

pharmind

APV news

Nachrichten  
und Mitteilungen  
Official  
Communications

eine Kooperation  
zwischen APV und ECV

# Changing World of APIs

Join the growing market of biotech-based proteins

## Protein Pharmaceuticals

Hanns-Christian Mahler, Gerrit Borchard, Henrik L. Luessen



ISBN 978-3-87193-382-0

- € 126.00
- 1st edition 2010
- 15,3 x 23 cm, 464 pages, paperback



The book covers principal topics on the basics in protein chemistry in order to understand the particular behavior of such molecules and their analytical characterization. Particular issues related to stability aspects and aggregation have been addressed as well.

As a second area the book then discusses the formulation of biopharmaceuticals and drying techniques to stabilize proteins, as well as further specific areas such as highly concentrated protein formulations, primary packaging materials, and manufacturing challenges.

In addition, the in vivo fate of biopharmaceuticals considering their pharmacokinetic/pharmacodynamic behavior is addressed in this section.

Since a second generation of biopharmaceutical products are facing market authorization or are already launched, some chapters were also dedicated to the polyethylene glycolation of proteins, targeting aspects and still evolving technologies to modify delivery of such protein therapeutics

by depot formulations or lipid complexation. Considering its importance of safety and efficacy, also immunogenicity and considerations for product development have been addressed.

Last but not least, two chapters address regulatory aspects that pharmaceutical and biopharmaceutical scientists should keep in mind when being involved in the development of biopharmaceuticals.

### Target groups

- Scientists in Research & Development
- Scientists in Preclinical and Clinical R&D
- Scientists in Drug Metabolism and Pharmacokinetics
- Engineers in Production
- Manager in Quality Control / Quality Assurance
- Formulation Scientists
- Packaging Development Experts
- Qualified Persons

## Order

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

Visit [www.ecv.de](http://www.ecv.de) for our online shop, book extracts and tables of contents

Please send the above mentioned volumes checked in the respective numbers.

Family name

Country

First name

VAT ID no. (only for customers within Europe)

Function

eMail

Company

Tel.

Address

Fax

Postcode / city

Date / signature

### Payment options

- Invoice  
 Credit (Amex, Visa, Mastercard)

Card no.

Expiry date

Card holder

**Total satisfaction return policy.** You are entitled to cancel your order within fourteen days of placement without giving a reason. For observation of this time limit, notification within this period shall suffice. All prices include VAT and are subject to change without notice.

# Inhalt

## Redaktion

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz (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) · Eberhard Münch (Pharmatechnik) · Dr. Hermann P. Osterwald (Feste Arzneiformen) · Peter Thaler (Prozessoptimierung) · Dr. Martin Wesch (Verpackung und Medizinprodukte)

## Vorstand der APV

Dr. Rainer Alex · Dr. Hermann Allgaier · Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz · 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
Industry and Academia meet up in Valletta	6

## ▲ APVnews Mitteilungen aus dem Vereinsleben

Ehrungen zur Mitgliederversammlung	8
Gründung der lokalen APV-Gruppe Westfalen	8

## ▲ APVnews Infos aus der Industrie

Navigare necesse est – Seefahrt tut not!	10
Bericht zum APV-Workshop Dissolution, Kurs-Nr. 6269	12
2 <sup>nd</sup> APV Experts' Workshop on hot melt extrusion and its use in the manufacturing of pharmaceutical dosage forms	14
GMP für Einsteiger in der Qualitätskontrolle (20.-21.04.2010 in Koblenz)	15
Aktuelle Entwicklung in der Proteinanalytik	15
Markterfolg durch Spitzentechnologie	16

## ▲ APVnews Infos aus der Hochschule

What's hot in European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics?	20
Galenus Privatstiftung	22





Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

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

auf der letzten Mitgliederversammlung am 27. April 2010 wurde ein neuer Vorstand gewählt, der mich zum Präsidenten der APV bestimmt hat. Ich übernehme gerne dieses ehrenvolle Amt von meinem Vorgänger Peter Kleinebudde, der es in den letzten sieben Jahren geschafft hat, durch wirtschaftlich schwere Zeiten zu führen und gleichzeitig die APV zu einem Erfolgsmodell weiterzuentwickeln. Dank der hervorragenden Arbeit der Mitglieder und der professionell arbeitenden Geschäftsstelle wird die APV im Ausland als die bedeutendste Organisation der pharmazeutischen Technologie in Europa angesehen. Die erfolgreichen Großveranstaltungen dieses Jahres, das PBP World Meeting auf Malta und die TechnoPharm in Nürnberg, stimmen mich optimistisch für die Zukunft. Neben der verstärkten internationalen Ausrichtung wird die APV auch weiterhin viele Kurse in deutscher Sprache anbieten. Zusätzlich ist geplant, die Angebote für die Mitglieder der APV auszubauen, z. B. durch die Gründung von lokalen Gruppen wie am 21. Juni in Form eines Pilotprojektes in Westfalen. Die APV ist ein lebendiger, gemeinnütziger Verein, der von seinen Mitgliedern aktiv gestaltet und entscheidend geprägt wird. Dieses unterscheidet die APV wesentlich von unseren kommerziellen Mitbewerbern im Seminar- und Kongressgeschäft. Der neue Vorstand und ich persönlich setzen auf Ihre Unterstützung.

Dear colleague,  
Dear APV-member,

at the recent General Meeting on April 27, 2010 a new APV Board was elected, which voted for me as the new president of APV. I am pleased to assume this honourable position from Peter Kleinebudde who directed APV in the recent 7 years through difficult economic times and further developed it to a successful model. By the excellent work of our members and the professional headquarter in Mainz APV is nowadays recognized as the most important society for Pharmaceutical Technology in Europe. The successful events in 2010, the PBP World Meeting in Malta and the TechnoPharm in Nuremberg, make me optimistic for the future. Beside the enforced international activities APV will continue to offer courses in German language. We are planning additional membership values, e.g. by founding local groups as it will happen on June 21 in Westphalia as a pilot project. APV is an alive non-profit society which is driven and characterized by its members. This is the most important difference to our private competitors in the seminar and congress business. The new APV Board and I personally kindly ask for your support.

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 Gesamtlauflistung, 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

<b>Hersteller/Typ</b>	<b>Listenpreis</b>	<b>Anzahlung</b>	<b>mtl. Rate</b>
Audi A1 Coupé Attraction 1.4 TFSI 90kW/122PS inkl. Klimaanlage, Sitzheizung, LM-Felgen etc.	16.428,57	3.285,00	169,00
Audi A3 Cabrio Attraction 1.8 TFSI 118kW/160PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD, Einparkhilfe etc.	25.789,92	5.160,00	195,00
Audi Q5 2.0 TDI S tronic 125kW/170PS	34.663,87	6.930,00	279,00
BMW 118d Coupé inkl. Leder, Sitzheizung, Klimaautomatik, PDC, LM-Felgen etc.	28.210,07	5.640,00	198,00
BMW 318i Cabrio inkl. Metallic, Leder, Comfort-Paket, Windschutz etc.	37.310,92	7.460,00	225,00
BMW 520d Touring Automatic 135kW/184PS inkl. Metallic, Leder, Navigationssystem, PDC etc.	44.689,08	8.940,00	349,00
Citroen C1 1.0 Style 5-Türer 50kW/68PS inkl. Metallic, Klimaanlage, Radio/CD etc.	10.445,38	1.820,00	99,00
Citroen C5 Tourer 165FAP Automatik Confort 120kW/163PS inkl. Metallic, Navi, Einparkhilfe etc.	28.747,91	4.740,00	189,00
Fiat 500 1.2 8V Lounge 51kW/69PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD, Bossa Nova weiss, Überf.	11.260,50	2.385,00	149,00
Jaguar XF 3.0 Diesel Edition 156kW/211PS inkl. Ledersitze, Klimaautomatik, Radio/CD etc.	39.411,76	7.880,00	199,00
LandRover Range Rover Sport 3.0 TDV6 HSE inkl. Automatik, Ledersitze, Xenon, Klimaautomatik etc.	55.882,35	11.170,00	349,00
Mini Cooper Cabrio inkl. Klimaautomatik, Stoff-/Leder, Jalapeño-Paket, LM-Räder etc.	23.243,70	4.700,00	179,00
VW Sharan 2.0 TDI 6-Gang 103kW/140PS inkl. Metalic, Klima, ParkPilot, Winterpaket etc.	28.668,07	5.730,00	269,00
VW Touareg V6 TDI 176kW/240PS inkl. Metallic, Leder, Xenon, Navi, Einparkhilfe etc.	49.281,51	9.860,00	539,00

# Industry and Academia meet up in Valletta

From 8<sup>th</sup> to 11<sup>th</sup> March 2010 the 7<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology and the accompanying exhibition ResearchPharm<sup>®</sup> took place in Valletta, Malta.

For this year's PBP World Meeting more than 1000 participants from Europe, Asia, Australia and the United States came to Valletta and enjoyed the lectures in a truly historic atmosphere. The event organized by 19 non-profit organisations took place in the halls of a former hospital of the Order of the Knights of St. John, a venue today known as the Mediterranean Conference Centre.

The PBP World Meeting was opened on Monday at one o'clock by the chair of the conference, Jürgen Siepmann, professor at the University of Lille in France. He was followed up by a short welcome address given by the co-chairs and officiating presidents of the meeting's main organising societies Ubaldo Conte (ADRITELF), Elias Fattal (APGI) and Peter Kleinebudde (APV). This year the opening lecture was held by professor Thomas Friedli from the University of St. Gallen. He presented a best-practise approach for using the management tool Operational Excellence. He vividly discussed the challenges of overcoming the internal inertia in companies. Next to the opening lecture and APV Award ceremony (see below) one highlight of this afternoon was the Award lecture held by the Maurice Janot awardee Nicholas Peppas from the University of Texas in Austin. Professor Peppas was recognised as an international researcher for the quality and innovation of his research work in pharmaceutical sciences. Later that evening getting together and networking at the Welcome Reception were on the agenda. All delegates were invited to take part at this event which was held at the impressive Grand Masters Palace under the Patronage of His Excellency Dr. George Abela, President of the Republic of Malta.

Tuesday morning the scientific programme of the conference started. More than 35 invited speakers gave their presentations and 80 short lectures were held in four parallel sessions

## Awards Ceremony

An important part of the Opening Ceremony and Welcome Address was the presentation of the APV Awards.



