



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

**Gyógyszergranulátum fluid szárításának szimulációja
matematikai modell fejlesztésével**

Szakdolgozat

Kanizsai Léna

Témavezető:

Dr. Nagy Brigitta

Konzulens:

Gyürkés Martin Zoltán

Budapest, 2023

Használt rövidítések jegyzéke

CMA-ES	Kovariancia mátrix adaptáció- evolúciós stratégia (<i>Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy</i>)
FBD	Fluidizációs szárító berendezés (<i>fluidized bed dryer</i>)
ICH	Nemzetközi Egységesítési Konferencia (<i>International Conference on Harmonisation</i>)
LOD	Szárítási veszteség (<i>loss of drying</i>)
NIR	Közei infravörös spektroszkópia (<i>Near Infrared Spectroscopy</i>)
PAT	Folyamatfelügyelő és Analizáló Technológia (<i>Process Analytical Technology</i>)
PLS	Részleges legkisebb négyzetek módszere (<i>Partial Least Squares</i>)
QbD	Tervezett minőség (<i>Quality by Design</i>)
RMSEC	A kalibráció közepes négyzetes hibája (<i>Root Mean Square Error of Calibration</i>)
RMSEP	Az előrejelzés közepes négyzetes hibája (<i>Root Mean Square Error of Prediction</i>)

Matematikai jelölések jegyzéke

Jelölés	Megnevezés	Mértékegység
χ_p	száraz anyagra vonatkoztatott nedvességtartalma	-
m_w	víz tömege	kg
m_s	szilárd anyag tömege	kg
χ_{pc}	kritikus nedvességtartalom	-
χ_{pf}	gázfilm nedvességtartalma	-
u	részecskeszorpció által kiváltott görbület mértéke	-
χ_{sat}	telített levegő nedvességtartalma	-
T_p	szemcsehőmérséklet	$^{\circ}C$
M_g	száraz levegő moláris tömege	g/mol
M_{wv}	vízgőz moláris tömege	g/mol
p_v	víz telített gőznyomása	Pa
P_a	nyomás a berendezésben	Pa
T	hőmérséklet	K
p_c	kritikus nyomás (víz)	MPa
T_c	kritikus hőmérséklet (víz)	K
t	idő	s
a_1	gáz-részecske tömegátadási arány térfogategységenként	$1/m^3$
$\dot{V}_0$	szárító levegő térfogatárama	m^3/h
χ_0	szárító levegő nedvességtartalma	-
ρ_g	levegő sűrűsége	kg/m^3
ρ_{pd}	száraz váz sűrűsége	kg/m^3
S_f	fluidágy keresztmetszeti területe	m^2
z_f	fluidágy magassága	m
ε_f	teljes üres frakció	-
T_0	szárító levegő hőmérséklete	$^{\circ}C$
b_1	gáz-részecske energiaátviteli arányt kifejező koefficiens	$^{\circ}C/m^3$

b_2	gáz-részecske energiaátviteli arányt kifejező koefficiens	$1/m^3$
Λ_{wv}	látens párolgáshő	J/kg
c_s	szilárd anyag fajlagos hőkapacitása	$J/kg\ ^\circ C$
c_g	levegő fajlagos hőkapacitása	$J/kg\ ^\circ C$
T_k	belépő levegő külső hőmérséklete	K
RH	relatív páratartalom	%
χ_0	belépő levegő nedvességtartalma	-
AH	abszolút páratartalom	$kg\ víz/m^3\ nedves\ levegő$
R_w	vízgőz fajlagos gázállandója	$J/kg\ K$
p_d	száraz levegő parciális nyomása	Pa
p	légnomás	Pa
$\rho_{humid\ air}$	nedves levegő sűrűsége	kg/m^3
M_d	száraz levegő moláris tömege	kg/mol
M_v	a vízgőz moláris tömege	kg/mol
R	egyetemes gázállandó	$J/K\ mol$

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés.....	6
2.	Irodalmi áttekintés.....	8
2.1.	Digitalizáció a gyógyszeriparban	8
2.2.	Tervezett minőség.....	9
2.3.	Fluid szárítás a gyógyszeriparban	10
2.4.	Fluid szárító modellezése	13
2.4.1.	Háromfázisú modell	14
2.4.2.	Kétfázisú modell	15
2.4.3.	Egyfázisú modell.....	16
2.5.	A fluid szárító modellezésének alkalmazási lehetőségei.....	17
2.6.	Célkitűzések	18
3.	Felhasznált anyagok és módszerek	19
3.1.	Felhasznált anyagok és berendezés	19
3.2.	A számításához használt módszerek	20
3.2.1.	A modellt leíró differenciálegyenletek	20
3.2.2.	A kísérleti adatok felhasználása	26
3.2.3.	Paraméterbecslés	28
4.	Eredmények.....	30
4.1.	Paraméterbecslés	30
4.1.1.	Fluid szárítóban uralkodó nyomás hatása	32
4.2.	Fluid szárítást befolyásoló paraméterek hatásának feltérképezése	34
4.2.1.	A szárító levegő nedvességtartalmának hatása.....	35
4.2.2.	A szárító levegő térfogatáramának hatása.....	36
4.2.3.	A szárító levegő hőmérsékletének hatása.....	37
4.2.4.	Paraméterek együttes hatása.....	38
4.3.	Optimalizálás.....	40
4.4.	Új páratartalom mérők használata.....	41
5.	Összefoglalás.....	44
6.	Köszönetnyilvánítás	46
7.	Irodalomjegyzék.....	47

1. Bevezetés

A gyógyszeriparban granulátumok szárítására gyakran alkalmaznak fluidizációs szárítást. Ez a technológia olyan szárítási körülményeket biztosít, amelyek optimális minőségű termékek előállítását eredményezik és lehetővé teszik az anyagok gyors és hatékony szárítását. A berendezésekben a szárítandó anyag közvetlenül érintkezik a meleg levegővel, ami a nedves anyagot lebegő állapotban tartja. Az anyag felmelegszik, nedvességtartalmát átadja a levegőnek, majd távozik a kamrából. A folyamat során kiváló a hőátadás, a szilárd anyagok könnyen mozgathatók, valamint a technológia széles részecskeméret-eloszlású anyagok esetén is alkalmazható. A fluidizációs szárítók képesek továbbá egyenletesen szárítani az anyagot, melynek következtében csökken a termék minőségromlásának veszélye.

Elterjedt alkalmazásuk ellenére a berendezések működése továbbra is kihívásokkal teli, különösen akkor, ha nincs megfelelő visszacsatolás és szabályozás a folyamatban. Ez a hiányosság számos problémához vezethet, amelyek hatással vannak a termékminőségre és a szárítás hatékonyságára. A nedves anyag túlszárítása energiaveszteséget okoz, illetve az anyag tulajdonságainak romlásához is vezethet. A túl magas maradék nedvességtartalom eredményezheti azt, hogy az anyag nem felel meg a minőségi előírásoknak, ami jelentős problémát okozhat a termékek előállításában és a minőség biztosításában. A részecskék túlmelegedése vezethet az anyag tulajdonságainak romlásához vagy akár az anyag lebomlásához.

Ezen problémák megoldásához fontos a szárítási folyamat pontos megismerése a tervezett minőség (*Quality by Design*, QbD) elve szerint, valós idejű folyamatanalitikai eszközökkel való követése és a folyamat szabályozása. Matematikai modellezés segítségével számos folyamatszimuláció elvégezhető, ami a gyógyszeripar digitalizációja szempontjából előrelépést jelentene, mivel így csökkenthetnénk az üzemekben gyakran előforduló hosszú várakozási idők mennyiségét, lehetővé téve az eljárások zökkenőmentes végrehajtását.

Munkám során egy matematikai modell kifejlesztésével foglalkoztam egy ipari fluidágyas szárító berendezés működésének leírására, amely segíthet egy gyógyszergranulátum szárításának optimalizálásában és szabályozásában, ezzel hozzájárulva a hatékonyabb szárítási folyamathoz és az állandó termékminőség biztosításához.

Az általam létrehozott modell tudja becsülni a granulátumok nedvességtartalmának és hőmérsékletének időbeni változását a szárítás folyamán. A modell paramétereinek becsüléséhez olyan üzemi gyártás során gyűjtött adatsorokat használtam fel, amelyekben közeli-infravörös (NIR-) spektroszkópia alkalmazásával vizsgálták a szemcsék nedvességtartalmát, mérték a

granulátum hőmérsékletét, a szárító levegő relatív páratartalmát, hőmérsékletét és térfogatáramát.

A megépített modell felhasználásával virtuális kísérletterveket végeztem el, amelyek során vizsgáltam a gyártási paraméterek (szárító levegő térfogatárama, nedvességtartalma) és az időjárás okozta páratartalom-változás hatását a granulátum minőségére. Ezek alapján modell-alapú szabályzási, visszacsatolási módszerek is javasolhatók a termékminőség állandó értéken tartására és a szárítási folyamat hatékonyabbá tételéhez.

A kifejlesztett modell jelentősen hozzájárulhat az általam vizsgált gyógyszerkészítmény minőségének állandóan tartásához és a gyártás hatékonyságának növeléséhez. A felépített modell – a paraméterbecslés elvégzése után – más fluidizációs szárítási folyamatokban is hasznosulhat, növelve a folyamatok energiahatékonyságát, ami a kialakult energiaválság miatt kiemelkedő jelentőséggel bír.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Digitalizáció a gyógyszeriparban

Az iparosodás kezdete óta a jelentős technológiai fejlődések átfogó gazdasági és társadalmi változásokat idéztek elő, melyeket utólag ipari forradalmaknak neveztek el. A szoftververziókra emlékeztető „Ipar 4.0” kifejezés a jelenleg folyamatban lévő negyedik ipari forradalomra utal, amely a gyártási folyamatok különböző, elsősorban informatika (IT) által vezérelt változásait írja le [1]. Az Ipar 4.0 gyógyszeripari ágazatban alkalmazott formája a „Pharma 4.0”. A Pharma 4.0 innovatív technológiák és technikák bevezetését célozza, amelyek lehetővé teszik az okos, decentralizált gyártást, az intelligens rendszereket, az integrált IT-rendszereket, a dolgok internete (*Internet of Things*, IoT) -rendszereket, valamint a méretezhető, teljesen integrált és automatizált gyártási rendszereket [2].

Bármely gyártással foglalkozó iparág digitalizálása kulcsfontosságú lépés a termelési folyamatok fejlődésében. A digitalizáció folyamata magában foglalja a robotok, automatizálási megoldások és számítógépek növekvő használatát, lehetővé téve a költségek csökkentését, a hatékonyság és termelékenység javítását, valamint a változásokhoz való alkalmazkodást. A gyógyszeriparban viszonylag lassan terjed a digitalizáció, főként a szigorú hatósági szabályzások miatt. Mindazonáltal világos, hogy szükség van a gyógyszeripar digitalizálására, mivel mind a hagyományos, mind az új gyógyszerek iránti kereslet folyamatosan növekszik [3], illetve a fejlesztési és gyártási folyamatok bonyolultsága miatt különösen jelentős lehetne a digitalizáció a termékminőség és hatékonyság szempontjából. A digitalizáció és az adatelemzés segíthet csökkenteni a gyógyszerüzemekben gyakran előforduló hosszú leállási/várakozási időket [4]. A gépek közötti kommunikáció és a (empirikus vagy mechanisztikus) matematikai modellek lehetővé teszik az eljárások zökkenőmentes végrehajtását, az automatikus javítóintézkedéseket és a prediktív karbantartást [5].

A digitalizáció egyik eszköze a matematikai modellezés, melynek jelentőségével Destro és Barolo cikke részletesen foglalkozik [6]. A tanulmány bemutatta, hogy a matematikai modellezés jelentősen támogathatja a tervezett minőség (QbD) és a szabályzás alapú minőség (*Quality by Control*, QbC) megvalósítását a gyógyszerek életciklusának minden szakaszában, valamint hozzájárulhat a tervezési tér leírásához, a folyamatfigyeléshez és az aktív folyamatvezérléshez. A cikk alátámasztja, hogy a matematikai modellezés felbecsülhetetlen értékű eszköz a gyógyszerfejlesztés és gyógyszergyártás minden szakaszában. Alkalmazásának

mellőzése annak a felfogásnak tudható be, hogy a matematikai modell bonyolult entitás, amely nehezen fejleszthető és karbantartható.

2.2. Tervezett minőség

Az egyre erősödő globális verseny és az informatika növekvő hatása miatt a gyógyszeriparnak manapság sürgősen szüksége van működési teljesítményének és termékei általános minőségének javítására [7]. A QbD-t jelenleg kulcsfontosságú tényezőnek tekintik a kívánt teljesítmény-javulás elérésében [8], [9].

A Tervezett minőség azt jelenti, hogy a folyamatokat előre megtervezik, lehetővé téve a termékek minőségének előrejelzését és az elvárt minőség biztosítását, akár utólagos ellenőrzés nélkül is. A gyógyszeripari QbD céljai közé tartozhat a termékminőségi előírások elérésének biztosítása, a termékfejlesztés és gyártás hatékonyságának növelése, valamint a folyamat kapacitásának növelése és a termék változékonyságának és hibáinak csökkentése, melyet a termék és folyamat tervezésének, megértésének és ellenőrzésének javításával lehet elérni [10].

Egy gyógyszeripari QbD-vel foglalkozó cikkben [11] a szerző a QbD elemei közé sorolja a termékminőségi célprofil meghatározását, a termék- és gyártási folyamatok tervezését, a kritikus minőségi attribútumok, folyamatparaméterek és a változékonyság forrásainak azonosítását, valamint a gyártási folyamatok ellenőrzését az állandó minőség biztosítása érdekében. Munkája során megállapította, hogy a QbD megértése és bevezetése javítani és modernizálni fogja a gyógyszergyártás és a termékminőség szabályozását.

A QbD-t nemrég kezdték el használni azzal a céllal, hogy segítse a gyógyszeripari vállalatok piaci és operatív kiválóság irányába tett erőfeszítéseit. A területen elért sikerek közé tartozik a QbD elvek alkalmazása a bevonatos tabletták előállítására szolgáló ipari eljárás első szakaszában. A folyamat megértése alapján bebizonyosodott, hogy az eljárás a kritikus folyamatváltozók szabályozásával biztosíthatja a megfelelő tablettagyártást, és a specifikációknak való megfelelést (pl. szennyeződések, kioldódás) [12]. Foglalkoztak továbbá a QbD alkalmazásával szárítási folyamatok során is. A liofilizálási eljárás másodlagos szárítási lépésének vizsgálatakor kifejlesztették a folyamat egyszerű matematikai modelljét. A másodlagos szárítás során a termékben lévő maradék nedvességtartalom megbízható becslése lehetővé tette a valódi minőségi tervezési tér felállítását. A módszer kisüzemi és ipari méretű liofilizálás esetén is alkalmazható, valamint nagyon kis kísérleti és számítási erőfeszítést igényel [13]. Kutatócsoportunkban is vizsgálták a kísérletek tervezésének és a mechanisztikus modellezésen alapuló szimulációk együttes alkalmazását integrált folyamatos gyógyszeripari

technológia átfogó megértésére. A kísérlet során egy kétszigás nedves granulálásból, vibrációs fluidágyas szárításból és őrlésből álló technológiai sort vizsgáltak. A részecskék nedvességtartalmának valós idejű nyomon követésére NIR-spektroszkópiát alkalmaztak, az ismeretlen modellparamétereket kísérleti adatok alapján becsülték. A szimulációk megerősítették a kísérleti megfigyeléseket, illetve utat nyitottak a modell alapú folyamatfigyeléshez és optimális szabályozáshoz [14].

Az elmúlt években jelentős előrelépés történt a QbD területén a szabályozási keret változásainak (például a Nemzetközi Egységesítési Konferencia (*International Conference on Harmonisation*, ICH) QbD-vel kapcsolatos irányelveinek), valamint a gyógyszerészeti és műszaki tudományok közötti erősebb kölcsönhatásnak köszönhetően. Bár a csúcstechnológiás jövőbeli gyógyszerkészítmények előállításához szükséges elveket kidolgozták, hiányosságokat is azonosítottak (pl. szükség van a molekuláris-, anyag- és folyamatmodellek kombinálására), a gyakorlati megvalósításhoz pedig az akadémia, az ipar és a szabályozási szakértők közös erőfeszítésére van szükség [7].

