

Druckluft

in der pharmazeutischen Industrie

Detlef Werner



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-461-2

© 2018 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter www.ecv.de

Titelbild: Shutterstock, Inc.

Umgestaltung: Text & Grafik, Wolfgang Irmeler, Aulendorf

Satz: rdz GmbH, St. Augustin

Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

Inhalt

Vorwort	9
1 Einleitung	11
2 Druckluftanwendungen in der pharmazeutischen Industrie	15
3 Regulatorische Anforderungen	24
3.1 Arzneimittelrecht	25
3.1.1 Good Manufacturing Practices (GMP)	26
3.1.2 Arzneimittelrechtliche Verantwortung	28
3.2 Produkt- und Betriebssicherheitsrecht	28
3.2.1 Produktsicherheit	29
3.2.2 Betriebssicherheitsrecht	30
3.3 Technische Normen	33
4 Planung einer Druckluftanlage	35
4.1 Neuinstallation	36
4.2 Erweiterung einer Altanlage	37
4.3 Gefahrenanalyse und Risikobewertung	38
4.3.1 Quality Risk Management	39
4.3.2 HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points)	42
4.3.3 FMEA	46
5 Erzeugung von Roh-Druckluft	49
5.1 Räumliche Voraussetzungen	49
5.2 Physikalische Grundlagen	50
5.3 Qualität der Ausgangsluft	52
5.4 Kompressoren (Verdichter)	53
5.4.1 Schmierstoffe	54
5.4.2 Anlagensteuerung	57
6 Druckluftaufbereitung	60
6.1 Fliehkraft- oder Drallabscheider	61
6.2 Kältetrockner	62
6.3 Adsorptionstrockner	65
6.4 Membrantrockner	66
6.5 Koaleszenzfilter	68
6.6 Öldampfadsorber	68
6.7 Katalytische Ölabscheider	70
6.8 Partikelfilter	70

6.9	Sterilfilter	71
6.9.1	Prüfung der Filterleistung und -integrität	72
6.9.2	Filterwartung	73
6.10	Maßnahmen am Point of Use (POU)	74
6.10.1	Reinraumanforderungen	75
6.10.2	Druckluftfilter für Reinraumanwendungen	76
7	Druckluftverteilung	77
7.1	Rohrleitungssystem	77
7.1.1	Werkstoffe	78
7.1.2	Korrosion	82
7.1.3	Design des Leitungsnetzes und der Armaturen	83
7.1.4	Kennzeichnung	84
7.1.5	Alternative Formen der Druckluftbereitstellung	85
7.2	Druckluftspeicher	87
7.2.1	Betriebssicherheit von Druckbehältern	87
7.2.2	Gefahren beim Umgang mit Druckluft	92
7.3	Ausgewählte Konstruktionselemente	92
7.3.1	Hygienic Design	93
7.3.2	Kondensatableiter	94
7.3.3	Absperrorgane und Pneumatikventile	95
7.3.4	Kupplungselemente	95
7.3.5	Druckluftschalter	96
7.3.6	Druckluftschläuche	96
7.3.7	Druckluftverbraucher	96
8	Qualifizierung und Validierung	98
8.1	Design-Qualifizierung (Design Qualification, DQ)	99
8.2	Installationsqualifizierung (Installation Qualification, IQ)	100
8.3	Funktionsqualifizierung (Operational Qualification, OQ)	102
8.4	Leistungsqualifizierung (Performance Qualification, PQ)	102
8.5	Requalifizierung	103
8.6	Validierung	103
9	Routinebetrieb	105
9.1	Arbeitsanweisungen (SOP)	105
9.2	Schulung der Mitarbeiter	105
9.3	Monitoring der Betriebsparameter	107
9.3.1	Druck	109
9.3.2	Temperatur	110
9.3.3	Druckluftfeuchte	111
9.3.4	Durchfluss	112
9.3.5	Ölgehalt	112
9.3.6	Kalibrierung und Justierung	115
9.3.7	Dokumentation	115
9.4	Instandhaltung	116
9.4.1	Regelmäßige Wartung	117
9.4.2	Reparaturen	118

9.4.3	Leckagen	118
10	Abweichungen und Änderungen	120
10.1	Umgang mit Abweichungen	120
10.1.1	Impact Analysis	120
10.1.2	CAPA (Corrective and Preventive Action)	121
10.2	Change Control	122
10.2.1	Planung gewollter Änderungen	122
10.2.2	Requalifizierung	123
11	Ökonomische und ökologische Aspekte	124
11.1	Energiemanagement	124
11.2	Entsorgung von Reststoffen	125
12	Druckluftspezifikationen	129
13	Prüfung der Druckluftqualität	131
13.1	Druckluftfeuchte/Wassergehalt	132
13.2	Ölgehalt	133
13.2.1	Ölaerosol (Ölnebel, Total Hydrocarbons, THC)	134
13.2.2	Öldampf (Total Volatile Hydrocarbons, TVHC)	135
13.3	Partikelzahl	136
13.4	Mikrobiologische Reinheit	138
13.4.1	Keimzahl	138
13.4.2	Pyrogene	141
13.5	Weitere Parameter	141
13.6	Toxikologische Bewertung	143
14	Gute Laborpraxis	146
14.1	Probenahme, Probenaufbereitung	146
14.2	Methodenauswahl	147
14.3	Nachweis- und Bestimmungsgrenze	147
14.4	Richtigkeit und Präzision	148
14.5	Methodenvalidierung	149
14.6	Out of Specification (OOS)	149
14.7	Dokumentation im Labor	150
15	Inspektion und Auditierung von Druckluftsystemen	152
15.1	Selbstinspektionen	153
15.2	Audits bei Vorlieferanten	153
15.3	Behördliche Inspektionen	154
16	Fazit	155
Glossar		156
Literatur		158
Der Autor		165

