

**Zeitschrift:** Schweizerische Bauzeitung  
**Herausgeber:** Verlags-AG der akademischen technischen Vereine  
**Band:** 84 (1966)  
**Heft:** 42

**Artikel:** Die Gefriertrocknung von Arzneimitteln: Vortrag  
**Autor:** Stricker, Paul  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-69002>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 25.04.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Die Generatoren besitzen zudem Schutzkondensatoren, die zu den Überspannungsableitern des Feinschutzes parallel geschaltet sind, und als Nullpunktschutz einen weiteren Überspannungsableiter. Schliesslich sind die Statorn mit verstärkten Orlitherm-Isolationen ausgerüstet. Die Polräder sind sogenannte Kettenläufer mit eingeschobenen Polen und Dämpferwicklung. Bei Stilllegung einer Maschinengruppe dient eine pneumatische Einrichtung dem Abbremsen des Rotors. Mit der gleichen Vorrichtung, aber unter Verwendung von Drucköl, wird der Rotor bei Revisionen angehoben.

Für den automatischen Brandschutz sorgt eine normale CO<sub>2</sub>-Anlage, deren Handauslösung vom Maschinensaal aus erfolgen kann. Im übrigen dienen die folgenden Vorkehrungen dem Schutz und der Überwachung der Maschinen:

Automatische Abschaltung mit Alarm bei max. Strom, max. Spannung, Stator Erdschluss, Stator Differenzstrom, Windungschluss, Erreichung der zweiten Gefahrenstufe der Lagerthermostaten und bei steilen Temperaturgradienten des Spurlagers.

Alarm bei Rotor Erdschluss und thermischer Überlast.

Temperatur-Fernüberwachung sämtlicher Lager, der Stator-eisen, der Statorwicklung und der Statorluft (kalt/warm).

Die Generatoren weisen Eigenventilation und Rückkühlung der Luft in Wasserkühlern auf. Die grösste abzuführende Verlustleistung beträgt 340 kW. Ein Teil wird in der kalten Jahreszeit mit einer Ventilationsanlage zum Beheizen eines grossen Teiles des Maschinenhauses verwendet.

Die 11-kV-Schaltanlage ist mit zwei Sammelschienen ausgerüstet, die je an zwei Stellen auftrennbar sind. Eine Eigenbedarfsanlage umfasst eine 11000/380-V-Trafoanlage mit zwei separat und natürlich belüfteten Transformatoren von je 500 kVA sowie eine 380-V-Verteilanlage, in welcher alles vorgekehrt ist für die spätere Einspeisung durch eine Notstrom-Dieselanlage von etwa 250 kVA. Direkt neben dem Maschinensaal liegt der Kommandoraum mit allen wichtigen Steuerungs-, Überwachungs- und Messeinrichtungen.

Mit dem Wasser aus einer Kühlwasseranlage werden die Generatorluft, das Öl der kombinierten Trag- und Führungslager und dasjenige der Turbinenregler gekühlt. Für die Generatorkühler wird aufbereitetes Flusswasser verwendet. Die übrigen zu kühlenden Stellen haben Umlaufkühlung; die Rückkühlung erfolgt ebenfalls mit Flusswasser. Als Reservieren stehen eine Einspeisung aus der Wasserversorgung der Emser Werke sowie ein Reservoir mit einem Inhalt von 10 m<sup>3</sup> zur Verfügung. Zwei Bohrlochpumpen mit einer Leistung von je 200 l/s bei 14 m Gegendruck fördern das im zentralen Pumpenschacht zusammenfliessende Wasser in den Unterwasserkanal.

Der Maschinensalkran ist für eine grösste Tragkraft von 50 t

bemessen. Mit ihm können, ausser den beiden Maschinengruppen, auch die beiden möglicherweise später einzubauenden Umlaufschützen und die Entwässerungspumpen bedient werden. Montageöffnungen in den verschiedenen Böden ermöglichen den Einsatz des Kranes bei Arbeiten in allen unter dem Maschinensaal gelegenen Stockwerken.

Im Maschinenhaus sind insgesamt drei voneinander unabhängige Klima- bzw. Ventilationsanlagen eingebaut. Eine dient der Klimatisierung des Bürotraktes, eine zweite der Belüftung des Maschinen-saales und des darunterliegenden Stockwerkes sowie der Beheizung dieser Räume im Winter, und eine dritte Anlage sorgt für die Belüftung und Entfeuchtung der unterwasserseitigen Kellerräume, damit diese als Lager für das notwendige Ersatz- und Revisionsmaterial verwendet werden können.

