

Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie



Gruppenfoto: Empfang im Ciragan-Palasthotel März 2012, Istanbul

10- Jahresfeier der Stiftung

Festvortrag

**Skizzierung von Zukunftsperspektiven
in der Pharmazeutischen Technologie und
Biopharmazie: Versuch einer Prognose**

Hans Leuenberger
Basel

Im September 2004 wurde die Galenus-Privatstiftung als Wissenschaftsstiftung mit Sitz in Wien gegründet.

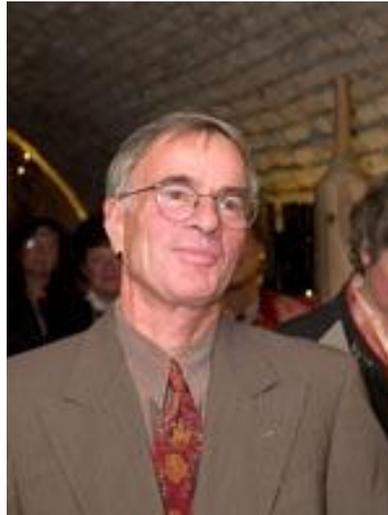
Ihr Ziel ist es, Habilitanden, Assistenz- und Juniorprofessoren sowie Personen in äquivalenter Position zu fördern.

Die Stiftung wird von einem dreiköpfigen Vorstand geleitet, dem derzeit folgende Mitglieder angehören:

Dr. Cornelia Désirée Sonntag (Vorsitzende)

Dr. Robert Kühner

Notar Mag. Michael Raeser



Prof. B.C. Lippold
Foto Schedl (Wien)

Anlässlich der Stiftungsgründung gab Prof. Dr. Bernhard C. Lippold, wissenschaftlicher Beirat der Stiftung, der pharmazeutischen Fachpresse in Wien folgendes Interview:

Text: Brigitte M.Gensthaler, Pharmazeutische Zeitung 46(2004), S.4048

Ihr 10-jähriges Bestehen wird die Galenus-Privatstiftung am 6. September 2014 mit einem Festakt und anschließendem Empfang im Eroica-Saal des Wiener Palais Lobkowitz feiern.

Die Feier beginnt um 11 Uhr mit der Festrede von Prof. Dr. Dr. hc. mult. Hans Leuenberger (Basel). Anschließend wird der Stiftungsvorstand Herrn Prof. Dr. Bernhard C. Lippold für seine Tätigkeit als wissenschaftlicher Beirat danken und den „Goldenen Skarabäus“ verleihen.

Musikalisch umrahmt wird die Geburtstagsfeier durch die Darbietung von Prof. Wolfgang Capek (Wien), der passend zum Veranstaltungsort die **Eroica-Variationen (op.35 in Es-Dur) von Ludwig van Beethoven spielen wird.**

Wenn man auf der Homepage die verschiedenen Rubriken (Stiftung, Support, Technologiepreis, Galeniade, Gastprofessur, Workshop, Videopoint, Galenus Poster Award etc) anklickt, wird klar, dass die **Eroica-Variationen die Leistungen der Stiftung der vergangenen 10 Jahre bestens beschreibt!**

Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie

Man beachte auch die heutige internationale, ja interkontinentale Ausstrahlung der Galenus Privatstiftung!




Çırağan Palace
Kempinski
ISTANBUL

Zu erwähnen in diesem Zusammenhang sind folgende Vorträge, die im Rahmen der Galenus Gastprofessuren gehalten wurden und als Video-Livemitschnitte verfügbar sind:

Prof. Dr. Gert Fricker (Wayne State University, 25.2.2014) «The Blood Brain-Barrier – a gateway to the CNS ?»

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz (University of Florida, 2.5.2014) «Development of Child-appropriate Drug Formulations» Die Zugangsdaten erhalten Sie auf Anfrage bei office@galenusprivatstiftung.at.