Anhang

Druckluft – Versorgung und Anwendung in der pharmazeutischen Industrie

E. Ruppelt, D. Koehler

.....	167
1. Wichtige Grundlagen 168
1.1 Einleitung 168
1.2 Analyse zuerst 169
1.3 Qualitätsanforderung prüfen 172
1.4 Begriffsklärung 172
1.5 Grundsatzfragen klären 175
2. Optimierung der Sanierung oder Neuplanung 176
2.1 Analyse in Eigenleistung 178
2.2 Rohre – Material, Anschluss, Verbindung 179
2.3 Leckagen 180
2.4 Aufbereitung und Kompressoren 182
2.5 Messpunkte und Management 184
3. Einsatz von Verdichtern und Wärmerückgewinnung 185
3.1 Öleingespritzt versus trockenverdichtend 186
3.2 Auf die interne Kühlung achten 187
3.3 Luft- oder wassergekühlt? 189
3.4 Wärmerückgewinnung nutzen 189
3.5 Staatliche Förderung nutzen 192
4. Druckluftaufbereitung und Kondensatableitung 193
4.1 Auslegung von Trocknern 193
4.2 Unbedingt die richtige Größe wählen 194
4.3 Effizient geht auch sparsam 195
4.4 Vorteil: lange Standzeit 197
4.5 Kondensat sammeln 198
4.6 Ableitersysteme 198
4.7 Kondensat sicher und kostengünstig aufbereiten 199
4.8 Externe Entsorgung 201
5. Installation eines Druckluftsystems 202
5.1 Zugänglichkeit 203
5.2 Verteilung 204
5.3 Druckluft effizient verteilen 206
6. Optimale Abstimmung und Steuerung 208
6.1 Anlagensplitting bringt Energiekostenvorteile 209
6.2 Maschinenübergreifende Steuerung 210
6.3 Alternatives Betreibermodell 212
Sachverzeichnis 215

Vorwort

Die vorliegende Monografie basiert auf drei Veröffentlichungen einer Arbeitsgruppe des Qualitätssicherungsforums Schleswig-Holstein/Hamburg (QSF SH/HH) und versteht sich als deren erweiterte und zugleich aktualisierte Fassung, bei der auch Diskussionsbeiträge kritischer Leser berücksichtigt werden konnten [1]. Bei dem QSF SH/HH handelt es sich um eine zwar nicht institutionalisierte, aber bereits seit vielen Jahren existierende Gesprächsrunde aus Herstellungs- und Kontrolleitern pharmazeutischer Unternehmen und Vertretern der Arzneimittelüberwachung, die aktuelle arzneimittelrechtliche Fragen sowie Aspekte der GMP-gerechten Umsetzung neuer Anforderungen diskutiert. Letztlich ist es aber nicht nur das Ziel der Teilnehmer, umfassend informiert zu bleiben, sondern vor allem im Vorfeld von Inspektionen oder Beanstandungen eine allseits akzeptierte Interpretation und einvernehmliche Umsetzungsstrategie zu offenen Fragen zu finden. Diese eigentliche Arbeit findet auf der Ebene von Arbeitsgruppen zu speziellen Themen statt, die ihr Ergebnis im Forum präsentieren und zur Diskussion stellen.

So wurde auch eine Arbeitsgruppe zum Thema Druckluft ins Leben gerufen, denn im Gegensatz zu Wasser für pharmazeutische Zwecke wurde diesem Medium in der Arzneimittelindustrie bisher nur eine vergleichsweise geringe Beachtung geschenkt. Zunehmend rückt jedoch die Qualität der im Prozess eingesetzten Druckluft in den Interessenbereich von Auditoren und Inspektoren. Mangels ausreichend spezieller gesetzlicher Regelungen und Richtlinien waren Fragen der GMP-gerechten Gestaltung von Herstellung, Prüfung und Verwendung von Druckluft zu klären.

Zwar existieren hervorragende Handbücher zur Drucklufttechnik aus ingenieurwissenschaftlicher Sicht. Auch umfangreiche Darstellungen des Regelwerks zur Guten Herstellungspraxis aus Pharmazeutensicht sind verfügbar. Dennoch mangelt es an einer Zusammenführung beider für das Gebiet der pharmazeutischen Druckluftanwendung. Tatsächlich finden sich in der Praxis sehr unterschiedliche Vorgehensweisen. So sind Minimallösungen verbreitet, bei denen die Erzeugung von Druckluft der Haustechnik überlassen wird und erst am Übergabepunkt die besonderen Qualitätsanforderungen der pharmazeutischen Anwendung erfüllt werden. Demgegenüber existieren aber auch Vorstellungen, dass im Bereich der pharmazeutischen Industrie stets das technisch Machbare zum Standard für den gesamten Druckluftbedarf erhoben werden müsste („one size fits all“). Ziel dieser Einführung ist es, unter Berücksichtigung sowohl der technischen Möglichkeiten als auch der pharmazeutischen Anforderungen Empfehlungen zu „Best Practices“ abzuleiten. Dabei wird schnell deutlich, dass dies nicht pauschal für alle pharmazeutischen Anwendungen gleichermaßen möglich ist. Vielmehr gilt es, firmen-, verfahrens- und produktspezifisch zu differenzieren. Im Rahmen einer individuellen Gefahrenanalyse und Risikobewertung ist gewissenhaft zu definieren, welche Qualitätsanforderungen zu stellen sind und wie diese im Rahmen der Herstellung, Aufbereitung

und Bereitstellung von Druckluft sichergestellt werden. Dafür stellt dieses Buch das notwendige Instrumentarium dar und erläutert es an konkreten Beispielen.

