APV NEWS

02 • 2015

Nachrichten und Mitteilungen

MAKING SCIENCE WORK

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

Haltbarkeit von Reagenzien

Lösungsansatz mit Sachverstand und Augenmaß!

Ein Positionspapier der Fachgruppe „Analytik und Qualitätssicherung“ der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. (APV)

Seit jeher ist es ein grundlegendes Prinzip, in der pharmazeutischen Herstellung und Qualitätskontrolle nur Substanzen höchster, nachvollziehbarer Qualität und bewiesener Stabilität zu verwenden. Dies dient einerseits zur Erfüllung der Arzneimittelqualität, andererseits der korrekten Beurteilung der Produktqualität ohne Einfluss auf die Richtigkeit und Vergleichbarkeit der erhaltenen analytischen Ergebnisse durch die verwendeten Materialien und Substanzen.

Aufgrund ihres direkten Einflusses auf die Produktqualität und deren Beurteilung werden bei der regulatorischen Betrachtung Wirkstoffe und Standardsubstanzen priorisiert. Neuerdings wird v.a. im Rahmen von GMP-Inspektionen dieser Fokus jedoch auch auf Reagenzien sowie Ausgangsstoffe ausgeweitet und die regulatorischen Anforderungen nähern sich denen der Wirkstoffe und Standardsubstanzen an. Dies ist zum großen Teil nachvollziehbar, da sowohl Reagenzien als auch Ausgangsstoffe, obwohl sie nur einen indirekten Einfluss haben, zu kritischen Produktqualitäten sowie einer Fehleinschätzung der Produktqualität führen können. Bei Inspektionen und Behördenaudits schließt sich an Fragen zur originären Qualität immer öfter die Frage nach einer Rationale sowie Daten zur Stabilität und den daraus resultierenden Haltbarkeiten sowie Lagerungsbedingungen an.

In den aktuellen Revisionen relevanter GMP-Richtlinien wird dieses Thema, teilweise zum ersten Mal, adressiert. Zu nennen ist hier die seit Oktober 2014 gültige Revision des EU-GMP-Leitfadens Kapitel 6 „Qualitätskontrolle“. Bezüglich Reagenzien, daraus hergestellten Lösungen sowie Kulturmedien werden klare Angaben zur Haltbarkeit und Lagerbedingungen gefordert. Diese müssen wissenschaftlich belegt sein. Auch die geplanten Änderungen des Kapitels 5 „Herstellung“ des EU-GMP-Leitfadens (gültig ab 30.3.2015) sehen für Ausgangsstoffe, neben der Freigabe durch die Qualitätskontrolle, die Angabe von Haltbarkeit und Lagerbedingungen vor. Insbesondere der korrekte Umgang mit den Substanzen und die Einhaltung der Lagerbedingungen werden gefordert. Zusätzlich ist der Einfluss von Abweichungen auf die Qualität zu evaluieren. Aufgabe der verantwortlichen Personen in der Qualitätskontrolle ist es nun zu evaluieren, welche Vorkehrungen den Anforderungen der Behörde genügen, dabei jedoch den Aufwand und die resultierenden Kosten im Rahmen zu halten.
Die APV Fachgruppe Analytik und Qualitätssicherung hat sich intensiv mit diesem Thema befasst. Im Folgenden wollen wir einen Lösungsansatz für die Bereiche Reagenzien und Kulturmedien vorschlagen.

Bereits bei der Beschaffung der Reagenzien ist auf die erforderliche Reagenzienqualität zu achten. Die Vorgaben aus Arzneibuch oder aus Prüfvorschriften, welche bei der Methodenentwicklung und –validierung definiert wurden, sind strikt einzuhalten. Die Bezugsquellen müssen überdies einer Lieferantenqualifizierung unterzogen werden. Die Herstellung, Qualitätskontrolle sowie Evaluierung und Angabe von Haltbarkeit und Lagerbedingungen von Reagenzien sollte vorab klar definiert und im SOP-System dokumentiert sein. Generell muss für jedes Reagenz das Haltbarkeitsdatum bzw. das Haltbarkeitsdatum nach Anbruch angegeben werden.

