

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 675**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08013243 .4**

96 Fecha de presentación: **23.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2148158**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

54 Título: **MÉTODO DE CONTROL DEL SECADO SECUNDARIO EN UN PROCESO DE SECADO POR CONGELACIÓN.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2012

73 Titular/es:
**TELSTAR TECHNOLOGIES, S.L.
C. DE JOSEP TAPIOLAS 120
08226 TERRASSA, ES**

72 Inventor/es:
**Fissore, Davide;
Barresi, Antonello y
Pisano, Roberto**

74 Agente/Representante:
Gallego Jiménez, José Fernando

ES 2 376 675 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de control del secado secundario en un proceso de secado por congelación

- 5 La invención se refiere a métodos de control de un proceso de secado por congelación en un secador por congelación; de forma específica, la misma se refiere a un método de control del secado secundario de un proceso de secado por congelación, por ejemplo, de productos farmacéuticos dispuestos en recipientes.
- 10 El secado por congelación, también conocido como liofilización, es un proceso de deshidratación que permite la eliminación por sublimación de agua y/o disolventes de una sustancia, tal como productos alimentarios, farmacéuticos o biológicos. De forma típica, el proceso de secado por congelación se usa para conservar un producto perecedero, ya que el contenido en agua reducido en gran medida resultante evita la acción de microorganismos y enzimas que normalmente estropearían o degradarían el producto. Además, el proceso hace que el producto sea más fácil de transportar. Los productos secados por congelación pueden ser precintados en recipientes para evitar la reabsorción de humedad y pueden ser rehidratados o reconstituidos fácilmente mediante la aplicación del agua o los disolventes eliminados. De esta manera, el producto puede ser almacenado a temperatura ambiente sin refrigeración y quedar protegido contra su deterioro durante muchos años.
- 15 Debido a que el secado por congelación es un proceso de baja temperatura en el que la temperatura del producto no excede de forma típica los 30°C durante las fases operativas, el mismo provoca menos daños o degradación en el producto que otros procesos de deshidratación que usan temperaturas más altas. Normalmente, el secado por congelación no provoca una contracción o endurecimiento significativos del producto secado. Los productos secados por congelación pueden ser rehidratados de forma mucho más rápida y fácil debido a la estructura porosa creada durante la sublimación del hielo.
- 20 En el campo farmacéutico, el proceso de secado por congelación es usado ampliamente en la producción de fármacos, principalmente de administración parenteral y oral, también porque el proceso de secado por congelación puede ser llevado a cabo en condiciones estériles.
- 25 Un aparato secador por congelación conocido para realizar un proceso de secado por congelación comprende normalmente una cámara de secado y una cámara condensadora interconectadas por un conducto que está dotado de una válvula que permite aislar la cámara de secado durante el proceso en caso necesario.
- 30 La cámara de secado comprende una pluralidad de estantes de temperatura controlada dispuestos para alojar recipientes del producto a secar. La cámara condensadora incluye placas o bobinas condensadoras que tienen unas superficies que se mantienen a una temperatura muy baja, p. ej., -50°C, mediante un dispositivo refrigerante o de congelación. La cámara condensadora también está conectada a una o más bombas de vacío para conseguir valores de vacío elevados en el interior de ambas cámaras.
- De forma típica, el proceso de secado por congelación comprende tres fases: una fase de congelación, una fase de secado principal y una fase de secado secundario.
- 35 Durante la fase de congelación, la temperatura de almacenamiento se reduce de forma típica hasta -30/-40°C para convertir en hielo la mayor parte de agua y/o disolventes contenidos en el producto.
- En la fase de secado principal, la temperatura de almacenamiento aumenta, mientras la presión en el interior de la cámara de secado disminuye por debajo de 1-5 mbar, a efectos de permitir que el agua y/o disolventes congelados en el producto se sublimen directamente de fase sólida a fase gaseosa. La aplicación de un vacío elevado hace posible la sublimación del agua a temperaturas bajas.
- 40 Se suministra calor al producto y el vapor generado por la sublimación del agua y/o los disolventes congelados es eliminado de la cámara de secado mediante las placas o bobinas condensadoras de la cámara condensadora, donde el vapor puede resolidificarse. La fase de secado secundario se realiza para eliminar por desorción la humedad residual del producto, es decir, la cantidad de agua y/o disolventes no congelados que no puede ser eliminada durante el secado principal, cuando tiene lugar la sublimación del hielo. Durante esta fase, la temperatura de almacenamiento aumenta adicionalmente hasta un máximo de 30-60°C para calentar el producto, mientras la presión en el interior de la cámara de secado se establece de forma típica por debajo de 0,1 mbar.
- 45 Al final de la fase de secado secundario, el producto está suficientemente seco, de forma típica, con un contenido de humedad residual del 1-3%.
- 50 El secado secundario debe ser controlado de forma precisa para señalar el momento en el que el proceso de secado ha finalizado, es decir, el momento en el que se ha alcanzado la cantidad deseada de humedad residual en el producto.
- Existen métodos de control conocidos de una fase de secado secundario.
- Según un método conocido, es posible determinar la humedad residual del producto extrayendo muestras del secador por congelación sin interrumpir el secado por congelación (p. ej., usando un "captador de muestras") y

mediando fuera de línea su contenido en humedad mediante valoración Karl Fischer, análisis gravimétrico térmico o espectroscopia próxima al infrarrojo.

US 6971187 propone otro método, en el que la estimación de la tasa de secado del producto durante el secado secundario se obtiene realizando un ensayo de aumento de presión (EAP).

- 5 Durante un EAP, la cámara de secado es aislada de la cámara condensadora cerrando la válvula colocada en el conducto que conecta las dos cámaras. Debido a que el calentamiento no se detiene, la sublimación del hielo continúa, aumentando por lo tanto en la cámara de secado la presión medida.

Teniendo en cuenta la curva de presión-tiempo, la pendiente al inicio de esta curva permite estimar el caudal de agua y/o disolvente procedente del producto mediante la ecuación:

$$\left. \frac{dP}{dt} \right|_{t=t_0} = \frac{RT}{V} j_{w,n} \quad (\text{ec. 1})$$

10

donde:

P : presión medida, [Pa]

t : tiempo, [s]

t_0 : instante de tiempo al inicio del EAP, [s]

- 15 R : constante de gas [8,314 J mol⁻¹ K⁻¹]

T : temperatura del vapor, [K]

V : volumen (libre) de la cámara, [m³]

$j_{w,n}$: caudal de agua y/o disolvente procedente del producto, [mol s⁻¹]

Por lo tanto, es posible calcular el flujo de masa de agua y/o disolvente:

20

$$j_{w,m} = M_w \frac{V}{RT} \left. \frac{dP}{dt} \right|_{t=t_0} \quad (\text{ec. 2})$$

donde:

$j_{w,m}$: flujo de masa de agua y/o disolvente procedente del producto, [kg s⁻¹]

- 25 M_w : peso molecular de agua y/o disolvente, [kg mol⁻¹]

A partir de este valor, es posible estimar la pérdida en agua y/o disolvente durante el periodo de medición transcurrido entre dos EAP consecutivos, mediante:

$$\Delta w_{m,j} = j_{w,m,j-1} \Delta t_j \quad (\text{ec. 3})$$

donde:

- 30 $\Delta t_j = t_j - t_{j-1}$ tiempo transcurrido entre EAP j y EAP $(j-1)$, [s]

$\Delta w_{m,j}$: pérdida en agua durante el intervalo de tiempo Δt_j , [kg] $j_{w,m,j-1}$: flujo de masa de agua y/o disolvente procedente del producto calculado a partir de EAP $(j-1)$, [kg s⁻¹].

- 35 La cantidad total de agua y/o disolvente eliminada entre un tiempo de referencia (p. ej., al inicio del secado secundario) y cualquier tiempo t_j de interés determinado es simplemente la suma de toda la $\Delta w_{m,j}$ que se produce en los diversos intervalos entre EAP. Utilizando un valor experimental independiente para detectar el contenido de agua residual en un tiempo de referencia, p. ej., al final del secado principal, es posible calcular el contenido real de humedad con respecto al tiempo en tiempo real. Esto requiere extraer una muestra de la cámara de secado o usar detectores caros (p. ej., detectores basados en NIR) para obtener este valor en línea.

Teniendo en cuenta este valor experimental, se usan algunas indicaciones empíricas o de sentido común para calcular la temperatura “óptima” para minimizar el tiempo necesario para finalizar el secado secundario.

5 Un inconveniente de los métodos anteriores consiste en que los mismos requieren extraer muestras de la cámara de secado y usar detectores caros para medir los valores experimentales de agua residual y/o disolvente. La extracción de muestras es una operación invasiva que perturba el proceso de secado por congelación y, por lo tanto, no resulta adecuada en procesos estériles y/o asépticos y/o cuando se usa una carga/descarga automática de los recipientes. Además, la extracción de muestras consume tiempo y requiere operarios experimentados.

Otro inconveniente del método descrito en US 6971187 consiste en que las indicaciones empíricas y de sentido común usadas para calcular la temperatura “óptima” no permiten optimizar el proceso.

10 En US 6176121 se da a conocer una realización diferente, en la que, mediante el uso de dos mediciones sucesivas de la tasa (DR) de desorción, es decir, del caudal de masa de vapor de agua y/o disolvente debido a la desorción, calculada a partir de $j_{w,m}$, es posible extrapolar el punto en el tiempo en el que se obtiene un valor pequeño determinado de DR. Para conseguirlo, la válvula situada entre la cámara de secado y la cámara condensadora debería cerrarse regularmente durante cierto tiempo, siendo necesario obtener la curva de aumento de presión (CAP) provocada por el vapor de agua de la desorción. Por lo tanto, es posible calcular la masa de agua y/o disolvente desorbidos con respecto al tiempo o la tasa de desorción a partir de la pendiente inicial de la CAP tal como sigue:

$$DR_{exp} = \frac{VM_w}{RT} \left(\frac{dP}{dt} \right)_{t=t_0} \frac{100}{m_{seca}}$$

(ec. 4)

donde:

m_{seca} : masa del producto seco, [kg]

DR_{exp} : tasa de desorción experimental, [% de agua y/o disolvente con respecto a producto seco s^{-1}]

25 Un inconveniente de este método consiste en que, debido a la gran simplificación de la realización, se ha comprobado que el mismo falla con respecto al final del secado secundario. Además, el mismo no permite estimar la humedad residual absoluta, sino solamente la diferencia con respecto a la humedad de equilibrio, que depende de las condiciones de funcionamiento (temperatura de almacenamiento y presión de la cámara de secado), no siendo posible por lo tanto establecer un objetivo sobre este valor.

