



Bundesministerium  
für Wirtschaft  
und Klimaschutz

## **Abschlussbericht**

# **Atmosphärische Sprühgefriertrocknung als energieeffiziente Alternative zur Vakuum- Gefriertrocknung von Arzneimitteln (ASG)**




Förderkennzeichen: 03ET1643A-C

Laufzeit: 01.12.2018 – 31.05.2023

## Verbundprojekt

Verbundpartner:	Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn Förderkennzeichen: 03ET1643 A IBL Gesellschaft für Ingenieurdienstleistungen mbH Förderkennzeichen: 03ET1643 B GEA Lyophil GmbH, Hürth Förderkennzeichen: 03ET1643 C
FuE-Maßnahme:	Energiesparende Industrieverfahren - Trocknungsprozesse
Projektlaufzeit:	01.12.2018 bis 31.05.2023

Zuwendungsgeber:	Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz
Projektträger:	Projektträger Jülich Energie und Klima Energiesystem: Nutzung   Energieeffizienz für Industrie: Technologien (ESN 4)
adm. Bearbeiterin PT:	Linda Hoff
kaufm. Bearbeiterin PT:	Lilli Wirtz

<b>Projektleiter</b>	Abteilung für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn	 UNIVERSITÄT <b>BONN</b>
<b>Kooperationspartner</b>	IBL Gesellschaft für Ingenieurdienstleistungen mbH	
	GEA Lyophil GmbH	

## Autorenliste

### Universität Bonn

Alf Lamprecht  
Jan Kozak  
Annika Rautenberg

### IBL Gesellschaft für Ingenieurdienstleistungen mbH

Klaus List  
Lisa Berger

### GEA Lyophil GmbH

Thomas Beutler  
Benjamin Ledermann

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren

## Inhaltsverzeichnis

1	Aufgabenstellung und Ziele .....	1
2	Voraussetzungen des Vorhabens.....	2
3	Planung und Ablauf des Vorhabens .....	3
4	Wissenschaftlich-technischer Stand .....	4
4.1	Gefriertrocknungsprozess.....	4
4.1.1	Sprühgefriertrocknen (SFD) .....	4
4.2	Anlagenfertigungstechnik .....	8
4.3	Charakterisierungstechniken des SFD-Produkts .....	8
5	Zusammenarbeit der Partner.....	11
6	Erzielte Ergebnisse und Erkenntnisse aus dem Verbundprojekt .....	12
6.1	Untersuchung des Trocknungsprozesses und Optimierung der Trocknungsdauer .....	12
6.2	Untersuchung der Eigenschaften von Lyophilisaten auf der Basis einer wässrigen Sprühlösung .....	12
6.2.1	Fließeigenschaften.....	12
6.2.2	Gleichzeitige Stabilisierung und neue Verabreichungsarten von Proteinwirkstoffen durch Sprühlyophilisate .....	14
6.3	Atmosphärische Sprühgefriertrocknung von geeigneten organischen Lösungsmitteln .....	16
6.3.1	tert-Butanol als neuartiges Lösungsmittel für atmosphärisches Sprühgefriertrocknen .....	17
6.3.2	Erweiterung des Anwendungsspektrums der ASFD-Technik durch Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel.....	25
6.4	Erzeugung eines monodispersen Tropfenstrahls .....	31
6.4.1	Berechnung der Kenngrößen .....	32
6.4.2	Aufbau des Tropfengenerators .....	34
6.4.3	Vereinzelung der Tropfen .....	41
6.4.4	Ansteuerung des Tropfengenerators .....	44
6.4.5	Anbindung des Tropfengenerators an die Laboranlage bei GEA.....	47
6.4.6	Sprühversuche an der Laboranlage bei GEA .....	51
6.5	Auffangen der Tropfen .....	56
6.6	Ausstattung Laboranordnung Uni Bonn.....	59
6.7	Design und Konstruktion der kontinuierlich arbeitenden Laboranlage.....	60

6.7.1	Erste Versuche mit den Gaskreisläufen für die Haupt- und Nachtrocknung .....	63
6.7.2	Versuch den Einfrierturm kalt zu fahren .....	64
6.7.3	Überarbeitung des Siebträgerdesigns und der verwendeten Materialien .....	66
6.7.4	Sprüh- und Trocknungsversuche am Einfrierturm .....	68
6.7.5	Überarbeitung des Einfrierturmdesigns zur Überwachung des Sprühprozesses .....	70
7	Voraussichtlicher Nutzen der Projektergebnisse .....	72
7.1	Prozess-Innovation mit Energieeinsparung.....	72
7.2	Einzigartige Eigenschaften des ASFD-Produktes .....	73
8	Veröffentlichung der Ergebnisse.....	75
9	Literaturverzeichnis .....	77

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Zeichnung des Uni-Bonn-Turmes für das atmosphärisches Sprühgefriertrocknen .....	8
<b>Abbildung 2:</b> Beispielabbildung der Schüttwinkelmessung.....	13
<b>Abbildung 3:</b> Fließeigenschaften von 50:50 Mannitol:Povidon Partikel mit verschiedenen Feststoffgehalt und Größe. Rechts die definierten Bereiche der Fließfähigkeit nach Arzneibuch (Pharm.Eur.10.0) .....	13
<b>Abbildung 4:</b> Proteinstabilität nach Trocknung durch Gefriertrocknung (FD), atmosphärischer Sprühgefriertrocknung (ASFD) und Vakuum Sprühgefriertrocknung (VSFD) .....	14
<b>Abbildung 5:</b> Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der untersuchten Proteinproben nach der Trocknung durch ASFD und VSFD ((A) Lysozym-ASFD, (B) Lysozym-VSFD, (C) BSA-ASFD, (D) BSA-VSFD .....	15
<b>Abbildung 6:</b> Bei -15°C Sprühtemperatur entstehen bei tert-Butanol-basierten Sprühlösungen keine individuelle Partikel, sondern teilweise zusammengeschmolzene Partikel. ....	18
<b>Abbildung 7:</b> Die Struktur der tert-Butanol-basierten SFD-Mikropartikel unter Rasterelektronmikroskop. A-B) gefriergetrocknet bei -10°C; C-D) bei +5°C; E-F) bei +15°C. ...	20
<b>Abbildung 8:</b> Rasterelektronmikroskop Abbildungen von den celecoxib-haltigen SFD-Mikropartikeln hergestellt aus t-butanolischen Lösung. A) Kollidon VA64 B) HPC SSL.....	22
<b>Abbildung 9:</b> Celecoxib Auflösung von SFD-Mikropartikeln im Vergleich mit monolitische Referenz von gleichen Zusammensetzung (ASD – film-casted amorphous solid dispersion), und eine Physikalischen Mischung (PM – physical mixture).....	22
<b>Abbildung 10:</b> Rasterelektronmikroskopbild von cannabisharzhaltigen SFD-Mikropartikeln...	24
<b>Abbildung 11:</b> Aufzeichnung der Gefriertrocknenparameter von 2.0 ml eingefrorene Wasser (oben) oder 2.0 ml DMSO (unten) Proben. Grüne Linie: Temperatur der Probe; blaue Linie: Druck in der Kammer; gepunktete Linie: Temperatur der Stellfläche .....	26
<b>Abbildung 12:</b> Kein Einfrieren der Tröpfchen der DMSO-Lösung beim Sprühen bei -50°C....	27
<b>Abbildung 13:</b> Das DMSO-basierte Gut nach 24 Stunden Gefriertrocknung bei -3°C mit flüssigen Anteilen in Bereichen mit Produkt in dickeren Partikelschichten (nach Schmelzen) .....	28
<b>Abbildung 14:</b> Rasterelektronmikroskop Aufnahmen von der DMSO-basierten SFD-Mikrosphären von Rivaroxaban und entsprechenden Polymer im Verhältnis von 1:4 (Rivaroxaban:Polymer) .....	28
<b>Abbildung 15:</b> Die In-vitro-Auflösung des reinen Rivaroxaban und den SFD-Formulierungen; gepunktete Linie: Sättigungslöslichkeit des Rivaroxabans.....	29
<b>Abbildung 16:</b> Die In-vivo-Pharmakokinetik nach orale der SFD-Formulierungen des Rivaroxabans und jeweiligen Polymer im Vergleich mit reinen kristallinen Rivaroxaban.....	30
<b>Abbildung 17:</b> Phasen der Sprühgefriertrocknung .....	31
<b>Abbildung 18:</b> schematische Darstellung von den bisher kommerziell verfügbaren und bereits in Vorversuchen getesteten Sprühhvorrichtungen: Kapillare (oben links), pin hole jet stream (oben rechts), nebulizer (unten).....	32

<b>Abbildung 19:</b> Foto des generierten Tropfenstrahls.....	34
<b>Abbildung 20:</b> Modalanalyse in 3D-CAD eines möglichen Schwingkopfes .....	35
<b>Abbildung 21:</b> Modalanalyse in 3D-CAD eines möglichen Schwingkopfes .....	35
<b>Abbildung 22:</b> CAD-Modell des realisierten Schwinggehäuses .....	35
<b>Abbildung 23:</b> Foto des realisierten Schwinggehäuses .....	35
<b>Abbildung 24:</b> Sprüheinheit bestehend aus Schwingkopf, Düsenheizung und Kaltgasführung .....	36
<b>Abbildung 25:</b> Zeichnung der Sprüheinheit mit Heizung und Kaltgasführung.....	37
<b>Abbildung 26:</b> Baugruppe Sprüheinheit einbaufertig, CAD-Darstellung.....	38
<b>Abbildung 27:</b> Schnitt durch die Baugruppe Sprüheinheit, CAD-Darstellung .....	38
<b>Abbildung 28:</b> ausgeführte Baugruppe .....	38
<b>Abbildung 29:</b> Größenvergleich .....	38
<b>Abbildung 30:</b> Versuchsaufbau .....	39
<b>Abbildung 31:</b> Einfrieren der Sprüheinheit und der Kaltgasleitungen .....	39
<b>Abbildung 32:</b> Schnitt durch das Steckmodul mit nach oben abgehenden Kontaktstiften, CAD-Darstellung .....	40
<b>Abbildung 33:</b> Vollständige Sprüheinheit mit Vortex-Düsen und Anschluss für Produktzufuhr, CAD-Darstellung .....	40
<b>Abbildung 34:</b> Detailansicht Neukonstruktion der Düse, CAD-Darstellung .....	40
<b>Abbildung 35:</b> Seitliche Ansicht der Sprüheinheit mit Sprühkopf als Steckmodul und Vortex-Düsen für den Kaltgasstrom, CAD-Darstellung .....	40
<b>Abbildung 36:</b> Schnitt durch die Neukonstruktion der Sprüheinheit, CAD-Darstellung .....	41
<b>Abbildung 37:</b> Tropfenstrahl ohne Zuschaltung der Gasströmung.....	41
<b>Abbildung 38:</b> Tropfenstrahl unter Einwirkung der Gasströmung.....	42
<b>Abbildung 39:</b> 5kHz Frequenz .....	43
<b>Abbildung 40:</b> 10 kHz Frequenz.....	43
<b>Abbildung 41:</b> 15kHz Frequenz .....	43
<b>Abbildung 42:</b> 20kHz Frequenz .....	43
<b>Abbildung 43:</b> Erster Laboraufbau, rechts: Hochfrequenzgenerator als Breadboard-Aufbau, links das LED Stroboskop .....	44
<b>Abbildung 44:</b> LED-Stroboskop mit erstem Prototyp des Tropfengenerators .....	45
<b>Abbildung 45:</b> Verkleinerter Versuchsaufbau der Elektronikkomponenten.....	46
<b>Abbildung 46:</b> Breakout Boards von Frequenz- und Temperatursensormodul mit Arduino Due .....	46
<b>Abbildung 47:</b> Einfaches User Interface zur Bedienung des Laboraufbaus der Elektronik .....	46
<b>Abbildung 48:</b> Erhöhen der Heizleistung bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 35°C, im Hintergrund aktueller Output des Frequenzmoduls.....	47
<b>Abbildung 49:</b> Projektaufbau .....	48
<b>Abbildung 50:</b> Implementierte Modbus-TCP Verbindung als Client-Server-Modell .....	48
<b>Abbildung 51:</b> Klemmkasten der Elektronik des Tropfengenerators neben schwarz isoliertem Einfrierturm .....	49

<b>Abbildung 52:</b> Platzierung des Sprühkopfs auf dem Einfrierturm .....	49
<b>Abbildung 53:</b> UML-Diagramm Interaktionsmöglichkeiten über HMI-Panel .....	50
<b>Abbildung 54:</b> Benutzeroberfläche zur Ansteuerung des Tropfengenerators .....	50
<b>Abbildung 55:</b> Produktreste im Turm nach Sprühversuch am 02.08.2022, Blick von oben in den Turm .....	52
<b>Abbildung 56:</b> Blick durch das Schauglas auf den Siebträger nach Sprühvorgang.....	53
<b>Abbildung 57:</b> Daten zum Sprühversuch vom 20.10.2022, orange: prozentuale Restfeuchte in der Abluft, blau: Temperatur der Hauptluft .....	54
<b>Abbildung 58:</b> Größenverteilung Sprühversuch 20.10.2022 .....	54
<b>Abbildung 59:</b> Tropfenoberfläche Sprühversuch 20.10.2022.....	54
<b>Abbildung 60:</b> Sieb nach Entnahme, Versuch vom 27.10.2022 .....	55
<b>Abbildung 61:</b> Sieb nach Entnahme, Versuch vom 03.11.2022 .....	55
<b>Abbildung 62:</b> Produkt vom 27.10.2022.....	55
<b>Abbildung 63:</b> Produkt vom 03.11.2022.....	55
<b>Abbildung 64:</b> Daten zum Sprühversuch vom 15.05.2023 .....	56
<b>Abbildung 65:</b> CAD-Modell einer ersten Variante des Siebträgers mit verschweißtem Sieb..	57
<b>Abbildung 66:</b> ausgeführter Siebträger, Ansicht von oben .....	57
<b>Abbildung 67:</b> ausgeführter Siebträger, seitliche Ansicht .....	57
<b>Abbildung 68:</b> Modifizierte Variante mit eingeklemmtem High Flow Sieb.....	58
<b>Abbildung 69:</b> Ausgeführter Siebträger aus PEEK .....	58
<b>Abbildung 70:</b> CAD-Modell der Versuchsanlage für die Uni Bonn.....	59
<b>Abbildung 71:</b> Ausführung des Einfrierturms .....	59
<b>Abbildung 72:</b> Ausführung des Trocknungsturms mit Halterung für die IR-Kamera.....	59
<b>Abbildung 73:</b> Hauptmodul mit Drehteller für 12 Produktträger .....	61
<b>Abbildung 74:</b> Isolation der Kaltluftzuführung für den Einfrierturm .....	62
<b>Abbildung 75:</b> Die Anlage inklusive der Isolation der sieben Haupttrocknungs-Stationen....	62
<b>Abbildung 76:</b> Vereiste Anlage nach längerem Betrieb des Einfrierturms .....	64
<b>Abbildung 77:</b> Siebträger mit Stahlfassung .....	65
<b>Abbildung 78:</b> Versuchsaufbau und Durchführung der Messungen.....	65
<b>Abbildung 79:</b> Temperaturverlauf. Für die Abkühlversuche wurden 13 Thermocouples im Einfrierkreislauf positioniert.....	66
<b>Abbildung 80:</b> Siebträger mit Fassung aus POM .....	67
<b>Abbildung 81:</b> Siebträger mit Fassung aus PEEK und hohlen und weicheren Silikon O-Ring..	67
<b>Abbildung 82:</b> Elektronenmikroskopische Aufnahmen des Produkts vom 23./24.11.2022. Ersichtlich sind kollabierte Produktpartikel mit einer unregelmäßigen Oberfläche .....	69
<b>Abbildung 83:</b> Blick in den Einsprühturm nach Entnahme des Siebs nach Ende des Trocknungsprozesses vom 20. / 21.10.2022. Es ist deutlich ersichtlich, dass ein Teil des Produkts an der Wandung des Turms gefroren und dort getrocknet ist. ....	69
<b>Abbildung 84:</b> Neuer Einfrierturm mit Schaugläsern .....	70
<b>Abbildung 85:</b> Neuer Einfrierturm mit Schaugläsern und zusätzlichen Flansch .....	71



<b>Abbildung 86:</b> Schematische Darstellung der kontinuierlichen Prozesssteuerung des Demonstrators im ASG Projekt (links oben, links unten); Bild des Demonstrators (ASFD-Anlage) bei GEA Lyophil in Hürth (rechts) .....	72
--	----

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Theoretische Kennwerte des ersten Tropfenstrahlgenerators .....	33
<b>Tabelle 2:</b> Kennwerte des Sprühversuchs vom 20.10.2023 .....	53
<b>Tabelle 3:</b> Flussrate Haupttrocknung .....	63
<b>Tabelle 4:</b> Flussrate Nachtrocknung .....	63
<b>Tabelle 5:</b> vergleichende Angaben zum Energieverbrauch bei Gefriertrocknung von Wasser in unterschiedlichen Gefriertrocknungsanlagen und der daraus resultierenden Menge „Produkt“ pro kWh.....	73

# 1 Aufgabenstellung und Ziele

(Autor: Jan Kozak, Universität Bonn)

Wie im Projektantrag beschrieben, leistet das Projekt einen Beitrag zur Steigerung der Energieeffizienz, Optimierung der Prozesstechnik und Verbesserung der Produktqualität des Gefriertrocknungsprozesses (Lyophilisierung) in der pharmazeutischen Industrie. Des Weiteren kann der durch die gesteigerte Energieeffizienz kostengünstigere Prozess auch in anderen Gebieten eingesetzt werden, wie z.B. der Lebensmittelindustrie, für die klassische Gefriertrocknung zu kostenintensiv ist.

Außerdem bietet das Produktresultat des atmosphärischen Sprühgefriertrocknens (ASFD, freifließendes Pulver aus sphärischen hochporösen Partikeln) im Vergleich zum klassischen Gefriertrocknen in Vials oder Sprühtrocknen, pharmazeutisch vorteilhafte und besondere Eigenschaften, was den ASFD-Prozess nicht nur zur energiesparenden Alternative zur klassischen Gefriertrocknung macht, sondern einzigartige pharmazeutische Anwendungen ermöglicht.

Das Projekt verfolgte drei Hauptziele:

- (1) Die Entwicklung eines Sprühgefrierverfahrens mit kontrollierte Tropfengrößen, und
- (2) Ein kontinuierliches atmosphärisches Gefriertrocknungsverfahren, das mit dem oben genannten Sprühprozess kombinierbar ist.
- (3) Die Umsetzung der F&E Ergebnisse aus (1) und (2) in die Konzeptionierung und Konstruktion einer energieeffizienten, kontinuierlichen Anlage zur atmosphärischen Sprühgefriertrocknung sowie deren Inbetriebnahme und Optimierung.

## **2 Voraussetzungen des Vorhabens**

**(Autor: Jan Kozak, Universität Bonn)**

Zur Bearbeitung der Fragestellungen konnte auf ein umfangreiches Vorwissen der Projektbeteiligten, wie die Expertise in der pharmazeutischen Lyophilisat-Formulierung und dazugehöriger Analytik (Universität Bonn), sowie langjährige Erfahrung mit Design und Konstruktion von pharmazeutischen Gefriertrocknungsanlagen bei der GEA Lyophil GmbH (GEA) zurückgegriffen werden.

Die Kompetenzschwerpunkte von GEA mit Sitz in Hürth umfassen die Entwicklung, Konstruktion und Fertigung von Gefriertrocknungssystemen für Industrieanwendungen. Die Anlagen werden vorwiegend applikationsangepasst nach Kundenanforderungen entwickelt, ausgelegt, konstruiert, gebaut und integriert.

Die IBL Gesellschaft für Ingenieurdienstleistungen mbH (IBL) ist auf die Entwicklung komplexer mechanischer und fluiddynamischer Systembaugruppen und Module spezialisiert, die speziell für den Einsatz in der medizinischen, pharmazeutischen und optischen Industrie ausgerüstet sind. Die langjährig erfahrenen Diplom-Ingenieuren und Techniker haben jeweils anteilig entsprechend ihrer Kompetenzen an Teilaspekten des Vorhabens mitgearbeitet.

Die Vorarbeiten zum vakuum-basierten Sprühgefriertrocknungsprozess an der Abteilung für Pharmazeutische Technologie der Universität Bonn (Uni Bonn) waren eine wichtige Voraussetzung für die Etablierung des darauf aufbauenden Verfahrens, der atmosphärischen Sprühgefriertrocknung. Weiterhin konnte auf Erfahrung mit analytischen und weiteren Charakterisierungsmethoden aufgebaut werden.

Neben dem bereits vorhanden Know-how aller Projektbeteiligten war auch die allgemeine Geräteausstattung, insbesondere für die analytischen Verfahren, z.B. die notwendigen analytischen Geräte zur Charakterisierung der Lyophilisate (Rasterelektronenmikroskop, Karl-Fisher-Titration, Flüssigkeitschromatographie) zu Beginn des Projektes in der Uni Bonn vorhanden und die Methoden etabliert.

Die einzelnen Arbeitspakete wurden von den Projektpartnern durchweg in Zusammenarbeit bearbeitet, was auch an der örtlichen Nähe der Partner zueinander begründet ist.

### **3 Planung und Ablauf des Vorhabens**

**(Autor: Jan Kozak, Universität Bonn)**

Die Planung und der Projektablauf basieren im Wesentlichen auf dem in der Projektskizze beschriebenen experimentellen Vorhaben und dem damit verbundenen Arbeitsplan. Die verschiedenen Arbeitspakete wurden teilweise parallel bearbeitet, um zeitlich effizienter zu sein.

Die Arbeitspakete AP 1 „Konzeption und erste Entwürfe der Laboranlage“ und AP 3 „Design und Dimensionierung des Sprühturmes“ wurden im Verbund von allen drei beteiligten Projektpartnern bearbeitet, wo unter anderen auch auf die Ergebnisse der Machbarkeit-Vorversuchen mit ASFD-Technik zurückgegriffen werden konnte.

Der Schwerpunkt der Arbeiten des Projektpartners IBL lag bei AP 2 „Entwicklung des Sprühkopfes“. Die Funktionalität der Sprühdüse wurde während der Entwicklung in Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Uni Bonn durchgängig auf der ASFD-Anlage in der Uni Bonn getestet, um die gesammelten Erfahrungen und Rückmeldungen direkt in die Weiterentwicklung einfließen zu lassen.

Der Schwerpunkt der Arbeiten auf Seiten der Uni Bonn lag in AP 4 in der Untersuchung der Prozessparameter und deren Einfluss auf Produktqualität und Trocknungskinetik, mit Ziel einer bestmöglichen Energieeffizienz ohne Einschränkung in der Produktqualität. Weiter wurden verschiedene pharmazeutisch-technologische Fragestellungen auf Machbarkeit untersucht, um ein breiteres Anwendungsspektrum des Prozesses zu ermöglichen.

Der Schwerpunkt der Arbeiten von GEA Lyophil GmbH lag in AP 5 „Entwurf der kontinuierlichen Trocknungsapparatur“, in welchem die erste industriell anwendbare Anlage zur atmosphärischen Sprühgefrier-trocknung entworfen und gebaut werden sollte.

Das Projekt schließt mit dem AP 6 „Optimierung und Validierung der Laboranlage“ ab, da hier die von GEA entwickelte ASFD-Anlage zusammen mit der von IBL entwickelte Sprühdüse zum ersten Mal in einem finalen Aufbau in Einsatz kommt. Das entstandene Lyophilisat wurde durch Uni Bonn charakterisiert. Dementsprechend wurde in dieser Phase die im Antrag beschriebene Interaktion zwischen den Projektpartnern besonders intensiv gelebt, was zu einer regelrechten „feedback-loop“ führte.

## 4 Wissenschaftlich-technischer Stand

(Autoren: Jan Kozak, Alf Lamprecht, Annika Rautenberg, Universität Bonn)

### 4.1 Gefriertrocknungsprozess

Das Gefriertrocknen ist eine besondere Art des Trocknens deren besonderen Vorteil ist, dass es zu einem hochporösen, sofortauflösenden Produkt führt. Diese Eigenschaft hat auch zu dem gebräuchlichen Namen geführt: Lyophilisation (der Prozess) bzw. Lyophilisat (das Produkt) (Altgriech.: *lyo* = *auflösen*; *philos* = *lieben*). Der oft zitierte Vorteil als „hitzeFREIES“ Trocknen könnte schließlich auch mit Vakuumtrocknen ohne Heizen in flüssigen (= nicht gefrorenen) Zustand erreicht werden. Trocknen in flüssigen Zustand führt allerdings zu einem nichtporösen Produkt – zu einer dicht gepackten monolithischen Feststoff-Matrix. Ein solches Produkt führt einerseits zu unakzeptabel langen Auflösungszeiten während Rekonstitution bzw. sogar inkompletten Rekonstitution, andererseits zur erhöhten Denaturierung und irreversiblen Agglomeratbildung von Proteinwirkstoffen. Es sind vor allem diese Gründe warum das Gefriertrocknen - trotz seinem hohen Kosten - durch alternatives Trocknen in flüssigen Zustand in entsprechenden pharmazeutischen Formulierungen nicht zu ersetzen ist, und dass das Gefriertrocknen in solchen Fällen der einzige Prozess ist, welcher zu einem Produkt führt der den zahlreichen pharmazeutischen Anforderungen entspricht.

Zur pharmazeutisch stabilen Lyophilisaten werden besondere Hilfsstoffe benötigt („Kryoprotektoren“ oder Strukturbildner). Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet, muss deren Auswahl als auch deren optimale Zusammensetzung und Menge für jede neue Wirkstoffformulierung weiterhin größtenteils experimentell bestimmt werden.

#### 4.1.1 Sprühgefriertrocknen (SFD)

Das Sprühgefriertrocknungsverfahren (SFD) kombiniert die Vorteile der Sprühtrocknung (Herstellung von frei fließenden Partikeln aus einer Lösung) mit der Lyophilisierung (hitzeschonendes Prozess; hochporöses und sich sofort auflösendes Produkt). Die Trocknung durch Sublimation führt zu kugelförmigen, porösen Partikeln in einem Größenbereich zwischen 50 und 500 µm. Die einzigartigen Eigenschaften eines solchen Pulvers wie die Kombination von Kugelform, sehr guter Fließfähigkeit, geringer Dichte und sofortiger Auflösung machen die so genannten Lyosphären zu einer vielseitigeren Alternative zu herkömmlichen gefriergetrockneten pharmazeutischen Kuchen in Fläschchen (Vials).

Neben den anderen Eigenschaften des Produktes wird dadurch auch das Gefriertrocknen Prozess verändert: So wird das Gesamtvolumen „zerkleinert“ auf kleinere Tröpfchen, was sowohl zum schnelleren Einfrieren führt als auch zu schnelleren Trocknen. Beides ist auf deutlich vergrößertes Verhältnis der Gesamtoberfläche zu Volumen zurückzuführen.

Zur Bildung von Tröpfchen steht eine breite Palette von Verfahren zur Verfügung, die sich in Bezug auf technische Raffinesse, mittlere Größe und Gleichmäßigkeit der Tröpfchenpopulation, Durchsatz, Scale-up-Potenzial und Anpassungsfähigkeit an

pharmazeutische GMP-Anforderungen unterscheiden. Sie lassen sich in Spray-Düsen einteilen, bei denen Zufallseffekte zu einer breiten Größenverteilung der Tröpfchen führen, während Tropfengeneratoren monodisperse Tröpfchen erzeugen.

Die ursprüngliche Art des SFD - welche von vielen anderen Arbeitskreisen immer noch verwendet wird – basiert auf sprühen von der Lösung direkt in flüssigen Stickstoff. Die Tröpfchen frieren nach dem Fallen in dem flüssigen Stickstoff. Dies führt allerdings zu unregelmäßigen Partikelform, breiten Partikelgrößenverteilung und Partikelagglomeraten, vorwiegend Verursacht durch das Aufprallen der flüssigen Tröpfchen auf die Oberfläche des flüssigen Stickstoffes. Außerdem ist solche umfangreiche Verwendung des flüssigen Stickstoffes kosten- und energie-aufwendig.

Ein Fortschritt in Richtung besserer Reproduzierbarkeit und kontrollierbarer Partikelform und -größe ist ein vorgekühlter „Sprühturm“, sodass die generierten Tröpfchen in der vorgekühlten Luft im Sprühturm während des Fallens einfrieren. So behalten die gefrorenen Tröpfchen ihre runde Form (welche für die besonderen Eigenschaften des finalen Produktes - wie gute Fließbarkeit - entscheidend ist), während einer Agglomeratbildung vorgebeugt wird. Ein solcher Sprühturm wurde in der Abteilung der Pharmazeutischen Technologie der Universität Bonn in Rahmen von vorherigen Projekten aufgebaut. Allerdings wurden nach dem Einfrierschritt in dem Sprühturm, die gefrorene Partikel in einen konventionellen Vakuum-Gefriertrockner transportiert und dort nicht-kontinuierlich getrocknet. Diese Erfahrungen flossen als Ausgangsposition in dieses Projekt ein, worauf eine kontinuierliche Anlage zur atmosphärischen Sprühgefriertrocknung umgesetzt wurde.

### **Intrinsische Energieeffizienz des atmosphärischen Sprühgefriertrocknens (ASFD) durch seine besonderen Prozesseigenschaften**

Nach Claussen et al. (2007) bietet die atmosphärische Gefriertrocknung ein erhebliches Energieeinsparpotenzial: Typische spezifische Feuchteentzugsraten für die atmosphärische Gefriertrocknung liegen im Bereich von 4,6-1,5 kg Wasser pro kWh, während bei der konventionellen Vakuumgefriertrocknung nur 0,4 kg Wasser pro kWh.

Im Prinzip unterscheidet sich das ASFD vom klassischen Vakuum-Gefriertrocknen in Vials in zwei wesentlichen Faktoren, die beide kritisch entscheidend für eine gesteigerte Energieeffizienz sind: Erstens ist das das Trocknen unter unveränderten Druck (atmosphärisches Druck) mithilfe eines kalten trockenen Luft, zweitens ist es das Versprühen des Gesamtvolumen in kleine Tröpfchen was einerseits zu sehr schnellen Einfrieren führt (Energieeffizienz durch Verkürzung des Einfrierschrittes), andererseits zu stark erhöhte Gesamtoberfläche die für die Sublimation (= Trocken) zur Verfügung steht.

Das Gefriertrocknen ist eine besondere Art von Trocknen indem sie zu besonderen Produkteigenschaften führt und in vielen pharmazeutischen Formulierungen die einzige Art

des Trocknens welcher zu einem pharmazeutisch stabilen Produkt führt, und kann dadurch nicht mit anderen, alternativen, per se energie-effizienteren, Arten des Trocknens (wie z.B. Sprühtrocknen) ersetzt werden. Dementsprechend ist während der Energieeffizienz-Optimierung kritisch, das Prinzip des Gefriertrocknen-Prozesses beizubehalten um die unerwünschte Änderungen der Produkteigenschaften zu vermeiden – dies z.B. bedeutet, dass das Primärtrocknen weiterhin bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunkt bzw. Glasübergangstemperatur des gefrorenen Zwischenproduktes erfolgen muss, und dementsprechend ein Trocknen bei höheren (= weniger negativen) Temperaturen zum Energieersparnis nicht in Frage kommt. Dementsprechend müssen andere Parameter als die Temperatur optimiert werden.