Die zweite Anlage verwendet während der kalten Jahreszeit die Abwärme der zwei Generatoren. Zu diesem Zweck wird an zwei Stellen Warmluft aus den Generatorgruben angesogen, während gleichzeitig die Kühlleistung der Luftkühler der Generatoren verringert wird. Diese Warmluft mit einer Temperatur von etwa 30 °C wird in einen Kanal unter dem Maschinensaalboden geführt und steigt dann durch hinter der Glasfassade ausströmende Bodenöffnungen in den Maschinensaal. Dank der vorgesehenen grossen Austrittsgeschwindigkeit streicht die Luft längs der Glaswand hoch, verhindert so die Bildung von Schwitzwasser und wälzt gleichzeitig die ganze Luftmasse des Maschinensaales um. Die Abluft fliesst durch vergitterte Bodenöffnungen ins erste Untergeschoss, durchströmt dieses und wird schliesslich wieder von der Ventilationsanlage angesogen. Dort wird sie in einer Filteranlage gereinigt und dann den Generatoren auf der unteren Seite wieder zugeführt. Die untere Abdeckung der Generatoren weist sechs symmetrisch angeordnete Öffnungen auf, durch welche die Luft von unten her in die Mitte des Generators gelangt. Ein Blindboden aus Aluminium verhindert das Entweichen der Luft nach unten. Während der warmen Jahreszeit dient die Anlage ausschliesslich der Belüftung der Zentralräume ohne die Generatorluft einzubeziehen.

Da der Kommandoraum und die darüberliegenden Büroräume sogenannte gefangene Räume sind, war für deren Belüftung und Beheizung eine eigene Klimaanlage erforderlich, welche im Winter die Luft teils aus dem Freien, teils aus dem Maschinensaal ansaugt, filtert, erwärmt, befeuchtet und nach dem Durchströmen der Räume in den Maschinensaal zurückgibt. Auch diese Anlage sorgt im Sommer lediglich für die Belüftung der angeschlossenen Räume.

Adresse des Verfassers: J. Lem, dipl. Ing. ETH, Svoldergt. 2, Skillebekk., Oslo, Norwegen.

## Die Gefriertrocknung von Arzneimitteln

Von Paul Stricker, dipl. Ing., Basel

Vortrag, gehalten am 13. Oktober 1965 an der Kältetagung 1965 in Basel

Die Gefriertrocknung, auch Lyophilisation genannt, ist ein Verfahren, durch das eine eingefrorene Substanz bei tiefer Temperatur und verringertem Druck durch Sublimation getrocknet wird. Dieses Verfahren stellt die schonendste Art der Trocknung dar und schliesst dank der tiefen Temperaturen, bei denen es vorgeht, schädigende Einwirkungen wie Oxydation, Fermentation usw. weitgehend aus. Es wird seit Beginn dieses Jahrhunderts für die Konservierung von Mikroorganismen angewandt. Während des zweiten Weltkrieges wurde es mit Erfolg für die Trocknung grosser Mengen Blutplasma eingesetzt, welches dadurch auch gelagert werden konnte. Nach dem Kriege hat die Gefriertrocknung weitere Anwendungsgebiete erobert, unter anderem solche in der pharmazeutischen und in der Nahrungsmittel-Industrie. In der chemisch-pharmazeutischen Industrie konnte dadurch ein wichtiges Problem gelöst werden. Es gibt verschiedene Produkte, die im gelösten Zustand nicht haltbar sind und deshalb in fester Form geliefert werden müssen. Die Menge Feststoff ist hierbei meistens so gering, dass eine Dosierung mit den üblichen Vorrichtungen nicht möglich ist. Daher werden in diesen Fällen die Feststoffe in Wasser gelöst, die Ampullen mit der Lösung gefüllt und anschliessend durch Gefriertrocknung das Wasser ausgeschieden. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass die Lösung unmittelbar vor der Abfüllung in die Ampullen sterilfiltriert werden kann. Ferner weist das auf diese Weise erhaltene, genau zugemessene Trockengut die Form eines hochporösen, sehr wassergierigen Gebildes auf, was bei der Aufbereitung für den Gebrauch von grosser Wichtigkeit ist.

Das Verfahren stützt sich auf die Eigenschaft des Wassers, bei welchem auch in Festform, d. h. unterhalb des Tripelpunktes, ein Dampfdruck vorhanden ist. Dies wird in Bild 1 ersichtlich, wo die Spannungskurve von Wasser dargestellt ist. Daraus ergibt sich, dass sobald der Druck unterhalb 4,58 Torr liegt, ein Übergang aus der festen Phase, d. h. ohne Durchschreiten der flüssigen Phase, stattfindet. Dieser als Sublimation bekannte Übergang ist mit einem Wärmebedarf verbunden, dessen Grösse temperatur- und druckabhängig ist. Im Bereich, in dem sich die Gefriertrocknung abspielt, beträgt die Sublimationswärme rd. 700 kcal/kg verdampftes Wasser.

