



F. Stieneker (Hrsg.)

Partikel in der Pharmaproduktion

Messtechnik · Detektion und Charakterisierung
Regulatorische Anforderungen



EDITIO CANTOR VERLAG

Partikel in der Pharmaproduktion

Messtechnik · Detektion und
Charakterisierung · Regulatorische
Anforderungen

Frank Stieneker (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von O. Berger, J. Blattner, O. Creutzenberg, D. Kamke,
G. Kutz, K. Langer, M. Limberger, J. Schichtel, H.-G. Schindler,
M.A. Skala, F. Stieneker, A.E. Türeli, M.G. Wacker und T. Walger



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

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 (HVLD) | 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 Ophthale 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 |



Vorwort

Wenn die Stichworte Partikel und Pharmaproduktion fallen, werden die Gedanken meist direkt zu den bekannten Problemen im Bereich parenteraler Darreichungsformen geführt – Partikel in parenteralen Zubereitungen wie Injektionen, Infusionen oder Lyophilisaten, Rückrufe, Warning Letters etc. Das ist jedoch nur ein kleiner, wenn auch wenig erfreulicher Teil der praktischen und wissenschaftlichen Aspekte der Partikeltechnologie, -detektion und -charakterisierung. Nichtsdestotrotz waren diese Diskussionen der Anlass zur Erstellung dieses Buchs. Bei den Recherchen zeigte sich schnell, dass eine isolierte Betrachtung dieser Probleme dem Thema Partikel nicht gerecht werden kann, denn das für die Diskussion notwendige Wissen ist viel breiter, als es auf den ersten flüchtigen Blick erscheint.

Partikuläre Systeme sind in der Pharmazie weit verbreitet: Pulver, daraus hergestellte Puder, Granulate, Tabletten, Kapseln oder Suspensionen. Zunehmende Verbreitung finden auch partikuläre Systeme im Mikron- oder Submikronbereich. Diese Systeme sind komplex, was vor allem an den Eigenschaften der verwendeten Partikel liegt, die größenabhängig nur zum Teil die physikochemischen Eigenschaften der verwendeten Substanzen widerspiegeln. Bei ausreichend kleinen Partikeln treten die reinen Partikeleigenschaften in den Vordergrund.

Diese Eigenschaften führen auch zu Interaktionen mit dem menschlichen oder tierischem Organismus, die über die pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Substanzen von rein physikalischen bis hin zu toxischen Ereignissen hinausgehen – ein Grund, weshalb die Arzneibücher die Abwesenheit entsprechender Verunreinigungen in den verschiedenen pharmazeutischen Darreichungsformen fordern.

Die Arzneibücher (Ph. Eur., USP) beschreiben unterschiedliche Methoden zur Partikeldetektion und -charakterisierung, wobei diese Verfahren für die tägliche Praxis bei Weitem nicht ausreichend sind. Auf diesem Gebiet gab es in den

letzten Jahren deutliche Fortschritte: Die Ergebnisse sind besser reproduzierbar, die Geräte und deren Technik werden immer kleiner und auch kostengünstiger, was zu einer breiteren Anwendung führt.

Diesem Gedanken folgt auch der Aufbau des vorliegenden Buchs: Dem Überblick über die Toxikologie der Partikel, dem Vergleich und der kritischen Bewertung der Arzneibuchmethoden folgen die Vorstellung und Diskussion des Stands von Wissenschaft und Technik der Partikeldetektion und Partikelcharakterisierung im sichtbaren und nicht sichtbaren Bereich. Mit diesen Grundlagen wird in drei weiteren Kapiteln der Einfluss von Partikeln auf die Praxis in der Entwicklung, der Herstellung und der Qualitätskontrolle von Arzneimitteln dargestellt.

Die mitwirkenden Autoren kommen von Universitäten, Forschungsinstituten, aus der Pharmaindustrie und dem Anlagenbau, sodass sich mit ihren Kenntnissen und Erfahrungen ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Wissenschaft, Theorie und Praxis darstellen ließ.

Ich möchte ihnen an dieser Stelle herzlich danken, denn sie haben die Beiträge neben ihrer täglichen Arbeit erstellt, sind auf meine Wünsche eingegangen, haben Änderungen eingepflegt und letztlich den Druck freigegeben. Auch dem Editio Cantor Verlag und seinen Mitarbeitern, besonders Frau Marina Horbatsch, möchte ich für die Unterstützung danken. Wieder einmal hat unsere lange und gute Zusammenarbeit zur Fertigstellung des vorliegenden Buchs und damit zum Erfolg geführt!

