

pharmind



Nachrichten
und Mitteilungen
Official
Communications

eine Kooperation
zwischen APV und ECV



8th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology



Istanbul

Turkey 19th to 22nd March 2012

PBP WORLD MEETING

8th World Meeting on
Pharmaceutics, Biopharmaceutics
and Pharmaceutical Technology

Research**P**harm
International Exhibition for R&D



Inhalt

Redaktion

Prof. Dr. Jörg Breitreutz (Präsident)
Dr. Frank Stieneker (Leiter Geschäftsstelle)

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. Karsten Cremer (Drug Delivery) · Prof. Dr. Wolfgang Frieß (Ausbildung und Wissenschaft) · Dr. Joachim Herrmann (Flüssige und Halbfeste Arzneiformen) · Dr. Christoph Hornberger (Informationstechnologie) · Dr. Susanne Keitel (Drug Regulatory Affairs) · Dr. Rolf Piepho (Analytik und Qualitätssicherung) · Prof. Dr. Peter Langguth (Biopharmazie und Pharmakokinetik) · Dr. Henrik Luessen (Pharmazeutische Biotechnologie) · Roland Szymoniak (Pharmatechnik) · Prof. Dr. Peter Kleinebudde (Feste Arzneiformen) · Peter Thaler (Prozessoptimierung) · Dr. Martin Wesch (Verpackung und Medizinprodukte)

Vorstand der APV

Dr. Rainer Alex · Dr. Hermann Allgaier · Prof. Dr. Jörg Breitreutz · Dr. Hubertus Foltmann · Prof. Dr. Achim Göpferich · Prof. Dr. Heribert Häusler · Dr. Hermann P. Osterwald · Dr. Andreas Rummelt

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische
Verfahrenstechnik e.V. (APV)
Kurfürstenstraße 59
55118 Mainz (Germany)
Telefon +49 (0) 61 31/97 69 0
Telefax +49 (0) 61 31/97 69 69
e-mail: apv@apv-mainz.de
http://www.apv-mainz.de

Verlag

ECV · Editio Cantor Verlag
für Medizin und Naturwissenschaften
GmbH

Baendelstockweg 20
88326 Aulendorf (Germany)
Telefon +49 (0) 75 25/94 00
Telefax +49 (0) 75 25/94 01 80
e-mail: info@ecv.de
http://www.ecv.de

Alle Rechte beim Verlag
All rights reserved
Printed in Germany
Jede Form des Nachdrucks verboten

Druck

stm media GmbH/druckhaus köthen GmbH
Friedrichstr. 11-12
06366 Köthen (Germany)

▲APVnews Mitteilungen aus der APV-Geschäftsstelle

Leasing-Highlights zu Sonderkonditionen 5

▲APVnews Infos aus der Industrie

MALDI-TOF Massen-Spektroskopie zur Identifizierung
von Mikroorganismen im Pharma-Umfeld – Was ist dran? 6

Verpackungsneubau 10

Markterfolg durch Spitzentechnologie 14

▲APVnews Infos aus der Hochschule

What's hot in European Journal of Pharmaceutics
and Biopharmaceutics? 16

Zukunftsperspektiven in der Pharmazeutischen
Technologie 17





Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,
liebe APV-Mitglieder,

viele Veranstaltungen der APV bekommen einen zunehmend internationalen Charakter. Das liegt an der fortschreitenden Globalisierung, aber vor allem an der Wahrnehmung der APV im Ausland als die führende Gesellschaft für Pharmazeutische Technologie in Europa. Diese starke Position haben wir uns hart erarbeitet und werden sie weiter ausbauen. Die grundlegenden Verträge für das PBP World Meeting im März 2012 in Istanbul sind geschlossen worden. Das Programmkomitee hat bereits seine Arbeit aufgenommen und Prof. Dr. Achim Göpferich zu seinem Vorsitzenden gewählt. Die begleitende Messe zum World Meeting, die ResearchPharm, wird wieder maßgeblich von der APV gestaltet und hofft auf die rege Beteiligung ausstellender Unternehmen. Auch die langfristige Zusammenarbeit mit der amerikanischen AAPS trägt Früchte. Im April 2011 wird erstmalig ein Kurs der APV in den USA stattfinden. Die APV ist mit den Partnerorganisationen des PBP World Meetings, außerdem mit einem Stand auf der diesjährigen Jahrestagung der AAPS vertreten.

Trotz aller Bemühungen um die Internationalisierung wird die APV auch weiterhin diverse Angebote in deutscher Sprache machen. Dazu gehören zum Beispiel Seminarveranstaltungen, In-house-Schulungen und die Veranstaltungen der lokalen Gruppen. Wir wollen ein lebendiger und moderner Verein sein, der den durchaus divergierenden Interessen aller Mitglieder, auch hinsichtlich der sprachlichen Ausrichtung, Rechnung trägt.

Dear colleague,
Dear APV-member,

a couple of APV events increasingly have an international character. This is due to the progressing globalisation, but even more to the recognition of APV abroad as the leading society for Pharmaceutical Technology in Europe. This strong position is the result of hard work and we want to expand it further. The fundamental contracts for the PBP World Meeting in March 2012 in Istanbul have been finalized. The program committee has started its work and elected Prof. Dr. Achim Göpferich as the chair. The exhibition accompanying the PBP World Meeting, called ResearchPharm, will be mainly organized by APV and we hope for active participation of the exhibiting companies. The long-term cooperation with the American society AAPS is proving fruitful. In April 2011 a first course of APV will be held in the United States. APV is represented together with the partner societies of the PBP World Meeting at the annual meeting of AAPS this year. Despite all efforts for internationalization APV will continue to offer events in German language. This encompasses seminars, in-house training and events of the Local Groups of APV. We want to be a living, modern society which takes the diverging interests of all members, also concerning the linguistic orientation, into account.

Mit freundlichen Grüßen
Kind regards

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, Präsident

Mitteilungen aus der APV-Geschäftsstelle

Leasing-Highlights zu Sonderkonditionen

Kfz-Leasing: Vorteile für APV-Mitglieder

Die APV hat für ihre Mitglieder einen Rahmenvertrag mit einem bekannten Leasing-Unternehmen geschlossen. Als Kooperationspartner der APV bietet das Unternehmen Leasing von Neu- und Gebrauchtfahrzeugen zu Sonderkonditionen. Alle Marken und Modelle sind lieferbar. Leasing ohne Anzahlung ist selbstverständlich auch möglich. Die nachfolgende Tabelle gibt nur wenige aktuelle Beispiele möglicher Modelle und Marken wieder.

Alle Preise in Euro zuzüglich gesetzlicher Mehrwertsteuer. Beschaffung durch die Leasing-Gesellschaft. 36 Monate Laufzeit, ca. 60.000 km Gesamtleistung, Angebote freibleibend. Der Nachlass auf den Listenpreis ist in die ermäßigte Rate einkalkuliert.

Anfragen bitte an die Geschäftsstelle, die diese weitergibt. Das Leasing-Unternehmen wird sich dann mit Ihnen in Verbindung setzen.

FS

Jetzt neu: Leasing und Finanzierung zu günstigen Konditionen sind auch für andere Investitionsgüter wie Laboreinrichtungen etc. (auch für Ihre eigenen Produkte) über die APV möglich. Sprechen Sie uns an.

<u>Hersteller/Typ</u>	<u>Listenpreis</u>	<u>Anzahlung</u>	<u>mtl. Rate</u>
Audi A4 Avant Ambiente 1.8 TFSI 88kW/120PS inkl. Navigationssystem, Xenon-Licht etc.	29.315,15	5.860,00	237,00
Audi A5 Sportback 2.7 TDI 140kW/190PS multitronic inkl. S line Sportpaket, Metallic, PDC etc.	40.743,70	8.150,00	366,00
Audi A6 Avant 2.7 TDI qu. 140kW/190PS tiptr. inkl. Businesspaket + advanced, S line Sportp. adv.	47.025,00	9.550,00	399,00
BMW 116i 5-Türer 90kW/122PS inkl. Sitzheizung, PDC, Klima, LM-Felgen, Nebelscheinwerfer etc.	21.588,23	4.320,00	179,00
BMW 520d Limousine Automatic 135kW/184PS inkl., Navi, Klimaautomatik, PDC, Xenon, Met. etc.	43.033,62	8.600,00	295,00
BMW 530d Touring Automatic 135kW/245PS inkl. Metallic, Leder, Navi, PDC, Innovationspaket etc.	60.361,34	12.070,00	442,00
Jaguar XF 3.0 Diesel Edition 156kW/211PS Modelljahr 2011 ! Inkl. Klimaanlage, Leder etc.	40.252,10	8.050,00	199,00
Landrover Range Rover Sport 3.0 TDV6 SE inkl. Automatik, Ledersitze, Xenon, Klimaautomatik etc.	51.764,71	10.350,00	329,00
MINI Cooper 90kW/122PS inkl. Klimaautomatik, Xenon-Licht, Radio/CD, Sitzheiz., LM-Räder etc.	19.218,49	3.840,00	157,00
Toyota Yaris 5-Türer 51kW/60PS 5-Gang inkl. Radio/CD MP3, Bordcomputer etc.	10.415,97	2.190,00	79,00
Toyota Verso 1,6l 5-Türer 97kW/132PS inkl. Bordcomputer, Radio/CD MP3 etc.	17.773,11	3.660,00	119,00
Toyota Avensis 1,6l 6-Gang 97kW/132PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD MP3, Bordcomputer etc.	19.915,97	4.090,00	125,00
VW Golf "Team" 1.4l TSI 90kW/122PS inkl. 4 Türen, Klimaanlage, ParkPilot, Radio/CD etc.	19.138,66	3.830,00	139,00
VW Sharan Trendline BlueMotion 2,0l TDI CR 103kW/140PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD etc.	26.008,40	5.200,00	185,00

Infos aus der Industrie

MALDI-TOF Massen-Spektroskopie zur Identifizierung von Mikroorganismen im Pharma-Umfeld – Was ist dran?

Weshalb die pharmazeutische Mikrobiologie von anderen Wissensgebieten lernen sollte.

