



TU Clausthal

Entwicklung und Validierung eines
physikalisch-chemischen Prozessmodells für die Primär-
und Sekundärtrocknungsphase der Gefriertrocknung

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Ingenieurwissenschaften (Dr.-Ing.)

vorgelegt von

M. Sc. Leon Sebastian Klepzig
aus Aschaffenburg

genehmigt von der Fakultät für Mathematik/Informatik und
Maschinenbau der Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung

29.04.2022

Hauptberichterstatter:

Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube
Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik
Technische Universität Clausthal

Mitberichterstatter:

Prof. Dr.-Ing. Marcus Grünewald
Lehrstuhl für Fluidverfahrenstechnik
Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. rer. nat. Alfred Weber
Institut für Mechanische Verfahrenstechnik
Technische Universität Clausthal

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all den Personen danken, welche mich in der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube für die Ermöglichung und Betreuung dieser Arbeit. Zudem möchte ich ihm für die konstruktiven Diskussionen und den fachlichen Input während meiner Anstellung am Institut als wissenschaftlicher Mitarbeiter danken.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr.-Ing. Gunther Brenner für die Übernahme des Vorsitzes der Prüfungskommission sowie Herrn Prof. Dr.-Ing. Marcus Grünewald und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Alfred Weber für die Begutachtung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich Frau Petra Knerr und Herrn Dr. Frank Harms der Firma Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH danken. Ihre fachliche Unterstützung und die Zusammenarbeit haben mir den Einstieg in die Gefriertrocknung einfacher gestaltet.

Für die tägliche gute Zusammenarbeit und die das gute Arbeitsklima danke ich meinen damaligen Kollegen Dr. Axel Schmidt, Dr. Steffen Zobel-Roos, Dr. Holger Thiess, Heribert Helgers, Collin Herzberger, Dr. Maximilian Huter, Christoph Jensch, Alex Juckers, Lara Lohmann, Mourad Mouellef, Dr. Lukas Uhlenbrock, Florian Vetter, Dr. Petra Gronemeyer, Dr. Martin Kornecki, Dr. Iraj Koudous, Dr. Martin Lucke, Thomas Kruse, Fabian Mestmäcker, Dr. Jan Schwellenbach, Dr. Maximilian Sixt, Benjamin Stanisch, und Dr. Tim Wellsandt.

Außerdem möchte ich den technischen Mitarbeitern des Instituts danken, die viele Ideen kurzfristig umgesetzt und „mal eben“ viel praktische Unterstützung geleistet haben. Mein Dank gilt Wolfgang Otto, Frank Steinhäuser, Thomas Knebel, Volker Strohmeier, Uwe Halling, Frederik Bähr, Martina Ketterer, Roland Mecke und Umar Umarov. Des Weiteren möchte ich Claudia Lacheta für ihre administrativen Tätigkeiten am Institut danken.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Katharina und Uwe Klepzig, welche mich auf meinem Weg stets begleitet und unterstützt haben. Zudem möchte ich meinen Geschwistern Lars und Hanna danken. Ohne die Unterstützung meiner Familie wäre diese Arbeit kaum möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Stand der Technik	6
2.1	<i>Einsatz und Grenzen</i>	6
2.2	<i>Gefriertrocknung</i>	7
2.2.1	Anlagenarten.....	8
2.2.2	Hilfsstoffe	10
2.2.3	Behälter.....	11
2.2.4	Frieren.....	14
2.2.5	Primärtrocknung.....	16
2.2.6	Sekundärtrocknung	17
2.3	<i>Quality-by-Design</i>	17
2.3.1	Einsatz von Prozessmodellen.....	19
2.3.2	Integration mit PAT.....	22
2.3.3	Statistische Versuchsplanung.....	27
2.4	<i>Modellierung der Gefriertrocknung in Vial</i>	29
3	Material und Methoden	32
3.1	<i>Anlagen und Apparate</i>	32
3.2	<i>Probenpräparation</i>	32
3.3	<i>Prozessbereich</i>	33
3.4	<i>Software</i>	35
4	Modellentwicklung	36
4.1	<i>Erstellung des Modellkonzepts</i>	36
4.2	<i>Modellanspruch</i>	37
4.3	<i>Energiebilanz</i>	38
4.4	<i>Massenbilanz</i>	39
4.5	<i>Modellparameterbestimmung</i>	45

4.6	<i>Zielgrößen</i>	49
4.6.1	Dauer	49
4.6.2	Restfeuchte	50
5	Modellvalidierung und Diskussion	51
5.1	<i>Verifizierung</i>	51
5.2	<i>Sensitivitätsstudie</i>	53
5.2.1	Erwartete Einflüsse auf die Sublimationsgeschwindigkeit	55
5.2.2	Erwartete Einflüsse auf die Desorptionsgeschwindigkeit	55
5.2.3	Erwartete Einflüsse auf die Restfeuchte	56
5.2.4	Simulation	56
5.3	<i>Modellparameterbestimmungskonzept</i>	61
5.4	<i>Nachweis von Präzision und Genauigkeit des Modells</i>	64
5.4.1	Nachweis der Präzision	64
5.4.2	Nachweis der Genauigkeit.....	67
6	Zusammenfassung und Ausblick	81
7	Symbolverzeichnis	82
7.1	<i>Lateinische Zeichen</i>	82
7.2	<i>Griechische Zeichen</i>	83
7.3	<i>Indizes</i>	83
7.4	<i>Abkürzungen</i>	84
8	Abbildungsverzeichnis	85
9	Tabellenverzeichnis	88
10	Unterstützende Materialien	89
11	Literaturverzeichnis	104

1 Einleitung

Die Entwicklung, Herstellung und Verteilung von pharmazeutischen Wirkstoffen gewinnt vor allem vor dem Hintergrund von hohem globalem Bedarf immer mehr an Bedeutung [1–3]. Für die beschleunigte Prozessentwicklung und –optimierung hat sich der Einsatz von Prozessmodellen sich bereits als vielversprechend bewiesen [4,5]. Die Integration der Prozessmodellierung mit einem konsequenten Konzept zur Prozessanalysetechnik erlaubt hierbei den Übertrag und Scale-Up von Prozessen [6,7]. Werden die kritischen Prozessparameter überwacht, kann im Rahmen von Quality by Design zudem eine Kontrolle der Qualität erfolgen, woraufhin auf eine abschließende Qualitätsüberprüfung verzichtet werden kann. Damit kann eine direkte Freigabe des Produktes nach Abschluss des Prozesses erfolgen, was eine beschleunigte Produktion ermöglicht [8,9]. Simulationen können, wenn die Rechendauer niedrig genug ist, zudem auch zur on-line Optimierung und erweiterter Prozesskontrolle eingesetzt wird [10,11].

Die Trocknung von Stoffen wird seit Jahrtausenden für die Erhöhung der Haltbarkeit und der Transportfähigkeit genutzt. Generell gilt, je geringer der Wassergehalt, desto höher ist die Lagerstabilität von Lebensmitteln und desto weniger Gewicht muss transportiert werden [12]. Um diese Vorteile auch für Pharmazeutika zu erreichen, wird die Gefriertrocknung eingesetzt. Diese Trocknungsart ist sehr schonend, da das Lösungsmittel durch Sublimation entfernt wird [13,14]. Durch den Einsatz von Zusatzstoffen kann eine weitere Stabilisierung erreicht werden. Proteine beispielsweise können durch die Trocknung und den Einbau in eine Feststoffmatrix eine starke Erhöhung der Lagerzeit von wenigen Stunden auf mehrere Monate erreichen [15–17]. Das Trocknen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Injektionsvials bietet mehrere Vorteile. Die kleinen Fläschchen können gut und sicher transportiert werden [18]. Die exakte Dosierung pro Vial ist simpel, sodass die gewünschte Menge Wirkstoff enthalten ist [19,20]. Außerdem wird die Anwendung stark vereinfacht, da durch eine Rehydrierung des Wirkstoffes im Vial eine Lösung gewonnen wird, die anschließend eine Verabreichung durch beispielsweise Injektion ermöglicht [18,21,22].

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Erstellung eines Modells, welches sich auf naturwissenschaftliche Zusammenhänge stützt und die Trocknungsphase der Gefriertrocknung beschreibt. Um den Stand der Technik festzuhalten, wird zunächst eine umfassende Literaturstudie durchgeführt. Ziel des Modells ist eine kurze Simulationsdauer, welche weit unter der des Gefriertrocknungsprozesses liegt, um eine on-line Optimierung zu ermöglichen. Um die Anwendbarkeit des Modells zu zeigen, wird eine Verifizierung durchgeführt und anschließend eine Validierung, um Präzision und Genauigkeit zu berechnen.

2 Stand der Technik

2.1 Einsatz und Grenzen

Die Gefriertrocknung stellt ein besonders schonendes Trocknungsverfahren dar. Durch diesen Prozessschritt kann die Stabilität und Lagerdauer von empfindlichen Produkten, wie pharmazeutischen Proteinen, stark erhöht werden. Zudem werden die Produkte leichter handhabbar und einfacher zu transportieren. Daher stellt die Gefriertrocknung, oder auch Lyophilisation, meist den letzten Prozessschritt der Formulierung von Produkten dar [15,23]. Die genannten Vorteile erhöhen die allgemeine Verfügbarkeit von wichtigen Pharmazeutika. Werden Proteine in Injektionsvials getrocknet, können diese Materialien fertig zum Gebrauch direkt an den Endnutzer weitergegeben werden [24–26]. Neben pharmazeutischen Produkten werden auch Lebensmittel gefriergetrocknet, um ihre Haltbarkeit zu erhöhen [27,28].

Während der Gefriertrocknung wird den Produkten Wasser durch Sublimation entzogen. Das Lösungsmittel überspringt die flüssige Phase und geht direkt vom festen in den gasförmigen Zustand über. Durch die vollständige Erstarrung der Lösung wird dem Denaturieren während des Prozesses von Proteinen vorgebeugt [29,30]. Der zu trocknenden Lösung werden neben dem Zielprodukt oft weitere Stoffe zugegeben. Die Stoffe können puffernd wirken oder nach der Trocknung eine feste Matrix bilden, in welcher das Zielprodukt eingeschlossen und stabilisiert wird [31]. Die Gefriertrocknung erlaubt die Einstellung der Restfeuchte auf bis zu unter 1 w-% [23].

Triebkraft des Prozesses ist die Dampfdruckdifferenz des Lösungsmittels im Produkt und der im Gefriertrockner enthaltenen Atmosphäre. Daher arbeitet der Prozess bei geringen Drücken unterhalb des Tripelpunktes des Lösungsmittels. An diesem Punkt laufen alle drei thermodynamischen Phasen (fest, flüssig, gasförmig) zusammen. Wird dieser Punkt überschritten, schmilzt das Lösungsmittel, anstatt zu sublimieren. Das Zielprodukt und die enthaltenen Zusatzstoffe lösen sich in der Flüssigkeit und es kann keine Feststoffmatrix, der sogenannten Produktkuchen, entstehen. Zudem muss die Kollapstemperatur dauerhaft unterschritten sein, solange festes Lösungsmittel vorliegt. Bei dieser Temperatur beginnt die Matrix zu schmelzen. Die Kollapstemperatur ist, vergleichbar zum Gefrierpunkt, abhängig von der Art und Konzentration der enthaltenen Stoffe in der Lösung [15,32,33]. Die nötigen geringen Drücke und der langsame Ablauf der Sublimation machen Gefriertrocknung zu einem zeit- und energieintensivem Prozess [15].

2.2 Gefriertrocknung

Der Prozess der Gefriertrocknung besteht aus drei Phasen:

1. Einfrieren,
2. Haupt- oder Primärtrocknung und
3. Nach- oder Sekundärtrocknung.

Die drei Schritte sind in Abbildung 1 anhand des Phasendiagramms von Wasser dargestellt. Im ersten Schritt wird die Temperatur gesenkt, bis kein Wasser mehr in flüssiger Form vorliegt. Dieser Teil des Prozesses geschieht noch bei atmosphärischem Druck („Frieren“). Nach Abschluss des Einfrierens wird der Umgebungsdruck gesenkt, wobei der Tripelpunkt von 6,11 mbar unterschritten wird. Anschließend wird über eine Temperaturerhöhung die benötigte Energie für den Phasenwechsel durch Sublimation zur Verfügung gestellt („Haupttrocknung“) [34–36]. Diese Temperatur ist begrenzt durch die Kollapstemperatur, bei welcher das Produkt beginnt sich zu verflüssigen und zu schmelzen. Diese liegt leicht über der eutektischen bzw. Glasübergangstemperatur, bei welcher strukturelle Veränderungen des gefrorenen Produktes auftreten können [33,37,38].

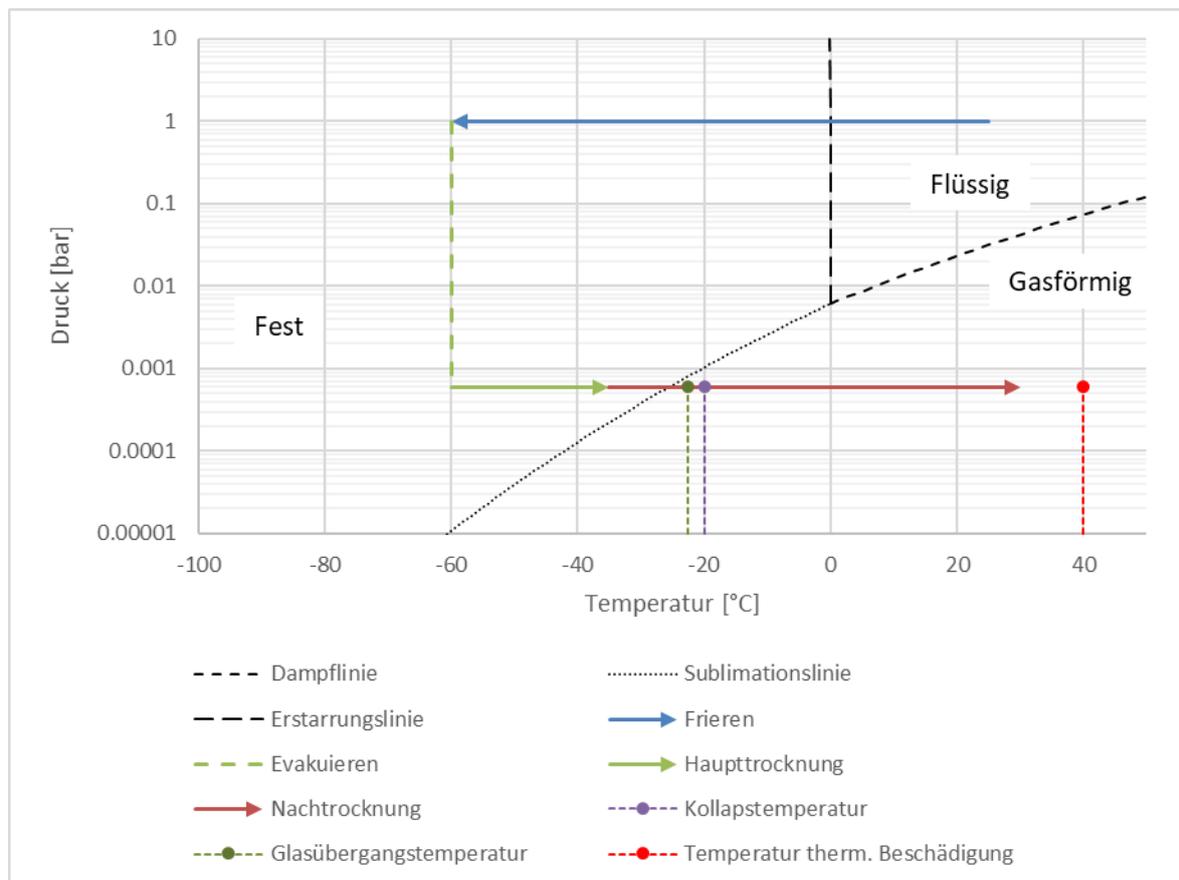


Abbildung 1: Beispielhafter Gefriertrocknungsprozess im Ausschnitt eines p-T-Diagramm (erstellt mit Daten aus [39]).

Ein Schwanken um die Glasübergangstemperatur beeinflusst jedoch nicht die Produktqualität und wird in manchen Einfrierzyklen dazu genutzt, die Erstarrungsform des Produktes zu beeinflussen [40]. Wird während des Frierens mit der Produkttemperatur um die Glasübergangstemperatur gependelt, können kleinere Kristalle gebildet werden, welche die anschließenden Trocknungsphasen beeinflussen können. Für die vollständige Erstarrung muss die eutektische bzw. Glasübergangstemperatur kontinuierlich unterschritten werden. Die Primärtrocknung ist abgeschlossen, sobald kein Eis mehr im Produkt vorliegt [41,42].

Außer in fester Form liegt Wasser auch gebunden an der trockenen Produktmatrix vor. Dieser Anteil kann bis zu 30 w-% des trockenen Produktes ausmachen. Um gebundenes Wasser aus dem Produkt zu entfernen, wird der dritte Schritt der Nachrocknung durchgeführt. Da hier kein Phasenwechsel durch Schmelzen mehr auftreten kann, kann für diese Phase die Kollapstemperatur der Primärtrocknung überschritten werden. Die Glasübergangstemperatur ist eine Mischgröße. Ohne Eis kann dem System mehr Energie zugeführt werden. Die begrenzende Temperatur liegt damit dort, bei welcher das Produkt thermisch beschädigt wird. Das Wasser wird bei diesem Schritt durch Desorption aus der Produktmatrix entfernt („Nachrocknung“) [43–45].

Pharmazeutische Produkte, die getrocknet werden sollen, liegen meist in Lösung vor. Dabei werden alle Phasen der Gefriertrocknung unter anderem von der Zusammensetzung der Lösung beeinflusst. Diese beinhaltet neben dem Zielstoff meist Hilfsstoffe wie Puffer, Kryoprotektoren, Bulk-Stoffe sowie Lyoprotektoren [25,31]. Auch der Behälter der Lösung beeinflusst die Gefriertrocknung und die Auslegung der drei Phasen [35,46,47]. Der generelle Verlauf der Gefriertrocknung bleibt innerhalb dieser Schritte immer gleich, ist allerdings auch abhängig vom Produkt. Wird ein Bulk-Produkt getrocknet, findet der erste Schritt teilweise in einer separaten Anlage statt [45].

2.2.1 Anlagenarten

Ein Gefriertrockner besteht grundsätzlich aus vier Anlagenteilen: einer Trocknungskammer, in welcher sich das Produkt befindet, einem Heizkreislauf für die Zufuhr der benötigten Sublimationsenergie, einer Vakuumpumpe zum Erreichen der gewünschten Drücke sowie einem Eiskondensator. Letzterer entfernt das gasförmige Lösungsmittel aus der Atmosphäre des Gefriertrockners, sodass die Triebkraft Dampfdruckdifferenz konstant gehalten werden kann. Hierfür muss die Temperatur des Eiskondensators unterhalb der Sublimationslinie liegen, damit das vorhandene gasförmige Wasser resublimiert.

Prinzipiell wird zwischen 1-Kammer- und 2-Kammer-Gefriertrocknern unterschieden. Die Bezeichnung bezieht sich dabei auf die Anordnung von Trocknungskammer und

Eiskondensator. Befinden sich Produkt und Kondensator im gleichen, nicht voneinander trennbaren Raum, wird von einem 1-Kammer-Gefriertrockner gesprochen. Werden zwei unterschiedliche Kammern verwendet und können diese beispielsweise durch ein Ventil voneinander getrennt werden, handelt es sich um einen 2-Kammer-Gefriertrockner [48–50].

Gefriertrockner mit zwei getrennten Kammern werden eingesetzt, wenn das Produkt auf Stellflächen eingefroren werden kann. Darunter fallen Vials, in welchen aseptisch getrocknet werden kann. Aber auch Schüttgüter können in Horden auf Stellflächen getrocknet werden. Hierfür wird das Produkt separat eingefroren und rieselfähige Produkte werden automatisch in den Trockner eingetragen [51,52].

Für die Prozessentwicklung oder auch alternative Trocknungsmöglichkeit von Proben stehen Gefriertrockner im Labormaßstab zur Verfügung. Diese können sich im Aufbau stark von dem klassischen Industrie-Standard mit Stellflächen und gezielter Temperaturführung unterscheiden. Beispielsweise kann in Laborkolben getrocknet werden. Hierbei wird das Produkt in Kolben separat eingefroren und anschließend an die Vakuumkammer angeschlossen. Die Kolben hängen in der umgebenden Atmosphäre, wie in Abbildung 2 gezeigt. Die benötigte Sublimationsenergie wird über die Umgebungstemperatur zugeführt, womit auch die Temperaturgrenze nach oben definiert ist [53].



Abbildung 2: Gefriertrockner im Labormaßstab zur Kolbentrocknung [54].

Soll ein Gefriertrocknungsprozess im industriellen Maßstab entwickelt werden, wird vor dem Übertrag der Prozess im Pilotmaßstab getestet bzw. angepasst. Diese Größe liegt in den Kennzahlen Eiskondensatorkapazität und Größe der Stellfläche zwischen dem Labor und der Industrie. Dabei werden die Erkenntnisse aus der Trocknung im Labor auf mehr industriennahe Bedingungen übertragen. Statt eines 1-Kammer-Gefriertrockners wird der Pilot-

Gefriertrockner auf die gleichen Funktionsweisen wie im geplanten industriellen Maßstab ausgelegt. Randeffekte kleinerer Trockner können ausgeschlossen werden. Zudem sind im Pilot-Maßstab meist auch dieselben oder mehr Möglichkeiten zur Prozess- und Produktparametermessung enthalten. Damit stellt dieser Maßstab einen nötigen und wichtigen Schritt in der Prozessentwicklung dar [55–57].

2.2.2 Hilfsstoffe

Puffer

Puffer werden eingesetzt, um den Zielstoff bei dem gewünschten pH-Wert einzustellen. Dabei muss darauf geachtet werden, dass sich die Löslichkeit der Puffersalze bei Temperaturverringerung verändert. Dabei können diese auch ausfallen, womit sich die Konzentration und damit auch der eingestellte pH-Wert ändern kann. Ein weiterer Faktor ist die sogenannte Gefrierkonzentration. Hier friert lediglich pures Wasser aus der Lösung aus und es bilden sich „Blasen“ an flüssiger Lösung, in denen sich die Puffersalze anreichern. Dabei steigt die Konzentration dieser, welches den pH-Wert abweichen lassen kann [31].

Um die beschriebenen Effekte zu verhindern, werden Kryoprotektoren eingesetzt.

Kryoprotektoren

Kryoprotektoren dienen dazu, das Produkt während der Einfrierphase zu stabilisieren. Neben den oben aufgeführten Effekten der Konzentrationsänderung von anderen Hilfsstoffen kann es während des Frierens auch zur mechanischen Beschädigung des Zielstoffes durch Eiskristalle kommen. Wachsen diese in der Lösung, kann durch Reibung Scherstress ausgeübt werden [58,59].

Kryoprotektoren können die Abkühl- und Erstarrungsvorgänge beeinflussen, den pH-Wert zu einem gewünschten Punkt verschieben oder als Puffer selbigen an einem bestimmten Punkt halten. Ob ein stabilisierender Effekt durch die Anlagerung oder das Abstoßen des Hilfsstoffs am Zielstoff erreicht wird, ist von Formulierung zu Formulierung individuell und muss durch vorhergehende Experimente bestimmt werden [60]. Als weiteren Effekt können Kryoprotektoren auch die Art der Erstarrung definieren. Hier wird zwischen amorph und kristallin gefrierenden Lösungen unterschieden. In diesem Fall dient der Stoff ebenfalls als Bulk-Stoff [31,61].

Die Art der Erstarrung hat einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der beiden Trocknungsphasen. Kristallin erstarrte Lösungen bieten große Poren, durch welche während der Haupttrocknung das sublimierende Wasser schnell entweichen kann. Da im Vergleich zu

amorph erstarrten Lösungen eine kleinere volumenspezifische Oberfläche zur Verfügung steht, wird allerdings die Nachtrocknung langsamer ablaufen. Meistens stellt die Primärtrocknung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, daher wird der Fokus während des Prozessdesigns in Hinsicht auf die Dauer meist auf diesen Schritt gelegt [62].

Lyoprotektoren

Nachdem die Lösung gefroren ist, dienen Lyoprotektoren dem Schutz des Zielstoffes während der Trocknungsphasen. Eine stabilisierende Wirkung wird unter anderem durch die Einbindung des Zielstoffes in eine engmaschige Matrix erreicht. Diese Wirkung wird durch eine amorphe Erstarrung während des Frierens realisiert. In diesem Fall gleicht die Lösung eher einer erstarrten Flüssigkeit mit sehr hoher Viskosität als einem Kristallgitter. Meist wird der Zielstoff durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken direkt an den Hilfsstoff gebunden („water replacement“) [31,63].

Bulk-Stoffe

Bulk-Stoffe werden verwendet, um eine stabile Produktmatrix zu erzeugen. Meist werden Zucker eingesetzt, da diese günstig und ungefährlich im Umgang sind, sowie auch intravenös in hohen Dosen verabreicht werden dürfen. Bei Bulk-Stoffen muss die beste Konzentration für den gewünschten Produktkuchen gefunden werden. Dieser sollte frei von Verfärbungen sein, keine Risse (engl.: Cracks) aufweisen und weder aufgebläht sein noch sich vom Rand des Vials gelöst haben [40].

Die Qualität eines Lyophilisats wird auch über die Dauer der Re-Suspendierung definiert. Das Produkt sollte sich innerhalb weniger Minuten nach der Zugabe des gewünschten Lösungsmittels vollständig aufgelöst haben. Auch diese Eigenschaft wird maßgeblich von der Art und der Konzentration von Bulk-Stoffen beeinflusst [31],[64].

2.2.3 Behälter

Vials

Pharmazeutische Produkte (engl.: „Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) werden meist in Vials gefriergetrocknet, um haltbar sowie lager- und transportstabil zu werden. Das erlaubt die Einteilung in eine oder mehrere Dosen pro Vial, die bei Bedarf durch Zugabe von injektionsgeeignetem Wasser (engl. Water for injection, WFI) oder Kochsalz-Lösung wieder in Lösung gebracht werden können. Die Vials können unter Schutzatmosphäre oder Vakuum in den Gefriertrocknern selbst verschlossen werden, was eine Kontamination verhindert. Dazu werden Stopfen (engl.: Stopper) eingesetzt, welche Gaskanäle enthalten. Diese werden vor

dem Einbringen in die Gefriertrockner und nach dem Befüllen mit der Lösung so auf den Vials platziert, dass Gas entweichen kann (sog. „teilstoppert“) [35,65–67]. Nach Ablauf des Trocknungsprozesses können die Vials verschlossen werden, indem die Stellflächen sich aufeinander zubewegen und so alle Vials zugleich verschließen [22]. Die Phasen des Verschließens des Vials sind in Abbildung 3 gezeigt.



Abbildung 3: Darstellung der Phasen des Vialverschlusses, von links nach rechts: Vial unverschlossen (1), Vial teilstoppert (2), Vial verschlossen (3), Vial verschlossen und verkapselt (4) [68].

Nach der Entnahme aus dem Gefriertrockner können die mittels Stopfen verschlossenen Vials zusätzlich verkapselt werden. Dadurch wird einem versehentlichen Öffnen vorgebeugt. Außerdem kann die Mitte der Verkapselung entfernt werden, sodass steril mittels einer Kanüle Lösung in das Vial gegeben und wieder entnommen werden kann [69].

2-Kammer-Lösungen

Als 2-Kammer-Lösungen werden Ansätze des Gefriertrocknens mit Behältern mit zwei Kammern bezeichnet. Dieses Vorgehen sollte nicht mit 2-Kammern Gefriertrocknern verwechselt werden, was die Bauart des Geräts selbst bezeichnet. Stattdessen soll die bauliche Trennung im Trocknungsgefäß verschiedene Anwendungsmöglichkeiten ermöglichen. Es gibt mehrere Ansätze für das Gefriertrocknen im 2-Kammer-Einsatz. Im Fokus stehen dabei einerseits Spritzen, sodass eine Eigenanwendung durch den Patienten oder medizinisch geschultes Personal ermöglicht wird. Andererseits wird in Infusionsbeuteln getrocknet.

Bei Spritzen wird das gefriergetrocknete API mittels eines Mittelstopfens vom Lösungsmittel getrennt. Dieser verschiebt sich bei Verwendung, sodass in einem ersten Schritt Mischen und

Lösen stattfindet und abschließend die fertige Injektion direkt verabreicht werden kann [47,70,71].

Das Ziel der Gefriertrocknung in Infusionsbeuteln ist es, das aufwendige Auflösen in den Vials zu vermeiden. Hier sind bei der Verwendung mehrere Spritzen und Kanülen nötig und die Arbeitsschritte müssen bei manchen Stoffen unter einer Zytostatika-Werkbank durchgeführt werden. Daher wird mit einem 2-Kammer-System eines Infusionsbeutel eine Lösung zur Verfügung gestellt, bei welcher lediglich sterile Kochsalzlösung oder WFI in die zweite Kammer gespritzt werden muss. Anschließend wird das Trennsiegel gebrochen und der Infusionsbeutel ist fertig zum Gebrauch. Das Zielprodukt kann auch in Formen aus Metall getrocknet und anschließend in ein dafür vorgesehenes Fach des Infusionsbeutels gegeben werden. Abbildung 4 zeigt diese Lösung. Nach Sterilisierung können die Metallhülsen erneut verwendet werden, während der Infusionsbeutel einmal benutzt wird und Verbrauchsmaterial darstellt [72,73].

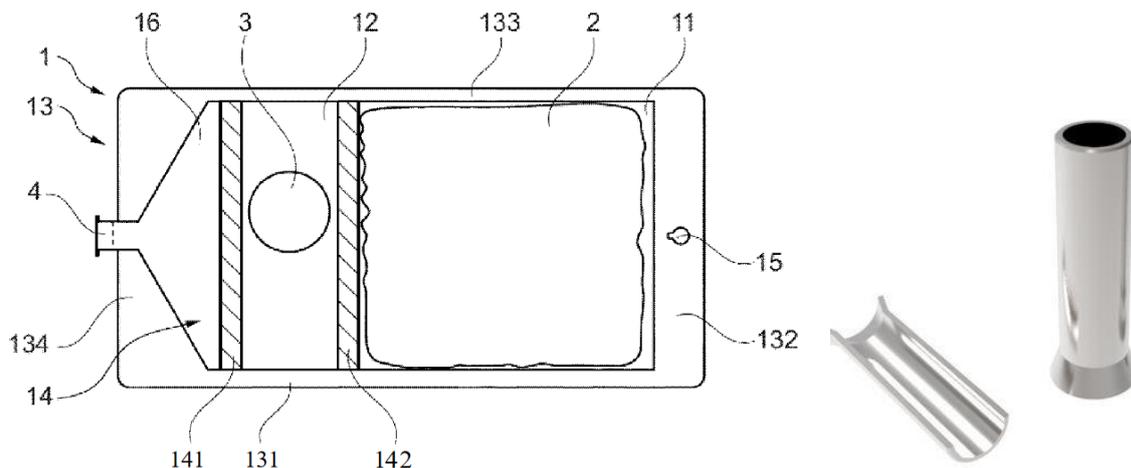


Abbildung 4: Darstellung eines Infusionsbeutels für den Einsatz in der Gefriertrocknung [72] (links) und einer Metallform für die Trocknung des Zielproduktes [73] (rechts).

Insgesamt sind im Verhältnis zur klassischen Vial-Lösung nur wenige 2-Kammer-Lösungen etabliert. Gründe dafür sind die komplizierte Abfüllung und Trocknung [74].

Schalen

In der Lebensmittelindustrie werden Produkte hauptsächlich in Schalen (engl. Bulk containers) getrocknet. Auf diesen werden beispielsweise Früchte ohne weitere Verpackung ausgebreitet und getrocknet. Diese Methode ermöglicht die Trocknung großer Mengen von Material in kleinen Trocknungskammern, im Vergleich zu pharmazeutischen Gefriertrocknern. Ein Beispiel ist in Abbildung 5 gezeigt, hier werden Himbeeren ohne Behälter getrocknet. Die Gefriertrocknung wird zur Entfernung von Wasser gewählt, da Form, Farbe, Geschmack und

die Rehydrierungseigenschaften der getrockneten Früchte besser ist als bei anderen Trocknungsmethoden, wie Sprüh- oder Lufttrocknung. Zudem ist die Restfeuchte geringer [64,75]. Allerdings ist der spezifische Energieverbrauch der Trocknung höher [64].



Abbildung 5: Gefriergetrocknete Früchte in Schalen [76].

2.2.4 Frieren

Durch den Verlauf des Einfriervorgangs kann die Art des Produktkuchens beeinflusst werden. Dadurch werden auch die späteren Schritte der Haupt- und Nachtrocknung beeinträchtigt [61]. Grundsätzlich gilt, dass bei gröberen Strukturen, beispielsweise großen Eiskristallen, eine schnellere Haupttrocknung erreicht wird. Das liegt an den resultierenden größeren Poren im getrockneten Produkt, welche das sublimierende Eis schneller durchströmen kann. Für die Nachtrocknung hingegen sind Produktkuchen mit kleineren Poren und damit größerer spezifischer Oberfläche bevorzugt. Durch letztere kann der Desorptionsvorgang schneller stattfinden [59,77].

Abkühlgeschwindigkeit

Die Struktur der gefrorenen Lösung wird durch die Abkühlgeschwindigkeit dahingehend beeinflusst, dass auch die Geschwindigkeit des Frierens selbst beeinflusst wird. Ein schnelleres Frieren sorgt für kleinere Eiskristalle, da weniger Zeit zur Erstarrung zur Verfügung steht, bevor der Vorgang abgeschlossen ist. Zusätzlich wird der Grad der Unterkühlung beeinflusst. Wird langsam gekühlt, kann eine starke Unterkühlung unter den eigentlichen

Gefrierpunkt erreicht werden. Je stärker die Lösung unterkühlt, bevor sie anfängt zu frieren, desto schneller ist der Erstarrungsvorgang [78]. So werden kleinere Eiskristalle und Poren erreicht, die nach der Sublimation eine höhere spezifische Oberfläche aufweisen. Nachteil von schnellem Frieren kann aber ein Bruch des Behälters sein, da das Volumen von wässrigen Lösungen schnell zunimmt [40,61].

Annealing

Während des Annealings werden Temperaturen um die Glasübergangstemperatur angefahren. Durch das Antauen und Frieren der Lösung kann so ein Produktkuchen erzeugt werden, welcher homogener ist als bei einfacher Erstarrung [79]. Diese Methode wird meist bei amorph gefrierenden Lösungen angewendet, da die Viskosität hier stark von der Temperatur abhängt. Zudem kann eine Batch-Homogenität aller Vials erreicht werden. Werden Lösungen in individuellen Behältern, beispielsweise Vials, in einem Gerät gemeinsam eingefroren, können die Zeitpunkte des Starts sowie des Endes der Erstarrung bei einem einfachen Anfahren der Zieltemperatur durch eine Temperaturrampe bis zu mehreren Stunden voneinander abweichen [41,42,80,81].

Controlled Nucleation

Unter „Controlled Nucleation“ versteht sich die kontrollierte Initialisierung des Erstarrungsvorgangs von Lösungen. Das Prinzip besteht darin, die Lösung zu unterkühlen und das Frieren durch einen Impuls in allen Behältern im Gerät gleichzeitig auszulösen [81]. Dazu existieren verschiedene Techniken. Beispielsweise kann Eisnebel in die Trocknungskammer gegeben werden, welche durch Nukleationskeime die Erstarrung auslöst. Alternativen als Auslöser können ein mechanischer Impuls, ein Druckstoß oder Ultraschallimpulse sein [81,82]. Hierfür ist eine ausreichende Unterkühlung notwendig, damit die Erstarrung in allen Behältern in der Trocknungskammer gleichzeitig beginnt. Die Möglichkeiten eines mechanischen Impulses oder eines Druckstoßes werden aber bevorzugt, wenn mit pharmazeutischen und aseptischen Produkten gearbeitet wird, um potentiellen Verunreinigungen vorzubeugen [82].

Aseptische, partikelfreie Produktionsumgebungen können die Unterkühlung von Lösungen stark erhöhen. So können statt -15 °C in Pilot-Gefriertrocknern bis zu -40 °C bei industriellen Bedingungen erreicht werden [83].

Flüssigstickstoff

Das Einfrieren von Lösungen durch das Verbringen der gefüllten Behälter in Bäder mit flüssigem Stickstoff findet meist statt, wenn ein Einfrieren in der Trocknungskammer nicht möglich ist. Durch die Temperatur des Flüssigstickstoffs von -196 °C unter Atmosphärendruck findet eine Erstarrung sehr schnell statt. Dieser Vorgang ist allerdings auch sehr unkontrolliert und abhängig vom Volumen der Lösung und der Behälterart [84,85].

Eine weitere Anwendung ist das sogenannte „spin freezing“. Hierbei wird ein Vial am Kragen befestigt und über die Längsachse gedreht. Die enthaltene Lösung wird durch die Fliehkräfte gleichmäßig an der Wand verteilt. Anschließend wird das Vial, immer noch drehend, in ein Bad mit Flüssigstickstoff getaucht oder mit verdampfendem Stickstoff eingefroren. So können dünne Produktkuchen an den Vialwänden erzeugt werden, die in schnellerer Trocknung resultieren sollen [86–88].

2.2.5 Primärtrocknung

Während der Primär- oder Haupttrocknung wird das gefrorene Lösungsmittel entfernt. Dies geschieht durch Sublimation, während welcher das Lösungsmittel vom festen Zustand direkt in den gasförmigen übergeht. Das Überspringen des Siedevorgangs ermöglicht eine sehr schonende Trocknung, was die Gefriertrocknung attraktiv für die Trocknung thermosensibler Produkte macht [89–91]. Zurück bleibt eine Matrix aus getrocknetem Material. Damit diese nicht in sich zusammenfällt, werden Bulk-Stoffe zu der Lösung gegeben, welche das Produkt mechanisch durch das Einbinden in diese Matrix stabilisieren [26,92]. Hier zeigt sich ein weiterer Vorteil der Gefriertrocknung, da Produkte wie beispielsweise Proteine durch die Abwesenheit von Flüssigkeit und die Stabilisierung in der Matrix aus Bulk-Stoffen vor Denaturierung geschützt werden. So können sehr lange Lagerzeiten erreicht werden [37,93].

Für die Auslegung der Primärtrocknung muss die Kollapstemperatur bekannt sein. Bei dieser Temperatur treten die ersten Veränderungen im gefrorenen Produkt auf, es kollabiert. Diese Temperatur muss während der Haupttrocknung zu jedem Zeitpunkt unterschritten sein, da sonst ein Phasenwechsel fest-flüssig (schmelzen) statt fest-gasförmig (sublimieren) stattfindet [32,33]. Von dieser Temperatur wird ein ausreichender Abstand nach unten gehalten, üblicherweise zwischen drei und fünf Kelvin [58]. Mit der bekannten Temperatur kann aus dem Zustandsdiagramm des Lösungsmittels der benötigte Kammerdruck abgelesen werden. Der Kammerdruck während der Haupttrocknung wird auf ca. 35 % dieses Wertes eingestellt, um eine ausreichende Triebkraft für die Sublimation zu gewährleisten [58]. Die benötigte Sublimationsenthalpie wird durch eine Wärmequelle zur Verfügung gestellt. Die Sublimation selbst findet nur an der Phasengrenzfläche zwischen gefrorenem Lösungsmittel und

Atmosphäre statt [34]. Aus diesem Grund wird versucht, die Primärtrocknung zu optimieren, indem die Stärke des zu trocknenden Produktes minimiert wird [86–88]. Dies bringt zwei Vorteile: erstens eine Verringerung des Wegs für die Wärmeleitung zur Sublimationsfront, zweitens eine Verringerung des Wegs des sublimierten Dampfes durch das trockene Produkt. Beides resultiert in einer Verkürzung der Haupttrocknungszeit [70,94,95].

2.2.6 Sekundärtrocknung

Nach Abschluss der Primärtrocknung kann weiterhin Wasser im Produkt vorliegen. Dieses ist physikalisch gebunden. Es wird statt durch Sublimation durch Desorption aus der Matrix, dem sogenannten Produktkuchen, entfernt. Für diesen Vorgang muss erneut Energie zugeführt werden. Es können dabei Temperaturen oberhalb der Kollapstemperatur gewählt werden, da kein sublimierfähiges Lösungsmittel mehr vorhanden ist. Die maximale Produkttemperatur muss während dieser Phase unterhalb der Grenze liegen, bei welcher das Produkt thermisch beschädigt wird [43,44,96]. Die Nachtrocknung benötigt meist weniger Zeit als die Haupttrocknung, da die Desorption zeitgleich überall im Produkt stattfinden kann. Die Dauer der Trocknung wird jedoch über den Anteil des gebundenen Wassers definiert. Zudem kann sie bereits während der Haupttrocknung in den Teilen des Produkts, in welchen die Sublimation abgeschlossen ist, beginnen [45,97].

2.3 Quality-by-Design

Quality-by-Design (QbD) stellt einen systematischen Ansatz zur Prozessentwicklung dar. Dabei wird das Augenmerk auf das Produkt- und Prozessverständnis gelegt sowie die Prozesssteuerung. Messung und Regelung basieren dabei auf wissenschaftlichem Verständnis sowie Risikoanalyse und -management. Dabei stellt QbD mehr als nur die Anwendung von Versuchsplänen dar. Es besteht aus einem Konzept, welches von regulierenden Behörden wie der U.S. Food and Drug Administration (FDA) verlangt wird. Es dient zur kontinuierlichen Verbesserung des Prozesses, in welcher Prozessanalysetechnik (engl. Process Analytical Technology, PAT) als unterstützende Technologie zur Anwendung kommt [6,98–101]. QbD kann auf den gesamten Prozess der Entwicklung sowie Herstellung von (pharmazeutischen) Produkten angewendet werden. Dazu zählen die Produktentwicklung, Produktcharakterisierung, Herstellung und Prozessentwicklung [102]. Dieser Ansatz dient durch die systematische Anwendung von statistischen und analytischen Methoden in Kombination mit Risikomanagement dazu, die Qualität eines Produktes in allen Phasen durch einen sicheren Prozess zu gewährleisten. Hierdurch kann neben einer erhöhten

Prozessrobustheit auch eine schnellere Genehmigung des Prozesses erreicht werden. Ziel ist die kontinuierliche Verbesserung des Prozesses [103]. Die Anwendung in der pharmazeutischen Industrie wird durch Richtlinien, erarbeitet durch das International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), beschrieben. Dabei handelt es sich um die ICH Q8 „Pharmaceutical Development, ICH Q9 „Quality Risk Management“ und ICH Q10 „Pharmaceutical Quality System“, welche zwischen 2009 und 2012 von U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) eingeführt wurden [99–101,103]. Die ICH Q8 legt für die Produktion von Pharmazeutika die folgenden Inhalte für die Prozessentwicklung mittels QbD fest:

- Festsetzen des gewünschten Produktprofils in Hinsicht der qualitativen Anforderungen (engl. Quality Target Product Profile, QTPP)
- Identifikation der kritischen Qualitätseigenschaften (engl.: Critical Quality Attributes, CQAs)
- Bestimmung der Zusammenhänge zwischen den CQAs und den Eigenschaften von Material und Prozess
- Ausführung von Risikoanalyse und -management
- Ausarbeitung einer Regelstrategie [99].

Die Regelstrategie kann dabei einen multidimensionalen Betriebsbereich (engl. Design Space) hinsichtlich Kombination und Wechselwirkungen von Eingangsvariablen beinhalten. Abweichungen innerhalb dieses Bereichs werden nicht als Änderungen im Prozess angesehen. Das Überschreiten der Grenzen des Betriebsbereichs wiederum bedingt eine nachträgliche Zulassung [99].

