

LIOFILIZÁLÁS

Dr. Pécs Miklós
Dr. Fehér Csaba



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



Liofilizálás

Más elnevezések: fagyasztva szárítás, jégszublimáció, liofilezés, liózás

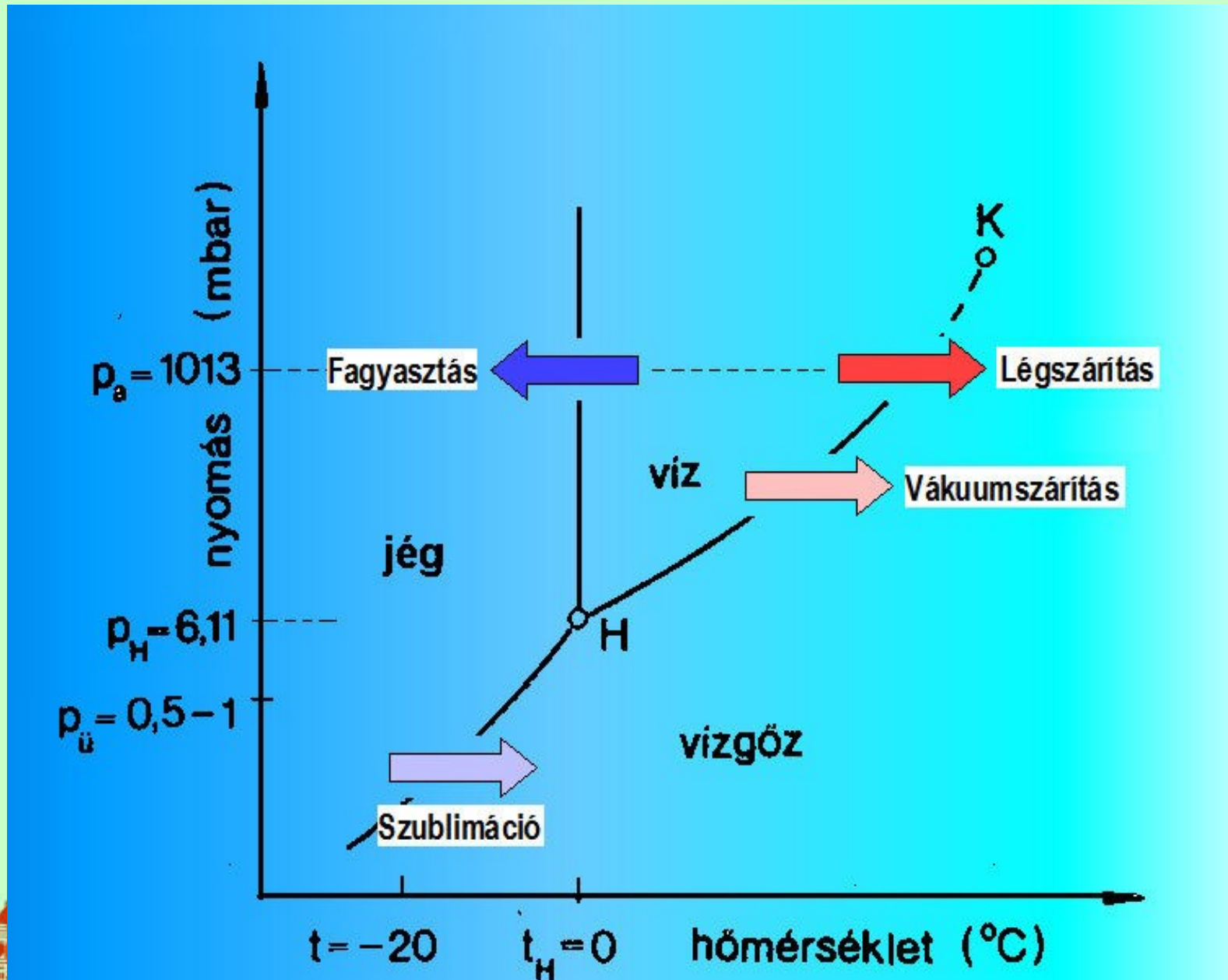
Elve: víz elpárologtatása helyett a jég szublimálásával szárítani.

Története:

- 1890-től (Altman, szövetek kiszárítása)
- 1941- (II. világháború) nagy léptékben: szárított vérplazma előállítása



