APV – Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V.

APV NEWS

02 • 2011

Nachrichten und Mitteilungen

Making Science Work

APV Fachgruppen stellen sich vor

Fachgruppe Drug Regulatory Affairs

Drug Regulatory Affairs

Die Fachgruppe Drug Regulatory Affairs befasst sich mit aktuellen regulatorischen Fragestellungen zur pharmazeutischen Qualität. Sie verfolgt internationale Entwicklungen und behördliche Anforderungen mit Relevanz für die Qualitätsdokumentation in Zulassungsverfahren und Änderungsanzeigen sowie für die Einhaltung der GMP-Anforderungen in der Wirkstoff- und Arzneimittelherstellung. Durch die Mitgliedschaft von Vertretern von Zulassungs- und Überwachungsbehörden, generischen und forschenden Pharmaunternehmen, Ausgangsstofflieferanten und Auftragsunternehmen verfügt die Fachgruppe über hervorragende Voraussetzungen, die Konsequenzen für alle Beteiligten zu diskutieren und bewerten.

Die Fachgruppe trifft sich zweimal jährlich, um aktuelle Entwicklungen und ihre Auswirkungen auf Behörden und Industrie zu diskutieren. Neben diesem Erfahrungsaustausch sind die Konzipierung und Durchführung von Seminaren und Schulungen eine wichtige Aufgabe. Die Fachgruppe ist dabei bestrebt, Workshops zu neuen Gesetzesvorhaben und Leitlinien so frühzeitig zu organisieren, dass die Arbeitsergebnisse in die öffentliche Konsultation einfließen können.

Alle Mitglieder der Fachgruppe können auch persönlich zu ihren Spezialgebieten kontaktiert werden.
Weitere Informationen unter: **http://apv-mainz.de/apv/fachgruppen/drug-regulatory-affairs**

APV/DPhG-Hochschulforum zum Thema Hochschul-Industriekooperationen

Am 8. Juli 2011 fand in Ingelheim ein APV/DPhG-Hochschulforum statt, das dem Thema „Hochschul-Industriekooperationen – IP-Rechte und Vollkostenrechnung als Hürden überwinden" gewidmet war. Ziel war es, die organisatorischen und rechtlichen Hintergründe des oftmals mühsamen und zeitaufwendigen Zustandekommens von Kooperationen zwischen Hochschulinstituten und Industrieunternehmen näher zu beleuchten und mögliche Lösungsansätze zu diskutieren. Das große Interesse an diesem Thema war bereits an der hohen Teilnehmerzahl abzulesen: Zu der Veranstaltung, die durch den Gastgeber Boehringer Ingelheim großzügig und organisatorisch hervorragend unterstützt wurde, trafen sich rund 40 Vertreter aus Hochschule und Pharmaindustrie.

Nach einer Einführung durch Prof. Frieß von der APV-Fachgruppe Ausbildung und Wissenschaft, die die Veranstaltung initiiert hatte, und Herrn Hund vom Gastgeber Boehringer Ingelheim war der Vormittag Vorträgen und Diskussionen zum Thema Finanzplanung und EU-Beihilferecht gewidmet. Letzteres verpflichtet die Hochschulen seit Anfang 2009, wirtschaftlich orientierte Forschungsprojekte auf Basis einer Vollkostenrechnung durchzuführen bzw. zu finanzieren. Im ersten Vortrag stellte Dr. Manthey, Forschungsdezernat der Universität Heidelberg, die Hintergründe der neuen Anforderungen an die Finanzplanung und Projektabwicklung ausführlich aus Hochschulsicht vor und erläuterte die Praxis ihrer Umsetzung an der Universität Heidelberg. Das im Wettbewerbsrecht der EU verankerte „Beihilfeverbot" soll verhindern, dass unternehmerische Tätigkeiten von z. B. Hochschulen durch öffentliche Mittel subventioniert werden und dadurch private Unternehmen benachteiligt sind. Bei der Planung von Hochschul-Industrie-Kooperationen ist daher die Frage, ob es sich um eine wirtschaftliche („Auftragsforschung") oder eine nicht-wirtschaftliche Aktivität („Forschungskooperation") der betreffenden Hochschule handelt, von besonderer Bedeutung. Im Bereich der „Auftragsforschung" gehen die Rechte an den von der Hochschule als Dienstleistung erbrachten Forschungsergebnissen an das den Forschungsauftrag erteilende Unternehmen über. Beim Erbringen solcher Dienstleistungen sind öffentliche Forschungseinrichtungen verpflichtet, dem Auftraggeber eine marktübliche Vergütung in Rechnung zu stellen, die sämtliche Kosten (inkl. der indirekten Projektkosten wie Räume, Verwaltung, Geräte, Literatur etc.) abdeckt. In „Forschungskooperationen" behält die Forschungseinrich-

