

farmafarm

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

PARTİKÜL KONTAMİNASYONU

Ruşen Eşref YAZGAN

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

TANIM

Bu sunumda, *partikül* yerine parçacık, *kontaminasyon* yerine kirlilik, *kontamine olma/etme* yerine kirlenme/kirletme ifadeleri tercih edilmiştir.

- Kirlilik yaratan unsurlar canlı (*viable*) ya da cansız (*non-viable*) olabilir.
- Canlı (*viable*) kirlilik unsurları aynı zamanda mikrobiyal (mikrobiyolojik) unsurlardır ki birçoğu vücuda girdiğinde ölüme dek varabilen hastalıklara sebep olabilirler.
- Mikroorganizmalar, canlı kirlilik unsurları içerisinde en yaygın olandır.
- Canlı kirlilik unsurları zamanla ve belli koşullarda üreyip çoğalabilirler; zararlı etkileri daha da artabilir; bu sebeple mutlaka ortadan kaldırılmalıdırlar.
- Canlı kirlilik unsurlarından arındırmanın en etkin yolu -çeşitli yöntemlerle uygulanan- sterilizasyondur. Sterilizasyon ile amaçlanan, canlı kirlilik unsurlarının öldürülerek imha edilmesidir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

TANIM

Mikrobiyal

- Mikrobiyal kirlilik, insan ya da hayvana doğrudan zerk edilen (enjektabl) ürünlerin imalatında karşılaşılan, nihayetinde ölüm dahil ciddi sağlık sorunlarına, hastalıklara yol açma potansiyeli olan, mutlaka giderilmesi gereken bir olgudur.
- Mikrobiyal kirlilik unsurlarının birçoğu hastalığa sebep olan (patojen) mikroorganizmalardır: mikrop, bakteri, maya, mantar, küf, virüs, protozoa, prion, spor, vs.
- İnsan ya da hayvana doğrudan zerk edilen (enjektabl) ürünlerin mikrobiyal kirlilikten, yani patojen olan veya olmayan mikroorganizmalardan arınmış ve vücuda zerk edilene kadar ürünün içerisinde mikroorganizma üremesinin engellenmiş olması gerekir.
- Mikrobiyal kirliliği önlemenin -daha doğrusu en aza indirmenin- en etkili yolu, ürünün üretimi süresince etkin önlemler almaktan ve uygulamaktan geçer. Dolayısıyla, enjektabl ürün imalatçılarının steriliteyi sağlamak ve korumak için en üst seviyede önlem almaları ve uygulamaları gerekmektedir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Mikrobiyal

- Steriliteyi sağlama ve korumada farklı yöntemler izlenebilir:
 - birincisi (ki altın standarttır), ürünün son kabında sterilize edildiği, terminal sterilizasyon yöntemi;
 - bir diğeri ise (ki birinci yöntemi uygulama imkânı yoksa), ürünün her aşamasında sterilitenin sağlandığı ve korunduğu aseptik yöntem;
 - ürünün önce aseptik yöntemle imal edilip, bilahare son kabında sterilize edildiği hibrit yöntem.
- Genel kabul gören steril imalat yöntemleri içerisinde terminal sterilizasyon veya aseptik imalat yöntemlerinden herhangi biri yeterlidir; ancak imalatçının tercihi doğrultusunda hibrit yöntem de sıklıkla uygulanmaktadır.
- Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, steril son ürün canlı mikroorganizmalardan arınmış olmalı. Bu amaçla, ürün veya alt bileşenleri veya birincil ambalajı veya imalat ekipmanı veya ortamda var olan mikroorganizmaların uzaklaştırılması, imha edilmesi (öldürülmesi) ve tekrar üremesinin veya bulaşmasının engellenmesi gerekmektedir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

