Kontinuierliche Millireaktoren, insbesondere solche mit internen Mischelementen, sind komplexe Apparaturen. Die Eigenschaften dieser Millireaktoren, wie z. B. das Strömungsfeld oder die Wärmeübertragung, lassen sich in der Regel nur eingeschränkt und teilweise gar nicht beobachten und messen.

In vorangegangenen Arbeiten wurde bereits gezeigt, dass durch den Einsatz von CFD wertvolle Informationen zur Position und Ausprägung von Totzonen im gewählten Reaktor gewonnen werden können, welche experimentell nicht ohne weiteres zugänglich sind [1]. Die bisherigen Untersuchungen wurden allerdings unter Vernachlässigung von Reaktionen für das Prozessfluid Wasser durchgeführt. Durch die Kopplung von CFD und Reaktionskinetik in der Finite-Elemente-basierten Softwareumgebung COMSOL Multiphysics ergibt sich ein Modell, welches ortsaufgelöste Informationen über den Reaktionsvorgang liefert. Dieses Modell wird verwendet, um das Misch- und Reaktionsverhalten an verschiedenen Stellen im Reaktor und unter dem Einfluss verschiedener Mischeinlagen zu bestimmen.

[1] M. Begall, A. Krieger, S. Recker, F. Herbstritt, A. Mhamdi, A. Mitsos, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, *57 (18)*, 6080. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b00206

P4.15

Aktivitätskoeffizienten und osmotische Virialkoeffizienten zur Auswahl von Additiven für Antikörper-Formulierungen

M. Schleinitz[1], Prof. Dr. G. Sadowski[1], Dr. C. Brandenbusch[1] (E-Mail: christoph.brandenbusch@tu-dortmund.de)

[1]Technische Universität Dortmund, Lehrstuhl für Thermodynamik, Emil-Figge-Straße 70, 44227 Dortmund, Germany

DOI: 10.1002/cite.201855248

Pharmazeutische Antikörper werden meistens über eine intravenöse Injektion verabreicht. Dies liegt vor allem an der geringen Löslichkeit der Antikörper in konventionellen Formulierungen. Formulierungen mit höherer Konzentration (> 100 mg mL^{-1}) erlauben es, die notwendige Dosis per Einmalinjektion zu verabreichen. Formulierungen mit einer hohen Antikörper-Konzentration werden dabei durch Additive (Salze, Zucker, Aminosäuren, Tenside) stabilisiert. Bei der Auswahl dieser Additive werden Hoch-Durchsatzmethoden angewendet, die oft zu nicht optimalen Formulierungen führen. Es ist daher notwendig, eine Methode zu entwickeln, die Synergieeffekte zwischen Additiven durch das Verständnis intermolekularer Wechselwirkungen aufzeigen und vorhersagen kann.

Die Wechselwirkungen werden in dieser Arbeit über Aktivitätskoeffizienten und den zweiten osmotischen Virialkoeffizienten bestimmt. Über die Aktivitätskoeffizienten der Additive in der Formulierung wird die Wechselwirkung identifiziert. Dies bedeutet, ob sich Additiv-Moleküle bevorzugt mit Additiv-Molekülen oder Wasser-Molekülen umlagern. Über den zweiten osmotischen Virialkoeffizienten kann dann die Agglomerationsneigung des Proteins unter Anwesenheit der Additive abgeschätzt werden. Mit dem Verständnis über intermolekulare Wechselwirkungen ist es nun möglich, eine Auswahl an Additiven zu treffen und optimale Formulierungen zu bestimmen.

P4.16

Robustes Prozessdesign in der Pharmatechnik mittels performanter Ersatzfunktionen

X. Xie[1,2,3], Dr. R. Schenkendorf[1,2] (E-Mail: r.schenkendorf@tu-braunschweig.de), Prof. Dr. U. Krewer[1,2]

[1]Institut für Energie- und Systemverfahrenstechnik, TU Braunschweig, Franz-Liszt-Straße 35, 38106 Braunschweig, Deutschland
[2]Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik, TU Braunschweig, Franz-Liszt-Straße 35a, 38106 Braunschweig, Deutschland
[3]International Max Planck Research School for Advanced Methods in Process and Systems Engineering, MPI Magdeburg, Sandtorstraße 1, 39106 Magdeburg, Deutschland

DOI: 10.1002/cite.201855249

Die strengen Regularien der pharmazeutischen Industrie und der steigende Wettbewerbsdruck bei der Wirkstoffherstellung und Formulierung erfordern wirksamere und systematische Verfahren der Prozessauslegung [1]. Hierbei haben sich simulationsgestützte Werkzeuge für eine zielgerichtete und ICH-konforme Prozessoptimierung bewährt.