Wie legt man aber die Haltbarkeit mit Sachverstand und Augenmaß fest?

Haltbarkeit von Reagenzien für chemisch-physikalische Prüfverfahren

Hierzu sind mehrere Ansätze möglich. Prospektiv sollte anhand einer Risikoanalyse evaluiert werden, welchen Einfluss das Reagenz auf die Analytik hat und welchen Einfluss die Alterung des Reagenzes auf das Prüfergebnis haben kann. Dies vereinfacht die darauf folgende Festlegung des notwendigen Aufwandes.

Kann ein Einfluss wissenschaftlich begründet ausgeschlossen werden, kann auf die Bestimmung der Haltbarkeit verzichtet werden.
Eine weitere Option ist die Bezugnahme auf die Angaben des Zertifikates oder der Begleitdokumentation des Lieferanten/Herstellers. Hierbei muss eine Lieferantenqualifizierung vorliegen, welche die GMP-konforme Erhebung der Daten verifiziert.
Haltbarkeiten der hergestellten Lösungen können den entsprechenden Prüfvorschriften oder Validierungsdokumenten (Robustheit) entnommen werden. Ergebnisse aus Literaturrecherchen für die spezifische Substanz oder Substanzfamilie können ebenfalls herangezogen werden.

Bieten die oben genannten Optionen keine verwertbaren, validen Informationen zur Haltbarkeit, muss diese mittels geeigneter Untersuchungen für einen definierten Bereich belegt werden. Relevant für den Umfang der Experimente sind die benötigte In-Prozessstabilität (geplanter Zeitraum über welchen das Reagenz für die Prüfung genutzt wird) sowie die Prozessbedingungen (Umweltparameter welchen das Reagenz ausgesetzt ist).

Ein gemäß ICH Q1A Richtlinie geforderter Umfang für Stabilitätsstudien ist nicht erforderlich. Jedoch müssen für die Experimente valide Methoden verwendet werden, welche die qualitäts- und prüfverfahrensrelevanten Eigenschaften erfassen. Die von uns bevorzugte Option ist die Erhebung experimenteller Daten im Rahmen der Validierung und Robustheitsuntersuchung, sodass die Vorgaben für die Haltbarkeit der Reagenzien zum Zeitpunkt der Nutzung zur Produktprüfung bereits vorliegen und nicht jeweils neu evaluiert werden müssen! Der Einfluss des frischen bzw. gealterten Reagenzes auf die Ergebnisse kann gemäß den Vorgaben der Richtlinie ICH Q2B im Rahmen der Ermittlung der Stabilität der Lösungen evaluiert werden. Dementsprechend kann eine Haltbarkeit vergeben werden. Die fortlaufende Überprüfung kann überdies für jede Analysenkampagne im Rahmen der Systemeignungsprüfung erfolgen.

Eine Ausnahme wird durch die FDA definiert: für Proben- und Standard- sowie Titrationslösungen, welche zur quantitativen Bestimmung von Gehalt und Verunreinigungen verwendet werden, werden experimentelle Stabilitätsuntersuchungen gefordert.

Haltbarkeit von Kulturmedien für die Mikrobiologischen Reinheitsprüfungen

Anders als für viele Reagenzien, die für chemisch-physikalische Prüfverfahren eingesetzt werden, bei denen ein integrierter, ggf. aus der Validierung abgeleiteter Systemeignungstest indirekt Aufschluss über die Eignung der eingesetzten Reagenzien liefern kann, ist dies für Kulturmedien nicht möglich, deshalb ist für die Kulturmedien, die für die mikrobiologische Reinheitsprüfungen nach Arzneibuch eingesetzt werden, eine Eignungsprüfung vor der Verwendung vorgesehen.

