

Inhaltsverzeichnis

Vorwort IX

1	Historisches zu Pyrogenen und Endotoxinen	1
1.1	Chronologie ab 19. Jahrhundert	2
1.2	Fieber	5
1.3	Pyrogene	5
1.4	Endotoxine, Exotoxine und Enterotoxine	5
	Literatur	9
2	Nachweis von fiebererzeugenden Substanzen	11
2.1	Neun Augen, zehn Beine, zwölf Zangen: ein Schwertschwanz	20
2.2	Tests auf Endotoxine	24
	Literatur	27
3	Prüfung auf Pyrogene (Ph. Eur. 2.6.8)	29
	Literatur	34
4	Prüfung auf Bakterienendotoxine (Ph. Eur. 2.6.14 und 5.1.10)	35
4.1	Rekonstitution des Lysats	35
4.2	Referenzstandards	35
4.3	Kontrollen während des Tests	38
4.4	Bestätigung der Lysatempfindlichkeit durch das Labor	38
4.5	Prüfung eines Produkts	38
4.5.1	Limittest (Methode A)	38
4.5.2	Quantitativer Test (Methode B)	39
4.5.3	Turbidimetrischer Test	40
4.5.4	Chromogener Test	42
4.6	Eliminierung von Störfaktoren und Interferenzen	44
4.7	BET mit öligen Substanzen	51
	Literatur	53

5	Alternative Verfahren	55
5.1	Prüfung auf Monozytenaktivierung (Ph. Eur. 2.6.30)	56
5.2	Monocyte-activation test for vaccines containing inherently pyrogenic components	59
5.3	Bakterieller Endotoxintest mit rFC (Ph. Eur. 2.6.32)	60
5.4	Bakterieller Endotoxintest mit drei rekombinanten Enzymen	66
5.5	Weitere Verfahren	68
	Literatur	68
6	LER-Effekt (<i>low endotoxin recovery</i>, LER)	71
6.1	Entdeckung des LER-Effekts und der Maskierung	71
6.2	Demaskierung	75
	Literatur	76
7	Vorkommen und Nachweis von Glucanen	77
	Literatur	83
8	Probenzug und Probenvorbereitung	85
8.1	Schulung zum Musterzug	87
8.2	Probenvorbereitung	88
8.3	Prüfung von Wasserproben	88
8.3.1	Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen	88
8.3.2	Wasser für Injektionszwecke (Wfi)	88
8.3.3	Wasser nach USP	89
8.3.4	LAL Reagent Water (LRW)	90
8.3.5	VE-Wasser	90
8.3.6	Trinkwasser	91
8.3.7	Süßwasser	91
8.4	Prüfung von Primärpackmitteln	91
8.4.1	Prüfung von Stopfen	93
8.4.2	Prüfung von Spritzen und Injektionsnadeln	94
8.5	Prüfung von Medizinprodukten	95
	Literatur	99
9	Methodenvalidierung	101
9.1	Validierung der Prüfung auf Bakterienendotoxine	101
9.2	Validierung des bakteriellen Endotoxintests mit rFC	119
9.3	Validierung der Prüfung auf Monozytenaktivierung	121
	Literatur	121
10	Eliminierung und Inaktivierung von Endotoxinen	123
	Literatur	134

11	Ausrüstung	135
11.1	Das Prüflabor	135
11.2	Automationsmöglichkeiten	136
11.3	Qualifizierung und Kalibrierung der Messgeräte	139
	Literatur	144
12	Vorgehensweisen bei <i>Out-of-Specification</i>-Ergebnissen	145
12.1	OOS beim BET	147
12.2	OOS beim Pyrogentest	151
	Literatur	153
13	Weitere Einsatzgebiete der Prüfung auf Bakterienendotoxine	155
13.1	Monitoring des Umfelds	155
13.2	Reinigungsvalidierung	156
13.3	Untersuchung von Biofilmen	157
13.4	Korrelieren Endotoxineinheiten zur Keimzahl gramnegativer Bakterien?	160
	Literatur	161
	Anhang: Formeln	163
	Abkürzungen	165
	Weiterführende Literatur	169
	Stichwortverzeichnis	181