30 Un objetivo de la invención consiste en mejorar los métodos de control de un proceso de secado por congelación en un secador por congelación, especialmente para controlar una fase de secado secundario de dicho proceso de secado por congelación.

35 Otro objetivo consiste en dar a conocer un método para calcular parámetros de proceso, tales como el contenido de humedad residual y/o la tasa de desorción de un producto seco, que no es invasivo y no perturba el proceso de secado por congelación y, por lo tanto, es adecuado para su uso en procesos estériles y/o asépticos y/o cuando se usa una carga/descarga automática de los recipientes. Otro objetivo consiste en dar a conocer un método que permite estimar de forma precisa las condiciones iniciales y las constantes cinéticas de un modelo cinético del proceso de secado, adecuado para calcular los parámetros de proceso.

40 Otro objetivo consiste en dar a conocer un método para estimar de manera fiable y precisa una concentración de humedad residual y/o una tasa de desorción del producto seco durante una fase de secado secundario y el tiempo necesario para finalizar dicha fase de secado secundario.

Otro objetivo consiste en dar a conocer un método en el que la estimación de los parámetros de proceso se mejora y refina progresivamente durante el progreso de la fase de secado secundario, resultando no obstante dicha estimación buena con respecto a los métodos conocidos, incluso al inicio de la fase de secado secundario.

45 Según la invención, se da a conocer un método de control de una fase de secado secundario de un proceso de secado por congelación en un aparato secador por congelación que incluye una cámara de secado que contiene un producto a secar y que puede ser aislada para realizar ensayos de aumento de presión, comprendiendo dicho método las etapas de:

- realizar un primer ensayo de aumento de presión en un tiempo $t=t_0$ y calcular un primer valor de tasa de desorción experimental de dicho producto (etapa 1);
- 50 - realizar un segundo ensayo de aumento de presión en un tiempo $t=t_1$ y calcular un segundo valor de tasa de desorción experimental de dicho producto (etapa 2);

- realizar un tercer ensayo de aumento de presión en un tiempo $t=t_2$ y calcular un tercer valor de tasa de desorción experimental de dicho producto (etapa 3);
- estimar las condiciones iniciales y las constantes cinéticas de un modelo cinético del proceso de secado, siendo adecuado dicho modelo cinético para calcular un contenido de humedad residual y/o una tasa de desorción de dicho producto (etapa 4);
- calcular en un tiempo $t=t_2$ un contenido de humedad residual respectivo y una tasa de desorción respectiva (etapa 5).

El método comprende además, después de la etapa 5, la etapa de:

- comparar dicho contenido de humedad residual y/o dicha tasa de desorción calculados en un tiempo $t=t_2$ con una concentración de humedad residual final deseada y/o una tasa de desorción final deseada, respectivamente, (etapa 6); si dicho contenido de humedad residual es inferior o igual con respecto a dicha concentración de humedad residual final o dicha tasa de desorción es inferior o igual con respecto a dicha tasa de desorción final, considerar la fase de secado secundario finalizada; en caso contrario, el método comprende además las etapas de:
- estimar un tiempo final en el que se obtiene dicha concentración de humedad residual final o dicha tasa de desorción final (etapa 7);
- realizar un ensayo de aumento de presión adicional en un tiempo $t=t_j$ y calcular en dicho tiempo $t=t_j$ un contenido de humedad residual respectivo y una tasa de desorción respectiva (etapa 8);
- estimar las condiciones iniciales y las constantes cinéticas de dicho modelo cinético (etapa 9);
- calcular en dicho tiempo $t=t_j$ dicho contenido de humedad residual respectivo y/o dicha tasa de desorción respectiva (etapa 10);
- comparar dicho contenido de humedad residual y/o dicha tasa de desorción calculados en dicho tiempo $t=t_j$ con dicha concentración de humedad residual final y/o dicha tasa de desorción final, respectivamente, (etapa 11); si dicho contenido de humedad residual es inferior o igual con respecto a dicha concentración de humedad residual final o dicha tasa de desorción es inferior o igual con respecto a dicha tasa de desorción final, considerar la fase de secado secundario finalizada; en caso contrario, repetir las etapas 7 a 11.

Gracias a la invención, es posible obtener un método para calcular de manera fiable y precisa la concentración de humedad residual y/o la tasa de desorción de un producto seco durante una fase de secado secundario de un proceso de secado por congelación. El método también permite estimar de forma precisa las condiciones iniciales y las constantes cinéticas de un modelo cinético del proceso de secado, que calcula la concentración de humedad residual y/o la tasa de desorción del proceso, sin extraer ninguna muestra de la cámara de secado y sin usar detectores caros para obtener este valor en línea. Por lo tanto, el método de control de la invención no es invasivo y no perturba el proceso de secado por congelación, y es adecuado para su uso en procesos estériles y/o asépticos y/o cuando se usa una carga/descarga automática de los recipientes. Además, el método permite calcular el tiempo necesario para finalizar dicha fase de secado secundario, pudiendo consistir el requisito de detención en que la concentración de humedad residual o la tasa de desorción tenga un valor final deseado respectivo. Debido a que las etapas del método se repiten hasta que se alcanza el final de la fase de secado secundario, la estimación de los parámetros de proceso se mejora y refina progresivamente durante el progreso de la fase de secado secundario, resultando no obstante dicha estimación buena con respecto a los métodos conocidos, incluso al inicio de la fase de secado secundario.

Es posible mejorar la comprensión de la invención y su puesta en práctica haciendo referencia a los dibujos adjuntos, que muestran una realización de la invención a título de ejemplo no limitativo, en los que:

La Figura 1 es un diagrama de flujo que muestra esquemáticamente el método de control de una fase de secado secundario en un proceso de secado por congelación de la invención;

La Figura 2 es un gráfico que muestra una secuencia de valores medidos experimentales de la tasa de desorción con respecto al tiempo durante el secado secundario;

La Figura 3 son gráficos que muestran una estimación de evolución temporal de la concentración de humedad residual y la tasa de desorción de un producto seco en un tiempo definido, respectivamente;

La Figura 4 son gráficos que muestran una estimación de evolución temporal de la concentración de humedad residual y la tasa de desorción de un producto seco en un tiempo definido adicional, respectivamente;

La Figura 5 es un gráfico que muestra una secuencia de evolución temporal de estimaciones de tiempo necesario para finalizar el secado secundario;

La Figura 6 muestra una comparación entre estimaciones de tiempo necesario para finalizar el secado secundario obtenidas usando el método de la invención y usando el método según US 6176121;

Las Figuras 7 y 8 muestran una comparación entre valores experimentales y valores previstos por el método de la invención de la tasa de desorción y del contenido de agua residual, respectivamente.

5 El método de la invención controla una fase de secado secundario de un proceso de secado por congelación en un secador por congelación. De forma específica, el método calcula el contenido de humedad residual de un producto seco y permite obtener una estimación fiable del tiempo que es necesario para finalizar esta fase según el objetivo deseado (contenido de humedad final y/o valor final de la tasa de desorción).

10 El método requiere realizar periódicamente un ensayo de aumento de presión (EAP) y, por lo tanto, puede aplicarse en procesos de secado por congelación que se llevan a cabo en secadores por congelación que comprenden una cámara de secado, donde se dispone el producto a secar, y una cámara condensadora separada, donde circula el vapor generado por el proceso de secado y donde es posible resolidificarlo o congelarlo.

15 El EAP se lleva a cabo cerrando durante un intervalo de tiempo corto (de unas pocas decenas de segundos, p. ej., 30 s, a unos pocos minutos) una válvula que está dispuesta en el conducto que conecta la cámara de secado a la cámara condensadora y midiendo (y registrando) la evolución temporal de la presión total en la cámara.

A partir de la pendiente de la curva al inicio del ensayo, es posible calcular la tasa (DR, % s⁻¹) de desorción de agua y/o disolvente actual. El EAP se repite cada intervalo de tiempo especificado previamente (p. ej., 30 minutos) para conocer la evolución temporal de la tasa de desorción de agua y/o disolvente. El intervalo de tiempo puede ser constante o puede cambiar durante la operación.

20 Todos los métodos basados en el EAP para controlar la etapa de secado principal de un proceso de secado por congelación se aprovechan de que, durante el ensayo, la presión en la cámara de secado aumenta hasta alcanzar el equilibrio. Como este no es el caso del secado secundario (debido a los valores reducidos de caudal de agua y/o disolvente), la única información que es posible utilizar a partir del EAP es la estimación del caudal de agua y/o disolvente, que por lo tanto puede ser integrada para evaluar la pérdida de agua y/o disolvente con el tiempo. La estimación del contenido de humedad requiere conocer la concentración de humedad inicial, que se calcula según el método de la invención, tal como se describe de forma detallada a continuación, sin extraer ninguna muestra de la cámara de secado y sin usar detectores caros para obtener este valor en línea. En otras palabras, el método de control no es invasivo y no perturba el proceso de secado por congelación y, por lo tanto, es adecuado para su uso en procesos estériles y/o asépticos y/o cuando se usa una carga/descarga automática de los recipientes.

30 El método de la invención requiere modelizar la dependencia de la tasa (DR) de desorción con respecto al contenido (C_S) de humedad residual en el producto seco. Es posible usar varias ecuaciones matemáticas para tal fin. El método comprende un algoritmo que puede funcionar de forma eficaz independientemente de la correlación usada.

35 Se han propuesto varios modelos cinéticos para modelizar la tasa de desorción de agua y/o disolvente. Es posible asumir que la tasa de desorción depende del contenido de humedad residual o de la diferencia entre el contenido de humedad residual y el valor de equilibrio.