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

tung in der Regel die Rechte an den Ergebnissen oder überträgt sie zu marktüblichen Preisen bzw. darf diese weiterverbreiten. Zugleich ist das Recht auf Publikation seitens der Universitäten, ein geteiltes Risiko und ein gemeinsames Erarbeiten der Fragestellung bei Forschungskooperationen ganz wichtig. Da die Grenzen zwischen den beiden Kooperationstypen häufig schwer zu ziehen sind, wurde an der Universität Heidelberg ein Fließschema entwickelt, das die Abgrenzung erleichtern soll. Eine solche Entscheidungsgrundlage wurde von den Teilnehmern des Hochschulforums als sehr wertvoll eingeschätzt. Wie Dr. Manthey anschaulich darstellte, ist ein entscheidender Punkt bei der

Die Teilnehmer des APV/DPhG Hochschulforums, in der 1. Reihe, 2.v.l. der Gastgeber des Treffens Manfred Hund, Boehringer Ingelheim

Finanzplanung von Projekten im Rahmen der Auftragsforschung die Festsetzung der indirekten Projektkosten („Overhead"). Diese werden meist als prozentualer Zuschlag auf die Personalkosten festgesetzt. Es wurde deutlich, dass je nach Berechnungsgrundlage (die z. B. von der Ausstattung der verschiedenen Institutionen abhängt) nicht nur zwischen einzelnen Hochschulen, sondern sogar zwischen einzelnen Fachbereichen innerhalb einer Hochschule erhebliche Unterschiede im Overheadsatz auftreten können. Diese Tatsache wurde von den anwesenden Hochschulvertretern als sehr unbefriedigend bezeichnet, zumal der von den einzelnen Forschungseinrichtungen festgelegte Overheadsatz häufig nicht unbedingt die Situation an einem konkreten Forschungsinstitut widerspiegelt. Die Hochschulvertreter äußerten die Befürchtung, dass hierdurch eine Wettbewerbsverzerrung zwischen unterschiedlichen Hochschuleinrichtungen entstehen könnte, durch die einzelne Arbeitsgruppen/Institutionen nicht mehr konkurrenzfähig sind. Auch von Industrieseite wurde der Wunsch nach vergleichbaren Kalkulationsgrundlagen an unterschiedlichen Hochschulstandorten geäußert. In der Diskussion stellte sich zudem heraus, dass die Umsetzung der Vollkostenrechnung an einzelnen Hochschulen durchaus unterschiedlich gehandhabt wird. Aus Hochschulsicht stellen sich „Forschungskooperationen" häufig als erheblich günstiger dar, unter anderem weil sie für den Industriepartner zu niedrigeren Kosten angeboten werden können und gegenüber der Auftragsforschung einige als einschränkend empfundene administrative Verpflichtungen wegfallen (z. B. konkrete Arbeitszeiterfassung der beteiligten Mitarbeiter), für die es häufig noch keine praktikablen Lösungen an den einzelnen Universitäten gibt. Tatsächlich konnte an der Universität Heidelberg der Trend beobachtet werden, möglichst viele Projekte im Bereich der „Kooperationsforschung" anzusiedeln.

