

Gefriertrocknung mit System

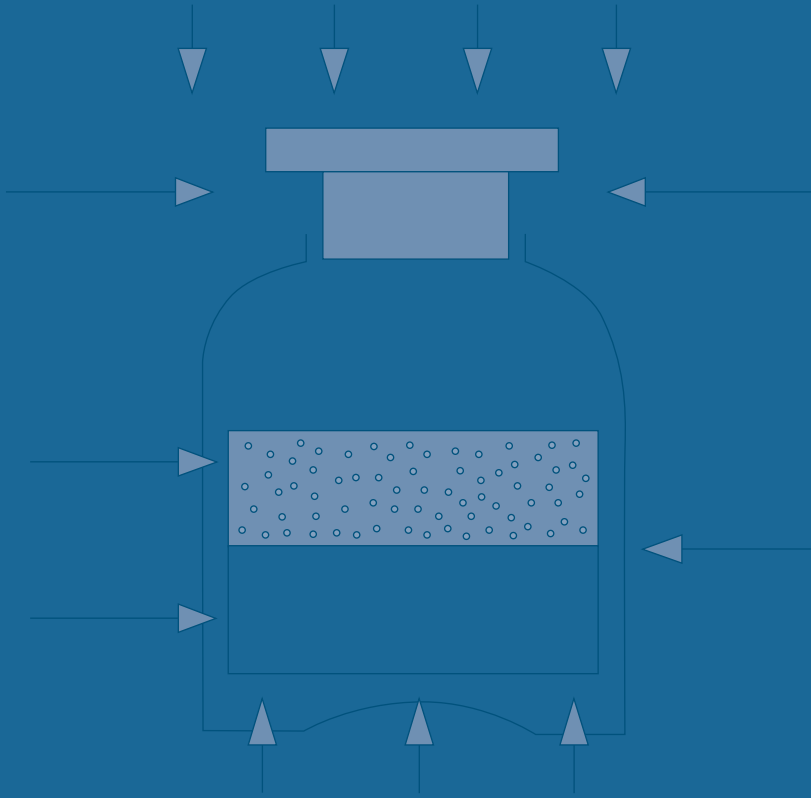


Grundlagen, Prozessführung
und Anwendungen





Gefriertrocknung mit System
Grundlagen, Prozessführung
und Anwendungen



Inhalt

1	Einführung	4
2	Grundlagen	6
3	Anlagenaufbau	8
4	Prozessführung	10
4.1	Übersicht	10
4.2	Gefrieren	12
4.3	Haupttrocknung und Nachtrocknung	16
5	Praxisaspekte	22
5.1	Warm up/Cool down	22
5.2	Shell-Freezing und Spin-Freezing	22
5.3	Erreichbare Vakuumwerte	23
5.4	Trocknungsendebestimmung / PAT	24
6	Zusammenfassung Prozessführung	28
7	Weiterführende Literatur	30
Anhang		
	Anwendungsbeispiele Gefriertrocknung	32

Während Lebensmittel – z. B. löslicher Kaffee – die mengenmäßig bedeutendste Anwendung für Gefriertrocknung sind, erfordern Biotech- und Pharmaprodukte – z. B. Impfstoffe – Geräte und Anlagen nach höchstem Qualitätsstandard.



1 Einführung

Die Gefriertrocknung oder Lyophilisation ist die produkt-schonendste Methode, Materialien zu trocknen. Das zugrundeliegende physikalische Phänomen der Sublimation bezeichnet den direkten Übergang vom festen in den dampfförmigen Zustand unter Umgehung des flüssigen Aggregatzustandes. Das gefrorene Produkt wird somit unter Vakuum getrocknet, ohne aufzutauen. Das Verfahren bietet ein weites Feld von Anwendungsmöglichkeiten:

- Beibehalten von Produktcharakteristika der Ausgangssubstanzen (z. B. pharmazeutische Produkte, Milch)
- Bewahren der Ausgangsform (z. B. Tierpräparation, archäologische Funde, Blumen)
- Konditionierung des Materials (z. B. gefriergetrocknete Früchte)
- chemische Analysen, Probenvorbereitung (z. B. Spurenorganikuntersuchungen in Nahrungsmitteln, Schlamm, Boden)

Gefriertrocknung wird für mehr als 30 verschiedene Substanzkategorien bzw. Materialien genutzt, wobei der Einsatz im Bereich der Pharma- und Biotechnologie, die Probenvorbereitung im Labor sowie der Haltbarmachung von Lebensmitteln die bedeutendsten Märkte sind.

Generell werden Gefriertrockner in diskontinuierlich betriebene Anlagen sowie kontinuierlich betriebene Systeme unterteilt. Diskontinuierlich arbeitende Anlagen sind in Ausführungen von 2 kg bis zu ca. 1 Tonne pro Batch am Markt erhältlich.

Martin Christ fokussiert sich auf diese Produktgruppe und ist dabei weltweit der einzige Hersteller von sowohl Labor-Serien-geräten als auch von Pilotgefriertrocknern bis hin zu großen Produktionsanlagen.



Laborgefrier-trocknungsanlagen

- Eiskondensatorkapazität von 2 bis 24 kg
- luftgekühlte Kältesysteme
- breites Zubehörangebot für verschiedenste Anwendungen
- meist Trocknen von vorgefrorenen Produkten



Pilotgefrier-trocknungsanlagen

- Eiskondensatorkapazität von 4 bis 16 kg
- luft- oder wassergekühlte Kältesysteme
- Einfrieren und Trocknen in der Trocknungskammer auf flüssigkeitstemperierten Stellflächen
- Isolator-Integration möglich



Produktionsgefrier-trocknungsanlagen

- Eiskondensatorkapazität von 20 bis 500 kg
- wassergekühlte Kältesysteme
- Einfrieren und Trocknen in der Trocknungskammer auf flüssigkeitstemperierten Stellflächen
- Ein- oder Zwei-Kammer-Systeme
- kundenspezifische Sonderanlagen, mit Reinigung und Sterilisation
- Prozessintegration mit automatischer Be- und Entladung (LyoShuttle) und Isolatorintegration

Die historische Anwendung der Gefriertrocknung unter Atmosphärenbedingungen – z. B. durch Eskimos – ist eine Legende. Tatsächlich handelt es sich um eine herkömmliche ›Reihenschaltung‹ von Schmelz- und Verdunstungsprozessen. Letzter verläuft so rasch, dass sich keine sichtbare Flüssigkeitsphase bildet.

2 Grundlagen

Das Prinzip der Sublimation wird im Folgenden anhand des Phasendiagramms von Wasser ausführlicher erläutert. In der Praxis wird der Prozess überwiegend mit wässrigen Systemen vollzogen, wobei in den letzten Jahren die Gefriertrocknung auch aus speziellen Lösemittel/Wassergemische an Bedeutung gewinnt.

Im Phasendiagramm eines reinen Stoffes werden die drei Aggregatzustände dampfförmig, flüssig und fest jeweils durch eine druck- bzw. temperaturabhängige Kurve begrenzt. An diesen Kurven finden jeweils Phasenübergänge statt. Im Folgenden wird das Phasendiagramm am Beispiel von Wasser näher erläutert.

Die Dampfdruckkurve (I) beschreibt den Phasenübergang sieden/kondensieren. Beispielsweise beschreibt sie das Sieden von Wasser bei 100 °C unter Atmosphärendruck. Niedrigere Drücke bewirken eine Herabsetzung dieses Siedepunkts (Prinzip der Vakuumdestillation), größere hingegen eine Siedepunktserhöhung (Ursache der rascheren Garzeit im Dampfkochtopf).

Die Sublimationsdruckkurve (II) beschreibt den Phasenübergang sublimieren bzw. de- oder resublimieren. Hier geht der Dampf direkt in die feste Phase (Eis) über. Ein Beispiel hierfür ist die Sublimation von CO₂ unter Atmosphärenbedingungen.

Die Schmelzdruckkurve (III) beschreibt den Übergang schmelzen/einfrieren.

Ist der Druck höher als 6,11 mbar, durchläuft H₂O alle drei Zustände (fest, flüssig, gasförmig) bei Temperaturerhöhung bzw. Erniedrigung. Unterhalb dieses Punktes, d. h. der Druck ist kleiner als 6,11 mbar, geht H₂O dagegen direkt vom festen in den gasförmigen Zustand über. Bei exakt 6,11 mbar und bei einer Temperatur von 0,01 °C treffen Schmelzdruckkurve, Dampfdruckkurve und Sublimationsdruckkurve in einem Punkt, dem Tripelpunkt, zusammen. In diesem Punkt treten alle drei Zustände gleichzeitig auf.

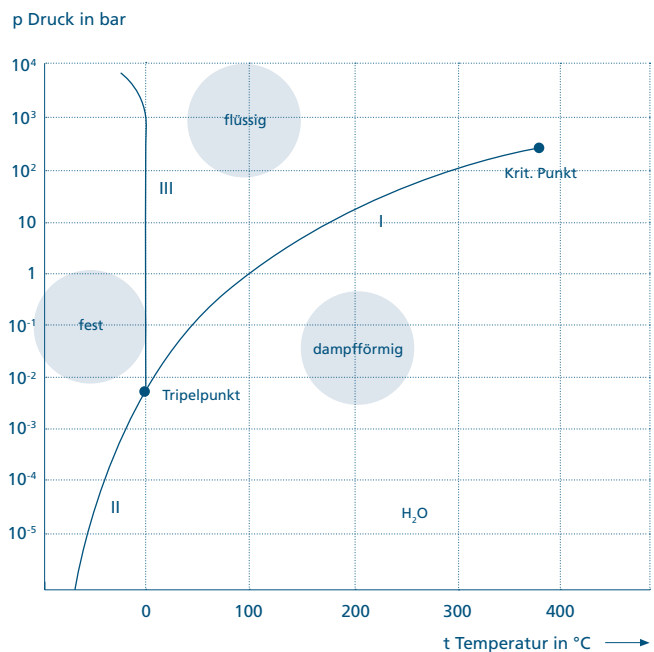


Abbildung 2.1 Phasendiagramm von Wasser [1]

Oberhalb des sogenannten kritischen Punkts bei 373,95 °C und 220,64 bar gibt es keinen eindeutigen Phasenübergang von der Dampfphase in die Flüssigkeit.

Für die Gefriertrocknung sind alle Phasenübergänge relevant. Die Sublimationsdruckkurve ist hierbei besonders wichtig, nur bei Temperaturen unterhalb des Tripelpunkts ist die bei der Gefriertrocknung erwünschte Sublimation vom Eis zu Dampf physikalisch möglich. Gefriertrocknungsprozesse finden in der Praxis typischerweise bei Temperaturen von –20 °C bis –40 °C statt.

Die folgende Tabelle enthält als Ausschnitt die Sublimationsdruckkurve von Wasser.

°C	mbar	°C	mbar	°C	mbar	°C	mbar
0,01	6,110	-20	1,030	-40	0,120	-60	0,011
-1	5,620	-21	0,940	-41	0,110	-61	0,009
-2	5,170	-22	0,850	-42	0,100	-62	0,008
-3	4,760	-23	0,770	-43	0,090	-63	0,007
-4	4,370	-24	0,700	-44	0,080	-64	0,006
-5	4,020	-25	0,630	-45	0,070	-65	0,0054
-6	3,690	-26	0,570	-46	0,060	-66	0,0047
-7	3,380	-27	0,520	-47	0,055	-67	0,0041
-8	3,010	-28	0,470	-48	0,050	-68	0,0035
-9	2,840	-29	0,420	-49	0,045	-69	0,0030
-10	2,560	-30	0,370	-50	0,040	-70	0,0026
-11	2,380	-31	0,340	-51	0,035	-71	0,0023
-11	2,170	-32	0,310	-52	0,030	-72	0,0019
-13	1,980	-33	0,280	-53	0,025	-73	0,0017
-14	1,810	-34	0,250	-54	0,024	-74	0,0014
-15	1,650	-35	0,220	-55	0,021	-75	0,0012
-16	1,510	-36	0,200	-56	0,018	-76	0,0010

Für die Umrechnung gebräuchlicher Maßeinheiten gilt:

Druck

1 mbar = 100 Pa = 1 hPa
1 Pa = 0,010 mbar

Temperatur

$$T = t + 273,15$$

$$t = T - 273,15$$

$$t_f = 1,8 \times t + 32$$

$$t = \frac{t_f - 32}{1,8}$$

T = thermodynamische
Temperatur K (Kelvin)
t = Temperatur in Celsius °C
t_f = Temperatur
in Fahrenheit °F

Grundsätzlich besteht ein **Gefriertrockner** oder **Lyophilisator** aus dem Rezipienten (Produktkammer), aus dem Abscheider für Wasserdampf (Eiskondensator) sowie einer Auspumpeinrichtung (Vakuumpumpe). Die daraus abgeleiteten technischen Lösungen sind mannigfaltig.

3 Anlagenaufbau

Die Grundkomponenten einer Gefriertrocknungsanlage sind:

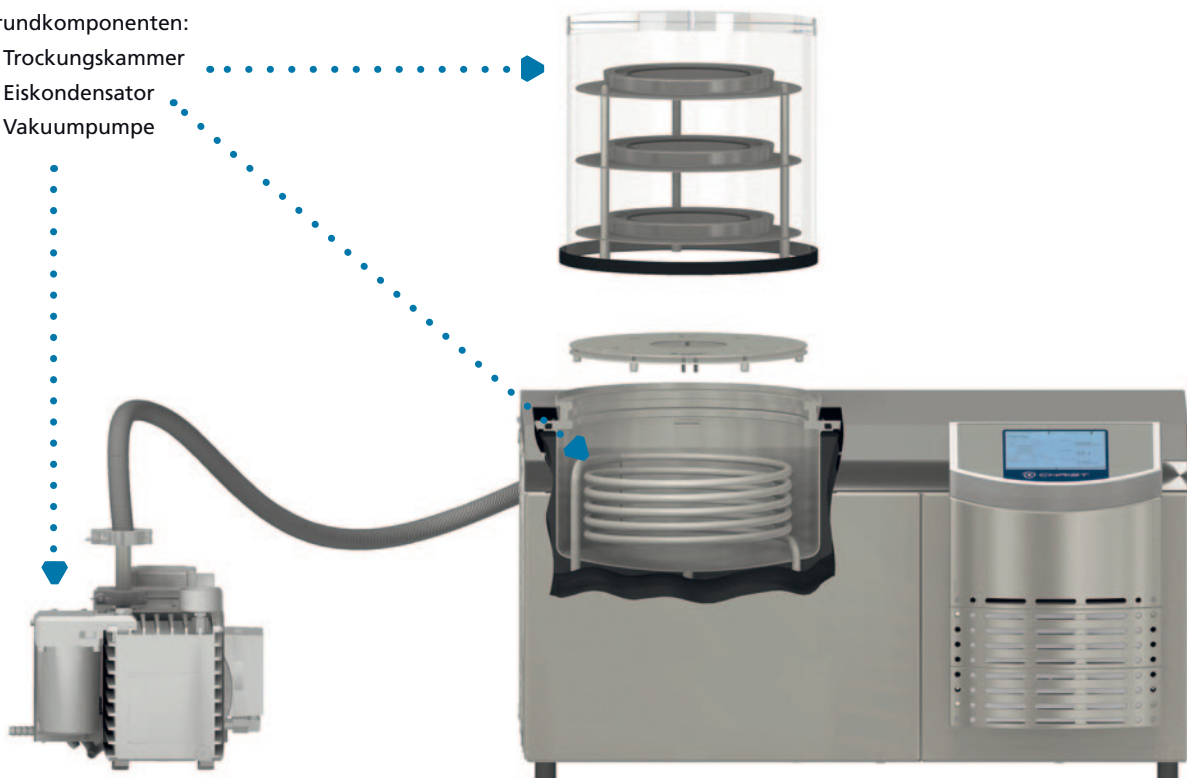
- Vakuum-Trocknungskammer
- Vakuumpumpe zum Absaugen der Luft aus der Trocknungskammer (Gaspumpe) und Regelung des Trocknungsvakuums durch ein Drucksteuerventil
- Eiskondensator mit Temperaturen von -55 °C bis -105 °C (je nach Anlagentyp) zum Resublimieren des Wasserdampfes aus der Trocknungskammer (Dampfpumpe)

