

Inhalt

Vorwort

F. Stieneker 9

1 Toxikologie partikulärer Systeme

O. Creutzenberg 11

1.1 Einleitung 11

1.2 Granuläre Stäube 11

1.2.1 Morphologie granulärer (auch 'isometrisch' genannter)
Partikel 11

1.2.2 Definitionen von Staubklassen 12

1.2.3 Expositionspfade 15

1.3 Faserförmige Stäube 20

1.3.1 Faserdefinition 20

1.4 Mechanismen der Toxizität 20

1.5 Regulatorische Ansätze 22

1.6 Anwendungen von Partikeln in der Medizin und Pharmazie 22

1.6.1 Einleitung 22

1.6.2 Beispiele 24

1.6.3 Clearance von Nanopartikeln 25

1.7 Unerwünschte Kontaminierung von Pharmaka 26

1.7.1 Partikel 26

1.7.2 Fasern 28

2 Partikelmessung von F&E bis GMP

Stand der Technik und Einsatz in Entwicklung und
Qualitätskontrolle – Regulatorische Anforderungen

J. Schichtel, A. E. Türel, M. Limberger 30

2.1 Einleitung 30

2.1.1 Übersicht und Historie 30

2.1.2 Richtlinien und Institutionen 31

2.2 Partikelgrößenbestimmung 34

2.2.1 Wann ist die Bestimmung der Partikelgröße regulatorisch
erforderlich? 34

2.2.2 Was ist die Partikelgröße? 35

2.2.3 Einteilung von Partikeln nach Größe 40

2.2.4 Partikelgrößenbestimmung – Allgemeiner Ablauf 41

2.2.5 Probenahme und Dispersion 42

2.2.6 Dateninterpretation und -präsentation 43

2.2.7 Partikelgrößenverteilung und mittlerer Partikeldurchmesser 44

2.2.8 Messmethoden	46
2.3 Zetapotenzialbestimmung	58
2.4 Validierung, Kalibrierung und Qualifizierung	61
2.5 Verwendung und Bereitstellung von Standardsubstanzen	63
2.6 Fazit	64
3 Überblick über Messmethoden und deren physikalische Hintergründe: Submikron		
<i>K. Langer</i>	67
3.1 Einleitung	67
3.2 Partikelgröße	67
3.3 Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS)	68
3.3.1 Physikalischer Hintergrund und Messprinzip	71
3.3.2 Voraussetzungen für eine präzise Größenmessung	72
3.4 Laserdiffraktometrie (LD)	73
3.4.1 Physikalischer Hintergrund und Messprinzip	73
3.4.2 Voraussetzungen für eine präzise Größenmessung	75
3.4.3 Anwendungsbereiche der Laserdiffraktion	76
3.5 Zentrifugation	77
3.5.1 Physikalischer Hintergrund und Messprinzip	77
3.5.2 Voraussetzungen für eine präzise Größenmessung	79
3.5.3 Anwendungsbereiche der Zentrifugationstechniken	80
3.6 Elektronenmikroskopie (EM)	80
3.6.1 Anwendungsbereiche der Elektronenmikroskopie	84
3.7 Oberflächenstruktur	86
3.8 Elektronenmikroskopie (EM)	86
3.9 Rasterkraftmikroskopie (Atomic Force Microscopy, AFM)	86
3.10 Zetapotenzial	89
3.10.1 Physikalischer Hintergrund und Messprinzip	92
3.10.2 Anwendungsbereiche der Zetapotenzial-Messung	94
3.11 Fazit	94
4 Messmethoden und deren physikalischen Hintergründe		
4.1 Gravimetrische Methoden		
<i>M.A. Skala, G. Kutz</i>	105
4.1.1 Analytisches Sieben	105
4.2 Optische Verfahren		
<i>G. Kutz, M.A. Skala</i>	113
4.2.1 Bildgebende Verfahren	114
4.2.2 Aufbau und Messprinzip optischer In-line-Sensoren	116
4.2.3 Fazit	123

4.3 Sedimentationsanalyse	
<i>D. Kamke, G. Kutz, T. Walger</i> 124
4.3.1 Abscheidung von Partikeln aus Gasen 124
4.3.2 Abscheidung von Partikeln aus Flüssigkeiten 127
4.3.3 Theoretische Grundlagen der Sedimentationsanalyse 133
5 Partikelmesstechnik in der Reinraumtechnik	
<i>J. Blattner</i> 142
5.1 Einleitung 142
5.2 Grundlagen 142
5.2.1 Messprinzip eines Partikelzählers 142
5.2.2 Aufbau Partikelzähler/Messvolumen 143
5.2.3 Qualitätsmerkmale eines Partikelzählers 143
5.2.4 Übersicht Partikelzähler / Hersteller 144
5.2.5 Vergleich von Partikelzählern verschiedener Hersteller 145
5.2.6 Vorgaben Kalibrierung 147
5.3 Einsatzbereiche des Partikelzählers 149
5.3.1 Reinraumklassenbestimmung 149
5.3.2 Prüfung auf Leckfreiheit 149
5.3.3 Erholzeitmessung (Recovery) und „Clean-up-Phase“ 149
5.3.4 Partikelmonitoring 150
5.3.5 Qualifizierung von Druckgasen 150
5.3.6 Messungen in Flüssigkeiten 150
5.4 Fazit 151
6 Inspektion pharmazeutischer Produkte: Inspektionsverfahren mittels klassischer bildgebender und weiterer Verfahren	
<i>H.-G. Schindler, O. Berger</i> 152
6.1 Einleitung 153
6.2 Klassische Bildverarbeitung im sichtbaren Spektralbereich zur Fehlererkennung 154
6.2.1 Partikelinspektion 154
6.2.2 Seitenwandinspektion 159
6.2.3 Lyophilisat-Inspektion 163
6.3 Nicht-bildgebende Inspektionsverfahren 166
6.3.1 NIR-Spektroskopie 166
6.3.2 Zeitaufgelöste LIF-Spektroskopie 168
6.3.3 Hochspannungs-Leckprüfung (HVL D) 171
6.3.4 HSA 173

6.4 Spezielle bildgebende Verfahren	176
6.4.1 X-Ray	176
6.4.2 Polarimeter	179
6.5 Fazit	181
7 Suspensionen – Parenteralia, Ophthalmika, orale Suspensionen		
<i>M. G. Wacker</i>	182
7.1 Einleitung	182
7.2 Teilchengrößenwachstum	184
7.2.1 Theoretische Grundlagen	184
7.2.2 Ostwald-Reifung und Kristallwachstum	185
7.3 Stabilität	187
7.3.1 Theoretische Grundlagen	187
7.3.2 Ladungsbalance	188
7.3.3 Flokkulation	189
7.3.4 Sedimentation	190
7.4 Formulierungsentwicklung: eine pharmazeutisch-technologische Herausforderung	190
7.4.1 Perorale Applikation	191
7.4.2 Ophthalmale Applikation	192
7.4.3 Parenterale Applikation	192
7.5 Physikochemische Charakterisierung von Suspensionssystemen	193
7.5.1 Teilchengröße und Oberflächenladung	193
7.5.2 Rheologie	193
7.5.3 Polymorphe Form	194
7.5.4 Stabilitätsstudien	194
7.6 Freisetzung von Suspensionssystemen	196
7.6.1 Theoretische Grundlagen	196
Die Autoren	207
Autorenverzeichnis	210
Sachverzeichnis	212