Hofheim, im Februar 2015

Frank Stieneker

1

Toxikologie partikulärer Systeme

Otto Creutzenberg

1.1 Einleitung

Der menschliche Respirationstrakt ist ständig auch außerhalb von Arbeitsplätzen durch den Atemprozess Partikeln und Fasern ausgesetzt. Da diese Schwebstoffe eine adverse, zumindest aber physiologisch störende Wirkung auf den Gasaustausch haben können, ist der obere Atemtrakt mit einem Flimmerepithel und die tiefe Lunge mit motilen Alveolar-Fresszellen ausgestattet, die eine effiziente Reinigung der Oberflächen gewährleisten. Durch die heutige gezielte Synthese zahlreicher Partikel und Fasern für technische Zwecke können sich an Arbeitsplätzen und in der Umwelt gesundheitliche Risiken, insbesondere durch Inhalation, ergeben. Im Bereich der Medizin und Pharmazie ergeben sich andererseits neue Therapiechancen durch den Einsatz von Nanopartikeln als drug carrier zur lokalisierten Anwendung von Pharmaka. Risiken entstehen, wenn parenterale Pharmaka mit Partikeln oder Fasern kontaminiert sind; daher gibt es für diese Produkte strikte Reinheitsvorgaben des Gesetzgebers.

Dieses Kapitel informiert über die Grundlagen der Partikel- und Fasertoxikologie.

1.2 Granuläre Stäube

1.2.1 Morphologie granulärer (auch 'isometrisch' genannter) Partikel

Granuläre Partikel können durch gezielte Herstellung kugelförmig sein (z. B. synthetische Polystyrolpartikel – Latex®), sind i. d. R. jedoch ungleichmäßig rund geformt (z. B. mineralische Stäube aus Mahlprozessen oder pyrogene synthetische Partikel). Wirtschaftlich wichtig sind viele metallhaltige Stäube (in reiner Form oder als Oxide/Sulfate), die seit Jahrzehnten in hohen Volumina (Hoch-

volumenstoffe – HVP) vermarktet werden, wie z.B. Titandioxid, Bariumsulfat, amorphes und kristallines Siliziumdioxid sowie organische Partikel (z.B. Testruße). Diese Partikel stellen häufig Agglomerate (lose Bindung) oder Aggregate (chemische Bindung) aus Nanoprimärteilchen dar.

In neuerer Zeit kamen viele synthetische nanoskalige Partikel hinzu, die oft auf dem gleichen Kern basieren, jedoch eine Oberflächenmodifikation aufweisen.

1.2.2 Definitionen von Staubklassen

Gesamtstaub

Anteil des Staubs, der eingeatmet werden kann ($< 10 \mu\text{m}$).

Feinstaub

Alveolengängiger Staub: Staubkollektiv, das ein Abscheidesystem passiert, das in seiner Wirkung der theoretischen Trennfunktion eines Sedimentationsabscheiders entspricht, der Teilchen mit einem aerodynamischen Durchmesser von $5 \mu\text{m}$ zu 50 % abscheidet (Johannesburger Konvention 1959 bzw. deutsche Konventionen definierter Staubfraktionen, Abb. 1).

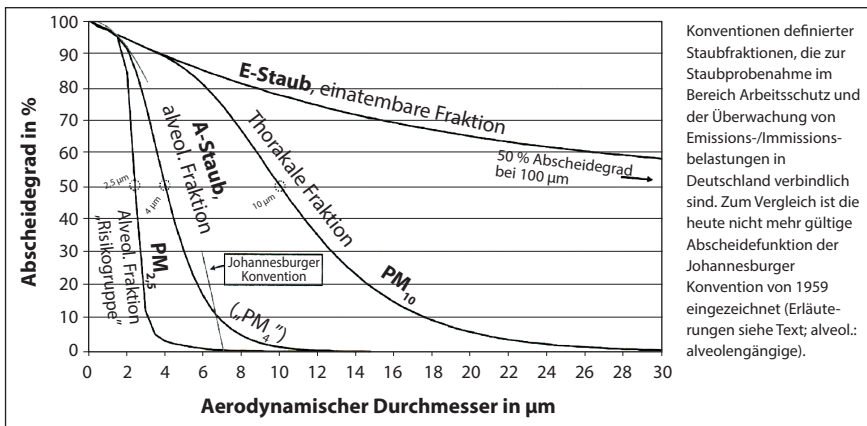


Abb. 1. Übersicht der Konventionen definierter Staubfraktionen [13].

