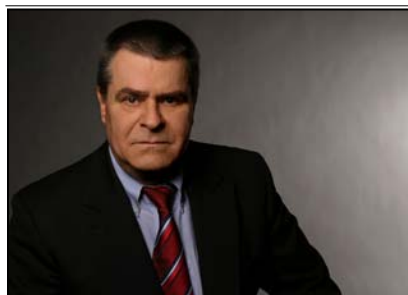




Der Druck in verschlossenen Behältnissen bei der Dampfsterilisation von wässrigen Zubereitungen

Dohm Pharmaceutical Engineering

Autor



Dr. Wolf Ziemer

info@dphe.de

Die Mechanismen der Druckerhöhung

Einleitung

Eine schnelle, zuverlässige und deshalb häufig verwendete Methode zur Sterilisation von wässrigen Zubereitungen im Endbehältnis ist die Dampfsterilisation in einem Autoklav. Wir betrachten beispielhaft Injektions- und Infusionsflaschen als die am meisten verwendeten Packmittel für Parenteralia. Die Vials bzw. Flaschen werden zunächst gewaschen, sterilisiert und entpyrogenisiert.

Anschließend werden sie mit der wässrigen Zubereitung befüllt und mit Stopfen verschlossen. Die Stopfen werden durch Bördelkappen gesichert. In diesem Zustand werden die Vials oder Flaschen auf den Beschickungswagen des Autoklaven gestellt und dampfsterilisiert. Üblicherweise muss während der eigentlichen Sterilisationsphase die Temperatur im Gut auf 121 °C konstant über 15 min gehalten werden. In dieser Phase ist der Druck im Behältnis bedeutend höher als der Satttdampfdruck, der zur Aufrechterhaltung einer Temperatur von 121 °C im Autoklav erforderlich ist. Damit die Behältnisse durch diesen inneren Überdruck nicht beschädigt werden, wird ein Stützdruck mit Hilfe steriler Druckluft aufgegeben. Zur Auslegung dieses Stützdruckes müssen die Mechanismen, die zur Druckerhöhung im Behältnis führen, bekannt sein. Diese sind für verschiedene Formen der Primärverpackung in einigen wenigen Arbeiten beschrieben worden, siehe [1], [2], [3] und [4].

Hier ist an erster Stelle die grundlegende Arbeit von Beck [1] zu nennen, der vor mehr als 15 Jahren eine Berechnungsgleichung für den Druck in verschlossenen Flaschen beim Erhitzen im Autoklav entwickelt hat. Seine Veröffentlichung ist leider durch eine Vielzahl von Druckfehlern entstellt worden. Auch in seiner einige Monate später abgedruckten Fehlerberichtigung sind nicht alle Druckfehler erkannt und beseitigt worden. Auf diese Weise wurde die immer noch fehlerhafte Gleichung in der Arbeit von Joyce und Lorenz [3] wieder abgedruckt.

Das Ziel dieser Arbeit besteht deshalb darin, die Grundlagen der Druckgleichung zu erläutern und ihre korrekte Form abzuleiten, damit sie für ei-

ne Worst-Case-Analyse auch wirklich genutzt werden kann.

Die Mechanismen der Druckerhöhung

Der Flüssigkeitsspiegel unterteilt den Innenraum des Behältnisses in den Kopfraum mit der Gasphase und den Produktraum mit der Flüssigkeitsphase.

Die Gasphase besteht aus einem Luft-Wasserdampf-Gemisch, das nach dem Verschließen des Behältnisses rasch in den Sättigungszustand übergeht. Die Flüssigkeitsphase soll zur Vereinfachung aus reinem Wasser bestehen, um den Einfluss der gelösten Stoffe auf den Sättigungsdampfdruck (Raoult'sches Gesetz) zu eliminieren.

Das Volumen des gesamten Innenraumes unseres Behältnismodells wird mit V bezeichnet, das Volumen des Kopfraumes mit V_g (Index "g" = Gasphase) und das Volumen des Produktraumes mit V_f (Index "f" = Flüssigkeitsphase), so dass

$$V = V_g + V_f \quad (1)$$

Der Anteil des Kopfraumvolumens am Gesamtvolumen beträgt

$$y = V_g / V \quad (2)$$

und entsprechend ist der Anteil des Produktraumes

$$1 - y = V_f / V \quad (3)$$

Der Anfangszustand wird durch die Anfangstemperatur T_1 , den Druck p_1 und den Volumenanteil y_1 festgelegt. Die Erwärmung des Behältnisses soll so langsam erfolgen, dass bei jeder neuen Temperatur T_2 sich ein neues thermodynamisches Gleichgewicht ausbildet. Insbesondere sollen keine instationären Wärmeleitungs- und Wärmespeicherungseffekte betrachtet werden.

Die Druckerhöhung im Behältnis wird durch die folgenden Effekte bewirkt:

1. Die Flüssigkeitsphase expandiert infolge der Temperaturänderung von T_1 auf T_2 , d.h. der Flüssigkeitsspiegel steigt ($y_2 < y_1$) und komprimiert die Gasphase wie in einem Kolben-

Ausdehnung des Behältnisses

Zylinder-System; die Flüssigkeit selbst wird als inkompressibel angenommen.

2. Ein Teil der Flüssigkeit verdampft bis ein neuer Sättigungszustand erreicht ist. Der Partialdampfdruck beträgt in diesem Zustand $p_{Ds}(T_2)$. Die zusätzliche Dampfmenge, die in den Kopfraum übergeht, erhöht den Druck im Behältnis.

3. Ein Teil der Luftgase, die bei der Temperatur T_1 in der Flüssigkeit gelöst waren, werden bei der Temperaturerhöhung auf T_2 ausgasen und ebenfalls in den Kopfraum übergehen und damit einen weiteren Beitrag zur Druckerhöhung im Behältnis leisten. Die Löslichkeit der Gase im Wasser wird durch das Henrysche Gesetz beschrieben. Dies bedeutet auch, dass ab einer gewissen Temperatur der Partialdruck der Luft so hoch wird, dass die Luft wieder in die Flüssigkeit eingetrieben wird und demzufolge eine Druckentlastung stattfindet.

4. Das Behältnis wird sich bei der Temperaturerhöhung ausdehnen und sein Volumen von V_1 auf V_2 vergrößern. Dadurch wird der Druck geringfügig abnehmen.

Ausdehnung des Behältnisses

Wenn wir das Behältnis auf einen allseits geschlossenen Zylinder reduzieren, kann das Volumen unseres Behältnismodells wie folgt beschrieben werden:

$$V = \frac{\pi}{4} D^2 L \quad (4)$$

wobei D = der innere Durchmesser und L = die innere Länge des Zylinders sind. Bei der Erwärmung des Zylinders wird sein Volumen vergrößert:

$$\frac{dV}{V} = 2 \frac{dD}{D} + \frac{dL}{L} \quad (5)$$

Das Gesetz der linearen Ausdehnung lautet wie folgt:

$$\frac{dD}{D} = \frac{dL}{L} = \alpha dT \quad (6)$$

Damit erhalten wir für die relative Volumenvergrößerung die folgende Gleichung:

$$\frac{dV}{V} = 3 \alpha dT \quad (7)$$

Bei einer endlichen Temperaturerhöhung erhalten wir

$$V_2 = V_1 [1 + 3 \alpha (T_2 - T_1)] \quad (8)$$

Der lineare Ausdehnungskoeffizient α wird als konstant angenommen:

$$\alpha = 5 \dots 9 \times 10^{-6} 1/K \quad (9)$$

Dampfdruck und Dichte von Wasser

Für die späteren Berechnungen benötigen wir Gleichungen für den Sättigungsdruck des Wasserdampfes über seiner flüssigen Phase und für die Dichte des flüssigen Wassers.

Definition des Sättigungsdruckes

Der Druck eines Dampfes, der im Gleichgewicht mit seiner eigenen Flüssigkeit steht, hängt nicht allein von der Temperatur ab, sondern ebenfalls von der Gestalt der Flüssigkeitsoberfläche, der chemischen Reinheit der flüssigen Phase und von der Anwesenheit von Fremdgasen. Speziell jener Druck des reinen Dampfes ohne jegliche Beimischung von Fremdgasen, der im Gleichgewicht mit der ebenen Oberfläche seiner eigenen, reinen Flüssigkeit steht, wird Sättigungsdruck des Dampfes, auch Sättigungsdampfdruck bzw. Sattdampfdruck genannt. Der so definierte Sättigungsdampfdruck ist ausschließlich eine Funktion der Temperatur. Diese Definition gilt für alle verdampfungsfähigen flüssigen Substanzen. In dieser Arbeit soll speziell der Sättigungsdruck des Wasserdampfes p_{Ds} über seiner flüssigen Phase behandelt werden.