Liofilizálás a fázisdiagrammon



A liofilizálás szakaszai

Műveleti lépések

1. Fagyasztás
2. Elsődleges szárítás (szublimáció)
3. Másodlagos szárítás (deszorpció)



Fagyasztás

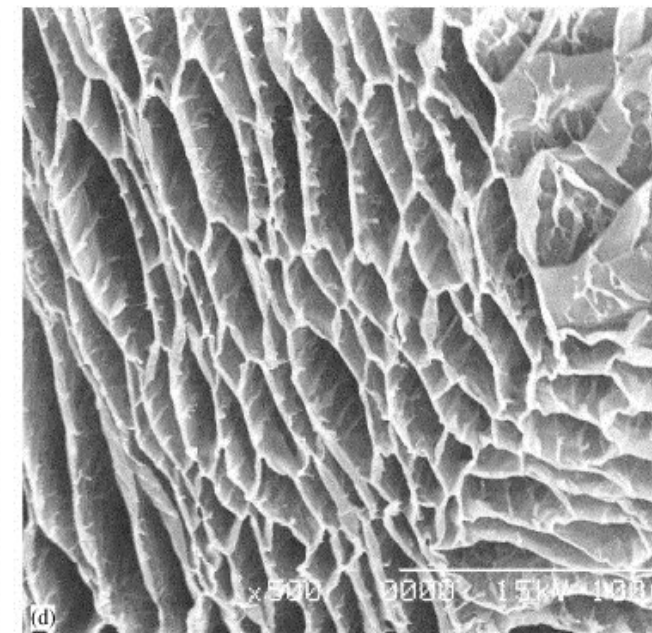
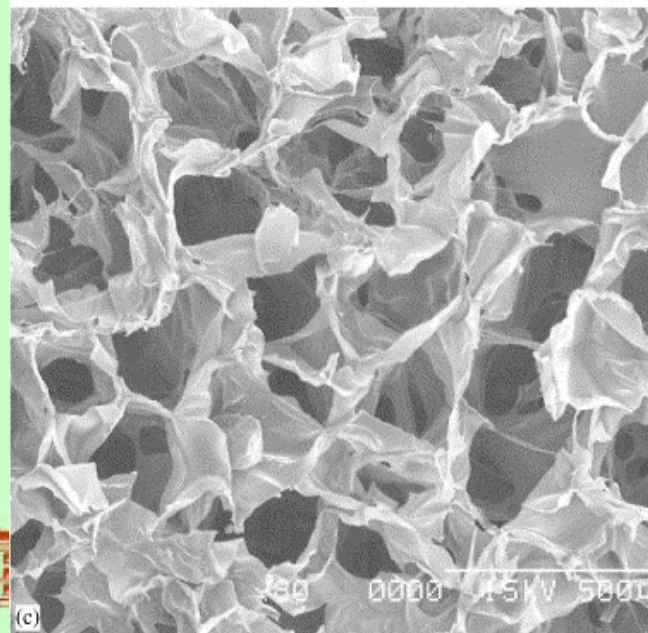
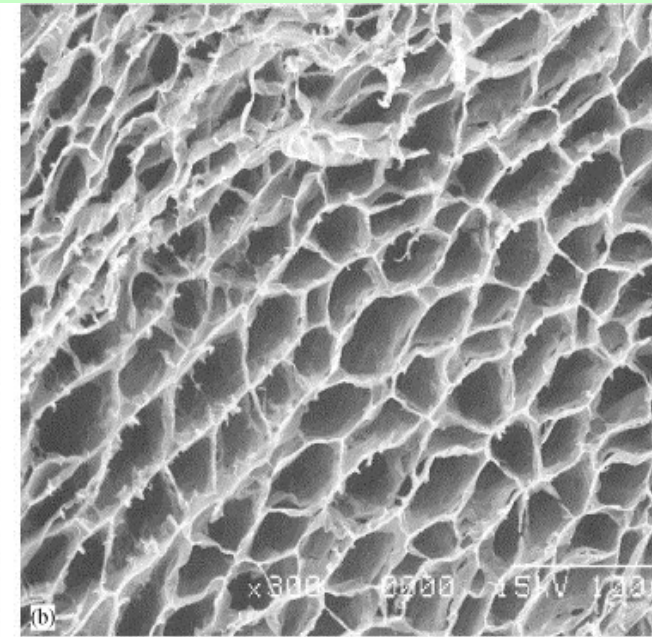
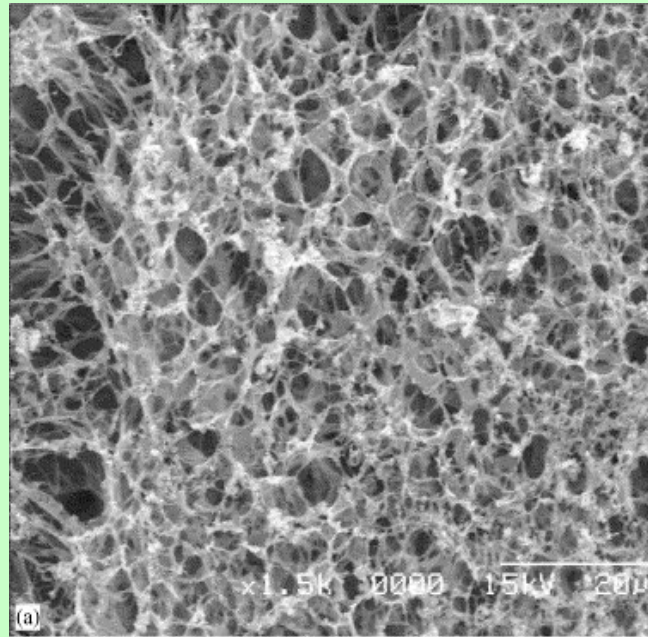
A fagyasztás sebessége meghatározza a jégkristályok méretét, és ezzel az anyag mikrostruktúráját.

Lassú fagyasztás esetén nagy jégkristályok keletkeznek, amelyek roncsolják az anyag (sejtek, sőt fehérjék) szerkezetét, másrészt szublimálásuk során tág kapillárisokat hagynak, ami gyorsítja a szárítást.