In Bild 2 ist ein Gefriertrocknungsapparat schematisch dargestellt. Er besteht aus einer Kammer A, worin sich das zu trocknende Gut in gefrorenem Zustand befindet. Diese Kammer ist von einem Wärmereservoir umgeben, welches dem Gut die erforderliche Sublimationswärme abgibt. Im Teil B des Apparates ist ein Kondensator eingebaut. Die beiden miteinander verbundenen Kammern sind über ein Ventil an eine Vakuumpumpe angeschlossen. Ist das Ventil geschlossen und befindet sich das evakuierte System im Gleichgewicht, so herrscht in den Kammern A und B ein Druck  $p$ , der dem Dampfdruck des Eises bei der jeweiligen Temperatur entspricht. Wird aber mit Hilfe der Vakuumpumpe der Druck im System verringert, findet an der Oberfläche des zu trocknenden Gutes eine langsame Verdampfung statt. Dieser Sublimationsvorgang setzt sich fort, solange der erwähnte Druckunterschied erhalten bleibt, und dem Gut die notwendige Sublimationswärme zugeführt wird. In den gebräuchlichen

DK 621.565.5:615.41

Gefriertrocknungsapparaten herrscht ein Druck in der Grössenordnung von  $10^{-1}$  bis  $10^{-2}$  Torr. Bei  $10^{-1}$  Torr hat ein Kilogramm Wasserdampf ein Volumen von rd.  $10\,000\text{ m}^3$ . Da die üblichen mechanischen Vakuumpumpen eine Saugleistung von nur einigen  $\text{m}^3/\text{h}$  aufweisen, würde die Trocknung einer Ladung von z. B.  $10\text{ kg}$  mehrere Wochen beanspruchen, sollte die gesamte Wasserdampferge von der Vakuumpumpe abgesaugt werden. Für die Entfernung des Wasserdampfes ist daher ein anderes Verfahren anzuwenden. Theoretisch kommen drei Möglichkeiten in Betracht:

1. Adsorption durch chemische Produkte (z. B. Calcium Sulfate);
2. Adsorption durch Produkte mit hoher Porosität (z. B. Silicagel);
3. Kondensation auf einer gekühlten Oberfläche.

In der industriellen Praxis wird nur von der dritten Möglichkeit Gebrauch gemacht. Aus diesem Grunde befindet sich im System der Kondensator B, dessen Oberflächentemperatur  $t_B$  so tief liegen muss, dass der entsprechende Wasserdampfdruck kleiner ist, als der durch die Vakuumpumpe im System aufrecht erhaltene Druck. Ist diese Bedingung erfüllt, kondensieren die Wassermoleküle auf dieser Oberfläche und es bildet sich darauf eine Eisschicht, deren Dicke während des Trocknungsvorganges zunimmt. Die Vakuumpumpe dient dabei nur noch zur Entfernung der nicht kondensierbaren Gase.

Die Sublimationsgeschwindigkeit ist abhängig vom Druckgefälle zwischen Dampfdruck des Gutes und Dampfdruck des Eises an der Kondensatoroberfläche. Beobachtungen von Greaves sowie von Flosdorf haben gezeigt, dass sobald der Dampfdruck an der Kondensatoroberfläche etwa 55% des Dampfdruckes des Gutes beträgt, die Sublimationsgeschwindigkeit praktisch ihr Maximum erreicht und bei grösseren Druckgefällen nur noch unwesentlich zunimmt. Damit das System wie beschrieben funktioniert, muss selbstverständlich dafür gesorgt werden, dass die Temperatur des Gutes während der ganzen Primärtrocknung, d. h. solange im Gut Wasser in Eisform vorhanden ist, unterhalb der Schmelztemperatur gehalten wird. Die Substanzen, welche in der pharmazeutischen Chemie getrocknet werden, weisen je nach Produkt Schmelztemperaturen von  $-10^\circ\text{C}$  bis  $-40^\circ\text{C}$  auf. Um das erforderliche Druckgefälle zu gewährleisten, benötigt man hierfür Kondensatortemperaturen von  $-40^\circ\text{C}$  bis  $-60^\circ\text{C}$ . Der gesamte Druck in der Kammer beträgt dabei rd.  $10^{-1}$  Torr. Bei diesem Druck ist die freie Weglänge der Wassermoleküle klein im Vergleich zu den Abmessungen der Apparaturen. Der Strom der Wassermoleküle hat daher einen diffusiven Charakter, und die Lage des Kondensators in bezug auf die Lage des Gutes ist von untergeordneter Bedeutung.

Die erste Phase des Gefriertrocknungsprozesses ist die Einfrierung des zu trocknenden Gutes. Es herrschte lange die Auffassung, dass diesem Vorgang keine zu grosse Bedeutung zuzuschreiben sei, da er mit bekannten technischen Mitteln durchgeführt werden kann. Im Laufe der Zeit hat man jedoch erkannt, dass die Eigenschaften des gefriergetrockneten Gutes in vielen Fällen mehr von der Art, wie es eingefroren, als von der Art, wie es getrocknet wird, abhängt. Bei den in der Arzneimittelindustrie zu trocknenden Substanzen handelt es sich zum grössten Teil um Wasserlösungen von verschiedenartigen Salzen. Die meisten Erkenntnisse, die für das Einfrieren einer einfachen Salzlösung vorliegen, können auf diese Substanzen übertragen werden. Beim Abkühlen einer Kochsalzlösung sind die ersten auftretenden Kristalle reine Wasserkristalle. Bei der eutektischen Temperatur friert die restliche Lösung in Form eines engen Gemisches von Wasser- und Salzkristallen ein. Auch unterhalb dieser Temperatur bleiben mikroskopisch kleine Flüssigkeitssparten erhalten, deren Grösse stark von der Abkühlgeschwindigkeit abhängt. Diese Spuren verschwinden jedoch bei Temperaturen, die rd.  $20^\circ\text{C}$  unter der eutektischen Grenze liegen. Solche Flüssigkeitssparten treten aber beim Aufwärmen einer tiefgefrorenen Lösung nicht auf; die ersten Schmelz-

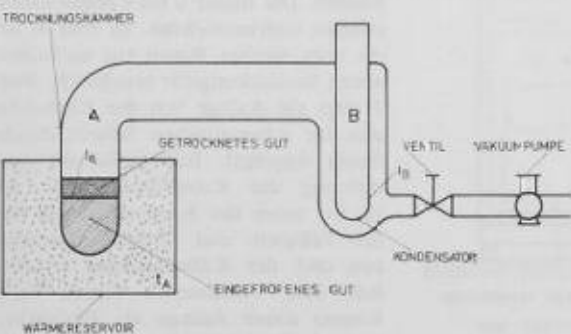


Bild 2. Schematische Darstellung eines Gefriertrocknungs-Apparates

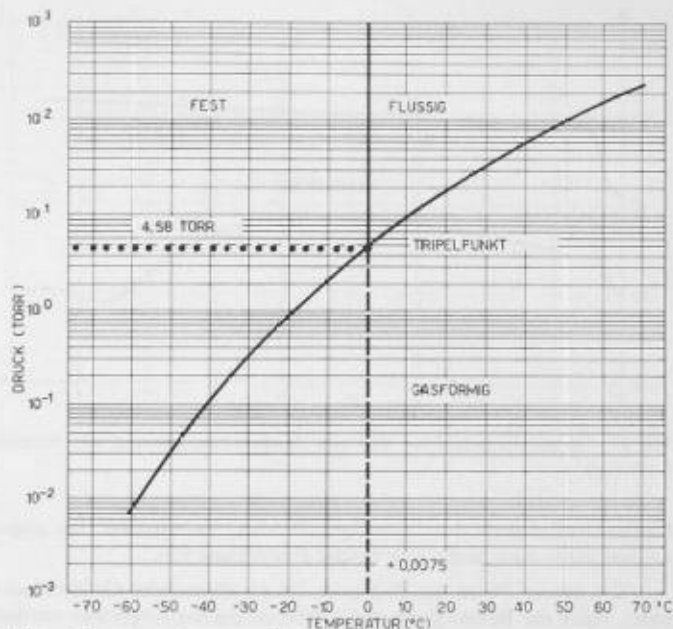


Bild 1. Spannungskurve von Wasser

erscheinungen kommen erst bei der eutektischen Temperatur zum Vorschein. Dies kann an Hand des Verlaufes des spezifischen elektrischen Widerstandes der Lösung in Funktion der Temperatur beobachtet werden. Aus Bild 3 ist ersichtlich, dass die Kurve verschieden verläuft, je nachdem die Lösung abgekühlt oder aufgewärmt wird. Die Kurve, welche beim Aufwärmen ergibt, zeigt, dass der Widerstand bei der eutektischen Temperatur plötzlich um einige Zehnerpotenzen abnimmt. Eine ähnliche, aber weniger ausgeprägte Unstetigkeit weist auch die Abkühlkurve auf, jedoch bei einer tieferen Temperatur. Diese Unstetigkeiten lassen sich durch die Annahme erklären, dass solange Flüssigkeitssparten im Gebilde vorhanden sind, der elektrische Strom durch diese fliessen kann, und dass der Widerstand sprunghaft zunimmt, sobald alles eingefroren ist. Daraus ergibt sich die Forderung, das zu trocknende Gut bei einer wesentlich unterhalb der eutektischen Grenze liegenden Temperatur einzufrieren. Hingegen kann das Gut während der Gefriertrocknung ohne Gefahr von Schmelzerscheinungen auf eine Temperatur aufgewärmt werden, die knapp unterhalb dieser Grenze liegen darf. Ein wichtiger Punkt beim Einfrieren einer Salzlösung besteht darin, dass die Grösse der Kristalle durch die Einfriergeschwindigkeit beeinflusst wird. Wird langsam eingefroren, so bilden sich wenig Kristallisationskerne; die Kristalle werden gross und unregelmässig. Wird hingegen die Einfrierung rasch durchgeführt, entstehen kleine Kristalle. Da die Porengrösse, bzw. das Gebilde der getrockneten Substanz, eine direkte Funktion der Kristallgrösse ist, muss in der Praxis dem Einfrierapparat der Vorzug gegeben werden, welcher in der Lage ist, die Ein-