Sättigungsdampfdruck des Wassers

Nach der Internationalen Wasserdampf Tafel von 1997 [5] wird der Sättigungsdruck p_{Ds} des Wasserdampfes in der Einheit MPa wie folgt berechnet:

$$\frac{p_{Ds}}{p^*} = \left[\frac{2C}{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}} \right]^4 \quad (10)$$

mit $p^* = 1$ MPa, eine Hilfsgröße zur Erzeugung

Dampfdruck & Dichte von Wasser

einer dimensionslosen Druckgröße. Die anderen Hilfsgrößen haben die folgende Bedeutung:

$$A = \vartheta_2 + n_1 \vartheta + n_2$$

$$B = n_3 \vartheta_2 + n_4 \vartheta + n_5$$

$$C = n_6 \vartheta_2 + n_7 \vartheta + n_8$$

und die darin verwendete dimensionslose Temperatur ϑ wird wie folgt definiert.

$$\vartheta = \frac{T_s}{T^*} + \frac{n_9}{(T_s/T^*) + n_{10}} \quad (11)$$

mit T_s = thermodynamische Temperatur am Sättigungspunkt nach ITS 90 und $T^* = 1$ K, eine Hilfsgröße zur Erzeugung einer dimensionslosen Temperatur.

Allgemein gilt:

$$T_{90} = t_{90} + 273,15$$

wobei der Index "90" auf die zurzeit gültige Internationale Temperaturskala von 1990 (ITS 90) verweist. Die verwendeten Konstanten n_j haben die folgenden Werte:

$$n_1 = +0,116\,705\,214\,527\,67 \times 10^4$$

$$n_2 = -0,724\,213\,167\,032\,06 \times 10^6$$

$$n_3 = -0,170\,738\,469\,400\,92 \times 10^2$$

$$n_4 = +0,120\,208\,247\,024\,70 \times 10^5$$

$$n_5 = -0,323\,255\,503\,223\,33 \times 10^7$$

$$n_6 = +0,149\,151\,086\,135\,30 \times 10^2$$

$$n_7 = -0,482\,326\,573\,615\,91 \times 10^4$$

$$n_8 = +0,405\,113\,405\,420\,57 \times 10^6$$

$$n_9 = -0,238\,555\,575\,678\,49$$

$$n_{10} = +0,650\,175\,348\,447\,98 \times 10^3$$

Die Dichte des flüssigen Wassers

Die Dichte des flüssigen Wassers bei Sättigungsdruck kann man gemäß dem Stoffdatenblatt 11 der PTB, siehe [6], wie folgt berechnen:

$$P_r = 1 + \sum_{i=1}^6 A_i (1 - T_r)^{a_i} \quad (12)$$

mit T_r = reduzierte Temperatur und P_r = reduzierte Dichte. Die reduzierten Größen werden wie folgt definiert:

$$T_r = T/T_c \quad \text{mit } T_c = 647,096 \text{ K} \quad (13)$$

$$P_r = P/P_c \quad \text{mit } P_c = 322 \text{ kg/m}^3 \quad (14)$$

Die verwendeten Konstanten A_i und a_i haben die folgenden Werte:

i	A_i	a_i
1	+ 1,992 740 64	1/3
2	+ 1,099 653 42	2/3
3	- 5,108 393 03 $\times 10^{-1}$	5/3
4	- 1,754 934 79	16/3
5	- 4,551 703 52 $\times 10^{-1}$	43/3
6	- 6,746 944 50 $\times 10^{-5}$	110/3

Thermodynamische Grundlagen

Für die spätere Ableitung der Druckgleichung und ihrer Berechnung werden die Molmassen und die speziellen Gaskonstanten der Luft und des Wassers benötigt.

Thermodynamische Konstanten

Die Molmassen der Luft und des Wassers weisen nach IUPAC-97 folgende Werte auf:

$$M_L = 28,963 \quad \text{g/mol}$$

$$M_W = 18,015257 \quad \text{g/mol}$$

Die molare Gaskonstante R_m wird nach CODATA 1998 wie folgt angegeben:

$$R_m = 8,314\,472 \quad \text{J/(molK)} \quad (15)$$

Damit können die speziellen Gaskonstanten der

Thermodynamische Grundlagen

Luft und des Wassers ermittelt werden:

$$\begin{aligned} R_L &= R_m/M_L \\ &= 8,314472/(28,963 \times 10^{-3}) \\ &= 287,072196 \text{ J/(kgK)} \end{aligned} \quad (16)$$

$$\begin{aligned} R_W &= R_m/M_W \\ &= 8,314472/(18,015\,257 \times 10^{-3}) \\ &= 461,523918 \text{ J/(kgK)} \end{aligned} \quad (17)$$

und damit

$$\begin{aligned} m_{L,f} &= m_w \frac{M_L}{M_w} \frac{p_{L,g}}{H} \\ &= P_w (1-y) V \frac{M_L}{M_w} \frac{p - p_{Ds}}{H} \end{aligned} \quad (23)$$

Löslichkeit der Luft in Wasser

In ideal verdünnten Lösungen gilt das Gesetz von Henry, das auf unseren Fall der Materialpaarung Luft-Wasser angewendet wie folgt lautet:

der Molenbruch $x_{L,f}$ der im Wasser gelösten Luft ist proportional dem Partialdruck $p_{L,g}$, den die Luft oberhalb des Wasserspiegels ausübt:

$$p_{L,g} = H x_{L,f} \quad (18)$$

Die Proportionalitätskonstante H wird Henrysche Konstante genannt. Sie ist eine Materialkonstante, die im allgemeinen von der Materialpaarung Gas-Flüssigkeit und von der Temperatur abhängt. Der Molenbruch der gelösten Luft wird wie folgt ausgedrückt:

$$x_{L,f} = v_{L,f}/(v_{L,f} + v_W) \quad (19)$$

mit $v_{L,f}$ = Stoffmenge der Luft in mol, die im Wasser gelöst ist und v_W = Stoffmenge des reinen Wassers in mol, in dem die Luft gelöst wird. Weil die Stoffmenge der gelösten Luft sehr viel kleiner ist als die des Wassers, kann man Gl.(19) wie folgt vereinfachen:

$$x_{L,f} \approx v_{L,f}/v_W \quad \text{wegen } v_{L,f} \ll v_W \quad (20)$$

Für die Stoffmenge der gelösten Luft erhalten wir damit den folgenden Ausdruck:

$$v_{L,f} = v_W p_{L,g}/H \quad (21)$$

Für die spätere Massenbilanz ersetzen wir in Gl. (21) die Stoffmengen durch die Massen mit Hilfe der folgenden Gleichungen:

$$m_{L,f} = v_{L,f} M_L \quad \text{und} \quad m_W = v_W M_W \quad (22)$$

Die Temperaturabhängigkeit der Henry-Konstante

Die Henry-Konstante H für die Stoffpaarung Luft-Wasser ist abhängig von der Temperatur: je höher die Temperatur des Wassers, je weniger Luft kann im Wasser gelöst werden. Bei sehr hohen Drücken ist H auch abhängig vom Druck. Diese Druckabhängigkeit können wir aber bei denen hier in Frage stehenden Drücken vernachlässigen.

In Dorsey (Table 232/III, p.: 539), siehe [9], sind die Werte für $1/H$ im Temperaturbereich $0^\circ\text{C} \leq t \leq 100^\circ\text{C}$ tabelliert. Seine Werte sind mit der Einheit $10^{-9}/\text{mm Hg}$ vertafelt worden. Daraus wurde der Kehrwert H gebildet und auf die Einheit atm umgerechnet, um eine Vergleichbarkeit mit der Formulierung von Beck herzustellen. Anschließend wurden die Werte auf die Einheit Pa umgerechnet, um sie SI-konform in der Druckgleichung verwenden zu können.

