

# HHAC-Magazin

Für unsere Mitarbeiter und Kunden

*Galenische Prüfungen I*

Beleuchtung physikalischer Parameter

*Interview: Galenische Prüfungen*

„Größere Prüfaufträge zeitnah bearbeiten“

*HHAC-Betriebsausflug 2018*

Gemeinsam schaffen – gemeinsam feiern

*Einsatz von Microbubbles*

Vielversprechender Ansatz zur  
Medikamentenapplikation





Liebe Mitarbeiter, liebe Geschäftspartner,

ein wahrlich heißer Sommer – von manchen genervt als „Zuwarmi“ betitelt – liegt hinter uns. Er hat uns wie kaum ein anderer zuvor einen Teil unseres Leistungsspektrums vor Augen gehalten. Die gewöhnlich in unseren Klimaräumen künstlich erzeugten hohen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen gab es über einen konstant längeren Zeitraum nun auch im Freien. Für uns alle war somit unmittelbar erlebbar, welchen Stressbedingungen die eingelagerten Muster im Rahmen von Stabilitätsprüfungen ausgesetzt sind, Photostabilitätsprüfung inklusive. Dazu gab es Tage, an denen, zumindest gefühlt, der Trocknungsverlust bis zur Massekonstanz gerade am eigenen Körper bestimmt wurde.

Diese Dürreperiode ist nun zu Ende und zeitgleich auch die Wartezeit auf eine neue Ausgabe unseres HHAC-Magazins. Passend zum Beginn eines bunten Herbstes informieren wir wieder über Neuigkeiten aus dem Labor und darüber, wo wir Sie noch mehr oder besser unterstützen können. Unser aktuelles Angebot: die Zertifizierung von Analyseergebnissen durch eine Qualified Person (QP). Ihre QP verlässt sich bei der Marktfreigabe auf die von uns erhaltene Zertifizierung und wird dadurch zeitlich entlastet. Entstanden ist diese Dienstleistung auf direkten Kundenwunsch. Als „Nebenprodukt“ hat sich daraus ein deutlich erweitertes Leistungsspektrum entwickelt. Neben der Herstellungserlaubnis haben wir gleich zwei GMP-Urkunden erhalten, die die Prüfung von Humanarzneimitteln, Tierarzneimitteln sowie klinischen Prüfpräparaten beinhalten.

Den Themenschwerpunkt dieser Ausgabe stellen die galeischen Prüfungen dar, also ein ganzes Bündel unterschiedlichster Analysen. Wir führen Ihnen dabei vor Augen, welche Prüfungen unter diesem Sammelbegriff ein Zuhause finden und vor allem, welche Teamkollegen sich um Ihre Probenmuster kümmern.

Wer gemeinsam schafft, der soll auch gemeinsam feiern. Eine gute Möglichkeit dazu bot unser diesjähriger Betriebsausflug. Einen kurzen Eindruck von diesem Gemeinschaftserlebnis erhalten Sie am Ende des Heftes.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Durchstöbern!

Ihr Dr. Hermann Heusler

# HHAC – Unterwegs

Messehighlights im vierten Quartal 2018

Save the date: 12.–13.11.2018

Cleanroom Technology Congress, Dubai



Chemical and Microbiological Quality Control of Cytotoxic Substances

Referent: Dr. Timo Krebsbach

Ganz neu am Start ist der Cleanroom Technology Congress, der erstmals im Rahmen der Cleanzone Middle East stattfindet. Veranstaltungsort ist Dubai. Wir sind mit einem Vortrag dabei.

Save the date: 20.–21.11.2018

6. PharmaLab-Kongress, Düsseldorf



Regulatorische Anforderungen an die Validierung analytischer Methoden

Referentin: Julia Eichhorn

Moderiert wird diese Seminarveranstaltung von: Dr. Timo Krebsbach

Wir sind wie immer mit an Bord und darüber hinaus am Seminar „Methodenvalidierung bei Wirk- und Hilfsstoffen“ mit einem Vortrag beteiligt.

Save the date: 29.11.2018

Schlanke Stabilitätsprogramme, Mannheim



Outsourcing von Stabilitätsprüfungen und -einlagerungen

Referentin: Julia Eichhorn

Stabilitätsprüfung von Betäubungsmitteln

Referentin: Julia Eichhorn

In den einzelnen Präsentationen werden Trends und aktuelle Ansätze bei Stabilitätsstudien vorgestellt. Auf Fragen wie „was sind die Vor- und Nachteile von Outsourcing?“ und „welche besonderen Herausforderungen sind mit der Stabilitätsprüfung von Betäubungsmitteln verbunden?“ geben wir in unseren Vorträgen klare Antworten.

