

# APV

# NEWS

05 • 2014

## Nachrichten und Mitteilungen



# Experteninterview – Neue Arzneiformen auf dem Vormarsch

Vom 30. September bis 2. Oktober 2014 findet in Nürnberg die TechnoPharm, Europas führende Fachmesse für sterile Verfahrenstechnik in Pharma, Food und Kosmetik, statt. Parallel informieren renommierte Experten der Branche in über 60 Vorträgen über den Status quo der Technik. Highlights sind das Forum zur Serialisierung für Pharmahersteller, eine Vortragsreihe des Deutschen Verpackungsinstituts und ein Fachvortrag zu orodispersiblen Arzneiformen von Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, Institutsdirektor Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Universität Düsseldorf und Präsident der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V., die die Fachmesse als ideeller Träger unterstützt. Im Experteninterview gibt Breitzkreutz erste Einblicke in das innovative Thema, das er in einem Vortrag am 1. Oktober 2014 um 13.30 Uhr im Fachforum der TechnoPharm vorstellt.



## Was sind orodispersible Arzneiformen (ODX)?

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz: ODX zerfallen in wenigen Sekunden in der Mundhöhle. Sie können somit ohne Flüssigkeit eingenommen werden. Die orodispersiblen Formen setzen den Wirkstoff meist schnell frei, der entweder lokal an der Mundschleimhaut wirkt, über die Mundschleimhaut direkt ins Blut gelangt oder nach dem Schlucken des arzneistoffhaltigen Speichels aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden kann.

## Was ist der besondere Vorteil der Minitabletten, die Sie entwickelt haben?

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz: Orodispersible Minitabletten sind sehr kleine Tabletten (z. B. zwei Millimeter Durchmesser), die sofort – in weniger als drei Sekunden – in der Mundhöhle zerfallen. Kleinen Kindern kann somit die Minitablette in die Bäckentasche gelegt werden, wo sie schnell zerfällt und den Arzneistoff freigibt. Das gefürchtete „Verschlucken“ bleibt aus. Im Gegensatz zu flüssigen Arzneiformen wie Saft oder Tropfen läuft auch nichts aus dem Mundwinkel heraus. Wie bei den flüssigen Arzneiformen kann per Minitabletten exakt und altersgerecht dosiert werden. Zusätzlich sind die meisten Arzneistoffe im festen Zustand besser haltbar.

## D-Fluoretten, die im Mund von Babys schmelzen, sind bereits seit gut 15 Jahren in Deutschland zugelassen. Wieso kommt die Entwicklung von ODX erst jetzt in Schwung?

Prof. Jörg Breitzkreutz: Die europäische Verordnung „Better medicines for children“ im Jahr 2007 war sicher ein Meilenstein, weil hiermit die Entwicklung kindgerechter Formen für alle neuen Wirkstoffe zur Pflicht wurde. Den orodispersiblen Tabletten hat geholfen, dass neue Hilfsstoffe auf Mannitol-Basis mit verbesserten Eigenschaften, meist als coprozessierte Fertigmischungen, in den Markt eingeführt wurden, die eine unkomplizierte Tablettierung ermöglichen. Außerdem kamen in den vergangenen Jahren einige neue Arzneimittel auf den Markt, z.B. orodispersible Filme mit verschreibungspflichtigen Inhaltsstoffen, wodurch andere Unternehmen zu eigener Entwicklung oder Line Extensions angeregt werden. Ein weiterer Aspekt ist die Suche nach kostengünstigeren Herstellungsmethoden als der energie- und zeitaufwändige Lyophilisationsprozess für die bereits länger eingeführten gefriergetrockneten Plättchen.

## Welche besonderen Anforderungen stellen ODX an die Produktion und Verpackung?

Prof. Jörg Breitzkreutz: Orodispersible Tabletten können auf normalem Equipment zur Tablettenproduktion hergestellt werden. Mittlerweile sind bei vielen Unternehmen Presswerkzeuge für Minitabletten zu erhalten. Orodispersible Filme (ODF) erfordern dagegen spezielle Fertigungsstraßen, die bisher nur bei wenigen Anbietern vorhanden sind. Die Verpackung ist bei allen ODX aufwändig, weil der Kontakt mit Luftfeuchte auszuschließen ist und häufig eine geringere mechanische Festigkeit als bei herkömmlichen Arzneiformen gegeben ist.