Die Auswirkungen von Abweichungen der Eingangsvariablen können mittels einer Kombination von statistischer Versuchsplanung (engl. Design of Experiments, DoE) und validierten Prozessmodellen innerhalb des Betriebsbereiches simuliert werden. Zusätzlich wird die Produktqualität durch die Kombination der Regelstrategie durch ein Konzept zur PAT unterstützt. PAT stellt hierbei mehr als nur die Messung von Parametern und Zielgrößen dar, es ist ein konsequenter Ansatz innerhalb von QbD. Die Einbindung ist auch in Abbildung 7 zu sehen. Die Modellierung kann dabei helfen, kritische Prozessparameter (engl. Critical Process Parameters, CPPs) zu identifizieren. Damit kann ein PAT-Konzept entwickelt werden, welches sich lediglich auf diese CPPs konzentriert.

Mit dem erreichten vertieften Prozessverständnis können auf Grundlage der Regelstrategie, des PAT-Konzepts sowie der Risikoanalyse Vorschläge für ein Konzept für Echtzeit-Freigabe-Kontrolle (engl. Real-Time Release Testing, RTRT) gemacht werden. Diese beschreibt die

Fähigkeit, das QTPP auf der Grundlage von Messung von (kritischen) Produkt- und Prozessdaten zu bewerten und sicherzustellen [99].

2.3.1 Einsatz von Prozessmodellen

Das erweiterte Prozessverständnis durch die Anwendung von QbD kann in Prozessmodellen angewendet werden. Diese können für Prozessentwicklung, Scale-Up, Prozessüberwachung und -steuerung und auch die kontinuierliche Verbesserung bestehender Prozesse genutzt werden [34,91,96,104–107].

Da Modelle die Realität abstrakt beschreiben, basieren sie auf der Tiefe des Verständnisses für Produkt und Prozess. Ist wenig über beispielsweise einen Prozess bekannt, werden empirische Ansätze zur Simulation angewendet. Diese können lediglich für bekannte Parameterkombinationen verwendet werden, da sie auf bereits durchgeführten Experimenten und gemessenen Größen basieren. Mechanistischen Modellen hingegen liegen physikalisch-chemische Formeln zugrunde. Dafür ist es nötig zu wissen, welche Prozesse ablaufen, ob und welche Zusammenhänge bestehen und welchen Einfluss Veränderungen auf die kritischen Qualitätseigenschaften haben [108]. Eine Veranschaulichung der unterschiedlichen Modellarten und Beispielen ist in Abbildung 6 zu sehen.

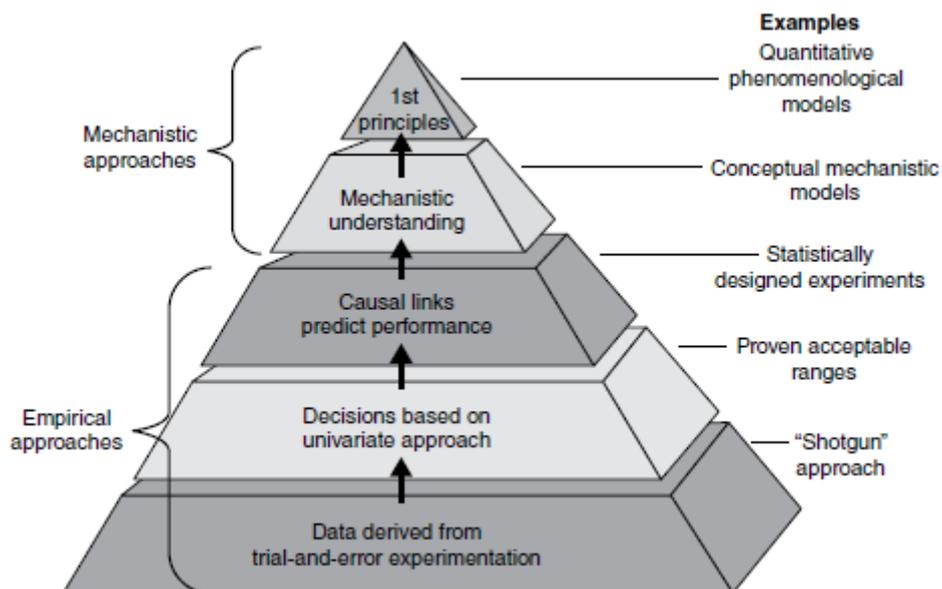


Abbildung 6: "Wissenspyramide" für die Entwicklung von mathematischen Modellen [109].

Jedes Prozessmodell ist lediglich so genau wie die korrespondierenden Parameter. Dabei wird unterschieden zwischen Prozess- und Modellparametern. Prozessparameter variieren in einem Bereich und können sich so auf den Prozess und die entsprechenden Zielgrößen

auswirken. Eingegebene Modellparameter verändern sich nicht mehr während das Modell läuft. Auf dieser Basis muss zwischen der Genauigkeit und der Präzision eines Modells unterschieden werden. Ist ein Modell genau, liefert es Ergebnisse, die nahe an den experimentellen Werten liegen. Bei hoher Präzision liegen die Schwankungen des Modells unterhalb der Messabweichung bei wiederholten Experimenten. Schwankungen in Modellergebnissen sind durch variierende Modellparameter begründet. Um diese Schwankungen der wie erwähnt statischen Modellparameter zu simulieren, werden sie in ihren maximalen und minimalen Werten bezüglich ihrer Messwerte oder der bekannten Abweichung der Messinstrumente variiert. Hierfür können beispielsweise Monte-Carlo Simulationsstudien angewendet werden [6,7,110,111].

Um die benötigten (kritischen) Modellparameter mit ausreichender Genauigkeit und in gleichbleibender Qualität zu erhalten, muss ein Modellparameterbestimmungskonzept ausgearbeitet werden. Dieses gibt vor, auf welchem Weg welche Parameter bestimmt werden. Ebenfalls wird definiert, welche Parameter pro Produkt und/oder Lauf bestimmt werden müssen, und welche Parameter beispielsweise anlagencharakteristisch sind und nur einmal bestimmt werden müssen. Da das Modellparameterbestimmungskonzept ebenfalls Teil von QbD ist, wird durch die Anwendung die Verlässlichkeit der Simulationsergebnisse sichergestellt. Damit können diese ebenfalls für die Prozessentwicklung, -überwachung und -weiterentwicklung eingesetzt werden [112–115].

Werden die erwähnten Ergänzungen durch die Prozessmodellierung berücksichtigt, ergibt sich das Flussdiagramm für die Anwendung von QbD in der Prozessentwicklung wie in Abbildung 7.

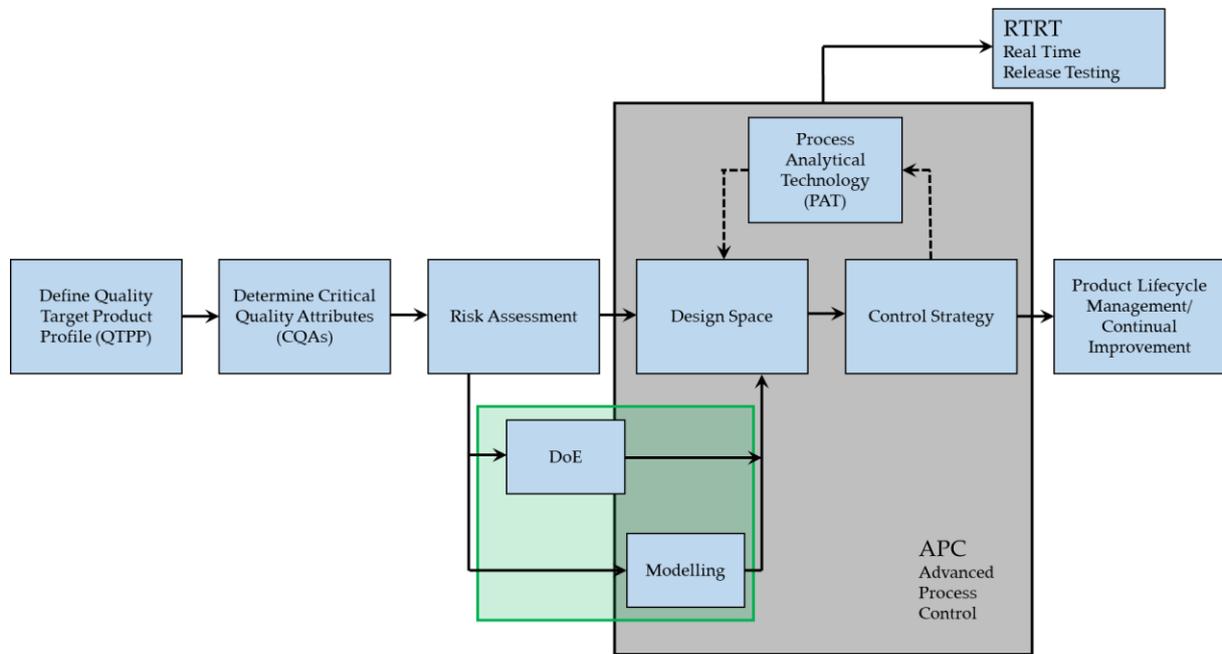


Abbildung 7: Flussdiagramm des QbD Ansatzes für die modellgestützte Prozessentwicklung (nach [7]).

Die Risikobewertung (engl.: Risk assessment) hilft dabei, die kritischen Parameter mit dem höchsten Einfluss auf den Betriebspunkt im Vorfeld der Experimente zu identifizieren [116,117]. Dieser Einfluss kann mithilfe eines Fischgräten-Diagramms, auch Ishikawa-Diagramm genannt, visualisiert werden. Alternativ können auch „Risk-Occurence“ Diagramme verwendet werden, welche das Risiko für den Prozess gegen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Abweichung zueinander ins Verhältnis setzen. Beide Diagramme bezogen auf die Dauer des Gefriertrocknungsprozesses sind in Abbildung 8 dargestellt.

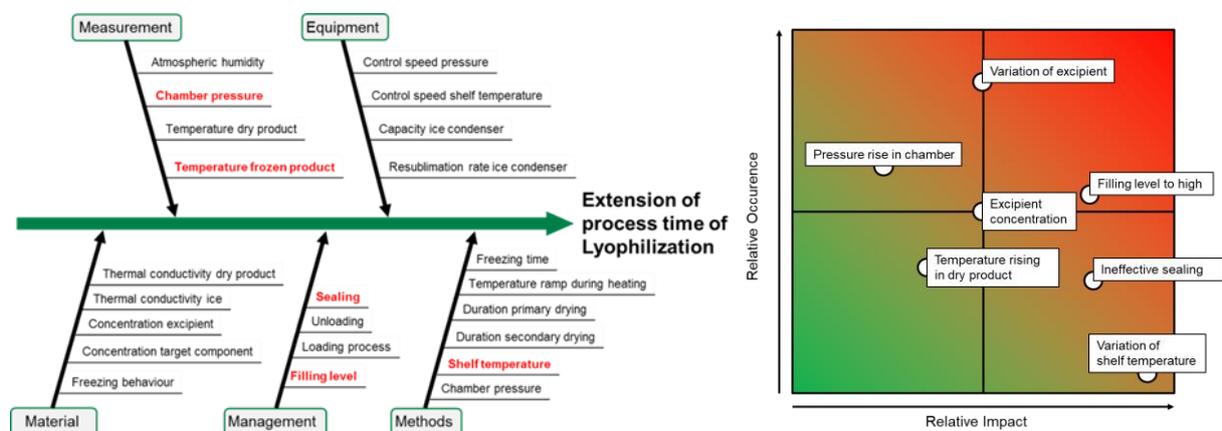


Abbildung 8: Ishikawa-Diagramm (links) und Risk-Occurence Diagramm (rechts) am Beispiel der Gefriertrocknung [7].

Während der Überprüfung auf Anwendbarkeit des Modells muss zwischen den Begriffen Verifizierung und Validierung unterschieden werden. Bei der Verifizierung wird überprüft, ob das Modell richtige Ergebnisse liefert. Die Validierung liefert die Aussage darüber, ob das Modell geeignet ist. Die Verifizierung kann anhand von vorherigen Versuchen oder dem Vergleich zu Experimenten aus der Literatur durchgeführt werden. Die Validierung eines Prozessmodells ist bedeutend aufwendiger und findet deswegen meist innerhalb des gewählten Design Spaces statt. Bei der Validierung werden sowohl die Genauigkeit als auch die Präzision des Modells geprüft. Liegen beide über denen durch Experimente gewonnenen Ergebnissen, gilt das Modell als validiert und kann innerhalb des QbD Ansatzes verwendet werden. So können Experimente durch Simulationen ersetzt werden, was eine Zeitersparnis bedeutet. Bei besonders hochpreisigen Produkten können zudem hohe Kosten eingespart werden [118–120]. Ein Vorschlag für den geregelten Ablauf für die Entwicklung von Prozessmodellen ist in Abbildung 9 gegeben.

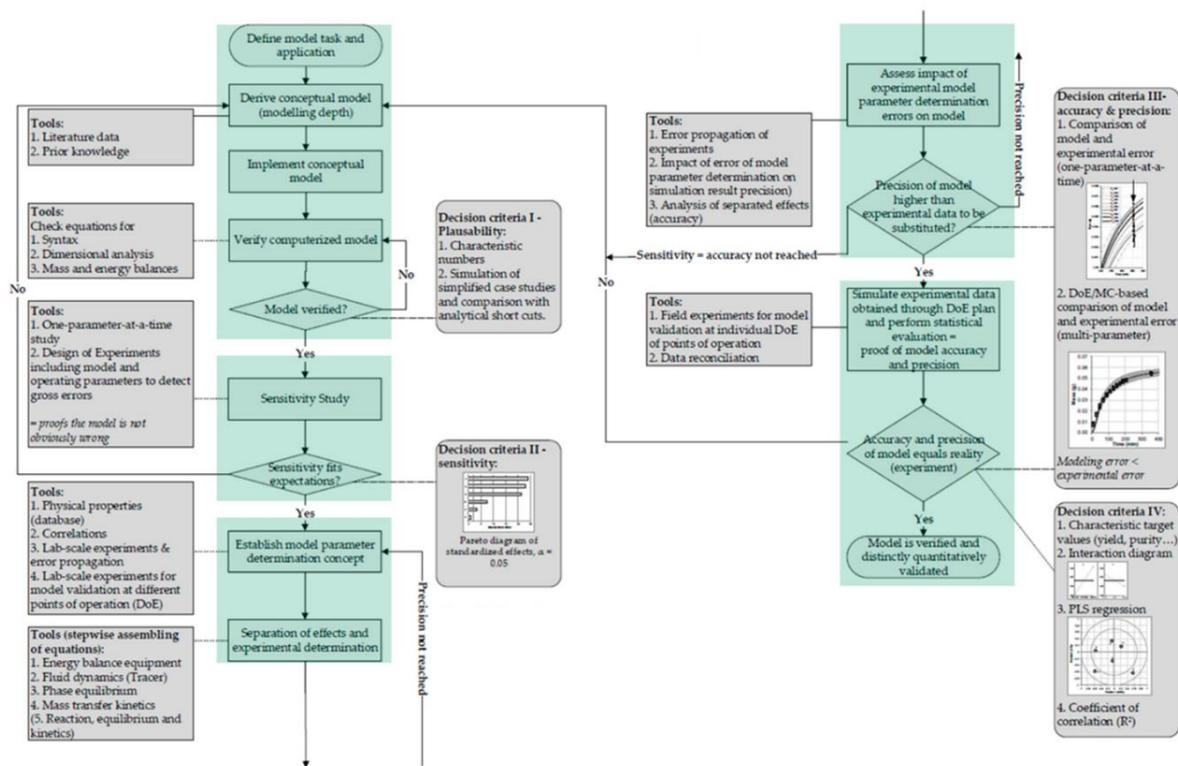


Abbildung 9: Workflow zur Validierung von Prozessmodellen für die Anwendung in der modellgestützten Prozessentwicklung [7].

2.3.2 Integration mit PAT

Validierte Prozessmodelle können verschieden eingesetzt werden. Ein naher liegender Ansatz ist der Einsatz für automatisierte Prozesssteuerung. Hierfür werden Prozessmodelle mit

Prozessanalysetechnik (engl.: Process Analytical Technology, PAT) gekoppelt. PAT beinhalten nicht nur den Einsatz von Sensoren, sondern auch die Entwicklung hin zur erweiterten Prozesskontrolle. Diese kann RTRT ermöglichen. Das bedeutet, dass die Qualität des herzustellenden Produktes während des Produktionsprozesses bewertet wird. Dieses wird durch die Aufzeichnung der CQAs ermöglicht. Dieser Schritt wird zusammen mit der Messung und Beeinflussung der CQAs durch die Messung und Steuerung der CPPs im Rahmen des PAT-Konzeptes ermöglicht [6,121,122].

Durch die Kenntnis der CPPs kann die Art und Anzahl der Messstellen auf die minimal notwendige reduziert werden. Falls invasiv gemessen werden muss, kann so eine Beeinflussung des Produktes durch die Messung minimiert werden. Ein Beispiel für so eine Messung ist die Einbringung von Temperatursensoren in Injektionsvials während des Prozesses. Durch den Sensor wird eine Wärmebrücke geschaffen, welche sowohl die gemessene Größe als auch das Medium beeinflusst. Die Wahl der richtigen Parameter als auch der Messmethode sind ebenfalls wichtige Punkte der Integration von Prozessmodellen mit PAT [6,56,57,83,121–125].

Im Folgenden wird auf die gemessenen Parameter während des Trocknungsprozesses in der Lyophilisation eingegangen.

Produkttemperatur

Da die Produkttemperatur eine wichtige Größe zur Beurteilung der Prozessgüte darstellt, wurden immer wieder neue Möglichkeiten zur Messung dieser gesucht. Die klassische Möglichkeit besteht in der Messung per kabelgebundener Sensoren. Diese werden in die flüssige Lösung eingebracht und mit eingefroren. Sie können sowohl zur Beurteilung dienen, ob eine Lösung komplett gefroren ist, als auch ob während des Trocknungsprozesses die Temperaturgrenzen eingehalten werden. Nachteil kabelgebundener Sensoren ist, dass nur einzelne Produktbehälter gemessen werden und damit keine Aussage über die Temperatur aller im Gefriertrockner enthaltenen Behälter getroffen werden kann. Zudem wird durch die im Verhältnis zu Vials großen Sensoren eine Wärmebrücke geschaffen. Diese kann die Temperatur der gemessenen Vials beeinflussen. Da gemessene Vials nicht richtig verschlossen werden können, und der Sensor aus dem getrockneten Produkt entfernt werden muss, können die gemessenen Vials anschließend nicht verwendet werden [126–130].

Neue Sensoren können die Produkttemperatur kabellos bestimmen. Diese werden ebenfalls in die Lösung eingebracht. Die Temperatur wird über einen Kristall bestimmt. Der Aufbau des Sensors beinhaltet eine Antenne, über welche der Kristall mittels Mikrowellen angeregt wird. Abhängig von der resultierenden Schwingung des Kristalls kann auf die Temperatur

rückgeschlossen werden [131,132]. Diese Art der Sensorik ermöglicht die freie Positionierung auf der Stellfläche,

Ein gänzlich anderer Ansatz zur Produkttemperaturbestimmung besteht in dem sog. Manometric Temperature Measurement (MTM). Diese Methode kann nur in 2-Kammer-Gefriertrocknern durchgeführt werden und bestimmt die Temperatur an der Sublimationsoberfläche. Dafür wird die Klappe zwischen der Trocknungskammer und dem Eiskondensator geschlossen [127]. Ein Drucksensor nimmt den zeitlichen Verlauf des Druckanstiegs in der Kammer wahr. Diese Daten werden mit mehreren Annahmen über den Mechanismus gekoppelt, welcher für den Druckanstieg verantwortlich ist:

- Die Sublimation findet isotherm durch das getrocknete Material statt.
- Eine Erhöhung der Temperatur an der Sublimationsoberfläche durch ein Wandern dieser nach unten, bedingt durch das Temperaturprofil der gefrorenen Schicht.
- Ein Anstieg der Temperatur der gefrorenen Schicht durch den kontinuierlichen Wärmefluss durch die warme Stellfläche.
- Kammerlecks [126–129].

Es wird lediglich die kälteste Produkttemperatur bestimmt [127]. Es ist allerdings bekannt, dass Inhomogenitäten bezüglich der Temperatur auf einer Stellfläche auftreten können [133]. Diese können mittels MTM nicht berücksichtigt werden. Außerdem ist nicht bekannt, inwieweit eine Gewichtung der unterschiedlichen Temperaturen stattfindet [127].

Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy (TDLAS)

TDLAS kann für die Bestimmung mehrerer Prozessgrößen eingesetzt werden. Klassischerweise wird diese Messmethode zur Bestimmung von Gaszusammensetzungen angewendet. Sie besteht aus der Verwendung einer ‚Near-Infrared‘ (NIR, dt.: nah-Infrarotlicht) Spektroskopie. Gase werden über die stoffspezifische Absorption des Lichtes analysiert. Für die Gefriertrocknung wurde sie weiterentwickelt. Durch die Positionierung zwischen Trocknungs- und Kondensatorkammer bei 2-Kammer-Gefriertrocknern soll zusätzlich der Massenstrom des gasförmigen Wassers bestimmt werden. Für diesen Zweck wird der Laserstrahl im 45 °-Winkel positioniert. Das ermöglicht das Auftreten des Doppler-Effekts, von welchem auf die Gasgeschwindigkeit und damit den Massenstrom geschlossen werden kann. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Kreuzung zweier Lichtstrahlen, um denselben Effekt zu erzeugen und die Messung robuster zu gestalten. Eine Darstellung des Aufbaus der TDLAS ist in Abbildung 10 gezeigt.

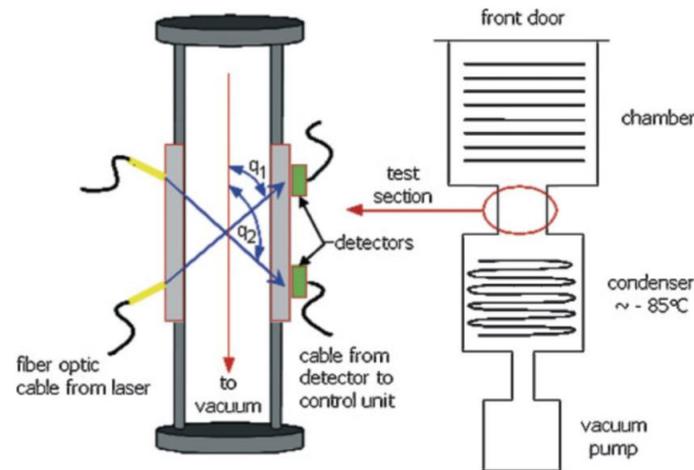


Abbildung 10: Aufbau und Funktionsweise der TDLAS [134].

Durch die Analyse des Massenstroms kann sowohl der Sublimationsstrom des Wassers und folglich auch der Endpunkt beider Trocknungsphasen gemessen werden [83,134,135].

In charakterisierenden Versuchen kann durch die Anwendung von TDLAS auch auf den Wärmeübertragungskoeffizienten k_{vial} als Funktion des Kammerdrucks geschlossen werden [135].

Eine Einschränkung von TDLAS besteht in der Anwendung. Durch die Notwendigkeit des Einbaus zwischen Trocknungs- und Eiskondensatorkammer kann die Technologie nur für 2-Kammer-Gefriertrockner eingesetzt werden.

Kammerdruck

In der Gefriertrocknung werden zwei unterschiedliche Arten der Druckmessung eingesetzt, kapazitive Sensoren und Pirani-Sonden. Während der kapazitiven Druckmessung wird eine Membran bei Veränderung des Drucks bewegt, welche einen Piezo-Kristall belastet. Durch die entstehende Spannung wird der Kammerdruck während des Prozesses bestimmt. Pirani-Sonden beruhen auf dem Prinzip, dass die Wärmeleitfähigkeit von Gasen druckabhängig ist. Durch die Empfindlichkeit dieser Sensoren werden sie vor allem für die Messung von Feinvakuum eingesetzt [13,60,136–138].

Da die Zusammensetzung der Atmosphäre in der Kammer sich mit sublimierendem und resublimierendem Wasser verändert, ist die kapazitive Messung genauer und die Pirani-Sonde weicht vom tatsächlichen Kammerdruck ab. Dieser Effekt wird genutzt, um eine Endpunktsbestimmung der Trocknungsphasen durchzuführen. Der Druck der Pirani-Sonde verändert sich und bleibt anschließend stationär, sobald kein Wasser mehr in der Atmosphäre vorliegt. Sind beide Sensoren im Gefriertrockner verbaut, kann eine komparative

Druckmessung durchgeführt werden. Sobald die Werte beider Sensoren gleich sind, ist der Endpunkt einer Trocknungsphase erreicht [137,139,140].

Trocknungsendpunkt

Der Hauptgrund, warum die Gefriertrocknung in Vials oft den geschwindigkeitsbestimmenden Prozessschritt und damit den Flaschenhals (engl.: Bottleneck) vieler Prozesse darstellt, ist die lange Dauer der Primärtrocknung. Damit stellt der Endpunkt der Trocknungsphasen einen wichtigen Parameter während der Gefriertrocknung dar. Dieser kann, wie bereits beschrieben, auf verschiedene Arten bestimmt werden; stationäre Produkttemperatur, komparative Druckmessung und über den Massenfluss (TDLAS). Zudem wurden auch Methoden zur Messung des Gewichts von Vials während der Gefriertrocknung entwickelt. Bleibt das Gewicht stationär, findet kein Massenstrom mehr statt und die Trocknung kann als abgeschlossen betrachtet werden. Immer mehr Gefriertrockner werden auch mit einem automatisierten Druckanstiegstest gebaut. Hierbei wird ein Ventil zwischen Trocknungs- und Kondensatorkammer kurzzeitig geschlossen. Bei Druckanstieg in der Trocknungskammer findet noch ein Transport von Wasser aus dem Produkt statt und der Endpunkt der Trocknung ist noch nicht erreicht [83,121,122,129,130,140,141].

Restfeuchte

Eine der wichtigsten Zielgrößen der Gefriertrocknung stellt die Restfeuchte des Produktes dar. Ist nach Abschluss der Haupttrocknung noch festes Wasser vorhanden, kollabiert das Produkt bei Temperaturen über 0 °C bei Normaldruck und kann nicht verwendet werden. Ist die Restfeuchte des Produktes nach der Nachtrocknung nicht erreicht oder die gewünschte Restfeuchte unterschritten, kann die Haltbarkeit der Produkte kompromittiert werden und das Prozessziel ist ebenfalls nicht erreicht [23,79,142–144].

Die Restfeuchte von gefriergetrockneten Produkten in Vials kann über Karl-Fischer-Titration bestimmt werden. Hier wird das Produkt aus dem Behälter entfernt und im Titranden aufgelöst. Während der folgenden Titration kann auf den quantitativen Anteil des Wassers geschlossen werden [145,146].

Eine weitere Methode besteht im Auswiegen der Proben. Hier wird aus der Differenz der Massen vor und nach der Gefriertrocknung auf das entfernte Wasser aus dem Produkt geschlossen [145].

Neuere Methoden bestehen im Wiegen von Vials während des Prozesses. Hierzu wird ein Vial eingespannt und in regelmäßigen Abständen angehoben. Die Massendifferenz lässt auf die Restfeuchte während der Trocknung rückschließen [147].

2.3.3 Statistische Versuchsplanung

Um das Verhalten eines Prozesses innerhalb bestimmter Parametergrenzen zu charakterisieren, sind Experimente notwendig. Diese geben Aufschluss über den qualitativen und quantitativen Einfluss der untersuchten Parameter auf die zuvor definierten Zielgrößen. Um eine statistische Auswertung durchzuführen, werden Versuchspläne mit einem Mittelpunkt angewendet (engl. Design of Experiments (DoE) with Center Point (CP)). Diese haben zum Ziel, die statistische Signifikanz einer Parametervariation auf die Zielgrößen zu berechnen. So wird unter Anderem der QbD-Ansatz ermöglicht, da ausreichend Wissen über einen Betriebsbereich generiert wird [148].

Für vollfaktorielle Versuchspläne lässt sich auch auf Wechselwirkungen zwischen den Parametern und deren Einfluss schließen. Die Genauigkeit, oder auch Auflösung (engl. Resolution), eines Versuchsplans wird mit römischen Nummern gekennzeichnet. Die niedrigste Stufe ist eine drei (III). Um zwischen Haupteffekten und Wechselwirkungseffekten mehrerer Parameter unterscheiden zu können ist jedoch eine Auflösung größer fünf (V) nötig. Die Anzahl der Versuche berechnet sich dabei aus der Anzahl der Parameter, potenziert mit der Anzahl der Stufen. Zusätzlich wird der Mittelpunkt durchgeführt und wiederholt, sodass diese Anzahl Experimente addiert werden muss. Für einen Versuchsplan mit zwei Parametern, zwei Stufen und einem dreifach wiederholten Mittelpunkt ergeben sich so die in Formel (1) berechneten sieben Experimente.

$$2(\text{Parameter})^{2(\text{Stufen})} + 3(\text{CP}) = 7(\text{Experimente}) \quad (1)$$

Wird beispielsweise ein dreistufiger Plan mit vier Parametern bei gleicher Wiederholung des Mittelpunkts untersucht, erhöht sich die Versuchsanzahl für einen vollfaktoriellen Plan auf 259. Da die Durchführung eines solch umfangreichen Versuchsplans jedoch kaum wirtschaftlich ist, wird an dieser Stelle meist ein teilfaktorieller Versuchsplan gewählt, welcher nicht alle Kombinationen der Faktorstufen betrachtet werden. Für einen zweistufigen Versuchsplan ist die Auflösung im Diagramm der Anzahl der Parameter (Factors) gegen die Anzahl der Versuche (Runs) in Abbildung 11 gezeigt.

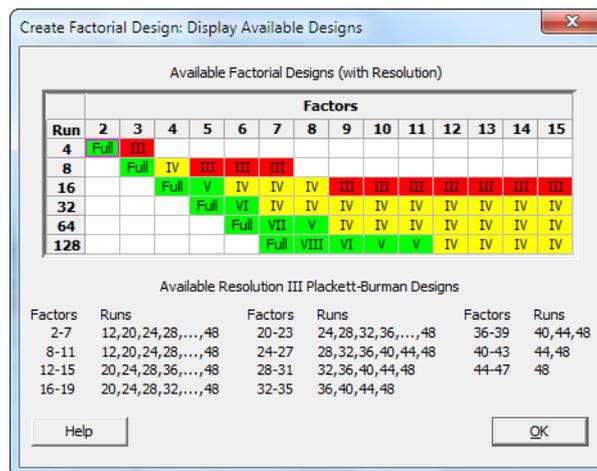


Abbildung 11: Auflösung eines zweistufigen Versuchsplans bei gegebener Versuchs- und Parameteranzahl [149].

Es ist ersichtlich, dass mit mehr berücksichtigten Faktoren die Anzahl der Versuche stark ansteigt. In diesem zweistufigen Plan kann allerdings auch mit einem teilfaktoriellen Plan eine Auflösung von V erreicht werden. Versuchspläne mit geringerer Auflösung können nicht mehr zwischen den Haupteffekten und gegebenenfalls auftretenden Faktor-Wechselwirkungen und Wechselwirkungen höherer Ordnung unterscheiden.

Um keine Zeit in die Untersuchung unnötiger Zusammenhänge zu investieren und auf diesem Weg auch teure Experimente zu vermeiden, kann zunächst ein Screening-Versuchsplan für die Untersuchung der wichtigsten Faktoren angewendet werden. Dieser ist nicht vollfaktoriell und kann dazu dienen, nicht signifikante Faktoren für nachfolgende Versuchspläne zu eliminieren [148]. Für diesen Zweck reicht eine Auflösung von III aus. Diesen Fakt machen sich Versuchspläne wie z.B. solche nach Plackett-Burman zunutze. Dieser hat zum Ziel, die Haupteffekte aller Faktoren mit der geringstmöglichen Anzahl an Versuchen zu bestimmen. Die Haupteffekte zu identifizieren bedeutet, einen robusten Versuchsplan zu entwickeln. In diesem sollten nur noch die Haupteffekte untersucht werden. Faktoren, die nur einen kleinen bzw. insignifikanten Einfluss auf die Zielgröße haben, können in zukünftigen, möglicherweise umfangreicheren Versuchsplänen vernachlässigt werden. Für diesen Zweck wurde ein Ablauf von sechs Schritten vorgeschlagen [150]. Eine graphische Darstellung dieser Schritte ist als Entscheidungsbaum in Abbildung 12 gezeigt.

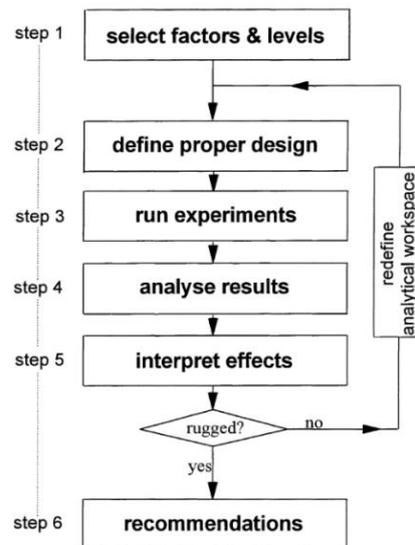


Abbildung 12: Entscheidungsbaum für Robustheit von Versuchsplänen [151].

2.4 Modellierung der Gefriertrocknung in Vial

Die Lyophilisation in Injektionsvials wurde bereits mehrfach untersucht und simuliert. Ein großer Teil der bisherigen Modelle beschäftigten sich mit der Unterteilung des Bilanzraumes in mehrere Teile: den oben liegenden getrockneten Part, den sich unten befindenden gefrorenen Teil und die dazwischen liegende Sublimationsoberfläche. Der Bilanzraum dieser Modelle beinhaltet das im Vial enthaltene Produkt ohne Vial. Dabei hatten die historisch ersten Modelle die Beschreibung des Endpunkts der Haupttrocknung zum Ziel, da diese bei der Trocknung in Vials den größten Teil der Prozessdauer einnimmt. Zu diesem Zweck wurde eine gekoppelte Wärme- und Stoffbilanz gelöst, um sowohl die Temperatur der drei Bilanzraumteile als auch deren Zusammensetzung zu berechnen [45,67,90,133,152]. Die Unterteilung des Bilanzraumes für die Simulation wird in der Literatur als 'Zwei Phasen Problem mit bewegter Grenzbedingung' (engl.: two-phase moving boundary problem) bezeichnet. Allgemein bezeichnen die im Namen genannten Phasen die am Phasenwechsel beteiligten Aggregatzustände. Im Falle der Gefriertrocknung sind dabei die feste Phase, bestehend aus Eis und vorliegenden Zusatzstoffen, sowie der Gasphase gemeint. Letztere besteht aus dem gasförmigen Wasser sowie der in der Kammer enthaltenen Atmosphäre. Das Fortschreiten einer Grenzfläche zwischen zwei Phasen wird auch als Stefan-Problem bezeichnet [153–155]. Diese Modelle wurden mehrdimensional beschrieben, nachdem erkannt wurde, dass radiale Effekte nicht zu vernachlässigen sind. Wird radiale Symmetrie vorausgesetzt, kann eine dreidimensionale Beschreibung des Vials erreicht werden [34,91]. Durch diesen Schritt ist neben dem Ende der Trocknung auch die Zielgröße der Form der Sublimationsoberfläche beschrieben worden. Zudem konnte die Genauigkeit erhöht werden

[91,156,157]. Die Vorgehensweise bestand hier in der analytischen Herleitung von Gleichung und der Anpassung mit statistischen Koeffizienten [105]. Ein Beispiel für jeweils den ein- und mehrdimensionalen Ablauf der Trocknung während der Gefriertrocknung mit der Unterteilung in mehrere Teile ist in Abbildung 13 gegeben.

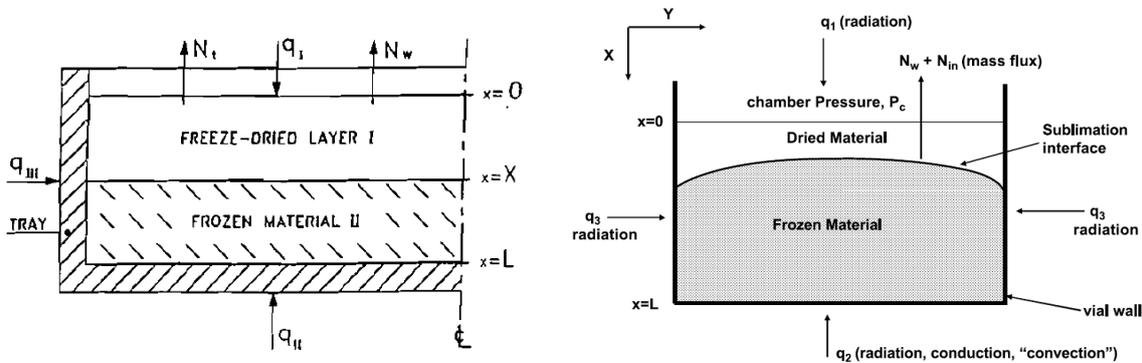


Abbildung 13: Schematische Darstellung der eindimensionalen (links, nach [45]) und mehrdimensionalen (rechts, nach [35]) Modellierung sowie der berücksichtigten Wärmeströme und die Auswirkung auf die Form der Sublimationsoberfläche.

Die Weiterentwicklungen dieser Modelle berücksichtigten ebenfalls die Sekundärtrocknung und beschrieben die Desorption des Wassers. Diese Modelle werden Sorption-Sublimation-Modelle genannt und sind in der Lage, den gesamten Trocknungsprozess zu simulieren [91,158]. Die schnelle Verbreitung von leistungsstarken Computern ermöglichte nach und nach den Einsatz von komplexeren Ansätzen für Prozessmodelle. Dabei ist vor allem der Einsatz von diskretisierten Modellen zu nennen, die auf die Finite-Elemente Methode (FEM) zurückgreifen. Diese lösen die gegebenen Differentialgleichungen an jedem Knotenpunkt simultan [34,159,160]. Um den Phasenwechsel zu beschreiben, wurde beispielsweise ein 'diffuses Grenzflächen-Modell' (engl.: Diffuse interface model) aufgestellt. Darin sind die Knotenpunkte des FEM örtlich fest und der Anteil an fester und gasförmiger Phase wird mit einer Wahrscheinlichkeit versehen [161]. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 14 gegeben.

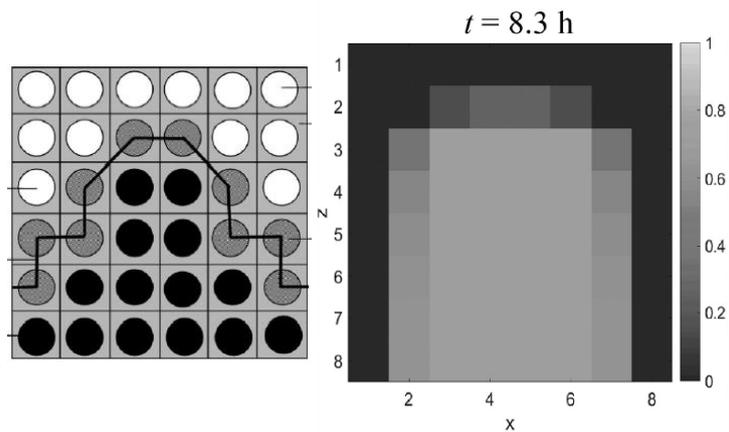


Abbildung 14: Repräsentative Darstellung (links) und berechneter Eisanteil (rechts) in einem Vial unter Verwendung eines Diffuse-Grenzflächen-Modells [161].

Andere Ansätze verwenden FEM zur Beschreibung des Problems mittels einer sogenannten ‚moving-mesh method‘ (dt.: bewegtes Gitter-Methode). Dabei wird zu jedem Berechnungsschritt der naheliegendste Knotenpunkt auf die Sublimationsoberfläche gelegt. Durch diesen Ansatz wird die Beschreibung des Phasenwechsels durch dedizierte Formeln an diesem Punkt ermöglicht [32,162,163]. Durch die Neuberechnung des Ortes pro Gitterpunkt zu jedem Berechnungszeitpunkt wird aber viel Rechnerleistung benötigt, was zu langen Berechnungszeiten führt [36,89,164,165]. Das kann dazu führen, dass die Simulation eines Betriebszustandes mehr Zeit benötigt als die Durchführung des Experiments mit anschließender Messung der Zielgrößen. Der Einsatz dieser Modelle für die erweiterte Prozesssteuerung wird so verhindert [166,167].

Moderne Modelle kombinieren verschiedene Werkzeuge für die Simulation der Gefriertrocknung. So wurden bereits ‚Computational Fluid Dynamics‘ (CFD, dt.: Berechnete Fluidodynamik) eingesetzt, um den Fluss des gasförmigen Wassers durch den getrockneten Teil des Produktes zu berechnen. Auch hier lagen die Rechenzeiten weit über der Dauer der korrespondierenden Experimente [156]. Die Erkenntnisse aus Modellen mit gekoppelter Stoff- und Wärmebilanz wurden auch für die Simulation von speziellen Arten der Gefriertrocknung genutzt. Beispiele sind hier Simulation der Trocknung von ‚spin-frozen‘ (dt.: rotationsgefrorenen) Vials sowie gefrorenen Partikeln in Vials via Wärmestrahlung [161,168]. Neuere Studien beschäftigten sich zudem mit der Simulation des Frierens, da inzwischen der Einfluss dieses Schrittes auf die folgenden Trocknungsphasen nachgewiesen werden konnte [169]. Insgesamt werden die verfügbaren Modelle für die Prozessauslegung, zum Scale-Up und für die Sicherstellung von Gleichmäßigkeit von Batches eingesetzt [104,156,159,170,171].

3 Material und Methoden

3.1 Anlagen und Apparate

Für die Versuche wurde ein Epsilon 2-6D LSCplus Pilot-Gefriertrockner (Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, Osterode am Harz, Deutschland) verwendet. Die Produkttemperatur darin wurde mit drahtlosen Sensoren des Typs WTMplus (engl. Wireless Temperature Measurement, WTM) aufgenommen, von denen acht integriert sind. Die Prozessdaten wurden mittels des Programms „LPCplus process visualization software“ aufgezeichnet.

Die Stellflächen wurden mittels des Silikonöls Fragoltherm X-T 15 (FRAGOL AG, Mülheim an der Ruhr, Deutschland) temperiert. Für die Messung der eingestellten Temperatur wurde ein eingebauter PT100-Temperatursensor verwendet.

Für die Aufnahme des Drucks sind in der Anlage zwei Drucksensoren eingebaut. Jeweils ein kapazitiver Sensor sowie ein Pirani-Sensor stehen zur Verfügung. Mit beiden zusammen ist komparative Druckmessung ermöglicht.

Als Behälter wurden 6R Vials (Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, Osterode am Harz, Deutschland) verwendet. Diese wurden zwischen den Versuchen gespült und mehrfach verwendet.

Die verwendeten Wärmebildaufnahmen wurden mit einer Wärmebildkamera des Instituts für Energieverfahrenstechnik und Brennstofftechnik der TU Clausthal durchgeführt.

3.2 Probenpräparation

Als Modellsystem wurde eine 2,5 w-%ige Saccharose-Lösung verwendet. Die D(+)-Saccharose wurde von der Firma CarlRoth bezogen (D(+)-Saccharose ,> 99.5 %, p.a., Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland). Als Lösungsmittel wurde gereinigtes Wasser verwendet (arium™pro, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland). Zum Ansetzen der Lösung wurden beide Massen mittels einer Laborwaage LC 1200 S (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) bestimmt. Das Gewicht der einzelnen Vials wurde mit einer Feinwaage des Typs LA 310 S (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) gemessen.

Das Probenvolumen per Vial betrug 1 mL. Für jeden Versuch wurde die mittlere der drei Stellflächen des Gefriertrockners mit 135 Vials vollständig gefüllt. Neun der Vials wurden ausgewogen, um die Restfeuchte zu bestimmen, sowie alle acht zur Verfügung stehenden WTM's eingesetzt. Die jeweiligen Positionen auf der Stellfläche sind in Abbildung 15 zu sehen.

		Eiskondensator								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
15										
14						8				
13					5			6		
12						12.5	12.6			
11						11.5	11.6			
10						10.5	10.6			
9					3			4		
8										
7										
6										
5										
4										
3										
2		1								2.9
1		1.1	1.2			7				2
		Vorderseite/Tür								

Abbildung 15: Verteilung der WTMs und gravimetrisch untersuchten Vials pro Stellfläche. Rot: WTMs; Orange: Gewogene Vials. Die Nummern entsprechen den WTMs bzw. der Vialbezeichnung.