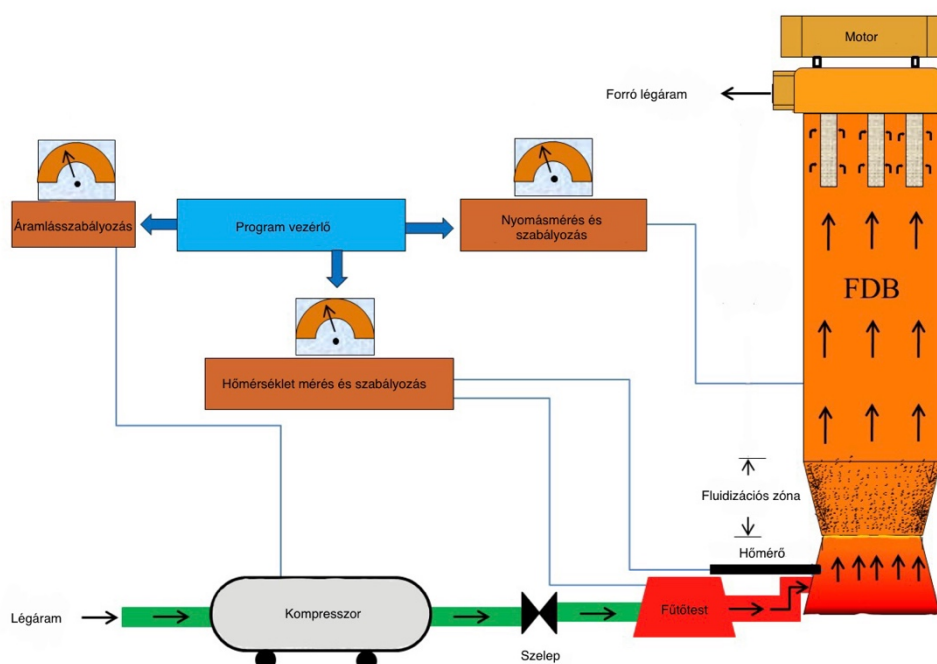
2.3. Fluid szárítás a gyógyszeriparban

A digitalizációhoz és a QbD elvek alkalmazásához a szárítási folyamatokban elengedhetetlen a folyamatok ismerete, megfelelő leírása, valamint a szárított termék elérni kívánt tulajdonságainak és minőségének ismerete.

Szárítás során a legfontosabb cél az, hogy úgy állítsuk be a szárítási körülményeket, hogy közben elérjük a szükséges teljesítményt [15]. Dufour publikációja szerint [16] a cél a kihozatal növelése, miközben elérjük a meghatározott végső tulajdonságokat (méret, szín, porozitás stb.) és a szárított termékek kívánt minőségét. Szintén fontos cél csökkenteni a termelési költségeket az energiafogyasztás, a karbantartási költségek és a szárítási idő csökkentése révén. Azonban Dufour megállapította [16], hogy sok helyzetben a meghatározott célok ellentétesek lehetnek egymással. Például a tulajdonságok és minőség javítása gyakran azt követeli meg, hogy növeljük a termelési költségeket, míg a szárítási idő csökkentése a minőség csökkenéséhez vezethet. Ezek miatt az ellentmondások miatt a szárítási körülmények beállítása nem egyszerű, ezért gyakran alkalmaznak kézi vezérlést. A manuális irányítási eljárások egyszerűbbek, azonban hátrányuk, hogy az általános teljesítmény elmarad az elvárható legjobbtól. Emiatt fontos a vezérlőeszközök használata, melyek lehetővé teszik az energiafogyasztás csökkentését és a nem megfelelő termelés minimalizálását.

A fluidizációs szárítót (2.1.ábra) a gyógyszeriparban, élelmiszeriparban és vegyiparban évek óta használják [17]. A fluid ágyban létrehozott magas turbulencia kiváló hő- és anyagátadást biztosít, valamint jó keveredést eredményez a szilárd anyagok és a gázrészecskék között [18]. A fluidágyas szárítást a gyógyszeripar mellett más iparág is elterjedten alkalmazza. A berendezéseket általában olyan anyagok szárítására használják, mint például szemcsés anyagok, gabonafélék, polimerek, vegyszerek, gyógyszerek, műtrágyák, kristályos termékek és ásványi anyagok [19].

A fluidizáció olyan jelenség, ahol egy áramló fluidum (folyadék vagy gáz) lebegő állapotban tartja a szilárd részecskéket. A gáz sebességének el kell érni egy minimum értéket ahhoz, hogy a fluidizáció kialakuljon, azonban a túl nagy sebesség azt eredményezi, hogy a gáz magával ragadja az anyagot, ami így távozik a berendezésből. A berendezésekben a meleg levegő vagy egyéb forró gáz egy perforált lemezen vagy tálcán áthaladva érintkezik a szárítandó anyaggal, amely lyukmérete megakadályozza a szemcsék visszaáramlását. A szárítandó anyag közvetlenül érintkezik a meleg levegővel, amely lebegő (fluid) állapotban tartja azt. A szilárd anyag felmelegszik, nedvességtartalmát átadja a szállító gáznak, majd a betáplálással ellentétes oldalon elhagyja a kamrát [20].



2.1.ábra: Fluidágyas szárító sematikus ábrája [53]

Szilárd részecskék fluidizálását a gyógyszeriparban gyakran alkalmazzák nedves granulátumok szárítására. A jó hőátadásnak és keveredési tulajdonságoknak köszönhetően a

fluidizációs szárító berendezés (*fluidized bed dryer*, FBD) hatékony választás lehet a ciklusidő és a szárítás egyenletessége szempontjából [18]. Azonban a legtöbb ipari alkalmazásban még mindig visszacsatolás nélkül működnek, állandó ciklusidők, bemeneti levegőállapotok és hőmérsékletek alkalmazásával [21]. Ez több problémához vezethet, például az anyag alul- vagy túlszáritásához, valamint a részecskék túlmelegedéséhez [22]. Briens és Bojarra tanulmánya szerint [23] a gyógyszerészeti granulátumok szárításakor ügyelni kell arra, hogy elkerüljük a túlszáradást, mivel ez az anyag jelentős kopását és kihordást okozhat, ami termékvesztéshez vezet. Kutatásuk során passzív akusztikus és rezgésfigyelő technikákkal követték nyomon a folyamatot. Megállapították, hogy a szárítási folyamat nyomon követése felhasználható a folyamatszabályozásra, a fluidizációs gáz sebességének beállítására, hogy lehetővé tegye a szárítás gyorsaságát, miközben minimalizálja a kihordást és a lehetséges termékvesztést.

A szárítandó részecskék nedvességtartalmának ismerete a túlszáritás elkerülésének érdekében kiemelt fontosságú adat. Az anyagok nedvességtartalmának gyors mérésére különösen alkalmas technika a közeli infravörös (NIR-) spektroszkópia. A NIR-spektroszkópia laboratóriumi nedvességtartalom-meghatározás céljára történő felhasználása az egyik első gyógyszerészeti alkalmazás volt, amelyről a szakirodalomban beszámoltak [24]. Mantanus és társainak tanulmánya [25] megerősítette, hogy a NIR-spektroszkópia alkalmazható a Folyamatfelügyelő és Analizáló Technológia (*Process Analytical Technology*, PAT) koncepcióban, mint nem invazív, roncsolásmentes és gyors módszer a gyógyszereszemcsék nedvességtartalmának meghatározására. Ezt a módszert alkalmazták a kutatócsoportunkban is a termék nedvességtartalmának valós idejű nyomon követésére az őrlési lépés után [14].

Szilárd anyagok fluidizációs szárítása történhet szakaszos vagy folyamatos módon, a gyógyszeriparban a szakaszos technológiák az elterjedtebbek. A szakaszos üzemeltetés hőérzékeny anyagok esetén, illetve kis léptékű termelés esetén előnyös. Ebben az esetben az ágy homogén a művelet bármely pillanatában, ami a termék minőségének állandóságát eredményezi szarzon belül. Szakaszos szárításnál az egész ágy homogén a folyamat bármely pillanatában, így a részecskék között alig van kölcsönhatás a szárítást tekintve. A szárítási kinetika elegendő lenne itt ahhoz, hogy becslést adjon arra az időre, amely szükséges a szilárd anyag nedvességtartalmának adott mértékben való csökkentéséhez [26].

Chandran és társai szilárd anyagok fluid szárításával foglalkozó publikációja szerint [26] folyamatos működés esetén az egyes részecskék tartózkodási ideje jelentősen eltér a szárító belsejében, ami miatt a termék különböző nedvességtartalmú részecskéket tartalmaz, ezért a tartózkodási idő eloszlást is figyelembe kell venni a szárítási kinetika mellett. Összehasonlítva a folyamatos fluid szárító teljesítményét a szakaszos fluid szárítóéval, Chandran [26]

megállapította, hogy egy adott szárítási idő alatt a szakaszos üzem alacsonyabb átlagos nedvességtartalmat ad a termékben, mint a folyamatos üzem. Ez a megállapítás összhangban van Beran és Lutcha [27] tapasztalataival négyszögletes alakú fluidágyas szárító esetén. Romankov [28] azonban javuló teljesítményről számolt be félaxiális áramlási körülmények között a szakaszos szárításhoz képest.

A szakaszos fluid szárítást előszeretettel alkalmazzák a gyógyszeriparban, melynek köszönhetően számos kutatás foglalkozott már a folyamat vizsgálatával. Zammouri társaival [29] gyógyszerporok szakaszos fluidágyas szárítását vizsgálta, a modellezést a kétfázisú elmélet felhasználásával végezték el. Wang és társai [30] pedig gyógyszergranulátumok szárításának matematikai modelljét készítették el a háromfázisú elmélet alapján. Az eredmények jó egyezést mutattak a fluidágyas szárítók hő- és tömegátadási kísérleti adataival, ami azt mutatja, hogy a szakaszos üzemű fluid szárítás jobb megértéséhez és leírásához jelentősen hozzájárulhat a folyamat modellezése. A modellek a szárítási folyamatok szimulálására és szabályozására is alkalmasak lehetnek.

Számos kutatás és elemzés történt mind a folyamatos, mind a szakaszos működésű berendezések terén [29], [31], [32]. Dufour 2006-os munkája [16] szerint akkoriban viszonylag kevés publikált mű foglalkozott a folyamat irányításával, annak ellenére, hogy a szárítók fő költsége nem a kezdeti beruházásban van (tervezés és összeszerelés), hanem a működés során, ahol a szabályozás nagyon fontos az energiamegtakarítás és a kívánt termékminőség elérése érdekében. Villegas és társai [17] kutatásuk során megállapították, hogy a berendezések működése elsősorban *ad hoc* módszereken alapul, ahol a szárítót „fekete dobozként” kezelik, a bemeneti levegő áramlási sebességét és hőmérsékletét előre meghatározott receptek szerint állítják be. A folyamatok alaposabb megértése és ismerete lehetővé teszi a szárítók hatékonyabb működtetését, ami potenciálisan csökkentheti az energiafelhasználást. Ennek eléréséhez a folyamatok modellezése jelentősen hozzájárulhat. Az utóbbi időben megjelentek tanulmányok, amelyek a folyamat irányításával foglalkoznak. Ezek közé tartozik Gagnon és társai kutatása [33], amely egy gyógyszerészeti fluidágyas szárító prediktív vezérlésével foglalkozik. Munkájuk során egyfázisú elmélet alapján fejlesztettek egy matematikai modellt, ami leírja a szárítási folyamatot. Az általuk létrehozott modell használható nemlineáris modell prediktív szabályozásra (NMPC).

2.4. Fluid szárító modellezése

A szárítási folyamatok az élelmiszeriparban, gyógyszeriparban, mezőgazdaságban és textiliparban az ipari energiafelhasználás 10-25%-át teszik ki, ennek ellenére a legtöbb ipari szárító berendezés alacsony energiahatékonysági szinten működik. Az energiaköltségek emelkedése és a fogyasztók magasabb minőségű termékek iránti igénye miatt az energiafelhasználás minimalizálása rendkívül fontos a termék minőségének megőrzése mellett [17]. Az optimális teljesítmény eléréséhez elengedhetetlen, hogy a rendszert szabályozzuk és ellenőrizzük, amihez matematikai modellek kialakítása szükséges.

A fluidizációs szárítás egy olyan technológia, amelyet széles körben alkalmaznak több területen, pl. a vegyiparban, a fémmegmunkálásban, az olajiparban és a hőerőművekben. A berendezésben zajló folyamatok során a gáz-szilárd kölcsönhatások és kémiai reakciók számos változót hoznak létre, amelyek rendkívül bonyolulttá teszik a folyamatot. Emiatt a fluidizációs ágy modellezése és szimulációja széles körben használatos a különböző folyamatok előrejelzésére és elemzésére [34]. A problémák kiküszöbölése és a folyamat optimalizálásának céljából rendkívül fontos a berendezésben zajló folyamatok pontos leírása a modellezés során. Már régóta foglalkoznak a kutatók a fluidizációs szárító berendezések modellezésével [35], [36]. A folyamat leírására többféle modellezési lehetőség áll rendelkezésre a szakirodalomban (pl. kinetikus modell, diffúziós modell), ezek közé tartozik a háromfázisú, kétfázisú és egyfázisú modell.

2.4.1. Háromfázisú modell

A fluid szárító leírásához Kunii és Levenspiel [18] háromfázisú modellt használtak. Ebben a megközelítésben a fluid rendszert három fő fázisra osztották: egy szilárd részecskéktől mentes buborék fázisra, egy intersticiális emulziós fázisra és egy szilárd fázisra. A modell feltételezi, hogy az utolsó két fázis tökéletesen keveredik. Paláncz [35] olyan, a Kunii-Levenspiel elméletén alapuló modellt dolgozott ki, amely nem tartalmazza azokat a feltételezéseket, hogy a gáz homogén és a kilépő áramok egyensúlyban vannak. Lait és társai [31] kiterjesztették a Paláncz-féle modellt, azonban a gázbuborékok nedvességtartalmát nem feltételezték állandónak, és a szilárd részecskék felületét folytonosnak tekintették. Aly és Fathalah [36] egy fluidizált ágy szakaszos működésének modellezését végezték el, energia- és tömegmegmaradást alkalmazva az ágy három fázisára.

A modell alkalmazásakor számos feltételezéssel élünk [30]. Ilyen feltételezés az, hogy a buborékfázisban a gáz dugattyús áramlásként halad felfelé, az emulziós fázisban a szilárd anyagok lefelé mozognak, az emulziós és szilárd fázis nedvesség- és hőmérséklet eloszlása az

ágyban egyenletes, de a buborékfázisban eloszlást mutat, valamint a részecskeméret-eloszlást nem vesszük figyelembe.

Wang és társai [30] a háromfázisú modellt gyógyszergranulátum fluidágyas szárításának modellezéséhez használták fel. Bár a modell alkalmazása során elért eredmények jó egyezést mutattak a fluidágyas szárítók hő- és tömegátadási kísérleti adataival, a háromfázisú modell alkalmazása során bonyolult egyenletrendszerek megoldása szükséges, ami megnehezíti a modell használatát egyrészt a számítási igény, másrészt a kísérletekkel becsülendő empirikus paraméterek és számtalan fizikai konstans ismeretének szempontjából.

2.4.2. Kétfázisú modell

Az elmúlt évtizedek során kifejlesztett különböző modellek főként a gáz áramlásának leírásában különböznek egymástól [37]. Az első kétfázisú modelleket Shen és Johnstone [38], valamint May [39] hozták létre. Ezeket a modelleket bővítette ki később Kunii és Levenspiel [18], létrehozva a háromfázisú modellt.

A kétfázisú modell esetén a fluidizációs ágy két heterogén fázisra osztható: egy emulziós fázisra és egy buborékfázisra (2.2.ábra). Az emulzió a nedves részecskék és egy köztes gáz tökéletes keveréke. A gázbuborékok áthaladnak az ágyon, de elkerülik az emulziós fázist, csökkentve ezzel a gáz részecskékkel való érintkezését [40].



2.2.ábra: Szakaszos fluidágyas szárító kétfázisú modellje [40]

Az egyszerű kétfázisú modellben azt feltételezik, hogy az összes levegő (ami a minimális, fluidizációhoz szükséges mennyiségnél több) szilárdanyag mentes buborékok formájában halad át az ágyon [41]. Azonban kísérletileg [42], [43] és elméletileg [44], [45] is kimutatták a szilárd részecskék jelenlétét a buborékokban. A modellt az energiamérlegek explicit figyelembevételével és a fal hőkapacitásának figyelembevételével is bővítették [46].

A modell számos feltételezéssel él [37]. Ezek közé tartozik az a feltevés, hogy az összes szilárd részecske az emulziós fázisban van. Az emulziós fázisban lévő gáz dugattyús áramlással halad, valamint a részecskék keveredése ideális, a mérlegegyenletekhez minden egyes részecske esetében azonos átlaghőmérsékletet és nedvességtartalmat vesznek figyelembe.

