

APV

NEWS

04 • 2013

Nachrichten und Mitteilungen



PBP World Meeting in Lissabon

Die erfolgreiche Veranstaltungsreihe des „World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology“ (PBP World Meeting) wird vom 31. März bis 03. April 2014 mit dem 9. Meeting in Lissabon/Portugal fortgesetzt.

Nie zuvor waren so viele Partner-Organisationen als Co-Sponsoren aktiv. Neben den vielen internationalen und nationalen Gesellschaften, die ihren Stammsitz in Europa haben, interessieren sich auch immer mehr Vereinigungen außerhalb Europas für die Beteiligung an der Konferenz. Die AAPS aus Nord-Amerika ist schon seit 2012 (Istanbul) dabei und wird ihr Engagement fortsetzen. Derzeit laufen Verhandlungen mit brasilianischen Gesellschaften, die Ihr Interesse bekundet haben. Der Titel „World Meeting“ trifft somit

immer besser den Kern der Veranstaltung und die internationale Beachtung, die sie erfährt, stimmt uns zuversichtlich für die Zukunft. Die Konferenz und die begleitende Ausstellung ResearchPharm werden von immer mehr Kollegen aus der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung als ein Muss angesehen, was die APV als Mitbegründer und Hauptorganisator außerordentlich freut.

Viele Ausstellungsstände und Sponsor-Pakete für Lissabon sind schon verkauft worden, aber wir können weiterhin interessierte Partner unterbringen, die ihr Unternehmen und ihre Produkte in Lissabon zu günstigen Konditionen einem wissenschaftlichen Fachpublikum mit vielen Entscheidungsträgern vorstellen möchten. Bitte wenden Sie sich an Frau Pörtner in der Geschäftsstelle, sie wird Ihnen gerne ein maßgeschneidertes Angebot erstellen.

Zwar laufen die Vorbereitungen für Lissabon auf Hochtouren, doch sind wir in den letzten Tagen auch schon für das 10. PBP World Meeting im Jahr 2016 aktiv geworden. Da die Tinte noch nicht unter allen Verträgen getrocknet ist, sei an dieser Stelle nur verraten, dass wir zum Jubiläum (10. Meeting) erstmalig auf den Britischen Inseln unsere Meeting-Zelte aufschlagen werden. APV-Vorstand und -Geschäftsstelle freuen sich, dass dieser schon lange gehegte Wunsch in Erfüllung gehen wird. Damit erhalten wir auch die Gelegenheit, unsere Kontakte zur dort ansässigen Pharma-Industrie und der britischen Gesellschaft APS weiter auszubauen. Informationen zum Veranstaltungsort und zum Zeitpunkt werden wir Ihnen in der nächsten APVNews an dieser Stelle mitteilen.



Nachruf Professor Dr. Claus Führer

Herr Prof. Dr. Claus Führer ist am 06. Mai 2013 im Alter von 87 Jahren in Braunschweig verstorben. Mit Herrn Professor Führer verliert die APV ein langjähriges, sehr geschätztes Mitglied. Er war seit 1961 Mitglied der APV und hat im Jahr 1981 die Silberne Ehrennadel als Auszeichnung für seine treue Mitgliedschaft erhalten. Durch seine exzellente Arbeit an der Technischen Universität Braunschweig hat Professor Führer die Pharmazie nachhaltig geprägt.

Die APV wird ihn und seine Arbeit in guter Erinnerung behalten.