Beispiel

Bei 20°C findet man in der Dorsey-Tafel den Wert: $1/H = 19,82 \cdot 10^{-9}/\text{mm Hg}$. Die Umrechnung in die SI-Einheit lautet wie folgt:

$$\frac{1}{H} = 19,82 \frac{10^{-9}}{\text{mmHg}} * \frac{760 \text{ mmHg}}{101.325 \text{ Pa}}$$

$$= 1,4866 \times 10^{-10} \text{ 1/Pa}$$

Damit erhalten wir die Henry-Konstante wie folgt:

Die Druckgleichung

$$H_{20} = H(20^\circ\text{C})$$

$$= 6,7267 \times 10^9 \text{ Pa}$$

$$\text{oder } 6,6387 \times 10^4 \text{ atm}$$

$$b_3 = +8,391\,110 \times 10^{-6}$$

$$b_4 = -3,712\,096 \times 10^{-8}$$

$$b_5 = +6,131\,799 \times 10^{-11}$$

Bei Beck, siehe [1], Gl. (10) der berichtigten Fassung, findet man die folgende Formulierung für die Henry-Konstante

$$\frac{H}{H_{20}} = 1,627 - \frac{223}{T} \exp \left[- \left(\frac{T - 273,2}{45} \right)^2 \right] \quad (24)$$

wobei $H_{20} = 6,64 \times 10^4 \text{ atm}$, also in guter Übereinstimmung mit dem Tafelwert von Dorsey. Die Temperatur T ist in Gl.(24) in K einzusetzen, dann erhält man H in atm. Die Gleichung von Beck liefert für $t > 20^\circ\text{C}$ gute Näherungswerte im Vergleich zu den Tafelwerten von Dorsey. Unterhalb von 20°C ist die Approximationsgleichung von Beck schlichtweg falsch.

Wir haben deshalb eine eigene Approximationsgleichung für die Temperaturabhängigkeit der Henry-Konstante entwickelt, um in der Wahl des Bezugspunktes frei zu bleiben und eine höhere Genauigkeit zu erhalten:

$$\frac{H_0}{H} = \exp \left[- \left(\frac{t}{65} \right)^2 \right] - \sum_{k=0}^5 b_k * t^k \quad (25)$$

im Bereich $0^\circ\text{C} \leq t \leq 140^\circ\text{C}$

mit $H_0 = H_{(t=0^\circ\text{C})}$

$$= 4,3698 \times 10^9 \text{ Pa}$$

$$\text{bzw. } = 4,3126 \times 10^4 \text{ atm und } t \text{ in } ^\circ\text{C}.$$

Die Konstanten b_k haben die folgenden Werte:

$$b_0 = -6,934\,514 \times 10^{-4}$$

$$b_1 = +2,646\,664 \times 10^{-2}$$

$$b_2 = -8,243\,526 \times 10^{-4}$$

Die Druckgleichung

Bei der Entwicklung der Druckgleichung gehen wir von dem fundamentalen Axiom über die Erhaltung der Masse aus. Die Entwicklung der Druckgleichung erfolgt in zwei Schritten:

1. Zunächst wird der Volumenanteil y_2 der Gasphase nach einer Zustandsänderung von T_1 nach T_2 ermittelt aufgrund einer Massenbilanz des Wassers:

die Masse des Wassers im Produktraum (Masse der flüssigen Phase) und die Masse des Wasserdampfes im Kopfraum müssen vor und nach der Zustandsänderung gleich sein.

2. Dann wird eine Massenbilanz der Luft aufgestellt: die Masse der Luft im Kopfraum und die im Wasser gelöste Luftmasse müssen vor und nach der Zustandsänderung ebenfalls gleich sein. Aus dieser Massenbilanz für die Luft erhalten wir eine Berechnungsgleichung für den Druck p_2 im Behältnis nach der Zustandsänderung, der abhängig ist von Volumenanteil y_2 aus dem ersten Berechnungsschritt.

Bilanz der Wassermassen

Gemäß der Aussage von Punkt 1 können wir die folgende Bilanzgleichung aufstellen:

$$(m_W + m_D)_1 = (m_W + m_D)_2 \quad (26)$$

Die Masse des flüssigen Wassers im Zustand 1 (Anfangszustand) wird beschrieben durch

$$(m_W)_1 = (P_W V_f)_1 = P_{W,1} (1 - y_1) V_1 \quad (27)$$

und die Masse des flüssigen Wassers im Zustand 2 (Endzustand) ist entsprechend

$$(m_W)_2 = (P_W V_f)_2 = P_{W,2} (1 - y_2) V_2 \quad (28)$$

Die Masse des Wasserdampfes im Zustand 1 (Anfangszustand) wird beschrieben durch

$$(m_D)_1 = (P_D V_g)_1 = P_{D,1} y_1 V_1 =$$

Die Druckgleichung

$$= \frac{P_{Ds,1}}{R_D T_1} y_1 V_1 \quad (29)$$

und die Masse des Wasserdampfes im Zustand 2 (Endzustand) ist entsprechend

$$(m_D)_2 = (P_D V_g)_2 = P_{D,2} y_2 V_2$$

$$= \frac{P_{Ds,2}}{R_D T_2} y_2 V_2 \quad (30)$$

Wenn wir diese Gleichungen, (27) bis (30), in Gl.(26) einsetzen, erhalten wir für den neuen Volumenanteil des Kopfraumes die folgende Gleichung:

$$y_2 = \frac{1 - \frac{P_{w,1}}{P_{w,2}} \left[1 - y_1 \left(1 - \frac{P_{D,1}}{P_{w,1}} \right) \right] \frac{V_1}{V_2}}{1 - \frac{P_{D,2}}{P_{w,2}}} \quad (31)$$

Weil die Dichte des Dampfes sehr viel kleiner ist als die Dichte des flüssigen Wassers

$$\left[\frac{P_D}{P_w} \right]_1 \text{ bzw. } \left[\frac{P_D}{P_w} \right]_2 \ll 1 \quad (32)$$

kann die Gl.(31) ohne Einschränkung der Genauigkeit wie folgt vereinfacht werden

$$y_2 \cong 1 - \frac{P_{w,1}}{P_{w,2}} (1 - y_1) \frac{V_1}{V_2} \quad (33)$$

Wenn man die Volumenausdehnung des Behälters gemäß Gl.(8) berücksichtigt, kann die Gl.(33) auch folgendermaßen geschrieben werden:

$$y_2 \cong 1 - \frac{P_{w,1}}{P_{w,2}} \left[\frac{1 - y_1}{1 + 3\alpha(T_2 - T_1)} \right] \quad (34)$$

Bilanz der Luftmassen

Gemäß der Aussage von Punkt 2 in der Einleitung zu diesem Abschnitt (6) können wir die folgende Bilanzgleichung für die Luftmassen aufstellen:

$$(m_{L,g} + m_{L,f})_1 = (m_{L,g} + m_{L,f})_2 \quad (35)$$

Die Masse der Luft in der Gasphase des Kopfraumes im Zustand 1 wird beschrieben

$$= (m_{L,g})_1 = P_{L,1} y_1 V_1$$

$$= \frac{P_{L,1}}{R_L T_1} y_1 V_1 = (p_1 - p_{Ds,1}) \frac{M_L y_1 V_1}{R_m T_1} \quad (36)$$

und für die Masse der Luft in der Gasphase des Kopfraumes im Zustand 2 gilt dementsprechend

$$= (m_{L,g})_2 = P_{L,2} y_2 V_2 =$$

$$= \frac{P_{L,2}}{R_L T_2} y_2 V_2 = (p_2 - p_{Ds,2}) \frac{M_L y_2 V_2}{R_m T_2} \quad (37)$$

Die Masse der Luft, die in der Flüssigkeit im Zustand 1 gelöst ist, wird beschrieben durch

$$(m_{L,f})_1 = P_{w,1} (1 - y_1) V_1 \frac{M_L}{M_w} \frac{p_1 - p_{Ds,1}}{H_1} \quad (38)$$

und für die Masse der Luft, die in der Flüssigkeit im Zustand 2 gelöst ist, gilt dementsprechend

$$(m_{L,f})_2 = P_{w,2} (1 - y_2) V_2 \frac{M_L}{M_w} \frac{p_2 - p_{Ds,2}}{H_2} \quad (39)$$

