

LA IMPORTANCIA DE MEDIR LA TEMPERATURA DE SUBLIMACIÓN PARA ESTIMAR PARÁMETROS EFECTIVOS DE TRANSPORTE EN EL PROCESO DE LIOFILIZACIÓN.

THE IMPORTANCE OF MEASURING THE SUBLIMATION TEMPERATURE IN THE ESTIMATION EFFECTIVE PARAMETERS OF TRANSPORT IN THE FREEZE DRYING PROCESS.

F. Javier Parra R.^(1,2), Héctor E. Gómez H.^(2,3), Orfil González R.⁽³⁾, Juan M. de Santos A.⁽³⁾
fjparra@mailudg.mx / hgomez@cencar.udg.mx / orfil.gonzalez@cucei.udg.mx / desantos@cencar.udg.mx

Recibido: septiembre 14, 2006 / Aceptado: junio 30, 2007 / Publicado: julio 16, 2007

RESUMEN. En este trabajo se analiza la estimación de parámetros efectivos de transporte usando un modelo simple de liofilización en estado cuasi-estacionario y minimizando las diferencias entre datos experimentales y valores calculados con las ecuaciones del modelo. Se hace énfasis en la necesidad de considerar simultáneamente la cinética de deshidratación y la evolución de la temperatura de sublimación en la regresión no lineal, a fin de obtener el mejor conjunto de parámetros que describan adecuadamente al proceso de liofilización. La optimización conjunta de ambas variables de respuesta (cinética de deshidratación y temperatura de sublimación) se realiza con el algoritmo de Levenberg-Marquardt ponderado con máxima verosimilitud. Como estrategia para salir de mínimos locales, el algoritmo se utiliza alternando los dos siguientes enfoques:

- 1) ajuste simultáneo de ambas variables en el que la función objetivo a minimizar es la suma de cuadrados del error *global* (χ_s^2);
- 2) ajuste independiente de cada variable con funciones objetivos particulares (χ_w^2 y χ_T^2), pero atadas con la misma restricción global ($\chi_s^2 \rightarrow 0$), de modo que se hace la optimización de una variable sin detrimento de la otra. Esta metodología de estimación de parámetros se aplica a un caso de estimación de parámetros reportado en la literatura¹.

Palabras clave. Liofilización, modelo URIF, estimación de parámetros, temperatura de sublimación.

ABSTRACT. In this work the estimation of effective parameters of mass and heat transport is analyzed by using a freeze-drying model in a quasi-stationary state. The effective parameters are obtained by using the algorithm of Levenberg-Marquardt, minimizing the error between the experimental data and the predictions of the mathematical model. We stress the requirement to satisfy simultaneously, the dehydration kinetic and the evolution of the sublimation temperature in order to obtain the best set of transport parameters for the freeze-drying model. Two strategies are implemented in the algorithm to minimize the errors between the experimental data and the predictions of the mathematical model. First, a general objective function - defined as the sum of the global square errors "chi square s" (χ_s^2) - is minimized by fitting both variables simultaneously; second, when local minimums are presented two independent objective functions, one for each variable are defined and minimized, these are the moisture content and the ice front temperature (χ_w^2 and χ_T^2). However, the search direction is chosen in such way that the global restriction is best satisfied, this is when chi square tends to zero ($\chi_s^2 \rightarrow 0$). This methodology of estimation of parameters is applied according to classical techniques reported in literature¹.

Key words. Freeze drying, URIF model, parameter estimation, sublimation temperature.

Introducción

La liofilización es un proceso de estabilización en el cual un producto es primeramente congelado, permitiendo una separación del solvente y los solutos, y luego la concentración del solvente (comúnmente agua) se reduce, primero mediante sublimación (*secado primario*) y después mediante desorción (*secado secundario*), hasta niveles que no sostendrán más el crecimiento biológico o las reacciones químicas. De las

diversas técnicas de secado la liofilización es la más recomendada para aquellos productos que no pueden ser sometidos a altas temperaturas [2,3,4,5], pero también resulta ser la más costosa. Lo anterior se debe a la lentitud relativa del proceso de sublimación y al gasto energético involucrado (congelación, baja presión y suministro de calor simultáneamente).

Esta técnica se ha aplicado con éxito comercial en productos químico-farmacéuticos (vacunas, sueros, antibióticos, vitaminas, aminoácidos, enzimas, hormonas) y en productos biológicos (cepas de microorganismos), en los que se requiere además conservar su viabilidad. En los últimos años también se ha incursionado en ciertos productos alimenticios de alto valor agregado, que son sensibles al oxígeno, a la humedad y a las altas temperaturas.

Con el propósito de lograr una mayor comprensión del proceso de la liofilización y poder optimizar el proceso, muchos autores han propuesto modelos teóricos, empíricos y semi-empíricos, que se resuelven de forma analítica o numérica. Productos con geometrías en forma de esfera, placa o cilindro finitos o infinitos o en recipientes o viales, han sido modelados en liofilizadores que utilizan como mecanismos de transferencia de calor la convección, el contacto, la radiación, las microondas o combinaciones entre estas.

Respecto de la liofilización se han propuesto desde los años sesenta diferentes modelos, simples y complejos; la mayoría de ellos unidimensional y semejante al modelo URIF “*retiro uniforme del frente congelado*” como el descrito por Dyer y Sunderland [6], King [7], Karel [8], Liapis [9], Lin [10,11], Sagara [12,13], Kumagai et al [14,15,16], Rene et al [17] y Lombraña e Izkara [1], entre muchos otros.

Considerando que durante el proceso de liofilización se genera un intrincado y dinámico fenómeno de cambios de fase, desorción y absorción, transferencias simultáneas de masa y calor, gradientes cambiantes de temperatura y de presión, y hasta eventuales transiciones vítreas en la región sólida porosa, un modelo matemático que describa rigurosamente la complejidad del fenómeno resulta complicado y requiere del conocimiento de los coeficientes de transferencia de masa y calor y del resto de las propiedades inherentes al producto.

Precisamente, un hecho importante que dificulta el modelar la liofilización, es el alto grado de incertidumbre en los parámetros de transferencia de los sistemas liofilizadores, así como los relativos a cada material sometido al proceso; de aquí la necesidad de estimarlos en los propios experimentos de liofilización, a partir de datos experimentales de las cinéticas de deshidratación, la temperatura del frente de sublimación y la presión de operación [1].

Por lo tanto, si se plantea un diseño experimental cuyo objetivo sea la estimación de los parámetros de transferencia de masa y calor de un sistema de liofilización, lo más conveniente es considerar un caso sencillo que pueda describirse mediante un modelo matemático simple, como lo es el modelo URIF de placa infinita, cuya solución, analítica o numérica, pueda compararse contra variables experimentales, tal y como lo hicieron los investigadores Lombraña e Iskara [1].

Se puede establecer que si el modelo es el idóneo para el caso experimental que se intenta describir, entonces los parámetros verdaderos del sistema son aquellos con los cuales las predicciones del modelo son idénticas a las observaciones experimentales de las variables de respuesta. Dichas variables son comúnmente la cinética de deshidratación y la evolución de la temperatura de sublimación en los modelos de liofilización.

La interrogante que se plantea cuando se busca el conjunto de parámetros verdaderos de un sistema es si puede existir más de un conjunto de ellos que satisfagan el sistema y predigan adecuadamente las variables de respuesta, es decir, que existan múltiples mínimos locales.

El asunto es complicado en tanto sea complejo el modelo considerado, pero aún en el caso del modelo de liofilización simple de placa infinita, en las ecuaciones resultantes se presenta una relación no lineal entre parámetros, de tal manera que la búsqueda debe hacerse con un método de regresión no lineal.