Lokale Gruppen

Neue Treffpunkte und -zeiten der lokalen Gruppen:

- | | |
|---------------------------|---|
| Mittwoch, 14. August 2013 | Lokale Gruppe Rhein-Neckar ab 19:30 Uhr im Restaurant Olive (Klausenpfad 34, 69121 Heidelberg)
Anmeldung erforderlich bis zum 12. August 2013 bei Dr. Hubertus Folttmann (hubertus.folttmann@basf.com) |
| Montag, 26. August 2013 | Lokale Gruppe Westfalen ab 19:30 Uhr im Restaurant Treibsand (Zum Vogelsberg, 45721 Haltern am See) |

Liebe APV-Mitglieder,
am 26.08. findet das nächste Treffen der Gruppe Westfalen statt. Treffpunkt ist diesmal das Restaurant Treibsand in Haltern am See (Zum Vogelsberg, 45721 Haltern am See). Das gemütliche Beisammensein im Restaurant ist wie immer ab 19:30 geplant. Für alle die Lust haben (und gutes Wetter vorausgesetzt) ist geplant, das Treffen bereits am Nachmittag beim gemeinsamen Schwimmen und Sonnenbaden am Silbersee einzuläuten. Sollte das Wetter wider Erwarten nicht mitspielen, werden wir uns kurzfristig um ein Alternativprogramm bemühen. Bei Anreise mit der Bahn kann ein Shuttle-Service zum See organisiert werden. Teilnehmer bitten wir um eine kurze Rückmeldung bis zum 16.08. (kathrin.bartscher@nextpharma.com), damit ein entsprechender Tisch reserviert werden kann. Wie immer sind aber auch bei diesem Treffen natürlich auch Kurzentschlossene jederzeit herzlich willkommen. Wir freuen uns auf zahlreiches Erscheinen.

Kathrin Bartscher und Ihre APV Geschäftsstelle

- | | |
|------------------------------|---|
| Mittwoch, 28. August 2013 | Lokale Gruppe Nord, ab 18:30 Uhr im Hofbräuhaus Esplanade, Esplanade 6, 20354 Hamburg
Informationen erhalten Sie bei Birgit Mootz (birgit.mootz@nordmark-pharma.de) |
| Mittwoch, 04. September 2013 | Lokale Gruppe Basel, Nordwestschweiz, Breisgau ab 19:30 Uhr im Restaurant „Gifhüttli“, Schneidergasse 11, 4051 Basel
Anmeldung erforderlich bis zum 28. August 2013 bei Dr. Julia Matilainen (julia.matilainen@roche.com) |
| Mittwoch, 25. September 2013 | Lokale Gruppe Rhein-Main ab 19:30 Uhr im Hofgut Laubenheimer Höhe (Auf der Laubenheimer Höhe 1-3, 55130 Mainz)
Informationen erhalten Sie bei Cathrin Pauly (pauly@aspiras.de) |
| Donnerstag, 24. Oktober 2013 | Lokale Gruppe Oberbayern ab 18:00 Uhr im Hacker-Pschorr-Bräuhaus, Theresienhöhe 7, München
„Arzneimittel und Bier – ein Produktionsvergleich“ inkl. Brauereiführung
Anmeldung erforderlich bis zum 10. Oktober 2013 bei Dr. (USA) Julia Schulze-Nahrup (jsn@pharmoveo.de) |

Weitere Informationen zu unseren Lokalen Gruppen finden Sie auf <http://www.apv-mainz.de/apv/lokale-gruppen/>

Liebe APV-Mitglieder,

nach der erfolgreichen Gründung mehrerer lokaler Gruppen würden wir das Konzept der lokalen APV-Gruppen gerne auch in weiteren Regionen etablieren. Bitte sprechen Sie uns an, wenn Sie Interesse an einer Teilnahme an einer lokalen Gruppe in Ihrer Region haben oder als Ansprechpartner, unterstützt durch die APV-Geschäftsstelle, für eine neue lokale Gruppe zur Verfügung stehen würden.

Wir freuen uns auf Ihre Rückmeldung!