Die beeindruckenden Leistungen der Stiftung

ist das Verdienst des Vorstandes

insbesondere der äusserst aktiven Vorsitzenden

Frau Dr. Cornelia Désirée Sonntag

und seines Beirates

Prof. Dr. Bernhard C. Lippold

**«Skizzierung von Zukunftsperspektiven
in der Pharmazeutischen Technologie und
Biopharmazie: Versuch einer Prognose»**

Hans Leuenberger

Vorgehensweise:

- **Extrapolation von Trends in der Pharmazie**
- **Einbezug der Entwicklung von Megatrends in
Science & Technology**

Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie

**CASS, Conseil des Académies
Scientifique Suisse,
heute
Akademien Schweiz:**

**M. Leuthold,
H. Leuenberger,
E. R. Weibel (editors)**

**The Rise and Fall of
MEGATRENDS
Schwabe Verlag (Basel)**

M. Leuthold, H. Leuenberger, E. R. Weibel
editors

MEGATRENDS

Rise and Fall
of Megatrends in Science

Proceedings
of CASS-Symposium 2000

Schwabe

Festvortrag vom 6.9.2000

Ein erster wichtiger Meilenstein in der Entwicklung der Pharmazeutischen Technologie war der Einbezug der Biopharmazie

Zur dieser positiven Entwicklung hat in Europa Prof. Bernhard C. Lippold, Beirat der Galenus Privatstiftung, mit der frühzeitigen Integration der Biopharmazie in die Lehre der Pharmatechnologie einen wesentlichen Beitrag geleistet!



Galenus, geb. in Pergamon (um 131),
Leibarzt des Kaisers
Marcus Aurelius und seines Sohnes
Commodus, gest. in Rom (nach 204).

Er war **Naturforscher, Philosoph**
und der bedeutendsten
Pharmazeutische
Technologie seiner Zeit!



Galenus war ein Universal – Genie mit enormer Ausstrahlung!

Viele Pharmatechnologie - Institute ehrten Galenus namentlich! z.Zt. der Proff. P. Speiser & H.P. Merkle hiess die Pharm. Technologie an der **ETH Zürich “Galenische Wissenschaft”!**

Wir feiern heute das 10-jährige
Jubiläum der Galenus Privatstiftung!



Galenus verfasste u.a.
die umfassende
Rezeptursammlung
“**De Antidotis**” *)

*)L. Winkler, Galen’s Schrift
“de Antidotis”, ein Beitrag zur
Geschichte des Antidots und
Theriaks, Diss. Marburg, 1980.

Beispiel eines Theriakts aus der **Rezeptursammlung** von **Galenus** bei folgender Indikation:

Gal. 14.164

bei Leuten, die Blut spucken, bei Milz- und Leberkranken, bei Patienten mit Blasenverschluß, bei Magenkranken, Patienten mit Verdauungsstörungen, mit Blähungen, bei Gelbsüchtigen. Bei allen ist es ratsam, das Quantum einer Olive zu geben, in einem Honigwein-Gemisch.

Aus der Dissertation
von
L. Winkler,
Marburg, 1980

Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie

| | |
|------------------------------------|---------------|
| Zimt / κιννάμωμον | |
| Kostwurz / κόστος | je 6 Drachmen |
| syrische Narde / νάρδος | 20 " |
| Safran / κρόκος | |
| Myrrhe / συύρνα | |
| Malabathrum / μαλάβαθρον | je 8 Drachmen |
| Cassia / κασσία | 12 " |
| weißer Pfeffer / πέπερι | 10 " |
| Weihrauch / λίβανος | 4 " |
| Binse / σχοῖνος | 16 " |
| illyrische Narde / νάρδος | 12 " |
| lemnische [Heilerde] / λημνία | 20 " |
| Bärenwurz / μῆον | |
| Seseli / σέσελι | je 8 " |
| Eppich-Samen / σέλινον | 4 " |
| Tannenzapfen / στρόβιλος | 12 " |
| Rauke / ἐρύσιμον | 6 " |
| gerösteter Gurken-Samen / σίκκος | 6 " |
| Terpentin / τερμινθίνη | 3 " |
| Petersilie / πετροσέλινον | 4 " |
| Anomum / α ἄμωμον | 3 " |
| Knoblauch-Gamander / σκόρδιον | |
| Polium / πόλιον | |
| Saft vom Balsambaum / ὀποβάλασαμον | |
| Enzian / γεντιανή | |
| äthiopischer Kümmel / κύμινον | je 5 Drachmen |
| Samen der wilden Raute / πήγανον | 3 " |
| Anis / ἄνισον | |
| Tragant / τραγάκανθα | je 8 " |
| Rhu / ρου | |
| Stoechas / στοιχάς | |
| Cneoron / κνέωρος | je 2 " |

Formulierung
bestehend aus
Wirkstoffen &
Hilfsstoffen
wie z.B.
Tragant
(Zusammensetzung
links, Herstellungsverfahren: nächste
Folie).