A la fecha se han publicado bastantes trabajos sobre la estimación de parámetros en sistemas de ecuaciones diferenciales y en sistemas de ecuaciones diferenciales-algebraicas como se reseña en el artículo de Esposito y Floudas [18], en el cual se presenta un nuevo método global de optimización para estimar parámetros en sistemas de ecuaciones diferenciales-algebraicas que garantiza la convergencia hacia el mínimo global.

En este trabajo se utiliza el algoritmo de Levenberg-Marquardt [19], ponderado con máxima verosimilitud [20] que aún sin garantizar la convergencia hacia el mínimo global, es un método robusto que permite obtener estadísticos de la regresión y tiene la capacidad de iterar hacia algún mínimo, no obstante que exista bastante correlación entre parámetros y la matriz Hessiana sea singular.

Para la estimación de parámetros en un modelo que genera dos variables de respuesta (w y T), se propone como estrategia para salir de mínimos locales, utilizar el algoritmo de Levenberg-Marquardt alternando en las iteraciones los dos siguientes enfoques:

1) ajuste simultáneo de ambas variables en el que la función objetivo a minimizar es la suma de cuadrados del error *global* ($\chi_s^2 = \chi_w^2 + \chi_T^2$); 2) ajuste independiente de cada variable con funciones objetivos particulares (χ_w^2 y χ_T^2), pero atadas con la misma restricción global ($\chi_s^2 \rightarrow 0$), de modo que se hace la optimización de una variable sin detrimento de la otra.

Se compara este método de estimación de parámetros con el método empleado por los investigadores Lombráña e Izgara [1]. Utilizando sus valores experimentales se estiman parámetros que optimizan las predicciones. Con base a los resultados comparativos puede considerarse que ésta es una mejor alternativa.

Estimación de Parámetros

Consideremos que un caso simple de liofilización pueda ser representado por un *sistema de ecuaciones diferenciales-algebraicas* (DAE) cuya expresión vectorial es la siguiente:

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{F}(t, \hat{\mathbf{x}}, \hat{\mathbf{T}}, \boldsymbol{\theta}) \\ \mathbf{0} &= \mathbf{G}(t, \hat{\mathbf{x}}, \hat{\mathbf{T}}, \boldsymbol{\theta}) \end{aligned} \quad (1)$$

$$\text{condición inicial: } \mathbf{x} = \mathbf{0} \quad \text{a } t = 0,$$

en donde t es la variable independiente del sistema (tiempo), $\hat{\mathbf{x}}$ y $\hat{\mathbf{T}}$ son vectores de las predicciones de las variables dependientes (avance de los frentes de sublimación y sus temperaturas, respectivamente), y $\boldsymbol{\theta}$ es el vector de los “p” parámetros verdaderos del sistema cuyo estimador será el vector $\boldsymbol{\alpha}$; consideremos además una relación no lineal entre los parámetros en el sistema (1).

Sean las variables observadas w y T ; consideremos que w se puede representar como una función algebraica conocida de las variables inmedibles \mathbf{x} :

$$w(t_r) = f[\hat{\mathbf{x}}(\boldsymbol{\alpha}, t_r)] + (\boldsymbol{\epsilon}_w)_r \quad (2)$$

$$r = 1, 2, \dots, n$$

y sea T la función:

$$T(t_s) = \hat{T}(\alpha, t_s) + (\epsilon_T)_s \tag{3}$$

$$s = 1, 2, \dots, m$$

ϵ_w y ϵ_T representan a los residuales respectivos, que se supone se distribuyen normalmente con media cero y varianza σ^2 , es decir, $\epsilon_w \sim N(0, \sigma_w^2)$ y $\epsilon_T \sim N(0, \sigma_T^2)$. Por su parte, "n" son mediciones de w tomadas a tiempos t_1, t_2, \dots, t_n , y "m" son mediciones de T tomadas a otros tiempos, iguales o diferentes t_1, t_2, \dots, t_m .

Los estimadores α se pueden estimar con *máxima verosimilitud*, minimizando el sumatorio global de los residuales cuadráticos de ambas variables de respuesta, denominado χ_s^2 , ponderados con respecto a la varianza experimental de cada t_r y t_s , es decir:

$$\chi_s^2 = \chi_w^2 + \chi_T^2 = \sum_{r=1}^n \left\{ \frac{w(t_r) - f[\hat{x}(\alpha, t_r)]}{(s_w)_r} \right\}^2 + \sum_{s=1}^m \left\{ \frac{T(t_s) - \hat{T}(\alpha, t_s)}{(s_T)_s} \right\}^2 \tag{4}$$

donde $(s_w)_r$ es la desviación estándar experimental de la variable observada w en el tiempo t_r y $(s_T)_r$ es la desviación estándar experimental de la variable observada T en el tiempo t_s .

Vectorialmente la ecuación (4) se expresa como:

$$\chi_s^2 = \chi_w^2 + \chi_T^2 = \epsilon_w^T \cdot M_w^{-1} \cdot \epsilon_w + \epsilon_T^T \cdot M_T^{-1} \cdot \epsilon_T \tag{5}$$

en donde M_w y M_T son las matrices de varianza experimental de las variables observadas w y T , respectivamente:

$$M_w = \begin{bmatrix} s_{w_1}^2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & s_{w_2}^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & s_{w_n}^2 \end{bmatrix}_{n \times n} \quad \text{y} \quad M_T = \begin{bmatrix} s_{T_1}^2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & s_{T_2}^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & s_{T_m}^2 \end{bmatrix}_{m \times m}$$

Un método para minimizar las χ^2 es el algoritmo de Levenberg-Marquardt ponderado con máxima verosimilitud:

$$\alpha^{k+1} = \alpha^k - [J^T M^{-1} J + \lambda I]^{-1} J^T M^{-1} \epsilon \tag{6}$$



con el cual, a partir del vector de *estimadores de parámetros* α^k de la k-ésima iteración, se obtiene el nuevo vector α^{k+1} que debe generar una χ^2 menor que la de su antecesor, y así sucesivamente. J es la matriz Jacobiana de ϵ , $J^T M^{-1} J$ es una aproximación a la matriz Hessiana de segundas derivadas, I es matriz identidad de igual dimensión a la matriz Hessiana, $J^T M^{-1} \epsilon$ es el gradiente de χ^2 , y λ es un escalar arbitrario denominado *factor de deslizamiento* (si $\lambda \rightarrow 0$, se obtiene el algoritmo básico de Gauss-Newton; en caso contrario, se obtiene el algoritmo del descenso más inclinado). El criterio de convergencia del método es cuando se obtiene una de las condiciones siguientes:

$$\|J^T M^{-1} \epsilon\| \rightarrow 0 \quad (7)$$

$$\|\alpha^{k+1} - \alpha^k\| \rightarrow 0 \quad (8)$$

La evolución de λ durante el avance de las iteraciones, se decide según sea el éxito en la minimización de χ^2 , de acuerdo a los siguientes criterios:

a) Mientras que las iteraciones del algoritmo sean exitosas y se cumpla la siguiente condición:

$$\chi^{2(k+1)} < \chi^{2(k)} \quad (9)$$

se disminuye λ arbitrariamente avanzando hacia el criterio de convergencia (7).

b) Si no se cumple la condición (9), λ se va incrementando hasta lograrlo, pero con valores de λ elevados el algoritmo (6) se trunca, pues se llega al otro criterio de convergencia (8).

Para lograr la minimización de χ_s^2 , dos estrategias de aplicación del algoritmo (6) son posibles:

1) **Algoritmo alternado.**- Consiste en minimizar χ_w^2 y χ_T^2 **independientemente** una de la otra, alternando los algoritmos correspondientes a cada una de ellas, pero siempre con la restricción de minimizar χ_s^2 :

$$\chi_s^{2(k+1)} < \chi_s^{2(k)} \quad (10)$$

lo que significa que sólo se aceptan convergencias individuales para χ_w^2 o χ_T^2 , según sea el caso, si se satisface la condición global dada en (10).

