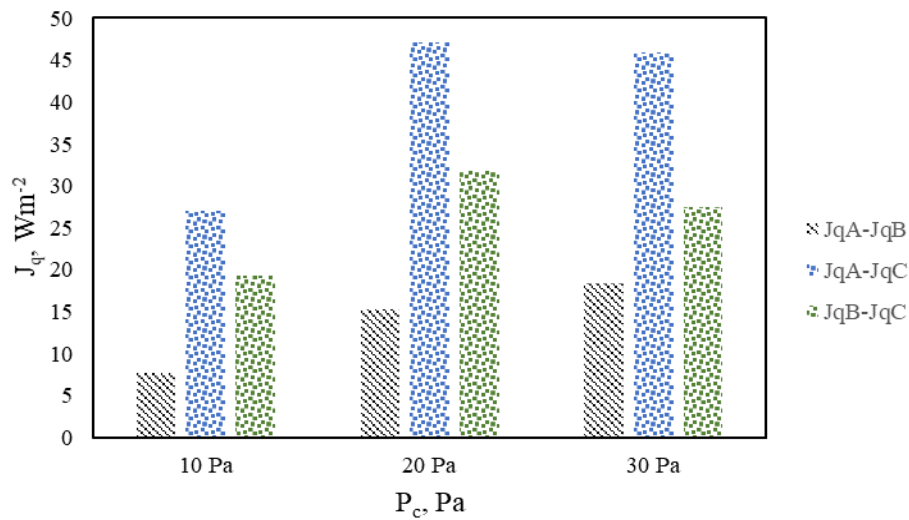


Figura 3.17 Confronto dei diversi contributi al trasferimento di calore, nel bilancio di energia.

Attraverso queste considerazioni è stato possibile valutare il flusso di calore Q_{cd} dovuto al contatto diretto tra la piastra e i blister. Quindi, considerando che il coefficiente di scambio \overline{K}_v è dato dalla somma di tre diversi contributi, corrispondenti ai tre diversi meccanismi con cui avviene lo scambio termico, è possibile ricavare il valore del coefficiente \overline{K}_c relativo al contatto diretto tra la piastra e il blister (Pisano et al., 2011). Per ricavare gli altri due termini (\overline{K}_r relativo all'irraggiamento e \overline{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas) verrà considerata, nel paragrafo successivo, la configurazione schermata.

Nella **Tabella 3.10** sono stati riportati i valori del \overline{K}_c per i tre valori di pressione. Questi valori seguono l'andamento del coefficiente di trasferimento di calore K_v , ovvero aumentano all'aumentare della pressione in camera.

Tabella 3.10 Valori del coefficiente \overline{K}_c al variare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Pressione, Pa	$K_c, W/m^2K^1$
10	0,90
20	1,88
30	2,11

3.2 Prove con schermatura

Nella seconda parte delle prove sperimentali è stata utilizzata una camera di schermatura, presentata nella **Figura 3.18**, al fine di controllare il flusso di calore scambiato per irraggiamento, limitando quello scambiato attraverso le pareti del liofilizzatore la cui temperatura non può essere controllata e sostituendolo con quello scambiato con la schermatura.

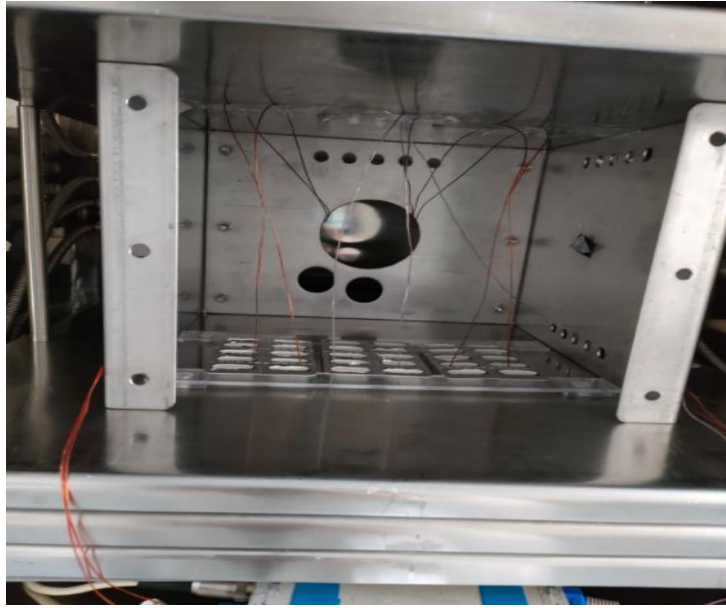


Figura 3.18 Camera di schermatura utilizzata durante le prove di liofilizzazione

3.2.1 Prove a contatto diretto schermato

Nelle prove AS1, AS2 e AS3, i blister sono posizionati a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore. Anche in questo caso è stato valutato il profilo di temperatura del ghiaccio, **Figure 3.19-3.21.**

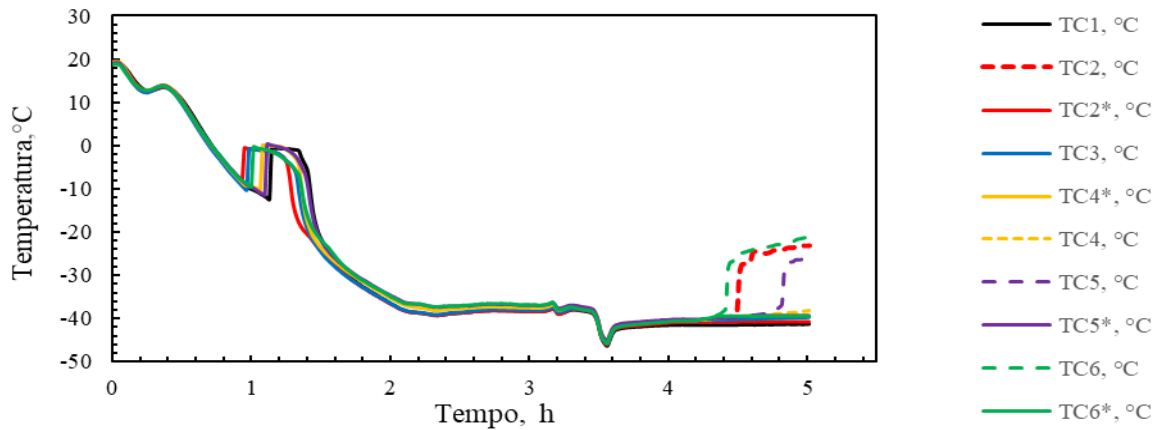


Figura 3.19 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova AS1 (prova a contatto diretto schermato 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC2, TC4, TC5 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC2*, TC4*, TC5* e TC6*.

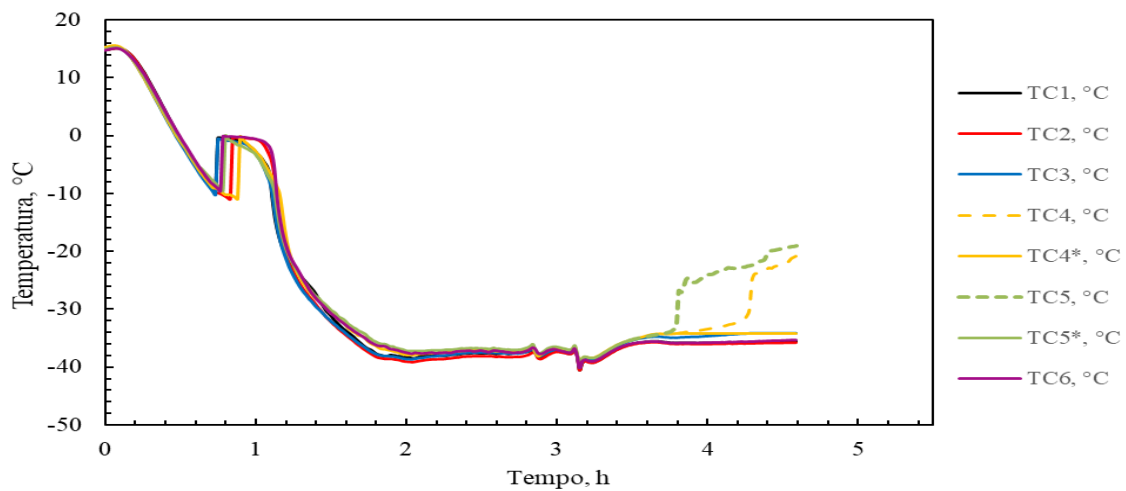


Figura 3.20 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova AS2 (prova a contatto diretto schermato 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC4 e TC5, che non sono state considerate ai fini del calcolo del K_v .

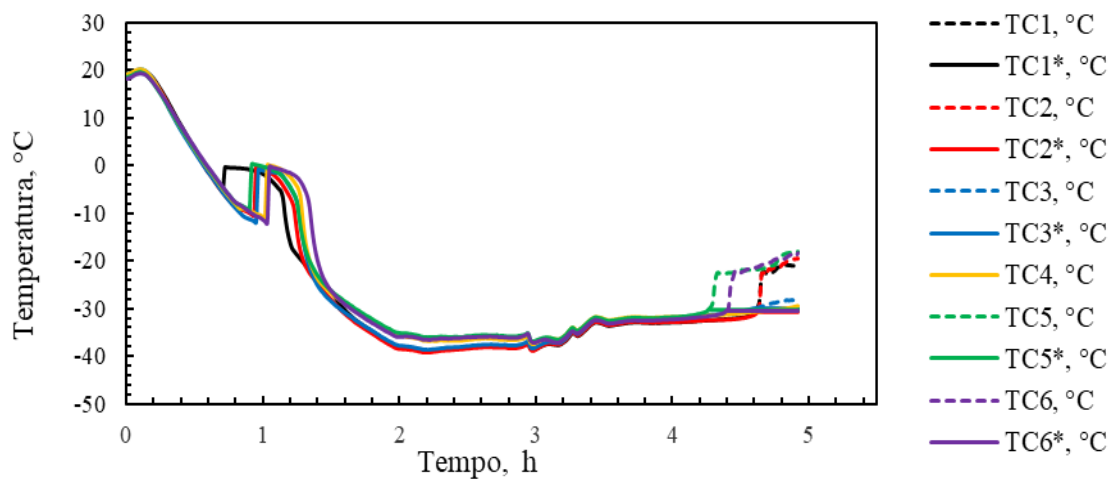


Figura 3.21 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova AS3 (prova a contatto diretto schermato 30 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC1, TC2, TC3, TC5 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC1*, TC2*, TC3*, TC5* e TC6*.

Nella **Tabella 3.11** sono stati riportati i valori della perdita di massa dovuta alla sublimazione del ghiaccio ($\overline{\Delta m}$) e la durata della fase di sublimazione (Δt), delle prove AS1, AS2, AS3.

Tabella 3.11 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove a contatto diretto schermato.

Prove	Pressione, Pa	$\overline{\Delta m}$, g	Durata fase di sublimazione, h
AS1	10	2,17	1,52
AS2	20	2.01	1,24
AS3	30	2,12	1,46

In questa configurazione si osserva una notevole influenza della pressione sul coefficiente di scambio di calore (**Figura 3.22**), come nelle prove A1, A2, A3.

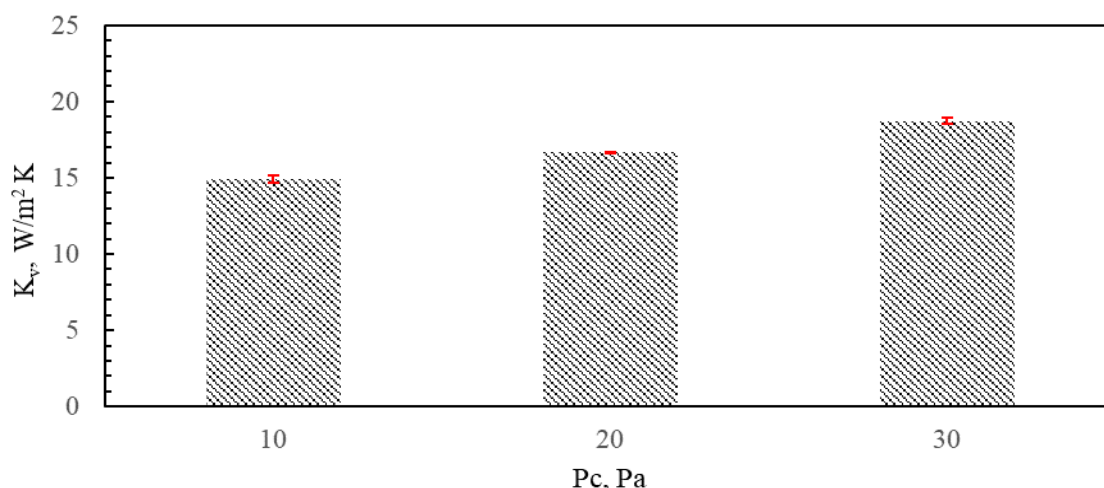


Figura 3.22 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove a contatto diretto schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Come si osserva dalla **Figura 3.22**, nella prova a 10 Pa il valore medio del coefficiente di trasferimento di calore è circa $15 \text{ W/m}^2\text{K}$, mentre per le prove condotte a 20 Pa e a 30 Pa il valore del K_v aumenta rispettivamente del 11% e del 25 %, rispetto alla prova condotta a 10 Pa. I valori sono riportati nella **Tabella 3.12**

Tabella 3.12 Valori del coefficiente \bar{K}_v nelle prove a contatto diretto schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Pressione, Pa	\bar{K}_v , W/m ² K
10	14,92
20	16,65
30	18,74

Nella **Tabella 3.13** sono riportati i valori dei parametri dell'equazione non lineare (A.3), che esprime la dipendenza del K_v dalla pressione.

Tabella 3.13 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove a contatto diretto schermato.

Parametri	Valore	Unità di misura
A	12,95	W/m ² K
B	0,019	W/m ² KPa
C	0,001	1/Pa

Nella **Figura 3.23** si osserva una dipendenza del coefficiente di trasferimento di calore dal valore dalla pressione in camera, come nella configurazione A. In questo caso, la differenza tra i tre valori del coefficiente K_v , ottenuti nell'intervallo di pressione considerato ($P_c = 10-30$ Pa), non è approssimabile con l'errore sperimentale e non può essere trascurato. Questo risultato è in linea con quanto viene riportato in letteratura, infatti, come nella configurazione a contatto diretto, è presente sia il contributo del flusso di calore proveniente dal ripiano del liofilizzatore sia il contributo del flusso di calore relativo alla conduzione attraverso il gas.

