

Partikelvalidierung des neuen Sprühkopfsystems

James Tucker, Steve Moss

Einleitung

Das neue SteriShield Delivery System sichert die anhaltende Sterilität des Sprühflascheninhalts durch die Beseitigung von Risiken, die mit dem Ansaugen von Außenluft verbunden sind. Das Ansaugen von Außenluft in die Sprühflasche, wie es bei herkömmlichen Sprühflaschen vorkommt und wodurch es zur Kontamination des Flascheninhalts kommen kann, wird sicher verhindert.

Seit seiner Einführung wurde das SteriShield Delivery System weltweit erfolgreich eingesetzt, um die Unversehrtheit von sterilen Alkoholen, Bioziden und neutralen Reinigungsmitteln in Sprühformaten aufrecht zu erhalten.

Die Validierungsstudie untersucht das potentielle Risiko eintretender Kontamination, welche durch den Sprühkopf, als einzig mögliche Eingangsstelle in das System gelangen kann. Die Studie vergleicht die Anzahl eintretender 0.5µm und 5µm Partikeln an verschiedenen Sprühköpfen, einschließlich des neuen SteriShield Delivery System Sprühkopf, um während der Anwendung eine quantifizierte Bewertung von den Risiken des Ansaugens der Außenluft darstellen zu können.

Beschreibung des neuen SteriShield Delivery System

Das neue System besteht aus zwei wesentlichen Komponenten, nämlich aus der Flasche mit einem koextrudierten integrierten Surlyn®ⁱ Beutel und dem Sprühkopf. Die Flüssigkeit befindet sich innerhalb des Beutels. Die Flasche hat während der Verwendung lediglich die Aufgabe, den Beutel zu umschließen und zu schützen.

Die Art des Sprühkopfs funktioniert ohne Belüftung, besitzt aber zum Patent angemeldete einzigartige Merkmale. Der Abzugshebel treibt einen Kolben in die Kammer des Sprühkopfes. Mit dem zusammendrücken des Abzugshebels wird die Flüssigkeit aus der Kammer der Sprühdüse heraus gepresst, dabei verhindert ein Rückschlagventil das Flüssigkeit zurück in den Tauchröhre gelangt. Wird der Abzugshebel losgelassen, zieht der daraus resultierende Unterdruck die Flüssigkeit aus dem Beutel über das Tauchrohr in die Kammer und steht dort bereit für die nächste Anwendung.



Wird Flüssigkeit aus dem integrierten Beutel entnommen, kollabiert dieser und der gesamte Inhalt kann abgegeben werden. Zwei kleine Löcher am Flaschenboden ermöglichen den Ausgleich des Luftdrucks um den integrierten Surlyn-Beutel herum, wodurch das Kollabieren der Flasche verhindert wird.

Die einzige Eintrittsstelle in den Surlyn-Beutel ist die Tauchröhre. Da die Tauchröhre an der Eintrittsstelle jedoch komplett durch den Sprühkopf versiegelt ist, entsteht ein geschlossenes System. Dadurch wird verhindert, dass Luft in den Beutel zurück gesaugt wird, sobald der Sprühmechanismus betätigt wird.

Im Gegensatz dazu, ist eine herkömmliche Sprühflasche ohne Beutel ausgestattet und der Sprühkopf gehört zum belüfteten Typus, welcher der Luft ermöglicht die zurückgezogene Flüssigkeit in der Flasche zu ersetzen. Das soll den Flaschen Kollaps verhindern, jedoch ist in diesem Fall immer noch Flüssigkeit in der Flasche und kann durch die eingezogene Luft kontaminiert werden.

Protokol

Die Entwicklung des neuen Sprühkopfes führte zur Untersuchung, ob es neben den Mediatests noch weitere strengere Möglichkeiten der Validierung gibt. Die zwei Standardwege die für das Monitoring von Kontamination in Reinräumen akzeptiert werden sind Partikelzählungen und Mediatests. Deshalb wurde entschieden das die Partikelzählung ein Teil der Validierung des neuen Sprühkopfes umfasst.