El algoritmo para minimizar χ_w^2 es:

$$\alpha^{k+1} = \alpha^k - \left[J_w^T \cdot M_w^{-1} \cdot J_w + \lambda I \right]_{p \times p}^{-1} \cdot \left[J_w^T \cdot M_w^{-1} \cdot \epsilon_w \right]_{p \times 1} \quad (11)$$

y el algoritmo correspondientes para χ_T^2 es:

$$\alpha^{k+1} = \alpha^k - \left[J_T^T \cdot M_T^{-1} \cdot J_T + \lambda I \right]_{p \times p}^{-1} \cdot \left[J_T^T \cdot M_T^{-1} \cdot \epsilon_T \right]_{p \times 1} \quad (12)$$

en donde J_w y J_T son las matrices Jacobianas de las funciones $w(t_r)$ y $T(t_s)$ respectivamente (“p” es el número de parámetros a estimar), definidas como:

$$J_w = \begin{bmatrix} \frac{\partial w(t_1, \alpha)}{\partial \alpha_1} & \frac{\partial w(t_1, \alpha)}{\partial \alpha_2} & \dots & \frac{\partial w(t_1, \alpha)}{\partial \alpha_p} \\ \frac{\partial w(t_2, \alpha)}{\partial \alpha_1} & \frac{\partial w(t_2, \alpha)}{\partial \alpha_2} & \dots & \frac{\partial w(t_2, \alpha)}{\partial \alpha_p} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial w(t_n, \alpha)}{\partial \alpha_1} & \frac{\partial w(t_n, \alpha)}{\partial \alpha_2} & \dots & \frac{\partial w(t_n, \alpha)}{\partial \alpha_p} \end{bmatrix}_{n \times p} \quad (13)$$

$$J_T = \begin{bmatrix} \frac{\partial T(t_1, \alpha)}{\partial \alpha_1} & \frac{\partial T(t_1, \alpha)}{\partial \alpha_2} & \dots & \frac{\partial T(t_1, \alpha)}{\partial \alpha_p} \\ \frac{\partial T(t_2, \alpha)}{\partial \alpha_1} & \frac{\partial T(t_2, \alpha)}{\partial \alpha_2} & \dots & \frac{\partial T(t_2, \alpha)}{\partial \alpha_p} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial T(t_m, \alpha)}{\partial \alpha_1} & \frac{\partial T(t_m, \alpha)}{\partial \alpha_2} & \dots & \frac{\partial T(t_m, \alpha)}{\partial \alpha_p} \end{bmatrix}_{m \times p} \quad (14)$$

Con la combinación de los algoritmos (11) y (12), en tanto que la condición (10) se satisfaga, durante las iteraciones se va avanzando hacia la optimización de una variable sin detrimento de la otra. La cantidad de veces que (11) y (12) se repiten alternadamente es indefinida hasta lograr el criterio de convergencia (7), en uno de los dos algoritmos.

2) Algoritmo simultáneo.- Consiste en minimizar χ_s^2 directamente utilizando el algoritmo (6) con las siguientes consideraciones:

$$J^T M^{-1} J = [J_w^T M_w^{-1} J_w + J_T^T M_T^{-1} J_T]_{p \times p} \quad (15)$$

$$J^T M^{-1} \varepsilon = [J_w^T M_w^{-1} \varepsilon_w + J_T^T M_T^{-1} \varepsilon_T]_{p \times 1} \quad (16)$$

es decir:

$$\alpha^{k+1} = \alpha^k - [J_w^T M_w^{-1} J_w + J_T^T M_T^{-1} J_T + \lambda I]^{-1} [J_w^T M_w^{-1} \varepsilon_w + J_T^T M_T^{-1} \varepsilon_T] \quad (17)$$

Dado que la inserción de M^{-1} adimensionaliza tanto a la matriz Hessiana (15) como al gradiente (16), no se requiere utilizar temperaturas adimensionales.

Evidentemente, el algoritmo (17) converge directamente hacia la minimización de χ_s^2 pero si la variabilidad de los datos experimentales de ambas variables de respuesta es de diferente orden de magnitud, el ajuste se

inclina hacia la variable que presenta la menor variabilidad ignorando la otra. Si esto ocurre, el *ajuste simultáneo* no resuelve el problema de ajustar las dos variables de respuesta conjuntamente.

En la práctica encontramos útil combinar el algoritmo alternado con el algoritmo simultáneo porque hubo casos en los que habiendo llegado a la convergencia en un algoritmo (posiblemente un mínimo local), al cambiar al otro algoritmo, fue posible continuar con las iteraciones y obtener mejores valores de χ_s^2 . La secuencia de aplicación de los algoritmos sugerida es la siguiente:

1°) Algoritmo (12):

$$\alpha^{k+1} = \alpha^k - [J_T^T \cdot M_T^{-1} \cdot J_T + \lambda I]_{pxp}^{-1} \cdot [J_T^T \cdot M_T^{-1} \cdot \epsilon_T]_{px1}$$

2°) Algoritmo (11):

$$\alpha^{k+1} = \alpha^k - [J_w^T \cdot M_w^{-1} \cdot J_w + \lambda I]_{pxp}^{-1} \cdot [J_w^T \cdot M_w^{-1} \cdot \epsilon_w]_{px1}$$

3°) Algoritmo (17):

$$\alpha^{k+1} = \alpha^k - [J_w^T M_w^{-1} J_w + J_T^T M_T^{-1} J_T + \lambda I]^{-1} [J_w^T M_w^{-1} \epsilon_w + J_T^T M_T^{-1} \epsilon_T]$$

Con este último se obtienen las convergencias finales y los estadísticos de la regresión.

Estadísticos de la regresión

Para el caso de modelos no lineales, el cálculo de los estadísticos de la regresión se complica debido a la falta de información acerca de la distribución muestral de los estimadores. En consecuencia, debido a la imposibilidad de determinar exactamente las propiedades de los estimadores, se recurre a aproximaciones, las cuales son aceptables para tamaños de muestra grandes. Específicamente, para el método de Levenberg-Marquardt, una aproximación a la matriz de varianza-covarianza, $V(\alpha)$, se obtiene a partir de la matriz Hessiana [19]:

$$V(\alpha) \approx [J^T J]^{-1} \sigma^2 \quad (18)$$

y por extensión, en el caso aquí considerado se tiene:

$$V(\alpha) \approx [J^T M^{-1} J]^{-1} \left(\frac{\chi_s^2}{n+m-p} \right) \quad (19)$$

de donde se generan la matriz de correlación entre parámetros $C(\alpha)$ y el vector de desviación estándar $sd(\alpha)$:

$$C(\alpha) \approx \left[\frac{cov(\alpha_i, \alpha_j)}{\sqrt{cov(\alpha_i, \alpha_i) \cdot cov(\alpha_j, \alpha_j)}} \right] \quad \begin{matrix} i = 1, 2, \dots, p \\ j = 1, 2, \dots, p \end{matrix} \quad (20)$$

$$sd(\alpha) \approx \left[\sqrt{[J^T M^{-1} J]_{ii}^{-1} \left(\frac{\chi_s^2}{n+m-p} \right)} \right] \quad i = 1, 2, \dots, p \quad (21)$$

Reparametrización.- Considerando que el orden de magnitud de los parámetros puede ser muy diferente entre algunos de ellos, a fin de evitar mal acondicionamiento de las matrices Hessianas, es necesario *reparametrizar* mediante la transformación $\alpha' = \ln[\alpha]$, para que todos los estimadores adquieran valores de similar orden de magnitud. Después de la convergencia, se recuperan los valores adecuados con la transformación inversa $\alpha = e^{\alpha'}$; en consecuencia, los estadísticos de la regresión (matriz de variancia-covarianza, matriz de correlación y vector de desviación estándar) se obtienen en función del vector α' . Luego, a partir de $sd(\alpha')$, se obtiene $sd(\alpha)$, utilizando la transformación hiperbólica: $sd(\alpha) = \alpha \text{ Senh}[sd(\alpha')]$. De esta manera, cada estimador α adquiere un valor insesgado respecto a sus extremos, superior e inferior: $\alpha + \alpha \text{ Senh}[sd(\alpha')]$ y $\alpha - \alpha \text{ Senh}[sd(\alpha')]$, respectivamente.