Aus didaktischen Gründen sind sowohl für den Drucklufttechniker Begriffe und Verfahrensweisen der GMP erläutert als auch für den Pharmazeuten technische Komponenten und Prozesse der Pneumatik erklärt. Beides kann aber nicht erschöpfend abgehandelt werden, sondern wird nur soweit ausgeführt, wie es zum Verständnis der Grundaussagen erforderlich ist. Besonderer Wert wurde dabei auf die verständliche Erläuterung der jeweils zugrunde liegenden physikochemischen Mechanismen gelegt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Darstellung der Analytik physikalisch-chemischer Parameter sowohl im Rahmen des Monitorings als auch der Laboruntersuchung, die in den meisten Handbüchern nur rudimentär berücksichtigt wird.

Die Absicht des Autors ist es, in dieser Weise die Grundlagen für eine verständnisvolle und auf das gemeinsame Ziel ausgerichtete Zusammenarbeit aller Beteiligten zu schaffen. Das Buch ist als eine strukturierte Übersicht über alle Aspekte des Themas zu verstehen und dient als Grundlage für einen Zugang zur vertiefenden Fachliteratur.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Thomas Moest (vormals Firma Nordmark) für die Initiative zu diesem Projekt sowie Dr. Gunhild Hammer (Firma Ferring) und Jörg Bröker (Firma Pohl-Boskamp) als langjährige Mitstreiter in der genannten Arbeitsgruppe und für die sachkundige Zusammenarbeit als Autoren der TechnoPharm-Beiträge. Mein Sohn Philipp Werner hat als Lebensmittelchemiker insbesondere die analytischen Kapitel kritisch Korrektur gelesen und wertvolle Hinweise beigesteuert. Des Weiteren freue ich mich über die Entscheidung des Verlags, eine in der Fachzeitschrift TechnoPharm erschienene Artikelserie der Autoren Erwin Ruppelt und Daniela Koehler mit in dieses Buch aufzunehmen. Dadurch erhält das Thema eine aktuelle und aus Herstellersicht vertiefende Ergänzung.

Tornesch, im Frühjahr 2018

Dr. Detlef Werner

1 Einleitung

Diese Einführung in das Thema Druckluft aus dem Blickwinkel der pharmazeutischen Industrie verschafft dem „Einsteiger“ in das Thema einen branchenspezifischen Überblick über das Gesamtgebiet und ermöglicht einen strukturierten Zugang zu der Vielzahl an Standards, technischen Unterlagen, analytischen Methoden, Bezugsquellen und Kommentierungen. Dabei werden die technischen Grundlagen der Pneumatik nicht erschöpfend dargestellt. Hierzu existieren ausgezeichnete Monografien, auf die hiermit hingewiesen wird [2,3]. Anstelle einer Darstellung aller technischen Details geht es vielmehr um die Grundprinzipien und die Zusammenhänge zum besseren Verständnis und in der praktischen Anwendung. Auch Übersichten aus pharmazeutischem Blickwinkel sind existent, deren Lektüre dem Leser empfohlen wird [4,5]. Der Autor sieht für den deutschsprachigen Raum dennoch die Notwendigkeit, das Thema in einer neuen Sichtweise darzustellen: Dort, wo angesichts fast unüberschaubarer Vorschriften und Leitlinien der Blick auf das Wesentliche mittlerweile schon getrübt wird, ist eine an naturwissenschaftlich-technischen Grundlagen orientierte Herangehensweise dringend geboten. Ziel kann und darf es nicht sein, formale Anforderungen in den Vordergrund zu stellen. Vielmehr ist die nachweisbare Beherrschung der Bereitstellung qualitativ einwandfreier Druckluft das Ziel. Dies scheint mitunter gegenüber der Erstellung von Dokumenten für Auditoren fast schon in den Hintergrund zu treten. Hiergegen setzt der Autor ein alternatives Konzept, das auf einer anwendungsspezifischen, individuellen Gefahrenanalyse und Risikobewertung basiert. Aufgrund der interdisziplinären Darstellung des Themas ist dabei gewährleistet, dass alle für eine solche Risikobewertung maßgeblichen Aspekte praxisnah dargestellt werden. Für die Auswahl geeigneter Verfahren und Methoden versteht sich dieser Leitfaden als Toolbox, die die jeweils relevanten Informationen anbietet.

Druckluft spielt im Rahmen von Überwachungs- oder Kundenaudits bisher nur eine untergeordnete Rolle. Dies fällt insbesondere im Vergleich zu den Medien Wasser und Trocknungsluft auf. Der Grund dafür ist zunächst sicherlich, dass Druckluft in vielen Anwendungen keinen direkten oder nur einen kurzen Kontakt mit pharmazeutischen Stoffen und Zubereitungen hat und selbst zumeist kein Bestandteil des Fertigarzneimittels ist. Erwartet wird aber vom Betreiber zumindest eine Übersicht über alle betrieblichen Druckluftinstallationen und -anwendungen sowie eine Risikoanalyse, aus der sich dann der Umfang der Qualifizierung, Dokumentation und qualitätssichernden Maßnahmen ergibt.