Die Kulturmedien werden hierbei auf Sterilität, ihre nutritiven Eigenschaften und je nach Verwendungszweck auch auf Selektivität geprüft. Darüber hinaus können weitere Tests wie pH-Wert oder die Prüfung zugesetzter Indikatoren notwendig sein, um die Eignung eines Nährmediums zu belegen. Angaben dazu finden sich sowohl in der Ph. Eur. als auch der USP. Die Eignungsprüfung ist dabei an jeder selbst hergestellten Charge und lt. WHO Technical Report Series No 961, Annex 2, "WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories" für zugekaufte Fertignährmedien nicht nur an jeder Charge, sondern an jeder Lieferung eines Fertignährmediums durchzuführen. Von der WHO wird wie in den Arzneibüchern auch der Umfang der durchzuführenden Eignungstests vorgegeben.

Kulturmedien sollen steril sein, deshalb werden sie nach validierten Verfahren hergestellt und sterilisiert. Sinnvoll ist es, alle Einheiten der Kulturmedien vor der Verwendung auf Wachstum zu kontrollieren. Die Prüfung auf Sterilität kann für Kulturmedien durch Bebrütung der Medien selbst erfolgen, ein Steriltest z. B. nach Ph. Eur. 2.6.1 ist dagegen eher unpraktisch, da es zu sekundären Kontaminationen bei der Durchführung kommen kann. Für flüssige Pufferlösungen dagegen sollte eine Prüfung auf Sterilität nach Ph. Eur. 2.6.1 erfolgen, da sie selbst kaum nutritive Eigenschaften aufweisen. Auch für Kulturmedien sind der Einkauf, die Qualifizierung der Zulieferer, die Eingangskontrollen bei zugekauften Medien, die Herstellung und Prüfung selbst hergestellter Medien, die Lagerung und Haltbarkeit in den Vorschriften des QS-Systems des Anwenders wie z. B. SOPs, Herstell- und Prüfanweisungen für die Kulturmedien, festzulegen.

Zur Haltbarkeit von Nährmedien selbst gab es früher in der USP Regelungen für Medien, die für die Sterilitätsprüfung eingesetzt wurden, diese sind in der aktuellen Ausgabe aber nicht mehr enthalten. Derzeit gibt es in den Arzneibüchern und im Kapitel 6.24 des EU-GMP-Leitfadens nur allgemeine Hinweise, die i. d. R. besagen, dass die Nährmedien unter definierten Bedingungen gelagert und die Haltbarkeit definiert und validiert bzw. verifiziert werden soll. Dabei wird nicht näher darauf eingegangen, ob, wie es in den USA derzeit verstärkt diskutiert und gefordert wird, die einzelnen Chargen der Kulturmedien während der Laufzeit in regelmäßigen Abständen einer erneuten Eignungsprüfung unterzogen werden sollten oder ob ein Stabilitätsprogramm für die Nährmedien aufgelegt werden muss, um deren Haltbarkeit festlegen und in regelmäßigen Abständen verifizieren zu können.

Zur Festlegung und Überprüfung der Haltbarkeit von Kulturmedien halten wir folgende Vorgehensweisen für sinnvoll und praktikabel: Die Haltbarkeit von Kulturmedien ist für jedes Kulturmedium je nach Lagerbedingungen sowie Herstellung und Behältnis spezifisch zu definieren. Generell ist ein Einfrieren, also auch eine kurzfristige Lagerung unter 0 Grad, genauso zu vermeiden wie Lagerungsbedingungen, die zu einem Austrocknen der Nährmedien führen können.