Gyors fagyasztás esetén mikrokristályok keletkeznek, amelyek konzerválják a harmadlagos szerkezet is, viszont lelassítják a gőz távozását. Az optimum a két véglet között van, közepes hűtési sebesség és optimalizált hűtési profil alkalmazásával.



Liofilizált anyagok szerkezete



Fagyasztás

Lehetséges út az „önfagyasztás” is:

- az anyagra nagy vákuumot adunk (5-25 Pa)
- ezen a nyomáson a víz felforr és párolog → a párolgás hőt von el → a visszamaradó anyag megfagy.
(Összetett kristálytani szerkezet, eutektikum keletkezik.)
- a rendszert az eutektikus pont alá kell hűteni.



Elsődleges szárítás (szublimáció)

- Hőmérséklet továbbra is az eutektikus olvadáspont alatt (-20-30 °C)
- Nyomás a hármasponti nyomás (611 Pa) alatti, 50-100 Pa

Az anyagban, illetve annak felületén két ellentétes irányú transzportfolyamat zajlik:

- Hőtranszport kívülről az anyag belsejébe
- Anyagtranszport, a vízgőz távozik a vákuumba.

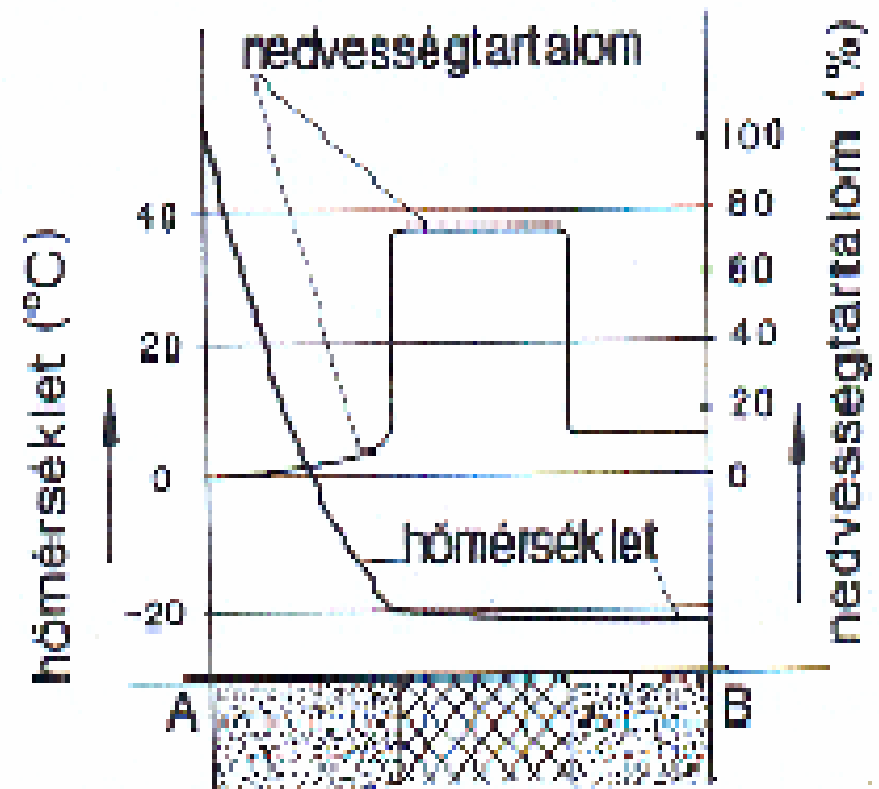
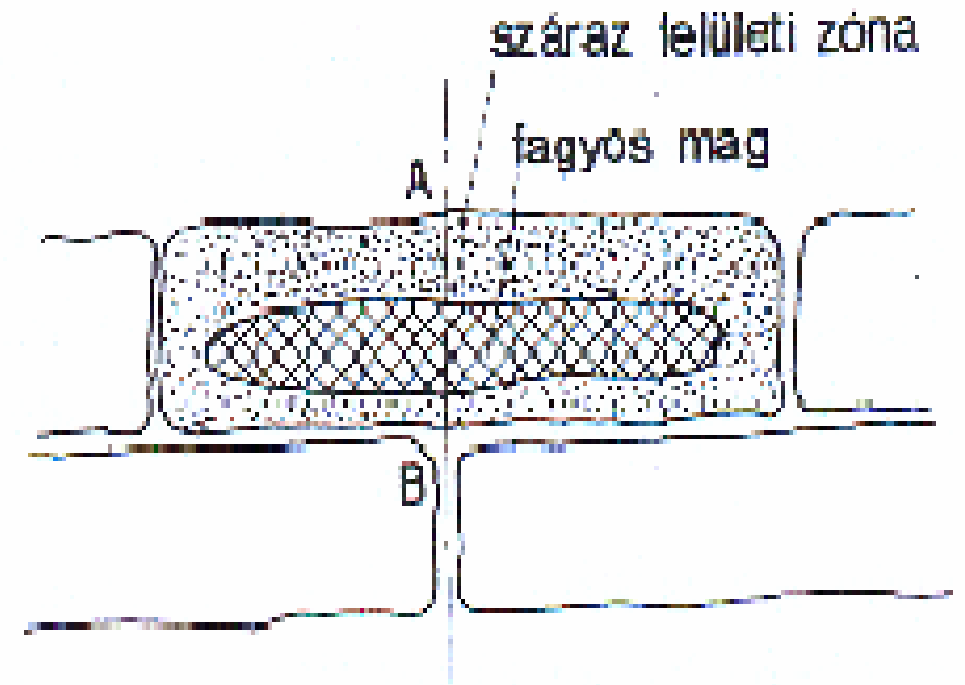
Ezek felületi jelenségek, ezért célszerű nagy felületet, vékony réteget kialakítani. Az anyag fokozatosan, kívülről befelé szárad, a belső fagyott magot egyre vastagodó már megszáradt réteg veszi körül, ami szigetelő réteggé lassítja a transzport-folyamatokat.