Für die Sublimation des Wassers ist das Verhältnis vom Dampfdruck des Wassers, (welcher bei niedrigen Temperaturen während des Gefriertrocknens unter 0°C allerdings sehr gering ist), zum Partialdruck des Dampfes in der umgebenden Gasphase. Es ist der Dampfdruckgradient und nicht der absolute Druck im System was für das Trocknen entscheidend ist. So ist die Anzahl an Wassermolekülen, die pro Fläche und Zeit in die Gasphase übergeht, bei konstanter Temperatur nur vom Partialdampfdruck der umgebenden Gasphase abhängig. Entsprechend wird die den Trocknungsvorgang antreibende Druckdifferenz umso größer, je weniger Wassermoleküle sich in der Gasphase oberhalb des gefrorenen Gutes befinden.

Eine typische technische Umsetzung ist das Entfernen von sublimierten Wassermolekülen in der umgebenden Gasphase mittels Kondensation auf einem Kondensator, welcher eine deutlich niedrigere Temperatur hat als das trocknende Gut – dies ist die klassische Aufstellung bei Vakuum-Gefriertrocknern.

Alternativ ist eine Trocknung unter einen trockenen Gasstrom realisierbar, welcher eine Sättigung der Gasphase mit den sublimierten Wassermolekülen verhindert bzw. die Anzahl der Wassermoleküle in der Gasphase möglichst niedrig hält. Damit ist die Gasmenge, die am Trocknungsgut vorbeigeleitet wird von entscheidender Bedeutung. Dementsprechend könnte man mit einfacher Erhöhung des Durchflusses des trocknenden Gases das Trocknen deutlich beschleunigen. Im Gegensatz dazu hat man beim klassischen Vakuum-Gefriertrocknen nur begrenzte Möglichkeiten: Eine weitere Erniedrigung des schon sehr tiefen Vakuums würde nur zu minimal schnelleren Trocknen führen während der Energieverbrauch stark erhöhen würde („diminishing returns“).

Ein zweiter trocknungsgeschwindigkeitsbestimmender Faktor ist die Größe der Sublimationsgrenzfläche zwischen Eis und Gas. Es ist also von Wichtigkeit diese Grenzfläche groß zu gestalten, um eine rasche atmosphärische Trocknung zu erlauben. Dafür ist eben die viel größere Gesamtoberfläche (bzw. höhere Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnis) des partikulären gefrorenen Zwischenprodukts beim Sprühgefriertrocknen - im Vergleich zu der Gesamtoberfläche gleichen Volumens beim klassischen Gefriertrocknen in Vials - entscheidend.

Zu Beginn der Förderung war ein Prototyp eines ASFD-Turms in den Räumlichkeiten der Universität Bonn entworfen und konstruiert worden, und die Funktionalität mit ersten Vorversuchen bestätigt. Die Präsenz dieser ASFD-Anlage in Bonn war von essentieller Bedeutung für den schnellen Start und das Erreichen der Projektziele.

Sie ermöglichte eine schnelle Untersuchung der Prozessparameter sowie die Entwicklung von Musterrezepturen durch einen fachlich geschulten Forscher, die Charakterisierung der Produkteigenschaften mit nur an der Universität Bonn verfügbaren Messtechniken (die in einem weiteren Abschnitt detailliert beschrieben werden) direkt nach der Produktion und darüber hinaus eine professionelle Auswertung und Interpretation der erhaltenen Ergebnisse mit entsprechender Planung des weiteren Fortschritts. So konnten sowohl die Prozessparameter als auch die Musterrezepturen von Beginn des Projektes an untersucht werden, bevor die Revolveranlage in GEA fertiggebaut wurde.

Obwohl sich der Aufbau in den verwendeten Materialien leicht von der von GEA gebauten Anlage unterscheidet, sind sowohl die Dimensionen (z.B. Höhe, Durchmesser, verwendetes Sieb, etc.) als auch das Verfahrensprinzip (z.B. die Position des Produktes auf dem Sieb oder die Kaltluftströmungsrichtung) identisch mit der Revolveranlage, die erst im Laufe des Projektes entwickelt werden sollte. Damit sind die Ergebnisse aus der Prozessoptimierung oder der Trocknungskinetik prinzipiell direkt auf das Revolversystem übertragbar.

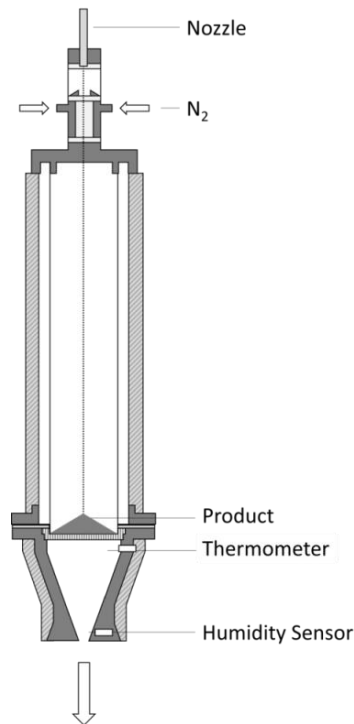
Weiterhin ermöglicht der ASFD-Turm einen direkten experimentellen Vergleich mit dem Vakuum-Gefriertrockner durchzuführen welcher soeben in den Räumlichkeiten der Uni Bonn vorhanden ist.

Neben der mechanisch anderen Art des Gefriertrocknen ermöglicht das ASFD-Prozess im Vergleich zu Vakuum-SFD sowohl den Sprühschritt auch den Gefriertrocknungsschritt in eine Anlage durchzuführen. Die Anlage wird durch Strömendes Gas (Stickstoff) kalt gefahren. Für den ersten Schritt (Sprühschritt) wird die strömende Luft vor Eintritt in die Anlage mithilfe einer Passage durch flüssigen Stickstoff abgekühlt, um die Sprühtemperatur von  $-100^{\circ}\text{C}$  in der Anlage zu erreichen. Nach dem Sprüh-einfrier-schritt bleiben die eingefrorene Partikel auf einer durchlässigen Unterlage („Sieb“) mit  $20\mu\text{m}$ -Öffnungen (kleiner als die Partikel aber gleichzeitig ausreichend groß um keinen Widerstand für die strömende Trocknungsluft zu erzeugen) für die anschließende Gefriertrocknung. Die Gefriertrocknung erfolgt unter strömendem trockenem kaltem Trocknungsgas (Stickstoff) und der Druck wird im Gegensatz zu Vakuum-Gefriertrocknung nicht verändert (dementsprechend „atmosphärisches“ Sprühgefriertrocknen) Da für die Gefriertrocknung normalerweise Temperaturen von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $-5^{\circ}\text{C}$  verwendet werden erfolgt das Vorkühlen des Trocknungsgases vor dem Eingang in die ASFD-Anlage in diesem Fall nicht mit flüssigem Stickstoff, sondern mit einem Kryostat mit einstellbarer Temperatur.

Dem Trocknungsgasstrom abwärts hinter dem Produkt befindet sich ein Feuchtigkeitssensor welcher die Feuchtigkeit (als ppm) in den Trocknungsgas vermisst. Dies dient als indirekter



Indikator sowohl für die Geschwindigkeit des Gefriertrocknens (je mehr Feuchtigkeit den Trocknungsgas absorbiert hat desto schneller ist das Gefriertrocknen) als auch für Bestimmung des Endes des Trocknens (näht sich die Feuchtigkeit in dem Trocknungsgas allmählich asymptotisch Null an, bedeutet das, dass keine Trocknung mehr erfolgt, was darauf hindeutet, dass das Produkt trocken ist).



**Abbildung 1:** Schematische Zeichnung des Uni-Bonn-Turmes für das atmosphärische Sprühgefriertrocknen

## 4.2 Anlagenfertigungstechnik

Das Vakuum-Gefriertrocknen ist bekannter Weise sehr energieaufwendig. Einerseits wegen der hohen Kosten der Materialien und der Konstruktion, die den extremen Unterdruck aushalten müssen, andererseits wegen des hohen Prozess-Energieverbrauchs der Vakuumpumpe und des Kühlens des Kondensators, welche während des gesamten Trocknungsprozesses am Laufen gehalten werden müssen. Diese aufwendigen Faktoren entfallen beim atmosphärischen SFD, wo der relevante Energieverbrauch lediglich auf die Kühlung der Trocknungsluft verwendet wird.

Das Scale-up wird oft als eigenständiger Entwicklungsschritt betrachtet, und führt zur signifikanten Verzögerungen im Übergang von der Entwicklung auf die Großproduktion und die Marktreife. Die hier konzipierte kontinuierliche ASFD-Anlage basiert allerdings auf mehreren gleichen, parallel angeordneten („Revolver“-artig) Positionen, die von den Ausmaßen und der Prozesstechnik her identisch zur Entwicklungsanlage („single“-Turm) sind. Dadurch entfällt größtenteils der Scale-up-Schritt. Weiter steigt die Energieeffizienz der Vakuum-Gefriertrocknungsanlagen mit der Größe der Anlage bzw. ihrer Kapazität und der

Menge des Produkts pro Trocknungsgang, weshalb eine akzeptablere Effizienz bei Vakuum-Gefriertrocknungsanlagen erst ab einer vergleichsweise großen Kapazitätsgrenze erreicht wird.

### 4.3 Charakterisierungstechniken des SFD-Produkts

#### Karl-Fischer Titration

Die Restfeuchtigkeit in dem SFD-Produkt nach dem Gefriertrocknen wurde mithilfe der Karl-Fischer Titration Technik bestimmt. Ein Mettler Toledo V30S Compact Volumetric Karl Fischer Titrator mit einem Mettler Toledo Stromboli Ofenprobenwechsler (Mettler Toledo, Columbus, OH, USA) wurde verwendet, um den Restfeuchtegehalt der SFD-Partikel und ihrer unverarbeiteten Ausgangsmaterialien zu bestimmen. 50,0 mg jeder Formulierung (n=3) wurden mit dem zusätzlichen, auf 120 °C eingestellten Stromboli-Ofen analysiert und mit unbehandelten Rohkomponenten verglichen.

#### Rasterelektronmikroskopie (SEM)

Die Rasterelektronmikroskopie eignet sich hervorragend um die Partikelmorphologie und die Porosität der Partikel zu untersuchen. Die Analyse wurde auf einem Hitachi SU 3500 Rasterelektronmikroskop (Hitachi High Tech. Corp., Tokio, Japan) durchgeführt. Die Proben wurden auf Aluminiumstummeln montiert und unter Verwendung eines Polaron SC7640 Sputter Coater (Quorum Technologies Ltd., Newhaven, UK) in einer Argonatmosphäre mit Gold sputterbeschichtet. Die Proben wurden bei 3-5 kV bei einer Vergrößerung zwischen 50-bis und 1000-mal im Hochvakuummodus analysiert.

#### Partikelgröße und Sphärizität

Die mittlere Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung wurden mit Camsizer X2 (Retsch Technology GmbH, Haan, Germany) bestimmt. Außerdem kann die Software aus den vermessenen Abbildungen der einzelnen Partikel auch die Sphärizität der Partikel bestimmen. Die beiden Kameras im Camsizer X2 machen zweidimensionale Bilder, aber aufgrund der zufälligen Ausrichtung und der großen Anzahl (etwa 20.000 pro Messung) der frei fallenden Partikel in der Probe ist es möglich, Informationen über die 3D-Struktur zu gewinnen. Der Umfang (P) und die Fläche (A) der Partikel wurden gemessen und der Sphärizitäts-Parameter wie folgt berechnet:

$$\text{Sphärizität} = \sqrt{\frac{4 \cdot \pi \cdot A}{P^2}}$$

### **Spezifische Oberfläche**

Die spezifische Oberfläche der Teilchen wurde durch eine BET-Gasadsorptionstechnik unter Verwendung eines Quantachrome Nova 3200 (Boynton Beach, Florida, USA) bestimmt. Als Adsorptionsgas wurde Stickstoff bei einer Temperatur von 77 K verwendet. Vor der Messung wurde die Probenkammer für 24 Stunden evakuiert (entgast).

### **Differential Scanning Calorimetrie (DSC)**

Die DSC-Technik wurde verwendet um ein Schmelzpunkt bzw. Glasübergangstemperatur der Formulierungslösung zu bestimmen um eine Mindesttrocknungstemperatur zu bestimmen damit das gefrorene Zwischenprodukt während des Trocknens nicht teilweise schmilzt oder kollabiert.

## 5 Zusammenarbeit der Partner

(Autor: Jan Kozak, Universität Bonn)

Das Verbundprojekt wurde als Kooperation der Projektpartner gemeinsam bearbeitet. Die Zusammenarbeit war bei allen Arbeitspaketen essentiell, um die Ziele des Projektes zu erreichen. Dies basierte vor allem auf der komplementären unterschiedlichen Spezialisierung in der Ausstattung als auch dem Knowhow der drei Projektpartner. Die wichtigsten Beispiele der direkten Zusammenarbeit sind im Folgenden dargestellt:

- Zwischen den Projektpartnern GEA Lyophil GmbH und der Universität Bonn gab es eine enge Zusammenarbeit im Rahmen der Materialversorgung und Ingenieurleistung von GEA für den Gerätebau in Bonn in der finalen Phase des Projektes. Die „hands-on“ Erfahrung mit der ASFD-Technik der Uni Bonn bildete wiederum eine hilfreiche Grundlage bei der Entwicklung der kontinuierliche Revolver-ASFD-Anlage bei GEA.
- Die Zusammenarbeit zwischen der IBL GmbH und der Universität Bonn basierte insbesondere auf regelmäßigem Testen der von IBL entwickelten Sprühdüse an der ASFD-Anlage in der Universität Bonn, um wichtiges Feedback für die weitere Optimierung der Sprühdüse zu bekommen. Da sich die ASFD-Anlage der Uni Bonn wenig von der kontinuierlichen Revolver-ASFD-Anlage, die während der Projektlaufzeit bei GEA Lyophil gebaut wurde, unterscheidet, konnten diese Ergebnisse direkt übertragen werden. Das entstandene ASFD-Produkt wurde entsprechend charakterisiert mithilfe der analytischen Geräte der Universität Bonn.
- Im Zuge der Anbindung der Sprühdüse an die Laboranlage bei GEA fand eine enge Zusammenarbeit zwischen IBL und GEA statt. IBL führte dabei mit Unterstützung von GEA die programmiertechnische Anbindung der Elektronikkomponenten des Tropfengenerators an die SPS der Laboranlage durch.
- In der finalen Phase des Projektes war eine enge Zusammenarbeit zwischen allen drei beteiligten Partnern notwendig. Die von IBL entwickelte Sprühdüse wurde regelmäßig an der von GEA entwickelten kontinuierlichen ASFD-Anlage getestet, um deren Funktionalität an der neuen Prototyp ASFD-Anlage zu überprüfen. Das so entstandene Produkt wurde an der Universität Bonn analysiert und charakterisiert.

Zwischenergebnisse und auch das weitere Vorgehen wurden regelmäßig, meist quartalsweise, während gemeinsamer Meetings bei GEA in Hürth besprochen. Dies war vorrangig dem Standort der Laboranlage geschuldet. Während der Einschränkungen durch die Pandemiemaßnahmen wurden die Meetings online durchgeführt. Im Rahmen des durchgeführten Projektes gab es keine Zusammenarbeit mit anderen als an dem Projekt beteiligten Parteien.

## **6 Erzielte Ergebnisse und Erkenntnisse aus dem Verbundprojekt**

Der folgende Abschnitt der erzielten Ergebnisse ist nach der Zielsetzung sortiert:

1. Trocknungsschritt und Eigenschaften des ASFD-Produktes (Uni Bonn)
2. Entwicklung des Tropfengenerators (IBL)
3. Entwicklung und Bau der ASFD-Anlage (GEA)

### **6.1 Untersuchung des Trocknungsprozesses und Optimierung der Trocknungsdauer**

**(Autoren: Jan Kozak, Alf Lamprecht, Annika Rautenberg, Universität Bonn)**

Die Untersuchungen der Trocknungskinetiken wurden im AP 4 durchgeführt. Hierbei wurde untersucht inwieweit ein möglicher Einfluss der verschiedenen Prozessparameter, insbesondere der Flussrate des Trocknungsgases, Sprüh- und Trocknungstemperatur, Tropfen- bzw. Partikelgröße, sowie der Feststoffanteil auf die Trocknungskinetik zu erwarten ist. Die daraus gewonnenen Ergebnisse stellen die Grundlagen für ein energetisch deutlich verbessertes atmosphärisches Gefriertrocknen dar. Zur detaillierten Beschreibung der Ergebnisse verweisen wir auf den Erfolgskontrollbericht.

### **6.2 Untersuchung der Eigenschaften von Lyophilisaten auf der Basis einer wässrigen Sprühlösung**

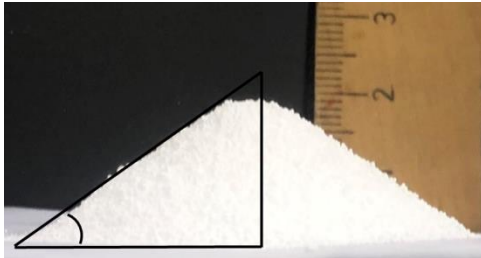
**(Autoren: Jan Kozak, Alf Lamprecht, Annika Rautenberg, Universität Bonn)**

Die experimentellen Arbeiten zu diesem Projektanteil wurden - wegen der geeigneten Ausstattung - in den Räumlichkeiten der Abteilung der Pharmazeutischen Technologie der Universität Bonn durchgeführt.

#### **6.2.1 Fließeigenschaften**

Die Fließfähigkeit ist ein kritischer Parameter in der Handhabung von pharmazeutischen Pulvern (z.B. entscheidend für eine Dosiergenauigkeit). Die Fließeigenschaften von einem gefriergetrockneten Pulver, hergestellt durch übliche Verfahren (z.B. Mahlen von gefriergetrockneten Kuchen) sind in der Regel sehr schlecht. Dies liegt vor allem an der unregelmäßigen Partikelgeometrie. Die Fließfähigkeit des Produkts wird vor allem von der Partikelgeometrie bestimmt (perfekt kugelige Partikel fließen am besten, unregelmäßigformierte schlechter), Dichte (schwere Partikel fließen besser als leichte – wie z.B. poröse - Partikel) und Partikelgröße (größere Partikel fließen besser als kleine). Da die SFD-Mikropartikel einerseits nahezu perfekt rund sind, was eine sehr gute Fließfähigkeit verspricht, andererseits sind sie sehr leicht wegen ihrer hohen Porosität. Die Fließfähigkeit von einem solchen Produkt wurde bislang kaum untersucht.

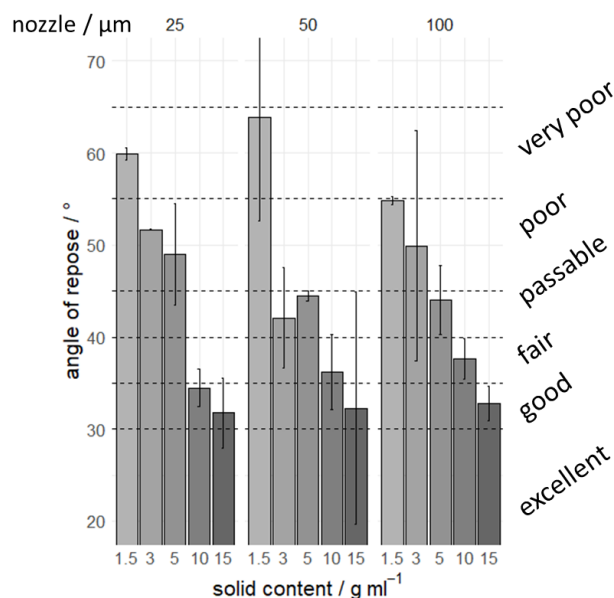
Die Fließeigenschaften wurden nach einer Arzneibuchmethode getestet. Es wurde ein Schüttwinkel gemessen (Abbildung 2). Aus dem Schüttwinkel wird die Fließfähigkeit bestimmt durch die in Arzneibuch vorgegebenen Bereiche: von „Extrem schlecht“ (Schüttwinkel größer als 66°) bis „Ausgezeichnet“ (Schüttwinkel 25°-30°).



**Abbildung 2:** Beispielabbildung der Schüttwinkelmessung

Der Einfluss von Partikelgröße (Hergestellt durch Düsendurchmesser von entweder 25, 50 oder 100  $\mu\text{m}$ ) und Feststoffgehalt (hergestellt aus wässrigen Lösungen mit 1.5; 3; 5; 10 und 15 g/100ml Konzentration von Mannitol und Povidon in 50:50 Verhältnis) wurde untersucht.

Gute Fließfähigkeit wurde bei Partikel Hergestellt aus eine Mannitol:Povidon 50:50 Verhältnis ab Feststoffgehalt von 10% beobachtet (Abb.13). SFD-Mikropartikel mit einem Feststoffgehalt von unter 10% werden allerdings nur selten hergestellt. Weiterhin wurde festgestellt, dass die Fließeigenschaften von der Art der Hilfsstoff abhängig sind – so fließen z.B. reine Mannitol-Partikel besser als die aus reinem Povidon.



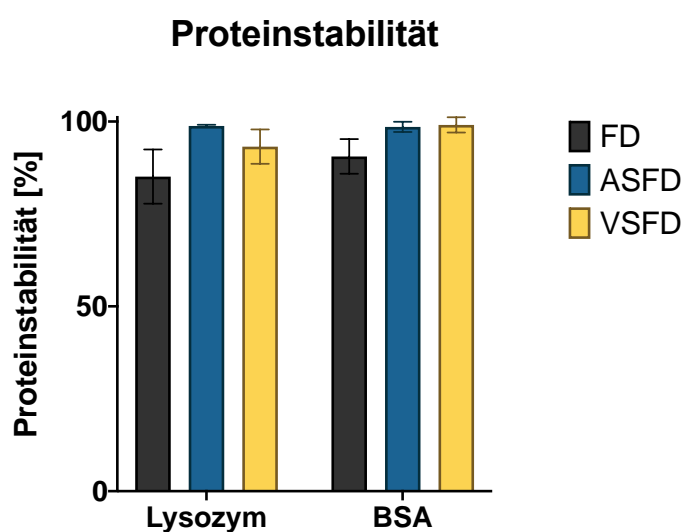
**Abbildung 3:** Fließeigenschaften von 50:50 Mannitol:Povidon Partikel mit verschiedenen Feststoffgehalt und Größe. Rechts die definierten Bereiche der Fließfähigkeit nach Arzneibuch (Pharm.Eur.10.0)

Detaillierte Ergebnisse wurden als eine wissenschaftliche Publikation in dem Fachjournal „Powder Technology“ publiziert:

## 6.2.2 Gleichzeitige Stabilisierung und neue Verabreichungsarten von Proteinwirkstoffen durch Sprühlyophilisate

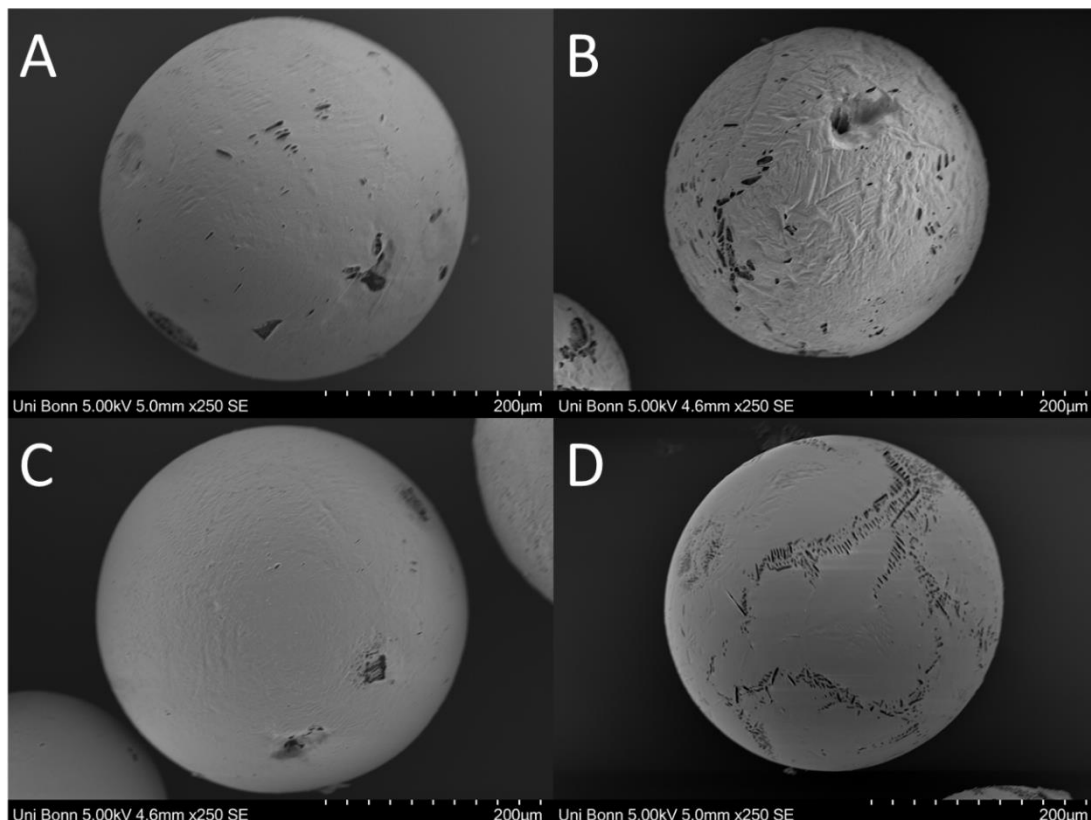
In diesem Teilprojekt bestand das Ziel der Universität Bonn darin, die Fähigkeit der atmosphärischen Sprühgefriertrocknungstechnik zu prüfen und ein getrocknetes Proteinprodukt mit ähnlicher oder höherer Stabilität als die klassischen Techniken bereitzustellen. Die Proteinstabilität von Modellproteinen Lysozym und Rinderserumalbumin (BSA) in einer Lyophilisat-formulierung mit der ASFD-Technik hergestellt wurden verglichen mit sowohl dem konventionellen Gefriertrocknen in Vials auch mit der Vakuum-Sprühgefriertrocknung.

In den Experimenten wurden zwei Modellproteine [Rinderserumalbumin (BSA) und Lysozym] verwendet. Der Gefrierprozess wurde durchgeführt, indem Lösungen in kalte Luft ( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) in einem gekühlten Sprühturm gesprüht wurden. Lösungen der ausgewählten Modellproteine (5% w/v) wurden mit einer festen Konzentration von 5 % w/v Mannitol in den Gefrierturm eingesprüht. Der Trocknungsprozess wurde sowohl unter atmosphärischen Bedingungen (ASFD) als auch unter Vakuum (VSFD) durchgeführt, anschließend wurden beide Verfahren mit dem klassischen Gefriertrocknungsverfahren (FD) verglichen. Die Proteinintegrität der hergestellten Proben mit BSA und Lysozym wurden durch high-performance size-exclusion chromatography (HP-SEC) bewertet. Obwohl der Unterschied in der Proteinstabilität zwischen den getrockneten Proben statistisch nicht signifikant war, zeigten die hergestellten SFD Proben eine höhere Stabilität als die verglichenen Proben, die durch die klassischen Techniken hergestellt wurden (Abbildung 4). Darüber hinaus zeigte das atmosphärische SFD immer eine ähnliche oder höhere Proteinstabilität als das Vakuum-SFD.



**Abbildung 4:** Proteinstabilität nach Trocknung durch Gefriertrocknung (FD), atmosphärischer Sprühgefriertrocknung (ASFD) und Vakuum Sprühgefriertrocknung (VSFD)

Ein weiterer Vorteil des entwickelten Sprühgefriertrocknungsverfahrens auf diesem Gebiet besteht darin, dass durch die Sprühgefriertrocknung einzigartig pulverisierte Produkte entstehen, wohingegen beim klassischen Gefriertrocknungsverfahren ein getrockneter Kuchen entsteht. Das Sprühgefriertrocknungsverfahren hat den Vorteil, dass kugelförmige, getrocknete, proteinbeladene Partikel (Abbildung 5) hergestellt werden, die eine auf Nachfrage personalisierte Pulverabfüllung in Fläschchen für parenterale Anwendungen oder zur direkten Anwendung über die Nasen- und Lungenwege ermöglicht.



**Abbildung 5:** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der untersuchten Proteinproben nach der Trocknung durch ASFD und VSFD ((A) Lysozym-ASFD, (B) Lysozym-VSFD, (C) BSA-ASFD, (D) BSA-VSFD)

### Nasale Gabe von Proteinen

Da die Permeation von hochmolekulären Wirkstoffen durch die nasale Mukosa sehr gering ist, sind in der Regel sogenannte Permeation-enhancer“ notwendig. Der SFD-Prozess ermöglicht auch eine einfache Zusammenstellung von der Permeations-enhancern in der Formulierung zusammen mit dem Wirkstoff.

Unter Verwendung verschiedener Formulierungen von SFD-Mikrosphären mit FITC-markierten Dextranen unterschiedlichen Molekulargewichts (4, 10, 20, 40 und 70 kDa), die Ratten nasal verabreicht wurden, haben wir gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von



Makromolekülen, die in Form eines SFD-Produkts formuliert wurden, über die Nasenschleimhaut molekulargewichtsabhängig ist.

In einem weiteren Experiment wurde bei der nasalen Verabreichung von Humaninsulin in Form von SFD-Mikrosphären in Formulierungen, die Penetrationsverstärker (Natriumtaurocholat oder Beta-Cyclodextrin) enthielten, ein signifikanter Abfall des Blutzuckerspiegels festgestellt; bei der SFD-Insulinformulierung ohne Permeationsverstärker wurde jedoch kein Abfall des Blutzuckerspiegels beobachtet. Diese Ergebnisse bestätigten, dass die SFD-Formulierungen eine geeignete Plattform für die nasale Verabreichung von Proteinen bieten, wobei die verbesserte Lagerstabilität im trockenen festen Zustand im Gegensatz zu den flüssigen Nasensprays erhalten bleibt.

Detaillierte Ergebnisse wurden als eine wissenschaftliche Publikation in dem Fachjournal „Pharmaceutics“ publiziert:

Serim TM, Kožák J, Rautenberg A, Özdemir AN, Pellequer Y, Lamprecht A. Spray Freeze Dried Lyospheres® for Nasal Administration of Insulin. Pharmaceutics. 2021 Jun 8;13(6):852.