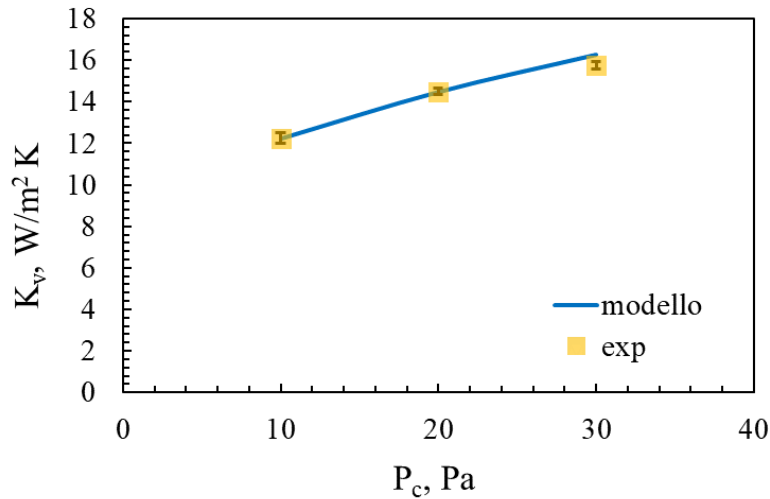


Figura 3.23 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione a contatto diretto schermato. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

3.2.2 Prove blister sospeso minima altezza schermato

Nelle prove gravimetriche BS1, BS2, BS3, i tre blister, analogamente al caso senza schermatura, sono stati posizionati su un supporto in plexiglas a una distanza di 2 – 4 mm dal ripiano del liofilizzatore. Qui di seguito, nelle **Figure 3.24-3.26**, viene riportato l'andamento della temperatura del ghiaccio nel tempo.

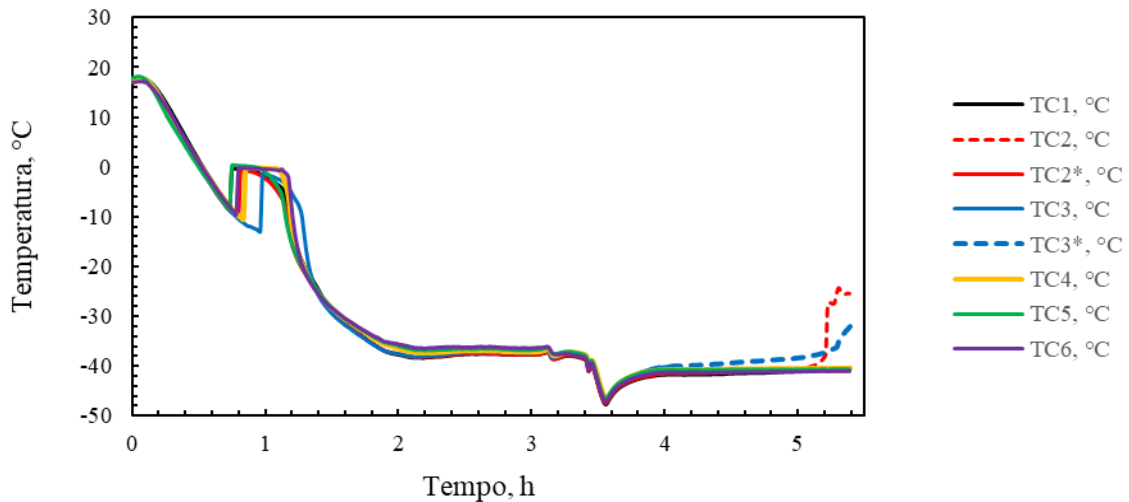


Figura 3.24 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova BS1 (prova con blister sospeso minima altezza schermato 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC3, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e della termocoppia TC2, che è stata corretta e sostituita con TC2*.

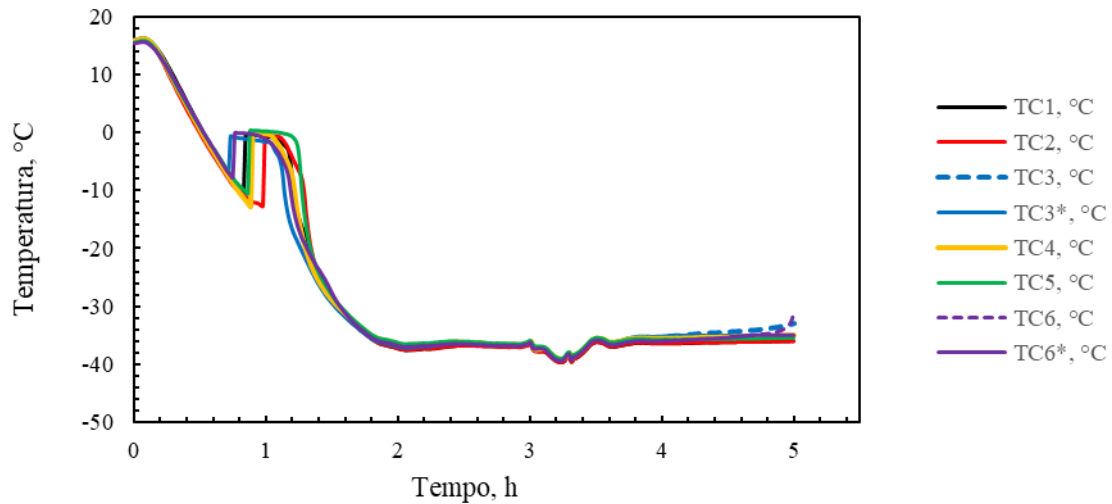


Figura 3.25 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova BS2 (prova con blister sospeso minima altezza schermato 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC6*.

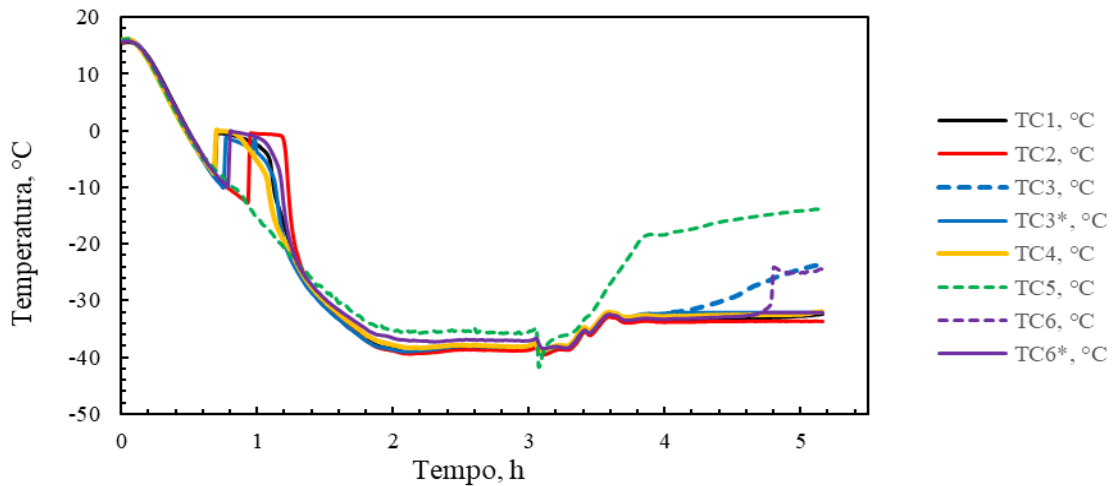


Figura 3.26 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova BS3 (prova con blister sospeso minima altezza schermato 30 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC5, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e delle termocoppie TC3 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC6*.

Nella **Figura 3.27** si possono osservare i valori del coefficiente \bar{K}_v per i tre valori di pressione. Nella prova a 10 Pa, si ottiene un valore del coefficiente \bar{K}_v di circa 12 W/m²K, invece nelle prove a 20 Pa e 30 Pa si ha un incremento rispettivamente del 10 % e del 6%.

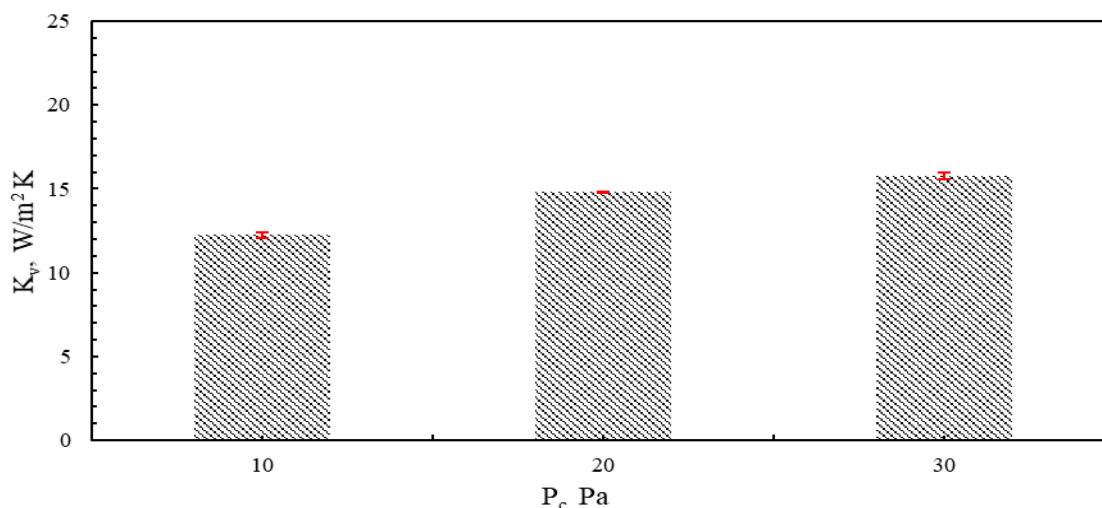


Figura 3.27 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso minima altezza schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Nella **Tabella 3.14** sono riportati i valori dei parametri dell'equazione non lineare (A.3), che esprime la dipendenza del K_v dalla pressione.

Tabella 3.14 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso minima altezza schermato.

Parametri	Valore	Unità di misura
A	9,35	W/m ² K
B	0,33	W/m ² KPa
C	0,015	1/Pa

Nella **Figura 3.28** viene riportato l'andamento del coefficiente di trasferimento di calore al variare della pressione in camera, confrontando i dati sperimentali con le predizioni del modello. In questa configurazione la dipendenza dal grado di vuoto diminuisce, questo risultato è dovuto al minor contributo del flusso di calore per convezione attraverso il gas.

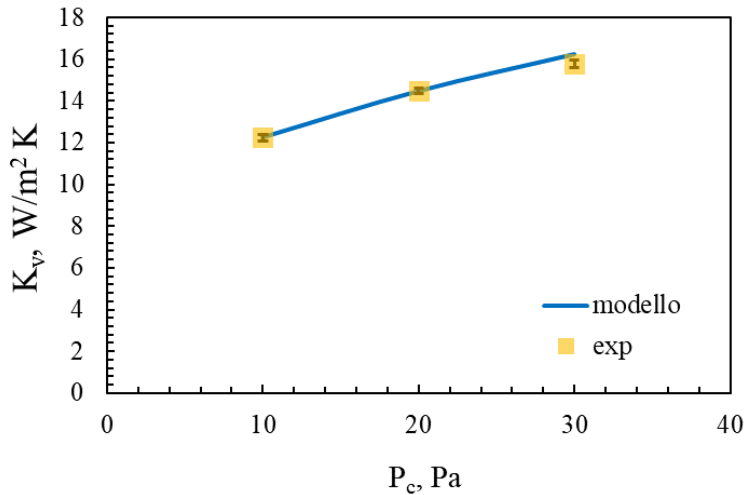


Figura 3.28 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso minima altezza schermato. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

3.2.3 Prove blister sospeso massima altezza schermato

Nella configurazione CS, come presentato nella **Tabella 2.2**, i blister sono stati posizionati sul supporto in plexiglas ad una distanza di 5,4 cm dal ripiano del liofilizzatore. Nelle **Figure 3.29-3.31** viene riportato il profilo termico del ghiaccio contenuto all'interno dei blister.

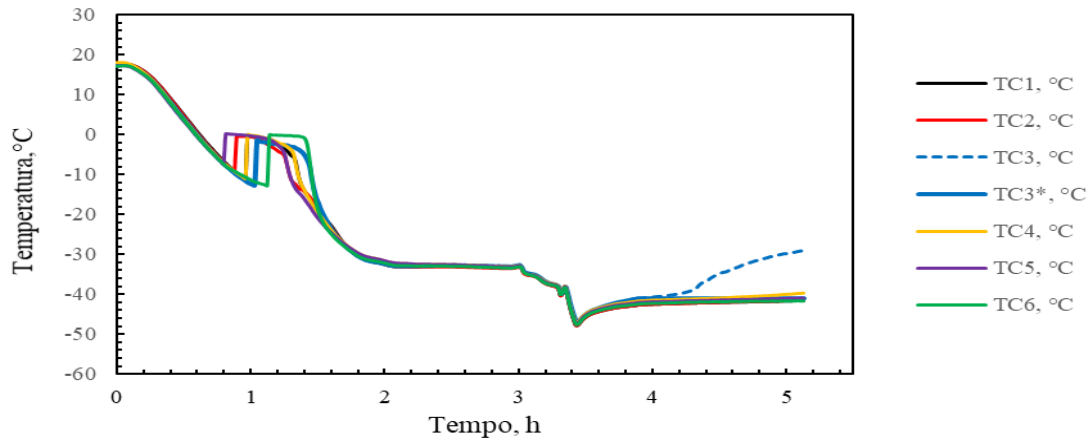


Figura 3.29 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova CS1 (prova con blister sospeso massima altezza schermato 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC3, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v .

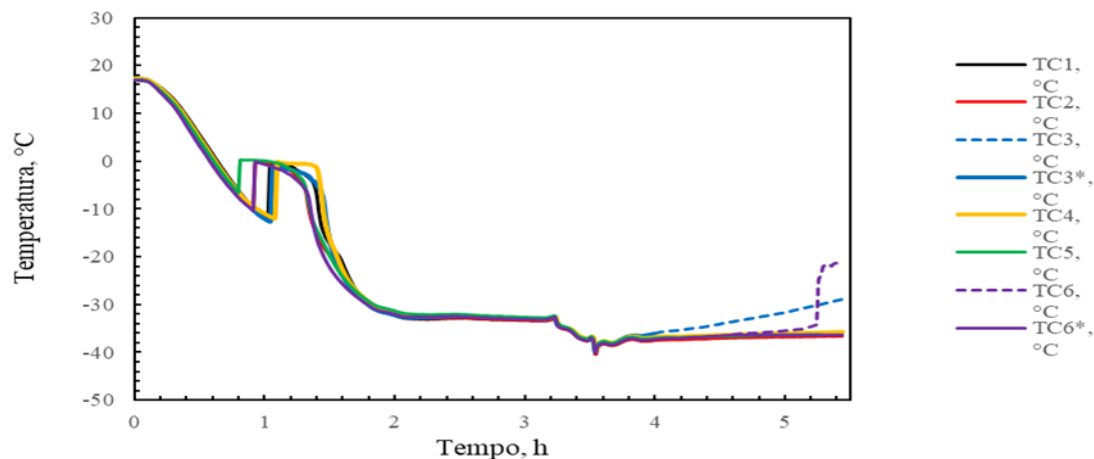


Figura 3.30 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova CS2 (prova a blister sospeso massima altezza schermato 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC3, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e della termocoppia TC6, che è stata corretta e sostituita con TC6*.