Dr. Gero Beckmann, Institut Romeis Bad Kissingen GmbH

Irgendwann einmal haben Labormenschen, die Mikrobiologie für den pharmazeutischen Betrieb betreiben sollten, ein bisschen Angst vor ihren eigenen diagnostischen Fertigkeiten entwickelt. Vielleicht waren sie auch nicht hinreichend qualifiziert und geschult (s. § 4 (1) AMWHV) oder fürchteten die weniger präzisen Ecken dieser biologischen Wissenschaft. Wie bekannt, hängt die Ergebnisqualität mikrobiologischer Untersuchungen von einer Vielzahl von Faktoren ab (Abb.1).

Was also lag und liegt näher, insbesondere in einer apparatophilen Umgebung Ausschau nach vermeintlichen einfachen und kostengünstigen Methoden zu halten, zumal Falsch-Diagnosen bei der Identifizierung im Umfeld der pharmazeutischen Mikrobiologie – ganz anders als im klinischen Labor – kaum sanktioniert werden. Beim pharmazeutischen Umgebungsmonitoring dominiert der Blick auf Warn- und Aktionslimits (SEYFARTH 2009, 2010). Also behagt manchem die Vorstellung, den Akt der Diagnosefindung, -absicherung und Interpretation an ein computerisiertes, technisches System abzugeben (BECKMANN u. KROTH 2000, WILBORN 2006). Und Hand auf's Herz: Wer hinterfragte in der Vergangenheit schon ernsthaft und regelmäßig die Diagnosen aus dem mikrobiologischen Umgebungsmonitoring? Hauptsache, das Kind hat einen Namen. Je exotischer, umso mehr konnte und kann man Aktualität und Sachkenntnis vorschützen.

In diesem Zusammenhang erscheinen die Auslobungen und das Funktionsprinzip der MALDI-TOF-Spektrome-

trie (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectroscopy) zunächst sicherlich verlockend (LAY 2001; BRIGHT et al. 2002, MELLMANN et al. 2008).

Dabei handelt es sich eigentlich um eine phänotypische Methode: Fixierte Reinkulturen mit Laserstrahlen beschießen und aus den Flugzeiten der Bruchstücke auf „des Pudels Kern“ schließen! Hinein in eine Datenbank und einen Algorithmus „arbeiten lassen“. Zugrunde liegen Studien, die belegen, dass die ribosomalen Proteine von Mikroorganismen im Prinzip vergleichsweise stabil und spezifisch sind. Mittels der Methode wird die Massenladung von Peptiden und kleinen Proteinen nach Art, Verteilung und Menge innerhalb kurzer Zeit aus Kulturmaterial (Kolonien) bestimmt (BRIGHT et al. 2002, MELLMANN et al. 2008).

Wirklich? Haben wir es im Alltag von Hygienemonitorings nicht auch häufig genug mit phänotypischen Variationen zu tun? Hat das keinerlei Auswirkungen auf die Eiweißfabriken der Mikrobenzelle? Es bleibt voraussehbar auch zukünftig dabei: der pharmazeutische Reinraum z. B. ist sicherlich nicht die ideale Umgebung, um als Mikrobe seine ganze Pracht zu entfalten, sondern eher ein Ort, um in den „metabolischen Winterschlaf“ und phänotypischen Winterschlaf zu verfallen. Das sieht der noch an seiner mikrobiologischen Klientel interessierte Mikrobiologe in Form von veränderten Wuchsformen (BECKMANN 2003). Daraus ist ein ganzer Wissenschaftszweig entstanden: Mikrobiolo-

gen, die sich mit dem sog. „phenotypic switching“ beschäftigen. Praktische Anwender des MALDI-TOF-Verfahrens berichten denn auch, dass wenige Tage alte Kulturen von Mikroorganismen keine zuverlässigen Ergebnisse mehr liefern (ROHDE 2010, persönl. Mitteilung).

BIZZINI et al. (2010) identifizierten mithilfe von MALDI-TOF 84,1 % von 1660 Stämmen aus klinischem Material korrekt auf Spezies-Ebene, das entspricht immerhin also fast 16 % Fehldiagnosen. Schaut man sich die Daten näher an, dann dominieren – wie in einem humanmedizinischen Labor nicht anders zu erwarten – nur wenige infektiologisch relevante Bakterien wie *Staph. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella pneumoniae*. Diese fünf allein repräsentierten 46 % aller untersuchten Stämme, also annähernd jedes zweite Isolat von insgesamt nur 59 Spezies. Erfahrene Bakteriologen stellen bei *Pseudomonas aeruginosa* und *Staph. aureus* sowie bei *Klebsiella sp.* aufgrund der typischen Wuchsform und des unverwechselbaren Geruchs annähernd 100 % richtige Prima-Vista-Diagnosen.

Interessanterweise aber misslang die korrekte Identifizierung per MALDI-TOF bei dem reinraumrelevanten Keim *Propionibacterium acnes* sowie teilweise bei *Staph. hominis* (BIZZINI et al. 2010). Das darf nicht passieren! Auch kann die Identifizierungsquote von 57 % bei *Stenotrophomonas maltophilia* (30 untersuchte Isolate) den pharmazeutischen Mikrobiologen sicherlich nicht befriedigen.

Einschränkend muss des weiteren gesagt werden, dass viele in der Pharma-Umgebung anzutreffende, grampositive Vertreter der Genus Bacillus, Geobacillus, Sphaerobacillus, Corynebacterium, Staphylococcus, Kokuria, Rhodococcus, Corynebacterium, Dermabacter, Microbacterium, Nocardia, Leifsonia u. a. gar nicht oder nur in Einzelisolaten in die Untersuchungen eingingen. Gerade hier werden erfahrungsgemäß sehr viele Fehldiagnosen produziert. Auch ist es eine nach wie vor weit verbreitete schlechte fachliche Praxis, trotz niedriger Identifizierungswahrscheinlichkeiten (ausgedrückt durch verschiedene mathematische Kennziffern bei den Datenbank-Ausdrucken, auch bei biochemischen Datenbanken) Spezies-Identifizierungen zu befunden und im Analysenzertifikat unkommentiert auszuweisen.

Gute Mikrobiologische Praxis hingegen hieße, in solchen Fällen einen Schritt zurück zu gehen und Genus-Diagnosen oder eine beschreibende Diagnose wie „coryneforme Bakterien, nicht näher identifizierbar“ zu wählen. Damit ist dem Empfänger des Untersuchungsbefundes klar ausgedrückt, dass man neben der mikroskopisch-morphologischen Untersuchung weitere Identifizierungsversuche vorgenommen hat, aber in der Zusammenschau aller Merkmale (Koloniemor-

phologie, biochemisches Verhalten, Mikroskopie, ggf. serologische Untersuchungen, molekularbiologische oder sonstige Verfahren) eine fachlich haltbare Diagnose, die von Zurückhaltung geprägt ist, stellt (BECKMANN 2003). Letztlich müssen mikrobiologische Untersuchungsergebnisse wie andere Analysen justitiabel sein.

Beim Einsatz des MALDI-TOF-Verfahrens (SARAMIS-Datenbank) in der veterinärmedizinischen Routinediagnostik erzielte ROHDE (2008) bei den Enterobacteriaceae in 85 % Übereinstimmung – ähnlich wie ENGELSSCHWARZLOSE et al. (2009) in der Humanmedizin –, hingegen nur in 31 % der grampositiven aeroben Bakterien und in 56 % der sonstigen Gramnegativen (außer Enterobakterien). Bei einer selbsterstellten Datenbank von klinisch relevanten Aspergillus-Spezies hingegen erzielte das MALDI-TOF-Verfahren in 98 % der untersuchten 140 Isolate richtige Ergebnisse gegenüber einer Sequenzierung der β -Tubulin- und Calmodulin-Gene (ALANIO et al. 2010).

MELLMANN et al. (2008) konnten mithilfe einer Datenbank aus 248 Nonfermentern (gramnegative Keime, die häufig im Produktionsumfeld inkl. Wasser anzutreffen sind) von 80 Stämmen nur 57 auf Spezies-Ebene (ent-

spricht 71 %) korrekt identifizieren. 9 wurden in dieser Untersuchung schlichtweg falsch und 2 nicht identifiziert.

Ganz offensichtlich hängt die Qualität der Diagnosen von den hinterlegten Datenbankeinträgen und -spektren ab. ROHDE (2008) kommentiert wie folgt: „Bei der Aktualisierung der Datenbank ist zu beachten, dass eine Vergleichbarkeit der Fingerprints nur innerhalb des Systems, nicht aber mit publizierten Proteinspektren möglich ist. Die Qualität der so individuell aufgestockten Datenbank hängt entscheidend von der Qualität der Referenzidentifizierung ab.“ Damit ist fraglich, ob die zwischenzeitlich an vielen Orten erarbeiteten Spektren einzelner mikrobiologischer Segmente zu einem System zusammengeführt werden können.

Welche eklatanten Schwierigkeiten das Klassement coryneformer Bakterien aus pharmazeutischen Produktionsbetrieben selbst mittels „Gold-Standard“ – als solche gelten aufwändige molekularbiologische Methoden (hier: 16S rDNA-Sequenzierung und Auswertung mittels MicroSeq- und WU-BLAST-Datenbank) – bereitet, zeigten SCHEUERMANN, SCHLÖSSER et al. (2007). Sie liefern ein erschütterndes Beispiele für unter-

Ergebnisqualität mikrobiologischer Untersuchungen

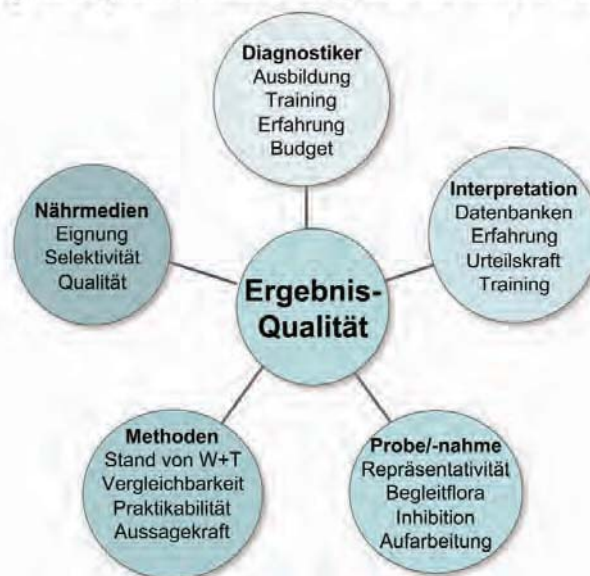


Abb. 1: Ergebnisqualität mikrobiologischer Untersuchungen

schiedliche „Ergebnisse“ je nach verwendeter Datenbank. Die kommerzielle MicroSeq-Datenbank hatte zu diesem Zeitpunkt nur 1447 Einträge für Bakterien gegenüber mehr als 40.000 (!) bei der öffentlich zugänglichen WU-BLAST-Datenbank, die ihrerseits allerdings taxonomisch nicht immer up-to-date war.

