

Detlef Werner

Druckluft

in der pharmazeutischen Industrie



EDITIO CANTOR VERLAG

Druckluft

in der pharmazeutischen Industrie

Detlef Werner

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

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 Ölesgespritzt 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).

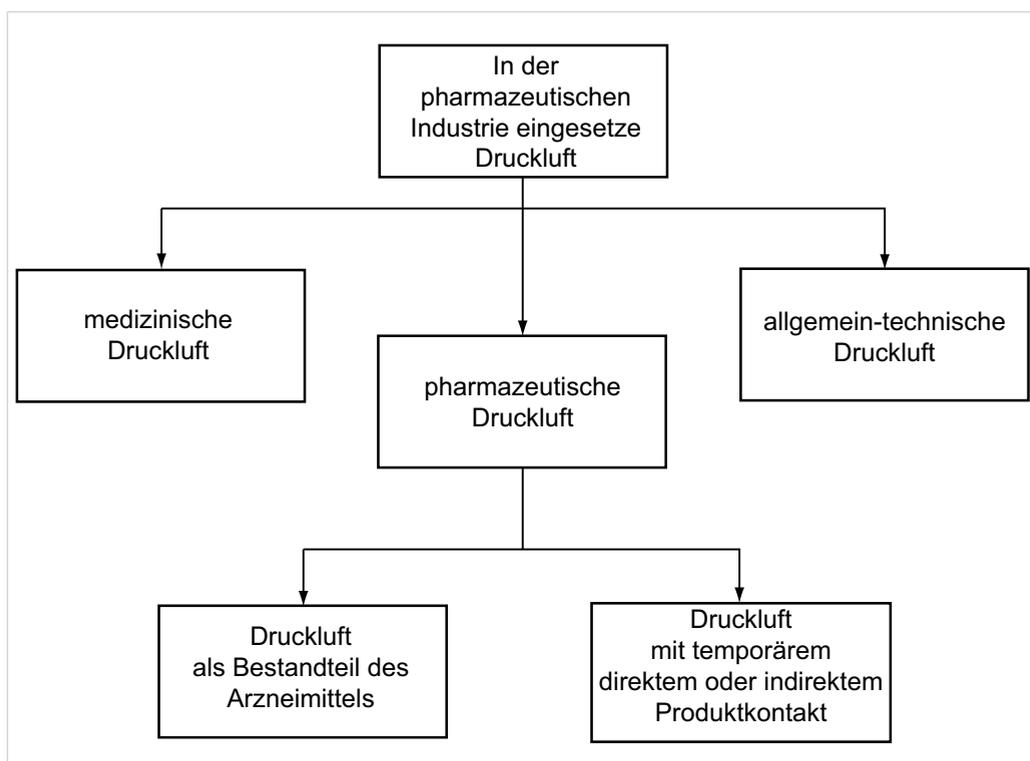


Abb. 1. Grobklassifizierung der in der pharmazeutischen Industrie eingesetzten Druckluft.

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 Auffangbehältnis 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 Renräumen
- 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:

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

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

von selbst, dass die Reinheit dieser Trocknungsdruckluft mindestens dem Reinigungsstatus der Anlage entsprechen muss, um das Reinigungsergebnis nicht wieder infrage zu stellen.

Druckluft bei der Verpackung

Insbesondere in der Verpackungstechnik findet Druckluft vielfältige Anwendung. Hier ist hinsichtlich der Beurteilung der Druckluftqualität sehr genau zwischen unterschiedlichen Anwendungsarten zu unterscheiden. Das Ausblasen einer Glas- oder Kunststoff-Primärverpackung zur Entfernung evtl. anhaftender Fremdkörper oder zur Nachtrocknung gewaschener Gefäße stellt gänzlich andere Anforderungen an die Druckluftqualität, als die Betätigung eines pneumatischen Schiebers zum Transport von bereits verschlossenen Packungen oder eines Pushers zur Ausscheidung einer als mangelhaft detektierten Packung vom Band.