## Welche Hürden müssen ODX in Deutschland bzw. Europa noch überwinden?

Prof. Jörg Breitzkreutz: Es fehlt weltweit noch an standardisierten Arzneibuch-Monographien und klaren regulatorischen Anforderungen. Wie misst man beispielsweise den Zerfall von Minitabletten und ODFs? Und wie die mechanische Stabilität? Welche Werte sind noch akzeptabel? Bisher fehlen etablierte Testmethoden, die derzeit bei den Unternehmen eine Unsicherheit hinterlassen. Für die globale Arzneimittelentwicklung ist es ferner erforderlich, dass die europäischen Zulassungsstellen mit anderen

Behörden, z.B. der FDA in den USA, einheitliche Tests und Spezifikationen vereinbaren. Dies wird einige Zeit dauern, aber ich bin sehr zuversichtlich, dass dies geschehen und den ODX einen weiteren Schub verleihen wird.

#### Über die TechnoPharm

Rund 250 Aussteller aus 15 Ländern präsentieren in Nürnberg vom 30. September bis 2. Oktober 2014 ein breites Angebot an steriler Verfahrenstechnik für Pharma, Food und Kosmetik. Weitere 700 Aussteller zeigen auf der parallel stattfindenden POWTECH das weltweit größte Angebot für Verfahrenstechnik, Analytik und Handling von Pulver, Schüttgut – auch in Versionen, die an die hohen Pharma- und Hygieneanforderungen der Life Science Industrie angepasst sind.

Mehr Informationen zum Fachprogramm unter:

[www.technopharm.de/fachprogramm](http://www.technopharm.de/fachprogramm)

Alle Aussteller und ihre aktuellen Produktinformationen unter:

[www.technopharm.de/aussteller-produkte](http://www.technopharm.de/aussteller-produkte)

## Lokale Gruppen

---

### Mittwoch, 24. September 2014

Lokale APV-Gruppe Basel ab 19:30 Uhr im Restaurant Gifhüttli (<http://www.gifhuettli.ch/>).  
Anmeldung erforderlich bis zum 20. September 2014 bei Dr. Benjamin Buckel.

### Mittwoch, 24. September 2014

Lokale APV-Gruppe Rhein-Main ab 19:30 Uhr. Ort wird noch bekanntgegeben.  
Weitere Informationen erhalten Sie bei Cathrin Pauly.

### Donnerstag, 06. November 2014

Lokale APV-Gruppe Oberbayern ab 19:30 Uhr im Restaurant Coco de Mer, Dreimühlenstr. 30, 80469 München, Telefon 089-139276503 mit dem Themenschwerpunkt Südostafrika.  
Anmeldung erforderlich bis zum 27. Oktober 2014 bei Dr. (USA) Julia Schulze-Nahrup.

### Mittwoch, 26. November 2014

Lokale APV-Gruppe Nord ab 18:30 Uhr im Hofbräuhaus (Esplanade 6, 20354 Hamburg)  
Anmeldung erforderlich bis zum 15. November 2014 bei Birgit Mootz.

## 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](mailto:mb@apv-mainz.de), Tel: + 49 6131 9769-30

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

Stefanie Funke, Ludwig-Maximilians-Universität, D-München

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  
87 (2014) 409–432

## Blood–brain barrier models and their relevance for a successful development of CNS drug delivery systems: A review

Joana Bicker, Gilberto Alves, Ana Fortuna, Amílcar Falcão

### abstract

During the research and development of new drugs directed at the central nervous system, there is a considerable attrition rate caused by their hampered access to the brain by the blood–brain barrier. Throughout the years, several in vitro models have been developed in an attempt to mimic critical functionalities of the blood–brain barrier and reliably predict the permeability of drug candidates. However, the current challenge lies in developing a model that retains fundamental blood–brain barrier characteristics and simultaneously remains compatible with the high throughput demands of pharmaceutical industries. This review firstly describes the roles of all elements of the neurovascular unit and their influence on drug brain penetration. In vitro models, including non-cell based and cell-based models, and in vivo models are herein presented, with a particular emphasis on their methodological aspects. Lastly, their contribution to the improvement of brain drug delivery strategies and drug transport across the blood–brain barrier is also discussed.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  
87 (2014) 524–529

## Controlling the droplet size of formulations nebulized by vibrating-membrane technology

Moritz Beck-Broichsitter, Marie-Christine Knuedeler, Werner Seeger, Thomas Schmehl