2.4.3. Egyfázisú modell

Az egyfázisú modellekben a fluid ágyat egy kontinuumként kezelik, ahol a gáz és a szilárd részecskék tökéletesen keverednek [21]. Ez egy jelentős egyszerűsítés a 2.4.1 és 2.4.2 fejezetekben bemutatott két- és háromfázisú modellekhez képest, amik megpróbálják figyelembe venni a fluidizációs dinamika hatását, például azt a jelenséget, ahol a gázbuborékok elkerülik az emulziós fázist, valamint a turbulencia miatti visszakeveredést [30], [37]. Bár a kétfázisú modellek valósághűbbek, mint az egyfázisú leírás [47], általában nagy differenciál- és algebrai egyenletrendszerekhez vezetnek, amelyek bonyolult megoldási eljárást igényelnek.

Gagnon társaival [40] először kétfázisú modellt fejlesztett gyógyszergyártásban alkalmazott szakaszos fluidágy működésének leírására, ami nagyon pontos leírást adott a folyamatról. Ezt a modellt egyszerűsítették később, így létrehozva egy homogén fluidágyat feltételező modellt [33]. Az egyszerűsítésnek köszönhetően a becsülendő paraméterek száma hétről ötre csökkent, a folyamat pontosságának leírásában viszont nem volt számottevő különbség. A kifejlesztett modellt a szárítási folyamat szabályozására használták.

Gagnon és társai [33] által alkalmazott feltevések a modell egyszerűsítésére szolgálnak. Némelyikük érvényessége megkérdőjelezhető, a vezérlési alkalmazások azonban csak általános trendeket igényelnek, mivel a visszacsatoló hurok bizonyos mértékig képes kezelni a modellezési hibákat, valamint a modellezés során kapott eredmények nem nagyon különböztek az eredeti kétfázisú modell eredményeitől. A modell feltételezései alapján a fluidizált ágyat homogénnek tekintik, amelyben tökéletesen keveredik a gáz a szilárd részecskékkel, a folyamat adiabatikus, nincsenek buborékok, gázkerülők és hővesztés az ágyban, elhanyagolják a komponensek fizikai tulajdonságainak változásait hőmérséklet, nyomás és nedvesség hatására,

a részecskeméret-eloszlást figyelmen kívül hagyják, a szilárd anyagot nem higroszkóposnak tekintik és a szárítási kinetikát két elkülönülő szakaszra osztják.

Ebben a munkában a bemeneti levegő nedvességtartalmának ingadozását nem vették figyelembe a modellezés során, ezt a visszacsatolás kezeli.

Az egy- és kétfázisú modelleket összehasonlítva Gagnon és társai nem tapasztaltak jelentős különbségeket, azonban az egyfázisú modell alkalmazása egyszerűbb, kevesebb becsülendő paramétert tartalmaz, a megoldandó egyenletek egyszerűsödnek és jobban kezelhetők, valamint a modell gyorsabban kifejleszthető, emiatt munkám során a fent részletezett egyfázis modellt vettem alapul.

2.5. A fluid szárító modellezésének alkalmazási lehetőségei

A matematikai modellezés kulcsfontosságú eszköz a gyógyszeripari folyamatok tervezésében és fejlesztésében, ezért számos kutatás foglalkozott már az alkalmazásával.

Kutatásuk során Barriga és társai [48] gyógyszeripari fluidágyas szárító energiafogyasztásának optimalizálásával foglalkoztak. A cikkben feltáró adatelemzést használtak a szárító érzékelőiből rögzített adatok feltárására, hogy csökkentsék az energiafogyasztást az előmelegítési fázisban. A kísérletekből származó szenzoradatok elemzése megkönnyítette az optimális konfiguráció meghatározását, átlagosan egy órával csökkentve az előmelegítési időt, ami jelentős energiamegtakarítást jelentett.

Handayani és társai [49] tanulmányában egy terelőlemezes vízszintes elhelyezésű fluidágyas szárító légáramlás-eloszlását vizsgálták. Szimulációkat hajtottak végre a szárítókön terelőlemez nélkül, valamint terelőlemezekkel. Megállapították, hogy a terelőlemezek megfelelő elhelyezése kiküszöbölheti a visszaáramlást és növelheti a légáramlás egyenletes eloszlását. A tanulmány eredményei azt mutatják, hogy az egyenletesebb légáramlás növeli a hatékony szárítási területet.

Gagnon és társai [22] egyik kutatásuk során részecskék félüzemi szakaszos fluidágyas szárítóval történő szárítását tanulmányozták. A berendezés modelljét tömeg- és energiamérlegen alapuló nemlineáris legkisebb négyzetek módszerének alkalmazásával kalibrálták a kísérleti adatokra. Ezután a kalibrált modellre támaszkodva egy nemlineáris modell prediktív szabályzót (NMPC) és egy mozgó horizont állapotbecslőt terveztek. Összehasonlítva egy tipikus ipari fluid szárító művelettel, kimutatták, hogy a szárítási idő és az energiafogyasztás hatékonyabban kezelhető a félüzemi berendezésben, a különböző működési problémák korlátozása mellett (alul szárítás, túlszárítás vagy a részecskék túlmelegedése).

Gagnon [40] további kutatást végzett gyógyszeripari szakaszos fluidágyas szárítás modellezésével. A tanulmány egy kétfázisú modellt kifejlesztésével foglalkozott, amelyet kiterjeszt gyógyszerészeti esetekre a részecskék, a sarzsméret és a hőveszteség leírásának javításával. A „grey-box” modellezési stratégia alapján az ismert paraméterek értékeit rögzítették, míg az ismeretlen, empirikus paramétereket kísérleti adatokat használva illesztették. Végül a modellt különböző kísérleti adatkészleteken validálták. Kimutatták, hogy a szimulációk képesek reprodukálni a kísérleti adatok trendjeit, de a hőveszteség reprezentálását még szükséges fejleszteni.

Gagnon [33] cikkében levezetett egyszerűsített homogén modell alapja a kétfázisú fluidizációs elmélet. A kutatás során az egyenletek számát ötre redukálták. A modell paramétereit nemlineáris „grey-box” azonosítással kalibrálták, félüzemi berendezés kísérleti adatainak felhasználásával. A validálás azt mutatta, hogy a modell kifejlesztése során alkalmazott egyszerűsítések nem rontják a folyamatdinamika leírását.

2.6. Célkitűzések

A szakirodalom áttekintése alapján egyértelmű, hogy a gyógyszeriparban gyakran alkalmazott fluidizációs szárító berendezés matematikai modellezése nagy jelentőséggel bír az iparág fejlődése, a gyógyszeripar digitalizációra való törekvésében, illetve a QbD elveinek megvalósítása szempontjából. Az egyfázisú modell alkalmazása az eddigi irodalmi adatok alapján sikeresnek és jóval egyszerűbbnek tekinthető a két- és háromfázisú modellekhez képest, valamint egyszerűsége ellenére nem írja le pontatlanul a szárítási folyamatokat.

Munkám során ezek alapján az volt a célom, hogy egy egyfázisú matematikai modellt fejlesszek, amely segítségével egy gyártásban lévő gyógyszergranulátum üzemi léptékű fluidágyas szárítása megfelelően szimulálható. A korábbi kutatásokkal ellentétben nem félüzemi léptékű, hanem gyártás során alkalmazott berendezés kísérleti adatsorát használtam fel a modell felépítéséhez. Ezután virtuális kísérlettervek elvégzésével vizsgáltam a gyártási paraméterek és az időjárás okozta páratartalom-változás hatását a granulátum minőségére. A munkám alapján modell-alapú szabályozási és visszacsatolási módszerek is javasolhatók a termékminőség állandó értéken tartására, valamint a szárítási folyamat energiahatékonyabbá tételéhez, ami kiemelkedő jelentőséggel bír a kialakult energiaválság miatt.

3. Felhasznált anyagok és módszerek

3.1. Felhasznált anyagok és berendezés

Munkámban a matematikai modellt egy kereskedelembe lévő gyógyszerkészítmény granulálási lépését követő, üzemi léptékű fluid szárításának jellemzésére írtam fel. A konkrét termék, készüléktípusok, illetve a gyártás számos pontos adata emiatt titkos információ.

A fluid berendezés szakaszos üzemű. A folyamat elején a száraz, granulálendő port felszívják a fluidizációs készülékbe, amelyben először granulálnak, majd a granuláló folyadék teljes mennyiségének beporlasztását követően ugyanebben a berendezésben szárítják a granulátumot. Egy gyártási sarzs 150 kg porkeveréket, 60 l granuláló oldatot (vizet) és 5 kg kötőanyagot tartalmaz. A fluidizáló és szárító levegő a készülékbe kerülés előtt levegőelőkészítésen megy keresztül. Ennek során páramentesítésnek vetik alá kb. 7 °C-on, ami azt eredményezi, hogy a levegő páratartalmát a 7 °C-os 100 % relatív páratartalmú levegő abszolút páratartalmának (7,75 g víz/m³ levegő) értékére csökkentik (amennyiben a belépő levegő páratartalma ezt az értéket meghaladja).

A készülék műszerezett, így a folyamat során számos érték az idő függvényében rögzítésre kerül, pl. a szárító levegő térfogatárama, levegő és termék hőmérséklete, páratartalom értékek, nyomás-, illetve időjárásviszonyok a gyártás során. Ezeket az adatokat használtam fel a modell kidolgozásához. A kísérleti adatok modellben való felhasználásának módját az 3.2.2. fejezetben mutatom be. A modell illesztésére összesen 12 gyártási sarzs adata volt számomra elérhető.

A szárítás végét a 40 °C termék hőmérséklet elérése jelzi, a termék maradék nedvességtartalmát szárítási veszteség méréssel (*loss of drying*, LOD) ellenőrzik. Ez az analitikai vizsgálat off-line, azaz a granulátumokból mintavétel történik, és kb. 20 perces mérési időt jelent. Az LOD mérés során a mintát hevítik és az ennek hatására történő tömegvesztésből számolható a nedvességtartalom. Ez kb. fél óras késéssel ad visszacsatolást a szárításról, ami alatt a készülékben maradt anyag tovább száradhat. Emiatt, a PAT-iránymutatások alapján a fluid szárítás közben jelenleg tesztelés alatt van a granulátumok nedvességtartalmának valós idejű, in-line mérése NIR-spektroszkópiával. Ehhez egy Thermo Scientific Antaris II NIR-Analyzert használnak, a spektrumokból a nedvességtartalom meghatározásához egy részleges legkisebb négyzetek módszere (*Partial Least Squares*, PLS) regressziót alkalmaznak. A modell 0,97 és 11,60 % közötti nedvességtartalmú kalibráló mintákra épült, a kalibrációs hibája (*Root Mean Square Error of Calibration*, RMSEC) 0,252, a predikció hibája (*Root Mean Square Error of Prediction*, RMSEP) pedig 0,104 volt.

A megfelelő termék 0,5- 1,5 % maradék nedvességtartalommal rendelkezik, azonban ezen belül szezonális ingadozás fordulhat elő. Ennek fő oka lehet a szárító levegő páratartalmának időjárási viszonyoktól való függése (nagyon alacsony páratartalomnál a levegőelőkészítő nem tudja kompenzálni az eltéréseket).

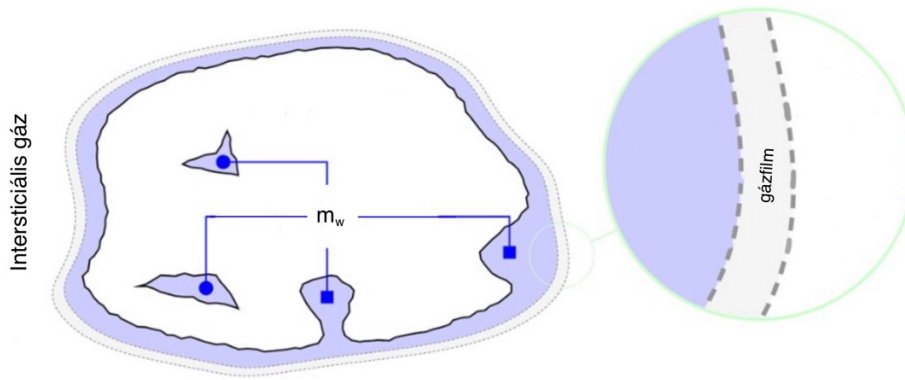
A szárítási folyamat modellezésével ezért vizsgálni terveztem az időjárás, illetve a különböző működési paraméterek (szárító levegő térfogatáram, hőmérséklet) hatását a nedvességtartalomra. Továbbá előre becsülhető lehet a 20 perces LOD mérés közbeni továbbszáradás, és összességében jobban feltérképezhető lehet a gyártás.

3.2. A számításhoz használt módszerek

Az adatelőkészítést, a fluidizációs szárítás folyamatát leíró differenciálegyenletek megoldását, az ismeretlen paraméterek becslését, a kísérleti adatok interpolálását, valamint a hiányzó levegő nedvességtartalom adatok számolását MATLAB R2020a (MathWorks, USA) szoftver használatával végeztem.

3.2.1. A modellt leíró differenciálegyenletek

A modell fejlesztése során a kétfázisú modell elméletből [40] levezetett egyfázisú modellt vettem alapul, amit korábban már alkalmaztak gyógyszeriparban használt fluidizációs szárító berendezés működésének leírására [33]. Az egyfázisú modell feltételezéseit a 2.4.3. fejezetben már részleteztem. A kétfázisú modellhez képest a legjelentősebb eltérés a fluid ágy homogén leírása, amelyben tökéletesen keveredik a gáz a szilárd részecskékkel. A fluidágyas elmélet heterogén áramlásleírások esetében bonyolult lehet, ezáltal alkalmazhatósága korlátozott. Korábban, a 2.4.3. fejezet végén kiemeltem az egyfázisú modell előnyeit a bonyolultabb leírásokkal szemben. A becsülendő empirikus paraméterek száma jelen esetben 5, míg a kétfázisú modell esetén 7 paraméter becslése szükséges. Továbbá a szárítandó anyagot és a készüléket jellemző fizikai-kémiai konstansok száma is jelentősen kevesebb (a kétfázisú modell esetén 17, az egyfázisú modellnél 4). Mivel ipari folyamatokban ezek a konstansok sokszor nem ismertek és nem kimérhetők, a sok közelítés és potenciálisan pontatlan adat miatt összességében nem biztos, hogy pontosabb modellhez jutnánk a kétfázis elméletet használva.



3.1. ábra: Egy nedves részecske keresztmetszete (m_w a víz tömege [kg]) [40]

A szárítás folyamatának modellezése közben általában a szárítás két szakaszát különböztetik meg, kétféle nedvességet feltételezve. A szabad nedvesség a szilárd anyag felületén és külső pórusaiban visszatartott víz, a kötött nedvesség a szilárd anyag belső pórusaiban található víz. A szilárd anyagra vonatkoztatott nedvességtartalom (χ_p) mindkét típusú nedvességet magába foglalja. A nedvességtartalmat az (1) egyenlet szerint fejeztem ki:

$$\chi_p = \frac{m_w}{m_s} \quad (1)$$

, ahol χ_p a nedvességtartalom száraz anyagra vonatkoztatott tömeghányként kifejezve [-], m_w a víz tömege [kg], m_s a szilárd anyag tömege [kg].

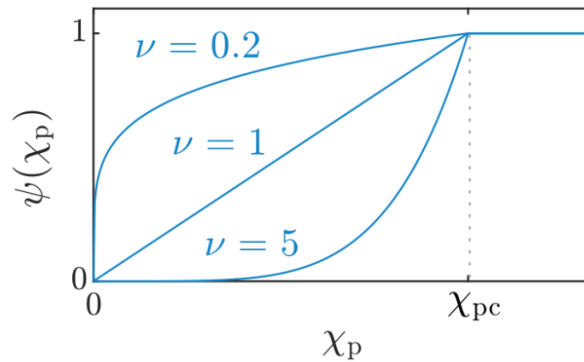
Ha feltesszük, hogy a szilárd anyag nem higroszkópos, feltételezhető a szekvenciális víztávolítási folyamat. Ez azt jelenti, hogy a szabad nedvességet először teljesen el kell távolítani, mielőtt a megkötött nedvesség elkezd elpárologni. A kritikus nedvességtartalom (χ_{pc}) azt a pontot jelenti, ahol az összes szabad nedvesség eltávozik a részecskéből. A szárítási kinetika ezek alapján két különálló részre osztható, amelyeket a kritikus nedvességtartalom (χ_{pc}) választ el: állandó ütemű szakaszra és csökkenő ütemű szakaszra. Az első szakaszban a szabad nedvesség, a másodikban a kötött nedvesség párolog el.

