

**Sprüh-Gefriertrocknung zur Herstellung von Protein-Formulierungen –  
Von der Simulation zur Herstellung**

Auszug aus dem Fortsetzungsantrag eingereicht an die

**Deutsche Forschungsgemeinschaft  
Kennedyallee 40, 53170 Bonn**

im Rahmen des Schwerpunktprogramms

**Herstellen funktionaler Feststoffpartikeln in Sprühverfahren –  
Von den Anforderungen an das Pulver und an seine Eigenschaften  
zum geeigneten Prozess**

**SPP 1423**

Projektbeginn:	01. März 2009
Projektdauer:	6 Jahre
Antragszeitraum:	2. Förderperiode (2 Jahre)
Antragsteller und Projektleiter:	Prof. Dr. Alf Lamprecht Prof. Dr.-Ing. M. Sommerfeld
Projektbearbeiter:	Apotheker Sören Eggerstedt Dipl.-Ing. M. Dietzel

Pharmazeutisches Institut  
Abteilung Pharmazeutische Technologie  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
53121 Bonn

Mechanische Verfahrenstechnik  
Zentrum für Ingenieurwissenschaften  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
06099 Halle (Saale)

## 1. Allgemeine Angaben

### 1.2 Thema

Sprüh-Gefriertrocknung zur Herstellung von Protein-Formulierungen – von der Simulation zur Herstellung

### 1.3 Fach- und Arbeitsrichtung

Fachrichtung:	1) Pharmazeutische Technologie 2) Mechanische Verfahrenstechnik
Arbeitsrichtung:	1) Pulmonale Arzneiformen, Protein, Formulierungen, Sprühgefriertrocknung 2) Strömungsmechanik, Mehrphasenströmungen, numerische Simulation

### 1.4 Voraussichtliche Gesamtdauer

Voraussichtliche Gesamtdauer:	6 Jahre
Beginn des Vorhabens:	Mitte 2007
Beginn der DFG-Förderung:	01. März 2009
Ende der benötigten Förderung:	28. Februar 2015

Sollten im Anschluss an die Förderung präklinische oder klinische Untersuchungen durchgeführt werden, ist eine Gesamtprojektdauer von ca. 6-10 Jahren denkbar. Eine Förderung der DFG ist insgesamt für 6 Jahre notwendig.

### 1.5 Antragszeitraum

Antragszeitraum:	01. März 2011 - 28. Februar 2013 (2 Jahre)
Datum der bisherigen Bewilligung:	25. Februar 2009
Die Personalmittel reichen voraussichtlich bis:	28. Februar 2011
Die Sachmittel reichen voraussichtlich bis:	28. Februar 2011

### 1.6 Zusammenfassung

Proteinwirkstoffe [Biologics] werden häufig zu Stabilisierungszwecken lyophilisiert. Zur Anwendung wird der Lyophilisatkuchen redispersiert und per Injektion verabreicht. Mit den durch Sprüh-Gefriertrocknung hergestellten sphärischen Lyophilisaten können weitere Darreichungsformen erschlossen werden, wobei die schonenden Stabilisierungsbedingungen beibehalten werden. In diesem Projekt wird ein kontinuierlich arbeitender Sprüh-Gefriertrocknungsprozess verfolgt, der zwei weitere Vorteile birgt: der Ansatz ermöglicht eine effiziente industrielle Nutzung und erleichtert zudem eine sterile Produktherstellung. Die pharmazeutische Arbeitsgruppe um Prof. Lamprecht (Universität Bonn) untersucht bei diesem Gemeinschaftsprojekt die Prozessbedingungen an einer Versuchsanlage, simuliert die Trocknungsbedingungen im akustischen Levitator und analysiert die Charakteristika der sphärischen Lyophilisate.

Die verfahrenstechnische Arbeitsgruppe um Prof. Sommerfeld (Universität Halle) führt ergänzende numerische Untersuchungen zum Prozess der Sprüh-Gefriertrocknung durch. Sowohl auf der

Partikelskala als auch auf Anlagenebene sollen eine entsprechende Modellierung mittels der Lattice-Boltzmann-Methode bzw. dem Euler/Lagrange-Verfahren erfolgen und darauf aufbauende Parameterstudien durchgeführt werden. Ziel ist die Optimierung der relevanten Prozessgrößen und die Erarbeitung von anlagenseitigen Auslegungsempfehlungen.

## 2. Stand der Forschung und eigene Vorarbeiten

### 2.1 Arbeitsbericht

In der ersten Förderungsperiode des SPP 1423 Prozess-Spray wurde der Gemeinschaftsantrag der ingenieurwissenschaftlich-verfahrenstechnischen Arbeitsgruppe (Sommerfeld, Universität Halle) und der pharmazeutisch-technologischen Arbeitsgruppe (Lamprecht, Universität Bonn) „Tropfenstrahl-Gefriertrocknung zur Herstellung von Protein-Inhalanda – von der Simulation zur Herstellung“ bewilligt. Für den Fortsetzungsantrag zur zweiten Förderperiode folgt an dieser Stelle der 1. Fortschrittsbericht.

Die Verfahren der Sprühtrocknung und der Gefriertrocknung sind übliche und häufig angewandte Trocknungsverfahren in der Pharmazeutischen Industrie. Die Kombination aus beiden Prozessen, die Sprühgefriertrocknung, vereint vorteilhafte Eigenschaften beider Prozesse miteinander. Thermolabile Stoffe werden aufgrund der niedrigen Temperaturen schonend getrocknet, gleichzeitig können poröse, sphärische Mikropartikel mit guten Fließeigenschaften hergestellt werden.

Verschiedene Verfahren zur Sprüh-Gefriertrocknung sind in den letzten zwei Dekaden vorgestellt worden, die sich im technischen Aufwand teilweise deutlich unterscheiden. [Maa 1999] sprühte mit verschiedenen Düsen Proteinlösungen direkt in einen mit flüssigem Stickstoff gefüllten 3l Rundkolben. Bei einem ähnlichen Ansatz wurden Sprühlösungen mit Hochdruck durch eine in flüssigen Stickstoff getauchte Düse zerstäubt [Yu et al. 2006]. [Costantino et al. 2000] baute eine Sprühgefrierkammer, die über 4 Einstoffdüsen mit flüssigem Stickstoff tiefgekühlt wurde. Mit einer zusätzlichen Zweistoffdüse wurden Proteinlösungen oder Suspensionen mit Stickstoff als Zerstäubergas in die Kammer eingeführt, in der die Tröpfchen schnell einfroren. Diese Verfahren vereint, dass nach einem erfolgreichen Sprühgefrierprozess der Gefriertrocknungsvorgang in einem Lyophilisator nachfolgen muss.

Da Sublimation auch bei atmosphärischem Druck stattfinden kann, solange der Wasserdampfpartialdruck des Trocknungsgutes höher ist als der Wasserdampfpartialdruck des umgebenden Trocknungsmediums, kann der Trocknungsschritt auch direkt mit dem Sprühprozess verknüpft werden.

[Mumenthaler und Leuenberger 1991] entwickelten die Zerstäubung auf einer Wirbelschicht aus granuliertem Trockeneis mit darauf folgender Trocknung in der Wirbelschicht und führten damit die atmosphärische Sprüh-Gefriertrocknung in die Pharmazeutische Verfahrenstechnik ein.

Bei einer weiteren Methode wird das Produkt in eine mit kaltem Stickstoff durchströmte Kühlkammer zerstäubt und die Tropfen werden gefroren. Diese Tropfen werden am Ausgang der Kammer auf einem Filtermittel gefangen und dann mit der Durchströmung der Partikelschicht getrocknet [Wang et al. 2006]. Bei diesen Prozessen liegt die Trocknungsdauer immer noch im Bereich von mehr als einer Stunde.