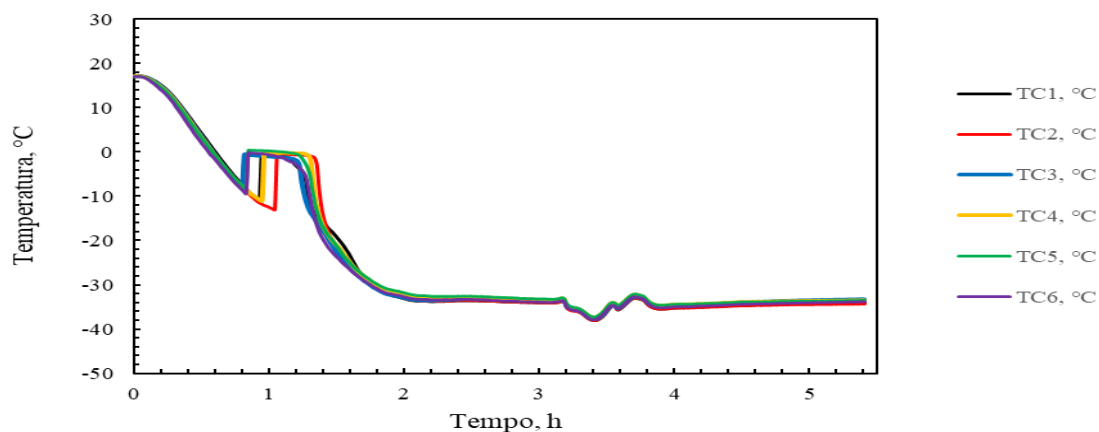


Figura 3.31 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova CS3 (prova a blister sospeso massima altezza schermato 30 Pa).

Nella **Tabella 3.15**, sono riportati i valori del $\overline{\Delta m}$ e del Δt , necessari per il calcolo del coefficiente di scambio di calore per le prove CS1, CS2 e CS3. Una volta ricavati questi due parametri è stato possibile calcolare il coefficiente \overline{K}_v , utilizzando l'equazione (2.1). I valori del \overline{K}_v sono riportati nella **Tabella 3.16**.

Tabella 3.15 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove con blister sospeso massima altezza schermato.

Prove	Pressione, Pa	$\overline{\Delta m}$, g	Durata fase di sublimazione, h
CS1	10	1,76	1,24
CS2	20	1,75	1,52
CS3	30	1,64	1,54

Tabella 3.16 Valori del coefficiente \bar{K}_v nelle prove con blister sospeso massima altezza schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Pressione, Pa	\bar{K}_v , W/m ² K
10	11,66
20	11,58
30	11,51

In questo caso, lo scambio di calore è debolmente dipendente della pressione, perché prevale il contributo del flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas e quello radiante dovuto all'ambiente circostante. La **Figura 3.32**, infatti, conferma che il coefficiente K_v rimane quasi costante al variare della pressione in camera di liofilizzazione.

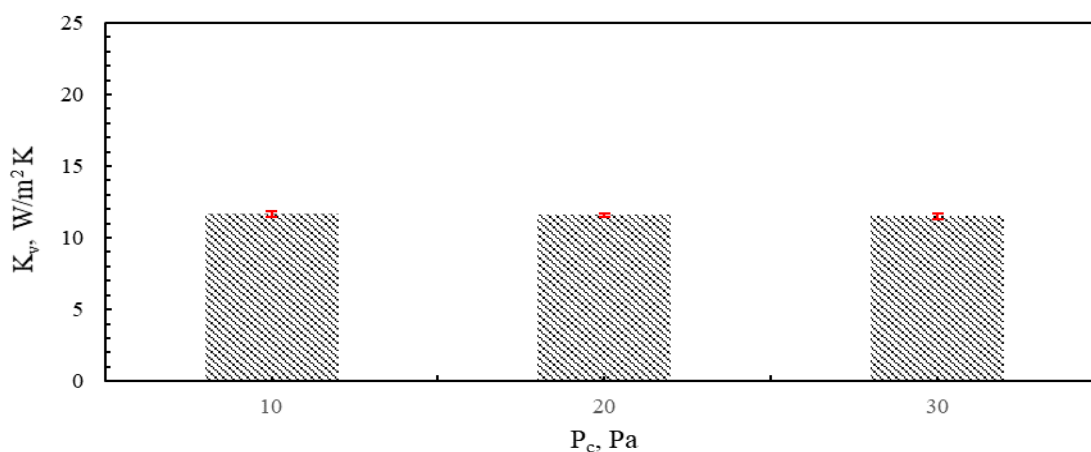


Figura 3.32 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso massima altezza schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

I valori dei parametri dell'equazione non lineare (A.3) sono riportati in **Tabella 3.17**. Quest'equazione esprime la dipendenza del coefficiente di trasferimento di calore dal grado di vuoto.

Tabella 3.17 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso massima altezza schermato.

Parametri	Valore	Unità di misura
A	11,60	W/m ² K
B	0	W/m ² KPa
C	0	1/Pa

La **Figura 3.33** conferma che, i valori del coefficiente di trasferimento di calore sono debolmente dipendenti dal grado di vuoto. Infatti, la differenza tra i tre valori del coefficiente K_v , ottenuti nell'intervallo di pressione considerato ($P_c = 10-30$ Pa), ricade nell'incertezza dei dati sperimentali e, quindi, non è rilevante.

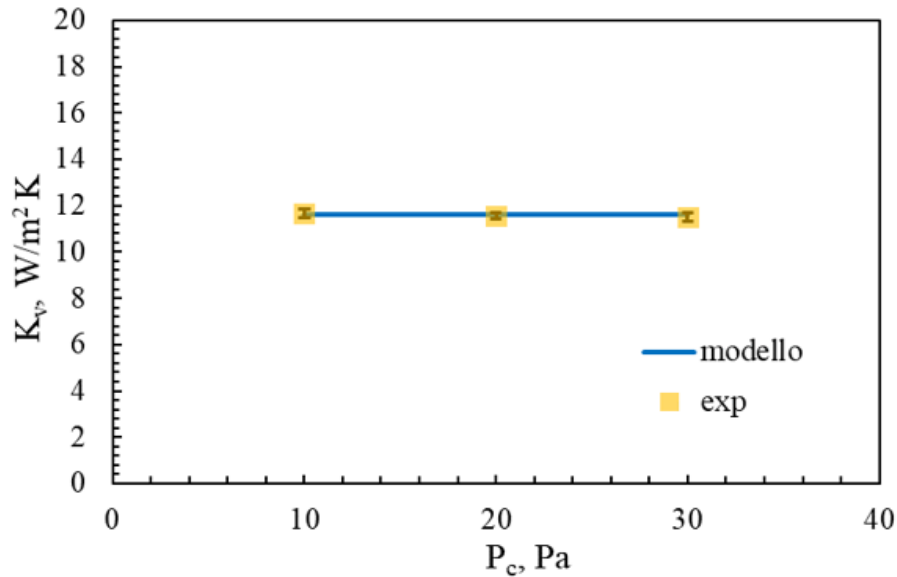


Figura 3.33 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso massima altezza schermato. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

3.2.4 Confronto configurazioni

Nella **Figura 3.34** si osserva una diminuzione del coefficiente $\overline{K_v}$, passando dalla configurazione a contatto diretto alle configurazioni con blister sospesi. Infatti, nella configurazione BS il coefficiente $\overline{K_v}$ diminuisce del 15 % nelle prove a 10 Pa e a 30 Pa e del 10 % nella prova a 20 Pa, rispetto alla configurazione AS. Nella configurazione CS il coefficiente $\overline{K_v}$ subisce un'ulteriore riduzione e diventa indipendente dalle condizioni di vuoto in camera.

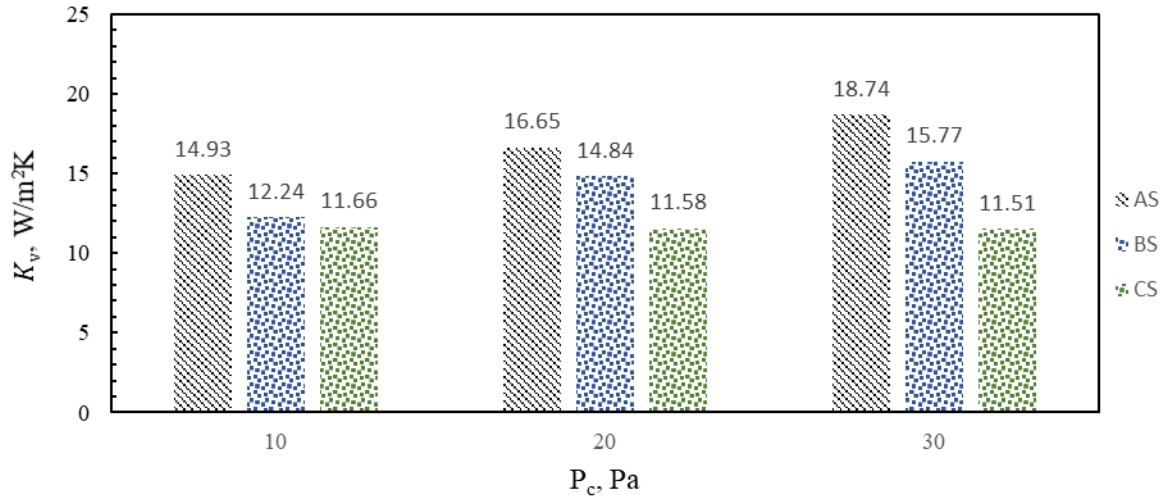


Figura 3.34 Confronto valori medi del coefficiente K_v nelle configurazioni AS, BS, CS.

Come nelle prove senza schermatura sono stati valutati i vari contributi al bilancio di calore, al fine di valutare i coefficienti: \overline{K}_c relativo al contatto diretto tra il ripiano e i blister, \overline{K}_r relativo all'irraggiamento, \overline{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas, disperso all'interno del liofilizzatore.

In questo caso:

$$J_{qAS} = Q_{cv} + Q_{cd} \quad (3.7)$$

$$J_{qBS} = Q_{cv} + Q_{cdmin} \quad (3.8)$$

$$J_{qCS} = Q_{cv} \quad (3.9)$$

$$J_{qA} - J_{qAS} = Q_{wv} \quad (3.10)$$

$$J_{qB} - J_{qBS} = Q_{wv} \quad (3.11)$$

$$J_{qC} - J_{qCS} = Q_{wv} \quad (3.12)$$

Nella **Figura 3.35** sono riportati il flusso totale di calore (valore medio tra i tre blister) al variare della pressione in camera.

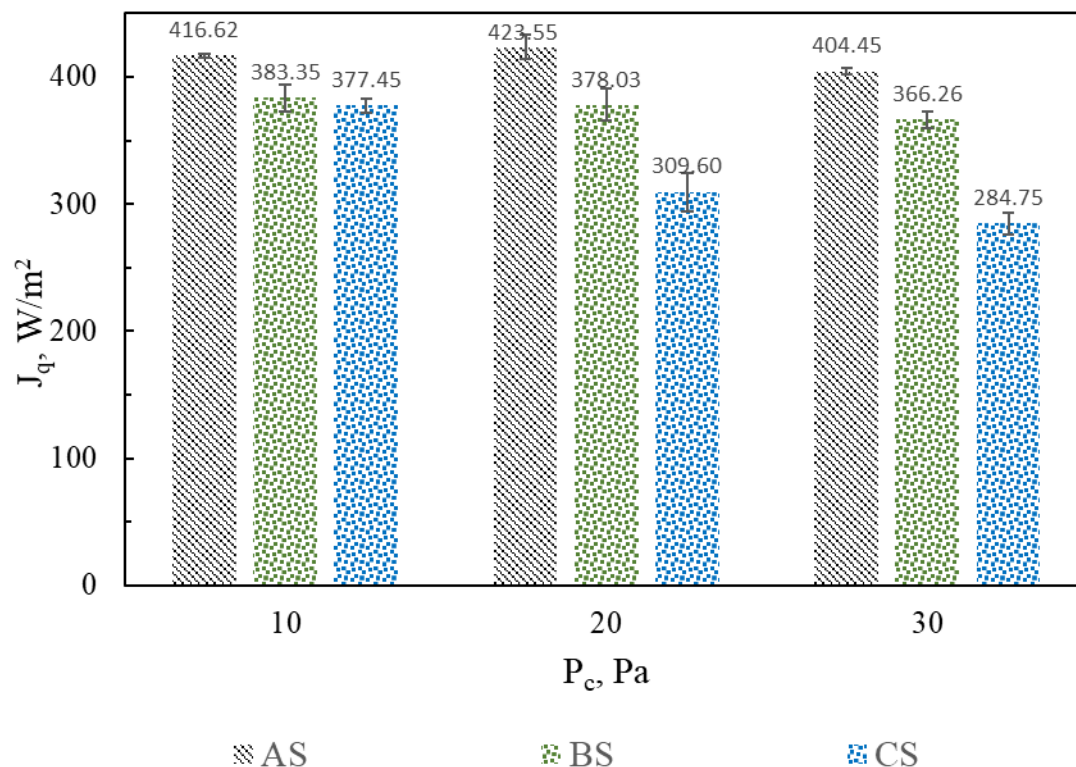


Figura 3.35 Valori medi del flusso totale di calore J_q nelle configurazioni: Contatto diretto schermato, con blister sospesi alla minima altezza schermato e con blister sospesi alla massima altezza schermato.

Dai dati riportati nella **Figura 3.35** si può osservare come il flusso totale di calore diminuisce al variare della configurazione di carico. Per quanto riguarda la variazione della pressione nella camera di essiccamento, nella prova condotta a 10 Pa si ha una riduzione di circa 10% tra la configurazione AS e la CS, del 26% nella prova a 20 Pa e del 30 % nella prova condotta a 30 Pa. I risultati ottenuti non sono confrontabili perché si ha una variazione della temperatura del prodotto tra le varie prove e occorrerebbe analizzarli rapportandoli ad una opportuna forza spingente.

Nelle **Figure 3.36-3.38** sono riportati i contributi al bilancio di calore, nelle tre configurazioni analizzate.