3.3 Prozessbereich

Frieren

Um eine Homogenität aller untersuchten Vials herzustellen, wurde vor den Trocknungsschritten ein Annealing durchgeführt. Dieses wurde aus einer Literaturquelle übernommen [162]. Die Stellflächentemperatur wurde auf -45 °C gesenkt und dort 2 h gehalten. Anschließend wurde sie auf -20 °C erhöht, 1 h gehalten und erneut auf -45 °C gesenkt. Nach weiteren 2 h war der Annealing-Schritt beendet und die Haupttrocknung begann. Der Schritt wurde unter Atmosphärendruck durchgeführt. Der Wert aller Temperaturrampen betrug 1 K/min .

Haupttrocknung

Für den untersuchten Prozessbereich sollten alle Versuche sicher, also nicht kollabierend, durchgeführt werden können. Während der Primärtrocknung wurden die Eingangsgrößen Stellflächentemperatur und Kammerdruck untersucht. Zielgröße war die Dauer der Primärtrocknung. Die Temperaturrampen von Frieren zum Haupttrocknungsschritt

betragen 1 K/min. Die Evakuierung der Trocknungskammer auf den jeweiligen Kammerdruck erfolgte innerhalb von ca. 1 min.

Aus der Literatur ist für Proteinlösungen mit einer Konzentration von 2,5 w-% Saccharose eine Kollapstemperatur von -21 °C bekannt [172]. Als maximale Stellflächentemperatur wurde daher -25 °C gewählt, um diese zu unterschreiten und Kollaps zu vermeiden. Der untersuchte Prozessbereich für die Stellflächentemperatur betrug 10 K, womit die minimale Stellflächentemperatur zu -35 °C gesetzt wurde.

Der Kammerdruck wurde zu 35 % und 90 % des Dampfdrucks von Eis bei -35 °C gesetzt, was 0,2 mbar bzw. 0,076 mbar entspricht.

Es wurde ein vollfaktorieller Versuchsplan mit dreifacher Wiederholung des Center Points durchgeführt. Dieser ist in Tabelle 3.1 zu sehen.

Tabelle 3.1: DoE der Primärtrocknung.

Schema	Kammerdruck [mbar]	Stellflächentemperatur [°C]
++	0,2	-25
-+	0,076	-25
--	0,076	-35
+-	0,2	-35
00 (Center Point)	0,138	-30

Sekundärtrocknung

Für die Untersuchung der Sekundärtrocknung wurde auch der Einfluss der wählbaren Prozessparameter aus der Primärtrocknung untersucht. Neben dem Kammerdruck und der Stellflächentemperatur während der Haupttrocknung wurden die der Sekundärtrocknung sowie die Dauer der Sekundärtrocknung untersucht. Zielgrößen waren die Dauer der Nachtrocknung sowie die Restfeuchte.

Die Nachtrocknung folgt direkt auf die Haupttrocknung. Die Temperaturrampe zwischen den Stellflächentemperaturen betrug 1 K/min. Für das Erreichen des Kammerdrucks wurden 5 min eingestellt.

Als Grenzen für die Stellflächentemperatur wurde ein Bereich von -10 °C bis 10 °C gewählt. Dieser liegt oberhalb der theoretischen Kollapstemperatur und sowohl oberhalb als auch unterhalb des Gefrierpunktes von Wasser.

Der Kammerdruck wurde unterhalb des niedrigsten Drucks der Primärtrocknung gewählt, und ausgehend vom geringst-möglichen Kammerdruck. Der Bereich wurde von 0,01 mbar bis 0,05 mbar gewählt.

Für die Dauer der Nachrocknung wurden Zeiten von 2 h und 6 h gewählt.

Um die Anzahl der Versuche für die Untersuchung der Sekundärtrocknung zu reduzieren, wurde kein vollfaktorieller Versuchsplan durchgeführt. Um die Haupteinflussfaktoren zu identifizieren, wurde ein Plan nach Plackett-Burman gewählt.

3.4 Software

Das Modell wurde im Aspen Custom Modeler (ACM) (aspentech, Aspen Technology Inc., Bedford, MA, USA) erstellt und durchgeführt.

Die DoEs wurden mit der Software JMP (JMP Inc., SAS Institute, Cary, NC, USA) erstellt. Die statistische Auswertung wurde ausgeführt in Minitab (Minitab®, Minitab LLC, USA). Diese beinhaltet die Erstellung aller Pareto-Diagramme, Anpassungslinien, Wahrscheinlichkeitsnetze, Wechselwirkungsdiagramme, Haupteffektdiagramme sowie die Durchführung der Hauptkomponentenanalyse sowie die Darstellung des Ladungsdiagramms der Hauptkomponentenanalyse.

4 Modellentwicklung

4.1 Erstellung des Modellkonzepts

Bei der Erstellung eines Modells ist die Festlegung des Detaillierungsgrades der erste Schritt. Die Modelltiefe ist eine Funktion des gewünschten Einsatzes des Modells. Abbildung 16 zeigt eine Übersicht von Modellen für die Lyophilisation in verschiedenen Detailtiefen. Allgemein gilt, dass eine höhere Komplexität nicht zwangsläufig zu höherer Genauigkeit des Modells führt. Black Box-Modelle stellen kein physikalisches Modell dar, jedoch kann ein detailliertes Modell, welches alle Transportvorgänge beschreibt, genau so wenig zum gewünschten Ziel führen.

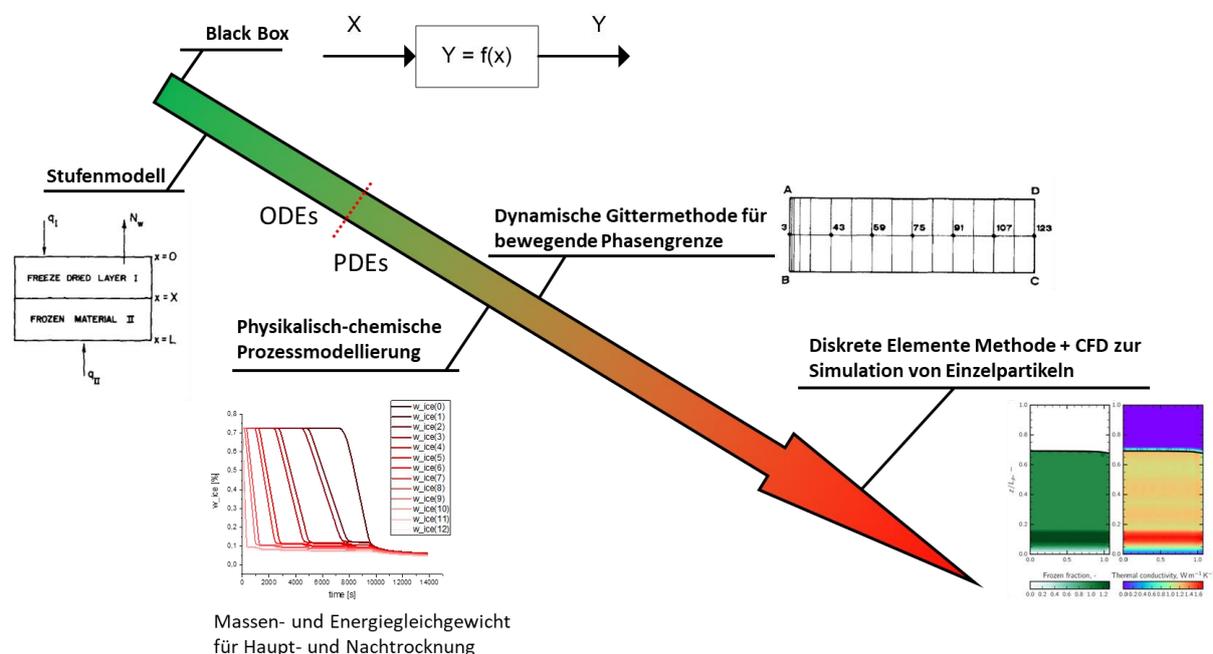


Abbildung 16: Darstellung der Modelltiefe mit Beispielen.

(Abkürzungen: Ordinary Differential Equation, ODE (dt.: Gewöhnliche Differentialgleichung); Partial Differential Equation, PDE (dt.: Partielle Differentialgleichung); Bilder übernommen aus [106], [107] und [156])

Generell beruht die Auswahl der gewünschten Modellart für den gewählten Einsatzzweck auf Literaturstudien und dem Fachwissen des Durchführenden. In dieser Arbeit soll ein Modell erstellt werden, welches im PAT-Konzept eine erweiterte Prozesskontrolle ermöglicht sowie das Prozessverständnis intensiviert. Daher ist der Fokus darauf zu legen, dass die Rechendauer des Modells bedeutend kürzer ist als die Dauer des experimentellen Prozesses. Zudem steigt mit höherer Komplexität des Modells meist der experimentelle Aufwand für die Modellparameterbestimmung. Daher wurde sich für die physikalisch-chemische

Prozessmodellierung mit ortsfesten Diskreten entschieden. So wird eine Anpassung von Modellparametern nach experimenteller Bestimmung vermieden.

4.2 Modellanspruch

In dieser Arbeit wurde ein Sorptions-Sublimations-Modell mit gleichmäßiger Sublimationsfront entwickelt und mittels dem in 2.3.1 gezeigten Workflow für die Prozessmodellentwicklung validiert. Das Modell ist eindimensional diskretisiert entlang der Mittelachse des zylindrischen Bilanzraumes, welcher das Produkt in einem Injektionsvial umfasst. Entlang der Ortsvariablen x beschreibt das Modell die Zielgrößen Temperatur, Eisanteil und Anteil gebundenes Wasser als Funktion der Zeit durch die Simulation der Primär- und Sekundärtrocknung. Dieser physikalisch-chemische Modellansatz stellt einen klassischen Ansatz für die mathematische Beschreibung der Gefriertrocknungsphasen dar.

Für die Beschreibung der Produkttemperatur wurde eine Energiebilanz aufgestellt. Die feste sowie gasförmige Phase während der Primärtrocknung wurde durch eine Massenbilanz beschrieben, genauso wie die feste und gasförmige Phase während der Desorption in der Sekundärtrocknung.

Der Bilanzraum des Modells umfasst den Produktkuchen in einem Injektionsvial. Dieser Raum wird als zylindrisch angesehen. Die untere Grenze ist die Grenzfläche zwischen gefrorenem Produkt und Vialboden, die obere die Phasengrenze zwischen Produkt und Gasphase über dem Vial. Abbildung 17 zeigt links eine Skizze des Bilanzraums, gekennzeichnet durch die gestrichelte schwarze Linie. Darunter ist, leicht abgesetzt, der Vialboden gezeigt.

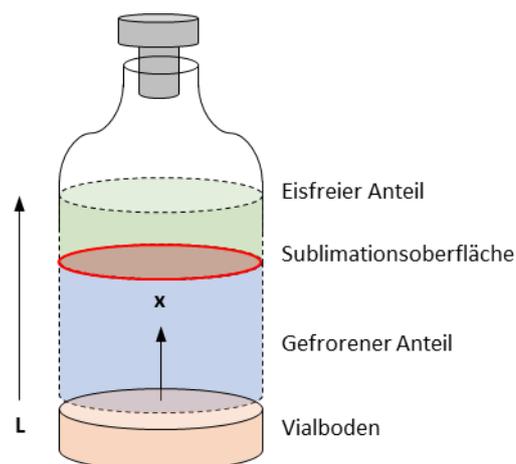


Abbildung 17: Visualisierung des beschriebenen Bilanzvolumens (schwarz gestrichelte Linie).

Da durch das Modell kein Kollaps beschrieben werden soll, wurde angenommen, dass der Sublimations- und Desorptionsprozess innerhalb des Betriebsbereiches (unterhalb der Kollapstemperatur) ablaufen. Das Einfrieren der Lösung und der Einfluss der Temperaturrampen werden ebenfalls nicht betrachtet. Zudem wird lediglich ein Wärmeeintrag durch die Stellfläche von unten betrachtet und kein eventueller seitlicher Einfluss der Vialwände berechnet.

Die gekoppelten Wärme- und Stoffbilanzen erlauben die zeitlich differenzierte Vorhersage der Zielgrößen Restfeuchte, Dauer der Primärtrocknung sowie Dauer der Sekundärtrocknung. Die sich ergebende System algebraischer Partialdifferentialgleichungen wird in ACM eingegeben. Die Lösung des Systems in ACM erfolgt durch die Diskretisierungsmethode CFD2. Als Algorithmus wird das Gear-Verfahren angewendet.

4.3 Energiebilanz

Die Energiebilanz besteht aus zwei Teilen und wird durch die eindimensionale Wärmeleitungsgleichung (2) beschrieben. Auf der linken Seite des Gleichheitszeichens befindet sich der Speicherterm, auf der rechten der Leitungsterm. Betrachtet wird lediglich die Wärmeleitung des Feststoffes, da die Gasphase keinen relevanten Beitrag zum Wärmetransport durch Leitung hat.

$$\rho_s(t, x) \cdot c_{p,product}(x, t) \cdot \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} = \lambda_s(x, t) \cdot \frac{\partial^2 T(x, t)}{\partial x^2} \quad (2)$$

Hier ist ρ die mittlere Dichte, c_p die mittlere spezifische Wärmekapazität, T die Temperatur, t die Zeit, λ die Wärmeleitfähigkeit und x die Ortskoordinate. Die Mittelungen beziehen sich jeweils auf die Massenbrüche der festen Phase im jeweiligen Diskret, welche aus der Massenbilanz berechnet werden. Die spezifische Wärmekapazität an der Sublimationsfront wird durch die sogenannte „offenbare“ Wärmekapazität (engl.: apparent heat capacity) beschrieben. Diese wird unter die Berücksichtigung der benötigten Enthalpie während des Phasenwechsels eingesetzt. Dabei wird die Wärmekapazität aus den Massenanteilen der festen Phase (als sensiblem Anteil) und der Sublimationswärme (als latentem Anteil) berechnet, um dem Phasenwechsel Rechnung zu tragen [173]. Damit wird die latente Wärme in dem Diskret berücksichtigt, an welchem sich die Sublimationsfront zum betrachteten Zeitpunkt befindet. Der sensible Anteil $c_{p,s}$ wird aus den Massenbrüchen von Eis und getrocknetem Material berechnet. Auf diese Weise werden Phasenwechsel auch in Simulations-Programmen berücksichtigt, wie sie bereits für die Modellierung der Gefriertrocknung eingesetzt werden und kommerziell erhältlich sind, beispielsweise in der

COMSOL Multiphysics® Software [174]. In dieser Arbeit wird die „offenbare“ Wärmekapazität $c_{p,product}$ wie in Formel (4) gezeigt berechnet.

$$c_{p,product}(x, t) = c_{p,s}(x, t) + \Delta h_{subl} \cdot \left(\frac{1}{1 + e^{-150 \cdot \theta + 145}} - \frac{1}{1 + e^{-300 \cdot \theta + 305}} \right) \quad (3)$$

Hierin ist θ die dimensionslose Ortskoordinate zur Beschreibung der Position der Sublimationsfront und Δh_{subl} die spezifische Sublimationsenthalpie. Die unterschiedlichen Exponenten ergeben sich aus der höheren Wärmekapazität des gefrorenen Teils unterhalb der Sublimationsfront im Vergleich zum getrockneten Teil oberhalb. So wird durch diese Überlagerung von Sigmoidalfunktionen mit Tailing Richtung gefrorenem Part der latente Teil der Wärmekapazität dargestellt. Die graphische Darstellung ist schematisch in Abbildung 18 gezeigt.

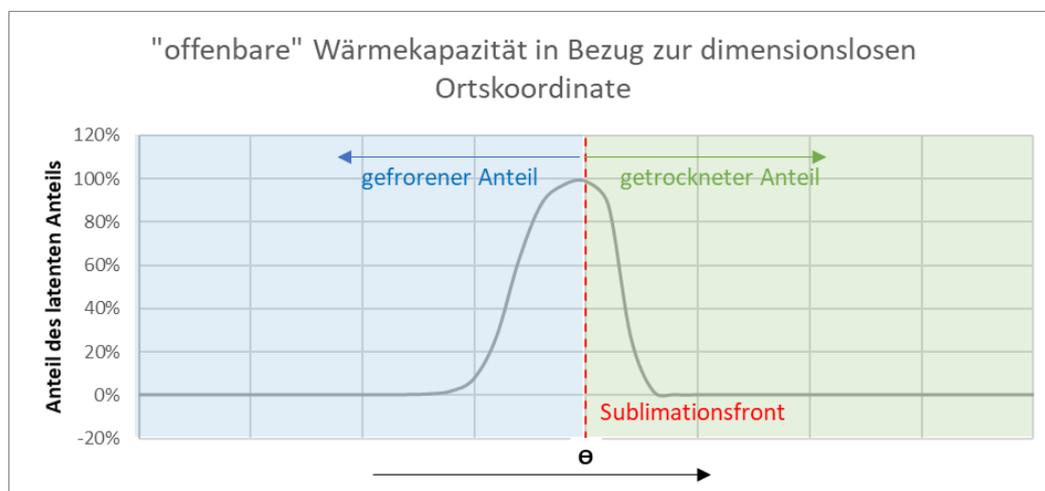


Abbildung 18: Latenter Anteil der "offenbaren" Wärmekapazität als Funktion der dimensionslosen Position der Sublimationsfront.

Die Randbedingung der Temperatur des ersten Diskrets wird durch die eindimensionale Wärmeleitung von der Stellfläche durch den Vialboden beschrieben. Dabei wird die Annahme getroffen, dass die Stellflächentemperatur als Eingangsgröße den stationären Temperaturen am Ende der Trocknungsphasen entspricht. Zudem wird der Vialboden als runde Scheibe betrachtet, deren Fläche der des Querschnitts des Bilanzraumes entspricht, A_{vial} . Die Temperatur des letzten Diskrets des Vialbodens entspricht der des ersten Diskrets des Produktbereichs [175].

4.4 Massenbilanz

Es findet während des Prozesses der Sublimation und der anschließenden Desorption lediglich eine zeitliche Veränderung der Wassermasse statt. Der restliche Teil der im

Bilanzraum enthaltenen Masse setzt sich aus den rezeptabhängigen Feststoffanteilen zusammen. Da diese sich während der Trocknung inert verhalten, findet keine zeitliche oder räumliche Veränderung statt und es muss nur die Massenbilanz des Wassers betrachtet werden.

Die gesamte Masse des Wassers setzt sich zusammen aus dem festen, gefrorenen Wasser (Index s) sowie dem gasförmig vorliegenden Wasser (Index g). Da beide Phasen getrennt voneinander betrachtet werden, ergibt die Summe der zeitlichen Veränderungen beider Phasen die Änderung des gesamten Wassers, wie in Formel (4) dargestellt.

$$\frac{\partial m_W(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial m_{W,s}(x, t)}{\partial t} + \frac{\partial m_{W,g}(x, t)}{\partial t} \quad (4)$$

Massenbilanz der festen Phase

Die Veränderung der festen Phase findet lediglich durch eine Veränderung der Masse von festem Wasser statt. Dieses kann durch Sublimation in die Gasphase übergehen. Die Sublimation wird mittels der Hertz-Knudsen-Gleichung beschrieben. Diese beruht auf einem Begriff aus der kinetischen Gastheorie, welche in Formel (5) gezeigt ist.

$$J = \frac{c_{gas} \cdot \bar{c}}{4} \quad (5)$$

Hierin ist J die Flächenstoßrate der Moleküle in $[\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}]$, c_{gas} die Konzentration der Moleküle im Gas und \bar{c} die mittlere thermische Geschwindigkeit. Letztere wird wie in Formel (6) gezeigt berechnet.

$$\bar{c} = \sqrt{\frac{8 \cdot R \cdot T}{\pi \cdot M}} \quad (6)$$

Hierbei stellt R die ideale Gaskonstante dar, T die Temperatur in Kelvin, π die Kreiszahl und M die molare Masse des Gasmoleküls. Für die Herleitung der gewünschten Gleichung wird noch das ideale Gasgesetz benötigt, gezeigt in Formel (7), sowie der Zusammenhang zwischen Stoffmenge n , absoluter Masse m und molarer Masse M aus Formel (8).

$$p_{gas} \cdot V_{gas} = n \cdot R \cdot T \quad (7)$$

Hierin ist p_{gas} der Partialdruck des betrachteten Stoffs und V_{gas} das Volumen.

$$n = \frac{m}{M} \quad (8)$$

Werden die Formeln (6), (7) und (8) in (5) eingesetzt, ergibt sich Formel (9).

$$J = \frac{p_{gas}}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot M \cdot R \cdot T}} \quad (9)$$

Für diese Formel ergibt sich ein Gleichgewicht zwischen den Stoffströmen hin und weg von der Oberfläche. Dieses beschreibt den Übergang zwischen den Phasen, gekennzeichnet mit den Indizes I und II . Formel (10) beschreibt dieses Gleichgewicht.

$$J = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot M \cdot R}} \cdot \frac{p_I}{\sqrt{T_I}} - \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot M \cdot R}} \cdot \frac{p_{II}}{\sqrt{T_{II}}} = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot M \cdot R}} \cdot \left(\frac{p_I}{\sqrt{T_I}} - \frac{p_{II}}{\sqrt{T_{II}}} \right) \quad (10)$$

Um die Stoßrate J in einen Massenstrom \dot{m} umzurechnen, wird mit der molaren Masse M sowie der Fläche A multipliziert. Damit erhält man die Hertz-Knudsen-Gleichung, dargestellt in Formel (11).

$$\dot{m} = \frac{\sqrt{M}}{\sqrt{2 \cdot \pi \cdot R}} \cdot \left(\frac{p_I}{\sqrt{T_I}} - \frac{p_{II}}{\sqrt{T_{II}}} \right) \cdot A \quad (11)$$

Für das verwendete Modell wird von der gleichen Temperatur $T_{product}$ in Gas- und fester Phase ausgegangen. Damit vereinfacht sich die allgemeine Formel (11) zur Berechnung der zeitlichen Veränderung des festen Wassers durch das Sublimationsgleichgewicht, gezeigt in Formel (12).

$$\frac{\partial m_{W,s}(x, t)}{\partial t} = \sqrt{\frac{M_W}{2 \cdot \pi \cdot R \cdot T_{product}(x, t)}} \cdot \left(p_{subl}(T_{product}(x, t)) - p_{front}(x, t) \right) \cdot A_{subl} \quad (12)$$

Die Triebkraft entspricht dabei der Druckdifferenz zwischen dem Druck an der Sublimationsoberfläche p_{front} und der Stoffeigenschaft des Sublimationsdrucks p_{subl} . Die Fläche A ist dabei die zur Verfügung stehende Phasengrenze zwischen festem und gasförmigem Wasser, die Sublimationsoberfläche A_{subl} .

Die Hertz-Knudsen-Gleichung wird bereits für die Berechnung der Verdampfungsrate von Kristallen eingesetzt. Sie nimmt keinen bestimmten Mechanismus an und beschreibt ein Gleichgewicht. Daher wurde sie für diese Arbeit zur Beschreibung der Sublimation ausgewählt.

Massenbilanz der Gasphase

Für die Beschreibung der zeitlichen Veränderung der Gasphase muss neben dem Sublimationsgleichgewicht des Wassers auch das Gas berücksichtigt werden, welches durch die getrocknete Produktmatrix fließt. Es wird vorausgesetzt, dass sich die Gasphase lediglich aus Wasser zusammensetzt. Der absolute Druck ist also gleich dem Partialdruck des Wassers.

In dem verwendeten Modellansatz wird der Gasfluss durch die Kontinuitätsgleichung beschrieben. Diese stellt den ersten Term rechts des Gleichheitszeichens in Formel (13) dar.

$$\frac{\partial m_{W,g}(x,t)}{\partial t} = -\rho_{W,g}(T_{product}(x,t), p(x,t)) \cdot u_g(x,t) \cdot A_{vial} + \sqrt{\frac{M_W}{2 \cdot \pi \cdot R \cdot T_{product}(x,t)}} \cdot (p_{subl}(T_{product}(x,t)) - p_{front}) \cdot A_{subl} \quad (13)$$

Hierin ist $\rho_{W,g}$ die Dichte der Gasphase als Funktion von Druck und Temperatur, u_g die Gasgeschwindigkeit entlang der Mittelachse. Die Geschwindigkeit ist nach Darcys Gesetz im Bereich einer laminaren Strömung proportional zur Druckdifferenz und antiproportional zur Viskosität des fließenden Mediums. Diese ist gezeigt in Formel (14).

$$u_g(x,t) = \frac{K(x) \cdot \Delta p(x,t)}{\eta_{W,g}(T_{product}(x,t), p(x,t)) \cdot \Delta x} \quad (14)$$

Δp beschreibt die Druckdifferenz zwischen den Diskreten und damit die Triebkraft für den Massenfluss. η ist die dynamische Viskosität, und K beschreibt den hydraulischen Widerstand, auch als Permeabilität bezeichnet. Diese ist eine empirische Größe, welche systemabhängig bestimmt werden muss. Dabei ist wichtig zu beachten, dass diese Größe lediglich von der Struktur des durchflossenen Mediums abhängig ist, wie Porengröße, -form und Porosität. Das Fluid hat keinen Einfluss [176,177]. Um den längenabhängigen Widerstand in einen absoluten Widerstand umzuwandeln, wird zusätzlich die Größe Δx benötigt. Diese beschreibt die durchflossene Strecke, in diskretisierten Systemen den Diskretabstand.

Der hydraulische Widerstand ist in der Literatur für viele Systeme beschrieben. Eine Auswahl ist in Tabelle 4.1 gezeigt. Für diese Arbeit wurde K experimentell bestimmt und in das Modell eingesetzt.

Tabelle 4.1: Übersicht einiger Berechnungsmethoden für den hydraulischen Widerstand.

Hydr. Widerstand K	Verwendung (ggf. Name)	Quelle
$\frac{d_{partikel}^2 \cdot \varepsilon^2}{72 \cdot (1 - \varepsilon)^2}$	Schüttung aus gleichgroßen Kugeln (Blake-Gleichung)	
$\frac{d_{partikel}^2 \cdot \varepsilon^2}{180 \cdot (1 - \varepsilon)^2}$	Schüttung aus gleichgroßen Kugeln, inkl. angepasster Tortosität (Carman-Kozeny-Gleichung)	[178]
$\frac{d_{partikel}^2 \cdot \varepsilon^2}{150 \cdot (1 - \varepsilon)^2}$	Packung gleichgroßer, kugelförmiger Partikel (laminarer Anteil) (Ergun-Gleichung)	
$\frac{\varepsilon \cdot SSA^2}{2 \cdot \tau}$	Schätzung der Permeabilität unter Berücksichtigung der Tortosität τ	[179]
$\frac{\varepsilon^2}{f_2 \cdot \tau \cdot SSA^2}$	Nicht schneidende zylindrische Poren, unter Berücksichtigung des Poren-Querschnitts (f_2)	[180]
$\frac{\varepsilon^3 \cdot r^2}{9 \cdot c_0 \cdot (1 - \varepsilon)^2}$	Poröses Medium mit einer Sammlung sich nicht überlappender Sphären	[181]

Annahmen bzgl. der Haupttrocknung und Zusammenfassung der Massenbilanz

Um die Massenbilanz des gefrorenen Wassers zu schließen, sind mehrere Annahmen nötig. In der gezeigten Hertz-Knudsen Gleichung kommen die Variablen der Sublimationsoberfläche A_{subl} und des Drucks an der Sublimationsoberfläche p_{front} vor.

Es ist bereits beschrieben worden, dass die Sublimationsoberfläche sich während des Trocknungsvorgangs verändert, sobald ein lateraler Wärmeeinfluss auf das Vial nicht ausgeschlossen werden kann [133]. Wie in Abbildung 19 zu erkennen, nimmt die Sublimationsoberfläche mit steigendem radialem Wärmeeinfluss im Laufe der Primärtrocknung eine mehr hemisphärische Form an. Diese ist größer als die zunächst plane Oberfläche, womit der sublimationsbedingte Massenfluss nach Formel (12) steigt.

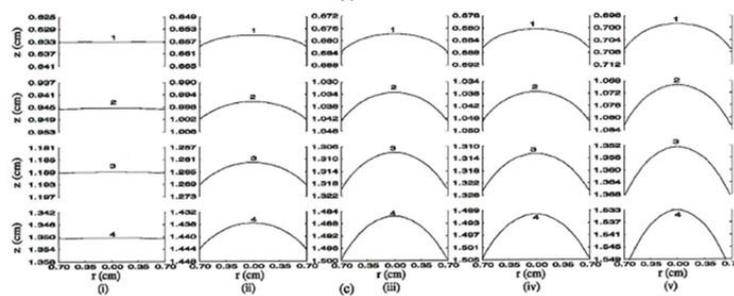


Abbildung 19: Fortschritt der Sublimationsoberfläche während der Primärtrocknung. Der seitliche Wärmeeinfluss steigt von links nach rechts [133].

Der Druck an der Sublimationsoberfläche steigt durch Sublimation und sinkt durch den Abtransport von gasförmigem Wasser durch Konvektion, wie in der Kontinuitätsgleichung in Formel (13) gezeigt.

Beide Variablen sind dynamisch und können nicht mit den gezeigten Formeln berechnet werden. Zudem können sie nicht gemessen werden, womit eine Validierung verhindert wird. Da die Sublimation im Vergleich zur Konvektion bei gleicher Fläche und Druckdifferenz als Triebkraft bedeutend schneller ist, stellt die Konvektion den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Mit diesem quasi-stationären Zustand kann der Transport des gasförmigen Wassers berechnet werden, da die Sublimation vernachlässigt werden kann. Durch diese Annahme wird der Druck an der Sublimationsfront sowie die Sublimationsoberfläche aus der Gleichung eliminiert. Es ergibt sich, dass der Druck an der Sublimationsfront gleich ist zur Stoffeigenschaft des Sublimationsdrucks als Funktion der Temperatur, sobald gefrorenes Wasser vorliegt. Die sich neu ergebende Massenbilanz für Wasser kann jetzt wie in Formel (15) beschrieben werden.

$$\begin{aligned} \frac{\partial m_W}{\partial t} &= \rho_{W,g} \left(T_{product}(x, t), p(x, t) \right) \cdot u_g(x, t) \cdot A_{vial} \\ &= \rho_{W,g} \cdot \frac{K \cdot \Delta p(x, t)}{\eta_W \left(T_{product}(x, t), p(x, t) \right) \cdot \Delta x} \cdot A_{vial} \end{aligned} \quad (15)$$

Massenbilanz der Sekundärtrocknung

Sobald kein gefrorenes Wasser mehr in der Produktmatrix vorliegt, findet die Sekundärtrocknung statt. Dieser Prozess ist ein Gleichgewicht, beschrieben durch Desorption. Die Berechnung der zeitlichen Veränderung des Massenanteils des gebunden vorliegenden Wassers w_{bw} ist in Formel (16) beschrieben.

$$\frac{\partial w_{bw}}{\partial t} = -k_{bw} \cdot (w_{bw} - w_{bw,eq}) \quad (16)$$

w_{bw} ist der Massenanteil des gebundenen Wassers im eisfreien Produkt und k_{bw} beschreibt die Desorptionskonstante. Die Variable $w_{bw,eq}$ beschreibt den Massenanteil des gebundenen Wassers im getrockneten Produkt im Gleichgewicht und damit den minimal möglichen Anteil. Dieser minimale Anteil ist aus Literaturdaten übernommen [172]. Um die Desorptionskonstante zu berechnen, wird der Ansatz nach Arrhenius angewendet, gezeigt in Formel (17).

$$k_{bw} = \exp\left(-\frac{E_A}{R \cdot T}\right)^Z \quad (17)$$

Hier ist E_A die Startenergie des Prozesses und T die Temperatur, bei welcher der Prozess abläuft. Der Exponent Z berücksichtigt die Druckabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstante.

In dieser Arbeit entspricht die Startenergie E_A gleich einer Desorptionsenergie. Da diese unbekannt ist, wird sie gleich der Sublimationsenthalpie gesetzt. Die Prozesstemperatur T entspricht der Produkttemperatur $T_{product}$ und der Exponent Z gleich der Wasseraktivität a_w . Die Wasseraktivität wird aus dem Verhältnis des Partialdruck des Wassers in der Atmosphäre zum Satttdampfdruck bei gegebener Temperatur und Druck berechnet. Letzterer wird hier gleich dem Sublimationsdruck gesetzt, da unter gegebenen Bedingungen ein Phasenwechsel nur durch Sublimation stattfinden kann. Dieser Zusammenhang ist gegeben in Formel (18).

$$a_w = \frac{p(x, T_{product})}{p_{subl}(x, T_{product})} \quad (18)$$

Die verwendete Gleichung ergibt sich somit wie in Formel (19) gezeigt.

$$k_{bw} = \exp\left(-\frac{\Delta h_{subl}}{R \cdot T_{product}(x, t)}\right)^{a_w} \quad (19)$$

Eingesetzt in Formel (16) ergibt sich die Massenbilanz des gebundenen Wassers somit wie in Formel (20) dargestellt.

$$\frac{\partial w_{bw}}{\partial t} = -\exp\left(-\frac{\Delta h_{subl}}{R \cdot T_{product}(x, t)}\right)^{\frac{p(x, T_{product})}{p_{subl}(x, T_{product})}} \cdot (w_{bw} - w_{bw,eq}) \quad (20)$$

Die Formeln für Energiebilanz (2), Massenbilanz festes Wasser (15) und Massenbilanz gebundenes Wasser (20) ergeben das Gleichungssystem, mit welchem die Zielgrößen Temperatur, Eisanteil und Anteil gebundenes Wasser als Funktion von Zeit und Ortskoordinate beschrieben werden.

4.5 Modellparameterbestimmung

Modellparameter

Um die benötigten Parameter in den Formeln (2), (15) und (20) zu bestimmen, wurde ein Modellparameterbestimmungskonzept entwickelt. Dieses stellt sicher, dass die benötigten Parameter immer auf dieselbe Art bestimmt werden und keine potenzielle Fehlerquelle des Modells darstellen. Die benötigten Parameter sind in Tabelle 4.2 dargestellt.

Tabelle 4.2: Übersicht der Modellparameter und Bestimmungsmethoden.

#	Symbol	Bedeutung	Typ	Bestimmung
1	L_{vial}	Dicke Vialboden	Materialeigenschaft	Geometrie
2	A_{vial}	Querschnittsfläche Bilanzraum	Materialeigenschaft	
3	L	Füllhöhe Vial/ diskretisierte Länge des Bilanzraumes	Materialparameter	
4	p_C	Kammerdruck	Prozessparameter	Stellgröße Anlage
5	h_{subl}	Sublimationsenthalpie	Stoffeigenschaft	Stoffdatenmodell
6	a_W	Wasseraktivität	Stoffeigenschaft	
7	ρ_{vapor}	Dichte Gasphase	Stoffeigenschaft	
8	η_{vapor}	Dyn. Viskosität Gasphase	Stoffeigenschaft	
9	p_{subl}	Sublimationsdruck	Stoffeigenschaft	Literatur [39]
10	$c_{p,vial}$	Wärmekapazität Vialmaterial	Stoffeigenschaft	Materialeigenschaft [182]
11	R	Allg. Gaskonstante	Naturkonstante	Literatur [183]
12	M_W	Molargewicht Wasser	Stoffeigenschaft	
13	T_C	Kollapstemperatur	Stoffeigenschaft	Voruntersuchung: DSC
14	T_S	Stellflächentemperatur/ stat. Produkttemperatur	Prozessparameter	Experiment 0 (Anlagencharakterisierung)
15	λ_{vial}	Wärmeleitfähigkeit Vial	Prozessparameter	Experiment 1 (Produktcharakterisierung)
16	K	Permeabilität	Produktparameter	Berechnung
17	ρ_{solid}	Dichte Feststoff	Produktparameter	
18	$c_{p,s}$	Wärmekapazität des Produkts	Mischeigenschaft	Berechnung
19	$\lambda_{product}$	Wärmeleitfähigkeit des Produkts	Mischeigenschaft	
20	Δx	Diskretabstand	Modelleigenschaft	Berechnung
21	T_{vial}	Temperatur Oberseite Vialboden: Randbedingung	Modellparameter	Berechnung
22	$T_{product}$	Diskrete Produkttemperatur	Modellparameter	Berechnung

23	\dot{m}_{subl}	Massenstrom Phasenwechsel durch Sublimation	Modellparameter	Berechnung
----	------------------	---	-----------------	------------

Die Parameter 1-3 werden aus der Vialgeometrie und der bekannten Füllmenge der zu trocknenden Lösung errechnet. Der Parameter 4 ist eine Einstellgröße der Anlage und damit bekannt. Als Stoffdatenmodell für die Berechnung der Parameter 5-8 wird die Gruppenbeitragsmethode UNIFAC gewählt, welche durch ASPEN Properties direkt in dem Modell verknüpft werden kann. Die Parameter 9, 10, 11 und 12 sind Stoffeigenschaften und eine Naturkonstante, die der Literatur entnommen werden können [39,182,183].

Der Parameter 13 wird mit einem Vorversuch bestimmt. Die Kollapstemperatur ist abhängig von den Inhaltsstoffen und deren Konzentration. Mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC) wird die Glasübergangstemperatur bestimmt, welche unterhalb der Kollapstemperatur liegt. Diese zu verwenden stellt einen konservativen Ansatz zur Auslegung von Gefriertrocknungsprozessen dar. Die hier verwendeten Werte für die Glasübergangstemperatur (-34 °C) und die Kollapstemperatur (-29 °C) sind der Literatur entnommen, wo sie für ein System aus 25 g/L Saccharose und 6 mM Phosphatpuffer bestimmt wurden [162].

Parameter 14 stellt die Stellflächentemperatur dar und damit die theoretisch maximal erreichbare Temperatur des Vials im stationären Zustand. Unter anderem durch Randeffekte kann diese Temperatur aber höher liegen und wird daher im sogenannten „Experiment 0“, der Anlagencharakterisierung, gemessen.

Die Parameter 15 und 16 müssen ebenfalls über ein Experiment bestimmt werden. Die Wärmeleitfähigkeit des Vialbodens kann nicht aus den Materialeigenschaften des Vialmaterials errechnet werden, da dieser nicht plan auf der Stellfläche aufliegt. Zudem werden über diese Leitfähigkeit die anderen Wärmeströme zusammengefasst. Die Permeabilität wird während der Produktcharakterisierung bestimmt. Diese wird hier mit „Experiment 1“ bezeichnet und im Folgenden vorgestellt.

Die Mischgrößen 17-19 werden massenspezifisch aus den Materialeigenschaften der enthaltenen Stoffe gebildet, hier Feststoffe und Wasser. Die allgemeine Berechnung einer Mischgröße o ist in Formel (21) gezeigt.

$$o_{produkt} = \frac{w_{bw} \cdot w_{trocken}}{w_{bw} \cdot w_{trocken} + w_{trocken}} \cdot o_{gefroren} + \frac{w_{trocken}}{w_{bw} \cdot w_{trocken} + w_{trocken}} \cdot o_{trocken} \quad (21)$$

In diesem Modell werden äquidistante Diskrete verwendet, damit ergibt sich der Abstand der Diskrete als Quotient aus Füllhöhe dividiert durch die Anzahl der Diskrete. Die Parameter 21-23 sind Zielgrößen dieses Modells und werden aus dem Gleichungssystem berechnet.

Experiment 0 – Anlagencharakterisierung

Der Versuch zur Anlagencharakterisierung ist lediglich einmal nötig, unabhängig vom eingesetzten Produkt. Hier wird die maximale Temperatur bestimmt, die ein Vial in Abhängigkeit von seiner Position auf der Stellfläche und der eingestellten Stellflächentemperatur erreichen kann. Daraus ergibt sich die angepasste Stellflächentemperatur während der Haupt- und Nachtrocknung, welche in das Modell einfließt. Dieser Versuch muss vor der Produktcharakterisierung durchgeführt werden. Alle Temperaturen des interessanten Bereichs sollten nach Abschluss der Trocknungsphasen als Stufen angefahren werden.

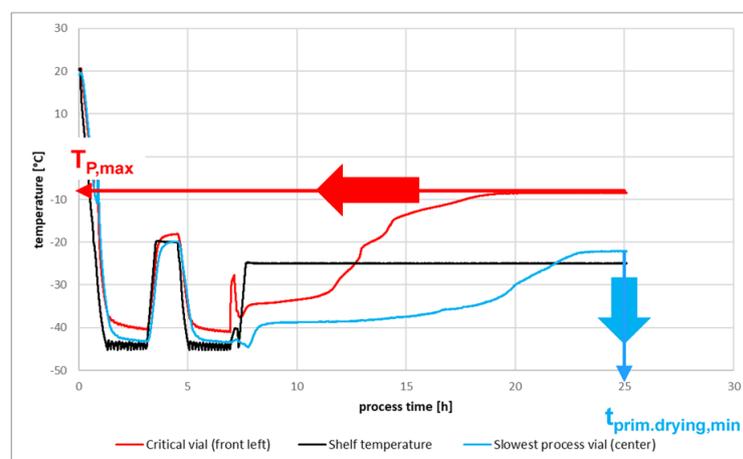


Abbildung 20: Darstellung der Temperaturverläufe der kritischen Vials im Vergleich zur erreichten Stellflächentemperatur während der Primärtrocknung.

Es werden die zwei Positionen gesucht, an denen die höchste und niedrigste stationäre Produkttemperatur erreicht wird. Die höchste erreichte Temperatur definiert die maximale Stellflächentemperatur, welche am Gefriertrockner eingestellt werden darf. Der maximal erreichte Wert muss während der Haupttrocknung unterhalb der bekannten Kollapstemperatur des Produkts liegen. Während der Nachtrocknung darf die Temperatur nicht auf einen Wert steigen, welcher das Produkt thermisch beschädigen würde. Der niedrigste Wert definiert die Dauer der beiden Trocknungsphasen. Würde die Haupttrocknung beendet werden, bevor alle Vials ihre stationäre Temperatur erreicht haben und damit keinen Eisanteil mehr aufweisen, würde in diesen Vials ein Schmelzen von Eis und damit ein Kollaps stattfinden. Während der Nachtrocknung würde bei zu frühem Beenden der Phase keine homogene Restfeuchte in allen Vials erreicht werden. Für die Haupttrocknung sind die Temperaturverläufe der kritischen Vials anhand einer Messung in Abbildung 20 gezeigt.

Um diese kritischen Vials zu identifizieren, wird das Experiment 0 verwendet. Dabei werden so viele Temperatursensoren wie möglich eingesetzt. Ein erster Überblick kann auch durch die Betrachtung mittels einer Wärmebildkamera erreicht werden.

Mit den gemessenen Temperaturwerten und der Identifizierung des wärmsten und des kältesten Vials ist die Anlagencharakterisierung abgeschlossen und es kann zur Produktcharakterisierung übergegangen werden.

Experiment 1 – Produktcharakterisierung

Die Produktcharakterisierung muss durchgeführt werden, um auf die gesamte Wärmeleitfähigkeit des Vials sowie die Permeabilität schließen zu können. Beide Parameter sind abhängig von der Zusammensetzung der Lösung und müssen damit im Anschluss an die Anlagencharakterisierung und vor dem Einsatz eines neuen Produktes bestimmt werden. Da diese Werte im Anschluss eines erfolgreichen Versuches bestimmt werden, wird kein Verlust des eventuell sehr teuren Produktes riskiert.

Um den Wärmeübergangskoeffizienten α_{vial} zu bestimmen, wird die stationäre Endtemperatur aus der Anlagencharakterisierung benötigt. Anschließend wird Formel (22) angewendet, um den Parameter zu berechnen.

$$\alpha_{vial} = \frac{\Delta Q / \Delta t}{A_{vial} \cdot (T_{S,PT} - T_{product,av})} \quad (22)$$

Hierin stellt ΔQ die Menge der Energie dar, welche im Zeitraum Δt in den Bilanzraum übergegangen ist. Diese kann aus der Menge des sublimierten Wassers und dem Temperaturunterschied berechnet werden. Die Masse des Wassers wird durch Auswiegen der Vials ermittelt, der Temperaturunterschied in Zusammenhang mit den bekannten Mengen und Wärmekapazitäten der Inhaltsstoffe und des Vials bildet den zweiten Teil, welcher Wärme aufnimmt. Die Temperatur $T_{S,PT}$ ist die stationäre Endtemperatur nach der Primärtrocknung. Die Temperatur $T_{product,av}$ bezeichnet die gemessene mittlere Temperatur des Produktes während des Zeitraums Δt . Die Berechnung in Formel (22) erfolgt analog zur Methode aus der Literatur [35]. Da die stationäre Endtemperatur verwendet wird, wird das Vial während dieser Methode inklusive seiner Inhaltsstoffe als Ganzes betrachtet. Um die Wärmeleitfähigkeit k_{vial} zu berechnen, wird der Wärmeübergangskoeffizient α_{vial} mit der Dicke des Vialbodens multipliziert.