Professor Dr. Stefaan De Smedt from the Ghent University in Belgium received the APV Award for Out-standing Achievements in the Pharmaceutical Science. He was awarded for his essential work in the field of Biomolecular Dynamics. The company L.B. Bohle Maschinen und Verfahren, Ennigerloh, Germany kindly sponsored the prize money of 5000 € for this award.



The APV Research Award for the Most Outstanding Doctoral Thesis in Pharmaceutical Sciences in the years 2009/2010 went to Dr. Maike Windbergs. Dr. Windbergs finished her thesis entitled "Towards a better understanding of lipid-based matrices – Innovations in the production and analysis of physically stable solid lipid extrudates with tailor-made dissolution profiles" at the Heinrich-Heine University in Düsseldorf, Germany. The APV Research Award comes with a prize money of 5000 € sponsored by Boehringer Ingelheim Pharma, Germany.



APV would like to express their gratitude to the kind sponsors of the APV Awards L.B. Bohle Maschinen und Verfahren and Boehringer Ingelheim Pharma.

until Thursday afternoon. The sessions featuring invited speakers from industry, academia and authorities with a strong focus on industry-related topics were very well attended. So was the session on biopharmaceuticals covering the limitations and challenges encountered in the administration and usage of this new class of pharmaceuticals. Topics like nasal drug delivery of biopharmaceuticals (Lisbeth Illum, Identity, UK) or coated microcrystals for protein delivery (Karoline Bechtold-Peters, Boehringer Ingelheim Pharma, Germany) were discussed in this session. Next to biopharmaceuticals the invited speakers discussed topics like modern devices, modified oral release, paediatric dosage forms, process design & control and nucleic acid design. In numerous oral sessions held by young and established scientists the attention of the participants was drawn towards exciting "hot" topics in pharmaceutical research, like drug delivery, solid dosage forms and nano- & microparticles.

"The spectrum of the topics presented was particularly broad, ranging from fundamental research to formulation development and modern production techniques. This was reflected in a high diversity of the participants, coming from universities, pharmaceuti-

cal companies, regulatory authorities and excipient manufacturers. The meeting allowed initiating very fruitful collaborations", stated the chair of the meeting Jürgen Siepmann.

The scientific programme was completed by over 700 poster presentations. The posters were presented in the same venue the accompanying exhibition ResearchPharm® took place. The 30 companies exhibiting at ResearchPharm® – each with their own expertise and background in fields like excipients, analytical instruments, API or pharmaceutical services – benefited from the right mixture of delegates from industry and academia. "We were happy to have been a part of this event, which we judge to be the most important one of this kind in Europe", stated Silke Werth from BASF SE, one of the satisfied companies exhibiting at ResearchPharm®.

Promoting young researchers is one of the key goals of the PBP World Meeting. The low registration fee for students opens up the opportunity for young academics to attend the event. For the needs of this group a special Author Masterclass was offered. The workshop was presented by Robert Gurny, Editor-in-Chief of the European Journal of Pharmaceutics and Bio-

pharmaceutics, and Jaap van Harten, Executive Publisher at Elsevier. Giving many examples students learned how to best prepare a manuscript, what to consider before submissions and how to increase the chances for acceptance of their publication.

Of course not only a high-class scientific programme and an interesting exhibition made this World Meeting a meeting to be remembered. The Gala Dinner at Wednesday night in the longest banqueting hall in Europe with splendid vaulted ceilings was the icing on the cake.

In 2012 the 8<sup>th</sup> PBP World Meeting will take place in the beautiful city of Istanbul.

Be part of it!

If you are interested in the next ResearchPharm® in 2012 in Istanbul please contact us:  
Isabella Treser  
it@apv-mainz.de  
++49-6131-976985

## 7<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology



## Aus dem Vereinsleben

# Ehrungen zur Mitgliederversammlung



Aus Anlass der Mitgliederversammlung werden regelmäßig Personen geehrt und gewürdigt, die sich um die APV verdient gemacht haben. Die Ehrungen stellen immer wieder einen Glanzpunkt im Vereinsleben der APV dar. In diesem Jahr wurden je zwei APV-Mitglieder mit der APV-Medaille und der Silbernen Ehrennadel ausgezeichnet.

Dr. Wilfried Wächter und Dr. Peter Maul wurden mit der APV-Medaille ausgezeichnet. **Dr. Wilfried Wächter** ist seit 1981 Mitglied der APV. Er hat zahlreiche Kurse für die APV organisiert und die APV stets unterstützt. Dr. Wächter ist insbesondere in den Bereichen des PharmaExperten und der Inhouse-Schulungen über lange Zeit aktiv. **Dr. Peter Maul** ist seit 1973 Mitglied der APV. Er war von 1991 bis 1998 in der Fachgruppe Verpackung tätig. Dr. Maul hat zahlreiche Kurse für die APV organisiert und die APV stets unterstützt.

Prof. Dr. Jennifer Dressman und Prof. Dr. Peter Langguth erhielten die Silberne Ehrennadel der APV. **Prof. Dr. Jennifer Dressman** ist seit 1996 Mitglied der APV. Sie gehörte dem Vorstand von 1996 bis 2001 an und betreute in dieser Funktion die Fachgruppe Biopharmazie und Pharmakokinetik. In dieser Fachgruppe ist Prof. Dressman seit 2001 Mitglied und seit 2007 Vertreterin des Fachgruppenleiters. Prof. Dressman hat viele erfolgreiche Seminare durchgeführt. Durch ihr Engagement wurde die internationale Sichtbarkeit der APV verbessert. Auch während der Wahrnehmung von Funktionen in anderen Gesellschaften hat sie die Interessen der APV verfolgt.

**Prof. Dr. Peter Langguth** ist seit Dezember 1984 Mitglied der APV. Seit 1997 ist er Mitglied der Fachgruppe Biopharmazie und Pharmakokinetik, die er seitdem auch leitet. Die Fachgruppe führt mit großem Erfolg Seminare durch und

entwickelt die behandelten Themen konsequent weiter. Prof. Langguth arbeitet ruhig und ohne großes Aufheben, aber äußerst effektiv und mit nachhaltiger Wirkung. Prof. Langguth hat nicht nur selbst viele Seminare geleitet, sondern auch als Gastgeber für das Hochschulforum fungiert. 2004 hat er den APV-Forschungspreis für herausragende Arbeiten auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Wissenschaften erhalten.

Alle Geehrten haben ihr Wissen und Können über lange Jahre in die Arbeit bei der APV eingebracht und damit zum Erfolg der APV beigetragen.

Leider konnte Prof. Dressman die Silberne Ehrennadel nicht persönlich in Empfang nehmen. Das wird bei der nächsten Mitgliederversammlung nachgeholt. Umgekehrt wurde **Prof. Dr. Dr. h.c. Reinhard Neubert** die APV-Medaille überreicht, die ihm bereits im Jahr 2009 verliehen wurde. PK

## Gründung der lokalen APV-Gruppe Westfalen

Am 21.06.2010 fand das erste Treffen der lokalen APV-Gruppe Westfalen in Dortmund statt. Hierbei handelt es sich um ein Pilotprojekt, das exklusiv für Mitglieder der APV angeboten wird. Ziel einer lokalen Gruppe ist es, Erfahrungen und Neuigkeiten aus dem eigenen Berufsalltag oder dem Vereinsleben der APV auszutauschen. Es bietet sich die einmalige Gelegenheit, Berufskollegen und Gleichgesinnte in einer ungezwungenen Atmosphäre kennenzulernen. Ein finanzieller Beitrag wird nicht erhoben. Das

Angebot richtet sich ausdrücklich auch an jene Mitglieder der APV, die sich noch nicht in den Gremien des Vereins engagiert haben und die Strukturen bisher nicht genau kennen.

Jedes Mitglied der APV in der Region Westfalen und Umgebung war herzlich eingeladen, ab 19.30 Uhr in die **Hövels Hausbrauerei Hoher Wall 5-7 44137 Dortmund (www.hoevels-hausbrauerei.de)** zu kommen. Das Lokal ist fußläufig

vom Hauptbahnhof Dortmund zu erreichen und bietet bei schönem Wetter auch die Möglichkeit zum Treffen im Biergarten. Bitte bringen Sie als Beleg der Vereinszugehörigkeit Ihre Mitgliedskarte mit. Weitere Informationen erhalten Sie bei **Dr. Kathrin Bartscher kathrin.bartscher@nextpharma.de**

JB

## Pharmaceutical Dictionary

Das viersprachige Wörterbuch mit den wichtigsten Fachbegriffen für die Pharmazie



Das in der 5. Auflage erscheinende Wörterbuch ist um ca. 1.500 Begriffe erweitert worden und umfasst jetzt eine Sammlung von mehr als 7.000 Wörtern.

Die Begriffe kommen aus der pharmazeutischen Technologie wie z. B. Produktion, Qualitätskontrolle und -sicherung, aus der Zulassung und beziehen darüberhinaus auch Grundlagenwissen aus der Pharmazie mit ein. So weit wie möglich werden die Terminologie der europäischen Pharmakopöen sowie z. B. die GMP-Guidelines mit den Empfehlungen von EU, EMEA und ICH berücksichtigt. Als Basis

dient vornehmlich englischsprachige pharmazeutische Originalliteratur.

### 978-3-87193-386-8 (Buch)

- € 89,00
- 5. überarbeitete und ergänzte Auflage 2010
- Etwa 1.200 Seiten, 12,5 x 21 cm, flexibler Einband



### 978-3-87193-391-2 (CD)

- € 85,00
- 5. überarbeitete und ergänzte Auflage 2010



### 978-3-87193-392-9 (Buch + CD)

- € 156,00
- 5. überarbeitete und ergänzte Auflage 2010



#### Zielgruppen

- Pharma- und Zulieferindustrie
- Verwaltung im öffentlichen Dienst
- Hochschule
- Übersetzungsbüros

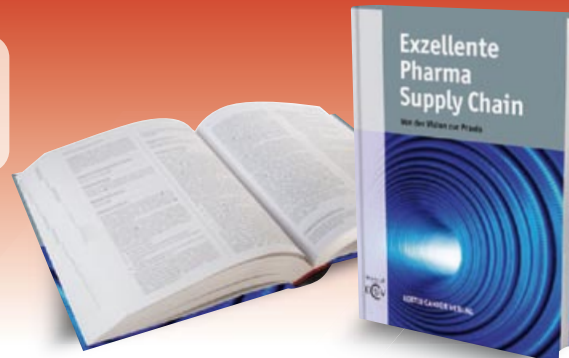
#### Bestellung:

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

Reihe – Der Pharmazeutische Betrieb

## Exzellente Pharma Supply Chain

Das Standardwerk für Vordenker, mit Leitsätzen und Fallbeispielen



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

# Infos aus der Industrie

## Navigare necesse est – Seefahrt tut not!

Weshalb die pharmazeutische Mikrobiologie von anderen Wissensgebieten lernen sollte.