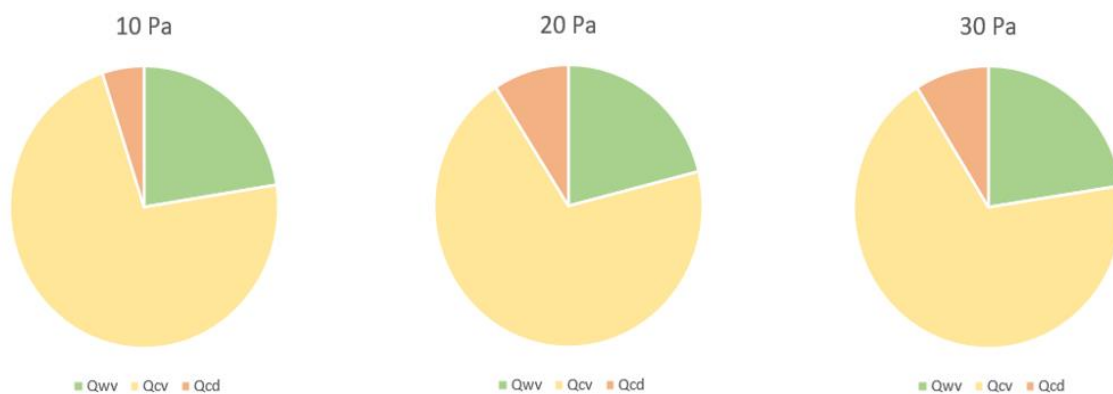


Figura 3.36 Contributi al bilancio di calore nella configurazione a contatto diretto: Q_{cd} flusso di calore che proviene dal ripiano del liofilizzatore, Q_{wv} flusso di calore attraverso le pareti, Q_{cv} flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas.

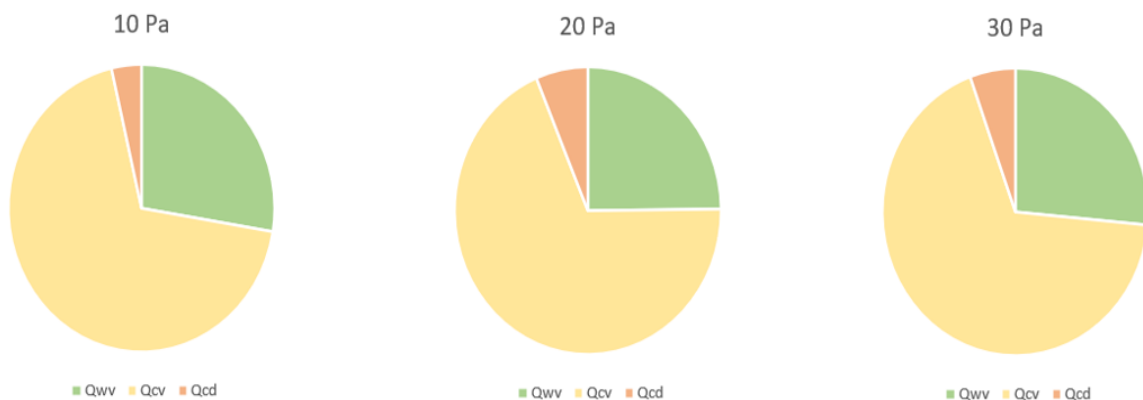


Figura 3.37 Contributi al bilancio di calore nella configurazione blister sospeso minima altezza: Q_{cd} flusso di calore che proviene dal ripiano del liofilizzatore, Q_{wv} flusso di calore attraverso le pareti, Q_{cv} flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas.

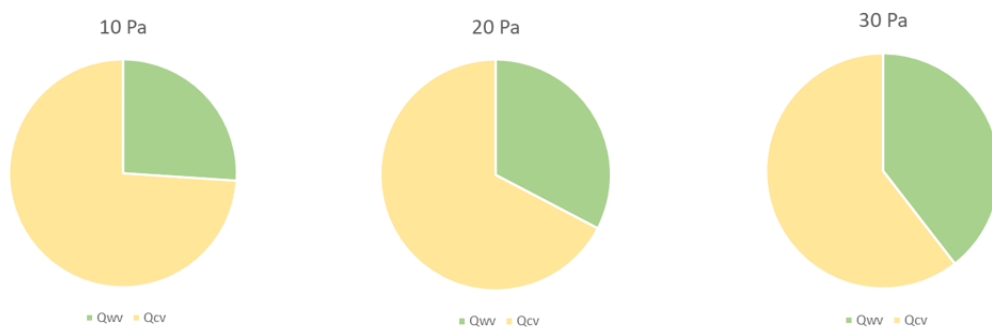


Figura 3.38 Contributi al bilancio di calore nella configurazione blister sospeso massima altezza: Q_{wv} flusso di calore attraverso le pareti, Q_{cv} flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas.

Analizzando le **Figure 3.36-3.38** possono essere fatte le seguenti considerazioni:

- Nella configurazione a contatto diretto si ha un contributo di circa il 5% dal flusso di calore proveniente dal ripiano del liofilizzatore, del 23% dal flusso di calore scambiato per irraggiamento e del 72% dal flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas;
- Nella configurazione a blister sospeso minima altezza, i valori percentuali dei tre contributi sono molto simili alla configurazione precedente;
- Nella configurazione a blister sospeso massima altezza, si ha solo il contributo del flusso di calore relativo alla convezione e il contributo del flusso di calore scambiato per irraggiamento. In questa configurazione il contributo per contatto diretto, tra il ripiano del liofilizzatore e il blister, è pari a zero.

Infine, conoscendo i valori di Q_{cd} , Q_{wv} e Q_{cv} è possibile ricavare i valori del \overline{K}_g , \overline{K}_c , \overline{K}_r , al variare della pressione, che sono riportati nelle **Tabelle 3.18-3.20**.

Tabella 3.18 Valori dei coefficienti: \overline{K}_c relativo al contatto diretto con la piastra, \overline{K}_r relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, \overline{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas, nella configurazione a contatto diretto.

Pressione, Pa	$\overline{K}_c, W/m^2K^1$	$\overline{K}_r, W/m^2K^1$	$\overline{K}_g, W/m^2K^1$
10	0,90	4,21	13,63
20	1,88	4,46	14,92
30	2,11	5,45	15,94

Tabella 3.19 Valori dei coefficienti: \overline{K}_c relativo al contatto diretto con la piastra, \overline{K}_r relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, \overline{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas, nella configurazione blister sospeso minima altezza.

Pressione, Pa	\overline{K}_c , W/m ² K ¹	\overline{K}_r , W/m ² K ¹	\overline{K}_g , W/m ² K ¹
10	0,64	4,67	12,19
20	1,16	4,83	13,87
30	1,23	5,67	14,82

Tabella 3.20 Valori dei coefficienti: \overline{K}_c relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, \overline{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas, nella configurazione blister sospeso massima altezza.

Pressione, Pa	\overline{K}_c , W/m ² K ¹	\overline{K}_r , W/m ² K ¹	\overline{K}_g , W/m ² K ¹
10	0	4,10	7,56
20	0	5,84	5,74
30	0	7,51	4,0

I valori del \overline{K}_g , \overline{K}_c , \overline{K}_r , al variare della pressione, seguono l'andamento del coefficiente al trasferimento di calore K_v .

CAPITOLO 4

Determinazione resistenza al trasferimento di materia

In questo capitolo verranno presentati i risultati delle prove di liofilizzazione utilizzate per valutare la resistenza del prodotto al trasferimento di materia. Durante il lavoro di tesi sono state eseguite due prove con una soluzione placebo al 5 % in peso di mannitolo, utilizzando una configurazione a contatto diretto con e senza camera di schermatura, seguendo il protocollo riportato nella **Tabella 2.3**.

Per quanto riguarda il calcolo della resistenza al trasferimento di materia sono stati utilizzati i seguenti valori medi:

- $\overline{K_v}$ – coefficiente di trasferimento di calore medio dei tre blister, relativo alla prova A1 e AS1;
- $\overline{T_C}$ – temperatura media misurata dalle due termocoppie presenti in ogni blister;

4.1 Determinazione coefficiente R_p

4.1.1 Prova a contatto diretto

Nella prova D1 i blister, riempiti con una soluzione placebo al 5% in peso di mannitolo, sono stati posizionati a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore. Nelle **Figure 4.1a-4.1c** viene presentato per ciascuno dei tre blister:

- Il profilo di temperatura, registrato dalle termocoppie, durante l'intera prova;
- Il profilo della temperatura del ripiano del liofilizzatore, durante l'intera prova;
- L'andamento della pressione registrata dai sensori Pirani e Baratron;

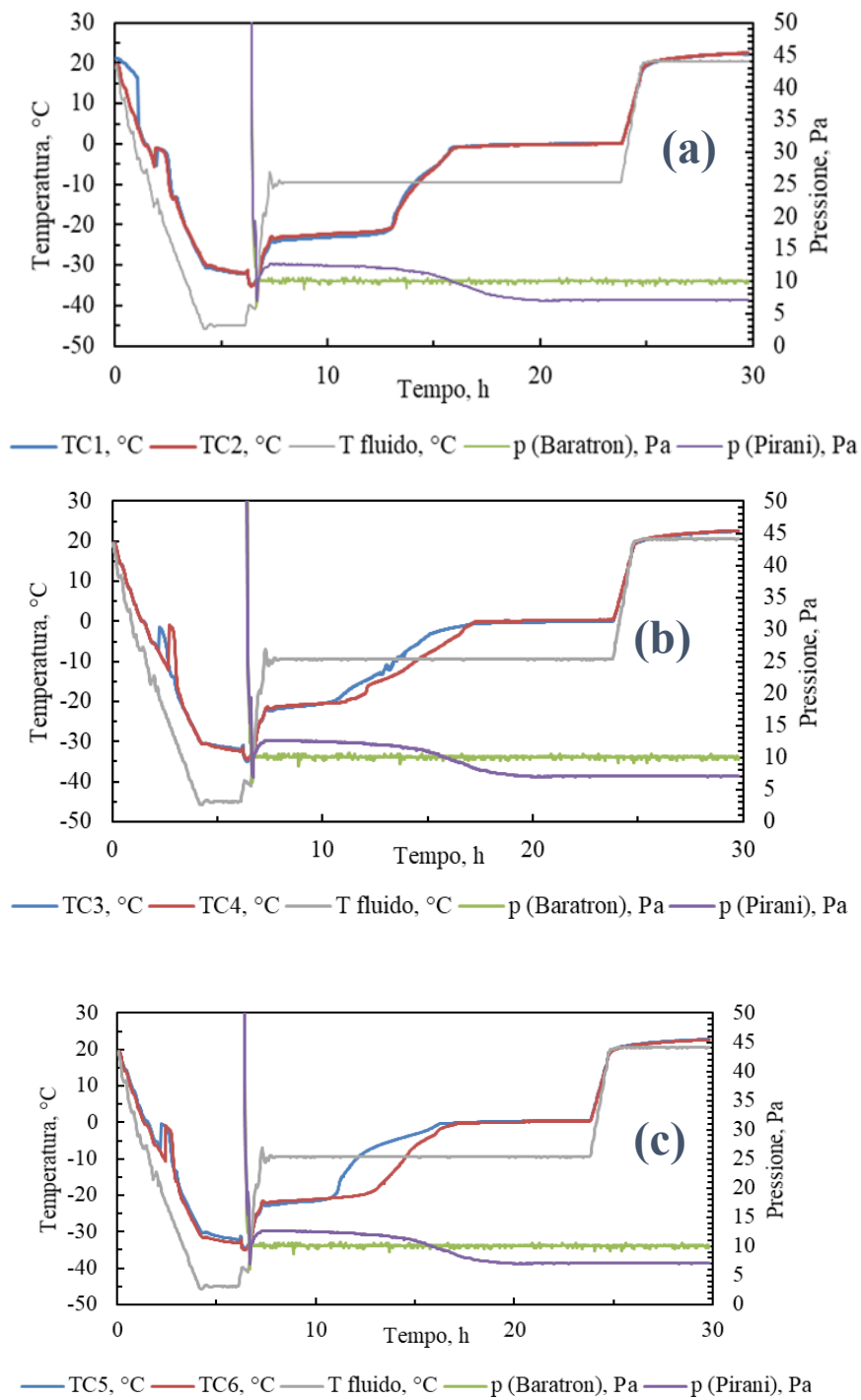


Figura 4.1 Profilo di temperatura del prodotto, del ripiano e andamento delle pressioni registrate dai sensori Pirani e Baratron. Per il blister 1 (a), per il blister 2 (b), per il blister 3 (c), ottenuti durante l'intera prova di liofilizzazione, per la configurazione D1.

Per valutare la resistenza al trasporto di materia è necessario valutare il punto di inizio e fine dell'essiccamento primario. Il punto di inizio dell'essiccamento primario coincide con il punto cui viene soddisfatta la seguente equazione: $P_{ice} > P_c$.

Dove:

- P_{ice} è la tensione di vapore del ghiaccio;
- P_c è la pressione misurata dal misuratore di pressione capacitivo in camera;

Mentre, il punto di fine dell'essiccamento primario è stato valutato in due modi:

- Attraverso la lettura della temperatura del prodotto contenuto all'interno dei blister, considerando il punto in cui essa supera la temperatura del ripiano e si porta a un valore stazionario;
- Attraverso l'andamento del rapporto tra i valori di pressione misurati mediante i sensori Pirani e Baratron. Quando questo rapporto è inferiore a uno, infatti, l'essiccamento primario si può ritenere concluso, vedi **Figura 4.2**.

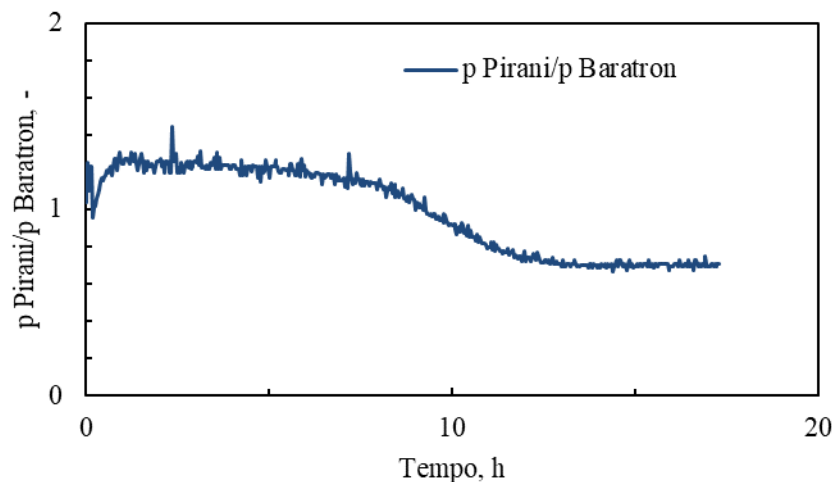


Figura 4.2 Rapporto di pressione Pirani-Baratron, registrato durante la prova di liofilizzazione con configurazione D1.

Confrontando le **Figure 4.1 e 4.2** è possibile notare che, dopo circa 8 h dal punto d'inizio della fase di essiccamento primario, i profili della temperatura del prodotto superano la temperatura del ripiano e il rapporto di pressione Pirani/Baratron raggiunge il valore 1. Questo suggerisce che quasi tutta l'acqua presente all'interno del blister è stata eliminata.

Nella **Figura 4.3** sono stati riportati gli andamenti dei valori della resistenza del prodotto al trasporto di materia, al variare dello spessore dello strato secco.

