

Partikel- und mikrobielle Kontamination

Identifizierung und Messtechnik zur Reinheitsvalidierung von Parenteralia und Medizinprodukten

Nürnberg, 5. November 2012



Dipl.- Biol. (t.o.) Markus Keller
Dipl.-Ing. Christian Ernst
Fraunhofer IPA,
Reinst- und Mikroproduktion

© Fraunhofer

 **Fraunhofer**
IPA

Partikelkontamination in und durch Parenteralia

Regelwerke

Vor allem im Vortrag betrachtete Regelwerke:

- Europäisches Arzneibuch, aktuell Ph. Eur. 7.0 (2011)
- EU-GMP, insbesondere Annex 1 (konkretisiert die Richtlinie 2003/94/EG)
 - Die bundesdeutsche AMWHV (2006) beinhaltet eine offizielle Übersetzung des EU-GMP Teil 1 und Teil 2
- cGMP in den USA, als Gesetz unter 21 CFR 210 und 21 CFR 211 zu finden
- ISO 10993-Reihe
- Weitere!

EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH
7. AUSGABE
GRUNDWERK 2011 **7.0**

Seite 2

© Fraunhofer

Partikelkontamination in und durch Parenteralia

Ursachen

Möglicher Partikeleintrag:

- Extrinsisch:
 - Aus der **Luft**: Produktionsumgebung, Reinräume, Isolatoren,...
 - Durch **Verpackungsmaterialien**: Glasampullen, Stopfen,...
 - Durch **Medien**: Reinstwasser, Luft,...
 - Durch **Medizinprodukte**: Kanülen, Schläuche, Spritzen,...
- Intrinsisch:
 - Durch **Wirkstoffausfällungen** aufgrund Lagerstabilitätsproblemen, Leaching, etc.



Quelle: 123rf

Seite 3

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikel

- Eine der Hauptkontaminationen in und durch Parenteralia!
- Ph. Eur. 7.0/0520: **Parenteralia**:
 „...Parenteralia sind **sterile Zubereitungen**, die zur **Injektion, Infusion oder Implantation** in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind...“
- „...Verschlüsse müssen ausreichend widerstandsfähig und elastisch sein, um das Durchstechen mit einer Nadel **ohne nennenswertes Ausstanzen von Teilchen (Partikel)** zu ermöglichen...“



Quelle: 123rf

Seite 4

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikel → Gefahren

- Gefahren, welche von Partikeln durch Applikation von Parenteralia ausgehen:
 - Risiko der **Blutgefäßverblockung**
 - **Immunantwort**
 - **Toxizität**
 - **Verkapselung**
- Partikel werden in der Nähe des Injektionsortes oder in Lunge und Leber eingelagert
- Partikel können auch vom **Medizinprodukt** (Spritze, Kanüle, Verweilkanüle, Leitung, Dreiwegehahn,...) kommen!



Quelle: 123rf

Seite 5

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikel → Prüfung auf Reinheit

- **Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikel:**
Prüfung nach 2.9.19: „...Bei Zubereitungen zur Anwendung am Menschen müssen Infusions- und Injektionszubereitungen der Prüfung entsprechen...“
- Bezug zu Medizinprodukten:
 „...Bei Zubereitungen, deren Beschriftung angibt, dass sie **in Verbindung mit einem Endfilter** angewendet werden, muss diese Prüfung nicht durchgeführt werden, wenn nachgewiesen wurde, dass durch die Filtration eine Lösung erhalten wird, die der Prüfung entspricht...“



Quelle: 123rf

Seite 6

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikel: Prüfung nach 2.9.19

- Methode 1: Partikelzählung durch Lichtblockade
 - Beispielsweise mit einem Extinktionspartikelzähler
- Methode 2: Partikelzählung unter dem Mikroskop
 - Filtration und Auswertung der Filter mit Lichtmikroskop
 - In Ph. Eur. sehr detaillierte Beschreibung, aber: KEINE ABKLINGMESSUNGEN!

Seite 7

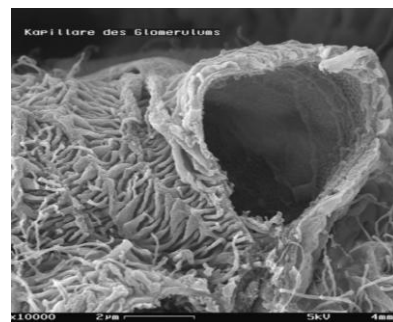
© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikel: Prüfung nach 2.9.19

- Methode 1: Partikelzählung durch Lichtblockade – **Grenzwerte:**
 - Zubereitung unter 100 ml:
6000 Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$ und
600 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$ je Behältnis
 - Zubereitung über 100 ml:
25 Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$ und
3 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$ pro ml



Quelle: Wikipedia

Seite 8

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikelkontamination – Nicht sichtbare Partikel: Prüfung nach 2.9.19

■ Methode 2: Partikelzählung unter dem Mikroskop – Grenzwerte:

