

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

**Monitoraggio del Processo di Liofilizzazione
con Termocamera IR**



Relatore

prof. Davide Fissore

Candidato

Elena Lietta

Marzo 2018

Indice

1 Introduzione	3
1.1 La liofilizzazione	3
1.2 Monitoraggio del processo	5
1.3 Stato dell'arte	8
1.4 Monitoraggio con termocamera	14
1.5 Scopo del lavoro	16
2 Metodologie sperimentali e di calcolo	17
2.1 Apparecchiature sperimentali utilizzate	17
2.2 Studio dell'effetto della presenza della termocamera	20
2.3 Convalida del monitoraggio con termocamera	24
3 Risultati	29
3.1 Studio dell'effetto della presenza della termocamera	29
3.2 Convalida del monitoraggio con termocamera	33
3.3 Determinazione del punto di fine essiccamento primario	42
3.4 Utilizzo della termocamera per la stima del coefficiente di scambio termico globale K_v	43
3.5 Utilizzo della termocamera per la stima del coefficiente di resistenza al trasporto di materia R_p	45
4 Conclusioni	55
Lista dei simboli	57
Bibliografia	59
Appendice 1	63

1 Introduzione

1.1 La liofilizzazione

Il processo di liofilizzazione è un processo di separazione in cui si allontana un liquido, tipicamente acqua, da un prodotto precedentemente congelato. L'allontanamento del solvente avviene per sublimazione. Questo tipo di processo è meno economico rispetto ad un essiccamento ad alta temperatura, ed è per questo che viene impiegato per prodotti termolabili e ad alto valore aggiunto (Mellor, 1978).

La liofilizzazione permette di arrivare ad un contenuto di umidità particolarmente basso, perciò è particolarmente adatta ad alimenti e a prodotti farmaceutici, dal momento che permette di bloccare la cinetica delle reazioni di degradazione del prodotto e altre reazioni indesiderate legate alla presenza dell'acqua.

I vantaggi del processo di liofilizzazione sono numerosi:

- Il periodo di conservazione si allunga, dipendentemente anche dal confezionamento, anche a temperatura ambiente;
- Aumenta la protezione del prodotto dall'attacco di microrganismi;
- Lo stoccaggio e la movimentazione del prodotto sono meno costosi;
- La ricostituzione del prodotto liofilizzato è veloce non appena questo viene posto a contatto con acqua: quando ciò accade viene ripristinato lo stato originale, con le proprietà organolettiche e nutritive, nel caso di alimenti, e farmacologiche, nel caso di preparazioni farmaceutiche, dello stato originale.

Il processo di liofilizzazione si articola in tre fasi successive:

- **Congelamento:** durante la fase di congelamento il prodotto viene portato a temperature inferiori al punto di congelamento. Non tutto il liquido andrà a solidificare e una parte di esso rimarrà allo stato liquido, legata al solido. Questa fase influenza molto le fasi successive di essiccamento, primario e secondario, soprattutto perché determina la grandezza e la distribuzione dei pori del prodotto secco che corrispondono allo spazio occupato dai cristalli di ghiaccio. Questi si formano secondo due processi in serie, la nucleazione e l'accrescimento. La nucleazione può essere omogenea, quindi dovuta unicamente alla sovrasaturazione, che porta alla generazione di nuove particelle, nuclei, dalla fase continua a quella dispersa, o eterogenea, in cui il nucleo si forma su superfici estranee (impurezze, pareti del contenitore, etc). Successivamente alla formazione del nucleo le molecole di acqua, per accrescere il cristallo devono essere trasportate dal *bulk* alla superficie del nucleo e incorporate sulla superficie una volta che le molecole vi sono arrivate. L'entità relativa della velocità di nucleazione e di accrescimento va ad impattare sulla dimensione dei cristalli e, quindi, sulla dimensione dei pori. Se la velocità di nucleazione sarà maggiore di quella di accrescimento si avranno tanti cristalli e piccoli; al contrario, si avranno pochi cristalli più grossi. Per influenzare questi meccanismi si va di solito ad agire sulla velocità di raffreddamento, anche se comunque il congelamento rimane un fenomeno stocastico e, quindi, difficilmente controllabile. La distribuzione e la grandezza dei pori vanno ad impattare sulla durata delle fasi di essiccamento; infatti, un congelamento che genera una struttura con tanti pori molto piccoli è responsabile di un allungamento dell'essiccamento primario perché il vapore ha più difficoltà a fluire dal solido, mentre la durata dell'essiccamento secondario viene diminuita in quanto la

superficie di scambio è elevata. Al contrario, una struttura con pori grossi e poco numerosi favorisce l'essiccamento primario perché il vapore ha meno difficoltà ad allontanarsi dal solido, ma l'essiccamento secondario viene penalizzato in quanto l'area di scambio è ridotta.

- **Essiccamento primario:** la fase di essiccamento primario prevede la sublimazione del liquido congelato. Sempre nell'ipotesi che esso sia acqua, questo si ottiene se si porta la pressione nella camera del liofilizzatore al di sotto del punto triplo, come si può notare dal diagramma di stato in Figura 1.1.

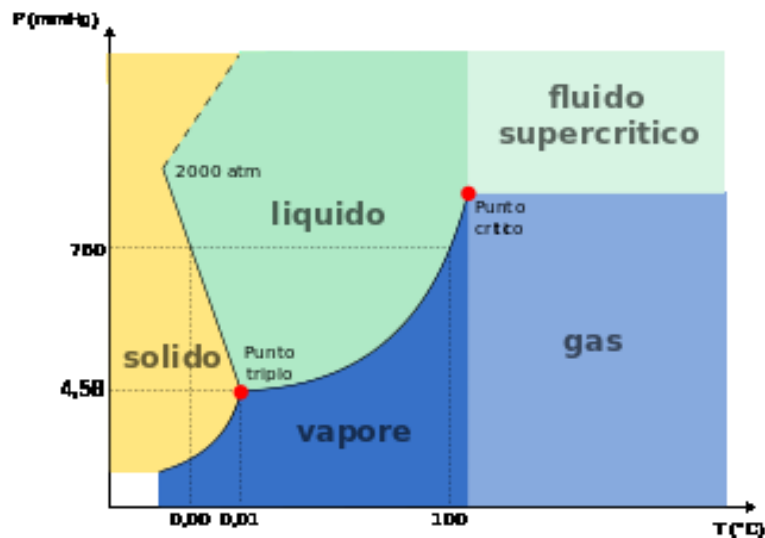


Figura 1.1: Diagramma di stato dell'acqua.

L'acqua sublimata lascia il solido dalla superficie del prodotto. Successivamente, l'interfaccia di sublimazione prodotto secco-prodotto congelato si sposta dall'alto verso il basso e il vapore, man mano che l'essiccamento primario avanza, deve attraversare il solido secco e poroso per lasciare il prodotto. Per far sì che il vapore continui a lasciare il solido, esso deve essere rimosso in modo continuo dalla camera del liofilizzatore, in modo da garantire un'adeguata forza spingente. Ciò avviene mediante un condensatore nel quale il vapore a contatto con le pareti fredde solidifica e lascia la corrente gassosa.

Contemporaneamente all'abbassamento della pressione, la temperatura dei ripiani sui quali è posto il prodotto (o meglio del fluido che fluisce in essi) viene aumentata in modo tale da fornire calore al prodotto. Essendo il passaggio di stato di tipo endotermico, il prodotto tenderebbe a raffreddarsi fino a raggiungere una situazione di equilibrio tra la tensione di vapore all'interfaccia di sublimazione e la pressione nella camera del liofilizzatore, motivo per cui bisogna fornire calore al prodotto durante la fase di essiccamento primario.

I valori di pressione all'interno della camera, P_c , e temperatura del fluido, T_{fluid} , devono essere tali da raggiungere un compromesso tra il minimizzare la durata di questa fase ed evitare il collasso della struttura macroscopica del prodotto secco, causato da una temperatura troppo elevata che induce un'eccessiva mobilità dello strato amorfo essiccato del prodotto. Il collasso può portare ad un più alto contenuto di acqua residua nel prodotto finale, una perdita di attività nel caso di prodotti farmaceutici, la necessità di più tempo per tornare allo stato originale e, ovviamente, un aspetto non adatto ad esigenze di

mercato (Pikal e Shah, 1990; Wang, 2000; Rambhatla *et al.*, 2005). Occorre perciò rimanere al di sotto della temperatura di collasso del solido, T_c , propria del prodotto in questione. Il valore di temperatura ottimale è il compromesso tra la temperatura da cui deriva una tensione di vapore elevata (per massimizzare il flusso di vapore che lascia il solido) e una temperatura che garantisca che la struttura del prodotto secco rimanga inalterata. L'essiccamento primario è la fase con durata maggiore del processo di liofilizzazione: la velocità di essiccamento dipende dalla natura del prodotto e dai parametri operativi utilizzati nel corso del processo, la pressione in camera e la temperatura del fluido refrigerante/riscaldante.

- **Essiccamento secondario:** la fase di essiccamento secondario, a differenza della precedente, è volta ad allontanare la parte di solvente non congelatasi, ma adsorbita al solido. Anche in questo caso la struttura del solido secco va ad influire sulla durata del processo. Nel caso in cui il solido secco abbia una struttura molto fitta e porosa, l'area di scambio sarà maggiore e, quindi, sarà favorito il desorbimento dell'acqua dal solido; al contrario, se la struttura presenta pochi pori e di grandi dimensioni. In questa fase solitamente si opera a temperatura costante e sottovuoto, ma la risalita di temperatura tra l'essiccamento primario e l'essiccamento secondario non deve essere troppo ripida per evitare il collasso del prodotto.

L'apparecchiatura utilizzata per condurre questo processo è costituita da tre unità principali: la camera di liofilizzazione, in cui vi sono i ripiani entro i quali vi è il serpentino in cui scorre il fluido refrigerante/riscaldante, il condensatore e la pompa da vuoto. Il vapore che si allontana dal prodotto fluisce nella camera e da qui al condensatore, sulle cui pareti brina. Il condensatore è collegato alla camera tramite un condotto dove è presente una valvola che permette di isolare la camera. Il grado di vuoto desiderato è ottenuto tramite la pompa da vuoto: vi è anche la possibilità di introdurre in camera un gas inerte che permette di controllare il valore di pressione e rompere il vuoto alla fine del processo.

1.2 Monitoraggio del processo

Nel processo di liofilizzazione è essenziale monitorare *in-line* la temperatura del prodotto, per valutare se il vincolo relativo alla temperatura massima del prodotto viene soddisfatto o meno. È essenziale inoltre determinare il punto di fine dell'essiccamento primario e valutare i parametri che descrivono i fenomeni di trasporto che hanno luogo durante questa fase. Questi parametri sono i coefficienti di scambio di materia e calore, K_v ed R_p .

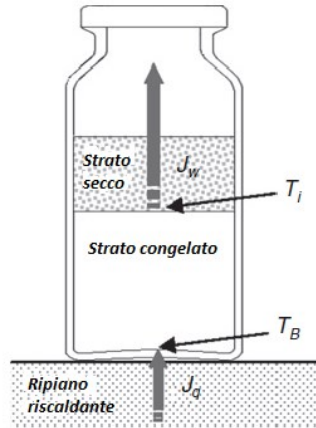


Figura 1.2: Schema illustrante i flussi di calore e di materia nel prodotto contenuto nel flacone durante la sublimazione.

Esistono numerosi modelli multi-dimensionali che descrivono il processo: essi richiedono però un notevole costo computazionale e la conoscenza di più parametri, che sono spesso sconosciuti o noti con grosse incertezze. Ecco perché può essere più efficace utilizzare un modello monodimensionale per descrivere il processo (Pikal, 1985; Millman *et al.*, 1985). Quando si prende in considerazione questo approccio si considera che il prodotto riceva calore unicamente dal fluido refrigerante/riscaldante nei ripiani. Pertanto, il flusso di calore è proporzionale alla differenza di temperatura tra il prodotto al fondo del flacone e la temperatura del fluido stesso:

$$J_q = K_v(T_{fluid} - T_B) \quad (1)$$

dove K_v è il coefficiente di scambio di calore complessivo.

Per determinare il valore di K_v può essere effettuata una prova sperimentale, detta prova gravimetrica. Si carica all'interno del liofilizzatore un lotto di flaconi con una quantità nota di liquido, si conduce la prima fase di congelamento e, successivamente, si abbassa la pressione per determinare la sublimazione del ghiaccio. Il test viene interrotto prima che tutto il ghiaccio sia sublimato, in modo tale da misurare il quantitativo di acqua che è stato perso da ogni flacone. A questo punto è possibile scrivere un bilancio di energia per ogni flacone e calcolare la quantità di calore fornita a ciascun flacone nel modo seguente:

$$J = m_w \cdot \Delta H_s \quad (2)$$

dove m_w è la massa di acqua che si allontana dal singolo flacone e ΔH_s è l'entalpia di sublimazione, pari a 2687400 J/kg.

A questo punto, moltiplicando il flusso di calore per l'area interessata dallo scambio termico e integrando tale flusso nel tempo, si ottiene la quantità di calore fornita:

$$J = K_v \cdot A_v \cdot \int_0^{t_{fin}} (T_{fluid} - T_B) dt \quad (3)$$

considerando A_v la sezione del flacone interessata dallo scambio di calore e t_{fin} la durata della fase di sublimazione. È possibile quindi scrivere un'equazione che permette di valutare il coefficiente K_v , una volta noti la temperatura del prodotto T_B nel tempo e la durata della fase di sublimazione:

$$K_v = \frac{J}{A_v \cdot \int_0^{t_{fin}} (T_{fluid} - T_B) dt} \quad (4)$$

Il flusso di materia che sublima è assunto come proporzionale alla differenza tra la tensione di vapore dell'acqua all'interfaccia di sublimazione e la pressione parziale del vapore in camera:

$$J_w = \frac{1}{R_p} (p_{w,i} - p_{w,c}) \quad (5)$$

dove R_p è la resistenza totale al flusso di vapore. La pressione parziale del vapore in camera è assunta pari alla pressione totale in camera e la tensione di vapore del vapore all'interfaccia è funzione della temperatura del prodotto (Goff e Gratch, 1946):

$$p_{w,i} = \exp \left\{ 28.932 - \frac{6150.6}{T_B} \right\} \quad (6)$$

Per il calcolo della resistenza al trasporto di materia si può utilizzare il valore del coefficiente K_v determinato nella prova gravimetrica. Si può infatti inizialmente scrivere il bilancio di energia all'interfaccia di sublimazione, dove, assumendo nullo l'accumulo, vengono ugualati il calore che arriva dal fluido riscaldante e quello impiegato per la sublimazione, così da conoscere J_w a partire dalla misura della temperatura T_B :

$$J_w \cdot \Delta H_s = J_q = K_v (T_{fluid} - T_B) \quad (7)$$

$$J_w = \frac{K_v (T_{fluid} - T_B)}{\Delta H_s} \quad (8)$$

È possibile allora valutare il valore della resistenza al trasporto di materia R_p utilizzando l'equazione 5:

$$R_p = \frac{p_{w,i} - p_{w,c}}{J_w} \quad (9)$$

La resistenza R_p risulta essere funzione dello spessore dello strato secco:

$$R_p(L_{dried}) = R_{p,0} + \frac{A \cdot L_{dried}}{1 + B \cdot L_{dried}} \quad (10)$$

$R_{p,0}$ è genericamente assunto nullo, i coefficienti A e B vengono valutati interpolando i dati sperimentali di R_p ottenuti in funzione dello strato essiccato.

Accanto all'equazione (7) il modello bidimensionale presenta il bilancio di materia per lo strato secco:

$$\frac{dL_{dried}}{dt} = \frac{1}{(1 - w) \cdot \rho_{frozen}} \cdot J_w \quad (11)$$

in cui w rappresenta la porzione di prodotto nella soluzione, ρ_{frozen} è la densità del prodotto congelato. La risoluzione delle equazioni del modello consente di valutare come evolve L_{dried} durante il processo.

Come detto sopra è essenziale conoscere la temperatura del prodotto e la fine dell'essiccamento primario per la determinazione dei parametri del modello. La misura può essere influenzata dal possibile contatto della termocoppia con le pareti del flacone e dalla posizione del punto di misura, dal momento che quando il fronte di sublimazione oltrepassa il punto di misura della termocoppia, questa va a misurare la temperatura dello strato essiccato. Per determinare la fine dell'essiccamento primario utilizzando la misura

di temperatura si può considerare che quando la sublimazione del ghiaccio è completa, la temperatura del prodotto aumenta al valore della temperatura del fluido riscaldante: questo perché il processo di sublimazione è endotermico e dal momento in cui non vi è più ghiaccio, essendo sublimato, il calore fornito dal fluido riscaldante viene accumulato nel prodotto e la temperatura aumenta. Per le ragioni sopra indicate, la durata dell'essiccamento primario determinata utilizzando la misura della temperatura con una termocoppia è affetta da grandi incertezze e quando la sublimazione del ghiaccio è completata nei flaconi con termocoppie, così non è negli altri flaconi. Per determinare la fine dell'essiccamento primario in genere viene utilizzato il rapporto tra le misure ottenute con i sensori di pressione capacitivo (Baratron) e a termoconducibilità (Pirani). I sensori di pressione a termoconducibilità, tipo Pirani, sono costituiti da un filamento metallico, solitamente platino, sospeso in un tubo connesso all'ambiente di cui si vuole misurare la pressione. Una corrente elettrica viene fatta scorrere nel filamento e in questo modo il filamento è riscaldato, e allo stesso tempo è raffreddato dal gas nell'ambiente di interesse. Pertanto, una diminuzione nella pressione comporta un minor potere raffreddante da parte del gas. Le variazioni di temperatura nel filamento date dalle variazioni di pressione comportano una variazione nella resistenza del filamento metallico. Perciò misurando la tensione ai capi del filamento e la corrente elettrica che scorre in esso si determina la resistenza e la si correla al valore di pressione. Il sensore viene calibrato in aria in modo tale che le sue variazioni siano influenzate dalla pressione parziale del vapore. I sensori capacitivi (Baratron) presentano un sottile diaframma metallico che separa l'ambiente di cui si vuole misurare la pressione e un ambiente di riferimento in cui è inserito un elettrodo. Nell'elettrodo è fatta scorrere una corrente elettrica. La pressione è determinata misurandola capacità del sistema elettrodo-diaframma metallico. Questo tipo di sensori permette di conoscere la pressione totale della camera del liofilizzatore. È possibile quindi definire la fine dell'essiccamento primario dal rapporto tra le misure di pressione dei due sensori. In particolare, quando questo rapporto è unitario tutto il ghiaccio è sublimato e l'essiccamento primario è terminato (Nail, 1980; Patel *et al.*, 2010).

1.3 Stato dell'arte

In passato sono stati proposti numerosi metodi per monitorare la temperatura durante l'essiccamento primario ed individuare la fine di questa fase. Tutti questi sono divisibili in tre gruppi, ovvero i metodi per monitorare i singoli flaconi, per monitorare gruppi di flaconi o per monitorare l'intero batch (Barresi *et al.*, 2009). Per quanto riguarda il monitoraggio dei singoli flaconi, i metodi più utilizzati sono le termocoppie, su scala di laboratorio, e i *Resistance Thermal Detector* (RTD), utilizzati su scala industriale poiché sono più robusti e permettono di essere sterilizzati (Willemer, 1991; Oetjen, 1999). Nel caso in cui il monitoraggio avvenga con termocoppie inserite nel prodotto, al fondo del flacone, esse andranno ad interferire prima con la nucleazione dei cristalli di ghiaccio, poi con l'essiccamento. È stato dimostrato che nei flaconi in cui sono presenti le termocoppie si formano cristalli di ghiaccio di maggiori dimensioni e, quindi, vi è minore resistenza al flusso di vapore in fase di essiccamento primario, che avrà quindi una durata minore rispetto ai flaconi in cui non vi sono termocoppie. La termocoppia è posta al fondo del flacone in modo da poter conoscere la temperatura T_B che è quella d'interesse per risolvere i bilanci di cui sopra (Fissore e Barresi, 2011; Fissore 2013).

Sono stati proposti anche sistemi wireless nel caso in cui, a livello industriale, il carico e lo scarico del prodotto all'interno del liofilizzatore sia automatico (Nail e Johnson, 1991;

Schneid e Gieseler, 2008). Questi sistemi però hanno necessità di una batteria, il che dà problemi relativi alla limitatezza della durata della batteria, nonché ai rischi connessi al mettere una batteria in un ambiente sterile. Per ovviare a questo problema sono stati sviluppati dei sistemi wireless che ricevono energia tramite un campo elettromagnetico (Hammerer, 2007). Questi sistemi permettono una misurazione in tempo reale della temperatura al fondo del flacone monitorato. In ogni caso, dal momento in cui la sonda per il monitoraggio della temperatura è a contatto con il prodotto, essa interferisce con il processo. Per eliminare questa problematica è stato proposto un nuovo sistema di misurazione basato su termocoppie costituite da un film sub-micrometrico inglobato nella parete del flacone; i filamenti della termocoppia sono disposti tramite *plasma sputtering*, eliminando così l'interferenza tra la termocoppia e il processo (Parvis *et al.*, 2012).

Un altro tipo di metodo non invasivo è la spettroscopia NIR. Tale sistema consente di identificare il punto di fine della fase di essiccamento primario. Infatti, i meccanismi che si verificano all'interno del flacone (congelamento, essiccamento, etc.) producono importanti variazioni nello spettro, permettendo di identificare così i vari fenomeni, tra i quali la fine dell'essiccamento (Presser *et al.*, 2002a; Brülls *et al.*, 2003; Presser, 2003). Sempre nell'ambito dei sistemi di monitoraggio della fine dell'essiccamento primario in un flacone, sono stati proposti sistemi basati su misurazioni di proprietà dielettriche, in cui gli elettrodi coinvolti possono essere anche posti all'esterno del flacone (Suherman *et al.*, 2002). Altre tecniche di questo tipo, ma che monitorano le variazioni di resistenza e induttanza del prodotto, sono state proposte, ma sono facilmente applicabili solo ai materiali cristallini ed è necessario mantenere il contatto tra elettrodo e prodotto (Rey, 1961; De Luca e Lachman, 1965; Jennings, 1999).

Nell'ambito dei sistemi proposti per monitorare un gruppo di flaconi si ricorda in questa sede un sistema gravimetrico proposto per monitorare il flusso di vapore che si allontana dal prodotto e determinare il punto di fine dell'essiccamento primario. Tale sistema è costituito da una bilancia motorizzata, capace di sollevare gruppi di flaconi e pesarli (Vallan *et al.*, 2005), e dispone di un termometro miniaturizzato per misurare la temperatura in tali flaconi. In questo sistema i flaconi vengono periodicamente sollevati per la misura del peso, e l'irraggiamento, in particolare dalla bilancia, può influenzare sensibilmente le misure.

I sistemi che permettono di monitorare l'intero batch possono essere divisi in due gruppi: quelli che misurano solamente la fine dell'essiccamento primario e quelli che permettono di conoscere anche la temperatura del prodotto e il contenuto di umidità residua. Appartenenti al primo gruppo sono i sistemi che prevedono l'utilizzo di un manometro capacitivo o di uno a termoconducibilità, dove il primo consente di conoscere il valore di pressione totale all'interno della camera, mentre il secondo misura un valore di pressione dipendente dalla composizione del gas nella camera (Armstrong, 1980). Questi sistemi non sono adeguati per il monitoraggio del processo di liofilizzazione perché la composizione del gas all'interno della camera cambia dalla fase di essiccamento primario, quando è costituita prevalentemente da vapore acqueo, alla fine di questa fase, dove di vapore acqueo non ve ne è più. Come detto sopra, dal rapporto tra i due valori di pressione misurati è però possibile determinare quando l'essiccamento primario è terminato. Non essendoci più vapore all'interno della camera il rapporto diventa unitario (Armstrong, 1980; Nail e Johnson, 1991). Con lo stesso scopo possono essere utilizzati sensori di umidità (Roy e Pikal, 1989; Bardat *et al.*, 1993; Genin *et al.*, 1996) e spettrometri di massa (Kan, 1962; Jennings, 1980; Connelly e Welch, 1993; Presser *et al.*, 2002b), ad esempio lo spettrometro di massa a quadrupolo (QMS) costituito da un detector sul quale impattano delle molecole gassose prelevate dalla camera di liofilizzazione,

precedentemente frammentate, ionizzate e accelerate da un campo elettrico. È però necessario ricalibrare lo strumento ad ogni ciclo (Jennings, 1980). In ogni caso, con il QMS è possibile conoscere la fine dell'essiccamento primario poiché il segnale corrispondente alla molecola d'acqua risulta costante durante tutta la fase di essiccamento primario e diminuisce alla fine di esso. Inoltre, con l'aggiunta di un filtro aseptico tra la camera e il QMS è possibile utilizzare questa apparecchiatura anche su scala industriale dove è obbligatorio garantire la sterilità del prodotto (Wiggenhorn *et al.*, 2005a, 2005b). Grazie alla sua alta sensibilità, tale strumento è utilizzabile anche con solventi organici (Fissore e Barresi, 2011); infatti, dato il costo elevato dello strumento, è sconsigliabile usarlo quando il solvente è acqua, dal momento che le informazioni ricavabili non sarebbero più numerose o accurate rispetto a quelle ottenute dal rapporto di pressione ottenuto con un sensore Pirani e un manometro capacitivo. Per tutti questi metodi è comunque di difficile individuazione il punto di fine dell'essiccamento primario; in tutti i casi si considera, in genere, l'istante in cui il segnale ottenuto inizia a decrescere. Questo momento però è individuabile, spesso, con alcune ore di incertezza. Sono stati proposti diversi metodi, con una notevole differenza tra di essi, ma senza alcun fondamento teorico, quali per esempio considerare i punti in cui si annullano la derivata prima o la derivata seconda del segnale (Fissore e Barresi, 2011).

Un altro metodo per valutare la fine dell'essiccamento primario è il monitoraggio del flusso sublimativo, per il quale è stato recentemente sviluppato il TDLAS (Tuned Diode Laser Absorption Spectroscopy), che consente una misura flusso di vapore nel condotto che collega la camera e il condensatore (Kessler *et al.*, 2004; Gieseler *et al.*, 2007). Il TDLAS ha un'elevata sensibilità al contenuto di umidità residuo e può essere usato anche durante l'essiccamento secondario (Schneid *et al.*, 2007). Inoltre, accoppiato a modelli matematici, può essere utilizzato per valutare la temperatura del prodotto e il coefficiente globale di scambio termico e quello di scambio di materia (Kuu *et al.*, 2009; Schneid *et al.*, 2009).

Nel caso in cui la pressione in camera venga controllata tramite un flusso di inerte, tale portata può venire utilizzata per determinare la fine dell'essiccamento primario: infatti, la diminuzione della quantità di vapore comporta un aumento nella portata di inerte che è necessario introdurre in camera al fine di mantenere all'interno della camera il valore di pressione desiderata (Chase, 1998).