TANIM

Pirojen

- Canlı mikroorganizmaların yanı sıra bazı mikroorganizmaların artık cansız olan yan ürünleri de sağlığa zarar veriyor, hatta ölüme sebep yol açıyor olabilir.
- Bunların içerisinde en yaygın olanı ve mutlaka engellenmesi gerekeni bakteriyel endotoksindir.
- Endotoksin, doğada hayli yaygın olan Gram-negatif bakterilerin ölümünden sonra hücre zarının parçalanması sonucu ortaya çıkan olumsuz bir yan üründür.
- Genellikle, ürünü meydana getiren alt bileşenler ve özellikle WFI (Water For Injection) mümkün olduğunca endotoksinden arınmış olarak üretilir; ancak nihai ürünün üretiminin çeşitli aşamalarında endotoksin bulaşısı riski her zaman vardır.
- Bakteriyel Endotoksinin içerdiği lipopolysaccharide (LPS), sağlıklı insan vücuduna girdiğinde genellikle ateş yükselmesine sebep olur. (pirojen)
- Pirojen kirlilik unsuru olan Endotoksin, az veya çok tehlikeli olabilecek ateş yükselmesine, hatta ölüme sebep olabilir; dolayısıyla, enjektabl ürün imalatında pirojenitenin engellenmesi, yani ürünün “apirojen” olması gerekir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

- Vücuda zerk edilen (enjektabl) ilaçlar, steril ve apirojen olmanın yanı sıra partikülden (parçacık) arınmış olmalıdırlar.
- Düzenleyici otoritenin bu amaçla yayınladığı ilgili dokümanlarda* enjektabl ürünlerin imalatında,
 - (i) mikrobiyal,
 - (ii) pirojen,
 - (iii) partikül kirlilik (kontaminasyon) risklerini en aza indirebilmeyi amaçlayan koşulların yerine getirilmesi istenir.

(*) 2008 tarihli EU GMP, 2017 tarihli PIC/S kılavuzu, 2017 tarihli T.C. Sağlık Bakanlığı GMP kılavuzu, 2017 tarihli T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı GMP kılavuzu. Ayrıca, FDA ve WHO kılavuzları ve USP, EP farmakopeleri -muhtemelen JP, ChP- ve diğer ilgili dokümanlar...

- Bu koşulda yer alan “en az”, “indirebilmek” ve “amaçlamak” ifadelerine dikkat çekmek isterim.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

- **Pratikte mutlak sterilite, mutlak apirojenite ve parçacıktan mutlak arınmış olma söz konusu değildir; olamaz da.**
- **Steril enjektabl ilaç üreticilerinden beklenen: her türlü (mikrobiyal, pirojen, parçacık) kirlilik değerlerini en aza indirebilmeyi amaçlamaları, bu amaç doğrultusunda önlem almaları, çaba göstermeleridir.**

Esas konusu parçacık kirliliği (partikül kontaminasyonu) olan bu sunumda - konu bütünlüğünü korumak amacıyla- sterilite (mikrobiyal kontaminasyon) ve apirojenite (endotoksin kontaminasyonu) konularına da kısaca değinmekle birlikte bundan böyle parçacık kirliliğine ağırlık verilecektir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Parçacık

- Doğrudan vücuda zerk edilen (enjektabel) ürünlerin üretiminde ve saklanması, sterilite ve aseptisite kadar, parçacık kirliliğini de (partikül kontaminasyonun) en aza indirilecek şekilde kontrol etmek, tedbir almak, özenle uygulamak ve takip etmek imalatçının önde gelen sorumlulukları arasındadır.
- Sınıflandırılmış temiz oda*, laminar hava akışı sağlayan kabin, kontrollü geçiş, parçacık içermeyen ve üretmeyen alt bileşenler, birincil ambalaj, ekipman ve tesisat, etkin temizlik, parçacık sayımı ve benzeri uygulamalar parçacık kirliliğini en aza indirmede yardımcı temel yöntemlerdir.

* Temiz odalarla ilgili Temiz Oda - Cleanroom sunumuna bakınız..