Dr. Gero Beckmann, Institut Romeis Bad Kissingen GmbH

Arzneibuchmethoden sollen den Stand von Wissenschaft und Technik widerspiegeln, tun es aber häufig nicht. Der Harmonisierungstrend der Arzneibücher folgt offensichtlich anderen Regeln als der Frage, welche Methode wohl am besten geeignet sei und den Wissenstand am besten abbilde.

Besondere Kopfschmerzen bereiten die aktuellen Entwicklungen bei der Untersuchung pflanzlicher Arzneimittel. Auf verschiedenste Unzulänglichkeiten hatten bereits SCHMÜCKER und LENZER (2008, 2010) hingewiesen. U. a. wurde kritisch angemerkt, dass die PN-Methode zur Bestimmung gramnegativer, galleresistenter Bakterien insuffizient ist, weil sie keine hinreichend präzisen Keimzahlen erarbeitet (daher der Begriff „Probably Number“ = PN und nicht das etablierte „Most Probably Number“ = MPN).

Dabei stehen aus der Lebensmittelmikrobiologie jahrzehntelang erprobte und bewährte Methoden zur Keimzählung von Enterobakterien zur Verfügung (BECKMANN et al. 1996, SCHMÜCKER u. LENZER 2008, 2010).

Die Kritik an der derzeitigen Situation bei der mikrobiologischen Qualitätskontrolle von pflanzlichen Drogen und Arzneimitteln muss allerdings noch wesentlich weiter gehen:

1. Wie durch Forschungsarbeiten zur Mikroökologie der Pflanzen belegt, gehören viele Vertreter aus der vielköpfigen Familie der Enterobacteriaceae zur Normalflora der Pflanzen. Sie sind gewissermaßen als Qualitätsmerkmal für eine autochthone Besiedlung und keinesfalls als ein Indiz für eine sekundäre Kontamination, geschweige denn eine fäkale Verunreinigung, zu werten (BECKMANN et al. 2002, 2003, THIEDE u. BECKMANN 2004 a, b). Eine Ausnahme bildet E.

coli. Allerdings wird auf diesen Keim nach wie vor speziell per Anreicherungsverfahren untersucht.

2. Bisher gibt es keinen dokumentierten Bericht über eine Infektion nach oraler Aufnahme eines mit Enterobakterien behafteten, pflanzlichen Arzneimittels (THIEDE u. BECKMANN 2004 sowie laufende Recherchen). Und das, obwohl viele Humanmediziner und Mikrobiologen in Zeiten des „Publish or perish“ geradezu danach lechzen, exotische infektiologische Kasuistiken zu publizieren. Das scheint auch irgendwann einmal Wissenstand der normsetzenden Kommissionen gewesen zu sein, sonst hätte man nicht eine gewisse Anzahl von Enterobakterien immer schon toleriert.

3. Die spärlichen Freiräume im europäischen Arzneibuch – wie im Kapitel 5.1.8 niedergelegt – sollte man nutzen:

"It is recognized that for some herbal medicinal products the criteria given above under A, B or C for TAMC, TYMC and bile-tolerant gram-negative bacteria cannot be met because of the typical level of microbial contamination. Higher acceptance criteria may be applied on the basis of a risk assessment that takes account of qualitative and quantitative characterisation of the bioburden and the intended use of the medicinal product."

Im Sinne einer allgemeinen Risikobewertung würde man – soweit ernsthaft und ergebnisoffen durchgeführt – in vielen Fällen dazu kommen, dass von pflanzentypischen Keimen ganz überwiegend keinerlei Gefahr für den Patienten ausgeht. Fakt ist, dass „Risk Management“ und „Risikobewertungen“ in aller Munde sind, aber häufig auch der Schneid fehlt, virtuelle Risiken tatsächlich herabzustufen.

### Beispiel gefällig?

#### 3.1. Vorbericht

Eine getrocknete, entkeimte und vermahlene pflanzliche Droge aus einheimischem Vertragsanbau wird als wirksamer Bestandteil zur Herstellung von Tabletten eingesetzt. Die Keimzahlen an Enterobakterien überschreiten gelegentlich die Limite, ohne dass es sonst zu mikrobiologischen Auffälligkeiten kommt. Sonstige spezifizierte Keime werden nicht nachgewiesen. Eine Differenzierung ergibt den Nachweis von *Rahnella aquatilis*. Die sonstigen eingesetzten Hilfsstoffe sind mikrobiologisch unauffällig und/oder unkritisch. Eine Sicherheitsbewertung wird in Auftrag gegeben. Diese orientiert sich an den Vorschlägen, wie sie SUTTON (2006) gemacht hat, angereichert durch praktische Erfahrungen (BECKMANN 2010).

Die pflanzliche Droge enthält als wirksamen Bestandteil mikrobizide Substanzen. Eine Vermehrung von Enterobakterien ist nicht zu erwarten, eher eine sukzessive Abtötung. Dieses belegen Validierungsstudien zur mikrobiologischen Qualitätsprüfung, die wegen der vorbeschriebenen Effekte anstelle der sonst üblichen 1:10-Verdünnung bei Einwaage eine 1:100-Einwaage empfehlen. Patientengruppe: Es handelt sich um ein nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Es wird bei leichteren Erkrankungen eingesetzt (Infektionen der oberen Atemwege).

3.2. Durch molekularbiologische Methoden hat sich das Wissen um die Normalflora von Pflanzen in den letzten Jahren vervielfacht. Gleichzeitig hat die Verwirrung zugenommen, weil es zu permanenten Umbenennungen und taxonomischen Neuordnungen kommt. Das macht die Einordnung älterer Arbeiten teilweise schwierig.

Zur Familie der Enterobakterien werden gramnegative, oxidasenegative, aerobe und fakultativ anaerobe Stäbchen gezählt. Gegenwärtig werden weit mittlerweile deutlich mehr als 100 verschiedene Gattungen und Spezies gezählt. Darunter finden sich nur 20 bis 25 Spezies mit klinischer Relevanz (TSCHÄPE et al. 2009).

### 3.3. Vorkommen von *Rahnella aquatilis*

Dieser Vertreter der Enterobacteriaceae (früher auch als „Enterobacter cloacae-like class H2“ benannt) wurde ursprünglich aus Süßwasser isoliert, kommt aber auch in Schnecken und anderen belebten Vektoren wie z. B. verschiedenen Zeckenarten vor (BRENNER et al. 1998, MENDEL et al. 2009). *Rahnella* ist weit verbreitet im Erdboden und auf Pflanzen. Folglich wird der Keim von Gras und anderen Futterpflanzen genauso regelmäßig isoliert wie von Äpfeln, verzehrfertigen Blattsalaten, Zuckerrüben, diversen Sprossen inkl. Sojasprossen (CALVO et al. 2007, COBO MOLINOS et al. 2009, GEIGES et al. 1990, HERON et al. 1993, TALLGREN 1999). Auch in Buchweizen wurde *Rahnella* gefunden (HIMURA u. HOSONO 1996). Eine mithilfe molekularbiologischer Techniken durchgeführte Untersuchung zur jahreszeitlichen und regionalen Diversität der Mikroflora von Ahornsäften in Kanada zeigte, dass die Gattung *Rahnella* mit 8 % von 2239 Kulturen am zweithäufigsten isoliert wurde (FILTEAU et al. 2010).

### 3.4. Ökologische Eigenschaften von *Rahnella aquatilis*

*Rahnella aquatilis* wurde darüber hinaus experimentell zur Bekämpfung des Feuerbrandes bei Pflanzen erprobt (ZELLER u. LAUX 2006). Diese Erkrankung wird durch *Erwinia amylovora*, ebenfalls ein Vertreter der Enterobakterien, ausgelöst. Auch bei der Bekämpfung einer bakteriellen Fleckenkrankheit bei Tomaten zeigte sich der Keim als effektiv (EL-HANDAWY et al. 2005). Indischer Wissenschaftler zeigten, dass ein siderophorentragender *Rahnella aquatilis*-Stamm das Wachstum von indischem Senf fördert (KUMAR et al. 2009). Siderophoren sind Eisenbindungs-Proteine, die vielen Enterobakterien Überlebensvorteile sichern. Darüber hinaus wurden mit *Rahnella aquatilis* vielversprechende Experimente zur Lagerzeitverlängerung von Äpfeln gemacht (CALVO et al. 2007). In vitro und in vivo konnte der Keim das Wachstum von Schimmelpilzen bei Kühlung signifikant hemmen. Es sind schleimbildende Varianten bekannt (TALLGREN et al. 1999).

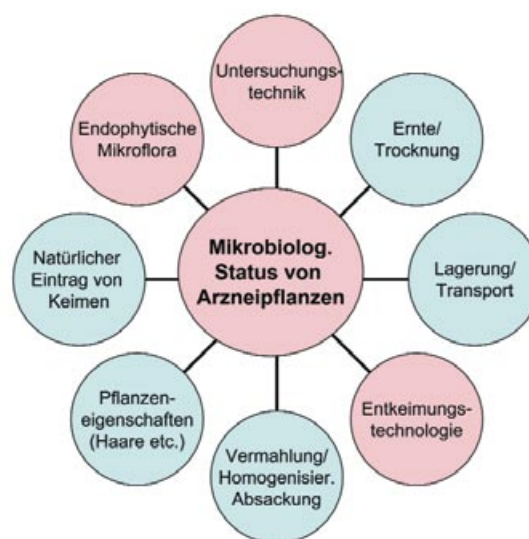
### 3.5. *Rahnella aquatilis* bei Infektionen des Menschen

*Rahnella aquatilis* gilt als nicht pathogen (KÄMPFER 2005), sondern als Opportunist (TSCHÄPE et al. 2009). Wie bei allen nicht obligat pathogenen Enterobakterien gibt es Einzelfallberichte über Infektionen bei ge-

schwächten oder multimorbiden Personen mit diesem Keim, z. B. eine Endokarditis bei einem Drogenabhängigen, der kontaminierte Spritzen zur intravenösen Injektion verwendete (FUNKE u. ROSNER 1995). Auch aus der Bronchial-Spülflüssigkeit eines Immunsupprimierten wurde *Rahnella aquatilis* isoliert (HARRELL et al. 1989). Ein an Leukämie erkrankter Afrikaner entwickelte z. B. während der Chemotherapie, also in einem stark immunsupprimierten Stadium, eine Bakteriämie, die durch eine antibiotische Behandlung bekämpft werden konnte (CARINDER et al. 2001). Desweiteren wurden zwei therapierbare Bakteriämien bei einem Diabetiker und einem Patienten mit einem Kehlkopfkarcinom beschrieben (OH und TAY 1995). CHAN und Mitarbeiter (1999) publizierten einen nichtletalen Sepsisfall bei einem gesunden Erwachsenen. Hintergrund war die intravenöse Verabreichung eines mit *Rahnella aquatilis* kontaminierten Vitamin-B-Cocktails.