A részecskét körülvevő vékony gázfilm (a 3.1. ábrán a szürke tartomány) feltételezhetően termodinamikai egyensúlyban van a részecskével, a gázfilm nedvességtartalma χ_{pf} [-]. Ez a film a határreteg, amely ellenáll az intersticiális gáz és a részecske közötti tömeg- és hőcserének. Az állandó ütemű szakaszban ez a film telített, ellenben a csökkenő ütemű szakaszban, ahol a nedvességnek a részecske belső pórusaiból a felületre kell diffundálnia, hogy elpárologjon. Ez a csökkenés a részecskék szorpciós karakterisztikájával van összefüggésben

és korrelál a részecskék belső nedvességtartalmával. Ezt az összefüggést a szakirodalomban empirikus függvényekkel szokás jellemezni. Munkámban ehhez a (2) egyenletet használtam:

$$\psi(\chi_p) = \begin{cases} 1 & \frac{\chi_p}{\chi_{pc}} \geq 1 \\ \left(\frac{\chi_p}{\chi_{pc}}\right)^\nu & \frac{\chi_p}{\chi_{pc}} < 1 \end{cases} \quad (2)$$

, ahol χ_p a nedvességtartalom [-], ν a részecskeszorpció által kiváltott görbület mértéke [-]. A (2) egyenlet által felírt részecskeszorpció karakterisztikáját a 3.2. ábra illusztrálja. Jól látható, hogy míg a nedvességtartalom a kritikus nedvességtartalom felett van, a függvény a konstans egy értéket vesz fel, majd a csökkenő ütemű szakaszban a csökkenés ütemét a ν empirikus paraméterrel jelzett szorpciós dinamika írja le.



3.2.ábra: Lehetséges korrekciós görbék a csökkenő ütemű szakaszban [33]

A részecskéket körülvevő gáz film nedvességtartalmát (χ_{pf}) az alábbi egyenlettel becsültem [33], [40]:

$$\chi_{pf} = \chi_{sat}(T_p)\psi(\chi_p) \quad (3)$$

, ahol $\chi_{sat}(T_p)$ a telített levegő nedvességtartalma [-] adott T_p [°C] szemcsehőmérsékleten. A száraz levegő és a vízgőz moláris tömegét felhasználva χ_{sat} ideális gázkeverékben leírható az alábbi összefüggéssel [40]:

$$\chi_{sat}(T) = \frac{M_{vv}}{M_g} \cdot \frac{p_v(T)}{P_a - p_v(T)} \quad (4)$$

, ahol $M_g = 28.97 \text{ g/mol}$ a száraz levegő moláris tömege, $M_{vv} = 18.02 \text{ g/mol}$ a vízgőz moláris tömege, $p_v \text{ [Pa]}$ a víz telített gőznyomása és $P_a \text{ [Pa]}$ a nyomás a berendezésben.

A víz telített gőznyomásának (p_v) kiszámítására számos empirikus gőznyomás-egyenletet publikáltak, pl. az Antione, Clausius, Lee-Kesler, Ambrose-Walton és Wagner egyenleteket. Ezek közül a legismertebb Wagner [50] egyenlete, amely nagy pontossággal működik a folyadékok termodinamikai tulajdonságainak széles tartományában. Mivel a Wagner egyenlet nagy pontossággal képes reprezentálni kísérleti adatokat sok anyag esetében a folyadék-gáz tartomány teljes skáláján [51], ezért ezt a módszert használtam:

$$p_v = p_c \cdot \exp \left[\frac{T_c}{T} (a_1 \tau + a_2 \tau^{1.5} + a_3 \tau^3 + a_4 \tau^{3.5} + a_5 \tau^4 + a_6 \tau^{7.5}) \right] \cdot 1000000 \quad (5)$$

, ahol $T \text{ [K]}$ a hőmérséklet, $p_c = 22.064 \text{ MPa}$ a kritikus nyomás (víz), $T_c = 647.096 \text{ K}$ a víz kritikus hőmérséklete, és $a_1, a_2, \dots, a_6$ empirikus konstansok, melyek értéke: $a_1 = -7.85951783$, $a_2 = 1.84408259$, $a_3 = -11.7866497$, $a_4 = 22.6807411$, $a_5 = -15.9618719$, $a_6 = 1.80122502$ és $\tau = 1 - \frac{T}{T_c}$.

Ezek alapján a szemcsék nedvességtartalmának szárítását leíró differenciálegyenlet a következő:

$$\frac{d\chi_p}{dt} = a_1 \dot{V}_0 [\chi_0 - \chi_{sat}(T_p) \psi(\chi_p)] \quad (6)$$

, ahol t az idő $[s]$, a_1 a gáz-részecske tömegátadási arány térfogategységenként $[1/m^3]$, $\dot{V}_0$ a szárító levegő térfogatárama $[m^3/h]$, χ_0 a szárító levegő nedvességtartalma $[-]$. A tömegmérleg-egyenlet első tagja a szárító levegővel bejutatott nedvességtartalmat jellemzi, míg a második tag az előzőekben leírt száradási szorpciós karakterisztikától függő száradást írja le.

A modell kiindulási alapjául szolgáló kétfázisú modell az eredeti tömegmérleg-egyenletben több fizikai-kémiai paramétert is tartalmaz, ami a szárítandó anyagot (pl. szemcseméret, szemcsék alakját jellemző szfericitás, sűrűség), illetve a berendezést (pl. fluidágy méretei, porozitás) jellemzi. Az általam használt egyszerűsített modellbe ezek az a_1 empirikus konstansba sűrűsödnek bizonyos egyszerűsítéseket követően (részletes levezetésért ld. [33]):

$$a_1 = \frac{\rho_g}{\rho_{pd} S_f z_f (1 - \varepsilon_f)} \quad (7)$$

, ahol ρ_g a levegő sűrűsége [kg/m^3], ρ_{pd} a száraz váz sűrűsége [kg/m^3], S_f a fluidágy keresztmetszeti területe [m^2], z_f a fluidágy magassága [m], ε_f a teljes üres frakció [-]

A modell a szemcsék nedvességtartalmának időbeni változásán túl a szemcsék hőmérsékletváltozását is leírja a következő differenciálegyenletet használva:

$$\frac{dT_p}{dt} = b_1 \dot{V}_0 [\chi_0 - \chi_{sat}(T_p) \psi(\chi_p)] + b_2 \dot{V}_0 [T_0 - T_p] \quad (8)$$

, ahol T_0 a szárító levegő hőmérséklete [$^{\circ}C$], b_1 [$^{\circ}C/m^3$] és b_2 [$1/m^3$] pedig empirikus koefficiensek, melyek a gáz-részecske energiaátviteli arányt fejezik ki térfogategységenként. Látható, hogy az energiamérleg figyelembe veszi a szárító levegő nedvességtartalma és a szemcsék aktuális nedvességi állapota közti különbséget, az ebből adódó hőmérsékletváltozást, illetve a szárító levegő és a szemcsék hőmérséklete közti különbséget. A b_1 és b_2 empirikus koefficiensek, a tömegmérlegnél leírtakhoz hasonlóan, egyszerűsítik a kétfázis modellben nagyon részletesen jellemzett folyamatokat és összevonják a számunkra ismeretlen fizikai-kémiai paramétereket két, kísérletek alapján becsülendő empirikus konstansokká. A (9)-(10) egyenlet mutatja, hogy ezek a fizikai paraméterek (pl. a látens párolgáshő, levegő hőkapacitása, illetve a fluid szárító dimenziói) hogyan szerepelnek az empirikus konstansokban.

$$b_1 = \frac{\rho_g \Lambda_{wv}}{\rho_{pd} S_f z_f (1 - \varepsilon_f) c_s} \quad (9)$$

$$b_2 = \frac{\rho_g c_g}{\rho_{pa} S_f z_f (1 - \varepsilon_f) c_s} \quad (10)$$

, ahol Λ_{wv} a látens párolgáshő $[J/kg]$, c_s a szilárd anyag, c_g a levegő fajlagos hőkapacitása $[J/kg^\circ C]$.

Összesítve az (1) -(10) egyenleteket, a modell két differenciálegyenletből állt, amik a szárítandó anyag nedvességtartalmának és hőmérsékletének az időbeni változását írják le, illetve kiegészültek a szemcsék hőmérséklettől függő telítési nedvességtartalmának (χ_{sat}) és szorpciós karakterisztikájának leírásával:

$$\frac{d\chi_p}{dt} = a_1 \dot{V}_0 [\chi_0 - \chi_{sat}(T_p) \psi(\chi_p)] \quad (11)$$

$$\frac{dT_p}{dt} = b_1 \dot{V}_0 [\chi_0 - \chi_{sat}(T_p) \psi(\chi_p)] + b_2 \dot{V}_0 [T_0 - T_p] \quad (12)$$

Ahol:

$$\psi(\chi_p) = \begin{cases} 1 & \frac{\chi_p}{\chi_{pc}} \geq 1 \\ \left(\frac{\chi_p}{\chi_{pc}}\right)^v & \frac{\chi_p}{\chi_{pc}} < 1 \end{cases} \quad (13)$$

$$\chi_{sat}(T) = \frac{M_{wv}}{M_g} \cdot \frac{p_v(T)}{P_a - p_v(T)} \quad (14)$$

A modellezéshez szükséges kísérleti értékeként a 3.1. bekezdésben bemutatott üzemi fluid szárító berendezésben rögzített adatokat használtam. Ennek módját a 3.2.2. fejezetben mutatom be. Az egyenletekben szereplő empirikus modellparaméterek értékeit (a_1 , b_1 , b_2 , χ_{pc} és v) pedig a kísérleti adatsorok alapján paraméterbecsléssel határoztam meg, aminek a módszerét a 3.2.3 fejezetben részletezem.

3.2.2. A kísérleti adatok felhasználása

Ahogy a 3.1. fejezetben már említettem, a használt készülék műszerezett, így a gyártás során rögzített adatsorok számtalan paramétert tartalmaznak. A modellezéshez az adatsorok alapos átvizsgálása után kiválasztottam azokat, amelyek az általam felírt modellhez fontosak. Ezek közé tartozik a szárítás időskálája (t), a szárító levegő hőmérséklete (T_0), valamint térfogatárama ($\dot{V}_0$). Szükség van továbbá a belépő levegő nedvességtartalmának jellemzésére, ami a levegőelőkezelés pontos hőmérsékletével és az időjárási adatokkal (pl. légnyomás (p), külső hőmérséklet (T_k), relatív páratartalom (RH)) van kapcsolatban. Az általam használt adatsorok közül nyolcban a belépő (RH_{be}) és kilépő levegő (RH_{ki}) relatív páratartalmának és hőmérsékletének direkt mérésére is volt lehetőség. Ezen túl, a modell kalibrálásához a szárítás során a részecskék hőmérsékletének (T_p) és NIR-spektroszkópiával mért nedvességtartalmának χ_{pNIR} ismeretére is szükség volt.

A NIR-spektroszkópiával meghatározott nedvességtartalom közvetlenül még nem használható fel a modellel való összehasonlításhoz, mivel a modell a száraz anyagra vonatkoztatott tömegtörtet használja, a NIR-módszer viszont tömegszázalékot szolgáltat. Ezért a kísérleti nedvességtartalom száraz anyagra vonatkoztatott tömegtörtben:

$$\chi_p = \frac{\chi_{pNIR}}{100 - \chi_{pNIR}} \quad (15)$$

A differenciálegyenletek megoldásához ismerni kell a belépő levegő nedvességtartalmát (χ_0). A közvetlenül a belépő (és kilépő) levegő páratartalmát mérő szenzorok erre a későbbiekben direkt alkalmazhatók lesznek. Viszont mivel a munka elején a modellezéshez rendelkezésre álló adatok között ez még nem volt elérhető, ezért – az egységesség érdekében – a külső levegő és a levegőelőkészítő viszonyait használtam fel az χ_0 kiszámításához. Ehhez szükség van a belépő levegő külső hőmérsékletére (T_k), relatív páratartalmára, valamint a légnyomás adatokra. χ_0 kiszámolásához először a telített gőznyomás (p_v) értékeket határoztam meg a korábban már bemutatott Wagner-egyenlet (5) segítségével. Majd meghatároztam az abszolút páratartalmat, és további számolással a bemeneti levegő nedvességtartalmát [52]:

$$AH = \frac{RH \cdot p_v}{R_w \cdot T_k \cdot 100} \quad (16)$$

Ahol AH az abszolút páratartalom [$kg \text{ víz}/m^3 \text{ nedves levegő}$], RH a relatív páratartalom [%], $R_w = 461.5 \text{ J}/(kg \cdot K)$ a vízgőz fajlagos gázállandója, T_k a belépő levegő külső hőmérséklete [K].

χ_0 értékére a modellben száraz anyagra vonatkoztatott tömegtörtként volt szükségem, ezért AH értékét először átváltottam [$kg \text{ víz}/kg \text{ nedves levegő}$] mértékegységre. Ehhez a levegő sűrűségét számoltam ki a száraz levegő parciális nyomásának (p_d) kiszámításával:

$$p_d = p - p_v \quad (17)$$

, ahol p_d a száraz levegő parciális nyomása [Pa], p a légnyomás [Pa]. Majd ebből a levegő sűrűsége:

$$\rho_{humid \text{ air}} = \frac{p_d M_d + p_v M_v}{RT} \quad (18)$$

, ahol $\rho_{humid \text{ air}}$ a nedves levegő sűrűsége [kg/m^3], $M_d = 0.0289652 \text{ kg/mol}$ a száraz levegő moláris tömege, $M_v = 0.018016 \text{ kg/mol}$ a vízgőz moláris tömege és $R = 8.31446 \text{ J/K mol}$ az egyetemes gázállandó. Így az abszolút páratartalom [$kg \text{ víz}/kg \text{ nedves levegő}$] mértékegységben (AH_m):

$$AH_m = \frac{AH}{\rho_{humid \text{ air}}} \quad (19)$$

, és:

$$\chi_0 = \frac{AH_m}{1 - AH_m} \quad (20)$$

A szárítási folyamat során alkalmazott páramentesítést figyelembe kell venni a számításokban. Amennyiben az abszolút páratartalom értéke meghaladta a páramentesítő hőmérsékletéhez (kb. 5-9 °C) és 100% relatív páratartalomhoz tartozó AH értéket (pl. 7°C esetén ez 7,75 g/m³), akkor χ_0 számolása során a páramentesítő adott hőmérsékletéhez tartozó AH értéket használtam.

3.2.3. Paraméterbecslés

A paraméterbecslés során a differenciálegyenletekben szereplő ismeretlen, empirikus konstansok értékének meghatározása volt a célom.

A meghatározandó paraméterek a következők:

a_1 : a gáz-részecske tömegátadási arány térfogategységenként [1/m³]

b_1 : a gáz-részecske energiaátviteli arány térfogategységenként [°C/m³]

b_2 : a gáz-részecske energiaátviteli arány térfogategységenként [1/m³]

χ_{pc} : kritikus nedvességtartalom [-]

v : a részecskeszorpció által kiváltott görbület mértéke [-]

A paraméterek becslése során a számomra elérhető 12 gyártási sarzs mért adatai ($\chi_{p,exp}$ és $T_{p,exp}$), valamint a modellel számolt $\chi_{p,sim}$ és $T_{p,sim}$ értékek közötti hibaérték minimalizálása volt a célom.

Hibaértékként az átlagos abszolút hibát használtam:

$$Error = \sum_{i=1}^{12} \left(\frac{\sum_{t=1}^{t_{end}} |\chi_{p,sim} - \chi_{p,exp}|}{n} \cdot 100 + \frac{\sum_{t=1}^{t_{end}} |T_{p,sim} - T_{p,exp}|}{n} \right) \quad (21)$$

, azaz minden gyártási sarzshoz minden időpont figyelembevételével kiszámoltam a mért és szimulált T_p és χ_p közötti abszolút hiba átlagát, majd a 12 kísérletre ezeket összegeztem. Mivel

a nedvességtartalom értékek tömegtörtek, így két nagyságrenddel kisebbek voltak a hőmérséklet adatoknál, ezért a hibaszámításnál az χ_p tag értékét megszoroztam százszal, hogy a paraméterillesztésnél hasonló súllyal szerepeljen a T_p -hez képest.

A hibaérték minimumkeresését a kovariancia mátrix adaptáció- evolúciós stratégia (*Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy*, CMA-ES) módszerrel végeztem el. A CMA-ES egy optimalizációs algoritmus, amely létrehoz egy populációt (lehetséges megoldásokat), majd ezeket változtatja olyan irányba, amivel adott célfüggvény értékét próbálja optimalizálni. A populáció létrehozása után kiértékel minden egyedet majd a legjobban teljesítők alapján frissíti vagy reprodukálja a populációt. A kovarianciamátrix folyamatos adaptációja segít az algoritmusnak kiválasztani, hogy milyen irányba folytassa a paraméterek keresését. Az algoritmus ezeket a lépéseket ismétli, hogy fokozatosan javítsa a populáció teljesítményét és konvergáljon a célfüggvény optimális értékéhez. A becsült paraméterek konfidencia intervallumát ezután a paraméterek kovariancia mátrixa alapján határoztam meg, melyet a Matlab *lsqnonlin* és *nlparci* függvényeivel nyertem.

