

# 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
<b>3 Überblick über Messmethoden und deren physikalische Hintergründe: Submikron</b>		
<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
<b>4 Messmethoden und deren physikalischen Hintergründe</b>		
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

<b>4.3 Sedimentationsanalyse</b>	
<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
<b>5 Partikelmesstechnik in der Reinraumtechnik</b>	
<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
<b>6 Inspektion pharmazeutischer Produkte: Inspektionsverfahren mittels klassischer bildgebender und weiterer Verfahren</b>	
<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
<b>7 Suspensionen – Parenteralia, Ophthalmika, orale Suspensionen</b>		
<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