

WHITEPAPER



Wie & weshalb man eine Chargenkontrolle bei der Gefriertrocknung durchführt

06/21



Global Expertise with Local Reach

Inhaltsverzeichnis

Warum sollten Sie eine Chargenkontrolle des Gefriertrocknungsprozesses durchführen?	3
Wie kostspielig ist der Verlust einer Gefriertrocknungscharge?	4
Warum ist es wichtig, die Produkttemperatur genau zu messen?	5
Welche Faktoren beeinflussen die Produkttemperatur?	5
Was passiert mit der Produkttemperatur beim Einfrieren?	6
Was passiert mit der Produkttemperatur bei der primären Trocknung?	7
Warum sollte die primäre Trocknungsphase überwacht werden?	7
Was passiert mit der Produkttemperatur bei der sekundären Trocknung?	9
Wie wird das gebundene Wasser bei der sekundären Trocknung beseitigt?	9
Wann endet die sekundäre Trocknungsphase?	9
Wie behält das Produkt nach all dem seinen Zustand bei?	9
Wie messen Sie auf sichere Weise die Produkttemperatur?	10
Eine Frage bleibt - Was sind die besten Tools für diesen Job?	11

Warum Sie eine Chargenkontrolle des Gefriertrocknungsprozesses durchführen sollten

Fast die Hälfte aller in der pharmazeutischen Industrie hergestellten biologischen Produkte wird in Vials gefriertrocknet. Ein unglaublicher Umfang, der Millionen von lebensrettenden und -verbessernden Medikamenten auf der ganzen Welt sicherstellt - was es immens wichtig macht, den Gefriertrocknungsprozess richtig durchzuführen.

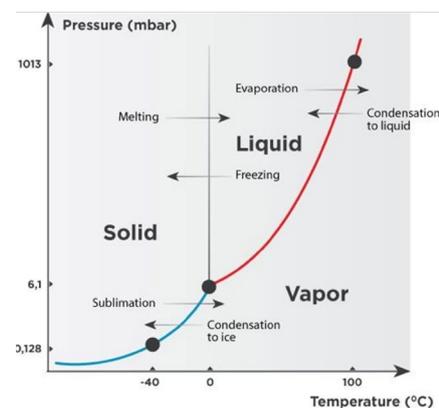
Um zu gewährleisten, dass diese Medikamente sicher sind, ist es ratsam, während des Gefriertrocknungsprozesses eine Chargenkontrolle der Proben durchzuführen.

Die Überwachung und Steuerung des Prozesses durch Chargenkontrolle mittels Messung der Produkttemperatur hat zwei entscheidende Ziele:

- Rettung der Charge, falls etwas Unerwartetes passiert, dadurch wird die Unversehrtheit der extrem teuren Produkte sichergestellt
- Ende der Primärtrocknung festlegen und somit Optimierung der Trocknungsgeschwindigkeit, ohne das Produkt zu gefährden

Die Messung der Produkttemperatur liefert wichtige Informationen über den Zustand des Produkts während der verschiedenen Phasen des Gefriertrocknungsprozesses:

- **Einfrieren:** Stabilisiert die Struktur der Probe durch Gefrieren. Die Gefriergeschwindigkeit wird gesteuert, um die geeignete Eisstruktur und Kristalle für die Sublimation zu bilden.
- **Primäre Trocknung:** Durch die Erzeugung eines Vakuums wird Eis direkt in Dampf umgewandelt, ohne zu schmelzen. Dies wird auch als Sublimation bezeichnet und erfordert, dass dem Produkt Energie zugeführt wird, um die durch den Sublimationsprozess selbst verbrauchte Energie zu kompensieren.
- **Sekundäre Trocknung:** Da nicht das gesamte Wasser im Produkt zunächst gefroren ist (interzelluläres und gebundenes Wasser) und durch Sublimation entfernt wird, wird dieses überschüssige Wasser in der sekundären Trocknungsphase (Desorption) entfernt.



[Erfahren Sie mehr über die Theorie und den Prozess der Gefriertrocknung in unserem White Paper](#)



Wie kostspielig ist der Verlust einer Charge bei der Gefriertrocknung?