Ansprechpartner: Dr. Martin Bornhöft, Email: mb@apv-mainz.de, Tel: + 49 6131 9769-35

APV Course Report:

Successful Early Stage Development of Pharmaceuticals

Louise Rosenmayr-Templeton

The APV course „Successful Early Stage Development of Pharmaceuticals“ was held in Darmstadt, Germany on 5th and 6th March 2013. The chairs were Dr Mathew Leigh, biorelevant.com, Croydon, UK and Dr Louise Rosenmayr-Templeton, Tower Pharma Consulting, Vienna, Austria. The course focused on the development of small molecules from lead selection to Phase I and was characterized by lively contributions from both speakers and participants.

Day 1 started with two talks on selecting a good lead and early considerations for dosage form development from a Big Pharma and small company perspective from Dr Marcus Brewster (Johnson & Johnson, Beerse, Belgium) and Dr Robert Harris (Molecular Profiles Ltd, Nottingham, UK) respectively. This was followed by a talk from Dr Robert Hett (RPD Rapid Pharma Development, Unterägeri, Switzerland) on the importance of getting the drug substance manufacturing process on track. The afternoon session focused on biopharmaceutical aspects and began with a presentation from Dr Stefania Beato from Novartis (Basel, Switzerland). She discussed the biopharmaceutical classification of compounds and its implications for further development. Prof Chris Frampton (Pharmorphix, Cambridge, UK) then focused on polymorphs, the challenges they represent to development and the importance of their early detection and characterization. This talk was followed by one from Prof Jennifer Dressman (University of Frankfurt, Germany) on the use of biorelevant media to bridge the testing of formulations in preclinical development and the clinic. Dr Christoph Saal (Merck, Darmstadt, Germany) then presented on salt and co-crystal selection and its impact on formulation. The first day was rounded off by a talk from Dr Sebastian Ullrich (Grünenthal, Aachen, Germany) in which he presented the challenges of developing intravenous formulations for preclinical and toxicological testing.

Day 2 started with a talk on permeability aspects from Dr Eleonore Haltner-Ukomadu Across Barriers, Saarbrücken, Germany. This was followed by a series of talks on formulation strategies for poorly water-soluble compounds. They included talks on lipid systems from Dr Anette Müllertz, University of Copenhagen, Denmark and crystalline nanoparticles from Prof Jouni Hirvonen, University of Helsinki, Finland. Dr Cristina Freire, Kuecept Ltd, Hertfordshire, UK spoke on amorphous systems and shared her interest in the factors affecting GI absorption with the audience. The last part of the course considered the issues for moving forward to Phase I. Dr Jon Sutch, Patheon, Milton Abingdon, UK discussed what to focus on from a technical viewpoint and Prof. Johannes Bartholomäus, Pharmakreativ Consulting, Aachen, Germany presented on the key points to be included in a Phase I CMC submission.

Veranstaltungshinweis

Für Absolventen

Fit für die Industrie?

In Kooperation mit der DPhG und der Friedrich-Schiller-Universität Jena veranstalten wir den Praxisworkshop „Pharmaindustrie zum Anfassen“. Der Workshop wird vom **04. - 05. September 2013** in Weimar und Jena stattfinden und richtet sich an Absolventen, die auf der Suche nach einer Stellung in der Pharmaindustrie sind. Nutzen Sie diesen Workshop um Kontakte in die Pharmaindustrie zu knüpfen und Antworten auf folgende Fragen zu finden:

- Welche Position ist für mich interessant?
- Welches Unternehmen ist geeignet?
- Welche Kenntnisse sollte ich neben meinem Fachwissen noch mitbringen?
- Wie sehen andere meine Persönlichkeit?
- Wie plane ich meine Industriekarriere sinnvoll?
- Was sind Firmenkulturen?
- Was ist Projektmanagement?

Mehr unter <http://apv-mainz.de/seminare>

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, 15.000 km pro Jahr, Angebote freibleibend. Der Nachlass auf den Listenpreis ist in die ermäßigte Rate einkalkuliert.

Anfragen bitte an apv@apv-mainz.de, das Leasing-Unternehmen wird sich dann mit Ihnen in Verbindung setzen.