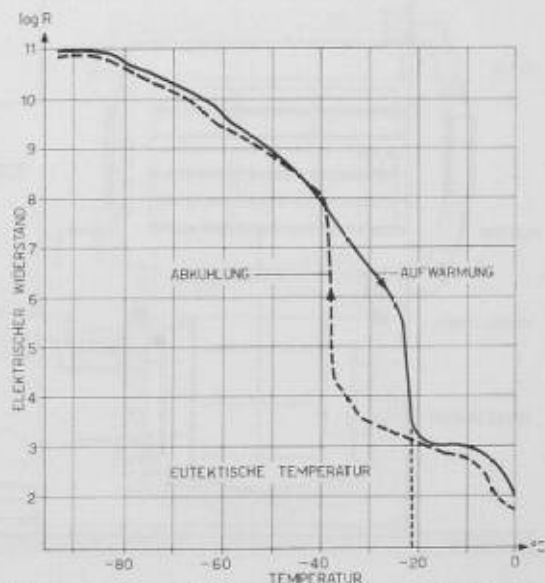


Bild 3. Elektrischer Widerstand einer 1%igen eingefrorenen NaCl-Lösung in Funktion der Temperatur



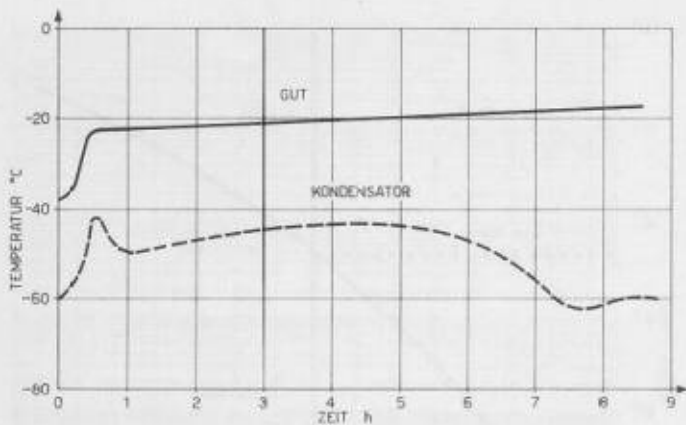


Bild 4. Temperaturverlauf an Gut und Kondensator während der Primärtrocknung

friergeschwindigkeit dem jeweiligen Produkt anzupassen. Im allgemeinen zieht man heute eine rasche Einfrierung vor.

Die zweite Phase des Prozesses ist die eigentliche Gefriertrocknung. Nach der Beschickung und Vorbereitung des Apparates werden Heizung und Vakuumpumpe eingeschaltet, wobei die Sublimation des Eises allmählich beginnt. Die Temperatur des Kondensators steigt infolge der auf seiner Oberfläche sich kondensierenden Wassermoleküle an. Bild 4 zeigt den Temperaturverlauf an Gut und Kondensator während der Gefriertrocknung. Da die eutektische Temperatur eine Materialkonstante ist, gelten die hier gezeigten Absolutwerte nur für ein bestimmtes Produkt. Der Verlauf der Kurven ist jedoch für die meisten Substanzen ähnlich. Im vorliegenden Fall hatte das Produkt eine eutektische Temperatur von etwa  $-17^{\circ}\text{C}$  und wurde auf  $-38^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Der Kondensator wurde auf  $-60^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Zu Beginn der Trocknung entsteht am Kondensator eine Temperaturspitze, die auf die bruske Sublimation der im Apparat befindlichen Feuchtigkeit zurückzuführen ist. Die Temperatur des Gutes ist während der Trocknung praktisch konstant und liegt bei rd.  $-20^{\circ}\text{C}$ , d. h.  $3^{\circ}\text{C}$  unterhalb der eutektischen Temperatur. Die Trocknung beginnt an der Oberfläche des Gutes und dringt progressiv in das Innere ein. Im Laufe des Vorganges müssen die losgerissenen Wassermoleküle die bereits getrocknete Schicht durchdringen. Diese Schicht verursacht jedoch dank ihrer hohen Porosität keine Verringerung der Sublimationsgeschwindigkeit, wie aus dem fast konstanten Temperaturverlauf am Kondensator ersichtlich ist. Im weiteren Verlauf der Trocknung beginnt diese Temperatur zu sinken. Dies zeigt, dass der Niederschlag der Wassermoleküle auf dem Kondensator aufgehört hat, bzw. dass sämtliche Eiskristalle aus dem Gut ausgeschieden worden sind.