Bei einer freien Fluidisierung der Partikel wie in dem Apparat zur Sprühgefriertrocknung [Süverkrüp, 2008] könnte die Trocknungszeit noch weiter reduziert werden. Mit einer Einstoffdüse wird ein Flüssigkeitsstrahl erzeugt, der durch einen piezoelektrischen Impuls einen gleichmäßigen Tropfenabriss erfährt. Durch Druck- und Frequenzänderung kann der Umsatz und die Tropfengröße modifiziert werden. Der nun eingestellte Tropfenstrahl wird in den Sprühturm gesprüht, welcher von außen mit flüssigem Stickstoff gekühlt wird. Die im kalten Gasstrom schnell einfrierenden Tröpfchen werden in einen trockenen Gasstrom geleitet, der die nun gefrorenen Partikel aufnimmt. In den vom trockenen Luftstrom erfassten Partikeln beginnt die Sublimation von Wassermolekülen. Zurück bleibt die beim Einfrieren festgelegte Gestalt, ein bizarres Gerüst aus den festen Bestandteilen der eingesetzten Lösung. Mit dem Zurückweichen der Eisfront in den Partikeln verlieren diese an Gewicht, sie werden mit dem Trockengasstrom aufwärts getragen und können so nach Masse und

Aerodynamik abgetrennt werden. In einem Zyklon werden die Feststoffe vom Trägergasstrom, das nach Durchlaufen eines Kondensators wieder dem System zugeführt werden kann, geschieden.

Ein kontinuierlich arbeitender Sprüh-Gefriertrockner ist bisher noch nicht entwickelt worden. Für das Upscaling zur industriellen Herstellung wäre es ein bedeutender Vorteil für den Prozess der Sprüh-Gefriertrocknung.

Zur Projektbearbeitung wurde der Prozess nun in die einzelnen Teilschritte zerlegt, um detaillierte Kenntnisse des Ablaufs zu erhalten. Hierbei spielen insbesondere die kritischen Teilschritte Sprühgefrierprozess und der folgende im Trockengasstrom ablaufende Sublimationsprozess eine übergeordnete Rolle. Die Partikelcharakteristika wurden von der AG Prof. Lamprecht (Universität Bonn) untersucht, um weitere grundlegende Informationen zur Simulation dieser Partikel zu erhalten. Dazu wurde der oben beschriebene Prozess nach dem Einfrierschritt unterbrochen, die Partikel wurden in einem gekühlten Gefäß aufgefangen und anschließend in einem gewöhnlichen Gefriertrockner getrocknet.

Als Modellsysteme wurden Lösungen bestehend aus je einem Makromolekül (Bovines Serum Albumin, Maltodextrin, Polyvinylpyrrolidon 12) in verschiedenen Konzentrationen gemeinsam mit einem Strukturgeber (Mannitol) eingesetzt (Tabelle 2.1). Außerdem wurden für bestimmte Analysen (Enzymstabilität, aerodynamische Abscheidung) gegebenenfalls weitere Komponenten in geringen Konzentrationen hinzugefügt.

*Tabelle 2.1: Übersicht Lösungseigenschaften: Feststoff-Konzentration  $c$ , Masseverhältnis im Lyophilisat, Viskosität  $\eta$ , Oberflächenspannung  $\sigma$ , Dichte  $\rho$*

Konzentration $c$ in der Lösung [g/100ml]				[w/w] im	$\eta$ [mPas]	$\sigma$ [mN/m]	$\rho$ [g/cc]
BSA	Dextran	PVP12	Mannitol	Lyophilisat			
0,1			5	1:50	1,31	65,9	1,015
1			5	1:5	1,41	65,3	1,019
10			5	2:1	2,41	54,4	1,042
	0,1		5	1:50	1,42	73,5	1,016
	1		5	1:5	1,49	73,5	1,019
	10		5	2:1	2,22	73,7	1,054
		0,1	5	1:50	1,34	71,2	1,017
		1	5	1:5	1,42	70,3	1,018
		10	5	2:1	2,24	67,3	1,036

Zur Beurteilung des Einflusses der Lösungseigenschaften auf den Sprühgefrierschritt wurden die Dichte, die Oberflächenspannung und die Viskosität der verwendeten Lösungen gemessen (Tabelle 2.1). Die Dichtezunahme gegenüber Wasser ist in allen Lösungen mit einem größeren Anteil an Feststoffen höherer Dichte in der wässrigen Lösung begründet. PVP12 setzt die Oberflächenspannung nur wenig herab, BSA zeigt hier eine deutlichere Grenzflächenaktivität, wogegen Dextran die Oberflächenspannung gegenüber Wasser sogar minimal steigert. Die Viskosität steigt in Abhängigkeit der Konzentration des makromolekularen Anteils in allen Lösungen in einem vergleichbaren Maß an. Der Einfluss der Lösungseigenschaften auf die Partikel kann bei der Verschiebung hin zu größeren Partikeldurchmessern je nach eingesetzter Lösung betrachtet werden (siehe nachfolgende Ausführungen).

Für die Größe und für die Größenverteilung der mittels Sprühgefriertrocknung hergestellten Partikel sind jedoch der ausgewählte Düsenquerschnitt und das Zerfallsprinzip der Sprühdüse maßgeblich mitverantwortlich. Bei Verwendung einer Tropfenstrahldüse wird durch die gleichmäßige Tropfenbildung eine enge Partikelgrößenverteilung erreicht, die durch Druck- und Frequenzänderung an der Düse modelliert werden kann. Die gleichmäßige Tropfenbildung ist in Abb. 2.1 erkennbar.

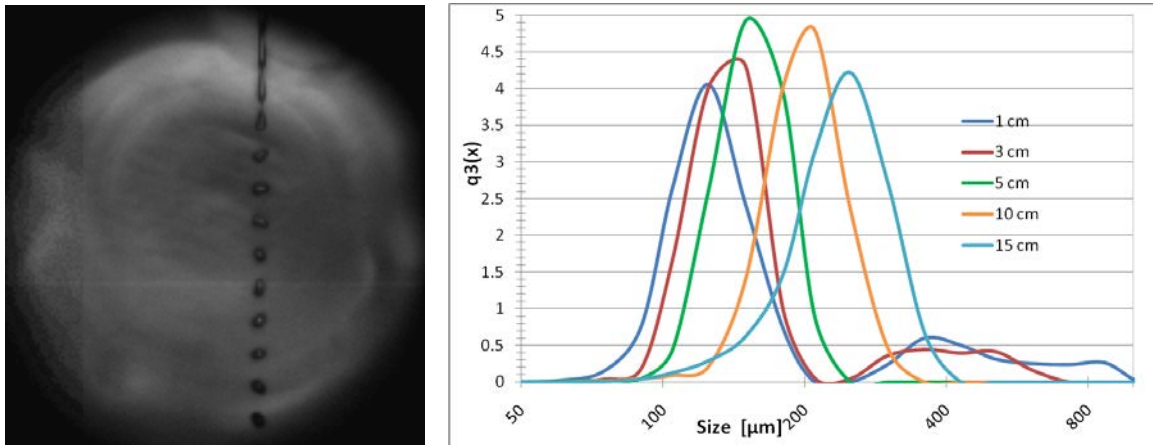


Abb. 2.1: Hiss Cam: wässriger Tropfenstrahl (links); Tropfengrößenverteilung in Abhängigkeit des Abstands zur Düse (rechts)

Analysen zur Größenverteilung mit dem Laserdiffraktometer (LD) Sympatec Helos ergaben, dass sich die Tropfengröße mit steigendem Druck grundsätzlich vergrößert, dieses durch Frequenzänderung jedoch wieder angepasst werden konnte, sodass sich für jeden eingestellten Druck eine Frequenz zur Bildung der minimalen Tropfengröße finden ließ. Die Tropfen sollten bei einem laminaren Tropfenzerfall um den Faktor 1.9 größer sein als der Düsenquerschnitt [Walzel 1990]. Bei einem Durchmesser von 50 µm erwarteten wir also Tropfen in der Größenordnung von knapp 100 µm. Tatsächlich fanden wir deutlich größere Tropfen und im Folgenden auch größere sphärische Lyophilisate. LD Messungen in unterschiedlichen Abständen zur Düse konnten das Zusammenfließen mit zunehmendem Abstand zur Düse von anfangs einzelnen Tropfen beweisen (Abb. 2.1). Da zur Sprüh-Gefriertrocknung die Tropfen bis zum Erstarren eine gewisse Strecke zurücklegen müssen, vereinigen sich einzelne Tropfen zuvor mehrmals, was die resultierende Größe der Partikel erklärt. Die Partikelgrößenverteilung wurde ebenfalls mit dem Laserdiffraktometer Sympatec Helos gemessen. Dazu wurden die Partikel mit der Dispergiereinheit Sympatec Rodos mit einem Druck von 100 kPa vor dem Laser verteilt. Bei Betrachtung der LD Diagramme fällt auf, dass die durch Sprühgefriertrocknung hergestellten Partikel im Mittel etwa sechs- bis achtfach größer als der Düsenquerschnitt sind.