JETZT NEU: Leasing auch für andere Investitionsgüter

Leasing und Finanzierung zu günstigen Konditionen sind auch für Investitionsgüter wie Walzenpressen, Verpackungsmaschinen, Laboreinrichtungen etc. über die APV möglich. Sprechen Sie uns an.

Hersteller/Typ	Listenpreis	mtl. Rate
Alfa Romeo MiTo 0.9 8V TwinAir Turismo 62kW/85PS inkl. Klimaautomatik Radio/CD, 16" LM-Felgen, Lederlenkrad, Einparkhilfe hinten etc.	15.151,00 €	239,00 €
BMW 320i Gran Turismo 135 kW/184PS inkl. Mavi, Einparkhilfe (PDC) hinten, Klimaanlage, Radio/CD, 18" LM-Räder Doppelspeiche 397 etc.	34.059,00 €	415,00 €
Fiat Panda „My Panda“ 1.2 8V 51kW/69PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD MP3, Gelato Weiß, Servolenkung, elektrische Fensterheber vorne etc.	8.980,00 €	125,00 €
Fiat 500 C 1.2 8V Pop-Star 51kW/69PS inkl. Radio/CD MP3, Klimaanlage, Parksensoren hinten, Blue & Me Freisprechanlage Bluetooth etc.	13.025,00 €	183,00 €
Ford Kuga Titanium 1,6l EcoBoost 2x4 110kW/150PS inkl. Metallic-Lack, Audiosystem FordSync mit DAB+, Einparkhilfe hinten etc.	23.315,00 €	199,00 €
Mazda CX-5 Center-Line 2,0l 121kW/165PS inkl. Navigationssystem, Klimaautom., Einparkhilfe, Sitzheizung, Bi-Xenon, Überführungskosten etc.	25.470,00 €	299,00 €
Mazda MX-5 Center-Line 1,8l 93kW/126PS inkl. Klimaautomatik, Lederpolster, Sitzheizung, Cruisematic, Überführungskosten etc.	21.244,00 €	249,00 €
MINI Cooper Cabrio „Pepper“ 90kW/122PS inkl. Klimaautomatik, Einparkhilfe (PDC), Radio/CD MP3, LM-Felgen, Ablagenpaket, Lichtpaket etc.	20.933,00 €	259,00 €
SEAT Ibiza ST (Kombi) Style Salsa 1.2 12V 51kW/70PS inkl. Navigationssystem, LM-Räder, Klimaautomatik etc.	13.269,00 €	119,00 €
SEAT Leon SC Style 1.2 TSI 77kW/105PS inkl. Navigationssystem, Sportsitze, LM-Räder, Radio/CD Bluetooth, Tempomat etc.	16.899,00 €	139,00 €
Toyota Yaris 5-Türer 1.4 D-4D 6-Gang Life 66kW/90PS inkl. Klima, Radio/CD, Rückfahrkamera, Lederlenkrad, Bluetooth-Freisprecheinrichtung etc.	15.076,00 €	159,00 €
Toyota Auris Touring Sports Hybrid Automatik Life Plus 74kW/100PS Systemleistung inkl. Navi, Klimaautomatik, LM-Räder, Rückfahrkamera etc.	21.933,00 €	229,00 €
VW Golf Cabriolet Life 1,2l TSI 77kW/105PS inkl. LM-Felgen, Windschott, Climatronic, Sitzheizung, Radio/CD, GRA etc.	22.970,00 €	259,00 €
VW Golf Variant 1,2l TSI 77kW/105PS inkl. Metallic-Lackierung, Climatronic, Radio/CD, Parklenkassistent, LM-Räder, Regensensor etc.	20.252,00 €	209,00 €
VW Tiguan Life BMT 2,0l TDI 103kW/140PS inkl. Metallic-Lackierung, LM-Räder, Climatronic, Sitzheizung vorne, Radio/CD MP3 etc.	27.252,00 €	269,00 €

