

# **Gefriertrocknung in der Wirbelschicht**

Möglichkeiten und Grenzen für die  
Anwendung in der Pharmazie

**Inauguraldissertation**

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie  
vorgelegt der  
Philosophisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von

Matthias Plitzko  
Heitersheim in Deutschland

Freiburg im Breisgau, 2006

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

auf Antrag von

Prof. Dr. Hans Leuenberger

Dr. Armin Prasch

Basel, den 20.12.2005

Prof. Dr. Hans-Jakob Wirz

Man überschätzt leicht das eigene Wirken  
und Tun in seiner Wichtigkeit gegenüber  
dem, was man durch andere geworden ist.  
(Dietrich Bonhoeffer)

# Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hans Leuenberger danke ich für seine Unterstützung, seine Hilfsbereitschaft und die Freiheit bei der Durchführung der Arbeit. Dadurch entstand ein gutes Arbeitsklima, das ganz wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Dr. Armin Prasch danke ich sehr für sein stetes Interesse, an der Arbeit, für seinen Einsatz, für viele freundliche und hilfreiche Gespräche auch bei der Formulierung der Promotionschrift, für seine Verlässlichkeit sowie für die Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt auch Dr. Jochen Dressler, der sehr fürsorglich diese Arbeit betreut hat. Vielen Dank auch für die viele geopfert Zeit, sowie die Hilfe bei der Lösung vieler technischer Probleme.

Dr. Bernhard Luy als Geschäftsführer der Firma Glatt möchte ich für sein stetes Interesse an der Arbeit sowie die Bereitstellung der Infrastruktur und der finanziellen Unterstützung des Projektes danken.

Ganz besonderer Dank geht an Manfred Struschka. Er hat durch seinen schier unerschöpflichen Vorrat an Ideen immer wieder die Arbeit in die richtige Richtung gelenkt. Weiter danke ich ihm für seine Hilfe, bei der Firma Glatt immer die richtigen Menschen zur Problemlösung zu finden, sowie für seinen ganz praktischen Einsatz zur Verwirklichung verschiedenster Konstruktionen. Außerdem danke ich ihm für die vielen interessanten, nachdenklichen und amüsanten Gespräche über Gott und die Welt und natürlich über Autos.

Aus dem F & E Labor danke ich Alexander Fauler für seine Unterstützung in vielen theoretischen ingenieurwissenschaftlichen Belangen, sowie die Einblicke in die Lüftungstechnik und die schwäbische Sprache.

Bedanken möchte ich mich auch bei Jörg Bernhard und Detlef Ortlieb die mir in vielen Gesprächen die praktischen Aspekte der Wirbelschichttechnik näher gebracht haben und durch beharrliches Interesse an der Gefriertrocknung immer wieder Ideen mitentwickelt haben.

Marian Trompeta und Winfried Thomann danke ich für die praktische Umsetzung und Hilfe bei der Konstruktion der Laboranlage.

Michael Lanz gilt mein Dank für seine schier unendliche Geduld beim Zuhören, der Hilfe und Einweisung in viele analytische Verfahren und der Durchführung der Experimente mit der Zwick. Des Weiteren danke ich ihm für die nette Arbeitsatmosphäre bei der Betreuung der Studenten im Praktikum und dem Spass an vielen gemeinsamen Projekten.

Für die nette Arbeitsatmosphäre im Praktikum und am Institut möchte ich mich auch bei Susanne Reitbauer bedanken.

Axel Schiffmann danke ich für die Einführung in die Strukturen der Firma Glatt und seine nahezu mühelose Hilfe bei vielen pharmazeutischen und analytischen Fragestellungen sowie die Einblicke in das Leben eines Feuerwehrmanns und Lokalpolitikers

Dr. Maxim Puchkov danke ich für die Hilfe bei der Konstruktion der beheizten Düse sowie viele interessante Gespräche über Modellierung von Trocknungsprozessen, Mütterchen Russland, Vodka und natürlich für das hervorragende Schneehuhn.

Johannes von Orelli, Heiko Nalenz, Thomas Meyer, Marcel Schneider, David Blaser, Dana Daneshvari, Miriam Reiser und Sonja Reutlinger danke ich für die vielen Ablenkungen im Labor, die gemeinsame Freizeit und die Runden zur Kaffeepause, sowie speziell Johannes und Thomas für die Einführung in das Baseldytsch.

Stefan Winzap möchte ich für seine technische und organisatorische Unterstützung danken, die ihn einfach unverzichtbar für das Institut macht.

Georg Imanidis danke ich für sein kontinuierliches Interesse an der Arbeit und die Hilfen im Universitätsdschungel, sowie die Tatsache daß er entgegen aller innerer Widerstände so oft in die Mensa mitgekommen ist.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Raija bedanken, die viele Freuden und Sorgen dieser Arbeit mit mir geteilt haben und darüber selber zu Fachleuten der Gefriertrocknung geworden sind.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b>	<b>14</b>
2.1	Physikalische Grundlagen . . . . .	14
2.1.1	Wasser . . . . .	14
2.1.2	Phasenübergang . . . . .	14
2.1.3	Stofftransport . . . . .	16
2.1.3.1	Freie Wegstrecke der Moleküle . . . . .	17
2.1.3.2	Stefansche Diffusion . . . . .	17
2.1.3.3	Laminare Dampfströmung . . . . .	19
2.1.3.4	Knudsen Diffusion . . . . .	19
2.1.3.5	Überblick über die Stofftransportprozesse . . . . .	20
2.1.4	Wärmeübergang . . . . .	20
2.1.5	Wärmeleitung im Gut . . . . .	24
2.2	Verfahrenstechnische Grundlagen . . . . .	25
2.2.1	Erstarren . . . . .	25
2.2.2	Trocknen . . . . .	28
2.2.3	Klassische Vakuumgefriertrocknung . . . . .	30
2.2.4	Wirbelschichttrocknung . . . . .	33
2.2.4.1	Wirbelschicht bei vermindertem Druck . . . . .	38
2.2.5	Anlage zur Sprühgefriertrocknung bei Atmosphärendruck . . . . .	39
2.3	Überlegungen zur Trocknung von Proteinen . . . . .	42
2.3.1	Denaturierung . . . . .	43
2.3.2	Aggregation . . . . .	43
2.3.3	Adsorption . . . . .	43
2.3.4	Stabilisierung von Proteinen in einer festen Phase . . . . .	43
2.3.4.1	Formulierung . . . . .	44
2.4	Nanomaterialien . . . . .	46
2.4.1	Herstellung mittels des Sol-Gel Verfahren . . . . .	47

<b>3</b>	<b>Problemstellung</b>	<b>49</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>50</b>
4.1	Sprüherstarrung . . . . .	50
4.1.1	Anlage . . . . .	51
4.1.1.1	Abschätzung der kleinsten möglichen Partikelgröße . . . . .	51
4.1.1.2	Zerstäubungsvorrichtungen . . . . .	55
4.1.1.3	Prozessparameter des Sprühgefrierens . . . . .	59
4.1.1.4	Temperatur . . . . .	61
4.1.2	Versuchsprodukt Herstellung . . . . .	61
4.2	Trocknung . . . . .	63
4.2.1	Anlage . . . . .	63
4.2.1.1	Berechnung der Trocknungskinetik . . . . .	67
4.2.2	Anlage zur Trocknung bei vermindertem Druck . . . . .	69
4.3	Produktcharakterisierung . . . . .	71
4.3.1	Röntgenspektroskopie . . . . .	71
4.3.2	Karl-Fischer Titration . . . . .	71
4.3.3	Dynamische Differenz Kalorimetrie . . . . .	72
4.3.4	Fließverhalten . . . . .	73
4.3.5	Test auf mechanische Widerstandskraft . . . . .	73
4.3.6	Proteinaktivitätsbestimmung . . . . .	73
4.3.6.1	$\alpha$ -Chymotrypsin . . . . .	73
4.3.6.2	Alkoholdehydrogenase . . . . .	75
4.3.7	Schütt- und Stampfdichte . . . . .	76
4.3.8	Porositätsmessung . . . . .	76
4.3.9	Wahre Dichte . . . . .	78
4.3.10	Partikelgrößenmessung . . . . .	78
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>80</b>
5.1	Einflüsse auf die Trocknung . . . . .	80
5.1.1	Einfluss der Partikelgröße . . . . .	80
5.1.2	Einfluss der Chargengröße . . . . .	86
5.1.3	Einfluss der Porosität . . . . .	89
5.1.3.1	Bestimmung der Porosität . . . . .	92
5.1.3.2	Ausbeute . . . . .	99
5.1.4	Einfluss der Temperatur . . . . .	102
5.1.5	Einfluss des Systemdruckes . . . . .	105
5.1.5.1	Theoretische Überlegungen . . . . .	105
5.1.5.2	Ergebnisse der Trocknung bei Unterdruck . . . . .	108
5.1.5.3	Trocknungskinetik . . . . .	110

5.1.5.4	Fluiddynamik . . . . .	114
5.1.5.5	Luftmasse . . . . .	117
5.1.5.6	Bewertung des Einsatzes von Unterdruck . . .	118
5.1.5.7	Wärmeübergang bei stark reduzierten Drücken	118
5.2	Charakterisierung des Produktes . . . . .	124
5.2.1	Fließverhalten . . . . .	124
5.2.2	Schütt- und Stampfdichte . . . . .	125
5.2.3	Elektrostatik . . . . .	128
5.2.4	Mechanische Stabilität . . . . .	129
5.2.5	Restfeuchte . . . . .	133
5.2.6	Ordnungszustand der Produkte . . . . .	135
5.2.6.1	Röntgenspektroskopie . . . . .	136
5.2.6.2	Dynamische Differenz Kalorimetrie . . . . .	137
5.3	Trocknung von Proteinformulierungen . . . . .	139
5.3.1	$\alpha$ -Chymotrypsin . . . . .	139
5.3.1.1	Bestimmung der Trocknungstemperatur . . .	140
5.3.1.2	Herstellungsmethode . . . . .	141
5.3.1.3	Aktivitätserhalt von $\alpha$ -Chymotrypsin . . . .	142
5.3.2	Aktivitätserhalt der Alkoholdehydrogenase (ADH) . . .	144
5.3.3	Formulierungsentwicklung eines Proteins . . . . .	149
<b>6</b>	<b>Schlußfolgerungen</b>	<b>155</b>
<b>7</b>	<b>Beurteilung des Verfahrens</b>	<b>157</b>
7.1	Prozess . . . . .	157
7.1.1	Stofftransport . . . . .	157
7.1.2	Prozesszeiten . . . . .	158
7.1.3	Produkttemperatur - Kontrolle . . . . .	158
7.1.4	Befüll- und Entleervorgänge . . . . .	159
7.1.5	Sprüherstarrungsprozess . . . . .	159
7.2	Produkt . . . . .	160
7.3	Abschätzung der Wirtschaftlichkeit . . . . .	161
7.4	Ausblick . . . . .	162
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>164</b>
<b>A</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>175</b>



# Kapitel 1

## Einleitung

Die Gefriertrocknung wurde Anfang des Jahrhunderts entdeckt. Im 2. Weltkrieg erlangte sie erstmals großtechnische Bedeutung zur Herstellung von Blutplasma und Penicillinen [MELLOR 1978]. Anschließend setzte eine breite Anwendung der Gefriertrocknung insbesondere im Bereich der Pharmazie und Lebensmittelchemie ein. Gefriergetrocknete Produkte (Lyophilisate von gr. lyo = ich löse, philos = der Freund) zeichnen sich, wie der Name schon sagt, durch eine besonders hohe Auflösungsgeschwindigkeit aus. Aber nicht nur diese Eigenschaft des Gefriertrocknungsprozesses macht diesen attraktiv für die Trocknung von sensiblen Produkten. Durch die niedrigen Temperaturen und die Möglichkeit auf diese Weise amorphe oder teilamorphe Produkte herzustellen, können Produkte so stabilisiert werden, dass es möglich ist gute Stabilitäten auch bei Raumtemperaturen zu erhalten.

Typische Produkte sind Antibiotika, Makromoleküle sowie Hormone und Mikroorganismen wie Viren, Bakterien und Hefen. Es zeigt sich, dass gerade die Makromoleküle von den in Oetjen [OETJEN 1997] Kapitel 3 betrachteten Präparaten zu über 90 % gefriergetrocknet wurden. Das Ziel einer Trocknung ist grundsätzlich die Verminderung der Wasseraktivität. Die Trocknung vermindert die in einer flüssigen Phase vorhandenen Mobilität und damit möglichen Aktivitätsverlust. Die Gefriertrocknung ist speziell aufgrund ihrer niedrigen Temperatur für die Trocknung temperaturempfindlicher aktiver Substanzen geeignet. Außerdem ist das Produkt zumeist teilamorph oder amorph, was gewöhnlich nur bei Hochtemperaturprozessen oder in Vakuumprozessen erreicht werden kann. Ein weiterer Aspekt ist die oft kleine Dosierung gefriergetrockneter Präparate. Nun läßt sich eine Dosierung in einer Lösung sicherer überwachen als in einem Pulver sowie das Sterilisieren der Endverpackung und das direkte Füllen des Produktes in die Endverpackung minimiert die Gefahr von Produktkontaminationen [OETJEN 1997].

Eine der Hauptanwendungsgebiete mit höchsten Durchsätzen ist sicher-

lich die Gefriertrocknung von Kaffee und Lebensmitteln. Jedoch aufgrund der hohen Kosten des Verfahrens wird dort die Gefriertrocknung nur für hochpreisige Nahrungsmittel verwendet (Babynahrung, Kaffee, Fertiggerichte) [diMATTEO 2002]. Dem gegenüber stehen die verhältnismäßig kleinen Durchsätze in der Pharmaindustrie (pro Trockner etwa 10 kg Trockenprodukt in 24 h). Als Vergleich dazu werden in der Nahrungsmittelindustrie Durchsätze von 2 - 10 t/d verlangt [OETJEN 1997] Kapitel 2.5.

Auf der anderen Seite stehen die hohen Investitions- und Betriebskosten von Gefriertrocknungsprozessen. Diese machen dabei von den Reinigungskosten für Proteine bis zu 50% aus [FRANKS 1992]. Des Weiteren senken die langen Trocknungszeiten die Produktivität und Flexibilität solcher Prozesse. So sind viele Versuche unternommen worden den Trocknungsprozess zu optimieren. Diese beziehen sich zum einen auf eine Optimierung bestehender Prozessparameter oder die Modifizierung des klassischen Vakuumgefriertrocknungsprozesses.

Die Optimierung vorherrschender Prozessparameter besteht darin den Prozess im Vorfeld so zu charakterisieren, dass ein optimaler Prozess für eine anschließende Produktion möglich ist. Eine direkte Kontrolle der Prozessparameter durch die Einhaltung von Sterilität und Vakuum ist nicht möglich. Schwierigkeiten klassischer Vakuumgefriertrocknungsprozesse bestehen in der fehlenden Möglichkeit der genauen Kontrolle wichtiger Prozessparameter, wie Produkttemperatur, Restfeuchte und dem Trocknungsendpunkt. So erfolgt eine Prozessvalidierung hinsichtlich der Parameter immer mit nötigen Sicherheitsabständen, welches zu Lasten der Produktivität gehen.

Die größte Herausforderung hinsichtlich der Gefriertrocknungsprozesse ist die Detektion des Trocknungsendpunktes [ROTH 2001], [TANG 2005]. Eine ganze Reihe von Methoden zur Endpunktbestimmung sind untersucht worden. Sie kann direkt über den Anstieg der Produkttemperatur über einen Temperatursensor im Vial gemessen werden. Die Probleme dort bestehen darin, dass der Temperatursensor selber Energie in das Vial leitet und dementsprechend das Gut um den Temperatursensor schneller trocknet. Des Weiteren ist die richtige Position des Temperatursensors wichtig, da der Trocknungsspiegel in das Gut hinein wandert. Der Druckanstiegstest [NAIL 1992] und die Produkttemperaturmessung mittels Dampfdruck in der Kammer [MILTON 1997] sind zwar nichtinvasive Techniken, können aber die Qualität des Produktes durch kurzzeitigen Temperaturanstieg beeinflussen. Messungen mittels einer Pirani Sonde sind zwar sehr präzise, bereiten aber Probleme hinsichtlich der Kalibrierung und der Sterilisierbarkeit der Sonde. Ebenfalls sehr genau kann die Restfeuchte mittels Mikrowaage bestimmt werden [ROTH 2001]. Die Wahl eines repräsentativen Vials ist jedoch schwierig. Dieses ist eine Folge der Wärmestrahlung von den Seiten der Gefrier-

trocknungskammer. Durch diese herrschen in der Trocknungskammer inhomogene Trocknungsbedingungen vor, wodurch ein Einzelvial nie repräsentativ für alle Vials im Trocknungsprozess sein kann [RAMBHATLA 2003], [TSINONTIDES 2004].

Hinsichtlich der Kontrolle von Restfeuchte und Produkttemperatur bietet die atmosphärische Gefriertrocknung Möglichkeiten diese zu kontrollieren. Ebenso ist es möglich Prozesszeiten zu minimieren. Aufgrund geringer Diffusionsgeschwindigkeiten ist eine große Oberfläche effektiver, da so höhere Sublimationsraten erreicht werden können. Boeh [BOEH-OCANSEY 1985] fand, dass Produkte bei Atmosphärendruck stärker auf große Schichtdicken ansprechen. So wurden von ihm einige theoretische Betrachtungen für eine Gefriertrocknung in der Wirbelschicht vorgenommen.

Malecki [MALECKI 1970] trocknete nach Einsprühen von einer Eialbuminlösung (10% Feststoffgehalt) und Apfelsaft (14% Feststoffgehalt) in flüssigem Stickstoff eingefrorene Tropfen im Wirbelbett. Die Tropfen wiesen nach der Fraktionierung Größen von 250 bis 600  $\mu\text{m}$  auf. Die Lösungen wurden bei  $-20$  respektive  $-34^\circ\text{C}$  getrocknet. Es wird erwähnt, dass sich die Trocknung für Produkte eignet, die nicht zur Agglomeration neigen. Es wurden allerdings längere Trocknungszeiten als bei der Vakuumgefriertrocknung gefunden.

In der von Wolff [WOLFF 1990] veröffentlichten Arbeit wird ebenfalls aus dem Bereich der Lebensmitteltechnologie eine Trocknung von Kartoffelquadrern in einem Wirbelbett bei verschiedenen Temperaturen von  $-5$ ,  $-10$ ,  $-15^\circ\text{C}$  untersucht. Das Wirbelbett enthielt gelatinisierte Stärke als Adsorbens, welches gewählt wurde, da es nach der Trocknung im Produkt belassen werden konnte und so ein schwierig gestalteter Trennungsschritt vermieden wurde. Es wird eine energetische Abschätzung des Verfahrens vorgenommen und etwa  $\frac{1}{3}$  kleinere Energiemengen im Vergleich zur klassischen Vakuumgefriertrocknung gefunden. Eine mechanische Belastung des Produktes aufgrund der Durchwirbelung ist erwähnt.

Kahn [KAHN 1987] trocknete in einer Vorgängerarbeit zu dieser vorliegenden zum ersten Mal sowohl pharmazeutische Granulate, als auch auf Kunststoffgranulate aufgesprühte Lösungen bei  $-5^\circ\text{C}$ . Im Vorfeld wurde das Verfahren durch ein Patent geschützt [PATENTSCHRIFT 1985]. Die Trocknung wird für temperaturempfindliche Wirkstoffe empfohlen. Aufgrund eines Fremdpartikelgehaltes wird die Trocknung auf inerten Partikeln als nicht optimal beurteilt.

Mumenthaler [MUMENTHALER 1990] entwickelte, aufbauend auf der Anlage von Kahn, eine Anlage zur Sprühgefriertrocknung bei Atmosphärendruck. Das Verfahren wurde patentiert [PATENTSCHRIFT 1989]. Dort wurden typische Hilfsstoffe für die Gefriertrocknung sowie verschiedene Wirkstoffe, unter anderem auch  $\alpha$ -Interferon als therapeutisches Protein, untersucht.

Der Sprüherstarrungs- und Gefriertrocknungsprozess wurde in einer Anlage durchgeführt. Da die Höhe der Anlage nur 300 bis 900 mm betrug, und eine Zweistoffdüse zur Zerstäubung verwendet wurde, betrug die Teilchengrößen etwa 20  $\mu\text{m}$ . Diese Arbeit wurde auf der gleichen Anlage von Mennet [MENNET 1994] fortgesetzt. Mennet beschäftigte sich speziell mit dem up-scaling und fand als obere Grenze Produktschichtdicken von 10 mm am Filter durch die noch Luft dringen konnte. Weiter wurde die Aromastoffretention, sowie ein Herstellung inhalierbarer Pulver untersucht. Es konnte keine verbesserte Aromastoffretention gefunden werden. Ebenso scheint die Herstellung inhalierbarer Pulver vielversprechend, bedarf aber weiterer Abklärung. Der Energiebedarf wurde ebenfalls kritisch bewertet. Gerade bei Temperaturen unterhalb von  $-30^\circ\text{C}$  steigt der Energiebedarf aufgrund des geringeren Wasseraufnahmevermögens der Luft und den damit verbundenen größeren Luftmengen und der geringeren Leistung der Kälteanlage.

Nachfolgend wurden auf dem Gebiet der atmosphärischen Gefriertrocknung weitere Arbeiten veröffentlicht. Von Lombrana [LOBRAÑA 1997] wird ein teilchenförmiges Produkt aus Getreidepaste in einem absorbierenden Medium (Zeolite) fluidisiert und die Trocknungskinetiken verfolgt. Die niedrigste Temperatur lag bei  $-10^\circ\text{C}$ . Es konnte eine Reduktion des Energiebedarfs festgestellt werden.

Zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Substanzen trocknete Rogers [ROGERS 2003] Danazol bei Temperaturen zwischen  $+25$  und  $-30^\circ\text{C}$ . Im Vergleich zur klassischen Gefriertrocknung wiesen diese Pulver eine größere innere Oberfläche auf. So ergaben sich auch schnelle Auflösungsgeschwindigkeiten unter 5 min, die aber denen von klassisch gefriergetrockneten Pulver entsprachen. In der klassischen Vakuumgefriertrocknung kann die Trocknungszeit nicht an die Chargengröße angepasst werden. Aus diesem Grund, und durch die höheren angenommenen Kosten, wird die atmosphärische Gefriertrocknung als die bevorzugte Methode zur Trocknung von den in dieser Arbeit vorgestellten Formulierungen bewertet. Ebenfalls wird die Möglichkeit, durch dieses Verfahren ein bereits mikronisiertes Pulver zu erhalten, als positiv bewertet.

Verschiedene Nachteile der klassischen Gefriertrocknung werden nun deutlich; diese sind die fehlende Temperaturkontrolle des Produktes, keine Möglichkeit zur Messung der Restfeuchte im Produkt, vom Ort des Produktes im Gefriertrockner auftretende inhomogene Trocknungsbedingungen, Schwierigkeit der Bestimmung des Trocknungsendpunktes, lange Prozesszeiten und das als kompakter Kuchen vorliegende Produkt.

Die atmosphärische Wirbelschicht-Gefriertrocknung soll in dieser Arbeit mit dem Schwerpunkt auf eine Anwendung in der Pharmazie untersucht werden. Gefriergetrocknete Produkte in der Pharmazie sind fast ausschließ-

lich für die parenterale Anwendung bestimmt, weshalb eine Verwendung von absorbierenden Materialien wie auch schon bei den Vorgängerarbeiten von Mumenthaler und Menet [MUMENTHALER 1990], [MENNET 1994] auszuschließen ist. In den beiden vorangegangenen Arbeiten konnte auch eine deutliche Reduzierung der Trocknungszeiten im Vergleich zur klassischen Vakuumgefrierdrying erreicht werden, was Hinweise auf ein Potential zur Verkürzung dieser bei entsprechenden Partikelgrößen gibt. Die Prozesskontrolle ist in Wirbelschichten über die Messung der Luftkonditionen eher gegeben. Durch das Wirbelschichtverfahren kann ebenfalls mit homogenen Trocknungsbedingungen und einem partikelförmigen Gut gerechnet werden. So besteht das Ziel dieser Arbeit darin, ein Verfahren für die Trocknung von biologisch aktiven Substanzen vorzustellen, welches neben der klassischen Gefrierdrying Bestand haben kann. Durch das zu erwartende Potenzial des Verfahrens wurde im Vorfeld der Arbeit erneut ein Patent beantragt und zugeteilt [PATENTSCHRIFT 2001].

# Kapitel 2

## Theoretische Grundlagen

### 2.1 Physikalische Grundlagen

#### 2.1.1 Wasser

Die Abbildung 2.1 zeigt das Phasendiagramm von Wasser. Dort sind die drei Phasen aufgetragen, in denen Wasser vorliegen kann. Unterhalb des Tripelpunktes existieren für Wasser nur die gasförmige und feste Phase. Dementsprechend ergibt sich nach dem Gibbschen Phasengesetz nur ein Freiheitsgrad.

$$F = B - P + 2 \tag{2.1}$$

F: Anzahl der Freiheitsgrade

B: Anzahl der Komponenten

P: Anzahl der Phasen

Dieses bedeutet, dass entweder nur der Druck oder die Temperatur verändert werden kann. Der jeweilige andere Parameter stellt sich dann entsprechend durch einen Phasenübergang ein. Für Eis bedeutet dieses, dass beispielsweise bei Veränderung des Druckes soviel Eis nachsublimiert, bis wieder die Temperatur erreicht ist, die dem aus dem Phasendiagramm entsprechenden Wasserdampfpartialdruck entspricht. Es ist zu beachten, dass es sich bei dem aufgetragenen Druck um den Wasserdampfpartialdruck handelt und dementsprechend nicht um den Umgebungsdruck.

#### 2.1.2 Phasenübergang

Verändern sich die äußeren Gegebenheiten um ein wässriges System, kommt es zum Phasenübergang. Beim Phasenübergang wird immer die Energie frei-

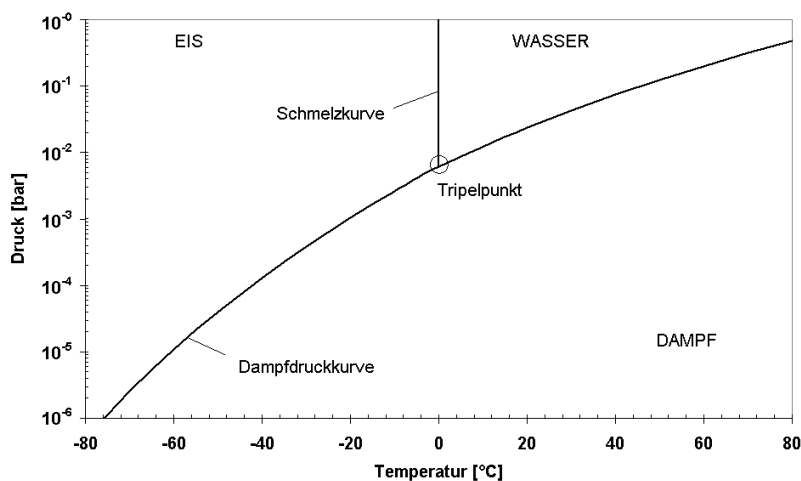


Abbildung 2.1: Phasendiagramm von Wasser

gesetzt, oder aufgenommen, die der Bindungsenergie der Moleküle untereinander entspricht.

Schmelzenthalpie:	334 kJ/kg
Verdampfungsenthalpie:	2260 kJ/kg
Sublimationsenthalpie:	2805 kJ/kg

Es zeigt sich, dass die Sublimationsenergie von Eis etwa der Summe aus der Schmelzenthalpie und der Verdampfungsenthalpie entspricht. Die Differenz erklärt sich daraus, dass sich die hier angegebenen Enthalpien mit der Temperatur verändern. So ist die Verdampfungsenthalpie bei  $100^\circ\text{C}$  gemessen und die Schmelzenthalpie bei  $0^\circ\text{C}$ .

Ist ein System im Gleichgewicht, treten immer die energiereicheren Moleküle der einen Phase aus dem System heraus, nehmen die Wärmeenergie mit und erniedrigen damit die Energie dieser Phase. Energieärmere Moleküle, die sich in der anderen Phase befinden, kehren zurück. Dabei wird Wärmeenergie aufgenommen. Diese Energiebeträge gleichen sich aus. Nur wenn das Gleichgewicht durch Abkühlung oder Erwärmung verschoben wird, kommt es zu einer Energieveränderung des Systems. Für ein Eis-Wasserdampf-System bedeutet dieses, dass bei der Abführung des Wasserdampfes sich das System immer weiter abkühlt, da die entsprechende Energie aufgewendet werden muss, um eine Sublimation zu ermöglichen.

In der Abbildung 2.1 erkennt man, dass sich auch bei niedrigen Temperaturen über dem Eis noch ein Wasserdampfpartialdruck einstellt.

### 2.1.3 Stofftransport

Der Stofftransport in einer Trocknung wird durch die Diffusion bestimmt. Diffusion findet zum einen von der Partikeloberfläche durch die nicht bewegte Grenzschicht um den Partikel statt, zum anderen kommt es zur Diffusion durch die Partikelporen. Durch die Immobilität der Lösungsmittelphase wandert der Trocknungsspiegel in der Gefriertrocknung sofort nach Beginn der Trocknung in das Gut. Die Diffusionsstrecke wird deshalb immer länger. Daher ist bei der Gefriertrocknung in der Wirbelschicht mit einem großen Einfluss der Diffusion durch die Partikelporen zu rechnen. Je nach Umgebungsdruck gibt es zwei Modelle zur Wasserdampfdiffusion. Generell gilt:

$$\dot{m} = -A \cdot \frac{b}{\mu} \cdot \frac{\Delta p}{s} \quad (2.2)$$

$\dot{m}$	: Massenstrom pro Zeit	[kg/s]
$A$	: Fläche für den Austausch (Porenfläche)	[m <sup>2</sup> ]
$b$	: Bewegungsbeiwert	[ ]
$\mu$	: Längenwiderstandsfaktor	[ ]
$\frac{\Delta p}{s}$	: Partialdruckgefälle	[Pa/m]

Die Gleichung 2.2 gilt als Grundlage für die Interpretation der Trocknungskinetiken. Die Austauschfläche bezeichnet dabei die Fläche, durch die Wassermoleküle diffundieren. Sie ist bei allen Trocknungsvorgängen gleichbedeutend mit der Porenfläche. Es ist zu erkennen, dass mit größerer Porenfläche die Diffusionsgeschwindigkeit gesteigert werden kann. Es ist also vorzugsweise ein Trocknungsgut in möglichst kleine Partikel zur Steigerung der Diffusionsgeschwindigkeit zu zerteilen, da so mit der Vergrößerung der Produktfläche ebenfalls die Porenfläche vergrößert wird. Der Bewegungsbeiwert ( $b$ ) bezeichnet dabei einen Ansatz der sich, je nach Diffusionsmodell, ändert und im Folgenden genauer ausgeführt wird. Der Längenwiderstandsfaktor ( $\mu$ ) berücksichtigt dabei, dass eine Pore bei einem hergestellten Körper nie eine ideale Röhre ist, sondern Umwege macht, sobald Erweiterungen und Verengungen vorliegen. Der Längenwiderstandsfaktor bezeichnet den Betrag, um den die Diffusionsgeschwindigkeit in der Pore gegenüber der Diffusionsgeschwindigkeit in Luft reduziert ist. Bei grob geschütteten Gütern liegt dieser Wert sehr nah bei 1. Da die Porosität der hier getrockneten Güter noch größer



Tabelle 2.1: Stoßquerschnitt verschiedener Moleküle [ATKINS 2001]

Stoff	Stoßquerschnitt $m^2$
Sauerstoff	$4.0 \cdot 10^{-19}$
Stickstoff	$4.3 \cdot 10^{-19}$
Wasser	$6.8 \cdot 10^{-19}$

als bei den genannten Gütern ist, und die Poren nahezu gerade Röhren darstellen, ist mit einem Längenwiderstandsfaktor nahe 1 zu rechnen. Die Partialdruckdifferenz ist bei konstantem Porendurchmesser von der Temperatur und der Länge der Pore abhängig. Sie gibt die Differenz aus dem Partialdruck über dem Trocknungsspiegel und an der Oberfläche des Partikels wieder.

### 2.1.3.1 Freie Wegstrecke der Moleküle

Für Trocknungsprozesse gelten verschiedene Diffusionsmodelle. Die Entscheidung, welches Diffusionsmodell für eine bestimmte Trocknung gilt, kann erst nach Berechnung der freien Weglänge der Moleküle erfolgen. Sie soll deshalb den Diffusionsmodellen vorangestellt werden. Des Weiteren kann sie zu Berechnung von Diffusionsvorgängen in Gasen dienen. Basierend auf der kinetischen Gastheorie ist die freie Wegstrecke eine Strecke, die ein Molekül in einem Gas zurücklegt, bis es auf ein weiteres Molekül trifft. Die freie Wegstrecke der Moleküle in der Luft ergibt sich aus der Gleichung:

$$l = \frac{k \cdot T}{\sqrt{2} \cdot \sigma \cdot p} \quad (2.3)$$

$l$	: freie Wegstrecke	[m]
$k$	: Boltzmann Konstante ( $1.38066 \cdot 10^{-23}$ )	$[\frac{J}{K}]$
$T$	: absolute Temperatur	[K]
$\sigma$	: Stossquerschnitt der Moleküle (siehe Tabelle 2.1)	$[m^2]$
$p$	: absoluter Druck	[Pa]

Aus der Gleichung 2.3 ergeben sich für Wasserdampf die in Tabelle 2.2 berechneten freien Wegstrecken.

### 2.1.3.2 Stefansche Diffusion

Das Diffusionsgesetz nach Stefan gilt, wenn die freie Wegstrecke der Wassermoleküle kürzer ist als die Breite der Poren. Man spricht bei der Stefanschen

Tabelle 2.2: Freie Weglängen der Wassermoleküle bei -30°C

Druck <i>mbar</i>	freie Weglänge $\mu\text{m}$
1000	0.0349
100	0.349
20	1.75
10	3.49
1	34.9

Dampfdiffusion auch von konvektivem Stofftransport, weil sich die Gase so verhalten, als ob sie ineinander diffundieren.

Beschrieben wird die Stefansche Diffusion durch folgende Gleichung:

$$\dot{m} = A \cdot \frac{D}{R_D T} \cdot \frac{1}{1 - \frac{p_D}{p}} \cdot \frac{\Delta p_D}{s} \quad (2.4)$$

$\dot{m}$	: Masse pro Zeit	$\left[\frac{\text{kg}}{\text{s}}\right]$
$A$	: Porenquerschnitt	$[\text{m}]$
$D$	: Diffusionskoeffizient	$\left[\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\right]$
$R_D$	: spezielle Gaskonstante für Wasser	$\left[\frac{\text{J}}{\text{kgK}}\right]$
$p_D$	: Wasserdampfpartialdruck	$[\text{Pa}]$
$p$	: Gesamtdruck	$[\text{Pa}]$
$s$	: Gutsdicke	$[\text{m}]$

Gleichung 2.4 zeigt, dass der Umgebungsdruck einen Einfluss auf die Diffusionsgeschwindigkeit hat. Je kleiner nämlich die Differenz dem Wasserdampfpartialdruck und dem Umgebungsdruck wird, desto größer ist die diffundierende Dampfmenge pro Zeiteinheit. Wenn der Wasserdampfpartialdruck sogar gleich dem Umgebungsdruck ist, wird die Diffusionsmenge unendlich. In diesem Fall kann nicht mehr von Verdunstung gesprochen werden. Es kommt zum Verdampfen und damit zu einer laminaren Dampfströmung, oder je nach Porengröße, beziehungsweise freier Wegstrecke der Moleküle zu einer Dampfdiffusion nach Knudsen.

Die Stefansche Diffusion hat als wesentliches Kennzeichen, dass die Diffusion nicht von den Räumen abhängig ist, in denen sie stattfindet, sondern von der Temperatur und den Druckverhältnissen.

### 2.1.3.3 Laminare Dampfströmung

Bei der laminaren Dampfströmung gilt das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz. Damit wird die Diffusion abhängig von der Viskosität und dem Quadrat des Porendurchmessers. Bei Gasen nimmt die Viskosität bei höheren Temperaturen nur in geringem Maße zu und kann deshalb bei den hier verwendeten Temperaturen als konstant angesehen werden.

Bei der Verdampfungstrocknung ist die ausgetauschte Stoffmenge wie bei der Molekularströmung direkt proportional dem Druckgefälle. Diese Dampfströmung kann bei der Gefriertrocknung nur bei hohen Temperaturen oder sehr weiten Poren auftreten. Bei den in der Gefriertrocknung verwendeten Temperaturen müssen sehr kleine Drücke verwendet werden, um in den Bereich der laminaren Dampfströmung zu kommen. Bei diesen niedrigen Drücken sind jedoch die freien Wegstrecken der Moleküle deutlich länger als der Porendurchmesser. Dieses ist aber ein Kennzeichen für die Knudsen Diffusion.

### 2.1.3.4 Knudsen Diffusion

Wenn in gasgefüllten Poren die Porenweiten klein gegenüber der freien Weglänge der Moleküle sind, dann wird die Wasserdampfdiffusion durch das Gesetz der Knudsenschen Molekularbewegung beschrieben. Diese ist in Gleichung 2.5 dargestellt.

$$\dot{m} = A \cdot \frac{4}{3} \cdot d \cdot \sqrt{\frac{MW}{2 \cdot \pi \cdot R \cdot T}} \cdot \frac{\Delta p_D}{s} \quad (2.5)$$

$\dot{m}$	: Diffundierende Masse pro Zeit	$\left[\frac{kg}{s}\right]$
$d$	: Porendurchmesser	$[m]$
$MW$	: Molekulargewicht (Wasserdampf: 18)	$[kg/mol]$
$R$	: allgemeine Gaskonstante	$\left[\frac{J}{kmol \cdot K}\right]$
$T$	: absolute Temperatur	$[K]$
$p_D$	: Wasserdampfpartialdruck	$[Pa]$
$s$	: Gutsdicke	$[m]$

Bei der Knudsendiffusion wird von folgender Modellvorstellung ausgegangen: Es existieren zwei Räume. Diese sind durch eine Pore miteinander verbunden. Moleküle eines Gases sollen dabei aufgrund einer Druckdifferenz von einer Seite auf die andere diffundieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass nun ein Molekül die Porenöffnung trifft, hängt von der Porengröße ab, wenn die freie Weglänge der Moleküle größer ist, als die Öffnung der Pore.

Hinzu kommt, dass die Wandungen einer Pore niemals gerade und glatt sind. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestimmte Wandrauigkeit und Kurven in der Pore existieren. Ein Molekül kann so auch wieder aus der Pore herausreflektiert werden. Dieses geschieht umso häufiger, je länger die Pore ist. Als treibende Kraft für die Diffusion durch die Pore muss eine Druckdifferenz existieren. Übertragen auf einen Trocknungsprozess ist dieses die Partialdruckdifferenz von Wasser. Die Geschwindigkeit mit der nun die Trocknung nach der Knudsendiffusion abläuft, ist unabhängig vom Gesamtdruck, da die Diffusionsgeschwindigkeit nicht durch Zusammenstöße zwischen den Gasmolekülen, sondern durch die Anzahl der Moleküle, die von beiden Seiten in die Pore eintreten, bestimmt wird. Allein die Wasserdampfpartialdruckdifferenz bestimmt die Diffusionsgeschwindigkeit. Die Dampfdruckdifferenz kann nur über eine Erhöhung der Temperatur erreicht werden, da dieses exponentiell in den Dampfdruck eingeht. In dem Bewegungsbeiwert geht die Temperatur als  $T^{-\frac{1}{2}}$  ein. So ist sie nach Krischer aber nur von untergeordnetem Einfluss [KRISCHER 1978].

Die Porenweite der in dieser Arbeit hergestellten Pulver ist maximal 1.7  $\mu\text{m}$ . Es ergibt sich dadurch ein Gesamtdruck von etwa 20 mbar als Grenze, an der die Stefansche Diffusion in die Molekularströmung nach Knudsen übergeht. Unterhalb von 20 mbar kann also eine Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit nur noch durch eine Temperaturerhöhung erreicht werden.

### 2.1.3.5 Überblick über die Stofftransportprozesse

Bei der Wirbelschichtgefriertrocknung tritt bei Drücken über etwa 20 mbar die Stefansche Diffusion auf. Diese kann durch eine Drucksenkung beschleunigt werden. Sie erreicht bei 20 mbar dann ein Maximum, welches nicht weiter gesteigert werden kann, da dort die Knudsen'sche Dampfdiffusion vorliegt.

Allgemein bei der klassischen Gefriertrocknung ist man nahezu immer im Bereich der Knudsendiffusion, da die freien Weglängen weit größer sind, als die Porendurchmesser. Nur eine Temperaturerhöhung kann hier die Dampfdiffusion beschleunigen.

### 2.1.4 Wärmeübergang

Um einen kontinuierlichen Stofftransport zu gewährleisten, muss die für den Phasenübergang erforderliche Energie auf die eine Phase übertragen werden. Geschieht dieses nicht, verlangsamt sich der Stofftransport oder kommt sogar ganz zum Erliegen. Eine kontinuierliche Wärmeübertragung auf das zu trocknende Gut ist also erforderlich. Wärme kann grundsätzlich auf zwei verschiedene Arten übertragen werden. Durch:

Kontakt

Strahlung

Die Art, wie die Wärme zwischen zwei Körpern ausgetauscht wird, kann in zwei Klassen eingeteilt werden. Befinden sich zwei Körper, die Wärme austauschen, zueinander in Ruhe, spricht man von Wärmeübergang durch Wärmeleitung. Sind sie zueinander in Bewegung, spricht man von Wärmeübergang durch Konvektion.

Der Wärmeübergang kann durch folgenden Gleichung beschrieben werden.

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = \alpha \cdot A \cdot \Delta T \quad (2.6)$$

$\frac{\Delta Q}{\Delta t}$	: Übertragene Wärme pro Zeit	[W]
$\alpha$	: Wärmeübergangskoeffizient	$[\frac{W}{m^2 \cdot K}]$
$A$	: Fläche	[m <sup>2</sup> ]
$\Delta T$	: Temperaturdifferenz zwischen Medium und Kontaktfläche	[K]

$\alpha$  ist dabei der Wärmeübergangskoeffizient. In diesem sind Faktoren wie Oberflächenbeschaffenheit und die Wärmetransporteigenschaften des umgebenden Mediums berücksichtigt. Der Wert für  $\alpha$  hängt dabei stark von der Temperaturdifferenz zwischen Medium und Kontaktfläche ab ( $\Delta T$ ), welche sich nur mittels großem technischen Aufwand bestimmen läßt. Um den Wärmeübergang theoretisch berechnen zu können, muss man sich nun die Abhängigkeiten genauer ansehen. Die Schwierigkeit bei der Berechnung des Wärmeübergangs ist die Bestimmung der Temperaturdifferenz zwischen der Oberfläche des Körpers und dem umgebenden Medium, da sie nicht direkt gemessen werden kann. Für Trocknungsprozesse wird deshalb die Kühlgrenztemperatur als Oberflächentemperatur angenommen. Die Temperatur des Mediums entspricht dabei der Zulufttemperatur vor dem Kontakt des Trocknungsgutes. In der Wirbelschicht befindet sich um jeden Partikel, eine nicht bewegte Grenzschicht. Beim Wärmeübergang ist dabei die Dicke und Wärmeleitfähigkeit dieser Schicht ausschlaggebend. Sie folgt der Fourierschen Gleichung für einen Wärmestrom:

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = A \cdot \frac{\lambda}{\delta_q} \cdot \Delta T \quad (2.7)$$

Dabei ist  $\delta_q$  die Schichtdicke der ruhenden Schicht und  $\lambda$  die Leitfähigkeit dieser Schicht. So bildet sich eine Temperaturdifferenz in dieser Grenzschicht aus. Je größer diese Grenzschicht ist, desto kleiner ist der Wärmestrom. Durch höhere Luftgeschwindigkeiten tritt an dieser Grenzschicht eine

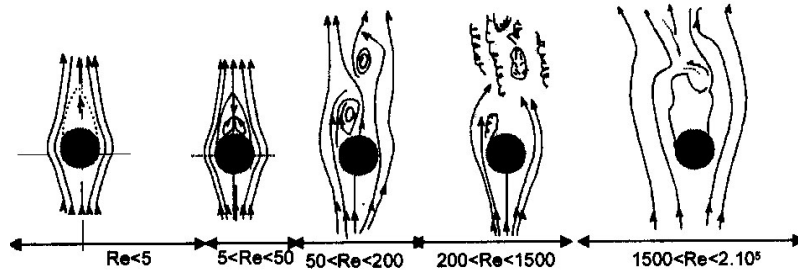


Abbildung 2.2: Modellhafte Vorstellung der Umströmung von Kugeln mit den zugehörigen Reynoldszahlen

Scherung auf, die ihre Ausdehnung verkleinert. So treten beispielsweise bei turbulenter Umströmung eines Partikels auch Wärmeübertragung quer zur Strömungsrichtung auf. Die Abbildung 2.2 zeigt modellhaft Umströmungen um Einzelpartikel mit zugehörigen Reynoldszahlen. Bei einer schleichenden Umströmung bis  $Re = 20$  schließt sich die Strömung hinter dem Körper wieder zusammen. Bei höheren Strömungsgeschwindigkeiten reißt die Strömung an der Seite vom Partikel ab und es entstehen Turbulenzen.

So hängt nun also der Wärmübergang von der Luftgeschwindigkeit ab. Bei der theoretischen Berechnung des Wärmeüberganges wird deshalb ein Turbulenzgrad bestimmt. Dieser wird mittels der Reynolds-Zahl berechnet.

$$Re_K = \frac{u_g \cdot d_K}{\nu_g} \quad (2.8)$$

$Re_K$	:	Reynolds-Zahl	
$u_g$	:	Leerrohrgeschwindigkeit	[m/s]
$d_K$	:	Kugeldurchmesser	[m]
$\nu_g$	:	kinematische Viskosität	[m <sup>2</sup> /s]

Bei einer Reynolds-Zahl unter 20 gilt, dass die Luft laminar um den Partikel streicht. Reynoldszahlen darüber ergeben partiell turbulente, partiell laminare Strömungen der sogenannte Übergangsbereich. Bei Reynoldszahlen ab 1300 wird dann von einer vollständig turbulenten Strömungen gesprochen.

Diese gilt für die überströmte Einzelkugel. Mithilfe der Reynolds-Zahl kann der Wärmeübergang auf einen Partikel berechnet werden. Generell nimmt der Wärmeübergang mit zunehmender Turbulenz um einen kugelförmigen Einzelpartikel zu.

Für verschiedene Reynolds-Zahlen gelten nun verschiedene Bedingungen hinsichtlich des Wärmeübergangs. Wichtig ist dabei, dass die kinematische Viskosität aus dem Quotienten der dynamischen Viskosität und der Dichte des Mediums berechnet wird. Dabei ist die dynamische Viskosität druckunabhängig [ATKINS 2001]. Mit abnehmendem Druck sinkt die Dichte ebenfalls linear, so dass auch die kinematische Viskosität mit vermindertem Druck abnimmt. Demnach gelten für die überströmte Einzelkugel die folgenden Voraussetzungen: Theoretisch berechnet man den Wärmeübergang über die Nusselt-Zahl, welche später in diesem Abschnitt detaillierter besprochen wird.

$$\begin{aligned} Nu &= 2 && \text{für } Re < 20 \\ Nu &= 0.2 \cdot Re^{0.83} && \text{für } Re \text{ zwischen } 20 \text{ und } 400 \end{aligned}$$

In Gleichung 2.9 ist die Berechnung für die Nusselt-Zahl angegeben. Diese ist dimensionslos.

$$Nu = \frac{\alpha \cdot l}{\lambda} \tag{2.9}$$

$$\begin{array}{ll} \alpha & : \text{ Wärmeübergangskoeffizient} & \left[ \frac{W}{m^2 \cdot K} \right] \\ l & : \text{ überströmte Länge} & [m] \\ \lambda & : \text{ Wärmeleitfähigkeit des umgebenden Mediums} & \left[ \frac{W}{m \cdot K} \right] \end{array}$$

Die überströmte Länge ( $l$ ) einer Kugel gilt als deren Durchmesser. Die Wärmeleitfähigkeit des umgebenden Mediums ist dabei wie auch schon die dynamische Viskosität druckunabhängig [ATKINS 2001]. Diese ändert sich erst, wenn die freien Weglängen der Moleküle der Luft größer werden, als die Abstände der Partikel. In diesem Fall nimmt die Wärmeleitung stark ab. Dieses geschieht bei Wirbelschichten, die unter 100 mbar betrieben werden [KNEULE 1975].

Die vorangestellten Bedingungen zur Berechnung der Nusselt-Zahl gelten nur für Einzelpartikel. In Wirbelschichten sind die Wärmeübergangskoeffizienten um etwa zwei Zehnerpotenzen kleiner als am Einzelpartikel [JUVELAND 1964]. Juveland begründet dieses damit, dass die Luft an Aggregaten im Wirbelbett vorbeiströmt und so nicht die vollständige Oberfläche für den Wärmeaustausch zu Verfügung steht.

Von einer Wirbelschicht spricht man, wenn die Einzelpartikel durch den aufwärts gerichteten Luftstrom voneinander getrennt vorliegen. Die Porosität ist unterhalb dieses Wertes etwa 0.4. Bei zunehmender Luftgeschwindigkeit dehnt sich die Wirbelschicht immer weiter aus. Thermodynamisch spricht

man nicht mehr von einer Wirbelschicht, sondern von Einzelpartikeln, wenn die Bettporosität größer als 0.8 ist [KNEULE 1975].

In der vorliegenden Arbeit sind die Bettporositäten außer der in Abschnitt 5.1.5.7 beschriebenen Experimente größer. Für die Berechnung der Nusselt Zahl gilt also, dass die Näherung für die Überströmung der Einzelkugel besser auf die hier durchgeführten Prozesse zutrifft.

Für die überströmte Einzelkugel gilt, dass der Wärmeübergangskoeffizient nicht kleiner als 2 werden kann. Überschlagsweise lässt sich so der minimale Wärmeübergang abschätzen. Für

$$\begin{aligned} \text{Nu} &= 2 \\ \lambda &= 21.84 \cdot 10^{-3} \frac{\text{W}}{\text{m} \cdot \text{K}} \\ l &= 310 \cdot 10^{-6} \text{ m} \end{aligned}$$

ergibt sich damit ein Wärmeübergangskoeffizient von  $140 \frac{\text{W}}{\text{m}^2 \cdot \text{K}}$ .

Aus dem Stofftransport kann man nun den benötigten Wärmeübergangskoeffizienten des Einzelpartikels abschätzen, der für die Sublimation des Eises maximal benötigt wird. Als Temperaturdifferenz zwischen Partikeloberfläche und Luftstrom gilt die Kühlgrenztemperatur. So beträgt der für die Sublimation benötigte Wärmeübergangskoeffizient in etwa  $10 \frac{\text{W}}{\text{m}^2 \cdot \text{K}}$ . Dieser Wert liegt deutlich unter dem aus der Nusselt-Zahl berechneten Wärmeübergangskoeffizient. Bei turbulenten Strömungen, die aufgrund der hohen Luftgeschwindigkeiten im Bodenbereich auftreten, nimmt der Wärmeübergangskoeffizient sogar noch zu. Daraus kann nun gefolgert werden, dass in der Gefrietrocknung der Wärmeübergang nicht der limitierende Faktor ist, unter der Voraussetzung, dass die Bettporosität über 0.8 liegt.

Für Wirbelschichten (Bettporosität unter 0.8) ist nun zu berücksichtigen, dass der Wärmeübergangskoeffizient  $\alpha$  zwischen  $6$  und  $23 \frac{\text{W}}{\text{m}^2 \cdot \text{K}}$  liegt [UHLEMANN 2000] und damit deutlich geringer ist, als der theoretische Wärmeübergang für die Bettporositäten. Der Grund dafür liegt darin, dass die Partikel in einer Wirbelschicht nicht vollständig als Einzelpartikel, sondern als kleine Aggregate vorliegen und so sich gegenseitig vom optimalen Wärmeübergang wie am Einzelpartikel abschirmen. Beschrieben wurde dieses wie schon oben erwähnt von Juveland [JUVELAND 1964].

### 2.1.5 Wärmeleitung im Gut

Im Gut muss die Wärme zur Trocknungsschicht gefördert werden. Die Wärmeleitung wird durch die Gleichung 2.10 dargestellt.



$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = -\lambda \cdot A \cdot \frac{\Delta T}{s} \quad (2.10)$$

$\frac{\Delta Q}{\Delta t}$	: geleitete Wärmemenge pro Zeit	$[\frac{J}{s}]$
$\lambda$	: Wärmeleitfähigkeit	$[\frac{J}{m \cdot s \cdot ^\circ C}]$
$A$	: Querschnitt durch den die Wärme gleitet wird	$[m^2]$
$\frac{\Delta T}{s}$	: Temperaturgradient über die Strecke	$[^\circ C]$

Die Wärmeleitfähigkeit  $\lambda$  ist dabei eine materialspezifische Größe. Im Laufe eines Gefriertrocknungsprozesses in der Wirbelschicht verlängert sich dabei die Strecke für den Wärmestrom. Zusätzlich ändert sich sofort zu Beginn die Wärmeleitfähigkeit. Für reines Eis beträgt diese  $6.28 \text{ kJ/m} \cdot ^\circ\text{C} \cdot \text{h}$ . Das getrocknete Produkt hat eine Wärmeleitfähigkeit von  $0.059$  bis  $0.29 \text{ kJ/m} \cdot ^\circ\text{C} \cdot \text{h}$ . Dieses bedeutet, dass die Wärmeleitung kurz nach Beginn der Trocknung sofort auf einen 20 bis 100fach geringeren Wert absinkt. Da die Wärme im Gut zum Trocknungsspiegel transportiert werden muss, nimmt die Bedeutung der Wärmeleitfähigkeit im Laufe des Prozesses zu. Eine verminderte Wärmeleitfähigkeit führt zu geringeren Sublimationsraten.

Von etwa 100 mbar an fällt die Wärmeleitung ab, um sich bei 0.1 mbar einen druckunabhängigen Grenzwert zu nähern, der aus einem Leitungsanteil der Feststoffbrücken und dem Strahlungsanteil der Poren besteht. Die Wärmeleitung im Gas hat zur Voraussetzung, dass die mittlere freie Weglänge der Gasmoleküle klein ist, gegenüber den Abständen der tauschenden Flächen. Der Einfluss der Strahlung wird stärker, je niedriger der Druck ist. Der Strahlungsaustausch nimmt mit der Porenweite ab.

## 2.2 Verfahrenstechnische Grundlagen

### 2.2.1 Erstarren

Wasser liegt als ein Molekül aus zwei Wasserstoffatomen und einem Sauerstoffatom in einem Winkel von  $104^\circ$  vor. Am Sauerstoffmolekül befinden sich zwei freie Valenzen. Diese bilden im Eis die Bindungen zwischen den Wassermolekülen. Beim Abkühlen von Wasser bildet sich nicht unmittelbar unterhalb von  $0^\circ\text{C}$  Eis. Ohne Kristallisationskeime unterkühlt Wasser bis auf  $-40^\circ\text{C}$ . Erst unterhalb dieser Temperatur kann sicher davon ausgegangen werden, dass alles Wasser gefroren vorliegt. Bildet sich ein Eiskristall, wächst er an denen Rändern dadurch, dass sich die Wassermoleküle anlagern. Es existieren verschiedene Eisformen. Die meisten davon sind jedoch nur unter Druck zu erreichen. Bei Normaldruck kann Eis amorph, kristallin hexagonal oder kristallin kubisch vorliegen. Dabei ist der amorphe Zustand

von Eis erst unterhalb von  $-160^{\circ}\text{C}$  zu erreichen. Oberhalb von  $-60^{\circ}\text{C}$  existiert nur noch kristallin hexagonales Eis. Zwischen  $-60$  und  $-160^{\circ}\text{C}$  existiert eine Mischung der drei Eisformen, die zum Teil sehr schnell ineinander übergehen. Genauere Beschreibungen dazu befinden sich bei Oetjen [OETJEN 1997].

