



Christin Pirmann, B.Eng.  
Matrikelnummer: 01432158

# **Sprühtrocknung als Alternativverfahren zur Lyophilisation für biotechnologische Einsatzstoffe in der Diagnostik**

## **MASTERARBEIT**

zur Erlangung des akademischen Grades

Diplom-Ingenieurin

Masterstudium Verfahrenstechnik

eingereicht an der

**Technischen Universität Graz**

Betreuer

Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Thomas Gamse

Institut für Chemische Verfahrenstechnik und Umwelttechnik in Zusammenarbeit mit der  
Firma Roche Diagnostics GmbH

Betreuer Roche Diagnostics GmbH: Dr. Dipl.-Ing. Rüdiger Bauer

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit identisch.

---

Datum

---

Unterschrift

Masterarbeit  
für  
Frau Christin Pirmann B.Eng.

Sprühtrocknung als Alternativverfahren zur Lyophilisation bei  
diagnostischen Einsatzstoffen

Aufgabenstellung

Für die Zwischenlagerung biotechnologischer Einsatzstoffe wie Proteine, polyklonaler Antikörper und Enzyme ist es erforderlich, diese mit Hilfe der Lyophilisation zu trocknen und somit in einen stabilen Lagerzustand überzuführen. Das Verfahren der Lyophilisation ist dabei ein klassisches Batch Verfahren mit zahlreichen Nachteilen, wie den hohen Anschaffungs- und Unterhaltungskosten, der Komplexität der Technologie und der Mengenlimitation. Ziel dieser Arbeit ist es die Sprühtrocknung als Alternativverfahren für ausgewählte diagnostische Einsatzstoffe zu untersuchen. Mithilfe der statistischen Versuchsplanung (DoE) soll ein tieferes Prozessverständnis über signifikante Einflussgrößen während der Trocknung gewonnen werden.

## Danksagung

Diese Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit der Firma Roche Diagnostics und des Institutes der Chemischen Verfahrenstechnik und Umwelttechnik der Technischen Universität Graz verfasst.

Zuerst möchte ich meinem Studiendekan Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Wolfgang Bauer und meinem Betreuer Ao. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Thomas Gamse für die Ermöglichung einer externen Arbeit meinen Dank aussprechen. Durch Sie und die Mithilfe von Frau Sonja Heyn konnten auch die bürokratischen Hürden gemeistert werden. Meinem Betreuer Ao. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Thomas Gamse danke ich für seine hervorragende Betreuung und die schnellen und sehr hilfreichen Korrekturen.

Auf Seiten der Firma Roche Diagnostics bin ich vor allem meinem Betreuer Herrn Dr. Dipl.-Ing. Rüdiger Bauer zu Dank verpflichtet. Durch Ihn erhielt ich die Möglichkeit in der Abteilung Technische Innovation und Digitalisierung meine Arbeit zu verfassen. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Durch seine stets offene Art fühlte ich mich immer gut aufgehoben und durch seine fachliche Expertise bot er mir stets neuen Input. Auch danke ich meinen Vorgesetzten Herrn. Dipl.- Ing. Christian Baumgärtel. Ich danke allen Projektbeteiligten: Dr. Riesmeier, Fr. Dipl.-Ing. Ariane Gerisch, M.Sc. Rivera und vielen mehr. Für die Unterstützung aus der Analytik möchte ich mich auch bei allen Beteiligten herzlich bedanken. Besonderer Dank geht an alle Mitstudenten Simon, Jonas, Alina, Cecilia, Arman, Ignacio Lisa und Scarlett welche die Monate bei der Firma Roche zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben. Zusätzlicher Dank geht an meinen Kollegen Peter Gottwald, welcher mir auch in einer besonders schweren Phase beistand und stets ein offenes Ohr für mich hat.

Zu guter Letzt möchte ich mich meiner Familie und meinen Freunden danken, welche mich vor allem während der nervenaufreibenden Phasen immer unterstützt haben. Dabei denke ich vor allem an meine Eltern, meine Schwester, meine Großeltern und nicht zuletzt an meinen Verlobten Andreas Nellis, welche mir stets Halt und Zuversicht gespendet haben. Ohne Euch wäre das nicht möglich gewesen.

## Kurzfassung

In der biotechnologischen Produktion ist die Trocknung ein weit verbreiteter Prozessschritt, um eine längerfristige Stabilität der Produktqualität erreichen zu können. Zudem bieten sich bei der Lagerung und dem Transport Vorteile durch das reduzierte Produktvolumen und –gewicht, sowie dem Arbeiten bei Umgebungstemperatur [1, S. 392]. Ein bei der Firma Roche Diagnostics GmbH weit verbreitetes Trocknungsverfahren ist die Lyophilisation. Durch den bei der Gefriertrocknung angewendeten physikalischen Prozess der Sublimation ist dieses Verfahren sehr schonend, jedoch durch das notwendige Vakuum und die langen Prozesszeiten enorm kostenintensiv. Als Alternativverfahren wird in dieser Arbeit die Sprühtrocknung betrachtet, welche nicht nur eine Kosteneinsparung, sondern auch durch die kontinuierliche Prozessführung mehr Flexibilität bei variierenden Batchvolumina bietet.

Es konnte gezeigt werden, dass die Sprühtrocknung der drei ausgewählten diagnostischen Einsatzstoffe aus dem Produktportfolio der Firma Roche Diagnostics GmbH möglich ist. Dabei ist in einem ersten Schritt mit Hilfe des Design of Experiments ein Versuchsdesign erstellt und durchgeführt worden. Die sprühgetrockneten Pulver werden hinsichtlich Restfeuchte und HPLC nach internen Firmenanforderungen optimiert. Mittels statistischer Auswertung konnten signifikante Einflussgrößen ausgewählt werden, welche zur Erstellung eines Modells verwendet werden. Das erste Versuchsdesign ergab für alle drei Produkte ein extrapolatives lokales Optimum. Um den extrapolativ ermittelten Betriebspunkt wurde ein neues Versuchsdesign erstellt, durchgeführt und analysiert. Für alle drei Produkte konnte die gewünschte Restfeuchte erreicht werden. Die vielversprechenden Ergebnisse empfehlen weitere Studien, zur Verbesserung der Handhabungseigenschaften.

## Abstract

In biotechnological production, drying is a widespread process step in order to achieve long-term stability of product quality. In addition, the reduced product volume and weight, as well as working at ambient temperature [1, p. 392], offer advantages during storage and transport. A drying process widely used by Roche Diagnostics GmbH is lyophilisation. Due to the physical process of sublimation used in freeze-drying, this process is very gentle, but due to the necessary vacuum and the long process times it is extremely cost-intensive. Spray drying is regarded as an alternative method in this work, which not only offers cost savings, but also more flexibility with varying batch volumes due to continuous process control.

It could be shown that spray drying of the three selected diagnostic starting materials from the Roche Diagnostic product portfolio is possible. In a first step, a test design was created and carried out with the help of the Design of Experiment. The spray-dried powders are optimized according to internal requirements with regard to residual moisture and HPLC. By means of statistical evaluation significant influencing variables could be selected, which are used for the creation of a model. The first test design resulted in an extrapolative local optimum for all three products. A new test design was created, carried out and analyzed around the extrapolative determined operating point. The desired residual moisture was achieved for all three products. The promising results recommend further studies to improve the handling properties.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung der Masterarbeit .....	1
2	Theoretische Grundlagen .....	3
2.1	Diagnostische Biosubstanzen .....	3
2.2	Lyophilisation .....	4
2.2.1	Einfrieren.....	5
2.2.2	Primärtrocknung/ Haupttrocknung .....	6
2.2.3	Sekundärtrocknung .....	8
2.2.4	Gefriertrocknungsanlage .....	9
2.3	Sprühtrocknung.....	10
2.3.1	Zerstäubung.....	11
2.3.2	Betriebsweise .....	15
2.3.3	Trocknung .....	16
2.3.4	Abscheidung.....	17
2.3.5	Reinigung .....	18
2.4	Gegenüberstellung Sprühtrocknung - Gefriertrocknung .....	18
2.5	Design of Experiment – Statistische Versuchsplanung.....	20
3	Material und Methoden .....	24
3.1	Diagnostische Biosubstanzen .....	24
3.2	Sprühtrockner Mobile Minor <sup>TM</sup> der Firma GEA Process Engineering .....	26
3.2.1	Aufbau.....	27
3.2.2	Betrieb .....	28
3.2.3	Reinigung .....	29
3.3	Analysemethoden.....	30
3.3.1	Restfeuchtebestimmung nach Karl-Fischer .....	31
3.3.2	Hochleistungsflüssigchromatographie .....	32
3.4	Design of Experiments – Statistische Auswertung.....	34
3.4.1	Analysieren .....	34
3.4.2	Optimieren.....	36
4	Ergebnisse .....	37
4.1	Produkt 1.....	37
4.1.1	Aufstellen eines Versuchsfeldes .....	37
4.1.2	Durchführung und Ergebnisse der Vorversuche .....	38
4.1.3	Ermittlung des optimalen Betriebspunktes .....	44
4.1.4	Erweiterung und Anpassung im Hauptversuch.....	45
4.1.5	Besonderheiten bei der Versuchsdurchführung .....	48
4.2	Produkt 2.....	49

4.2.1	Durchführung und Ergebnisse der Vorversuche .....	49
4.2.2	Ermittlung des optimalen Betriebspunktes .....	52
4.2.3	Erweiterung und Anpassung im Hauptversuch.....	53
4.3	Produkt 3.....	56
4.3.1	Durchführung und Ergebnisse der Vorversuche .....	56
4.3.2	Ermittlung des optimalen Betriebspunktes .....	58
4.3.3	Erweiterung und Anpassung im Hauptversuch.....	59
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	62
5	Diskussion .....	64
5.1	Produkt 1.....	64
5.2	Produkt 2.....	66
5.3	Produkt 3.....	67
6	Ausblick .....	69
7	Literaturverzeichnis.....	70
8	Anhang .....	73
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	73
8.2	Tabellenverzeichnis .....	76
8.3	Symbolverzeichnis.....	78
8.4	Spezifikationen zur Anlage.....	80
8.5	Produkt 1.....	85
8.6	Produkt 2.....	87
8.7	Produkt 3.....	90



# 1 Einleitung und Zielsetzung der Masterarbeit

Um eine längerfristige Stabilität der Produktqualität erreichen zu können, werden Ausgangsstoffe nach der biotechnologischen Produktion einem Trocknungsprozess unterzogen. Zudem hat die Trocknung den Vorteil, dass das Produktgewicht und –volumen reduziert wird und der Transport und die Lagerung bei Umgebungstemperatur stattfinden kann [1, S. 392]. Bei mehr als 400 Einsatzstoffen der Firma Roche Diagnostics GmbH geschieht dies mittels Gefriertrocknung. Die Gefriertrocknung ist eine Methode zur Entfernung von Wasser durch Sublimation von Eiskristallen aus gefrorenem Material. Sie ist ein Standardverfahren in der Lebensmittel- und Biotechnologiebranche. Die Beliebtheit der Gefriertrocknung im Gegensatz zu anderen Trocknungstechnologien beruht auf bekannten Vorteilen:

- Beibehaltung der Morphologie, biochemischen und immunologischen Eigenschaften (wie hohe Lebensfähigkeit/Aktivitätsniveaus),
- niedrige Temperatur und Scherbedingungen im Vergleich zu anderen Trocknungsmethoden,
- Beibehaltung von Struktur, Oberflächen und stöchiometrischen Verhältnissen,
- hohe Ausbeute,
- lange Haltbarkeit und reduziertes Gewicht für die Lagerung, den Versand und die Bearbeitung [2, S. 534-536].

Trotz dieser enormen Vorteile, wird die Gefriertrocknung aufgrund der hohen Anschaffungs- und Energiekosten seit jeher als sehr teures Verfahren angesehen. Die Analyse des Energiebedarfs von konventionellen Trocknungsmethoden zur Gefriertrocknung hat ergeben, dass für die Entfernung von 1 kg Wasser die benötigte Basisenergie fast doppelt so hoch ist, wie bei der konventionellen Trocknung, bei der Lufttrocknung sogar 4-8 mal höher [3].

Aufgrund der beschriebenen Problematik wird im Rahmen des Infrastructure Measurement Projects (IMMP) nach Alternativverfahren gesucht. Vorhergehende Studien identifizierten die Sprühtrocknung als Alternativtechnologie im Labormaßstab [4]. Dabei bietet die Sprühtrocknung als Alternativverfahren, nicht nur eine Kosteneinsparung, sondern auch durch die kontinuierliche Prozessführung mehr Flexibilität bei variierenden Batchvolumina.

Ziel dieser Arbeit ist, anhand experimenteller Untersuchung die Eignung der Sprühtrocknung im Technikumsmaßstab für ausgewählte diagnostische Einsatzstoffe zu zeigen. Mithilfe der statistischen Versuchsplanung (DoE) soll ein tieferes Prozessverständnis über signifikante

Einflussgrößen während der Trocknung aufgebaut werden. Dafür werden die Eingangs- und Ausgangstemperaturen sowie die Druckluftzufuhr der Zweistoffdüse variiert. Mittels der gewonnenen Erkenntnisse wird der Sprühtrocknungsprozess auf jedes einzelne Produkt individuell angepasst. Abschließend findet eine Bewertung hinsichtlich der Sprühtrocknung statt.

## 2 Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden zum Verständnis wichtige theoretische Grundlagen erläutert, beginnend mit den verwendeten diagnostischen Einsatzstoffen, gefolgt von den theoretischen Grundlagen der Gefrier- und Sprühtrocknung. Abschließend wird auf die Grundlagen der statistischen Versuchsplanung eingegangen, da für die Planung auf vollfaktorielle Versuchspläne und für die Auswertung auf Signifikanztests zurückgegriffen wird.

### 2.1 Diagnostische Biosubstanzen

Um in der Medizin Entscheidungen bezüglich Vorsorge, Diagnose, Prognose und Überwachung stellen zu können, werden Diagnostika benötigt. Durch diese können erst notwendige Analysen durchgeführt werden [5]. Dabei unterteilt sich das Produktportfolio der diagnostischen Biosubstanzen der Firma Roche Diagnostics GmbH in Enzyme, chemisch synthetische Produkte und Produkte, welche aus Serum und Plasma hergestellt werden, wie beispielsweise Immunglobuline.

Proteine sind „unverzweigte Makromoleküle aus durch Polypeptidbindungen kovalent miteinander verknüpften Aminosäureresten“ [6, S. 1833]. Sie machen ca. 50 % der Trockenmasse einer tierischen Zelle aus und sind dabei strukturell und funktionell vielfältig. Einige Beispiele für Proteine sind Enzyme, Struktur-, Speicher-, Transport-, Rezeptor- und Abwehrproteine. Enzyme zählen dabei zur wichtigsten Gruppe, da sie die Biokatalysatoren der anabolen und katabolen Stoffwechselwege sind. Proteine setzen sich aus linearen Polymeren, welche wiederum aus dem gleichen Satz von 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut sind, zusammen. Die wichtigste lineare Verbindung, welche Aminosäuren miteinander verknüpft, ist die Peptidbindung. Nach der linearen Verbindung müssen Proteine sich in eine definierte Raumstruktur falten, um ihre Funktion ausüben zu können. Dabei unterscheidet man zwischen vier Strukturen. Die Primärstruktur stellt die charakteristische Sequenz der Aminosäuren dar. Gefolgt von der Sekundärstruktur, welche über Wasserstoffbrückenbindungen wiederholende Bestandteile des Polypeptidgerüsts stabilisiert. Hierbei unterscheidet man  $\alpha$ -Helix und  $\beta$ -Faltblatt. Die räumliche Anordnung der Polypeptidkette gibt die Tertiärstruktur wieder. Die Zusammenlagerung von mehreren Proteinuntereinheiten ist durch die Quartärstruktur beschrieben [6, 7].

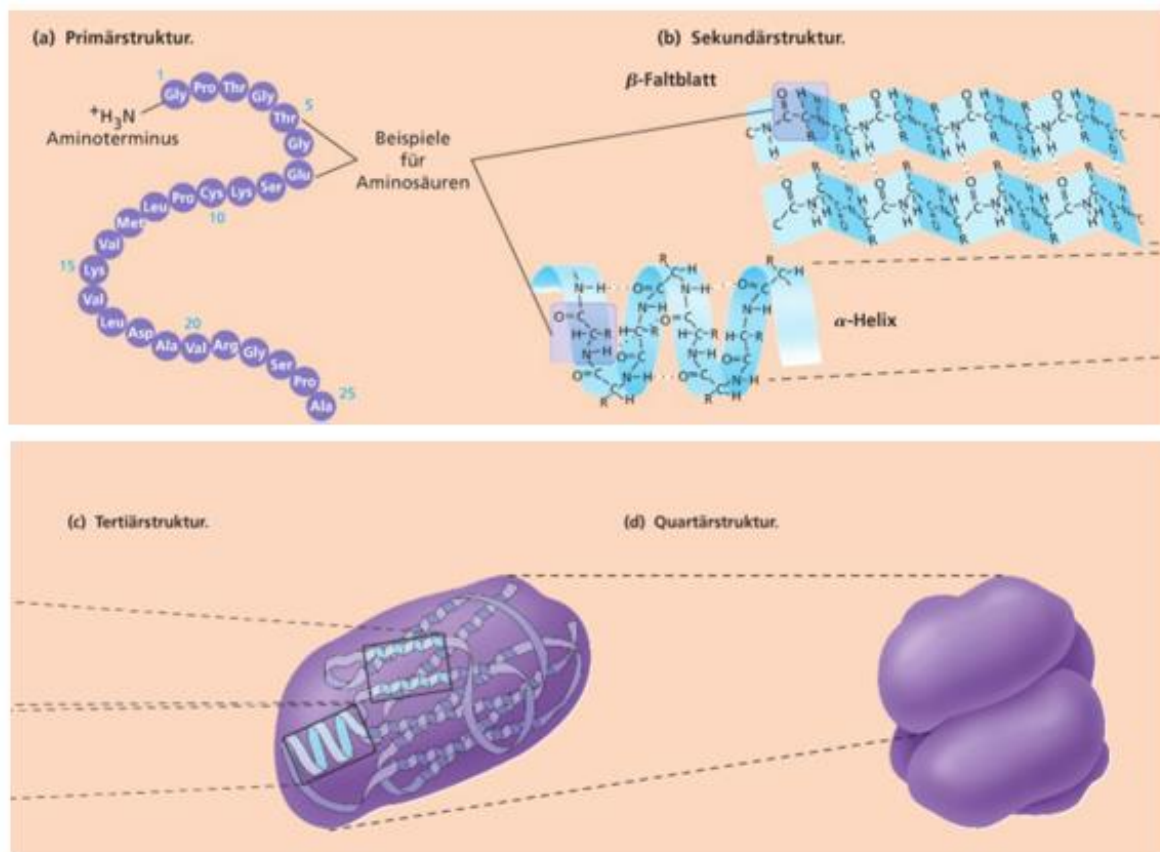


Abb. 2-1 Strukturebenen von Proteinen a) Primär-, b) Sekundär-, c) Tertiär-, und d) Quartärstruktur [6]

Weitere in der Diagnostik verwendete Einsatzstoffe sind sogenannte Coenzyme. Coenzyme sind Wirkgruppen, welche an das Apoenzym (Proteinanteil des Enzyms) gebunden sind, bzw. ein organischer Cofaktor, welcher als stöchiometrische Komponente an Enzym-katalysierten Reaktionen teilnimmt. Im menschlichen Körper wirken viele Vitamine direkt oder in abgewandelter Form als Coenzyme. Der Körper kann auch selbst Coenzyme synthetisieren. [6, S. 1793] Coenzyme, welche während der Katalyse an das Enzym gebunden sind, währenddessen strukturell verändert werden und in modifizierter Form wieder freigegeben werden, bezeichnet man als Cosubstrat. Als prosthetische Gruppe werden all diejenigen Coenzyme bezeichnet, welche fest an das Enzym gebunden und an diesem auch wieder regeneriert werden. [8]

## 2.2 Lyophilisation

Lyophilisation, auch Gefriertrocknung genannt, ist eine schonende Trocknungsmethode, welche sich den Phasenübergang der Sublimation zunutze macht. Dabei wird unterhalb des Tripelpunktes bei vermindertem Druck das Lösungsmittel aus der Suspension sublimiert.

Dieses Verfahren wird oft bei hydrolyseempfindlichen und thermolabilen Stoffen angewandt. [9]

Der Gefriertrocknungsprozess besteht im Wesentlichen aus drei Schritten: Dem Einfrieren der Lösung, der Primär- und der Sekundärtrocknung [10, S. 4], welche in Abb. 2-2 schematisch dargestellt sind. Der Zweck des Einfrierens ist, den Eisgehalt zu maximieren. Die Primärtrocknung beinhaltet die Sublimation. Anschließend wird bei der Sekundärtrocknung das restlich gebundene ungefrorene Wasser entfernt.

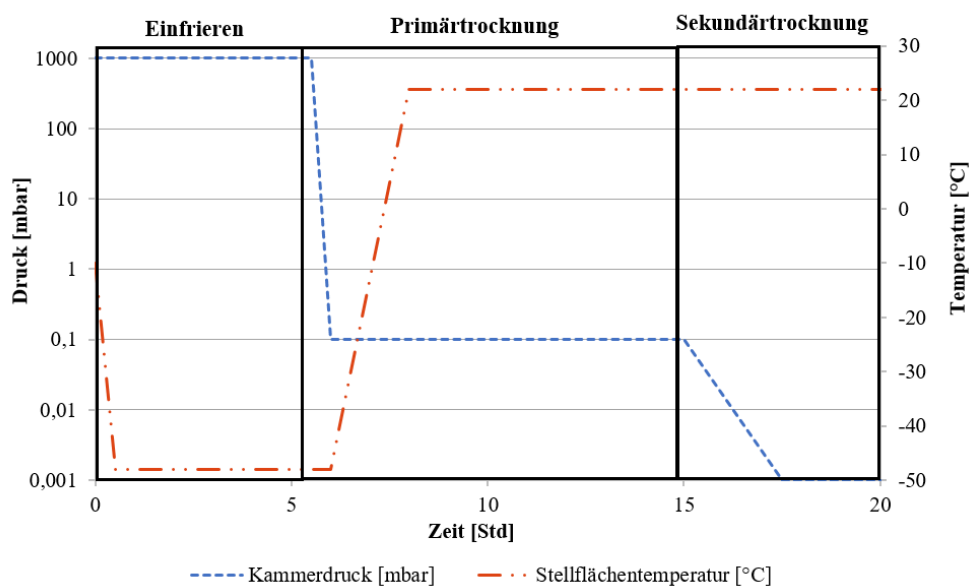


Abb. 2-2 Darstellung der Teilprozesse bei der Gefriertrocknung

### 2.2.1 Einfrieren

Das Einfrieren ist einer der ausschlaggebenden Prozessschritte der Gefriertrocknung. Durch diesen Schritt wird die Morphologie und die Porengröße des Eises bestimmt [3] und diese poröse Struktur beeinflusst wiederum maßgeblich den Stoff- und Wärmetransport. Sind die Eiskristalle sehr klein, kann der sich bildenden Produktkuchen als Widerstand fungieren und das Wasser schlechter entweichen. Entstehen entsprechend große dendritische Eiskristalle, welche eine homogene Dispersion bilden, kann die Stoffaustauschrate von Wasserdampf in der getrockneten Schicht höher sein und das Produkt schneller getrocknet werden [11]. Eine Substanz ist dann eingefroren, wenn durch Temperaturniedrigung das Wasser und die Feststoffe vollständig kristallisiert vorliegen, oder auskristallisiertes Wasser und Feststoffe umgeben von amorphen Bereichen in einem mechanisch festen Zustand gehalten werden. Das Einfrieren erfolgt in zwei aufeinanderfolgenden Schritten, der Nukleation und dem

Kristallwachstum. In der Praxis führen wasserunlösliche Fremdkörper, welche als Kristallisationskeime fungieren, zu einer heterogenen Nukleation. In Einfrierzonen beginnen die Kristalle zuerst zu wachsen, folglich wird die zurückbleibende Lösung konzentriert, auch der pH-Wert kann sich dabei ändern. Die Kristallisation ist abhängig von verschiedenen sich gegenseitig beeinflussenden Einflussfaktoren wie Abkühlgeschwindigkeit, Anfangskonzentration, Abkühltemperatur und Dauer. Einige Produkte kristallisieren nicht aus, sie liegen dann in einem amorphen, glasähnlichen Zustand vor [12, S. 2-3, 13, S. 14].

## 2.2.2 Primärtrocknung/ Haupttrocknung

Der Trocknung liegen zwei Transportmechanismen zugrunde. Zum einen die Energiezufuhr, um das Eis in die Gasphase zu überführen (zw.  $-21^{\circ}\text{C}$  und  $-30^{\circ}\text{C}$  ca.  $2805\text{ kJ/kg}$ ), zum anderen die Energie, um den Wasserdampftransport von Trockengut zum Kondensator zu leiten [13, S. 58]. In der Praxis sind nach dem Einfrierprozess 90 % des Wassers in der Lösung gefroren. Dieses Eis wird durch Sublimation in der Primärtrocknung entfernt [14, S. 5].

Sublimation bezeichnet den direkten Phasenübergang eines Stoffes vom festen Aggregatzustand in den gasförmigen. Dies ist möglich, da Wasser auch im gefrorenen Zustand einen temperaturabhängigen Dampfdruck besitzt [15]. Abb. 2-3 zeigt die temperaturabhängige Dampfdruckkurve von Wasser und die Prozessschritte bei der Lyophilisation.

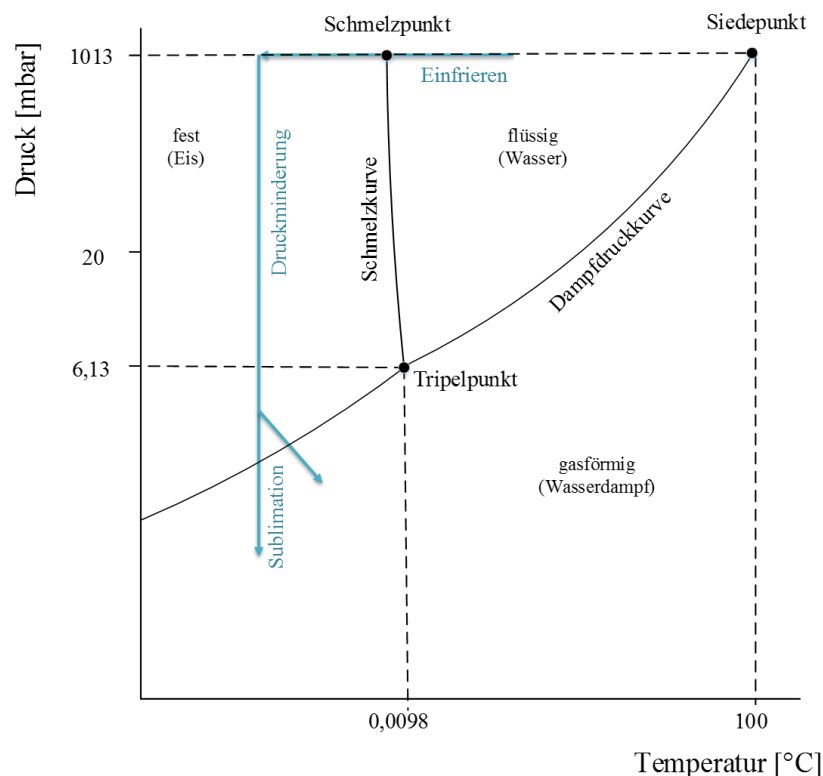


Abb. 2-3 Dampfdruckkurve von Wasser

Für die Sublimation wird ein Vakuum an der Trocknungskammer angelegt. Um die Sublimation herbeizuführen, muss dem System ständig Energie zugeführt werden, was über die Stellflächen geschieht. Dabei stellt sich ein „pseudo-Gleichgewichtszustand“ ein. Gegeben durch folgende Gleichung 2-1. [16]

$$\frac{dQ}{dt} = \Delta H_s \left( \frac{dm}{dt} \right) \quad \text{Gleichung 2-1}$$

$\frac{dQ}{dt}$	<i>Wärmemenge pro Zeit</i>	$\left[ \frac{J}{s} \right]$
$\Delta H_s$	<i>Sublimationsenergie</i>	$\left[ \frac{kJ}{kg} \right]$
$\frac{dm}{dt}$	<i>Sublimationsrate</i>	$\left[ \frac{g}{s} \right]$

Die Sublimationsrate, gegeben durch Gleichung 2-2, ist abhängig von der Differenz zwischen dem Dampfdruck des Eises und dem Kammerdruck, sowie der Summe der Widerstände. Die Widerstände sind zum einen der Transportwiderstand des Produktes (dieser macht ca. 80 % des Widerstandes aus) und zum anderen der Widerstand des Stopfens. [16]

$$\frac{dm}{dt} = \frac{(p_0 - p_c)}{(R_p + R_s)} \quad \text{Gleichung 2-2}$$

$p_0$	<i>Dampfdruck des Eises</i>	$[bar]$
$p_c$	<i>Kammerdruck</i>	$[bar]$
$R_p$	<i>Produktwiderstand</i>	$\left[ \frac{l}{m \cdot s} \right]$
$R_s$	<i>Stopfenwiderstand</i>	$\left[ \frac{l}{m \cdot s} \right]$

Die Übertragung der Wärmemenge von der Platte auf das Produkt ist abhängig von der Differenz der Stellflächentemperatur ( $T_s$ ) zur Produkttemperatur ( $T_p$ ), dem K-Wert (Wärmedurchgangskoeffizient), also der Summe der Widerstände gegeben durch Wärmeübergangskoeffizienten und Wärmeleitkoeffizient der Materialien und der Bodenfläche des Behälters (A) (s. Gleichung 2-3) [16]. Die Produkttemperatur wird über den Kammerdruck definiert. Der Kammerdruck legt den Dampfdruck im System fest, welchem dann eine Temperatur zugeordnet werden kann [13].

$$\frac{dQ}{dt} = A \cdot K \cdot (T_S - T_P) \quad \text{Gleichung 2-3}$$

$A$	Bodenfläche	$[m^2]$
$K$	$K$ -Wert	$\left[ \frac{J}{sm^2K} \right]$
$T_S$	Stellflächentemperatur	$[K]$
$T_P$	Produkttemperatur	$[K]$

Die notwendige Energiezufuhr  $dQ$  kann über Wärmestrahlung, Wärmeübertragung und Konvektion erfolgen (s. Abb. 2-4). Die meiste Energie wird abhängig vom Kammerdruck durch Konvektion übertragen. Die Temperaturdifferenz zwischen Heiz- und Kühlfläche muss möglichst groß sein, um das Gleichgewicht Richtung Phasenübergang zu verschieben [17]. Um das sogenannte Kollabieren (Verlust der Gerüststruktur) der Produkte zu vermeiden, darf die Produkttemperatur die Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) nicht überschreiten [16].