Eine sehr große Artenvielfalt ist generell bei Wasser- und Pflanzenkeimen natürlich auch im Pharmabetrieb zu erwarten (WEYANDT 2001; BECKMANN 2001, 2008, THIEDE u. BECKMANN 2004a, b). Nach seriösen Schätzungen wird z. B. davon ausgegangen, dass die Mehrzahl der Wasserkeime bis heute noch nicht kultivierbar ist! Große Artenvielfalt hingegen bedeutet weniger Präzision, mehr Mismatches und mehr Fehldiagnosen bei der Identifizierung, wenn nicht eine hinreichend große Anzahl abgesicherter Isolate in die Erstellung der sog. Superpektren (Grundlage für die MALDI-TOF-Datenbanken) einfließt und hinterlegt wird. In diesem Zusammenhang wird kritisch angemerkt, dass eine Standardisierung der Methoden von der Probenvorbereitung bis zur Analyse überfällig sei (GIEBEL et al. 2010).

Was ist mit den Kosten?

Derzeit werden die Geräte für ca. 160.000–180.000 EUR in der Grundausstattung angeboten, dazu kommen verpflichtende Serviceverträge (ca. 20.000 EUR/Jahr). Nicht eingerechnet sind Kosten für den Austausch des Lasers. Dieser ist nach einer bestimmten Anzahl von Messungen zwingend vorgeschrieben. Es wird aus der Praxis aber auch über eine gewisse Anfälligkeit dieses Herzstückes berichtet, was außerplanmäßige Austauschaktionen notwendig macht.

Die aufgeführten Kosten übersteigen die Bruttoarbeitskosten für eine/n erfahrenen Laborantin/Laboranten mit einem Bruttomonatsgehalt von 2.500 EUR (x 1,4) noch um gut 505 EUR. In einer Mischkalkulation, die Materialkosten in Höhe von 2.655 EUR für konventionelle biochemische Identifizierungssysteme berücksichtigt würde, könnte für die oben dargestellten, monatlichen Kosten eine erfahrene Kraft halbtags ausschließlich Identifizierungen betreiben! 2.655 EUR für Material entspräche nämlich beispielsweise 510 API Staph-Systemen zu Einkaufspreisen (à 5,20 EUR), arbeitstäglich also 25.

Es ist auch weiterhin nicht zu erwarten, dass der sachverständige Mikrobiologe nicht mehr benötigt wird. Gerade bei der korrekten Identifizierung, Befundung und (Risiko-)Bewertung/Interpretation hat er/sie seine Arbeitsleistung zu erbringen (BECKMANN 2010). Dazu gehört, sich „mit seinen Pappenheimern“, wenn man sie denn wirklich kennen möchte, tatsächlich intensiv zu beschäftigen und physisch-intellektuell auseinanderzusetzen. Das kann keine Maschine abnehmen, sie kann allenfalls diagnostische Elemente hinzuliefern. Es bleibt weiterhin eine qualitätssichernde Aufgabe, mikrobiologische Befunde auf Plausibilität abzuklopfen. Dazu muss man die Reinkultur tatsächlich noch einmal in die Hand nehmen und mit den zusammengeführten Daten vergleichen.

Den sogenannten automatisierten Identifizierungssystemen wohnt – bei aller Offenheit für den Fortschritt im Labor – häufig eine eigene Dynamik inne, die die kritisch wertende Aufmerksamkeit des Diagnostikers trübt. Und ist das Gerät erst einmal angeschafft, dann muss es auch laufen –

frei nach EPHRAIM KISHON: „In Amerika wurde eine Maschine erfunden. Sie pflanzt Kartoffeln, düngt, jätet und wässert sie, erntet sie, kocht sie und ... isst sie auf“.

Literaturhinweise:

Alanio A, Berretti, Dauphin B, Mellado E, Quesne G, Lacroix C, Amara A, Berche P, Nassif X, Bougnoux Me (2010): MALDI-TOF Mass Spectrometry for fast and accurate identification of clinically relevant Aspergillus species. Clin. Microbiol. Infect. 2010 Jul 29. [Epub]

Beckmann G, Kroth E (2000): Moderne Methoden zur Schnellbestimmung des mikrobiologischen Status. Tagungsbericht. Pharm. Ind. 62, 299–300

Beckmann G (2001): Die Kameraden sprechen Dialekt. Mikroorganismen, die ihre Herkunft verraten. SWISS PHARMA 23 (4), 5–8

Beckmann G (2003): Zur Wertigkeit klassischer, mikrobiologischer Techniken in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle. SWISS PHARMA 25 (6), 5–10

Beckmann G (2008): Mikrobiologische Monitoring von technischen Wassersystemen. In: Kudernatsch H. (Hrsg.): Pharmawasser. Qualität, Anlagen, Produktion. Editio Cantor Verlag, Aulendorf

Kostenrechnung (in EUR)	
Gerät (Grundausstattung, jährliche Abschreibung 7 Jahre bei 160 TEUR)	22.860
Fixe Wartungskosten, jährlich	20.000
Datenbank-Update, jährlich	5.000
Anlassbezogene Kosten für Ersatzteile, kalkulatorisch	4.000
Verbrauchsmaterialien, kalkulatorisch	500
Stromkosten, kalkulatorisch	500
Jährliche Gesamtkosten	ca. 52.860
Pro Monat	ca. 4.405

Beckmann G (2010):
Risikobewertungen von Mikroorganismen.

Eine besondere Herausforderung für die pharmazeutische Mikrobiologie. Pharm. Ind. 72, 33-36

Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'Hom G (2010):

Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in clinical microbiological laboratory. J. Clin. Microbiol. 48, 1549-1554

Bright JJ, Claydon MA, Soufian M, Gordon DB (2002):

Rapid typing of bacteria using matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectroscopy and pattern recognition software. J. Microbiol. Meth. 48, 127-138

Engels-Schwarzlose S, Burak S, Erhard M, Streit I, Gehrt A (2009):

MALDI-TOF MS based identification versus biochemical test systems – a representative study with clinical Enterobacteriaceae isolates. 19. ECCMID Meeting, Helsinki, Poster 884

Giebel R, Worden C, Rust SM, Kleinheinz GT, Robbins M, Sandrin TR (2010): Microbial fingerprinting using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) applications and challenges.

Adv Appl Microbiol. 71, 149-84

Lay JO (2001):

MALDI-TOF mass spectrometry of bacteria. Mass Spec. Rev. 20, 172-184

Mellmann A, Cloud J, Maier T, Keckevoet U, Ramminger I, Iwen P, Dunn J, Hall G, Wilson D, Lasala P, Kozrzewa M, Harmsen D (2008):

Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectroscopy in comparison to 16 S rRNA gene sequencing for species identification of nonfermenting bacteria. J. Clin. Microbiol. 46, 1946-1954

Rohde J (2008):

Identifizierung von Bakterienisolaten aus veterinärmedizinischen Proben mittels MALDI-TOF/SARAMIS. 74. Fachgespräch Geflügelkrankheiten, Hannover, Manuskript

Scheuermann C (2005):

Identifizierung coryneformer Bakterien aus Pharmabetrieben mittels 16S rDNS-Sequenzierung. Universität Würzburg, Diplomarbeit Fachbereich Biologie

Schlösser A, Scheuermann C, Matin A, Bomblies L, Beckmann G (2007):

Molekularbiologische Identifizierung von Mikroorganismen. Sequenzierung ribosomaler Gene zur Identifizierung von coryneformen Bakterien aus der betrieblichen Umgebung von Pharmaproduktionsstätten.

Pharm. Ind. 69, 619-623

Seyfarth H (2009, 2010):

Mikrobiologisches Monitoring. Teil 1: Notwendigkeit von Umgebungskontrollen/Raumklassifizierung. (und folgende Beiträge Teil 2ff.) Pharm. Ind. 71, 2084-2090 und folgende

Thiede S, Beckmann G (2004a)

Vorkommen und Bedeutung von Enterobacteriaceae auf Arzneipflanzen. 1. Mitteilung: Literaturübersicht. Z. Arzn.Gew.Pfl. 9 (2),63-71.

Thiede S, Beckmann G (2004b)

Vorkommen und Bedeutung von Enterobacteriaceae auf Arzneipflanzen. 2. Mitteilung: Eigene Untersuchungen. Z. Arzn.Gew.Pfl. 9 (3),130-140.

Weyandt R (2001):

Mikrobiologische Aspekte von Reinstwasseranlagen in der Pharmaindustrie. Eine aktuelle Literaturbetrachtung.

Pharm. Ind. 63, 1295-1317

Wilborn F (2006):

Alternative Methoden in der Mikrobiologischen Qualitätskontrolle. SWISS PHARMA 28/4b, 182-190

Korrespondenz:

Dr. Gero Beckmann,
Leitung Hygiene und Beratung,
Institut Romeis Bad Kissingen GmbH,
97723 Oberthulba,
Email: g.beckmann@institut-romeis.de
Tel. 09736-7516-20

ecv

Wissenschaftliche Aspekte der Fertigung

in Kooperation mit 

Die Schriftenreihe apv basics, von der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V. (APV) herausgegeben, vermittelt ausschließlich Grundlagenwissen für ausgewählte Fachbereiche in der pharmazeutischen Fertigung. Dem gegenüber steht bei der Schriftenreihe apv pharma reflexions das Vermitteln von Spezialkenntnissen zu besonderen Themen im Fokus – im Sinne eines ständigen Beraters. Für diese Reihen stellen kompetente Herausgeber und Autoren ihr Fachwissen zur Verfügung.