Mit dem Test sollte festgestellt werden, was tatsächlich mit der Luft im Beutel während der Verwendung passiert, ob z.Bsp. Luft von außen angesaugt wird und dies ein mögliches Kontaminationsrisiko darstellen könnte.

Es ist nicht möglich einen Partikelzähler im Beutel zu platzieren, um eine Luftpartikel Kontamination feststellen zu können, aber es ist möglich ein geschlossenes Testsystem für den Spühkopf zu schaffen, in dem dieser auf einer speziellen Testfläche versiegelt wird. Die Luft vom inneren der speziellen Testflasche wird an einen externen Partikelzähler weitergeleitet, um Informationen zu erhalten ob Kontamination durch den Sprühkopf in die Flasche gelangt ist.

Test Methode

Mit Hilfe von Schläuchen wurde eine 1 L Flasche mit einem HEPA gefiltertem Strömungszugang versehen, der Strömungsausgang wurde über einen anderen Schlauch mit einer Vakuumpumpe verbunden, wie auf Abbildung 1 zu sehen ist. Der gefilterte HEPA Strömungszugang war notwendig um ein Kolabieren in der Flasche zu verhindern. Die Luft wird mit einer Rate von 1 ft³/min durch das System gezogen.

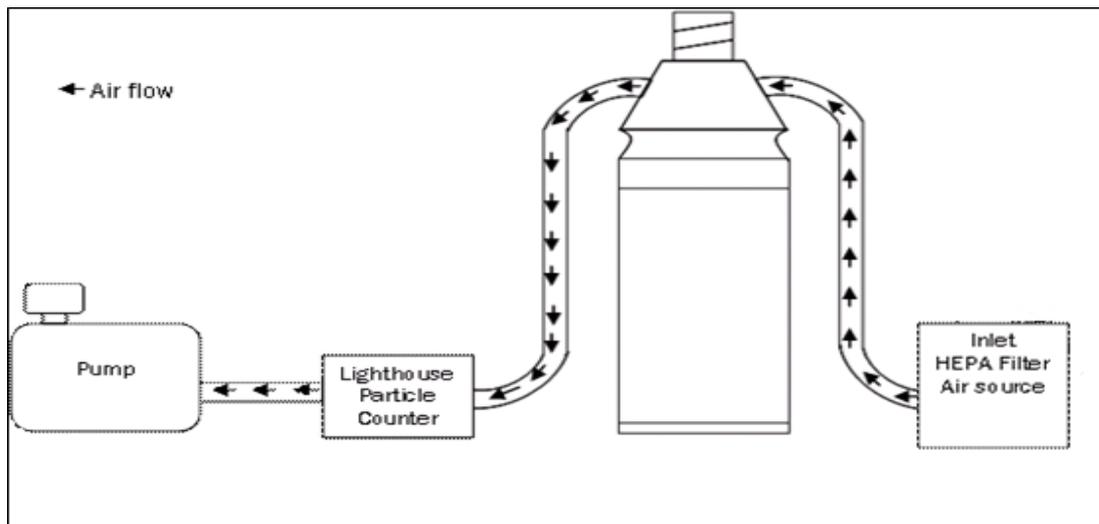


Abbildung 1: Diagramm des Versuchsaufbaus

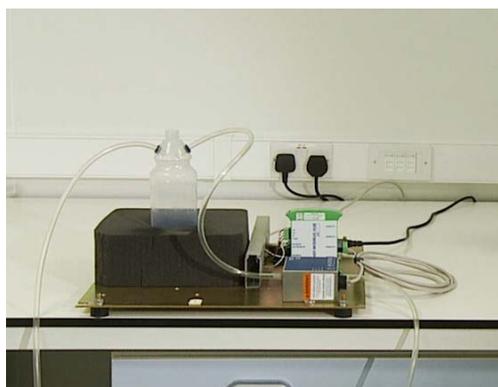


Abbildung 2: Die Flasche ist an dem Partikelzähler angeschlossen, mit Flaschenhals offen.