Klinische Fälle nach oraler Aufnahme von *Rahnella aquatilis* wurden bisher nicht berichtet.

Zusammenfassende Bewertung aus klinisch-infektiologischer Sicht: Den isolierten Enterobakterien wird keine infektiologische Relevanz bei oraler Aufnahme beigemessen. Ihr Auftreten in pflanzlichen Rohstoffen ist üblich und nicht vermeidbar.



Einflussfaktoren auf den mikrobiologischen Status von Arzneipflanzen

4. Bakterien kommen nicht nur auf den Pflanzen (= exophytisch) vor, sondern werden mehr oder weniger häufig auch inkorporiert. Solche sogenannten endophytischen Keime sind bei einer Vielzahl von (Kultur-)Pflanzen beschrieben worden. Da die gängigen Entkeimungsverfahren gleichzeitig effektiv und schonend sein müssen, werden die im Inneren der Pflanzenteile liegenden Mikroorganismen möglicherweise nicht vollständig von der Entkeimung erfasst und können später – z. B. bei Vermahlungs- und Homogenisierungsschritten – freigesetzt werden. Dabei handelt es sich dann ganz sicher nicht um erhöhte Keimzahlen durch oberflächlich aufgebrauchte/eingetragene Sekundärkontaminationen oder falsche Prozessführung, sondern um das technologisch unvermeidbare Freisetzen endophytischer Keime!

Unbestritten gibt es zum letzten Punkt noch einigen Forschungsbedarf, allerdings darf in Zusammenschau der genannten Kritikpunkte die Frage erlaubt sein, wie lange man sich dem Fortschreiten der Wissenschaft in Nachbargebieten der pharmazeutischen Mikrobiologie verschließen kann und will.

Letztlich geht es um eine (vermeidbare) Ressourcenverschwendung, wenn ohne Rationale wertvolle Rohstoffe zurückgewiesen, entkeimt oder nachbehandelt werden. In letzter Konsequenz wird man zu dem Schluss kommen, dass die Untersuchung auf Enterobakterien/gramnegative, Gallensalze tolerierende Keime in der derzeitigen, harmonisierten Form keinen nachhaltigen Beitrag zur Patienten- und Produktsicherheit liefert und somit mindestens insuffizient, wenn nicht gar gänzlich überflüssig ist.

Wenn man schon auf Enterobakterien untersucht, sollte man gezielt untersuchen. Hier ist die Frage zu stellen, wie so die aus dem Säuglingsnahrungsbereich längst bekannte Problematik von *Chronobacter* (*Enterobacter*) *sakazakii* in den einschlägigen Kreisen und Kommissionen nicht diskutiert wird. Immerhin haben die FDA und die Europäische Lebensmittelbehörde (EFSA) diesen Keim als „Emerging Pathogen“ eingestuft (FARMER et al. 1980, FRIEDEMANN 2008, IVERSEN et al. 2007).

Daneben zeigen Gespräche im Kollegenkreis, dass man/frau sich in der Regel nicht an eine Sicherheitsbewertung der isolierten Keime, wie sie das Arzneibuch fordert, heranwagt. Folglich wird dazu auch wenig Hilfreiches und Praxisnahes publiziert. Andere Wissensgebiete wie z. B. die Lebensmittelmikrobiologie sind dort viel weiter (s. z. B. die vielfältigen Aktivitäten durch das Bundesinstitut für Risikobewertung, BfR).

Wieso sollten wir nicht in Zeiten von Finanzkrise, sinkender Margen und dem Druck der sog. Globalisierung die Sinnhaftigkeit von einzelnen Parametern hinterfragen und notfalls korrigierend eingreifen, ohne das bisherige hohe Arzneimittelsicherheits-Level zu verlassen? Dazu bedarf es angesichts des langwierigen Abstimmungsprozesses innerhalb der nationalen, europäischen und ICH-Gremien sicher eines langen Atems. Aber wert wäre es diese ungewohnte Form von CAPA schon. Darum auf zu neuen Ufern: „navigare necesse est“ – Seefahrt tut not!

**Literaturhinweise:**

www.bfr.bund.de

Beckmann G, Köszegi D et al. (1996): Zum mikrobiellen Status von Kräutern und Gewürzen. *Fleischwirtschaft* 76, 240-243

Beckmann G, Kroth E, Steinhoff B (2002): Arzneipflanzen als nachwachsende Rohstoffe (Tagungsbericht). *Pharm. Ind.* 64, 595-597

Beckmann G et al. (2003): An Investigation into the Microflora of Medicinal Plants during Growth and Harvesting – the Plant-associated Microflora of Melissa, Valerian and Parsley include Enterobacteria. *Pharmeuropa* 15 (2), 291-298

Beckmann G (2010): Risikobewertungen von Mikroorganismen. Eine besondere Herausforderung für den pharmazeutischen Mikrobiologen. *Pharm. Ind.* 72, 332-336

Beckmann et al. (2006): Plädoyer für den Wiedereinzug der Verhältnismäßigkeit in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle. *Swiss Pharma* 4b, 373-375

Bodinet C (2009): Harmonisierte Methoden – Herausforderung bei der Prüfung von Phytopharmaka. *Proc. Pharma-Mikrobiologie-Konferenz*, 6./7.10.2009, Berlin

Brenner DJ, Müller HE, Steigerwalt AG, Whitney AM, O'Hara CM, Kämpfer P (1998): Two new *Rahnella* genomospecies that cannot be phenotypically differentiated from *Rahnella aquatilis*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 48, 141-149

Calvo J, Calvente V, de Orellano ME, Benuzzi D, Sanz de Tosetti MI (2007): Biological control of postharvest spoilage caused by *Penicillium expansum* and *Botrytis cinerea* in apple by using the bacterium *Rahnella aquatilis*. *Int. J. Food Microbiol.* 13(3), 251-257

Carinder JE, Chua JD, Corales RB, Taege AJ, Procop GW (2001): *Rahnella aquatilis* bacteremia in a patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Scand. J. Infect. Dis.* 33(6), 471-473

Chang CL, Jeong J, Shin JH, Lee EY, Son HC (1999): *Rahnella aquatilis* sepsis in an immunocompetent adult. *J. Clin. Microbiol.* 37(12), 4161-4162

Cobo Molinos A, Abriouel H, Ben Omar N, López RL, Gálvez A (2009): Microbial diversity changes in soybean sprouts treated with enterocin AS-48. *Food Microbiol.* 26(8), 922-6

Farmer JJ, Asbury MA, Hickman FW, Brenner DJ (1980): *Enterobacter sakazakii* new species of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. *Internat. J. Systematic Bacteriol.* 30, 569-584

Filteau M, Lagacé L, LaPointe G, Roy D. (2010): Seasonal and regional diversity of maple sap microbiota revealed using community PCR fingerprinting and 16S rRNA gene clone libraries. *Syst. Appl. Microbiol.* 33(3), 165-73  
Friedemann M (2008):

Gesundheitliches Gefährdungspotenzial von *Enterobacter sakazakii* (*Cronobacter* spp.nov.) in Säuglingsnahrung. *Bundesgesundheitsbl.*

Gesundheitsforsch. Gesundheits-sch. 51, 664-674

Funke G, Rosner H (1995):  
Rahnella aquatilis bacteremia in an HIV-infected intravenous drug abuser. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 22(3), 293-296.

Geiges O, Stählin B, Baumann B (1990):  
The microbiological evaluation of prepared salad vegetables and sprouts. *Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg.* 81, 264-271

Harrell LJ, Cameron ML, O'Hara CM (1989):  
Rahnella aquatilis, an unusual gram-negative rod isolated from the bronchial washing of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 27, 1671-1672.

Iimura K, Hosono A (1996):  
Biochemical characteristics of Enterobacter agglomerans and related strains found in buckwheat seeds. *J. Food Microbiol.* 30, 243-253

Iversen C, Lehner A, Mullane N, et al. (2007):  
The taxonomy of Enterobacter sakazakii: proposal of a new genus Cronobacter gen.nov. and descriptions of Cronobacter sakazakii comb.nov. Cronobacter sakazakii subsp. sakazakii, comb. nov., Cronobacter sakazakii subsp. malonaticus subsp.nov., Cronobacter turicensis sp.nov., Cronobacter muytjensii sp.nov., Cronobacter dublinensis sp. nov. and Cronobacter genomospecies 1. *BMC Evol. Biol.* 7., 64-68

Kämpfer P (2005), in:  
Brenner DJ, Krieg NR, Garrity: *Bergey's manual of systematic bacteriology.* 2. Ausgabe. Vol. 2, Part B. The Gammaproteobacteria. Genus XXXI. Rahnella. S. 759-763  
Springer Verlag New York

Kumar KV, Srivastava S, Singh N, Behl HM. *J Hazard Mater* (2009):  
Role of metal resistant plant growth promoting bacteria in ameliorating fly ash to the growth of Brassica juncea. *J. Hazard Mater.* 170(1), 51-57

Tallgren AH, Airaksinen U, von Weissenberg R, Ojamo H, Kuusisto J, Leisola M (1999):  
Exopolysaccharide-producing bacteria from sugar beets. *Appl. Environ. Microbiol.* 65(2), 862-864.