Im folgenden Beitrag stellte Dr. Schiewe, Boehringer Ingelheim, aus Industriesicht Aspekte der Finanzplanung sowie wichtige allgemeine Grundsätze bei der Zusammenarbeit zwischen Hochschule und Industrie vor. Er erläuterte die Grundlagen der Finanzierungsplanung bei verschiedenen Formen der Kooperation. Als wichtige allgemeine Grundsätze für eine gelungene Zusammenarbeit hob er neben einer angemessenen Kostenkalkulation unter anderem die zeitliche Fixierung eines konkreten Arbeitsprogramms mit eindeutig bestimmten Projektverantwortlichen sowie geeignete Regelungen zur Geheimhaltung, zur Freigabe von Publikationen und den Rechten an den Forschungsergebnissen hervor. Aus Industriesicht bedeutsame Faktoren für die Begründung einer Zusammenarbeit mit Forschungsinstitutionen seien unter anderem die Expertise der jeweiligen Arbeitsgruppe, aber auch das gegenseitige Vertrauen und die Verlässlichkeit des Kooperationspartners. Dr. Schiewe präsentierte auch ein sehr interessantes Projekt der Boehringer Ingelheim Stiftung zur Förderung der Grundlagenforschung. An der Universität Mainz wird derzeit durch die Stiftung die Einrichtung eines Instituts für molekulare Biologie unterstützt.

In der sich anschließenden Diskussion zum Thema Finanzplanung wurden verschiedene Aspekte aus den Vorträgen noch einmal aufgegriffen, wobei es hauptsächlich um die Form der Kooperation ging. Da die Frage nach dem Verbleib der Rechte an den Forschungsergebnissen ein wesentliches Entscheidungskriterium für die Abgrenzung zwischen „Auftragsforschung" und „Kooperationsprojekten" ist, sind die Interessen von Hochschule und Industrie hier nicht selten gegenläufig. Aus Hochschulsicht sind „Forschungskooperationen" häufig attraktiver, unter anderem, weil dabei keine großen Einschränkungen hinsichtlich der Publikationsmöglichkeiten zu berücksichtigen sind. Genau dieser Punkt stellt jedoch für Industrieunternehmen normalerweise ein großes Problem dar, weil die Sicherung von IP-Rechten die Grundlage für eine spätere wirtschaftliche Verwertung darstellt. So kann es aus Unternehmenssicht attraktiver sein, einen Forschungsauftrag zu vergeben, auch wenn das Projekt dadurch teurer wird. Es wurde auch noch einmal darauf hingewiesen, dass Auftragsforschung Publikationen nicht grundsätzlich ausschließt. Hinsichtlich der von beiden Seiten als häufig unangemessen lang empfundenen Vertragsver-

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

handlungsphase wurde der Abschluss von Rahmenverträgen zwischen einzelnen Hochschulen und Unternehmen angeregt, unter deren Dach dann einzelne Projekte recht kurzfristig vereinbart werden können. Hiermit wurden z. B. bei der Firma Bayer gute Erfahrungen gemacht. Generell wäre verbesserte Zusammenarbeit zwischen Industrie und Uni im Hinblick auf die Lösung kritischer Fragen bei der Vertragsgestaltung wünschenswert.