Die Anerkennung zu diesen BMWi Projekt wurde im Acknowledgement erwähnt.

### **6.3 Atmosphärische Sprühgefriertrocknung von geeigneten organischen Lösungsmitteln**

**(Autoren: Jan Kozak, Alf Lamprecht, Annika Rautenberg, Universität Bonn)**

Zahlreiche Substanzen haben nur eine geringe Löslichkeit in Wasser und dadurch ist das wässrige Sprühgefriertrocknen für Verarbeitung von solchen Substanzen nicht geeignet. Dementsprechend wurde das ASFD nur auf wasserlösliche Substanzen begrenzt was die industrielle Anwendungsgebiete begrenzt.

Aus der Reihe der organischen Lösemittel, potentiell geeignet für diesen Prozess, wurde aufgrund der für Eignung für den Prozess (z.B. Gefrierpunkt, Dampfdruck) als auch für die Anwendungsgebiete (geringe Toxizität, Solubilisierungseigenschaften und breite Spektrum der löslichen Substanzen) das tert-Butanol und das Dimethylsulfoxid (DMSO) als bestens geeigneten ausgewählt, und diese zwei Lösungsmittel wurden hier detaillierter untersucht.

Die Rückgewinnung der Lösungsmittel wäre in industrieller Anwendung sicherlich leicht technisch umsetzbar (z.B. Kondensation mittels Kühlfalle), wurde allerdings hier durch die geringen verwendeten Mengen in Entwicklungsphase nicht technisch gelöst da es die Förderungsziele dieses Projektes überschreiten würde.

Das tert-Butanol war bisher bekannt als Co-Solvent in klassischen Vakuum-Gefriertrocknung in Vials wurde aber bisher für das Sprühgefriertrocknen nicht verwendet.

Neben der Erweiterung des Spektrums auf wasser-unlösliche Substanzen hat das tert-Butanol das Potential bei gleichen Bedingungen schneller getrocknet zu werden als Wasser wegen

seinem Siedepunkt bei 82°C und vergleichsweise höheren Dampfdruck (31 mmHg bei +20°C). Weiterhin, wegen dem Schmelzpunkt bei +25°C könnte man - im Vergleich mit wässrigen Lösungen - das Gefriertrocknen bei deutlich höheren Temperaturen betreiben (ggbfs. sogar über 0°C), ohne dass das gefrorene Gut schmilzt oder kollabiert. Weiter könnte der Einfrierschritt nicht so tiefe Temperaturen verlangen wie bei wässrigen Lösungen.

Aus diesen Gründen könnte dies ASFD deutlich energieeffizienter machen, da bei kürzeren Trocknen weniger Trocknungsgas und Energie für das Kühlen verbraucht wird; weiterhin, sowohl die höheren Trocknungstemperaturen als auch die weniger tiefen Einfriertemperaturen einen niedrigeren Energieverbrauch für das Kühlen bedeuten würden. Dadurch lag der Fokus in diesen Versuchen auf der Machbarkeit des Trocknens bei positiven Temperaturen zwischen 0°C und +15°C was oberhalb des Schmelzpunkts von Wasser liegt aber immer noch unter dem Schmelzpunkt von tert-Butanol.

Auf der anderen Seite, das DMSO ist relativ wenig flüchtig, und wurde dadurch bei der klassischen Vakuum-Gefriertrocknung in Vials nur kaum verwendet. Im Vergleich, die stark erhöhte Oberfläche der individuellen Partikeln beim Sprühgefriertrocknen ermöglicht akzeptablere Trocknungszeiten in Vakuum. Allerdings, trotz der vorteilhaften geringeren Toxizität des DMSOs und extrem breiten Spektrums von DMSO-löslichen Substanzen, bleibt die relativ lange Trocknungszeit als Nachteil, welcher die breitere industrielle Anwendung verzögern könnte.

### **6.3.1 tert-Butanol als neuartiges Lösungsmittel für atmosphärisches Sprühgefriertrocknen**

#### **6.3.1.1 Atmosphärisches Sprühgefriertrocknung von tert-butanolischen Lösungen**

##### **Bestimmung der Grenze der Einfriertemperatur**

Die Einfriertemperatur hängt stark vom Setup wie der Länge des Turmes ab, die Tröpfchengröße und weiteren Parametern. In diesem Versuch wurde der 1 m lange Sprühturm verwendet, gesprüht wurde mit 100µm Düsenöffnung und die gesprühte Lösung war 7% PVP in entweder Wasser oder tert-Butanol. Es wurde bei verschiedenen Temperaturen gesprüht, um die maximal mögliche Temperatur zu bestimmen, die noch ausreicht, um individuelle gefrorene Partikel zu produzieren.

Zum Vergleich, die Grenze bei der Einfriertemperatur bei wässriger Lösung liegt bei diesem Setup bei ca. -70°C.

Die Grenze der Einfriertemperatur im Fall von tert-butanolischen Lösung wurde bei ca. bei -20°C bestimmt. Bei dieser Temperatur sind noch einzelne, monodisperse, gefrorene Partikel

entstanden. Bei Temperatur  $-15^{\circ}\text{C}$  sind zwar auch noch gefrorene Partikel entstanden, diese sind allerdings größer und zeichnen sich durch starkes Zusammenverschmelzen aus (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Bei  $-15^{\circ}\text{C}$  Sprühtemperatur entstehen bei tert-Butanol-basierten Sprühlösungen keine individuelle Partikel, sondern teilweise zusammengeschmolzene Partikel.

Im Fazit hat das tert-Butanol im Vergleich mit Wasser und DMSO versprechende Eigenschaften gezeigt im Hinblick auf vergleichsweise hohe Einfriertemperatur, was zur reduzierten Energieaufwand auf Kühlen beiträgt und so eine energie-effizienten atmosphärisches Sprühgefriertrocknen von wasser-unlöslichen Substanzen ermöglicht.

### **Bestimmung der Grenze der Trocknungstemperatur**

Polyvinylpyrrolidon 25 (PVP) in einer Konzentration von 7% (w/v) wurde gelöst in 20 ml tert-Butanol. Die Lösung wurde durch  $100\mu\text{m}$  Düsenöffnung gesprüht. Die Strömungsgeschwindigkeit des Trocknungsgases (Stickstoff) beim atmosphärischen Gefriertrocknen war 90 LPM, sodass nur die Temperaturen beim und die Zeit des Trocknens Gefriertrocknen variiert wurden.

Das Restlösungsmittel in dem finalen Produkt wurde gravimetrisch bestimmt mittels Gewichtsverlust nach 24 Stunden im Vakuumtrockner bei  $40^{\circ}\text{C}$ .

Das Sprüh-einfrierschritt erfolgte bei  $-70^{\circ}\text{C}$  und das Gefriertrocknen wurde bei verschiedenen Temperaturen untersucht: bei  $-10^{\circ}\text{C}$ ;  $+5^{\circ}\text{C}$ ;  $+10^{\circ}\text{C}$ ; und  $+15^{\circ}\text{C}$ . Wegen der relativ stark vorgekühlten Apparatur auf die  $-70^{\circ}\text{C}$  Einfriertemperatur hat allerdings das Erreichen der eingestellten Trocknungstemperatur lange gedauert. Es hat ungefähr 40 min gedauert um die  $-10^{\circ}\text{C}$  zu erreichen, 2 Stunden um  $+5^{\circ}\text{C}$  zu erreichen und fast 3 Stunden um die  $+15^{\circ}\text{C}$ . Dies wird allerdings nicht der Fall bei der Revolver-Typ-Apparatur entwickelt durch Projektpartner GEA, wo das Sprühen und das nachfolgende Gefriertrocknen in getrennten Positionen erfolgt, und dadurch dieses Problem, beobachtet in unserer Prototyp-Apparatur, entfällt.

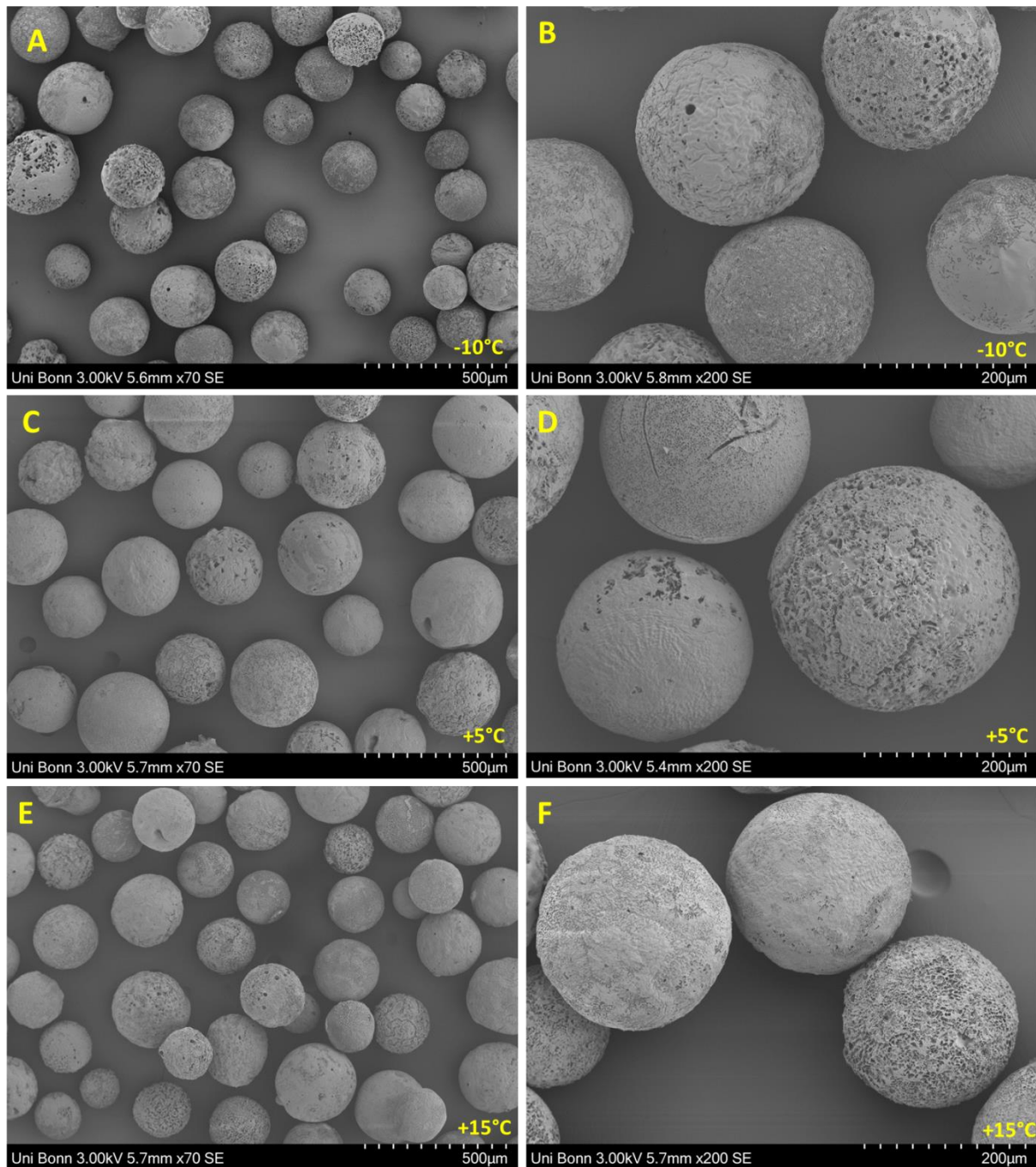
In dem ersten vorläufigen Versuch erfolgte das Gefriertrocknen unter vergleichbaren Bedingungen wie im Fall von Wasser: bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , über 20 Stunden. Nach dieser Zeit wurde 5,3%

$\pm 0,3$  % Restlösungsmittelgehalt in dem Produkt gemessen. Die finalen Partikel waren sphärisch und nicht kollabiert (Abbildung 7 A+B) und dementsprechend morphologisch identisch mit Vakuum-getrockneten.

Nach dem erfolgreichen ersten Versuch, wurde im zweiten Versuch die Möglichkeit bei Temperaturen oberhalb  $0^{\circ}\text{C}$  zu Gefriertrocknen getestet. Dafür wurde zuerst die Trocknungstemperatur  $+5^{\circ}\text{C}$  gewählt. Das Produkt ist nicht zusammengeschmolzen und war gleich mit dem erhalten bei  $-10^{\circ}\text{C}$  (Abbildung 7 C+D).

Das Trocknungsgut ist auch beim Gefriertrocknen bei  $+15^{\circ}\text{C}$  weder zusammengeschmolzen noch kollabiert. Das Finale Produkt hatte sehr gute Fließeigenschaften, und war vergleichbar mit dem gewonnen durch Vakuum-Gefriertrocknen. Die Partikel waren morphologisch identisch mit denen getrocknet bei niedrigeren Temperaturen (Vergl. Abb. 17E und 17F mit Abb.17A bis 17D).

Die Trocknungsdauer war auch kurz: Bei Gefriertrocknung bei  $+10^{\circ}\text{C}$  war das gesamte Dauer des Prozesses 6 Stunden, nachdem das Restlösungsmittelgehalt als  $5,4\% \pm 0,3\%$  bestimmt wurde. Bei Gefriertrocknung bei  $+15^{\circ}\text{C}$  über 4 Stunden Gesamtzeit war das Restlösungsmittelgehalt  $8,1 \pm 0,3\%$ , was daran deutet dass diese Zeit noch nicht ausreichend war. Daraus hat es allerdings jeweils die erste 2 Stunden gebraucht von der Sprühtemperatur  $-70^{\circ}\text{C}$  auf Temperaturen oberhalb  $0^{\circ}\text{C}$  zu kommen, wie oben erwähnt.



**Abbildung 7:** Die Struktur der tert-Butanol-basierten SFD-Mikropartikel unter Rasterelektronmikroskop. A-B) gefriergetrocknet bei -10°C; C-D) bei +5°C; E-F) bei +15°C.

### **6.3.1.2 Tert-Butanol basierte Sprühgefriertrocknung für Löslichkeits- und Lösungsgeschwindigkeits-verbesserung von schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen - Beispielformulierungen**

#### **A) Pharmazeutische Wirkstoffe**

Die Löslichkeitsverbesserung von schlecht wasserlöslichen Substanzen ist einer der Schwerpunkte der gegenwärtigen Forschung in der Pharmazeutischen Technologie. Allerdings sind die Methoden zur Herstellung solcher Formulierungen auf Schmelzextrusion und Sprühtrocknen begrenzt, jede mit ihren eigenen Vor- und Nachteilen (z.B. Anwendung von exzessiver Hitze). Der Sprühgefriertrocknungsprozess könnte nicht nur als alternatives Verfahren für hitzelabile Wirkstoffe für diese Anwendung in Frage kommen, sondern auch zu einem Produkt mit besser geeigneten Eigenschaften führen: Da die spezifische Oberfläche, die zur Auflösung zur Verfügung steht, ist einer der wichtigsten Faktoren, die den Auflösungsprozess bestimmen. Die inhärent sehr hohe Porosität und dadurch extrem große Oberfläche von einem (Sprüh)gefriergetrocknete Produkt könnte sich deswegen sehr vorteilhaft auf die Lösungsgeschwindigkeit erweisen.

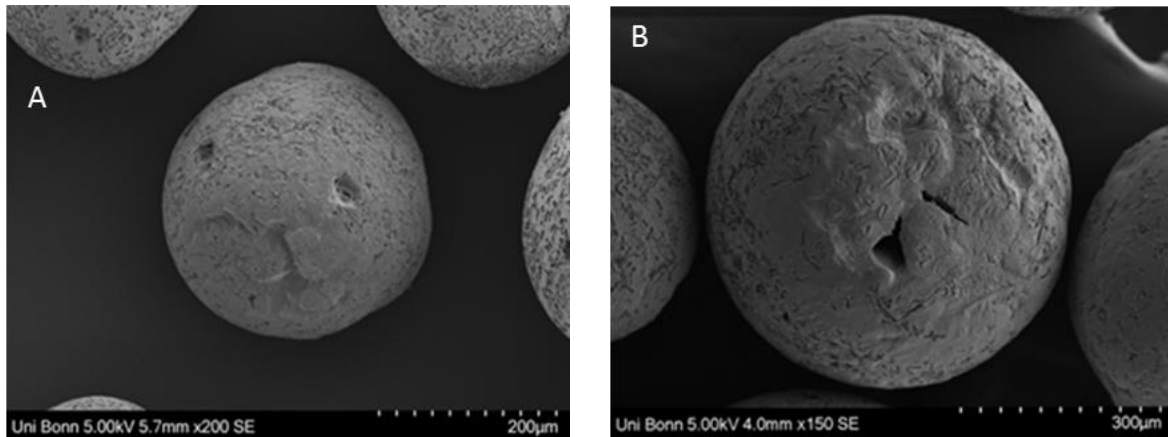
Celecoxib wurde gewählt als Modellschubstanz von BCS Klasse 2 (deren Bioverfügbarkeit wird durch die Löslichkeit limitiert). Da eine wässrige Lösung zur Lyophilisation wegen der schlechten Löslichkeit nicht möglich war, wurde tert-butanol verwendet. Mit seinem Schmelzpunkt von 25°C, hohem Dampfdruck und niedrige Toxizität ist es ein geeignetes Lösungsmittel für Sprühgefriertrocknungsverfahren. Eine Reihe von hydrophilen Polymeren wurde untersucht, unter anderem Povidon (PVP, Kollidon 25), Kollidon VA64, Soluplus, HPMC-AS, und HPC-SSL. Als Referenz „Amorphous solid dispersion“-Formulierung wurde ein durch Standardverfahren hergestellter Film durch Trocknen bei Raumtemperatur und anschließendes Mahlen pulverisiert verwendet. Die Referenz wurde in gleichen Zusammensetzung und Partikelgröße wie die SFD-Mikropartikel hergestellt.

Die produzierten Partikel waren sphärisch und porös (Abbildung 8). Die spezifische Oberfläche der Sprühgefriergetrockneten SFD-Mikropartikeln war je nach Polymer zwischen 39.8 – 254.4 m<sup>2</sup>/g und die der Referenzformulierungen nur 0.2 – 0.8 m<sup>2</sup>/g. Durch Röntgendiffraktion wurde bestimmt, dass das Celecoxib in allen SFD- und entsprechenden Referenz-Formulierungen amorph in dem Polymer vorliegt. Die in-vitro-Auflösung von Celecoxib SFD-Mikropartikeln war deutlich schneller als die von monolithische Referenz (Abbildung 19). Auch eine ausgeprägte Übersättigung im Vergleich mit kristallinen Celecoxib wurde durch diese Formulierungsart erreicht (Abbildung 9).

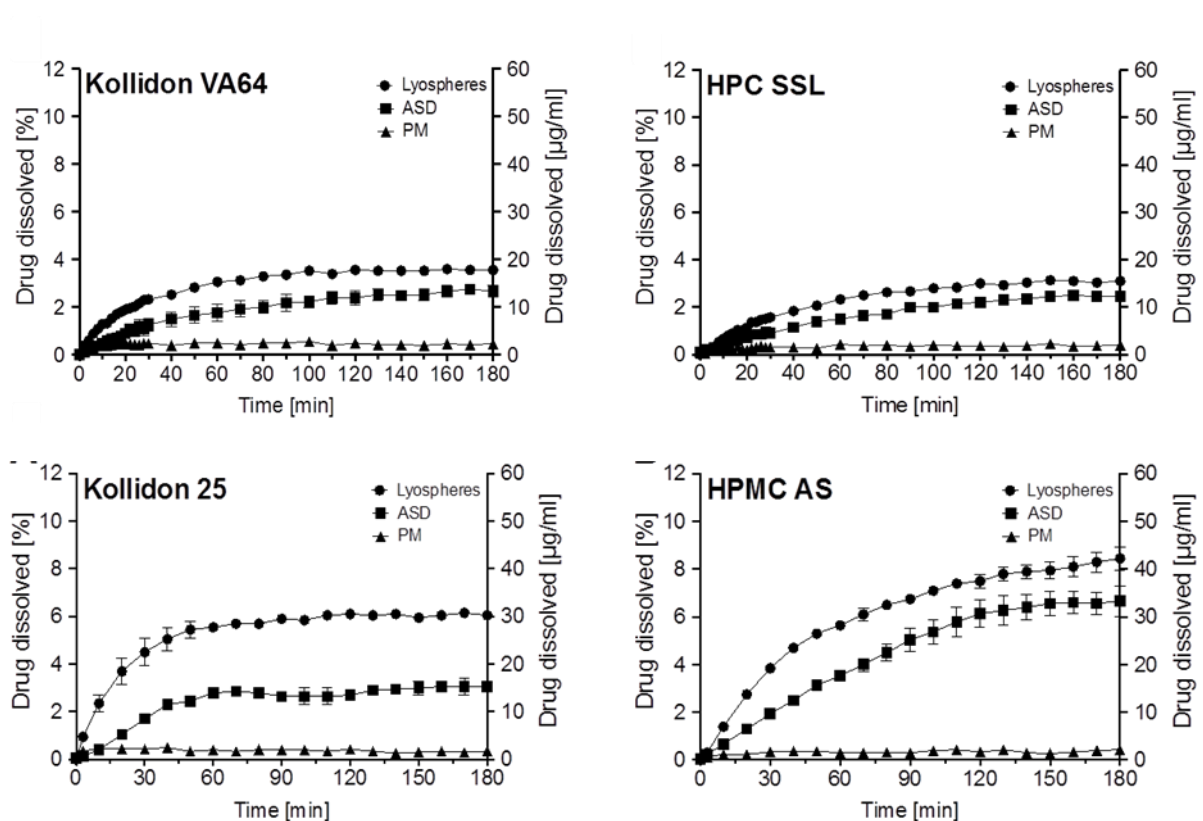
Die in vivo Rattenversuchen haben die Ergebnisse aus der in vitro Freisetzung bestätigt. Nach der oralen Gabe von PVP (Kollidon 25) sowohl auch von HPMC-AS SFD-Formulierungen zeigten

eine niedrigere  $t_{\max}$  im Vergleich mit der monolithischen Referenz, was auch auf eine schnellere Auflösung im Milieu des gastrointestinalen Trakts hindeutet.

Der Restlösungsmittel-Gehalt betrug unter 1% was unterhalb der durch die ICH-Guidelines bestimmten Grenzen an maximaler Menge von tert-Butanol fällt.



**Abbildung 8:** Rasterelektronenmikroskop Abbildungen von den celecoxib-haltigen SFD-Mikropartikeln hergestellt aus *t*-butanolischen Lösung. A) Kollidon VA64 B) HPC SSL



**Abbildung 9:** Celecoxib Auflösung von SFD-Mikropartikeln im Vergleich mit monolithische Referenz von gleichen Zusammensetzung (ASD – film-casted amorphous solid dispersion), und eine Physikalischen Mischung (PM – physical mixture)

Das tert-Butanol erwies sich als geeignetes Lösungsmittel für dieses Verfahren. Da die chemische Zusammensetzung von der SFD-Mikropartikel und der monolithische nicht-poröse Referenz gleich war, und der Celecoxib in beiden Fällen komplett amorph war, liegt die Verbesserung der Übersättigung und Lösungsgeschwindigkeit an den besonderen Eigenschaften des SFD-Produkts (hohe Porosität und große Oberfläche). Der Prozess eignet sich dementsprechend nicht nur als schonende Verfahren für hitzelabile Wirkstoffe, sondern bringt eine zusätzliche Verbesserung der entscheidenden pharmazeutischen Produkteigenschaften. Die Ergebnisse sind für Celecoxib als Modelwirkstoff hier präsentiert, dieses Verfahren ist allerdings prinzipiell allgemein anwendbar für beliebigen Wirkstoff der in tert-Butanol gut löslich ist.

Ein Teil diese Ergebnisse wurden als Poster auf der AAPS Konferenz in Philadelphia 17.-20. Oktober 2021 präsentiert:

Lucas D, Kožák J, Rautenberg A, Lamprecht A. Enhanced Dissolution of Celecoxib via Spray-Freeze-Drying. AAPS 10/19/2021; 334352; T1430-07-38

Die Ergebnisse wurden in mehr Detail in einem wissenschaftlichen Journal (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics) veröffentlicht:

Lucas D, Kožák J, Rautenberg A, Chrétien C, Pellequer Y, Lamprecht A. Designing highly porous amorphous celecoxib particles by spray freeze drying leads to accelerated drug absorption in-vivo. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2022 May 1;174:20-8.

Die Fördermaßnahme durch das BMWi ist unter Nr. 03ET1643A im „Acknowledgement“ genannt.

## **B) Verarbeitung und Stabilisierung von tert-butanolischen Cannabisextrakt**

Cannabinoide, sekundäre Stoffwechselprodukte von *Cannabis sativa x indica*, gelten als eine vielversprechende Gruppe neuer therapeutischer Substanzen. Aus dem breiten Spektrum der klinisch untersuchten Anwendungen macht vor allem die analgetische Wirkung von Tetrahydrocannabinol (THC) sie zu einer vielversprechenden Alternative zu der derzeit begrenzten Auswahl an geeigneten Analgetika. Der variable und nicht standardisierte Gehalt der Cannabinoide im Pflanzenmaterial (*Cannabis flos*) und ihre schlechte chemische Stabilität schränken jedoch die breite therapeutische Anwendung und die Akzeptanz durch die Zulassungsbehörden weitgehend ein. Hier wird ein Sprühgefriertrocknungsverfahren für die Verkapselung von Cannabisextrakt in einen Polymerträger vorgeschlagen. Die niedrigen Verarbeitungstemperaturen des Prozesses sind für die extrem temperaturempfindlichen Cannabinoide von Vorteil. Aufgrund der Wasserunlöslichkeit der Cannabinoide wurde hier tert-Butanol als gängiges Lösungsmittel für die Extraktion aus den Cannabisblüten untersucht,

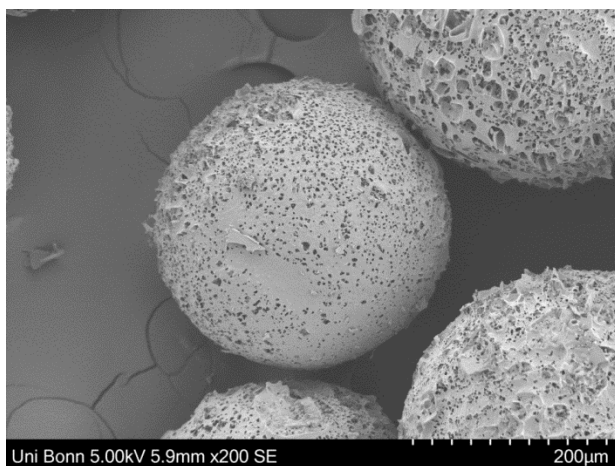


das aufgrund seines relativ hohen Gefrierpunkts ( $\approx 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und seines hohen Dampfdrucks gleichzeitig für das anschließende Sprühgefrier Trocknungsverfahren geeignet ist, wodurch sich die Anzahl der Schritte und der beteiligten Lösungsmittel verringern wird.

Die Extraktion von therapeutisch wirksamen Inhaltsstoffen Cannabidiol und Tetrahydrocannabinol mit tert-Butanol zeigte sich vergleichbar mit der gut etablierten Extraktion mit Ethanol. Dies ermöglicht der tert-butanolische Extrakt direkt für das anschließende Sprühgefrier Trocknungsverfahren anzuwenden, ohne sonst nötigen weiteren Schritten und Lösungsmitteln.

### **Eigenschaften der cannabis harzhaltigen SFD-Mikropartikeln**

Wie erwartet bildete der reine tert-butanolische Extrakt bei der Gefrier Trocknung keinen Kuchen, sondern ein halbfestes Harz auf dem Boden des Fläschchens, da keine strukturbildenden Hilfsstoffe vorhanden waren. Andererseits waren die endgültigen sprühgefriergetrockneten Mikropartikel trotz der halbfesten Natur des Harzes fest, frei fließend und kugelförmig (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Rasterelektronenmikroskopbild von cannabis harzhaltigen SFD-Mikropartikeln

Die Auflösung von THC und CBD aus dem reinen Harzextrakt war sehr langsam, was der sehr schlechte Löslichkeit entspricht. Nur  $1,1 \pm 0,6\%$  THC und  $1,0 \pm 0,4\%$  CBD wurden nach 60 Minuten aus dem Harz freigesetzt. Das Freisetzungsverhalten aus den Lyosphären war stark vom verwendeten Hilfsstoff abhängig, und es wurde eine große Bandbreite an Freisetzungsraten erzielt. Jedoch war die Freisetzung aus allen Lyosphären Formulierungen erheblich schneller im Vergleich zum reinem Harz. Dies weist auf die Bedeutung der großen Oberfläche und der Porosität der Lyosphären hin. Der Faktor einer viel größeren Oberfläche, die für die Freisetzung zur Verfügung steht, als im reinen halbfesten Harz, zu einer erheblich beschleunigten Wirkstoff-Freisetzungsrate, wenn sie als hochporöse Lyosphären formuliert sind. Um die Langzeitstabilität zu untersuchen, wurden die Produkte in verschlossenen Braunglasfläschchen bei  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  lichtgeschützt gelagert. Die mögliche

Veränderung des Gehalts an den vier Cannabinoiden (THC, CBD, THCA, CBDA) wurde mithilfe Flüssigchromatographie quantifiziert.

