

# Kapitel 3

## Einführung in die Prinzipien der Trocknungstechnik

### 3.1 Allgemeine Grundlagen

Zur Herstellung stabiler Produkte ist in sehr vielen Fällen die Entfernung von Lösungsmitteln aus der Feststoffmatrix notwendig. Dabei ist für jedes Produkt der Grad der Entfeuchtung individuell festzulegen. Die Ermittlung der für die Stabilität des Produktes notwendigen Restfeuchte wird in der Regel durch Langzeittests in dafür geeigneten Laboratorien ermittelt. Für die Erreichung der gewünschten Restfeuchte ist die mechanische Entfeuchtung durch Filtration oder Zentrifugation normalerweise nicht ausreichend. Es muss ein Folgeschritt, die thermische Trocknung, nachgeschaltet werden. Nur durch Zuführung thermischer Energie gelingt es, die Bindungskräfte zwischen Feststoff und Lösungsmittel zu überwinden und den gewünschten, notwendigen Restfeuchtegehalt einzustellen. Dabei muss die Feuchtigkeit durch Zufuhr von Wärme (thermische Energie) aus dem flüssigen Zustand in den dampfförmigen Zustand umgewandelt werden. Für diesen Phasenwechsel (flüssig – dampfförmig) ist für jedes Lösungsmittel eine spezifische Verdampfungsenthalpie aufzubringen, für Wasser z. B. für jedes Kilogramm 2 500 kJ/kg. Für einige andere Lösungsmittel werden in Abb. 3.1-1 die zugehörigen spezifischen Verdampfungsenthalpien angegeben.

Zur Veranschaulichung des Trocknungsvorgangs wird im Folgenden von einem kapillarporösen Feuchtgut ausgegangen, in dem die gesamte Feuchte in Kapillaren enthalten ist. Der überwiegende Teil aller Feuchtgüter hat kapillare Struktur, in denen die Feuchtigkeit durch Kapillarkondensation oder durch Oberflächenadsorption gebunden (s. a. Kap. 5) ist.

Die Art der Feuchtebindung in den zu trocknenden Gütern kann dabei durch drei Mechanismen beschrieben werden (s. a. Abb. 3.1-2):

- frei anhaftende Oberflächenfeuchte (Typ a),
- in den Kapillaren des Produktes gebundene Feuchte, Ausbildung eines Trockenspiegels (Typ b),
- sorptiv gebundene Feuchte, Kapillaren sind weitgehend leer, Feuchte an der inneren Oberfläche sorbiert (Typ c).

<b>Ziel des Trocknungsschrittes ist die Wasserfreisetzung!</b>	
Wasser kann auf unterschiedliche Art vom Feststoff abgetrennt, „freigesetzt“ werden:	
• Mechanisch:	<b>Filtern, Zentrifugieren</b>
• Thermisch:	<b>Trocknen</b>
Beim Trocknen wird die Flüssigkeit durch Phasenumwandlung vom Feststoff abgetrennt:	
• Flüssigkeit	➡ Dampf : Verdunsten (Verdampfen)
• Eis	➡ Dampf : Sublimieren
Zum Phasenwechsel muss Energie zugeführt werden: die <b>Verdampfungsenthalpie</b>	
Die Größe „Verdampfungsenthalpie“ ist stoffabhängig z. B. bei (0 °C):	
• Wasser: 2500 kJ/kg	• Ethanol: 957 kJ/kg
• Aceton: 558 kJ/kg	• Isopropanol: 656 kJ/kg

Abb. 3.1-1: Definitionen zur Trocknung.

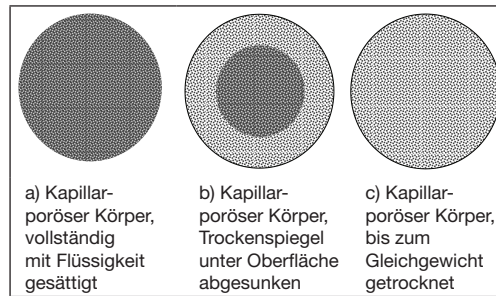


Abb. 3.1-2: Feuchtebindung in kapillarporösen Gütern.

Während die Oberflächenfeuchte von ihrem Trocknungsverhalten her produktunabhängig ist, ist die Entfernung kapillar und sorptiv gebundener Feuchte sehr stark produktabhängig.

Über einer freien Wasseroberfläche stellt sich, wenn Dampf und Flüssigkeit im Gleichgewicht sind, ein Dampfpartialdruck  $p_D$  ein, der dem Sattedampfdruck  $p_s(\vartheta)$  der Flüssigkeit bei der Produkttemperatur  $\vartheta$  entspricht:

$$p_D = p_s(\vartheta) \quad \text{Gl. 3-1}$$

An diesem Zustand ändert sich mit zunehmender Entfeuchtung nichts, solange genügend freie Oberflächenfeuchte zur Verfügung steht. Wenn diese Oberflächenfeuchte abgetrocknet ist, beginnt die Entwässerung der Kapillaren. Auch hier bleibt der Dampfdruck konstant, solange die Oberflächenkräfte zwischen der Flüssigkeit und den Wänden der Kapillare ohne Einfluss sind. Dies ist bei Kapillaren mit großen Durchmessern der Fall.

Erst wenn die feineren Kapillaren entleert werden, stellt sich eine Wechselwirkung der Flüssigkeit mit der Kapillaroberfläche ein.

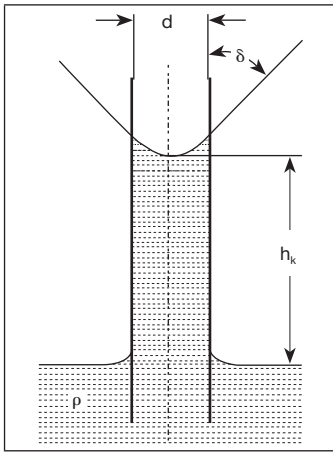


Abb. 3.1-3: Kapillare Steighöhe.

Wie in Abb. 3.1-3 gezeigt bildet die Flüssigkeit in der Kapillare einen Meniskus aus.

Nach den Gesetzen der Thermodynamik erniedrigt sich der Dampfdruck über einer Flüssigkeit durch die Anwesenheit äußerer Kräfte. Im Falle der Kapillare führen die Kräfte an der Grenzfläche zu einem Ansteigen der Flüssigkeit innerhalb der Kapillare. Die Höhe der so entstehenden Flüssigkeitssäule wird als kapillare Steighöhe  $h_k$  bezeichnet:

$$h_k = \frac{4 \cdot \sigma \cdot \cos(\delta)}{\rho \cdot g \cdot d} \quad \text{Gl. 3-2}$$

Am Meniskus der Flüssigkeit wirkt also die Zugspannung, die zur kapillaren Steighöhe proportional ist. Diese Zugspannung bewirkt somit eine Dampfdruckabsenkung. Man erhält:

$$p_D = p_s(T) \cdot \exp \left( - \frac{2 \cdot \sigma \cdot \cos \delta}{r \cdot \rho_L \cdot R_D \cdot T} \right) \quad \text{Gl. 3-3}$$

- d      °Randwinkel
- $\sigma$     (N/m) Grenzflächenspannung
- $p_D$    abgesenkter Dampfdruck
- $p_s(T)$  Satteldampfdruck bei der Systemtemperatur

Allerdings macht sich die Dampfdruckerniedrigung erst bei Kapillaren mit sehr geringem Durchmesser, also bei sehr feinporigen Gütern bzw. feindispersen Pulvern, ernsthaft bemerkbar. Diese Feuchte ist, genau wie die Oberflächenfeuchte, mit den üblichen Trocknungsverfahren vom Produkt zu trennen.