Nach der Mittagspause, die ebenfalls rege für Diskussionen genutzt wurde, stellte Prof. Neubert, Universität Halle-Wittenberg, Erfahrungen mit Projekten vor, die über An-Institute bzw. Ausgründungen abgewickelt werden. An der Universität Halle kann dies über das Institut für Angewandte Dermatopharmazie, einer Kooperation zwischen Dermatologie und Pharmazie, realisiert werden. Dieses An-Institut ist als gemeinnütziger Verein eingetragen und fungiert als Bindeglied zwischen der Universität und Industrieunternehmen. Mit der Universität ist es durch einen Kooperationsvertrag verbunden, und bis vor Kurzem war es auch in Räumlichkeiten der Universität angesiedelt. Eine ganze Reihe von wissenschaftlichen Projekten, z. B. auch im Rahmen von Diplom-, Master- und Doktorarbeiten werden in Halle über das Institut durchgeführt. Prof. Neubert betonte als großen Vorteil die Möglichkeit einer sehr flexiblen Gestaltung von Projekten, ohne auf die manchmal einschränkenden Verwaltungsvorschriften, an welche die Universität gebunden ist, Rücksicht nehmen zu müssen. Einstellungen und Vertragsabschlüsse seien auf diese Weise einfach zu handhaben. So könnten z. B. Stellen für wissenschaftliche Mitarbeiter kurzfristig übergangsweise aus Drittmitteln finanziert werden und die maximale befristete Beschäftigungszeit von 12 Jahren an Universitäten müsse nicht berücksichtigt werden. Als Nachteile bzw. Schwierigkeiten stellen sich derzeit insbesondere Fragen der steuerlichen Bewertung von Transferleistungen zwischen An-Institut und Universität, die Trennung zwischen ideellem und wirtschaftlichem Bereich verbunden mit dem Erhalt der Gemeinnützigkeit dar. Das Institut unterliegt einer regelmäßigen Evaluierung durch die Forschungskommission der Universität. In der anschließenden Diskussion wurde auch die Problematik des Wegfalls der für die Bewertung von Forschungsleistungen im Rahmen der leistungsorientierten Mittelvergabe immer bedeutsamer werdenden Drittmitteleinnahmen durch die Universität angesprochen.

Der Rest des Nachmittages war dem Umgang mit dem geistigen Eigentum an Forschungsergebnissen gewidmet. Bereits in den vorangegangenen Diskussionen war immer wieder deutlich geworden, welch großen Stellenwert dieser Punkt in Hochschul-Industrie-Kooperationen einnimmt. Er stellt eine Hauptursache für die Verlangsamung von Vertragsverhandlungen dar. Zunächst berichtete Dr. Schöller von der Firma Innovectis, einem Technologie-Dienstleistungsunternehmen der Universität Frankfurt, über verschiedene Aspekte des Umgangs mit IP aus Hochschulsicht. An der Universität Frankfurt wird in einem Verwertungsgremium über die Verwertung von Erfindungen aus der Universität entschieden. Dr. Schöler ging auf die verschiedenen Aspekte von vertragsgebundenen und vertragsungebundenen Hochschulerfindungen ein. Auch er wies noch einmal auf die Bedeutung des EU-Beihilferahmens und die Trennung zwischen Auftragsforschung und reinen Kooperationsprojekten hin. Wichtig bei der Vertragsgestaltung für Auftragsprojekte sei die Sicherstellung der ggf. anfallenden Erfindervergütung durch die Universität, die durch die Projektmittel gedeckt sein müssten. Bei Kooperationsprojekten wird an der Universität entstehendes IP in der Regel zunächst dem Kooperationspartner (Erstanbietung) zur Übernahme zu marktüblichen Konditionen angeboten. Bei der Gestaltung des Übertragungs-/Lizenzvertrages sollte das wirtschaftliche Risiko möglichst zwischen Universität und Unternehmen geteilt werden, als Zahlungsarten kommen in der Regel Upfront-Zahlung, Milestone-Zahlungen sowie eine Umsatzbeteiligung in Betracht. Der Vorschlag, den Rahmen für die Umsatzbeteiligungen bereits bei Vertragsabschluss festzulegen, löste lebhafte Diskussionen aus. Industrieseitig sei eine Festlegung der Umsatzbeteiligung zum Zeitpunkt des Vertragsabschlusses in vielen Fällen kaum durchsetzbar, weil dies zu einem unkalkulierbaren Finanzrahmen des Projekts führe. Zudem sei es schwierig, generelle Regelungen zu finden, denn unterschiedliche Unternehmen (z. B. Weltunternehmen vs. Start-Up) hätten hierzu durchaus unterschiedliche Einstellungen.