- Zubereitung unter 100 ml:
3000 Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$ und
300 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$ je Behältnis
- Zubereitung über 100 ml:
12 Partikel $\geq 10 \mu\text{m}$ und
2 Partikel $\geq 25 \mu\text{m}$ pro ml



Metarteriole vom Affen, Durchmesser 12 μm ;
Quelle: Dr. med. habil. Holger Jastrow, Uni Mainz

Seite 9

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikelkontamination – Sichtbare Partikel: Prüfung nach 2.9.20

- „...Partikel, die Injektions- und Infusionslösungen kontaminieren, sind **fremde, bewegliche, ungelöste Partikel**, die unbeabsichtigt **in den Lösungen vorhanden sind**, mit Ausnahme von Gasbläschen...“

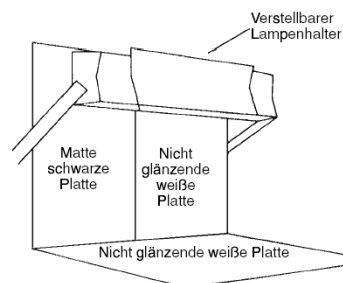


Abb. 2.9.20-1: Gerät zur Prüfung der sichtbaren Partikeln

- Darauf basierend gibt es automatisierte Inspektionssysteme

Quelle: Ph. Eur. 7

Seite 10

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikelkontamination – Sichtbare Partikel: Prüfung nach 2.9.20

■ Probleme der Methode:

- Operator-Abhängigkeit
- Starke Unterschiede in der Entdeckungswahrscheinlichkeit wurden mehrfach firmenintern dokumentiert.

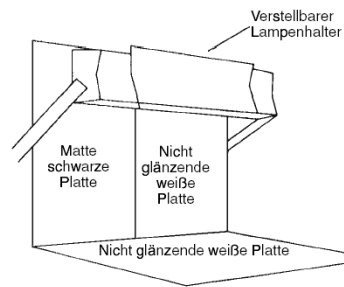


Abb. 2.9.20-1: Gerät zur Prüfung der sichtbaren Partikeln

Quelle: Ph. Eur. 7

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Partikelkontamination – Sichtbare Partikel: Monoklonale Antikörper für Menschen (7.0/2031)

■ Prüfung auf Reinheit:

Grenzwert:

„...Zubereitungen müssen ...ohne sichtbare Partikeln sein...“

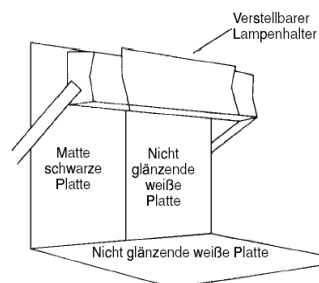


Abb. 2.9.20-1: Gerät zur Prüfung der sichtbaren Partikeln

Quelle: Ph. Eur. 7

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Leachables and Extractables

- Extractables: **Chemische Verbindungen**, welche aus einem Material bei Produktkontakt **unter abnormalen Lagerbedingungen in das Lösungsmittel migrieren**.
- Leachables: **Chemische Verbindungen**, typischerweise eine Untermenge von extrahierbaren Substanzen, die in eine Arzneistoffformulierung aus dem Kontaktmaterial infolge eines direkten Kontakts **unter normalen Prozessbedingungen** oder beschleunigten Lagerungsbedingungen **migrieren**.

Quelle: Ph. Eur. 7

Seite 13

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Leachables and Extractables in Verpackungsmaterialien für Parenteralia

- Extrahierbare Substanzen in Ph. Eur. 7: Beispiel Gummistopfen (3.2.9):
 - Herstellung einer **Prüfflüssigkeit**: gereinigte Stopfen werden bei 121 °C über 30 min in Reinstwasser autoklaviert.
 - **Extrahierbares Ammonium bzw Schwermetalle**: höchstens 2 ppm: Methode: **Farbvergleich zu Referenzlösungen**.
 - **Extrahierbares Zink**: **höchstens 5 /ml**: Atomabsorptionsspektrometrie

Quelle: Ph. Eur. 7

Seite 14

© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Leachables and Extractables in Medizinprodukten zur Applikation von Parenteralia

- **ISO 10993-17:** Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile (Leachables): Beschreibt Methoden zur **Festsetzung einer tolerierbaren Aufnahme**rate in mg/kg Körpergewicht und Tag.
- **ISO 10993-18:** Chemische Charakterisierung von Werkstoffen incl. extrahierbare Substanzen in Medizinprodukten: beinhaltet Wiederholungsmessungen mit 10 % der initialen Extraktion als Erfolgskontrolle

Quelle: Ph. Eur. 7

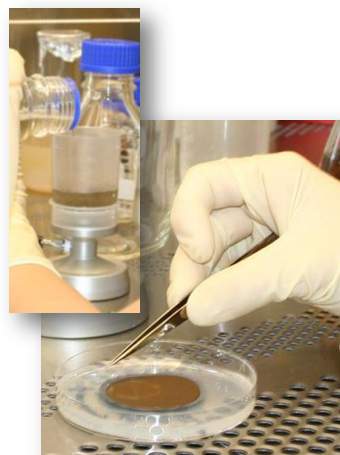
Seite 15
© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Biokontamination: Sterilität