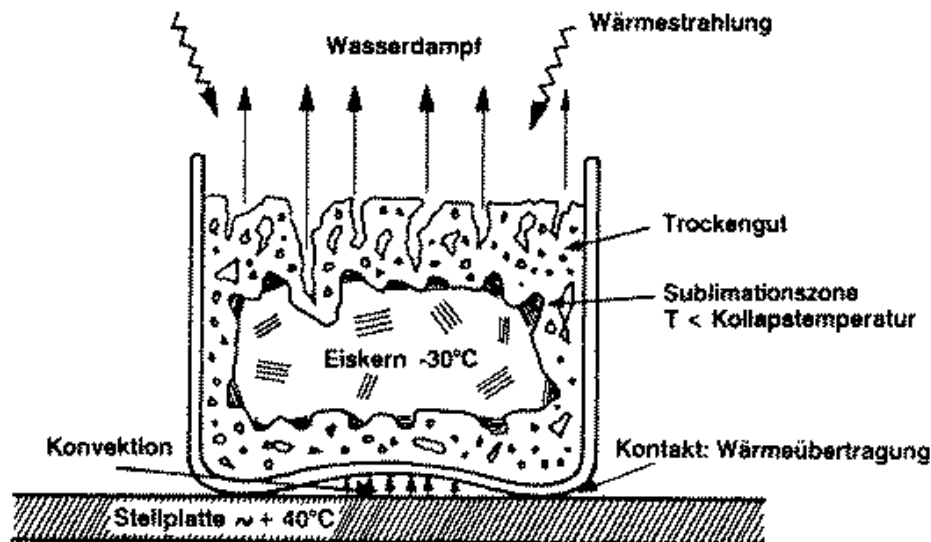


Abb. 2-4 Wärmeübertragung und Wasserdampftransport bei der Primärtrocknung [17]

Um ein optimales Druck-Temperaturprofil zu erstellen, werden in der Praxis die besten Parameter experimentell ermittelt. Die Primärtrocknung ist abgeschlossen, sobald kein Eis mehr vorhanden ist.

### 2.2.3 Sekundärtrocknung

Die Sekundärtrocknung beschreibt das Entfernen des restlich gebundenen Wassers durch Diffusion, Desorption oder Verdampfen. Bei amorphen Präparaten sind nach der



Primärtrocknung noch ca. 20-30% des Wassers gebunden. Wesentlich weniger Restwasser befindet sich in kristallinen Systemen, da das Wasser nur als dünne, adsorbierte Schicht auf der Kristalloberfläche existiert. Im Allgemeinen kann keine eindeutige Grenze zwischen Primär- und Sekundärtrocknung gezogen werden, da das gebundene Wasser in bereits getrocknete Bereiche entweichen kann [14, S. 121-122]. Die Sekundärtrocknung, oft der längste Prozessschritt bei der Gefriertrocknung, findet, wie in Abb. 2-2 dargestellt, bei erniedrigtem Druck statt. Sie ist abgeschlossen, wenn das Produkt die Plattentemperatur angenommen hat [17].

## 2.2.4 Gefriertrocknungsanlage

Eine typische Konfiguration eines Gefriertrockners ist in Abb. 2-5 dargestellt. Der Gefriertrockner besteht im Wesentlichen aus einer Trocknungskammer, beheizbaren Stellflächen und einem Kondensator. In der Trocknungskammer kann die Lösung auf die gewünschte Temperatur abgekühlt und mithilfe einer Vakuumpumpe evakuiert werden. Um die für die Sublimation notwendige Energie zuzuführen, befinden sich in der Trocknungskammer beheizbare Stellflächen. Auf diesen befindet sich das zu trocknende Gut, welches als sogenannter Bulk (Befüllen von Schalen auf den Stellflächen mit dem flüssigen Produkt) oder als Vials (befüllte Flaschen) auf den Stellflächen platziert wird. Der Kondensator wird benötigt, um den Wasserdampf aus der Trocknungskammer abzuführen und durch Kondensation zu binden. [14, S. 13-15]

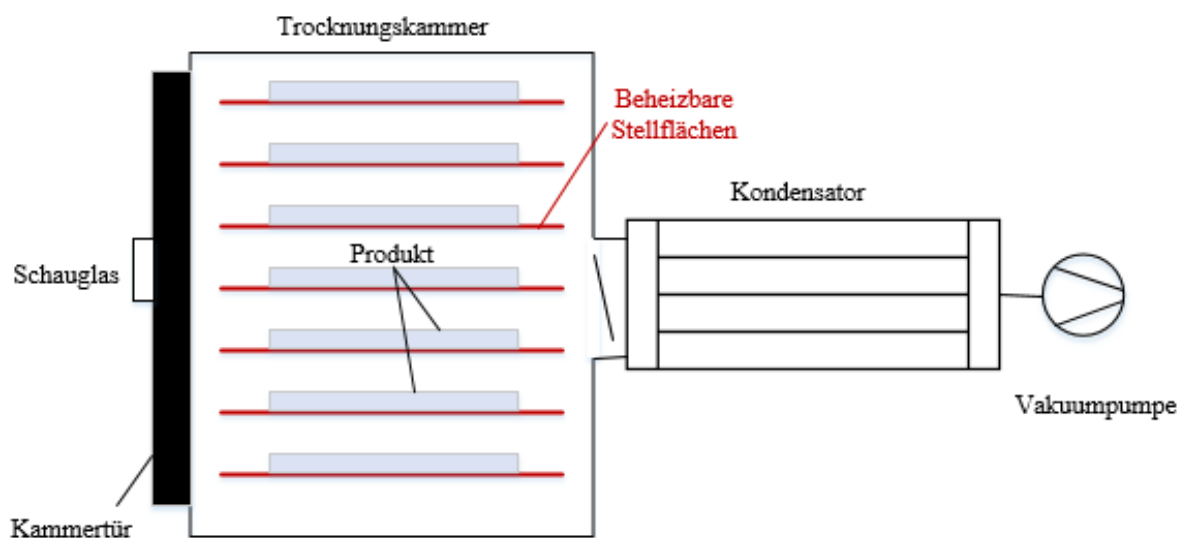


Abb. 2-5 Schematische Darstellung einer Gefriertrocknungsanlage

Moderne Anlagen enthalten computergesteuerte Steuerungs- und Regelungstechniken, um den Trocknungsprozess zu überwachen. Bei der Steuerung kann nur auf drei Parameter Einfluss

genommen werden – Temperatur, Druck und Zeit. Um vor allem in der pharmazeutischen Industrie Kreuzkontaminationen in aufeinanderfolgenden Chargen zu vermeiden, verfügen die Lyophilisationsanlagen oft über ein CIP (Cleaning in Place) und/oder SIP (Sterilisation in Place) Reinigungsprogramm [14, S. 13-15].

## 2.3 Sprühtrocknung

Sprühtrocknung ist die Umwandlung von flüssigem Material in ein trockenes, pulverförmiges, festes Produkt durch Einsprühen in ein heißes, trockenes Medium [18]. Mit diesem weltweit eingesetzten Verfahren können auch temperaturempfindliche Stoffe aufgrund der kurzen Temperaturbelastung getrocknet werden. Formgebung und Trocknung laufen bei der Sprühtrocknung gleichzeitig ab [19].

Der Trocknungsprozess kann in vier Schritte unterteilt werden: Die Zerstäubung, den Kontakt des Sprühnebels mit dem Trocknungsgas, Verdampfung der Restfeuchte und Partikeltrennung [20, S. 1]. In Abb. 2-6 ist das Prozessschema dargestellt. Dabei wird die Suspension aus einem Vorlagenbehälter mithilfe einer Pumpe dem Zerstäuber zugeführt. Die feinen Tropfen werden durch Zufuhr eines temperierten Gasstroms auf dem Weg durch die Trocknungskammer getrocknet. Die Abscheidung an einer spezifischen Trenngrenze erfolgt abschließend mithilfe eines Zyklons in einem Auffangbehälter.

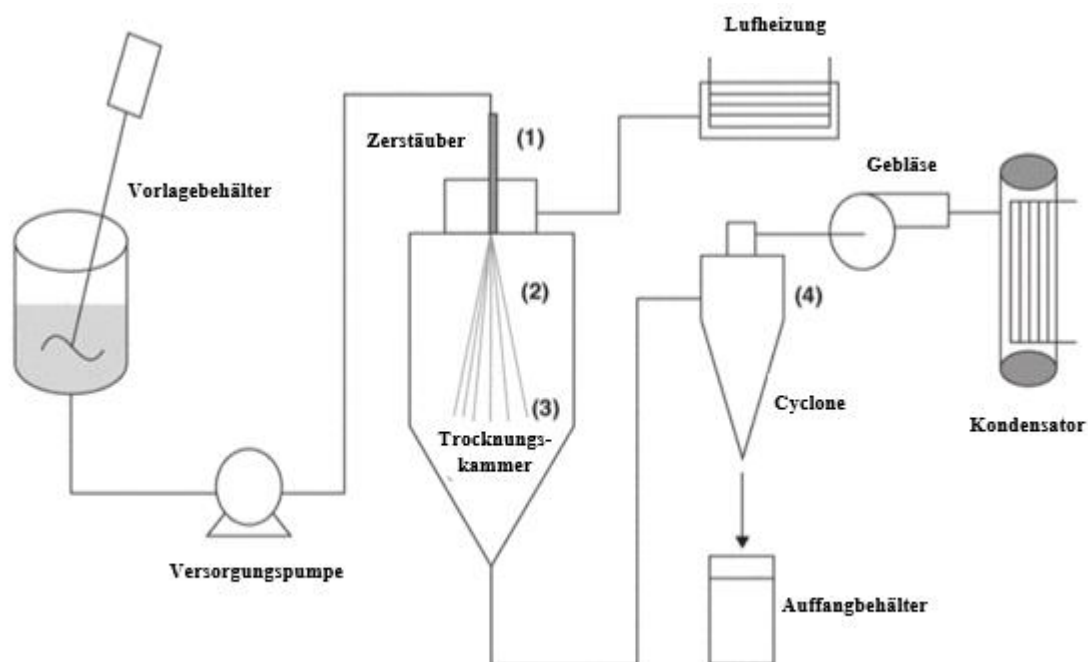


Abb. 2-6: Prozessschritte Sprühtrocknung (1) Zerstäubung (2) Sprühnebel (3) Verdampfung der Restwärme (4) Partikeltrennung [19]

### 2.3.1 Zerstäubung

Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen werden mithilfe einer Pumpe aus einem Vorlagenbehälter zu einer Düse gefördert und zerstäubt. Durch den Zerstäubungsprozess werden die Form, die Struktur, die Geschwindigkeits- und Größenverteilung der Tropfen und letztendlich die Partikelgröße des Endproduktes festgelegt. Das Zerstäuben wird mithilfe von Düsen bzw. Zerstäubern durchgeführt. Dabei unterscheidet man bei den Düsen zwischen Druck- (Einstoffdüsen) und pneumatischen Düsen (Mehrstoffdüsen) [21]. Die enorme Vergrößerung der Oberfläche durch die Tropfenbildung ermöglicht eine schnelle Trocknung (Trocknungszeit ist proportional zum Quadrat der Partikelgröße) [20].

#### ***Prinzip der Zerstäubung***

Die sogenannte „Liquid jet theory“ von Lord Rayleigh gibt eine analytische Erklärung für den Flüssigkeitszerfall von nicht-viskosen Flüssigkeiten unter laminaren Strömungsverhältnissen. Sie geht von der Situation eines laminaren Strahls aus, welcher aus einer kreisförmigen Öffnung austritt. Dabei postuliert er das Wachstum von kleinen Störungen, die zur Auflösung führen, wenn die am schnellsten wachsende Störung eine bestimmte Wellenlänge besitzt. Nach dem Zerfall entsteht ein kugelförmiger Tropfen (s. Abb. 2-7) [22].

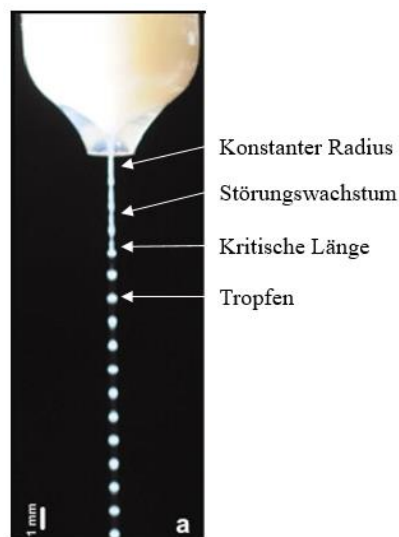


Abb. 2-7 Schematische Darstellung der Entstehung eines monodispersen Milchtropfens [22, 23]

In dieser Betrachtung wurde jedoch der Einfluss der Viskosität, des Zerstäubungsgases und der Umgebungsluft vernachlässigt. Diese noch fehlenden Faktoren werden durch die dimensionslosen Zahlen nach Weber und Ohnesorge in Beziehung gesetzt: Weber entdeckte, dass sich die optimale Wellenlänge mit dem Einfluss der Reibung durch die Luft verkürzt. Ohnesorge setzte dann alle beeinflussenden Faktoren zu einer dimensionslosen Kennzahl zusammen. [22]

$$We = \frac{\text{Trägheitskräfte}}{\text{Zähigkeitskräfte}} = \frac{\rho v^2 L}{\sigma} \quad \text{Gleichung 2-4}$$

$\rho$	Dichte	$\left[\frac{kg}{m^3}\right]$
$\sigma$	Oberflächenspannung	$\left[\frac{N}{m}\right]$
$L$	charakteristische Länge	$[m]$

Die Weberzahl gibt ein Maß für die Verformung des Tropfens infolge der Anströmung der Luft auf den Tropfen an. Je größer die Weberzahl, desto stärker wird der Tropfen durch die auf ihn einwirkenden Trägheitskräfte verzerrt. [24]

$$Oh = \frac{\text{Reibungskräfte}}{\sqrt{\text{Trägheitskräfte} \times \text{Oberflächenkräfte}}} = \frac{\sqrt{We}}{Re} = \frac{\mu}{\sqrt{L\rho\sigma}} \quad \text{Gleichung 2-5}$$

$\mu$	dynamische Viskosität	$[Pa * s]$
$v$	relative Strömungsgeschwindigkeit	$\left[\frac{m}{s}\right]$
$Re$	Reynoldszahl	$[-]$

Trägt man die Ohnesorgezahl gegen die Reynoldszahl in einem doppellogarithmischen Diagramm auf, kann eine Einteilung der Tropfenbildung von Zertropfen, Zerwellen und Zerstäuben getroffen werden [25].

### **Klassifikation von Zerstäubern**

In der aufgeführten Tabelle 2-1 sind die drei dominierenden Rotationszerstäuber im Labor- und kommerziellen Anwendungsbereichen gelistet. Diese sind Rotationszerstäuber, Druckluftdüse und Zweistoffdüse [20]. Oft werden die zur Sprühtrocknung genutzten Suspension aufkonzentriert, um die pro kg zu verdampfende Flüssigkeitsmenge zu minimieren und somit die Wirtschaftlichkeit zu erhöhen. Die Aufkonzentrierung führt zu hochviskosen Medien, welche sich nur mit großem Aufwand zerstäuben lassen. Dabei dürfen die Düsen natürlich nicht verstopfen [19].

Tabelle 2-1 Übersicht gängiger Zerstäuberarten [19, 20]

Zerstäuberart	Energieeintrag	Kenngroße	Mittlere Tropfengroße	Einsatzstoff
Rotationszerstäuber	Zentrifugalkraft	Drehzahl (rpm)	30-250 $\mu\text{m}$	Auch abrasive Einsatzstoffe
Druckluftdüse	Druckenergie	Düsendruck	120-250 $\mu\text{m}$	Niedrig viskos
Zweistoffdüsen	Kinetische Energie	Düsendruck	30-150 $\mu\text{m}$	Hochviskose Medien möglich

Abb. 2-8 zeigt die drei unterschiedlichen Düsenarten sowie die auftretenden Sprühkegel bei ihrer meist verwendeten Betriebsweise. Der Rotationszerstäuber bildet einen sehr breiten Kegel, im Gegensatz zur Zweistoffdüse aus. Die Druckluftdüse wird oft im Fontänenbetrieb genutzt, dass der zugeführte Feedstrom am unteren Ende des Behälters zugeführt wird. Dabei arbeitet die Anlage dann im Gegenstromprinzip.



Abb. 2-8 von links nach rechts: Rotationszerstäuber, Druckluftdüse und Zweistoffdüse [26]

### ***Rotationszerstäuber***

Die nach außen fließende Flüssigkeit wird in Bezug auf die rotierende Radoberfläche bis zum Rand der Scheibe beschleunigt und zerfällt dann in einen Tropfenstrahl. Der größte Vorteil dieses Zerstäubungssystems ist, dass dieses nicht verstopfen kann [20]. Da die bewegten Teile eine Zündquelle darstellen, muss bei diesem System mit Inertisierung gearbeitet werden [19].

### ***Druckluftdüse***

Bei der Druckluftdüse wird die Druckenergie in kinetische Energie umgewandelt und der austretende Hochgeschwindigkeitsfilm in einen Tropfenstrahl umgewandelt. Der Durchsatz kann durch Änderung des Vordrucks angepasst werden. Bei hohen Vorschubgeschwindigkeiten ist das Pulver am Ende meist nicht homogen [20, 26].

### *Zweistoffdüse*

Bei einer Zweistoffdüse, wie sie schematisch in Abb. 2-9 dargestellt ist, wird die Flüssigkeit durch Zuführung eines unter Druck stehenden Gases zerteilt. Die theoretischen Grundlagen hierfür wurden unter Abschnitt 2.3.1 erläutert. Die Partikelgröße kann durch Änderung des Förderdrucks und der Düsengröße eingestellt werden. Die mittlere Tropfengröße ist direkt proportional zur Fördermenge und Viskosität und umgekehrt proportional zum Zerstäuberdruck. Zweistoffdüsen sind in der Lage auch hochviskose Medien zu fördern. Im Vergleich zu Druckdüsen sind die Partikel feiner und homogener. Zweistoffdüsen führen zu einem hohen Gehalt an eingeschlossener Luft und somit zu einer geringeren Dichte des Pulvers. Bei Verwendung dieser Düsen wird zusätzliche Kaltluft in die Sprühkammer eingebracht, damit wird der Temperaturgradient zwischen den fein verteilten Tropfen und des umgebenden Trocknungsmediums reduziert. Dies beeinträchtigt die Wirksamkeit der Wärmeübertragung. Diese Düsen neigen oft zu einem Verstopfen, insbesondere wenn das Ausgangsmaterial schleimig und faserig ist. Ein Phänomen, welches bei dieser Art von Düse auftritt, ist das sogenannte „Overspray“. Dabei handelt es sich um „nachgeschaltete Turbulenzen“, welche die feinen Partikel außerhalb des Sprühkegels tragen. Dies kann zu einer Verunreinigung der Umgebung, oft oberhalb der Düse führen [19, 20].

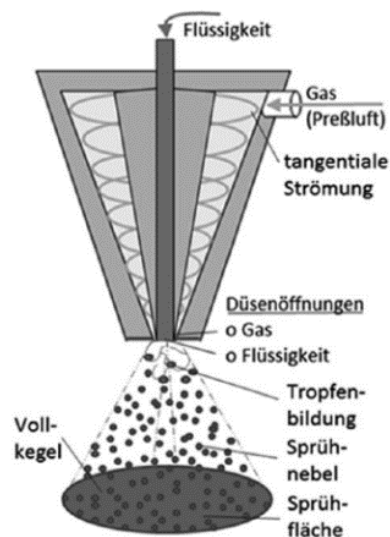


Abb. 2-9 schematische Darstellung einer Zweistoffdüse [19]

### *Wahl eines geeigneten Zerstäubers*

Die Wahl des Zerstäubers ist meist von der Partikelgrößenverteilung und der Betriebsweise abhängig (siehe Abb. 2-10). Sehr kleine Partikel sind nur mit der Zweistoffdüse im Gleichstromprinzip zu erreichen. Rotationszerstäuber neigen nicht zur Verstopfen und können

im Gleich- bzw. Gegenstromverfahren eingesetzt werden. Sie decken den Partikelbereich zwischen der Zweistoffdüse und der Einstoffdüse ab. Werden organische Stoffe mit einem Rotationszerstäuber getrocknet, ist auf eine Inertisierung zu achten, da die sich bewegende Teile eine Zündquelle darstellen und sich eine Staubexplosion ausbilden könnte. Für grobe Partikel und eine breitere Korngrößenverteilung eignen sich Einstoffdüsen. Im Gegenstromprinzip in Fontänenmode entstehen feine Partikel in engerer Verteilung. Die Temperaturbelastung ist hierbei vor allem für klebrige Teile, welche kurzzeitig an der Turmwand anhaften, sehr hoch.

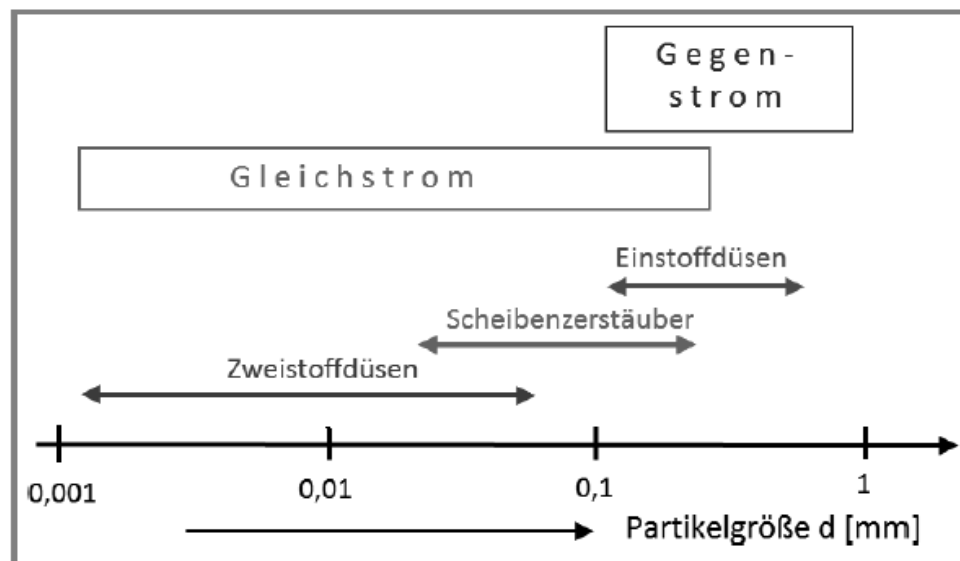


Abb. 2-10 Partikelgrößen in Abhängigkeit vom Zerstäuber und der Betriebsweise [19]

### 2.3.2 Betriebsweise

Der nächste Schritt der Sprühtrocknung ist der Kontakt der winzigen Tropfen mit dem Trocknungsgas. Wichtig bei diesem Schritt ist, dass der Gasstrom gleichmäßig verteilt wird, um eine einheitliche Trocknung garantieren zu können. Dabei kann der Kontakt mit der Luft auf unterschiedliche Weise erfolgen, wobei die meist genutzten Betriebsarten nach dem Gleich- und Gegenstromprinzip arbeiten (siehe Abb. 2-11). Beim Gleichstromprinzip treten der Produktstrom und das Trocknungsgas auf der gleichen Seite des Trockners ein. Durch die entstehende Verdunstungskühlung ist das Partikel „geschützt“ und selbst hitzeempfindlichen Produkte können getrocknet werden. Die Verweilzeit beträgt nur einige Sekunden. Das Abkühlen durch die hohe Verdampfungsrate tritt beim Gegenstromprinzip nicht auf, da das Trocknungsgas am gegenüberliegenden Ende zugeführt wird. Diese Betriebsweise wird zur Trocknung von grobem, rieselfähigem Pulvern verwendet [20].

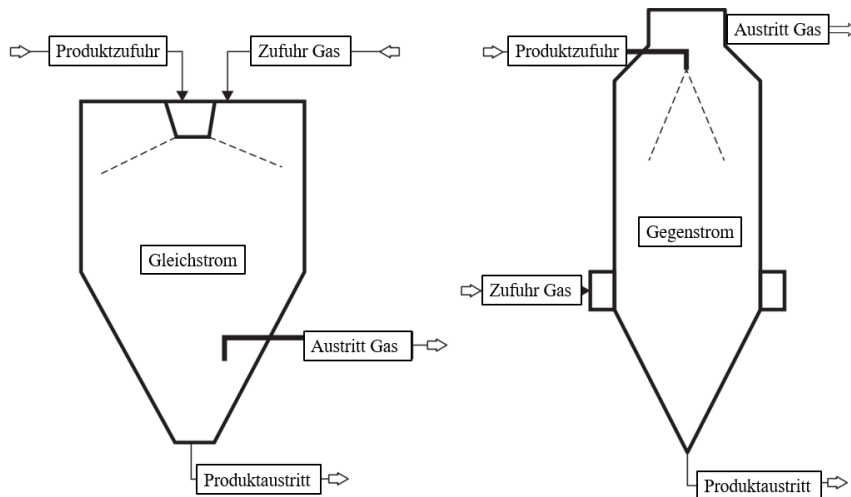


Abb. 2-11 Gleichstrom und Gegenstrom Betriebsweise Sprühtrocknung [20]

### 2.3.3 Trocknung

Der Trocknungsprozess wird hier anhand der Trocknung eines Einzeltropfens erläutert. Schematisch ist dieser Vorgang in Abb. 2-12 dargestellt. In einem ersten Schritt verdampft das Oberflächenwasser und der Tropfen schrumpft (1). Trotz der enorm hohen ist die thermische Belastung auf das Produkt durch die hohe Verdampfungsrate, welche den hohen Temperaturen entgegenwirkt, gering [1, S. 396]. Durch die fortschreitende Entfernung der Feuchtigkeit erreicht der Tropfen eine Konzentration jenseits der Sättigungstemperatur und es bildet sich eine dünne Schale (2). Der Verdampfungsprozess wandelt sich in einen diffusionsgesteuerten Prozess um, da nun das Wasser aus dem Inneren austritt (3). Im letzten Schritt beginnt sich das Partikel zu erwärmen. Steigt der Partialdruck im Tropfenzentrum über den Umgebungsdruck bildet sich im Inneren eine Blase (4) („Bubble Formation“) [20, S. 13-15].

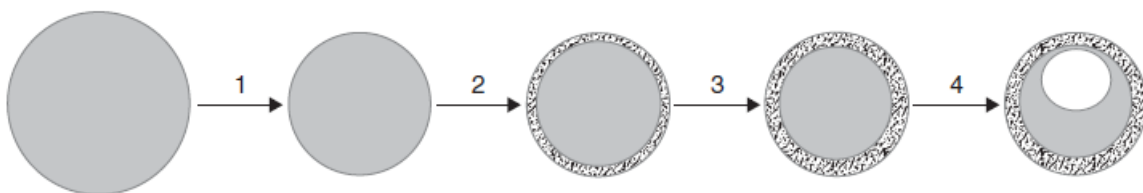


Abb. 2-12 schematische Darstellung des Trocknungsprozesses eines einzelnen Tropfens [20]

Während der Verdunstung können sich abhängig vom Material unterschiedliche Strukturformen ausbilden. Abb. 2-13 zeigt eine schematische Darstellung dieser Strukturen. Die Morphologie beeinflusst die wichtigsten Qualitätsmerkmale des sprühtrockneten Produktes wie Korngrößenverteilung, Fließfähigkeit, Brüchigkeit, Feuchtegehalt sowie Schütt- und Partikeldichte. Mehrfach-Hohlkugeln bilden sich meist bei Wasserglas und haben eine niedrige Schüttdichte. Anorganische Suspensionen neigen zu Hohlkugeln und Tensiden zu



Strukturen mit Poren. Ein weiterer Aspekt der hier berücksichtigt werden muss ist die Agglomeration, so neigen größere feuchtere Partikel zu einer höheren Agglomeration [19, 20].

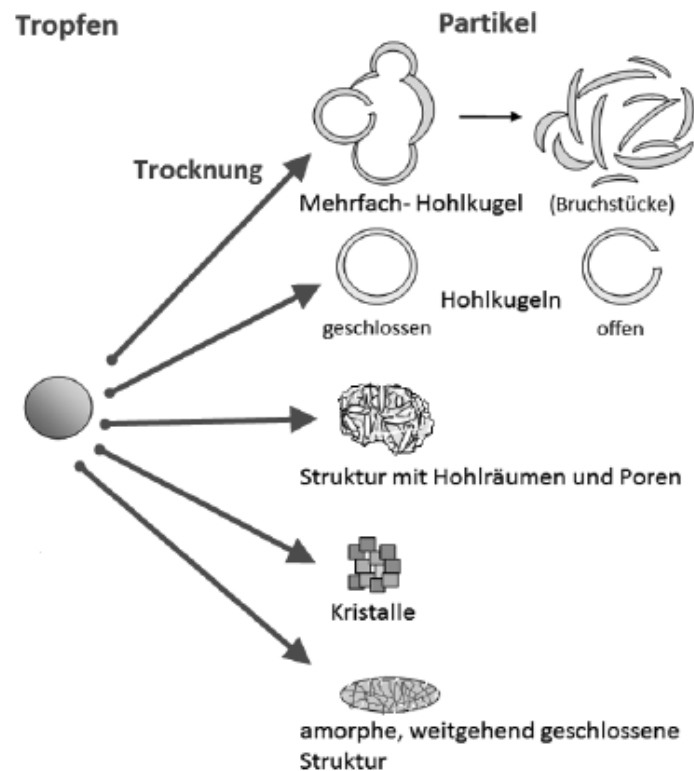


Abb. 2-13 schematische Darstellung der materialabhängigen Strukturbildung bei der Tropfentrocknung [19]

### 2.3.4 Abscheidung

Große Partikel fallen aufgrund ihrer Trägheit während des Trocknungsvorgangs auf den Boden bzw. einen Auffangbehälter am Ende der konischen Trocknungskammer. Die kleineren Partikel werden mit dem Luftstrom mitgerissen und müssen anschließend von dem Trocknungsgas mithilfe eines Zyklons getrennt werden. Der Aufbau eines Zyklons ist in Abb. 2-14 dargestellt. Zyklone gibt es in unterschiedlichsten Ausführungen und das Wirkprinzip wird hier anhand eines Zyklons mit tangentialer Drallerzeugung erläutert.

In einen zylindrischen Behälter wird das Gas-Feststoffgemisch tangential zugeführt, dabei wird ein Drall erzeugt. Durch die sich ausbildende Rotationsströmung wirken auf die Partikel Fliehkräfte, welche die Partikel an die Wand des Zyklons schleudern, von welcher sie in einen Sammelbehälter fallen. Das rotierende Gas wird mithilfe des Tauchrohrs nach oben ausgetragen.[27]

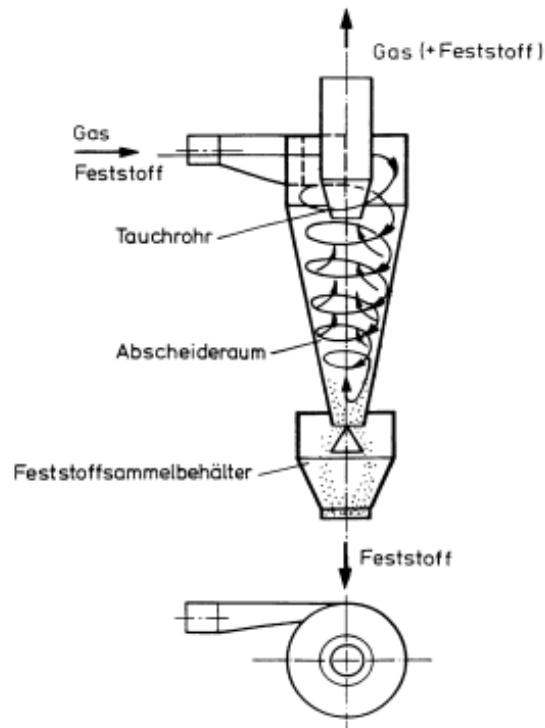


Abb. 2-14 Zyklonabscheider mit tangentialer Drallerzeugung [27]

### 2.3.5 Reinigung

Die Reinigbarkeit sowie die Möglichkeit die Anlage nach einer Prozessdurchführung sterilisieren zu können, ist eine Grundvoraussetzung, um diese Anlagenart im Pharmabereich einsetzen zu können, da nach GMP gearbeitet werden muss. Sprühtrockner können je nach gefordertem Anwendungsbereich so ausgestattet werden, dass sie nur eine minimale Demontage benötigen und mit Cleaning in Place Düsen (siehe Abb. 2-15) ausgestattet sind. Ein vollautomatisiertes Reinigungsprogramm kann in der Automatisierung hinterlegt werden [28].