Die Permeabilität wird ebenfalls aus Experiment 1 bestimmt. Für diesen Parameter ist kein weiterer Versuch in der Produktcharakterisierung nötig. Für die Berechnung wird der Gewichtsunterschied vor und nach der Primärtrocknung durch Auswiegen der Vials bestimmt.

Die Differenz der Massen stellt die Menge des durch Sublimation aus dem Vial entfernten Wassers $m_{W,PT}$ dar. Diese Masse wird zusammen mit der Dauer der Primärtrocknung Δt in Formel (15) eingefügt. Die darin enthaltene Druckdifferenz wird der Differenz aus dem mittleren vorherrschendem Sublimationsdruck und dem eingestellten Kammerdruck gleichgesetzt. Erstere berechnet sich aus der mittleren Produkttemperatur, welche während des Versuches aufgezeichnet wird. Die dynamische Viskosität wird auf die gleiche Weise gemittelt. Es ergibt sich Formel (23) für einen mittleren K Wert.

$$m_{W,PT} = -\rho_{W,g} \cdot \frac{K \cdot (p_{subl}(T_{product,av}) - p_C)}{\eta_{W,av} \cdot L} \cdot A_{vial} \cdot \Delta t \quad (23)$$

$$\Leftrightarrow K = -\frac{m_{W,PT} \cdot \eta_{W,av} \cdot L}{(p_{subl}(T_{product,av}) - p_C) \cdot A_{vial} \cdot \Delta t \cdot \rho_{W,g}}$$

4.6 Zielgrößen

4.6.1 Dauer

Die Dauer der Primärtrocknung wurde über zwei Bedingungen bestimmt; die Produkttemperatur sowie die komparative Druckmessung. Blieb die Produkttemperatur beider kritischer Vials stationär und zeigte die komparative Druckmessung einen Schnittpunkt und anschließend stationäre Messwerte, wurde die Primärtrocknung als abgeschlossen betrachtet. Ein Beispiel ist in Abbildung 21 gegeben. Hier wurde die Primärtrocknung nach 20 Stunden als abgeschlossen angesehen.

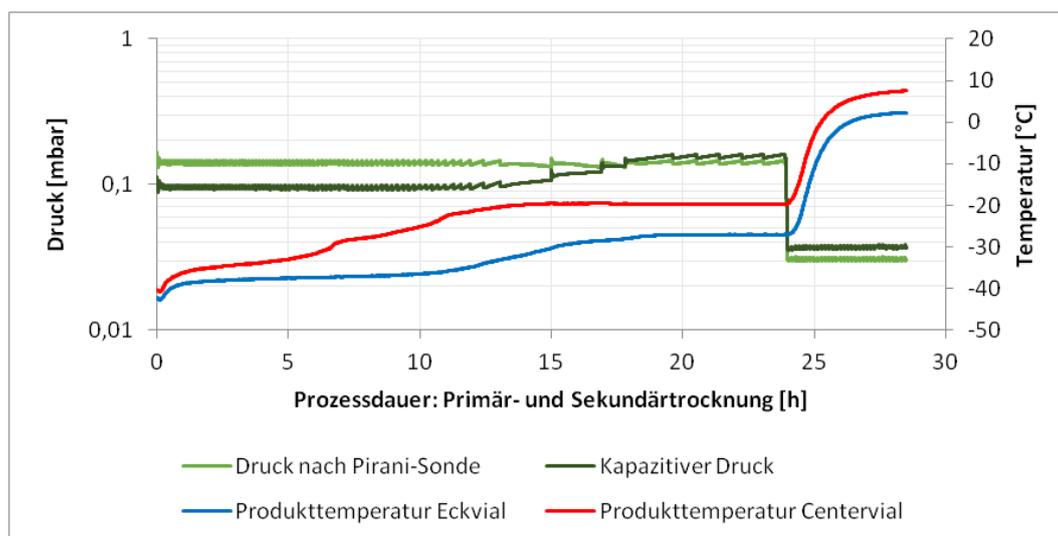


Abbildung 21: Prozessdaten Druck und Produkttemperatur während der Haupttrocknung.

Um die Versuche, die eine Sekundärtrocknung enthalten, nicht zu kompromittieren, wurde für die Haupttrocknung ein Aufschlag der Dauer von 15 % angewendet. Damit begann in dem

gezeigten Versuch die Nachrocknung nach 23 Stunden. Die Sekundärtrocknung wurde als abgeschlossen bewertet, wenn die Produkttemperatur beider kritischer Vials stationär war.

4.6.2 Restfeuchte

Um die Restfeuchte nach Haupt- bzw. Nachrocknung zu bestimmen, wurden die Vials ausgewogen. Hierfür wurde das leere Vial gewogen, das Vial nach Befüllung mit der zu trocknenden Lösung und nach dem Versuch. Aus diesen drei Werten wurde die Differenz der Massen bestimmt und damit auf die Masse des Wassers, welches aus dem Vial ausgetreten ist, rückgerechnet. Die Restfeuchte setzt sich zusammen aus der Masse des gebundenen Wassers und Resten an festem Wasser. Die Masse gebundenen Wassers ergab sich aus der bekannten Masse des Feststoffes im Vial, multipliziert mit der Stoffeigenschaft der temperaturabhängigen Gleichgewichtskonzentration gebundenen Wassers. Diese Stoffeigenschaft ist aus der Literatur bekannt[172]. Die im Vial enthaltene Masse an Feststoff war bekannt aus der Konzentration der Lösung. Jeder Wert, der über diese hinaus geht, stellt die Masse Wasser dar, welche in Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtmasse aus Feststoff, festen und gebundenem Wasser gebildet wurde.

Die in Abbildung 15 orange gefärbten Vials wurden gravimetrisch untersucht. Dabei wurde für die Bestimmung der Restfeuchte zwischen Eck- und Centervials unterschieden. Die Vials 1.1, 1.2 und 2.9 wurden als Eckvials betrachtet, alle restlichen als Centervials. Von diesen beiden Gruppen wurde der Mittelwert gebildet, um die Restfeuchte zu betrachten.

5 Modellvalidierung und Diskussion

Für die quantitative Validierung des Modells wird der Workflow aus Abbildung 9 angewendet.

5.1 Verifizierung

Die Verifizierung wurde mittels eines Experiments aus der Literatur simuliert [35]. Die aus der Quelle gewonnenen Modellparameter sind in Tabelle 5.1 dargestellt. Dieser Versuch wurde aus mehreren Gründen gewählt; es wird lediglich Saccharose getrocknet, es findet kein Kollaps statt, die Vialgeometrie ist vergleichbar, und es wird sowohl Primär- als auch Sekundärtrocknung durchgeführt. Es werden die Dauer der Haupttrocknung, der Nachtrocknung, Restfeuchte sowie mittlere Produkttemperatur während der Haupttrocknung betrachtet.

Tabelle 5.1: Literaturdaten für Verifizierungsstudie [35].

	Variable	Parameter	Einheit
Vial	Radius	19,2	mm
	Füllvolumen	2	mL
	Wärmeübertragungskoeffizient Vial	15,49	$\frac{\text{J}}{\text{s}\cdot\text{m}^2\cdot\text{K}}$
Primärtrocknung	Stellflächentemperatur	-30	°C
	Kammerdruck	13,33	Pa
	Temperaturrampe	1	K/min
Sekundärtrocknung	Stellflächentemperatur	40	°C
	Kammerdruck	13,33	Pa
	Temperaturrampe	0,5	K/min
Material	Saccharose	50	g/L

Die Restfeuchten des Produktes nach Messgrößen und Modelldaten sind in Tabelle 5.2 dargestellt und verglichen.

Tabelle 5.2: Vergleich der Restfeuchte nach Sekundärtrocknung (Verifizierungsstudie).

Dauer Sekundärtrocknung [h]	Restfeuchte Literatur [w-%]	Restfeuchte Modell [w-%]
3,6	6,4 – 8,5	5,16%
4,6	6,7 – 7,2	4,96%
6,5	2,8 – 4,9	4,93%
8,3	1,0 – 2,0	4,93%
9,8	0,8 – 2,1	4,93%

Wie zu erkennen, liegt die simulierte Restfeuchte unter denen der Experimente aus der Literatur. Zudem sank sie in der Simulation nicht unter den stationären Zustand von 4,93 w-%. Zum besseren Vergleich des Verlaufs der Restfeuchte während der Nachrocknung sind der experimentelle und der simulierte Verlauf in Abbildung 22 gezeigt. Darin ist die blaue Linie die simulierte Restfeuchte, wobei die Daten aus Tabelle 5.1 als Eingangsgrößen verwendet wurden. Die schwarze Linie stellt die Theorie nach, nach welcher die Literaturquelle arbeitet. Die schwarz gefüllten Punkte stellen die gemessene Restfeuchte des simulierten Versuchs dar und sind damit der Part des Diagramms, welcher mit der simulierten Restfeuchte verglichen wurde. Die nicht gefüllten Punkte stellen die Messgrößen eines Versuchs dar, welcher in der Literaturquelle ebenfalls durchgeführt wurde. Da ein anderes Stoffsystem verwendet wurde als in der vorgelegten Arbeit, wurden diese Werte nicht in zur Verifizierung des Modells verwendet.

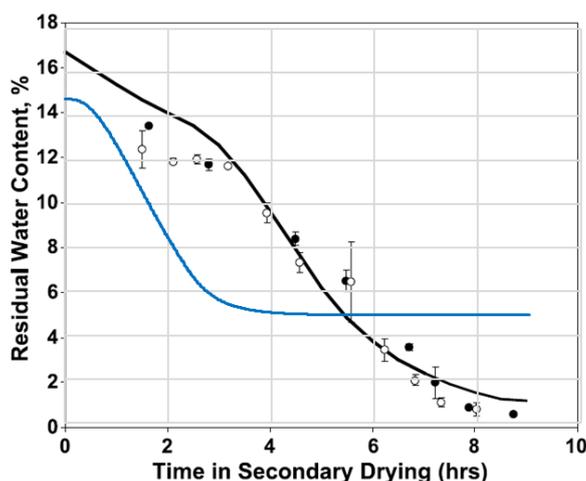


Abbildung 22: Restfeuchte der Nachrocknung - Vergleich von Literatur und Simulation (nach [35]).

Wie zu erkennen, sank die simulierte Restfeuchte auf einen stationären Endwert von 4,93 w-%. Dieser ist gemäß Formel (20) abhängig von der Produkttemperatur. Die gemessenen Werte lagen unterhalb von 1 w-%. Zudem begann die gemessene Restfeuchte bei knapp 13 w-%, wohingegen der simulierte Wert bei einer Restfeuchte von 14,78 w-% begann. Obwohl diese Werte voneinander abwichen, ist der Verlauf in beiden Fällen sigmoidal.

Die Dauer der Haupttrocknung wurde während des Experiments zu 37,2 h bestimmt. Mit dem Modell wurde einer Dauer von 44 h und 39 min simuliert. Das entspricht einer Abweichung von 16,69 %.

Die Nachrocknung wurde im Modell nach einer Gesamtdauer von 53 h und 25 min beendet, was einer Netto-Dauer der Sekundärtrocknung von 3 h und 25 min entspricht. In der Literatur

erscheint die Trocknung nach knapp 9 h noch nicht abgeschlossen zu sein, wie aus Abbildung 22 ersichtlich wird. Damit wurde die Nachrocknung um mehr als das 2,6-fache unterschätzt. Die mittlere Produkttemperatur wurde während des Experiments mit $-36,2\text{ °C}$ gemessen. Die Simulation ergab einen Wert von $-34,29\text{ °C}$.

Die Ergebnisse der Simulation entsprachen nicht denen des Experiments, zeigen jedoch ähnliche Verläufe und folgen der erwarteten Logik; Die Restfeuchte des gebundenen Wassers nahm sigmoidal ab und sinkt auf den hinterlegten Grenzwert, definiert durch die Produkttemperatur. Zudem wich die Dauer der Nachrocknung nach unten von den experimentellen Daten ab. Da das Stoffsystem noch nicht untersucht wurde, wurden Abweichungen auf die nicht bestimmten Modellparameter zurückgeführt. Die Dauer der Haupttrocknung wich von den Experimenten ab, jedoch wurde eine längere Zeit berechnet. Da die Dauer der Sublimation damit überschätzt wurde und das Produkt damit nicht der Gefahr eines Kollapses ausgesetzt war, wurde auch dieser Fehler akzeptiert. Die Produkttemperatur wurde während der Simulation ebenfalls leicht überschätzt. Damit wäre ein sicherer Prozess entworfen worden (längere Haupttrocknung, geringere Stellflächentemperatur), welcher noch Potential zur Optimierung hat.

Zusammenfassend wurde die Verifizierung des Modells in Vergleich zu den experimentellen Daten der Literaturquelle als erfolgreich abgeschlossen betrachtet.

5.2 Sensitivitätsstudie

Für die Sensitivitätsstudie wurden die Eingangsgrößen des Modells variiert. Dabei wurden nicht nur Größen betrachtet, welche in der Realität abweichen könnten, sodass offensichtliche Fehler erkannt werden können. Die variierten Parameter, der gewählte Bereich sowie der erwartete Einfluss auf die Zielgrößen des Modells sind in Tabelle 5.3 dargestellt. Die Erläuterung und Begründung der erwarteten Einflüsse sind im Rahmen der Diskussion der Simulationsergebnisse gegeben.

Begründungen für die Einschätzungen aus Tabelle 5.3 sind im Folgenden gegeben und dabei nach Zielgröße geordnet.

Tabelle 5.3: Erwarteter Einfluss auf die Zielgrößen Sublimations-, Desorptionsgeschwindigkeit und Restfeuchte durch diverse Produkt- und Prozessparameter.

Parameter	Bereich	Einheit	Erwarteter Einfluss auf Sublimationsgeschwindigkeit	Erwarteter Einfluss auf Desorptionsgeschwindigkeit	Erwarteter Einfluss auf Restfeuchte
Füllvolumen	0,9 – 1,1	mL	Hoch	Gering	Kein Einfluss
Feststoffkonzentration	20 – 30	g/L	Gering	Mittelmäßig	Gering
Stellflächentemperatur Primärtrocknung	-35 – -25	°C	Hoch	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Kammerdruck Primärtrocknung	0,076 – 0,2	mbar	Hoch	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Stellflächentemperatur Sekundärtrocknung	-10 – 10	°C	Kein Einfluss	Hoch	Mittelmäßig
Kammerdruck Sekundärtrocknung	0,01 – 0,05	mbar	Kein Einfluss	Mittelmäßig	Hoch
Dauer Sekundärtrocknung	2 – 6	h	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Hoch
Temperaturrampe vor Primärtrocknung	0,5 – 2	K/min	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Temperaturrampe vor Sekundärtrocknung	0,5 – 2	K/min	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss

5.2.1 Erwartete Einflüsse auf die Sublimationsgeschwindigkeit

Die stärksten Einflüsse auf die Sublimationsgeschwindigkeit werden durch eine Variation von Füllvolumen, Stellflächentemperatur und Kammerdruck während der Primärtrocknung erwartet. Das Füllvolumen definiert bei gleichbleibender Vialgeometrie die Höhe der getrockneten Feststoffmatrix. Diese ist der vermutete Hauptgrund für den Druckaufbau an der Phasengrenze zwischen Eis und Gasphase. Der entstehende Druck an der Sublimationsoberfläche bildet in Differenz zum Sublimationsdruck die Triebkraft der Sublimation und hat daher einen starken Einfluss. Zudem wird der Weg für die Wärmeleitung bei der Stellfläche als einziger Wärmequelle länger. Da die nötige Energie für die Sublimation hier zur Verfügung gestellt wird, wird der Einfluss des Füllvolumens noch intensiviert. Die Temperatur der Stellfläche ist daher ebenfalls ein Parameter mit vermutetem starkem Einfluss auf die Sublimationsgeschwindigkeit. Der Kammerdruck definiert den Druckverlust zwischen Oberfläche des Produktes und Sublimationsoberfläche. Da der Druck an der Phasengrenze die Triebkraft beeinflusst, werden auch hier starke Zusammenhänge mit der Sublimationsgeschwindigkeit vermutet.

Die Feststoffkonzentration hat nur einen geringen vermuteten Einfluss. Wird die Wärmeleitfähigkeit durch eine dichtere Produktmatrix begünstigt, wird gleichzeitig auch der spezifische Druckverlust erhöht. Insgesamt wird kein starker Einfluss vermutet.

Die Temperaturrampe zwischen Frieren und Haupttrocknung hat keinen vermuteten Einfluss auf die Sublimationsgeschwindigkeit. Ist diese zu steil, ist aus der Literatur das mögliche Auftreten von Kollaps bekannt. Dieser Fall wird in dieser Arbeit nicht betrachtet.

Die übrigen Parameter Kammerdruck der Sekundärtrocknung, Stellflächentemperatur der Sekundärtrocknung, Dauer der Sekundärtrocknung und Temperaturrampe zwischen Primär- und Sekundärtrocknung finden subsequent zur Sublimation statt und können somit keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit des Prozesses haben.

5.2.2 Erwartete Einflüsse auf die Desorptionsgeschwindigkeit

Die Desorption findet bereits während der Haupttrocknung statt, allerdings lediglich im begrenzten Umfang in bereits getrocknetem Material. Da die Triebkraft vom Partialdruck des Wassers im umgebenden Gas abhängt und während der Sublimation viel Wasser in die Atmosphäre übergeht, ist die Desorption relativ langsam. Da der Kammerdruck während der Nachtrocknung in das Desorptionsgleichgewicht eingeht, wird hier der stärkste Einfluss auf die Geschwindigkeit des Prozesses erwartet. Die Stellflächentemperatur wirkt auf die Geschwindigkeitskonstante, daher wird für diesen Parameter ein mittelmäßig starker Einfluss

erwartet. Da die Desorption an der Oberfläche der getrockneten Matrix abläuft, wird ebenfalls ein Einfluss mittlerer Stärke der Feststoffkonzentration erwartet. Das desorbierte Wasser muss auch aus der Feststoffmatrix abfließen, daher wird ein geringer Einfluss des Füllvolumens erwartet. Da die Desorption, wie beschrieben, während der Nachrocknung stattfindet, wird kein Einfluss der Parameter der Hauptrocknung wie Stellflächentemperatur, Temperaturrampe zwischen Frieren und Sublimationsphase und Kammerdruck erwartet. Die Dauer der Sekundärtrocknung hat keinen direkten Einfluss auf die Geschwindigkeit des Prozesses, deswegen wird kein Einfluss erwartet. Da die Temperatur selbst einen erwarteten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Desorption hat, wird zwar ein Einfluss der Temperaturrampe zwischen Haupt- und Nachrocknung auf die Dauer der Desorption erwartet, jedoch nicht auf die Geschwindigkeit.

5.2.3 Erwartete Einflüsse auf die Restfeuchte

In dieser Arbeit wird davon ausgegangen, dass die Primärtrocknung immer komplett abgeschlossen wird; es ist anschließend kein Eis vorhanden und es findet kein Kollaps statt. Daher wird der stärkste Einfluss auf die Restfeuchte durch den Kammerdruck der Sekundärtrocknung erwartet. Dieser beeinflusst die Triebkraft und verschiebt das Desorptionsgleichgewicht. Da der Prozess nur langsam abläuft, wird zudem auch ein starker Einfluss der Dauer der Nachrocknung erwartet. Die Stellflächentemperatur der Sekundärtrocknung stellt die Energie zur Verfügung, welche zur Desorption benötigt wird, daher wird ein mittelmäßiger Einfluss dieses Parameters erwartet. Durch die Feststoffkonzentration wird die Feststoffmatrix beeinflusst, daher wird auch ein geringer Einfluss auf die Restfeuchte vermutet. Die Füllmenge hat keinen erwarteten Einfluss auf die Restfeuchte, da die zurückbleibende Produktmatrix homogen ist. Die Größen der Hauptrocknung Kammerdruck, Stellflächentemperatur und beide Temperaturrampen haben keinen vermuteten Einfluss auf den Anteil gebundenen Wassers und daher auch nicht auf die Restfeuchte.

5.2.4 Simulation

Im Rahmen der Studie wurden für die Überprüfung der Sensitivität zwei Versuchspläne simuliert. Zunächst wurden die einzelnen Parameter jeweils in ihren Extremwerten nach oben und unten simuliert, während alle anderen Parameter auf den gleichen Werten gehalten wurden. Anschließend wurde ein Screening-Versuchsplan simuliert, um die

Sensitivität des Einflusses der Variation mehrerer Parameter zugleich zu untersuchen. Der Versuchsplan der Variation von Einzelparametern ist in Tabelle 5.4 dargestellt.

Tabelle 5.4: Versuchsplan der Variation von Einzelparametern – Sensitivitätsstudie.

Haupttrocknung		Nachtrocknung			Vial	Saccharose	Prozess	
Kammerdruck	Stellflächen-temperatur	Kammerdruck	Stellflächen-temperatur	Dauer	Füllvolumen	Konzentration	Temperaturrampe 1	Temperaturrampe 2
[mbar]	[°C]	[mbar]	[°C]	[h]	[mL]	[g/L]	[K/min]	[K/min]
0,138	-30	0,03	0	4	1	25	1,25	1,25
0,138	-35	0,03	0	4	1	25	1,25	1,25
0,138	-25	0,03	0	4	1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	-10	4	1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	10	4	1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,01	0	4	1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,05	0	4	1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	0	6	1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	0	2	1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	0	4	1,1	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	0	4	0,9	25	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	0	4	1	30	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	0	4	1	20	1,25	1,25
0,138	-30	0,03	0	4	1	25	0,5	1,25
0,138	-30	0,03	0	4	1	25	2	1,25
0,138	-30	0,03	0	4	1	25	1,25	0,5
0,138	-30	0,03	0	4	1	25	1,25	2
0,076	-30	0,03	0	4	1	25	1,25	1,25
0,2	-30	0,03	0	4	1	25	1,25	1,25

Um den Einfluss der Parametervariation auf die drei Zielgrößen Dauer der Haupttrocknung, Dauer der Nachtrocknung und Restfeuchte zu beurteilen, wurde jeweils ein Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte erstellt. Effekte, welche die Signifikanzgrenze überschreiten, haben einen signifikanten Einfluss auf Variation in der Zielgröße. Die Auswahl der untersuchten Parameter ist aus Tabelle 5.3 bekannt. In Abbildung 23 sind die Effekte auf die erste Zielgröße, Dauer der Haupttrocknung, gezeigt. Aus dem Pareto-Diagramm wird ersichtlich, dass das Füllvolumen den stärksten Einfluss auf die Dauer der Haupttrocknung hat, gefolgt von dem Kammerdruck und der Stellflächentemperatur jeweils der Haupttrocknung. Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen aus Tabelle 5.3.

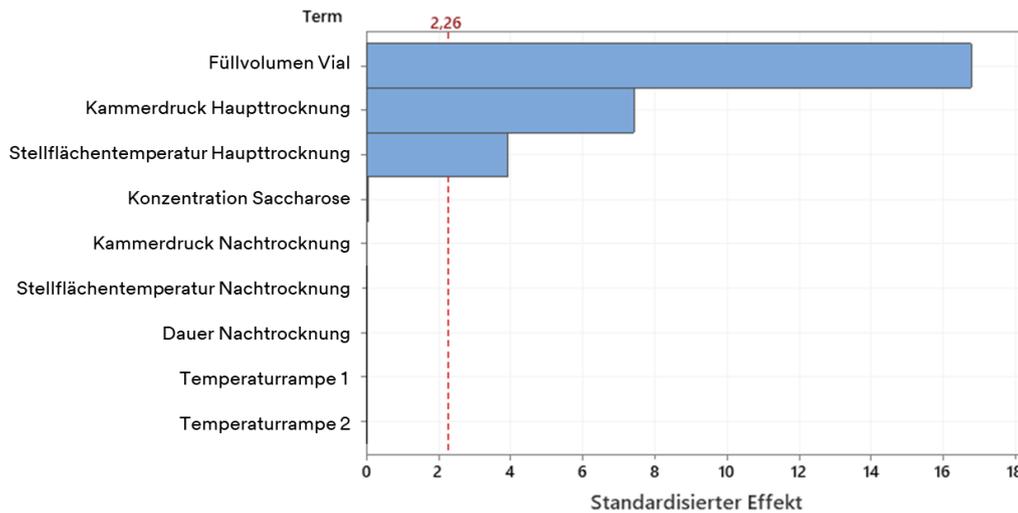


Abbildung 23: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte – Simulierte Dauer der Haupttrocknung, Einzelparameter-Variation, Sensitivitätsstudie.

Da die Haupttrocknung druckgetrieben ist, stellt der Druckverlust des durch den getrockneten Teil strömenden gasförmigen Wassers den größten Widerstand dar. Bei gleichbleibendem Durchmesser des Vials wird durch das Füllvolumen die Höhe des Produktkuchens und damit der Widerstand stark beeinflusst. Der Kammerdruck während der Haupttrocknung beeinflusst direkt die Triebkraft und ist deswegen ebenfalls wie erwartet signifikant. Die Stellflächentemperatur während der Haupttrocknung beeinflusst die Triebkraft indirekt. Durch eine höhere Temperatur wird auch eine höhere Produkttemperatur erreicht, was zu einem höheren Sublimationsdruck des festen Wassers führt (vgl. Sublimationslinie in Abbildung 1).

Die Konzentration der Saccharose war in Tabelle 5.3 mit einem geringen Einfluss erwartet. Das war darin begründet, dass ein Einfluss auf die trockene Matrix und damit auf den Widerstand erwartet wurde. In der Simulation wurde der Parameter jedoch als nicht signifikant befunden.

Die anderen Parameter wurden als nicht signifikant gefunden. Alle Parameter, welche erst während der Nachtrocknung relevant werden, können keinen Einfluss auf die Haupttrocknung haben; Kammerdruck, Stellflächentemperatur und Dauer der Nachtrocknung, sowie die Temperaturrampe 2 zwischen Haupt- und Nachtrocknung. Zudem war die Temperaturrampe 1 zwischen Frieren und Primärtrocknung nicht signifikant. Das liegt an dem geringen Einfluss und dem im Vergleich zur Haupttrocknung sehr schnellen Prozess.

Das Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte zur Evaluierung der signifikanten Parameter für die Dauer der Nachtrocknung ist in Abbildung 24 dargestellt.

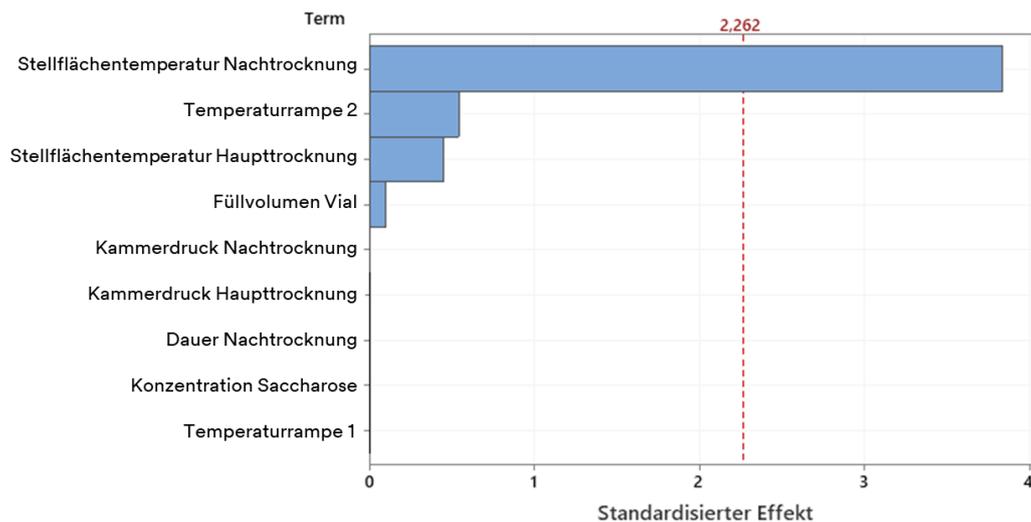


Abbildung 24: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte – Simulierte Dauer der Nachtrocknung, Einzelparameter-Variation, Sensitivitätsstudie.

Aus dem Diagramm geht hervor, dass der stärkste und einzig signifikante Einfluss auf die Dauer der Nachtrocknung in der Variation der Stellflächentemperatur während der Nachtrocknung besteht. Da die Geschwindigkeitskonstante von der Produkttemperatur abhängt, entspricht dieses Verhalten den Erwartungen aus Tabelle 5.3.

Mit geringem Einfluss wurden der Kammerdruck während der Nachtrocknung und die Konzentration des Feststoffes erwartet, beide wurden allerdings nicht als signifikant befunden. Damit ist der Einfluss des Kammerdrucks während der Nachtrocknung auf die Geschwindigkeitskonstante nicht so stark wie erwartet. Auch die Feststoffkonzentration zeigt nicht den erwarteten Einfluss.

Der zweitstärkste Einfluss auf die Dauer der Nachtrocknung wird in der Temperaturrampe 2 zwischen Primär- und Sekundärtrocknung gefunden, allerdings ebenfalls nicht mit signifikantem Anteil.

Die Ergebnisse des Einflusses auf die dritte Zielgröße, die Restfeuchte nach der Sekundärtrocknung, sind in Abbildung 25 abgebildet. Den stärksten Einfluss auf die Restfeuchte zeigt die Stellflächentemperatur der Nachtrocknung. Da das Gleichgewicht des Anteils des gebundenen Wassers eine Funktion der Temperatur ist, entspricht dieses Ergebnis den Erwartungen aus Tabelle 5.3. Die Desorption des Wassers aus der Feststoffmatrix ist ein langsamer Prozess, daher war die Dauer der Nachtrocknung ebenfalls mit einem hohen Einfluss erwartet. Dies wurde bestätigt, da der Parameter den zweiten signifikanten Einfluss auf die Zielgröße hat. Alle Variationen der anderen Parameter zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Restfeuchte.

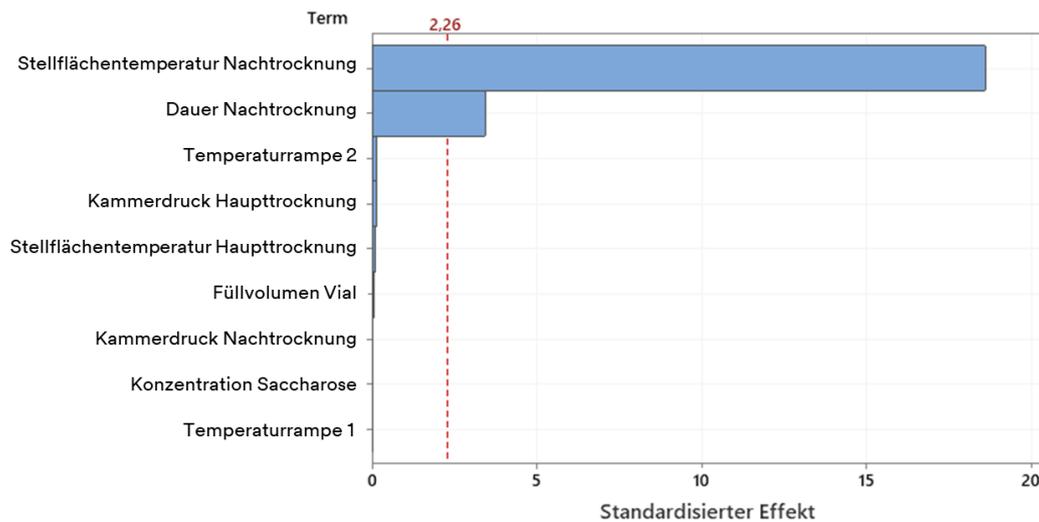


Abbildung 25: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Restfeuchte, Einzelparameter-Variation, Sensitivitätsstudie.

Der Kammerdruck während der Nachtrocknung wurde noch mit einem Einfluss erwartet. Dieser hat jedoch weder einen signifikanten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Desorption noch auf die Veränderung der Restfeuchte. Da die Primärtrocknung nur dazu dient, das feste Wasser zu entfernen, hatten die zugehörigen Parameter keinen signifikanten Einfluss auf die Restfeuchte; Kammerdruck und Stellflächentemperatur jeweils der Primärtrocknung, sowie die Temperaturrampe 1. Das Füllvolumen und die Konzentration des Feststoffes haben keinen signifikanten Einfluss, da die Desorption an jedem Ort gleichzeitig stattfindet und bei genügend Zeit immer der stationäre Endzustand erreicht wurde.

Nach dieser ersten Untersuchung der Signifikanz von Parametern anhand der Variation von Einzelparametern wurde ein Screening-Versuchsplan simuliert. Dieser soll dazu dienen, weitere Effekte zu identifizieren und zu verhindern, dass mögliche signifikante Parameter übersehen werden. Die Auswertung des Versuchsplans berücksichtigte nicht nur lineare Terme, sondern auch die Auswertung quadratischer Anteile. Der genaue Plan ist in Tabelle 10.1 im Anhang dargestellt. Die Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte sind in den Abbildungen Abbildung 39 (Zielgröße: Dauer der Haupttrocknung), Abbildung 40 (Zielgröße: Dauer der Nachtrocknung) und Abbildung 41 (Zielgröße: Restfeuchte nach der Nachtrocknung) im Anhang abgebildet. Die Auswertung der Diagramme führten zu den gleichen Ergebnissen wie während der Variation von Einzelparametern. Die signifikanten Einflüsse auf die Dauer der Haupttrocknung sind Füllvolumen des Vials, Stellflächentemperatur und Kammerdruck während der Haupttrocknung. Kein weiterer Term wird als signifikant befunden. Der einzig signifikante Parameter mit Einfluss auf die Dauer der Sekundärtrocknung ist der Kammerdruck während der Nachtrocknung. Auch hier hat während

Die helleren Vials in der Mitte der Stellfläche sind die Vials mit Stopfen, um die darin enthaltenen Temperatursensoren zu zentrieren. Aufgrund der geringeren Wärmeleitfähigkeit waren diese wärmer als die Glasoberfläche der Vials. Die erhaltenen Erkenntnisse legen die Vermutung nahe, dass sich das Vial mit dem geringsten zusätzlichen Wärmeeinfluss in Reihe 9-12 (vgl. Abbildung 15) entlang der Mittelachse der Stellfläche befindet. Für das Vial mit dem höchsten zusätzlichen Wärmeeinfluss wurden die Ecken der Stellfläche betrachtet. Hier schien mehr zusätzliche Wärme im vorderen Bereich zur Tür des Gefriertrockners (unten in Abbildung 26) auf die Vials zu wirken.

Diese Vermutungen wurden mit Messungen überprüft. Zu diesem Zweck wurden mehrere Versuche bei einer Stellflächentemperatur von -25 °C durchgeführt. Die zur Verfügung stehenden acht kabellosen Temperatursensoren wurden dabei in Vials auf verschiedenen Positionen verteilt. Dabei wurden gleiche Positionen mit verschiedenen Sensoren jedoch mehrfach vermessen, um statistische Sicherheit der gemessenen stationären Produkttemperaturen nach Abschluss der Primärtrocknung zu gewährleisten. Die Ergebnisse der Versuche sind in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellt.

links

rechts

Eiskondensator								
-18.4					-20.2	-21.7	-8.5	
				-21.6±0.4	-22.2	-21.4		
			-21.7±0.5	-20.5		-21.4±0.5		
				-21.7				
			-21.8		-21.5±			
			-21.7±0.1	-21.9±0.5		-21.6±0.5		
-19.6		-21.9	-21.4	-22.2		-21.6		-19.1
				-21.3				
		-20.5	-20	-19.3±0.1		-20.7		
			-19.8±0.2	-20.4		-20.1±0.1		
-17.4			-18.3					-16.9
	-21.8			-18		-18.8		
12.5								8
-13.3±1.4	-15.4±1.2			-9.6±1.5				-12.8
						6.6		
Vorderseite/Tür								

Abbildung 27: Temperaturcharakterisierung einer Stellfläche, quantitativ durch sensorische Messung.

Aus den Ergebnissen wurde deutlich, dass die Aufnahme der Wärmebildkamera zwar eine richtige Abschätzung lieferte, das kälteste Vial sich jedoch weiter in der Mitte, in Reihe 9 (vgl. Abbildung 15) befindet. Damit lieferte die quantitative Charakterisierung per

Temperatursensoren eine genauere Aussage. Das wärmste Vial befand sich an der vorderen linken Ecke, hier kommen die höchsten zusätzlichen Wärmeströme zu tragen. Zudem sind drei weitere Temperaturen aufgenommen worden, an den Innenseiten des Gefriertrockners an jeweils der linken und rechten Wand, sowie die Temperatur an der inneren Seite der Tür. Zu diesem Zweck wurden die kabellosen Temperatursensoren mit Wärmeleitpaste bestrichen und an den Innenseiten der Trocknungskammer bzw. der Tür platziert.

Aus diesen Messungen wird deutlich, dass die Temperaturen mit einem Unterschied von bis zu 37,5 K stark von der Soll-Temperatur der Stellfläche abweichen. Im vorliegenden Fall sind die beiden kritischen Vials in der vorderen linken Ecke (höchste Temperatur, rot umrandet) und in der Mitte der Stellfläche (niedrigste Temperatur, blau umrandet) zu finden. Für den Prozess bedeutet das, dass mindestens an diesen beiden Stellen ein Temperatursensor im Produkt verbracht werden sollte.

Die letzten fehlenden Parameter für die Simulation des Gefriertrocknungsprozesses sind der Wärmeübergangskoeffizient α_{vial} und die Permeabilität K . Diese wurden in der Produktcharakterisierung (Experiment 1) bestimmt.

Die benötigten Werte für die Berechnung des Wärmeübergangskoeffizienten sind die stationäre Endtemperatur des Produktes nach der Primärtrocknung $T_{S,PT}$, die mittlere Produkttemperatur während der Haupttrocknung $T_{product,av}$, die Vialinnenfläche A_{vial} sowie die Menge an übertragener Energie ΔQ im betrachteten Zeitraum Δt . Dies ist auch in Formel (22) gezeigt. Die übertragene Wärmemenge ΔQ konnte aus den bekannten Wärmekapazitäten des Vialinhaltes berechnet werden, sowie dem Unterschied zwischen Start- und Endtemperatur. Der betrachtete Zeitraum Δt war ebenfalls bekannt. Die Vialinnenfläche A_{vial} war aus der Geometrie der verwendeten Vials bekannt. Die fehlenden Werte $T_{S,PT}$ sowie $T_{product,av}$ können aus einem Versuch der Anlagencharakterisierung/Experiment 0 bestimmt werden.

Werden alle Werte eingesetzt, ergibt sich der Wärmübertragungskoeffizient zu 0,3021 W/m²/K für die mittleren Vials. Um die Wärmeleitfähigkeit zu berechnen, muss der Koeffizient mit der Stärke des Vialbodens multipliziert werden. Diese wurde aus dem Datenblatt der Vials entnommen [184]. Die eventuelle Druckabhängigkeit des Koeffizienten durch die Trocknungsgeschwindigkeit wird im Vorversuch nicht berücksichtigt. Zudem ist der Wärmeübertragungskoeffizient für jede der identifizierten kritischen Positionen einzeln zu berechnen.

Die Berechnung der Permeabilität ist in Formel (23) beschrieben. Die benötigten Daten Masse des sublimierten Wassers $m_{W,PT}$, mittlere Viskosität des Gases während der Primärtrocknung $\eta_{W,av}$, mittlerer Sublimationsdruck $p_{subl}(T_{product,av})$ und die mittlere Dichte des Gases $\rho_{W,g,av}$

konnten aus Experiment 0 bestimmt werden. Die Höhe des Produktes L ergab sich aus dem bekannten Füllvolumen des Vials und dem Innendurchmesser des Vials A_{vial} , welcher ebenfalls bekannt ist. p_c ist eine Prozessgröße und damit auch bekannt. Die berechnete Permeabilität ergab sich für das Stoffsystem zu $2,44433 \cdot 10^{-14} \text{ m}^2$. Der spezifische Widerstand ist der Kehrwert der Permeabilität und ergibt sich damit zu $4,0911 \cdot 10^{13} \frac{1}{\text{m}^2}$.

Mit dem entwickelten Modellparameterbestimmungskonzept und den durchgeführten Charakterisierungsversuchen stehen jetzt alle notwendigen Daten für die Validierung des Modells zur Verfügung. Dazu ist die Überprüfung von Präzision und Genauigkeit des Modells noch ausstehend.

5.4 Nachweis von Präzision und Genauigkeit des Modells

5.4.1 Nachweis der Präzision

Wenn das Modell einen kleineren Fehler als die experimentelle Abweichung zeigt, hat es eine hohe Präzision. Um die Präzision zu prüfen, muss zunächst der experimentelle Fehler berechnet werden.

Das Ende der Primärtrocknung wird während der Versuche anhand einer Temperaturdifferenz von 0,2 K zwischen stationärer Produkttemperatur und Produkttemperatur nachträglich bestimmt. An dieser Stelle konnte keine Fehlerfortpflanzung für die Bestimmung des Fehlers angewendet werden, da keine Berechnung stattfindet. Um den Fehler der Zielgröße zu bestimmen, wurde die Abweichung auf drei wiederholten Messungen bei gleichen Prozessbedingungen bestimmt. Der Fehler für das Ende der Primärtrocknung wird durch die Standardabweichung berechnet. Die allgemeine Formel ist in Formel (24) gezeigt. Darin ist s die Standardabweichung, y der Messwert, \bar{y} der Mittelwert der Messwerte und i die Anzahl der Messwerte.

$$s = \sqrt{\frac{(y-\bar{y})^2}{i}} \quad (24)$$

Die Standardabweichung ergibt sich zu 0,862 h, was 51,74 min entspricht. Damit ergab sich der relative Fehler zum Mittelwert bei 4,906 %.

Die Dauer der Sekundärtrocknung wurde nicht experimentell bestimmt, daher kann auch keine Beurteilung der Präzision des Modells hinsichtlich dieser Zielgröße durchgeführt werden. Da

die Restfeuchte jedoch signifikant von der Dauer der Sekundärtrocknung abhängt, kann diese Zielgröße indirekt über die Präzision der Restfeuchte ebenfalls nachgewiesen werden.

Um die Restfeuchte des Produktes während der Experimente zu berechnen, wurde das Vial gewogen; im leeren Zustand, nach der Befüllung mit der Saccharose-Lösung und nach Abschluss der Trocknung. Die gewünschte Konzentration der Lösung wird über die Einwaage von destilliertem Wasser und Saccharose eingestellt. Die resultierende Berechnung ist in Formel (25) gezeigt.

$$\text{Restfeuchte} = \frac{(\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{Vial} - (\text{gefülltes Vial} - \text{Vial}) \cdot \left(\frac{\text{Saccharose}}{\text{Wasser}}\right)}{(\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{Vial}} \quad (25)$$

Die Fehlerfortpflanzung für die Berechnung der Restfeuchte ist in (26) gezeigt.

$$\begin{aligned} \Delta \text{Restfeuchte} = & \left| \frac{\text{Saccharose} \cdot (\text{gefülltes Vial} - \text{Vial})}{\text{Wasser} \cdot ((\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{Vial})^2} \right| \Delta(\text{Vial mit tr. Produkt}) + \\ & \left| \frac{\text{Saccharose} \cdot ((\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{gefülltes Vial})}{\text{Wasser} \cdot ((\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{Vial})^2} \right| \Delta \text{Vial} + \\ & \left| \frac{\text{Saccharose}}{((\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{Vial}) \cdot \text{Wasser}} \right| \Delta \text{gefülltes Vial} + \\ & \left| \frac{\text{Vial} - \text{gefülltes Vial}}{((\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{Vial}) \cdot \text{Wasser}} \right| \Delta \text{Saccharose} + \\ & \left| \frac{\text{Saccharose} \cdot (\text{gefülltes Vial} - \text{Vial})}{\text{Wasser}^2 \cdot ((\text{Vial mit tr. Produkt}) - \text{Vial})} \right| \Delta \text{Wasser} \end{aligned} \quad (26)$$

Wasser und Saccharose wurden für die gesamten Versuche eingewogen. Die Waage besaß eine Ungenauigkeit von $\pm 0,001$ g. Die einzelnen Vials wurden mit einer Feinwaage gewogen. Diese hatte eine Ungenauigkeit von $\pm 0,0001$ g.