Transzportok a szárítás során

Mindkét folyamat két szakaszra osztható. A száraz, porózus anyagréteg jelenti nagyobb ellenállást, a külső felületen való átlépéshez képest.

A leírást nehezíti, hogy a fagyott zóna csökkenésével a száraz réteg időben vastagodik.



Hőtranszport

Jelentős hőközlésre van szükség (a víz szublimációs hője: 2840 kJ/kg), a felületre juttatás mechanizmusa lehet:

- Hővezetés (fűtött polcok)
- Hősugárzás (fűtött felületek, fölülről ~10 mm távolságból)
- mikrohullámú fűtés

Az anyag belsejében a hő vezetéssel jut be a fagyott mag felületére.



Páratranszport

A fagyott mag felületén a kapillárisokban a pára lassan távozik (a külső vákuumtérhez képest). Ennek a „párapaplannak” kettős hatása van:

- Lokálisan megnövekszik a hőmérséklet, és félő, hogy a jég megolvad → célszerű kis vízgőznyomást létrehozni
- A pára hővezetése viszi be a hőt a felületről a jégmaghoz → célszerű növelni a gőz tenzióját.

E két hatás közötti optimumot kell megtalálni és beállítani.



Páratranszport

Ennek beállítására vezették be a Knudsen számot:

$$K_n = \frac{X_m}{l}$$

ahol:

X_m - a gőzmolekulák közepes szabad úthossza [m]

l - az anyagban levő pórusok, kapillárisok jellemző geometriai mérete [m]



Páratranszport

$Kn > 1$: a gőzmolekulák főleg a pórusok falának ütköznek áramlás közben → molekuláris áramlás

$Kn < 1$: a gőzmolekulák mozgás közben főleg egymásnak ütköznek → normál áramlási formák:

- lamináris,
- turbulens vagy
- átmeneti áramlás, a Re -számtól függően



Másodlagos szárítás (deszorpció)

A maradék víz már nem kristályos jég formájában van, hanem „kötött víz” (5-20 %), a kötés lehet:

- kémiai adszorpció
- fizikai adszorpció
- szerkezeti víz (kristályvíz)

Tehát nem szublimáció, nem párologtatás, hanem deszorpció.

Műveleti paraméterek:

Hőmérséklet: emelkedő profil 0 - 50 °C között

Nyomás: továbbra is vákuum



Másodlagos szárítás (deszorpció)

A deszorpció lassú folyamat, nehezen méretezhető.

Szerencsére a fagyott mag szublimációjával párhuzamosan már elindul, a külső rész már kiszárad, mire a mag elfogy.

