

Die Blow-Fill-Seal-Technologie

Dr.-Ing. Manfred Grüneberg • Ehrmann AG, Oberschönegg

Korrespondenz: Maas & Peither AG GMP-Verlag, Karlstraße 2, 79650 Schopfheim; e-mail: service@gmp-verlag.de

Zusammenfassung

Die Blow-Fill-Seal(BFS)-Technologie ist eine Abfülltechnologie für flüssige Produkte, bei der Herstellung, Befüllung und Verschließen der Kunststoffbehältnisse in einem Arbeitsgang erfolgen. Diese Technologie wurde vor ca. 50 Jahren entwickelt und stellt heute eine weitverbreitete aseptische Abfülltechnik für pharmazeutische Produkte dar, die demzufolge auch in die wichtigsten pharmazeutischen Regelwerke – Leitfaden der EU zur Good Manufacturing Practice (GMP), Leitlinie der U.S. Food and Drug Association (FDA) – aufgenommen wurde.

Die BFS-Technologie findet nicht nur in der Pharmazie, sondern auch in angrenzenden Gebieten vielfältige Anwendung, z. B. bei Kosmetika. Insbesondere aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten, sehr anwenderfreundlicher Formen und ihrer Flexibilität wächst ihr Anwendungsbereich ständig.

Ein großer Vorteil der BFS-Technologie ist der sehr kompakte hochreine Bereich, der eine entsprechende Sicherheit im Rahmen der aseptischen Abfüllung bietet.

1. Grundlagen der Blow-Fill-Seal-Technologie

1.1 Entwicklung der Technologie

Bei der Blow-Fill-Seal(BFS)-Technologie handelt es sich um ein Verfahren zur Abfüllung von Flüssigkeiten oder viskosen Produkten (z. B. Gelen und Salben) in Kunststoffbehältnisse. Hierbei werden in einem kontinuierlichen Arbeitsgang die sonst üblicherweise getrennten Schritte der Behälterherstellung, der Behälterfüllung und der Behälterverschließung in einem Schritt durchgeführt. Weltweit sind derzeit über 1800 Anlagen installiert, die unterschiedlichste Füllgüter abfüllen. Ein Schwerpunkt liegt dabei im Bereich der pharmazeutischen Produkte, insbesondere für sterile Darreichungsformen.

Die BFS-Technologie hat sich ursprünglich aus dem klassischen Verfahren zur Herstellung und Abfüllung von Kunststoffbehältnissen entwickelt, bei der das Behältnis auf einer separaten Anlage hergestellt wird. Das Behältnis kann entweder in einem Schritt komplett produziert

werden (endgültige Form) oder es wird als sog. *Preform* hergestellt, welches in einer weiteren Anlage in die endgültige Form gebracht wird (z. B. mithilfe des *Stretch-Blow-Moulding*-Verfahrens). Diese Verfahren haben als Gemeinsamkeit, dass die so hergestellten Behältnisse vor einer aseptischen Abfüllung sterilisiert werden müssen. Diese Vorgehensweise entspricht dem Herstellverfahren, das auch aus der aseptischen Abfüllung von Glasbehältnissen bekannt ist.

Den Nachteil der zusätzlichen Sterilisation umgeht die BFS-Technologie dadurch, dass das Behältnis direkt vor der Befüllung hergestellt wird. Das Behältnis ist steril und kann sofort befüllt werden, wenn hierbei die im Folgenden erläuterten Bedingungen erfüllt sind.

Die BFS-Technologie wurde schon sehr früh für pharmazeutische Produkte eingesetzt. Zu Beginn der 60er Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts wurden bereits die ersten Maschinen im Bereich der pharmazeutischen Industrie eingesetzt. Dabei hat es eine Entwicklung von einer Technik für die Abfüllung von einfachen Produkten zu einer Technolo-

Key Words

- Blow-Fill-Seal
- Anlagentypen
- Behälterformen
- Materialien
- Durchlässigkeit

gie gegeben, die heute eine vollwertige Alternative zur klassischen Abfüllung von pharmazeutischen Produkten in Glas- oder Kunststoffbehälter darstellt. Die zunehmende Bedeutung des BFS-Verfahrens zeigt sich nicht zuletzt daran, dass dieser Technologie im Annex 1 des Leitfadens der EU zur Good Manufacturing Practice (GMP) ein spezieller Ab-

Autor



Dr.-Ing. Manfred Grüneberg

Seit 2016 ist Dr.-Ing. Manfred Grüneberg bei der Ehrmann AG für die Koordination von technischen Projekten und Prozessoptimierungen zuständig. Seine Schwerpunkte liegen in den Bereichen Projektmanagement, Werksplanung und TPM-Aspekte. Während seiner Berufslaufbahn beschäftigte er sich intensiv mit Herstell- und Verpackungsverfahren, wobei Sterilfertigung und aseptische Abfüllung im Vordergrund standen.

schnitt gewidmet wurde (EU-GMP-Leitfaden, Annex 1, Abschnitt 26, 27).

