



IN ZUSAMMEN-
ARBEIT MIT
 **CHRIST**



OMNILAB

WISSEN KOMPAKT

Gefriertrocknung mit System

Grundlagen, optimierte Prozessführung und Anwendungen

FLEXIBEL. VERLÄSSLICH. PERSÖNLICH.

Einleitung

Die Gefriertrocknung oder Lyophilisation ist die produktschonendste Methode, Materialien zu trocknen. Das physikalische Phänomen der Sublimation bedeutet einen direkten Übergang vom festen in den dampfförmigen Zustand, unter Umgehung des flüssigen Aggregatzustandes. Das gefrorene Produkt wird somit unter Vakuum getrocknet, ohne dabei aufzutauen.

Das Verfahren bietet ein weites Feld von Anwendungsmöglichkeiten:

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

Die Gefriertrocknung wird für mehr als 30 verschiedene Substanzkategorien bzw. Materialien genutzt. Die bedeutendsten Märkte sind jedoch die Lebensmittelindustrie, insbesondere bei der Haltbarmachung von Lebensmitteln und der Einsatz im Bereich der Pharma- und Biotechnologie. Während Lebensmittel (z. B. Nescafé) die mengenmäßig bedeutendste Anwendung für Gefriertrocknung sind, erfordern Biotech- und Pharmaprodukte (z. B. Impfstoffe) Geräte und Anlagen nach höchstem Qualitätsstandard.

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 Trocknungsgang am Markt erhältlich.

Die gängigen Laborgefriertrocknungsanlagen verfügen i.d.R. über eine Eiskondensatorkapazität von 2 bis 24 kg. Dabei handelt es sich meist um luftgekühlte Kältesysteme. Darüber hinaus gibt es aber auch Pilotgefrier- trocknungsanlagen mit einer Kapazität bis 16 kg und große Produktions- gefrier- trocknungsanlagen mit Kapazitäten bis über 1000 kg.

Grundlagen

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. Letzterer verläuft so rasch, dass sich keine sichtbare Flüssigkeitsphase bildet.

Das Prinzip der Sublimation wird im Folgenden anhand des Zustandsdiagramms (Dampfdruckkurve) von Wasser ausführlicher erläutert. In der Praxis wird der Prozess überwiegend mit wässrigen Systemen vollzogen, doch auch die Gefriertrocknung mit speziellen Lösemitteln gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Die Dampfdruckkurve in Abb. 1 beschreibt den Phasenübergang der jeweiligen Substanz, in Abhängigkeit von Druck und Temperatur. Beispielsweise zeigt sie das Sieden von Wasser bei genau 100 °C unter Atmosphärendruck. Niedrigere Drücke bewirken eine Herabsetzung dieses Siedepunkts (Prinzip der Vakuumdestillation), größere hingegen eine Siedepunkterhöhung (Ursache der rascheren Garzeit im Dampfkochtopf).

p Druck in bar

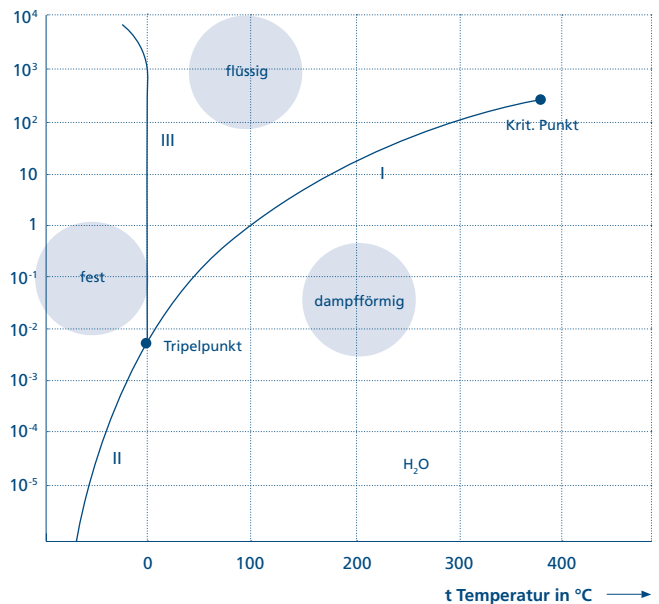


Abb. 1: Phasendiagramm von Wasser

Ist der Druck höher als 6,11 mbar durchläuft H₂O bei Temperaturerhöhung bzw. -senkung alle drei Aggregatzustände (fest, flüssig, gasförmig). Bei exakt 6,11 mbar treffen Schmelz-, Dampf- und Sublimationsdruckkurve in einem Punkt, dem Tripelpunkt, zusammen. In diesem Punkt treten alle drei Zustände gleichzeitig auf. Unterhalb dieses Punktes (Druck < 6,11 mbar) geht H₂O dagegen direkt vom festen in den gasförmigen Zustand über.