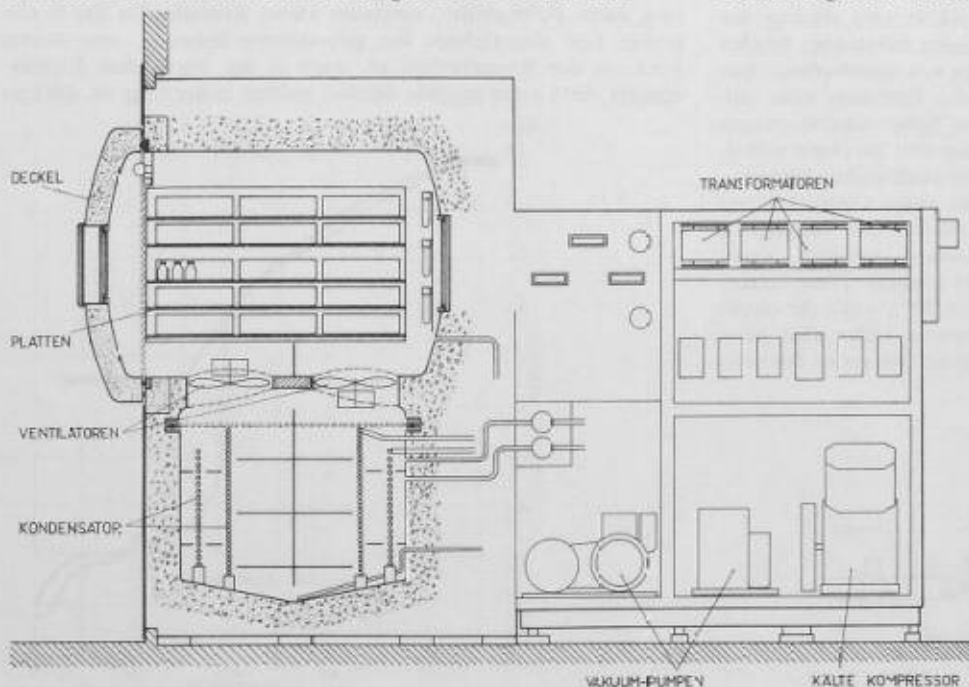


Bild 8. Schematischer Schnitt durch eine Gefriertrocknungsanlage mit horizontaler Kammer und  $3,9\text{ m}^2$  Stellfläche

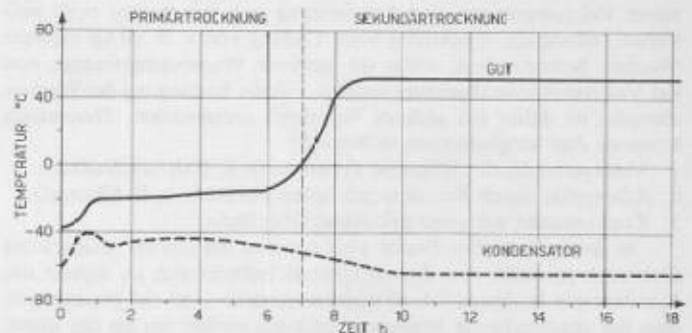


Bild 5. Temperaturverlauf an Gut und Kondensator während dem gesamten Trocknungsprozess

Die im Gut noch vorhandene Restfeuchtigkeit besteht meistens aus adsorbierten Wassermolekülen, die durch Verdampfung entfernt werden können. Diese Nach Trocknung könnte z. B. in einem besonderen Hochvakuum-Trockenschrank durchgeführt werden. Da jedoch in einem Gefriertrockner sämtliche Elemente eines Vakuum-Trockenschrankes vorhanden sind, wird die Nach Trocknung meistens im Gefriertrockner selbst vorgenommen. Bei diesem Vorgehen spricht man üblicherweise von einer Sekundärtrocknung. Um deren Dauer möglichst zu verringern, muss das Gut auf die maximal zulässige Temperatur gebracht und es muss der Druck so tief wie möglich gehalten werden. Dabei ist natürlich dafür zu sorgen, dass dieser nicht tiefer als der Dampfdruck des am Kondensator niedergeschlagenen Eises ist, da sonst dieses Eis sublimieren würde. Ist für bestimmte Produkte ein tieferer Druck erforderlich, wäre es notwendig, die Trockenkammer mit einem Absperrorgan vom Kondensator zu trennen. Wenn man den gesamten Trocknungsvorgang betrachtet, erhält man die in Bild 5 gezeigten Temperaturkurven. Daraus ist ersichtlich, dass sobald die Kondensatortemperatur abnimmt, die Temperatur des Produktes erhöht werden kann. Während der Sekundärtrocknung bleibt die Kondensatortemperatur auf ihrem Tiefstwert, woraus zu schliessen ist, dass während dieser Phase des Prozesses nur noch ganz wenige Wassermoleküle verdampfen und sich auf den Kondensator niederschlagen.