# HHAC – Aktuell

Ganz frisch eingetroffen: Herstellungserlaubnis und zwei GMP-Urkunden

Dass wir unserem Anspruch treu bleiben, als Auftragslabor alles Mögliche zu tun, um die Wünsche unserer Kunden umgehend, mit hohem persönlichen Einsatz und GMP-konform zu erfüllen, beweist das jüngste Best-Practice-Beispiel. Die Anfrage, das Analysenzertifikat von uns inklusive Zertifizierung durch eine Qualified Person zu erhalten, haben wir gerne aufgegriffen. In sehr kurzer Zeit wurde der Wunsch erfolgreich in die Tat umgesetzt und unser Leistungsspektrum in gleich drei Aspekten für Sie erweitert:

## GMP-URKUNDE: HUMANARZNEIMITTEL BZW. PRÜFPRÄPARATE ZUR ANWENDUNG AM MENSCHEN

Mit Ausstellung der neuen GMP-Urkunde ist eine Erweiterung des Leistungsspektrums der chemisch-physikalischen Qualitätskontrolle erfolgt. Ab sofort sind auch Prüfpräparate zur Anwendung am Menschen (Phasen I, II und III) in unserer Urkunde mit aufgenommen.

## UND NOCH EINE GMP-URKUNDE: TIERARZNEIMITTEL

Eine zusätzliche Erweiterung des Leistungsspektrums der chemisch-physikalischen Qualitätskontrolle ist durch unsere zweite GMP-Urkunde dokumentiert. Ab sofort sind auch Tierarzneimittel in unserer Urkunde aufgenommen.

Benötigen Sie unsere Herstellungserlaubnis bzw. GMP-Urkunden für Ihre Unterlagen? Dann geben Sie uns bitte eine kurze Rückmeldung, und wir schicken Ihnen gerne eine Kopie auf dem Postweg zu. Aus Datenschutzgründen können wir die Zertifikate in ungeschwärtzter Form (insbesondere die Unterschrift) im Download-Bereich unserer Homepage leider nicht mehr zur Verfügung stellen.

## HERSTELLUNGSERLAUBNIS UND ZERTIFIZIERUNG DER ANALYTIKERGEBNISSE DURCH EINE SACHKUNDIGE PERSON / QUALIFIED PERSON (QP)

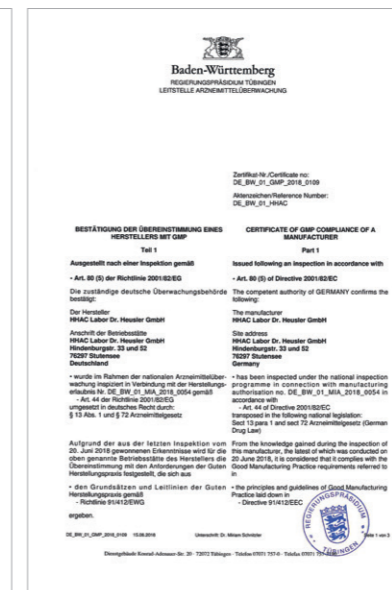
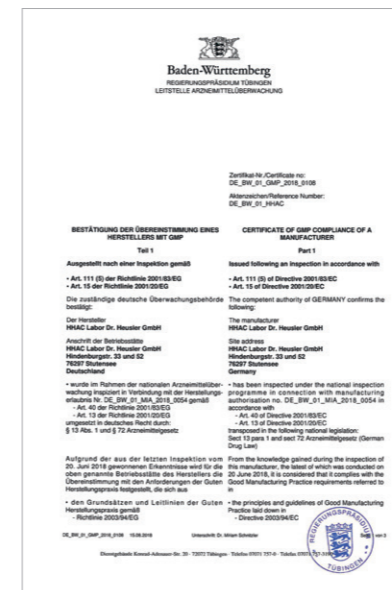
Wir sind seit dem 15. August 2018 im Besitz einer Herstellungserlaubnis gem. § 13 Absatz 1 AMG. Die Erlaubnis bezieht sich auf die chemisch-physikalische Qualitätskontrolle. Im Einzelnen:

- Pharmazeutisch-chemische Analytik (Arzneibuchverfahren)
- Pharmazeutisch-technologische Analytik (Arzneibuchverfahren)
- Chromatographische Analysen
- Spektroskopische Analysen
- Prüfung von nicht-sterilen Ausgangsstoffen sowie Verpackungsmaterialien

Auf Wunsch erhalten Sie von uns zusammen mit dem Analysenzertifikat eine Zertifizierung der Ergebnisse durch unsere Qualified Person. Diese bestätigt mit ihrer Unterschrift die zulassungs- und GMP-konforme Durchführung der Prüfung. Die QP, die für die Marktfreigabe verantwortlich ist, stützt sich dann direkt auf die Zertifizierung unserer „zwischen geschalteten“ QP und wird dadurch zeitlich entlastet.

**Sie haben die Wahl:** Wie gewohnt werden wir auch zukünftig Analysen nach § 14 (4) AMG durchführen, und Sie erhalten die altbekannten Analysenzertifikate. Ab sofort bieten wir aber zusätzlich auch die Zertifizierung der Analytik durch eine Qualified Person an.