Aufbau einer Gefriertrocknungsanlage

Grundsätzlich besteht ein Lyophilisator aus dem Rezipienten (Produktkammer), aus dem Abscheider für Wasserdampf (Eiskondensator) sowie einer Auspump- einrichtung (Vakuumpumpe). Die Grundkomponenten einer Gefriertrocknungs- anlage sind:

- Vakuum-Trocknungskammer
- Vakuumpumpe zum Absaugen der Luft aus der Trocknungskammer („Gaspumpe“)
- Eiskondensator mit Temperaturen von -55 bis -105 °C (je nach Anlagentyp) zum Absaugen des Wasserdampfes aus der Kammer („Dampfpumpe“)
- Beheizbare bzw. nicht beheizbare 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.



Abb. 2: Gefriertrockner mit

Acrylglas-Trocknungskammer (a)

und Gummiventilen (f)

Sowohl bei Laboranlagen als auch im Produktionsbereich wird zwischen Ein-Kammer- und Zwei-Kammer-Systemen unterschieden. Hier wird lediglich der Labormaßstab dargestellt.

Wie Abbildung 3 zeigt, wird bei dem Ein-Kammer-System sowohl das Gefrieren als auch die anschließende Trocknung des Produktes im Eiskondensatorraum durchgeführt. Das Gefrieren der Probe wird durch die niedrige Temperatur des Eiskondensators ($-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei einstufigen Anlagen bzw. $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ bei zweistufigen Anlagen) bewirkt. Dabei kann der Innenraum bis auf ca. -20 bzw. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt werden. Eine deutliche Verbesserung der Kälteübertragung vom Eiskondensator auf die Probe kann der Einsatz eines Ventilators während der Gefrierphase bewirken. 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 dargestellte Verschlussvorrichtung ermöglicht das Verschließen von Rollrandfläschchen nach Trocknungsende unter Vakuum oder Inertgas, so dass die gefriergetrocknete Probe gewissermaßen zusätzlich vakuumversiegelt ist.

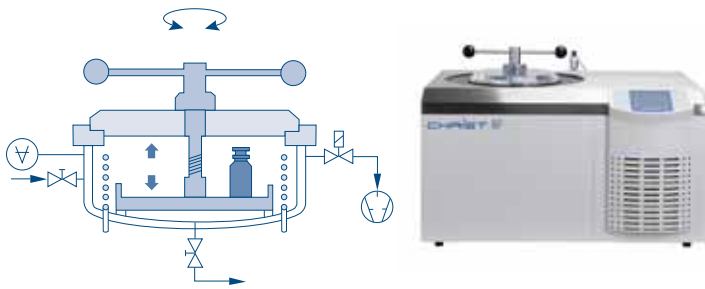


Abb. 3: Laboranlage in der Funktion als Ein-Kammer-System

Die in Abbildung 4 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 einer identisch eingesetzten Grundanlage. Zudem 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 in der Kühltruhe oder einem Gefrierschrank vorgefroren werden müssen. Nach Überführung auf den Gefriertrockner und Aufsetzen der Acrylkammer wird die eigentliche Sublimation gestartet.

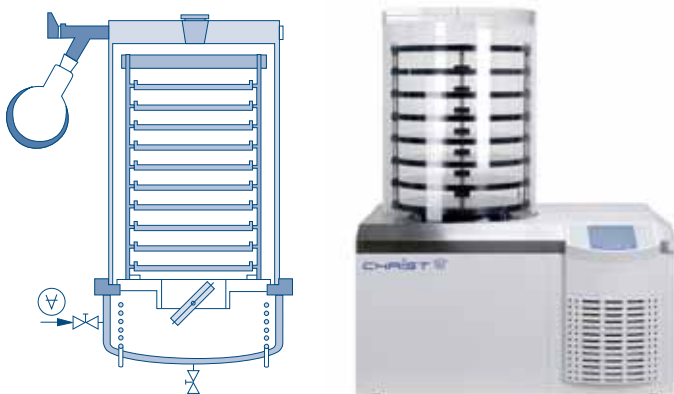


Abb. 4: Laboranlage in der Funktion als Zwei-Kammer-System

Prozessführung

Vor der Beladung mit einem neuen Produkt müssen eventuelle Wasserrückstände vom vorigen Lauf aus der Eiskondensatorkammer entfernt werden. Anschließend werden Ablass- und Belüftungsventil geschlossen. Eine Schichtstärke des Produktes von 1 bis 2 cm sollte nicht überschritten werden, da sonst die Trocknungsdauer ungünstig beeinflusst wird.