Besonderer Wert wird in diesem Leitfaden auf die enthaltenen eigenen Kommentierungen und Empfehlungen für eine praxisnahe, aber selbstverständlich GMP-konforme Vorgehensweise gelegt. Sie sollen eine Art gutachterliche Stellungnahme dort abbilden, wo Alternativen existieren. Im Fall gleichwertiger Alternativen werden diese vorgestellt und eine Entscheidung dem Leser überlassen.

Die Nennung von Hersteller- und Anbieternamen und deren Produkten stellt keine Werbung für diese dar. Sie soll dem Leser lediglich einen möglichst umfassenden Überblick über den derzeitigen Stand der Technik auf dem Markt geben.

Begriffsbestimmungen und Abgrenzungen

Die meisten in der Pharmazie verwendeten Stoffe sind fest oder flüssig. Gase hingegen spielen eine eher untergeordnete Rolle. Sie sind charakterisiert durch den gasförmigen Aggregatzustand unter Normalbedingungen, wie sie von der Druckgasindustrie definiert sind (s. DIN EN ISO 10286:2015 „Gasflaschen – Terminologie“), d. h. bei einem Druck von 1,013 bar und einer Temperatur von +20 °C.

Luft ist ein Gasgemisch aus etwa 78 % Stickstoff (N₂), 21 % Sauerstoff (O₂) sowie geringen Anteilen an Wasserdampf (H₂O), Edelgasen (Ar) und Kohlendioxid (CO₂), das unsere Erdatmosphäre in Bodennähe ausmacht und Ausgangsstoff für die Herstellung von Druckluft ist. Auch nach Kompression auf die üblichen Betriebsdrücke von Druckluft bleiben der gasförmige Zustand und die chemische Zusammensetzung erhalten.

Druckluft wird in der pharmazeutischen Industrie zu unterschiedlichen Zwecken verwendet. Es ist nicht zielführend alle diese Anwendungen zusammenzufassen. Vielmehr ist es sinnvoll, *allgemein-technische* Druckluft und *medizinische* Druckluft von *pharmazeutischer* Druckluft zu unterscheiden (Abb. 1).

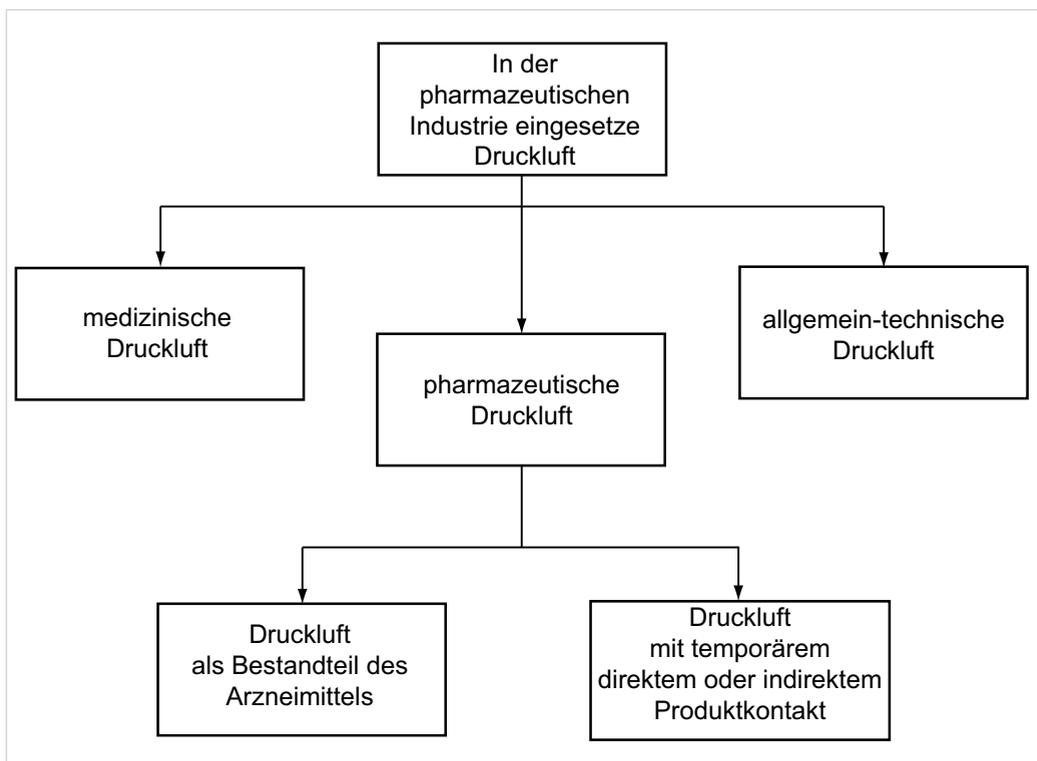


Abb. 1. Grobklassifizierung der in der pharmazeutischen Industrie eingesetzten Druckluft.

Eine Reihe der Verwendungen von Druckluft in pharmazeutischen Betrieben ist nicht branchenspezifisch, wie etwa die Verwendung von Druckluft für pneumatische Steuerungen oder als analytisches Gas. Solche Druckluft, die auch in anderen Branchen als der pharmazeutischen Industrie zu allgemeinen technischen Zwecken verwendet wird (allgemein-technische Druckluft), wird in dieser Monografie zwar erwähnt, steht aber nicht im Fokus der Darstellungen.

Infobox

Allgemein-technische Gase

In der pharmazeutischen Industrie werden, wie auch in anderen Branchen, zahlreiche Gase eingesetzt. Beispiele sind: Brennstoffe (Erdgas), Schweißgase (in der Werkstatt) oder analytische Gase (im Labor, z. B. Trägergase in der Gaschromatografie oder verschiedene Kalibriergase). Dazu gehört auch Druckluft zur Abreinigung, für pneumatische Steuerungen oder im Labor etwa zur Dispergierung von Pulvern vor der Korngrößenanalyse.