Nicht nur die Qualität der Arzneimittel, die gefriergetrocknet werden, ist für die Verbraucher von entscheidender Bedeutung, denn auch die Kosten und Folgen einer nicht ordnungsgemäßen Überwachung und Kontrolle des Prozesses können sich nachteilig auswirken.

Umfang und Kosten einer Gefriertrocknungscharge

Einige Gefriertrocknungssysteme können mit mehr als 100.000 Vials gleichzeitig arbeiten - die alle teure und wichtige biopharmazeutische Arzneimittel enthalten. Eine einzige Charge kann leicht einen Wert von mehreren Millionen Euro oder US-Dollar erreichen - oft mehr als die Kosten für den Gefriertrockner selbst.

Sicherheit einer Gefriertrocknungscharge gewährleisten

Um das Risiko eines Chargenverlusts zu verringern, sollte der Prozess von Anfang bis Ende genau überwacht und kontrolliert werden. Es gibt zwei kritische Variablen, die sich auf die Wärmeübertragung, die Prozesseffizienz und die Produktqualität auswirken: der Kammerdruck und die Produkttemperatur. Durch Monitoring und Kontrolle dieser Parameter kann der Prozess optimiert werden, um eine hohe Qualität der Charge zu gewährleisten. In diesem Whitepaper wird der Fokus darauf gelegt, wie die Produkttemperatur zur Chargenkontrolle eingesetzt werden kann.



Zusätzliche Vorteile der Chargenkontrolle

Die Überwachung des Produktzustands während der Gefriertrocknung ist auch sehr nützlich für:

- Erweiterung eines Prozesses
- Durchführung von Validierungszyklen auf Laborebene vom Pilotprojekt bis hin zu einem industriellen Plan
- Durchführung erfolgreicher Gefriertrocknungszyklen zur Vermeidung von Schrumpfung, Kollaps, eutischer Schmelze, übermäßigem Feuchtigkeitsgehalt im Endprodukt, verlängerter Rekonstitutionszeit oder Aktivitätsverlust der aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffe (API)

Warum ist es wichtig, die Produkttemperatur genau zu messen?

Die grundlegendste und am häufigsten verwendete Methode der Chargenkontrolle ist die Messung der Produkttemperatur. Durch die automatische Erkennung der Produkttemperatur und die Bestimmung des Endpunkts der primären Trocknungsphase in industriellen Gefriertrocknern lassen sich so kritische Situationen vermeiden.

Welche Faktoren beeinflussen die Produkttemperatur?

Theoretisch ist die Produkttemperatur das Ergebnis eines Gleichgewichts zwischen der Wärmezufuhr aus der Umgebung (Shelves) und der Wärmeabgabe, die durch die Selbstkühlung aufgrund der Eissublimation aktiviert wird. Mit anderen Worten hängt die Produkttemperatur ab von:

- Den Eigenschaften der Produktzusammensetzung
- Der von den Regalen abgegebenen Strahlungs- und Konduktionswärme
- Kammerdruck
- Art & Material des Behälters

Die Produkttemperatur wird also indirekt während des gesamten Prozesses verändert. Deshalb ist es so wichtig, diesen Parameter während aller Gefriertrocknungsphasen zu überwachen und zu steuern.



Was passiert mit der Produkttemperatur beim Einfrieren?

Die korrekte Messung und Kontrolle der Produkttemperatur während des Einfrierens ist von hoher Bedeutung. Die Gefriereschwindigkeit bestimmt die Eismorphologie (Kristallstruktur), die später für den Erfolg entscheidend ist.

Langsames Einfrieren und schnelles Trocknen

Im Allgemeinen führt das Einfrieren mit einer niedrigen Geschwindigkeit (<1 °C/Minute) zur Bildung ziemlich großer Eiskristalle. In Verbindung mit einem relativ schnellen Trocknungsprozess erhält das Endprodukt eine Art "Flockenstruktur".

Schnelles Einfrieren und langsames Trocknen

Bei schnellem Gefrieren hingegen entstehen kleine Eiskristalle, und die Trocknung erfolgt in der Regel langsamer, so dass das Endprodukt eher körnig ist.

