



Nachrichten und Mitteilungen

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

APV NEWS

03 · 2017

Neue Einblicke in die Herstellung von Tabletten

Prof. Dr. Markus Thommes, TU Dortmund, D-Dortmund



Tabletten sind die wichtigste Arzneiform bei der medikamentösen Behandlung vieler Krankheiten und werden von Patienten sehr gut akzeptiert. Obwohl Verfahren zur Tablettierung bereits vor über 120 Jahren eingeführt wurden, sind die Prozesse, die zur Bildung einer Tablette führen, noch immer nicht vollständig aufgeklärt. Neue, innovative Arzneistoffe benötigen oft spezielle Tablettenformulierungen, um die gewünschten pharmakologischen Wirkungen zu erzielen.

Am 26. und 27. April 2017 trafen sich über 130 Wissenschaftler aus über zehn verschiedenen Ländern an der Universität Dortmund, um über neue Trends in der Technologie der Tablettierung zu diskutieren. Der Workshop wurde organisiert von der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) in Zusammenarbeit mit der Fakultät für Bio- und Chemieingenieurwesen der TU Dortmund, vertreten durch Prof. Markus Thommes. Der Workshop gliederte sich in Vorträge, Diskussionen, eine Ausstellung sowie Demonstrationen von Versuchen.



Als Hauptredner waren renommierte Wissenschaftler auf dem Gebiet der Tablettierung eingeladen, darunter Prof. Göran Alderborn (Uppsala, Schweden), Prof. Annette Bauer-Brandl (Odense, Dänemark) und Prof. Karl Wagner (Bonn, Deutschland), die neue Entwicklungen aus einer wissenschaftlichen Perspektive vorstellten. Andere Präsentationen wurden von Experten aus der Industrie von den Firmen Hoffmann-La Roche und Mundipharma gehalten. Hier lag der Fokus meist auf praktischen Themen wie der Herstellung von Minitabletten, Qualitätssicherung, Containment-Strategien und Entwicklungskonzepten. Dieses Programm wurde bereichert durch eine angeregte Podiumsdiskussion sowie persönlichen Gesprächen während der Pausen und während des gemeinsamen Abendessens in der Hövels Brauerei.



Der Höhepunkt des Workshops war die Präsentation von 8 laufenden Tablettenpressen namhafter Hersteller: fünf Rundläufertablettenpressen (Bosch, Fette, IMA, Kilian, Korsch) zur Charakterisierung von Materialeigenschaften sowie drei Einstempelpressen zur Simulation von Kompaktierungen im kleineren Maßstab (Gamlen, Medelpharm, Roeltgen). Die Maschinen wurden untereinander verglichen, indem drei verschiedene Pulvermischungen bei unterschiedlichen Prozessparametern und einer Ausstoßrate von bis zu 300.000 Tabletten pro Stunde verarbeitet wurden. Durch eine Einteilung der Besucher in Kleingruppen hatte jeder Teilnehmer die Möglichkeit, jede Maschine während des Betriebs zu begutachten. Einige wichtige Qualitätsmerkmale von Tabletten wurden umgehend gemessen und zum Ende des Workshops von Prof. Peter Kleinebudde (Düsseldorf, Deutschland) präsentiert. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden mit den Maschinenausstellern intensiv diskutiert. Des Weiteren hatten die Lieferanten der Hilfsstoffe sowie der Analysegeräte Gelegenheit für eine kurze Präsentation ihrer Produkte und Innovationen, die auch in einer Ausstellung zu sehen waren.



Obwohl Tabletten in der medikamentösen Therapie sehr gebräuchlich und unauffällig sind, gab es in den letzten zehn Jahren viele Fortschritte in der Technologie der Tablettierung. Diese Innovationen im Bereich des Gerätedesigns, der Charakterisierung, den Materialwissenschaften und dem Prozessverständnis ermöglichen die Annahme neuer Herausforderungen in der zukünftigen Verarbeitung von neuen Arzneistoffen. Das Format dieses Workshops und die überragende Teilnehmerzahl haben diese Veranstaltung zu einem außergewöhnlichen Erfolg gemacht, der durch den Wunsch einiger Teilnehmer nach einer baldigen Wiederholung bestätigt wurde.

Lokale Gruppen

Montag, 03. Juli 2017

Lokale APV-Gruppe Westfalen um 19:30 Uhr in der Hövels Hausbrauerei, Hoher Wall 5-7, 44137 Dortmund.