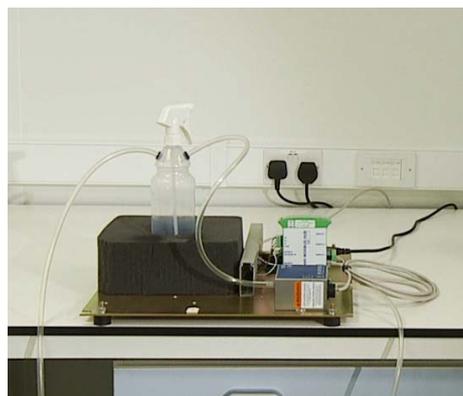


Abbildung 2: Die Flasche ist an dem Partikelzähler angeschlossen, mit einem richtig platzierten Sprühkopf.

Hintergrundzählrate

Das Testsystem wurde ohne Sprühkopf aufgestellt mit dem Flaschenhals offen (wie in Abbild 2 dargestellt) und drei Proben wurden während des Zeitraumes für jeweils eine Minute genommen.

Die Daten von diesen Proben stehen für den potentiellen Herausforderungsgrad am Flaschenhals. Die Proben wurden zu Testbeginn für jeweils eine Minute genommen.

Nach den Tests wurden die drei Hintergrundzählraten wiederholt (nochmals mit dem entfernten Sprühkopf), um zu bestätigen, dass der Prozess die Testumgebung nicht gereinigt hat. Dies war mit dem Sprühkopfs des Mitbewerbers Z nicht möglich, da der Sprühkopf gegen Eingriffe gesichert war. Zählraten wurden anhand einer neuen Flasche bei jedem Sprühkopfwechsel und am Ende jedes Prozesses entnommen.

Testsystem mit Sprühkopf

Beim Test mit dem Sprühkopf wird der Kopf auf der Flasche (Abbild 3) aufgeschraubt und Luft wird mit der Pumpe durch das System gesaugt bis ein Nullpunkt erreicht ist, wobei die Luft in der Flasche absolut sauber ist.

Der Sprühkopf wurde dann für ungefähr 1 Minute mit derselben Anzahl an Betätigungen verwendet, die für die Entfernung von 100 ml notwendig wäre, benutzt. (Die Anzahl von Betätigungen wurde von dem Abgabevolumen des Sprühkopfes berechnet). Die Partikelzählung wurde während diesem ein-Minuten-Zeitraum notiert.

Die Pumpe des Testsystems läuft dann weiter ohne, dass der Sprühkopf betätigt wird, damit die Luft in der Flasche erneuert wird (Ergebnis im Ruhezustand). Wenn der Nullpunkt nach etwa einer Minute erreicht ist kann der Test wiederholt werden. Die Luft wird dann wieder gereinigt und der Test wird wiederholt.

Von jedem Sprühkopftyp wurden jeweils 3 Köpfe getestet. Für jeden Sprühkopf wurde der Test dreimal wiederholt, somit erhielten wir neun Ergebnisse pro Sprühkopftyp.

Folgende Tests wurden durchgeführt

- Negativkontrolle – ein Sprühkopf ohne Entlüftung von zwei verschiedenen Herstellern, Sprühköpfe A und B. Bei einem Sprühkopf ohne Entlüftung kann keine Luft durch den Sprühkopf strömen, sodass er wie ein Deckel für die Flasche funktioniert. Hiermit wird gezeigt, dass das Testsystem luftdicht ist und keine Umgebungsluft in das System gelangen kann (außer über einen Fehlerhaften- oder Entlüftungssprühkopf).
- Positivkontrolle – ein Standardsprühkopf mit Entlüftung von 2 verschiedenen Herstellern, Sprühköpfe P und Q. Bei dem Standardsprühkopf A mit Entlüftung gelangt Luft durch den Sprühkopf in die Flasche, um eine Standardflasche vor einem Kollabieren zu schützen. Hiermit wird gezeigt, dass Luft die in das Testsystem gelangt auch messbar festgestellt werden kann (Tabelle 4).
- Der neue SteriShield Delivery System Sprühkopf, tritt als ein Sprühkopf ohne Entlüftung auf. Dieser Test zeigt, dass unter Anwendung des neuen Systems keine Luft zurück in die Flüssigkeit gezogen wird (Tabelle 5). Es wurden zwei verschiedene Chargen von Sprühköpfen benutzt.
- Die Sprühköpfe X und Y wurden von anderen Herstellern des life Science Reinraum Marktes benutzt. Dieser Test verglich die Konkurrentenprodukte miteinander (Tabelle 6) und mit dem SheriShield Delivery System. Nach der Sichtkontrolle, war der Sprühkopf X ohne Entlüftung, beim Sprühkopf Y wurde ein Entlüftungsloch festgestellt und Sprühkopf Z war auch ein Entlüftungs Sprühkopf, obwohl behauptet wurde das ein Filter die zurückgehende Luft filtern wird.