Druckluft ist dann ein medizinisches Gas, wenn sie später am Patienten mit physiologischer oder pharmakologischer Wirkung, z. B. zur Beatmung eingesetzt wird. In diesem Fall handelt es sich um ein Arzneimittel, das einer Zulassung bedarf und dessen Herstellung und Prüfung detailliert geregelt ist.

Infobox

Medizinische Gase

Bei medizinischen Gasen unterscheidet man:

- Wirkstoffe, die eine pharmakologische Wirkung haben, aber erst nach weiterer Verarbeitung (z. B. Mischung mit anderen Gasen) zur Anwendung kommen
- Arzneimittel, die unmittelbar am Patienten angewendet werden und dort eine pharmakologische Wirkung entfalten. Dazu gehören Gase und Gasmischungen für die Beatmung von Patienten (medizinische Luft, Sauerstoff) und zur Narkose.
- Medizinprodukte sind Gase, die zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden und dabei keine unmittelbare pharmakologische Wirkung haben. Ein Beispiel ist Kohlendioxid zur Schaffung von Hohlräumen in der Chirurgie.

Die Zuordnung zu medizinischen Gasen hat entscheidenden Einfluss auf die anwendbaren rechtlichen Anforderungen. Die Qualität der meisten medizinischen Gase ist in Arzneibuchmonografien geregelt.

Als pharmazeutische Druckluft wird ausschließlich Druckluft bezeichnet, die im pharmazeutisch-technologischen Herstellungsprozess einen Produktkontakt hat. Dann nämlich sind die besonderen Anforderungen an Qualität und Unbedenklichkeit der hergestellten Arzneimittel zu berücksichtigen. Dabei ist es zunächst unerheblich, ob dieser Kontakt längerfristig (etwa als Bestandteil der Rezeptur in der Funktion eines Hilfsstoffs) oder nur kurzfristig auftritt (etwa während einer pneumatischen Förderung). Letztlich ist auch nicht entscheidend, ob

der Kontakt direkt mit dem Arzneimittel erfolgt oder nur indirekt über produktberührende Oberflächen. Bemerkenswert ist, dass die Qualität dieser pharmazeutischen Druckluft in den offiziellen Regelwerken nicht detailliert geregelt ist.

Die Verwendung des Begriffs Prozessgas ist in diesem Zusammenhang problematisch. Er entstammt der chemischen Verfahrenstechnik und bezeichnet dort Gase, die in chemischen Reaktionen verbraucht werden oder entstehen. In den meisten pharmazeutischen Anwendungen bleibt Druckluft aber chemisch unverändert (Inertgas). Auch bei umgangssprachlicher Auslegung würde undifferenziert bleiben, ob die Anwendung in Prozessen mit oder ohne Produktkontakt erfolgt.

Es wird daher die Verwendung des Terminus pharmazeutische Druckluft empfohlen. Sie nimmt in mehrfacher Hinsicht eine Sonderstellung ein. Wegen der vielfältigen Anwendungen (s. Kap. 2) und hohen Bedarfsmengen wird sie meist vom Anwender selbst erzeugt, während die übrigen in Medizin und Pharmazie eingesetzten Gase zumeist von Spezialanbietern in Druckgasbehältnissen zugeliefert werden. Ähnlich verhält es sich mit Dampf, einem Spezialgebiet, das aber gesondert darzustellen wäre. Mit Dampf ebenso gemeinsam zeichnet sich Druckluft dadurch aus, dass sie nicht wegen ihrer stofflichen Zusammensetzung, sondern als Medium zur Energieübertragung eingesetzt wird. Dabei weist Druckluft gegenüber anderen Energieüberträgern eine Reihe von Vorteilen auf [6], die insbesondere auch in der pharmazeutischen Industrie geschätzt werden:

- leicht und über größere innerbetriebliche Distanzen transportierbar
- speicherfähig und nach Bedarf abrufbar
- sauber (Es verbleibt nach Nutzung lediglich entspannte Luft.)
- unkritisch hinsichtlich des Brand- und Explosionsschutzes
- vergleichsweise geringer Wartungsaufwand der erforderlichen Technik

Die Ausführungen in den folgenden Kapiteln gelten zunächst nur für pharmazeutische Druckluft. Viele Aspekte lassen sich aber auch auf die genannten anderen in Medizin und Pharmazie verwendeten Gase übertragen, sodass an diesen Teilgebieten interessierte Leser ebenfalls vielfältige Anregungen erhalten können.

2 Druckluftanwendungen in der pharmazeutischen Industrie

In der pharmazeutischen Industrie wird Druckluft (Pressluft) für die unterschiedlichsten Zwecke benötigt. Die Nutzung reicht von einem rein technischen Gebrauch in Werkstätten oder für pneumatische Steuerungen (allgemein-technische Druckluft) über die Anwendung bei analytischen Methoden (analytische Druckluft) bis hin zu einem Einsatz mit direktem oder indirektem Produktkontakt bei der Herstellung verschiedener Arzneiformen (pharmazeutische Druckluft). Daher ist es auch wenig zielführend, einen allgemein gültigen Standard für die Qualität oder die Herstellung und Prüfung dieses Mediums in der pharmazeutischen Industrie festzulegen oder gar stets das technisch Machbare zu fordern [7]. Es obliegt vielmehr jedem Anwender, im Rahmen einer detaillierten, firmen- und produktspezifischen Risikoanalyse [8] seine Qualitätsanforderungen für den Einzelfall zu definieren und auf dieser Grundlage die notwendigen technischen Vorrichtungen zur Herstellung auszuwählen und geeignete Qualitätskontrollen für die Prüfung vorzusehen. Im hier folgenden Kapitel wird anhand von Beispielen die Bandbreite der an die Druckluftqualität zu stellenden Anforderungen aufgezeigt. Die Aufzählung erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Druckluft zum Abblasen von partikulären Verunreinigungen