Durchlassgrade:

Für Staubteilchen der Dichte ($1,0 \text{ g/cm}^3$) mit einem aerodynamischen Durchmesser:

- 1,5 μm 95 %
- 3,5 μm 75 %
- 5,0 μm 50 %
- 7,1 μm 0 %

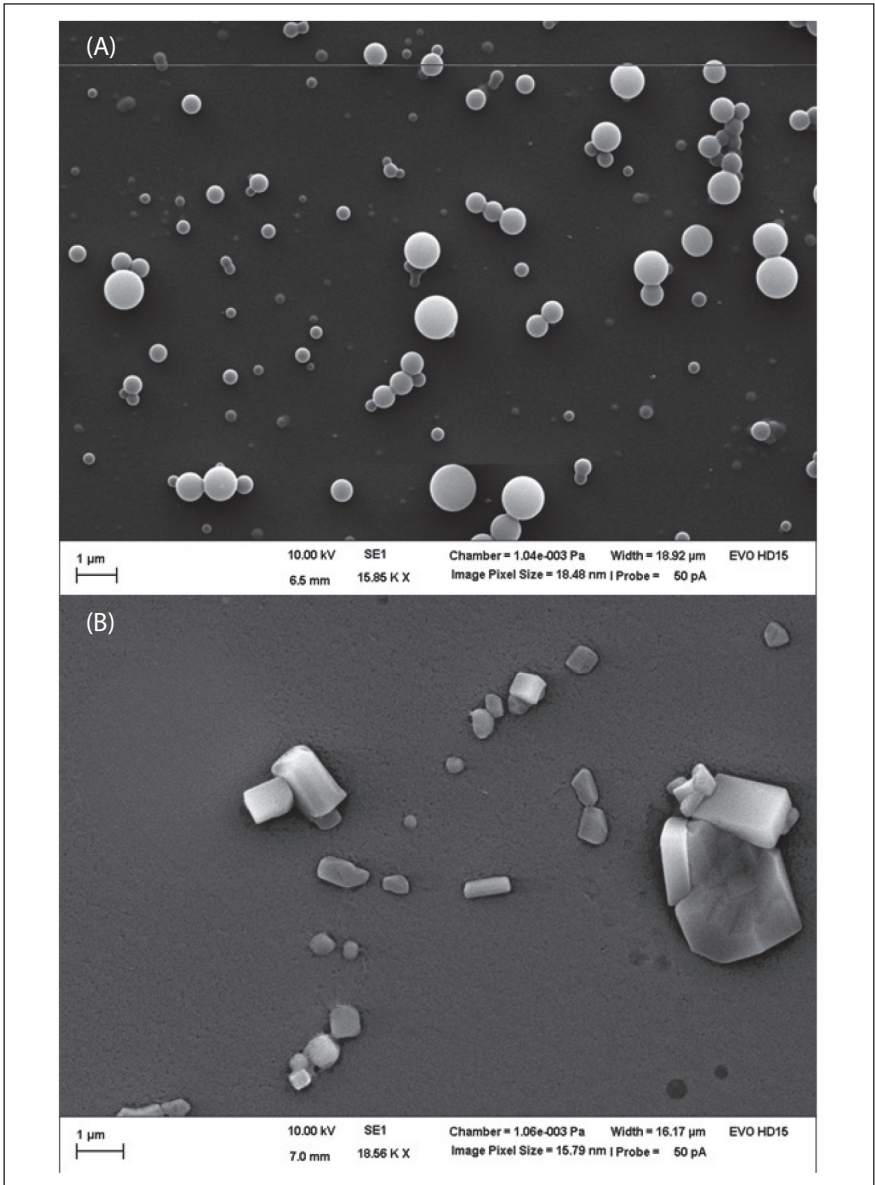


Abb. 2. REM-Aufnahmen von sphärischen Celecoxib-Eudragit E-Nanopartikeln (A) sowie Celecoxib-Nano- und Mikrokristallen (B) (© Julian Schichtel, 2013).

Ausschlaggebend für die korrekte Herangehensweise ist die Definition des Durchmessers. Die Arzneibücher (USP, Ph. Eur. und JP, harmonisiert in ICH Q4B) enthalten hierzu Richtlinien. Abbildung 3 zeigt verschiedene Möglichkeiten zur Beschreibung des Durchmessers nicht-sphärischer Partikel.