Zwischenzeitlich existiert auf dem Markt eine Vielzahl verschiedener BFS-Maschinentypen mit unterschiedlichen Produktionskapazitäten. So werden sowohl Maschinen mit einer eher geringen Stundenleistung und dafür einer höheren Flexibilität im Hinblick auf Formatwechsel als auch Hochleistungsmaschinen angeboten, die – abhängig vom Füllvolumen – Leistungen von bis zu 30 000 oder mehr Behältnissen/Stunde produzieren können. Weiterhin existieren auch doppelt arbeitende Maschinen, die einen Teil der Maschinenaggregate gemeinsam nutzen, im Vergleich zu einfach arbeitenden Maschinen jedoch die doppelte Maschinenkapazität besitzen. Auf die unterschiedlichen Maschinentypen wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

1.2 Grundlegende Anlagentypen

Aktuell existieren zwei grundlegend unterschiedliche Anlagentypen, deren Charakteristika in Tab.1 dargestellt sind.

Die Entscheidung für das eine oder andere System ist in der Regel stark durch die Fragen der gewünschten Produktionskapazität und der Notwendigkeit der Umrüstung auf unterschiedliche Formwerkzeuge beeinflusst.

Aufgrund der Tatsache, dass bei Rundläufern eine deutlich größere Anzahl von Werkzeugen benötigt wird, bietet dieser Anlagentyp vor allem dann die bessere Lösung, wenn über einen längeren Zeitraum hinweg nur eine Behälterform produziert werden soll. Kommt es hingegen auf hohe Flexibilität bei den Formatwerkzeugen an, bieten die getakteten Maschinen trotz geringerer Produktionskapazitäten die bessere Alternative.

Die Entscheidung für den einen oder den anderen Maschinentyp wird im konkreten Einzelfall jedoch vor dem Hintergrund noch weiterer Faktoren getroffen. Mögliche Ent-

scheidungskriterien können dabei die benötigte Umrüstzeit, die angestrebte Produktionsleistung oder der zur Verfügung stehende Platz sein, aber auch die Behältergröße oder ggf. die zu verwendenden Kunststoffe bzw. sonstige benötigte Eigenschaften der Behältnisse.

2. Anwendungen der BFS-Technologie

2.1 Anwendungsfelder

Bereits mit dem Entwickeln der Technologie wurde sehr schnell erkannt, dass die Herstellung der Behältnisse aus Kunststoffgranulat (Blow) mit dem Befüllen (Fill) und Verschließen (Seal) an der gleichen Position eine sehr interessante Anwendung für steril abzufüllende Produkte darstellt. Daher war die Abfüllung von pharmazeutischen Produkten und Lebensmitteln von Anfang an im Fokus dieser Technologie. Parallel dazu wurden aber auch technische Produkte abgefüllt, etwa Windschutzscheibenreiniger oder auch Zweitaktöle.

Aus dem pharmazeutischen/medizintechnischen Bereich werden zwischenzeitlich die verschiedensten

Produkte mittels der BFS-Technologie abgefüllt. Einen Schwerpunkt bilden die sterilen Darreichungsformen, wie z.B.

- Infusionen
- Injektionen
- Inhalationslösungen
- Spüllösungen
- Kontaktlinsen-Reinigungslösungen
- Augentropfen
- Nasentropfen
- Ohrentropfen
- Wundgele
- Vakzine

Standardmäßig erfolgt auf der BFS-Anlage eine Sterilfiltration des Produkts. Es gibt jedoch zunehmend auch Anwendungen, bei denen aufgrund entsprechender Inhaltsstoffe (Vakzine, Suspensionen etc.) keine Filtration erfolgen kann und die gesamte Prozessführung von der Produktherstellung bis zu Abfüllung aseptisch erfolgen muss.