Se ha demostrado que ambos tipos de modelo se comportan más o menos de la misma manera; además, existe incertidumbre sobre el mecanismo físico real de la desorción del agua y/o disolvente, que puede depender del producto considerado.

40 En una primera versión del método, se asume que la tasa DR de desorción depende de la humedad residual C_S en la matriz sólida del producto seco según la ecuación:

$$DR = -kC_S \quad (\text{ec. 5})$$

siendo posible calcular la evolución temporal de la humedad residual C_S, dada en % de agua y/o disolvente con respecto a masa seca, mediante la integración de la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dC_S}{dt} = DR = -kC_S \quad (\text{ec. 6})$$

45 donde *t* es el tiempo [s] y *k* es la constante cinética del proceso [s⁻¹].

La constante cinética puede ser una función de la temperatura y, por lo tanto, puede cambiar con el tiempo, ya que la temperatura del producto puede cambiar con el tiempo, especialmente al inicio del secado secundario, cuando la

temperatura aumenta desde el valor usado durante el secado principal hasta el del secado secundario.

Si un EAP se realiza en un tiempo $t = t_{j-1}$ y el EAP sucesivo se realiza en un tiempo $t = t_j$, y se asume que la temperatura del producto, que varía ligeramente en el intervalo $[t_{j-1}, t_j]$, es constante e igual a un valor promedio, es posible describir la variación de la concentración de humedad en el sólido mediante la ecuación:

$$\frac{dC_S}{dt} = DR_j = -k_j C_S \quad (\text{ec. 7})$$

5

La solución de la ec. 7 requiere la condición inicial, es decir, el valor de la humedad residual C_S en un tiempo $t = t_{j-1}$:

$$C_S = C_{S,j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \quad (\text{ec. 8})$$

Es posible calcular el valor de $C_{S,j-1}$ a partir de la integración de tiempo de la ec. 6 en el intervalo de tiempo anterior:

$$C_{S,j-1} = C_{S,j-2} e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} \quad (\text{ec. 9})$$

10 y, por lo tanto:

$$C_S = C_{S,j-2} e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \quad (\text{ec. 10})$$

Es posible repetir este procedimiento hasta que aparece el valor $C_{S,0}$ de la humedad residual al inicio de la fase de secado secundario ($t = t_0$). Por lo tanto, en el intervalo de tiempo entre t_j y t_{j-1} , la evolución de la concentración de humedad residual viene dada por:

$$C_S = C_{S,0} \prod_{i=1}^{j-1} e^{-k_i(t_i-t_{i-1})} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \quad (\text{ec. 11})$$

15

La solución de la ec. 11 requiere el valor de la concentración $C_{S,0}$ de humedad inicial.

Por lo tanto, la evolución del valor teórico de la tasa de desorción en el intervalo de tiempo entre t_j y t_{j-1} viene dada por:

$$DR_{teor} = -k_j C_{S,0} \prod_{i=1}^{j-1} e^{-k_i(t_i-t_{i-1})} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \quad (\text{ec. 12})$$

20 Si $C_{S,0}$ y los valores de las diversas k_j son perfectamente conocidos y el modelo dado por la ec. 6 es adecuado para describir la dinámica del sistema, es posible usar la ec. 11 para conocer la evolución temporal del contenido de humedad residual y, por lo tanto, el tiempo que es necesario para cumplir los requisitos con respecto al valor final del contenido de humedad del producto. Si el requisito es con respecto al valor de la tasa de desorción, es posible usar la ec. 12 para tal fin.

25 La situación anterior es bastante rara, ya que el valor de la concentración de humedad inicial debe medirse extrayendo muestras y las diversas constantes cinéticas nunca son conocidas a priori.

El método según la invención permite calcular la condición inicial $C_{S,0}$ y las constantes cinéticas realizando las siguientes etapas, tal como se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 1.

Etapa 1

En un tiempo $t=t_0$, se realiza un EAP y se calcula una tasa DR de desorción respectiva (indicada a continuación como $DR_{exp,0}$), es decir, usando la ec. 4.

A partir de la ec. 12, la misma es:

$$DR_{exp,0} = DR_{teor,0} = -k_0 C_{S,0} \quad (\text{ec. } 13)$$

Etapa 2

10 En un tiempo $t=t_1$, se realiza un EAP y se calcula una tasa DR de desorción respectiva (indicada a continuación como $DR_{exp,1}$), es decir, usando la ec. 4.

A partir de la ec. 12, la misma es:

$$DR_{exp,1} = DR_{teor,1} = -k_1 C_{S,0} e^{-k_1(t_1 - t_0)} \quad (\text{ec. } 14)$$

Etapa 3

15 En un tiempo $t=t_2$, se realiza un EAP y se calcula la tasa DR de desorción (indicada a continuación como $DR_{exp,2}$), es decir, usando la ec. 4.

A partir de la ec. 12, la misma es:

$$DR_{exp,2} = DR_{teor,2} = -k_2 C_{S,0} e^{-k_1(t_1 - t_0)} e^{-k_2(t_2 - t_1)} \quad (\text{ec. } 15)$$

Etapa 4

20 Los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 y k_2 se estiman de modo que los valores calculados de la tasa de desorción concuerdan con todos los valores experimentales disponibles ($DR_{exp,0}$, $DR_{exp,1}$ y $DR_{exp,2}$). Esto puede hacerse usando un algoritmo de minimización para resolver el siguiente problema de mínimos cuadrados no lineales:

$$\min_{C_{S,0}, k_i} \sum_{i=0}^2 (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (\text{ec. } 16)$$

25 y asumiendo, por ejemplo, que k_2 es igual a k_1 , debido al hecho de que el intervalo de tiempo entre dos EAP es generalmente pequeño, p. ej., 30 minutos, y al hecho de que la temperatura del producto es casi constante durante el secado secundario (la temperatura del producto solamente varía al inicio del secado secundario, desde la del secado principal hasta la necesaria por el secado secundario, aunque esta variación es generalmente lenta, debido a la inercia térmica del sistema).

30 Como valores de inicio en la ec. 16 es posible usar las aproximaciones no exactas a k_0 , k_1 y $C_{S,0}$, que pueden ser calculadas a partir de la ec. 13 y la ec 14 después de los dos primeros EAP:

$$k_0 = k_1 = - \frac{1}{t_1 - t_0} \ln \frac{DR_{exp,1}}{DR_{exp,0}}$$

$$C_{S,0} = \frac{DR_{exp,0}}{\frac{1}{t_1 - t_0} \ln \frac{DR_{exp,1}}{DR_{exp,0}}} \quad (\text{ec. 17})$$

5 Estos valores son simplemente una aproximación a las constantes cinéticas k_0 y k_1 y al contenido $C_{S,0}$ de humedad residual; estas aproximaciones se refinarán después de cada EAP.

Etapa 5

Una vez estimados los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 y k_2 , en un tiempo $t=t_2$, se calcula la concentración $C_{S,2}$ de humedad residual, usando la ec. 11, o la tasa $DR_{teor,2}$ de desorción, usando la ec. 12.

10 Etapa 6

La concentración $C_{S,2}$ de humedad residual calculada o la tasa $DR_{teor,2}$ de desorción se compara con un valor deseado de la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final u objetivo o con un valor deseado de la tasa DR_f de desorción final u objetivo.

15 Si la concentración $C_{S,2}$ de humedad residual calculada o la tasa $DR_{teor,2}$ de desorción es inferior o igual con respecto a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final, la fase de secado secundario finaliza.

Etapa 7

20 Si la concentración $C_{S,2}$ de humedad residual calculada es superior a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final, o si la tasa $DR_{teor,2}$ de desorción calculada es superior a la tasa DR_f de desorción final, usando los valores calculados de $C_{S,0}$ y de las constantes cinéticas k_0 , k_1 y k_2 es posible estimar el tiempo final t_f en el que se obtiene la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual deseada o la tasa DR_f de desorción final, asumiendo que la temperatura del producto no cambia. Esto puede hacerse usando la ec. 11, donde C_S se sustituye por $C_{S,f}$ y, por lo tanto, t se corresponde con t_f .

$$t_f = t_2 - \frac{1}{k_2} \ln \left(\frac{C_{S,f}}{C_{S,2}} \right) \quad (\text{ec. 18})$$

25 Es posible asumir un criterio de detención diferente, p. ej., el requisito de que la tasa de desorción tenga un valor bajo determinado. Para tal fin, es posible usar la ec. 12, donde DR se sustituye por el valor objetivo y, por lo tanto, t se corresponde con t_f .

Etapa 8

Se realiza un nuevo EAP en un tiempo $t=t_j$ y se calcula una tasa $DR_{exp,j}$ de desorción respectiva; a partir de la ec. 12:

30

$$DR_{exp,j} = DR_{teor,j} = -k_j C_{S,0} \prod_{i=1}^{j-1} e^{-k_i (t_i - t_{i-1})} e^{-k_j (t_j - t_{j-1})} \quad (\text{ec. 15bis})$$

35 Esta etapa puede repetirse varias veces, tal como se explica mejor a continuación, y después de cada EAP un nuevo valor de DR está disponible y se obtiene una mejor estimación de los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , ..., k_j y t_f , hasta el final de la fase de secado secundario.

Por ejemplo, en un tiempo $t=t_3$, el EAP permite obtener $DR_{exp,3}$, y a partir de la ec. 12:

$$\begin{aligned}
 DR_{exp,3} &= DR_{teor,3} = \\
 &= -k_3 C_{S,0} e^{-k_1(t_1-t_0)} e^{-k_2(t_2-t_1)} e^{-k_3(t_3-t_2)} \quad (\text{ec. 15ter})
 \end{aligned}$$

Etapa 9

- 5 Los valores de las constantes $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , ..., k_j se estiman resolviendo el problema de mínimos cuadrados no lineales:

$$\min_{C_{S,0}, k_i} \sum_{i=0}^j (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (\text{ec. 16bis})$$

asumiendo, por ejemplo, que k_j es igual a k_{j-1} , tal como se ha mencionado anteriormente.

