

# Der Druck in verschlossenen Behältnissen bei der Dampfsterilisation von wässrigen Zubereitungen

Dohm Pharmaceutical Engineering

Dr. Wolf Ziemer  
Dr. Stefan Schenderlein

---

3., erweiterte Auflage, Juni 2020

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung des Reports außerhalb der Grenzen der Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung und Bearbeitung in Datenverarbeitungsanlagen.

Ein Warenzeichen kann urheberrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Warenzeichen fehlt.

---

## 1 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 sowie Fertigspritzen.

Die Primärpackmittel werden geeignet vorbehandelt, z.B. werden Flaschen aus Glas zunächst gewaschen, sterilisiert und entpyrogenisiert. Anschließend werden sie mit der wässrigen Zubereitung befüllt und mit Stopfen verschlossen. Die Stopfen von Flaschen werden durch Bördelkappen fixiert. Bei Fertigspritzen wird der Stopfen nur eingepresst, da dieser bei der Applikation verschoben werden muss. Mit geeigneten Aufnahmevorrichtungen und Beschickungswagen werden die Behältnisse in einen Sterilisator gestellt und mit Dampf bei 121 °C und 2 bar (0,2 MPa) sterilisiert.

In Fachbüchern der Pharmazeutischen Technologie, z.B. [2, 12], wird auf die Besonderheit der Sterilisation von Flüssigkeiten in geschlossenen Behältnissen hingewiesen. In diesen baut sich ein Binnendruck auf, welcher zum Bersten führen kann. Von Voigt [11] wurde eine Tabelle für den Binnendruck und den resultierenden Differenzdruck zur Sterilisationskammer bei verschiedenen Füllgraden vorgestellt, jedoch kein Rechenweg angegeben. Bei der Anwendung des Dampf-Luftgemisch-Verfahrens muss dieser Differenzdruck, auch Stützdruck genannt, mittels eingepresster, steriler Druckluft ausgeglichen werden, so dass eine genaue Berechnung in Abhängigkeit vom Füllgrad und weiteren Einflüssen wünschenswert ist. Einige der Mechanismen der Binnendruckerhöhung wurden für verschiedene

Formen von Primärverpackungen bereits beschrieben, siehe [3], [10], [7] und [4].

An erster Stelle ist hier die grundlegende Arbeit von Beck [3] zu nennen, der vor mehr als 35 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. Diese immer noch fehlerhafte Gleichung wurde später in der Arbeit von Joyce und Lorenz [7] erneut abgedruckt.

Das Ziel dieses Berichts besteht deshalb darin, die Grundlagen der von Beck aufgestellten Druckgleichung zu erläutern, ihre korrekte Form abzuleiten und ihre Anwendung zu demonstrieren.

## 2 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 damit einhergehende Änderung des Flüssigkeitsspiegels durch Masseabnahme der Flüssigkeit soll hier vernachlässigt werden.

Arzneimittel als wässrige Lösungen kleiner Moleküle, z.B. isotonische Kochsalzlösung, enthalten gelöste Stoffe nur in sehr geringen Konzentrationen. Große Moleküle, z.B. Proteine als Wirkstoffe oder polymere Gerüstbildner in Gelen, bewirken auch bei hohen Konzentrationen nur eine sehr geringe Erniedrigung des

Dampfdrucks. Daher wird die flüssige Phase zur Vereinfachung wie reines Wasser betrachtet.

Das Volumen des gesamten Innenraums 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).

$$V = V_g + V_f$$

Der Anteil des Kopfraumvolumens am Gesamtvolumen beträgt  $y = V_g/V$  und der Anteil des Produktraumes (Füllgrad) entspricht:

$$1 - y = V_f/V$$

Der Anfangszustand (Index 1) wird durch die Temperatur  $T_1$ , den Druck  $p_1$  und den Volumenanteil  $y_1$  festgelegt. Die Erwärmung des Behältnisses soll so langsam erfolgen, dass bei jedem neuen Zustand sich ein thermodynamisches Gleichgewicht (Index 2) ausbildet. Insbesondere sollen instationäre Wärmeleitungs- und Wärmespeicherungseffekte vernachlässigt werden. Sind  $y_1$  und  $y_2$  bekannt, kann die Änderung des Volumenanteils mit Hilfe eines so genannten Kompressionsfaktors  $f_y$  ausgedrückt werden:

$$f_y = \frac{y_1}{y_2} \quad (1)$$

Die folgenden Effekte bewirken eine Druckerhöhung im Behältnis:

1. Das Behältnis dehnt sich bei der Temperaturerhöhung aus und sein Volumen nimmt von  $V_1$  auf  $V_2$  zu. Dadurch wird der Druck geringfügig abnehmen.
2. Ein Teil der Flüssigkeit verdampft, bis ein neuer Sättigungszustand erreicht ist. Der Partialdruck des Wasserdampfs steigt

auf den Wert des Sättigungsdampfdrucks  $p_{DS,2}$ .

3. Der Partialdruck der Luft nimmt gemäß dem idealen Gasgesetz mit der Temperatur zu.
4. Die Flüssigkeitsphase dehnt sich infolge der Temperaturänderung aus, d.h. der Flüssigkeitsspiegel steigt und komprimiert im Gegenzug die Gasphase ( $y_2 < y_1$ ). Die Flüssigkeit selbst wird als inkompressibel angenommen, d.h. die Kompression des Wassers infolge des Druckanstiegs kann im Gegensatz zur Gasphase vernachlässigt werden.
5. Ein Teil der Luft, die im Ausgangszustand in der Flüssigkeit gelöst waren, werden bei steigender Temperatur aufgrund der sinkenden Löslichkeit in den Kopfraum ausgasen und damit einen weiteren Beitrag zur Druckerhöhung im Behältnis leisten. Ab einem bestimmten Partialdruck der Luft kehrt sich dieser Effekt um und die Luft wird mit steigendem Druck wieder in der Flüssigkeit gelöst.

## 3 Ausdehnung des Behältnisses

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

$$V = \frac{\pi}{4} D^2 L,$$

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

$$\frac{dV}{V} = 2 \cdot \frac{dD}{D} + \frac{dL}{L}$$

Das Gesetz der linearen Ausdehnung lautet wie folgt:

$$\frac{dD}{D} = \frac{dL}{L} = \alpha dT$$

Damit erhalten wir für die relative Volumenvergrößerung:

$$\frac{dV}{V} = 3\alpha dT$$

Bei einer endlichen Temperaturerhöhung  $dT = T_2 - T_1$  erhalten wir

$$dV_1 = 3\alpha dT V_1 \quad (2)$$

$$V_2 = V_1 + dV_1$$

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

wobei der lineare Ausdehnungskoeffizient  $\alpha$  hier als konstant angenommen wird.

