



## Fluidizációs-porlasztásos granulálási kísérletek és technológiák kiértékelése és elemzése

Bézy<sup>1</sup> Z., Virágh<sup>1</sup> M., Nagy<sup>1</sup> T., Meszéna<sup>2</sup> Zs.,  
Varga<sup>3</sup> M., Balogh<sup>3</sup> S., Csukás<sup>3</sup> B.

<sup>1</sup>Richter Gedeon NyRt., 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

<sup>2</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3-9.

<sup>3</sup>Kaposvári Egyetem, 7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A fluidizációs-porlasztásos granulálás lényege az, hogy egy porszerű, szemcsés, szilárd anyag meleg levegővel fluidizáltatott rétegébe kötőanyagot tartalmazó oldatot porlasztanak, miközben a szemcsék agglomerálódása következtében kialakul egy előírt szemcseméret-eloszlású termék. A gyógyszeriparban ezt a műveletet a tablettázógépekbe gyorsan beadagolható és jó tablettaképződést biztosító köztes termék előállítására alkalmazzák. A laboratóriumi, pilot és üzemi méretű készülékek adatgyűjtő rendszere számos olyan paraméter időbeli változását rögzíti, amelyek analizálásával lehetőség nyílik a különféle technológiai megoldások összehasonlítására, valamint a folyamat egy célszerű szimulációs modelljének kidolgozását biztosító másodlagos jellemzők meghatározására. Munkánk során mintegy 20 laboratóriumi, 150 pilot és 10 üzemi méretű technológia adatait elemeztük. A három különböző tipikus termékcsoportba tartozó anyagok granulálása két eltérő kialakítású (ciklikusan üzemeltetett porzsák lerázatos, illetve folyamatosan működő szűrőgyertyás porleválasztásos) készülékben történt. A feldolgozott adatok alapján sikerült egy, a különböző anyag típusokra jellemző, és a méretnövelésre invariáns belső funkcionalitást találni. Az úgynevezett rétegállapot diagram segítségével egyes nehezen értelmezhető kísérleti megfigyelésekre is megfelelő és a valóságban tapasztaltakkal összhangban lévő magyarázatot találtunk. A laboratóriumi, a pilot és üzemi granulálási technológiák rögzített adatainak kiértékelésére számítógépi programokat készítettünk.*

(Kulcsszavak: fluidizációs porlasztásos granulálás, méretnövelés, rétegállapot diagram, gyártási folyamat adatelemzése)

### ABSTRACT

#### Data Acquisition and Analyzes of Lab, Pilot and Plant Scale Fluid Bed Granulation Processes

Z. Bézy<sup>1</sup>, M. Virágh<sup>1</sup>, T. Nagy<sup>1</sup>, Zs. Meszéna<sup>2</sup>, M. Varga<sup>3</sup>, S. Balogh<sup>3</sup>, B. Csukás<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gedeon Richter Ltd., H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

<sup>2</sup>Budapest University of Technology and Economics, H-1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3-9.

<sup>3</sup>University of Kaposvar, H-7400 Kaposvár, Guba S. u. 40.

*Fluidized bed granulation is a process, where a binding material containing solution is sprayed into the fluidized bed of the powder-like particulate solid phase, fluidized by hot air. The solid particles wetted by the binding solution agglomerate, and the granulated product of the prescribed particle size distribution is formed. In pharmaceutical industry the process is used for the production of intermediars to be fed into the tableting machines with a higher*

*speed, resulting tablets of good quality. The data recording system of the laboratory, pilot and industrial process units makes available the temporal changes of many parameters, that makes possible the analyzes and the comparison of the various technologies. In addition, the recorded data give a good basis for the development of the simulation model, as well as the model based essential secondary characteristics. In this study 20 laboratory, 150 pilot and 10 industrial size granulations were analyzed. The analyzes covered three typical families of products, in two different machines (with cyclical and continuous dust removal from mechanically shaken sacks, or from metallic filters by pressure shocks). Based on the elaborated data, we found an essential functionality that is invariant to the various raw materials, and to the scaling-up. This so-called "bed-state diagram" helped to understand a couple of apparently contradictory experimental observations, resulting explanations, adequate to the practical experience. Computer programs were prepared for the evaluation of the laboratory, pilot and industrial size granulation processes.*

(Keywords: fluidized bed granulation, scaling-up, bed-state diagram, analyzes of process data)

## BEVEZETÉS

A gyógyszeriparban a tablettázás egyik fontos előfeltétele a megfelelő szemcseméret-eloszlású granulátum kialakítása, melynek ipari gyakorlatban elterjedt egyik módszere a fluidizációs-porlasztásos granulálás.