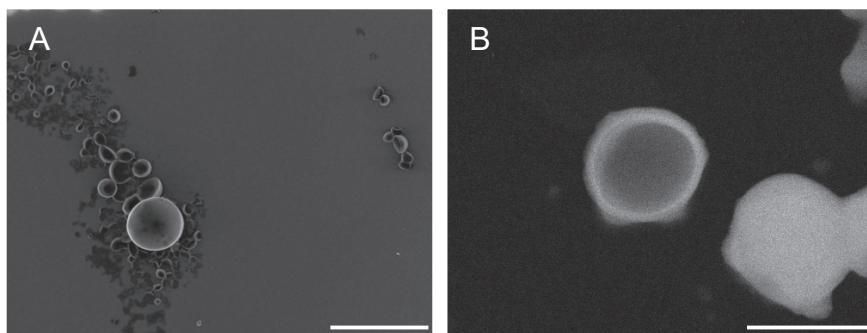


Abb. 5. Elektronenmikroskopische Aufnahme von Nanokapseln: Eine Kapselhülle, bestehend aus Polymilchsäure (PLA), umgibt eine ölige Füllung aus mittelkettigen Triglyceriden. (A) REM-Aufnahme (Maßstab: 4 μm , Beschleunigungsspannung 20 kV, Everhart-Thornley Detektor); (B) Rastertransmissionselektronenmikroskopie (STEM, Maßstab 200 nm, Beschleunigungsspannung 30 kV, annular-dark-field Detektor), Mikroskop: Hitachi S5000. Quelle: Dr. Sebastian Tacke, Ulrike Keller, Institute of Medical Physics and Biophysics, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster.

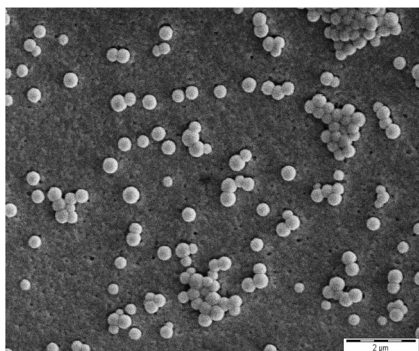


Abb. 6. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Nanopartikeln, bestehend aus humanem Serumalbumin (HSA). Die Probe wurde mit Gold beschichtet. Mikroskop: CamScan CS4 (Cambridge Scanning Company, UK), Beschleunigungsspannung 10 kV, Arbeitsabstand 10 mm, Detektion von Sekundärelektronen. Quelle: Karin Possemeyer, Javor Zlatev, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster.

Im Gegensatz zu der konventionellen TEM erfolgt bei der Rasterelektronenmikroskopie (REM) eine Abrasterung der Probe durch einen gebündelten Elektronenstrahl und es werden Bilder erzielt, die dreidimensional erscheinen (Abb. 5 A und 6). Während bei der TEM elektronentransparente Proben verwendet werden müssen, sind die Proben für die REM zu fixieren und je nach Detektionsverfahren mit einer leitfähigen Beschichtung aus Gold, Platin oder

gegen stellt der Martin-Durchmesser die Ausdehnung eines Partikels entlang einer Strecke dar, die in Messrichtung das Partikel in zwei identisch große Flächeneinheiten unterteilt. Bei dem Durchmesser des flächenäquivalenten Kreises wird die Partikelfläche als Kreis projiziert und dessen Durchmesser als Messgröße angegeben. Wie der Abb. 7 entnommen werden kann, unterscheiden sich die Beträge der unterschiedlichen Äquivalentdurchmesser sehr stark bei Partikeln, die von einer sphärischen Gestalt abweichen. Auch wenn man bei der EM sphärische Partikel vorliegen hat, ist bei der Interpretation der Messwerte zu berücksichtigen, dass ein „Trockendurchmesser“ und kein hydrodynamischer Durchmesser der Partikel wie bei der PCS erhalten wird. Dies ist dadurch bedingt, dass die Proben für eine EM-Messung getrocknet werden müssen und die Messung selbst im Hochvakuum erfolgt. Hinsichtlich weiterer Informationen zur Messung von Partikelgrößen mittels mikroskopischer Verfahren ist auf die Norm ISO 13322-1:2014 „Particle size analysis. Image analysis methods. Part 1: Static image analysis methods“ zu verweisen, die sich mit der Bildanalyse zur Bestimmung von Teilchengrößen beschäftigt [13].