Ihr Ansprechpartner: Dr. Timo Krebsbach



## Galenische Prüfungen

In zwei Teilen möchten wir Ihnen eine ganze Reihe von galenischen Prüfungen vorstellen. Im ersten Teil beleuchten wir hier die physikalischen Parameter: Trocknungsverlust, Friabilität, Bruchfestigkeit und Zerfallszeit.

*Es gibt Eigenschaften, die sich niemand wünscht: Tabletten, die bei der Entnahme aus dem Blister zerbröseln, oder solche, die sich kaum zerteilen lassen, oder gar andere, die „schwer im Magen liegen“! Und damit genau das alles nicht passiert, wird die galenische Beschaffenheit von festen Arzneiformen umfassend geprüft, bevor sie in den Verkehr gebracht werden.*

Friabilität, Bruchfestigkeit und Zerfallszeit geben Auskunft über die mechanische Festigkeit zum Beispiel von Tabletten. Diese Parameter werden oft stark von den Einstellparametern bei der Produktion beeinflusst: etwa von der Presskraft bei der Herstellung oder von den eingesetzten Hilfsstoffen und Placebo-Bestandteilen.

In Stabilitätsstudien wird zudem oftmals deutlich, dass im Laufe der Zeit Veränderungen in der Beschaffenheit und der Zusammensetzung der Probenmuster erfolgen, selbst wenn der Gehalt des Arzneimittelwirkstoffs konstant bleibt und sich dabei auch keine Abbauprodukte bilden. Ursache für ein Nachhärten von Tabletten oder aber für eine zunehmende Neigung zum Zerbröseln ist häufig eine Veränderung der Hilfsstoffe. Diese geht beispielsweise auf den Temperatureinfluss oder eine Wasseraufnahme aufgrund einer nicht hundertprozentig dichten Primärverpackung zurück.

Bei den beschriebenen galenischen Prüfungen handelt es sich um Standardverfahren, die im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) beschrieben sind. Hier nun eine kurze Beschreibung von Prüfungen, mit deren Hilfe Bruchfestigkeit, Zerfallszeit, Friabilität und Trocknungsverlust bestimmt werden.

### TROCKNUNGSVERLUST (Ph. Eur. 2.2.32)

Eine einfache Methode, den Wassergehalt in Fertigarzneimitteln zu bestimmen, besteht darin, den Trocknungsverlust zu ermitteln. Vereinfacht beschrieben, heißt das: Das Arzneimittel wird getrocknet, der Masseverlust gravimetrisch bestimmt. Das Wasser oder auch Reste anderer Lösungsmittel können aus dem Herstellungsprozess noch in den Fertigarzneimitteln enthalten sein. Wasser kann zudem als Verunreinigung (Feuchtigkeit) infolge der Lagerung des Bulks bis zur Verpackung aufgenommen werden oder auch bei weniger dichten Verpackungen während der Stabilitätsdauer ins Arzneimittel gelangen.

Die Vorgehensweise zur Bestimmung des Trocknungsverlusts von Wirkstoffen ist im Europäischen Arzneibuch beschrieben. Daran anlehnend orientiert sich die Handhabung bei den Fertigarzneimitteln.



Vakuum-Trockenschrank zur Bestimmung des Trocknungsverlustes

In dieser Ausgabe  
bei HHAC auf dem Prüfstand:

## Galenische Prüfungen

Teil 1

### Übersicht über unsere Prüfverfahren

Physikalische Parameter	Standardverfahren gem. Europäischem Arzneibuch (Ph. Eur.)
Trocknungsverlust	Ph. Eur. 2.2.32
Friabilität	Ph. Eur. 2.9.7
Bruchfestigkeit	Ph. Eur. 2.9.8
Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln	Ph. Eur. 2.9.1

Wir beleuchten Parameter in galenischen Prüfungen

Um eine möglichst große Oberfläche zur besseren Verdunstung des Wassers zu erhalten, werden die Arzneimittel – meist Tabletten oder Kapselinhalte – zu Pulver verrieben. Eine vorgeschriebene Menge der Verreibung wird anschließend typischerweise in ein zuvor getrocknetes und gewogenes Wägegglas gegeben und im Trockenschrank getrocknet. Nach Beendigung der Trocknungszeit wird das Glas in einem Exsikkator abgekühlt und anschließend gewogen. Der Exsikkator enthält ein Trockenmittel, das verhindern soll, dass die getrocknete Substanz während der Abkühlzeit wieder Wasser aus der Umgebungsluft aufnimmt.

Da standardmäßig die gesamten, leicht flüchtigen Substanzen während des Trocknungsverlusts erfasst werden sollen, wird häufig bis zur Massekonstanz getrocknet. Dabei wird das Wägegglas nach dem Wiegen nochmals getrocknet, wiederum abgekühlt und erneut gewogen. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis zwei aufeinanderfolgende Wägungen maximal 0,5 mg voneinander abweichen: Damit ist die Massekonstanz erreicht.