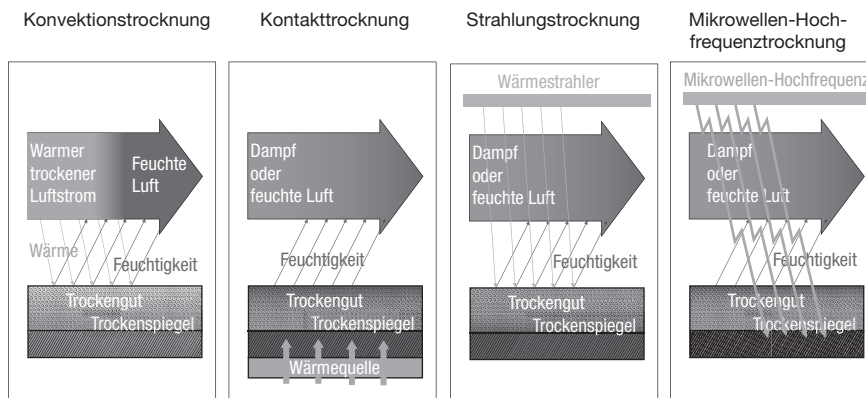


Abb. 3.1-4: Die verschiedenen Trocknungsverfahren: Konvektionstrocknung, Kontakttrocknung, Strahlungstrocknung und Mikrowellen- bzw. Hochfrequenz-trocknung.

Bei der sorptiv gebundenen Feuchte handelt es sich um einzelne Moleküle, die die freien Oberflächen eines Produktes belegen. Sie werden aus dem Wasserdampf des umgebenden Gases „sorbiert“, d.h. durch Oberflächenkräfte (z.B. Van-der-Waals-Kräfte) festgehalten. Dabei stellt sich ein Gleichgewicht zwischen umgebender Gasfeuchte und Produktfeuchte ein. Sorptiv gebundene Feuchte kann nur durch eine Änderung des Gaszustandes entfernt werden. Detaillierte Betrachtungen hierzu finden sich in Kap. 5.

Wird diesem kapillarporösen Gut Feuchtigkeit entzogen, sinkt der Feuchtigkeitsspiegel unter die Oberfläche ab und bildet damit eine bereits trockene und eine noch feuchte Schicht darunter. Die Wärme wird – abhängig vom Trocknungsverfahren – an den Trockenspiegel geleitet und löst dort den Phasenwechsel aus. Der erzeugte Dampf kann nun durch die von Flüssigkeit befreiten Kapillaren entweichen.

Zur Durchführung dieser thermischen Trocknung stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. In Abb. 3.1-4 sind die prinzipiellen Wirkungsweisen dieser Trocknungsverfahren dargestellt.

Der Trocknungsverlauf eines Feuchtgutes folgt in den meisten Fällen einem eindeutigen Schema. Legen wir der Betrachtung einen kapillarporösen Stoff zugrunde, so wird die Gutsfeuchte entsprechend dem Verlauf in Abb. 3.1-5 (S. 24) folgen.

In diesem Diagramm ist die zeitliche Abnahme der Gutsfeuchte ( $X_{tr}$ ) dargestellt. Parallel dazu sind die zeitlichen Temperaturverläufe von Feuchtgut ( $\vartheta_{Gut}$ ) und Heizmittel ( $\vartheta_{HM}$ ) aufgeführt. Nach einer kurzen Aufwärmphase nimmt das Feuchtgut eine konstante Temperatur an. Nach Erreichen dieser Tempera-

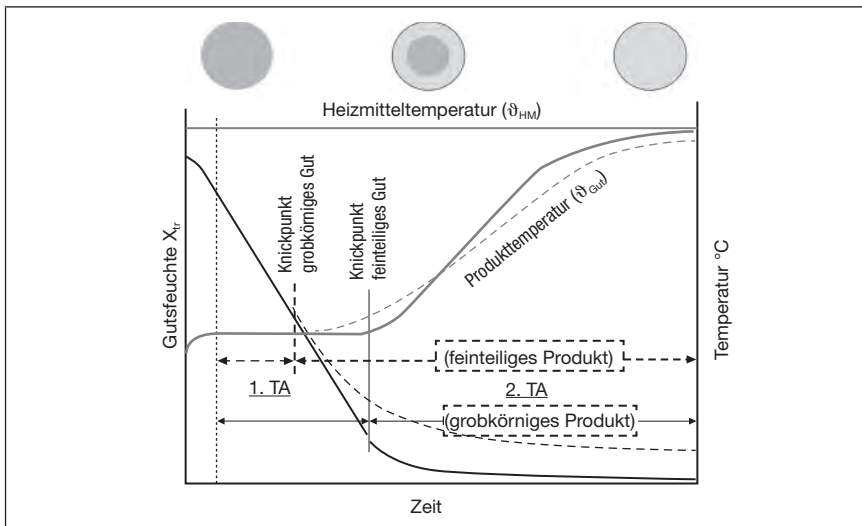


Abb. 3.1-5: Die Trocknungsverläufe von kapillarporösen grobkörnigen bzw. feinkörnigen Feuchtgütern.

tur – auch Beharrungstemperatur genannt – nimmt die Gutsfeuchte linear ab. Diese Phase, der sog. 1. Trocknungsabschnitt, endet, wenn der Feuchtespiegel von der Oberfläche in das Feuchtgut wandert. Dieser Übergang in den sog. 2. Trocknungsabschnitt wird durch die Knickpunktfeuchte  $X_{kn}$  bzw.  $X_c$  charakterisiert. Je feinkörniger ein Produkt ist, desto mehr verschiebt sich die Kapillarverteilungskurve zum Feineren, d.h. der mittlere Kapillarradius wird kleiner. Mit abnehmendem Kapillarradius wächst aber der Transportwiderstand für die Feuchte, die zur stoffabgebenden Oberfläche gefördert werden muss. Bei einem feinkörnigen Gut tritt daher der Knickpunkt bei höheren Gutsfeuchten auf als bei grobkörnigen. Mit zunehmender Entfernung des Feuchtespiegels von der Guts Oberfläche wird der Widerstand für den Feuchtetransport immer größer, sodass die Trocknungsgeschwindigkeit ständig sinkt und bei Erreichen der Gleichgewichtsfeuchte ganz verschwindet. Analog zum Feuchteverlauf verhält sich die Produkttemperatur. Während des 1. Trocknungsabschnitts nach Erreichen der Knickpunktfeuchte sinkt die Trocknungsgeschwindigkeit und es wird kontinuierlich weniger Feuchte verdampft. Die vom Heizmittel zugeführte Wärme wird nun nur noch zum Teil zur Verdampfung und der Überschuss zur Aufheizung des Produktes verbraucht. Wenn die Gleichgewichtsfeuchte erreicht ist und gar keine Feuchte mehr verdampft wird, hat das Produkt schließ-

mit

$$B = \varepsilon \left[ \frac{d_{\text{Kap}}^2}{32 \cdot \eta_D \cdot \mu_{\text{Kap}}} \cdot \frac{M_D}{R \cdot T} \cdot \rho + \frac{4 \cdot d_{\text{Kap}}}{3 \cdot \mu_{\text{Kn}}} \cdot \sqrt{\frac{M_D}{2 \cdot \pi \cdot R \cdot T}} \right]$$

$\varepsilon$  – Hohlraumanteil des Produktes

$\mu_{\text{Kap}}$  – Umwegfaktor des Dampfes durch die Kapillaren

$\mu_{\text{Kn}}$  – Umwegfaktor des Dampfes durch die Kapillaren (mit  $d < \Lambda$ )

Für den praktischen Gebrauch wird  $B$  aus Versuchen bestimmt, indem die nach Gl. 3-96 berechnete Trocknungsgeschwindigkeit  $\dot{m}_D$  der gemessenen durch Variation von  $B$  angepasst wird.