- 10 Por ejemplo, en un tiempo $t=t_3$, los valores de las constantes $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , k_2 y k_3 se calculan resolviendo el problema de mínimos cuadrados no lineales:

$$\min_{C_{S,0}, k_i} \sum_{i=0}^3 (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (\text{ec. 16ter})$$

15 Etapa 10

Una vez estimados los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , ..., k_j , es posible calcular en un tiempo $t=t_j$ la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual, usando la ec. 11, o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción, usando la ec. 12.

Por ejemplo, en un tiempo $t=t_3$, una vez estimados los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , k_2 y k_3 , es posible calcular la concentración $C_{S,3}$ de humedad residual o la tasa $DR_{teor,3}$ de desorción.

20 Etapa 11

El valor calculado de la concentración $C_{S,3}$ de humedad residual o la tasa $DR_{teor,3}$ de desorción se comparan en un tiempo $t=t_j$ con la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final.

25 Si la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual calculada o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción es inferior o igual con respecto a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final, la fase de secado secundario finaliza.

Si la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual calculada o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción es superior a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final, la etapa 7 se repite con $t=t_j$ para estimar el tiempo final t_f en el que se obtiene la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final:

$$t_f = t_j - \frac{1}{k_j} \ln \left(\frac{C_{S,f}}{C_{S,j}} \right) \quad (\text{ec. 18bis})$$

Por ejemplo, en un tiempo $t=t_3$ es posible estimar el tiempo final t_f en el que se obtiene la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual deseada o la tasa DR_f de desorción final, asumiendo que la temperatura del producto no cambia. Esto puede hacerse usando la ec. 11, donde C_S se sustituye por $C_{S,f}$ y, por lo tanto, t se corresponde con t_f :

$$t_f = t_3 - \frac{1}{k_3} \ln \left(\frac{C_{S,f}}{C_{S,3}} \right) \quad (\text{ec. 18ter})$$

5 Es posible asumir un criterio de detención diferente, es decir, el requisito de que la tasa de desorción tenga un valor bajo final determinado. Para tal fin, es posible usar la ec. 12, donde DR se sustituye por el valor objetivo y, por lo tanto, t se corresponde con t_f . Las etapas 7 a 11 se repiten hasta el final de la fase de secado secundario, es decir, hasta que el valor estimado de la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción en un tiempo t_j es inferior o igual con respecto al valor deseado de concentración $C_{S,f}$ de humedad residual o de tasa DR_f de desorción. En una segunda versión del método, se asume que la tasa DR de desorción depende de la diferencia entre el contenido C_S de humedad residual en la matriz sólida del producto seco y la concentración $C_{S,eq}$ de humedad de equilibrio:

$$DR = -k (C_S - C_{S,eq}) \quad (\text{ec. 19})$$

15 La concentración $C_{S,eq}$ de humedad de equilibrio es un parámetro adicional cuyo valor puede ser conocido (debe ser determinado experimentalmente).

Empezando por esta expresión diferente de la tasa de desorción y repitiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente, es posible obtener resultados similares.

20 La constante cinética k puede ser una función de la temperatura y puede cambiar con el tiempo; también la concentración $C_{S,eq}$ de humedad de equilibrio puede cambiar con el tiempo, asumiéndose que esta variación es despreciable durante el intervalo de tiempo entre un EAP y el sucesivo, permitiendo por lo tanto una solución analítica de la ecuación de balance de masa.

25 Si un EAP se realiza en $t=t_{j-1}$ y el EAP sucesivo se realiza en $t=t_j$, la evolución de la concentración de humedad residual, en % de agua y/o disolvente con respecto a masa seca, viene dada en el intervalo $[t_{j-1}, t_j]$ por la integración de la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dC_S}{dt} = DR_j = -k_j (C_S - C_{S,eq,j}) \quad (\text{ec. 20})$$

La solución de la ec. 20 requiere la condición inicial, es decir, el valor de la humedad residual C_S en $t= t_{j-1}$:

30

$$C_S = C_{S,j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} + k_j C_{S,eq,j} \left[t - t_{j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \right] \quad (\text{ec. 21})$$

Es posible calcular el valor de $C_{S,j-1}$ a partir de la integración de tiempo de la ec. 20 en el intervalo de tiempo anterior:

35

$$C_{S,j-1} = C_{S,j-2} e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} + k_{j-1} C_{S,eq,j-1} \left[t_{j-1} - t_{j-2} e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} \right] \quad (\text{ec. 22})$$

y, por lo tanto:

$$C_S = \left\{ C_{S,j-2} e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} + \right. \\ \left. + k_{j-1} C_{S,eq,j-1} \left[t_{j-1} - t_{j-2} e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} \right] \right\} e^{-k_j(t-t_{j-1})} + \text{(ec. 23)} \\ + k_j C_{S,eq,j} \left[t - t_{j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \right]$$

De forma similar, $C_{S,j2}$, que es necesaria para conseguir $C_{S,j1}$, puede ser calculada tal como sigue:

$$C_{S,j-2} = C_{S,j-3} e^{-k_{j-2}(t_{j-2}-t_{j-3})} + \text{(ec. 24)} \\ + k_{j-2} C_{S,eq,j-2} \left[t_{j-2} - t_{j-3} e^{-k_{j-2}(t_{j-2}-t_{j-3})} \right]$$

5 Este procedimiento puede repetirse hasta que aparece el valor de la humedad residual $C_{S,0}$ al inicio de la etapa de secado secundario ($t=t_0$):

$$C_{S,1} = C_{S,0} e^{-k_1(t_1-t_0)} + k_1 C_{S,eq,1} \left[t_1 - t_0 e^{-k_1(t_1-t_0)} \right] \text{(ec. 25)}$$

Por lo tanto, en el intervalo de tiempo entre t_j y t_{j+1} , es posible obtener la evolución de la concentración de humedad residual en función de $C_{S,0}$, $C_{S,eq,r}$ (con $r=1,\dots,j$) y k_r (con $r=1,\dots,j$).

La evolución del valor teórico de la tasa de desorción en el intervalo de tiempo entre t_j y t_{j+1} viene dada por:

$$DR_{teor} = -k_j \left\{ C_{S,j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} + \right. \\ \left. + k_j C_{S,eq,j} \left[t - t_{j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \right] - C_{S,eq,j} \right\} \text{(ec. 26)}$$

10

y, por lo tanto, la misma es una función de $C_{S,0}$, $C_{S,eq,r}$ (con $r=1,\dots,j$) y de k_r (con $r=1,\dots,j$).

15 Si $C_{S,0}$ y los valores de las diversas constantes cinéticas k_j son perfectamente conocidos y el modelo dado por la ec. 20 es adecuado para describir la dinámica del sistema, es posible usar la ec. 21 para conocer la evolución temporal del contenido de humedad residual y, por lo tanto, el tiempo que es necesario para cumplir los requisitos con respecto al valor final del contenido de humedad residual del producto. Si el requisito es con respecto al valor de la tasa de desorción, es posible usar la ec. 26 para tal fin.

La situación anterior es bastante rara, ya que el valor de la concentración de humedad inicial debe calcularse extrayendo muestras y las diversas constantes cinéticas nunca son conocidas a priori.

20 El método según la invención permite calcular la condición inicial $C_{S,0}$ y las constantes cinéticas realizando las siguientes etapas, tal como se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 1.

Etapas 1

En un tiempo $t=t_0$, se realiza un EAP y se calcula la tasa DR de desorción (indicada a continuación como $DR_{exp,0}$), p. ej., usando la ec. 4.

A partir de la ec. 20, la misma es:

$$DR_{exp,0} = DR_{teor,0} = -k_0 (C_{S,0} - C_{S,eq,0}) \quad (\text{ec. 27})$$

5

Etapa 2

En un tiempo $t=t_1$, se realiza un EAP y se calcula la tasa DR de desorción (indicada a continuación como $DR_{exp,1}$), p. ej., usando la ec. 4.

A partir de la ec. 26, la misma es:

$$DR_{exp,1} = DR_{teor,1} = -k_1 \left\{ C_{S,0} e^{-k_1(t_1-t_0)} + \right. \\ \left. + k_1 C_{S,eq,1} [t_1 - t_0 e^{-k_1(t_1-t_0)}] - C_{S,eq,1} \right\} \quad (\text{ec. 28})$$

10

Etapa 3

En un tiempo $t=t_2$, se realiza un EAP y se calcula la tasa DR de desorción (indicada a continuación como $DR_{exp,2}$), p. ej., usando la ec. 4.

A partir de la ec. 26, la misma es:

$$DR_{exp,2} = DR_{teor,2} = -k_2 \left\{ C_{S,1} e^{-k_2(t_2-t_1)} + \right. \\ \left. + k_2 C_{S,eq,2} [t_2 - t_1 e^{-k_2(t_2-t_1)}] - C_{S,eq,2} \right\} \quad (\text{ec. 29})$$

15

Etapa 4

Los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 y k_2 se estiman de modo que los valores calculados de las tasas de desorción concuerdan con todos los valores experimentales disponibles ($DR_{exp,0}$, $DR_{exp,1}$ y $DR_{exp,2}$). Esto puede hacerse usando un algoritmo de minimización para resolver el siguiente problema de mínimos cuadrados no lineales:

$$\min_{C_{S,0}, k_i} \sum_{i=0}^2 (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (\text{ec. 30})$$

20

asumiendo, por ejemplo, que k_2 es igual a k_1 , tal como se ha mencionado anteriormente.

Los valores de $C_{S,eq,0}$, $C_{S,eq,1}$ y $C_{S,eq,2}$ deben ser conocidos (a partir de experimentación).

Etapa 5

Una vez estimados los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 y k_2 , es posible calcular en un tiempo $t=t_2$ la concentración $C_{S,2}$ de humedad residual (o la tasa de desorción), usando la ec. 20.

Etapa 6

5 El valor calculado de la concentración $C_{S,2}$ de humedad residual se compara con un valor deseado de la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final.

Si el valor calculado de la concentración $C_{S,2}$ de humedad residual es inferior o igual con respecto a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final, la fase de secado secundario finaliza.