**FRIABILITÄT (Ph. Eur. 2.9.7)**

Die Friabilität, bzw. der Abrieb, gibt an, wie anfällig die Oberfläche zum Beispiel von Tabletten auf mechanische Belastungen oder Stöße reagiert und wie leicht es daher auch zu Tablettenbrüchen oder Absplitterungen kommen kann.

Ermittelt werden hierbei keine exakten physikalischen Werte; stattdessen prüft man die Veränderungen der Beschaffenheit über die Eingabe von Untersuchungsmustern in eine rotierende Trommel. Da ein Film eine Tablette sowohl vor Abrieb als auch vor Absplitterungen schützt,

wird die Friabilität nur von gepressten, nicht überzogenen Tabletten bestimmt. Außerdem wird sie teils auch vor der Befüllung von Tablettenkernen ermittelt, um Rückschlüsse auf die Lackier- und Dragierbarkeit zu erhalten. Durch Fall- und Rutschbewegungen innerhalb des Friabilitätstesters soll provoziert werden, dass sich die Probenmuster gegenseitig abschleifen, dass Bruchstücke absplintern oder dass die Probenmuster sogar zerbrechen.

Die Proben werden nach der Prüfung einzeln auf offensichtliche Absplitterungen, Risse, Sprünge oder Brüche kontrolliert. Falls eine der Schädigungen auftritt, gilt die Prüfung als „nicht bestanden“. Weisen die untersuchten Muster keine optischen Auffälligkeiten auf, wird der abriebbedingte Staub entfernt, die Muster werden erneut gewogen und der Masseverlust berechnet. Liegt dieser Verlust unterhalb des erlaubten Grenzwertes, gilt die Prüfung als „bestanden“.

**BRUCHFESTIGKEIT (Ph. Eur. 2.9.8)**

Umgangssprachlich werden „Härte“ und „Bruchfestigkeit“ häufig synonym verwendet. Dabei wird bei der Bruchfestigkeitsprüfung die Kraft gemessen, die notwendig ist, um zum Beispiel eine Tablette unter definierten Bedingungen durch Druck zu zerbrechen. Der Bruchfestigkeitstester besteht aus zwei sich gegenüberliegenden Bruchbacken, zwischen die eine Tablette eingelegt wird. Die zum Zerbrechen der Tablette benötigte Kraft wird dann vom Bruchfestigkeitstester gemessen.

Ausgehend von den Parametern Tablettenform, Prägung und Bruchrille hat die Richtung, in der die Tablette zwischen die Bruchbacken gelegt wird, einen direkten Einfluss auf das Messergebnis.

Ovale Tabletten oder Oblongtabletten können beispielsweise sowohl mit ihrer langen als auch mit ihrer kurzen Seite ins Messgerät eingelegt werden. Das Europäische Arzneibuch schreibt hier keine Richtung vor, sondern verweist nur darauf, dass die Tabletten immer in gleicher Ausrichtung gemessen werden müssen.

Durchgesetzt hat sich allerdings, dass die Tablettenform Vorrang vor Prägung oder Bruchrille hat. Das heißt: Längliche Tabletten werden mit parallel zu den Bruchbacken positionierter Bruchkerbe zwischen diese gelegt. Runde Tabletten mit Bruchkerbe werden hingegen so ausgerichtet, dass diese im 90-Grad-Winkel zu den Bruchbacken liegt.

