



Nachrichten und Mitteilungen

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

APV NEWS

01 · 2019

APV trauert um Dr. Michael Horstmann

Am 12. Januar 2019 ist Michael Horstmann in Neuwied im Alter von 63 Jahren verstorben. Mit großer Bestürzung haben der Vorstand, die Fachgruppe Drug Delivery und die Geschäftsstelle der APV diese Nachricht aufgenommen.

Michael Horstmann studierte Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg und promovierte im Fach Pharmakologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Seine industrielle Karriere startete er 1985 bei der Beiersdorf AG in Hamburg als Laborleiter im seinerzeit neuen Arbeitsgebiet Transdermaler Therapeutischer Systeme (TTS). Im Jahr 1987 erweiterte er dieses Gebiet in führender Forschungs- und Entwicklungsposition bei Lohmann Therapie-Systeme (LTS), dem größten TTS Hersteller Europas, und widmete sich ebenfalls dem neuen Gebiet oraler Filmtablets, bis er LTS 2010 als Ressortleiter R&D und Patente verließ. Mit seiner langjährigen Entwicklungs- und Produktionserfahrung im transdermalen und transmukosalen Bereich unterstützte er dann als Chief Technology Officer den neugeschaffenen Pharmabereich der tesa SE und anschließend die Acino AG als Head of Technology Excellence, bevor er sich 2014 mit seinem eigenen Beratungsunternehmen transdermalpharma selbständig machte.



Michael Horstmann zeichnete aus, dass er sich immer in seinem Umfeld über die „reine Arbeit“ hinaus engagierte. Das begann schon mit der Mitwirkung an der Schülerzeitung „Holtzwurm“ des Helmholtz-Gymnasiums Essen. Im Jahr 1985 wurde Michael Horstmann APV-Mitglied und engagierte sich in unserem gemeinnützigen Verein. 10 Jahre lang war er als Mitglied der Fachgruppe Drug Delivery aktiv. Verdient gemacht hat er sich nicht nur durch die Organisation von Fachkursen und sehr fundierten Artikeln im Newsletter der Fachgruppe Drug Delivery, sondern ganz besonders auch durch die enge Zusammenarbeit mit dem Skin Forum, so dass nun schon seit einigen Jahren gemeinsame große Konferenzen des Skin Forums mit der APV stattfinden. Seine letzte Kursmitarbeit war die Gestaltung und Co-Moderation der ersten APV Winterkonferenz zu Orodispersiblen Arzneiformen 2015 in Innsbruck, kurz bevor ihn seine mit Würde und Geduld ertragene Krankheit an der weiteren aktiven Mitarbeit hinderte.

Michael Horstmann hat sich bleibende Verdienste um die APV erworben, die ihn dafür im Jahr 2015 mit der Silbernen Ehrennadel würdigte. Er war ein geschätzter Experte und Mitstreiter unseres Vereins und mit breitem Wissen, hohem Engagement und Weltoffenheit gesegnet. Sein früher Tod hinterlässt eine nicht zu schließende Lücke und erfüllt alle Weggenossen mit großer Trauer. Unser besonderes Mitgefühl gilt seiner Familie. Die APV wird ihm stets ein ehrendes Andenken bewahren.

Für den Vorstand, die Fachgruppe Drug Delivery und die Geschäftsstelle der Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik:

Jörg Breitzkreutz
Johannes Bartholomäus
Georg Böck
Martin Bornhöft

Lokale Gruppen

Mittwoch, 30. Januar 2019

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

Anmeldung erforderlich bis zum 25. Januar 2019 bei Dr. Lars Restetzki (lars.restetzki@roche.com).



Montag, 18. März 2019

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

Anmeldung erforderlich bis zum 18. Februar 2019 bei Dr. Johanna Anlahr (johanna.anlahr@bayer.com).



Dienstag, 19. März 2019

Lokale APV-Gruppe Nordrhein um 19:00 Uhr, Düsseldorfer Altstadt.

Weitere Informationen und Angaben zu dem Treffpunkt erhalten Sie bei Klaus Wening (klaus.wening@grunenthal.com).