Modelo Matemático de Liofilización

Con objetivo de aplicar la anterior rutina de estimación de parámetros, consideremos un caso simple de liofilización correspondiente al modelo URIF de placa infinita, en el cual tanto la transferencia de calor como la transferencia de masa sólo se efectúan a través de la parte seca porosa superior, considerando que las paredes laterales y el fondo del recipiente están aisladas a dichas transferencias (ver Figura 1).

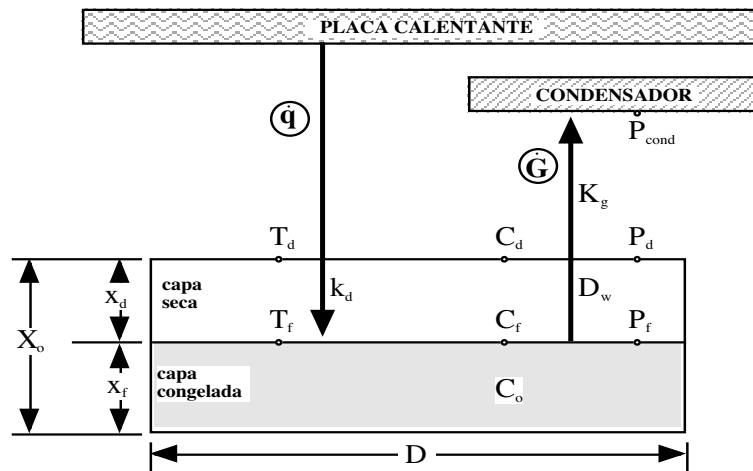


Figura 1. Esquema de liofilización que muestra los flujos de masa y calor y las variables implicadas en el modelo matemático.

El modelo se basa en las siguientes consideraciones:

- i) Tanto el flujo de calor (\dot{q}) como el de masa (\dot{G}) son unidimensionales y en dirección opuesta, perpendiculares al frente de sublimación y ambos pueden ser aproximados al estado cuasi-estacionario.



- ii) La sublimación ocurre en una interfase paralela a la superficie superior a una distancia “ x_f ” respecto al fondo del recipiente, el cual se considera aislado a la transferencia de calor. El espesor de la interfase se toma como infinitesimal.
- iii) En la interfase la concentración de vapor de agua está en equilibrio con el hielo.
- iv) En la capa seca porosa la matriz sólida y el gas se encuentran en equilibrio térmico.
- v) La capa congelada es homogénea con conductividad térmica, densidad y calor específico uniformes.
- vi) El calor sensible en las capas seca y congelada es despreciable con respecto al calor latente de sublimación.

Las ecuaciones diferenciales que describen la transferencia del vapor de agua y la transferencia de calor en la capa seca porosa ($x_f < x < X_o$) son, respectivamente:

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = 0 \quad (22)$$

$$\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} = 0 \quad (23)$$

Condición inicial (en $t = 0$): $x_f = X_o$ (24)

Condiciones frontera (en $t > 0$):

en $x = X_o$: $C = C_d$ (25)

$T = T_d$ (26)

en $x = x_f$: $C = C_f$ (27)

$T = T_f$ (28)

Los balances de masa y calor en el frente de sublimación son respectivamente:

$$D_w \frac{\partial C(x_f, t)}{\partial x} = (C_o - C_f) \frac{dx_f(t)}{dt} \quad (29)$$

$$-k_d \frac{\partial T(x_f, t)}{\partial x} = C_o \Delta H_s \frac{dx_f(t)}{dt} \quad (30)$$

Resolviendo las ecuaciones (22) a (28) para cada tipo de transferencia, y considerando que $x_d = X_o - x_f$ y entonces $dx_d/dt = -dx_f/dt$, se obtienen las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dx_d}{dt} = \frac{D_w}{x_d} \left[\frac{C_f - C_d}{C_o - C_f} \right] \quad (31)$$

$$\frac{dx_d}{dt} = \frac{k_d}{C_o \Delta H_s} \left[\frac{T_d - T_f}{x_d} \right] \quad (32)$$

La cantidad de agua que se sublima en el frente de sublimación está dada por la ecuación:

$$-\frac{dm}{dt} = A(C_o - C_f) \frac{dx_d}{dt} \quad (33)$$

que luego atravesará la capa seca de acuerdo a la ecuación (31). Por lo tanto, combinando (31) y (33) se obtiene la ecuación:

$$-\frac{dm}{dt} = \frac{AD_w}{x_d} (C_f - C_d) \quad (34)$$

que representa el flujo de agua sublimada que sale del frente de sublimación y llega hasta la superficie superior a través de la capa seca porosa (transferencia interna de masa).

En las condiciones de baja presión de la liofilización, C_d puede calcularse con la ecuación general de gases ideales; igualmente C_f pero multiplicando por la porosidad de la fracción seca (ϵ), ésta calculada en función de la diferencia de densidades:

$$C_d = \frac{P_d M_{H_2O}}{R T_d} \quad (35)$$

$$C_f = \frac{P_f M_{H_2O}}{R T_f} \left(\frac{\rho_f - \rho_d}{\rho_f} \right) \quad (36)$$

La presión vapor de agua en el frente de sublimación P_f (expresada en Pa) se puede calcular como una función de T_f (expresada en K) mediante la ecuación empírica de Rankine-Kirchhoff (obtenida del ajuste de los datos de presión vapor de agua en el rango de 154.15 a 273.15 K):

$$P_f(T_f) = \frac{1}{T_f^{0.62993}} \exp\left(\frac{-6302.53}{T_f} + 33.022\right) \quad (37)$$

Por su parte, la transferencia externa de masa está dada por la ecuación:

$$-\frac{dm}{dt} = K_g A (P_d - P_{cond}) \quad (38)$$

Igualando las transferencias interna y externa de vapores sublimados, ecuaciones (34) y (38) respectivamente, y despejando para P_d se obtiene:

$$P_d = \frac{\frac{D_w}{x_d} C_f + K_g P_{\text{cond}}}{\frac{D_w}{x_d} \frac{M_{\text{H}_2\text{O}}}{RT_d} + K_g P_{\text{cond}}} \quad (39)$$

Sustituyendo (39) en (38) y simplificando algebraicamente se obtiene:

$$-\frac{dm}{dt} = A \beta \left(\varepsilon \frac{T_d}{T_f} P_f - P_{\text{cond}} \right) \quad (40)$$

Esta última ecuación representa el flujo de vapor de agua que sale desde el frente de sublimación con una presión P_f y llega hasta la superficie fría del condensador con una presión P_{cond} . Aquí β representa un coeficiente efectivo global que involucra la combinación de la transferencia de masa interna y externa (s/m):

$$\beta_d = \frac{\frac{D_w M_{\text{H}_2\text{O}}}{RT_d}}{\frac{D_w M_{\text{H}_2\text{O}}}{K_g R T_d} + x_d} \quad (41)$$

Luego, igualando las ecuaciones (33) y (40) y despreciando C_f respecto a C_o se obtiene la ecuación diferencial:

$$\frac{dx_d}{dt} = \frac{\beta}{C_o} \left(\varepsilon \frac{T_d}{T_f} P_f - P_{\text{cond}} \right) \quad (42)$$

que permite expresar el avance del frente de sublimación en función de la transferencia interna-externa de masa.