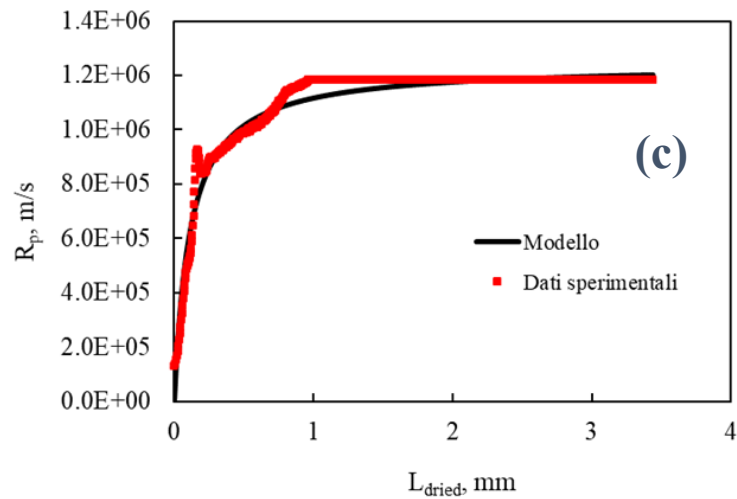
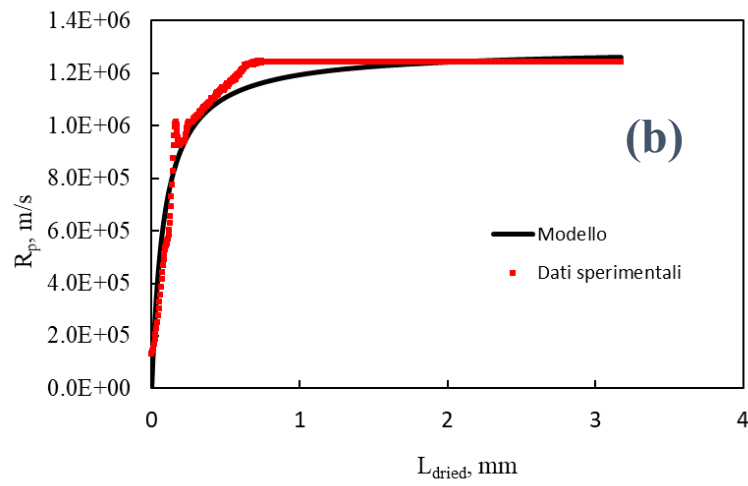
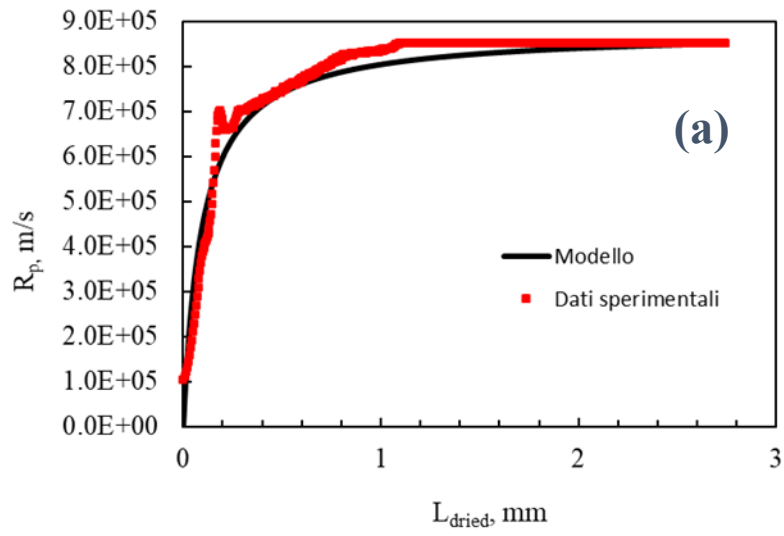


Figura 4.3 R_p vs L_{dried} come osservato sperimentalmente (curva rossa) e predetto dal modello (curva nera), per la configurazione D1. I dati sperimentalmente si riferiscono alla TC media, del blister 1 (a), blister 2 (b) e blister 3 (c).

I valori dei parametri dell'equazione A.13, sono stati determinati tramite la regressione dei valori R_p vs L_{dried} , riportati nella **Figura 4.5**, e, i risultati ottenuti sono presentati nelle **Tabelle 4.1 - 4.3**.

Tabella 4.1 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto D1, per il blister 1.

Parametri	Valore	Unità di misura
R_{p0}	0	m/s
A	9,41E + 9	1/s
B	10700	1/m

Tabella 4.2 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto D1, per il blister 2.

Parametri	Valore	Unità di misura
R_{p0}	0	m/s
A	1,54E + 10	1/s
B	11900	1/m

Tabella 4.3 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto D1, per il blister 3.

Parametri	Valore	Unità di misura
R_{p0}	0	m/s
A	1,12E + 10	1/s
B	9000	1/m

4.1.2 Prova a contatto diretto schermato

Nella prova DS1 è stata utilizzata una camera di schermatura, per determinare l'influenza di quest'ultima sulla resistenza al trasporto di materia. In maniera simile a quanto osservato nella prova D1 (vedi **Figura 4.4**), si riportano i profili di temperatura del prodotto acquisiti dalle termocoppie, della temperatura del ripiano del liofilizzatore e l'andamento della pressione monitorato con i sensori Baratron e Pirani.

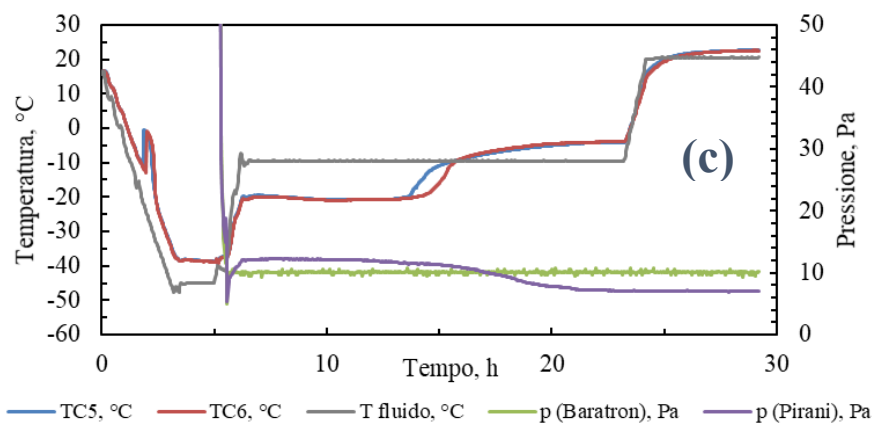
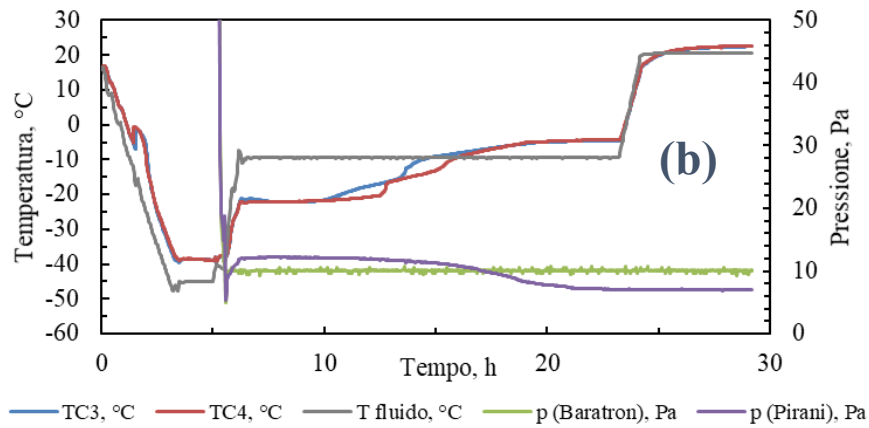
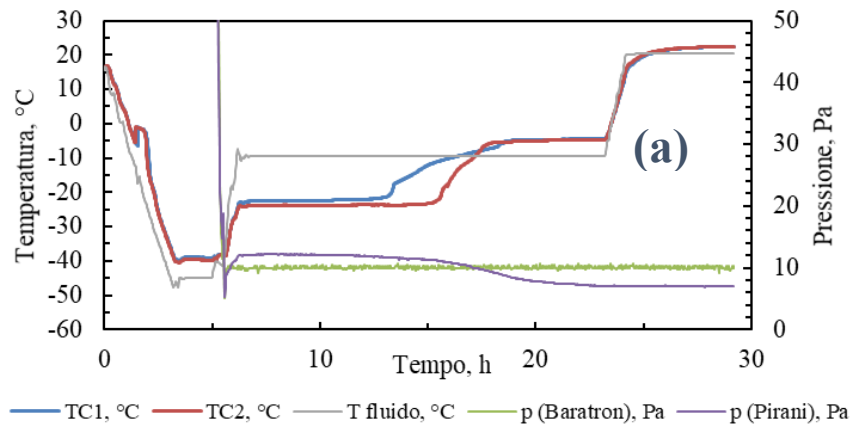


Figura 4.4 Profilo di temperatura del prodotto, del ripiano e andamento delle pressioni registrate dai sensori Pirani e Baratron, per il blister 1 (a). Per il blister 2(b), per il blister 3 (c), ottenuti durante l'intera prova di liofilizzazione, per la configurazione DSI.

La **Figura 4.5** riporta l'andamento del rapporto tra i valori di pressione, che sono stati misurati attraverso i sensori Pirani e Baratron, durante la prova di liofilizzazione.

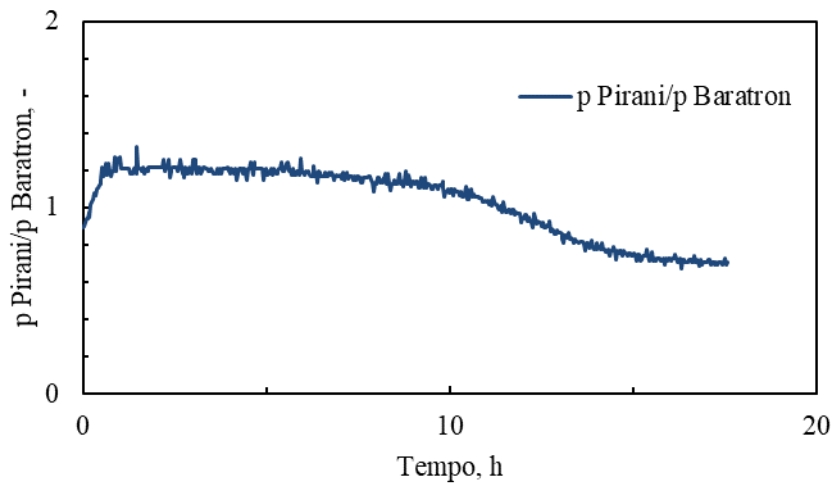


Figura 4.5 Rapporto di pressione Pirani-Baratron, registrato durante la prova di liofilizzazione con configurazione DSI.

Confrontando le **Figure 4.4 e 4.5** è possibile osservare che, dopo circa 10 h la temperatura del prodotto supera la temperatura del ripiano e il rapporto di pressione Pirani/Baratron raggiunge il valore 1.

Nelle **Figure 4.6** è stato riportato l'andamento dei valori della resistenza al trasporto di materia, al variare dello spessore dello strato secco.

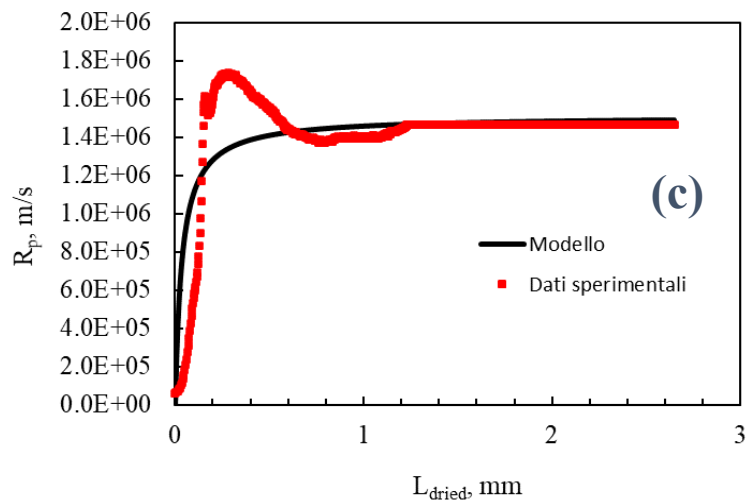
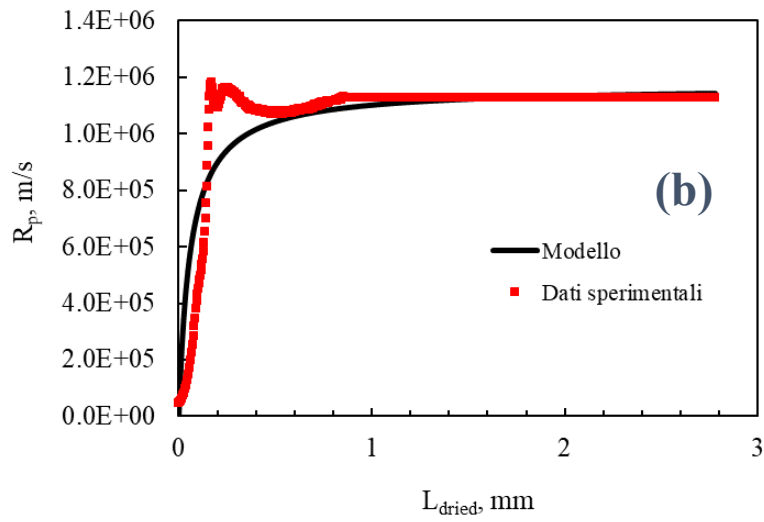
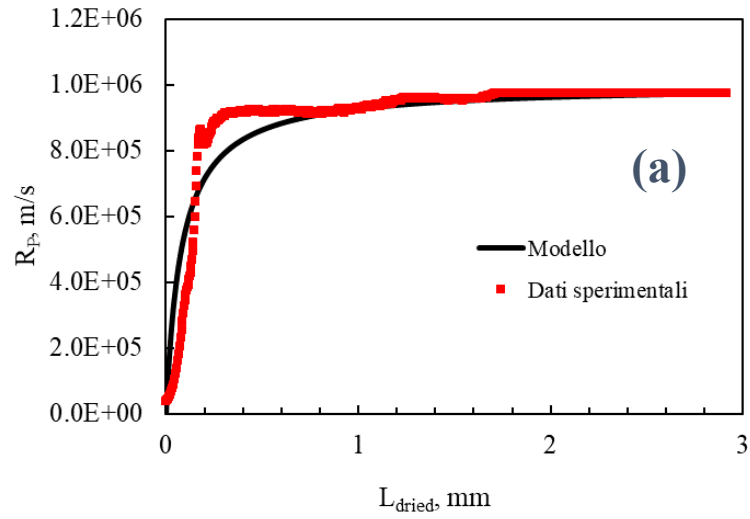


Figura 4.6 R_p vs L_{dried} come osservato sperimentalmente (curva rossa) e predetto dal modello (curva nera), per la configurazione DSI. I dati sperimentali si riferiscono alla TC media, del blister 1 (a), blister 2 (b), blister 3 (c).

