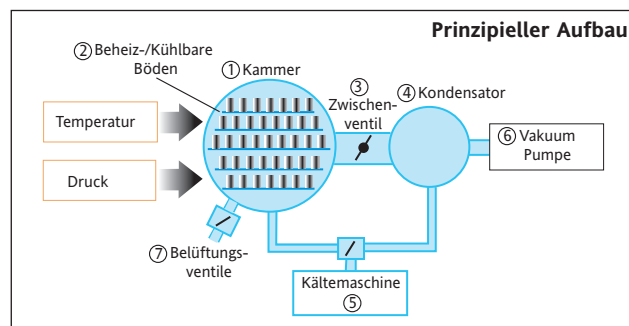


## Der Gefriertrocknungsprozess Applikations-Bericht

Die Gefriertrocknung ist ein typischer Batch-Prozess und spielt in der Life Science Industrie eine immer größere Rolle, insbesondere für biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe. Die Gefriertrocknung (Lyophilisation) ist ein besonders schonendes Trocknungsverfahren, um temperaturempfindliche Präparate länger haltbar zu machen. Dieser Prozeß entfernt Feuchtigkeit aus einem wasserhaltigen Produkt, ohne dabei seine biologischen, chemischen oder strukturellen Eigenschaften zu beeinträchtigen.

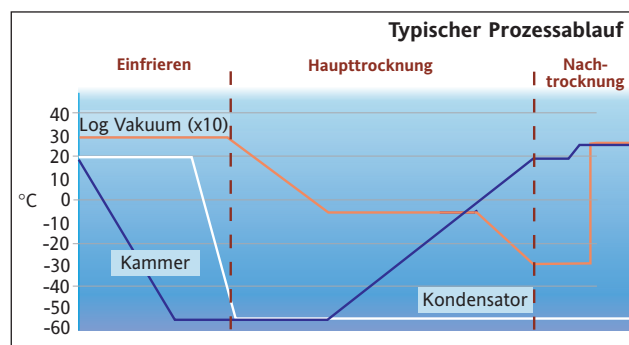
Die starre Eisstruktur hält die festen Komponenten in ihrer Anordnung und somit behält das Produkt seine Form. Der Trocknungsprozess dauert allerdings sehr lange, weshalb er hauptsächlich bei Wirkstoffen mit kleinem Volumen und hohem Wert angewandt wird.

### Prinzipieller Aufbau und typischer Prozessablauf



Ein Gefriertrockner verfügt über eine evakuierbare Trockenkammer (1), in der sich kühl- und beheizbare Böden (2) befinden. Damit ist es möglich Wirkstoffe einzufrieren, zu kühlen, zu erwärmen und die im Verlauf der Trocknung verbrauchte Sublimationsenergie (Zustandsänderung des Wassers fest – gasförmig) wieder zuzuführen. Die Trockenkammer ist über ein Zwischenventil (3) mit dem Kondensator (4) verbunden, an dessen Oberfläche der aus dem Wirkstoff entweichende Wasserdampf kondensiert. Der Kondensator besteht meist aus Kühlschlangen und wird mit Kältemittel aus einer Kältemaschine (5) auf niedrige Temperaturen gekühlt. Mittels einer Vakuumpumpe (6) wird der Kammerdruck geregelt. Nach Beendigung des Trocknungsprozesses wird die Trocknungskammer über Belüftungsventile (7) wieder auf Normaldruck gebracht. Gefriertrockner können mittels Wasserdampf oder Gas (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sterilisiert werden.

- Regelung
- Ablaufsteuerung - Rezeptverwaltung
- Batch Steuerung & Report
- Sollwert Programmer
- Animierte Displays
- Alarm Management
- 21 CFR Teil 11



Die Gefriertrocknung läuft im wesentlichen in 3 Hauptschritten ab.

#### Einfrieren

Im ersten Schritt werden die Ampullen mit dem Wirkstoff eingefroren, damit das darin enthaltene Wasser vollständig zu Eis wird. Wenn das Produkt durchgefroren ist, öffnet der Anlagenfahrer das Zwischenventil und gibt den Kondensator und die Vakuumpumpe für den nächsten Schritt frei.

### Haupttrocknung

Im zweiten Schritt wird das Eis aus dem Produkt entfernt. Durch das Vakuum in der Trockenkammer geht das Wasser direkt vom festen in den gasförmigen Zustand (Sublimation) über und entweicht aus dem Produkt. Zur Sublimation wird Wärmeenergie benötigt. Die Wärme wird in aller Regel in den beheizbaren Böden des Gefriertrockners erzeugt. Die Trockenkammer und der Kondensatorraum werden unter Vakuum gehalten. Der frei werdende Wasserdampf wandert zum kälteren Kondensatorraum und schlägt sich an seinen Wänden in Form von Eis nieder. Mittels eines Druckanstiegtests wird festgestellt, ob die Haupttrocknung abgeschlossen ist. Dazu wird das Zwischenventil für eine bestimmte Zeit geschlossen und der Druckanstieg in der Trockenkammer mittels Pirani-Sensor gemessen. Bleibt das Vakuum in der Kammer nahezu erhalten, ist der Wirkstoff trocken und die Haupttrocknung abgeschlossen. Steigt der Druck über ein definiertes Maß an, so ist das ein Hinweis darauf, dass noch Wasser verdampft, d. h. zu viel Restfeuchte vorhanden ist. In diesem Fall muß die Haupttrocknung noch einmal gestartet werden.