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Türleri

- Steril enjektabl ürünlerin maruz kaldığı parçacık kirlenmesi üç türlü olabilir: extrinsic (dış kaynaklı, dışsal), intrinsic (iç kaynaklı, içsel), inherent (özünde, özsel)
 - dışsal (extrinsic) kirlilik: ürünün formülasyonunun, birincil ambalajının veya üretim sürecinin parçası olmayan, bunlar tarafından yaratılmayan parçacık kirliliği. Ürüne, birincil ambalaja ve üretim sürecine yabancıdır, dışardan gelmiştir; beklenmeyen bir parçacık kirliliği türüdür.
 - içsel (intrinsic) kirlilik: ürünün formülasyonunun, birincil ambalajının veya üretim sürecinin içerdiği veya sebep olduğu parçacık kirliliği.
 - özsel (inherent) kirlilik: ürünün formülasyonunun sebep olacağı beklenen ve genellikle ürünün parçası olarak kabul edilen parçacık kirliliği.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Kaynakları

- Parçacık kirliliğinin ana kaynakları:
(i) çevre, (ii) ambalaj malzemesi, (iii) solüsyon ve formülasyon bileşenleri,
(iv) ürün ve ambalaj etkileşimi, (v) üretim süreci
- “çevre” hariç diğerlerinin etkisi ürünün, ambalajın ve üretim sürecinin iyi bilinmesi sayesinde kontrol edilebilir. “çevre”nin etkisi ise ürün hazırlama, dolum ve kapama işlemlerinin kontrollü temiz ortamlarda yürütülmesi sayesinde engellenebilir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Örnekleri

- dışsal (extrinsic) kirlilik örnekleri:
çevreden gelen lif, kumaş, kıl, saç, kepek, deri, böcek, polen, boya, cam, plastik, lastik, metal, pas, toz, ...

Cam, plastik, lastik, metal parçacıkları eğer üretim sürecinin gereği olarak ürünün, birincil ambalajın veya ürüne direkt temas eden malzeme veya ekipmanın parçası değilse dışsal (extrinsic) kirlilik olarak kabul edilir.

Dışsal kirlilik, özellikle aseptik imalat sürecinde ürünün sterilitesinin bozulmasında en büyük riski yaratan kirlilik türüdür, çünkü biyoyük (bioburden) bilinmemektedir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Örnekleri

- içsel (intrinsic) kirlilik örnekleri: cam, silika, lif, paslanmaz çelik, lastik (tıpa veya conta), plastik, silikon, çökelti,

İçsel kirlilik, kimi zaman ürünün zamanla veya dış etkilerle değişmesi veya kimyasal reaksiyona uğraması sebebiyle de oluşabilir.

Üretim ve dolun sürecinde kırılma sebebiyle oluşan cam parçacıkların yanı sıra ampul veya flakon iç cidarının delaminasyonu sonucu da cam parçacıklar ürüne karışabilir.

İçsel kirlilik, ürünle temas eden malzemeden veya ürünün kendisinden oluştuğundan kimyasal, biyolojik ve fiziksel özellikleri bilinmektedir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Örnekleri

- **özel (inherent) kirlilik örnekleri:** süspansiyon ürünün içeriği adjuvan, insan serumu albümini, protein kümeleşmesi, mannitol kristalleşmesi, çökelti, tamamen erimemiş hammadde.

Özel parçacıkların biyolojik, kimyasal ve fiziksel özellikleri bilinmektedir.

Ürünün özünde olan ve oluşması beklenen böylesi parçacıklar da kirlilik olarak değerlendirilir ve belirli sınırı aştığında -daha doğrusu, aşmaması için- önlem almak gerekir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Büyükükleri

- Enjektabl ürünlerde karşılaşılan parçacıklar çok çeşitli ve farklı büyüküklerde olmakla beraber, görülebilen (visible) ve görülemeyen (sub-visible) olarak iki gruba ayrılır.