Die Grundkomponenten können mit umfangreichem Zubehör erweitert werden, z.B.:

- Beheizbare bzw. unbeheizbare Stellflächen zum Trocknen in Schalen
- Stellflächen mit Verschlussvorrichtung zum Trocknen in Fläschchen.
- Gummiventile zum Anschluss von Rundkolben, Weithalsflaschen, etc.
- Trockenrechen zum Anschluss von Rundkolben, Weithalsflaschen etc.
- Steuerung zur Bedienung und Beobachtung der Prozessparameter

Grundkomponenten:

- Trocknungskammer
- Eiskondensator
- Vakuumpumpe



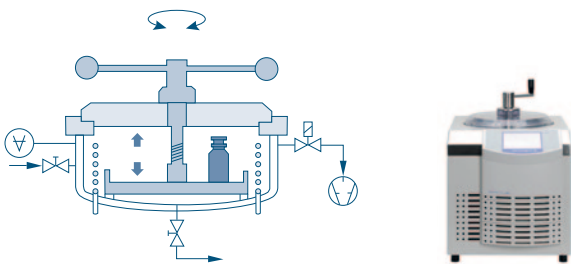


Abbildung 3.2 Laboranlage in der Funktion als Ein-Kammer-System

Sowohl bei Laboranlagen als auch bei Gefriertrocknungsanlagen für kommerzielle Produktion wird zwischen Ein-Kammer- und Zwei-Kammer-Systemen unterschieden, wobei hier das Prinzip für den Labormaßstab vorgestellt werden soll:

Wie Abbildung 3.2 zeigt, wird bei dem Ein-Kammer-System das Gefrieren und die anschließende Trocknung des Produktes im Eiskondensatorraum durchgeführt. Das Gefrieren der Probe wird durch die niedrige Temperatur des Eiskondensators (-55 °C bzw. -105 °C) bewirkt. Dabei kann der Innenraum bis auf ca. -20 °C bzw. -40 °C abgekühlt werden. Eine deutliche Verbesserung der Kälteübertragung vom Eiskondensator auf die Probe kann bei Laboranlagen der Einsatz eines Ventilators während der Gefrierphase bewirken. Bei grösseren Gefriertrocknern kommen zum Einfrieren Stellflächen zum Einsatz, die gekühlt werden können. Die in der Haupttrocknung notwendige moderate Energiezufuhr zur gefrorenen Probe wird durch die beheizbare Stellfläche, auf der sich das Produkt befindet, geleistet. Die in Abbildung 3.2 dargestellte Verschlussvorrichtung ermöglicht das Verschließen von Vials nach Trocknungsende unter Vakuum oder Inertgas, so dass die gefriergetrocknete Probe gewissermaßen zusätzlich vakuumversiegelt ist.

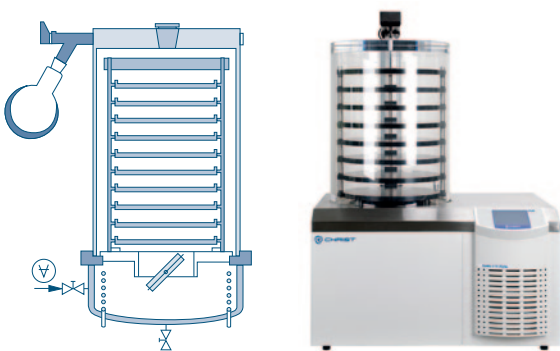


Abbildung 3.3 Laboranlage in der Funktion als Zwei-Kammer-System

Die in Abbildung 3.3 dargestellte Anordnung der Stellflächen unter einem Acrylglasrezipienten, außerhalb des Eiskondensators, wird als Zwei-Kammer-Prinzip bezeichnet. Der Vorteil besteht in der wesentlich größeren Produktkapazität, selbst bei identisch eingesetzter Grundanlage. Außerdem kann über das Absperrn der Produktkammer von dem Eiskondensatorraum (siehe Zwischenventil in der Skizze) ein so genannter Druckanstiegstest zur Bestimmung des Trocknungsendes durchgeführt werden. Nachteilig ist das zusätzliche Handling der Proben, die zuvor extern, z. B. in der Kühltruhe oder einem Gefrierschrank, vorgefroren werden müssen. Nach Überführung auf den Gefriertrockner und Aufsetzen der Acrylkammer wird dann die eigentliche Haupttrocknung gestartet. Alle Christ Laboranlagen mit der Möglichkeit der Stellflächentemperierung können wahlweise nach dem Ein-Kammer- oder auch dem Zwei-Kammer-System betrieben werden.

4 Prozessführung

4.1 Ablauf eines Gefriertrocknungsprozesses

Bevor die verschiedenen Prozessschritte der Gefriertrocknung im Detail beschrieben werden, soll in diesem Abschnitt ein Überblick über den Prozessablauf gegeben werden.

Vor der Beladung mit einem neuen Produkt muss die Gefriertrocknungsanlage trocken sein und eventuelle Wasserrückstände vom vorherigen Lauf aus der Eiskondensatorkammer entfernt werden. Das Ablassventil zum Entleeren des Eiskondensators und das Belüftungsventil zum Belüften der Produktkammer nach Abschluss des Gefriertrocknungsprozesses werden danach geschlossen.

Eine Schichtstärke des Produktes von 1–2 cm sollte nicht überschritten werden, da sonst die Trocknungsdauer ungünstig verlängert wird.

Wie Abbildung 4.1 zeigt, lässt sich der Gefriertrocknungsprozess durch die Wahl und Veränderung von nur zwei Masterparametern in dem Gerät steuern:

- dem eingestellten Vakuum
- der Stellflächentemperatur

wobei beide Sollwerte einen von der Zeit abhängigen Verlauf haben können.

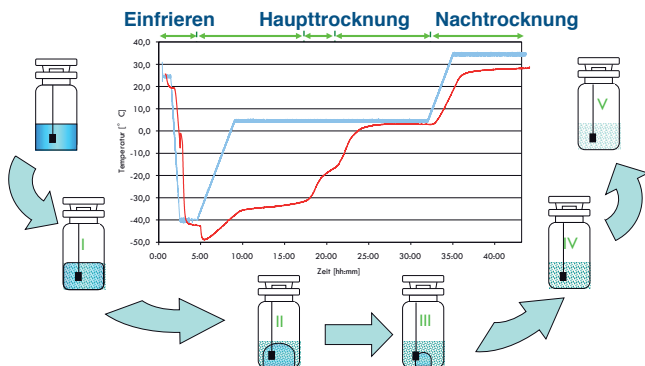


Abbildung 4.1 Vakuum und Stellflächentemperatur sind die zwei Master-Parameter der Gefriertrocknung

- Vakuum $p = f(\text{GT-Schritt})$
- Stellflächen-Temp. $T = f(\text{Prozesszeit})$

Wie bereits eingangs erwähnt, erfolgt das Gefrieren des Gutes in kleinen Mengen innerhalb der Eiskondensatorkammer (Einkammer-Verfahren) oder aber im Laborbereich separat in einer Tiefkühltruhe (Zwei-Kammer-Verfahren).

In aller Regel wird unter Atmosphärenbedingungen eingefroren, analog zum herkömmlichen Gefrierschrank.

Das beliebte Trocknen von Produkt in Rundkolben oder sogenannten Weithals-Filterverschlussflaschen bietet den Vorteil, diese Gefäße separat an den Gefriertrockner an- oder abhängen zu können, ohne den Trocknungsprozess der übrigen Flaschen zu stören. Wie Kapitel 5.2 verdeutlicht, kann bei diesem Anwendungsgebiet die für die Trocknungsdauer wichtige Schichtstärke durch Einfrieren unter Rotation gegenüber dem herkömmlichen statischen Einfrieren erheblich reduziert werden. Unter Ausnutzung der Zentrifugalkraft wird eine gleichmäßige Eisschicht am Zylindermantel der Glasgefäße erzeugt.

Bei separatem Gefrieren ist es vor allem bei geringen Füllmengen zweckmäßig, die Stellflächen mit vorzukühlen, um ein partielles Antauen während des Transports zum Gefriertrockner und der Evakuierung zu vermeiden.

Parallel zum Gefrieren sollte das Gerät eine so genannte Warm-up/Cool-down-Phase durchlaufen: Hierbei kann die Vakuumpumpe gegen das geschlossene Drucksteuerventil warmlaufen, wodurch sich ihre Leistungsfähigkeit sowie ihre Wasserdampfverträglichkeit verbessert. Gleichzeitig wird der Eiskondensator vorgekühlt, um den im nächsten Schritt Haupttrocknung anfallenden Wasserdampf abscheiden zu können. Die Vorbereitungsphase sollte zwischen 15 und 30 Minuten betragen.

Um den Sublimationsprozess zu starten, wird das Drucksteuerventil zur Vakuumpumpe geöffnet, also der Gefriertrockner mit einem Vakuum beaufschlagt. Die Haupttrocknung wird gestartet.

Bei der Haupttrocknung wird das gefrorene Wasser bzw. Lösungsmittel durch Sublimation als Dampf aus dem zu trocknenden Produkt entfernt. Der Dampf wird durch die Druck bzw. Temperaturdifferenz in der Kammer zur Oberfläche des Eiskondensators aus dem Produkt transportiert und desublimiert am kalten Eiskondensator.

Abbildung 4.2 zeigt die grafische Prozessaufzeichnung für eine Keramiksuspension. Diese kann aufgrund ihres Gefrierpunktes nahe 0 °C und der unkomplizierten Produkteigenschaften mit einem recht groben Vakuum von 1 mbar und einer hohen Energiezufuhr (Stellflächentemperatur +40 °C) gefriergetrocknet werden. Die in der Suspension befindlichen Produkttemperaturfühler (gelbe, grüne, blaue Kurven) erreichen gegen Trocknungsende Werte in der Nähe der Stellflächentemperatur. Vorher wird eine »Mischtemperatur« gemessen, aus Eistemperatur und Temperatur des bereits getrockneten Kuchens. Die Eiskondensatortemperatur (schwarze Kurve) bricht mit Beginn der Haupttrocknung von -83 °C auf ca. -70 °C ein, da große Wasserdampfmen gen desublimiert werden müssen. Nach ca. 20 Stunden sind diese Mengen soweit zurückgegangen, dass der Eiskondensator wieder ca. -85 °C erreicht.

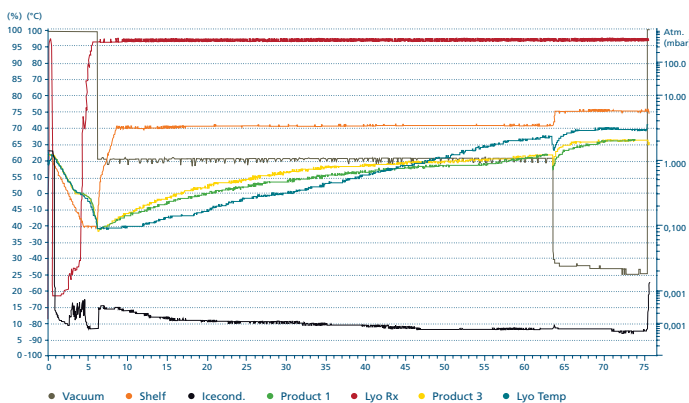


Abbildung 4.2 Prozessaufzeichnung für die Gefrier-trocknung am Beispiel einer Keramiksuspension (Abszisse: Zeit in Stunden)

Die optionale Nachrocknung bedeutet ein Absenken des Vakuums auf den schärfsten, tiefst möglichen Wert in der Verbindung mit einer erhöhten Stellflächentemperatur. Durch beide Massnahmen wird die Desorption verbessert. Für diesen Desorptionsschritt gelten andere thermodynamische Gesetzmäßigkeiten als für die eigentliche Sublimation. Eine Temperaturerhöhung und die Absenkung des Drucks wirken sich positiv auf die erreichbare Restfeuchte aus.

Nach Prozessende wird die Trocknungskammer über das Belüftungsventil belüftet. Es ist auch möglich die Anlage über das Belüftungsventil mit Stickstoff oder einem anderen Inertgas zu »belüften«. Dann kann das Produkt entnommen werden.

Das anschließende Abtauen des Eiskondensators erfolgt bei Raumtemperatur oder am schnellsten mit der im Gefrier-trockner integrierten Heißgasabtauung. Über das Ablassventil wird das Abtauwasser abgelassen und in einem Behälter aufgefangen.

Vor dem Start eines neuen Prozesses sollten Wasserrückstände aus der Anlage entfernt werden. Ablass- und Belüftungsventil werden wieder geschlossen und die Anlage wird erneut beladen.

Der **eutektische Punkt** bezeichnet den Punkt, in dem eine homogene Mischphase direkt vom flüssigen in den festen Zustand übergeht, also kein aus verschiedenen Phasen bestehendes Kristallgemisch entsteht.

4.2 Gefrieren

Die Gefrierphase definiert die Mikrostruktur der erstarrten Lösung und damit auch die des zu trocknenden Produktes. Man unterscheidet zwei grundsätzlich verschiedene Strukturen der gefrorenen Materialien: kristalline Struktur oder amorphe Struktur.

Die überwiegend auftretende kristalline Form zeichnet sich durch das Vorhandensein von Eiskristallen mit eindeutigen Kristallgrenzen aus. Dies trifft zu bei den meisten wässrigen Lösungen mit geringen Anteilen an Zuckern oder Proteinen. Friert man hinreichend langsam ein, wird durch fortschreitende Entmischung der Phasen der letzte Tropfen Flüssigkeit bei der niedrigst möglichen Temperatur, der so genannten eutektischen Temperatur, gefrieren. In der Praxis wird schon bei normalen Abkühlraten oft das thermodynamische Gleichgewicht verlassen und es kommt zu einer Unterkühlung der Flüssigkeit. Diese hat dann bei gegebenem Druck eine niedrigere Temperatur als dies im thermodynamischen Gleichgewicht möglich ist. Diese Unterkühlung kann durchaus 10 bis 20 K betragen. Durch eine Erschütterung oder das Impfen mit einem Keim wird unter Freisetzung von Schmelzenthalpie eine spontane Kristallisation ausgelöst. Durch das Freisetzen der Schmelzenthalpie kommt es zu einer spontanen Temperaturerhöhung, siehe Abbildung 4.3.