Zielgruppen

- Pharmaunternehmen
- Zulieferindustrie
- Behörden / Überwachungsämter
- Hochschulen / Universitäten
- Planungs- / Beratungsunternehmen


Granulieren
ISBN 978-3-87193-351-6
• € 48,00
• 1. Auflage 2007
• 15,3 x 23 cm, 200 Seiten, Broschur

Pharmawasser
ISBN 978-3-87193-352-3
• € 48,00
• 1. Auflage 2008
• 15,3 x 23 cm, 226 Seiten, Broschur

Emulsionen
ISBN 978-3-87193-398-1
• € 48,00
• 1. Auflage 2010 
• 15,3 x 23 cm, etwa 210 Seiten, Broschur

Starting a Business
ISBN 978-3-87193-277-9
• € 118,00
• 1. Auflage 2003
• 15,3 x 23 cm, 328 Seiten, Broschur

Pulmonary Drug Delivery
ISBN 978-3-87193-322-6
• € 126,00
• 1. Auflage 2007
• 15,3 x 23 cm, 412 Seiten, Broschur

Protein Pharmaceuticals
ISBN 978-3-87193-382-0
• € 126,00
• 1. Auflage 2009 
• 15,3 x 23 cm, 240 Seiten, Broschur

Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: vertrieb@ecv.de, Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de

ECV · Editio Cantor Verlag

Verpackungsneubau

Von der planungsbegleitenden Simulation bis zur virtuellen Inbetriebnahme

Dipl. Ing. (FH) Nico Zahn, TS concept

Dipl. Ing. (FH) Heiko Reitzer, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Es ist das Jahr 2005: Dort, wo das neue LPC (LogiPack-Center) entstehen soll, ist ein zwei Fußballfelder großes Loch im Boden. Der Bauplatz ist festgelegt, die ersten Planungsvarianten für die Produktion liegen schon als Layouts und Präsentationen vor.

Das LPC wird ein modernes Verpackungszentrum mit einer Kapazität von bis zu 240 Mio. Packungseinheiten p. a., Arbeitsplätzen für 300 Mitarbeiter, einem FTS (Fahrerloses Transportsystem), Fördertechnik, einer direkten Anbindung an das Logistikcenter und einem innovativen Materialflusskonzept, welches ohne Kommissionierung auskommen soll. Start der Produktion wird Anfang 2008 sein.

Die Geschäftsführung und das Planungsteam beschäftigen im Moment wichtige Fragen wie zum Beispiel:

- Welche Möglichkeiten gibt es, das Verpackungszentrum durch korrekte Dimensionierung seiner Elemente zu optimieren?
(Anzahl FTS/Stapler, Mitarbeiter, Aufzüge, Lager- und Bereitstellungsflächen, Pufferstrecken, Materialumwandlung)
=> Welche Planungsvariante ist zu wählen?
- Welche Möglichkeiten der Optimierung logistischer Randbedingungen gibt es?
(Untersuchung von Arbeitszeiten, Schichtmodellen, personalorganisatorischen Fragen)
- Wo liegen die Engpässe und Leistungsgrenzen des Systems?
- Ist das Materialflusskonzept schlussig?

Es wird eine Simulationsstudie in Auftrag gegeben, um diese Fragen bereits in der Planungsphase beantworten zu können. Die Ergebnisse der Simulation sollen als Grundlage der Grobplanung dienen und die geplanten Varianten beurteilen helfen.

1: Planungsbegleitende Simulation

Mit dem Simulationsteam wird gemeinsam eine verbale Beschreibung der geplanten Prozesse erstellt. Unterstützt durch Datentabellen, in welchen angenommene Leistungsdaten der Betriebsmittel, Auftragsgrößen, Produktionsgeschwindigkeiten, Schichtpläne, Störungshäufigkeiten und Dauer der Verpackungslinien stehen, kann nun ein Simulationsmodell in einer dynamischen 3D Simulationsumgebung entstehen.

Die festgelegten Szenarien zeigen Ausbringung, Engpässe und die Anzahl der benötigten Transportfahrzeuge des FTS in drei Jahren für die untersuchten Planungsvarianten. Durch den Zeiträffereffekt in der Simulation lassen sich Produktionsszenarien von bis zu 1 Jahr Betrachtungszeitraum abbilden und in kurzer Zeit durchführen. Wenn die Produktion komplett hochgefahren ist und unter Volllast produziert werden soll, muss alles reibungslos funktionieren.

Der Simulator liefert eine Visualisierung in 3D und lässt alle Projektteilnehmer jetzt schon virtuell durch die fertige Anlage laufen. Ideen werden direkt an der 3D Darstellung diskutiert. Man spricht über das Gleiche. Die Kommunikation der Ideen des Projektteams z. B. gegenüber der Geschäftsführung wird durch die Visualisierung verbessert.

Aus den Szenarien geht hervor, dass vor allem das Umladen von Materialien, welche für den Reinbereich bestimmt sind, zuviel Zeit in Anspruch nimmt und die Materialien später als benötigt an der Linie eintreffen werden.

Als Lösungsansatz wird eine Expressbahn in die Materialumwandlung in die vorerst geplante Fördertechnik gesetzt, damit Materialien, welche

sich bereits auf Alupaletten befinden, „überholen“ können und in der sequenziellen Abarbeitung der Paletten keine Zeit mehr in Anspruch nehmen. Der Lösungsansatz wird in dem Simulationsmodell umgesetzt und der Beweis erbracht, dass die Maßnahme den gewünschten Effekt bringt.

Auch bei den Betriebsmitteln sieht man nun klarer. Das Simulationsmodell zeigt, dass das Transportvolumen mit einem FTS bewältigt werden kann. Die Entscheidung fällt für ein hochautomatisiertes Transportsystem, welches im schwarzen und im Reinbereich Palettentransporte durchführen soll.

Alles scheint gut zu funktionieren. Das Planungsteam des LPCs ist sich sicher, eine gute und funktionierende Lösung für das Logistikkonzept des LPCs zu haben. Doch ein paralleles Projektteam ist damit beauftragt, eine Effizienzsteigerung in dem bereits bestehenden alten Verpackungssaal zu erreichen. Diese Verpackungslinien werden bald in das neue LPC umziehen. Die Ergebnisse der Untersuchung: Die Rüstzeiten können drastisch gesenkt werden. Es wird nun nur noch die Hälfte der Zeit für das Rüsten benötigt ... und das Logistiksystem hat somit auch nur noch die Hälfte der Zeit, um die Materialien von der Linie abzufahren und neue Materialien hinzubringen. Eine enorme Steigerung der Anforderungen an das Logistiksystem!

Wie kann man diese Situation lösen? Die Simulationsstudie zeigt eindeutig, dass die Fahrzeuge auch in gesteigerter Anzahl die Transporte nicht rechtzeitig abschließen können. Es wird Verzögerungen an den Linien geben, weil das Material nicht schnell genug angeliefert wird, obwohl das FTS nicht voll ausgelastet ist.

Dr. Shaukat Ali opens new doors in solubilization.



Dr. Shaukat Ali,
an enabler in excipients

Soluplus® – The Solid Solution.

Soluplus delivers unparalleled levels of solubility and bioavailability for poorly soluble APIs.

- Designed to solubilize poorly soluble APIs
- Best performance in forming solid solutions
- Ideal for use in hot melt extrusion
- High extrudability for easier production

Isn't it time you had a partner who knows how to open up new opportunities? Contact us via e-mail at pharma-ingredients@basf.com or visit www.soluplus.com

BASF
The Chemical Company

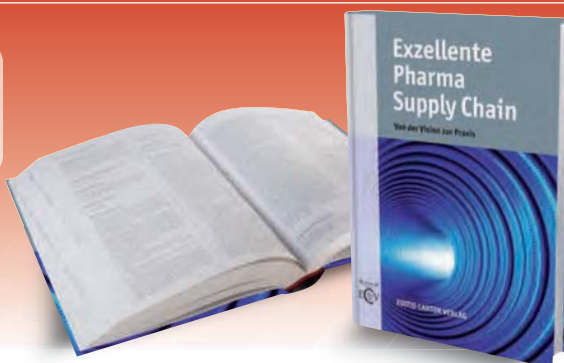
Pharma Ingredients & Services. Welcome to more opportunities.

Reihe – Der Pharmazeutische Betrieb

ecv

Exzellente Pharma Supply Chain

Das Standardwerk für Vordenker,
mit Leitsätzen und Fallbeispielen



Neu – voraussichtlicher
Erscheinungstermin
3. Quartal 2010

Die Pharmaindustrie steht vor neuen, großen Herausforderungen und unter enormem Erfolgsdruck. Es geht vor allem um:

- Verkürzung der Entwicklungszeiten
- Flexibilisierung der Produktion
- Abbau von Lagerkapazitäten

Im Fokus wird eine Optimierung des gesamten Logistiknetzwerkes (Supply Chain) stehen, von der Beschaffung über die Produktion bis hin zum Vertrieb. Dass mit einer effizienten

Supply Chain nicht nur eine optimale Versorgung des Marktes, sondern auch enorme Kosteneinsparungen zu erreichen sind, wurde bislang viel zu wenig berücksichtigt.

Die Autoren dieses Buches entwerfen mit Hilfe neuer Technologien und neuer Geschäftsmodelle das konkurrenzfähige Pharmaunternehmen der Zukunft. Sie greifen dabei auch auf Lösungen zurück, die in anderen Industriezweigen bereits entwickelt und erprobt wurden.