Koche die Rauke / ἑρύσιμον in einem Leinentuch in Wasser, damit es das Arzneimittel zu absorbieren vermag. Vermenge es mit allen [Bestandteilen] in zerkleinerter Form. Dann gib das mit Wasser angefeuchtete Tragant / τραγάκανθα hinzu. Verabfolge das Quantum einer ägyptischen Bohne in 2 Bechern Wasser, und wenn die Patienten fieberfrei sind, in einem Wein-Honig-Gemisch.

Herstellungsverfahren
unter Berücksichtigung
biopharmazeutischer
Aspekte in Bezug auf
Bioverfügbarkeit:
Beachtung der
Löslichkeit und
Benetzbarkeit (durch
Tragant und
Zerkleinerung der
Bestandteile!)



Ein kurzer Sprung ins 21. Jahrhundert: TCM

Huang Qi 6 Kapseln

“Zur Stimulierung des Immunsystems”

Inhaltsstoffe:

Rz *Atractylodis Macrocephalae* (Bai Zhu)

Cordyceps (Dong Chong Xia Cao)

Rx *Saposhnikovia* (Fang Feng)

Rx *Astragali* (Huang Qi)

Ganoderma (Ling Zhi)

Fructus Schisandrae Chinensis (Wu Wei Zi)



Theriakgefäß mit gedrehten Schlangenhenkeln, Frankreich, 18. Jahrh. Pharmaziehistorisches Museum Basel, L. Mez- Mangold, Aus der Geschichte des Medikaments, Ed. Roche , 1972.

Theriak als Antidot gegen alle möglichen Krankheiten und Gebrechen auch gegen Gifte mit einer Vielzahl von Wirkstoffen
Im Sinne einer **Polypharmazie**

Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie

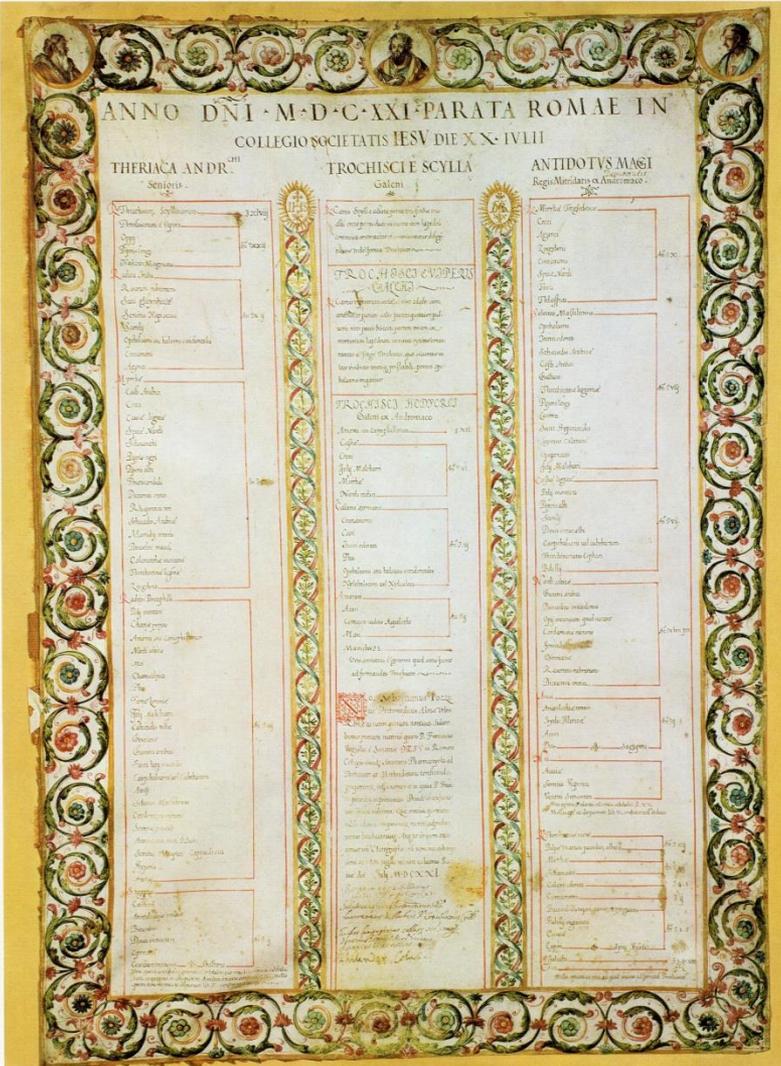


Abb: Auf Pergament geschriebene
Rezepte, u.a. ein **Rezept für Theriak**.
Aus einer römischen Jesuiten Apo-
theke, 1621, 55 x 90 cm.
Schweiz. Pharmaziehistorisches
Museum, Basel.

Quellenangabe:
Lydia Mez- Mangold,
Aus der Geschichte des
Medikaments, Ed. Roche , 1972.

Pharmazeutischen Technologie seit der Antike, Feststellungen:

- Die Geschichte der abendländischen Medizin und Pharmazie beginnt in Mesopotamien & Aegypten
- Schon die Aegypter kannten eine Art Pharmakopöe, wo Arzneimittel beschrieben wurden u.a. auch für die Geburtenkontrolle
- Umstritten ist, ob die in den Mumien gefundenen Zahnimplanten den Patienten zu Lebzeiten eingesetzt wurden.

Pharmazeutischen Technologie seit der Antike, Feststellungen (1):

- Vermittler der medizinisch- pharmazeutischen Erkenntnisse der frühen Hochkulturen waren das alte Griechenland und das Römische Reich.
- Später übte Arabien einen wichtigen Einfluss auf die Entwicklung der pharmazeutischen Wissenschaften im Abendland aus.



Abb: Der Arzt Afrigilis bei der Herstellung seines Theriak, Bild aus **Galenus, De tyriaca, Antidotum, arabisch, Cod.A.F. 10, fol.5. 13. Jahrh. Oesterr. Nationalbibliothek**

Quelle: Bildarchiv der Oesterreichischen Nationalbibliothek, **Wien**

Pharmazeutischen Technologie seit der Antike, Feststellungen (2):

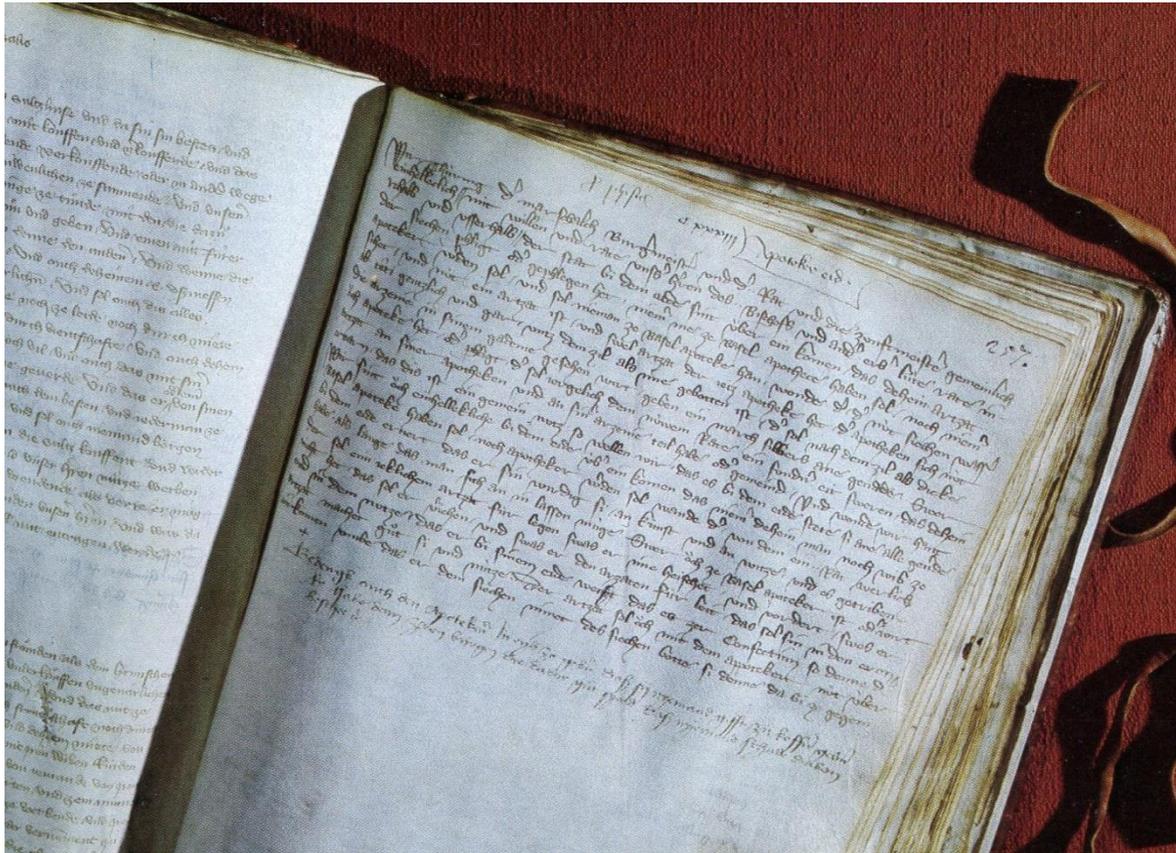
- Bis ins späte Mittelalter gab es keine Trennung zwischen den Geistes- und den Naturwissenschaften!
 - Zur Zeit der frühen Hochkulturen war der Arzt gleichzeitig Apotheker, Seelsorger (oft Hohepriester), Philosoph & Naturwissenschaftler.