Zur Beurteilung der Morphologie wurden Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop (REM) erstellt. Die Aufnahmen des REM (Abb. 2.2) zeigen, dass die sphärische Form der Partikel, welche bei der Tropfenbildung entsteht, erhalten bleibt.

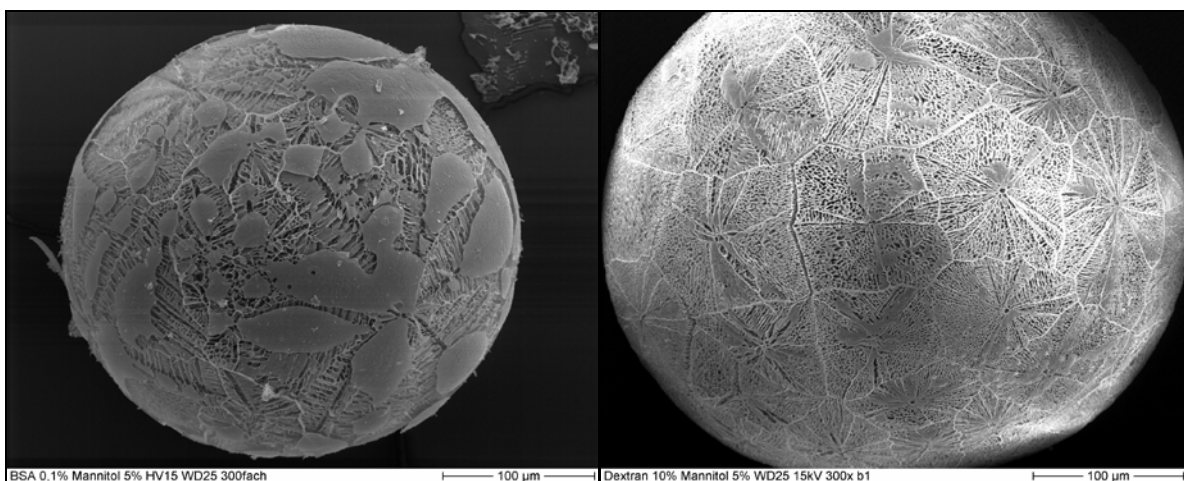


Abb. 2.2: Sphärolyophilisat aus BSA und Mannitol im Verhältnis 1:50 (links); Sphärolyophilisat aus Dextran und Mannitol im Verhältnis 2:1 (rechts)

Auf der Partikeloberfläche befinden sich sowohl glatte als auch raue, poröse und gefaltete Bereiche. Die Oberfläche der Partikel verändert sich deutlich bei Variation von Prozessbedingungen wie Einfriertemperatur bzw. Einfriergeschwindigkeit und beim Wechsel der Ausgangslösung.

Die Querschnitte (Abb. 2.3) der Partikel demonstrieren die innerliche Porosität, wobei sich sichtbar gröbere und stabilere Strukturen mit zunehmendem Feststoffanteil ausbilden. Die Porosität der Partikel ist stark abhängig von der Feststoffkonzentration der Ausgangslösung. Daher kann die Porosität variabel über die Ausgangslösung eingestellt werden.

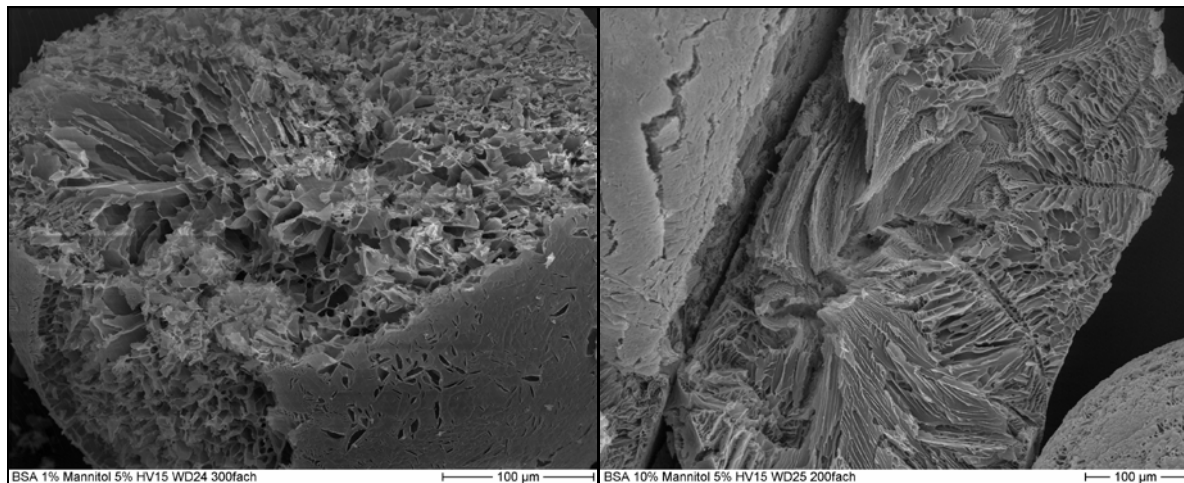


Abb. 2.3: Sphärolyophilisat aus BSA und Mannitol im Verhältnis 1:5 (links); Sphärolyophilisat aus BSA und Mannitol im Verhältnis 2:1 (rechts)

Proteinhaltige Therapeutika werden heute in der Regel parenteral per Injektion appliziert. Eine Alternative hierzu ist die pulmonale Wirkstoffgabe. Proteinwirkstoffe können in den Alveolen der Lunge in den Blutkreislauf eintreten und so zum designierten Wirkort gelangen. In den Alveolen herrschen - insbesondere für Makromoleküle, wie z.B. Proteine [Patton, Platz 1992] - durch eine ca. 140 m<sup>2</sup> große Resorptionsfläche und eine sehr schmale alveolär kapillare Membran gute Voraussetzungen zur Resorption. Wirkstoffpartikel müssen auf dem Weg in die Alveolen durchschnittlich 23 Generationen [Weibel 1978] durch die immer enger werdenden Äste der Bronchiolen der Atemluftströmung folgen. Eine wichtige Kenngröße zur Beurteilung der Eintrittstiefe in die Lunge ist der aerodynamische Durchmesser, der zwischen 1 und 5 µm betragen muss, wenn eine Deposition in den Alveolen erfolgen und der Wirkstoff systemisch verfügbar sein soll. Mittels Sprühgefriertrocknung hergestellte Wirkstoffpartikel, die per se eine sehr hohe und zugleich einstellbare Porosität besitzen, müssen also in dieser Größenordnung hergestellt werden, um die Voraussetzungen zu erfüllen, tief in die Bronchien vorzudringen können.

Die via Tropfenstrahldüse hergestellten Lyophilisate hatten mittlere Durchmesser zwischen 300 µm und 400 µm und waren offensichtlich deutlich zu groß für eine pulmonale Applikation, sodass deren Deposition in der Lunge nicht erzielt werden konnte. Um das Potential der Sprühgefriertrocknung bezüglich der Lungengängigkeit besser abschätzen zu können, wurde die Tropfenstrahldüse in einem analogen Sprühgefriertrocknungsaufbau durch eine Zweistoffdüse ersetzt (siehe Abb. 2.4). Die erhaltenen Lyophilisate wurden in Kapseln abgefüllt, in einen Inhalator eingesetzt und im Next Generation Impaktor (NGI) entsprechend ihrem aerodynamischen Durchmesser getrennt.