**ZERFALLSZEIT: TABLETTEN & KAPSELN (Ph. Eur. 2.9.1)**

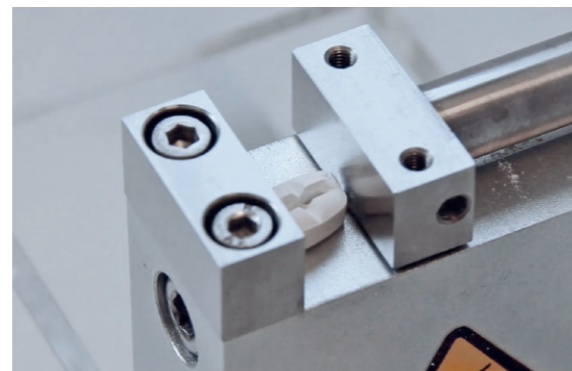
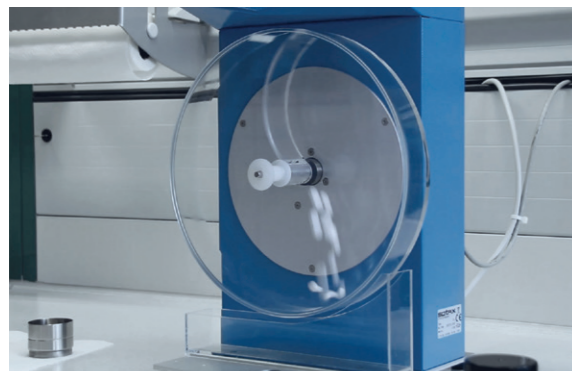
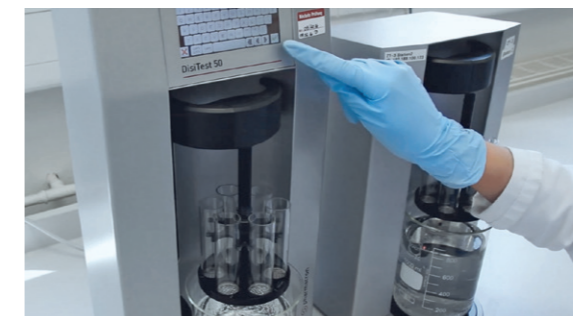
Während bei der Dissolutionsprüfung festgestellt werden soll, wie viel Wirkstoff sich innerhalb einer bestimmten Zeit aus dem Arzneimittel herauslöst, wird bei der Zerfallszeit der „mechanische“ Zerfall von Tabletten oder Kapseln bestimmt. Ein schneller mechanischer Zerfall begünstigt dabei die Wirkstofffreisetzung. Während der galenischen Entwicklung wird oft die Zerfallszeit getestet, um beispielsweise die optimale Presskraft bei der Tablettenproduktion festzustellen oder den Zerfall hemmenden oder fördernden Einfluss von Hilfsstoffen zu ermitteln.

Die nach europäischem Arzneibuch vorgegebenen Apparaturen sind genau genormt, um ein definiertes Verfahren sicherzustellen. Das Prüfmedium, standardmäßig Wasser, wird in einem 1-Liter-Becherglas auf 35–39°C temperiert. Ein Korb mit sechs (Apparatur A) oder drei (Apparatur B) Prüfröhrchen wird an die Apparatur gehängt und ca. 30 mal pro Minute auf und ab bewegt. Die Prüfröhrchen haben

auf der unteren Seite einen Siebboden und sind auf der oberen Seite offen. In die Prüfröhrchen wird jeweils eine Tablette oder Kapsel gegeben. Zur Beschwerung des Prüflings wird darauf eine Scheibe aus Kunststoff gesetzt, die ein Aufschwimmen verhindert. Durch die vertikalen Bewegungen und die gleichzeitige mechanische Beanspruchung sollen die Arzneimittel nahezu vollständig aufgelöst werden.

Ein Rückstand von Kapselhülle oder weicher Matrix ohne fühlbar festen Kern darf dabei am Siebboden verbleiben. Die Prüfung der Zerfallszeit kann visuell oder durch automatische Detektion geschehen. Sie ist dann erfolgreich, wenn sämtliche Tabletten oder Kapseln innerhalb der vorgeschriebenen Zeit zerfallen sind.

*Christa Hoffer,  
Julia Eichhorn*



Prüfverfahren zur Bestimmung der Friabilität

Prüfverfahren zur Bestimmung der Bruchfestigkeit

Prüfverfahren zur Bestimmung der Zerfallszeit

 Trocknungsverlust	 Friabilität
 Bruchfestigkeit	 Zerfallszeit

**Fundierte Ergebnisse** garantiert

HHAC-Prüfverfahren und die daraus resultierenden Messergebnisse stellen für unsere Kunden konsistente Dokumentationen sicher.

## „Größere Prüfaufträge zeitnah bearbeiten“

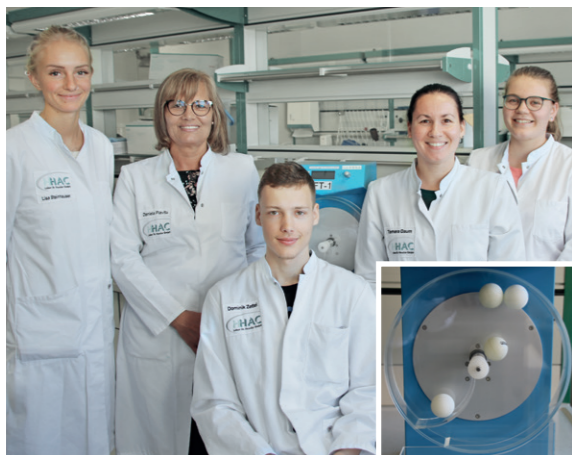
Angeführt von Tamara Daum, untersuchen Lisa Steinhauser, Birgit Beideck, Daniela Plavitu, Imke Kästing und Dominik Zettel die physikalischen Eigenschaften von Formulierungen – und das, sagen die Kunden, sehr schnell und flexibel.

### DER SAMMELBEGRIFF „GALENISCHE PRÜFUNGEN“ SUBSUMIERT EIN GANZES BÜNDEL AN UNTERSCHIEDLICHSTEN ANALYTISCHEN PRÜFUNGEN. WELCHE SIND DAS BEI HHAC KONKRET?