Sind die Lagerungsbedingungen definiert und werden sie kontinuierlich oder zumindest regelmäßig überwacht, können die Haltbarkeiten unter den definierten Bedingungen festgelegt werden. Hierbei sind die vorhandenen Informationen der Nährmedienhersteller nutzbar, sie können einen ersten Hinweis auf die mögliche Lagerdauer geben. Die so definierte Haltbarkeit der Kulturmedien ist dann im Rahmen eines Stabilitätsprogramms mit den in den Arzneibüchern vorgeschriebenen Eignungsprüfungen experimentell zu validieren und regelmäßig zu verifizieren. Dieses Vorgehen ist für regelmäßig eingesetzte Kulturmedien gut anwendbar. Bei Medien, die selten zum Einsatz kommen oder bei denen die Lagerung und Anwendung nicht exakt vorgegeben werden können, kann die regelmäßige Überprüfung der nutritiven und selektiven Eigenschaften an der einzelnen Charge über die Laufzeit hinweg sinnvoller sein.

Hierzu wird der für die Eignungsprüfung vor Einsatz der Medien vorgesehene Prüfumfang zur Bestimmung der nutritiven und selektiven und ggf. weiterer Eigenschaften mindestens am Ende des vorgesehenen Haltbarkeitszeitraumes wiederholt. In der Praxis hat es sich als hilfreich erwiesen, eine weitere Kontrolle nach einer zusätzlichen Lagerungszeit durchzuführen, die mindestens die maximal zu er-

wartende Bebrütungsdauer der Methode abdeckt, für die das Medium eingesetzt werden soll. Wenn wenig Erfahrungen mit einem Medium vorliegen oder z. B. bei Änderungen im Herstellungsprozess, können Untersuchungen in kürzeren Zeitintervallen als nur zu Beginn und zum Ende der vorgesehenen Lagerungszeit durchgeführt werden. Die Validierung sollte nicht nur an einer, sondern mehreren Chargen eines Mediums erfolgen, um Einflüsse von Ausgangsstoffen und des Herstellungsprozesses auf die Haltbarkeit ausschließen zu können. Zudem ist die Validierung in angemessenen Zeiträumen und z. B. bei Änderung des Herstellungsverfahrens und der Lagerungsbedingungen erneut zu verifizieren.

Bei Nährmedien, die nur selten verwendet werden, kann statt eines Stabilitätsprogramms eine regelmäßige Eignungsprüfung innerhalb der Zeit, in der die Charge verwendet wird und parallel zur durchgeführten mikrobiologischen Prüfung, erfolgen. Somit ist die Eignung regelmäßig überprüft und zum Einsatz der Charge quasi in Form einer „Positivkontrolle" sichergestellt. Diese Daten können dann ebenso wie Daten aus einer Stabilitätsstudie zur Verifizierung der Haltbarkeit ausgewertet werden. Es ist ebenso möglich, dieses Verfahren zur Verifizierung einer durch eine Stabilitätsstudie validierten Haltbarkeitsfrist eines Kulturmediums zu nutzen und auf eine Revalidierung durch eine erneute Stabilitätsstudie zu verzichten. Die nutritiven und selektiven Eigenschaften eines Kulturmediums müssen in jedem Fall innerhalb der definierten Haltbarkeitsfrist gegeben sein, dies kann nur durch experimentelle Überprüfung sichergestellt werden. Bei Änderung des Herstellungsverfahrens, Einsatz neuer Ausgangsstoffe für die Herstellung der Kulturmedien und Änderung der Lagerungsbedingungen sollte durch eine Risikobewertung hinterfragt werden, ob die definierte Haltbarkeitsfrist davon betroffen ist. Im Zweifelsfall sollten neue experimentelle Daten zur Verifizierung der Haltbarkeit generiert werden.

Ein weiterer Punkt, der zur Betrachtung der Haltbarkeit von Kulturmedien gehört, sind die Bedingungen während der eigentlichen Produktprüfung. Die oben beschriebene Stabilitätsprüfung gilt für die Bedingungen im Medienlager. Bei Einsatz der Nährmedien ändern sich die Bedingungen, da die Bebrütung in Brutschränken oder Kammern bei deutlich höheren Temperaturen erfolgt und die Nährmedien ggf. stärkeren Luftströmungen durch Ventilatoren oder Klimaanlagen in den Brutkammern ausgesetzt sind. Die Bebrütung dauert normalerweise mehrere Tage, so dass z. B. Nährmedien in Petrischalen austrocknen können und nicht mehr ausreichende nutritive Eigenschaften besitzen. Im Rahmen einer Stabilitätsprüfung sind die Eignungsprüfungen also unter den gleichen Bebrütungsbedingungen vorzunehmen, wie später die Produktprüfungen.