Anmeldung erforderlich bis zum 26. Juni 2017 bei Dr. Johanna Mosig (johanna.mosig@bayer.com).



Mittwoch, 12. Juli 2017

Lokale APV-Gruppe Basel um 19:30 Uhr im Gifhüttli Schneidergasse 11, 4051 Basel (www.gifthuettli.ch).

Anmeldung erforderlich bis zum 07. Juli 2017 bei Dr. Lars Restetzki (lars.restetzki@roche.com).



Mittwoch, 30. August 2017

Lokale APV-Gruppe Mecklenburg-Vorpommern um 19:30 Uhr auf der Hornfischbar Pomeria (An den Ryckbrücken, 17489 Greifswald).

Anmeldung erforderlich bis zum 25. August 2017 bei Katharina Tietz (katharina.tietz@uni-greifswald.de).



Mittwoch, 20. September 2017

Lokale APV-Gruppe Berlin um 19:00 Uhr bei der Bayer Pharma AG (Standort Berlin Wedding). Der genaue Treffpunkt wird noch bekannt gegeben.

Anmeldung erforderlich bis zum 13. September 2017 bei Dr. Andreas Sachse (andreas.sachse@cpl-sachse.de).



Mittwoch, 27. September 2017

Lokale APV-Gruppe Rhein-Main ab 19:30 Uhr. Der Veranstaltungsort wird noch bekanntgegeben.

Weitere Informationen und Angaben zu den nächsten Terminen erhalten Sie bei Cathrin Pauly (pauly@aspiras.de).



Lokale APV-Gruppe Köln/Bonn/Aachen

Weitere Informationen und Angaben zu den nächsten Terminen erhalten Sie bei Dr. Heiko Spilgies (heiko@spilgies.de).



Lokale APV-Gruppe Oberbayern

Weitere Informationen und Angaben zu den nächsten Terminen erhalten Sie bei Dr. (USA) Julia Schulze-Nahrup (jsn@pharmoveo.de).



Lokale APV-Gruppe Nord

Weitere Informationen und Angaben zu den nächsten Terminen erhalten Sie bei Dr. Alexandra Steckel (alexandra.steckel@t-online.de).



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

Christoph Marschall, Ludwig-Maximilians-Universität, D-München

P. Zampini et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 111 (2017) 1–15

Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance

P. Zampini, T. Flanagan, E. Meehan, J. Mann, N. Fotaki

Implementation of Quality by Design approaches in pharmaceutical industry requires a sound understanding of the parameters triggering final product variability. Excipients, although generally regarded as inert components, are of great significance in terms of solid dosage form development and any variation in the material attributes may impact drug product performance. Sourcing, production and processing are contributing factors to excipient variability. Interchange between different suppliers can lead to final products with different quality attributes. Identification of excipient critical material attributes is not straightforward, as criticality must be linked to functionality and it is well recognized that the mechanisms by which excipients exert their action are not fully understood. Investigating the impact of excipient variability on in vitro dissolution could enable scientists to get an insight on the in vivo behavior of drug products and potentially tolerate variability. A thorough understanding of excipient material properties, product components interactions and the effect of the gastrointestinal tract heterogeneity on excipients and drug release is recommended. This review aims to present current knowledge on excipient critical material attributes and their link to biopharmaceutical behavior and dissolution characteristics. Attempts to describe the impact of physiological conditions on excipient functionality are also addressed. Excipient properties that are considered crucial to drug product performance in a biorelevant perspective are elucidated.

J. Van Den Abeele et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 112 (2017) 75–84

Exploring the link between gastric motility and intragastric drug distribution in man

Jens Van Den Abeele, Joachim Brouwers, Jan Tack, Patrick Augustijns

In drug development, the stomach is often considered to be a simple, one-compartmental organ, a waiting room for transfer of an orally administered dosage form to the duodenum. However, factors such as gastric acidity and hydrodynamics in the gastric environment may influence drug disposition. Although a link between gastrointestinal drug behaviour and gastric motility has often been hypothesized, they have not been simultaneously

investigated in humans yet. In this proof-of-concept study, the combination of a well-established intraluminal sampling technique with high-resolution manometric measurements in the gastrointestinal tract was evaluated. This new combination of in vivo techniques proved to be feasible from a practical point of view and yielded valuable additional information regarding intraluminal drug behaviour. As a first application, the link between fasted state gastric motility and (in)homogeneous distribution of an orally administered drug in the stomach was investigated in healthy subjects. To this end, drug concentrations were measured in different regions of the stomach after oral administration of a commercially available drug product (Gabbrolal®, 250 mg paromomycin) during a specific period of gastric contractile activity. A clear trend towards better mixing of an orally administered drug with gastric contents was observed when dosed in the presence of gastric contractions, resulting in a more homogeneous distribution of the drug throughout the stomach compared to dosing in the absence of gastric contractions.