Im letzten Vortrag des Tages beleuchtete Dr. Mahlbacher, Boehringer Ingelheim, den Punkt „IP" aus Industriesicht. Er hob noch einmal die Bedeutung des Patentschutzes für die Arzneimittelentwicklung hervor und stellte das Spannungsfeld zwischen Interessen der Hochschule (Schwerpunkt u. a. auf Publikation der Ergebnisse) und Unternehmen (Schwerpunkt u. a. auf Exklusivität, Know-How-Schutz) im Bereich der IP dar. Auch er sprach sich in Hochschul-Industrie-Kooperationen für ein Geschäftsmodell aus, das auf einer Teilung des Risikos beruht. Wichtig sei ein fairer Interessenausgleich, der die Beiträge aller Partner zu einem gemeinsamen Projekt und deren Bedürfnisse berücksichtigen müsse. Aus Industriesicht sei das Risiko häufig nicht gleich verteilt, denn zusätzlich zur häufig bereits sehr kostenintensiven Patentanmeldung müsse das Unternehmen häufig noch große Investitionen tätigen, um auf Basis der Projektergebnisse ein Produkt zu entwickeln. Auch seien die Kosten für das Kooperationsprojekt selbst mit in die Kalkulation einer angemessenen Nutzungsvergütung einzubeziehen. In der Diskussion kam der interessante Schluss auf, dass die Differenz der Kosten zwischen einem Kooperationsprojekt und einem Auftragsprojekt der Anhaltspunkt für den maximalen Rahmen der Nutzungsvergütung wären.

Neben direkt auf die Vorträge bezogenen Diskussionen zum Thema „IP" kamen in der entsprechenden Gesprächsrunde auch andere Themen zur Sprache, z. B. die aus Sicht der Hochschulen häufig überzogen wirkenden Regelungen in „Material Transfer Agreements". Der Wunsch der Unternehmen, sich hierin in Bezug auf die IP-Rechte sehr umfassend abzusichern, führe häufig zu in den Hochschulen kaum noch handhabbar langen Vereinbarungen. Zudem wurde auch der in den Vereinbarungen häufige Passus, dass die mit der entsprechenden Substanz erzielten Ergebnisse ohne weitere Vergütung dem Unternehmen gehören sollen, als unangemessen betrachtet. Industrieseitig wurde darauf hingewiesen, dass in einer Entwicklungssubstanz sehr viel Entwicklungsarbeit und Kosten stecken, die abgesichert werden müssten. Hochschulvertreter äußerten den Wunsch, hier mit mehr Augenmaß vorzugehen,

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

da sehr umfangreiche MTAs auf Universitäts-Forscher abschreckend wirken und interessante Untersuchungen mit der Substanz ggf. verhindern könnten.

Die Veranstaltung war über ihren gesamten Verlauf durch sehr viele Wortmeldungen aus dem Teilnehmerkreis und lebhafte, konstruktive Diskussionen gekennzeichnet. Sowohl der Ablauf der Veranstaltung selbst als auch viele positive Reaktionen im Anschluss wiesen darauf hin, dass mit dem Thema ein Gebiet identifiziert worden war, das derzeit viele im angesprochenen Kreis bewegt. Auch wenn die in den Kooperationen bestehenden Hürden durch das Hochschulforum nicht ausgeräumt werden konnten, wurde durch die Veranstaltung doch ein sehr wichtiges Ziel – ein besseres gegenseitiges Verständnis der an der Projekt- und Vertragsgestaltung beteiligten Partner – erfüllt. Bleibt zu hoffen, dass aufbauend auf den Gesprächen in Ingelheim weitere Diskussionen geführt werden, aus denen heraus dann z. B. „Best Practice"-Beispiele für die Vertragsgestaltung oder Anstöße an die Universitätsleitungen zur Vereinheitlichung der Berechnungsgrundlagen hervorgehen könnten.

