

# Partikel – ein unlösbares Problem

Dr. Yvonne Remane, Dr. Jan Vogel

Klinikapotheke Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

## Hintergrund:

Injektionslösungen müssen nach USP 36 und Ph. Eur. 6.0 frei von sichtbaren Partikeln sein und ebenfalls strenge Anforderungen an nicht sichtbare Partikel erfüllen (Abb. 1).

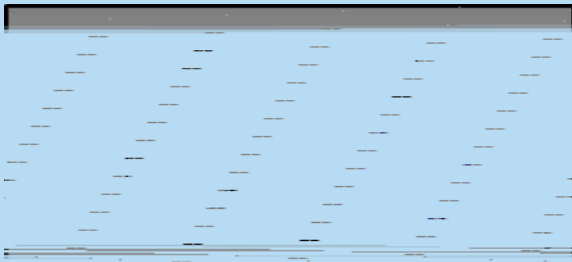


Abb. 1: Einteilung der Partikelgrößen in sichtbare und nicht sichtbare Bereiche nach USP [1]

Vor allem bei der aseptischen Verfahrensweise ohne anschließende Sterilisation im Endbehältnis treten dabei häufig Probleme auf. Welche Prozesse führen nun zu partikulären Verunreinigungen? Welche Lösungen gibt es dafür?

## Methoden:

### Prüfung auf sichtbare Partikel

Nach Ph. Eur. 6.0 (2.9.20) werden einfache Verfahren zur visuellen Bewertung verwendet, z. B. die Sichtung der Flaschen im polarisierten Licht (Abb. 2).



Abb. 2: Sichtbare Partikel im polarisierten Licht. (Foto UKL, S. Rose)

### Prüfung auf nicht sichtbare Partikel

Der Nachweis nicht sichtbarer Partikeln kann nach Ph. Eur. 6.0 (2.9.19) mit 2 Methoden erfolgen:

- Methode 1: Partikelzählung durch Lichtblockade
- Methode 2: Partikelzählung unter dem Mikroskop

Beide Arzneibuchmethoden erfordern einen hohen Geräteaufwand. In wenigen Fällen müssen beide Methoden kombiniert werden.



Abb. 3: Nicht sichtbare Partikel, Durchlichtmikroskop Vergrößerung ca. 100-fach (Foto: Mibe GmbH Arzneimittel, S Noll)

## Ursachen partikulärer Verunreinigungen:

### Flaschen

Bei der Herstellung in der Glashütte kann während des Abkühlprozesses und der Verpackung werden die Flaschen verunreinigt. Erfolgt eine Verwendung ohne vorherige Reinigung, wird eine hohe Ausschussrate die Folge sein.

### Stopfen

Schon mit dem bloßen Auge sind an den handelsüblichen Stopfen Partikel erkennbar. Auch diese sollten vor Verwendung gewaschen und vor allem getrocknet werden (Abb. 4).

### Handschuhe

Jeder Handschuh ist überzogen mit Partikeln. Werden zwei Finger über dem Partikelzähler gerieben, kann dessen Funktionsfähigkeit problemlos überprüft werden.

### Kleidung

Trotz Verwendung partikelarmer Kleidung können bei unsauberer Arbeitsweise Fasern im Endprodukt gefunden werden.

### Filterbruch

Wenn die Filter der LAF oder bei Sterilfiltration defekt sind, können sie ihre Funktion nicht mehr erfüllen. Sedimentationsplatten und Bubblepointtests prüfen deren Integrität.

### Auskristallisationen

Auskristallisationen sind die Folge einer fehlerhaften Herstellung bzw. Herstellungsanweisung und können durch Validierungen im Vorfeld geklärt und vermieden werden (Abb.5).



Abb. 4: Fasern am Stopfen (Foto UKL, K. Bauer)



Abb. 5: Auskristallisation (Foto UKL, K. Bauer)

## Zusammenfassung

Nicht nur aus Sicht der Pharmakoökonomie, sondern auch der Arzneimitteltherapiesicherheit sind massive partikuläre Verunreinigungen und hohe Verwurfraten nicht akzeptierbar. Prozessvalidierungen, kontinuierliches Partikelmonitoring und eine strenge Überwachung aller herstellungsrelevanten Prozesse kann die Rate an partikulären Verunreinigungen deutlich senken und die Ausbeute der hergestellten Chargen erhöhen.