- Für aseptische Parenteralia ist deren Sterilität vorgeschrieben.
 - **Membranfiltermethode (2.6.1):** Filtration des Produkts unter aseptischen Bedingungen und Kultivierung des Filters für 14 Tage
 - Auswertung: ja/nein



Quelle: Fraunhofer IPA

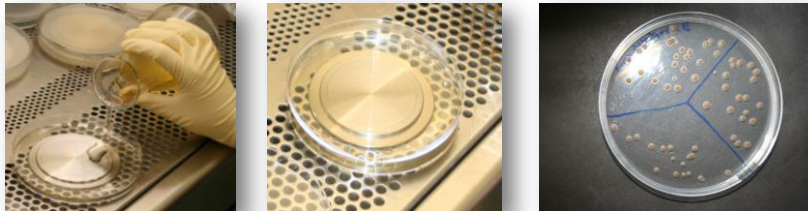
Seite 16
© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Biokontamination: Sterilität

- **Direktbeschickungsmethode** (2.6.1): Die zu prüfende Zubereitung wird direkt auf das Nährmedium gegeben und ausplattiert.
- Auswertung: ja/nein



Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 17
© Fraunhofer

Kontaminationsarten

Partikel, Leachables and Extractables, Biokontamination

Biokontamination:

- Medizinprodukte können mit Agar befüllt oder überschichtet werden
- Es können nur Anaerobier detektiert werden.



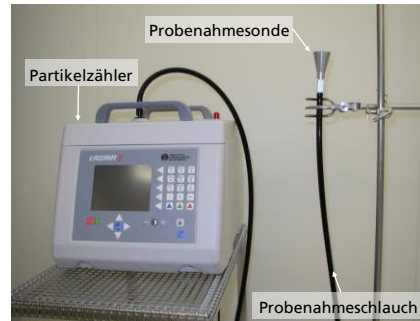
Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 18
© Fraunhofer

Messtechnik: Partikeleintrag aus der Luft

– optischer Partikelzähler

- Nachweis der luftgetragenen Partikel direkt im Luftstrom (in-situ)
- Bestimmung der Partikelanzahl und Partikelgröße Partikelgrößenverteilung
- Echtzeit-Messung (on-line)
- Partikelgrößenbereich 0,1 μm bis > 5 μm
- Breiter messbarer Konzentrationsbereich z. B. von 0 bis mehrere 100.000 Teilchen pro Normvolumen
- Monitoring häufig in Verwendung, Integration von Partikelzählern in Überwachungssysteme, Kopplung mit Alarmfunktionen



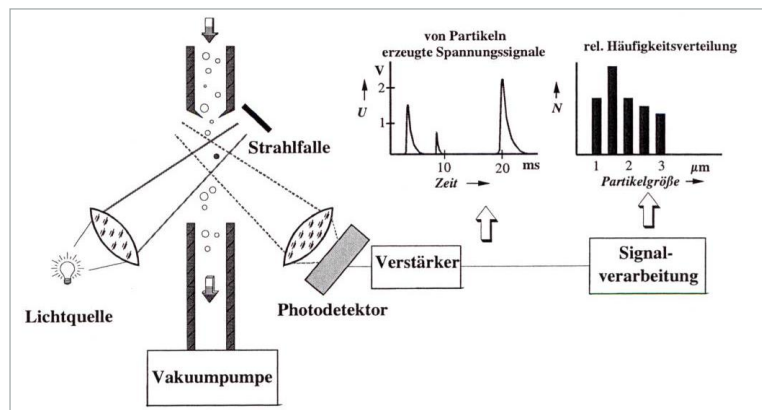
Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 21

© Fraunhofer

Messtechnik: Partikeleintrag aus der Luft

– optischer Partikelzähler



Seite 22

© Fraunhofer

Messtechnik: Partikeleintrag aus der Luft

– Grenzwerte

Nomenklatur				Maximal zulässige Partikelzahl gem. DIN EN ISO 14644-1 entsprechend verschiedener Partikelgrößen											
DIN EN ISO 14644-1	EG-GMP "at rest"	EG-GMP "in operation"	US Fed. Standard 209E	0,1 µm		0,2 µm		0,3 µm		0,5 µm		1,0 µm		5,0 µm	
				pro m³	pro cbf	pro m³	pro cbf	pro m³	pro cbf	pro m³	pro cbf	pro m³	pro cbf	pro m³	pro cbf
1				10	0,3	2	0,1								
2				100	3	24	1	10	0,3	4	0,1				
3			1	1.000	30	237	7	102	3	35	1	8	0,2		
4			10	1.240	35	265	8	106	3	35	1				
			100	10.000	300	2.370	67	1.020	29	352	9,9	83	2		
5				100.000	2.833	23.700	671	10.200	289	3.520	100	832	24	29	0,8
	A	A								3.520	100			20	0,6
	B									3.520	100			29	0,8
			100			26.500	750	10.600	300	3.530	100				
6			1.000	1.000.000	28.329	237.000	671	102.000	2.890	35.200	997	8.320	235	293	8
										35.200	1.000			247	7
7										352.000	9.972	83.200	2.357	2.930	83
	C									352.000	9.972			2.900	82
		B								352.000	9.972			2.900	82
			10.000							353.000	10.000			2.470	70
8										3.520.000	99.716	832.000	23.569	29.300	830
	D									3.520.000	99.716			29.000	821
		C								3.520.000	99.716			29.000	821
			100.000							3.530.000	100.000			24.700	700
9										35.200.000	997.167	8.320.000	235.694	293.000	8.300

Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 23

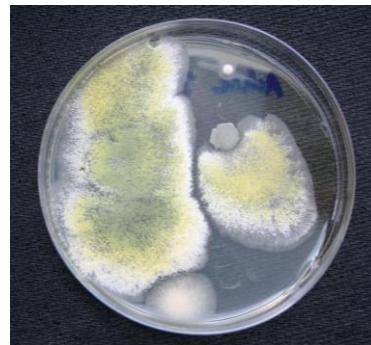
© Fraunhofer

Messtechnik: Bioaerosole

– Sedimentation

- Passives Sedimentationsverfahren nach **VDI 4300 Blatt 10**: Auslegen einer Nährmedienplatte an gezielten Stellen mit anschließender Inkubation und Auswertung der KBE

- Nur zufallsgesteuerte Sedimentation von Keimen aus der Luft
- **Wichtig:** Kann deswegen zur Einschätzung einer Luftqualität nur herangezogen werden, wenn Erfahrungswerte basierend auf vorangegangenen quantitativen Messungen existieren.



Quelle: Fraunhofer IPA

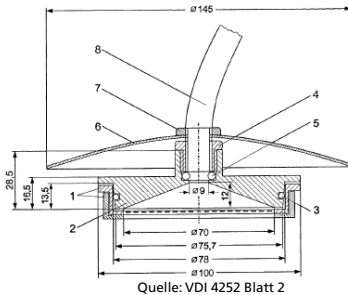
Seite 24

© Fraunhofer

Messtechnik: Bioaerosole

– Filtration

- Filtrationsverfahren **VDI 4300 Blatt 10** verweist auf folgende Richtlinien:
- **VDI 4252-2**: Aktive Probenahme von Schimmelpilzen
- **VDI 4253-2**: kulturelles Nachweisverfahren der Schimmelpilze



Quelle: Sartorius AG



Quelle: Combe-Derenda GmbH

Seite 25

© Fraunhofer

Messtechnik: Bioaerosole

– Impaktion

- Impaktionsverfahren nach **VDI 4300 Blatt 10**: Die zu nachweisenden luftgetragenen Mikroorganismen werden auf einer Nährmedienplatte unter einer Impaktionsplatte gesammelt.
- Lochimpaktoren
- Schlitzimpaktoren: zeitliche Auflösung möglich



Quelle: Fraunhofer IPA

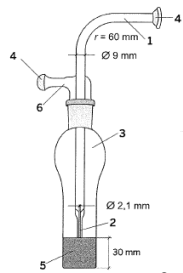
Seite 26

© Fraunhofer

Messtechnik: Bioaerosole

– Impinger

- **VDI 4257 Blatt 2:** Probenahme von Bioaerosolen und Abscheidung in Flüssigkeiten
- Durch Verwendung eines Expansionsgefäßes Messungen von Reinstdruckluft möglich



Quelle: VDI 4257 Blatt 2



Quelle: Fraunhofer IPA

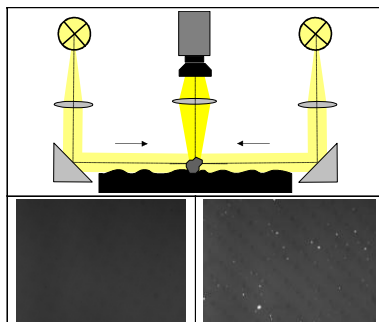
Seite 27

© Fraunhofer

Messtechnik: Partikel auf Oberflächen

– Streiflicht

Direkte Messtechnik



Verwendetes Messgerät



Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 28

© Fraunhofer

Messtechnik: Partikel auf Oberflächen

– Direkte Mikroskopie

- Strukturierte Oberflächen können oft mit dem Streiflichtverfahren nicht bewertet werden. Abhilfe: Direkte Mikroskopie



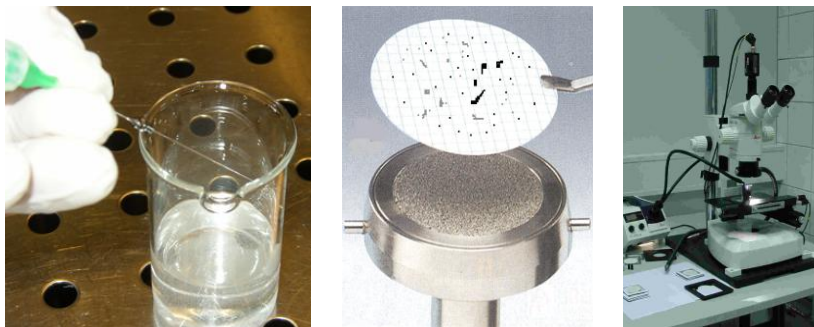
Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 29
© Fraunhofer