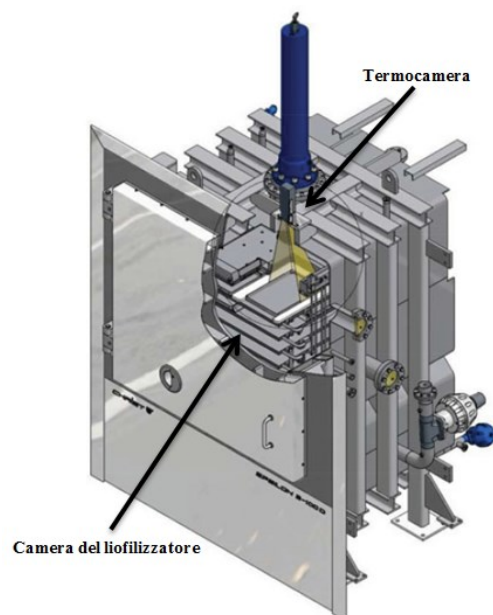
Altro metodo è il PRT (Pressure Rise Test), che consiste nel valutare l'incremento di pressione quando la valvola tra il condensatore e la camera del liofilizzatore viene chiusa per pochi istanti.

Da tale curva è possibile stimare la temperatura dell'interfaccia di sublimazione e altri parametri, quali il flusso di vapore che sublima e il contenuto di ghiaccio residuo, così da determinare anche la fine dell'essiccamento primario. Un esempio è il metodo MTM (Manometric Temperature Measurement) in cui la curva di aumento di pressione viene assunta essere il risultato di quattro meccanismi: la sublimazione del ghiaccio a temperatura costante, l'aumento della temperatura del ghiaccio dovuta al continuo riscaldamento del prodotto congelato durante il monitoraggio, l'aumento della temperatura all'interfaccia di sublimazione quando nella parte congelata il profilo di temperatura ha raggiunto lo stazionario e il flusso di inerte nella camera. Sono però necessari i valori dello spessore del prodotto congelato e il gradiente di temperatura in esso, che sono noti con grande incertezza, mentre i valori della tensione di vapore del ghiaccio, della resistenza del prodotto e del coefficiente di scambio termico possono essere ottenuti mediante regressione numerica a partire dai valori misurati di pressione

(Milton *et al.*, 1997). Questo algoritmo può essere modificato andando a considerare anche il desorbimento dell'acqua adsorbita al solido durante l'essiccamento primario (Obert, 2001). È stato poi proposto anche un metodo più rigoroso, basato sui bilanci di materia e di calore (Chouvenc *et al.*, 2004). Il problema dei metodi basati sul PRT è che danno informazioni attendibili solo per la prima metà della fase di essiccamento primario, poiché dopo è possibile che una parte dei flaconi abbiano terminato l'essiccamento prima del resto del *batch*, mentre gli algoritmi per l'interpretazione delle curve di aumento di pressione assumono che tutto il lotto contribuisca uniformemente all'essiccamento. Inoltre, la dinamica propria della valvola, posta nel condotto di connessione tra la camera e il condensatore, può essere trascurata solo fino a che le dimensioni della stessa rimangono sotto un certo limite (apparecchiature piccole e medie) (Chouvenc *et al.*, 2005). È stato dimostrato che la sensibilità dei metodi basati sul PRT dipende principalmente dal volume della camera e dalla sensibilità del misuratore di pressione: in particolare, esso dipende dal rapporto tra la superficie attiva di sublimazione e il volume della camera. Inoltre, la sensibilità diminuisce al diminuire della dimensione del *batch* (Milton *et al.*, 1997).

Di particolare interesse per questa Tesi è il sistema di monitoraggio con termocamera IR proposto da Emteborg *et al.* (2014). Il sistema preso in considerazione prevede una termocamera IR (VarioCAM; Jenoptik; InfraTec GmbH, Dresden, Germany) montata nella parte superiore della camera del liofilizzatore, dove è stato eseguito un foro di 70 mm di diametro. Nella camera è stata ricavata una fessura nella parete schermante dall'irraggiamento per permettere alla termocamera una vista totale del primo ripiano. La camera acquisisce le immagini con elevata risoluzione spaziale ($2 \times 2 \text{ mm}^2$) e termica (50 mK). L'apertura viene chiusa con un adeguato sportello, date le basse pressioni che si raggiungono nei cicli di liofilizzazione, che presenta un'elevata trasmissione delle radiazioni IR.

a)



b)

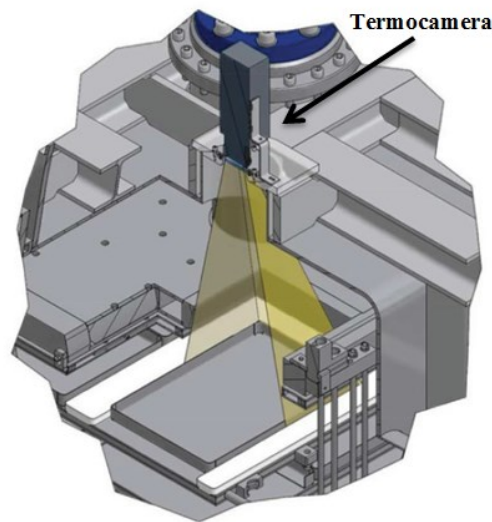


Figura 1.3: Configurazione delle apparecchiature utilizzate per le prove, b) è ingrandimento della disposizione della termocamera di a). (Immagine tratta da Emteborg *et al.*, 2014, e riprodotta con modifiche).

Viene quindi posta sull'apertura una lente di germanio di 8 mm di spessore e 10 cm di diametro, precedentemente lucidata e trattata con un particolare rivestimento. La lente è inserita su un O-ring e fissata con un anello metallico e 8 viti. La lente di germanio permette l'attraversamento dell'80% delle radiazioni nella lunghezza d'onda di interesse. La lente della termocamera è direttamente posizionata su quella di germanio e la termocamera stessa è fissata al liofilizzatore con un supporto in acciaio inossidabile. L'immagine che ne risulta permette di osservare un intero vassoio di dimensioni standard (30x40 cm²) posto sul ripiano più alto del liofilizzatore. Il sensore è di tipo microbolometrico (noncooled) e permette una risoluzione di 640x480 pixel che, data la presenza della lente e la distanza dal ripiano, permettono di ottenere 30,000 punti di misurazione per ogni vassoio. I vassoi utilizzati vengono rivestiti con un rivestimento di Teflon nero per limitare la riflessione nel campo IR. Il trasferimento di dati dalla termocamera avviene con un'interfaccia fire-wire-IEEE1394, con la quale è possibile acquisire immagini con una frequenza anche superiore a 50 Hz. Questa frequenza però non è necessaria in un processo di liofilizzazione poiché esso è caratterizzato da una dinamica molto lenta. La frequenza di campionamento è posta pari a 120 secondi durante tutto il ciclo, ad eccezione dell'esperimento con il vassoio vuoto, nel quale la frequenza è 30 secondi. Il software permette di ottenere la temperatura al variare del tempo sia in specifici punti opportunamente scelti, sia in aree (rettangolari o circolari) della superficie monitorata. Sono stati eseguiti tre tipi di esperimenti: i primi con il vassoio vuoto posto sul ripiano monitorato dalla termocamera; successivamente il vassoio è riempito di uno *slurry* di formaggio, che viene sciolto e disperso in acqua, arricchito con enterotossina A da *Staphylococcus aureus* con una concentrazione di 0.25 ng/g di formaggio. Il vassoio, come detto prima, è ricoperto di un nastro di Teflon e viene caricato con 1 kg di *slurry* per cui risulta uno strato di 1 cm di spessore. Il terzo tipo di esperimento prevede 150 flaconi contenenti siero umano da pazienti affetti da sindrome antifosfolipidica (APS), posti direttamente sul ripiano rivestito con il nastro ad alta emissività. La rastrelliera di PVC che contiene i flaconi viene verniciata con vernice nera ad alta emissività.

L'apparecchiatura utilizzata per il processo di liofilizzazione è un liofilizzatore modello Martin Christ Freeze Epsilon 2-100D, dotato di cinque termocoppie Pt-100 e tre sonde Lyo-control per monitorare la temperatura e la resistività direttamente a contatto con il prodotto. Nell'esperimento con il vassoio una termocoppia e una sonda Lyo-control vengono posizionate nel vassoio monitorato dalla termocamera; un'altra termocoppia viene inserita in un altro vassoio al di sotto di quello di interesse. Nell'esperimento con i flaconi le sonde sono posizionate nei flaconi posti sul ripiano al di sotto di quello monitorato della termocamera. Il contenuto di acqua residuo nel prodotto secco viene misurato, nel caso dei vassoi, con un forno Sartorius MA150 su un campione di circa 6 g da ogni vassoio in camera.

Nel caso dei flaconi è stato utilizzata una titolazione Karl Fisher.

I ripiani metallici vengono rivestiti con sette strisce parallele di nastro adesivo (con emissività pari a 0.9), in quanto la bassa emissività del metallo darebbe misure erranee. Inoltre, agendo il metallo come uno specchio per gli IR, non sarebbe possibile osservare le variazioni di temperatura del ripiano, ma si vedrebbe solo il riflesso della lente della termocamera posta al di sopra. La maggior parte delle sostanze biologiche ha un'emissività elevata, in questo caso è stata assunta un'emissività pari a 0.95 sia per l'esperimento con lo *slurry*, sia per quello con il siero.

Grazie al monitoraggio con termocamera, si possono osservare le variazioni di temperatura nel ripiano monitorato. È stato osservato infatti che in un ciclo a vuoto, durante i repentini cambi di temperatura, vi sono delle differenze di temperatura di circa 5°C in differenti zone del ripiano, e che tali differenze persistono per circa un'ora dall'avvio del test. Quando viene invece condotto un ciclo con il vassoio posto sul ripiano, questa differenza diventa di circa 8°C, il che dipende dall'effettivo contatto tra il vassoio e il ripiano. Inoltre, il vassoio è soggetto a deformazioni durante i salti di temperatura. Quando vengono raggiunte le fasi stazionarie, invece, le differenze di temperatura si riducono ad 1.5°C circa.

Per quanto riguarda l'esperimento con lo *slurry*, durante la fase di congelamento si nota come il congelamento del prodotto non sia uniforme, ma inizi da un angolo del vassoio, il che è dato dal maggior contatto di quella zona del vassoio con il ripiano. Dopo poco tempo dall'inizio dell'essiccamento primario, invece, è possibile notare ampie zone più fredde, con una differenza di temperatura di circa 13°C dal resto dello *slurry* nel vassoio, tra i -19°C e i -6°C. Si è inoltre potuto riscontrare che lungo lo spessore di prodotto nel vassoio non ci sono rilevanti gradienti di temperatura. Infatti, durante la fase di essiccamento primario il prodotto nel vassoio si fessura, essiccando, ed è possibile vedere il fondo del vassoio e valutarne pertanto la temperatura.

Le differenze di temperatura di 6°C persistono per circa 11 ore dall'inizio dell'essiccamento primario e ciò può essere dovuto alle diverse dimensioni dei cristalli di ghiaccio. Infatti, probabilmente le zone più esterne del vassoio che hanno subito un congelamento più rapido pongono più resistenza alla sublimazione rispetto alle zone centrali dove il congelamento è stato più lento. Nella fase di essiccamento secondario è stato possibile osservare che non appena la pressione scende, e la temperatura è aumentata, il prodotto diventa più freddo del ripiano. Questo fenomeno probabilmente è da attribuirsi all'evaporazione dell'acqua rimasta nel prodotto. In questa fase la differenza di temperatura è di circa 2.7°C, tra 15.4 °C e 18.1°C mentre la temperatura del ripiano è di 19.2°C.

Considerando invece gli esperimenti con il siero ed i flaconi, 2860 flaconi vengono riempiti e caricati nella camera del liofilizzatore sui ripiani mantenuti ad 8°C. Quindi la temperatura è portata da 0°C a -10°C.

Questa prima fase risulta essere piuttosto uniforme, con differenze di temperatura di circa 4°C. Con il procedere del congelamento si è notato un incremento di temperatura fino a circa 0°C, ma dopo meno di 10 minuti la temperatura si abbassa repentinamente fino a -30°C, fino a raggiungere poi lentamente la temperatura di -40°C. In questo caso è stata riscontrata una differenza di temperatura tra i flaconi di 8°C.

Nella fase di essiccamento primario il prodotto è visibile dall'apertura superiore del flacone di 7 mm di diametro e, pertanto, è possibile monitorarne la temperatura su 6-9 pixel. Si nota come la temperatura media non subisce variazioni se le misurazioni vengono fatte con dei singoli punti o dei cerchi estesi per circa 4-6 pixel nell'area di interesse. Successivamente, durante l'essiccamento secondario si nota come i valori ottenuti dalle sonde siano piuttosto differenti da quelli acquisiti da termocamera. In particolare, i dati delle sonde risultano sostanzialmente ritardati rispetto quelli ottenuti da termografie. Questo ritardo potrebbe essere causato dallo scarso contatto della sonda con il prodotto che ormai è secco e quindi molto poroso.

La termografia permette di monitorare in modo dettagliato l'evoluzione in un processo di liofilizzazione, con una risoluzione nello spazio e nel tempo particolarmente elevata. In questo caso, infatti, è stato dimostrato che il comportamento del prodotto durante un ciclo è tutt'altro che uniforme, cosa difficile da monitorarsi con termocoppie.

1.4 Monitoraggio con termocamera

Per ovviare al problema dell'interferenza della sonda di temperatura all'interno del flacone è possibile monitorare il processo per mezzo di termografia ad infrarossi.

La termografia ad infrarossi (IRT) si basa sulla proprietà di ogni corpo di emettere radiazioni elettromagnetiche di intensità variabile con la temperatura del corpo stesso se questo è ad una temperatura superiore allo zero assoluto (0 K). L'intensità della radiazione elettromagnetica emessa da un corpo, e quindi l'energia emessa, infatti è proporzionale alla sua temperatura. La termografia ad infrarossi è una tecnica di monitoraggio della temperatura che non prevede il contatto con il prodotto, nella quale l'energia nell'infrarosso emessa dal corpo monitorato viene misurata con opportuni sensori e, successivamente, correlata alla temperatura del corpo emettente. È possibile ottenere delle mappe di temperatura ad alta sensibilità, anche in condizioni ambientali sfavorevoli.

La radiazione incidente un determinato corpo viene scomposta in tre parti: una parte viene assorbita dal corpo e va a modificare l'energia a livello atomico, quindi la temperatura, una parte viene riflessa e una parte, se il tipo di materiale di cui è fatto il corpo lo permette, viene trasmessa attraverso il corpo. Pertanto, si definiscono tre coefficienti che definiscono le frazioni della radiazione incidente totale: l'assorbanza α , rapporto tra la quantità di radiazione assorbita e la quantità di radiazione incidente, la trasmittanza τ , rapporto tra la quantità di radiazione trasmessa e quella della radiazione incidente e la riflettanza ρ , rapporto tra la quantità di radiazione riflessa e quella incidente. Ne deriva che la somma dei tre coefficienti per un corpo sia unitaria. Un importante fattore è poi l'emissività ϵ , che rappresenta la frazione di energia irradiata da un corpo ad una determinata temperatura rispetto alla frazione di energia irradiata da un corpo nero alla stessa temperatura, data la proprietà del corpo nero di assorbire tutta la radiazione che

riceve e presentare quindi trasmittanza e riflettanza nulle. L'emissività ha sempre un valore compreso tra 0 e 1; questo valore dipende principalmente dal materiale e dalla sua struttura superficiale, ma anche dall'angolazione con cui viene eseguito il campionamento rispetto alla superficie del corpo monitorato, dalla lunghezza d'onda e dalla temperatura (in prossimità del punto critico). L'esatta valutazione dell'emissività del corpo è di fondamentale importanza per ottenere misure accurate. Un corpo trasparente (emissività nulla) è "illeggibile" da una termocamera ed è pertanto necessario che il corpo di cui si va ad indagare la temperatura sia opaco, altrimenti la misurazione non ha alcun valore.

Le radiazioni infrarosse non sono visibili ad occhio nudo e le termocamere ad infrarosso rendono visibili queste radiazioni, mediante opportuni sensori, che agiscono come trasduttori, trasformando la radiazione elettromagnetica in fenomeni meglio misurabili (variazione di potenziale elettrico, corrente elettrica, etc.). Ultimamente, nelle termocamere commerciali si sono affermate due tipologie di sensori:

- **Sensori Microbolometrici (di tipo termico):** la radiazione elettromagnetica colpisce il sensore e lo riscalda e questo riscaldamento varia la conducibilità elettrica del materiale di cui è composto il sensore. Pertanto, facendo passare una corrente elettrica attraverso il sensore, la variazione di corrente viene misurata e calibrata per ottenere il corrispondente valore di temperatura. Questi sensori sono più lenti di quelli di tipo quantico, descritti in seguito, a causa del tempo necessario a riscaldare il sensore per provocare una variazione nella conducibilità elettrica. Hanno una risoluzione termica minore, ma anche minori costi.

- **Sensori Fotovoltaici (di tipo quantico):** la radiazione elettromagnetica trasporta quanti di energia, in relazione ai fotoni incidenti e agli elettroni di valenza del materiale fotovoltaico che occupano una determinata banda di conduzione. Anche in questo caso la radiazione provoca una variazione nella conducibilità elettrica, registrabile come una variazione di corrente, oppure una variazione nel potenziale elettrico. Chiaramente questi sensori sono più veloci dei precedenti perché non necessitano del tempo di riscaldamento, ma in questo caso il sensore deve essere raffreddato (con azoto liquido, tramite effetto termoelettrico Peltier, mediante un ciclo Stirling) ed operare alla temperatura di 70 K.

Un vantaggio della termografia è la possibilità di andare a studiare l'immagine dopo che essa è stata acquisita. Le uniche cose che non si possono modificare in post-produzione sono la messa a fuoco, l'inquadratura e il range di lettura, ovvero l'intervallo di temperatura entro il quale la misura è attendibile. È possibile andare a variare il campo di lettura, quindi la scala entro la quale si va a posizionare la scala dei colori, ma esso deve essere scelto opportunamente, e non su tutto il range di lettura, in modo da non ridurre il contrasto ed andare a perdere informazioni. È inoltre importante non eseguire misurazioni ad un'angolazione superiore di 45° poiché le caratteristiche di riflessione del materiale cambiano superata una certa angolazione. Bisogna tenere conto che in base alla distanza a cui viene eseguito il cambiamento l'immagine sarà differente poiché l'acquisizione è eseguita in maniera discreta; pertanto, a diverse distanze dal corpo monitorato un pixel corrisponderà a differenti dimensioni reali e conterrà un diverso numero di particolari. È necessaria, inoltre, la valutazione della Temperatura Apparente Riflessa, che esprime il calore parassita che va ad influenzare il corpo di interesse, proveniente da sorgenti che si riflettono sulla termocamera.

Nella liofilizzazione il monitoraggio con termocamera è vantaggioso per quanto detto sopra: non entrando in contatto con il prodotto, il sensore non interferisce con il processo. È però di fondamentale importanza la valutazione della temperatura apparente riflessa nel tempo, dal momento che durante il processo cambia la temperatura dell'atmosfera e

l'umidità relativa nella camera. Bisogna poi tenere conto degli effetti geometrici di possibili contenitori curvi e riflettenti (flaconi di vetro) che possono andare ad influenzare la misurazione.

1.5 *Scopo del lavoro*

Con questo lavoro di Tesi si è cercato di valutare se il monitoraggio della temperatura tramite termografia in un processo di liofilizzazione permetta di ottenere misure attendibili e precise, con il vantaggio di non interferire direttamente con il prodotto. In un primo momento si è testato il sensore e, soprattutto, il *case* in cui è inserito. Infatti, le condizioni di basse temperature e pressione si pensava potessero compromettere il sensore. Dopodiché si è cercato di capire se la presenza della termocamera all'interno della camera del liofilizzatore andasse ad interferire con il processo. Questo perché l'elettronica della termocamera all'interno del *case* produce calore che può andare a riscaldare l'atmosfera nella camera del liofilizzatore e interferire con il processo.

Nella fase successiva è stato di fondamentale importanza determinare il valore effettivo dell'emissività dei corpi monitorati (flaconi di vetro) per ottenere misure attendibili. Per verificare l'attendibilità delle misure si sono andati a confrontare i valori di temperatura ottenuti dal monitoraggio con la termocamera.

Un secondo confronto tra i due metodi di monitoraggio è stato effettuato andando a calcolare il coefficiente globale di scambio termico e quello di resistenza al trasferimento di massa con i dati ottenuti per le prove effettuate. I calcoli sono stati svolti utilizzando un modello monodimensionale. Avendo eseguito una serie di prove identiche si è anche andato a calcolare la media dei due parametri e la loro deviazione standard, così da valutare la loro incertezza e confrontarla con quella ottenibile con altri sistemi basati sulla misura di temperatura.

2 Metodologie sperimentali e di calcolo

In questo capitolo si andranno a descrivere le metodologie utilizzate per valutare l'influenza della termocamera all'interno della camera del liofilizzatore e la convalida di questa come strumento di monitoraggio non invasivo, andando quindi a valutare i coefficienti di resistenza al trasporto di materia e globale di scambio termico.

2.1 Apparecchiature sperimentali utilizzate

- **Liofilizzatore:** l'apparecchiatura utilizzata per le prove sperimentali è un liofilizzatore LyoBeta25 (Telstar) avente una camera di liofilizzazione di 0.2 m³, il diametro del condotto tra camera e condensatore di 0.1 m con una valvola a farfalla in questo condotto (Figura 2.1 e 2.2). Il liofilizzatore è dotato di tre misuratori di pressione, uno termoconduttivo (Pirani PGS-101-S) e due di tipo capacitivo (MKS Type 626A Baratron), uno nella camera e uno nel condensatore. Per il monitoraggio della temperatura è presente un sistema di nove termocoppie collegato al sistema di acquisizione dati. Successivamente, è stato aggiunto un altro sistema di sei termocoppie (T-System) all'interno della camera, collegato al proprio sistema di acquisizione dati. Vi è inoltre un sensore di concentrazione laser all'interno della camera e vengono monitorate le temperature del fluido refrigerante/riscaldante che scorre nei ripiani e nel condensatore. I ripiani nella camera sono mobili, posizionabili a differenti altezze tramite un circuito pneumatico.



Figura 2.1: Liofilizzatore LyoBeta25 (Telstar)



Figura 2.2: Vista frontale della camera del liofilizzatore.

- **Termocamera:** l'apparecchiatura utilizzata per monitorare, tramite termografia, la temperatura del prodotto nella camera è un modello TICEM, costituita da un sistema di ripresa termografica con risoluzione 320x256 pixel che opera nello spettro LW delle onde elettromagnetiche dell'infrarosso (Figura 2.3).



Figura 2.3: Vista frontale dell'apparecchiatura TICEM.

È presente anche un sistema di ripresa nel visibile a bassa risoluzione. La configurazione e la manutenzione sono possibili tramite un proprio sistema di connessione (wireless) e acquisizione dati. L'apparecchiatura è stata inserita in una custodia protettiva: vi è una lente al germanio (essendo esso trasparente agli infrarossi non va a modificare la radiazione acquisita dalla termocamera), due valvole manuali per il riempimento del *case* con gas inerte al fine di evitare, nel raggiungimento del vuoto, il brinamento di possibile

umidità presente nell'aria all'interno del *case*, che andrebbe ad interferire con l'elettronica del sistema (Figura 2.4 e 2.5).

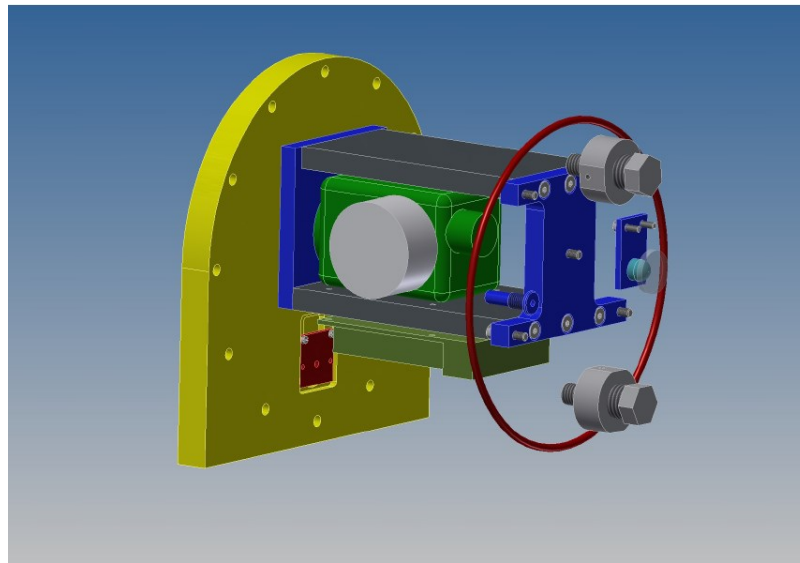
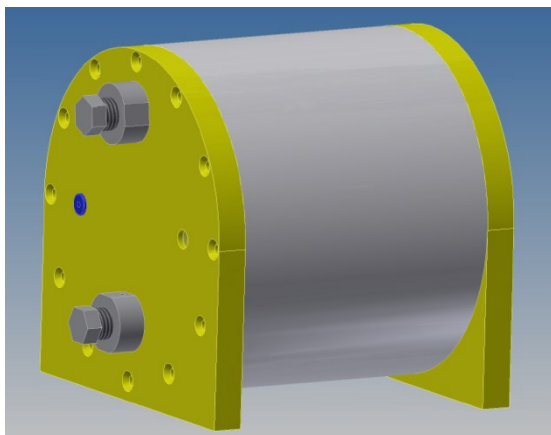


Figura 2.4: Schema dell'interno del *case* del sensore: è possibile vedere la parte frontale del case (in giallo), la termocamera (in verde), la videocamera (in rosso, fissata nella parte frontale del case), le due valvole manuali per il flusso di gas inerte (in grigio).

a)



b)

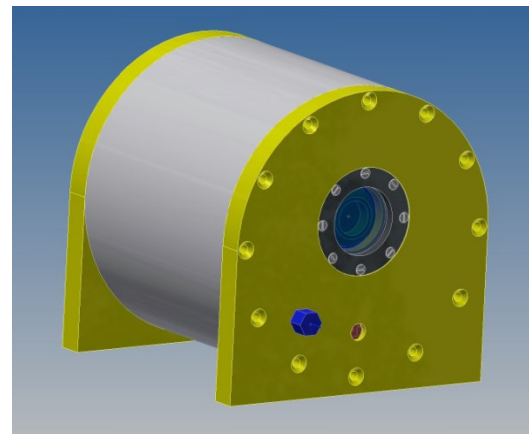


Figura 2.5: Schema del *case* della termocamera dove è possibile vedere nel retro a) le due valvole manuali (in grigio) e l'ingresso per l'alimentazione elettrica (in blu); sul fronte del *case* b) è presente la lente al germanio ed al di sotto di essa (più piccola) la lente della videocamera, oltre all'ingresso per la termocoppia/led freddo (in blu).