Kollaps/eutektische Temperatur

Wichtig ist auch, dass nicht nur die Gefriereschwindigkeit während der Gefrierphase eingestellt und überwacht wird, sondern dass auch eine angemessene (niedrige) Anfangstemperatur erreicht wird, bevor der Trocknungsprozess beginnt. Diese Grenztemperatur wird oft als Kollaps- oder eutektische Temperatur bezeichnet und hängt von der Zusammensetzung des Produkts ab. Einige typische Kollapstemperaturen sind:

- Dextran bei -9 °C
- Citratpuffer bei -40 °C
- Phosphatpuffer bei -80 °C

Sicherstellen einer gleichmäßigen Geschwindigkeit

Eine allgemeine Faustregel beim Einfrieren eines Produkts in einem Vial lautet, dass das Füllvolumen das Nennvolumen nie um mehr als 50 % überschreiten darf. Dies wird dadurch erreicht, dass der Durchmesser des Vials immer doppelt so hoch ist wie die Fülltiefe. Dadurch wird letztlich eine Verringerung der Trocknungsgeschwindigkeit vermieden, da der Dampf zum Entweichen einen längeren Weg zurücklegen müsste.



Was passiert mit der Produkttemperatur bei der primären Trocknung?

Sobald die Produkttemperatur unter der Kollapstemperatur liegt, wird die Kammer evakuiert, indem ein Vakuum angelegt wird. Dadurch wird die Sublimation aktiviert, wodurch das Eis im Produkt in Dampf umgewandelt wird.

Warum sollte die primäre Trocknungsphase überwacht werden?

Der Sublimationsprozess setzt sich schließlich fort, bis die Produkttemperatur nah an der Kondensatortemperatur liegt. Dann ist der Druckunterschied im Eisdampf, der die Dampfmoleküle bewegt, beseitigt.

Um diese Verlangsamung des Prozesses zu vermeiden, wird dem Vial über das Shelf, auf dem es steht, gleichmäßige Wärme zugeführt. Die Idee dabei ist, die Produkttemperatur zu überwachen und die Wärmeregulierung der Shelves genau auf den Punkt einzustellen, an dem die Produkttemperatur knapp unter der Kollapstemperatur gehalten wird. Dies wird dann fortgesetzt, bis das gesamte Eis verschwunden ist.

Der Grenzwert für die Produkttemperatur der primären Trocknung sollte eine Sicherheitsspanne zum eutektischen Punkt enthalten. Diese Temperatur sollte nicht zu niedrig sein, da sich dadurch die Prozesszeit unnötig verlängert.



Die Bedeutung von zuverlässigen Daten

Die Primärtrocknung macht oft den größten Teil des Prozesses aus. Da dies die längste Phase eines Gefriertrocknungszyklus ist, ist es von entscheidender Bedeutung, dass die [Temperaturen, die innerhalb der Proben gemessen werden](#), zuverlässig sind.

Die Tabelle rechts zeigt den Dampfdruck von Eis bei verschiedenen Temperaturen. Anhand dieser Tabelle wird deutlich, wie wichtig es für die Sublimationsgeschwindigkeit ist, dass die Produkttemperatur genau gemessen wird.

Temp °C	Vapor Pressure			Temp °C	Vapor Pressure		
	Pa	µmHg	µbar		Pa	µmHg	µbar
0	611.1	4584.4	6111	-42	10.22	76.6	102
-2	517.7	3883.6	5177	-44	8.10	60.8	81
-4	437.4	3281.6	4374	-46	6.39	48.0	64
-6	368.7	2765.9	3687	-48	5.03	37.7	50
-8	309.9	2325.1	3099	-50	3.94	29.5	39
-10	259.9	1949.4	2599	-52	3.07	23.0	31
-12	217.3	1630.0	2173	-54	2.38	17.9	24
-14	181.2	1359.1	1812	-56	1.84	13.8	18
-16	150.6	1130.1	1506	-58	1.41	10.6	14
-18	124.9	936.9	1249	-60	1.08	8.1	11
-20	103.2	774.4	1032	-62	0.82	6.2	8.2
-22	85.07	638.2	851	-64	0.62	4.7	6.2
-24	69.88	524.3	699	-66	0.47	3.5	4.7
-26	57.23	429.3	572	-68	0.35	2.6	3.5
-28	46.71	350.4	467	-70	0.26	2.0	2.6
-30	38.00	285.1	380	-72	0.19	1.5	1.9
-32	30.81	231.1	308	-74	0.14	1.1	1.4
-34	24.89	186.7	249	-76	0.10	0.8	1.0
-36	20.03	150.3	200	-78	0.08	0.6	0.8
-38	16.07	120.5	161	-80	0.05	0.4	0.5
-40	12.84	96.3	128	-82	0.04	0.3	0.4