Wie bereits erwähnt, erfolgt das Gefrieren des Gutes in kleinen Mengen innerhalb der Eiskondensatorkammer (Verfahren inside) oder separat in einer Tiefkühltruhe (Verfahren outside). Das Trocknen des Produktes in Rundkolben oder Weithals-Filterverschlussflaschen bietet den Vorteil, dass diese Gefäße separat an das Gerät an- oder abgehängt werden können, ohne den Trocknungsprozess der übrigen Flaschen zu stören. Wie der Punkt „Praxisaspekte“ verdeutlicht, kann die für die Trocknungsdauer wichtige Schichtstärke erheblich reduziert werden, in dem das Einfrieren nicht statisch, sondern unter Rotation erfolgt. Dabei wird unter Ausnutzung der Zentrifugalkraft eine gleichmäßige Eisschicht im Inneren der Glasgefäße erzeugt. Bei separatem Gefrieren ist es vor allem bei geringen Füllmengen zweckmäßig die Stellflächen mit vorzukühlen, um ein partielles Antauen während der Evakuierung zu vermeiden.

Nach dem Gefrieren sollte das Gerät eine 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 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, der Trockner also mit einem Vakuum beaufschlagt. Die Haupttrocknung wird gestartet (siehe Abb. 5).

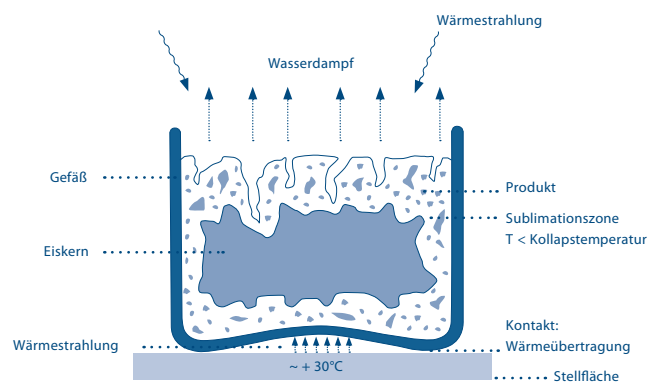


Abb. 5: Wirkungsweise der Gefriertrocknung in einer Produktschale

Nach Abschluss der Haupttrocknung erfolgt optional die Nachtrocknung. Diese wird meist dann angewendet, wenn eine minimale Restfeuchte erhalten bleiben soll. Für diesen Schritt gelten andere thermodynamische Gesetzmäßigkeiten als für die eigentliche Sublimation. Es handelt sich im physikalischen Sinne um eine Desorption, d.h. die Entfernung von adsorptiv gebundenem Restlösemittel. Eine Eisphase sollte nicht mehr vorhanden sein. Die Nachtrocknung wird bei tiefst möglichem Enddruck in der Anlage durch-

geführt, in der Regel unterstützt durch eine angehobene Stellflächen-temperatur (z. B. von 20 auf 30 °C), um das Austreiben der nur noch in dünnen Schichten auf den Porenoberflächen vorliegenden Lösemittelmoleküle zu erleichtern.

Der tiefst mögliche Enddruck für die wirksamste Desorption, der sich in der Trocknungskammer einstellt, ist von der Eiskondensatortemperatur (entsprechend der Dampfdruckkurve über Eis) abhängig sowie vom Endvakuum der eingesetzten Vakuumpumpe. Um ein Schmelzen des Produktes während der Trocknung zu vermeiden, wird empfohlen, das entsprechende Vakuum ca. 10 °C niedriger als die Erstarrungstemperatur (eutektischer Punkt oder Glaspunkt) einzustellen. Im Bereich der auf Effizienz und Zeitersparnis ausgerichteten Produktion, von z. B. von Pharma-Wirkstoffen, wird man bestrebt sein, möglichst nah am Erstarrungspunkt zu arbeiten (bis zu nur 2 °C niedriger). Derartige Prozesse müssen durch eine gute Produktkenntnis und ausgiebige Tests im Pilotmaßstab abgesichert sein.

Um den Sublimationsprozess in Gang zu setzen, muss dem Produkt in irgend-einer Form Energie zugeführt werden. Dies erfolgt bei der Trocknung in Rundkolben und Weithalsflaschen durch die sehr viel wärmere Umgebung (direkte Kontaktwärme), bei unbeheizten Stellflächen durch Wärmeeinstrahlung aus der Umgebung und bei temperierbaren Stellflächen direkt durch die Stellflächen selbst.