Das Erstarren von Mischsystemen mit einem oder mehr Komponenten erstarrt nach dem Zustandsdiagramm von flüssig-festen Systemen. Dargestellt ist dieses in Abbildung 2.3. Eine wässrige Feststofflösung wird so ausfrieren, dass beim Abkühlen der Lösung je nach Konzentration des Feststoffes entweder die Gefrierkurve erreicht wird, an der Eiskristalle bis zum eutektischen Punkt ausfrieren und sich die Lösung dadurch aufkonzentriert, oder die Löslichkeitskurve erreicht wird, an der der Feststoff bis zur eutektischen Temperatur auskristallisiert und das umgebende Medium von der Konzentration her sinkt. Am eutektischen Punkt frieren dann Eiskristalle und Feststoffkristalle zu gleichen Teilen aus. Bei sehr schnellen Einfriergeschwindigkeiten oder sehr großen Molekülen kommt es wieder zur Bildung von Eiskristallen. Gleichzeitig erstarrt der Feststoff zu einem amorphen Glas. Dieses Glas liegt um die Eiskristalle herum und enthält noch 15 bis 30% Wasser. Ein amorphes Glas ist ein thermodynamisch instabiler Zustand. Es ist prinzipiell eine Lösung mit einer Viskosität über  $10^{12}\text{Pa}\cdot\text{s}$ . Diese Viskosität ist definiert worden, da dort sich eine Flüssigkeit wie ein Festkörper verhält.

Verschiedene Temperaturpunkte charakterisieren ein Zustandsdiagramm von flüssig-festen Systemen:

- $T_g$  : Glasübergangstemperatur
- $T'_g$  : Glasübergangstemperatur der maximal gefrierkonzentrierten Lösung
- $T_m$  : Schmelztemperatur
- $T_e$  : Eutektische Temperatur

Da es bei hohen Einfriergeschwindigkeiten zur Bildung einer amorphen Phase kommt, ist ein Charakteristikum der erhaltenen erstarrten Lösung die Glasübergangstemperatur. Über dieser Glasübergangstemperatur kann das bereits getrocknete Feststoffgerüst kollabieren. Das heißt, es wird so weich, dass es zu fließen beginnt und sich die Poren verschließen. Über dieser Temperatur steigt bei einigen Hilfsstoffen (vor allem bei kurzkettigen Zuckern) die Wahrscheinlichkeit der Rekristallisation. Dieses kann erwünscht sein, um amorphe Bereiche in kristalline Bereiche umzuwandeln und wird als Annealing bezeichnet, wenn das Produkt im noch nicht getrockneten Zustand über diese Temperatur erwärmt wird. So kann die Restfeuchte im Endprodukt vermindert und die Trocknungsgeschwindigkeit durch größere Poren vergrößert werden.

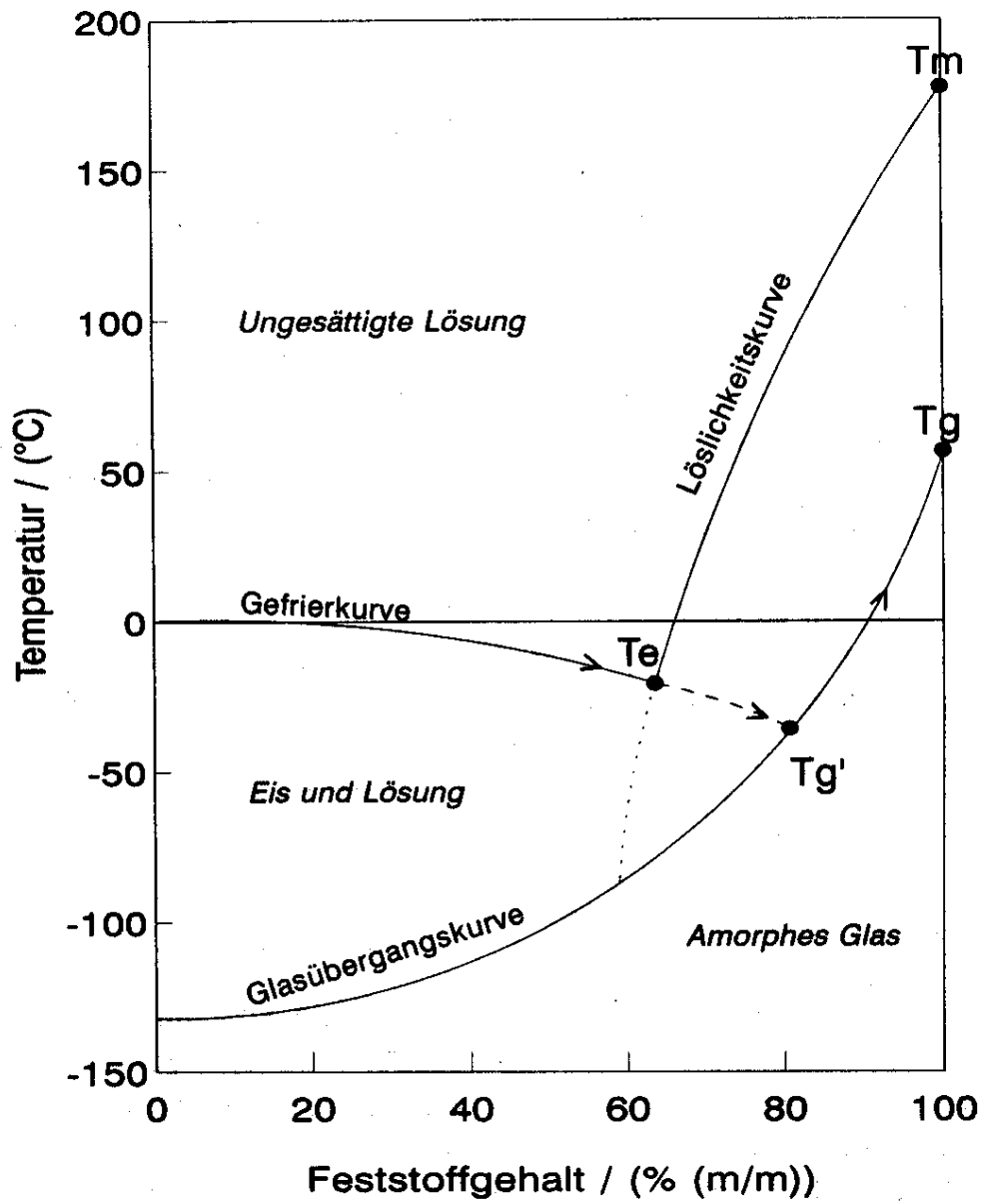


Abbildung 2.3: Schematisches Phasendiagramm einer Zuckerlösung nach [FRANKS 1991].

Tabelle 2.3: **Glasübergangspunkte in dieser Arbeit verwendeter Hilfsstoffe**

Hilfsstoff	Glasübergangstemperatur der maximal gefrierkonzentrierten Lösung ( $T'_g$ ) °C	Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) °C
Mannitol	-33	13
Trehalose	-29	117
Dextran	-15	101
Saccharose	-32	77

Für die Wirbelschichtgefrier Trocknung sei noch angemerkt, dass über der Glasübergangstemperatur der Feststoff in einen gummiähnlichen klebrigen Zustand übergeht. Das Produkt würde in diesem Fall Agglomerate bilden und an den Wandungen der Wirbelkammer anhaften, so dass keine weitere Verwirbelung mehr möglich ist. Dadurch sinkt die für die Sublimation zur Verfügung stehende Fläche, was zu einer Verminderung der Trocknungsgeschwindigkeit führt.

Wie oben schon angemerkt enthält die amorphe Phase je nach Hilfsstoff noch 15 - 30 % ungefrorenes Wasser. Um ein bei Raumtemperatur stabiles Produkt zu erhalten, muss dieses Wasser aus dem Feststoffgerüst entfernt werden. Diese ist ein langwieriger Prozess mit geringen Trocknungsgeschwindigkeiten, da das Wasser im amorphen Feststoff eingeschlossen ist. Vermindert sich die Wassermenge im Feststoff, steigt die Glasübergangstemperatur der maximal gefrierkonzentrierten Lösung auf die Glasübergangstemperatur an. In der Tabelle 2.3 sind die beispielhaft entsprechende Temperaturen angegeben.

### 2.2.2 Trocknen

Unter Trocknen versteht man das Entfernen von Flüssigkeit aus einem Gut durch Verdampfen, Verdunsten oder Sublimieren. Auf die zugrundeliegenden Mechanismen des Trocknens wie Stoff- und Wärmetransport ist in den Abschnitten 2.1.4 und 2.1.3 bereits ausführlich eingegangen worden.

Im Ruhezustand befindet sich über dem Eisspiegel ein Wasserdampfpartialdruck. Dieser ist abhängig von der Temperatur und entsteht dadurch, dass immer wieder Moleküle aus der Phase heraustreten und wieder zurückkehren. Bei höherer Temperatur sind dieses mehr Moleküle, wodurch Partialdruck ansteigt. Nach dem Daltonschen Gesetz wird dieser nicht von dem Umgebungs-

druck beeinflusst. Nach dem Gesetz setzt sich der Druck eines Gases aus den Partialdrücken der Einzelkomponenten zusammen. Über den Wasserdampfpartialdruck kann das Wasseraufnahmevermögen der Luft (=Feuchtegrad) berechnet werden. Der Feuchtegrad berechnet sich aus Gleichung 2.11. Mit abnehmenden Druck steigt somit der Feuchtegrad ( $x$ ) in einem System.

$$x = \frac{M_D}{M_L} \cdot \frac{p_D}{p - p_D} \quad (2.11)$$

$x$	:	Feuchtegrad		$[\text{kg}_{\text{Wasser}}/\text{kg}_{\text{Luft}}]$
$M_D$	:	Molmasse des Dampfes	(18)	$[\text{kg}/\text{kmol}]$
$M_L$	:	Molmasse der Luft	(29)	$[\text{kg}/\text{kmol}]$
$p_D$	:	Wasserdampfpartialdruck		$[\text{mbar}]$
$p$	:	Gesamtdruck des Systems		$[\text{mbar}]$

Bei bekanntem Wasserdampfpartialdruck kann so mit Gleichung 2.11 der maximale Feuchtegrad der Luft berechnet werden. Meist ist jedoch nur die Temperatur der Luft bekannt. Über eine Antoine Gleichung kann der Wasserdampfpartialdruck bei einer bestimmten Temperatur berechnet werden. Gleichung 2.12 zeigt eine Antoine Gleichung für Temperaturen zwischen 0 und  $-80$  °C.

$$\log(p_D) = 10.65006 - \frac{2709.7847}{274.77929 + \vartheta} \quad (2.12)$$

$p_D$	:	Wasserdampfpartialdruck	$[\text{mbar}]$
$\vartheta$	:	Temperatur	$[\text{°C}]$

Außerdem ist es möglich durch die Antoine Gleichung den entsprechenden Wasserdampfpartialdruck der Luft mittels gemessenen Taupunktes auszurechnen. Dieses ist möglich, da der Taupunkt die Temperatur anzeigt, bei der eine maximale Luftsättigung vorliegen würde.

Die relative Luftsättigung wird mit Gleichung 2.13 berechnet.

$$\varphi = \frac{p_D}{p_S} \quad (2.13)$$

$\varphi$	:	relative Luftfeuchte	$[\ ]$
$p_D$	:	aktueller Wasserdampfpartialdruck in der Luft	$[\text{mbar}]$
$p_S$	:	Wasserdampfpartialdruck bei gesättigter Luft	$[\text{mbar}]$

Durch die Aufnahme von Wasserdampf kühlt sich die Luft ab. Um solche Vorgänge schnell erfassen zu können, ist von Mollier ein Diagramm entwickelt worden, welches Feuchtegrad der Luft, Temperatur, Bereiche gleicher relativer Luftfeuchte und Bereiche gleicher Enthalpie darstellt, so dass Trocknungsvorgänge schnell nachvollzogen werden können. Ein Mollier-h,x-Diagramm ist in Bild 2.4 für die hier relevanten Temperaturen unterhalb von 0°C abgebildet. Die Kurve mit höchstem Wassergehalt ist die sogenannte Taukurve oder bei Temperaturen unterhalb von 0°C die Frostkurve. Die dazugehörige Temperatur ist die Kühlgrenztemperatur.

Der Trocknungsverlauf in der Trocknung flüssiger Güter kann in einer Knickpunktkurve wie in der Abbildung 2.5 dargestellt werden. Die Knickpunktkurve lässt sich in drei Trocknungsabschnitte unterteilen. Im ersten Trocknungsabschnitt diffundiert Wasser aus dem Gutsinneren nach und geht direkt an der Oberfläche in den gasförmigen Zustand über. Im zweiten Trocknungsabschnitt wandert der Trocknungsspiegel in das Gut. Der Wasserdampf muss nun durch Diffusion zur Oberfläche gelangen. Dadurch verlangsamt sich die Trocknungsgeschwindigkeit kontinuierlich, da die Diffusionsstrecke für den Wasserdampf länger wird. Bei nichthygroskopischen Gütern führt der zweite Trocknungsabschnitt bis zum trockenen Gut. Bei hygroskopischen Gütern gibt es einen weiteren Trocknungsabschnitt, der linear verläuft und an dessen Ende eine gewisse Restfeuchte im trockenen Gut verbleibt.

Die Gefriertrocknung befindet sich von Beginn an sofort im zweiten Trocknungsabschnitt, da eine Migration des Lösungsmittels, wie dieses bei flüssigen Lösungsmitteln geschieht, nicht möglich ist.

### 2.2.3 Klassische Vakuumgefriertrocknung

Zum Vergleich der Gefriertrocknung mit der Wirbelschicht soll in diesem Abschnitt ein kurzer Überblick über die wesentlichen Parameter der klassischen Vakuumgefriertrocknung gegeben werden.

In der klassischen Vakuumgefriertrocknung wird eine flüssige Lösung, üblicherweise mit einer Konzentration von 1-10 % Feststoffgehalt, in Vials abgefüllt. Die Füllhöhe beträgt im Normalfall zwischen 0.3 und 1 cm. Die Vials werden auf beheizbaren Stellflächen in den Lyophilisator gestellt und meist dort direkt durch Abkühlen der Stellfläche eingefroren. Je nach Kühlgeschwindigkeiten kann auch extern in Bädern aus flüssigem Stickstoff eingefroren werden.

Nachdem das Gut in den Vials erstarrt vorliegt, kann mit der Trocknung begonnen werden. Dazu wird der Druck in der Trocknungskammer abgesenkt. Der Druck in der Trocknungskammer richtet sich nach der gewünschten Produkttemperatur. Im theoretischen Fall, wenn das Produkt keinen in-

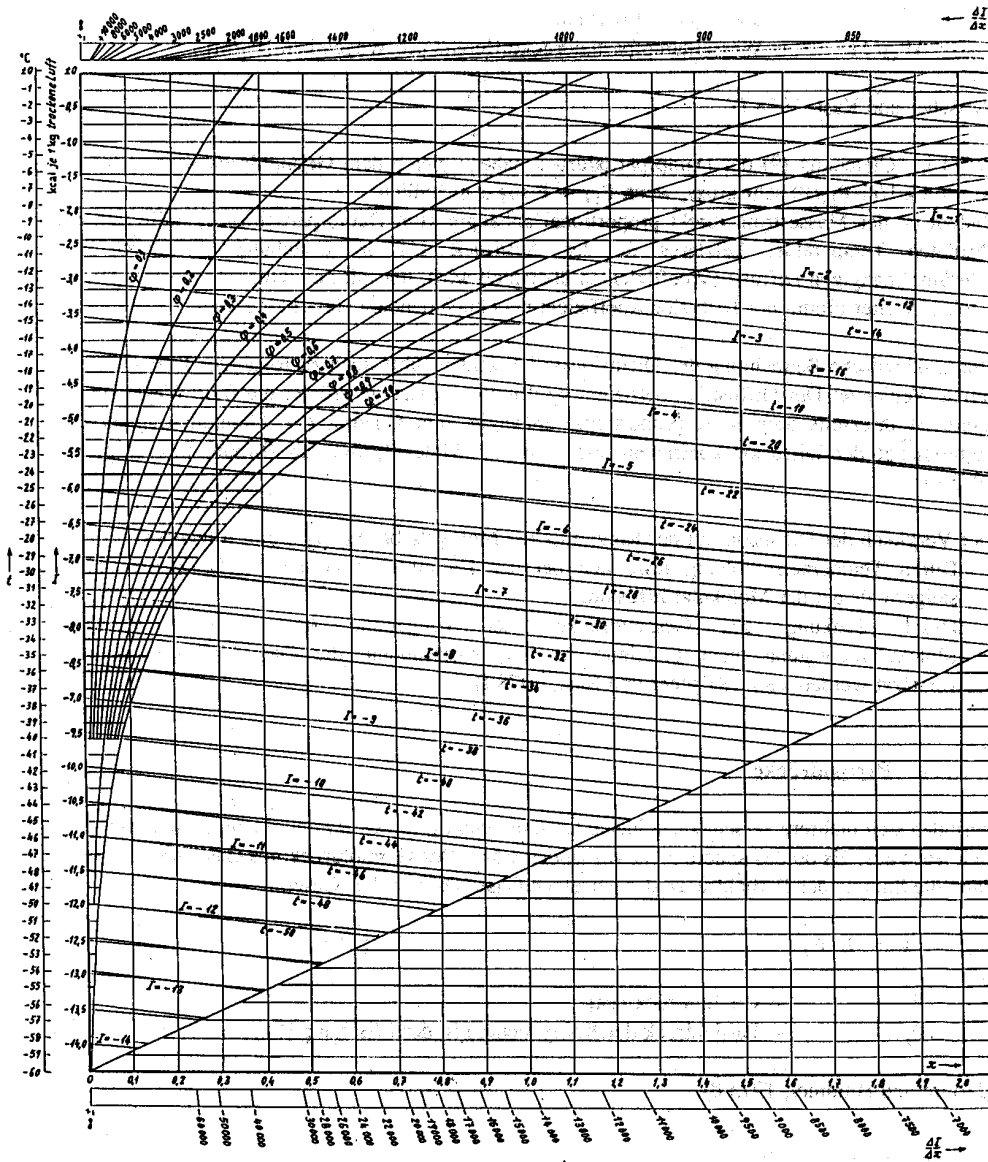


Abbildung 2.4: Mollier-h,x-Diagramm für Temperaturen unter 0°C

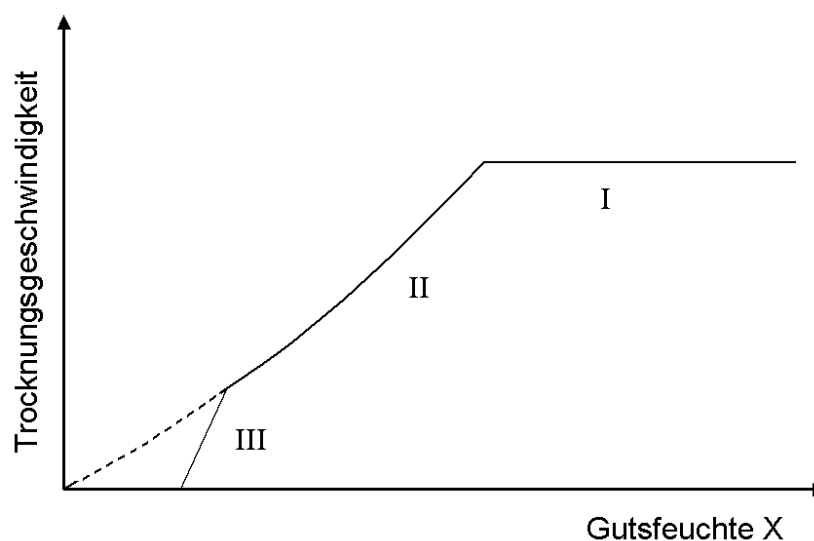


Abbildung 2.5: Trocknungsverlauf mit Trocknungsabschnitten [LIST 1982]

neren Widerstand aufweist, müsste der zu der gewünschten Produkttemperatur korrespondierende Wasserdampfpartialdruck eingestellt werden. Da jedoch keine optimale Trocknungsgeschwindigkeit erreicht wird, stellt man den Wasserdampfpartialdruck auf etwa die Hälfte des zur Produkttemperatur korrespondierenden Wasserdampfpartialdruck ein. Dieses ist der nötige Sicherheitsabstand, damit das Produkt nicht die Glasübergangstemperatur oder den eutektischen Punkt überschreitet.

Durch die Sublimation wird Energie der Umgebung entzogen. Dieses hat zur Folge, dass sich das Produkt abkühlt. Damit die Sublimation nun nicht zum Erliegen kommt, wird dem Produkt Energie in Form von Wärme zugefügt. Die Stellflächen haben so meist Temperaturen weit über  $0^{\circ}\text{C}$  (bis  $+30^{\circ}\text{C}$ ). Damit die Trocknung nicht nach Dampfsättigung der Trocknungskammer zum Erliegen kommt, ist ein Kondensator zugeschaltet, dessen Temperatur mindestens  $20^{\circ}\text{C}$  unter der Produkttemperatur liegen muss. Auf dem Kondensator friert der entsprechende Wasserdampf aus. Theoretisch könnte der Wasserdampf auch mit einer Vakuumpumpe aus der Trocknungskammer entfernt werden. Da sich bei diesen niedrigen Drücken jedoch zu große Dampfvolumina entwickeln, trägt der Kondensator zur Voluminaverminderung bei. Ein Vakuumpumpe muss jedoch trotzdem während des Trocknungsabschnittes in Betrieb bleiben, da auch immer Luft in den gefrorenen Lösungen gelöst ist. Diese friert nicht an dem Kondensator aus und muss deshalb über eine Vakuumpumpe entfernt werden.



Die klassische Vakuumgefriertrocknung gliedert sich in eine Primärtrocknung bei der das freie Eis sublimiert und eine Sekundärtrocknung in der der Kammerdruck weiter abgesenkt und das Produkt bei höheren Temperaturen bis zur gewünschten Restfeuchte getrocknet wird.

Die verlässlichste Möglichkeit, den Endpunkt der Primärtrocknung zu bestimmen, ist über den Druckanstiegstest gegeben. Dazu wird die Kammer mit Kondensator und Vakuumpumpe von der Trocknungskammer abgeschlossen. Ist die Trocknung beendet, bleibt der Druck in der Trocknungskammer annähernd konstant. Ist die Primärtrocknung noch nicht beendet, sublimiert weiter Eis und der Druck steigt an. Industriell werden die Trocknungszeiten jedoch durch vorhergehende Validierung des Prozesses bestimmt und anschließend mit den dabei evaluierten Parametern nachgefahren. Untersuchungen zur Validierung von klassischen Gefriertrocknungsprozessen sind in den letzten Jahren verschiedentlich veröffentlicht worden.

Weiter bereitet die klassische Vakuumgefriertrocknung Probleme, da an den Wandungen der Wärmeübergang durch Strahlung höher ist, und daher an den Wandungen die Vials schneller abtrocknen, als in der Mitte der Trocknungskammer.

Trocknungsgeschwindigkeiten in der klassischen Vakuumgefriertrocknung lassen sich beeinflussen durch:

1. Diffusionsstrecke des Wasserdampfes vom Trocknungsgut zum Kondensator
2. Temperatur des Kondensators
3. Schichtdicke des Trocknungsgutes
4. Trocknungstemperatur
5. Wärmeleitfähigkeit des Trocknungsgutes

Optimierungen hinsichtlich der Trocknungsgeschwindigkeit lassen sich also praktisch nur über die Erhöhung der Trocknungstemperatur oder der Verminderung der Schichtdicke des Trocknungsgutes erreichen.

### 2.2.4 Wirbelschichttrocknung

Der Wirbelschicht liegt das Prinzip zugrunde, dass eine Partikelschüttung auf einem Siebboden durch einen von unten nach oben gerichteten Luftstrom in der Schwebelage gehalten wird. Die Einzelpartikel liegen dadurch getrennt voneinander vor. Dieses hat zur Folge, dass ein größerer Teil der Oberfläche zum Stoff- und Wärmetausch zur Verfügung steht, als dieses in einer Schüttung

der Fall wäre. Desweiteren sind die Diffusionswege für den Wasserdampf bis zum konvektiven Abtransport am Einzelpartikel deutlich kürzer als in einer Schüttung. Obwohl die Wärmeübergangskoeffizienten in einer Wirbelschicht relativ klein sind (6 bis  $23 \frac{J}{m^2 \cdot K}$ ), können dennoch durch die große spezifische Oberfläche entsprechend hohe Wärmemengen übertragen werden. Als spezifische Oberfläche gilt die volumenbezogene Fläche eines Trocknungsgutes. Die Berechnung ist in der Gleichung dargestellt.

$$A = \frac{A_P}{V_P} = \frac{V_P \cdot \rho_{sP}}{m_G} \quad (2.14)$$

$A$	: spezifische Oberfläche	$[m^2/m^3]$
$A_P$	: Oberfläche des Einzelpartikels	$[m^2]$
$V_P$	: Volumen des Einzelpartikels	$[m^3]$
$\rho_{sP}$	: scheinbare Dichte des Einzelpartikels	$[kg/m^3]$
$m_G$	: Gesamtmasse der Schüttung	$[kg]$

Der Vorteil der großen spezifischen Oberfläche sowie der kurzen Wasserdampfdiffusionswege soll für die Wirbelschichtgefriertrocknung genutzt werden.

Zur Verdeutlichung dieses Sachverhaltes soll die spezifische Oberfläche einer klassischen Vakuumgefriertrocknung mit einer Wirbelschichttrocknung verglichen werden. Die spezifische Oberfläche eines Pulvers aus gefrorenen  $400 \mu m$  großen Pellets und eine Lösung, die in Vials abgefüllt, sich in einem Gefriertrockner befindet, wurde berechnet. Es wird davon ausgegangen, dass für Wärme- und Stoffaustausch in der Gefriertrocknung nur die Ober- und Unterfläche des Kuchens im Vial zur Verfügung steht, während in der Wirbelschichtgefriertrocknung die gesamte Schüttungsoberfläche für die Wärme- und Stoffaustauschprozesse genutzt werden kann. Während bei der Wirbelschicht eine spezifische Oberfläche von  $15.000 m^2/m^3$  zur Verfügung stehen, sind es in der Gefriertrocknung in diesem Fall nur  $200 m^2/m^3$ . Der Wärmeübergangskoeffizient beziehungsweise der Stofftransport dürfte also 75mal kleiner sein. Dennoch würde die Wirbelschichttrocknung noch die gleiche Trocknungsgeschwindigkeit aufweisen, wie die klassische Vakuumgefriertrocknung.

Durch die Schwebezustand liegt in der Wirbelschicht eine gleichmäßige Temperaturverteilung vor, da es zur ständigen Durchmischung des fluidisierenden Pulvers kommt.

Als Nachteil sei genannt, dass durch die Pulverbewegung Abrieb entstehen kann, sowie ein Austrag von Feinanteil auftritt.

Strömungsmechanisch können unterschiedliche Wirbelzustände unterschieden werden. Diese sind in Abbildung 2.6 dargestellt. Im oberen Teil des

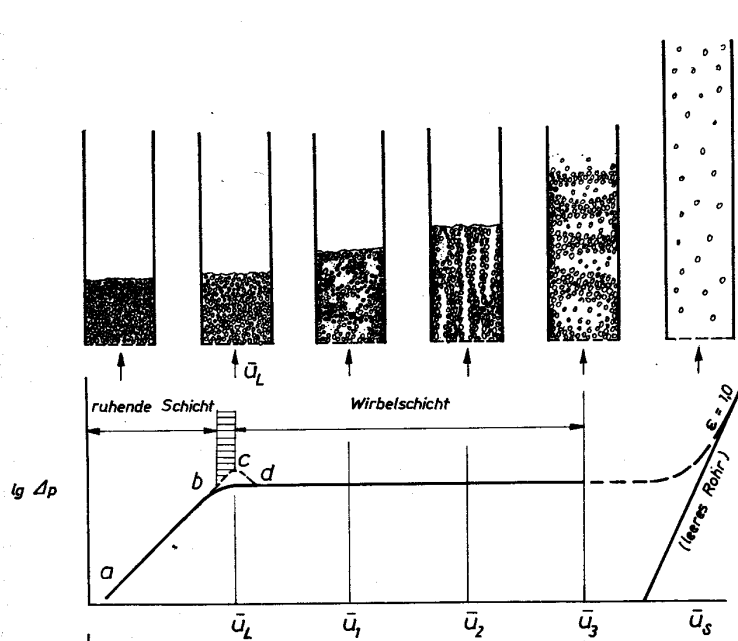


Abbildung 2.6: Wirbelzustände einer Wirbelschicht aus [KNEULE 1975]

Diagramm sind Wirbelschichten bei unterschiedlichen Luftgeschwindigkeiten dargestellt, während im unteren Teil der Druckverlust in der jeweiligen Wirbelschicht bei den Luftgeschwindigkeiten gezeigt ist. Direkt nach dem Lockerungspunkt liegt eine homogene Wirbelschicht vor. Diese existiert nur bei homogenen Partikeln, die keine Kohäsivität aufweisen. Danach kommt es bei weiterer Erhöhung der Wirbelschicht zu Druckschwankungen, bedingt durch Blasen, die in der Schicht aufsteigen. Koaleszieren diese Blasen, kommt es zu einer stoßenden Wirbelschicht. Ist bei starker Erhöhung der Luftgeschwindigkeit die Austragsgeschwindigkeit der Partikel überschritten, werden diese ausgeblasen. Von einer Wirbelschicht kann gesprochen werden, solange die Bett-Porosität unter 0.8 liegt.

In nahezu allen Versuchen, außer denen zur Ermittlung des Wärmeüberganges bei 20 und 10 mbar, wurde nicht mit einer Wirbelschicht im klassischen Sinne gearbeitet. Es handelte sich dort, bedingt durch den konischen Aufbau der Versuchsanlage, strömungsdynamisch um eine Strahlschicht. Die Strahlschicht ist durch einen Strömungskanal in der Mitte des Bettes gekennzeichnet, in dem die Partikel durch hohe Luftströmungen hochgerissen und dann aus der Schicht in Bereichen geringer Luftströmungen wieder ausgeschieden werden. In den Randzonen bewegen sich die Partikel wieder nach unten. Aus der Literatur ist bekannt, dass es bei hohen Luftgeschwindigkeiten

zu Ablösung des Luftstroms von den Wandungen kommen kann. Die konische Bauform ist vorteilhaft, wenn es sich um ungleichmäßige Partikelgrößenverteilungen handelt. So trägt eine solche Bauform dazu bei, dass sowohl sehr große als auch kleinere Partikel fluidisiert werden können. Bei dieser Arbeit wurde festgestellt, dass die Verwendung einer Prilling-Düse mit monodisperser Tropfengrößenverteilung Vorteile hat. Daraus folgt, dass ein zylindrischer Aufbau der Wirbelschicht in Kombination mit der Prilling Düse sinnvoller wäre.

Für die Berechnung der Schwebegeschwindigkeit der Partikel wird eine Gleichung verwendet.

$$v^2 = \frac{4}{3} \cdot d_K \cdot \frac{g}{c_w} \cdot \frac{\rho_K}{\rho_L} \quad (2.15)$$

Für den Widerstandsbeiwert nach [KASKAS] mit  $Re < 3 \cdot 10^5$  gilt:

$$c_w = 0.4 + \frac{4}{\sqrt{Re_K}} + \frac{24}{Re_K} \quad (2.16)$$

Für die Reynolds-Zahl gilt:

$$Re_K = \frac{u_g \cdot d_K}{\nu_g} \quad (2.17)$$

Durch Einsetzen der Gleichungen ineinander erhält man eine Gleichung 4. Grades:

$$0 = 0.28 x^4 + \frac{6\sqrt{\nu}}{\sqrt{d_p \cdot 10^{-6}}} x^3 + 21 \frac{\nu}{d_p \cdot 10^{-6}} x - \frac{4}{3} \cdot g \cdot \frac{\rho_K - \rho_g}{\rho_g \cdot d_p \cdot 10^{-6}} \quad (2.18)$$

$x$	:	$\sqrt{v}$	
$v$	:	Schwebegeschwindigkeit	[m/s]
$\nu$	:	kinematische Viskosität	[m <sup>2</sup> /s]
$d_p$	:	Partikeldurchmesser	[ $\mu$ m]
$\rho_g$	:	Dichte des Gases	[kg/m <sup>3</sup> ]
$\rho_K$	:	Dichte des Partikels	[kg/m <sup>3</sup> ]

Um die Schwebegeschwindigkeit zu erhalten, muss die Lösung für  $x$  also quadriert werden. Man erhält so die möglichen Schwebegeschwindigkeiten der Einzelpartikel. Aufgrund der Strahlschicht entspricht dieses etwa den Austragsgeschwindigkeiten. Daraus lassen sich nun die Austragsgeschwindigkeiten für die unterschiedlichen Partikeldichten und Partikeldurchmesser bei -30°C berechnen.

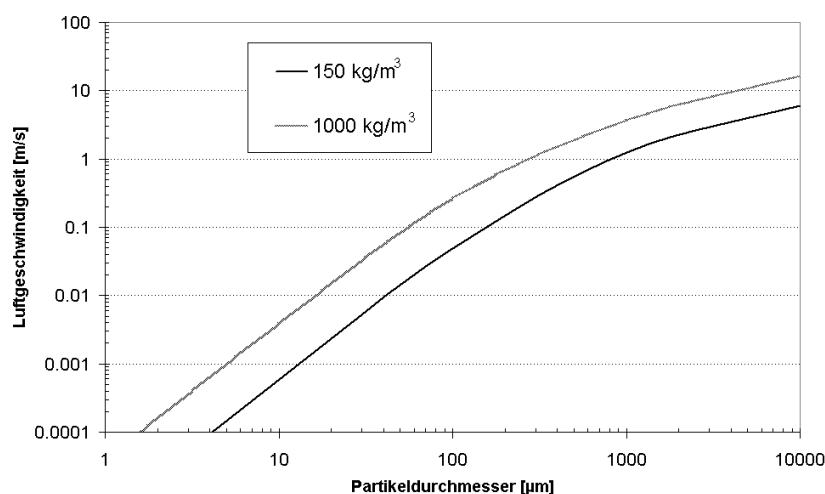


Abbildung 2.7: Luftgeschwindigkeit dargestellt gegen die Partikelgröße bei zwei verschiedenen Dichten der Partikel bei  $-30^{\circ}\text{C}$  und atmosphärischem Druck

Durch höheren Turbulenzgrad flacht die Schwebegeschwindigkeit bei höheren Luftgeschwindigkeiten ab. Der in dieser Arbeit verwendete Bereich befindet sich zwischen 100 und 1000  $\mu\text{m}$ .

Gleichung 2.18 wurde ebenfalls zur Abschätzung der Sinkgeschwindigkeiten von Partikeln bei erniedrigtem Druck verwendet. Die Übersicht über die Sinkgeschwindigkeiten bei erniedrigten Drücken gibt das Diagramm 2.8 wieder. Es zeigt sich dort, dass bei 150 mbar etwa doppelt so hohe Luftgeschwindigkeiten im Vergleich zu Atmosphärendruck verwendet werden können. Die erniedrigte Dichte der Luft überträgt dabei einen kleineren Impuls auf die Einzelpartikel, so dass ein größeres Luftvolumen noch nicht zum Austrag der Partikel führt.

Die Gasdichte für die Berechnung der Sinkgeschwindigkeit mit Gleichung 2.18 wird über Gleichung 2.19 berechnet.

$$\rho_g = \frac{p \cdot M}{T \cdot R} \quad (2.19)$$

$\rho_g$ :	Gasdichte	[kg/m <sup>3</sup> ]
$M$ :	molare Masse des Gases	[kg/kmol]
$p$ :	Gesamtdruck	[Pa]
$T$ :	absolute Temperatur	[K]
$R$ :	allgemeine Gaskonstante (8.314)	[ $\frac{\text{kJ}}{\text{kmol} \cdot \text{K}}$ ]

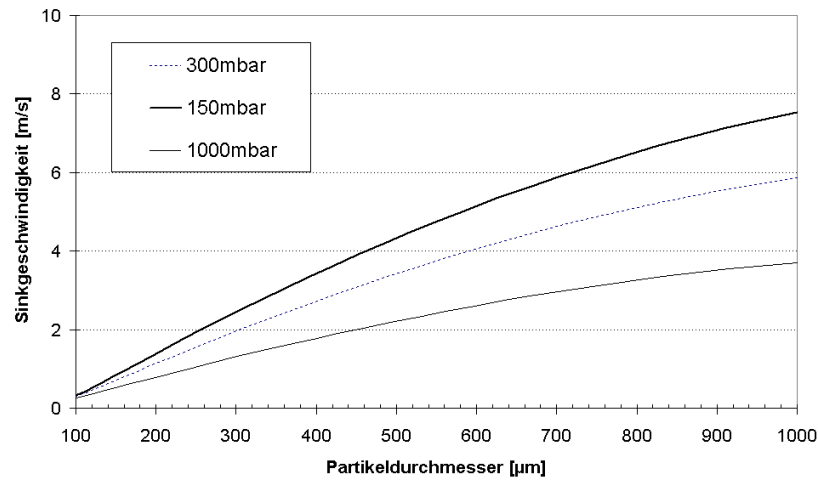


Abbildung 2.8: Luftgeschwindigkeit dargestellt gegen die Partikelgröße bei drei verschiedenen Drücken bei  $-30^{\circ}\text{C}$ . Als Partikeldichte wurde  $1000 \text{ kg/m}^3$  gewählt.

Die kinematische Viskosität berechnet sich aus der dynamischen Viskosität wie folgt:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (2.20)$$

$$\begin{array}{ll} \nu: & \text{kinematische Viskosität} \quad \left[ \frac{\text{m}^2}{\text{s}} \right] \\ \eta: & \text{dynamische Viskosität} \quad \left[ \text{Pa} \cdot \text{s} \right] \\ \rho: & \text{Dichte} \quad \left[ \frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \right] \end{array}$$

Die dynamische Viskosität für Luft bei  $-30^{\circ}\text{C}$  entspricht  $1.57 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  [VDI 1991]. Die dynamische Viskosität von Gasen bleibt bei unterschiedlichen Drücken unverändert, so dass die kinematische Viskosität aufgrund der geringeren Dichte von Gasen bei niedrigeren Drücken größer wird.

#### 2.2.4.1 Wirbelschicht bei vermindertem Druck

Eine Besonderheit der Wirbelschichttrocknung stellt die Wirbelschichttrocknung bei vermindertem Druck dar. In einer Arbeit wurde die Anwendung dieser in der Pharmazie intensiv untersucht [LUY 1990]. Unterdruck ist attraktiv, sobald in Granulations- oder Trocknungsprozesse organische Lösungsmittel verwendet werden. Es kann so durch Absenkung des Siedepunktes eine

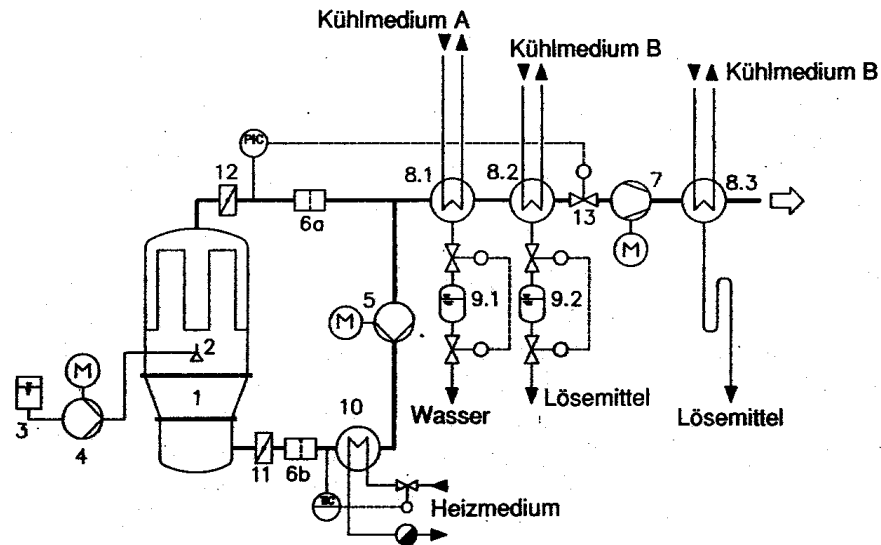
hohe Verdampfungsleistung erreicht werden. Außerdem wird, dadurch dass in der Anlage in reiner Lösungsmittelatmosphäre gearbeitet werden kann, eine hohe Rückgewinnung an den Kondensatoren erreicht. Diese arbeiten höchst effizient, da keine Inertisierungsluft zusätzlich an den Kondensatoren gekühlt werden muss. Als verfahrenstechnische Beschränkung ist die Verwendung einer Einstoffdüse zu nennen. Zweistoffdüsensysteme würden das Vakuum zusammenbrechen lassen. Das erhaltene Produkt ist eine feste Dispersion mit geringen Schüttdichten. So bietet sich die Vakuumwirbelschicht für die Verarbeitung schwer wasserlöslicher Substanzen, sowie temperatur- und oxidationsempfindlichen Wirkstoffen an.

Die Anlage für die Wirbelschichttrocknung bei vermindertem Druck ist in Abbildung 2.9 dargestellt. Der Produktbehälter (1) wird mit dem zu granulierenden Material befüllt. Über die Gasein- (11) und Gasaustrittsklappe (12) wird die Anlage geöffnet und mit einer Dehschiebervakuumpumpe (7) der Druck in der Anlage mittels eines Regelventils (13) auf den gewünschten Prozessdruck abgesenkt. Über eine Rootspumpe (5) kann nun die Luft in Zirkulation versetzt werden. Das Gas wird durch den Anlagenturm zum Gebläse gefördert, in der Heizung auf die vorgewählte Temperatur aufgeheizt und als überhitztes Gas in den Produktbehälter zurückgeführt, wo es zur Verwirbelung und zum Aufheizen des Produktes bzw. zum Abtransport dort verdampfter Lösungsmittelgase sorgt. Das Lösungsmittel ist entweder im vorgelegten Produkt enthalten oder wird über die Einstoffdüse (2) in die Anlage eingebracht. Vakuumseitig befinden sich ein Wasser- und ein Lösungsmittelkondensator. Der größte Teil der Lösungsmittelgase werden dort kondensiert (95 - 99 %). Die weitere Prozessdrucksteuerung erfolgt über die Vakuumpumpe. Über diese abgesaugte Lösungsmittelgase werden dann nach der Vakuumpumpe kondensiert.

### 2.2.5 Anlage zur Sprühgefriertrocknung bei Atmosphärendruck

Die Sprühgefriertrocknung ist bereits in drei Vorgängerarbeiten intensiv untersucht worden [KAHN 1987], [MUMENTHALER 1990], [MENNET 1994]. Eine Apparatur wurde von Kahn entwickelt und von Mumenthaler und Mennet in den Grundelementen so beibehalten. Die Sprüherstarrung und Gefriertrocknung des Gutes findet dort in der selben Prozesskammer statt. Die verwendete Anlage ist in Bild 2.10 gezeigt.

Im Sprüherstarrungsschritt kann eine Lösung (4) über eine mit kochsalzhaltigem Wasser (3) beheizte Zweistoffdüse (4) in der Prozesskammer (1) gegen  $-60^{\circ}\text{C}$  konditionierte Kaltluft sprühgefroren werden. Die erzeugten



- |                        |   |
|------------------------|---|
| 1 Arbeitsturm          | 8.1 Wasser-Kondensator<br>vakuumseitig              |
| 2 Sprühdüse            | 8.2 Lösemittel-Kondensator<br>Stufe 1, vakuumseitig |
| 3 Behälter Sprühlösung | 8.3 Lösemittel-Kondensator<br>Stufe 2, druckseitig  |
| 4 Dosierpumpe          | 9.1 Zwischentank Wasser                             |
| 5 Ventilator           | 9.2 Zwischentank Lösemittel                         |
| 6a Kreislauf-Filter    |   |
| 6b                     |   |
| 7 Vakuumpumpe          |   |
| 10 Heizung             |   |
| 11 Gaseintrittsklappe  | TIC Temperaturregler Heizung                        |
| 12 Gasaustrittsklappe  | PIC Systemdruckregler                               |
| 13 Vakuum-Regelventil  |   |

Abbildung 2.9: R & I Schema der Wirbelschichtanlage für verminderten Druck aus [LUY 1990]



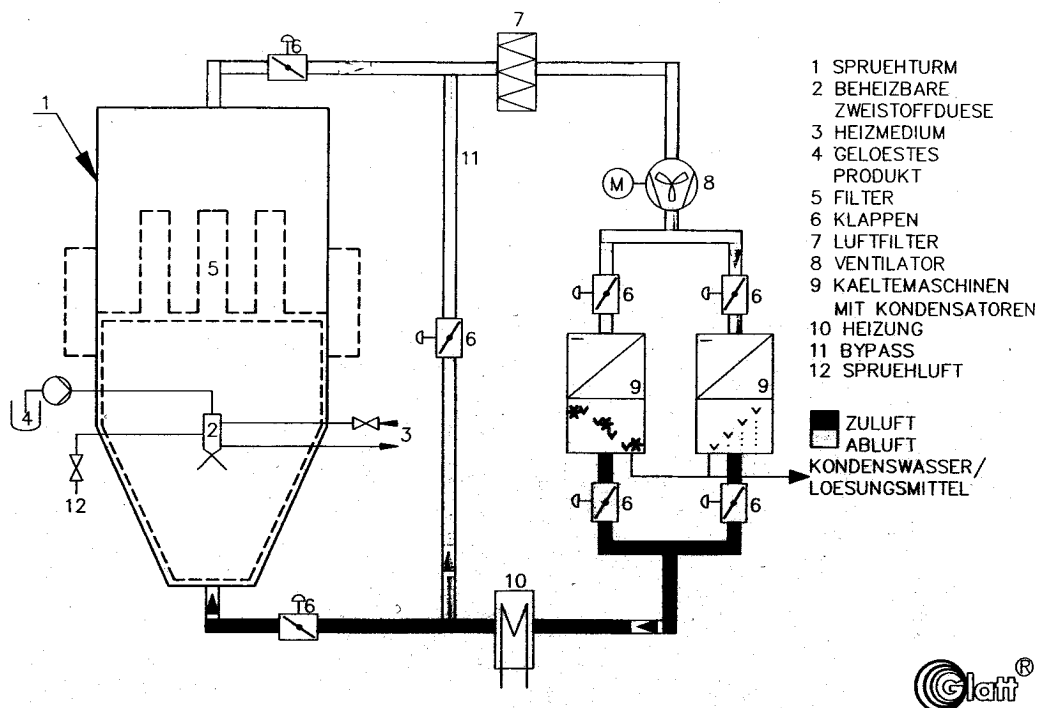


Abbildung 2.10: R & I Schema der in den Vorgängerarbeiten verwendeten Apparatur [KAHN 1987], [MUMENTHALER 1990], [MENNETH 1994].

Tropfen werden durch die hohen Luftgeschwindigkeiten sofort gegen den Filter (5) geblasen. Die Schicht am Filter dient nun als Prozessraum, in dem die Teilchen als poröser dort anliegender Kuchen von Kaltluft durchströmt werden. Die mit Wasserdampf angereicherte Kaltluft wird nun durch einen Sicherheitsfilter (7) zu den Kondensatoren (9) geführt, an denen der Wasserdampf ausgefroren wird. Die beiden wechselseitig arbeitenden Kälteanlagen garantieren die Möglichkeiten eines Dauerbetriebs. Der abluftseitig angebrachte Ventilator (8) sorgt für die Zirkulation des Trocknungsmediums. Um die Trocknungstemperatur einzustellen, ist eine Heizung zuluftseitig der Prozesskammer vorgeschaltet (10). Die Ventilatorleistung kann nicht geregelt werden, so dass die Prozessluftmenge über den Bypass und die Klappen (6) gesteuert wird. Durch die Auslegung der Apparatur als in sich geschlossenes Kreislaufsystem kann der Energieeinsatz vermindert werden, der für die Abkühlung der Luft benötigt wird. Des Weiteren ist so eine Prozessführung unter Stickstoff möglich, was die Anlage zur Trocknung von oxidationsempfindlichen Produkten wie viele Proteine geeignet macht.

## 2.3 Überlegungen zur Trocknung von Proteinen

Verschiedene Wege sind möglich, bei denen Proteine ihre Struktur verändern, wodurch oft eine irreversible Aktivitätsabnahme verbunden ist. Dabei kann zwischen chemischer und physikalischer Degeneration unterschieden werden.

Zu den chemischen Degenerationswegen zählen:

1. Deamidierung
2. Oxidation
3. Wechsel von Bindungspartnern bei Disulfidbrücken
4.  $\beta$ -Eliminierung
5. Isomerisierung
6. Spaltung

Gründe für diese Degenerationswege können vom Optimum abweichenden pH-Werte, Temperatur, hohe Pufferkonzentrationen sowie Sauerstoff, Metallionen und Licht sein.

### 2.3.1 Denaturierung

Bedingt durch Wärme oder mechanischen Stress, können die normalerweise im Molekül befindlichen hydrophoben Proteinanteile sich nach außen falten. Da sich das jeweilige Molekül noch immer in einem hydrophilen Medium befindet, kommt es zur Aggregation. Eine Denaturierung kommt durch den Bruch von nicht kovalenten Bindungen im Proteinmolekül zustande. Eine Entfaltung muss nicht sofort irreversibel sein. Sie durchläuft noch eine reversible Phase, nach der es zur vollständigen Entfaltung des Moleküls kommt.

### 2.3.2 Aggregation

Aggregate bilden sich in einer wässrigen Lösung, sobald die hydrophoben Proteinanteile der umgebenden Lösung zugekehrt sind. Um die freie Energie zu vermindern, bilden die Proteine dadurch Aggregate. Unlösliche Aggregate bilden dabei trübe Lösungen und streuen durch den Tyndall-Effekt das Licht.

### 2.3.3 Adsorption

Durch die Oberflächenaktivität von Proteinen lagern diese sich an Grenzflächen an und verlieren, bedingt durch Entfaltung und Aggregation, ihre Aktivität. Solche Oberflächen entstehen nicht nur an Bestandteilen der Anlage wie Behälter oder Schläuchen, sondern auch an Luft-Wasserflächen. Das Schütteln von Proteinlösungen sowie Scherstress durch Mischen oder Schaumbildung kann ebenfalls zu einer Proteininaktivierung führen.

### 2.3.4 Stabilisierung von Proteinen in einer festen Phase

In einer Lösung sind Proteine von einer Hydrathülle umgeben. Die Hydrathülle trägt wesentlich dazu bei, dass Proteine in ihrer dreidimensionalen Struktur erhalten bleiben. Ein Entfernen der Hydrathülle kann zur Aggregation und anschließenden irreversiblen Denaturierung führen, was man sich bei der Ausfällung von unerwünschten Proteinen in der Mikrobiologie zu Nutze macht. Auf der anderen Seite kann die Lagerung von Proteinen in flüssigen Medien ebenfalls zur Aktivitätsverringerung bei Proteinen führen. Dieses ist der Fall, da in Wasser Molekülbewegungen erhöht sind, welche das Risiko für Aggregation und Konformationsänderungen verstärken [AVIS 1996]. Außerdem ist die Energie die aufgewendet werden muss um ein Protein zur Konformationsänderung beziehungsweise Entfaltung zu bringen gering. Diese Energie liegt bei etwa  $(50 \pm 15 \text{ kJ/mol})$  [JAENIKE 1991]. Es wird also auf

der einen Seite Wasser für den Erhalt der Hydrathülle benötigt. Auf der anderen Seite kann es aufgrund erhöhter Molekülmobilität in Wasser zu einem Aktivitätsverlust kommen. Der Ausweg aus diesem Dilemma führt über die Gefriertrocknung. Des Weiteren kann ein Protein im Erstarrungs- und Trocknungsprozess sich reversibel entfalten und nach unmittelbarer Rehydratation wieder in den nativen Zustand zurückkehren. Ist jedoch das Protein über lange Lagerzeiten in diesem entfalteten Zustand, kann es zu einer dauerhaften Denaturierung kommen.

#### 2.3.4.1 Formulierung

Die Formulierung bestimmt die Temperatur der Gefriertrocknung. Es sollte deshalb vermieden werden, Hilfsstoffe mit einer geringen Glasübergangstemperatur einzusetzen. Es existieren viele Faktoren, die zu einer Langzeitstabilität von Proteinen in einer Formulierung beitragen können. Zur Stabilisierung von Proteinen während der Trocknung ist man weiterhin auf die empirische Suche des geeigneten Hilfsstoffes angewiesen. Generell ist es vorteilhaft bei eher instabilen Proteinen, diese in eine amorphe Phase einzuschließen. Untersuchungen haben gezeigt, dass Disaccharide wie Saccharose, Trehalose, Maltose und Lactose Proteine am weitreichsten stabilisieren. Über längere Zeit kann jedoch bei reduzierenden Zuckern die Maillard Reaktion auftreten, vor allem bei hohen Restfeuchten. Deshalb beschränkt man sich in der Gefriertrocknung von Proteinen auf die nichtreduzierenden Zuckern wie Trehalose und Saccharose. Zwei Theorien sind nebeneinander gültig.

1. Proteine werden durch Zucker im Trocknungsprozess dadurch stabilisiert, dass Wasserstoffbrückenbindungen zu den entsprechenden Zuckern die Bindungen zu den Wassermolekülen ersetzen und darüber das Protein stabilisieren. So ist es möglich die Hydratationshülle zu den Proteinen weiter erhalten. Im getrockneten Zustand wird diese jedoch durch Zucker gebildet.
2. Proteine sind durch die hohe Viskosität der amorphen Phase in ihrem dreidimensionalen Zustand mechanisch immobil und können so, eingebettet in dem amorphen Glas keiner Konformationsänderung unterlaufen.

Keine der beiden Theorien erklärt vollständig die Stabilisierung von Proteinen. Die Menge an Glasbildner wurde von Sonner [SONNER 2001] für Trypsinogen untersucht und liegt bei einem Massengewichtsverhältnis Protein/Trehalose von 2:1. Tzannis und Prestrelski [TZANNIS 1999] haben ein

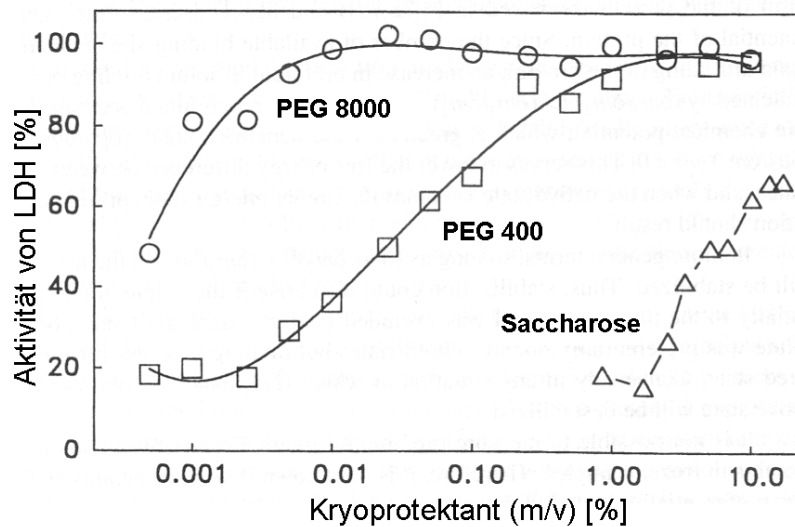


Abbildung 2.11: Effekt von Polyethylenglycol (PEG) auf die Stabilität während eines Einfrier- und Auftauprozesses von Lactatdehydrogenase [CARPENTER 1999]

Massenverhältnis für Trypsinogen/Saccharose von 1:1 gefunden. Bei höheren Proteinkonzentrationen kommt es zu einem Aktivitätsverlust.

Im Einfrierschritt kommt es zur Denaturierung von Proteinen durch geringe Temperatur und durch die Bildung von Eiskristallen. Bei der Eiskristallbildung wandert das Protein in die Nichteisphase, in der es zu hohen Konzentrationen sowohl von Puffer als auch von den anderen Hilfsstoffen kommt. Durch die Aufkonzentrierung von Puffer kann es so ebenfalls zu pH-Verschiebungen kommen. Ionenstärke und extreme pH-Werte fördern jedoch die Proteindegeneration. Die effizientesten Hilfsstoffe zur Kryoprotektion von Proteinen sind Polymere, wie Polyethylenglycol (PEG), Polyvinylpyrrolidon (PVP) sowie andere Proteine wie beispielsweise Albumin. Auch Zucker wie Saccharose können kryoprotektiv wirken.