Etapa 7

10 Si el valor calculado de la concentración $C_{S,2}$ de humedad residual es superior a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final deseada, usando los valores calculados de $C_{S,0}$ y de las constantes cinéticas es posible estimar el tiempo t_f en el que se obtiene el valor deseado de la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual, asumiendo que la temperatura del producto no cambia. Esto puede hacerse usando la ec. 21, donde C_S se sustituye por $C_{S,f}$ y, por lo tanto, t se corresponde con t_f . En este caso, debe resolverse la siguiente ecuación no lineal:

$$C_{S,f} = C_{S,2}e^{-k_2(t_f - t_2)} + k_2C_{S,eq,2} \left[t_f - t_2e^{-k_2(t_f - t_2)} \right] \quad (\text{ec. 31})$$

15 Es posible asumir un criterio de detención diferente, p. ej., el requisito de que la tasa DR de desorción tenga un valor DR_f bajo final determinado. Para tal fin, es posible usar la ec. 26, donde DR se sustituye por la tasa DR_f de desorción final.

Etapa 8

Se realiza un nuevo EAP en un tiempo $t=t_j$ y se calcula una tasa $DR_{exp,j}$ de desorción respectiva; a partir de la ec. 26:

$$DR_{exp,j} = DR_{teor,j} = -k_j \left\{ C_{S,j-1} e^{-k_j(t_j - t_{j-1})} + \right. \\ \left. + k_j C_{S,eq,j} \left[t_j - t_{j-1} e^{-k_j(t_j - t_{j-1})} \right] - C_{S,eq,j} \right\} \quad (\text{ec. 29bis})$$

Esta etapa puede repetirse varias veces, y después de cada EAP un nuevo valor de DR está disponible y se obtiene una mejor estimación de los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , ..., k_j y t_f , hasta el final de la fase de secado secundario.

Por ejemplo, en un tiempo $t=t_3$, el EAP permite obtener $DR_{exp,3}$, y a partir de la ec. 26:

$$DR_{exp,3} = DR_{teor,3} = -k_3 \left\{ C_{S,2} e^{-k_3(t_3 - t_2)} + \right. \\ \left. + k_3 C_{S,eq,3} \left[t_3 - t_2 e^{-k_3(t_3 - t_2)} \right] - C_{S,eq,3} \right\} \quad (\text{ec. 29ter})$$

Etapa 9

Los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , ..., k_j se estiman resolviendo el problema de mínimos cuadrados no lineales:

$$35 \quad \min_{C_{S,0}, k_i} \sum_{i=0}^j (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (\text{ec. 30bis})$$

asumiendo, por ejemplo, que k_j es igual a k_{j-1} , tal como se ha mencionado anteriormente.

Por ejemplo, en un tiempo $t=t_3$, los valores $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , k_2 y k_3 se calculan resolviendo el problema de mínimos cuadrados no lineales:

$$5 \quad \min_{C_{S,0}, k_j} \sum_{i=0}^3 (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (\text{ec. 30ter})$$

Etapa 10

10 Una vez estimados los valores de $C_{S,0}$, k_0 , k_1 , ..., k_j , es posible calcular en un tiempo $t=t_j$ la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual, usando la ec. 20, o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción.

Etapa 11

El valor calculado de la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción se compara con la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final.

15 Si el valor estimado de la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción es inferior o igual con respecto a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final, la fase de secado secundario finaliza.

20 Si el valor estimado de la concentración $C_{S,j}$ de humedad residual o la tasa $DR_{teor,j}$ de desorción es superior a la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final o la tasa DR_f de desorción final, la etapa 7 se repite con $t=t_j$ para estimar el tiempo final t_f en el que se obtiene la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final (o la tasa DR_f de desorción final):

$$C_{S,f} = C_{S,j}e^{-k_j(t_f - t_j)} + k_j C_{S,eq,j} \left[t_f - t_j e^{-k_j(t_f - t_j)} \right] \quad (\text{ec. 31bis})$$

25 Por ejemplo, en un tiempo $t=t_3$, usando los valores calculados de $C_{S,0}$ y de las constantes cinéticas, es posible estimar el instante t_f de tiempo en el que se obtiene la concentración $C_{S,f}$ de humedad residual final, asumiendo que la temperatura del producto no cambia; debe resolverse la siguiente ecuación no lineal:

$$C_{S,f} = C_{S,3}e^{-k_3(t_f - t_3)} + k_3 C_{S,eq,3} \left[t_f - t_3 e^{-k_3(t_f - t_3)} \right] \quad (\text{ec. 31ter})$$

30 Es posible asumir un criterio de detención diferente, p. ej., el requisito de que la tasa de desorción tenga un valor bajo determinado. A continuación, y haciendo referencia a las Figuras 2 a 6, se muestra un ejemplo de la aplicación del método de control de una fase de secado secundario de un proceso de secado de la invención.

La Figura 2 muestra un ensayo experimental que proporciona valores de tasa de desorción con respecto al tiempo durante el secado secundario.

Se usa la primera versión del método.

Etapa 1

35 En un tiempo $t=t_0=0$ s, a partir del EAP (y la ec. 4) se obtiene que $DR_{exp,0}=0,00056$ % agua con respecto a producto seco s^{-1} .

Etapa 2

En un tiempo $t=t_1=1296$ s, a partir del EAP (y la ec. 4) se obtiene que $DR_{exp,1} = 0,00049$ % agua s^{-1} .

Etapa 3

En un tiempo $t=t_2=2592$ s, a partir del EAP (y la ec. 4) se obtiene que $DR_{exp,2} = 0,00035$ % agua s^{-1} .

5 Etapa 4

Usando la estimación preliminar de las constantes cinéticas k_0 y k_1 y de $C_{S,0}$ a partir de la ec. 17 ($k_0=k_1=1,03 \cdot 10^{-4} s^{-1}$, $C_{S,0}=5,48$ % agua con respecto a producto seco), se usa la ec. 16 para calcular $C_{S,0}$ y las constantes cinéticas ($C_{S,0}=4,13$ % agua con respecto a producto seco).

Etapas 5, 7

- 10 Usando los valores calculados de $C_{S,0}$ y de las constantes cinéticas y la ec 18, es posible estimar el instante t_f de tiempo en el que se obtiene el valor deseado de la concentración $C_{S,f}$ de humedad final (p. ej., 0,2 % agua con respecto a producto seco). En este caso, se calcula que siguen siendo necesarios 25056 s.

La Figura 3 muestra una estimación de la evolución temporal de la concentración C_S y de la tasa DR de desorción obtenida usando la estimación de $C_{S,0}$ y de las constantes cinéticas.

- 15 En este punto, es posible repetir el procedimiento descrito anteriormente (etapas 7 a 11).

En un tiempo $t=t_3=3888$ s, a partir del EAP (y la ec. 4) se obtiene que $DR_{exp,3} = 0,00028$ % agua s^{-1} .

Usando la ec, 16, se calcula que $C_{S,0}=4,06$ % agua con respecto a producto seco y que siguen siendo necesarios 26352 s.

- 20 La Figura 4 muestra la estimación de la evolución temporal de la concentración C_S y de la tasa DR de desorción obtenida usando la nueva estimación de $C_{S,0}$ y de las constantes cinéticas.

Es posible observar en cada repetición que la estimación de los valores de $C_{S,0}$ mejora, así como la estimación del tiempo t_f necesario para finalizar la fase de secado secundario.

- 25 La Figura 5 muestra cómo la estimación del tiempo final t_f necesario para finalizar la fase de secado secundario cambia con el tiempo. La Figura 6 muestra una comparación entre estimaciones del tiempo final t_f necesario para finalizar la fase de secado secundario (puntos extremos de la fase de secado secundario) usando el método de la invención (línea discontinua con puntos redondos) y usando el método según US 6176121 (línea discontinua con puntos cuadrados).

- 30 Es posible observar que las estimaciones del tiempo necesario para llegar al final del secado secundario usando el método de la invención son bastante buenas incluso al inicio de la fase y que las mismas se refinan a medida que el secado secundario continúa. En cambio, usando el método descrito en US 6176121, la predicción del tiempo necesario para finalizar el secado secundario no es fiable al inicio y, después de cada EAP, la predicción se actualiza hasta llegar al final del secado.

El método de la invención también ha sido validado mediante una serie de experimentos llevados a cabo en laboratorio.

- 35 Las Figuras 7 y 8 son un ejemplo de los resultados que es posible obtener cuando se usa el algoritmo del método.

De forma específica, las Figuras 7 y 8 son una comparación entre los valores experimentales (símbolos) y los previstos por el algoritmo de la invención (línea continua) de la tasa de desorción (Figura 7) y del contenido de agua residual (Figura 8), respectivamente. También se muestra la evolución temporal de la temperatura de almacenamiento (Figura 7, línea en puntos). El tiempo es igual a cero al inicio del secado secundario.

El ejemplo se refiere a un ciclo de secado por congelación de una solución acuosa de sacarosa al 20% en peso (155 viales con un diámetro de $20,85 \cdot 10^{-3}$ m, llenos con $3 \cdot 10^{-3}$ l de solución). La fase de congelación se llevó a cabo a -50°C durante 17 h, la fase de secado principal se llevó a cabo a -15°C y 10 Pa durante 25 h y la fase de secado secundario se llevó a cabo a 20°C .

- 5 Los valores experimentales de la tasa de desorción se obtuvieron mediante el ensayo de aumento de presión (ver ec. 4), mientras que el contenido de agua residual se determinó pesando algunos viales extraídos de la cámara de secado usando un captador de muestras.

El modelo cinético para la desorción de agua que se usó con el algoritmo es el mismo de la primera versión del método (ec. 5-18), es decir, se asumió que la tasa de desorción era proporcional al contenido de agua residual.

- 10 La evolución temporal de la tasa de desorción es una consecuencia del hecho de que, cuando se inicia el secado secundario, la temperatura de almacenamiento aumenta y, durante este intervalo de tiempo, la temperatura del producto y, por lo tanto, la tasa de desorción, aumentan. Después de esto, la temperatura permanece constante y, debido a la disminución del contenido de agua residual, la tasa de desorción disminuye.