Számításaim során tehát a a_1 , b_1 , b_2 , χ_{pc} és v paraméterek azon értékeinek megtalálása volt a célom, ami a kísérleti adatokra legjobban illeszkedő χ_p , T_p görbét adja. Ennek elvégzése után, az adott gyártásra illesztett paramétereket használva, lehetőség nyílt a modellt alkalmazni, pl. különböző bemeneti értékek hatásának tesztelésére, vagy akár optimalizálás elvégzésére.

4. Eredmények

4.1. Paraméterbecslés

A paraméterbecslés célja az volt, hogy a modellt leíró differenciálegyenletekben szereplő, általam modellezni kívánt berendezésre ismeretlen empirikus konstansok értékét meghatározzam úgy, hogy a szimulált adatok eltérése a kísérleti adatoktól a lehető legkisebb legyen. Az ismeretlen a_1 , b_1 , b_2 , χ_{pc} és v paraméterek meghatározását a 3.2.3. fejezetben ismertetett hibaszámolással és CMA-ES optimalizációs algoritmus segítségével végeztem el a rendelkezésemre álló 12 gyártási adatsor felhasználásával.

A kísérleti adatsorok nagyon hasonló lefutású gyártások során kerültek rögzítésre, ezt a hasonlóságot a 4.1. ábra is jól mutatja. Ez jelentősen megnehezítheti a paraméterbecslést, és fennáll a modell túlillesztésének veszélye. Ez azt jelenti, hogy a modell jól illeszkedik a gyártási adatokhoz, de nem általánosítható más körülményekre vagy anyagokra. Ez korlátozhatja a modell alkalmazhatóságát, valamint az általánosító képességét. Ugyanakkor a fizikai-kémiai megfontolásokon alapuló módszereknél – mint amilyen ez a modell is – a túlillesztés veszélye kisebb, mint empirikus módszereknél. A munka folytatásaként, amennyiben elérhető válik olyan adat, érdemes lehet új gyártások adataival kiegészíteni a számolást, amelyek különbözőbb eredményeket adnak.

A berendezés vákuumban üzemel, ennek a pontos értékét ebben a kutatásban jelenleg nem ismerjük. A paraméterbecslésnél a vákuum értéket úgy vettem figyelembe, hogy a gyártási adatsorokban szereplő légnyomás értékének 0,1 barral való csökkentését feltételeztem.

A konfidencia intervallumok számolásakor először azt tapasztaltam, hogy az χ_{pc} és v értékeit szabadon változtatva az illesztés során, nagyon széles konfidencia intervallumokat kaptam, aminek az oka, hogy a paraméterek nem függetlenek egymástól, valamint viszonylag kevés és hasonló kísérleti adatsor állt rendelkezésre a paraméterbecsléshez. Ezért a paraméterbecslést elvégeztem úgy, hogy az χ_{pc} és v értékeit egy korábbi értéken rögzítettem.

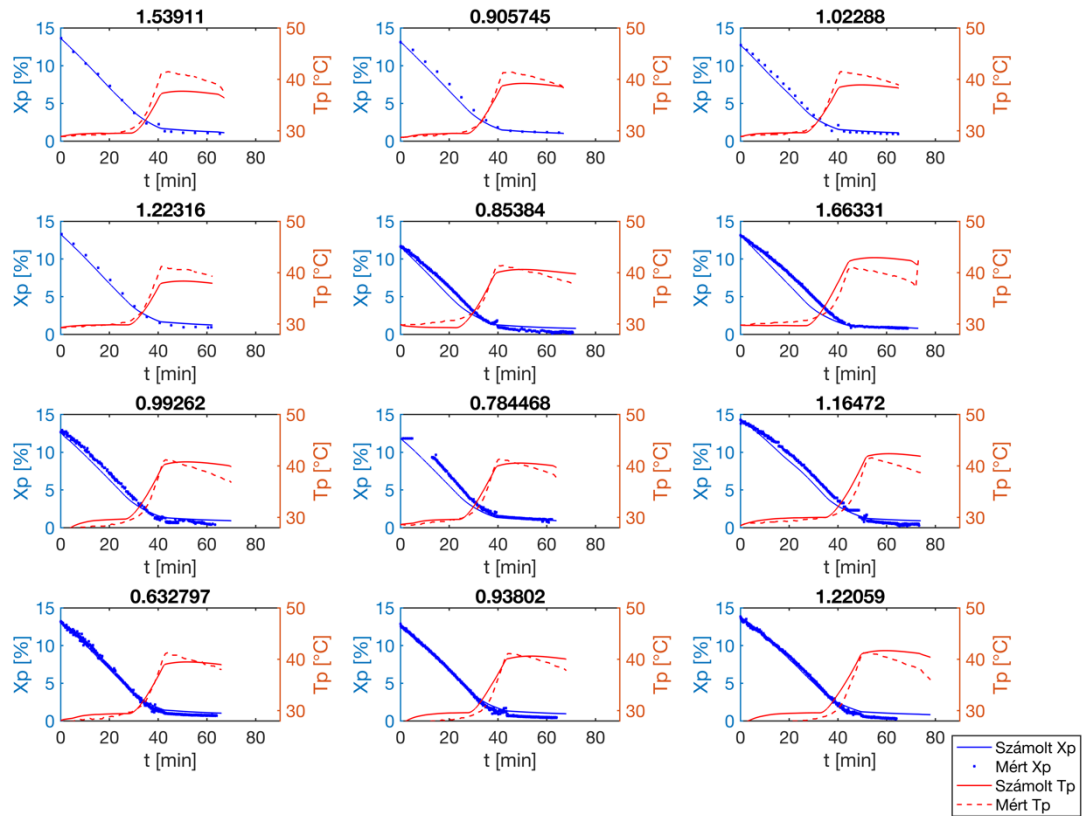
Az ezekkel a feltételekkel elvégzett paraméterbecslés eredményeit a 4.1. táblázatban foglalom össze.

4.1.táblázat: Empirikus konstansok paraméterbecslés során illesztett értéke

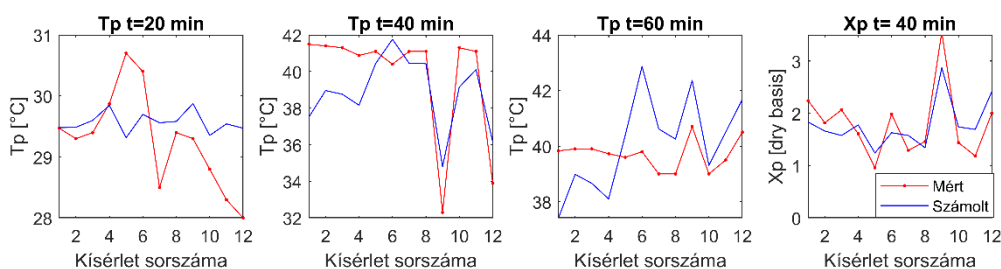
Paraméter	Értéke	Konfidencia intervallum
a_1	$1,0581 \cdot 10^{-6}$	$(6,1695 \cdot 10^{-7}; 1,8145 \cdot 10^{-6})$

b_1	$5,8853 \cdot 10^{-4}$	$(4,8014 \cdot 10^{-4}; 7,2140 \cdot 10^{-4})$
b_2	$2,3955 \cdot 10^{-7}$	$(1,5299 \cdot 10^{-7}; 3,7508 \cdot 10^{-7})$
χ_{pc}	0.0424	-
ν	1,2296	-

Az adott paraméter értékekhez tartozó, a számítások elvégzése során kapott legkisebb hiba 12,94-nek adódott. A kísérleti és a szimulált nedvességtartalom, illetve hőmérséklet adatok eltérését szemlélteti a 4.1. és 4.2. ábra.



4.1.ábra: A kapott paraméter értékekkel számolt és a mért nedvességtartalom (χ_p), valamint granulátum hőmérséklet (T_p) (minden ábra felett az illesztéshez tartozó hibaérték szerepel)



4.2. ábra: A kapott paraméter értékekkel számolt és mért nedvességtartalom (χ_p), valamint granulátum hőmérséklet (T_p) különböző időpillanatokban ábrázolva

Az ábrák jól mutatják, hogy míg az χ_p kísérleti adatokra nagy pontossággal illeszkednek a számolt adatok, addig a T_p esetén nagyobb az eltérés, főleg a szárítás végén a lehűlési fázisban. Ennek oka lehet egyrészt a kísérleti adatok bizonytalansága lehet. Például a NIR-modell magasabb, 10 m/m% feletti értékeknél nagyobb hibaértékkal határozza meg a nedvességtartalmat, és ez, az χ_p és T_p kapcsolata miatt félreviheti a T_p illesztését is. Továbbá a berendezésben uralkodó nyomás is jelentősen befolyásolhatja a paramétereket (ld. 4.1.1. fejezet) így a továbbiakban a nyomás pontos értékének figyelembevételével is pontosítható a paraméterbecslés. Ezen kívül több, változatosabb gyártási adatsor jelentősen javíthat a paraméterbecslés eredményein. Illetve további lehetőség részletesebb modell felírása, pl. két- vagy háromfázis modell használatával.

Mindazonáltal a modellt már a jelenlegi illeszkedési pontossággal is alkalmasnak ítélem a szárítóban lejátszódó folyamatok leírására, jellemzésére.

4.1.1. Fluid szárítóban uralkodó nyomás hatása

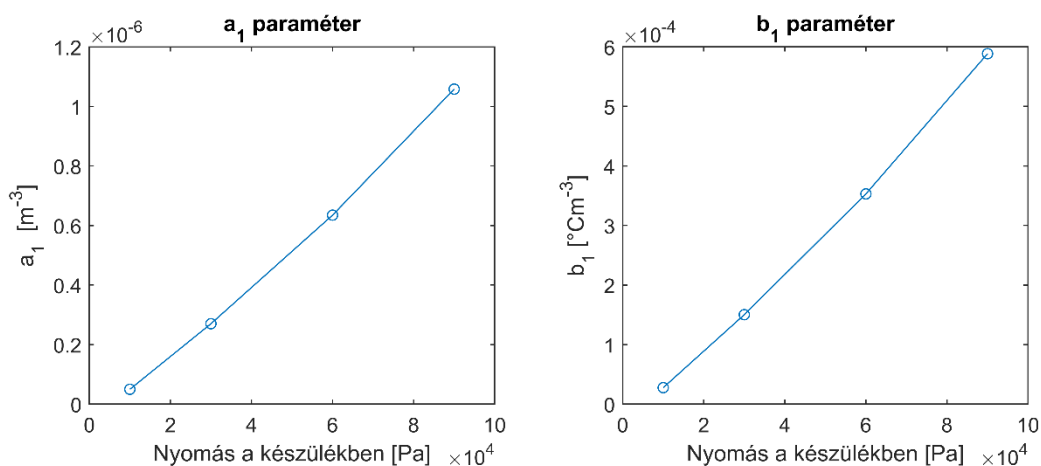
A modell alapját szolgáló differenciálegyenletekből (11-14 egyenlet) jól látható, hogy a szárítási kinetikát, illetve az empirikus paramétereket jelentősen befolyásolja a szárítóban uralkodó vákuum mértéke. A nyomás elsősorban a_1 és b_1 értékét befolyásolja, b_2 -re a (11, 12) egyenletek alapján nincs közvetlen hatással, mivel a nyomás az előbb említett paraméterek értékét a telített levegő nedvességtartalmán (χ_{sat}) keresztül befolyásolja. Így a berendezésben uralkodó nyomás hatásának vizsgálata fontos volt a paraméterbecslés, illetve a száradás jellemzése szempontjából is

Kiszámoltam a_1 és b_1 paraméterek értékét 10000 Pa, 30000 Pa és 60000 Pa nyomáson is. Az a_1 és b_1 értékének meghatározását úgy végeztem el, hogy az eredeti becsült paraméter értékekkel kiszámoltam a differenciálegyenletek megoldását ($\frac{d\chi_p}{dt}$ és $\frac{dT_p}{dt}$ értékét) egy konkrét

időpontban, majd az egyenletek átrendezésével másik nyomáson kiszámoltam az új a_1 és b_1 értékeket (b_2 -t nem változtatva). Ez a módszer egy kiindulási értéket jelenthet a paraméterbecslések más nyomáson való elvégzéséhez. Az ilyen módon kapott eredményeket a 4.2. táblázatban foglaltam össze. A paraméter értékek változását szemlélteti a 4.3. ábra.

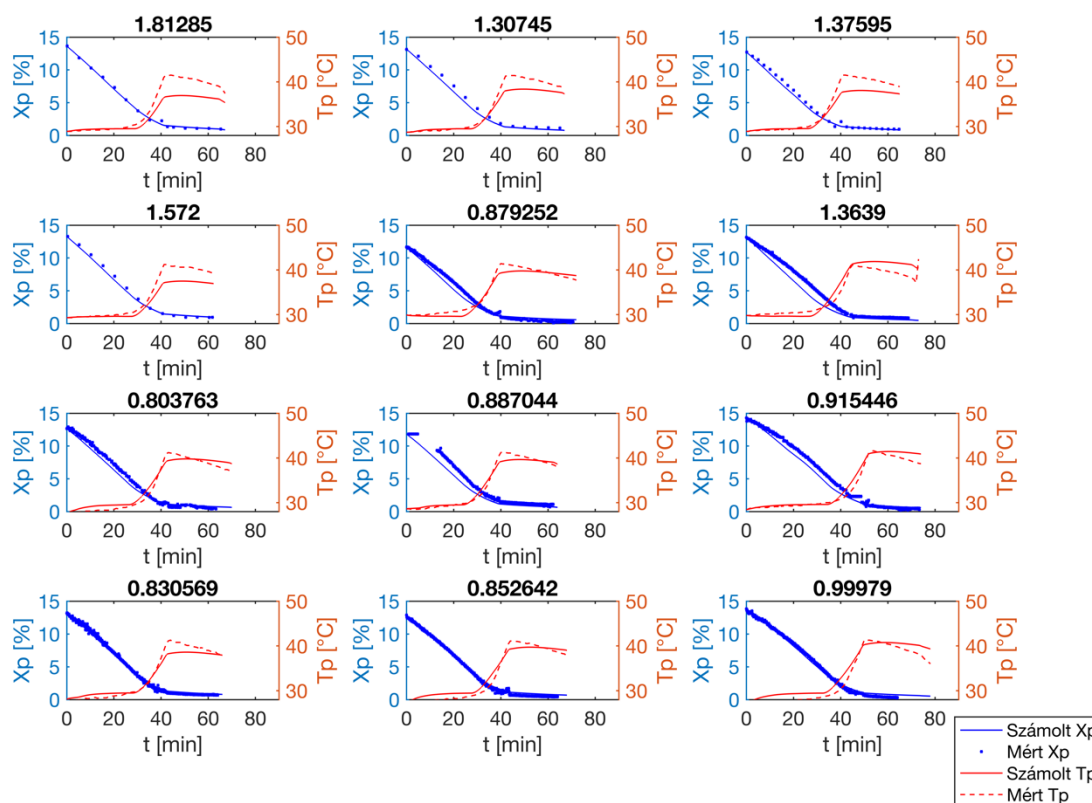
4.2.táblázat: a_1 , b_1 és hiba értékek a különböző nyomásokon

Nyomás	a_1	b_1	Error
10000 Pa	$4,9638 \cdot 10^{-8}$	$2,7611 \cdot 10^{-5}$	18,544
30000 Pa	$2,6999 \cdot 10^{-7}$	$1,5018 \cdot 10^{-4}$	13,601
60000 Pa	$6,3471 \cdot 10^{-7}$	$3,5305 \cdot 10^{-4}$	12,950



4.3.ábra: a_1 és b_1 paraméterek értékének változása a nyomás függvényében

A 4.2. táblázatból kiolvasható, hogy a paraméterbecslés hibafüggvényének értéke a nyomás csökkentésével egyre nőtt, azonban a 4.4. ábrán látható, hogy a görbék alakja a mért adatokhoz tartozó görbékhez hasonló maradt. Nagyobb változás a T_p görbéknél látszódik.