Mit dem Volumen des Behältnisses vor und nach der Zustandsänderung soll hier der Kompressionsfaktor  $f_\alpha$  definiert werden.

$$f_\alpha = \frac{V_1}{V_2} \quad (3)$$

## 4 Der Druck in der Gasphase

Der Gesamtdruck in der Gasphase ist nach dem Gesetz von Dalton gleich der Summe der Partialdrücke. Die Luft ist gesättigt, so dass der Partialdruck des Wasserdampfs dem Sättigungsdampfdruck entspricht.

$$p_1 = p_{L,g,1} + p_{W,g,1} = p_{L,g,1} + p_{DS,1}$$

$$p_2 = p_{L,g,2} + p_{W,g,2} = p_{L,g,2} + p_{DS,2}$$

Der Partialdruck der Luft wird nun mit dem Gesamtdruck und dem Sättigungsdampfdruck

ausgedrückt.

$$p_{L,g,1} = p_1 - p_{DS,1}$$

$$p_{L,g,2} = p_2 - p_{DS,2}$$

Der unbekannte Partialdruck der Luft im Zustand 2 kann wegen  $p/T = \text{konstant}$  leicht ermittelt werden.

$$p_{L,g,2} = p_{L,g,1} \frac{T_2}{T_1} = (p_1 - p_{DS,1}) \frac{T_2}{T_1}$$

Somit erhält man den Druck bei einer isochoren Zustandsänderung mit einem konstanten Volumen und ohne Änderung der Massen in der Gasphase.

$$p_2 = (p_1 - p_{DS,1}) \frac{T_2}{T_1} + p_{DS,2}$$

An dieser Stelle soll als Hilfsgröße der thermische Kompressionsfaktor  $f_T$  eingeführt werden, welcher dimensionslos den Temperatureinfluss ausdrückt.

$$f_T = \frac{T_2}{T_1} \quad (4)$$

## 5 Dampfdruck und Dichte von Wasser

### 5.1 Sättigungsdampfdruck des Wassers

Nach der Internationalen Wasserdampf Tafel von 1997 [1] wird der Sättigungsdampfdruck  $p_{DS}$  in der Einheit MPa wie folgt berechnet:

$$\frac{p_{DS}}{p^*} = \left[ \frac{2C}{-B + \sqrt{B^2 - 4AC}} \right]^4$$

mit  $p^* = 1$  MPa, eine Hilfsgröße zur Erzeugung einer dimensionslosen Druckgröße. Die anderen Hilfsgrößen haben die folgende Be-

Tab. 1: Konstanten  $n_j$  gemäß IAPWS [1]

$n$	Wert
0	+1
1	+0,11670521452767 · 10 <sup>4</sup>
2	-0,72421316703206 · 10 <sup>6</sup>
3	-0,17073846940092 · 10 <sup>2</sup>
4	+0,12020824702470 · 10 <sup>5</sup>
5	-0,32325550322333 · 10 <sup>7</sup>
6	+0,14915108613530 · 10 <sup>2</sup>
7	-0,48232657361591 · 10 <sup>4</sup>
8	+0,40511340542057 · 10 <sup>6</sup>
9	-0,23855557567849
10	+0,65017534844798 · 10 <sup>3</sup>

deutung:

$$A = n_0\vartheta^2 + n_1\vartheta + n_2$$

$$B = n_3\vartheta^2 + n_4\vartheta + n_5$$

$$C = n_6\vartheta^2 + n_7\vartheta + n_8$$

und die darin verwendete dimensionslose Temperatur  $\vartheta$  wird wie folgt definiert:

$$\vartheta = \frac{T_s}{T^*} + \frac{n_9}{\frac{T_s}{T^*} + n_{10}}$$

mit  $T_s$  = thermodynamische Temperatur am Sättigungspunkt und  $T^* = 1$  K, einer Hilfsgröße zur Erzeugung einer dimensionslosen Temperatur. Die verwendeten Konstanten  $n_j$  sind in Tab. 1 aufgelistet.

## 5.2 Die Dichte des flüssigen Wassers

Bei Temperaturerhöhung dehnt sich flüssiges Wasser aus und seine Dichte nimmt ab, was zum Druckanstieg im Behältnis führt. Die Dichte im Sättigungszustand kann gemäß dem Stoffdatenblatt 11 der PTB [9] wie folgt mit den Konstanten aus Tab. 2 berechnet werden.

$$\varrho_r = 1 + \sum_{i=2}^6 A_i(1 - T_r)^{a_i}$$

Tab. 2: Konstanten  $A_i$  und  $a_i$  gemäß [9]

$i$	$A_i$	$a_i$
1	+1,99274064	1/3
2	+1,09965342	2/3
3	-5,10839303 · 10 <sup>-1</sup>	5/3
4	-1,75493479	16/3
5	-4,55170352 · 10 <sup>1</sup>	43/3
6	-6,74694450 · 10 <sup>5</sup>	110/3

mit  $T_r$  = reduzierte Temperatur und  $\varrho_r$  = reduzierte Dichte. Die reduzierten Größen sind mit Hilfe der kritischen Größen  $T_c$  und  $\varrho_c$  wie folgt definiert:

$$T_r = T/T_c \text{ mit } T_c = 647,096 \text{ K}$$

$$\varrho_r = \varrho/\varrho_c \text{ mit } \varrho_c = 322 \text{ kg/m}^3$$

Die so berechnete Dichte  $\varrho$  geht später in die temperaturabhängige Massenbilanz des Wassers als  $\varrho_{w,f}$  ein.

## 6 Löslichkeit von Luft in Wasser

### 6.1 Spezifische Gaskonstanten

Für die spätere Ableitung der Druckgleichung und ihrer Berechnung werden die Molmassen und die spezifischen Gaskonstanten der Luft und des Wassers benötigt. Die Molmassen der Luft und des Wassers weisen nach IUPAC-97 [6] folgende Werte auf:

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

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

Die molare Gaskonstante wird nach CODATA 2018 [8] mit  $R_m = 8,314472 \text{ J/molK}$  angegeben. Damit können die spezifischen Gaskonstanten der Luft und des Wassers ermittelt werden:

$$R_L = R_m/M_L = 287,072196 \text{ J/(kgK)}$$

$$R_w = R_m/M_w = 461,523918 \text{ J/(kgK)}$$

## 6.2 Gesetz von Henry

In ideal verdünnten Lösungen gilt das Gesetz von Henry, das auf die Materialpaarung Luft-Wasser angewendet wie folgt lautet: der Molenbruch  $x_{L,h}$  (Index h für gelöst) der im Wasser gelösten Luft ist proportional dem Partialdruck  $p_{L,g}$ , den die Luft oberhalb des Wasserspiegels ausübt.