Die Mengen für eine Kryoprotektion sind in Abbildung 2.11 dargestellt. Es werden bis 30% (m/v) Saccharose benötigt, um eine vollständige Kryoprotektion zu erreichen. Bei Polyethylenglycolen ist dieser Effekt schon in Konzentrationen unterhalb 1% gegeben.

Die Kryoprotektion basiert auf der Theorie von Timasheff [TIMASHEFF 1992].

Zum Verständnis ist wichtig zu wissen, dass ein entfaltetes Protein der Lösung eine größere Oberfläche zuwendet als ein natives Protein. Des Weiteren sinkt die freie Energie für ein Protein, wenn Liganden an die Oberfläche

binden. Wenn also ein Ligand vorzugsweise an die Oberfläche von einem Protein bindet, sinkt die freie Energie des denaturierten Zustandes stärker als die des nativen Zustandes, so dass der denaturierte Zustand eher erreicht werden kann. Wird ein Ligand von der Oberfläche ausgeschlossen, was bedeutet, dass er eine negative Bindungsenergie hat, steigt die freie Energie des Proteins, umso mehr steigt jedoch auch bei der Entfaltung des Proteins die freie Energie des denaturierten Zustandes, da eine größere Oberfläche der Lösung zugekehrt ist. Dieses führt dazu, dass zur Überführung in den denaturierten Zustand eine grössere Energie aufgewendet werden muss. Das Protein ist damit im nativen Zustand am stabilsten.

## 2.4 Nanomaterialien

Gefriergetrocknete Materialien sind typische Nanomaterialien. Dieser Abschnitt soll einen Einblick in dieses Gebiet geben und Möglichkeiten aufzeigen, welche Chance die Einordnung gefriergetrockneter Schüttungen in diesen Bereich birgt.

Alle Materialien bestehen aus voneinander abgrenzbaren Untereinheiten, diese wiederum bestehen aus Atomen. In herkömmlichen Materialien haben diese Untereinheiten eine Größe im Mikrometerbereich. Nanomaterialien bestehen aus Untereinheiten mit einer Größe von 1 bis 100 nm. Nanomaterialien sind nicht neu. Aktivkohle und hochdisperses Siliziumdioxid sind klassische Nanomaterialien und waren schon um die Jahrhundertwende kommerziell erhältlich. Das eigentliche Verständnis dieser Substanzen als Nanomaterialien fand aber erst in den 80er Jahren mit der Entdeckung der Nanotechnologie als Wissenschaft statt. Die Gemeinsamkeit von Nanomaterialien besteht darin, dass diese im Gegensatz zu konventionellen Materialien diese eine sehr grosse Oberfläche haben. Diese macht sie sehr reaktiv, da eine Mehrheit der Atome an der Oberfläche dieser Materialien angeordnet ist, im Gegensatz zu den Atomen, die in der zusammenhängenden Hauptmasse vorliegen.

Es gibt sechs Möglichkeiten Nanomaterialien herzustellen:

1. Herstellung durch Plasmalichtbogen.

Im Vakuum wird hier ein Lichtbogen zwischen zwei Elektroden erzeugt. An der Anode verdampft das Material als ein ionisiertes Plasma und baut sich an der Kathode durch Aufnahme von Elektronen zu Nanomaterialien wie Nanotubes, oder Buckyballs auf.

2. Herstellung durch Fällung aus Gasen

Im üblichen ebenfalls bei Vakuum wird ein Material durch Wärme verdampft und kann sich dann an kühleren Oberflächen abscheiden. Der Abscheidprozess kann auch durch eine chemische Reaktion stattfinden.

### 3. Herstellung mittels des Sol-Gel Verfahrens

In diesen Bereich ist die Gefriertrocknung als ein Spezialfall einzuordnen. Dieser Punkt ist im anschließenden Abschnitt genauer ausgeführt.

### 4. Herstellung durch Abscheidung mittels Elektrolyse.

Hier werden als Ionen in einer Lösung vorliegende Materialien zumeist Metalle an einer Kathode abgeschieden und überziehen diese als Schicht. In der Nanotechnologie ist das Ziel eine monomolekulare Schicht zu erreichen.

### 5. Herstellung mittels Kugelmühle

In einer Trommel wird ein Material mit mechanische stabilen Kugeln vermischt. Diese Kugeln werden durch die Rotation der Trommel nach oben gezogen und fallen dann auf das zu mahlende Material. Durch diesen Abbau können Nanotubes hergestellt werden.

### 6. Nutzung natürlicher Nanopartikel

Diese werden über herkömmliche chemische Verfahren hergestellt. Dazu werden Phyllosilikate verwendet. Diese Phyllosilikate haben einen variablen Schichtaufbau. Durch Interkalation können diese Schichten so auseinander geschoben werden, dass definierte Poren von gut definierten Größen um 10 nm entstehen. Ein typisches Beispiel für ein Nanomaterial, welches über die Nutzung natürlicher Nanopartikel hergestellt worden ist, sind Zeolite.

## 2.4.1 Herstellung mittels des Sol-Gel Verfahren

Hier wird üblicherweise eine Komponente, die eine kolloide Lösung bildet, in Wasser gelöst. Durch eine Polymerisation oder Kondensation wird diese kolloide Lösung in ein stabiles Gel umgewandelt. Der Lösungsmittelanteil in diesem Gel kann nun durch Trocknung entfernt werden. Es entsteht ein Aerogel. Das Volumen des Gels bleibt dabei unverändert. So entsteht ein hochporöses Material. Kollabiert die Gelstruktur entsteht ein Xerogel. Diese weist zwar eine geringere Porosität auf, hat jedoch trotzdem eine hohe spezifische Oberfläche. Als Nanocomposites gelten nun Materialien in denen eine Substanz in ein Gel eingebettet und mit diesem zusammen getrocknet

wird. Es ergibt sich so ein feste Dispersion, in der das eingebettete Material molekulardispers verteilt ist. Desweiteren ist die Mobilität der eingebetteten Komponente eingeschränkt, welches zu einer erhöhten Stabilität führt.

In der Gefriertrocknung kann der Gelbildungsschritt umgangen werden. Ebenso erweitert sich das Spektrum der möglichen Ausgangsmaterialien, da man nun nicht nur an Gelbildner gebunden ist. Das erhaltene Produkt weist das gleiche Volumen auf, wie das gefrorene Ausgangsmaterial und zeigt damit im wesentlichen das Erscheinungsbild und die Eigenschaften eines Aerogels. Eine Einbettung von Arzneistoffen führt so zu einer erhöhten Stabilität dieser, sowie zu einer hohen Auflösungsgeschwindigkeit bedingt durch die große Oberfläche und hohe Porosität.



# Kapitel 3

## Problemstellung

Als Trocknungsverfahren kommt für eine bestimmte Gruppe von Substanzen nur die Gefriertrocknung als Verfahren in Frage. Diese Substanzgruppe umfasst mehrheitlich thermolabile Stoffe. Ein Teil dieser Stoffe müssen dazu noch in einer amorphen Matrix eingebettet werden. In diesem Fall ist die Gefriertrocknung das Verfahren der Wahl. Der Gefriertrocknungsprozess an sich ist jedoch ein zeitaufwändiges Verfahren. Dadurch, dass das Trocknungsgut im Gefriertrockner örtlich fixiert ist, ergeben sich inhomogene Trocknungsbedingungen sowie Probleme hinsichtlich der Restfeuchtekontrolle. Des Weiteren findet die Trocknung im Vakuum statt, wodurch eine Temperaturkontrolle des Produktes erschwert wird.

Als Ziel für diese Arbeit kann folgendes formuliert werden. Es soll ein Gefriertrocknungsverfahren entwickelt werden, welches durch die Anwendung der Wirbelschicht das Potenzial für eine Eliminierung bekannter Probleme der klassischen Vakuumgefriertrocknung birgt. Wirbelschichtgefriertrocknungsverfahren sind bisher nur hinsichtlich von Trocknungen in der Lebensmitteltechnologie untersucht worden. In dieser Arbeit soll geklärt werden, inwiefern sich dieses Verfahren für die Anwendung in der Pharmazie eignet. Einen Produktschwerpunkt bilden in der Gefriertrocknung Proteine und Peptide für die parenterale Anwendung. Es sollen deshalb bei der Hilfsstoffwahl nur Materialien verwendet werden, die für eine parenterale Anwendung geeignet sind. Verschiedene Einflussparameter auf den Trocknungsprozess sollen in dieser Arbeit theoretisch und experimentell untersucht und bewertet werden. Das erhaltene Produkt soll über seine Eigenschaften charakterisiert werden. Die Vor- und Nachteile der Wirbelschichtgefriertrocknung und der klassischen Vakuumgefriertrocknung sollen am Ende herausgearbeitet und vergleichend beurteilt werden.

# Kapitel 4

## Material und Methoden

### 4.1 Sprüherstarrung

Zur Sprüherstarrung von wässrigen Lösungen wurden verschiedene evaluierende Versuche durchgeführt. Ziel war es, von vornherein eine Sprüherstarrungsanlage zu verwenden, die sich von der Versorgung her in den Prozess problemlos eingliedert. Daher sollte sie ebenfalls mit Kaltluft betrieben werden können und eine angemessene Größe nicht überschreiten, was, wie sich später herausstellte, wenig Variationsmöglichkeiten offenlässt. In evaluierenden Versuchsreihen wurde mit einer Zweistoffdüse eine Lösung in flüssigen Stickstoff eingesprüht. Flüssiger Stickstoff bietet durch die sehr geringe Temperatur die Möglichkeit, auch auf sehr kurzen Strecken flüssige Tropfen zu verfestigen. Die erhaltene Suspension aus flüssigem Stickstoff und der eingefrorenen Partikel wurde über einen Befüllungsstutzen in die Trocknungskammer eingefüllt und der Trocknungsprozess gestartet. Dieses Verfahren erwies sich auch aufgrund der schlechten Fließfähigkeit der sehr feinen Tropfen als sehr aufwändig. Selbst mit etwas Geschick konnte die in flüssigen Stickstoff eingesprühte Menge nicht quantitativ überführt werden. Allerdings führt ein Eintropfen von Tropfen um  $500\ \mu\text{m}$  Größe dazu, dass die Tropfen sich nicht sofort verfestigen, sondern auf dem Stickstoff aufschwimmen. Ein gasförmiges Stickstoffpolster um den noch nicht erstarrten Tropfen verhindert dabei den Wärmeübergang. Dadurch können sich Tropfen solcher Größe noch vereinigen, wodurch es zu sehr großen gefrorenen Pellets (1-2 mm) kommt. Ebenfalls muss bedacht werden, dass flüssiger Stickstoff bei der Handhabung große Anforderungen an Material und Personen stellt.

Zur Behebung dieser Problematik ist eine Lösung im kalten Gegenluftstrom versprüht worden. Die dabei verwendete Zweistoffdüse ermöglichte dabei ein Erstarren der Tropfen auf einer Strecke unter 500 mm. Weiter wurde

dann mit Widerstandsdraht eine beheizte isolierte Düse konstruiert. Diese wurde in die Trocknungsapparatur eingefügt. Es konnten so im Gegenluftstrom sehr feine Teilchen zwischen 10 und 30  $\mu\text{m}$  erzeugt und sofort eingefroren werden. Wie auch schon bei Mennet und Mumenthaler [MENNET 1994], [MUMENTHALER 1990] konnten diese feinen Partikel zwar durch dieses Eintopfverfahren am Filter getrocknet werden, jedoch ließ sich ein Wirbelbett aufgrund der Größe und Teilchendichte nicht dauerhaft stabilisieren. Dieser Filterkuchen kompaktiert im Trocknungsprozess, wenn er nicht vom Filter abgeschüttelt oder ausgeblasen wird. Mit dem Ziel, sowohl stabil fluidisierbare und fließfähige Teilchen zu erhalten, musste der Teilchendurchmesser vergrößert werden.

### 4.1.1 Anlage

Die in Abbildung 4.1 gezeigte Kammer wurde von der Firma Tecnea (Bologna, Italien) zusammen mit einer Ultraschalldüse bezogen und, wie im folgenden geschildert, für den Sprüherstarrungsprozess modifiziert. Zur Entladung der Gefrierkammer ist eine Tür an der Vorderseite angebracht, die schon durch Tecnea mittels einer beheizten Dichtung die Kammer abschließt. Gefrorene Partikel werden auf einem quadratischen Blech (58 x 58 cm) am Boden der Kammer aufgefangen. Von dort werden sie mittels eines gekühlten Spatels aus der Kammer entnommen und in vorgekühlten Edelstahlgefäßen gesammelt. Das Auffangblech ruht auf 15 cm hohen Stützen, um darunter noch Platz für den Zuluftstutzen zu lassen. Das Blech ist etwas kleiner als der Durchmesser des Schrankes, so dass sich an den Seiten genug Platz befindet, um die Kaltluft daran vorbeiströmen zu lassen. Um die Einfrierkammer vollständig zu kühlen, ist das Zuluftteil am Boden der Kammer angebracht, so dass aufgrund der größeren Schwere kalter Luft die Kammer von unten nach oben mit dieser gefüllt wird. Als Zuluftmengen wurden etwa 70  $\text{m}^3/\text{h}$  verwendet.

An der Oberseite der Kammer ist eine Öffnung für einen Düseneinsatz freigelassen. Drei verschiedene Zerstäubungsvorrichtungen sind in dieser Arbeit verwendet worden und werden im Folgenden noch besprochen.

#### 4.1.1.1 Abschätzung der kleinsten möglichen Partikelgröße

Zur Evaluierung der minimalen Partikelgröße zur Fluidisation wird von den geringsten Geschwindigkeiten ausgegangen, die in der Trocknungskammer noch problemlos erreicht werden können. Diese liegen bei 0.2 m/s. Es wird nun über die Sinkgeschwindigkeit des Einzelpartikels der entsprechende Teilchendurchmesser errechnet und graphisch bestimmt.

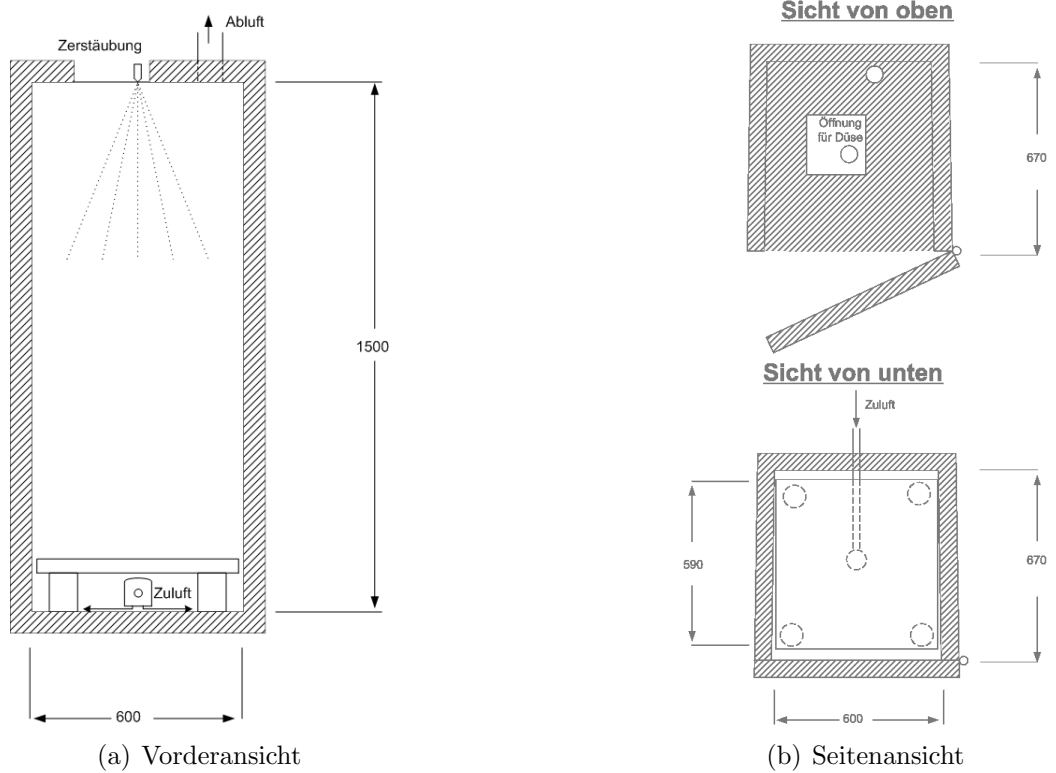
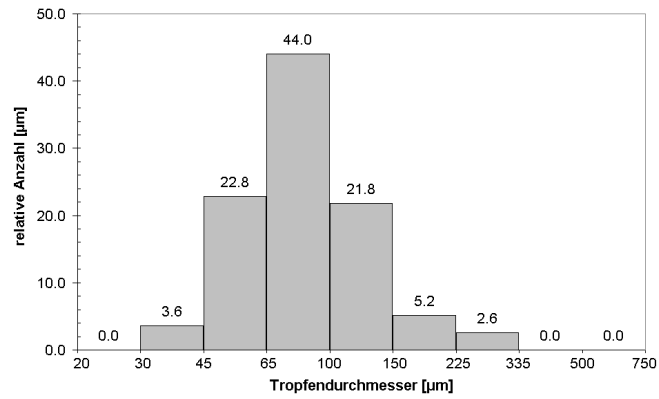
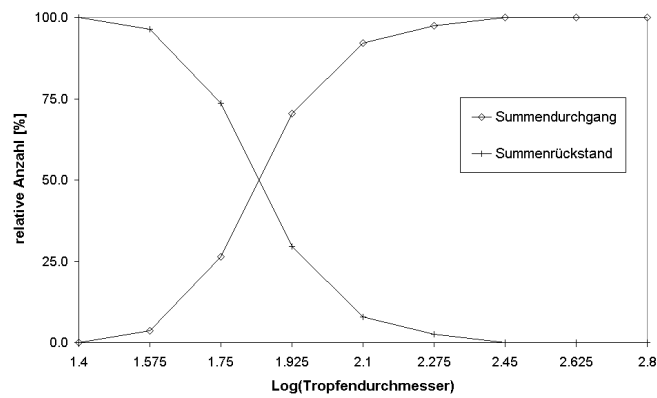


Abbildung 4.1: Sprühgefrierkammer



(a) Histogramm



(b) Durchgang

Abbildung 4.2: Tropfengrößenverteilung der Ultraschalldüse: Histogramm und Durchgangskurven

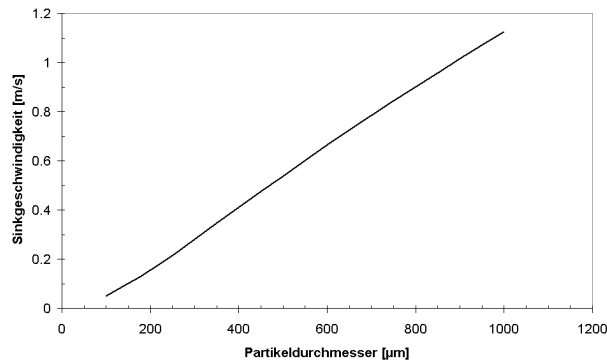


Abbildung 4.3: Sinkgeschwindigkeit eines getrockneten Partikels

Bei der Abschätzung der Dichte für den Partikel ist von einer Porosität von 0.9 ausgegangen worden. Dementsprechend errechnet sich die scheinbare Dichte des Partikels aus Gleichung 4.1. Zu Beginn des Trocknungsprozesses ist es auch möglich kleinere Partikel zu fluidisieren. Da diese jedoch Wasser verlieren, nimmt die Dichte stark ab. Am Ende wurde mit einer Dichte von  $0.1509 \text{ g/cm}^3$  gerechnet.

$$\rho_{(s)} = a_{(s)} \cdot \rho_{(w)} + (1 - a_{(s)}) \cdot \rho_{(g)} \quad (4.1)$$

$\rho_{(s)}$ :	scheinbare Dichte	$[\text{kg/m}^3]$
$a_{(s)}$ :	Anteil Feststoff	$[\ ]$
$\rho_{(w)}$ :	wahre Dichte Feststoff	$[\text{kg/m}^3]$
$\rho_{(g)}$ :	Dichte Gas	$[\text{kg/m}^3]$

Daraus ergibt sich die Sinkgeschwindigkeit, aufgetragen gegen die Partikelgröße wie in der Abbildung 4.3 dargestellt.

Es zeigt sich, dass bei einer Luftgeschwindigkeit von  $0.2 \text{ m/s}$  Partikel eines Durchmessers von minimal  $250 \mu\text{m}$  am Ende der Trocknung noch fluidisiert werden können. Dieses ist also die kleinste Partikelgröße, die in dieser Versuchsanlage getrocknet werden kann.

Der Schritt zu Partikelgrößen über  $200 \mu\text{m}$  lässt sich nur mit bedeutend längeren Fallstrecken für die Partikel erreichen. Die beschriebene Einfrierkammer ergab gute Resultate, so dass mit dieser weitergearbeitet wurde, und, wenn nicht extra erwähnt, diese Einfrierkammer für die Sprüherstarung verwendet wurde.

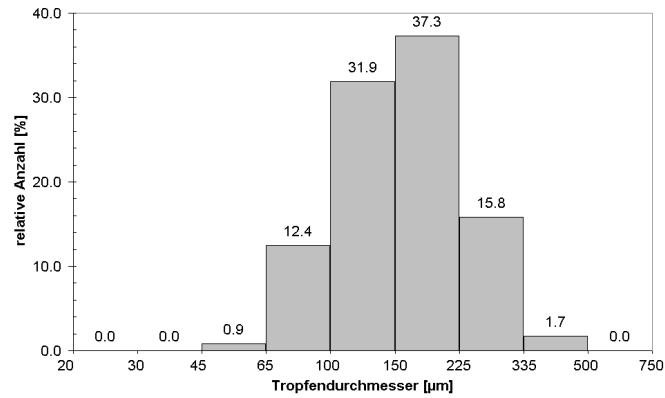
#### 4.1.1.2 Zerstäubungsvorrichtungen

Da die Zerstäubungsart wesentliche Parameter des Prozesses und des zu verarbeitenden Produktes bestimmt, werden die einzelnen Vorrichtungen im Folgenden getrennt besprochen.

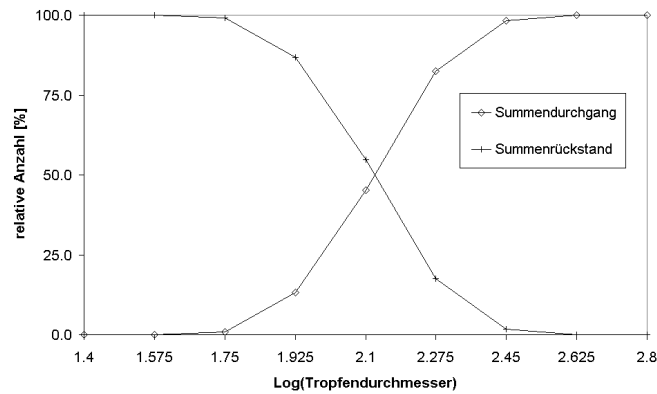
**Ultraschalldüse** Kommerziell erhältlich sind verschiedene Ultraschalldüsen. Die Zerstäubungsfrequenz ist einer der Hauptparameter, der die Teilchengröße bestimmt. Die Frequenz variiert im Bereich von 25 bis 100 kHz. Die hier verwendete Düse arbeitet mit einer Zerstäubungsfrequenz von 25 kHz, da möglichst große Tropfen erwünscht sind. Der Zufluss zur Düse wird mittels eines Nadelventils geregelt. Da dieses sich als sehr aufwändig in der Handhabung herausstellte, wurde das Ventil auf maximale Öffnung eingestellt und die Dosierung der Zuflussmenge über eine Schlauchpumpe bestimmt und auf 22.3 ml/min (Pumpenstellung 27; Schlauchdurchmesser 2 mm innen, 5 mm außen) eingestellt. Nach einem Sprüherstarrungsschritt wird das gefrorene Pulver auf eine gekühlte schwarze Fläche gegeben und sofort unter dem Stereomikroskop fotografiert. Die Partikelgrößen auf dem Foto werden ausgemessen und mit einem ebenfalls fotografierten Maßstab auf die Partikelgröße umgerechnet. Zahl und Größenverteilung ist in Abbildung 4.2 dargestellt.

**Zweistoffdüse** Die verwendete Zweistoffdüse wurde mit einem Material-einsatzdurchmesser von 0.5 mm und einem Luftkappendurchmesser von 1 mm verwendet. Der Hersteller der Düse ist die Firma Schlick. Die übliche Regelung der Zerstäubungsluft von Zweistoffdüsen erfolgt über den Vordruck an der Düse. Da hier jedoch sehr geringe Drücke benötigt wurden (unter 0.1 bar), ist die Luftmenge volumetrisch bestimmt worden. Es wurden 2600 cm<sup>3</sup> Luft/min verwendet.

Bedingt durch die geringe Luftmenge ist nur noch eine ungenügende Zerteilung der Flüssigkeit möglich, so dass daraus eine breite Korngrößenverteilung mit großen Tröpfchengrößen resultiert. Zur Bestimmung der Teilchengrößenverteilung wird Wasser mit der Düse zerstäubt und über die Sprüherstarrung eingefroren. Die Partikel werden unter einem Stereomikroskop mit einem Maßstab fotografiert und anschließend ausgezählt. Durch Auszählung von 450 Partikeln und Bestimmung der Teilchengröße wird eine Teilchengrößenverteilung bestimmt, die in Abbildung 4.4 dargestellt ist. Zu sehen ist, dass die angestrebten Partikelgrößen über 200  $\mu\text{m}$  nur zu 17 % erreicht werden. Verwendet man höhere Sprüheraten oder einen geringeren Zerstäubungsdruck wird das Teilchengrößenspektrum zu größeren Partikeln hin verschoben. In diesem Fall erhält man einen größeren Anteil von Partikeln mit über 200  $\mu\text{m}$  Größe. Es muss aber dann mit Anfrierungen in der Einfrierkammer



(a) Histogramm



(b) Durchgang

Abbildung 4.4: Tropfengrößenverteilung der Zweistoffdüse: Histogramm und Durchgangskurven

gerechnet werden. In den späteren verfahrenstechnischen Untersuchungen wurde zu einem Großteil trotzdem die Zweistoffdüse verwendet und partielle Anfrierungen am Boden in Kauf genommen. Die entsprechenden Agglomerate wurden dann abgeseibt und verworfen. Nur die gewünschten Siebfraktionen werden verwendet. Im Vergleich zu der in Abbildung 4.2 dargestellten Tropfengrößen ist deutlich zu sehen, dass die mit der Zweistoffdüse hergestellten Tröpfchen deutlich größer sind als die über die Ultraschallzerstäubung erhaltenen Partikelgrößen. Eine weitere Verwendung der Ultraschalldüse ist also nicht sinnvoll, insbesondere dann, wenn größere Partikel hergestellt werden sollen.



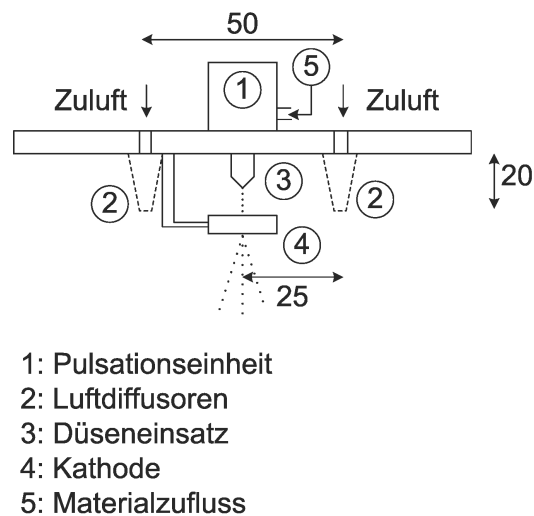


Abbildung 4.5: Prilling Düse Seitenansicht

**Zwangszerstörter laminarer Strahlzerfall (Prilling)** Die Zerteilung von Lösungen mittels zwangszerstörtem laminarem Strahlzerfall (im Folgenden Prilling genannt) ist ein Verfahren, welches monodisperse Tropfengrößenverteilungen erzeugt. Verwendet wurde eine Apparatur von der Firma Innotech (Dottikon, Schweiz). Die Zerstäubungseinheit ist in Abbildung 4.5 gezeigt. Eine Steuerungseinheit ist nicht abgebildet, wird aber für die später erwähnte Spannungserzeugung und Regelung der Pulsationsfrequenz benötigt. Durch die Erzeugung monodisperser Tropfengrößen eignet sich das Prilling-Verfahren besonders für die hier beschriebene Sprüherstarrung. So kann der Siebschritt wie bei der Zerstäubung durch die Zweistoffdüse vermieden werden. Die monodisperse Teilchengrößenverteilung bietet zudem Vorteile in der Kontrollierbarkeit der Wirbelschicht, da der Gewichtsverlust im Laufe der Trocknung für alle Teilchen gleich groß ist und sich dadurch das Wirbelbett leichter auf einer Höhe halten läßt. Bei ungleichmäßiger Teilchengrößenverteilung entsteht eine Unschärfe in der Beurteilung der Fluidisationshöhe. Durch den klassierenden Effekt eines Wirbelbettes kann ein Teil der Partikel zum Filter ausgetragen werden, wenn nicht die Luftgeschwindigkeiten stark reduziert werden.

Zur Variation der Partikelgrößen stehen verschiedene Düsenöffnungen bereit. Die Düsenöffnung bestimmt dabei die Partikelgröße. Der in Abbildung 4.5 Nr. 3 dargestellte Düseneinsatz kann über ein Schraubgewinde ausgetauscht werden.

Die Tabelle 4.1 zeigt die erhaltenen Teilchengrößen bei unterschiedlichen

Tabelle 4.1: **Teilchengrößen bei verschiedenen Düsendurchmessern beim Prilling**

Düsendurchmesser $\mu m$	Teilchengröße $\mu m$	Pumpleistung $ml/min$	Frequenz $Hz$
150	270	2.8	3072
200	330	7.0	2720
300	480	10.5	2030
400	610	10.5	860

Düseneinsätzen. Die Zerstäubungsfrequenz, die durch die Einheit Nr. 1 in Abbildung 4.5 auf die zu zerstäubende Flüssigkeit aufgebracht wird, resultiert aus dem Materialfluß und der Düsenöffnung. Dabei zeigt sich, dass der Bereich möglicher Teilchengrößen eingeschränkt ist. Düsendurchmesser von unter 150  $\mu m$  resultieren in extrem geringen Materialdurchsätzen jedoch auch kurzen Einfrierstrecken. Im Gegensatz ist der Durchsatz bei der Erzeugung von Tropfen mit einem Durchmesser von 450  $\mu m$  wesentlich höher, aber es ist problematisch auf der Einfrierstrecke der in Abbildung 4.1 dargestellten Sprühgefrierkammer die Tropfen noch ohne Anhaftungen und Agglomerationen am Boden zu verfestigen. Um zu verhindern, dass die Düsenöffnung einfriert, wird der Flüssigkeitsstrahl von Pressluft (Einheit Nr. 2 in Abbildung 4.5) umspült. Diese strömt aus zwei gesinterten Messingdruckluftdiffusoren, die im Abstand von 2.5 cm von der Düse angebracht sind. Die Druckluftspülung hat zusätzlich noch den Effekt, dass Turbulenzen entstehen, die den Tropfenstrahl zusätzlich auffächern. Die größte Ablenkung erfahren die Tropfen durch eine ringförmige Kathode (Abbildung 4.5 Nr. 4), durch die die Tropfen fallen und elektrostatisch aufgeladen werden. Dadurch stoßen sie sich voneinander ab. Die Kathode wurde auf 1.1 - 1.8 kV aufgeladen. Das Auffächern des Tropfenstrahls ist wichtig, da sonst die Partikel hintereinander die Einfrierstrecke passieren und dadurch der Wärmeübergang verschlechtert wird. Detaillierter ist dieses in Kapitel 4.1.1.3 beschrieben.

**Gegenüberstellung sprüherstarrter Tropfen** In der Abbildung 4.6 sind die Mikroskopaufnahmen der erhaltenen Tropfengrößenverteilungen gegenübergestellt. Deutlich ist zu erkennen, dass die Tropfen, welche durch die Ultraschalldüse hergestellt worden sind, wesentlich kleiner sind als die Partikel, welche durch die anderen beiden Zerstäubungseinheiten zerteilt wurden. Durch die Schwerelosigkeit im Fall bilden die Tropfen runde Partikel, die in dieser Form erstarren.

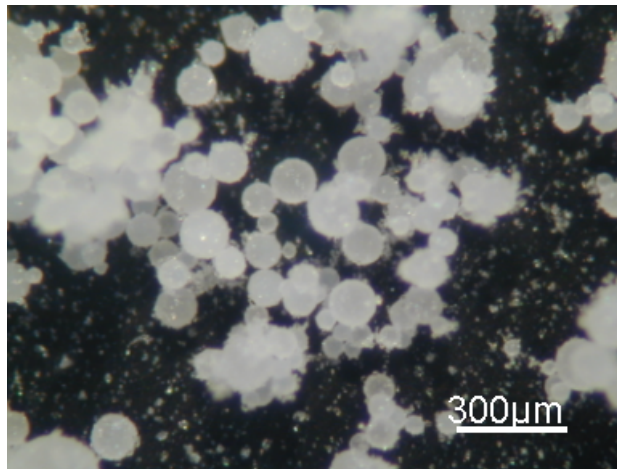
Gut zu erkennen ist die monodisperse Verteilung der Tropfen, welche durch Prilling hergestellt worden sind (Partikelgröße  $330 \mu\text{m}$ ). Hier tritt kein Feinanteil auf. Die Unschärfe auf der Oberfläche entsteht durch den Niederschlag von Luftfeuchtigkeit auf den kalten Partikeln.

Das Korngrössenspektrum welches bei der Sprüherstarrung der Tropfen aus der Zweistoffsdüse entsteht, konnte für die verfahrenstechnischen Untersuchungen überall dort verwendet werden, wo verschiedene Partikelgrößen benötigt werden. Deshalb eignet sich diese Düse für diese Entwicklungsarbeit. Für die Realisierung von Produktionsanlagen sind jedoch genau definierte Partikelgrößen erwünscht. Da durch den Gewichtsverlust während der Trocknung eine Mindestgröße von  $200 \mu\text{m}$  vorgegeben ist, ist das Verfahren des zwangszerstörten laminaren Strahlzerfalls den anderen Zerstäubungssystemen vorzuziehen und wurde in der vorliegenden Arbeit für alle produktbezogenen Trocknungen von Modellproteinen verwendet.

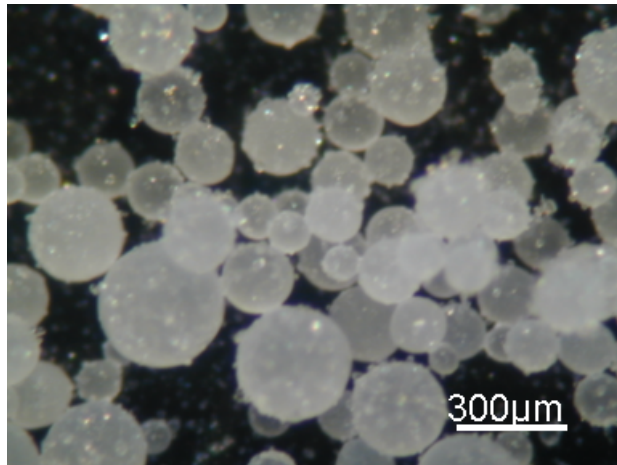
#### 4.1.1.3 Prozessparameter des Sprühgefrierens

Bezüglich der Prozessparameter sind evaluierende Versuche durchgeführt worden, um Vorstellungen hinsichtlich des Einflusses der Temperatur und der nötigen Fallstrecken zu erhalten. Auf die möglichen Teilchengrößen ist in Kapitel 4.1.1.2 auf Seite 55 bereits eingegangen worden.

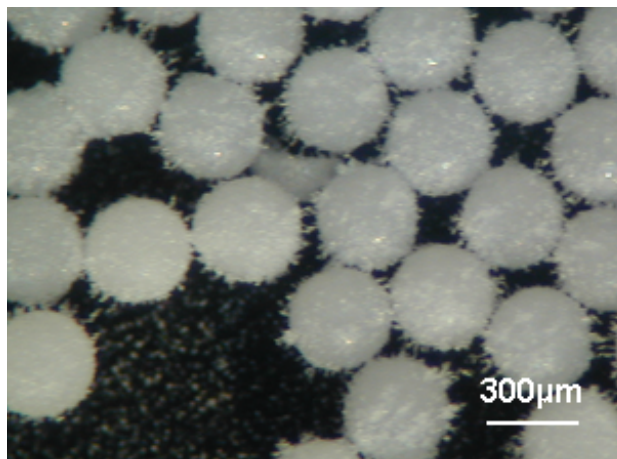
**Fallstrecken** Für die Evaluierung möglicher Fallstrecken wurde die Prilling-Vorrichtung verwendet, da über die exakt definierte Teilchengröße Fallstrecken am Besten untersucht werden konnten. Eine Fallstrecke gilt als zu kurz, sobald die Tropfen am Auffangblech anfrieren. Für die Ermittlung dieser Strecke, ist die Fallstrecke systematisch verringert worden. Die Temperatur ist über die Abluft geregelt und beträgt  $-65^\circ\text{C}$ . Für  $330 \mu\text{m}$  große Tropfen ist die Strecke von  $1.5 \text{ m}$  über  $1.1 \text{ m}$  auf  $0.7 \text{ m}$  reduziert worden. Dabei frieren diese Tropfen bei keinem der Versuche am Auffangblech an. Für  $480 \mu\text{m}$  große Tropfen lassen sich schon Anfrierungen bei  $1.5 \text{ m}$  Fallstrecke feststellen. Zusätzlich zu den Fallstrecken ist noch zu berücksichtigen, dass die Teilchenstreuung beim Fall durch die Einfrierkammer ebenfalls eine Rolle spielt. Würden alle Tropfen hintereinander die Fallstrecke passieren, kommt es zu einer Art "Windschatteneffekt", wodurch der Wärmeübergang zu dem Einzeltropfen vermindert ist. Zusätzlich wird die Luft durch das Gefrieren des Einzeltropfens erwärmt, da große Mengen Energie dabei freiwerden. Es ist deshalb unbedingt erforderlich, die Tropfen aus dem Flüssigkeitsstrahl zu trennen. Bei Zweistoffdüsen ist dieses durch das Zerstäubungsverfahren an sich gegeben. Beim Prilling-Verfahren kann dieses zum einen durch eine Überlagerung des Flüssigkeitsstroms mit einem Druckluftstrahl,



(a) Ultraschalldüse



(b) Zweistoffdüse



(c) Prilling

Abbildung 4.6: Mikroskopaufnahmen der gefrorenen Tropfen fotografiert im Zeiss Auflichtmikroskop.

Tabelle 4.2: **Fallgeschwindigkeiten für die verschiedenen Teilchengrößen bei -65°C**

Teilchengröße	Sinkgeschwindigkeit	Sekunden bis Anfrieren
$\mu m$	$m/s$	$s$
270	1.0	–
330	1.3	weniger als 0.4
480	1.9	0.8
610	2.4	–

oder durch die elektrostatische Aufladung der Einzeltropfen erreicht werden. Entwickelt und beschrieben wurde dieses in der Dissertation von Brandenberger [BRANDENBERGER 1999].

Größere Tropfen fallen schneller, d.h. die Dauer des freien Falls ist kürzer. Zusätzlich verlängert sich die Einfrierzeit, da eine größere Masse Wasser abgekühlt werden muss und die Oberfläche im Verhältnis zum Volumen kleiner ist.

#### 4.1.1.4 Temperatur

Bestand bisher das Problem des Anfrierens großer Partikel, so konnte mithilfe des Eindüsens von flüssigem Stickstoff auch Partikelgrößen von 480  $\mu m$  und hergestellt werden. Vorkonstruiert ist die Einfrierkammer mit sechs an der oberen Seite befestigten Flachstrahldüsen, die über eine Ringleitung miteinander verbunden sind, die mit flüssigem Stickstoff beaufschlagt werden kann. Auf diese Weise konnte die Einfrierkammer im Versuch auf -120°C abgekühlt werden. Aufgrund der Konstruktion der Kammer sind keine geringeren Temperaturen möglich. Es ist aber denkbar bei einer auf geeignete Weise konstruierten Kammer tiefere Temperaturen zu erreichen. Tropfengrößen von 610  $\mu m$  frieren jedoch weiterhin am Auffangblech an. Durch den wesentlich höheren energetischen, instrumentellen Aufwand ist genau abzuwägen, welche Vorteile etwaige größere Teilchen bringen.

#### 4.1.2 Versuchsprodukt Herstellung

Für die Experimente wurde eine Lösung entsprechenden Feststoffgehalts (m/m) hergestellt. Vornehmlich wurde Trehalose als Hilfsstoff verwendet. Der entsprechende Feststoff wird in einem Becherglas genau gewogen, die entsprechende Masse gereinigtes Wasser zugegeben und der Feststoff gelöst. Zum Er-

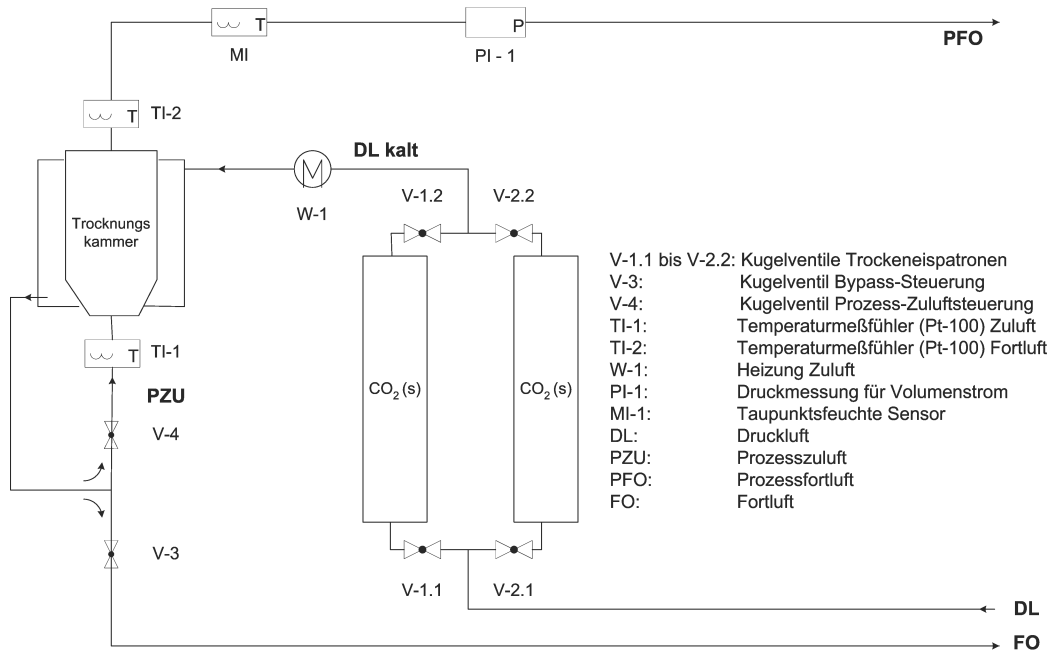


Abbildung 4.7: R &amp; I Schema der Trocknungsanlage

halt der in dieser Arbeit untersuchten Partikelgrößen wird diese Lösung nun mit einer in Abschnitt 4.1.1.2 beschriebenen Zweistoffdüse zerstäubt. Um unterschiedlich große Partikel herstellen zu können, wurden die Materialmenge, die zur Düse zugeführt wurde, variiert. Daraus ergeben sich Tropfengrößenverteilungen, die die Partikel der gewünschten Partikelgröße enthalten. Für die verfahrenstechnischen Untersuchungen wurde das gefrorene Gut fraktioniert. Die Fraktionierung erfolgt über eine manuelle Siebung in Trockeneis mittels Klopfen und und Streichen des sprüherstarrten Gutes auf dem Analysensieb. Das Gut wurde in drei Klassen (200 - 500  $\mu\text{m}$ , 500 - 710  $\mu\text{m}$  und 710 - 1200  $\mu\text{m}$ ) fraktioniert. Da die Masse des feuchten Gutes in der Trocknungskammer für die Berechnung der Trocknungskinetik benötigt wird, wurde aus jeder Klasse die für das Experiment benötigte Masse sprüherstarrten Gutes in einem vorgekühlten Ladefäß abgewogen.

## 4.2 Trocknung

### 4.2.1 Anlage

Im Laufe der Arbeit wurde eine Laboranlage zur Trocknung sprühgefrorener Partikel in der Wirbelschicht basierend auf einer MiniGlatt Wirbelschichtanlage kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert. Ausgehend von der MiniGlatt Wirbelschicht Laboranlage wurden verschiedene Teile modifiziert, um die Anlage an eine Wirbelschichtgefrieretrocknung anzupassen. Im Text wird dieses im Folgenden angemerkt. Zuerst soll genauer auf das Rohrleitungs- und Instrumentierungsschema eingegangen werden, wie es in Abbildung 4.7 auf Seite 62 dargestellt ist.

Für den Wirbelschichtprozess ist trockene Luft unerlässlich. Die Luftentfeuchtung geschieht bei dieser mit Druckluft betriebenen Kleinanlage in der Haustechnik. Die Feuchte wird dort mittels Absorptionstrockner entfernt und in das Druckluftsystem eingespeist. Der Taupunkt der Druckluft ist auf  $-60^{\circ}\text{C}$  eingestellt und wird kontinuierlich dokumentiert. Die Luftkompression in der Haustechnik erfolgt mittels Schraubenkompressoren bei denen immer Öl in die Luft gelangt. Die Luft wird also entölt, entfeuchtet und anschließend in das Druckluftsystem eingespeist. Sie entspricht hinterher den Anforderungen für Druckluft in Pharmazeutischen Betrieben. Die Prozessluftmenge wird noch im Warmluftbereich über einen Druckregler auf etwa  $70 \text{ Nm}^3/\text{h}$  voreingestellt. Zur Kühlung der Druckluft wird diese durch Trockeneis geleitet und durch den Kontakt mit dem Trockeneis und die Sublimation des Trockeneises auf  $-85^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das Trockeneis ist in Druckpatronen, die bis 8 bar druckfest gebaut sind, eingefüllt. Jeweils eine dieser Druckpatronen wird im Trocknungsprozess von der Prozessluft durchströmt, während die andere wiederbefüllt werden kann. Jeweils eine Druckpatrone wird durch Kugelhähne (V-1.1 bis V-2.2) im Trocknungsprozess freigegeben. Durch das Wiederbefüllen kann eine kontinuierliche Kaltluftversorgung sichergestellt werden.

Die kalte Prozessluft strömt anschließend durch ein elektrisches Heizgerät. Das Heizgerät (W-1) befindet sich in der MiniGlatt Einheit. Es musste für die erforderlichen Heizleistungen gegen ein leistungsstärkeres Gerät ausgetauscht werden. Über die Heizung wird die endgültige Trocknungstemperatur gesteuert. Diese ist jedoch nicht die an der Heizung voreingestellte Temperatur, da auch durch eine gute Isolierung mittels Armaflex, einem Polyethylenisolierrmaterial der Firma Armacell Enterprise GmbH (Münster), nicht verhindert werden kann, dass die Luft sich bis zum Prozesseintritt weiter erwärmt. Die endgültige Temperatur wird also am Prozesseintritt am Temperaturmessfühler TI-1 abgelesen und die Heizleistung dementsprechend manuell

angepasst.

Die Prozessluft strömt nun durch den Doppelmantel der Trocknungskammer. Dieser Doppelmantel ist mit Leitblechen versehen, so dass die Luft schlangenförmig die Innenwandungen in sechs Windungen umströmt und anschließend wieder austritt. Die Trocknungskammer wurde doppelwandig ausgeführt, da sich in Versuchen zeigte, dass eine Isolierung (30 mm Armaflex) allein der Wandung nicht ausreichte, um zu verhindern, dass die Partikel durch Überschreitung der Glasübergangstemperatur an den wärmeren Wandungen anhafteten und nicht mehr in den Wirbelschichtprozess zurückgeführt werden konnten. Um eine Kondensation von Umgebungsluftfeuchte und ein Aufwärmen der Prozessluft zu verhindern, ist der Doppelmantel mit Armaflex in einer Dicke von 50 mm isoliert.

Nach dem Durchströmen des Doppelmantels wird ein Teil der Prozessluft abgeblasen. Diese Verzweigung erfüllt zwei Funktionen: Zum einen treten gegen Ende des Prozesses sehr geringe Luftmengen auf, die niedrige Lufttemperatur muss aber trotzdem noch aufrecht erhalten werden, welches nur durch einen genügenden Luftmassenstrom in den Luftleitungen erreicht werden kann. Zum anderen hat sich herausgestellt, dass der Taupunkt der Zuluft nur konstant bleibt, solange dieselbe Luftmenge durch die Zuluftleitungen strömt und damit die Temperatur der Leitungen konstant hält. Da der Taupunkt der Zuluft wichtig für die Berechnung der Trocknungskinetiken ist, ist dieses essentiell.

Die Temperatur der Prozessluft (TI-1) wird direkt vor dem Eintritt in die Prozesskammer überprüft. Die Regelung der Trocknungstemperatur hat als Grundlage die hier gemessene Zulufttemperatur. Als Kontrolle wird die Temperatur der Abluft direkt hinter der Filterplatte gemessen (TI-2). Je nach Luftmassenstrom unterscheidet sich diese um 2 bis 5 °C von der Temperatur der Zuluft.

Der Eintritt in die Trocknungskammer ist im Gegensatz zur MiniGlatt Laborwirbelschichtapparatur von 65 mm Durchmesser auf 85 mm vergrößert worden, um geringere Anströmgeschwindigkeiten im Bereich der Bodenplatte zu erreichen.

Ein Teil der Abluft (etwa 250 ml/min) wird nach der Trocknungskammer als Messgasstrom für eine Taupunktsfeuchtemessung (MI-1) abgezweigt. Die Taupunktsfeuchtemessung besteht aus dem Sensor und der Anzeigeeinheit der Firma General Eastern Instruments, Woburn, MA (USA). Der Sensor ist ein Modell 1311 DR, luftgekühlt, vierstufiger Sensor, Meßbereich -65 bis +35 °C. Bei der Kontroll- und Anzeigeeinheit handelt es sich um das Modell Hygro E1 (Auto), Genauigkeit  $\pm 0.2^\circ\text{C}$ . Eine Messgaspumpe der Firma Bakrona AG, Basel (Schweiz), Modell SP-FM mit Durchflussmesser sichert einen genügenden und gleichmäßigen Messgasstrom. Die Leitung zum Taupunktspiegel ist



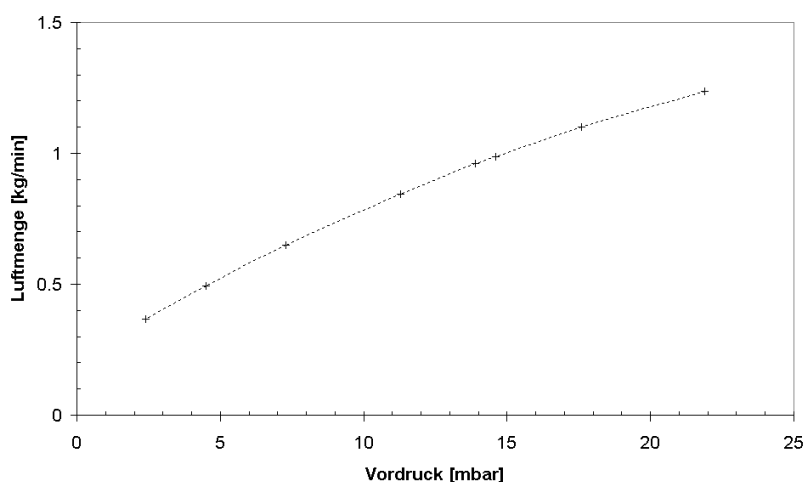


Abbildung 4.8: Luftmenge gegen den Druck in der Abluftleitung

dabei drucklos angebracht, um den Einfluss des Druckes in der Abluftleitung auf die Taupunktmessung zu minimieren. Der für die Taupunktmessung verwendete Luftstrom beeinflusst direkt die Taupunktfeuchtemessung. Ist dieser zu gering, zeigt das Taupunktfeuchtemessgerät zu hohe Werte an. Die Zeit bis zur Anzeige des korrekten Taupunktes ist verzögert. Werden zu hohe Messgasströme verwendet, schwankt die Messung des Taupunktes bei niedrigen Werten stark. Für geringere Taupunkte muss ein kleinerer Messgasstrom verwendet werden, da es sonst zu einer instabilen Anzeige des Taupunktes kommt, d.h. der Taupunkt schwankt im Bereich von  $\pm 10^{\circ}\text{C}$ . Es wurde in den Experimenten ausschließlich der Taupunkt der Abluft gemessen. Zu Beginn jedes Experimentes wurde er bei leerer Trocknungskammer gemessen und als Zulufttaupunkt für die Berechnung der Trocknungskinetik fixiert. Dieser lag im Allgemeinen zwischen  $-52$  und  $-55^{\circ}\text{C}$ . Trotz der sehr trockenen Zuluft erreicht der Taupunkt nie Werte von  $-60^{\circ}\text{C}$ . Die Differenz entsteht durch die Feuchte des Trockeneises. Da dieses aufgrund der Lagerbedingungen nie ganz trocken ist, wird ein Teil der Feuchte in Form von sehr feinem Eis in den Rohrleitungen weitertransportiert. Ab einer bestimmten Rohrtemperatur sublimiert diese Feuchte dann und geht als Zuluftfeuchte mit in die Trocknungsbilanz ein. Die Feuchte der Zuluft beträgt etwa 10 % der Abluftfeuchte und verlängert dadurch die Trocknungszeiten.

Die verwendete Luftmenge wurde anschließend über eine Druckmessung in der Abluftleitung bestimmt. Der Druck in der Abluftleitung wurde mithilfe eines Hitzedrahtanemometers (FIA-1) von TESTO zuvor kalibriert.

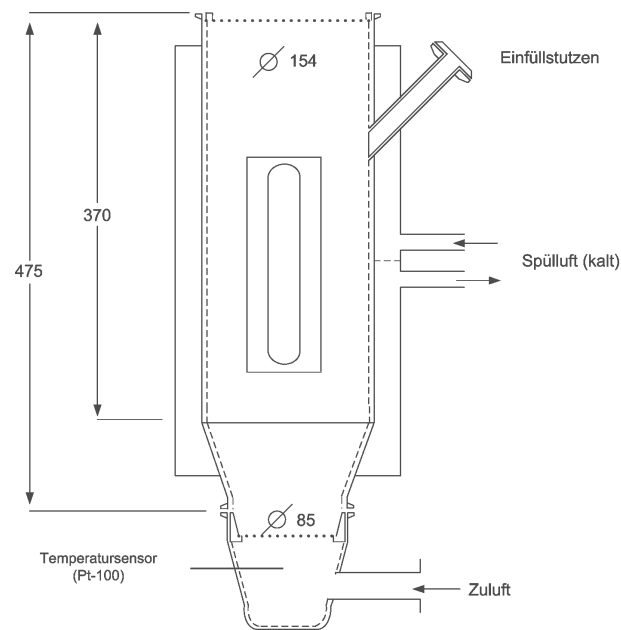


Abbildung 4.9: Modifizierte Trocknungskammer des MiniGlatt

Der Verlauf der Luftstrom - Druckmessung ist in Abbildung 4.8 dargestellt. Es wurden verschiedene Drücke über den gesamten Messbereich eingestellt und die Luftgeschwindigkeiten in einem 65 mm durchmessenden Luftrohr in der Abluft abgelesen. Über die Fläche des Rohres kann der entsprechende Volumenstrom ausgerechnet werden. Dieser muss nun über die Temperatur auf die druck- und temperaturunabhängige Luftmasse umgerechnet werden. Aus den Messwerten wurde die Formel der Regressionskurven ermittelt und diese zur Berechnung der Luftmasse bei den Trocknungskinetiken herangezogen.