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

Vol. 84 Issue 2

In vivo investigation of the efficiency of a nanoparticle-emulsion containing polihexanide on the human skin

Pages 325-329

M. Ulmer, A. Patzelt, T. Vergou, H. Richter, G. Müller, A. Kramer, W. Sterry, V. Czaika, J. Lademann

Skin antisepsis is a key element for the prevention of surgical site infections, as well as for infections after injection and punctures. Recent investigations have shown that about 25% of the resident bacterial flora of the human skin resides within the hair follicle. These findings strongly suggest that the skin appendages play the role of a bacterial reservoir. The bacteria within the hair follicles therefore may be the cause of endogenous germ repopulation after skin antisepsis, highlighting the need for new antiseptic formulations that can sufficiently penetrate into the hair follicles. Various experiments have found that nano-sized particles as well as oil-in-water emulsions are efficient carriers for substances into the hair follicles.

In the present study, we investigated the in vivo antiseptic potential of the particle-associated and aqueous polihexanide on the human skin by monitoring bacterial growth after antisepsis over a period of 2.5 h. The experiments suggest that the use of a particle-bound antiseptic can achieve a better and longer lasting antisepsis of the human skin than in non-particulate form.

Vol. 84 Issue 3

Triethylenetetramine prevents insulin aggregation and fragmentation during copper catalyzed oxidation

Pages 464-471

Riccardo Torosantucci, Daniel Weinbuch, Robin Klem, Wim Jiskoot

Metal catalyzed oxidation via the oxidative system Cu^{2+} /ascorbate is known to induce aggregation of therapeutic proteins, resulting in enhanced immunogenicity. Hence, inclusion of antioxidants in protein formulations is of great interest. In this study, using recombinant human insulin (insulin) as a model, we investigated the ability of several excipients, in particular triethylenetetramine (TETA), reduced glutathione (GSH) and ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA), for their ability to prevent protein

oxidation, aggregation, and fragmentation. Insulin (1 mg/ml) was oxidized with 40 μM Cu^{2+} and 4 mM ascorbic acid in absence or presence of excipients. Among the excipients studied, 1 mM of TETA, EDTA, or GSH prevented insulin aggregation upon metal catalyzed oxidation (MCO) for 3 h at room temperature, based on size exclusion chromatography (SEC). At lower concentration (100 μM), for 72 h at +4 °C, TETA was the only one to inhibit almost completely oxidation-induced insulin aggregation, fragmentation, and structural changes, as indicated by SEC, nanoparticle tracking analysis, light obscuration particle counting, intrinsic/extrinsic fluorescence, circular dichroism, and chemical derivatization. In contrast, GSH had a slight pro-oxidant effect, as demonstrated by the higher percentage of aggregates and a more severe structural damage, whereas EDTA offered substantially less protection. TETA also protected a monoclonal IgG1 against MCO-induced aggregation, suggesting its general applicability. In conclusion, TETA is a potential candidate excipient for inclusion in formulations of oxidation-sensitive proteins.

Surface functionalization of doxorubicin-loaded liposomes with octa-arginine for enhanced anticancer activity

Pages 517-525

Swati Biswas, Namita S. Dodwadkar, Pranali P. Deshpande, Shruti Parab, Vladimir P. Torchilin

Doxorubicin-loaded PEGylated liposomes (commercially available as DOXIL® or Lipodox®) were surface functionalized with a cell-penetrating peptide, octa-arginine (R8). For this purpose, R8-peptide was conjugated to the polyethylene glycol-dioleoyl phosphatidylethanolamine (PEG-DOPE) amphiphilic co-polymer. The resultant R8-PEG-PE conjugate was introduced into the lipid bilayer of liposomes at 2 mol% of total lipid amount via spontaneous micelle-transfer technique. The liposomal modification did not alter the particle size distribution, as measured by Particle Size Analyzer and transmission electron microscopy (TEM). However, surface-associated cationic peptide increased zeta potential of the modified liposomes. R8-functionalized liposomes (R8-Dox-L) markedly increased the intracellular and intratumoral delivery of doxorubicin as measured by flow cytometry and visualizing by confocal laser scanning microscopy (CLSM) compared to unmodified Doxorubicin-loaded PEGylated liposomes (Dox-L). R8-Dox-L delivered loaded Doxorubicin to the nucleus, being released from the endosomes at higher efficiency compa-