Diese Beziehungen sind auch die Grundlage der Beschreibung von Gefrier-trocknungsprozessen.

### 3.4 Prinzipien der Gefriertrocknung

Gefriertrocknen auf niedrigen Endfeuchtegehalt wendet man bei wertvollen, temperaturempfindlichen Arzneimitteln an, die auf andere Weise nicht die gewünschte Endqualität erreichen. Ein wesentliches zusätzliches Ziel ist dabei die „Lyophilisierung“, nämlich die Eigenschaft des Produkts, sich schnell und komplett rehydratisieren zu lassen (lyophilisieren).

Gefriertrockner werden in der pharmazeutischen Industrie üblicherweise als Batchrockner gebaut. Bei kleinen Durchsätzen werden sowohl der Einfrier-schritt als auch der Gefriertrockenschritt in ein und demselben Apparat durch-geführt (Abb. 3.4-1). Prinzipiell kann das Einfrieren und das Gefriertrocknen selbst aber auch in separaten Schritten bzw. Apparaten durchgeführt werden.

In jedem Fall geht es bei der Gefriertrocknung um die Festlegung eines ge-eigneten Lyozyklus, dessen Prinzip in Abb. 3.4-2 dargestellt ist. Durch Festle-gung des Temperatur-Druck-Zeitverlaufs im Gefriertrockner wird dem Produkt ein Einfrier- und Trocknungsregime aufgeprägt, das für die gewünschten Tro-ckenprodukteigenschaften geeignet sein muss. Bei der Festlegung dieses Re-gimes ist ein Optimum an Wirtschaftlichkeit und Produktqualität zu erarbeiten. Da die Gefriertrocknung prinzipiell ein teures Verfahren ist, sowohl hinsichtlich der Energiekosten als auch der Apparatkosten, ist man auch hier bestrebt, möglichst kurze Prozesszeiten, d. h. möglichst kurze Einfrier- und Trocknungs-zeiten, zur Verdünnung der Investitionskosten zu erreichen.

Abb. 3.4-2 zeigt beispielhaft die typischen Phasen eines Gefriertrocknungs-zyklus. Der Gefrierschritt läuft in den meisten Fällen unter Atmosphärendruck ab, da hier die erhöhte Wärmeübertragung zwischen den gekühlten Platten

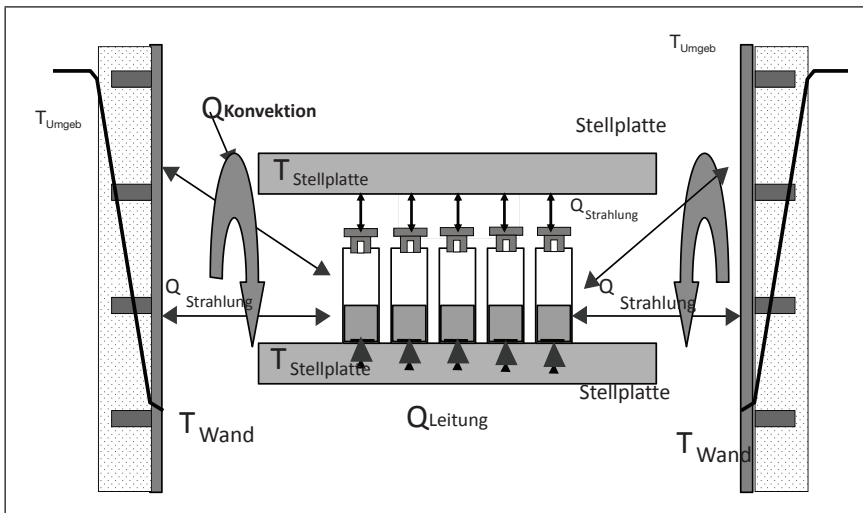


Abb. 3.4-1: Prinzipieller Aufbau eines Gefriertrockners für Vials.

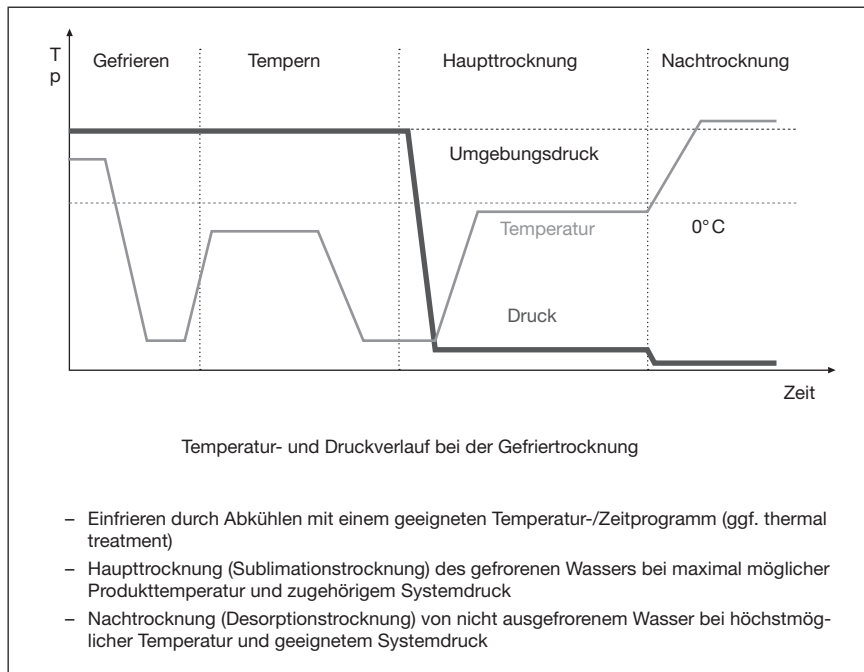


Abb. 3.4-2: Prinzip des Lyozyklus.

und dem Feuchtgut ausgenutzt wird. Nach Erreichen einer vorher ermittelten Einfriertemperatur (s. Kap. 3.4.1) schließt sich eine Ruhezeit an, in der allen Teilen des Feuchtguts die Gelegenheit zum Temperaturangleich gegeben wird. Das Gefrieren ist prinzipiell ein stochastischer Vorgang, der von der Keimbildung im Feuchtgut bestimmt wird. Ein Produkt muss in der Regel unter die Gefrier-temperatur abgekühlt werden (Unterkühlung), bevor die erste Keim- bzw. Eiskristallbildung auftritt. Mit der Bildung der ersten Keime folgt häufig eine Kettenreaktion, die dann zu sehr schnellem Einfrieren der unterkühlten Flüssigkeit führt. Bei starker Unterkühlung erfolgt die Erstarrung dann häufig schlagartig. Durch die dabei frei werdende Schmelzwärme erwärmt sich gleichzeitig die unterkühlte Mischkristallmasse in der Regel bis zum Tripelpunkt (bei Wasser). So können sich je nach Einsetzen der primären Keimbildung Temperaturfelder über eine mit Feuchtgut belegte Fläche ausbilden. Die Ruhe- oder Angleichzeit ist für den Ausgleich dieser Temperaturfelder vorgesehen, der für den folgenden Schritt gleiche Strukturvoraussetzungen schaffen soll. Es schließt sich häufig ein Temper-Schritt – auch Annealing genannt – an. Bei diesem Schritt wird das gefrorene Produkt auf eine vorher festgelegte Temperatur wieder erwärmt, die in der Regel oberhalb der Glasübergangstemperatur liegt (s. a. Kap. 3.4.1). Mit dieser Temperaturbehandlung wird beabsichtigt, die primär gebildeten Eiskristalle durch Erhöhung der Molekülmobilität wachsen zu lassen, durch Anlagerung von Wasser aus der noch nicht gefrorenen gefrierkonzentrierten Lösung. Damit werden für den folgenden Gefrietrockenschritt z. B. größere Kapillaren geschaffen, die dem abströmenden Dampf weniger Widerstand entgegensetzen und höhere Trocknungsgeschwindigkeiten erlauben. Nach diesem Temper-schritt wird die Temperatur wieder abgesenkt, um den folgenden Trockenschritt vorzubereiten, der nach einer gewissen Ausgleichsphase begonnen wird. Dazu wird der Druck in der Vakuumkammer auf den gewünschten Druck, der mit der vorher festgelegten Eistemperatur des Produktes verknüpft ist, abgesenkt. Hat der Druck den Endwert erreicht, werden die Stellplatten- bzw. Strahlertemperaturen hochgefahren, um den Sublimationsprozess durch Energiezufuhr zu beginnen. Diese Temperatur wird möglichst hoch gewählt, sodass die in Vorversuchen festgelegte Produkttemperatur im ersten Trockenabschnitt nicht überschritten wird. Sie ist wesentlich von der Kapillarstruktur des gefrorenen Produktes und dem sich daraus ergebenden Widerstand für den Dampftransport, der Wärmeleitfähigkeit und der Dicke der gefrorenen Matrix abhängig.