Abb. 2-15 Beispielhafte Reinigungsdüse der Firma GEA [28]

## 2.4 Gegenüberstellung Sprühtrocknung - Gefriertrocknung

Dieser Abschnitt stellt die Technologien der Gefriertrocknung und der Sprühtrocknung gegenüber. Einer der wichtigsten Faktoren bei der Gegenüberstellung sind die einhergehenden

Kosten beider Verfahren. Nimmt man als Referenz die Kosten der Lyophilisation, sind die Betriebskosten gegenüber der Sprühtrocknung fünfmal niedriger. Bei den Fixkosten sogar um das Achtfache [29, 30]. Jedoch sind nicht die Kosten allein ausschlaggebend, es müssen weitere Faktoren berücksichtigt werden. Tabelle 2-2 führt wichtige Unterschiede auf. Bei einem diskontinuierlichen Verfahren, wie der Lyophilisation, ist man bei den Produktkapazitäten eingeschränkt, im Gegensatz zur Sprühtrocknung, welche durch einen kontinuierlichen Prozess mehr Flexibilität bietet. Bei der Sprühtrocknung ist das Partikel in Abhängigkeit der Größe nach ca. 25 s getrocknet, normale Trocknungszeiten in einer Lyophilisationsanlage betragen hingegen bis zu 5 Tage. Hier ist bei einer Gegenüberstellung der Gesamtprozesszeiten jedoch die Batchgröße zu beachten. Die Trocknungszeit für ein Produkt ist bei der Gefriertrocknung durch den Batchprozess immer gleich, egal wieviel Menge getrocknet wird. Bei der Sprühtrocknung ist er, wegen der kontinuierlichen Prozessführung, mengenabhängig. Die Morphologie ist bei den Verfahren sehr unterschiedlich. Bei der Sprühtrocknung wird ein rieselfähiges feines Pulver erzeugt, wobei die Partikelgröße in einem Bereich von ca. 30 - 400  $\mu\text{m}$  liegt [1, S. 396]. Durch eine Optimierung der Betriebsparameter und des Düsensdesigns können maßgeschneiderte Korngrößen erreicht werden [20]. Bei der Gefriertrocknung werden kristalline Strukturen erzeugt, welche oft durch Sieben bzw. falls nötig durch einen nachfolgenden Mahlschritt in die gewünschte Partikelgröße überführt werden.

---

Tabelle 2-2 Gegenüberstellung von Sprühtrocknung und Gefriertrocknung [20, 31]

---

	<b>Sprühtrocknung</b>	<b>Lyophilisation</b>
Prozesstyp	kontinuierlich	Batch
Trocknungszeit	< 1min	20 - 80 Std
Downstream Prozess	-	oft sieben
Trocknungstemperatur	60°C - 200°C	-20°- 20°C
Morphologie	Pulver	kristallin

---

## 2.5 Design of Experiment – Statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung – Design of Experiments (DoE) - ist eine Methode zur effizienten Planung und Auswertung von Versuchsreihen. Der DoE wird in vielen Industriezweigen, wie der Chemischen-, Polymer-, Pharmazeutischen-, Papier- und Automobilindustrie, verwendet. Das Design of Experiments kann für unterschiedlichste Aufgabestellungen genutzt werden, von der Entwicklung neuer Produkte und Prozesse über die Optimierung bestehender Verfahren bis hin zur Minimierung von Kosten oder Schadstoffen [32, S. 1]. In dieser Arbeit wird die statistische Versuchsplanung für die Erstellung eines Versuchsdesigns und die Findung eines optimalen Betriebspunktes genutzt. So kann mit geringem Aufwand ein funktionaler Zusammenhang zwischen den Einflussfaktoren und den Ergebnissen statistisch ermittelt werden [33]. Gegenüber der One-factor-a-time (OFAT) Methode können durch die simultane Änderung der Parameter in wenigen Experimenten auch Aussagen über Interaktionen zwischen Einflussfaktoren getroffen werden. Auf Basis eines abgearbeiteten Versuchsplans kann die Signifikanz einzelner Parameter ermittelt werden. Im Anschluss kann die Funktionalisierung des Modells genutzt werden, um ein lokales Optimum zu ermitteln. Im Laufe der Zeit sind viele verschiedene Versuchsdesigns entwickelt worden. Eine einfache Realisierung stellt das vollfaktorielle Versuchsdesign dar. Vor allem am Anfang einer experimentellen Untersuchung ist es wichtig, die gemeinsame Wirkung der Faktoren auf eine Reaktion zu untersuchen. Der vollfaktorielle Versuchsplan wird mit dem sogenannten  $2^k$  Design abgebildet. Dabei werden jedem Faktor jeweils zwei Ebenen zugeordnet und es wird davon ausgegangen, dass die Antwort über den Bereich der Faktorebenen annähernd linear ist [34].

Die einfachste Realisierung ist das  $2^2$  vollfaktorielle Versuchsdesign (s. Tabelle 2-3). Bei diesem werden zwei Einflussfaktoren (A, B) bei zwei extremen Bedingungen getestet (+, -). Aus einer Kombination von zwei Faktoren entstehen  $2^2 = 4$  Experimente. Die Durchführung der Versuche erfolgt zufällig, um eine zeitliche Beeinflussung ausschließen zu können.

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>Durchläufe</b>
+	+	y1
-	-	y2
+	-	y3
-	+	y4

Die statistische Auswertung erfolgt über eine klassische Varianzanalyse ANOVA (ANalysis Of VAriance). Mit Hilfe von Signifikanztests wird der Einfluss des Einzelfaktors (T-Test), der Wechselwirkungen (T-Test) und des Gesamtmodells (F-Test) beurteilt. Das Ergebnis wird durch die „Response Surface“ und den sogenannten „Counter Plot“ dargestellt. In diesem wird der Zusammenhang der Einflussfaktoren auf das gewünschte Ergebnis aufgezeigt. Abb. 2-16 zeigt diese zwei Graphiken beispielhaft auf.

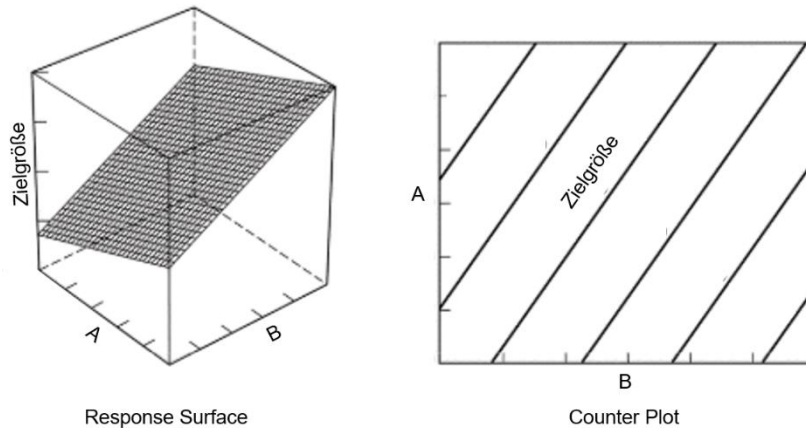


Abb. 2-16 DoE Responsible Surface und Counter Plot [34]

Bei einem  $2^3$  Design wird ein dritter Einflussfaktor hinzugezogen. Dies ist grafisch in Abb. 2-17 dargestellt. Unterstützt werden kann das Versuchsdesign durch die dreifache Bestimmung des Center Points. Das  $2^k$  ist durch die sich potenzierende Steigung der Versuchsanzahl mit den Einflussfaktoren limitiert. In Folge wird auf teilfaktorielle Versuchspläne mit reduziertem Probenaufwand zurückgegriffen. Die Auswertung erfolgt auch hier über die klassische ANOVA.

A	B	C	Durchläufe
-	-	-	y 1
+	-	-	y 2
-	+	-	y 3
+	+	-	y 4
-	-	+	y 5
+	-	+	y 6
-	+	+	y 7
+	+	+	y 8

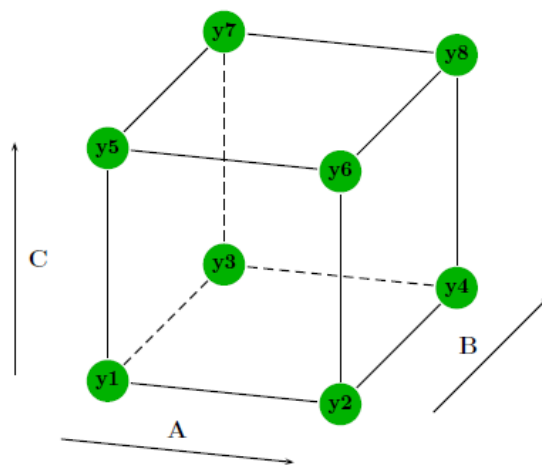


Abb. 2-17 grafische Darstellung eines vollfaktoriellen Versuchsdesigns für drei Faktoren auf zwei Stufen [34]

Für die Ermittlung der Signifikanz der Einzelparameter wird auf den T-Test zurückgegriffen. Um Modelle miteinander vergleichen zu können, wird bei der ANOVA die Gesamtabweichung in einen durch das Modell erklärbaren Fehler und einen nicht erklärbaren Fehler unterteilt. Anschließend wird die numerische Größe mittels eines F-Tests formal miteinander verglichen. Voraussetzung für die Durchführung eines F-Tests ist eine vorliegende Normalverteilung. Dabei werden hier zwei F-Tests durchgeführt [32].

Die ermittelten Koeffizienten des Regressionsmodells können unskaliert, skaliert und zentriert oder normiert dargestellt werden. Die unskalierte Darstellung gibt den direkten Zusammenhang zwischen dem Antwortfaktor und den signifikanten Designparametern wieder. Die Skalierung der Koeffizienten erfolgt auf Grundlage der Varianz der x-Größe. Die skalierte Größe  $z_{ij}$  wird nach Gleichung 2-6 - Gleichung 2-8 berechnet. [35]

$$z_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{\sigma_j} \quad \text{Gleichung 2-6}$$

$$\bar{x}_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n x_{ij} \quad \text{Gleichung 2-7}$$

$$\sigma_j = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_j)^2} \quad \text{Gleichung 2-8}$$

j	<i>Antwortfaktor</i>
i	<i>Versuchspunkt</i>
n	<i>Anzahl der Versuche</i>
$z_j$	<i>Skalierter Faktor</i>
$x_j$	<i>ursprünglicher Faktor</i>
$\bar{x}_j$	<i>Mittelwert des ursprünglichen Faktors</i>
N	<i>Anzahl der Zeile ohne fehlende Daten</i>

Um die Koeffizienten zwischen den Antworten vergleichbar zu machen, wenn die Antworten in sehr unterschiedlichen Bereichen liegen, werden die skalierten und zentrierten Koeffizienten in Bezug auf die Variation Y normiert, d.h. sie werden durch die Standardabweichung ihrer

jeweiligen Antwort geteilt. Der normierte Wert kann somit als absoluter Wert betrachtet werden und die Einflussfaktoren somit zueinander vergleichen.

Mithilfe der Optimizer Funktion kann innerhalb und durch Extrapolation auch außerhalb des Versuchsfeldes ein lokales Optimum ermittelt werden. Der Optimizer berechnet mithilfe der Simplex-Methode eine Reihe von Sollwerten in gewünschten Bereich. Bei der Simplex-Methode wählt das Programm durch das Regressionsmodell und den experimentellen Daten acht Startpunkte für die Simplexe aus, dargestellt in Abb. 2-18. Jedes Simplex wird vom Startpunkt aus durch Addition eines zusätzlichen Punktes für jeden Faktor mit einem Offset von 20 % des Abstandes vom Zentrum zum Maximalwert erzeugt, wobei die anderen Faktoren auf den gleichen Werten gehalten werden. Es wird geprüft, ob alle Läufe innerhalb des definierten Versuchsgebietes liegen. Im Prinzip verwendet der Optimizer dann das Simplex zusammen mit dem angepassten Modell zur Optimierung der Ziele der einzelnen Antworten.

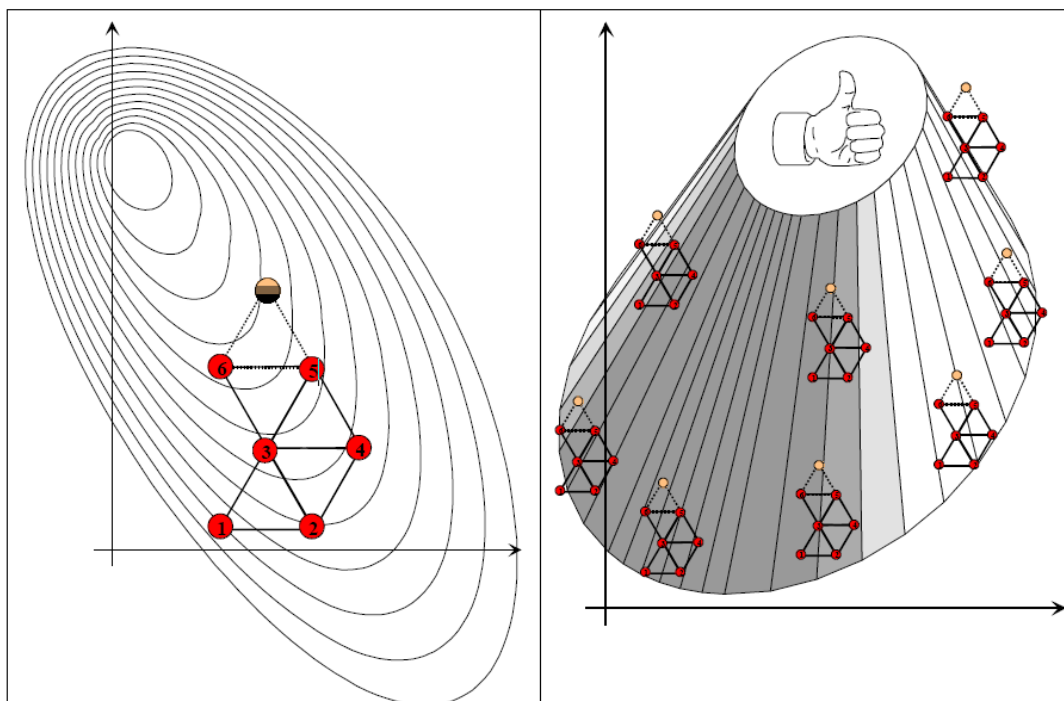


Abb. 2-18 Darstellung der Simplex Methode links: Darstellung der Simplex Methode, rechts: Verschiedene Simplexe erhalten unterschiedliche Ausgangspunkte im Faktorraum [32]

Der Optimizer gibt am Ende der Simplex Methode eine Reihe von passenden Einstellungen an und wählt anhand des  $\log(D)$  das Optimum aus. Bei der Suche nach einer Lösung mit vielen Kriterien wird das Ergebnis ein Kompromiss zwischen diesen Kriterien sein. Dieser Kompromiss wird auch als normierte Distanz zum Ziel ( $D$ ) für alle Antworten ausgedrückt. [35]

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Diagnostische Biosubstanzen

Im Produktionsbereich von Diagnostics Operations Penzberg werden derzeit über 400 Einsatzstoffe lyophilisiert. Diese umfassen mit Enzymen, chemisch synthetischen Produkten bis hin zu Serum und plasmabasierten Produkten ein sehr breites Spektrum. Die Produkte sind dabei überwiegend Zwischenprodukte für die weitere Verarbeitung und werden von unterschiedlichen internen und externen Endkunden angefordert. Da eine Untersuchung dieser enormen Vielzahl von Produkten zeitlich nicht machbar und auch nicht zielführend ist, wurden mithilfe eines Entscheidungsbaums die relevanten Produkte der entsprechenden Technologie zugeordnet. (s. Abb. 3-1).

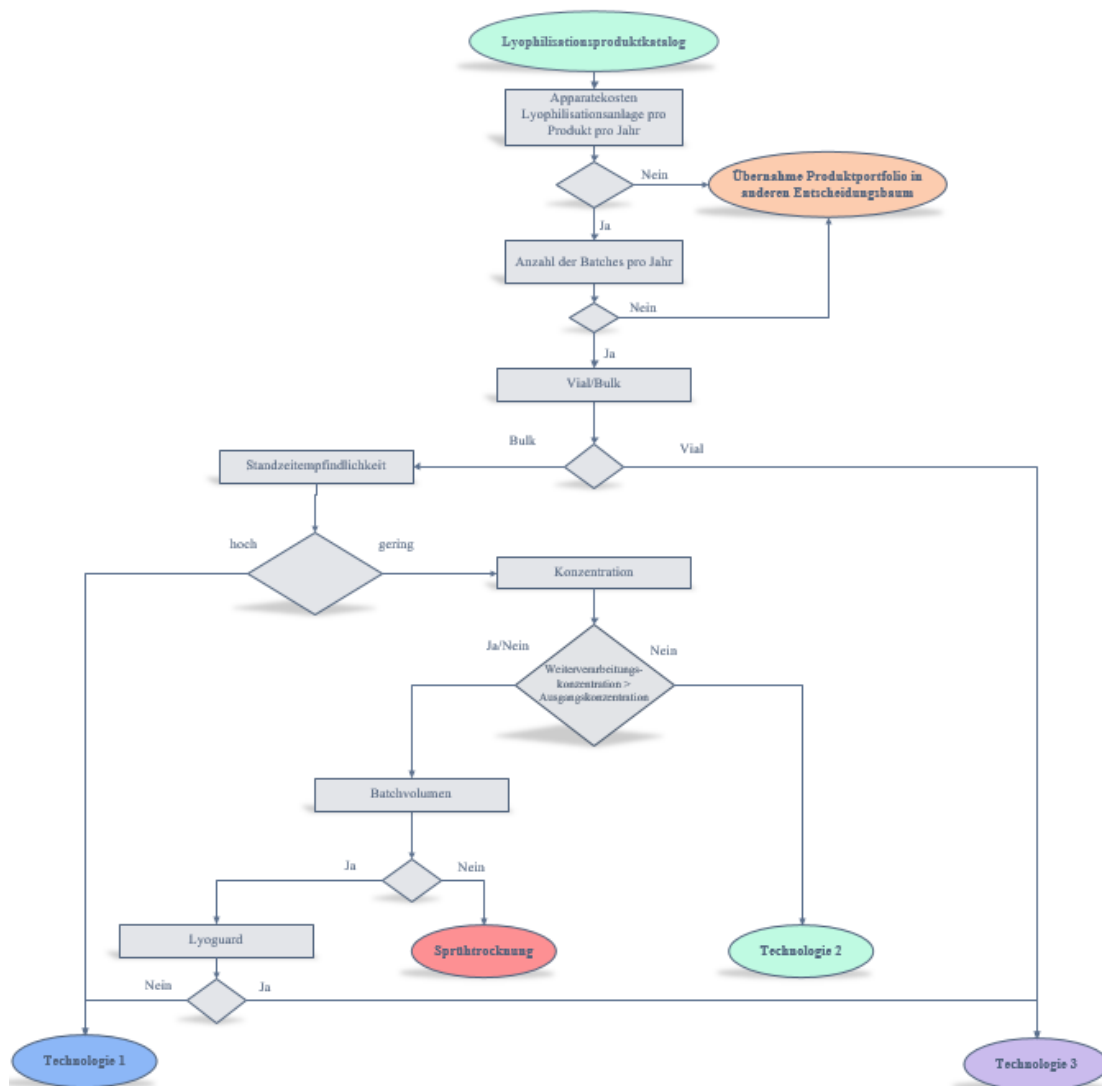


Abb. 3-1 Entscheidungsbaum für die Produktauswahl



Die hier erläuterte Produktscheidung bezieht sich auf die Sprühtrocknung als Alternativtechnologie. Mit der Kostensenkung als übergeordnetes Ziel der Technologieänderung werden die Kosten der Lyophilisationsanlage pro Produkt pro Jahr als Hauptkriterium herangezogen. Überschritten diese einen bestimmten Grenzwert im Jahr wird eine weitere Betrachtung vorgenommen. Bei Unterschreitung des gesetzten Wertes wird das Produkt zu einem späteren Projektzeitpunkt betrachtet. Um eine Sprühtrocknung zu erwägen, muss eine bestimmte Anzahl an Batches pro Jahr erreicht sein. Es wurden nur Bulkprodukte berücksichtigt, da bei Vials ein zusätzlicher Abfüllschritt erforderlich wäre. Bei der Sprühtrocknung wird kontinuierlich Produkt zugeführt und getrocknet, so wird das Ausgangsprodukt zu unterschiedlichen Zeiten prozessiert. Dies darf auf die Produktqualität jedoch keinen Einfluss nehmen, deswegen wurde das Kriterium Standzeitempfindlichkeit angeführt. Die Weiterverarbeitungskonzentration durfte kleiner oder größer der Ausgangskonzentration sein. Hat das Produkt auch ein genügend großes Batchvolumen wird die Sprühtrocknung als Technologie ausgewählt. Die benötigten Versuchsmaterialien der verwendeten Produkte sind in Absprache mit den Produzenten für die Hauptversuche aus den aktuellen Produktionsansätzen entnommen worden. Aufgrund des terminierten Zeitplans der Produktion wurde entschlossen, für die ersten Machbarkeitsversuche getrocknetes Produkt wieder aufzulösen. Die hergestellte Lösung wird als gleichwertig zur frischen Produktlösung betrachtet. Die erneute Auflösung der Produktlösung erfolgt mit voll-entsalztem Wasser entsprechend der aus der Produktion vorgegebenen Konzentration. Die wichtigsten Produktinformationen sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst. Für jeden Versuchspunkt werden 1 L Ausgangslösung benötigt.

---

Tabelle 3-1 Angaben zu verwendeten Versuchsmaterialien

---

	<b>Produkt 1</b>	<b>Produkt 2</b>	<b>Produkt 3</b>
Lagerbedingungen	2 – 8 °C	2 – 8 °C	-15 - -25°C
Konzentration der Produktlösung	100 g/L	200 g/L	180 g/L

---

Für die Sicherstellung der Qualität des Produktes werden aus den Prüfvorschriften die relevanten Analysen ausgewählt. Dabei sind in Tabelle 3-2 die Analysen, die Grenzwerte, sowie die ihr zugeordnete interne Testvorschrift (TV) dargestellt.

Tabelle 3-2 Verwendete Analysen

Material	Prüfparameter	Sollbereich	TV
Produkt 1	Restfeuchte	$\leq 5 \%$	0471
	HPLC	$\geq 95 \text{ Fl. } \%$	5532
Produkt 2	Restfeuchte	$\leq 3,5 \%$	0471
	HPLC	$\geq 95 \text{ Fl. } \%$	0336
Produkt 3	Restfeuchte	$\leq 6 \%$	0471
	HPLC	$\geq 95 \text{ Fl. } \%$	0336

### 3.2 Sprühtrockner Mobile Minor<sup>TM</sup> der Firma GEA Process Engineering

Als Versuchsanlage diente der Mobile Sprühtrockner Modell MM-PSR der Firma GEA Process Engineering. Die Anlage wird in einem sogenannten „Open Mode“ betrieben (s. Abb. 3-2). Dabei wird die zugeführte Luft aus der Umgebung entnommen und die Abluft über einen Filter wieder in die Umgebung abgegeben. Die verwendete Betriebsweise ist Gleichstrom. (s. Kapitel 2.3.2) [36]

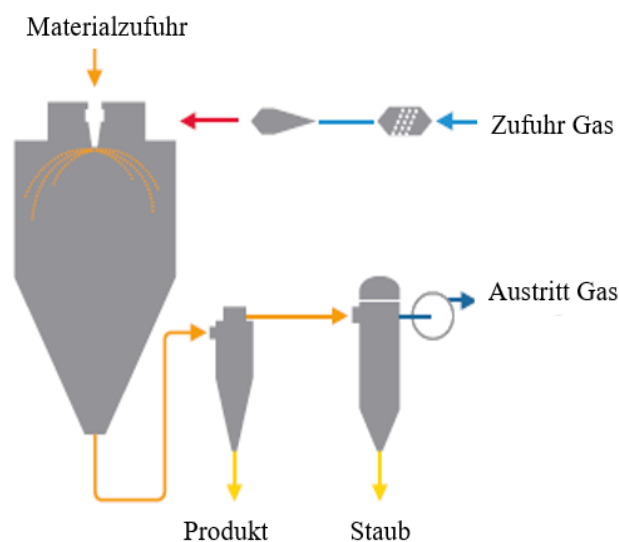


Abb. 3-2 Open mode design: Verfahrensschema der Sprühtrocknungsanlage [26]

### 3.2.1 Aufbau

Die Anlage besteht aus einem Trocknungsturm, welcher in eine mobile Peripherie integriert ist (s. Abb. 3-4). Für den Betrieb wird ein Starkstromanschluss mit einer Leistung von 9 kW, sowie einer 6 bar Druckluft-Zufuhr, benötigt. Bei der Sprühtrocknung wird eine eingespeiste Flüssigkeit in ein trockenes Pulver transformiert. Die Suspension wird über eine Schlauchpumpe durch die Zweistoffdüse (1) in die Trocknungskammer (3) eingebracht. Durch die Zweistoffdüse wird mithilfe von zugeführter Druckluft, über den Durchflussmesser (10), die Suspension in feine Tropfen zerteilt. Mittels Kompressors wird die Trocknungsluft (94 kg/h) aus der Umgebung angesaugt und über einen Elektroerhitzer auf die notwendige Eingangstemperatur gebracht. Die feinen Tropfen treten mit dem Trocknungsgas in Kontakt und werden so in ein Pulver transformiert (s. Abb. 3-3)



Abb. 3-3 Zweistoffdüse während des Sprühtrocknungsprozesses mit entstandenem Sprühkegel

Das Pulver wird über ein Rohrsystem unterhalb des Trockenturms in den Zyklon (5) eingebracht. Unterhalb des Zyklons befindet sich ein Auffangbehälter (6) in welchem das Endprodukt entnommen werden kann. Der Staub, welcher sich noch in der Abluft befindet, wird über einen Patronenfilter abgeschieden. Die Temperaturen werden über Temperatursensoren am Ein- und Ausgang aufgezeichnet (4,9). Über ein Schauglas (2) kann die Zerstäubung überwacht werden. Die Regelung der Anlage erfolgt über eine Steuereinheit, welche über ein HMI Display bedient werden kann.



Abb. 3-4 Aufbau der verwendeten Sprühtrocknungsanlage Mobile Minor™

### 3.2.2 Betrieb

#### *Anfahren der Anlage*

Die Anlage kann über ein HMI Display von Siemens gesteuert werden (s. Abb. 3-5). Das Gerät wird durch Drehen des Hauptschalters eingeschaltet. Nun erfolgt das Einschalten des Ventilators bei 85 %. Anschließend wird die notwendige Eintrittslufttemperatur eingestellt und der Erhitzer aktiviert, die Druckluftdüse geöffnet und der Druck für die Zweistoffdüse an der Anlage eingestellt. Der Durchsatz wird zwischen 50-70% variiert.

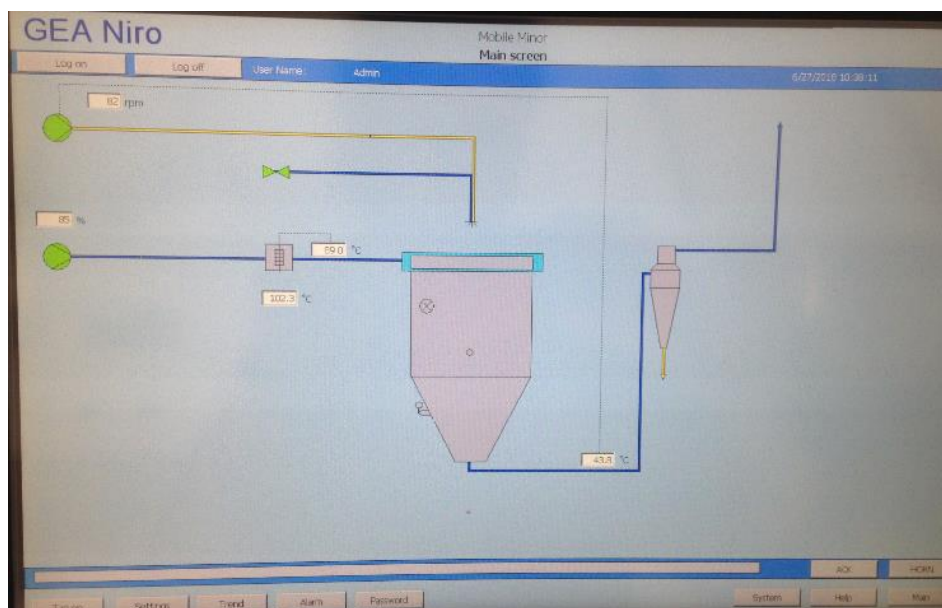


Abb. 3-5 HMI Display des Sprühtrockners Mobile Minor™

Die Pumpe wird durch Betätigen der Taste gestartet und während der Aufwärmphase wird destilliertes Wasser verwendet. Die Pumpe wird durch die zuvor eingestellte notwendige Auslasstemperatur automatisch geregelt. Sprühmuster und Düsenfunktion werden durch das Sichtfenster kontrolliert. Wenn die Aus- und Einlasstemperatur für den Versuch stabil sind kann der Feed von destilliertem Wasser auf Suspension gewechselt werden.

#### ***Anlage in Betrieb und Entnahme des Produktes***

Geregelt wird die Trocknung bei konstanter Ein- und Austrittstemperatur über die Einspeisemenge des Feeds. Sollte das Produkt während des Trockenvorgangs an den Behälterwänden festkleben, kann dieses mithilfe des vorhandenen pneumatischen Hammersystems durch regelmäßiges Klopfen entfernt werden. Ist dies notwendig, liegt der Verdacht nahe, dass das Produkt einen noch zu hohen Feuchtigkeitsgehalt aufweist. Das Pulver kann im Behälter unter dem Zyklon entnommen werden. Bei der Entnahme der Produkte muss folgendes berücksichtigt werden. Produkt 1 und Produkt 3 weisen, bedingt durch ihre Struktur bzw. Zusammensetzung, enorm hygroskopisches Verhalten auf. Bei der Handhabung war besonders darauf zu achten, dass der Auffangbehälter vorgewärmt wird, um Kondensatbildung zu vermeiden. Nach der Abnahme des Auffangbehälters wurde sofort ein Deckel auf das Gefäß gesetzt und das Produkt ausgekühlt. Im Anschluss wurde das Produkt zügig in die zur Verfügung stehenden Gefäße überführt. Die Gefäße für die Analytik waren Braunglasflaschen mit Stopfen und zusätzlichem Deckel, um das Eindringen der Umgebungsluft zu vermeiden. Anschließend wurden die Proben bis zur Analyse nach Vorgaben gelagert (s. Tabelle 3-1).