4.4.ábra: A kapott paraméter értékekkel számolt és a mért nedvességtartalom (χ_p), valamint granulátum hőmérséklet (T_p) 30000 Pa nyomáson (minden ábra felett az illesztéshez tartozó hibaérték szerepel)

4.2. Fluid szárítást befolyásoló paraméterek hatásának feltérképezése

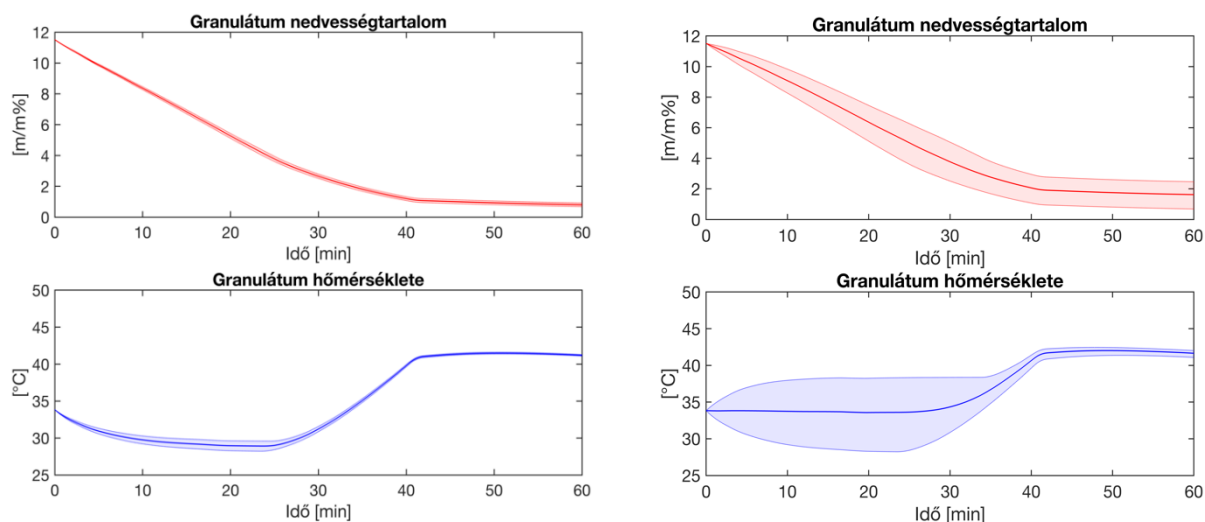
Miután a paraméterbecsléssel megállapítottam az üzemi gyártást elfogadható pontossággal leíró empirikus paramétereket, a fejlesztett matematikai modellt felhasználtam a szárítási folyamat vizsgálatára. Több szimulációt, „virtuális kísérletet” is elvégeztem az illesztett matematikai modellel a rendszer viselkedésének felderítésére. Vizsgáltam, hogy a modell bemeneti változói (szárító levegő páratartalma, térfogatárama, hőmérséklete) milyen hatással vannak a termék minőségére (granulátum nedvességtartalma, hőmérséklete). Ezekkel a szimulációkkal megfigyelhetjük, hogy melyek a legfontosabb paraméterek, amelyeknek a változása jelentősen befolyásolja a folyamatot. Így jobban megérthetjük a rendszer viselkedését, ami a gyártás optimalizálásához elengedhetetlen. Fontos megjegyezni, hogy ezek az eredmények egy előzetes tájékozódásul szolgálhatnak, illetve a folyamatmegértéshez járulhatnak hozzá. Nagyobb jelentőségű alkalmazáshoz (pl. szabályzáshoz, optimalizáláshoz)

a modell először egy alapos validálási folyamaton kell áteszen, ami ennek a munkának további részét képezheti.

4.2.1. A szárító levegő nedvességtartalmának hatása

A bemeneti levegő nedvességtartalma függ a levegő relatív páratartalmától, hőmérsékletétől, valamint a légnyomás értékétől is. Ezek az értékek az időjárási viszonyok alakulásával jelentősen megváltozhatnak, ami befolyásolhatja a szárítás végrehajtását és a végső termék minőségét. Ezeket a változásokat a levegő páramentesítésével próbálják kiküszöbölni, azonban ez csak bizonyos nedvességtartalom felett működik, valamint a páramentesítő nem megfelelő működésével is számolni kell.

Vizsgálataim során a szárító levegő abszolút páratartalmát (AH) változtatva végeztem el szimulációkat majd ennek hatását vizsgáltam a szárítandó anyag nedvességtartalom- és hőmérsékletprofiljára különböző nyomás értékeken. 10000 Pa, 30000 Pa, 60000 Pa és 90000 Pa nyomáson vizsgáltam az AH változását 2,99-5,96 g/m³ és 2,99-29,10 g/m³ (feltételezve, hogy nincs páramentesítés) között. A nedvességtartalom hatását adott nyomáson mutatja a 4.5. ábra.

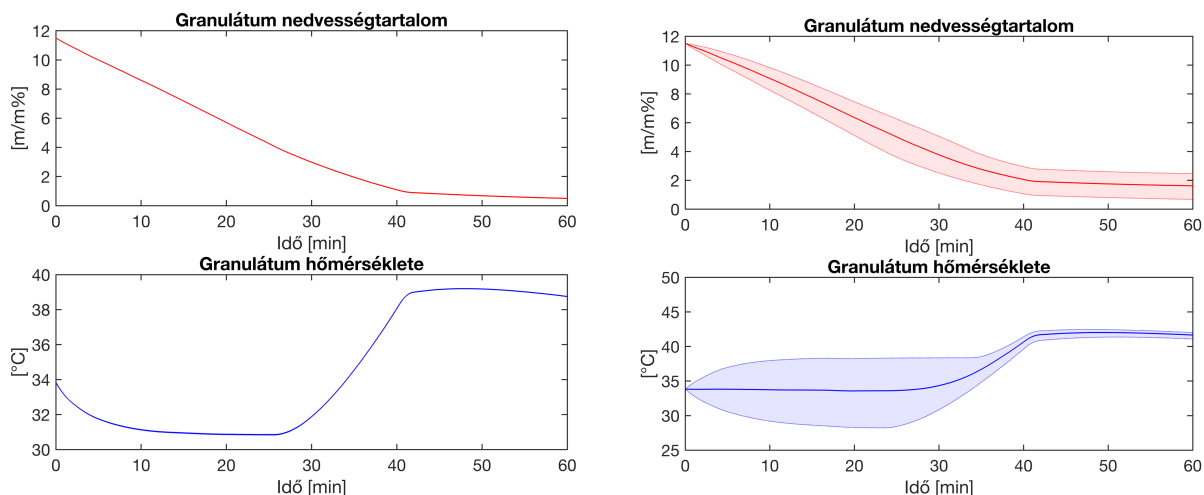


4.5.ábra: Granulátum nedvességtartalom és hőmérséklet profilja 90000 Pa nyomáson páramentesítéssel (bal) és páramentesítés nélkül (jobb)

Jól látható, hogy a szárító levegő változó nedvességtartalmától függően a granulátumok maradék nedvességtartalma és hőmérséklete jelentősen változik a modell becslései szerint. A nedvességtartalom a folyamat elején kisebb mértékben, a hőmérséklet a folyamat első felében nagy mértékben változik. A páratartalom növekedésével a részecskék nedvességtartalma

növekedett. Ez a hatás a páramentesítéssel jelentősen csökkenthető, ugyanakkor a szűkebb, páramentesítés alatti tartományban is látható különbség: a T_p -értéke 41,1-41,3 °C, a χ_p érték 0,68-0,92 % között változik.

A 4.6. ábra a nyomás hatását szemlélteti a granulátumok tulajdonságaira.

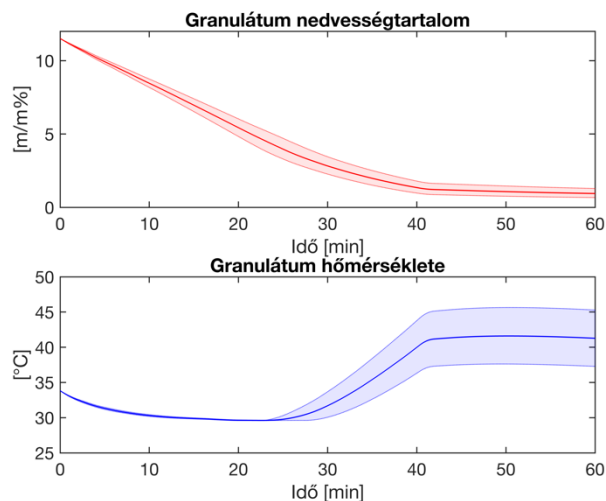


4.6.ábra: Granulátum nedvességtartalom és hőmérsékletprofilja páramentesítés nélkül 10000 Pa (bal) és 90000 Pa nyomáson (jobb)

Látható, hogy nyomás csökkentésével a levegő páratartalmának hatása csökken.

4.2.2. A szárító levegő térfogatáramának hatása

Míg az előző pontban vizsgált levegő nedvességtartalom bizonyos fokig kontrollálhatatlan, a páramentesítő működéséből adódóan időjárásfüggő paraméter, a szárító levegő térfogatárama egy jól szabályozható technológiai paraméter. Ezért ennek az optimális működtetése egy fontos paraméter. A rendelkezésre álló sarzsoknál a szárítás során a térfogatáram átlagosan 1965-2400 m³/h értékek között változott, ezért ebben a tartományban végeztem a modellel vizsgálatokat a termék minőségére gyakorolt hatásának a feltérképezésére. A nyomást ebben az esetben nem változtattam (azt 90000 Pa-on fixálva). A 4.7. ábrán látható a szimulációkkal számított szárító levegő térfogatáramának hatása a részecskék nedvességtartalom és hőmérséklet profiljára.

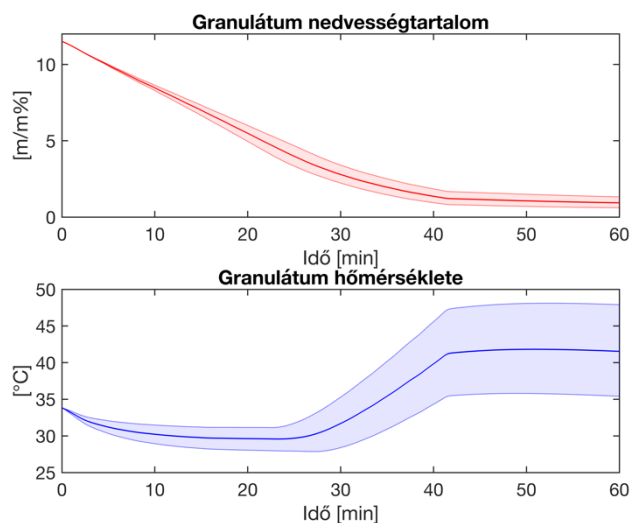


4.7.ábra: Granulátum nedvesség és hőmérséklet profilja
($V_0 = 1965 - 2400 \text{ m}^3/\text{h}$)

Az ábrák azt mutatják, hogy adott nyomáson páramentesítés mellett (7°C , 100 % relatív páratartalom, azaz $7,75 \text{ g/m}^3$ nedvességtartalom) a levegő térfogatárama jelentősen befolyásolta mind a granulátum nedvességtartalmát (0,67-1,29 %), mind a hőmérsékletét, a térfogatáram növelésével a részecskék nedvességtartalma csökkent, míg a hőmérsékletük nőtt. A termék hőmérsékletre gyakorolt hatás ($37,4\text{-}45,3^\circ\text{C}$) tűnik a legjelentősebbnek. Ez a hatás akkor kezd megnőni, amikor a nedvességtartalom eléri a becsült $\chi_{pc} = 4,25$ kritikus nedvességtartalmat, azaz a termék a csökkenő sebességű száradási szakaszba ér

4.2.3. A szárító levegő hőmérsékletének hatása

A levegő nedvességtartalma és térfogatárama mellett a szárítás hőmérséklete is befolyásolhatja a granulátumok nedvességtartalmát és hőmérsékletét. A vizsgált sarzsoknál a folyamat hőmérséklete átlagosan $83\text{-}92^\circ\text{C}$ között változott, ezért a szimulációkban is ezt a tartományt vizsgáltam. Az eredmények a 4.8. ábrán láthatók.

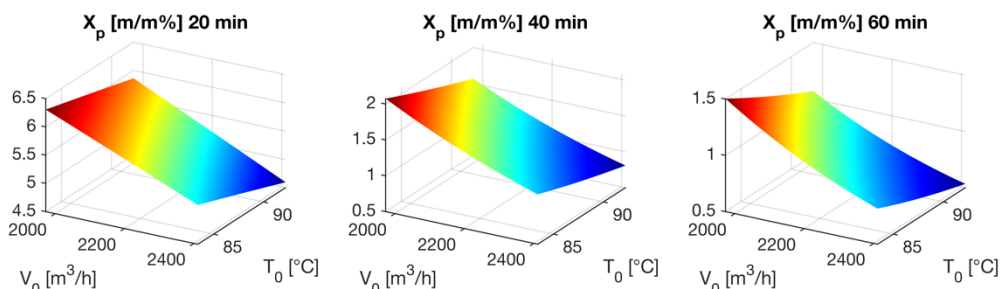


4.8.ábra: Granulátum nedvesség és hőmérséklet profilja
($T_0 = 83 - 92\text{ °C}$)

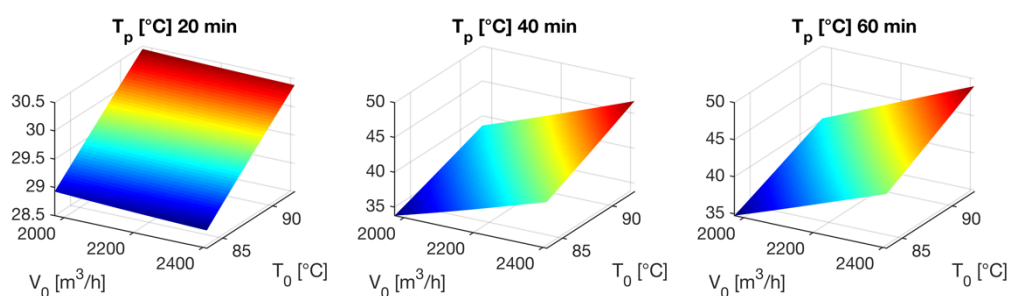
Mint várható, a szárítási folyamat hőmérséklete jelentős hatással van a granulátumok hőmérsékletére. A folyamat hőmérsékletének emelésével a részecskék nedvességtartalma csökken, hőmérsékletük azonban nő. Míg a részecskék nedvességtartalmát hasonló mértékben befolyásolja, addig a hőmérsékletükre gyakorolt hatása nagyobb, mint a levegő térfogatáramának. A hőmérsékletre gyakorolt hatás, a térfogatáram hatásától eltérően, a teljes szárítási folyamatban jelentkezik, nem csak a csökkenő ütemű szakasztól, viszont a száraz termék esetén a legjelentősebb.

4.2.4. Paraméterek együttes hatása

Számításaim során elvégeztem a vizsgálatot úgy is, hogy a levegő térfogatáramát és a folyamat hőmérsékletét egyszerre változtattam, miközben a levegő páratartalmát nem módosítottam. Ennek eredményét szemlélteti a 4.9. és 4.10. ábra.



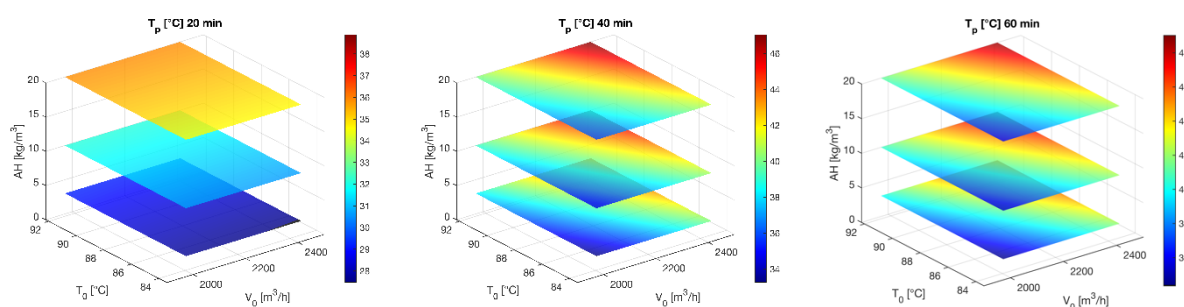
4.9.ábra: Részecskék nedvességtartalmának változása a levegő térfogatáramának (V_0) és a folyamat hőmérsékletének (T_0) függvényében különböző időpontokban



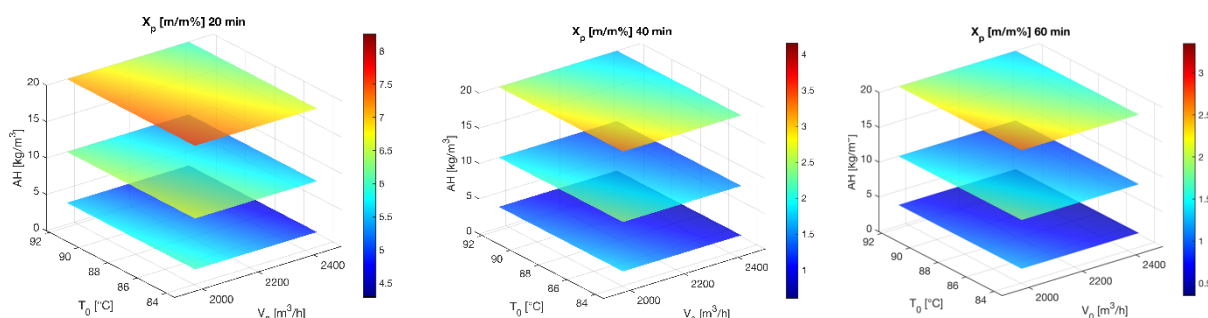
4.10. ábra: Részecskék hőmérsékletének változása a levegő térfogatáramának (V_0) és a folyamat hőmérsékletének (T_0) függvényében különböző időpontokban

Látható, hogy a hőmérséklet és térfogatáram növelésével csökken a részecskék nedvességtartalma, miközben hőmérsékletük növekszik.