### Nachtrocknung

Nachdem das freie Eis per Sublimation entfernt worden ist, beinhaltet der Wirkstoff noch gebundenes Wasser, dass die Lebensdauer oder Qualität einschränken kann. Während der Nachtrocknung wird das besonders stark gebundene Wasser aus dem Produkt in Wasserdampf umgewandelt und entfernt.

Während der gesamten Gefriertrocknung muss der Anlagenfahrer flexibel in den Prozess eingreifen können. Ein Automatisierungssystem für Gefriertrockner sollte daher die folgenden Eigenschaften haben:

- Präzise Temperaturregelung mit Sollwertprogrammen
- Sequentielle Regelung der Temperatur und des Vakuums
- Komplette Steuerung der Kältemaschine einschließlich Sterilisation
- Sicherheitsstrategien die vermeiden, dass der Wirkstoff nicht aufgrund eines Anlagenfehlers geschädigt wird
- Klare und eindeutige Bedieneranzeige und Meldungen über die wichtigen Prozessgrößen und den Prozesszustand

## Eurotherm T800 Visual Supervisor

Der Eurotherm Visual Supervisor eignet sich ideal für Gefriertrocknungs-Applikationen, denn er vereinigt alle notwendigen Funktionen in einem Gerät.

- **Leistungsstarke Regelung & Ablaufsteuerung**
- **Flexible grafische Bedienoberfläche**
- **Universeller Sollwertprogrammer**
- **Batch Steuerung & Report**
- **Audittrail**
- **SVGA Touchscreen Display in Schutzart IP65**
- **Sichere Datenaufzeichnung und Trenddarstellung**
- **Rezept-Management**
- **Alarm-Management**
- **Zugriffsschutz & Elektronische Unterschrift**

## 21 CFR Part 11 – “Ready to Use!”

Gefriertrocknungsanlagen, speziell in der Pharmazeutischen Industrie, müssen häufig validiert werden und den einschlägigen Vorschriften der FDA, EMEA oder anderer Behörden entsprechen. Der Eurotherm Visual Supervisor wird in zahlreichen validierten Prozessen mit Erfolg eingesetzt. Beispiele sind Gefriertrockner, Autoklaven, Reaktoren, Fermenter, Reinstwasser-Anlagen, Tabletten-Beschichtungs-Anlagen, etc.

Die Auditor-Funktion des Visual Supervisors wurde speziell für die Anforderungen der FDA 21 CFR Part 11 entwickelt und beinhaltet:

- Kontrollierten Bedienerzugriff
- Sichere Datenaufzeichnung in einem manipulationsgeschützten Format
- Aufzeichnung aller Bedieneingriffe, Prozessänderungen und Alarme
- Elektronische Unterschrift

Mit der Auditor-Funktion konfigurieren Sie die elektronische Unterschrift sowohl für alle Bedienerzugriffe über das maßgeschneiderte Display als auch für die Standard-Funktionen wie Batch, Rezeptänderungen, Änderungen der Zugriffsberechtigung, etc.



## 21 CFR Part 11 ENHANCED FOR

### Skalierbare Architektur

Der Visual Supervisor bildet zusammen mit dem Eurotherm Prozess-Interface 2500 ein komplettes, skalierbares Prozess-Automatisierungs-System. Die Kommunikation zwischen T800 und 2500 erfolgt über Modbus RTU, Profibus DP V1 oder Ethernet. Alle für den Gefriertrocknungsprozess benötigten Ein-/Ausgangmodule sind verfügbar:

Analog Eingänge	Kammer-Temperatur, Kammer-Druck, Kondensator-Temperatur, Vakuumpumpen-Drehzahl
Analog Ausgänge	Regelventile, Heizung, Vakuum
Digital Eingänge	Ventil-Endschalter, Pumpen-Zustand
Digital Ausgänge	Steuerventile, Vakuumpumpe, Zirkulationspumpe

### Systemausbaustufen

- Einzelner Gefriertrockner (1 x T800)
- Gefriertrocknungs-Anlage mit mehreren Gefriertrocknern und übergeordnetem Leitsystem

## Deutschland

**EUROTHERM DEUTSCHLAND GMBH**  
Ottostraße 1  
65549 Limburg an der Lahn  
Telefon 0 64 31 - 29 80  
Telefax 0 64 31 - 29 81 19  
info@regler.eurotherm.co.uk  
www.eurotherm-deutschland.de

## Österreich

**EUROTHERM GmbH**  
Geiereckstraße 18  
A-1110 Wien  
Telefon 01 - 7 98 76 01  
Telefax 01 - 7 98 76 05  
eurotherm@eurotherm.at  
www.eurotherm.at

## Schweiz

**EUROTHERM PRODUKTE AG**  
Schwerzistraße 20  
CH-8807 Freienbach  
Telefon 0 55 - 4 15 44 00  
Telefax 0 55 - 4 15 44 15  
epsag@eurotherm.ch  
www.eurotherm.ch