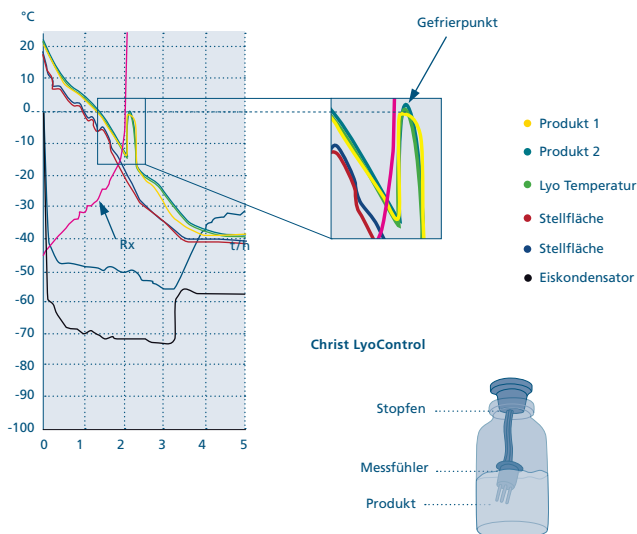


Abbildung 4.3 Gefrierpunktsbestimmung mit dem Christ LyoControl

Dem gegenüber sind amorphe Substanzen durch das Fehlen jeglicher Kristallgrenzen gekennzeichnet, ähnlich wie eine unterkühlte Schmelze, z. B. Fensterglas. Das Erwärmen einer solchen erstarrten Lösung führt auch nicht zu einem schlagartigen Schmelzen, sondern vielmehr zu einem Wegfließen des weich gewordenen Materials. Man spricht deshalb von der Kollapstemperatur T_c . Der Erstarrungspunkt von flüssig zu amorph wird mit Glasübergangstemperatur T_g bezeichnet und liegt in der Regel einige Kelvin niedriger als die Kollapstemperatur.

In der Pharmazie werden amorphe Matrices zur Einbettung empfindlicher Biomoleküle bevorzugt, da sie den Wirkstoff besser stabilisieren können. Dem gegenüber können kristalline Produkte leichter und schneller gefriergetrocknet werden, da die Korngrenzen den Wasserdampftransport begünstigen.

Während im kristallinen Bereich das Schmelzen des Produkts während der Trocknung ein Verspritzen und somit eine Cross-Kontamination bedeuten könnte, so ist bei amorphen, honigartigen Substanzen zunächst "nur" ein Strukturverlust festzustellen. Das zu Glas gefrorene Produkt beginnt zu fließen. Obwohl möglicherweise das Produkt noch nicht geschädigt ist, wird jeder Kunde zusammengefallene, klebrige Krümel reklamieren. Viele Substanzen aus dem Pharmasektor zeigen eine höhere Lagerstabilität, wenn sie in einer amorphen Matrix eingebettet sind.

Der wesentliche Aspekt zur Festlegung der notwendigen Einfriertemperatur auf der Stellfläche sowie des Arbeitsvakuums während der Haupttrocknung ist die Bestimmung des Erstarrungspunktes (= Gefrierpunkt) des Trocknungsgutes. Dieser ist in erster Linie produktabhängig, hängt aber auch von der Einfriereschwindigkeit ab. Die Tabelle in Abbildung 4.4 zeigt beispielhaft die große Bandbreite allein für mikrobiologische Nährmedien.

Probe	EP bei °C
Leitungswasser	-1,0
Reinstwasser	0,0
H-Milch	-11,7
Skim-Milch	-11,0
Lactose 5 %ig	-1,0
Lactose 10 %ig	-2,0
mod. PC-Med. (3 % NaCl)	-45,0
Lackmusmilch	-12,0
HGL	-12,0
BA Bouillon	-29,0
Traubenzuckerbouillon	-6,5
Malzextraktbouillon	-6,5
Hefewasser	-1,5
YGC	-15,0
MRS Bouillon	-20,0
M 17	-15,5
Grundmed. Streptokokken	-15,0

Abbildung 4.4 Erstarrungspunkte (EP) verschiedener Nährmedien [1]

Der Gefrierpunkt kann bestimmt werden

- mittels theoretischer thermodynamischer Werte (Quelle: chemische Handbücher, technische Literatur [z. B. VDI-Wärmeatlas], Referenzen)
- Kryomikroskop
- DSC (Differential Scanning Calorimetry)
- Messung von Temperatur- und Widerstandskurven während der Gefrierphase

Der elektrische Widerstand des zu trocknenden Produktes steigt fast immer steil beim Übergang vom flüssigen in den festen Aggregatzustand an. Ursache ist die verminderte Ionen- und Elektronenbeweglichkeit in Festkörpern. Dieses Phänomen kann durch Messung der Produkttemperatur und des elektrischen Widerstandes an der selben Stelle dazu genutzt werden, den Gefrierpunkt zu bestimmen.

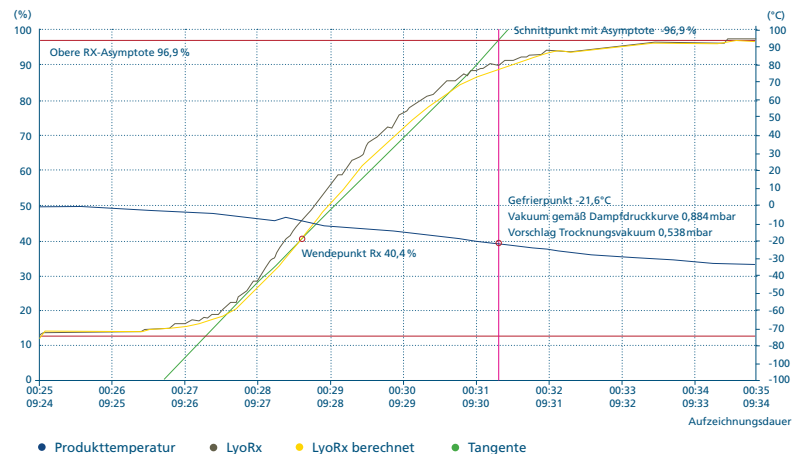


Abbildung 4.5 Grafische Konstruktion zur Ermittlung des Gefrierpunktes: Bei einem flacheren Anstieg des LyoRx-Wertes während der Erstarrung sollte sicherheitshalber der gemäß dieser Abbildung bestimmter Wert der Produkttemperatur als Erstarrungspunkt/Gefrierpunkt betrachtet werden.

Aufgrund des meistens abrupten, sehr steilen Anstiegs des Widerstandes kann mit einer hohen Genauigkeit der Schnittpunkt der Widerstandskurve LyoRx- und des Temperaturverlaufs als Gefrierpunkt angesehen werden. Als LyoRx wird dabei der normierte logarithmische Anstieg des gemessenen Produktwiderstand bezeichnet. Zahlreiche Messungen mit Lösungen aus der Praxis haben dies bestätigt.

Bei einigen Substanzen funktioniert diese Methode jedoch nur eingeschränkt.

In Abbildung 4.5 wird die mathematisch korrekte Bestimmung des Gefrierpunktes graphisch illustriert. Bei einem flacheren, undefinierten Anstieg des LyoRx-Wertes während der Erstarrung sollte sicherheitshalber diejenige Produkttemperatur als Erstarrungspunkt betrachtet werden, bei der sich der LyoControl-Widerstand (LyoRx-Wert) nicht mehr verändert.

Amorphe Substanzen – z. B. Glas – besitzen keine Kristallgrenzen und verhalten sich wie erstarrte Flüssigkeiten. Die Glasübergangstemperatur T_G ist diejenige Temperatur, bei der das spröde Produkt gummielastisch wird und beginnt wegzufließen.

Der Widerstand einer Probe verändert sich während des Einfrierens über mehrere 10er-Potenzen. Da der konkrete Zahlenwert bei der Ermittlung des Gefrierpunkts keine Rolle spielt, wird der gemessene Widerstandswert logarithmisch auf eine lineare Prozent-Skala normiert.

Die Ermittlung des Gefrierpunktes aus Schnittpunkt von Widerstandskurve und Temperaturverlauf wird LyoControl genannt.

Ein Vorteil des Christ-LyoControl-Systems liegt in der Möglichkeit der Prozesskontrolle und -überwachung. Während der Haupttrocknung kann ein Antauen des Produkts, häufig gleichbedeutend mit Verspritzen, Cross-Kontamination und möglicherweise einem Verlust des Batches, durch Kontrolle des LyoRx-Niveaus vermieden werden. Die Abbildung 4.6 und Abbildung 4.7 zeigen Prozessaufzeichnungen für ein unempfindliches Produkt (LyoRx nahe 100 %) sowie für ein sehr empfindliches Produkt, (LyoRx-Widerstandswert stark fallend von 95 % auf 25 %) das nach wenigen Stunden in der Haupttrocknung auftaute. Gründe für ein Einbrechen des Widerstands kann ein zu aggressives Gefrier-trocknungsprofil (zu rasches Aufheizen der Stellflächen) sein.

Christ Pilot- und Produktionsanlagen bieten die Möglichkeit, einen LyoRx-Minimalwert vorzugeben. Wird dieser unterschritten, so schaltet die Anlage in den Gefriermodus, um etwaig angetautes Produkt erneut einzufrieren. Das LyoControl-System vermag den Gefrierpunkt der überwiegend auftretenden kristallin erstarrenden Lösungen sehr gut zu detektieren, bei im Pharmabereich auftretenden amorphen Substanzen wird die Kollapstemperatur weniger genau abzulesen sein.

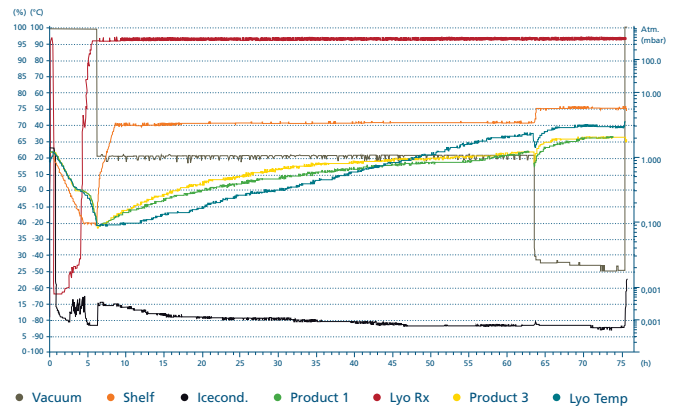


Abbildung 4.6 Verlauf des LyoRx für ein unempfindliches Produkt

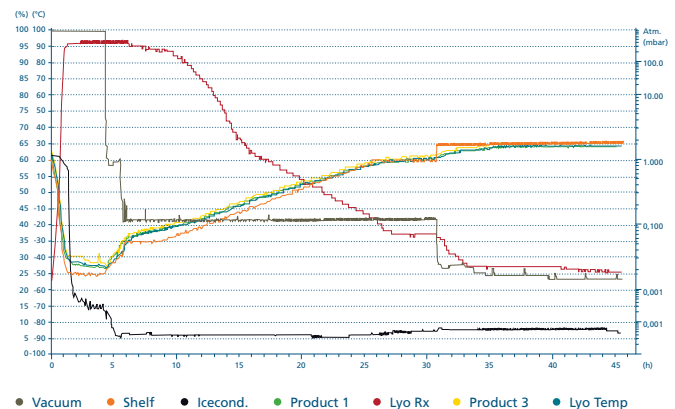
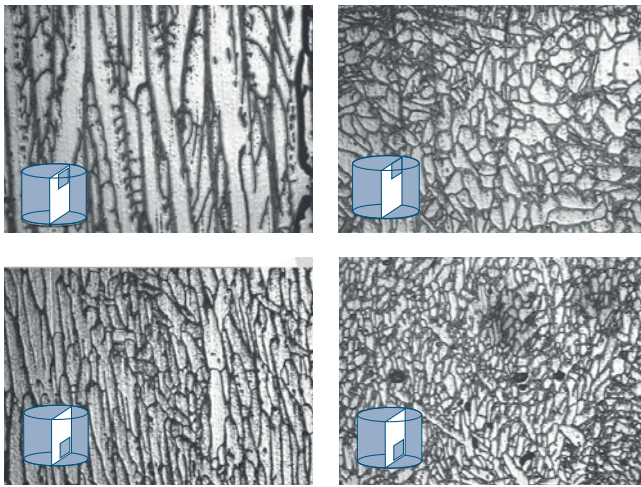


Abbildung 4.7 Verlauf des LyoRx für ein empfindliches Produkt, welches im Verlauf der Haupttrocknung angetaut ist

Bei kristallinen Systemen hat die Einfriergeschwindigkeit erhebliche Auswirkungen auf deren Morphologie (siehe Abbildung 4.8).



Kristallbildung bei -2 °C

Kristallbildung bei -8 °C

Abbildung 4.8 Kristallbildung (vertikaler Schnitt) beim Einfrieren von 100%iger Mannitol/Wasser-Lösung [3]

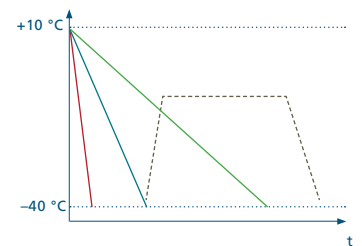
Links wurde eine Manitol-Lösung langsam auf -2 °C abgekühlt, und dann auskristallisiert. Die Schnitte rechts zeigen das Ergebnis einer rascheren Abkühlung mit Auskristallisation bei -8 °C. Das schnelle Einfrieren führt zu einer längeren Primärtrocknung aufgrund geringerer Porendurchmesser und einer rissarmen Oberflächenstruktur. Andererseits führt langsames Einfrieren (Klassifizierung siehe Abbildung 4.9) zur sogenannten Gefrierkonzentration.

Zu tiefes und zu rasches Einfrieren führt zu veränderter Trocknungsrate (geringerer Porendurchmesser, rissfreie Oberflächenstruktur) und somit zu einer längeren Primärtrocknung

Schnelles Einfrieren
(in Flüssigstickstoff LN₂,
Abkühlgeschwindigkeit
ca. 50 K/min)

Langsames Einfrieren
(Abkühlgeschwindigkeit
< 1 K/min)

Moderates Einfrieren
(Abkühlgeschwindigkeit
1–1,5 K/min)



Tempern (Annealing)
(Abkühlgeschwindigkeit
ca. 1,5 K/min,
5 h lagern bei -10 °C)

Abbildung 4.9 Klassifizierung möglicher Einfriergeschwindigkeiten [4]

Als Beispiel sei hier eine Natriumchloridlösung angeführt, die sich während des Einfrierens in zwei Kristallarten entmischen würde, nämlich eine NaCl-arme Eisphase und eine zweite sehr stark NaCl angereicherte Phase. Das letzte Tröpfchen Flüssigkeit in dem Gemenge erstarrt bei der tiefst möglichen, der sogenannten eutektischen Temperatur. In der Praxis werden Einfriergeschwindigkeiten von 1 bis 2 K pro Minute (moderates Einfrieren) als Optimum zur Vermeidung von Gefrierkonzentration einerseits und der Bildung geeigneter Kristallstrukturen andererseits verwendet.

Bei lösungsmittelhaltigem Ausgangsmaterial oder einem Material mit hoher Salzkonzentration kann ein Auftauen während des Trocknungsprozesses möglich sein. Dann ist es erforderlich, das Material möglichst tief einzufrieren, z. B. in Flüssig-Stickstoff.

Ausgangsmaterial mit z. B. hoher Lösungsmittelkonzentration oder säurehaltiges Material kann nicht ohne besondere Schutzmaßnahmen getrocknet werden. Für diese Applikationen gibt es speziell gestaltete Gefriertrockner z. B. mit niedriger Eiskondensatortemperatur und apparative Vorkehrungen, wie z. B. zusätzliche Flüssigstickstoff-Kühlfalle zum Schutz der Vakuumpumpe.

Als **Sublimation**, seltener auch Sublimierung (von lat. »sublimis« hoch in der Luft befindlich, erhaben), bezeichnet man in der Thermodynamik den Prozess des unmittelbaren Übergangs eines Stoffes vom festen in den gasförmigen Aggregatzustand.

4.3 Haupttrocknung und Nachtrocknung

Nachdem der wichtige Prozessschritt Gefrieren betrachtet wurde, wenden wir uns nun den Prozessschritten Haupttrocknung und Nachtrocknung zu.

4.3.1 Vakuum

In den vorangegangenen Kapiteln wurde das Thema Gefrieren betrachtet. Ein weiterer wichtiger Themenkomplex in dem Prozess Gefriertrocknung ist die Thematik Vakuum.

