

Lyophilisation

**Gefriertrocknung für
empfindliche Produkte**





Abbildung 1: Medikamente und Impfstoffe werden durch Gefriertrocknung konserviert.

Kräuter, Früchte und Medikamente haben eine Gemeinsamkeit: Sie alle können durch Lyophilisation haltbar gemacht werden. Die Gefriertrocknung ist ein in vielen Bereichen etabliertes Verfahren, das vor allem empfindliche Produkte haltbar macht und unter den verfügbaren Trocknungsverfahren oft die meisten Vorteile bietet. Für zahlreiche Lebensmittel wie frisch geerntete Kräuter oder Pilze stellt die Gefriertrocknung heute den Standard der Haltbarmachung dar. Doch auch Pharmaprodukte wie Medikamente und Impfstoffe werden mit Lyophilisation konserviert. Für diesen Prozess ist ein besonders tiefes Vakuum nötig. Anders als bei der üblichen Vakuumtrocknung entsteht ein gefriergetrocknetes Produkt durch Sublimation: Eis geht direkt in die Gasphase über. So wird das Produkt besonders schonend getrocknet.

In der Herstellung von Lebensmitteln und pharmazeutischen Wirkstoffen kommt der Prozess der Gefriertrocknung besonders oft zum Einsatz. Kein Wunder, schließlich hat man es hier oft mit Produkten zu tun, die empfindlich sind – zum Beispiel hinsichtlich Temperatur oder Feuchtigkeit. Am bekanntesten ist wohl der oft „Krümelkaffee“ genannte lösliche Kaffee. Hier wird Kaffeeextrakt per Lyophilisation so aufbereitet, dass das entstehende Pulver vom Verbraucher nur noch in heißem Wasser aufgelöst werden muss. In der Verpackung ist das Pulver ohne Kühlung jahrelang haltbar.

Für den Prozess der Lyophilisation ist ein besonders tiefes Vakuum erforderlich.

Typische Anwendungsbereiche der Gefriertrocknung
Gefriergetrocknet bleiben Aroma und Farbe von Früchten erhalten. So lassen sich zum Beispiel Pizzen mit lange haltbaren Pilzscheiben belegen, die frischem Gemüse in nichts nachstehen. Auch bei Kräutern und Gewürzen ist die lange Haltbarkeit ein großes Plus. Hier kommt hinzu, dass die in den Kräutern enthaltenen ätherischen Öle als Geschmacksträger erhalten bleiben.

Bei der Pharmaproduktion und Biotechnologie bietet die Lyophilisation vor allem für temperaturempfindliche Impfstoffe, Antibiotika und Bakterien Vorteile. Nach der Behandlung, die hier direkt in Glasfläschchen (Vials) oder Spritzen funktioniert, können die Präparate bei Bedarf innerhalb von Sekunden in Lösung gebracht werden.

Die Bedeutung von Vakuumpumpen für den Prozess

Warum aber muss die Lyophilisation im Vakuum stattfinden? Für den Gefriertrocknungsprozess ist das Erreichen eines Drucks unterhalb des Tripelpunktes des verwendeten Lösemittels (also zum Beispiel Wasser) notwendig. Bei der Evakuierung werden zudem kritische Luftbestandteile, wie zum Beispiel Sauerstoff, aus der Trockenkammer entfernt. Während der Arbeitsdruck für die Dauer der Haupttrocknung typischerweise zwischen $0,5$ und $1 \cdot 10^{-2}$ hPa liegt, kann er bei der Nachtrocknung oder auch zum Konditionieren der Kammer bis zu $1 \cdot 10^{-3}$ hPa betragen. Für ein solches Vakuum sind leistungsfähige Vakuumpumpen nötig, die den gewünschten Enddruck sicher und zuverlässig erzeugen. Zu den Kriterien für die Auswahl der passenden Vakuumpumpe zählen neben einem ausreichend niedrigen Enddruck ein hohes Saugvermögen, um die gewünschte Abspumpzeit zu erreichen. Insbesondere beim Einsatz an Produktionsanlagen ist zudem ein langer, wartungsarmer Betrieb der Pumpen wichtig.

Wird die Spezifikation eines Gefriertrockners erstellt, ist typischerweise die Abspumpzeit auf einen definierten Druck (meist $0,1$ hPa) entscheidend. Schließlich will jeder Anwender planen, wie viel Zeit der Prozess in Anspruch nimmt. Das Nennsaugvermögen der Vakuumpumpe ist hierbei nur ein Anhaltspunkt, da es das maximale Saugvermögen in nur einem Druckpunkt darstellt.