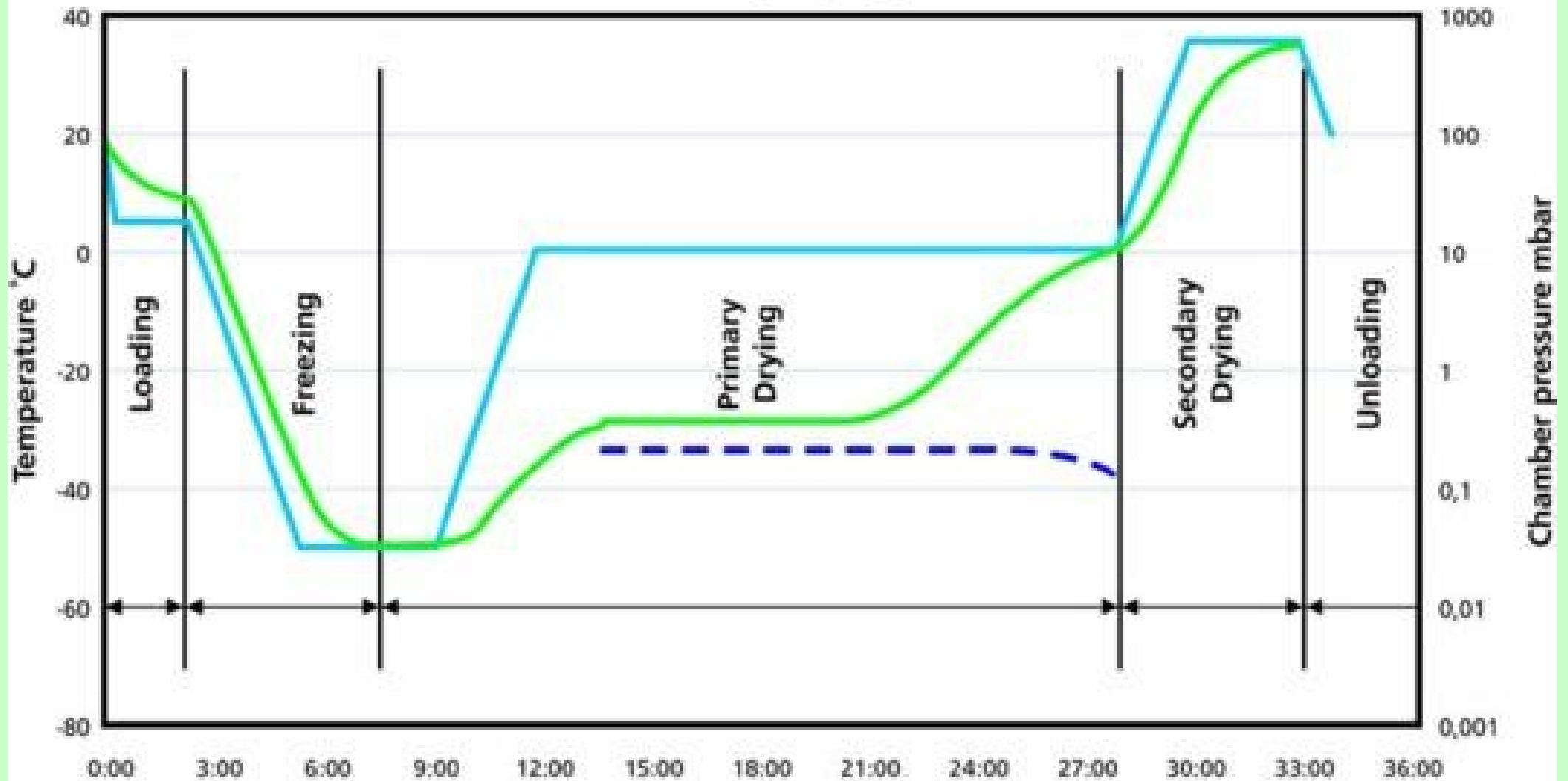
Az átáramló pára lassítja a deszorpciót, de amíg a vízgőz koncentrációja a egyensúlyi alatt van, addig a deszorpció irányába megy a folyamat.

A deszorpció hőigénye sokkal kisebb, mint a szublimációé, így ezzel a hőmennyiséggel nem kell külön foglalkozni.



Hőmérsékletprofilok

Freeze Drying Cycle



- Shelf Temperature
- Product Temperature measured with thermo probes
- - - Ice Temperature measured with TLC (or BTM)

Hőközlés a fagyasztva szárítás alatt

Problémák:

- Megfelelő intenzitás, az anyagunk mégse engedjen fel
- az anyag felületének hőmérséklete a kiszáradt réteg kialakulása után se emelkedjék $+40 - +60$ °C fölé
- Maradjon szabad párolgófelület a fagyasztva szárított anyagon a jég elszublimálásához
- Hő eljutásának biztosítása a felületen kialakuló rossz hővezetőképességű, porózus rétegen keresztül a szublimációs szinthez
- a porózus réteg vastagsága állandóan növekszik → a hővezetés az anyagon belül csökken



Hőközlés a fagyasztva szárítás alatt

A jég szublimálásához közlendő hőmennyiség:

$$Q_1 = \Delta S \cdot r$$

ahol

Q_1 - az óránként közlendő hőmennyiség [kJ/h]

ΔS - óránként eltávozó vízmennyiség [kg/h]

R - a jég szublimációs hője [2830 kJ/kg]



Hőközlés a fagyasztva szárítás alatt

Fűtőlapokkal közölt hőmennyiség:

$$Q_2 = k \cdot A_h \cdot (t_h - t_f + t_f - t_{sz})$$

Q_2 - az óránként közlendő hőmennyiség [kJ/h],

A_h - a hőközlő felület [m²],

t_h - a hőközlő felület hőmérséklete [°C],

t_f - a liofilizálendő anyag felületének hőmérséklete [°C],

t_{sz} - a szublimációs szint hőmérséklete [°C].



Hőközlés a fagyasztva szárítás alatt

Hőátbocsátási tényező számítása:

$$k = \frac{1}{\frac{1}{\alpha} + \frac{\delta}{\lambda}}$$

k - a hőátbocsátási tényező [W/m²K],

α - a hőátadási tényező [W/m²K],

δ - a liofilezett réteg időben növekvő vastagsága [m],

λ - a liofilezett réteg hővezetési tényezője [W/mK]



Hőközlés a fagyasztva szárítás alatt

A liofilizálás alatt a közölt hőmennyiségének meg kell egyeznie a jég szublimálásához szükséges hőmennyiséggel, miközben a liofilizálandó anyag felületének hőmérséklete nem haladhatja meg a 60°C-ot, vagyis:

$$Q_1 = Q_2 \quad \text{és} \quad t_f \leq +60 \text{ } ^\circ\text{C}$$

Szublimáló gőzáram:

$$m_{D,A} = \frac{q}{\Delta H_{s,f}}$$

q : - a megengedett fűtőfelület-terhelés [kJ/h],

$\Delta H_{s,f}$ - a szublimációs entalpia [kJ/kg].