Il *case* è stato studiato per consentire al sistema di lavorare a basse temperature e sottovuoto: inizialmente si pensava che il problema maggiore fosse dato dall'influenza negativa delle basse temperature sull'elettronica del sistema, in fase di verifica però si è

notato come in realtà è il riscaldamento dell'hardware ad interferire con le basse temperature dell'atmosfera esterna, riscaldandola. L'apparecchiatura viene alimentata con un cavo interno alla camera del liofilizzatore, collegato nel retro del *case*. Vi è, inoltre, nella parte frontale del *case*, un led a luce fredda che va a illuminare i corpi inquadrati dalla termocamera per permettere il campionamento nel visibile in qualsiasi condizione luminosa, ma senza andare a intaccare la termografia. Il sistema di acquisizione inoltre permette di posizionare uno *spot* su uno specchietto (foglio di alluminio stropicciato in cui le radiazioni incidenti vengono riflesse n volte in tutte le direzioni) per permettere di acquisire in tempo reale la temperatura apparente riflessa: il sistema pertanto si autocorregge nel caso in cui il valore di questa temperatura variasse molto. È possibile utilizzare una termocoppia di riferimento inoltre, collegata alla termocamera, che permette di allineare in tempo reale il valore di temperatura acquisito tramite termografia e il valore da termocoppia. Questa termocoppia è inserita in una piastrina metallica di materiale ad emissività nota (0.97) che, di default, è inserita nel sistema di acquisizione. L'utilizzo di questa termocoppia è facoltativo, al fine di ottenere una misurazione più precisa. È necessario, invece, inserire ad ogni prova il valore esatto di emissività dei corpi di cui si vuole monitorare la temperatura. Con il sistema di acquisizione è possibile posizionare dei *tools* di tipo lineare (*line*), bidimensionale (*box*) e puntuale (*spot*). La termocamera in output dà le immagini campionate nell'infrarosso (termografie), quelle nel visibile e i file contenenti i valori di temperatura nel tempo dei relativi *tools* utilizzati. Nel caso si utilizzino i *tools* lineare o bidimensionale, sono dati i valori di temperatura massima, minima e media rilevate in quel *tool* al variare del tempo; nel caso dello *spot*, è dato un unico vettore di temperatura.

2.2 Studio dell'effetto della presenza della termocamera

In prima analisi si è voluto valutare l'effetto che la presenza della termocamera all'interno della camera del liofilizzatore ha sul processo. Sono state svolte prove sperimentali di tipo gravimetrico con differenti configurazioni, in presenza e non della termocamera. Il problema si pone dal momento che durante il monitoraggio l'elettronica della termocamera produce calore che può andare ad influire nel processo andando a riscaldare l'atmosfera in camera e il prodotto per irraggiamento. Le prove in questione sono state condotte tutte nelle medesime condizioni operative:

- Viene preparata una soluzione acquosa al 10% in massa di saccarosio;
- Vengono riempiti 10 flaconi di 5 ml di soluzione acquosa. I flaconi sono di tipo 8R, con un diametro di 1.8 cm e una capacità massima di 11.5 ml. Il prodotto riempie il flacone per un'altezza di circa 2 cm;
- I flaconi vengono pesati prima di caricarli nella camera del liofilizzatore;
- Nella termocamera (per le prove in cui è presente) viene fatto fluire azoto per togliere l'aria e evitare il brinamento o la condensazione dell'umidità, che può causare danni all'elettronica. La termocamera viene quindi collegata al cavo di alimentazione all'interno della camera e posizionata in fondo ad essa;
- Vengono caricati i flaconi;
- Si posizionano le termocoppie del T-System nei flaconi, sulle pareti e sul ripiano della camera;

- Prima di chiudere la camera vengono aperte le due valvole sul retro del *case* della termocamera in modo da permettere all'azoto di fluire;
- La camera del liofilizzatore viene chiusa e la prova avviata: viene fatto partire il congelamento ad una temperatura di -50°C . Vengono quindi avviate la sessione di campionamento della termocamera, con una frequenza di campionamento di 300 secondi, e quella del T-System, con una frequenza di 10 minuti;
- Quando tutto il prodotto, è congelato e si può osservare che le misurazioni ottenute con termocoppie inserite nei flaconi hanno raggiunto un valore stazionario (a -50°C), viene diminuita la pressione a 20 Pa;
- Quando il sensore di pressione all'interno della camera raggiunge il valore stazionario a 20 Pa, la temperatura viene aumentata a -20°C : ha inizio la sublimazione;
- Dopo 5 ore dall'inizio della sublimazione, la prova viene interrotta, viene rotto il vuoto e la camera aperta;
- I flaconi vengono nuovamente pesati in modo da determinare la perdita di massa.

La configurazione delle singole prove è la seguente:

- **Prova gravimetrica 1:** i flaconi presi in esame sono 10, in posizione centrale all'interno della camera del liofilizzatore, i due flaconi centrali vengono monitorati con le termocoppie, non vi è la presenza della termocamera. La configurazione è riportata in Figura 2.6.

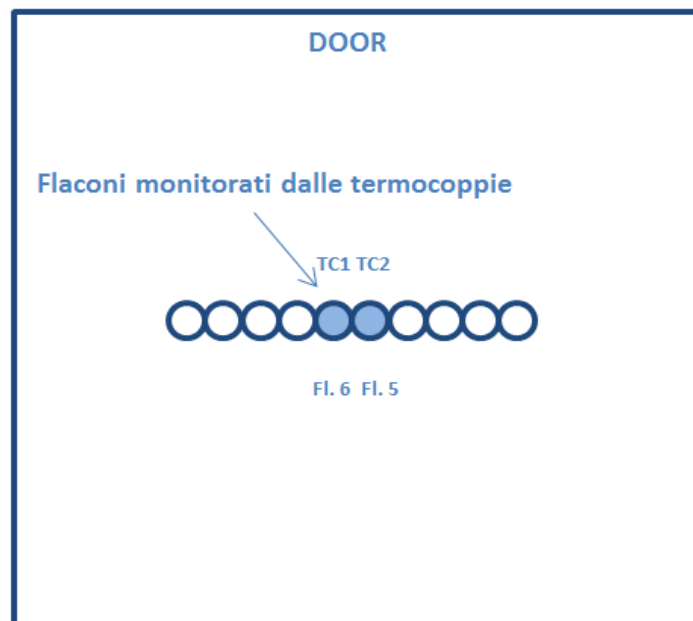


Figura 2.6: Disposizione dei flaconi nella camera del liofilizzatore nella prova 1.

- **Prova gravimetrica 2:** la configurazione dei flaconi è identica alla prova precedente, in questo caso, però, è presente la termocamera al fondo della camera del liofilizzatore. La distanza tra i flaconi e la termocamera è tale da permettere di inquadrare tutti e 10 i flaconi (Figura 2.7).

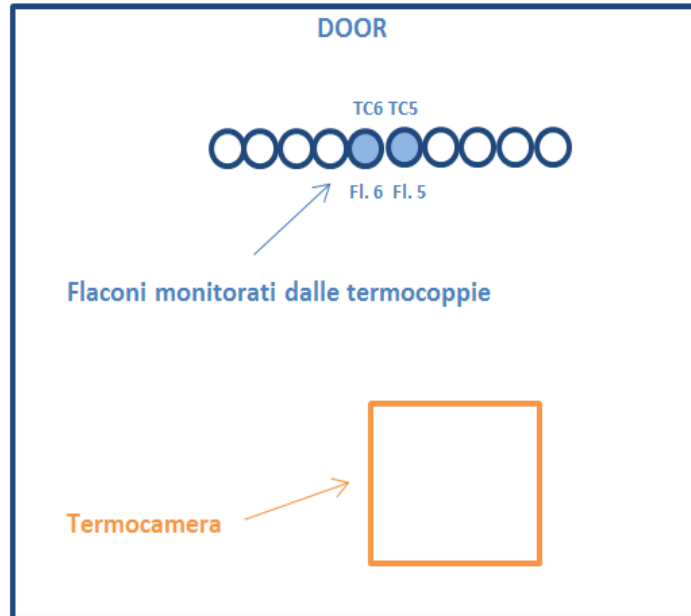


Figura 2.7: Disposizione della termocamera e dei flaconi all'interno della camera del liofilizzatore.

- **Prova gravimetrica 3:** questa prova si svolge in modo identico alla precedente, non vi è però la presenza della termocamera di fronte ai flaconi, ma essi sono nella stessa posizione sul ripiano (Figura 2.8).

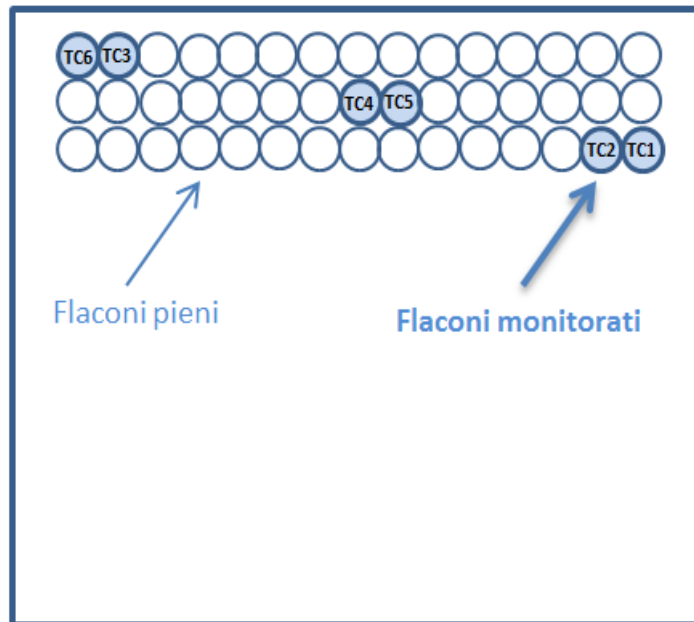


Figura 2.8: Disposizione dei flaconi all'interno della camera del liofilizzatore nella prova 3.

- **Prova gravimetrica 4:** questa prova prevede tre file di 15 flaconi (45 flaconi in tutto) tutti identici e tutti contenenti il prodotto. Le tre file occupano tutta la larghezza della camera e sono posizionate sul ripiano verso lo sportello. Vengono monitorati sei flaconi, due per ogni fila, in diverse posizioni lungo la larghezza della camera (destra, centrale, sinistra). La termocamera è posizionata verso il fondo della camera in posizione centrale in modo da contenere tutti i flaconi nell'inquadratura (Figura 2.9).

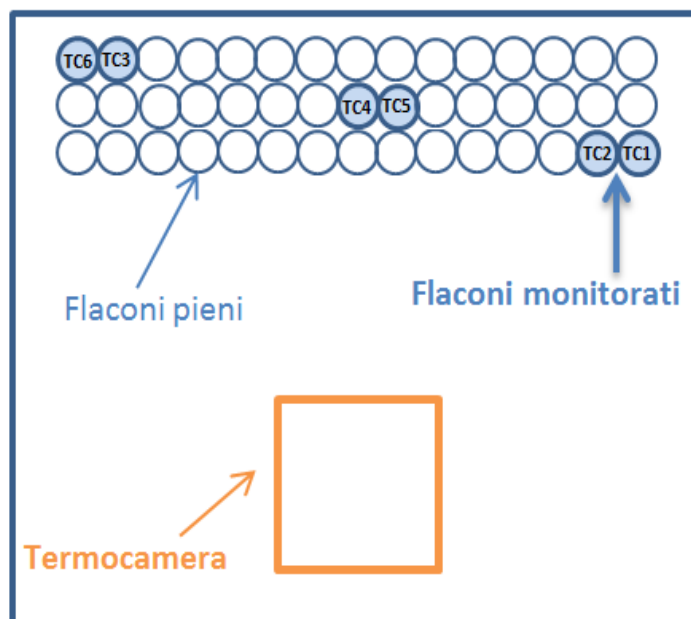


Figura 2.9: Disposizione dei flaconi e della termocamera all'interno della camera del liofilizzatore nella prova 4.

Successivamente allo svolgimento delle suddette prove, sono stati calcolati il coefficiente globale di scambio termico K_v e la resistenza al trasporto di materia R_p . I calcoli eseguiti per ottenere questi coefficienti sono i medesimi per tutte le prove e vengono eseguiti per i flaconi monitorati dalle termocoppie.

Conoscendo la perdita di massa avvenuta durante la prova è possibile valutare la quantità di calore fornita al flacone per la sublimazione con l'equazione (2). Essendo poi a conoscenza della temperatura al fondo del flacone T_B , ottenuta mediante le termocoppie, è possibile calcolare il coefficiente K_v di scambio termico globale con l'equazione (4). L'integrale al denominatore infatti, grazie alla linearità dell'integrale, può essere scomposto in due termini. Il primo termine viene ridotto al prodotto tra la temperatura del fluido refrigerante (-20°C), assunta costante durante la fase di sublimazione, e la durata della fase di sublimazione. Il secondo termine, invece, viene risolto numericamente (ad esempio con il metodo dei rettangoli): sarà perciò pari alla sommatoria dei prodotti di ogni intervallo di campionamento per la rispettiva temperatura misurata. Per ogni prova, una volta ottenuto il valore dei coefficienti di scambio termico globale, se ne calcola la media e la varianza.

Con i valori di K_v ottenuti è quindi possibile determinare la resistenza al trasporto di materia R_p . Dapprima viene calcolato il valore della tensione di vapore all'interfaccia di sublimazione $p_{w,i}$ al variare del tempo con l'equazione (6). Successivamente, con l'equazione (8), è possibile calcolare il flusso di materia che sia allontana dal prodotto. A questo punto, grazie all'equazione (9), è possibile valutare il coefficiente R_p al variare del tempo, dove il valore di $p_{w,c}$ è fornito dal sistema di acquisizione dati del liofilizzatore. Si richiede però di valutare R_p al variare della posizione dell'interfaccia di sublimazione. Pertanto, viene ricavata la posizione dell'interfaccia di sublimazione L_{dried} con l'equazione differenziale (11), risolta anch'essa numericamente, e messa in relazione ad R_p .

Avendo a disposizione i valori sperimentali di R_p , essi vengono interpolati, con metodi numerici, con l'equazione (10), considerando nullo il coefficiente $R_{p,0}$. Vengono pertanto valutati i coefficienti A e B che permettano di minimizzare l'errore tra la funzione interpolante i dati sperimentali e i dati stessi. Definiti questi due coefficienti, si determina il coefficiente B comune e si ricalcolano i valori del coefficiente A . Di questi ultimi si calcola la media e la varianza.

2.3 Convalida del monitoraggio con termocamera

Una volta valutato l'effetto della presenza della termocamera nel processo, si è proceduto con la convalida dello strumento. A tale scopo vengono eseguite dapprima 6 prove del tutto identiche per quanto riguarda la configurazione e le condizioni operative.

La procedura è la seguente:

- Viene preparata una soluzione acquosa al 10% in massa di saccarosio;
- Vengono riempiti 10 flaconi con 5 ml di soluzione acquosa. Per queste prove i flaconi sono di tipo 8R, con un diametro di 1.8 cm e una capacità massima di 11.5 ml. La soluzione acquosa riempie i flaconi per un'altezza di circa 2 cm;
- La custodia della termocamera viene svuotata dell'aria atmosferica con un flusso di azoto grazie alle valvole manuali sul retro del case;
- La termocamera viene collegata al cavo di alimentazione all'interno della camera e posizionata al fondo di essa;

- Viene posizionata la piastra di riferimento con all'interno una termocoppia per il monitoraggio e il successivo confronto della temperatura;
- Affianco alla piastrina di riferimento vengono caricati i 10 flaconi in fila;
- Vengono inserite due termocoppie del T-System nei due flaconi centrali della fila, una termocoppia fissata al ripiano, una termocoppia alla parete laterale della camera ed una al *case* della termocamera;
- Le valvole manuali del *case* della termocamera vengono aperte e, ottenuta l'inquadratura desiderata, la camera viene chiusa;
- La prova viene avviata: viene fatto partire il congelamento a -40°C . Si fanno partire le sessioni di campionamento della termocamera, con frequenza 300 secondi, e del T-System, con frequenza 10 minuti. Queste condizioni sono mantenute costanti fino a che le termocoppie che sono inserite nel prodotto non segnalano un assestamento allo stazionario per circa 5 ore;
- Viene diminuita la pressione ad un valore di 20 Pa;
- Quando il sensore di pressione in camera segnala un assestamento della pressione al valore desiderato, la temperatura viene alzata a -20°C : ha inizio la fase di essiccamento primario. Queste condizioni vengono mantenute costanti per circa 60 ore;
- Al termine dell'essiccamento primario la temperatura viene nuovamente alzata, inizialmente a 0°C per circa 2 ore e mezza e successivamente a 20°C per altre 2 ore e mezza: questa è la fase di essiccamento secondario;
- Al termine del processo viene rotto il vuoto e aperta la camera per poter scaricare i flaconi contenenti il prodotto essiccato.

Durante lo svolgimento delle prove sono state eseguite modifiche al sistema di acquisizione della termocamera. In particolare, era fondamentale determinare il valore dell'emissività del vetro dei flaconi. Per le prime prove è stato utilizzato un valore di emissività da letteratura, pari a 0.85. In seguito a diversi test (qui non riportati) si è arrivati alla conclusione che l'emissività del vetro dei flaconi cambia a seconda che il prodotto all'interno di essi si trovi ad una temperatura al di sopra o al di sotto gli 0°C . Di importanza per questo lavoro, però, è principalmente la fase dell'essiccamento primario, che si svolge in condizioni di temperatura pressoché costanti, in questo caso a -20°C . Pertanto, si è assunto un valore di emissività pari a 0.9. Per l'acquisizione delle temperature da termografia non sono stati utilizzati i valori forniti in output dal sistema della termocamera a causa della difficoltà nel posizionare correttamente i *tools*; infatti, data la necessità di inquadrare tutti e 10 i flaconi, la piastra di riferimento e lo specchietto di alluminio, è risultato difficile individuare il punto esatto dove posizionare il *tool* siccome i flaconi risultavano piccoli nell'inquadratura. Per l'acquisizione dei valori di temperatura da termografia è stato utilizzato un programma in Matlab che riceve e legge le immagini termografiche campionate nel tempo e permette di posizionare a piacere due spot che costituiscono gli estremi di un vettore, le cui componenti sono i pixel compresi tra i due estremi. Il programma restituisce, al variare del tempo, i valori di temperatura di ogni pixel di cui è composto il vettore. Anche in questo caso, però, il pixel corrispondente al valore della T_B è difficile individuazione e lo si è determinato eseguendo il confronto con i dati ottenuti mediante le termocoppie. Inoltre, si nota da immagini termografiche che agiscono da disturbo alla misurazione l'effetto geometrico causato dalla curvatura dei flaconi e il riflesso, in posizione centrale, della luce sul vetro dei flaconi. Pertanto, andando a scegliere il pixel più rappresentativo, bisogna tenere conto di questi due effetti e quindi non andare a posizionare gli spot sul riflesso del vetro o troppo al bordo del flacone, altrimenti si potrebbero ottenere temperature falsate. Anche per quanto riguarda il monitoraggio con la termocamera, si sono considerati i due flaconi centrali. Questo

perché, innanzitutto, è stato possibile confrontare i valori di temperatura ottenuti con la termocamera con quelli ottenuti con la termocoppia; inoltre, essi sono quelli che ricevono minore quantità di calore per irraggiamento e, pertanto, quelli per i quali il modello monodimensionale, di cui sopra, può essere maggiormente accurato.

Come nelle precedenti prove gravimetriche, sono stati svolti i calcoli al fine di determinare i coefficienti di scambio termico globale e di resistenza al trasporto di materia. I calcoli svolti sono i medesimi che si sono svolti per le prove gravimetriche. In questo caso però è necessario individuare la fine dell'essiccamento primario. A tale scopo si calcola il rapporto tra i valori di pressione ottenuti con sensore a termoconduttività e col sensore capacitivo e, andando a vedere il valore di questo rapporto al variare del tempo, si individua indicativamente il punto finale dell'essiccamento primario. Questo passaggio è necessario per svolgere, numericamente, l'integrale al denominatore dell'equazione (4). Si valuta però tale integrale con un accorgimento: i valori di temperatura per calcolare l'integrale non sono esattamente quelli rilevati dal sistema di monitoraggio. Si nota infatti che ad un certo punto dall'inizio dell'essiccamento primario c'è un salto di temperatura misurato dalla termocoppia quando la maggior parte del ghiaccio è sublimato e, successivamente, la temperatura si porta ad un valore asintotico pari alla temperatura del ripiano, o ad esso superiore, nel caso di un riscaldamento rilevante dalle pareti per irraggiamento. Nel calcolo di questo integrale il valore di temperatura precedente il salto viene quindi prolungato fino all'istante in cui è stata individuata la fine dell'essiccamento primario e, sulla base di questi dati, viene calcolato il coefficiente K_v . Ottenuti i valori di K_v , si eseguono i calcoli per ricavare la resistenza R_p come descritto per le prove gravimetriche. Questi calcoli vengono eseguiti con i dati ottenuti dalle termocoppie e con quelli ottenuti dalle termografie ed in seguito confrontati.

Al fine di convalidare il sistema anche con differenti condizioni operative, viene svolta una quinta prova. Le modalità, le condizioni operative e la configurazione nella camera del liofilizzatore sono le medesime, il prodotto però è una soluzione acquosa di saccarosio al 5% in massa. Anche per questa volta, utilizzando i valori rilevati vengono svolti i calcoli precedentemente descritti per il confronto dei due sistemi di monitoraggio.

Segue lo schema della configurazione delle prove precedentemente descritte (Figura 2.11).

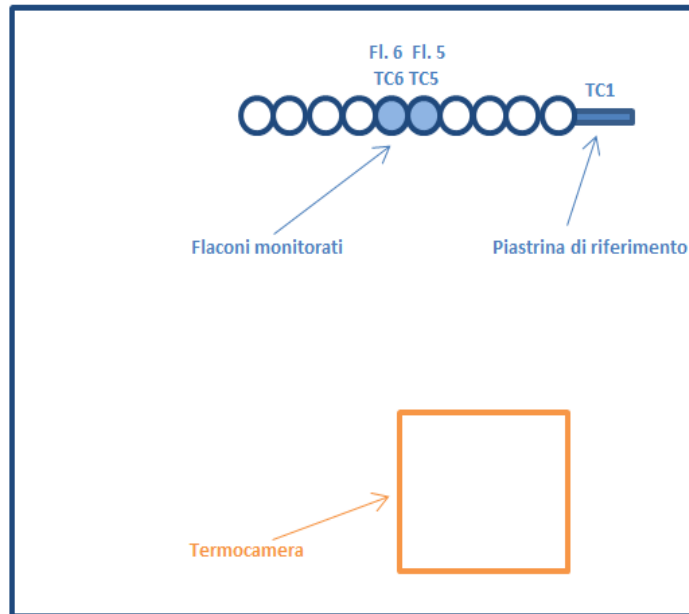


Figura 2.11: Disposizione dei flaconi e della termocamera all'interno della camera del liofilizzatore nelle sei prove di liofilizzazione.

3 Risultati

3.1 Studio dell'effetto della presenza della termocamera

Nella prima parte del lavoro l'obiettivo è stato andare a valutare quanto la termocamera vada ad influire sul processo.

Si confrontano dapprima i risultati ottenuti nelle prove gravimetriche 1 e 2, che presentano un'unica fila di flaconi e differiscono unicamente per la presenza della termocamera.

Nella prova gravimetrica 1 non vi è la termocamera, i flaconi monitorati dalle termocoppie presentano una variazione di massa di 2.62 g, per il flacone n° 5, e 2.73, per il flacone n° 6. A questi dati corrisponde un flusso di acqua allontanatosi dai flaconi di circa 2.03 kg/hm², per il flacone 5, e circa 2.12 kg/hm², per il flacone 6.

Se si esegue la stessa analisi a partire dai risultati ottenuti nella prova gravimetrica 2, in cui è presente la termocamera: si può notare che la quantità di acqua allontanata dai flaconi è nettamente inferiore. Per il flacone n°5 la perdita di massa d'acqua è di 1.47 g, per il flacone n° 6 è di 1.49 g. I flussi di materia sono quindi rispettivamente di 1.22 kg/hm² circa per il flacone 5 e 1.24 kg/hm² circa per il flacone 6.

Sembra quindi che la presenza della termocamera, invece che riscaldare l'atmosfera in camera, determinando quindi un'accelerazione del processo di sublimazione, vada a schermare i flaconi dall'irraggiamento delle pareti. Infatti, il flusso d'acqua nettamente minore della seconda prova è indicativo di un minor riscaldamento per irraggiamento da parte delle pareti della camera del liofilizzatore, essendo entrambe le prove condotte con la medesima temperatura del fluido riscaldante.

Si va quindi a confrontare l'effetto schermante, dato dalla presenza della termocamera, con quello che, in un classico batch, è dato dalla fila più esterna di flaconi. Si confrontano a tal fine i risultati ottenuti dalle prove gravimetriche 3 e 4.

La prova gravimetrica 3 non prevede la presenza della termocamera. È possibile notare che i valori di perdita di massa e flusso di materia sono notevolmente inferiori nella fila centrale, rispetto alle file esterne, a causa dell'effetto schermante di quest'ultime (Tabella 3.1 e 3.2).

Tabella 3.1: Variazioni di massa, espresse in g, nei flaconi della prova gravimetrica 3: la fila 1 è rivolta verso l'interno della camera, la fila 3 da, invece, verso lo sportello del liofilizzatore, la fila 2 è fra la 1 e la 3.

	Fl. 1	Fl. 2	Fl. 3	Fl. 4	Fl. 5	Fl. 6	Fl. 7	Fl. 8	Fl. 9	Fl. 10	Fl. 11	Fl. 12	Fl. 13	Fl. 14	Fl. 15
Fila 1	1.67	1.66	1.51	1.43	1.32	1.26	1.25	1.26	1.14	1.36	1.26	1.3	1.34	1.46	1.59
Fila 2	1.46	1.16	1.06	0.82	1.13	1.02	1.01	0.99	1.08	1.08	1.08	1.04	1.02	1.01	1.42
Fila 3	1.6	1.93	1.45	1.36	1.29	1.34	1.44	1.41	1.39	1.86	1.42	1.41	1.48	1.55	1.63

Tabella 3.2: Flussi di acqua allontanatasi dai flaconi durante la prova, i valori sono espressi in kg/hm^2 e la disposizione è la stessa della Tabella 3.1.