Messtechnik: Partikel auf Oberflächen

– Extraktion nach VDA Band 19

- Eignet sich hervorragend für Medizinprodukte
- Siehe Vortrag von Dr.-Ing. Markus Rochowicz am Ende der Session



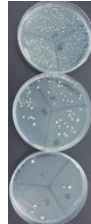
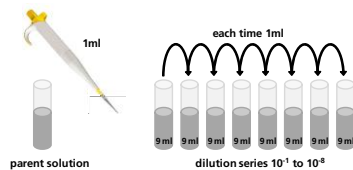
Seite 30
© Fraunhofer

Messtechnik: Mikroorganismen auf Oberflächen

– Tupfverfahren

■ DIN 10113-1: »quantitatives Tupfverfahren«

- Zu testende Oberfläche wird definiert (ggf. Schablone)
- Abwischen der Fläche mit Watteträger (Swab)
- Vorgehensweise:
 - (a) **Extraktion** (mechanisch) der MOs
 - (b) **Verdünnungsreihe** auf PCA
 - (c) **PCA inkubieren**
 - (d) **KBE bestimmen**



Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 31

© Fraunhofer

Messtechnik: Mikroorganismen auf Oberflächen

– Abklatschverfahren

■ DIN 10113-3: »Abklatschverfahren«

- PCA (plate count agar) oder Selektivnährböden
- 5 s luftblasenfrei (reproduzierbar durch Auflagegewicht)
- Weitere Möglichkeit: Dip-slides

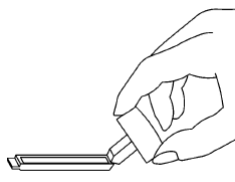
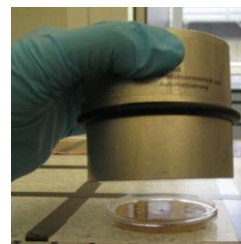
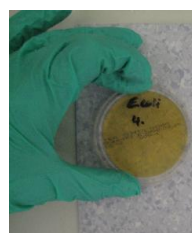
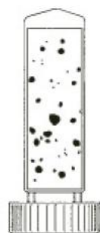


Bild A.1: "Dip slides"

Quelle: heipha Dr. Müller GmbH



Quelle: Fraunhofer IPA

Seite 32

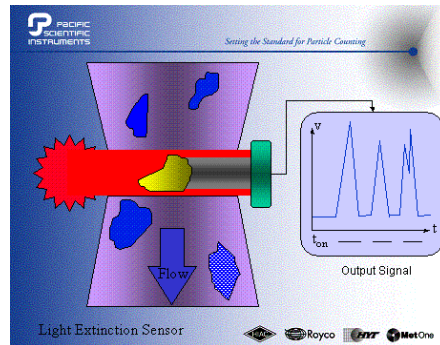
© Fraunhofer

Messtechnik: Partikel in Flüssigkeiten

– Extinktions-Partikelzähler

Merkmale:

- Einzelpartikeldetektion (Schattenfläche des Partikels)
- Größenbereich: ca. 2 - 1000 μm
- Informationsgehalt
 - Teilchengröße
 - Teilchenanzahl
- Konzentrationsbereich
 - ca. 0 – 50 000 N/ml
- Nahezu alle Arten von klaren homogenen Flüssigkeiten
- Volumenstrom: 10 - 2000 ml/min
- Quasi Echtzeitmessung



➔ Nutzung der Lichtabschwächung zur Detektion

Quelle: Pacific Scientific Instruments

Seite 33

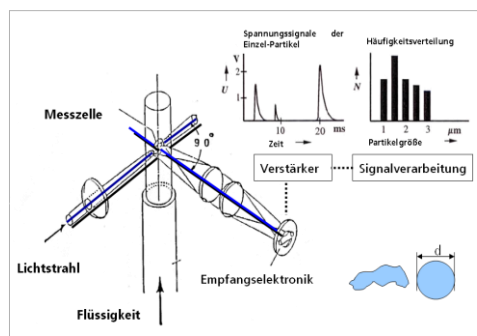
© Fraunhofer

Messtechnik: Partikel in Flüssigkeiten

– Streulicht -Partikelzähler

Merkmale:

- Einzelpartikeldetektion (Streulichtquerschnitt des Partikels)
- Größenbereich: ca. 0,03 - 15 μm
- Informationsgehalt
 - Teilchengröße
 - Teilchenanzahl
- Konzentrationsbereich
 - ca. 0 – 50 000 N/ml
- Nahezu alle Arten von klaren homogenen Flüssigkeiten
- Volumenstrom: 20 – 200 ml/min
- Quasi Echtzeitmessung



➔ Nutzung der Lichtstreuung zur Detektion

Seite 34

© Fraunhofer

Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Wirkung eines Einmalfilters als Medizinprodukt

– Versuchsansatz

- 14 verschiedene Präparate
- Messaufbau zur Simulation einer Infusion in ein Blutgefäßsystem mit in-situ Verdünnung
- Online-Detektion von Mikropartikeln mit optischem Partikelzähler
- Was bewirkt eine endständige Filtration mit Einmalfilter?