$$p_{L,g} = H x_{L,h}$$

Die Proportionalitätskonstante H wird Henry-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:

$$x_{L,h} = n_{L,h}/(n_{L,h} + n_W) \quad (5)$$

mit  $n_{L,h}$  = Stoffmenge der Luft in mol, die im Wasser gelöst ist, und  $n_W$  = 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. 5 wie folgt vereinfachen:

$$x_{L,h} \approx \frac{n_{L,h}}{n_W} \quad \text{wegen } n_{L,h} \ll n_W$$

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

$$n_{L,h} = \frac{n_W p_{L,g}}{H} \quad (6)$$

Für die spätere Massenbilanz ersetzen wir in Gl. 6 die Stoffmengen durch die Massen mit

Hilfe der folgenden Gleichungen:

$$m_{L,h} = n_{L,h} M_L$$

$$m_W = n_{W,f} M_W$$

und damit den Ausdruck für die Masse der gelösten Luft:

$$\begin{aligned} m_{L,h} &= m_W \frac{M_L}{M_W} p_{L,g} \frac{1}{H} \\ &= \rho_W (1 - y) V \frac{M_L}{M_W} (p - p_{DS}) \frac{1}{H} \end{aligned}$$

## 6.3 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, desto weniger Luft kann im Wasser gelöst werden. Bei sehr hohen Drücken ist H auch abhängig vom Druck. Diese Druckabhängigkeit kann bei den hier in Frage stehenden Drücken vernachlässigt werden.

In *Dorsey* [5] (Table 232/III, p.: 539) wurden die Werte für  $1/H$  im Temperaturbereich  $0 \text{ }^\circ\text{C} \leq t \leq 100 \text{ }^\circ\text{C}$  tabelliert. Die Werte wurden mit der Einheit  $10^{-9} / \text{mm Hg}$  angegeben. Daraus wurde hier 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.

## 6.4 Beispiel

Bei  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  findet man in der *Dorsey*-Tafel den Wert:  $1/H = 19,82 \cdot 10^{-9} / \text{mm Hg}$ . Die Umrech-

nung in die SI-Einheit lautet wie folgt:

$$\begin{aligned} 1/H &= 19,82 \frac{10^{-9} \text{ 760 mmHg}}{\text{mmHg } 101,325 \text{ Pa}} \\ &= 1,4866 \cdot 10^{-10} 1/\text{Pa} \end{aligned}$$

Damit erhalten wir bei 20 °C die Henry-Konstante mit  $H_{20} = 6,7267 \cdot 10^9 \text{ Pa} = 6,6387 \cdot 10^4 \text{ atm}$ .

Bei Beck [3] findet man die folgende Formulierung der Henry-Konstante

$$\frac{H}{H_{20}} = 1,627 - \frac{223}{T} \exp \left[ - \left( \frac{T - 273,2}{45} \right)^2 \right], \quad (7)$$

wobei  $H_{20}$  den Wert von  $6,64 \cdot 10^4 \text{ atm}$  annimmt, also in guter Übereinstimmung mit dem Tafelwert von Dorsey steht. Die Temperatur  $T$  wird gemäß [3] in Gl. 7 in K eingesetzt, um  $H$  in atm zu erhalten. Die Gleichung von Beck liefert für  $t > 20 \text{ °C}$  gute Näherungswerte im Vergleich zu den Tafelwerten von Dorsey. Unterhalb von 20 °C ist die Approximationsgleichung von Beck zu ungenau. Deshalb wurde hier eine eigene Approximationsgleichung (Gl. 8) für die Temperaturabhängigkeit der Henry-Konstante entwickelt, um in der Wahl des Bezugspunktes frei zu bleiben und eine höhere Genauigkeit zu erhalten. Die Konstanten  $b_k$  sind in Tab. 3 aufgelistet.

$$\frac{H_0}{H} = \exp \left[ - \left( \frac{t}{65} \right)^2 \right] - \sum_{k=0}^5 b_k \cdot t^k \quad (8)$$

Die Gl. 8 ist im Bereich  $0 \text{ °C} \leq t \leq 140 \text{ °C}$  gültig mit  $H_0 = H_{t=0 \text{ °C}} = 4,3698 \cdot 10^9 \text{ Pa}$  bzw.  $= 4,3698 \cdot 10^4 \text{ atm}$ .

Zur Abstraktion des Einflusses der Löslichkeit soll wieder ein Kompressionsfaktor eingeführt werden. Die Formulierung des Kompressionsfaktors  $f_H$  (siehe Gl. 29) setzt die Umstellung

Tab. 3: Konstanten der Approximationsgleichung 8

b	Wert
0	$-6,934514 \cdot 10^{-4}$
1	$+2,646664 \cdot 10^{-2}$
2	$-8,243526 \cdot 10^{-4}$
3	$+8,391110 \cdot 10^{-6}$
4	$-3,712096 \cdot 10^{-8}$
5	$-6,131799 \cdot 10^{-11}$

der Massenbilanzen voraus, welche im nächsten Abschnitt vorgenommen werden.

## 7 Die Druckgleichung

### 7.1 Vorgehensweise

Ziel ist es, einen expliziten Ausdruck für die Berechnung des Drucks  $p_2$  aufzustellen. Die Entwicklung der Druckgleichung erfolgt in vier Schritten:

1. Aufstellung der Massenbilanz des Wassers und Umstellung nach dem Volumenanteil  $y_2$  der Gasphase infolge der Temperaturänderung von  $T_1$  nach  $T_2$ ,
2. Aufstellung der Massenbilanz der Luft für beide Zustände,
3. Kombination der Massenbilanzen zur Formulierung einer impliziten Gleichung (Gl. 26) für den Druck  $p_2$ ,
4. Umstellung in einen expliziten Ausdruck für den Druck  $p_2$  (Gl. 28).

### 7.2 Bilanz der Wassermassen

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

$$m_{w,f} + m_{w,g} \Big|_1 = m_{w,f} + m_{w,g} \Big|_2 \quad (9)$$

Die Masse des flüssigen Wassers ohne gelöste Bestandteile im Zustand 1 wird beschrieben durch

$$m_{w,f,1} = \rho_{w,f,1} V_{w,f,1} = \rho_{w,f,1} (1 - y_1) V_1 \quad (10)$$

und die Masse des flüssigen Wassers im Zustand 2 entsprechend mit

$$m_{w,f,2} = \rho_{w,f,2} V_{f,2} = \rho_{w,f,2} (1 - y_2) V_2. \quad (11)$$

Zur besseren Übersicht soll der Index „D“ für den gasförmigen Wasserdampf den Index „w,g“ sowie der Index „W“ für das flüssige Wasser den Index „w,f“ ab jetzt ersetzen. Die Masse des Wasserdampfs im Zustand 1 wird beschrieben durch

$$\begin{aligned} m_{D,1} &= \rho_{D,1} V_{g,1} = \rho_{D,1} y_1 V_1 \quad (12) \\ &= \frac{p_{DS,1}}{R_D T_1} y_1 V_1 \end{aligned}$$

und die Masse des Wasserdampfs im Zustand 2 entsprechend mit

$$\begin{aligned} m_{D,2} &= \rho_{D,2} V_{g,2} = \rho_{D,2} y_2 V_2 \quad (13) \\ &= \frac{p_{DS,2}}{R_D T_2} y_2 V_2. \end{aligned}$$