Im erstgenannten Fall kommt es zu einem direkten Kontakt mit einer später produktberührenden Fläche (z. B. der Innenwandung einer Glasflasche). Hier sind hohe Anforderungen an die Druckluftqualität zu stellen.

Im zweitgenannten Fall erfolgt lediglich ein Kontakt mit der Außenfläche einer Sekundärverpackung (z. B. einer Faltschachtel). Hier ist eine Druckluft-Standardqualität ausreichend; zuweilen wird diese sogar zur Schmierung des Schiebers geölt.

Druckluft in Reinräumen

Eine Besonderheit und gewissermaßen die „Königsdisziplin“ stellen Druckluftanwendungen in Reinraumbereichen (Reinräumen) dar, z. B. bei der Herstellung von Parenteralia. Dabei handelt es sich um meist flüssige Arzneiformen, die in den Körper unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts eingebracht werden (Injektionen oder Infusionen). Wichtige Anforderungen, die auch für Druckluft in diesen Prozessen gilt, sind die Abwesenheiten von:

- Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Viren)
- Pyrogenen (bakteriellen Endotoxinen)
- Partikeln (> 10 µm)

Vermehrungsfähige Mikroorganismen können zu einem Verderb der Arzneiform führen oder im Organismus Infektionen verursachen (pathogene Mikroorganismen). Dabei ist es nicht ausreichend, die Keimzahl zunächst nicht zu beachten und erst am Ende des Herstellprozesses eine Sterilisation durchzuführen. Bei der Abtötung der Bakterien werden nämlich Endotoxine frei (hitzebeständige Bestandteile der Zellen), die nach Applikation im Körper des Patienten zu einer Fieberreaktion führen (Pyrogene). Daher müssen alle Ausgangsstoffe, Prozessmedien und Kontaktmaterialien bereits steril sein. Zu den sterilen Arzneiformen zählen übrigens auch Augentropfen.

Partikel sind ebenfalls unerwünscht und potenziell schädlich. Sie können toxische Reaktionen hervorrufen, Organschäden verursachen und je nach Größe auch Blutkapillaren verstopfen (Embolie). Man unterscheidet exogene Partikel, die über Rohstoffe, den Prozess oder das Verpackungsmaterial in die Arzneiform gelangen, und endogene Partikel, die sich z. B. in Form von Ausfällungen bei Lagerung aus der Lösung selbst bilden. Unter den exogenen Partikeln interessieren hier besonders die luftgetragenen Partikel (airborne particles), die über die Raum- und Prozessluft (und somit auch die ggf. eingesetzte Druckluft) in die Arzneiform gelangen.

So werden Ampullen zur Auswaschung herstellungsbedingter Partikellasten unmittelbar vor Befüllung beim pharmazeutischen Hersteller noch einmal mit partikelfreiem Wasser ausgespült. Die anschließende Trocknung erfolgt oft durch Einblasen von Druckluft. Diese Druckluft darf verständlicherweise selbst nicht wieder Quelle partikulärer Verunreinigungen im Inneren der Ampullen sein und hat daher hohen Anforderungen an die Abwesenheit von Partikeln zu entsprechen.

Ein weiteres Beispiel ist die Abfüllung von Flüssigkeiten nach dem Blow-Fill-Seal(BFS)-Verfahren [13,14]. Unter aseptischen Bedingungen wird dabei in einem Arbeitsgang ein Kunststoffbehältnis (etwa eine Ampulle oder Infusionsflasche) geformt, mit einer Lösung befüllt und durch Verschweißen verschlossen. Im ersten Schritt wird ein Kunststoffgranulat thermisch (durch Extrusion) plastifiziert und als zähflüssiger Schlauch in eine Blasform überführt. Mittels Druckluft wird dann dieser Strang an die Wandungen der Form gepresst und erstarrt dabei zu der gewünschten Form. Unmittelbar danach erfolgt die Befüllung mit der flüssigen Arzneiform. Meist handelt es sich dabei um Infusionslösungen, Augentropfen oder Inhalationsflüssigkeiten, deren Sterilität erhalten bleiben muss. Folglich muss auch die eingesetzte Druckluft steril sein. Alternativ, insbesondere bei kleinen Behältnissen, kann die Ausformung auch durch Anlegen eines Vakuums, also ohne Druckluft erfolgen.

Ein weiteres Beispiel einer Druckluftanwendung in Reinräumen ist die Integritätsprüfung von Membranfiltern (Bubble Point Test), sofern diese im Reinraum selbst durchgeführt wird [15].

Bei Druckluftanwendungen im Reinraum strömt diese nach der spezifischen Nutzung schließlich in die Raumluft ein, und muss daher auch die Anforderungen an die entsprechende Reinheitsklasse der Luft erfüllen [16]. Dort ist insbesondere die Partikelzahl pro m^3 Luft und die Luftkeimzahl limitiert. Es ist nur folgerichtig, diese Anforderungen auch auf die dort eingesetzte Druckluft (im entspannten Zustand) zu übertragen. In der Leitlinie für die Herstellung steriler Arzneimittel wird zwischen nicht operationellen und operationellen Partikelgrenzwerten unterschieden. Dies berücksichtigt die höheren Partikelzahlen durch Turbulenzen bei Herstellungsvorgängen, vor allem durch das Personal und die Anlagen. Da die Druckluft in den Reinraum einströmt, bevor sie durch solche operationelle Bedingungen beeinflusst wird, sollten die (strengeren) Grenzwerte für nicht operationelle Bedingungen zugrunde gelegt werden. Details s. Kap. 6.10.1 und 6.10.2, analytische Parameter s. Kap. 13.3 und 13.4.

Druckluft in biotechnologischen Prozessen

Ähnlich hohe Anforderungen an die Qualität werden an Druckluft gestellt, die in biotechnologischen Prozessen eingesetzt wird. Dabei handelt es sich um mikrobiologische, zellkulturelle oder enzymatische Verfahren, die in vielen Fällen Sauerstoff für die Stoffwechselreaktionen benötigen. Für eine effektive Verfahrensführung reicht es nicht aus, dass dieser passiv aus der Umgebungsluft eindiffundiert. Vielmehr wird reiner Sauerstoff oder Luft in Form von Druckgas aktiv in den Bioreaktor (Fermenter) eingeblasen, und zwar durch Düsen oder poröse Schichten, wobei gleichzeitig eine Dispergierung in feine Bläschen zur Erhöhung der Kontaktfläche erzeugt wird. Man spricht bei dieser Form von Belüftung von einer Bubble Aeration. Nachteilig dabei ist die Förderung einer Schaumbildung. Ist diese nicht tolerierbar, müssen alternative Verfahren gewählt werden, so z. B. die Zuführung von Sauerstoff durch Diffusion über großflächige Membranen.

Der Anteil biotechnologisch hergestellter Arzneimittel (Biopharmazeutika, Life Science Products) gewinnt derzeit immer mehr an Bedeutung. Die Bereitstellung von Druckluft für die zugrunde liegenden Herstellprozesse ist daher ein aktuelles Thema.

Druckluft für Analysetechniken

Schließlich wird Druckluft auch bei zahlreichen Methoden der pharmazeutischen Analytik verwendet (als Laborgas). Beispiele sind die Dispergierung von Pulvern vor der Partikelgrößenanalyse (EP 2.9.31.), die Prüfung der Friabilität von Granulaten in einer Wirbelschicht (EP 2.9.41.) oder die Prüfung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Druckbelastung bei Transfusionsbestecken (EP 3.2.6.). Auch zur Vernebelung von Flüssigkeiten wird Druckluft eingesetzt, so beim Besprühen von Platten in der Dünnschichtchromatografie mit Detektionslösungen oder zur Erzeugung eines Testnebels bei Prüfung von Hochleistungsfiltren in Reinraumwerkbänken. In der Gaschromatografie findet Druckluft ebenfalls Verwendung, insbesondere beim weitverbreiteten Flammenionisationsdetektor (FID). Unreinheiten der Druckluft würden zu Störsignalen (Grundrauschen) führen.

Bei der Partikelgrößenanalyse von Pulvern mittels Laserbeugung oder Bildanalyse müssen die Pulveragglomerate zerlegt werden, um diese der optischen Messzelle zuführen zu können. Die entsprechenden Zusatzeinrichtungen werden als Trockendispergier-Einrichtungen bezeichnet. Sie verwenden als Energieträger Druckluft, die durch eine Düse in die Dispergierereinheit eingeleitet wird. Das mechanische Prinzip reicht je nach Konstruktion von einer starken Aufwirbelung mit interpartikulären Stoßkontakten bis hin zu einem Aufschleudern der Pulveragglomerate auf Prallbleche. Hohe Anforderungen werden daher an den konstanten Eintrittsdruck der Pressluft gestellt, der auch regulierbar sein muss. Dafür ist neben einem konstanten Eingangsdruck aus dem Leitungssystem eine Ausstattung an präzisen Ventilen und genauen Manometern erforderlich.

Bei der Prüfung auf Friabilität von Granulaten wird die Druckluft dazu verwendet, das in einem Glaszylinder befindliche Granulat aufzuwirbeln, damit es zu Reibungsvorgängen zwischen den Partikeln und an der Gefäßwand kommt. Je nach mechanischer Festigkeit des Granulats tritt dabei mehr oder weniger Abrieb auf, der durch Masseverlust quantifiziert werden kann. Die Druckluft imitiert dabei gewissermaßen den Luftstrom, der in Produktionswirbelschichtanlagen durch Ventilatoren mit hoher Pressung erzeugt wird. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Feuchte der Druckluft zu. Es ist bekannt, dass die Abriebfestigkeit vieler Granulate von deren Wassergehalt abhängt. Kommt es bei der mitunter längeren Versuchsdauer zu einer Trocknung des Granulats durch die trockene Druckluft, so beeinflusst dieses Phänomen durchaus das Ergebnis. Der Drucktaupunkt der eingesetzten Druckluft sollte daher zumindest bekannt und reproduzierbar konstant sein.

Das Aufsprühen von Nachweisreagenzien in der Dünnschichtchromatografie bedient sich des Venturi-Prinzips (s. Infobox S. 19). Die Sprühreagenzien werden in der Dünnschichtchromatografie auf diese Weise aus einem Vorratsfläschchen angesaugt und bei Eintritt in den Druckluftstrom verwirbelt, sodass ein Sprühnebel entsteht, der die Oberfläche der Dünnschichtplatte gleichmäßig benetzt.

3 Regulatorische Anforderungen

Es ist in einem technischen Arbeitsgebiet wie dem Thema Druckluft unverzichtbar, sich mit der allgemeinen und einschlägigen Rechtskunde auseinanderzusetzen [17]. Die Herstellung, Prüfung und Anwendung von Druckluft in der pharmazeutischen Industrie wird von zahlreichen Rechtsgebieten tangiert. Kapitel 3 gibt einen Überblick über die relevanten Gesetze, Verordnungen, Normen und Leitlinien, deren Inhalt hier aber nur kurz skizziert wird und, wo notwendig, erst in den weiteren Kapiteln in der systematischen Reihenfolge detaillierter besprochen wird.

Es ist politisches Ziel sowohl für die nationale wie für die europäische Gesetzgebung eine weitgehende Entstaatlichung zu erreichen und die Eigenverantwortlichkeit des Rechtsunterworfenen zu stärken. Konkret bedeutet dies, dass nicht etwa detaillierte Mindestanforderungen hinsichtlich des Partikel-, Wasser- und Ölgehalts für die Pharmaindustrie vorgeschrieben werden, sondern allenfalls globale Ziele, wie die Qualität und Unbedenklichkeit des hergestellten Arzneimittels, formuliert werden. Es obliegt dem Anwender, im Rahmen einer sorgfältigen und nachvollziehbaren Gefahrenanalyse und Risikobewertung selbst festzulegen, welche Druckluftqualität er benötigt und nachweislich zu erzeugen und bereitzustellen hat (s. Kap. 4.3). So ergeben sich firmen- und anwendungsspezifische Freiräume anstatt die ganze, vielfältige Branche „über einen Kamm zu scheren“. Dementsprechend sind Empfehlungen für bestimmte Wirtschaftsbereiche wie die Pharma- oder Lebensmittelindustrie wenig zielführend und allenfalls als eine allgemeine Empfehlung zu betrachten. Bezeichnenderweise sind an der Erarbeitung auch zumeist Anbieter der technischen Komponenten beteiligt.

In der Hierarchie der Rechtsvorschriften stehen nationale Gesetze an oberster Stelle. Sie formulieren Grundsätze des Gesetzgebers zum jeweiligen Rechtsgebiet. Im Bereich der Pharmazie ist als maßgebliches Gesetz das Arzneimittelgesetz (AMG) zu nennen [18]. Verstöße gegen solche grundsätzlichen Regelungen werden im Gesetz meist als Straftaten geahndet. Detailregelungen überlässt der Gesetzgeber oft dem Ordnungsgeber, indem er Ermächtigungen für die nähere Ausgestaltung in Verordnungen ausspricht. Verordnungen formulieren meist Tatbestände von Zuwiderhandlungen, die als Ordnungswidrigkeit geahndet werden.

Immer wichtiger werden Rechtsvorschriften der Europäischen Union. Hier sind zunächst die EU-Richtlinien (Directives) zu nennen, die an die nationalen Gesetzgeber gerichtet sind und sinngemäß innerhalb einer gegebenen Frist in nationales Recht umzusetzen sind. Aufgrund solcher europäischer Richtlinien ist z. B. die deutsche Arzneimittel- und Wirkstoffherstellverordnung (AMWHV) erlassen worden. Verordnungen (Regulations) der Europäischen Union haben eine unmittelbare Rechtskraft in allen Mitgliedsländern, und immer mehr Teilgebiete sind auf diese Weise europaweit harmonisiert.

Nicht zu vernachlässigen ist aber auch das „Richterrecht“. Dabei handelt es sich um eine höchstrichterliche Rechtsauslegung, die in Urteilsbegründungen von „Präzedenzfällen“ zu finden ist und oft zitiert wird.

Alle anderen, allerdings oft zitierten Quellen sind streng genommen rechtlich weitestgehend unverbindlich. Die zahlreichen Leit- und Richtlinien, Normen und Empfehlungen sind allenfalls als Ausdruck der allgemein anerkannten Regeln von Wissenschaft und Technik oder als Stand der Technik zu werten, unterliegen aber im Streitfall grundsätzlich der richterlichen Überprüfung. Zu erwähnen sind Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften oder Interessenvertretungen, nationale (DIN), europäische (EN) oder internationale (ISO) Normen bis hin zu Empfehlungen einzelner Experten in Veröffentlichungen.

3.1 Arzneimittelrecht

In diesem Kapitel werden Gesetze und Verordnungen, aber auch Leit- und Richtlinien sowie Empfehlungen vorgestellt, die spezielle Regelungen für Druckluft zur Anwendung in der Herstellung von Arzneimitteln behandeln.

Primär werden Rechtsgrundlagen aus dem deutschen bzw. europäischen Raum berücksichtigt. Da aber viele Arzneimittelhersteller ihre Produkte weltweit exportieren, sollen auch ausländische Vorschriften, insbesondere aus den USA Beachtung finden.

Das deutsche AMG enthält grundsätzliche Vorgaben zur Herstellung und zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln. Die Verwendung von Druckluft bei der Produktion von Arzneimitteln fällt in den Überwachungsbereich dieses Gesetzes, auch wenn der Begriff Druckluft nicht im Gesetz zu finden ist und das Gesetz keine Angaben zu Details wie etwa Anforderungen an Druckluft enthält. Dort ist aber das wichtige Verbot formuliert, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen (§ 5 AMG). Diese Grundforderung hat indirekt auch Auswirkungen auf die Herstellung, Prüfung und Anwendung von Druckluft bei der Produktion von Arzneimitteln, denn auch durch die im Prozess eingesetzte Druckluft darf das Arzneimittel nicht kontaminiert werden, sodass seine Anwendung bedenklich würde. Das AMG enthält auch Regelungen zur Ahndung von Verstößen, so z. B. in § 95 Abs. 1 Nr. 1 bei Verletzung der Vorgaben des zitierten § 5 AMG.

Auch in der AMWHV, die detailliertere Regelungen zur Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln enthält, finden sich keine speziellen Angaben zur Erzeugung und Prüfung von Druckluft.

Das Europäische Arzneibuch (EP), das auch in Deutschland per Gesetz gilt, enthält eine Monografie für medizinische Luft (Air, medicinal) [19], aber keine eigenen Vorgaben für Druckluft als Medium bei der Arzneimittelherstellung. Ebenso verhält es sich in der US-amerikanischen Pharmakopöe (USP/NF) und der Japanischen Pharmakopöe (JP). Verschiedene Monografien enthalten aber indirekt Hinweise auf die erforderliche Qualität, die für den jeweiligen Einsatzzweck notwendig ist (Kap. 12).

Sachverzeichnis

Abfall	127	- Pistole	15
- Schlüssel	127	- Schalter	96
Abscheidegrad	52	- Schlauch	96
Abscheidevermögen	52	- Speicher	87
Abwasser	125, 127	- Verlust	125
Abweichung	120	Druckluft, pharmazeutische	13
Adsorptionstrockner	65, 197	Durchfluss	112
Airless-Düse	19	Effizienzsteigerung	213
Altanlage	29, 37	Eichung	115
Aluminium	80	Emulsionsbildung	126
Anlagensteuerung	57	Energieeffizienz	124, 195, 213
Arbeitsanweisung (SOP)	105	Energiekosten	168, 170, 176, 179, 189, 209
Arbeitssicherheit	30	Entsorgung	125
Arzneimittelgesetz	24	- Fachbetrieb	127
Audit	153	Europäisches Arzneibuch	25
- Trail	116	Filter	
Auditor	152	- Koaleszenz-	68, 134
Auflockerungsdüse	19	- Luft-	52
Aufstellungsbedingung	202	- Membran-	71
Aufzeichnungen	115	- Partikel-	70
Ausgangsluft	52	- Prüfung	73
BAFA	192	- Reinigung	16
Belüftung	22	- Steril-	71
Bereich, explosionsgefährdeter	16	- Tiefen-	71
Bestimmungsgrenze	147	- Wartung	73
Betreibermodell	212	- Wechsel	74
Betriebsraum	49	Filtration	201
Betriebssicherheit	30	Fliehkraftabscheider	61
Bewertung, toxikologische	143	Fluidisierung	19
BFS	21	FMEA-System	46
Biotechnologie	22	Förderung, pneumatische	18
Blow-Fill-Seal	22	Forward Flow Test	73
Brandschutz	33, 92	Gase	
Brandwand	37	- Atem-	13
Bubble Point Test	73	- Labor-	23
Bundesausfuhramt	192	- medizinische	13
CAPA	27, 121	- Narkose-	13
CE-Kennzeichen	29	- technische	13
Change Control	122	Gefährdungsbeurteilung	30
CIP-Reinigung	20	Gefahrenanalyse	38
Cleaning-in-Place-Reinigung	20	Gesetz von Bernoulli	19
Contracting	212f	Good Manufacturing Practices (GMP)	26
Corrective and Preventive Action (CAPA)	27, 121	Gute Laborpraxis	146
Critical Process Parameter	36	H1-Öl	57
Datenintegrität	115	HACCP-System	42
Dichtung, aufblasbare	17	Hygienic Design	93
Diffusionsgesetze	67	Impact Analysis	120
Dimensionierung	204f	Indirekteinleiter	127
Dokumentation	115	Industrie-4.0	188
DOP-Test	53	Inspektion	154
Drallabscheider	61	Inspektor	152
Druck	109	Instandhaltung	116
- Absenkung	125	- vorausschauende	211
- Behälter	87	ISO 8573-1	172, 178
- Differenz-	74	Justierung	115
- Gasflasche	85	Kalibrierung	115
- Haltetest	73	Kältemittel	64
- Prüfung	91	Kältetrockner	62, 197
- Taupunkt	63, 111	Katalysator	70
Druckluft		Keimzahl	138
- Aufbereitung	60	Koaleszenzfilter	68, 134
- Managementsysteme	184	Kombitrockner	197
- Membranpumpe	16	Kompressor	53