Következő lépésként mindhárom változtatott paraméter (levegő páratartalma, térfogatárama és a folyamat hőmérséklete) együttes hatását néztem meg. A 4.11. és 4.12. ábrák mutatják a paraméterek közötti összefüggéseket.



4.11. ábra: Részecskék hőmérsékletének változása a levegő térfogatáramának (V_0), hőmérsékletének (T_0) és az abszolút páratartalom (AH) függvényében különböző időpontokban



4.12. ábra: Részecskék nedvességtartalmának változása a levegő térfogatáramának (V_0), hőmérsékletének (T_0) és az abszolút páratartalom (AH) függvényében különböző időpontokban

Ahogy várható volt, az ábrák alapján is megállapítható, hogy a részecskék hőmérséklete az abszolút páratartalom, a térfogatáram, valamint a folyamat hőmérsékletének növelésével nő. A várakozásoknak megfelelően a részecskék nedvességtartalma az abszolút páratartalom csökkenésével, viszont a térfogatáram és a folyamat hőmérsékletének növelésével csökken. A páratartalom befolyásoló hatása a legkisebb, legnagyobb hatása a folyamat hőmérsékletének van.

Összességében elmondható, hogy a páramentesítő eljárás megfelelő működése mellett a levegő térfogatáramának és a folyamat hőmérsékletének van jelentős hatása a részecskék nedvességtartalmára, a részecskék hőmérsékletét pedig egyértelműen a folyamat hőmérséklete befolyásolja legnagyobb mértékben. Azonban ezeket az értékeket fixen tartva a levegő páratartalmának változása (időjárásfüggő paraméter, amit nem tudunk szabályozni) is tud olyan eltérést okozni a termék maradék nedvességtartalmában, ami minőségbeli szempontból jelentős lehet. A térfogatáram és hőmérséklet szabályozására azonban van lehetőség. Ezeket a modell alapú becsléseket és szimulációkat ezért felhasználhatjuk a térfogatáram és hőmérséklet értékeinek optimalizálásra, amivel kiküszöbölhető lehet a nemkívánatos ingadozás, ami jelentős javulást eredményezhet a gyártás hatékonyságában és a termék minőségében.

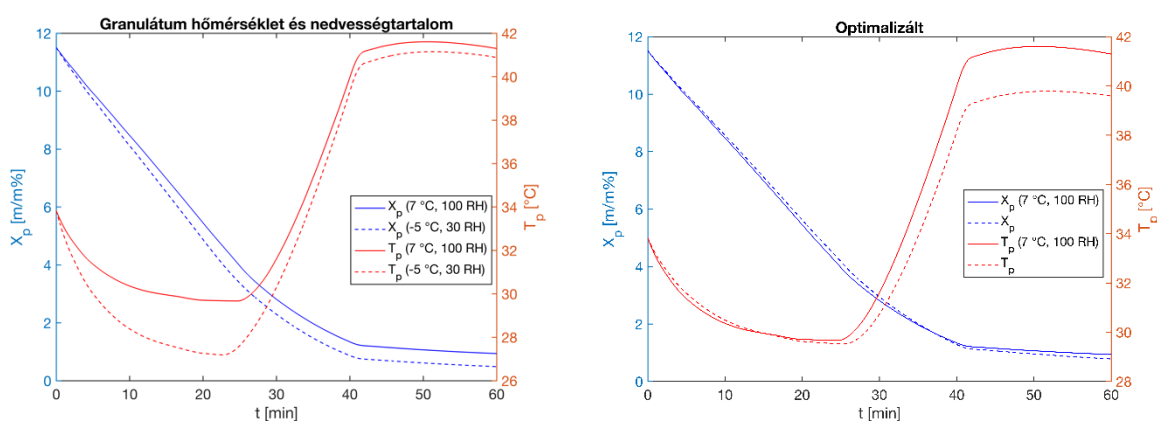
4.3. Optimalizálás

Az előző pontban bemutatott eredményekből következik, hogy a térfogatáram és a hőmérséklet modell alapú optimalizálásával lehetséges lehet a szárítási folyamat és a termékminőség befolyásolása. Üzemi keretek között ehhez először a modell validálására van szükség. Ebben a fejezetben viszont egy virtuális esettanulmányként bemutatom az alkalmazás lehetséges módját.

Az optimalizálási esettanulmányban először két különböző abszolút páratartalmú levegőt tekintve szimuláltam a szárítás menetét. Először feltételeztem, hogy az időjárás nedves, azaz a páramentesítő által beállított AH a releváns ($T = 7\text{ °C}$, 100 % relatív páratartalom, azaz $AH = 7,75\text{ g/m}^3$), illetve vettem egy száraz téli napot, ahol a páramentesítő nem korrigál az alacsony páratartalom miatt ($T = -5\text{ °C}$, 30 % relatív páratartalom, azaz $AH = 1,02\text{ g/m}^3$). Ezekkel a körülményekkel, fix térfogatáram ($2000\text{ m}^3/\text{h}$) és hőmérséklet (85 °C) mellett kiszámoltam a várható terméktulajdonságokat. Az eredmények a 4.13. ábrán láthatók. Jól látható a különbség mind a nedvességtartalom, mind a hőmérséklet esetében. A nedvességtartalom $0,5\text{ m/m}\%$ körüli

eltérését okozta az alacsonyabb páratartalom, valamint a termék hőmérséklet is jelentősen más lefutású.

Ezek után célul tűztem a száraz levegő miatti eltérés minimalizálását. Azaz célom volt, hogy olyan V_0 és T_0 értékeket találjak, amelyeknek a beállításával kiküszöbölhető az időjárás miatti különbség a termékben. A térfogatáramot kb. 1750-2600 m³/h, a hőmérsékletet 70-105 °C tartományban változtathatónak tekintettem (egy valós optimalizálási problémánál ezeket a határokat technológiai és törzskönyvi szempontokból kell vizsgálni). Egy minimum kereső algoritmussal (Matlab *fmincon* függvény) a 7 °C-os 100 % relatív páratartalmú levegővel szimulált granulátum tulajdonságok, illetve a paraméterek változtatásával kapott tulajdonságok különbségét, mint célfüggvényt minimalizáltam. A célfüggvényben a nedvességtartalom adatokat megszorozva tízszeresen súlyoztam, mivel a nedvességtartalom adatok illeszkedését fontosabbnak ítéltam, mint a termék hőmérsékletet. Az optimalizálás eredményeként a térfogatáram $V_0 = 1746,8 \text{ m}^3/\text{h}$ -nak, a hőmérséklet $T_0 = 100,08 \text{ °C}$ -nak adódott. Az optimalizált paraméterekkel lefuttatott szimuláció eredménye is a 4.13. ábrán látható. Látható, hogy a nedvességtartalom-görbék közötti különbség jelentősen csökkenthető volt. Ugyanakkor a termék hőmérséklet a szárazabb szakaszban alacsonyabb értéket vett fel a szárazabb levegőt használva. Egy hasonló optimalizálásnak a technológiában figyelembe kell venni, hogy ezek a módosított működési paraméterek még reálisak és engedélyezhetők-e, illetve a termék hőmérséklet-beli eltérés okoz-e minőségbeli problémát.

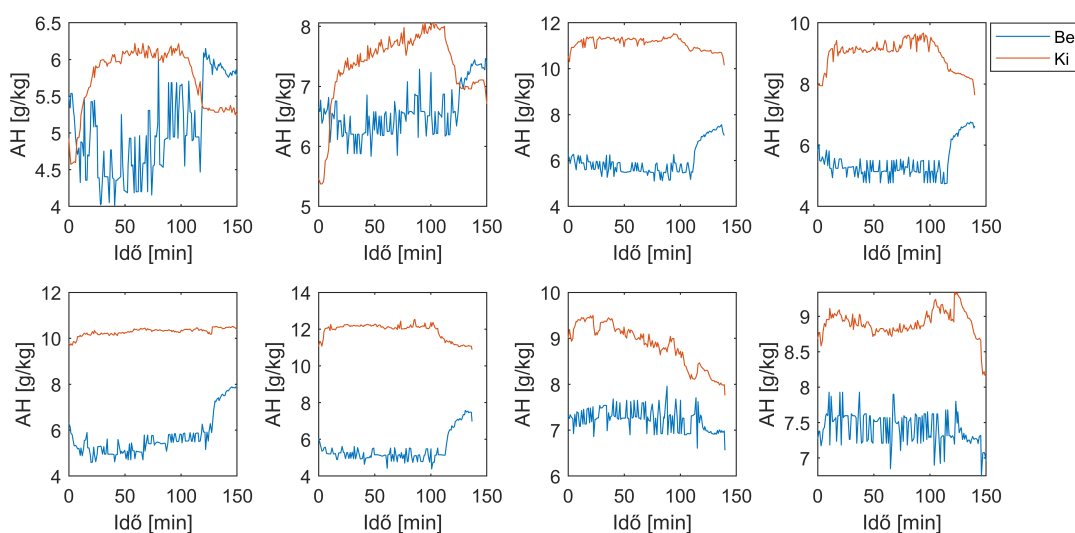


4.13.ábra: A részecskék hőmérséklet (T_p) és nedvességtartalom (X_p) lefutása a páratartalom függvényében (bal), valamint a részecskék nedvességtartalom és hőmérséklet lefutása az optimális paraméterek beállításával (jobb)

4.4. Új páratartalom mérők használata

A munkámban használt granulátum nedvességtartalom értékeit NIR-spektroszkópiás módszerrel határozták meg. Ez a mérés számos előnyös tulajdonsága mellett (pl. nem igényel vegyszereket, nem roncsol) hátrányokkal is rendelkezik. Ezek közé sorolható az, hogy a NIR-spektroszkópok speciális és drága berendezések, valamint szükség van kalibrációra megfelelő referencia mintákkal, ami időigényes, és pontosságát több faktor is befolyásolja.

Ahogy a 3.2.2. fejezetben említettem, bizonyos gyártásoknál már elérhető volt a ki- és belépő levegő páratartalmának és hőmérsékletének direkt mérése szenzorokkal (4.14. ábra). Ezeket az adatokat a modellezési munkánál még nem használtam, viszont használatukkal pontosítható lehet a χ_0 értékének meghatározása. Ezen kívül a gyártás során a részecskék nedvességtartalmának meghatározására is alternatív módszer lehet a jövőben a be- és kilépő levegő páratartalmának mérése, majd ebből a nedvességtartalom kiszámolása. Ezért megvizsgáltam, hogy ezekből az adatokból hogyan számolható a részecskék nedvességtartalma az idő függvényében, illetve ezek hogyan viszonyulnak a NIR-méréssel nyert adatokhoz.

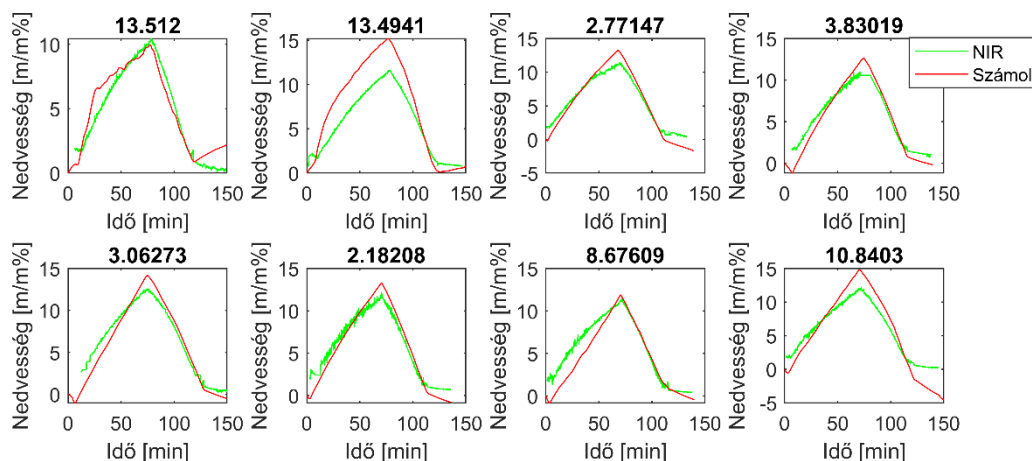


4.14.ábra: A szárítás során mért be- és kilépő abszolút páratartalom adatok

Számításaim során a granulálást és a szárítási lépést is figyelembe vettem. Először a granuláló oldat beporlasztásának tömegáramából meghatároztam a beadagolt nedvesség mennyiségét az idő függvényében.

Ezek után vettem ki- és belépő levegő nedvességtartalmának különbségét (ΔAH), majd ezt a levegő térfogatáramával és a sűrűségével szorozva megkaptam a párolgás miatti nedvességelvétel sebességét. Ennek az idő szerinti integrálásával kaptam a kilépő levegő által elvitt nedvesség kumulatív változását. A beadagolt víz és az elvitt nedvesség viszonyából minden időpontban tudtam számolni az aktuális nedvességtartalmat.

Ez az érték viszont jelentősen nagyobb volt a NIR-spektroszkópiával mért nedvességtartalomnál. Viszont azt figyeltem meg, hogy a $\Delta AH \cdot V_0$ szorzásnál egy korrekciós faktorral való szorzással a számolás hasonló eredményeket ad a valós tömegszázalékokhoz. A 4.15. ábrán láthatók az így számolt és mért nedvességtartalom-értékek, illetve a számolásnál a sarzsónként különböző korrekciós faktor.



4.15.ábra: A NIR-spektroszkópiás módszerrel mért és számolt részecske nedvességtartalmak (minden ábra felett az adott sarzshoz tartozó korrekciós faktor szerepel)

A korrekciós faktor a számolt és mért nedvességtartalom értékek eltérését fejezi ki. A korrekciós faktor alkalmazásának szükségessége magyarázható lehet a szárítóban lévő nyomásviszonyokkal (vákuum), mivel pl. a vákuum hatással lehet a valós levegő áramlási sebességekre, ami gyorsítja a valódi száradást. Ezért ennek a pontos okát, pl. a gyártások közötti korrekciós faktorbéli különbségeket a továbbiakban tervezzük felderíteni. Ehhez szükséges a továbbiakban a nyomás pontos értékének, illetve a páratartalom mérő berendezések elhelyezésének ismerete. Ezek után ez a számolási módszer alkalmas lehet a NIR-spektroszkópiás módszer helyettesítésére, és így például a modellben a granulátumok kezdeti nedvességtartalmának a meghatározására. Ugyanakkor ezzel a módszerrel nem kapunk információt a termék hőmérsékletéről. Így az általam fejlesztett matematikai modell kiegészítheti ezt, az abszolút páratartalom követésén, vagy a NIR-spektroszkópián alapuló nedvességtartalom-mérést is.

5. Összefoglalás

A gyógyszeriparban a digitalizáció és a tervezett minőség (QbD) elvek alkalmazása elengedhetetlen a gyógyszerfejlesztés és -gyártás területének fejlődéséhez. A folyamatok matematikai modellezése kiemelkedő fontosságú, mivel ezek teszik lehetővé a folyamatok alaposabb megértését, azok optimalizálását és a minőség ellenőrzését. A digitális technológiák lehetővé teszik folyamatszimulációk végrehajtását, amelyek segítségével a gyártási hatékonyság növelhető. Emellett a matematikai modellezés segít a folyamatok változékonyságának vizsgálatában és a minőségproblémák korai felismerésében, valamint azok kiküszöbölésében, így biztosítva a termék minőségének állandóságát.

A gyógyszeriparban a fluidizációs szárítók alkalmazása széles körben elterjedt az anyagok hatékony és egyenletes szárítására, azonban alkalmazásuk számos kihívással jár. A folyamat költséges és időigényes lehet, valamint nem megfelelő működése negatívan befolyásolhatja a termék minőségét. A folyamat emellett jelentős energiafelhasználással is járhat, ami a jelenleg kialakult energiaváltság miatt kiemelten fontos probléma. A szárítási folyamat matematikai modellezése megoldást nyújthat ezekre a kihívásokra, pl. előre jelezhetők lehetnek a szárítás során fellépő változások, pontosabb szabályozás valósítható meg, valamint minimalizálható az energiaveszteség.