A technológia célja a kiindulási porszerű, szemcsés anyag előírt mennyiségű kötő- és hatóanyagot tartalmazó, jó tablettázhatóságot biztosító szemcseméretű granulátummá alakítása.

Munkánkat inspirálta, hogy a fluidizációs granuláló készülék mérő- és szabályozó felszereltsége fejlett, mely számos paraméter időbeli változásának rögzítését teszi lehetővé a gyártási folyamat során (*I. ábra*). Célunk a rögzített, szüretlen adatok strukturálásával, majd elemzésével a különféle technológiai megoldások összehasonlítása, valamint olyan meghatározó belső funkcionálisok feltárása, mely alapja lehet egy a tervezést, méretnövelést a gyakorlatban is segítő szimulációs modell kialakításának.

A vizsgált technológia lényege, hogy a kiindulási porszerű anyag meleg levegővel fluidizált rétegébe időben változó mennyiségű kötőanyagot tartalmazó oldatot porlasztanak, amelynek hatására nagyobb szemcseméretű granulátum képződik.

A fluidizációs-porlasztásos granulálás műveleti lépések egymást követő sorozatából álló szakaszos folyamat. Az egymást követő műveleti lépések a következők:

- Betöltés: a granulálandó szilárd alapanyag beadagolása. A szilárd anyag tömege az egyes termékcsoportokra állandó.
- Előmelegítés és homogenizálás: a kiindulási belépő levegő és réteghőmérséklet beállításával egyidejűleg egy homogén réteg-struktúra alakul ki.
- Porlasztási lépések: lépcsőzetesen változó oldat beporlasztási sebesség, levegő hőmérséklet és levegő áramlási sebesség mellett megtörténik az adott esetben kötőanyagot és/vagy hatóanyagot tartalmazó híg vizes oldat beadagolása.
- Szárítási lépések: oldatporlasztás nélkül, lépcsőzetesen változó levegő hőmérséklet és levegő áramlási sebesség mellett lejátszódik a granulátum szárítása.
- Befejező lépések: a homogenizálás és egy befejező légszűrő tisztítás után megtörténik a termék re-grnuláló készüléken keresztül való kiadagolása.

A felsorolt lépések között opcionálisan rövidebb időtartamú szünetek (leállítások), illetve rövid időtartamú módosított paraméterű műveleti lépések is lehetnek.

A fluidizációs granuláló berendezés sematikus rajzát az 1. ábrán láthatjuk. A bekeretezett helyek a mérési pontokat jelölik. A mért paraméterek a következők:

- belépő és kilépő levegő paramétere: hőmérséklet, levegő sebesség,
- termék hőmérséklet,
- porlasztórendszer paramétere: granuláló oldat mennyisége, adagolási sebesség,
- szűrő eltömődöttségének jelzése: nyomásesés a szűrő két oldala között.