	Fl. 1	Fl. 2	Fl. 3	Fl. 4	Fl. 5	Fl. 6	Fl. 7	Fl. 8	Fl. 9	Fl. 10	Fl. 11	Fl. 12	Fl. 13	Fl. 14	Fl. 15
Fila 1	1.34	1.33	1.21	1.15	1.06	1.01	1.00	1.01	0.91	1.09	1.01	1.04	1.07	1.17	1.28
Fila 2	1.17	0.93	0.85	0.66	0.91	0.82	0.81	0.79	0.87	0.87	0.87	0.83	0.82	0.81	1.14
Fila 3	1.28	1.55	1.16	1.09	1.03	1.07	1.15	1.13	1.11	1.49	1.14	1.13	1.19	1.24	1.31

Si vanno, quindi, a calcolare le medie delle variazioni di massa e dei flussi dei flaconi esterni e le si confronta con quelle dei flaconi centrali. Si nota che le medie dei flaconi esterni, maggiormente irraggiati, sono nettamente superiori a quelle dei flaconi centrali, che invece subiscono l'effetto schermante dei flaconi disposti attorno. È possibile notare anche che i valori medi ottenuti per i flaconi della fila vicina allo sportello del liofilizzatore (fila 3) sono maggiori rispetto a quelli ottenuti per quelli della fila che dà sull'interno della camera (fila 1), a causa delle diverse condizioni di irraggiamento (Tabella 3.3).

Tabella 3.3: Valori medi delle variazioni di massa e relative varianze nella prova gravimetrica 3.

	Δm media, g	Varianza, %
Flaconi esterni	1.45	12.04
Flaconi centrali	1.04	7.92
Fila 1	1.39	11.58
Fila 3	1.5	12.24

Tabella 3.4: Valori medi dei flussi di materia e relative varianze nella prova gravimetrica 3.

	Flusso medio, kg/hm^2	Varianza, %
Flaconi esterni	1.16	12.04
Flaconi centrali	0.83	7.92
Fila 1	1.11	11.58
Fila 3	1.21	12.24

Si esegue, quindi, la medesima analisi condotta per la prova gravimetrica 4, identica alla precedente, ma in cui è presente la termocamera (Tabella 3.5 e 3.6).

Tabella 3.5: Variazioni di massa, espresse in g, nei flaconi della prova gravimetrica 4: la fila 1 è rivolta verso l'interno della camera, la fila 3 da, invece, verso lo sportello del liofilizzatore, la fila 2 è fra la 1 e la 3.

	Fl. 1	Fl. 2	Fl. 3	Fl. 4	Fl. 5	Fl. 6	Fl. 7	Fl. 8	Fl. 9	Fl. 10	Fl. 11	Fl. 12	Fl. 13	Fl. 14	Fl. 15
Fila 1	1.55	1.2	1.17	1.12	1.16	1.21	1.11	1.16	1.33	1.48	1.21	1.2	1.18	2.2	1.15
Fila 2	1.21	0.98	0.96	0.96	0.95	1.22	1.12	0.98	1.09	1.54	1.08	0.89	0.97	1.46	1.38
Fila 3	1.53	1.19	1.14	1.13	1.24	1.93	1.39	1.18	1.62	1.57	0.91	1.14	1.86	2.03	1.8

Tabella 3.6: Flussi di acqua allontanatisi dai flaconi durante la prova, i valori sono espressi in kg/hm² e la disposizione è la stessa della Tabella 3.4.

	Fl. 1	Fl. 2	Fl. 3	Fl. 4	Fl. 5	Fl. 6	Fl. 7	Fl. 8	Fl. 9	Fl. 10	Fl. 11	Fl. 12	Fl. 13	Fl. 14	Fl. 15
Fila 1	1.2	0.93	0.91	0.87	0.9	0.94	0.86	0.9	1.03	1.15	0.94	0.93	0.92	1.71	0.89
Fila 2	0.94	0.76	0.74	0.74	0.74	0.95	0.87	0.76	0.85	1.19	0.84	0.69	0.75	1.13	1.07
Fila 3	1.19	0.92	0.88	0.88	0.96	1.5	1.08	0.92	1.26	1.22	0.71	0.88	1.44	1.58	1.4

Le conclusioni che si possono trarre sono le medesime. I valori medi delle perdite di peso e del flusso, infatti, sono coerenti con quanto detto sopra (Tabella 3.7 e 3.8). Si può notare infatti che i valori medi delle variazioni di massa e dei flussi di materia dei flaconi centrali e di quelli esterni sono simili tra loro nelle due prove. Anche i valori di variazione di massa e flusso della fila 3, quella non interessata dalla termocamera, sono simili nelle due prove (Tabella 3.3 e 3.7, Tabella 3.4 e 3.8). È possibile dire, quindi, che la termocamera non va a influire sulla cinetica del processo. Le due prove, infatti, differiscono unicamente per la presenza della termocamera, ma presentano risultati simili tra loro.

Tabella 3.7: Valori medi delle variazioni di massa e dei flussi di materia nella prova gravimetrica 4.

	Δm media, g	Varianza, %
Flaconi esterni	1.37	22.69
Flaconi centrali	1.09	18.49
Fila 1	1.3	21.67
Fila 3	1.44	24.00

Tabella 3.8: Valori medi dei flussi di materia e relative varianze nella prova gravimetrica 4.

	Flusso medio, kg/hm²	Varianza, %
Flaconi esterni	1.06	22.69
Flaconi centrali	0.85	18.49
Fila 1	1.01	21.67
Fila 3	1.12	24.00

In questa prova, però, essendoci la termocamera, si vanno a calcolare anche le medie delle variazioni di massa e del flusso sublimativo dei flaconi che, nella fila 1, vedono di fronte a sé la termocamera, in confronto a quelli che, invece, vedono la parete della camera. La termocamera sta davanti ai flaconi dal n°2 al n°8 (Tabella 3.9 e 3.10).

Anche in questo caso è confermato l'effetto schermante della termocamera. Infatti i flaconi che stanno davanti alla termocamera presentano variazioni di massa e flusso di materia medi minori dei flaconi che vedono la parete, che invece sono più irraggiati. I flaconi interessati dalla presenza della termocamera presentano variazione di massa e flusso di materia medi simili a quelli dei flaconi nella fila centrale, che sono schermati dai flaconi esterni. Questo risultato è di estrema importanza poiché nel monitoraggio di un lotto di flaconi riveste particolare interesse seguire la dinamica (temperatura e contenuto di ghiaccio residuo nel tempo) dei flaconi centrali, i quali costituiscono la maggior parte del lotto, mentre la termocamera consente, ovviamente, di monitorare solamente i flaconi esterni.

Tabella 3.9: Variazioni di massa medie e relative varianze percentuali dei flaconi appartenenti alla fila 1 (verso l'interno della camera del liofilizzatore).

Fila 1	Δm media, g	Varianza, %
Flaconi che vedono la termocamera	1.16	3.20
Flaconi che vedono la parete	1.41	24.81

Tabella 3.10: Flussi di materia medi e relative varianze percentuali dei flaconi appartenenti alla fila 1 (verso l'interno della camera del liofilizzatore).

Fila 1	Flusso medio, kg/hm²	Varianza, %
Flaconi che vedono la termocamera	0.90	3.20
Flaconi che vedono la parete	1.10	24.81

3.2 *Convalida del sistema di monitoraggio basato sull'impiego della termocamera*

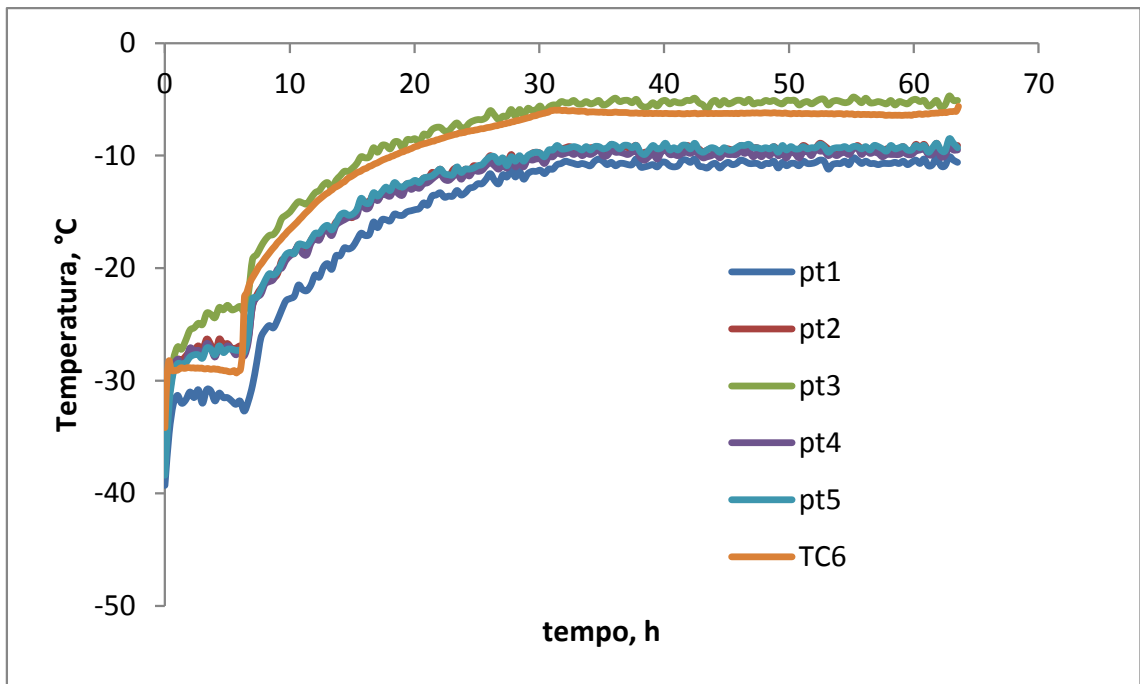
Dal momento che è stato dimostrato che la presenza della termocamera non va a influire particolarmente nel processo di liofilizzazione, si va a valutare la differenza tra le misurazioni ottenute con le termocoppie e quelle ottenute con le termografie. Le prove svolte a questo scopo prevedono un ciclo completo di liofilizzazione e il monitoraggio mediante termocoppie e termocamera.

Il primo problema che sorge è l'identificazione del punto di misura nel caso in cui si impieghino le termocoppie. Con le termocoppie, infatti, si ottiene un unico valore di temperatura e la sua variazione nel tempo. Nel caso del monitoraggio con termocamera, invece, una volta ottenute le termografie al variare del tempo è possibile acquisire la temperatura al variare del tempo in diversi punti. Il primo problema che sorge, infatti, è la difficoltà di identificare un punto di acquisizione che sia rappresentativo di quello della termocoppia, causato anche dal fatto che dalle termografie non è possibile riconoscere la posizione esatta della termocoppia al fondo del flacone. A distanza di pochi pixel, infatti, i profili di temperatura risultano diversi e possono non essere rappresentativi del punto misurato dalla termocoppia.

Al fine di ovviare questo problema, nelle prove a ciclo completo, vengono acquisiti cinque punti sul fondo del flacone. I profili di temperatura di questi cinque punti, vengono confrontati con quello della termocoppia. Successivamente, si esegue la media dei cinque profili e viene anch'essa confrontata con il profilo della termocoppia. Questo, chiaramente, viene eseguito sui flaconi monitorati dalle termocoppie, che in tutte le prove a ciclo completo risultano essere i due centrali.

Il profilo di temperatura della termocoppia in tutte le prove risulta compreso tra gli estremi dei cinque profili ottenuti dalle termografie. Il profilo di temperatura media risulta in ottimo accordo con quello della termocoppia, soprattutto nella prima fase dell'essiccamento primario, nella quale ha luogo la sublimazione del ghiaccio e la temperatura si assesta ad un valore sostanzialmente costante, derivante dall'equilibrio tra il calore che arriva al prodotto e quello che viene utilizzato per la sublimazione. Vanno infatti considerate le incertezze dei due strumenti, entrambe di circa 1°C (Figure 3.1, 3.2 e 3.3).

a)



b)

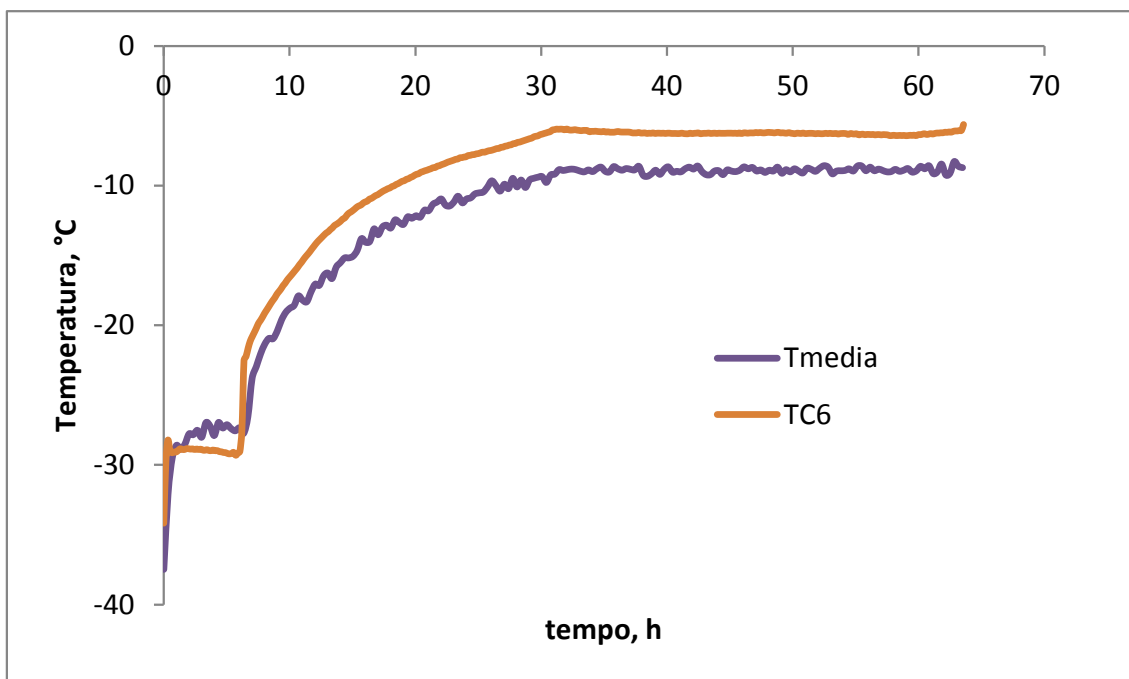
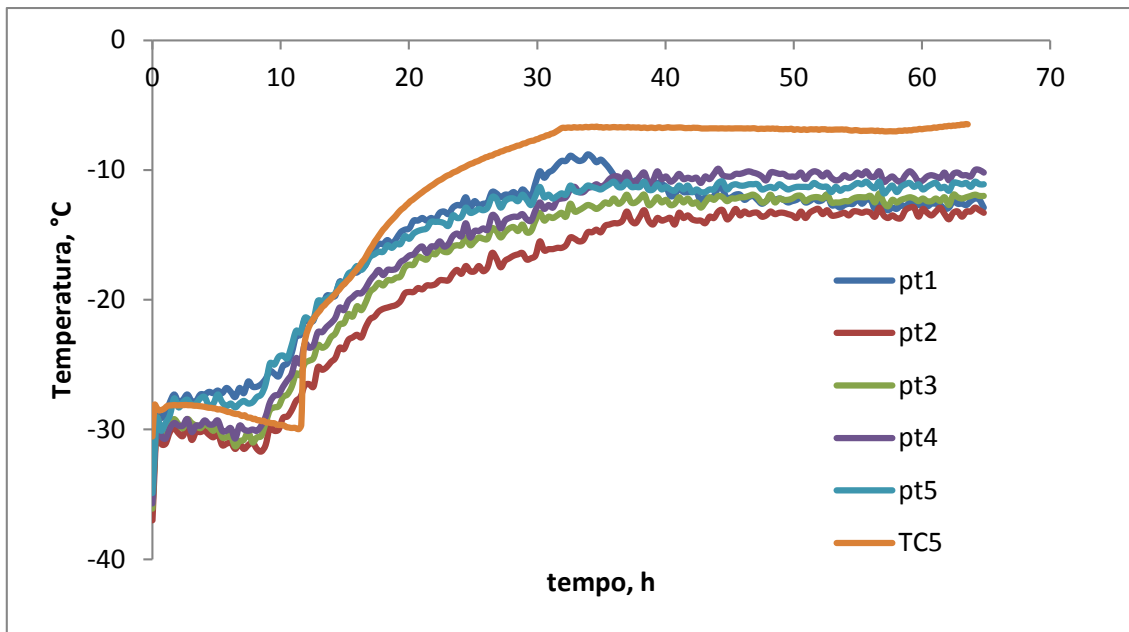


Figura 3.1: Andamenti delle temperature durante la fase di essiccamento primario nel flacone 6 in una prova al 10% in massa di saccarosio. Nel grafico a) i cinque profili ottenuti dalle termografie sono confrontati con quello da termocoppia (TC6). Nel grafico b) la media dei cinque profili precedenti è confrontata con il profilo ottenuto dalla termocoppia (TC6).

a)



b)

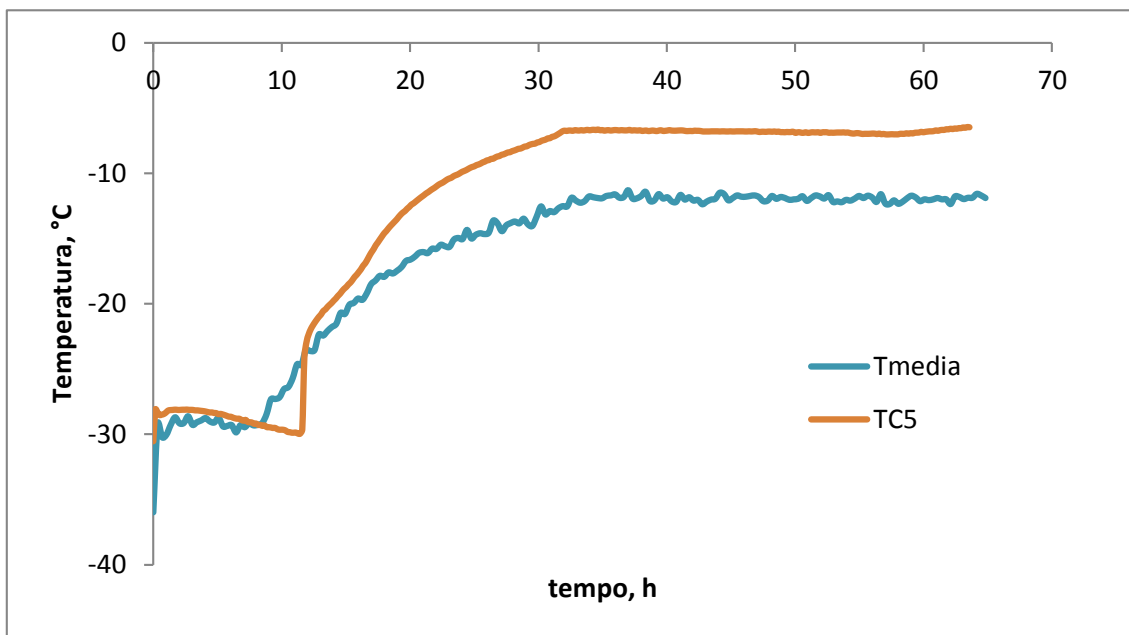
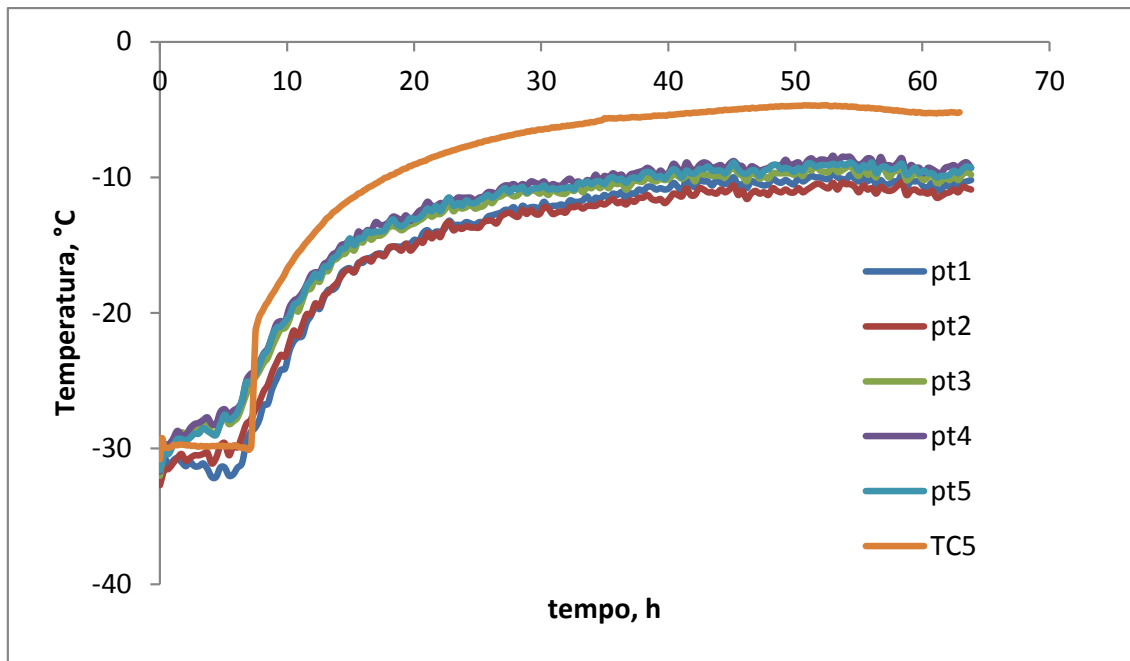


Figura 3.2: Andamenti delle temperature durante la fase di essiccamento primario nel flacone 5 in una prova al 10% in massa di saccarosio. Nel grafico a) i cinque profili ottenuti dalle termografie sono confrontati con quello da termocoppia (TC5). Nel grafico b) la media dei cinque profili precedenti è confrontata con il profilo ottenuto dalla termocoppia (TC5).

a)



b)

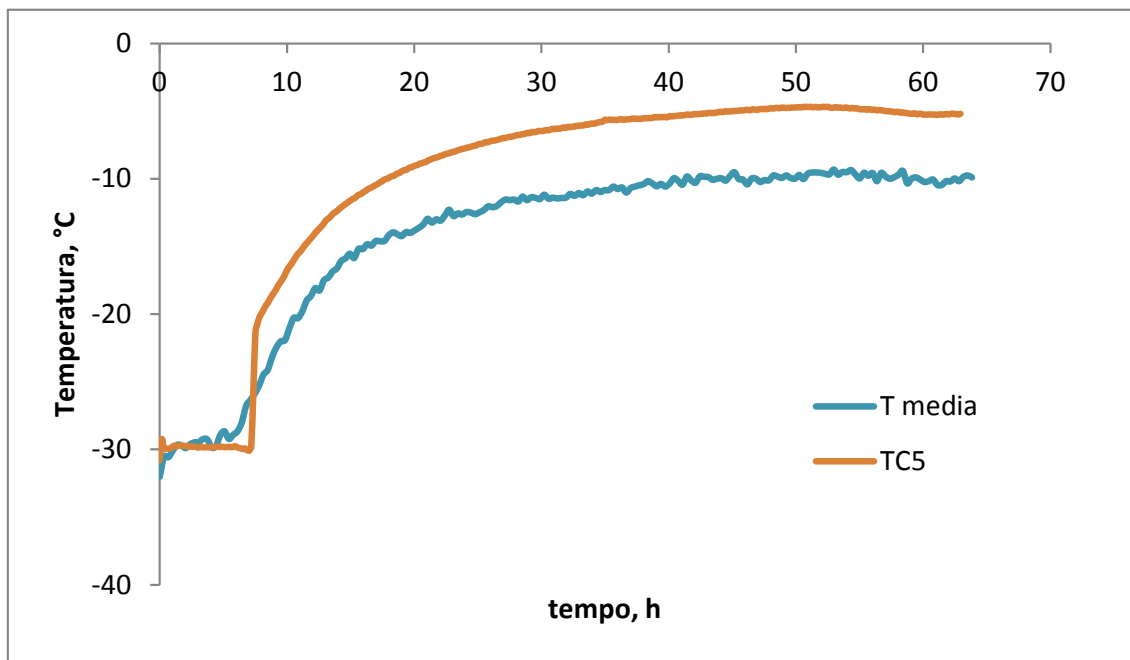


Figura 3.3: : Andamenti delle temperature durante la fase di essiccamento primario nel flacone 5 in una prova al 5% in massa di saccarosio. Nel grafico a) i cinque profili ottenuti dalle termografie sono confrontati con quello da termocoppia (TC5). Nel grafico b) la media dei cinque profili precedenti è confrontata con il profilo ottenuto dalla termocoppia (TC5).

Come ulteriore approfondimento di questo problema, vengono scelti tre punti per ogni flacone monitorato e messi a confronto i valori ottenuti dalle termografie in quei punti con i valori ottenuti dalle termocoppie, con il fine di identificare il punto che meglio corrisponde a quello misurato dalla termocoppia. I punti sono presi alle estremità e nel

centro del fondo del flacone. Il punto centrale risulta, solitamente, quello a cui corrisponde il valore di temperatura più alto.

Nel caso delle prove a ciclo completo, è possibile riconoscere nella termografia i flaconi monitorati dalla presenza delle termocoppie (Figura 3.4 e 3.5).