1 mbar = 750.1 microns

1 micron = 0.1333 Pa

1 Pa = 7.5006 microns

1 mbar = 100 Pa

1 micron = 0.0013 mbar

1 Pa = 0.01 mbar

Beispiel 1 - Anpassung der Produkt-/Shelf-Temperatur zur Änderung der Sublimationsgeschwindigkeit

Ein Produkt mit der eutektischen Temperatur -30 °C wird in einer Anlage mit einer Kondensatortemperatur von -50 °C gefriertrocknet. Da die Sublimationsgeschwindigkeit direkt proportional zum Eisdampf-Druckunterschied zwischen Produkttemperatur und Kondensatortemperatur ist, würde die relative Geschwindigkeit in diesem Fall $38 - 3,94 = \mathbf{34,06}$ betragen (**ideale Situation**).

Eine zu große Annäherung an die eutektische Temperatur könnte jedoch zu Produktverlusten (Schmelzen) führen.

Stattdessen sollte die Shelf-Temperatur so eingestellt werden, dass eine Proben temperatur von -34 °C erreicht wird. Jetzt beträgt die relative Sublimationsgeschwindigkeit $24,89 - 3,94 = \mathbf{20,95}$ (**ganze 38,5 % langsamer als ideal**) bei einer Senkung der Produkttemperatur um nur 4 °C .

Wenn Sie sich stattdessen für eine aggressivere Vorgehensweise mit einer Produkttemperatur von -32 °C entscheiden würden, läge die relative Sublimationsgeschwindigkeit jetzt bei $30,81 - 3,94 = \mathbf{26,9}$, was **28,3 % schneller ist** als bei -34 °C .

Beispiel 2 - Anpassung der Kondensatortemperatur zur Änderung der Sublimationsgeschwindigkeit

Durch eine Senkung der Kondensatortemperatur kann die Sublimationsgeschwindigkeit ebenfalls erhöht werden, auch wenn der Unterschied nur gering ist.

- A) Bei einer Produkttemperatur von -32 °C und einer Kondensatortemperatur von -50 °C ist die relative Sublimationsgeschwindigkeit $30,81 - 3,94 = \mathbf{26,9}$
- B) Bei einer Produkttemperatur von -32 °C und einer Kondensatortemperatur von -60 °C ist die relative Sublimationsgeschwindigkeit $30,81 - 1,08 = \mathbf{29,73}$ (**nur 10,5 % schneller als A**)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Produkttemperatur so nahe wie möglich an der eutektischen Temperatur liegen sollte, um die maximale Sublimationsgeschwindigkeit zu erreichen, da schon eine relativ kleine Änderung eine große Wirkung hat.

Die Kondensatortemperatur sollte immer niedriger als die Produkttemperatur sein. Eine Änderung der Kondensatortemperatur zur Erhöhung der Sublimationsgeschwindigkeit ist jedoch nicht immer sinnvoll, da sie nur zusätzliche Kosten verursachen kann.

Wann die primäre Trocknungsphase vorbei ist

Wenn Sie einen Unterschied zwischen Produkttemperatur und Regaltemperatur feststellen, ist die Primärtrocknung noch im Gange. Ein weiteres Indiz für das Ende der primären Trocknungsphase ist, dass die Kondensatortemperatur auf ihre ursprüngliche niedrige Temperatur zurückgegangen ist, da kaum noch Dampf ankommt.