Nach Ende des ersten Trocknungsabschnittes ist das gebundene Wasser aus der Feststoffstruktur zu entfernen. Da die Matrix nach dem 1. TA und der damit verbundenen niedrigen Restfeuchte in der Regel eine stabile Struktur besitzt (sie steigt mit abnehmendem Feuchtegehalt:  $\partial g^{2. TA} \gg \partial g^{1. TA}$ ) kann nun die Temperatur der Heizflächen erhöht werden und die Endtrocknung auf die gewünschte niedrige Restfeuchte durchgeführt werden.

Beachtet werden muss, dass beim Sublimieren große Mengen an Dampf entstehen. Abb. 3.4-15, S. 88 zeigt für den Phasenwechsel bei  $-20^\circ\text{C}$  und



$p = 1,03 \text{ mbar}$ : Aus 1 kg Eis entsteht ein Dampfvolumen von  $1130 \text{ m}^3$ . Es ist also mit hohen Dampfgeschwindigkeiten bei der Gefriertrocknung zu rechnen, wenn die Abströmkanäle zu klein dimensioniert werden. Die Folge ist erhöhter Druckverlust und die Gefahr des Staubtransports im Trockner.

Folgendes ist bei der Auswahl und Gestaltung der Gefriertrockner zu beachten:

- Was wird durch den Gefriertrocknungsschritt beeinflusst?
  - Wirk- bzw. Wertstoffgehalt,
  - Rekonstituierbarkeit,
  - Erscheinungsbild vor und nach der Rekonstitution,
  - Stabilität,
  - Restfeuchtegehalt.
- Welche Prozess-Schritte sind dafür verantwortlich?
  - Einfrieren,
  - 1. und 2. Trocknungsabschnitt.
- Welche Parameter kontrollieren den Einfrier- und Trocknungsschritt?
  - Einfriertemperatur,
  - eutektische Kristallisationstemperatur,
  - eutektische Schmelztemperatur,
  - Glasübergangstemperatur der maximal gefrierkonzentrierten amorphen Matrix,
  - Kollapstemperatur,
  - Glasübergangstemperatur des gefriergetrockneten Produktes.

### 3.4.1 Die kritischen Parameter $\vartheta_{fr}$ , $\vartheta_{cr}$ , $\vartheta_{g'r}$ , $\vartheta_{cu'r}$ , $\vartheta_m$ und ihre Messung

Mit dem Einfrieren des Feuchtgutes werden wesentliche Eigenschaften des Endproduktes festgelegt. Der Einfrierprozess ist ein außerordentlich komplexer Prozess, der von einer Vielzahl von Parametern beeinflusst wird. Oetjen [10] geht sehr ausführlich auf diesen entscheidenden Schritt ein und erläutert an einer Reihe von Beispielen den Einfluss des Einfriervorgangs auf den Gefrier-trocknungsschritt und die daraus folgende Produktqualität.

Zur Festlegung der Parameter des Einfrierprozesses geht man zweckmäßigerweise wie folgt vor:

- Identifizierung des Einflusses jedes einzelnen Schrittes im Gefrierprozess:
  - Einfriergeschwindigkeit,
  - Thermal Treatment bzw. Annealing bzw. Tempern,
  - Charakterisierung des Produktes durch Ermitteln der kritischen Parameter (Abb. 3.4-3):
    - *Einfriertemperatur*  $\vartheta_f$ :  
niedrigste Einfriertemperatur im Prozess: „maximally freeze concentrated solution“ (MFCS),
    - *Glasübergangstemperatur*  $\vartheta_g$  (glass transition temperature):  
Erweichungstemperatur  $\Rightarrow$  Mindesteinfriertemperatur,
    - *Kollapstemperatur*  $\vartheta_c$ :  
maximal zulässige Eistemperatur  $\vartheta_{Eis}$  an der Sublimationsfront während der Haupttrocknung,
    - *Glasübergangszone* (devitrification zone)

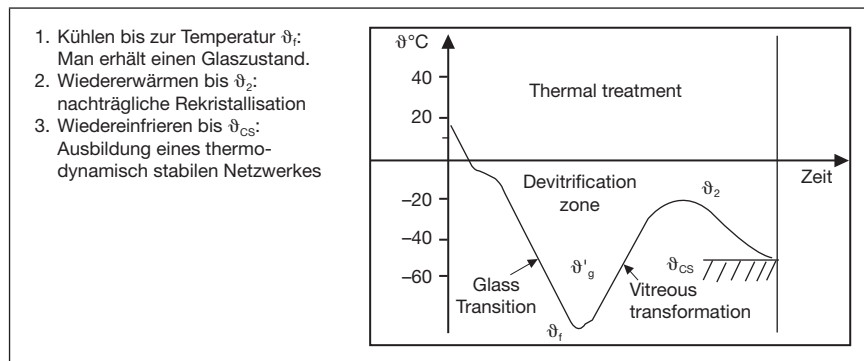


Abb. 3.4-3: Einfrierprozess und die den Prozess bestimmenden kritischen Temperaturen.



## Kapitel 4

# Trocknungsverfahren und Trocknerbauarten

### 4.1 Auswahl von Trocknungsverfahren

Im Trocknungsverfahren wird die Gesamtheit aus Prozess (zeitlicher Verlauf von Temperatur, Druck, Feuchte, Qualitätsparameter, etc.), Trockner und notwendigen Beiapparaturen beschrieben. In der Literatur hat es zu diesem Thema eine ausführliche Darstellung dieses komplexen Problems besonders aus der Sicht des Anlagenplaners gegeben (Simon [1]).

Bei der Auswahl von Trocknungsverfahren sind zwei Alternativen zu unterscheiden:

- Soll die Produktion erweitert und neue Produktionslinien aufgebaut werden, werden die zugehörigen Apparate entsprechend ihrem Leistungsspektrum – zugeschnitten auf die Produkthanforderungen – optimal ausgesucht und dimensioniert.
- Soll ein neues Produkt in vorhandenen Produktionslinien hergestellt werden, müssen die vorhandenen Apparate auf ihre Eignung hinsichtlich der Verarbeitbarkeit der Ausgangsprodukte und der Anforderungen an das Endprodukt untersucht und ggf. modifiziert bzw. ergänzt werden.