Werden die Gleichungen 10 bis 13 in Gl. 9 eingesetzt, ergibt sich für den Volumenanteil des Kopfraums im Zustand 2 der folgende Zusammenhang:

$$y_2 = \frac{1 - \frac{\rho_{w,1}}{\rho_{w,2}} \left[ 1 - y_1 \left( 1 - \frac{\rho_{D,1}}{\rho_{w,1}} \right) \right] \frac{V_1}{V_2}}{1 - \frac{\rho_{D,2}}{\rho_{w,2}}} \quad (14)$$

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

$$\frac{\rho_D}{\rho_W} \Big|_1 \text{ bzw. } \frac{\rho_D}{\rho_W} \Big|_2 \ll 1 \quad (15)$$

und die Gl. 14 kann vereinfacht werden:

$$y_2 \cong 1 - \frac{\rho_{w,1}}{\rho_{w,2}} (1 - y_1) \frac{V_1}{V_2}. \quad (16)$$

Wird nun die Volumenausdehnung des Behältnisses gemäß Gl. 2 berücksichtigt, kann die Gl. 16 wie folgt geschrieben werden:

$$y_2 \cong \frac{\rho_{w,1}}{\rho_{w,2}} \left[ \frac{1 - y_1}{1 + 3\alpha(T_2 - T_1)} \right] \quad (17)$$

### 7.3 Bilanz der Luftmassen

Die Masse der Luft im Kopfraum und die im Wasser gelöste Luftmasse muss vor und nach der Zustandsänderung ebenfalls gleich sein.

$$m_{L,g} + m_{L,h} \Big|_1 = m_{L,g} + m_{L,h} \Big|_2 \quad (18)$$

Die Masse des Luftanteils in der Gasphase des Kopfraums im Zustand 1 wird beschrieben mit

$$m_{L,g,1} = \rho_{L,g,1} y_1 V_1. \quad (19)$$

Gleichzeitig gilt mit der idealen Gasgleichung  $pV = mRT$  bzw.  $\rho_{L,g,1} = p_{L,g,1} / (R_L T_1)$

$$\begin{aligned} m_{L,g,1} &= \frac{p_{L,1}}{R_L T_1} y_1 V_1 \quad (20) \\ &= \frac{p_{L,1} M_L}{R_M T_1} y_1 V_1 \end{aligned}$$

bzw.

$$m_{L,g,1} = (p_1 - p_{DS,1}) \frac{M_L}{R_M T_1} y_1 V_1 \quad (21)$$

und im Zustand 2 gilt dementsprechend

$$m_{L,g,2} = \rho_{L,2} y_2 V_2 \quad (22)$$

$$\frac{p_{L,2}}{R_L T_2} y_2 V_2 = (p_2 - p_{DS,2}) \frac{M_L y_2 V_2}{R_M T_2}. \quad (23)$$

Für die Masse der Luft, welche in der Flüssigkeit gelöst ist, gilt dann

$$m_{L,f,1} = \varrho_{w,1}(1-y_1)V_1(p_1 - p_{DS,1}) \frac{M_L}{M_W} \frac{1}{H_1} \quad (24)$$

und

$$m_{L,f,2} = \varrho_{w,2}(1-y_2)V_2(p_2 - p_{DS,2}) \frac{M_L}{M_W} \frac{1}{H_2}. \quad (25)$$

## 7.4 Implizite Gleichung nach Beck

Die Gleichungen 20 bis 25 werden jetzt in die Bilanzgleichung 18 eingesetzt. Es ergibt sich ein impliziter Ausdruck für den Druck  $p_2$ .

$$\frac{p_2 - p_{DS,2}}{p_1 - p_{DS,1}} = \frac{\frac{y_1}{R_m T_1} + \varrho_{w,1} \frac{(1-y_1)}{M_W H_1}}{\frac{y_2}{R_m T_2} + \varrho_{w,2} \frac{(1-y_2)}{M_W H_2}} \frac{V_1}{V_2} \quad (26)$$

Durch Umstellung ergibt sich die von *Beck* veröffentlichte Gleichung, die nach der Einarbeitung aller von ihm mitgeteilten und weiteren anderen Korrekturen wie folgt lautet:

$$\frac{p_2 - p_{DS,2}}{p_1 - p_{DS,1}} = \frac{1 + \frac{y_1}{1-y_1} \frac{M_W H_1}{\varrho_{w,1} R_m T_1}}{\frac{M_W H_1}{\varrho_{w,1} R_m T_2} \left[ \frac{1+3\alpha(T_2-T_1)}{1-y_1} - \frac{\varrho_{w,1}}{\varrho_{w,2}} \right] + \frac{H_1}{H_2}} \quad (27)$$

In diesem Ausdruck ist der Volumenanteil  $y_2$  gemäß Gl. 17 vollständig eingearbeitet, so dass auf der rechten Seite von Gl. 27 nur noch bekannte, vorgegebene bzw. berechenbare Größen erscheinen.

## 7.5 Explizite Gleichung für den Druck

Durch Verzicht auf die Einarbeitung von Gl. 17, jedoch mit Hilfe der Einführung des Terms  $f_H$ , welcher  $y_2$  ergibt sich  $p_2$  wie folgt:

$$p_2 = p_{DS,2} + (p_1 - p_{DS,1}) \frac{V_1 T_2 y_1}{V_2 T_1 y_2} f_H \quad (28)$$

Der Term  $f_H$  soll dabei als Kompressionsfaktor der Löslichkeit interpretiert werden.

$$f_H = \frac{1 + \frac{1-y_1}{y_1} \frac{\varrho_{w,1} R_m T_1}{M_W} \frac{1}{H_1}}{1 + \frac{1-y_2}{y_2} \frac{\varrho_{w,2} R_m T_2}{M_W} \frac{1}{H_2}} \quad (29)$$

Weiter werden alle durch Umstellung isolierten Verhältnisse der Volumenausdehnung, der Temperaturerhöhung und des Kopfraumvolumenanteils durch ihren entsprechenden Kompressionsfaktor ersetzt. Durch geeignete Umstellung erhält man die folgende Gleichung:

$$p_2 = p_{DS,2} + (p_1 - p_{DS,1}) f_\alpha f_T f_y f_H \quad (30)$$

Es soll angemerkt werden, dass diese Gleichung identische Werte wie die Gl. 27 von Beck liefert. Der Vorteil der Gl. 30 besteht darin, dass die Kompressionsmechanismen mit Hilfe ihrer Kompressionsfaktoren dimensionslos ausgedrückt werden können, was im nächsten Abschnitt erläutert werden soll.