Eine technische Zeichnung mit den Abmessungen der Trocknungskammer ist in der Abbildung 4.9 dargestellt. Deutlich wird dort die Positionierung des Temperaturfühlers (Pt 100) direkt unter dem Siebboden der Kammer. Der Siebboden ist aus einem Metallgeflecht mit Porengrößen von  $5 \mu\text{m}$ . Diese kleine Porengröße ist bewusst gewählt, um einen entsprechenden Differenzdruck am Boden aufzubauen, so dass es nicht zu Strömungsinhomogenitäten kommt. Der Winkel des unteren Produktteils hat sich trotz einer Modifizierung zu einer flacheren Steigung als zu steil herausgestellt, da bevorzugt in diesen Bereichen turbulente Strömungen auftraten, so dass sich das Produkt, auch bedingt durch seine geringe Dichte, an die Wände legte und nicht weiter fluidisierte. Um entsprechend hohe Luftmassen durch ein gleichmäßiges

Wirbelbett zu leiten, ist eine annähernd zylindrische Ausführung der Trocknungskammer zu bevorzugen. Gerade auch Abreibungen, die im Trocknungsprozess stattfanden, wurden an den Wandungen des Produktteils gefunden.

Das Fenster an der Trocknungskammer diene der Kontrolle der Höhe des Wirbelbettes. Dabei ist bei allen Prozessen darauf geachtet worden, das Wirbelbett nicht höher als bis zum Beginn des Fensters wirbeln zu lassen, welches etwa einer Höhe der Wirbelschicht von 18.5 cm entspricht. Fluidynamisch handelt es sich deshalb um eine Strahlschicht.

Im Gegensatz zur MiniGlatt Laborwirbelschichtapparatur existieren keine Filterpatronen, da davon auszugehen ist, dass Teile des Produktes, die einmal an den Filter ausgetragen wurden, aufgrund ihres geringen Gewichtes, nicht mehr dauerhaft in das Wirbelbett zurückkehren können. Ein Ausblasen würde den Prozess stören und die Teilchen vom Filter nur sehr kurz in das Wirbelbett tauchen lassen, da in Trocknungsprozessen keine Teilchengrößenveränderung, im Gegensatz zu Granulationsverfahren, stattfinden. Bei fortwährendem Trocknungsprozess werden die ausgeblasenen Partikel durch den klassierenden Effekt einer Wirbelschicht wieder zum Filter transportiert. Diese Tatsache rechtfertigt den Verzicht auf eine Filterausblasung. Zusätzlich lässt sich eine Filterausblasung mit Kaltluft nur mit großem technischen Aufwand realisieren, welcher mögliche Vorteile nicht rechtfertigt.

#### 4.2.1.1 Berechnung der Trocknungskinetik

Die Trocknungskinetiken in dieser Arbeit sind berechnet worden. Die Alternative wäre ein Probenzug in regelmäßigen Abständen gewesen. Aufgrund der kleinen Materialmengen ist dieses jedoch wenig praktikabel. In der Versuchsanlage ist also gar nicht erst eine Möglichkeit für einen Probenzug integriert worden. Die Berechnung der Wassermenge in der Trocknungskammer erfolgte also aus der Zusammensetzung verschiedener Gleichungen und ist schon bei Menet publiziert [MENNET 1994].

Der Sättigungsdampfdruck bei der entsprechenden Trocknungstemperatur wird nach der Dampfdruckgleichung von Magnus berechnet.

$$p_s = p_{s,0^\circ C} \cdot 10^{\frac{9.5 \cdot \vartheta}{256.5 + \vartheta}} \quad (4.2)$$

$p_s$	:	Sättigungsdampfdruck	[mbar]
$p_{s,0^\circ C}$	:	Sättigungsdampfdruck bei $0^\circ C$ (6.1048)	[mbar]
$\vartheta$	:	Temperatur	[ $^\circ C$ ]

Da bei der Bestimmung der Luftfeuchtigkeit mittels Taupunktthermometer die Taupunkte alle auf der Sättigungskurve liegen, entspricht der durch

Einsetzen der Taupunkte in der Gleichung berechnete Sättigungsdampfdruck dem Wasserdampfpartialdruck im Trocknungsmedium. Nun erfolgt die Umrechnung auf den Wassergehalt nach Gleichung 2.11 auf Seite 29.

$$x = \frac{M_D}{M_L} \cdot \frac{p_D}{p - p_D} \quad (4.3)$$

Als Gesamtdruck kann nun der jeweilige Trocknungsdruck in der Anlage eingesetzt werden. Für die Bestimmung der Sublimationsrate wird die Differenz der Abluft- und Zuluftfeuchte sowie die Prozessluftmasse bestimmt.

$$\frac{\Delta m}{\Delta t} = \rho_L \cdot \dot{V} \cdot (x_{zu} - x_{ab}) \quad (4.4)$$

$\frac{\Delta m}{\Delta t}$	:	Sublimiertes Masse Eis pro Zeiteinheit	[g/s]
$\rho_L$	:	Dichte der Luft	[kg/m <sup>3</sup> ]
$\dot{V}$	:	Luftvolumen pro Zeiteinheit	[m <sup>3</sup> /s]
$x_{ab}$	:	Wassergehalt der Abluft	[g Wasser/kg Luft]
$x_{zu}$	:	Wassergehalt der Zuluft	[g Wasser/kg Luft]

Durch Einsetzen der Gleichung 4.2 und 4.3 in Gleichung 4.4 resultiert eine Gleichung, mit der die sublimierte Wassermenge in einem bestimmten Zeitintervall berechnet werden kann. Einige Modifizierungen werden zur Vereinfachung vorgenommen.

1. Der Wasserdampfpartialdruck ( $p_D$ ) ist im Vergleich zum Gesamtdruck ( $p$ ) sehr klein. Deshalb wird der Term  $\frac{p_D}{p - p_D}$  in Gleichung 4.3 nun vereinfacht zu  $\frac{p_D}{p}$ .
2. Es wird angenommen, dass der Druck in der Anlage 1000 mbar beträgt. Durch Anwendung der idealen Gasgleichung  $\frac{p_0 \cdot V_0}{T_0} = \frac{p \cdot V}{T}$  kann die Dichte über die absoluten Temperaturen umgerechnet werden. Als Temperatur muss hier die Temperatur bei der Volumenstrommessung verwendet werden. Die Dichte  $\rho$  bei der Temperatur  $\vartheta$  in °C berechnet sich durch  $\rho_\vartheta = 1.275 \cdot \frac{273.15}{273.15 + \vartheta}$ . Dieser Term wird in die Gleichung integriert.

$$\frac{\Delta m}{\Delta t} = 1.275 \cdot \frac{273.15}{273.15 + \vartheta} \cdot \dot{V} \cdot \dots \quad (4.5)$$

$$\left( \frac{622 \cdot 6.107 \cdot 10^{9.5 \cdot \frac{T_{pAbluft}}{265.5 + T_{pAbluft}}}}{p} - \frac{622 \cdot 6.107 \cdot 109.5 \cdot \frac{T_{pZuluft}}{265.5 + T_{pZuluft}}}{p} \right)$$

$\frac{\Delta m}{\Delta t}$	:	Sublimationsrate	[g/min]
$\vartheta$	:	Temperatur an der Luftmessung	[°C]
$\dot{V}$	:	Luftvolumenstrom	[m <sup>3</sup> /min]
$T_{pAbluft}$	:	Taupunkt der Abluft	[°C]
$T_{pZuluft}$	:	Taupunkt der Zuluft	[°C]
$p$	:	Gesamtdruck	[mbar]

Die Gleichung 4.5 kann nun verwendet werden, die Trocknungsgeschwindigkeit während eines Zeitintervalls zu messen. Zusätzlich können die Ergebnisse von dem Wassergehalt in der Trocknungskammer subtrahiert werden. So ergeben sich vollständige Trocknungskinetiken. Diese sind zur Kontrolle und Interpretation des Trocknungsprozesses bei allen Experimenten verwendet worden.

#### 4.2.2 Anlage zur Wirbelschichtgefrieretrocknung bei vermindertem Druck

Grundlage ist die in Kapitel 4.2.1 auf Seite 63 vorgestellte Wirbelschichtgefrieretrocknungsanlage. Diese wurde für die Wirbelschichtgefrieretrocknung weiter modifiziert. In Abbildung 4.10 ist ein Rohrleitungs- und Instrumentierungsschema für eine Trocknungsanlage zum Betrieb bei vermindertem Druck gezeigt.

Die Prozessluft wird aus der im Haus vorhandenen Druckluft entnommen, um entfeuchtete Prozessluft zu bekommen. Diese durchströmt wieder die Trockeneisdruckbehälter zur Kühlung, die Heizung zum Einstellen der Trocknungstemperatur und den Doppelmantel. Ab Ventil V-4 beginnt die Unterdruckseite. Dieses Ventil regelt den Druck in der Trocknungskammer, während Ventil V-5 die Drosselung der Luftleistung der Vakuumpumpen ermöglicht. Beide Ventile müssen jedoch bei der Veränderung entweder des Druckes oder des Durchflusses nachgeregelt werden. Durch eine Veränderung des Volumenstroms würde gleichzeitig der Druck in der Trocknungskammer verändert werden, welches in diesem Fall mittels V-4 nachgeregelt werden muss. Gleiches gilt für die Regelung des Druckes mittels V-4. Eine Veränderung des Druckes bewirkt eine höhere Luftleistung der Vakuumpumpen, welche durch V-5 wieder gedrosselt werden muss. Abluftseitig befinden sich drei Vakuumpumpen (P-1 bis P-3) mit einer Gesamtleistung von 83 m<sup>3</sup>/h bei Atmosphärendruck. Diese Leistung sinkt jedoch bei niedrigeren Drücken ab. Sie ist jedoch ausreichend, um etwa eine Verdoppelung der Anströmgeschwindigkeit im Vergleich zur atmosphärischen Wirbelschichtgefrieretrocknung zu erreichen. Nur so lässt sich fluiddynamisch die Trocknungen bei Atmosphärendruck mit der bei vermindertem Druck vergleichen. Nach den

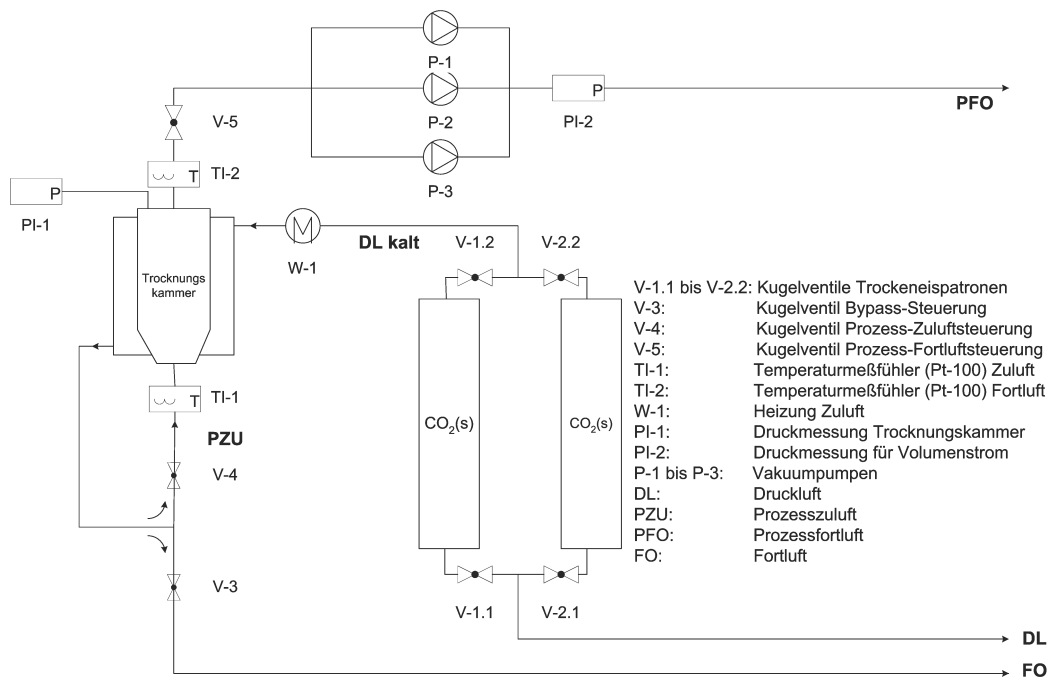


Abbildung 4.10: R & I Schema der Wirbelschichtenanlage bei vermindertem Druck

Vakuumpumpen wird der Volumenstrom bestimmt. Dieser wird wie bei der Anlage für die atmosphärische Gefriertrocknung mittels kalibrierter Druckmessung bestimmt (PI-1). Da eine Vakuumpumpe immer noch Nebenluft von außen zuströmt und auch die Anlage an sich nicht vollständig dicht ist, werden zur Berechnung des Volumenstroms, diese Undichtigkeiten berücksichtigt werden.

## 4.3 Produktcharakterisierung

### 4.3.1 Röntgenspektroskopie

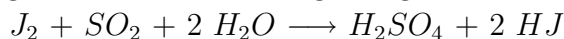
Die Röntgenspektroskopie ist eine Methode mit der sich die Kristallstrukturanalyse einer Substanz aufklären lässt. Zusätzlich lässt sich eine Aussage über den Ordnungszustand einer Substanz treffen. Bei dem hier verwendeten Gerät misst die Probe nach dem heutzutage üblichen Prinzip des Bragg-Brentano Fokussierungsprinzips. Monochromatische Röntgenstrahlung wird dabei auf dem Präparat gebeugt und von einem Zählrohr registriert. Die Probe befindet sich pulverförmig in einer Vertiefung des Probenhalters. Die Röntgenröhre und das Zählrohr sind in einem Winkel von  $2\Theta$  über der Probe angebracht und bewegen sich um den Probenhalter. Das Zählrohr registriert dabei die gebeugte Röntgenstrahlung. Bei dem Gerät handelt es sich um ein Siemens D5000, Diffrac<sup>plus</sup> Release 2001, CuK $\alpha$ -Strahlen.

Für die Röntgenspektroskopie werden die aus dem Trocknungsprozess erhaltenen Proben verrieben, da grobe Partikel eine zu große Unschärfe verursachen würden. Das verriebene Material wird in den Probenbehälter eingefüllt und in das Röntgenspektrometer eingespannt. Es wird ein Winkel von  $2\Theta$  zwischen  $0^\circ$  und  $70^\circ$  mit einer Geschwindigkeit von  $0.9^\circ/\text{min}$  abgefahren. Die erhaltenen Diagramme weisen bei rein kristallinen Probenmaterial scharfe Maxima auf, während bei einer amorphen Probe nur Rauschen zu detektieren ist. Das Rauschen resultiert aus dem Fehlen der Kristallebenen, da die Moleküle räumlich chaotisch vorliegen.

### 4.3.2 Karl-Fischer Titration

Die Bestimmung der Restfeuchte einiger gefriergetrockneter Produkte wurde mit der Karl-Fischer-Titration durchgeführt. Bei der Karl-Fischer-Titration handelt es sich um ein chemisches Analyseverfahren zur Bestimmung des Wassergehaltes einer Probe. Zur Wasserbestimmung wird Methanol sowie eine Base als Lösungsmittel und Katalysator für die Reaktion vorgelegt und das im Methanol enthaltene Wasser chemisch wie in der eigentlichen Messung

umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt vereinfacht nach der gezeigten Formel.



Die Lösung aus Jod und flüssigem Schwefeldioxid ist fertig im Regenz CombiTitrand 5 von Merck gemischt. Der Umschlagspunkt wird konduktometrisch erfasst.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Karl-Fischer-Titrationen wurden halbautomatisch mit einem Mettler Toledo KF 701 Titrino durchgeführt. Nach Bestimmung des Titers des CombiTitrand 5 werden etwa 100 mg Lyophilisat genau gewogen in das vorgelegte Methanol gegeben und dort gelöst. Die Löslichkeit von Trehalose in Methanol reicht aus, dass nach kurzer Rührzeit im Reaktionsgefäß eine klare Lösung entsteht. Diese wird dann halbautomatisch titriert und die erhaltene Restfeuchte bezogen auf die feuchte Probe vom Gerät angegeben. Jede Probe wurde drei mal vermessen und der Mittelwert als Restfeuchte des Produktes angegeben.

### 4.3.3 Dynamische Differenz Kalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry - DSC)

Mit der Dynamischen Differenz Kalorimetrie können Aussagen über alle thermischen Umwandlungen in einer Substanz getroffen werden. In der Gefrier-trocknung betrifft dieses Schmelz- und Glasübergangstemperaturen des trockenen Produktes, sowie die Glasübergangstemperaturen ( $T'_g$ ) der maximal gefrierkonzentrierten Lösung.

Die Untersuchungen wurden mit einem Gerät der Firma Beckmann, Typ: Pyris 1 durchgeführt. Die Bestimmung der Glasübergangstemperatur der maximal gefrierkonzentrierten Lösung ( $T'_g$ ) erfolgt in einem Aluminiumtiegel mit einem Fassungsvermögen von 50  $\mu$ l. Es wird ein Tiegel ohne Perforierung des Deckels gewählt. Ein nichtgefüllter Vergleichstiegel, sowie der Proben-tiegel werden in das Gerät eingesetzt und die Probe bei maximaler Kühlrate auf  $-50^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bis  $-40^\circ\text{C}$  erfolgt die Abkühlung etwa mit einer Kühlrate von  $20^\circ\text{C}/\text{min}$ , so dass die Probe amorph erstarrt. Anschließend wird die Probe bis  $-50^\circ\text{C}$  weiter abgekühlt. Nach Erreichen der minimalen Temperatur wird die Probe mit  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  auf eine Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  aufgeheizt. Die gefundenen Werte werden in einem Diagramm mit der Enthalpieänderung gegen die Temperatur aufgetragen.

Zur qualitativen Bestimmung des Ordnungsgrades der getrockneten Probe wird diese in einem Aluminiumtiegel mit einem Fassungsvermögen von 50  $\mu$ l mit perforiertem Deckel gewogen und verkrimppt. Die Perforation des Deckels ist nötig, um noch in der Probe enthaltenes Wasser verdampfen zu lassen. Ist dieses nicht möglich, entstehen auf der Kurve Artefakte, die fälsch-



licherweise als Schmelzpunkte interpretiert werden können. Beginnend bei einer Temperatur von 20°C wird die Probe mit 5°C/min aufgeheizt bis eine Temperatur von 140°C erreicht ist. Sollte der entsprechende Hilfsstoff erst bei einer Temperatur größer 140°C schmelzen, muss die maximale Temperatur entsprechend höher gewählt werden.

Ein Glasübergangspunkt lässt sich durch eine Stufe im Energie-Temperaturdiagramm erkennen, da sich die Wärmekapazität des Feststoffes bei dieser Temperatur ändert. Ein Schmelzpunkt ist als ein diskreter endothermer Prozess erkennbar.

#### 4.3.4 Fließverhalten

Zur Bestimmung der Fließfähigkeit wird eine Apparatur nach Arzneibuch Ph. Eur. 4 Methode 2.9.16 verwendet. Das Pulver fließt aus einem Trichter definierter Wandungssteigung auf eine Waage. Die Auslauföffnung beträgt abweichend von der Arzneibuchmonographie 7 mm. Die entsprechenden Werte der Waage werden im Abstand von 0.16 s an einen Computer übermittelt. Da das Produkt linear aus dem Trichter ausfließt, kann die resultierende Steigung der Massen-Zeitgerade für die Auswertung herangezogen werden. Es sind je drei Messungen pro Pulver durchgeführt worden.

#### 4.3.5 Test auf mechanische Widerstandskraft

Bei der Versuchsdurchführung wird wie in Abbildung 4.11 bei der Zwick-Materialprüfmaschine Typ 1478 auf der Traverse eine flache Platte befestigt. An der oberen Halterung wird ein Kraftaufnehmer (Hersteller: Hottinger Balduin Messtechnik, Typ: Z6-3) mit einer maximalen Kraftaufnahme von 100 N eingespannt. Daran befestigt ist ein planarer Tablettenstempel (Ø 10 mm). Zur Durchführung der Messung wird nun ein einzelnes Pellet unter den Stempel positioniert und die Traverse mit einer Geschwindigkeit von 0.25 mm/min nach oben gefahren. In der Versuchszeit wird die Kraft in Newton aufgenommen.

#### 4.3.6 Proteinaktivitätsbestimmung

##### 4.3.6.1 $\alpha$ -Chymotrypsin

Die Aktivitäten von  $\alpha$ -Chymotrypsin werden in einer Lösung vor dem Trocknen und nach der Trocknung (nach Wiederauflösung) bestimmt. Dazu wird der  $\alpha$ -Chymotrypsin-Gehalt photometrisch bei 280 nm unter Verwendung des spezifischen Absorptionskoeffizienten  $A = 20.4$  bestimmt. Die Aktivität

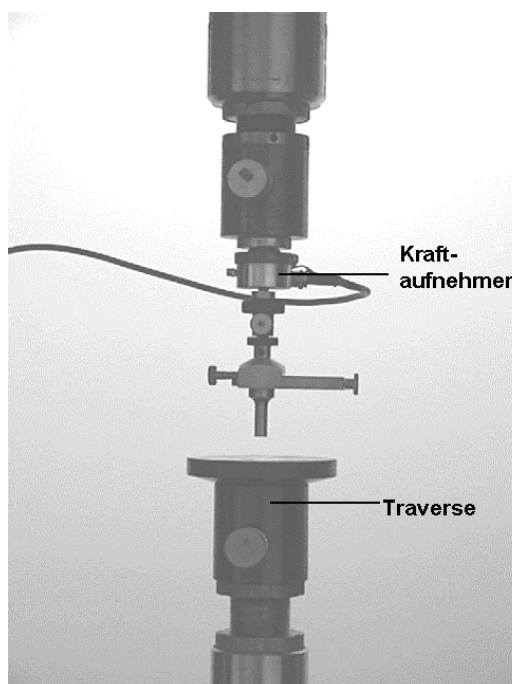


Abbildung 4.11: Ausschnitt aus der Zwickmaterialprüfmaschine

des Proteins wird wie unten beschrieben, bestimmt und als Einheiten/Masse  $\alpha$ -Chymotrypsin angegeben.

Folgende Lösungen werden für die Analytik verwendet:

1. Tris-Puffer:

3.152 g Trisbase (Tris(hydroxymethyl)aminomethan)(0.08 M) und 2.775  $\text{CaCl}_2$  (0.1 M) werden eingewogen. Mit HCl wird der pH-Wert auf 7.8 eingestellt und anschließend mit demineralisiertem Wasser auf genau 250 ml aufgefüllt.

2. BTEE - Lösung: (BTEE: N-Benzoyl-L-tyrosinethylester)

0.03797 g BTEE werden in genau 63 ml absolutem Methanol gelöst und mit demineralisiertem Wasser auf genau 100 ml aufgefüllt.

3. 0.001 N HCl

Zur Probenvorbereitung werden etwa 100 mg Pulver eingewogen und in einem 100 ml-Messkolben mit 0.001 N HCl gelöst. Je nach Proteinkonzentration und zu erwartender Aktivität wird die Lösung auf 0.1 mg/ml weiter verdünnt und die Aktivität gemessen.

In einer Küvette werden 1.5 ml Tris-Puffer und 1.4 ml BTEE-Lösung pipettiert. Es werden darauf 0.2 ml der jeweiligen Probenlösung dazu pipettiert. Der Anstieg der Absorption bei 256 nm wird für 60 - 120 Sekunden gemessen. Für jede Lösung wird diese drei mal durchgeführt.

Eine Einheit  $\alpha$ -Chymotrypsin hydrolysiert dabei ein  $\mu\text{mol}$  BTEE pro Minute bei pH 7.8 und 25 °C. Der molare Extinktionskoeffizient von BTEE ist  $\epsilon = 964$ . Die Zunahme der Absorption wird in der nahezu linearen Phase bei vergleichbaren Raten gemessen. Das bedeutet, dass nah beieinander liegende Konzentrationen von  $\alpha$ -Chymotrypsin in der Lösung verwendet werden.

#### 4.3.6.2 Alkoholdehydrogenase

Die Proteinmenge wurde mittels UV-Vis-Spektroskopie mit der spezifischen Absorption bei 280 nm bestimmt ( $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 14.6$ ). Zur Bestimmung der Aktivität wird eine Methode angelehnt an die Aktivitätsbestimmung von Dotzenhauser durchgeführt. Dazu werden folgende Reagenzien hergestellt.

1. Semicarbazid-Pufferlösung: 8.33 g Tetranatriumdiphosphat-Decahydrat ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ), 2.08 g Semicarbazidhydrochlorid ( $\text{CH}_5\text{N}_3\text{O} - \text{HCl}$ ) und 0.417 g Glycin ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ ) werden in der genannten Reihenfolge in 100 ml demineralisiertem Wasser gelöst. Diese Lösung wird mit 1 N Natronlauge auf pH 8.8 eingestellt und mit demineralisiertem Wasser auf 250 ml aufgefüllt.
2. Coenzymlösung: 45 mg  $\beta$ -Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) werden in 3 ml demineralisiertem Wasser gelöst.
3. Ethanol 95 %ig

Zur Durchführung werden etwa 8 ml Puffer-Semicarbazidlösung in einem Becherglas mit 0.06 ml Ethanol und 0.2 ml Coenzymlösung gemischt und in einen 10 ml Messkolben überführt. Anschließend werden 0.2 ml demineralisiertes Wasser dazugegeben und der Kolben mit Semicarbazidpuffer bis zum Eichstrich aufgefüllt. Man bestimmt die Extinktion dieser Lösung bei 366 nm als Blindwert. Nun werden die entsprechenden Lösungen wieder miteinander gemischt und in den 10 ml Messkolben überführt. Statt des Wassers werden nun 0.2 ml Proteinlösung hinzugefügt, mit Semicarbazidpuffer bis auf den Eichstrich aufgefüllt und die Extinktionszunahme über 60 s gemessen. Die Steigung des linearen Bereichs wird für die Berechnung der Aktivität der Alkoholdehydrogenase verwendet. Für jede Probe wird die Messung drei Mal durchgeführt.

Dabei ist eine Alkoholdehydrogenase-Einheit die Enzymmenge, die unter den Testbedingungen bei 366 nm in 100 s eine Extinktionszunahme von 0.1 bewirkt. Zur Bestimmung der Aktivität wurde eine Lösung mit der Konzentration von annähernd 10 - 15 mg Alkoholdehydrogenase in 100 ml demineralisiertem Wasser verwendet.

### 4.3.7 Schütt- und Stampfdichte

Die Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte wurde nach der von der Ph. Eur. 4 vorgegebenen Methode vorgenommen. Dazu wurde ein Stampfvolumeter von Jel Typ STAV 2003 verwendet. Bedingt durch die Größe der Laboranlage können bei der Wirbelschichtgefrieretrocknung nur Materialmengen von 2-3 g produziert werden. Die Ph. Eur. schreibt jedoch ein Pulvervolumen von 250ml zur Bestimmung der Schütt- und Stampfdichte vor. Um trotzdem die entsprechende Prüfung vornehmen zu können wurde ein 25 ml Messzylinder anstelle eines 250 ml Messzylinders verwendet.

Zur Messung wird die Tara des Messzylinders genommen, das partikuläre Gut eingefüllt und das Schüttvolumen abgelesen. Es werden nun 10, 500, 1250 Stampfungen durchgeführt und nach den letzten Stampfungen das Stampfvolumen abgelesen. Der reziproke Wert des Schütt- und Stampfvolumen entspricht der Schütt- bzw. der Stampfdichte.

Der Hausner-Faktor ist der Quotient der Stampfdichte und der Schüttdichte.

### 4.3.8 Porositätsmessung

Die Porosität wurde mit dem Poresizer 9320 der Firma Micromeritics bestimmt. Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Quecksilberintrusion, in der Quecksilber bei zunehmenden Drücken in die Poren einer Pulverschüttung gepresst wird. Dadurch, dass die Oberflächenspannung des Quecksilbers bekannt ist, kann mittels der Washburn-Konstanten zu jedem angefahrenen Druck ein Porendurchmesser berechnet werden.

Für die Messung wird das zu vermessende Gut in ein Pulverpenetrometer mit einem Volumen von 5 cm<sup>3</sup> gefüllt. Die Füllmenge richtet sich nach dem abgeschätzten Schüttvolumen des Pulvers. Ebenfalls muss das Penetrometer nach der Porosität der zu vermessenden Pulver gewählt werden. Das Penetrometer besitzt eine Kapillare, in der sich das Quecksilber für die Intrusion befindet. Die Füllhöhe der Kapillare wird vom Gerät kapazitiv bestimmt. Um eine genügende Genauigkeit bei der Versuchsdurchführung zu erreichen, muss das Quecksilbervolumen in der Kapillare zu mindestens 20 % verbraucht

werden, darf jedoch einen Verbrauch von 90 % nicht überschreiten. Da sowohl interpartikuläre wie intrapartikuläre Poren bei der Messung durch das Quecksilber gefüllt werden, ist dieses zu berücksichtigen. Der Anteil interpartikulärer Poren am Gesamtvolumen des Pulvers beträgt etwa 40 %. Daraus ergeben sich für die Messung der in dieser Arbeit besprochenen Güter Füllmassen des Penetrometers von etwa 100 - 200 mg. Das Volumen des Penetrometers wurde kalibriert. Dieses Volumen welches von den 5 cm<sup>3</sup> abweicht, wird in der anschließenden Messung der Proben von der computergestützten Steuerung berücksichtigt. Zuerst wird in einer Niederdruckkammer (bis etwa 22 psi oder 1.5 bar), anschließend in der Hochdruckkammer der auf der Probe lastende Druck bis auf 30.000 psi (2050 bar) in 50 Schritten erhöht. Dazu wurde eine geometrische Reihe zwischen 20 und 30.000 (Faktor 1.523) berechnet und als Werte für die Druckschritte vorgegeben. Die Stoppzeit, innerhalb derer sich die bei einem feststehenden Druck eingestellte Kapazität nicht ändern darf, wurde auf 10 s eingestellt.

Die erhaltenen Resultate werden in zwei Diagrammen dargestellt. Für die Darstellung wird auf der Abszisse immer die Porengröße aufgetragen, die sich aus dem vom Porosimeter aufgebauten Druck ergibt und auf der Ordinate das Quecksilbervolumen aufgetragen, welches in die Poren eingedrungen ist.

In den erhaltenen Diagrammen lassen sich zwei Maxima erkennen. Das Maximum mit den jeweils größeren Porengrößen ergibt sich aus den interpartikulären Poren, dasjenige mit den kleineren Porengrößen entsteht durch die intrapartikulären Poren. Lediglich letztere können herangezogen werden, um die Porosität der Partikel zu berechnen.

Durch Einsetzen der Gleichungen 4.6, 4.7 und 4.8 ineinander erhält man Gleichung 4.9. Davon sind alle Variablen nun bekannt und es kann direkt die Porosität der Partikel berechnet werden.

$$\epsilon = \frac{V_{\epsilon}}{V_s} \quad (4.6)$$

$$V_s = V_{\epsilon} + V_w \quad (4.7)$$

$V_{\epsilon}$	:	Porenvolumen	[cm <sup>3</sup> /g]
$V_w$	:	wahres Volumen	[cm <sup>3</sup> /g]
$V_s$	:	scheinbares Volumen	[cm <sup>3</sup> /g]
$\rho_w$	:	wahre Dichte	[g/cm <sup>3</sup> ]
$\epsilon$	:	Porosität	[]

$$V_W = \frac{1}{\rho_W} \quad (4.8)$$

$$\epsilon = \frac{V_\epsilon}{V_\epsilon + \left(\frac{1}{\rho_W}\right)} \quad (4.9)$$

$V_\epsilon$	: Porenvolumen	$[\text{cm}^3/\text{g}]$
$V_W$	: wahres Volumen	$[\text{cm}^3/\text{g}]$
$V_S$	: scheinbares Volumen	$[\text{cm}^3/\text{g}]$
$\rho_W$	: wahre Dichte	$[\text{g}/\text{cm}^3]$
$\epsilon$	: Porosität	$\square$

Mithilfe der kumulativen Porengrößenverteilung wurde die Porosität ermittelt. Dazu wird das Porenvolumen der intrapartikulären Poren aus dem kumulativen Intrusionsvolumen ermittelt. Es kann so nun sowohl die Porosität wie auch der mittlere Porendurchmesser berechnet werden. Zur Berechnung des mittleren Porendurchmessers wird das ermittelte Porenvolumen halbiert und auf das Volumen des Anfangspunktes der intrapartikulären Poren addiert. Die zu dem so erhaltenen Volumen korrespondierende Porengröße entspricht dem Median der Porengrößenverteilung.

Es kann nun über die wahre Dichte der Pulver die Porosität der Pulver bestimmt werden.

### 4.3.9 Wahre Dichte

Das wahre Volumen erhält man mittels des reziproken Wertes der wahren Dichte. Diese wurde mittels eines Helium-Druckvergleichspygrometer (Hersteller: Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, USA, Typ: Accu Pyc 1330) bestimmt. Das nominale Zellvolumen der Messzelle betrug 10 ml. Für eine Messung wurde die Zelle mit dem Gut fünfmal gespült. Zur Bestimmung der Dichte werden 5 Messungen durchgeführt und der Mittelwert als die wahre Dichte angenommen.

### 4.3.10 Partikelgrößenmessung

Die Partikelgröße wurde nach dem Prinzip der Laserbeugung mit einem MasterSizer X (Malvern Instruments, Worcestershire, England) gemessen. Es wurde eine Linse mit einer Brennweite von 1000 mm verwendet. Die Probe mit einer Trockendispergiereinheit (MSX64 - Manual Dry Powder Feeder, Malvern Instruments, Worcestershire, England) dem Laserstrahl zugeführt. Etwa 150 mg des Gutes wurden auf die Trockendispergiereinheit aufgegeben

und ohne zusätzliche Dispergierluft der Probenzelle mit einer Messlänge von 10 mm zugeführt.

# Kapitel 5

## Experimenteller Teil

### 5.1 Einfluss verschiedener Parameter auf die Trocknungskinetik

In diesem Abschnitt soll die Kinetik des Gefriertrocknungsprozesses in der Wirbelschicht unter verschiedenen variablen Parametern betrachtet werden. So soll eine Abschätzung über die Wahl geeigneter Prozessparameter und Produktparameter bei der Wirbelschichtgefriertrocknung ermöglicht werden. Zusätzlich sollen die beschriebenen Experimente der Bewertung des Verfahrens gegenüber der klassischen Vakuumgefriertrocknung dienen.

#### 5.1.1 Einfluss der Partikelgröße

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der Partikelgröße auf die Trocknungskinetik diskutiert. Ziel soll es dabei sein den Einfluss der Partikelgröße auf die Trocknungskinetik abzuschätzen. Dieses soll unter den Schwerpunkten einer möglichst effektiven Trocknung mit geringem Luftmengenverbrauch (also hoher Luftsättigung) und einer möglichst schnellen Trocknung geschehen. Optimale Partikeldurchmesser sollen so gefunden werden. Der Feststoffgehalt der Ausgangslösung für die Experimente beträgt 10 %. Als Feststoff wurde Trehalose gewählt. Aus jeder der in Abschnitt 4.1.2 beschriebenen Fraktion wurden 30 g sprüherstartetes Produkt entnommen und in die Trocknungskammer überführt. Alle Trocknungen fanden bei  $-32.5^{\circ}\text{C}$  statt.

In Abbildung 5.1 ist die Kinetik von drei Partikelgrößenfraktionen gezeigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Partikel kugelförmig sind und die Verteilung einer Normalverteilung folgt. In der Trocknungskinetik ist nur die Primärtrocknung gezeigt, da es sich um reine Zuckerpartikel, bestehend aus 10 % Trehalose, handelt und diese gegen Ende der Trocknung starke Elektro-



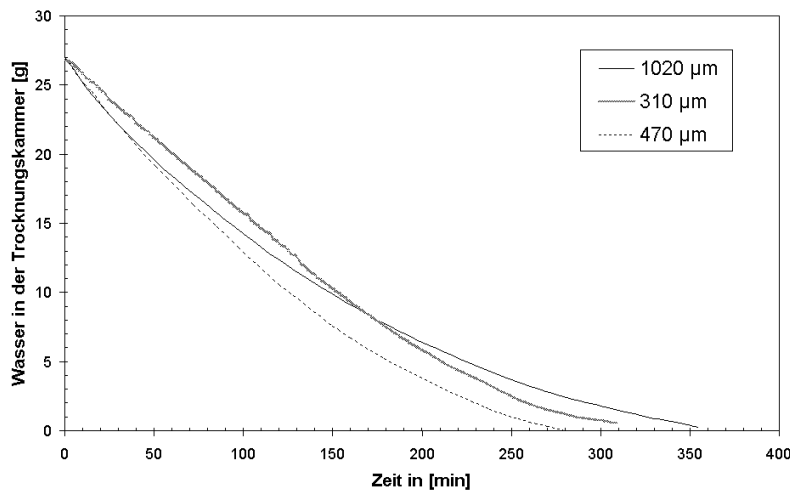


Abbildung 5.1: Trocknungskinetik verschiedener Partikelgrößen

statik zeigen, so dass eine weitere Fluidisation unmöglich ist. Das erhaltene Produkt wurde nach der Trocknung vermessen und darüber die mittlere Teilchengröße bestimmt.

Es ist zu sehen, dass die Trocknung der 1020  $\mu\text{m}$  grossen Partikel die längste Gesamttrocknungszeit benötigt. Eine kürzere Zeit benötigen 310  $\mu\text{m}$  grosse Partikel. 470  $\mu\text{m}$  große Partikel trocknen in der kürzesten Gesamtzeit. Die Trocknungsgeschwindigkeiten verändern sich jedoch während der Trocknung. Die beiden Chargen mit den größten Partikeldurchmessern trocknen zu Beginn deutlich schneller als die 310  $\mu\text{m}$  durchmessenden Partikel. Die Trocknungsgeschwindigkeit der 1020  $\mu\text{m}$  großen Partikel nimmt jedoch im ersten Drittel der Trocknung sehr stark ab, so dass die Restfeuchte der 310  $\mu\text{m}$  großen Partikel nach etwa zwei Drittel der Trocknungszeit schon geringer ist. Die Trocknungsgeschwindigkeit 470  $\mu\text{m}$  großer Partikel ist zwei Drittel der Trocknungszeit gleich schnell beziehungsweise schneller als die der 310  $\mu\text{m}$  großen Partikel. Trotzdem ist die Gesamttrocknungszeit letztendlich am kürzesten.

Die verwendete Luftmenge wurde so eingestellt, dass bei allen Partikelgrößen die gleiche Betthöhe der Strahlschicht erreicht werden konnte.

Basierend auf der Wasserdampfdiffusion nach Stefan aus Abschnitt 2.1.3.2 ergeben sich folgende Abhängigkeiten für die Trocknung unterschiedlich großer Partikel:

1. Eine Versuchsprobe definierter Masse von großen Partikeln hat eine kleinere Oberfläche, an der der Gasaustausch stattfindet, als die gleiche

Masse einer Versuchsprobe kleinerer Partikel. Dieses verlangsamt die Trocknungsgeschwindigkeit, da eine kleiner Fläche zum Gasaustausch zur Verfügung steht.

2. Im Laufe der Trocknung wandert der Trocknungsspiegel der Partikel nach innen. Die für den Wasserdampf mit fortschreitender Trocknung zu überwindende Strecke, wird bei großen Partikeln länger. Dieses führt zu einem erhöhten Diffusionswiderstand, der die Trocknungsgeschwindigkeit vermindert.
3. Große Partikel können bei höheren Luftgeschwindigkeiten immer noch fluidisiert werden. Dieses kann die Trocknungsgeschwindigkeit erhöhen, wenn der limitierende Faktor die Luftsättigung ist.
4. Die durch die fortschreitende Trocknung entstehende trockene Schale um den Einzelpartikel wirkt als Isolator und verhindert eine Wärmeleitung zur Sublimationsfront.

Da nach der Stefan'schen Dampfdiffusion die Oberfläche eine grosse Rolle spielt, ist in Abbildung 5.2 die Sublimationsrate normiert auf die Oberfläche aufgetragen.

Dort zeigt sich, dass die Sublimationsrate bezogen auf die Oberfläche von  $1020 \mu\text{m}$  am größten ist, während die Sublimationsrate der kleinsten Partikel die geringsten Sublimationsraten zeigt. Dieses steht im Widerspruch zu den Trocknungskinetiken aus Abbildung 5.1. Durch die gleiche Einwaage aller Partikelgrößenfraktionen nimmt die Oberfläche der Chargen mit zunehmender Partikelgröße ab. Eine kleinere Oberfläche sollte aber nach der Stefan'schen Dampfdiffusion eine geringere Sublimationsrate aufweisen, als die wesentlich größere Oberfläche kleiner Partikel. Dieses lässt den Schluss zu, dass die Dampfdiffusion hauptsächlich durch die Luftsättigung gesteuert wird und damit die Sublimationsraten beeinflusst. Dieses gilt generell für alle Partikelgrößenfraktionen. Es soll weiter die Luftsättigung während der Trocknung genauer betrachtet werden.

Die Trocknung der  $310 \mu\text{m}$  Teilchengrößenfraktion wird, wie in Abbildung 5.3 deutlich, durch eine nahezu vollständige Beladung der Trocknungsluft bestimmt. Eine mögliche Beschleunigung der Trocknung dieser Teilchengrößen ist nur über eine Erhöhung des Luftdurchsatzes möglich. Da jedoch bei der Trocknung in der Wirbelschicht ebenfalls auch der Fluidisationszustand berücksichtigt werden muss, kann nur eine bestimmte Luftmenge pro Zeiteinheit durch das Pulverbett geleitet werden, andernfalls würde es zum Austrag der Partikel aus der Wirbelschicht kommen. Dieses vermindert die Trocknungsgeschwindigkeit. Daraus folgt, dass ein Optimum der Gesamttrocknungszeit mit dieser Partikelgröße noch nicht erreicht ist. Eine mögliche

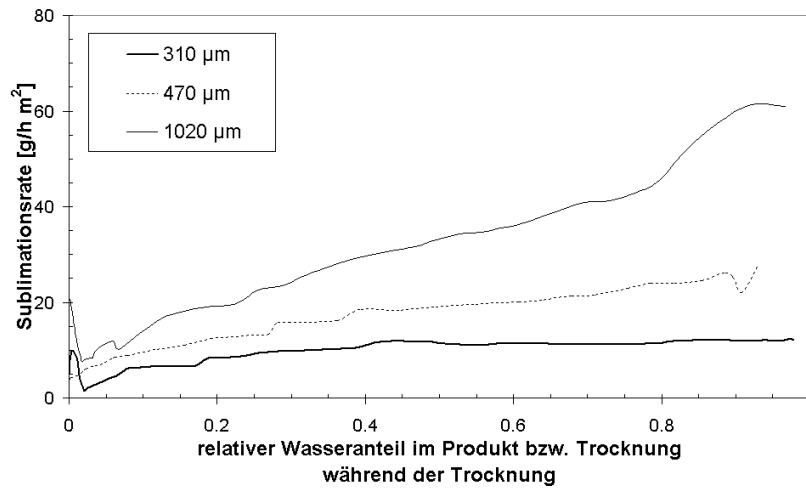


Abbildung 5.2: Sublimationsrate im Verlauf der Trocknung, normiert auf die Partikeloberfläche

Beschleunigung der Trocknung ist also nur über eine Partikelvergrößerung möglich, da in diesem Fall die Partikel mit einer höheren Trocknungsluftmenge fluidisiert werden können. Hinsichtlich der Nutzung der Luft zeigt sich, dass möglichst kleine Partikelgrößen gewählt werden müssen. Diesem ist allerdings eine Grenze gesetzt, da sich sehr kleine Partikel nicht mehr über die gesamte Trocknungszeit fluidisieren lassen. Mit Luftsättigungen bei 95 % ist jedoch schon bei 310  $\mu\text{m}$  großen Partikeln eine hohe Nutzung der Luft erreicht, die wenig Spielraum für eine weitere Optimierung offenlässt.

Bei der Trocknung mittlerer Teilchengrößen (470  $\mu\text{m}$ ) kann das Gut mit einer höheren Luftmenge fluidisiert werden, da die Sinkgeschwindigkeit dieser Partikel größer ist. So kann mehr Luft durch das Pulverbett geleitet werden, als bei kleineren Partikeln. Der Wasserdampf kann effektiver abtransportiert werden, und dementsprechend ist die Trocknungsgeschwindigkeit höher als bei kleinen Partikelgrößen. In Abbildung 5.3 ist die Luftsättigung gegen den Wassergehalt im Produkt aufgetragen. Dort ist zu sehen, dass die Luftsättigung mittlerer Partikelgrößen (470  $\mu\text{m}$ ), obwohl sie schneller trocknen als kleine Partikelgrößen, eine geringere Luftsättigung in der Abluft aufweisen. Allein die höheren Luftmengen führen zu einer schnelleren Trocknungskinetik. Aufgrund der gegenüber 310  $\mu\text{m}$  großen Partikeln im Laufe des Trocknungsprozesses verminderten Luftsättigung kann daraus geschlossen werden, dass entweder der Wärmeübergang sinkt oder der Diffusionswiderstand für die Diffusion des Wasserdampfes aus dem Partikel im Laufe der Trocknung

ansteigt.

Tatsächlich nimmt der Diffusionswiderstand bei der Trocknung stetig zu. Die verminderte Luftsättigung läßt sich damit erklären, dass der Trocknungsspiegel sich von Anfang an in den Partikel zurückzieht. Für die Erklärung ist eine vereinfachte Form der Stefan'schen Dampfdiffusion in Gleichung 5.1 dargestellt. Diese vereinfachte Form gilt beim Vergleich verschiedener Partikelgrößen, bei gleichem Systemdruck und gleicher Temperatur. Beides ist bei den hier durchgeführten Experimenten gegeben.

Die für die Wasserdampfdiffusion weitere Strecke, die umgekehrt proportional in den Massenstrom  $M_D$  eingeht, führt zu einem Diffusionswiderstand, der aus einer reduzierten Sublimationsmenge resultiert. Dieses würde zu einem linearen Abfall der Luftsättigung führen. Der Trocknungsspiegel zieht sich jedoch am Anfang langsam, später schneller in das Gut zurück. Der Grund dafür liegt darin, dass das Volumen zur Mitte hin immer kleiner wird. Pro sublimierte Masse Wasser verlängert sich dadurch der Weg für die Wasserdampfsublimation exponentiell.

$$M_D = \epsilon \cdot A \cdot b \cdot \frac{\Delta p}{s} \quad (5.1)$$

$M_D$	: Massenstrom	[kg/s]
$\epsilon \cdot A$	: gesamter Porenquerschnitt	[ $m^2$ ]
$A$	: Partikeloberfläche	[ $m^2$ ]
$\epsilon$	: Porosität	[]
$b$	: Bewegungsbeiwert	[s]
$s$	: Länge der Poren	[m]
$\Delta p$	: Druckgefälle des Dampfes	[Pa]

Eine mögliche Erklärung ist auch die Isolationsschicht des trockenen Produktes, welche sich um den Eiskern im Laufe der Trocknung bildet. Diese tritt auf, da es in der Wirbelschichtgefrieretrocknung keinen ersten Trocknungsabschnitt gibt, in dem das Lösungsmittel zu Oberfläche wandern kann. So zieht sich der Trocknungsspiegel von Beginn an in das Gut zurück. Während gefrorene Lösungen eine Wärmeleitfähigkeit von 1.11 bis 1.75 W/K·m aufweisen, hat die trockene Schicht nur noch eine Wärmeleitfähigkeit von 0.0164 bis 0.0806 W/K·m [OETJEN 1997]. Dieser Unterschied von einer hundertmal kleineren Wärmeleitfähigkeit kann zur Folge haben, dass nicht mehr ausreichend Wärme zur Sublimation des Eises an der Trocknungsfrent zu Verfügung steht. Dementsprechend sinkt die Sublimationsgeschwindigkeit und eben auch die Luftsättigung.

Bei großen Partikeln (1020  $\mu\text{m}$ ) ist dieser Effekt der verminderten Wasserdampfdiffusion und der geringeren Wärmeleitung zum Trocknungsspiegel

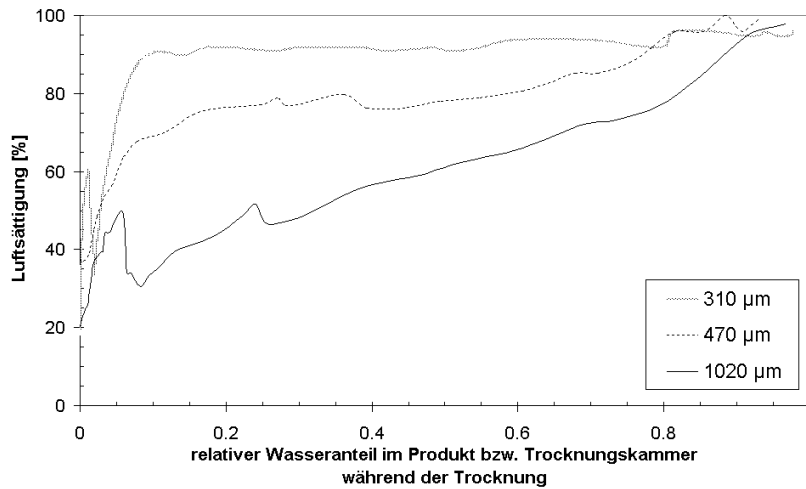


Abbildung 5.3: Sättigung der Abluft verschiedener Partikelgrößen, aufgetragen gegen den relativen Wassergehalt im Produkt.

noch deutlicher zu beobachten. In der Trocknungskinetik ist die Trocknung großer Partikel am längsten. Trotz sehr hoher Luftgeschwindigkeiten und folglich hohem Luftmassenfluss kann die Trocknung nicht weiter beschleunigt werden, da der Widerstand für den Wasserdampf zu groß wird. Selbst durch einen höheren Luftmassenstrom kann die Trocknungsgeschwindigkeit nicht weiter beschleunigt werden, da die Sublimationsgeschwindigkeit aus den beiden oben genannten Gründen zu gering wird.

Beide Mechanismen, sowohl der Diffusionswiderstand als auch die verminderte Wärmeleitung zur Trocknungsfrost, führen zu einer geringeren Sättigung der Abluft und lassen sich nicht voneinander trennen. Bei der Trocknung großer Teilchengrößen spielt der Diffusionswiderstand sowie die Wärmeleitung die geschwindigkeitsbestimmende Rolle. Bei kleineren Partikeln ist dieses hauptsächlich die Luftmenge.

Höchste Sublimationsgeschwindigkeiten lassen sich im Bereich von 470  $\mu\text{m}$  finden. Für möglichst effektive Trocknung muss die Teilchengröße so weit wie möglich verringert werden, wobei der kleinsten Teilchengröße eine Grenze durch die Luftgeschwindigkeit gesetzt ist. Diese Mindestgröße resultiert daher, dass die Partikel während der Trocknung Gewicht verlieren und dadurch im letzten Abschnitt der Trocknung nur wesentlich geringere Luftgeschwindigkeiten verwendet werden können als zu Beginn. Unterhalb der Teilchengröße von 200  $\mu\text{m}$  ist eine Fluidisierung im letzten Drittel der Primärtrocknung bzw. in der Sekundärtrocknung entweder durch Agglomera-

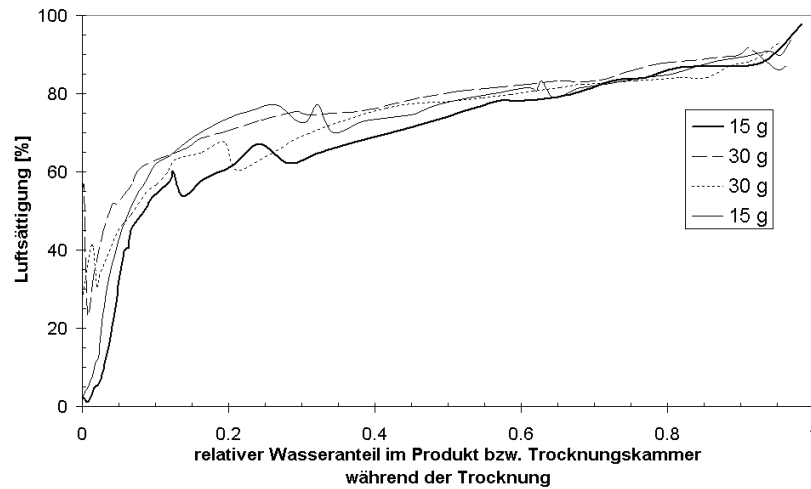


Abbildung 5.4: Sättigung der Abluft bei zwei unterschiedlichen Chargengrößen (Partikelgröße  $470 \mu\text{m}$ )

tion nicht mehr möglich, oder die Luftmengen müssen derart reduziert werden, dass der Restwassergehalt nur in nicht mehr sinnvollen Trocknungszeiten entfernt werden kann.

### 5.1.2 Einfluss der Chargengröße

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob eine Vergrößerung der Charge zu Vorteilen hinsichtlich der Trocknungskinetik führen kann. Nach dem Stefan'schen Diffusionsgesetz für den Stofftransport hängt die Sublimationsrate direkt von der Oberfläche ab, die für die Sublimation zur Verfügung steht. Deshalb wird erwartet, dass die Luftsättigung der Trocknungsluft zunimmt, sobald sich mehr Partikel in einer Charge befinden beziehungsweise die Partikel kleiner sind und damit eine größere spezifische Oberfläche aufweisen. Diese kann nicht nur durch Verkleinerung der Partikel, sondern auch durch Vergrößerung der Charge erreicht werden. Dazu sind verschiedene Chargen getrocknet worden. Diese hatten eine Partikelgröße von  $470 \mu\text{m}$  und einen Feststoffgehalt von 10 sowie 20 %. Als Hilfsstoff wurde Trehalose gewählt. Die Sprüherstarrung und Klassierung erfolgte wie unter Abschnitt 4.1.2 beschrieben.

Da bei der Trocknung von Partikelgrößen von  $310 \mu\text{m}$  und 10 % Feststoffgehalt die Trocknungsluft nahezu vollständig gesättigt ist (wie in Abschnitt 5.1.1), wurden Trocknungen durchgeführt, die eine Sättigung der Luft nicht

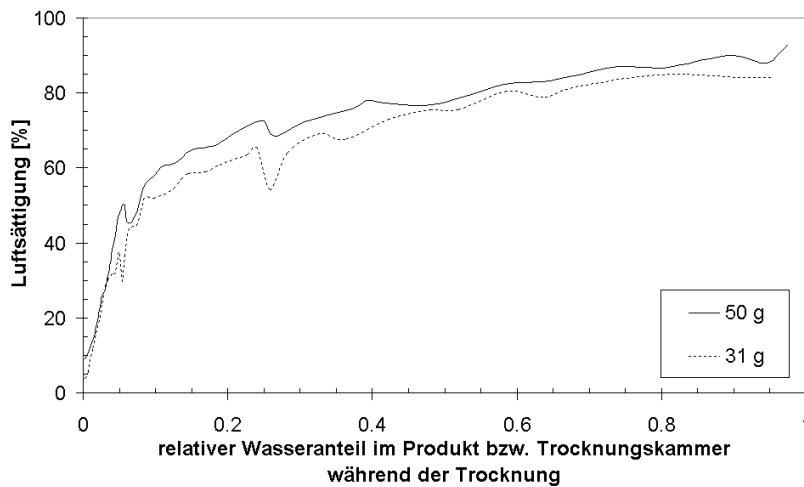


Abbildung 5.5: Sättigung der Abluft bei zwei unterschiedlichen Chargengrößen mit 20 % Feststoffgehalt.

voraussetzen und dadurch eine Steigerung der Sättigung der Luft möglich ist. Dazu wurden zuerst vier Chargen mit einem Feststoffgehalt von 10 % und einer Teilchengröße von  $470 \mu\text{m}$  gewählt und getrocknet. Die Luftsättigungen dazu sind in Abbildung 5.4 gezeigt. Die Sättigungskurven stellen jedoch hinsichtlich der Abluftsättigung kein einheitliches Bild dar.

Nach der Stefan'schen Diffusion kann die Trocknung durch einen zu hohen Wasseranteil in der Trocknungsluft verlangsamt sein. So kann es möglich sein, dass sich aufgrund des hohen Wasseranteils die Luftsättigung nur unwesentlich steigern lässt. Um dieses genauer abzuklären, wurden zwei Chargen mit erhöhtem Feststoffgehalt der Ausgangslösung gewählt, in denen die Luftsättigung wesentlich geringer ist, als bei Partikeln mit kleinerem Feststoffgehalt. Der erhöhte Diffusionswiderstand für den Wasserdampf führt dort zu geringeren Abluftsättigungen. Es wird erwartet, dass die Oberfläche, die für die Trocknung zu Verfügung steht, einen stärkeren Einfluss auf die Abluftsättigung hat als bei kleineren Partikeln.