In beiden Fällen ist zunächst eine genaue Analyse der Produkteigenschaften vor und nach der Trocknung sowie ein Anforderungskatalog an die Eigenschaften des Fertigprodukts notwendig.

### 4.1.1 Anforderungen an die Produkteigenschaften

Die Eigenschaften des Feuchtguts hängen von den vorgeschalteten Verfahrensschritten ab. Wird der Feststoff z. B. in einem Kristallisationsverfahren gewonnen, hängt die Korngrößenverteilung, die ein wesentliches Kriterium für die Trocknerauswahl ist, entscheidend von der reproduzierbaren Führung des Kristallisationsprozesses ab.

Kröll [2] entwickelt eine sehr ausführliche Systematisierung der Produkteigenschaften vor und nach dem Trocknungsschritt. Zunächst ist es zweckmäßig, die zu trocknenden Produkte nach ihrer Gestalt in zwei Kategorien einzuteilen: die geformten Produkte und die formlosen Produkte.

- Geformte Produkte können Einzelgegenstände sein: z. B. Tabletten, Dragees, Pellets, Granulate, Filme, etc., aber auch Naturprodukte, die in ihrer Form erhalten bleiben sollen z. B. Blätter, Stängel, etc.
- Formlose Produkte können Haufwerke sein, die z. B. aus brockigen, krümeligen, granulatförmigen, körnigen, pulvrigen, faserigen, blättrigen oder spanförmigen Ausgangsprodukten bestehen. Diese Produkte können gut über die Korngrößenverteilung und die Rieselfähigkeit charakterisiert werden.
- Formlose Produkte fallen auch als feste bzw. flüssige Systeme an: z. B. in lehmiger, pastöser, breiiger, schlammiger, dick- bzw. dünnflüssiger Konsistenz. Diese Produkte können gut über ihre rheologischen Eigenschaften charakterisiert werden: Viskosität, Thixotropie, Strukturviskosität, Rheopexie, Dilatanz.

Diese Charakterisierung der Produktform lässt bereits viele Rückschlüsse auf die in Frage kommenden Trockner zu. Zur weiteren Einengung müssen die die Produktqualität beeinflussenden Parameter

- Temperaturstabilität,
- mechanische Stabilität (z. B. Spannungsriss-Empfindlichkeit, Korn-, Bruch-, Abriebfestigkeit, etc.),
- Abbau durch Oxidation, andere Reaktionen (z. B. Abbaureaktionen),

sowie Produkteigenschaften berücksichtigt werden, die besondere Anforderungen an die Konstruktion des Trocknungsapparates stellen:

- Toxizität des Produktes,
- Reinigbarkeit des Apparates,
- Arbeitshygiene, Personenschutz,
- sicherheitstechnische Eigenschaften: Entflammbarkeit, Deflagration.

Da das Produkt während der Trocknung in vielfältiger Weise beansprucht wird und dadurch wichtige Produkteigenschaften verändert werden können, müssen möglichst alle beeinflussbaren Parameter bekannt sein. Vieles ist aus der

Betriebserfahrung bekannt, sollte aber bei der Übertragung auf neue Produktionslinien mit abweichender Apparateausrüstung in jedem Fall in Pilotversuchen überprüft werden. Für das Trockengut sind u. a. folgende wesentlichen Eigenschaften zu ermitteln bzw. festzulegen:

- Produktgestalt:
  - soll weitgehend erhalten bleiben (als Tablette, Pellet, etc.),
  - soll als Granulat, Agglomerat, Pulver o.ä. mit vordefinierten Spezifikationen den Trocknungsprozess verlassen,
- Rekonstituierbarkeit,
- Stabilität,
- Restfeuchte, amorphe bzw. kristalline Feinstruktur,
- Wirkstoffgehalt.

Diese Anforderungen sind je nach Produkt nur von einer begrenzten Anzahl von Trocknertypen und reproduzierbaren Prozessparametern zu erfüllen.

#### 4.1.2 Betriebswirtschaftliche Anforderungen

Neben den von den Produkteigenschaften bestimmten Kriterien sind betriebswirtschaftliche und produktionsspezifische Anforderungen zu erfüllen, die in Tab. 4-1 zusammengestellt sind.

#### 4.1.3 Anforderungen aus dem Regelwerk des Arzneibuches (auf der Grundlage von §55 Arzneimittelgesetz)

Im Prozess sind folgende Forderungen zu gewährleisten:

- die chemische Homogenität (einheitliche Molekülstruktur),
- die Reinheit des Produkts (keine Korrosionsprodukte des Apparates, Abrieb, etc., keine Reststoffe aus Vorstufen des Prozesses),
- Stabilität des Produktes hinsichtlich Teilchenform und Langzeitwirksamkeit des Wirkstoffs,
- Freiheit von Partikeln, die während des Prozesses in Kontakt mit dem Produkt kommen könnten,
- Freiheit von Keimen insbesondere bei Parenteralia,
- Vermeidung von Cross-Kontamination bei Produktwechsel im Apparat,
- Einhaltung der GMP-Regeln.

#### 4.1.4 Auswahl des Trockners

Die Schnittmenge aus Produkteigenschaften vor und nach der Trocknung, der Trocknereigenschaften, der apparatespezifisch anwendbaren Prozessgrößen (Temperatur, Druck, Zeit), der betriebswirtschaftlichen (Produktions-Kosten, Ausbeute) und produktionsspezifischen Anforderungen (Raumbedarf, Kompatibilität mit der Peripherie, Logistik, Energieresourcen) und der Forderungen aus dem Arzneibuch ergeben am Ende eine kleine Auswahl von möglichen

Bewertungskriterien	Charakteristische Eigenschaften
Trocknungsleistung (kg Feuchte/h)	Bauart, Baugröße
Verfügbare Baugrößen	Kompatibilität mit beabsichtigtem Durchsatz
Werkstoffeignung	Eignung für aggressive Medien (mechanisch, chemisch)
Raumbedarf	Platzangebot im vorhandenen Betrieb, Platzbedarf in Neuanlage
Produkteintrag	Wird spezielles Equipment benötigt
Austragsverhalten	Optimale Produktausbeute, Minimum an Austragsverlusten
Wärmeträger	Art des Heizmittels (Dampf, Wärmeträger, elektr. Strom, Solarenergie)
Energiebedarf	Heizung, Antrieb
Betreuungsaufwand	Personalbedarf, Qualifikation des Personals
Nebenzeiten	Befüllen, Entleeren, Reinigung, Störanfälligkeit; Zahl der Produktwechsel pro Jahr
GMP-Tauglichkeit	Reinigbarkeit, zeitlicher Bedarf
CIP-, SIP-Tauglichkeit	
Inspizierbarkeit	Möglichkeiten zur visuellen Beurteilung und Nachreinigung von Hand
Betriebserfahrungen bzw. Referenzen	Entwicklungsstand der Technologie
Umweltschutz	Arbeitshygiene, Emissionen
Kosten	Gesamtkosten, spez. Kosten pro kg Produkt

Tab. 4-1: Betriebswirtschaftliche und produktionsspezifische Kriterien für die Auswahl von Trocknern.

Trocknern und zugehörigem Prozess. Dieser komplexe Auswahlprozess basiert in vielen Details auf unscharf erfassbaren Größen (z.B. Inspizierbarkeit, Betriebserfahrungen, Austragsverhalten, etc.), aber ebenso auf vielen mit genügender Genauigkeit messbaren Größen bzw. definierbaren Parametern (Phasenwechseltemperaturen, Viskosität, Korngrößenverteilung, Zündtemperatur, Durchsatz, etc). Alle quantitativ messbaren Parameter können relativ leicht mit den charakteristischen Leistungsdaten der Trockner abgeglichen werden und anhand dessen kann eine Vorauswahl getroffen werden.