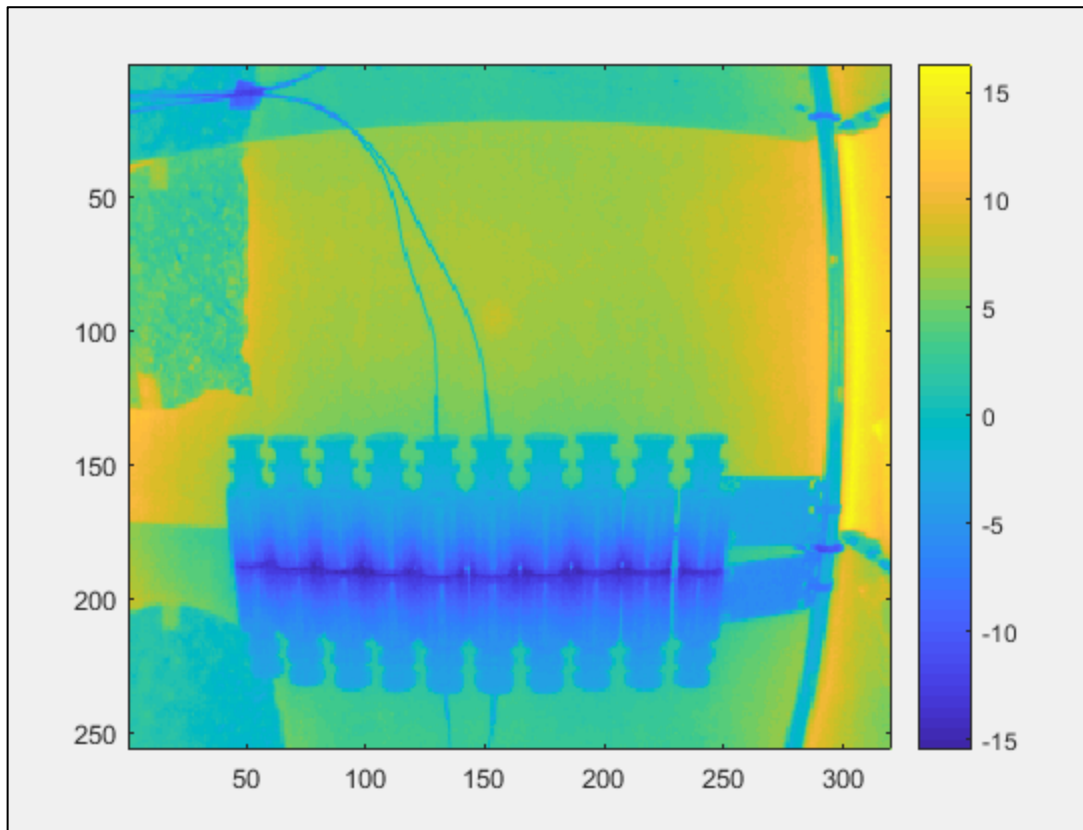


Figura 3.4: Termografia di una prova a ciclo completo con soluzione di saccarosio al 10% in massa. Sulla destra dell'immagine è possibile vedere la palette di colori identificativi delle temperature.

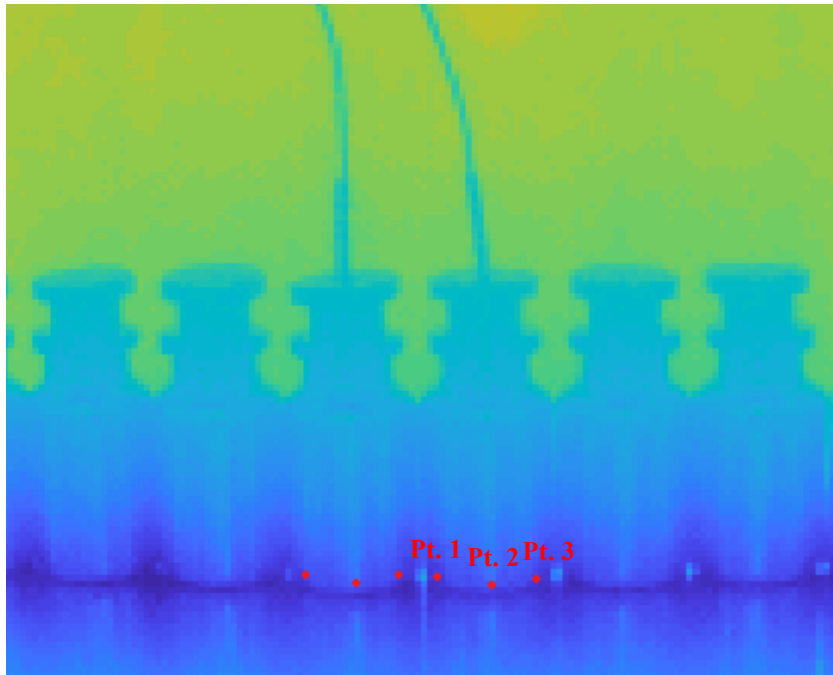


Figura 3.5: Particolare della termografia in cui è possibile notare i punti di acquisizione scelti al fondo dei due flaconi monitorati dalle termocoppie.

Nella maggior parte delle prove, da questa analisi è possibile riscontrare che i profili più vicini a quello ottenuto con la termocoppia sono quelli relativi ai punti scelti alle estremità del flacone (punti 1 e 3) (Figura 3.6). È probabile quindi che il punto monitorato dalla termocoppia si trovi in corrispondenza di uno dei due punti di acquisizione (punto 1 o 3). Inoltre, i profili ottenuti dai punti 1 e 3 in quasi tutte le prove (sia in quelle con soluzione al 10% in massa di saccarosio, sia in quella al 5%) sono tra loro molto simili, in dei tratti sono anche sovrapposti.

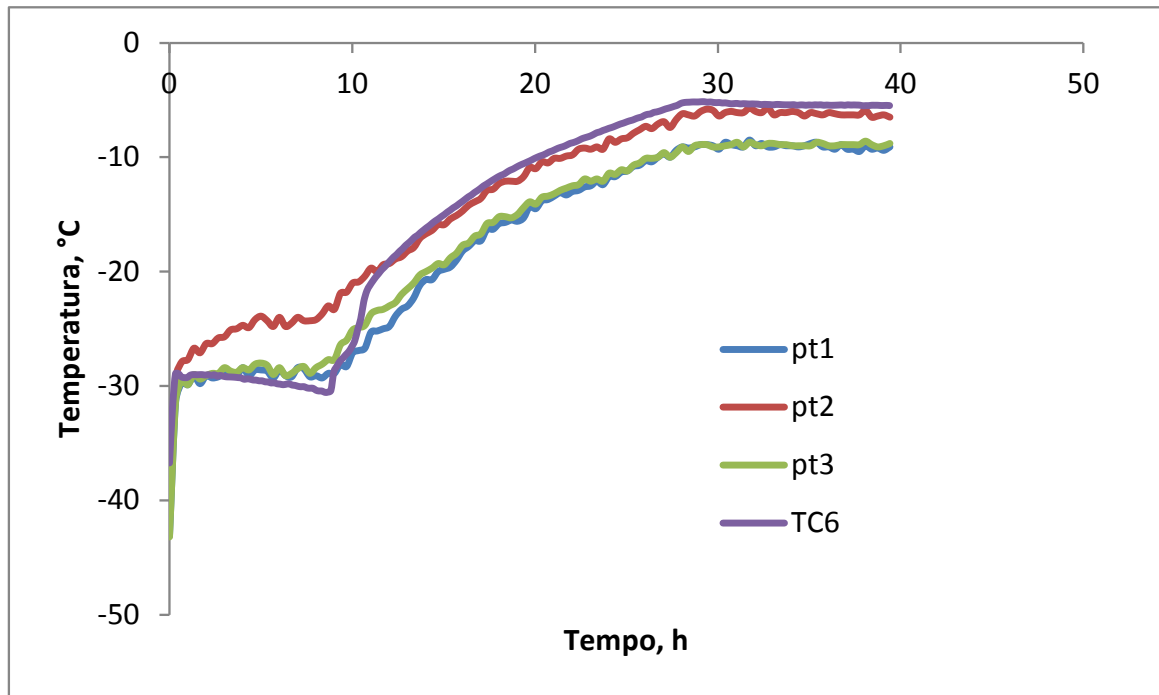


Figura 3.6: Profili di temperatura di una prova a ciclo completo con soluzione di saccarosio al 10% in massa.

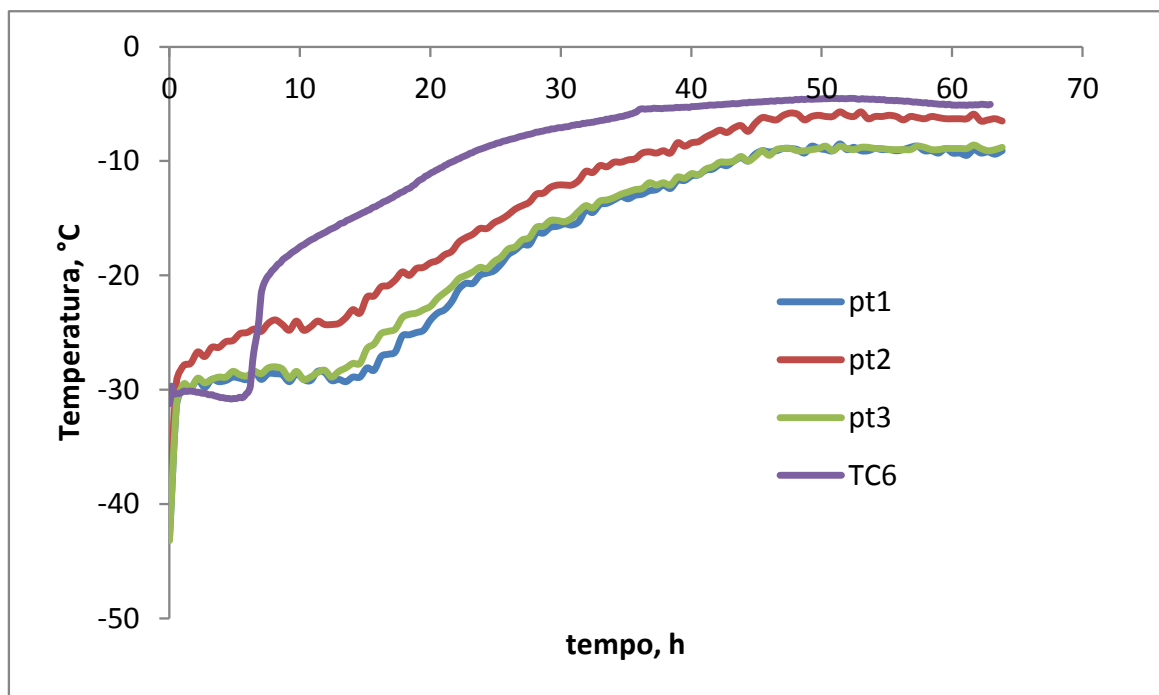


Figura 3.7: Profili di temperatura di una prova a ciclo completo con soluzione di saccarosio al 5% in massa.

Le medesime analisi sono state effettuate per le sulle prove gravimetriche 2 e 4, quelle in cui vi è la termocamera (Figure 3.8 e 3.9). Nonostante la durata del processo sia nettamente più breve, è possibile notare come anche in questo caso il profilo di temperatura ottenuto con la termocoppia sia compreso tra quelli ottenuti nei tre punti

considerati. In particolare, nella prova gravimetrica 4 è possibile notare (Figura 3.10) come nel flacone 1, quello all'estremo del batch nella prima fila, il profilo di temperatura relativo al punto di acquisizione 1 sia inferiore a quello ottenuto nei punti 2 e 3, simili tra loro. Questo è conseguente all'effetto dell'irraggiamento per cui il punto 1, più interno, è più schermato dai flaconi vicini e, quindi, è più freddo. Gli altri due punti invece sono irraggiati direttamente dalle pareti della camera e, quindi, risultano più caldi.

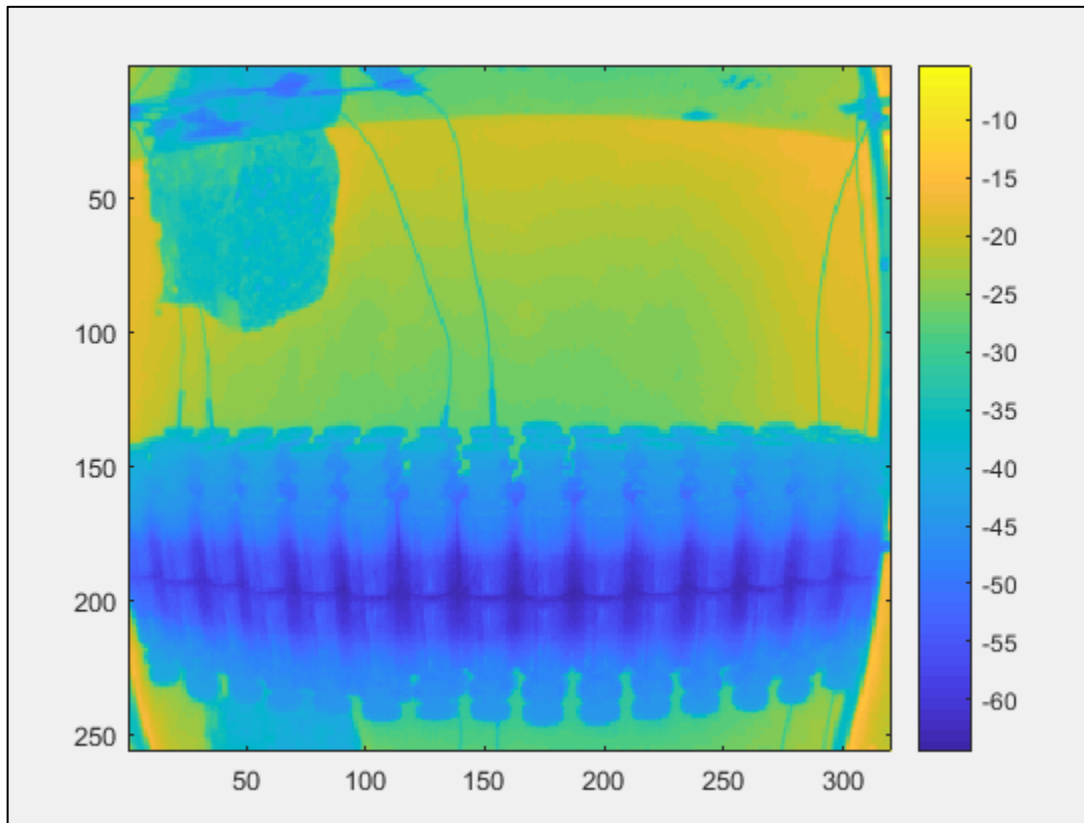


Figura 3.8: Termografia del batch nella prova gravimetrica 4 in fase di sublimazione. I flaconi monitorati dalle termocoppie nella prima fila sono i primi due a destra. A destra dell'immagine è possibile vedere, inoltre, la palette di colori che identificano le temperature.

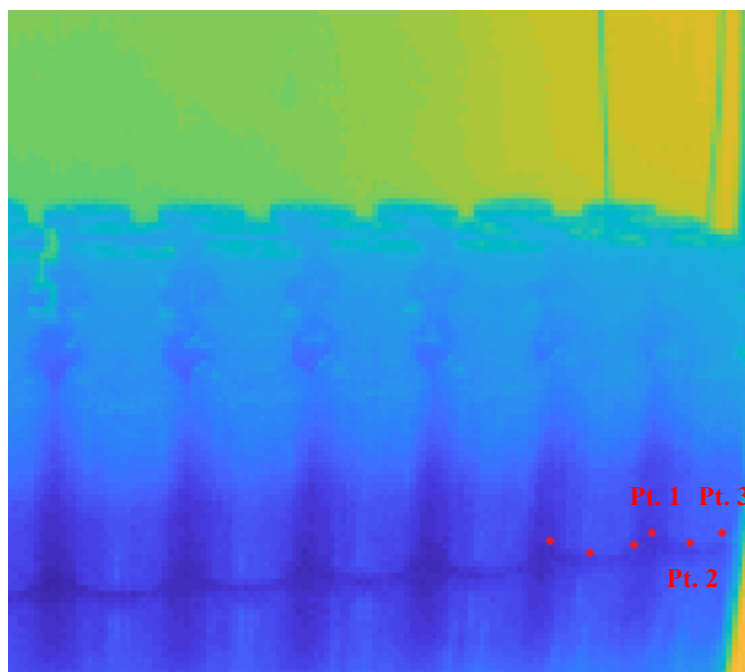


Figura 3.9: Particolare della termografia della prova gravimetrica 4 in cui è possibile notare i punti (in rosso) scelti per l'acquisizione delle temperature da confrontare con quelle ottenute con la termocoppia.

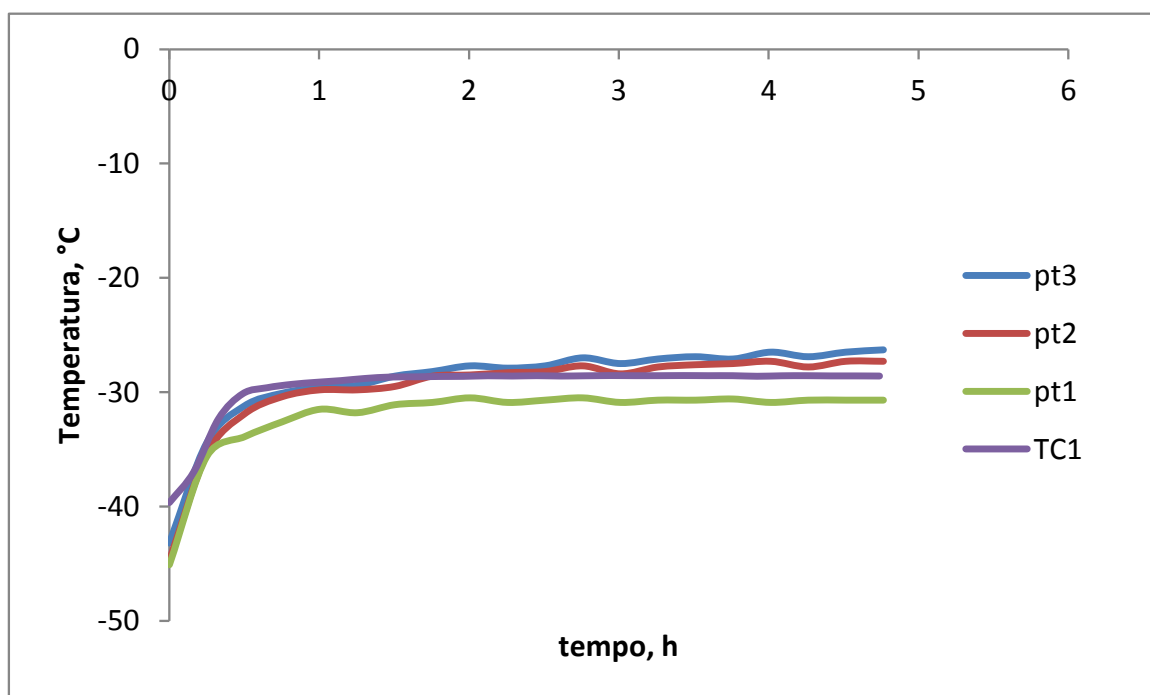


Figura 3.10: Profili di temperatura misurati nel flacone 1 (quello più esterno nella prima fila) nella prova gravimetrica 4. Il profilo della termocoppia (TC1) è confrontato con quello dei tre punti di acquisizione.

3.3 Determinazione del punto di fine dell'essiccamento primario

Per la determinazione del punto di fine dell'essiccamento primario si è utilizzato il valore del rapporto tra i valori di pressione ottenuti con il sensore Pirani (funzione della pressione parziale del vapore) e quelli ottenuti con il sensore Baratron (pressione totale in camera). La durata dell'essiccamento primario, però, si può determinare anche dai profili di temperatura. Infatti, l'essiccamento primario è praticamente finito quando nel profilo di temperatura si presenta la variazione brusca nella velocità di aumento della temperatura, dopodiché il profilo tende ad un valore asintotico che corrisponde a quello del ripiano. È possibile notare, infatti, che, pressoché contemporaneamente, il profilo della temperatura media sale repentinamente e il profilo del *Pressure Ratio* inizia a decrescere. I due profili risultano, perciò, portare ad analoghe conclusioni e si può dire che la maggior parte dell'acqua presente nel prodotto si sia allontanata, per sublimazione, dopo circa 10 ore dall'inizio dell'essiccamento primario nel caso delle prove eseguite con soluzione di saccarosio al 10% in massa (Figura 3.11). Nel caso della prova con la soluzione al 5% in massa di saccarosio si può notare che l'aumento repentino di temperatura avviene poco prima rispetto alla prova con la soluzione al 10% (Figura 3.12).

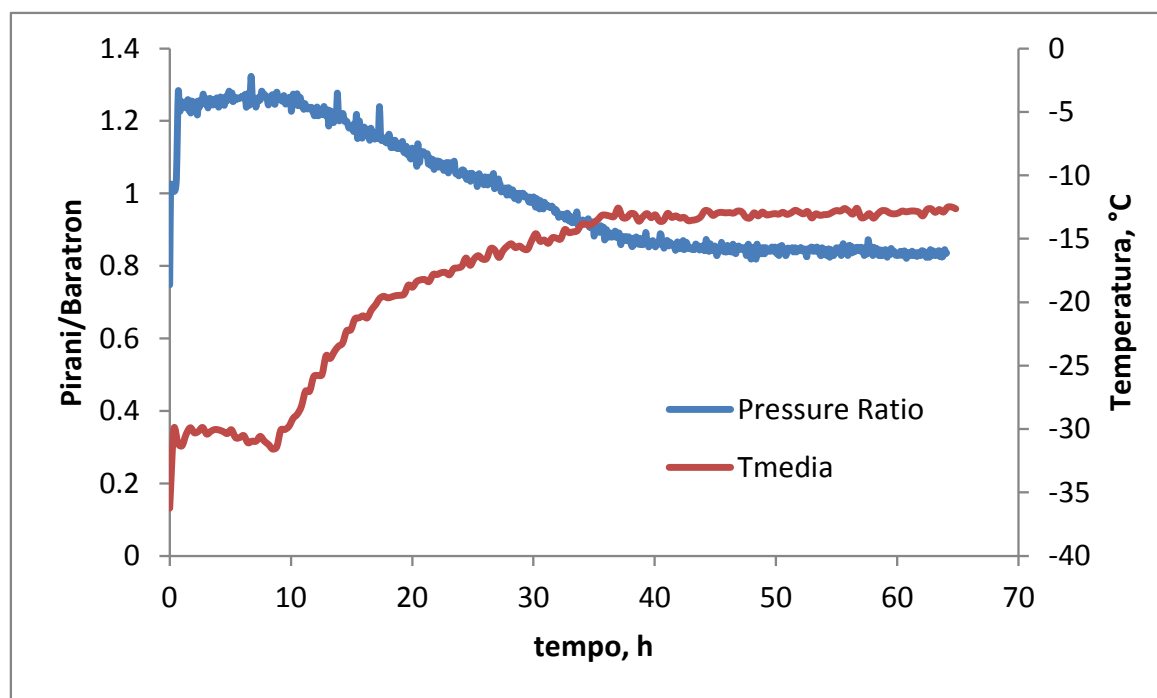


Figura 3.11: Confronto, durante la fase di essiccamento primario, dell'andamento del *Pressure Ratio* (linea blu) nella camera del liofilizzatore e della temperatura media (linea rossa) nel flacone 6 in una prova con soluzione di saccarosio al 10% in saccarosio.

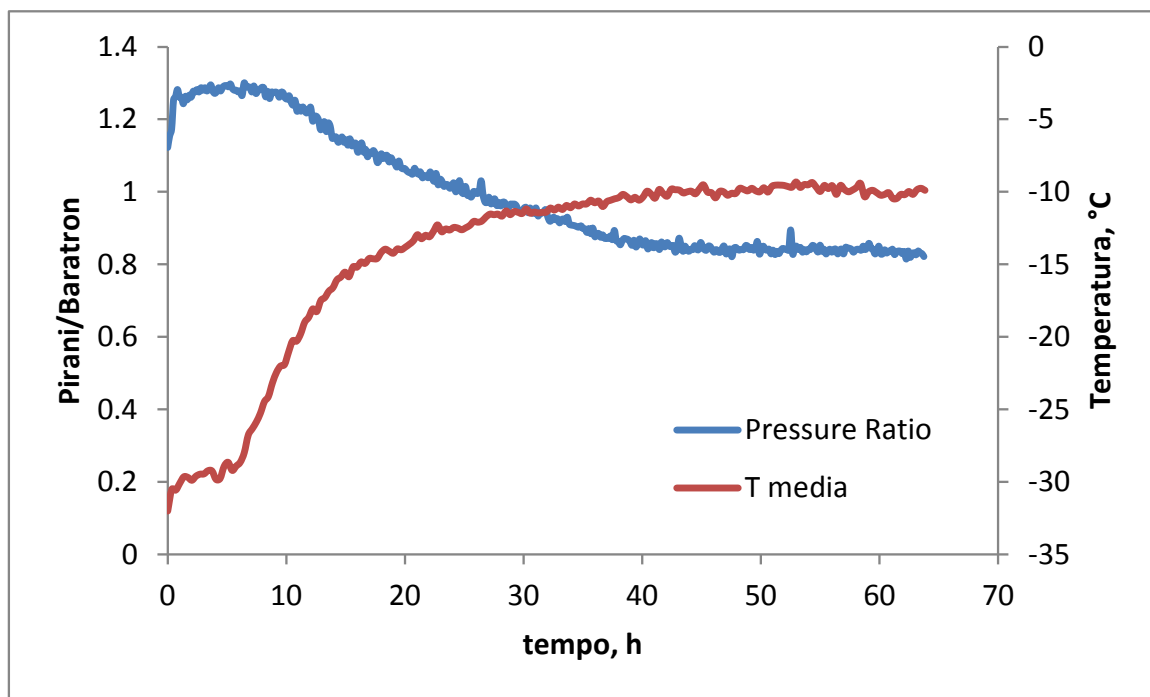


Figura 3.12: confronto, durante la fase di essiccamento primario, dell'andamento del *Pressure Ratio* (linea blu) nella camera del liofilizzatore e della temperatura media (linea rossa) nel flacone 5 in una prova con soluzione di saccarosio al 5% in saccarosio.

3.4 Utilizzo della termocamera per la stima del coefficiente globale di scambio termico K_v

Per la determinazione dei parametri del modello sono stati svolti i calcoli descritti precedentemente. Al fine di valutare l'accuratezza del sistema di monitoraggio tramite termocamera, si esegue il confronto di tali parametri calcolati con le misurazioni ottenute dalle termocoppie e con le temperature ottenute con la termocamera. Nel caso del monitoraggio con termocamera, i valori di temperatura utilizzati per il calcolo dei parametri sono le medie delle temperature ottenute dai cinque punti di acquisizione scelti al fondo dei flaconi. Il confronto dei valori dei parametri è eseguito unicamente per i due flaconi centrali della fila, essendo essi quelli monitorati anche dalle termocoppie.

Dal momento che tutte le prove sono state condotte nelle medesime condizioni operative, viene eseguita una media dei valori di K_v e questa viene utilizzata per calcolare successivamente il profilo di R_p . La stessa procedura è effettuata ovviamente per le temperature: viene eseguita una media di tutti i profili di temperatura di tutte le prove e questa utilizzata, in seguito, per il calcolo di R_p .

Tabella 3.11: Valori dei coefficienti globali di scambio termico ottenuti dai valori di temperatura delle termocoppie per i flaconi centrali. È riportato anche il valore medio per tutte le prove e la rispettiva varianza.