1. ábra

### A fluidizációs-porlasztásos granuláló berendezés

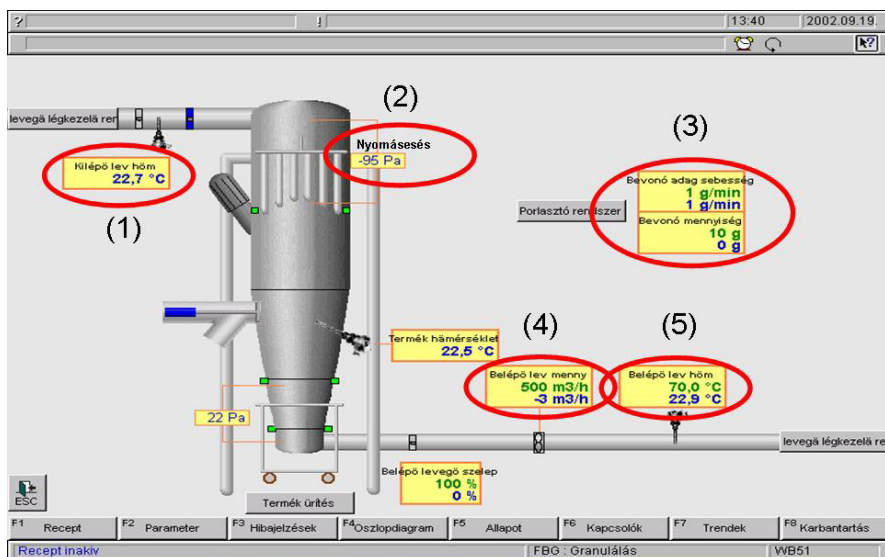


Figure 1: Equipment of fluidized bed granulation

Outlet air temperature(1), Pressure drop(2), Spraying system(3), Quantity of inlet air(4), Inlet air temperature(5)

A berendezés alsó részében lévő speciális alátétlemezen helyezkedik el a granulálandó porszerű anyag, a porágy. Ez az alátétlemez a bevezetett levegőt átengedi, a por lehullását viszont megakadályozza. A porágy felett található a porlasztó rendszer, mely a granuláló folyadékot juttatja a porkeverékre.

A granulálás megkezdésekor a környezetből az alsó részbe bevezetett levegőt mechanikai szűrés után adott hőmérsékletre hűtik (12 °C), így a vízgőz lecsapódása miatt alacsony páratartalmú levegő keletkezik. Az előmelegítés szakaszában ezt a levegőt melegítik előírt hőmérsékletre.

A belépő levegő nedvességet és port visz magával. A nedvesség a kilépő levegővel távozik a rendszerből, a por rétegbe történő visszajuttatása pedig szűrőgyertya lefúvatásos vagy porzsák lerázatos módszerrel történik.

Ettől függően a készülék két típusát különböztetjük meg:

- a folyamatos por visszajuttatást biztosító szűrőgyertyás, illetve
- a szakaszos (periodikus) por visszajuttatást biztosító porzsák lerázatos berendezést.

Folyamatos üzemű készülék esetében a szűrő részletekben történő megtisztítása (lefűtás) mű-ködés közben is lehetséges, míg a szakaszos üzemű berendezés esetén a készülék felső részében elhelyezkedő porzsákok lerázásának ideje alatt a belépő levegő és a porlasztórendszer leáll.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

A sarzsok rögzített adatainak értékelésére kétféle Excel makró készült. Az első makró a szüretlen adattömeg strukturálását, további feldolgozásra alkalmassá tételét végzi (2. ábra).