## 8 Quantifizierung der Einflüsse

### 8.1 Kompressionsfaktoren

Die bisher abgeleiteten Kompressionsfaktoren Gl. 1, Gl. 3, Gl. 4 und Gl. 29 lassen sich nun zu einem dimensionslosen Gesamtkompressionsfaktor  $f_{ges}$  zusammenfassen.

$$f_{ges} = f_\alpha f_T f_y f_H$$

Die Druckgleichung 30 vereinfacht sich dann weiter zu:

$$p_2 = p_{DS,2} + (p_1 - p_{DS,1}) f_{ges} \quad (31)$$

$$= p_{DS,2} + p_{L,1} f_{ges}$$

Der Enddruck  $p_2$  im Behältnis steigt bis zum Sättigungsdampfdruck  $p_{DS,2}$  bei der Endtem-

peratur  $Z_2$  plus dem Partialdruck  $p_{L,1}$  der Luft im Kopfraum bei Anfangstemperatur multipliziert mit dem Kompressionsfaktor  $f_{ges}$ .

## 8.2 Einfluss der Wärmeausdehnung des Behältnisses

Mit dem Kompressionsfaktor  $f_V$  aus Gl. 3 können wir den Einfluss der Wärmeausdehnung des Behältnisses auf den Druck als Verhältnis der Volumina im Zustand 1 zu Zustand 2 beschreiben. Aus  $T_2 > T_1$  folgt  $V_1/V_2 < 1$ , d.h. die Wärmeausdehnung des Behältnisses wirkt druckentlastend. Dieser Effekt ist stark abhängig von der Wahl des Behältnismaterials. In Abb. 1 ist  $f_\alpha$  als Funktion der Temperatur für die Werkstoffe Glas und High-Density Polyethylen (HD-PE) aufgetragen. Bei Annahme eines linearen Ausdehnungskoeffizienten von  $\alpha = 5 \cdot 10^{-6} \text{ 1/K}$  für Glas und  $\alpha = 159 \cdot 10^{-6} \text{ 1/K}$  für HD-PE beträgt der Kompressionsfaktor  $f_\alpha = 0,995$  bzw.  $f_\alpha = 0,955$ . Die Glasbehältnisse verhalten sich nahezu wie starre Körper, während bei Behältnissen aus HD-PE eine Ausdehnung von fast 5 % erfahren.

## 8.3 Einfluss der Erwärmung

Der zweite Kompressionsfaktor  $f_T$  ergibt sich aus dem Verhältnis der absoluten Temperaturen vor und nach der Zustandsänderung (siehe Gl. 4). Herrscht eine Raumtemperatur von  $20 \text{ °C}$  während der Abfüllung, so erhält man  $f_T = 1,34$ . Die Erwärmung allein bewirkt eine Druckerhöhung um ca. 35 %. Aus der Abb. 2 kann dieser Wert für andere Abfülltemperaturen bezogen auf eine Sterilisationstemperatur von  $121 \text{ °C}$  entnommen werden.

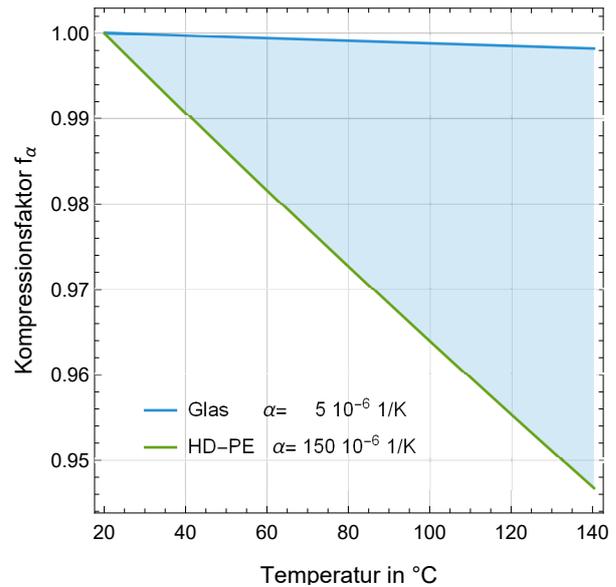


Abb. 1: Druckentlastung infolge der Ausdehnung des Behältnisses

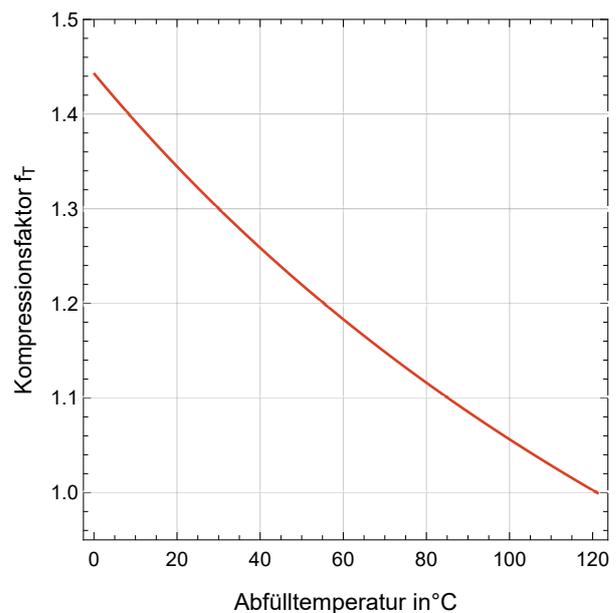


Abb. 2: Kompressionsfaktor  $f_T$  in Abhängigkeit von der Abfülltemperatur

## 8.4 Einfluss des Kopfraums

Der dritte Faktor  $f_y$  (siehe Gl. 1) repräsentiert die Verringerung des Kopfraums und ist der einflussreichste. Die Abb. 3 veranschaulicht die Verkleinerung des Kopfraumvolumenanteils  $y$  als Funktion der Temperatur. Für den Werkstoff

Glas erkennt man, dass ein anfänglicher Kopfraumanteil von 10 % bei Erreichen der Sterilisationstemperatur auf ca. 5 % komprimiert wird. Dementsprechend beträgt der Kompressionsfaktor  $f_y = 2,1$  (Abb. 4), d.h. dass sich der Innendruck verdoppelt. Wird der Volumenanteil

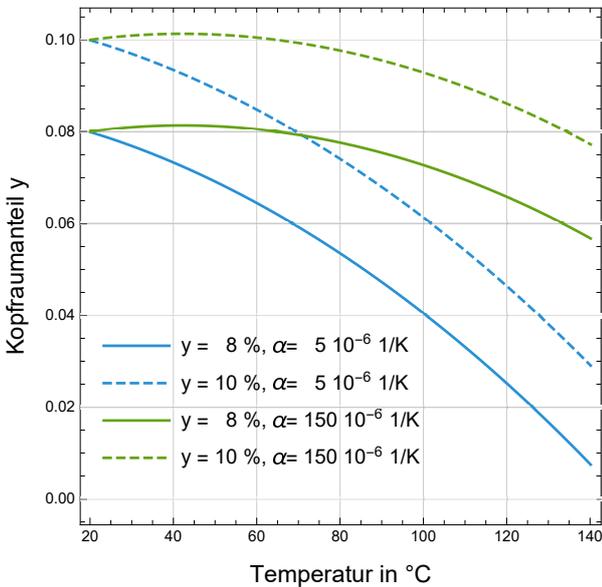


Abb. 3: Verringerung des Kopfraumvolumenanteils

des Kopfraums auf 8 % herabgesetzt, steigt der Kompressionsfaktor auf  $f_y = 2,9$ , d.h. der Innendruck verdreifacht sich. Betrachtet man dagegen HD-PE als Behältnismaterial, so fällt die Druckerhöhung deutlich niedriger aus (siehe Abb. 3 und 4).