	$K_v, \text{J/m}^2\text{sK}$ (flacone 5)	$K_v, \text{J/m}^2\text{sK}$ (flacone 6)	K_v Medio Globale, $\text{J/m}^2\text{sK}$	Varianza, %
Prova 1	165.69	170.08		
Prova 2	148.91	135.88		
Prova 3	155.05	143.64	156.50	8.65
Prova 4	152.62	149.18		
Prova 5	177.55	170.35		

Tabella 3.12: Valori dei coefficienti globali di scambio termico ottenuti dai valori di temperatura ottenuti dalle temperature medie acquisite dalla termocamera per i flaconi centrali. È riportato anche il valor medio tutte le prove e la rispettiva varianza.

	$K_v, \text{J/m}^2\text{sK}$ (flacone 5)	$K_v, \text{J/m}^2\text{sK}$ (flacone 6)	K_v Medio Globale, $\text{J/m}^2\text{sK}$	Varianza, %
Prova 1	153.47	125.86		
Prova 2	174.20	161.76		
Prova 3	157.13	161.48	153.00	12.33
Prova 4	137.06	123.58		
Prova 5	171.28	174.14		

Si procede, quindi, con la determinazione dell'influenza del tempo di fine essiccamento primario nel calcolo dei coefficienti di scambio termico globale. Al fine di considerare unicamente l'influenza della durata dell'essiccamento primario, l'analisi viene svolta su un unico flacone in una prova con soluzione al 10% in massa di saccarosio e poi, successivamente, in un altro flacone nella prova con soluzione al 5% in massa di saccarosio, separatamente.

Per il calcolo dei coefficienti di scambio termico globale viene usato il profilo di temperatura medio ottenuto mediante la termocamera. I coefficienti vengono calcolati considerando diverse durate di essiccamento primario, andando a considerare un intorno del punto scelto per i calcoli precedenti. Dei valori di K_v , calcolati se ne calcola la media e la rispettiva varianza percentuale (Tabelle 3.13 e 3.14).

Tabella 3.13: Valori dei coefficienti di scambio termico globale, con valore medio e rispettiva varianza percentuale, relativi al tempo di fine essiccamento primario scelto, in una prova con soluzione al 10% in massa di saccarosio.

t_{fin}, h	$K_v, J/m^2sK$	$K_v, \text{medio}, J/m^2sK$	Varianza, %
8	195.98		
9	174.41		
10	157.13	161.12	15.92
11	142.96		
12	131.14		

Tabella 3.14: Valori dei coefficienti di scambio termico globale, con valore medio e rispettiva varianza percentuale, relativi al tempo di fine essiccamento primario scelto, in una prova con soluzione al 5% in massa di saccarosio.

t_{fin}, h	$K_v, J/m^2sK$	$K_v, \text{medio}, J/m^2sK$	Varianza, %
6	224.15		
7	194.18		
8	171.28	176.28	19.22
9	153.21		
10	138.59		

3.5 Utilizzo della termocamera per la stima del coefficiente di resistenza al trasporto di materia R_p

Nel calcolo del coefficiente di resistenza al trasporto di materia si deve tenere conto che la prova 5 è stata condotta a partire da una soluzione di saccarosio al 5% in massa, mentre per le precedenti la percentuale di saccarosio era del 10% in massa. Il calcolo della resistenza al trasporto di materia deve quindi essere separato per i due tipi di prova.

Per le prove condotte con soluzione al 10% in massa di saccarosio la procedura è la seguente:

- Si calcola la media totale di tutte le temperature dei flaconi 5 e 6 delle quattro prove con soluzione al 10% in massa di saccarosio;
- Viene calcolato l'andamento del coefficiente R_p con il profilo di temperatura media globale e il K_v medio;
- Si interpolano i dati ottenuti con l'equazione (10), determinando il valore dei coefficienti di interpolazione A e B ;
- Vengono calcolati due nuovi K_v a partire dal valore medio: per il primo al valore medio viene aggiunta la varianza, per il secondo viene sottratta;
- A partire dalla temperatura media globale e questi due nuovi K_v vengono calcolati i due andamenti di R_p ;
- Questi dati vengono nuovamente interpolati dall'equazione (10), però questa volta viene posto come vincolo il valore di B pari a quello calcolato precedentemente e si determinano i valori di A ;
- I tre valori di A ottenuti vengono mediati e se ne calcola la varianza percentuale.

Per quanto riguarda la prova con la soluzione al 5% in massa di saccarosio, i calcoli svolti sono i medesimi, ma per il calcolo dell'andamento di R_p si utilizzano i valori medi delle

temperature ottenute dalle termocoppie e dalla termocamera unicamente di questa prova. Anche i calcoli dei valori di R_p vengono svolti separatamente per questa prova.

Per le prove con la soluzione al 10% in massa di saccarosio, chiaramente, i valori di R_p saranno maggiori in quanto, essendoci una maggiore quantità di prodotto, vi è una maggiore resistenza al trasporto di materia. I valori asintotici a cui tendono le curve di R_p sono coerenti per quanto riguarda il confronto del monitoraggio con termocoppie e con termocamera (Figure 3.13 e 3.15). La curva che rappresenta gli R_p ottenuti dal valore medio di K_v si trova sempre in posizione intermedia, rispetto le due curve che considerano la varianza (Figure 3.14 e 3.16).

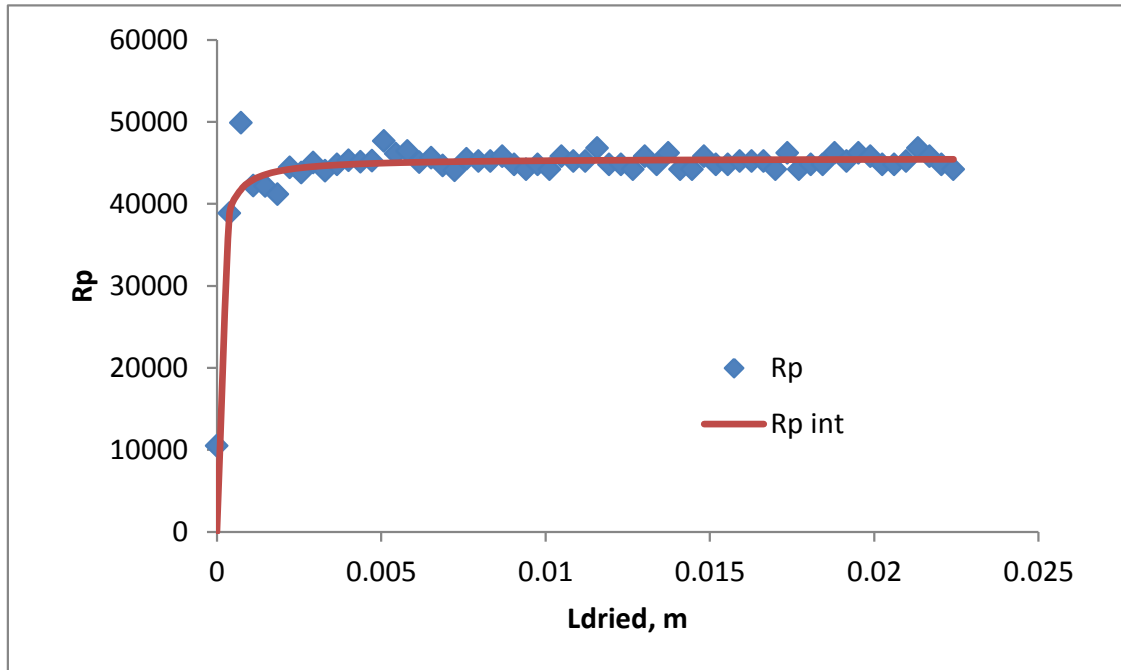


Figura 3.13: Andamento dei valori di R_p al variare di L_{dried} , i punti blu sono i valori sperimentali ottenuti, la linea rossa continua è la curva interpolante (equazione (10)). Questi valori sono ottenuti dalle temperature acquisite tramite termocoppie e con il K_v medio relativo alle prove con soluzione al 10% in massa di saccarosio.

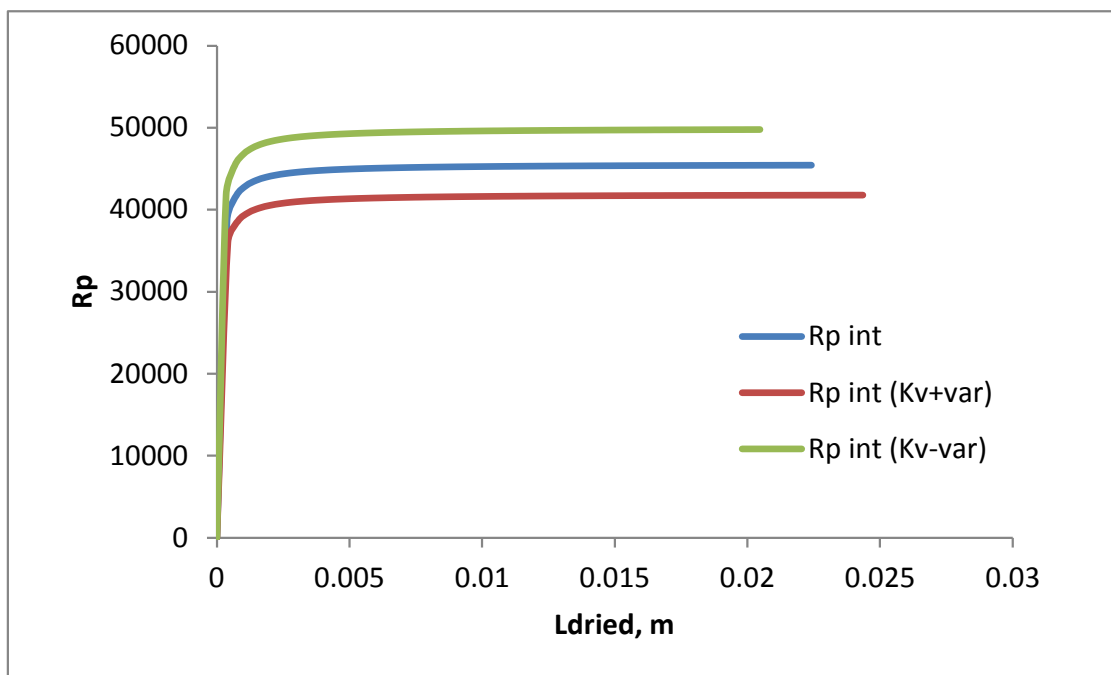


Figura 3.14: Andamento dei valori di R_p interpolati dall'equazione (10) calcolati con i valori di temperatura ottenuti da termocoppie. La curva blu è ottenuta con il valore medio di K_v per le prove con soluzione al 10% in massa di saccarosio. La curva rossa con il valore medio di K_v a cui viene sommata la varianza, mentre la curva verde al K_v viene sottratta la varianza.

Tabella 3.15: Valori dei coefficienti interpolanti dell'equazione (10) utilizzata per interpolare i valori di R_p ottenuti per le prove con soluzione al 10% in massa di saccarosio, le cui temperature sono state acquisite da termocoppie.

	<i>A</i>	<i>B</i>
R_p (K_v medio)	$6.74 \cdot 10^8$	
R_p (K_v medio + varianza)	$6.20 \cdot 10^8$	
R_p (K_v medio – varianza)	$7.39 \cdot 10^8$	$1.48 \cdot 10^4$
Media	$6.78 \cdot 10^8$	
Varianza, %	8.79	

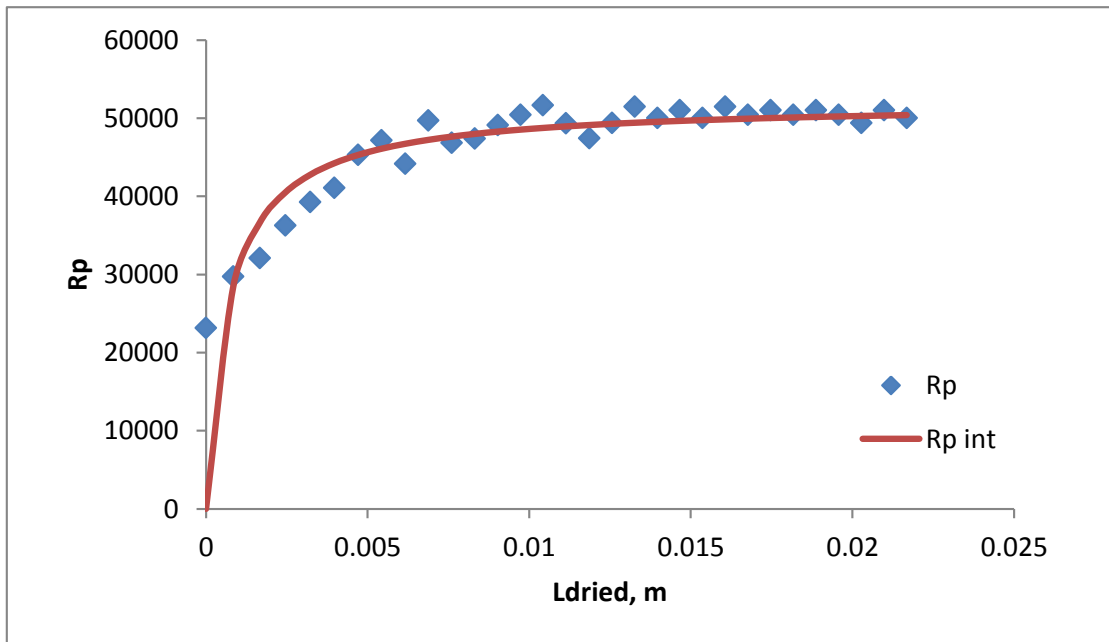


Figura 3.15: Andamento dei valori di R_p al variare di L_{dried} , i punti blu sono i valori sperimentali ottenuti, la linea rossa continua è la curva interpolante (equazione (10)). Questi valori sono ottenuti dalle temperature acquisite tramite termografie e con il K_v medio relativo alle prove con soluzione al 10% in massa di saccarosio.

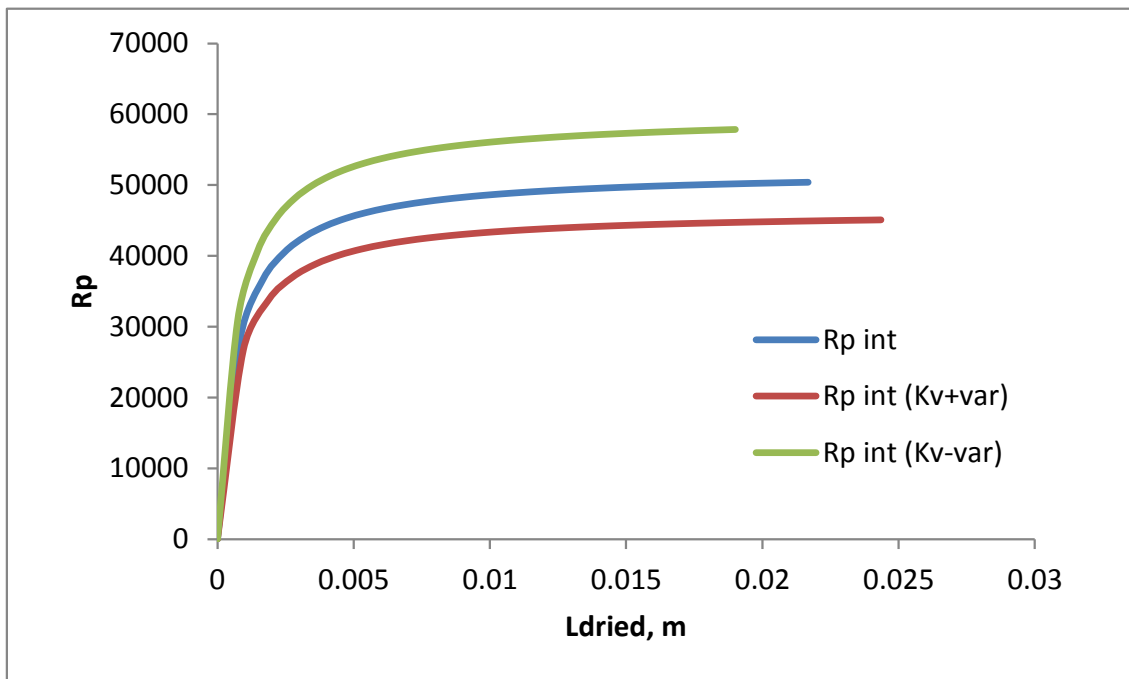


Figura 3.16: Andamento dei valori di R_p interpolati dall'equazione (10) calcolati con i valori di temperatura ottenuti da termografie. La curva blu è ottenuta con il valore medio di K_v per le prove con soluzione al 10% in massa di saccarosio. La curva rossa con il valore medio di K_v a cui viene sommata la varianza, mentre la curva verde al K_v viene sottratta la varianza.

Tabella 3.16: Valori dei coefficienti interpolanti dell'equazione (10) utilizzata per interpolare i valori di R_p ottenuti per le prove con soluzione al 10% in massa di saccarosio, le cui temperature sono state acquisite da termografie.

	<i>A</i>	<i>B</i>
R_p (Kv medio)	$7.45 \cdot 10^7$	
R_p (Kv medio + varianza)	$6.64 \cdot 10^7$	
R_p (Kv medio – varianza)	$8.59 \cdot 10^7$	$1.43 \cdot 10^3$
Media	$7.56 \cdot 10^7$	
Varianza, %	12.94	

Dalle curve interpolanti i valori sperimentali di R_p si nota che, monitorando il processo con termocoppie, sia con termocamera, i valori ottenuti si assestano ad un valore compreso tra 4000 e 5000, e risultano pertanto in buon accordo. Se si vanno a confrontare i valori dei coefficienti di interpolazione, si osserva che i valori di A e B ottenuti dal monitoraggio con termocoppie risultano di un ordine di grandezza maggiore rispetto a quelli ottenuti dal monitoraggio con termocamera. Infatti, le curve della resistenza al trasporto di materia ottenute con le termocoppie, risultano più schiacciate verso l'asse delle ordinate. La varianza percentuale del coefficiente di interpolazione A risulta simile, a meno di qualche punto percentuale.

Nelle prove condotte con soluzione di saccarosio al 5% in massa i valori asintotici di R_p risultano, ovviamente, minori rispetto alle prove precedenti. Inoltre, in questo caso, il valore di R_p ottenuto monitorando il sistema con termocamera risulta inferiore (Figura 3.17 e 3.19). I valori dei coefficienti di interpolazione risultano simili e dello stesso ordine di grandezza, ponendo a confronto i due metodi di monitoraggio (Tabella 3.19 e 3.20). Anche in questo caso, chiaramente, la curva della resistenza al trasporto materia calcolata con il K_v medio, risulta compresa tra le due curve che considerano la varianza (Figura 3.18 e 3.20).

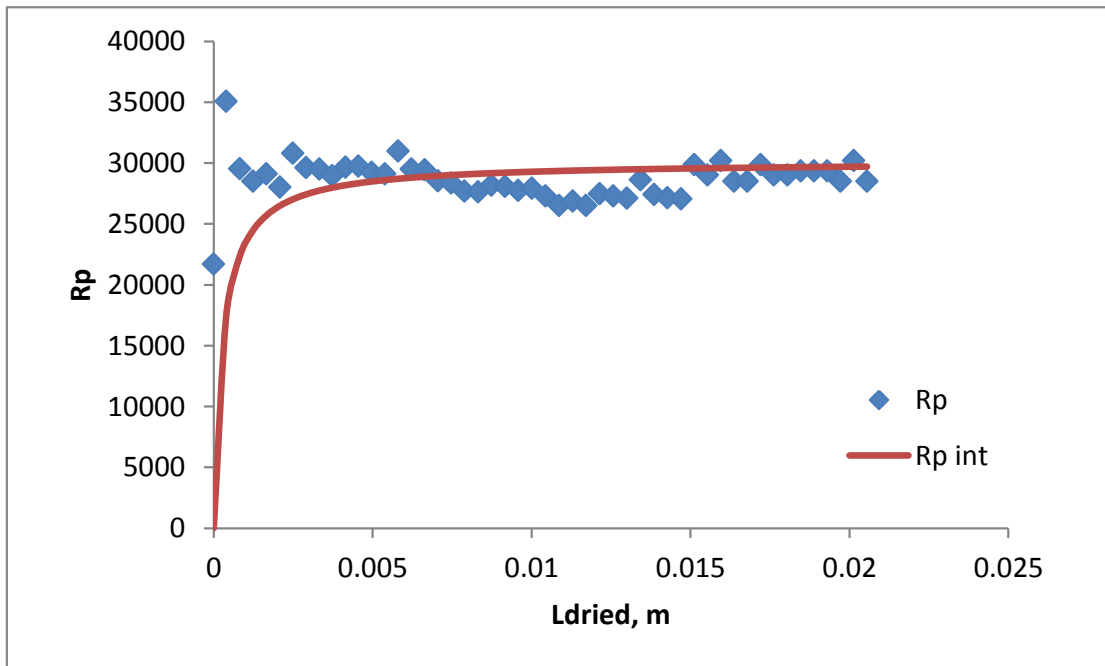


Figura 3.17: Andamento dei valori di R_p al variare di L_{dried} , i punti blu sono i valori sperimentali ottenuti, la linea rossa continua è la curva interpolante (equazione (10)). Questi valori sono ottenuti dalle temperature acquisite tramite termocoppie e con il K_v medio relativo alle prove con soluzione al 5% in massa di saccarosio.

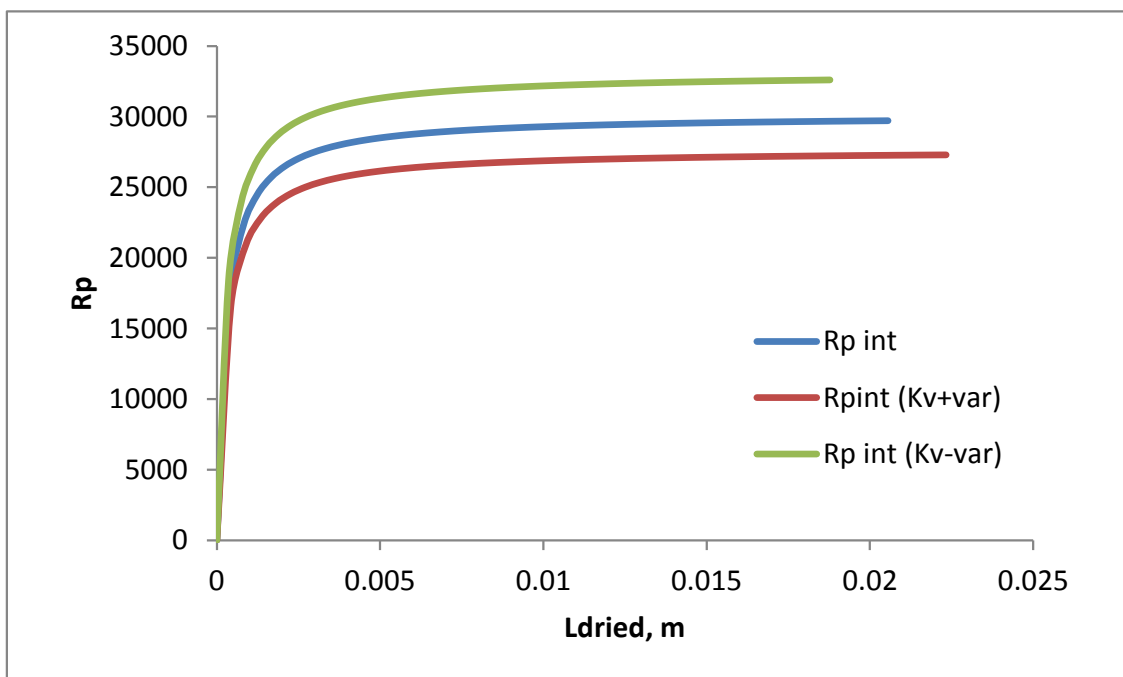


Figura 3.18: Andamento dei valori di R_p interpolati dall'equazione (10) calcolati con i valori di temperatura ottenuti da termocoppie. La curva blu è ottenuta con il valore medio di K_v per le prove con soluzione al 5% in massa di saccarosio. La curva rossa con il valore medio di K_v a cui viene sommata la varianza, mentre la curva verde al K_v viene sottratta la varianza.

Tabella 3.17: Valori dei coefficienti interpolanti dell'equazione (10) utilizzata per interpolare i valori di R_p ottenuti per le prove con soluzione al 5% in massa di saccarosio, le cui temperature sono state acquisite da termocoppie.

	<i>A</i>	<i>B</i>
R_p (Kv medio)	$1.05 \cdot 10^8$	
R_p (Kv medio + varianza)	$9.67 \cdot 10^7$	
R_p (Kv medio - varianza)	$1.16 \cdot 10^8$	$3.50 \cdot 10^3$
Media	$1.06 \cdot 10^8$	
Varianza, %	9.02	

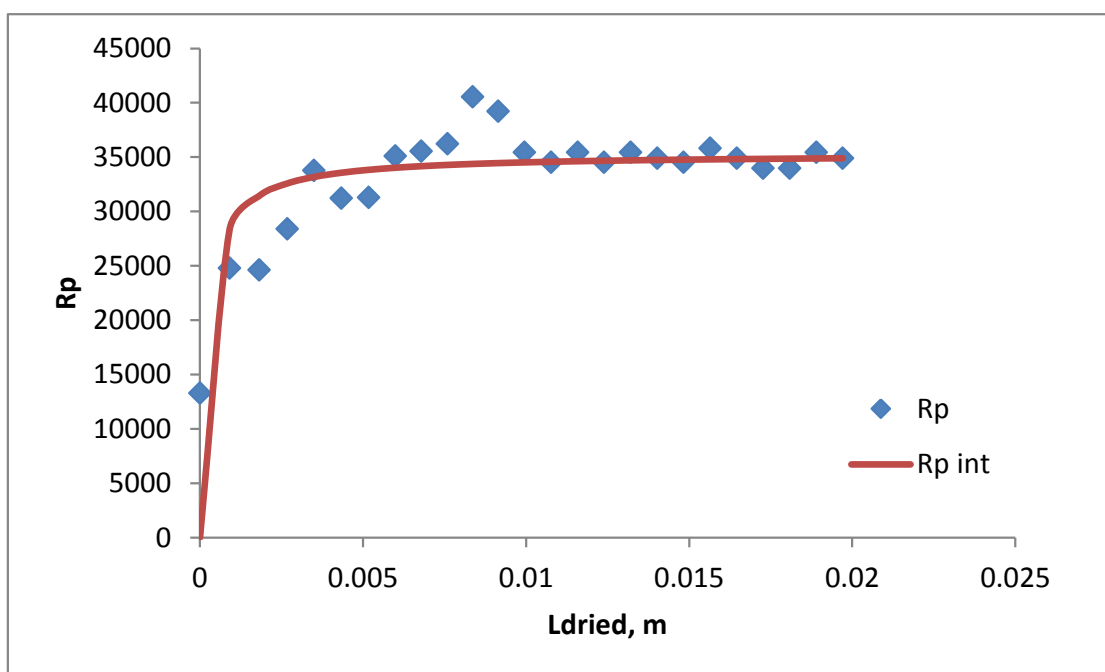


Figura 3.19: Andamento dei valori di R_p al variare di L_{dried} , i punti blu sono i valori sperimentali ottenuti, la linea rossa continua è la curva interpolante (equazione (10)). Questi valori sono ottenuti dalle temperature acquisite tramite termografie e con il K_v medio relativo alle prove con soluzione al 5% in massa di saccarosio.