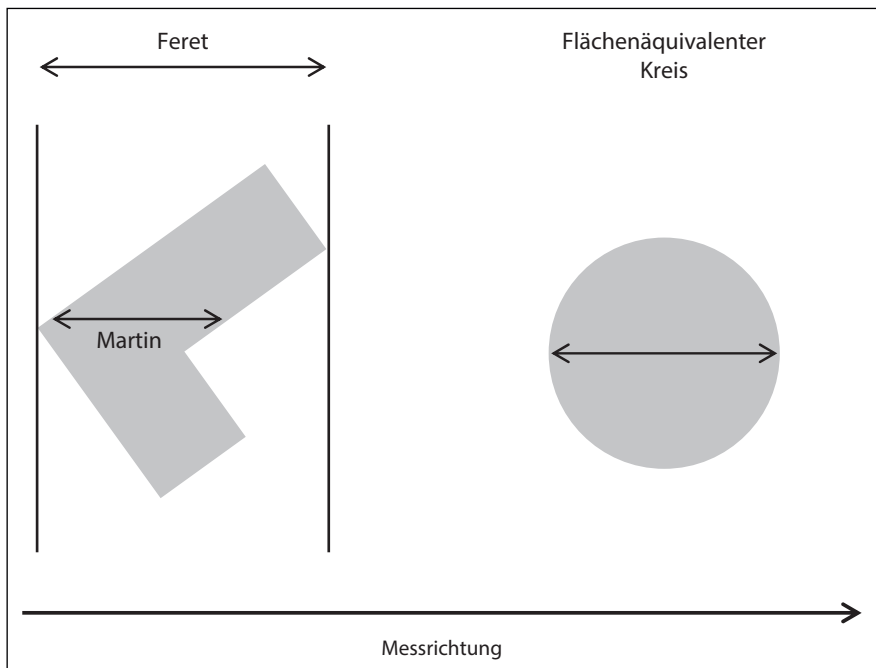


Abb. 7. Äquivalentdurchmesser von Partikeln bei mikroskopischen Verfahren der Teilchengrößenbestimmung: Martin-Durchmesser, Feret-Durchmesser und Durchmesser eines flächenäquivalenten Kreises.

detektierten Partikel berechnet. Das Messprinzip der Sonde (Abb. 8) beruht auf der Erfassung von rückwärtigem Laserstreulicht [4,8,10].

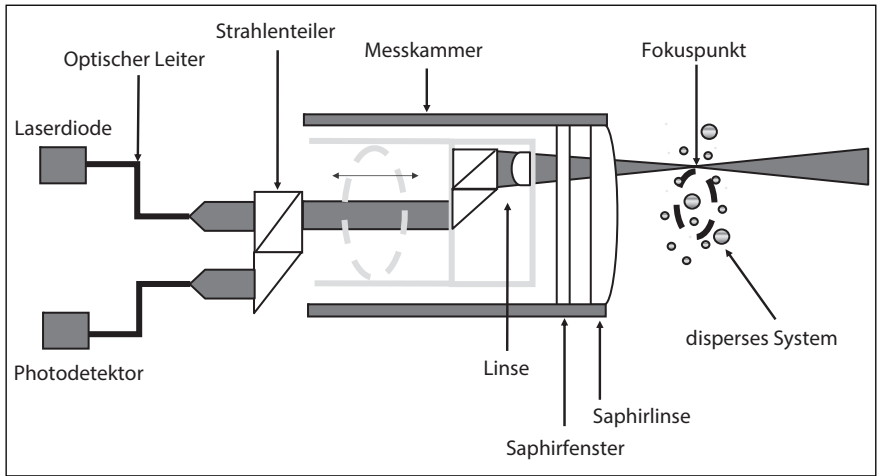


Abb. 8. Lasertastverfahren – Aufbau der Messsonde.

Mittels Glasfasern wird das erzeugte Laserlicht in die Sonde geleitet, bevor es durch eine exzentrisch angeordnete und rotierende Linse außerhalb des Sondenfensters fokussiert wird. Durch die rotierende Optik resultiert eine Rotationsgeschwindigkeit des Laserlichts von 2 m/s. Trifft der sich vertikal und radial bewegende Fokuspunkt ein Teilchen, so wird Licht reflektiert. Nur dieses Licht wird vom optischen System in der Messsonde erfasst und zu einem Detektor geleitet. Dessen Aufgabe ist es, das reflektierte Licht in ein elektrisches Signal umzuwandeln, welches danach weiterverarbeitet werden kann. Beim Auftreffen des Laserstrahls auf ein Partikel wird Licht in alle Richtungen gestreut, aber nur das direkt zurückgestreute Licht (180°-Streulicht) läuft durch einen Strahlenteiler zum Photodetektor (Abb. 9) [5,10].

Je länger ein Partikel durch den Laserstrahl abgetastet wird, desto größer ist die Zeit der Rückstreuung. In erster Näherung ergibt sich die Sehnenlänge eines abgetasteten Teilchens L_S entsprechend dem Zusammenhang $L_S = V_S \cdot Dt_S$ mit Dt_S der Laufzeit eines Pulses. Der Proportionalitätsfaktor in dieser Gleichung ist V_S , also die Abtastgeschwindigkeit des Fokuspunkts des Lasers. Allerdings ergibt sich ein systematischer Fehler, wenn die Sehnenlänge entsprechend diesem einfachen Ansatz aus der Laufzeit eines Pulses abgeleitet wird. Dieser Fehler steht im Zusammenhang mit dem Durchmesser, auf dem sich der abtastende Laserstrahl bewegt, und der tatsächlichen Sehnenlänge der Partikel (Abb. 9).