red to unmodified liposomes, which had marked entrapment in the endosomes at tested time point of 1 h. The significantly higher accumulation of loaded drug to its site of action for R8-Dox-L resulted in improved cytotoxic activity in vitro (cell viability of $58.5 \pm 7\%$ for R8-Dox-L compared to $90.6 \pm 2\%$ for Dox-L at Dox dose of $50 \mu\text{g/mL}$ for 4 h followed by 24 h incubation) and enhanced suppression of tumor growth ($348 \pm 53 \text{ mm}^3$ for R8-Dox-L, compared to $504 \pm 54 \text{ mm}^3$ for Dox-L treatment) in vivo compared to Dox-L. R8-modification has the potential for broadening the therapeutic window of pegylated liposomal doxorubicin treatment, which could lead to lower non-specific toxicity.

Miniaturized screening of polymers for amorphous drug stabilization (SPADS): Rapid assessment of solid dispersion systems

Pages 583-598

Nicole Wyttenbach, Christine Janas, Monira Siam, Matthias Eckhard Lauer, Laurence Jacob, Emmanuel Scheubel, Susanne Page

Purpose

Development of a novel, rapid, miniaturized approach to identify amorphous solid dispersions with maximum supersaturation and solid state stability.

Method

Three different miniaturized assays are combined in a 2-step decision process to assess the supersaturation potential and drug-polymer miscibility and stability of amorphous compositions. Step 1: SPADS dissolution assay. Drug dissolution is determined in 96-well plates to detect systems that generate and maintain supersaturation. Promising combinations graduate to step 2. Step 2: SPADS interaction and SPADS imaging assays. FTIR microspectroscopy is used to study intermolecular interactions. Atomic force microscopy is applied to analyze molecular homogeneity and stability. Based on the screening results, selected drug-polymer combinations were also prepared by spray-drying and characterized by classical dissolution tests and a 6-month physical stability study.

Results

From the 7 different polymers and 4 drug loads tested, EUDRAGIT® E PO at a drug load of 20% performed best for the model drug CETP(2). The classical dissolution and stability tests confirmed the results from the miniaturized assays.

Conclusion

The results demonstrate that the SPADS approach is a useful de-risking tool allowing the rapid, rational, time- and cost-effective identification of polymers and drug loads with appropriate dual function in supersaturation performance and amorphous drug stabilization.

Impressum:

Redaktion

Prof. Dr. Jörg Breitreutz (Präsident)
Dr. Martin Bornhöft (Leiter Geschäftsstelle)

Vorstand der APV

Dr. Rainer Alex · Dr. Hermann Allgaier ·
Prof. Dr. Jörg Breitreutz · 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

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische
Verfahrenstechnik e. V. (APV)
Kurfürstenstraße 59
55118 Mainz (Germany)

Workshop: Device Combination Products



25 to 26 September 2013
Lisbon, Portugal

Course No. 6509



We would like to invite you to learn more about:

Expectations of the regulatory bodies as regards combination products submissions – EMA/European perspective and FDA perspective

Case study – Challenges faced during development of a large volume application device

How to select appropriate device materials, types of materials typically involved in combination products

Enbrel SureClick and beyond: Case study of surface interactions in device combination products

Medical device design & development by third parties – Critical success factors

RebiSmart and RebiDose (Rebif) Device

and many more

For the full conference programme please visit our website www.apv-mainz.de



Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.
Gemeinnütziger wissenschaftlicher Verein
International Association for Pharmaceutical Technology