Nelle **Tabelle 4.4 - 4.6** sono riportati i valori dei parametri A, B e R_{p0} , dell'equazione non lineare (A.13), che esprime la dipendenza del R_p dallo spessore dello strato secco L_{dried} .

Tabella 4.4 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto DSI, per il blister 1.

Parametri	Valore	Unità di misura
R_{p0}	0	m/s
A	1,19E + 10	1/s
B	12000	1/m

Tabella 4.5 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto DSI, per il blister 2.

Parametri	Valore	Unità di misura
R_{p0}	0	m/s
A	1,95E + 10	1/s
B	16700	1/m

Tabella 4.6 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto DSI, per il blister 3.

Parametri	Valore	Unità di misura
R_{p0}	0	m/s
A	4,22E + 10	1/s
B	28007	1/m

4.1.3 Confronto configurazioni usate per il calcolo del R_p

Confrontando i risultati ottenuti sperimentalmente nelle prove a contatto diretto (D1) e contatto diretto schermato (DS1) si può osservare come la fase di congelamento della prova D1 mostra una durata di 6,75 h (rampa di congelamento $4\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$), mentre la prova DS1 una durata di 5,64 h (rampa di congelamento $3\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$). Questa riduzione di circa il 15%, nella prova DS1, è dovuta alla presenza della camera di schermatura. Infatti, per quanto riguarda il prodotto liofilizzato nella prova D1, esso riceve calore dal flusso di calore scambiato per irraggiamento dalle pareti, ripiani e la porta del liofilizzatore, mentre durante la prova di liofilizzazione DS1, il flusso di calore, ricevuto dal prodotto, proviene dai ripiani del liofilizzatore e dalle pareti della schermatura che sono più fredde di quelle dell'apparecchiatura. A parità di protocollo di liofilizzazione, la fase di essiccamento primario della configurazione DS1 dura circa 2 h in più, rispetto alla configurazione D1.

Inoltre, osservando l'andamento dei valori della resistenza al trasporto di materia, al variare dello spessore dello strato secco, nella prova a contatto diretto tendono asintoticamente ad un valore medio di $1.0E + 06\text{ m/s}$, mentre nella prova a contatto diretto schermato ad un valore medio di $1.2E + 06\text{ m/s}$. Questi risultati erano attesi, infatti, un congelamento più lento (D1) porta alla formazione di cristalli di ghiaccio con dimensione maggiore, che generano a loro volta pori più grandi. Questi ultimi creano una minore resistenza allo scambio di materia, a causa delle loro dimensioni, ed il prodotto risulterà più facile da essiccare (durata dell'essiccamento primario inferiore). Al contrario un congelamento più veloce (DS1) porta ad avere un prodotto con cristalli con dimensioni minori e, quindi, pori più piccoli, rendendo difficile la fuoriuscita del vapore d'acqua dal prodotto (durata dell'essiccamento primario maggiore). Le differenze nei valori di R_p sono comunque contenute e, quindi, ci si aspetta che anche le differenze di struttura saranno limitate.

4.2 Confronto tra la liofilizzazione in blister e la liofilizzazione in flaconi

Sono state fatte ulteriori considerazioni, sui risultati ottenuti dalle due prove D1 e DS1, confrontandoli con lo studio di Capozzi et al., 2019. In tutti i due casi una soluzione al 5% in peso di mannitolo è stata liofilizzata alle stesse condizioni operative (fase di essiccamento a una pressione di 10 Pa). Nello studio di Capozzi et al. (2019) sono state utilizzate due diverse configurazioni: flaconi a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore e flaconi sospesi. Come si osserva nella **Figura 4.7**, il valore della resistenza al trasporto di materia tende a $6E + 05\text{ (m/s)}$ per la configurazione a contatto diretto, mentre nella configurazione a flaconi sospesi tende ad un valore inferiore. Nella configurazione con flaconi sospesi, infatti, vengono generati dei cristalli di ghiaccio di dimensione maggiore e ciò si traduce in una minore resistenza al trasferimento di materia e, di conseguenza, a una maggiore quantità di prodotto sublimato. Un altro aspetto fondamentale, emerso da questo studio, è l'influenza della tipologia di soluto sul valore di R_p , sia per la configurazione a contatto diretto sia per la configurazione a flaconi sospesi. Infatti, considerando una prova di liofilizzazione con una soluzione al 5% in peso di saccarosio, il valore di R_p tende a valori nettamente inferiori rispetto a quelli ottenuti per la soluzione al 5% in peso di mannitolo, a parità di condizioni operative (**Figura 4.8**). La spiegazione di questo comportamento è da ricercare nella dimensione media dei cristalli di ghiaccio e nella differente morfologia del prodotto liofilizzato. Il mannitolo formerà una struttura cristallina densamente impaccata che offrirà una maggiore resistenza al trasporto di vapore rispetto al prodotto amorfo formato dal saccarosio. Infine, si è osservato che per concentrazioni maggiori di soluto la resistenza al trasferimento di materia è maggiore. È ragionevole pensare che tutti questi risultati, ottenuti nel processo di liofilizzazione in flaconi, valgono anche per la liofilizzazione in blister.

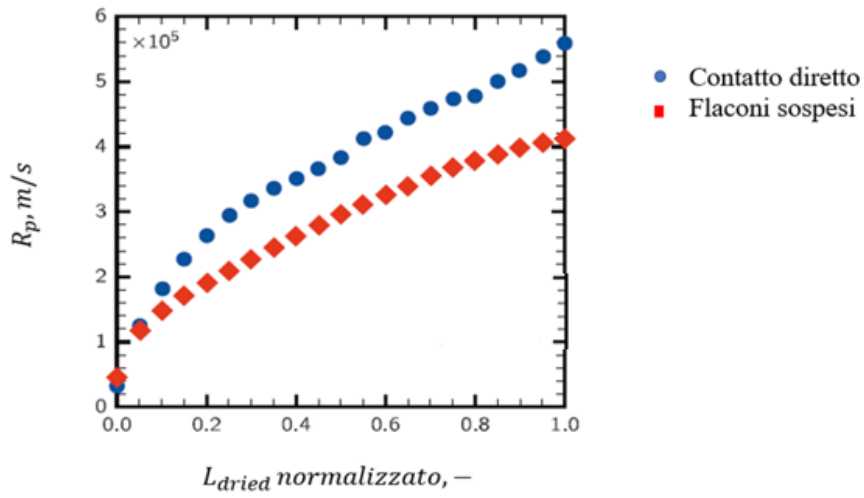


Figura 4.7 R_p vs L_{dried} per la liofilizzazione in flaconi con una soluzione al 5% in peso di mannitolo. Configurazione a contatto diretto (cerchio blu) e configurazione con flaconi sospesi (rettangolo rosso). Immagine tratta e modificata da Capozzi et al., 2019.

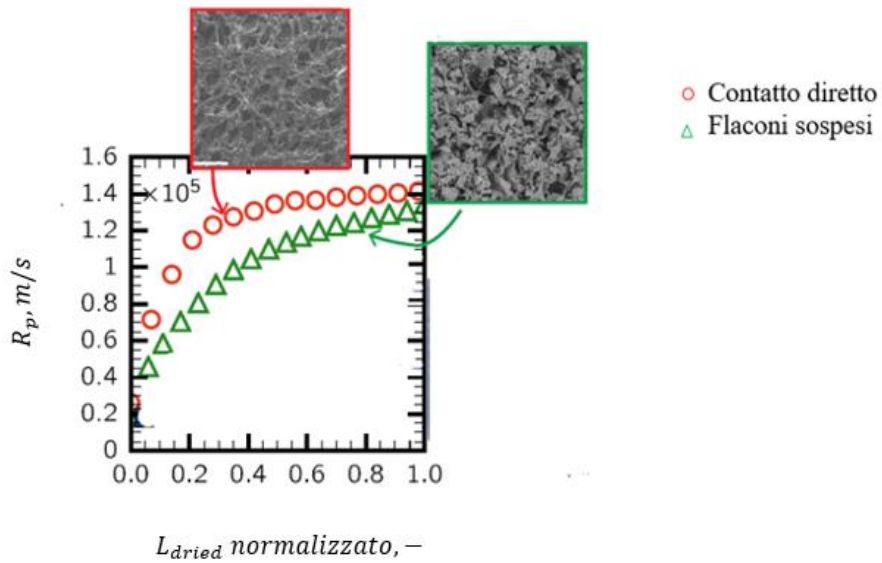


Figura 4.8 R_p vs L_{dried} per la liofilizzazione in flaconi con una soluzione al 5% in peso di saccarosio. Configurazione a contatto diretto (cerchio rosso) e configurazione con flaconi sospesi (triangolo verde). Immagine tratta e modificata da Capozzi et al., 2019.

Conclusioni

Nel campo dell'industria farmaceutica, la liofilizzazione è un trattamento utilizzato per la produzione di solidi orali o ODT, ovvero farmaci ideati per disintegrarsi o dissolversi rapidamente a contatto con la saliva, eliminando così la necessità di masticare la compressa, ingerirla intatta o assumerla con liquidi.

Durante il processo di liofilizzazione, il principio attivo è fisicamente intrappolato in una matrice solubile in acqua, che viene poi congelata e liofilizzata, per dare un prodotto altamente poroso. Data l'elevata porosità, gli ODT, preparati mediante la liofilizzazione, si disintegrano rapidamente in meno di 5 s, a seguito della penetrazione della saliva nei pori. Tra le tecnologie maggiormente utilizzate per la produzione di ODT, la prima ad essere commercializzata è stata la tecnologia *Zydis*, un processo costituito da una sequenza di stadi e operazioni che trasformano progressivamente le materie prime in compresse porose e con una adeguata resistenza alla manipolazione. Anche in questo caso, come nel campo delle compresse convenzionali, un processo discontinuo presenta numerosi svantaggi quali: eterogeneità nella fase di congelamento, tempi morti, variabilità degli standard di qualità tra lotto e lotto e pericolo di contaminazione. La sfida del futuro è quella di passare a una tecnologia in continuo. La forza trainante di questa transizione risiede nei vantaggi che il processo in continuo può dare in termini di efficienza di processo, agilità, flessibilità, uniformità, miglior controllo della qualità del prodotto finito, riduzione dei costi di lavorazione e minor ingombro dell'attrezzatura.

In questo lavoro di tesi ci si è focalizzati sulla caratterizzazione del processo batch, la quale può fornire indicazioni utili per la sua conversione in una tecnologia in continuo. Nello specifico, sono state condotte delle prove di liofilizzazione per valutare il coefficiente globale di trasferimento di calore (K_v) e la resistenza del prodotto al trasporto di materia (R_p) nel caso di liofilizzazione di solidi orali in blister.

Nella campagna sperimentale sono state esaminate tre diverse configurazioni, con o senza camera di schermatura: (1) blister a contatto diretto con il ripiano del liofilizzatore, (2) blister sospesi su un supporto in plexiglas a una distanza di 2-4 mm dal ripiano, (3) blister sospesi su un supporto in plexiglas a una distanza di 5,4 mm dal ripiano.

Nella prima parte del lavoro di tesi sono state eseguite 18 prove gravimetriche, al fine di valutare come il coefficiente di scambio di calore K_v varia al variare della pressione e della configurazione di carico, coerentemente con le considerazioni già riportate in letteratura. In seguito, considerando le tre diverse modalità di ricezione del calore, (conduzione per contatto diretto, conduzione del gas e irraggiamento) sono stati valutati i coefficienti:

- K_c - relativo al contatto diretto la piastra e il flacone;
- K_r - relativo all'irraggiamento con le pareti della camera;
- K_g - relativo alla convezione attraverso il gas, disperso all'interno del liofilizzatore.

Il confronto tra le varie configurazioni utilizzate ha portato alle seguenti considerazioni finali:

- I. Passando dalla configurazione a contatto diretto alla configurazione con blister sospesi, il coefficiente di trasferimento di calore diminuisce, ma continua ad essere influenzato dalle condizioni di vuoto in camera, seppur in misura minore.
- II. Nella configurazione con blister sospesi alla massima altezza con camera di schermatura, la potenza termica è quasi completamente indipendente della pressione. Infatti, la differenza tra i tre valori del coefficiente $\overline{K_v}$, ottenuti nell'intervallo di

pressione considerato ($P_c = 10-30$ Pa), ricade nell'incertezza dei dati sperimentali e, quindi, non è rilevante. Questo risultato era atteso in quanto, sollevando i blister dal ripiano del liofilizzatore, attraverso la struttura in plexiglas, il calore è trasferito prevalentemente per irraggiamento.

- III. Nelle configurazioni A e B (contatto diretto e blister sospesi minima altezza) i blister ricevono calore attraverso tre modalità: conduzione per contatto diretto, irraggiamento e convezione attraverso il gas; Nella configurazione C si ha solo il contributo del flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas e quello del flusso scambiato per irraggiamento. I valori del $\overline{K_g}, \overline{K_c}, \overline{K_r}$, al variare della pressione, seguono l'andamento del coefficiente al trasferimento di calore $\overline{K_v}$.

Nella seconda parte del lavoro di tesi è stata determinata la resistenza del prodotto al trasferimento di materia al variare della configurazione di carico. In particolare, sono state eseguite due prove con una soluzione placebo al 5 % in peso di mannitolo, utilizzando una configurazione a contatto diretto con e senza camera di schermatura. Confrontando i risultati ottenuti dalle prove D1 e DS1 si può osservare che, nella configurazione schermata, la fase di essiccamento primario ha una durata maggiore rispetto alla configurazione non schermata e la resistenza al trasporto di materia è maggiore, ciò è dovuto alla diversa durata della fase di congelamento. Un congelamento più lento (prova D1) genera cristalli di ghiaccio con dimensione maggiore, che generano a loro volta una minore resistenza allo scambio di materia, a causa delle loro dimensioni elevate, ed il prodotto risulterà più facile da essiccare (durata dell'essiccamento primario inferiore). Al contrario un congelamento più veloce (prova DS1) genera cristalli con dimensione minore e, quindi, pori più piccoli, rendendo difficile la fuoriuscita del vapore d'acqua dal prodotto (durata dell'essiccamento primario maggiore). Infine, rifacendosi alle considerazioni riportate in letteratura, per quanto concerne la liofilizzazione in flaconi, è ragionevole pensare che, R_p varia al variare del tipo di soluto utilizzato (ad esempio mannitolo e saccarosio), al variare della configurazione di carico e al variare della concentrazione di soluto.

Attraverso questo lavoro di tesi è emerso che la configurazione con blister sospesi consente un trasferimento di calore indipendente dalle condizioni di vuoto e un controllo più accurato della quantità di calore immessa nel sistema, che viene ceduta uniformemente a tutti i blister in lavorazione.

L'obiettivo per il futuro potrebbe essere implementare in continuo questa tecnologia, per migliorare l'efficienza produttiva. Inoltre, l'automazione del processo, potrebbe consentire una riduzione dei tempi morti e dei rischi di contaminazione tipici dei processi discontinui, rendendo la liofilizzazione flessibile e rapida nel rispondere all'esigenza del mercato.