A fagyasztva szárítás időtartama

A δ réteg-vastagságú nyugvó nedves anyag szárításához szükséges t_g időtartam becslése:

$$t_g = \rho_E \cdot X_G \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \Delta H_{s,f} \left[\frac{1}{k} + \frac{\delta}{2\lambda} + \frac{\delta}{2\Delta H_{s,f}} \cdot \left(\frac{dT}{dp} \right) \cdot \delta \right]$$

ρ_E - a jég anyagsűrűsége [kg/m³],

X_G - az anyag kezdeti nedvességtartalma [kg/kg],

ε - az anyag porózussága [-],

k - a hőátbocsátási tényező [W/m²K],

δ - az anyag rétegvastagsága [m],

λ - az anyag hővezetési tényezője [W/mK],

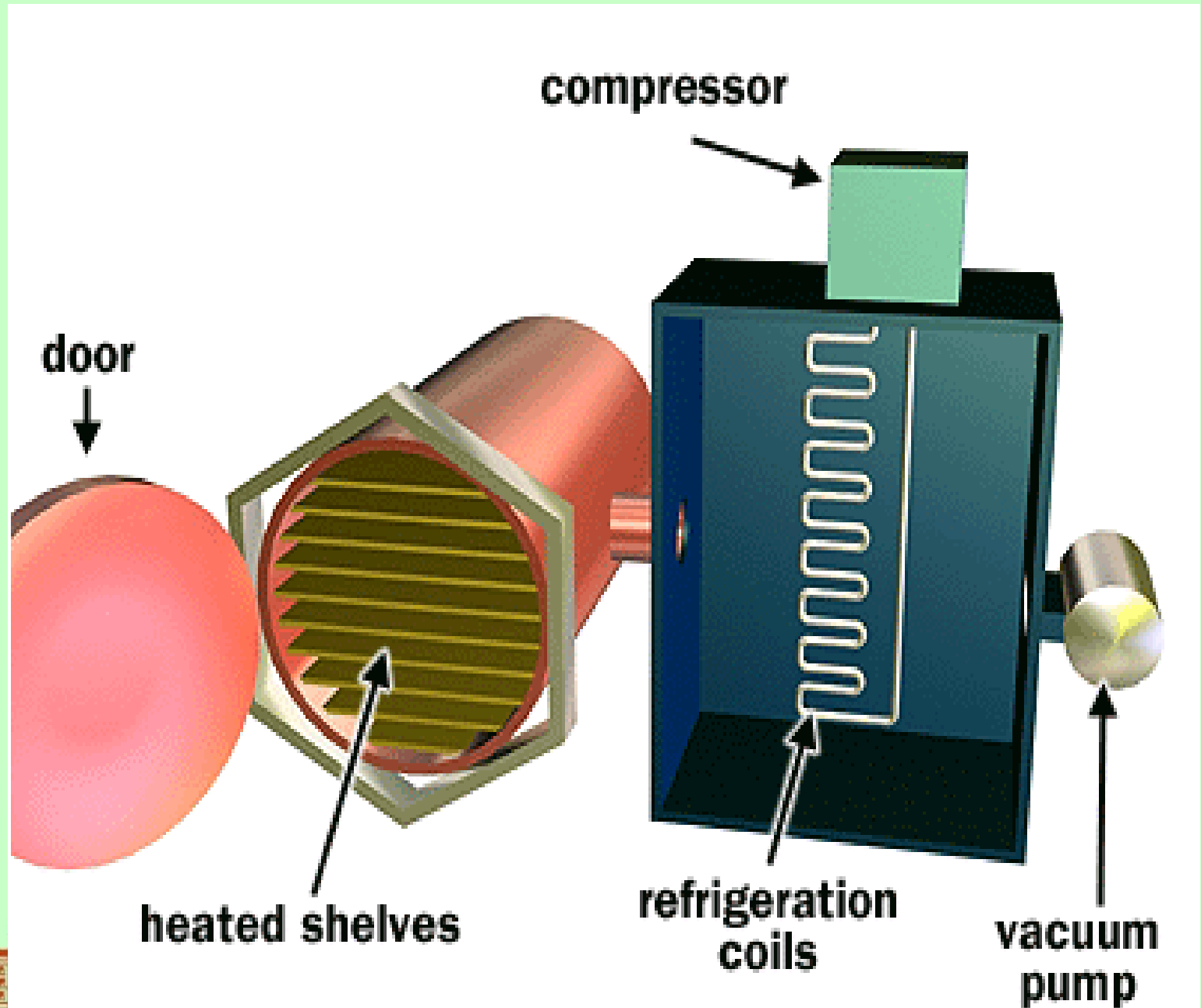
D_e - az effektív diffúziós együttható [m²/s],