Tab. 4-2 gibt anhand der charakteristischen rheologischen Produkteigenschaften beispielhaft eine Zuordnung zu Trocknerklassen nach der charakteris-

Rheologische Produkteigenschaften		Flüssig	Pastös		Rieselfähig
			pumpfähig	nicht pumpfähig	
		Suspension, Lösung, Pulpe, gelatinös	flüssig-pastös, hochviskos-gelatinös, schlammig	dick-pastös, knetbar-pastös, rückgemischt aus flüssig-pastös	pulvrig, kristallin, faserig, granulatförmig, flockig, brockig, plättchenförmig
Trocknungszeiten	1 s bis 40 s	Zerstäubungstrockner	Zerstäubungstrockner	Mahl-trockner	Strom-trockner
	20 s bis 30 min	Zerstäubungstrockner, Dünnschichtkontakt-trockner, Walzen-trockner, WSG	Zerstäubungstrockner, Walzentrockner, Kontaktbandtrockner	Zähphasen-trockner	Mischer-trockner, Teller-trockner, Wirbel-schicht-trockner
	5 min bis 3 h	Dünnschicht-trockner, Schaufel-trockner, WSG	Überström-trockner, Dünnschicht-trockner, Teller-trockner, Schaufel-trockner	Band-trockner	Teller-trockner, Wirbel-schicht-trockner

Tab. 4-2: Trocknerauswahl nach Verweilzeit.

## Kapitel 5

# Wechselwirkung Gasfeuchte – Produktfeuchte (Sorption)

### 5.1 Allgemeines, Begriffsbestimmungen zur sorbptiven Feuchtebindung

Hygroskopizität ist das Vermögen eines Stoffes (z. B. Produkt, Verpackungsmaterial), auf den Feuchtigkeitsgehalt der Luft durch Wasserdampfaufnahme oder -abgabe zu reagieren. Von entscheidender Bedeutung für die Aufnahme oder Abgabe von Wasserdampf sind die Aktivität  $a_w$  eines Stoffes und die relative Feuchte  $\varphi$  der Umgebung. Im Folgenden werden die wesentlichen Kenngrößen, die den Feuchtegehalt eines Produktes kennzeichnen, erläutert:

- Der Wassergehalt  $X_f$  ist der prozentuale Anteil des Wassers an der Gesamtmasse eines Erzeugnisses.
- Die Beladung  $X_{tr}$  ist der prozentuale Anteil des Wassers bezogen auf die Masse des Trockenstoffes.
- Unter dem Sorptionsverhalten wird die Eigenschaft eines hygroskopischen Erzeugnisses verstanden, Wasserdampf aus der Luft aufzunehmen bzw. abzugeben, bis ein Gleichgewichtszustand hergestellt ist.
- Adsorption bezeichnet die Wasserdampfaufnahme.
- Desorption bezeichnet die Wasserdampfabgabe.
- Die Sorptionsisotherme ist die graphische Darstellung des Sorptionsverhaltens einer Ware. Sie stellt den Zusammenhang zwischen dem Wassergehalt eines Erzeugnisses und der relativen Luftfeuchtigkeit der Umgebungsluft (Gleichgewicht) bei einer bestimmten Temperatur dar.
- Verschiffungstrocken ist ein Erzeugnis, das einen Wassergehalt besitzt, bei dem es unter normalen Wetter-, Laderaum- oder Containerbedingungen bei richtiger Ladungspflege keine Wertminderungen erleidet.
- Als kritischer Wassergehalt wird der Wassergehalt bezeichnet, bei dessen Überschreiten während des Transports oder der Lagerung mit dem Beginn



von Wertminderungen, wie Schimmel, Gärung, Fäulnis, Selbsterhitzung bzw. -entzündung, gerechnet werden muss. Bei Unterschreitung kann es zu Austrocknungsschäden, wie Grusbildung, Heuigwerden, Rissbildung kommen. Für den sicheren Transport ist es daher von Bedeutung, dass der Wassergehalt eines Erzeugnisses bei der Übernahme den geforderten Werten entspricht und die Einhaltung dieses Wassergehaltes während des Transportes durch die Lagerklima-Konditionen im Laderaum bzw. Container gewährleistet wird.

- Die Wasseraktivität (auch  $a_w$ -Wert oder Activity of Water) ist ein Maß für frei verfügbares Wasser in einem Material. Sie ist definiert als Quotient des Wasserdampfdrucks  $p_D$  über einem Material zum Sattdampfdruck  $p_D^*(\vartheta_p)$  bei der Produkttemperatur:

$$a_w = \frac{p_D}{p_D^*(\vartheta_p)} \quad \text{Gl. 5-1}$$

Der  $a_w$ -Wert ist ein wichtiges Maß bezüglich der Haltbarkeit von verderblichen Produkten, da Mikroorganismen, die potenziell schädlich sein könnten (Verderbniserreger) für Stoffwechselaktivitäten freies Wasser benötigen. Bei Mangel an freiem Wasser werden die Wachstumsprozesse von Mikroorganismen verlangsamt, empfindliche können sogar abgetötet werden.

Bei den meisten Mikroorganismen liegt das Wachstumsoptimum bei einem  $a_w$ -Wert von 0,98 bis 1. Es gibt jedoch Mikroorganismen, die eine deutlich niedrigere Wasseraktivität von bis zu 0,6 tolerieren (sogenannte xerophile). Beispiele sind osmophile (zuckerliebende) Hefen oder extrem halophile Bakterien.

## 5.1.1 Bindungsmechanismen

Feuchtigkeit wird in Körpern aufgrund unterschiedlicher Bindungsmechanismen aufgenommen und gespeichert. Oberflächenadsorption (monomolekular oder polymolekular), Kapillarkondensation, Absorption, Chemiesorption, Kristallwasserbindung sind die wesentlichen Mechanismen, die für die Feuchtbinding an Trockengüter verantwortlich sind.

### 5.1.1.1 Monomolekulare und polymolekulare Oberflächenbelegung

Abb. 5.1-1 veranschaulicht die Adsorption einzelner Moleküle an der Stoffoberfläche. Die Zahl der Schichten, die an der Oberfläche adsorbiert werden, hängt von der Anzahl der Feuchtigkeits-Moleküle (dem Dampfdruck) in der Umgebung ab. Je höher der Dampfdruck bezogen auf den Sattdampfdruck bei der herrschenden Temperatur ist, desto größer ist die Möglichkeit für mehrschichtige Adsorption.

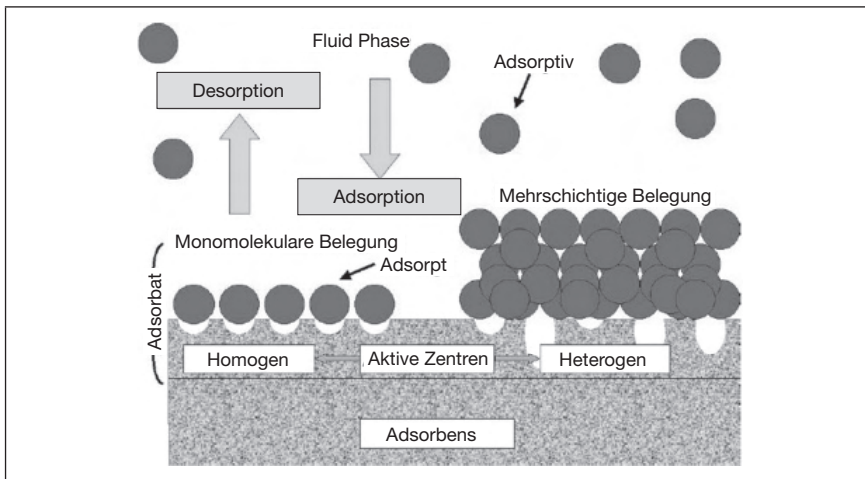


Abb. 5.1-1: Oberflächenadsorption aufgrund physikalischer Bindungskräfte (nach Lohreggel [1]).