In den pharmazeutischen Produktionsbetrieben werden hauptsächlich in Ampullen oder Vials abgefüllte Lösungen gefriertrocknet. Aus diesem Grunde sind die Trockenkammern der dafür eingesetzten Apparate mit Tablaran ausgerüstet, worauf die Ampullen in offenen Behältern gestellt werden. Da die zu verarbeitenden Produkte nach der Trocknung nicht nochmals sterilisiert werden, ist es notwendig, sämtliche Operationen, nämlich Abfüllung der Ampullen, Einfrierung, Trocknung und Schliessen der Ampullen, unter sterilen Bedingungen durchzuführen. Zu diesem Zwecke werden die Apparate in Sterilräumen oder in deren unmittelbaren Nähe so aufgestellt, dass die Beschickungsseite von einem keimfreien Raum zugänglich ist, während die Pumpen, Kompressoren und Steuerorgane des Apparates hinter der Wand im nicht entkeimten Raum untergebracht werden. Die Bilder 6 bis 8 zeigen einen solchen Gefriertrockner. In Bild 6 ist die vom sterilen Raum aus zu bedienende Beschickungstür ersichtlich, Bild 7 zeigt die Anlage von der Rückseite aus. Im schematischen Schnitt durch dieses Aggregat, Bild 8, ist die Anordnung des Kondensators für 60 kg Eis unter der Kammer, sowie die der Vakuump- und Drehschieberpumpen und der Kältemaschine ersichtlich. Die Ventilatoren dienen dem Einsatz dieser Anlage als Einfrierer, wofür Luftumwälzung verwendet wird.



Bild 6. Vom Sterilraum aus zu bedienende Beschickungstür eines Gefriertrockners mit horizontaler Kammer

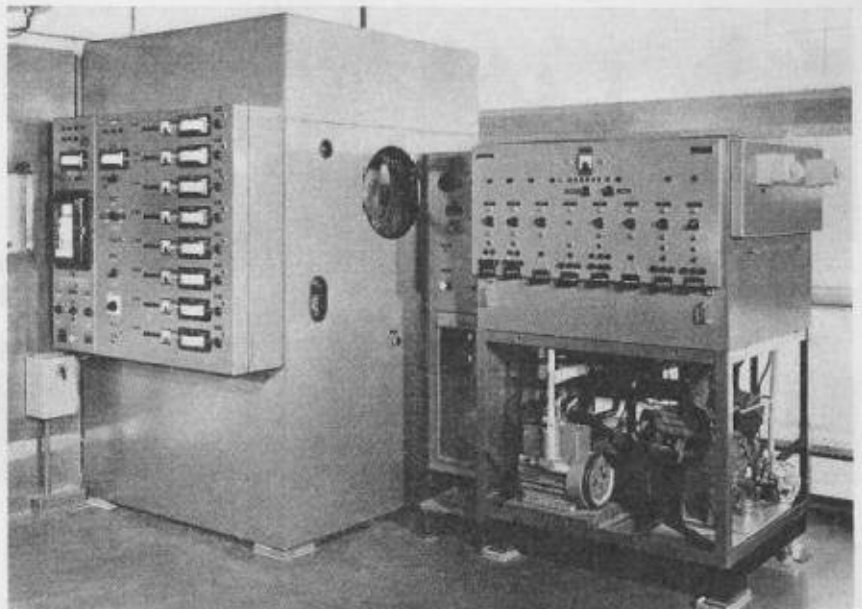


Bild 7. Gefriertrocknungsanlage mit horizontaler Kammer

Gefriertrocknungsanlagen wie die beschriebenen sind sehr kostspielig. Um sie möglichst wirtschaftlich einsetzen zu können, werden vielfach getrennte Einfrierapparate verwendet. Ein solches Aggregat ist in Bild 9 schematisch dargestellt. Hauptmerkmal dieser Konstruktion ist das Plattengestell, welches der Aufnahme des zu kühlenden Gutes dient und als Ganzes in den Einfrierapparat eingeführt wird. Nach dem Einfrieren verlegt man das Plattengestell in den Gefriertrockner, Bild 10. Die Beschickung erfolgt von oben in die runde Kammer, an deren Umfang auch der Kondensator angeordnet ist. Die Sublimationswärme wird dem zu trocknenden Gut durch die beheizbaren Platten des Gestells zugeführt. In all diesen Apparaten stellt die Übertragung der Sublimationswärme an das Gut das schwierigste Problem dar. Je regelmässiger die Temperaturverteilung und je feiner die Regulierung des Wärmestromes ist, desto wärmer kann das Gut sein, ohne dass Schmelzerscheinungen auftreten, und folglich ist die Sublimationsgeschwindigkeit um so grösser. Aus den vorgehenden Beschreibungen ist ersichtlich, dass die Platten bei sämtlichen Apparatetypen für die Gefriertrocknung in Ampullen oder Vials heizbar sind, und dass sie auf diese Weise dem Gut die notwendige Sublimationswärme abgeben.