Im Folgenden soll, da für das GMP-Umfeld von größter Bedeutung, vor allem auf den Einsatz der BFS-Technologie für die aseptische Fertigung eingegangen werden. Für die nichtsterile Fertigung gelten die gemachten Ausführungen in abgeschwächter Form entsprechend.

Tabelle 1		
BFS-Anlagentypen.		
	Getaktete Maschinen	Rundläufer
Anzahl Formwerkzeuge	Maschinen mit einer oder mehr Formen mit bis zu 40 Formnestern	Bis zu 20 umlaufende Formen mit bis zu 30 Formnestern
Anwendungsbereich (Volumen)	0,1 ml – 10 l	0,1 ml – 50 ml
Produktionskapazitäten	Abhängig von Formanzahl: Einfaches Werkzeug: 150 – 12 000 Einheiten/h Doppeltes Werkzeug: 700 – 24 000 Einheiten/h	4 000 – 30 000 Einheiten/h
Besonderheit	Kunststoffschlauch wird abgeschnitten	Kunststoffschlauch bleibt geschlossen

2.2 Mögliche Produkte für die BFS-Technologie

Grundsätzlich lassen sich alle flüssigen bzw. fließfähigen Produkte mithilfe der BFS-Technologie verarbeiten und abfüllen. Hierzu zählen sowohl klassische wässrige Lösungen als auch Gele, Emulsionen oder Suspensionen. Mit einer entsprechenden Fülltechnologie können auch Produkte mit einer Viskosität von bis zu 2.000.000 mPa*s abgefüllt werden.

Eine noch nicht genau untersuchte Grenze hat die BFS-Technologie im Bereich der Pulver oder der Granulate. Da das abzufüllende Füllgut in das noch warme Behältnis gelangt, könnte es hier zu unerwünschten Nebeneffekten kommen, wie z. B. Verklebungen oder Anhaftungen an der Behälterwandung.

Verständlicherweise müssen die Wechselwirkungen zwischen dem Produkt und dem verwendeten Kunststoff eingehend untersucht werden. Auch muss im Vorfeld geprüft werden, inwieweit die leicht erhöhte Temperatur des Behältnisses im ersten Moment der Abfüllung zu unerwünschten Nebenreaktionen im Produkt führen kann. Falls notwendig, kann der Effekt durch eine Kühlung drastisch reduziert werden. So ist es z. B. möglich, temperaturempfindliche Produkte wie Impfstoffe gekühlt zu verarbeiten und diese nach der Befüllung direkt mit flüssigem Stickstoff einzufrieren.

2.3 Behälterformen für die BFS-Technologie

Aufgrund der Materialeigenschaften des verwendeten Primärpackmittels (Kunststoff) ist ein sehr großes Spektrum von Behälterformen möglich. Insbesondere gegenüber Glasbehältern bieten die durch die BFS-Technologie hergestellten Behältnisse in diesem Zusammenhang entscheidende Vorteile.

Neben den klassischen Formen wie Flaschen oder Beuteln sind Ampullen in nahezu jeglicher Größe möglich. Aber auch ungewöhnliche Formen sind realisierbar, z. B. Falten-

bälge oder Einsätze für Inhalationsgeräte in besonderen Formen.

Für die Behältnisse sind unterschiedliche Öffnungsvarianten möglich. Neben den Behältnissen können auch Anschlussmöglichkeiten direkt am Behälter realisiert werden. Hierfür können ggf. auch zusätzliche Teile während des Verschließens in den Behälter eingebracht werden. In der folgenden Zusammenstellung sind lediglich einige wenige realisierte Möglichkeiten dargestellt:

- Realisierung ohne zusätzliche Teile:
 - Öffnung zum Einbringen einer Injektionsnadel
 - Luer-Anschluss zum direkten Anschluss einer Spritze
 - Wiederverschluss durch Aufstecken eines abgetrennten Oberteils (z. B. bei Mehrfachdosierungen)
 - Öffnungen für Inhalationslösungen zum direkten Anschluss von Inhalationsgeräten
- Realisierung mit zusätzlichen Teilen:
 - Gummistopfen zum Durchstechen
 - Zusätzliche Kappe mit Gummistopfen zum Durchstechen (z. B. Infusionslösungen)
 - Kappe mit integriertem Dorn zum Öffnen des Behältnisses und nachfolgendem Verschließen
 - Steriles Einlegen einer Injektionsnadel oder anderer Teile während des Herstellprozesses

In diesem Zusammenhang lassen sich die unterschiedlichen Systeme nur grob darstellen. Aufgrund der Vielfalt der Möglichkeiten ist eine Einzelfallbetrachtung notwendig.