Wir setzen jetzt die Ausdrücke (36) bis (39) in die Bilanzgleichung (35) ein und erhalten

Ergebnisse

$$\frac{p_2 - p_{Ds,2}}{p_1 - p_{ds,1}} = \frac{\frac{y_1}{R_m T_1} + P_{w,1} \frac{(1-y_1)}{M_w H_1} \frac{V_1}{V_2}}{\frac{y_2}{R_m T_2} + P_{w,2} \frac{(1-y_2)}{M_w H_2} \frac{V_1}{V_2}} \quad (40)$$

Diese Gleichung (40) kann nun auf verschiedenen Wegen nach p_2 aufgelöst werden. Der eine Weg führt auf die Gleichung von Beck, die nach der Einarbeitung aller von ihm mitgeteilten und weitere andere Korrekturen wie folgt lautet

$$\frac{p_2 - p_{Ds,2}}{p_1 - p_{Ds,1}} = \frac{1 + \frac{y_1}{1-y_1} \frac{M_w H_1}{P_{w,1} R_m T_1}}{\frac{M_w H_1}{P_{w,1} R_m T_2} \left[\frac{1 + 3\alpha(T_2 - T_1)}{1-y_1} - \frac{P_{w,1}}{P_{w,2}} \right] + \frac{H_1}{H_2}} \quad (41)$$

In diesem Ausdruck ist der Volumenanteil y_2 gemäß Gl.(34) vollständig eingearbeitet worden, so dass auf der rechten Seite von Gl.(41) nur noch bekannte, vorgegebene bzw. berechenbare Größen erscheinen.

Der zweite, hier gewählte Weg verzichtet auf die Einarbeitung von Gl.(34) und führt auf die folgende Gleichung:

$$p_2 = p_{Ds,2} + (p_1 - p_{Ds,1}) \left[\frac{V_1}{V_2} \right] \left[\frac{T_2}{T_1} \right] \left[\frac{y_1}{y_2} \right] f_H \quad (42)$$

Der Faktor f_H stellt den Einfluss der Löslichkeit der Luft im Wasser nach dem Henryschen Gesetz dar und wird durch die folgende Gleichung beschrieben:

$$f_H = \frac{1 + \frac{P_{w,1}(1-y_1)R_m T_1}{y_1 M_w H_1}}{1 + \frac{P_{w,2}(1-y_2)R_m T_2}{y_2 M_w H_2}} \quad (43)$$

Zunächst soll angemerkt werden, dass die Gl. (42) identisch gleiche Werte wie die Gl. (41) liefert. Der Vorteil der Gl. (42) besteht darin, dass die Kompressionsmechanismen unmittelbar abgelesen werden können, wie im nachfolgenden Abschnitt gezeigt wird.

Ergebnisse

Die Druckgleichung (42) kann man auch wie folgt vereinfachen:

$$p_2 = p_{Ds,2} + (p_1 - p_{Ds,1}) f_{ges} = p_{Ds,2} + p_{L,1} f_{ges} \quad (44)$$

Diese Gleichung kann man wie folgt deuten: der Enddruck p_2 im Behältnis ist gleich dem Sättigungsdampfdruck $p_{Ds,2}$ bei der Endtemperatur T_2 plus dem Partialdruck $p_{L,1}$ der Luft im Kopfraum im Anfangszustand multipliziert mit einem Kompressionsfaktor f_{ges} , der die Gesamtheit der Druckerhöhungsmechanismen darstellt. Diesen Gesamtkompressionsfaktor kann man dann wie folgt ausdrücken:

$$f_{ges} = \left[\frac{V_1}{V_2} \right] \left[\frac{T_2}{T_1} \right] \left[\frac{y_1}{y_2} \right] f_H = f_\alpha f_T f_y f_H$$

Einfluss der Wärmeausdehnung des Behältnisses

Gemäß Gl.(8) können wir den Einfluss der Wärmeausdehnung des Behältnisses auf den Druck wie folgt beschreiben:

Ergebnisse

$$f\alpha = \frac{V_1}{V_2} = \frac{1}{1 + 3\alpha(T_2 - T_1)} \quad (46)$$

Da $T_2 > T_1$, ist $V_1/V_2 < 1$, d.h. die Wärmeausdehnung des Behältnisses wirkt *druckentlastend*. Allerdings ist dieser Effekt so gering, dass er vernachlässigt werden kann. In Diagramm (5) ist V_1/V_2 als Funktion der Temperatur t aufgetragen.

Bei 121°C und bei Annahme eines linearen Ausdehnungskoeffizienten von $a = 5 \times 10^{-6} \text{ 1/K}$ beträgt der Dekompressionsfaktor $V_1/V_2 = 0,9985$ bzw. bei $a = 9 \times 10^{-6} \text{ 1/K}$ ist $V_1/V_2 = 0,9973$.

Die Glasbehältnisse können wir als nahezu starre Körper ansehen.

Einfluss der isochoren Kompression

Den zweiten Kompressionsfaktor erhält man aus einer isochoren Zustandsänderung, die ausschließlich von dem Verhältnis der absoluten Temperaturen nach und vor der Zustandsänderung abhängt:

$$f_T = \frac{T_2}{T_1} \quad (47)$$

Bei der angenommenen Anfangsbedingung von $t_1 = 20^\circ\text{C}$ bzw. $T_1 = 293,15 \text{ K}$ und einem Endzustand von $t_2 = 121^\circ\text{C}$ bzw. $T_1 = 394,15 \text{ K}$ erhält man

$$f_T = \frac{394,15}{293,15} = 1,3445 \quad (48)$$

d.h. die isochore Kompression allein bewirkt eine Druckerhöhung des Partialdruckes der Luft von ca. 35 %. Für andere Temperaturen kann man den Wert von f_T aus dem Diagramm (10) ablesen.

Einfluss der Wärmeausdehnung der Flüssigkeit

Der dritte Faktor, der die Kompression der Gasphase durch die Ausdehnung der Flüssigkeit repräsentiert, ist der einflussreichste. Er wird durch die folgende Gleichung dargestellt:

$$f_y = \frac{y_1}{y_2} = \frac{y_1}{1 - \frac{P_{w,1}}{P_{w,2}} \left[\frac{1 - y_1}{1 + 3\alpha(T_2 - T_1)} \right]} \quad (49)$$

Wenn wir die Ausdehnung des Behältnisses vernachlässigen ($a \Rightarrow 0$), vereinfacht sich die Gl. (49)

$$f_y = \frac{y_1}{y_2} = \frac{y_1}{1 - \frac{P_{w,1}}{P_{w,2}} [1 - y_1]} \quad (50)$$

In Diagramm (6) ist die Verkleinerung des Kopfraumanteils y als Funktion der Temperatur t dargestellt. Man erkennt, dass ein anfänglicher Kopfraumanteil von 10 % bei Erreichen der Sterilisationstemperatur auf 4,8 % zusammen geschoben wird, d.h. um mehr als die Hälfte. Dementsprechend beträgt der Kompressionsfaktor $f_y = 2,077$, wie aus dem Diagramm (12) ablesbar, d.h. der Partialdruck der Luft steigt auf mehr als dem doppelten Wert. Wenn der Volumenanteil des Kopfraumes im Anfangszustand auf 8 % herabgesetzt wird, steigt der Kompressionsfaktor auf $f_y = 2,966$, also auf den dreifachen Wert.

Einfluss der Löslichkeit der Luft

In Diagramm (7) ist der Henry-Faktor f_H als Funktion der Temperatur t dargestellt. Es wird beispielhaft ein Kopfraumanteil von 10 % angenommen. Zu Anfang bis etwa 80°C wird die im Wasser gelöste Luft noch ausgetrieben und bewirkt damit eine wenn auch geringfügige Druckerhöhung mit einem Maximum bei ca. 50°C . Über 80°C drehen sich die Verhältnisse um. Der Partialdruck der Luft ist dann so groß, dass die Luft gemäß dem Gesetz von Henry wieder ins Wasser eingetrieben wird und damit eine Druckentlastung bewirkt.

Ergebnisse

An dieser Stelle sei nochmals betont, dass alle Kompressionsfaktoren aus der Gleichgewichtsthermodynamik entwickelt worden sind. Zeitabhängige, dynamische Vorgänge werden dabei nicht berücksichtigt. Insbesondere beim Henry-Faktor stellt sich die Frage, ob die Luft in der relativ kurzen Aufheizphase auch wirklich so schnell ins Wasser aufgelöst und verteilt werden kann, wie die Gl.(43) dies voraussetzt.