Als Anbieter leistungsfähiger Vakuumsysteme unterstützt Pfeiffer Vacuum Anwender bei der Auslegung und Dimensionierung des Vakuumsystems. Um ein passgenaues System mit der richtigen Pumpe zu liefern, werden die gesamte Kennlinie der Vakuumpumpe, Verluste durch Rohrleitungen und Leckagen berücksichtigt. Dabei stützt sich der Anbieter auf zeitgemäße, eigens entwickelte Berechnungsprogramme. Das breite Portfolio von Pfeiffer Vacuum umfasst Vakuumpumpen zur Evakuierung, Druckmessgeräte und Kalibrierpumpstände, Massenspektrometer für die Gasanalyse zur Prozessüberwachung und Lecksucher für die Lokalisierung von Undichtigkeiten.

Systeme zum Einsatz in der Produktion

Sowohl im Pharmabereich, als auch in der Lebensmittelproduktion – etwa bei der Kaffeetrocknung – werden vorwiegend Produktionsanlagen mit Schraubenpumpen in Verbindung mit Wälzkolbenpumpen eingesetzt. Diese trocken verdichtenden Pumpen sind bei Anwendern vor allem wegen ihrer guten Reinigbarkeit beliebt. Sowohl für die Schraubenvakuumpumpen HeptaDry als auch für die Wälzkolbenpumpen der OktaLine bietet Pfeiffer Vacuum passendes Zubehör zur Reinigung der Rotoren von Prozessablagerungen an.

Sind niedrige Investitionskosten gefragt – zum Beispiel bei der Trocknung von Früchten –, können Drehschieberpumpen eingesetzt werden. Je nach Kammergröße ist hier ebenfalls eine Kombination mit Wälzkolbenpumpen sinnvoll. Für diese Anwendungen empfiehlt Pfeiffer Vacuum die einstufigen Drehschieberpumpen der HenaLine: Sie bieten eine robuste Bauweise und einen leistungsstarken Ölnebelabscheider. Die breite Auswahl des Anbieters an Pumptechnologien und Baugrößen stellt sicher, dass für jeden Gefriertrockner die passende Lösung verfügbar ist.

Messtechnik für exakte Prozesse

Damit Gefriertrocknungsprozesse sicher und reproduzierbar verlaufen, ist eine genaue und wiederholbare Druckmessung in der Trocknungskammer von großer Bedeutung. Für den Druckbereich, der bei der Lyophilisation vorherrscht, werden zwei Technologien eingesetzt: Pirani- und kapazitive Messröhren. Pirani-Messröhren messen den Druck indirekt über die

druckabhängige Wärmeleitfähigkeit von Gasen. Eine gängige Betriebsweise ist das Halten einer konstanten Temperatur des Filaments. Dabei ist die benötigte Heizleistung ein Indikator für den umgebenden Druck. Solche Messröhren können im Bereich von Atmosphärendruck bis etwa $1 \cdot 10^{-4}$ hPa messen. Eine praktikable Genauigkeit kann jedoch nur im deutlich engeren Bereich von circa 10 bis $1 \cdot 10^{-3}$ hPa erreicht werden.

Vorteil für den Einsatz: Pirani-Messröhren zählen zu den kostengünstigsten Vakuummessröhren mit elektrischem Ausgangssignal. Dafür sind sie allerdings abhängig von der Gasart.

Bei der Gefriertrocknung wird diese Gasartabhängigkeit genutzt: So zeigt eine auf Stickstoff oder Luft kalibrierte Pirani-Messröhre für Wasserdampf einen wesentlich höheren Druck an. Wird gleichzeitig ein Drucksignal einer gasartunabhängigen Messröhre gemessen (typischerweise kapazitiv), lässt sich durch den Vergleich der Messwerte auf den Wasserdampfgehalt in der Trockenkammer schließen. Das Angleichen der Drucksignale von Pirani- und kapazitiver Messröhre stellt in der Praxis einen guten Indikator zur Bestimmung des Endes der Primärtrocknung dar. Die Methode wird als komparative Druckmessung bezeichnet.

Die Messröhren TPR 270 und TPR 271 von Pfeiffer Vacuum bieten durch die Puls-Technologie eine bessere Genauigkeit als herkömmliche Pirani-Messröhren. Während sich die TPR 270 für alle Standard-Gefriertrocknungsanwendungen eignet, ist die TPR 271 mit ihrem robusten Wendelfilament aus Platin-Rhodium und einer Edelstahlblende sehr beständig gegen eine Vielzahl von Lösemitteln und korrosive Medien.

