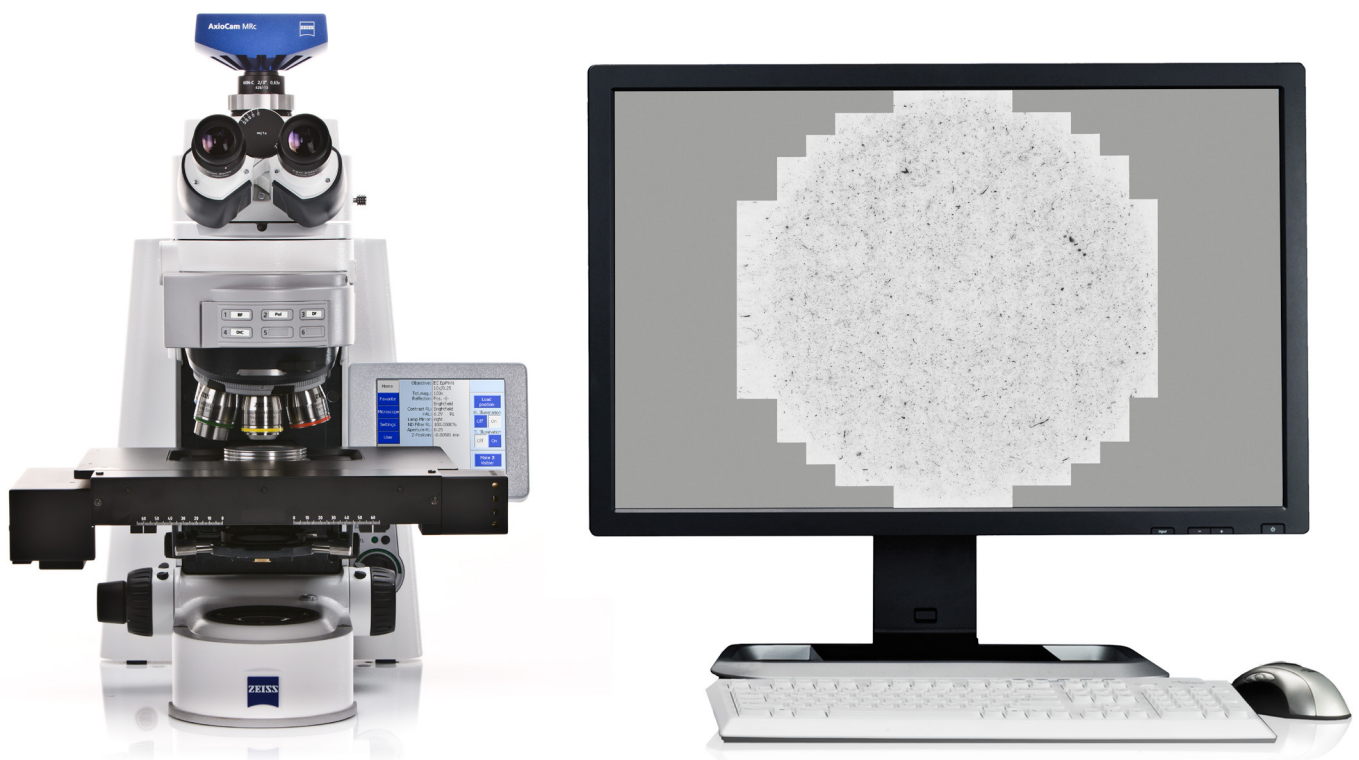


Automatisierte mikroskopische Partikelmessung in der pharmazeutischen Industrie



Seeing beyond

Autoren: Torsten Bermig
Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland

Dr. Timo Bernthaler
Matworks GmbH, Aalen, Deutschland

Datum: Juli 2023

Die Messung von Partikeln in parenteralen Arzneiformen und Ophthalmika ist für die pharmazeutischen Hersteller vorgeschrieben, um Produktqualität und damit auch die Patientensicherheit zu gewährleisten. Oft sind derartige Messungen Voraussetzung für die Zulassung eines Präparates.