In Abbildung 5.5 ist die Trocknung von zwei Chargen mit einem Feststoffanteil von 20 % und einer Partikelgröße von  $470 \mu\text{m}$  aufgetragen. Hinsichtlich der Chargengröße lässt sich ein Unterschied in der Luftsättigung im Gegensatz zu dieser bei 10 % Feststoffgehalt ausmachen.

Hinsichtlich der Trocknung der unterschiedlichen Chargengrößen mit 10 % Feststoffgehalt lässt sich aus den Sättigungskurven kein deutlicher Schluss ziehen. Offensichtlich wird hier schon die maximale Sublimationsrate bei ei-

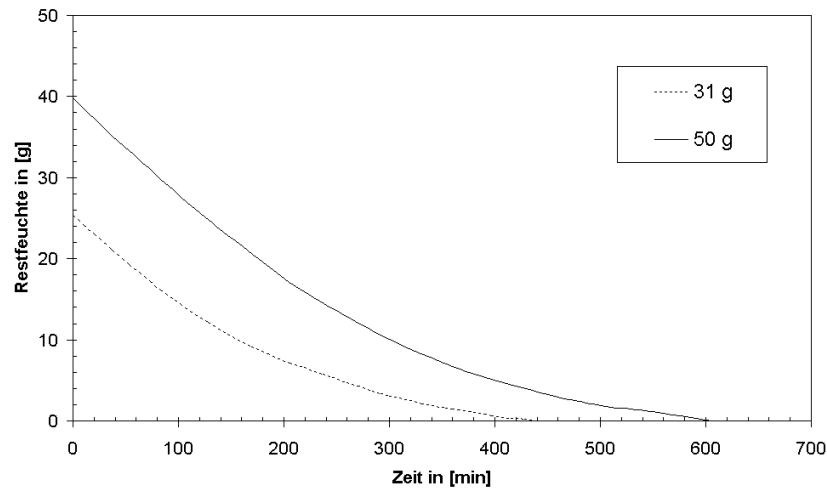


Abbildung 5.6: Trocknungskinetiken der Trocknungen zweier unterschiedlichen Chargengrößen mit 20 % Feststoffgehalt

ner Chargengröße von 15 g Produkt in der Trocknungskammer erreicht. Nach dem Stefan'schen Diffusionsgesetz ist die Sublimationsrate bei einer hohen Sättigung der Trocknungsluft langsamer, so dass die Sättigung durch eine Vergrößerung der Charge verbessert werden kann.

Bei der Trocknung zwei verschiedener Chargengrößen bei der große Widerstände der vollständigen Luftsättigung entgegenstehen, konnte eine effektivere Nutzung der Trocknungsluft gefunden werden. Die Gesamttrocknungszeit verlängert sich erwartungsgemäß aufgrund des höheren Wassergehaltes in der Trocknungskammer. Diese ist in Abbildung 5.6 gezeigt. Es lässt sich bei der Analyse der Trocknungskinetik die Tendenz erkennen, dass die kleinere Charge verhältnismäßig langsamer trocknet als die Charge mit dem höheren Wassergehalt. Um dieses erklären zu können ist in der Abbildung die Luftsättigung gegen den Wassergehalt im Produkt aufgetragen. Es zeigt sich, dass im Mittel die Luftsättigung der kleineren Charge über dem Trocknungsspiegel geringer ausfällt als bei der größeren. Im Laufe der Trocknung nimmt die Sättigung der Luft kontinuierlich ab. Durch eine größere Oberfläche, die von den Partikeln zur Verfügung gestellt wird, lässt sich die Luftsättigung weiter steigern. Die Steigerung der Luftsättigung und damit aus energetischen Gründen erwünschten Effekt ist jedoch gering.

Deutlicher ist die Verlängerung der Trocknungszeit durch eine größere Charge und damit auch größere Wassermenge in der Trocknungskammer. Durch die Wahl der Chargengröße kann so der Trocknungsprozess flexibel in



Arbeitsabläufe eingepasst werden. Es muss jedoch auch in Betracht gezogen werden, dass längere Trocknungszeiten wahrscheinlich zu einem größeren Abrieb der Partikel führen. Hinsichtlich der Produktausbeute sind also möglichst kurze Prozesszeiten zu bevorzugen.

### 5.1.3 Einfluss der Porosität auf die Trocknung

Durch die Veränderung der Konzentration des Feststoffes in der Ausgangslösung lässt sich die Porosität der nach der Trocknung erhaltenen Pulvern verändern. Die Effekte, die durch eine Veränderung des Feststoffgehaltes der Ausgangslösung auftreten, sollen in diesem Abschnitt diskutiert werden. Während der Feststoffzusatz in der Ausgangslösung bei der klassischen Gefriertrocknung oftmals nur der Stabilisierung des Arzneistoffes dient und durch die geringen Arzneistoffmengen auch die einzige Möglichkeit darstellt überhaupt ein sichtbares Produkt zu erhalten, hat dieser in der Wirbelschichtgefriertrocknung eine prozessrelevante Bedeutung. Eine ausreichende Menge an Feststoff ist nötig, um den Partikel in seiner Form zu stabilisieren. Darüberhinaus beeinflusst der Feststoffanteil in der Ausgangslösung die Trocknungskinetik, da er die Porosität der Partikel verändert.

In der Wirbelschicht treten im Laufe der Trocknung mechanische Kräfte auf, die in der klassischen Vakuumgefriertrocknung ganz fehlen. Um deshalb die Stabilität der Partikel im Laufe des Prozesses zu gewährleisten, muss ein höherer Feststoffanteil gewählt werden, um den Verlust des Produktes durch Abrieb zu minimieren, sowie eine Fluidisierbarkeit zu gewährleisten. Durch einen höheren Feststoffgehalt lässt sich die Ausbeute erwartungsgemäß verbessern. Dieses wird in Abschnitt 5.1.3.2 gesondert behandelt. Höhere Feststoffgehalte in der Ausgangslösung führen jedoch zu geringeren Sublimationsraten und damit zu einer geringeren Nutzung der Trocknungsluft. Diese kommt in erniedrigten Luftsättigungen zum Ausdruck. Damit die Trocknung ihre hohe Effektivität beibehält, muss das Optimum zwischen Feststoffgehalt und effektiver Trocknung gefunden werden.

Für die Trocknungsexperimente wurden vier Lösungen mit unterschiedlichen Feststoffkonzentrationen hergestellt. Als Hilfsstoff wurde Trehalose verwendet und die Fraktion mit einer Teilchengröße von  $470 \mu\text{m}$  gewählt.

In der Abbildung 5.8 wird die Trocknungskinetik verschiedener Feststoffgehalte gezeigt. Gleich gehalten sind die Parameter Hilfsstoff, Partikelgröße, Trocknungstemperatur und -soweit möglich- die Luftgeschwindigkeit. Die Chargengröße ist für jedes Experiment angepasst worden, so dass sich die gleiche Wassermenge für jeden Trocknungsprozess ergibt. Dabei zeigt sich, dass Partikel mit einem Feststoffgehalt von 5 % in der Ausgangslösung am schnellsten trocknen. Da Bruchstücke von Partikeln an den Filter ausgetragen

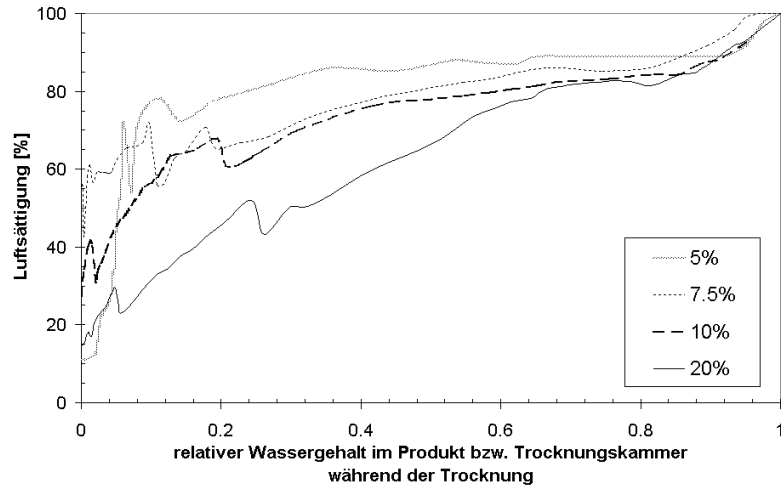


Abbildung 5.7: Luftsättigung bei verschiedenen Feststoffanteilen (Partikelgröße  $470 \mu\text{m}$ )

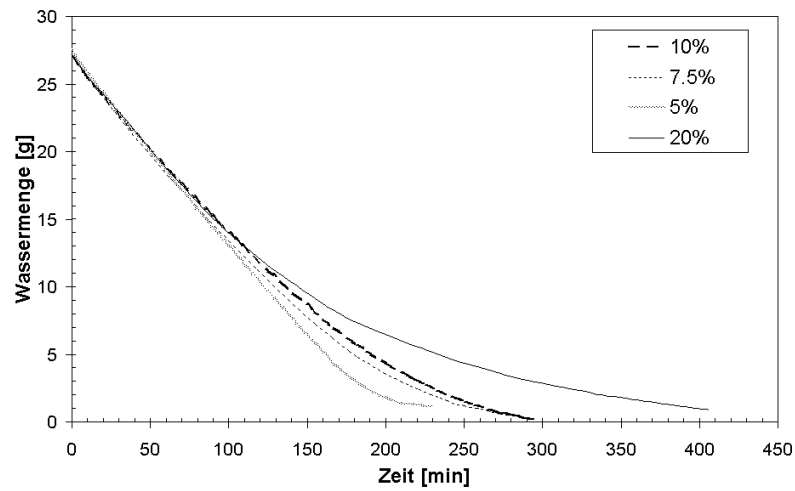


Abbildung 5.8: Zeitdauer der Trocknung verschiedener Feststoffgehalte (Partikelgröße  $470 \mu\text{m}$ )

werden oder an den auftretenden Turbulenzen im unteren Bereich die sehr leichten Partikel an der Seite anliegen, endet die Primärtrocknung schon bei einem Restwassergehalt von 1.5 g im Produkt. Die Trocknungszeit ist jedoch die kürzeste im Vergleich zu den übrigen Chargen. Die Chargen mit den höheren Feststoffgehalten zeigen, dass die Trocknungsgeschwindigkeit bei zunehmendem Feststoffgehalt abnimmt. Die Trocknungskinetik der Charge mit 7.5 % und 10 % Feststoffgehalt ist nahezu gleich und die Gesamttrocknungszeit ist ebenfalls identisch. Die Trocknungskinetik der Partikel aus einer Lösung mit 20 % Feststoffgehalt ist deutlich langsamer als die der Chargen mit geringeren Feststoffkonzentrationen.

Der Effekt der sinkenden Luftsättigung ist auf die abnehmende Porosität der Partikel zurückzuführen, was zu einem höheren Wasserdampfdiffusionswiderstand führt.

Ausgehend von einem Körper mit parallelen Poren gilt die in vereinfachte Gleichung für die Stefan'sche Dampfdiffusion aus Abschnitt 5.1 auf Seite 84.

Aus dieser Gleichung geht hervor, dass die Porosität direkt proportional in den Massenstrom eingeht. Dadurch verringert sich die Trocknungsgeschwindigkeit. Zusätzlich geht die Porenlänge umgekehrt proportional in den Massenstrom ein. Der Bewegungsbeiwert ist für alle Partikel gleich, weil es sich in allen Fällen um eine Diffusion von Wasserdampf handelt. Da sich der Trocknungsspiegel am Anfang langsam und zum Ende hin schneller in das Gutsinnere zurückzieht, wird die Trocknung mit abnehmender Feuchte exponentiell langsamer. Gleichzeitig ändert sich das Druckgefälle des Wasserdampfes in der Pore, da diese im Laufe des Prozesses länger wird. Während der Wasserdampfdruck an der feuchten Grenzschicht dem der Temperatur entspricht, wird er nach außen hin linear kleiner.

Zur Interpretation der Trocknungskinetiken soll der Verlauf der Luftsättigung aus der Abbildung 5.7 herangezogen werden. Bei Chargen mit einem Feststoffgehalt von 5 % zeigt sich, dass die Luft nahezu die gesamte Trocknungszeit über vollständig gesättigt ist. Die Partikel werden während der Trocknung jedoch zerrieben. Nach Öffnung der Trocknungsanlage konnten nur noch Bruchstücke vorgefunden werden. Diese Bruchstücke wurden zum Teil zum Filter ausgetragen, zum anderen Teil legten sie sich im konischen Teil der Anlage an die Wandungen, da dort ein Strömungsabriss auftritt, auf den sehr leichte Partikel sensibler reagieren. Es konnte also kein Produkt erhalten werden. Durch den Abrieb der Partikel verkürzt sich die Diffusionsstrecke für die Wassermoleküle, was zu der effektiven Trocknung führt. Zusätzlich ist die Porosität dieser Partikel sehr hoch. Diese hohe Porosität ist direkt proportional zum Massenstrom des Wasserdampfes, so dass eine Verringerung der Porosität zu höheren Diffusionsgeschwindigkeiten führt.

Die Trocknungen von Chargen mit 7.5 bzw. 10 % Feststoffgehalt wei-

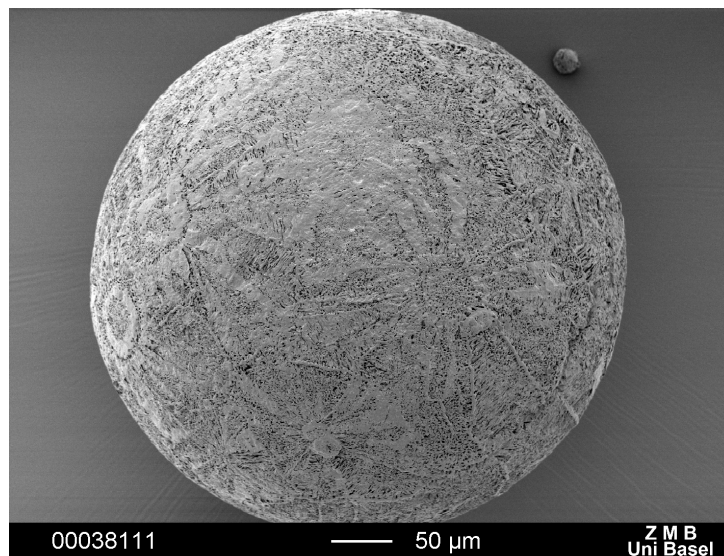
sen eine ähnliche Sättigung der Trocknungsluft auf. Jedoch lässt sich ein geringfügiger Unterschied in der Luftsättigung feststellen. Der Grund dafür liegt in der nur gering unterschiedlichen Porosität.

Ein deutlich anderer Verlauf zeigt sich bei Partikeln aus einer Lösung mit einem Feststoffgehalt von 20 %. Bis zu einem relativen Wassergehalt von 0.7 ist die Sättigung der Abluft vergleichbar mit der der Chargen mit geringerem Feststoffgehalt. Anschließend fällt die Sättigung der Abluft stark ab. In der Trocknungskinetik äußert sich dieses in einer gegen Ende stark verminderten Trocknungsgeschwindigkeit. Eine Verringerung der Porosität und der Porenfläche sorgen für eine geringere Trocknungsgeschwindigkeit. Zum einen ist die Porosität gegenüber den anderen dargestellten Chargen etwa halb so groß, zum anderen konnte in der Messung der Porosität der Partikel ein etwas kleinerer Durchmesser der Poren wie in Tabelle 5.1 auf Seite 97 dargestellt ist, ermittelt werden. Das äußert sich ebenfalls in einem verminderten Massentransport, da die Porenfläche kleiner wird. Bis zum relativen Wassergehalt von 0.7 ist praktisch kein Porenwiderstand ( $\frac{\Delta p}{s}$ ) vorhanden, da es sich nur um die Trocknung der äußeren Schichten handelt. Die Trocknung ist dort nur vom Wärmeübergang zwischen Luft und Trocknungsgut abhängig. Mit zunehmendem Trocknungsgrad steigt der Diffusionswiderstand sowie fällt die Wärmeleitung zur Sublimationsfront, so dass auch die Porosität und die Porenoberfläche die Trocknungsgeschwindigkeit vermindern. Durch mehrere Faktoren fällt so die Luftsättigung der Abluft und damit auch die Trocknungsgeschwindigkeit ab.

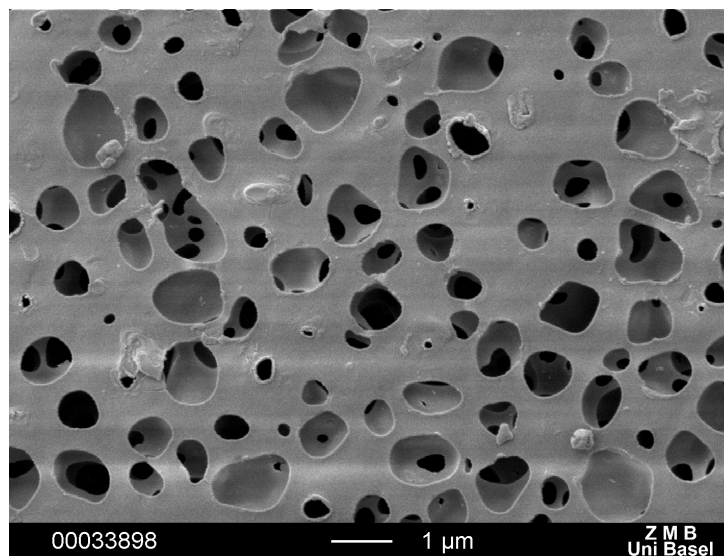
Zur Veranschaulichung der Oberflächenstruktur, sowie der Porosität wurden von Dextran-, sowie von Mannitolpartikeln Rasterelektronenmikroskop-Aufnahmen gemacht. Diese sind in Abbildung 5.9 und 5.10 abgebildet. Deutlich ist dort die hohe Porosität und große Porenfläche zu erkennen.

### 5.1.3.1 Bestimmung der Porosität

Um die Porosität sowie die Größe der Poren genauer zu quantifizieren wurde eine Porositätsbestimmung mittels Quecksilberporosimetrie, wie in Abschnitt 4.3.8 auf Seite 76 beschrieben, durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Porosität der trockenen Partikel mit dem Feststoffgehalt der Ausgangslösung eingestellt werden kann, da der Wasseranteil der Lösung nahezu vollständig als Eis in Form von Kristallen ausfriert. Wasser kann nur bei tiefen Temperaturen ( $-130^{\circ}\text{C}$ ) selbst als Glas vorliegen. Dieses ist umfassend bei Oetjen [OETJEN 1997] beschrieben. Unterhalb von  $-60^{\circ}\text{C}$  liegen Eiskristalle vollständig hexagonal vor. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der Wasseranteil nicht nur für die Porosität der getrockneten Partikel verantwortlich ist, sondern das auch die Porengröße durch die Größe, der während

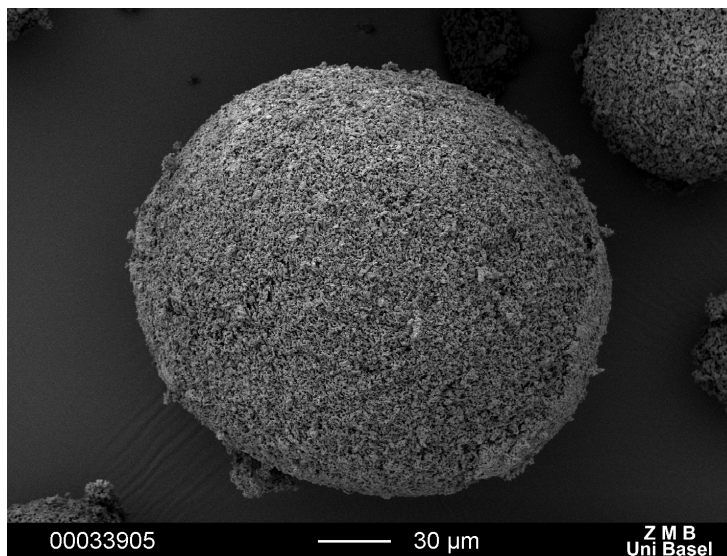


(a) Übersichtsaufnahme eines amorphen Dextranpartikels

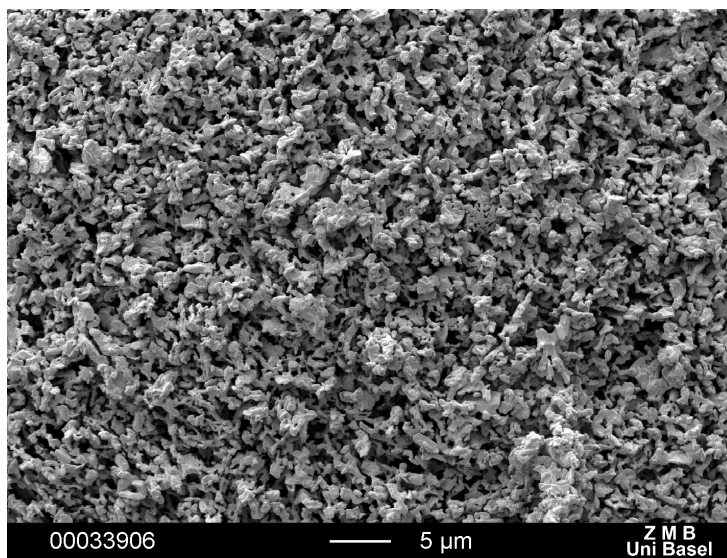


(b) Oberflächenstruktur eines Dextranpartikels

Abbildung 5.9: Rasterelektronenmikroskopaufnahme eines amorphen Dextranpartikels



(a) Histogramm



(b) Durchgang

Abbildung 5.10: Rasterelektronenmikroskopaufnahme eines kristallinen Mannitolpartikels

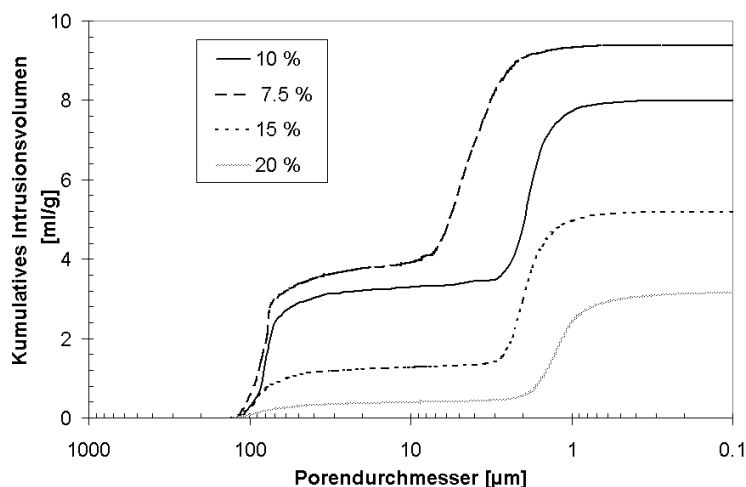


Abbildung 5.11: Kumulatives Intrusionsvolumen

des Erstarrungsprozesses gebildeten Eiskristalle, bestimmt wird.

Zur Herstellung der für die zur Messung der Porosität benötigten Partikel, wird eine entsprechende Menge Feststoff (Trehalose oder Dextran) eingewogen. Um die Elektrostatik vollständig zu vermeiden wurde  $\alpha$ -Chymotrypsin als Antistatikum zugesetzt, da es bei der Messung der Porosität auf einen amorphen Feststoffzustand ankommt. Dieser kann nur durch vollständig trockene Partikel garantiert werden. Eine Kristallisierung würde die Porengrößenverteilung verändern. Die Partikel wurden anschließend vollständig getrocknet.

Eines der Diagramme zeigt für das kumulative Porenvolumen, wie in Abbildung 5.11, und eines für das jeweilige Intrusionsvolumen zwischen zwei Schritten der Druckerhöhung (Bild 5.12). Bei dem Intrusionsvolumen handelt es sich dabei mathematisch um die Ableitung des kumulativen Porenvolumens.

Ausgehend vom Intrusionsvolumendiagramm lassen sich bei allen Messungen zwei Maxima erkennen. Ein Maximum befindet sich zwischen 100 - 30  $\mu\text{m}$  Porengröße. Das Porenvolumen dieser Porengrößen bezieht sich auf die interpartikulären Poren. Poren dieser Größe befinden sich nicht in den Partikeln, was mittels Elektronenmikroskop in Abbildung 5.9 auf Seite 93 verifiziert werden konnte. Zwischen 10 und 0,5  $\mu\text{m}$  befindet sich ein zweites Maximum, welches als die intrapartikulären Poren identifiziert werden konnte. Zur Bestimmung der Porosität der Einzelpartikel wurde dieses Maximum gewertet. Im Intrusionsvolumendiagramm (Abbildung 5.12) wird der Anfang

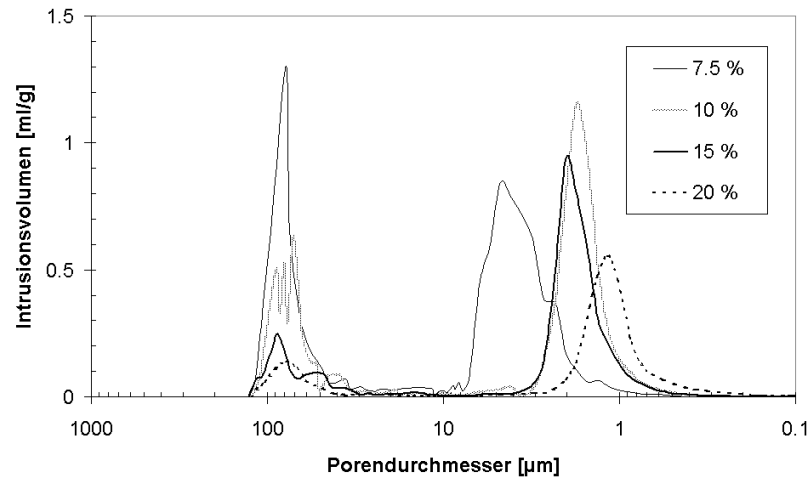


Abbildung 5.12: Intrusionsvolumen

und der Endpunkt des intrapartikulären Porenvolumens bestimmt. Im Diagramm des kumulativen Intrusionsvolumen kann nun das intrapartikuläre Porenvolumen abgelesen werden ( $V_e$ ). Über die Gleichung 4.6 auf Seite 77 errechnet man nun mittels wahrer Dichte die Porosität der Einzelpartikel.

In der Abbildung 5.12 sind die Kurven unterschiedlicher Feststoffgehalte aufgetragen. Hier erkennt man einen Unterschied in der Porengrößenverteilung der unterschiedlichen Pulver. Während die Porengrößenverteilung von 10, 15 und 20 % und sich die mittlere Porengröße etwa bei  $1 \mu\text{m}$  befindet, ist sie bei 7,5 % zu größeren Porendurchmessern verschoben und deutlich breiter als die der Vergleichschargen.

Um den Eindruck, der sich aus dem Intrusionsvolumendiagramm ergibt, weiter zu präzisieren, wurde mithilfe des Diagramms in Abbildung 5.11 die Porosität ermittelt. Dazu wird das Porenvolumen der intrapartikulären Poren aus dem kumulativen Intrusionsvolumen ermittelt. Es kann so nun sowohl die Porosität wie auch der mittlere Porendurchmesser berechnet werden.

Zur Berechnung des mittleren Porendurchmessers wird das ermittelte Porenvolumen halbiert und auf das Volumen des Anfangspunktes der intrapartikulären Poren addiert. Die zu dem so erhaltenen Volumen korrespondierende Porengröße entspricht dem Median der Porengrößenverteilung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst.

Ungewöhnlich ist das in Abbildung 5.12 dargestellte unterschiedliche Volumen der interpartikulären Poren. Ein großes Volumen ist hier gleichbedeutend mit einer geringen Schüttdichte, da das Pulver ein hohes interparti-



Tabelle 5.1: **Ergebnisse der Untersuchungen aus der Quecksilberporosimetrie**

Zusammensetzung	Gesamtfeststoffanteil %	Porosität %	Mittlerer - Porendurchmesser $\mu\text{m}$
Trehalose $\alpha$ -Chymotrypsin	7.5	88.4	4.11
Trehalose $\alpha$ -Chymotrypsin	10.0	87.5	1.75
Trehalose $\alpha$ -Chymotrypsin	15.0	85.3	1.85
Trehalose $\alpha$ -Chymotrypsin	20.0	80.5	1.22
Dextran	10.0	89.2	1.98

kuläres Porenvolumen aufweist, die Packungsdichte also gering ist. Das unterschiedliche interpartikuläre Porenvolumen resultiert aus der Normung, dass das Porenvolumen auf Volumen pro Masse Feststoff aufgetragen ist und sich durch die Veränderung der Dichte der Pulver ein unterschiedliches Volumen pro Masse Pulver ergibt.

Es kann nun über die wahre Dichte der Pulver die Porosität der Pulver bestimmt werden. Die Porosität ist prozentual in Tabelle 5.1 angegeben. Dabei geben die Porositäten der Pulver von 15 und 20 % die Porositäten wieder, die man durch die entsprechende Menge Wasser in der Ausgangslösung auch erwarten würde. Das sublimierte Eis hat in diesem Fall ein entsprechendes Porenvolumen hinterlassen, während das Feststoffgerüst erhalten geblieben ist.

Abweichend davon ergeben sich für 10 und 7.5 %ige Ausgangslösungen Porositäten, die kleiner sind als die Erwarteten. Verschiedene Faktoren scheinen hier für diesen Effekt verantwortlich zu sein. Trehalosepartikel solcher Porosität sind spröde. Es kann also der Messfehler auftreten, dass beim Eintreten des Quecksilbers in die Penetrometerkammer die Partikel leicht zusammengedrückt werden, bevor der Start der eigentlichen Messung beginnt. Schon dort kann die Porosität vermindert werden. Dieser Fehler wird größer, je geringer der Feststoffanteil der Ausgangslösung ist. Dieses resultiert aus der geringeren mechanischen Stabilität des Feststoffgerüsts mit abnehmendem Feststoffanteil.

Des Weiteren ist es möglich, dass sich das System an der Perkolationschwelle befindet, also kein durchgängiges Gerüst mehr ausgebildet werden kann.

Die Perkolationstheorie befasst sich mit den Gesetzmäßigkeiten ungeordneter Systeme. Solche Systeme müssen in eine Anzahl von Untereinheiten mit

zwei verschiedene Eigenschaften eingeteilt werden (z.B. Leiter/Nichtleiter, Feststoffbrücke/Pore) um sie beschreiben zu können. Im Bereich bestimmter Wahrscheinlichkeiten für eine bestimmte Untereinheit kommt es zu einer abrupten Änderung der Eigenschaften des Systems zu den Eigenschaften der einen oder anderen Komponente. Diese Änderung wird die Perkolationsschwelle genannt. Es bezeichnet den Zustand, an dem von einem der beiden Komponenten ein durchgängiges Cluster vorliegt. Durch die Perkolationstheorie lassen sich sowohl die kritischen Wahrscheinlichkeiten als auch das physikalische Verhalten des Systems begründen und vorausberechnen. Einen Überblick über die Perkolationstheorie gibt das Lehrbuch von Sahimi [SAHIMI 1994]. Leuenberger führte die Perkolationstheorie erstmals in der Pharmazie ein [LEUENBERGER 1989].

Für die Perkolationsschwelle spricht, dass Partikel aus einer Ausgangslösung mit einer Feststoffkonzentration von 5 % den Wirbelschichtprozess aufgrund zu geringer Stabilität nicht überstehen und sich nur noch Bruchstücke und Abrieb vorfinden lassen. Ebenfalls dafür spricht, dass die Ausbeuten der Prozesse, je nach Feststoffgehalt der Ausgangslösung, mit abnehmendem Feststoffgehalt geringer werden.

Des Weiteren wurden die mittleren Porengrößen ermittelt. Es zeigt sich, dass die mittleren Porengrößen mit Ausnahme der Charge mit 7.5 %iger Ausgangslösung weitgehend identisch sind. Oetjen beschreibt dieses bereits [OETJEN 1997]. Er postuliert, dass die Porengröße von der Einfriergeschwindigkeit bestimmt wird. Auch der Feststoffgehalt hat einen Einfluss, der aber gegenüber dem der Einfriergeschwindigkeit deutlich geringer ist. Bei Partikeln aus einer Ausgangslösung mit 7.5 % Feststoffgehalt verändert sich die Porengröße schlagartig gegenüber den Vergleichspulvern. Dieses spricht ebenfalls wie oben erwähnt für ein Überschreiten der Perkolationsschwelle. Stellt man sich die Poren zylinderförmig vor, würden die Wandungen zwischen zwei nebeneinanderliegenden Poren mit abnehmendem Feststoffgehalt der Ausgangslösung immer dünner werden, Ab einem Feststoffgehalt von 7.5% verschmelzen die beiden Porenhohlräume miteinander. Es kommt so zu einem größeren Porenraum. Es zeigte sich jedoch auch in evaluierenden Versuchen, dass größere Poren aufgrund der Auskristallisation des Feststoffes gebildet werden können.

Abbildung 5.13 zeigt einen Ausschnitt aus einem Querschnitt durch einen gefriergetrockneten Dextranpartikel. Deutlich zu erkennen ist die tatsächlich annähernd zylindrische Porenform. Die Poren verlaufen nahezu radial aus dem Zentrum zur Oberfläche des Partikels. Zur Mitte hin werden die Poren kleiner und damit der Partikel dichter. Dieses kann durch den Einfrierprozess der von außen nach innen stattfindet entstehen, wodurch eine Aufkonzentrierung der Lösung im Inneren des Partikels bei der Sprüherstarrung die Folge

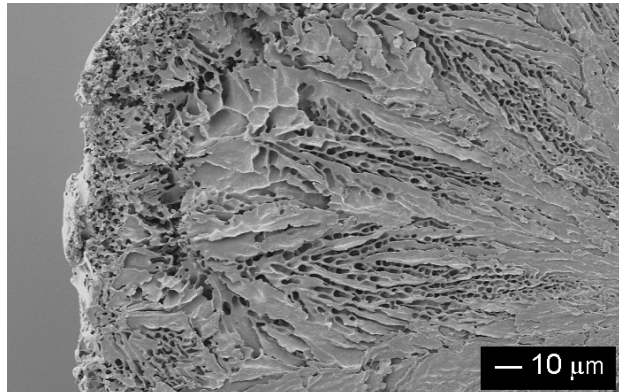


Abbildung 5.13: Schnitt durch einen in der Wirbelschicht gefriergetrockneten Dextran Partikel. Die Ausgangslösung hatte eine Konzentration von 10% Feststoffgehalt. Aufnahme durch ZMB Uni Basel

ist. Durch die Aufkonzentrierung bilden sich im Partikelinneren kleinere Poren. Ebenfalls nimmt die Dichte dort zu.

### 5.1.3.2 Ausbeute

Um eine ideale Konzentration des Feststoffes in der Ausgangslösung finden zu können, soll nun die Ausbeute verschiedener Lösungskonzentrationen genauer betrachtet werden. Die Ausbeute spielt bei der Gefriertrocknung eine wichtige Rolle, da es sich bei den zu verarbeitenden Produkten oft um hochpreisige Arzneistoffe handelt. Da in einer Wirbelschicht mechanische Belastungen auftreten, die in der klassischen Vakuum-Gefriertrocknung ganz fehlen, ist eine geringere Ausbeute im Laufe der Trocknung zu erwarten. Auch bei der klassischen Vakuum-Gefriertrocknung können Produktverluste durch Zerstörung von Vials auftreten. Diese liegen jedoch im Bereich von 1 % [SUKOWSKI 2003]. Diese hohen Ausbeuten konnten bei der Wirbelschichtgefrierdrying, wie im Histogramm 5.14 dargestellt ist, nicht erreicht werden. Es soll an dieser Stelle betont werden, dass die Ausbeuten auf die Anlagen- und Chargengröße bezogen sind. Erfahrungsgemäß können Ausbeuten durch erhöhte Chargengrößen verbessert werden. Eine exakte Berechnung von Ausbeuten in Produktionsanlagen, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Vielmehr sollte die mechanische Stabilität zur Abschätzung idealer Feststoffkonzentrationen in der Ausgangslösung beurteilt werden können. Da die Ausbeute eine ganz erhebliche Bedeutung in der Gefriertrocknung hat bieten sich an dieser Stelle weitere Untersuchungen an.

In Abbildung 5.14 sind die erhaltenen Ausbeuten nach der Trocknung

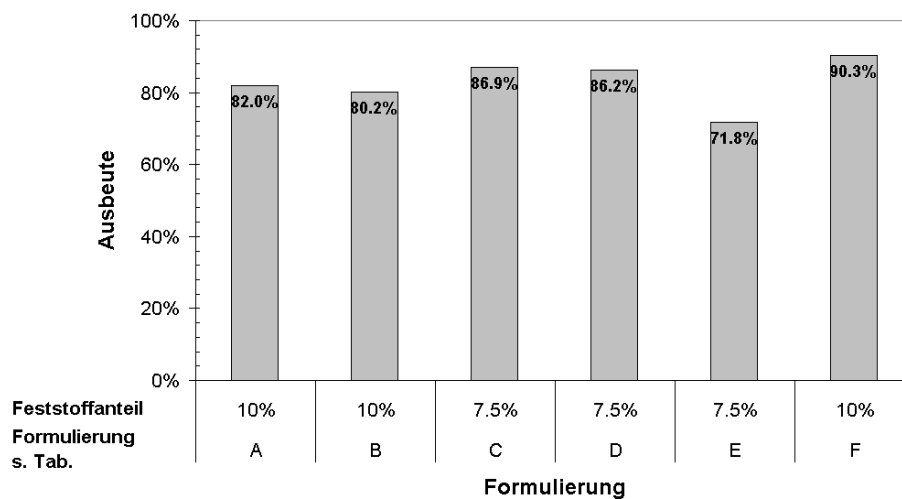


Abbildung 5.14: Einfluß der Formulierung auf die Ausbeute. Die Formulierungen sind in in Tabelle 5.2 dargestellt.

Tabelle 5.2: **Formulierungen zum Histogramm 5.14**

Formulierung	Anteil		Anteil Dextran	Gesamtanteil Feststoff
	Trehalose	$\alpha$ -Chymotrypsin		
	%	%	%	%
A	90	10	-	10
B	90	10	-	10
C	60	40	-	7.5
D	60	40	-	7.5
E	90	10	-	7.5
F	70	10	20	10

verschiedener Formulierungen aufgetragen. Die Formulierungen sind in Tabelle 5.2 detailliert aufgeführt. Zur Berechnung der Ausbeute wird zuerst der entsprechende Anteil Feststoff eingewogen. Es wird die Restfeuchte bestimmt. Der Feststoff wird in Wasser gelöst und eingefroren. Vor dem Einfüllen in die Trocknungskammer wurden üblicherweise etwa 30 g genau eingewogen und in der Trocknungskammer getrocknet.

Nach der Trocknung wird das Gut entnommen, gewogen und ebenfalls die Restfeuchte bestimmt. Ausgehend vom Feststoffanteil ohne Feuchte wird die Ausbeute berechnet. Dieses erfolgt mit Gleichung 5.2.

$$a_{ausbeute} = \frac{m_{feucht} \cdot a_{feststoff}}{m_{trocken}} \quad (5.2)$$

$a_{ausbeute}$ :	Ausbeute des Prozesses	[%]
$m_{feucht}$ :	Masse der gefrorenen Probe vor der Trocknung	[g]
$a_{feststoff}$ :	Anteil des Feststoffes in der Lösung	[%]
$m_{trocken}$ :	Masse der trockenen Probe nach der Trocknung	[g]

Die Chargen A & B sowie C & D sind verwendet worden, um die Reproduzierbarkeit dieser Methode nachzuweisen. Charge E & F wurden dann als repräsentativ angenommen. In evaluierenden Experimenten störte die Elektrostatik stark. Es konnten dort keine geringen Restfeuchten des Produktes erreicht werden. Ebenfalls konnte nicht alles fluidisierende Produkt aus der Trocknungskammer entfernt werden. Dieses haftete aufgrund der Elektrostatik an den Wandungen und am Siebboden. Dort konnte es nur mit großem Aufwand oder durch Kontakt mit Luftfeuchtigkeit aus der Trocknungskammer quantitativ entfernt werden. Gelingt dieses nicht, kann die Berechnung der Ausbeute aufgrund von Produktresten in der Trocknungskammer stark verfälscht sein. Deshalb wurde  $\alpha$ -Chymotrypsin zur Vermeidung der Elektrostatik zugesetzt.

Partikel mit einem Feststoffgehalt der Ausgangslösung von 10 % verlieren im Laufe des Trocknungsprozesse annähernd 20 % Feststoff durch Abrieb an den Wandungen und Bruchstücke, die zum Filter ausgetragen werden. Deutlicher wird der Abrieb noch, wenn man eine 7.5 %ige Formulierung betrachtet, in der gerade einmal 72 % des eingesetzten Gutes wieder gefunden werden konnten.

Möglichkeiten diese Ausbeuten zu steigern zeigten sich, sobald Polymere stabilisierend auf die Formulierung wirken. Durch Zugabe von Dextran (Formulierung F), kann die Ausbeute einer 10 %igen Formulierung um weitere 10 % auf 90.3 % Ausbeute gesteigert werden. Noch deutlicher fällt die Steigerung der Ausbeute der Formulierungen mit 7.5 % Gesamtfeststoffgehalt auf. Dort kann sie um annähernd 15 % gesteigert werden. Der Unterschied

in der Formulierung ist in diesem Fall die Steigerung des Anteils von  $\alpha$ -Chymotrypsin von 10 auf 40 %. Dextranpartikel an sich zeigen plastische Eigenschaften, was bedeutet, dass sie nach Verformung nicht wieder auf ihre Ausgangsform annehmen. Es wird also vermutet, dass im Wirbelbett nur eine plastische, bzw. elastische Verformung des Einzelpartikels, jedoch kein Abrieb durch Spröddbruch auftritt. Trehalose als spröder Hilfsstoff bricht bei geringer Belastung und führt so zu höherem Abrieb. Durch den Dextranzusatz kann offensichtlich die Plastizität erhöht werden, wodurch es erst später zu einem Spröddbruch kommt. Die mechanische Widerstandskraft wird in Abschnitt 5.2.4 auf Seite 129 genauer untersucht.

In Bezug auf die Porosität der Partikel zeigt sich nun, Feststoffkonzentrationen zwischen 10 und 20 % gewählt werden sollten, um effektive Trocknungsprozesse mit minimalem Abrieb zu erhalten. Eine Verminderung des Abriebs durch eine Optimierung der Produktformulierung ist möglich.

#### 5.1.4 Einfluss der Temperatur

Die Trocknungsgeschwindigkeit ist direkt an die Temperatur gekoppelt. Bei höheren Temperaturen besitzt die Luft ein größeres Wasseraufnahmevermögen. Gleichzeitig steigt die Diffusionsgeschwindigkeit des Wasserdampfes, dadurch kann mehr Wasser aus dem Produkt transportiert werden. Eine Trocknung ist aus ökonomischen Gründen bei möglichst hoher Temperatur durchzuführen. Generell kann die Produkttemperatur jedoch nicht frei gewählt werden. Sie richtet sich nach der Glasübergangstemperatur des gewählten Hilfsstoff-/Wirkstoffgemisches.

Als Beispiel für den Einfluss der Temperatur ist in der Abbildung 5.15 die Trocknungskinetik bei drei verschiedenen Temperaturen gezeigt. Dabei ist als Teilchengröße  $470 \mu\text{m}$  bei den Trocknungen von  $-16$  und  $-32.5^\circ\text{C}$  gewählt worden. Die Trocknung bei  $-36.5^\circ\text{C}$  ist bei einer Teilchengröße von  $310 \mu\text{m}$  aufgenommen. So können nur die Trocknungen bei  $-16$  und  $-32^\circ\text{C}$  direkt miteinander verglichen werden. Die Trocknung bei  $-36.5^\circ\text{C}$  soll veranschaulichend hinzugezogen werden. Der Feststoffgehalt der Ausgangslösung lag bei allen Chargen bei 10 %. Es zeigt sich, dass die Trocknungszeit bei  $-16^\circ\text{C}$  wesentlich kürzer ist als bei  $-32.5^\circ\text{C}$ . Die Trocknung bei  $-16^\circ\text{C}$  hat dabei nur noch eine Länge von 80 Minuten, während die Trocknung bei  $-32.5^\circ\text{C}$  300 Minuten dauert.

Bei höheren Temperaturen hat die Luft nach dem Mollier-h,x-Diagramm eine exponentiell höhere Wasseraufnahmekapazität. Durch den hohen Einfluss der Luftsättigung auf die Trocknung sowie höhere Sublimationsraten durch einen erhöhten Diffusionskoeffizienten, führt eine erhöhte Wasseraufnahmekapazität der Luft folglich zu stark verkürzten Trocknungszeiten. Durch

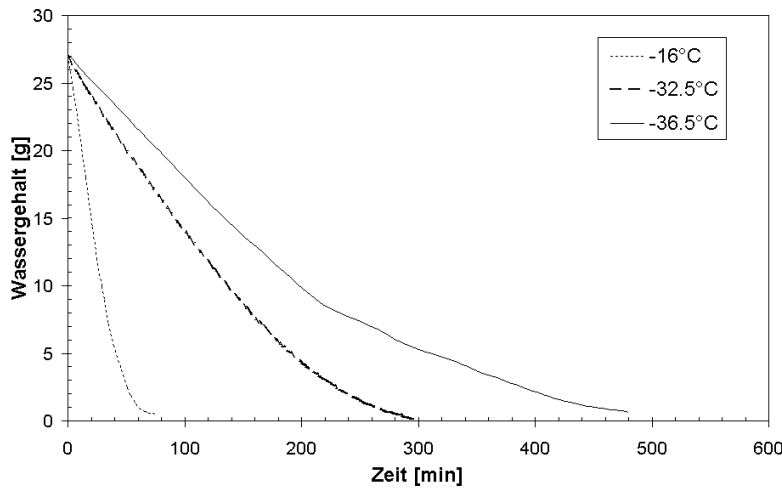


Abbildung 5.15: Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Trocknungskinetik (Partikelgröße  $470 \mu\text{m}$ ).

die erhöhte Wasseraufnahme bei  $-16^\circ\text{C}$  kühlt sich die Luft stärker ab, als bei  $-32.5^\circ\text{C}$ . Dieses berechnet sich aus:

$$Q_{\text{subl}} = 2.8 \text{ kJ/g} \cdot m_{\text{eis}} \quad (5.3)$$

$$\begin{array}{ll} Q_{\text{subl}} & : \text{Gesamtsublimationsenergie} \quad [\text{kJ}] \\ m_{\text{eis}} & : \text{Eismasse} \quad [\text{g}] \end{array}$$

Mit dieser Gleichung wird die Sublimationsenergie ( $Q_{\text{subl}}$ ) für die Sublimation einer bestimmten Eismasse ( $m$ ) berechnet. Als die Eismasse wurde die Wasseraufnahmekapazität der Luft über das Mollier-h,x-Diagramm ermittelt.

Mit der Wärmekapazität der Luft ergibt sich nun aus:

$$\Delta T = \frac{Q_{\text{subl}}}{c \cdot m_{\text{luft}}} \quad (5.4)$$

$$\begin{array}{ll} \Delta T & : \text{Temperaturdifferenz} \quad [\text{K}] \\ Q_{\text{subl}} & : \text{Gesamtsublimationsenergie} \quad [\text{kJ}] \\ c & : \text{Wärmekapazität der Luft bei } -30^\circ\text{C} \quad (1.007) \quad \left[ \frac{\text{kJ}}{\text{kg} \cdot \text{K}} \right] \\ m_{\text{luft}} & : \text{Luftmasse} \quad [\text{kg}] \end{array}$$

Rein rechnerisch müßte sich die Luft bei vollständiger Sättigung der Abluft bei  $-16^\circ\text{C}$  um 2.62 K abkühlen, während die Trocknungsluft bei  $-32.5^\circ\text{C}$

sich nur um 0.509 K abkühlt. Wenn man davon ausgeht, dass der größte Teil der Energie zur Trocknung aus der Luft um die Partikel kommt und nur ein vernachlässigbarer Teil aus einem Wärmeübergang durch Strahlung, welches bei hohen Prozessdrücken gegeben ist, dann führt diese Annahme dazu, dass die Temperatur um die Partikel direkt um diesen Betrag vermindert ist. Das bedeutet, die Wärmeaufnahmekapazität und damit auch die Luftsättigung der Luft direkt um die Partikel verändert sich. Dieses wiederum reduziert die Trocknungsgeschwindigkeit. Bei der Dokumentation der Trocknungstemperatur, wird nur die Zulufttemperatur ermittelt. Die Zulufttemperatur mit der Ablufttemperatur zur Berechnung der Luftsättigung der Abluftfeuchte gleichzusetzen führt zu einem Fehler.

Die relative Luftfeuchte berechnet sich aus:

$$\varphi = \frac{p_D}{p_S} \quad (5.5)$$

In Gleichung 5.5 wird die relative Luftfeuchte aus dem Quotienten des Wasserdampfpartialdruckes in der Abluft ( $p_D$ ) durch den Wasserdampfpartialdruck bei gesättigter Luft ( $p_S$ ) berechnet. Eine andere Temperatur sorgt aber für eine Veränderung des Wasserdampfpartialdruckes bei gesättigter Luft. Es muss also zur Berechnung der Luftsättigung der Abluft von der durch das sublimierte Wasser verminderten Temperatur ausgegangen werden. So zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der Luftsättigung der Abluft zwischen den beiden bei unterschiedlichen Temperaturen getrockneten Chargen. Der Verlauf der Sättigung ist in Abbildung 5.16 wiedergegeben.

Es kann also, je höher die Trocknungstemperatur gewählt wird, auch eine entsprechend höhere Zulufttemperatur zur Trocknung gewählt werden, da sich das Trocknungssystem durch den Entzug der Sublimationsenergie um eine größeren Temperaturbetrag abkühlt.

Da es sich bei der Charge, die bei niedrigster Temperatur getrocknet wurde, um kleinere Partikel handelt, kann hier kein eindeutiges Verhältnis der Trocknungszeit errechnet werden. Obwohl eine optimalere Nutzung der Luftkapazität vorliegt, ist die Trocknungszeit wesentlich länger. Zusätzlich muss bei sehr niedrigen Temperaturen noch beachtet werden, dass die Gefahr von elektrostatischer Aufladung steigt. Außerdem bereitet die Bestimmung des Trocknungsendpunkt deutlich mehr Schwierigkeiten als bei höheren Temperaturen. Zum einen liegt das daran, dass der Taupunktsspiegel bei sehr niedrigen Taupunkten langsamer reagiert und sich daher der Endpunkt verzögert. Zum anderen ist kein scharfer Knickpunkt in der Trocknungskinetik zu verzeichnen, der das deutlichste Indiz für das Ende der Trocknung darstellt.

Soweit möglich muss für eine effektive Trocknung die höchst mögliche Temperatur gewählt werden. Der Glasübergang üblicher Wirkstoff/Hilfsstoff-



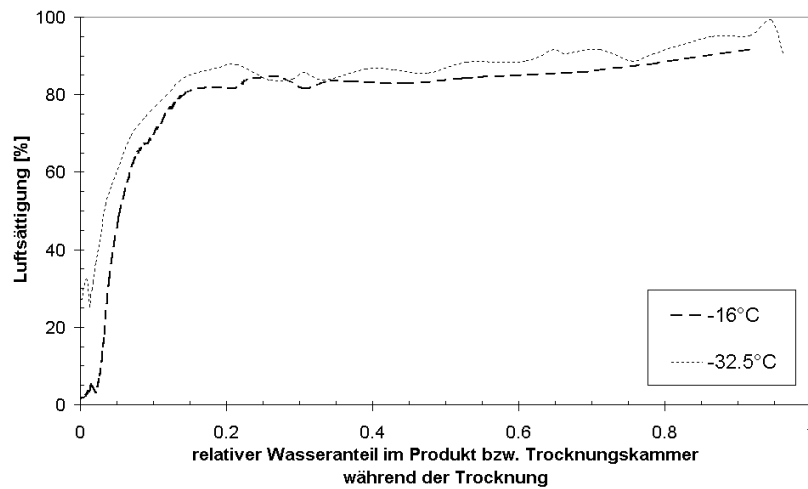


Abbildung 5.16: Einfluss verschiedener Temperaturen auf die Luftsättigung (Partikelgröße  $470 \mu\text{m}$ ).

kombinationen für Proteinformulierungen beginnt bei  $-32^\circ\text{C}$  und kann Werte von  $-40^\circ\text{C}$  und weniger erreichen. Bei sehr niedrigen Temperaturen ist die Wirtschaftlichkeit eines atmosphärischen Gefriertrocknungsverfahrens aufgrund der geringen Wasseraufnahme der Luft fraglich.

## 5.1.5 Einfluss des Systemdruckes

### 5.1.5.1 Theoretische Überlegungen

Durch die Reduzierung des Systemdruckes läßt sich der Feuchtegrad der Luft erhöhen. Basierend auf dem Dalton'schen Gesetz der Partialdrücke lässt sich dieser Effekt berechnen. Nach dem Dalton'schen Gesetz ergibt sich der Gesamtdruck einer Mischung aus der Summe der Partialdrücke aller Einzelkomponenten, die diese ausüben würden, wenn die Komponente das gesamte Volumen des Gasgemisches ausfüllte. Der Feuchtegrad  $x$  der Luft ergibt sich danach nach Formel 5.6.

Tabelle 5.3: Feuchtegrad der Luft bei verschiedenen Drücken bei -32°C

Druck	Feuchtegrad	Dichte	Wasseraufnahme pro Volumen
<i>mbar</i>	<i>g/kg</i>	<i>kg/m<sup>3</sup></i>	<i>g/m<sup>3</sup></i>
150	1.2220	0.2171	0.2652
300	0.6104	0.4342	0.2650
1000	0.1830	1.4474	0.2649

$$x = \frac{M_D}{M_L} \cdot \frac{p_D}{p - p_D} \quad (5.6)$$

$x$	: Feuchtegrad der Luft	[kg Wasser/kg Luft]
$M_D$	: Molekulargewicht von Wasserdampf (18.02)	[kg/kmol]
$M_L$	: Molekulargewicht von Luft (28.96)	[kg/kmol]
$p_D$	: Partialdruck des Wasserdampfes	[mbar]
$p$	: Gesamtdruck	[mbar]

Nach Einsetzen der Molekularmassen für Luft und Wasser erhält man so die Formel 5.7. Daraus lässt sich nun für die verschiedenen Drücke das Wasseraufnahmevermögen der Luft berechnen.

$$x = \frac{18.02}{28.96} \cdot \frac{p_D}{p - p_D} = 0.622 \cdot \frac{p_D}{p - p_D} \quad (5.7)$$

Aus Formel 5.8 ergibt sich die Dichte der Luft bei den entsprechenden Drücken.

$$\rho = \frac{p \cdot M}{T \cdot R} \quad (5.8)$$

$p$	: Druck	[Pa]
$M$	: molare Masse	[kg/kmol]
$\rho$	: Dichte	[kg/m <sup>3</sup> ]
$R$	: allgemeine Gaskonstante	[kJ/mol·K]
$T$	: Temperatur	[K]

In Tabelle 5.3 ist die theoretische Wasseraufnahme der Luft bei der Trocknungstemperatur von -32.5°C aufgeführt. Bei dieser Temperatur beträgt der Wasserdampfpartialdruck 0.2941 mbar. Die Werte sind berechnet aus den

Gleichungen 5.7 und 5.8. Bei der theoretischen Betrachtung zeigt sich, dass im optimalen Fall der vollständigen Luftsättigung das Volumen an Luft, welches für die Trocknung benötigt wird, bei den unterschiedlichen Drücken gleich bleibt. Der Feuchtegrad der Luft steigt hingegen mit abnehmendem Druck an. Folglich kann in der Wirbelschichtgefriertrocknung bei vermindertem Druck die benötigte Luftmasse reduziert werden. Die Luftmenge bleibt jedoch gleich. Eine Reduktion der Luftmasse hat den Vorteil, dass Energie in Bezug auf die Entfeuchtung und Kühlung der Luft eingespart werden kann. Die Energie für die Kühlung berechnet sich aus Gleichung 5.9. Aus dieser Gleichung wird ersichtlich, dass Energie zum Abkühlen einer Luftmasse lediglich von der Temperaturdifferenz und der Masse der Luft abhängt.

$$\Delta Q = c \cdot m \cdot \Delta T \quad (5.9)$$

$\Delta Q$	:	aufzuwendende Wärmemenge	[J]
$c$	:	Wärmekapazität der Luft	$\left[\frac{J}{kg \cdot K}\right]$
$m$	:	Masse der Luft	[kg]
$\Delta T$	:	Temperaturdifferenz	[K]

Technisch ist es aufwändig, für große Luftmassen geeignete Kühlleistung bereitzustellen, vor allem wenn es sich um sehr niedrige Temperaturen ( $-60^{\circ}\text{C}$ ) handelt. Außerdem ist es vom energetischen Standpunkt aus wünschenswert, die Anlagendimensionen zu reduzieren.