Bei großvolumigen Behältnissen wird eine innere Zirkulation des Wassers aufgrund der natürlichen Konvektion stattfinden. An der Phasengrenze der Flüssigkeit zum Kopfraum kann somit die Luft aufgenommen und im Behältnis verteilt werden. Ob dies auch bei kleinvolumigen Behältnissen (Vials) stattfindet, ist eher unwahrscheinlich, da die schwachen Archimedes-Kräfte, die die Konvektion antreiben, von den starken Zähigkeitskräften aufgehoben werden.

Der Druck im Behältnis

In den Diagrammen (1) und (1(2)) ist der absolute Druck im Behältnis als Funktion der Temperatur t dargestellt. Es wurden zwei Fälle für den Kopfraumanteil untersucht: $y_1 = 10\%$ und 8% , jeweils mit und ohne Berücksichtigung der Löslichkeit der Luft im Wasser.

Bei einem Kopfraumanteil von $y_1 = 10\%$ herrscht im Behältnis bei 121°C ohne Berücksichtigung des Henryschen Gesetzes ein Druck von $p_2 = 4,81$ bar, mit Berücksichtigung der Löslichkeit der Luft ist $p_2 = 4,33$ bar. Der Unterschied zwischen den beiden Fällen beträgt also $0,48$ bar. Wegen der Unsicherheit bezüglich der Anwendbarkeit des Henryschen Gesetzes in der Aufheizphase wie oben ausgeführt, sollte man eher den größeren Wert von $p_2 = 4,81$ bar bei der Festlegung des Stützdruckes beachten. In diesem Fall muss der Stützdruck p_{st} auf den folgenden Wert eingestellt werden:

$$\begin{aligned} p_{st} (y_1 = 0,1) &= p_2 - p_{Ds} (121^\circ\text{C}) \\ &= 4,81 - 2,05 \\ &= 2,76 \text{ bar} \end{aligned} \quad (51)$$

Bei einem Kopfraumanteil von $y_1 = 8\%$ herrscht im Behältnis bei 121°C ohne Berücksichtigung des Henryschen Gesetzes ein Druck von $p_2 = 5,99$ bar, mit Berücksichtigung der Löslichkeit der Luft ist $p_2 = 4,71$ bar. Der Unterschied zwischen den beiden Fällen beträgt jetzt $1,28$ bar. Wegen

der Unsicherheit bezüglich der Anwendbarkeit des Henryschen Gesetzes in der Aufheizphase wie oben ausgeführt, sollte man eher den größeren Wert von $p_2 = 5,99$ bar bei der Festlegung des Stützdruckes beachten. In diesem Fall muss der Stützdruck p_{st} auf den folgenden Wert eingestellt werden:

$$\begin{aligned} p_{st} (y_1 = 0,08) &= p_2 - p_{Ds} (121^\circ\text{C}) \\ &= 5,99 - 2,05 \\ &= 3,94 \text{ bar} \end{aligned} \quad (52)$$

An diesem Beispiel erkennt man sehr klar, dass der Druck im Behältnis schnell sehr große Werte annimmt, wenn der Kopfraum nur ein wenig verkleinert wird. Der Volumenanteil des Gaspolsters über der Flüssigkeit sollte einen Wert von $y_1 = 0,1$ nicht unterschreiten.

Literatur

Literatur

- [1] Beck, Robert E.: Autoclaving of Solutions in Sealed Containers: Theoretical Pressure-Temperature Relationships, *Pharmaceutical Manufacturing*, June 1985, pp.: 18-23; Druckfehlerberichtigung im Heft September 1985, p.: 12
- [2] Ventura, Dominic A. and Sheaffer, George E.: Unique Aspects of Steam Sterilization Validation of Disposable Syringe Components, *Journal of Parenteral Science and Technology*, Vol. 38, No. 6, November-December 1984, pp.: 212-214
- [3] Joyce, Martin A. and Lorenz, Jeffrey W.: Internal Pressure of Sealed Containers During Autoclaving, *Journal of Parenteral Science and Technology*, Vol. 44, No. 6, November-December 1990, pp.: 320-323
- [4] Bryant, Peter L.: Modeling of Parenteral Container Headspace Pressure, Technical Note in *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology*, Vol. 52, No. 3, May-June 1998, pp.: 123-128
- [5] Wagner, Wolfgang und Kruse, Alfred: Zustandsgrößen von Wasser und Wasserdampf: der Industrie-Standard IAPWS-IF97 für die thermodynamischen Zustandsgrößen und ergänzende Gleichungen für andere Eigenschaften, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998, ISBN 3-540-64339-7
- [6] PTB-Stoffdatenblätter, SDB 11: Wasser, Herausgeber: Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Braunschweig und Berlin, Januar 1995, ISSN 0942-7821
- [7] Preston-Thomas, H.: The International Temperature Scale of 1990 (ITS-90), *Metrologia*, Vol. 27, 1990, pp.: 3-10, Erratum p.: 107 dergl. Zeitschrift
- [8] Mangum, B.W. and Furukawa, G.T.: Guidelines for Realizing the International Temperature Scale of 1990 (ITS-90), NIST Technical Note 1265, Center of Chemical Technology, National Institute of Standards and Technology (NIST)1, Gaithersburg, MD 20899, August 1990
- [9] Dorsey, Ernest N.: Properties of Ordinary Water-Substance in all its Phases: Water-Vapor, Water, and all the Ices, Reinhold Publishing Corporation, N.Y., 1940, 3rd Printing, February 1957
- [10] Battino, Ruben, Rettich, Timothy R. and Tomimaga, Toshihiro: The Solubility of Nitrogen and Air in Liquids, *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, Vol. 13, No. 2, 1984, pp.: 563-600
- [11] Fogg, Peter G. T. and Gerrard, William: Solubility of Gases in Liquids: A Critical Evaluation of Gas/Liquid Systems in Theory and Practice, John Wiley & Sons, Chichester et al., 1990, ISBN 0-471-92925-5
- [12] Battino, Ruben (Volume Ed.): Solubility Data Series, Vol. 10: Nitrogen and Air, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Analytical Chemistry Division, Commission on Solubility Data, Pergamon Press, Oxford et al., 1982, ISBN 0-08-023922-6
- [13] Wilcock, Robert J. and Battino, Ruben: Solubility of Oxygen-Nitrogen Mixture in Water, *Nature*, Vol. 252, No. 5484, December 13, 1974, pp.: 614-615
- [14] Carroll, John J., Stupsky, John D. and Mather, Alan E.: The Solubility of Carbon Dioxide in Water at Low Pressure, *Journal of Physical and Chemical Reference Data (J. Phys. Chem. Ref. Data)*, Vol. 20, No. 6, 1991, pp.: 1201-1209

1 vormal's National Bureau of Standards (NBS). Das NBS wurde durch den Omnibus Trade and Competitiveness Act of 1988 umbenannt in NIST.