Munkámban egy kereskedelemben lévő gyógyszerkészítmény gyártása során alkalmazott üzemi léptékű fluidágyas szárító működését írtam le matematikai modellel. A fluidizációs szárítási folyamatot leíró modellek közül összehasonlítottam a háromfázisú, a kétfázisú és az egyfázisú modelleket. Arra a következtetésre jutottam, hogy az egyfázisú modellek az egyszerűsítések ellenére nem írják le pontatlanul a folyamatot, viszont a szárítandó anyagot és a készüléket jellemző fizikai-kémiai paraméterek száma, továbbá a becsülendő empirikus paraméterek száma jóval kevesebb. Emiatt egyfázisú modell fejlesztése mellett döntöttem a munkám során.

A modell fejlesztése során első lépésként paraméterbecslést alkalmaztam a modell empirikus paramétereinek meghatározásához. A meghatározott paraméterekkel azt találtam, hogy a számolt maradék nedvességtartalom- és termékhőmérséklet-görbék megfelelően illeszkednek az üzemi mért adatokra. Ugyanakkor a számomra elérhető gyártási adatsorok között nagy volt a hasonlóság, ami növeli az eredmények bizonytalanságát. A jövőben további adatokkal ezért tervezzük pontosítani a paramétereket.

A kifejlesztett modellt ezután arra használtam, hogy feltérképezsem a szárítási körülmények hatását a termékminőségre. Az érzékenységvizsgálat folyamán megállapítottam, hogy az

időjárási viszonyok (páratartalom) befolyásolhatják a termékminőséget. A granulátumok nedvességtartalmát a modell szerint viszont a szárító levegő térfogatárama és a folyamat hőmérséklete is kritikusan befolyásolja, így ez teret engedhet a termékminőség megfelelő szabályzásának. Ennek lehetőségét egy optimalizálási esettanulmányban demonstráltam, ahol bemutattam, hogy a nem kontrollálható időjárási hatás kiküszöbölhető lehet a gyártási paraméterek rugalmas változtatásával. Ennek valódi, ipari alkalmazásához természetesen feltétel előbb a modell megfelelő validálása, tesztelése, valamint a technológiai és törzskönyvi lehetőségek figyelembevétele is.

A munkámban kifejlesztett modellt a továbbiakban tervezzük továbbfejleszteni a pontosság szempontjából. Munkám bemutatta, hogy a legkritikusabb kérdés talán a szárítóban lévő valódi nyomásviszonyok megismerése. A fluidágyas szárító berendezés modellezése során kapott eredmények rávilágítottak arra, hogy a megfelelő gyártási adatsorok alapján végzett paraméterbecslés után a modell alkalmas lehet pontosan becsülni a nedvességtartalmat a folyamat során anélkül, hogy nagy beruházási költséggel járó drága berendezésekre lenne szükség. A megfelelő pontosítások után a modellt tervezzük még több területen is tesztelni, pl. a termék hőmérséklet és nedvességtartalom kapcsolatának felderítéséhez, a szárítás utáni szakaszban a továbbszáradás megbecsléséhez, vagy a gyártási paraméterek több szempontból való (pl. gazdasági) optimalizálásához. A modell továbbá több termék esetén is felhasználható lehet az empirikus paraméterek meghatározása után. Így a dolgozatomban részletezett tapasztalatok hozzájárulhatnak a folyamat optimalizálásához, ezzel jelentősen csökkentve a gyártás során fellépő energiaveszteséget, ami a jelenleg kialakult energiaválság miatt az összes gyártással foglalkozó iparág számára kritikus jelentőségűvé vált.

6. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni mindenkinek, aki hozzájárult a dolgozatom elkészítéséhez. Elsősorban hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Nagy Brigittának a rengeteg új ismeretet, amit dolgozatom megírása során szereztem, valamint türelmét és segítségét. Szeretném megköszönni Gyürkés Martin Zoltánnak lelkiismeretes munkáját és segítségét, valamint Katona Miklósnak és az Egis Gyógyszergyárnak a rendelkezésemre bocsátott adatokat. Köszönettel tartozom Dr. Nagy Zsombor Kristófnak, amiért lehetővé tette a TDK dolgozatom megírását a kutatócsoportban. Köszönöm a kutatócsoport minden tagjának a munkám során nyújtott segítséget és tanácsokat. Végül szeretném megköszönni a támogatást a családomnak és a barátaimnak.

A kutatás a Nemzeti Gyógyszerkutatói és Fejlesztési Laboratórium keretében, az RRF-2.3.1-21-2022-00015 számú projekt részeként, az Európai Unió támogatásával valósult meg.

7. Irodalomjegyzék

- [1] H. Lasi, P. Fettke, H. G. Kemper, T. Feld, and M. Hoffmann, "Industry 4.0," *Business and Information Systems Engineering*, vol. 6, no. 4, pp. 239–242, Aug. 2014, doi: 10.1007/s12599-014-0334-4.
- [2] H. M. Inuwa, A. Ravi Raja, A. Kumar, B. Singh, and S. Singh, "Status of Industry 4.0 applications in healthcare 4.0 and Pharma 4.0," *Mater Today Proc*, vol. 62, pp. 3593–3598, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.matpr.2022.04.409.
- [3] G. Hole, A. S. Hole, and I. McFalone-Shaw, "Digitalization in pharmaceutical industry: What to focus on under the digital implementation process?," *International Journal of Pharmaceutics: X*, vol. 3, Elsevier B.V., Dec. 01, 2021, doi: 10.1016/j.ijpx.2021.100095.
- [4] B. Anthony Jnr and S. Abbas Petersen, "Examining the digitalisation of virtual enterprises amidst the COVID-19 pandemic: a systematic and meta-analysis," *Enterp Inf Syst*, vol. 15, no. 5, pp. 617–650, May 2021, doi: 10.1080/17517575.2020.1829075.
- [5] A. Ngamvichaikit, "Leveraging Design Thinking for Pharmaceutical Digital Marketing," *Asian Journal of Business Research*, vol. 11, no. 1, p. 2021, 2021, doi: 10.14707/ajbr.210102.
- [6] F. Destro and M. Barolo, "A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modeling," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 620, Elsevier B.V., May 25, 2022, doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121715.
- [7] J. Rantanen and J. Khinast, "The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 11, John Wiley and Sons Inc., pp. 3612–3638, Nov. 01, 2015, doi: 10.1002/jps.24594.
- [8] W. S. Schlindwein and M. Gibson, "Pharmaceutical quality by design: A practical approach," *Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach*, pp. 1–337, Dec. 2017, doi: 10.1002/9781118895238.
- [9] L. Uhlenbrock, M. Sixt, and J. Strube, "Quality-by-Design (QbD) process evaluation for phytopharmaceuticals on the example of 10-deacetylbaicatin III from yew," *Resource-Efficient Technologies*, vol. 3, no. 2, pp. 137–143, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.REFFIT.2017.03.001.
- [10] L. X. Yu *et al.*, "Understanding pharmaceutical quality by design," *AAPS Journal*, vol. 16, no. 4, Springer New York LLC, pp. 771–783, 2014, doi: 10.1208/s12248-014-9598-3.
- [11] L. X. Yu, "Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control," *Pharmaceutical Research*, vol. 25, no. 4, pp. 781–791, Apr. 2008, doi: 10.1007/s11095-007-9511-1.
- [12] D. P. Peces *et al.*, "Approach to design space from retrospective quality data," *Pharm Dev Technol*, vol. 21, no. 1, pp. 26–38, Jan. 2016, doi: 10.3109/10837450.2014.965321.
- [13] R. Pisano, D. Fissore, and A. A. Barresi, "Quality by Design in the Secondary Drying Step of a Freeze-Drying Process," *Drying Technology*, vol. 30, no. 11–12, pp. 1307–1316, Sep. 2012, doi: 10.1080/07373937.2012.704466.

- [14] A. Domokos *et al.*, “Combination of PAT and mechanistic modeling tools in a fully continuous powder to granule line: Rapid and deep process understanding,” *Powder Technol*, vol. 388, pp. 70–81, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.powtec.2021.04.059.
- [15] M. Bhatia, “Revolutionary concept in product drying using desiccant dehumidification,” International Workshop and Symposium on Industrial Drying.
- [16] P. Dufour, “Control engineering in drying technology: Review and trends,” *Drying Technology*, vol. 24, no. 7. Taylor and Francis Inc., pp. 889–904, 2006. doi: 10.1080/07373930600734075.
- [17] J. A. Villegas, S. R. Duncan, H. G. Wang, W. Q. Yang, and R. S. Raghavan, “Optimal operating conditions for a batch fluidised bed dryer,” *IET Control Theory and Applications*, vol. 4, no. 2, pp. 294–302, Feb. 2010, doi: 10.1049/iet-cta.2009.0039.
- [18] D. Kunii and O. Levenspiel, *Fluidization Engineering*. 1969.
- [19] B. Cil and A. Topuz, “Fluidized bed drying of corn, bean and chickpea,” *J Food Process Eng*, vol. 33, no. 6, pp. 1079–1096, Dec. 2010, doi: 10.1111/j.1745-4530.2008.00327.x.
- [20] S. Hovmand, “Fluidized bed drying,” in *Handbook of industrial drying*, 1995, pp. 195–248.
- [21] B. Bhandari, “Handbook of Industrial Drying, Fourth Edition Edited by A. S. Mujumdar,” *Drying Technology*, vol. 33, no. 1, pp. 128–129, Jan. 2015, doi: 10.1080/07373937.2014.983704.
- [22] F. Gagnon, A. Desbiens, É. Poulin, P. P. Lapointe-Garant, and J. S. Simard, “Nonlinear model predictive control of a batch fluidized bed dryer for pharmaceutical particles,” *Control Eng Pract*, vol. 64, pp. 88–101, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.CONENGPRAC.2017.04.009.
- [23] L. Briens and M. Bojarra, “Monitoring fluidized bed drying of pharmaceutical granules,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 11, no. 4, pp. 1612–1618, Dec. 2010, doi: 10.1208/s12249-010-9538-1.
- [24] J. E. Sinsheimer and N. M. Poswalk, “Pharmaceutical applications of the near infrared determination of water,” *J Pharm Sci*, vol. 57, no. 11, pp. 2007–2010, 1968, doi: 10.1002/JPS.2600571144.
- [25] J. Mantanus *et al.*, “Moisture content determination of pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: Method development and validation,” *Anal Chim Acta*, vol. 642, no. 1–2, pp. 186–192, May 2009, doi: 10.1016/j.aca.2008.12.031.
- [26] A. N. Chandran, S. Subba, and R. Y. B. G. Varma, “Fluidized Bed Drying of Solids.”
- [27] Z. Beran and J. Lutcha, “Optimizing particle residence time in a fluidised bed drier,” 1975.
- [28] P. G. Romankov, “Drying,” *Fluidization (JF Davidson, D. Harrison, Eds.)*, Academic Press, London, pp. 569–598, 1971.
- [29] A. Zammouri, N. Boudhrioua Mihoubi, and N. Kechaou, “Modeling batch fluidized bed drying of pharmaceutical powder: Influence of hydrodynamic regime and sorption isotherms,” *Drying Technology*, vol. 38, no. 13, pp. 1790–1805, Sep. 2020, doi: 10.1080/07373937.2019.1663867.

- [30] H. G. Wang, T. Dyakowski, P. Senior, R. S. Raghavan, and W. Q. Yang, "Modelling of batch fluidised bed drying of pharmaceutical granules," *Chem Eng Sci*, vol. 62, no. 5, pp. 1524–1535, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.ces.2006.11.047.
- [31] F. S. Lait, Y. Chen, and L. T. Fan, "Modelling and simulation of a continuous fluidized-bed dryer," *Chemical Engineering Science*, 1986.
- [32] A. H. Zahed, J. X. Zhu, and J. R. Grace, "Modelling and simulation of batch and continuous fluidized bed dryers," *Drying Technology*, vol. 13, no. 1–2, pp. 1–28, Jan. 1995, doi: 10.1080/07373939508916940.
- [33] F. Gagnon, A. Desbiens, É. Poulin, J. Bouchard, and P. P. Lapointe-Garant, "Simple model and predictive control of a pharmaceutical batch fluidized bed dryer," in *IFAC-PapersOnLine*, Elsevier B.V., Jun. 2021, pp. 7–12. doi: 10.1016/j.ifacol.2021.08.210.
- [34] C. G. Philippsen, A. C. F. Vilela, and L. D. Zen, "Fluidized bed modeling applied to the analysis of processes: review and state of the art," *Journal of Materials Research and Technology*, vol. 4, no. 2, pp. 208–216, Apr. 2015, doi: 10.1016/J.JMRT.2014.10.018.
- [35] B. Paláncz, "A mathematical model for continuous fluidized bed drying," *Chem Eng Sci*, vol. 38, no. 7, pp. 1045–1059, Jan. 1983, doi: 10.1016/0009-2509(83)80026-8.
- [36] S. E. Aly and K. A. Fathalah, "A three phase model of a batch fluidized bed."
- [37] J. Burgschweiger, H. Groene Wold, C. Hiwchmann, and E. Tsotsap, "From Hygroscopic Single Particle to Batch Fluidized Bed Drying Kinetics," *Can J Chem Eng*, vol. 77, pp. 333–341, 1999.
- [38] C. Y. Shen and H. F. Johnstone, "Gas-solid contact in fluidized beds," *AIChE Journal*, vol. 1, no. 3, pp. 349–354, 1955, doi: 10.1002/AIC.690010313.
- [39] W. G. May, "Fluidized-bed Reactor Studies," in *Chem. Eng. Progr.*, 1959, pp. 40–56.
- [40] F. Gagnon, J. Bouchard, A. Desbiens, and É. Poulin, "Development and validation of a batch fluidized bed dryer model for pharmaceutical particles," vol. 39, no. 5, pp. 620–643, 2020, doi: 10.1080/07373937.2019.1701005.
- [41] N. Mostoufi, H. Cui, and J. Chaouki, "A comparison of two- and single-phase models for fluidized-bed reactors," in *Industrial and Engineering Chemistry Research*, American Chemical Society, 2001, pp. 5526–5532. doi: 10.1021/ie010121n.
- [42] M. Aoyagi and D. Kunii, "Importance of dispersed solids in bubbles for exothermic reactions in fluidized beds," *Chem Eng Commun*, vol. 1, no. 4, pp. 191–197, Jan. 1974, doi: 10.1080/00986447408960430.
- [43] J. Chaouki, A. Gonzalez, C. Guy, and D. Klvana, "Two-phase model for a catalytic turbulent fluidized-bed reactor: Application to ethylene synthesis," *Chem Eng Sci*, vol. 54, no. 13–14, pp. 2039–2045, Jul. 1999, doi: 10.1016/S0009-2509(98)00438-2.
- [44] M. A. Gilbertson and J. G. Yates, "The motion of particles near a bubble in a gas-fluidized bed," *J Fluid Mech*, vol. 323, pp. 377–385, Sep. 1996, doi: 10.1017/S0022112096000961.
- [45] G. K. Batchelor and J. M. Nitsche, "Expulsion of particles from a buoyant blob in a fluidized bed," *J Fluid Mech*, vol. 278, pp. 63–81, 1994, doi: 10.1017/S0022112094003617.

- [46] J. Burgschweiger and E. Tsotsas, "A population balance model for the fluidized bed drying," *Proceedings of the 11th International Drying Symposium (IDS'98)*, Halkidiki, Greece.
- [47] R. J. Dry and M. R. Judd, "Fluidised beds of fine, dense powders: scale-up and reactor modelling," *Powder Technol*, vol. 43, no. 1, pp. 41–53, Jul. 1985, doi: 10.1016/S0032-5910(85)80078-4.
- [48] R. Barriga, M. Romero, H. Hassan, and D. Nettleton, "Energy Consumption Optimization of a Fluid Bed Dryer in Pharmaceutical Manufacturing Using EDA (Exploratory Data Analysis)," *MDPI*, 2023, doi: 10.3390/s23083994.
- [49] S. U. Handayani, E. Yohana, M. Tauviquirrahman, A. G. Rahman, M. E. Yulianto, and K. H. Choi, "Performance improvement of continuous horizontal fluidised bed dryer based on computational fluid dynamics," *Results in Engineering*, vol. 17, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.rineng.2023.100972.
- [50] W. Wagner "New vapour pressure measurements for argon and nitrogen and a new method for establishing rational vapour pressure equations," *Cryogenics*, 1973
- [51] J. T. Wu, Liu Z.G. "An accurate vapor pressure equation with good extrapolation characteristics," *International journal of thermophysics, and undefined*, vol. 26, no. 3, pp. 767–784, May 2005, doi: 10.1007/s10765-005-5576-4.
- [52] P. T. Tsilingiris, "Thermophysical and transport properties of humid air at temperature range between 0 and 100 °C," *Energy Convers Manag*, vol. 49, no. 5, pp. 1098–1110, May 2008, doi: 10.1016/j.enconman.2007.09.015.
- [53] D. S. Chan, J. S. Chan, and M. I. Kuo, "Modelling condensation and simulation for wheat germ drying in fluidized bed dryer," *Processes*, vol. 6, no. 6, Jun. 2018, doi: 10.3390/PR6060071.