Prof. Dr. Heike Bunjes, Braunschweig

Ausschreibung zur Vergabe der Galenus Supports 2012

Die Galenus-Privatstiftung fördert wissenschaftliche Tätigkeit im Fach Pharmazeutische Technologie. Unterstützt werden Habilitanden (Habilitandinnen), Assistenzprofessoren (Assistenzprofessorinnen), Juniorprofessoren (Juniorprofessorinnen) sowie Personen in äquivalenter Position. Auf Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats vergibt die Stiftung alljährlich die Galenus Supports, finanzielle Unterstützungen bis maximal 500 EURO. Gefördert werden

– Reisen zu Vorträgen im Ausland, um eigene Forschungsergebnisse zu präsentieren

– Reisen zu Weiterbildungszwecken (Forschungsaufenthalte)

– Literaturrecherchen und -beschaffung

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Vergabe der Galenus Supports hat der Bewerber (die Bewerberin) das Forschungsprojekt kurz – maximal eine DIN-A-4-Seite umfassend – zu skizzieren und durch vorbereitende Veröffentlichungen oder Vortragsabstracts den Stand der Arbeit zu dokumentieren. Zusätzlich muss der genaue Verwendungszweck angegeben und nach der Auszahlung belegt werden. Alle Unterlagen sind in deutscher Sprache einzureichen. Elektronische Datenträger (Disketten und CD-ROMs) werden nicht akzeptiert, die eingereichten Unterlagen nicht zurückgeschickt. Der Inhalt der Unterlagen wird vertraulich behandelt. Die Teilnahme an der Ausschreibung begründet keinen Anspruch auf finanzielle Unterstützung durch die Stiftung. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

Die Ausschreibung beginnt am 1. Februar 2012 und endet am 31. März 2012. Alle Bewerber, die von der Galenus-Privatstiftung unterstützt werden, erhalten eine schriftliche Nachricht. Die Auszahlung der Supports erfolgt ab dem 2. Mai 2012 ausschließlich per Banküberweisung. Wir bitten um eine genaue Kontoangabe (IBAN- und BIC-Code bei Konten, die nicht in Österreich geführt werden) in den Bewerbungsunterlagen. Die Namen der unterstützten Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen werden in der pharmazeutischen Fachpresse veröffentlicht. Die Bewerbungsunterlagen sind einzureichen per Post bei der Galenus-Privatstiftung, Postfach 31, 1011 Wien, Österreich.

Wien, im Oktober 2011

Der Vorstand der Galenus-Privatstiftung

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / *For private or internal corporate use only*

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

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

State of the art of nanocrystals – Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery

Rainer H. Müller, Sven Gohla, Cornelia M. Keck
Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 1-9

Drug nanocrystals are the latest, broadly introduced nanoparticulate carrier to the pharmaceutical market from the year 2000 onwards. The special features of nanocrystals for the delivery of poorly soluble drugs such as saturation, solubility, dissolution velocity, adhesiveness are briefly reviewed. The industrially relevant bottom up and top down production technologies are presented. As nanotoxicological aspects, the effect of size, degradability versus biopersistency and intracellular uptake are discussed, classifying the nanocrystals in the low/non-risk group. Uptake mechanisms and their influence on blood profiles, toxicity and therapeutic efficiency are presented. The concept of "differential protein adsorption" to modulate this balance is shown for its applicability to nanocrystals.

Surfactant-free redispersible nanoparticles in fast-dissolving composite microcarriers for dry-powder inhalation

Tobias Lebhardt, Susanne Roesler, Henna P. Uusitalo, Thomas Kissel
Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 90-96

Spray-drying was investigated for the stabilization of surfactant-free nanoparticles as carriers for dry-powder inhalers. Nanoparticles were prepared by a solvent displacement technique avoiding any surfactants. Microcarriers were prepared by spray-drying nanoparticle suspensions with lactose, mannitol or α-cyclodextrin as stabilizers. Nanoparticle size and ζ-potential before and after spray-drying were analyzed, and cell uptake into macrophages was studied. Stabilization of nanoparticle suspensions by spray-drying with α-cyclodextrin yielded redispersible particles smaller than 200 nm, and was more efficiently than with commonly used excipients. The microparticles with a mass median aerodynamic diameter of 4.3 μm are suitable for dry-powder inhalation and rapidly dissolve after inhalation yielding dispersed nanoparticles. In conclusion, nanoparticles can easily be transferred to dry-powders suitable for inhalation by spray-drying. This allows the pulmonary application of nanoparticles in high concentrations.