### 2. ábra

Az első makró által létrehozott strukturált adattömeg

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1													
2			Time	InletAirT mp, °C	OutletAirT emp, °C	ProductT mp, °C	InletAirVol ume, m3/h	dPFilterW SG, Pa	dPMeshW SG, Pa	Atom Air, bar	Film Rate, g/min	Film Amou nt, g	Medium Te mp, °C
3	BOP5_00		11:10:11	72.9	47.9	34.9	-1	154	-454	0	0	0	58.1
4	BOP5_01		11:10:24	72.8	47.8	35.1	-1	176	-447	0	0	0	58
5	BOP5_01		11:10:35	72.7	47.8	35.1	-1	153	-439	0	0	0	57.9
6	BOP5_01		11:10:46	72.6	47.9	35.1	1	168	-417	0	0	0	57.9
7	BOP5_01		11:10:57	72.7	50.1	29.4	343	989	1062	1.4	0	0	57.9
8	BOP5_02		11:11:10	72.9	52.6	28.9	350	996	1172	1.3	36	0	57.7
9	BOP5_02		11:11:21	72.1	54.2	29.6	365	1011	1326	1.8	113	0	57.8
10	BOP5_02		11:11:34	70.1	54.6	30.6	367	1004	1384	1.9	156	20	57.9
11	BOP5_01		11:11:46	67.9	54.3	31.9	366	960	1479	1.5	150	40	57.9
12	BOP5_01		11:11:56	65.7	54.1	32.7	357	996	1450	1.4	3	40	57.8
13	BOP5_01		11:12:06	64.2	53.6	33.1	356	989	1714	1.4	0	40	57.8
14	BOP5_01		11:12:16	62.6	53	33.4	346	952	1729	1.4	0	40	57.9
15	BOP5_01		11:12:28	60.5	52.4	34	339	937	1751	1.4	0	40	57.8
16	BOP5_01		11:12:38	59.3	52.1	34.3	333	938	1757	1.4	0	40	57.8
17	BOP5_01		11:12:48	58.1	51.6	34.3	328	916	1743	1.4	0	40	57.6
18	BOP5_01		11:13:00	56.8	51.4	34.7	325	886	1831	1.4	0	40	57.6
19	BOP5_01		11:13:12	55.6	51.1	34.8	242	1077	1640	1.3	0	40	57.5
20	BOP5_01		11:13:22	54.9	50.8	34.8	314	996	2095	1.3	0	40	57.5
21	BOP5_01		11:13:33	54.3	50.6	35.1	309	974	2205	1.3	0	40	57.5
22	BOP5_01		11:13:45	54	50.5	35.3	311	981	2220	1.3	-1	40	57.5
23	BOP5_01		11:13:55	53.6	50.3	35.4	305	960	2226	1.3	0	40	57.6
24	BOP5_01		11:14:08	53.3	50.2	35.6	306	1010	2205	1.3	-1	40	57.5
25	BOP5_01		11:14:18	53.2	50	35.7	305	981	2205	1.3	0	40	57.5
26	BOP5_01		11:14:32	53.2	49.8	36.1	307	930	2175	1.3	0	40	57.5
27	BOP5_01		11:14:42	53.2	49.6	36.4	305	930	2314	1.3	0	40	57.6
28	BOP5_01		11:14:53	53.2	49.6	36.6	302	930	2431	1.3	0	40	57.4
29	BOP5_01		11:15:08	53.3	49.3	36.7	302	945	2548	1.3	0	40	57.5
30	BOP5_01		11:15:29	53.5	49.2	37	295	952	2519	1	0	40	57.5
31	BOP5_01		11:15:50	53.6	49	37.3	289	923	2761	1.1	-1	40	57.3
32	BOP5_01		11:16:14	54.2	48.7	37.5	294	930	2805	1.1	127	40	57.3
33	BOP5_01		11:16:30	54.4	48.7	37.8	294	952	2805	1.1	16	40	57.3

Figure 2: Structured data produced by the first macro

A rendezett adattömeg a következő paramétereket időbeli változását tartalmazza:

- A oszlop: A folyamat aktuális szakasza
- C oszlop: Az abszolút idő (óra, perc, másodperc)
- D oszlop: A fluidizált rétegbe lépő levegő hőmérséklete (°C)
- E oszlop: A készülékből kilépő levegő hőmérséklete (°C)
- F oszlop: A fluidizált réteg jellemző hőmérséklete (°C)
- G oszlop: A fluidizált rétegbe vezetett levegő térfogatárama (m3/h) a belépő levegő hőmérsékletén
- H oszlop: A porleválasztó nyomásvesztése (Pa)
- I oszlop: A levegőelosztó rétegtartó alátét nyomásvesztése (Pa)
- J oszlop: A porlasztó levegő nyomása (bar)
- K oszlop: A beporlasztott folyadék adagolási sebessége (g/s)
- L oszlop: A beporlasztott folyadék szakaszonként kumulált mennyisége (g)
- M oszlop: A beporlasztott folyadék hőmérséklete (°C)

A második makró ezekből a paramétereiből kiindulva, a továbbiakban bemutatott számítási algoritmus segítségével végzi a technológiai adatok értékelését, és az outputot (számított paraméterek, diagramok) ugyanebbe a munkafüzetbe írja.

Az adatfeldolgozásnál a munkát nehezítette, hogy a berendezés a belépő és kilépő levegő relatív nedvességtartalmát nem méri.