**Tamara Daum:** Es sind tatsächlich viele – und zudem voneinander unabhängige physikalische Prüfungen, die unter dem Deckmantel „Galenische Prüfungen“ zusammengefasst sind. Die Gemeinsamkeit der Tests besteht darin, dass sie allesamt die Bestimmung physikalischer Eigenschaften von Formulierungen zum Inhalt haben. Dazu gehören neben Bruchfestigkeit, Zerfall, Friabilität und Trocknungsverlust noch eine ganze Reihe weiterer Spezifika wie äußeres Erscheinungsbild, Abmessungen, Durchschnittsmasse, Teilbarkeit, Färbung, Klarheit, Dichte, pH-Wert und Brechungsindex.

### WANN WERDEN DENN DIESE PRÜFUNGEN DURCHFÜHRT? GIBT ES HIER KLARE ABGRENZUNGEN ZWISCHEN ENTWICKLUNGSPHASE, FREIGABE UND STABILITÄTSUNTERSUCHUNG?

**Lisa Steinhauser:** Nein, hier gibt es keinen Unterschied. Wir führen sowohl in der Entwicklungsphase, im Zuge der Freigabe als auch während der Stabilitätsprüfung galenische Prüfungen durch. Natürlich hängt die Auswahl der durchzuführenden Tests direkt von der Formulierung und insbesondere von der Applikationsform ab. Es wird daher nie die gesamte Palette der galenischen Prüfungen am selben Probenmuster durchgeführt, sondern immer nur die relevante Auswahl.



Schnell und flexibel (v. l. n. r.): Lisa Steinhauser, Daniela Plavitu, Dominik Zettel, Tamara Daum, Imke Kästing

### WIE SIND DIE AUFGABEN IM TEAM VERTEILT?

**Tamara Daum:** Wir sind zu sechst. Als Abteilungsleiterin kümmere ich mich um die Planung, d. h. insbesondere um die zeitliche und personelle Organisation der Prüfungen. Im Team werden die Aufgaben gleich verteilt; bei uns können alle alles. Hervorzuheben ist, dass Lisa Steinhauser sich in erster Linie um flüssige Produkte kümmert, während Birgit Beideck vor allem für die Prüfung von Zytostatika zuständig ist.

### WIE SIEHT DENN DER ARBEITSALLTAG AUS?

**Dominik Zettel:** In unserer Abteilung haben wir es mit einer Vielzahl unterschiedlicher Prüfungen zu tun. Wichtig: Diese müssen allesamt zeitnah durchgeführt werden, damit die Ergebnisse in kombinierter Form auf dem produktspezifischen Analysenzertifikat erscheinen können. Um so effizient wie möglich zu arbeiten, werden möglichst viele Tests derselben Prüfmethode nacheinander bearbeitet. Es kann aber genauso gut sein, dass die ganze Abteilung projektbezogen arbeitet und jeder sich um die Durchführung einer separaten Prüfmethode kümmert. Dabei werden von allen die Probenmuster derselben Charge bearbeitet. Gute Planung ist also alles.

### WIE HÄUFIG TRETEN „BESONDERE UMSTÄNDE“ AUF?

**Lisa Steinhauser:** Sie kommen vor, sind aber sehr selten. Ich erinnere mich an ein Muster aus einer Stabilitätsprüfung, an dem eine Bruchfestigkeitsprüfung durchgeführt werden sollte. Das war jedoch nicht wirklich möglich, da sich im Laufe der langen Laufzeit eine Verunreinigung gebildet hatte. Diese führte nicht nur zu einer Farbveränderung, es machte die Tabletten auch flüssig. In ganz seltenen Fällen tritt auch mal ein Nachhärten der Tabletten bei Stabilitätsmustern auf.

**Imke Kästing:** Es ist mittlerweile ein Running Gag unter den Kollegen, tageweise denjenigen von uns als „Lottofee“ anzusprechen, der eine größere Anzahl an Friabilitätsprüfungen hintereinander durchführt. Diese Tätigkeit hat sich allerdings auf die Trefferquote des Teams bei den Lotto-Ziehungen am Samstag bislang noch nicht ausgezahlt ...

### WO SEHEN SIE DIE STÄRKEN IHRER ABTEILUNG, WAS KÖNNEN SIE BESONDERS GUT?

**Dana Plavitu:** Wir arbeiten in einem sehr gut eingespielten Team. Das ermöglicht uns, schnell wie auch flexibel zu reagieren. Dazu sind wir in der Lage, auch größere Prüfaufträge zeitnah zu bearbeiten. Gerade das schätzen unseren Kunden sehr.