Thiede S, Beckmann G (2004):  
Vorkommen und Bedeutung von Enterobacteriaceae auf Arzneipflanzen. 1. Mitteilung: Literaturübersicht. *Z. Arzn. Gew. Pfl.* 9, 63-71

Thiede S, Beckmann G (2004):  
Vorkommen und Bedeutung von Enterobacteriaceae auf Arzneipflanzen. 2. Mitteilung: Eigene Untersuchungen. *Z. Arzn. Gew. Pfl.* 9, 130-140

Schmücker R, Lenzer E (2008):  
International harmonisierte Vorschriften zu mikrobiologischen Prüfungen nicht steriler Produkte. Teil 2: Praktische Erfahrungen zu quantitativen Prüfungen spezifizierter Mikroorganismen und Anmerkungen zur mikrobiologischen Qualität bei pflanzlichen Fertigarzneimitteln. *Pharm. Ind.* 70, 883-886

Schmücker R, Lenzer E (2010):  
Die neuen europäischen Anforderungen an die mikrobiologische Qualität pflanzlicher Arzneimittel zur oralen

Anwendung. *Pharm. Ind.* 72, 324-330

Sutton S (2006):  
How to determine if an organism is „objectionable“. *Pharmac. Microb. Forum Newsletter* 12, 2-9

Tschäpe H, Reissbrodt R, Prager R (2009):  
Enterobacteriaceae, Vibrionaceae, Aeromonadaceae. In: Neumeister B, Geis HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg.): *Mikrobiologische Diagnostik.* Thieme Verlag, Stuttgart-New York

Korrespondenzadresse:  
Dr. Gero Beckmann, c/o  
Institut Romeis Bad Kissingen GmbH  
Schlimpfoher Str. 21  
97723 Oberthulba  
E-mail:  
g.beckmann@institutromeis.de  
Tel. 09736-7516-20, Fax -29

# Maximaler Reingewinn

## Reinraum-Textilservice vom Marktführer

[www.micronclean.de](http://www.micronclean.de)

Profitieren Sie von unseren Erfahrungen rund um Reinraum-Textilien! **Ihre Vorteile:** maßgeschneiderte Kleidungskonzepte, exakte und transparente Kostenplanung im Mietservice, absolute Sicherheit durch eine lückenlose Dokumentation, umfassende Prüfsysteme und mehrere Wäschereibetriebe.



Micronclean Deutschland  
Beratungs-Hotline: +49 7121 31 21-57

Eine Marke der  
Initial Textil Service  
GmbH & Co. KG



## 2<sup>nd</sup> APV Experts' Workshop on hot melt extrusion and its use in the manufacturing of pharmaceutical dosage forms

Dr. Klaus Knop, Heinrich-Heine-Universität, D-Düsseldorf

The 2<sup>nd</sup> APV Experts' Workshop on hot melt extrusion and its use in the manufacturing of pharmaceutical dosage forms took place during two days in December 2009 at the BASF AG in Ludwigshafen/Germany. More than 80 participants from Germany, other European and overseas countries met under the chairmanship of Prof. Peter Kleinebudde (Heinrich-Heine-University Düsseldorf) and Dr. Iris Ziegler (Nycomed GmbH, Germany) to discuss opportunities, trends, challenges, problems, and specific applications of hot melt extrusion processes.



The participants came from the fields of pharmaceutical and food technology as well as from the engineering and machine manufacturing side.

The meeting started with presentations of distinguished experts as there are e. g. Prof. J. W. McGinity, Prof. M. A. Repka, Prof. P. Kleinebudde and Dr. K. Kolter. They gave lectures concerning different aspects of hot melt extrusion. Every lecture was followed by a discussion. Aspects of process equipment and processing conditions were discussed as well as the function of excipients in the hot melt extrusion process. Other lectures reviewed the properties of hot melt extrudates, their physical-chemical characterisation, the modelling of the extrusion process and scale-up problems. Solid lipid extrusion was mentioned as a special case of extrusion.



The time during the coffee and lunch breaks was intended for personal discussion with the experts or other participants. This kind of networking was intensively used.



The scientific program for the first day ended with an impressive factory tour by bus through the illuminated BASF plant. All participants met in the evening at the networking dinner in the ballroom of the BASF Gesellschaftshaus, another chance for intensive conversation.

The second day was split in two parts, practical demonstrations in the laboratory and talks in the lecture hall. The extrusion process was demonstrated on different extruders with various pharmaceutical polymers in the laboratory. The companies Brabender GmbH & Co. KG, Coperion GmbH, Gabler GmbH & Co. KG, Leistritz Extrusionstechnik GmbH and Thermo Fisher Scientific Inc. performed extrudates on their equipment with various formulations. The participants - separated in smaller groups - could watch the

extrusion process close to the machine and could ask questions to the experts and operators. It was an excellent opportunity to compare the different types and variations of the extruders under operating conditions.



The lectures on the second day were given by Prof. J. P. Remon, Prof. R. Bodmeier and Prof. H. P. Schuchmann. Topics were injection molding, biodegradable implants and hot melt extrusion in the food industry. The lecture session finished with case studies from the pharmaceutical industry concerning improved bioavailability of extrudates, NIR analysis of hot melt extrusion and particle design of solid solutions. As on the first day practical demonstrations and lectures were separated by coffee and lunch break with the possibility of further discussions.

After a short final podium discussion chairmen and participants agreed upon looking forward to the 3<sup>rd</sup> APV Experts' Workshop on hot melt extrusion.

# Aktuelle Entwicklungen in der Proteinanalytik

Prof. Dr. Hermann Wätzig, Technische Universität Braunschweig, D-Braunschweig

Vom 6. bis zum 7. Mai 2010 veranstaltete die APV einen Intensivworkshop zum Thema Proteinanalytik. Dr. Donald Dill ist es als Seminarleiter gelungen, zu dieser Veranstaltung erstklassige Referenten aus der Praxis einzuladen. In allen Fällen gingen die Vorträge weit über das bisher in der wissenschaftlichen Literatur dargestellte Wissen hinaus. Thematisiert wurden unter anderem:

- HPLC incl. Größenausschlusschromatographie (SEC), Dr. Andreas Körner (Abbott Production GmbH)
- Kapillarelektrophorese (CE) incl. CGE, Dr. Marc Hassel (Novartis AG), Dr. Christian Hunzinger (Merck Serono)

- 2-dimensionale Gelelektrophorese (2-DE), Dr. Andreas Körner
- Dynamische Lichtstreuung, Dr. Roland Schmidt (Abbott GmbH & Co. KG)
- Potency Assays (zellbasiert, incl. ADCC und CDC), Dr. Klaus Vosbeck (Bureco AG)
- Massenspektrometrie (MS), Dr. Christian Hunzinger, Dr. Lejon Martens, (A&M StabTest GmbH), Prof. Dr. Manfred Wozny (MassMap GmbH & Co. KG)

Pars pro toto einige Highlights: Dr. R. Schmidt beschrieb die physikochemischen Grundlagen der dynamischen Lichtstreuung, er ordnete die Technik im Vergleich zu Alternativen (SEC, AUZ

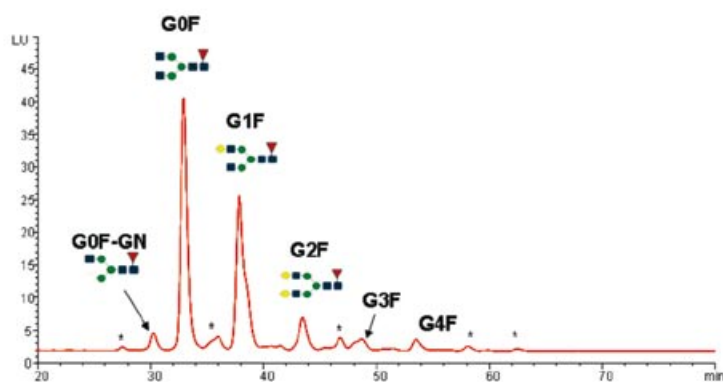
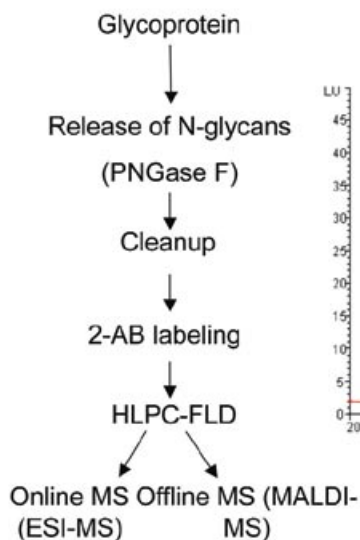
u. a.) ein und gab wichtige Hinweise zur Methodenentwicklung und zur Validierung. Dr. M. Hassel und Dr. Chr. Hunzinger beschrieben unabhängig voneinander, wie mittels Kapillarelektrophorese sehr gute Proteintrennungen zuverlässig und mit hoher Präzision (RSD% < 1 % für relative Peakflächen) erreicht werden können. Prof. Dr. M. Wozny zeigte eindrucksvoll, wie Massenspektren in der Routineanalytik automatisiert ausgewertet werden können.

## Product Characterization – Glycans

### *N-Glycan mapping*



Example: Monoclonal Antibody



# 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.

Am 11. März 2010 fand in München das dritte Symposium der Reihe Markterfolg durch Spitzentechnologie statt, das die Technische Universität München (TUM) und die Unternehmensberatung Management Engineers (ME) jährlich veranstalten. In diesem Jahr ging es um die Entwicklung der Biotechnologie im 21. Jahrhundert und hier insbesondere um die Beantwortung der Frage: Quo vadis, Biotechnologie? Im Rahmen des Symposiums wurde erneut der von der Unternehmensberatung gestiftete Management Engineers Presidential Award of Science & Engineering an eine Doktorandin der TUM verliehen.