A relatív nedvességtartalom definíció szerinti képlete a következő:

$$\varphi(T) = \frac{P_{H_2O}(T)}{P_{H_2O}^0(T)} \quad (1)$$

ahol  $P_{H_2O}(T)$  a  $T$  hőmérséklethez tartozó egyensúlyi gőznyomás, illetve  $P_{H_2O}^0(T)$  a vízgőz parciális nyomása.

A kísérleti adatok feldolgozásában az egyensúlyi gőznyomás hőmérséklet függvényét a kapcsolódó szakirodalomban (Perry, 1997) is megtalálható összefüggés alapján adtuk meg:

$$P_{H_2O}^0 = \exp\left(73.649 - \frac{7258.2}{T} - 7.3037 \ln T + 0.0000041653T^2\right) \quad (2)$$

Az  $x$  abszolút nedvességtartalom definíciója a következő:

$$x = \frac{\text{kg vízgőz}}{\text{kg száraz levegő}} \quad (3)$$

A relatív és abszolút nedvességtartalom átszámításához 1 kg száraz levegő +  $x$  kg vízgőz elegy esetén az ideális gáztörvény felhasználásával a parciális nyomások az alábbiak:

$$P_{H_2O} V = \frac{x}{M_{H_2O}} RT \quad (4)$$

$$P_{lev} V = \frac{1}{M_{lev}} RT \quad (5)$$

ahol:

$$R = 8314 \frac{\text{J}}{\text{kmolK}}$$

$$M_{H_2O} = 18 \frac{\text{kg}}{\text{kmol}}$$

$$M_{lev} = 28.8 \frac{\text{kg}}{\text{kmol}}$$

Bevezetve a  $P_{atm}$  jelölést az atmoszférikus nyomásra az alábbi összefüggéseket írhatjuk:

$$P_{atm} = P_{H_2O} + P_{lev} \quad (6)$$

$$\frac{P_{lev}}{P_{H_2O}} = \frac{M_{H_2O}}{xM_{lev}} = \frac{P_{atm} - P_{H_2O}}{P_{H_2O}} = \frac{\frac{P_{atm}}{P_{H_2O}^0} - \varphi}{\varphi} \quad (7)$$

Az összefüggésekből mind az abszolút mind a relatív nedvességtartalom megadható a másik ismeretében:

$$\varphi = \frac{xM_{lev} \frac{P_{atm}}{P_{H_2O}^0}}{xM_{lev} + M_{H_2O}} \quad (8)$$

$$x = \frac{M_{\text{H}_2\text{O}}}{M_{\text{lev}}} \frac{\varphi}{\frac{P_{\text{atm}}}{P_{\text{H}_2\text{O}}^0} - \varphi} \quad (9)$$

A rétegben lévő oldószer mennyiségét a szilárd anyagban lévő kiindulási nedvesség, a két, egymást követő mérési időpont közötti kumulált beporkasztott oldat mennyiségének különbsége, az adott termékcsoporthoz jellemző párolgási tényező, valamint az előző időpillanatbeli nedvességtömeg alapján számított párolgást figyelembe véve számítjuk ki. Ebből, valamint az ismert rétegtömegeből számoljuk a réteg nedvességtartalmát, a levegősebességből és a készülékátmérőből pedig az ún. lineáris légsebességet.

A makró ezekből az adatsorokból automatikusan elkészíti a következő részben tárgyalt rétegállapot diagramot.

## EREDMÉNYEK

Az értékelő makrókkal 20 labor, 150 pilot és 10 üzemi méretű készülékben gyártott sarzs értékelését végeztük el. Az értékelés során olyan közös jellemzőket, belső funkcionalitásokat kerestünk, mely a méretnövelésre invariáns. Ilyen tulajdonságnak bizonyult a réteg nedvességtartalma és annak mozgásállapotát jellemző lineáris légsebesség közti kapcsolatot megadó rétegállapot diagram.

A különféle anyagok esetében a gyártásközi ellenőrzésből visszakövetkeztetve megadható egy, az egyes anyag típusokra jellemző, jó tablettázhatóságot biztosító rétegállapot diagram.

A 3. ábrán egy, a szűrőgyertyás készülékben gyártott sarzs tipikus rétegállapot diagramját látjuk.