### abstract

Manipulation of aerosol characteristics is of special interest for pulmonary therapy, as a suitable particle size optimizes pulmonary deposition. The present study investigated the impact of formulation variables on the aerodynamic particle diameter ( $d_a$ ) when nebulized by vibrating-membrane technology. Membranes implemented in the Aeroneb®Pro and eFlow®rapid nebulizer revealed difference in metal

composition and nozzle morphology as determined by energy dispersive X-ray measurements and scanning electron microscopy. Laser diffraction analysis of generated aerosol droplets identified the conductivity and dynamic viscosity of formulations as parameters with significant influence on the  $d_a$  for both nebulizers. Accordingly, sample supplementation with particular excipients (conductivity:  $>50 \mu\text{S}/\text{cm}$ , dynamic viscosity:  $>1.5 \text{ mPa s}$ ) facilitated a reduction of the  $d_a$  from  $\geq 8 \mu\text{m}$ , which is clearly in conflict with inhalative drug delivery, to respirable  $d_a$  as small as  $3 \mu\text{m}$ . Overall, controlling the  $d_a$  of formulations nebulized by vibrating-membrane technology seems to be technical feasible by an adequate adaption of samples' physicochemical properties. The Aeroneb®Pro and eFlow®rapid device are both qualified for the production of respirable aerosol clouds from specified formulations.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  
87 (2014) 570–578

## Impact of different tissue-simulating hydrogel compartments on in vitro release and distribution from drug-eluting stents

Beatrice Semmling, Stefan Nagel, Katrin Sternberg, Werner Weitschies, Anne Seidlitz

### abstract

In vitro drug release testing is an appropriate approach to identify critical parameters helping to predict drug release from drug-eluting stents (DES) prior to studying drug release behavior under in vivo conditions. Drug release and distribution from DES coated with a fluorescent model substance were studied in vitro using the vessel-simulating flow-through cell equipped with different long-term stable hydrogel compartments composed of agarose, polyacrylamide or poly(vinyl alcohol). The obtained experimental results were compared with the results of finite-element modeling obtained using experimentally determined diffusion coefficients and partition coefficients. In spite of differences regarding these parameters, experimental and mathematical data yielded only minor differences between the different gels regarding the release and distribution behavior and reasonable agreement between the modeling and the experiment was obtained. In an attempt to

further elucidate the dosage form behavior, the diffusion coefficients in the gel as well as in the stent coating were systematically varied in the finite-element model. Changes in the diffusivity in the stent coating mainly impacted on the initial concentrations. Slower diffusion inside the hydrogel yielded a retarded elution from the stent coating and a higher model substance accumulation in the gel compartment at late time points.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics  
87 (2014) 616–628

### Moisture and drug solid-state monitoring during a continuous drying process using empirical and mass balance models

Margot Fonteyne, Delphine Gildemyn, Elisabeth Peeters, Séverine Thérèse F.C. Mortier, Jurgen Vercruyse, Krist V. Gernaey, Chris Vervaet, Jean Paul Remon, Ingmar Nopens, Thomas De Beer

#### abstract

Classically, the end point detection during fluid bed drying has been performed using indirect parameters, such as the product temperature or the humidity of the outlet drying air. This paper aims at comparing those classic methods to both in-line moisture and solid-state determination by means of Process Analytical Technology (PAT) tools (Raman and NIR spectroscopy) and a mass balance approach.

The six-segmented fluid bed drying system being part of a fully continuous from-powder-to-tablet production line (ConsiGma™-25) was used for this study. A theophylline:lactose:PVP (30:67.5:2.5) blend was chosen as model formulation. For the development of the NIR-based moisture determination model, 15 calibration experiments in the fluid bed dryer were performed. Six test experiments were conducted afterwards, and the product was monitored in-line with NIR and Raman spectroscopy during drying. The results (drying endpoint and residual moisture) obtained via the NIR-based moisture determination model, the classical approach by means of indirect parameters and the mass balance model were then compared. Our conclusion is that the PAT-based method is most suited for use in a production set-up.

Secondly, the different size fractions of the dried granules obtained during different experiments (fines, yield and oversized granules) were compared separately, revealing differences in both solid state of theophylline and moisture content between the different granule size fractions.