Um Anströmgeschwindigkeiten zu erreichen, die große Luftmengen, wie sie bei der atmosphärischen Gefriertrocknung auftreten, durch das Produkt in einem Wirbelbett fördern zu können, muss die Anströmfläche stark vergrößert werden. Große Anlagendimensionen sind aber in Bezug auf Isolierung der Anlage und dem Platzbedarf unerwünscht. Bei der Wirbelschichtgefriertrocknung mit vermindertem Druck besteht die Möglichkeit, bei höheren Anströmgeschwindigkeiten im Gegensatz zu Atmosphärendruck ein Wirbelbett aufrecht zu erhalten, da aufgrund der geringeren Dichte der Luft der auf die Partikel übertragene Impuls kleiner ist als bei Atmosphärendruck (siehe Abbildung 2.8 auf Seite 38). So können größere Luftmengen zur Verwirbelung des Pulverbettes verwendet werden. Dieses schlägt sich in einem erhöhten Wasserdampftransport nieder. Ein erhöhter Wasserdampftransport findet statt, da bei der Gefriertrocknung bei Atmosphärendruck die Trocknungsgeschwindigkeit stark durch die Luftsättigung der Trocknungsluft begrenzt wird. Ein erhöhter Wasserdampftransport der Trocknungsluft bei gleicher Trocknungszeit kann sich also in kleineren Anlagendimensionen niederschlagen. Folglich könnte als andere Möglichkeit die Trocknungszeit bei gleichen Anlagendimensionen durch Anwendung von Unterdruck verkürzt werden.

Da die Produktstruktur schon im Einfrierschritt festgelegt ist, soll hier nicht näher auf die Produkteigenschaften eingegangen werden. Untersuchungen hinsichtlich Schütt- und Stampfvolumen, Ausbeute und Fließfähigkeit dieser Pulver stimmten mit denen in Abschnitt 5.2 behandelten Eigenschaften überein. Weitere Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Produkte, mit denen unter Atmosphärendruck hergestellt, auch hinsichtlich der Porosität und der inneren Struktur, übereinstimmen.

#### 5.1.5.2 Ergebnisse der Trocknung bei Unterdruck

Der Prozess bei Unterdruck soll in diesem Abschnitt behandelt werden. Aus Abschnitt 2.1.4 ergibt sich, dass der Wärmeübergang auch bei Unterdruck nicht limitierend auf den Trocknungsprozess Einfluss nimmt, solange aufgrund der hohen Wirbelbettporosität ein Wärmeübergang auf Einzelpartikel angenommen werden kann. Dazu wurden Untersuchungen hinsichtlich der Teilchengröße gemacht und der Einfluß des Prozessdruckes genauer betrachtet.

Das Ausgangsprodukt wurde, wie in Abschnitt 4.1.2 auf Seite 61 beschrieben, hergestellt. Die Trocknungsanlage musste modifiziert werden und die im Folgenden beschriebenen Experimenten wurden mit der Anlage wie sie in Abschnitt 4.2.2 auf Seite 69 beschrieben ist, durchgeführt.

Vor einem Trocknungsversuch wurde die Trocknungskammer zuerst vorgekühlt und anschließend der entsprechende Druck eingestellt, so dass sich die Kammer hinsichtlich der Temperatur equilibriert. Vor dem Einfüllen des für die Trocknung vorbereiteten Produktes wird die Trocknungskammer wieder auf Umgebungsdruck gebracht, das Produkt eingefüllt und fluidisiert. Innerhalb kürzester Zeit wird dann während der Fluidisation ohne Produkt- und Luftstillstand die Kammer auf den erwünschten Druck eingestellt.

Bei Unterdruck ist es nicht möglich, direkt den Taupunkt der Abluft mittels Taupunkthygrometer, wie es bei Atmosphärendruck verwendet wurde, zu bestimmen. Die Trocknungskinetiken können also nicht durch Berechnung der Abluftfeuchte bestimmt werden. Dazu wurden je Partikelgröße drei bis vier Trocknungen durchgeführt und zu dem gewünschten Zeitpunkt abgebrochen. Die Restfeuchte der Pulver ist dann mittels einer Mettler Toledo Infrarotwaage bestimmt worden. Die Messung mit der Infrarotwaage erfolgte bei 110°C über 70 Minuten. Die lange Messzeit erklärt sich aus der großen Menge an Wasser, welche aus dem Produkt entfernt werden musste. Die Methode wurde vorher durch Trocknung der gerade eingefrorenen Lösung validiert. Es konnten auf 0.5 % genau die Masse an Feststoff gefunden werden, welche der Konzentration der Lösung entspricht.

Zur Herleitung der Gleichung 5.13 wird davon ausgegangen, dass es keinen Abrieb im Trocknungsprozess gibt, also der Feststoffanteil die ganze Trocknungszeit über konstant bleibt. Mit dieser Konstante kann der relative Wasseranteil berechnet werden, welcher sich noch zu Prozessabbruch in der Trocknungskammer bzw. im Trocknungsgut befindet. Dieser ist bezogen auf den Ausgangswassergehalt in der Trocknungskammer. Die relative Feuchte (rF) kann durch die Restfeuchtebestimmung mittels Infrarotwaage bestimmt werden. Den Feststoffanteil in der gezogenen Probe erhält man durch Gleichung 5.10.

$$a_{s,1} = 100 - rF \quad (5.10)$$

Zur weiteren Berechnung braucht man den Wasseranteil, der sich zu Beginn der Trocknung in der Probe befand. Dieser kann berechnet werden, da näherungsweise von einem konstanten Feststoffgehalt in der Ausgangslösung auszugehen ist. Man erhält Gleichung 5.11.

$$f_{s,1} = \frac{a_{s,1} \cdot a_{0,H_2O}}{a_{s,0}} \quad (5.11)$$

Der Wasseranteil der Probe vor der Trocknung kann nun durch den Wasseranteil der Probe nach der Trocknung dividiert werden, so dass man die relative verbliebene Wassermenge im Produkt oder der Trocknungskammer erhält. Dieses führt zu Gleichung 5.12.

$$a_{Trocknungsgrad} = \frac{rF}{f_{s,1}} \quad (5.12)$$

Durch Einsetzen von Gleichung 5.11 in 5.12 erhält man:

$$a_{Trocknungsgrad} = \frac{rF \cdot a_{s,0}}{(100 - rF) \cdot a_{H_2O,0}} \quad (5.13)$$

$a_{s,1}$	: Feststoffanteil im Probenzug	[%]
$a_{s,0}$	: Feststoffkonzentration in der Ausgangslösung	[%]
$a_{H_2O,0}$	: Wasseranteil in der Ausgangslösung	[%]
$rF$	: Restfeuchte im Probenzug	[%]
$a_{H_2O,1}$	: Wasseranteil in der Trocknungskammer bezogen auf den Ausgangswassergehalt	[%]
$f_{s,1}$	: Faktor um wieviel die Wassermenge in der Trocknungskammer grösser ist	□

Tabelle 5.4: **Durchschnittliche Sublimationsrate nach Sublimation von 75 % des Wasseranteils bei -32.5°C**

Partikelgröße	150 mbar	300 mbar	1000 mbar
$\mu m$	$\frac{g}{h}$	$\frac{g}{h}$	$\frac{g}{h}$
1020	10.23	9.12	6.28
470	11.48	10.18	7.61
310	7.19	6.89	6.48

### 5.1.5.3 Trocknungskinetik

Zur Darstellung der Trocknungskinetik ist der Wassergehalt der Probe zum Zeitpunkt der Probenentnahme aufgetragen. Die Luftmenge der einzelnen Trocknungsversuche wurde so eingestellt, dass das Wirbelbett im Vergleich zur Wirbelschichttrocknung bei Atmosphärendruck die gleiche Höhe aufweist. Durch den abgesenkten Druck in der Trocknungskammer fallen die eingestellten Luftgeschwindigkeiten in der Anlage bei allen Trocknungsversuchen etwa doppelt so hoch aus, wie in der atmosphärischen Trocknung. Dieser Faktor ist auch in der Literatur berichtet [PRASCH 1997] und [LUY 1990]. Der Aspekt der Hydrodynamik wird in einem anderen Abschnitt getrennt besprochen.

In Abbildung 5.17 sind die Trocknungskinetiken der verschiedenen Partikelgrößenfraktionen bei den unterschiedlichen Drücken aufgetragen. Es ist zu sehen, dass die Trocknungszeiten bei niedrigeren Drücken um etwa 25 bis 35 % kürzer sind, als bei Atmosphärendruck. Der Trocknungsverlauf beginnt bei allen Trocknungen mit einer linearen Phase, die mit fortschreitender Trocknung in einen exponentiellen Verlauf übergeht. Am deutlichsten fällt die Verkürzung der Trocknungszeit bei einer Teilchengröße von 1020  $\mu m$  aus, am geringsten ist diese bei 310  $\mu m$  zu beobachten.

Zur Präzisierung dieser Beobachtungen wurden die Sublimationsraten (in Tabelle 5.4) sowie die durchschnittlichen Luftsättigungen (Tabelle 5.5) berechnet. Die Sublimationsrate ist dort als Durchschnitt über die Trocknung von 75 % des Wasseranteils des Ausgangsproduktes angegeben. Dieser Wert wurde gewählt, da bei geringeren Wassergehalten bedingt durch elektrostatische Effekte Schwankungen auftraten, die das Ergebnis verfälschen. Bei der Berechnung der Luftsättigungen sind die Ablufttemperaturen so berechnet worden, als ob sich die Luft aufgrund der Sublimation des Eises abgekühlt hat.

Für 1020  $\mu m$  und 470  $\mu m$  zeigen sich deutlich die Steigerungen der Sublimationsrate, die durch Absenkung des Gesamtdruckes erreicht werden können.

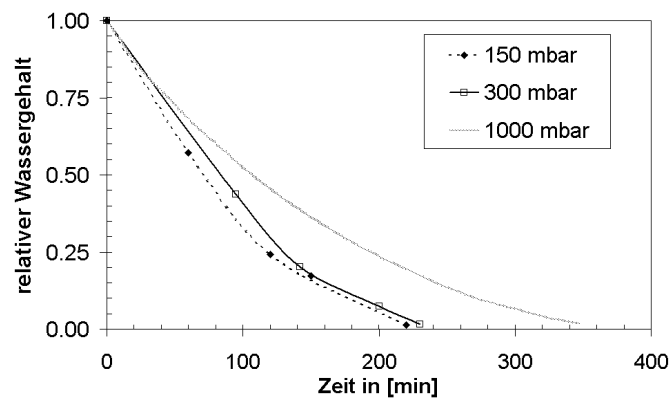
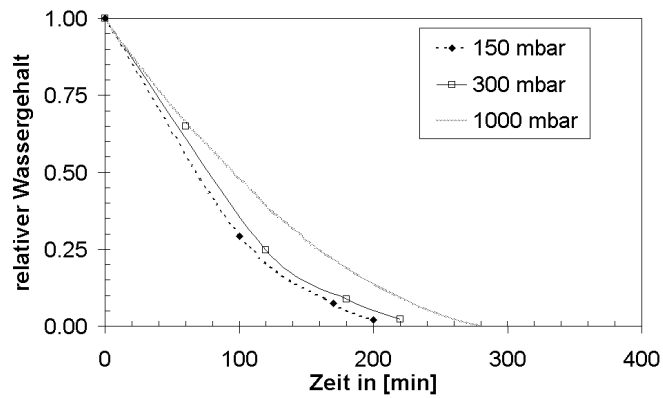
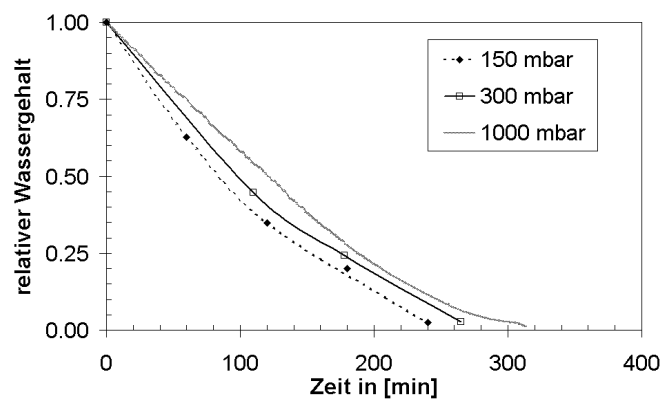
(a) Partikelgröße 1020  $\mu\text{m}$ (b) Partikelgröße 470  $\mu\text{m}$ (c) Partikelgröße 310  $\mu\text{m}$ 

Abbildung 5.17: Trocknungskinetiken der verschiedenen Partikelgrößenfraktionen bei drei verschiedenen Drücken. Feuchtebelastung 27 g Wasser in der Trocknungskammer.

Bei  $310 \mu\text{m}$  zeigt sich eine solche Steigerung der Sublimationsrate nur in viel geringem Maß als bei den anderen beiden Partikelgrößen.  $470 \mu\text{m}$  große Partikel zeigen in der Trocknung die höchsten Sublimationsgeschwindigkeiten.

Die Trocknungskinetiken zeigen zum Ende hin einer Reduzierung der Trocknungsgeschwindigkeit. Diese ist, wie auch bei der Trocknung bei Atmosphärendruck, auf zwei Faktoren zurückzuführen. Zum einen verlängert sich die Diffusionsstrecke des Wasserdampfes, so dass sich hieraus geringere Sublimationsraten ergeben. Dieses basiert auf der Stefan'schen Wasserdampfdiffusion und ist ausführlich im Abschnitt 5.1.1 diskutiert. Ein Einfluss der Reduzierung des Druckes zeigt sich hier nicht. Zum anderen muss mit fortschreitender Trocknung die Luftgeschwindigkeit reduziert werden, da die Partikel aufgrund der Sublimation des Eises eine zu verminderte Dichte und damit ein kleineres Gewicht aufweisen. Besteht nun eine erhöhte Luftsättigung würde dieses die Trocknungsgeschwindigkeit ebenfalls vermindern. Dieser Fall tritt nur bei Partikelgrößen von  $310 \mu\text{m}$  auf.

In der Tabelle 5.4 ist die generelle Beschleunigung der Trocknung durch reduzierte Drücke zu erkennen. Dieses entspricht der Erwartung, die sich aus der Stefanschen Dampfdiffusion ergibt. Dort geht der Gesamtdruck umgekehrt proportional in die Sublimationsrate ein, woraus sich dann bei reduzierten Drücken erhöhte Sublimationsraten ergeben. Durch die höheren Fluidisationsgeschwindigkeiten bei reduzierten Drücken ergibt sich zusätzlich eine geringere Luftsättigung. Ist die Luftsättigung hoch, reduziert diese die Sublimationsrate. Eine geringere Luftsättigung führt also dementsprechend zu höheren Sublimationsraten. Diese lassen sich jedoch aufgrund der auftretenden Widerstände nicht verdoppeln. Dadurch reduzieren sich die Luftsättigungen bei geringeren Drücken.

Die Sublimationsoberfläche geht ebenfalls in die Sublimationsrate ein. Daraus sollte sich bei  $310 \mu\text{m}$  die höchste, bei  $1020 \mu\text{m}$  die niedrigste Sublimationsrate ergeben. Dieses ist nicht der Fall. Zur Erklärung dieser Beobachtung wurden die Luftsättigungen berechnet und sind in Tabelle 5.5 dargestellt.

Im Vergleich der Abluftsättigung bei verschiedenen Drücken ist zu erkennen, dass bei Atmosphärendruck eine deutlich höhere Luftsättigung auftritt als bei niedrigeren Drücken. Dabei ist die Luftsättigung der Abluft bei großen Partikeln am niedrigsten und steigt mit geringerer Teilchengröße. Bei geringeren Drücken ist diese Beobachtung wesentlich geringer ausgeprägt. Bei  $300 \text{ mbar}$  ist keine eindeutige Tendenz zu erkennen. Bei  $150 \text{ mbar}$  ist dieselbe Tendenz wie auch bei  $1000 \text{ mbar}$  wieder sichtbar.

Es kann aufgrund der Luftsättigungen davon ausgegangen werden, dass je kleiner die Partikel sind, desto höher die Luftsättigung zu Beginn der Trocknung ist. Mit fortschreitender Trocknungszeit nimmt diese dann aus



Tabelle 5.5: **Durchschnittliche Sättigung der Luft nach Sublimation von 75 % des relativen Wasseranteils**

Partikelgröße	150 mbar	300 mbar	1000 mbar
$\mu\text{m}$	%	%	%
1020	64.8	44.5	63.6
470	65.6	64.8	85.1
310	83.9	67.7	95.0

Gründen der längeren Diffusionswege und des isolatorischen Effektes bereits trockener Produktschichten ab. Somit verringert sich dann auch der Einfluss der Luftsättigung auf die Trocknungsgeschwindigkeit. Damit wird die Trocknungsgeschwindigkeit kleinerer Partikel zu Beginn einer Trocknung verhältnismäßig stärker reduziert, als bei großen Partikeln, welches zu entsprechend hohen durchschnittlichen Sublimationsraten von 1020  $\mu\text{m}$  Partikeln führt. Bei 310  $\mu\text{m}$  großen Partikeln zeigt sich das andere Extrem. Dort liegt nahezu über die gesamte Trocknungszeit eine hohe Luftsättigung vor, so dass selbst bei reduzierten Drücken die Sublimationsraten klein bleiben.

Bei 310  $\mu\text{m}$  zeigt sich hier noch eine Anormalität. Trotz höherer Luftgeschwindigkeiten bleiben die Sublimationsraten klein. Der Grund dafür ist in der Fluidodynamik zu finden. Zu Beginn der Trocknung ergeben sich stark erhöhte Sublimationsraten. Fluidodynamisch ergab sich aufgrund des konischen Aufbaus der Trocknungskammer im Produktbereich bei den hohen Luftgeschwindigkeiten viel eher ein Strömungsabriss, wodurch sich die Partikel, auch aufgrund ihres leichten Gewichtes, in diesen Bereichen an die Wandung legten. Um eine weitere Fluidisation zu garantieren, mussten die Luftgeschwindigkeiten stärker als bei der atmosphärischen Trocknung, reduziert werden. Da bei kleinen Partikeln nur durch eine Erhöhung der Luftgeschwindigkeit die Trocknung beschleunigt werden kann, fällt diese hier dementsprechend langsamer aus. Die niedrigen Luftsättigungen bei 300 mbar sind vermutlich genau auf den gleichen Effekt der Turbulenzen im Produktbehälterbereich zurückzuführen. Hier müsste eine Optimierung der Trocknungsanlage erfolgen.

Eine Wirbelschichtgefriertrocknung bei vermindertem Druck zeigt das Potenzial Trocknungsgeschwindigkeiten gegenüber einer Trocknung bei Atmosphärendruck zu erhöhen. Da die Luftsättigung einen starken Einfluss auf die Trocknung ausübt, kann mit erhöhten Luftmengen die Trocknungsgeschwindigkeit beschleunigt werden. Partikelgrößen von 310  $\mu\text{m}$  zeigen auch bei niedrigen Drücken hohe Luftsättigungen, reagieren aber auch empfindli-

Tabelle 5.6: **Verhältnis der Anströmflächen**

Anströmdurchmesser	Anströmfläche	Verhältnis der Anströmflächen
<i>cm</i>	<i>m<sup>2</sup></i>	
15.0	0.017670	3.11
8.5	0.005675	

cher auf auftretende Strömungsabriss in der Trocknungskammer.

#### 5.1.5.4 Fluiddynamik

Der Boden der Anlage stellt die engste Stelle für die Luftströmung dar. Dort treten folglich die höchsten Luftgeschwindigkeiten auf. Der Durchmesser des Bodens beträgt 8.5 cm, während der größte Durchmesser der Anlage 15 cm beträgt, so dass ein Verhältnis der Luftgeschwindigkeiten zwischen der weitesten und engsten Stelle in der Anlage berechnet werden kann. Dieses Verhältnis beträgt 3.11 (s. Tabelle 5.6). Da die in den Abbildungen 5.19 und 5.20 dargestellten Luftgeschwindigkeiten sich auf den weitesten Durchmesser beziehen ist das Verhältnis der Anströmflächen der Anlage so zu interpretieren, dass die Anströmgeschwindigkeit am Boden das 3.11fache der Luftgeschwindigkeit am weitesten Teil der Anlage beträgt. Zwischen der Luftgeschwindigkeit am engsten und weitesten Durchmesser liegt die Schwebegeschwindigkeit der Partikel und kann so im praktischen Versuch abgeschätzt werden. Dieses ist für Partikel mit einem Durchmesser von 310  $\mu\text{m}$  bei einem Druck von 1000 mbar in Abbildung 5.18 dargestellt. Es zeigt sich dort, dass die Luftgeschwindigkeiten am Boden der Anlage über den Schwebegeschwindigkeiten der Partikel liegen und im zylindrischen Teil der Anlage unter den Schwebegeschwindigkeiten liegen, was eine Voraussetzung dafür ist, dass die Partikel nicht ausgetragen werden. Zu Beginn der Trocknung ist diese Geschwindigkeit konstant gehalten worden, während die theoretisch ermittelte Schwebegeschwindigkeit sinkt. Ist die Dichte der Partikel soweit abgesunken, dass die Schwebegeschwindigkeit etwa dem Mittel zwischen Luftgeschwindigkeit an der engsten und weitesten Stelle entspricht, muss die Luftmenge reduziert werden, um die Höhe des Wirbelbettes zu reduzieren.

In der Abbildung 5.18 zeigt sich, dass die Luftmenge zu Beginn der Trocknung höher gewählt werden könnte. Da die Dichte der Partikel kleiner wird, die Luftgeschwindigkeit jedoch gleich bleibt, wandert das Wirbelbett immer höher. Man erkennt, dass dabei nun das Verhältnis zwischen Luftgeschwin-

digkeit am Boden, der theoretisch ermittelten Schwebegeschwindigkeit und an der weitesten Stelle der Anlage gleich bleibt. Dieses spricht dafür, dass die Schwebegeschwindigkeit eine gute Näherung für ein gleichmäßig hohes Wirbelbett ist. Für eine fluiddynamische Steuerung einer Wirbelschichtgefrier- trocknungsanlage muss der Massenverlust der Partikel also einbezogen werden und so die Fluidisationsgeschwindigkeit an das Gewicht der Partikel angepasst werden.

Wie in Abschnitt 2.2.4 schon beschrieben, liegt die Pulverschicht während der Trocknung als eine Strahlschicht vor, da die Anlage im unteren Bereich konisch konstruiert ist. Bei der Steuerung der Luftmenge wurde die Höhe des Wirbelbettes so eingestellt, dass die kleinsten Partikel gerade noch im zylindrischen Teil der Anlage wieder nach unten sinken. Durch die Sublimation verlieren die Partikel stark an Gewicht. Bis zu 90 % ihres Gewichtes gehen abhängig von der Konzentration der Ausgangslösung verloren. Sind die Partikel zu leicht, können diese sich im Bereich von Strömungsabrissen im konischen Teil der Anlage an den Wandungen anlagern. Die Luftgeschwindigkeiten mussten in diesem Fall stark reduziert werden, damit der Effekt des Strömungsabrisses zurückgedrängt wird. Es kann dann wieder eine gleichmäßige Strahlschicht erreicht werden. Bei der Berechnung und Darstellung der Luftgeschwindigkeiten wird der weiteste Durchmesser der Trocknungsanlage herangezogen. Dieser beträgt 15 cm. Wird die Sinkgeschwindigkeit der Partikel bei diesem Durchmesser überschritten, kommt es zum Austrag des Pulvers.

Bei den Experimenten wurde die Höhe der Strahlschicht etwa alle 15 Minuten abgeschätzt und gegebenenfalls reduziert. Eine möglichst hohe Luftgeschwindigkeit ist je nach Partikelgröße erwünscht, um die Sättigung der Trocknungsluft möglichst gering zu halten. Eine hohe Sättigung führt nach der Stefan'schen Diffusion zu einer geringeren Sublimationsgeschwindigkeit und ist deshalb unerwünscht.

Abbildung 5.19 zeigt die berechneten Luftgeschwindigkeiten in der Anlage an der weitesten Stelle bei drei verschiedenen Gesamtdrücken. Es zeigt sich bedingt durch die geringeren Dichten der Partikel, dass die Luftgeschwindigkeiten im Laufe des Prozesses vermindert werden mussten. Des Weiteren lässt sich erkennen, dass bei verminderten Drücken tatsächlich mit höheren Luftgeschwindigkeiten, wie erwartet, getrocknet werden konnte. Die Leistungsfähigkeit der drei Vakuumpumpen reichte bei 310  $\mu\text{m}$  großen Partikeln (im Gegensatz zu den Luftgeschwindigkeiten bei Partikelgrößen von 1020  $\mu\text{m}$ ) zur freien Wahl einer ausreichenden Luftgeschwindigkeit.

In Abbildung 5.20 sind die Luftgeschwindigkeiten bei 150 mbar jedoch bei verschiedenen Teilchengrößen aufgetragen. 1020  $\mu\text{m}$  große Partikel wurden hier bei maximaler Luftleistung der drei Vakuumpumpen in der Trock-

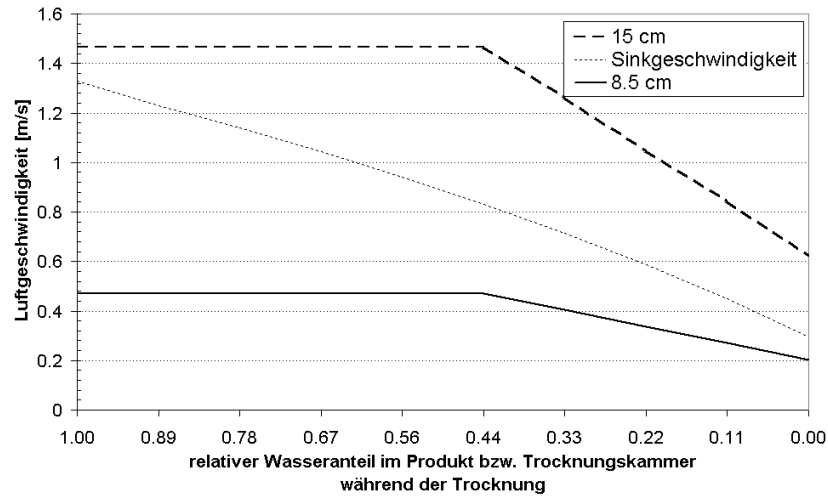


Abbildung 5.18: Luftgeschwindigkeit an der weitesten und engsten Stelle in der Trocknungsanlage aufgetragen gegen den relativen Wasseranteil bei 1000 mbar. Die mittlere Teilchengröße ist  $310 \mu\text{m}$ .

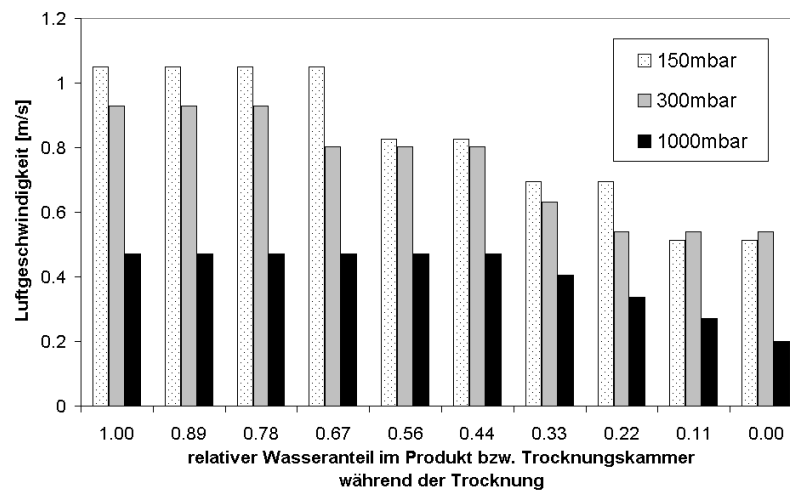


Abbildung 5.19: Luftgeschwindigkeit an der weitesten Stelle in der Trocknungsanlage ( $d = 15 \text{ cm}$ ), aufgetragen gegen den relativen Wasseranteil im Produkt bei verschiedenen Drücken. Die mittlere Teilchengröße ist  $310 \mu\text{m}$ .

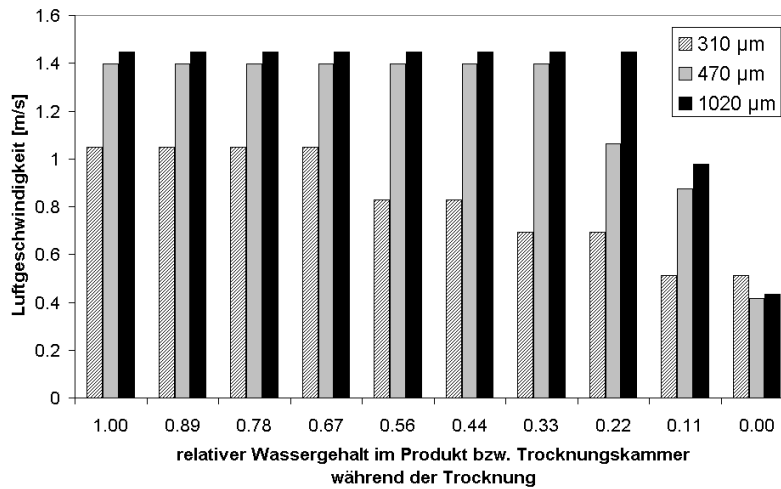


Abbildung 5.20: Relativer Wasseranteil im Produkt aufgetragen gegen die Luftgeschwindigkeit bei 150 mbar.

nungskammer getrocknet. Mehr Luft konnte bei diesen geringen Drücken nicht mit den Vakuumpumpen gefördert werden. Dieses bedeutet, dass die Luftgeschwindigkeiten für 1020  $\mu\text{m}$  große Partikel nicht so eingestellt werden konnte, dass die Höhe des Wirbelbettes den der kleineren Partikelgrößenfraktionen entspricht. Da bei großen Partikeln zu keinem Zeitpunkt eine hohe Sättigung der Abluft auftritt, hat dieses jedoch nur einen geringen Effekt auf die Trocknungsgeschwindigkeit. Daraus folgt, dass die Luftgeschwindigkeiten für 1020  $\mu\text{m}$  und 470  $\mu\text{m}$  keinen deutlichen Unterschied zeigen.

#### 5.1.5.5 Luftmasse

Tabelle 5.7 zeigt die Luftmasse welche durchschnittlich zur Sublimation von einem Gramm Wasser in den im vorhergehenden Abschnitt aufgeführten Versuchen verwendet werden musste.

Es ist deutlich zu sehen, dass die benötigte Luftmasse bei höherem Druck deutlich zunimmt. Die Wasseraufnahmekapazität der Luft ist bei geringeren Drücken deutlich höher. So kann dort mit einer geringeren Luftmasse eine bedeutend größere Masse Eis sublimiert werden. Dieser Zusammenhang ergibt sich direkt aus dem Daltonschen Gesetz und ist in Abschnitt 5.1.5.1 ausführlich behandelt. Hier zeigt sich die Möglichkeit, bei Unterdruck geringere Luftmassen verwenden zu können. Die Kühlung geringerer Luftmassen erfordert weniger Energie, und ist als positiv zu bewerten.

Tabelle 5.7: **Benötigte Luftmasse für die Sublimation von einem Gramm Wasser bei -32.5°C**

Partikelgröße $\mu m$	150 mbar $\frac{kgLuft}{gWasser}$	300 mbar $\frac{kgLuft}{gWasser}$	1000 mbar $\frac{kgLuft}{gWasser}$
1020	1.67	4.35	8.00
470	1.51	2.94	5.68
310	1.28	2.83	5.26

#### 5.1.5.6 Bewertung des Einsatzes von Unterdruck

Trotz des Einsatzes von drei Vakuumpumpen konnten, vor allem bei großen Partikeln, nicht ausreichend Luftmengen zur Verfügung gestellt werden, obwohl es sich nur um ein Laboranlage mit begrenzten Luftdurchfluss handelt. Das zeigt den apparativen Aufwand, der für eine Wirbelschichtgefrierdrying bei vermindertem Druck kalkuliert werden muss. Ab wann verfahrenstechnisch der Einsatz von Unterdruck gerechtfertigt ist, kann hier nicht deutlich abgeschätzt werden. Es zeigt sich die Tendenz, bei Partikelgrößen über 310  $\mu m$  den Einsatz von Unterdruck in Betracht zu ziehen, da dort der Einfluss der Luftsättigung aufgrund der höheren Luftmassenströme weiter reduziert werden kann. Unter einer Partikelgröße von 310  $\mu$  spielt der Strömungsabriss wieder eine grössere Rolle, so dass dort die Einsatz von Unterdruck kritisch ist. Bei einer Optimierung des Produktbehälters ist es denkbar, dass der Einsatz von Unterdruck auch für kleinere Partikel hinsichtlich der Reduzierung von Trocknungszeiten empfohlen werden kann. Ebenso kann es vorteilhaft sein bei Unterdruck zu arbeiten, wenn die Kosten für Energie zur Unterdruckerzeugung geringer sind, als die Kosten für die Kühlung größerer Luftmassenströme.

Aufgrund höherer Luftgeschwindigkeiten bei gleicher Trocknungsgeschwindigkeit könnte ebenfalls eine kleinere Anlage zur Trocknung bei gleicher Trocknungskapazität (gleiche Trocknungsgeschwindigkeit) verwendet werden. Kleinere Prozessanlagen sind vorteilhaft, da über die geringere Oberfläche der Anlage weniger Energie zur Kühlung verloren geht. Auch ein kleinerer Platzbedarf einer solchen Anlage ist positiv zu bewerten.

#### 5.1.5.7 Wärmeübergang bei stark reduzierten Drücken

Die Möglichkeit, durch weitere Reduktion des Prozessdruckes höhere Luftmengen zur Trocknung zu verwenden, soll bei Experimenten in diesem Ab-

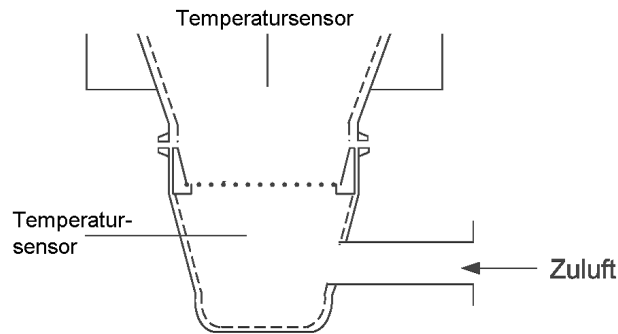


Abbildung 5.21: Position der Temperatursensoren für die Experimente bei stark vermindertem Druck

schnitt untersucht werden. Er ist separat gestellt, da die hier beschriebenen Versuche fluiddynamisch nur in einer klassischen Wirbelschicht durchgeführt werden konnten. Das führt zu veränderten Wärmeübergängen. Während bei den in den anderen Abschnitten betrachteten Versuchen der Wärmeübergang nicht der limitierende Faktor war, ist dieses in einer klassischen Wirbelschicht möglich. Eine Vergleichbarkeit mit den übrigen verfahrenstechnischen Experimenten ist also nur eingeschränkt möglich.

Die Versuche zur Untersuchung des Wärmeüberganges wurden mit der Anlage durchgeführt, die unter dem Abschnitt Vakuum schon beschrieben worden ist. Die Pumpleistung zur Erzeugung geringer Vakua mit einem zur Fluidisierung ausreichenden Volumenstrom war bei den drei dort beschriebenen Vakuumpumpen zu gering. Deshalb wurde eine Vakuumpumpe mit einer Pumpleistung von  $300 \text{ m}^3/\text{h}$  angeschlossen. Fluiddynamisch waren diese Volumenströme trotz der hohen Pumpleistung jedoch gering, und der übertragene Impuls sehr klein. Es kann so nur am Boden der Kammer ein Wirbelbett erzeugt werden. Dieses ist nun fluiddynamisch als klassisches Wirbelbett, und nicht wie bisher, als Strahlschicht zu verstehen.

Die Partikel für diese Experimente wurden mit der Prilling-Apparatur erzeugt. Dadurch kann die Oberfläche der Partikel sehr genau berechnet werden, da von einem monodispersen Pulver auszugehen ist.

Die Temperaturen für die Versuche wurden zum einen direkt über dem Wirbelbett und unterhalb der Zuluft gemessen. Die Anordnung zeigt die Abbildung 5.21. Die Temperaturdifferenz ohne Produkt wurde vor dem Versuch nach Temperatur - Equilibrierung der Anlage von 45 min gemessen und im Anschluss an die Trocknung zur Korrektur der Lufttemperatur verwendet.

Bei niedrigeren Drücken wird mit einer verminderten Leitung im Porensystem gerechnet. Dort sinkt nach Smoluchowski [KNEULE 1975] unterhalb

von Drücken von 100 mbar die Wärmeleitfähigkeit stark ab.

In Tabelle 5.8 sind die beobachteten Versuchsparameter dargestellt. Es wurden vier verschiedene Versuche bei stark vermindertem Druck durchgeführt. Drei Versuche fanden bei einem Gesamtdruck von 20 mbar statt. Bei einem Versuch wurde der Systemdruck weiter auf 10 mbar abgesenkt. Zum Vergleich wurde in Tabelle 5.8 ein Versuch bei 150 mbar hinzugefügt. Es kann beobachtet werden, dass die Temperaturdifferenz zwischen Zu- und Abluft stark mit der entsprechenden Trocknungstemperatur ändert. Ebenfalls tritt bei Absenkung des Druckes eine Vergrößerung der Temperaturdifferenz auf. In evaluierenden Vorversuchen konnte festgestellt werden, dass die Ablufttemperatur in etwa der Partikeltemperatur entsprach, da diese deutliche Agglomerations- und Klebetendenzen zeigten, sobald die Glasübergangstemperatur überschritten wurde.

Ausgehend von der Oberfläche, den Temperaturdifferenzen und der Energie, die für die Sublimation von Eis benötigt wurde und der Trocknungszeit, kann nun mittels Gleichung 2.6 auf Seite 21 ein Wärmeübergangskoeffizient berechnet werden. Dieser ist ebenfalls in Tabelle 5.8 angegeben.

Ergänzend zu dieser Beobachtung wurden die Temperaturdifferenz ausgerechnet, die die Abluft hätte, wenn alle Energie für die Sublimation der Luft entzogen würde. Diese sind in Tabelle 5.9 dargestellt.

Für die Sublimation von Eis steht fest, dass ein Energiebetrag von 2.8 kJ/g aufgewendet werden muss. Er kommt offensichtlich nicht vollständig aus der Luft selber, da sonst die Temperaturdifferenz in der Luft der theoretischen Temperaturdifferenz aus der Tabelle 5.9 entsprechen müsste. So kann dieser aus der Temperaturdifferenz ergebende fehlende Energiebetrag nur durch Wärmestrahlung in das Gut eingetragen worden sein. Dieses ist durchaus möglich, da der untere Teil der Trocknungskammer nur durch Armaflex, nicht jedoch durch einen weiteren Doppelmantel von der Umgebungswärme abgeschlossen ist. Die Energieanteile sind in Tabelle 5.10 gezeigt. Bemerkenswert ist, dass dieser Betrag höher wird, je höher die Zulufttemperatur ist. Wahrscheinlich kommt es durch die geringere Wärmeleitfähigkeit der Wirtelschicht ebenfalls zu einem verminderten Temperatúrausgleich. Die Energie für den Erhalt der hohen Sublimationsraten, die etwas niedriger sind, als bei der Trocknung bei verminderten Drücken wird deshalb aus der Strahlungsenergie entnommen.

Bei 10 mbar ist der durch Strahlung eingetragene Betrag wesentlich höher als bei den Versuchen unter 20 mbar. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Luftmengen bei 10 mbar die Wände der Anlage im unteren nicht isolierten Bereich in wesentlich geringerem Maß abkühlen, als sie dieses bei 20 mbar



Versuchs- nummer	Druck		Oberfläche $m^2$	Trocknungs- zeit $min$	Temperaturdifferenz Zu-/Abluft $^{\circ}C$		Sublimiertes Eis $g$	Zuluft Temperatur $^{\circ}C$	Wärme -übergang $\frac{W}{m^2 \cdot K}$
	$mbar$								
1	20		0.4281	106	4.9		10.75	-27.6	2.26
2	20		0.4908	170	3.2		12.73	-32.2	2.22
3	20		0.4561	115	8.7		18.85	-21.8	1.92
4	10		0.4349	123	5.5		16.54	-28.7	2.62
5	150		0.5806	60	(1.5)		10.09	-32.5	9.01

Tabelle 5.8: Versuchsparameter der Versuche zur Ermittlung des Wärmeüberganges. In ( ) die nur in der Abluft gemessene Temperaturdifferenz bei 150 mbar.

Tabelle 5.9: **Temperaturen und Temperaturdifferenzen ( $\Delta T$ ) der Wirbelschichttrocknung bei vermindertem Druck**

Versuchsnummer	Druck <i>mbar</i>	$\Delta T$ real $^{\circ}C$	$\Delta T$ theoretisch $^{\circ}C$	Zuluft $^{\circ}C$	Abluft $^{\circ}C$
1	20	3.2	5.95	-32.2	-35.4
2	20	4.9	8.06	-27.6	-32.5
3	20	8.7	12.72	-21.8	-30.5
4	10	5.5	24.04	-28.4	-34.2
5	150	1.5	1.8	-32.5	(-34.0)

Tabelle 5.10: **Energieanteile des Trocknungsprozesses bei vermindertem Druck**

Versuchsnummer	Druck <i>mbar</i>	Energie gesamt <i>kJ</i>	Energie Luft <i>kJ</i>	Energie Strahlung <i>kJ</i>	Luftsättigung %
1	20	30.1	18.3	11.8	32
2	20	35.64	19.17	16.47	31
3	20	52.78	36.09	16.69	39
4	10	46.31	10.59	35.72	2
5	150	(28.25)	(22.37)	(5.88)	84

mit etwa doppelt so hohen Luftmengen tun. Zusätzlich lässt sich erkennen, dass die Energie, die durch Strahlung übertragen wurde, mit höherer Temperatur ansteigt. Dieses scheint sich auf die Wärmestrahlung der Doppelwand zurückführen zu lassen, die bei höheren Temperaturen ebenfalls wärmer ist und dadurch mehr Energie von den Seitenwänden in das Wirbelbett eingetragen wird.

Es ist nun der vollständige Wärmeübergang berechnet worden. Dieser ist in der Tabelle 5.8 dargestellt. Es ergeben sich dort im Gegensatz zur klassischen Vakuum-Gefriertrocknung sehr kleine Wärmeübergangskoeffizienten. Die niedrigen Wärmeübergangskoeffizienten gehen hauptsächlich auf die große Temperaturdifferenz zwischen Zuluft- und Oberflächentemperatur der Partikel zurück. Aufgrund der geringen Luftmenge mit relativ hohen Wassergehalten kommt es, im Gegensatz zu der Trocknung bei höheren Drücken, aufgrund der großen Temperaturdifferenzabhängigkeit des Wärmeübergangs zu kleinen Wärmeübergängen. Dieses hängt damit zusammen, dass die Wärmekapazität der Luft auf ihre Masse bezogen ist. Wird bei geringen Luftmengen die Luftmasse klein, kühlt sich die Luft bei gleichen Sublimationsraten stärker ab.

Bei der klassischen Vakuumgefriertrocknung betragen die Wärmeübergangskoeffizienten etwa 7 bis  $35 \frac{W}{m^2 \cdot K}$  [RAMBHATLA 2003], je nachdem, an welcher Stelle sich das Vial auf der Stellfläche befindet. Der geringe Wärmeübergang in der Wirbelschichtgefriertrocknung ist darauf zurückzuführen, dass er über den Stoffübergang der Partikel berechnet ist. Der Stoffübergang ist jedoch behindert. Hier berechnet sich der Stoffübergang mittels der Knudsen'schen Diffusion, d.h., er ist nur von der Temperatur, nicht mehr jedoch vom Druck abhängig. Die Wärmemenge, die auf die Partikel übertragen werden kann, ist jedoch größer, da eine größere Oberfläche zur Verfügung steht.

Die bei diesen Experimenten gefundenen Sublimationsraten sind deutlich geringer als die Sublimationsraten bei erniedrigten Drücken, jedoch höher als bei Atmosphärendruck. Die Reduzierung der Wirbelschicht auf Drücke von 10 und 20 mbar ist damit energetisch ungünstiger. Die Sublimationsraten werden durch den Wärmeübergang in der Wirbelschicht limitiert. Eine direkte Übertragung dieser Ergebnisse auf eine größere Anlage scheint fraglich, da der durch Strahlung übertragene Energieanteil einen wesentlichen Beitrag zu den hohen Sublimationsraten liefert. Bei Großanlagen ist jedoch mit einem kleineren Strahlungsanteil durch die Wandungen zu rechnen.

## 5.2 Charakterisierung des Produktes

Im Folgenden wird eine Charakterisierung des Produktes vorgenommen. Es soll dabei zur Beschreibung des Produktes auf spezifische Parameter eingegangen und eine Bewertung dieser Parameter durchgeführt werden. Dazu sind repräsentative Chargen ausgewählt worden.

### 5.2.1 Fließverhalten

Die Fließfähigkeit der Pulver ist zum einen wichtig für die Fluidisation der Pulver, zum anderen soll das Produkt nach dem Trocknungsprozess in Endgefäße abgefüllt werden können. Dieses sollte vorzugsweise ein Abfüllprozess ohne Förderhilfsmittel sein. Aufgrund der Kugelform der Partikel zeigen die Pulver alle eine gute Fließfähigkeit. Die Kugelform resultiert aus der Tropfenbildung an der Düse und dem Schockerstarren dieser Tropfen im freien Fall. Im freien Fall herrscht Schwerelosigkeit, wodurch die Wassermenge die Kugelform annimmt und so erstarrt. Fließeigenschaften lassen sich generell nicht in absolute Werte fassen. Die Prüfung auf Fließfähigkeit kann immer nur vergleichenden Charakter haben, da viele Faktoren wie Luftfeuchtigkeit, Elektrostatik, Partikelgröße, Partikelform und Oberflächenbeschaffenheit eine Rolle spielen. Deshalb wird in diesem Abschnitt die Fließfähigkeit ausgewählter Pulver mit den Fließeigenschaften von kommerziell erhältlichen nicht gefriergetrockneten Saccharose-Pellets etwa gleicher Größe (500 - 600  $\mu\text{m}$ ) verglichen.

Der Vergleich der massenbezogenen Fließfähigkeit der verschiedenen Pulver zeigte, dass die Fließfähigkeit zunimmt, wenn auch gleichzeitig die Dichte der Partikel größer wird. Da sich die Fließfähigkeit auf die Masse des Pulver bezieht, welches die Auslauföffnung passiert, ist dieses zu erwarten. Der reine Vergleich der Fließfähigkeit der Pulver kann also nur über das Volumen des Pulvers erfolgen, welches in einer bestimmten Zeit die Auslauföffnung des Fließtrichters passiert. Da im Trichter eine Pulverschüttung vorliegt, ist die Schüttdichte verwendet worden. Das Fließvolumen der gefriergetrockneten Pellets zeigt ein einheitliches Bild. Es kann somit als annähernd gleich für alle Chargen angesehen werden. Die gefriergetrockneten Pulver weisen dabei ein im Vergleich der Saccharose Pellets um etwa  $\frac{1}{3}$  kleineres Fließvolumen auf.

Um dieses zu erklären, wird von der Modellvorstellung ausgegangen, dass es an der Auslassöffnung zu einer Brückenbildung der Pellets kommt, die nur so lange hält, bis die Reibungskräfte dort zusammenbrechen. Da die Teilchengröße der Saccharose-Pellets und der gefriergetrockneten Pellets nahezu gleich ist, kann ebenfalls davon ausgegangen werden, dass die Kontaktflächen

Tabelle 5.11: **Fließverhalten**

Zusammensetzung	Feststoff- anteil %	Fließ- geschwindigkeit $\frac{g}{min}$	Schütt- dichte $\frac{g}{cm^3}$	Fließvolumen $\frac{cm^3}{min}$
Dextran	10	23.514	0.0807	291.38
Trehalose Poloxamer 10:1	10	29.430	0.0943	312.09
Trehalose Poloxamer 10:1	20	42.774	0.1518	281.78
Trehalose Poloxamer 10:1	7.5	25.109	0.0880	285.32
Mannitol	10	27.591	0.0948	291.47
Saccharose Pellets		320.420	0.8281	386.93

gleich sind. Nun ist jedoch die Hangabtriebskraft, die auf die Saccharose-Pellets wirkt, höher weil die Masse der Partikel höher ist. Damit treten die Reibungskräfte stärker in den Hintergrund.

Optisch zeigt sich ein gleichmäßiges Fließverhalten aller gefriergetrockneten Pelletschüttungen, die sofort zu fließen beginnen, sobald die Fließtrichteröffnung freigegeben wird. Diese laufen dann kontinuierlich ohne Schwankungen aus. Dieses gute Fließverhalten ist auf die glatte Oberfläche der gefriergetrockneten Partikel (Abbildung 5.22) und der Kugelform der Einzelpartikel zurückzuführen. Eine Übersicht der Partikelform zeigt Abbildung 5.23.

### 5.2.2 Schütt- und Stampfdichte

In diesem Abschnitt sollen in der Wirbelschicht gefriergetrocknete Pulver durch die Schütt- und Stampfdichte charakterisiert werden. Es werden dabei Teilchen gleicher Teilchengröße verglichen. Die Herstellung der Partikel fand statt, wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben. Es wurde die Fraktion mit der mittleren Teilchengröße  $470 \mu m$  gewählt und in der Wirbelschicht getrocknet. Zur Vermeidung der Elektrostatik wurde Poloxamer zugesetzt. Die Schüttdichte soll einen Anhaltspunkt für die Wahl geeigneter Endgefäße geben. Da die Schütt- und Stampfdichte immer nur vergleichenden Charakter haben kann, wurden Saccharose-Pellets etwa gleicher Teilchengröße zum Vergleich getestet.

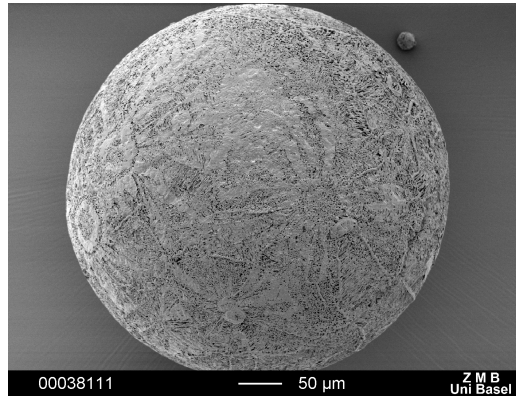


Abbildung 5.22: Rasterelektronen-Mikroskop Aufnahme eines Partikel aus 10 % Dextran

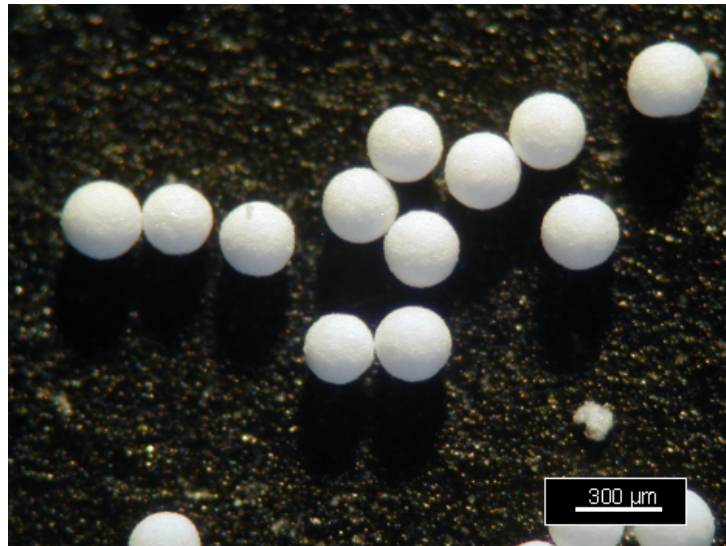


Abbildung 5.23: Auflichtmikroskopaufnahme von Partikeln aus einer 10 %igen Trehaloselösung.

Tabelle 5.12: Schütt- und Stampfdichte

Zusammen- setzung	Feststoff- anteil %	Schütt- dichte $\frac{g}{cm^3}$	Stampf- dichte $\frac{g}{cm^3}$	Hausner- Faktor	$\frac{\text{Schüttdichte}}{\text{Feststoffanteil}}$ $\frac{g}{cm^3}$
Dextran	10	0.0824	0.0897	1.09	0.824
Trehalose Poloxamer 10:1	10	0.0941	0.1045	1.11	0.941
Trehalose Poloxamer 10:1	20	0.1545	0.1711	1.11	0.773
Trehalose Poloxamer 10:1	7.5	0.0869	0.0975	1.12	1.159
Mannitol	10	0.0947	0.1073	1.13	0.947
Saccharose Pellets	ca. 100	0.8217	0.8750	1.07	0.822

In Tabelle 5.12 sind die Ergebnisse der Prüfungen dargestellt. Bei Veränderung der Porosität des Einzelpartikels zeigt sich dabei, dass die Schüttdichte mit abnehmender Porosität zunimmt. Des Weiteren haben Dextranpartikel aus einer Lösung mit 10 %igen Feststoffkonzentration eine geringere Schüttdichte, als Mannitol- oder Trehalosepartikel, hergestellt aus einer Lösung der gleichen Feststoffkonzentration.

Die Stampfdichte geht in den Hausner-Faktor als die Verdichtungsfähigkeit eines Pulvers ein. Der Hausner-Faktor ist bei Saccharose-Pellets und Dextranpartikeln ähnlich, ebenso zwischen den Trehalose- und Mannitol-Partikeln. Insgesamt sind die Unterschiede beim Hausner Faktor jedoch minimal.

Durch veränderte Feststoffgehalte in der Ausgangslösung verändert sich die intrapartikuläre Porosität, was aus einer stark veränderten scheinbare Dichte der Partikel resultiert. Es ist davon auszugehen, dass die, mittels Sprüherstarrung hergestellten Partikel, während der Trocknung ihre Form und ihr Volumen beibehalten. Deshalb sollte sich, bei Halbierung des Feststoffgehalts in der Ausgangslösung, die Schütt- und Stampfdichte verdoppeln. Die Schüttdichten wurden darum auf den Feststoffgehalt normiert. Mit einer Zunahme der Schüttdichte bei einer Abnahme der intrapartikulären Porosität ist deshalb rechnen. Es wird erwartet, dass die Partikel aus einer 20 %igen Ausgangslösung etwa eine halb so hohe Schüttdichte haben wie die Partikel aus einer 10 %igen Lösung. Tatsächlich liegen die Dichten nach der Umrechnung um 20 % auseinander. Es scheint sich also die intrapartikuläre

Porosität der 10 % Partikel nicht erhalten zu haben, so dass diese Pulver eine höhere Dichte aufweisen als zu erwarten ist. Das Gleiche gilt für Partikel aus einer 7.5 %igen Ausgangslösung. Bei beiden Partikelpopulationen ist die normierte Schüttdichte deutlich höher, als dieses zu erwarten wäre. Dieses weist darauf hin, dass die Porosität dieser Partikel zusammenbricht. Ähnliches ist auch bei der Messung der Porosität mit dem Quecksilberporosimeter beobachtet worden. Das Feststoffgerüst dieser Partikel ist offensichtlich instabil.

Dextranpartikel hingegen bleiben während des Prozesses stabil. Diese zeigen bei Umrechnung der Dichte, wie oben beschrieben, sowohl mit Saccharose-Pellets als auch mit den Trehalose-Pellets eine gute Übereinstimmung. Saccharose Partikel zeichnen sich ebenfalls durch eine hohe Stabilität aus.