dT/dp - a szublimációs nyomásgörbe iránytangense t_s -nél



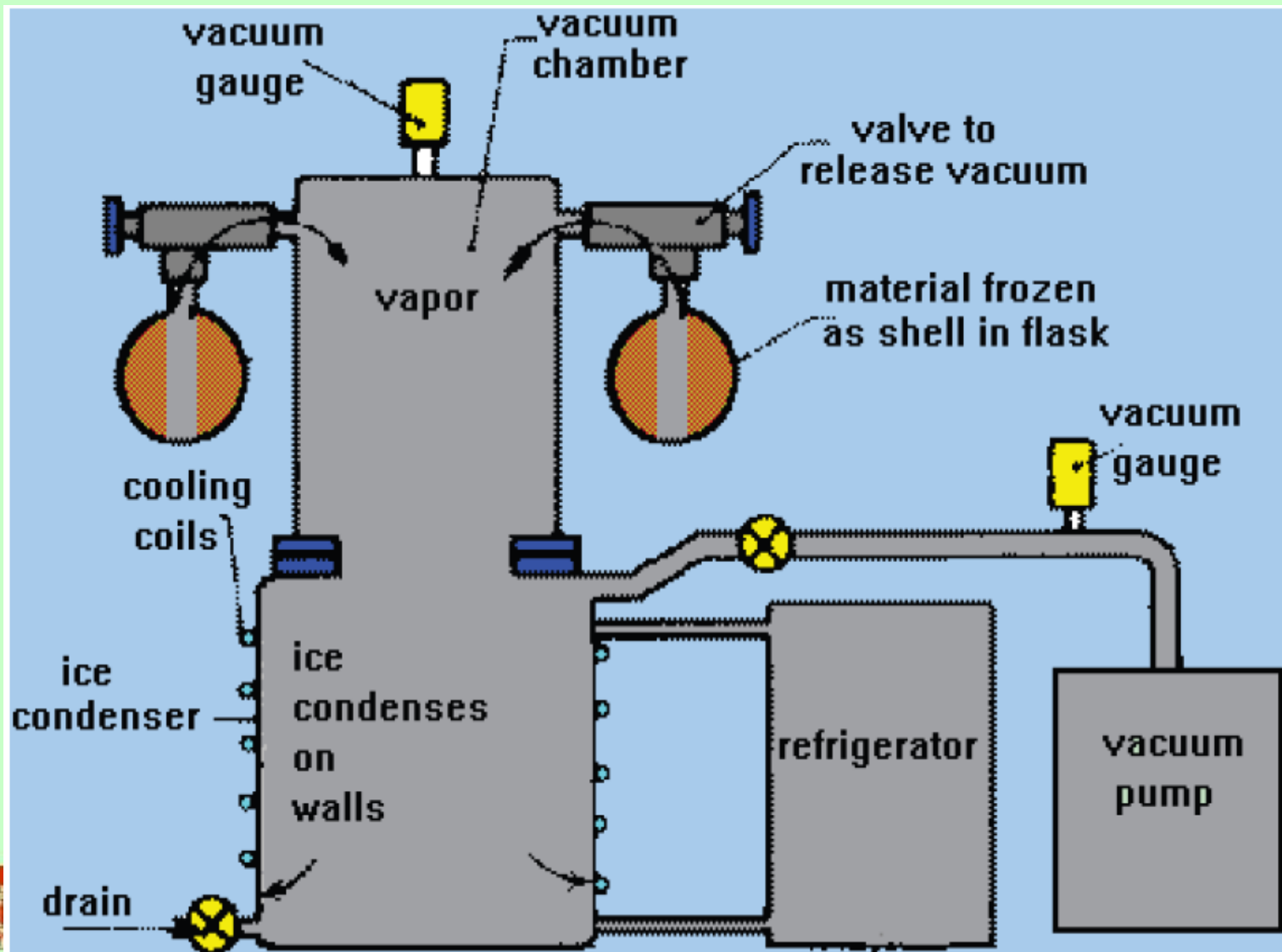
A liofilezés berendezései

Elvi felépítés:



A liofilezés berendezései

Laboratóriumi készülék:



A liofilezés berendezései

Ipari
készülék:



Alkalmazások, termékek

➤ Gyógyszeripar, biotechnológia

fehérje termékek: vakcinák, enzimek, monoklonális antitestek, vérfehérjék

➤ Élelmiszeripar

- intenzív aromájú gyümölcsök tartósítása pl.: banán, szamóca, stb.
- gombafélék, húsok, halak szárítása
- instant kakaó, kávé







Alkalmazások, termékek



Alkalmazások, termékek



Fehérjék fagyasztva szárítása

A liofilezés körülményei alapján véve kedvezőek a fehérjék stabilitása szempontjából, mégis lehetnek károsító tényezők:

- hőmérséklet csökkenése
- nagy, vagy szerteágazó jégkristályok képződése
- ionerősség növekedése (mert betöményedik a puffer)
- pH-változás (-"-)
- jég-víz fázisfelület
- fázisszétválás (kül. polimerek)
- hidrátburok eltávolítása



Fehérjék fagyasztva szárítása

Stabilizálás krio- és/vagy lioprotektánsokkal

Hagyományosan használt vegyületek:

- cukrok és polialkoholok
- vízmentes oldószerek (csak krioprotektáns funkció)
- (hidrofil) polimerek
- fehérjék maguk (mint hidrofil polimerek)
- felületaktív anyagok
- aminosavak



Fehérjék fagyasztva szárítása

A védelem kialakításának két fő mechanizmusa:

- Amorf üvegállapot létrehozásán alapuló mechanizmusok
- ‘Víz-helyettesítési’ reakciók