ISBN 978-3-87193-384-4

- € 85,00
- 1. Auflage 2010
- 17 x 24 cm, etwa 260 Seiten, diverse Abbildungen, gebunden

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Auftragshersteller
- Anlagenbauer
- Planungs- und Beratungsunternehmen
- Universitäten und Fachhochschulen
- Behörden

Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 148, Fax: +49 (0)7525-940 147, eMail: vertrieb@ecv.de
Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de

Die Idee kommt aus dem Projektteam: eine zweite Ebene über den Stellplätzen an der Linie. Nun kann das Material für den folgenden Auftrag in den Zeiten an die Linie gebracht werden, in denen das FTS weniger stark ausgelastet ist. Beim Auftragswechsel werden dann nur die Materialien mit einem FTS von oben nach unten rangiert. Es wird eine Logik entworfen, eine Priorisierungsregelung für die Transporte festgelegt und in das Simulationsmodell implementiert. Die Simulation zeigt nachweislich, dass durch die Überbauung der Linienplätze eine deutliche Verbesserung erzielt werden kann. Beim FTS muss also ein Hub vorgesehen werden und über die Plätze an der Linie eine Regalreihe installiert werden. Die Anforderungen werden in die Ausschreibung mit aufgenommen. Das Logistikkonzept ist wieder schlüssig und zukunftsfähig. Man wird die zweite Ebene direkt mitbauen und diese in Betrieb nehmen, wenn das Produktionsvolumen es fordert.

Durch die Simulation konnte man an vielen Stellen fundierte strategische Entscheidungen in der Auslegung treffen, Layoutverbesserungen machen und somit das System strategisch erweiterungsfähig halten.

2: Virtuelle Inbetriebnahme

In der Projektphase wird die Anlage entwickelt und geplant. Ein Simulationsmodell kann die Planer bei der Auslegung der Betriebsmittel, Platzbedarfe, Auslegung der technischen Gebäudeausrüstung und Personalplanung unterstützen. Bei dem Neuaufbau oder bei Änderungen einer industriellen Anlage sind jedoch nicht nur Fördertechnik, Maschinen und sonstige Betriebsmittel aufzubauen und in Betrieb zu nehmen. In modernen Anlagen, welche mit Sensorik wie z. B. Barcode-Scannern oder RFID-Lesegeräten und komplex vernetzten Rechnersystemen ausgestattet sind, gilt es, die steuernden und in die Supply Chain integrierten Informationsprozesse ebenfalls reibungslos und fehlerfrei zu implementieren. Das Simulationsmodell wird nun Stück für Stück mit den realen IT- und Steuerungssystemen gekoppelt und macht Tests der einzelnen Anlagenteile möglich, bevor diese baulich umgesetzt werden. Ein virtuelles Testsystem für die steuernden IT-Systeme entsteht.

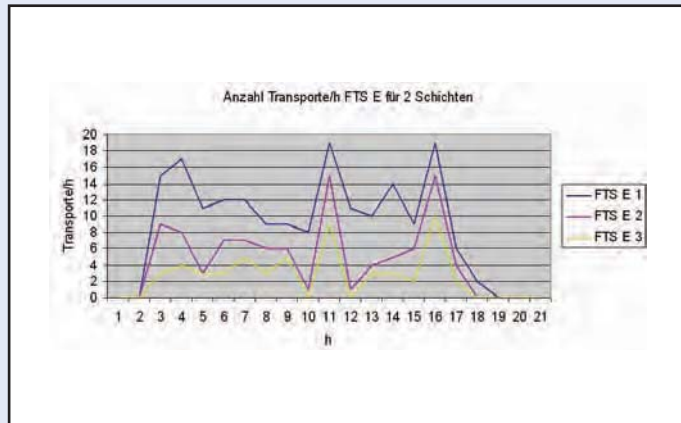


Abb. 1: Stark schwankendes Transportaufkommen

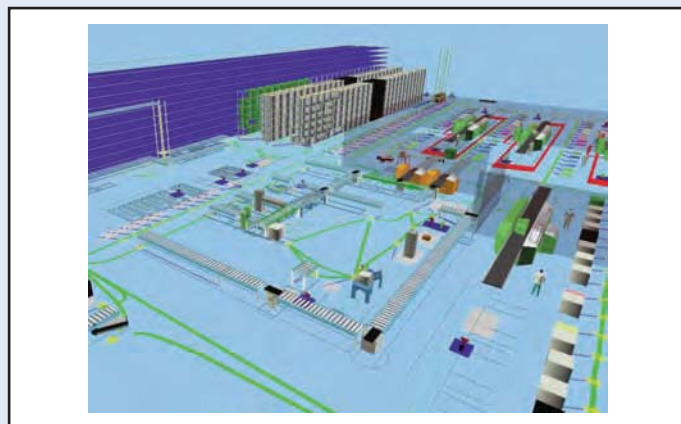


Abb. 2: Bei dem hier gezeigten Beispiel handelt es sich um ein Testsystem für das LogiPack-Center (LPC) in Ingelheim

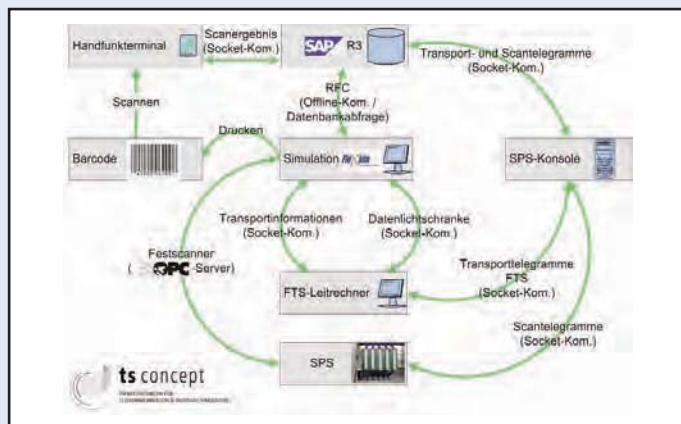


Abb. 3 : Schnittstellen

2.1: Kosteneinsparung bis zu 98 %

a) Die im Testsystem durchgeführten Tests verursachen nur ca. 2 % der Kosten im Realsystem. Im Realsystem waren vor jedem Test umfangreiche Vorbereitungen nötig. Die Produktion musste angehalten, ein definierter Initialzustand hergestellt, Testmaterial und Testaufträge mussten bereitgestellt werden. Nach dem Test war der Produktionszustand wieder herzustellen. Hierdurch entstand ein hoher Personalaufwand auf Betriebs- und Zuliefererseite.

b) Das Entwickeln, Testen, Qualifizieren und Produzieren ist parallel möglich. Dies führt zu einer verkürzten Umsetzungsdauer bei Änderungen am steuernden System.

c) Durch eine frühzeitige Fehlererkennung und -behebung reduzieren sich die Kosten in der Anlaufphase der Produktion.

2.2: Nicht direkt monetär bewertbare Einsparungen

a) Durch die Testmöglichkeiten während der Entwicklung, die unabhängig vom realen System zur Verfügung ste-

hen, erreicht man innerhalb der IT-Struktur eine höhere Stabilität der Prozesse und damit eine höhere Qualität der Lösungen in kürzerer Zeit. Hierdurch wird das Risiko für das eingesetzte Kapital verringert.

b) Die niedrigere Fehlerquote in der Software und ein besseres Prozessverständnis bereits vor der Inbetriebnahme verkürzen die Inbetriebnahmezeit. Hierdurch reduziert sich auch die Standby-Zeit der Zulieferer.

c) Risikominimierung während der Tests: Es kann zu keiner Verwechslung von Produktions- und Testmaterial kommen. Schäden an Produktionsmaterial oder Betriebsmitteln während der Tests werden vermieden.

d) Eine fehlerlose Umsetzung von Änderungen ohne Unterbrechung der Produktion in der vorgesehenen Zeit gewährleistet eine kalkulierbare Ausbringung und hilft somit, Bestände in den Vorratslagern für die Marktversorgung gering zu halten.

2.3: Fazit

Dem Entwickler des IT-Systems oder der Steuerung wird mittels des Testsys-

tems geholfen, ein fehlerfreies, benutzerfreundliches und ergonomisches System zu erstellen. Durch gezielte Entwicklertests ist es möglich, das System soweit zu entwickeln, dass eine virtuelle Inbetriebnahme ohne Fehler möglich ist. Erste Schulungen können bereits im Vorfeld an dem virtuellen System erfolgen und Schulungsteilnehmer sind in der Lage, Wirkungszusammenhänge zwischen ihren Eingaben und der Reaktion des Systems zu beobachten. In der Pharmaindustrie kommt hinzu, dass die Anlagen qualifiziert und die mittels IT-Struktur abzubildenden Prozesse validiert werden müssen. Mit einem zuverlässigen Testsystem ist so etwas virtuell möglich.

Christoph Gruber
TS Concept GmbH
info@go4sim.com

ecv

Relevante Gesetze und Regelwerke

Die Reihe für Kompaktwissen über Gesetze und Verordnungen



Monitoring und Management klinischer Studien
Mit ICH, AMG, MPG und EU-Richtlinien –
Ein Handbuch für die Praxis
ISBN 978-3-87193-389-9

- € 72,00
- 5. Auflage 2010
- 14,8 x 21 cm, etwa 300 Seiten, Broschur

Neuaufgabe
in Vorbereitung!

GCP Auditing Methods and Experiences
ISBN 978-3-87193-356-1

- € 69,00
- 2. Auflage 2007
- 14,8 x 21 cm, 288 Seiten, Broschur
- in englischer Sprache

EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis
ISBN 978-3-87193-399-8

- € 68,00
- 9. überarbeitete und erweiterte Auflage 2010
- 14,8 x 21 cm, 320 Seiten, Broschur

Neuaufgabe

EC Guide to Good Manufacturing Practice
ISBN 978-3-87193-395-0

- € 54,00
- 6. überarbeitete und ergänzte Auflage 2009
- 14,8 x 21 cm, 244 Seiten, Broschur
- in englischer Sprache

Neuaufgabe

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Behörden
- Auftragsforschungs-Institute

Bestellung:

Tel. +49 (0)7525-940 135, Fax: +49 (0)7525-940 147,
eMail: vertrieb@ecv.de

Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de

Markterfolg durch Spitzentechnologie

Symposium: „Quo vadis, Biotechnologie?“ – Tagungsbericht

Dr. Uwe Weidenauer, Evonik Pharmapolymers, D-Darmstadt



Dr. Uwe Weidenauer

studierte Pharmazie in Heidelberg und promovierte in Pharmazeutischer Technologie in Marburg. Anschließend schlug er eine Industrielaufbahn ein und arbeitete in verschiedenen Positionen in Forschung und Entwicklung sowie als Herstellungsleiter. Er ist Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie und als Unternehmensberater für die pharmazeutische Industrie tätig. Dabei ist er spezialisiert auf die Bereiche Strategie und Innovation sowie Wertschöpfung und Supply Chain Management.