### 3. ábra

#### A rétegállapot diagram

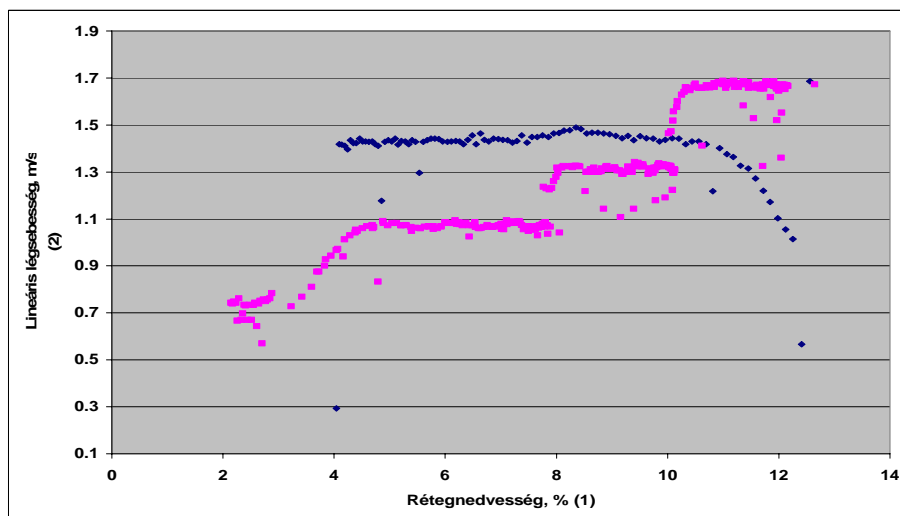


Figure 3: Bed-state diagram

Humidity of the bed (1), Linear air flow rate (2)

A 3. ábrán világosabb színnel jelzett, lépcsőzetesen felfelé haladó ponthalmaz a porlasztás állapotát mutatja. A granulálás ezen szakaszaiban a beporlasztott oldat miatt a réteg nedvességtartalma fokozatosan emelkedik, és egyre magasabb lineáris légsebesség szükséges annak átmozgatásához. A sötétebb színnel jelzett pontok a porlasztás nélküli, szárítási, utószárítási szakaszokat mutatják. A pontok iránya jobbról balra halad, ami a réteg száradását mutatja.

A 4. ábra egy szakaszos működésű, porzsák lerázatos készülékben gyártott sarzs rétegállapot diagramja.

#### 4. ábra

##### A rétegállapot diagram

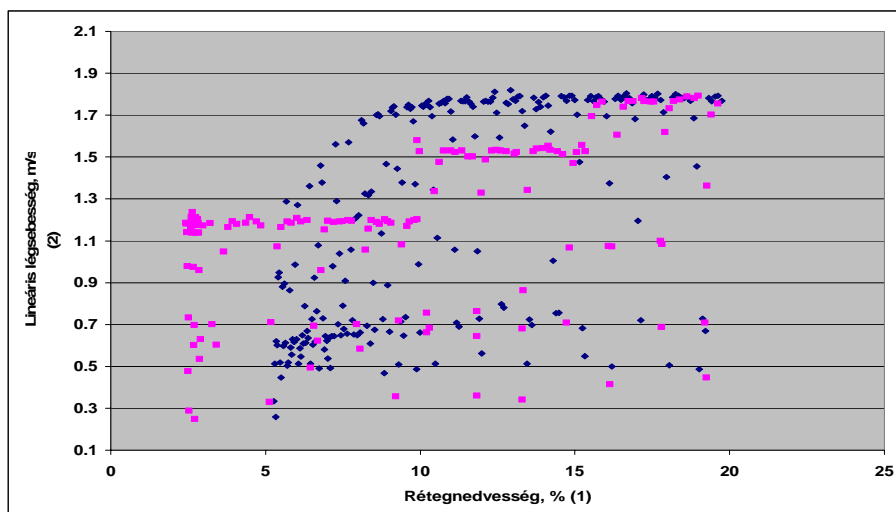


Figure 4: Bed-state diagram

Humidity of the bed(1), Linear air flow rate(2)

A szakaszos működés és a gyakori lerázás eredményeként a porzsákos készülékben gyártott sarzsok rétegállapot diagramja szórt képet mutat, a fő tendenciák azonban itt is megfigyelhetők.