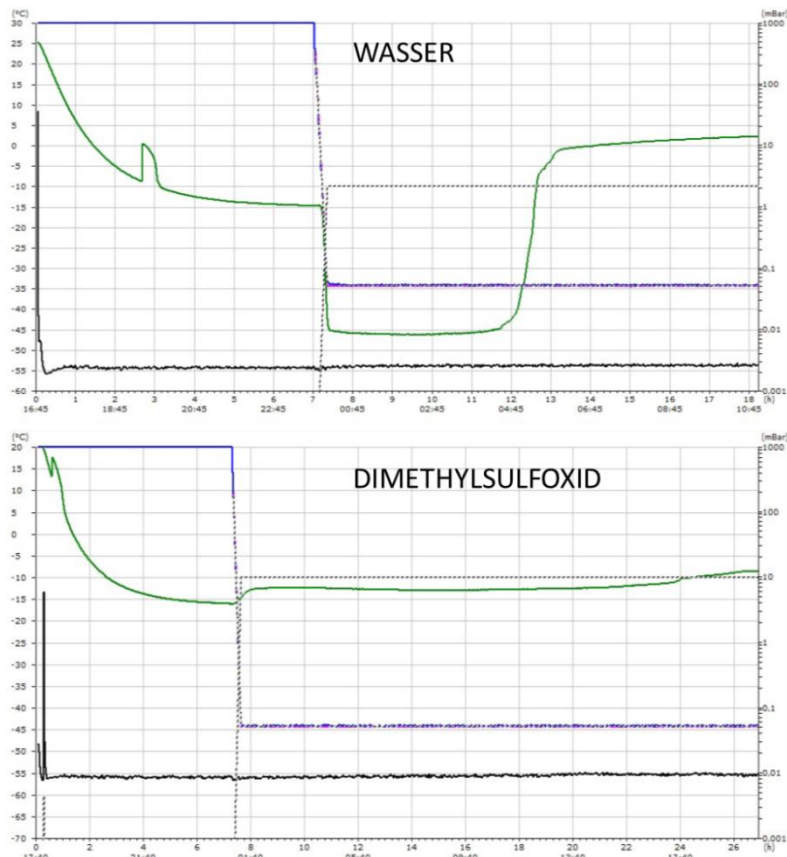
Alle Formulierungen waren sowohl chemisch als auch strukturell stabil, wenn sie bei 4°C gelagert wurden. Auch der Gehalt der vier untersuchten Cannabinoide im reinen Trockenextrakt blieb bei 4°C nahezu unverändert. Durch die Einbettung des Cannabis flos-Extrakts in PVP-Lyosphären wurde die chemische Stabilität der Wirkstoffe selbst bei 40°C deutlich verbessert. Wurde das Trockenharz bei 40°C gelagert, stieg der THC- und CBD-Gehalt nach einem Monat an, was auf die Bildung neuer THC- und CBD-Einheiten durch die Decarboxylierung von THCA und CBDA zurückzuführen ist. In den folgenden Monaten war jedoch ein starker Rückgang des THC-Gehalts zu beobachten, der nach 6 Monaten fast vollständig abgebaut war. Im Falle der PVP-Lyosphärenformulierung blieb der THC- und CBD-Gehalt bei 25°C und 40°C relativ stabil. Die Zugabe von keinem der Antioxidantien (BHT, Ascorbylpalmitat oder Ascorbinsäure in 5 % des Feststoffgewichts) zur PVP-Formulierung verhinderte die oxidative Decarboxylierung von THCA zu THC und CBDA zu CBD im SFD-Produkt. BHT schien jedoch den Abbau von THC und CBD teilweise zu verhindern.

### **6.3.2 Erweiterung des Anwendungsspektrums der ASFD-Technik durch Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel**

Da die Löslichkeit von vielen pharmazeutischen Substanzen in Wasser sowohl auch in tert-Butanol (als einziges nicht-wässriges alternatives Lösungsmittel der zum Gefriertrocknung geeignet ist) schlecht ist, wurde Dimethylsulfoxid (DMSO) als alternatives Lösungsmittel untersucht. Mit Gefrierpunkt bei +17°C wäre es für das Sprühgefriertrocknen sehr gut geeignet. Das DMSO ist - im Gegensatz zu tert-Butanol - ein hervorragendes Lösungsmittel, und wird dadurch ausgezeichnet, dass er eine sehr breite Spektrum von hydrophilen sowohl auch hydrophoben (nicht wasserlöslichen) Substanzen lösen kann. Es ist mittlerweile ein sehr breit angewendetes Lösungsmittel in der chemischen und pharmazeutischen Industrie und Forschung für seine hervorragenden Lösungsmiteleeigenschaften und seine geringe Toxizität. In dem Bereich der Gefriertrocknung wurde es bislang allerdings kaum angewendet. Dementsprechend wurde eine erfolgreiche Anwendung des DMSOs das Anwendungsspektrum der Sprühgefriertrocknungsprozess stark ausbreiten: auf Substanzen löslich weder in Wasser noch in tert-Butanol; sowohl auch auf neue Kombinationen von hydrophoben und hydrophilen Wirk-/Hiffstoffen. Allerdings, ist das DMSO wenig flüchtig, was zur längeren Trocknungszeit im Vergleich mit Wasser führen kann.

Die Trocknungszeit von DMSO in Vials in Vakuumgefriertrockner war ungefähr dreimal so lang als die Trocknungszeit vom Wasser bei Stellflächentemperatur eingestellt auf -10°C. Durch den Verlust der Sublimationswärme wurde das Wasser-Probe stark Abgekühlt: auf -46°C trotz eingestellte Temperatur der Stellfläche auf -10°C, und diese niedrige Temperatur ist unverändert geblieben bis zu Ende des Gefriertrocknens (Abbildung 11). Die Situation bei DMSO war stark unterschiedlich: Die Probe hat sich nur auf -13°C durch den Verlust der Sublimationswärme abgekühlt. Dieser Effekt ist bei Wasser bekannt und wird mit geheizten

Stellflächen entgegengesteuert, um die Temperatur der Proben nur knapp unter der Kollapstemperatur zu halten und dadurch das Gefriertrocknen zu beschleunigen. Da der Abkühleffekt bei DMSO nur sehr wenig ausgeprägt ist, wurde diese Strategie der geheizten Stellflächen zur Beschleunigung des Gefriertrocknens nur einen geringfügigen Effekt bringen. Wir vermuten, dass die atmosphärische Gefriertrocknung, verfeinert mit einer zusätzlichen Vibrationsvorrichtung, könnte den Gefriertrockenschritt des DMSO stärker und mehr effizienter beschleunigen als die geheizten Stellflächen im Vakuum-Gefriertrockner.



**Abbildung 11:** Aufzeichnung der Gefriertrocknenparameter von 2.0 ml eingefrorene Wasser (oben) oder 2.0 ml DMSO (unten) Proben. Grüne Linie: Temperatur der Probe; blaue Linie: Druck in der Kammer; gepunktete Linie: Temperatur der Stellfläche

### 6.3.2.1 Atmosphärisches Sprühgefriertrocknen von Dimethylsulfoxid-basierten Lösungen

Im Fall von DMSO lag die Grenztemperatur bei deren noch einzelne gefrorene Partikel entstanden sind ungefähr bei -60°C. Beim Sprühen bei -50°C sind die Tröpfchen nicht mehr eingefroren (Abbildung 12).

Beim Sprühturm vorgekühlt auf -50°C ist mit dem Anfang des Sprühens die Temperatur rasch auf -25°C gestiegen, beim Sprühturm vorgekühlten auf -60°C ist sie auf -45°C gestiegen. Ein

gleicher Effekt wurde zwar auch bei tert-Butanol und Wasser beobachtet, allerdings weniger stark ausgeprägt.



**Abbildung 12:** *Kein Einfrieren der Tröpfchen der DMSO-Lösung beim Sprühen bei -50°C*

Die Machbarkeit des atmosphärischen Trocknens des DMSOs wurde untersucht, in der Voraussicht eines möglichen schnelleren Trocknens als im Vakuum. Polyvinylpyrrolidon 25 (PVP) in einer Konzentration von 7% (w/v) wurde gelöst in 20 ml DMSO. Die Lösung wurde durch 100µm Düsenöffnung gesprüht. Die Strömungsgeschwindigkeit des Trocknungsgases (Stickstoff) beim atmosphärischen Gefriertrocknen war 90 LPM

Die Trocknung des DMSOs war im Vergleich mit Wasser oder tert-Butanol langsam. Beim ersten vorläufigen Machbarkeitsversuch wurde das Sprühgefrorene Gut bei -3°C über 24 Stunden atmosphärisch gefriergetrocknet. Allerdings war dieser Dauer nicht ausreichend um die Probe zu trocknen, das Produkt hatte nach dieser Zeit noch beträchtliche Menge Restlösungsmittel und ist nach der Erwärmung auf die Raumtemperatur teilweise geschmolzen. Aus diesen ersten Versuch wurde auch klar, dass die inhomogene Verteilung der gefrorenen Partikeln auf dem Gitter zur inhomogenen Trocknen führt, da die Bereiche mit dickere Schicht enthielten am meisten Lösungsmittel und sind nach auftauen auf die Raumtemperatur vollkommen flüssig geworden, während in den Bereichen mit dünne Schicht sind die Partikel trocken (Abbildung 13). In solchen Fall könnte sich eine Vibration des Gitters besonders auf die Beschleunigung des sehr langsamen Trocknens besonders vorteilhaft beweisen. Sowohl für die Auflockerung der agglomerierten Partikeln als auch für die Homogenisierung der Verteilung des Gutes auf dem Gitter.

Dementsprechend muss die DMSO-basierte mehr als 24 Stunden in ASFD-Anlage trocknen. Allerdings, im Vergleich haben wir das DMSO-basierte SFD-Produkt in Vakuum-Gefriertrockner auch mindestens 48 Stunden gefriergetrocknet.



**Abbildung 13:** Das DMSO-basierte Gut nach 24 Stunden Gefriertrocknung bei  $-3^{\circ}\text{C}$  mit flüssigen Anteilen in Bereichen mit Produkt in dickeren Partikelschichten (nach Schmelzen)

### 6.3.2.2 Beispielformulierungen basiert auf DMSO

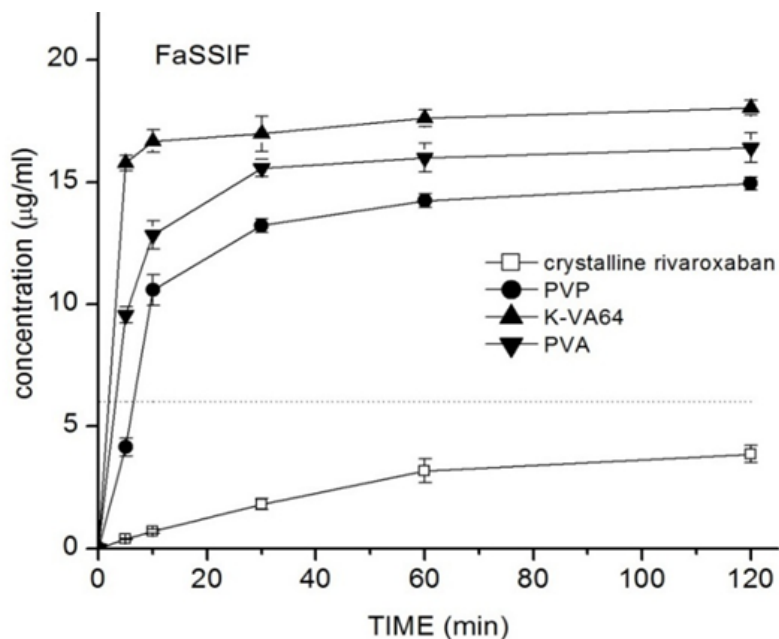
Rivaroxaban, ein niedermolekulares perorales Antikoagulans, wurde gewählt als Modellschubstanz, weil es weder wasserlöslich noch löslich in den allermeisten herkömmlichen organischen Lösungsmitteln ist, mit der Ausnahme von DMSO. Die geringe wässrige Löslichkeit begrenzt seinen therapeutischen Effekt (geringe Bioverfügbarkeit), während die geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln sein Prozessieren durch klassische pharmazeutische Verfahren beschränkt.

Die gesprühte DMSO-Lösung von Rivaroxaban und entsprechenden Polymer (entweder polyvinyl pyrrolidon, Kollidon VA64, oder Polyvinylalkohol) ist erfolgreich erstarrt in das Sprühturm und gefrorene Partikel sind dadurch entstanden. Dieses Zwischenprodukt wurde erfolgreich gefriergetrocknet, mit DMSO-Restlösungsmittelgehalt in das Produkt nach 48 Stunden im Bereich von 2.4 - 5.2 % (je nach Polymertyp), was aufgrund der geringen Toxizität des DMSOs deutlich unter den Grenzen des durch ICH-Guidelines vorgeschriebenen Restlösungsmittelgehalts fällt. Die mikroskopische Struktur von der finalen gefriergetrockneten SFD-Mikropartikel von der DMSO Lösungen war ausgezeichnet durch nahezu perfekt sphärischer Form und sehr hohe Porosität (Abbildung 14), nicht stark unterschiedlich von der Struktur derjenigen SFD-Mikropartikeln vorbereitet aus wässrigen oder tert-butanolischen Lösungen.



**Abbildung 14:** Rasterelektronenmikroskop Aufnahmen von der DMSO-basierten SFD-Mikrosphären von Rivaroxaban und entsprechenden Polymer im Verhältnis von 1:4 (Rivaroxaban:Polymer)

Da die schlechte wässrige Löslichkeit des Rivaroxabans eine bedeutsame Verhinderung der ausreichende Bioverfügbarkeit in vivo bedeutet (nur den gelösten Wirkstoffanteil steht für die Resorption ins Blut zur Verfügung), wurde eine Löslichkeitsverbesserung durch die sprühgefriergetrocknete Formulierung angestrebt. Die Auflösungsgeschwindigkeit wurde in simulierte Dünndarmsaft (FaSSIF = fasted-state simulated intestinal fluid) untersucht. Alle SFD-Formulierungen zeigten deutlich schnellere Auflösung als das reine Rivaroxaban. Dazu haben alle SFD-Formulierungen eine ausgeprägte Übersättigung erreicht (Abbildung 15).

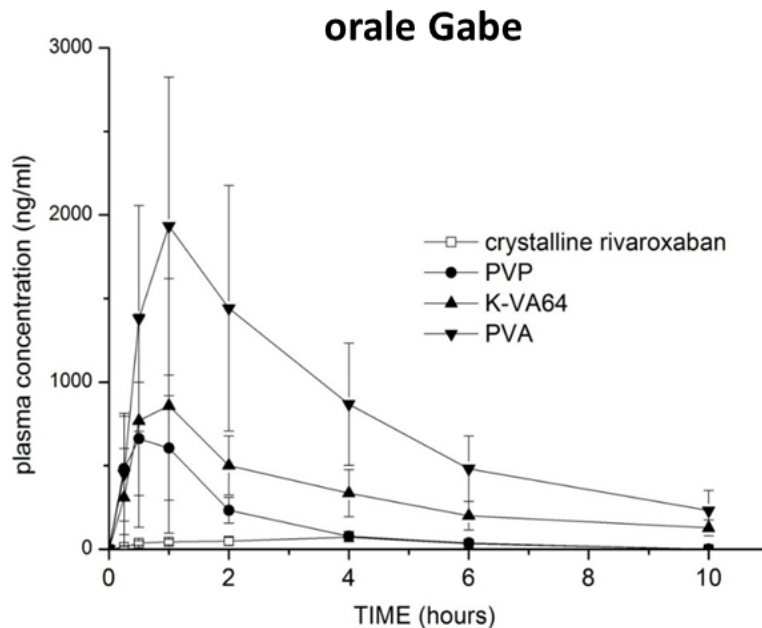


**Abbildung 15:** Die In-vitro-Auflösung des reinen Rivaroxaban und den SFD-Formulierungen; gepunktete Linie: Sättigungslöslichkeit des Rivaroxabans

Die in vivo Versuche an Ratten, durchgeführt mit Kooperation mit der Universität in Besançon (Frankreich), haben die In-vitro beobachtete verbesserte Löslichkeitseigenschaften bestätigt. Die hohe Auflösungsgeschwindigkeit wird durch das niedrige T<sub>max</sub> (die Zeit in der die maximale Plasmakonzentration erreicht wurde) angedeutet, welche in dem Fall der SFD-Formulierungen 0.5-1.0 Stunden beträgt. In dem Fall von reinen unveränderten Rivaroxaban war T<sub>max</sub> = 4 Stunden (Abbildung 15) was wiederum sehr langsame Auflösung andeutet. Dieser Trend war ähnlich bei orale sowohl auch bei nasale Gabe (Abbildung 16). Diese Ergebnisse haben bestätigt, dass die DMSO-basierte Sprühgefriergetrocknungsformulierung führt zu einem schnell Löslichen Produkt (und überwindet dadurch die schlechte wässrige Löslichkeit des Rivaroxabans), der seine schnelle Auflösungsgeschwindigkeit behält trotz einem sehr beschränkten Wassergehalt verfügbar zur Auflösung in gastrointestinalen oder nasalen Bedingungen einer Ratte.

Die Fläche unter der Konzentration-Zeit Kurve zeigt die Bioverfügbarkeit an (die Menge des Arzneistoffes absorbiert in systemische Zirkulation aus dem gastrointestinalen Trakt). Dies hat sich mit allen SFD-Formulierungen im Vergleich mit reinem Rivaroxaban auch stark verbessert, mit bis zu 26-mal größere Bioverfügbarkeit in den Fall von der SFD-Formulierung mit

Polyvinylalkohol (Abbildung 26). Außerdem ist die Rivaroxaban-Polyvinylalkohol Kombination als einzigartig für die DMSO zu sehen, wegen keines weiteren verfügbaren gemeinsamen Lösungsmittels für diese beiden Substanzen außer DMSO. Diese Ergebnisse weiter verdeutlichen den Vorteil der Sprühgefrieretrocknung gegenüber einer klassischen Gefrieretrocknung in Vials, indem man das Produkt an sich als die finale Arzneiform verwenden kann, ohne dass vorherige Rekonstitution mit Wasser benötigt wird.



**Abbildung 16:** Die In-vivo-Pharmakokinetik nach oraler Gabe der SFD-Formulierungen des Rivaroxabans und jeweiligen Polymer im Vergleich mit reinen kristallinen Rivaroxaban

Diese und weitere detaillierte Ergebnisse wurden als eine wissenschaftliche Publikation in Fachjournal publiziert:

Kožák J, Chrétien C, Pellequer Y, Lamprecht A. Rivaroxaban lyospheres prepared by a dimethyl sulfoxide-based spray-freeze-drying process. International Journal of Pharmaceutics. 2022 Nov 5;627:122235.

Die Anerkennung zu diesem BMWi Projekt wurde in Acknowledgement erwähnt.

Die Verarbeitung von Cannabis-Harz mithilfe der tert-butanol-basierten SFD als auch das DMSO-basierte SFD sind Bestandteil der nachstehenden Anmeldung:

DE102019133243 (A1) Verfahren zur Herstellung sprühgefriergetrockneter Partikel und entsprechend hergestellte Partikel / WO2021110732 (A1) Method For Producing Spray-Freeze-Dried Particles, And Particles Produced Accordingly.

Einige weitere Ergebnisse sind aufgrund der bestehenden Patentanmeldung bisher noch nicht publiziert worden.



## 6.4 Erzeugung eines monodispersen Tropfenstrahls

(Autoren: Lisa Berger, Klaus List, IBL GmbH)

Die nachstehend beschriebenen Inhalte haben sich aus der Bearbeitung des folgenden Arbeitspaketes ergeben:

AP 2: Entwicklung des Sprühkopfes

Die im Verbundprojekt entwickelte Methode der atmosphärischen Sprühgefriertrocknung lässt sich in drei Phasen unterteilen: das Erzeugen eines monodispersen Tropfenstrahls mit geeigneter Tropfengröße, das anschließende Einfrieren der Tropfen im Einfrierturm und zuletzt die Trocknung der Tropfen unter atmosphärischen Bedingungen (siehe Abbildung 17).

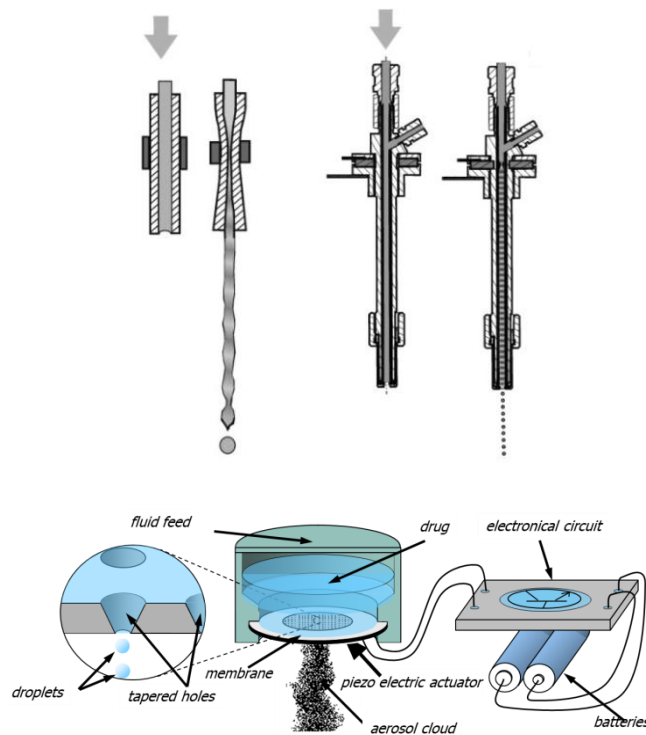


**Abbildung 17:** Phasen der Sprühgefriertrocknung

In Vorversuchen an der Universität Bonn wurde festgestellt, dass bis dahin kommerziell erhältliche Vorrichtungen den nach der Projektzielsetzung formulierten Anforderungen bezüglich einer monodispersen Tropfenstrahl-Erzeugung applikationsgemäßer Tropfengrößen nicht genügen. Zudem erfüllten sie nicht die Voraussetzungen für den Einsatz in einer pharmazeutischen Anlage als Ausstattung für die konzeptgemäße atmosphärische Sprühgefriertrocknung unter industriellen Bedingungen. Gegen die Verwendung von auf dem Markt erhältlichen Alternativen zur Tropfenstrahlgenerierung sprach insbesondere die Baugröße sowie die verarbeiteten Materialien.

Für die Ansprüche des Projektes und die mit dem Konzept zugrundeliegende Methoden galt es daher, eine neuartige Sprühkopf-Techniklösung zu entwickeln, deren Umsetzung unter AP 2 erfolgte.





**Abbildung 18:** schematische Darstellung von den bisher kommerziell verfügbaren und bereits in Vorversuchen getesteten Sprühvorrichtungen: Kapillare (oben links), pin hole jet stream (oben rechts), nebulizer (unten)

Konzeptgemäßer Anspruch der Sprühgefrier Trocknung in diesem Projekt ist die Erzeugung eines gut fließfähigen Lyophilisats mit einem gleichmäßigen Sedimentationsverhalten. Daraus lässt sich die zentrale Anforderung an die Sprühkopf-Lösung ableiten: die Generierung weitgehend monodisperser Tropfen. Weiter wurde eine Zielgröße der Tropfen von 10 bis 200µm festgelegt, um eine möglichst breite Anwendbarkeit der Lyophilisate zu erreichen. Dazu ist ein möglichst schnelles Einfrieren der Tropfen sicherzustellen und eventuelle Tropfenkollisionen sind zu vermeiden. Für eine spätere Verwendung im industriellen Kontext soll außerdem ein möglichst hoher Flüssigkeitsdurchsatz erreicht werden.

Im vorliegenden Projekt wurde gezielt die Methode der Strahlzerlegung durch das Anbringen einer Störfrequenz mit einem Piezoschwinger verfolgt.

#### 6.4.1 Berechnung der Kenngrößen

Ein Flüssigkeitsstrahl kann in Tropfen einer definierten Größe zerlegt werden, wenn man ihm eine geeignete periodische Störung aufträgt. Der Strahlzerfall tritt dann ein, wenn die Wellenlänge einer Verformung der Strahloberfläche größer ist, als der Umfang des Strahls.

Ausgehend von der Strahlgeschwindigkeit  $v$  und einer aufgetragenen Störfrequenz  $f$  berechnet sich die Wellenlänge der Störung zu:

$$\lambda = \frac{v}{f}$$

Erfahrungsgemäß zerfällt der Flüssigkeitsstrahl dann in gleichmäßige Tropfen vorhersagbarer Größe, wenn das Verhältnis  $k$  aus Strahlumfang  $U$  zur Wellenlänge  $\lambda$  zwischen 0,3 und 0,9 liegt:

$$k = \frac{U}{\lambda} = \frac{\pi * D}{\lambda}$$

$U$  = Strahlumfang

$D$  = Düsendurchmesser

$\lambda$  = Wellenlänge der Störung

$k$  = Zerfallsfaktor

Der sich einstellende Tropfendurchmesser  $d$  berechnet sich aus dem Düsendurchmesser  $D$ , der Strahlgeschwindigkeit  $v$  und der Störfrequenz  $f$ :

$$d = \sqrt[3]{\frac{3 * D^2 * v}{2 * f}}$$

Daraus lässt sich der Durchmesser der Düse in Abhängigkeit der Zielpartikelgröße formulieren:

$$D = \sqrt{d^3 * \frac{2f}{3v}}$$

Für die Auslegung des Tropfenstrahlgenerators wurden im Projektteam die folgenden Ausgangsgrößen festgelegt:

- Der Partikeldurchmesser soll bei ca. 100µm liegen. Unter der Annahme, dass bei optimalem Einfrieren und Trocknen dieser Durchmesser gleich dem Tropfendurchmesser ist, heißt das, dass die Tropfengröße ca. 100µm betragen soll.
- Anzahl der Sprühdüsen für die Versuchsanlage: 1
- mögliche Durchsatzrate der Versuchsanlage mindestens 300ml Flüssigkeit pro Tag.

Daraus ergeben sich die folgenden Kennwerte eines ersten Tropfenstrahlgenerators:

Zerfallsfaktor $k$	0,7
Düsendurchmesser $D$	60 µm
Störfrequenz $f$	15 kHz
Strahlgeschwindigkeit $v$	7,7 m/s
Zerstäubungsleistung $dV/dt$	81 ml/h

**Tabelle 1:** Theoretische Kennwerte des ersten Tropfenstrahlgenerators

Da die einzustellende Strahlgeschwindigkeit von der Störfrequenz abhängt, kann durch Veränderung der Störfrequenz und entsprechende Anpassung der Strahlgeschwindigkeit bei sonst unveränderten Parametern die Zerstäubungsleistung erhöht oder verringert werden. Bei einer Frequenz von 50 kHz würde sich rein rechnerisch eine Zerstäubungsleistung von 271 ml/h einstellen.

## 6.4.2 Aufbau des Tropfengenerators

Der innerhalb des vorliegenden Projekts entwickelte Tropfengenerator unterteilt sich in einen Sprühkopf sowie die Module Frequenzgenerator, Temperaturmodul und Heizung.



**Abbildung 19:**  
*Foto des  
generierten  
Tropfenstrahls*

Der Frequenzgenerator versetzt einen Piezo-Ringantrieb innerhalb des Sprühkopfes in Schwingung, um im Zusammenspiel mit Strahldurchmesser und Strahlgeschwindigkeit die resultierende Tropfengröße und den Tropfenabstand zu steuern (vgl. Kapitel 6.4.1).

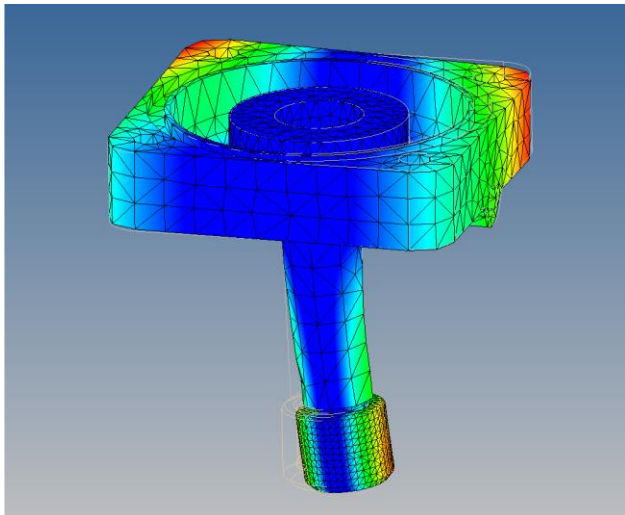
Das Temperaturmodul basiert auf einem PT100-Messwiderstand, der sich im Sprühkopf nahe der Düse befindet und als Kontrollinstanz zur Sicherung des Prozessflusses dient. Die Heizung regelt die Temperatur auf Basis dieser Messergebnisse, um ein Einfrieren der Düse während des Kaltgasbetriebs der Anlage zu verhindern.

Zusätzlich ist eine Kaltgasführung vorgesehen, die den Tropfenstrahl in eine turbulente Strömung versetzt, um Tropfenkollisionen zu vermeiden.

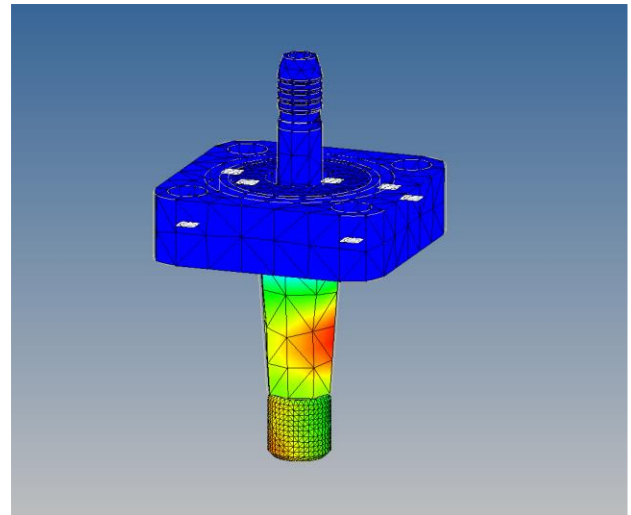
### 6.4.2.1 Prototyp eines Piezo-getriebenen Tropfengenerators

Aus Kostengründen und um einen möglichst geringen Wärmetransport zu gewährleisten, wurden die verschiedenen Entwicklungsstufen des Sprühkopfes aus Kunststoff gefertigt. Da der Tropfengenerator in einer industrietauglichen, GMP-konformen Laboranlage eingesetzt werden sollte, wurde der Hochleistungskunststoff PEEK (Polyetheretherketon) gewählt. Dieser darf laut GMP-Richtlinien für sterile Arzneiformen produktberührend zum Einsatz kommen.

Wie bereits beschrieben, wird der Flüssigkeitsstrahl mittels einer Störfrequenz in Tropfen zerlegt. Wenn die Störung in Längsrichtung aufgebracht werden soll, muss die Konstruktion des Schwingkopfes sicherstellen, dass im angestrebten Frequenzbereich zwischen 15 kHz und 50 kHz keine Eigenformen in Longitudinalrichtung zum Flüssigkeitsstrahl auftreten, bzw. die Eigenfrequenzen höher als 50 kHz liegen. Es wurden verschiedene Ausführungen im 3D-CAD modelliert und einer Modalanalyse unterzogen. Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen zwei Ausführungsbeispiele des Schwingkopfes.