Der Hausner-Faktor spiegelt ebenfalls die mechanische Stabilität der gefriergetrockneten Pellets wider. Durch die Stampfungen lassen sich instabile Pellets stärker verdichten, da sie dem Druck bei einer Stampfung nicht standhalten können, während die Dextran-, sowie die Saccharose-Pellets aufgrund ihrer Stabilität lediglich eine annähernd ideale Kugelpackung annehmen.

### 5.2.3 Elektrostatik

In der Gefriertrocknung verwendet man vornehmlich Zucker als Hilfsstoffe. Ein in der pharmazeutischen Technologie bekannter Effekt ist die elektrostatische Aufladung in Wirbelschichten von Zuckern und anderen nichtleitenden Substanzen. Üblicherweise werden solche Effekte mittels erhöhter Luftfeuchtigkeit verhindert. Aus ersichtlichen Gründen ist dieses bei einer Trocknung nicht möglich. Elektrostatische Effekte traten in Versuchen mit reiner Trehalose bei der Sublimation der letzten 20 % Feuchtigkeit bezogen auf die Anfangsfeuchte auf. Eine weitere Trocknung ist stark erschwert, da die Partikel nun nur anliegend an die Wandung der Trocknungskammer getrocknet werden können. Vibrationen führen nur bei beginnender Elektrostatik zu einer Rückkehr der Partikel in das Wirbelbett. Elektrostatische Effekte können so stark werden, dass Partikel selbst am Siebboden der Fluidisationskammer haften, obwohl dort die größten Luftströmungen in der gesamten Trocknungskammer auftreten. Dieses führt zu hohen Restfeuchten und langen Prozesszeiten.

Es sind in dieser Arbeit verschiedene Versuche unternommen worden, die Elektrostatik durch die Verwendung von speziellen oberflächenaktiven Hilfsstoffen zu verhindern. Dazu ist Tween 80 und Poloxamer 188 zugesetzt worden. Mittels Poloxamer konnte ein elektrostatikreduzierender Effekt oberhalb von  $-25^{\circ}\text{C}$  festgestellt werden. Die dafür erforderlichen Konzentrationen betragen 10 % Poloxamer Anteil in der Endformulierung, welches Werte weit über den üblichen eingesetzten Konzentrationen sind. Mit Tween 80 kann



ebenfalls die Elektostatik von Formulierungen reduziert werden. Auch hier treten die anti-elektrostatischen Effekte erst sehr spät oberhalb des Schmelzpunktes von Tween 80 (bei etwa  $-5^{\circ}\text{C}$ ) auf. Die erforderlichen Konzentrationen liegen unter 1 % in der Endformulierung. Am effektivsten zur Vermeidung der Elektostatik erwiesen sich Proteinformulierungen ( $\alpha$ -Chymotrypsin und das in Abschnitt 5.3.3 behandelte homodimere Protein), die sich unabhängig von der Restfeuchte fluidisieren ließen. Proteinformulierungen von Alkoholdehydrogenase (ADH) oder Rinderalbumin (BSA) zeigten jedoch wiederum keine Verbesserung.

Oberflächenaktive Effekte können also nicht allein für die Vermeidung von Elektostatik verantwortlich sein. Da Dextran-Formulierungen auch erst sehr spät in der Trocknung elektrostatisch aufgeladen wurden, scheint zusätzlich das Wasserbindungsvermögen der Formulierungen eine Rolle zu spielen. Möglicherweise kann auch ein Wandbelag aus dem entsprechenden Protein oder der entsprechenden Substanz nötig sein, um anfallende Elektostatik abzuleiten.

Wichtig ist, dass die Elektostatik eine stark erschwerende Rolle bei den Gefriertrocknungsprozessen in der Wirbelschicht spielt. So kann eine Formulierung gerade im Kleinmaßstab nur unter starker Verlängerung der Trocknungszeit, anliegend an die Wandung, zu Ende getrocknet werden. Dieses kann ein stabiles Produkt mit einer geringen Restfeuchte verhindern, da es vor allem durch die hohe Restfeuchte zu Rekristallisation und damit zur Zerstörung der aktiver Substanzen kommen kann.

### 5.2.4 Mechanische Stabilität

Die Überprüfung der mechanischen Stabilität soll Entscheidungspunkte für die Wahl einer geeigneten Formulierung geben. Wenn es darum geht, sehr teure Arzneistoffe zu trocknen, in denen Verluste nicht toleriert werden können, ist die Widerstandskraft der Partikel ein wichtiger Parameter. Zeichen für die mechanische Stabilität können zum einen in den Prozessausbeuten gefunden werden, die schon in Abschnitt 5.1.3.2 auf Seite 99 beschrieben wurden. Eine weitere Möglichkeit bildet das kontrollierte Zerdrücken einzelner Pellets. Dieses wird mit einer Zwick Materialprüfmaschine durchgeführt.

Der Test auf mechanische Widerstandskraft ist in Abschnitt 4.3.5 auf Seite 73 beschrieben.

Als Vergleich sind Cellulose-Pellets ebenfalls vermessen worden. Diese zeigen einen klassischen Bruch zwischen 2 und 4 N. Diese Werte sollen als Vergleich für die Einordnung der Ergebnisse der gefriergetrockneten Pellets dienen.

Es sind Pellets aus drei verschiedene Hilfsstoffen vermessen worden. Diese

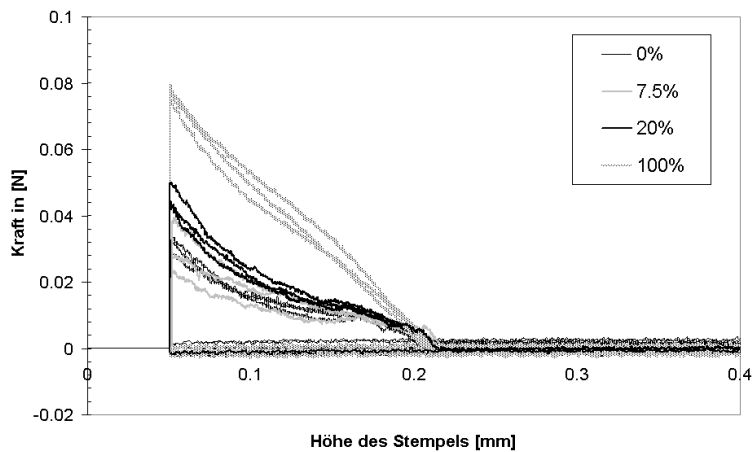


Abbildung 5.24: Mechanische Widerstandskraft von gefriergetrockneten Pellets (10 % Feststoffgehalt). Prozentual angegeben ist der Anteil an Dextran in der jeweiligen Formulierung

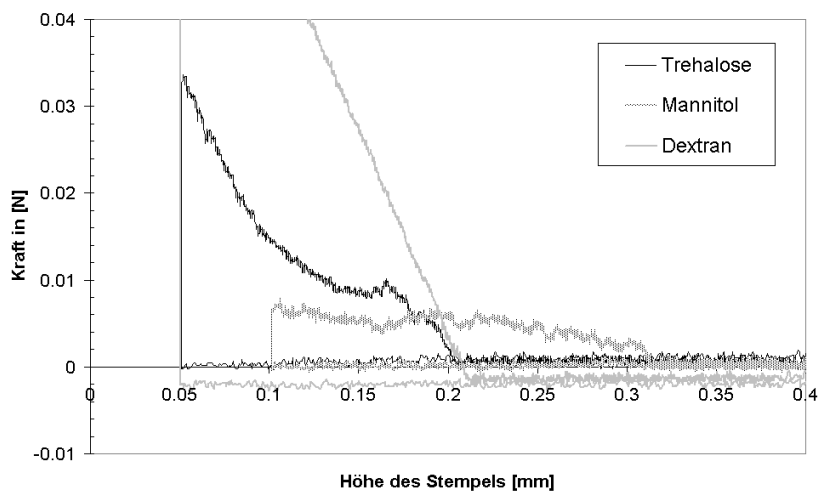


Abbildung 5.25: Mechanische Widerstandskraft von drei Hilfsstoffen. Konzentration der Ausgangslösung 10 %

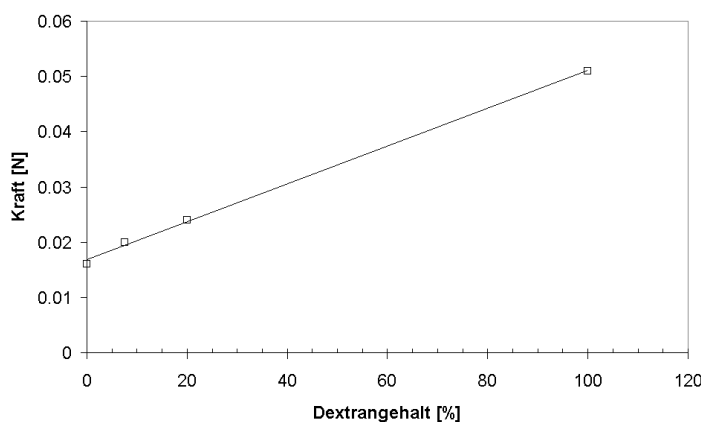


Abbildung 5.26: Zusammenhang zwischen Dextrananteil und mechanischer Widerstandskraft der Partikel

wurden jeweils aus einer 10 %igen Ausgangslösung hergestellt. Die Kraft-Weg Kurven werden in Abbildung 5.25 gezeigt. Dabei sind die Mannitol-Pellets etwas größer als die anderen beiden Pelletchargen. Trotzdem lässt sich ein deutlicher Unterschied bei der Ausübung von Druck auf die Mannitol-Pellets im Gegensatz zu den anderen beiden Pelletchargen erkennen. Das Gerüst der Mannitolpellets bricht äußerst leicht schon bei einem Druck von 0.002 N. Der Widerstand der Pellets bleibt über die gesamte Zeit nahezu konstant. Trehalosepellets hingegen zeigen einen Anstieg auf 0.01 N. Dort beginnt dann das Feststoffgerüst zu brechen, welches an den Ausschlägen nach unten zu erkennen ist. Dextranpellets zeigen einen konstanten Anstieg ohne Anzeichen des Zusammenbrechens des Feststoffgerüsts.

Des Weiteren wurden vier verschiedene Pulver gefriergetrocknet und jeweils der angegebene Anteil Dextran zu einer Trehalose Formulierung mit 10 %  $\alpha$ -Chymotrypsin hinzugemischt. Der Gesamtfeststoffgehalt der Ausgangslösung wurde auf 10 % eingestellt. In Abbildung 5.24 sind die Ergebnisse der Experimente mit den gefriergetrockneten Trehalose-Pellets als Kraft-Weg Diagramme dargestellt. Die Steigung der Kurve im Kraft-Weg Diagramm ist als die Festigkeit der Partikel zu interpretieren. Der Kraft-Weg-Verlauf der Formulierungen mit Trehalose-Anteil teilt sich in drei Abschnitte.

Da nie ein sichtbarer Abrieb bei reinen Dextranformulierungen beobachtet werden konnte, ist schon im Vorfeld auf eine höhere Stabilität von Dextranpartikeln geschlossen worden. Bei der Widerstandskraft reiner Dextranformulierungen konnte dieses bestätigt werden. Die Dextranpellets zeigen keinen Bruch des Feststoffgerüsts, welches sich in lokalen Minima in der Kraft-

Weg-Kurve äußern würde. Deshalb kann man auf eine ausgeprägte Plastizität der Partikel schließen. Da die Dextranpellets nur flachgedrückt werden, ohne wieder am Ende der Messung in ihre ursprüngliche Form zurückzukehren, kann eine alleinige Elastizität ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zu den anderen Hilfsstoffen ist gleichzeitig aufgrund der stärkeren Steigung der Kraft-Weg-Kurve auf eine höhere Stabilität zu schließen. Trehalose- und Mannitol-Pellets zeigen deutliche Brüche während der Krafteinwirkung. Während jedoch die Kurve der Trehalose Pellets langsam steigt, zeigen die Mannitol Pellets ein Plateau. Dieses spricht für einen gewissen plastischen Anteil in der Trehalose, während Mannitol deutlich spröder ist. Ein Grund dafür kann auch der kristalline Ordnungszustand sein in dem die Mannitolpartikel vorliegen, während Trehalose- und Dextran-Partikel amorphe Feststoffzustände haben.

Die Presskraft für reine Dextranpartikel steigt von allen Formulierungen am stärksten an. Deshalb wurde Dextran zu den Ausgangslösungen in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt, um eine verbesserte Stabilisierung der Trehalosepartikel zu erreichen. Die Prüfung auf die mechanische Widerstandskraft sind in Abbildung 5.24 gezeigt. Bei der Betrachtung einer Einzelkurve können drei Bereiche unterschieden werden. Zu Beginn kommt der Stempel in Kontakt mit der Kugel und deformiert die Wölbung der Kugel. Dadurch vergrößert sich sehr schnell innerhalb kurzer Zeit die Druckfläche, welches einen Kraftanstieg bewirkt. Anschließend wird der Partikel verdichtet. Da der Einzelpartikel eine sehr hohe Porosität hat, wird dem Stempel ein gleichmäßiger Widerstand entgegengesetzt, da das Feststoffgerüst darunter zusammenbricht. Durch die verminderte Porosität wird das Feststoffgerüst dichter, da einzelne Poren kollabieren. Dieses setzt dem herabsinkenden Stempel mehr Widerstand entgegen. Ist der Feststoff stark genug verdichtet, kommt es zu einem exponentiellen Ansteigen der Kraft, da es nun zum Verpressen und damit plastischen Fließen des Feststoffes kommt.

Mit sinkendem Dextrangehalt sinkt die Presskraft, die für eine bestimmte Wegstrecke aufgewendet werden muss. Formulierungen aus reiner Trehalose und Formulierungen mit 7.5 % Dextran unterscheiden sich kaum voneinander. Bei allen Formulierungen ist die Steigung zu Beginn der Weg-Kraft-Kurven nahezu gleich. Die Formulierung mit einem Anteil von 20 % Dextran hat eine etwas höhere Festigkeit, als die Festigkeit von Formulierungen mit einem Anteil von 0 und 7.5 % Dextran.

Im Verhältnis der Kräfte beim Verpressen kommt es zu einem Anstieg der Presskraft bei den unterschiedlichen Formulierungen. Sowohl das Verhältnis der Endkraft, als auch bei der Stempelhöhe von 0.1 mm entspricht etwa linear dem Dextran-Anteil (siehe Abbildung 5.26). Es kann so darauf geschlossen werden, dass das Dextran als Verstärkung der Festigkeit der Wände zwischen

den Poren wirkt und es dadurch zu einer höheren Presskraft kommt. Die Plastizität des Feststoffes nimmt also linear zum Dextrananteil zu. Bei der Trocknung zeigte sich bei der Formulierung mit 20 % Dextran optisch kein Abrieb, der bei reinen Trehaloseformulierungen immer beobachtet werden konnte. Wie schon oben beschrieben zeigte sich auch eine signifikant höhere Ausbeute.

Verglichen mit den Bruchfestigkeiten der durch Extrusion hergestellten Cellulose-Pellets, welche zwischen 2 und 4 N liegen, sind die gefriergetrockneten Pellets jedoch sehr weich. Trotzdem können sie im Trocknungsprozess bei genügender Plastizität bestimmten Kräften ausgesetzt werden. Zum Bruch der gefriergetrockneten Pellets wird es nicht kommen, nur zur Verformung. Bei unzureichender Plastizität tritt Abrieb auf.

### 5.2.5 Restfeuchte

Die Einhaltung geringer Restfeuchten des Endproduktes ist unerlässlich, ohne diese zu über-trocknen. Über die Höhe der erforderlichen Restfeuchte im Endprodukt gibt es wenige Untersuchungen. Trotzdem besteht ein Konsens, dass die Restfeuchte von Proteinformulierungen nur zwischen 1 - 3 % liegen darf, ohne das Produkt zu beeinträchtigen. Zu hohe Restfeuchten können zur Auskristallisierung der Hilfsstoffe führen, oder zu einem Kollaps des Produktes. Durch beide Fälle geht der protektive Effekt der Glasstruktur auf das Protein zurück, so dass es zu einer Degradierung dieses führen kann. Exemplarisch ist die Restfeuchte verschiedener Formulierungen mittels Karl-Fischer-Titration vermessen worden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.27 angegeben.

Die Restfeuchte einer Formulierung hat je nach Hilfsstoff nach der Primärtrocknung noch 15 - 30 % relative Feuchte. Dieses ist zum Teil angelagertes Wasser, welches nur bei höheren Temperaturen entfernt werden kann. Zum Teil ist dieses Wasser, welches in der Feststoffmatrix gebunden ist und in einer langwierigen Sekundärtrocknung entfernt werden muss. In Abbildung 5.27 sind vier Formulierungen angegeben, die aufgrund von  $\alpha$ -Chymotrypsin als Antistatikum auch bei geringen Feuchten in der Umgebungsluft und im Produkt weiter fluidisiert werden konnten. Dadurch ließen sich Restfeuchten erreichen, die für gefriergetrocknete Produkte ausreichend niedrig sind. Sobald elektrostatische Effekte auftreten, liegen die Restfeuchten von Trehalose Formulierungen im Bereich von 5 - 7 %. Lediglich Mannitol als Hilfsstoff hat in reiner Formulierung auch nach Auftreten von Elektrostatik Restfeuchten unter 1 %.

In Tabelle 5.13 sind einige Prozessparameter bei der Sekundärtrocknung der in Abbildung 5.27 angegebenen Formulierungen aufgeführt, um eine ge-

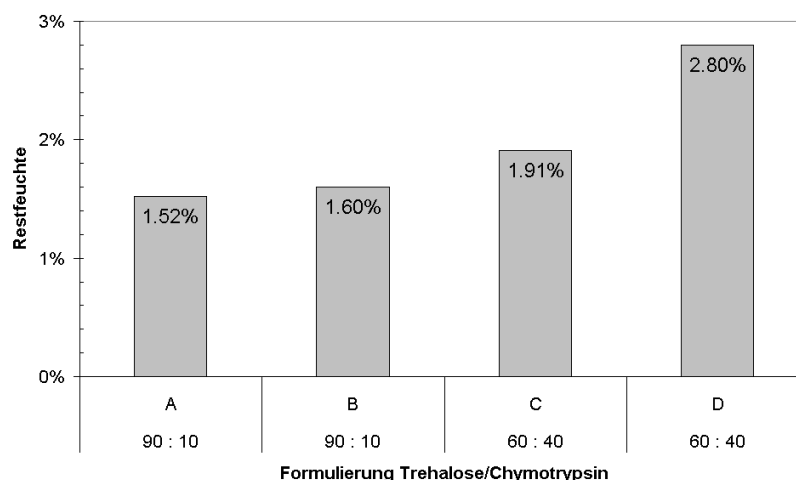


Abbildung 5.27: Restfeuchte einiger Formulierungen

nauere Betrachtung der Sekundärtrocknung zur Erlangung der gewünschten Restfeuchte zu ermöglichen. Formulierung C & D fallen durch kürzere Trocknungszeiten auf, was auf eine höhere Prozesstemperatur ( $-27\text{ °C}$ ) zurückzuführen ist. Diese höhere Temperatur konnte gewählt werden, da durch den hohen Proteinanteil sich die Glasübergangstemperatur verändert. Die in Tabelle 5.13 aufgeführte Zeit der Sekundärtrocknung ist dabei die Zeit, ab der die Temperatur in der Prozesskammer über die Trocknungstemperatur erhöht wurde.

Von Sekundärtrocknung spricht man in der Gefriertrocknung, sobald alles als Eis vorliegende Wasser aus dem Gut sublimiert ist. Zurück bleibt nur das Feststoffgerüst mit adsorbiertem Wasser und Wasser, welches in der Matrix enthalten ist. Die Sekundärtrocknung an sich ist nicht eindeutig dem Prozessverlauf zuzuordnen. Die reine Wasserdesorption aus dem Feststoffgerüst beginnt schon während der Primärtrocknung. Aus vorhergehenden Versuchen konnte abgeschätzt werden, dass die Primärtrocknung etwa bei einem Taupunkt von  $-42\text{ °C}$  beendet ist. Diese Abschätzung erfolgte nach beendeter Trocknung. Da der Wassergehalt nach der Trocknung annähernd null ist, kann abgeschätzt werden, ab welcher Restfeuchte im Produkt ein bestimmter Taupunkt erreicht wird. Darüber kann zurückgerechnet werden, dass etwa bei diesem Taupunkt die relative Restfeuchte, die sich noch im Produkt befindet, bei 15 % bezogen auf die Trockenmasse liegt. Diese relative Restfeuchte ist die in der Literatur angegebene Feuchte für Trehalose direkt nach der Primärtrocknung. So wurde nach einem Sicherheitsabstand

Tabelle 5.13: **Prozessparameter der Sekundärtrocknung**

Charge	Zeit Sekundär- trocknung <i>min</i>	Zeit Taupunkt über $-42^{\circ}\text{C}$ <i>min</i>	Gesamtprozess- zeit <i>min</i>
A	110	160	542
B	107	189	589
C	90	171	390
D	91	123	345

(bis der Taupunkt auf  $-46^{\circ}\text{C}$  abgesunken war) die Sekundärtrocknung mit dem Aufwärmen des Produktes eingeleitet. Der Aufwärmprozess erfolgte mit durchschnittlich  $0.52^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . Da die Zeit der Sekundärtrocknung sich für alle Chargen nicht wesentlich unterscheiden, wurde die Trocknungszeit nach Erreichen des Taupunktes von  $-42^{\circ}\text{C}$  miteinbezogen. Diese ist für die ersten 3 Chargen nicht wesentlich unterschiedlich, für die letzte Charge jedoch mit 123 Minuten um etwa 25 - 30 % kürzer als bei den Vorhergehenden. Dieses kann eine Erklärung für die stark erhöhte Restfeuchte der Charge 4 sein. Bei der Sekundärtrocknung handelt es sich um eine reine Diffusionstrocknung aus dem Feststoffgerüst. Deshalb ist diese weitgehend unabhängig von der Luftmenge. Die Luftsättigung spielt nur noch eine untergeordnete Rolle, da der Wassergehalt sehr gering ist. Die Dauer Sekundärtrocknung ist somit nur noch von der Temperatur und der Zeitdauer der Trocknung abhängig. Die Aufwärmphase verlief bei allen Chargen mit den oben erwähnten  $0.52^{\circ}\text{C}/\text{min}$  annähernd gleich schnell. Dadurch lediglich ist die Zeit der Sekundärtrocknung der einzige Parameter, der für den Restfeuchtegehalt nach der Sekundärtrocknung verantwortlich ist.

Zusätzlich spielt auch der Proteinanteil der Formulierung eine Rolle. Dieser erhöht die Menge an gebundenem Wasser, welches in der Sekundärtrocknung entfernt werden muss. So erklärt sich der höhere Restfeuchteanteil der Formulierung C gegenüber Formulierung A & B.

### 5.2.6 Ordnungszustand der Produkte

Gefriergetrocknete Produkte können sowohl amorph als auch kristallin hergestellt werden. Bei Zuckerformulierungen ist die Geschwindigkeit des Einfrierprozesses für den Ordnungszustand der Materie ausschlaggebend, während Polymere fast ausschließlich amorph erstarren. Amorphe Produkte weisen oft eine hohe Restfeuchte auf, können aber hinsichtlich der Stabilisierung

biogener Arzneistoffe und durch eine höhere Lösungsgeschwindigkeit vorteilhafter sein. Kristalline Produkte weisen hingegen geringe Restfeuchten auf und befinden sich thermodynamisch im energetisch günstigeren Zustand. Andererseits lassen sich Proteine nicht in einer kristallinen Matrix stabilisieren. Antibiotika hingegen müssen für einen Wirkungserhalt kristallin vorliegen [ESSIG 1992].

Da es zur Herstellung kristalliner Lyophilisate langsamer Einfriergeschwindigkeiten bedarf, bei denen eine Unterkühlung vermieden werden muss, können kristalline Produkte in dem hier vorliegenden Verfahren nur nachträglich durch Rekristallisation hergestellt werden. Bedingt durch den sehr schnellen Einfrierschritt (mehr als  $50^{\circ}\text{C}/\text{s}$ ) ist davon auszugehen, dass alle Produkte direkt nach dem Sprüherstarrungsschritt amorph vorliegen. Exemplarisch wurden im Laufe dieser Arbeit zum Nachweis der Möglichkeit amorphe Produkte mit diesem Verfahren herzustellen, die verwendeten Hilfsstoffe auf ihren Ordnungszustand untersucht.

### 5.2.6.1 Röntgenspektroskopie

Eine 20 %ige wässrige Lösung mit Trehalose, ebenso wie eine 10 %ige wässrige Lösung mit Saccharose und eine 10 %ige Lösung mit Mannitol wurden nach dem in Abschnitt 4.1.2 auf Seite 61 hergestellt ohne weitere Zusätze getrocknet. Beide Formulierungen weisen im Trocknungsprozess starke Elektrostatik auf. Die Trockenzeit dieser Formulierung ohne Elektrostatik verhindernden Zusatz muss stark verlängert werden, da das Produkt gegen Ende anliegend an die Wandungen abgetrocknet und aufgewärmt werden muss und so für die Trocknung nicht die vollständige Partikeloberfläche zur Verfügung steht.

In Abbildung 5.28 ist ein Röntgenspektrogramm der erwähnten Formulierungen aus der Gefriertrocknung abgebildet. Als reines Rauschen ist sowohl die Trehalose wie auch die Saccharoseformulierung zu sehen. Es zeigt sich das sowohl Trehalose, als auch Saccharose in einer Wirbelschicht amorph gefriergetrocknet werden können.

Die dritte Kurve im Röntgenspektrogramm stammt von einer in der Wirbelschicht gefriergetrockneten 10 %igen Mannitollösung. Mannitol wurde ebenfalls durch Sprüherstarrung eingefroren und anschließend zur Auskristallisation in eine Gefriertruhe bei  $-20^{\circ}\text{C}$  für 2 Tage gelagert. Nach der Rekristallisation ist das Pulver stark agglomeriert. Um wieder ein ein fließfähiges fluidisierbares Pulver zu erhalten, muss dieses mittels eines Siebschrittes wieder deagglomeriert werden, so dass es anschließend in der Wirbelschicht getrocknet werden kann.

Nach dem Sprüherstarrungsprozess liegt die Mannitol-Lösung amorph vor. Beim Erwärmen von  $-60^{\circ}\text{C}$  in der Einfrierkammer auf  $-20^{\circ}\text{C}$  in der



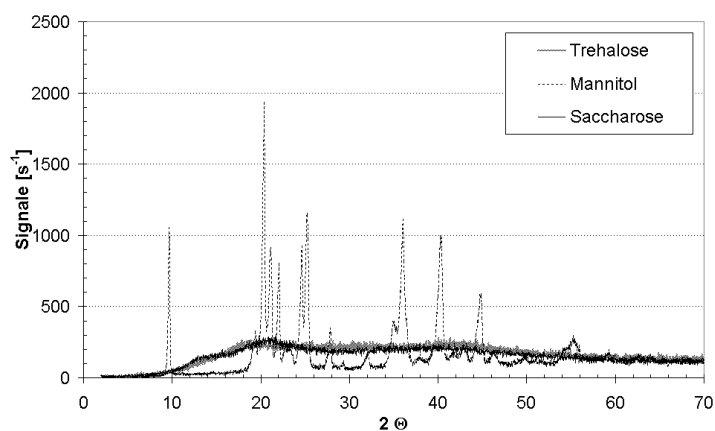


Abbildung 5.28: Röntgenspektroskopie von Trehalose, Saccharose (beide amorph) und Mannitol (kristallin)

Gefriertruhe überschreiten die Partikel den Glasübergangspunkt. Dadurch verschmelzen sie an den Kontaktpunkten miteinander. Diese Kontaktpunkte müssen in einem Siebschritt durch Scherkräfte wieder gespalten werden. Die Mannitolpellets wurden als Vergleich für ein kristallines Pulver vermessen. Gleichzeitig zeigt sich eine Möglichkeit, ein vom Ordnungszustand her kristallines Produkt zu erhalten. Sollte dieses erwünscht sein, muss das Produkt anschließend auf einen Aktivitäts- oder Wirkungserhalt untersucht werden, da vor allem bei Proteinen und Peptiden die Scherkräfte im Rekristallisationsprozess für eine Zerstörung der Struktur und Aktivität sorgen.

### 5.2.6.2 Dynamische Differenz Kalorimetrie

Am Glasübergangspunkt ändert sich die Wärmekapazität der Substanz. Dieses zeigt sich in einer Stufe im Diagramm, bei dem die Kurve sich nach dem Glasübergangspunkt auf einer anderen Ebene fortsetzt. Ein Schmelzpunkt kann durch ein Minimum bei 120°C erkannt werden. In Abbildung 5.29 zeigt sich in Kurve 1 ein Glasübergangspunkt zwischen 70 und 80 °C. Damit konnte die amorphe Struktur einer in der Wirbelschicht gefriergetrockneten Trehalose -  $\alpha$ -Chymotrypsin Formulierung mittels DSC nachgewiesen werden. Dazu wird eine Lösung mit einem Anteil von 9 % Trehalose und 1 %  $\alpha$ -Chymotrypsin in der Wirbelschicht gefriertrocknet. Die gemessenen Kurve zeigen im DSC eine deutlich Zunahme endothermer Energieaufnahme zu höheren Temperaturen hin. Dieser Effekt tritt auf, das sich in der Probe immer noch Feuchtigkeit befindet. Diese verdampft in immer größeren Mengen

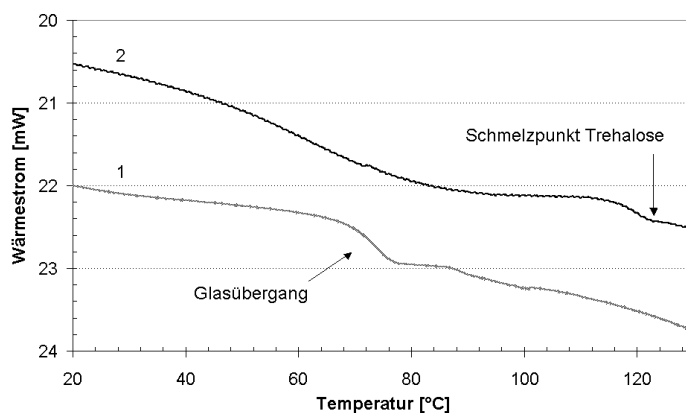


Abbildung 5.29: DSC Diagramm einer Trehalose -  $\alpha$ -Chymotrypsin Formulierung

bei höheren Temperaturen. Die dafür verwendete Energie wird gemessen und verleiht den Kurve ein gekrümmte Basislinie.

Kurve 1 zeigt dabei einen deutlichen Glasübergangspunkt zwischen 70 und 80°C, während Kurve 2 keinen Glasübergangspunkt zeigt, jedoch einen Schmelzpunkt bei 120°C.

Beide Verfahren eignen sich zum Nachweis des Ordnungszustandes. Die Untersuchung mittels DSC ist hingegen apparativ einfacher. Für die Gefrier-trocknung ist im Allgemeinen ein DSC-Gerät erforderlich, da der Glasübergangspunkt der maximal gefrierkonzentrierten Lösung zu Beginn bestimmt werden muss. Zusätzlich wird die Information über die Höhe der Glasübergangstemperatur der getrockneten Pulver erhalten. Während mittels Röntgenspektroskopie ein Kristallinitätsgrad berechnet werden kann, ist diese Information für die Gefrier-trocknung nebensächlich, da in der Produktion gefriergetrockneter Pulver diese immer vollständig amorph vorliegen sollen. Ein Großteil der erhaltenen Pulver kristallisierte nach der Trocknung aus, obwohl die entsprechenden Pulver über Phosphor-pentoxid als Trocknungsmittel gelagert wurden. Grund dafür kann sein, dass die Trocknungskammer nicht in entfeuchteter Luft geöffnet werden konnte. Dieses geschah immer unter Umgebungsbedingungen. Da Trehalose vor allem im gefriergetrockneten Zustand sehr hygroskopisch ist, kann dieser Kontakt zur Umgebungsluftfeuchte schon ausreichen, das gefriergetrocknete Produkt soweit zu befeuchten, dass die entsprechenden Feuchtigkeitswerte überschritten wurden, welche zu einer Rekrystallisation führen können. Hinweise hierzu finden sich in der Arbeit von Sonner [SONNER 2001].

In der Literatur wird dargestellt, dass bei zu hohen Restfeuchten zwar noch keine Kristallisation unmittelbar einsetzt, das Material jedoch eine erhöhte Mobilität aufweist [McFETRIDGE 2004]. Dadurch besteht die Gefahr der Rekristallisation.

## 5.3 Trocknung von Proteinformulierungen

Die Untersuchung der Placebo-Produkte zeigt aufgrund des schnellen Einfrierprozesses eine amorphe Struktur. Eine amorphe Materialzustand ist vorteilhaft hinsichtlich der Trocknung von therapeutischen Proteinen und Peptiden. Auch die gute Kontrolle des Prozesses hinsichtlich Temperatur und Restfeuchte kann vorteilhaft im Vergleich zur klassischen Gefriertrocknung sein. Es wurden deshalb auch im Rahmen von Industriekooperationen verschiedene Modellproteine untersucht.

Der Schwerpunkt im Abschnitt der Formulierung von  $\alpha$ -Chymotrypsin ist die Entwicklung eines optimalen Produktes und Prozesses. Dieses beinhaltet Restfeuchte, Partikelgröße, aber auch die Ausbeute und damit zusammenhängend die mechanische Stabilität.

Im Abschnitt der Formulierungsentwicklung von Alkoholdehydrogenase ist als Schwerpunkt der Einfluss der Apparatur, Einfriergeschwindigkeit, Behebung von Elektrostatik, Düsenwahl genauer untersucht worden. Ebenfalls ist dort simuliert, dass therapeutische Proteine, auf die dieses Verfahren abzielt, zumeist in sehr geringen Konzentrationen im getrockneten Gut auftreten und insofern nur einen geringen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften des Gutes in der Trocknungskammer haben.

Der Abschnitt der Formulierungsentwicklung des homodimeren 107 kDa schweren Proteins hat zum Ziel verschiedene Formulierungsmöglichkeiten zu untersuchen und deren Einfluss auf die Trocknung darzustellen. Dort ist das Protein im Vorfeld schon mit einem Puffer stabilisiert. Dieses kann bei Aufkonzentrierungen im Einfrierprozess zu pH-Verschiebungen führen.

### 5.3.1 $\alpha$ -Chymotrypsin

$\alpha$ -Chymotrypsin ist ein proteolytisches Enzym, das keine therapeutische Bedeutung hat. Es wurde in dieser Arbeit zur Überprüfung des Erhalts der Eigenaktivität über die Trocknungszeit verwendet.  $\alpha$ -Chymotrypsin hat ein Gewicht von 25 kDa und ist als Lyophilisat über Jahre hin stabil. Von den Eigenschaften her gilt es relativ stabiles Protein Trocknungsstress gegenüber [CARRASQUILLO 2000]. Kleine Veränderungen der Struktur konnten von Carrasquillo jedoch trotzdem festgestellt werden.

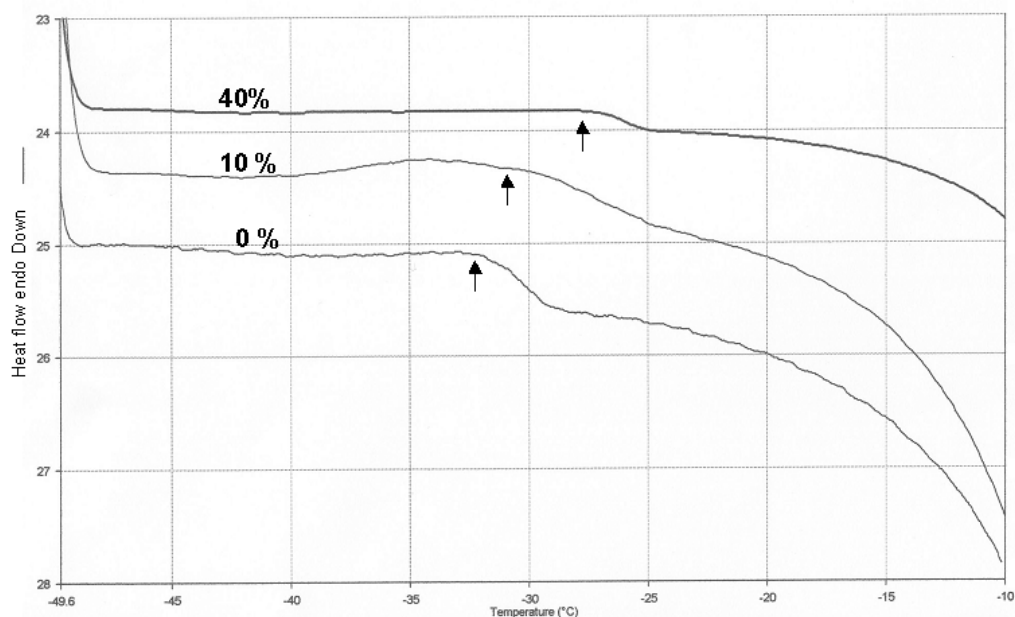


Abbildung 5.30: Bestimmung des Glasübergangs der maximal gefrierkonzentrierten Lösung von drei Trehalose-Formulierungen. Der Anteil an  $\alpha$ -Chymotrypsin in der Gesamtformulierung ist angegeben.

### 5.3.1.1 Bestimmung der Trocknungstemperatur

Die Bestimmung der Trocknungstemperatur wurde durchgeführt, wie in Abschnitt 4.3.3 beschrieben. Die erhaltenen Kurven sind in Abbildung 5.30 dargestellt.

Bei allen drei Kurven zeigt sich ein Glasübergang. Dieser lässt sich durch eine Stufe der Kurve beim Aufwärmen erkennen, da sich dort die Wärmekapazität ändert. Das Abfallen der Kurve zu höheren Temperaturen hin zeigt die Wärmeaufnahme beim Schmelzprozess der Eiskristalle. Für die Gefrier-trocknung in der Wirbelschicht ist wichtig, dass die fluidisierenden Partikel ihre Stabilität beibehalten. Da bei Überschreiten der Glasübergangstemperatur gleichzeitig eine Erweichung des Materials stattfindet, ist die Temperatur an der der Glasübergang beginnt (sogenannter Onset) als Trocknungstemperatur festzuhalten. Der Onset der Glasübergangstemperaturen ist jeweils mit einem Pfeil in Abbildung 5.30 gekennzeichnet.

So zeigt sich bei der reinen Trehalose-Lösung, ein Beginn des Glasübergangs bei  $-32.5^{\circ}\text{C}$ . Ein Proteinanteil führt zu einer Erhöhung der Glasübergangstemperatur. Dieses beruht auf der Gordon-Taylor-Gleichung zur Be-

Tabelle 5.14: **Glasübergangspunkte und Zusammensetzung der Trehalose/ $\alpha$ -Chymotrypsin-Formulierungen.**

Anteil Trehalose %	Anteil $\alpha$ -Chymotrypsin %	Glasübergangspunkt $T'_g$ $^{\circ}C$
100	0	-32.5
90	10	-30.5
60	40	-27.5

stimmung von Glasübergangstemperaturen. Nach dieser setzt sich ein Glasübergangspunkt aus den Glasübergangstemperaturen der Komponenten in einer Mischung zusammen. So erhöht sich dieser bei  $\alpha$ -Chymotrypsin/Trehalose-Formulierungen mit zunehmenden Proteinanteil.

### 5.3.1.2 Herstellungsmethode

Eine Lösung mit einem Gehalt von bis zu 40 %  $\alpha$ -Chymotrypsin im Feststoffanteil und einem Gesamtfeststoffgehalt von bis zu 10 % wurde über eine Prilling-Apparatur zerstäubt und im freien Fall in der Sprüherstarrungsapparatur eingefroren. Dabei wurde bei der Prilling-Apparatur eine Düsenöffnung von 150  $\mu m$  gewählt. Die Zuführung des Materials erfolgte über eine Spritzenpumpe. Die erhaltenen Partikel wurden in die Trocknungskammer überführt und dort in der Strahlschicht mit den in Tabelle 5.14 angegebenen Trocknungstemperaturen getrocknet. Es ist noch anzumerken, dass  $\alpha$ -Chymotrypsin sich nur zu etwa 3 % in einer wässrigen Lösung löst. Für höhere Gehalte an  $\alpha$ -Chymotrypsin muss zuerst der Feststoffgehalt in der Ausgangslösung reduziert werden, welches zu einer geringeren mechanischen Stabilität der Partikel führt. Außerdem ist zu bedenken, dass dann durch die erhöhte Viskosität der Ausgangslösung eine Zerteilung der Lösung durch eine Düsenöffnung von 150  $\mu m$  nicht mehr erreicht werden kann. Es muss in diesem Fall zu einer größeren Düsenöffnung gewechselt werden. Dadurch entstehen größere Partikel.

In Abbildung 5.31, 5.32 und 5.33 ist die Trocknungsdokumentation zur Trocknung der für die Aktivitätsbestimmung benötigten  $\alpha$ -Chymotrypsin-Formulierungen dargestellt. Für jede Trocknung ist die Trocknungskinetik mit dem Feuchtegehalt in der Trocknungskammer gegen die Trocknungszeit aufgetragen. Außerdem ist der gemessene Taupunktverlauf über die gesamte Trocknungszeit dargestellt. Beim Verlauf der Trocknungskinetik zeigt sich

Tabelle 5.15: **Formulierungen zur Abbildung 5.34**

Formulierung	Anteil		Anteil		Gesamtanteil Feststoff
	Trehalose %	$\alpha$ -Chymotrypsin %	Dextran %		
1	90	10	-	10	
2	90	10	-	10	
3	60	40	-	7.5	
4	60	40	-	7.5	
5	70	10	7.5	10	

eine lineare Abnahme der Restfeuchte. Diese weist verschiedene leichte Knickpunkte auf. An diesen Knickpunkten wurde die Luftmenge für die Fluidisation reduziert, da die Partikel durch den Massenverlust ein geringere Dichte aufweisen, die zu einer Verminderung der Sinkgeschwindigkeit und damit zu einem höheren Wirbelbett führen. Die Reduzierung der Luftmenge ist notwendig, um das Produkt nicht an den Filter auszutragen beziehungsweise um die mechanische Belastung auf die Partikel zu reduzieren. In der Trocknungskinetik folgt dann nach der linearen Trocknungsphase eine etwa drei Stunden dauernde Sekundärtrocknungsphase.

Die Primärtrocknungsphase ist im Taupunktverlauf durch den sehr dicht an der Trocknungstemperatur verlaufene Taupunkt gekennzeichnet. Zum Ende der Trocknung hin, sinkt der Taupunkt ab, um sich asymptotisch dem Taupunkt der Zuluft anzunähern. Nun folgt die Sekundärtrocknung in der das in der Feststoffmatrix noch enthaltene Wasser entfernt werden muss. Um diese verbliebende Restfeuchte aus dem Produkt entfernen zu können, wird die Trocknungstemperatur mit näherungsweise  $0.52^{\circ}\text{C}/\text{min}$  erhöht und damit eine beschleunigte Nachtrocksung erreicht.

### 5.3.1.3 Aktivitätserhalt von $\alpha$ -Chymotrypsin

Die gemessenen Aktivitäten sind in Abbildung 5.34 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass in allen Formulierungen die Ausgangsaktivität erhalten werden konnte. Die Abweichungen in Formulierung 1 und 2 ergeben sich aufgrund unterschiedlicher Konzentrationen von  $\alpha$ -Chymotrypsin in der Ausgangslösung und der Lösung, die durch Rekonstitution des erhaltenen Materials nach der Trocknung hergestellt wurde. Eine zu schnelle Umsetzung von BTEE führt nach Korrektur mit der Konzentration der Lösungen zu zu kleinen Aktivitätserhalten.

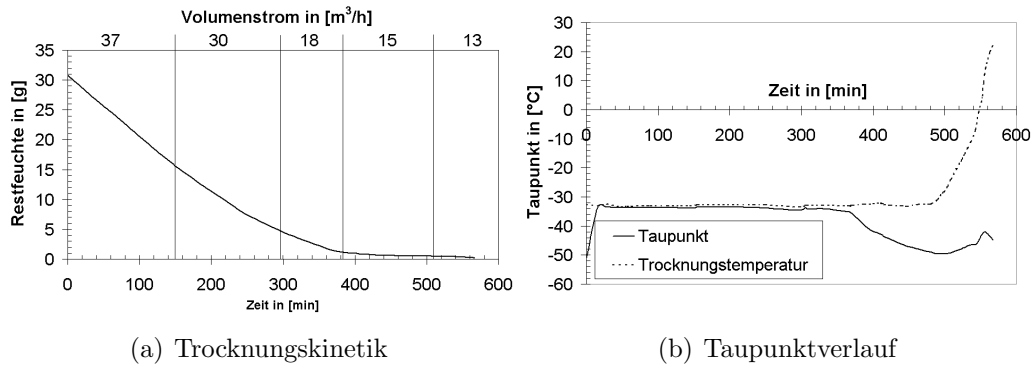


Abbildung 5.31: Trocknungsparameter Formulierung 1 & 2

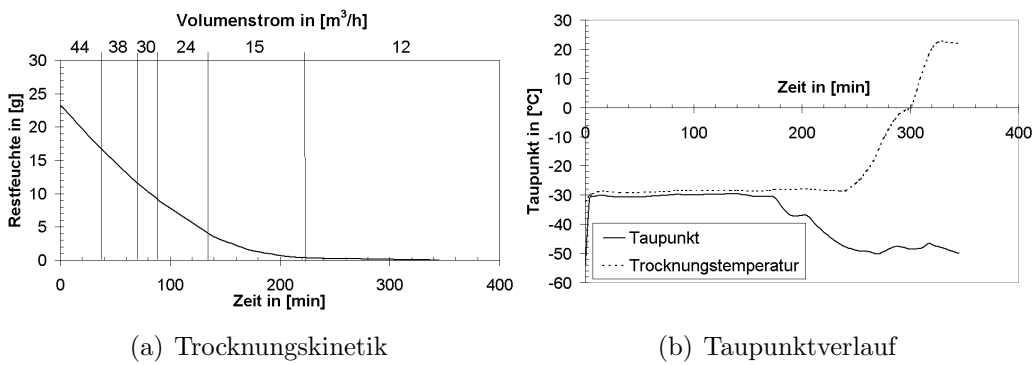


Abbildung 5.32: Trocknungsparameter Formulierung 3 & 4

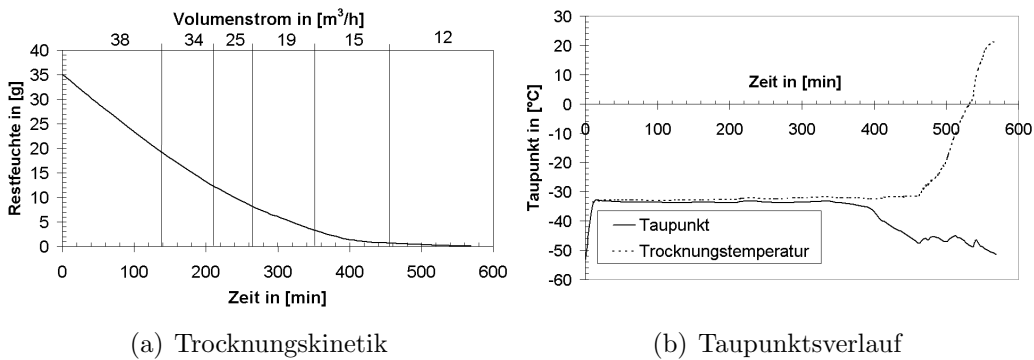


Abbildung 5.33: Trocknungsparameter Formulierung 5

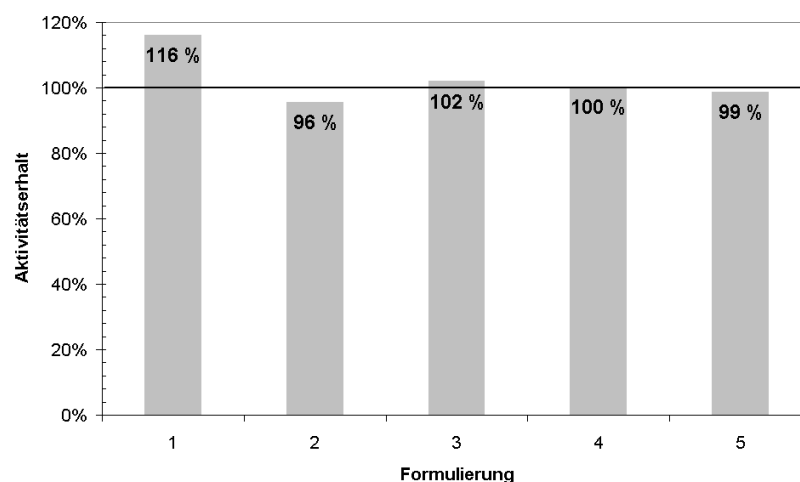


Abbildung 5.34: Aktivitätserhalt von  $\alpha$ -Chymotrypsin bezogen auf die Aktivität vor der Trocknung. Die Formulierungen sind in Tabelle 5.15 wiedergegeben.

Der volle Aktivitätserhalt zeigt, dass sowohl Sprüherstarrungs- als auch die Trocknungsprozesse keinen Einfluss auf die Stabilität haben. Ebenfalls beeinträchtigen Zusätze von Dextran, welches auf Proteine keinen protektiven Einfluss hat, die Aktivität nicht.

Das gefriergetrocknete Produkt aus einer  $\alpha$ -Chymotrypsin Lösung ist in Abbildung 5.35 abgebildet. Es läßt sich die glatte Oberfläche und die runde Form der Partikel erkennen. Ebenfalls wird die enge Korngrößenverteilung, sowie das Fehlen eines Feinanteils deutlich, wodurch sich das Prilling-Verfahren auszeichnet. Das Foto ist repräsentativ für alle  $\alpha$ -Chymotrypsin Produkte, die in diesem Kapitel vorgestellt wurden.

### 5.3.2 Aktivitätserhalt der Alkoholdehydrogenase (ADH)

Die Alkoholdehydrogenase wurde als Vergleichsmodellprotein für die Wirbelschichtgefrier-trocknung ausgewählt, da es Ramos [RAMOS 1997] bereits gelang, das Enzym erfolgreich in einer klassischen Gefrier-trocknung zu stabilisieren.

Die Trocknungen wurden alle bei  $-32.5^{\circ}\text{C}$  getrocknet. ADH ist ein Enzym, welches in Organismen vorkommt und dort Alkohol zu Acetaldehyd katalytisch unter Einwirkung des Co-Faktors NADH umsetzt. Es ist ein tetrameres 141 kDa großes Enzym, welches sensibel auf Gefrier-trocknungsprozesse rea-



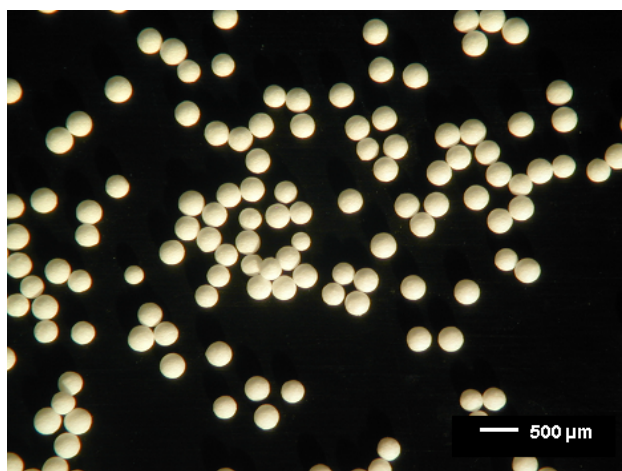


Abbildung 5.35: Mittels Prilling zerstäubte Lösung und anschließend in der Wirbelschicht gefriergetrocknet. Fotografiert unter einem Zeiss Auflichtmikroskop.

giert. Durch die Sensibilität und seiner in bezug auf die klassische Gefrier-trocknung vergleichenden Charakters, sowie der einfachen Analytik eignet es sich besonders als Modellprotein für die Wirbelschichtgefrier-trocknung. Die Methode zur Bestimmung der Enzymaktivität ist in Abschnitt 4.3.6.2 beschrieben.

In der Tabelle 5.16 ist die Aktivität der Alkoholdehydrogenase nach der Trocknung relativ zu der Aktivität vor der Trocknung der verschiedenen Ex-perimente dargestellt. In keinem Versuch konnte die Ausgangsaktivität (100 %) wieder erhalten werden. Versuche 1 - 3 geben dabei die Aktivität von drei Formulierungen mit unterschiedlichem Zusatz von Poloxamer 188 an. Dieses wurde als Antistatikum zugesetzt. Es zeigt sich eine Zunahme der Aktivität mit zunehmendem Poloxamergehalt. Die Experimente 4 und 5 geben For-mulierungen mit Tween 80 wieder. Dieses ist ebenfalls zugesetzt worden, um elektrostatische Effekte zu verhindern. Aus der Literatur [NEMA 1992] ist bekannt, dass Proteine an sich protektiv auf Proteinaktivitäten wirken können. Deshalb ist sowohl Rinderserumalbumin (BSA) als Proteinprotekti-vum, als auch Alkoholdehydrogenase (ADH) selber in einer wesentlich höher- en Konzentration zugesetzt worden. Dieses ist in den Experimenten 6 und 7 dargestellt.

Bei keinem der Formulierungen und Experimente konnte eine Restakti- vität größer 85 % erreicht werden. Es muss also davon ausgegangen wer- den, dass dieses der höchstmögliche Aktivitätserhalt für ADH in der Wir-

Tabelle 5.16: **Formulierungen von Alkoholdehydrogenase (ADH). Der ADH Zusatz beträgt 0.2 - 0.3 % wenn nicht extra angegeben.**

Versuchsnummer	Hilfsstoffe	Anteil der Hilfsstoffe %	Aktivitäts- erhalt %
1	Trehalose	100	70.8
2	Trehalose Poloxamer	99 1	83.2
3	Trehalose Poloxamer	99.5 0.5	72.0
4	Trehalose Tween 80	90 10	35.0
5	Trehalose Tween 80	99 1	36.6
6	Trehalose BSA	90 10	71.6
7	Trehalose ADH	90 10	84.4
8	s. Formulierung 2 getaut		86.0
9	s. Formulierung 2 Lagerung 14 Tage		75.8

belschichtgefriertrocknung ist. Zurückzuführen ist dieses auf den schnellen Einfrierschritt. Um den Aktivitätsverlust zu verfolgen, ist exemplarisch eine Formulierung direkt nach der Trocknung gemessen worden. Nach 14 Tagen Lagerung über Phosphorpentoxid ist die Aktivität erneut bestimmt worden. Die Aktivität nahm von 83.2 % auf 75.8 % ab. Als Gründe für diese Abnahme können eine verstärkte Kristallisation, sowie eine Oxidation genannt werden. Es wird auch berichtet, dass die Aktivität direkt nach der Trocknung weiter bestehen bleibt, das Protein jedoch nicht in seiner natürlichen dreidimensionalen Konformation vorliegt, so dass sich der Aktivitätsverlust schneller vollzieht.

Mit dem Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen soll die am Ende des Prozesses auftretende Elektrostatik vermindert, bzw. vollständig verhindert werden. Die Elektrostatik an sich hat noch keinen proteinschädigenden Effekt. Jedoch kann durch eine Fluidisation auch am Ende der Trocknung die Restfeuchte stark reduziert werden, so dass das Risiko der Rekristallisation der Trehalose in der Formulierung nach beendeter Trocknung sinkt. Tatsächlich nehmen die Aktivitäten bei zunehmendem Poloxamer-Gehalt zu. Dabei zeigen Anteile unter 1 % Poloxamer in der Endformulierung keinen Effekt bei der Elektrostatikreduktion. Höhere Anteile zeigen jedoch schon eine leicht verbesserte Fluidisation.

Formulierungen mit Tween 80, welches oberhalb seines Schmelzpunktes (-5 °C) Elektrostatik vollständig verhindert, zeigen sehr geringe Restaktivitäten. Da bei der Rekonstitution dieser Pulver Grenzflächen entstehen, an denen sich das Protein anlagern kann, wird es dort entfaltet und verliert an diesen Grenzflächen seine Aktivität. Außerdem zeigen Proben mit einem großen Tween 80 Anteil im DSC einen Schmelzpunkt von Trehalose, ohne das ein Glasübergangspunkt gefunden werden kann.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Proteine selber protektiv in einer Proteinformulierung wirken können. Es wurde deshalb Rinderserumalbumin (BSA) zugesetzt. Vermutlich durch das Entstehen von Grenzflächen ist die Aktivität jedoch gering. Ebenfalls konnte hier nicht bestätigt werden, dass Proteine an sich Elektrostatik verhindern können. Dieses ist nur ein Effekt bei bestimmten Substanzen.