#### Impressum:

##### Redaktion

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

##### 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 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)

## 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. Die nachfolgende Tabelle gibt nur wenige aktuelle Beispiele möglicher Modelle und Marken wieder. **NEU:** Vorfühswagen (VFW) aus dem Leasing-Pool und Dienst-/Werkswagen (DW) zu attraktiven Konditionen erhältlich.

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](mailto: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
Audi A3 Sportback Attraction 1.6 TDI ultra 81kW/110PS inkl. Metallic, Klimaautomatik, 16" Aluminium-Gussräder im 10-Speichen-Design etc.	23.924,00 €	235,00 €
Audi A4 Avant Attraction 2.0 TDI 100kW/136PS inkl. Businesspaket, Navi, Sitzheizung, Einparkhilfe, Tempomat, Mittelarmlehne vorn etc.	32.874,00 €	329,00 €
Audi Q3 2.0 TDI 103kW/140PS 6-Gang inkl. MMI-Navigation plus, Klimaautomatik, Einparkhilfe hinten, Komfortpaket, 17" LM-Felgen Trias etc.	30.328,00 €	319,00 €
BMW X1 xDrive18d „DW“ EZ: 06-2013 inkl. Metallic, Leder, Automatik, Navi, LM-Felgen, PDC, Xenon, Klimaautomatik, Panorama-Glasdach etc.	23.361,00 €	349,00 €
BMW 520d Limousine „DW“ EZ: 05-2013 inkl. Automatik, Saphirschwarz Met., Leder, Navi, Xenon-Licht, PDC, Glasdach, Head-Up Display etc.	31.513,00 €	399,00 €
BMW X3 xDrive 20d „DW“ EZ: 09-2013 inkl. Leder, Metallic, Automatik, Navi, Xenon, X Line, PDC, 18" LM-Räder, Panorama-Glasdach etc.	32.773,00 €	457,00 €
Jaguar XF Limousine „Vfw“ 2.2 L Diesel 140kW/190PS inkl. Metallic, Automatik, Navi, Leder, Einparkhilfe mit Rückfahrkamera, 18" LM-Felgen etc.	46.513,00 €	369,00 €
Jaguar XF Sportbrake „Vfw“ 2.2 L Diesel 147kW/200PS inkl. Automatik, Leder, Navigation, Einparkhilfe mit Rückfahrkamera, Sitzheizung etc.	47.790,00 €	399,00 €
LandRover Range Rover Evoque „Vfw“ TD4 Pure 110kW/150PS inkl. Automatik, Navi, Leder, Winterpaket, Technikpaket, PDC vorn und hinten etc.	39.706,00 €	489,00 €
MINI Cooper 5-Türer 100kW/136PS neues Modell! inkl. Metallic, LM-Räder, Klimaautomatik, Lichtpaket, Regensensor, Bordcomputer etc.	18.739,00 €	229,00 €
Seat Alhambra I-TECH 1.4 TSI 110kW/150PS inkl. Navi, LM-Räder, Climatronic, Einparkhilfe mit Rückfahrkamera, Sport-Komfortsitze etc.	28.424,00 €	285,00 €
Toyota Aygo 3-tg. 1.0l x-play neues Modell! 51kW/69PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD, Bluetooth-Freisprecheinrichtung, Tempomat etc.	9.685,00 €	139,00 €
Toyota Yaris 3-tg. 1,0l 51kW/68PS inkl. Klimaanlage, Radio/CD, Rücksitzbank 60:40 umklappbar, Reifendruckwarnsystem etc.	12.104,00 €	139,00 €
VW cup up ! 1,0l 5-Türer 55kW/75PS inkl. Navigation, Klimaanlage, LM-Felgen, Panorama-Ausstell-Schiebedach, Sitzheizung vorne etc.	12.937,00 €	145,00 €
VW Passat Variant BMT 2,0l TDI 110kW/150PS neues Modell! inkl. Business-Premium-Paket, Navi, 3-Zonen Climatronic, Sitzhgz. vorne etc.	30.790,00 €	349,00 €
VW Touareg 3,0l V6 TDI 150kW/204PS Tiptronic neues Modell! inkl. Navi, Climatronic, Parkdistanzkontrolle, Bi-Xenon, LM-Räder etc.	46.429,00 €	549,00 €

Vfw = Vorfühswagen zu Sonderkonditionen, DW = Dienst-/Werkswagen (genannter Listenpreis=Kaufpreis)