Die Unternehmen der Chemie- und Life-Science-Industrie sehen in der Biotechnologie ein höchst attraktives

Innovationsfeld. Aber wie können die enormen Potentiale der Weißen (industriellen) Biotechnologie endlich stärker kommerzialisiert werden? Wie kann das negative öffentliche Bild der Grünen (Pflanzen-)Biotechnologie korrigiert werden? Und wie lassen sich die permanent steigenden Entwicklungskosten der Roten (medizinischen) Biotechnologie künftig besser beherrschen? Wie können die exzellente universitäre biotechnologische Forschung und Entwicklung effizienter und vor allem effektiver genutzt werden? Diese Fragen standen im Mittelpunkt der Konferenz, die wie in den Vorjahren von dem neuen Aufsichtsratsvorsitzenden der Deutschen Bahn, Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Utz-Hellmuth Felcht (Partner bei One Equity Partners) moderiert wurde. Zur Beantwortung der Fragen trugen neben Prof. Dr. Christian Wandrey (vormaliger Leiter des Instituts für Biotechnologie am Forschungszentrum Jülich) Referenten aus allen drei Industriesegmenten bei: Dr. Stefan Marcinowski (Mitglied des Vorstandes bei BASF), Dr. Günter Wich (Director Biotechnology Corporate R&D bei Wacker Chemie), und Dr. Oliver Pein (Senior Manager Competitive Intelligence Biopharmaceuticals bei Boehringer Ingelheim). Helmut Lodzik (Partner bei ME) gab eine Einführung zu dem Thema. Einig waren sich die Referenten in der Einschätzung, dass die Biotechnologie eine Schlüsseltechnologie bei der Entstehung von Innovationen darstellt. Während die Rote Biotechnologie hier bereits sehr gut etabliert ist und die Forschungspipelines der pharmazeutischen Unternehmen bereits zu 40-50 % mit therapeutischen Molekülen biotechnologischer Herkunft gefüllt sind, ist das enorme Wertschöpfungspotential der Weißen Biotechnologie nach Expertenmeinung nur zu ca. 5 % realisiert. Die Grüne Biotechnologie kämpft mit ganz anderen Problemen, wie am aktuellen Beispiel der gentechnologisch veränderten Kartoffel Amflora klar wird. Während gentechnologisch veränderte Organismen (GVO

bzw. engl. GMO) in den USA eine breite Akzeptanz finden, werden sie in Deutschland kaum vom Verbraucher akzeptiert und von verschiedenen Interessengruppen sogar aufs schärfste abgelehnt und bekämpft. Die Ursachen hierfür sind sicherlich in einer fehlerhaften Kommunikationsstrategie bei der Einführung der Technologie zu sehen, wie Prof. Felcht argumentierte. Felcht warnte außerdem davor, diese Fehler bei der Einführung der jüngsten Disziplin, der synthetischen Biologie, zu wiederholen.



**Prof. Felcht, One Equity Partners:** „Wir dürfen uns keine Fehler in der Kommunikation bei der Einführung der synthetischen Biotechnologie erlauben!“

## Begrüßung durch die Veranstalter TUM und ME

In seiner Begrüßungsrede wies der Vizepräsident der TUM, Prof. Dr. Thomas Hofmann, darauf hin, dass das diesjährige Thema für die TUM brandaktuell ist: Zurzeit wird ein neuer Master-Studiengang für Industrielle Biotechnologie aufgebaut. Dieses innovative Ausbildungskonzept baut auf ingenieur- oder naturwissenschaftlichen Bachelor-Studiengängen auf. Um dem interdisziplinären Charakter Rechnung zu tragen, werden drei Fakultäten eingebunden: das Maschinenwesen, die Chemie und das Wissenschaftszentrum Weihenstephan. Es wurden drei Extraordinariate eingerichtet, davon eine Stiftungsprofessur

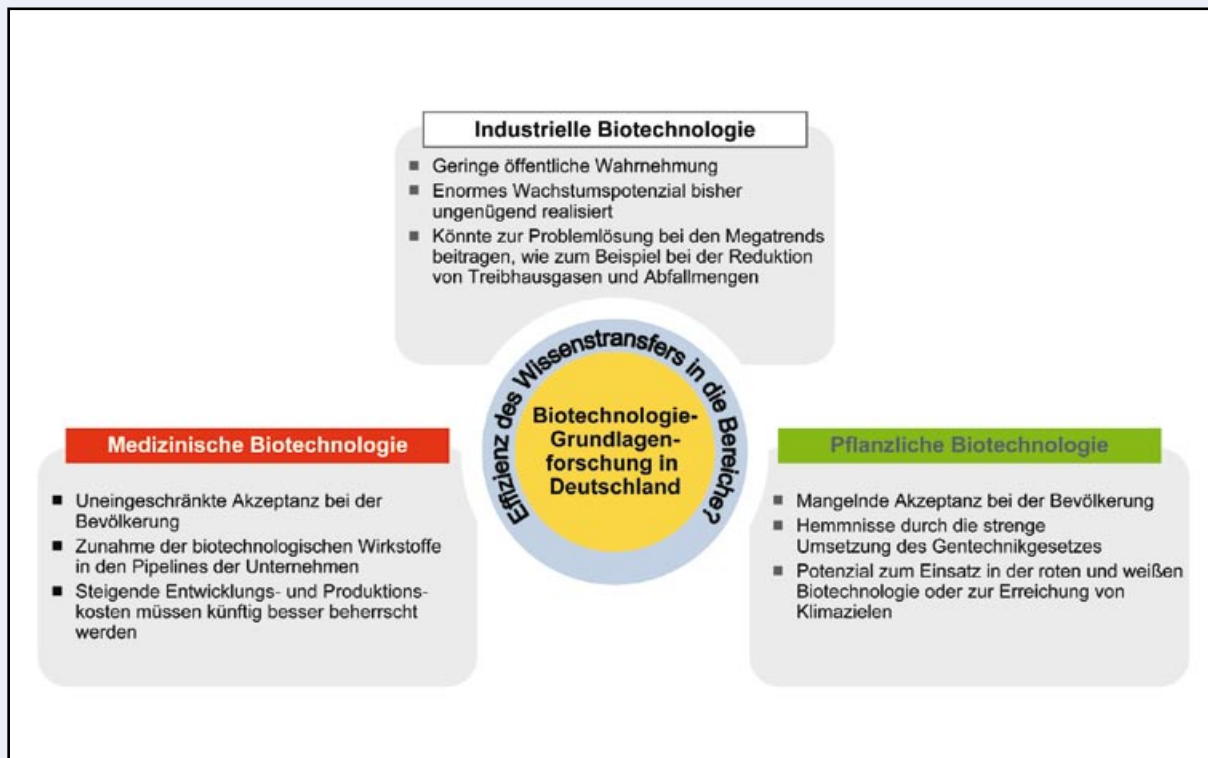


Abb. 1: Die Trends in den drei Industriesegmenten der Biotechnologie sind sehr heterogen, es gibt aber auch einige wichtige Themen, die alle drei Bereiche betreffen, wie zum Beispiel den Technologietransfer.

der Firma Süd-Chemie, der Prof. Hofmann an dieser Stelle ausdrücklich dankte. Finanziert wird das neue Lehr- und Forschungszentrum unter Einsatz von Investitionsmitteln des „Konjunkturprogramms II“, BMBF-Mitteln aus dem Programm „BioIndustrie 2021“ und von der bayerischen Wirtschaft. Dr. Hanno Brandes, Mitglied der Geschäftsführung bei ME, stellte die Bedeutung der Biotechnologie für die Menschheit dar. Seit Jahrtausenden wenden wir die biotechnologische Prozesse zur Gewinnung von Produkten an, so wurde zum Beispiel auch Honig zu Met und Gerste zu Bier vergoren und – bedenkt man – „Wo wäre die Menschheit ohne Alkohol?“. Er charakterisierte die drei Farben mit folgendem Merksatz „Rot wird angewandt, grün wird gern verkannt und weiß teils unbekannt.“

#### Die Biotechnologie im 21. Jahrhundert – Helmut Lodzik

Helmut Lodzik ging zunächst auf Farbenlehre der Biotechnologie ein. Neben den drei Farben Weiß, Rot und Grün, die im Fokus des Symposiums standen, sind auch noch weitere Far-

ben für die Anwendung der Biotechnologie geläufig: Grau in der Abfallwirtschaft, Braun im Bereich der Umwelt, Blau für Produkte aus dem Meer und Gelb für die Herstellung von Lebensmitteln und Grundstoffen. Insgesamt kann man feststellen, dass die deutsche Grundlagenforschung bezüglich Umsetzung und Akzeptanz an zweiter Position hinter den USA steht kann. Aber beim Technologietransfer in die einzelnen Industriesegmente bestehen teilweise enorme Hürden (Abb. 1). Auch die Effizienz lässt häufig zu wünschen übrig und die Grüne Biotechnologie hat zudem mit enormen Akzeptanzproblemen in der Bevölkerung zu kämpfen.

Um den Einfluss der Biotechnologie auf den Markterfolg von Unternehmen in den jeweiligen Industriesegmenten beurteilen zu können, haben ME jeweils einen Business Case für die Weiße, Rote und Grüne Biotechnologie entwickelt. In allen drei Industriesegmenten kann die Biotechnologie zu einer nachhaltigen Ergebnisverbesserung und Steigerung des Unternehmenswertes beitragen. Allerdings sind

die Effekte und Werttreiber in jedem Industriesegment unterschiedlich: Die Weiße Biotechnologie kann ein Unternehmen zum Teil unabhängig von fossilen Rohstoffen und deren Preisanstieg machen. Der Einsatz der Roten Biotechnologie führt – vor allem bei generischem Markteintritt – zu einem schnelleren Auffüllen der Innovationspipeline sowie zu einer verbesserten Preisqualität bereits vermarkteter Produkte. Der Einsatz der Grünen Biotechnologie kann einen erhöhten Produktausstoß und Umsatz sowie ein verbessertes Ergebnis bewirken.

Um diese Ergebnisverbesserung und Unternehmenswertsteigerung realisieren zu können, müssen die Unternehmen frühzeitig in die Biotechnologie investieren und die notwendige Ausdauer beweisen, denn die Effekte sind erst mittel- bzw. langfristig finanziell messbar.

**Technologietransfer in der Biotechnologie – Prof. Dr. Christian Wandrey**  
Prof. Wandrey hat über Jahrzehnte erfolgreichen Technologietransfer betrieben und war unter anderem Mit-

gründer von vier Unternehmen. Prof. Wandrey stellte den Technologietransfer als Zyklus dar, bei dem aus Geld Wissen (Invention, Forschung die z. B. zu Patenten führt) und anschließend aus Wissen wieder Geld gemacht wird (Innovation, wirtschaftlich erfolgreiche Produktion). Allgemein stellt die Biotechnologie die integrierte Anwendung von Mikrobiologie, Biochemie und Verfahrenstechnik dar, bei deren Technologietransfer auf einige Besonderheiten geachtet werden muss, welche aus folgenden Aspekten bestehen: interdisziplinäres Feld, meist klein- bis mittelskalige Produktion, eher Know-how- als Rohstoffkostenbestimmt, geeignet für kleine, mittlere und große Firmen, lange Entwicklungszeiten, chancen-/risikoreich.