2.4 Materialien für die BFS-Technologie

Das entsprechende Kunststoffgranulat wird im Allgemeinen in einem Vorratsbunker bereitgestellt und mittels Vakuumförderung zur BFS-Maschine transportiert. Je nach Menge, also in welcher Größenordnung der jeweilige Kunststoff benötigt wird, können auch Silos oder Big-Bag-Varianten zur Bereitstellung ver-

wendet werden. Bei dieser Bereitstellung ist es auch möglich, mehrere BFS-Maschinen aus der gleichen Kunststoffquelle zu versorgen. Für kleinere Mengen wird in der Regel Kunststoffgranulat aus Säcken verwendet.

Üblicherweise werden Kunststoffe wie Polyethylen (PE) oder Polypropylen (PP) oder deren Copolymere verwendet. Im Zusammenhang mit der BFS-Technologie sind neben der Schmelzbarkeit des Kunststoffes insbesondere folgende Eigenschaften der Kunststoffe von Bedeutung, auf die beispielhaft kurz eingegangen werden soll:

- Wasserdampfdurchlässigkeit
- Sauerstoffdurchlässigkeit
- Lichtdurchlässigkeit
- Transparenz
- Flexibilität

Die genannten Kunststoffe haben den Nachteil, dass sie zwar eine in den meisten Fällen ausreichende Wasserdampfbarriere, jedoch nur eine geringe Sauerstoffbarriere bilden. Dies kann insbesondere bei oxidationsempfindlichen Produkten zu Problemen führen. Einige Anhaltswerte für ausgewählte Kunststoffsorten sind in Tab. 2 zu finden.

Sind die erzielten Werte nicht ausreichend, so können die entsprechenden Behältnisse etwa mit einer Aluminiumfolie oder anderen gasundurchlässigeren Folien eingepackt werden (sachetiert). Hierbei kann zusätzlich durch Zugabe von Stickstoff während der Sachetierung eine inerte Umgebung geschaffen werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Barriereigenschaften besteht darin, mittels Co-Extrusionsverfahren mehrlagige Kunststoffbehältnisse zu bilden. Diese besitzen dann entsprechend geeignetere Barriereigenschaften. Die dabei erzielten Barrierewerte sind neben den Eigenschaften der verwendeten Barrierschichten auch von der Größe und der Form der Behältnisse abhängig.

In der Co-Extrusion ist EVOH als Barrierschicht weitverbreitet, da dieser Kunststoff eine geringe Durchlässigkeit für Sauerstoff aufweist. An-

IF YOU NEED ASEPTIC PACKAGING, BLOW-FILL-SEAL IS THE SOLUTION.

Sie wollen jeden Tropfen Ihrer flüssigen oder halbfesten Pharmazeutika wirtschaftlicher, sicherer und anwenderfreundlicher abfüllen als es mit konventionellen Methoden möglich ist? Höchste Zeit für die Blow-Fill-Seal Technologie von Rommelag. Unsere bottelpack-Anlagen ermöglichen das aseptische Abfüllen in anwendungsoptimierte Kunststoffbehälter, die direkt in der Anlage produziert, befüllt und verschlossen werden. Aufwändiges Handling von Leerbehältern wie Lagerung und Transport, Waschen und Sterilisieren entfällt. BFS bietet nahezu unendliche Möglichkeiten des Behälterdesigns, auch das Einlegen zusätzlicher Komponenten wie Ventile, Applikatoren oder Adapter ist möglich. Füllvolumen liegen zwischen 0,1 ml und mehr als 1000 ml. Mehr Informationen zur Blow-Fill-Seal Technologie sowie Ihre Ansprechpartner für eine persönliche Beratung finden Sie auf unserer Website.

www.rommelag.com

Rommelag auf der
interpack
Düsseldorf
04. - 10.05.2017
Halle 16, Stand D38



haltswerte für klassische Barriere-schichten sind ebenfalls in Tab. 2 genannt.