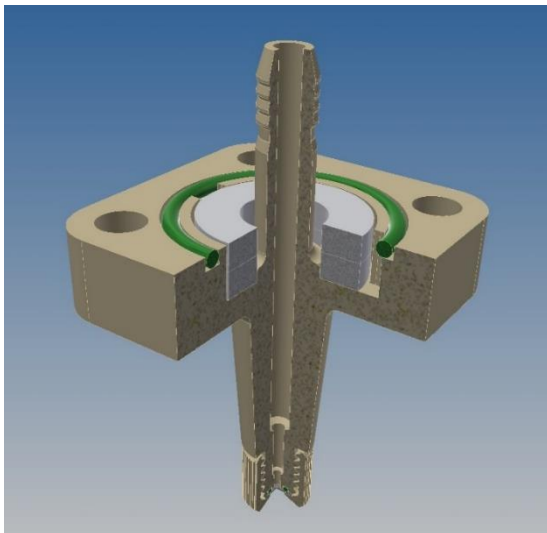


**Abbildung 20:** Modalanalyse in 3D-CAD eines möglichen Schwingkopfes

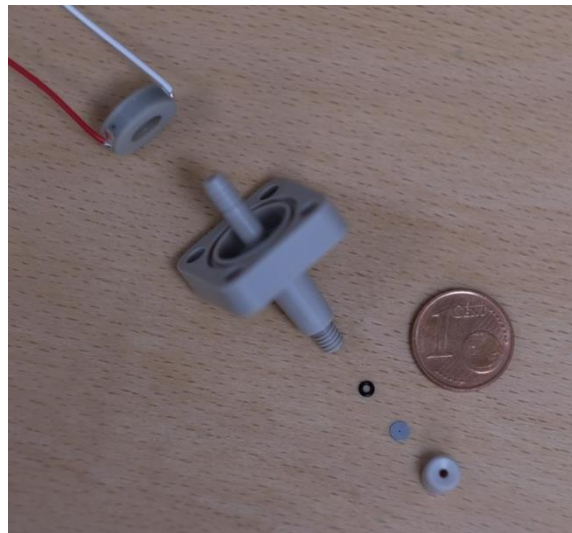


**Abbildung 21:** Modalanalyse in 3D-CAD eines möglichen Schwingkopfes

Der produktberührende Teil des Tropfengenerators sollte austauschbar gestaltet sein, um eine Reinigung zu ermöglichen. Für den ersten Prototyp wurde daher ein Schwinggehäuse konzipiert, das in einer abnehmbaren Spitze eine Düsenplatte aus Stahl enthält, sowie Platz für den Piezo-Ringantrieb bietet (siehe Abbildung 22). Als Düsendurchmesser wurden auf Basis der in Kapitel 6.4.1 durchgeführten Berechnungen  $60\mu\text{m}$  gewählt. Durch den Düsendurchmesser wird der sich einstellende Strahlumfang bestimmt, während der Piezo-Ringantrieb den Produktkanal in Schwingung versetzt und den Strahl in Tropfen zerlegt.



**Abbildung 22:** CAD-Modell des realisierten Schwinggehäuses

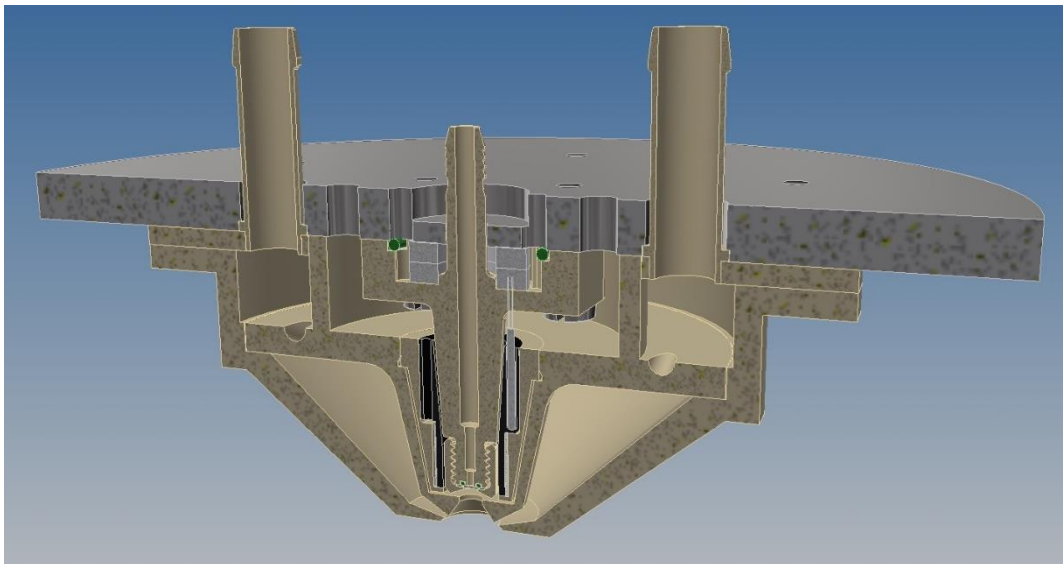


**Abbildung 23:** Foto des realisierten Schwinggehäuses

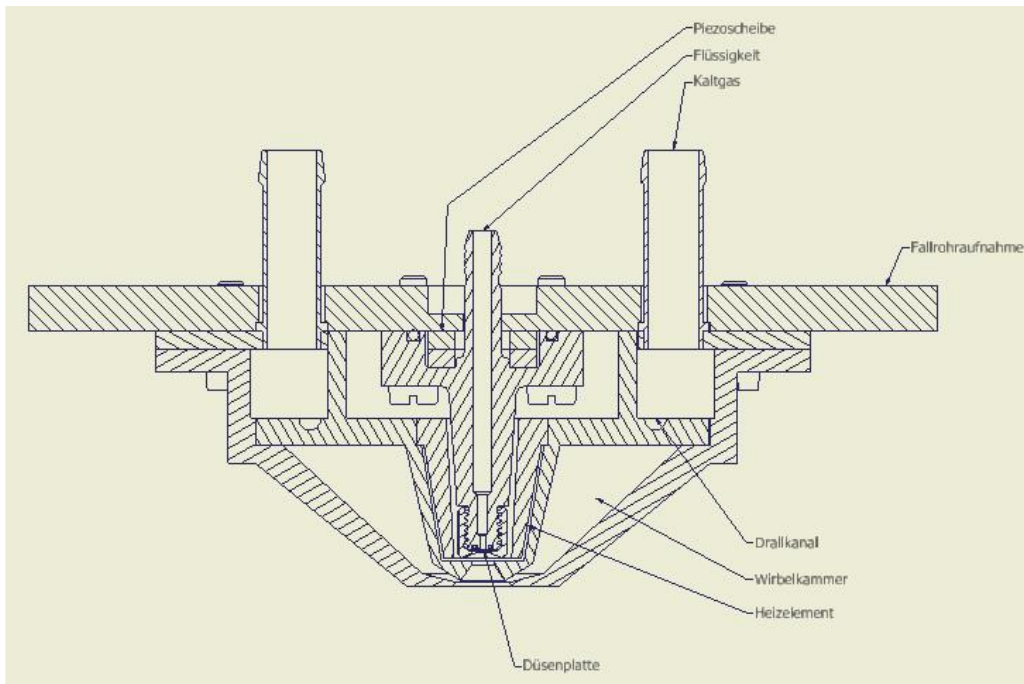
Der in Abbildung 23 zu sehende Schwingkopf wird in ein Gehäuse eingesetzt, welches die Düsenheizung sowie die Kaltgasführung enthält (siehe Abbildung 24).

Die Düsenheizung soll ein Einfrieren der Düse verhindern, ohne dabei zu viel Wärmeenergie in den Flüssigkeitsstrahl einzukoppeln. Dazu wurde ein Aluminium-Kern angefertigt, der den Auslass des Schwinggehäuses umschließt. Auf diesen Kern erfolgte eine Wicklung aus Widerstandsdraht, die ca. 40 Watt Leistung bereitstellt. Weiter wurde im Aluminium-Kern eine Bohrung für den PT100-Messwiderstand vorgesehen, welcher wie in Kapitel 6.4.2 beschrieben die notwendigen Temperaturmesswerte für die Heizungsregelung liefert. Mittels eines definierten Luftspalts zum Außengehäuse soll verhindert werden, dass zu viel Wärme an den Kaltgasstrom abgegeben wird.

Das Kaltgas wird bei dieser Versuchsanordnung in einer ringförmigen Kammer um die Düsenheizung herum so geführt, dass sich eine spiralförmige und turbulente Strömung unterhalb der Düsenöffnung einstellen soll. Mit dieser Strömung sollten die Tropfen zum einen möglichst schnell eingefroren werden, zum anderen sollten sie räumlich möglichst bald unterhalb der Düsenöffnung separiert werden, um Kollisionen im noch flüssigen Zustand zu vermeiden. Dabei wurde die Kaltgasströmung so ausgelegt, dass keine Rückströmung in den Luftspalt der Heizung stattfinden kann.



**Abbildung 24:** *Sprüheinheit bestehend aus Schwingkopf, Düsenheizung und Kaltgasführung*

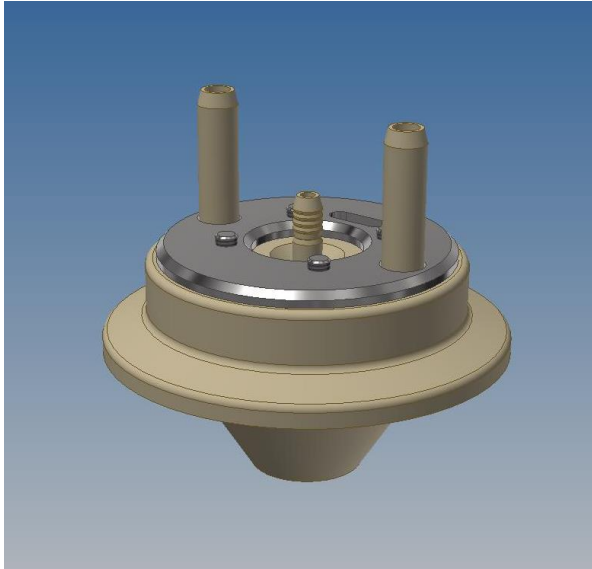


**Abbildung 25:** Zeichnung der Sprüheinheit mit Heizung und Kaltgasführung

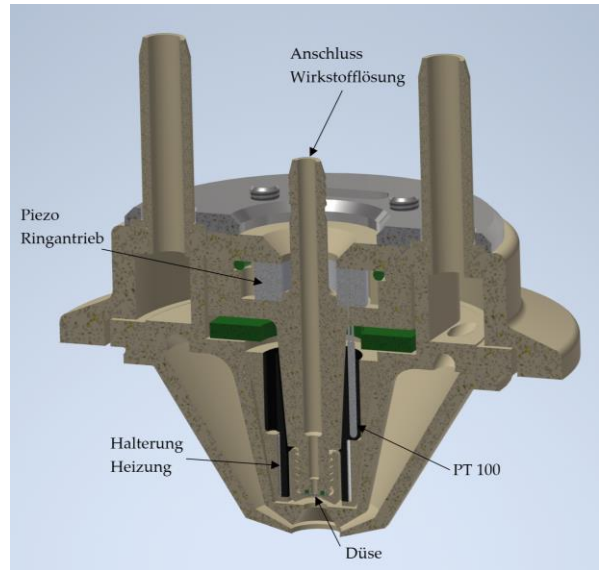
Diese Testkonfiguration konnte mit der in Kapitel 6.4.3 beschriebenen Elektronikansteuerung erfolgreich in Betrieb genommen werden und es konnte ein Tropfenstrahl erzeugt werden (siehe Abbildung 19). Der Volumenstrom selbst wurde über eine Labor-Peristaltikpumpe erzeugt, was im ersten Ansatz hinreichend gut funktionierte. Die Berechnungen in Bezug auf die Strahlgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Störfrequenz (vergleiche Tabelle 1 bzw. Kapitel 6.4.1) und in Bezug auf das Schwingverhalten des Gehäuses konnten weitgehend bestätigt werden. Zur Untersuchung des Tropfenstrahls wurde eine einfache Stroboskop-Schaltung mit einer LED-Beleuchtung an den Frequenzgenerator gekoppelt.

Im nächsten Schritt wurde die Sprüheinheit unter Berücksichtigung der Anschlussmaße und der Platzverhältnisse an der Laboranlage wesentlich verkleinert. Diese Verkleinerung erforderte weiter eine Umkonzeptionierung der Anschlussstellen und führte zur ersten Entwicklung einer integrierten Adapterplatine. Diese ermöglichte ein direktes Anlöten der Anschlussdrähte des PT100-Messwiderstands und der Heizung.

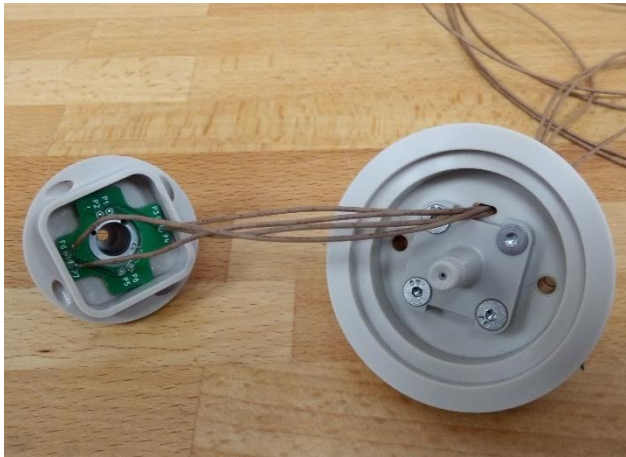




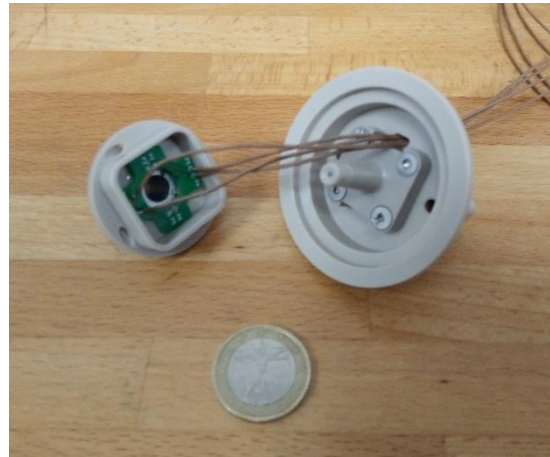
**Abbildung 26:** Baugruppe Sprüheinheit einbaufertig, CAD-Darstellung



**Abbildung 27:** Schnitt durch die Baugruppe Sprüheinheit, CAD-Darstellung



**Abbildung 28:** ausgeführte Baugruppe



**Abbildung 29:** Größenvergleich

#### 6.4.2.1.1 Sprühversuche in Zusammenarbeit mit den Partnern an der Universität Bonn

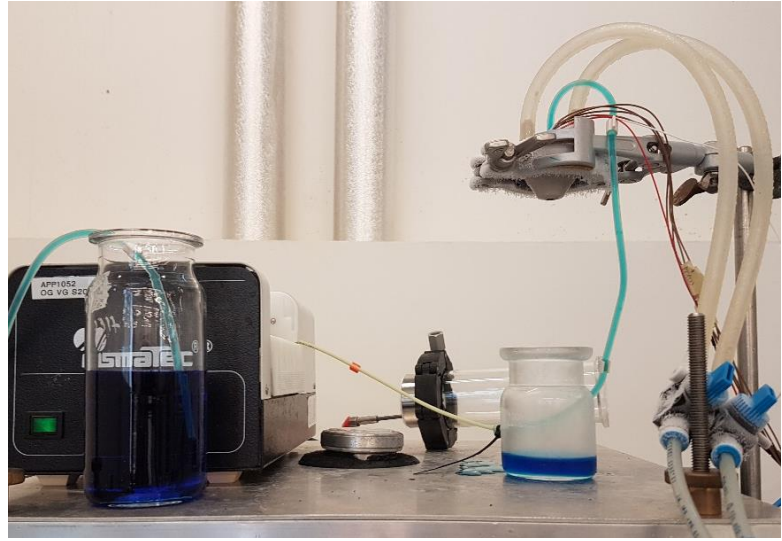
An einer Laboranlage, die zusammen mit den Projektpartnern an der Universität in Bonn eingerichtet wurde, erfolgten Untersuchungen zur Funktion und Arbeitsweise des Tropfengenerators unter Kaltgaseinfluss. Die zu dieser Zeit in Bonn genutzte Anlagenvariante arbeitete mit flüssigem Stickstoff in einem Doppelmantel, um den Einfrierturm auf die benötigte Einfriertemperatur zu kühlen.

Während der Sprühversuche war es nicht möglich, einen Kaltgasstrom zur Vereinzelung der Tropfen zu erzeugen, ohne die Schläuche der Produktzufuhr einzufrieren. Daher wurde in dieser Phase noch auf die Dispergierluft verzichtet und der Tropfenstrahl in die ruhende, kalte Atmosphäre des Einfrierturms geleitet.

Die Auslegung des Heizmoduls konnte verifiziert werden, da trotz Einfriertemperaturen im Bereich um  $-100^{\circ}\text{C}$  ein Einfrieren der Düse verhindert und über zwei Stunden hinweg Produkt gesprüht werden konnte. Die Korngrößenverteilung wurde von der Uni Bonn untersucht.



**Abbildung 30:** Versuchsaufbau



**Abbildung 31:** Einfrieren der Sprüheinheit und der Kaltgasleitungen

Durch das Fehlen der Dispergierluft konnten Tropfenkollisionen vor dem Einfrieren nicht verhindert werden, wodurch eine große Partikelgrößenverteilung mit einem Median bei ca.  $200\mu\text{m}$  entstand.

#### **6.4.2.2 Verbesserter Versuchsaufbau mit modularer Sprüheinheit**

Im Rahmen der Laborversuche mit dem in Kapitel 6.4.2.1 beschriebenen Prototyp konnten einige Erkenntnisse gesammelt werden, die eine Neuauslegung der Sprüheinheit erforderten.

Zum einen erwies sich die Düsenplatte als äußerst anfällig gegenüber Verunreinigung im Stillstand, was zu einer Störung im Strahlaufbau führen kann. Weiter gestaltete sich der Wechsel der Düsenplatte im Rahmen einer Reinigung als kompliziert.

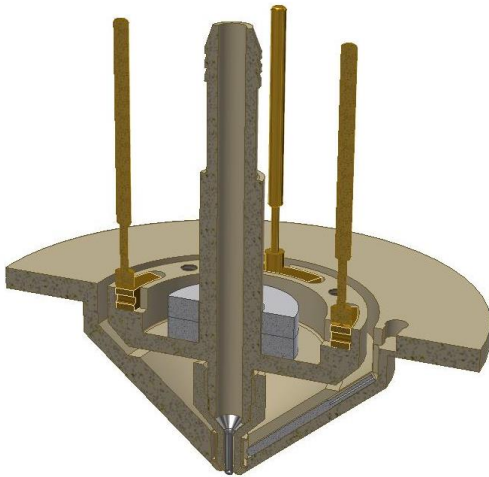
Die exponierte Lage der Elektronik sowie die Kabelführung innerhalb der Sprüheinheit erwiesen sich ebenfalls als anfällig gegenüber Verunreinigung durch Produktreste während des Betriebs und während eines Austauschs.

Im Rahmen der in Kapitel 6.4.2.1.1 beschriebenen Versuche an der Universität Bonn fielen außerdem negative Effekte der Kaltgasleitungen auf die Produktzufuhr auf.

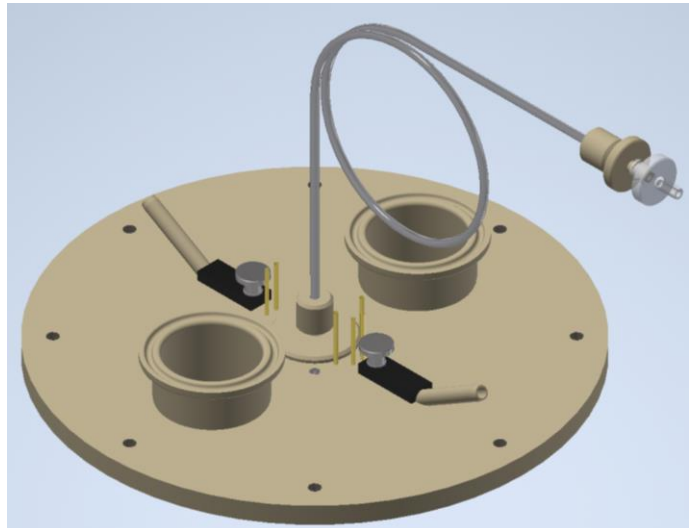
Es erfolgte daher eine Neukonstruktion der Sprüheinheit, die insbesondere den Fokus auf eine saubere Trennung von Düse und Elektronik legte. Die Sprühgruppe wurde als zweiteiliges Modul angelegt, die elektrische Verbindung erfolgt über Kontaktstifte (siehe Abbildung 32). Im Fall einer Verunreinigung kann das Düsenmodul entnommen und gereinigt bzw. ausgetauscht werden, ohne dass Elektronik und Kabelanschlüsse Schaden nehmen.



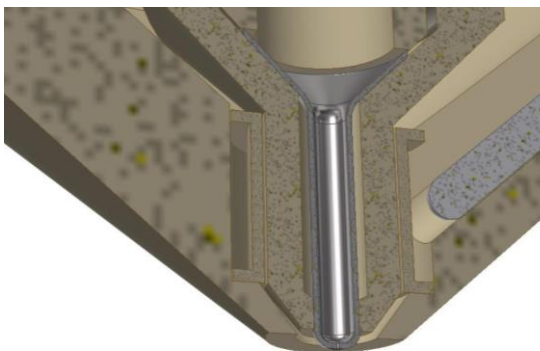
In diesem Zuge wurde ebenfalls die Düsenform überarbeitet (siehe Abbildung 34). Neben der Anfälligkeit für Verschmutzung gestaltete sich auch der Einsatz und Austausch der Düsenplatte aufgrund ihrer Größe schwierig. Die neue Düse wurde als Tiefziehteil mit geschlossenem kalottenförmigen Boden hergestellt. Anschließend wurde mittels Laser-Ablation in die Kalotte die 60µm-Düsenöffnung gebohrt.



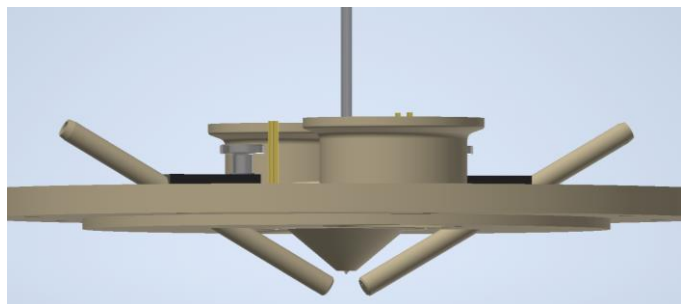
**Abbildung 32:** Schnitt durch das Steckmodul mit nach oben abgehenden Kontaktstiften, CAD-Darstellung



**Abbildung 33:** Vollständige Sprüheinheit mit Vortex-Düsen und Anschluss für Produktzufuhr, CAD-Darstellung

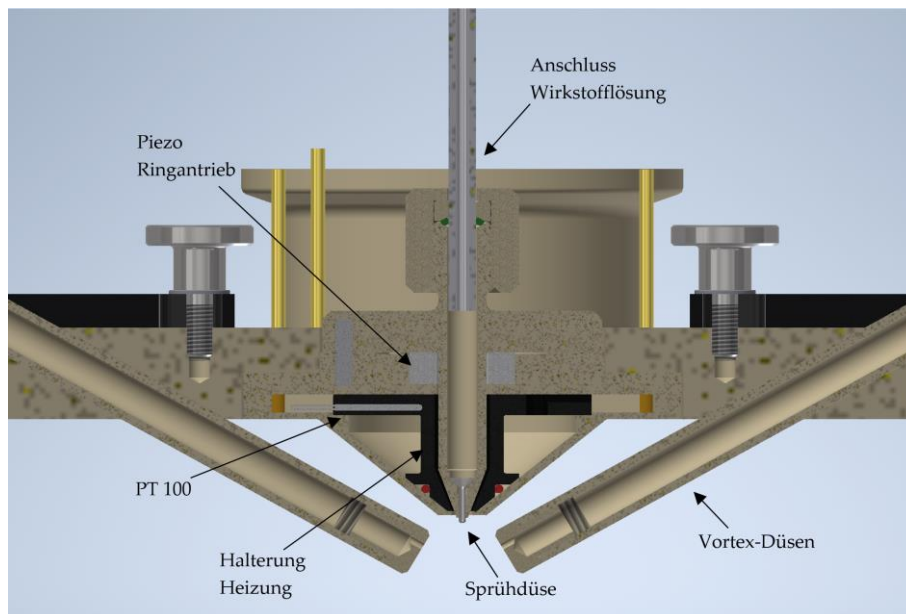


**Abbildung 34:** Detailansicht Neukonstruktion der Düse, CAD-Darstellung



**Abbildung 35:** Seitliche Ansicht der Sprüheinheit mit Sprühkopf als Steckmodul und Vortex-Düsen für den Kaltgasstrom, CAD-Darstellung

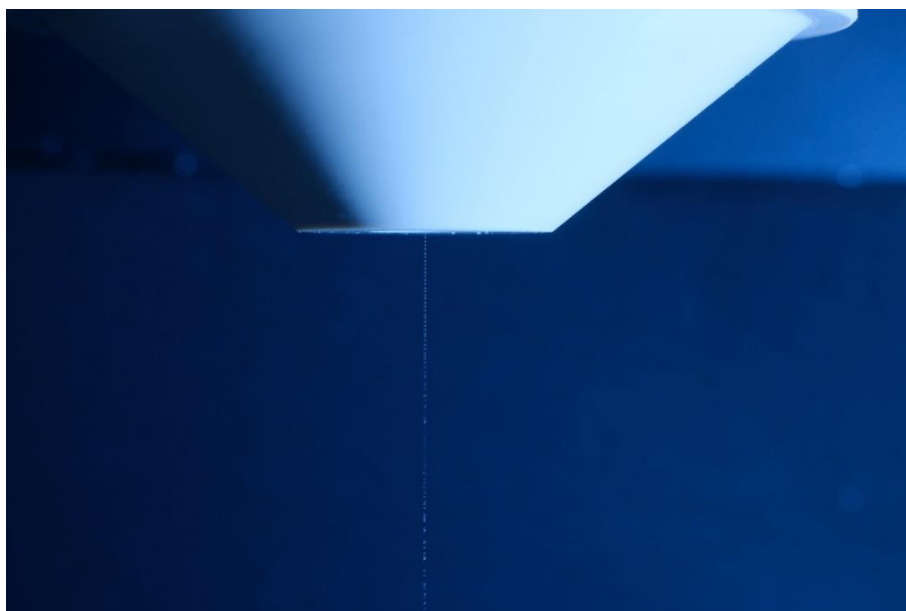
Die bisherige Auslegung des Kaltgasstroms in Ringform wurde durch zwei diskrete Ablenkdüsen ersetzt, die in einem Winkel und gegenüberliegend angeordnet sind und so justiert werden können, dass die Tropfen innerhalb eines wirbelförmigen Luftstroms eingefroren werden. Durch die räumliche Trennung der Ablenkdüsen vom eigentlichen Tropfenstrahlgenerator sollte außerdem das Einfrieren der Flüssigkeit innerhalb der Düse, wie es bei den in Kapitel 6.4.2.1.1 beschriebenen Versuchen beobachtet wurde, vermieden werden.



**Abbildung 36:** Schnitt durch die Neukonstruktion der Sprüheinheit, CAD-Darstellung

### 6.4.3 Vereinzelung der Tropfen

Die zentrale Anforderung an den Tropfenstrahlgenerator ist die Erzeugung von gefrorenen Tropfen mit einer möglichst engen Korngrößenverteilung, im Idealfall monodispers. Der Tropfenstrahlgenerator selbst erzeugt zunächst Tropfen einheitlicher Größe. Um diese Monodisperie aufrecht zu erhalten, muss eine Kollision einzelner Tropfen so lange verhindert werden, bis die Tropfen durchgefroren sind. Abbildung 37 zeigt einen Tropfenstrahl, wie er durch den in Kapitel 6.4.2.1 beschriebenen Prototyp erzeugt wird, wobei das „Kaltgas“ nicht zugeschaltet ist.



**Abbildung 37:** Tropfenstrahl ohne Zuschaltung der Gasströmung

Einige Millimeter unterhalb der Düse sind bereits erste Tropfenkollisionen zu erkennen. Flüssige Tropfen vereinigen sich spontan zu größeren Tropfen, was durch den günstigeren energetischen Zustand beziehungsweise dem Verhältnis von Tropfenvolumen zu Tropfenoberfläche zu erklären ist.

Da der Tropfenstrahl in stehende Raumluft hineinerzeugt wird, werden die Tropfen durch die Luftreibung abgebremst, wodurch die nachfolgenden Tropfen auf die vorausseilenden „auflaufen“, was zu Kollisionen führt.

Die Aufgabe der in Kapitel 6.4.2 beschriebenen Kaltgasführung ist es, die Tropfen nach ihrer Entstehung so weit voneinander zu separieren, dass sie innerhalb der Zeitspanne des Einfrierens möglichst nicht kollidieren. Gleichzeitig sollen sie in der Querschnittsfläche des Einfrierturms so verteilt werden, dass sie den Siebträger mit einer möglichst gleichmäßigen Schichtdicke belegen.

Um dies zu realisieren, wurde die Kaltgasführung im ersten Ansatz so ausgelegt, dass sie den Tropfenstrahl aus einer konzentrischen Ringspaltdüse anbläst, wobei das austretende Kaltgas gleichzeitig einer Rotation um die Fallachse unterliegt, sodass eine turbulente Torusströmung entsteht.

Abbildung 38 zeigt den „Tropfenstrahl“ unter der Einwirkung der Gasströmung, wobei für diese Aufnahme Luft bei Raumtemperatur verwendet wurde.



**Abbildung 38:** Tropfenstrahl unter Einwirkung der Gasströmung

Die Tropfen werden erkennbar verwirbelt und die Abstände zwischen den Tropfen vergrößert. Es bildet sich bereits wenige Zentimeter unter der Düse eine Art Sprühnebel, der die Auftrittsfläche der Tropfen deutlich vergrößert und bei einer Fallhöhe von einem Meter auf eine gleichmäßige Belegung des Siebträgers schließen lässt. Es ist aber auch zu erkennen, dass nicht alle Kollisionen verhindert werden konnten.

Mit der in Kapitel 6.4.2.2 beschriebenen Neuauslegung der Kaltgasführung konnte die Tropfenvereinzelung weiter verbessert werden. In darauf basierenden Laborversuchen wurde mit dieser Anordnung der Einfluss unterschiedlicher Frequenzen auf den Abstand zwischen zwei Tropfen untersucht.

Abbildung 39 bis Abbildung 42 zeigen Standbilder aus dem erzeugten Videomaterial. Bei einer eher niedrigen Frequenz von 5kHz zeichnen sich die erzeugten Tropfen durch einen hohen Durchmesser und eine eher ovale Form sowie einen großen Abstand untereinander aus.



**Abbildung 39:** 5kHz Frequenz



**Abbildung 40:** 10 kHz Frequenz



**Abbildung 41:** 15kHz Frequenz



**Abbildung 42:** 20kHz Frequenz

Die Untersuchungen zeigten, dass mit steigendem Frequenzwert die erzeugten Tropfen sowie der Abstand zwischen den Tropfen kleiner werden. Eine Frequenz zwischen 10kHz und 15 kHz führte zu einer optisch als gut bewerteten Tropfengröße sowie einem vielversprechenden Tropfenabstand, der zu einer guten Tropfenvereinzelung und einem schnellen Einfrieren der Tropfen führen sollte. Bei höheren Frequenzen ab 20 kHz wurde der Abstand zwischen einzelnen Tropfen direkt nach Austritt der Düse als zu klein bewertet.