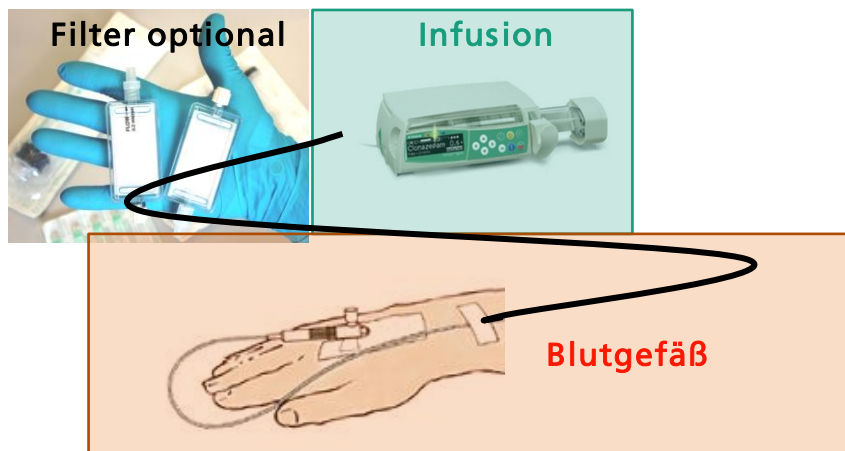
Präparat
Antra pro infusione
Catapresan
Heparin Natrium
Hydrocortison
KCl-Lösung 7,45%
Ketamin inresa
Ketanest
NaCl-Lösung 0,9%
Novaminsulfon
Perfalgan
Suprarenin
Tutofusin
Zienam
Zinacef

Seite 35

© Fraunhofer

Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Einwegfilter

– Infusion mittels Perfusor in der Praxis

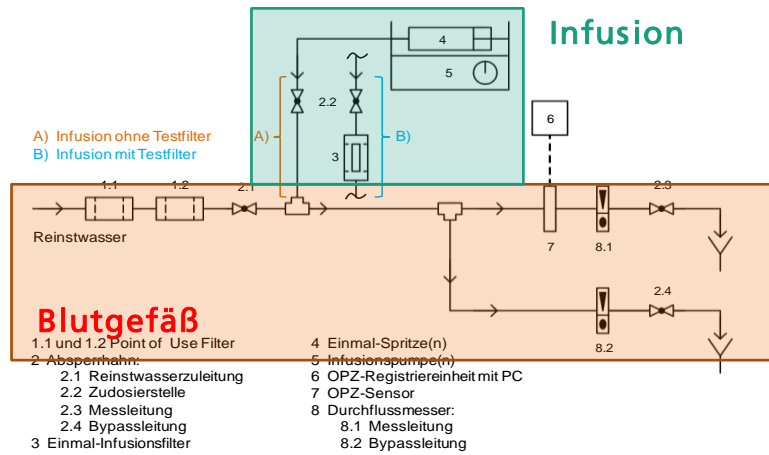


Seite 36

© Fraunhofer

Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Einwegfilter

– Design eines praxisnahen Messaufbaus



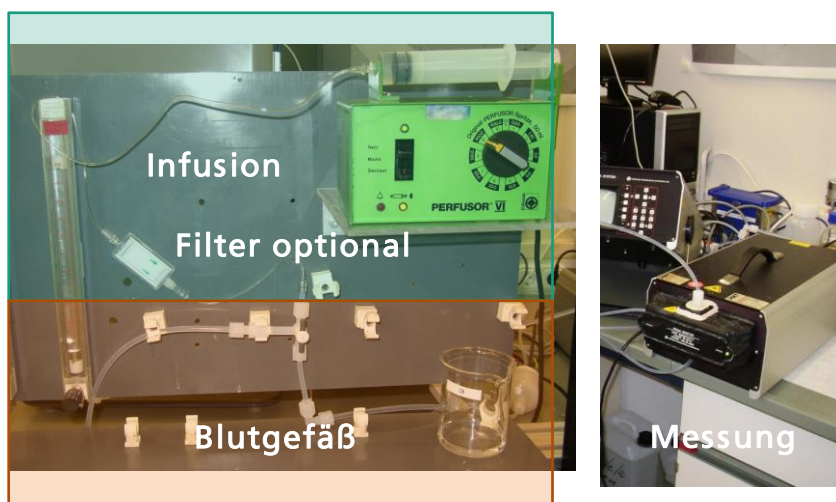
Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Ernst, C; Keller, M. und Eckstein, J: Mikro-Infusionsfilter und Partikelgehalt von Parenteralia. Pharm. Ind. 74, Nr. 9 (2012), in press