Druckluft wird in Werkstätten und Produktionsräumen zu Reinigungszwecken eingesetzt. Diese Anwendung darf auch aus GMP-Sicht nicht unterschätzt werden. Bei spanabhebenden Techniken (Bohren, Drehen, Sägen, Schleifen) oder Fügeverfahren (Löten, Schweißen), auch bei der Vorbereitung von Komponenten für das Druckluftsystem, entstehen Späne und Stäube, die als Fremdkörper ihren Weg in das Produkt finden könnten. Vor Einbringung von Werkstücken in Produktionsbereiche oder vor Freigabe eines Produktionsbereichs, in dem Installations-, Wartungs- oder Reparaturarbeiten durchgeführt wurden, ist eine ausgiebige Reinigung erforderlich. Mithilfe von Druckluftpistolen können Metallspäne oder Staubablagerungen von schwer zugänglichen Stellen abgeblasen werden. Auch für die Reinigung der äußeren Kleidung des technischen Personals sind Luftduschkabinen verfügbar, die mit Druckluft betrieben werden [9]. Für derartige Anwendungen werden meist nur geringe Anforderungen an die Druckluftqualität gestellt. In der Regel erfolgt die Anwendung nicht während der laufenden Produktion.

Druckluft für pneumatische Steuerungen

Eine verbreitete Anwendung von Druckluft ist der Betrieb pneumatischer Steuerungen. Steuerungen sind eine Komponente der Automatisierungstechnik, durch die Maschinen gezielt beeinflusst werden. Sie bestehen, einfach ausgedrückt, aus Eingabeelementen (Schalter),

Leitungen zur Übertragung des Signals und Arbeitselementen (Zylinder). Wird darüber hinaus eine Information vom Arbeitselement oder seiner Umgebung zurück zum Eingabeelement realisiert und darauf reagiert, ist der Übergang von der Steuerungstechnik zur Regelungstechnik erreicht.

In vielen Applikationen werden für diese Funktionen elektrische Steuerungen verwendet, bei denen anhand von Kabeln Strom der Signalübertragung dient. Eine Alternative sind pneumatische Steuerungen, in denen Druckluft den elektrischen Strom ersetzt und über Druckleitungen übertragen wird. Die Vorteile pneumatischer Steuerungen gegenüber elektrischen sind:

- Sicherheit (keine Gefahren durch elektrischen Strom)
- Brandschutz (keine Überhitzung von Komponenten, da die entspannte Druckluft der Kühlung dient)
- Explosionsschutz (keine elektrischen Zündfunken in Bereichen, die als Ex-Zonen ausgewiesen sind)
- Hygiene (Druckluft ist bei entsprechender Aufbereitung ein sauberer Energieträger, der auch in Reinräumen eingesetzt werden kann)

Diese Anwendungen sind zumeist jedoch nicht für die pharmazeutische Industrie typisch. Auch handelt es sich hierbei nicht um pharmazeutische Druckluft nach obiger Definition.

Druckluft für die Abreinigung von Staubfiltern

Auf Abluftfiltern, insbesondere in Prozessen mit staubendem Material, lagert sich während des Betriebs eine Schicht abgetrennter Partikel ab. Dies führt zu einem allmählichen Anstieg des Differenzdrucks und einer sinkenden Leistung des Filters. Zu der dann notwendigen Abreinigung dieses Filterrückstands wird Druckluft eingesetzt (Abb. 2). Meist differenzdruckabhängig, aber auch standzeitabhängig, wird das Filtergewebe gegen den Luftstrom mit Druckluftstößen beaufschlagt. Dies sollte vorzugsweise im Stillstand erfolgen, kann aber auch während des laufenden Betriebs durchgeführt werden. Der dadurch gelockerte Filterstaub fällt oder „wandert“ der Schwerkraft folgend zum Boden des Filtergehäuses, wo sich ein Auffangbehälter befindet, aus dem der Staub manuell oder automatisch abgeführt werden kann.

Diese Druckluftanwendung findet abluftseitig statt, sodass die Druckluft qualitativ nicht den vorgelagerten pharmazeutisch-technischen Prozess beeinflusst. Soll der Filterstaub jedoch wieder in den Prozess rückgeführt werden, ist eine entsprechende Druckluftqualität sicherzustellen.

Druckluftbetriebene Motoren und Pumpen

Druckluft wird gern als „sauberer“ Energieträger für Antriebe und Pumpen verwendet. Schwerpunkt ist dabei der Einsatz in explosionsgefährdeten Bereichen, wo elektrisch betriebene Komponenten ein elektrisches oder thermisches Zündrisiko darstellen würden.

Ein Beispiel sind die Druckluft-Membranpumpen, die zur Förderung von Flüssigkeiten (und Gasen) in der chemischen Industrie geeignet sind. Die Druckluft bewegt dabei in einem Doppelkammergehäuse zwei Membranen. Durch eine einfache Konstruktion mit Kugelventilen und einer Druckluft-Umsteuerung, wird das Medium zyklisch angesaugt und durch Verdrän-

gung weitergefördert. Da die Abdichtung durch einfaches Anpressen der Membranen an die Gehäusefassung sicher erreicht wird, eignen sich solche Pumpen auch für schwierige Anwendungen [10].