Dienstag, 19. März 2019

Lokale APV-Gruppe Mecklenburg-Vorpommern um 19:00 Uhr in dem Restaurant Goldmarie (Fischstraße 11) in Greifswald.

Anmeldung erforderlich bis zum 19. Februar 2019 bei Katharina Tietz (katharina.tietz@uni-greifswald.de).



Mittwoch, 27. März 2019

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

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



Dienstag, 10. September 2019

Lokale APV-Gruppe Berlin um 19:00 Uhr in den Firmenräumen der Bayer Pharma AG (Standort Berlin Wedding) statt.

Anmeldung erforderlich bis zum 05. August 2019 bei Dr. Andreas Sachse (andreas.sachse@cpl-sachse.de).



Lokale APV-Gruppe Oberbayern

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



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

Eduard Trenkenschuh, Ludwig-Maximilians-Universität, D-München

Moritz Vollrath et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 130 (2018) 11-21

New insights into process understanding of solid lipid extrusion (SLE) of extruded lipid implants for sustained protein delivery

Moritz Vollrath, Julia Engert, Gerhard Winter

The aim of this work is a better understanding of solid lipid extrusion (SLE) for protein depot production using a lab-scale twin-screw (tsc)-extruder. In this context, little is known about the relationship of process parameters such as extrusion temperature, screw speed, or formulation on implant characteristics. It is difficult to attribute release characteristics to only one parameter, since the release will always be influenced by a combination of parameters. In this study, we describe the use of an online pressure measurement tool which allows to characterize pressure profiles during an extrusion run. We systematically investigated the impact of various process parameters on implant properties as well as release patterns using a monoclonal antibody (mAb). Solid lipid implants (SLIs) were produced by tsc-extrusion using the low melting triglyceride H12 and the high melting triglyceride Dynasan® D118. A mAb available in a freeze-dried matrix containing hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD) was used as incorporated active pharmaceutical ingredient. Extrusion temperature (33–37 °C), screw speed (40–80 rpm) and the lipid composition (30–70% of each triglyceride) were modified. Additionally, freshly extruded SLIs were ground and extruded again as a preparation technique to optimize properties of SLIs.

Using the pressure monitoring tool, four characteristic phases were defined for an extrusion run. We found that both, sufficient pressure and adequately molten material, is needed to form a suitable implant. Using the double extrusion technique, release rates could substantially be slowed down without changing formulation.

Carolin Richter et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 130 (2018) 22-29

Impact of extractables from rubber closures on protein stability under heat stress

Carolin Richter, Cornelia Lipperheide, Uwe Lipke, Alf Lamprecht

Commercially available, uncoated elastomeric closures were examined in regard to a potential contribution of extracted compounds from the rubber stoppers to protein aggregation under worst-case conditions. All rubber stoppers were confirmed to comply with Ph. Eur. quality requirements. Extraction with 2-propanol under

reflux-conditions for 3 h led to closure-specific extraction profiles of the tested samples. One type of rubber stopper exhibited a considerably greater number and higher content of extractables. Four extracted compounds were identified as trialkyl benzene-1, 2, 4-tricarboxylates (trivial name: trimellitates), a substance class which is increasingly established as an alternative to phthalates. A highly concentrated aqueous solution of total extractables from this rubber stopper facilitated the formation of soluble and non-soluble high-molecular aggregates when incubated with model biopharmaceuticals (recombinant human immunoglobulin G (IgG) and recombinant erythropoietin (EPO)) under stress conditions (IgG: 60–64 °C for 130 min, EPO: 55 °C for 8 days). Furthermore, it was shown that the surfactant concentration (polysorbate 20, 0.1 m/v% vs. 1.0 m/v%) decisively influenced the formation of high-molecular aggregates. In case of EPO, the 10 fold increased concentration of surfactant was sufficient to prevent the aggregate formation completely.

This study suggests the necessity of revisiting the current test system of Ph. Eur. monograph 3.2.9 for appropriate rubber stopper quality evaluation.