Maschinentechnisch bedingt muss sowohl die Vakuumpumpe warm laufen bzw. der Eiskondensator vorkühlen um dann die Sublimation mit einem gewählten Arbeitsvakuum durchzuführen. Dieses Arbeitsvakuum wird während der Haupttrocknung in der Regel nicht verändert und bestimmt den Kammerdruck und über die Sublimationsdruckkurve die Temperatur an der Sublimationsfront. Sobald die Sublimation des Wasserdampfes aus dem gefrorenen Material einsetzt, wird dem Material Wärme (Sublimationsenthalpie) entzogen und damit weiter gekühlt.

Die Stellflächentemperatur wird 5 bis 10 K höher als die über den Kammerdruck eingestellte Produkttemperatur an der Sublimationsfront gewählt. Durch diesen Temperaturunterschied wird Wärme von der Stellfläche in das Produkt übertragen. Dieser Wärmestrom transportiert die zur Sublimation notwendige Enthalpie an die Sublimationsfront. Durch schrittweise Erhöhung der Stellflächentemperatur kann der Prozess beschleunigt werden.

Die Prozesszeiten der Gefriertrocknung liegen im Bereich von mindestens 12 Stunden bei einfachen Produkten bis hin zu einigen Tagen bei schwieriger zu trocknenden, niedrig erstarrenden Produkten oder Substanzen. Die Trocknung großvolumiger archäologischer Funde kann sich über Wochen hinziehen.

Der unter Vakuum bei der Gefriertrocknung entstehende Wasserdampf wird an dem sehr kalten Eiskondensator desublimiert, weshalb der Eiskondensator auch als Dampfpumpe bezeichnet werden kann. Die Vakuumpumpe hat lediglich die Aufgabe Entfernung von Intergasen (Luft) aus der Trocknungskammer, nicht aber den Wasserdampf abzupumpen (Gaspumpe).

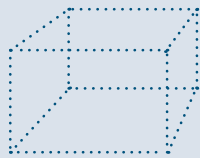
Dem sinnvoll gewählten Sollwert für das Vakuum in der Kammer kommt eine große Bedeutung zu: über die Sublimationsdruckkurve wird hiermit wesentlich die Temperatur im Produkt bestimmt und gleichzeitig wird das Volumen des abzuführenden Wasserdampfes festgelegt.

Durch das ideale Gasgesetz besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Druck, dem Volumen und der Temperatur eines Gases. Bei konstanter Temperatur verhalten sich Druck und Volumen umgekehrt proportional. Eine Verringerung des Drucks führt zu einer Erhöhung des Gasvolumens:

Ideales Gasgesetz

$$p V = m R_m T$$

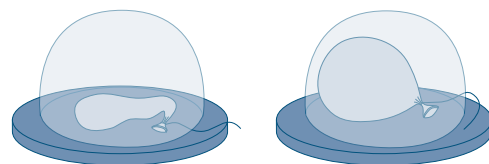
p : Gasdruck [Pa], $10^5 \text{ Pa} = 1 \text{ bar}$
 V : Volumen [m^3]
 m : Masse [kg]
 R_m : R / M , R = ideale Gaskonstante $R = 8,314 \text{ J/mol K}$,
 M : Molmasse [g/mol], $M(\text{H}_2\text{O}) = 18 \text{ g/mol}$
 T : Temperatur [K]



Hier ein Beispiel:

1 g Wasser hat bei einer Temperatur von $-55 \text{ }^\circ\text{C}$ in Abhängigkeit vom Druck folgendes Volumen:

- 1,0 mbar ergibt ein Volumen von 1 m^3 Dampf
- 0,1 mbar ergibt ein Volumen von 10 m^3 Dampf
- 0,01 mbar ergibt ein Volumen von 100 m^3 Dampf



$p = 10^5 \text{ Pa} = 1 \text{ bar}$

$p = 10^4 \text{ Pa} = 0,1 \text{ bar}$

Ein sehr tiefes Vakuum führt zur Produktion eines enormen Dampfvolmens, aber nicht notwendigerweise zu einer schnellen Reduzierung des Wasser/Lösungsmittelgehaltes der Probe!

4.3.2 Der Einfluss des Vakuums auf die Trocknungszeit

Aufgrund des idealen Gasgesetzes und dem Zusammenhang zwischen Druck, Volumen und Temperatur hat die Wahl des Vakuums eine direkte Auswirkung auf die Prozesszeit sowie auf das Dampfvolumen.

Am Beispiel der Graphik (Abbildung 4.10) sieht man welche Auswirkungen verschiedenen Vakua auf die Sublimationsgeschwindigkeit haben.

In dieser Abbildung ist der charakteristische Verlauf der Sublimationsgeschwindigkeit über der Zeit während der Haupttrocknung dargestellt.

Zu Beginn der Haupttrocknung ist die Sublimationsgeschwindigkeit Null, steigt dann im ersten Drittel stark an und fällt zum Ende der Haupttrocknung wieder auf Null zurück, da das gesamte Wasser aus dem Produkt sublimiert wurde.

Der Vergleich der roten und der blauen Kurve zeigt, dass bereits eine geringe Erhöhung des Drucks von 0,05 mbar auf 0,1 mbar bei gleicher Stellflächentemperatur eine signifikant gesteigerte Sublimationsgeschwindigkeit mit dem Ergebnis einer um etwa 4,5 Stunden kürzeren Haupttrocknung bewirkt. Grundsätzlich ist festzustellen, dass sich bei einem tieferen Vakuum und somit niedriger Produkttemperatur (siehe Sublimationsdruckkurve auf S. 7) weniger Moleküle in den Dampfraum bewegen können und dies zu einer generellen Verlängerung der Trocknungszeit führt. Auch im Bereich der industriellen Gefriertrocknung ist dieses Phänomen bekannt: Während z. B. die Gefriertrocknung von keramischen Suspensionen, bedingt durch einen Gefrierpunkt nahe 0 °C, bei Vakua zwischen 2 und 4 mbar, also nahe am Tripelpunkt von Wasser betrieben wird, müssen Impfstoffproduzenten bei Vakua von 0,04 bis 0,12 mbar arbeiten. Hintergrund ist der oftmals sehr niedrige Gefrierpunkt derartiger Lösungen. Im Ergebnis sind die notwendigen Zeiten für die Haupttrocknung dabei deutlich länger.

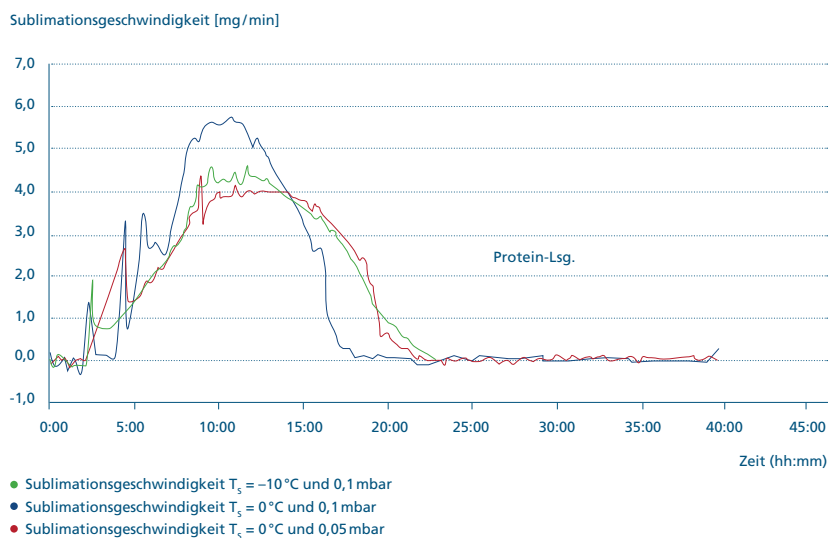


Abbildung 4.10 Einfluss des Arbeitsdrucks auf die Sublimationsgeschwindigkeit [5]

Dem sinnvoll gewählten Sollwert für das Vakuum kommt eine große Bedeutung zu: über die Sublimationsdruckkurve wird hiermit wesentlich die Temperatur im Produkt bestimmt. Im ersten Ansatz kann das gewählte Vakuum aus der Erstarrungstemperatur mit Hilfe der Sublimationsdruckkurve des verwendeten Lösungsmittels abgeschätzt werden.

Am Beispiel von Wasser soll dieser Punkt näher ausgeführt werden. Bei einer gewählten Trocknungstemperatur von -20 °C ergibt sich aus der Sublimationsdruckkurve von Wasser (Seite 7) ein Trocknungsvakuum von 1,03 mbar. Um ein Schmelzen des Produktes während der Trocknung sicher zu vermeiden, empfehlen wir, das entsprechende Vakuum ca. 10K niedriger als die Erstarrungstemperatur (eutektischer Punkt oder Glaspunkt) einzustellen.

In Kenntnis des dominierenden Einflusses des Vakuums auf die Produkttemperatur hat Christ eine so genannte Sicherheitsdruck-Funktion in die Steuerung de Gefriertockner mit Stellflächenheizung integriert: Wenn der Druck in der Trocknungskammer zu stark – über die im Rezept frei wählbare Sicherheitsdruckgrenze hinaus – ansteigt, wird die Energieversorgung der Stellflächen unterbrochen und der Sublimationsprozess verlangsamt sich. So wird ein Schmelzen des Produktes mit der Gefahr der Cross-Kontamination und der Veränderung der Produkteigenschaften verhindert.

Die Sicherheitstemperatur sollte 5 °C unterhalb des Erstarrungspunktes also zwischen der Trocknungstemperatur und dem Schmelzpunkt liegen. Um ein Schmelzen des Produktes während der Trocknung sicher zu vermeiden, empfehlen wir, den Sollwert für das Trocknungs-Vakuum so einzustellen, dass die Produkttemperatur ca. 10 °C niedriger als die Erstarrungstemperatur (eutektischer Punkt oder Glaspunkt) ist.

Das Vakuum kann aus der Sublimationsdruckkurve des eingesetzten Produkts berechnet werden. Für Wasser ist diese "Umrechnung" bereits in die Gefriertrockner von Christ integriert. Für Lösemittel/Wasser-Gemische müssen durch den Anwender Literaturangaben verwendet werden oder es müssen Versuche, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, durchgeführt werden.

Beispiel für Wasser

Erstarrungstemperatur	$t_{eu} = -10\text{ °C}$
Trocknungstemperatur	$t_{tr} = -20\text{ °C}$
→ Trocknungsvakuum	$p_{tr} = 1,030\text{ mbar}$
Sicherheitstemperatur	$t_{sicher} = -15\text{ °C}$
→ Sicherheitsvakuum	$p_{sicher} = 1,650\text{ mbar}$

Abbildung 4.11 Schema zur Festlegung des Trocknungsvakuums und des Sicherheitsvakuums aus der Sublimationsdruckkurve von Wasser.

In größeren Gefriertrocknern mit flüssigkeitstemperierten Stellflächen kann zusätzlich ein Alarmdruck eingestellt werden. Wenn der Druck in der Trocknungskammer trotz unterbrochener Energieversorgung bis zum eingestellten Alarmwert ansteigt, werden die Stellflächen so schnell wie möglich auf eine niedrige Temperatur abgekühlt. Diese Alarmtemperatur sollte ca. 3 K unterhalb des Schmelzpunktes liegen.

Beispiel für Wasser

Erstarrungstemperatur	$t_{eu} = -10\text{ °C}$
Trocknungstemperatur	$t_{tr} = -20\text{ °C}$
→ Trocknungsvakuum	$p_{tr} = 1,030\text{ mbar}$
Sicherheitstemperatur	$t_{sicher} = -15\text{ °C}$
→ Sicherheitsvakuum	$p_{sicher} = 1,650\text{ mbar}$
Alarmtemperatur	$t_{alarm} = -13\text{ °C}$
→ Alarmvakuum	$p_{alarm} = 1,980\text{ mbar}$

Abbildung 4.12 Schema zur Wahl der Alarmdruck-Funktion

Im Bereich der Effizienz und Zeitersparnis ausgerichteten Produktion z.B. von Pharma-Wirkstoffen wird man bestrebt sein, möglichst nah am Erstarrungspunkt zu arbeiten (bis zu nur 2 K niedriger). Derartige Prozesse müssen durch eine gute Produktkenntnis sowie ausgiebige Tests im Pilotmaßstab abgesichert sein.

Die Gefriertrocknung kann als komplexes Wärme- und Stofftransportproblem mathematisch beschrieben werden. Dieses Modell kann nur durch vereinfachende Annahmen gelöst werden.

4.3.3 Einfluss der Energiezufuhr auf die Prozesszeit

Für den Sublimationsprozess, muss dem Produkt Energie zugeführt werden. Dies erfolgt bei der Trocknung in Rundkolben, Weithalsflaschen etc. durch die sehr viel wärmere Umgebung durch Wärmeleitung bzw. Konvektion. Bei unbeheizten Stellflächen erfolgt der Energieeintrag durch Wärmestrahlung aus der Umgebung, während bei temperierbaren Stellflächen der Energieeintrag im Wesentlichen direkt durch Wärmeleitung über die beheizten Stellflächen erfolgt.

Der Einfluss der Stellflächentemperatur ist in Abbildung 4.13 dargestellt.

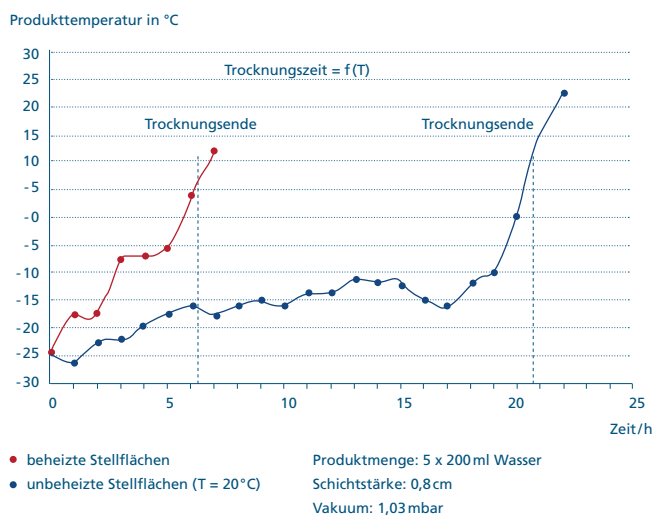


Abbildung 4.13 Einfluss der Stellflächentemperatur auf die Trocknungsgeschwindigkeit (reines Wasser) [6]

In einem Laborversuch mit reinem Wasser wurde der Einfluss der Stellflächentemperatur ermittelt. Der zu beobachtende Einfluss der Stellflächentemperatur wird in der Praxis geringer ausfallen, da üblicherweise niedrigere Drücke verwendet werden. Außerdem bildet der entstehende Produktkuchen einen Widerstand für den Wasserdampfstrom, was zu einer Verlängerung der Trocknungszeit führt.

Die Gefriertrocknung von gefrorenen Flüssigkeiten, Schlämmen, Suspensionen etc. in Schalen sollte in Anlagen mit beheizten Stellflächen durchgeführt werden. Hingegen kann bei stückigen bzw. unregelmäßig geformten Materialien, wie z.B. Pflanzen, Früchte, archaischen Funden auf eine Stellflächenheizung verzichtet werden, da die Kontaktfläche für den Wärmeübergang unregelmäßig oder zu gering ist. Wie bei der Kolbentrocknung auch, wird die notwendige Energie in diesem Falle durch die Einstrahlung der Raumwärme durch transparente Plexiglashauben geleistet. Eine Regelung der Energiezufuhr ist hier jedoch kaum möglich. Nur im Falle eines Antauens des Produktes (zu hohe Wärmezufuhr) kann durch Isolierung entgegengewirkt werden.