Abb. 6: Ordnungsgemäß getrocknetes Produkt (links) und angetautes verspritztes Produkt (rechts)

Nach Prozessende wird die Trocknungskammer über ein Gummi- oder das Belüftungsventil belüftet. Es ist auch möglich die Anlage über das Belüftungsventil mit Stickstoff oder einem anderen Inertgas zu „belüften“. Anschließend wird die Anlage abgeschaltet und das Produkt entnommen.

Das Abtauen des Eiskondensators erfolgt bei Raumtemperatur, Heißgasfunktion oder mit warmem Wasser. Die Eiskondensatorkammer darf max. bis zur Hälfte mit Wasser gefüllt werden. Beim Abtauen des Eiskondensators mit Wasser ist unbedingt darauf zu achten, dass kein Wasser in den Rohranschluss für die Vakuumpumpe und Vakuummesssonde gelangt.

Über das Ablassventil wird das Kondensat und 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.

Bei lösungsmittelhaltigem Ausgangsmaterial oder Material mit hoher Salzkonzentration kann ein Auftauen während des Trocknungsprozesses möglich sein

(deutlich zu beobachtendes Aufschäumen). Dann ist es erforderlich, das Material möglichst tief einzufrieren, z. B. in Flüssigstickstoff.

Ausgangsmaterial mit hoher Lösungsmittelkonzentration oder säurehaltiges Material kann nicht ohne besondere Schutzmaßnahmen und apparative Vorkehrungen, wie z. B. zusätzliche Kühlfallen zum Schutz der Vakuumpumpe, getrocknet werden. Alternativ können chemiebeständige Vakuum-Hybridpumpen eingesetzt werden.

Praxisaspekte

Warm up / cool down (Vorbereitungsphase)

Bei Anlagen, die mit einem Drucksteuerventil ausgerüstet sind, 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.

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 auf 0,47 mbar), obwohl das Ventil zur Vakuumpumpe geschlossen ist. Dies ist physikalisch auf die Pumpwirkung des Eiskondensators zurückzuführen („Cryo-Pumping-Effect“).

Shell-Freezing und Spin-Freezing

Sollen Flüssigkeiten in einer Schicht von größer als 1 cm in Flaschen getrocknet werden, wird empfohlen, das Einfrieren mit einer Shell- oder Spin-Freezing-Vorrichtung (siehe Abb. 7) 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, die zur Verfügung stehende Sublimationsoberfläche vergrößert und damit die Gesamttrocknungszeit wesentlich verkürzt.

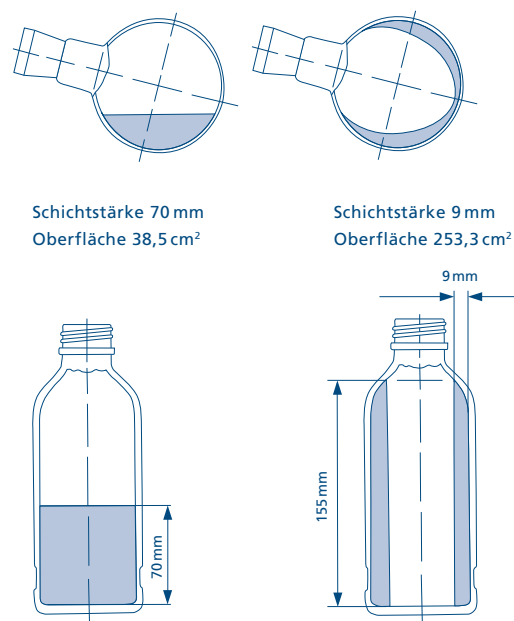


Abb. 7: Shell-Freezing in Rundkolben und Spin-Freezing in Flaschen

Wird 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 bei ca. 1000 Umdrehungen wird die Flüssigkeit durch die Zentrifugalkraft gleichmäßig an die Innenwand der Flasche verteilt, sodass sich eine maximale 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.

Erreichbare Vakuumwerte

Die Dampfdruckkurve über Eis - also der Zusammenhang zwischen Eistemperatur und dem sich darüber einstellenden Dampfdruck - hat folgende Auswirkungen für die tägliche Praxis:

In Anlagen mit einstufigem Kältesystem kann das bestmögliche Vakuum „nur“ 0,021 mbar betragen, da der Eiskondensator -55 °C kalt ist.

Der Versuch, das Gerät auf ein schärferes Vakuum (z. B. 0,01 mbar) zu evakuieren, würde durch Sublimation von Eis des Eiskondensators zunichtegemacht („Nachverdampfung“). Demgegenüber ist das bestmögliche Vakuum bei Anlagen mit zweistufigem Kältesystem durch das Endvakuum der üblicherweise eingesetzten Drehschieberpumpen (0,005 mbar) begrenzt.