Matthias Manne Knopp et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 130 (2018) 290-295

Effect of amorphous phase separation and crystallization on the in vitro and in vivo performance of an amorphous solid dispersion

Matthias Manne Knopp, Johan Wendelboe, René Holm, Thomas Rades

In this study, the performance of phase separated and crystallized amorphous solid dispersions (ASDs) was evaluated by non-sink in vitro dissolution testing in fasted-state simulated intestinal fluid (FaSSIF) and in vivo in rats. The amorphous phase-separated or crystallized ASDs were prepared by mixing an ASD of the model drug celecoxib (CCX) in polyvinylpyrrolidone (PVP) with pure amorphous or micronized crystalline CCX at 20, 40, 60 or 100% of the total drug load (25:75 w/w CCX:PVP), respectively. As expected, crystallization of CCX in the ASDs generally had a negative influence on both the area under the curve of the dissolution curve (in vitro AUC) and the plasma concentration-time profile (in vivo AUC) in rats compared to the pure ASD. However, the difference between the in vivo AUC of the pure ASD and the 20% and 40% crystallized ASDs was not statistically significant, which could indicate that a low fraction of crystallization of a drug in an ASD may only have limited impact on in vivo performance and hence bioavailability. In comparison, amorphous phase separation of CCX in the ASDs did not negatively influence the in vitro

AUC and in vivo AUC to the same degree as crystallization and the dissolution profiles of all the amorphous phase-separated ASDs were similar to that of the pure ASD. In fact, even though a slight decrease of in vivo AUC with increasing fraction of amorphous phase separation was observed, the 20% and 40% amorphous phase-separated ASDs were bioequivalent with the pure ASD.

Paul M. van Midwoud et al./European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 131 (2018) 170-177
In vivo pharmacokinetics of celecoxib loaded endcapped PCLA-PEG-PCLA thermogels in rats after subcutaneous administration

Paul M. van Midwoud, Marjan Sandker, Wim E. Hennink, Leo G.J. de Leede, Alan Chan, Harrie Weinans

Injectable thermogels based on poly(ϵ -caprolactone-co-lactide)-b-poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone-co-lactide) (PCLA-PEG-PCLA) containing an acetyl- or propyl endcap and loaded with celecoxib were developed for local drug release. The aim of this study was to determine the effects of the composition of the celecoxib/PCLA-PEG-PCLA formulation on their in vivo drug release characteristics. Furthermore, we want to obtain insight into the in vitro-in vivo correlation. Different formulations were injected subcutaneously in rats and blood samples were taken for a period of 8 weeks. Celecoxib half-life in blood increased from 5 h for the bolus injection of celecoxib to more than 10 days for the slowest releasing gel formulation. Sustained release of celecoxib was obtained for at least 8 weeks after subcutaneous administration. The release period was prolonged from 3 to 6–8 weeks by increasing the injected volume from 100 to 500 μ L, which also led to higher serum concentrations in time. Propyl endcapping of the polymer also led to a prolonged release compared to the acetyl endcapped polymer (49 versus 21 days) and at equal injected dose of the drug in lower serum concentrations. Increasing the celecoxib loading from 10 mg/mL to 50 mg/mL surprisingly led to prolonged release (28 versus 56 days) as well as higher serum concentrations per time point, even when corrected for the higher dose applied. The in vivo release was about twice as fast compared to the in vitro release for all formulations. Imaging of organs of mice, harvested 15 weeks after subcutaneous injection with polymer solution loaded with infrared-780 labelled dye showed no accumulation in any of these harvested organs except for traces in the kidneys, indicating renal clearance. Due to its simplicity and versatility, this drug delivery system has great potential for designing an injectable to locally treat osteoarthritis, and to enable tuning the gel to meet patient-specific needs.

Impressum:

Redaktion

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

Vorstand der APV

Prof. Dr. Johannes Bartholomäus · Dr. Kathrin Bartscher · Dr. Karoline Bechthold-Peters · Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz · Prof. Dr. Heribert Häusler · Prof. Dr. Sandra Klein · Dr. Hans Lindner · Dr. Martin Lück

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.