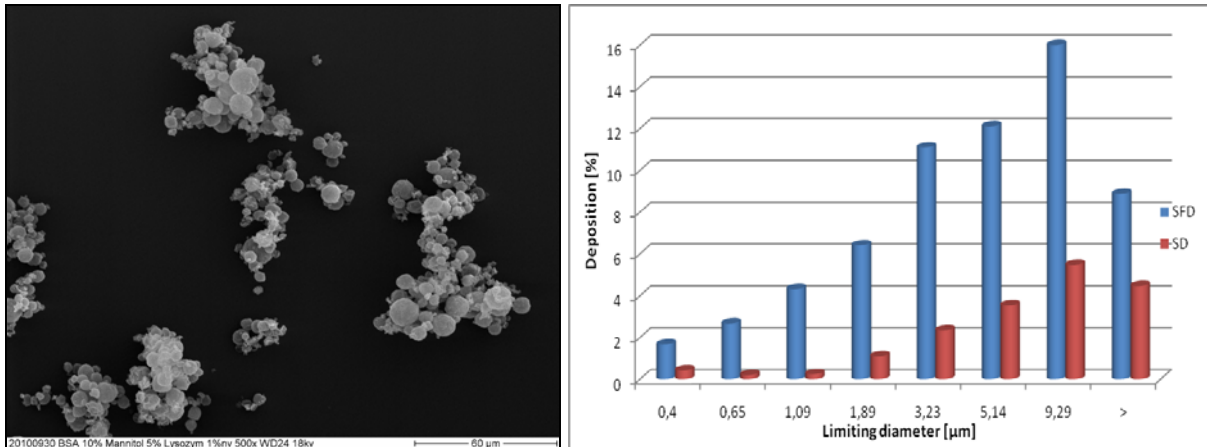


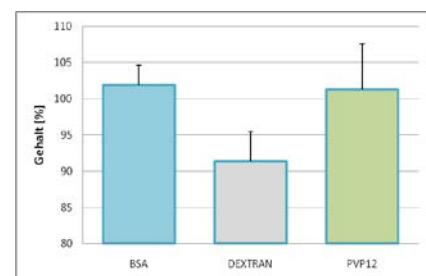
Abb. 2.4: Sphärische Lyophilisate aus dem Versuchsaufbau mit einer Zweistoffdüse (links); Depositionsverhalten im Next-Generation-Impactor nach Sprühtrocknung (SD) und Sprüh-Gefriertrocknung (SFD) (rechts)

Die hierbei erhaltenen Ergebnisse wurden mit Ergebnissen von sprühtrockneten Partikeln verglichen, die mit derselben Zweistoffdüse produziert wurden. Bei der Analyse im NGI zeigten sich die deutlichen aerodynamischen Vorteile der sphärischen Lyophilisate (Abb. 2.4), die aufgrund ihrer geringeren Dichte der Luftströmung besser folgen konnten als das sprühtrocknete Produkt. Die Lungengesamtdeposition der Sprühlyophilisate liegt bei 63,1 % und ist somit um mehr als das Dreifache besser als die 17,8 % Deposition der sprühtrockneten Partikel.

Proteine können durch äußere Einflüsse leicht denaturieren, da für ihre Wirksamkeit die Erhaltung der Tertiärstruktur nötig ist. Bei der Sprüh-Gefriertrocknung treten im Prozessverlauf große Temperaturänderungen auf, zudem sind die Proteinmoleküle durch die extreme Oberflächenvergrößerung im Sprühprozess dem Kontakt mit Grenzflächen ausgesetzt. Um die Stabilität von Proteinen beim Prozess der Sprüh-Gefriertrocknung im Vergleich zum unbehandelten Enzym zu ermitteln, wurde mit dem Enzym Lysozym als Modellprotein Partikel nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Enzymanalytik wurde nach der Methode von [Shugar 1952] durch enzymatischen Abbau des Peptidoglycangerüsts in *Micrococcus Lysodeicticus* Zellen durchgeführt. Bei den bisher verwendeten Modellsystemen mit einem makromolekularen Anteil von 10% konnte eine Wiederfindung von über 90 % gezeigt werden (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2: Übersicht Wiederfindung Enzymgehalt: Feststoff-Konzentration  $c$ , Gehalt in Prozent, Standardabweichung

Konzentration $c$ in der Lösung [g/100ml]					Gehalt [%]	$S_{rel}$ [%]
BSA	Dextran	PVP12	Mannitol	Lysozym		
10			5	1	101,95	2,68
	10		5	1	91,39	4,1
		10	5	1	101,23	6,39





## Numerische Arbeiten

Ziel der numerischen Arbeiten im Gemeinschaftsantrag ist die computerbasierte Unterstützung bei der Entwicklung und Auslegung eines Verfahrens zur kontinuierlich Herstellung von therapeutischen Lyophilisaten. Langfristig soll eine Simulation des Sprüh-Gefriertrocknungsprozesses auf Apparateebene ermöglicht werden, die eine gezielte Einstellung von Prozessgrößen und damit der Produkteigenschaften wie Partikelgröße und Porosität erlaubt. Neben einer optimalen Dimensionierung der Anlagenkomponenten sollen unter anderem die einzustellende Produktverweilzeit, der erforderliche Trockengasstrom und Temperaturgradient mittels Parameterstudien ermittelt werden. Das angestrebte numerische Verfahren ist hierbei die Euler/Lagrange-Simulation [Blei und Sommerfeld 2007, Lain und Sommerfeld 2008], deren Umsetzung eine Modellierung der Sublimationsvorgänge an den zu trocknenden Partikeln voraussetzt. Daher wurde in der ersten Projektphase der Schwerpunkt der Untersuchungen auf die Beschreibung der physikalischen Vorgänge auf der Partikelebene gelegt. Mittels der Lattice-Boltzmann-Methode (LBM) sollen sowohl die fluiddynamischen Wechselwirkungen als auch die thermischen und stofflichen Transportvorgänge am Einzelpartikel während des Trocknungsvorgangs untersucht werden. Hierzu muss ein geometrisches Partikelmodell erstellt sowie ein Temperatur- und Sublimationsmodell in den LBM-Löser integriert werden. Die Ergebnisse der hoch auflösenden numerischen Berechnungen sollen zur Formulierung von Korrelationen dienen, die zu einem späteren Zeitpunkt in die Modellierung des Partikelverhaltens mit dem Lagrangeschen Ansatz einfließen.

Zur Umsetzung des Forschungsvorhabens wurden für den Projektteil Numerik Arbeitspakete formuliert, deren Inhalt und Bearbeitungsstatus im Folgenden erläutert werden. Eine kurze Zusammenfassung der wesentlichen Punkte ist in Tabelle 2.3 gegeben.

*Tabelle 2.3: Arbeitspakete der ersten Projektphase im Projektteil Numerik*

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Status</b>
Neukonzeption der Hindernisdefinition im LBM-Löser	abgeschlossen
Partikelgenerierung und -charakterisierung	abgeschlossen
Parameterstudie zum Partikelverhalten in der Strömung	abgeschlossen
Modellbildung zur Umsetzung von Stoff- und Wärmetransport am Partikel	Konzept erstellt, weitere Bearbeitung in der 2. Förderperiode
Implementierung eines Temperaturmodells in LBM	voraussichtlich bis Ende der 1. Förderperiode abgeschlossen
Implementierung eines Sublimationsmodells in LBM	Konzept erstellt, Fortsetzung in der 2. Förderperiode

### Erweiterung der Hindernisbeschreibung in LBM

Die Strömungsberechnung mittels LBM und darauf aufbauende Verfahren machen ein numerisches Gitter erforderlich, welches der Diskretisierung des Berechnungsgebietes bzw. der Bilanzgleichungen dient. Die Gittergenerierung ist in den institutseigenen LBM-Löser integriert, um den speziellen Anforderungen an das multiskalare, oktalbaumbasierte Gitter gerecht zu werden [Crouse 2003]. Aufgrund der Komplexität der Gittererzeugung können nur zuvor spezifizierte Geometrieformen als Strömungshindernis definiert und von dem Gitteralgorithmus verarbeitet werden. Zu Projektbeginn konnten auf diese Weise nur einfache geometrische Grundkörper wie Quader, Kugel und Zylinder als Strömungsberandung bzw. Partikeldefinition herangezogen werden. Diese waren durch eine invariante Ausrichtung gegenüber dem numerischen Gitter charakterisiert, so dass geneigte Ebenen oder rotierende Objekte nicht mit der Strömungsberechnung vereinbar waren.