Um einen eigenprotektiven Effekt von ADH zu erreichen, wurde dieses in hoher Konzentration (10 % Anteil ADH am Gesamtfeststoff) zusammen mit Trehalose getrocknet. Auch hier zeigt sich kein vollständiger Aktivitätserhalt. Desweiteren verhinderte ADH nicht die am Ende des Prozesses auftretende Elektrostatik.

Die Verminderung der Aktivität kann auf den schnellen Einfrierschritt zurückzuführen sein. Bei einem schnellen Einfrierschritt entsteht im Partikel eine eine sehr große Feststoff-Eis Grenzfläche. Sowohl diese große Grenzfläche,

Tabelle 5.17: **Aktivität von Alkoholdehydrogenase (ADH) bei verschiedenen Düsen (ADH Anteil 10 mg auf 50 ml)**

Versuchsnummer	Düse	Aktivitätserhalt %
10	Zweisstoffdüse	84.6
11	Prilling	83.2

als auch der Scherstress, der bei der schnellen Entstehung dieser Grenzflächen für das Protein entsteht, kann zu Aggregationen und zur Verminderung der Aktivität von Proteinen führen [MAA 2000], [ECKHARDT 1991]. Dieses kann eine Erklärung für den generellen Verlust der Aktivität von 10 - 15 % in allen hier untersuchten Formulierungen sein.

Jedoch wird auch in der Literatur berichtet, dass die Aktivität beim Auftauen von Substanzen absinken kann [PIKAL-CLELAND 2000]. Allerdings ist dort die Denaturierung des Proteins auf eine pH-Verschiebung zurückzuführen. Da hier kein Puffer zugesetzt worden ist, konnte keine pH-Verschiebung auftreten, welche zu einer Denaturierung des Proteins führen kann. Es kann also davon ausgegangen werden, dass durch das Auftauen einer Lösung keine Beeinträchtigung der Proteinaktivität auftritt. Zur Untersuchung des Einfrierschrittes wurde also eine Alkoholdehydrogenaselösung eingefroren und anschließend bei Raumtemperatur aufgetaut (Versuchsnummer 8). Es konnte dabei eine Abnahme der Aktivität von 14 % beobachtet werden. Dieses scheint ebenfalls darauf hinzuweisen, dass schon im Einfrierschritt eine Denaturierung des Proteins durch die hohe Einfriergeschwindigkeit auftritt.

Die weitere Abnahme der Proteinaktivität ist wahrscheinlich auf eine Kristallisierung der Probe zurückzuführen, die durch die erhöhte Restfeuchte der Proben auftritt. Diese ist bedingt durch unzureichende Trocknungsbedingungen, da bei den hier durchgeführten Experimenten die Elektrostatik gegen Ende des Trocknungsprozesses nicht verhindert werden konnte. Durch die Elektrostatik ergaben sich Restfeuchten von 5 bis 6 % (Versuchsnummer 9).

Weiter ist der Unterschied der beiden in Tabelle 5.17 aufgeführten Düsen-systeme in Bezug auf die Proteinaktivität untersucht worden. So zeigte sich, dass die Proteinaktivität nicht von dem Düsen-system abhängt. Auch das Zerstäuben der Lösungen in ein Becherglas führte nicht zu einer Proteindeaktivierung. Die geringen Scherkräfte, die also offensichtlich beim Versprühen einer Proteinlösung auftreten haben keinen negativen Effekt auf die Protein-

struktur. Ähnliches wurde auch schon von Sonner berichtet [SONNER 2001].

### 5.3.3 Aktivität von einem 107 kDa schweren, homodimeren Protein zur oralen Applikation

Bei dem in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchungen handelt es sich um eine Kooperation mit einer Firma. Der Name der Firma, der Name des Proteins und die Methode zur Bestimmung der Aktivität unterliegen der Geheimhaltung. Ebenfalls unterliegt die Zusammensetzung sowie Menge des Puffers, zur Einstellung des pH-Wertes der Geheimhaltung. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in allen, im Folgenden aufgeführten Experimenten, die Menge an Puffer mit dem Gehalt an Protein korreliert.

Die Proteinlösungen (Konzentration 28.6 mg/l) wurden mit Puffer versetzt in gefrorenem Zustand erhalten, und langsam bei 6°C über Nacht aufgetaut. Der Lösung wurden die entsprechenden Hilfsstoffanteile zugesetzt und bei vorsichtigem Rühren in einem Glasgefäß mit einem Magnetrührer gelöst. Anschließend wurde die Lösung in der Gefrierkammer mit dem Zweistoffdüsensystem eingefroren, in der Wirbelschicht-Gefriertrocknungsanlage getrocknet und zur Analyse verschickt. Da die getrockneten Formulierungen einen hohen Proteinanteil aufweisen, wurden die Trocknungstemperaturen -wie oben beschrieben- vermessen.

Diese Abfolge enthält kritische Schritte, in denen es zur partiellen Inaktivierung des Proteins kommen kann.

1. Einfrieren der Proteinlösung
2. Auftauen der Proteinlösung
3. Rekristallisation bei der Versendung der getrockneten Proben

Es zeigte sich, dass bei Formulierungen mit Mannitol die Aktivität nicht erhalten werden konnte. Zur Durchführung dieser Experimente wurde die Lösung mit Mannitol in geeigneter Menge versetzt, mittels Sprüherstarrung eingefroren und anschließend über Nacht bei -20°C rekristallisiert. Die rekristallisierte Schüttung konnte anschließend getrocknet werden. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 5.19 dargestellt. Die Abnahme der Aktivität von Proteinen durch Kristallisation des umgebenden Hilfsstoffes ist in der Literatur beschrieben und begründet in den Scherkräften, die dabei entstehen. Dabei wird die dreidimensionale Struktur der Proteine zerstört. Nach Auskristallisation liegt das Protein auf den Mannitolkristallen auf. So ist es der Entfernung von Wasser vollkommen ungeschützt unterworfen. Wie schon im Abschnitt 2.3.4 erläutert, muss aber ein sensibles Protein durch

Tabelle 5.18: **Trocknungstemperaturen der verschiedenen Formulierungen**

Formulierung	Trocknungs- Temperatur °C
Trehalose Dextran	-28
Trehalose + PEG	-33
Saccharose	-33
Dextran	-23
Protein	-27
Mannitol	-20

Tabelle 5.19: **Proteinaktivitäten von Mannitolformulierungen**

Formulierung	Anteil Hilfsstoff %	Anteil Protein %	Restaktivität %
Mannitol PEG 6000	77.0 14.5	8.5	42.2
Mannitol Trehalose PEG 6000	77.5 7.5 9.5	5.5	67.5
Mannitol Trehalose PEG 6000	69.9 15.1 9.5	5.5	64.0

Tabelle 5.20: **Proteinaktivitäten von Formulierungen mit verschiedenen Hilfsstoffen**

Formuierung	Anteil Hilfsstoff %	Anteil Protein %	Restaktivität %
Dextran	60	40	77.9
Trehalose	47	53	88.7
Saccharose	69	31	73.4
Protein	-	100	82.2

einen Hilfsstoff entweder durch Substitution von Wasserstoffbrückenbindungen oder durch Einbettung in eine amorphe Matrix stabilisiert werden. Liegt keine dieser beiden Möglichkeiten, vor kommt es zur Denaturierung.

Durch den Zusatz von Trehalose ist das Protein immer noch dem Scherstress der Rekristallisation von Mannitol unterworfen. Dieses führt wiederum zu einem Aktivitätsverlust. Außerdem wurde Trehalose zugesetzt. Dieses stellt die im Abschnitt 2.3.4.1 beschriebenen Wasserstoffbrückenbindungen sowie die amorphe Matrix zur Verfügung. Dadurch bleibt eine deutlich höhere Aktivität erhalten, da nun das Protein dem Trocknungsstress nicht unterworfen ist. Der Aktivitätsverlust ist dann lediglich auf die Rekristallisation von Mannitol zurückzuführen.

Mannitolformulierungen zeichnen sich durch geringe Restfeuchten sowie hohe Trocknungstemperaturen aus, da nach einer Kristallisation nur der eutektische Punkt für eine solche Trocknung berücksichtigt werden muss. Bei der klassischen Gefriertrocknung kann so eingefroren werden, das es zum Aufbau eines Mannitolkristallgerüsts kommt. Die umgebende Lösung stellt weiter eine Mobilität für das Protein zur Verfügung. Dadurch treten keine schädigenden Scherkräfte für das Protein auf, so dass dieses zusammen mit einer amorphen Phase auf Mannitolkristallen bei hohen Temperaturen getrocknet werden kann [JOHNSON 2002].

Es wurde also, um eine Kristallisation zu vermeiden, eine Formulierung nur mit Dextran, Trehalose und Saccharose getrocknet, die alle bis zum Ende der Trocknung amorph bleiben. Die erhaltenen Aktivitäten in Tabelle 5.20 zeigen, dass dabei die Restaktivität nach der Trocknung von Trea-

Tabelle 5.21: **Proteinaktivitätserhalt durch PEG 6000 Zusatz**

Formulierung	Anteil Hilfsstoff %	Anteil Protein %	Anteil PEG 6000 in Ausgangslösung %	Restaktivität %
Trehalose	53.0	46.0	0.1	100.0
PEG 6000	1.0			
Trehalose	48.6	46.0	0.5	93.7
PEG 6000	5.4			
Trehalose	48.3	42.0	1.0	87.4
PEG 6000	9.7			
Trehalose	47	53	-	88.7

lose deutlich besser ist als mit Dextran. Dabei trennt sich das Dextran im Trocknungsprozess von dem Protein. Ebenfalls trennt es sich von dem Puffer, was zu verschiedenen amorphen Phasen führen kann [CARPENTER 1999]. Multiple Phasen führen jedoch wieder zu großen Oberflächen, an denen das Protein denaturieren kann. Hier zeigt sich auch, dass Saccharose geringere protektive Eigenschaften für das Protein aufweist. Das bestimmte Hilfsstoffe Proteine besser stabilisieren als andere, ist bekannt und kann in dem Review von [WANG 2000] eingesehen werden. Für Dextran ist dieses wie beschrieben aufgeklärt, für Zucker untereinander beruht dieses vermutlich auf unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen dem Zucker und dem Protein. Nun besteht bei Saccharose ein höhere Gefahr der Rekristallisation als bei Trehalose, so dass partiell eine stärkere Rekristallisation für die geringeren Restaktivitäten verantwortlich sein kann. Mit einem Glasübergangspunkt von  $-35^{\circ}\text{C}$  von Saccharose ist möglicherweise die Formulierung auch zu warm getrocknet worden, so dass es schon im Prozess auskristallisierte.

Da die Lösungen zuerst gefroren vorlagen und anschließend langsam aufgetaut wurden, um die Ausgangslösungen zu erhalten, wurden im Vorfeld PEG 6000 Anteile, welches als Cryoprotektor gilt, den Lösungen zugesetzt, bei Anteilen von 1 %, 0.5 % und 0.1 % in der Ausgangslösung. Mit zunehmenden Trocknungsgrad wird sich so das Polyethylenglycol weiter aufkonzentrieren. Es konnte so gezeigt werden, dass mit einem geringen Anteil PEG 6000 die Aktivitäten nach der Trocknung deutlich bis zum vollständi-



Tabelle 5.22: **Proteinaktivitätsvergleich durch Zusatz von Dextran**

Formulierung	Anteil Hilfsstoff %	Anteil Protein %	Restaktivität %
Trehalose	47	53	88.7
Trehalose	38	24	78.7
Dextran	38		

gen Aktivitätsgehalt gesteigert werden konnten. Hier ist nicht genau geklärt, ob das Polyethylenglycol einen Aktivitätsverlust, der beim langsamen Einfrieren bereits auftritt, verhindert, oder anschließend in der Sprüherstarrung dort kryoprotektiv in den Erstarrungsprozess eingreift. Es zeigt sich jedoch, dass hohe Konzentrationen sich wieder negativ auf die Aktivität auswirken. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der Beobachtung von Prestrelski [PRESTRELSKI 1993]. Es scheint so, als ob dort durch Grenzflächen oder durch eine Kristallisation von PEG 6000 ein Teil der Aktivität wieder verloren geht. Bekannt ist, dass Polyethylenglycol dazu neigt, im Gefriertrocknungsprozess auszukristallisieren [HELLER 1999]. Dieses könnte bei hohen Polyethylenglycol-Konzentrationen in der Endformulierung zu einer Denaturierung des Proteins führen. Bei kleineren Konzentrationen ist dieser Effekt geringer ausgeprägt, so dass es sich dort nicht auf die Restaktivität des Proteins auswirkt.

Zur Erhöhung der Glasübergangstemperatur und damit zur Verkürzung der Trocknungszeit wurde Dextran als Hilfsstoff zu gleichen Teilen der Trehalose zugesetzt. Es zeigten sich dort jedoch geringere Restaktivitäten als bei einer Trocknung mit reiner Trehalose. Dabei ist wieder Dextran verantwortlich, welches beim Einfrieren eine eigene Phase bildet. Dieses führt zu vergrößerten Oberflächen, was die Proteinstruktur stören kann, da Proteine sich an die Grenzflächen anlagern und dort denaturieren. Ebenfalls bekannt ist, dass diese Effekte auch zwischen Dextran und Puffern auftreten können.

Die Aktivität des hier vorgestellten Proteins zeigen nach der Trocknung alle eine verminderte Aktivität. Lediglich in der Trocknung mit einem Zusatz von 0.1 % PEG 6000 in der Ausgangslösung konnte die Aktivität vollständig erhalten werden. Deutlich ist der Effekt einer nach dem Einfrierschritt kristallisierenden Matrix zu erkennen. Dabei wird deutlich, dass es in der Wirbelschichtgefriertrocknung nur sinnvoll ist, amorph vorliegende Formulierungen

zu trocknen. Vermeidung von Auftau- und Einfrierschritte können einen wesentlichen Beitrag zum Aktivitätserhalt liefern.

# Kapitel 6

## Schlußfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Gefriertrocknung in der Wirbelschicht untersucht, um die Möglichkeit einer Anwendung dieser Technologie in der Pharmazie abzuschätzen. Aus den gewonnen Resultaten sollen die Schlussfolgerungen zusammenfassend dargestellt werden.

Die Trocknungszeiten der Wirbelschichtgefriertrocknung werden stark durch das begrenzte Wasseraufnahmevermögen der Luft gesteuert. Es werden so im Trocknungsprozess schnell hohe Luftsättigungen erreicht, die die Sublimationsraten reduzieren. Um die Sublimationsraten zu steigern, müssen hohe Luftvolumina durch das Produkt gefördert werden. Dieses kann durch eine Vergrößerung der Partikeldimensionen erreicht werden. Ein Optimum findet sich bei Partikelgrößen um  $500 \mu\text{m}$ . Größere Partikel verlängern wiederum die Gesamttrocknungszeiten aufgrund längerer Diffusionswege des Wasserdampfes und verminderte Wärmeleitung bereits getrockneter Partikelschichten.

Die Veränderung der Chargengröße führt zu deutlich verlängerten Prozesszeiten. Gleichzeitig vergrößert sich die Luftsättigung, jedoch nur unwesentlich. Aufgrund erwartetem grösserem Abrieb der Partikel bei längeren Prozesszeiten sind möglichst kurze Prozesszeiten zu bevorzugen.

Ein höherer Feststoffgehalt in der Ausgangslösung führt zu einer geringeren Porosität, jedoch zu einer höheren Festigkeit der Partikel. Partikel mit einer geringeren Porosität haben deutlich längere Gesamttrocknungszeiten. Ein Optimum hinsichtlich kurzer Prozesszeiten bei hoher Ausbeute liegt bei einem Feststoffgehalt zwischen 10 und 20 % in der Ausgangslösung. Ausbeuten können durch Zusatz plastischer Substanzen verbessert werden. Basierend auf den Porositätsmessungen kann gefolgert werden, dass das Produkt vor und nach der Trocknung das gleiche Volumen aufweist.

Durch die Reduzierung des Systemdruckes der Wirbelschicht auf 150 mbar können Gesamttrocknungszeiten um etwa 30 % verkürzt werden. Ebenfalls lassen sich die Luftmassen vermindern, wodurch sich ein Potenzial für eine

energetische Optimierung des Verfahrens ergibt. Die erforderlichen Luftvolumina sind jedoch im Vergleich zur Trocknung bei Atmosphärendruck erhöht.

Das Produkt aus der Wirbelschichtgefriertrocknung zeichnet sich durch exzellente Fließfähigkeit aus. Diese ist vergleichbar mit der Fließfähigkeit von in herkömmlichen Verfahren hergestellten Zuckerpellets. Der Ordnungszustand des Produktes ist amorph, welches durch den schnellen Einfrierschritt bedingt ist. Dadurch eignet sich das Produkt für die Stabilisierung von Proteinen und Peptiden. Durch das Schockerstarren kann es jedoch abhängig vom aktiven Protein zu partieller Deaktivierung von diesem kommen.

Im Trocknungsprozess tritt kurz vor Beginn der Sekundärtrocknung Elektrostatik auf, die nur durch bestimmte Modellproteine verhindert werden konnte. Durch Vermeidung der Elektrostatik können Restfeuchten von 1-2 % erreicht werden, welches Restfeuchten der klassischen Gefriertrocknung entspricht.

# Kapitel 7

## Beurteilung der Gefriertrocknung in der Wirbelschicht

Die Gefriertrocknung in der Wirbelschicht ist ein Verfahren, welches in Konkurrenz mit der klassischen Gefriertrocknung bei Vakuum steht. In diesem Kapitel sollen die Vor- und Nachteile dieser beiden Verfahren abgewogen und beurteilt werden.

### 7.1 Prozess

#### 7.1.1 Stofftransport

Der Stofftransport in der klassischen Vakuumgefriertrocknung vollzieht sich aufgrund der Sublimation des Eises aus dem Produkt und der Diffusion zum Kondensator. Da die Diffusion aufgrund eines Konzentrationsgefälles des Wasserdampfes stattfindet, bedarf es keiner Gerätschaften die den Wasserdampf abtransportieren. Bei der Gefriertrocknung in der Wirbelschicht, muss der Wasserdampf zusammen mit der Luft abtransportiert werden. Aufgrund der kleinen hochporösen Partikel sind die Sublimationsraten so hoch, das bei genügendem Luftstrom der Wasserdampf sehr schnell aus dem Produkt entfernt werden kann. Zusätzlich zum Wasserdampf müssen also große Luftmengen transportiert werden. Diese Luftmenge geht im Produktionsmaßstab in Bereiche, die an den Grenzen des technisch machbaren liegen.

Dazu ein Beispiel: Es soll eine in der klassischen Gefriertrocknung übliche Produktionscharge mit einem Wassermenge von 250 kg Wasser getrocknet werden. Das Produkt besteht hauptsächlich aus Saccharose als üblichen in

der Gefriertrocknung eingesetzten Hilfsstoff, wenn Proteine in einer amorphen Matrix getrocknet werden sollen. Dieser besitzt eine Glasübergangstemperatur der maximal gefrierkonzentrierten Lösung von  $-36^{\circ}\text{C}$ . Aufgrund des mit dieser Temperatur korrespondierenden Wasserdampfpartialdruckes von 0.2009 mbar besitzt die Luft also einen maximalen Feuchtegrad von  $x = 0.1250$  g Wasser/kg Luft. Es werden also  $2 \cdot 10^6$  kg Luft benötigt um diese Menge zu trocknen. In der Annahme, dass die Lösung in 24 Stunden in der Wirbelschicht bei maximaler Luftsättigung (im optimalsten Fall) getrocknet wird, benötigt man in etwa 83.000 kg Luft, was bei der Dichte der Luft bei dieser Temperatur in etwa  $57.000 \text{ m}^3$  Luft/h entspricht.

Dieses Beispiel veranschaulicht die Luftmengen, die für eine Trocknung, welche mit der klassischen Gefriertrocknung hinsichtlich der Trocknungszeit konkurrieren soll, benötigt werden. Bei geringerem Druck lassen sich lediglich die Luftmassen vermindern, welche für die Trocknung benötigt werden. Das Luftvolumen lässt sich jedoch nicht vermindern.

Wenn mit Temperaturen wie in der Lebensmittelindustrie von  $-15^{\circ}\text{C}$  getrocknet wird, ist das Wasseraufnahmevermögen der Luft zehn mal höher. Daher kann mit technisch eher realisierbaren Prozessen erst wieder bei Temperaturen über  $-15^{\circ}\text{C}$  gerechnet werden.

### 7.1.2 Prozesszeiten

Je nach Schichtdicke des Produktes benötigen klassische Gefriertrocknungen zwischen 24 und 48 h für eine Trocknung. Die Zeit lässt sich nur durch geringere Dicken der Lösung in Vials für die Gefriertrocknung erreichen.

Bei gleichen Temperaturen und den theoretisch möglichen Luftmengen, können in der atmosphärischen Gefriertrocknung sehr kurze Trocknungszeiten erreicht werden. Die Arbeit zeigt, dass zur Herstellung eine Lyophilisats 5-9 h Trocknungszeit benötigt werden. Diese kurzen Trocknungszeiten ermöglichen eine flexiblere Organisation von Trocknungszyklen im Produktionsbetrieb.

Die Dauer des Prozesses in der atmosphärischen Wirbelschichtgefriertrocknung richtet sich im wesentlichen nach der Chargengröße. Somit werden Trocknungsprozesse bei geringeren Chargengrößen wesentlich weniger Zeit in Anspruch nehmen. Die klassische Vakuumgefriertrocknung bietet bei geringen Chargengrößen keine Flexibilität hinsichtlich der Trocknungszeit.

### 7.1.3 Produkttemperatur - Kontrolle

Die Kontrolle der Produkttemperatur in der klassischen Gefriertrocknung richtet sich nach dem Druck, der in der Trocknungskammer eingestellt ist.

Wie zu Beginn in Kapitel 2.1.1 beschrieben, existiert hier im Phasendiagramm von Wasser nur ein Freiheitsgrad, so dass bei höherem Wärmetransport zum Produkt mehr Eis sublimiert, so dass sich wieder die an den Druck gekoppelte Produkttemperatur einstellt. Aufgrund eines Diffusionswiderstandes im Produkt, ist diese Temperatur jedoch nicht gegeben, so dass in der Trocknungskammer in etwa die Hälfte des Wasserdampfpartialdruckes eingestellt werden muss, der der gewünschten Produkttemperatur entspricht.

Zusätzlich tritt in der klassischen Vakuumgefriertrocknung das Phänomen auf, dass das Produkt in den Vials am Rand der Trocknungskammer schneller trocknet, als in der Mitte, da der Wärmeübergang auf diese Produkte aufgrund der Wärmestrahlung von den Wänden größer ist. Dieses kann zu einem vorzeitigen Abbruch des Prozesses führen welches unmittelbar zur Zerstörung der noch feuchten Produkte führt.

In der Wirbelschichtgefriertrocknung findet eine Wärmeübertragung gleichmäßig auf alle Partikel statt. Zwar treten auch dort Randeffekte auf, da sich das Produkt jedoch bewegt, sind diese auf alle Partikel gleichmäßig verteilt. In der Wirbelschicht entspricht die Produkttemperatur ziemlich genau der Kühlgrenztemperatur. Dieses erlaubt eine sehr einfache, sehr genaue Kontrolle der Produkttemperatur.

#### 7.1.4 Befüll- und Entleervorgänge

Zur Organisation von Prozessen in der klassischen Vakuumgefriertrocknung müssen Zeiten zum Befüllen und Entleeren von Prozessanlagen miteinbezogen werden. Da es sich um aufwändige Abfüllprozesse handelt, können die Zeiten dort beträchtliche Teile der Gesamtprozesszeit beanspruchen.

Durch den sehr schnellen Einfrierprozess und die kurzen Füllzeiten bieten Prozesszeiten in der Wirbelschicht-Gefriertrocknung das Potential für eine Reduktion der Beladungszeiten. Dadurch ergeben sich insbesondere in Kombination mit Prozesszeiten / Chargengrößen interessante Prozessvarianten.

#### 7.1.5 Sprüherstarrungsprozess

In der klassischen Vakuumgefriertrocknung kann die Einfriergeschwindigkeit durch die variable Temperatur der Stellflächen oder bei sehr schnellen Einfrierprozessen extern in Bädern mit flüssigen Gasen gesteuert werden. So kann die Struktur des Produktes stark beeinflusst werden.

Beim Sprüherstarren handelt es sich um ein Verfahren, das ausschließlich amorphe Produkte liefert. Dieses kann je nach gewünschten Produkteigenschaften und Zusammensetzungen erwünscht sein. Es fehlt jedoch die

Möglichkeit die Porenstruktur, sowie den Ordnungszustand zu beeinflussen, da der Erstarrungszeit nur sehr enge Grenzen gesetzt sind. Im Gegensatz zum Einfrieren von Lösungen in einem Vial wie bei der klassischen Vakuumgefrieretrocknung liegt das gefrorene Produkt jedoch ebenfalls als rieselfähiges Gut vor.

## 7.2 Produkt

Das Produkt in der klassischen Vakuumgefrieretrocknung befindet sich bereits in der Primärverpackung. Es liegt dort üblicherweise als zusammenhängender Kuchen vor. Dieses resultiert daraus, dass die Ausgangslösung im stehenden Vial getrocknet wird, so dass sich dort ein zusammenhängendes Gerüst bildet. Somit eignet sich ein Kuchen nicht für die Weiterverarbeitung. Die Schichtdicken für ein Lyophilisat liegen im Bereich von 10 - 20 mm. Bei größeren Schichtdicken wird die Trocknung aufgrund von zu geringer Wärmeleitung und zu grossen Diffusionswiderständen ineffektiv. Soll nun ein partikelförmiges Produkt mittels klassischer Vakuumgefrieretrocknung getrocknet werden, sind die Sublimationsraten bei vergleichbaren Schichtdicken bedeutend kleiner als bei der Trocknung eines Produktes im Vial. Dieses resultiert aus der interpartikulären Porosität eines partikelförmigen Gutes. Die Wärme zur Sublimation in der klassischen Gefrieretrocknung wird größtenteils durch das noch gefrorene Gut von der Stellfläche zur Sublimationsfront transportiert. Der Wärmeübergang auf die unteren Produktschichten findet durch Wärmestrahlung statt. Bei höheren Produktschichten muss die Wärme jedoch durch Leitung weitertransportiert werden. Eis, aus welchem der gefrorene Produktkuchen besteht, hat eine relativ gute Wärmeleitfähigkeit, die Wasserdampf gesättigten interpartikulären Poren jedoch nicht, wodurch es zu einem verminderten Wärmetransport zur Sublimationsfront kommt. Dieses reduziert die Sublimationsraten so stark, dass eine klassische Gefrieretrocknung partikelförmiger Güter nur bei geringen Schichtdicken effektiv ist.

In der atmosphärischen Wirbelschichtgefrieretrocknung können beliebig hohe Schichtdicken verwendet werden, da der Wärmeübergang sowie die Sublimation durch Konvektion stattfindet. Je höher die Schichtdicke gewählt wird, desto größer ist aufgrund der größeren Oberfläche die Nutzung der Luft.

Durch die Rieselfähigkeit des Produktes eignet es sich besonders für weitere Prozessschritte, wie beispielsweise das Verpressen von Tabletten und das Abfüllen in Kapseln oder andere Gefäße.

Mechanische Belastungen treten in der klassischen Vakuumgefrieretrocknung praktisch nicht auf. Eine zu hohe Porosität kann zwar zu einem Austrag des lyophilisierenden Produktes führen, ansonsten können jedoch Feststoff-



konzentrationen in der Ausgangslösung von unter 1 % problemlos getrocknet werden.

In der atmosphärische Wirbelschichtgefrieretrocknung treten mechanische Belastungen auf, die zum Teil zu einer erheblichen Verminderung der Ausbeute führen können. Eine verbesserte Ausbeute lässt sich sowohl durch Änderungen in der Formulierung, als auch durch Erhöhung des Feststoffanteils erlangen. Hier liegt der benötigte Feststoffanteil über 10% was so einen erhöhten Bedarf an Hilfsstoffen in der atmosphärischen Gefrieretrocknung erfordert.

### 7.3 Abschätzung der Wirtschaftlichkeit

Der Energieverbrauch einer Gefrieretrocknungsanlage spielt in der Pharmazie durch sehr hochpreisige Produkte eher eine untergeordnete Rolle. In dem meisten Fällen steht die Kontrolle und Robustheit eines Prozesses sowie die Produktivität deutlich im Vordergrund. Es soll hier die in Abschnitt 2.2.5 beschriebene Anlage mit dem in dieser Arbeit entwickelten Anlage, sowie einer klassischen Vakuumgefrieretrocknung gegenübergestellt werden.

Eine energetische Abschätzung zum Energieverbrauch einer klassischen Vakuumgefrieretrocknung gibt Franks [FRANKS 1990]. Er berechnet einen Energieaufwand von 30'000 kJ/kg Eis bei einer Trocknungstemperatur von -40 °C.

Mennet schätzte den Energiebedarf mit den Parametern Entfeuchtungstemperatur und Trocknungstemperatur ab. Durch die Kühlung der Luft ist der Energiebedarf einer atmosphärischen Gefrieretrocknung deutlich höher. Lediglich bei einer Trocknungstemperatur von -10 °C ist eine Trocknung mit einem Energieaufwand zwischen 20'000 und 40'000 kJ/kg Eis noch möglich. Mit niedrigerer Trocknungstemperatur steigt der Energiebedarf exponentiell an, da größere Luftmengen zum Transport des Wasserdampfes benötigt werden. Bei -40 °C werden abhängig von der Entfeuchtungstemperatur der Luft 80'000 bis 300'000 kJ/kg Eis benötigt [MENNET 1994].

Ein offenes System in der Trocknung bei Atmosphärendruck, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde, würde eine noch größere Energiemenge benötigen und kann deshalb nie wirtschaftlicher sein, als eine Kreislaufanlage. Bei -35 °C ist der entsprechende Energiebedarf etwa doppelt so hoch (750'000 kJ/kg Eis)

Interessant ist, das durch eine Reduzierung des Prozessdruckes auf 100 mbar bei vollständiger Luftsättigung um das zehnfache reduziert werden kann. Der nötige Energiebedarf reduziert sich so auf 75'000 kJ/kg Eis. Es muss allerdings mit einem größeren Energieaufwand zur Aufrechterhaltung

des Unterdruckes gerechnet werden.

Nur ein geringer Teil der benötigten Energie wird für die Sublimation des Eises verbraucht (2800 kJ/kg Eis). Der Hauptteil wird zur Kühlung, Wiedererwärmung und Entfeuchtung der Luft benötigt. So schlägt Mennet in seiner Arbeit schon verschiedene Möglichkeiten vor, Energie über Wärmetauschersystem einzusparen. Vorallem in der Lebensmitteltechnologie wird dieses bereits eingesetzt [STRØMMEN 2004].

## 7.4 Ausblick

Die Wirbelschichtgefrieretrocknung bietet viele Vorteile hinsichtlich der Prozessführung, die eine verbesserte Kontrolle von Gefrieretrocknungsprozessen ermöglichen. Es ist jedoch ungeklärt wie sowohl wirtschaftlich als auch ingenieurtechnisch die zur Gefrieretrocknung benötigten Luftmengen zur Trocknung zur Verfügung gestellt werden können. Eine genauere verfahrenstechnische Abschätzung ist hier nötig.

Vielversprechend ist das Verfahren, da ein partikelförmiges Lyophilisat hergestellt werden kann. Da die Partikelformung im Sprüherstarrungsprozess stattfindet, ist die Trocknung nicht unbedingt an ein Wirbelschichtverfahren gebunden. Andere Lösungen wären hier denkbar. Die ineffektive Trocknung auf dem Weg der klassischen Vakuumgefrieretrocknung ist jedoch zu berücksichtigen.

Unumstritten ist weiterhin, dass Produkt in einer Wirbelschicht-Gefrieretrocknung bei Trocknungstemperaturen oberhalb von  $-15^{\circ}\text{C}$  durchaus aufgrund des höheren maximalen Feuchtegrades der Luft wirtschaftlicher in einer Wirbelschicht, als in einer klassischen Gefrieretrocknung getrocknet werden kann. Das Feld der Protein oder Peptidarzneistoffe muss in diesem Fall verlassen werden, da diese Produkte unweigerlich zu Hilfsstoffen führen, die bei deutlich niedrigeren Temperaturen getrocknet werden müssen.

Eine weiter Untersuchung bedarf weiterhin die Vermeidung der Elektrostatik um auch gegen Ende der Trocknung eine Fluidisierung zu ermöglichen. Ansatzpunkte sind hier eine Luftionisation, oder eine entsprechende Oberflächenbearbeitung, die die Ableitung der Elektrostatik von den Partikeln ermöglicht.

Genauere Abklärung bedarf der auftretende Abrieb in der Wirbelschichtgefrieretrocknung. Da die Ausbeuten zum Teil nur bei 70 % lagen, findet sich dort das Potential die Ausbeute weiter zu verbessern.

Interessant wäre eine pulmonale Anwendung sprühgefrieretrockneter Pulver aufgrund ihrer geringen Dichte. Bei der pulmonalen Applikation muss ein Partikeldurchmesser unterhalb von  $6\ \mu\text{m}$  als lungengängige Partikelgröße

Tabelle 7.1: Das **Biopharmazeutische-Klassifizierungs-System (BCS)**

Klasse	Löslichkeit	Permeabilität
Klasse I	gut	gut
Klasse II	schlecht	gut
Klasse III	gut	schlecht
Klasse IV	schlecht	schlecht

eingehalten werden. Dazu müsste eine Mahlung der Partikel möglicherweise direkt vor der Applikation stattfinden, da die für den Prozess benötigten Partikelgrößen weit über dieser Grenze liegen. Möglich ist auch eine direkte Trocknung kleinerer Partikelgrößen am Filter [MUMENTHALER 1990], [MENNET 1994]. Genutzt werden kann jedoch die geringe Dichte der Partikel. Diese geht in den aerodynamischen Partikeldurchmesser ein. Der aerodynamische Partikeldurchmesser ist definiert, als der Partikeldurchmesser bei dem ein Partikel mit einer bestimmten Dichte die gleiche Sinkgeschwindigkeit hat, wie ein Partikel mit der relativen Dichte 1 [de BOER 2002]. Es würden sich daraus durch die geringe Dichte Partikelgrößen um 20  $\mu\text{m}$  ergeben, die noch lungengängig wären.

Bei der Entwicklung neuer Arzneistoffe ist ein Trend hin zu Wirkstoffen mit einem Molekulargewicht über 500 zu beobachten [LIPINSKI 2001]. Parallel dazu ist eine Zunahme der Zulassung neuer Wirkstoffe mit einer erhöhten Lipophilie zu beobachten mit der eine schlechte Löslichkeit in wässrigen Medien einhergeht. Eine Klassifizierung dieser Wirkstoffe wird durch das Biopharmazeutische-Klassifizierungs-System (BCS) vorgenommen. Dieses ist in Tabelle 7.1 gezeigt.

Die Klasse II und IV machen besondere Formulierungen erforderlich, um die Löslichkeit beziehungsweise die Lösungsgeschwindigkeit zu verbessern. Eine Möglichkeit bei schlechter Löslichkeit die Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen führt über den Weg der Formulierung in einer amorphen Matrix als feste Lösung. In festen Lösungen ist der Wirkstoff molekulardispers verteilt. Er geht somit mit der Lösungsgeschwindigkeit der Matrix in Lösung. Es kann so die Lösungsgeschwindigkeit verbessert werden. Außerdem ist es möglich kurzfristig so übersättigte Lösungen herzustellen und damit die Löslichkeit zu erhöhen. Aufgrund der hohen Porosität und der amorphen Struktur in der Wirbelschicht gefriergetrockneter Pulver, ist somit auch die Möglichkeit gegeben neue Arzneistoffe auf diese Weise zu formulieren und damit vermehrt auftretende Probleme hinsichtlich der Löslichkeit zu umgehen.

# Kapitel 8

## Zusammenfassung

Die Gefriertrocknung in der Wirbelschicht ist ein Verfahren bei dem das Produkt die Eigenschaften von Lyophilisaten aufweist. In der Herstellung können jedoch die Vorteile der Wirbelschichttrocknung genutzt werden. Das Verfahren teilt sich in zwei Verfahrensschritte. Im ersten Schritt wird das flüssige Gut in einer Kältekammer zerstäubt und im freien Fall eingefroren. Im zweiten Schritt wird das gefrorene Gut in einer Wirbelschichtkammer getrocknet. Diese Zweiteilung erweist sich aufgrund unterschiedlicher Anforderungen hinsichtlich der Anlagendimensionierung der beiden Schritte als notwendig. Im Trocknungsschritt ist eine minimale Teilchengröße von etwa  $200 \mu\text{m}$  vorgegeben. Kleinere Teilchen lassen sich aufgrund des hohen Gewichtsverlustes in der Gefriertrocknung im letzten Drittel der Primärtrocknung und in der Sekundärtrocknung nicht mehr mit sinnvollen Luftmengen fluidisieren. Diese nehmen zu kleine Werte an. Eine Erzeugung von Partikeln größer  $200 \mu\text{m}$  erfordern jedoch Fallstrecken über 1 m Länge. Je nach gewünschter Partikelgröße kann die Kältekammer deutlich größere Dimensionen annehmen, als diese für eine Trocknungskammer notwendig wären.

Zur Generation von Tropfengrößen über  $200 \mu\text{m}$  wurden verschiedene Düsensysteme evaluiert. Für die Evaluierung des Verfahrens erwies sich eine Zweistoffdüse als vorteilhaft. Für die Produktion von Partikeln zeigte sich jedoch ein Düsensystem als vorteilhaft, das mit dem Prinzip des zwangszerstörten laminaren Strahlzerfalls Lösungen zerstäubt. Durch letzteres Verfahren kann der bei anderen Düsensystemen auftretende Feinanteil vermieden werden.

Aufgrund der hohen Einfriergeschwindigkeiten (mehr als  $50 \text{ }^\circ\text{C/s}$ ) ergeben sich ausschließlich amorphe Produkte. Dieses macht das Verfahren geeignet für die Trocknung von Protein und Peptidformulierungen, die besonders in amorphen Matrices stabilisiert werden können. Es wurden deshalb hinsichtlich der Trocknungstemperaturen von Temperaturen zwischen  $-40$  bis  $-30 \text{ }^\circ\text{C}$

ausgegangen. Da bei diesen geringen Temperaturen die Wasseraufnahmekapazität der Luft sehr kleine Werte aufweist, muss mit großen Luftmengen und langen Prozesszeiten gerechnet werden.

Der Prozess wurde unter den Gesichtspunkten der möglichst effektiven Luftnutzung bei kurzen Prozesszeiten betrachtet. Es zeigt sich, dass eine höhere Luftsättigung durch möglichst geringe Partikelgrößen erreicht werden kann, die kürzesten Prozesszeiten jedoch erst bei Partikelgrößen um  $500\ \mu\text{m}$  aufgrund grösserer möglicher Luftmengen auftreten. Ein Optimum ist also unterhalb dieser Partikelgrößen zu finden. Dieses zeigte den starken Einfluss der auftretenden Luftsättigung auf den Prozess.

Zur weiteren Reduzierung der Prozesszeiten wurden Untersuchungen der Trocknung in der Wirbelschicht bei reduzierten Prozessdrücken durchgeführt. Dabei konnten bei Prozessdrücken von 150 mbar eine Reduzierung der Trocknungszeit um bis zu 30 % gefunden werden. Die benötigten Luftmassen konnten um 75 bis 80 % reduziert werden, während die Luftvolumina zunahm, da die gefundenen Abluftsättigungen deutlich unter denen der Trocknungen bei 1000 mbar lagen.

Die mechanische Stabilität von Lyophilisaten ist kritisch zu beurteilen. Da in einer Wirbelschicht mechanischer Stress auftritt, sollten die Prozesszeiten so gering wie möglich gehalten werden. Dieses ist durch eine Reduzierung der Chargengröße möglich. Um den Verlust durch Abrieb möglichst gering zu halten, wurde der Einfluss der Porosität genauer untersucht. Mit abnehmender Porosität reduziert sich der Verlust durch Abrieb. Eine Optimierung lässt sich durch Zumischung plastischer Hilfsstoffe erreichen. Für optimale Trocknungszeiten bei geringem Verlust durch Abrieb scheint eine Feststoffkonzentration zwischen 10 bis 20 % am sinnvollsten.

Aufgrund der Kugelform der Partikel und der glatten Oberfläche weisen die getrockneten Pellets gute Fließeigenschaften auf, die mit denen von in herkömmlichen Verfahren hergestellten Zuckerpellets vergleichbar sind.

In den Trocknungsprozessen tritt bei reinen Zuckerformulierungen im zweiten Drittel der Primärtrocknung sowie in der Sekundärtrocknung starke Elektrostatik auf. Dieses kann zu hohen Restfeuchten im Endprodukt führen. Zur Vermeidung elektrostatischer Effekte wurden verschiedene Hilfsstoffe getestet, die jedoch alle keinen zufriedenstellenden Effekt zeigten. Vollständig ließ sich die Elektrostatik jedoch in 10 %igen  $\alpha$ -Chymotrypsinformulierungen verhindern. Dort konnten so auch in der Gefriertrocknung empfohlene Restfeuchten unter 3 % erreicht werden.

Die Eignung des Verfahrens wurde mit drei Modellproteinen überprüft. In zwei Fällen konnte dabei die volle Aktivität der Protein im Prozess erhalten werden. Im Fall von Alkoholdehydrogenase als Modellprotein zeigte sich jedoch ein partieller Aktivitätsverlust im Sprüherstarrungsschritt. Dieses zeigt,

das eine eindeutige Voraussage der Eignung des Verfahrens für Proteine nicht möglich ist. Dieses muss für jedes einzelne Produkt überprüft werden.

Abschließend ist das Gefriertrocknungsverfahren in der Wirbelschicht im Vergleich zur klassischen Vakuum-Gefriertrocknung bewertet worden. Es zeigen sich Vorteile hinsichtlich der Prozesskontrolle, die sich in einer Wirbelschicht verlässlicher durchführen lässt. Ebenso zeigen sich deutlich kürzere Prozesszeiten, sowie homogenere Trocknungsbedingungen als in der klassischen Vakuum-Gefriertrocknung. Die erforderlichen Luftmengen für die Wirbelschichtgefriertrocknung sind jedoch kritisch zu beurteilen

# Literaturverzeichnis

- [ATKINS 2001] Peter W. Atkins. (2001) Physikalische Chemie, 3.Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH Weinheim.
- [AVIS 1996] Kenneth E. Avis and Vincent L. Wu, Biotechnology and Biopharmaceutical Manufacturing, Processing and Preservation. Interpharm Press (1996) Buffalo Grove USA.
- [BERGER 2001] Andreas Fabian Berger. (2001); Herstellung monodisperser Partikel aus einer wässrigen Lösung mittels Fluidprillen/Gefriertrocknen oder chemischer Reaktion. Dissertation Zürich.
- [BOEH-OCANSEY 1985] Osei Boeh-Ocansey. Some factors influencing the freeze drying of carrot discs in vacuo and at atmospheric pressure. Journal of Food Engineering (1985) 4(3) 229-243.
- [BRANDENBERGER 1999] H.R. Brandenberger. (1999). Immobilisierung von Biokatalysatoren in monodisperse Alginatpartikel mittels einer Eindüsen- und Mehrdüsenanlage. Dissertation ETH Zürich.
- [CARPENTER 1999] Louis Rey, Joan C. May. Freeze drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products. Kapitel Freezing and Drying-Induced Perturbations of Protein Structure and Mechanisms of Protein Protection by Stabilizing Additives. (1999) New York, Marcel Dekker Verlag.
- [CARRASQUILLO 2000] Karen G. Carrasquillo, Cheryll Sanchez, Kai Griebenow. Relationship between conformatio-

- nal stability and lyophilization-induced structural changes in chymotrypsin. *Biotechnol. Appl. Biochem* (2000) 31, 41-53.
- [de BOER 2002] A.H. de Boer, D. Gjaltema, P. Hagedoorn, H.W. Frijlink. Charakterisation of inhalation aerosols: a critical evaluation of cascade impactor analysis and laser diffraction technique. *International Journal of Pharmaceutics* (2002) 249, 219-231.
- [diMATTEO 2002] P. Di Matteo, G. Donsi, G. Ferrari. The role of heat and mass transfer phenomena in atmospheric freeze drying of foods in a fluidised bed. *Journal of Food Engineering* (2003) 59: 267-275.
- [ECKHARDT 1991] B. M. Eckhardt, J.Q. Oeswein, T.A. Bewley. Effect of freezing on aggregation of human growth hormone. *Pharmaceutical Research* (1991) 8, 1360 - 1364.
- [ESSIG 1992] D. Essig, R. Oschmann. *Lyophilisation. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart* (1993).
- [FRANKS 1990] Felix Franks. Freeze-Drying from empirism to predictability. *Cryo-Letters* 11. 93-110.
- [FRANKS 1991] Felix Franks. R.H.M. Hatley, S.F. Mathias. Material Science and the production of self-stable biologicals. *Pharm. Technol. Int.* (1991), 24 (6).
- [FRANKS 1992] Felix Franks. Freeze-Drying: A combination of physics, chemistry, engineering and economics. *Japanese Journal of freezing and drying* (1992), 38(5). 5-16.
- [HELLER 1999] Martin C. Heller, John F. Carpenter, Theodore W. Randolph. Application of a Thermodynamic Model to the Prediction of Phase Separations in Freeze-Concentrated Formulations for Protein Lyophilization. *Archives of Biochemistry and Biophysics* (1999) Vol. 363 (2) 191 - 201.



- [JAENIKE 1991] R. Jaenike. Protein folding: Local structures, domains, subunits, and assemblies. *Biochemistry* 30: 3147 - 3161.
- [JOHNSON 2002] Robert E. Johnson, Carol F. Kirchhoff, Henry T. Gaud. Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein lyophilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2002), 91(4), 914-922.
- [JUVELAND 1964] A.C. Juveland, H.P. Deinken, J.E. Dougherty. Particle-to-gas heat transfer in fluidized beds. *Industrial and Engineering Chemistry Fundamentals* (1964), 3(2) 329-333.
- [KAHN 1987] Alain Henri Kahn-Wyler. Kaltlufttrocknung von pharmazeutischen Präparaten und von gefrorenen Lösungen in der Wirbelschicht. Dissertation Basel 1987.
- [KNEULE 1975] Friedrich Kneule. Das Trocknen. 3. Auflage (1975). Verlag Sauerländer AG Aarau, Frankfurt am Main.
- [KRISCHER 1978] Krischer, Kast (1978). Die wissenschaftlichen Grundlagen der Trocknungstechnik, 1. Band. Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- [LEUENBERGER 1989] H. Leuenberger, L. Holman, M. Usteri, S. Winzap. Percolation Theory, Fractal Geometry and Dosage Form Design. *Pharmaceutical Acta Helvetica* (1989) 64, S.34.
- [LIPINSKI 2001] Christopher A. Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W. Dominy, Paul J. Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 46 (2001) 3-26.
- [LIST 1982] Paul Heinz List, Bernd W. Müller, Eberhard Nürnberg. (1982) *Arneiformenlehre*, 3. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

- [LOBRAÑA 1997] Jose Ignacio Lombrana, Maria Carmen Villaran. The influence of pressure and temperature on freeze-drying in an adsorbent medium and establishment of drying strategies. *Food Research International* 30 (3/4) 213-222
- [LUY 1990] Bernhard Luy. (1990). Vakuum-Wirbelschicht. Grundlagen und Anwendungen in der Pharmazeutischen Technologie. Dissertation Basel.
- [MAA 2000] Yuh-Fun Maa, Steven J. Petrelski. Biopharmaceutical Powders: Particle Formation and Formulation Considerations. *Current Pharmaceutical Biotechnology* (1), 283-302.
- [MALECKI 1970] G.J. Malecki, P. Shinde, A.I. Morgan, D.F. Farkas. Atmospheric fluidized bed freeze drying. *Food Technology* 24: 601-603.
- [McFETRIDGE 2004] Janet McFetridge, Thomas Rades, Miang Lim. (2004). Influence of hydrogenated starch hydrolysates on the glass transition and crystallisation of sugar alcohols. *Food Research International*. 37, 409-415.
- [MELLOR 1978] J.D. Mellor. *Fundamentals of freeze-drying* Academic Press London (1978), Seite 5 bis 36.
- [MENNET 1994] Hans-Peter Mennet. (1994). Sprühgefriertrocknung bei Atmosphärendruck Ein Beitrag zur Untersuchung des Prozesses und seiner Anwendungsmöglichkeiten. Dissertation Basel.
- [MILTON 1997] N. Milton, M. Pikal, M. Roy, S. Nail. Evaluation of manometric temperature measurement of a method for monitoring product temperature during lyophilization. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* (1992)51:7-16.
- [MUMENTHALER 1990] Marco Mumenthaler. (1990). Sprüh-Gefriertrocknung bei Atmosphärendruck: Möglichkeiten und Grenzen in der Pharmazeutischen Technologie und in der Lebensmittel-Technologie. Dissertation Basel.

- [NAIL 1992] S. Nail, J. Johnson. Methodology for in-process determination of residual moisture in freeze-dried products. *Developments in biological standardizations* 74: 137-151.
- [NEMA 1992] S. Nema, K.E. Avis. Freeze-thaw studies of a model protein, lactate dehydrogenase, in the presence of cryoprotectants. *Journal of Parenteral Science and Technology* (1993), 47(2), 76-83.
- [OETJEN 1997] Georg-Wilhelm Oetjen, VCH Verlagsgesellschaft mbH 1997; *Gefriertrocknen*, Seite 14 - 23.
- [PALMER 1956] K.J. Palmer, Walter B. Dye, Dale Black. (1956). X-ray diffractometer and microscopic investigation of crystallization of amorphous sucrose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 4(1), 77-81.
- [PATENTSCHRIFT 1985] Hans Leuenberger. Process of drying a particulate material and apparatus for implementing the process. US Patent (1985) US 4,608,764.
- [PATENTSCHRIFT 1989] Hans Leuenberger, Marco Mumenthaler. Process and device for drying a particulate material. PCT International Application (1989) WO 1989012207A1.
- [PATENTSCHRIFT 2001] Hans Leuenberger, Armin Karl Theodor Präsch, Bernhard Luy. Method for producing particulate goods. PCT International Application (2001) WO 0163191.
- [PIKAL-CLELAND 2000] Katherine Pikal-Cleland, John F. Carpenter. Protein denaturation during freezing and thawing in phosphate buffer systems: Monomeric and tetrameric  $\beta$ -Galactosidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2000, 384(2) 398-406.
- [PRASCH 1997] Armin Präsch. (1997). Vakuum-Wirbelschicht mit integrierter Mikrowelle zum kombinierten

- Trocknen thermisch labiler Produkte: Entwicklung und Modellierung. Dissertation Frauenhofer Institut für Lebensmitteltechnik und Verpackung, München.
- [PRESTRELSKI 1993] S.J. Prestrelski, T. Arakawa, J.F. Carpenter, Separation of Freezing- and Drying-Induced Denaturation of Lyophilized Proteins Using Stress-Specific Stabilization : II. Structural Studies Using Infrared Spectroscopy, Archives of Biochemistry and Biophysics (1993) Volume 303 (2) 465-473.
- [PRESTRELSKI 1995] S.J. Prestrelski, K.A. Pikal, T. Arakawa. Optimization of lyophilization conditions for recombinant human interleukin-2 by dried-state conformational analysis using Fourier-transform-infrared spectroscopy. Pharmaceutical Research (1995) 12: 1250 - 1259.
- [RAMBHATLA 2003] Shailaja Rambhatla, Michael Pikal (2003). Heat and mass transfer scale-up issues during freeze drying, I: Atypical radiation and the edge vial effect. AAPS PharmSciTech, 4(2) Article 14.
- [RAMOS 1997] Ana Ramos, Helen Santos. Stabilization of enzymes against thermal stress and freeze-drying by mannosylglycerate. Applied and Environmental Microbiology 1997, 63(10), 4020-4025.
- [ROGERS 2003] True L. Rogers, Andrew C. Nelson, Marazban Sarkari, Timothy J. Young, Keith P. Johnston, Robert O. Williams III. Enhanced aqueous dissolution of a poorly water soluble drug by novel particle engineering technology: Spray-freezing into liquid with atmospheric freeze-drying. Pharmaceutical Research 20(3) 485-493.
- [ROTH 2001] Claudia Roth, Gerhard Winter, Geoffrey Lee. Continuous measurement of drying rate of crystalline and amorphous systems during freeze-

- drying using an in situ microbalance technique. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2001) 90: 1345-1355.
- [SAHIMI 1994] M. Sahimi. Application of percolation theory. Taylor & Francis London, Bristol (1994).
- [SONNER 2001] Christine Sonner. (2002). Protein-loaded powders by spray freeze drying. Dissertation Erlangen.
- [STRØMMEN 2004] Ingvald Strømmen, Trygve Eikevik, Odilio Alves Filho. Atmospheric Freeze Drying with Heat Pumps - A New Alternative for High Quality Dried Food Products. 3. Nordic Drying Conference (2005), Karlsstad.
- [SUKOWSKI 2003] Lars Sukowski. (2003). In-line residual moisture determination for a complete batch inspection of lyophilized end-products. Dissertation Basel.
- [TANG 2005] Xiaolin Tang, Steven Nail, Michael Pikal. Freeze-Drying Process Design by Manometric Temperature Measurement: Design of a Smart Freeze-Dryer. *Pharmaceutical Research* 22 (4) 685-700.
- [TIMASHEFF 1992] S.N. Timasheff. Stabilization of protein structure by solvent additives. In: Stability of protein in pharmaceuticals. Part B. In vivo pathways of degradation and strategies for protein stabilization. Editor: T. Ahern und M.C. Manning.(1992) New York. Plenum Press.
- [TSINONTIDES 2004] S.C Tsinontides, S.D.Reynolds (2004). Freeze drying-principles and practice for successful scale-up to manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, 280, 1-4.
- [TZANNIS 1999] S.T. Tzannis und S.J. Prestrelski. Activity-stability considerations of trypsinogen during spray drying: effects of sucrose. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88 : 351 - 359.

- [UHLEMANN 2000] Hans Uhlemann (2000). Wirbelschicht-Sprühgranulation, Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- [VDI 1991] VDI Wärmeatlas (1991). 6. Auflage, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf.
- [WANG 2000] Wei Wang, Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutics (2000), 203: 1-60.
- [WANG 2000] Wei Wang. (2000). Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutics, 203, 1-60.
- [WOLFF 1990] E. Wolff, H. Gibert. Atmospheric freeze drying, part 1: Design, experimental investigation and energy saving advantages. Drying Technology (1990) 8(2) 385-404.

# Anhang A

## Lebenslauf

Name Matthias Plitzko  
Geburtstag 20. Januar 1976  
Geburtsort Lüneburg, Deutschland

### Schulbildung

---

08/1982 - 08/1988 Grundschule und Orientierungsstufe der  
Hermann-Billung Schule in Soltau  
09/1988 - 05/1995 Gymnasium Soltau

### Zivildienst

---

08/1995 - 08/1996 Diakonie Sozialstation Soltau

### Studium

---

10/1996 - 11/2000 Pharmaziestudium an der  
Christian-Albrechts Universität in Kiel  
01/2001 - 06/2001 Erster Teil des Praktischen Jahres für  
Pharmazeuten in der Krankenhausapotheke  
in Northeim  
07/2001 - 12/2001 Zweiter Teil des Praktischen Jahres für  
Pharmazeuten in der Luise - Apotheke  
in Göttingen  
04/2002 - 11/2005 Doktorand am Institut für Pharmazeutische  
Technologie der Universität Basel  
in Zusammenarbeit mit der Firma Glatt  
(Binzen, Deutschland)

Ich danke meinen akademischen Lehrern:

Prof. Dr. A. Bechthold, Prof. Dr. W. Blaschek, Prof. Dr. B. Clement, Prof. Dr. W. Hänsel, Prof. Dr. Heber, Prof. Dr. Herdegen, Prof. Dr. B. W. Müller, Prof. Dr. Pohl und Prof. Dr. A. Ziegler.