Bei der Gefriertrocknung in Fläschchen ist eine andere Einflussgröße die Isolationswirkung des Flaschenmaterials sowie die Hohlbodengeometrie. Welche Auswirkungen diese zwei Faktoren haben, ist in Abbildung 4.14 erkennbar. Hier ist rechts das Temperaturprofil über die Höhenachse einer Rollrandflasche während der Haupttrocknung dargestellt.

Der für die Sublimation zu übertragene Wärmestrom kann durch einen guten Wärmedurchgangskoeffizienten bzw. eine grossere Temperaturdifferenz vergrössert werden. In dem Beispiel nach Abbildung 4.14 ergibt sich durch den (nahezu) konstanten Wärmestrom von der Stellfläche zur Sublimationsfront das dargestellte Temperaturprofil.

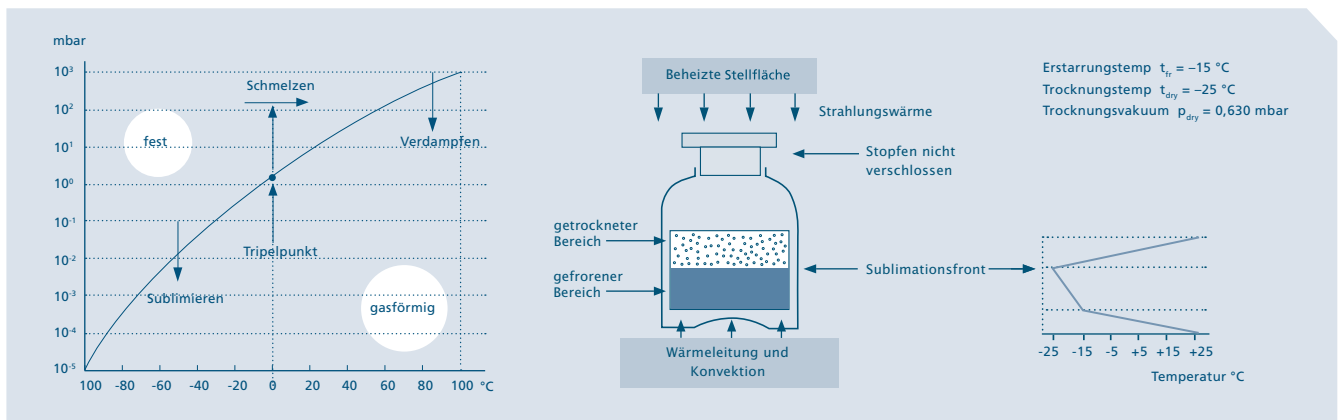


Abbildung 4.14 Vereinfachtes Temperaturprofil in einer Rollrandflasche während der Haupttrocknung

Die Isolationswirkung des Flaschenmaterials sowie die Hohlbodengeometrie des Vials bewirken in diesem Beispiel eine sehr hohe Temperaturabnahme von den +25°C auf der Stellfläche zu -15°C am Flaschenboden, auf dem sich das gefrorene Produkt befindet. Die vergleichsweise gute Wärmeleitfähigkeit des Eiskörpers bewirkt im Produkt eine kleinere Temperaturdifferenz vom Flaschenboden zur Sublimationsfront weiter oben. Für den Wärmedurchgang gilt folgender Zusammenhang:

Die Eistemperatur wird durch die Sublimationsdruckkurve festgelegt. Die sich in dem darüber befindlichen getrockneten Produktkuchen ausbildende Temperatur wird bestimmt durch die von oben eingebrachte Strahlungswärme sowie ferner durch Kühleffekte des durchströmenden Wasserdampfes.

$$\dot{Q} = k \cdot A \cdot \Delta T$$

\dot{Q} : Wärmestrom [$W = \frac{J}{s}$]

k: Wärmedurchgangskoeffizient [$\frac{W}{m^2K}$]

A: Querschnittsfläche für den Wärmetransport [m^2]

ΔT : Treibende Temperaturdifferenz [K]

Die Situation in der Praxis ist im folgenden Bild 4.15 dargestellt.

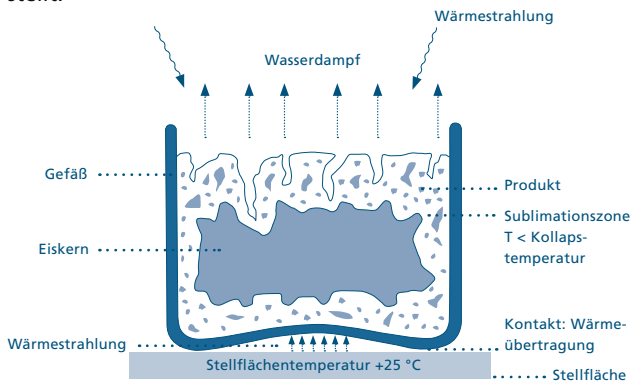


Abbildung 4.15 Wirkungsweise der Gefrierdrying in einer Produktschale/Vial

Der Trocknungsverlauf in der Haupt- und anschließenden Nachdrying einer Substanz mit einem Feststoffgehalt ist in Abbildung 4.16 dargestellt.

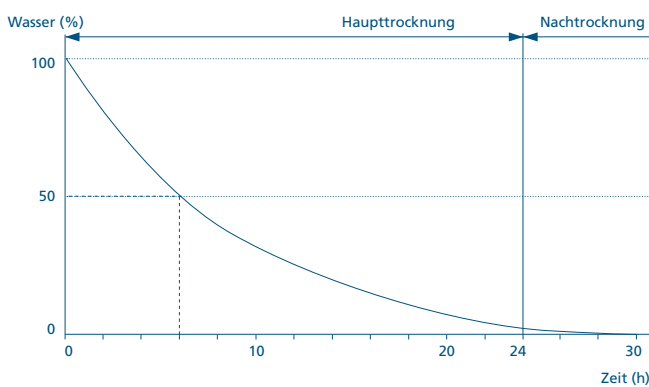


Abbildung 4.16 Asymptotischer Verlauf der Drying

Im ersten Viertel der Hauptdrying fallen bereits 50 % Wasserdampf an, im nächsten Viertel erneut 50 % des verbleibenden Wassergehalts usw., bis sich die asymptotische Dryingkurve einem geringen Wert nähert. Dieser typische Dryingverlauf ergibt sich dadurch, dass sich die Sublimationsebene in das Produkt zurückzieht und der anfallende Wasserdampf durch die bereits getrockneten Schichten strömen muss. Mit zunehmender Drying wird der innere Widerstand größer, der Dryingverlauf wird im Wesentlichen durch die zugeführte Sublimationswärme und die Wasserdampftransportgeschwindigkeit bestimmt. Um das Wärmeleitvermögen des zu trocknenden Materials zu erhöhen und möglichst kleine Dampfvolumina zu schaffen, soll so nah wie möglich am Erstarrungspunkt (eutektische Temperatur oder Glasübergangstemperatur) getrocknet werden.

Je weiter das Vakuum dem Erstarrungspunkt gemäß Sublimationsdruckkurve angenähert wird, desto kürzer ist die Hauptdryingzeit.

In der Praxis wird die Produkttemperatur während der Drying hauptsächlich durch das vorzuzählende Vakuum bestimmt, weniger durch die Stellflächentemperatur.

Die Nachdrying ist eine Option, die dann verwendet wird, wenn man eine minimale Restfeuchte erhalten möchte. Es handelt sich im physikalischen Sinne um eine Desorption, d.h. die Entfernung adsorptiv gebundenem Restlösemittel. Eine Eisphase sollte nicht mehr vorhanden sein. Die Nachdrying wird bei tiefstmöglichem Enddruck in der Anlage durchgeführt, in der Regel unterstützt durch eine angehobene Stellflächentemperatur (z. B. von +20 °C auf +30 °C), um das Entfernen der nur noch in dünnen Schichten auf den Porenoberflächen vorliegenden Lösemittelmoleküle zu erleichtern.

Der Begriff ›virtuelles Leck‹ beschreibt das Phänomen, dass in einem Gefriertrockner noch befindliche Flüssigkeit aus vorherigen Trocknungen eine reale Undichtigkeit vortäuschen kann. Durch fortwährende Sublimation wird das theoretisch mögliche Vakuum nicht erreicht.

5 Praxisaspekte

5.1 Vorbereitungsphase (Warm up/cool down)

Bei Gefriertrocknern sollte die Möglichkeit des Warmlaufens der Vakuumpumpe genutzt werden. Für die Lebensdauer der Vakuumpumpe ist es vorteilhaft, wenn diese erst dann mit kondensierbaren Gasen belastet wird, wenn die Betriebstemperatur der Pumpe erreicht ist.

Die Vakuumpumpe kann dazu während des Gefrierens mit geschlossenem Drucksteuerventil betrieben werden. Die Vakuumpumpe sollte mindestens 15 Minuten warmlaufen bzw. vor dem Beginn der Haupttrocknung eingeschaltet werden.

Unter Umständen ist es möglich, dass sich während der Haupttrocknung das Vakuum in der Eiskondensatorkammer bzw. in der Trocknungskammer verbessert (z. B. von 0,63 mbar auf 0,47 mbar), obwohl das Ventil zur Vakuumpumpe geschlossen ist. Dies ist physikalisch auf die Pumpwirkung des Eiskondensators zurückzuführen (Cryo-Pumping-Effect).

5.2 Shell-Freezing und Spin-Freezing

Sollen Flüssigkeiten in einer Schicht von größer als 1 cm in Flaschen getrocknet werden, so empfehlen wir, das Einfrieren mit einer Shell- oder Spin-Freezing-Vorrichtung (siehe Abbildung 5.1 und 5.2) in einem Kühlbad vorzunehmen. Durch die Zentrifugalkraft steigt die einzufrierende Flüssigkeit am Innenmantel der Flasche hoch und friert fest. Durch dieses Einfrierverfahren wird die Schichtstärke reduziert sowie die zur Verfügung stehende Sublimationsoberfläche vergrößert und damit die Gesamttrocknungszeit wesentlich verkürzt.

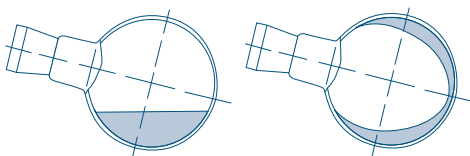
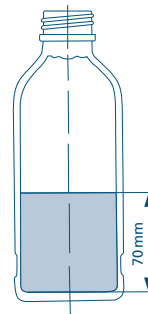


Abbildung 5.1 Shell-Freezing in Rundkolben

Schichtstärke 70 mm
Oberfläche 38,5 cm²



Schichtstärke 9 mm
Oberfläche 253,3 cm²

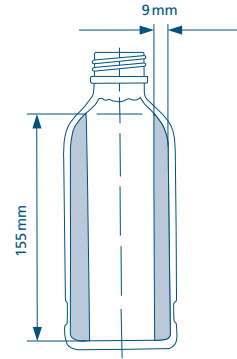


Abbildung 5.2 Spin-Freezing in Infusionsflaschen.

Wird wie in Abbildung 5.2 dargestellt z. B. in eine 500 ml Blutkonservenflasche 250 ml Substanz eingefüllt, so ergibt sich eine Schichtstärke von ca. 70 mm. Durch Drehung der Flasche in vertikaler Stellung wird die Flüssigkeit durch die Zentrifugalkraft gleichmäßig an die Innenwand der Flasche verteilt, sodass sich eine gleichmäßige Schichtstärke von ca. 9 mm ergibt.

Das Drehen erfolgt in einem Kühlbad. Das Anwenden des Spin-Freezing-Verfahrens gewährt ein homogenes und gleichmäßiges Einfrieren. Konzentrationserhöhungen, Volumenänderungen und unterschiedliche Eiskristallbildungen der Substanzen sind weitgehend ausgeschlossen.



Abbildung 5.3 Kühlbad zum Einfrieren der Rundkolben oder Weithalsflaschen unter Rotation

5.3 Erreichbare Vakuumwerte

Die Sublimationsdruckkurve – also der Zusammenhang zwischen Eistemperatur und dem sich darüber einstellenden Sublimationsdruck – hat Auswirkungen für die tägliche Praxis: In Gefriertrocknern mit einstufigem Kältesystem wird üblicherweise am Eiskondensator eine Temperatur von -55 °C erreicht. Somit ist der Sollwert des Vakuums in der Kammer bei Wasser als Lösemittel minimal $0,021\text{ mbar}$, siehe Abbildung rechts. Wird ein niedrigerer Sollwert für den Kammerdruck eingestellt, besteht das Risiko, dass das Eis am Eiskondensator desublimiert und zur Vakuumpumpe strömt. Dies ist in der Praxis zu vermeiden, da dadurch die Vakuumpumpe schaden nehmen könnte und der Wasserdampf/Lösungsmittel durch die Vakuumpumpe abtransportiert wird.

Demgegenüber ist der niedrigste Sollwert für das Vakuum bei Anlagen mit zweistufigem Kältesystem durch das Endvakuum der üblicherweise eingesetzten Drehschieberpumpen, also auf ca. $0,005\text{ mbar}$ begrenzt. Der Sublimationsdruck über dem etwa -85 °C kalten Eiskondensator stellt sich erst eine Zehnerpotenz tiefer also bei $0,0005\text{ mbar}$ ein. Eine Desublimation am Eiskondensator wird vermieden.

Die hier genannten theoretischen Werte werden sich nur in vollständig trockenen Geräten erreichen lassen. Die hier gegebenen Beispiele für die niedrigsten Sollwerte gelten für Wasser als Lösungsmittel. Bei anderen, z.B. organischen, Lösungsmitteln sind geringere Temperaturen am Eiskondensator notwendig um eine Desublimation der Lösungsmittel am Eiskondensator zu erreichen. Für die Verwendung von Lösungsmitteln gibt es spezielle Gefriertrockner mit Eiskondensatortemperaturen von -105 °C und speziellen, besonders für die Verwendung von Lösungsmitteln geeigneten Materialien.

°C	mbar	°C	mbar	°C	mbar	°C	mbar
0,01	6,110	-20	1,030	-40	0,120	-60	0,011
-1	5,620	-21	0,940	-41	0,110	-61	0,009
-2	5,170	-22	0,850	-42	0,100	-62	0,008
-3	4,760	-23	0,770	-43	0,090	-63	0,007
-4	4,370	-24	0,700	-44	0,080	-64	0,006
-5	4,020	-25	0,630	-45	0,070	-65	0,0054
-6	3,690	-26	0,570	-46	0,060	-66	0,0047
-7	3,380	-27	0,520	-47	0,055	-67	0,0041
-8	3,010	-28	0,470	-48	0,050	-68	0,0035
-9	2,840	-29	0,420	-49	0,045	-69	0,0030
-10	2,560	-30	0,370	-50	0,040	-70	0,0026
-11	2,380	-31	0,340	-51	0,035	-71	0,0023
-11	2,170	-32	0,310	-52	0,030	-72	0,0019
-13	1,980	-33	0,280	-53	0,025	-73	0,0017
-14	1,810	-34	0,250	-54	0,024	-74	0,0014
-15	1,650	-35	0,220	-55	0,021	-75	0,0012
-16	1,510	-36	0,200	-56	0,018	-76	0,0010

Sublimationsdruckkurve für Wasser

5.4 PAT-Tools zur Messung der Produkttemperatur

Der Restfeuchtegehalt des Trocknungsgutes ist im Wesentlichen abhängig von der Temperatur des Trocknungsgutes während der Nachtrocknung und von dem Endvakuum, welches während der Nachtrocknung erzielt wird.