Für die Berechnung eines repräsentativen Versuchs werden folgende Werte eingesetzt:

- Vial mit tr. Produkt: 7,9745 g
- Vial: 7,9483 g
- Gefülltes Vials: 8,9625 g
- Saccharose: 5 g
- Wasser: 195 g

Die individuellen Fehler für die einzelnen Werte sind in Tabelle 5.5 gezeigt.

Tabelle 5.5: Fehler der Parameter zur Berechnung der Restfeuchte.

Parameter	Abweichung	Quelle	Fehler
Vial mit tr. Produkt	$\pm 0,0001$ g	Datenblatt	$\pm 0,369370$ %

Vial	$\pm 0,0001$ g	$\pm 0,001258$ %	Datenblatt	$\pm 0,000000$ %
Gefülltes Vial	$\pm 0,0001$ g	$\pm 0,001116$ %	Datenblatt	$\pm 0,009542$ %
Saccharose	$\pm 0,001$ g	$\pm 0,020000$ %	Datenblatt	$\pm 0,019851$ %
Wasser	$\pm 0,001$ g	$\pm 0,000513$ %	Datenblatt	$\pm 0,000509$ %
Gesamtfehler				$\pm 0,409$ %

Die Restfeuchte ergab sich zu 5,590 w-% $\pm 0,409$ w-%. Die relative Abweichung ergab sich somit zu 7,322 %. Damit das Modell als ausreichend präzise angesehen wird, muss der Modellfehler unterhalb dieses Wertes liegen.

Um den Fehler des Modells in Bezug auf die Zielgröße Restfeuchte zu evaluieren, wurden zwei Versuchspläne durchgeführt. Zunächst wurde, wie während der Sensitivitätsstudie, eine Variation der einzelnen Parameter zu ihren oberen und unteren Extremwerten durchgeführt. Alle anderen Parameter wurden stationär gehalten. Die Extremwerte für beide Simulationen sind in Tabelle 5.6 aufgeführt.

Anschließend wurde eine zufällige Variation der Parameter im Rahmen einer Monte Carlo-Simulation durchgeführt; die Eingangsparameter werden im Rahmen ihrer Extremwerte zufällig verändert. Die vollständigen Versuchspläne sind im Anhang unter Tabelle 10.2 und Tabelle 10.3 im Anhang zu finden. Da die Eingangsgrößen des Modells die Einzelmassen nicht berücksichtigen, wurden die Parameter m_W , $m_{Saccharose}$, m_{vial} , $m_{vial+feed}$ und $m_{vial+trocken}$ in die Werte Konzentration respektive Füllvolumen umgerechnet.

Tabelle 5.6: Eingangsparameter und Extremwerte für die Überprüfung der Modellpräzision.

Parameter	Einheit	Mittelwert	Fehler		Quelle
			Absolut	Anteilig	
$p_{C,PD}$	mbar	0,138	+0,0123/-0,0071	+8,94 %/-5,14 %	Wiederholung
$T_{S,PD}$	°C	-30	+3,21/-0,87	+0,107 %/-0,029 %	Wiederholung
m_W	g	195,00	$\pm 0,001$	$\pm 0,0005$ %	Datenblatt
$m_{Saccharose}$	g	5	$\pm 0,001$	$\pm 0,0020$ %	Datenblatt
$T_{initial}$	°C	-45	± 1	$\pm 0,44$ %	Datenblatt
D_{vial}	cm	2	+0,02/-0,03	+1,00 %/-1,50 %	Datenblatt
V_{fill}	mL	1	$\pm 0,03$	$\pm 3,00$ %	Datenblatt
m_{vial}	g	7,9149	$\pm 0,0001$	$\pm 0,0013$ %	Wiederholung
$m_{vial+feed}$	g	8,9398	$\pm 0,0001$	$\pm 0,0011$ %	Wiederholung
$m_{vial+lyophilisate}$	g	7,9475	$\pm 0,0001$	$\pm 0,0013$ %	Wiederholung
$p_{C,SD}$	mbar	0,03	+0,183/-2,970	+6,10 %/-90,10 %	Wiederholung

$T_{S,SD}$	°C	0	± 1	± 0,37 %	Wiederholung
------------	----	---	-----	----------	--------------

Die Standardabweichung der Dauer der Haupttrocknung betrug während der Variation der Einzelparameter 0,528 h, was einer Dauer von 31,66 min entsprach. Der relative Fehler lag bei 2,859 %. Die Monte Carlo-Simulation lieferte eine Standardabweichung von 0,821 h, was 49,28 min entsprach. Der relative Fehler lag damit bei 4,565 %.

Für die Zielgröße der Restfeuchte ergab sich die Standardabweichung für den Versuchsplan der variierten Einzelparameter zu 0,045284 w-%. Damit lag der relative Fehler bei 0,482 %. Für die zufällige Variation der Eingabeparameter im Rahmen der Monte Carlo-Simulation lag die Standardabweichung der Restfeuchte bei 9,402 w-% ± 0,083083 w-%, der relative Fehler ergab sich zu 0,884 %.

Die Fehler beider Versuchspläne liegen unter dem experimentellen Fehler von 7,322 %. Damit ist die Präzision des Modells in Hinsicht auf die Zielgröße der Sublimationsdauer sowie Restfeuchte nach Sekundärtrocknung nachgewiesen.

5.4.2 Nachweis der Genauigkeit

Um die Genauigkeit des Modells zu prüfen, wurde ein experimenteller statistischer Versuchsplan durchgeführt. Dieser ist in Tabelle 5.7 abgebildet. Als Schema wurde ein Versuchsplan nach Plackett-Burman ausgewählt. Der Grund für die Auswahl dieses 2-stufigen Versuchsplans liegt in dem geringen Vorwissen bzgl. der Effekte der Gefriertrocknung.

Tabelle 5.7: Statistischer Versuchsplan der Experimente.

Schema	Primärtrocknung		Sekundärtrocknung		
	Kammerdruck [mbar]	Stellflächen- temperatur [°C]	Kammer- druck [mbar]	Stellflächen- temperatur [°C]	Dauer [h]
-+---+	0,076	-25	0,01	-10	6
+++++	0,2	-25	0,05	10	6
+++--	0,2	-25	0,05	-10	2
-+++-	0,076	-25	0,05	10	2
+---+	0,2	-35	0,01	-10	6
---+-	0,076	-35	0,01	10	2
+---+	0,2	-35	0,01	10	2
--++	0,076	-35	0,05	-10	6
++---	0,2	-25	0,01	-10	2

++++	0,2	-35	0,05	10	6
---+	0,076	-25	0,01	10	6
---	0,076	-35	0,05	-10	2
0	0,138	-30	0,03	0	4
0	0,138	-30	0,03	0	4
0	0,138	-30	0,03	0	4

Die wichtigsten Faktoren sollen früh bestimmt werden, damit anschließende Versuchspläne auf den Ergebnissen aufbauen können. Mit einer Auflösung von III kann der Versuchsplan die Haupteffekte identifizieren. Der größte Nachteil von Plackett-Burman-Versuchsplänen liegt jedoch darin, dass Wechselwirkungen zwischen Faktoren vernachlässigt werden.

Dieser Versuchsplan wurde ebenfalls simuliert und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Restfeuchte

Die lineare Anpassung zwischen den Ergebnissen von Simulation und Experimenten dient der Überprüfung der Genauigkeit. Für die Restfeuchte wurde eine korrigierte Übereinstimmung zwischen Simulationsergebnissen und experimentellen Ergebnissen der Vials in der Mitte der Stellfläche (MVs) von 12,8 % berechnet, wie in Abbildung 28 gezeigt. Die gleiche Übereinstimmung ist auch zwischen den Simulationsergebnissen und den experimentellen Ergebnissen der Vials in den Ecken der Stellfläche (EVs) gefunden worden. Das Diagramm ist im Anhang in Abbildung 42 gegeben. Die Regression ist als rote Linie gezeigt, das Konfidenzintervall (KI) als grün gestrichelte Linie. Die schlechte Regression zwischen den Ergebnissen ist daran ersichtlich, dass die Regressionskoeffizienten das Konfidenzintervall von 95 % verlassen. Es kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle benötigten Parameter für eine bessere Übereinstimmung zwischen Simulation und Experimenten in dieser Arbeit untersucht wurden.

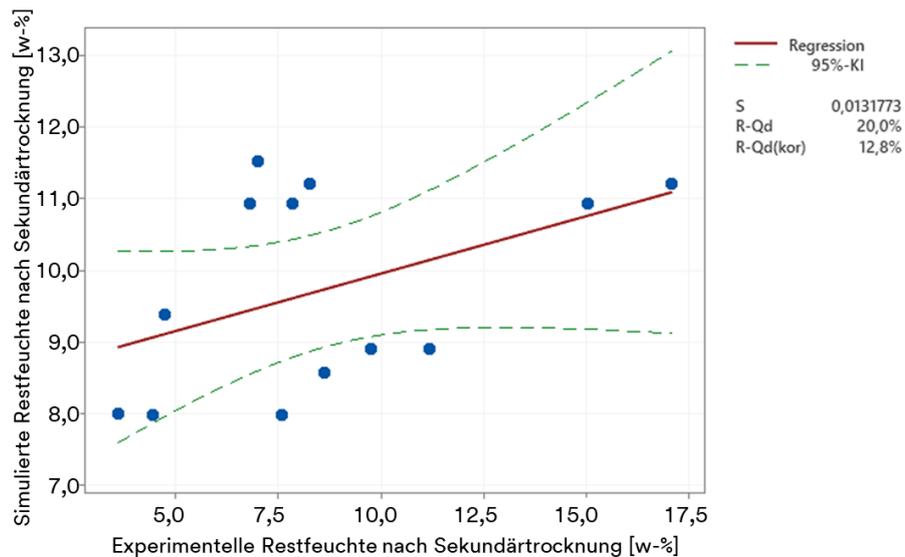


Abbildung 28: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (MV) - Restfeuchte.

Wie zuvor während der Sensitivitätsstudie wurden die Parameter des DoEs auf Signifikanz untersucht. Die Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte, welche aus dem simulierten bzw. experimentellen DoE gewonnen wurden, sind in Abbildung 29 dargestellt.

Aus den Pareto-Diagrammen wurde ersichtlich, dass die signifikanten Parameter der simulierten Restfeuchte die Temperatur der Stellfläche während der Nachtrocknung sowie die Dauer der Nachtrocknung waren.

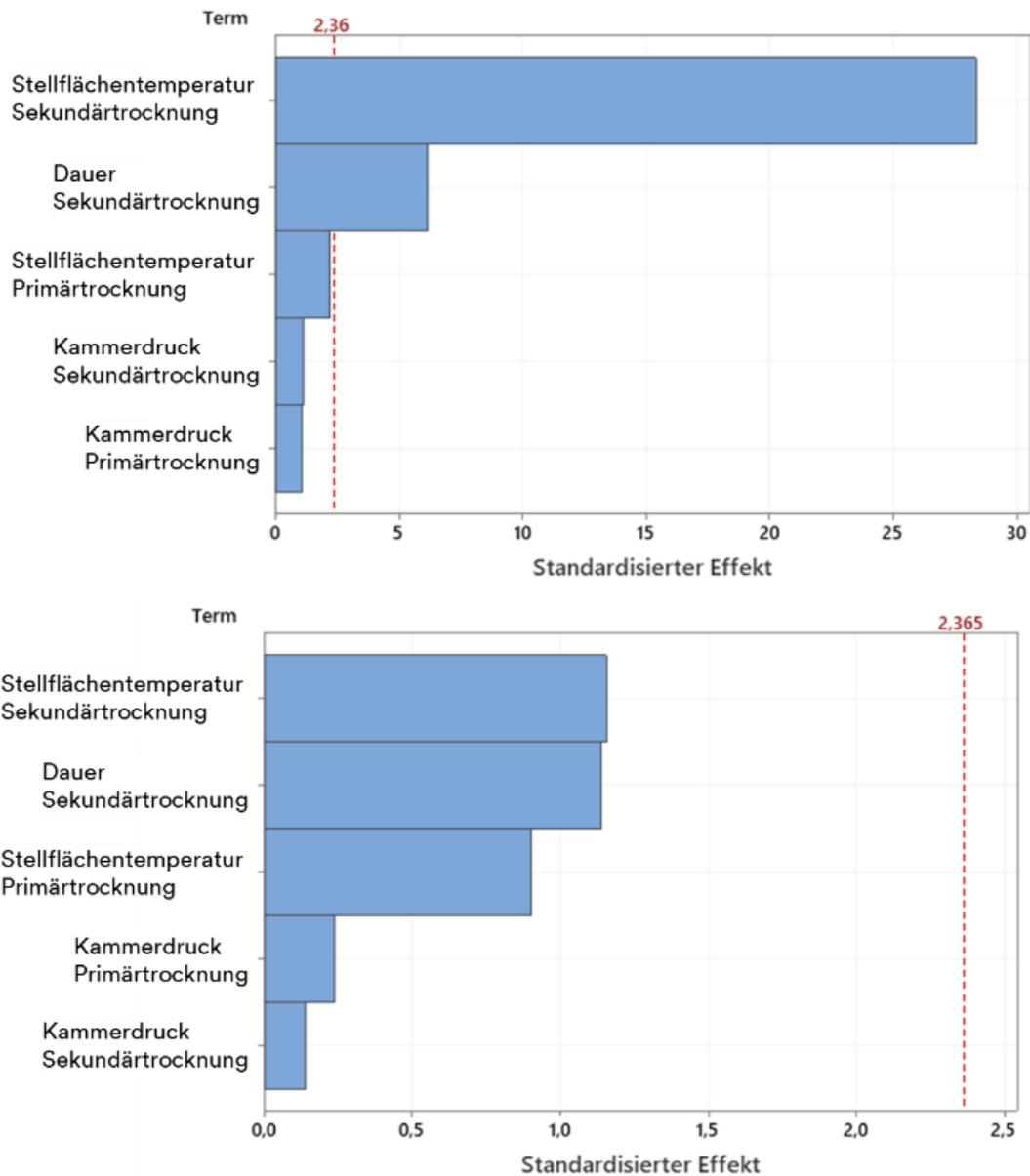


Abbildung 29: Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte für die Zielgröße Restfeuchte. Oben: Simulierter DoE; Unten; Experimenteller DoE (MVs).

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Sensitivitätsstudie aus Abbildung 25. Für die Experimente wurde kein signifikanter Parameter gefunden. Dieses Ergebnis deckte sich nicht mit dem Ergebnis der Simulation. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass nicht alle signifikanten Einflussgrößen auf die Zielgröße berücksichtigt wurden. Da sich das Ergebnis der signifikanten Parameter jedoch auch nicht mit den Erwartungen aus Tabelle 5.3 deckte, konnte es auch sein, dass die Qualität der experimentell gewonnenen Daten nicht ausreichte, um eine statistisch belastbare Bewertung durchzuführen. Auch für die EVs konnten keine Parameter mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Zielgröße Restfeuchte gefunden werden. Das Pareto-Diagramm ist im Anhang in Abbildung 43 gegeben.

Um zu überprüfen, ob die Qualität der Daten für eine statistische Analyse ausreicht, wurden die Residuen betrachtet. Sobald diese normalverteilt sind, liegt kein systematischer Fehler vor.

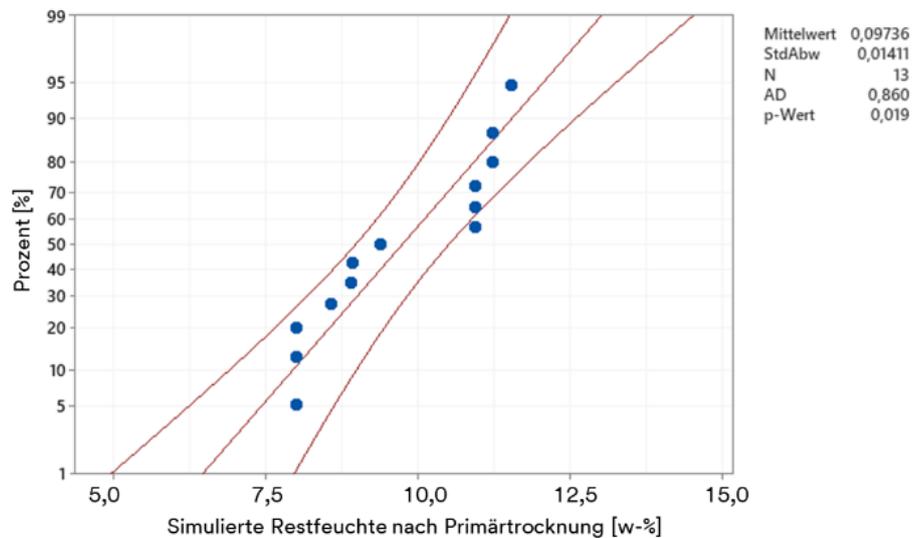


Abbildung 30: Wahrscheinlichkeitsnetz der simulierten Restfeuchte.

Das Wahrscheinlichkeitsnetz der Residuen wurde zu der Nullhypothese gebildet, dass die Residuen nicht normalverteilt sind. Die Bewertung der Nullhypothese erfolgte über den p-Wert. In Abbildung 30 lag der p-Wert mit 0,019 unter dem Signifikanzniveau von 0,05. Damit war die Nullhypothese verworfen, die Residuen sind normalverteilt. Das weist darauf hin, dass kein interpretierbares Muster der Residuen vorlag, sie also nicht vorhersagbar waren. Damit konnte die Aussage getroffen werden, dass für die Regression der simulierten Restfeuchte kein systematischer Fehler vorlag.

Die gleiche Nullhypothese der Normalverteilung der Residuen wurde für die Regression der experimentellen Restfeuchte aufgestellt. Das Wahrscheinlichkeitsnetz für die MVs ist in Abbildung 31 zu sehen. Mit einem p-Wert von 0,184 konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden. Für die EVs wurde ein p-Wert von 0,548 berechnet, das Wahrscheinlichkeitsnetz ist im Anhang in Abbildung 44 gezeigt. Damit musste von einem systematischen Fehler während der Berechnung der Restfeuchte während der Experimente ausgegangen werden, da die Daten keiner Normalverteilung folgen. Es könnte auch sein, dass nicht alle signifikanten Parameter berücksichtigt wurden. Damit wären die Ergebnisse einem Muster gefolgt, welches durch die Variation der gewählten Parameter nicht beobachtet werden konnte. Ein weiterer Grund könnte auch in einer nicht beobachteten Wechselwirkung beobachteter Parameter liegen.

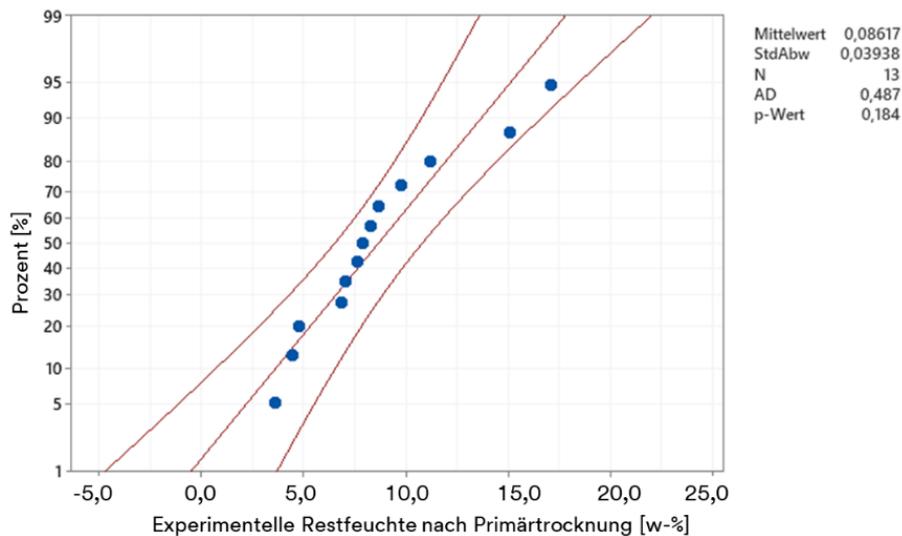


Abbildung 31: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Restfeuchte (MV).

Um diese zu untersuchen, wurden jeweils die vollständigen Wechselwirkungsdiagramme des DoEs sowohl für die simulierten wie auch experimentell gewonnenen Daten erstellt. Beide sind in Abbildung 45 im Anhang dargestellt. Das vollständige Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Restfeuchte der EVs ist ebenfalls im Anhang gegeben, in Abbildung 46. Aus den Unterschieden zwischen simulierten und experimentellen Wechselwirkungen wurde ersichtlich, dass nicht alle potentiellen Wechselwirkungen berücksichtigt wurden. Ein Grund hierfür könnte der gewählte Versuchsplan nach Plackett-Burman sein. Dieser erreicht lediglich die minimale Auflösung und ist nicht in der Lage, Wechselwirkungen zwischen Parametern zu berücksichtigen.

Die Analyse durch die Haupteffektdiagramme hilft Aufschluss darüber zu geben, in welchem Maß die Zielgröße von den Parametern abhängt. Als Haupteffekte werden die Variationen derjenigen Parameter bezeichnet, welchen den höchsten Einfluss auf die Zielgröße haben. Für die gezeigten Ergebnisse in Abbildung 32 ist die unterschiedliche Skalierung der y-Achse zu beachten: für die simulierten Ergebnisse liegen die Werte in einem etwa nur halb so weit umfassenden Bereich wie für die der Experimente.

Die Ergebnisse der Analyse der Haupteffekte in Abbildung 32 oben deutet darauf hin, dass die höchste Restfeuchte während der Simulation mit der geringsten Stellflächentemperatur während der Nachtroknung erreicht wurden, und andersherum. Da dieser Parameter für die Simulation auch als signifikant befunden wurde, ergab sich dieser Zusammenhang als eindeutiger Haupteffekt für die simulierte Restfeuchte. Zudem ergab sich der Parameter der Dauer der Nachtroknung als signifikant, und auch die Analyse der Haupteffekte zeigte einen Einfluss auf die Zielgröße der simulierten Restfeuchte. Da aufgrund des gewählten

Versuchsplans keine Wechselwirkungen untersucht wurden konnten, war jedoch nicht eindeutig, ob die Parameter unabhängig interpretiert werden konnten.

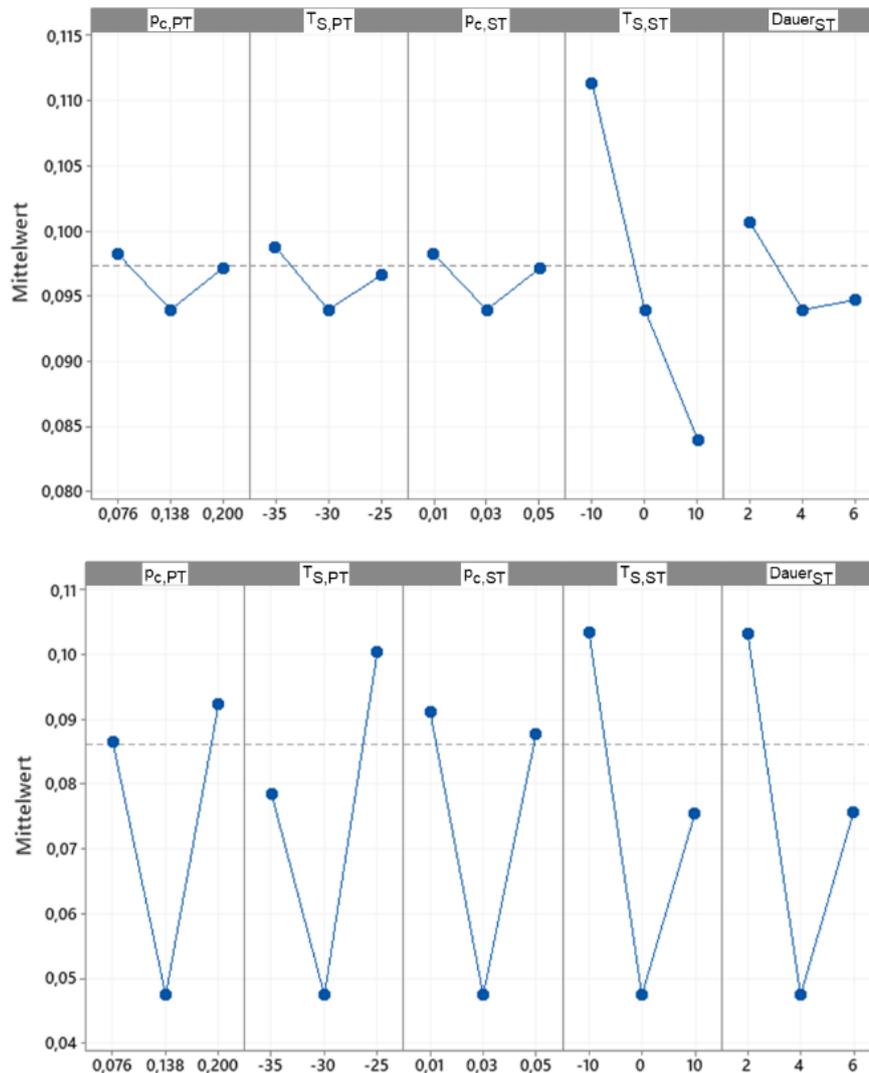


Abbildung 32: Vergleich der Haupteffekte für die Restfeuchte. Oben: Simulation. Unten: Experiment (MVs).

Jedoch konnten über die Wechselwirkungsdiagramme in Abbildung 45 (oben) Interaktionen zwischen der Dauer der Sekundärtrocknung und den Kammerdrücken während Haupt- und Nachtrocknung sowie mit der Temperatur der Haupttrocknung mit Einfluss auf die Restfeuchte identifiziert werden. Da die anderen Parameter der Haupttrocknung, Stellflächentemperatur und Kammerdruck, sowie der Kammerdruck der Nachtrocknung keine signifikanten Parameter waren, konnten die Schwankungen der Werte im Haupteffektdiagramm auf zufällige Effekte rückgeführt werden.

Für die experimentelle Restfeuchte ist kein Parameter mit statistisch signifikantem Einfluss gefunden worden. Für alle Parameter zeigte das Haupteffektdiagramm in Abbildung 32 unten Schwankungen und damit Einfluss auf die Zielgröße bei Variation des Parameters. Die

geringste Restfeuchte wurde beispielsweise bei der mittleren Temperaturstufe der Haupttrocknungsphase von -30 °C gefunden, eine Variation der Stellflächentemperatur nach oben oder unten führte jeweils zu höheren Restfeuchten des Produkts. Aus dem Wechselwirkungsdiagramm Abbildung 45 unten konnte jedoch auf Interaktionen der Temperatur und allen anderen Parametern außer der Dauer der Sekundärtrocknung mit Einfluss auf die Zielgröße geschlossen werden.

Die Ergebnisse des Haupteffektdiagramms für die experimentellen Daten konnten nicht bewertet werden. Keiner der Parameter der Versuche war signifikant. Jedes Verhalten im Haupteffektdiagramm könnte auf zufälliges Verhalten rückgeführt werden. Das gilt sowohl für das in Abbildung 32 gezeigte Diagramm für die MVs als auch für das Haupteffektdiagramm der EVs in Abbildung 47 im Anhang.

Aus den Ergebnissen der statistischen Analyse lässt sich auf eine unzureichende Genauigkeit der Simulation im Vergleich zu den experimentellen Daten in Hinsicht auf die Zielgröße Restfeuchte schließen. Gleichzeitig wird der Schluss gezogen, dass weder die Qualität der experimentellen Daten für eine Analyse ausreichend war noch dass alle signifikanten Parameter während der Experimente untersucht worden sind.

Dauer der Primärtrocknung

Auch für die Überprüfung der Übereinstimmung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen für die Dauer der Primärtrocknung wurde eine lineare Anpassung durchgeführt. Die korrigierte Übereinstimmung lag bei 61,2 % für die MVs, wie in Abbildung 33 gezeigt.

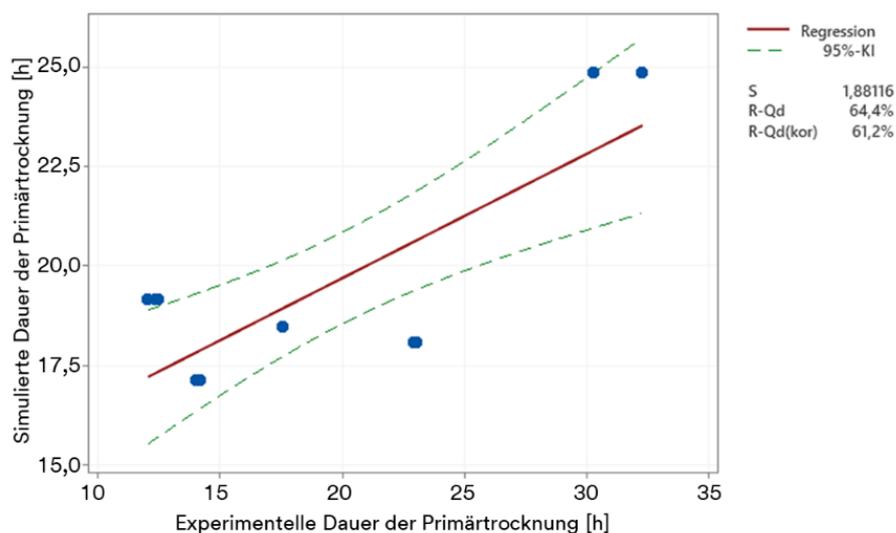


Abbildung 33: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (MV) - Dauer der Primärtrocknung.

Die Übereinstimmung zwischen den simulierten Ergebnissen und den experimentellen Ergebnissen der EVs liegen bei 40,5 %, gezeigt in Abbildung 48 im Anhang. Um die Signifikanz der während des DoEs untersuchten Parameter zu bestimmen, wurden die Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte sowohl für die Simulationen als auch die Experimente anhand der gewonnenen Daten aufgestellt. Beide Diagramme sind in Abbildung 34 gezeigt.

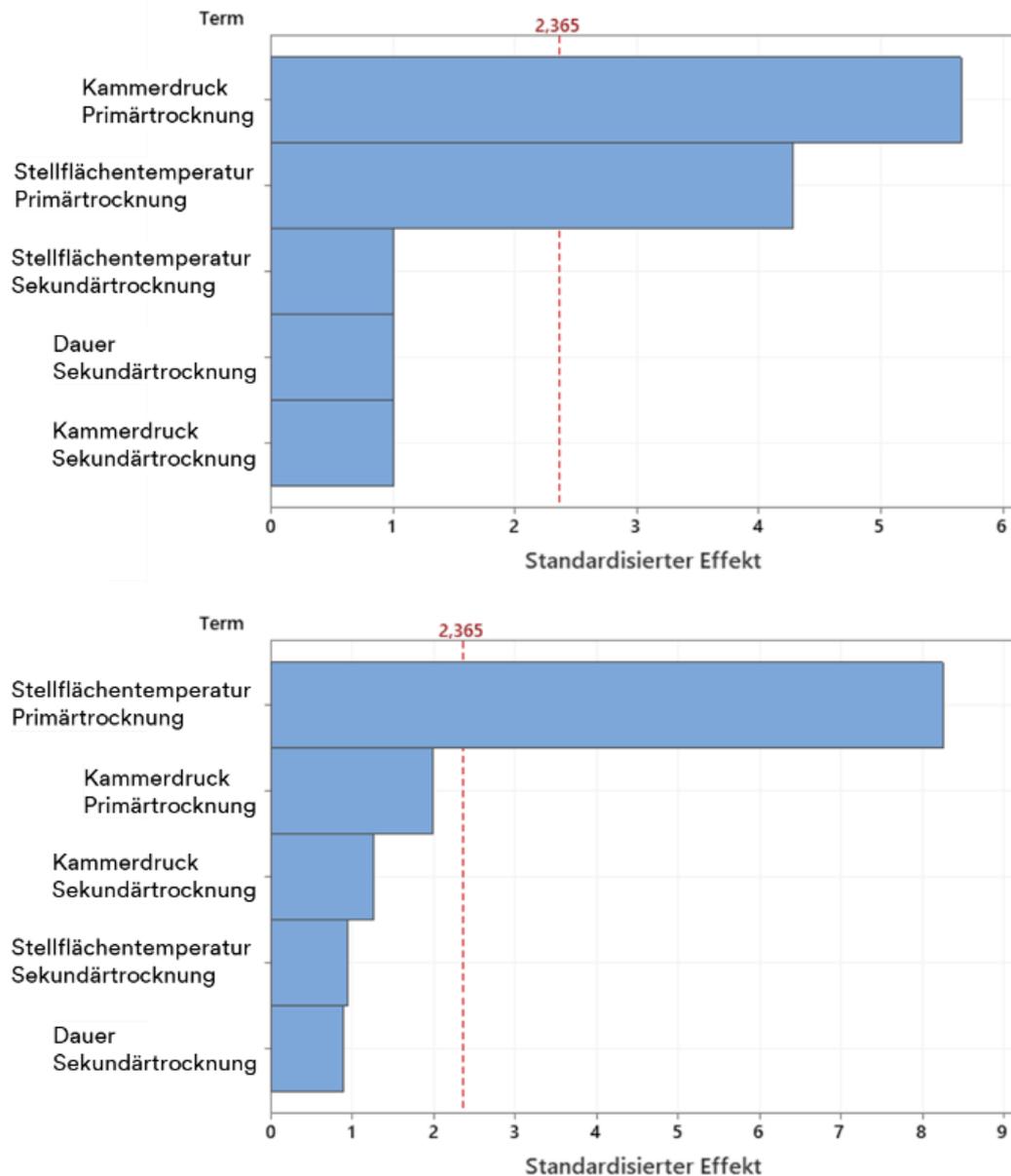


Abbildung 34: Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Oben: Simulierter DoE; Unten; Experimenteller DoE (MVs).

Für die Simulationen wurde die Stellflächentemperatur während der Haupttrocknung und der Kammerdruck der Primärtrocknung als signifikant befunden. Dieses Ergebnis deckte sich mit den Ergebnissen der Sensitivitätsstudie aus Abbildung 23. Während der Experimente konnte hingegen nur die Temperatur der Stellfläche während der Haupttrocknung die

Signifikanzgrenze überschreiten. Das gilt sowohl für die experimentellen Ergebnisse der MVs, gezeigt in Abbildung 34 unten, als auch die der EVs, gezeigt in Abbildung 49 im Anhang. Da das DoE für die Sekundärtrocknung ebenfalls die Dauer der Primärtrocknung als Zielgröße ausgibt, werden die Ergebnisse der Versuche aus **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** ebenfalls in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Die Ergebnisse der experimentellen Pareto-Diagramme deuteten darauf hin, dass die Menge und Qualität der Daten nicht ausreichend waren, um eine hinreichende Aussage über die Genauigkeit des Modells zu treffen. Die Qualität der Daten wurde im nächsten Schritt durch die Beurteilung der Residuen geprüft. Abbildung 35 zeigt das Wahrscheinlichkeitsnetz der Residuen bezogen auf die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung für die simulierten Ergebnisse. Der p-Wert der untersuchten Daten lag bei unter 0,005 und damit unter dem gewünschten Wert von 0,05. Die Nullhypothese konnte damit verworfen werden, die Daten folgen einer Normalverteilung. Die Qualität der simulierten Daten war ausreichend.

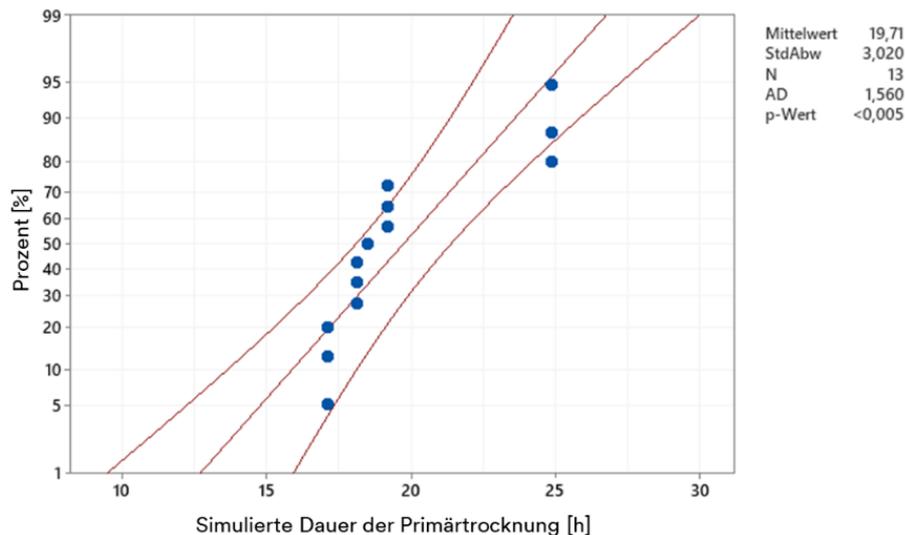


Abbildung 35: Wahrscheinlichkeitsnetz der simulierten Dauer der Primärtrocknung.

Die gleiche Analyse wurde für die experimentell gewonnenen Daten durchgeführt. Das Wahrscheinlichkeitsnetz der Daten für die MVs ist in Abbildung 36 gezeigt. Mit einem erreichten p-Wert von 0,033 wurde auch hier ein Wert von kleiner 0,05 erzielt. Die Nullhypothese kann verworfen werden, die Daten folgen einer Normalverteilung. Gleiches gilt für die Ergebnisse der EVs. Hier lag der p-Wert bei 0,012. Das Wahrscheinlichkeitsnetz ist in Abbildung 50 im Anhang gegeben.

Der nächste Schritt bestand in der Betrachtung der Wechselwirkungsdiagramme der variierten Parameter. Da der untersuchte Versuchsplan nicht ausreichte, um Wechselwirkungen und den Einfluss einzelner Parameter zu unterscheiden, können diese dabei helfen, auf evtl.

Interaktionen der Parameter mit Einfluss auf die Zielgröße zu schließen. Die Diagramme sind in Abbildung 51 oben (simulierte Ergebnisse) und unten (experimentelle Ergebnisse, MVs) im Anhang zu finden. Das vollständige Wechselwirkungsdiagramm für die experimentellen Ergebnisse der EVs ist in Abbildung 52 ebenfalls im Anhang zu finden.

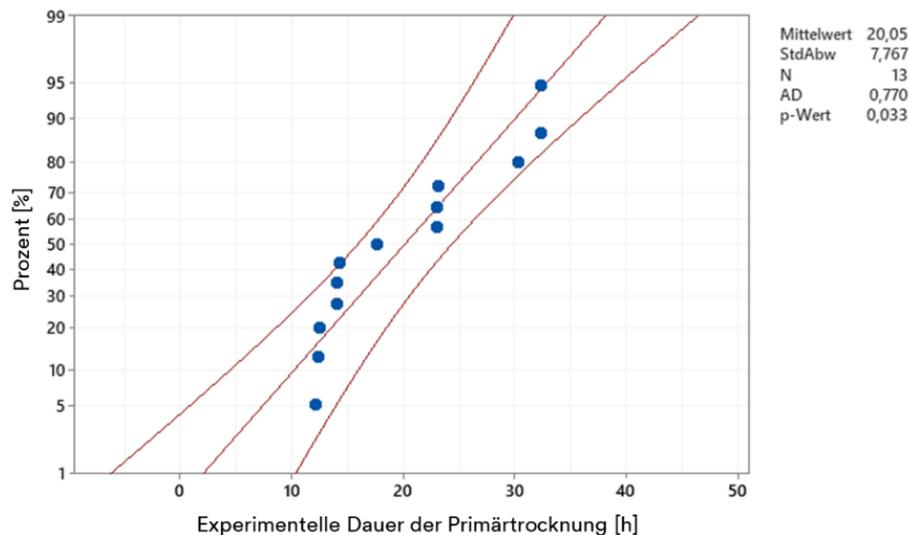


Abbildung 36: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Dauer der Primärtrocknung (MV).

Anschließend wurden die Haupteffektdiagramme für die simulierten und experimentellen Daten (MV) aufgestellt, zu sehen in Abbildung 37. Die Werte aller Parameter für die simulierten Ergebnisse, links dargestellt, schnitten die Mittelachse und hatten damit einen Effekt. Da jedoch nur die Stellflächentemperatur und der Kammerdruck während der Primärtrocknung signifikant war, konnten nur diese Parameter berücksichtigt werden. Hier war eine Abnahme der Dauer der Haupttrocknung mit steigender Temperatur beobachtet worden. Der umgekehrte Effekt ist beim Kammerdruck beobachtet worden; hier steigt die Dauer mit steigendem Druck. Diese Parameter wurden mit den gewonnenen Erkenntnissen aus Abbildung 51 auf mögliche Interaktionen mit anderen Parametern untersucht. Es ist zu erkennen, dass mit zwischen der Stellflächentemperatur der Haupttrocknung und den Parametern der Nachtrocknung Wechselwirkungen bestehen. Dieses Ergebnis deckte sich nicht mit den Erwartungen aus Tabelle 5.3. Die Vermutung, dass der Umfang des Versuchsplans nicht ausreichend war, um belastbare Daten zu produzieren, lag nahe.

Die Ergebnisse des Haupteffektdiagramms für die experimentellen Daten konnten nur für die Temperatur der Stellfläche während der Haupttrocknung bewertet werden. Dieser war als einziger mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Dauer der Haupttrocknung gefunden worden. Jedes andere im Haupteffektdiagramm in Abbildung 37 (rechts) gefundene Verhalten könnte daher auf zufälliges Verhalten rückgeführt werden. Das Verhalten des Parameters deckte sich mit den Ergebnissen der Simulation; mit steigender Temperatur sinkt die Dauer

der Haupttrocknung. Die gleichen Ergebnisse wurden auch für das Verhalten der EVs gefunden. Das Haupteffektdiagramm ist in Abbildung 53 im Anhang zu sehen.

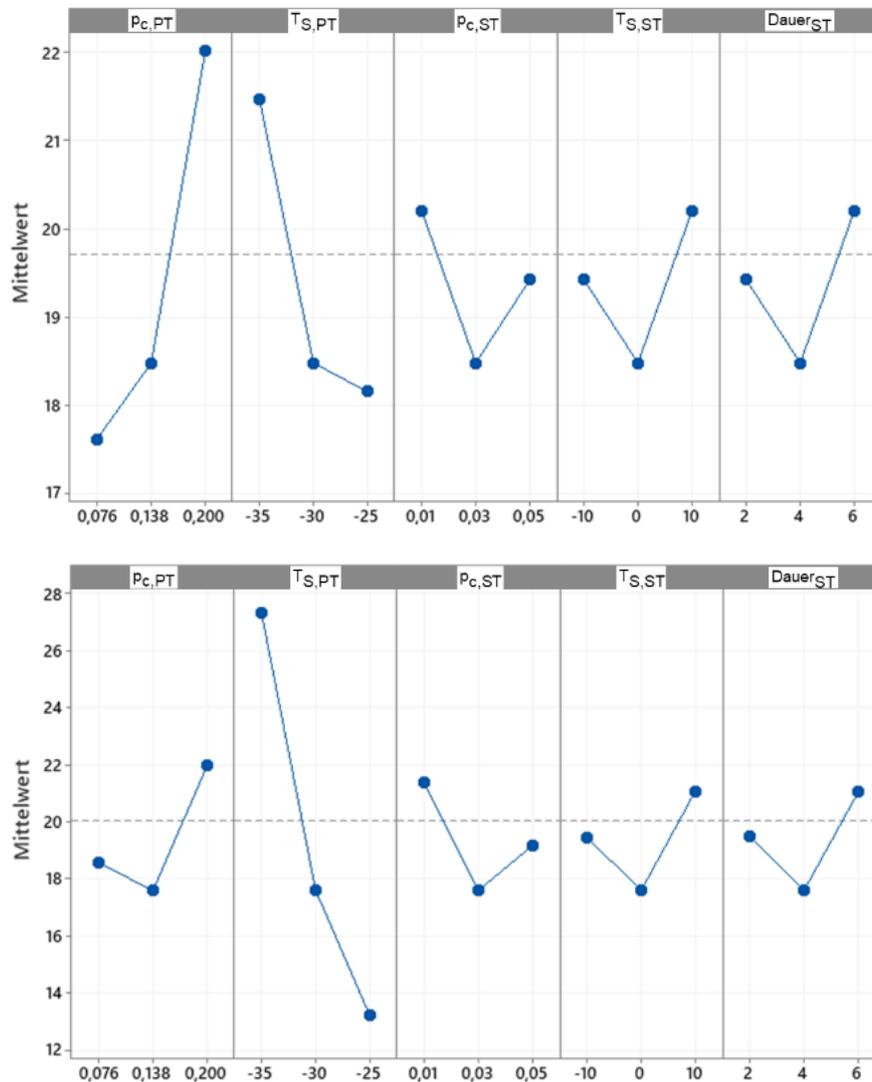


Abbildung 37: Vergleich der Haupteffekte für die Dauer der Primärtrocknung. Oben: Simulation. Unten: Experiment.