**Die breite Auswahl an
Pumptechnologien stellt
für jeden Gefriertrockner die
passende Lösung sicher.**



Abbildung 2: Lecksucher ASM 340

Lösungen für dampfsterilisierbare Gefriertrockner

Kapazitive Messröhren bieten gegenüber Pirani-Messröhren höhere Genauigkeit. Die Bestimmung des Absolutdrucks erfolgt über die Auslenkung einer Membrane, die Teil eines Kondensators ist. Die gemessene Kapazitätsänderung ist dann ein Maß für den Absolutdruck. Für die Gefriertrocknung bieten kapazitive Messröhren mit einem maximalen Messbereich von 1 beziehungsweise 10 hPa die beste Genauigkeit. Die kapazitiven Messröhren der Baureihe CLR hat Pfeiffer Vacuum speziell für dampfsterilisierbare Gefriertrockner entwickelt. Sie umfasst drei verschiedene Modelle. Diese Messröhren werden aktiv auf 160 °C geheizt. So wird das Risiko von Kondensation innerhalb der Messröhre reduziert; außerdem befindet sich die Elektronik auf diese Art nicht in unmittelbarer Nähe von Membrane und Messkammer. Sie wird also nicht durch den Heißdampf beschädigt.

Kalibrierung sichert die Produktqualität

Um die Genauigkeit und Wiederholbarkeit der Druckmessung und damit auch der Prozessstabilität dauerhaft sicherzustellen, ist eine regelmäßige Kalibrierung der Messröhren notwendig. Verschmutzen die Sensoren, können sich die Messsignale verschieben. Pfeiffer Vacuum bietet sowohl Werkskalibrierung als auch DAkkS-Kalibrierung von Vakuummessröhren an. Die Kalibrierung erfolgt stets nach hohen Qualitätsstandards und unter Beachtung der relevanten ISO 3567. Im ausgestellten Kalibrierschein werden die Prüfbedingungen und festgestellten Abweichungen dokumentiert.



Abbildung 3: Für viele Lebensmittel stellt die Gefriertrocknung den Standard der Haltbarmachung dar.

Kommen bei einem Kunden zahlreiche Messröhren zum Einsatz, kann die Kalibrierung direkt vor Ort kostengünstiger und einfacher sein. Auch für diesen Zweck bietet Pfeiffer Vacuum passende Lösungen an: die eigens entwickelten Kalibrierpumpstände Basic und Pro. Die Systeme enthalten einen integrierten Turbopumpstand, um den notwendigen Druck für

einen exakten Nullabgleich zu erzielen. Eine in Anlehnung an die ISO 3567 gefertigte Vakuumkammer gewährleistet eine homogene Druckverteilung und eine symmetrische Anordnung der Messröhren auf gleicher Höhe. Gaseinlass und Pumpeneingang befinden sich zudem auf einer Symmetrieachse. Mit diesen Kalibriersystemen und einer entsprechenden Referenzmessröhre kann die Kalibrierung einfach durchgeführt werden.

Qualitätssicherung und Prozessoptimierung

Zur Qualitätssicherung und Prozessoptimierung mittels Process Analytical Technology (PAT) kommen bei der Gefriertrocknung Massenspektrometer zum Einsatz. Sie ermöglichen eine lückenlose Dokumentation der Produktion. So stellt das PrismaPro von Pfeiffer Vacuum mit der bewährten Massenspektrometertechnologie eine hervorragende Lösung dar, um Silikonölleckagen schon bei der Entstehung zu detektieren und somit wertvolle Chargen vor Kontaminierung zu bewahren. Dank hoher Flexibilität kann das Massenspektrometer auch zur Überwachung der Wasserdampfkonzentration und anderer vorhandener Gase wie Stickstoff und Sauerstoff verwendet werden. Durch die Überwachung des Wasserdampfgehalts kann der Endpunkt der Haupt- und Nach Trocknung sehr genau bestimmt werden.

Leckagen sicher lokalisieren

Eine gute Dichtheit des Trocknungssystems und der angeschlossenen Bauteile ist zum Erreichen des notwendigen Drucks für alle Gefriertrocknungsprozesse unabdingbar. Besonders im Pharmabereich dürfen bei der aseptischen Lyophilisation keine Mikroorganismen in das System gelangen. Auch für diesen Bereich der Qualitätssicherung bietet Pfeiffer Vacuum mit dem Lecksuchgerät ASM 340 eine leistungsstarke und universell einsetzbare Lösung. Ist der mobile Einsatz gewünscht, beispielsweise von Servicetechnikern, ist der kompakte und tragbare ASM 310 die erste Wahl.

Individuelle Lösungen für alle Anwendungen

Von der Konzeption bis zur Umsetzung stehen die Experten von Pfeiffer Vacuum Kunden aus den verschiedensten Bereichen von pharmazeutischer Produktion und Lebensmittelherstellung mit individuellen Lösungen zur Seite, die genau auf die Anforderungen der jeweiligen Anwendung ausgelegt sind. Jahrzehntelange Erfahrung mit Gefriertrocknung und umfassende Branchenkenntnis stellen Lösungen sicher, die überzeugen.



Abbildung 4: Messröhre CLR