Eine besonders einfache Vorstellung von dieser Erscheinung ist die von Langmuir entwickelte (Kast [2]), wonach an glatten Oberflächen eine monomolekulare Belegung mit adsorbierten Molekülen möglich ist, die bis zu dichtester Lagerung in der Ebene führen können, bei der alle verfügbaren Plätze ( $n_{\max}$ ) mit Molekülen besetzt sind. Das Verhältnis der Zahl der bei gegebenem Dampfdruck tatsächlich belegten Plätze ( $n$ ) zu derjenigen der nicht belegten ( $n_{\max} - n$ ) wird dem Dampfdruck  $p_D$  bzw. der relativen Feuchte  $\varphi = \frac{p_D}{p_D^*}$  bei Dämpfen proportional gesetzt:

$$\frac{n}{n_{\max} - n} = b \cdot p_D = c \cdot \varphi \quad \text{Gl. 5-2}$$

wobei  $b$  bzw.  $c$  der Adsorptionskoeffizient genannt wird. Statt der Zahl der Moleküle kann auch der Feuchtegehalt  $X$  eingeführt werden und die obige Gleichung (5-2) kann damit auf die übliche Form gebracht werden:

$$X = \frac{X_{\max} \cdot b \cdot p_D}{1 + b \cdot p_D} = \frac{X_{\max} \cdot c \cdot \varphi}{1 + c \cdot \varphi} \quad \text{Gl. 5-3}$$

Hierin ist  $X_{\max}$  die bei monomolekularer Belegung maximal adsorbierte Feuchtemenge.

Bei höheren Dampfgehalten werden nach dem Aufbau der monomolekularen Schicht weitere Schichten ( $n$ ) adsorbiert. Nach der Theorie von Brunauer, Emmet und Teller (BET-Theorie) gilt:

$$X = X_{\max} \cdot \frac{c \cdot \varphi}{1 - \varphi} \cdot \frac{1 - (n + 1) \cdot \varphi^n + n \cdot \varphi^{n+1}}{1 + (c - 1) \cdot \varphi - c \cdot \varphi^{n+1}} \quad \text{Gl. 5-4}$$

$X_{\max}$  bedeutet wie oben die Beladung bei Abschluss der monomolekularen Belegung. Je nach Porengrößenverteilung im Adsorbens wird für bestimmte Feuchten  $\varphi$  die mehrschichtige Beladung in Kapillarkondensation übergehen, die durch Gl. 5-5 beschrieben wird.

### 5.1.1.2 Kapillarität und Kapillarkondensation

Der Dampfdruck über Trocknungsgütern ist bei hohen Flüssigkeitsgehalten des Gutes praktisch gleich dem Sattdampfdruck. Bei kleinen Flüssigkeitsgehalten kann der Dampfdruck wesentlich niedriger sein. Der Zusammenhang zwischen Dampfdruck  $p_D$  und Flüssigkeitsgehalt  $v = 1/\rho$  lässt sich aus den Kräften, die in der Flüssigkeit durch ihre Bindung an das Gut oder durch gelöste Teilchen (Ionen) wirken, verstehen. Der Dampfdruck über Flüssigkeiten ist neben der Temperatur von den äußeren Kräften abhängig, die auf die Flüssigkeit einwirken.

Die Zug- oder Druckkräfte, die durch die Oberflächenspannung bewirkt werden, sind wie äußere Kräfte anzusehen. Es entstehen Zugkräfte, wenn die Oberfläche konkav gekrümmt ist (Kapillarwasser), Druckkräfte bei konvexer Krümmung der Oberfläche (Tropfen). Entsprechend tritt bei Kapillarwasser eine Dampfdruckabsenkung, bei Tropfen eine Dampfdruckerhöhung auf. Das macht sich aber erst bei sehr kleinen Kapillar- bzw. Tropfenradien bemerkbar (Kast [2]).

**Dampfdruckabsenkung in Kapillaren als Funktion der Kapillarradien (Thomsonsches Gesetz), s. a. Abb. 3.1-3, S. 22.**

$$p_D = p_D^*(T) \cdot \exp\left(-\frac{2 \cdot \sigma \cdot \cos \delta}{r \cdot \rho_L \cdot R_D \cdot T}\right) \quad \text{Gl. 5-5}$$

- $\delta$  °Randwinkel
- $\sigma$  (N/m) Grenzflächenspannung
- $p_D$  abgesenkter Dampfdruck
- $p_D^*(T)$  Sattdampfdruck bei der Systemtemperatur
- $\rho_L$  Dichte der Flüssigkeit

Wenn die Kapillare vollständig benetzt ist, wird der Randwinkel  $\delta = 0$  und man kann den Kapillarradius ermitteln, der bei einer gegebenen Luftfeuchte  $\varphi = \frac{p_D}{p_D^*}$  vollständig benetzt, d. h. vollständig gefüllt ist (s. a. Abbildung 5.1-2).

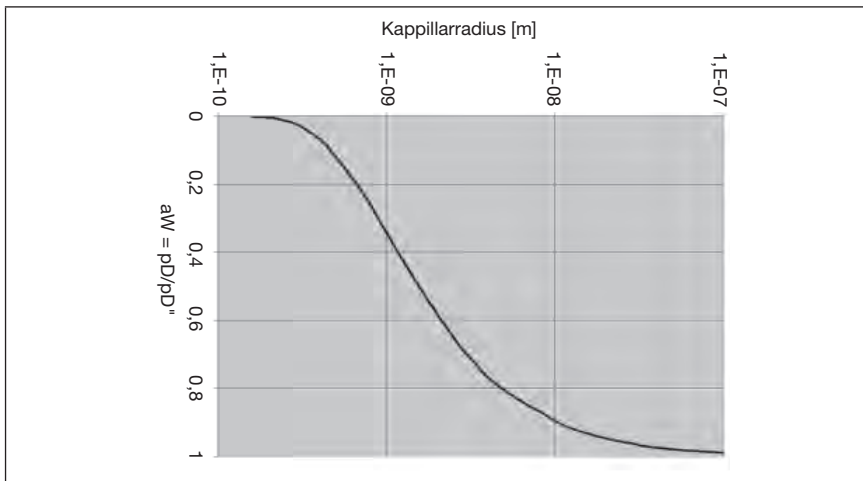


Abb. 5.1-2: Grenzkapillare, die bei einer relativen Luftfeuchte  $\varphi = \frac{p_D}{p_D^*} = a_w$  durch Kapillarkondensation ( $\cos \delta = 1$ ) gefüllt ist.

### 5.1.1.3 Unterschiedliche Adsorptionsisothermen-Typen

Je nach Beschaffenheit der Feststoffmatrix werden die unterschiedlichen Sorptionsmechanismen miteinander kombiniert.

Abb. 5.1-3 zeigt, wie sich in einem typischen kapillarporösen Körper die unterschiedlichen Bindungsmechanismen mit steigendem Dampfdruck überlagern. Eine Sorptionsisotherme, deren Feuchtaufnahme asymptotisch zur Linie  $\varphi = 1$  verläuft (hier charakterisiert mit „übersättigt“), ist typisch für Stoffe, die quellen und schließlich in Lösung übergehen, wie z. B. Gelatine.