LISTA DEGLI ACRONIMI

API	Active Pharmaceutical Ingredients
A	Configurazione a contatto diretto
AS	Configurazione a contatto diretto schermato
B	Configurazione con blister sospeso minima altezza
BS	Configurazione con blister sospeso minima altezza schermato
C	Configurazione con blister sospeso massima altezza
CS	Configurazione con blister sospeso massima altezza schermato
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
IR	Radiazione infrarossa
ODT	Orally Disintegrating Tablets
PE	Polietilene
PVC	Polivinilcloruro
PVDC	Polivinildencloruro
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
SFD	Spray freeze-drying
VISF	Vacuum induced surface freezing
TC	Termocoppia alloggiata nei fori del blister

LISTA DEI SIMBOLI

A	Parametro da stimare nell'equazione non lineare, $W m^{-2} K^{-1}$
B	Parametro da stimare nell'equazione non lineare, $W Pa^{-1} m^{-2} K^{-1}$
C	Parametro da stimare nell'equazione non lineare, Pa^{-1}
C_1	Parametro da stimare nell'equazione non lineare, s^{-1}
C_2	Parametro da stimare nell'equazione non lineare, m^{-1}
A_v	Area dei singoli alloggiamenti del blister, mm^2
J_q	Flusso di calore tra il ripiano e il fondo del flacone, $W m^{-2}$
J_w	Flusso di sublimazione di acqua dal flacone, $kg m^{-2} s^{-1}$
K_v	Coefficiente di trasporto di calore, $W m^{-2} K^{-1}$
K_r	Coefficiente di scambio relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, $W m^{-2} K^{-1}$
K_c	Coefficiente di scambio relativo al contatto diretto, $W m^{-2} K^{-1}$
K_g	Coefficiente di scambio relativo alla convezione attraverso il gas, $W m^{-2} K^{-1}$
L_{dried}	Altezza dello strato secco, m
L_{frozen}	Altezza dello strato di ghiaccio, m
P_c	Pressione in camera, Pa
P_d	Pressione desiderata, Pa
$P_{w,i}$	Pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore, Pa
T_b	Temperatura di fondo del flacone, K
T_f	Temperatura dell' fluido diatermico contenuto nelle piastre, K
T_i	Temperatura del prodotto all'interfaccia, K
R_p	Resistenza della matrice di prodotto al flusso di vapore $m s^{-1}$
$R_{p,0}$	Resistenza al trasporto di massa per $L_{dried} = 0$, $m s^{-1}$
Δm	Perdita di peso causata dalla sublimazione del ghiaccio, kg
ΔH_s	Calore di sublimazione del ghiaccio, $J kg^{-1}$

Q_{cd}	Flusso di calore che proviene dal ripiano del liofilizzatore, W
Q_{wv}	Flusso di calore attraverso le pareti, W
Q_{cv}	Flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas, W
ρ_{frozen}	Densità del ghiaccio, kg m^{-3}
ρ_{dried}	Densità del prodotto secco, kg m^{-3}

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 1.1 Schema di un liofilizzatore. Figura tratta e modificata da Pisano et al., 2019.

Figura 1.2 Profilo di temperatura del prodotto contenuto nei flaconi durante la fase di congelamento. Figura tratta e modificata da Capozzi et al., 2017.

Figura 1.3 Batch vs continuo. Figura tratta e modificata Pisano et al. 2019.

Figura 1.4 Fasi del processo SFD. Figura tratta e modificata da Adali et al., 2020.

Figura 1.5 Schema “Spin freeze drying”. Figura tratta e modificata da Corver et al., 2020.

Figura 1.6 Schema “Active freeze-drying”. Figura tratta e modificata da Touzet et al., 2018.

Figura 1.7 Schema “Suspended Vials”. Figura tratta e modificata da Pisano et al., 2019.

Figura 1.8 Fasi della tecnologia Zydis. Figura tratta e modificata da www.catalent.com/oral-dose/oral-technologies/orally-disintegrating-tablets.

Figura 2.1 Struttura in plexiglas utilizzata durante le prove sperimentali.

Figura 2.2 Liofilizzatore LyoBeta utilizzato per la conduzione degli esperimenti di questo elaborato di tesi.

Figura 2.3 Rappresentazione schematica del LyoBeta.

Figura 2.4 Posizione delle termocoppie nei fori del blister.

Figura 2.5 Dimensioni del Blister.

Figura 2.6 Configurazione A: Contatto diretto.

Figura 2.7 Configurazione AS: Contatto diretto schermato.

Figura 2.8 Configurazione B: Blister sospeso.

Figura 2.9 Configurazione BS: Blister sospeso schermato.

Figura 2.10 Configurazione C: Blister sospeso massima altezza.

Figura 2.11 Configurazione CS: Blister sospeso massima altezza schermato.

Figura 2.12 Compresa al 5% di mannitolo, ottenuta alla fine del processo di liofilizzazione.

Figura 3.1 Andamento della temperatura del ghiaccio osservata durante la prova A1 (prova a contatto diretto 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC5 che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e della termocoppia TC4, che è stata corretta e sostituita con TC4*.

Figura 3.2 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova A2 (prova a contatto diretto 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC5, che è stata corretta e sostituita con TC5* .

Figura 3.3 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova A3 (prova a contatto diretto 30 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC1 e TC4, che sono state corrette e sostituite con TC1* e TC4*.

Figura 3.4 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove a contatto diretto all' aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Figura 3.5 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione a contatto diretto. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

Figura 3.6 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova B1 (prova con blister sospeso minima altezza a 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3, TC4, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC4* .

Figura 3.7 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova B2 (prova con blister sospeso minima altezza a 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC3*, TC6*.

Figura 3.8 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova B3 (prova con blister sospeso minima altezza a 30 Pa).

Figura 3.9 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso minima altezza, all' aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Figura 3.10 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso minima altezza. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

Figura 3.11 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova C1 (prova con blister sospeso massima altezza a 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC4, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e delle termocoppie TC3 e TC5, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC5*.

Figura 3.12 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova C2 (prova con blister sospeso massima altezza a 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3, TC4 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC3*, TC4* e TC6* .

Figura 3.13 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova C3 (prova con blister sospeso massima altezza a 30 Pa).

Figura 3.14 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso massima altezza, all' aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Figura 3.15 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso massima altezza. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

Figura 3.16 Confronto valori medi del coefficiente K_v nelle configurazioni A, B, C.

Figura 3.17 Confronto dei diversi contributi al trasferimento di calore, nel bilancio di energia.

Figura 3.18 Camera di schermatura utilizzata durante le prove di liofilizzazione

Figura 3.19 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova AS1 (prova a contatto diretto schermato 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC2, TC4, TC5 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC2*, TC4*, TC5* e TC6*.

Figura 3.20 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova AS2 (prova a contatto diretto schermato 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3, TC4 e TC6, che non sono state considerate ai fini del calcolo del K_v .

Figura 3.21 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova AS3 (prova a contatto diretto schermato 30 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC1, TC2, TC3, TC5 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC1*, TC2*, TC3*, TC5* e TC6*.

Figura 3.22 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove a contatto diretto schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Figura 3.23 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione a contatto diretto schermato. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

Figura 3.24 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova BS1 (prova con blister sospeso minima altezza schermato 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC3, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e della termocoppia TC2, che è stata corretta e sostituita con TC2*.

Figura 3.25 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova BS2 (prova con blister sospeso minima altezza schermato 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale delle termocoppie TC3 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC6*.

Figura 3.26 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova BS3 (prova con blister sospeso minima altezza schermato 30 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC5, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e delle termocoppie TC3 e TC6, che sono state corrette e sostituite con TC3* e TC6*.

Figura 3.27 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso minima altezza schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Figura 3.28 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso minima altezza schermato. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

Figura 3.29 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova CS1 (prova con blister sospeso massima altezza schermato 10 Pa). Con il tratto tratteggiato viene rappresentato il segnale della termocoppia TC3, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v .

Figura 3.30 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova CS2 (prova a blister sospeso massima altezza schermato 20 Pa). Con il tratto tratteggiato viene

rappresentato il segnale della termocoppia TC3, che non è stata considerata ai fini del calcolo del K_v e della termocoppia TC6, che è stata corretta e sostituita con TC6*.

Figura 3.31 Andamento della temperatura del ghiaccio, osservata durante la prova CS3 (prova con blister sospeso massima altezza schermato 30 Pa).

Figura 3.32 Valori medi del coefficiente K_v nelle prove con blister sospeso massima altezza schermato, all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Figura 3.33 K_v vs P_c per i blister 1-3, ottenuto per la configurazione con blister sospeso massima altezza. Con l'indicatore giallo sono indicati i dati sperimentali e con la linea blu le predizioni del modello.

Figura 3.34 Confronto valori medi del coefficiente K_v nelle configurazioni AS, BS, CS.

Figura 3.35 Valori medi del flusso totale di calore J_q nelle configurazioni: Contatto diretto schermato, con blister sospesi alla minima altezza schermato e con blister sospesi alla massima altezza schermato.

Figura 3.36 Contributi al bilancio di calore nella configurazione a contatto diretto: Q_{cd} flusso di calore che proviene dal ripiano del liofilizzatore, Q_{wv} flusso di calore attraverso le pareti, Q_{cv} flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas.

Figura 3.37 Contributi al bilancio di calore nella configurazione a blister sospesi minima altezza: Q_{cd} flusso di calore che proviene dal ripiano del liofilizzatore, Q_{wv} flusso di calore attraverso le pareti, Q_{cv} flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas.

Figura 3.38 Contributi al bilancio di calore nella configurazione a blister sospeso massima altezza: Q_{wv} flusso di calore attraverso le pareti, Q_{cv} flusso di calore relativo alla convezione attraverso il gas.

Figura 4.1 Profilo di temperatura del prodotto, del ripiano e andamento delle pressioni registrate dai sensori Pirani e Baratron. Per il blister 1 (a), per il blister 2(b), per il blister 3 (c), ottenuti durante l'intera prova di liofilizzazione, per la configurazione D1.

Figura 4.2 Rapporto di pressione Pirani-Baratron, registrato durante la prova di liofilizzazione con configurazione D1.

Figura 4.3 R_p vs L_{dried} come osservato sperimentalmente (curva rossa) e predetto dal modello (curva nera), per la configurazione D1. I dati sperimentali si riferiscono alla TC media, del blister 1 (a), blister 2 (b), blister 3 (c).

Figura 4.4 Profilo di temperatura del prodotto, del ripiano e andamento delle pressioni registrate dai sensori Pirani e Baratron. Per il blister 1 (a), per il blister 2(b), per il blister 3 (c), ottenuti durante l'intera prova di liofilizzazione, per la configurazione DS1.

Figura 4.5 Rapporto di pressione Pirani-Baratron, registrato durante la prova di liofilizzazione con configurazione DS1.

Figura 4.6 R_p vs L_{dried} come osservato sperimentalmente (curva rossa) e predetto dal modello (curva nera), per la configurazione DS1. I dati sperimentali si riferiscono alla TC media, del blister 1 (a), blister 2 (b), blister 3 (c).

Figura 4.7 R_p vs L_{dried} per la liofilizzazione in flaconi con una soluzione al 5% in peso di mannitolo. Configurazione a contatto diretto (cerchio blu) e configurazione con flaconi sospesi (rettangolo rosso). Immagine tratta e modificata da Capozzi et al., 2019.

Figura 4.8 R_p vs L_{dried} per la liofilizzazione in flaconi con una soluzione al 5% in peso di saccarosio. Configurazione a contatto diretto (cerchio rosso) e configurazione con flaconi sospesi (triangolo verde). Immagine tratta e modificata da Capozzi et al., 2019.

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 2.1 Protocollo caratterizzazione termica del blister.

Tabella 2.2 Elenco delle prove gravimetriche condotte in questo progetto di tesi e finalizzate alla caratterizzazione termica dei blister.

Tabella 2.3 Protocollo utilizzato per la conduzione delle prove di liofilizzazione finalizzate alla determinazione della resistenza al trasporto di vapore R_p per una soluzione al 5% in peso di mannitolo.

Tabella 2.4 Elenco prove condotte in questo progetto di tesi finalizzate alla determinazione del coefficiente R_p .

Tabella 3.1 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove a contatto diretto.

Tabella 3.2 Valori del coefficiente \bar{K}_v nelle prove a contatto diretto all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Tabella 3.3 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove a contatto diretto.

Tabella 3.4 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove con blister sospeso minima altezza.

Tabella 3.5 Valori del coefficiente \bar{K}_v nelle prove con blister sospeso minima altezza all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Tabella 3.6 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso minima altezza.

Tabella 3.7 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove con blister sospeso massima altezza.

Tabella 3.8 Valori del coefficiente \bar{K}_v nelle prove con blister sospeso minima altezza all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Tabella 3.9 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso massima altezza.

Tabella 3.10 Valori del coefficiente \bar{K}_c al variare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Tabella 3.11 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove a contatto diretto schermato.

Tabella 3.12 Valori del coefficiente \bar{K}_v nelle prove a contatto diretto schermato all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Tabella 3.13 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove a contatto diretto schermato.

Tabella 3.14 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso minima altezza schermato.

Tabella 3.15 Perdita di massa media e durata della fase di sublimazione, nelle prove con blister sospeso massima altezza.

Tabella 3.16 Valori del coefficiente \bar{K}_v nelle prove con blister sospeso massima altezza all'aumentare della pressione in camera ($P_c = 10-30$ Pa).

Tabella 3.17 Parametri dell'equazione A.3 relativi alla relazione K_v vs P_c nelle prove con blister sospeso massima altezza schermato.

Tabella 3.18 Valori dei coefficienti: \bar{K}_c relativo al contatto diretto con la piastra, \bar{K}_r relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, \bar{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas, nella configurazione a contatto diretto.

Tabella 3.19 Valori dei coefficienti: \bar{K}_c relativo al contatto diretto con la piastra, \bar{K}_r relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, \bar{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas, nella configurazione a blister sospeso minima altezza.

Tabella 3.20 Valori dei coefficienti: \bar{K}_r relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, \bar{K}_g relativo alla convezione attraverso il gas, nella configurazione a blister sospeso massima altezza.

Tabella 4.1 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto D1, per il blister 1.

Tabella 4.2 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto D1, per il blister 2.

Tabella 4.3 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto D1, per il blister 3.

Tabella 4.4 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto DS1, per il blister 1.

Tabella 4.5 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto DS1, per il blister 2.

Tabella 4.6 Parametri dell'equazione A.13 relativi alla relazione R_p vs L_{dried} nella prova a contatto diretto DS1, per il blister 3.

BIBLIOGRAFIA

Adali M.B., Barresi A.A, Boccardo G., Pisano R., 2020, Spray freeze-drying as a solution to continuous manufacturing of pharmaceutical products in bulk. *Processes*, **8** (6), 709-726.