Das Ende der Haupttrocknungsphase ist erreicht, wenn Produkttemperatur und Stellflächentemperatur annähernd gleich sind. In der Praxis beträgt die Temperaturdifferenz zwischen Stellfläche und Produkt ca. 3 K bis 5 K. Soll auch das adsorptiv gebundene Wasser aus dem Produkt entfernt werden, kann zur Nachtrocknungsphase übergegangen werden.

Die Produkttemperatur kann mit Hilfe von kabelgebundenen Produkttemperaturfühlern (Abbildung 5.4) oder mit kabellosen Produkttemperaturfühlern (Abbildung 5.5) ermittelt werden.

Abbildung 5.4 zeigt beispielhaft die Platzierung von kabelgebundenen Produkttemperaturfühlern.



Abbildung 5.4 Produktfühler in einer ca. 1 cm hoch mit Wirkstoff befüllten Rollrandflasche sowie in einem schwammartigen Produkt



Figure 5.5 Kabellose Produktfühler ohne Batterie sind bedienerfreundlich und beeinflussen nicht die Produkttemperatur

Eine grobe Aussage über das Trocknungsende lässt sich anhand des Vakuums und der Eiskondensatortemperatur machen. Der Eiskondensator wird dann nicht mehr belastet und erreicht die Endtemperatur. Der Druck in der Trocknungskammer sinkt entsprechend der Eiskondensatortemperatur.

Das Trocknungsende ist auch erreicht, wenn Proben- und Stellflächentemperatur deutlich im Plus-Bereich sind (15 bis 20 °C) und nicht mehr als 5 K voneinander abweichen. Dieses Indiz ist zuverlässiger als die Beobachtung von Vakuum und Eiskondensator.

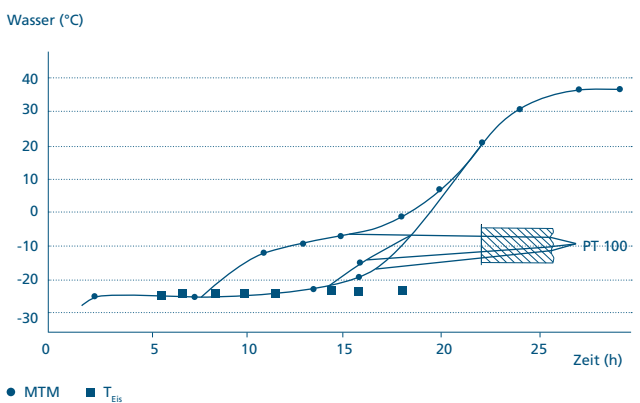


Abbildung 5.6 Einfluss der Positionierung eines Temperaturfühlers im Produkt [4]

Abbildung 5.6 zeigt den erheblichen Einfluss der aufgezeichneten Produkttemperatur in Abhängigkeit von der Positionierung des Temperaturfühlers im Vial.

Da die Proben in erster Näherung von oben nach unten durchtrocknen, zeigt der obere der drei Temperaturfühlerpositionen in Abbildung 5.6 einen Produkttemperaturanstieg bereits nach ca. 7 Stunden an. Da der Sensor durch die Wasserdampfströmung von der darunter liegenden Sublimationsgrenzfläche gekühlt wird, überschreitet die Produkttemperatur erst nach ca. 20 Stunden die 0 °C-Grenze. Der unterste der drei Fühler zeigt den korrektesten Wert an, da dort, knapp über dem Vial- oder Schalenboden das Material am spätesten trocken wird. Die mit quadratischen Symbolen dargestellte Produkttemperatur an der Sublimationsfront wurde mit dem manometrischen Temperaturmessverfahren MTMplus ermittelt.

Druckanstiegstest

Beim in der Praxis bewährten Druckanstiegstest wird das Zwischenventil (siehe Abbildung 5.7) für einen längeren Zeitraum verschlossen. Das Prinzip fußt auf einer Abtrennung der Produktkammer von dem Eiskondensator, so dass der sublimierte Wasserdampf nicht abströmen kann. Die Folge ist ein mehr oder weniger großer Druckanstieg, der in der Produktkammer gemessen wird. Bei vollständig getrocknetem Produkt wird sich hingegen das Vakuum nicht oder nur äußerst gering verschlechtern.

Das Verfahren ist im Produktionsmaßstab übliche Praxis, Voraussetzung ist eine immer gleiche Beladung des Gefrier-trockners (Anzahl und Typ der Vials bzw. Schalen). Der Druckanstiegstest wird in Trocknungsrezepten als automatisches Umschaltkriterium zwischen Haupt- und Nachtrocknung sowie zur Erkennung des Prozessendes herangezogen.

Bei empfindlichen Produkten muss die Zeitdauer des geschlossenen Zwischenventils gering, d. h. einige Sekunden, gewählt werden, um ein Kollabieren oder Schmelzen des gefrorenen Materials zu verhindern.

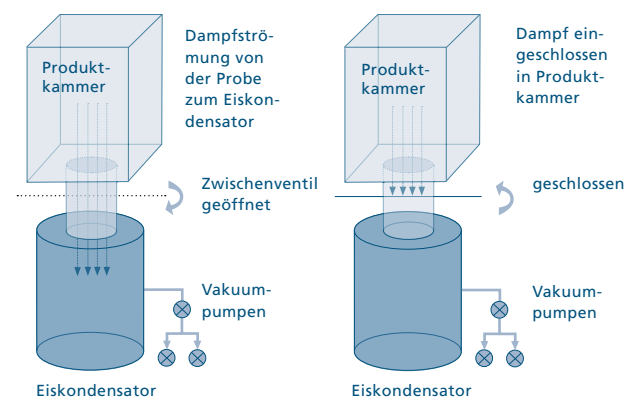


Abbildung 5.7 Prinzip des Druckanstiegstests

Manometrische Temperaturmessung

Im Gegensatz zur Messung der Produkt-Temperatur mit Sensoren in ausgewählten Vials ist die manometrische Temperaturmessung (MTM) eine nicht-invasive Technologie. Dabei wird eine für die gesamte Charge charakteristische Produkt-Temperatur und andere wesentliche Parameter während der Gefrier-trocknung, insbesondere in der Haupttrocknung, bestimmt.

Für die MTM-Messung wird die Produktkammer vom Eiskondensator für eine Zeitspanne von üblicherweise 20 ... 30 Sekunden getrennt. Durch die weiter stattfindende Sublimation und die Aufheizung der Kammer (Beheizung der Stellflächen) steigt der Druck in der Produktkammer an. Aus dem zeitlichen Verlauf des Druckanstiegs lässt sich über ein physikalisches Modell („MTM“-Gleichung nach Pikal [19]) der Druck an der Sublimationsfront und andere Prozessparameter mittels eines mathematischen Verfahrens (nichtlineare Regressionsanalyse) bestimmen. Aus diesem Druck lässt sich eine charakteristische Produkt-Temperatur aus der bekannten Sublimationsdruckkurve des eingesetzten Lösungsmittels berechnen. Über die zugrundeliegenden physikalischen Modelle können auch weitere Parameter berechnet werden.

Üblicherweise wird bei der statischen MTM-Messung die Produktkammer vom Eiskondensator für eine feste Zeitspanne getrennt. Dadurch besteht insbesondere zu Beginn der Haupttrocknung das Risiko eines unzulässigen Druck- und damit Temperaturanstiegs. Bei der durch Christ entwickelten dynamischen MTM-Messung (MTMplus) findet die Kalkulation des Drucks und der Temperatur an der Sublimationsfront bereits während der Messung also bei geschlossenem Zwischenventil statt. Da die iterative Berechnung insbesondere zu Beginn der Haupttrocknung schon nach sehr kurzer Zeit konvergiert, kann die Trennung der Produktkammer vom Eiskondensator auf einige Sekunden, z.B. 5 ... 10 Sekunden, deutlich reduziert werden. Gleichzeitig ist durch Optimierung der Kalkulation das üblicherweise notwendige schnelle Verschließen des Zwischenventils nicht notwendig, was insbesondere bei größeren Gefrier-trocknern vorteilhaft ist.

LyoBalance

Für die Prozessentwicklung und -optimierung in Pilotanlagen bietet sich die Christ LyoBalance als einzigartiges Werkzeug an.



Abbildung 5.8 Mikrowaage von Christ zur Messung von Vials und kleinen Schalen

Diese Mikrowaage arbeitet nach dem Funktionsprinzip der elektromagnetischen Kraftkompensation. Nach vom Bediener vorwählbaren Intervallen hebt die LyoBalance das Vial periodisch an. Daraus kann der Gewichtverlust, also die Menge an sublimiertem Lösungsmittel, die Sublimationsleistung und auch das Trocknungsende bestimmt werden. Der Trocknungsprozess an sich ist nicht gestört, die Waage kann an jede beliebige Position auf den Stellflächen in der Kammer angeordnet werden.

Komparative Druckmessung

Die komparative Druckmessung verwendet zwei unterschiedliche Vakuummesssonden um das Ende der Haupttrocknung zu ermitteln.

Auf eine Veränderung der Damp fzusammensetzung basiert das Prozessmonitoring über die gleichzeitige Messung des Vakuums mit der Pirani- sowie mit der kapazitiven Messsonde (komparative Druckmessung). Abbildung 5.9 zeigt beide Wirkprinzipien.

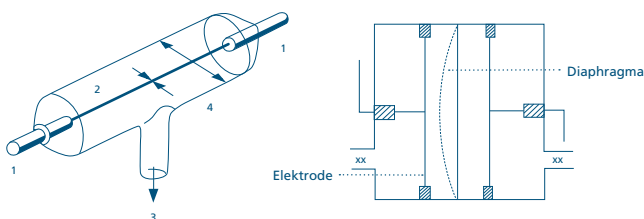


Abbildung 5.9 Prinzip der Druckmessung mit der Pirani-Sonde (links) und mit einem kapazitiven Sensor (rechts)

Das Messprinzip des Pirani-Sensors basiert auf der Druckabhängigkeit der Wärmeableitung des im Inneren befindlichen Hitzdrahts an die Umgebung. Diese Wärmeabfuhr beeinflusst den elektrischen Widerstand des Drahtes bzw. den Strom I, der bei einer konstant anliegenden Spannung U fließt ($I = U / R$). Selbstverständlich muss der indirekte Zusammenhang $I = f(\text{Vakuum})$ durch Sondenkalibrierung hergestellt werden. Die Kalibrierung ist von der Gasart abhängig, da unterschiedliche Gase/Lösungsmitteldämpfe den Wärmeübergang unterschiedlich beeinflussen, auch der Partialdruck des Dampfes beeinflusst die Druckmessung. Die übliche Kalibrierung basiert auf Luft ohne einen Anteil an Wasserdampf. Die kapazitive Sonde basiert auf der druckabhängigen Auslenkung der Membran eines elektrischen Kondensators, welche nicht von der Zusammensetzung des Mediums abhängt.

Da die Piranisonde abhängig von der Gasart misst, konkret bei hohem Wasserdampfanteil zu Beginn der Trocknung ein zu geringes Vakuum ausweist, während die kapazitive Sonde unabhängig von der Gasart arbeitet, bedeutet ein Zusammenlaufen beider Messwertkurven das Ende der Primärtrocknung. Siehe dazu auch Abbildung 5.10.

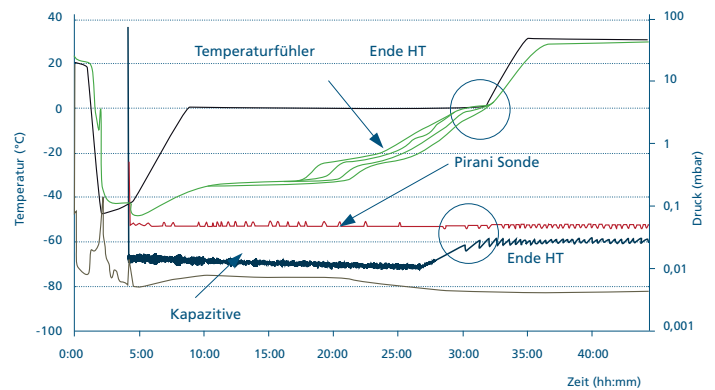
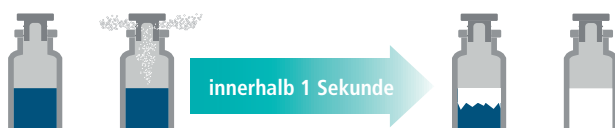


Abbildung 5.10 Trocknungsendebestimmung mit der Pirani-Sonde und mit einem kapazitiven Sensor [5]

LyoCoN

Wie in Abschnitt 4.2 erwähnt ist das Einfrieren ein wichtiger Prozessschritt, daher ist es sinnvoll hier dem Bediener ein Hilfsmittel an die Hand zu geben.

Thermodynamisch bedingt ist das Einfrieren des gleichen Produktes in vielen Vials kein paralleler Prozess, sondern ein stochastischer. Die unterschiedlich lange Unterkühlung führt zu verschiedenen Kristallstrukturen und letztendlich zu einer Inhomogenität der Trocknungsergebnisse. Das von Christ entwickelte Verfahren LyoCoN, das auf dem ice-fog-Prinzip beruht, löst durch das simultane Impfen jeden Vials mit einem Eiskristall das Erstarren schlagartig aus. Die Besonderheit von LyoCoN ist, dass der Eisnebel nicht extern erzeugt wird, sondern durch das Produkt selbst. Die am kalten Eiskondensator des Gefriertrockners zwischenzeitlich ausgefrorenen Eiskristalle werden als feinsten Eisnebel in jedes einzelne unter Vakuum stehende Vial transportiert.



LyoCam

Aufgrund der über vielen Stunden reichenden Prozesszeiten ist die Beobachtung der Trocknung praktisch kaum durchführbar. Andererseits entscheiden Prozessauffälligkeiten, die nur Sekunden oder Minuten dauern über ein gutes oder schlechtes Ergebnis. Mit der in die Prozessvisualisierung LPCplus integrierten LyoCam kann mit einer hochauflösenden Kamera fortwährend das Produkt in jedem Programmabschnitt aufgezeichnet und dokumentiert werden.



6 Zusammenfassung Prozessführung

Abbildung 6.1 gibt eine Zusammenfassung der Masterparameter für das Design eines Gefriertrocknungsrezeptes und deren Hauptabhängigkeiten.

- **Einfriertemperatur** = f (Erstarrungstemperatur)
Vakuum = f (Erstarrungstemperatur)
 → Lyo-Rx, T-Kurve, DSC, Lyo-Mikroskop
- **Stellflächentemp. Haupttrocknung** = f (Zeit, Vakuum)
 → T-Fühler, Lyo-Rx, einige Tests, Applikationshinweise Christ
- **Prozessende Haupt- und Nachtrocknung**
 → T-Fühler, Druckanstiegstest, Probennehmer, Wägezelle, komparative Druckmessung (Abbildung 5.9)

Abbildung 6.1 Wesentliche Zusammenhänge für die Gefriertrocknung

Von größter Bedeutung ist die Erstarrungstemperatur des Produktes. Diese lässt sich behelfsmäßig durch eine Temperaturaufzeichnung der Abkühlkurve im Gefriertrockner messen: Am Gefrierpunkt wird die Kurve ein Plateau haben, d. h. das Produkt kühlt sich erst dann weiter ab, wenn der letzte Flüssigkeitstropfen erstarrt ist. Alternativ kann die zuverlässige Methode der Gefrierpunktsbestimmung mit dem LyoControl, siehe Abschnitt 4.2 angewendet werden. Das Verfahren verliert etwas an Genauigkeit, wenn amorphe Strukturen vorliegen. Bei derartigen im Pharmabereich eingesetzten Formulierungen sollte mit Werkzeugen, wie z. B. der Differential Scanning Calorimetry (DSC) oder Kryo-Mikroskopen gearbeitet werden.