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

NEU: Alle Fahrzeuge mit der Abgasnorm Euro 6d-Temp

Hersteller/Typ	Listenpreis	mtl. Rate
Audi Q2 40 TFSI quattro 140kW/190PS S tronic inkl. Klimaanlage, MMI Radio, Geschwindigkeitsbegrenzer, Innenspiegel abblendbar, Progressivlenkung, Audi pre sense front etc.	27.689,00 €	219,00 €
Audi A7 Sportback 45 TDI quattro 170kW/231PS tiptronic inkl. Audi connect Navigation & Infotainment, Klimaautomatik, Tempomat, LED-Scheinwerfer, 18" LM-Felgen 10-Arm etc.	53.571,00 €	529,00 €
Audi Q8 50 TDI quattro 210kW/286PS tiptronic inkl. 2-Zonen Komfortklimaautomatik, Audi connect Navigation & Infotainment, PDC v+h, Tempomat, LED-Scheinwerfer, 19" LMR etc.	64.118,00 €	639,00 €
BMW 225xe iPerformance Active Tourer 165kW/225PS Automatic inkl. Business Paket, Navigation, Klimaautomatik, PDC hinten, Ablagenpaket, 17" LMR V-Speiche 683 etc.	34.277,00 €	265,00 €
BMW 530e iPerformance Limousine Sport Line 140kW/190PS Automatic inkl. Metallic-Lackierung, Stoff-/Lederpolster, Klimaautomatik, Navigation, Sitzheizung vorn, 18" LMR etc.	51.471,00 €	439,00 €
BMW X1 sDrive18i 103kW/140PS inkl. Klimaautomatik, Navigationssystem, PDC hinten, Tempomat, Sitzheizung vorne, elektr. Heckklappenbetätigung, 17" LM-Räder V-Speiche etc.	30.496,00 €	299,00 €
Mercedes A 180 "VFW" 100kW/136PS inkl. Nachtschwarz, MBUX Multimediasystem, Navi, PARKTRONIC, Klimaautomatik, LED-Scheinwerfer, Sitzheizung vorne, Tempomat etc.	28.300,00 €	299,00 €
Mercedes CLA 180 "VFW" 90kW/122PS Automatik inkl. Metallic, Klimaanlage, LED-Scheinwerfer, AMG-Styling, Tempomat, Navi, Sitzheizung vorn, Park-Assistent/Kamera, 18" AMG LMR etc.	34.640,00 €	289,00 €
Mini Cooper S E Countryman ALL4 Hybrid 100kW/224PS Automatik inkl. Metallic, Connected Navigation Plus, 17" LM-Räder, PDC hinten, Business Paket, Sitzheizung vorne etc.	33.504,00 €	259,00 €
Seat Ateca CUPRA 2.0 TSI 221kW/300PS 7-Gang DSG 4Drive inkl. Navi Plus, Climatronic, LED-Scheinwerfer, Parklenkassistent mit PDC, Tempomat, 19" LM-Räder etc.	36.008,00 €	359,00 €
Skoda Octavia Combi 1.0 TSI Ambition 85kW/116PS inkl. Klimaanlage, Musiksysteem Swing/DAB+, Parkensoren hinten, Fahrlichtassistent, Tempomat, Sitzheizung vorne etc.	20.227,00 €	165,00 €
Volvo XC40 T3 120kW/163PS inkl. Infotainmentsystem mit PERFORMANCE SOUND, LED-Scheinwerfer, Klimaanlage, Spurhalteassistent, Tempomat, 17" LM-Räder etc.	27.269,00 €	225,00 €
Volvo V60 D3 Inscription 110kW/150PS inkl. Klimaautomatik, Infotainmentsystem mit HIGH PERFORMANCE SOUND, Tempomat, LED-Scheinwerfer, Spurhalteassistent, Winter-Paket etc.	37.269,00 €	299,00 €
VW Golf Comfortline 1,6l TDI SCR 85kW/115PS inkl. 4 Türen, Klimaanlage, PDC v+h, Radio "Composition Colour", Komfortsitze vorn, Außenspiegel el. einstell./beheizbar, 16" LMR etc.	21.849,00 €	125,00 €
VW T-Roc 1.0l OPF 85kW/115PS 6-Gang "LW" inkl. Klimaautomatik, Radio "Composition Media" DAB+, Winterräder zusätzlich, Sitzheizung vorne, PDC, LM Räder Chester etc.	21.853,00 €	199,00 €