Altmann R., 1894, *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen*. Second Ed., Verlag Von Veit & Comp, Lipsia, Germania.

Bhatu P., Mundana S., 2011, The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharmaceutica*, **61** (2), 117-139.

Bruttini, R., Liapis A.I., 2007, Freeze-drying In “*Handbook of Industrial Drying*”, (A.S. Mujundar, ed.), Third Ed., New York and Basel: CRC Press, Boca Raton, USA.

Capozzi L., Pisano R., 2017, Prediction of product morphology of lyophilized drugs in the case of vacuum induced surface freezing. *Chemical Engineering Research and Design*, **125**, 119–129

Capozzi L., Pisano R., Trout B., 2019, From batch to continuous: freeze-drying of suspended vials for pharmaceuticals in unit-doses. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **58** (4), 1635-1649.

Corver J., Leys L., Vanbillemont B., Van Bockstal P.J., Lammens J., Nuytten G., Vervaeet C., De Beer T., Elsevier B.V., 2020, A primary drying model-based comparison of conventional batch freeze-drying to continuous spin-freeze-drying for unit doses. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, **157** (3), 97-107.

Franks F., 2007, *Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals*. The Royal Society of Chemistry, London, UK.

Goel H., Rai P., Rana V., Tiwary A., 2008, Orally Disintegrating Systems: Innovations in Formulation and Technology. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, **2**, 258-274.

Goff, J. A. e S. Gratch, 1946, Low-pressure properties of water-from 160 to 212[°] F. *Trans. Am. Heat. Vent. Eng.*, **52**, 95-121.

Gulsun T., Akdag C.Y., Izat, N., Cetin M., Oner L., Sahin S., Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegrating tablets by direct compression and freeze drying methods. *Journal of drug delivery science and technology*, **46** (1), 251-258.

Lafon L., 1986, *Galenic form for oral administration and its method of preparation by lyophilization of an oil-in-water emulsion*, U.S. Patent Appl. US4616047A.

- Hirani J., Rathod D., Vadalia K., 2009, Orally disintegrating tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **8** (2), 161-172.
- Kasper, J. C., Friess, W., 2011, The freezing step in lyophilization: Physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **78** (2), 248-263.
- Morais A.R., Alencar E., Xavier F.H., Oliveira C.M., Marcelino E.R., Barratt G., Fessi H., Egito E.S., Elaissari A., 2016, Freeze-drying of emulsified systems: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, **503** (1-2), 102-114.
- Mortier S. T., Van Bockstal P. J., Corver J., Nopens I., Gernaey K.V., De Beer T., 2016, Uncertainty analysis as essential step in the establishment of the dynamic Design Space of primary drying during freeze-drying. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **103** (4), 71–83.
- Nayak A., Manna K., 2011, Current developments in orally disintegrating tablet technology. *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **2** (1), 21-36.
- Pikal M.J., Roy M.L., 1984, Mass and heat transfer in vial freeze-drying of pharmaceuticals: Role of the vial. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **73** (9), 1224-1237.
- Pisano R., Fissore D., Barresi, A.A., 2011, Heat transfer in freeze-drying apparatus, in *Developments in Heat Transfer*, (M.A. Dos Santos Bernardes Ed.), InTechOpen publisher, Londra, 91-114.
- Pisano R., Fissore D., Barresi A.A., 2017, On the use of temperature measurement to monitor a freeze-drying process for pharmaceuticals. *IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC)*, Torino, 22-25 Maggio.
- Pisano R., Fissore D., Barresi A.A., 2018, Process analytical technology for monitoring pharmaceutical freeze-drying—A comprehensive review. *Drying Technology*, **36**, 113- 140.
- Pisano R., Arsiccio A., Capozzi L., Trout B, 2019, Achieving continuous manufacturing in lyophilization: technologies and approaches. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **142**, 265-279.
- Pisano R., Barresi. A.A, Fissore D., 2020, *Freeze Drying of Pharmaceutical Products*. First Ed., Taylor & Francis Group: CRC Press, Boca Raton, USA.
- Ratti C., 2001, Hot air and freeze-drying of high-value foods: a review. *Journal of Food Engineering*, **49** (3), 311-319.

Seager H., 1998, Drug-delivery products and the Zydis fast-dissolving dosage form. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **50** (4), 375-382.

Touzet A., Pfefferlé F., Der Wel P., Pellequer A., 2018, Active freeze drying for production of nanocrystal-based powder. *International Journal of Pharmaceutics*, **536** (1), 222-230.

Van der Wel P., 2015, Active freeze drying, *Proceedings of 5th European Drying Conference*, Budapest, 21-23 October.

Wang W., Chen M., Chen G., 2012, Issues in freeze drying of aqueous solutions. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, **20** (3), 551-559.

Zhang F., Ma X., Wu X., Xu Q., Tian W., Li, Z., 2020, Inert particles as process aid in spray-freeze drying. *Drying Technology*, **38** (1-2), 71–79.

SITOGRAFIA

<https://www.catalent.com/oral-dose/oral-technologies/orally-disintegrating-tablets>. Ultima data di accesso: 14/02/2022.

<https://www.mksinst.com/n/baratron-capacitance-manometers>. Ultima data di accesso: 18/02/2022.

<http://uhv.cheme.cmu.edu/manuals/mks.absolutepressure.trans.pdf.pdf>. Ultima data di accesso: 20/02/2022.

<https://www.telstar.com/wp-content/uploads/2019/02/BR-LYOBETA-EN-1117.pdf>. Ultima data di accesso 26/02/2022.

APPENDICE A

Descrizione della dipendenza dalla pressione del coefficiente K_v

Analogamente ai flaconi, anche nei blister il coefficiente di scambio termico, tra il prodotto presente nei blister e la piastra di riscaldamento, è il risultato di tre diversi meccanismi con cui avviene lo scambio termico:

$$K_v = K_c + K_r + K_g \quad (A.2)$$

Dove K_c è il termine relativo al contatto diretto la piastra e il blister, K_r è relativo all'irraggiamento con le pareti della camera, K_g è relativo alla convezione attraverso il gas disperso all'interno del liofilizzatore (Pisano et al., 2011). Alla luce di tutto ciò, questo parametro risulta differente tra i vari blister, poiché dipendente dalla posizione che essi occupano sul ripiano.

Ne consegue che K_v dipende essenzialmente dalle condizioni operative del processo: pressione della camera, temperatura della piastra e, a sua volta, temperatura del gas in camera.

Tuttavia, secondo la letteratura, la dipendenza del K_v dalla temperatura del gas in camera non è rilevante (Pisano et al., 2011). Al contrario, il trasferimento di calore tra il ripiano e il blister varia notevolmente al variare della pressione in camera.

È possibile quindi scrivere un bilancio di calore per ogni blister e calcolare la quantità di calore fornita nel modo seguente:

$$J = \Delta m \cdot \Delta H_s \quad (A.3)$$

Dove Δm è la perdita di peso causata dalla sublimazione del ghiaccio, mentre ΔH_s è l'entalpia di sublimazione 2687400 J/Kg.

Moltiplicando il flusso di calore per l'area attraverso cui avviene lo scambio termico A_v (area della circonferenza interna dei fori del blister a contatto con il ripiano), ed integrandolo nel tempo, si ricava la quantità di calore scambiata:

$$J = K_v \cdot A_v \int_0^{t_{fin}} (T_f - T_b) dt \quad (A.4)$$

A questo punto uguagliando la A.3 e la A.4, è possibile ricavare un'equazione che permette di valutare il coefficiente K_v , conoscendo l'evoluzione di T_b nel tempo e la durata della fase di sublimazione (Pikal et al., 1984):

$$K_v = \frac{\Delta m \cdot \Delta H_s}{A_v \int_0^{t_{fin}} (T_f - T_b) dt} \quad (A.5)$$

Il valore del K_v così ottenuto viene utilizzato per ricavare i parametri A , B e C dell'equazione A.6, che esprime la dipendenza del coefficiente di calore dalle condizioni di vuoto in camera (Pisano et al., 2011):

$$K_v = A + \frac{BP_c}{1 + CP_c} \quad (A.6)$$

Dove A ($W m^{-2} K^{-1}$) è un parametro che considera la posizione del blister all'interno della camera e gli effetti conduttivi nel punto di contatto piastra-blister. B ($W Pa^{-1} m^{-2} K^{-1}$) e C (Pa^{-1}) evidenziano invece l'effetto della pressione.

Questi parametri vengono ricavati mediante una regressione non lineare dei dati sperimentali, ottenuti per i diversi valori di pressione (Pisano et al., 2011). In particolare, per la risoluzione del problema può essere utilizzato il componente aggiuntivo "Risolutore" di Excel, che modifica le celle contenenti i parametri, cosiddette celle variabili, per raggiungere il seguente obiettivo:

$$K_{v_{sperimentale}} - K_{v_{modello}} = 0 \quad (A.7)$$

Valutazione del parametro R_p

Ricavato il coefficiente di scambio K_v , è possibile ricavare il valore di R_p , che definisce la resistenza della matrice di prodotto al flusso di vapore, nella fase di sublimazione.

Per ottenere il parametro R_p , per prima cosa si calcola il flusso di sublimazione J_w , che viene valutato all'interfaccia tra il ghiaccio e il vapore:

$$J_w = \frac{1}{R_p} (P_{w,i} - P_{w,c}) \quad (A.8)$$

Dove $(P_{w,i} - P_{w,c})$ è la forza motrice, data dalla differenza tra la pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore $P_{w,i}$ (Pa) e la pressione parziale dell'acqua in camera $P_{w,c}$ (Pa).

Dalle assunzioni fatte precedentemente, risulta che $P_{w,c}$ (Pa) è pari alla pressione della camera P_c . La pressione parziale dell'acqua all'interfaccia solido-vapore $P_{w,i}$ (Pa) è invece funzione della temperatura del prodotto (Goff et al., 1946)

$$P_{w,i} = \exp\left(28.932 - \frac{6150.6}{T_i}\right) \quad (A.9)$$

Nel caso in esame T_i è pari alla temperatura del fondo del blister T_b . Questa assunzione può essere fatta solo nel caso in cui il volume di liquido, inserito nel blister, è relativamente basso. Questa ipotesi è di tipo conservativo, dal punto di vista dei vincoli di processo, in quanto si considera la temperatura del prodotto come la più elevata possibile, ossia quella di fondo (Pisano et al., 2017)

Per il calcolo della resistenza al trasporto di materia si può utilizzare il valore del coefficiente K_v , ricavato con la prova gravimetrica. Si può infatti inizialmente scrivere il bilancio di energia all'interfaccia di sublimazione dove, assumendo nullo l'accumulo, vengono uguagliati: il calore che arriva dal fluido riscaldante e quello impiegato per la sublimazione.

In questo modo si calcola J_w a partire dalla misura della temperatura T_b :

$$J_w \Delta H_s = J_q = K_v (T_f - T_b) \quad (A.10)$$

$$J_w = \frac{K_v (T_f - T_b)}{\Delta H_s} \quad (A.11)$$

Si può quindi ricavare R_p , mediante l'equazione A.12, formula inversa della A.8:

$$R_p = \frac{1}{J_w} (P_{w,i} - P_{w,c}) \quad (A.12)$$

Il parametro R_p dipende da diversi fattori quali: le modalità con cui è stata condotta la fase di congelamento, il tipo di prodotto trattato, le caratteristiche dell'impianto di liofilizzazione che si sta utilizzando, e lo spessore dello strato secco L_{dried} . La dipendenza dallo spessore dello strato secco si può osservare nell'equazione A.12:

$$R_p = R_{p,0} + \frac{AL_{dried}}{1 + BL_{dried}} \quad (A.13)$$

Dove $R_{p,0} (ms^{-1})$ è la resistenza al trasporto di massa del prodotto all'inizio dell'essiccamento primario, per $L_{dried} = 0$. Mentre $A(s^{-1})$ e $B(m^{-1})$ rappresentano due parametri indicativi dell'andamento della resistenza al trasporto di massa all'aumentare di L_{dried} . Questi due parametri vengono valutati interpolando i dati sperimentali di R_p (Pisano et al., 2011).

Le curve di R_p vengono inserite in un grafico con ordinata L_{dried} , ottenuta tramite la risoluzione della seguente equazione:

$$\frac{dL_{dried}}{dt} = \frac{1}{(\rho_{frozen} - \rho_{dried})} \cdot J_w \quad (A.14)$$

Dove $\rho_{frozen} \left(\frac{kg}{m^3}\right)$ e $\rho_{dried} \left(\frac{kg}{m^3}\right)$, rappresentano rispettivamente la densità del ghiaccio e la densità del prodotto secco.

La risoluzione delle equazioni del modello consente di valutare come evolve L_{dried} durante il processo.

Ringraziamenti

Un ignaro lettore potrebbe pensare che, dopo aver scritto una tesi (indipendentemente dalla sua qualità intrinseca), redigere una paginetta di ringraziamenti sia qualcosa di semplice e immediato e, sinceramente, anch'io la pensavo allo stesso modo. Bene, mi sbagliavo. È difficile scrivere dei ringraziamenti per molti motivi. Il primo, perché tantissime persone hanno contribuito a formare la persona che oggi sono ed è impossibile elencarli tutti in una paginetta o poco più (ma loro lo sanno...) e il secondo perché anche con l'enorme gioia di tagliare un traguardo importante come la laurea, si ha sempre paura di perdere qualcosa. Quindi, ora che mi trovo di fronte al mio inseparabile computer, mi sento un po' emozionata e allo stesso tempo terrorizzata di dimenticare qualcuno di realmente importante. Io ci provo, e spero di non dimenticarmi di nessuno. Fatti e persone, che hanno reso la mia vita così bella fino ad oggi, meriterebbero però un libro.

Ringrazio innanzitutto al mio relatore il professor Roberto Pisano, per avermi seguita in questi mesi senza mai farmi mancare il suo sostegno e i suoi preziosi consigli, aiutandomi e accompagnandomi nella realizzazione della tesi.

Un ringraziamento speciale alla mia tutor Dott.ssa Claudia Udrescu che in questo lavoro ha avuto un ruolo fondamentale: mi ha accompagnata passo passo in questo percorso, insegnandomi e chiarendomi dubbi e incertezze ogni qualvolta ne ho avuto bisogno. Grazie, perché nei momenti di difficoltà e di sconforto mi ha spronata e incoraggiata. Grazie, perché in ogni momento non mi ha mai fatto mancare il suo sostegno.

Alla mia famiglia, al loro costante sostegno ed ai loro insegnamenti senza i quali oggi non sarei ciò che sono. Senza di voi, tutto questo non sarebbe stato possibile.

Grazie a tutte le persone che hanno creduto in me, grazie a tutti quelli che hanno sopportato i miei sbalzi d'umore, grazie a chi ha dovuto sentire continuamente le frasi "chissà se ce la faccio per marzo", "chissà se il capitolo va bene", "no, non andrà bene", "chissà se poi troverò un lavoro", grazie a tutti voi.