### 8.5 Einfluss der Löslichkeit der Luft

In Abb. 5 ist der Faktor  $f_H$  als Funktion der Temperatur dargestellt. Es wird wieder beispielhaft ein Kopfraumanteil von 8 % oder 10 % angenommen. Zu Anfang wird die im Wasser gelöste Luft noch ausgetrieben und bewirkt damit eine geringfügige Druckerhöhung mit einem Maximum bei ca. 40 °C. Steigt die Temperatur über 60 °C, wird der Partialdruck der Luft so groß, dass die Luft wieder in das Wasser eingetrieben wird und damit eine Druckent-

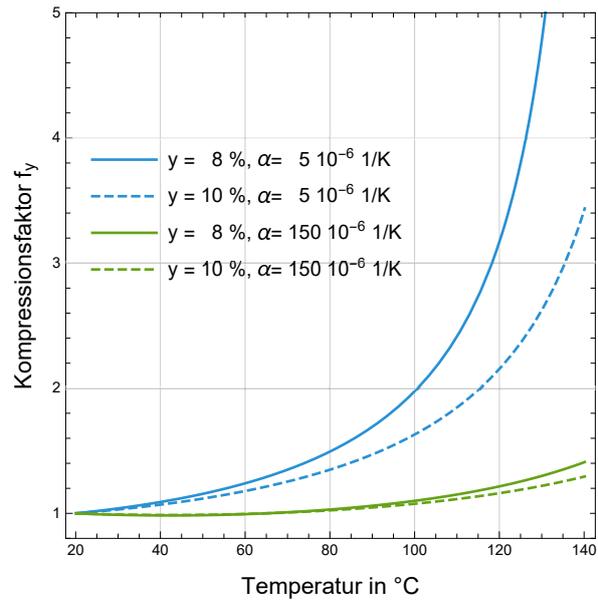


Abb. 4: Kompressionsfaktor des Kopfraumvolumenanteils  $f_y$

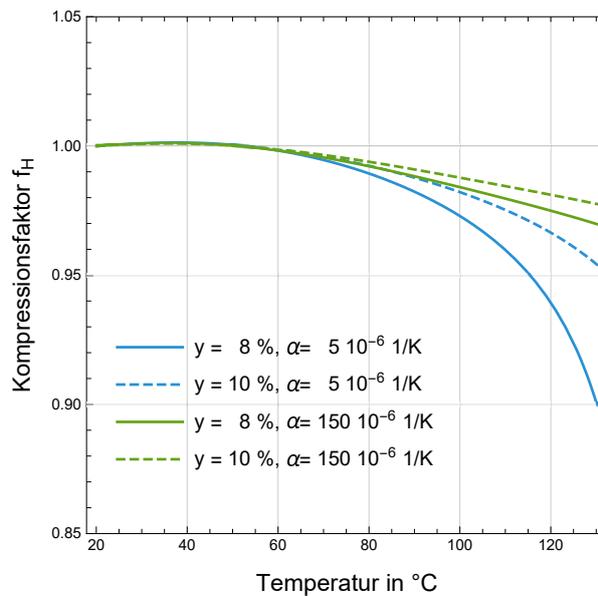


Abb. 5: Kompressionsfaktor der Löslichkeit von Luft in Wasser

lastung im Behältnis bewirkt. Der Einfluss auf den Druck ist jedoch insgesamt gering, wie der Vergleich mit und ohne Gaslöslichkeit für einen Kopfraumanteil von 8 % oder 10 % in Abb. 6 zeigt.

Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Luft in der relativ kurzen Aufheizphase tatsäch-

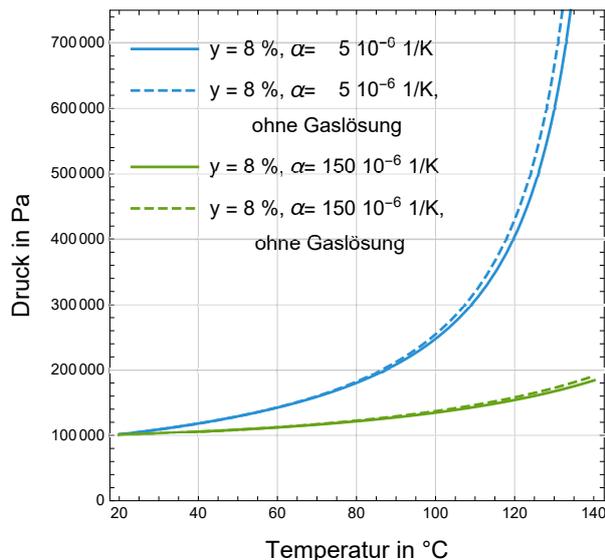


Abb. 6: Druckentlastung als Folge der Löslichkeit von Luft in Wasser

lich gelöst wird, d.h. ein thermodynamisches Gleichgewicht erreicht wird, wie die Gl. 29 dies voraussetzt. Bei großvolumigen Behältnissen, z.B. Röntgenkontrastmitteln in Flaschen, besteht eine gewisse Distanz zwischen Außenfläche und dem Kern der Flüssigkeit auf Grund der Wärmeleitung. Der Temperaturgradient resultiert in einer Konvektionsbewegung der Flüssigkeit, wodurch die Grenze zur Gasphase häufig erneuert wird und die Diffusion der Luft in die flüssige Phase begünstigt wird. Bei kleinvolumigen Behältnissen, z.B. Injektionslösungen in Fertigspritzen, ist der Temperaturgradient kleiner und die resultierende Konvektion entsprechend schwächer. Daher ist ein langsamerer Lösungsvorgang der Luft zu erwarten, d.h. ein Gleichgewicht wird verzögert erreicht.