Die Modellierung von Lyophilisatpartikeln mit unterschiedlichem Trocknungsgrad macht jedoch die Erzeugung komplexer Formen erforderlich, insbesondere bei der Realisierung der zeitlich

veränderlichen Eisphase, welche die poröse Feststoffstruktur umgibt bzw. ausfüllt. Aus diesem Grund wurde eine verallgemeinerte geometrische Basis in den LBM-Löser integriert, die nun sowohl Objektdrehungen als auch eine flexiblere Definition der geometrischen Objekte ermöglicht. Im Einzelnen wurden matrix- und quaternionbasierte Drehalgorithmen integriert, zusätzliche Objekteigenschaften zur Feststellung der räumlichen Lage hinzugefügt und ein aus Dreiecksflächen bestehender Geometrietyt erstellt. Letzterer hat die Gestalt einer konvexen Hülle und steht nun im Besonderen zur Modellierung der Eismatrix zur Verfügung. Die Hüllgeometrie kann aufgrund der unbegrenzten Dreiecksflächenzahl nahezu beliebige Objekte darstellen, so lange diese eine konvexe Grundstruktur aufweisen. Darüber hinaus können nicht-konvexe Formen über die Kombination oder Überlappung mehrerer Hüllgeometrien erzeugt werden. Die Ausrichtung der Partikeloberfläche gegenüber dem numerischen Gitter wird hierbei über eine gekrümmte Partikelrandbedingung ermittelt [Guo et al. 2002]. Des Weiteren wurden Methoden zur adaptiven Geometrieänderung implementiert, um Formänderungen, wie sie beim schrittweisen Sublimieren der Eismatrix vorzunehmen sind, zur Laufzeit berücksichtigen zu können. Abb. 2.5 zeigt beispielhaft eine zeitabhängige Simulation einer Hüllgeometrie in einer Scherströmung, wobei Partikeltranslation und -rotation sowie eine vorgegebene Volumenschrumpfung um 50 % realisiert werden. Eine Validierung der Implementierung sowie der Partikel-Fluid-Wechselwirkung erfolgte anhand des Vergleichs der Strömungskräfte auf eine einfache Kugel und eine kugelförmige Hüllgeometrie. Eine gute Übereinstimmung des Partikelwiderstands wurde sowohl zwischen den beiden Testfällen als auch im Vergleich mit der Schiller/Naumann-Korrelation festgestellt.

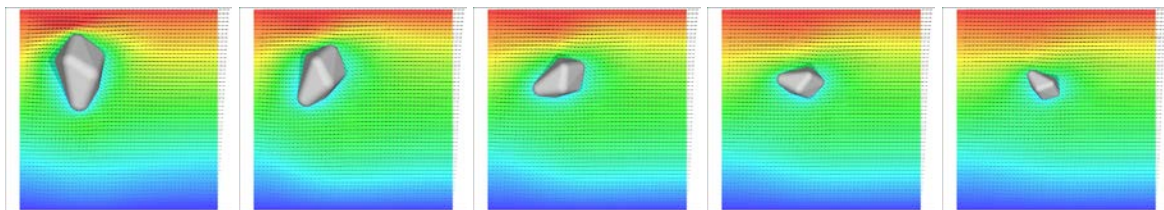


Abb. 2.5: Instationäre Berechnung der Partikelbewegung in einer Scherströmung bei vorgegebener Volumenschrumpfung um 50 %

### Partikelgenerierung für die direkte numerische Simulation

Die Partikelgenerierung dient der Erzeugung modellhafter, virtueller Partikel, die bezüglich bestimmter Eigenschaften wie Größe, Porosität oder Verhalten in der Strömung mit realen Partikeln übereinstimmen sollen. Für eine Simulation muss die Partikelgeometrie im numerischen Gitter umgesetzt und von der umgebenden Strömung wahrgenommen werden. Reale Lyophilisatpartikel weisen eine überaus komplexe Struktur auf, die unter Anderem vom Stoffsystem, vom Feststoffgehalt und von der Trocknungskinetik abhängig ist (Abb. 2.6, links). Die Virtualisierung solcher Strukturen ist numerisch äußerst aufwendig und kann derzeit aufgrund der eingangs beschriebenen Limitierung des Gittergenerators nicht eins zu eins realisiert werden. Als abstraktes, vereinfachtes Modell eines Lyophilisatpartikels werden daher zunächst sphärische Agglomerate genutzt, die unabhängig von der realen Morphologie aus einer definierten Anzahl kugelförmiger Primärpartikel bestehen (Abb. 2.6, Mitte). Neben der Anzahl können eine Größenverteilung und eine Durchdringung der Primärpartikel vorgegeben werden, um Agglomerateigenschaften wie Porosität bzw. Permeabilität zu beeinflussen. Die Agglomeraterzeugung erfolgt mittels stochastischer Methoden, wobei die Primärpartikel ausgehend von einer Normalverteilung im Agglomerat zufällig angeordnet werden. Die genauen Partikeleigenschaften sind daher vor der Generierung unbekannt, so dass im Anschluss an die Partikelerzeugung Strukturparameter ermittelt und mit den Zielparametern verglichen werden müssen. Über eine Verwerfungsmethode werden solange Agglomerate erzeugt, bis eines die vorgegebenen Eigenschaften mit hinreichender Genauigkeit aufweist.

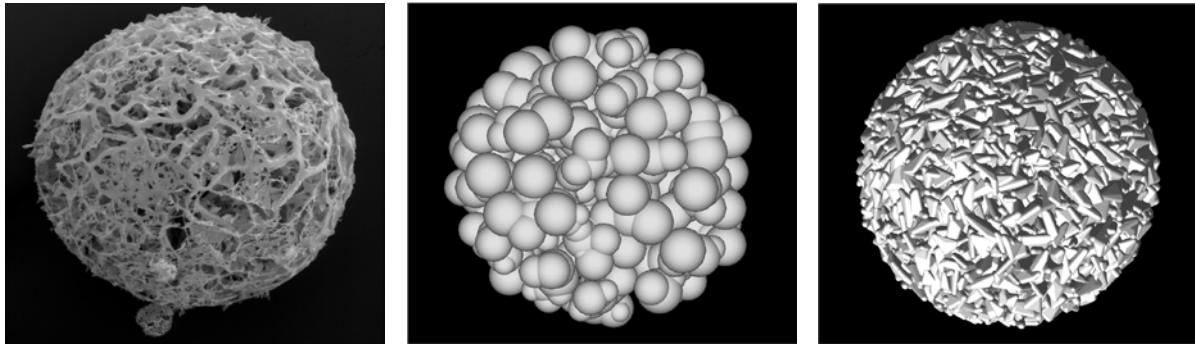


Abb. 2.6: REM-Aufnahme eines realen Lyophilisatpartikels (links), vereinfachtes kugelbasiertes Partikelmodell bestehend aus 500 Primärpartikeln (Mitte) und aufwendiges hüllelementbasiertes Partikelmodell bestehend aus 5000 Elementen (rechts)

Die morphologische Charakterisierung der virtuellen Partikel erfolgt anhand unterschiedlicher Parameter. Neben Volumen, Oberfläche und den ableitbaren Äquivalentdurchmessern können der Trägheitsradius, die fraktale Dimension und die Porosität basierend auf der konvexen Hülle um das Partikel bestimmt werden. Als Zielparameter der Partikelgenerierung wird die Porosität zusammen mit dem volumen- bzw. dem anströmflächenäquivalenten Durchmesser verwendet.