Die Einfriertemperatur, also die Temperatur des gefrorenen Produktes vor dem Start der Sublimation, sollte um ca. 10 K unterhalb der Erstarrungstemperatur liegen. Nach der Sublimationsdruckkurve sollte das Vakuum entsprechend dem um 10 K tieferen Wert gewählt werden.

Das während der Haupt- und Nachtrocknung ansteigende Profil der Stellflächentemperatur – notwendig zur Wärmezufuhr als Energielieferant – kann in aller Regel nur empirisch ermittelt werden. Abbildung 6.2 verdeutlicht die Abhängigkeit der Sublimationsgeschwindigkeit sowohl vom Vakuum als auch von der Stellflächentemperatur.

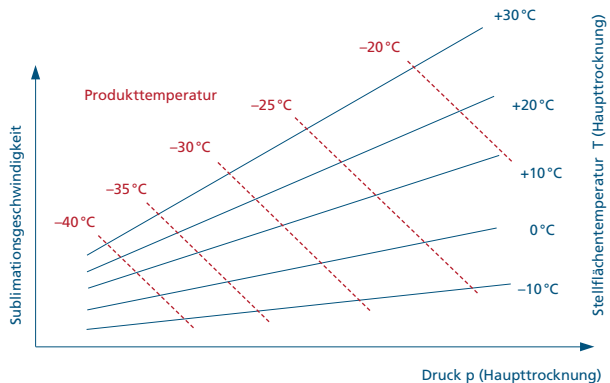


Abbildung 6.2 Abhängigkeit der Sublimationsgeschwindigkeit vom Druck p und der Stellflächentemperatur T mit den entsprechenden Isothermen der Produkttemperatur [19]

Diese Abbildung gilt wiederum nur zu einem bestimmten Zeitpunkt t, da sich die Lage der Kurvenscharen durch den Aufbau einer getrockneten, porösen Schicht (zunehmender Druckverlust) ändert. Der Ermittlung des geeigneten Temperaturprofils der Stellflächenheizung liegt ein überaus komplexes thermodynamisches Wärme- und Stofftransportproblem zugrunde. Einige empirische Tests mit Temperaturfühlern und LyoControl sind hier aufwendigen theoretischen Betrachtungen überlegen. Die Firma Christ gibt dazu im Internet (Applikationsbereich bei www.martinchrist.de, sowie auf den folgenden Seiten dieser Applikationsbroschüre) produktabhängige Vorschläge für einen ersten Versuch.

Das Prozessende der Haupttrocknung kann über Temperaturfühler, den Druckanstiegstest oder die Wägezelle bestimmt werden, siehe Abschnitt 5.4. Für die Bestimmung des Endes der Nachtrocknung sollte die sensible Methode des Druckanstiegstests verwendet werden, da sich die Produkttemperatur nicht mehr verändert und die Empfindlichkeit der Wägezelle für Messungen während der Desorption nicht immer ausreicht. Grundsätzlich können natürlich Proben während des Prozesses über so genannte Manipulatoren oder Probennehmer zur chemischen Analytik des Restfeuchtegehalts entnommen werden.

7 Weiterführende Literatur

- 1 Bockelmann, Wilhelm** *Gefriertrocknung und Lagerung von Mikroorganismen*. Christ-Gefriertrocknungsseminar, 3./4. März 2009, Osterode.
- 2 Hudel, Klaus** Probetrocknung im Versuchslabor der Fa. Christ, 12/2006.
- 3 Gieseler, H.; Lee, G.** *Influence of Different Cooling Rate on Cake Structure of Freeze Dried Samples Measured by Microbalance Technique*. Poster presentation, Controlled Release Society German Chapter Annual Meeting, München (2003).
- 4 Gieseler, Henning** *Gefriertrocknung von Pharmazeutika – Grundlagen der Formulierungs- und Prozessentwicklung*. Christ-Gefriertrocknungsseminar, 25th of June 2003.
- 5 Presser, Ingo** *Gefriertrocknung von Pharmazeutika – Stabilisierungsverfahren für empfindliche Arzneistoffe*. Christ Seminar – Gefriertrocknung mit System, 23rd of November 2005.
- 6 Knerr, Petra** Probetrocknung im Versuchslabor der Fa. Christ, 3/2008.
- 7 Diverse** Lyotrack presentation for freeze drying, given at company Martin Christ, Alcatel/Adixen 8/2006.
- 8 Franks, Felix** *Freeze-drying of bioproducts: putting principles into practice*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 45, 221–229 (1998).
- 9 Mi, J.** *Protection Mechanisms of Excipients on Lactat Dehydrogenase during Freeze-Thawing and Lyophilisation*. Doctoral Dissertation (2002).
- 10 Allison, S. D.; Chang B.; Randolph T.; Carpenter, J.** *Hydrogen bonding between sugar and proteins is responsible for inhibition of dehydration-induced protein unfolding*, Arch. Biochem. Biophys., 365, 289–298 (1999).
- 11 Cleland & Langer** *Formulation and Delivery of Proteins and Peptides*, Chapter 8, *Freeze Drying of Proteins* by Pikal M, American Chemical Society, 120–133 (1994).
- 12 Oetjen, G.W.** *Lyophilisation*. Wiley-VCH, ISBN 3-527-29571-2 (1999).
- 13 Kramer, M.** *Innovatives Einfrierverfahren zur Minimierung der Prozeßzeit von Gefriertrocknungszyklen* Dissertation Universität Erlangen (1999).
- 14 Ramott, R.; Rambhatla, S.; Pikal, M.**; *The Effect of Nucleation Temperature on the Process of Lyophilisation*. Oral Presentation at the University of Connecticut School of Pharmacy (2002).
- 15 Searls, J.; Carpenter, J.; Randolph, T.** *Annealing to Optimize the Primary Drying Rate, Reduce Freeze-Induced Drying Rate Heterogeneity, and Determine Tg' in Pharmaceutical Lyophilisation*, J. Pharm. Sci., Vol. 90, Nr. 7, 872–887 (2001).
- 16 Milton, N.** *Evaluation of Manometric Temperature Measurement as a Method of Monitoring Produkt Temperature During Lyophilization*, J. Pharm. Sci. and Techn., 57, 7–16 (1997).
- 17 Roth, C.; Winter, G.; Lee, G.**; *Continuous Measurement of Drying Rate of Crystalline and Amorphous Systems during Freeze-Drying Using an In Situ Microbalance Technique*. J. Pharm. Sci., Vol. 90, No. 9, 1345–1355 (2001).
- 18 Bedienungsanleitung Wägesystem CWS 40**, Fa. Christ Gefriertrocknungsanlagen, 10/1997, 03/2000.
- 19 Pikal, M.; Nail, S. and Tang, Xiaolin** *Automated Process Design Through Manometric Temperature Measurement – Design of a »Smart Freeze Dryer«*. Conference Presentation, Freeze Drying of Pharmaceuticals and Biologicals, Breckenridge, CO (2001).

- 20 Pikal, M.** *Lyophilisation*. In: Decker, M. ed. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2001: 1299Y1326
- 21 Fonseca, F.; Passot, S.; Trelea, C.; Marin, M.** *Impact of physical properties of bioproducts on formulation and on freeze-drying cycle development*. Vienna Congress ISPE, Sept 2006
- 22 Jiang, G.; Akers, M. et al.** *Mechanist Studies of Glass Vial Breakage for Frozen Formulations I. Vial Breakage Caused by Crystallizable Excipient Mannitol*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 61, No. 6, Nov–Dec 2007
- 23 Jiang, G.; Akers, M. et al.** *Mechanist Studies of Glass Vial Breakage for Frozen Formulations I. Vial Breakage Caused by Amorphous Protein Formulations*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 61, No. 6, Nov–Dec 2007
- 24 Tang, X.; Pical, M. J.** *Design of freeze drying for pharmaceuticals: practical advice*. Pharm. Res., 21(2): 191–200 (2004)
- 25 Carpenter, J. F.; Pikal, M. J.; Chang, B. S.; Randolph, T. W.** *Rational design of stable lyophilized protein formulations: some practical advice*. Pharm Res. 1997; 14:969Y975.
- 26 Tang, X. C. M.; Nail, S. L.; Pikal, M. J.** *Evaluation of Manometric Temperature Measurement, a Process Analytical Technology Tool for Freeze-drying: Part II Measurement of Dry-layer Resistance*. PharmaSciTech 2006; 7(4) Article 93.
- 27 Chang, B. S.; Fischer, N. L.** *Development of an Efficient Single-step Freeze-Drying Cycle For Protein Formulations*. Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 6, 1995.
- 28 Presser, I.; Denking, N.; Hoermann, H.; Winter, G.** *New methods in the monitoring of freeze drying processes: Validation of the microbalance*. Central European Symposium Pharmaceutical Technology Conference, Vienna 2001
- 29 Presser, I.; Denking, N.; Hoermann, H.; Winter, G.** *New methods in the monitoring of freeze drying processes: near infrared spectroscopy determination of residue moisture during freeze drying*. Protein Stability Conference, Breckenridge, Colorado 2002

Die Abbildung von Gefriertrocknungsvorgängen über ein Prozessmodell ist sehr schwierig, da es sich um komplexe Wärme- und Stofftransportvorgänge handelt.

Algen

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich, Erstarrungspunkt EP	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
-35°C, einfrieren in LN2 günstig	-15 bis -25°C	Weithalsflaschen, Schalen	A	$T_{Eis} = T_{EP} - 10^\circ C$ $p_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,630–0,220 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-10°C/4h, 0°C/4h, +10°C/4h, +20°C/12–24h	6–24h	nicht notwendig

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- wässriges Material (wird nicht vorentwässert oder vorbehandelt), struppige Konsistenz
- stark hygroskopisch
- je nach Süß- oder Salzwasserart unterschiedliche EP's

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte/

Branche der GT-Nutzer

- Lebensmittelindustrie (Beimischung als Geschmacksträger, hoch proteinhaltig)
- Kosmetik

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Es ist meist effizienter, einige Optimierungsversuche mit dem jeweiligen Produkt zu machen. Dazu sollen diese Anwendungsbeispiele eine Basis sein.

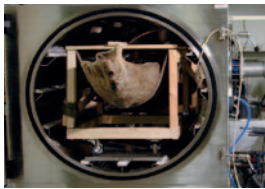
Bücher, Archäologische Funde

z. B. Holz, Textil, Leder

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Eutektischer Bereich	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
Bücher: Gefrieren in der Tiefkühltruhe bei -10°C , Arch. Funde: -30°C	ca. 0°C bis -3°C	Stahlschrank/Kammer, Plexiglas-Röhre	B	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^{\circ}\text{C}$ $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ → Eisdrukckurve = 2,560–1,980 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-30°C / 10h, je 10h um 5°C erhöhen, oft jedoch keine Beheizung über die Stellflächen möglich	$t = 3-8$ Tage, je nach Objekt, (bei archäologischen Funden auch einige Wochen) Trocknungsende über Druckanstiegsmessung, Barometer am Schrank	bei Büchern keine Nachtrocknung



Spezialtrockner für archäologische Funde, hier bestückt mit einem Wikinger-Einbaum

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Bücher müssen aufrecht stehen (Gestell), da sonst kein Dampf-Abtransport möglich
- Wärmeübergang auch in »Panzerschrank« möglich und erfolgreich, nahe am eutektischen Punkt arbeiten!
- Heizung bei Büchern schädlich (Verformung wegen ungleichmäßiger Trocknung), Infrarot-Beheizung wäre möglich (Strahler an Rückseite des Schanks)
- möglichst gleichgroße Objekte, damit gleichmäßige Trocknung erfolgt zum Beispiel Ordner

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Wiederherstellung, Restauration, Bsp.: durchfeuchtete Baugenehmigungen in Behörden nach Wasserschäden

Branche der GT-Nutzer

- Büchereien, Museen, Behörden

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Bakterien, Viren, Fungi, Impfstoffe (Vaccine)

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich, Erstarrungspunkt EP	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
-50°C und tiefer	-40°C und tiefer	Rollrandfläschchen, Vials, Ampullen, Schalen	A bzw. Epsilon im Produktionsbereich	$T_{Eis} = T_{EP} - 10^\circ C$ $p_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,040 mbar und tiefer

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-50°C/5h, zunächst je 5h um 5°C erhöhen (4-5x), dann Zeitintervalle schrittweise auf 3h und 1,5h verringern, LyoControl sehr empfehlenswert	24-48h	nur in Ausnahmefällen (kann vermindert werden)



Verschiedene Bakterienkulturen in vakuumdicht verschlossenen und gebördelten Rollrandfläschchen

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Anlagen im Laborbereich:
Desinfektion (H_2O_2) und Gassterilisation (möglich)
- Desinfektion/Dekontamination:
Flüssigreinigung (Alkohol, etc.) danach ist ein Vorhandensein von Keimen noch möglich. Für Plexiglas werden spezielle Reiniger empfohlen
- Anlagen im Produktionsbereich müssen meist dampfsterilisierbar sein
- Sterilisation: mit Dampf $> 121^\circ C$, vollständige Keimreduktion
- Arbeiten nach GMP (Good Manufacturing Practices) und FDA (Food and Drug Administration)-Bestimmungen üblich

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- für Mensch- und Tierimpfung
- Ampullen werden unter Vakuum mit Abschmelzbrenner verschlossen
- Vials werden unter Vakuum oder N_2 -Atmosphäre durch spezielle Verschlussvorrichtung (Zubehör) verschlossen (Vakuum von 800 mbar) verhindert zu starke Luftdiffusion in das verschlossene Vial während der Lagerung und genügt, um Probe steril zu halten

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Blumen, Fische

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Eutektischer Bereich	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
Tiefkühltruhe: -35°C , eut. Bereich kaum bestimmbar (höchstens nach Homogenisierung)	bis -15°C	siehe Bücher, großvolumige Kammern	B	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^{\circ}\text{C}$ $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,630 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung	Zeitdauer der Nachtrocknung
entfällt, siehe Bücher	1 d bis 1 Woche (je nach Objektmessungen)	minimal	3h–10h



Gefriergetrocknete und anschließend mit einem Schutzlack behandelte Fische

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Kein Temperatur-Profil erforderlich
- Fisch: Innereien entnehmen, um Schichtstärke zu reduzieren
- Blumen: werden umgekehrt in Gestellen aufgehängt
- Anmerkung: Gewebe (Körperflüssigkeit) enthält CaCl_2 , so dass Organismen Kälte vertragen und folglich die Gefrierpunkte recht niedrig sind

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Fisch: Angler, Kunstobjekte, Anschauungsmaterial (Schulen)
- Blumen: stark wasserhaltige, fleischige Sorten (Wasserpflanzen) für Deko-Zwecke

Branche der GT-Nutzer

- Fisch: Restauratoren, Angler,
- Blumen: Gärtnereien, biologische Institute, generell kleinere Firmen



Blumensamen nach der Gefriertrocknung

* Erläuterungen

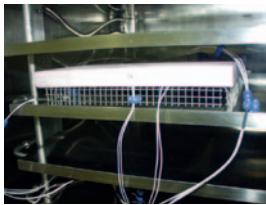
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Collagen, Gewebeprobe, Thymus

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich, Festpunkt T_{FP}	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
in LN2 oder auf der Stellfläche vorgekühlt Collagen: -45°C	Collagen: rund -35°C , Gewebeproben: -56°C (CaCl_2 -haltig)	spezielle Schalen, Sonderformate (LxB, Vertiefungen)	A	$T_{Eis} = T_{FP} - 10^{\circ}\text{C}$ $p_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,070 mbar bis 0,0047 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-30°C / 5h, zunächst je 5h um 5°C erhöhen (5–6x), dann Zeitintervalle auf 2h verringern	36 h	erforderlich, um Kapillarwasser zu entfernen, Endvakuum der Pumpe (bis $1 \cdot 10^{-3}$ mbar)