-- görülebilen (visible) parçacıklar: kontrollü koşullarda, ilave büyütme (pertavsız, mikroskop, vs) kullanmadan gözle görülebilen parçacıklardır.

Araştırmalar göstermiştir ki eğitimli muayeneciler 150 μm (mikron) büyüküğe kadar parçacıkları %70'e yakın güvenilirlik seviyesinde tespit edebilmektedir.

150 mikron sınırı* ideal koşullar için geçerlidir. Ürün ve kabı ideal koşullardan uzaklaştıkça bu tespit edilebilen büyükük sınırı daha da artmaktadır.

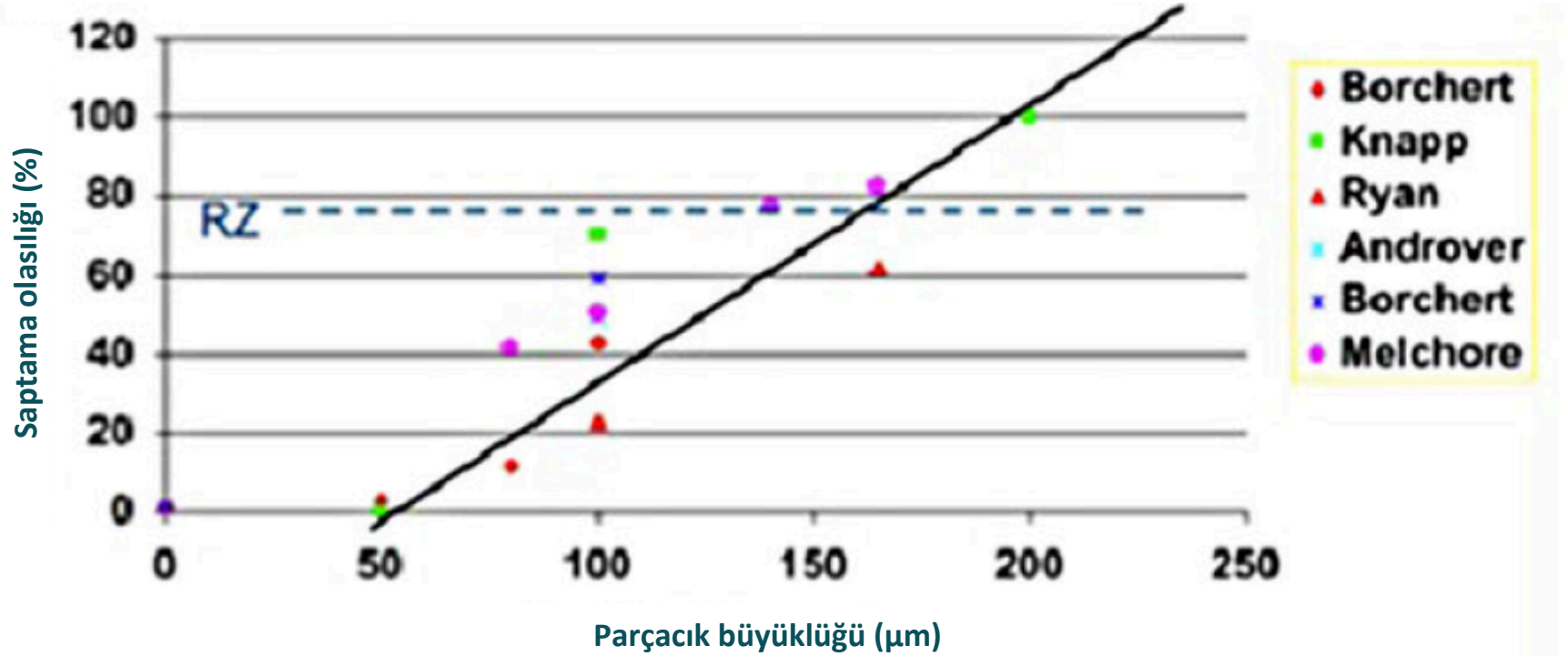
(İnsan saçının ortalama 80 - 120 mikron kalınlıkta olduğu göz önüne alındığında, görülmektedir ki enjektabl ürünlerin çıplak gözle muayenesinde insan saçının veya o incelikte bir lifin tespit edilmesi hayli düşük ihtimaldir.)