Fortsetzung aus APVnews 3/2010

Der Markt für gentechnisch verbessertes Saatgut wächst mit zweistelligen jährlichen Wachstumsraten. Weltweit bauen bereits 14 Millionen Landwirte gentechnisch veränderte Pflanzen an und es wurden in den letzten zwölf Jahren – für den gleichen Ertrag – 356.000 Tonnen weniger Pflanzenschutzmittel und 63 Millionen Hektar weniger Ackerfläche benötigt. Damit nicht genug: Allein im Jahr 2008 wurde eine Reduktion von Treibhausgasen erzielt, die dem CO₂-Äquivalent von ca. sieben Millionen Autos entspricht.

Deshalb wird weltweit intensiv an Pflanzen mit folgenden Eigenschaften für den Nutzen von morgen geforscht: höhere Erträge durch bessere Stick-

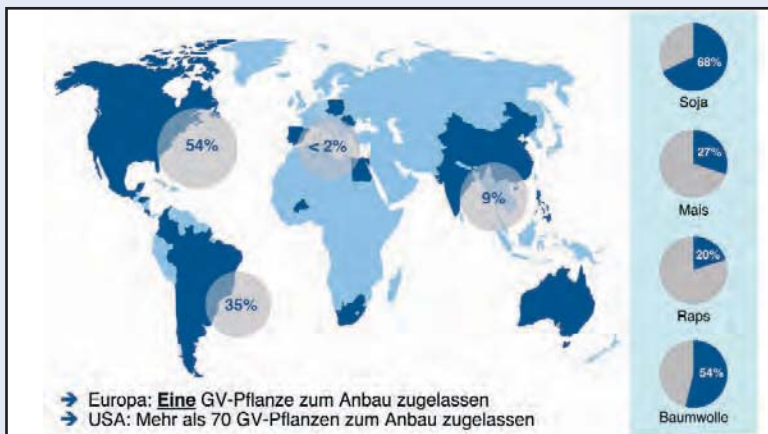


Abb. 3: Globaler Status an gentechnologisch veränderten Pflanzen 2009, nach regionaler Verteilung und weltweitem Anteil in den entsprechenden Kulturen.

stoff-, Wasser- und Landnutzung; sichere Erträge durch Schutz vor Krankheiten und Schädlingen sowie vor ungünstigen Umweltbedingungen wie Trockenstress (2012 wird erstes Produkt in USA im Markt eingeführt), optimierte Pflanzeninhaltsstoffe wie Proteine und Öle (z. B. Omega-Fettsäuren), nachwachsende Rohstoffe, die für Industrienutzung und Energieerzeugung optimiert werden.

Dr. Marcinowski stellte in diesem Zusammenhang heraus, dass gentechnisch veränderte Pflanzen die am gründlichsten untersuchten und charakterisierten Pflanzen sind. Weltweit unterliegt ihre Zulassung strengen Anforderungen und Prüfungen, die mit denen von Arzneimitteln zu vergleichen sind. Speziell in Deutschland wird seit 30 Jahren Sicherheitsforschung betrieben und vom BMBF gefördert. Bisher ergaben sich keine Hinweise auf Gefährdung von Mensch, Tier und Umwelt. Deshalb appellierte Dr. Marcinowski, dass sich die gesellschaftliche Diskussion und politische Entscheidungen zur Grünen Biotechnologie wieder an Fakten und nicht an Meinungen orientieren sollen. Dabei können objektive Kriterien zur Nachhaltigkeit sicherlich einen wertvollen Beitrag leisten.

Weißer Biotechnologie: An der Schwelle zu einer petrochemisch-biotechnologischen Hybridchemie – Dr. Günter Wich

Die deutsche Chemieindustrie ist mit einem Umsatz von rund 174 Mrd. € und etwa 440.000 Beschäftigten einer der wichtigen Wirtschaftsfaktoren. Mit einem Anteil von 12,4 % an den weltweiten Chemieexporten ist Deutschland führend in diesem Industriesegment. Ein wichtiges Element dieses Erfolges ist die Innovation. Zu einem Innovationstreiber in der chemischen Industrie hat sich in den letzten Jahren die Biotechnologie entwickelt. Das Wachstum bei biotechnologischen Produkten ist weit höher und dynamischer als bei Produkten aus der klassisch-chemischen Synthese.



Dr. Günter Wich
Wacker Chemie AG

Heute werden biotechnologische Methoden immer dann erfolgreich eingesetzt, wenn es sich bei den Produkten um hochwertige und komplexe chemische Moleküle handelt. So werden zum Beispiel die meisten chiralen Substanzen durch Biotransformation hergestellt, viele Spezial- und Feinchemikalien durch Fermentation, statt durch aufwendige chemische Synthesen erzeugt und neue „Performance-Chemikalien“ lehnen sich häufig an natürliche Substanzen an. Dr. Wich sieht für die Weiße Biotechnologie das Potential, langfristig die klassische Petrochemie im Bereich der großvolumigen Grundchemikalien zu ergänzen und teilweise sogar zu ersetzen. Ein erfolgreiches Beispiel ist die Erzeugung von Ethanol. Bereits heute ist „Bioethanol“ in einigen Ländern, wie Brasilien oder den USA, preislich konkurrenzfähig zu dem vergleichbaren petrochemischen Grundbaustein Ethylen. Die derzeitigen biotechnologischen Verfahren beruhen noch auf Zucker oder Stärke als Ausgangsprodukt, in Zukunft werden sicherlich verbesserte Aufschlussverfahren für Lignocellulose die vollständige Verwertung von Pflanzenabfallmaterialien in Bioraffinerien ermöglichen.

Aufgrund dieser Entwicklung stellen sich Fragen, auf die die Chemieindustrie heute reagieren muss: Welche bislang noch petrochemischen Grundchemikalien werden morgen biobasiert produziert? Welche „neuen“ Plattformchemikalien werden in Bioraffinerien zur Verfügung stehen? Oder auch, welche Produkte kann eine innovative Chemie für den Wachstumsmarkt „Bioraffinerie“ entwickeln?

Wacker Chemie hat den Trend „Biotechnologie für die Chemie“ früh erkannt und setzt erfolgreich Biotechnologie im Geschäftsbereich Fine Chemicals zur Herstellung hochwertiger Produkte für die Pharma-, Agro- und Nahrungsmittelindustrie ein. Außerdem investiert Wacker Chemie intensiv in Forschungsprojekte im Bereich der Weißen Biotechnologie, mit der Zielsetzung, Grundchemikalien mit strategischer Bedeutung biotechnologisch aus nachwachsenden Rohstoffen zugänglich zu machen.

Es ist davon auszugehen, dass sich ein Multimilliarden-Markt für die Weiße

Biotechnologie entwickelt. Hieraus kann sich sicherlich eine biotechnologische Verbundchemie entwickeln (Bioraffinerien), aus der eine interessante biotechnologische/petrochemische Hybridchemie entstehen kann. Daneben deutet sich an, dass die Weiße Biotechnologie einen enormen Beitrag zur Ressourceneinsparung und zum Klimaschutz leisten wird. Bis zu einem ökologisch und ökonomisch erfolgreichen Einsatz der Weißen Biotechnologie besteht jedoch in vielen Bereichen noch ein hoher Innovationsbedarf. Dieser hohe Innovationsbedarf stellt aber auch eine große Chance für den Industriestandort Deutschland dar, wie Dr. Wich resümierte.

Rote Biotechnologie: Rationelle Arzneimittel-Entwicklung – Dr. Oliver Pein

Dr. Pein vertritt Prof. Dr. Rolf Werner (Corporate Senior Vice President Biopharmaceutical Division bei Boehringer Ingelheim), der aus terminlichen Gründen verhindert war. Die Rote Biotechnologie stellt eine wichtige Quelle innovativer Therapeutika dar. Hierbei bietet die differenzielle Genom-Analyse eine hervorragende Voraussetzung für die rationale Entwicklung von Biopharmazeutika. Auf der molekularen Ebene der Pathophysiologie lässt sich der Krankheitsprozess durch monoklonale Antikörper, Substitutions-, Antisense- oder Gen-Therapie gezielt behandeln. Jährlich werden ca. sechs neue Biopharmazeutika weltweit registriert und der Markt entwickelt sich überdurchschnittlich mit 14 % Wachstum pro Jahr, wie Dr. Pein ausführte. Die Mehrzahl der Biopharmazeutika werden in strategischen Partnerschaften zwischen innovativen kleinen und mittleren Unternehmen (KMUs) und der Pharmaindustrie („Big Pharma“) entwickelt. Für die meisten KMUs bleibt die Pharmaindustrie die einzige Möglichkeit, die kostenintensive klinische Prüfung, Produktion und die weltweite Vermarktung zu realisieren. Dies gilt insbesondere für die Produktion, für die signifikante Investitionen getätigt werden müssen, bevor klinische Erfolge zu verzeichnen sind.

Angesichts eines stetig steigenden Kostendrucks im Gesundheitssektor stellt die Minimierung der Produkti-

onskosten und Investitionen eine große Herausforderung dar. In der Fermentation bieten sich dazu die Optimierung der Expressionssysteme für Zellkulturen und Mikroorganismen an. In der gewebespezifischen Gentherapie stehen dafür die Auswahl von Produktionsstämmen, Nährmedien, Hochzelldichte-Verfahren, Temperaturshifts und Steril-Technologie sowie der Produktionsmaßstab im Vordergrund. Die Renaturierung von Proteinen ist auch bei dem heutigen Stand der Technik immer noch sehr kostenintensiv, hier werden zurzeit die matrix-unterstützte Faltung oder Vektoren für die Sekretion gefalteter Proteine entwickelt. In der Proteinreinigung erleichtert das Fluidized Bed die Produktisolierung und spezifische Liganden-Affinitäts-Chromatographie und Kristallisation führen zur Reduktion von Prozessschritten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Vermarktung von Biopharmazeutika. Wettbewerbsvorteile ergeben sich durch den Einsatz von patientenfreundlichen Applikationssystemen, wie z. B. eine nadelfreie Injektion, Inhalation oder auch Depot-Formulierung. Insbesondere für chronische Erkrankungen bieten diese Applikationssysteme enorme Vermarktungsvorteile.