## 8.6 Der Stützdruck

Der Druck im Behältnis wird nun unter Berücksichtigung der vorgestellten Druckmechanismen ermittelt. In der Abb. 7 ist der absolute Druck im Behältnis als Funktion der Tempera-

tur für Glas und HD-PE dargestellt. Es wurde wieder von einem Kopfraumvolumenanteil von 8 % ausgegangen, jeweils mit und ohne Berücksichtigung der Löslichkeit der Luft im Wasser. Ist das Behältnis aus Glas, so herrscht bei einem Kopfraumanteil 8 % im Inneren bei 121 °C ohne Berücksichtigung der Gaslöslichkeit ein Druck von ca. 4,2 bar und mit Berücksichtigung der Löslichkeit 4,0 bar.

*Stützdruck für Glasbehältnis ohne Gaslöslichkeit*

$$\begin{aligned} p_{st}(y_1 = 0,08) &= p_2 - p_{DS}(121^\circ C) \\ &= 4,2 - 2,0 = 2,2 \text{ bar} \end{aligned}$$

*Stützdruck für Glasbehältnis mit Gaslöslichkeit*

$$\begin{aligned} p_{st}(y_1 = 0,08) &= p_2 - p_{DS}(121^\circ C) \\ &= 4,0 - 2,0 = 2,0 \text{ bar} \end{aligned}$$

Der Unterschied zwischen den beiden Fällen beträgt nur 0,2 bar. Wegen der Unsicherheit der Gleichgewichtseinstellung bezüglich der Gaslöslichkeit in der Aufheizphase sollte der größere Wert von  $p_2 = 4,2$  bar bei der Festlegung des Stützdrucks berücksichtigt werden. Für HD-PE würde dagegen schon ein Stützdruck von ca. 0,6 bar genügen (Abb. 7), wobei die Gaslöslichkeit wegen des geringen Drucks kaum eine Rolle spielt.

Die Abb. 8 soll dies mit Hilfe des Gesamtkompressionsfaktors als Funktion von Temperatur und Kopfraumanteil verdeutlichen. Der Temperaturbereich wurde von 115 °C bis 125 °C gewählt, der Kopfraum zwischen 6 % bis 10 % variiert. Es ist gut zu erkennen, dass der Gesamtkompressionsfaktor bei Glas enorme Werte bei kleinem Kopfraum annimmt. Die damit einhergehende Druckerhöhung führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Platzen der Behältnis-

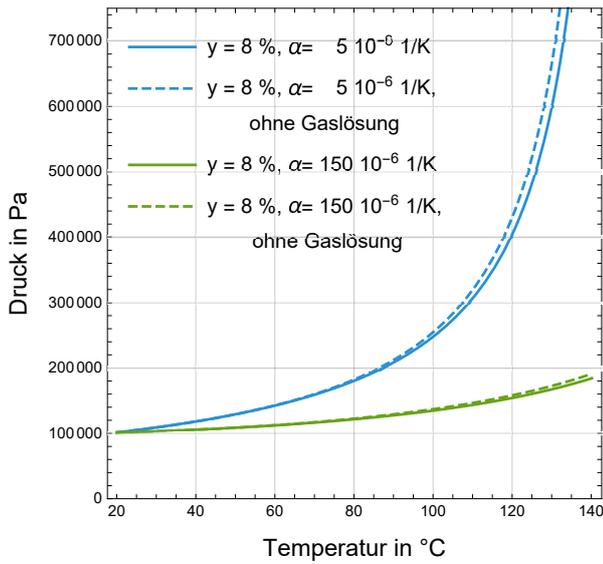


Abb. 7: Druckverlauf während der Sterilisation mit Kopfvolumenanteil 8 %, mit und ohne Gaslösung für Glas und HD-PE

se bzw. zum Verschieben der Stopfen von Spritzen. Anhand der deutlich flacheren Fläche für HD-PE wird deutlich, dass durch eine geeignete Wahl des Kopfraumanteils die Druckerhöhung bei der Sterilisation gut beherrschbar ist. Mit Hilfe der Abbildung 9 ist es schließlich

möglich, die geeignete Kombination von Stützdruck und Kopfraumvolumenanteil für die vorgestellten Materialien Glas und HD-PE zu wählen.

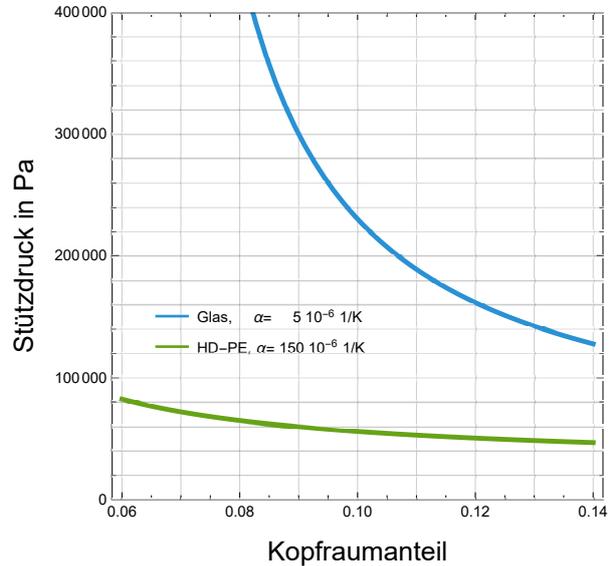


Abb. 9: Stützdruck in Abhängigkeit vom Kopfraumvolumenanteil für Glas und HD-PE

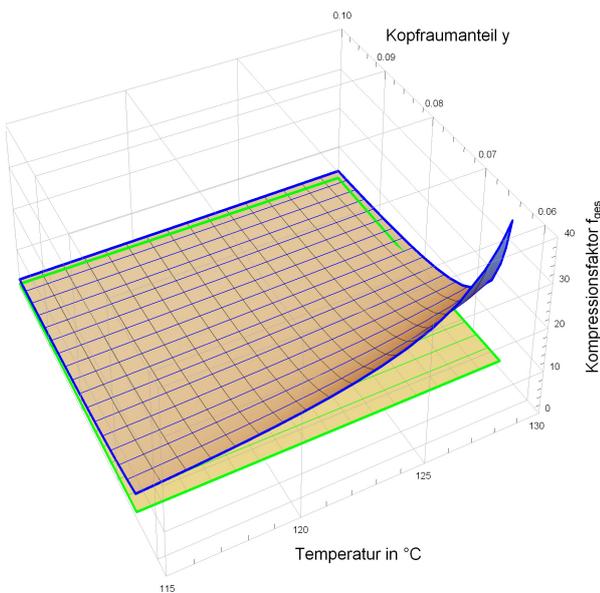


Abb. 8: Gesamt-Kompressionsfaktor für Glas (blaues Gitternetz) und HD-PE (grün)

## 9 Zusammenfassung

Die Zunahme des Druckes in geschlossenen Behältern während der Sterilisation durch Hitze kann auf vier von der Temperatur abhängige Kompressionsfaktoren abstrahiert werden, wobei die Reihenfolge die Stärke des Einflusses wiedergibt:

- $f_y$  Wahl des Kopfraumanteils
- $f_T$  Zustandsänderung durch Erwärmung
- $f_\alpha$  Volumenänderung des Behälters
- $f_H$  Löslichkeit von Luft in Wasser

Die Kompressionsfaktoren  $f_y$  und  $f_T$  bilden die Grundlage für die Wahl der Prozessparameter. Entscheidend ist die Temperaturdifferenz während der Abfüllung und der Sterilisation. Je kleiner diese Differenz ausfällt, umso kleiner wird auch die Druckdifferenz zwischen dem Inneren des Behältnisses und der Sterilisationskammer. Wenn der Stützdruck aus technischen Randbedingungen rechnerisch zu hoch wird, muss der Kopfraum vergrößert werden. Gleiches gilt für die Verhinderung der Stopfbewegung. Die Anpassung des Kopfraumanteils stellt daher die technisch einfachste Lösung dar.