Online monitoring of dissolution tests using dedicated potentiometric sensors in biorelevant media

Daniel Juenemann, Hugo Bohets, Mahir Ozdemir, Roy de Maesschalck, Koen Vanhoutte, Karl Peeters, Luc Nagels, Jennifer B. Dressman
Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 158-165

The performance of the Ion-Selective Electrode (ISE) for in vitro dissolution testing using biorelevant media was evaluated in this study. In vitro dissolution was carried out using USP apparatus 2 (paddle method) with classical and with updated biorelevant media to simulate the pre- and postprandial states. The ISE was used as an analytical stand-alone system and in combination with a single-point HPLC–UV measurement. The results acquired using the ISE for the drug diphenhydramine-HCl were found to be very similar to the results obtained by manual sampling followed by HPLC–UV analysis. In Fed State Simulated Gastric Fluid (FeSSGF), a medium containing 50% milk, the ISE is more practical since the need to separate proteins from the analyte prior to HPLC–UV analysis is eliminated. A modified method enabling the use of the ISE for very poorly soluble substances is also proposed.

Manufacturing recombinant proteins in kg-ton quantities using animal cells in bioreactors

Maria De Jesus, Florian M. Wurm
Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 184-188

This review focuses on mammalian cells in bioreactors as production host. Today's technical status is briefly described and emerging trends in the manufacture of recombinant therapeutic proteins on the upstream part such as disposable bioreactors and transient gene expression are highlighted. The focus is set on Chinese hamster ovary (CHO) cells which are the manufacturing host system of choice for more than 70% of protein pharmaceuticals on the market. High increase in yields for recombinant cell lines are based on the improvements in media, bioprocess design and gene delivery methods, and the possibility to genetically modify host systems.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Addressing new analytical challenges in protein formulation development

Henryk Mach, Tudor Arvinte
Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 196-207

In this review, a number of adaptations as well as new instruments that allow efficient and precise measurement of critical parameters throughout the development stage are reported. The techniques include use of atomic force microscopy to visualize proteinacious sub-visible particles, use of extrinsic fluorescent dyes to visualize protein aggregates, particle tracking analysis, determination of the concentration of monoclonal antibodies by the analysis of second-derivative UV spectra, flow cytometry for the determination of subvisible particle counts, high-throughput fluorescence spectroscopy to study phase separation phenomena, an adaptation of a high-pressure liquid chromatography system for the measurement of solution viscosity and a variable-speed streamlined analytical ultracentrifugation method. An ex vivo model for understanding the factors that affect bioavailability after subcutaneous injections is also described. Most of these approaches allow not only a more precise insight into the nature of the formulated proteins, but also offer increased throughput while minimizing sample requirements.

The freezing step in lyophilization: Physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals

Julia C. Kasper, Wolfgang Friess
Eur. J. Pharm. Biopharm. 78 (2011) 248-263

Lyophilization is a common, but cost-intensive, drying process to achieve protein formulations with long-term stability. In the past, typical process optimization has focused on the drying steps and the freezing step was rather ignored. However, the freezing step is an equally important step in lyophilization, as it impacts both process performance and product quality. This review aims to provide the reader with an awareness of not only the importance but also the complexity of the freezing step in lyophilization and its impact on quality attributes of biopharmaceuticals and process performance. A special focus is given to the impact of the freezing process on protein stability. With a deeper understanding of freezing and the possibility to directly control or at least manipulate the freezing behaviour, more efficient lyophilization cycles can be developed, and the quality and stability of lyophilized biopharmaceuticals can be improved.