Auch die Messung des Kammerdrucks (Vakuum), der auf sein ursprüngliches Niveau zurückkehrt, weist auf die Abnahme der Bewegung der Dampfmoleküle hin.



Was passiert mit der Produkttemperatur bei der sekundären Trocknung?

Wenn die primäre Trocknungsphase abgeschlossen ist, befindet sich noch restliches Wasser im Produkt, das nie eingefroren wurde. Dies wird als Restfeuchtigkeit oder "gebundenes" Wasser bezeichnet.

Sekundäres Trocknen zur Verlängerung des Shelf-Life

Der Anteil an gebundenem Wasser, der in der Probe verbleibt, kann bis zu 2-5 % betragen. Wenn ein Produkt jedoch eine lange Lagerung benötigt, muss dieser Prozentsatz auf deutlich unter 1 % gesenkt werden.

Dies wird durch die Sekundärtrocknung erreicht, die auch als Desorption bezeichnet wird und bei der darauf geachtet wird, dass die Probentemperatur unterhalb der Kollaps-Temperatur (eutektischer Punkt) bleibt.



Wie wird das gebundene Wasser bei der sekundären Trocknung beseitigt?

Der Wasserentzug wird kontrolliert und optimiert, indem das Shelf auf seine maximal zulässige Temperatur erhöht wird. Diese wird in der Regel durch die Zusammensetzung des Produkts bestimmt. Da viele biologische Produkte Proteine enthalten, ist die übliche Höchsttemperatur die der Denaturierung bei +42 °C.

Als Nächstes wird der Druck in der Kammer auf sein absolutes Minimum gesenkt. Dieses höchste Vakuum hat zur Folge, dass auch die letzten Dampfmoleküle aus dem Produkt entfernt werden.

Wann endet die sekundäre Trocknungsphase?

Wie bei der Primärtrocknung zeigt ein Vergleich der gemessenen Produkttemperatur mit der Shelf-Temperatur an, wann die Sekundärtrocknung abgeschlossen ist.

Wie behält das Produkt nach all dem seinen Zustand bei?

Um den relativ niedrigen Feuchtigkeitsgehalt zu erhalten, der während der primären und sekundären Trocknungsphase erreicht wird, ist es wichtig, dass die Vials verschlossen werden, bevor sie der Atmosphäre außerhalb der Gefriertrocknungskammer ausgesetzt werden.

Versiegeln lebenswichtiger Produkte

Um die Vials zu verschließen, verfügen Gefriertrockner über eine Stopfenvorrichtung, die die Shelves zusammenpresst. Dadurch wird der Gummistopfen auf das Vial gedrückt, um es zu verschließen. Es ist daher wichtig, dass der [Temperatursensor](#) in der Probe so positioniert wird, dass er nicht beschädigt wird und wiederverwendet werden kann.



Wie messen Sie auf sichere Weise die Produkttemperatur?

Der kritische Parameter für die Durchführung genauer Chargenkontrollen ist die Produkttemperatur. Aber wie misst man diese richtig, ohne die Integrität der Kammer zu gefährden und das Produkt zu zerstören?

Sicherstellung eines dichten und leakagefreien Prozesses

[Kabellose Datenlogger](#) können sicher im Inneren des Gefriertrockners platziert werden und ermöglichen so eine vollständige Abdichtung des Prozesses. Diese Datenlogger sind mit Sensoren ausgestattet, die zur Messung der Produkttemperatur verwendet werden können.