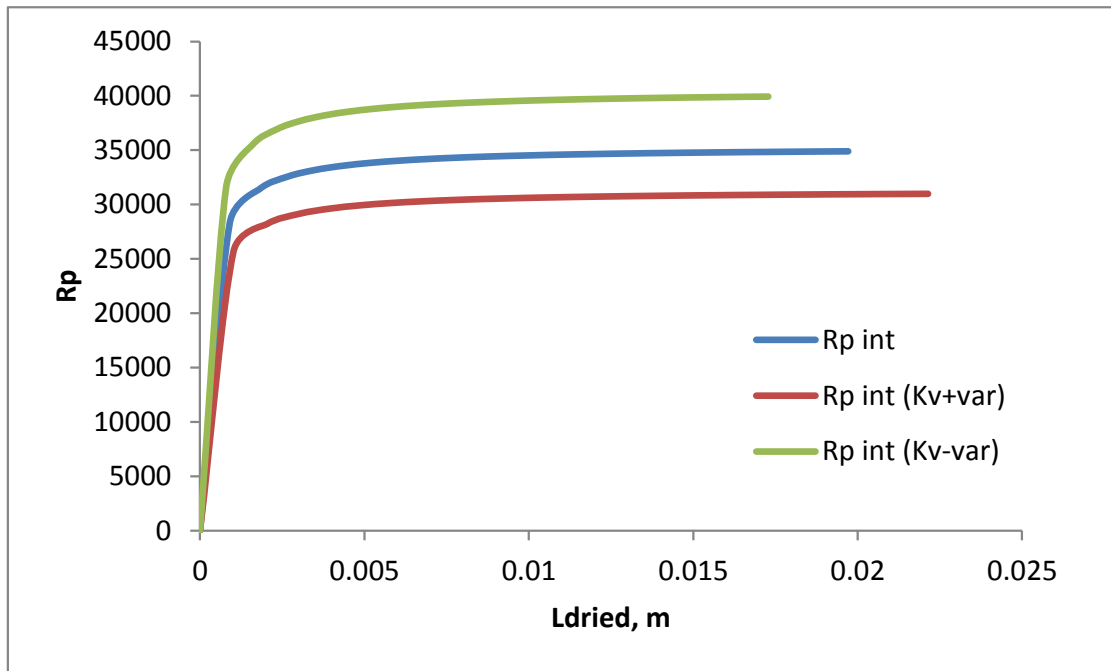


Figura 3.20: Andamento dei valori di R_p interpolati dall'equazione (10) calcolati con i valori di temperatura ottenuti da termografie. La curva blu è ottenuta con il valore medio di K_v per le prove con soluzione al 5% in massa di saccarosio. La curva rossa con il valore medio di K_v a cui viene sommata la varianza, mentre la curva verde al K_v viene sottratta la varianza.

Tabella 3.18: Valori dei coefficienti interpolanti dell'equazione (10) utilizzata per interpolare i valori di R_p ottenuti per le prove con soluzione al 5% in massa di saccarosio, le cui temperature sono state acquisite da termografie.

	<i>A</i>	<i>B</i>
R_p (K_v medio)	$1.58 \cdot 10^8$	
R_p (K_v medio + varianza)	$1.40 \cdot 10^8$	
R_p (K_v medio – varianza)	$1.81 \cdot 10^8$	$4.49 \cdot 10^3$
Media	$1.60 \cdot 10^8$	
Varianza, %	12.86	

Anche in questo caso, si vuole valutare l'influenza della durata dell'essiccamento primario nel calcolo dei valori del coefficiente di resistenza al trasporto di materia.

A partire dai valori di K_v calcolati con i diversi tempi di fine dell'essiccamento primario, si calcolano i rispettivi valori dei coefficienti di interpolazione *A* e *B* per l'interpolazione dei valori di R_p (Tabelle 3.19 e 3.20).

Tabella 3.19: Valori dei coefficienti di interpolazione (dell'equazione (10)) A e B , e rispettivi valore medio e varianza percentuale, relativi al tempo di fine essiccamento primario scelto, in una prova con soluzione al 10% in massa di saccarosio.

t_{fin} , h	B	A	A medio	Varianza, %
8		$2.23 \cdot 10^8$		
9		$2.51 \cdot 10^8$		
10	$5.28 \cdot 10^3$	$2.78 \cdot 10^8$	$2.78 \cdot 10^8$	15.60
11		$3.08 \cdot 10^8$		
12		$3.33 \cdot 10^8$		

I valori dei coefficienti di interpolazione, nel caso del coefficiente A si considera il valore mediato, vengono utilizzati per andare a simulare il modello considerando l'incertezza sperimentale. Viene quindi confrontata la temperatura media del fondo del flacone ottenuta dalla simulazione, con le temperature minima e massima, che sono ottenute andando a considerare i valori di K_v e di A medi, a cui viene prima sommata e poi sottratta la varianza. Il profilo medio è compreso tra il massimo e il minimo (Figura 3.21). Pertanto anche considerando l'incertezza sperimentale, i profili di temperatura ottenuti mediante termocamera risultano in buon accordo con risultati ottenuti dalla simulazione del processo.

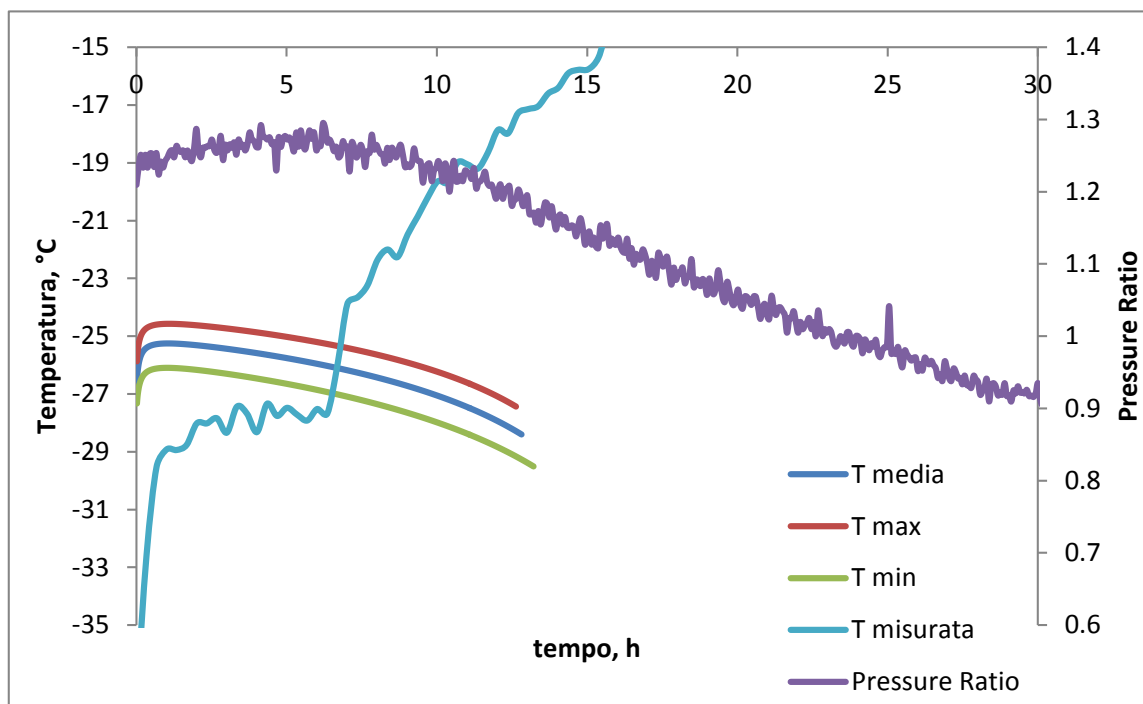


Figura 3.21: Profili delle temperature media, massima e minima, ottenute da simulazione e (in viola) grafico del *Pressure Ratio* per una prova con soluzione al 10% in massa di saccarosio.

La medesima analisi viene svolta per la prova con la soluzione al 5% in massa di saccarosio (Tabella 3.20 e Figura 3.22). Anche in questo caso il profilo medio è compreso tra quello minimo e quello massimo.

Tabella 3.20: Valori dei coefficienti di interpolazione (dell'equazione (10)) A e B , e rispettivi valore medio e varianza percentuale, relativi al tempo di fine essiccamento primario scelto, in una prova con soluzione al 5% in massa di saccarosio.

t_{fin} , h	B	A	A medio	Varianza, %
6		$2.19 \cdot 10^7$		
7		$2.60 \cdot 10^7$		
8	$7.63 \cdot 10^2$	$3.01 \cdot 10^7$	$3.01 \cdot 10^7$	21.63
9		$3.42 \cdot 10^7$		
10		$3.83 \cdot 10^7$		

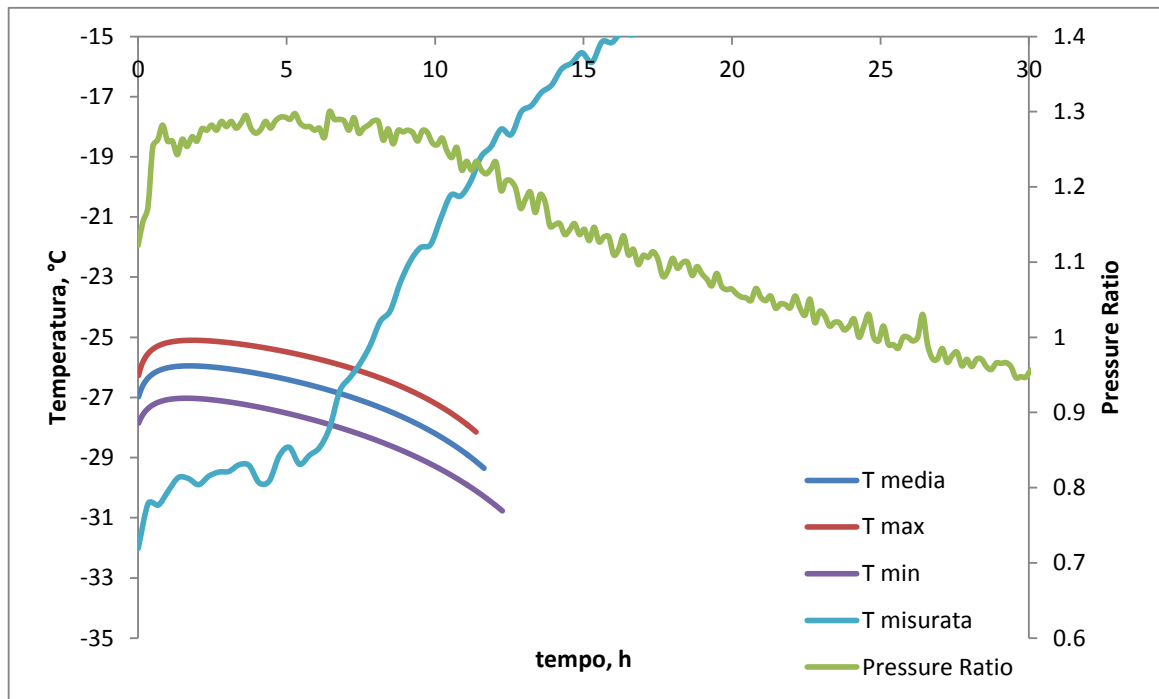


Figura 3.22: Profili delle temperature media, massima e minima, ottenute da simulazione e (in viola) grafico del *Pressure Ratio* nella prova con soluzione di saccarosio al 5% in massa.

Dai risultati delle simulazioni si può vedere che il tempo di fine essiccamento primario risulta di poco superiore all'aumento di temperatura repentino nei profili di temperatura medi ottenuti con la termocamera. È da considerarsi, però, che il modello utilizzato nelle simulazioni è semplificato e non considera il riscaldamento del flacone per irraggiamento. Si può, quindi, concludere che il modello dia una stima della durata della fase sublimativa piuttosto accurato.

4 Conclusioni

Questa Tesi si è proposta di convalidare il monitoraggio di un processo di liofilizzazione mediante termocamera IR. A tale scopo sono state svolte prove in laboratorio che sono volte a confrontare i risultati ottenuti monitorando il processo con termocamera e quello con le termocoppie.

In primo luogo si è cercato di determinare l'influenza della presenza dell'apparecchiatura all'interno della camera del liofilizzatore. Sono state svolte, quindi, delle prove gravimetriche in presenza ed in assenza della termocamera per determinare quanto l'apparecchiatura andasse a cambiare la dinamica del processo. Le prove sono state svolte in presenza di una soluzione di saccarosio al 10% in massa all'interno di flaconi di tipo 8R. Si è osservato che la termocamera, all'interno della camera del liofilizzatore ha un effetto schermante dall'irraggiamento delle pareti. Infatti le variazioni di massa in una prova in cui è presente la termocamera sono nettamente inferiori rispetto a quelle di una prova identica, ma in cui la termocamera non è presente. Se, invece, si va a considerare una prova in cui è stato riprodotto un classico batch, i flaconi della fila esterna che vedono davanti a sé la termocamera sono rappresentativi del batch. Infatti, le variazioni di massa di questi flaconi sono comparabili a quelle ottenute nei flaconi interni, schermati dall'irraggiamento dai flaconi delle file esterne. Questo risultato è molto importante poiché i flaconi centrali sono di quelli presenti nella zona centrale del batch. Si può concludere, perciò, che l'apparecchiatura non va influire sulle cinetiche del processo.

Successivamente, si è voluto convalidare il sistema di monitoraggio e sono state svolte prove a ciclo completo. Le prove svolte sono state condotte nelle medesime condizioni operative, con una fila di dieci flaconi di tipo 8R riempite di 5 ml di soluzione di saccarosio al 10% o 5% in massa. I flaconi che vengono monitorati con le termocoppie sono i due centrali della fila, in modo da andare a prendere in considerazione i flaconi meno soggetti all'irraggiamento delle pareti. Nelle suddette prove si vuole andare a confrontare, appunto, i risultati ottenuti monitorando il processo con termocamera e con termocoppie. A tale scopo sono stati scelti cinque punti al fondo dei flaconi nei quali sono state acquisite le temperature dalle termografie e, successivamente, ne è stata fatta la media per ottenere un profilo medio rappresentativo del fondo del flacone. Non è possibile, infatti, identificare il punto di misura della termocoppia dalle termografie. Il profilo di temperatura della termocoppia risulta compreso tra i profili dei cinque punti scelti. In particolare, il punto scelto in posizione centrale risulta a temperature più alte, mentre ci sono profili che risultano di qualche grado inferiori a quello della termocoppia e che, probabilmente, sono rappresentativi di punti in cui vi è la presenza del ghiaccio più a lungo durante l'essiccamento primario. In tutto questo si deve sempre considerare l'incertezza sia delle misure delle termocoppie che della termocamera, entrambe di circa 1°C. Pertanto si può concludere che il sistema di monitoraggio delle temperature con termocamera risulta valido e che i profili di temperatura ottenuti dalle termografie sono rappresentativi delle dinamiche del processo.

Dai profili di temperatura si può, inoltre, andare a identificare il punto di fine dell'essiccamento primario. Si può notare infatti che i profili di temperatura, dopo una prima parte stazionaria a basse temperature, presentano una brusca variazione di temperatura fino a raggiungere un valore asintotico pari alla temperatura del ripiano. Nel momento in cui la temperatura aumenta di molto rispetto allo stazionario iniziale, la maggior parte del ghiaccio che era nel prodotto si può ritenere essere sublimata. Allo stesso modo, nel profilo del *Pressure Ratio* si nota che esso inizialmente è stabile ad un certo valore e ad un certo punto inizia a decrescere per poi di nuovo assestarsi ad un

valore unitario. Nel momento in cui il *Pressure Ratio* diminuisce il valore di pressione misurato dal Pirani è minore di quello misurato dal Baratron. Questo è indice del fatto che la quantità di vapore nella camera sta diminuendo poiché quasi tutto il ghiaccio ormai è sublimato. Se si confrontano il profilo della temperatura media e il profilo del *Pressure Ratio* si può notare che contemporaneamente all'aumento repentino della temperatura, il *Pressure Ratio* inizia a decrescere. Il monitoraggio con termocamera si rivela, quindi, adeguato a cogliere anche questa situazione.

Come ultima analisi si sono andati a calcolare i parametri che descrivono il modello monodimensionale utilizzato: il coefficiente di scambio termico globale e la resistenza al trasporto di materia. Questi due parametri sono stati calcolati a partire dalle temperature ottenute con le termocoppie e con le temperature medie ottenute dai cinque punti scelti sulle termografie. I valori dei parametri ottenuti con i due sistemi di monitoraggio vengono poi confrontati. Per quanto riguarda il coefficiente di scambio termico globale, i valori ottenuti con i due sistemi sono simili; in genere i valori ottenuti dal profilo di temperatura medio della termocamera sono poco più elevati. Questo perché va considerata l'incertezza sperimentale e il fatto che per il calcolo del K_v si è partiti, nel caso della termocamera, da un profilo di temperatura media che contiene, di per sé, un errore che viene amplificato nei calcoli. Nel caso della resistenza al trasporto di materia, se si mettono a confronto le curve ottenute a partire dalle temperature misurate con termocoppie e quelle con la termocamera, si nota che esse si assestano a valori simili di R_p , nella maggior parte dei casi, e i coefficienti di interpolazione dell'equazione (10), usata per interpolare i dati sperimentali di R_p , risultano dello stesso ordine di grandezza.

Successivamente al calcolo dei parametri del processo viene eseguita un'ulteriore analisi per valutare l'influenza della durata dell'essiccamento primario nel calcolo di K_v ed R_p . Si vanno quindi a calcolare nuovamente i parametri in un singolo flacone in una prova con soluzione al 10% in massa di saccarosio e, successivamente, l'analisi viene ripetuta per la prova con la soluzione al 5% in massa di saccarosio. Dai valori di K_v ed R_p ottenuti è possibile ottenere le temperature medie al fondo del flacone mediante simulazione. Il profilo medio di temperatura così ottenuto risulta compreso tra i profili massimi e minimi che vanno a considerare la varianza dei parametri, ottenuto con i medesimi calcoli. Inoltre, vengono svolte delle simulazioni per andare a valutare quanto sia accurato il modello nella determinazione della durata della fase sublimativa. I valori risultanti dalle simulazioni risultano di poco superiori a quelli mostrati dai profili di temperatura medi ottenuti con la termocamera, pertanto, si può considerare tale modello piuttosto accurato, sempre considerando le incertezze sperimentali.

Le temperature ottenute, quindi, dalle termografie possono considerarsi rappresentative tanto quanto quelle ottenute con le termocoppie e valide per il calcolo dei parametri del modello.

Lista dei simboli

A	Coefficiente di interpolazione
A_v	Sezione del flacone, m^2
B	Coefficiente di interpolazione
ΔH_s	Entalpia di sublimazione dell'acqua, J/kg
J	Quantità di calore, J
J_q	Flusso di calore, J/m^2s
J_w	Flusso sublimativo di acqua, kg/m^2s
K_v	Coefficiente globale di scambio termico, J/m^2sK
L_{dried}	Posizione dell'interfaccia di sublimazione variabile nel tempo, m
Δm	Variazione di massa in un intervallo di tempo, g
m_w	Quantità di massa d'acqua allontanatasi dal prodotto in un essiccamento completo, kg
P_c	Pressione in camera, Pa
$p_{w,c}$	Pressione parziale del vapore in camera, Pa
$p_{w,i}$	Tensione di vapore del vapore all'interfaccia di sublimazione, Pa
R_p	Coefficiente di resistenza al trasporto di materia
$R_{p,0}$	Coefficiente di interpolazione
T_B	Temperatura al fondo del flacone, °C
T_{fluid}	Temperatura del fluido refrigerante/riscaldante, °C
t_{fin}	Durata dell'essiccamento primario, s
w	Frazione di prodotto nella soluzione

Lettere greche

α	Assorbanza
ε	Emissività
ρ	Riflettanza
ρ_{frozen}	Densità del prodotto congelato, kg/m^3
τ	Trasmittanza

Bibliografia

- Armstrong, J. G., 1980. Use of the capacitance manometer gauge in vacuum freeze-drying. *J. Parent. Drug Assoc.* **34**: 473–483.
- Bardat, A., Biguet, J., Chatenet, E., Courteille, F., 1993. Moisture measurement: a new method for monitoring freeze-drying cycles. *PDA J. Parent. Sci. Technol.* **47**: 293–299.
- Barresi AA, Fissore D, Pisano R, 2009. Freeze-drying techniques. *Pharm. Manuf. Pack Sourc.* **43**: 36–42.
- Brülls, M., Folestad, S., Sparèn, A., Rasmuson, A., 2003. In-situ near-infrared spectroscopy monitoring of the lyophilization process. *Pharmaceut. Res.* **20**: 494–499.
- Chase, D. R., 1998. Monitoring and control of a lyophilization process using a mass flow controller. *Pharm. Eng.* **18**: 11–17.
- Chouvenc, P., Vessot, S., Andrieu, J., Vacus, P., 2004. Optimization of the freeze-drying cycle: a new model for pressure rise analysis. *Drying Technol.* **22**: 1577–1601.
- Chouvenc, P., Vessot, S., Andrieu, J., Vacus, P., 2005. Optimization of the freeze-drying cycle: adaptation of the Pressure Rise Analysis to non-instantaneous isolation valves. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **5**: 298–309.
- Connelly, J. P., Welch, J. V., 1993. Monitor lyophilization with mass spectrometer gas analysis. *J. Parent. Sci. Technol.* **47**: 70–75.
- De Luca, P., Lachman, L., 1965. Lyophilization of pharmaceuticals, I: Effect of certain physical–chemical properties. *J. Pharm. Sci.* **54**: 617–623.
- Fissore, D., Freeze Drying of Pharmaceuticals. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*, Fourth Edition. Taylor and Francis: New York, 2013. 1723-1737.
- Fissore, D., Barresi, A.A., 2011, In-line product quality control of pharmaceuticals in freeze-drying processes, in “*Modern Drying Technology Vol. 3: Product Quality and Formulation*”, (E. Tsotsas and A.S. Mujumdar, Eds.), Chap. 4. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, pp. 91-154.
- Emteborg, H., Zeleny, R., Charoud-Got, J., Martos, G., Lüddecke, J., 2014. Infrared thermography for monitoring of freeze-drying processes: instrumental developments and preliminary results. *J. Pharm. Sci.* **103**: 2088–2097.
- Genin, N., Rene, F., Corrieu, G., 1996. A method for on-line determination of residual water content and sublimation end-point during freeze-drying. *Chem. Eng. Process.* **35**: 255–263.
- Gieseler, H., Kessler, W. J., Finson, M., Davis, S. J., Mulhall, P. A., Bons, V., Debo, D. J., Pikal, M. J., 2007. Evaluation of Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy for in-process water vapor mass flux measurement during freeze drying. *J. Pharm. Sci.* **96**: 1776–1793.
- Goff, JA, Gratch, S, 1946. Low-pressure properties of water from –160 to 212°F. *Trans. Am. Soc. Vent. Eng.* **52**: 95–122.
- Hammerer, K., 2007. Wireless temperature measurement as an innovative PAT-method. *Proceedings of 2nd Congress on Life Science Process Technology, Nuremberg, Germany.*

- Jennings, T. A., 1980. Residual gas analysis and vacuum freeze drying. *J. Parent. Drug Assoc.* **34**: 62–69.
- Jennings, T. A., 1999. Lyophilization: Introduction and basic principles. *Interpharm/CRC Press*, Boca Raton, USA.
- Kan, B., 1962. Methods of determining freeze-drying process end-points, in Freeze-drying of foods (ed. F. R. Fisher). *National Academy of Sciences - National Research Council*, Washington, D. C., USA, pp. 163–177.
- Kessler, W. J., Davis, S. J., Mulhall, P. A., Silva, M., Pikal, M. J., Luthra, S., 2004. Lyophilizer monitoring using Tunable Laser Absorption Spectroscopy. *Proceedings of 18th International Forum Process Analytical Chemistry*, Arlington (VA), USA.
- Kuu, W. Y., Nail, S. L., Sacha, G., 2009. Rapid determination of vial heat transfer parameters using tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) in response to step-changes in pressure setpoint during freeze-drying. *J. Pharm. Sci.* **98**: 1136–1154.
- Mellor, J. D., 1978. *Fundamentals of Freeze-Drying*. London: Academic Press.
- Millman, M. J., Liapis, A. I., Marchello, J. M., 1985. An analysis of the lyophilisation process using a sorption sublimation model and various operational policies. *AIChE J.* **31**: 1594–604.
- Milton, N., Pikal, M. J., Roy, M. L., Nail, S. L., 1997. Evaluation of manometric temperature measurement as a method of monitoring product temperature during lyophilisation. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **5**: 7–16.
- Nail, S. L., 1980. The effect of chamber pressure on heat transfer in the freeze-drying of parenteral solutions. *J. Parent. Drug Assoc.* **34**: 358–368.
- Nail, S. L., Johnson, W., 1991. Methodology for in-process determination of residual water in freeze-dried products. *Dev. Biol. Standard.* **74**: 137–151.
- Obert, J. P., 2001. Modélisation, optimisation et suivi en ligne du procédé In-Line Product Quality Control of Pharmaceuticals In Freeze-Drying Processes de lyophilisation: Application à l'amélioration de la productivité et de la qualité de bactéries lactiques lyophilisées. *Phd Diss.*, INRA, Paris-Grignon, France.
- Oetjen, G. W., 1999. *Freeze-Drying*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- Patel, S. M., Swetaprovo, C., Pikal, M. J., 2010. Choked flow and importance of Mach I in freeze-drying process design. *Chem. Eng. Sci.* **65**: 5716–27.
- Parvis, M., Grassini, S., Barresi, A. A. Sputtered thermocouple for lyophilization monitoring. In: *Proceedings of 2012 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference*. Graz, 13-16 May 2012.
- Pikal M. J., 1985. Use of laboratory data in freeze-drying process design: heat and mass transfer coefficients and the computer simulation of freeze-drying. *J Parent. Sci. Tech.* **39**: 115–39.
- Pikal, M. J., Shah, S., 1990. The collapse temperature in freeze drying: dependence on measurement methodology and rate of water removal from the glassy phase. *Int. J. Pharm.* **62**: 165–186.
- Presser, I., Denkinger, N., Hoermann, H., Winter, G., 2002a. New methods in monitoring of freeze drying: near infrared spectroscopy determination of residue moisture during freeze drying. *Proceedings of Protein Stability Conference*, Breckenridge (CO), USA.

- Presser, I., Denkinger, N., Hoermann, H., Winter, G., 2002b. New methods in monitoring of freeze drying: the use of mass spectrometer gas analysis to develop freeze-drying processes. *Proceedings of 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Florence, Italy.
- Presser, I., 2003. Innovative online measurement procedures to optimize freeze-drying processes. *Phd Diss.*, University of Munich, Germany.
- Rambhatla, S., Obert, J. P., Luthra, S., Bhugra, C., Pikal, M. J., 2005. Cake shrinkage during freeze drying: a combined experimental and theoretical study. *Pharm. Dev. Technol.* **1**: 33–40.
- Rey, L. R., 1961. Automatic regulation of the freeze-drying of complex systems. *Biodynamica* **8**: 241–260.
- Roy, M. L., Pikal, M. J., 1989. Process control in freeze drying: determination of the end point of sublimation drying by an electronic moisture sensor. *J. Parent. Sci. Technol.* **43**: 60–66.
- Schneid, S., Gieseler, H., 2008. Evaluation of a new wireless temperature remote interrogation system (TEMPRIS) to measure product temperature during freeze drying. *AAPS Pharm Sci Tech*; **9**: 729–39.
- Schneid, S., Gieseler, H., Kessler, W., Pikal, M. J.. Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy (TDLAS) as a residual moisture monitor for the secondary drying stage of freeze-drying. *Proceedings of AAPS Annual Meeting and Exposition*, San Diego (CA), USA, 2007.
- Schneid, S., Gieseler, H., Kessler, W. J., Pikal, M. J., 2009. Non-invasive product temperature determination during primary drying using Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* **98**: 3406–3418.
- Vallan, A., Parvis, M., Barresi, A. A., 2005. *Sistema per la misurazione in tempo reale di massa e temperatura di sostanze sottoposte a liofilizzazione*. Italian Patent Application No. B02005A000320.
- Wang, W., 2000. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. *Int. J. Pharm.* **203**: 1–60.
- Wiggenhorn, M., Winter, G., Presser, I., 2005a. The current state of PAT in freeze-drying. *Am. Pharm. Rev.* **8**: 38–44.
- Wiggenhorn, M., Presser, I., Winter, G., 2005b. The current state of PAT in freeze-drying. *Eur. Pharm. Rev.* **10**: 87–92.
- Willemer H, 1991. Measurement of temperature, ice evaporation rates and residual moisture contents in freeze-drying. *Dev. Biol. Stand.* **74**: 123–36.

Appendice 1

Modalità di esecuzione delle prove con termocamera IR

1. Descrizione del sistema

TICEM è un sistema costituito da:

- Sistema di ripresa termografica con matrice 320x256 pixel operante nello spettro LW delle onde elettromagnetiche dell'infrarosso;
- Sistema di ripresa nel visibile a bassa risoluzione;
- Sistema di acquisizione dati e connessione con l'utente per la configurazione e manutenzione;
- Custodia protettiva con lenti al germanio e valvole manuali per il riempimento con gas inerte.

Sono inoltre possibili i seguenti optional (alternativi) collegati al foro di servizio:

- Luce LED frontale;
- Termocoppia per misurazione di riferimento.

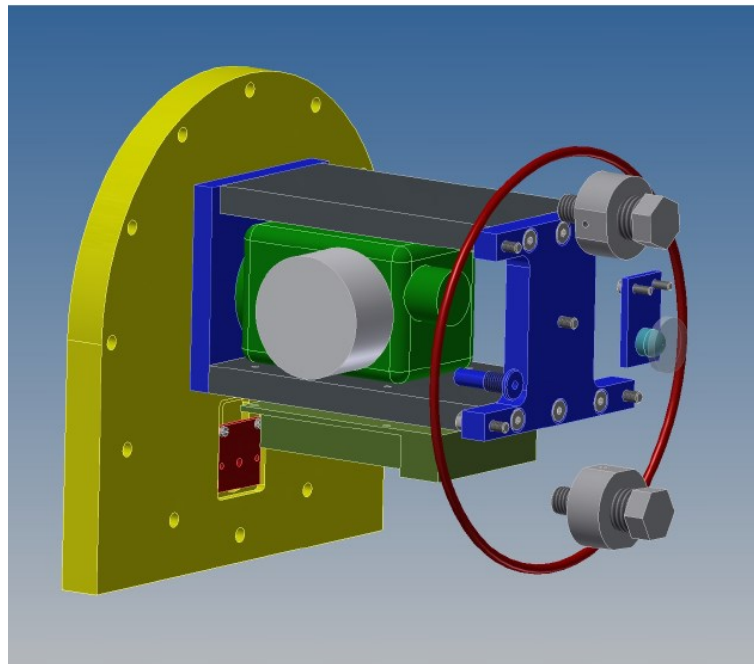


Figura A.2: Schema dell'interno del case del sensore: è possibile vedere la parte frontale del case (in giallo), la termocamera (in verde), la videocamera (in rosso, fissata nella parte frontale del case), le due valvole manuali per il flusso di gas inerte (in grigio).

Il sistema viene gestito interamente dall'interfaccia web a cui si accede tramite collegamento wireless generata dallo stesso TICEM.

2. Preparazione e avvio di una sessione

Prima di utilizzare la termocamera per un ciclo di liofilizzazione è necessario svuotarla dall'aria presente all'interno. È possibile connettere il sistema alla rete d'azoto con le due valvole nel retro del *case*. La corrente d'azoto viene collegata mediante la valvola in alto (l'azoto è più leggero dell'aria), lasciandola leggermente aperta, e la valvola in basso viene completamente aperta. In modo da far fluire l'azoto all'interno del *case* e far fluire all'esterno l'aria. Al termine di questa operazione è necessario chiudere entrambe le valvole.

Per accendere il sistema è necessario collegare lo spinotto nella relativa porta nel retro del *case*. Il verso è indicato da appositi simboli di colore rosso, sullo spinotto e sulla porta, in modo tale che una volta collegato il sistema i due simboli coincidano (Figura A.2).

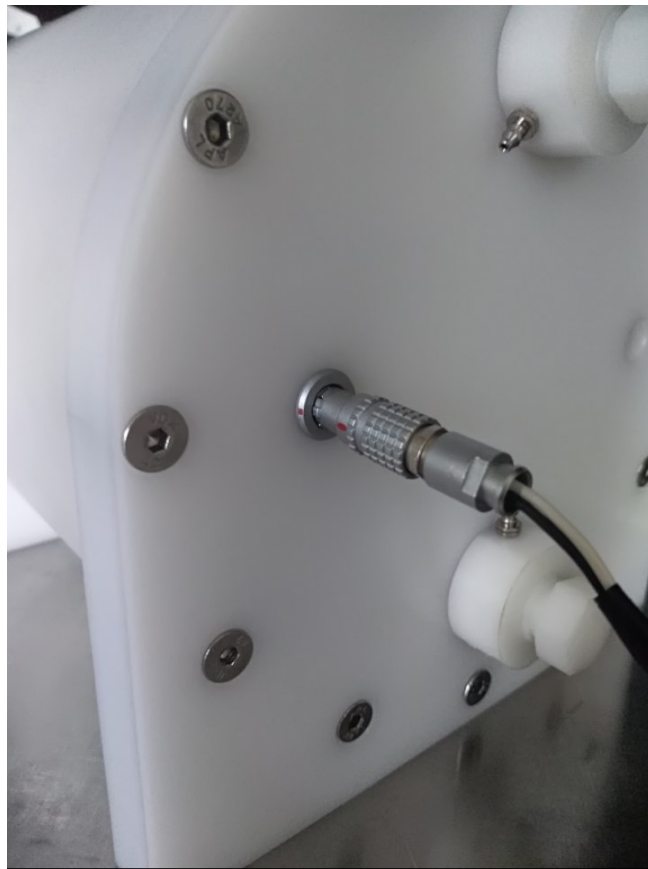


Figura A.2: Collegamento all'alimentazione elettrica della termocamera.

Una volta collegato, il LED di stato si accenderà e, temporaneamente, sarà di colore rosso, dopo pochi secondi cambierà colore e diventerà verde, per tornare successivamente rosso fino a quando non viene fatta partire una sessione.

A questo punto è possibile collegare la VPN all'alimentazione elettrica (collegare sempre la VPN DOPO aver collegato la termocamera).

È possibile ora collegarsi al sistema di acquisizione dati con un computer con scheda di rete wireless e un browser internet compatibile con gli standard di HTML 5 (per esempio FireFox, Google Chrome, Apple Safari, Microsoft EDGE).

Il sistema accede alla pagina di configurazione o, se è in corso una sessione, alla pagina “Session live”. In ogni caso è sempre possibile accedere all’archivio dati (“Archive”) e alle pagine di sistema per la verifica dello stato di funzionamento del sistema (“System”) (Figura A.3).

Figura A.3: Pagina iniziale di configurazione del sistema di acquisizione dati del TICEM, in alto a destra è possibile vedere le voci “Archive” e “System” descritte sopra.

Nella parte sinistra della pagina di configurazione è possibile impostare i parametri per la corretta misurazione radiometrica:

- **Name:** nome della sessione, stringa identificativa che viene riportata nella sezione archivio;
- **Note:** campo facoltativo, descrizione aggiuntiva della sessione di lavoro;
- **Frequency:** scelta condizionale, con menu a tendina, dell’intervallo di campionamento dei singoli frame in secondi;
- **Duration:** durata della sessione, in minuti, al termine della quale, la sessione si interrompe automaticamente;
- **Enable TC e set SPOT:** scelta facoltativa da attivare se è presente l’optional “termocoppia di riferimento”. Permette di attivare la correzione della misurazione tramite il controllo incrociato della termocamera e della termocoppia in un punto dell’inquadratura che viene selezionato con la funzione “Set SPOT”;
- **TC Emissivity:** emissività del soggetto ripreso per la compensazione della termocoppia, attivo solo se “Enable TC” è “Yes”. Se la termocoppia di compensazione è inserita nella piastrina di riferimento, il valore di emissività corretto è 0.97;
- **Record pictures:** scelta condizionale, con menu a tendina, che permette, o meno, la registrazione delle immagini nel visibile;

- **Emissivity:** valore di emissività del soggetto inquadrato, occorre inserire nel campo il valore corretto del corpo, poiché il sistema è già configurato per compensare la trasmittanza della lente al germanio;
- **Refl. Temp. °C:** valore della temperatura apparente riflessa, in gradi centigradi, questo campo viene ignorato se la voce “Auto” è attiva;
- **Auto e Set SPOT:** scelta condizionale per il calcolo automatico della temperatura apparente riflessa, se attivo è necessario un riflettore (foglio di alluminio stropicciato) nell’inquadratura e posizionarvi sopra uno spot con l’opzione “Set SPOT”;
- **Atm. Temp. °C:** indicare il valore della temperatura atmosferica attesa durante la sessione.

Nella sezione di sinistra è possibile, con l’opzione “Add Tool”, aggiungere gli strumenti di misura di tipo *spot*, *line* o *box*, a seconda di quello che si vuole misurare. Cliccando su “Add Tool” si apre una finestra pop-up che permette di scegliere il tipo di *tool*, con menu a tendina “Type”, e di nominare il *tool* scelto con “Label” (Figura A.4). Occorre quindi salvare il *tool* cliccando su “Save”, dopodiché la finestra si chiude automaticamente. Se si clicca su “Close” la finestra viene chiusa senza salvare le modifiche. Una volta salvati i *tools* sono visibili in una tabella nella sezione, ed è possibile visualizzarli e modificarli con l’opzione “View” oppure cancellarli con l’opzione “Delete”.

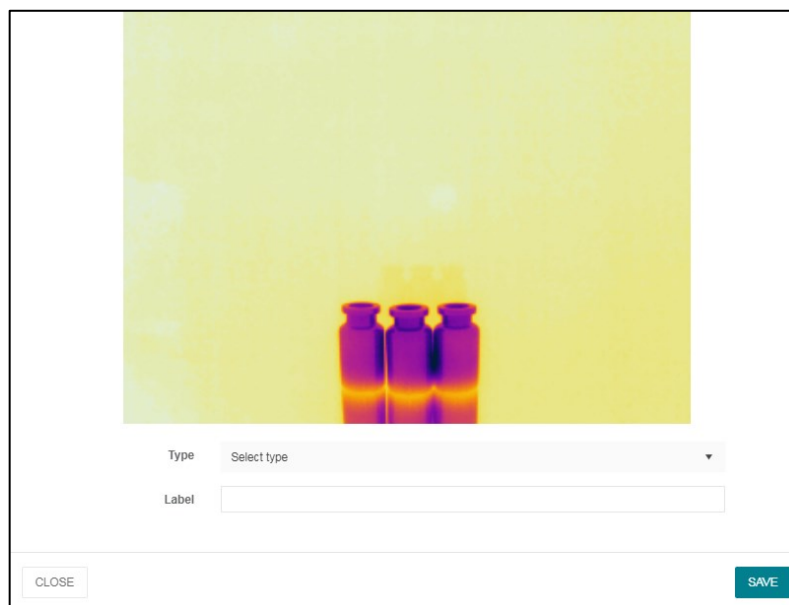
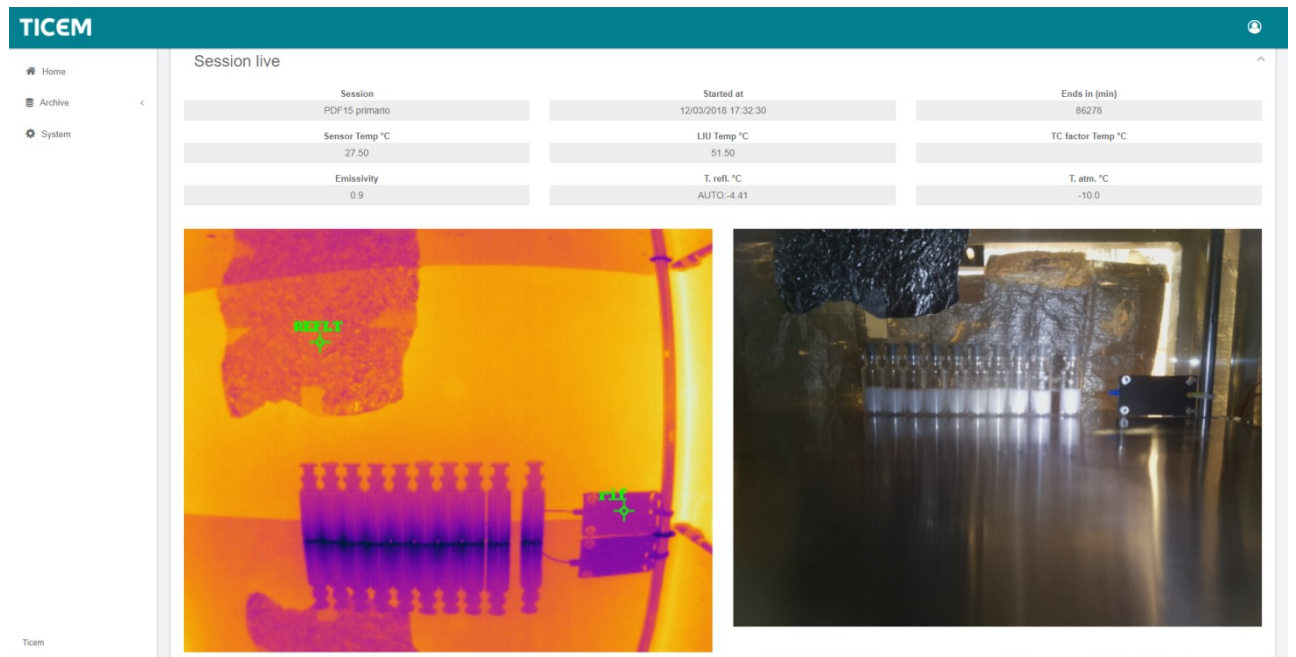


Figura A.4: Pagina pop-up per l’aggiunta del tool di interesse.

Prima di avviare la prova di liofilizzazione a tutti gli effetti è necessario aprire le valvole nel retro del *case*, in modo tale da permettere all’azoto di fluire all’esterno nella fase di vuoto e avere, all’interno del *case*, la medesima pressione della camera del liofilizzatore.

Una volta aperte le valvole e scelta l’inquadratura desiderata è possibile selezionare i *tools* di interesse ed avviare la sessione. È necessario scegliere “Accept” per accettare la configurazione della sessione e, quindi, “Start session”. Il sistema apre automaticamente la pagina “Session live” (Figura A.5).

a)



b)

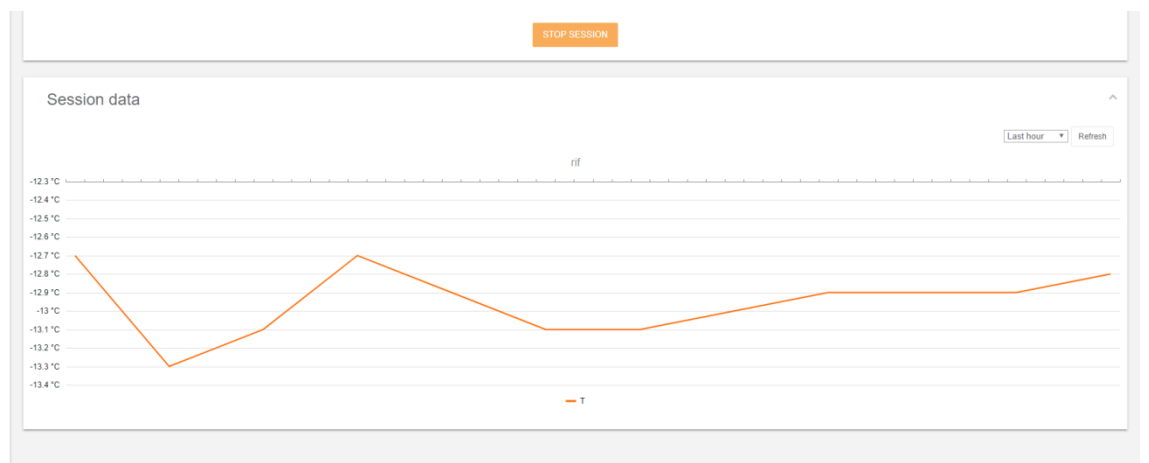


Figura A.5: Schermata superiore della pagina “Session live” in cui è possibile vedere l’immagine termografica e quella sul visibile (a) e schermata inferiore in cui è possibile vedere i grafici del *tool* scelto (b).

Nella parte superiore della pagina vi è una tabella in cui sono riportati i seguenti dati:

- **Session:** nome della sessione corrente;
- **Started at:** data ed ora dell’inizio della sessione;
- **End in (min):** minuti rimanenti al termine automatico della sessione;
- **Sensor Temp. °C:** temperatura del sensore, da considerarsi normale fino a 45°C;
- **LIU Temp. °C:** temperatura interna del processore, da considerarsi normale fino a 75°C;
- **TC factro tmp. °C:** fattore di correzione applicato alle misure radiometriche quando è attiva la termocoppia di riferimento, vuoto in caso contrario;
- **Emissivity:** emissività del corpo misurato;

- **T. Refl. °C:** valore della temperatura apparente riflessa in uso, se è stata attivata la compensazione automatica il valore di temperatura applicato è preceduto dalla voce AUTO;
- **T. atm. °C:** temperatura atmosferica applicata.

Al di sotto di questi valori vi è la voce “Live” in cui è possibile visualizzare gli ultimi fotogrammi acquisiti, il visibile solo se lo si è attivato in fase di configurazione. Sotto l’immagine vi è l’icona “Stop Session” con la quale è possibile interrompere la misurazione e terminare la sessione.

Sotto le immagini vi sono i grafici dei *tool* scelti, nel caso in cui il *tool* scelto fosse uno *spot* vi sarà un’unica temperatura, nel caso dei *tool* di tipo *line* e *box*, vi saranno la temperatura minima, quella massima e quella minima. I grafici non vengono aggiornati automaticamente ma occorre cliccare sull’icona “Refresh” in alto a destra di questa sottosezione. Qui è possibile anche scegliere, con menu a tendina, l’intervallo di tempo in cui vedere i grafici, di default è “Last hour”.

Il sistema continua a registrare nel caso in cui il computer dell’utente venga scollegato dalla rete wireless. In fase di acquisizione il LED di stato è di colore verde.

3. Salvataggio dei dati e formato

Selezionando, in alto a sinistra della schermata “Home”, la voce “Archive” e successivamente “Session” è possibile accedere ai dati delle sessioni terminate (Figura A.6).

La pagina è costituita da una tabella che riporta:

- **Name:** nome della sessione;
- **Started:** data e ora dell’inizio della sessione;
- **Duration:** durata della sessione in minuti;
- **Actions:** icone per eseguire azioni sulla sessione di interesse: “View” permette di vedere in dettaglio i dati della sessione, “Download” permette di scaricare i dati della sessione e “Delete” cancella i dati della sessione irreversibilmente.

Name	Started	Duration	Actions
prova 6 saccarosio secondario	21/12/2017 08:31:05	235	VIEW DOWNLOAD DELETE
prova 6 saccarosio primario	18/12/2017 16:38:27	3830	VIEW DOWNLOAD DELETE
prova 6 saccarosio	18/12/2017 10:59:15	335	VIEW DOWNLOAD DELETE
prova 4 saccarosio, secondario	11/12/2017 09:49:30	360	VIEW DOWNLOAD DELETE
prova 4 saccarosio, primario	07/12/2017 17:34:45	5290	VIEW DOWNLOAD DELETE
saccarosio, prova4, congelamento	07/12/2017 09:57:29	455	VIEW DOWNLOAD DELETE
prove 4, saccarosio, secondario	04/12/2017 10:47:05	305	VIEW DOWNLOAD DELETE
prove 4, saccarosio, primario	01/12/2017 17:13:58	3930	VIEW DOWNLOAD DELETE

Figura A.6: Schermata “Session” dove è possibile accedere ai dati delle sessioni terminate.

Andando a cliccare l’icona “View” viene aperta la pagina “Session Detail” in cui è possibile notare sulla parte sinistra il primo termogramma acquisito e al di sotto di esso le seguenti voci:

- **Session name:** nome della sessione;
- **Note:** note aggiuntive;
- **Interval (s):** intervallo di campionamento in secondi;
- **Started on:** data e ora di inizio della sessione;
- **Duration (min):** durata effettiva della sessione;
- **Download:** icona che permette di scaricare i dati relativi alla sessione.

Nel lato destro, affianco al termogramma, sono riportati i grafici degli andamenti delle temperature dei *tool* utilizzati nella sessione.

Selezionando, invece, la voce “Download”, si procede con il download dei dati relativi alla sessione di interesse. I dati vengono scaricati sul computer dell’utente in formato .zip, il nome del file è la data (formato americano) e l’ora dell’inizio della sessione.

Ogni sessione contiene:

- **tools.csv:** file formato .csv contenente i dati dei I utilizzati, vengono riportate le temperature acquisite in un I nel tempo. Anche in questo caso se il *tool* è uno *spot* vi sarà un’unica colonna di temperature, se è di tipo *line* o *box* vi saranno temperature minima, massima e media;
- **[nomestramento].csv:** file che viene creato automaticamente solo per i *tools* di tipo *line*, riporta il vettore delle temperature misurate per tutti i pixel che appartengono alla linea, viene generato un file per ogni *tool* di questo tipo;
- **Gruppi di file .png .csv .jpg:** ogni gruppo, che corrisponde ad un campionamento, prevede l’immagine termografica non radiometrica (.png), la matrice di temperature del campo inquadrato (.csv) e, se previsto, l’immagine del visibile (.jpg).

È necessario prestare particolare attenzione, quando si vanno a scaricare le sessioni, ad eseguire un download per volta, e non metterne più di uno contemporaneamente. Il

sistema infatti, nel momento del download, esegue la compressione e il download dei dati: è preferibile quindi evitare di appesantire maggiormente l'operazione con altri download in coda.

4. Chiusura della sessione e arresto del sistema

Per terminare la sessione in corso è sufficiente, nella schermata "Session live", cliccare l'icona "Stop session" (al di sotto delle immagini termografica e sul visibile), dopodiché il sistema tornerà automaticamente alla schermata "Home" di configurazione per avviare un'altra sessione.

È possibile quindi arrestare il sistema tramite l'icona dell'utente in alto a destra della schermata "Home". Eseguendo il "Logout", se vi fosse una sessione attiva, il sistema continua a registrare. Per spegnere il sistema è necessario cliccare sulla voce "Power-off", si aprirà, quindi una finestra pop-up in cui viene chiesto nuovamente se si vuole arrestare il sistema, in caso affermativo scegliere "Yes" (Figura A.7 a) e b)).

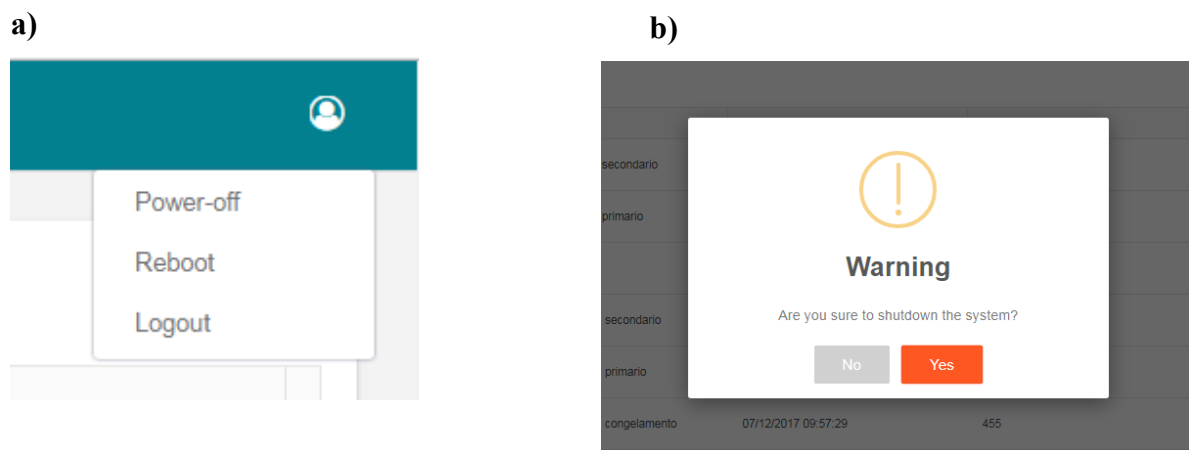


Figura A.7: nell'immagine a) è possibile vedere le scelte possibili dal momento che si clicca sull'icona dell'utente, nell'immagine b), dopo aver scelto "Power-off" per arrestare il sistema, è necessaria una seconda conferma.

È ora possibile scollegare la termocamera dall'alimentazione elettrica, è sempre consigliabile eseguire l'arresto prima di scollegare il sensore.