Por último, igualando las ecuaciones (32) y (42) se obtiene la ecuación algebraica no lineal:

$$P_{\text{cond}} + \frac{k_d}{x_d \beta \Delta H_s} T_d - \frac{k_d}{x_d \beta \Delta H_s} T_f - \varepsilon \frac{T_d}{T_f} P_f = 0 \quad (43)$$

que representa el balance global de masa y calor.

Las ecuaciones (42) y (43), obtenidas a partir de las ecuaciones (31), (32), (33) y (38), constituyen un sistema de ecuaciones simultáneas diferencial-algebraica (DAE), cuya solución pretende describir tanto la evolución de la temperatura de sublimación (\hat{T}_f) como la retracción del frente de sublimación (\hat{x}_d) durante el periodo de liofilización. Obviamente la descripción será adecuada sólo si se utilizan los valores correctos de los parámetros de transferencia de masa y calor (D_w , K_g , k_d), así como los datos experimentales de las variables implicadas en el modelo (T_d , P_{cond} , C_o , ε).

Solución numérica del sistema DAE

Para resolver el sistema DAE, representado abreviadamente de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{F}(t, \mathbf{x}_d, T_f, \boldsymbol{\alpha}) \\ 0 &= \mathbf{G}(t, \mathbf{x}_d, T_f, \boldsymbol{\alpha}) \end{aligned} \quad (44)$$

en donde $\boldsymbol{\alpha} = [D_w, K_g, k_d]^T$ es el vector de los parámetros de transporte a estimar, se utilizan los algoritmos numéricos de Newton-Raphson y Runge-Kutta, en forma acoplada, partiendo de un conjunto de valores iniciales, algunos de ellos arbitrarios (temperatura inicial y parámetros iniciales):

$$\begin{aligned} \text{a } t = 0 \quad x_d(0) &= 0 \\ T_f(0) &= T_f^o \\ \boldsymbol{\alpha}^o &= [\alpha_1^o \quad \alpha_2^o \quad \alpha_3^o]^T \end{aligned} \quad (45)$$

obteniéndose como resultados las variables estimadas $\hat{T}_f(t)$ y $\hat{x}_d(t)$.

Con el objetivo de comparar las estimaciones de $\hat{x}_d(t)$ contra valores experimentales medibles, con los valores de $\hat{x}_d(t)$ es posible definir una nueva variable adimensional “ $\hat{w}(t)$ ” (que denominamos *humedad reducida estimada*), que se calcula de la siguiente manera:

$$\hat{w}(t) = \frac{\text{agua residual estimada}}{\text{agua inicial}} = \frac{\hat{V}_w(t)}{V_w(0)} = \frac{1/4 \pi D^2 \hat{x}_f}{1/4 \pi D^2 X_o} = \frac{X_o - \hat{x}_d(t)}{X_o} \quad (46)$$

La contraparte experimental “ $w(t)$ ” (*humedad reducida observada*), se obtiene a partir de los datos experimentales del contenido de agua $m_w(t)$ de la siguiente forma:

$$w(t) = \frac{\text{agua residual}}{\text{agua inicial}} = \frac{m_w(t)}{m_w(0)} \quad (47)$$

Puesto que son dos las variables de respuesta consideradas, se forman dos conjuntos independientes de residuales entre observaciones y estimaciones que representan los errores de predicción del modelo, mencionados anteriormente en la ecuación (4), y que se pueden minimizar simultáneamente según se describió en la sección de Estimación de Parámetros.

Aplicación a un caso experimental

Consideremos la aplicación de esta técnica de estimación de parámetros al caso reportado en la literatura por Lombraña e Izgara [1], cuyo trabajo experimental se sustentó en el modelo URIF de placa infinita descrito anteriormente, pero la estimación de los parámetros la realizó de una manera diferente. Sus valores experimentales básicos así como sus parámetros finales se muestran en la [Tabla 1](#); cabe mencionar que T_f (medida durante todo el experimento en la parte inferior del producto, según reportan Lombraña e Izgara [1]) fue descartada como la temperatura verdadera del frente de sublimación y reemplazada por una

temperatura calculada (T_f^* en [Tabla 1](#)), con la cual finalmente estimaron los parámetros D_w y k_d reportados en la [Tabla 1](#).

Ahora bien, al resolver el sistema DAE (44) usando los valores de los parámetros de la [Tabla 1](#) y los datos experimentales de las variables de proceso extraídos del artículo citado, algunos datos expuestos explícita y otros implícitamente (T_d reportada en la [Tabla 1](#); $T_{\text{cond}} = -55$ °C; $m_w(0) = 47.825$ g; $D = 70$ mm; $X_o = 13.186$ mm; $C_o = 942.44$ kg/m³, $\varepsilon = 0.9565$), se obtienen la temperatura de sublimación $\hat{T}_f(t)$ y la cinética de deshidratación $\hat{m}_w(t)$, las cuales se reportan en la [Tabla 2](#). La comparación entre estas estimaciones y sus correspondientes “observaciones” (T_f^* y m_w) se grafican en la [Figura 2](#). Como puede notarse, se obtienen excelentes estimados de la temperatura de sublimación pero no de la cinética de deshidratación; la razón de esto es que el método de estimación de parámetros se centró en la temperatura de sublimación quedando “suelta” la cinética de deshidratación.

Tabla 1. Valores experimentales y parámetros reportados por Lombraña e Izgara [1].

Tiempo (min)	P_{in} (torr)	T_d (°C)	T_f (°C)	m_w (g)	K_g g/minm ² torr	D_w cm ² /s	k_d W/mK	T_f^* (°C)
100	0.570	25.0	-15	33.55	33.56	33.92	0.1496	-13.63
120	0.550	27.5	-15	31.05	34.50	36.50	0.1630	-13.66
140	0.530	30.0	-15	28.55	35.50	39.10	0.1691	-13.98
160	0.510	32.5	-15	26.25	36.57	41.80	0.1706	-14.45
180	0.490	35.0	-15	23.95	37.72	44.97	0.1796	-14.51
200	0.470	37.5	-15	21.65	38.96	48.22	0.1826	-14.85
220	0.450	40.0	-15	19.45	40.29	51.55	0.1789	-15.49
240	0.280	40.0	-15	17.35	58.14	76.18	0.1653	-20.07
260	0.230	40.0	-15	15.45	67.69	88.79	0.1522	-22.49
280	0.190	40.0	-15	13.75	78.47	102.68	0.1370	-24.98
300	0.143	40.0	-15	12.25	97.75	127.83	0.1191	-28.34
320	0.100	40.0	-15	10.95	128.89	169.22	0.1047	-32.05
340	0.053	40.0	-15	9.75	210.56	281.57	0.0925	-37.50

Tabla 2. Cinéticas calculadas del sistema DAE, utilizando los parámetros reportados en la [Tabla 1](#).