V. Saller et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 112 (2017) 109–118

Preservative loss from silicone tubing during filling processes

Verena Saller, Julia Matilainen, Christian Rothkopf, Daniel Serafin, Karoline Bechtold-Peters, Hanns-Christian Mahler, Wolfgang Friess

Significant loss of preservative was observed during filling of drug products during filling line stops. This study evaluated the losses of three commonly used preservatives in protein drugs, i.e. benzyl alcohol, phenol, and m-cresol. Concentration losses during static incubation were quantified and interpreted with regard to the potential driving forces for the underlying sorption, diffusion, and desorption steps. Partitioning from the solution into the silicone polymer was identified as the most decisive parameter for the extent of preservative loss. Additionally, the influence of tubing inner diameter, starting concentration as well as silicone tubing type was evaluated. Theoretical calculations assuming equilibrium between solution and tubing inner surface and one-directional diffusion following Fick's first law were used to approximate experimental data. Since significant losses were found already after few minutes, adequate measures must be taken to avoid deviations during filling of preservative-containing protein solutions that may impact product quality or antimicrobial efficacy. As a possible alternative to the highly permeable silicone

tubing, a specific make of fluoropolymer tubing was identified being suitable for peristaltic pumps and not showing any preservative losses.

S. Patel et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 112 (2017) 177–186

Prediction of intraocular antibody drug stability using ex-vivo ocular model

Sulabh Patel, Jan Olaf Stracke, Ulrike Altenburger, Hanns-Christian Mahler, Philipp Metzger, Pankaj Shende, Dhananjay Jere

Following intravitreal (IVT) injection, therapeutic proteins get exposed to physiological pH, temperature and components in the vitreous humor (VH) for a significantly long time. Therefore, it is of interest to study the stability of the proteins in the VH. However, the challenge posed by the isolated VH (such as pH shift upon isolation and incubation due to the formation of smaller molecular weight (MW) degradation products) can result in artefacts when investigating protein stability in relevance for the actual in vivo situation. In this current study, an ex-vivo intravitreal horizontal stability model (ExVit-HS) has been successfully developed and an assessment of long-term stability of a bi-specific monoclonal antibody (mAb) drug in the isolated VH for 3 months at physiological conditions has been conducted. The stability assessment was performed using various analytical techniques such as microscopy, UV visible for protein content, target binding ELISA, Differential Scanning Calorimetry (DSC), Capillary-electrophoresis-SDS, Size Exclusion (SEC) and Ion-exchange chromatography (IEC) and SPR-Biacore. The results show that the ExVit-HS model was successful in maintaining the VH at physiological conditions and retained a majority of protein in the VH-compartment throughout the study period. The mAb exhibited significantly less fragmentation in the VH relative to the PBS control; however, chemical stability of the mAb was equally compromised in VH and PBS. Interestingly, in the PBS control, mAb showed a rapid linear loss in the binding affinity. The loss in binding was almost 20% higher compared to that in VH after 3 months. The results clearly suggest that the mAb has different degradation kinetics in the VH compared to PBS. These results suggest that it is beneficial to investigate the stability in the VH for drugs intended for IVT injection and that are expected longer residence times in the VH. The studies show that the ExVit-HS model may become a valuable tool for evaluating stability of protein drugs and other molecules following IVT injection.

Impressum:

Redaktion

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

Vorstand der APV

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

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische
Verfahrenstechnik e. V. (APV)
Kurfürstenstr. 59 · 55118 Mainz · Germany
Telefon +49 6131 9769-0
Telefax +49 6131 9769-69
email apv@apv-mainz.de
web 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
email info@ecv.de
web 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

Anna-Maria Pötzl · APV e.V.