Tabelle 1: Hintergrundzählrate

Table 1: Hintergrundzählrate (pre-testing)

	≥0.5 micron particles/m ³	≥5 micron particles/m ³
Test 1	1,071,373	14,535
Test 2	1,065,758	13,903
Test 3	1,073,156	13,457

Table 2: Hintergrundzählrate (post-testing)

	≥0.5 micron particles/m ³	≥5 micron particles/m ³
Test 1	1,645,180	13,977
Test 2	1,778,118	20,432
Test 3	1,825,984	27,810

Table 3: Negative Kontrolle –Sprühkopf ohne Entlüftung

Sprühkopf A						
	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf A1	1.1	0	0	0	0	0
Sprühkopf A2	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf A3	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf B						
	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf B1	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf B2	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf B3	0	0	2.1	0	0	0

Table 4: Positive Kontrolle – Sprühkopf mit Entlüftung

Sprühkopf P						
	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf P1	1,021	774	821	2.1	2.1	0
Sprühkopf P2	1,466	1,281	951	0	0	0
Sprühkopf P3	1,080	535	790	1.0	0	1.0
Trigger Q						
	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf Q1	2,263	2,670	1,557	5.3	8.4	4.3
Sprühkopf Q2	1,788	2,171	1,701	9.5	6.3	7.5
Sprühkopf Q3	1,450	2,680	1,667	3.2	8.4	3.2

Table 5: Neuer Sprühkopf des SteriShield Delivery Systems						
Batch 1	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf 1	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf 2	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf 3	0	0	0	0	0	0
Batch 2	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf 1	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf 2	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf 3	0	0	0	0	0	0

Table 6: Sprühköpfe von anderen Anbietern						
Sprühkopf X	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf X1	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf X2	421	15	103	4.2	1.1	0
Sprühkopf X3	0	0	0	0	0	0
Sprühkopf Y	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf Y1	249	64	123	0	2.1	2.1
Sprühkopf Y2	368	82	82	24.6	0	0
Sprühkopf Y3	105	100	150	2.1	0	0
Sprühkopf Z	≥0.5 micron particles			≥5 micron particles		
	Test 1	Test 2	Test 3	Test 1	Test 2	Test 3
Sprühkopf Z1	28	26	74*	4	4	15*

*In diesen zwei Test wurde bemerkt, dass die Sprühkopf und Flaschen Kombination nach der Verwendung nicht gereinigt werden konnten. Dies weist darauf hin, dass durch die Sprühkopfbetätigung das System beeinträchtigt wurde. (Es konnte keinerlei Beschädigung am Sprühkopf festgestellt werden.)

Schlussfolgerung

Ergebnisse der Umgebungskontrolle (Tabelle 1 und 2)

Die aufgeführten Ergebnisse der Umgebungskontrolle zeigen deutlich, dass ein Potential für eine Kontamination in der Umgebung besteht. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit dem EU GMP Standard für einen Grad D Reinraum.

Zusätzlich waren die Umgebungswerte am Ende der Testarbeiten ähnlich zu denen am Anfang. Das zeigt, dass die Testarbeit selbst nicht den Kontaminationslevel der Umgebungsluft ändert und dass am Ende des Tests immer noch ein Potential für eine mögliche Kontamination des Systems bestand .