Prof. Wandrey, Forschungszentrum Jülich.

Prof. Wandrey stellte dabei Beispiele aus dem Hardware-, Software- und „Bioware“-Bereich vor. Hardware bedeutet hier zum Beispiel Bioreaktoren. Als Software-Beispiel wurden genetische Algorithmen zur Optimierung von Vielparametersystemen (wie z. B. Nährmedien) genannt, während beispielsweise Aminosäuren und Enzyme zum „Bioware“-Bereich gezählt werden können.

Hier wurden Beispiele aus der Weißen Biotechnologie (L-Lysin) und der Roten Biotechnologie (L-Methionin, L-tert. Leucin) besprochen. Auch ein Beispiel aus der Umweltbiotechnolo-

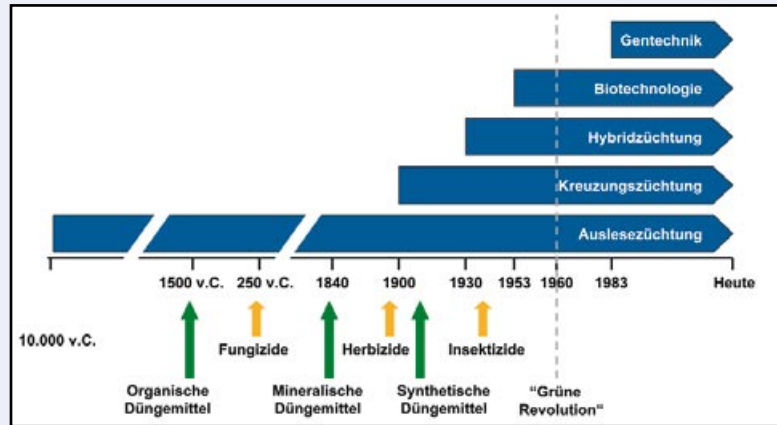


Abb. 2: Methoden und Technologien in der Landwirtschaft. Ab den 1960iger Jahren führte die „Grüne Revolution“ zu einer signifikanten jährlichen Ertragssteigerung.

gie (Graue Biotechnologie) wurde vorgestellt: es wurde ein Hochleistungsverfahren zur anaeroben Abwasserreinigung entwickelt.

Prof. Wandrey leitete anhand dieser verschiedenen Beispiele und der jahrzehntelangen Erfahrung einige verallgemeinerungsfähige Lehren für den Technologietransfer und für Firmengründungen im Bereich der Biotechnologie ab.

**Grüne Biotechnologie: Innovationen für eine nachhaltige Landwirtschaft – Dr. Stefan Marcinowski**

Dr. Marcinowski vertrat das Industrie-segment der Grünen Biotechnologie und konnte mit einer vielversprechenden Erfolgsmeldung aufwarten: der Zulassung der gentechnologisch veränderten Kartoffel Amflora durch die EU-Kommission, nach 13 Jahren.

Wie Dr. Marcinowski ausführte, nutzen Landwirte verschiedene Methoden und innovative Technologien, um die Lücke zwischen Nachfrage und Angebot zu schließen. Besonders seit den 1960iger Jahren war es nur durch den gezielten Einsatz von Mineraldünger, Pflanzenschutzmitteln und verschiedenen Züchtungstechnologien möglich, die Ernährung der wachsenden Weltbevölkerung sicherzustellen (Abb. 2). Dank dieser "Grünen Revolution" konnten mindestens eine Milliarde Menschen aus dem Hunger geführt werden. Dennoch müssen weiterhin schätzungsweise eine Milliarde Menschen hungern und die Weltbevölkerung wird laut Schätzungen der UN bis zum Jahr 2050 auf neun Milliarden

Menschen anwachsen. Zu deren Ernährung ist eine zweite Grüne Revolution notwendig.

Gentechnisch veränderte Pflanzen geben Landwirten die Chance, höhere Ernteerträge auf einer bestenfalls gleichbleibenden Ackerfläche zu erzielen. Sie können so in Zukunft einen wesentlichen Beitrag leisten, um die Lücke zwischen Angebot und Nachfrage von Erntegut für Ernährung, nachwachsenden Rohstoffen und Bioenergie zu schließen.

Fortsetzung in der nächsten Ausgabe.

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

# GMP für Einsteiger in der Qualitätskontrolle (20.-21.04.2010 in Koblenz)

Einsteiger in der Qualitätskontrolle pharmazeutischer Unternehmen haben oft aufgrund ihrer Ausbildung breite Kenntnisse der anzuwendenden analytischen Methoden, sind jedoch mit den Anforderungen von GMP wenig vertraut.

Das Seminar unter Leitung von Frank Gierich (Schwabe Extracta GmbH & Co. KG) und Rouven Josl (Dr. Seeger GmbH) ermöglichte es den Teilnehmern genau diese Lücke zu schließen.

Dabei begeisterte die Teilnehmer vor allem der immer wieder eng mit Beispielen verknüpfte Praxisbezug. Ohne Voraussetzung breiter Vorkenntnisse wurden Grundbegriffe wie auch gesetzliche Anforderungen des Leitfadens der Guten Herstellungspraxis erklärt und eng mit praktischen Umsetzungsbeispielen verknüpft.

Anforderungen an eine GMP-gerechte Probennahme sowie die GMP-gerech-

te Vorgehensweise bei der Durchführung von analytischen Prüfungen und deren Dokumentation waren dabei ebenso Thema wie die fachgerechte Auswahl und Handhabung der Prüfmittel.

Rouven Josl erläuterte die notwendigen Schritte einer sachgemäßen Qualifizierung und Validierung im analytischen Bereich.

Ein gemeinsames Abendessen rundete den ersten Seminartag ab und ermunterte die Teilnehmer und Referenten zum gemeinsamen Erfahrungsaustausch in angenehmer Atmosphäre.

## Seminarbewertungen unserer Teilnehmer:

„Das Seminar fand ich ganz toll, da es sehr interessant und lehrreich war, sehr gute Vorträge mit Diskussionsrunden und reichlich Information gehalten wurden und ich nun vieles in meinem Betrieb anwenden und ver-

bessern kann.“

Jaqueline Stephan (Birken GmbH, D-Niefern-Öschelbronn)

„Durch die gute Auswahl der Referenten aus der Praxis konnten wir viel für unsere praktische Arbeit mitnehmen. Die vielen Beispiele aus der täglichen Arbeit haben uns inspiriert. Durch die übersichtliche Gruppengröße konnten sich alle Teilnehmer mit einbringen und es konnte unkompliziert auf alle Fragen eine Antwort gefunden werden. Das Seminar ist nicht nur für Einsteiger in der Qualitätskontrolle geeignet, sondern auch für langjährige Mitarbeiter für die das Arbeiten im Labor zur Routine geworden ist.“

Melanie Bootz, Bernd Schmidt, Anne Harbich (STADA Arzneimittel AG, D-Bad Vilbel).

KK

Reihe – Der Pharmazeutische Betrieb

## Lexikon der Pharma-Technologie

Die einzigartige Begriffs-Sammlung aus der Arzneimittelproduktion und dessen Umfeld

Das Lexikon fasst in einzigartiger Weise verfahrenstechnische, das Qualitätsmanagement betreffende sowie rechtliche Begriffe im gesamten Bereich der Arzneimittelproduktion zusammen. Es ermöglicht damit einen schnellen, ersten Zugriff auf alle praxisrelevanten Themen, wobei Fachbegriffe sowie komplexe Sachverhalte authentisch und

verständlich erklärt und teilweise graphisch dargestellt werden. Weiterführende Literatur ist ebenso angegeben, wie Quellen im Original zitiert werden. Als an der täglichen Praxis orientiertes Nachschlagewerk dient das Lexikon im technischen Themenbereich insbesondere der Behandlung von Fragen, die im Zusammenhang mit Werkstoffen, mit Prü-

fungen, Eigenschaften von Materialien, mit Versagensformen und -ursachen bei Pharmaanlagen stehen. Es soll auch zum besseren Verständnis technischer Literatur auf diesem Gebiet beitragen sowie Einblicke z. B. in die Anlagen- und Behälterherstellung, in die Montage und in die Abnahmeprüfungen vermitteln.

ISBN 978-3-87193-325-7  
• € 138,00  
• 1. Auflage 2007  
• 17 x 24 cm, 528 Seiten, gebunden

### Zielgruppen

- Pharmazeutische und Zulieferindustrie
- Auftragshersteller
- Anlagenbau
- Planungs- und Beratungsunternehmen
- Universitäten und Fachhochschulen
- Behörden

### Bestellung:

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

ECV · Editio Cantor Verlag

ecv



# Infos aus der Hochschule

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

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

### **CpG-free plasmid DNA prevents deterioration of pulmonary function in mice**

Eur. J. Pharm. Biopharm. 74 (2010) 427-434

Eugenia Lesina, Petra Dames, Andreas Flemmer, Kerstin Hajek, Thomas Kirchner, Iris Bittmann, Carsten Rudolph

Nonviral gene vectors have been shown to be therapeutically effective in various animal models of lung diseases. Although an acute unmethylated CG dinucleotide (CpG)-mediated inflammatory response has been previously observed for first-generation plasmids, its effect on pulmonary function has not been investigated to date. Here, data on lung functional parameters together with histopathology, cellular and inflammatory events in response to pulmonary administration of DNA-containing particles are presented. It is shown that aerosol delivery of polyethylenimine gene vectors containing a first-generation CpG-rich plasmid induced an inflammatory response. In contrast, aerosol application of CpG-free plasmid DNA prevented immune response and impairment of pulmonary function. Therefore, it is suggested to use CpG-free pDNA for gene delivery to avoid alteration of pulmonary function in future.