Dohm Pharmaceutical Engineering
Machandelweg 7
14052 Berlin

e-mail: info@dphe.de

Abbildung 5

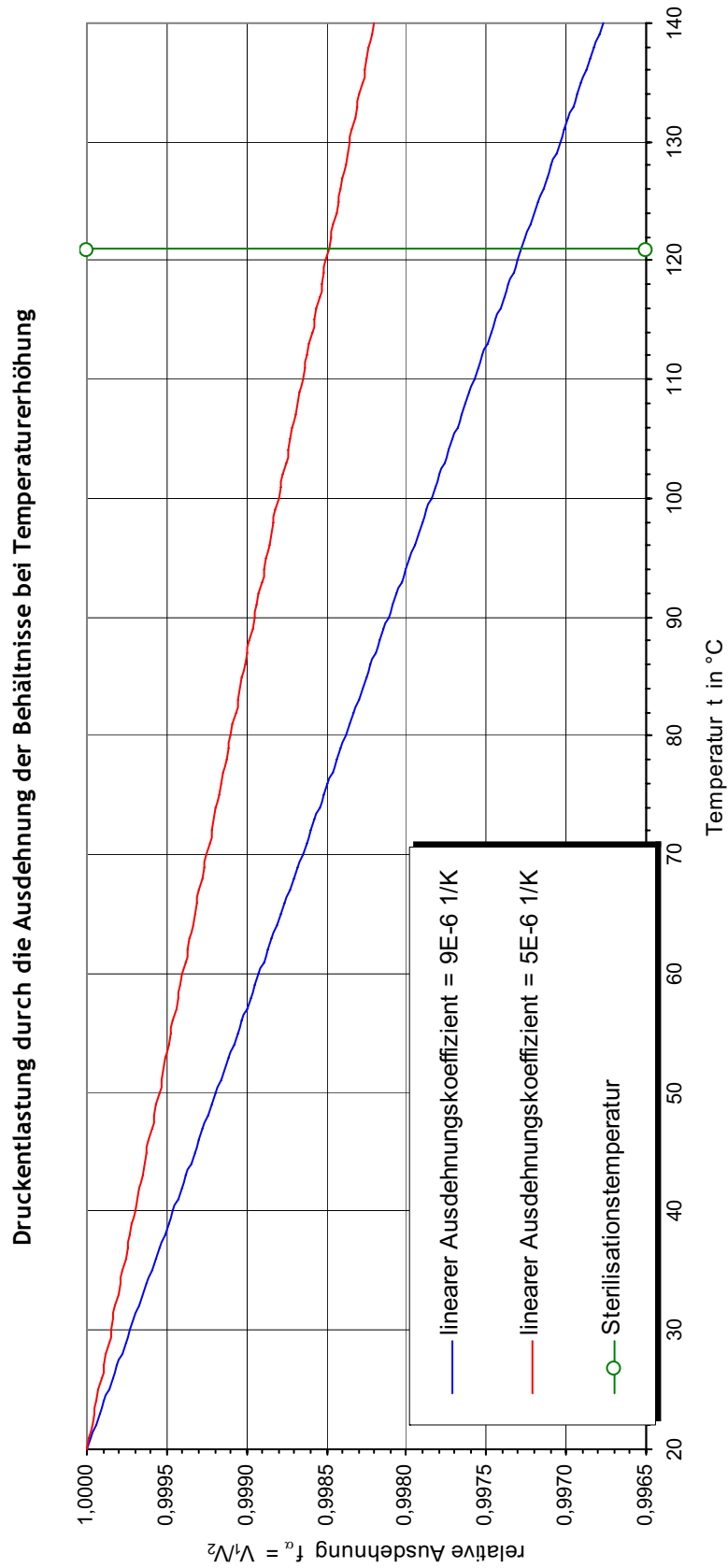
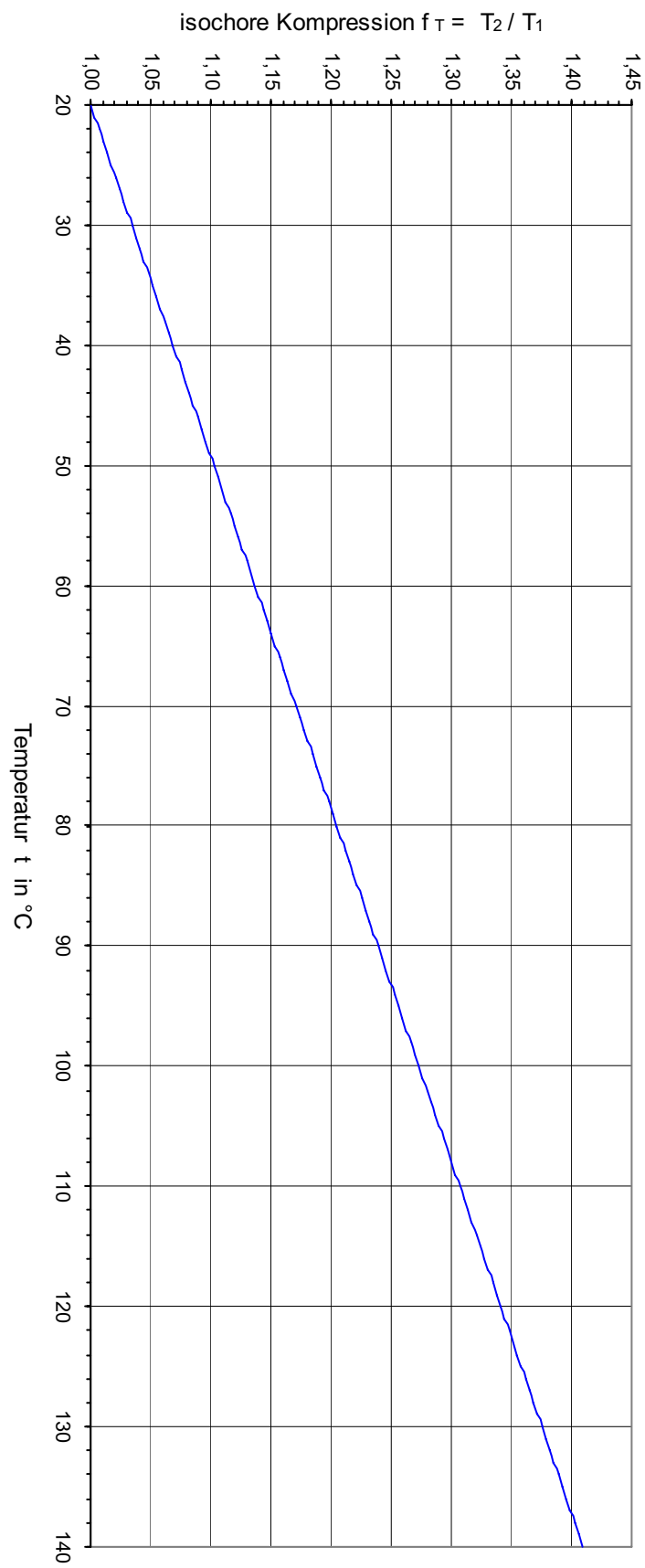