(*) Birçok kaynakta bu sınır 100 mikron olarak verilmektedir.

Ürünün, ambalajın özelliklerine ve aydınlatma şiddetine göre değişebilir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Büyükükleri



Gözle muayene performansı

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Büyüklikleri

-- görülemeyen (sub-visible) parçacıklar: mikrondan küçük büyüklüklerden 150 mikron (100 mikron) sınırına* kadar olan parçacıklardır.

- Enjektale ürünlerin içermesine müsaade edilen görülemeyen (sub-visible) parçacıkların sayısı ürünün kabının büyüklüğüne göre farklılık göstermektedir.
- Küçük hacim (small volume) kaplar: ≤ 100 ml (100 ml dahil)
 - görülemeyen $\geq 10 \mu\text{m}$ parçacık sayısı 6000 parçacık/kap
 - $\geq 25 \mu\text{m}$ parçacık sayısı 600 parçacık/kap
- Büyük hacim (large volume) kaplar: > 100 ml
 - görülemeyen $\geq 10 \mu\text{m}$ parçacık sayısı 25 parçacık/ml
 - $\geq 25 \mu\text{m}$ parçacık sayısı 3 parçacık/ml

nanometre
< 100 nm

sub-micron
100 - 1000 nm

sub-visible
1 - 100 μm

visible
< 100 μm

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Tehlikeleri

- Parçacık kirliliğinin sebep olabileceği bazı sağlık sorunları: damar tıkanıklığı, filibit, pulmoner emboli (akciğer embolisi), pulmoner granuloma (granülom), akciğer fonksiyon bozukluğu, bağışıklık sistemi bozukluğu, enfarkt, ölüm...
- Enjektabl ürünlerin içerdiği parçacık kirliliğinin sebep olabileceği risk ihtimali `özel`den `dışsal`a doğru gittikçe artar.
- Vücuda zerk edilen enjektabl ürün miktarının fazla olması da risk ihtimalini artırır.
- Özellikle uzun süre yatan veya yoğun bakım ünitelerindeki hastalara büyük hacimli kaplardan (şişe, torba, vs.) zerk edilen ürünler -küçük hacimli ampul veya flakon kaplarda sunulan ürünlere nazaran- daha fazla risk yaratmaktadır. Benzer şekilde, yenidoğan ünitelerindeki bebekler de fazla risk altındadır.
- Enjektabl ürünün içerdiği parçacıkların türü, miktarı ve büyüklüğünün yanı sıra, ne şekilde, ne miktarda, ne süreyle zerk edildiği ve zerk edilen vücudun özellikleri tehlikenin büyüklüğü ve ihtimalini etkilemektedir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Tehlikeleri

- Enjektale ürünler vücuda, deri altına (subkütan - subcutaneous), adele içine (intramusküler - intramuscular) veya damara (intravenöz - intravenous veya intraartetiyel - intraarterial) zerk edilebilir.
- Deri altına veya adele içerisine zerk edilen üründeki parçacıklar önemli sorunlara sebep olmayabilir; ancak damara zerk edildiği durumda ürünün içerisindeki parçacıkların miktarı ve büyüklükleri ciddi sorunlara yol açabilir.
- En küçük kılcal damar çapının $5 \mu\text{m}$, pulmoner kapillerlerin (akciğer kılcal damarlarının) çapının $10-15 \mu\text{m}$ olduğu göz önüne alındığında, özellikle damara zerk edilen ürünlerin içerebileceği $10 \mu\text{m}$ büyüklükte parçacık kirliliğinin dahi tehlike yaratma ihtimali vardır.
(Kılcal damarlarda hareket eden kırmızı kan hücreleri $6-8 \mu\text{m}$ büyüklüktedir.)
- Öte yandan parçacığın sert veya yumuşak olması da tıkanma ihtimali ve tehlikesini etkiler. $10 \mu\text{m}$ büyüklükte bir sert sert parçacık tehlikeli olabilecekken aynı büyüklükte bir yumuşak parçacık tehlike yaratmayabilir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Tehlikeleri