Abb. 2. Abluft-Entstaubungsfilter Torit DCE zur Druckluftstoß-Abreinigung der Filterelemente.
© Donaldson, Dülmen.

Die Druckluft hat dabei keinen direkten Kontakt mit dem geförderten Medium. Es ist aber zu beachten, dass die entspannte Druckluft meist (über einen Schalldämpfer) in den Raum entweicht und der dortigen Raumklasse entsprechen muss.

Aufblasbare Dichtungen

Für eine formschlüssige Abdichtung von Prozess- oder Raumteilen gegen Flüssigkeiten oder Gase werden häufig aufblasbare Kunststoffdichtungen verwendet [11]. Dabei handelt es sich um schlauchartige, oft anwendungsspezifisch geformte Kunststoffbänder, die in eine Nut eingepasst sind. Sie enthalten einen Hohlraum, der über ein Ventil mit Pressluft (alternativ auch Stickstoff oder Druckwasser) gefüllt werden kann, sich dabei ausdehnt und dadurch die Dichtung fest in den Spalt zum Gegenstück ausfüllt und verschließt. Der besondere Vorteil ist, dass die Abdichtung gezielt durch Ablassen des Druckes bzw. Wiederaufpumpen gesteuert werden kann. Pressluftdichtungen haben deshalb dort ihren Anwendungsschwerpunkt, wo nicht ständig, sondern im Verfahrensablauf temporär und wechselnd abgedichtet werden muss.

Beispiele:

- Rohrdurchführungen in der chemischen Verfahrenstechnik
- Türen in Schleusen und zu Reinnräumen
- Deckel von Autoklaven
- Absperrklappen (Air Pressure Sealing)
- Dichtungen von Maschinengehäusen

Pneumatische Förderung von Feststoffen

Für den pneumatischen Transport von Feststoffen (von Pulvern über Granulate bis zu Tabletten und Kapseln) in einem Förderluftstrom existieren zwei Varianten, die Druckförderung und die Saugförderung (Vakuumpförderung). Bei ersterer wird zunächst Druckluft erzeugt, die in einem Mischkopf das zugeführte Transportgut aufnimmt und zuweilen über längere Rohrstrecken bis zum Zielort befördert („bläst“). Diese technische Lösung ist z. B. gebräuchlich bei der Entleerung von Silofahrzeugen bei der Zulieferung pulver- oder granulatförmiger Hilfsstoffe, aber auch bei der weiteren innerbetrieblichen Verteilung dieser Stoffe vom Lagersilo zu den Verbrauchsstellen. Das Transportgut kommt dabei mit erheblichen Mengen an Druckluft in direkten Kontakt, sodass deren Qualität beachtet werden muss. Für diese Anwendungen wird oft auch ein vom betrieblichen Druckluftsystem unabhängiges Aggregat (Drehkolbengebläse oder Schraubenverdichter) verwendet. Solche zusätzlichen Druckluftanwendungen müssen separat betrachtet werden.

Bei der Saugförderung, einer sehr häufigen Form des innerbetrieblichen Schüttguttransports, wird hingegen ein Vakuum erzeugt. Dies geschieht entweder mit Vakuumpumpen oder Seitenkanalverdichtern (Ringgebläsen). Alternativ kann das Vakuum auch mithilfe von Druckluft in Vakuumdüsen (Venturi-Prinzip, Erläuterung s. u.) gebildet werden. Die Förderluft, die mit dem Transportgut in Kontakt kommt, ist in diesen Fällen aber stets nachströmende Prozess- oder Raumluft, also keine Druckluft, daher wird hier nicht näher darauf eingegangen.

An dieser Stelle ist der Hinweis wichtig, dass es bei dieser Transportform zu einer Aufwirbelung von Pulver in der Förderluft kommt, wobei sich im Falle brennbarer Stäube ein explosionsfähiges Staub-Luft-Gemisch bilden kann. Auch die Förderung elektrisch nicht leitender Feststoffe durch Rohrleitungen und die Befüllung von Behältern kann zu elektrostatischer Aufladung führen. Eine daraus resultierende Funkenentladung kann eine Staub- oder Gasexplosion auslösen. Geeignete konstruktive Vorkehrungen (druckstoßfeste Bauweise oder Druckentlastungseinrichtungen, Vermeidung von Zündquellen), vor allem aber die konsequente Erdung des gesamten Prozesswegs sind unverzichtbare Sicherheitsanforderungen.

Auch bei der Förderung und Filtration von Flüssigkeiten kann Druckluft eingesetzt werden. Wird die Flüssigkeit nicht direkt mittels einer Pumpe gefördert, so kann ein Tank oder Filter mit Druckluft beaufschlagt werden, soweit Behälter und Rohrleitung dafür ausgelegt sind. Die Druckluftmenge, die dabei mit der Flüssigkeit bzw. den produktberührenden Innenflächen in Kontakt kommt, ist vergleichsweise gering.

Druckluft zur Auflockerung von Schüttgütern in Siloanlagen

Pulver und Granulate neigen in größeren Behältern wie Silos, Intermediate Bulk Containers (IBC) oder Big Bags zu Anhaftungen und Agglomeration sowie bei Entleerung zu Brücken- und Schlotbildung. Dabei wird der Materialfluss behindert. Eine Reihe von technischen Lösungen zur Verbesserung des Fließ- und Austragungsverhaltens nutzt Druckluft.