Um die Wärmeabgabe bzw. die Oberflächentemperatur der Platten zu regulieren, sind verschiedene Systeme zur Anwendung gelangt. Ein System, welches sehr gute Resultate ergibt, wurde von Prof. Louis Rey erfunden und beruht auf der Überlegung, dass der elektrische Widerstand des eingefrorenen Gutes sprunghaft abnimmt, sobald die kleinste Schmelzerscheinung auftritt. Die Regeleinrichtung besteht daher aus einer Vorrichtung zur Messung des Widerstandes des Produktes, die mit einer Automatik gekoppelt ist, welche die Heizung abschaltet, sobald der Widerstand unter einen im voraus bestimmten Grenzwert absinkt. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass ein Konstrukteur die Idee hatte, zur Verbesserung des Wärmeüberganges während der Primärtrocknung eine kleine Menge Luft in die Kammer zu injizieren, sobald die Regulierung Wärme verlangt. Diese Idee beruht auf der Erkenntnis, dass eine gute Wärmeübertragung wichtiger ist als ein hohes Vakuum. Ihre Anwendung hat sich sehr gut bewährt.

Für die Gefriertrocknung pharmazeutischer Produkte genügen Kondensatortemperaturen von  $-60^{\circ}\text{C}$ . Hierfür werden meistens zwei in Kaskade geschaltete Kälteanlagen vorgesehen. Da die tiefen Temperaturen jedoch nur während der Sekundärtrocknung erforderlich sind, und sich dabei nur wenige Wassermoleküle auf dem Kondensator niederschlagen, wird dem Kälteaggregat in dieser Phase eine nur geringe Leistung abverlangt. Auf diese Erkenntnis fussend, werden auch einstufige, mit Freon 22 arbeitende Anlagen angeboten, welche zur vollen Zufriedenheit arbeiten.

Zum Schluss seien noch einige aus der Praxis stammende Zahlen genannt. Die Trocknungszeit einer Ladung ist praktisch proportional zur Schichtdicke des Produktes in der Ampulle. Mit den üblichen Füllhöhen von rd. 7 mm sind Primärtrocknungszeiten von etwa 6 h

zu erzielen. Die Dauer der Sekundärtrocknung hängt natürlich sehr von der gewünschten Endfeuchtigkeit des Produktes ab. Für Endfeuchtigkeiten von unterhalb 0,5% ist für die meisten lyophilisierten Arzneimittel eine Nachtrocknung von rd. 10 h erforderlich. Der ganze Prozess dauert daher ungefähr 16 h, was in der Praxis einer Leistung von einer Ladung pro 24 h entspricht.

Adresse des Verfassers: Paul Stricker, dipl. Ing., Casirostrasse 14, 4000 Basel

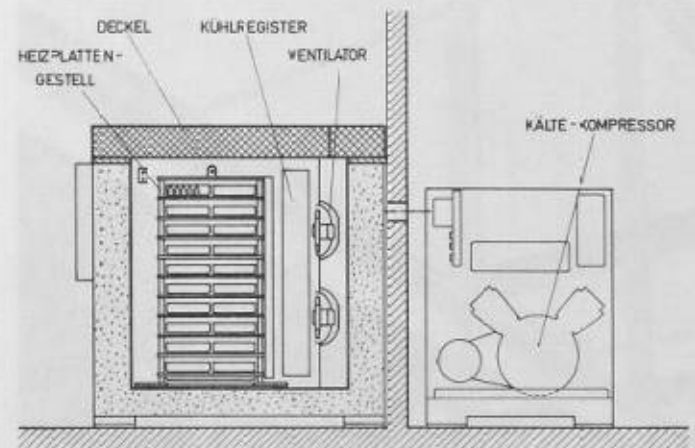


Bild 9. Einfrierapparat mit beweglichem Plattengestell

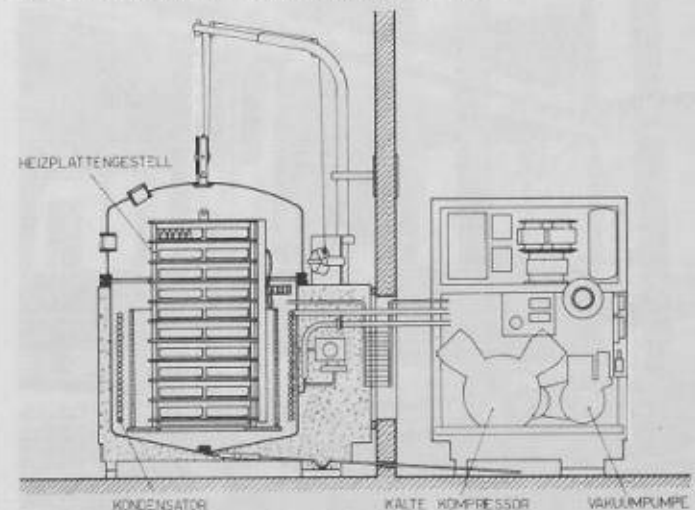


Bild 10. Gefriertrockner mit vertikaler Kammer und beweglichem Plattengestell mit 2,3 m<sup>2</sup> Stellfläche