#### ***Abschalten der Anlage***

Es wird von Produkt auf destilliertes Wasser gewechselt und die Anlage 5 – 10 Minuten bei gleichbleibender Temperatur in diesem Modus betrieben. Anschließend wird der Lufterhitzer ausgeschaltet, die Zufuhr des destillierten Wassers eingestellt und das Druckluftventil für die Zweistoffdüse geschlossen. Anschließend wird die Anlage bei laufendem Ventilator auf unter 60°C Austrittstemperatur abgekühlt. Nun kann der Turmdeckel geöffnet und die Anlage von innen gereinigt werden.

### **3.2.3 Reinigung**

Bei gleichem Produkt und unterschiedlichen Versuchspunkten wird nach jedem Versuchspunkt die Düse abmontiert und gesäubert, der Trocknungsturm von innen und der Zyklon hinter der Klappe vom Staub befreit. Bei einem Produktwechsel müssen alle Rohre und Behälter und der

Zyklon abmontiert und gereinigt werden. Das Innere des Turms wird mithilfe von heißem Wasser von Produktrückständen befreit. Der Schlauch der Schlauchpumpe wird durch einen neuen ersetzt. Die Anlage wird wieder gestartet und eine halbe Stunde lang aufgeheizt, um das Wasser, welches sich noch in der Anlage befindet, zu verdampfen.

### 3.3 Analysenmethoden

Im Folgenden werden die verwendeten Analysemethoden beschrieben. Diese sind ausschlaggebend, um die Produktqualität bestimmen zu können, sie werden nach Prüfvorschriften (PV) durchgeführt. In Tabelle 3-3 sind die verwendeten Geräte und in Tabelle 3-4 die verwendeten Chemikalien für die Analysemethoden aufgeführt.

Tabelle 3-3 Verwendete Geräte für die Analysemethoden

Analysemethode	Gerät	Hersteller
Karl-Fischer	METHROHM – Karl-Fischer Titrator Titrino 701 KF	Methrom
	Analysenwaage	
	Kolbenhubpipette	
HPLC	Chromatograph	Agilent Series 1100
	UV-Detektor	Agilent VWD Series 1100
HPLC TV 5532	Trennsäule TSK G-3000-SW	Tosoh 05103
HPLC TV0336	Trennsäule	Prontosil ODS AQ C18

Tabelle 3-4 Verwendete Chemikalien für die Analysemethoden

Analysemethode	Chemikalie	Hersteller	Artikelnummer
Karl-Fischer	Methalonische Pyridin- Schwefeldioxidlösung	Merck	1.09246
	Methalonische Jod-Lösung	Merck	1.09247

HPLC (TV 5532)	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Merck	104873
	Natriumsulfat	Merck	106688
	Gel Filtration Chromatographie Standard	Bio - Rad	151-1901
HPLC (TV 0336)	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Merck	104873
	Tetrabutylammoniumhydrogen	Serva	35854
	Acetonitril	Baker	9017
	Natriumcarbonat	Merck	106392

### 3.3.1 Restfeuchtebestimmung nach Karl-Fischer

Der Wassergehalt der Proben ist ein ausschlaggebender Parameter, um festzustellen, ob die Produkte den geforderten Trocknungsgrad erreichen konnten. Zur Analyse des Wassergehaltes wird eine Analyse nach Karl-Fischer durchgeführt. In der sogenannten Karl-Fischer Lösung sind elementares Jod, Pyridin und Schwefeldioxid enthalten, welches der Probe das Wasser entzieht. Dieses Wasser setzt das in der Lösung enthaltene Jod in Jod-Ionen um, deren Konzentration nun gemessen werden kann. [37]

Die Karl-Fischer Titration wird nach einem Roche Standard (TV 0471) durchgeführt. Das Testprinzip ist durch Gleichung 3-1 dargestellt. Wasser (H<sub>2</sub>O) reagiert mit Jod (I<sub>2</sub>) und einer reaktiven Komponente, die aus der Umsetzung von Schwefeldioxid (SO<sub>2</sub>) mit einem Alkohol (CH<sub>3</sub>OH) in Anwesenheit einer geeigneten Base (RN) resultiert.



Vor der eigentlichen Wasserbestimmung wird eine zweifache Titerbestimmung durchgeführt aus welcher ein Mittelwert ermittelt wird. Dieser ist essentiell zur Berechnung der Restfeuchte. Das Gerät wird eingeschaltet und methalonische Pyridin-Schwefelsäure in das Titiergefäß vorgelegt. Nun wird das Wasser austitriert. Danach werden durch das Gerät 20 µL Reinstwasser zugeführt, dieses wird austitriert. Dieser Vorgang wird wiederholt und der Mittelwert, die

Standardabweichung und der Variationskoeffizient werden ausgegeben. Der Variationskoeffizient muss unter 1 % liegen.

Anschließend folgt die Wasserbestimmung. Es wird der Modus „KFT 180“ gewählt. Die Titration dauert also 180 s. Das Wasser aus der Vorlage wird austitriert. Die Probe wird ausgewogen, der Wert in Gramm eingegeben und die Probe zugeführt. Das Ergebnis wird ausgedruckt. Es wird eine Doppelbestimmung durchgeführt und ein Mittelwert ermittelt.

### 3.3.2 Hochleistungsflüssigchromatographie

Die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) ist eine analytische Methode, bei welcher ein Gemisch löslicher, flüssiger Substanzen als mobile Phase (Eluent) über eine stationäre Phase (Trennsäule) geführt und dabei in seine Bestandteile zerlegt wird. Dabei müssen die zu trennenden Substanzen einen unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten aufweisen. Mit dieser Methode können die Reinheit der Probe sowie die genaue Zusammensetzung ermittelt werden. Abb. 2-2 zeigt einen typischen Aufbau einer HPLC Anlage, diese arbeiten voll automatisch [38].

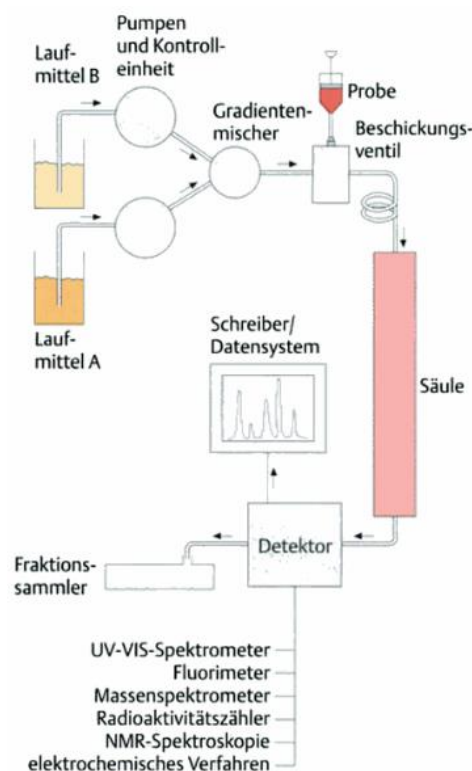


Abb. 3-6: Bestandteile einer HPLC-Anlage [38]

Die Probe wird über das Beschickungsventil zugeführt und anschließend vom Laufmittel über die Säule transportiert. Während dem Durchlaufen der Säule interagieren die Endgruppen



unterschiedlich stark mit der Trennsäule. In der Mischkammer kann das Verhältnis des Lösungsmittels verändert werden und die gebundenen Eluenten werden zu unterschiedlichen Zeiten (Retentionszeiten) detektiert. [38]

### ***HPLC TV 5532***

5 g der Probe wurden eingewogen und in einem mL 0,1-molaren Kaliumphosphatpuffer gelöst. Die Positionen der Proben werden dem Computerprogramm vorgegeben und der Chromatograph gestartet. Es wurden folgende Geräteeinstellungen verwendet:

Tabelle 3-5 Geräteeinstellungen bei der HLPC Analytik TV 5532

<b>Geräteeinstellung</b>	<b>Einheit</b>	<b>Wert</b>
Elutionsdurchfluss	mL/min	1,0
Maximaler Druck	bar	150
Ofentemperatur	°C	Raumtemperatur
Laufzeit	min	45
Injektionsvolumen	µL	20
Probennahmetemperatur	°C	7

Die Auswertung erfolgte automatisch über das Programm. Dabei wurde die Flächenprozentmethode angewandt.

### ***HPLC TV 0336***

Überprüfung der Reinheit geschieht mit Hilfe der Reversed-Phase-Chromatographie. Die Detektion wird bei einer bestimmten Wellenlänge durchgeführt. 0,5 mg der Probe werden in 1 mL Reinstwasser bzw. Natriumcarbonatlösung gelöst und sofort injiziert. Die Auftrennung erfolgt für 50 Minuten bei Raumtemperatur und 400 bar Maximaldruck. Die Auswertung erfolgte mittels Chromeleon Software.

## 3.4 Design of Experiments – Statistische Auswertung

Für die Planung und Analyse des Design of Experiments findet die Software MODDE Pro Version 12.0.0 Anwendung. Nach Eingabe der Designparameter wird ein Versuchsplan für ein vollfaktorielles Versuchsdesign erstellt und eine zufällige Versuchsreihe bestimmt. Die quantifizierten Antwortfaktoren werden anschließend mithilfe des Design Wizards statistisch ausgewertet. Die Analyse erfolgt dabei in drei Schritten. Als erstes werden die Rohdaten ausgewertet, gefolgt von der Regressionsanalyse und der Interpretation des Modells, abgeschlossen durch die Verwendung des Regressionsmodells.

### 3.4.1 Analysieren

Die in diesem Abschnitt erklärten Diagramme und Vorgehensweisen beziehen sich auf die Literaturquellen [32] und [35]. Beispielhaft sind einige der Grafiken in Abb. 3-7 dargestellt. In einem ersten Schritt wird mit Hilfe des Replicate Plots die Reproduzierbarkeit der Versuche überprüft. Grundlage hierfür ist die Dreifachbestimmung des Center Points. Es werden die Antworten der Messwerte gegen die eindeutige Nummer jedes Experiments aufgetragen. Im Idealfall ist die Variabilität der wiederholten Experimente geringer als die Gesamtvariabilität. Anschließend wird ein Histogramm erstellt. Der Verlauf des Histogramms soll einem glockenförmigen Verlauf der Normalverteilung folgen, um die beste mathematische Anpassung der geschätzten Funktion zu erhalten. Eine Nicht-Normalverteilung kann durch eine mathematische Transformation an eine Normalverteilung angepasst werden.

In sogenannten Koeffizienten Plots werden die Auswirkungen der Designvariable auf die Antwortgröße festgestellt. Ist der Einfluss der Variable nicht signifikant, also der Fehler größer als die Auswirkung der Größe, wird diese Designvariable nicht weiter berücksichtigt. Auch können hier quadratische Interaktionen der Terme zueinander betrachtet werden. Bei der Darstellung der Koeffizienten kann gewählt werden zwischen unskaliert, skaliert und zentriert oder normiert. Unskalierte Koeffizienten geben den direkten Zusammenhang zwischen dem Antwortparameter und der Designvariable wieder.

Der Summary Plot bildet die Güte des Modells ab. Dabei werden 4 statistische Parameter herangezogen.  $R^2$  (Bestimmtheitsmaß) zeigt die Modelanpassung. Der Wert des Bestimmtheitsmaßes kann zwischen 0 und 1 liegen. Je näher er der 1 kommt, umso weniger streuen die Versuchspunkte um die für das Modell erstellte Regressionsgerade. Ein Wert größer 0,75 gibt dabei eine robuste, stabile Beziehung wieder.  $Q^2$  ist das sogenannte Prognosemaß und

dient als Referenz für die zukünftige Vorhersagegenauigkeit des Modells. Grundsätzlich stellt  $Q^2 > 0,5$  eine gute Prognose, ein Wert über 0,9 eine ausgezeichnete Prognose dar.  $R^2$  und  $Q^2$  sollten so hoch wie möglich sein und nicht um mehr als einen Wert von 0,3 voneinander abweichen. Ein weiterer Parameter ist die Modellvalidität, dieser stellt ein Test verschiedener Modellprobleme dar. Ein Wert unter 0,25 zeigt statistische Modellprobleme, wie das Vorhandensein von Ausreißern, ein falsches Modell oder ein Transformationsproblem an. Der letzte ermittelte Parameter ist die Reproduzierbarkeit. Sie ist die Varianz der Replikate im Vergleich zur Gesamtvariabilität. Bei einem Wert von größer 0,5 ist eine gute Reproduzierbarkeit gewährleistet. Der Residual Normal Probability Plot zeigt die Normalverteilung gegen die Standardisierten Residuen einer Antwort. Dabei sollten im Optimalfall die Punkte auf einer Diagonalen liegen und somit normalverteiltes Rauschen zeigen. Punkte, die sehr weit von der optimalen Linie entfernt liegen, müssen im Weiteren überprüft werden. Der optimale Bereich liegt zwischen minus vier und vier. Um zu erkennen, ob die beobachteten Werte den im Modell vorhergesagten Werten entsprechen wird der Observed vs. Predicted Plot verwendet. Je näher die experimentell ermittelten Punkte an der Diagonale liegen, umso eher entsprechen die vorhergesagten Werte den tatsächlich Gemessenen.

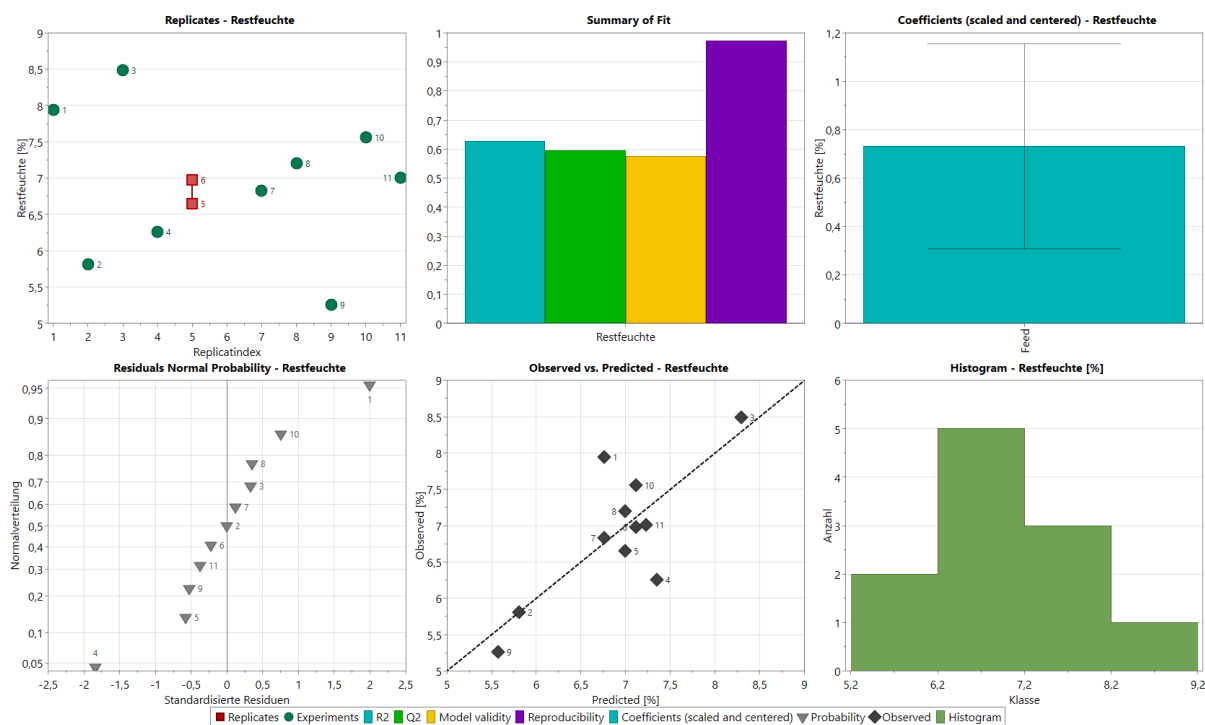


Abb. 3-7 Beispielhafte Darstellung der statistischen Analyse der experimentellen Daten aus dem DoE von links oben nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot, Residual Normal Probability Plot, Observed vs. Predicted Plot und Histogramm

### 3.4.2 Optimieren

Es ist möglich mithilfe der Software ein lokales Optimum innerhalb und durch Extrapolation auch außerhalb des Versuchsfeldes zu ermitteln. Der Einfluss der einzelnen Parameter kann in einer dreidimensionalen Ansicht mit dem sogenannten Response Surface Plot, eine zweidimensionale Ansicht mit der Response Counter, dargestellt werden. Für die Optimierung mit der Software MODDE müssen die Designparameter eingegeben werden, wenn notwendig mit Gewichtung. Auch wird festgelegt, ob die Designparameter einem festen Wert entsprechen oder die Werte in einem bestimmten Intervall variieren können. Designparameter können für die Optimierung ausgeschlossen werden, wenn sie für die Ermittlung nicht miteinbezogen werden sollen. Als Input für die Antwortfaktoren kann vorgegeben werden, ob ein Minimum, ein Maximum oder ein fester Zielwert erreicht werden soll. Die verwendete Zielloptimierung entspricht einer quadratischen Funktion, d.h. es wird erwartet, dass eine Antwort das Ziel erreicht oder sich nah am Ziel befindet. Wenn keine Ermittlung innerhalb des Versuchsfeldes möglich ist, können auch Lösungen außerhalb dessen gefunden werden [35]. Aus einer Reihe von passenden Werten wird anhand des  $\log(D)$  ein passender Punkt ausgewählt. Dabei hat man bei einem Wert von -10 das Ziel genau erreicht. Bei einem Wert kleiner 0 sind alle Zielgrößen innerhalb der Spezifikation. Die Grundeinstellung der Optimizer Funktion sucht nach dem kleinsten  $\log(D)$  [32].

## 4 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Eignung der Sprühtrocknung für die Trocknung von drei unterschiedlichen diagnostischen Einsatzstoffen untersucht. Dabei unterteilen sich die Ergebnisse nach Vorversuchen, Ermittlung des Betriebspunktes auf Grundlage der Vorversuche und Hauptversuche.

### 4.1 Produkt 1

#### 4.1.1 Aufstellen eines Versuchsfeldes

Die Planung eines Versuchsfeldes beginnt mit der Auswahl der geeigneten Designvariablen. Im Fall des Produktes 1 werden als relevante Parameter die Eingangstemperatur (160 - 180°C), die Ausgangstemperatur (75 – 85°C) und die Druckluftzufuhr (6,5 – 9,5 kg/h) der Zweistoffkomponente ausgewählt. Der Feedstrom wird über die gleichbleibende Ausgangstemperatur geregelt und ist somit eine sich ergebende Größe. Die ausgewählten Parameter werden in einem vollfaktoriellen  $2^3$  Versuchsdesign untersucht. Abb. 4-1 zeigt die schematische Darstellung des DoE, wobei der rot dargestellte Punkt in der Mitte des Würfels die Dreifachbestimmung des Center Points wiedergibt.

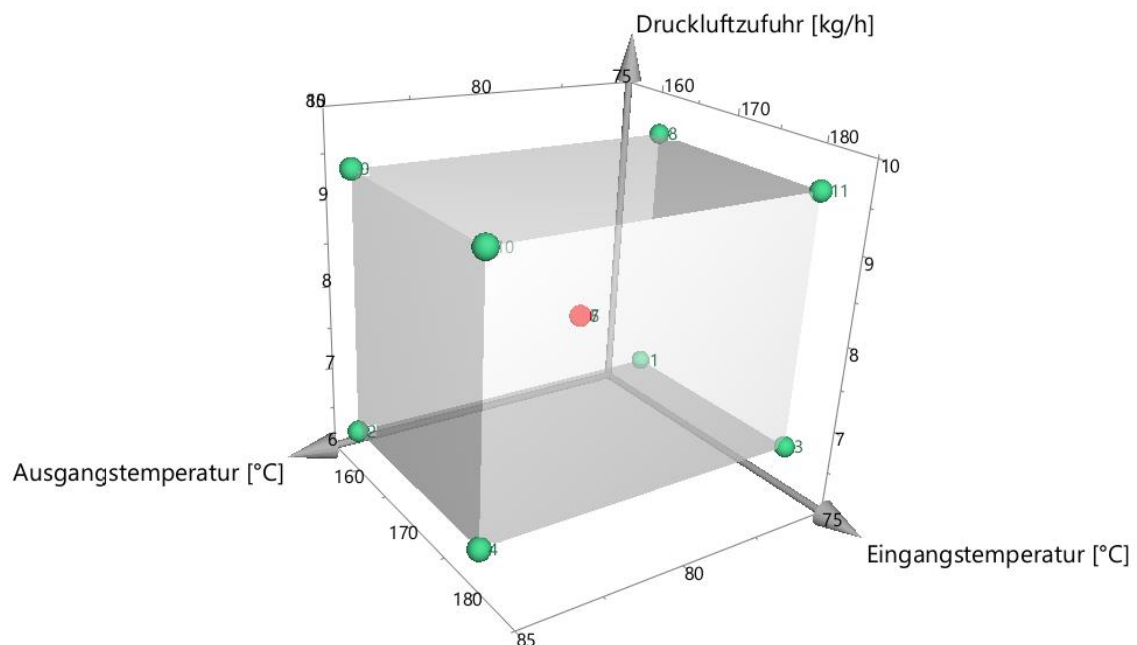


Abb. 4-1 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 schematische Darstellung des Versuchsdesigns

### 4.1.2 Durchführung und Ergebnisse der Vorversuche

Für die ersten elf Versuchspunkte wird aus dem Lager entnommenes Lyophilisat mit entionisiertem Wasser aufgelöst und als Feed verwendet. Für einen Versuchspunkt wird eine 1 L Ausgangssuspension mit einer Konzentration von 100 g/L angesetzt. Die Anlage wird mit entionisiertem Wasser in einen stationären Zustand überführt. Anschließend wird von der Wasserzufuhr auf die hergestellte Suspension gewechselt. Nach einer Laufzeit von ca. 25 min wurde eine Probe entnommen und diese anschließend analysiert. Die Experimente werden in zufälliger Reihenfolge durchgeführt, um eine zeitliche Abhängigkeit und andere unkontrollierbare Effekte möglichst gering zu halten. Tabelle 4-1 zeigt die durchgeführten Versuchspunkte mit den eingestellten Designvariablen und den sich ergebenden Antwortfaktoren.

Tabelle 4-1 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1: Ergebnisse der Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur und Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom

<b>Probenbezeichnung</b>	<b>x<sub>1</sub>: Ausgangstemperatur</b>	<b>x<sub>2</sub>: Eingangstemperatur</b>	<b>x<sub>3</sub>: Druckluftzufuhr</b>	<b>x<sub>4</sub>: Feedstrom</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>HPLC</b>
Einheit	[°C]	[°C]	[kg/h]	[kg/h]	[%]	[Fl.%]
SP_001	75	160	6,5	2,0	8,0	93,6
SP_002	85	160	6,5	1,2	5,8	92,8
SP_003	75	180	6,5	3,3	8,5	93,4
SP_004	85	180	6,5	2,5	6,3	92,6
SP_005	80	170	8,0	2,2	6,7	92,8
SP_006	80	170	8,0	2,3	7,0	93,0
SP_007	80	170	8,0	2,0	6,8	93,1

SP_008	75	160	9,5	2,2	7,2	93,4
SP_009	85	160	9,5	1,0	5,3	93,1
SP_010	85	180	9,5	2,3	7,6	92,3
SP_011	75	180	9,5	2,4	7,0	93,0

In einem ersten Schritt werden Replicate Plots (s. Abb. 4-2) erzeugt, um einen zeitlichen Einfluss ausschließen zu können und die Verteilung der einzelnen Messpunkte darzustellen. Dabei zeigen die roten Messpunkte die Replikate, das bedeutet die wiederholten Experimente, welche zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit verwendet werden. Der Balken zwischen den Replikaten gibt die Abweichung der Replikate wieder. Für beide Antwortfaktoren zeigt sich eine gute Verteilung der Messpunkte.

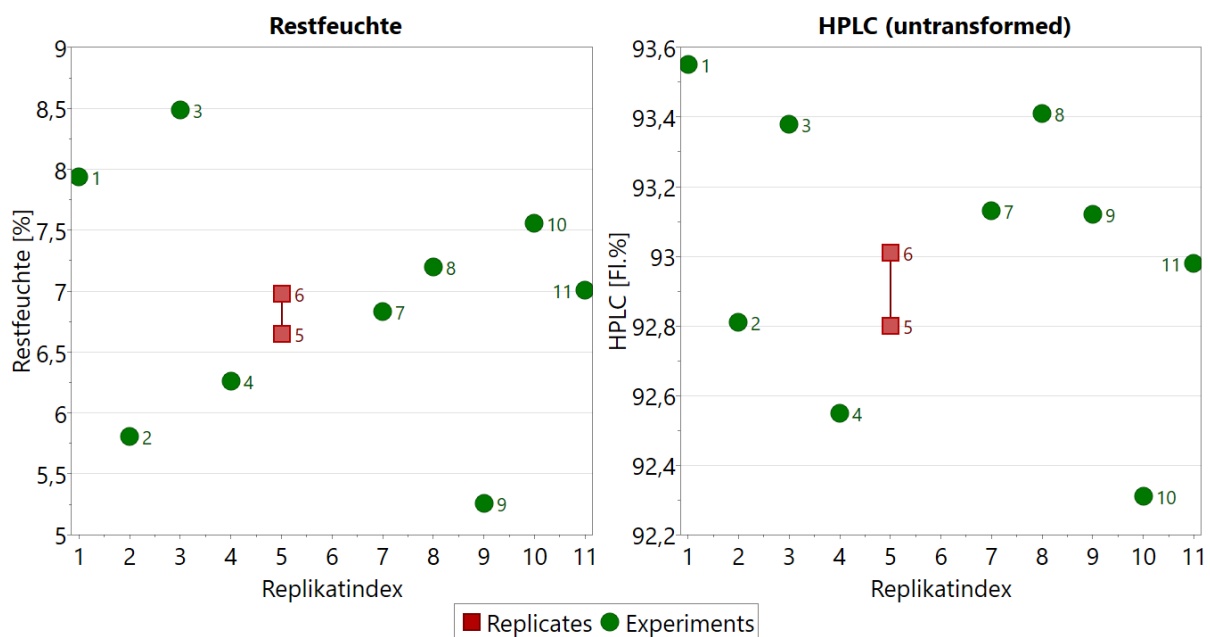


Abb. 4-2 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 links: Restfeuchte rechts: HPLC

Anschließend wurde ein Histogramm erstellt, um eine erforderliche Normalverteilung zu prüfen. Bei einer Nicht-Normalverteilung konnte eine mathematische Transformation durchgeführt werden. Abb. 4-3 zeigt die Histogramme für die Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC. Eine mathematische Transformation wird beim Histogramm der HPLC negative Logarithmus angewendet. Die verwendete Transformation findet sich in den Regressionsgleichungen wieder.

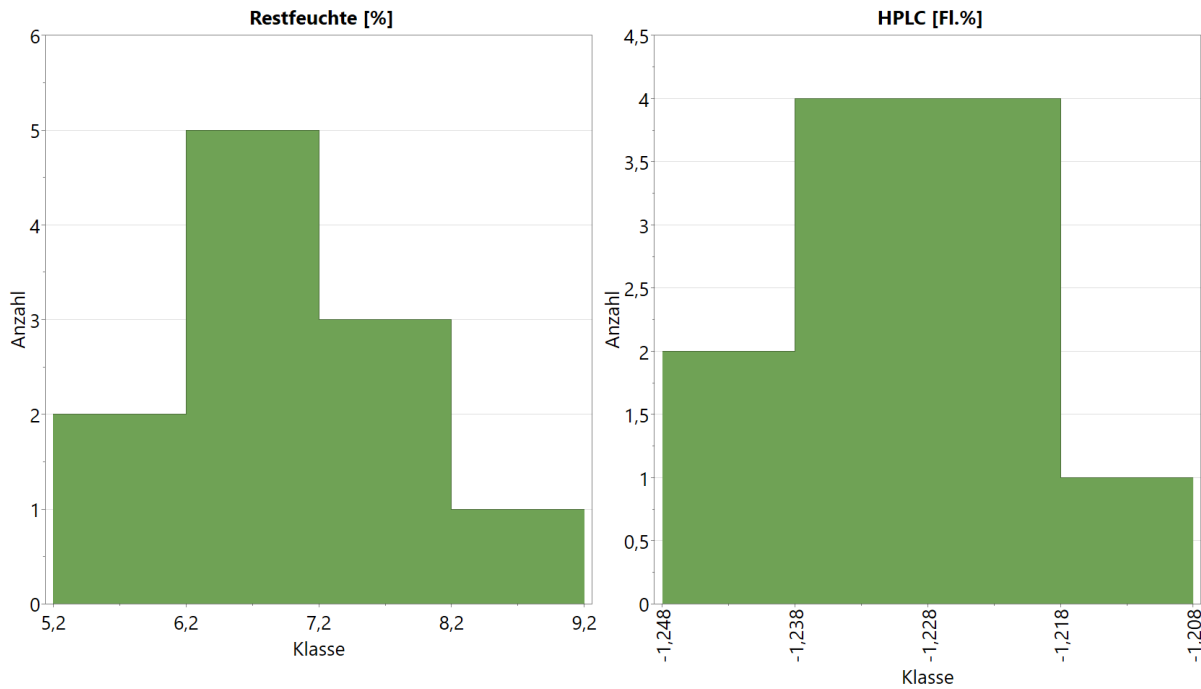


Abb. 4-3 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Histogramm links: Restfeuchte rechts: HPLC

Mithilfe der signifikanten Designparametern konnte ein lineares Modell entwickelt werden. Die sich ergebenden Regressionen für Produkt 1 sind mit Gleichung 4-1 und Gleichung 4-2 beschrieben. Diese sind unskaliert, sie geben somit den direkten Zusammenhang zwischen dem Antwortparameter und den signifikanten Designparametern wieder. Hier konnte auch der sich über die eingestellten Ein- und Ausgangstemperaturen ergebende Feedstrom als Größe mitbetrachtet werden. Die Angleichung des Histogramms an die Normalverteilung spiegelt sich in dem ermittelten Modell für die HPLC Werte wieder.

$$\text{Restfeuchte \%} = 4,39 + 1,18x_4$$

Gleichung 4-1

$$x_{\text{ges}} = -1,0110 - 0,0016x_1 - 0,0005x_2$$

Gleichung 4-2

$$\text{HPLC Fl.\%} = 110 \cdot 10^{-x_{\text{ges}}}$$

$x_1$ : Ausgangstemperatur [°C],  $x_2$ : Eingangstemperatur [°C],  $x_3$ : Druckluftzufuhr [kg/h],

$x_4$ : Feedstrom [kg/h]

Um zu wissen, welcher Designparameter den größten Einfluss auf den ermittelten Antwortparameter hat, kann die Gleichung normiert wiedergegeben werden. Normiert besitzen die Koeffizienten Feed = 0,79, Ausgangstemperatur = -0,79 und die Eingangstemperatur = -0,50. Dies ist in Abb. 4-4 grafisch dargestellt. Wird der Feedstrom verringert, sinkt die Restfeuchte des zu trocknenden Produktes. Bei dem Antwortfaktor der HPLC zeigt sich ein



signifikanter Einfluss der Aus - und Eingangstemperatur. Wird die Ein bzw. Ausgangstemperatur verringert, steigt der HPLC Wert an, wobei die Ausgangstemperatur einen eineinhalbfach größeren Einfluss besitzt.