Boehringer Ingelheim bietet Kunden aus dem Bereich der Roten Biotechnologie beste Voraussetzungen für eine langfristige strategische Partnerschaft. Aufgrund der Entwicklungs- und Produktionskapazitäten am Standort Biberach ist die Entwicklung, Produktion sowie die stetige Optimierung biotechnologischer Wirkstoffe möglich.

Dr. Uwe Weidenauer
Director Strategic Projects bei
EVONIK Pharma Polymers
uwe.weidenauer@gmx.de

Infos aus der Hochschule

What's hot in European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics?

Julia Kasper, Ludwig-Maximilians-Universität, D-München

A toxicological evaluation of inhaled solid lipid nanoparticles used as a potential drug delivery system for the lung

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 107–116

M. Nassimi, C. Schleh, H.D. Lauenstein, R. Hussein, H.G. Hoymann, W. Koch, G. Pohlmann, N. Krug, K. Sewald, S. Rittinghausen, A. Braun, C. Müller-Goymann

The aim of the study was to define the therapeutic window for inhalation of solid lipid nanoparticles (SLNs) from a toxicological point of view. A549 cells and murine precision-cut lung slices were exposed to increasing concentrations of SLNs and the cytotoxic effect of SLNs on the cells, the viability of the lung tissue and resulting inflammation were evaluated. The *in vivo* effects were determined in a 16-day repeated-dose inhalation toxicity study using female BALB/c mice, which were daily exposed to different concentrations of SLN30 aerosols (1–200 µg deposit dose). Local inflammatory effects in the respiratory tract were investigated and a histopathological evaluation of toxicologically relevant organs was accomplished. The *in vitro* and *ex vivo* dose finding experiments showed toxic effects beginning at concentrations of about 500 µg/ml. *In vivo*, even after 16 days of challenge with a 200-µg deposit dose, SLNs induced no significant signs of inflammation. In contrast, the particle control (carbon black) caused inflammatory and cytotoxic effects at corresponding concentrations. These results confirm that repeated inhalation

exposure to SLN30 at concentrations lower than a 200-µg deposit dose is safe in a murine inhalation model.

Effect of various additives and polymers on lysozyme release from PLGA microspheres prepared by an s/o/w emulsion technique

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 128–136

A. Paillard-Giteau, V.T. Tran, O. Thomas, X. Garric, J. Coudane, S. Marchal, I. Chourpa, J.P. Benoît, C.N. Montero-Menei, M.C. Venier-Julienne

Incomplete protein release from PLGA-based microspheres due to protein interactions with the polymer is one of the main issues in the development of PLGA protein-loaded microspheres. In this study, a two-dimensional adsorption model was designed to rapidly assess the anti-adsorption effect of formulation components. Lysozyme was chosen as a model protein because of its strong, non-specific adsorption on the PLGA surface. This study showed that PEGs, poloxamer 188 and BSA totally inhibited protein adsorption onto the PLGA37.5/25 layer. Similarly, it was emphasised that more hydrophilic polymers were less prone to protein adsorption. The correlation between this model and the *in vitro* release profile was made by microencapsulating lysozyme in the presence of these excipients by a non-denaturing s/o/w encapsulation technique. The precipitation of lysozyme with the amphiphilic poloxamer 188 prior to encapsulation exhibited continuous release of active lysozyme

over 3 weeks without any burst effect. To promote lysozyme release in the latter stage of release, a PLGA-PEG-PLGA tribloc copolymer was used; lysozyme was continuously released over 45 days in a biologically active form.

Formulation and characterisation of lyophilised rapid disintegrating tablets using amino acids as matrix forming agents

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 254–262

Farhan AlHusban, Yvonne Perrie, Afzal R. Mohammed

Despite recent advances in the formulation of lyophilised rapid disintegrating tablets (RDTs), the inclusion of matrix supporting/disintegration enhancing agents has been limited to the use of saccharides and polyols. In this study, the feasibility of using amino acids as matrix forming agents was investigated. Twelve amino acids were chosen and the suitability for freeze drying, mechanical properties and disintegration time after inclusion of the amino acids at varied concentration were studied. In addition, the porosity of the RDTs and wettability profile of the amino acids were investigated to understand the mechanisms of disintegration. The results suggest the suitability of these amino acids for the lyophilisation regime, except proline-based formulations. Moreover, the crystallisation behavior of alanine, glycine, cysteine and serine at high concentration increased the stability of the formulation. The results suggest

that high concentration of the amino acids is required to enhance the mechanical properties, whereas only optimum concentrations promote the disintegration. Moreover, wetting time of the amino acid and porosity of the tablet are the two factors that control the disintegration of RDTs.

Helium leak testing of packages for oral drug products

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 297–303

Jürgen Kossinna, Andreas Meyer

This article presents an overview on what helium leak testing is and how it can be implemented as a test method to determine the tightness of packages for oral drug products. Whereas earlier publications on helium leak testing mainly focused on testing vials and the correlation between helium leak rates and microbial ingress, this paper provides various examples how helium leak testing contributes to assure the integrity of containers for oral formulations. The results clearly show whether optimal tightness is achieved or an improvement in materials or the closing/sealing conditions should be envisaged. Helium leak testing using a flexible test chamber and a mass spectrometer as detector is of advantage in particular for flexible packages containing moisture and oxygen sensitive products, where a dye ingress test is not applicable and other detectors or methods

might not be sensitive enough or give qualitative results only.

Characterisation of solution-based pressurised metered-dose inhaler aerosols with an optical particle counter

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 393–398

M. Kuhli, M. Weiss, H. Steckel

The White Light Aerosol Spectrometer (welas[®]) is an alternative method to multistage cascade impaction in the analysis of particle-size distribution (PSD) that allows measurements in high concentrations by single particle measurement. Correspondence of the PSD measured by the welas[®] system in combination with a new aerosol sampling system has been discussed before for aqueous aerosols from nebulisers. For aerosols from solution-based pressurised metered-dose inhalers (pMDI), both the apparent density and the dynamic shape factor of the dry solid particles come into account for correlation of aerodynamic to scattered light equivalent diameter. The aim of this study was to enable welas[®] measurements for pMDI aerosols. Equal particle drying properties in cascade impaction (NGI) and the aerosol sampling system for the welas[®] was assured by including an additional, optionally preheated, extension device. The PSD measured with the aerosol sampling system that allowed most complete particle drying was compared to the PSD measured by NGI. The introduction of an empiric

calibration allows correlation of NGI and welas[®] measurements for the investigated solution-based pMDIs.

Prediction of blood-brain barrier penetration of poorly soluble drug candidates using surface activity profiling

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) Pages 405–410

Anna Christine Petereit, Kelly Swinney, Jurgen Mensch, Claire Mackie, Sigrid Stokbroekx, Marcus Brewster, Jennifer B. Dressman

The aim of this study was to determine whether transepithelial transport across the blood-brain barrier (BBB) (log bb) could be correlated to surface tension properties for a series of new chemical entities (NCEs) having extremely low solubility in aqueous media. Surface tension data were generated by the “Du Nouy maximum pull force method” using an automated, small volume tensiometer. Using the surface pressure/concentration profiles, parameters such as the maximum surface pressure, cross-sectional area and the air-water partitioning coefficient were calculated for the individual compounds and correlated with their in vivo log bb values. A good linear correlation ($R^2 = 0.8669$) between log bb and cross-sectional area was observed, suggesting a morphological analogy between the molecular orientation at the air-water interface and the anisotropic cellular bilayer of the blood-brain barrier.

Zukunftsperspektiven in der Pharmazeutischen Technologie

Zur zweiten Galenus Gastprofessur begrüßte Univ.-Prof. Dr. Andreas Bernkop-Schnürch, Leiter des Instituts für Pharmazeutische Technologie der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, den Schweizer Technologen Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Hans Leuenberger, der bis 1982 für den Pharmakonzern Sandoz als Forschungsgruppenleiter tätig war und danach bis zu sei-

ner Emeritierung 2006 das Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Basel leitete.

Nach Ende seiner Universitätslaufbahn gründete Leuenberger neben dem „Institute for the innovation in industrial pharmacy“ das „Center for innovation in computer-aided pharmaceuticals“, dessen Ziel es ist, neue,

computergestützte, prozessorientierte Wege der Formulierung fester Arzneiformen zu entwickeln.

Diesem Thema war auch sein Vortrag unter dem Titel „Process Analytical Technology, Quality by Design and Innovations in the Pharmaceutical Industry“ gewidmet, den er zu Beginn seiner Gastprofessur im Rahmen einer

Vortragsreihe des Zentrums für Molekulare Biowissenschaften Innsbruck (CMBI) am 31. Mai dieses Jahres in englischer Sprache hielt.

Mit der Frage „Was haben eine Tablette und der Airbus 380 gemeinsam? Beide wollen sicher zur rechten Zeit an ihr Ziel kommen“ führte Leuenberger seine Zuhörer auf das Gebiet der Formulierung fester Arzneiformen, die nicht mehr im Labor „in vitro“, sondern am Computer „in silico“ konzipiert und überprüft werden, um Wirkstoffe kontrolliert und zielgenau freizusetzen. Was in der Flugzeugindustrie seit Jahren Standard ist, am Computer Flugzeuge zu konstruieren und zu überprüfen, dieses Computerdesign (CAD) wird es auch in Pharmazeutischen Technologie möglich machen, Innovationen bei festen Arzneiformen schneller der medizinischen Therapie zur Verfügung zu stellen. Gerade dieser Zeitvorsprung ist es, der in Zukunft immer wichtiger werden wird.

Der Studie „Pharma 2020“ von PricewaterhouseCoopers (PwC) zufolge sollen bis zum Jahr 2020 die Forschungs- und Entwicklungsprozesse in der Pharmaindustrie durch die Einführung von CAD-Arzneimitteln um zwei Drittel schneller werden. PwC prognostizieren, dass klinische Studien um 40 % verkürzt werden und die Zahl der Probanden um mehr als 60 % zurückgehen kann.