Neben dem kugelbasierten Partikelmodell kann durch die eingangs beschriebene Implementierung einer konvexen Hüllgeometrie auch ein hüllbasiertes Strukturmodell (Abb. 2.6, rechts) verwendet werden. Dieses zeichnet sich durch eine komplexere Struktur und eine realistischere Abbildung der Porenkanäle aus. Der Aufbau erfolgt aus zahlreichen konvexen Grundelementen, die teilweise überlappend zu einem sphärischen Agglomerat angeordnet werden. Prinzipiell ist die Umströmungsberechnung und Kräfteermittlung auch für das komplexe Partikelmodell möglich. Die Erzeugung des hüllbasierten Modells sowie die Bestimmung der Strukturparameter sind jedoch im Vergleich zum kugelbasierten Ansatz numerisch sehr aufwendig. Zudem kann die feinere Porenstruktur nur mittels eines sehr feinen numerischen Gitters aufgelöst werden, welches einen übermäßigen Speicherbedarf und enorme Rechenzeiten zur Folge hat. Daher wurde für alle bisher durchgeführten Parameterstudien das einfache kugelbasierte Modell herangezogen.

Eine weitere Anwendung der konvexen Hüllgeometrie besteht in der Generierung heterogener Partikel, die aus zwei unterschiedlichen Feststoffphasen bestehen. Mit diesem Ansatz soll die Beschreibung des Lyophilisatpartikels während des Trocknungsvorgangs erfolgen. Der invariante Feststoffanteil des Partikels wird mittels des kugelbasierten Strukturmodells modelliert, während die durch den Sublimationsvorgang schwindende Eisphase durch eine konvexe Hüllgeometrie umgesetzt wird. Abb. 2.7 zeigt den Verlauf einer instationären Berechnung eines heterogenen Partikels, bei dem die Eisphase schrittweise zurückweicht. Dabei vergrößert sich die mittlere Partikelporosität auf über 80 %, so dass es zu einer partiellen Durchströmung des Partikels kommt. Infolgedessen reduziert sich der ermittelte Partikelwiderstand um ca. 15 %. Darüber hinaus kann auch die Massenabnahme quantifiziert werden, welche ebenfalls das Partikelfolgevermögen in der Strömung beeinflusst und bei einer späteren Apparateauslegung berücksichtigt werden muss. Eine physikalische Beschreibung des Rückgangs der Eisphase konnte bisher noch nicht in den Simulationen realisiert werden, da zuvor ein Ansatz zur Lösung der Energiegleichung sowie ein Sublimationsmodell in den LBM-Löser integriert werden müssen. Die notwendigen Arbeiten konnten zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund ihres Umfangs noch nicht abgeschlossen werden. Die Vorgehensweise zur Erreichung der Ziele ist unter Punkt 3.2 detailliert aufgeführt.

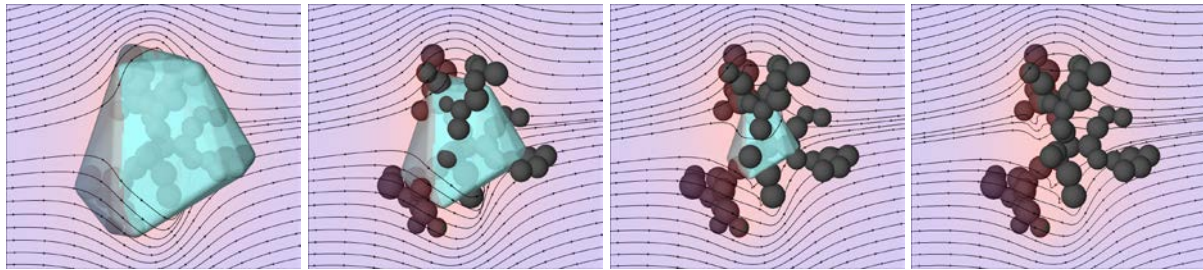


Abb. 2.7: Instationäre Berechnung der Umströmung eines heterogenen Partikels mit unveränderlichem Feststoffgerüst und schwindender Sekundärphase bei Reynolds von 0,12

### Parameterstudie zum Partikelverhalten

Auf der Basis von Umströmungssimulationen einzelner Partikel sollte der Einfluss der Partikelmorphologie, insbesondere der Porosität, auf die am Partikel wirkenden Strömungskräfte untersucht werden. Im Einzelnen werden der Widerstands-, der Auftriebs- und der Momentenbeiwert ermittelt, die aus den korrespondierenden Partikelkräften resultieren [Dietzel und Sommerfeld 2008, Hölzer und Sommerfeld 2009]. Als Modell für die Lyophilisatpartikel wurde, wie im vorangegangenen Abschnitt der Partikelgenerierung erläutert, das kugelbasierte Agglomeratmodell herangezogen. Es wurden zwei Gruppen von Agglomeraten stochastisch erzeugt, die sich in ihrem Aufbau und jeweils in ihrer Porosität unterschieden. Die Partikel aus Gruppe 1 sind aus jeweils 500 sphärischen Primärpartikeln zusammengesetzt und weisen eine Porosität zwischen 40 und 80 % auf. Die Einstellung der Porosität erfolgte bei Gruppe 1 über eine Änderung der Größenverteilung sowie der Überlappung der Primärpartikel an ihrem Kontaktpunkt. Die Agglomerate der Gruppe 2 verfügen über eine gleiche mittlere Primärpartikelgröße, jedoch werden die Porositätswerte zwischen 30 bis 80 % über die Primärpartikelzahl von 350 bis 1400 eingestellt. Überdies wurde für alle Partikel eine konstante hüllibasierte Anströmfläche als Zielparame-ter der Generierung definiert. Jeweils ein Vertreter beider Gruppen mit einer Porosität von 50 % ist in Abb. 2.8 dargestellt.

Die verwendeten Randbedingungen der Simulationen sind ebenfalls in Abb.2.8 ersichtlich. Jedes Partikel wird ortsfest in der Mitte eines quaderförmigen Strömungsgebiets eingebracht, welches durch Ein- und Auslass sowie Symmetrierandbedingungen begrenzt wird. Um die Ergebnisse der Rechnungen vergleichen zu können, wird über die Einstellung der mittleren Geschwindigkeit der Blockströmung eine konstante Reynolds-Zahl von 0,3 sichergestellt. Sowohl die Reynolds-Zahl als auch die ermittelten Strömungsbeiwerte werden auf den anströmflächenäquivalenten Durchmesser der Agglomerate bezogen. Zu Vergleichszwecken erfolgte für die Agglomerate aus der Gruppe 1 ebenfalls eine volumenbezogene Ermittlung der Beiwerte, wozu die Simulationen mit angepassten Parametern erneut durchgeführt werden mussten.

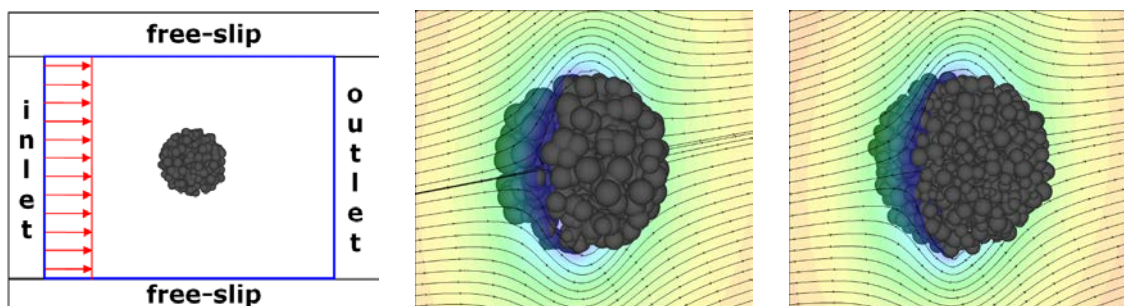


Abb. 2.8: Schematische Darstellung des Berechnungsgebiets (links) und Partikelkandidat mit 50 % Porosität aus Gruppe 1 mit 500 Primärpartikeln (Mitte) bzw. aus Gruppe 2 mit 940 Primärpartikeln (rechts)

Der Vergleich der Strukturparameter zwischen Gruppe 1 und 2 zeigt vor allem hinsichtlich der Sphärizität der Partikel Unterschiede, obwohl in beiden Fällen die konstruktive Zielgröße (Anströmfläche) konstant gehalten wurde. Die Agglomerate aus Gruppe 1 weisen eine mit sinkender Porosität steigende Sphärizität auf, wohingegen bei Gruppe 2 eine nahezu konstante Sphärizität festzustellen ist. Dieses unterschiedliche Verhältnis von Oberfläche zu Volumen legt auch einen Einfluss auf die innere Porenstruktur der Agglomerate nahe. Zudem zeigt die Auswertung auch Differenzen hinsichtlich des ermittelten Trägheitsradius. Es kann festgehalten werden, dass ein morphologischer Unterschied zwischen beiden Partikelgruppen besteht.