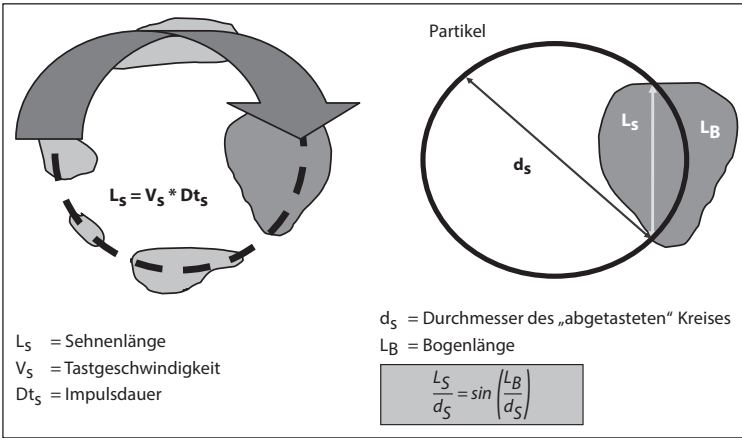


Abb. 9. Lasertastverfahren – Tastvorgang.

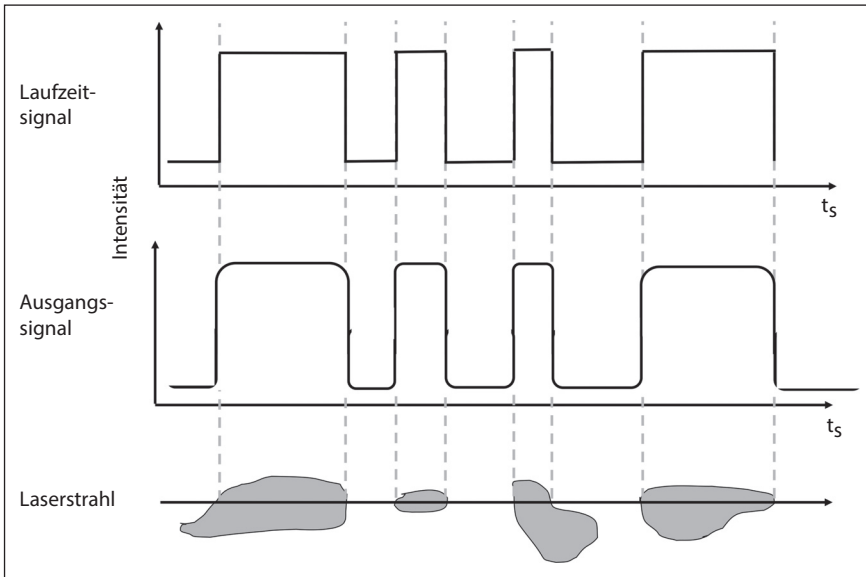


Abb. 10. Lasertastverfahren – Signalerzeugung.

Pro Sekunde werden mehrere tausend Partikel erfasst und auf elektronischem Weg in Sehnenlängeneinheiten (0,8 bis 1 000 μm) sortiert. Ein Impulsunterscheider gewährleistet, dass nur sich in der Fokusebene befindende Partikel in die Berechnung der Sehnenlängenverteilung einbezogen werden (Abb. 10). Als Anwendungsbereich für Sonden, die auf der Erfassung des rückwärtsgerichteten Laserstreulichts beruhen, sind Granulier-, Emulgier- und Kristallisationsprozesse zu nennen [6,8,10].

6 Inspektion pharmazeutischer Produkte: Inspektionsverfahren mittels klassischer bildgebender und weiterer Verfahren

Hans-Georg Schindler
Oliver Berger

Über viele Jahre hinweg beschränkten sich die Verfahren zur 100 %-In-line-Inspektion pharmazeutischer Produkte hauptsächlich auf die klassische Bildverarbeitung im sichtbaren Spektralbereich. Inzwischen bietet die technologische Entwicklung eine Vielzahl weiterer bildgebender und nichtbildgebender Inspektionsverfahren an: Hochsensitive und schnelle Elektronik, raffinierte Optik und hohe Leistungsfähigkeit moderner Rechner erlauben die Konzeption von Sensorsystemen, die bzgl. Qualität, Kapazität und Robustheit den hohen Anforderungen der Pharmaindustrie gewachsen sind. Sie ermöglichen Spektroskopie und Polarimetrie im Millisekunden-Bereich, hochaufgelöste Röntgenbilder bewegter Produkte und einiges mehr. Weiterhin erlaubt die technologische Entwicklung die Integration verschiedener bereits etablierter Technologien in dieselbe Inspektionsmaschine. Aber auch die klassische Bildverarbeitung profitiert vom technischen Fortschritt.

Der vorliegende Artikel gibt sowohl einen Überblick über die klassische Bildverarbeitung als auch über einige ergänzende Verfahren und bietet Praxisbeispiele.