Das [Arzneibuch](#) definiert Parenteralia als „sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind“. ([Parenteral – Wikipedia](#))



Unter Ophthalmika versteht man „[Arzneistoffe](#) und [Zubereitungen](#) zur [lokalen](#) oder [systemischen](#) Behandlung von Augenkrankheiten, wobei die lokale Applikation der systemischen vorzuziehen ist“. ([Ophthalmikum – Wikipedia](#))

Insbesondere die Messung kleinerer, nicht sichtbarer Partikel (subvisible particles) in den Größenklassen $>10\mu\text{m}$ und $>25\mu\text{m}$ gemäß USP 1788 setzt die Nutzung von technischen Hilfsmitteln voraus.

Zur Auswahl stehen gemäß US-amerikanischem Arzneibuch (USP) und seinen europäischen und japanischen Pendanten mehrere Testverfahren: Die Messung durch Lichtabschattung (light obscuration) und die Messung mittels der Membran-Mikroskopie-Methode. Ergänzt wird die Auswahl noch durch die „Flow Imaging Methode“, die die beiden Erstgenannten unterstützen kann.

Im hier vorliegenden Artikel wird auf die *Membran-Mikroskopie-Methode* eingegangen. Diese Methode bietet durch die automatisierte Bildaufnahme und Auswertung einen deutlichen Mehrwert. Einerseits wird durch diesen ganzheitlichen Ansatz das Einlernen von Mitarbeitern erleichtert und andererseits wird der Arbeitsablauf für den Benutzer deutlich ökonomischer in Bezug auf Benutzbarkeit und Geschwindigkeit.

Nicht sichtbare Partikel in parenteralen Darreichungsformen

Nicht sichtbare Partikel in Parenteralia sowie in Ophthalmika sind definiert als fremdartige, bewegliche, ungelöste Partikel, die unbeabsichtigt vorhanden sind.

Diese Partikel können aus verschiedensten Quellen ins Endprodukt gelangen: So sind ungeeignete (Rein-)Raumbedingungen, die verwendeten Primärverpackungsmaterialien und Einflüsse aus der Herstellung der Bulklösung sowie Einflüsse von Mitarbeitenden mögliche Ursachen für eine Partikelkontamination.

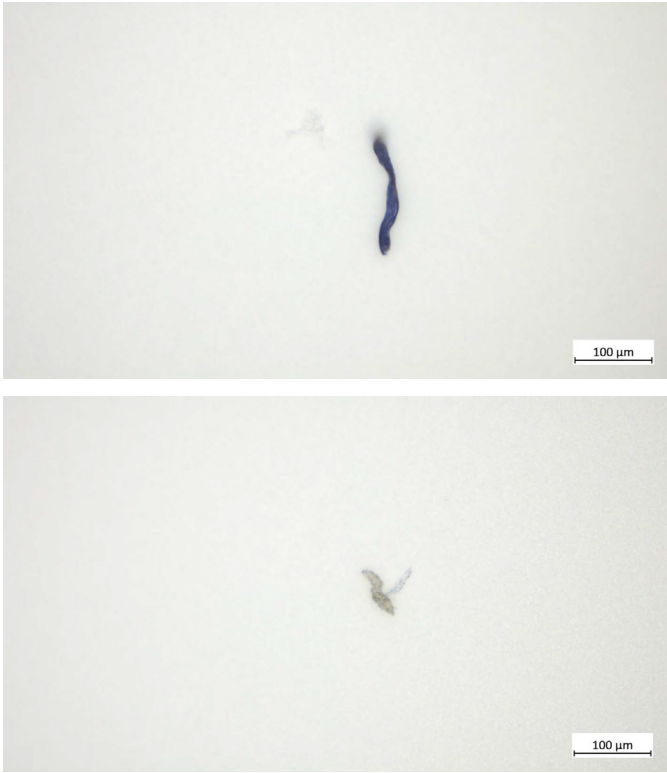


Abbildung 1 Subvisuelle und visuelle Partikel

Da diese Partikel insbesondere in parenteralen Produkten eine große Gefahr für Reizungen, Gewebsinfarkte, Schocks bis hin zum Tod des Patienten bergen, sind in der USP und den harmonisierten Normen entsprechend zulässige Grenzwerte sowohl für großvolumige (LVP) als auch kleinvolumige Injektionen (SVP) festgelegt.