Ergebnisse für die Sprühköpfe

Negativkontrolle – Sprühkopf ohne Entlüftung (Tabelle 3)

Die Negativkontrollergebnisse (Sprühköpfe ohne Entlüftung) zeigten, dass das Testsystem als geschlossenes System funktionierte. Es konnte keine Undichtigkeit im System, welche einen Lufteindringen in die Flasche ermöglicht hätte, festgestellt werden. Somit musste jede Messung von vorhandenen Partikeln aus dem Eindringen von Luft durch den Sprühkopf resultieren.

Nach Meinung des Herstellers der Partikelzähler (Ausrüstung), sollten weniger als 5 Partikel von einer Größe $>0,5 \mu\text{m}$ als Hintergrundrauschen gewertet werden und keine Leckage des geschlossenen Systems darstellen.

Positivkontrolle – Standardsprühkopf mit Entlüftung (Tabelle 4)

Die Proben der Positivkontrollergebnisse (Standardsprühköpfe mit Entlüftung) zeigten deutlich höhere Partikelmessungen, die in die Flasche mit hineingezogen wurden. Dies zeigt, dass das Testsystem in der Lage war, die eingesaugte Luft in der Flasche zu erkennen. Dies bestätigt auch unsere frühere Mediatestarbeiten, welche belegen, dass bei einem herkömmlichen Sprühsystem Luft in die Flasche mit steriler Flüssigkeit gesogen wird.

Die durchschnittlichen Ergebnisse für den Sprühkopf P waren $968,80 \geq 0,5\mu\text{m}$ Partikel und $0,71 \geq 5 \mu\text{m}$ Partikel.

Die durchschnittlichen Ergebnisse für den Sprühkopf Q waren $1994,31 \geq 0,5\mu\text{m}$ und $6,22 \geq 5\mu\text{m}$ Partikel.

Die Ergebnisse basieren auf der Anzahl von Betätigungen die notwendig sind, um 100 ml Flüssigkeit der Flasche zu entnehmen. Damit sollten die Ergebnisse mit 10 multipliziert werden, um eine totale Entleerung einer 1 Liter Flasche darstellen zu können.

Bei einer vollen 1 Liter Flasche mit der Verwendung von Sprühkopf P würden $9.688 \geq 0,5\mu\text{m}$ Partikel und $7 \geq 5\mu\text{m}$ Partikel und Sprühkopf Q $19.943 \geq 0,5\mu\text{m}$ Partikel und $62 \geq 5\mu\text{m}$ Partikel enthalten sein.

Neuer Sprühkopf des SteriShield Delivery Systems (Tabelle 5)

Die Ergebnisse des neuen SteriShield Delivery System Sprühkopfes zeigen, dass keine Luft durch den Sprühkopf in die Flasche gelangen konnte. Für jede Probe wurden Messergebnisse von 0 Partikeln erhalten und dies für alle drei benutzten Sprühköpfe. Folglich verhindert der Sprühkopf effektiv jegliches Eindringen von Kontamination in die sterile Flüssigkeit.

Sprühköpfe von anderen Anbietern

Da es sich um einen Test der Sprühköpfe handelte und nicht der Systeme, könnte man argumentieren, dass eine mögliche Inkompatibilität zwischen Sprühkopf und Flasche besteht, wodurch ein Eindringen von Luft in die Flasche möglich wäre. Obwohl die Sprühköpfe unterschiedlich sind, haben sie die gleiche Verschlussgröße und bei allen Köpfen konnte eine gute Dichtigkeit erreicht werden. Die Tatsache, dass die Flasche auf 0 Partikel „gereinigt“ werden konnte, spricht dafür, dass falls Luft in das System eindringen kann, dies durch den Sprühkopf bei Betätigung erfolgt und nicht durch das Schraubgewinde.

Sprühkopf X war ein Sprühkopf ohne Entlüftung. Es war somit nicht zu erwarten das Luft in Flasche gezogen wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass dies tatsächlich der Fall war (Sprühkopf 1 und 3). Jedoch deutet das unerwartete Ergebniss von Sprühkopf 2 darauf hin das der Sprühkopf eventuell defekt ist.

Sprühkopf Y zeigte eine erhebliche Anzahl von $0,5\mu\text{m}$ Partikel und $5\mu\text{m}$ Partikel auf, diese sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Positivkontrolle. Daher muss Luft durch den Sprühkopf zurück in die Flasche gelangen und die sterile Flüssigkeit ist potentiell beeinträchtigt.