Sind diese Vorgaben in der PwC-Studie überhaupt realistisch? Leuenberger bejahte diese Frage, denn in Zukunft könne ein großer Teil der Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel „in silico“ durchgeführt werden dank entsprechender Software und mittels Hochleistungscomputern. Dabei müsse die forschende Pharmaindustrie den Spagat schaffen, in der Entwicklung Zeit und Kosten zu sparen und gleichzeitig die Qualität des Produkts zu steigern. Leuenberger erläuterte seine These an drei Beispielen. Die Entwicklung neuer Arzneimittel durch Computerdesign (CAD) folgt der so genannten 80/20 Regel, die besagt, dass 80 % der qualitätsrelevanten Ergebnisse in 20 % der für das Projekt investierten Zeit erzielt werden können. Dieses Prinzip erlaubt es, Kosten für einzelne Projekte zu sparen, da es in der frühen Entwicklungsphase nicht sicher ist, ob

dieses Projekt je den Markt erreichen wird. Leuenberger zeigte in seinem Vortrag, dass durch den Einsatz von Computerdesign (CAD) erhebliche Kosten gespart und gleichzeitig die Qualität wesentlich verbessert werden kann. In diesem Zusammenhang wird das Ziel einer 100/10 Regel angestrebt, d. h. eine fehlerfreie, robuste Formulierung bei gleichzeitiger Halbierung der eingesetzten Ressourcen zu erzielen. Diese Vorgangsweise bedeutet gleichzeitig einen großen Zeitvorsprung für Innovationen. Ergänzend dazu ist die Entwicklung von Hilfsstoffen, die multifunktionell als Binde-, Füll- und Zerfallmittel eingesetzt werden, wie beispielsweise die mikrokristallinen Cellulose (MCC SANAQ burst), weit fortgeschritten. Im Rahmen der Entwicklung werden die CAD-konzipierten Arzneimittel dem Six-Sigma-Qualitätsmanagement unterworfen. Dadurch soll garantiert werden, dass Qualitätsunterschiede einzelner Tabletten (insbesondere im Freisetzungsprofil des Wirkstoffs) im Herstellungsprozess minimiert werden.

Abb. 1 zeigt das Schaubild der Normalverteilung, auf der die statistischen Grundannahmen des Six-Sigma-Modells beruhen. Der griechische Kleinbuchstabe σ (Sigma) steht für den horizontalen Abstand zwischen dem arithmetischen Mittelwert μ (Gipfelpunkt der Normalverteilungskurve) und dem Wendepunkt der Kurve. Je größer dieser Abstand ist, desto breiter sind die Werte des gemessenen Merkmals gestreut. In der hier gezeigten Abbildung sind die Spezifikationsgrenzen (USL, LSL) 6σ vom Mittelwert entfernt.

Werte jenseits der Spezifikationsgrenzen sind extrem unwahrscheinlich, selbst wenn sich die Verteilungskurve später um $1,5\sigma$ nach links oder rechts verschieben sollte.

Der Name „Six Sigma“ kommt nun daher, dass bei Six Sigma die Forderung erhoben wird, dass die nächstgelegene Toleranzgrenze mindestens 6 Standardabweichungen (6σ , englisch ausgesprochen „Six Sigma“) vom Mittelwert entfernt liegen soll („Six-Sigma-Level“). Nur wenn diese Forderung erfüllt ist, kann man davon ausgehen, dass praktisch eine „Nullfehlerproduktion“ erzielt wird, die Toleranzgrenzen also so gut wie nie überschritten werden. Bei der Berechnung des erwarteten Fehleranteils wird zusätzlich in Betracht gezogen, dass Prozesse in der Praxis, über längere Beobachtungszeiträume gesehen, unvermeidbaren Mittelwertschwankungen ausgesetzt sind. Es wäre also zu optimistisch, davon auszugehen, dass der Abstand zwischen dem Mittelwert und der kritischen Toleranzgrenze immer konstant 6 Standardabweichungen betragen würde. Basierend auf Praxisbeobachtungen hat es sich im Rahmen von Six Sigma eingebürgert, eine langfristige Mittelwertverschiebung um $1,5$ Standardabweichungen einzukalkulieren. Wenn eine solche Mittelwertverschiebung tatsächlich eintreten sollte, wäre der Mittelwert also statt 6 nur noch $4,5\sigma$ von der nächstgelegenen Toleranzgrenze entfernt. Deswegen wird der Überschreitungsanteil für den „ 6σ -Level“ mit $3,4$ DPMO (Defects Per Million Opportunities, d. h. Fehlern pro Million Fehlermöglichkeiten) angegeben. Dies entspricht bei dem

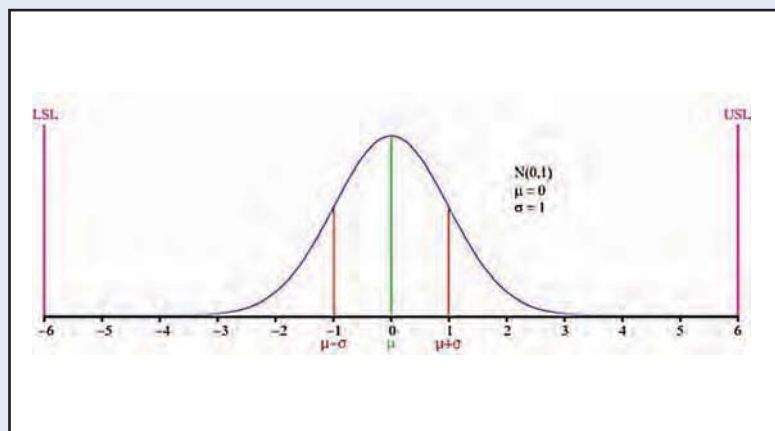


Abb. 1 Schaubild der Normalverteilung

häufigsten Verteilungstyp, der Gaußschen Normalverteilung, der Wahrscheinlichkeit, dass ein Wert auftritt, der auf der Seite mit der nächstgelegenen Toleranzgrenze um mindestens 4,5 Standardabweichungen vom Mittelwert abweicht und somit die Toleranzgrenze überschreitet. Die nachfolgende Tabelle nennt DPMO-Werte für verschiedene Sigma-Level; alle diese Werte kalkulieren die erwähnte Mittelwertverschiebung um $1,5 \sigma$ ein. Der für 3σ angegebene DPMO-Wert entspricht also zum Beispiel dem einseitigen Überschreitungsanteil für $1,5 \sigma$, der für 4σ entspricht dem einseitigen Überschreitungsanteil für $2,5 \sigma$, usw.

Sigma	DPMO	fehlerfrei %
1	691.462	30,85375
2	308.538	69,14625
3	066.807	93,31928
4	006.210	99,37903
5	000233	99,97673
6	000003,4	99,99966
7	000000,019	99,999981

Quelle : Wikipedia

Die Bezeichnung Sigma steht für die Standardabweichung des Merkmals, gibt also an, wie stark die Merkmalswerte einzelner Tabletten voneinander abweichen. Der Name Six Sigma verweist darauf, dass die maximale Abweichung des Merkmals nicht mehr als sechs Standardabweichungen (Six Sigma) betragen soll, um zu gewährleisten, dass die Qualitätsansprüche („Nullfehlerproduktion“) an das Produkt gewährleistet sind. Bei Herstellungsprozessen in der Praxis hat man jedoch die Beobachtung gemacht, dass Mittelwertschwankungen um $1,5 \sigma$ unvermeidlich sind, so dass auch Werte um $4,5 \sigma$ im Qualitätsmanagement akzeptiert werden, da auch in diesem Fall die Produktion noch zu ca. 99,6 % fehlerfrei ist.

In Zukunft werden Märkte, Aktionäre und staatliche Regulatoren die Pharmaindustrie immer stärker unter Druck setzen, preisgünstige und schnelle Innovationen in die Therapie einzuführen. Mit CAD-konzipierten Arzneimitteln kann die Pharmaindustrie auf diese Forderungen antworten. Sie bieten zudem den Vorteil, dass weniger klinische Versuche und Studien nötig sein werden. In Folge dessen können Forschungsprozesse beschleunigt und Innovationsraten verbessert werden, was dringend notwendig scheint, hält man sich vor Augen, dass aktuell nur 11 % der in der vorklinischen Phase getesteten Arzneimittel auf den Markt kommen. Zudem soll bis zum Jahr 2020 die Entwicklungszeit eines neuen Medikaments von derzeit 8 auf eineinhalb Jahre sinken.

Prof. Leuenberger beendete seinen Vortrag mit einer konfuzianischen Weisheit. Der Mensch kann auf dreierlei Wegen klug handeln: Durch Nachdenken, das ist der edelste, durch Nachahmen, das ist der leichteste und durch Erfahrung, das ist der bitterste. Welchen Weg die Pharmaindustrie gewählt hat, ist bereits entschieden.

CS



STILMAS



Thermokompression Destillationsanlage

- Wirtschaftlichstes Verfahren zur Herstellung von WFI

- Heißes WFI und kalt als PW, HPW und WFI entnehmbar

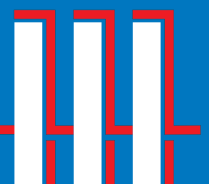


- Weichwasser als Speisewasser ausreichend

- Kein Kühlwasser erforderlich

- Keine Druckbehälterabnahme

PAC GmbH



PAC PHARMA-ANLAGEN-CONSULT GmbH

Am Flachmoor 7
90475 Nürnberg
www.pacgmbh.de

Tel.: 091 28/72 90 91-95
Fax: 091 28/72 90 96
E-Mail: info@pacgmbh.de



PHAST SERVICES

Contract quality control / manufacturing

- quality control of biopharmaceuticals, small molecules and highly potent/toxic compounds
- stability studies according to ICH
- batch release by Qualified Person

Development

- biopharmaceutical product development
- development and validation of analytical methods
- IVIVC

Quality service

- clinical trial supply
- technical and analytical supply
- certified training courses

Supplier of Reference Standard Substances

- USP, BP, EP

FDA inspected 2009