Die klassische Bildverarbeitung dient im Wesentlichen der Erkennung von funktionalen Defekten oder Mängeln, z. B. Risse, falscher Füllstand oder Partikel, und kosmetischen Defekten wie Kratzern oder Flecken.

Darüber hinaus kann dann die NIR-Spektroskopie zur Identifikation bzw. Unterscheidung von Produkttypen, die Röntgentechnologie zur Inspektion von Spritzenadeln mit undurchsichtigem Nadelschutz eingesetzt werden. Zur Sicherstellung der Sterilität von Produkten und der Unversehrtheit von Behältern kann die Hochspannungs-Dichtigkeitsprüfung oder die Head-Space-Analyse zum Einsatz kommen. Mit einem Polarimeter lassen sich Tendenzen zur Rissbildung erkennen und die zeitaufgelöste LIF-Spektroskopie eignet sich zur Konzentrationsmessung und zur Produktidentifikation.

6.1 Einleitung

Wie die meisten Industriezweige ist auch die pharmazeutische Industrie immer wieder neuen Herausforderungen ausgesetzt:

In der Vergangenheit wurde der Forderung nach kostengünstigerer Herstellung durch Erhöhung der Produktionskapazitäten im Bereich der Inspektion dadurch Rechnung getragen, dass vollautomatische Inspektionsmaschinen bzw. -stationen eingesetzt wurden, die die manuell gestützte visuelle Inspektion ersetzen. Nur dadurch konnte in 100 %-Kontrollen die gleichbleibende Qualität der pharmazeutischen Produkte sichergestellt werden. So wurden und werden nach wie vor überwiegend bildfassende und -verarbeitende Systeme eingesetzt. Diese inspizieren bei einem Durchsatz von bis zu 600 Produkten/min pharmazeutische Behältnisse wie Vials, Spritzen, Ampullen o.ä. im sichtbaren Spektralbereich. Prüfkriterien sind z.B. Füllstand, Fremdpartikel, Sitz des Verschlussstopfens bzw. Kolbens, Verbördelung der Alukappe, Kratzer oder Flecken am Behälter, Risse, Farbmarkierung etc.

Weitere Effizienzverbesserungen in der Produktion konnten erreicht werden, indem Funktionen unterschiedlicher Inspektionsmaschinen zusammengelegt wurden: So spart die Vereinigung von Kamerainspektion mit der Hochspannungs-Leckprüfung Platz in der Fertigung, reduziert Investitions- und Wartungskosten und minimiert den Personalbedarf. Sie erfordert allerdings auch eine HV-Technologie (High-Voltage-Technologie zur Hochspannungs-Leckprüfung), die in der Lage ist, die Leistung von 600 Produkten/min zu liefern.

Im Lauf der Zeit wurden die Produktionsprozesse komplexer, neue Vorschriften und strengere Richtlinien zur Verbesserung der Patientensicherheit wurden erlassen. Die damit verbundenen Anforderungen an die Inspektion zur Gewährleistung der Produktqualität sind allein mit den Mitteln der klassischen Bildverarbeitung nicht mehr erfüllbar.

Infolgedessen haben sich in den vergangenen Jahren weitere Verfahren etabliert oder sind dabei, sich zu etablieren. Dabei handelt es sich zum großen Teil um nicht bildgebende, aber auch um bildgebende Verfahren außerhalb des sichtbaren Spektralbereichs.

Als ergänzende Inspektionsverfahren zur klassischen Bildverarbeitung müssen diese natürlich ebenso für die 100 %-Kontrolle geeignet sein und deshalb störungsfrei arbeiten. Daneben müssen sie schnell sein, um die hohe Produktivität der Inspektionsmaschinen beizubehalten.

Im Folgenden werden einige dieser industrietauglichen Verfahren sowohl der klassischen als auch jenseits der klassischen Bildverarbeitung an einigen ausgewählten Beispielen vorgestellt.

Diese nach den Namen ihrer Entdecker als DLVO-Theorie bezeichnete Untersuchung beschreibt die Interaktion fester Partikel in flüssigem Medium als das Zusammenwirken von Lifshitz-van der Waals-Kräften und elektrostatischen Wechselwirkungen [25]. Spätere Untersuchungen beziehen weiterhin strukturelle Änderungen der umgebenden Phase (z.B. Wasser) in die Betrachtung mit ein [26]. Stabilisierung von Suspensionen kann sowohl durch Erhöhung der Abstoßungskräfte, durch sterische Stabilisierung oder durch Bildung einer Struktur in der äußeren Phase erfolgen [25]. Typischerweise unterliegen Partikel im Submikronbereich der Brown'schen Molekularbewegung und zeigen keine ausgeprägte Sedimentation, diese kann jedoch infolge eines Teilchengrößenwachstums eintreten.