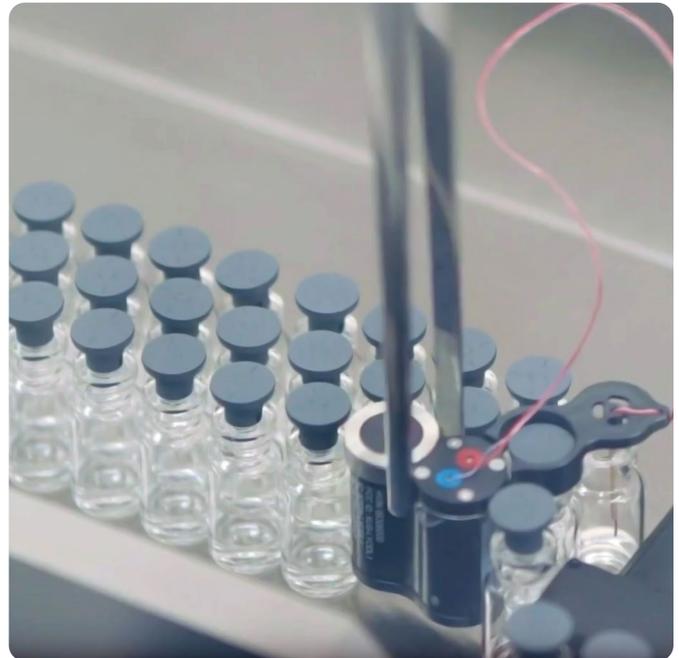
Platzierung und Wirkung der Sensoren

Die Temperatursensoren sollten idealerweise so klein sein, dass sie die Messungen so gut wie nicht beeinträchtigen, insbesondere wenn sie im Inneren des Vials platziert werden.

Ziel ist es, die Spitze des Sensors knapp über der Bodenmitte des Vials zu platzieren, da sich an dieser Stelle die letzte Menge Eis befindet, bevor die Sublimation abgeschlossen ist. Ein weiterer Grund für diese Platzierung ist, dass das Produkt immer von oben nach unten trocknet.

Platzieren Sie die überwachten Vials in den vier Ecken und in der Mitte des Shelves, da an diesen Stellen häufig Rand-Effekte auftreten, die dazu führen, dass die Vials anders trocknen als der Rest der Charge. Es ist daher wichtig, diese zu überwachen.

Die Vials mit den Messgeräten sind nicht vollständig repräsentativ für die gesamte Charge, da sie mehr Wärme leiten und daher in der Regel schneller trocknen als der Rest der Charge. Aus diesem Grund ist es wichtig, eine gewisse Trocknungszeit hinzuzufügen, um sicherzustellen, dass das Eis in der gesamten Produktcharge vollständig entfernt worden ist. Wie viel zusätzliche Zeit hinzugefügt werden sollte, hängt stark von den Eigenschaften des Produkts ab.



Eine Frage bleibt - Was sind die besten Tools für diesen Job?

Wozu dienen die Temperaturmessungen?

[Temperatursensoren](#) werden verwendet, um die Produkttemperatur als Funktion des Kammerdrucks und der Shelf-Temperatur zu sammeln - um so indirekt festzustellen, wann die Sublimation abgeschlossen ist.

Darüber hinaus ermöglichen Live-Temperaturmessungen den Bedienern, Anpassungen im laufenden Betrieb vorzunehmen, um den Verlust von Chargen zu vermeiden.

Bei so wichtigen Produkten wie lebensnotwendigen Medikamenten gibt es kaum Spielraum für Fehler. Der Verlust von Chargen ist keine Option, und die Qualität und Sicherheit der Medikamente darf niemals gefährdet werden. Daher hat Ellab [TrackSense® LyoPro](#) entwickelt, um alle Probleme im Zusammenhang mit der Chargenkontrolle zu lösen und gleichzeitig eine branchenführende Genauigkeit und sichere Datenerfassung zu gewährleisten.

LyoPro - Qualifizierung, Validierung, Monitoring und Chargenkontrolle in einem

[Der kabellose TrackSense LyoPro Datenlogger](#) ist ein vielseitiges High-End-Messgerät. LyoPro ist mit einem ultradünnen, austauschbaren Thermoelement-Sensor ausgestattet, der zur Messung der Produkttemperatur in den Vials platziert oder zur Messung der Shelf-Temperatur in Kontaktpucks eingesetzt werden kann.

Diese dünnen Sensoren haben kaum einen Einfluss auf die Produkttemperatur und liefern hochpräzise Messungen - im Gegensatz zu Edelstahlsensoren, die wegen ihres größeren Durchmessers weniger zuverlässige Messwerte liefern.