Partikelmessung mittels automatisierten mikroskopischen Verfahrens

Gemäß USP ist für die Messung von Partikeln die Membran-Mikroskopie-Methode anwendbar. Dies gilt insbesondere für Emulsionen, Kolloide oder liposomale Präparate.

Bei dieser mikroskopischen Untersuchungsmethode ist ein Lichtmikroskop sowie ein Filterhaltersatz mit einem geeigneten Membranfilter zu verwenden.



Abbildung 2 Partikelfilter

Das Mikroskop ist mit einem Okularmikrometer ausgestattet, das mit einem Objektivmikrometer kalibriert ist und einen großen Kreis mit Fadenkreuz im Sehfeld sowie Referenzkreise mit den Durchmessern 10 µm und 25 µm aufweist. Die eingestellte Vergrößerung soll 100 ± 10 betragen. Zusätzlich zur Auflicht-Beleuchtung soll Schrägbeleuchtung möglich sein.

In der USP 1788 zur Bestimmung der Partikelzahl werden zusätzlich noch Angaben zur Probenaufbereitung und Formeln zur Partikelbestimmung bezogen auf einen Milliliter Volumen gemacht. Ferner wird besonders auf das Partikelzählverfahren durch einen Bediener eingegangen, das durch viele manuelle Eingriffe beim Abfahren der Filterfläche lange dauert und fehlerbehaftet sein kann.

Daher wird in der USP auch auf einen automatisierten Ansatz eingegangen.

Empfohlene Mikroskopausstattung

Zusammen mit der Partnerfirma Matworks aus Aalen bietet ZEISS eine automatisierte Gesamtlösung an, die Zeit und Kosten spart.

Mit einem entsprechend konfigurierten Mikroskop, z.B. ZEISS Axio Imager mit ZEISS Axiocam 506 und dem mit Hilfe des in der Imaging Software ZEN core programmierten Partikelzählalgorithmus lassen sich die relevanten Partikel automatisiert und validierbar zählen und die Ergebnisse auswerten, dokumentieren und speichern.

Für Kunden aus der pharmazeutischen Industrie stellt ZEISS darüber hinaus noch Qualifizierungsdienstleistungen (IQ/OQ) sowie das validierbare GxP Toolkit innerhalb der Mikroskopie-

software ZEN core zur Verfügung, was eine Übereinstimmung mit den Anforderungen der FDA (CFR 21 Part11) für elektronische Aufzeichnungen und Unterschriften ermöglicht.





		Partikelanalyse Gemäß SOP		Partikel_ECD		
						
						
Partikelgrößenklassen						
	ECD	Klassenfläche	Partikelanzahl	Extrapolierte Anzahl	Partikel pro mL	USP 788 code1
	µm	µm ²	Partikel	Partikel	Partikel/mL	
1	10	857.526,00	2	2.906,05	58,12	58
2	25	857.526,00	2	2.906,05	58,12	58
3	50	856.987,00	1	1.453,02	29,06	29
4	200,1	856.987,00	1	1.453,02	29,06	29
Parameter der größten Partikel						
ID	ECD [µm]					
46	431,17					
17	431,10					
31	416,54					
36	408,08					
9	405,33					
22	392,01					
Seite 1 von 1				30.06.2023 10:29:35		

Abbildung 3 Beispielhafter Bericht

Referenzen:

Fotos Seite 2: © An-T – adobestock.com; © Denis Laubert – adobestock.com



Carl Zeiss Microscopy GmbH

07745 Jena, Deutschland
microscopy@zeiss.com
www.zeiss.com/routine