Die berechneten Widerstandskoeffizienten der untersuchten Partikel sind für eine Reynolds-Zahl von 0,3 in Abb. 2.9 dargestellt. Die anströmflächenbezogenen Daten („aes“) zeigen vor allem für die Vertreter der Gruppe 2 einen nahezu konstanten Verlauf der Widerstandskraft über der Partikelporosität. Lediglich für hohe Porositäten ab 80 % ist eine leichte Abnahme des Partikelwiderstands zu verzeichnen. Der Verlauf des Widerstandsbeiwerts der Agglomerate aus Gruppe 1 weist ein deutliches Maximum bei einer Porosität von 60 % auf. Für kleinere und größere Porositäten ergibt sich eine Abnahme des Partikelwiderstands, was wahrscheinlich aus den unterschiedlichen Beiträgen von Form- und Reibungswiderstand resultiert. Dies deutet auf eine abweichende Durchströmbarkeit der Partikel hin, die durch die unterschiedliche Partikelmorphologie begründet ist. Im Vergleich zur anströmflächen-äquivalenten Kugel sind die Partikelwiderstände um maximal 5 bis 10 % reduziert, so dass selbst bei hohen Porositäten von einer eher geringen Partikelpermeabilität ausgegangen werden kann. Die Ergebnisse decken sich mit Literaturangaben, die eine Abnahme des Partikelwiderstands gegenüber der idealen Kugel in ähnlicher Größenordnung fanden [Vanni 2000].

Der volumenbezogene Widerstandskoeffizient („ves“), welcher nur für Gruppe 1 ermittelt wurde, zeigt eine starke Zunahme der Widerstandskraft mit ansteigender Porosität. Der Referenzwert der volumenäquivalenten Kugel wird schon bei einer Porosität von 40 % deutlich übertroffen.

Um eine hinreichende Auflösung der Porenstruktur innerhalb der Partikel sicherzustellen und damit einen Einfluss der Gitterweite auf die Partikelpermeabilität auszuschließen, wurden Simulationen mit unterschiedlicher Diskretisierung durchgeführt. Eine Auflösung von durchschnittlich fünf Gitterzellen pro mittleren Primärpartikeldurchmesser genügt, um die Gitterunabhängigkeit zu garantieren.

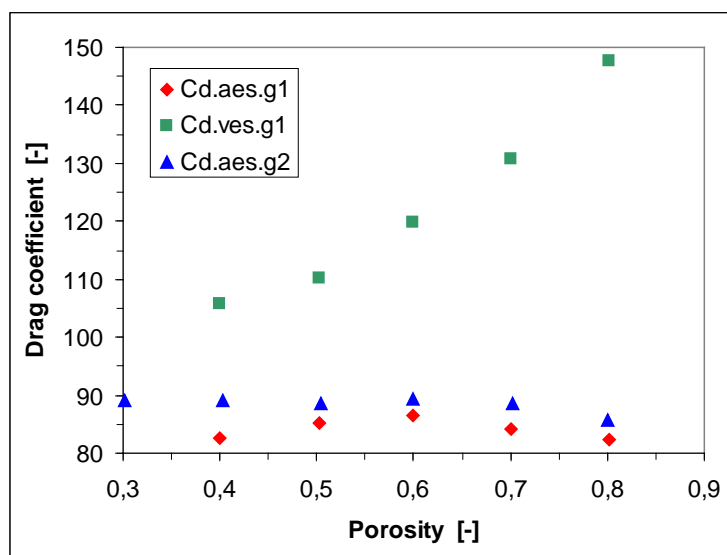


Abb. 2.9: Widerstandskoeffizient ( $C_d$ ) in Abhängigkeit von der Partikelporosität von Gruppe 1 (g1) und 2 (g2) bezogen auf die anströmflächenäquivalente (aes) und die volumenäquivalente Kugel (ves) [ $Re = 0,3$ ]

Im Hinblick auf eine fortführende Modellierung bei Lagrangeschen Berechnungen scheint die flächenbezogene Ermittlung des Partikelwiderstands vorteilhaft, da eine Betrachtung der Partikelporosität als Einflussfaktor dadurch in den Hintergrund tritt bzw. unter Umständen gänzlich entfallen könnte. Ein Nachteil der flächenbezogenen Betrachtungsweise ist die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Anströmrichtung der Partikel, die in realen Strömungen durch das Vorhandensein einer Partikelrotation stets wechselt. Bei den hier betrachteten sphärischen Agglomeratvertretern ist aufgrund der zwar zufälligen jedoch regelmäßigen Struktur nur ein geringer Einfluss der Partikellage auf die Widerstandskraft zu erwarten.

Neben den Partikelwiderständen wurden die Auftriebs- und Momentenbeiwerte aller Agglomerate ermittelt. Diese sind für die Gruppe 2 in Abb. 2.10 dargestellt. Eine eindeutige Tendenz ist aus den Ergebnissen nicht abzulesen, jedoch scheinen Partikel mit hoher Porosität tendenziell einen höheren Auftrieb und ein größeres Drehmoment zu erfahren. Dies könnte durch die unregelmäßigere äußere Struktur der Vertreter mit hoher Porosität verursacht werden, die zusammen mit der geringeren Primärpartikelzahl einhergeht. Des Weiteren scheint eine erhöhte Auftriebskraft meist auch mit einem höheren Drehmoment zu korrelieren. Es sollte allerdings beachtet werden, dass die Beiwerte nur für eine Anströmrichtung berechnet wurden. Eine Mittelung insbesondere des Auftriebs- und des Momentenbeiwerts über mehrere Partikelorientierungen ist angebracht. Zudem bleibt festzustellen, dass der anströmflächenäquivalente Durchmesser keine geeignete Bezugsgröße für die Ermittlung von Partikelauftrieb und –drehmoment zu sein scheint.

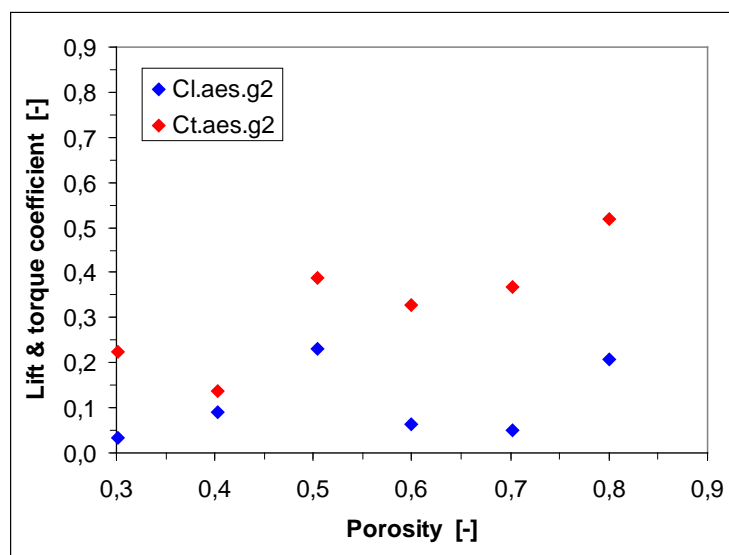


Abb. 2.10: Auftriebsbeiwert (Cl) und Momentenbeiwert (Ct) der Partikel aus Gruppe 2 als Funktion der Porosität [Re = 0,3]

### Implementierung eines Temperaturmodells in LBM

Bis zum Ende der laufenden Projektphase soll die begonnene Implementierung eines Temperaturmodells in den LBM-Löser abgeschlossen werden. Dazu wurden bereits unterschiedliche Ansätze aus der Literatur verglichen, darunter ein Multi-Speed-Verfahren, ein Passive-Scalar-Ansatz sowie ein Hybrid-Modell. Letzteres bedient sich eines alternativen Lösungsalgorithmus für das Temperaturfeld, vorzugsweise ein Finite-Differenzen-Verfahren, welches zusätzlich zur Strömungsberechnung auf dem gleichen numerischen Gitter umgesetzt werden kann. Die vollständige Kopplung zwischen Temperatur- und Strömungsfeld wird über die Erweiterung der LBM hinsichtlich einer variablen, temperaturabhängigen Dichte realisiert. Da der hybride TLBM-Ansatz etabliert und vielversprechend ist, soll dieser umgesetzt und im Anschluss anhand von Standardtestfällen validiert werden.