REIVINDICACIONES

1. Método de control de una fase de secado secundario de un proceso de secado por congelación en un aparato secador por congelación que incluye una cámara de secado que contiene un producto a secar y que puede ser aislada para realizar ensayos de aumento de presión, comprendiendo dicho método las etapas de:

- 5 - realizar un primer ensayo de aumento de presión en un tiempo $t=t_0$ y calcular un primer valor de tasa ($DR_{exp,0}$) de desorción experimental de dicho producto (etapa 1);
- realizar un segundo ensayo de aumento de presión en un tiempo $t=t_1$ y calcular un segundo valor de tasa ($DR_{exp,1}$) de desorción experimental de dicho producto (etapa 2);
- 10 - realizar un tercer ensayo de aumento de presión en un tiempo $t=t_2$ y calcular un tercer valor de tasa ($DR_{exp,2}$) de desorción experimental de dicho producto (etapa 3);
- estimar las condiciones iniciales ($C_{S,0}$) y las constantes cinéticas (k_0, k_1, k_2) de un modelo cinético del proceso de secado, siendo adecuado dicho modelo cinético para calcular un contenido (C_S) de humedad residual y/o una tasa (DR_{teor}) de desorción de dicho producto (etapa 4);
- 15 - calcular en un tiempo $t=t_2$ un contenido ($C_{S,2}$) de humedad residual respectivo y una tasa ($DR_{teor,2}$) de desorción respectiva (etapa 5).

2. Método según la reivindicación 1, que comprende además, después de la etapa 5, las etapas de:

- 20 - comparar dicho contenido ($C_{S,2}$) de humedad residual y/o dicha tasa ($DR_{teor,2}$) de desorción calculados en un tiempo $t=t_2$ con una concentración ($C_{S,t}$) de humedad residual final deseada y/o una tasa (DR_f) de desorción final deseada, respectivamente, (etapa 6); si dicho contenido ($C_{S,2}$) de humedad residual es inferior o igual con respecto a dicha concentración ($C_{S,t}$) de humedad residual final o dicha tasa ($DR_{teor,2}$) de desorción es inferior o igual con respecto a dicha tasa (DR_f) de desorción final, considerar la fase de secado secundario finalizada; en caso contrario, el método comprende además las etapas de:
- estimar un tiempo final (t_f) en el que se obtiene dicha concentración ($C_{S,t}$) de humedad residual final o dicha tasa (DR_f) de desorción final (etapa 7);
- 25 - realizar un ensayo de aumento de presión adicional en un tiempo $t=t_j$ y calcular en dicho tiempo $t=t_j$ un contenido ($C_{S,j}$) de humedad residual respectivo y una tasa ($DR_{teor,j}$) de desorción respectiva (etapa 8);
- estimar las condiciones iniciales ($C_{S,0}$) y las constantes cinéticas ($k_0, k_1, k_2, \dots, k_j$) de dicho modelo cinético (etapa 9);
- 30 - calcular en dicho tiempo $t=t_j$ un contenido ($C_{S,j}$) de humedad residual respectivo y/o una tasa ($DR_{teor,j}$) de desorción respectiva (etapa 10);
- comparar dicho contenido ($C_{S,j}$) de humedad residual y/o dicha tasa ($DR_{teor,j}$) de desorción calculados en dicho tiempo $t=t_j$ con dicha concentración ($C_{S,t}$) de humedad residual final y/o dicha tasa (DR_f) de desorción final, respectivamente, (etapa 11); si dicho contenido ($C_{S,j}$) de humedad residual es inferior o igual con respecto a dicha concentración ($C_{S,t}$) de humedad residual final o dicha tasa ($DR_{teor,j}$) de desorción es inferior o igual con respecto a dicha tasa (DR_f) de desorción final, considerar la fase de secado secundario finalizada; en caso contrario, repetir las etapas 7 a 11.
- 35

3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que dichas tasas ($DR_{exp,0}, DR_{exp,1}, DR_{exp,2}$) de desorción experimentales se calculan usando la ecuación:

$$40 \quad DR_{exp} = \frac{VM_w}{RT} \left(\frac{dP}{dt} \right)_{t=t_0} \frac{100}{m_{seca}} \quad (\text{ec. 4})$$

donde:

DR_{exp} : tasa de desorción experimental, [% agua y/o disolvente s^{-1}]

P : presión medida, [Pa]

45 t : tiempo, [s]

t_0 : instante de tiempo al inicio del ensayo de aumento de presión, [s]

R : constante de gas [8, 314 J mol⁻¹ K⁻¹]

T : temperatura del vapor, [K]

V : volumen (libre) de la cámara de secado, [m³]

5 M_w : peso molecular de agua y/o disolvente, [kg mol⁻¹] m_{seca} : masa del producto seco, [kg]

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho modelo cinético comprende ecuaciones matemáticas adecuadas para modelizar la dependencia de la tasa (DR) de desorción con respecto al contenido (C_S) de humedad residual en el producto.

10 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se asume que dicha tasa (DR_{teor}) de desorción depende de dicho contenido (C_S) de humedad residual en dicho producto según la ecuación:

$$DR = -kC_S \quad (\text{ec. 5})$$

donde:

15 DR : tasa de desorción, [% agua y/o disolvente s⁻¹] K : constante cinética del proceso, [s⁻¹] C_S : contenido de humedad residual, [% agua/disolvente con respecto a producto seco]

6. Método según la reivindicación 5, en el que una evolución temporal de dicha concentración (C_S) de humedad residual en un tiempo $t=t_j$ viene dada por la integración de la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dC_S}{dt} = DR_j = -k_j C_S \quad (\text{ec. 7})$$

20 donde:

DR_j : tasa de desorción en un tiempo $t=t_j$, [% agua y/o disolvente s⁻¹]

t : tiempo, [s]

k_j : constante cinética del proceso en un tiempo $t=t_j$, [s⁻¹].

25 7. Método según la reivindicación 6, en el que dicho cálculo de un contenido (C_S) de humedad residual se realiza mediante la ecuación:

$$C_S = C_{S,0} \prod_{i=1}^{j-1} e^{-k_i(t_i - t_{i-1})} e^{-k_j(t - t_{j-1})} \quad (\text{ec. 11})$$

30

donde:

$C_{S,0}$: valor de la humedad residual [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco] al inicio de la fase de secado secundario ($t=t_0$);

35 k_r : constante cinética del proceso en un tiempo $t=t_r$ (con $r=1, 2, \dots, j$), [s⁻¹].

8. Método según la reivindicación 7, en el que dicho cálculo de una tasa (DR_{teor}) de desorción se realiza mediante la ecuación:

$$DR_{teor} = -k_j C_{S,0} \prod_{i=1}^{j-1} e^{-k_i(t_i - t_{i-1})} e^{-k_j(t - t_{j-1})} \quad (\text{ec. 12})$$

9. Método según la reivindicación 8, dependiendo la reivindicación 5 de la reivindicación 3, en el que dicha estimación de las condiciones iniciales ($C_{S,0}$) y las constantes cinéticas ($k_0, k_1, k_2, \dots, k_j$) en un tiempo $t=t_j$ se realiza mediante las siguientes ecuaciones:

$$DR_{exp,0} = DR_{teor,0} = -k_0 C_{S,0} \quad (\text{ec. 13})$$

5

$$DR_{exp,1} = DR_{teor,1} = -k_1 C_{S,0} e^{-k_1(t_1-t_0)} \quad (\text{ec. 14})$$

$$DR_{exp,2} = DR_{teor,2} = -k_2 C_{S,0} e^{-k_1(t_1-t_0)} e^{-k_2(t_2-t_1)} \quad (\text{ec. 15})$$

...

10

$$DR_{exp,j} = DR_{teor,j} = -k_j C_{S,0} \prod_{i=1}^{j-1} e^{-k_i(t_i-t_{i-1})} e^{-k_j(t_j-t_{j-1})} \quad (\text{ec. 15bis})$$

y resolviendo el siguiente problema de mínimos cuadrados no lineales:

15

$$\min_{C_{S,0}, k_i} \sum_{i=0}^j (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (\text{ec. 16bis})$$

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, dependiendo la reivindicación 5 de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 y dependiendo las reivindicaciones 3 y 4 de la reivindicación 2, en el que dicho tiempo final (t_f) se calcula, asumiendo que la temperatura de dicho producto no cambia, mediante la siguiente ecuación, resultante de (ec. 11):

20

$$t_f = t_j - \frac{1}{k_j} \ln \left(\frac{C_{S,f}}{C_{S,j}} \right) \quad (\text{ec. 18bis})$$

25

donde:

$C_{S,f}$: concentración de humedad residual final [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco];

30

$C_{S,j}$: concentración de humedad residual en un tiempo $t=t_j$ [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco];

11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se asume que dicha tasa (DR_{teor}) de desorción depende de dicho contenido (C_S) de humedad residual en dicho producto según la ecuación:

35

$$DR = -k (C_S - C_{S,eq}) \quad (\text{ec. 19})$$

donde:

40

DR: tasa de desorción, [% agua y/o disolvente s^{-1}] k : constante cinética del proceso, [s^{-1}] C_S : concentración de humedad residual, [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco]

$C_{S,eq}$: concentración de humedad de equilibrio, [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco]

45

12. Método según la reivindicación 11, en el que una evolución temporal de dicha concentración (C_S) de humedad residual en un tiempo $t=t_j$ viene dada por la integración de la siguiente ecuación diferencial:

50

$$\frac{dC_S}{dt} = DR_j = -k_j (C_S - C_{S,eq,j}) \quad (\text{ec. 20})$$

donde:

DRj: tasa de desorción en un tiempo $t=t_j$, [% agua y/o disolvente s^{-1}]

t : tiempo, [s]

k_j : constante cinética del proceso, [s^{-1}].