Messunsicherheiten und modellvereinfachende Annahmen führen jedoch zu Unsicherheiten in den Modellberechnungen. Ersatzfunktionen ermöglichen im Kontext der robusten Prozessoptimierung eine effiziente Beschreibung dieser Modellunsicherheiten. Das komplexe mechanistische Prozessmodell wird anhand einer leicht auszuwertenden Ersatzfunktion ersetzt, welche ein ähnliches Ein-/Ausgangsverhalten bei einer deutlichen Reduktion der Rechenzeit garantiert. Das freie polynomielle Chaos (FPC) resultiert in performanten Ersatzfunktionen, welche die Unsicherheiten wirklichkeitsgetreu abbilden und nicht auf einschränkenden parametrischen Dichteverteilungen basieren. Trotz Mess- und Modellunsicherheiten

 © 2018 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

kann somit ein zuverlässiges optimales Prozessdesign ermittelt werden. Vorteile und Eigenschaften des FPC werden in diesem Beitrag für die robuste Auslegung einer kontinuierlichen Wirkstoffsynthese anhand einer Simulationsstudie demonstriert.

[1] V. N. Emenike, R. Schenkendorf, U. Krewer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2018**, *126*, 75 – 88. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.05.007

P4.17

Optimale Versuchsplanung basierend auf Monte-Carlo-Simulationen zur Parameterfehlerschätzung einer Folgereaktion erster Ordnung

Dr. O. Paquet-Durand[1)] (E-Mail: o.paquet-durand@uni-hohenheim.de), Prof. B. Hitzmann[1)]
[1)]Universität Hohenheim, Prozessanalytik und Getreidewissenschaft, Garbenstraße 23, 70599 Stuttgart, Deutschland
DOI: 10.1002/cite.201855998

Am Beispiel einer Folgereaktion erster Ordnung wird gezeigt, dass ein Experiment zur Bestimmung kinetischer Parameter mit moderatem Rechenaufwand optimal geplant werden kann, auch wenn zur Parameterfehlerschätzung eine Monte-Carlo-Simulation verwendet wird. Eine Monte-Carlo-Simulation zur Schätzung von Parameterfehlern ist zwar verhältnismäßig rechenaufwändig, aber gegenüber anderen Verfahren, die zum Beispiel auf der Annahme der Cramer-Rao unteren Grenze basieren, sind keine einschränkenden Annahmen bezüglich der Messvarianz notwendig. Dies ist von Vorteil, da die Messvarianz, abhängig von der Messung, nicht immer der üblicherweise angenommenen Normalverteilung entspricht.

Mitunter können große Abweichungen auftreten, die dann großen Einfluss auf die Parameterfehlerschätzung haben. Außerdem muss auch der erhaltene Parameterschätzfehler nicht als normalverteilt angenommen werden. Stattdessen kann mittels Monte-Carlo-Simulation die Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung der Parameterwerte geschätzt werden. Diese Information kann ebenfalls als Gütekriterium für eine optimale Versuchsplanung fungieren. Wenn Bootstrapping als Variante zum Einsatz kommt, so muss die Varianz der Messgröße nicht einmal bekannt sein, um die Parameterfehler eines Modells zu schätzen.

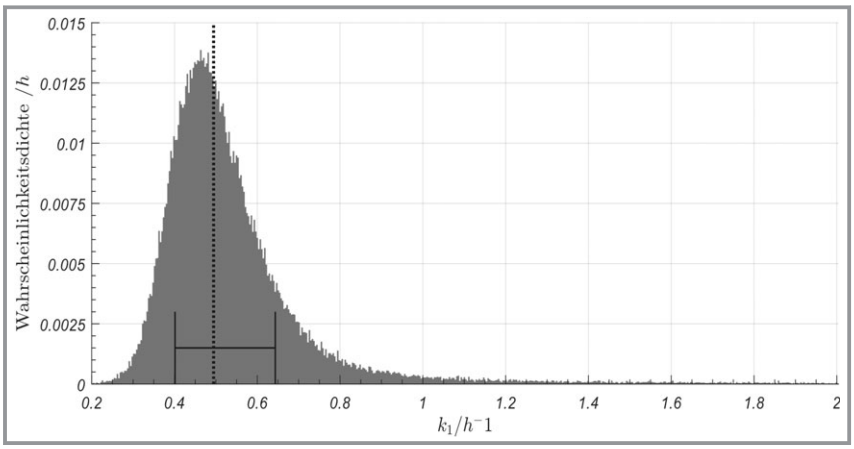

Abbildung. Mittels Monte-Carlo-Simulation ermittelte Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung der ersten Geschwindigkeitskonstante k1 einer Folgereaktion erster Ordnung. Die gezeigte Verteilung weicht deutlich von einer Normalverteilung ab, was eine schlechte Parametergüte vermuten lässt.

 © 2018 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim