

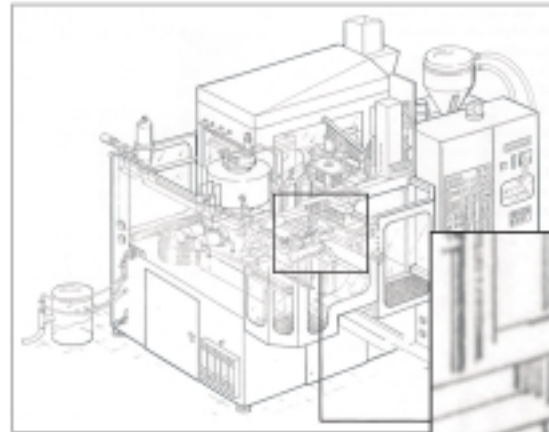
Luftkeimmonitoring in Blow-Fill-Seal Anlagen

Blow-Fill-Seal Maschinen

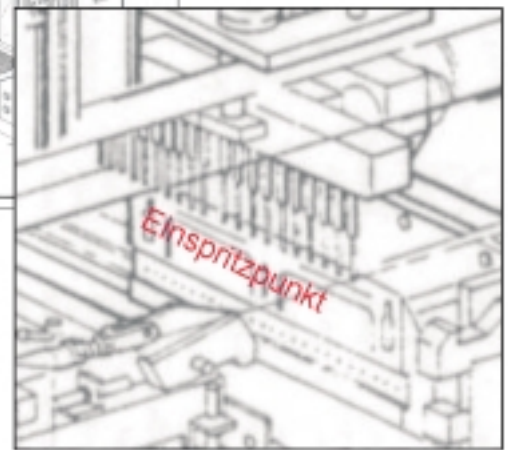
Die Blow-Fill-Seal Technologie wird heute mehr und mehr zur aseptischen Abfüllung von Flüssigkeiten eingesetzt. Die EU Richtlinie zur Good Manufacturing Practice (Revision des Annex 1, Herstellung steriler Medizinprodukte) definiert Blow-Fill-Seal (BFS) Maschinen wie folgt: „Blow-Fill-Seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine“ [1]. Das heißt die sogenannten Blow-Fill-Seal Maschinen stellen in einem einzigen automatischen Prozess die zu befüllenden Behältnisse aus einem thermoplastischen Kunststoffgranulat her, füllen diese und verschließen sie im Anschluss an die Abfüllung schnell auf kleinem Raum [2]. Die einzelnen Schritte des BFS Prozesses sind in Abbildung 1 dargestellt. Resultierende Gefäßformen können unit doses, multidoses Ampullen oder Flaschen sein. Vorteile der BFS Technologie im Vergleich zu konventionellen Methoden sind:

- Konservierungsmittelfreie Produkte (unit doses),
- Zeit- und Platzersparnis,
- Automatisierung und
- Hohe Produktsicherheit (Keimfreiheit).

Trotzdem bedeutet dies aber auch, dass jegliche Kontamination auf diesem kleinen Raum immer auch eine potenzielle Kontaminationsgefahr für das Produkt darstellen kann. Daher werden die abzufüllende Flüssigkeit und das Behältnis während des Abfüllprozesses durch überströmende steril-filtrierte Luft vor möglichen Kontaminationen geschützt und in einschlägigen Richtlinien [1] wird verstärkt die



Typischer Aufbau einer BFS-Maschine (Fa. Rommelag)



MD8 airscan mit Gelatinefilter-Einweeinheiten

Kontrolle der mikrobiologischen Qualität von Blow-Fill-Seal Maschinen gefordert. Der Abfüllbereich ist dabei als Klasse A definiert, d.h. die Konzentration an Mikroorganismen muss $< 1 \text{ KBE/m}^3$ Luft betragen (KBE=Koloniebildende Einheiten). Die Abbildung 2 zeigt einen typischen Messaufbau zum mikrobiologischen Monitoring in BFS-Maschinen, wie er z.B. bei der Firma Holopack, Abtsgmünd-Untergröningen, Deutschland zum Einsatz kommt.

Das Messsystem

Luftmonitoring direkt am Abfüllpunkt ist mit einigen Schwierigkeiten verbunden: eingeschränkte Platzverhältnisse, schwere Zugäng-

lichkeit, bewegliche Teile und ein latentes Kontaminationsrisiko. Das macht es notwendig, die Luftprobe so weit es irgendwie geht im Inneren der BFS-Maschine zu nehmen, während das Gerät selbst außerhalb aufgestellt ist. Das hier verwendete Monitoring-System (MD8 airscan von Sartorius und Metallfilterhalter für Gelatinefilter-Einweeinheiten, im Gebrauch bei Firma Holopack, Abtsgmünd-Untergröningen) (Abb. 2) besteht aus einem Luftkeimsammler (Pumpe und Durchflussmesser), einem über einen Schlauch damit verbundenen wiederverwendbaren Metall-Filterhalter und einem leicht auswechselbaren Einweg-Gelatinefilter. Durch die Schlauchverbindung kann die Probenahme im Abfüllbereich stattfinden,

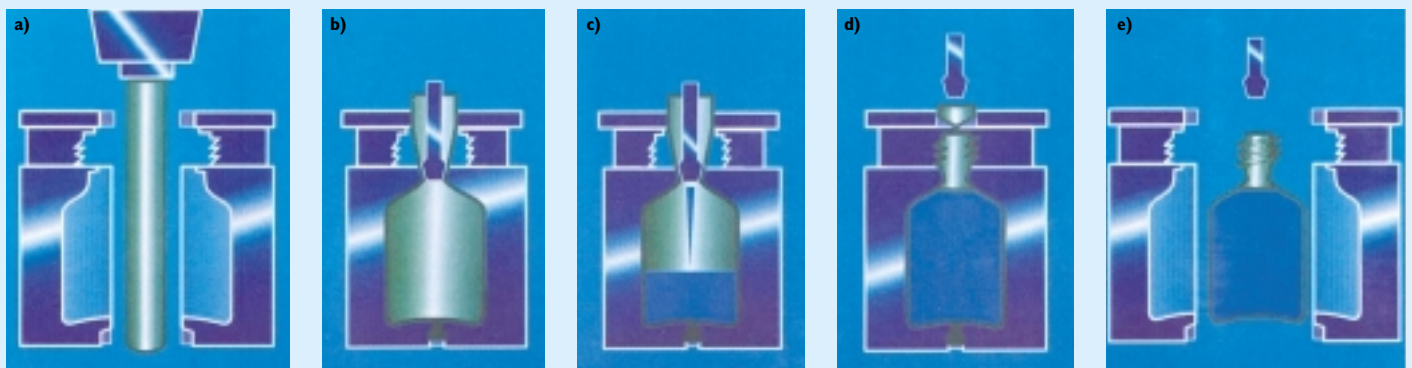


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Arbeitsabläufe bei der Blow-Fill-Seal Technologie nach Firma Rommelag: a) Extrudieren; b) Formen; c) Füllen; d) Verschließen; e) Entformen



Abb. 2: Bottleneck Maschine mit fest adaptiertem Filterhalter in der Nähe der Abfüllzone und Luftkeimsammelgerät MD8 airscan. Standort: Firma Holopack, Abtsgmünd-Untergröningen.

während das Gerät selbst außerhalb des kritischen Bereiches bleibt. Während des Sammelvorganges saugt der Luftkeimsammler ein definiertes Luftvolumen durch den Gelatinefilter, der anschließend direkt auf eine Petrischale mit geeignetem Nährmedium überführt und bebrütet wird. Die gebildeten Kolonien werden ausgezählt und in Form von KBE/m³ Luft ausgewertet.

Das wasserlösliche Gelatinefilter hat eine Porengröße von 3 µm. Es wird durch gamma Strahlung sterilisiert und vermag Sporen von *Bac. subtilis niger* zu 99,9995 % (bei einer Anströmgeschwindigkeit von 0,25 m/s) [3] und *Coli-Phagen T3* zu 99,94 % (bei 80 % rel. Feuchtigkeit) [4] zurückzuhalten. Das Gerät kann vor Ort kalibriert werden und ist optimiert für kritische Bereiche wie Reinräume der Klassen A und B (class 100), Isolatoren



und Blow-Fill-Seal Maschinen. Im Folgenden werden zwei unterschiedliche Konzepte für das Luftkeimmonitoring in BFS-Maschinen vorgestellt.

Konzept 1: Messung mit Schlauch zwischen Ort der Luftprobenahme und Filterhalter

Dieses Konzept wird am Beispiel der Firma Excelvision, einem Pharmahersteller mit Sitz in Annonay, Frankreich erläutert. Hier werden Blow-Fill-Seal Maschinen vom Typ Bottlepack 3012 der Firma Rommelag überwacht, in denen Kunststoffgefäße einer Größe von 0,3–5 ml mit Augentropfen befüllt werden. Die Luftprobenahme geschieht über einen PVDF Schlauch ausreichender Weite (Abb. 3) direkt im als Klasse A klassifizierten Abfüllbereich. Der Schlauch wird über ca. 2 m nach außen geführt und endet an einem speziell für den Einsatz mit Gelatinefilter-Einweeinheiten konzipierten Metall-Filterhalter (Abb. 3, unten), in den über Bayonettverschlüsse die Gelatinefilter-Einweeinheiten Typ 17528-80-ACD eingesetzt wird. Der Wechsel die Gelatinefilter-Einheiten geschieht zum Schutz vor Sekundärkontamination in einer Captair Flowcap700 S Cleanbench, die ebenfalls im



Abb. 3: MD8 airscan mit speziellem Metall-Filterhalter für Gelatinefilter-Einweeinheiten in Captair Flowcap 700 Cleanbench über PVDF Schlauch mit Bottlepack Maschine Typ 3012 verbunden. Standort: Firma Excelvision, Annonay, Frankreich.



Abb. 4: Spezieller Metall-Filterhalter zur Aufnahme von Gelatinefilter-Einweeinheiten bei Fa. Holopack, Abtsgmünd-Untergröningen.

Inneren Reinraumklasse A besitzt. Über eine weitere Schlauchverbindung gelangt die angesaugte Luft aus der Cleanbench durch das Luftkeimsammelgerät in den umgebenden Reinraum der Klasse C (Luftkeimsammler befindet sich in Reinraumklasse C).

Zur Luftüberwachung im Abfüllbereich der BFS-Maschinen wird 1 mal pro Maschine und Woche mit einer Luftdurchsatzrate von 6m³/h und einer Sammlungszeit von 10 min. gemessen. Dies entspricht einem gesammelten Gesamtvolumen von 1 m³ in 10 min., was im Einklang mit den Forderungen des EU GMP Guide ist. Bei dem eingesetzten Nährmedium handelt es sich um TSA Medium. Inkubiert wird für 3–5 Tage bei 32,5 ± 2,5 °C. Die Ergebnisse der Messungen zeigen, dass die für Reinraumklasse A geforderten Limits von <1 KBE/m³ eindeutig eingehalten werden. Es wurden z.B. über den Zeitraum vom 29. Juni 2000 bis 13. Februar 2001 bei insgesamt 31 Chargen keinerlei Keime (0 KBE/m³ Luft) festgestellt. Die SOP für Luftkeimmonitoring ist bei Excelvision seit 3 Jahren eingeführt und bisher wurde noch keine Kontamination festgestellt.

Konzept 2: Mit Metall-Filterhalter und Gelatinefiltern direkt an der Abfüllzone

Eine andere Möglichkeit zur Luftkeimsammlung mit dem MD8 airscan in BFS-Maschinen besteht in der Verwendung eines speziell gefertigten wiederverwendbaren Metall Filterhalters (Abb.4) mit eingepasster Gelatinefilter-Einweeinheit Typ 17528-80-ACD, hier direkt in der Nähe der Abfüllzone zur Sammlung angebracht ist. Dieser Einsatz wird hier am Beispiel einer BFS Maschine vom Typ Bottlepack 3012M beschrieben. Die Anlage steht bei der Firma Holopack in Abtsgmünd-Untergröningen und dient zur Abfüllung von sterilen Produkten (SVPs, WFI, Isotonischer Kochsalzlösung usw.) in Plastikflaschen mit 10–40 ml Inhalt. Bei dieser Messvorrichtung sitzt der Filterhalter mit der Gelatinefilter-Einweeinheit in unmittelbarer Nähe der mit A klassifizierten Abfüllzone in der sich die Füllorne befinden (Abb.2). Der speziell gefertigte Metallfilterhalter, der für jede Messung sterilisiert werden muss, ist über eine spezielle Sanitary Verbindung an der BFS-Maschine ange-

bracht. Das Luftkeimmonitoring wird hierbei jeweils 1 mal pro Charge und nach der Abfüllung mit einer Luftdurchflussmenge von 6m³/h und einer Sammlungs- dauer von 10 Minuten durchgeführt. Das heißt es werden pro Probenahme in 10 Minuten 1 m³ Luft gesammelt. Bei dem verwendeten Nährmedium handelt es sich um Caso Medium was für 5 Tage bei 30–35°C inkubiert wird. Die Messergebnisse zeigen, dass im Jahre 2003 im Zeitraum von Kalenderwoche 03 bis Kalender- woche 25 bei insgesamt 90 Char- gen keine Kontaminationen (sprich 0 KBE/m³ Luft) gefunden wurden und somit die geforder- ten Limits der EU GMP (< 1 KBE/m³ Raumluft in Klasse A) eingehalten wird.

Validierung

Im Rahmen der Validierung dieser Monitoringmethoden muss si- chergestellt sein, dass auch wirk- lich 1 m³ Luft pro Sammlung an- gesaugt wird. Dazu ist eine Kalibrierung des Luftkeimsamm- lers notwendig. Außerdem muss die Probenahme ohne Gefahr einer Sekundär-Kontaminationen möglich sein, um falsch positive Ergebnisse zu verhindern. Dies kann u.a. wie hier gezeigt durch Verwendung einer Cleanbench mit Reinraumklasse A beim Fil- terwechsel erreicht werden. Drittens dürfen mögliche Keime in der Abfüllzone der Messung nicht entgehen, weil sie z.B inner- halb des Schlauches impaktiert werden, da dies zu einem falsch negativen Ergebnis führen könnte. Das bedeutet für eine Messung nach Konzept 1, dass Länge, Innendurchmesser und Rauigkeit des Schlauches für diese Art der Messung optimiert und validiert sein müssen. Bei An- wendung von Konzept 2 wird dies umgangen, da sich der Sam- melkopf mit Gelatinefilter direkt an der Abfüllzone befindet und die Validierung des Schlauches so- mit entfällt.

Fazit

Die Gelatine-Membranfilter-Me- thode ist heute eine anerkannte Methode zur Luftkeimsammlung in kritischen Reinraumbereichen und Isolatoren. Wie in diesem Beitrag beschrieben, ist sie darü-

ber hinaus auch ideal für die Überprüfung der Luft in der kriti- schen Abfüllzone in BFS-Maschi- nen, da sie ohne zusätzliches Kontaminationsrisiko wäh- rend des Produktionsbetriebes zum Einsatz kommen kann und den gültigen Richtlinien entspricht. Für die Zukunft wird erwartet, dass die BFS-Technologie analog zur Isolator Technologie in den nächsten Jahren an Bedeutung ge- winnen wird. Die Gelatine-Mem- branfilter-Methode mit ihren Vor- zügen wird zunehmend mehr für die Überprüfung von BFS-Syste- men eingesetzt werden wie es schon im Rahmen der Isolator Technologie der Fall ist.

Danksagung

An dieser Stelle sei Herrn Benoit Carles, Microbiology Control Head, Excelvision, Annonay, Frank- reich und Herrn Dr. Walter Math- eis, Kontrolleiter/QC-Manager, Holopack Verpackungstechnik GmbH, Abtsgmünd-Untergrönin- gen, Deutschland für die freundliche Überlassung der Fotos und Daten gedankt.

Literatur

- [1] EU Guide for Good Manufactu- ring Practice. Revision of Annex I, Manufacture of Sterile Medic- inal products, 1997; New Revision coming into operation Sept 2003
- [2] Rommelag Produktinformation „The bottlepack Aseptic System In The Pharmaceutical Industry“, laufende Englische Ausgabe
- [3] Parks, S.R; Bennet, A.M.; Speight, S.E.; Benbough, J.E.: Journal of Applied Bacteriology, Vol. 80, 529–534, 1996
- [4] Jaschhof, H.: BioTec Mikrobiolo- gie, 4, 22–26, 1992

DER AUTOR

Dr. Elmar Herbig
Sartorius AG
Weender Landstraße 94–108
37075 Göttingen
Fax: 0551/308-3410
elmar.herbig@sartorius.com
www.sartorius.com

INFORMATIONEN Kenn-Nr. 202