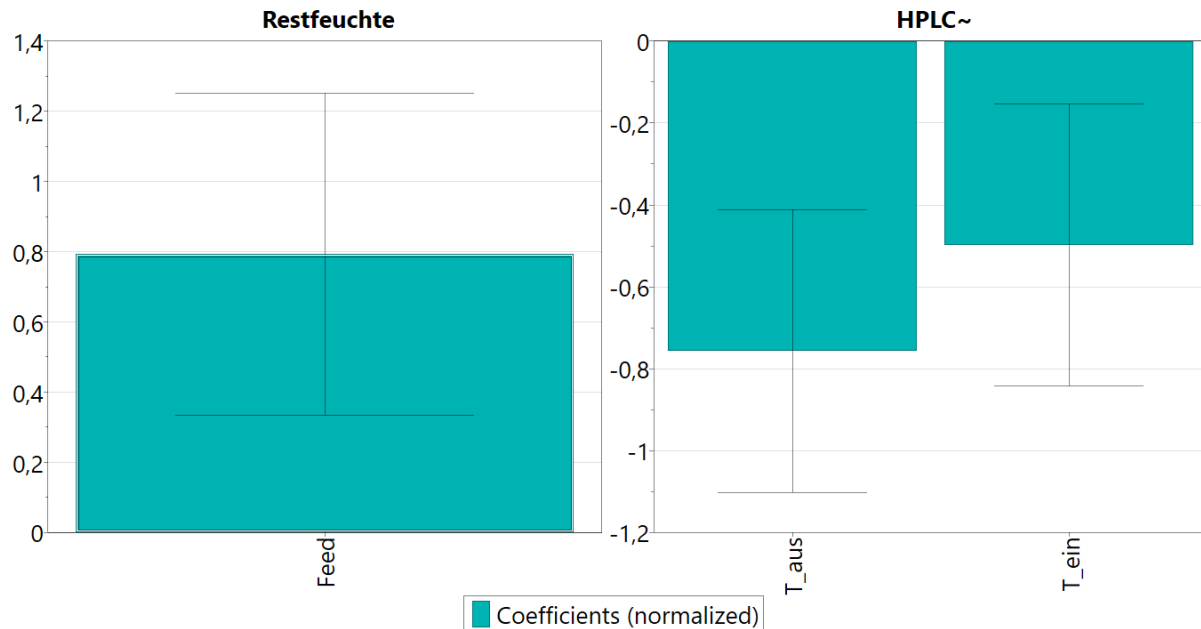


Abb. 4-4 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Koeffizienten Plot skaliert und zentriert links:  
Restfeuchte rechts: HPLC

Die Güte des Modells wird im Summary Fit Plot (s. Abb. 4-5) dargestellt. Auf der linken Seite ist die Grafik bezogen auf die Restfeuchte, auf der rechten auf den HPLC Wert dargestellt. Für die Restfeuchte ergeben sich folgende Werte: für das Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,75$ , die Prognosefähigkeit  $Q^2 = 0,59$ , die Model Validity = 0,57 und die Reproduzierbarkeit bei 0,97. Die Werte für den HPLC betragen für das Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,82$ , die Prognosefähigkeit  $Q^2 = 0,68$ , die Model Validity = 0,85 und die Reproduzierbarkeit bei 0,85. Dabei entspricht ein Wert von über 0,75 beim Bestimmtheitsmaß einem sehr guten Modell. Wichtig ist hierbei auch, dass sich  $R^2$  und  $Q^2$  um nicht mehr als 0,3 voneinander unterscheiden. Dies ist bei beiden Modellen erfüllt. Bei beiden Modellen ist bei der Reproduzierbarkeit die Variabilität der wiederholten Experimente geringer als die Gesamtvariabilität.

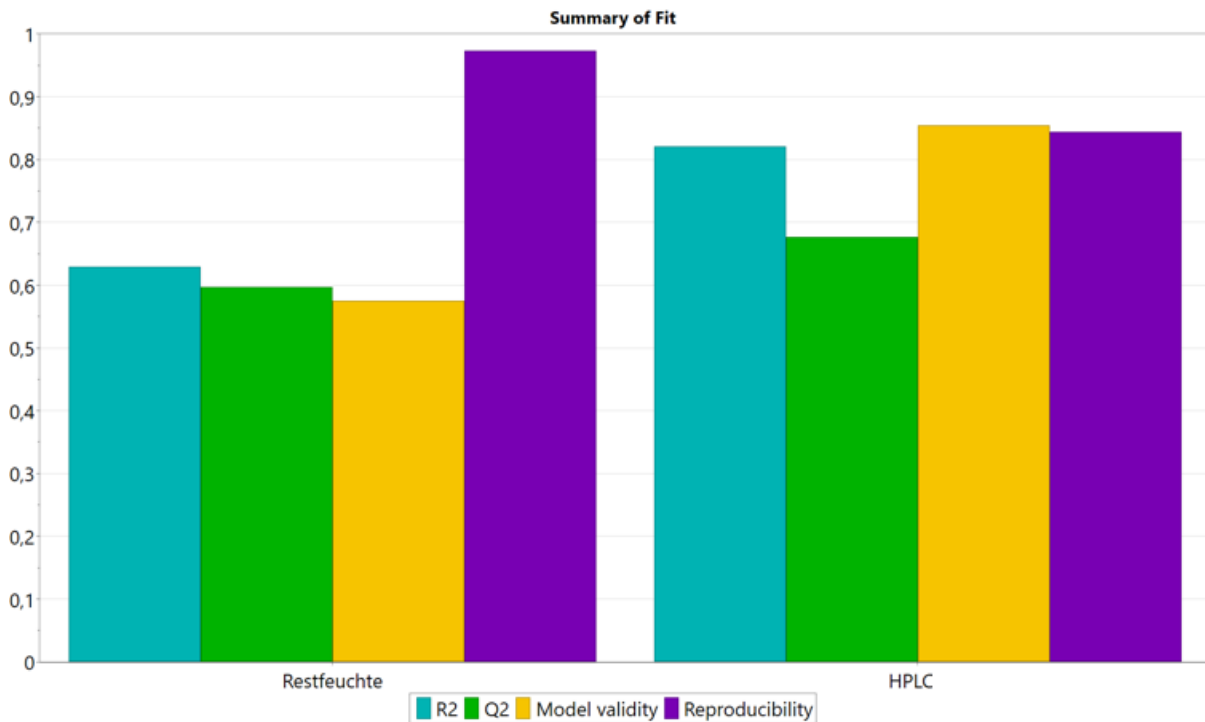


Abb. 4-5 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Summary Fit Plot der ausgewählten Modelle für die Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC

Abb. 4-7 zeigt den Residual Normal Probability Plot. Dabei ist die Normalverteilung gegen die standardisierten Residuen aufgetragen. Diese sollten auf einer diagonalen Linie in einem Bereich von -4 bis 4 liegen. Außerhalb dieses Bereichs ist mit Ausreißern zu rechnen. Für die Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC liegen die Werte innerhalb des gewünschten Bereichs. Die Verteilung der HPLC Werte liegt nicht optimal auf einer Linie, es ist ein kleiner Knick auszumachen. Dieser kann durch die nicht optimale Normalverteilung erklärt werden. Im Observed vs. Predicted Plot (Abb. 4-7) wird gezeigt inwieweit das ermittelte Modell den gemessenen Werten entspricht. Als Ausreißer zu erkennen sind bei der Restfeuchte die Versuchspunkte 1 und 4, welche am weitesten von der ermittelten Regressionsgerade entfernt liegen. Die Werte für das ermittelte Modell für die HPLC Werte zeigen eine normale Streuung an.

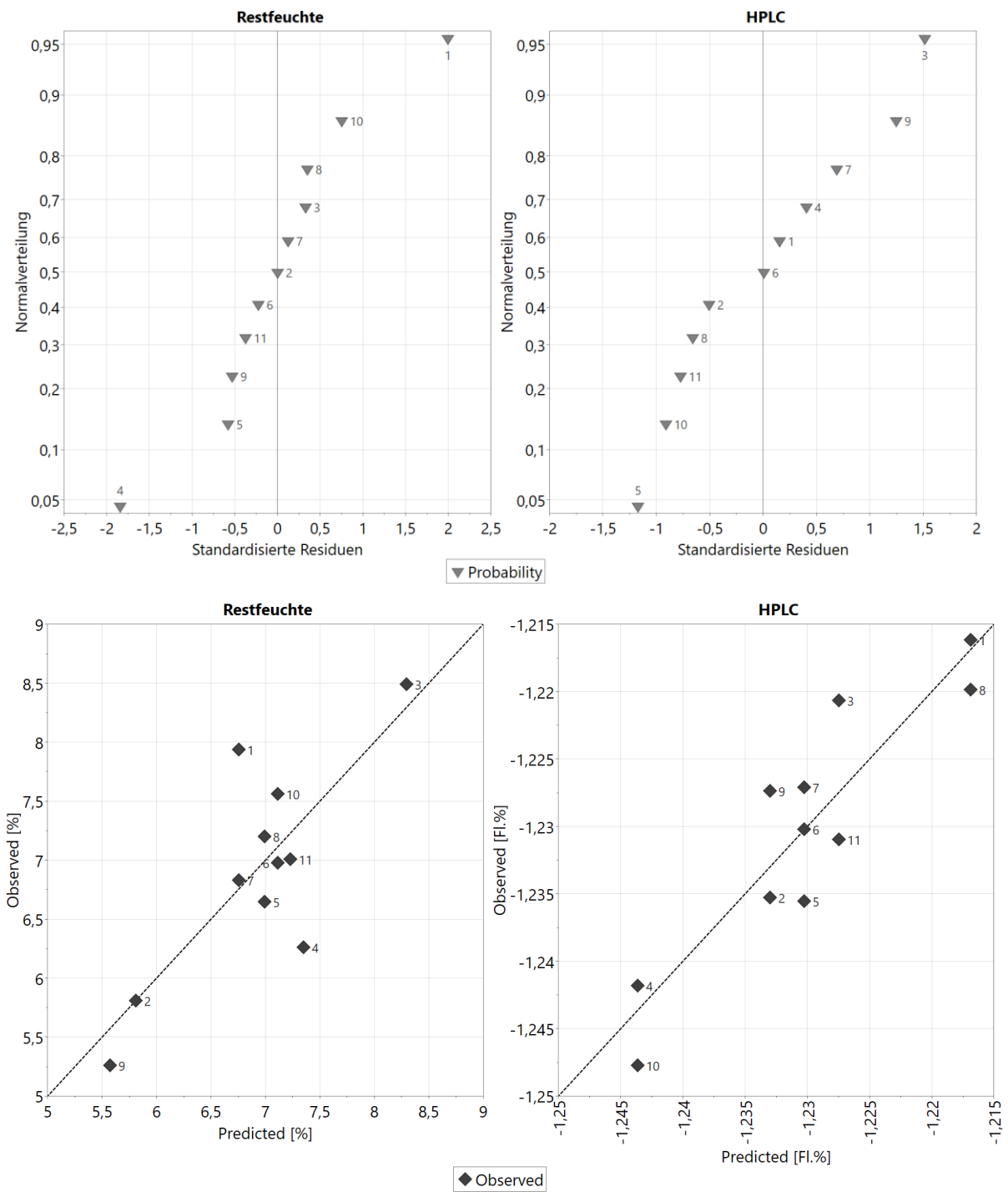


Abb. 4 7 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 oben Residual Normal Probability Plot unten Observed vs. Predicted Plot

### 4.1.3 Ermittlung des optimalen Betriebspunktes

Anschließend wird mit Hilfe der Optimizer Funktion der optimale Betriebspunkt ermittelt. Für diesen Betriebspunkt wird als Zielwert eine Restfeuchte von  $\leq 5\%$  und ein HPLC Wert von  $\geq 95\text{ Fl.}\%$  angestrebt. Die Grenzwerte sind den Prüfvorschriften für die Produkte entnommen und sollen den gleichem Standard wie das lyophilisierte Produkt entsprechen. Da diese Werte innerhalb des durchgeführten Versuchsfeldes nicht erreicht werden konnten, mussten sie extrapoliert werden. Als Kriterium für die Auswahl des extrapolierten Betriebspunktes wurde der  $\text{Log}(D)$  verwendet. In Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse für die Extrapolation dargestellt. Als Grenzwerte wurden für den Feed ein minimaler Feedstrom von  $0,5\text{ kg/h}$  vorgegeben, unterhalb diesem ist die Prozesszeit zu lang. Die Eingangstemperatur ist im Bereich von  $120\text{-}150\text{ }^\circ\text{C}$  und die Ausgangstemperatur von  $60\text{-}85\text{ }^\circ\text{C}$  eingegeben worden. Die Spalte Grafik stellt die Möglichkeiten und den Wunsch der optimierten Antwortfaktoren dar. Dabei sind die grau hinterlegten Bereiche außerhalb der Spezifikation. Der rosa eingefärbte Bereich ist möglich zu erreichen, jedoch außerhalb der Spezifikation. Weiß ist die Vereinigung einer möglichen Reichweite innerhalb der Spezifikation. Die roten Linien stellen die eingegebenen Minimal und Maximalwerte dar. Die blaue Linie ist das gewählte Ziel.

Tabelle 4-2 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Ergebnisse ermittelter Betriebspunkt

Parameter	Einheit	Wert	Log(D)	Grafik
Restfeuchte	%	4,99	-4,29	
HPLC	Fl. %	95,0	-7,49	
Ausgangstemperatur	$^\circ\text{C}$	61,8		
Eingangstemperatur	$^\circ\text{C}$	123,4		
Feed	kg/h	0,51		
Druckluftzufuhr	kg/h	8,0		

Für die Hauptversuche konnte frische Suspension aus der Produktion verwendet werden. Auf eine Analyse des HPLC Wertes musste aus zeitlichen Gründen verzichtet werden. Da nun jedoch frische Suspension aus der Produktion zur Verfügung stand, also noch keine thermische Vorbelastung auf das Produkt eingewirkt hat, ist davon auszugehen, dass der HPLC Wert mit

der frischen Suspension erreicht werden kann. Bei den Vorversuchen verwendetes lyophilisiertes Produkt besaß nur einen HPLC Ausgangswert von 96 %.

Aus den Ergebnissen der Vorversuche ergab sich ein optimaler Betriebspunkt bei einer Eingangstemperatur ca. 123°C, einer Ausgangstemperatur von ca. 60°C und einem Feedstrom von 0,5 kg/h. Es wurde versucht mit diesen Einstellungen einen stationären Punkt zu erreichen. Jedoch war, begründet über die Regelung, dieser Punkt nicht zu erreichen. Da als signifikanter Designparameter der Feedstrom ermittelt worden ist wurde nun die Regelung umgangen und der Feedstrom konstant gehalten. Ein stationärer Zustand konnte mit einer Eingangstemperatur von 120 °C, einer Ausgangstemperatur von 70°C und einem Feedstrom von 0,5 kg/h erreicht werden. Dieser Punkt ergab nach einer Karl-Fischer Analytik jedoch einen zu hohen Wassergehalt von 5,7 %.

#### 4.1.4 Erweiterung und Anpassung im Hauptversuch

Der DoE wurde um zusätzliche Punkte erweitert, um auszuschließen, dass in dem extrapolierten Bereich noch weitere Einflussfaktoren miteinwirken.

Tabelle 4-3 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 1: Ergebnisse der Antwortfaktor Restfeuchte bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom

<b>Probenbezeichnung</b>	<b>x<sub>1</sub>: Ausgangstemperatur</b>	<b>x<sub>2</sub>: Eingangstemperatur</b>	<b>x<sub>3</sub>: Druckluftzufuhr</b>	<b>x<sub>4</sub>: Feedstrom</b>	<b>Restfeuchte</b>
Einheit	[°C]	[°C]	[kg/h]	[kg/h]	[%]
SP_014	80	130	8,0	0,5	6,6
SP_015	80	135	8,0	0,5	6,8
SP_016	85	140	8,0	0,5	5,5
SP_017	84	145	6,5	0,8	4,9
SP_018	80	130	6,5	0,8	5,4

Mit den neuen Versuchspunkten wurde eine erneute statistische Auswertung durchgeführt (s. Abb. 4-6). Dabei konnte ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,98$  und ein Prognosemaß von  $Q^2 = 0,90$  ermittelt werden. Im Residual Normal Probability Plot folgen die aufgetragenen Verteilungen keiner Diagonalen. Dies liegt an der nicht optimalen Anpassung des Histogramms auf eine Normalverteilung. Da keine mathematische Transformation eine Verbesserung ergibt, ist keine Anpassung bezüglich des Histogramms durchgeführt worden. Als signifikanten Designparameter auf die Restfeuchte konnte die Ausgangstemperatur und die Zufuhr der Drucklufttemperatur festgestellt werden.

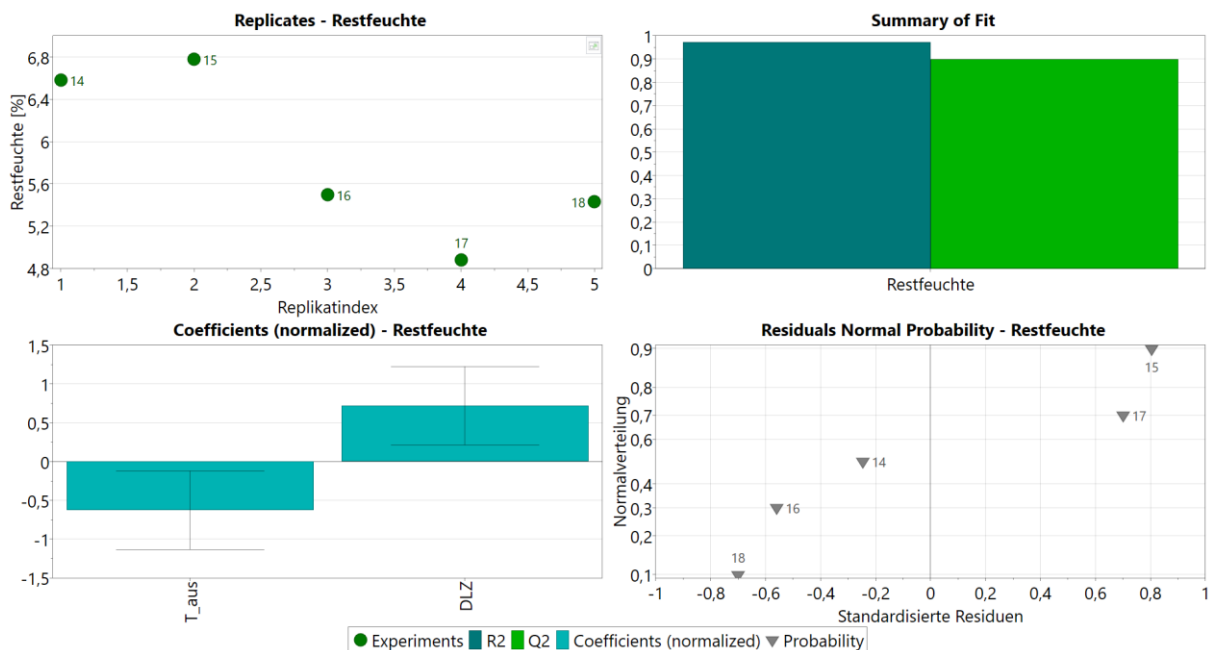


Abb. 4-6 Überblick der Ergebnisse aus den Hauptversuchen Produkt 1 von links nach rechts unten:

Replicates, Summary of Fit, Coefficient Plot und Residual Normal Probability Plot

Gleichung 4-3 gibt den Zusammenhang der Restfeuchte mit den signifikanten Einflussgrößen unskaliert wieder. Stellt man die Gleichung normiert da, ergibt sich ein Einfluss der Ausgangstemperatur von  $-0,626$  und der Druckluftzufuhr von  $0,718$ . Steigt die Ausgangstemperatur an, sinkt die Restfeuchte. Ein gegenteiliger Effekt ist bei einer Senkung der Druckluftzufuhr zu erkennen. In Abb. 4-7 ist dieser Zusammenhang grafisch dargestellt.

$$\text{Restfeuchte \%} = 17,278 - 0,204x_1 + 0,709x_3$$

Gleichung 4-3

$x_1$ : Ausgangstemperatur [°C],  $x_2$ : Eingangstemperatur [°C],  $x_3$ : Druckluftzufuhr [kg/h],

$x_4$ : Feedstrom [kg/h]

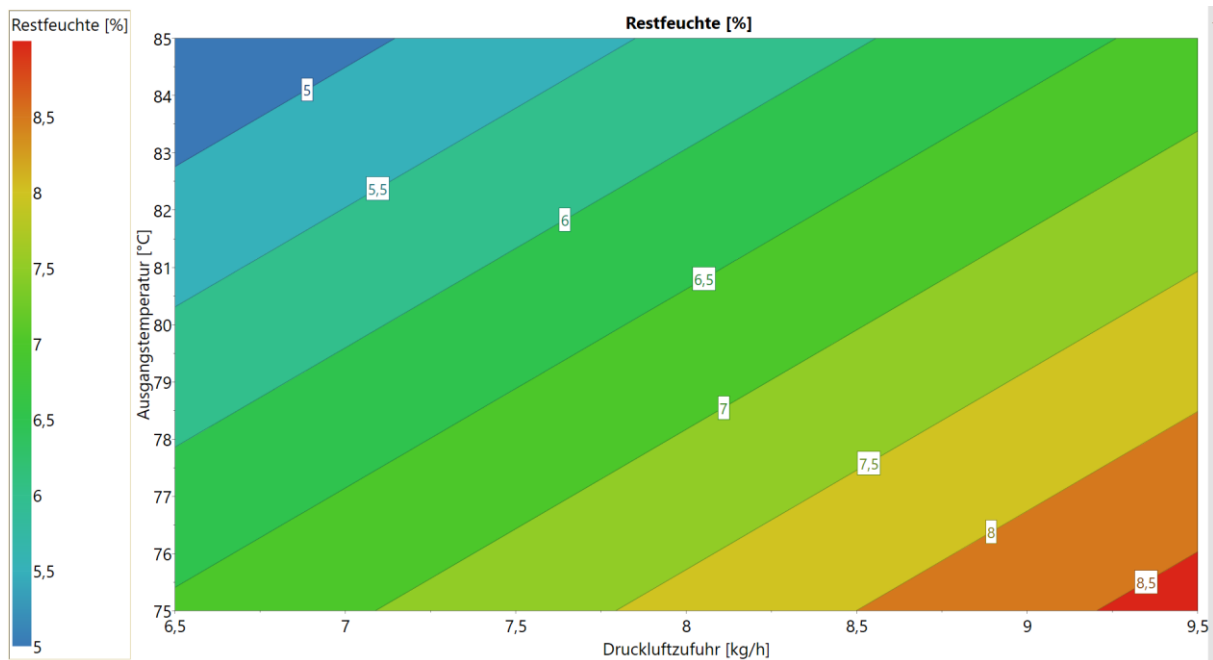


Abb. 4-7 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 1 Response Counter Plot bei konstanter Eingangstemperatur

Mithilfe der Optimizer Funktion wurde um die neuen Versuchspunkte ein passendes Optimum ermittelt. (s. Tabelle 4-4) Die Rahmenbedingungen bei der Optimierung sind Ausgangstemperatur von 60 – 85°C und eine Druckluftzufuhr von 5,5 – 9,5°kg/h. Der kalkulierte Wert befand sich innerhalb des Versuchsfeldes.

Tabelle 4-4 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 1 Ergebnisse ermittelter Betriebspunkt

Parameter	Einheit	Wert	Log(D)	Grafik
Restfeuchte	%	5,0	-4,29	
Ausgangstemperatur	°C	84,4		
Eingangstemperatur	°C	145,6		
Feed	kg/h	6,9		
Druckluftzufuhr	kg/h	0,8		

Der letzte Hauptversuch wird bei einer Eingangstemperatur von 145°C und einer Ausgangstemperatur von 85°C durchgeführt. Die Druckluftzufuhr ist auf den optimierten Wert gesetzt worden. Die analysierte Probe enthält eine Restfeuchte von 5,1 %. Nach Absprache mit den Qualitätslaboren, wurde dieser Wert als ausreichend betrachtet.

#### 4.1.5 Besonderheiten bei der Versuchsdurchführung

Bei Produkt 1 handelt es sich um ein extrem hygroskopisches Präparat. Bei der Handhabung war besonders darauf zu achten, dass bei der Abnahme und Überführung des Produktes in die dafür vorgesehenen Probenbehältnisse zügig gearbeitet wird, damit das Produkt so wenig Feuchtigkeit aus der Umgebung binden kann. Während der Versuchsdurchführung der Hauptversuche konnte eine Verstopfung des Filters nach schon einem Versuchspunkt erkannt werden. Der Filter musste nach jedem Versuchspunkt im Hauptversuch getauscht und anschließend gereinigt werden. Zudem kann eine enorme Verkrustung der Düse nach einem Versuchspunkt beobachtet werden. Abb. 4-8 zeigt auf der linken Seite die Zweistoffdüse am Anfang eines Versuchspunktes und auf der rechten Seite am Ende eines Versuchspunktes. Die Verkrustung führt dazu, dass der Sprühkegel nicht mehr optimal ausgebildet werden kann. Die Verkrustung der Düse ist bei jedem Versuchspunkt zu beobachten. Die Düse wird nach jedem Versuchspunkt abmontiert, auseinander genommen und gereinigt.



Abb. 4-8 links Düse beim Start des Versuchspunktes rechts: Verkrustung nach einem Versuchspunkt



## 4.2 Produkt 2

### 4.2.1 Durchführung und Ergebnisse der Vorversuche

Für Produkt 2 werden bereits Sprühtrocknungsversuche im Labormaßstab durchgeführt und eine erste Machbarkeit dieses Produktes bewiesen [4]. Aufgrund dessen und da nur eine gewisse Menge Ausgangsmaterial zur Verfügung stand, wurde beschlossen, ein  $2^2$  vollfaktorielles Design anzuwenden. Als Designparameter werden die Ein- und Ausgangstemperatur gewählt. Die Druckluftzufuhr wird konstant gehalten. Wie bei den Versuchen zu Produkt 1 werden für die Vorversuche wieder aufgelöstes Lyophilisat verwendet, die Vorgehensweise ist in Unterkapitel 4.1.2 beschrieben, die verwendete Konzentration betrug 200 g/L. Tabelle 4-5 führt die einzelnen Versuchspunkte mit den dazugehörigen Werten auf.

Tabelle 4-5 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2: Ergebnisse der Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom

<b>Probenbezeichnung</b>	<b>x<sub>1</sub>: Ausgangstemperatur</b>	<b>x<sub>2</sub>: Eingangstemperatur</b>	<b>x<sub>3</sub>: Druckluftzufuhr</b>	<b>x<sub>4</sub>: Feedstrom</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>HPLC</b>
Einheit	[°C]	[°C]	[kg/h]	[kg/h]	[%]	[Fl.%]
SP_001	100	180	8,0	0,6	3,7	94,3
SP_002	90	200	8,0	2,2	5,1	94,6
SP_003	100	200	8,0	1,5	4,3	93,8
SP_004	90	180	8,0	1,7	4,6	95,3

Aus den sich ergebenden Analytikergebnissen konnte ein Modell ermittelt werden. Zusammenfassend sind für die Ermittlung der Regressionsgerade für die Restfeuchte die notwendigen Grafiken in Abb. 4-9 dargestellt. Für die Restfeuchte ergab sich für das Bestimmtheitsmaß = 0,97 und für das Prognosemaß = 0,94. Dabei zeigt sich, dass das ermittelte Modell gut mit den experimentellen Daten übereinstimmt, jedoch kann ein großes

Bestimmtheitsmaß seine Ursache in der geringen Anzahl an Freiheitsgraden haben. Als signifikante Einflussgröße auf die Restfeuchte kann wie bei Produkt 1 eine Signifikanz zum Feedstrom festgestellt werden. Es wird keine Transformation zur Anpassung an eine Normalverteilung durchgeführt. Das ermittelte Modell passt gut mit den experimentellen Daten überein (Observed vs. Predicted Plot).

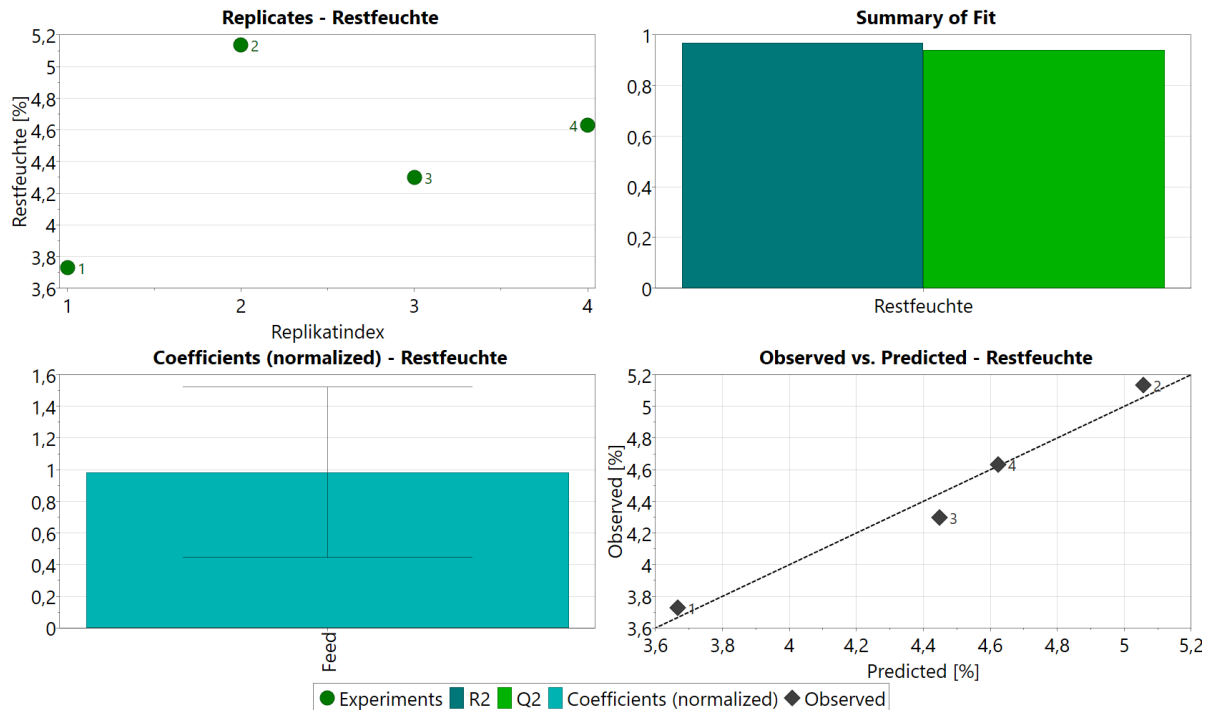


Abb. 4-9 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den Antwortparameter Restfeuchte von links nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot und Observed vs. Predicted

Für den Antwortparameter des HPLC Wertes ergeben sich für das Bestimmtheitsmaß und das Prognosemaß gleichermaßen gute Werte (0,99 und 0,94). Für die beeinflussenden Größen Eingangstemperatur und Feed konnte kein optimal signifikanter Einfluss gefunden werden, da der Fehlerbalken über den Wert hinausragt. Der Einfluss wurde jedoch als ausreichend für die Modellbetrachtung erachtet, da das Prognose und Bestimmtheitsmaß in einem sehr guten Bereich liegen. Auch zeigte eine sich eine sehr gute Gegenüberstellung des Modells mit den Experimenten im Observed vs. Predicted Plot.