Seite 37

© Fraunhofer

Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Einwegfilter

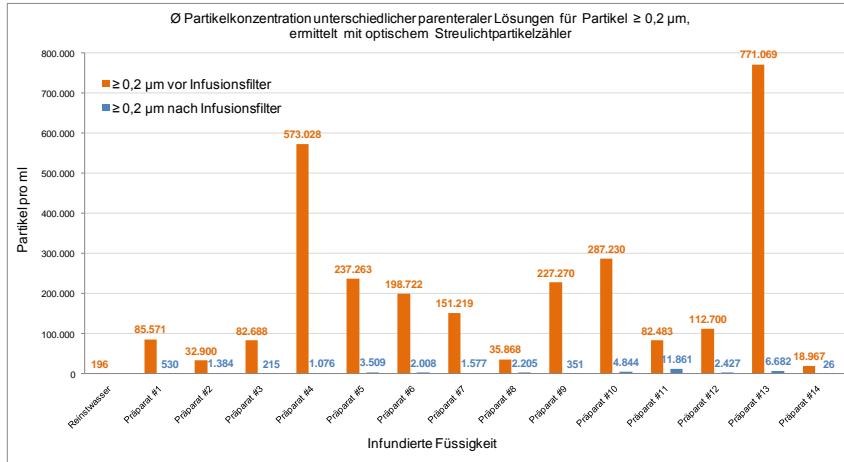
– Realisierung eines praxisnahen Messaufbaus



Seite 38

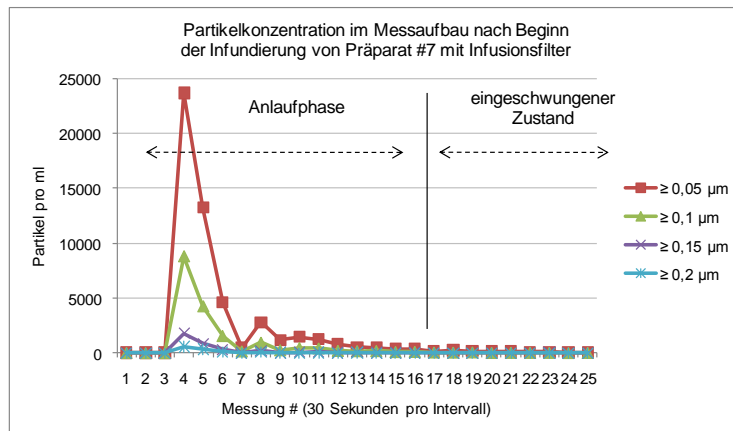
© Fraunhofer

Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Einwegfilter – Ergebnisse



Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Ernst, C; Keller, M. und Eckstein, J: Mikro-Infusionsfilter und Partikelgehalt von Parenteralia. Pharm. Ind. 74, Nr. 9 (2012), in press

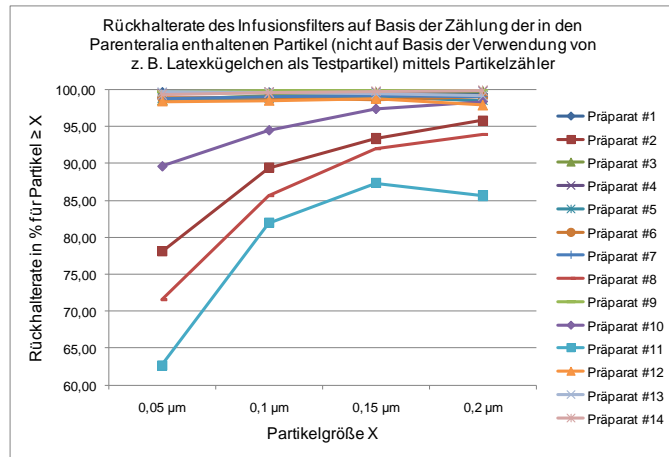
Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Einwegfilter – Ergebnisse



Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Ernst, C; Keller, M. und Eckstein, J: Mikro-Infusionsfilter und Partikelgehalt von Parenteralia. Pharm. Ind. 74, Nr. 9 (2012), in press

Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Einwegfilter

– Ergebnisse



Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Ernst, C; Keller, M. und Eckstein, J: Mikro-Infusionsfilter und Partikelgehalt von Parenteralia. Pharm. Ind. 74, Nr. 9 (2012), in press

Seite 41

© Fraunhofer

Fallbeispiel: Partikel in Parenteralia und Einwegfilter

– Ergebnisse

- Der Gehalt an Partikeln > 0,2 µm **variiert stark** zwischen den Produkten
- Teils ist der Partikelgehalt als **sehr hoch** zu bezeichnen.
- **Einmalfilter** reduzieren die Anzahl an Mikropartikeln erheblich
- Die initiale Partikelfracht der Einmalfilter kann ggf. durch Endreinigung nach Produktion verringert werden.
- Vermeidungsstrategie: Voriges Spülen der Einmalfilter. Praktikabel?
- → **der Einsatz von Einmalfiltern als Cent-Artikel ist prinzipiell zu empfehlen.**