Dieses Ergebnis deckte sich mit den Erwartungen aus Tabelle 5.3. Während der Experimente konnte jedoch nicht der erwartete Einfluss des Kammerdrucks während der Primärtrocknung bestätigt werden.

Um das Verhalten der Parameter zu den Zielgrößen für sowohl experimentelle als auch simulierte Ergebnisse zu betrachten, wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Das daraus resultierende Ladungsdiagramm ist in Abbildung 38 dargestellt.

Die Hauptkomponentenanalyse diente zur Analyse vermengter Einflüsse innerhalb des Versuchsplans. Die Position der Parameter im Ladungsdiagramm der ersten beiden Hauptkomponenten gibt an, wieviel Variation mit diesen Komponenten erklärt werden kann.

Die Komponenten auf der gegenüberliegenden Seite erklären antiproportional die Variation. In einem Winkel anders als 90° oder 180° zueinander abweichende Parameter haben einen Einfluss auf die jeweiligen Variationen. Dieser entsteht in diesem Fall durch Wechselwirkungen mit anderen Parametern. Senkrecht zueinanderstehende Parameter haben keinen beobachteten Einfluss aufeinander.

Aus dem Ladungsdiagramm wurde ersichtlich, dass die Restfeuchte zu ungefähr 50 % mit den ersten beiden Hauptkomponenten erklärt werden kann. Dabei hat die Stellflächentemperatur der Nachtrocknung den stärksten Einfluss. Die Dauer der Nachtrocknung hatte ebenfalls einen Einfluss, jedoch nur ca. $2/3$ so stark wie die Temperatur.

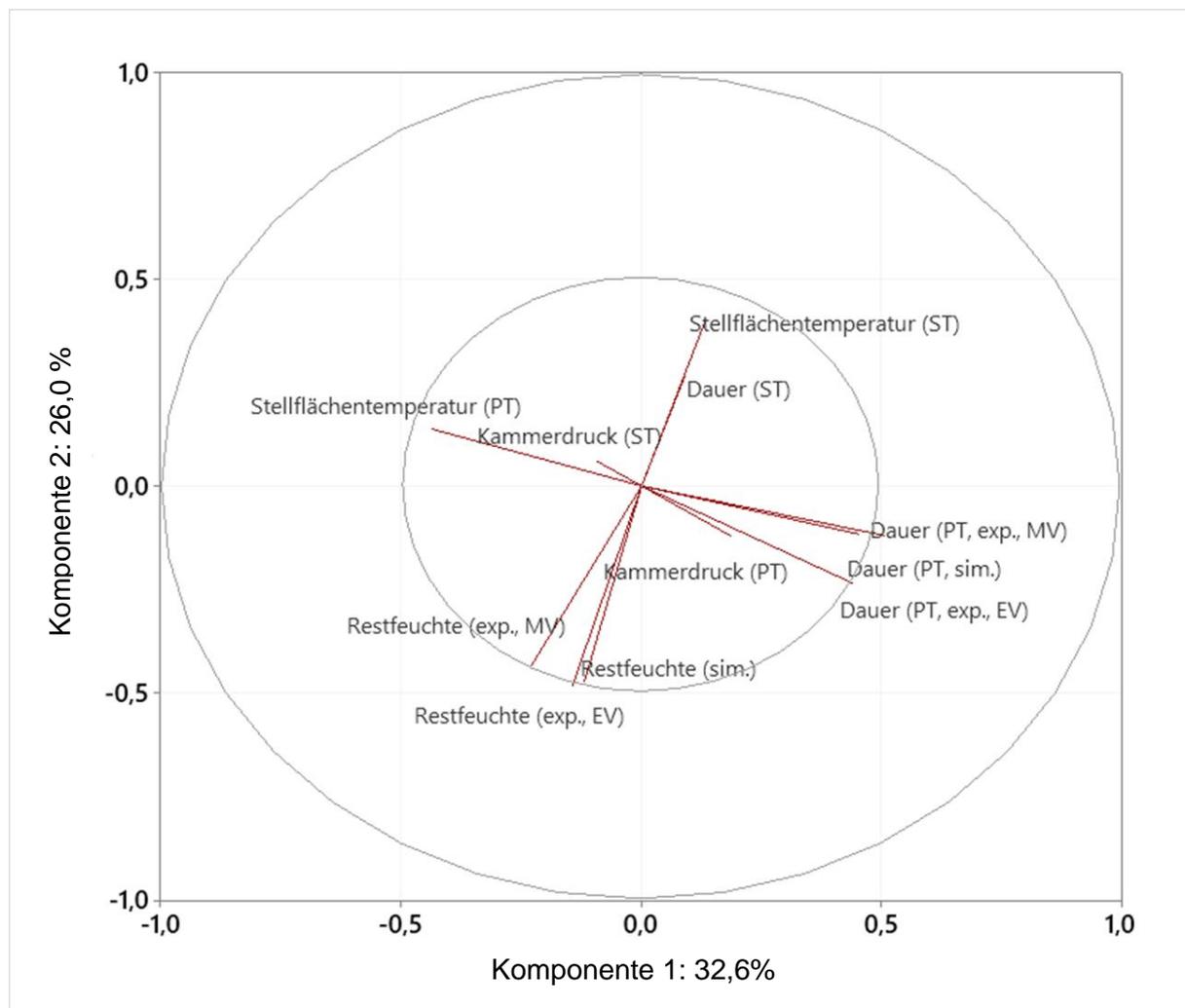


Abbildung 38: Ladungsdiagramm der Hauptkomponentenanalyse.

Kammerdruck und Stellflächentemperatur der Primärtrocknung hatten keinen Einfluss auf die Variation der simulierten Restfeuchte wie auch der Kammerdruck der Sekundärtrocknung. Die Gesamtstreuung kann durch die beiden ersten Hauptkomponenten zu 58,6 % erklärt werden. Da weder die Variation der simulierten noch der experimentellen Restfeuchte zu mehr als 50 %

mit den Variationen der untersuchten Parameter beschrieben werden können, sind vermutlich nicht alle Parameter mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Zielgröße gefunden worden.

Die Variation der Dauer der Primärtrocknung ist proportional zur Variation der Parameter Stellflächentemperatur der Primärtrocknung und antiproportional zum Kammerdruck der Primärtrocknung. Keinen Einfluss zeigten die Parameter der Sekundärtrocknung Dauer und Stellflächentemperatur. Der Kammerdruck zeigt nur einen leichten Einfluss, was in direktem Widerspruch zu den Erwartungen aus Tabelle 5.3 steht. Auch für diese Zielgröße konnten nicht mehr als gut 50 % der Variation während des DoEs erklärt werden. Daher sind vermutlich noch nicht alle Parameter mit statistisch signifikantem Einfluss gefunden worden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein physikalisch-chemisches Prozessmodell zur Beschreibung der Haupt- und Nachtrocknung des Gefriertrocknungsprozesses entwickelt. Es konnte anhand von Literaturstudien verifiziert werden. Dem Modellkonzept entsprechend lag die Simulationsdauer mit unter 10 min unter der betrachteten experimentellen Dauer von 52 h. Die Detailtiefe des Modells erlaubte die Vermeidung der Anpassung experimentell bestimmter Modellparameter.

Die Präzision des Modells war ausreichend, da die Schwankungen des Modells unterhalb denen der Experimente lagen. Die Genauigkeit hingegen ist nicht ausreichend. Das ist vor allem in der mangelnden Qualität der experimentellen Daten begründet, wie statistisch gezeigt wurde.

Der ausgeführte Plackett-Burman Versuchsplan sollte eine erste Abschätzung über die signifikanten Parameter geben. Für die Zielgröße der Dauer der Primärtrocknung ist die Temperatur der Stellfläche gefunden worden. Für die Restfeuchte hingegen ist keiner der untersuchten Prozessparameter signifikant gewesen.

Alle Zielgröße zeigten einen Einfluss durch die Stellflächentemperatur. Dieser wurde für das Modell lediglich durch den Wärmeübergangskoeffizienten λ_{vial} definiert, welcher in Experiment 1 berechnet wurde. Dieser Faktor wurde als konstant während des gesamten betrachteten Prozesses angenommen und vereint jegliche Wärmeeinflüsse. Während weiterer Betrachtungen auf Grundlage dieser Arbeit sollten die Wärmeeinflüsse differenziert werden. Zudem sollte untersucht werden, ob der Wärmeübergangskoeffizient dynamisch ist. Für die Restfeuchte der Vials in den Ecken der Stellfläche war der p-Wert des Wahrscheinlichkeitsnetzes höher als für die Vials in der Mitte. Da hier im Rahmen des Modellparameterbestimmungskonzeptes ein höherer Wärmeeinfluss nachgewiesen wurde, stützen diese Ergebnisse die Empfehlung zur genaueren Differenzierung der auf die Einzelvials wirkenden Wärmeströme.

Die Simulationsergebnisse der Sensitivitätsstudien zeigen einen starken Einfluss der Höhe des Produktkuchens. Der Widerstand des zu durchströmenden trockenen Produktes ist der Quotient der Höhe und des spezifischen Widerstandes ist. Daher sollte ein besonderes Augenmerk auf die exakte Quantifizierung des Widerstandes gelegt werden. Das könnte die Genauigkeit des Modells in Hinsicht auf die Zielgröße der Dauer der Primärtrocknung verbessern.

7 Symbolverzeichnis

7.1 Lateinische Zeichen

Zeichen	Erklärung	Einheit
A	Fläche	m ²
a	Aktivität	-
c	Konzentration	mol·m ⁻³
\bar{c}	mittlere thermische Geschwindigkeit	m·s ⁻¹
c ₀	Konstante (meist 5)	-
c _p	Wärmekapazität	J/kg
d	Durchmesser	m
E _A	Startenergie	J
f ₂	Konstante, abh. vom Porenquerschnitt	-
h	spezifische Enthalpie	J·kg ⁻¹
i	Anzahl Messwerte	-
J	Flächenstoßrate	mol·m ⁻² ·s ⁻¹
k	Desorptionskonstante	s ⁻¹
K	hydraulischer Widerstand	m ²
L	Länge	m
m	Masse	kg
M	molare Masse	kg·mol ⁻¹
\dot{m}	Massenfluss	kg·s ⁻¹
n	Stoffmenge	mol
o	allgemeine Mischgröße	
p	Druck	Pa
Q	Wärmemenge	J
R	ideale Gaskonstante	J·mol ⁻¹ ·kg ⁻¹ ·K ⁻¹
s	Standardabweichung	
SSA	volumenspezifische Oberfläche	m ²
t	Zeit	s
T	Temperatur	K
u	Geschwindigkeit	m·s ⁻¹
V	Volumen	m ³
w	Massenanteil	kg/kg
x	Ortsvariable	m
y	Messwert	
\bar{y}	Mittelwert aller Messwerte	

Z	Exponent zur Beschreibung der Druckabhängigkeit	-
---	---	---

7.2 Griechische Zeichen

Zeichen	Erklärung	Einheit
Δ	Differenz	-
α	Wärmeübergangskoeffizient	$\text{J}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{K}^{-1}$
ε	Porosität	-
η	dynamische Viskosität	$\text{Pa}\cdot\text{s}$
Θ	dimensionslose Ortskoordinate	-
λ	Wärmeleitfähigkeit	$\text{J}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
π	Kreiszahl	-
ρ	Dichte	$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$
τ	Tortousität	-

7.3 Indizes

Zeichen	Erklärung
av	Durchschnitt
bw	Gebundenes Wasser
c	Trocknungskammer
eq	Gleichgewicht
exp	experimentell
feed	flüssige Produktlösung
front	die Sublimationsfront betreffend
g	gasförmig
gas	auf das Beispielgas bezogen
gefroren	auf das gefrorene Produkt bezogen
I	auf die Beispielphase I bezogen
II	auf die Beispielphase II bezogen
Partikel	das Partikel betreffend
product	auf das Gesamtprodukt bezogen
PT	Primärtrocknung
s	fest (auf den Feststoff bezogen)
S	Stellfläche
saccharose	auf die Saccharose bezogen
sim	simuliert
ST	Sekundärtrocknung
subl	sublimationsspezifisch

trocken	auf das getrocknete Produkt bezogen
vapor	auf die Gasphase bezogen
vial	das Vial betreffend
W	Wasser

7.4 Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACM	Aspen Custom Modeler
API	Pharmazeutische Wirkstoffe (engl. Active Pharmaceutical Ingredient)
CFD	Computational Fluid Dynamics
CP	Center Point
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
DoE	Design of Experiments
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EMA	European Medicines Agency
EV	Eckvials
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Finite Elemente Methode
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
KI	Konfidenzintervall
MTM	Manometric Temperature Measurement
MV	Mittelvials
NIR	Near-Infrared
ODE	Ordinary Differential Equation
PAT	Prozessanalysetechnik (engl. Process Analytical Technology)
PDE	Partial Differential Equation
QbD	Quality by Design
QTPP	Quality Target Product Profile
RTRT	Real-Time Release Testing
TDLAS	Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy
UNIFAC	Universal Quasichemical Functional Group Activity Coefficients
WFI	injektionsgeeignetes Wasser (engl. Water For Injection)
WTM	Wireless Temperature Measurement

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielhafter Gefriertrocknungsprozess im Ausschnitt eines p-T-Diagramm (erstellt mit Daten aus [39]).	7
Abbildung 2: Gefriertrockner im Labormaßstab zur Kolbentrocknung [54].	9
Abbildung 3: Darstellung der Phasen des Vialverschlusses, von links nach rechts: Vial unverschlossen (1), Vial teilgestoppert (2), Vial verschlossen (3), Vial verschlossen und verkapselt (4) [68].	12
Abbildung 4: Darstellung eines Infusionsbeutels für den Einsatz in der Gefriertrocknung [72] (links) und einer Metallform für die Trocknung des Zielproduktes [73] (rechts).	13
Abbildung 5: Gefriergetrocknete Früchte in Schalen [76].	14
Abbildung 6: "Wissenspyramide" für die Entwicklung von mathematischen Modellen [109].	19
Abbildung 7: Flussdiagramm des QbD Ansatzes für die modellgestützte Prozessentwicklung (nach [7]).	21
Abbildung 8: Ishikawa-Diagramm (links) und Risk-Occurence Diagramm (rechts) am Beispiel der Gefriertrocknung [7].	21
Abbildung 9: Workflow zur Validierung von Prozessmodellen für die Anwendung in der modellgestützten Prozessentwicklung [7].	22
Abbildung 10: Aufbau und Funktionsweise der TDLAS [134].	25
Abbildung 11: Auflösung eines zweistufigen Versuchsplans bei gegebener Versuchs- und Parameteranzahl [149].	28
Abbildung 12: Entscheidungsbaum für Robustheit von Versuchsplänen [151].	29
Abbildung 13: Schematische Darstellung der eindimensionalen (links, nach [45]) und mehrdimensionalen (rechts, nach [35]) Modellierung sowie der berücksichtigten Wärmeströme und die Auswirkung auf die Form der Sublimationsoberfläche.	30
Abbildung 14: Repräsentative Darstellung (links) und berechneter Eisanteil (rechts) in einem Vial unter Verwendung eines Diffuse-Grenzflächen-Modells [161].	31
Abbildung 15: Verteilung der WTM's und gravimetrisch untersuchten Vials pro Stellfläche. Rot: WTM's; Orange: Gewogene Vials. Die Nummern entsprechen den WTM's bzw. der Vialbezeichnung.	33
Abbildung 16: Darstellung der Modelltiefe mit Beispielen.	36

Abbildung 17: Visualisierung des beschriebenen Bilanzvolumens (schwarz gestrichelte Linie).....	37
Abbildung 18: Latenter Anteil der "offenbaren" Wärmekapazität als Funktion der dimensionslosen Position der Sublimationsfront.....	39
Abbildung 19: Fortschritt der Sublimationsoberfläche während der Primärtrocknung. Der seitliche Wärmeeinfluss steigt von links nach rechts [133].....	43
Abbildung 20: Darstellung der Temperaturverläufe der kritischen Vials im Vergleich zur erreichten Stellflächentemperatur während der Primärtrocknung.	47
Abbildung 21: Prozessdaten Druck und Produkttemperatur während der Haupttrocknung. ..	49
Abbildung 22: Restfeuchte der Nachtrocknung - Vergleich von Literatur und Simulation (nach [35]).....	52
Abbildung 23: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte – Simulierte Dauer der Haupttrocknung, Einzelparameter-Variation, Sensitivitätsstudie.....	58
Abbildung 24: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte – Simulierte Dauer der Nachtrocknung, Einzelparameter-Variation, Sensitivitätsstudie.....	59
Abbildung 25: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Restfeuchte, Einzelparameter-Variation, Sensitivitätsstudie.....	60
Abbildung 26: Temperaturcharakterisierung einer Stellfläche, qualitativ durch Wärmebildaufnahme.....	61
Abbildung 27: Temperaturcharakterisierung einer Stellfläche, quantitativ durch sensorische Messung.....	62
Abbildung 28: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (MVs) - Restfeuchte.....	69
Abbildung 29: Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte für die Zielgröße Restfeuchte. Oben: Simulierter DoE; Unten; Experimenteller DoE (MVs).....	70
Abbildung 30: Wahrscheinlichkeitsnetz der simulierten Restfeuchte.....	71
Abbildung 31: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Restfeuchte (MVs).....	72
Abbildung 32: Vergleich der Haupteffekte für die Restfeuchte. Oben: Simulation. Unten: Experiment (MVs).....	73
Abbildung 33: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (MVs) - Dauer der Primärtrocknung.....	74

Abbildung 34: Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Oben: Simulierter DoE; Unten; Experimenteller DoE (MVs).....	75
Abbildung 35: Wahrscheinlichkeitsnetz der simulierten Dauer der Primärtrocknung.	76
Abbildung 36: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Dauer der Primärtrocknung (MVs).	77
Abbildung 37: Vergleich der Haupteffekte für die Dauer der Primärtrocknung. Oben: Simulation. Unten: Experiment.	78
Abbildung 38: Ladungsdiagramm der Hauptkomponentenanalyse.	79
Abbildung 39: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Dauer der Haupttrocknung, Screening, Sensitivitätsstudie.....	90
Abbildung 40: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Dauer der Nachttrocknung, Screening, Sensitivitätsstudie.....	90
Abbildung 41: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Restfeuchte, Screening, Sensitivitätsstudie.....	91
Abbildung 42: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (EVs) - Restfeuchte.	96
Abbildung 43: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte für die Zielgröße Restfeuchte. Experimenteller DoE (EVs).....	97
Abbildung 44: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Restfeuchte (EVs).	97
Abbildung 45: Vollständiges Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Restfeuchte. Oben: Simulation; Unten: Experiment (MVs).	98
Abbildung 46: Vollständiges Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Restfeuchte. Experiment (EVs).	99
Abbildung 47: Vergleich der Haupteffekte für die Restfeuchte. Experiment (EVs).	99
Abbildung 48: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (EVs) - Dauer der Primärtrocknung.	100
Abbildung 49: Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Experimenteller DoE (EVs).....	101
Abbildung 50: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Dauer der Primärtrocknung (EVs).....	101
Abbildung 51: Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Oben: Simulation; Unten: Experiment (MVs).	102

Abbildung 52: Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Experiment (EVs).	103
Abbildung 53: Vergleich der Haupteffekte für die Dauer der Primärtrocknung. Experiment (EVs).	103

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: DoE der Primärtrocknung.....	34
Tabelle 4.1: Übersicht einiger Berechnungsmethoden für den hydraulischen Widerstand. ...	42
Tabelle 4.2: Übersicht der Modellparameter und Bestimmungsmethoden.	45
Tabelle 5.1: Literaturdaten für Verifizierungsstudie [35].	51
Tabelle 5.2: Vergleich der Restfeuchte nach Sekundärtrocknung (Verifizierungsstudie).....	51
Tabelle 5.3: Erwarteter Einfluss auf die Zielgrößen Sublimations-, Desorptionsgeschwindigkeit und Restfeuchte durch diverse Produkt- und Prozessparameter.	54
Tabelle 5.4: Versuchsplan der Variation von Einzelparametern – Sensitivitätsstudie.....	57
Tabelle 5.5: Fehler der Parameter zur Berechnung der Restfeuchte.	65
Tabelle 5.6: Eingangsparmeter und Extremwerte für die Überprüfung der Modellpräzision.	66
Tabelle 5.7: Statistischer Versuchsplan der Experimente.....	67
Tabelle 10.1: Screening-Versuchsplan – Sensitivitätsstudie.....	89
Tabelle 10.2: Versuchsplan der Variation von Einzelparametern – Einflussstudie.	91
Tabelle 10.3: Monte Carlo-Versuchsplan - Einflussstudie.....	92

10 Unterstützende Materialien

Tabelle 10.1: Screening-Versuchsplan – Sensitivitätsstudie.

Haupttrocknung		Nachtrocknung			Vial	Saccharose	Prozess	
Kammerdruck	Stellflächen-temperatur	Kammerdruck	Stellflächen-temperatur	Dauer	Füllvolumen	Konzentration	Temperaturrampe 1	Temperaturrampe 1
[mbar]	[°C]	[mbar]	[°C]	[h]	[mL]	[g/L]	[K/min]	[K/min]
0,138	-25	0,05	10	6	1,1	30	2	2
0,138	-35	0,01	-10	2	0,9	20	0,5	0,5
0,2	-30	0,01	-10	6	0,9	30	2	2
0,076	-30	0,05	10	2	1,1	20	0,5	0,5
0,2	-35	0,03	-10	6	1,1	20	2	0,5
0,076	-25	0,03	10	2	0,9	30	0,5	2
0,2	-35	0,01	0	2	1,1	30	0,5	2
0,076	-25	0,05	0	6	0,9	20	2	0,5
0,2	-25	0,05	-10	4	0,9	20	0,5	2
0,076	-35	0,01	10	4	1,1	30	2	0,5
0,2	-35	0,05	10	2	1	20	2	2
0,076	-25	0,01	-10	6	1	30	0,5	0,5
0,2	-25	0,01	10	2	0,9	25	2	0,5
0,076	-35	0,05	-10	6	1,1	25	0,5	2
0,2	-25	0,05	-10	2	1,1	30	1,25	0,5
0,076	-35	0,01	10	6	0,9	20	1,25	2
0,2	-25	0,01	10	6	1,1	20	0,5	1,25
0,076	-35	0,05	-10	2	0,9	30	2	1,25
0,2	-35	0,05	10	6	0,9	30	0,5	0,5
0,076	-25	0,01	-10	2	1,1	20	2	2
0,138	-30	0,03	0	4	1	25	1,25	1,25

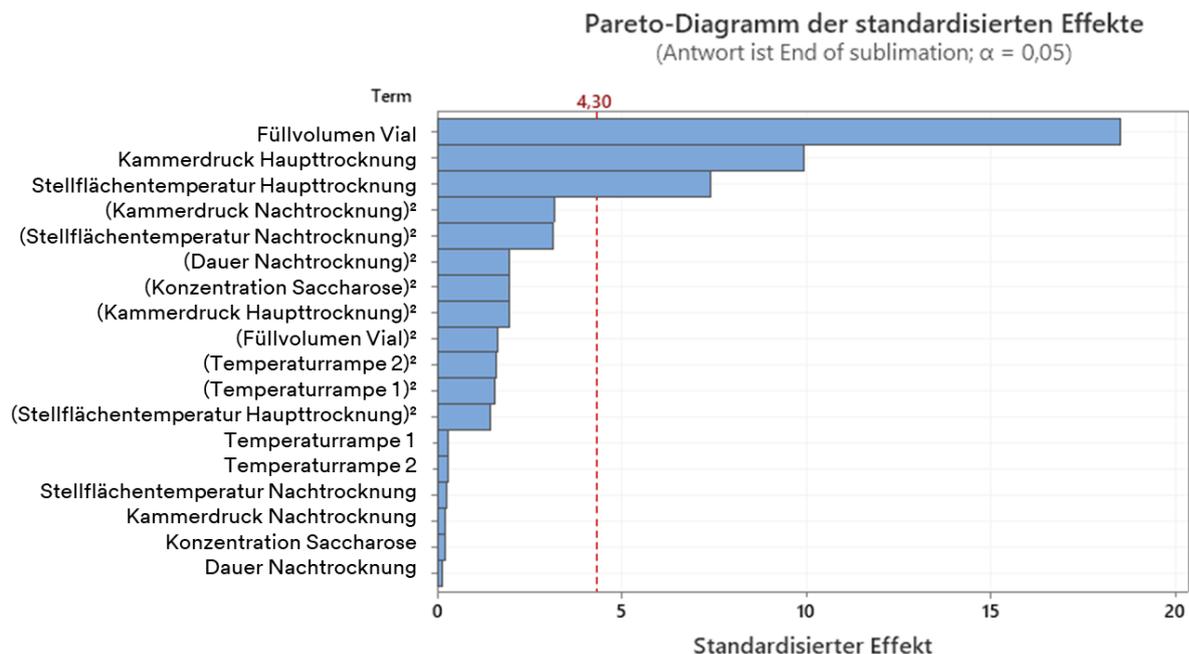


Abbildung 39: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Dauer der Haupttrocknung, Screening, Sensitivitätsstudie.

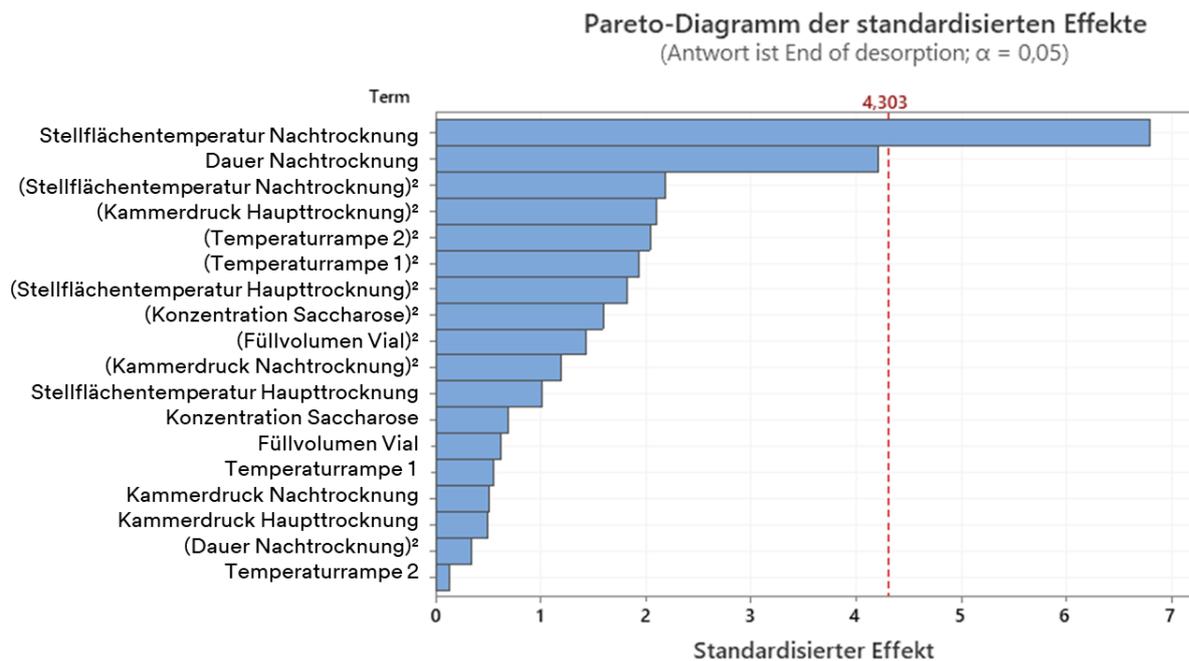


Abbildung 40: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Dauer der Nachtrocknung, Screening, Sensitivitätsstudie.

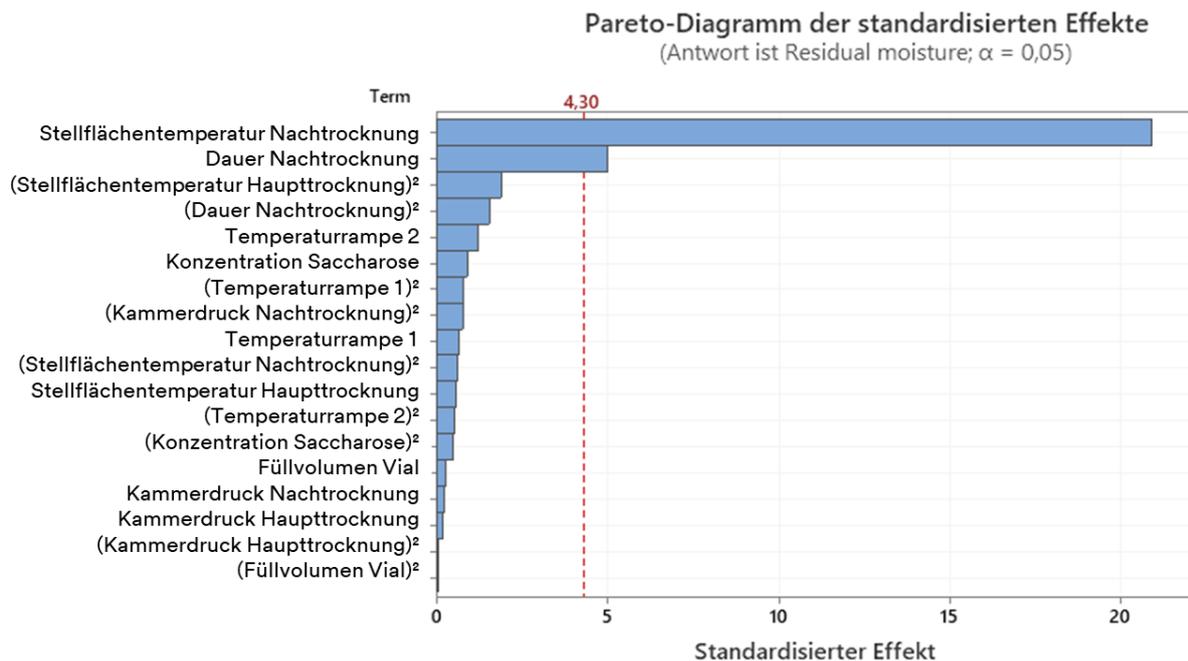


Abbildung 41: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte - Restfeuchte, Screening, Sensitivitätsstudie.

Tabelle 10.2: Versuchsplan der Variation von Einzelparametern – Einflussstudie.

Haupttrocknung		Nachtrocknung			Vial		Saccharose	Prozess
Stellflächen-temperatur	Kammer-druck	Stellflächen-temperatur	Kammer-druck	Dauer	Füll-volumen	Durch-messer Vial	Konzentration	Start-temperatur
[°C]	[mbar]	[°C]	[mbar]	[h]	[mL]	[mm]	[g/L]	[°C]
0	0,03	4	1	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	25,005	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	24,995	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	25,000125	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20	24,999875	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	20,2	25	-45
0	0,03	4	1	0,03	4	19,7	25	-45
0	0,03	4	1,03	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	0,97	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	1,00009757	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	0,99990243	0,03	4	20	25	-45
0	0,03	4	1,00009757	0,03	4	20	25	-45

0	0,03	4	0,99990243	0,03	4	20	25	-45
0	0,213	4	1	0,213	4	20	25	-45
0	0,00297	4	1	0,00297	4	20	25	-45
1	0,03	4	1	0,03	4	20	25	-45
-1	0,03	4	1	0,03	4	20	25	-45

Tabelle 10.3: Monte Carlo-Versuchsplan - Einflussstudie.

Haupttrocknung		Nachtrocknung			Vial		Saccharose	Prozess
Stellflächen- temperatur	Kammer- druck	Stellflächen- temperatur	Kammer- druck	Dauer	Füll- volumen	Durch- messer Vial	Konzentration	Start- temperatur
[°C]	[mbar]	[°C]	[mbar]	[h]	[mL]	[mm]	[g/L]	[°C]
-26,79	0,1503	1	0,213	4	1,03	20,2	25,005	-44
-30,87	0,067	-1	0,00297	4	0,97	19,7	24,995	-46
-30	0,138	0	0,03	4	1	20	25	-45
-28,66	0,1110	0,3	0,18739	4	0,97	20,0	25,0	-45,6
-27,22	0,0796	-0,7	0,12581	4	1,01	19,9	25,0	-45,1
-30,68	0,0902	0,8	0,01742	4	1,01	19,8	25,0	-44,6
-29,89	0,1128	-0,9	0,21185	4	1,00	20,0	25,0	-45,9
-26,89	0,1170	0,1	0,13504	4	0,99	20,0	25,0	-45,6
-29,58	0,1234	-0,7	0,10572	4	0,98	20,0	25,0	-44,8
-27,10	0,0674	0,3	0,09585	4	0,99	19,9	25,0	-44,1
-28,32	0,1489	-0,1	0,13405	4	0,98	19,8	25,0	-45,8
-29,63	0,1460	-0,8	0,09015	4	0,99	19,9	25,0	-45,2
-30,27	0,0992	0,9	0,05113	4	0,99	19,9	25,0	-44,0
-30,66	0,0878	-0,9	0,04128	4	1,01	20,0	25,0	-45,2
-30,56	0,1278	-0,1	0,20674	4	0,98	20,1	25,0	-44,1
-27,30	0,1410	0,3	0,04042	4	1,01	19,9	25,0	-45,3
-27,51	0,0835	-0,6	0,16291	4	0,99	19,7	25,0	-45,5
-28,18	0,0984	-0,7	0,13249	4	1,00	19,8	25,0	-44,5
-29,14	0,0955	0,4	0,19986	4	1,00	19,8	25,0	-45,0
-27,20	0,0990	-1,0	0,15029	4	0,98	20,0	25,0	-44,8
-29,85	0,0825	-0,7	0,06859	4	1,00	19,8	25,0	-44,3
-28,22	0,1320	0,0	0,05004	4	1,01	20,0	25,0	-45,2
-29,82	0,1364	0,7	0,10498	4	0,99	20,1	25,0	-44,7
-27,67	0,0966	-0,1	0,05679	4	1,02	20,0	25,0	-45,2

-28,41	0,1107	-0,7	0,11808	4	1,01	20,1	25,0	-45,2
-28,58	0,0928	0,6	0,16582	4	0,98	19,8	25,0	-44,3
-28,39	0,1160	0,1	0,16597	4	0,99	19,9	25,0	-44,4
-28,41	0,1382	0,8	0,04179	4	1,02	20,1	25,0	-45,5
-29,87	0,0876	0,0	0,03748	4	1,01	20,1	25,0	-45,1
-30,44	0,0709	0,9	0,09292	4	0,99	19,8	25,0	-44,6
-28,61	0,0790	-1,0	0,16261	4	1,00	19,7	25,0	-45,5
-27,53	0,1425	-1,0	0,16224	4	1,00	20,1	25,0	-46,0
-30,46	0,1052	0,5	0,18292	4	0,98	19,9	25,0	-45,5
-28,24	0,0804	-0,5	0,08929	4	0,99	19,8	25,0	-44,8
-27,01	0,0916	0,1	0,06770	4	0,98	19,9	25,0	-45,8
-30,13	0,1101	0,3	0,16690	4	0,99	20,1	25,0	-45,2
-30,73	0,1419	-0,3	0,05518	4	1,03	20,1	25,0	-44,9
-30,85	0,1249	0,6	0,14343	4	1,03	20,0	25,0	-45,0
-27,86	0,0689	0,5	0,05690	4	0,99	19,8	25,0	-44,4
-29,73	0,0866	-0,6	0,01372	4	1,03	19,9	25,0	-44,4
-28,37	0,1244	-0,1	0,08934	4	0,99	20,2	25,0	-45,7
-30,14	0,0677	-0,5	0,18659	4	0,98	20,1	25,0	-45,6
-30,43	0,0743	0,4	0,11528	4	0,98	19,8	25,0	-44,1
-28,68	0,0965	0,7	0,05748	4	0,98	20,0	25,0	-44,3
-27,88	0,1024	-0,1	0,19822	4	1,02	19,8	25,0	-44,5
-30,71	0,0974	-0,6	0,07238	4	1,00	19,8	25,0	-45,5
-29,33	0,0695	-0,2	0,19888	4	0,99	20,1	25,0	-45,3
-29,14	0,1459	0,3	0,06366	4	0,98	20,1	25,0	-44,8
-29,70	0,0942	-0,7	0,20490	4	1,01	19,9	25,0	-44,8
-28,81	0,1326	-0,3	0,13836	4	1,00	19,8	25,0	-45,2
-29,26	0,1157	-0,3	0,10823	4	0,99	19,8	25,0	-45,5
-27,30	0,1070	0,4	0,10780	4	1,03	20,0	25,0	-45,2
-27,34	0,0783	0,4	0,08651	4	1,02	20,1	25,0	-44,1
-29,44	0,1095	0,2	0,03971	4	0,99	19,9	25,0	-44,5
-27,08	0,0835	0,8	0,04803	4	1,01	20,1	25,0	-45,5
-28,95	0,1384	0,5	0,06116	4	1,00	19,7	25,0	-44,7
-26,82	0,1137	1,0	0,19808	4	0,97	20,1	25,0	-45,9
-27,24	0,1233	-0,7	0,18418	4	0,98	20,1	25,0	-45,7
-29,28	0,1374	0,1	0,09589	4	1,01	19,8	25,0	-45,8
-30,62	0,0708	0,4	0,14988	4	1,03	19,8	25,0	-44,3
-30,21	0,0883	-0,9	0,14816	4	1,02	20,1	25,0	-45,0
-27,41	0,0770	-0,3	0,10554	4	0,98	20,0	25,0	-44,0
-26,92	0,1298	0,2	0,02375	4	1,00	20,0	25,0	-46,0
-29,89	0,0685	-0,5	0,07477	4	1,02	19,7	25,0	-44,0
-28,14	0,1252	-0,5	0,12827	4	1,01	20,0	25,0	-44,5
-29,48	0,0947	-0,1	0,07294	4	1,02	20,1	25,0	-45,8

-27,60	0,0728	0,5	0,15265	4	1,00	19,8	25,0	-45,0
-28,02	0,1162	-0,1	0,09373	4	1,03	19,9	25,0	-45,4
-27,68	0,0783	-0,2	0,11790	4	1,02	20,0	25,0	-45,6
-29,90	0,0886	-0,8	0,18953	4	1,02	19,9	25,0	-44,8
-29,37	0,0854	-0,2	0,15253	4	0,98	19,9	25,0	-44,9
-29,18	0,1172	-0,9	0,13926	4	1,01	19,7	25,0	-44,9
-27,24	0,0876	-0,7	0,05796	4	0,98	20,0	25,0	-44,1
-29,55	0,1235	0,4	0,08295	4	1,02	19,9	25,0	-44,5
-30,64	0,1209	-0,7	0,18703	4	0,97	19,8	25,0	-44,6
-27,69	0,1304	0,2	0,15817	4	0,99	20,2	25,0	-45,9
-28,18	0,1072	-0,6	0,14446	4	1,01	19,8	25,0	-45,2
-29,01	0,1297	0,7	0,20993	4	0,98	19,7	25,0	-44,1
-28,48	0,1481	0,0	0,02100	4	1,03	20,0	25,0	-45,7
-29,60	0,1153	-0,4	0,09045	4	1,01	19,8	25,0	-45,9
-28,47	0,1193	-0,7	0,05310	4	1,03	20,1	25,0	-45,1
-30,04	0,0925	-0,3	0,04271	4	0,98	20,0	25,0	-46,0
-27,57	0,1088	0,8	0,03894	4	0,99	20,0	25,0	-44,2
-30,72	0,1324	-0,8	0,13258	4	1,01	20,0	25,0	-44,4
-27,70	0,1083	0,4	0,11776	4	1,00	19,7	25,0	-44,5
-26,84	0,0978	-0,1	0,02420	4	1,03	19,8	25,0	-45,7
-26,98	0,1310	0,4	0,14240	4	1,00	19,8	25,0	-44,2
-28,60	0,1313	0,3	0,03385	4	0,99	19,7	25,0	-45,0
-28,27	0,1298	-0,9	0,15928	4	0,98	19,9	25,0	-45,1
-29,61	0,1020	-0,1	0,13619	4	0,99	19,9	25,0	-45,2
-27,46	0,1190	-0,6	0,05800	4	1,02	20,0	25,0	-45,4
-29,46	0,0702	0,0	0,19945	4	1,01	20,0	25,0	-45,8
-27,93	0,0983	0,6	0,01158	4	0,99	19,8	25,0	-45,6
-29,43	0,1454	-0,2	0,09939	4	1,00	20,0	25,0	-45,6
-27,82	0,0855	-0,2	0,10600	4	1,02	20,2	25,0	-45,1
-29,03	0,0768	0,3	0,01778	4	1,02	20,1	25,0	-45,9
-29,39	0,1141	0,2	0,17755	4	1,00	20,0	25,0	-45,7
-30,07	0,1159	0,4	0,10805	4	0,99	19,9	25,0	-44,2
-28,37	0,0707	0,3	0,08345	4	0,99	19,8	25,0	-45,8
-28,67	0,1357	-0,5	0,07161	4	0,99	20,0	25,0	-45,0
-27,00	0,0695	-0,2	0,01651	4	1,00	20,2	25,0	-44,8
-29,25	0,1389	-0,1	0,07178	4	1,00	20,2	25,0	-44,8
-29,39	0,0801	-0,4	0,19197	4	1,01	19,9	25,0	-45,3
-30,34	0,1341	1,0	0,20621	4	0,99	20,0	25,0	-45,4
-30,54	0,1418	0,2	0,11367	4	1,01	20,0	25,0	-44,0
-26,96	0,1386	0,9	0,14983	4	1,03	20,1	25,0	-44,1
-26,83	0,1364	0,4	0,08934	4	0,97	19,7	25,0	-44,8