### **Evaluation of various PAMPA models to identify the most discriminating method for the prediction of BBB permeability**

Eur. J. Pharm. Biopharm. 74 (2010) 495-502

Jurgen Mensch, Anouche Melis, Claire Mackie, Geert Verreck, Marcus E. Brewster, Patrick Augustijns  
The Parallel Artificial Membrane Per-

meability Assay allows the useful predictions of passive oral absorption and to evaluate passive blood-brain barrier permeability. This paper compares the permeability of 19 structurally diverse, commercially available drugs assessed in four different PAMPA models in order to find the most discriminating method for the prediction of BBB permeability. Two models, the PAMPA-BBB model and the PAMPA-BLM (black lipid membrane) model accurately identified compounds which pass the BBB and those which poorly penetrate the BBB. The two models were applied to a set of 14 structurally diverse drug candidates with known log (brain/blood concentration) values and BBB classifications were established. PAMPA-BLM resulted in three false positive identifications, while PAMPA-BBB misclassified only one compound. Performing a Caco-2 assay the false positive result that occurred in both models was shown to be related to an increased efflux ratio. Both models can be used to predict BBB permeability of compounds in combination with a Caco-2 assay that provides efflux data.

### **Preparation of sustained release matrix pellets by melt agglomeration in the fluidized bed: Influence of formulation variables and modelling of agglomerate growth**

Eur. J. Pharm. Biopharm. 74 (2010) 503-512

Anette Pauli-Bruns, Klaus Knop, Bernhard C. Lippold

The one-step preparation of sustained release matrix pellets, using a melting procedure in a fluidized bed apparatus, was tested in a 23 full factorial design of experiments, using micro-

crystalline wax as lipophilic binder, theophylline as model drug and talc as additional matrix forming agent. The three influence parameters were (A) size of binder particles, (B) fraction of theophylline in solid particles and (C) fraction of microcrystalline wax in formulation. The response variables were agglomerate size and size distribution, dissolution time, agglomerate crush resistance, sphericity, yield and porosity. The size of agglomerates is proportional to the size of the binder particles. Additionally, the agglomerate size is influenced by the volume of the solid particles in relation to the binder particles. Dissolution times vary in a very wide range. The change of binder particle size does not lead to a structural change of the matrix. Agglomerate crush resistance is low due to the hollow core of the pellets. However, it is significantly increased if the volume fraction of microcrystalline wax in the matrix is high. A theoretical model has been established to quantitatively explain agglomerate growth and very good accordance of the full particle size distributions between predicted and actual values could be shown.

### **Lubrication in tablet formulations**

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 1-15

Jennifer Wang, Hong Wen, Divyakant Desai

Theoretical aspects and practical considerations of lubrication in tablet compression are reviewed in this paper. Properties of the materials that are often used as lubricants in tablet dosage form are summarized. The manufacturing process factors that may affect tablet lubrication are discussed. As important as the lubricants in tablet for-

mulations are, their presence can cause some changes to the tablet physical and chemical properties. Furthermore, a detailed review is provided on the methodologies used to characterize lubrication process during tablet compression with relevant process analytical technologies. Finally, the Quality-by-Design considerations for tablet formulation and process development in terms of lubrication are discussed.

**A critical evaluation of self-interaction chromatography as a predictive tool for the assessment of protein-protein interactions in protein formulation development: A case study of a therapeutic monoclonal anti-body**  
Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 16-25

Virginie Le Brun, Wolfgang Friess, Stefan Bassarab, Silke Mühlau, Patrick Garidel

The aim of this study was to establish and evaluate a screening method for the physical characterization of protein-protein interactions of therapeutic proteins based on the determination of the osmotic second virial coefficient (B22). B22 of an IgG1 was measured by self-interaction chromatography and was compared to data obtained from static light scattering. As assessed by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), the protein coupling to chromatography particles had no relevant influence on the three-dimensional native structure of the IgG1. Significant positive B22 values were observed for the following conditions: (i) acidic pH conditions, (ii) low buffer concentrations, (iii) low salt concentrations and (iv) high amino acid concentrations. B22 was compared to IgG1 stability data. The most promising buffer candidate according to B22, showed better physical stability compared to the other tested formulations. Thus, measuring protein-protein interactions is a promising screening tool for physical characterization of protein formulations.

**A comparative study of chitosan and chitosan/cyclodextrin nanoparticles as potential carriers for the oral delivery of small peptides**

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 26-32

Adriana Trapani, Angela Lopodota, Massimo Franco, Nicola Cioffi, Eliana Ieva, Marcos Garcia-Fuentes, Maria José Alonso

The aim of this study was to characterize new nanoparticles (NPs) containing chitosan (CS), or CS/cyclodextrin (CDs) ( $\alpha$ -CD or sulphobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin (SBE7m- $\beta$ -CD)), and evaluate their potential for the oral delivery of the peptide glutathione (GSH). CS/CD NPs showed particle sizes ranging from 200 to 500 nm. GSH was loaded more efficiently in CS/SBE7m- $\beta$ -CD NPs by forming a complex between the tripeptide and the CD and X-ray Photoelectron Spectroscopy analysis suggested that GSH is located in the core. In vitro release studies showed that NP release properties can be modulated by selecting an appropriate CD. All nanoparticles could induce permeabilization of the intestinal epithelia in a frog intestine model. However, CS/SBE7m- $\beta$ -CD NPs provided absorption-enhancing properties in all segments of the duodenum, whereas CS NPs effect was restricted to the first segment of the duodenum. Thus, CS/CD nanoparticles might represent an interesting technological platform for the oral administration of small peptides.

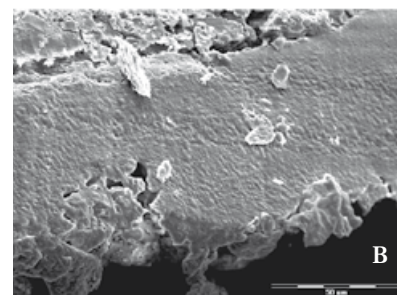
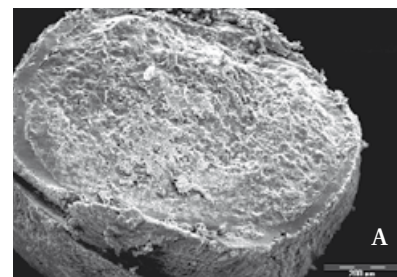
**Optimised process and formulation conditions for extended release dry polymer powder-coated pellets**

Eur. J. Pharm. Biopharm. 75 (2010) 63-70

Ildikó Terebesi, Roland Bodmeier

The objective of this study was to improve the film formation and permeability characteristics of extended release ethylcellulose coatings prepared by dry polymer powder coating for the release of two model drugs of varying solubility. Ethylcellulose (7 and 10 cp viscosity grades) and Eudragit® RS were used for dry powder coating of pellets in a fluidised bed ball coater. Pre-plasticised ethylcellulose powder was prepared. The film formation process, polymeric films and coated pellets were characterised by differential scanning calorimetry, dynamic mechanical analysis, scanning electron microscopy and dissolution testing. A dense, homogeneous film formation and extended drug release was achieved with ethylcellulose without the use of water. Successful extended release ethylcellulose coatings were also obtained by coating with pre-plasticised spray-dried ethylcellulose powders as an alternative to the separate application of pure ethylcellulose powder and

plasticiser. The permeability of the extended release coating could be controlled. In conclusion, dry polymer powder coating is an interesting technique to achieve extended release of drugs with varying solubility as an alternative to classical coatings obtained from organic polymer solution or aqueous polymer dispersions.



ESEM-pictures of ethylcellulose powder-coated pellets: (A) cross section, (B) magnification of the coat.



# 8<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology



# Istanbul

Turkey 19<sup>th</sup> to 22<sup>nd</sup> March 2012

**PBP**  
**WORLD MEETING**  
 8<sup>th</sup> World Meeting on  
 Pharmaceuticals, Biopharmaceutics  
 and Pharmaceutical Technology



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

# Galenus Privatstiftung

## Vergabe der Galenus Supports 2010

Mit dem Galenus Support in Höhe von 500,- EURO unterstützt die Galenus Privatstiftung in diesem Jahr folgende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler:

Dr. Ferdinand Brandl (Universität Regensburg)  
Dr. Miriam Breunig (Universität Regensburg)  
Dr. Eva Maria Collnot (Universität des Saarlandes)  
Dr. Nicole Daum (Helmholtz-Institut, Saarbrücken)  
Dr. Carsten Ehrhardt (Universität Dublin)  
Dr. Henning Gieseler (Universität Erlangen)  
Dr. Gunnar Glöckl (Universität Greifswald)  
Dr. Michael Hacker (Universität Leipzig)  
Dr. Andrea Hawe (Universität Leiden/Amsterdam)  
Dr. Andreas Henning (Johns-Hopkins-University, Baltimore, USA)  
Dr. Cornelia Keck (Freie Universität Berlin)  
Dr. Judith Kuntsche (Universität Halle/Wittenberg)  
Dr. Xiangli Liu (Universität Jena)  
Dr. Olivia Merkel (Universität Marburg)  
Dr. Jan Möschwitzer (Freie Universität Berlin)  
Dr. Cristina Müller (Paul-Zellweger-Institut, Villigen, Schweiz)  
Dr. Julia Myschik (Universität München)  
Dr. Valeska Reichel (Universität Heidelberg)  
Dr. Stephan Reichl (TU Braunschweig)  
Dr. Eva Roblegg (Universität Graz)  
Dr. Stephan Schmidt (Universität Leiden/Amsterdam)  
Jun.Prof. Dr. Mark Schneider (Universität des Saarlandes)  
Dr. Jörg Tessmar (Universität Regensburg)  
Dr. Markus Thommes (Universität Düsseldorf)  
Dr. Regina Westmeier (Universität Kiel)  
Dr. Maike Windbergs (Harvard University, Cambridge, USA)

Wien, am 19. April 2010

Für den Stiftungsvorstand

Dr. Cornelia Sonntag  
Dr. Peter Fitz



# STILMAS



## Thermokompression Destillationsanlage

■ Wirtschaftlichstes Verfahren zur Herstellung von WFI

■ Heißes und kaltes WFI entnehmbar

■ Kein Kühlwasser erforderlich

■ Weichwasser als Speisewasser ausreichend

■ Keine Druckbehälterabnahme

**PAC** GmbH



PAC PHARMA-ANLAGEN-CONSULT GmbH

Am Flachmoor 7  
90475 Nürnberg  
www.pacgmbh.de

Tel.: 0 91 28/72 90 91-95  
Fax: 0 91 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**