#### KÖVETKEZTETÉSEK

A rétegállapot diagram a gyakorlatban jól alkalmazható az eltérő technológiai megoldások összehasonlítására, egyes nehezen értelmezhető kísérleti megfigyelésekre pedig segít a tapasztaltakkal összhangban lévő választ adni.

Egy ilyen nehezen értelmezhető esetre mutat példát az 5. ábra, ahol egy normál és egy „túlnedvesített” sarzs rétegállapot diagramját hasonlítjuk össze.

Túlnedvesített állapotba a rendszer kétféleképpen kerülhet a granulálás alatt, egyrészt túl alacsony másrészt túl magas légsebesség alkalmazásakor. Az ábrán az utóbbi eset rétegállapot diagramja látható (sötét pontokkal jelölt). Túl magas légsebesség

alkalmazásakor a granulálandó por jelentős része a porszűrőben (porlasztási zóna fölött) található szinte a teljes folyamat alatt, így a porlasztási zónában maradt porra viszonylag nagyobb mennyiségű granuláló folyadék jut, ez a réteg jobban szemcsésedik, majd túlnedvesedik, „elázik” a granulálás közben.

Az ábrán jól látható, hogy mind a mozgásállapot (azaz az átlagos lineáris légsebesség), mind a maximális rétegnedvesség (ami megfelel a granulálás végén mérhető rétegnedvességnek) jelentősen eltér a két esetben. A normál sarzs mozgásállapota intenzívebb, nedvessége – látszólag – majdnem kétszer akkora a granulálás végén, mint a „túlnedvesített” sarzsé. Az ellentmondás oka, hogy a túlnedvesített sarzs esetében a magasabb légsebesség miatt a rétegből jelentős mennyiségű porkihordás történik, a beporlasztott oldat pedig a lent maradt kisebb mennyiségben oszlik el, mely nedvességtartalma így jóval nagyobb.

## 5. ábra

### Egy normál és egy túlnedvesített sarzs összehasonlítása

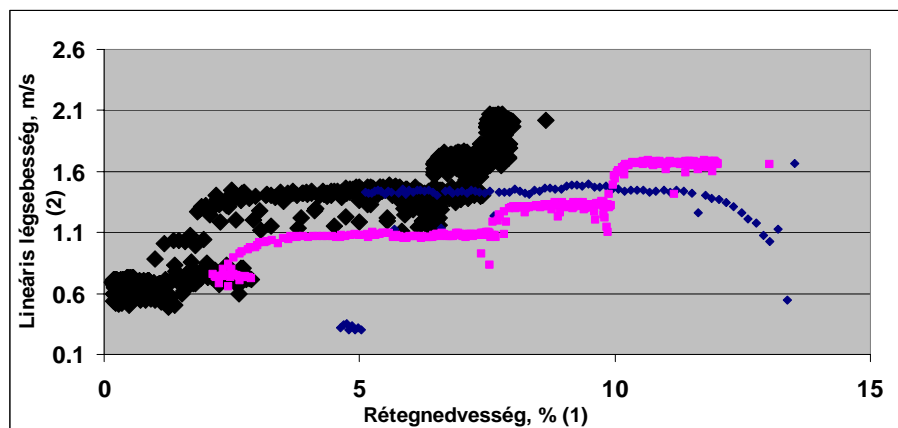


Figure 5: Comparison of a normal and an overwetted batch

Humidity of the bed(1), Linear air flow rate(2)

A rétegállapot a méretnövelésre invariáns, ezért jól alkalmazható az egyes technológiák fel- illetve leméretezésekor. Ebből a tulajdonságából adódóan megfelelő alapot teremt számítógépes szimulációs modell kialakításához.

## IRODALOM

R.H. Perry, D.W. Green (1997). Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill Publishing Co.



Levelezési cím (*Corresponding author*):

**Bézy Zoltán**

Richter Gedeon NyRt.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

*Gedeon Richter Ltd.*

*H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.*

Tel.: 36-1-431-5817

e-mail: [z.bezy@richter.hu](mailto:z.bezy@richter.hu)