Die Gefahr des Austrocknens während der Anwendung besteht für Nährmedien, die für Umgebungskontrollen eingesetzt werden wie z. B. Sedimentationsplatten, insbesondere wenn sie unter LF-Einheiten aufgestellt werden. Die Eignung kann hier z. B. überprüft werden, indem Kulturmedien nach Abschluss der eigentlichen Prüfung mit Keimen beimpft werden, um zu belegen, dass die nutritiven Eigenschaften nach Verwendung noch gegeben sind. Bei einer großen Anzahl von entsprechenden Monitoringproben ist es dagegen eher sinnvoll, die Standzeit an einigen Chargen zu validieren. Dabei sollte der Zeitraum der zu erwartenden oder vorgeschriebenen Expositionsdauer plus eines Sicherheitszuschlags von 50 % oder 100 % der Expositionsdauer als Standzeit validiert werden. Um die Validierung regelmäßig zu verifizieren, können in vordefinierten Abständen Positivkontrollen nach der eigentlichen Prüfung wie oben beschrieben durchgeführt werden. Eine parallele Positivkontrolle mit Kulturmedien, die mit den zur Eignungsprüfung vorgesehenen Keimen beimpft und parallel mit verwendet wird, ist nicht sinnvoll, da z. B. bei Sedimentationsplatten die zur Positivkontrolle verwendeten Keime offen in eine LF-Einheit verbracht werden müssten, das Risiko einer Sekundärkontamination ist hierbei zu groß.

Die Kontrolle der Sterilität der Kulturmedien insbesondere die von Pufferlösungen kann in die Haltbarkeitsuntersuchungen mit einbezogen werden. Diese Prüfung gibt bei Einsatz validierter Sterilisationsverfahren aber nur Aufschluss darüber, ob die eingesetzten Gefäße ausreichend dicht und für die Lagerung geeignet sind. Diese Prüfungen könnten auch durch z. B. Container Closure Integrity Tests ersetzt werden, wenn Bördelflaschen für Kulturmedien eingesetzt werden, die in einem validierten Prozess verschlossen werden oder dicht schließende Schraubgefäße zum Einsatz kommen (Analog zur Guidance for Industry „Container and Closure System Integrity Testung in Lieu of Sterility Testung as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products"; (FDA; Feb. 2008; www.fda.gov/cber/guidelines.htm). Im Routinebetrieb können für die Verifizierung der Sterilität über die Laufzeit auch indirekte Kontrollen mit ausgewertet werden. Dazu gehören z. B. die regelmäßig im Rahmen der Sterilprüfung durchzuführenden Negativkontrollen. Bei Schalen oder ausschließlich mit Kappen verschlossenen Gefäßen ist weder die Sterilprüfung noch ein Container Closure Integrity Test aussagekräftig; hier ist eine visuelle 100%-Kontrolle der Medien vor der Verwendung angezeigt, bei steril verpackten Medien wie Kontaktplatten für Reinräume sollte die Umverpackung und das Medium selbst vor Verwendung kontrolliert werden. Die hier beschriebenen Vorgehensweisen sind nur auf Nährmedien, die für die in den Arzneibüchern beschriebenen mikrobiologischen Reinheitsuntersuchungen genutzt werden, anwendbar. Die Eignungsprüfung ist hier durch die Arzneibücher vorgeschrieben, die Testmodelle sind dazu geeignet, die allgemeine Eignung der Nährmedien für die im Arzneibuch beschriebenen Verfahren, zu belegen. Wenn Kulturmedien für bioanalytische Assays eingesetzt werden, werden spezifischere, auf den einzelnen Assay oder das einzelne Produkt abgestimmte Anforderungen an sie gestellt. Deshalb basieren diesen Medien nicht auf Standardrezepturen, sie sind individuell auf die einzelnen Assays abgestimmt und oft sehr komplex in ihrer Zusammensetzung. Hier müssen sowohl die zur Eignungsprüfung genutzten Tests als auch die Haltbarkeit im Rahmen der jeweiligen Validierung des analytischen Verfahrens mit bearbeitet werden.