- Enjektale ürünler vücuda, deri altına (subcutaneous), adele içine (intramuscular) veya damara (intravenous) zerk edilebilir.
- Deri altına veya adele içerisine zerk edilen üründeki parçacıklar önemli sorunlara sebep olmayabilir; ancak damara zerk edildiği durumda ürünün içerisindeki parçacıkların miktarı ve büyüklükleri ciddi sorunlara yol açabilir.
- En küçük kılcal damar çapının $5 \mu\text{m}$, pulmoner kapillerlerin (akciğer kılcal damarlarının) çapının $10-15 \mu\text{m}$ olduğu göz önüne alındığında, özellikle damara zerk edilen ürünlerin içerebileceği $10 \mu\text{m}$ büyüklükte parçacık kirliliğinin dahi tehlike yaratma ihtimali vardır.
(Kılcal damarlarda hareket eden kırmızı kan hücreleri $6-8 \mu\text{m}$ büyüklüktedir.)
- $< 7 \mu\text{m}$ parçacıklar genellikle fagosit hücreler tarafından yutularak ortamdan uzaklaştırılır.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Tehlikeleri

- Vücuda zerk edilen büyükçe tek bir parçacık ciddi soruna yol açabileceği gibi, bir yerde biriken çok küçük parçacıklar da aynı derece, hatta daha da tehlikeli olabilir.
- Uzun sürede ve çok miktarda görülemeyen parçacık bir araya toplandığında hayli tehlikeli sorunlara yol açabilir.
- Yoğun bakım ünitesinde yatan, intravenöz tedavi alan bir hastanın vücuduna günde bir milyondan fazla (hatta on milyon civarında) 2 mikrondan büyük parçacık zerk ediliyor olabilir.
- Flakonların kapak lastiği parçaları da parçacık kirliliği yaratabilir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Cam parçacıkları

- FDA verilerine göre ABD’de 2008 - 2012 arası gerçekleşen geri çekmelerin %22’si parçacık kirliliği sebebiyle olmuştur. Ayrıca, 2014 verileri de göstermektedir ki gözle muayenede tespit edilen sorunların çoğu parçacık (özellikle cam parçacık) kirliliğinden ötürüdür. (PDA, Timmons, et al.)
- Cam parçacık kirliliğinin bu denli yaygın olmasının sebepleri:
 - ampulü elle kırarken yayılan çok sayıda cam parçacıkları (2 ml cam ampul kırılıp içindeki ilaç şırınga vasıtasıyla çekildiğinde, 300’e yakın 5-50 μm büyüklükte, 20’nin üzerinde 50 μm ’den daha büyük cam parçacıkları görülmüştür.)
 - ampul ve flakonların depirojenasyon tüneli ve dolum makinasında ilerlerken birbirlerine çarpıyor olmalarından ötürü yayılan cam parçacıkları
 - ampul ve flakonların iç cidarının ürünle temas ve zamanla delamine olması sebebiyle ürüne karışan cam parçacıkları