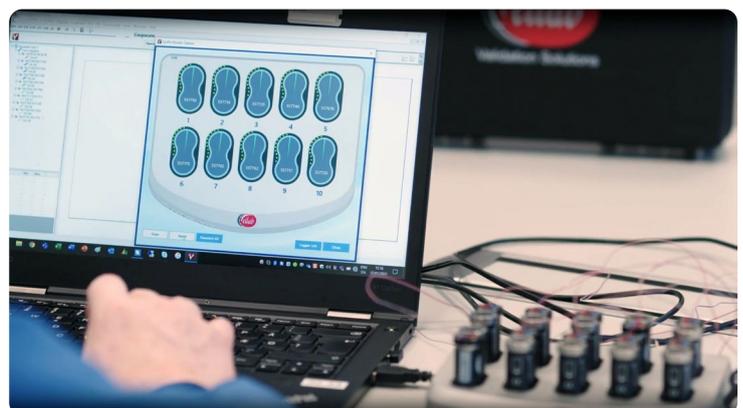


Einzigartig und für die Gefriertrocknung entwickelt

Der LyoPro wurde speziell für die Gefriertrocknung entwickelt und verfügt über eine Vielzahl von Funktionen, die den Einsatz in diesem wichtigen Prozess erleichtern:

- LyoPro ist mit speziellen Stoppfern ausgestattet, die den Sensor während des gesamten Prozesses an der gewünschten Messstelle fixieren. Diese Stopper machen die Messungen auch leicht wiederholbar und verhindern, dass die Thermoelemente beim Verschluss beschädigt werden.
- Das ultradünne, austauschbare Thermoelement hat so gut wie keinen Einfluss auf das Produkt
- Ein optionales Puffervial kann zwischen dem Probenvial und dem LyoPro platziert werden, um eine mögliche Wärmeleitung vom Logger auszuschließen
- LyoPro überträgt während des gesamten Prozesses Daten in Echtzeit, speichert aber auch alle Daten in seinem großen internen Speicher
- Mehr als 100 LyoPro-Datenlogger können gleichzeitig in einer einzigen Studie verwendet werden - zur Vermeidung von Datenlücken
- Und viel, viel mehr...

[Erfahren Sie mehr über TrackSense LyoPro in unserem Produkt-Spotlight](#)



Datenanalyse, Datenintegrität und FDA-Konformität

Die [ValSuite® Software](#), mit der LyoPro und alle anderen Ellab-Geräte betrieben werden, ist vollständig FDA 21 CFR Part11-konform. Die Daten werden über ein schnelles und sicheres proprietäres Übertragungsprotokoll erfasst und gespeichert. ValSuite ist die perfekte Software für die Chargenkontrolle und -dokumentation, denn sie bietet:

- Vollständig konforme Berichte in Übereinstimmung mit aktuellen Standards und Normen
- Einfache Integration in kleine sowie große IT-Systeme
- Datenintegrität durch Audit Trails, elektronische Unterschriften, erweiterte Zugriffs-/Benutzerverwaltung und Windows-Sicherheitsoption
- Statistische Berechnungen, Grenzwertalarme, Heatmaps und Diagramme auf dem Display
- Live-Ansicht des Prozesses
- Und viel, viel mehr...



Benutzer-Kalibrierung

ValSuite bietet auch Benutzerkalibrierungen, die vor Ort mit [Ölbädern/Trockenblöcken](#) und dem [Ellab Temperaturstandard](#) durchgeführt werden können. Dies ermöglicht mühelose Vor- und Nachkalibrierungen aller LyoPro-Thermoelement-Sensoren, so dass die Geräte nicht ins Werk zurückgeschickt werden müssen.

Technischer Online-Support

Die [Experten für Lyophilisationsvalidierung](#) bei Ellab bieten online technische und anwendungsbezogene Beratung für jegliche Unterstützung im Zusammenhang mit der Validierung und Chargenkontrolle von Gefriertrocknern. Ellab führt auch [regelmäßige Schulungen](#) zu verschiedenen pharmazeutischen Validierungen durch, einschließlich der Validierung des Gefriertrocknungsprozesses. Wir heißen jeden willkommen, der daran teilnehmen möchte