Tiempo	K_g	D_w	K_d	\hat{T}_f	\hat{m}_w
(min)	g/minm ² torr	cm ² /s	W/mK	(°C)	(g)
100	33.56	33.92	0.1496	-13.45	32.93
120	34.50	36.50	0.1630	-13.52	30.09
140	35.50	39.10	0.1691	-13.81	27.53
160	36.57	41.80	0.1706	-14.23	25.18
180	37.72	44.97	0.1796	-14.35	22.34
200	38.96	48.22	0.1826	-14.68	19.84
220	40.29	51.55	0.1789	-15.26	17.83
240	58.14	76.18	0.1653	-19.68	16.52
260	67.69	88.79	0.1522	-21.89	15.95
280	78.47	102.68	0.1370	-24.14	15.87
300	97.75	127.83	0.1191	-27.23	16.29
320	128.89	169.22	0.1047	-30.66	16.56
340	210.56	281.57	0.0925	-35.74	16.51

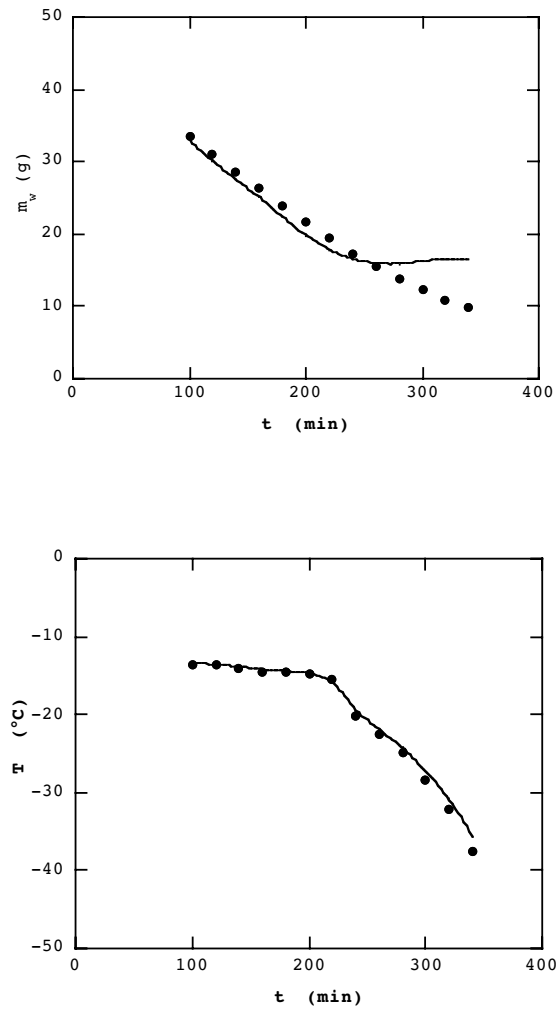


Figura 2. Cinética de deshidratación y evolución de la temperatura de sublimación, estimadas con los parámetros calculados por Lombraña e Izgara [1], reportados en la [Tabla 1](#).

En contraparte, utilizando el método de estimación de parámetros propuesto en este trabajo, el ajuste simultáneo de T_f^* y m_w permite estimar un conjunto de parámetros con los que se describe adecuadamente a ambas variables de respuesta. Los resultados se muestran en la [Tabla 3](#) y las gráficas correspondientes se ilustran en la [Figura 3](#). Dado que en este ejemplo experimental no hay repeticiones, la estimación se realizó sin máxima verosimilitud.

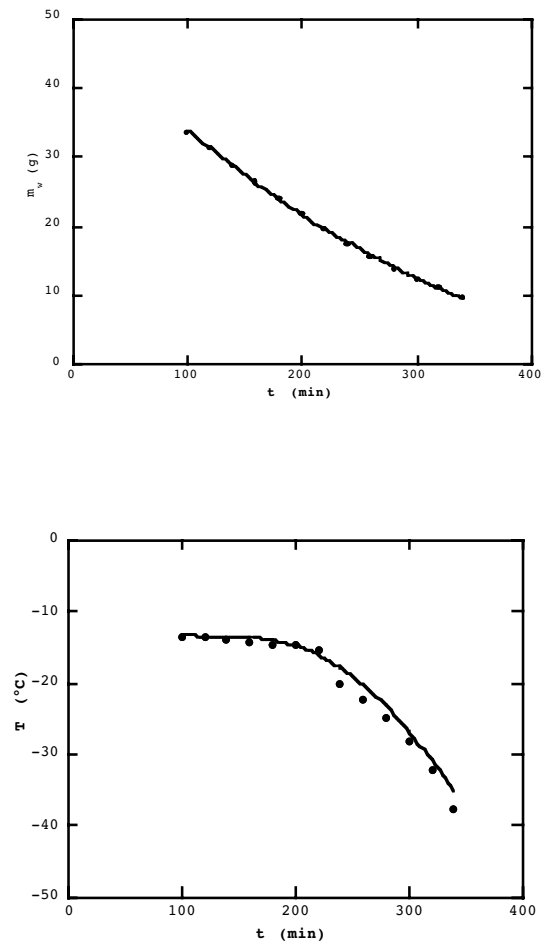


Figura 3. Cinética de deshidratación y evolución de la temperatura de sublimación, estimadas con los parámetros reportados en la [Tabla 3](#).

La comparación directa entre los parámetros originales de Lombraña e Izgara [1] ([Tabla 1](#)) y los calculados aquí ([Tabla 3](#)), muestra que son del mismo orden de magnitud pero con un comportamiento ligeramente diferente en su evolución durante el proceso ([Figura 4](#)), más marcadamente en k_d . Estas pequeñas diferencias entre los conjuntos de parámetros, son la causa de que un conjunto describa satisfactoriamente a ambas variables de respuesta y el otro no.

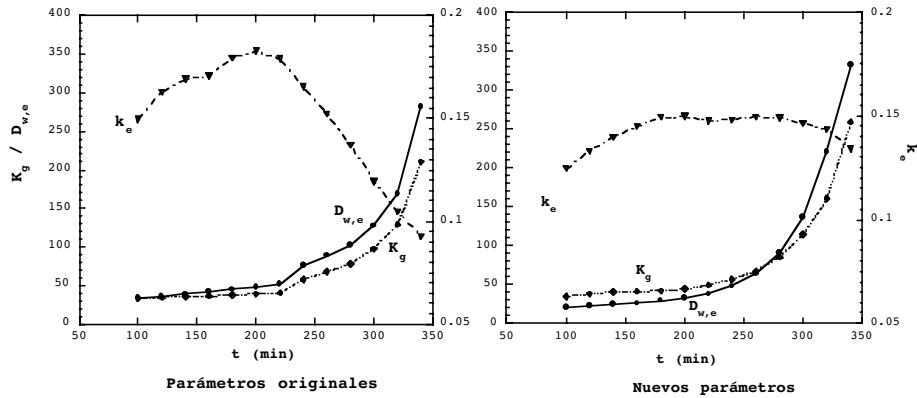


Figura 4. Comportamiento durante el proceso de liofilización de los parámetros de transporte, originales y estimados en este trabajo.

Respecto a los estadísticos de la regresión, aunado a la escasez de datos experimentales y nulas repeticiones, las aproximaciones a las matrices “Hessianas” en las iteraciones de cualquiera de los tres algoritmos [(11), (12) y (17)], resultaron ser matrices singulares por lo que no fue posible obtener las matrices correspondientes de varianza-covarianza, dadas por la ecuación (19), y en consecuencia tampoco se obtuvieron la matriz de correlación y el vector de desviaciones estándar.

Tabla 3. Parámetros estimados y variables calculadas utilizando el método de estimación propuesto en este trabajo.

Tiempo	T_f^*	m_w	K_g	D_w	K_d	\hat{T}_f	\hat{m}_w
(min)	(°C)	(g)	g/minm ² torr	cm ² /s	W/mK	(°C)	(g)
100	-13.63	33.55	34.40	20.84	0.1244	-12.94	33.88
120	-13.66	31.05	37.97	22.84	0.1331	-13.39	31.18
140	-13.98	28.55	40.22	24.56	0.1397	-13.60	28.60
160	-14.45	26.25	41.10	26.10	0.1450	-13.64	26.13
180	-14.51	23.95	41.77	29.14	0.1492	-13.98	23.76
200	-14.85	21.65	44.19	32.74	0.1498	-14.69	21.51
220	-15.49	19.45	49.08	38.00	0.1477	-15.92	19.37
240	-20.07	17.35	56.16	47.97	0.1481	-17.93	17.66
260	-22.49	15.45	67.25	63.64	0.1496	-20.28	15.76
280	-24.98	13.75	85.10	90.32	0.1490	-23.26	13.98
300	-28.34	12.25	113.94	136.68	0.1465	-26.78	12.36
320	-32.05	10.95	160.35	220.53	0.1433	-30.71	10.86
340	-37.50	9.75	258.91	332.49	0.1341	-34.94	9.54



No obstante, utilizando la matriz $J^T M^{-1} J + \lambda I$ con cuya extensión λI se rompe la singularidad de la matriz $J^T M^{-1} J$, pudimos obtener una aproximación de $V(\alpha)$ y entonces constatar una fuerte correlación inversa entre los parámetros K_g y k_d (del orden de -0.98), indicador que revela que cualquiera de las dos variables de respuestas se afecta de manera inversamente proporcional con respecto a cambios infinitesimales en los parámetros K_g y k_d , es decir:

$$\frac{\partial \hat{w}_r}{\partial K_g} \propto -\frac{\partial \hat{w}_r}{\partial k_d} \quad \text{y} \quad \frac{\partial \hat{T}_f}{\partial K_g} \propto -\frac{\partial \hat{T}_f}{\partial k_d}$$

Por otra parte, el hecho de combinar y alternar los algoritmos (11), (12) y (17), en la optimización conjunta de ambas variables de respuesta, nos permitió salir de mínimos locales al cambiar de un algoritmo a otro, específicamente en aquellos casos en los que un mínimo en un algoritmo no coincide con un mínimo en otro.

Como un ejemplo de lo anterior, en la **Figura 5** se muestran las gráficas de χ_w^2 y χ_T^2 obtenidas al resolver el sistema DAE en el intervalo de 241-260 min utilizando los parámetros correspondientes a ese periodo (de la **Tabla 3**: $K_g = 67.25$; $k_d = 0.1496$; $D_w = 63.64$), dejando fijos los dos primeros y variando D_w desde 6.36 hasta 101.82. Como puede observarse en la **Figura 5**, este es un caso en el que se presentan dos mínimos individuales en χ_w^2 ($D_w = 12.73$ y 63.64) y sólo un mínimo en χ_T^2 ($D_w = 70.00$), en la región en la que $K_g = 67.25$ y $k_d = 0.1496$.

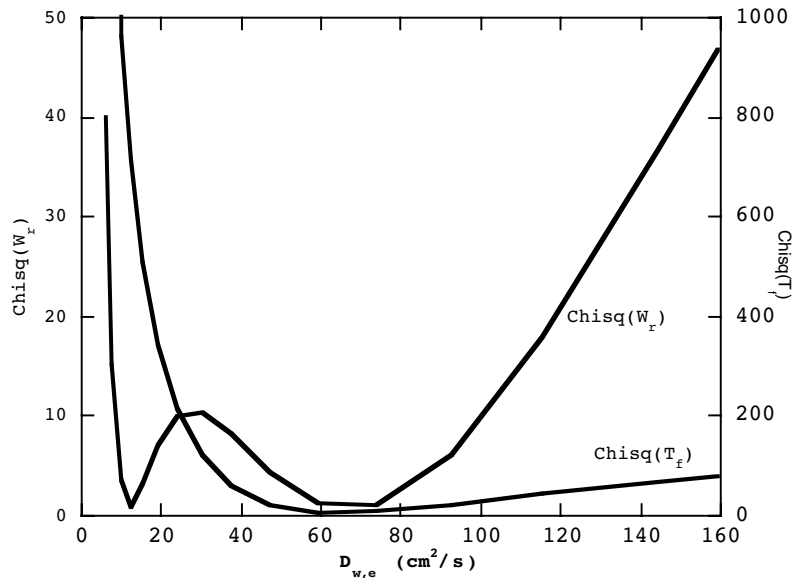


Figura 5. Valores de χ_w^2 y χ_T^2 calculados resolviendo el sistema DAE en el periodo de 245-260 min manteniendo constantes $K_g = 67.25$ y $k_d = 0.1496$ y variando D_w desde 6.36 hasta 101.82.



Conclusiones

La estimación de los parámetros de transferencia de masa y calor de un sistema de liofilización, puede realizarse a partir de las predicciones de un modelo matemático adecuado, las cuales se ajustan contra datos experimentales mediante técnicas de optimización no lineal, si los parámetros presentan una relación no lineal en las ecuaciones del modelo.

Dos de las variables importantes durante el proceso de liofilización son la cinética de deshidratación y la temperatura de sublimación. Datos experimentales de cualquiera de ellas, pueden utilizarse para propósitos de la estimación de los parámetros de transferencia de masa y calor del sistema modelado. La utilización conjunta de ambas variables de respuesta en la optimización, permite obtener estimadores de los parámetros con los cuales se describe de una manera consistente la evolución del proceso de liofilización.

La estrategia de aplicar el algoritmo de Levenberg-Marquardt ponderado con máxima verosimilitud, de manera alternada entre los ajustes individuales de las dos variables de respuesta y el ajuste simultáneo de ambas (ecuaciones 11, 12 y 17), los tres con la misma restricción global (ecuación 10), permite salir de mínimos locales no comunes en ambas variables de respuesta, y continuar las iteraciones hacia una mejor convergencia.

Adicionalmente a la obtención de estimadores optimizados de los parámetros, el algoritmo utilizado permite la ponderación de los datos experimentales de acuerdo a la precisión con la que fueron obtenidos y ofrece un panorama sobre la variabilidad y la confiabilidad estadística del ajuste.

Aplicando esta metodología de estimación a un caso experimental de liofilización reportado en la literatura, obtuvimos un conjunto de estimadores de parámetros que da buenas cuentas de ambas variables de respuesta, sin necesidad de experimentos adicionales. Evidentemente en este ejemplo consideramos como temperatura “experimental” de sublimación la que Lombraña e Izkara [1] se vieron en la necesidad de calcular con base en su estrategia de estimación. Es importante resaltar que la temperatura medida fue muy diferente a la temperatura calculada.

Debido a que la confiabilidad de la estimación de parámetros depende de la precisión de los datos experimentales, resulta de vital importancia medir adecuada y correctamente ambas variables de respuesta; está documentado en la literatura especializada en liofilización que hay pocos problemas prácticos respecto a la medición de la cinética de deshidratación, pero serios problemas respecto a la medición de la temperatura de sublimación, como bien lo señalan Lombraña e Izkara [1] en su artículo.

No obstante las limitaciones experimentales en la consecución de los datos de la temperatura de sublimación, no deben escatimarse esfuerzos por obtenerlos de manera confiable en la mayor parte del tiempo de liofilización que sea técnicamente posible. De ello depende la estimación de los parámetros verdaderos del sistema de liofilización en cuestión.

Nomenclatura**ESCALARES**

C	Concentración de agua	[kg m ⁻³]
C_d	Concentración del vapor de agua en la parte superior de la fracción seca	[kg m ⁻³]
C_f	Concentración del vapor de agua en el frente de sublimación	[kg m ⁻³]
C_o	Concentración inicial de agua en el producto	[kg m ⁻³]
D	Diámetro del recipiente contenedor del producto (o diámetro del producto)	[m]
D_w	Difusividad de vapor de agua a través de la capa seca	[m ² s ⁻¹]
\dot{G}	Flujo de masa	[kg s ⁻¹]
k_d	Conductividad térmica efectiva en la capa seca porosa	[W m ⁻¹ K ⁻¹]
K_g	Coefficiente de transferencia externa de masa	[kg s ⁻¹ m ⁻² Pa ⁻¹]
m_w	Masa de agua en el producto	[kg]
M_{H_2O}	Masa molar de agua	[kg mol ⁻¹]
P_{cond}	Presión vapor de agua en la superficie del condensador	[Pa]
P_d	Presión parcial del agua en la superficie superior de la fracción seca	[Pa]
P_f	Presión vapor de agua en el frente de sublimación	[Pa]
P_{in}	Presión de gases incondensables en la cámara de liofilización	[Pa]
\dot{q}	Flujo de calor	[J s ⁻¹]
R	Constante universal de los gases	[m ³ Pa K ⁻¹ mol ⁻¹]
s	Desviación estándar experimental de las variable observadas	
t	Variable independiente (tiempo) del sistema DAE (ecuación 1)	[s]
T	Variable dependiente observada (temperatura) del sistema DAE (ecuación 3)	[K]
T_{cond}	Temperatura del condensador	[K]
T_d	Temperatura de la superficie superior del producto	[K]
T_f	Temperatura del frente de sublimación	[K]
\hat{T}_f	Temperatura estimada del frente de sublimación	[K]
V_w	Volumen de la fracción congelada del producto	[m ³]
w	Variable dependiente indirecta (humedad reducida) del sistema DAE (ecuación 2)	
$w(t)$	Humedad reducida observada	
$\hat{w}(t)$	Humedad reducida estimada	
x	Posición respecto al fondo del producto	[m]
x_d	Espesor de la capa seca superior	[m]

x_f	Posición del frente de sublimación	[m]
X_o	Espesor inicial del producto	[m]
β	Coefficiente efectivo global de transferencia de masa interna y externa	[s m ⁻¹]
χ_s^2	Sumatoria global de residuales de las dos variables de respuesta	
χ_T^2	Sumatoria de residuales de la temperatura de sublimación	
χ_w^2	Sumatoria de residuales de la humedad reducida	
ΔH_s	Calor latente de sublimación del agua	[J kg ⁻¹]
ε	Porosidad del producto congelado (ecuación 40)	
ε_T	Residuales de la variable dependiente T (ecuación 3)	
ε_w	Residuales de la variable dependiente w (ecuación 2)	
λ	Factor de deslizamiento del algoritmo de Levenberg Marquardt	
ρ_d	Densidad de la región seca	[kg m ⁻³]
ρ_f	Densidad de la región congelada	[kg m ⁻³]

Matrices y Vectores

$C(\alpha)$	Matriz de correlación entre parámetros
F	Vector de ecuaciones diferenciales del sistema DAE (ecuación 1)
G	Vector de ecuaciones algebraicas del sistema DAE (ecuación 1)
I	Matriz identidad de dimensiones iguales a las Hessianas
J	Matriz Jacobiana de los residuales ε
M	Matriz diagonal de varianza de datos experimentales
$sd(\alpha)$	Vector de desviación estándar de los estimadores de parámetros
\hat{T}	Vector de las predicciones de las variables dependientes T (ecuación 1)
$V(\alpha)$	Matriz de varianza-covarianza de los estimadores de parámetros
x	Vector de las variables dependientes directas <i>inmedibles</i> x (ecuación 1)
\hat{x}	Vector de las predicciones de las variables dependientes x (ecuación 1)
\mathcal{X}	Vector de derivadas de x (ecuación 1)
α	vector de estimadores de parámetros
α'	vector de estimadores de parámetros <i>reparametrizados</i>
ε	vector de residuales del modelo (ε_T y ε_w)
θ	Vector de los parámetros verdaderos del sistema DAE (ecuación 1)

Bibliografía

1. Lombraña J. I. and Izkara J., 1996, Experimental Estimation of Effective Transport Coefficients In Freeze Drying For Simulation And Optimization Purposes, *Drying Technology*, Vol. 14, No. 3&4, pp. 743-763.
2. Flink J. M., 1975, Process Conditions for Improved Flavor Quality of Freeze Dried Foods. *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 23, No. 6, pp. 1019-1026.
3. Flink J. M., 1975, The Influence of Freezing Condition on the Properties of Freeze Dried Coffee, pp. 143-159, in Goldblith S. A., Rey L. and Rothmayr W. W. (eds) *Freeze Drying and Advanced Food Technology*, Academic Press, London and New York.
4. Flink J. M. and Moledina K. H., 1982, Freeze Drying at High Temperatures: Product Quality and Drying Characteristics, pp. 497-501 in Mujumdar A. S. (ed) *Drying'82*, Elsevier, London and New York.
5. Fortin C., 1986, Influence de la Lyophilisation sur la Valeur Nutritionnelle des Aliments, *Industries Agricoles et Alimentaires*, No. 10, pp. 1017-1019.
6. Dyer D. F. and Sunderland J. E., 1968, Heat and Mass Transfer Mechanisms in Sublimation Dehydration, *Journal of Heat Transfer*, Vol. 90, No. 11, pp. 379-384.
7. King C. J., 1971, Freeze-Drying of Foodstuffs, pp. 1-86, in *CRC Critical Reviews in Food Technology*, The Chemical Rubber Co. Cleveland.
8. Karel M., 1975, Heat and Mass Transfer in Freeze Drying, pp. 177-201, in Goldblith S. A., Rey L. and Rothmayr W. W. (eds) *Freeze Drying and Advanced Food Technology*, Academic Press, London and New York.
9. Liapis A. I., 1980, Rate for Freeze Drying, pp. 224-228, in Mujumdar A. S. (ed) *Drying'80*, Elsevier, London and New York.
10. Lin S., 1981, An Exact Solution of the Sublimation Problem in a Porous Medium, *Journal of Heat Transfer*, Vol. 103, No. 2, pp. 165-168.
11. Lin S., 1982, An Exact Solution of the Sublimation Problem in a Porous Medium, Part II - Whit an Unknown Temperature and Vapor Concentration at the Moving Sublimation Front, *Transactions of the ASME*, Vol. 104, No. 11, pp. 808-810.
12. Sagara Y., 1984, Freeze Drying Characteristics and Transport Properties in Concentrated Coffee Solution System, pp. 443-450, in Mujumdar A. S. (ed) *Drying'84*, Vol. 2, Elsevier, London and New York. (1984).
13. Sagara Y., 1985, Automatic Measurements of Transport Properties During Freeze-Drying of Food, *Science et Technique du Froid*, pp. 165-175.
14. Kumagai H., Nakamura K. and Yano T., 1984, Freeze-Drying of Concentrated Liquid Foods by Back-Face Heating, pp. 458-463, in Mujumdar A. S. (ed) *Drying'84*, Vol. 2, Elsevier, London and New York.
15. Kumagai H, Nakamura K. and Yano T., 1991, Rate Analysis of Freeze Drying of a Model System by a Uniformly Retreating Ice Front Model, *Agric. Biol. Chem.*, Vol. 55, No. 3, pp. 731-736.
16. Kumagai H, Nakamura K. and Yano T., 1991, Rate Analysis of Freeze Drying of Liquid Foods by a Modified Uniformly Retreating Ice Front Model, *Agric. Biol. Chem.*, Vol. 55, No. 3, pp. 737-742.
17. Rene F., Wolff E. and Rodolphe F., 1993, Vacuum Freeze-Drying of a Liquid in a Vial: Determination of Heat and Mass-Transfer Coefficients and Optimization of Operating Pressure, *Chemical Engineering and Processing*, Vol. 32, pp. 245-251.
18. Esposito, W. R. and Floudas, C. A., 2000, Global Optimization for the Parameter Estimation of Differential-Algebraic Systems, *Ind. Eng. Chem. Res.* Vol. 39, No. 5. pp. 1291-1310.



19. Swain J. J., 1990, Nonlinear Regression, pp. 17.1-17.30, in Harrison M. and Wadsworth I. (eds) Handbook of Statistical Methods for Engineers and Scientists, McGraw-Hill, Inc., New York.
20. Hosten L. H. and Emig G., 1975, Sequential Experimental Design Procedures for Precise Parameter Estimation in Ordinary Differential Equations. Chemical Engineering Science, Vol. 30, pp. 1357-1364.