Der Kompressionsfaktor  $f_\alpha$  ermöglicht es, das Material des Primärpackmittels zu berücksichtigen. Im Rahmen der Arzneimittelentwicklung kann damit das Primärpackmittel zugunsten von Materialien mit hohen thermischen Ausdehnungskoeffizienten gewählt werden, sofern diese keine Wechselwirkungen mit den Komponenten des Arzneimittels zeigen. Die Längenänderungen des Behälters bewirken eine Druckentlastung im Behälter während der Sterilisation und sind zu bevorzugen. Sind Behältnisse aus Glas erforderlich, muss der Prozess anhand der oben genannten Faktoren gestaltet werden.

Der Kompressionsfaktor  $f_H$  zeigt grundsätzlich, dass eine Druckentlastung stattfindet, weil der steigende Partialdruck der Luft bewirkt, dass sich mehr Luft im Wasser löst. Dieser Diffusionsvorgang ist jedoch zeitabhängig, so dass das den Berechnungen zugrunde gelegte thermodynamische Gleichgewicht nur eine grobe Annahme ist. Wahrscheinlicher ist, dass dieses Gleichgewicht während des Sterilisationsprozesses nicht erreicht wird. Zusammen mit der Tatsache, dass dieser Einfluss quantitativ im Vergleich zu den anderen Kompressionsfaktoren kaum ins Gewicht fällt, sollte er bei vorwiegend wässrigen Lösungen vernachlässigbar sein.

In der Praxis wird man anhand der Temperaturen in den einzelnen Prozessphasen, wie z.B. Vorheizen, Sterilisieren und Kühlen, den jeweils erforderlichen Stützdruck berechnen und den Sterilisator dahingehend parametrieren. Behältnisse mit fixierten Verschlüssen wie Flaschen und Vials sind dabei unempfindlich gegen stufenweise Änderungen des Stützdruckes in sequentiellen Prozessphasen. Für Behältnisse mit beweglichen Verschlüssen wie Fertigspritzen sollte die Regelung des Stützdruckes möglichst kontinuierlich von der Innentemperatur der Behältnisse, sprich bei wässrigen Lösungen dem resultierenden Druck der Sattdampfkurve, abhängig gemacht werden. Anhand der hier vorgestellten Berechnungen konnte gezeigt werden, dass genügend Parameter zur Verfügung stehen, um in der Praxis einen Sterilisationszyklus für geschlossene Behältnisse wässriger Lösungen mit einem entsprechend ausgerüstetem Sterilisator zu realisieren.

## Literatur

- [1] *Revised Release on the IAPWS Industrial Formulation 1997 for the Thermodynamic Properties of Water and Steam*. The International Association for the Properties of Water and Steam, Lucerne, 2007
- [2] BAUER, Kurt H. ; FRÖMMING, Karl-Heinz ; FÜHRER, Claus: *Pharmazeutische Technologie*. 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997
- [3] BECK, Robert E.: Autoclaving of Solutions in Sealed Containers: Theoretical Pressure-Temperature Relationships, *Pharmaceutical Manufacturing*. (June 1985), S. pp.:18–23; Druckfehlerberichtigung im Heft September 1985, p. 12
- [4] BRYANT, Peter L.: Modeling of Parental Container Headspace Pressure. In: *Technical Note in PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 52 (May-June 1998), Nr. 3, S. 123–128
- [5] DORSEY, Ernest N. ; 1957, February (Hrsg.): *Properties of Ordinary Water-Substance in all its Phases: Water-Vapor, Water, and all the Ices*. N.Y. : Reinhold Publishing Corporation (3rd Printing)
- [6] IUPAC: *Iupac Handbook 1996-97*. International Union of Pure Applied Chemistry, Portland, Or., 1997
- [7] JOYCE, Martin A. ; LORENZ, Jeffrey W.: Internal Pressure of Sealed Containers During Autoclaving. In: *Journal of Parental Science and Technology* 44 (November-December 1990), Nr. 6, S. 320–323
- [8] NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY,  
U.S. Department of Commerce:  
<https://physics.nist.gov/cuu/Constants/index.html>. – Accessed : 2019-12-12
- [9] PHYSIKALISCH-TECHNISCHE BUNDESANSTALT(PTB): *PTB-Stoffdatenblätter, SDB 11: Wasser*. Januar 1995
- [10] VENTURA, Dominic A. ; SHEAFFER, George E.: Unique Aspects of Steam Sterilization Validation of Disposable Syringe Components. In: *Journal of Parental Science and Technology* (November-Dezember 1984), S. pp. 121–214
- [11] VOIGT, Rudolf: *Pharmazeutische Technologie*. 9. Aufl. Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart, 2000
- [12] ZIMMERMANN, Ingfried: *Pharmazeutische Technologie*. Springer Verlag, Berlin, 1998

---

## IMPRESSUM

### **Dr. Stefan Schenderlein**

Dohm Pharmaceutical Engineering  
Machandelweg 7  
14052 Berlin

E-Mail: [stefan.schenderlein@dphe.de](mailto:stefan.schenderlein@dphe.de)

---

## DIENSTLEISTUNGEN VON DPHE

### **Engineering & Consulting**

- > Planung
- > Ausführung
- > Inbetriebnahme
- > Risikoanalysen
- > Gutachten
- > Studien

### **Reinraum-Prüfung**

- > Reinheitsklassenbestimmung
- > Erholzeitmessung
- > Filterlecktest
- > Strömungsvisualisierung
- > Raumlftwechsel
- > Turbulenzarme Verdrängungsströmung

### **Qualifizierungen / Validierungen**

- > Prozessvalidierung
- > Lasten- und Pflichtenheft
- > Risikoanalyse
- > Design Qualification (DQ)
- > Installation Qualification (IQ)
- > Operational Qualification (OQ)
- > Performance Qualification (PQ)

#### **DPhe**

Dohm Pharmaceutical Engineering  
Machandelweg 7  
14052 Berlin

Telefon: +49-30-300 964-0  
[www.dphe.de](http://www.dphe.de)