Kontakt:
Dr. Markus Limberger, Quasaar GmbH, m.limberger@quassar.de
Dr. Frank Böttcher, Labor L+S AG, frank.boettcher@labor-ls.de

Lokale Gruppen

Donnerstag, 16. April 2015

Lokale APV-Gruppe Oberbayern ab 19:30 Uhr in der Essence-Lounge, Gottfried-Keller-Str. 35, 81245 München, Telefon 089 80040025.
Anmeldung erforderlich bis zum 10. April 2015 bei Dr. (USA) Julia Schulze-Nahrup.

Mittwoch, 27. Mai 2015

Lokale APV-Gruppe Nord ab 18:30 Uhr im Hofbräuhaus (Esplanade 6, 20354 Hamburg)
Anmeldung erforderlich bis zum 20. Mai 2015 bei Birgit Mootz.

Mittwoch, 27. Mai 2015

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

Donnerstag, 03. September 2015

Lokale APV-Gruppe Berlin um 19:00 Uhr. Ort wird noch bekanntgegeben.
Anmeldung erforderlich bis zum 28. August 2015 bei Dr. Andreas Sachse.

4th Galenus Workshop on Drug Delivery to Human Skin (February 25th – 27th , 2015)

The 4th in the series of Galenus Workshops, this time on Drug Delivery to Human Skin, took place at Saarland University in February 25 -27th, 2015 and was hosted by Dr Maike Windbergs and Prof. Claus-Michael Lehr.

The proceedings were opened by Prof. Michael Roberts (University of Queensland, Brisbane, Australia) who gave the listeners an interesting perspective on contemporary developments in skin drug delivery (SDD), describing our increasingly sophisticated understanding of the mechanisms that underlie such processes.

The workshop was divided into themed sessions, each dealing with one particular aspect of SDD, and the first two sessions were also accompanied by young researchers giving short presentations on current research findings.

During the coffee breaks all attendees of the workshop availed themselves of the opportunity to peruse the 19 poster contributions submitted for the second Galenus Poster Award, which saw Branko Vukosavljevic (Saarland University Germany) become the worthy recipient of the prize.

During the workshop all attendees had the opportunity to update their knowledge on recent international research in the field of drug delivery to human skin. At the same time this workshop promoted awareness of the dynamic and supportive activities of the Galenus Foundation (Vienna).

As an adjunct to the oral presentations the participants of the workshop were given further insights into the lab techniques that lie behind the research into Skin Drug Delivery.

The complete conference report can be found at: www.galenusprivatstiftung.at/65.0.html

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

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

D. Francis et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 89 (2015) 56–61

Ion milling coupled field emission scanning electron microscopy reveals current misunderstanding of morphology of polymeric nanoparticles

Donny Francis, Samiha Mouftah, Robert Steffen, Arnaud Beduneau, Yann Pellequer, Alf Lamprecht