Fehérjék fagyasztva szárítása

Amorf üvegállapot létrehozásán alapuló mechanizmusok:

- Rendkívül viszkózus oldat létrejötte → lelassítja a fehérje különböző konformációinak egymásba alakulását
- Stabilabb szerkezet

‘Víz-helyettesítési’ reakciók:

- A fehérje és a segédanyag(ok) közt kialakuló hidrogénkötések → natív szerkezet megtartása, láncon belüli H-kötések kialakulásának gátlása

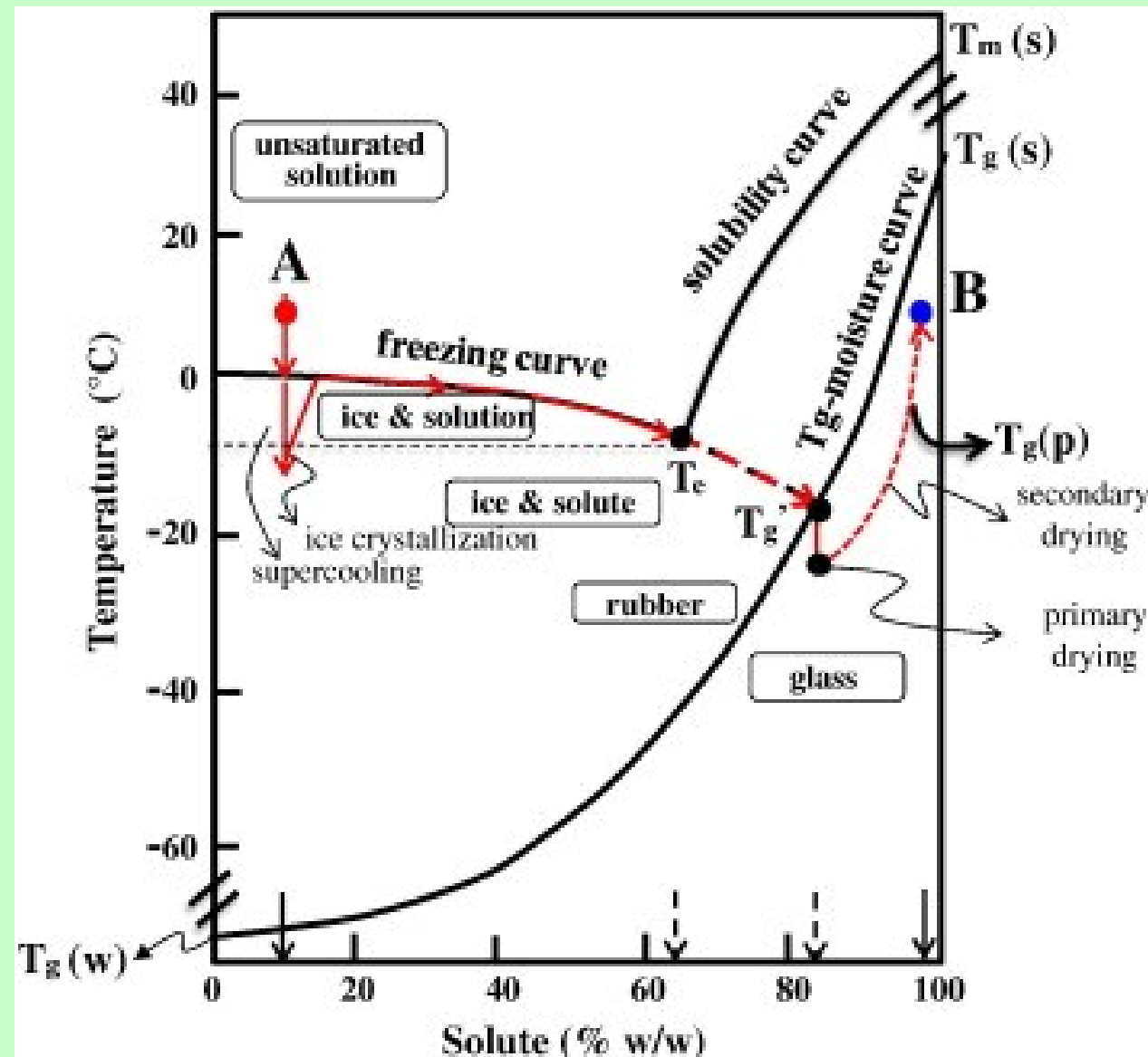


Fehérjék fagyasztva szárítása

Az egyre töményedő fehérje oldatokból szokatlan tulajdonságú fázisok alakulhatnak ki:

- gumyszerű és
- üvegszerű állapotok.

Ezekre igen nagy viszkozitás jellemző, az üvegszerű állapotban a szublimáció gyakorlatilag leáll, csak az utószárítással vízteleníthető tovább.



A liofilizálás előnyei

- Hosszabb eltarthatóság, tárolhatóság
- Enyhébb tárolási körülmények (nem szükséges hűtés)
- Gyors és könnyű rehidratálás
- Kisebb tömeg - könnyebb szállítás
- Ételek élvezeti értékének megmaradása



A liofilizálás hátrányai

- nagyon drága
- sok energiát igényel
- íz és állagváltozás lehetséges
- a víz eltávolítása nem 100%-os, csak 90-95%