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

Görülebilme Koşulları

- “Görülebilirlik” birçok koşula tabidir:
 - aydınlatma
 - izleme süresi
 - incelenen örneğe olan mesafe
 - otomatik/manuel çevirme, çalkalama
 - parçacığın büyüklüğü, miktarı, tipi, refraktif endeksi
 - muayene edenin becerisi, eğitimi, tecrübesi ve görüş yetisi
 - arka plan
 - büyütücü mercek
 - dolum miktarı
- Görülebilir parçacıkların tespitinde ışığı engelleme (light obscuration) yöntemi kullanılması yeterlidir.
- 2000 - 3750 lux aydınlatma şiddeti
5 sn inceleme süresi
- siyah - beyaz arka plan
ilave büyütme olmadan

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

İmalatçının sorumluluğu

- Steril enjektabl ürünler için muayene süreci, her parti ürünün görülebilir parçacıklardan arınmış olmasını sağlayacak şekilde tasarlanmış olmalı.
- Ürün hazırlama ve dolum sürecinde üründe oluşabilecek 'görülebilir' parçacıkları tespit edecek muayene sistemi oluşturulmalı.
- Enjektabl ürünlerde parçacık tespiti gözle veya otomatik ekipman vasıtasıyla yapılabilir.
- Bir başka tespit yapılırken (mesela doluluk veya zedelenmiş ambalaj, vb.) aynı anda parçacık kirliliği testi de yapılabilir.
- Aseptik Süreç Simülasyonu (APS - Aseptic Process Simulation, Media Fill), süreçle ilgili sebeplerin belirlenmesi için yararlı olabilir.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

- Parçacık kirliliği ... devam edecek...

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

KAYNAKÇA

- **ISO-14644 Cleanrooms and Associated Controlled Environments**
- **FED-STD-209 (cancelled)**
- **FDA Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice** September 2004
- **EU GMP Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use** 25 November 2008
- **WHO TRS 961 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations** 2011
- **PIC/S GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS** 1 January 2017
- **Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu Ver. 2017/01** 2017
- **Veteriner Tıbbi Uygulamaları İçin İyi Üretim (GMP) Kılavuzu Rev.02** 02.03.2017

GOOD MANUFACTURING PRACTICES (GMP) GUIDE FOR MANUFACTURING PLANTS OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS - ANNEX-1 MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS
REPUBLIC OF TURKEY MINISTRY OF HEALTH TURKISH MEDICINES AND MEDICAL DEVICES AGENCY
Version: 2017/01 Effective Date: 01/10/2017 (Compatible with PIC/S GMP Guide version: PE 009-13)

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS - ANNEXES
PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME
PE 009-13 (Annexes) 1 January 2017

WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
WHO Technical Report Series 961 2011

Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version)
EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Brussels, 25 November 2008 (rev.)

Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA)
Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Office of Regulatory Affairs (ORA)
September 2004 Pharmaceutical CGMPs

Sterile Product Manufacturing Facilities
ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide Volume 3
Second Edition / September 2011

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

KAYNAKÇA

Industry Perspective on the Medical Risk of Visible Particles in Injectable Drug Products, Bukofzer, et al., PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, vol. 69, no. 1, 2015

Particulate Matter in Injectable Drug Products, Stephen E. Langille, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, vol. 67, no. 3, 2013

Particulate Generation Mechanisms during Bulk Filling and Mitigation via New Glass Vial, Timmons, et al., PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, vol. 71, no. 5, September-October 2017

Sub-visible and Visible Particles: "To see or not to see" Hanns-Christian Mahler, Products, Workshop on Protein Aggregation and Immunogenicity, Berckenridge, ROCHE, 22.07.2010

Sound Practices for Consistent Human Visual Inspection, James A. Melchore, AAPS PharmSciTech, Vol. 12, No. 1, March 2011 (#2010)

Microbiological Contamination, B. Brown Sharing Expertise
B. BROWN MELSUNGEN A.G.

Particulate Contamination, B. Brown Sharing Expertise
B. BROWN MELSUNGEN A.G.

PARÇACIK KİRLİLİĞİ

TEŞEKKÜR EDERİM

Ruşen Eşref YAZGAN

www.farmafarm.com