Nanoparticles (NPs) are currently used as drug delivery systems for numerous therapeutic macromolecules, e.g. proteins or DNA. Based on the preparation by double emulsion solvent evaporation a sponge-like structure was postulated entrapping hydrophilic drugs inside an internal aqueous phase. However, a direct proof of this hypothesized structure is still missing today. NPs were prepared from different polymers using a double-emulsion method and characterized for their physicochemical properties. Combining ion milling with field emission scanning electron microscopy allowed to cross section single NP and to visualize their internal morphology. The imaging procedure permitted cross-sectioning of NPs and visualization of the internal structure as well as localizing drugs associated with NPs. It was observed that none of the model actives was encapsulated inside the polymeric matrix when particle diameters were below around 470 nm but predominantly adsorbed to the particle surface. Even at larger diameters only a minority of particles of a diameter below 1 µm contained an internal phase. The properties of such-drug loaded NPs, i.e. drug release or the observations in cellular uptake or even drug targeting needs to be interpreted carefully since in most cases NP surface properties are potentially dominated by the 'encapsulated' drug characteristics.

G.G.P. van de Wijdeven et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 89 (2015) 126–133

Phase 1 clinical study with Bioneedles, a delivery platform for biopharmaceuticals

Gijsbertus G.P. van de Wijdeven, Hoang J.H.B. Hirschberg, Wolfgang Weyers, Wolfgang Schalla

Vaccination campaigns using syringes, needles, vials and refrigeration have a heavy logistic burden. A vaccination platform that circumvents these problems would improve the quality of vaccination campaigns by faster and safer vaccination of populations anywhere. A clinical phase I study in eighteen volunteers has been carried out, using biodegradable mini-implants (Bioneedles™), made of a polymer based on starch, allowing for high speed vaccination of thermostable vaccines and omitting the use of syringes, needles, vials and refrigeration. Clinical and histological assessment demonstrated excellent local tissue tolerance for the Bioneedle polymer. Histological findings were those of normal tissue restitution without evidence for infection, allergic or granulomatous response, or scar formation. The Bioneedle polymer was mostly degraded within hours, remnants of it being cleared by macrophages. The technique of subcutaneous insertion of Bioneedles with a kinetic energy of 0.33 Joule and higher is 100% effective and pain free. All volunteers graded global tolerance of Bioneedles as "very good" or "good". Bioneedles offer a safe, effective and very fast alternative vaccination platform.

M. Milewski et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 89 (2015) 134–144

Analysis of the absorption kinetics of macromolecules following intradermal and subcutaneous administration

Mikolaj Milewski, Kimberly Manser, Becky P. Nissley, Amitava Mitra

Recent years have witnessed rapid growth in the area of microneedle-assisted intradermal drug delivery. Several publications involving in vivo studies in humans and minipigs have demonstrated distinct change in pharmacokinetics of peptides and proteins following intradermal (ID) administration as compared to subcutaneous (SC) injections. Specifically, ID administration produced a "left-shift" in pharmacokinetic profiles i.e. shorter time to achieve maximum plasma concentrations (shorter Tmax), and often higher maximum plasma concentrations (higher Cmax), as compared to the SC route. In the present work differences in the kinetics of drug absorption after ID and SC administration were explored for eight peptides and proteins with the focus on obtaining quantitative information about the absorption process and identifying similarities and differences in the absorption behavior across compounds. We confirmed that systemic uptake, as judged by apparent absorption rate constants, was 2- to 20-fold higher from the dermis as compared to the subcutis. Additionally, shapes of time-resolved absorption rate profiles demonstrated notable differences in absorption kinetics between ID and SC routes. For both administration routes evaluated herein there was a general trend of small macromolecules absorbing at higher rates as compared to the large macromolecules.

Impressum:

Redaktion

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

Vorstand der APV

Dr. Rainer Alex · Dr. Hermann Allgaier · Dr. Kathrin Bartscher · Prof. Dr. Jörg Breitkreutz · Prof. Dr. Heribert Häusler · Prof. Dr. Sandra Klein · Dr. Alexandra Steckel · 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

Reprosent Mediendesign
Tobias Forschner
Niederwaldstraße 31
65385 Rüdesheim am Rhein