Abbildung 10



Einfluss der isochoren Kompression

Abbildung 6

Verkleinerung des Kopfraumvolumens infolge der Temperaturerhöhung

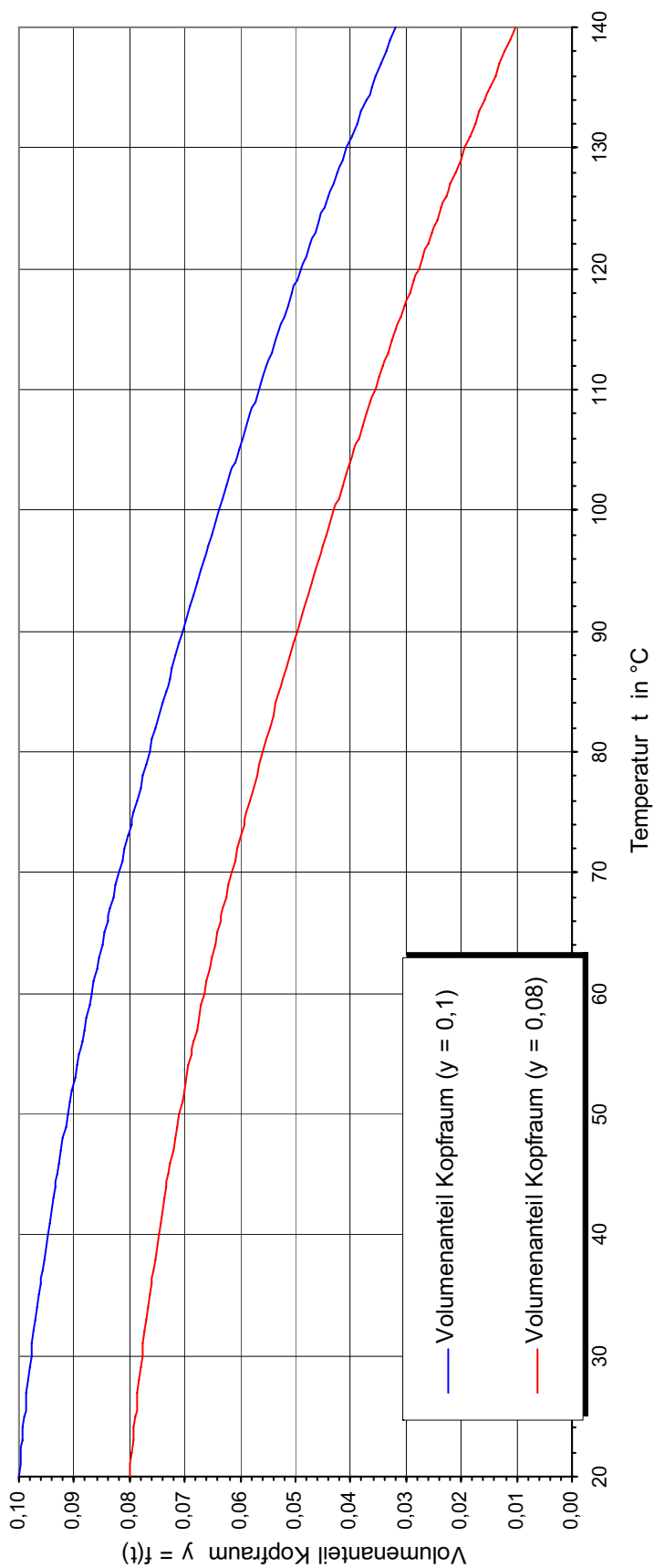
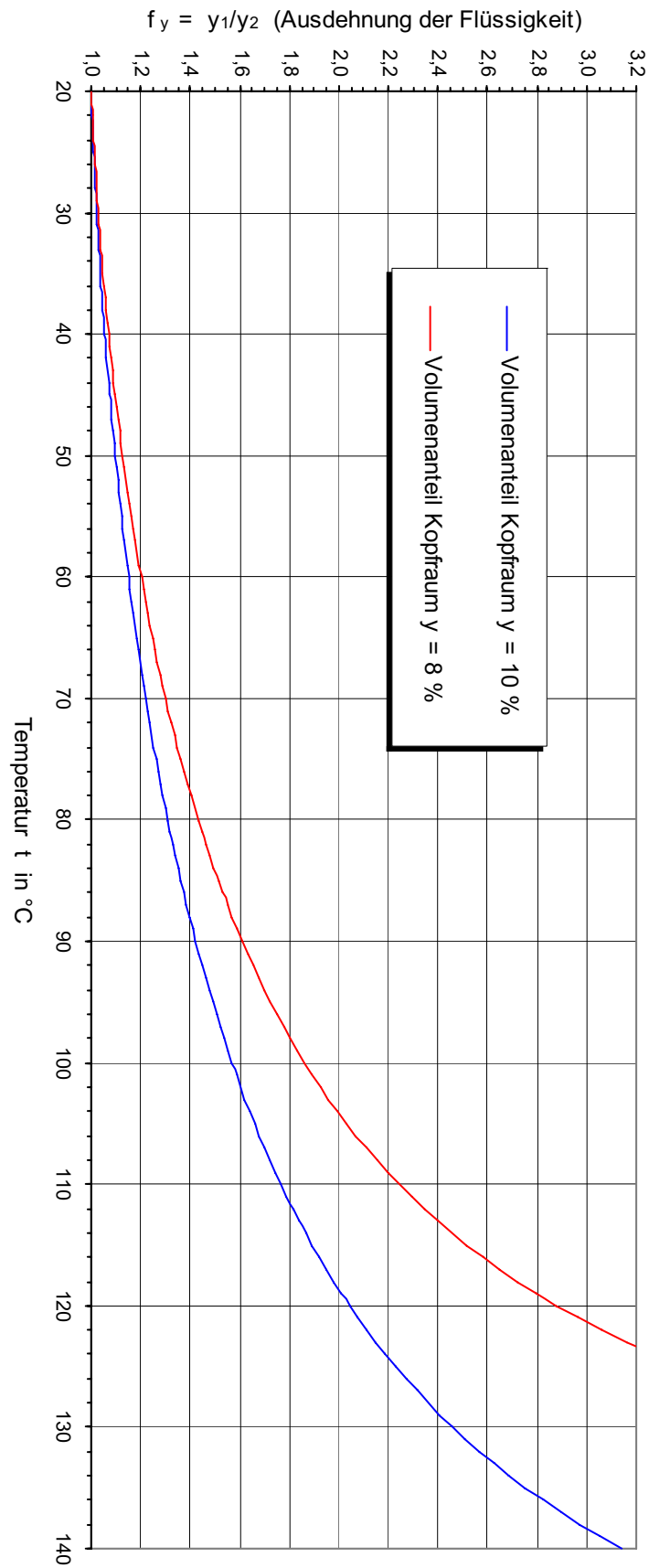