## Neue Talente. Neue Ideen

Kontinuierliches Wachstum schlägt sich auch in der stetigen Erweiterung unseres Mitarbeiterstabs nieder. Wir freuen uns jedenfalls riesig über neue Kräfte, Kompetenzen und Talente. Hier unsere neuen Teammitglieder:

### Jessica Quaassdorff

**Ausbildung:**  
Biologielaborantin und Assistentin für Gesundheit

**tätig bisher als:**  
Chemielaborantin in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle

**Schwerpunkte bisher:**  
HPLC, Qualitätskontrolle von Flüssigarzneimitteln

**Leidenschaften:**  
Reisen und Lesen

Jessica Quaassdorff unterstützt uns seit dem 1. Juni 2018 in der Abteilung HPLC. Sie ist von Roche Diagnostics in Mannheim zu uns gewechselt. Dort hat sie seit 2007 Erfahrung in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle sammeln können.



### Imke Kästing

**Ausbildung:**  
Chemielaborantin

**Schwerpunkte:**  
Dissolution

**Leidenschaften:**  
Handball spielen bei der SG Stutensee-Weingarten

Kochen

Backen

Nähen

Imke Kästing hat im Juli 2018 die Ausbildung zur Chemielaborantin beim Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt in Karlsruhe abgeschlossen und ist jetzt der Youngster in unserem Team. Seit dem 1. August 2018 unterstützt Imke die Abteilung Dissolution.



# Gemeinsam schaffen – gemeinsam feiern!

Das Programm unseres diesjährigen Betriebsausfluges blieb bis zum Schluss ein wohlbehütetes Geheimnis. Nichts wurde vorher verraten, die Ausflügler wussten nur, dass es am Freitag, den 28. September, um neun Uhr losgehen würde. Unser personalisierter Bus wartete am Messplatz in Karlsruhe schon bei strahlend blauem Himmel, aber noch recht frischen Temperaturen.



## Guten Morgen

Der erste Stopp galt dem Weinessiggut Doktorenhof, einer kleinen, familiengeführten Essigmanufaktur, die, so der Hausherr Georg Wiedemann, „nicht auf Masse, sondern auf Klasse setzt“. Im romantischen Innenhof wurden wir schon mit einer hausgemachten Erfrischung erwartet.



## Willkommen

Hier startete auch die vom Chef selbst geleitete Führung an den einzelnen Herstellungsstationen der Essige entlang.



## Im Keller

Beim Gang in den Fasskeller fiel gleich mehreres auf: der Essiggeruch, der die Luft erfüllte, und das schummrige Licht, das allein von den wenigen dort aufgestellten Kerzen stammte. Betreten konnten wir den Keller nur in besonderen Kutten, die uns beinahe so gut gefielen wie unsere weiße Laborkluft.

So gottesfürchtig wir darin auch wirkten: Der Ursprung der Kutten war nicht mönchisch, Kutten wie diese wurden früher bei der Bekämpfung der Pest getragen. Dem Essig wurde schon damals eine heilende Wirkung zugeschrieben.

## Prost!

Dem Keller wieder entronnen, gab es noch eine Verkostung mit fünf verschiedenen Essigsorten: ein wahrlich lecker-säuerliches Erlebnis.



## Unterwegs

Als nächster Programmpunkt war eine dreistündige Weinbergsrundfahrt in der Pfalz vorgesehen. Gemütlich im Planwagen zusammengepfertcht stand zunächst eine Stärkung in Form einer zünftigen Vesper mit Dosenwurst, Käsewürfeln, Gurken, Senf und Brot an. Auf den verträumten Feldwegen wurden wir leicht (durch-)geschüttelt, nicht gerührt. Gutes Wetter hatten wir zwar bestellt, aber offensichtlich noch ein Upgrade bekommen.

## Nizza der Pfalz

Neben dem Genuss der traumhaften Weinberglandschaft kam auch die Kultur nicht zu kurz. Auch den Blick auf das „Nizza der Pfalz“, wie Gleisweiler gerne genannt wird, konnten wir ausgiebig genießen.

Bei einem Zwischenstopp mitten in den Weinbergen gab es die Möglichkeit, die unterschiedlichsten Traubensorten zu probieren. Wieder zurück in Karlsruhe kehrten wir zum Abschluss noch zum Abendessen an unserem Start- und Zielpunkt, dem Messplatz, ein und ließen den Tag dort gemütlich ausklingen.

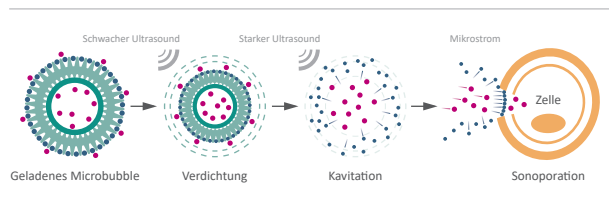


# HHAC – Wissen

Bläschen mit wertvoller Transportfunktion: Der Einsatz von Microbubbles bildet einen vielversprechenden Ansatz zur gezielten Medikamentenapplikation.