Sprühkopf Z zeigte eine erhebliche Anzahl von $0,5\mu\text{m}$ Partikel und $5\mu\text{m}$ Partikel auf, diese Ergebnisse sind vergleichbar mit oder sogar schlechter als die der Positivkontrolle. Es wurde angenommen, dass das Produkt die angesaugte Luft filtert. Allerdings wurde die Luft, die durch den Sprühkopf zurück in die Flasche gelangt nicht ausreichend gefiltert, um Partikel in einer Reinraum Umgebung zu entfernen, daher ist potentiell die sterile Flüssigkeit beeinträchtigt.

Die Ergebnisse werden für die Anzahl der Betätigungen benötigt, um 100 ml Flüssigkeit aus der Flasche zu entnehmen. So müssen die Ergebnisse für Sprühkopf X und Z mit 5 multipliziert und Sprühkopf Y mit 9, um eine repräsentative Zahl für die gesamte Entnahme der Produkte zu erhalten.

Dies führt zu einem durchschnittlichen Ergebnis von $299 \geq 0,5\mu\text{m}$ Partikel und $3 \geq 5\mu\text{m}$ Partikel zurückgesogen in die sterile Flüssigkeit von Sprühkopf X $1323 \geq 0,5\mu\text{m}$ Partikel und $30,6 \geq 5\mu\text{m}$ Partikel für Sprühkopf Y und $591 \geq 0,5\mu\text{m}$ Partikel und $55 \geq 5\mu\text{m}$ Partikel für Sprühkopf Z.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Validierungsstudie verdeutlichen das Risiko einer möglichen Beeinträchtigung des Inhaltes einer sterilen Sprühflasche durch die Verwendung eines Entlüftungs-Sprühkopfsystem oder einem nicht validierten Sprühkopfsystems. Dies wurde durch die Ergebnisse der Positivkontrollen und der Verwendung von herkömmlichen Sprühköpfen hervorgehoben, sowie von den Tests mit Entlüftungs und nicht- Entlüftungssprühköpfen.

Die Testergebnisse von dem Anbieter des Sprühkopfes Y zeigen, dass Luft zurück in die Flasche gelangen konnte. Daher kreieren sie kein wirkliches geschlossenes System und können somit kein steriles Produkt während der Verwendung garantieren.

Die Testergebnisse von dem Anbieter des Sprühkopfes Z zeigen, dass die Luft nicht ausreichen gefiltert wurde und eine potentielle Kontamination in der Flasche zurück bleibt. Daher war es keine Lösung für das Problem des Ansaugens von Außenluft und gewährleistet nicht die Darstellung eines sterilen Produktes während der Verwendung.

Es wurde verdeutlicht, dass der neu entwickelte Sprühkopf, in Verbindung mit der SteriShield Delivery Flasche, keine Luft in das System zieht und dadurch wird der Inhalt während der Verwendung nicht beeinträchtigt und das Produkt bleibt steril.

Diese Ergebnisse werden zusätzlich durch die herkömmlichen Mediatests mit den neuen Sprühköpfen bestätigt, welche zeigten das keine Kontamination des Produktes nach drei Monaten strenger Prüfung vorhanden war.



James Tucker ist der europäische Portfoliomanager von Shield Medicare- ein Geschäftsbereich von Ecolab. James Tucker arbeitete mehrere Jahre lang als mikrobiologischer Forscher an der Veterinary Laboratories Agency, die sich hauptsächlich auf zoonotische Krankheiten konzentrierte. Er studierte an der Westminster Universität zur Erlangung des Masters Degree in Bioinformatik. Und richtete anschließend seine Aufmerksamkeit auf sein „Chartered Institute of Marketing Diploma“ und wurde zum Produkt-Manager eines Diagnostikherstellers befördert. James Tucker arbeitet seit vier Jahren für Shield Medicare - ein Geschäftsbereich von Ecolab und seine Rolle umfasst den Marketingbereich sowie die Entwicklung neuer Produkte.

ⁱ Surlyn ist eine registrierte Handelsmarke von DuPont