Abbildung 12



Kompression durch Ausdehnung der Flüssigkeit infolge der Temperaturerhöhung

Abbildung 7

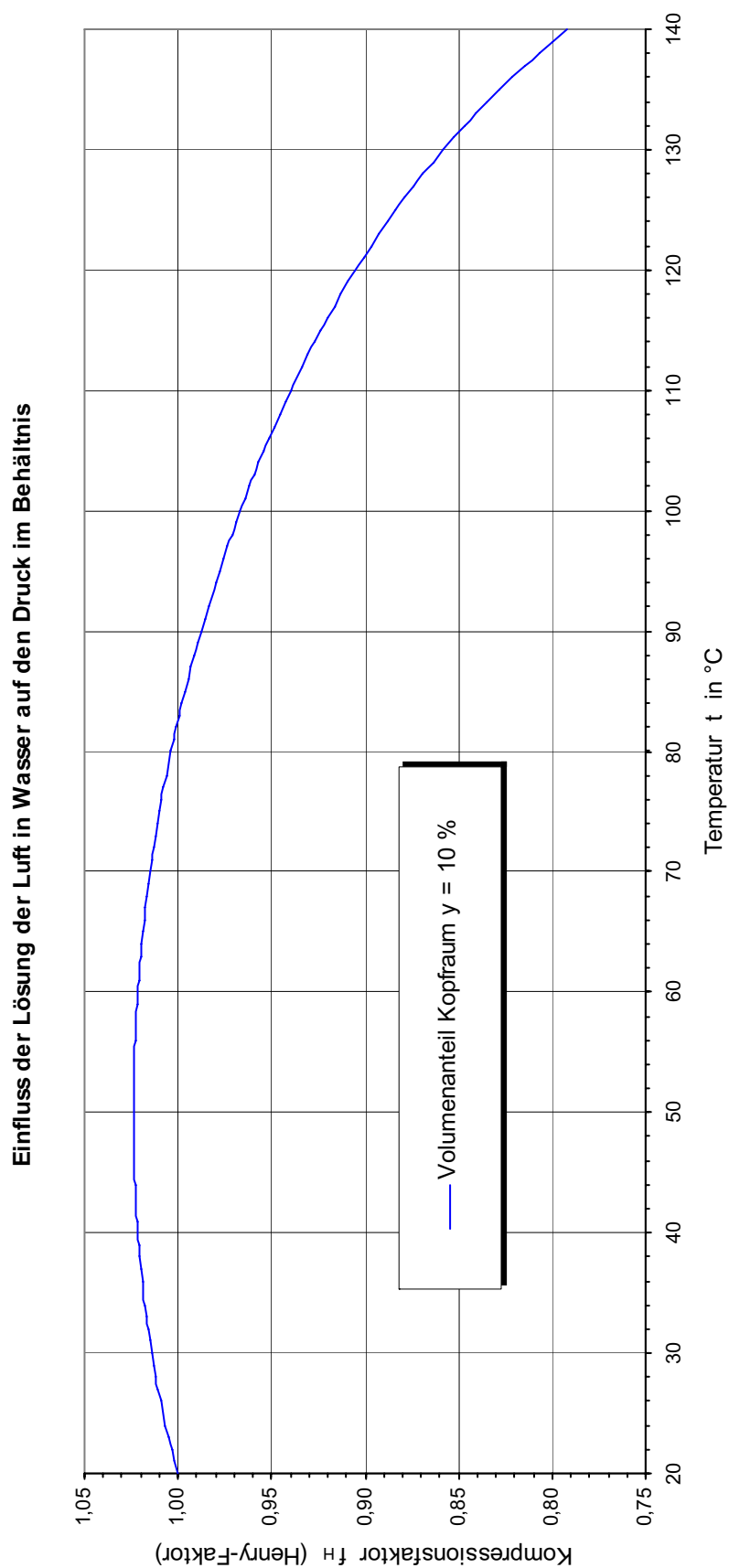


Abbildung 1

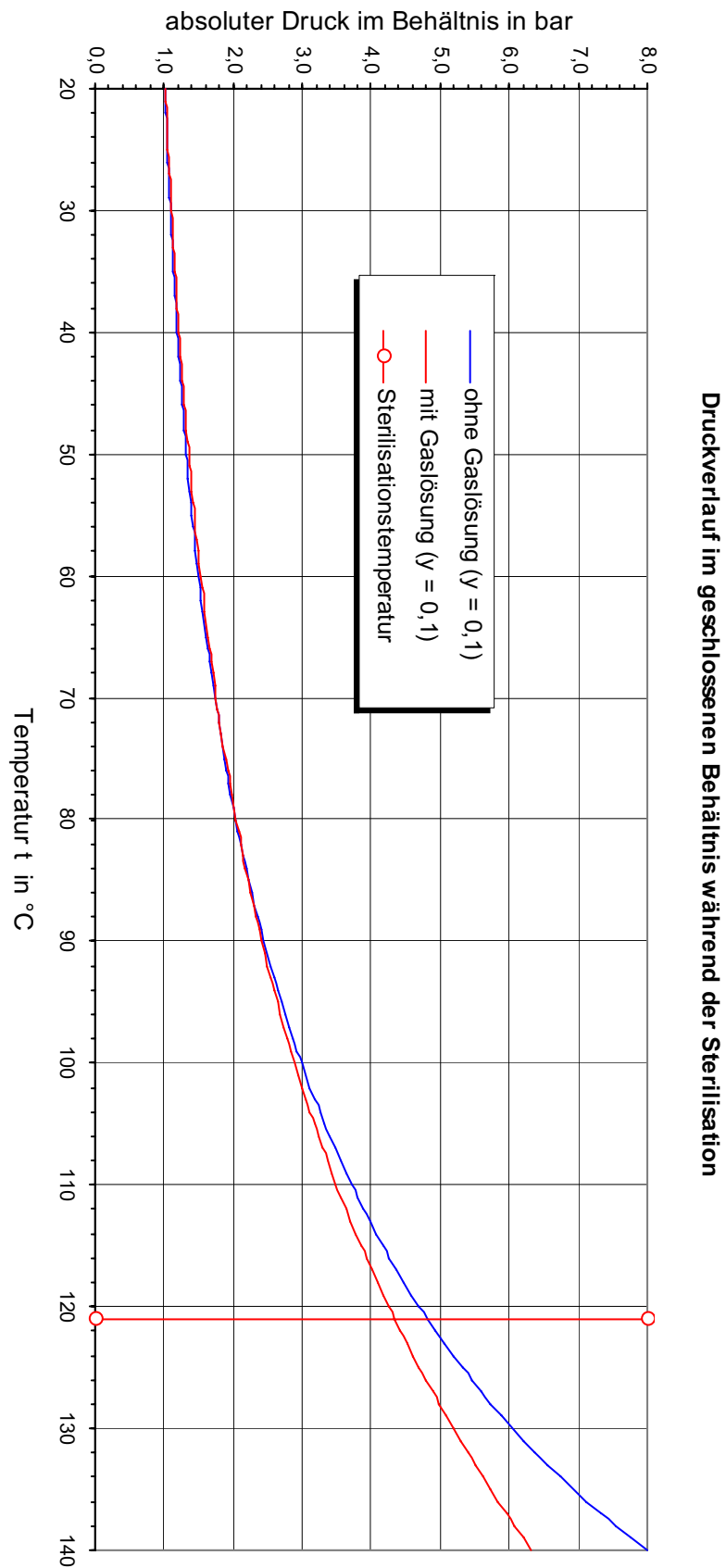
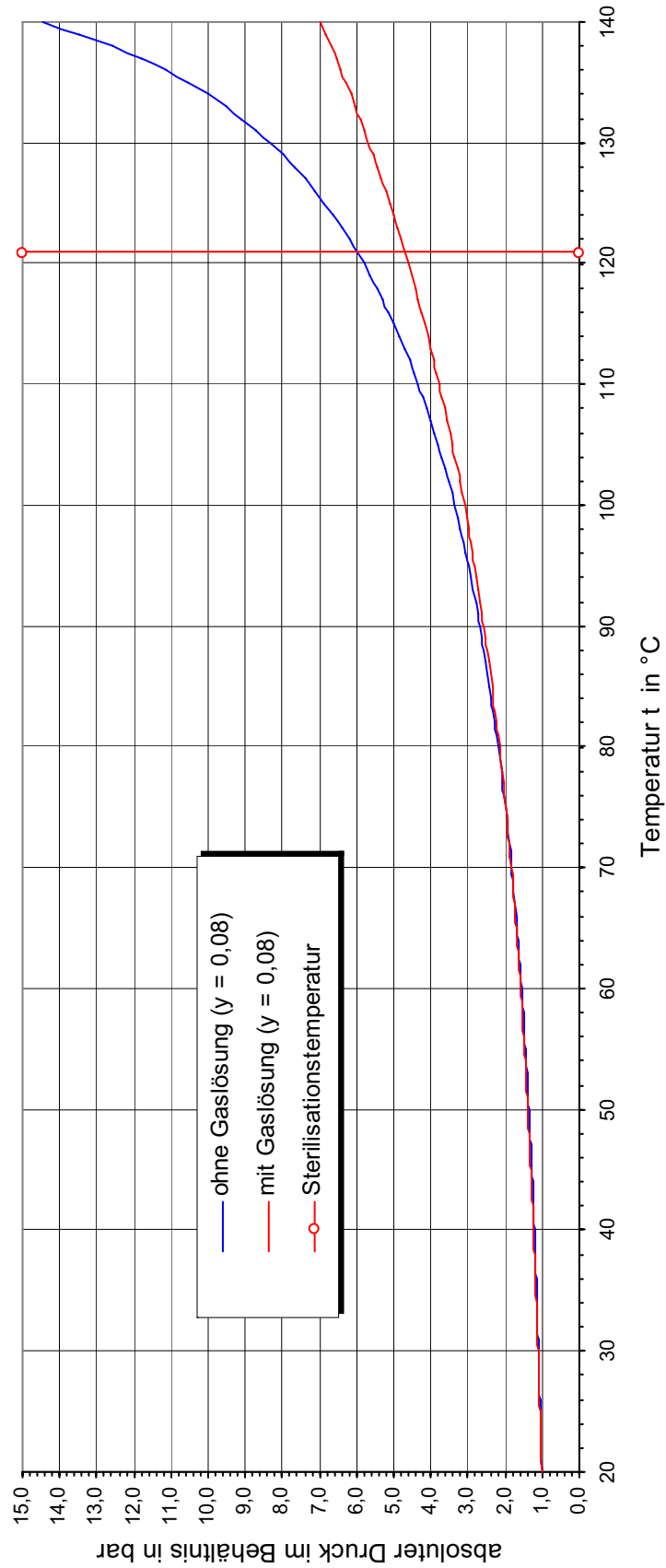


Abbildung 1(2)

Druckverlauf im geschlossenen Behältnis während der Sterilisation



Unser Leistungsspektrum



CONSULTING
ENGINEERING

KONZEPTE
BAULEITUNG
ABNAHMEN

QUALIFIZIERUNGEN

ANLAGEN
HVAC
REINSTMEDIEN

AKKREDITIERTER PRÜFDIENST

REINRAUMQUALIFIZIERUNG
SATTDAMPFPRÜFUNGEN NACH DIN 285
DRUCKGASANALYTIK
KALIBRIERUNG

VALIDIERUNGEN

PROZESS
REINIGUNG
OPTIMIERUNG

TROUBLE SHOOTING

RISIKOANALYSEN
STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG
PROZESSANALYSEN

SCHULUNGEN

DOHM Pharmaceutical Engineering

Machandelweg 7
D-14052 Berlin
Germany

Knollstraße 50
D-67061 Ludwigshafen
Germany

Parkstraße 46
D-61476 Kronberg
Germany

Tel.: +49-30-300 964-0
Fax: +49-30-300 964-29
E-Mail: info@dphe.de

+49-621-589 1554
+49-621-566 4263

+49-6173-325 12-61
+49-6173-325 12-41
www.dphe.de