JETZT NEU: Leasing auch für andere Investitionsgüter

Leasing und Finanzierung von Investitionsgütern zu günstigen Konditionen:

- ✓ schont das Eigenkapital
- ✓ verbessert das Rating
- ✓ schafft Liquidität
- ✓ ermöglicht den Einsatz neuester Technologie
- ✓ ist bilanzneutral
- ✓ auch „sale and lease back“ möglich
- ✓ erhöht die Eigenkapitalquote

Sehr interessant auch für Nutzer von Maschinen für die Pharmaindustrie:

- ✓ niedrige Leasingraten statt hoher Kaufpreise
- ✓ kein Bonitäts-/Ausfallrisiko für Hersteller/Händler
- ✓ Erweiterung der Dienstleistungspalette vom Verkäufer zum Full-Service-Anbieter
- ✓ Finanzierung von Neu- und Gebrauchtmaschinen
- ✓ erhöhte Kompetenz als „all in one“-Anbieter
- ✓ Abdeckung der kompletten Produktpalette

Unser Kooperationspartner bietet Leasing von Neu- und Gebrauchtfahrzeugen zu Sonderkonditionen an. Alle Marken und Modelle sind lieferbar. Die nachfolgende Tabelle gibt nur wenige aktuelle Beispiele möglicher Modelle und Marken wieder. **NEU:** Vorführgewagen (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, ohne Anzahlung, Laufleistung 15.000 km pro Jahr, Angebote freibleibend. Der Nachlass auf den Listenpreis ist in die ermäßigte Rate einkalkuliert. Sonderkonditionen für Fahrzeuge der Marke Toyota auch für Privatkunden!

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

Kfz-Leasing

Hersteller/Typ	Listenpreis	mtl. Rate
Audi · A4 Avant 1.4 TSI 110kW/150PS inkl. MMI-Navigation, Sitzheizung vorn, Einparkhilfe plus, Xenon plus, Tempomat, Klimaautomatik, 16" LM-Räder etc.	30.992,00 €	279,00 €
BMW · 418d Gran Coupé Advantage 110kW/150PS 6-Gang inkl. BusinessPackage, Navigation, PDC, Klimaautomatik, Sitzheizung vorne, Tempomat, 17" LM-Räder etc.	36.176,00 €	379,00 €
Ford · Kuga Titanium 1,5l EcoBoost 110kW/150PS 6-G inkl. Metallic, Navigation/DAB, Rückfahrkamera, Klimaautomatik, Einparkassistent, PDC, 17" LM-Räder etc.	25.987,00 €	199,00 €
Jaguar · XE 20d Prestige Automatik 132kW/180PS Vfw inkl. Metallic, Navi, Klimaautomatik, Panorama-Schiebedach, 19" Felgen, Winter-Paket, Assistenzsysteme etc.	45.488,00 €	389,00 €
KIA · Sorento Platinum Edition 2.2 CRDi Automatik 147kW/200PS inkl. Metallic, Leder, Navi, PDC/Rückfahrkamera, Sitzheizung v+h, Tempomat, 19" LM-Räder etc.	44.336,00 €	399,00 €
MINI · One 5-Türer 75kW/102PS inkl. Metallic, Navi, Klimaautomatik, Tempomat, Sitzheizung, Ablagenpaket, Nebelscheinwerfer, Multifunktionslenkrad 15" LM-Räder etc.	19.176,00 €	199,00 €
Porsche · Cayenne Diesel Platinum 193kW/262PS Tiptronic S inkl. Navigation, Bi-Xenon, ParkAssistent mit Rückfahrkamera, Tempolimitanzeige, PASM, BOSE Sound etc.	66.381,00 €	799,00 €
SEAT · Ibiza SOL 1.0 MPI 55kW/75PS inkl. Metallic, Klimaanlage, Einparkhilfe hinten, 15" LM-Räder "Marsalla", Media-System "TouchColor", Bluetooth/Freisprecheinr. etc.	11.496,00 €	119,00 €
SEAT · Leon ST CUPRA 300 2.0 TSI 221kW/300PS inkl. Navi, Voll-LED-Scheinwerfer, Adaptive Fahrwerksregelung, Klimaautomatik, 19" LM-Räder, Tempomat etc.	30.912,00 €	269,00 €
Skoda · Kodiaq 2.0 TDI SCR DSG 4x4 Style 140kW/190PS inkl. Navi Columbus, Metallic, Heckklappenbedienung elektrisch, Sunset, Climatronic, Tempomat, PDC v+h etc.	36.092,00 €	359,00 €
VW · Tiguan Comfortline 1,4l TSI 110kW/150PS DSG inkl. Automatik, Navi/DAB+, Climatronic, LED-Scheinwerfer, PDC vorn+hinten, 17" LM-Felgen, Tempomat etc.	31.845,00 €	299,00 €

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