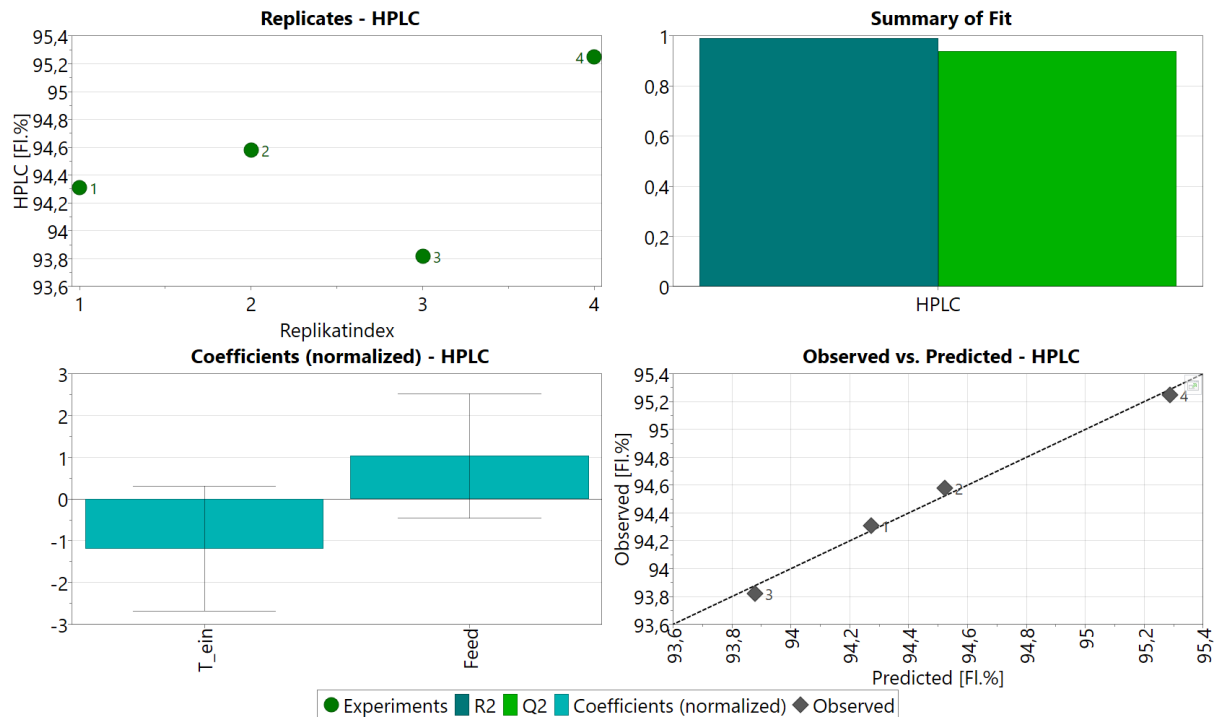


Abb. 4-10 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den Antwortparameter HPLC von links nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot und Observed vs. Predicted

Die sich ergebende Regressionsgeraden für die Restfeuchte und den HPLC Wert sind im Folgenden aufgeführt (Gleichung 4-4 und Gleichung 4-5). Normiert ergeben sich die Koeffizienten: Feed (Restfeuchte) = 0,98, Eingangstemperatur (HPLC) = -1,19, Feed (HPLC) = 1,03. Somit hat in beiden Gleichungen der Feedstrom den größten Einfluss auf die Antwortparameter.

$$\text{Restfeuchte \%} = 3,15 + 0,87x_4$$

Gleichung 4-4

$$\text{HPLC Fl. \%} = 104,74 - 0,06x_2 + 0,92x_4$$

Gleichung 4-5

$x_1$ : Ausgangstemperatur [°C],  $x_2$ : Eingangstemperatur [°C],  $x_3$ : Druckluftzufuhr [kg/h],  
 $x_4$ : Feedstrom [kg/h]

Veranschaulicht werden die beeinflussenden Einflussparameter grafisch in Abb. 4-11. Bei einer Zunahme des Feedstroms steigt die Restfeuchte an. Die Eingangstemperatur hat keinen Einfluss, aufgrund dessen sind die Isolinien im Diagramm horizontal eingezeichnet. Die Restfeuchte des Produktes sollte bei einem Wert von  $\leq 3,5\%$ , welche jedoch in den durchgeführten Experimenten nicht erreicht werden konnte. Bei dem Antwortfaktor HPLC steigt der Wert mit steigendem Feedstrom und sinkender Eingangstemperatur. Dabei konnten Werte in einem Bereich von 95,3 – 94,3 Fl. % ermittelt werden. Die diagonalen Linien geben

die Isolinien wieder. Auf dieser Linie wird laut ermitteltem Modell der entsprechende Wert erreicht.

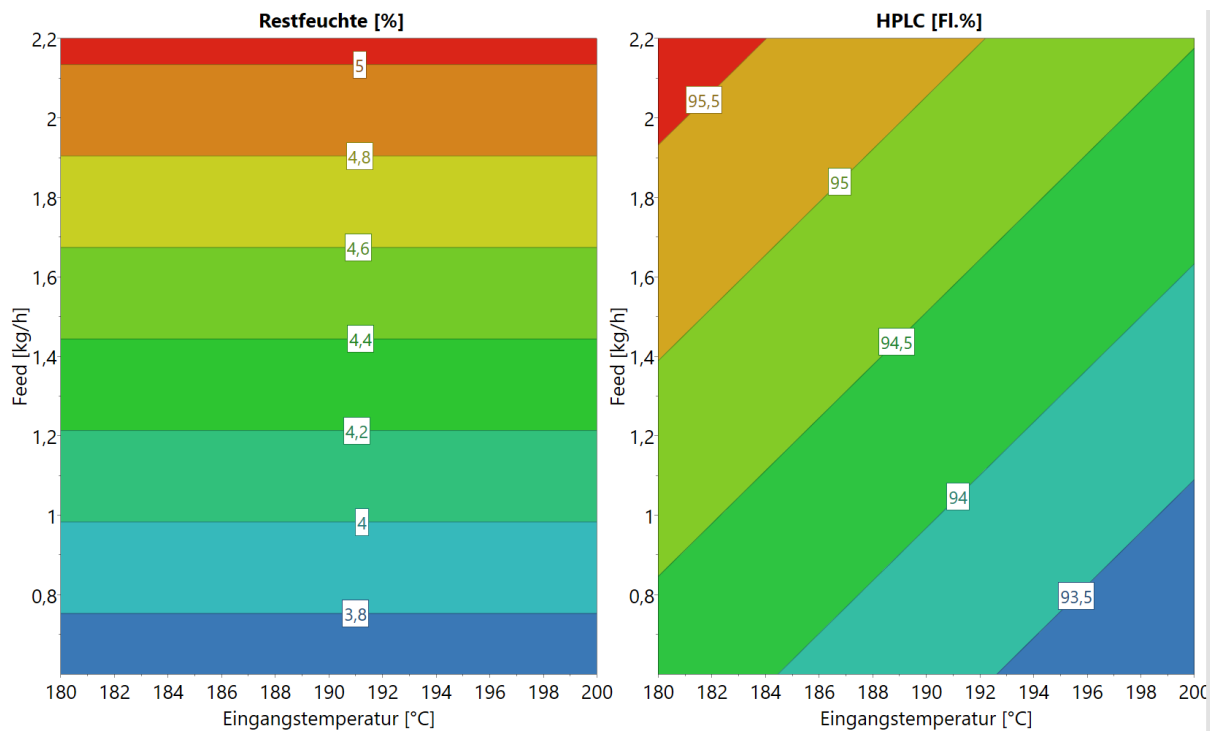


Abb. 4-11 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Counter Plot links Restfeuchte rechts HPLC

### 4.2.2 Ermittlung des optimalen Betriebspunktes

Zur Ermittlung des optimalen Betriebspunktes wurden für eine positive Beurteilung nach Prüfvorschrift die vorgesehenen Grenzwerte eingesetzt. Es sollte ein HPLC Wert von  $\geq 95$  % und eine Restfeuchte von  $\leq 3,5$  % erreicht werden. Tabelle 4-6 zeigt den mit Hilfe der Optimizer Funktion ermittelten Betriebspunkt und die dabei zu erreichenden Antwortparameter. Hier handelt es sich um einen Wert außerhalb des durchgeführten Versuchsfeldes. Für die Ermittlung wurden folgende Bereiche festgelegt: Feed von 0,5 – 2,2 kg/h und Eingangstemperatur von 160 – 210°C.

Tabelle 4-6 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Ergebnisse des ermittelten Betriebspunktes

Parameter	Einheit	Wert	Log(D)	Grafik
Restfeuchte	%	3,6	-1,59	
HPLC	Fl. %	95	-9,63	
Ausgangstemperatur	°C	98,4		

Eingangstemperatur	°C	166,6
Feed	kg/h	0,5

### 4.2.3 Erweiterung und Anpassung im Hauptversuch

Bei dem ermittelten Betriebspunkt handelt es sich um ein extrapolatives Ergebnis, welches durch eine Erweiterung des Versuchsdesigns gefestigt oder gegebenenfalls angepasst wird. So wurde ein weiterer Versuchsplan um den extrapolierten Wert des Optimizers aufgestellt und abgearbeitet. Als Ausgangssuspension wurde frische Suspension aus der Produktion verwendet. Da aus den Versuchen mit Produkt 1 (s. Abschnitt 4.1.3) ein signifikanter Zusammenhang mit der Druckluftzufuhr ermittelt werden konnte, wurde bei der Erweiterung des Versuchsfeldes zu Produkt 2 diese minimiert, damit dieser Einfluss falls nötig mitberücksichtigt werden kann. Die Ergebnisse der erweiterten Designs sind in Tabelle 4-7 aufgeführt.

Tabelle 4-7 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 2: Ergebnisse des Antwortfaktors Restfeuchte bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparametern Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom:

Probenbezeichnung	x <sub>1</sub> : Ausgangstemperatur	x <sub>2</sub> : Eingangstemperatur	x <sub>3</sub> : Druckluftzufuhr	x <sub>4</sub> : Feedstrom	Restfeuchte
Einheit	[°C]	[°C]	[kg/h]	[kg/h]	[%]
SP_005	107	175	6,5	0,8	3,2
SP_006	110	175	6,5	0,5	3,1
SP_007	103,5	165	6,5	0,57	4,2
SP_008	100	165	6,5	0,45	3,5

Bei der statistischen Auswertung werde Punkt SP\_007 nicht miteinbezogen, bei diesem Punkt war noch kein stationärer Zustand bei der Ermittlung des Feedstroms erreicht und somit sind die Ergebnisse für die Auswertung nicht aussagekräftig. Bei der Angleichung an die

Normalverteilung wurde eine logarithmische Transformation durchgeführt. Dabei war jedoch keine optimale Anpassung an die Normalverteilung möglich, was sich im nicht optimalen Verlauf des Residual Normal Probability Plot widerspiegelt. Das Bestimmtheitsmaß besitzt einen Wert von 0,97 das Prognosemaß einen Wert von 0,96. Als signifikante Einflussfaktoren konnten die Ausgangstemperatur und der Feedstrom ermittelt werden. Die normalisierten Koeffizienten für die Ausgangstemperatur = -0,51 und für den Feed von 0,53 haben einen gleichwertigen Einfluss auf die Restfeuchte.

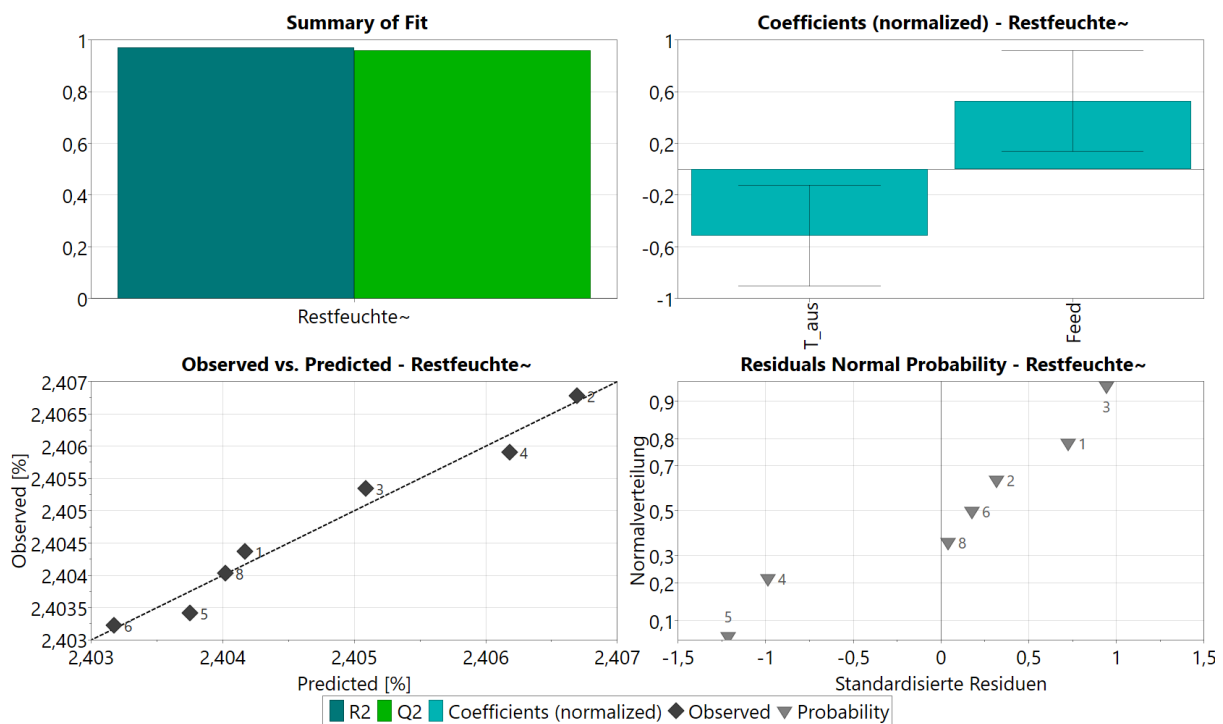


Abb. 4-12 Sprühtrocknung mit erweitertem Versuchsdesign für Produkt 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den Antwortparameter Restfeuchte von links nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot und Residual Normal Probability Plot

Gleichung 4-2 gibt den unskalierten Zusammenhang des ermittelten Modells wieder. In der Gleichung ist die logarithmische Transformation mit enthalten.

$$x_{ges} = 2,41 - 8,94 \cdot 10^{-5} x_1 - 0,001 x_4$$

Gleichung 4-6

$$\text{Restfeuchte \%} = 10^{x_{ges}} - 250$$

$x_1$  Ausgangstemperatur [°C],  $x_2$ : Eingangstemperatur [°C],  $x_3$  Druckluftzufuhr [kg/h],  
 $x_4$ : Feedstrom [kg/h]

Betrachtet man den Counter Plot (s. Abb. 4-13) erkennt man, dass mit steigendem Feedstrom bei gleichbleibender Ausgangstemperatur die Restfeuchte ansteigt. In Richtung z-Achse nach

hinten ist die Eingangstemperatur konstant bei 170°C. Eine Reduzierung der Restfeuchte kann durch Herabsenkung des Feedstroms, sowie der Erhöhung der Ausgangstemperatur erfolgen.

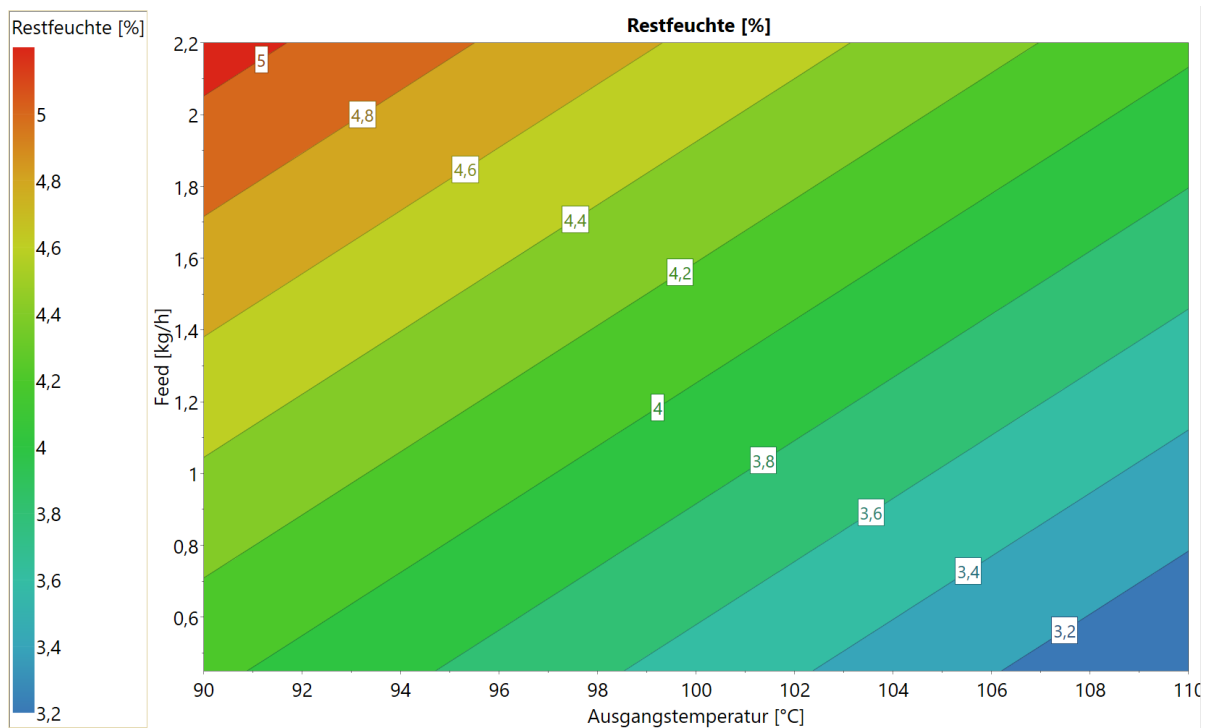


Abb. 4-13 Sprühtrocknung mit erweitertem Versuchsdesign für Produkt 2 Counter Plot

Mittels der Optimizer Funktion wurde bei eingetragenen Grenzwerten von Ausgangstemperatur zwischen 70 und 110 °C und einem Feedstrom von 0,45 – 1,5 kg/h ein Betriebspunkt für eine Restfeuchte von 3,49 % bei einer Eingangstemperatur von 102°C und einem Feedstrom von 0,6 kg/h ermittelt (s. Tabelle 8-5). Da die errechnete Restfeuchte sehr knapp am für die Prüfvorschrift zu erreichenden Grenzwert lag, wurde ein Betriebspunkt bei einer Ausgangstemperatur von 104°C und einem Feedstrom von 0,5 kg/h gewählt um etwas unter dem gewünschten Wert zu liegen. Durch die Regelung ergab sich eine Eingangstemperatur von 180°C. Nach Durchführung des Experiments ergab sich eine Restfeuchte von 3,28 %, welcher innerhalb der Prüfvorschrift liegt.

## 4.3 Produkt 3

### 4.3.1 Durchführung und Ergebnisse der Vorversuche

Die Vorversuche werden mit wieder aufgelöstem Lyophilisat bei einer Konzentration von 180 g/L durchgeführt. Für jeden Versuchspunkt wird ein Liter Ausgangslösung angesetzt. Die Vorgehensweise ist unter Abschnitt 4.1.2 erläutert. Das aufgestellte und durchgeführte Versuchsdesign ist in Tabelle 4-8 zu entnehmen. Als zu variierende Größen wurden die Ein- und Ausgangstemperaturen gewählt, die Druckluftzufuhr wurde konstant gehalten und der Feedstrom ergab sich über die Regelung der Ausgangstemperatur. Wie bei Produkt 2 konnten aus einer vorhergehenden Arbeit im Labormaßstab die Rahmenbedingungen [4] entnommen werden und es wurde ein  $2^2$  vollfaktorielles Versuchsdesign angewandt.

Tabelle 4-8 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 3: Ergebnisse der Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom

<b>Probenbezeichnung</b>	<b>x<sub>1</sub>: Ausgangstemperatur</b>	<b>x<sub>2</sub>: Eingangstemperatur</b>	<b>x<sub>3</sub>: Druckluftzufuhr</b>	<b>x<sub>4</sub>: Feedstrom</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>HPLC</b>
Einheit	[°C]	[°C]	[kg/h]	[kg/h]	[%]	[Fl.%]
SP_001	95	205	8,0	2,1	8,2	96,6
SP_002	85	205	8,0	3,3	9,7	97,0
SP_003	85	185	8,0	1,9	9,1	96,6
SP_004	95	185	8,0	1,7	8,9	96,9

Wie aus der Tabelle 4-8 bereits zu entnehmen ist, sind die HPLC Werte immer in einem Bereich  $\geq 95$  Fl.% und somit über den angegebenen Sollwert. Da die Werte nur in einer Nachkommastelle voneinander abweichen sind die Differenzen zu gering um ein Aussagekräftiges Modell ermitteln zu können. Dies zeigt sich auch an dem ermittelten



Prognosemaß von -0,2 und dem Bestimmtheitsmaß von 0,44. Der HPLC Wert wird nicht weiter für die Optimierung berücksichtigt.

Für die Berechnung eines geeigneten Modells bezüglich der Restfeuchte ist eine exponentielle Transformation des Histogramms durchgeführt worden. Die Angleichung zeigt durch den Residual Normal Probability Plot einen diagonalen Verlauf der Punkte an, dies zeigt eine gute Anpassung an die Normalverteilung. Für die Parameter ergeben sich folgende Werte:  $R^2 = 0,99$  und  $Q^2 = 0,62$ . Die Ein- und Ausgangstemperatur konnten als signifikante Größen ermittelt werden. Die normierten Koeffizienten sind für den Feed = 1,6 und für die Eingangstemperatur = -0,78, somit ist der Einfluss des Feedstroms auf die Restfeuchte doppelt so hoch.

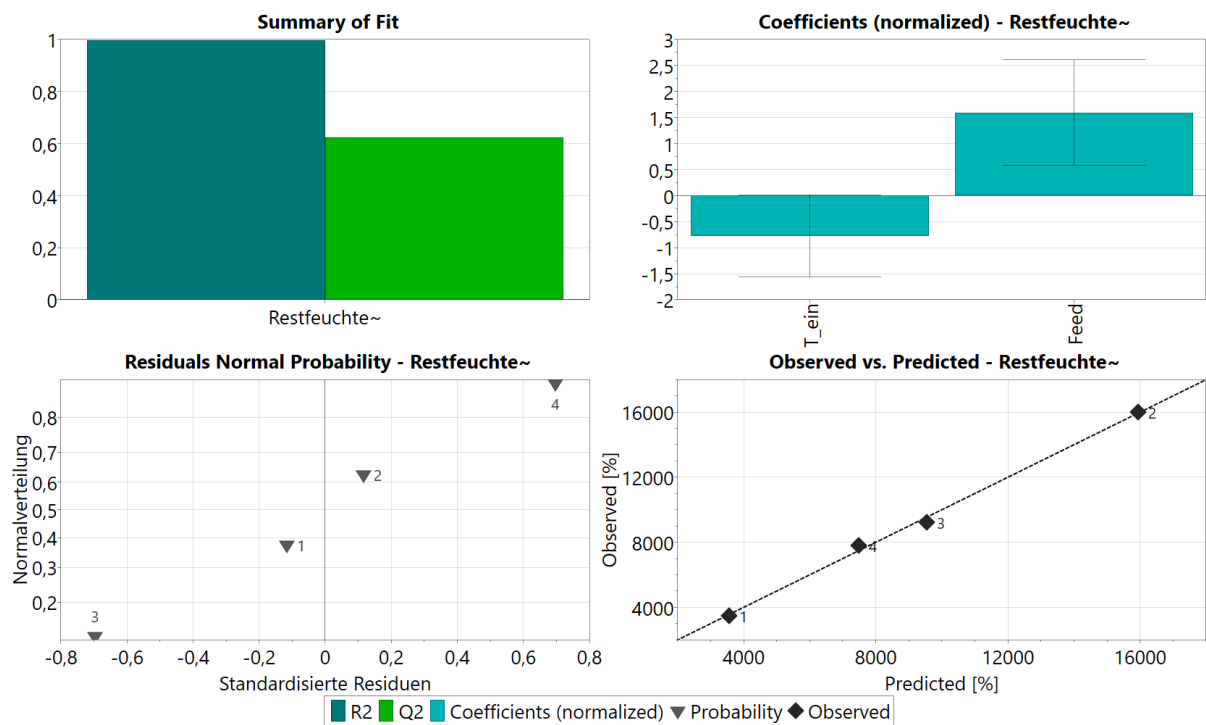


Abb. 4-14 Sprühtrocknung mit erweitertem Versuchsdesign für Produkt 2 Counter Plot

Gleichung 4-7 gibt die unskalierte Beziehung zwischen der Restfeuchte, der Eingangstemperatur und des Feedstroms wieder. Die exponentielle Transformation findet sich in der Gleichung wieder.


$$\text{Restfeuchte \%} = \ln(64424,3 - 402,7x_2 + 10327,1x_4) \quad \text{Gleichung 4-7}$$

$x_1$ : Ausgangstemperatur [°C],  $x_2$ : Eingangstemperatur [°C],  $x_3$ : Druckluftzufuhr [kg/h],  
 $x_4$ : Feedstrom [kg/h]

### 4.3.2 Ermittlung des optimalen Betriebspunktes

Mittels der Optimizer Funktion wird ein Betriebspunkt ermittelt. Aus der Prüfvorschrift entnommene Grenzwerte sind für die Restfeuchte  $\leq 6\%$  und für den HPLC Wert  $\geq 95\%$ . Die signifikanten Designparameter sind in einem Bereich für die Eingangstemperatur von  $185\text{ °C} - 215\text{ °C}$  und für den Feedstrom von  $0,5 - 2,5\text{ kg/h}$  festgelegt worden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-9 aufgelistet.

Tabelle 4-9 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 3 Ergebnisse des ermittelten Betriebspunktes

Parameter	Einheit	Wert	Log(D)	Grafik
Restfeuchte	%	5,5	-7,43	
Ausgangstemperatur	°C	94		
Eingangstemperatur	°C	187,5		
Feed	kg/h	1,1		

### 4.3.3 Erweiterung und Anpassung im Hauptversuch

Der ermittelte Betriebspunkt befindet sich außerhalb des Versuchsfeldes. Um den Betriebspunkt wurde ein neues Versuchsdesign entworfen und durchgeführt. Für die Hauptversuche konnte frische Suspension aus der Produktion verwendet werden. Die Druckluftzufuhr wurde auf 6,5 kg/h gesenkt, da unter Abschnitt 4.1.4 ein signifikanter Einfluss zur Druckluftzufuhr ermittelt wurde. Tabelle 4-10 führt die durchgeführten Versuchspunkte auf.

Tabelle 4-10 Durchgeführte Versuchspunkte für Produkt 3 mit den eingestellten Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur und konstanter Druckluftzufuhr, sich ergebenden Feedstrom und den Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC:

<b>Probenbezeichnung</b>	<b>x<sub>1</sub>: Ausgangstemperatur</b>	<b>x<sub>2</sub>: Eingangstemperatur</b>	<b>x<sub>3</sub>: Druckluftzufuhr</b>	<b>x<sub>4</sub>: Feedstrom</b>	<b>Restfeuchte</b>
Einheit	[°C]	[°C]	[kg/h]	[kg/h]	[%]
SP_005	107	190	6,5	1,14	6,5
SP_006	110	185	6,5	1,02	6,2
SP_007	115	190	6,5	0,5	5,7
SP_008	115	200	6,5	1,2	5,8
SP_009	110	200	6,5	1,9	6,6

Das Bestimmtheitsmaß besitzt einen Wert von 0,99 und das Prognosemaß einen Wert von 0,95. Als signifikante Einflussgrößen konnten die Ausgangstemperatur und der Feedstrom festgestellt werden. Dabei ist der Feedstrom auch als quadratischer Term enthalten. Die Koeffizienten sind in der normierten Darstellung Ausgangstemperatur = -2,90, Feed = 2,26 und  $\text{Feed}^2 = 1,15$ . Die Normalverteilung ist durch eine logarithmische Transformation durchgeführt, jedoch erkennt man im Residuals Normal Probability Plot keinen optimalen Verlauf der Diagonalen. Die Experimente liegen direkt auf der ermittelten Regressionsgeraden.

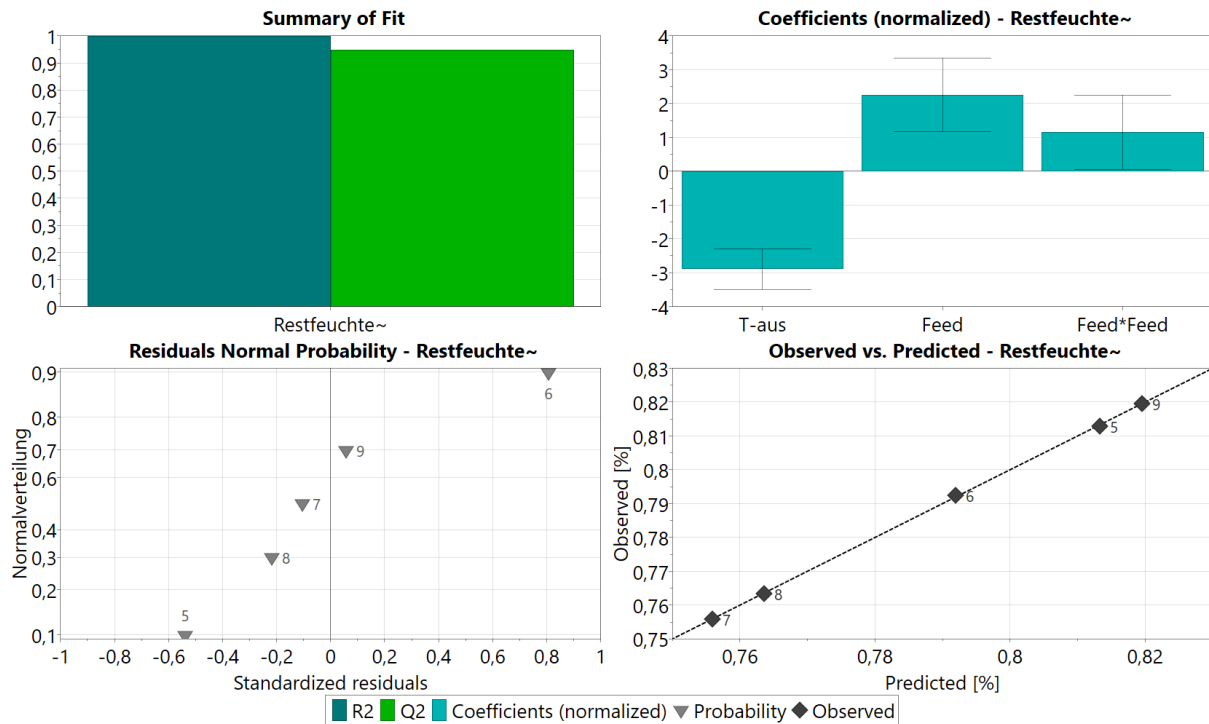


Abb. 4-15 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 3 von links oben nach rechts unten: Summary of Fit, Coefficient Plot, Residuals Normal Probability Plot und Observed vs. Predicted

Gleichung 4-8 gibt den unskalierten Zusammenhang zwischen der Restfeuchte und den signifikanten Einflussfaktoren wieder. In dieser Gleichung ist die logarithmische Angleichung an die Normalverteilung mit enthalten.

$$x_{ges} = 1,493 - 0,006 x_1 - 0,018 x_4 + 0,0168 x_4^2$$

Gleichung 4-8

$$\text{Restfeuchte \%} = 10^{x_{ges}}$$

$x_1$ : Ausgangstemperatur [°C],  $x_2$ : Eingangstemperatur [°C],  $x_3$ : Druckluftzufuhr [kg/h],  
 $x_4$ : Feedstrom [kg/h]

In Abb. 4-16 ist der Zusammenhang zwischen der Restfeuchte, dem Feedstrom und der Ausgangstemperatur grafisch dargestellt. Durch den quadratischen Term des Feedstroms ist eine Krümmung der Isolinien zu erkennen. Eine Erhöhung der Ausgangstemperatur und eine Erniedrigung des Feedstroms führt, unter Berücksichtigung der Krümmung des quadratischen Terms, zu einer Erniedrigung der Restfeuchte.