Collagenplatte während einer Probetrocknung

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Abkühlgeschwindigkeit $\geq 1^{\circ}\text{C}/\text{min}$
- Schädigung der Zellwände durch Gefrierschutzmittel vermeiden (verdrängen Wasser in der Zellwand und verhindern Denaturierung)
- moderat heizen, um Antauen (Zellen platzen!) zu vermeiden

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Collagen für Kosmetik, sitzt zwischen Ober- und Unterhaut (Feuchtespender, Zellerneuerung)
- Gewebe für Transplantate (Knochen, Adern, Duren [Kopfhaut] Aortaklappen) sind lyophilisiert erhältlich

Branche der GT-Nutzer

- Ärzte, Kliniken, Schönheitsfarmen, zunehmende Applikation

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Früchte, Gemüse, Fleisch

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Eutektischer Bereich	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
Früchte, Gemüse: -35°C ; Fleisch: -40°C	-25°C	Schalen	B	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^{\circ}\text{C} (= -35^{\circ}\text{C})$ $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,220 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung	Zeitdauer der Nachtrocknung
Früchte, Gemüse: $0^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $10^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $20^{\circ}\text{C}/16-24\text{h}$ Fleisch: $-10^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $0^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $+10^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $+20^{\circ}\text{C}/12-24\text{h}$	24–36 h	Kostenfrage, normalerweise nicht erforderlich	optional



Gefriertgetrocknete tropische Früchte (Arillens)



Externes Verfrieren von Trüffeln in der Gefriertruhe



Verschiedene Lebensmittel, die ebenfalls gefriertgetrocknet werden

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Fleisch wird auf eine Kantenlänge von rund 1 cm zerkleinert (stückig)
- die Verpackung der gefriergetrockneten Produkte muss luft-, dampf-, sowie gasdicht sein

Zusatzinformationen

- wenn der Kilo-Preis > 10 Euro (Marktpreis) liegt, wird Gefriertrocknung interessant,
- Abschreibungszeit für Gefriertrocknungsanlagen mindestens zehn Jahre
- eine Verdoppelung der Kapazität (Durchsatz) bedeutet eine Reduzierung um 10 bis 20 Prozent der spezifischen Herstellkosten
- 1/10 der Menge des frischen Produktes haben als gefriergetrocknete Substanz die gleiche Aromaintensität

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Früchte: Babynahrung, Milchindustrie (Aromatisierung von Milchprodukten),
- Gemüse: Küchenkräuter
- Fleisch: nur als Geschmacksgeber (granuliert, Zerkleinerung tiefgefroren in Mühlen)

Branche der GT-Nutzer

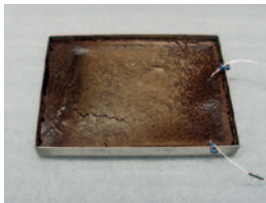
- Lebensmittelindustrie
- Lohnrockner

Gelatine

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich, Erstarrungspunkt EP	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
auf -25 bis -30°C	weniger als -20°C	Schalen	A	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^{\circ}\text{C}$ $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ \rightarrow Sublimationsdruckkurve $=$ kleiner $0,370$ mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
empfindlich, schrittweise Erwärmung unbedingt notwendig $-10^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $0^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $+10^{\circ}\text{C}/4\text{h}$, $+20^{\circ}\text{C}/12-24\text{h}$	24–48 h	nein



Gefriertrocknung von Lecithin mit Neigung zur Hautbildung

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- zähflüssiges Material, Hautbildung möglich und kritisch für Prozess
- hygroskopisch
- der entstehende Kuchen wird dann vermahlen

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte/

Branche der GT-Nutzer

- Zwischenprodukt für die pharmazeutische Industrie (Trägermaterial, Füllstoff), Lebensmittelbereich (Bindemittel)

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Gelee Royal, Honig

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich, Erstarrungspunkt EP	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
nach Verfahren A und C, vorgekühlte Stellflächen, schockartiges Einfrieren i. d. R. auf -40 °C	bis -40 °C	Schalen	A	$T_{Eis} = T_{EP} - 10\text{ °C} (= -35\text{ °C})$ $p_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = bis 0,040 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-30 °C / 5h, zunächst je 5h um 5 °C erhöhen (5 bis 6x), dann Zeitintervalle auf 2h verringern	24–36 h	fallweise

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- für den Produktionsmaßstab sind Einkammeranlagen gut geeignet
- Produkt ist stark hygroskopisch, schnell verpacken
- aroma- und zuckerhaltige Stoffe neigen zur Hautbildung während der Trocknungsvorganges

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Arznei, Nahrungsergänzungs- und Stärkungsmittel

Branche der GT-Nutzer

- Pharmafirmen, Privatiers

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Keramische Pulver

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich, Erstarrungspunkt EP	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
bis -20°C , separat oder in Anlage	weniger als -10°C (d.h. 0 bis -10°C)	Schalen oder Formen	A	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^{\circ}\text{C}$ $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ → Sublimationsdruckkurve = 1,030 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
$-10^{\circ}\text{C} / 4\text{h}$, $0^{\circ}\text{C} / 4\text{h}$, $+10^{\circ}\text{C} / 4\text{h}$, $+20^{\circ}\text{C} / 12\text{--}24\text{h}$, schrittweises, rasches Erwärmen möglich, bis $+80^{\circ}\text{C}$	2–24 h	nein



Zylinder aus poröser Spezialkeramik (Zwischenstufe, kein fertiges Produkt)

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Ausgangsmaterial ist Keramikpulver und Bindemittel

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte /

- *Branche der GT-Nutzer*
- Einsatz z. B. als keramische Basis-Struktur für Compound-Werkstoffe

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Klärschlamm, Bodenproben

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich (>Festpunkt)	Gefäß für die GT	Verfahren B	Vakuum Haupttrocknung
bei rund -35°C	-25°C	Schalen, mit Sieben wegen Rückhalt feinsten Schluffpartikel	B	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^{\circ}\text{C}$ (= -35°C) $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ → Sublimationsdruckkurve = bis 0,220 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung	Zeitdauer der Nachtrocknung
$0^{\circ}\text{C}/6\text{h}$, $30^{\circ}\text{C}/18\text{h}$	KS: 24 h Boden: 24–36 h	nicht notwendig	entfällt

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Material der Schalen: Al (größere Verformung) oder Edelstahl, bei Schwermetall-Bestimmung evtl. teflonisiert
- Produktsiebe bei feinkörnigen Böden einsetzen
- In DIN 38414/22 (Probenvorbereitung) sind Angaben zum wirtschaftlichen Arbeitsdruck, zum Sicherheitsdruck, zur Notwendigkeit des Drucksteuerventils, der beheizbaren Stellfläche sowie generell zur Probenvorbereitung enthalten)

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Analytiklabors, Umweltabteilungen der Industrie
- Altlastenbeurteilung

Branche der GT-Nutzer

- Umweltämter, Analytik-Labors, Kläranlagen, Wasserverbände

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Mikrobiologische Produkte, fermentierte Produkte

z. B. Proteine (= Eiweiß), Enzyme, Blutserum, Blutplasma, andere Blutderivate (Albumin, Fibrinogen, Faktor 8 und 9)

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich (Festpunkt)	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
200–500ml Spinfreezing (in senkrecht eintauchenden Flaschen, mit entsprechenden Kühlbädern)	–13 bis –35°C	5–500ml Flaschen, Schalen (Albumin)	A Epsilon-Anlagen Soletemp.	$T_{Eis} = T_{EP} - 10^\circ C$ $p_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = bis 0,770–0,070 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung	Zeitdauer der Nachtrocknung
–30°C / 5h, zunächst je 5h um 5°C erhöhen (z. B. 3x), dann Zeitintervalle auf 2h verringern	24h (bei 1cm)	nicht mit max. Vakuum, so einstellen, dass Restfeuchte 2–5%, (Kunden-know-how)	2–4h

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Einfriervorgang: LyoControl empfohlen,
- max. Produkttemperatur 30°C (Denaturierung bei max. 37°C),
- unter Vakuum verschließen, jedoch Risiko der Luftdiffusion nach innen (besser Verschluss nach N₂-Begasung, siehe Foto)

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Blutderivate zu Injektionszwecken

Branche der GT-Nutzer

- Rotes Kreuz, Pharmafirmen

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Milchprodukte

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich (>Festpunkt)	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
Shell-Freezing (Rundkolben) Spin-Freezing (Zylinderförmige Flaschen), Minimum -25°C	-13°C (Kuhmilch)	Schalen, Rundkolben, Weithalsflaschen	B	$T_{Eis} = T_{EP} - 10^\circ C = -23$ $P_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,770 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
0°C/5h, dann auf +25 bis +30°C erhöhen	24h	keine Nachtrocknung notwendig



Joghurt in Flüssigform und gefriergetrocknet



Trocknung von Joghurt in Edelstahlschalen

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- keine, unempfindliches Produkt,
- Einkammeranlagen im Produktionsbereich sehr gut einsetzbar

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Stutenmilch (Heilmittel, wertvolle Vitamine), Ziegenmilch, Kamelmilch (Emirate), Muttermilch

Branche der GT-Nutzer

- Stutenmilchfarmen, Apotheker, die weiteren Bereich beliefern wollen

* Erläuterungen

Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Nukleinsäuren, Peptide

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich, Erstarrungspunkt EP	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
bis -40°C	bis -30°C	Nukleinsäuren: Kolben Peptide: Schalen, Kolben, Vials, Ampullen	A (Nukleinsäuren) A und B (Peptide)	$T_{Eis} = T_{EP} - 10^\circ\text{C}$ $p_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,120 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-30°C / 5h, zunächst je 5h um 5°C erhöhen (5-6x), dann Zeitintervalle auf 2h verringern, oftmals unproblematischer Trocknungsverlauf, d.h. rascheres Aufheizen möglich	24-36h	fallweise



Gefriergetrocknete Peptide in gebördelten Rollrandflaschen

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Material hygroskopisch
- im Produktionsbereich Anlagen mit automatischer Reinigung (CIP), fallweise dampfsterilisierbar

Kurzbeschreibung des Marktes

*Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte/
Branche der GT-Nutzer*

- Pharmazie (additiv, weniger Wirkstoff)

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Organische Lösungsmittel

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich (>Festpunkt)	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
zunächst LM abdampfen durch RVC	unter -50 °C möglich	Schalen teilweise auch Kolben- trocknung (besonders ACN-Wasser-Gemische)	B	Produktabhängig

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung ($T_{s,f}/t$)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
T_{Fp} , -10 °C , Achtung: partielles antauen vermeiden, wenn Porenstruktur der Probe wichtig ist	bei der Vielzahl der unterschiedlichen Stoffe nur experimentell bestimmbar (s. u.)	produktabhängig

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Sublimationsdruckkurve der LM betrachten,
Sublimationsdruckkurve für Wasser nicht anwendbar

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Spezialmarkt, Aufbereitungsprozesse Pharmaindustrie,
Naturstoffgewinnung

Branche der GT-Nutzer

- Chemie- u. Pharmaindustrie, Markt der Spezialapplikationen
zunehmend

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Pflanzenmaterial

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich (>Festpunkt<)	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
-10°C (fallweise bis -40°C) A, Tiefkühltruhe, selten LN ₂	-10°C (fallweise bis -30°C)	Schalen, Gestelle	A und B	$T_{Eis} = T_{EP} - 10^\circ C$ $p_{HT} = f(T_{Eis})$ → Sublimationsdruckkurve = 1,030–0,120 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{sf}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-10 bis -15°C / 5h, zunächst je 5h um 5°C erhöhen (5–6x), dann Zeitintervalle auf 2h verringern	36h	fallweise



Schock-Einfrieren von Pflanzenpollen in einem Laborgefrier-trockner unter Zuhilfenahme von LN₂

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Pflanzenmaterial ist meist unempfindlich
- auf Wärmeübertragung achten, Stellflächen können wegen kleiner Kontaktfläche relativ schlecht Wärme übertragen, gut einsetzbar sind Plexiglashauben wegen Einstrahlung
- derartige Kammern können nach Bedarf gefertigt werden

Kurzbeschreibung Anwendung

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Lagerhaltung anstelle teurer und Raum beanspruchender Gefrierschränke
- Strukturuntersuchung von Gewebe, Membranen
- Inhaltsstoffanalytik (anschließend Extraktion)

Branche der GT-Nutzer

- Hochschulinstitute
- Agrarchemie

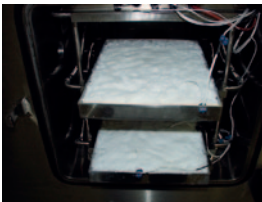
* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Polymere, Tenside

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich (>Festpunkt)	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
bis -40°C	-2 bis -30°C	Schalen	A	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^{\circ}\text{C}$ $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ → Sublimationsdruckkurve = 2,170–0,120 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
$-30^{\circ}\text{C}/5\text{h}$, zunächst je 5 h um 5°C erhöhen (5–6x), dann Zeitintervalle auf 2 h verringern	36 h	fallweise, bei niedriger erf. Restfeuchte



Trocknung von Polymeren

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Achtung, ggf. noch Lösungsmittel enthalten (erniedrigte Erstarrungspunkte), meist werden diese jedoch vorher abgedampft
- Sonderbedingungen: aggressive Starterbestandteile erzeugen HS; Edelstahl 1.4571 nur bedingt beständig
- viskose, honigartige Lösungen

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte/

Branche der GT-Nutzer

- Qualitätskontrolle
- Anwendung auch im Produktionsmaßstab

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader

Urin / Stuhl, Rückstandsanalytik

Verfahrenstechnik (Übersicht)

Einfrieren	Erstarrungsbereich (<Festpunkt>)	Gefäß für die GT	Verfahren A / B	Vakuum Haupttrocknung
-40°C	-30°C	in Kolben und Schalen	A und B	$T_{\text{Eis}} = T_{\text{EP}} - 10^\circ\text{C}$ $p_{\text{HT}} = f(T_{\text{Eis}})$ → Sublimationsdruckkurve = 0,120 mbar

Temp. der Stellfläche während der Haupttrocknung (T_{SF}/t)	Zeitdauer der Haupttrocknung	Vakuum Nachtrocknung
-30°C/5h, zunächst je 5h um 5°C erhöhen (z. B. 5–6x), dann Zeitintervalle auf 2h verringern	36–48h	fallweise

Verfahrenstechnik (Besonderheiten)

- Produkte neigen zum Antauen und Aufschäumen
- Produkte sind stark hygroskopisch, müssen direkt verpackt werden (Beutel, Gläser)
- Produkte nach GT nicht bis wenig riechend

Kurzbeschreibung des Marktes

Einsatzbereich der gefriergetrockneten Produkte

- Rückstandsanalytik in der Medizin

* Erläuterungen	
Verfahren A Ein-Kammer-Verfahren	(Einfrieren und) Trocknung innerhalb der Eiskondensatorkammer
Verfahren B Zwei-Kammer-Verfahren	Einfrieren separat (z. B. Gefrierschrank), Trocknung außerhalb des Eiskondensators, z. B. mit Plexiglashaube
Epsilon	Anlagentyp mit rechteckiger Produktkammer und flüssigkeitsdurchströmten Stellflächen, Frontlader



**Martin Christ
Gefriertrocknungsanlagen GmbH**

An der Unteren Söse 50
37520 Osterode am Harz

Tel. +49 (0) 55 22 50 07-0
Fax +49 (0) 55 22 50 07-12

info@martinchrist.de
www.martinchrist.de