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

- Öl	56	Regeln der Technik	32
- Klein-	86	Reinraum	21, 75
- Kolben-	54	Reparatur	118
- Schrauben-	54	Requalifizierung	103
- Turbo-	53	Richtigkeit	148
Kondensat	189, 198f	Risikoakzeptanz	42
- Ableiter	94	Risikoanalyse	39
Konformitätserklärung	29	Risikobewertung	38, 41
Konzept, neues	29	Risikoidentifizierung	41
Korrekturregeln	115	Risikokommunikation	42
Korrosion	82	Risikokontrolle	42
Kostensparnis	176, 200	Risikoquantifizierung	41
Kunststoffe	80	Risikoreduktion	41
Kupfer	79	Rohrkennzeichnung	84
Kupplungselement	95	Rohrleitung	77, 179f
Labor-Informations- und Management-System (LIMS)	151	Sachkundige Person	28
Lärmschutz	33	Sanierung	171, 174, 178f
Leckage	118, 180	Schichtdickenmessung	90
Leckspray	119	Schmierstoff	54
Luftduschkabine	15	Schraubenkompressor	54, 187, 189
Luftkeimsammler	139	- flüchtigekühlt	191
Luftverdichteröl	55	- luftgekühlt	189, 191
Manipulationssicherheit	115	- öleingespritzt	179ff, 186, 189f
Medienleitungen	37	- trockenverdichtend	182, 186f, 189, 191
Membranfilter	71	- wassergekühlt	189, 191
Membrantrockner	66	Schulung	105
Migration	81	Schüttgüter, Auflockerung	19
Mollier-h,x-Diagramm	63	Schweißnahtprüfung	89
Monitoring	107	Selbstinspektion	150
Nachweisgrenze	147	Stahl	79
Nephelometrie	128	Sterilfilter	71
Normen, technische	33	Steuerung	183, 188f, 198, 208, 201f
Öl-/Wasser-Trenngerät	126	Steuerung, pneumatische	15
Ölaerosol	61, 134	Stofflässigkeit	81
Öldampf	61, 135	Stoffübergang	81
- Adsorber	68	Strömungslehre	51
Ölgehalt	112, 133	Technik	
Ölmpaktor	113	- Regeln	32
Out of Specification (OOS)	149	Technik, Stand der	32
Out of Trend (OOT)	151	Temperatur	110
Partikelfilter	70	Thermodynamik	51
Partikelzahl	136	Tiefenfilter	71
Photoionisationsdetektor (PID)	114	Totraum	93
Planung	205	Tribologie	55
Pneumatik	50	Trockner	187, 194, 197
- Ventil	95	Turbokompressor	53
Point of Use (POU)	74	Ultraschalldetektor	119
Präzision	148	Umgebungsbedingung	202
Probenahme	146	Unbedenklichkeit	81
Produktsicherheit	29	Undichtigkeit	118
Prozessfähigkeitsindex	104	Validierung	98, 103
Prüfgruppe	87	- Computer-	116
Prüfung		- Methoden-	149
- äußere	90	Venturi-Prinzip	19
- Druck-	91	Verkokungsrückstand	56
- innere	90	Verunreinigung, gasförmige	141
- Schweißnaht-	89	Wärmerückgewinnung	181f, 185, 189ff
- Sterilitäts-	140	Wartung	117
Pusher	21	Wassergehalt	132
Pyrogene	141	Wasserintrusionstest (WIT)	73
Qualified Person (QP)	28	Werkstoffe	78
Qualifizierung	98	Windkessel	87
Quality by Design (QbD)	35	Wissenschaft, Stand der	32
Quality Risk Management	39	Zweistoffdüse	19
Questionnaire	152		