$C_{s,eq,j}$: concentración de humedad de equilibrio en un tiempo $t=t_j$, [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco]

- 5 13. Método según la reivindicación 12, en el que dicho cálculo de un contenido (C_S) de humedad residual en un tiempo $t=t_j$ se realiza mediante las siguientes ecuaciones:

$$C_S = C_{S,j-1}e^{-k_j(t-t_{j-1})} + k_j C_{S,eq,j} \left[t - t_{j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \right] \quad (\text{ec. 21})$$

10 y

$$C_{S,j-1} = C_{S,j-2}e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} + k_{j-1} C_{S,eq,j-1} \left[t_{j-1} - t_{j-2} e^{-k_{j-1}(t_{j-1}-t_{j-2})} \right] \quad (\text{ec. 22})$$

15

$$C_{S,j-2} = C_{S,j-3}e^{-k_{j-2}(t_{j-2}-t_{j-3})} + k_{j-2} C_{S,eq,j-2} \left[t_{j-2} - t_{j-3} e^{-k_{j-2}(t_{j-2}-t_{j-3})} \right] \quad (\text{ec. 24})$$

$$C_{S,1} = C_{S,0}e^{-k_1(t_1-t_0)} + k_1 C_{S,eq,1} \left[t_1 - t_0 e^{-k_1(t_1-t_0)} \right] \quad (\text{ec. 25})$$

donde:

20 $C_{S,0}$: valor de la humedad residual [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco] al inicio de la fase de secado secundario ($t=t_0$);

k_r : constante cinética del proceso en un tiempo $t=t_r$ (con $r=1, 2, \dots, j$), [s^{-1}];

$C_{s,eq,r}$: concentración de humedad de equilibrio en un tiempo $t=t_r$ con $r=1, 2, \dots, j$, [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco].

- 25 14. Método según la reivindicación 13, en el que dicho cálculo de una tasa (DR_{teor}) de desorción se realiza mediante la ecuación:

$$DR_{teor} = -k_j \left\{ C_{S,j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} + k_j C_{S,eq,j} \left[t - t_{j-1} e^{-k_j(t-t_{j-1})} \right] - C_{S,eq,j} \right\} \quad (\text{ec. 26})$$

- 30 15. Método según la reivindicación 14, dependiendo la reivindicación 11 de la reivindicación 3, en el que dicha estimación de las condiciones iniciales ($C_{S,0}$) y las constantes cinéticas ($k_0, k_1, k_2, \dots, k_j$) en un tiempo $t=t_j$ se realiza mediante las siguientes ecuaciones:

$$DR_{exp,0} = DR_{teor,0} = -k_0 (C_{S,0} - C_{S,eq,0}) \quad (\text{ec. 27})$$

5
$$DR_{exp,1} = DR_{teor,1} = -k_1 \left\{ C_{S,0} e^{-k_1(t_1-t_0)} + k_1 C_{S,eq,1} \left[t_1 - t_0 e^{-k_1(t_1-t_0)} \right] - C_{S,eq,1} \right\} \quad (ec. 28)$$

$$DR_{exp,2} = DR_{teor,2} = -k_2 \left\{ C_{S,1} e^{-k_2(t_2-t_1)} + k_2 C_{S,eq,2} \left[t_2 - t_1 e^{-k_2(t_2-t_1)} \right] - C_{S,eq,2} \right\} \quad (ec. 29)$$

10
$$\dots$$

$$DR_{exp,j} = DR_{teor,j} = -k_j \left\{ C_{S,j-1} e^{-k_j(t_j-t_{j-1})} + k_j C_{S,eq,j} \left[t_j - t_{j-1} e^{-k_j(t_j-t_{j-1})} \right] - C_{S,eq,j} \right\} \quad (ec. 29bis)$$

15 y resolviendo el siguiente problema de mínimos cuadrados no lineales:

$$\min_{C_{S,0}, k_i} \sum_{i=0}^j (DR_{exp,i} - DR_{teor,i})^2 \quad (ec. 30bis)$$

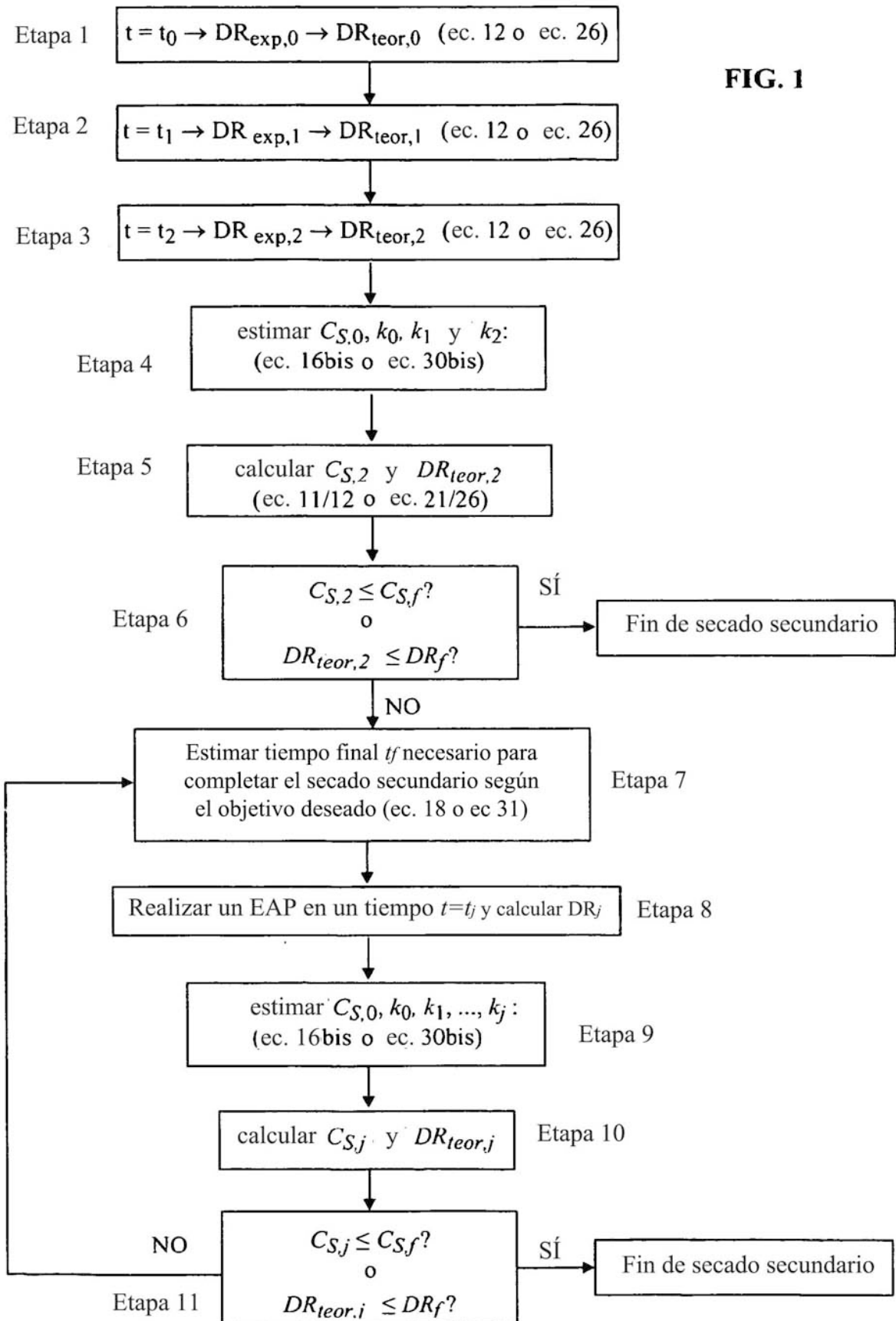
20 16. Método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, dependiendo la reivindicación 11 de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 y dependiendo las reivindicaciones 3 y 4 de la reivindicación 2, en el que dicho tiempo final (t_f) se calcula, asumiendo que la temperatura de dicho producto no cambia, mediante la siguiente ecuación, resultante de (ec. 21):

$$C_{S,f} = C_{S,j} e^{-k_j(t_f-t_j)} + k_j C_{S,eq,j} \left[t_f - t_j e^{-k_j(t_f-t_j)} \right] \quad (ec. 31bis)$$

25 donde:

$C_{S,f}$: concentración de humedad residual final [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco];

$C_{S,j}$: concentración de humedad residual en un tiempo $t=t_j$ [% agua y/o disolvente con respecto a producto seco].