Impressum:

Redaktion

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

Vorstand der APV

Dr. Rainer Alex · Dr. Hermann Allgaier · Prof. Dr. Jörg Breitkreutz · Dr. Hubertus Folttmann · 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 6131 9769-0
Telefax +49 6131 9769-69
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 7525 940-0
Telefax +49 7525 940-180

e-mail: info@ecv.de
http://www.ecv.de

Alle Rechte bei APV e.V.
All rights reserved
Printed in Germany
Jede Form des Nachdrucks verboten

Druck

Holzmann Druck GmbH & Co. KG
Gewerbestr. 2
86825 Bad Wörishofen, Germany

Satz

Rombach Druck- und Verlagshaus GmbH & Co. KG
Unterwerkstraße 5
79115 Freiburg, Germany

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 Gesamtlaufleistung, 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.

Hersteller/Typ	Listenpreis	Anzahlung	mtl. Rate
Alfa Romeo MiTo 1.4 8V Super 58kW/78PS inkl. Klimaanlage, 16" LM-Felgen, Nebelscheinwerfer etc.	13.319,00	2.664,00	129,00
Audi Q3 2.0 TFSI quattro 6-Gang 125kW/170PS inkl. Klimaanlage, LM-Felgen, Lederlenkrad, Radio chorus etc.	26.512,00 €	5.303,00 €	199,00 €
Audi A5 Coupé 2.0 TDI 130kW/177PS 6-Gang inkl. Klimaautomatik, LM-Felgen, Radio/CD etc.	31.680,00 €	6.336,00 €	239,00 €
Audi A6 Avant 2.0 TFSI 132kW 6-Gang inkl. LM-Felgen 7-Arm, Komfortklimaautomatik, Licht-/Regensensor etc.	32.310,00 €	6.462,00 €	209,00 €
BMW 116i 5-Türer Sport Line 100kW/136PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD MP3, LM-Felgen, Sportsitze etc.	21.639,00 €	4.328,00 €	159,00 €
BMW X1 xDrive 18d 105kW/143PS inkl. Radio/CD MP3, Klimaanlage, Lederlenkrad, Nebelscheinwerfer etc.	27.059,00 €	5.412,00 €	219,00 €
Fiat 500 1.2 8V Lounge 51kW/69PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD, Bluetooth, LM-Felgen etc.	11.260,00 €	2.252,00 €	99,00 €
Fiat Freemont Urban 2.0 16V Diesel 103kW/140PS inkl. Klimaaautomatik, Einparkhilfe, Travelpaket etc.	22.933,00 €	4.587,00 €	199,00 €
Kia Sportage 1.7 2WD CRDi Vision 5-Türer 85kW/115PS inkl. Einparkhilfe, Klimaanlage, Radio/CD etc.	21.429,00 €	4.285,00 €	199,00 €
Lexus CT 200h Hybrid Drive Automatik inkl. Metallic, Klimaautomatik, Radio/CD, LM-Felgen, 5 Jahre Garantie etc.	25.432,00 €	5.086,00 €	165,00 €
Skoda Superb Combi Family 2.0 TDI DSG 125kW/170PS inkl. Climatronic, Sitzheizung, 17" LM-Felgen etc.	27.856,00 €	5.570,00 €	229,00 €
Toyota Aygo 3-Türer 1.0 50kW/69PS inkl. Business-Paket 5 Jahre Garantie, Klimaanlage, Radio/CD etc.	8.395,00 €	1.679,00 €	89,00 €
VW move up! 1,0l 44kW/60PS 5-Gang inkl. Lackierung black pearl, Easy entry, ABS, ESP, Servolenkung etc.	9.328,00 €	1.865,00 €	79,00 €
VW Golf "STYLE" 1,2l TSI 63kW/85PS 5-Gang inkl. Climatronic, Radio RCD 310, LM-Felgen, Sitzheizung etc.	16.155,00 €	3.230,00 €	119,00 €
VW Passat Variant BlueMotion 1,6l TDI 77kW/105PS 6-Gang inkl. Klimaanlage, Radio/CD MP3, ABS, ESP etc.	23.609,00 €	4.720,00 €	149,00 €