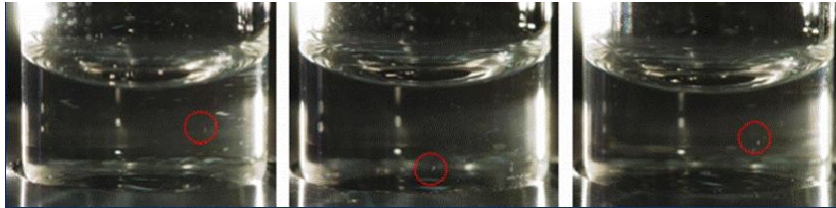
Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Ernst, C; Keller, M. und Eckstein, J: Mikro-Infusionsfilter und Partikelgehalt von Parenteralia. Pharm. Ind. 74, Nr. 9 (2012), in press

Seite 42

© Fraunhofer

Fallbeispiel: detektierter Partikel in Produkt

- Detektierter Partikel in einem Glas-Vial nach Prüfung auf **Sichtbare Partikel nach Ph. Eur. 2.9.20**: extrinsisch oder intrinsisch?



- Extrinsischer Partikel: von außen in das Produkt eingetragen
- Intrinsischer Partikel: Wirkstoff- oder Hilfsstoffausfällung, Glasleachables, Gummileachables

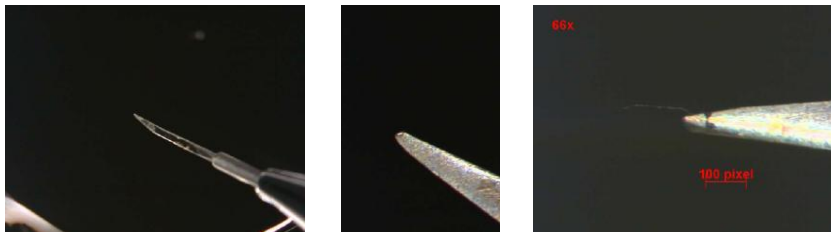
Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Keller, M., Lischka, K und Posset, T: Foreign Particle Characterisation. Pharm. Ind. 73, Nr. 5, 919-925 (2011)

Seite 43

© Fraunhofer

Fallbeispiel: detektierter Partikel in Produkt

- Analytik: um was handelt es sich bei dem Partikel?
- Einzelpartikelisolierung unter Reinraumbedingungen ISO 1



- Partikel wurde mit Hilfe einer Wolframspitze isoliert und auf einem REM-EDX-Träger übertragen, mit RAMAN-Spektroskopie und anschließend mit dem REM-EDX untersucht

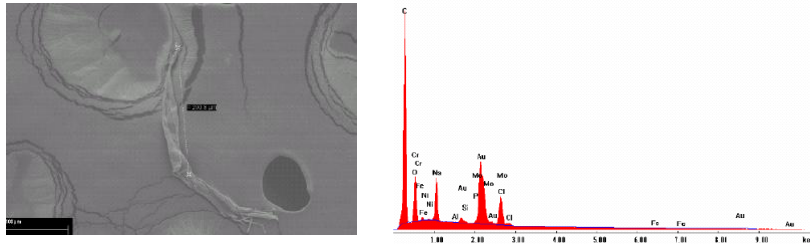
Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Keller, M., Lischka, K und Posset, T: Foreign Particle Characterisation. Pharm. Ind. 73, Nr. 5, 919-925 (2011)

Seite 44

© Fraunhofer

Fallbeispiel: detektierter Partikel in Produkt

■ REM-EDX-Untersuchung: Ergebnis



- Organische Kontamination mit einer Länge von 200 μm
- Na- und Cl-Signale zeigen, dass sich der Partikel in Kochsalzlösung befand

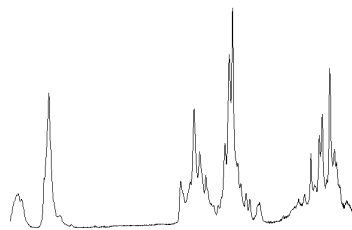
Bilder und Grafiken mit freundlicher Genehmigung des Verlags aus:
Keller, M., Lischka, K und Posset, T: Foreign Particle Characterisation. Pharm. Ind. 73, Nr. 5, 919-925 (2011)

Seite 45

© Fraunhofer

Fallbeispiel: detektierter Partikel in Produkt

- Raman-Untersuchung: Ergebnis durch Datenbankvergleich: **Zellulose**
- Zellulose ist einer der Hauptpartikelquellen in der pharmazeutischen Industrie. Ein möglicher Eintrag kann direkt von zellulosehaltigen Materialien (v.a. Kleidung) als auch durch Aufwirbelung von sedimentierten Zellulosefasern auf Oberflächen kommen.



Seite 46

© Fraunhofer

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!
Fragen?**



Seite 47
© Fraunhofer

 **Fraunhofer**
IPA

Kontakt:

Dipl.-Biol. (technisch orientiert) Markus Keller

Institut für Produktionstechnik und Automatisierung
Reinst- und Mikroproduktion
Nobelstr. 12
70569 Stuttgart

Tel: 0711-970-1560

Mail: markus.keller@ipa.fraunhofer.de



Seite 48
© Fraunhofer

 **Fraunhofer**
IPA