-29,96	0,1225	-0,5	0,18243	4	0,97	20,1	25,0	-45,7
-28,21	0,0944	-0,5	0,07043	4	1,02	20,0	25,0	-45,9
-27,20	0,1164	0,9	0,12847	4	0,99	20,1	25,0	-44,5
-29,94	0,1055	0,6	0,08434	4	0,99	19,9	25,0	-45,5
-30,33	0,1069	-0,8	0,14983	4	1,02	20,0	25,0	-44,2
-26,91	0,0829	-0,5	0,01549	4	1,02	20,2	25,0	-44,7
-27,76	0,0921	-0,8	0,10900	4	0,99	20,0	25,0	-45,1
-30,68	0,1447	-0,8	0,06241	4	0,98	20,0	25,0	-44,1
-27,81	0,1007	-0,6	0,09718	4	1,00	19,9	25,0	-44,0
-28,42	0,1499	-0,1	0,12326	4	0,99	20,0	25,0	-45,9
-30,28	0,0829	0,2	0,02838	4	1,00	20,0	25,0	-44,4
-29,58	0,0680	-0,8	0,12679	4	1,02	19,9	25,0	-44,9
-30,31	0,1313	-0,8	0,10699	4	1,01	19,9	25,0	-45,4
-30,44	0,0860	0,9	0,01637	4	1,01	20,2	25,0	-45,6
-29,28	0,1036	0,8	0,02302	4	1,03	20,1	25,0	-44,4
-26,92	0,1273	-0,6	0,20504	4	0,99	20,0	25,0	-44,3
-29,57	0,0956	0,1	0,06617	4	0,99	20,1	25,0	-44,9
-28,32	0,0740	0,2	0,09394	4	0,99	19,9	25,0	-44,9
-27,75	0,0813	1,0	0,03714	4	1,02	20,0	25,0	-44,3
-28,41	0,1413	0,6	0,00662	4	1,01	20,1	25,0	-45,0
-27,76	0,1007	-0,7	0,21162	4	1,00	20,1	25,0	-44,9
-30,56	0,1185	-0,7	0,13716	4	1,03	20,1	25,0	-45,3
-28,35	0,0674	-0,3	0,06674	4	0,99	20,2	25,0	-45,0
-30,23	0,1180	0,8	0,12346	4	1,01	20,0	25,0	-44,9
-27,37	0,0899	-0,8	0,07809	4	1,01	20,1	25,0	-45,7
-30,14	0,0969	0,5	0,19027	4	0,98	19,8	25,0	-45,4
-29,80	0,1048	0,9	0,09490	4	0,98	19,9	25,0	-45,7
-27,55	0,1285	-0,6	0,07199	4	1,03	20,0	25,0	-44,3
-27,40	0,0788	-0,6	0,15359	4	1,02	20,0	25,0	-44,3
-27,43	0,0847	-0,5	0,01602	4	0,98	19,7	25,0	-45,4
-27,01	0,1297	0,0	0,09305	4	0,98	19,8	25,0	-45,4
-27,95	0,1433	1,0	0,16944	4	1,02	20,1	25,0	-45,6
-28,42	0,1002	-0,2	0,15645	4	1,00	20,0	25,0	-45,9
-29,17	0,1073	-0,1	0,06500	4	0,99	20,1	25,0	-44,3
-28,10	0,0948	0,4	0,00945	4	0,99	20,1	25,0	-44,8
-28,35	0,1067	-0,6	0,05048	4	1,02	20,1	25,0	-44,6
-30,00	0,0742	0,1	0,00551	4	0,98	20,0	25,0	-44,9
-29,24	0,0673	0,9	0,09544	4	0,97	20,1	25,0	-45,4
-26,83	0,0715	0,2	0,16343	4	0,99	20,1	25,0	-44,6
-27,17	0,1003	0,7	0,09832	4	1,01	20,2	25,0	-45,5
-27,06	0,1501	-0,4	0,09291	4	1,02	20,0	25,0	-45,0
-28,87	0,0837	0,4	0,01655	4	0,97	20,2	25,0	-44,2

-29,75	0,1120	-0,7	0,20071	4	1,02	19,8	25,0	-45,1
-27,14	0,1365	0,6	0,18366	4	1,02	19,8	25,0	-44,5
-29,97	0,0909	0,4	0,08606	4	1,00	20,1	25,0	-44,9
-27,77	0,1257	0,1	0,19883	4	0,97	20,0	25,0	-45,2
-30,79	0,1366	-0,5	0,00583	4	1,01	20,1	25,0	-45,1
-30,39	0,0873	-0,4	0,05338	4	0,99	19,7	25,0	-45,5
-29,14	0,1292	-0,5	0,19511	4	0,98	19,9	25,0	-45,4
-29,68	0,1252	-0,1	0,04549	4	1,03	19,9	25,0	-44,7
-29,44	0,1058	-0,2	0,20752	4	1,02	19,7	25,0	-44,8
-27,83	0,1292	-0,2	0,10593	4	0,98	19,9	25,0	-44,5
-27,30	0,0881	0,5	0,20194	4	1,03	20,2	25,0	-45,0
-28,16	0,1123	-0,6	0,04081	4	1,02	19,9	25,0	-45,9
-27,76	0,1074	0,5	0,01044	4	1,03	20,0	25,0	-45,1
-27,89	0,0906	0,3	0,10352	4	0,99	20,1	25,0	-44,9
-30,43	0,0862	0,0	0,04393	4	0,99	19,8	25,0	-45,0

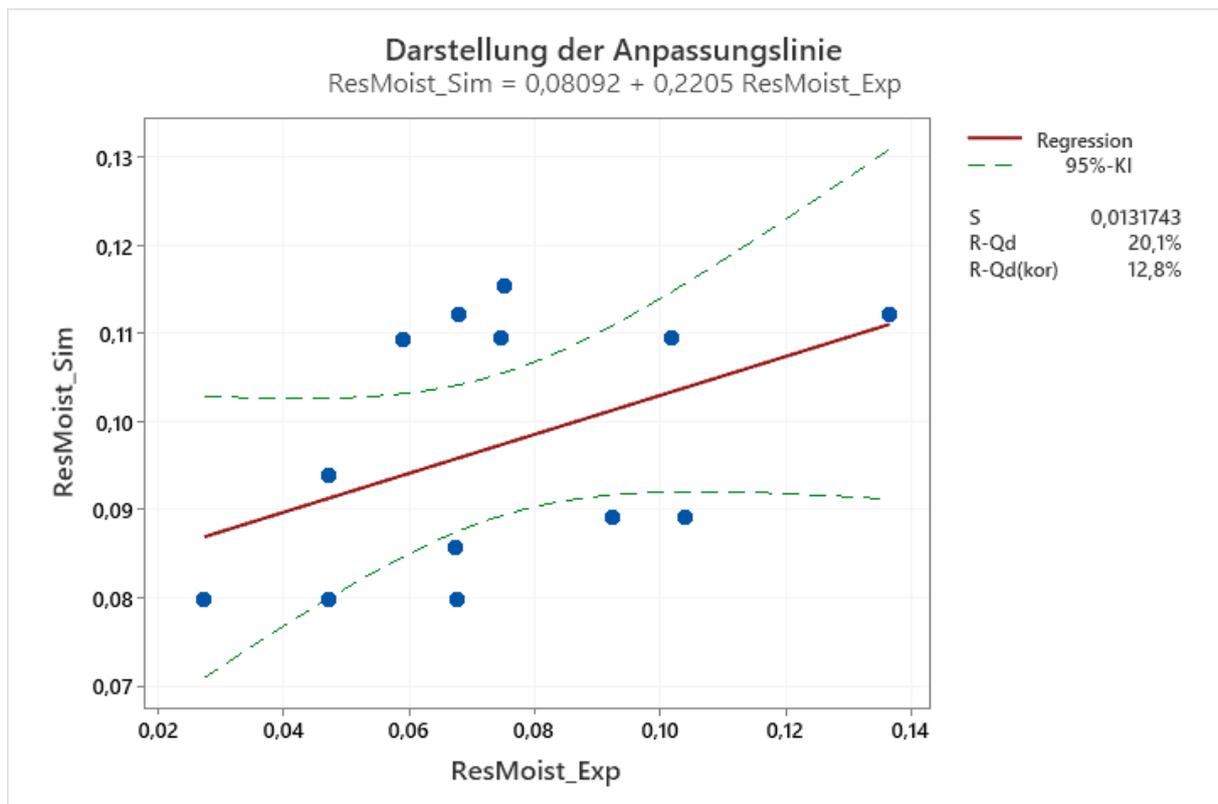


Abbildung 42: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (EVs) - Restfeuchte.

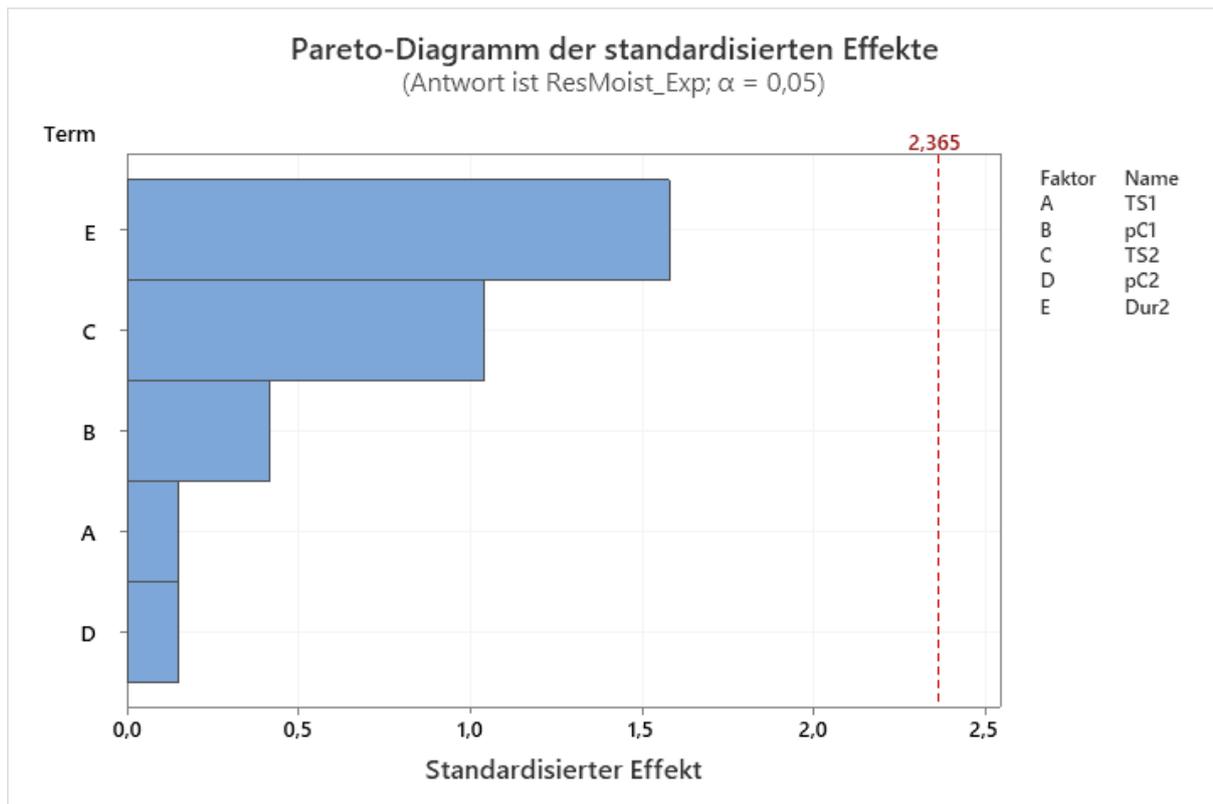


Abbildung 43: Pareto-Diagramm der standardisierten Effekte für die Zielgröße Restfeuchte. Experimenteller DoE (EVs).

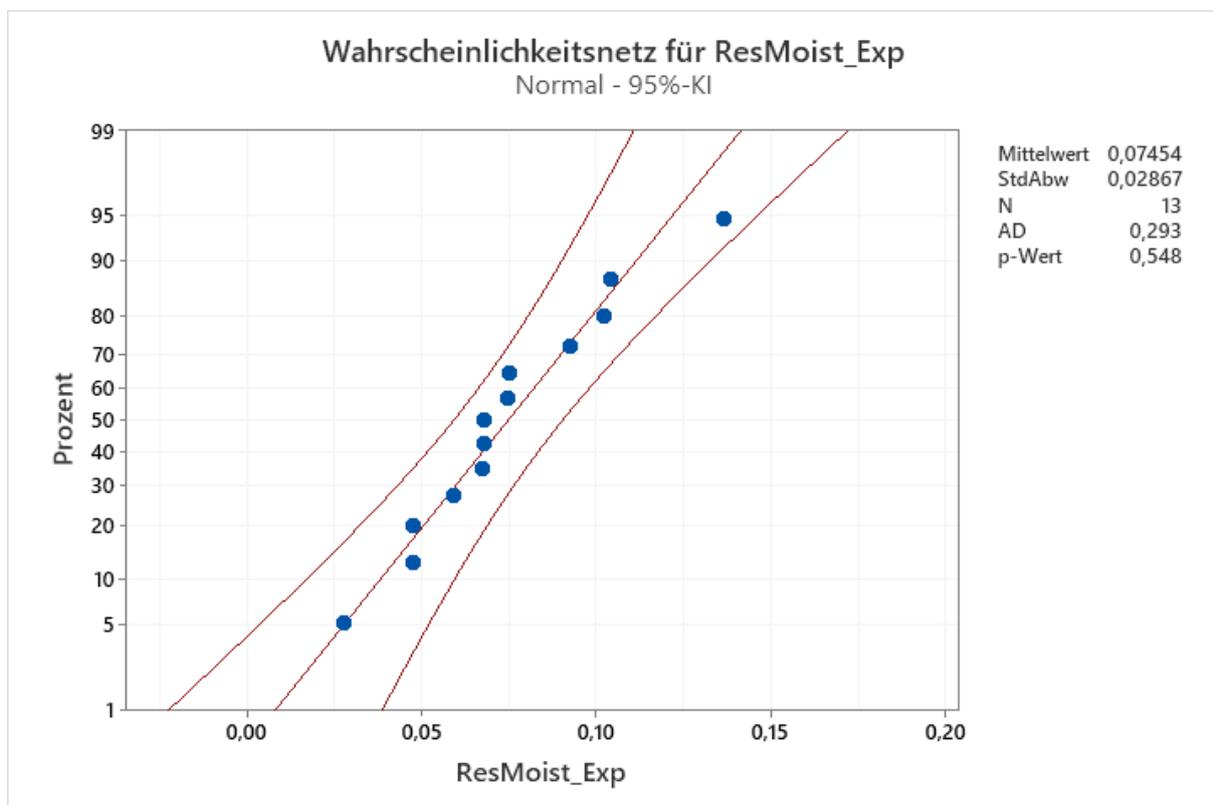


Abbildung 44: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Restfeuchte (EVs).

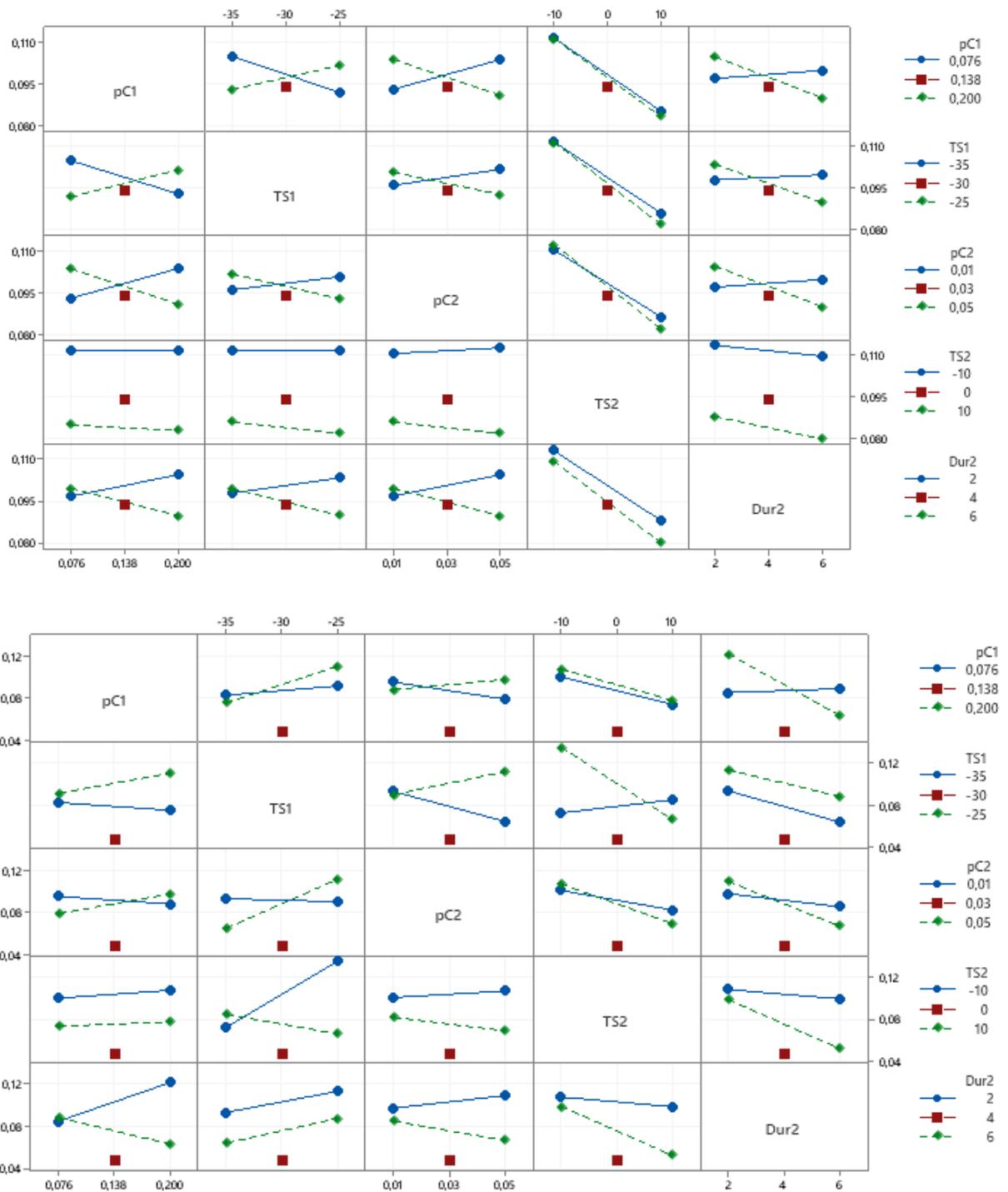


Abbildung 45: Vollständiges Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Restfeuchte. Oben: Simulation; Unten: Experiment (MVs).

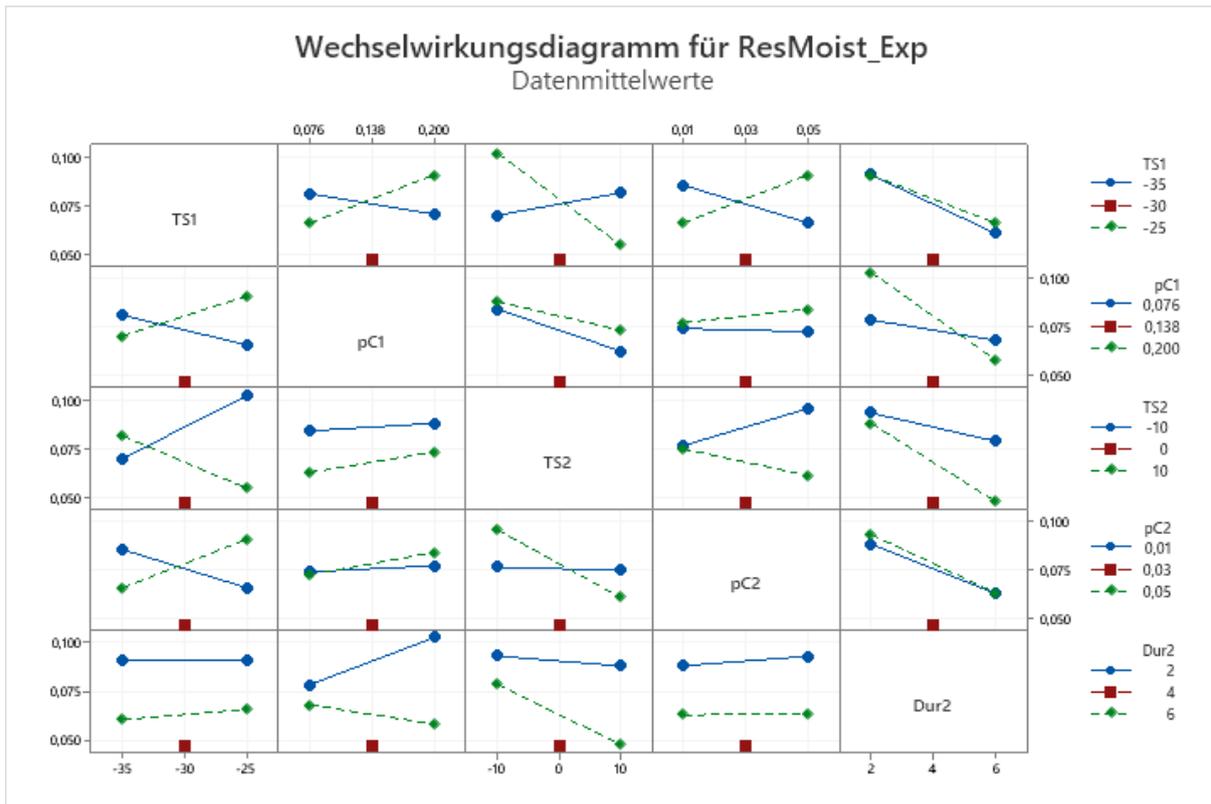


Abbildung 46: Vollständiges Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Restfeuchte. Experiment (EVs).

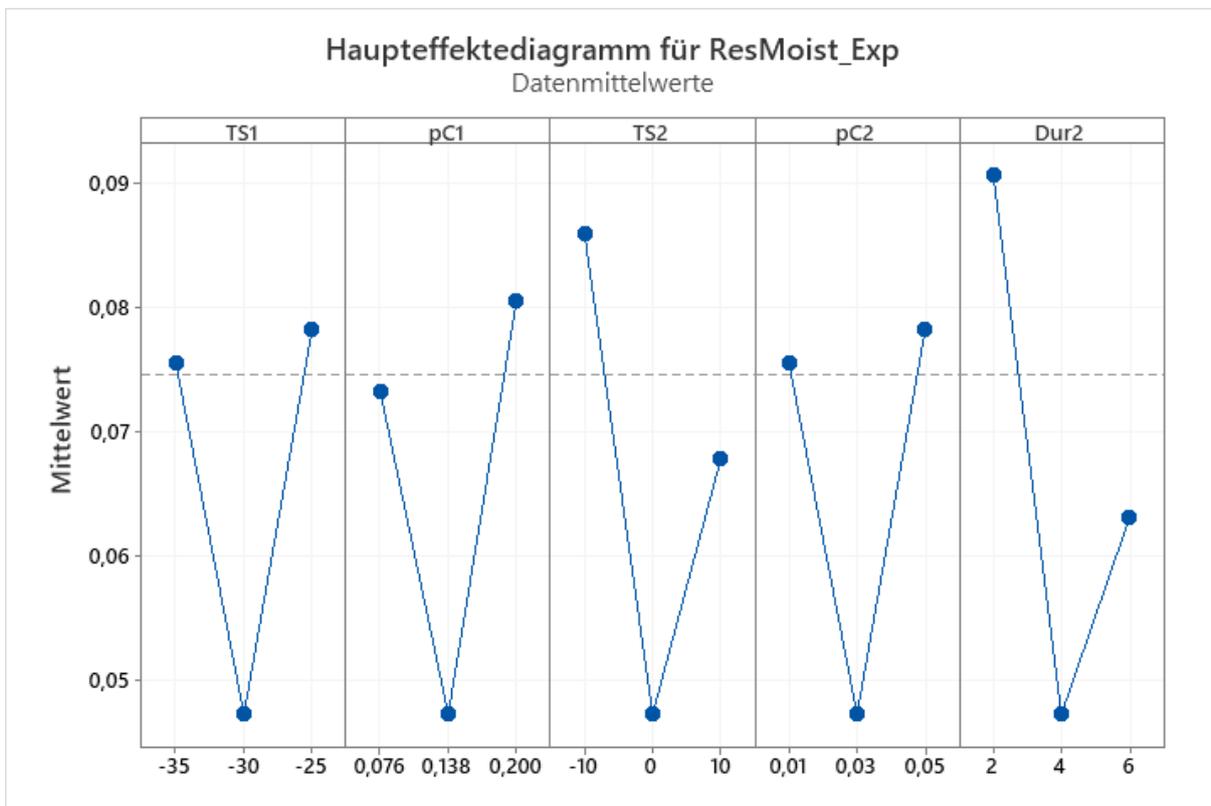


Abbildung 47: Vergleich der Haupteffekte für die Restfeuchte. Experiment (EVs).

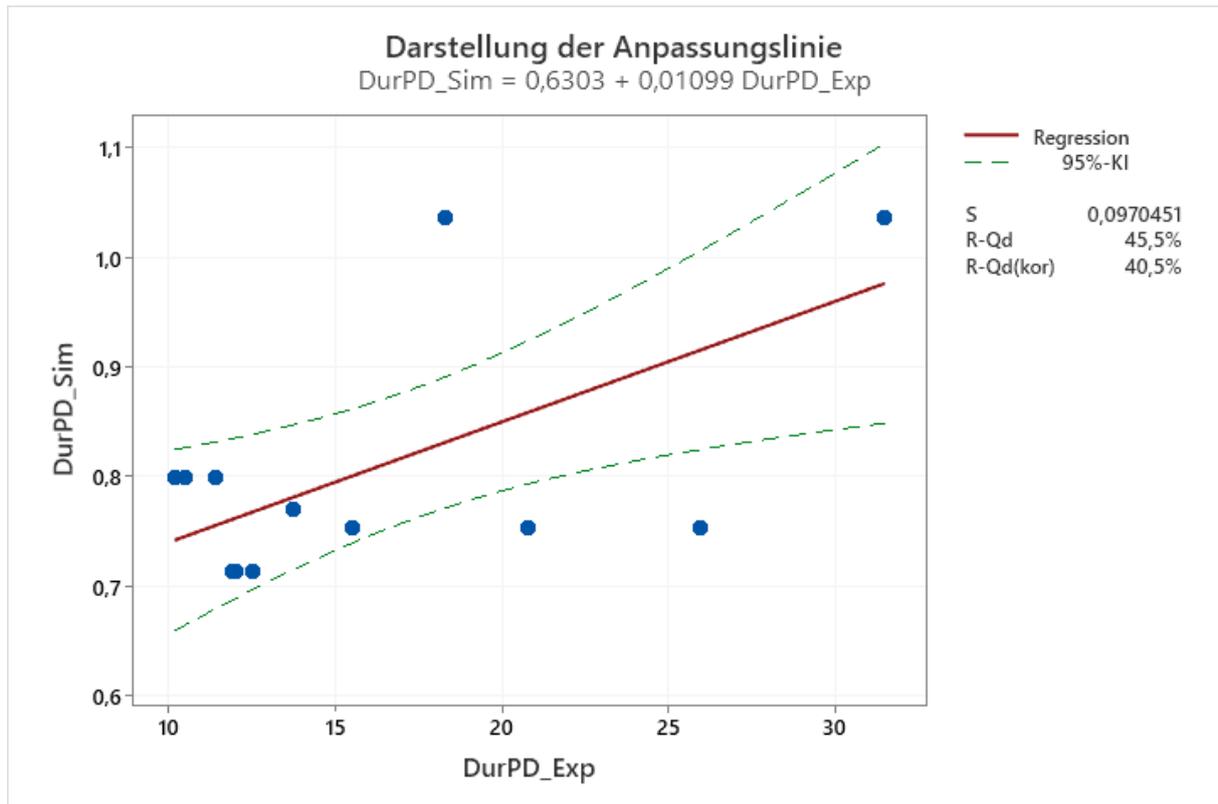


Abbildung 48: Anpassung zwischen simulierten und experimentellen Ergebnissen (EVs) - Dauer der Primärtrocknung.

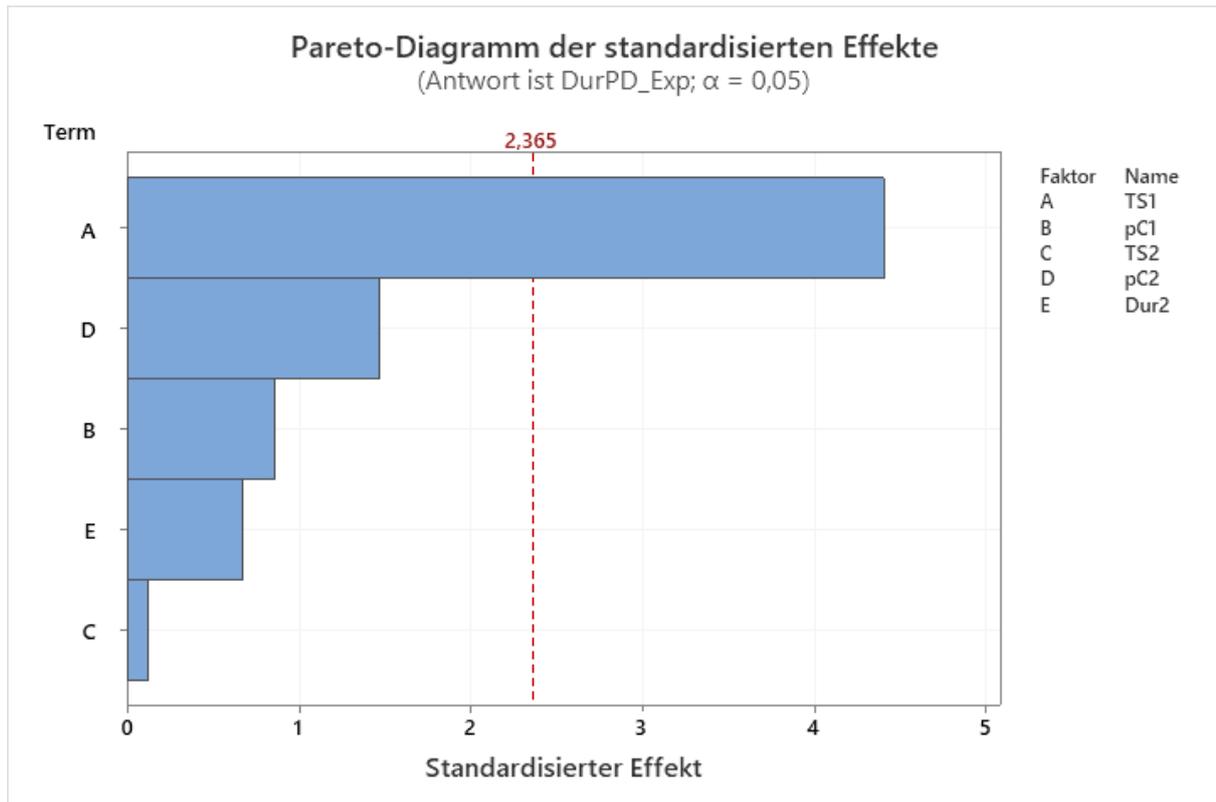


Abbildung 49: Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Experimenteller DoE (EVs).

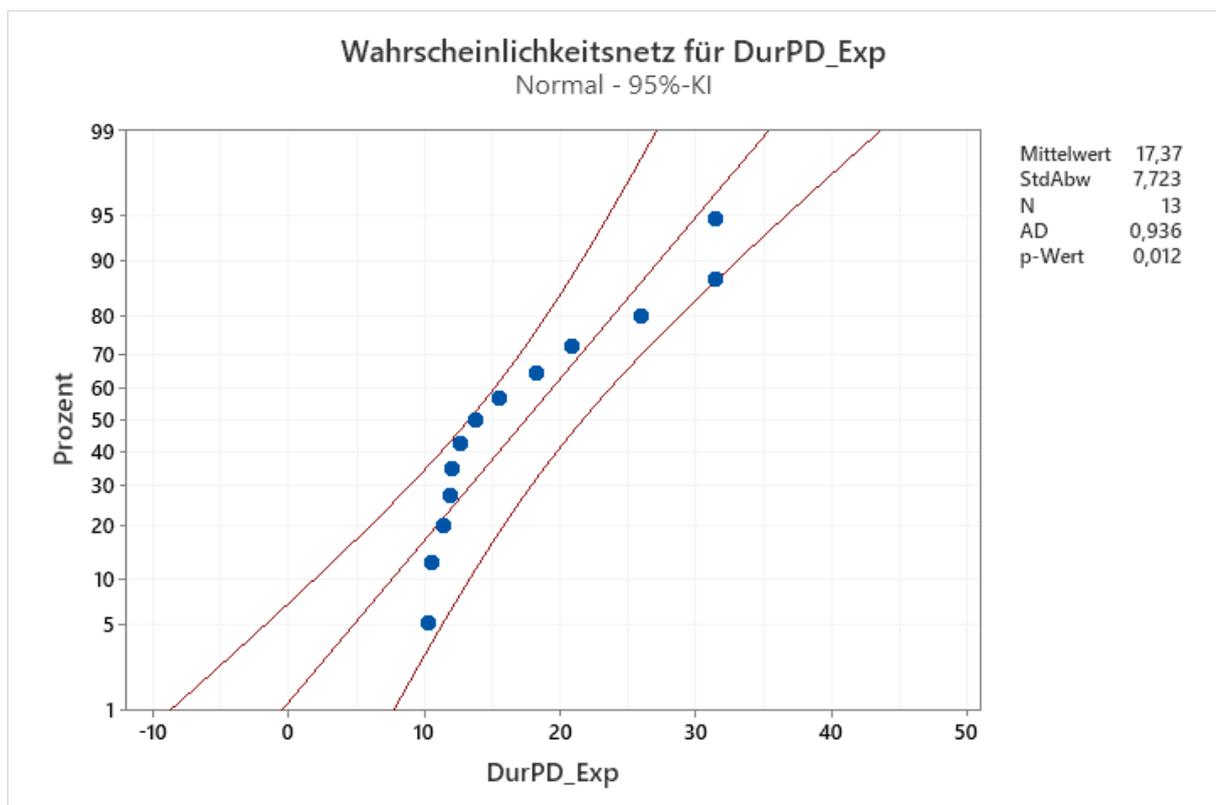


Abbildung 50: Wahrscheinlichkeitsnetz der experimentellen Dauer der Primärtrocknung (EVs).

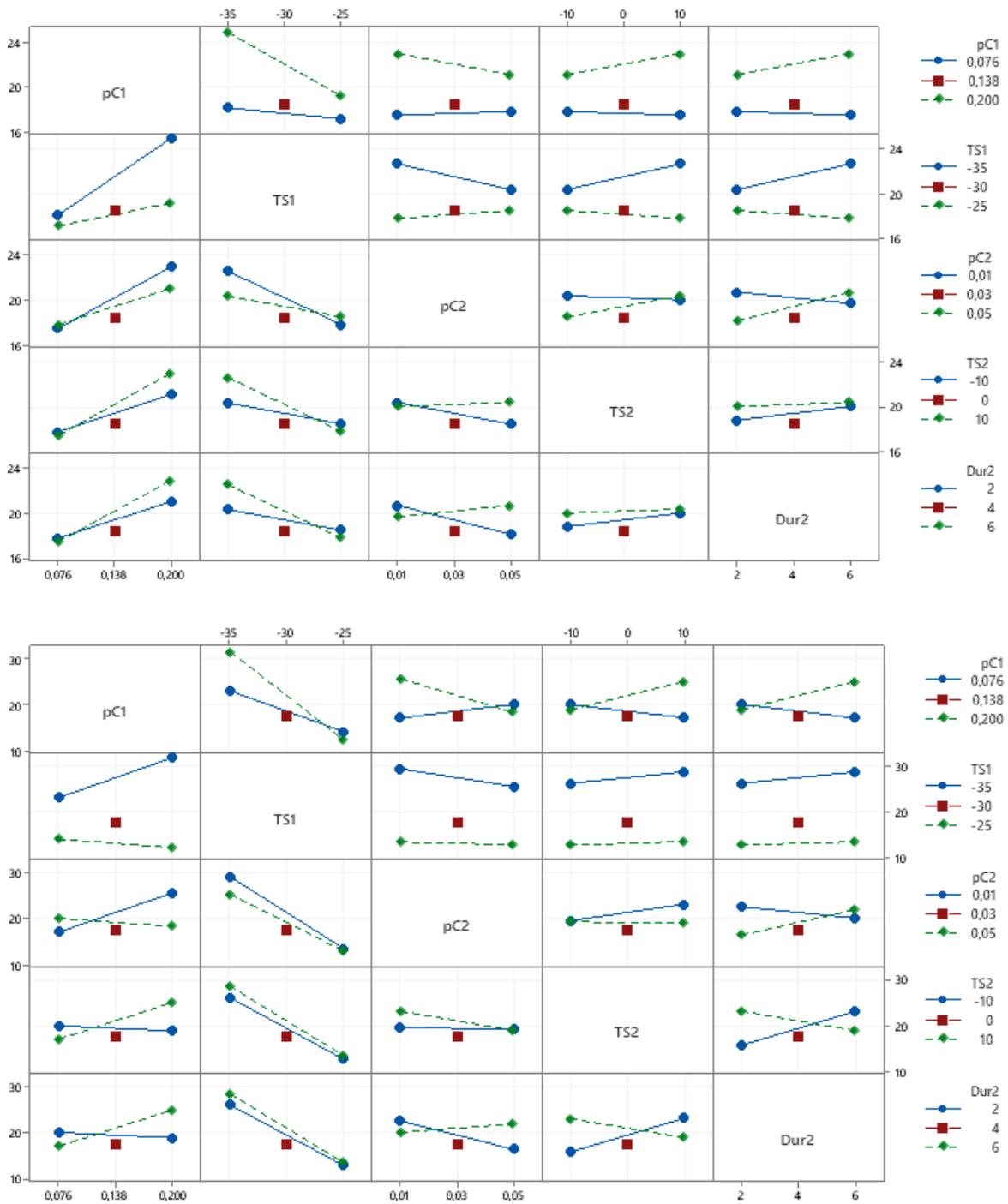


Abbildung 51: Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Oben: Simulation; Unten: Experiment (MV).

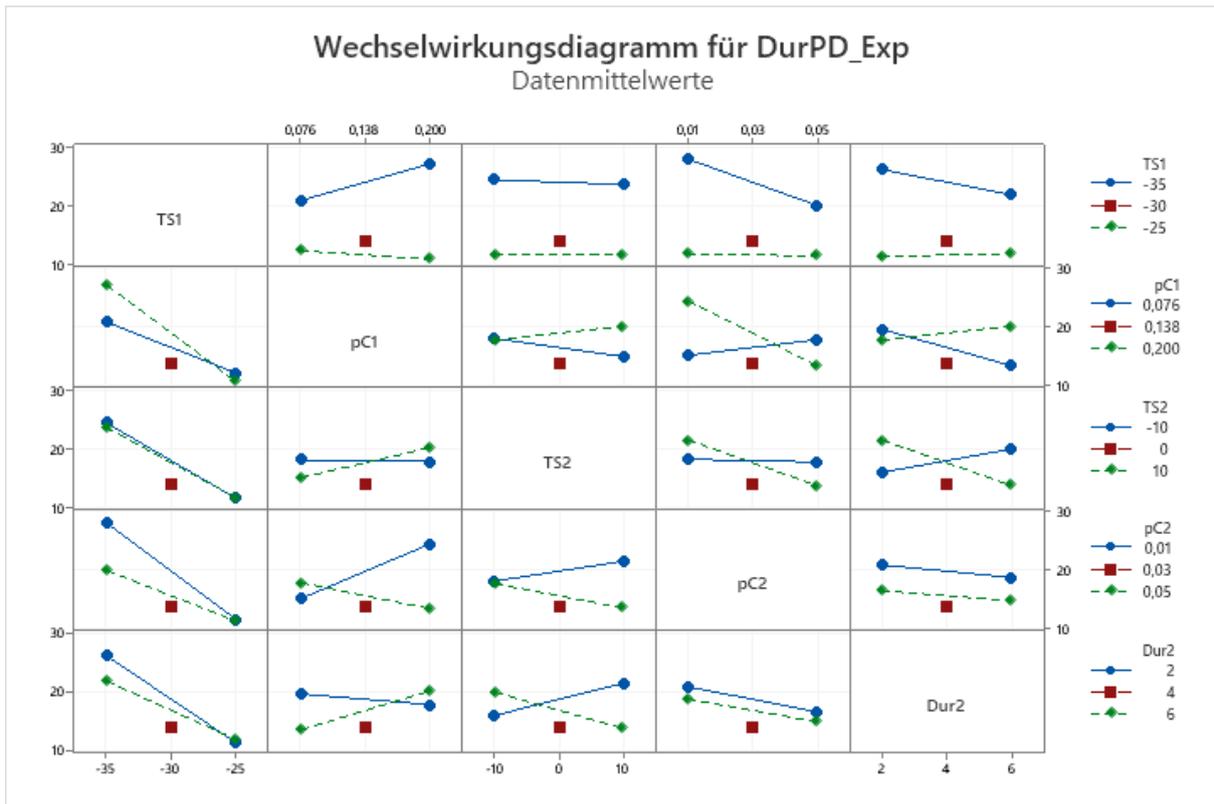


Abbildung 52: Wechselwirkungsdiagramm für die Zielgröße Dauer der Primärtrocknung. Experiment (EVs).

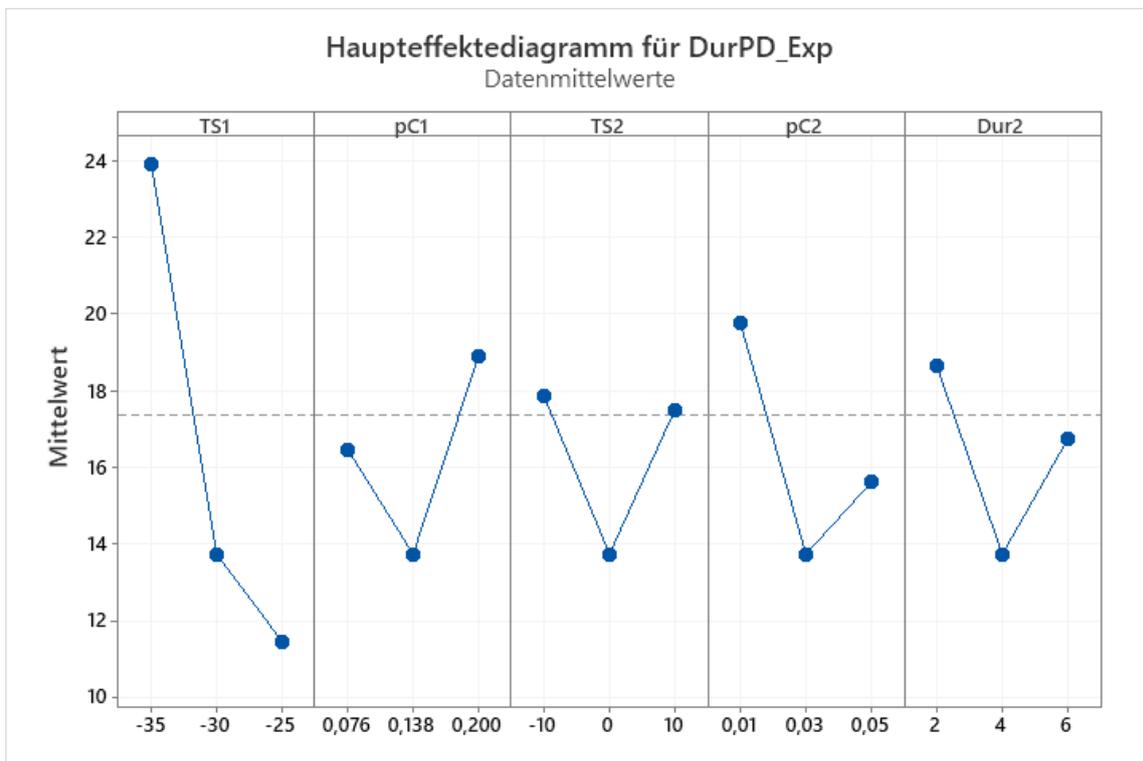


Abbildung 53: Vergleich der Haupteffekte für die Dauer der Primärtrocknung. Experiment (EVs).