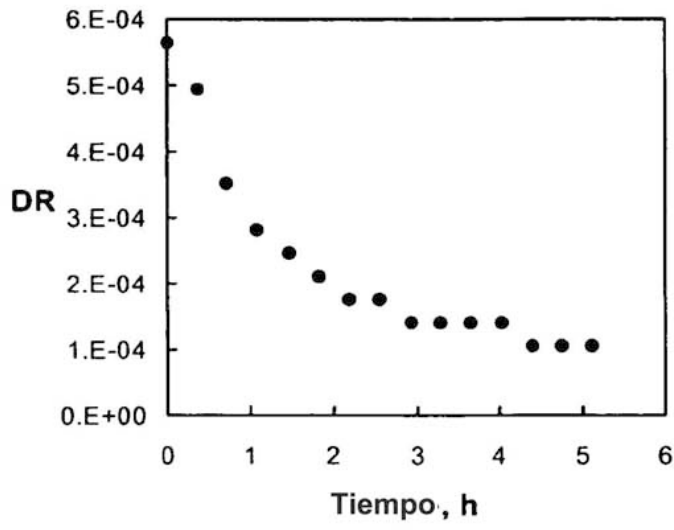


FIG. 2

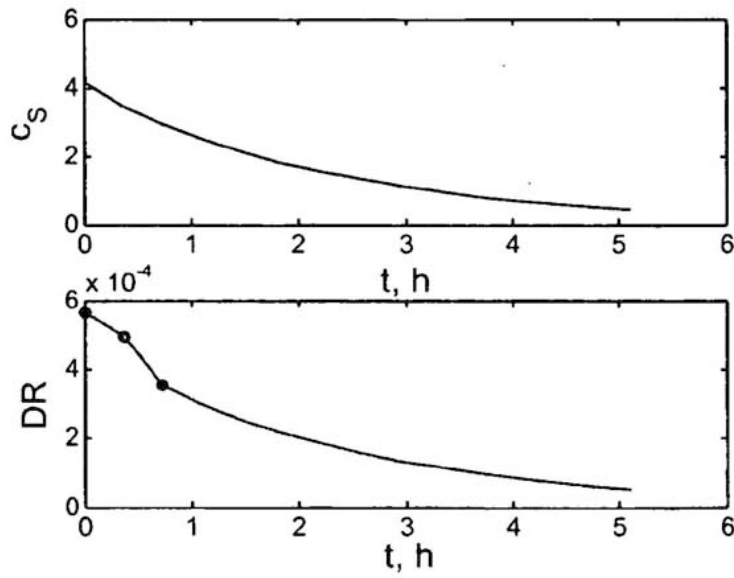


FIG. 3

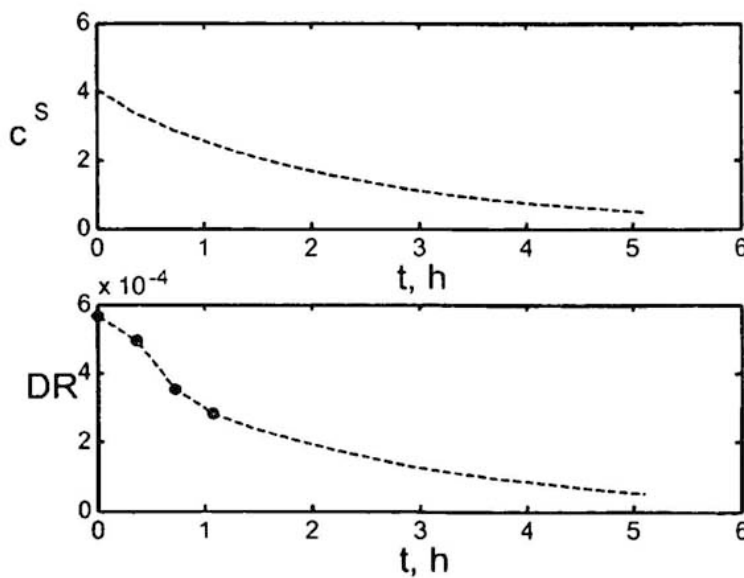


FIG. 4

tiempo necesario por secado secundario, h

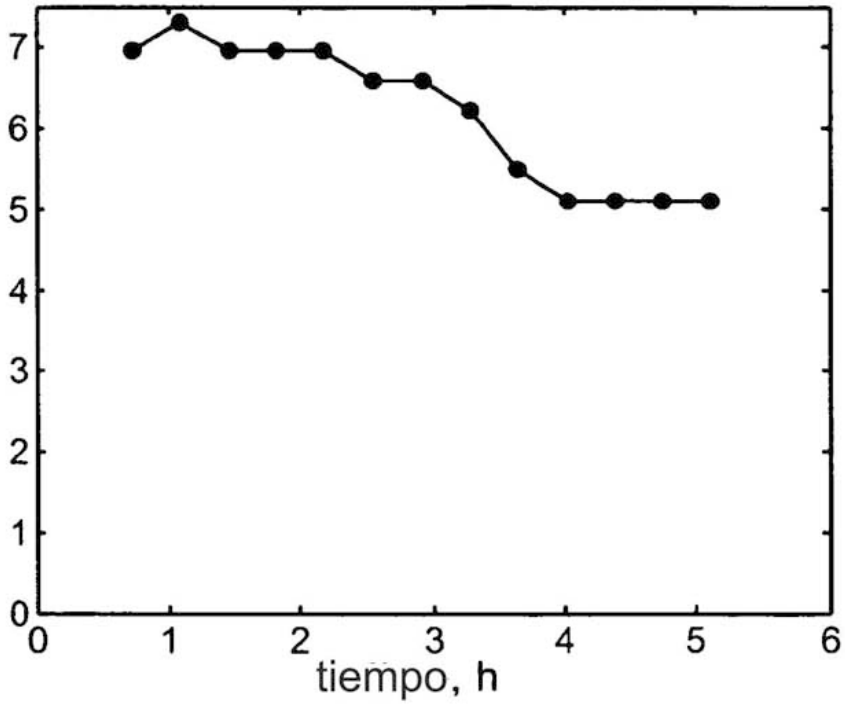


FIG. 5

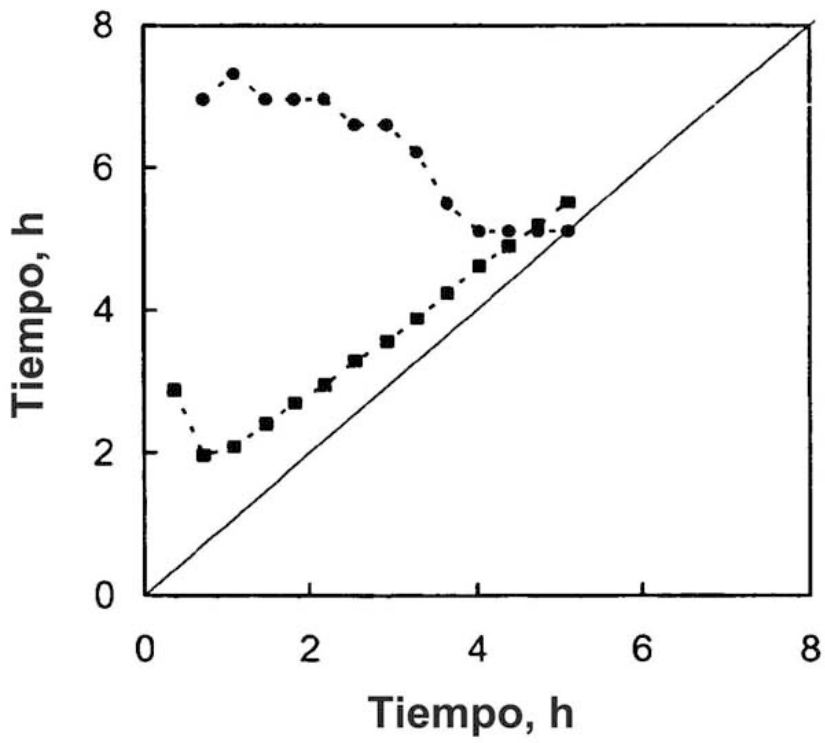


FIG. 6

FIG. 7

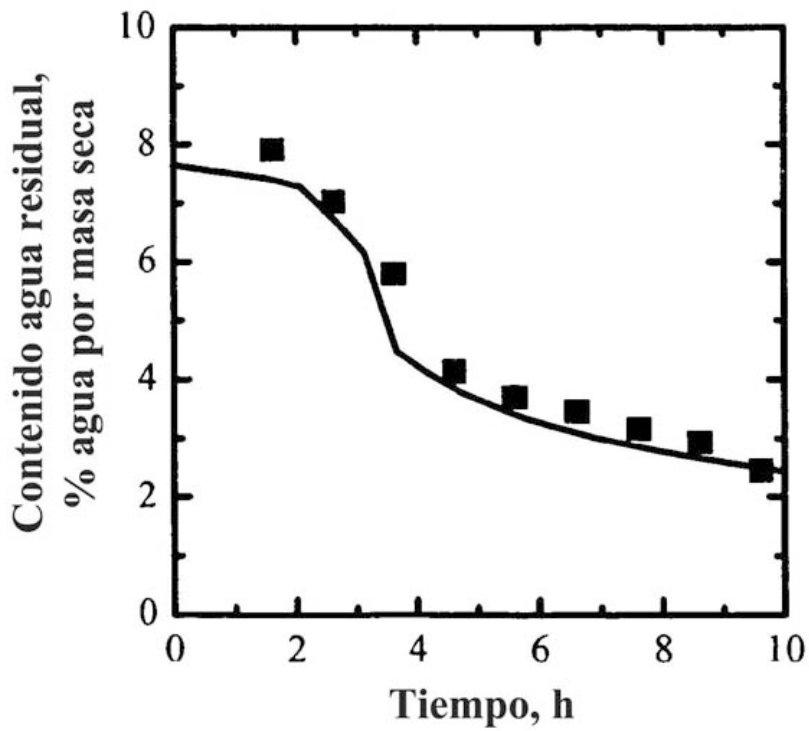
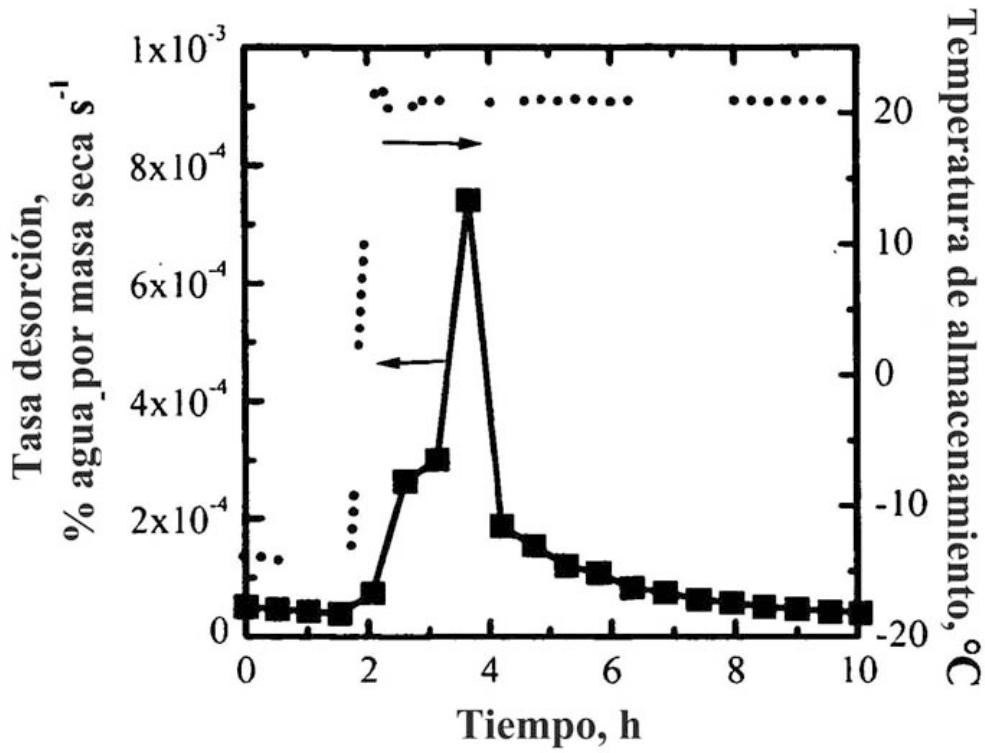


FIG: 8