## Zusammenfassung

Sprühlyophilisate, die mittels der Tropfenstrahldüse gewonnen wurden, sind mit der bisherigen Generierung von Tropfen zu groß, um als lungengängig angesehen zu werden. Es ist daher im zweiten Abschnitt angedacht, ein Verfahren zu entwickeln, das mit einer Tropfenstrahldüse deutlich kleinere Tropfen generiert, um die Vorteile von sehr monodispersen Partikeln für die Lungendeposition weiterhin beizubehalten.

Die Verwendung der Zweistoffdüse führte bezüglich der Lungendeposition zu sehr vielversprechenden Daten. Diese zeigen, dass der Prozess der Sprühlyophilisation kaum destabilisierende Wirkung auf Proteinformulierungen hat und daher deutlich robuster ist als etablierte Sprühtrocknungsverfahren. Es wurde auch festgestellt, dass das Lungendepositionsverhalten gegenüber sprühgetrockneten Produkten deutlich verbessert ist.

Die Ergebnisse aus den numerischen Simulationen lassen erste Rückschlüsse auf das Strömungsverhalten der Lyophilisate zu. Der Einfluss der Porosität der generierten Partikel auf ihren Widerstandsbeiwert ist geringer als erwartet und lässt sich gut mittels eines anströmflächen-äquivalenten Durchmessers bewerten. Eine weiterführende Modellierung hinsichtlich eines Sublimationsmodells zur Beschreibung von Wärme- und Stofftransport bei der Trocknung scheint sehr aussichtsreich.

## Literatur

Blei, S., Sommerfeld, M.: CFD in Drying Technology – Spray Drying Simulation, Modern Drying Technology, Volume 1, Computational Tools at Different Scales (eds. E. Tsotsas and A. S. Majumdar), WILEY-VCH, Weinheim (2007), 155-208

Costantino HR et al.: Protein Spray-Freeze Drying. Effect of Atomisation Conditions on Particle Size and Stability, Pharm. Research, Vol. 17 No.11 (2000)

Crouse, B.: Lattice-Boltzmann Strömungssimulationen auf Baumdatenstrukturen, Dissertation, Technische Universität München (2003)

Dietzel, M. and Sommerfeld, M.: Determination of aerodynamic coefficients of agglomerates using the Lattice-Boltzmann-Method. Proceedings of the 6th International Conference on CFD in Oil & Gas, Metallurgical and Process Industries (2008), Trondheim, Norway

Gehr P, Bachofen M, Weibel ER: The normal human lung: Ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity, Respiratory Physiology 32 (1978), 121-140

Guo, Z., Zheng, C. and Shi, B.: An extrapolation method for boundary conditions in lattice Boltzmann method. Physics of Fluids, Vol. 14, Number 6 (2002)

Heldman, D. R.: An analysis of atmospheric freeze drying, J. Food Science, 39 (1974), 147-155

Hölzer, A., Sommerfeld, M.: Lattice Boltzmann simulations to determine drag, lift and torque acting on non-spherical particles; Computers & Fluids, vol. 38, no3 (2009), 572-589

Lain, S., Sommerfeld, M.: Euler/Lagrange computations of pneumatic conveying in a horizontal channel with different wall roughness, Powder Technology, 184 (2008), 76-88

Liapis, A. I., Bruttini, R.: A mathematical model for the spray freeze drying process: The drying of frozen particles in trays or in vials on trays, Int. J. Heat Mass Transfer, Postprint

Lombrana, J. I., Izkara, J.: Experimental estimation of effective transport coefficients in freeze drying for simulation and optimization purposes, Drying Technology, 14 (1996), 743-763

Maa YF, Nguyen PA, Sweeney T, Shire SJ, Hsu CC: Protein Inhalation Powders: Spray Drying vs Spray Freeze Drying, Pharmaceutical Research, Vol.16 No.2 (1999) 249-254

Mumenthaler M, and Leuenberger H: Atmospheric spray-freeze drying: a suitable alternative in freeze-drying technology, *Int. J. of Pharmaceutics*, 72 (1991) 97-110

Patton JS, Platz RM: Pulmonary delivery of peptides and proteins for systemic action, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8 (1992) 179-196

Sheehan, P., Liapis, A. I.: Modelling of the primary and secondary drying stages of the freeze drying of pharmaceutical products in vials: Numerical results obtained from the solution of a dynamic and spatially multi-dimensional lyophilisation model for different operational conditions, *Biotechnology and Bioengineering*, 60 (1998), 712-728

Shugar D: The Measurement of Lysozyme Activity and the Ultra-Violet Inactivation of Lysozyme, *Biochimica et Biophysica ACTA*, Vol. 8 (1952)

Süverkrüp R: Dt. Patentanmeldung DE102008017461B4, 03.04.2008

Süverkrüp R, Grunthal S, Krasichkova O, Maier S, Weichselbaum A, Neff B, Diestelhorst M, Dinslage S, Lux A: The ophthalmic lyophilisate carrier system (OLCS): development of a novel dosage form, freeze-drying technique, and in vitro quality control tests, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57 (2004) 269–277

Vanni, M.: Creeping flow over spherical permeable aggregates; *Chemical Engineering Science* 55 (2000), 685-698

Walzel P: Zerstäuben von Flüssigkeiten, *Chem. Ing. - Tech.* 62 (1990) Nr.12 S. 983-994

Wang ZL, Finlay WH, Pepler, MS, Sweeney, LG: Powder formation by atmospheric spray-freeze-drying, *Powder Technology* 170 (2006) 45-52

Yu Z, Johnston KP, Williams III RO: Spray freezing into liquid versus spray-freeze drying: Influence of atomisation on protein aggregation and biological activity, *Eur. J. Pharm. Sciences* 27 (2006) 9-18

## **2.2 Verzeichnis projektspezifischer Publikationen**

### Bonn:

a) *Begutachtete Publikationen:*

Entfällt

b) *Andere Veröffentlichungen:*

Eggerstedt SN, Lamprecht A: Spray Freeze Drying for the Preparation of Protein Loaded Particles, *Pharmaceutical Sciences 2010 World Congress in Association with AAPS Annual Meeting*, New Orleans (2010)

Eggerstedt SN, Lamprecht A: Charakterisierung von makromolekular beladenen Sphärolyophilisaten, 9. Workshop über Sprays, Techniken der Fluidzerstäubung und Untersuchung von Sprühvorgängen, Heidelberg (2010)

c) *Patente:*

Süverkrüp R: Dt. Patentanmeldung DE102008017461B4, 03.04.2008

Süverkrüp R, Lamprecht A, Eggerstedt SN: Patentanmeldung in Vorbereitung

### Halle:

a) *Begutachtete Publikationen:*

Dietzel, M., Sommerfeld, M.: LBM simulations on agglomerate transport and deposition, 6th International Symposium on Multiphase Flow, Heat Mass Transfer and Energy Conversion, Xi'an, China, AIP Conference Proceedings Volume 1207 (2009), ISBN: 978-0-7354-0744-2, 796-801



*b) Andere Veröffentlichungen:*

Dietzel, M., Sommerfeld, M.: DNS der Umströmung heterogener Partikel mittels LBM, 9. Workshop über Sprays, Techniken der Fluidzerstäubung und Untersuchung von Sprühvorgängen, Heidelberg (2010)

Dietzel, M., Sommerfeld, M.: LBM simulation of pharmaceutical particles in laminar air flows, 8th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Graz, Österreich, Sci Pharm. (2010), 78: 564

*c) Patente:*

Entfällt