Von außen können druckluftbetriebene Klopfer an der Behälterwand angebracht werden. Durch periodische Schlagimpulse werden Anhaftungen an der Behälterinnenwand abgelöst. Die so verwendete Druckluft hat keinen Kontakt mit dem Schüttgut im Behälter.

Anders verhält es sich mit Auflockerungsdüsen oder Auflockerungskissen, die im Behälter das Schüttgut belüften und damit durch Fluidisierung eine Fließverbesserung erreichen. Diese Druckluft hat einen intensiven Kontakt mit dem Fördergut und muss eine entsprechende Reinheit aufweisen.

Druckluft für Sprühdüsen

Beim Lackieren, Beschichten oder Überziehen (Coaten) von Tabletten, Dragees oder Kapseln wird Druck zur Erzeugung eines Sprühstrahls benötigt. Dabei unterscheidet man zwei grundsätzliche Verfahrensvarianten: Beim Airless-Verfahren wird die Lösung oder Suspension mittels einer (Verdränger-)Pumpe unter hohem Druck in der Düse (Druckdüse) zerstäubt. Bei Verwendung von Zweistoffdüsen (pneumatische Zerstäuber) erfolgt die Dispergierung hingegen mittels Druckluft. In solchen Druckgasdüsen hat die Druckluft mehrere Funktionen: Sie saugt nach dem Venturi-Prinzip die zu zerstäubende Flüssigkeit an, dispergiert diese zu feinen Tröpfchen (Zerstäubungsluft) und verleiht dem Sprühstrahl eine gewünschte geometrische Form, z. B. einen Flachstrahl (Fächerluft) [12].

Infobox

Das Venturi-Prinzip

Durchströmt ein Gas oder eine Flüssigkeit (hier: Druckluft) ein Rohr, dessen Querschnitt sich konisch verjüngt, so steigt die Strömungsgeschwindigkeit des Gases an. Dadurch erhöht sich der Staudruck und gleichzeitig vermindert sich der statische Druck, denn die Summe beider bleibt nach dem Gesetz von Bernoulli konstant:

$$\rho \cdot \frac{v^2}{2} + p = \textit{konst.}$$

ρ = Dichte des Fluids, v = Strömungsgeschwindigkeit des Fluids, $\rho = v^2/2$ = dynamischer Druck oder Staudruck, p = hydrostatischer Druck.

Aus einem an der engsten Stelle einmündenden Rohr wird deshalb, was zunächst paradox erscheint, Flüssigkeit oder Feststoff angesaugt. Man spricht daher auch von einem Injektor bzw. einer Venturi-Düse.

Durch Variation des Düsenaufbaus und des Druckes der Druckluft können Fördermenge, Sprühstrahlgeometrie und Tröpfchengröße optimiert werden. In allen Fällen kommt es zu einem innigen Kontakt größerer Mengen Druckluft zunächst mit der Flüssigkeit und im weiteren Verlauf mit dem beschichteten Produkt. Entsprechend hohe Anforderungen sind auch

hier an die Druckluftqualität zu stellen. Speziell bei Verfahren, bei denen größere Mengen eines Coatings mit Zweistoffdüsen aufgetragen werden, sind erhebliche Druckluftmengen erforderlich (Abb. 3). Druckluft ist hier zwar kein Ausgangsstoff (excipient), der Bestandteil des herzustellenden Arzneimittels wird, hat aber als Hilfsstoff (process aid) mit intensivem Produktkontakt hohe Anforderungen an die Reinheit zu erfüllen.



Abb. 3. Zweistoffdüse mit Anschlüssen für das flüssige Medium, Druckluft zur Ansaugung des Mediums und Druckluft zum Versprühen des Mediums. © WALTHER PILOT, Wuppertal.

Mitunter ist es üblich, Flüssigkeiten auch mit Geräten zu versprühen, die nicht permanent an das Druckluftsystem angeschlossen sind. Dabei handelt es sich um kleine Druckbehälter, die an zentraler Stelle mit der Sprühlösung gefüllt, mit Druckluft beaufschlagt und vor Ort eingesetzt werden. Typische Anwendungen sind Ausbringungen von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln oder auch Schädlingsbekämpfungsmitteln. Aber auch die Auftragung von Granulier- und Dragierlösungen kann mitunter auf diese Weise erfolgen.

Neben der Qualität der Druckluft sind hierbei vor allem die Sauberkeit des Druckgefäßes und der Anbaugeräte (Sprühlanze, Sicherheitsventil) von Bedeutung.

Druckluft in der CIP-Reinigung

Produktionsanlagen müssen periodisch oder bei Chargen- und Produktwechsel gereinigt werden. Voraussetzung ist dafür meist noch eine aufwendige Zerlegung in Einzelkomponenten. Insbesondere bei umfangreichen Rohrleitungssystemen wurden deshalb Konstruktionen entwickelt, die eine Reinigung ohne Ausbau ermöglichen (Cleaning in Place, CIP). Wichtige Reinigungsschritte sind dabei die grobe trockene Vorreinigung, das Waschen mit wässrigen Lösungen, meist unter Zusatz von Reinigungsmitteln, die Desinfektion, das ausgiebige Spülen und die anschließende Trocknung. Letztere ist bei geschlossenen Anlagen nicht durch Abtropfen und (passives) Verdunsten an der Luft möglich, sondern muss aktiv durch Einblasen trockener Luft, oft eben auch in Form von erhitzter Druckluft, forciert werden. Es versteht sich