#### **6.4.4 Ansteuerung des Tropfengenerators**

Im vorliegenden Projekt wurde der Ansatz eines Piezoaktorik-Tropfenstrahldüsen-Systems zur Erzeugung eines Tropfenstrahls verfolgt.

Für den in der Sprüheinheit verbauten Piezo-Ringaktor (vergleiche Kapitel 6.4.2) musste eine geeignete Aktor-Ansteuerungstechnik entwickelt werden. Auch in diesem Fall waren die auf dem Markt erhältlichen Lösungen nicht geeignet, weshalb eine Eigenentwicklung eines angepassten Frequenzgenerators erfolgte, der sich durch kleine Leistung bei einem breiten Frequenzband auszeichnen sollte.

Weiter musste eine Ansteuerung für das Temperaturmodul bestehend aus Heizung und PT100-Messwiderstand entwickelt werden.

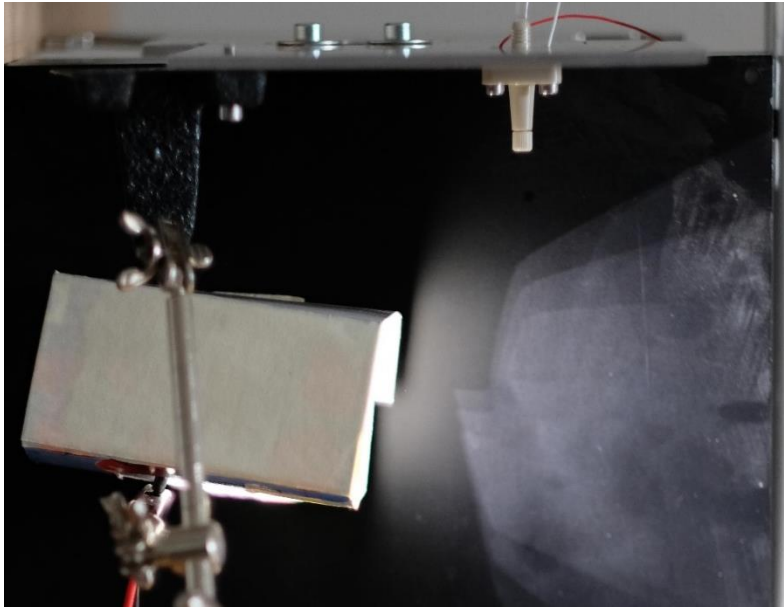
Der zunächst im Laboraufbau entwickelte Frequenzgenerator wurde in der zweiten Hälfte des Projekts weiterentwickelt und gemeinsam mit der Heizungsregelung in die Elektronik der Laboranlage bei GEA Lyophil integriert (vgl. Kapitel 6.4.5).

Um den Tropfenstrahl sichtbar zu machen, wurde parallel eine LED-Stroboskopschaltung entwickelt, die vom Hochfrequenzgenerator angesteuert wird und so ein fotografierbares Standbild des Tropfenstrahls erzeugt (siehe Abbildung 19, oben S. 9).



**Abbildung 43:** Erster Laboraufbau, rechts: Hochfrequenzgenerator als Breadboard-Aufbau, links das LED Stroboskop



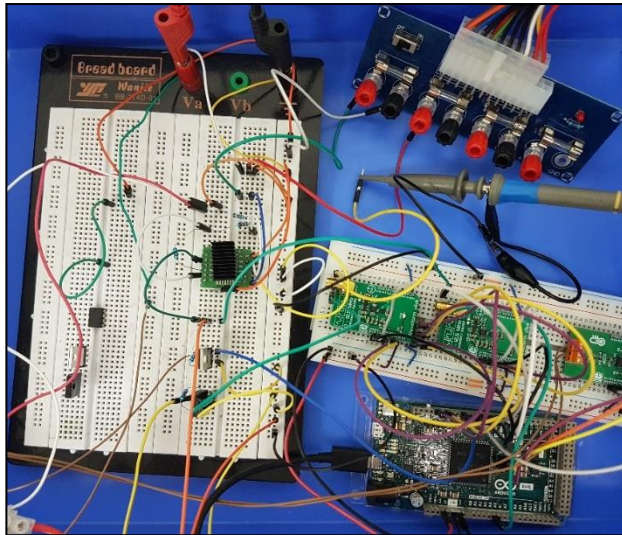


**Abbildung 44:** LED-Stroboskop mit erstem Prototyp des Tropfengenerators

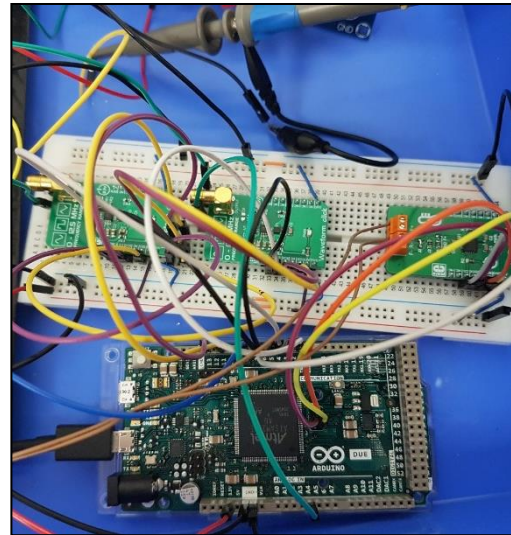
#### **6.4.4.1 Erste Teilintegration der Elektronikeinheit**

Zur Erzeugung des benötigten Frequenzbereiches konnte ein geeignetes Steckmodul gefunden werden, welches einen Frequenzgenerator sowie ein Potentiometer in SMD-Größe beinhaltet. Weiter wurde ein Temperatursensormodul implementiert, das die Verstärkung und die digitale Konvertierung der Widerstandswerte des PT-100 durchführt und eine SPI-Schnittstelle zur Datenübertragung bereitstellt. Die Bedienung des Frequenzmoduls erfolgt ebenfalls über eine SPI-Schnittstelle. Da die Elektronikbauteile auf eine Versorgungsspannung von 3,3V ausgelegt sind, wurde ein Arduino Due für die Ansteuerung der Komponenten gewählt. Dieser bietet ausreichend I/O-Pins um Frequenzgenerator, Potentiometer sowie das Heizelement anzuschließen. Außerdem wurde ein weiterer Frequenzgenerator zur Stroboskopansteuerung verbaut, um im Rahmen des Versuchsaufbaus die Aufnahme von Tropfenstrahlbildern zu ermöglichen.

Diese Maßnahmen führten zu einer wesentlichen Verkleinerung des Versuchsaufbaus und ermöglichten die Durchführung der in Kapitel 6.4.2.1.1 beschriebenen Versuche an der Universität Bonn.



**Abbildung 45:** Verkleinerter Versuchsaufbau der Elektronikkomponenten



**Abbildung 46:** Breakout Boards von Frequenz- und Temperatursensormodul mit Arduino Due

Bei Raumtemperatur konnten mit diesem Versuchsaufbau innerhalb weniger Sekunden Temperaturen von über 50°C im Sprühkopf erzeugt werden.

Für die Bedienung des Versuchsaufbaus wurde ein einfaches User Interface programmiert, welches über die serielle Schnittstelle des Arduino Due zugänglich ist. Dieses ermöglichte eine Anpassung der Frequenz des Tropfengenerators inklusive Einstellen der benötigten Amplitude über das verbaute Potentiometer sowie die Bedienung der Heizung.

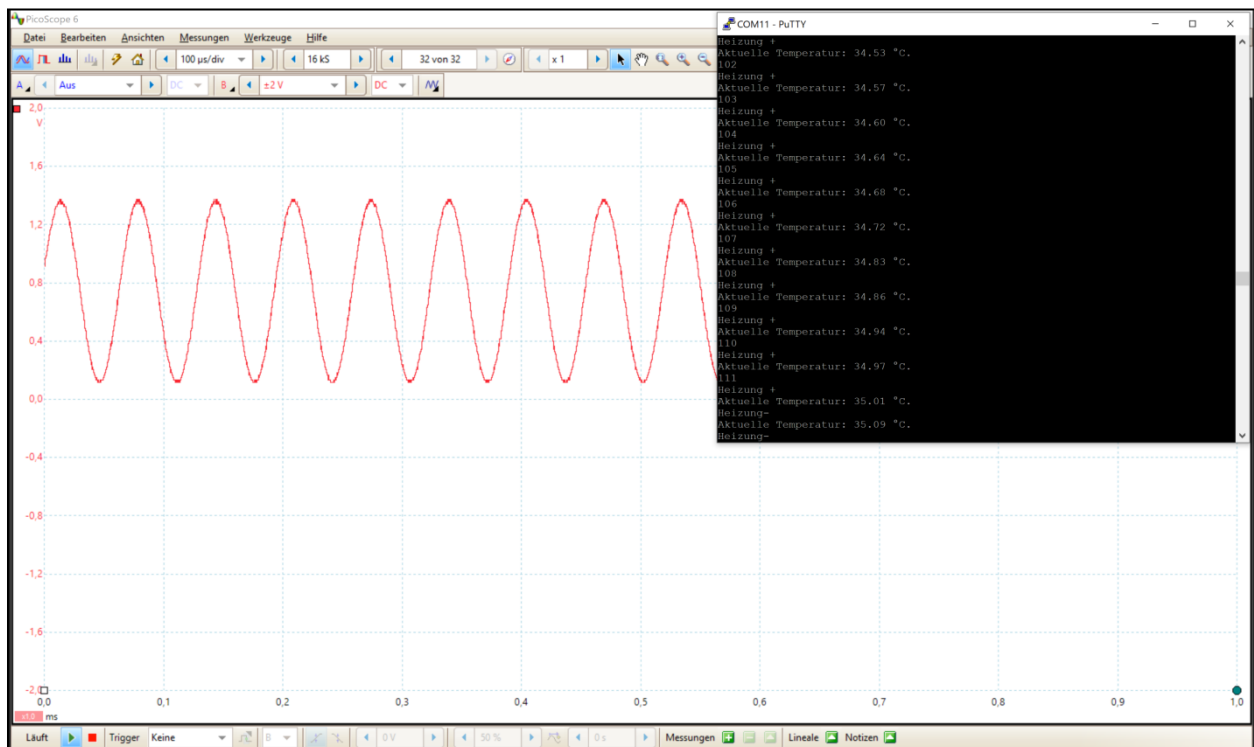
```
COM11 - PuTTY
Frequenzgenerator gestartet.
Modus: Sinusfunktion
Eingestellte Frequenz: 15.00 kHz.
Modus Stroboskop: Dreiecksfunktion
Eingestellte Frequenz: 15.00 kHz.

[f] - Anpassen der Frequenz, 0 - 12800 kHz
[a] - Anpassen der Amplitude, 0 - 1,4V
[s] - Anpassen der Stroboskopansteuerung
[h] - Start/Stop der Heizung
[t] - Start/Stop der Temperaturmessung
[m] - Manual erneut anzeigen
```

**Abbildung 47:** Einfaches User Interface zur Bedienung des Laboraufbaus der Elektronik

Durch die Eingabe einer Zieltemperatur wird die Temperaturmessung sowie die Heizungsregelung gestartet. Die Ansteuerung der Heizung erfolgt über Pulsweitenmodulation, deren Frequenz je nach Ergebnis der Temperaturmessung gesteuert wird. Ist die Zieltemperatur erreicht, stoppt das Heizelement und läuft erst wieder mit einer geringen

Frequenz an, wenn die Zieltemperatur unterschritten wird. In den in Kapitel 6.4.2.1.1 beschriebenen Versuchen konnte gezeigt werden, dass diese erste Auslegung der Heizung bereits ausreichend war, um ein Einfrieren der Düse während des Betriebs zu verhindern.



**Abbildung 48:** Erhöhen der Heizleistung bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 35°C, im Hintergrund aktueller Output des Frequenzmoduls

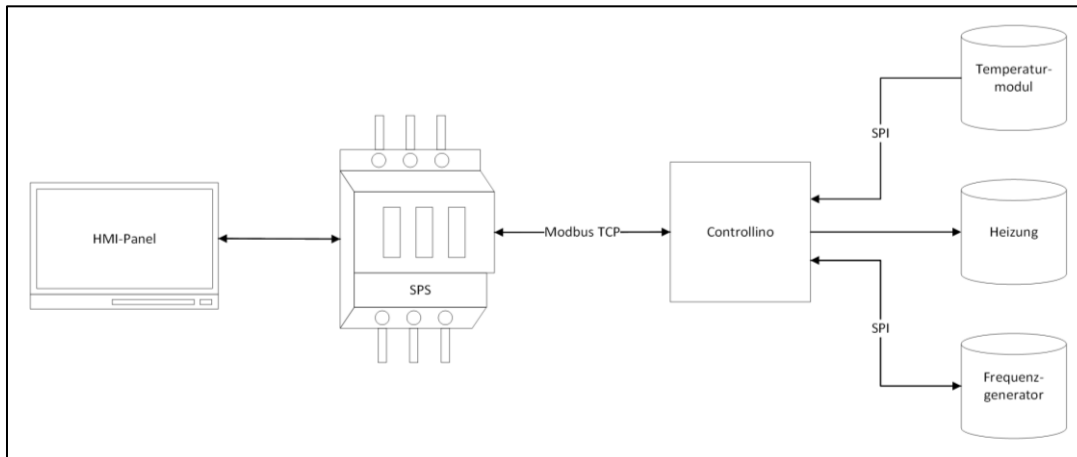
## 6.4.5 Anbindung des Tropfengenerators an die Laboranlage bei GEA

Wie in Kapitel 6.4.2 ausgeführt kann der Tropfengenerator in eine Sprüheinheit sowie die Module Frequenzgenerator, Temperaturmodul und Heizung unterteilt werden. Der Frequenzgenerator versetzt den Sprühkopf in Schwingung, um im Zusammenspiel mit Strahldurchmesser und Strahlgeschwindigkeit die resultierende Tropfengröße und den Tropfenabstand zu steuern. Das Temperaturmodul misst die Temperatur im Sprühkopf nahe der Düse. Die Heizung regelt die Temperatur auf Basis dieser Messergebnisse, um ein Gefrieren der Düse zu verhindern. Um den Tropfengenerator in eine kontinuierlich arbeitende Laboranlage bei GEA zu integrieren, musste dieser zunächst elektronisch verbunden werden. Dafür wurden die Module des Tropfengenerators hinsichtlich ihrer Anbindungsmöglichkeiten untersucht.

Die Steuerung des Tropfengenerators sollte durch die SPS erfolgen, die die Laboranlage steuert. Insbesondere die Anbindung des Frequenzgenerators stellte jedoch eine Herausforderung dar, da zum einen die Anbindung serieller Ausgänge - beispielsweise das Serial Peripheral Interface (SPI) – an die SPS standardmäßig nicht vorgesehen ist [1], zum anderen die Zykluszeit der SPS nicht ausreicht, um selbst eine Sinusfunktion im benötigten Frequenzbereich von 5-15kHz zu erzeugen [2]. Um den Frequenzgenerator mittels SPI

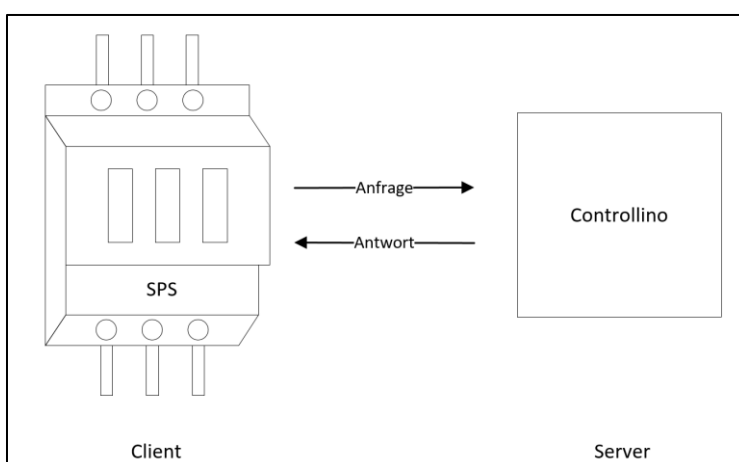


anzusprechen, wurde daher zusätzlich ein industrietauglicher Mikrocontroller vom Typ Controllino MAXI integriert, der bei den industriell üblichen 24V Spannung betrieben wird. Die Module des Tropfengenerators wurden an den Mikrocontroller angeschlossen, dieser ist wiederum über ein LAN-Kabel mit der SPS verbunden. Benutzereingaben werden über ein HMI-Panel eingegeben, an die SPS weitergeleitet und in Steuerbefehle für den Controllino umgewandelt. Die folgende Abbildung veranschaulicht den Projektaufbau:



**Abbildung 49:** Projektaufbau

Der Controllino wandelt die 24V-Steuersignale der SPS in 5V-Ausgangssignale um und bietet eine integrierte SPI-Schnittstelle. Für die Kommunikation zwischen SPS und Controllino wurde eine Modbus-TCP-Verbindung implementiert. Dieses Protokoll wurde gewählt, um eine schnelle Umsetzung der Anbindung ohne zusätzliche elektronische Bauteile zu gewährleisten. Der Aufbau erfolgt nach einer Client-/Server-Architektur, wobei die SPS den Client darstellt, der die Modbus-TCP-Anfragen initiiert, während der Controllino als Server auf eingehende Anfragen wartet und die benötigten Daten bereitstellt.



**Abbildung 50:** Implementierte Modbus-TCP Verbindung als Client-Server-Modell

Die Signalübertragung zwischen SPS und dem Controllino als Mittelsmann zum Frequenzgenerator erfolgt bidirektional. Der Controllino erhält Steuerbefehle der SPS zum

Starten oder Stoppen des Frequenzgenerators oder zum Anpassen der Soll-Frequenz, stellt aber auch Daten zum aktuellen Ist-Zustand bereit. Der Signalverlauf vom Temperaturmodul zur SPS ist als unidirektionale Verbindung gestaltet, da hier lediglich Messdaten erhoben werden. Der Signalverlauf zwischen SPS und Controllino zum Regeln der Heizung ist ebenfalls bidirektional aufgebaut, da neben der Übertragung der Befehle zum Starten beziehungsweise Stoppen der Heizung oder einer Soll-Temperatur auch der aktuelle Status der Heizung zurückgegeben wird.

Um den Tropfengenerator über die SPS anzusteuern, waren weitere Elektronikkomponenten notwendig, beispielsweise um die Signalumsetzung von 5V auf die benötigten 3,3V Spannung durchzuführen. Dazu wurde die Fertigung einer eigenen Platine („Controllino Addon“) in Auftrag gegeben.

Da alle Elektronikkomponenten des Tropfengenerators an den Mikrocontroller angeschlossen wurden, konnte die Elektronik nahe des Einfrierturms platziert werden. Die Leiterlänge zwischen Sprühkopf und Controllino liegt damit unter 1,5m, was Messfehler innerhalb der Temperaturanalyse vernachlässigbar klein macht [3].



**Abbildung 51:** Klemmkasten der Elektronik des Tropfengenerators neben schwarz isoliertem Einfrierturm

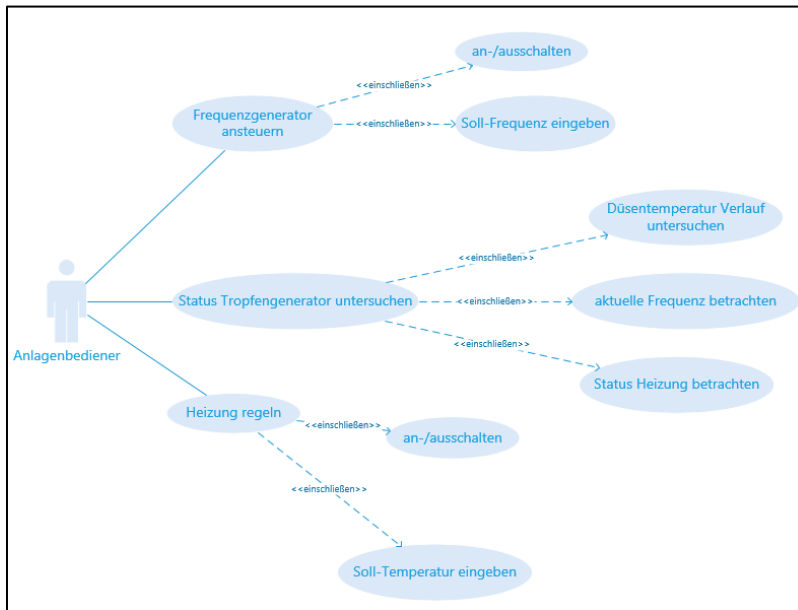


**Abbildung 52:** Platzierung des Sprühkopfs auf dem Einfrierturm

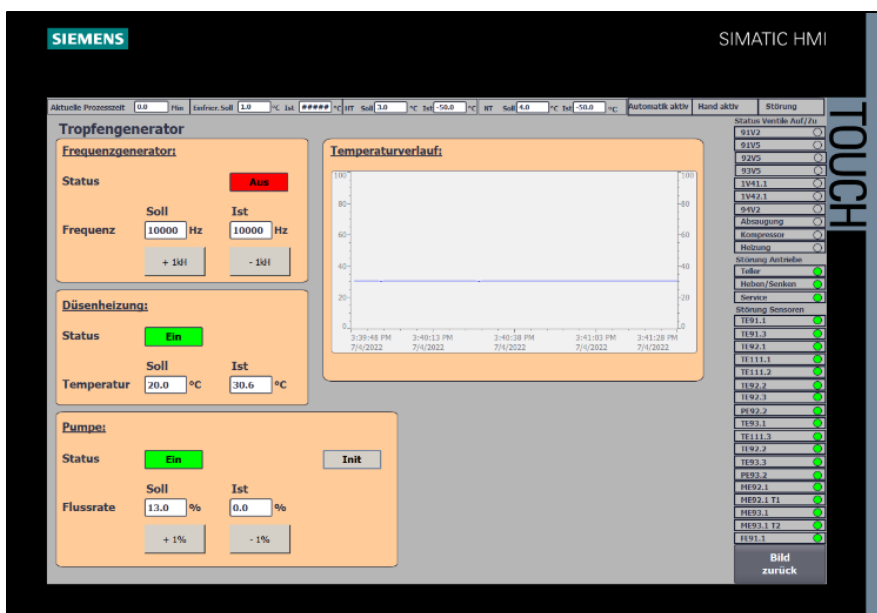
#### 6.4.5.1 Benutzeroberfläche am HMI-Panel

Die Interaktionsmöglichkeiten des Nutzers wurden über UML-Diagramme modelliert und prototypisch in eine Benutzeroberfläche für das HMI-Panel implementiert. Für die

Visualisierung der relevanten Parameter des Tropfengenerators wurde ein neues Bild angelegt, welches über einen Tab auf dem Hauptbildschirm erreicht werden kann.



**Abbildung 53:** UML-Diagramm Interaktionsmöglichkeiten über HMI-Panel



**Abbildung 54:** Benutzeroberfläche zur Ansteuerung des Tropfengenerators

Auf der Oberfläche befinden sich vier Segmente: die Bereiche „Frequenzgenerator“, „Düsenheizung“ und „Pumpe“ auf der linken Seite sowie der Bereich „Temperaturverlauf“ auf der rechten Seite.

Der Frequenzgenerator kann über einen Button an- und ausgeschaltet werden. Dabei ist stets der Button sichtbar, der nicht dem aktuellen Statuszustand entspricht. Unterhalb des Status kann eine Soll-Frequenz eingestellt werden. Wurde diese erfolgreich an den Frequenzgenerator übertragen, wird sie zusätzlich unter „Ist“ angezeigt. Über zwei

darunterliegende Buttons kann die Frequenz schrittweise um 1kHz erhöht beziehungsweise verringert werden.

Die Düsenheizung kann ebenfalls über Buttons ein- und ausgeschaltet werden, deren Sichtbarkeit dynamisch geregelt ist. Unter „Temperatur“ kann eine Soll-Temperatur übertragen werden, unter „Ist“ wird die aktuelle Ist-Temperatur angezeigt. Zur Wahrung der Erwartungskonformität wird der aktuelle Status der Heizung am rechten Bildschirmrand unterhalb des Eintrags „Kompressor“ angezeigt. Hier sind allgemeine Statussignale der Ventile und der Anlage angeordnet, die auf jedem Bild der Benutzeroberfläche eingeblendet werden. Läuft die Heizung, leuchtet der zugehörige Kreis grün.

Für die Wirkstoffzufuhr wurde während der Projektlaufzeit eine ISMATEC Peristaltikpumpe verwendet. Diese bietet eine serielle Schnittstelle über einen RS232 Anschluss. Bei der Gestaltung der Controllino-Addon-Platine wurde ein entsprechender Anschluss vorgesehen. Im Bereich „Pumpe“ der Benutzeroberfläche kann diese Pumpe ein- und ausgeschaltet werden sowie ein Initialisierungsprozess gestartet werden. Dieser befördert die Flüssigkeit im Schlauch von einem definierten Startpunkt bis in den Sprühkopf, sodass mit Start der Pumpe unmittelbar ein Tropfenstrahl erzeugt werden kann. Weiter kann die Flussrate der Pumpe als Prozentwert der Drehzahl eingestellt und schrittweise erhöht oder verringert werden.

Auf der rechten Seite wird der Verlauf der Temperaturmessung grafisch dargestellt. Die Temperaturmessung wird gestartet, sobald der Controllino und die SPS verbunden sind.

#### **6.4.6 Sprühversuche an der Laboranlage bei GEA**

In Zusammenarbeit mit der GEA Lyophil GmbH wurden Sprühversuche mit dem in Kapitel 6.4.2.2 beschriebenen Prototyp auf der Laboranlage durchgeführt. Für eine Auswertung der Trocknungsparameter wurde ein Datenlogging in der Steuerung der Laboranlage implementiert.

Im Rahmen der Versuche konnten weitere Erkenntnisse bezüglich des Sprühverhaltens beziehungsweise der Verteilung der Tropfengröße, der Verteilung des Gefrierguts auf dem Sieb sowie der Trocknungszeiten gewonnen werden. Weiter traten jedoch auch Schwierigkeiten auf, die nur zum Teil innerhalb des Projekts gelöst werden konnten.

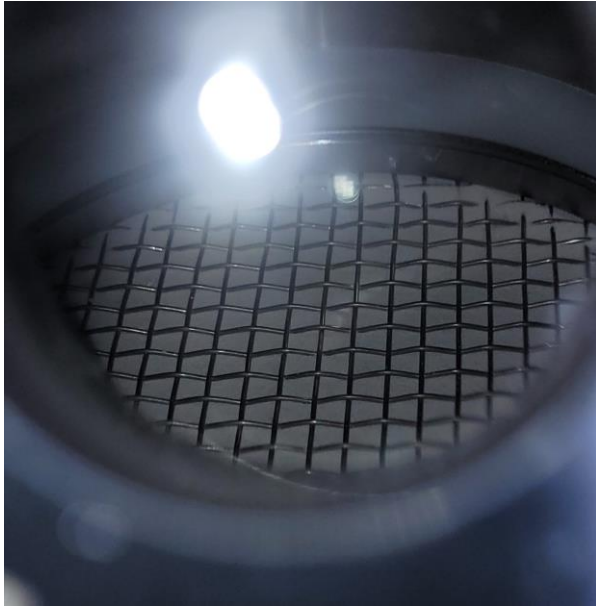
Eine Herausforderung stellt die Ausrichtung der Kaltgasdüsen an der Sprüheinheit dar. Die Düsen wurden außerhalb des Turms auf einem Plexiglasrohr mit ähnlichen Maßen wie dem Einfrierturm vorjustiert und fixiert, sobald sich ein optisch hinreichend gutes Sprühbild sowie eine gleichmäßige Verteilung am Boden ergab. Erste Sprühversuche im Einfrierturm zeigten jedoch, dass die Luftströmung durch die Hauptgaszufuhr im Turm einen erheblichen Einfluss auf die Tropfenverteilung hat, was außerhalb des Turms oder bei hochgefahrenem Turm nicht zu testen bzw. zu reproduzieren ist. Zeigte sich das Sprühbild außerhalb des Turms noch als sehr gleichmäßig, war die Verteilung des Einfrierguts auf dem Sieb nach dem ersten Sprühversuch nicht zufriedenstellend. Kameraaufnahmen in den Turm zeigten, dass

erhebliche Mengen des Produkts an der Innenwand haften geblieben waren, was auf eine unpassende Einstellung der Kaltgasdüsen zurückzuführen ist (siehe Abbildung 55).



**Abbildung 55:** Produktreste im Turm nach Sprühversuch am 02.08.2022, Blick von oben in den Turm

Für einen Sprühversuch waren grundsätzlich zwei Tage anzusetzen. Zunächst muss der Einfrierturm ausreichend gekühlt werden, anschließend wurde eine 15%ige Mannitol-Lösung gesprüht. Das Produkt wurde über Nacht getrocknet, am nächsten Morgen wurde der Turm je nach Restfeuchtwerten schrittweise auf Raumtemperatur erwärmt und schließlich das Produkt entnommen. Ob der Versuch als erfolgreich oder als Fehlschlag zu werten war, konnte erst im letzten Prozessschritt beurteilt werden. Kam es beispielsweise während des meist zehnminütigen Sprühens zu einer Verstopfung im 60µm-Düsenloch, sodass nur unwesentlich viel Produkt auf dem Siebträger landete, konnte dies mit Hilfe der erhobenen Daten nicht sicher festgestellt werden, sodass der anschließende Trocknungsschritt in jedem Fall durchgeführt wurde. Gegen Ende des Projekts wurde der Einfrierturm daher um zwei Schaugläser ergänzt (vergleiche Kapitel 6.7.5). Insbesondere durch das untere Schauglas kann so bereits während des Sprühprozesses mit bloßem Auge oder unter Zuhilfenahme eines Stroboskops der Sprühnebel wenige Zentimeter oberhalb des Siebträgers beobachtet werden. So lässt sich frühzeitig eine verstopfte Düse oder ein unregelmäßiges Sprühbild erkennen.