Bekanntermaßen haben viele Medikamente unerwünschte Nebenwirkungen. Diese beruhen oft darauf, dass bei herkömmlichen Applikationsformen (zum Beispiel oral oder intravenös) der Wirkstoff im Organismus verteilt wird und außer dem Zielort auch anderes Gewebe erreicht. Verschlimmernd kommt hinzu, dass das betreffende Medikament in hoher Dosierung eingenommen wird, damit überhaupt genügend Wirkstoff am eigentlichen Ziel ankommt. So muss der therapeutische Nutzen, etwa beim Einsatz von Zytostatika (Chemotherapeutika) bei Tumorerkrankungen, stets gegenüber den zum Teil erheblichen Nebenwirkungen abgewogen werden.

Die medizinische Forschung beschäftigt sich daher zunehmend mit der Entwicklung neuer, effizienterer Strategien zur Applikation von Medikamenten. Wünschenswert ist dabei eine möglichst gezielte Konzentration des Wirkstoffes in Organen oder Geweben. Vielversprechend erscheint hier der Einsatz von Mikrobläschen oder „Microbubbles“ als Träger für Substanzen.



Microbubbles sind mikrokleine Gasbläschen, die durch eine Hülle, zum Beispiel aus Zucker oder Phospholipiden, stabilisiert werden. Sie können in unterschiedlichen Größen hergestellt werden. Mit einem Durchmesser von zwei bis drei Mikrometern werden sie seit längerem als Kontrastmittel in der Ultraschall-Diagnostik eingesetzt. Da Ultraschallwellen durch Gase reflektiert werden, erzeugen intravenös injizierte Mikrobläschen starke Signale im Ultraschallgerät. Dadurch kön-

nen Gewebe und Hohlräume besser dargestellt werden. Dabei kann auch die Verteilung der Mikrobläschen im Gewebe gezeigt und ebenso Tumorgewebe sichtbar gemacht werden, da Tumore das Kontrastmittel oft anders aufnehmen als gesundes Gewebe. Eine Erhöhung der Ultraschallenergie zerstört dabei die Mikrobläschen: Je nach Aufbau schmilzt die stabilisierende Hülle, oder sie zerfällt. So können Mikrobläschen lokal sehr gezielt zum Platzen gebracht werden. Da die Bläschen mit verschiedenen Substanzen beladen werden können, besteht die Möglichkeit, sie als Träger von Medikamenten einzusetzen. Werden diese Träger einem Patienten intravenös injiziert, kann ihre Verteilung im Gewebe mittels Ultraschall kontrolliert und das Medikament am gewünschten Zielort durch das Zerstören der Bläschen freigesetzt werden. Im Rahmen von Tierversuchen ließ sich die Eignung der Methode zur gezielten Freisetzung von Substanzen bereits demonstrieren.

Vorstellbar ist auch, diese Methode in der Gentherapie einzusetzen. Bislang besteht auch hier eine der größten Schwierigkeiten darin, die therapeutischen Genfragmente ohne Komplikationen zu ihren Zielen zu transportieren. Auch hierfür könnten Mikrobläschen eingesetzt werden. Weiterer Vorteil einer solchen Applikation: Durch den gezielten Einsatz der Ultraschallenergie (Sonoporation) können die Zellen im Zielgewebe auch gleich kurzfristig für die Genfragmente zugänglich gemacht werden, was sonst nicht so ohne Weiteres möglich ist.

Der Einsatz von Mikrobläschen zur gezielten Freisetzung von Medikamenten im Gewebe befindet sich bisher noch in der Entwicklungsphase. Die Methode erscheint jedoch als vielversprechender Ansatz, mit dem insbesondere hochwirksame Wirkstoffe mit deutlich verringerten Nebenwirkungen für die Patienten eingesetzt werden können.

*Dr. Christian Müller*

## Über Uns

Seit über 25 Jahren gehört die HHAC Labor Dr. Heusler GmbH zu den renommiertesten Auftragslaboren für chemisch-physikalische Untersuchungen von Arzneimitteln und deren Rohstoffen auf dem europäischen Markt. DIN EN ISO/IEC 17025- sowie GMP-zertifiziert führen wir zusätzlich zur Freigabeanalytik Untersuchungen im Rahmen von Stabilitätsprüfungen durch. Dabei stehen uns zur Lagerung von Stabilitätsmustern hinreichend Kapazitäten für alle gängigen Temperatur- bzw. Luftfeuchtebedingungen zur Verfügung. Ergänzt wird unser Leistungsspektrum durch die wissenschaftliche & technische Beratung in Analytik-, Stabilitäts- sowie generell GMP-relevanten Fragestellungen.



HHAC Labor Dr. Heusler GmbH  
Hindenburgstr. 33  
D-76297 Stutensee



*Ihr Ansprechpartner*

Dr. Timo Krebsbach  
Tel.: +49 7249/9 13 02-14  
Mail: timo.krebsbach@hhac.de  
Web: www.hhac.de