Die hier genannten theoretischen Werte werden sich nur in vollständig trockenen Geräten erreichen lassen. Befindet sich Feuchtigkeit z. B. im Ablass eines Gerätes, so wird dieses Wasser das erreichbare Endvakuum durch Nachverdampfung verschlechtern (virtuelles Leck).

Trocknungsendebestimmung / PAT (Process Analytical Technologies)

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 Produkt- und Stellflächentemperatur annähernd gleich sind (Temperaturdifferenz zwischen Stellfläche und Produkt ca. 3 bis 5 K). Soll auch das adsorptiv gebundene Wasser aus dem Produkt entfernt werden, kann zur Nachtrocknungsphase übergegangen werden.



Abb. 8: Produktfühler in einer ca. 1 cm hoch mit Wirkstoff befüllten Rollrandflasche

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 von ca. -55 °C bzw. -85 °C. 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.

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

Zusammenfassung

Die Gefriertrocknung ist durch die geringe Trocknungstemperatur eine der schonendsten Methoden ein Produkt zu trocknen. Die ursprüngliche Struktur (z. B. Früchte, Pflanzen) bleibt erhalten, ebenso die Aroma- und Nährstoffe von Lebensmitteln. Dadurch wird eine sehr viel höhere Lebensmittelqualität gewährleistet. Die Gefriertrocknung findet Anwendung in den unterschiedlichsten Bereichen, so auch in der Lebensmittelanalytik. Hier wird bspw. Lebensmitteln mit hohem Wassergehalt vor der Analyse das Wasser entzogen.

Auch die Pharmaindustrie verwendet das Verfahren, um Arzneistoffe, die nicht lange in Wasser haltbar wären, zu trocknen. Die Gefriertrocknung ist derzeit auch das gängigste Verfahren für die Trocknung von Starterkulturen und Probiotika. Nachteile der Gefriertrocknung sind der extrem hohe Energieaufwand und die aufwändigen, mitunter kostenintensiven Anlagen. Auch der Zeitaufwand ist im Gegensatz zu anderen Trocknungsarten sehr hoch. Dennoch ist das Verfahren insbesondere bei hochwertigen Produkten und Stoffen nicht zu ersetzen.

Weiterführende Literatur

- Martin Christ GmbH: Gefriertrocknung mit System - Grundlagen, optimierte Prozessführung und Anwendungen, Osterode, www.martinchrist.de
- Bockelmann, Wilhelm: Gefriertrocknung und Lagerung von Mikroorganismen, Christ-Gefriertrocknungsseminar, 3.-4. März 2009, Osterode.
- Hudel, Klaus: Probetrocknung im Versuchslabor der Fa. Christ, 12/2006.
- Holtzhauer, Martin: Biochemische Labormethoden, 2013.
- Kremer, Bruno P.; Bannwarth, Horst Einführung in die Laborpraxis: Basiskompetenzen für Labormechaniker, 2014.
- Rey, Louis: Freeze Drying / Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products, 2010.
- Oetjen, Georg-Wilhelm: Lyophilisation, Wiley-VCH, 1999.

Gerne stehen wir Ihnen auch persönlich für eine Beratung zur Verfügung.

Berlin
Telefon 034299 / 7 56 91

Hamburg
Telefon 040 / 65 90 95-0

Magdeburg
Telefon 039292 / 6 56 51

Rostock
Telefon 038455 / 2 23 29

Braunschweig
Telefon 05308 / 69 38 64

Hannover / Gehrden
Telefon 05108 / 91 67-0

München
Telefon 089 / 6 92 57 18

Ruhrgebiet
Telefon 01520 / 1 66 98 00

Essen
Telefon 0201 / 1 05 46 34

Heidelberg
Telefon 0151 / 18 00 02 90

Münster
Telefon 0421 / 17 59 93 24

Ulm
Telefon 089 / 6 92 57 18

Frankfurt
Telefon 0160 / 90 89 82 56

Kiel
Telefon 040 / 65 90 95 40

Nürnberg
Telefon 089 / 6 92 57 18

Göttingen
Telefon 0551 / 6 94 02 16

Leipzig / Markkleeberg
Telefon 034299 / 7 56 91

Osnabrück
Telefon 0421 / 17 59 93 21



OMNILAB

Robert-Hooke-Straße 8 · 28359 Bremen · Telefon 0421 / 1 75 99-0
www.omnilab.de · info@omnilab.de