**Abbildung 56:** Blick durch das Schauglas auf den Siebträger nach Sprühvorgang

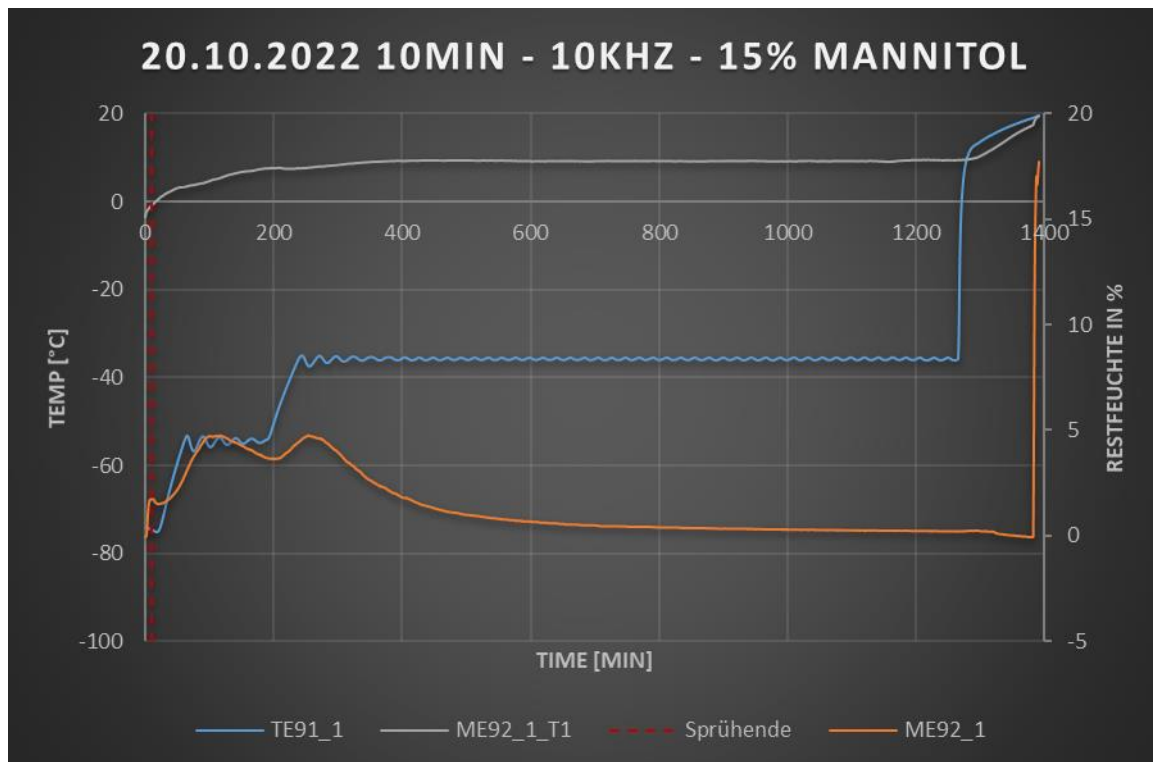
Proben des Produkts aus diversen Versuchen wurden durch die Universität Bonn unter dem Elektronenmikroskop untersucht. Dabei zeigte insbesondere der Versuch vom 20.10.2022 ein vielversprechendes Ergebnis. Abbildung 57 zeigt die Auswertung der dabei erhobenen Daten. Die prozentuale Restfeuchte in der Abluft ist orange dargestellt. Hier ist ein klarer Anstieg während des Sprühvorgangs zu sehen sowie während der ersten Trocknungsphase bei  $-60^{\circ}\text{C}$ . Die blaue Linie zeigt die Temperatur der Hauptluft. Nachdem über das HMI über einen längeren Zeitraum ein Abfallen der Restfeuchte beobachtet werden konnte, wurde die Trocknungstemperatur auf  $-40^{\circ}\text{C}$  gestellt. Dies führte zu einem weiteren Peak in der Restfeuchte. Die Temperatur in der Abluft ist grau dargestellt.

Die Parameter des Sprühversuchs in Bezug auf die in Kapitel 6.4.1 durchgeführten Berechnungen sind der folgende Tabelle zu entnehmen:

Düsendurchmesser	60 $\mu\text{m}$
Störfrequenz	10000 Hz
Erwarteter Tropfendurchmesser	115 $\mu\text{m}$
Berechnete Zerstäuberleistung	54,1 ml/h

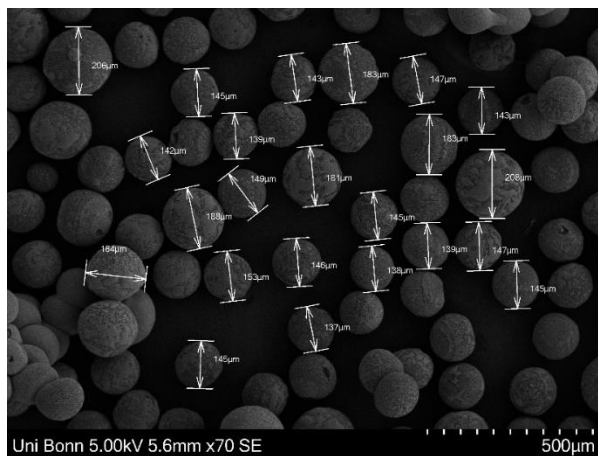
**Tabelle 2:** Kennwerte des Sprühversuchs vom 20.10.2023

Zum Versuchszeitpunkt konnte die Trocknungstemperatur noch nicht direkt am Sieb gemessen werden, weshalb die gewählte Trocknungstemperatur von  $-60^{\circ}\text{C}$  bzw.  $-40^{\circ}\text{C}$  lediglich einem Einstellwert entspricht und nicht der tatsächlich auf dem Sieb herrschenden Trocknungstemperatur.

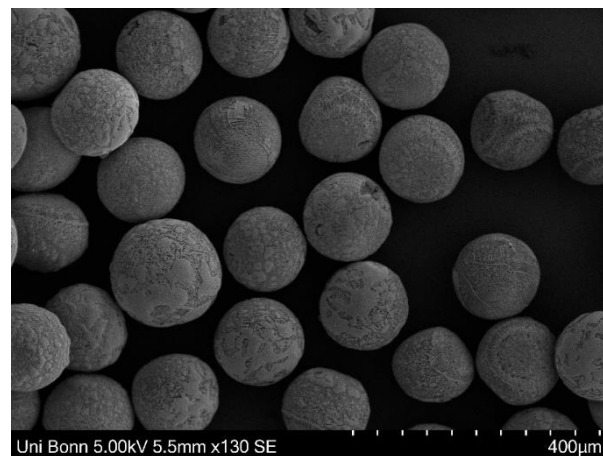


**Abbildung 57:** Daten zum Sprühversuch vom 20.10.2022, orange: prozentuale Restfeuchte in der Abluft, blau: Temperatur der Hauptluft

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen Elektronenmikroskopaufnahmen des Produkts durch die Universität Bonn.



**Abbildung 58:** Größenverteilung Sprühversuch 20.10.2022



**Abbildung 59:** Tropfenoberfläche Sprühversuch 20.10.2022

Die Tropfen weisen im Durchschnitt einen etwas höheren Durchmesser auf, als zuvor berechnet wurde, bewegen sich aber innerhalb der zu Projektbeginn festgelegten Zielgröße von 10 bis 200µm.



Die Produktverteilung auf dem Sieb sowie das Produkt selbst sah insbesondere bei Versuchen am 27.10.2022 sowie am 03.11.2022 vielversprechend aus. Zu sehen ist jedoch auch eine gewisse Häufung am Rand, die darauf hinweist, dass ein Teil der Tropfen gegen die Turminnenwand gesprüht wurde.

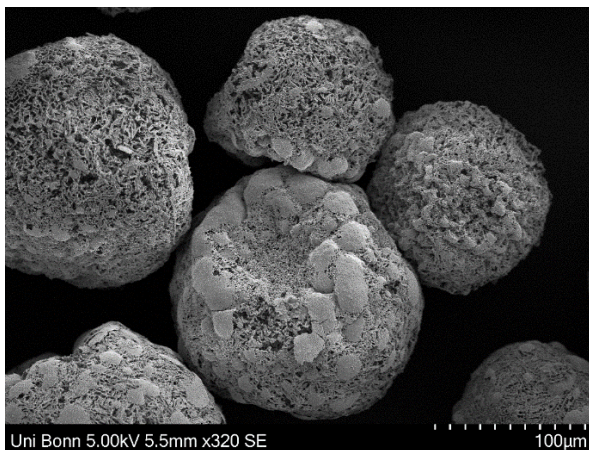


**Abbildung 60:** Sieb nach Entnahme, Versuch vom 27.10.2022

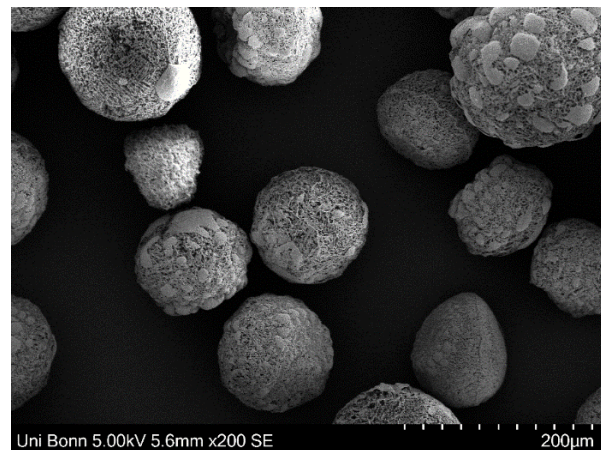


**Abbildung 61:** Sieb nach Entnahme, Versuch vom 03.11.2022

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen durch die Universität Bonn zeigten ein deutlich schlechteres Bild im Vergleich zu den Aufnahmen vom 20.10.2022:



**Abbildung 62:** Produkt vom 27.10.2022

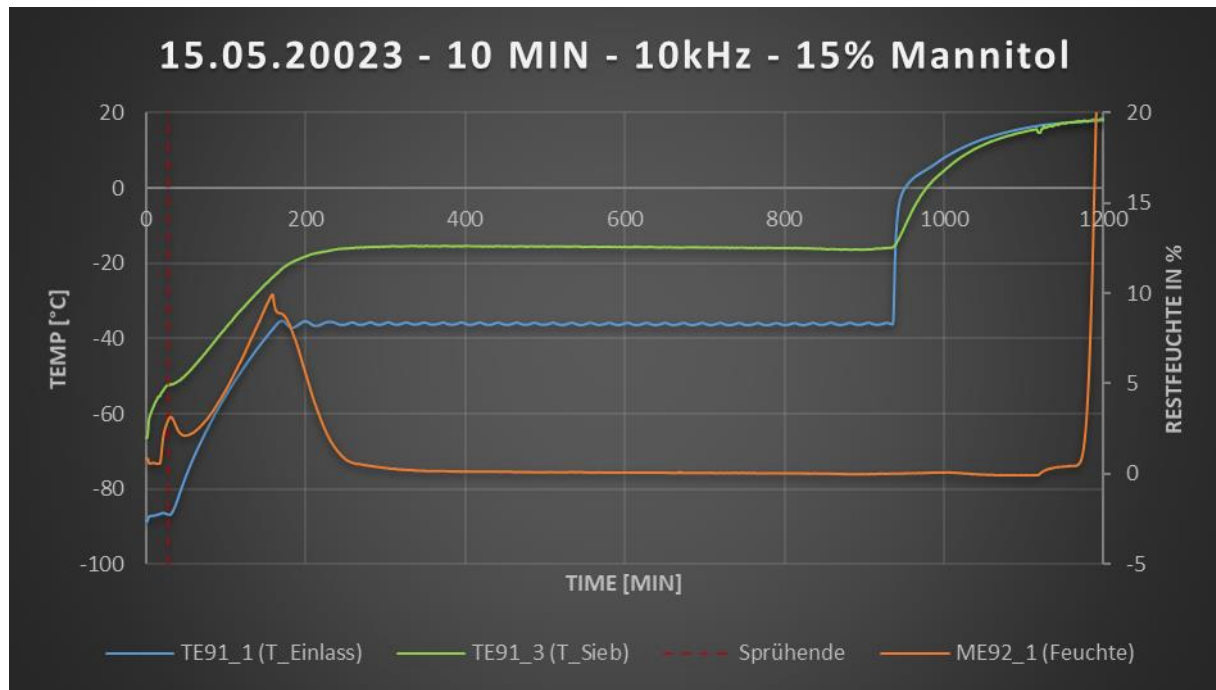


**Abbildung 63:** Produkt vom 03.11.2022

Im Unterschied zum Sprühversuch vom 20.10.2022 wurde bei diesen Versuchen direkt nach dem Sprühvorgang eine Trocknungstemperatur von  $-40^{\circ}\text{C}$  eingestellt. Weiter wurde die Hauptgaszufuhr während des Sprühvorgangs reduziert, um den Einfluss des Luftstroms auf die Tropfenverteilung zu verringern. Denkbar für die schlechteren Ergebnisse ist sowohl ein zu langsames Gefrieren der Tropfen als auch eine allgemein zu hohe Trocknungstemperatur.



Um die Temperatur möglichst nahe am Sieb messen zu können, wurde ein PT100 über ein seitliches Loch durch die Haube direkt auf dem Sieb positioniert. In Abbildung 64 ist zu sehen, dass die Differenz zwischen der bisherigen Temperaturmessung (blau) und der Messung über den PT100 auf dem Sieb (grün) ca. 20°C beträgt. Weiter ist der Anstieg der Restfeuchte (orange) zum Zeitpunkt des Sprühens sowie in der ersten Trocknungsphase erkennbar.



**Abbildung 64:** Daten zum Sprühversuch vom 15.05.2023

## 6.5 Auffangen der Tropfen

(Autoren: Lisa Berger, Klaus List, IBL GmbH)

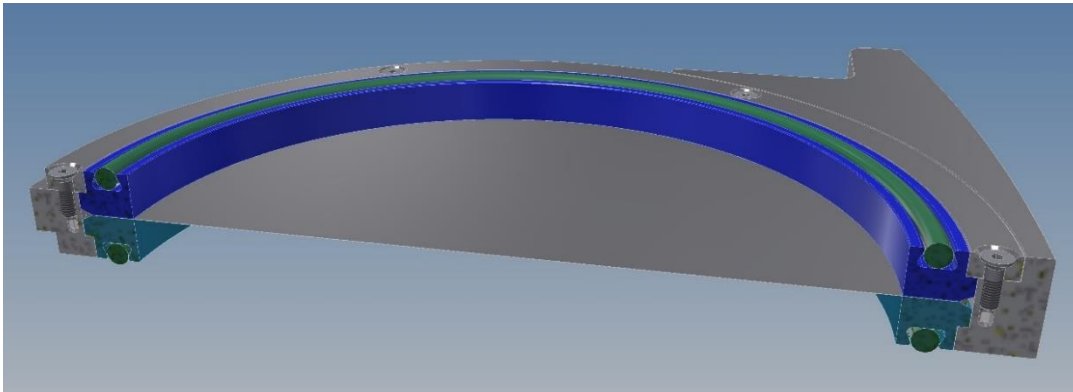
Die nachstehend beschriebenen Inhalte haben sich aus der Bearbeitung des folgenden Arbeitspaketes ergeben:

### AP 6: Optimierung und Validierung der Laboranlage

Wurde durch das in Kapitel 6.4.2 beschriebene Verfahren ein Tropfenstrahl erzeugt und zu einem Sprühnebel verwirbelt, müssen diese Tropfen für eine anschließende Trocknung geeignet bereitgestellt werden. Innerhalb des Projekts wurde daher das Konzept eines Siebträgers verfolgt. Dieser sollte zum einen eine mechanische Schnittstelle zum Rundschalttisch der Laboranlage bei GEA aufweisen und zum anderen möglichst druckverlustarm gestaltet sein.

Daher wurde ein High Flow Sieb aus Edelstahl ausgewählt, dessen nominelle Maschenweite unter dem Größenbereich der zu erzeugenden Tropfen liegt.

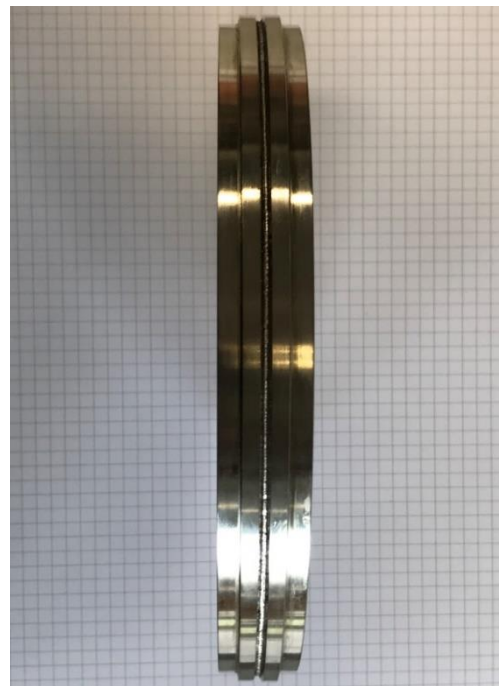
In einer erste Variante wurde dieses in einen Trägerring eingeschweißt.



**Abbildung 65:** CAD-Modell einer ersten Variante des Siebträgers mit verschweißtem Sieb



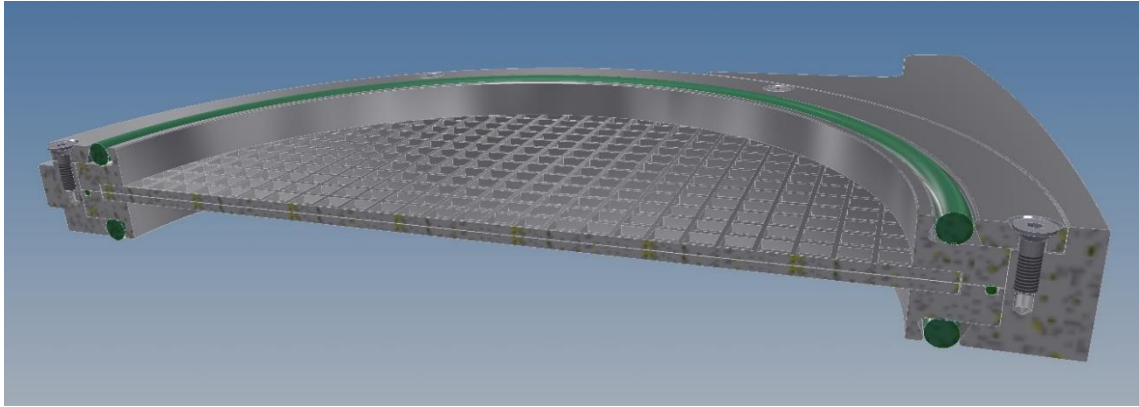
**Abbildung 66:** ausgeführter Siebträger, Ansicht von oben



**Abbildung 67:** ausgeführter Siebträger, seitliche Ansicht

Aufgrund des benötigten Durchmesser des High Flow Siebs konnte die Planarität desselben nicht sichergestellt werden. Weiter stellte sich die Reinigbarkeit als nicht ausreichend heraus.

Somit wurde ein abgewandeltes Konzept entwickelt, dass zwei grobmaschige Stützsiebe auf beiden Seiten des High Flow Siebes vorsieht. Weiter wurde das High Flow Sieb nicht wie zuvor verschweißt, sondern mit Hilfe von aufgeschraubten Ringen eingeklemmt. Die Reinigbarkeit ist bei dieser Variante durch eine vollständige Zerlegbarkeit gewährleistet.



**Abbildung 68:** Modifizierte Variante mit eingeklemmtem High Flow Sieb

Bei Versuchen an der Laboranlage bei GEA Lyophil GmbH mit den modifizierten Siebträgern wurden beim Kaltfahren des Einfrierturms Probleme im Zusammenhang mit Wärmebrücken festgestellt. Dies führte zu einer weiteren Überarbeitung der Konstruktion, in welcher die Geometrie der O-Ring-Fassungen angepasst wurden. Weiter wurde bei der Materialauswahl für die Siebaufnahmen auf den bereits bei der Sprüheinheit verwendeten Hochleistungskunststoff PEEK gewechselt. Mit dieser Variante konnte die Dichtigkeit der Laboranlage erheblich verbessert und erfolgreich Sprüh- und Trocknungsversuche durchgeführt werden.



**Abbildung 69:** Ausgeführter Siebträger aus PEEK

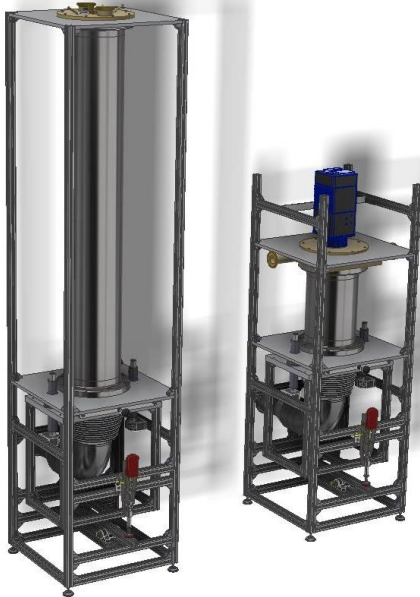
## 6.6 Ausstattung Laboranordnung Uni Bonn

(Autoren: Lisa Berger, Klaus List, IBL GmbH)

Um Grundlagenversuche und referenzielle Rezepturanalysen an der Universität Bonn technisch abzusichern, wurde im letzten Teil der Projektlaufzeit die dort installierte Laborversuchsausstattung modifiziert und an die Variante der Labortestanlage angepasst, die bei GEA Lyophil GmbH implementiert war.

Diese umfasst einen Einfrierturm sowie einem separaten Trocknungsturm. Da an der Universität Bonn Untersuchungen mit Hilfe einer Infrarot-Kamera durchgeführt wurden, war am Trocknungsturm eine entsprechende Halterung vorzusehen sowie die Länge des Turms entsprechend kurz zu gestalten. Ferner sollte die Laboranlage ermöglichen, später in einem Sicherheitsisolator betrieben zu werden und damit auch Einfrier- und Trocknungsversuche mit Modell-Wirkstoffen zu unterstützen.

Die Ausführung der beiden Türme ist den nachfolgenden Abbildungen zu entnehmen.



**Abbildung 70:** CAD-Modell der Versuchsanlage für die Uni Bonn



**Abbildung 71:** Ausführung des Einfrierturms



**Abbildung 72:** Ausführung des Trocknungsturms mit Halterung für die IR-Kamera

## **6.7 Design und Konstruktion der kontinuierlich arbeitenden Laboranlage**

**(Autoren: Thomas Beutler, Benjamin Ledermann, GEA)**

Die Inhalte dieses Kapitels haben sich aus der Bearbeitung der folgenden Arbeitspakete ergeben:

AP1: Konzeption und erste Entwürfe der Laboranlage,

AP3: Design und Dimensionierung des Sprühturms,

AP5: Entwurf der kontinuierlichen Trocknungsapparatur und

AP6: Optimierung und Validierung der Laboranlage.

Im Teilvorhaben der GEA Lyophil GmbH soll eine erste Laboranlage für die atmosphärische Sprühgefriertrocknung entwickelt werden. Die Anlage muss in der Lage sein das Trocknungsgut zwischen den verschiedenen Prozessstationen zu transportieren. Der weitere Schwerpunkt liegt darin kaltes und trockenes Gas für die verschiedenen Prozessschritte bereitzustellen. Das Ziel des Teilvorhabens besteht darin, diese Technologie so zu adaptieren, dass sie in einer pharmazeutischen Anlage zur atmosphärischen Sprühgefriertrocknung industriell einsetzbar ist. Die Möglichkeit den Produktausstoß bei der industriellen Produktion zu vervielfältigen sollte dabei berücksichtigt werden.

Das Design und die Konstruktion wird aufgrund des Schutzes der Betriebsgeheimnisse in diesem öffentlichen Teil des Sachberichtes nur kurz beschrieben. Für die Konstruktion der entworfenen Anlage (Abbildung 73) war zuerst die Montage der Basisanlage mit dem Drehteller für zwölf Produktsiebe notwendig. Weiter wurde die Montage und Integration der Gaskreisläufe vorgenommen, mit entsprechender Installation der Verbindungsleitungen zum Hauptmodul sowie der Leitungen zum Kältesystem. Im Anschluss wurde die elektrische Installation vorgenommen.





**Abbildung 73:** Hauptmodul mit Drehteller für 12 Produktträger

Die Bewegungen des Basisgestells werden mithilfe einer spezifisch entwickelten Software und eines eingebauten Drehmechanismus gesteuert. Zur genauen Positionierung des Drehtellers wurde ein Sensor eingebaut.

Die Isolierung der Anlage und aller Verbindungsleitungen für Temperaturen bis  $-90^{\circ}\text{C}$  wurde erst zuletzt vorgenommen (Abbildung 74 und Abbildung 75).



**Abbildung 74:** Isolation der Kaltluftzuführung für den Einfrierturm



**Abbildung 75:** Die Anlage inklusive der Isolation der sieben Haupttrocknungs-Stationen

### 6.7.1 Erste Versuche mit den Gaskreisläufen für die Haupt- und Nachtrocknung

Im Anschluss an die Konstruktion wurden erste Versuche mit den Gasstrahlern vorgenommen. Die Gasstrahler wurden mit verschiedenen Drücken beaufschlagt und Pumpleistung wurde oben am Basisgestell für die Haupt- und Nachtrocknung gemessen. Dabei wurde auch die gleichmäßige Durchströmung der Trocknungssiebe überprüft.

Durchflussrate der Flansche zur HT & NT in Abhängigkeit des Drucks:

Druck [bar]	Flussrate PD Flansch 1 [m <sup>3</sup> /h]
1	n.a.
1,5	n.a.
2	13
2,5	22
3	30
3,5	35
4	42

**Tabelle 3:** Flussrate Haupttrocknung

Druck [bar]	Flussrate vor Gasstrahler [l/min]	Flussrate SD Flansch 1 [m <sup>3</sup> /h]	Flussrate SD Flansch 3 [m <sup>3</sup> /h]
1	55	n.a.	4,2
1,5	60	13,5	15
2	65	21	22
2,5	70	27	27
3	75	32	32
3,5	80	37	37
4	82/83	42	42

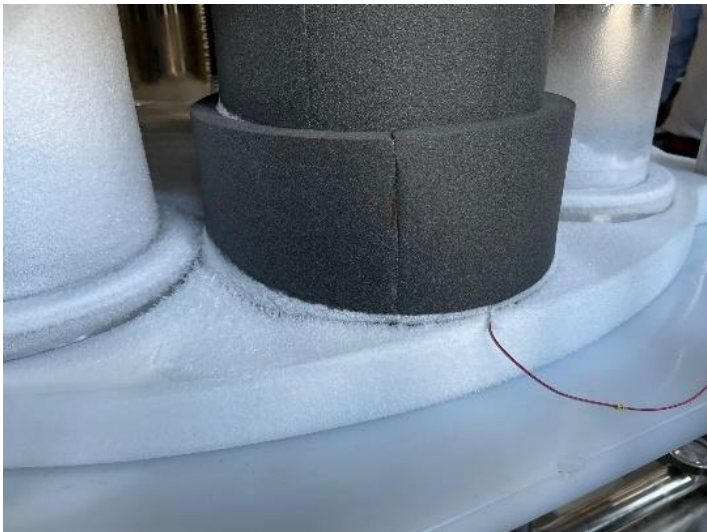
**Tabelle 4:** Flussrate Nachtrocknung



### 6.7.2 Versuch den Einfrierturm kalt zu fahren

Nachdem der Einfrierturm isoliert worden ist, wurde ein erster Abkühlversuch des Einfrierturms gefahren.  $6\text{m}^3/\text{h}$  Gas (im Moment Druckluft) werden in zwei hintereinander geschalteten Plattenwärmetauschern (WTs) auf unter  $-80^\circ\text{C}$  abgekühlt. Leider konnte hierbei auch nach einer Abkühlzeit von 12 Stunden keine ausreichend kalten Temperaturen im Einfrierturm erreicht werden. Die Temperatur im Turm war an der kältesten Stelle  $<-30^\circ\text{C}$  und unter dem Sieb nur noch  $-2^\circ\text{C}$ . Unter diesen Bedingungen können die gesprühten Produkt-Tropfen nicht schnell genug eingefroren werden.

Nachdem der erste Abkühlversuch nicht zum gewünschten Ergebnis geführt hat, haben wir die Gaszufuhr durch einen Umbau der Versorgung verdoppelt, also auf  $24\text{m}^3/\text{h}$  erhöht. Der Turm hat bei diesem Versuch die tiefste Temperatur bereits nach 2 Stunden erreicht. Die Temperatur im Turm war an der kältesten Stelle  $<-54^\circ\text{C}$  und unter dem Sieb  $<-20^\circ\text{C}$ . Allerdings führte ein längerer Betrieb des Einfrierturms zum Vereisen angrenzender Komponenten der Anlage.