7.3.2 Ladungsbalance

Sieht man die Partikelaggregation als einen Prozess zur Verminderung der Gesamtenergie von Suspensionssystemen, so stellen elektrostatische Abstoßungskräfte zwischen einzelnen Partikeln eine Energiebarriere dar, welche die Agglomeration und anschließende Verdichtung zu Aggregaten verhindert [23–25]. Das Zetapotenzial, welches mit der Oberflächenladung korreliert, kann durch Messung der Streulichtfluktuation in einem Mikroelektrophorese-System bestimmt werden. Üblicherweise wird ein Schwellenwert von ± 30 mV als ausreichend angesehen, um eine mittelfristige Ladungsstabilisierung der Suspension zu bewirken [27]. Eine Klassifizierung der Stabilitätscharakteristika nach Riddick findet sich in Tab. 2.

| Stabilitätscharakteristika | Durchschnittliches Zetapotenzial [mV] |
|--|---------------------------------------|
| Maximale Agglomeration und Präzipitation | ± 3 |
| Starke Agglomeration und Präzipitation | ± 5 |
| Grenzwert für Agglomeration | ± 15 |
| Grenzwert für empfindliche Dispersion | ± 30 |
| Moderate Stabilität | ± 40 |
| Hinreichend gute Stabilität | ± 60 |
| Sehr gute Stabilität | ± 80 |
| Extrem gute Stabilität | ± 100 |

Tab. 2. Einteilung der Stabilität in Abhängigkeit des Zetapotenzials. Modifiziert nach Riddick [27].

Diese sehr einseitige Betrachtungsweise lässt sich nur schwer auf pharmazeutische Zubereitungen anwenden, da die Stabilität von einer ganzen Reihe weiterer Faktoren beeinflusst wird. Es ist daher nicht unüblich, dass auch Sus-

pensionssysteme, die (meist geringfügig) unter diesem Schwellenwert liegen, ausreichende Stabilität aufweisen, sofern sie hinreichend vor Aggregation abgeschirmt werden.

Auch deutlich erhöhtes Zetapotenzial (größer als ± 50 mV) birgt Risiken für die Formulierung, da Partikelaufladung die Wechselwirkung mit Bestandteilen der umgebenden Phase verstärkt und somit die Flokkulation unterstützen kann.

7.3.3 Flokkulation

Eine besondere Form der Aggregation stellt die Flokkulation dar, welche durch Interaktionen zwischen Dispersion und umgebendem Vehikel hervorgerufen werden kann. Bei Verwendung von Feststoffkonzentrationen über 0,1 % (m/v) bildet sich dabei eine gelartige Struktur, die u.a. infolge einer Ladungsneutralisation an der Partikeloberfläche oder durch Bildung von Polymerbrücken auftritt [28]. Diese Agglomerate sind deutlich größer als die Primärpartikel und unterliegen daher der Sedimentation (s. 7.3.4). Es entsteht ein großvolumiger und leicht aufschüttelbarer Bodenkörper. Da die gelartige Struktur die rheologischen Eigenschaften von Suspensionen verändert, können Messungen des Scherwiderstands zur Detektion dieser Destabilisierung eingesetzt werden (s. 7.5.4.2).

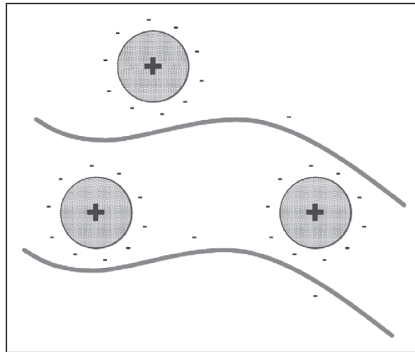


Abb. 2. Ausbildung komplexer Strukturen aus Polymer, Ladungsträgern und Partikeloberfläche. Anionen maskieren die positiv geladene Partikeloberfläche und bilden Komplexe mit polymeren Mediumbestandteilen.

Der Prozess der Flokkulation kann auch im Rahmen der Formulierungsentwicklung gezielt zur Stabilisierung von Mikrosuspensionen eingesetzt werden. Für die kontrollierte Agglomeration sind z.B. Ladungsträger wie Natrium- und Kaliumchlorid, Calcium- oder Aluminiumsalze bzw. die Anionen Phosphat, Sulfat oder Citrat geeignet. Wichtige Voraussetzung ist eine starke Benetzung der Partikeloberfläche, welche durch Zusatz von Tensiden oder anderen Benetzungsmitteln (z.B. Glycerol) erreicht werden kann. Besonders effizient ist die Kombination dieser Technik mit gering konzentrierten polymeren Zusätzen