Stoffe, deren Sorptionsisotherme einen Schnittpunkt mit der Achse  $\varphi = 1$  haben, besitzen eine maximale hygroskopische Feuchtaufnahme und bewahren ihre Festkörpereigenschaften. Andere Stoffe, deren Bindungsmechanismen nicht durch Kapillarporosität bestimmt sind, sondern durch Kristallwasserbindung oder Chemiesorption verhalten sich z.T. deutlich anders, wie Abb. 5.1-4 zeigt. Sorptionsisothermen, die bei niedrigen Feuchten kein Langmuir-Verhalten zeigen, sind häufig hydrophob und nehmen erst bei höheren Dampfdrücken mit zunehmender Tendenz Feuchte auf.

Besonders beachtet werden muss das Sorptionsverhalten von Stoffen, die Kristallwasser enthalten. Die unterschiedlichen Hydratstufen werden, wie Abb. 5.1-5 zeigt, in Stufenform erreicht, was bedeutet, dass bei der Trocknung die jeweils niedrigere Hydratstufe nur mit einem erhöhten Energieeintrag oder aber erst nach sehr langer Zeit erreicht werden kann.

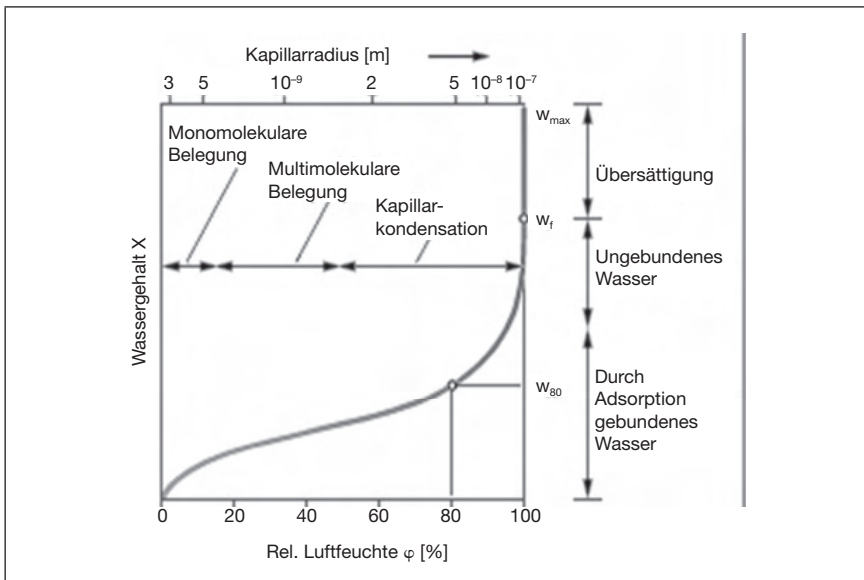


Abb. 5.1-3: Häufig auftretender Sorptionsisothermen-Typ mit der Abfolge der Bindungsmechanismen: monomolekular, multimolekular, Kapillarkondensation.

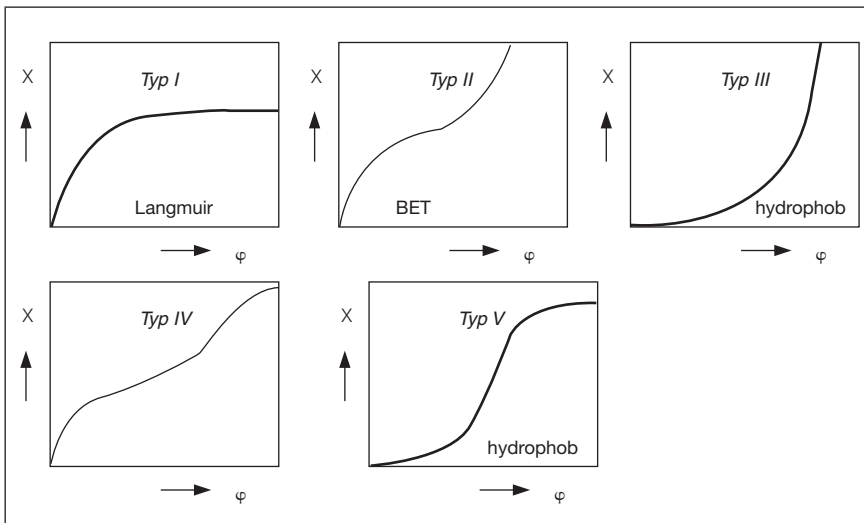


Abb. 5.1-4: Typen unterschiedlichen Sorptionsverhaltens.

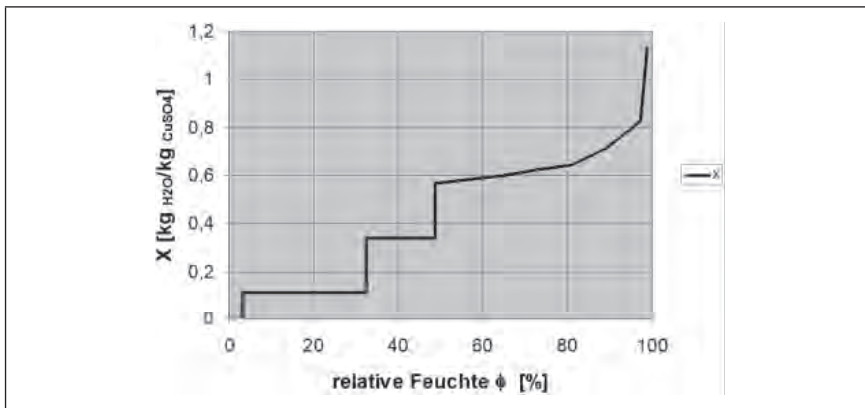


Abb. 5.1-5: Sorptionsisotherme für einen Stoff mit Kristallwasser ( $\text{CuSO}_4$ ), Dextrose, Fruktose (Quelle: Fachgemeinschaft Lufttechnik).

#### 5.1.1.4 Sorptionshysterese

Zu beachten ist der Unterschied der Feuchtebindung bei Adsorption und Desorption (Abb. 5.1-6). Wird ein Stoff zunächst durch Erhöhung des Dampfdrucks durch Adsorption befeuchtet und ihm anschließend durch Absenkung des Dampfdrucks Feuchte entzogen, so ergibt sich in den meisten Fällen eine Differenz zwischen den beiden Kurven, die auch Sorptionshysterese genannt wird. Es gibt zahlreiche Interpretationen dieser Erscheinung, die aber auf keinen eindeutig definierbaren Mechanismen beruhen. Für den Prozess Trocknung und die Festlegung der Prozessparameter zur Erreichung einer gewünschten Restfeuchte sollte in allen Fällen die Desorptionsisotherme gemessen werden.

#### 5.1.1.5 Mathematische Darstellung der Sorptionsisothermen

Zur rechnerischen Handhabung der Sorptionsisothermen im Rahmen der Prozessauslegung gibt es eine Fülle von Untersuchungsergebnissen und quantitativen Beziehungen. Neben der Langmuir-Gleichung (Gl. 5-3, S. 270) und der BET-Sorptionsisotherme für  $n$ -Molekularschichten (Gl. 5-4, S. 271) ist in einigen Fällen auch die BET-Gleichung für unendlich viele Molekularschichten anwendbar:

$$X = X_{\max} \cdot \frac{\varphi}{1 - \varphi} \cdot \frac{c}{1 + (c - 1) \cdot \varphi} \quad \text{Gl. 5-6}$$

Viele weitere Quellen und Beziehungen für die rechnerische Darstellung von Sorptionsisothermen findet man auch bei Kast [2], Pakowski, [3] und [4].