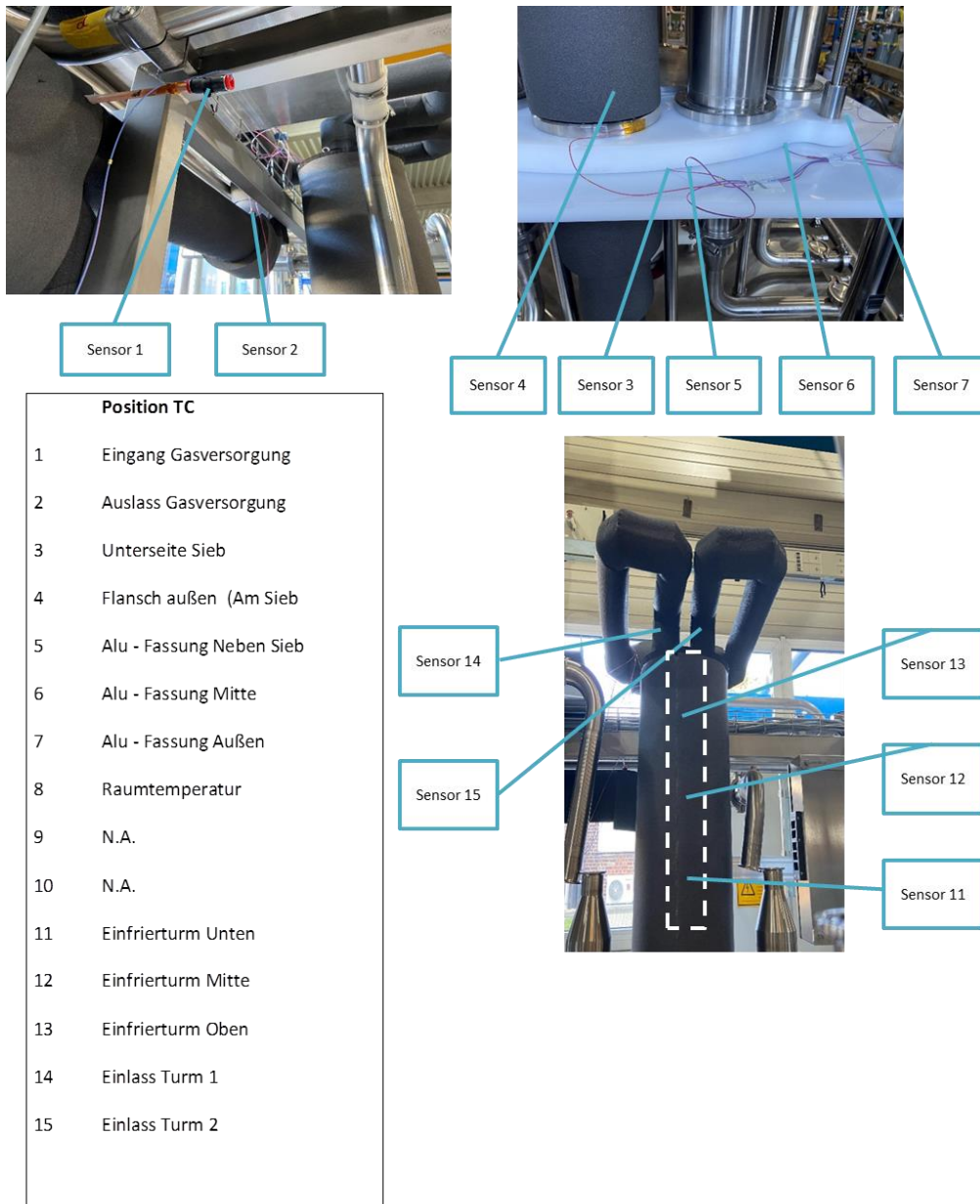


**Abbildung 76:** Vereiste Anlage nach längerem Betrieb des Einfrierturms

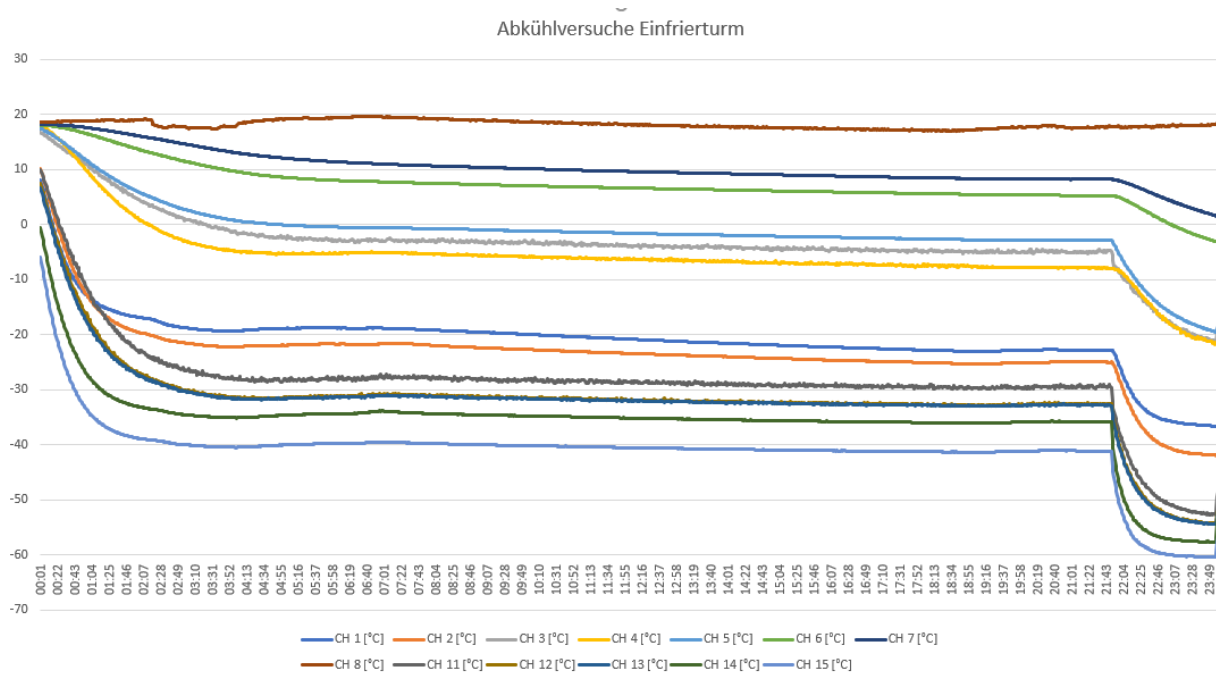
Die Ursache konnte durch die Auswertung aller Temperatursensoren schnell gefunden werden. Die Edelstahlsiebe übertragen die Kälte effektiv an die Edelstahleinfassung, durch die sie gehalten werden. Die Edelstahleinfassung werden in einen Aluminium Drehteller geschoben und übertragen die Kälte perfekt an diesen.



**Abbildung 77: Siebträger mit Stahlfassung**



**Abbildung 78: Versuchsaufbau und Durchführung der Messungen**



**Abbildung 79:** Temperaturverlauf. Für die Abkühlversuche wurden 13 Thermocouples im Einfrierkreislauf positioniert

### 6.7.3 Überarbeitung des Siebträgerdesigns und der verwendeten Materialien

Eine Überarbeitung des Siebträgerdesigns sollte folgende Probleme lösen.

- Die Siebträger mit Stahlfassung welche während des Betriebs in einem aus Aluminium gefertigten Drehteller befinden, bildeten mit diesem eine Kältebrücke. Das sorgte für eine Erwärmung des Kaltgasstroms von mehr als 20 Kelvin beim Passieren des Siebes. Die riesige Oberfläche sowie die gute Leitfähigkeit der verwendeten Materialien sorgt für diesen Effekt.
- Die massiven Silikon O-Ringe, welche zur Abdichtung der Siebe bei geschlossener Haube sorgen sollten, waren nicht in der Lage die Unebenheiten der Dichtflächen auszugleichen. Die Folge war ein enormer Gasverlust der Kreisläufe.

#### Test des Siebträgers mit einer Einfassung aus POM

Um die oben beschriebenen negativen Effekte stark zu reduzieren wurde ein erster Siebträger mit POM Fassung gefertigt. POM wurde gewählt, da es bei der angespannten Weltlage mit der daraus folgenden Verknappung von Rohstoffen am Weltmarkt, noch am einfachsten zu beziehen war. Aber auch hier mussten wir uns mit einer Lieferzeit von mehr als drei Monaten gedulden. Mit diesem Testsieb sollte untersucht werden, inwieweit sich die Kältebrücke reduzieren lässt. Außerdem wurde statt des sehr festen und massiven Silikon O-Rings ein weiches hohles Material verwendet. Der Querschnitt des O-Rings wurde dabei auch erhöht.



**Abbildung 80:** Siebträger mit Fassung aus POM

Die Fertigung der POM-Komponenten gestaltete sich schwierig, da das Material für die Bearbeitung zu weich war. Nacharbeiten waren notwendig.

Das Delta T des Temperaturverlustes im Gas konnte auf  $<10\text{K}$  reduziert werden. Messungen zeigten, dass weiterhin eine Kältebrücke zum Aluminium Drehteller bestand. Ursache hierfür war der aus Stabilitätsgründen aus Edelstahl gefertigte Spannring, der direkten Kontakt zum Aluminium Drehteller hatte.

### **Fertigung neuer Siebträger mit einer Einfassung aus PEEK**

Die Erfahrungen aus dem Testsiebträger aus POM führten zu einer Konstruktion aus PEEK wo auch der Spannring aus PEEK gefertigt wird. Das Material verfügt über eine wesentlich höhere Festigkeit und kann dadurch auch besser maschinell bearbeitet werden.



**Abbildung 81:** Siebträger mit Fassung aus PEEK und hohlen und weichen Silikon O-Ring

Das Delta T des Temperaturverlustes im Gas konnte weiter auf  $<3\text{K}$  reduziert werden. Bei einer optimalen Ausrichtung der Siebe zu den Dichtflächen kann auch durch den neuen O-Ring eine zuverlässige Abdichtung sichergestellt werden. Beides führt dazu, dass wesentlich tiefere Temperaturen im Einfrierturm erreicht werden und eine Vereisung der Haube nicht mehr stattfindet.

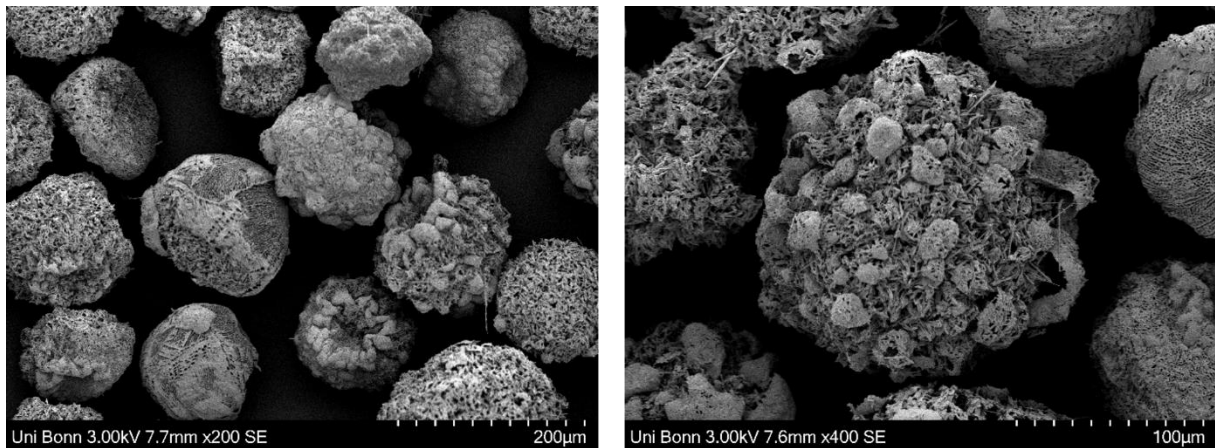
#### **6.7.4 Sprüh- und Trocknungsversuche am Einfrierturm**

Für eine grundsätzliche Charakterisierung des Verhaltens des Sprühkopfes und der Laboranlage wurden in Zusammenarbeit mit der IBL GmbH mehrere Sprüh- und Trocknungsversuche durchgeführt (vgl. Kapitel 6.4.6). Diese erfolgten im Batch-Betrieb, bei welchem der Einfrierturm nach dem Sprühen des Produkts auch als Trocknungsstation fungiert. Getestet wurden verschiedene Einfrier- als auch Trocknungsbedingungen.

Während der ersten beiden Sprühversuche wurde als Produkt eine Lösung von 5% Mannitol (w/v) in Wasser verwendet. Die mechanischen Eigenschaften des getrockneten Produkts erwiesen sich jedoch nicht als vorteilhaft für die Beurteilung der Sprüh- und Trocknungsprozesse, weshalb ab dem dritten Versuch 15% (w/v) Mannitol in Wasser als Testprodukt verwendet wurde.

Zur Charakterisierung des Einfrier- und Trocknungsverhaltens des Produkts im Einfrierturm wurden verschiedene Parameter untersucht. Betrachtet wurden dabei verschiedene Volumenströme beim Einfrieren und verschiedene Kaltgastemperaturen und Volumenströme beim Trocknen des Produkts. Dabei zeigte sich, dass die gewählten Parameter während des Sprühens und in der ersten Trocknungsphase entscheidend für die mechanischen Eigenschaften des getrockneten Produkts sind. In Kooperation mit der Universität Bonn wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt, welche zeigen, dass eine zu hohe Einfriertemperatur bzw. eine erhöhte Produkttemperatur während der ersten Phase der Trocknung zu einem teilweisen Kollaps bzw. zu einer ungünstigen Änderung der Produktstruktur führen. Als Beispiel ist hier Produkt aus dem Sprühversuch vom 23./24.11.2022 aufgeführt. Bei diesem wurde der Volumenstrom des Kaltgases zu Beginn der Trocknung mit 100 L/min bei  $-60^{\circ}\text{C}$  zu gering gewählt. Dies führte zu einem Produkt mit einer unregelmäßigen Oberfläche und ungünstigen mechanischen Eigenschaften (siehe Abbildung 82). Eine weitere mögliche Ursache für die unregelmäßige Produktstruktur ist der Volumenstrom des Kaltgases beim Einfrieren. Dieser betrug hier ebenfalls nur 100 L/min und könnte somit dazu geführt haben, dass das Produkt nicht ausreichend schnell eingefroren ist.





**Abbildung 82:** Elektronenmikroskopische Aufnahmen des Produkts vom 23./24.11.2022. Ersichtlich sind kollabierte Produktpartikel mit einer unregelmäßigen Oberfläche

Die genaue Wahl der Einfrier- und Trocknungsparameter ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die möglichst genaue Bestimmung der Kaltgastemperatur in Nähe des Produkts wäre für diese Untersuchungen sehr hilfreich. Deshalb wurden Lösungen für die Integration eines Temperaturfühlers möglichst direkt unterhalb des Produktsiebs der Einfrierstation gesucht.

Im Lauf der Versuche wurde ebenfalls deutlich, dass die korrekte Verteilung des gesprühten Produkts eine große Herausforderung darstellt. Fehlerhafte Wahl der Sprühbedingungen bzw. eine fehlerhafte Ausrichtung der Kaltgasdüsen können dazu führen, dass das Produkt an die Wandung des Einfrierturms gesprüht wird, festfriert und anschließend dort trocknet (Abbildung 83)



**Abbildung 83:** Blick in den Einsprühturm nach Entnahme des Siebs nach Ende des Trocknungsprozesses vom 20. / 21.10.2022. Es ist deutlich ersichtlich, dass ein Teil des Produkts an der Wandung des Turms gefroren und dort getrocknet ist.

In diesem Setup lässt sich der Sprüherfolg nur nach einem erfolgten Trocknungslauf beurteilen. Daher wurde ein neuer Einfrierturm konstruiert, welcher eine Kontrolle des Sprüherfolgs noch während des laufenden Prozesses ermöglicht.

### **6.7.5 Überarbeitung des Einfrierturmdesigns zur Überwachung des Sprühprozesses**

Die Sprühversuche finden im Einfrierturm statt der dabei Temperaturen von unter  $-70^{\circ}\text{C}$  aufweist. Während dieses Vorgangs gibt es keinerlei Möglichkeit den Sprühvorgang und somit das Ergebnis zu überwachen. Erst am Ende der Trocknung, also meistens erst am Folgetag, ist das Resultat auf dem Sieb zusehen. Sollte es zu einem fehlerhaften Sprühvorgangs gekommen sein, ist viel Zeit und Energie verloren gegangen.

Aus diesem Grund wurden folgende Lösungs- und Verbesserungsansätze besprochen:

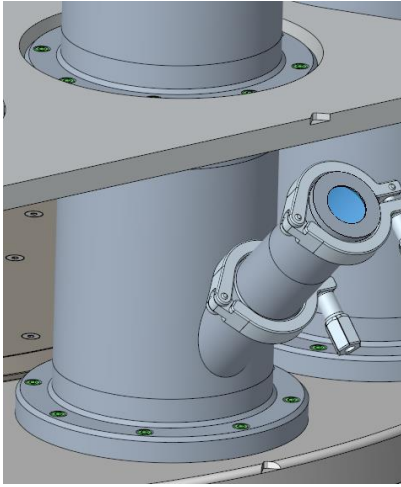
- a) Schauglas am Einfrierturm unten mit Sicht auf die Siebmitte. Der Port für das Schauglas ist selbstentleerend mit Gefälle, um für einen späteren Clean In Place Prozess geeignet zu sein.
- b) Schauglas am Einfrierturm oben mit Sicht auf den Sprühstrahl unterhalb der Düse. Da auch dieser Port selbstentleerend sein muss, ist es nicht möglich direkt auf den Sprühkopf zu schauen.
- c) Einbau einer Kamera in die Sprühkopfplatte. Diese Möglichkeit wird von IBL geprüft, da die Sprühkopfplatte samt Sprühkopf in ihren Bereich fällt.

Der neue Einfrierturm mit zwei Ports für Schaugläser wurde von GEA konstruiert (Abbildung 84).



**Abbildung 84:** Neuer Einfrierturm mit Schaugläsern

Um den neuen Einfrierturm montieren zu können, musste ein zusätzlicher Flansch oberhalb des unteren Schauglases vorgesehen werden (Abbildung 85).



**Abbildung 85:** Neuer Einfrierturm mit Schaugläsern und zusätzlichen Flansch



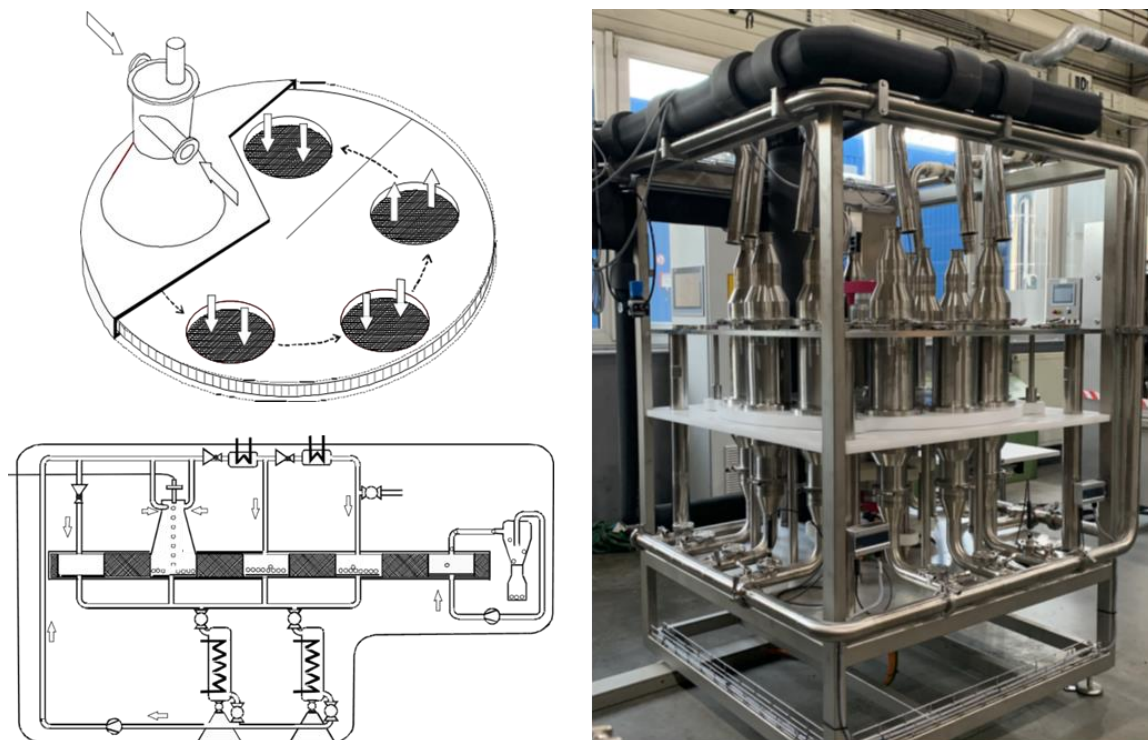
## 7 Voraussichtlicher Nutzen der Projektergebnisse

(Autoren: Jan Kozak, Alf Lamprecht, Universität Bonn)

### 7.1 Prozess-Innovation mit Energieeinsparung

In diesem Projekt wurde zum ersten Mal eine Anlage entwickelt, welche ein kontinuierliches Verfahren zur atmosphärischen Sprühgefriertrocknung ermöglicht. Dies macht die ASFD-Technik in dieser Form zum ersten Mal apparativ verfügbar und zeitnah für eine industrielle Anwendung nutzbar. Die neue Anlage ist sowohl im Entwicklungsmaßstab als auch für die Herstellung von Klinikmustern von Arzneimitteln geeignet. Da es derzeit kein Gerät dieser Bauart gibt und verschiedene Pharmaunternehmen bereits ihr Interesse sowohl an der Anlage als auch an der Darreichungsform bekundet haben, sind die wirtschaftlichen Erfolgsaussichten langfristig als sehr hoch einzuschätzen.

Während zu Beginn des geförderten Projekts nur rudimentäre Vorversuche und Kenntnisse über die atmosphärische Sprühgefriertrocknung vorlagen, wurde dieses neue Verfahren gemeinsam weiterentwickelt, bis hin zum Bau einer einsatzfähigen ASFD-Anlage (Abbildung 86).



**Abbildung 86:** Schematische Darstellung der kontinuierlichen Prozesssteuerung des Demonstrators im ASG Projekt (links oben, links unten); Bild des Demonstrators (ASFD-Anlage) bei GEA Lyophil in Hürth (rechts)

Die Wirkstofflösung wird nach wie vor in einen gekühlten Turm gesprüht, allerdings verbleiben die eingefrorenen Partikel am Ende des Sprühvorgangs auf dem Auffangsieb. Anschließend wird die Trocknung initialisiert: unter einem konstanten Strom von kühlem Trocknungsgas das durch die gefrorenen Partikeln strömt, sublimiert das Lösungsmittel. Dementsprechend findet

sowohl das Sprühgefrieren als auch die Gefriertrocknung im gleichen Gerät statt. Eine weitere Innovation ist die Möglichkeit einer kontinuierlichen Prozesssteuerung (kontinuierliche atmosphärische Sprühgefriertrocknung, CA-SFD), gegeben durch verschiedene Positionen - mit einer Sprühturm und mehreren weiteren parallelen Positionen für das Gefriertrocknen. Die Eispartikel werden in einem Sprühturm erzeugt, auf einem Sieb aufgefangen und anschließend durch die Anordnung im Kreis zur Trockenstation weiter rotiert. Dadurch wird auch ein weiterer Vorteil der Anlage ermöglicht: jede Trocknungsstation ist mit einer separaten Trocknungsbedingung (z.B. unterschiedliche Temperaturen) ansteuerbar.

Durch die Konstruktion des Demonstrators konnte die Machbarkeit der ASFD-Technologie nachgewiesen werden. Die ersten Versuche haben gezeigt, dass schon bei diesem ersten, nicht energetisch optimierten Prototyp eine deutliche Energieeinsparung gegenüber einem Vakuum-Gefriertrockner - der für Chargengrößen, vergleichbar mit dem bisher entwickelten Demonstrator ist - von ca. 50% gegeben (Tabelle 5).

Anlagentyp	Kapazität Total [kg]	Trocknung per Stunde [kg]	Produkt per kWh [g]	Verbrauch total [kWh]
GT 800D	800	21	212	3782
SL5	2,5	0,052	<b>16</b>	161
DropLyo Pilot	1,2 pro 24h	0,05	<b>33</b>	36 per 24h

**Tabelle 5:** vergleichende Angaben zum Energieverbrauch bei Gefriertrocknung von Wasser in unterschiedlichen Gefriertrocknungsanlagen und der daraus resultierenden Menge „Produkt“ pro kWh

Es ist ersichtlich, dass die augenblickliche Dimensionierung der Anlage nicht die gleiche Effizienz wie eine langjährig optimierte Anlage für die Produktion von einer vergleichweisen deutlich größeren Chargengröße von 800kg pro Charge (GT800D) ermöglicht. Obwohl nicht direkt 1:1 vergleichbar, lässt die Verdreizehnfachung des Produktausstoßes im Vergleich zu einer SL5 eine grobe Richtung erahnen. Wenn man eine entsprechende ASFD-Anlage nun mit dem gleichen Faktor skalieren würde, würde eine Konstruktion analog zum jetzigen Demonstrator ca. 437 g Lyophilisat pro kWh produzieren (im Vergleich mit 212 g bei GT 800D).

Indem Lyophilisate wesentlich kostengünstiger verfügbar gemacht werden, ist eine Ausweitung auf Anwendungsbereiche, die bisher aufgrund der Produktionskosten nicht von Interesse waren, denkbar. Zu möglichen Anwendungen aufgrund der geringeren Kosten des Verfahrens gehört z.B. der Bereich der Lebensmitteltechnologie (z.B. Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln) oder Kosmetik.

## 7.2 Einzigartige Eigenschaften des ASFD-Produktes

**ASFD-Partikel als eigenständige Arzneiform.** Die SFD-Mikropartikel sind kugelförmig, haben eine kontrollierte Partikelgröße und einen hochporösen Kern. Aufgrund ihrer frei fließenden

Eigenschaften bieten die SFD-Mikropartikel eine vorteilhafte Handhabung bei der industriellen Verarbeitung (z.B. Kapselabfüllung) oder Verabreichung. Die meisten proteinwirkstoffhaltigen Arzneimittel werden in der Regel gefriergetrocknet gelagert. Im Vergleich zu gefriergetrockneten „Kuchen“ bei klassischen Gefriertrocknen, welche vor der Verabreichung zunächst mit Wasser rekonstituiert werden müssen, bietet das Sprühgefriertrocknen eine Herstellung von Pulver, welches unmittelbar als Arzneiform verwendet werden kann. Die multipartikuläre Form ermöglicht eine einstellbare Dosierung und eine flexible Wahl der meisten Verabreichungswege (z. B. nasal, inhalativ, oral, topisch).

**Löslichkeitsverbesserung von schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen.** Die Sprühgefriertrocknung mit tert-Butanol als nichtwässrigem Lösungsmittel ist ein vielversprechender Ansatz für die Herstellung einer amorphen festen Dispersion von Celecoxib, die zusätzlich zu den bestehenden Formulierungstechniken eine hohe Porosität aufweist. Diese hohe Porosität und Oberfläche der SFD-Mikropartikel führt zu einer beschleunigten Auflösung und Übersättigung von Celecoxib um das bis zu 20-fache der intrinsischen Löslichkeit, was auch zu einem schnelleren Beginn der Absorption in vivo führt.

**Funktionelle Stabilisierung von chemisch instabilen Substanzen.** Mehrere andere pharmazeutische Verwendungen von SFD wurden in unseren vorangegangenen, noch unveröffentlichten Studien bestätigt, wie z. B. die Umwandlung von hitzeempfindlichen halbfesten Harzen in ein stabiles trockenes fließfähiges Pulver, wie für einen Extrakt aus Cannabis (DE102019133243).

**Dimethylsulfoxid-basiertes Sprühgefriertrocknen.** Das DMSO-basierte Sprühgefriertrocknen bedeutet einen radikalen Umbruch in gleich zwei Gebieten: Das Gefriertrocknen zum einen sowie zum anderen die Löslichkeitsverbesserung von schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen. DMSO hat sich als geeignetes organisches Lösungsmittel erwiesen und erweitert den Anwendungsbereich des SFD-Verfahrens erheblich für Substanzen, die weder in Wasser noch in tert-Butanol löslich sind, wie wir im vorliegenden Bericht an Rivaroxaban gezeigt haben. Die hervorragenden Solubilisierungseigenschaften von DMSO, die von hydrophilen bis hin zu hydrophoben Substanzen reichen, eröffnen neue, bisher nicht mögliche Kombinationen von Arzneimitteln und Hilfsstoffen, um die bestmöglichen pharmazeutischen Ergebnisse zu erzielen (bei der Herstellung sowie direkt beim Patienten), ohne Einschränkungen durch Löslichkeitsbeschränkungen im Verarbeitungslösungsmittel. Das Verfahren stellt eine zusätzliche Strategie im Bereich der Löslichkeitsverbesserung der schlecht wasserlöslichen Wirkstoffe dar, da es die Bildung einer amorphen festen Dispersion von Rivaroxaban in hydrophilen Polymeren in Form hochporöser Partikel ermöglichte, die in vitro eine rasche Auflösung und Übersättigung erreichten, was wiederum zu einer raschen Absorption in vivo und einer mehrfach erhöhten Bioverfügbarkeit führte.

## 8 Veröffentlichung der Ergebnisse

Die Veröffentlichung der Ergebnisse ist ein wichtiges Mittel um die Anwendbarkeit und die Vorteile der ASFD-Technik der fachlichen Öffentlichkeit von Wissenschaftlern sowohl auch Industrie-Mitarbeiter zu vermitteln. Die Ergebnisse wurden entweder in der Form von wissenschaftlichen Artikeln in Fachjournals veröffentlicht oder an wissenschaftlichen Konferenzen in Form von Postern oder Vorträgen präsentiert. Während die Konferenzen den Vorteil bringen die Ergebnisse und auch das Prozess direkt persönlich zu besprechen, die wissenschaftlichen Publikationen bieten wiederum der Vorteil ein breiteres Spektrum von fachlicher Öffentlichkeit zu erreichen.

### **Folgende ASFD-Projektbezogene Artikeln wurden in Fachjournals veröffentlicht:**

- Kožák J, Chrétien C, Pellequer Y, Lamprecht A. Rivaroxaban lyospheres prepared by a dimethyl sulfoxide-based spray-freeze-drying process. International Journal of Pharmaceutics. 2022 Nov 5;627:122235.
- Rautenberg A, Lamprecht A. Spray-freeze-dried lyospheres: Solid content and the impact on flowability and mechanical stability. Powder Technology. 2022 Oct 1;411:117905.
- Lucas D, Kožák J, Rautenberg A, Chrétien C, Pellequer Y, Lamprecht A. Designing highly porous amorphous celecoxib particles by spray freeze drying leads to accelerated drug absorption in-vivo. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2022 May 1;174:20-8.
- Serim TM, Kožák J, Rautenberg A, Özdemir AN, Pellequer Y, Lamprecht A. Spray Freeze Dried Lyospheres® for Nasal Administration of Insulin. Pharmaceutics. 2021 Jun 8;13(6):852.

### **Folgende ASFD-Projektbezogene Postern wurden auf wissenschaftlichen Konferenzen präsentiert:**

- Rautenberg A, Lamprecht A. Freeze-Dried-Microspheres: Low Density, Flowability and Processibility AAPS 10/18/2022; 367007; T1130-06-35
- Lucas D, Kožák J, Rautenberg A, Lamprecht A. Enhanced Dissolution of Celecoxib via Spray-Freeze-Drying. AAPS 10/19/2021; 334352; T1430-07-38
- Rautenberg A, Kožák J, Lamprecht A. Atmospheric Spray Freeze-Drying for the Production of Lyospheres®. AAPS 10/19/2021; 334538; T1430-06-34

- Kožák J, Berkenfeld K, Rautenberg A, Lamprecht A. Spray-Freeze-Dried Microspheres For Delivery And Stabilization Of Cannabis Sativa Extract AAPS 10/19/2021; 334538; M1030-05-26

#### **Patentanmeldungen:**

DE102019133243 (A1) Verfahren zur Herstellung sprühgefriergetrockneter Partikel und entsprechend hergestellte Partikel / WO2021110732 (A1) Method For Producing Spray-Freeze-Dried Particles, And Particles Produced Accordingly.

#### **Abschlussarbeiten:**

L. Berger, „Programmiertechnische Anbindung eines Tropfengenerators zur atmosphärischen Sprühgefriertrocknung im pharmazeutischen Umfeld“ [Bachelorarbeit], 2022

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] C.-G. Haba, „Extending Sensor Type Connections to a PLC,“ *International Conference on Electromechanical and Energy Systems (SIELMEN)*, 2021.
- [2] S. AG, *Simatic S7-1500, S7-1500R/H, ET 200pro Zyklus- und Reaktionszeiten. Funktionshandbuch*, 2021.
- [3] R. Sachs, „PT100 in 2-, 3- oder 4-Leiter-Schaltung?,“ 2016. [Online]. Available: <https://blog.wika.de/know-how/pt100-in-2-3-oder-4-leiter-schaltung/>. [Zugriff am 16 10 2023].
- [4] J. Waldrep und R. Dhand, „Advanced Nebulizer Designs Employing Vibrating Mesh/Aperture Plate Technologies for Aerosol Generation,“ Bentham Science Publishers Ltd., 2008.
- [5] N. L. N. P. C. Z. R. Z. P. K. Artur Tropmann, „Erzeugung monodisperser Mikropartikel aus wässrigen Lösungen,“ VDE Verlag GmbH, Berlin, 2011.