11 Literaturverzeichnis

1. Schmidt, A.; Helgers, H.; Vetter, F.L.; Juckers, A.; Strube, J. Digital Twin of mRNA-Based SARS-COVID-19 Vaccine Manufacturing towards Autonomous Operation for Improvements in Speed, Scale, Robustness, Flexibility and Real-Time Release Testing. *Processes* **2021**, *9*, 748, doi:10.3390/pr9050748.
2. statista inc. The Cost Per Jab of Covid-19 Vaccine Candidates. Available online: <https://www.statista.com/chart/23658/reported-cost-per-dose-of-covid-19-vaccines/> (accessed on 21 November 2021).
3. Lurie, N.; Saville, M.; Hatchett, R.; Halton, J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1969–1973, doi:10.1056/NEJMp2005630.
4. Ende, D.J. am. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry, R&d to Manufacturing*, 2nd ed.; John Wiley & Sons Incorporated: Newark, 2019, ISBN 9781119285519.
5. Patel, S.M.; Pikal, M.J. Emerging freeze-drying process development and scale-up issues. *AAPS PharmSciTech* **2011**, *12*, 372–378, doi:10.1208/s12249-011-9599-9.
6. Zobel-Roos, S.; Schmidt, A.; Mestmäcker, F.; Mouellef, M.; Huter, M.; Uhlenbrock, L.; Kornecki, M.; Lohmann, L.; Ditz, R.; Strube, J. Accelerating Biologics Manufacturing by Modeling or: Is Approval under the QbD and PAT Approaches Demanded by Authorities Acceptable Without a Digital-Twin? *Processes* **2019**, *7*, 94, doi:10.3390/pr7020094.
7. Klepzig, L.S.; Juckers, A.; Knerr, P.; Harms, F.; Strube, J. Digital Twin for Lyophilization by Process Modeling in Manufacturing of Biologics. *Processes* **2020**, *8*, 1325, doi:10.3390/pr8101325.
8. FDA. Guideline on Real Time Release Testing: formerly Guideline on Parametric Release. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1_en.pdf (accessed on 21 November 2021).
9. Pawar, P.; Wang, Y.; Keyvan, G.; Callegari, G.; Cuitino, A.; Muzzio, F. Enabling real time release testing by NIR prediction of dissolution of tablets made by continuous direct compression (CDC). *International Journal of Pharmaceutics* **2016**, *512*, 96–107, doi:10.1016/j.ijpharm.2016.08.033.
10. Pisano, R.; Fissore, D.; Velardi, S.A.; Barresi, A.A. In-line optimization and control of an industrial freeze-drying process for pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4691–4709, doi:10.1002/jps.22166.

11. Chen, X.; Pike, R.W.; Hertwig, T.A.; Hopper, J.R. Optimal implementation of on-line optimization. *Computers & Chemical Engineering* **1998**, *22*, S435-S442, doi:10.1016/s0098-1354(98)00085-4.
12. Hayashi, H. Drying Technologies of Foods -Their History and Future. *Drying Technology* **1989**, *7*, 315–369, doi:10.1080/07373938908916590.
13. *Lyophilization of biopharmaceuticals*; AAPS Press: Arlington, VA, 2004, ISBN 0971176760.
14. Ciużyńska, A.; Lenart, A. Freeze-Drying - Application in Food Processing and Biotechnology - a Review. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* **2011**, *61*, 165–171, doi:10.2478/v10222-011-0017-5.
15. Tang, X.; Pikal, M.J. Design of freeze-drying processes for pharmaceuticals: practical advice. *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 191–200, doi:10.1023/B:PHAM.0000016234.73023.75.
16. Depaz, R.A.; Pansare, S.; Patel, S.M. Freeze-Drying Above the Glass Transition Temperature in Amorphous Protein Formulations While Maintaining Product Quality and Improving Process Efficiency. *J. Pharm. Sci.* **2016**, *105*, 40–49, doi:10.1002/jps.24705.
17. Abdelwahed, W.; Degobert, G.; Stainmesse, S.; Fessi, H. Freeze-drying of nanoparticles: formulation, process and storage considerations. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2006**, *58*, 1688–1713, doi:10.1016/j.addr.2006.09.017.
18. Deepak Bhambere; Kunal A. Gaidhani; Mallinath Harwalkar; Pallavi S. Nirgude. LYOPHILIZATION / FREEZE DRYING – A REVIEW. *World Journal of Pharmaceutical Research* **2015**, *4*, 516–543.
19. Meyer, L. de; Lammens, J.; Vanbillemont, B.; van Bockstal, P.J.; Corver, J.; Vervaet, C.; Friess, W.; Beer, T. de. Dual chamber cartridges in a continuous pharmaceutical freeze-drying concept: Determination of the optimal dynamic infrared heater temperature during primary drying. *International Journal of Pharmaceutics* **2019**, *570*, 118631, doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118631.
20. Tesconi, M.S.; Sepassi, K.; Yalkowsky, S.H. Freeze-drying above room temperature. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 501–506, doi:10.1021/js980478p.
21. Otto, T. *Lyophilization packaging: Packaging Freeze-Dried Substances - There are options*, 2014. *Drug Development & Delivery*, *14* (1). Available online: <https://drug-dev.com/lyophilization-packaging-packaging-freeze-dried-substances-there-are-options/> (accessed on 26 November 2021).
22. FDA. Lyophilization of Parenteral (7/93). Available online: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/lyophilization-parenteral-793> (accessed on 1 November 2021).

23. Pikal, M.J. Freeze-Drying of Proteins. In *Quorum Sensing: Microbial Rules of Life*; Dhiman, S.S., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 2020; pp 120–133, ISBN 9780841229594.
24. Wang, W. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *203*, 1–60, doi:10.1016/S0378-5173(00)00423-3.
25. Manning, M.C.; Chou, D.K.; Murphy, B.M.; Payne, R.W.; Katayama, D.S. Stability of protein pharmaceuticals: an update. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 544–575, doi:10.1007/s11095-009-0045-6.
26. Frokjaer, S.; Otzen, D.E. Protein drug stability: a formulation challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 298–306, doi:10.1038/nrd1695.
27. *Handbook of Food Powders*; Elsevier, 2013.
28. Harper, J.C.; Tappel, A.L. Freeze-Drying of Food Products. *Advances in Food Research Volume 7*; Elsevier, 1957; pp 171–234, ISBN 0065-2628.
29. Emami, F.; Vatanara, A.; Park, E.J.; Na, D.H. Drying Technologies for the Stability and Bioavailability of Biopharmaceuticals. *Pharmaceutics* **2018**, *10*, doi:10.3390/pharmaceutics10030131.
30. Tamiya, T.; Okahashi, N.; Sakuma, R.; Aoyama, T.; Akahane, T.; Matsumoto, J.J. Freeze denaturation of enzymes and its prevention with additives. *Cryobiology* **1985**, *22*, 446–456, doi:10.1016/0011-2240(85)90156-7.
31. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*; Swarbrick, J., Ed., 3. ed.; Informa Healthcare: New York, 2007, ISBN 9780849393990.
32. Greco, K.; Mujat, M.; Galbally-Kinney, K.L.; Hammer, D.X.; Ferguson, R.D.; Iftimia, N.; Mulhall, P.; Sharma, P.; Kessler, W.J.; Pikal, M.J. Accurate prediction of collapse temperature using optical coherence tomography-based freeze-drying microscopy. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 1773–1785, doi:10.1002/jps.23516.
33. Levi, G.; Karel, M. Volumetric shrinkage (collapse) in freeze-dried carbohydrates above their glass transition temperature. *Food Research International* **1995**, *28*, 145–151, doi:10.1016/0963-9969(95)90798-F.
34. Mascarenhas, W.J.; Akay, H.U.; Pikal, M.J. A computational model for finite element analysis of the freeze-drying process. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* **1997**, *148*, 105–124, doi:10.1016/S0045-7825(96)00078-3.
35. Pikal, M.J.; Mascarenhas, W.J.; Akay, H.U.; Cardon, S.; Bhugra, C.; Jameel, F.; Rambhatla, S. The Nonsteady State Modeling of Freeze Drying: In-Process Product Temperature and Moisture Content Mapping and Pharmaceutical Product Quality Applications. *Pharmaceutical Development & Tech.* **2005**, *10*, 17–32, doi:10.1081/PDT-200035869.

36. Velardi, S.A.; Barresi, A.A. Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions. *Chemical Engineering Research and Design* **2008**, *86*, 9–22, doi:10.1016/j.cherd.2007.10.007.
37. Arsiccio, A.; Giorso, P.; Marengo, L.; Pisano, R. Considerations on Protein Stability During Freezing and Its Impact on the Freeze-Drying Cycle: A Design Space Approach. *J. Pharm. Sci.* **2020**, *109*, 464–475, doi:10.1016/j.xphs.2019.10.022.
38. Horn, J.; Friess, W. Detection of Collapse and Crystallization of Saccharide, Protein, and Mannitol Formulations by Optical Fibers in Lyophilization. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 4, doi:10.3389/fchem.2018.00004.
39. Wagner, W.; Riethmann, T.; Feistel, R.; Harvey, A.H. New Equations for the Sublimation Pressure and Melting Pressure of H₂O Ice Ih. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* **2011**, *40*, 43103, doi:10.1063/1.3657937.
40. Patel, S.M.; Nail, S.L.; Pikal, M.J.; Geidobler, R.; Winter, G.; Hawe, A.; Davagnino, J.; Rambhatla Gupta, S. Lyophilized Drug Product Cake Appearance: What Is Acceptable? *J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 1706–1721, doi:10.1016/j.xphs.2017.03.014.
41. Lu, X.; Pikal, M.J. Freeze-drying of mannitol-trehalose-sodium chloride-based formulations: the impact of annealing on dry layer resistance to mass transfer and cake structure. *Pharmaceutical Development & Tech.* **2004**, *9*, 85–95, doi:10.1081/pdt-120027421.
42. Searles, J.A.; Carpenter, J.F.; Randolph, T.W. Annealing to optimize the primary drying rate, reduce freezing-induced drying rate heterogeneity, and determine T(g)' in pharmaceutical lyophilization. *J. Pharm. Sci.* **2001**, *90*, 872–887, doi:10.1002/jps.1040.
43. Font, F.; Lee, W. A mathematical model for the secondary drying of a freeze-drying process. *J. Phys.: Conf. Ser.* **2015**, *633*, 12060, doi:10.1088/1742-6596/633/1/012060.
44. Luthra, S.; Obert, J.-P.; Kalonia, D.S.; Pikal, M.J. Impact of critical process and formulation parameters affecting in-process stability of lactate dehydrogenase during the secondary drying stage of lyophilization: a mini freeze dryer study. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2242–2250, doi:10.1002/jps.20889.
45. Sadikoglu, H.; Liapis, A.I. Mathematical Modelling of the Primary and Secondary Drying Stages of Bulk Solution Freeze-Drying in Trays: Parameter Estimation and Model Discrimination by Comparison of Theoretical Results with Experimental Data. *Drying Technology* **1997**, *15*, 791–810, doi:10.1080/07373939708917262.
46. Rambhatla, S.; Pikal, M.J. Heat and mass transfer scale-up issues during freeze-drying, I: atypical radiation and the edge vial effect. *AAPS PharmSciTech* **2003**, *4*, E14, doi:10.1208/pt040214.
47. Hibler, S.; Wagner, C.; Gieseler, H. Comparison of product drying performance in molded and serum tubing vials using gentamicin sulfate as a model system.

- Pharmaceutical Development & Tech.* **2012**, *17*, 541–551,
doi:10.3109/10837450.2012.700937.
48. LaboGene. Overview of equipment for freeze dryers. Available online:
<https://www.labogene.com/Overview-of-freeze-drying-equipment> (accessed on 1 November 2021).
 49. SP Scientific. Basic Principles of Freeze Drying. Available online:
<https://www.spscientific.com/freeze-drying-lyophilization-basics/> (accessed on 1 November 2021).
 50. Zhang, H. *Ice Templating and Freeze-Drying for Porous Materials and Their Applications*; John Wiley & Sons Incorporated: Newark, 2018, ISBN 9783527807420.
 51. Bucher Unipektin AG. Vakuumbandrockner zum kontinuierlichen Trocknen oder Gefriertrocknen / Lyophilisation von Malz, Saftkonzentraten, vorgetrockneten oder gefrorenen Frucht-, Gemüse- oder Fleischstücken. Available online:
<https://www.bucherunipektin.com/de/getraenketechologie/produkte/vakuumtrockner-vakuumbandrockner-vakuumtrockenschrank-lyophilisation> (accessed on 19 May 2021).
 52. Krauss, W.; Ferrari, F. Kontinuierliche Gefriertrocknung im Vakuumbandrockner. *Chemie Ingenieur Technik* **2006**, *78*, 1242, doi:10.1002/cite.200650411.
 53. Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH. Kolbentrocknung im Labor. Available online: <https://www.martinchrist.de/de/anwendungen/kolbentrocknung/> (accessed on 19 May 2021).
 54. Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH. Alpha 1-4 LSCplus. Available online: <https://www.martinchrist.de/de/produkte/labor/produkt/p/pr/s/alpha-1-4-lscplus/> (accessed on 19 May 2021).
 55. Have, R. ten; Reubsæet, K.; van Herpen, P.; Kersten, G.; Amorij, J.-P. Demonstrating Functional Equivalence of Pilot and Production Scale Freeze-Drying of BCG. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0151239, doi:10.1371/journal.pone.0151239.
 56. Patel, S.M.; Lobo, B.; Shah, A. Practical Considerations for Freeze-Drying Process Design, Development and Scale-Up. Available online:
<https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/148761-Practical-Considerations-for-Freeze-Drying-Process-Design-Development-and-Scale-Up/> (accessed on 1 November 2021).
 57. Bourlès, E.; Lannoy, G. de; Scutellà, B.; Fonseca, F.; Trelea, I.C.; Passot, S. Scale-Up of Freeze-Drying Cycles, the Use of Process Analytical Technology (PAT), and Statistical Analysis. In *Lyophilization of Pharmaceuticals and Biologicals*; Ward, K.R., Matejtschuk, P., Eds.; Springer New York: New York, NY, 2019; pp 215–240, ISBN 978-1-4939-8927-0.

58. Allmendinger, A. Praxis der Pharmazeutischen Gefriertrocknung. Osterode am Harz, GER, April 3, 2017.
59. Kasper, J.C.; Friess, W. The freezing step in lyophilization: physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2011**, *78*, 248–263, doi:10.1016/j.ejpb.2011.03.010.
60. Oetjen, G.-W. *Gefriertrocknen*; VCH: Weinheim, 1997, ISBN 3-527-28821-X.
61. Martin Kramer. *Innovatives Einfrierverfahren zur Minimierung der Prozeßzeit von Gefriertrocknungszyklen: Dissertation*, 1999.
62. Krok, A.; Vitorino, N.; Zhang, J.; Frade, J.R.; Wu, C.-Y. Thermal properties of compacted pharmaceutical excipients. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, *534*, 119–127, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.10.018.
63. Chen, C.; Han, D.; Cai, C.; Tang, X. An overview of liposome lyophilization and its future potential. *J. Control. Release* **2010**, *142*, 299–311, doi:10.1016/j.jconrel.2009.10.024.
64. Huang, L.; Zhang, M.; Mujumdar, A.S.; Sun, D.; Tan, G.; Tang, S. Studies on Decreasing Energy Consumption for a Freeze-Drying Process of Apple Slices. *Drying Technology* **2009**, *27*, 938–946, doi:10.1080/07373930902901844.
65. Scutellà, B.; Passot, S.; Bourlés, E.; Fonseca, F.; Trélea, I.C. How Vial Geometry Variability Influences Heat Transfer and Product Temperature During Freeze-Drying. *J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 770–778, doi:10.1016/j.xphs.2016.11.007.
66. Wenzel, T.; Gieseler, H. Molded Vial Manufacturing and Its Impact on Heat Transfer during Freeze-Drying: Vial Geometry Considerations. *AAPS PharmSciTech* **2021**, *22*, 57, doi:10.1208/s12249-021-01926-x.
67. Pikal, M.J.; Roy, M.L.; Shah, S. Mass and heat transfer in vial freeze-drying of pharmaceuticals: role of the vial. *J. Pharm. Sci.* **1984**, *73*, 1224–1237, doi:10.1002/jps.2600730910.
68. <https://de.vwr.com/store/>. Ultrapure Lyophilization Stopper, WHEATON. Available online: https://de.vwr.com/store/product/18227555/ultrapure-lyophilization-stopper-wheaton?__cf_chl_jschl_tk__=74c075b051bcb3338df75d8aeffd511c0288d5b0-1611507323-0-AWpq92cakelsLLPAFZaOestNcNgFcXCF-9-xsJqlpEOiWFO5n7LBWhscSBdUt3CD_G76FPVkJVen7h1aMuM17f2nPGQvEbCqp11f1Xh6sWmtOiTAUqU3rSuMsbMu3eAWtX46NCTeAOPiuwTR_u5jrjJtZbdlclXucsJvUjAJ8KwdL5E4vXRaCvye8GbnCKzv-HDAHD2tO9s17xiQ5ZtxAUEmZsIVJwzy8OEgEUI8yF-ifm3PTkHJfIpnU7j7gBpYJiBYznXB-y7Y_7aDQ_C8AvZdRGIKMDx68JHY88Q0MTFulmkdRI4gVtDG-x2EQIQSh4ITPTQld0c-3Y1_tztU9aGkVMWX4jPluLRHrkOBDRuDuBjd5f5e1wRcmFHkkJVWz06j7xk_dF7AHEm63hBb6hv8_qAsYc6KJENKfznVwzbDu9hxxe-

- P5RL6ZjiZb4Wsi0aoZWacs9MAJqyNaDhmAvU#gallery-1 (accessed on 24 January 2021).
69. Reblozyl. Reconstituting REBLOZYL. Available online: <https://www.reblozylpro.com/reconstitution/> (accessed on 1 November 2021).
 70. Patel, S.M.; Pikal, M.J. Freeze-drying in novel container system: Characterization of heat and mass transfer in glass syringes. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 3188–3204, doi:10.1002/jps.22086.
 71. Korpus, C.; Haase, T.; Sönnichsen, C.; Friess, W. Energy transfer during freeze-drying in dual-chamber cartridges. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 1750–1758, doi:10.1002/jps.24392.
 72. Lema Martinez, C.; Luemkemann, J.; Werk, T.; Zumstein, T.; Kullmann, D. Manufacturing a flexible Container, November 25, 2019.
 73. Kullmann, D. Freeze Drying in Novel Container Platforms. Sevilla, SPA, November 28, 2018.
 74. Werk, T.; Ludwig, I.S.; Luemkemann, J.; Huwyler, J.; Mahler, H.-C.; Haeuser, C.R.; Hafner, M. New Processes for Freeze-Drying in Dual-Chamber Systems. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **2016**, *70*, 191–207, doi:10.5731/pdajpst.2015.006155.
 75. Barbosa, J.; Borges, S.; Amorim, M.; Pereira, M.J.; Oliveira, A.; Pintado, M.E.; Teixeira, P. Comparison of spray drying, freeze drying and convective hot air drying for the production of a probiotic orange powder. *Journal of Functional Foods* **2015**, *17*, 340–351, doi:10.1016/j.jff.2015.06.001.
 76. Zirbus GmbH. Gefriertrocknen von Lebensmitteln. Available online: <https://drytec-lohntrocknung.de/gefriertrocknung-von-lebensmitteln/> (accessed on 2 May 2021).
 77. Assegehegn, G.; La Brito-de Fuente, E.; Franco, J.M.; Gallegos, C. The Importance of Understanding the Freezing Step and Its Impact on Freeze-Drying Process Performance. *J. Pharm. Sci.* **2019**, *108*, 1378–1395, doi:10.1016/j.xphs.2018.11.039.
 78. Kang, T.; You, Y.; Jun, S. Supercooling preservation technology in food and biological samples: a review focused on electric and magnetic field applications. *Food Sci. Biotechnol.* **2020**, *29*, 303–321, doi:10.1007/s10068-020-00750-6.
 79. Malik, N.; Gouseti, O.; Bakalis, S. Effect of freezing with temperature fluctuations on microstructure and dissolution behavior of freeze-dried high solid systems. *Energy Procedia* **2017**, *123*, 2–9, doi:10.1016/j.egypro.2017.07.277.
 80. Pikal, M.J.; Wang, B. Stabilization of Lyophilized Pharmaceuticals by Process Optimization: Challenges and Opportunities. Available online: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/122325-Stabilization-of-Lyophilized-Pharmaceuticals-by-Process-Optimization-Challenges-and-Opportunities/> (accessed on 31 October 2021).

81. Gieseler, H.; Staertzel, P. Controlled nucleation in freeze-drying (accessed on 31 October 2021).
82. Geidobler, R.; Winter, G. Controlled ice nucleation in the field of freeze-drying: fundamentals and technology review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2013**, *85*, 214–222, doi:10.1016/j.ejpb.2013.04.014.
83. Schneid, S.; Gieseler, H. Process Analytical Technology (PAT) in Freeze Drying: Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy as an evolving tool for Cycle Monitoring. Available online: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/621/process-analytical-technology-pat-in-freeze-drying-tunable-diode-laser-absorption-spectroscopy-as-an-evolving-tool-for-cycle-monitoring/> (accessed on 17 August 2021).
84. Dixit, M.; Kulkarni, P.; Selvam, P. Review on: freeze drying as a crystallization technique. Available online: <file:///C:/Users/LeKlep/AppData/Local/Temp/Reviewon-freezedryingasacrystallizationtechnique.pdf> (accessed on 31 October 2021).
85. BENSON, S.W.; ELLIS, D.A. Surface areas of proteins; surface areas and heats of absorption. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3563–3569, doi:10.1021/ja01191a007.
86. Leys, L.; Vanbillemont, B.; van Bockstal, P.J.; Lammens, J.; Nuytten, G.; Corver, J.; Vervaet, C.; Beer, T. de. A primary drying model-based comparison of conventional batch freeze-drying to continuous spin-freeze-drying for unit doses. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2020**, *157*, 97–107, doi:10.1016/j.ejpb.2020.09.009.
87. Meyer, L. de; van Bockstal, P.-J.; Corver, J.; Vervaet, C.; Remon, J.P.; Beer, T. de. Evaluation of spin freezing versus conventional freezing as part of a continuous pharmaceutical freeze-drying concept for unit doses. *International Journal of Pharmaceutics* **2015**, *496*, 75–85, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.025.
88. RheaVita. Spin Freezing: Concept. Available online: <https://www.rheavita.com/technology/concept> (accessed on 31 October 2021).
89. Daraoui, N.; Dufour, P.; Hammouri, H.; Hottot, A. Model predictive control during the primary drying stage of lyophilisation. *Control Engineering Practice* **2010**, *18*, 483–494, doi:10.1016/j.conengprac.2010.01.005.
90. Schoen, M.P.; Braxton, B.K.; Gatlin, L.A.; Jefferis, R.P. A simulation model for the primary drying phase of the freeze-drying cycle. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, *114*, 159–170, doi:10.1016/0378-5173(94)00234-V.
91. Sheehan, P.; Liapis, A.I. Modeling of the primary and secondary drying stages of the freeze drying of pharmaceutical products in vials: Numerical results obtained from the solution of a dynamic and spatially multi-dimensional lyophilization model for different operational policies. *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, *60*, 712–728, doi:10.1002/(SICI)1097-0290(19981220)60:6<712:AID-BIT8>3.0.CO;2-4.

92. Hui Xiang, Derek Chan, Ronald Bates. Minimization of Freeze/Thaw-Induced Protein Aggregation and Optimization of a Drug Substance Formulation Matrix. *BioPharm International* **2015**, *28*, 30–37.
93. Dufresne, J.; Hoang, T.; Ajambo, J.; Florentinus-Mefailoski, A.; Bowden, P.; Marshall, J. Freeze-dried plasma proteins are stable at room temperature for at least 1 year. *Clin. Proteomics* **2017**, *14*, 35, doi:10.1186/s12014-017-9170-0.
94. Brülls, M.; Rasmuson, A. Heat transfer in vial lyophilization. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**, *246*, 1–16, doi:10.1016/S0378-5173(02)00353-8.
95. Huifen, Z.; Sheng, Y.; Dexi, W.; Huixing, L.; Xiaozhen, C.; Lijun, Y. Model of Mass and Heat Transfer during Vacuum Freeze-Drying for Cornea. *Mathematical Problems in Engineering* **2012**, *2012*, 1–16, doi:10.1155/2012/941609.
96. Trelea, I.C.; Fonseca, F.; Passot, S. Dynamic modeling of the secondary drying stage of freeze drying reveals distinct desorption kinetics for bound water. *Drying Technology* **2016**, *34*, 335–345, doi:10.1080/07373937.2015.1054509.
97. Severo, M.G.; Zeferino, A.S.; Soccol, C.R. Development of a Rabies Vaccine in Cell Culture for Veterinary Use in the Lyophilized Form. *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*; Elsevier, 2017; pp 523–560, ISBN 9780444636607.
98. ICH. *Development and Manufacturing of Drug Substances Q11, 2013 (Step 4 Version)*.
99. ICH. *Pharmaceutical Development Q8 (R2), 2009 (Step 4 Version)*.
100. ICH. *Pharmaceutical Quality System Q10, 2008 (Step 4 Version)*.
101. ICH. *Quality Risk Management Q9, 2005 (Step 4 Version)*.
102. Bruker. Quality by Design (QbD): Prozessverständnis und -kontrolle mit Quality by Design (QbD). Available online: <https://www.bruker.com/de/applications/pharmabiopharma/drug-manufacturing/quality-by-design-qbd.html> (accessed on 9 August 2020).
103. European Medicines Agency. Human regulatory: Quality by design. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design> (accessed on 9 August 2020).
104. Barresi, A.A.; Pisano, R.; Rasetto, V.; Fissore, D.; Marchisio, D.L. Model-Based Monitoring and Control of Industrial Freeze-Drying Processes: Effect of Batch Nonuniformity. *Drying Technology* **2010**, *28*, 577–590, doi:10.1080/07373931003787934.
105. Pisano, R.; Fissore, D.; Barresi, A.A. In-Line and Off-Line Optimization of Freeze-Drying Cycles for Pharmaceutical Products. *Drying Technology* **2013**, *31*, 905–919, doi:10.1080/07373937.2012.718307.

106. Millman, M.J.; Liapis, A.I.; Marchello, J.M. An analysis of the lyophilization process using a sorption-sublimation model and various operational policies. *AIChE J.* **1985**, *31*, 1594–1604, doi:10.1002/aic.690311003.
107. R. Gopirajah, N. Chhanwal and C. Anandharamakrishnan. *Finite Element Modeling of Freezing of Coffee Solution* [Tagungsband], 2011.
108. Günther, M.; Velten, K. *Mathematische Modellbildung und Simulation: Eine Einführung für Wissenschaftler, Ingenieure und Ökonomen*; Wiley-VCH: Weinheim, 2014, ISBN 9783527412174.
109. Chatterjee, S.; Moore, C.M.V.; Nasr, M.M. An Overview of the Role of Mathematical Models in Implementation of Quality by Design Paradigm for Drug Development and Manufacture. In *Comprehensive Quality by Design for Pharmaceutical Product Development and Manufacture*; Reklaitis, G.V., Seymour, C., García-Munoz, S., Eds.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, USA, 2017; pp 9–24, ISBN 9781119356189.
110. Sixt, M.; Uhlenbrock, L.; Strube, J. Toward a Distinct and Quantitative Validation Method for Predictive Process Modelling—On the Example of Solid-Liquid Extraction Processes of Complex Plant Extracts. *Processes* **2018**, *6*, 66, doi:10.3390/pr6060066.
111. Uhlenbrock, L.; Jensch, C.; Tegtmeier, M.; Strube, J. Digital Twin for Extraction Process Design and Operation. *Processes* **2020**, *8*, 866, doi:10.3390/pr8070866.
112. European Pharmaceutical Review. How & why to build a QbD process to optimise the efficiency of your freeze drying projects. Available online: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/42170/build-qbd-process-optimise-efficiency-freeze-drying-projects/> (accessed on 26 September 2019).
113. Zobel-Roos, S.; Mouellef, M.; Ditz, R.; Strube, J. Distinct and Quantitative Validation Method for Predictive Process Modelling in Preparative Chromatography of Synthetic and Bio-Based Feed Mixtures Following a Quality-by-Design (QbD) Approach. *Processes* **2019**, *7*, 580, doi:10.3390/pr7090580.
114. McDowell, D.L.; Panchal, J.H.; Choi, H.-J.; Seepersad, C.C.; Allen, J.K.; Mistree, F. Robust Design of Materials—Design Under Uncertainty. *Integrated Design of Multiscale, Multifunctional Materials and Products*; Elsevier, 2010; pp 113–145, ISBN 9781856176620.
115. Beranek, G. Quality by Design. Available online: <https://apothekenwiki.com/enzyklopaedie/quality-by-design/> (accessed on 5 November 2021).
116. Maguire, J.; Peng, D. How to Identify Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters, October 6, 2015.
117. Mitchell, M. *Determining Criticality-Process Parameters and Quality Attributes Part I: Criticality as a Continuum*; BioPharm International, 2013. *BioPharm International*, 26

- (12). Available online: <https://www.biopharminternational.com/view/determining-criticality-process-parameters-and-quality-attributes-part-i-criticality-continuum> (accessed on 5 November 2021).
118. Macal, C.M. *Model Verification and Validation*. Chicago, IL, US, April 7, 2005.
119. Rakitin, S.R. *Software verification and validation for practitioners and managers*, Second edition; Artech House: Boston, London, 2001, ISBN 9781580534734.
120. Carson, J.S. Model verification and validation. In *Proceedings of the 2002 Winter Simulation Conference: Manchester Grand Hyatt San Diego, San Diego, CA, U.S.A., December 8-11, 2002*; Yücesan, E., Ed.; Association for Computing Machinery: New York, N.Y, Piscataway, N.J, 2002; pp 52–58, ISBN 0780376145.
121. Juckers, A.; Knerr, P.; Harms, F.; Strube, J. Advanced Process Analytical Technology in Combination with Process Modeling for Endpoint and Model Parameter Determination in Lyophilization Process Design and Optimization. *Processes* **2021**, *9*, 1600, doi:10.3390/pr9091600.
122. Beer, T.R.M. de; Vercruyse, P.; Burggraeve, A.; Quinten, T.; Ouyang, J.; Zhang, X.; Vervaet, C.; Remon, J.P.; Baeyens, W.R.G. In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools. *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 3430–3446, doi:10.1002/jps.21633.
123. Barresi, A.A.; Velardi, S.A.; Pisano, R.; Rasetto, V.; Vallan, A.; Galan, M. In-line control of the lyophilization process. A gentle PAT approach using software sensors. *International Journal of Refrigeration* **2009**, *32*, 1003–1014, doi:10.1016/j.ijrefrig.2008.10.012.
124. Patel, S.M.; Pikal, M.J. Lyophilization process design space. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 3883–3887, doi:10.1002/jps.23703.
125. Kornecki, M.; Strube, J. Accelerating Biologics Manufacturing by Upstream Process Modelling. *Processes* **2019**, *7*, 166, doi:10.3390/pr7030166.
126. Milton, N.; Pikal, M.J.; Roy, M.L.; Nail, S.L. Evaluation of manometric temperature measurement as a method of monitoring product temperature during lyophilization. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **1997**, *51*, 7–16.
127. Tang, X.; Nail, S.L.; Pikal, M.J. Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: Part I, product temperature measurement. *AAPS PharmSciTech* **2006**, *7*, E95-E103, doi:10.1208/pt070114.
128. Tang, X.C.; Nail, S.L.; Pikal, M.J. Evaluation of manometric temperature measurement (MTM), a process analytical technology tool in freeze drying, part III: heat and mass transfer measurement. *AAPS PharmSciTech* **2006**, *7*, 97, doi:10.1208/pt070497.

129. Tang, X.C.; Nail, S.L.; Pikal, M.J. Evaluation of manometric temperature measurement, a process analytical technology tool for freeze-drying: Part II measurement of dry-layer resistance. *AAPS PharmSciTech* **2014**, *7*, E77-84, doi:10.1208/pt070493.
130. Roy, M.L.; Pikal, M.J. Process control in freeze drying: determination of the end point of sublimation drying by an electronic moisture sensor. *J. Parenter. Sci. Technol.* **1989**, *43*, 60–66.
131. Tempris GmbH. *Messen ohne Batterie und Kabel in Echtzeit. Tempris: Die neue Freiheit der Prozessüberwachung in der Lyophilisation*, 2021. Available online: <https://www.tempris.com/de/gefrietrocknung-lyophilisation/produkte-2/> (accessed on 12 November 2021).
132. Jiang, X.; Zhu, T.; Kodama, T.; Raghunathan, N.; Alexeenko, A.; Peroulis, D. Multi-Point Wireless Temperature Sensing System for Monitoring Pharmaceutical Lyophilization. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 288, doi:10.3389/fchem.2018.00288.
133. Gan, K.H.; Bruttini, R.; Crosser, O.K.; Liapis, A.I. Freeze-drying of pharmaceuticals in vials on trays: effects of drying chamber wall temperature and tray side on lyophilization performance. *International Journal of Heat and Mass Transfer* **2005**, *48*, 1675–1687, doi:10.1016/j.ijheatmasstransfer.2004.12.004.
134. Gieseler, H.; Kessler, W.J.; Finson, M.; Davis, S.J.; Mulhall, P.A.; Bons, V.; Debo, D.J.; Pikal, M.J. Evaluation of tunable diode laser absorption spectroscopy for in-process water vapor mass flux measurements during freeze drying. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1776–1793, doi:10.1002/jps.20827.
135. Kuu, W.Y.; Nail, S.L.; Sacha, G. Rapid determination of vial heat transfer parameters using tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) in response to step-changes in pressure set-point during freeze-drying. *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 1136–1154, doi:10.1002/jps.21478.
136. Schneid, S.C. *Investigation of Novel Process Analytical Technology (PAT) Tools for Use in Freeze-Drying Processes* [Dissertation], 2009.
137. Jousten, K. On the gas species dependence of Pirani vacuum gauges. *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films* **2008**, *26*, 352–359, doi:10.1116/1.2897314.
138. Strauss, S. *Good Pharmaceutical Freeze-Drying Practice*; Chapman and Hall/CRC: Boca Raton, 1997, ISBN 9781482207842.
139. Patel, S.M.; Jameel, F.; Pikal, M.J. The effect of dryer load on freeze drying process design. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4363–4379, doi:10.1002/jps.22132.
140. Patel, S.M.; Doen, T.; Pikal, M.J. Determination of end point of primary drying in freeze-drying process control. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 73–84, doi:10.1208/s12249-009-9362-7.

141. Patel, S.M.; Chaudhuri, S.; Pikal, M.J. Choked flow and importance of Mach I in freeze-drying process design. *Chemical Engineering Science* **2010**, *65*, 5716–5727, doi:10.1016/j.ces.2010.07.024.
142. Wang, W.; Singh, S.; Zeng, D.L.; King, K.; Nema, S. Antibody structure, instability, and formulation. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 1–26, doi:10.1002/jps.20727.
143. Willemer, H. Measurements of temperatures, ice evaporation rates and residual moisture contents in freeze-drying. *Dev. Biol. Stand.* **1992**, *74*, 123-34; discussion 135-6.
144. Jaenicke, R. Protein structure and function at low temperatures. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. ,. B., Biol. Sci.* **1990**, *326*, 535-51; discussion 551-3, doi:10.1098/rstb.1990.0030.
145. May, J.C.; Grim, E.; Wheeler, R.M.; West, J. Determination of residual moisture in freeze-dried viral vaccines: Karl Fischer, gravimetric and thermogravimetric methodologies. *Journal of Biological Standardization* **1982**, *10*, 249–259, doi:10.1016/S0092-1157(82)80026-7.
146. Oddone, I.; Barresi, A.A.; Pisano, R. Influence of controlled ice nucleation on the freeze-drying of pharmaceutical products: the secondary drying step. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, *524*, 134–140, doi:10.1016/j.ijpharm.2017.03.077.
147. Roth, C.; Winter, G.; Lee, G. Continuous measurement of drying rate of crystalline and amorphous systems during freeze-drying using an in situ microbalance technique. *J. Pharm. Sci.* **2001**, *90*, 1345–1355, doi:10.1002/jps.1087.
148. Vanaja, K.; Shobha Rani, R.H. Design of Experiments: Concept and Applications of Plackett Burman Design. *Clinical Research and Regulatory Affairs* **2007**, *24*, 1–23, doi:10.1080/10601330701220520.
149. Minitab 18 Support. Designing an Experiment. Available online: <https://support.minitab.com/en-us/minitab/18/getting-started/designing-an-experiment/#create-a-designed-experiment> (accessed on 30 April 2021).
150. van Leeuwen, J.A.; Vandeginste, B.; Kateman, G.; Mulholland, M.; Cleland, A. An expert system for the choice of factors for a ruggedness test in liquid chromatography. *Analytica Chimica Acta* **1990**, *228*, 145–153, doi:10.1016/S0003-2670(00)80490-0.
151. A. Nijhuis; H. C. M. V. D. Knaapa; S. D. Jonga; B. G. M. Vandeginstea. Strategy for ruggedness tests in chromatographic method validation **1999**.
152. Liapis, A.I.; Marchello, J.M. FREEZE DRYING OF A FROZEN LIQUID IN A PHIAL. *Drying Technology* **1983**, *2*, 203–217, doi:10.1080/07373938308959825.
153. Crank, J. *Free and moving boundary problems*, Reprint; Clarendon Press: Oxford, 1996, ISBN 0198533705.
154. Cornelis Vuik. Some historical notes about the Stefan problem. In , 1993.

155. Vilas, C.; Alonso, A.; Balsa-Canto, E.; López Quiroga, E.; Trelea, C. An operational model for the optimal operation of the freeze-drying process. In *XL Jornadas de Automática: libro de actas (Ferrol, 4-6 de septiembre de 2019)*. XL Jornadas de Automática; Universidade da Coruña. Servizo de Publicacións; pp 623–630, ISBN 9788497497169.
156. Capozzi, L.C.; Barresi, A.A.; Pisano, R. Supporting data and methods for the multi-scale modelling of freeze-drying of microparticles in packed-beds. *Data Brief* **2019**, *22*, 722–755, doi:10.1016/j.dib.2018.12.061.
157. Nakagawa, K.; Ochiai, T. A mathematical model of multi-dimensional freeze-drying for food products. *Journal of Food Engineering* **2015**, *161*, 55–67, doi:10.1016/j.jfoodeng.2015.03.033.
158. Millman, M.J. *The modeling and control of freeze dryers*, 1984.
159. Chen, X.; Sadineni, V.; Maity, M.; Quan, Y.; Enterline, M.; Mantri, R.V. Finite Element Method (FEM) Modeling of Freeze-drying: Monitoring Pharmaceutical Product Robustness During Lyophilization. *AAPS PharmSciTech* **2015**, *16*, 1317–1326, doi:10.1208/s12249-015-0318-9.
160. Klein, B. *FEM: Grundlagen und Anwendungen der Finite-Elemente-Methode*; Springer-Verlag, 2013, ISBN 9783663100522.
161. Bobba, S.; Harguindeguy, M.; Colucci, D.; Fissore, D. Diffuse interface model of the freeze-drying process of individually frozen products. *Drying Technology* **2020**, *38*, 758–774, doi:10.1080/07373937.2019.1710711.
162. Lewis, L.M.; Johnson, R.E.; Oldroyd, M.E.; Ahmed, S.S.; Joseph, L.; Saracovan, I.; Sinha, S. Characterizing the freeze-drying behavior of model protein formulations. *AAPS PharmSciTech* **2010**, *11*, 1580–1590, doi:10.1208/s12249-010-9530-9.
163. Ferguson, W.J.; Lewis, R.W.; Tömösy, L. A finite element analysis of freeze-drying of a coffee sample. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* **1993**, *108*, 341–352, doi:10.1016/0045-7825(93)90009-M.
164. Arsiccio, A.; Pisano, R. Application of the Quality by Design Approach to the Freezing Step of Freeze-Drying: Building the Design Space. *J. Pharm. Sci.* **2018**, *107*, 1586–1596, doi:10.1016/j.xphs.2018.02.003.
165. Lopez-Quiroga, E.; Antelo, L.T.; Alonso, A.A. Time-scale modeling and optimal control of freeze-drying. *Journal of Food Engineering* **2012**, *111*, 655–666, doi:10.1016/j.jfoodeng.2012.03.001.
166. Liapis, A.I.; Bruttini, R. A mathematical model for the spray freeze drying process: The drying of frozen particles in trays and in vials on trays. *International Journal of Heat and Mass Transfer* **2009**, *52*, 100–111, doi:10.1016/j.ijheatmasstransfer.2008.06.026.

167. Serguei Tchessalov; Dawood Dassu; Dave Latshaw II; Suresh Nulu. An Industry Perspective on the Application of Modeling to Lyophilization Process Scale up and Transfer. Available online: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/335416-An-Industry-Perspective-on-the-Application-of-Modeling-to-Lyophilization-Process-Scale-up-and-Transfer/> (accessed on 26 September 2019).
168. van Bockstal, P.-J.; Corver, J.; Mortier, S.T.F.C.; Meyer, L. de; Nopens, I.; Gernaey, K.V.; Beer, T. de. Developing a framework to model the primary drying step of a continuous freeze-drying process based on infrared radiation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2018**, *127*, 159–170, doi:10.1016/j.ejpb.2018.02.025.
169. Fan, T.-H.; Li, J.-Q.; Minatovicz, B.; Soha, E.; Sun, L.; Patel, S.; Chaudhuri, B.; Bogner, R. Phase-Field Modeling of Freeze Concentration of Protein Solutions. *Polymers (Basel)* **2018**, *11*, doi:10.3390/polym11010010.
170. Ravnik, J.; Golobič, I.; Sitar, A.; Avanzo, M.; Irman, Š.; Kočevar, K.; Cegnar, M.; Zadavec, M.; Ramšak, M.; Hriberšek, M. Lyophilization model of mannitol water solution in a laboratory scale lyophilizer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2018**, *45*, 28–38, doi:10.1016/j.jddst.2018.02.015.
171. Zhu, T.; Moussa, E.M.; Witting, M.; Zhou, D.; Sinha, K.; Hirth, M.; Gastens, M.; Shang, S.; Nere, N.; Somashekar, S.C.; et al. Predictive models of lyophilization process for development, scale-up/tech transfer and manufacturing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2018**, *128*, 363–378, doi:10.1016/j.ejpb.2018.05.005.
172. MESTE, M.; HUANG, V. Thermomechanical Properties of Frozen Sucrose Solutions. *J Food Science* **1992**, *57*, 1230–1233, doi:10.1111/j.1365-2621.1992.tb11305.x.
173. Hübner, S. *Techno-ökonomische Optimierung eines Hochtemperatur-Latentwärmespeichers*, 2018.
174. Srinivasan, G.; Muneeshwaran, M.; Raja, B. Numerical investigation of heat and mass transfer behavior of freeze drying of milk in vial. *Heat Mass Transfer* **2019**, *55*, 2073–2081, doi:10.1007/s00231-018-02538-1.
175. Hertz-Knudsen-Formel. Available online: <https://www.spektrum.de/lexikon/physik/hertz-knudsen-formel/6659> (accessed on 24.07.22).
176. Ozgumus, T.; Mobedi, M.; Ozkol, U. Determination of Kozeny Constant Based on Porosity and Pore to Throat Size Ratio in Porous Medium with Rectangular Rods. *Engineering Applications of Computational Fluid Mechanics* **2014**, *8*, 308–318, doi:10.1080/19942060.2014.11015516.
177. Nakayama, A. *PC-aided numerical heat transfer and convective flow*; CRC Press: Boca Raton, 1995, ISBN 9780849376566.
178. Zeiser, T. *Simulation und Analyse von durchströmten Kugelschüttungen in engen Röhren unter Verwendung von Hochleistungsrechnern: Dissertation*, 2008.

179. Schwartz; Martys; Bentz; Garboczi; Torquato. Cross-property relations and permeability estimation in model porous media. *Phys. Rev. E Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat. Interdiscip. Topics* **1993**, *48*, 4584–4591, doi:10.1103/physreve.48.4584.
180. Singh, M.; Mohanty, K.K. Permeability of spatially correlated porous media. *Chemical Engineering Science* **2000**, *55*, 5393–5403, doi:10.1016/S0009-2509(00)00157-3.
181. Heijs; Lowe. Numerical evaluation of the permeability and the Kozeny constant for two types of porous media. *Phys. Rev. E Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat. Interdiscip. Topics* **1995**, *51*, 4346–4352, doi:10.1103/PhysRevE.51.4346.
182. Schott. BOROFLOAT 33: Thermische Eigenschaften **2021**.
183. *Das große Tafelwerk interaktiv. Ein Tabellen- und Formelwerk für den mathematisch-naturwissenschaftlichen Unterricht in den Sekundarstufen I und II*; Erbrecht, R.; Felsch, M.; König, H.; Kricke, W.; Martin, K.; Pfeil, W.; Winter, R.; Wörstenfeld, W., Eds., 1. Auflage, 24. Druck; Cornelsen Verlag: Berlin, 2017, ISBN 9783464571439.
184. Schott. Fläschchen: Dimensionen und Kosmetik. Available online: <https://www.schott.com/de-de/products/vials-p1000365/technical-details> (accessed on 20 October 2021).