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:** Vorführwagen (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**, 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 A1 Sportback sport 1.4 TFSI 92kW/125PS inkl. Klimaanlage, Radioanlage chorus, LM-Felgen, Sportfahrwerk, Audi Drive select, Sportsitze etc.	18.252,00 €	219,00 €
Audi A3 Cabrio Attraction 1.4 TFSI 110kW/150PS inkl. Klimaanlage, LM-Felgen, Verdeck vollautomatisch, Einparkhilfe, Lichtpaket etc.	27.655,00 €	298,00 €
Audi TT Roadster 2.0 TFSI 169kW/230PS inkl. S line Sportpaket, Metallic, Klimaautomatik, LED-Scheinwerfer, Navi plus, PDC hinten, Sitzheizung etc.	39.088,00 €	469,00 €
BMW 218i Cabrio 100kW/136PS inkl. Navigation, Klimaautomatik, Lederlenkrad mit Multifunktion, PDC, Tempomat, LM-Felgen, etc.	28.983,00 €	359,00 €
BMW 218i Gran Tourer 100kW/136PS inkl. Metallic, Navigation, Klimaautomatik, Sitzverstellung elektr., Automatic, PDC, Tempomat, LM-Felgen etc.	29.504,00 €	309,00 €
BMW X4 xDrive20d 140kW/190PS inkl. Metallic, Automatic, Navigationspaket ConnectedDrive, PDC, LM-Räder, Klimaautomatik, Tempomat, Xenon etc.	45.395,00 €	549,00 €
Jaguar XF Sportbrake „Vfw“ 2.2 L Diesel 147kW/200PS inkl. Automatik, Navi, Leder, beheizbare Frontscheibe, Spiegel-Paket, 18" LM-Felgen etc.	47.538,00 €	369,00 €
Jaguar F-Type Coupé „Vfw“ 250kW/340PS inkl. Metallic, Technology-Pack, Sportsitze in Leder, beheizbare Vordersitze, Sicht-Paket, 19"-Felgen etc.	63.382,00 €	669,00 €
Mazda MX-5 Roadster „Sendo“ 1.8l MZR 93kW/126PS inkl. Metallic, Lederpolster, Klimaautomatik, Multimedia-Navigationssystem, LM-Felgen etc.	20.773,00 €	239,00 €
Mazda CX-5 CenterLine D-150 FWD 110kW/150PS Diesel inkl. Metallic, Navigationssystem, Klimaautomatik, Tempomat, LM-Felgen etc.	25.647,00 €	259,00 €
MINI Cooper Cabrio 90kW/122PS inkl. Metallic, Klimaautomatik, LM-Räder, Lichtpaket, PDC hinten, Radio/CD, Ablagenpaket, LED-Nebelscheinw. etc.	20.924,00 €	249,00 €
Porsche Cayman 202kW/275PS inkl. Metallic, PCM, Alcantara, Sound-Package Plus, Porsche Dynamic Light System, ParkAssistent, Klimaautomatik etc.	51.676,00 €	739,00 €
SEAT Leon ST FR 2.0 TDI DSG 110kW/150PS inkl. Metallic, Navi, Klimaautomatik, Geschwindigkeitsregelanlage, LM-Räder, Einparkhilfe, Sitzheizung etc.	26.134,00 €	239,00 €
Toyota Avensis Touring Sports Business Edition 1,6l D-4D 82kW/112PS inkl. Perleffekt, Klimaautomatik, Navi, Voll-LED, Rückfahrkamera etc.	28.017,00 €	299,00 €
VW Beetle Cabrio „CLUB“ 1,2l TSI 77kW/105PS inkl. Klimaautomatik, Navigation, 17" LM-Räder, ParkPilot, Tempomat, Sitzheizung vorne etc.	21.828,00 €	229,00 €
VW Golf Cabrio „LOUNGE“ 1,4l TSI 90kW/122PS inkl. Metallic, Navi, Klimaautomatik, ParkPilot, 17" LM-Räder, Vordersitze beheizbar, Tempomat etc.	24.673,00 €	229,00 €

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