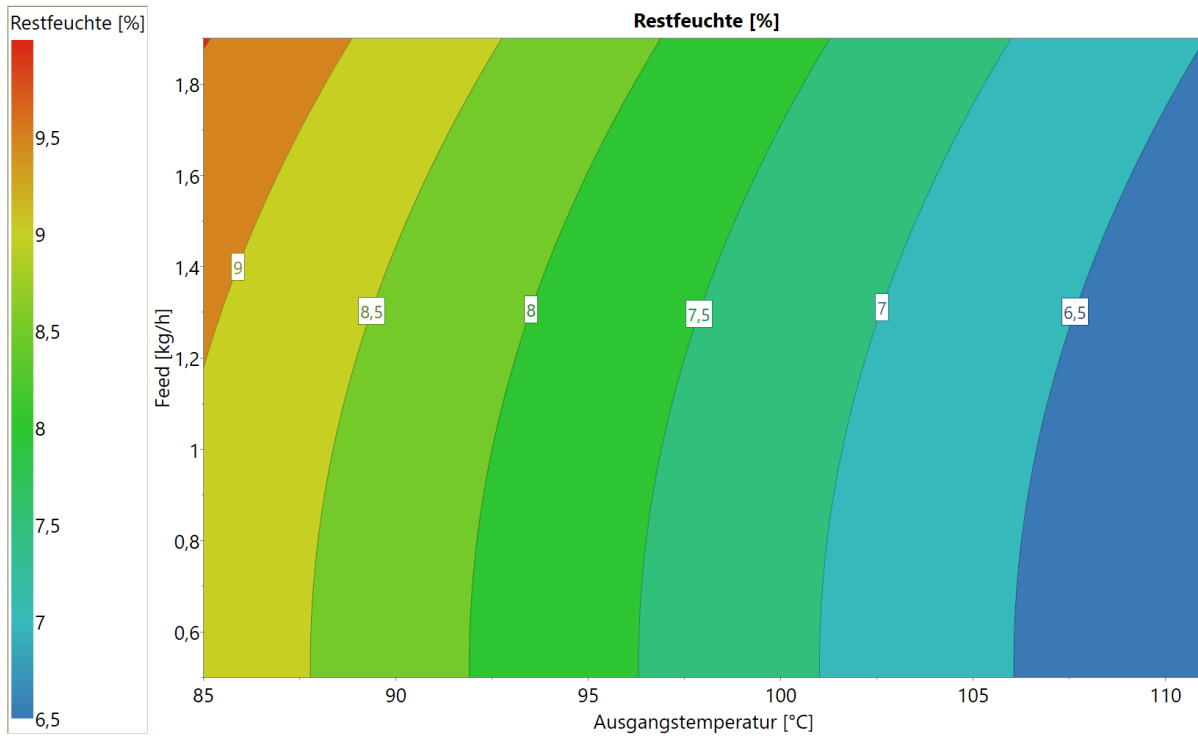


Abb. 4-16 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 3 Counter Plot bei konstanter Eingangstemperatur

Mit Hilfe der Optimizerfunktion wurde ein lokales Optimum ermittelt. Dabei wurden als Eingangsgrößen der Feedstrom von 0,5-1 kg/h und die Ausgangstemperatur von 90-115°C variiert.

Tabelle 4-11 Ergebnisse des extrapolierten Betriebspunktes von Produkt 3

Parameter	Einheit	Wert	Log(D)	Grafik
Restfeuchte	%	5,70071	-0,770354	
Ausgangstemperatur	°C	115		
Eingangstemperatur	°C	200		
Feed	kg/h	0,526371		

Um den optimalen Feedstrom zu erreichen, wird der Hauptversuch bei einer Eingangstemperatur von 187°C, einer Ausgangstemperatur von 112°C und einem Feedstrom von 0,52 kg/h durchgeführt. Die erreichte Restfeuchte beträgt 5,4 %.

#### 4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Abb. 4-17 zeigt die Fotoaufnahmen der Produkte 1 – 3 auf der linken Seite das lyophilisierte und auf der rechten Seite das sprühgetrocknete Produkt. Das gefriergetrocknete Produkt ist nach der Trocknung gesiebt bzw. vermahlen worden, um die gewünschten Partikeleigenschaften zu erhalten. Das Lyophilisat weist durch die Kristallbildung während des Einfrierens eine kristalline Morphologie auf, wohingegen das sprühgetrocknete Produkt feiner und pulverförmig ist.



Abb. 4-17 Gegenüberstellung der Produkte links: Lyophilisiert rechts: Sprühgetrocknetes Produkt

Tabelle 4-12 gibt eine Zusammenfassung der optimierten Betriebspunkte und der mit diesen erreichten Werten der Restfeuchte wieder. Unter dem Punkt Handling wurden das hygroskopische Verhalten des Produktes und die Verkrustung der Düse berücksichtigt. Produkt 1 und 3 zeigen stark hygroskopisches Verhalten. Eine Verkrustung der Düse trat bei Produkt 1 auf. Für alle drei Produkte konnte die gewünschte Restfeuchte erreicht werden. Wie zu erkennen ist, sind die Ein- und Ausgangstemperaturen für jedes Produkt unterschiedlich, was darauf schließen lässt, dass die Produkte für eine Sprühtrocknungseignung immer individuell betrachtet werden müssen.

Tabelle 4-12: Zusammenfassung der Ergebnisse bei optimierten Betriebspunkt

	<b>Einheit</b>	<b>Produkt 1</b>	<b>Produkt 2</b>	<b>Produkt 3</b>
<b>Eingangstemperatur</b>	[°C]	145	180	187
<b>Ausgangstemperatur</b>	[°C]	85	104	112
<b>Druckluftzufuhr</b>	[kg/h]	6,5	6,5	6,5
<b>Feedstrom</b>	[kg/h]	0,8	0,5	0,5
<b>Restfeuchte</b>	[%]	5,1	3,3	5,5
<b>Sollwert Restfeuchte</b>	[%]	$\geq 5$	$\geq 3,5$	$\geq 6$
<b>Handling</b>	[-]	schlecht	sehr gut	gut

## 5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Eignung von drei diagnostischen Einsatzstoffen auf die Sprühtrocknung untersucht. Die Überführung in ein trockenes Pulver dient der Lager- und Transportfähigkeit, zudem ist die Trocknung notwendig, um eine Aufkonzentrierung bei der Weiterverarbeitung des Produktes zu ermöglichen. Die Einhaltung von Prüfparametern im Diagnostischen und Pharmabereich ist zwingend notwendig. So werden die einzustellenden Parameter auf den Grenzwert der Restfeuchte und den HPLC Werten analysiert um in einem ersten Schritt diese Kriterien erfüllen zu können. Die Versuche werden an einer mobilen Testanlage der Firma GEA durchgeführt. Mittels Design of Experiments konnten je nach Verfügbarkeit der Produkte erste Untersuchungen durchgeführt und auch optimiert werden.

### 5.1 Produkt 1

Als Designvariablen des Produktes 1 wurden die Druckluftzufuhr der Zweistoffdüse sowie die Ein- und Ausgangstemperatur gewählt. Es wurden elf Versuchspunkte durchgeführt, 8 Versuchspunkte für den vollfaktoriellen  $2^3$  Versuchsplan und 3 Versuche die Center Point Bestimmung. Aus den Ergebnissen konnte ein stabiles aussagekräftiges Modell entwickelt werden. Bei der Auftragung der Punkte in Abb. 4-7 sieht man, dass die Versuchspunkte 1 und 4 sehr weit vom ermittelten Modell entfernt liegen. Da diese Ausreißer nur bei der Bestimmung der Restfeuchte auftraten ist der Fehler bei der Restfeuchtebestimmung zu vermuten. Produkt 1 weist extrem hygroskopisches Verhalten auf so könnte der Fehler bei einer fehlerhaften Aufbewahrung der Probe liegen. Sollte der Stopfen sich gelöst haben, bzw. der Deckel der Braunglasflasche nicht richtig verschlossen gewesen sein so ist bei der Restfeuchtebestimmung mit einer Abweichung von bis zu 0,5 % (Erfahrungswerte mit dem Produkt aus der Analytik mit lyophilisierten Proben) zu rechnen. Somit kann Punkt 1 erklärt werden, welcher eine zu hohe Restfeuchte zum ermittelten Modell aufweist. Er wird für die Modellbetrachtung mitberücksichtigt, da die Prognosefähigkeit (s. Abschnitt 4.1.2) ein gutes Modell beschreiben kann. Bei Ausreißer 4 handelt es sich um einen Messwert, welcher einen zu niedrigen Restfeuchtegehalt aufweist. Dieser ließ sich in einem ersten Schritt nicht erklären, jedoch liegt die Begründung vermutlich in dem Einflussfaktor der Druckluftzufuhr, welche als signifikante Größe im erweiterten DoE ermittelt werden konnte (s. Abschnitt 4.1.3). Für diesen Punkt lag die Ausgangstemperatur bei 85°C und einer Druckluftzufuhr von 6,5 kg/h. Mit einer Erniedrigung der Druckluftzufuhr konnte in genau diesem Versuchsbereich eine Signifikanz ermittelt werden, was den niedrigen Wert der Restfeuchte erklären könnte.



Der HPLC Wert von  $\geq 95$  Fl. % konnte bei keinem der Messpunkte erreicht werden. (s. Tabelle 4-1) Dies lag daran, dass für die Vorversuche wieder aufgelöstes Lyophilisat bereits eine thermische Beeinflussung erfahren hat und dadurch der Ausgangswert der HPLC schon am Anfang sehr niedrig war. Dieser Verdacht konnte dadurch bestätigt, indem das Ausgangsmaterial analysiert wurde und einen Anfangswert von nur 96 Fl. % besaß. Die Verluste liegen somit im Bereich von ca. 3 %. Mit frischer Lösung aus der Produktion sollte der Grenzwert erreicht werden. Der HPLC Wert wurde nur für die erste Optimierung verwendet und für die weitere Betrachtung nicht mehr miteinbezogen.

Es konnten für die Restfeuchte und den HPLC- Wert signifikante Einflussfaktoren ermittelt werden. Dabei hat auf die Restfeuchte der Feedstrom und auf den HPLC Wert die Ein- und Ausgangstemperatur einen signifikanten Einfluss. (s. Abb. 4-4). Wie zu erwarten war, sind wie Antwortfaktoren bei Anpassung an den notwendigen Grenzwert gegenläufig. Eine Verringerung der Restfeuchte, mittels Erniedrigung des Feedstroms, welches mit einer Erhöhung der Ausgangstemperatur einhergeht endet mit einem schlechteren HPLC Wert. Dies wird mit dem Optimizer berücksichtigt und ein optimaler Betriebspunkt berechnet. Für die Optimizerfunktion mussten Grenzwerte festgelegt werden, welche den Rahmen der Optimierung abstecken. Als Grenze für den Feedstrom wurde ein Wert von 0,5 kg/h festgelegt, da ein geringerer Wert als nicht mehr praktikabel, durch die zu lange Produktionszeit angesehen wird. Für die Ausgangstemperatur ist ein Wert von 60°C gesetzt worden, da unter dieser Temperatur eine zu hohe Feuchtigkeit vermutet wird. Der errechnete Wert lag außerhalb des Versuchsfeldes, es wurde also stark extrapoliert.

Aufgrund der Regelung konnte der ermittelte Betriebspunkt nicht gefahren werden. Mit den ermittelten Ein –und Ausgangstemperaturen konnte der ausgerechnete Feedstrom nicht erreicht werden. Da der Feedstrom wie in Abschnitt 4.1.2 den größten Einfluss hat wurde der Feedstrom konstant gehalten und somit die Regelung umgangen. Der ermittelte Wert der Restfeuchte nach diesem Versuchspunkt lag mit 5,7 % über den Gewünschten Wert von  $\leq 5$  %. Da der stark extrapolierte Wert nicht das gewünschte Ergebnis erzielen konnte wurde das Versuchsfeld um den extrapolierten Wert herum erweitert (s. Tabelle 4-3) um andere Einflussfaktoren ausschließen zu können.

Nach einer erneuten statistischen Auswertung innerhalb des neuen Versuchsfeld ergaben sich andere signifikante Einflussfaktoren (s. Abb. 4-6). Dabei konnte eine Signifikanz zur Ausgangstemperatur und der Druckluftzufuhr festgestellt werden, welche ungefähr einen

gleichen Einfluss haben. In diesem Feedbereich von 0,5-0,8 kg/h zeigte, dass bei einer Erniedrigung der Druckluftzufuhr eine Erniedrigung der Restfeuchte festzustellen ist. Ein Gegenteiliger Effekt bei der Druckluft wäre anzunehmen, da die mittlere Tropfengröße wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben proportional zur Fördermenge und Viskosität und umgekehrt proportional zum Zerstäuberdruck ist. Somit werden die Partikel durch die Erniedrigung des Feedstroms und Erhöhung des Zerstäuberdruckes kleiner und sollten zu einer geringeren Restfeuchte führen. Das, wie ermittelt wurde eine Erniedrigung der Druckluftzufuhr zu gewünschten Restfeuchte führt, kann evtl. durch das beobachtete Verstopfen des Filters während der Versuchsdurchführung erklärt werden (s. Abschnitt 4.1.5). Die erzeugten sehr kleinen Partikel konnten vom Zyklon nicht mehr optimal abgeschieden werden und wurden somit mit der Abluft in den Filter gelangen. Dieser baute dann einen Gegendruck auf. Die Erhöhung des Gegendruckes führt dazu, dass bei gleichbleibender Kompressorleistung der Heizluft weniger Trocknungsgas zur Verfügung stehen kann und somit die Restfeuchte ansteigt.

Mit der Optimizer Funktion konnte ein Wert mit einem laut statisch optimalen Ergebnis  $\log(D)=-10$  ermittelt werden. Dieser Wert befand sich nun innerhalb des Versuchsfeldes.

## 5.2 Produkt 2

Für Produkt 2 wird in einer ersten Versuchsreihe ein DoE mit einem  $2^2$  vollfaktoriellen Versuchsdesign ausgeführt. Begründet liegt diese Entscheidung an dem nur begrenzt zur Verfügung stehenden Ausgangsmaterial und das erste Machbarkeitsversuche in einer vorgehenden Arbeit im Labormaßstab durchgeführt wurden und hier schon eine Richtung im Bereich der Eingangstemperatur abzusehen ist [4]. Die Druckluftzufuhr der Zweistoffkomponentendüse ist konstant bei 8 kg/h eingestellt. Es wurden nur die Eingangs- (180 – 200 °C) und die Ausgangstemperatur (90 -100 °C) variiert. Eine eindeutige Signifikanz der Restfeuchte konnte zum Feedstrom ermittelt werden. Bei den HPLC Werten ist keine eindeutige Signifikanz erkennbar. Dies ist begründet an den sehr ähnlichen Analyseergebnissen, welche in einem Bereich von 94,3 – 95,3 Fl.% liegen. Um einen Trend zu erkennen, ist das ermittelte Model für eine Optimierung verwendet worden. Dabei wurden die Ausgangstemperatur und der Feedstrom im ermittelten Modell mitberücksichtigt.

Als Grenzwerte für die Optimierung wurden ein HPLC  $\geq 95$  Fl.% und einer Restfeuchte von  $\leq 3,5$  % berücksichtigt. Es konnte ein extrapolativer Betriebspunkt ermittelt werden, welcher laut Berechnung die gewünschten Ergebnisse erzielen kann.

Für die Hauptversuche konnte frische Suspension direkt aus der Produktion verwendet werden. Da die frische Ausgangslösung keine thermische Vorbelastung erhalten hat und somit den Grenzwert unter der Berücksichtigung der ersten Optimierung erreichen sollte, wurde aus diesem und aus zeitlichen Gründen der HPLC Wert nicht weiter mitberücksichtigt. Bei der statistischen Auswertung wurden alle Versuchspunkte miteinbezogen um die Anzahl der Freiheitsgrade bei der Berechnung zu erhöhen und somit ausschließen zu können, dass die im Vorversuch sehr guten Werte des Bestimmtheitsmaßes von den geringen Freiheitsgraden herrührt (s. Abb. 4-12). Versuchspunkt SP\_007 der durchgeführten Hauptversuche konnte nicht mit in die statistische Auswertung genommen werden, bei diesem Versuchspunkt war noch kein stationärer Zustand erreicht und somit wurde er nicht weiter berücksichtigt. Da bei Produkt 1 bei Feedströmen von 0,5 – 0,8 kg/h die Druckluftzufuhr einen signifikanten Einfluss auf die Restfeuchte hatte wurde die Erniedrigung der Druckluftzufuhr bei der Erweiterung des Versuchsfeldes miteinbezogen. Die Signifikanz zur Druckluft konnte zu Produkt 2 nicht erwiesen werden. Die erweiterten Experimente lagen immer unterhalb des gewünschten Restfeuchtwertes von  $\leq 3,5$  %, nämlich zwischen 3,1 – 3,5 %.

Im Residual Normal Probability Plot zeigt sich keine Diagonale Linie, auf welcher sich die Experimente befinden sollten um optimal einer Normalverteilung zu folgen. Es wurde eine logarithmische Transformation durchgeführt. Als signifikante Größen ergaben sich die Ausgangstemperatur und der Feedstrom, wobei beide Einflussgrößen mit gleicher Wertigkeit zu betrachten sind. Der optimierte Betriebspunkt befindet sich innerhalb des Versuchsfeldes. Eine Reduzierung des Feedstroms und eine Erhöhung der Ausgangstemperatur führen zu einer Erniedrigung der Restfeuchte. Da der ermittelte Betriebspunkt sehr nah an dem Grenzwert für die Restfeuchte lag, wurde die Ausgangstemperatur für den letzten Versuchspunkt um 2°C erhöht und der Feedstrom auf 0,5 kg/h reduziert. Es ergab sich eine Restfeuchte von 3,28%, welche unterhalb des gewünschten Bereichs liegt.

### 5.3 Produkt 3

Wie bei Produkt 2 gab es vorhergehend Sprühtrocknungsversuche im Labormaßstab. Auf Grundlage dessen wurde ein vollfaktorielles Versuchsdesign mit insgesamt 4 Experimenten

ausgewählt. Der HPLC Wert wich um nur eine Kommastelle voneinander ab somit konnte kein aussagekräftiges Modell entwickelt werden. Bestätigt wird das durch das negative Prognosemaß von -0,2. Der HPLC Wert wurde für die Optimierung nicht mitberücksichtigt, da er sich im Bereich von 97-96,6 Fl.%, welcher immer über dem zu erreichenden HPLC-Wert von über 95 Fl.% liegt. Für die Restfeuchte konnte ein aussagekräftiges Modell entwickelt werden. Für die Angleichung an eine Normalverteilung wurde eine exponentielle Transformation durchgeführt. Somit konnte ein Bestimmtheitsmaß von 0,99 und einem Prognosemaß von 0,62 erreicht werden. Dies ergibt eine Abweichung von 0,27, was für ein gutes Modell spricht. Als signifikante Einflussgrößen wurden die Eingangstemperatur und der Feedstrom ermittelt, wobei der Feedstrom einen doppelt so hohen Einfluss besitzt. Eine Erhöhung der Eingangstemperatur und eine Erniedrigung des Feedstromes führen in dem experimentell durchgeführten Bereich zu einer Erniedrigung der Restfeuchte.

Aus der Prüfvorschrift ergibt sich eine optimale Restfeuchte bei einem Wert von  $\leq 6\%$ . Dieser konnte nicht erreicht werden. Mit Hilfe der Optimizerfunktion konnte ein Betriebspunkt ermittelt werden, welcher statistisch zu einer Restfeuchte von 5,5 % führen sollte. Da dieser Wert extrapolativ bestimmt wurde, wurde zur Bestätigung um diesen Punkt herum ein erneutes Versuchsdesign entwickelt und durchgeführt. Da zu Produkt 1 eine Signifikanz zur Druckluftzufuhr festgestellt wurde, wurde diese für die Erweiterung der Experimente auf 6,5 kg/h reduziert. Für die Erweiterung konnte wieder eine Regressionsgerade ermittelt werden. Wobei in diesem Bereich eine Signifikanz zur Ausgangstemperatur und zum Feedstrom ersichtlich ist. Der Feedstrom ist zusätzlich auch noch als quadratischer Term enthalten. Die Regressionsgerade kann die experimentellen Daten direkt mit den für das Modell errechneten in Zusammenhang bringen (s. Abb. 4-15 Observed vs. Predicted Plot).

Mit der Optimizerfunktion konnte ein Optimum bei einem Wert für die Restfeuchte von 5,7 % ermittelt werden. Dieser konnte gefahren werden und führte nach Durchführung des Versuchspunktes zu einer Restfeuchte von 5,4

## 6 Ausblick

Die Sprühtrocknung als alternative Technologie zur Gefriertrocknung zeigt bei der Anwendung für die drei ausgewählten diagnostischen Einsatzstoffe großes Potential. Da die ermittelten Betriebspunkte nur hinsichtlich HPLC Wert und Restfeuchte optimiert wurden, sollte in einem weiteren Schritt eine Überprüfung aller notwendigen Roche Vorgaben überprüft werden. Sind diese positiv beurteilt, ist eine produktspezifische Anwendung der Sprühtrocknung denkbar. Die Sprühtrocknung sollte nicht als kompletter Ersatz für die Lyophilisationsanlagen dienen, es wäre mehr eine Erweiterung des Technologieparks in Betracht zu ziehen. Ein entscheidender Vorteil besteht in der Flexibilität bei variierenden Produktionsvolumina und den geringeren Betriebs- sowie Investitionskosten.

In anlehenden Studien könnten weitere Untersuchungen bezüglich einer Verbesserung des Handlings vorgenommen werden. Für die Evaluation weiterer Produkte ist eine individuelle Anpassung der signifikanten Größen notwendig. Ob die Sprühtrocknung als Alternativverfahren im weiteren Verlauf des Projektes in Betracht zu ziehen ist, muss in einem Business Case berechnet werden. In diesem werden die Kosten einer Neuanschaffung die Betriebskosten, sowie die Kosten und der Aufwand der Änderung der bereits bestehenden Produktionsprozesse den potentiellen Einsparungen durch das Alternativverfahren gegenübergestellt.

## 7 Literaturverzeichnis

### Literatur

- [1] H. Chmiel, R. Takors und D. Weuster-Botz, *Bioprozesstechnik*, 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum, 2018.
- [2] İ. Dinçer, *Refrigeration systems and applications*. Chichester: Wiley, 2003.
- [3] A. Ciurzyńska und A. Lenart, „Freeze-Drying - Application in Food Processing and Biotechnology - A Review“, *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, Jg. 61, Nr. 3, S. 331, 2011.
- [4] Magdalena Hock, „Spray drying - a Feasibility Study for Products of Roche Diagnostics: Master Thesis“, Friedrich-Alexander-University Erlangen, Apr. 2014.
- [5] *Über Roche Diagnostics*. [Online] Verfügbar unter: <https://www.roche.com/de/about/business/diagnostics/about-diagnostics.htm>. Zugriff am: Jul. 25 2018.
- [6] N. A. Campbell, J. B. Reece, A. Kratochwil und T. Lazar, Hg., *Biologie*, 8. Aufl. München: Pearson Studium, 2012.
- [7] G. Püschel, *Taschenlehrbuch Biochemie: 70 Tabellen*. Stuttgart: Thieme, 2011.
- [8] P. C. Heinrich, M. Müller, L. Graeve und G. Löffler, Hg., *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, 9. Aufl. Berlin: Springer, 2014.
- [9] Rupprecht, H., „Physikalisch-chemische Grundlagen der Gefriertrocknung“ in *Paperback APV*, Bd. 35, *Lyophilisation: (ein Seminar der APV vom 23. - 24. November 1992 in Würzburg)*, D. Essig, R. Oschmann und Essig-Oschmann, Hg., Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges, 1993.
- [10] T. A. Jennings, *Lyophilization: Introduction and basic principles*. New York: Informa Healthcare, 1999.
- [11] A. I. Liapis, M. L. PIM und R. Bruttini, „Research and Development Needs and Opportunities in Freeze Drying“, *Drying Technology*, Jg. 14, Nr. 6, S. 1265–1300, 1996.
- [12] P. Haseley und G.-W. Oetjen, *Freeze-Drying*, 3. Aufl. Newark: John Wiley & Sons Incorporated, 2017.
- [13] G.-W. Oetjen, *Gefriertrocknen*. Weinheim: VCH, 1997.
- [14] F. Franks und T. Auffret, *Freeze-drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: [principles and practice]*. Cambridge: RSC Publishing, 2009.
- [15] *aprentas, Laborpraxis Band 3: Trennungsmethoden*, 6. Aufl., 2017.

- [16] M. J. Pikal, „Freeze-Drying of Proteins“ in *ACS symposium series*, Bd. 567, *Formulation and delivery of proteins and peptides: Developed from a symposium ... at the 205th National Meeting of the American Chemical Society, Denver, Colorado, March 28 - April 2, 1993*, J. L. Cleland, Hg., Washington, DC: ACS, 1994, S. 120–133.
- [17] M. Kramer, „Innovatives Einfrierverfahren zur Minimierung der Prozesszeit von Gefriertrocknungszyklen“, Stuttgart, 1999. [Online] Verfügbar unter: [http://www2.chemie.uni-erlangen.de/services/dissonline/data/dissertation/Martin\\_Kramer/html/kramer.html](http://www2.chemie.uni-erlangen.de/services/dissonline/data/dissertation/Martin_Kramer/html/kramer.html). Zugriff am: Mai. 02 2018.
- [18] K. Masters, *Spray drying handbook*, 5. Aufl. Harlow: Longman Scientif. & Techn, 1991.
- [19] W. Rähse und O. Dicoi, „Produktdesign disperser Stoffe: Industrielle Sprühtrocknung“, *Chemie Ingenieur Technik*, Jg. 81, Nr. 6, S. 699–716, 2009.
- [20] C. Anandharamakrishnan und S. P. Ishwarya, *Spray drying techniques for food ingredient encapsulation*. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
- [21] P. Walzel, „Zerstäuben von Flüssigkeiten“, Jg. 62, Nr. 12, S. 983–994, 1990.
- [22] W. D. Wu *et al.*, „Towards spray drying of high solids dairy liquid: Effects of feed solid content on particle structure and functionality“, *Journal of Food Engineering*, Jg. 123, S. 130–135, 2014.
- [23] *Aufnahme einer Dampfdruckkurve*. [Online] Verfügbar unter: <https://lp.uni-goettingen.de/get/text/629>. Zugriff am: Mrz. 29 2018.
- [24] P. Day, A. Manz und Y. Zhang, Hg., *Microdroplet Technology: Principles and Emerging Applications in Biology and Chemistry*. New York, NY: Springer, 2012.
- [25] G. H. McKinley und M. Renardy, „Wolfgang von Ohnesorge“, *Phys. Fluids*, Jg. 23, Nr. 12, S. 127101, <http://web.mit.edu/nmf/publications/GHM171.pdf>, 2011.
- [26] GEA Process Engineering A/S, Hg., „spray-drying-small-scale-pilot-plants-gea\_tcm24-34874“. [Online] Verfügbar unter: [https://www.gea.com/en/binaries/spray-drying-small-scale-pilot-plants-gea\\_tcm11-34874.pdf](https://www.gea.com/en/binaries/spray-drying-small-scale-pilot-plants-gea_tcm11-34874.pdf).
- [27] M. Bohnet, „Zyklonabscheider“ in *Handbuch des Umweltschutzes und der Umweltschutztechnik: Band 3: Additiver Umweltschutz: Behandlung von Abluft und Abgasen*, H. Brauer, Hg., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1996, S. 58–88.
- [28] „pharmaceutical-spray-drying-brochure\_tcm24-23998“, [https://ac.els-cdn.com/S0260877400002284/1-s2.0-S0260877400002284-main.pdf?\\_tid=8578f007-](https://ac.els-cdn.com/S0260877400002284/1-s2.0-S0260877400002284-main.pdf?_tid=8578f007-)

- 672b-449b-996e-  
2c30def0a169&acdnat=1532508574\_1c8675f175d64024b915ae9540ffdae5.
- [29] Novo Nordisk A/S und S. Andersen, „Spray drying vs. freeze drying: What are the pros and cons ?“, Mainz.
- [30] C. Ratti, „Hot air and freeze-drying of high-value foods: A review“, *Journal of Food Engineering*, Jg. 49, Nr. 4, S. 311–319, 2001.
- [31] DAZ.online, *Sprühtrocknung – so schnell kann Trocknen gehen!* [Online] Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-16-2012/spruehtrocknung-so-schnell-kann-trocknen-gehen>. Zugriff am: Jul. 25 2018.
- [32] L. Eriksson, *Design of experiments: Principles and applications ; [IID 1016 ; training course]*. Umea, Stockholm: Umetrics AB; Learnways AB, 2000.
- [33] K. Siebertz, D. van Bebber und T. Hochkirchen, *Statistische Versuchsplanung: Design of Experiments (DoE)*, 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Vieweg, 2017.
- [34] D. C. Montgomery, *Design and analysis of experiments*, 8. Aufl. Hoboken, NJ: Wiley, 2013.
- [35] *MODDE: Pro*. Malmö: Umetrics Sartorius stedim, 2018.
- [36] Søren Terp Madsen, „GEA Spray Dryer Mobile Minor: in reinforced execution for aqueous feeds“. Tender No. 322-0000-1, Jul. 2015.
- [37] G. Oesterle, *Prozessanalytik: Grundlagen und Praxis*. München, Wien: Oldenbourg, 1995.
- [38] G. Richter, *Praktische Biochemie: Grundlagen und Techniken ; 193 Abbildungen, 19 Tabellen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme verlag, 2003.
- [39] GEA Process Engineering A/S, „Instruktion für MOBILE MINOR™ Modell MM-PSR: Systembeschreibung“, Søborg 0110-1120.
- [40] GEA Process Engineering A/S, „MOBILE MINOR™ Model MM-PSR: Project no.: 093-2318/P42141.14.01035.01“. [Online] Verfügbar unter: <http://www.gea.com>.



## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 2-1 Strukturebenen von Proteinen a) Primär-, b) Sekundär-, c) Tertiär-, und d) Quartärstruktur.....	4
Abb. 2-2 Darstellung der Teilprozesse bei der Gefriertrocknung.....	5
Abb. 2-3 Dampfdruckkurve von Wasser.....	6
Abb. 2-4 Wärmeübertragung und Wasserdampftransport bei der Primärtrocknung [17].....	8
Abb. 2-5 Schematische Darstellung einer Gefriertrocknungsanlage.....	9
Abb. 2-6: Prozessschritte Sprühtrocknung (1) Zerstäubung (2) Sprühnebel (3) Verdampfung der Restwärme (4) Partikeltrennung [19].....	10
Abb. 2-7 Schematische Darstellung der Entstehung eines monodispersen Milchtropfens [22, 23].....	11
Abb. 2-8 von links nach rechts: Rotationszerstäuber, Druckluftdüse und Zweistoffdüse [26]	13
Abb. 2-9 schematische Darstellung einer Zweistoffdüse [19].....	14
Abb. 2-10 Partikelgrößen in Abhängigkeit vom Zerstäuber und der Betriebsweise [19].....	15
Abb. 2-11 Gleichstrom und Gegenstrom Betriebsweise Sprühtrocknung [20].....	16
Abb. 2-12 schematische Darstellung des Trocknungsprozesses eines einzelnen Tropfens [20].....	16
Abb. 2-13 schematische Darstellung der materialabhängigen Strukturbildung bei der Tropfentrocknung [19].....	17
Abb. 2-14 Zyklonabscheider mit tangentialer Drallerzeugung [27].....	18
Abb. 2-15 Beispielhafte Reinigungsdüse der Firma GEA [28].....	18
Abb. 2-16 DoE Responsible Surface und Counter Plot [34].....	21
Abb. 2-17 grafische Darstellung eines vollfaktoriellen Versuchsdesigns für drei Faktoren auf zwei Stufen [34].....	21
Abb. 2-18 Darstellung der Simplex Methode links: Darstellung der Simplex Methode, rechts: Verschiedene Simplexe erhalten unterschiedliche Ausgangspunkte im Faktorraum [32].....	23
Abb. 3-1 Entscheidungsbaum für die Produktauswahl.....	24
Abb. 3-2 Open mode design: Verfahrensschema der Sprühtrocknungsanlage [26].....	26
Abb. 3-3 Zweistoffdüse während des Sprühtrocknungsprozesses mit entstandenem Sprühkegel.....	27
Abb. 3-4 Aufbau der verwendeten Sprühtrocknungsanlage Mobile Minor <sup>TM</sup> .....	28

Abb. 3-5 HMI Display des Sprühtrockners Mobile Minor™ .....	28
Abb. 3-6: Bestandteile einer HPLC-Anlage [38] .....	32
Abb. 3-7 Beispielhafte Darstellung der statistischen Analyse der experimentellen Daten aus dem DoE von links oben nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot, Residual Normal Probability Plot, Observed vs. Predicted Plot und Histogramm .....	35
Abb. 4-1 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 schematische Darstellung des Versuchsdesigns .....	37
Abb. 4-2 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 links: Restfeuchte rechts: HPLC .....	39
Abb. 4-3 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Histogramm links: Restfeuchte rechts: HPLC .....	40
Abb. 4-4 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Koeffizienten Plot skaliert und zentriert links: Restfeuchte rechts: HPLC .....	41
Abb. 4-5 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Summary Fit Plot der ausgewählten Modelle für die Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC.....	42
Abb. 4-6 Überblick der Ergebnisse aus den Hauptversuchen Produkt 1 von links nach rechts unten: Replicates, Summary of Fit, Coefficient Plot und Residual Normal Probability Plot .	46
Abb. 4-7 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 1 Response Counter Plot bei konstanter Eingangstemperatur.....	47
Abb. 4-8 links Düse beim Start des Versuchspunktes rechts: Verkrustung nach einem Versuchspunkt.....	48
Abb. 4-9 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den Antwortparameter Restfeuchte von links nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot und Observed vs. Predicted .....	50
Abb. 4-10 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den Antwortparameter HPLC von links nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot und Observed vs. Predicted .....	51
Abb. 4-11 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Counter Plot links Restfeuchte rechts HPLC .....	52
Abb. 4-12 Sprühtrocknung mit erweitertem Versuchsdesign für Produkt 2 Zusammenfassung der Ergebnisse für den Antwortparameter Restfeuchte von links nach rechts unten: Replicate Plot, Summary of Fit, Coefficient Plot und Residual Normal Probability Plot .....	54
Abb. 4-13 Sprühtrocknung mit erweitertem Versuchsdesign für Produkt 2 Counter Plot .....	55
Abb. 4-14 Sprühtrocknung mit erweitertem Versuchsdesign für Produkt 2 Counter Plot .....	57

Abb. 4-15 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 3 von links oben nach rechts unten: Summary of Fit, Coefficient Plot, Residuals Normal Probability Plot und Observed vs. Predicted.....	60
Abb. 4-16 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 3 Counter Plot bei konstanter Eingangstemperatur.....	61
Abb. 4-17 Gegenüberstellung der Produkte links: Lyophilisiert rechts: Sprühgetrocknetes Produkt .....	62
Abb. 8-1 R und I Fließbild Mobile Minor Type MM-PSR der Firma GEA Process Engineering [40] .....	82
Abb. 8-2 Durchflussdiagramm Einstellungen der Druckluftdüse prozentualer Anteil Manometer gegen Massentrom [40] .....	83
Abb. 8-3 Zweistoffdüse Anleitung von GEA Process Engineering [40] .....	84

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1 Übersicht gängiger Zerstäuberarten [19, 20] .....	13
Tabelle 2-2 Gegenüberstellung von Sprühtrocknung und Gefriertrocknung [20, 31] .....	19
Tabelle 2-3 Vollfaktorielles Versuchsdesign mit zwei Faktoren .....	20
Tabelle 3-1 Angaben zu verwendeten Versuchsmaterialien .....	25
Tabelle 3-2 Verwendete Analysen .....	26
Tabelle 3-3 Verwendete Geräte für die Analysemethoden .....	30
Tabelle 3-4 Verwendete Chemikalien für die Analysemethoden .....	30
Tabelle 3-5 Geräteeinstellungen bei der HPLC Analytik TV 5532 .....	33
Tabelle 4-1 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1: Ergebnisse der Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur und Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom.....	38
Tabelle 4-2 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 1 Ergebnisse ermittelter Betriebspunkt.....	44
Tabelle 4-3 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 1: Ergebnisse der Antwortfaktor Restfeuchte bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom.....	45
Tabelle 4-4 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 1 Ergebnisse ermittelter Betriebspunkt .	47
Tabelle 4-5 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2: Ergebnisse der Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom.....	49
Tabelle 4-6 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 2 Ergebnisse des ermittelten Betriebspunktes .....	52
Tabelle 4-7 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 2: Ergebnisse des Antwortfaktors Restfeuchte bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparametern Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom:.....	53
Tabelle 4-8 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 3: Ergebnisse der Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC bei den durchgeführten Experimenten unter Variation der Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur, Druckluftzufuhr und dem sich ergebenden Feedstrom.....	56

Tabelle 4-9 Sprühtrocknung Vorversuch Produkt 3 Ergebnisse des ermittelten Betriebspunktes .....	58
Tabelle 4-10 Durchgeführte Versuchspunkte für Produkt 3 mit den eingestellten Designparameter Ausgangstemperatur, Eingangstemperatur und konstanter Druckluftzufuhr, sich ergebenden Feedstrom und den Antwortfaktoren Restfeuchte und HPLC:.....	59
Tabelle 4-11 Ergebnisse des extrapolierten Betriebspunktes von Produkt 3 .....	61
Tabelle 4-12: Zusammenfassung der Ergebnisse bei optimierten Betriebspunkt .....	63
Tabelle 8-1 Übersicht der Komponenten der Anlage Mobile Minor™, Modell MM-PSR [39] .....	80
Tabelle 8-2 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 1 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe.....	85
Tabelle 8-3 Sprühtrocknung Optimierung Hauptversuch Produkt 1 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe.....	86
Tabelle 8-4 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 2 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe.....	87
Tabelle 8-5 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 2 Ergebnisse des ermittelten Betriebspunktes .....	88
Tabelle 8-6 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 2 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe.....	89
Tabelle 8-7 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 3 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe.....	90
Tabelle 8-8 Sprühtrocknung Optimierung Hauptversuch Produkt 3 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe.....	91

## 8.3 Symbolverzeichnis

### Abkürzungen

<b>ANOVA</b>	<b>AN</b> alysis of <b>V</b> arianz
<b>CIP</b>	<b>C</b> leaning in <b>P</b> lace
<b>SIP</b>	<b>S</b> terilisation in <b>P</b> lace
<b>DoE</b>	<b>D</b> esign of <b>E</b> xperiments
<b>OFAT</b>	<b>O</b> ne- <b>F</b> actor- <b>a</b> -time
<b>TV</b>	<b>T</b> estvorschrift
<b>HPLC</b>	Hochleistungsflüssigchromatographie

<b>Symbol</b>	<b>Einheit</b>	<b>Bezeichnung</b>
$t$	s	Zeit
$\Delta H_s$	$\frac{kJ}{kg}$	Sublimationsenergie
$\frac{dQ}{dt}$	$\frac{J}{s}$	Wärmemenge pro Zeit
$\frac{dm}{dt}$	$\frac{g}{s}$	Sublimationsrate
$p_0$	bar	Dampfdruck des Eises
$p_c$	bar	Kammerdruck
$R_p$	$\frac{1}{s * m}$	Produktwiderstand
$R_s$	$\frac{1}{s * m}$	Stopfenwiderstand
$A$	m <sup>2</sup>	Fläche
$K$	$\frac{J}{sm^2K}$	Wärmedurchgangskoeffizient
$T_s$	K	Stellfächentemperatur

$T_p$	K	Produkttemperatur
We	/	Weberzahl
$\rho$	$\frac{kg}{m^3}$	Dichte
$\sigma$	$\frac{N}{m}$	Oberflächenspannung
L	m	charakteristische Länge
Oh	/	Ohnesorgezahl
$\mu$	Pa*s	Dynamische Viskosität
v	$\frac{m}{s}$	relative Strömungsgeschwindigkeit
Re	/	Reynoldszahl
d	mm	Partikelgröße

### Statistische Auswertung

Symbol	Bezeichnung
j	Antwortfaktor
i	Versuchspunkt
n	Anzahl der Versuche
$z_j$	Skalierter Faktor
$x_j$	ursprünglicher Faktor
$\bar{x}_j$	Mittelwert des ursprünglicher Faktors
N	Anzahl der Zeile ohne fehlende Daten
$R^2$	Bestimmtheitsmaß
$Q^2$	Prognosemaß

## 8.4 Spezifikationen zur Anlage

Tabelle 8-1 Übersicht der Komponenten der Anlage Mobile Minor™, Modell MM-PSR [39]

Komponente	Gerät	Hersteller	Spezifikation
Turm			<p>Ø 800 x 620 mm / Kegel 60°,            Innenverkleidung aus Stahl, US-Standard AISI 316,            Außenverkleidung aus nicht rostendem Stahl, AISI 304.            Beständig gegen Überdruck bis 1,0 barg</p>
Explosionsentlastung			<p>Berstscheibe auf Turmzylinder installiert, statischer Aktivierungsdruck 0.1 barg (Pstat), effektiver Entlastungsbereich: 0.058 m<sup>2</sup> (Ae).</p>
Abgassystem	Zyklon		<p>Zyklon, Typ CHE, Ø 140 mm.            Beständig gegen Überdruck bis 9,0 barg</p>
Erhitzung	SAN 9kW Erhitzer 3x415 V	SAN Electro Heat	<p>Elektroerhitzer, 9 kW, max. Eintritts-Temperatur 350°C.</p>
Zerstäubungs- Ausrüstung	Gleichstrom- Zweistoffdüse		
Pumpe	520 UN	Watson Marlow Pumps	<p>Schlauchpumpe mit stufenloser, örtlicher Regelung. Motorleistung: 0,1 kW/h.</p>
Ventilator			<p>Abluftventilator.            Ventilatormotorleistung: 0,75 kW.</p>



---

Patronenfilter		Ø 350 Filtermaterial EN 13
Temperaturfühler	GEA	RTD L45xPT100
Temperatursensor	GEA	RTD L80xPT100

---

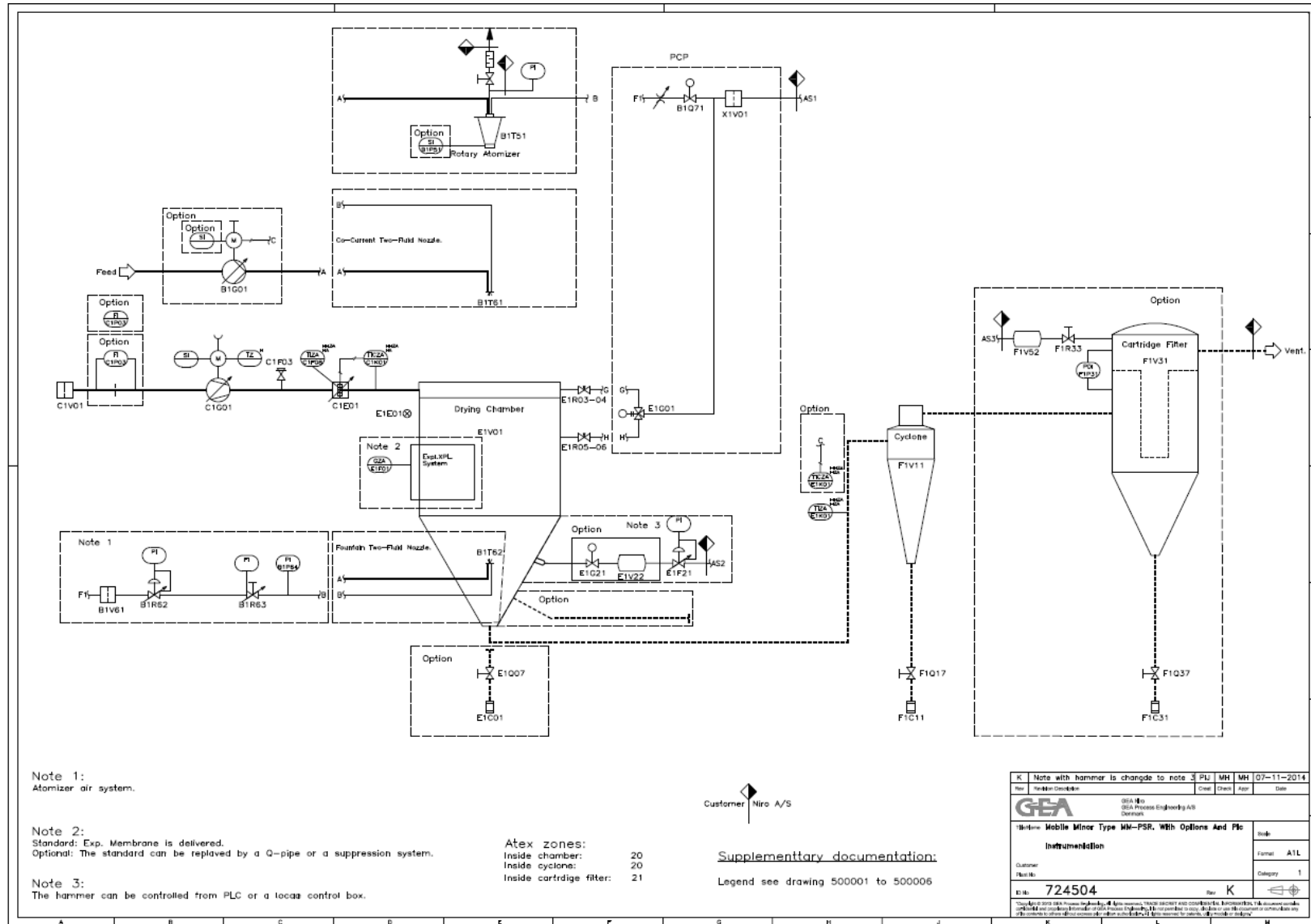


Abb. 8-1 R und I Fließbild Mobile Minor Type MM-PSR der Firma GEA Process Engineering [40]

**Flow Diagram**  
 ABB V/A flowmeter type: FP-1/2-27-G-10/80  
 Float type: FP-1/2-GNSVT-45  
 Gas type: Air@20C  
 Legend label: bar gauge

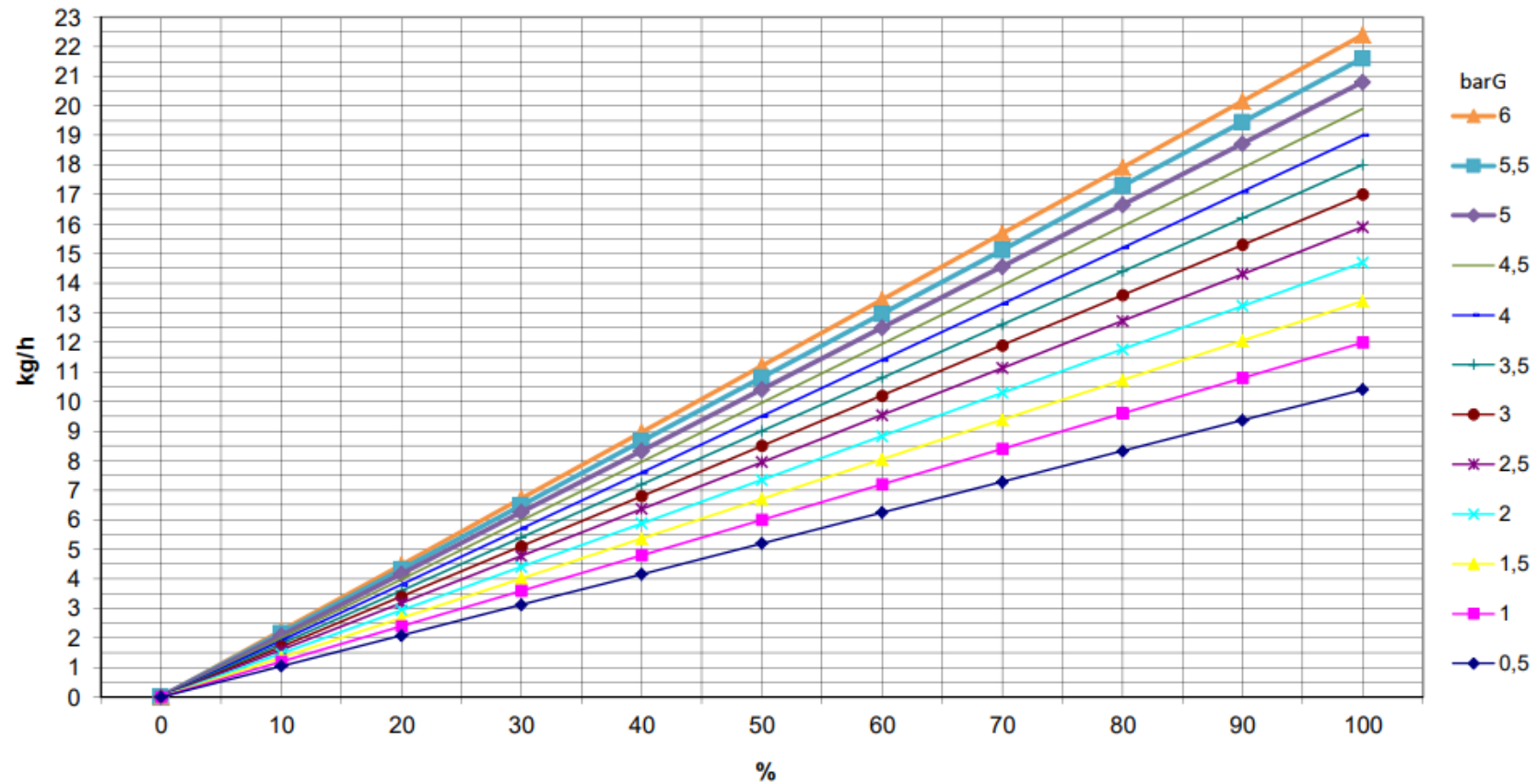


Abb. 8-2 Durchflussdiagramm Einstellungen der Druckluftdüse prozentualer Anteil Manometer gegen Massentrom [40]

1 : GASKET  
DICHTUNG  
DIN 11851 12×20×4

2 : SPACER FOR NOZZLE  
ADJUSTING  
DISTANZSCHEIBE FÜR  
DÜSENEINSTELLUNG

3 : O-RING  
NIRO NR. 012653-0067

4 : NOZZLE INSERT  
DÜSENEINSATZ

5 : NOZZLE CAP  
LUFTKAPPE

**TWO FLUID NOZZLE  
ZWEISTOFF DÜSE**

A. NORMAL POSITION  
NORMALSTELLUNG

B. THE SPRAY ANGLE AND  
THE AIR CONSUMPTION  
WILL BE INCREASED  
DER SPRÜHWINKEL UND  
DER LUFTVERBRAUCH  
WIRD GRÖßER

C. THE SPRAY ANGLE AND  
THE AIR CONSUMPTION  
WILL BE REDUCED  
DER SPRÜHWINKEL UND  
DER LUFTVERBRAUCH  
WIRD GERINGER

F	GERMAN TEXT CHANGED	MLK	ARB	MH	2000-05-11
Rev	Description	Creat	Check	Appr	Date

GEA

Niro A/S

Niro A/S Gladsaxevej 305  
 DK-2860 Søborg Denmark  
 Tel: +45 3954 5454 Fax: +45 3954 5800

TOSTOF DYSE INSTRUKTION ZWEISTOFF DÜSE BETRIEBSANLEITUNG TWO FLUID NOZZLE INSTRUCTION	Scale	~
	Format	A4
	Category	2

This document is COPYRIGHTED by and is the property of Niro, all rights to copyright, patented or patentable design or invention being reserved. It must not be copied (in whole or in part), used for manufacture or disclosed to others without prior written consent of Niro.	Document No <span style="font-size: 1.5em; font-weight: bold;">48838</span>	Rev <span style="font-size: 1.5em; font-weight: bold;">F</span>
--	--	--

Abb. 8-3 Zweistoffdüse Anleitung von GEA Process Engineering [40]

## 8.5 Produkt 1

Tabelle 8-2 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 1 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe

<b>Ausgangs- temperatur</b>	<b>Eingangs- temperatur</b>	<b>Druckluft- zufuhr</b>	<b>Feed</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>HPLC</b>	<b>log(D)</b>
°C	°C	kg/h	kg/h	%	Fl.%	/
61,765	123,415	8,000	0,512	4,996	95,000	-4,593
60,828	125,952	7,265	0,510	4,995	95,006	-4,197
61,126	120,354	7,614	0,509	4,993	95,092	-2,986
60,001	136,690	9,473	0,503	4,985	94,855	-1,936
60,157	128,182	7,429	0,505	4,988	95,003	-3,542
60,000	149,832	7,897	0,507	4,990	94,610	-1,100
60,079	149,640	9,500	0,608	5,110	94,609	-0,984
60,000	149,509	8,359	0,503	4,986	94,616	-1,112
61,765	123,415	9,475	0,512	4,996	95,000	-4,594
61,779	121,790	9,400	0,511	4,995	95,029	-3,835
60,001	130,353	8,966	0,508	4,992	94,972	-3,249
60,641	126,020	9,470	0,505	4,988	95,015	-3,475
67,604	120,246	9,500	0,514	4,998	94,731	-1,419
60,841	124,315	9,307	0,504	4,987	95,035	-3,311
60,031	128,377	7,848	0,511	4,996	95,006	-4,377
60,000	147,686	9,145	0,502	4,984	94,650	-1,191

60,002	135,360	9,498	0,503	4,986	94,879	-2,089
68,869	132,869	9,500	0,514	4,999	94,420	-0,763
61,587	149,997	9,498	0,515	5,000	94,515	-0,916
62,440	121,321	6,893	0,510	4,995	95,001	-4,219

Tabelle 8-3 Sprühtrocknung Optimierung Hauptversuch Produkt 1 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe

<b>Ausgangs- temperatur</b>	<b>Eingangs- temperatur</b>	<b>Druckluft- zufuhr</b>	<b>Feed</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>log(D)</b>
°C	°C	kg/h	kg/h	%	/
81,747	133,554	6,191	0,600	5,000	-8,445
84,996	173,348	7,115	0,501	5,000	-9,525
82,562	127,789	6,423	0,534	5,000	-9,542
84,469	129,179	6,965	0,545	5,000	-9,418
81,542	176,378	6,133	0,621	5,000	-7,953
83,341	175,409	6,644	0,706	5,000	-9,525
82,562	175,789	6,423	0,534	5,000	-9,542
84,469	177,179	6,965	0,545	5,000	-7,957
81,914	142,969	6,238	0,786	5,000	-8,464
83,289	151,917	6,629	0,786	5,000	-9,525
82,562	127,789	6,423	0,774	5,000	-9,542
84,469	129,179	6,965	0,785	5,000	-7,569

84,037	174,121	6,842	0,796	5,000	0,857
85,000	176,068	9,199	0,800	6,456	-9,525
82,562	175,789	6,423	0,774	5,000	-9,542
84,469	177,179	6,965	0,785	5,000	-7,957
84,546	158,933	6,987	0,689	5,000	-6,133
84,257	147,115	6,905	0,531	5,000	-10,000
84,405	145,612	6,947	0,793	5,000	-8,321
82,244	131,181	6,332	0,788	5,000	-8,445

## 8.6 Produkt 2

Tabelle 8-4 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 2 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe

<b>Ausgangs- temperatur</b>	<b>Eingangs- temperatur</b>	<b>Feed</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>HPLC</b>	<b>log(D)</b>
°C	°C	kg/h	%	%	/
166,630	92,734	0,500	3,580	95,000	-1,888
166,632	93,136	0,500	3,581	95,000	-1,887
166,637	92,933	0,500	3,580	95,000	-1,888
166,649	97,700	0,501	3,581	95,000	-1,879
166,636	99,994	0,500	3,581	95,000	-1,887
172,284	100,000	0,716	3,768	94,853	-0,728
166,633	99,979	0,500	3,581	95,000	-1,887
166,628	99,198	0,500	3,580	95,000	-1,888

166,630	92,734	0,500	3,580	95,000	-1,888
166,632	93,136	0,500	3,581	95,000	-1,887
166,637	92,933	0,500	3,580	95,000	-1,888
166,649	97,700	0,501	3,581	95,000	-1,879
166,636	99,994	0,500	3,581	95,000	-1,887
172,284	100,000	0,716	3,768	94,853	-0,728
166,633	99,979	0,500	3,581	95,000	-1,887
166,628	99,198	0,500	3,580	95,000	-1,888
166,630	99,552	0,500	3,581	95,000	-1,887
166,631	98,376	0,500	3,580	95,000	-1,888
166,639	94,458	0,500	3,581	95,000	-1,885
166,632	91,120	0,500	3,581	95,000	-1,887

Tabelle 8-5 Sprühtrocknung Hauptversuch Produkt 2 Ergebnisse des ermittelten Betriebspunktes


Parameter	Einheit	Wert	Log(D)	Grafik
Restfeuchte	%	3,49	-6,1574	
Ausgangstemperatur	°C	102,2		
Eingangstemperatur	°C	185,1		
Feed	kg/h	0,60		
Druckluftzufuhr	kg/h	7,1		



Tabelle 8-6 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 2 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe

<b>Ausgangs- temperatur</b>	<b>Eingangs- temperatur</b>	<b>Feed</b>	<b>Druckluft- zufuhr</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>log(D)</b>
°C	°C	kg/h	kg/h	%	/
102,176	185,091	0,601	7,055	3,500	-6,157
109,893	187,745	1,224	6,711	3,466	-2,340
106,000	182,000	0,765	6,650	3,397	-1,376
110,000	182,000	1,185	6,650	3,438	-1,809
105,408	198,809	0,605	7,242	3,333	-0,955
109,974	199,989	1,281	7,750	3,496	-4,157
106,000	198,000	0,765	6,650	3,397	-1,376
110,000	198,000	1,185	6,650	3,438	-1,809
104,264	186,268	0,633	7,957	3,409	-1,483
109,643	186,606	1,238	7,937	3,487	-3,203
106,000	182,000	0,765	7,850	3,397	-1,376
110,000	182,000	1,185	7,850	3,438	-1,809
103,995	199,945	0,697	7,966	3,462	-2,233
109,473	199,491	1,187	7,546	3,466	-2,340
106,000	198,000	0,765	7,850	3,397	-1,376
110,000	198,000	1,185	7,850	3,438	-1,809
109,813	191,887	0,988	7,431	3,331	-0,940

104,000	180,000	0,600	8,000	3,404	-1,431
107,000	180,000	0,800	6,500	3,366	-1,143
103,782	180,220	0,451	6,522	3,327	-0,921

## 8.7 Produkt 3

Tabelle 8-7 Sprühtrocknung Optimierung Vorversuch Produkt 3 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe

<b>Ausgangs- temperatur</b>	<b>Eingangs- temperatur</b>	<b>Feed</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>log(D)</b>	<b>Iterationen</b>
°C	°C	kg/h	%	/	/
85,893	187,512	1,098	5,500	-6,709	93
86,522	191,570	1,256	5,500	-7,282	90
86,000	212,000	0,700			151
86,597	214,240	2,140	5,500	-7,172	94
94,001	187,490	1,097	5,500	-7,431	92
94,522	191,570	1,256	5,500	-7,282	90
94,000	212,000	0,700			5002
94,598	214,240	2,140	5,500	-7,172	94
85,893	187,512	1,098	5,500	-6,709	93
86,522	191,570	1,256	5,500	-7,282	90
86,000	212,000	0,700			151
86,597	214,240	2,140	5,500	-7,172	94
94,001	187,490	1,097	5,500	-7,431	92

94,522	191,570	1,256	5,500	-7,282	90
94,000	212,000	0,700			5002
94,598	214,240	2,140	5,500	-7,172	94
90,058	202,615	1,687	5,500	-6,930	82
94,471	211,033	2,015	5,500	-5,940	74
85,529	211,033	2,015	5,500	-5,940	74
93,065	191,886	1,269	5,500	-6,815	83

Tabelle 8-8 Sprühtrocknung Optimierung Hauptversuch Produkt 3 Alternative Setpoints in grau unbeeinflusste Größe

<b>Ausgangs- temperatur</b>	<b>Eingangs- temperatur</b>	<b>Feed</b>	<b>Druckluft- zufuhr</b>	<b>Restfeuchte</b>	<b>log(D)</b>
°C	°C	kg/h	kg/h	%	/
115,000	192,178	0,591	7,082	5,702	-0,766
115,000	204,825	0,640	6,806	5,704	-0,758
115,000	186,924	0,549	6,654	5,701	-0,770
114,999	185,002	0,565	6,902	5,701	-0,769
115,000	203,938	0,564	7,405	5,701	-0,769
115,000	202,835	0,923	7,934	5,736	-0,634
115,000	202,924	0,549	6,654	5,701	-0,770
115,000	200,234	0,522	6,952	5,701	-0,770
114,996	193,764	0,539	7,979	5,701	-0,769

115,000	192,300	0,988	7,885	5,748	-0,590
115,000	186,924	0,549	7,854	5,701	-0,770
114,992	189,830	0,549	7,998	5,701	-0,767
115,000	204,992	0,655	7,905	5,704	-0,755
114,999	204,946	0,999	7,920	5,750	-0,583
115,000	202,924	0,549	7,854	5,701	-0,770
114,993	204,974	0,580	7,996	5,702	-0,765
115,000	204,244	0,638	6,502	5,703	-0,759
115,000	190,000	0,525	6,500	5,701	-0,770
115,000	200,000	0,525	6,500	5,701	-0,770
115,000	200,000	0,525	6,500	5,701	-0,770