Die erwähnten Kunststoffe zeichnen sich auch dadurch aus, dass sie weitestgehend transparent bis transluzent sind. Diese hohe Lichtdurchlässigkeit kann für einige Produkte von Nachteil sein. Hier bietet sich eine Beimischung von Farbstoffen an. Diese Beimischung kann entweder direkt auf der BFS-Maschine erfolgen, oder der Kunststoff kann in einem vorgeschalteten Prozessschritt mit dem Farbstoff extrudiert und erneut zu Granulat verarbeitet werden. Durch letzteres Verfahren kann in den meisten Fällen eine gleichmäßigere Einfärbung erreicht werden.

2.5 Grenzen der BFS-Technologie

Auf einzelne Grenzen der BFS-Technologie wurde in vorangegangenen Abschnitten bereits eingegangen. So ist die Abfüllung von pulverförmigen Produkten weitgehend unerforscht.

Produkte, die mit Kunststoffen unerwünschte Nebenreaktionen zeigen, können nicht abgefüllt werden. Da jedoch verschiedene Kunststoffe für die BFS-Technologie zur Verfügung stehen, ergeben sich auch hier Lösungsmöglichkeiten, die im Rahmen der Produktentwicklung untersucht werden können.

Ein weiterer bereits genannter Nachteil ist, dass die meisten verwendeten Kunststoffe zwar ausreichende Wasserdampfbarriere-Eigenschaften besitzen, jedoch nur eine geringe Sauerstoffbarriere bilden. Auch hierzu liegen Lösungswege vor.

Tabelle 2		
Wasserdampfbarriere/Sauerstoffbarriere.		
	Durchlässigkeit für Wasserdampf	Durchlässigkeit für Sauerstoff
Einheit	g/(m ² d)	cm ³ /(m ² d bar)
Kunststoffmaterial (schweißbar)		
PE-HD (Polyethylen high density)	6	2 800
PE-LD (Polyethylen low density)	18	8 000
PP (Polypropylen)	12	3 000
Kunststoffmaterial		
PET (Polyethylenterephthalat)	30	120
PS (Polystyrol)	120	4 000
Barriere Materialien		
PA 6 (Polyamid)	150	80
PVDC (Polyvinylidenchlorid)	3	3
EVOH (30 %) (Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer)	50	1
Einheit: d: Tag		
Quelle: E. Fischer: Plastics for the blow-fill-seal-technology. In: R. Oschmann, O.E. Schubert, u. a.: Blow fill seal Technology. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges. 1999		

Zusätzliche Aspekte, die der Verwendung der BFS-Technologie im Rahmen der Überlegungen für eine neue Abfülltechnologie möglicherweise entgegenstehen, wie z.B.

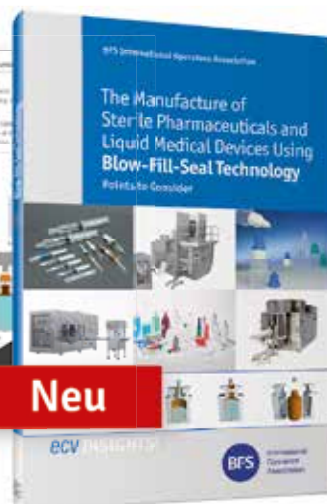
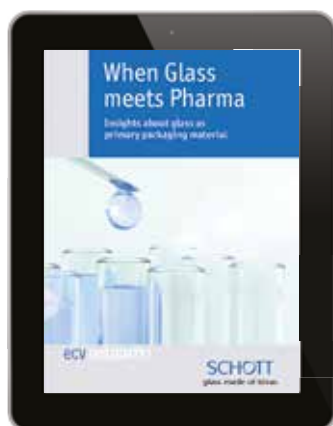
- Platzbedarf für Neuanlagen,
- fehlende Medienversorgung für die entsprechenden Anlagen und
- Anschaffungskosten für entsprechende Neuanlagen oder entsprechende Formwerkzeuge,

können durch die Nutzung vorhandener Produktionskapazitäten umgangen werden. Hier bieten sich vor allem Lohnfertiger an, die über die entsprechenden Kompetenzen, Anlagen und Formwerkzeuge verfügen.

Auszug aus dem GMP-BERATER, Kapitel 13 Verpackung, Maas & Peither AG, GMP-Verlag, Schopfheim (Germany), www.gmp-verlag.de

Ihr Unternehmen Ihr Know-how Ihr Buch

Die Corporate-Books-Reihe
ECV INSIGHTS!



Ihr Buch
digital | gedruckt



Alles, was Sie wissen müssen:

Lara Lehmann
Tel. +49 (0)7525-940 134
eMail: llehmann@ecv.de