Pharmazeutischen Technologie seit der Antike, Feststellungen (3):

- Es gab absolut keine Spezialisierung!
- Auch Gelehrte ohne den hohen Ruhm von Galenus vertraten an den Universitäten neben der Medizin auch die Chemie und die Physik!

Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie



Trennung der Aufgaben eines Arztes & Apothekers im Mittelalter :

Der Basler Apothekereid von 1271/1322

Beginn der Spezialisierung !

Beginn der Spezialisierung (1):

- 1231 erliess Kaiser Friedrich II. von Hohenstaufen eine Medizinalverordnung für das Königreich Sizilien.
- Er ordnete eine genaue Trennung zwischen Ärzten und Apothekern an.

Beginn der Spezialisierung (2):

- Diese Verordnung war massgebend für alle späteren **Medizinalgesetze**, so auch für die erste im deutschsprachige Apothekerverordnung,
- den **Basler Apothekereid**, welcher nach 1271 datiert werden kann.

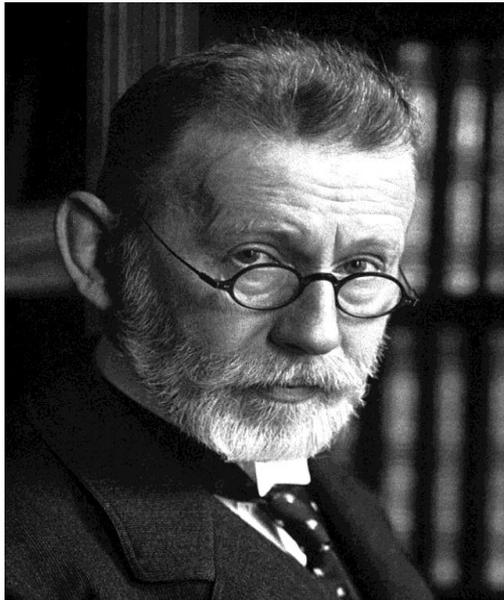


Beginn der Spezialisierung (3):

- Bei der Gründung von Pharmazeutischen Instituten spielte **Goethe** dank seinen naturwissenschaftlichen Interesse eine wichtige Rolle.
- Goethe (1749- 1832) gilt als Begründer der anthroposophischen Medizin.

Enormer Aufschwung der Chemie im 19. Jahrhundert!

Gründungsjahre weltbekannter Chemiefirmen, welche anfänglich **Farbstoffe** für die Textilindustrie und später Arzneimittel herstellten, wie beispielsweise CIBA – GEIGY & SANDOZ in Basel (heute Novartis)



< **Paul Ehrlich**

(1854-1915)

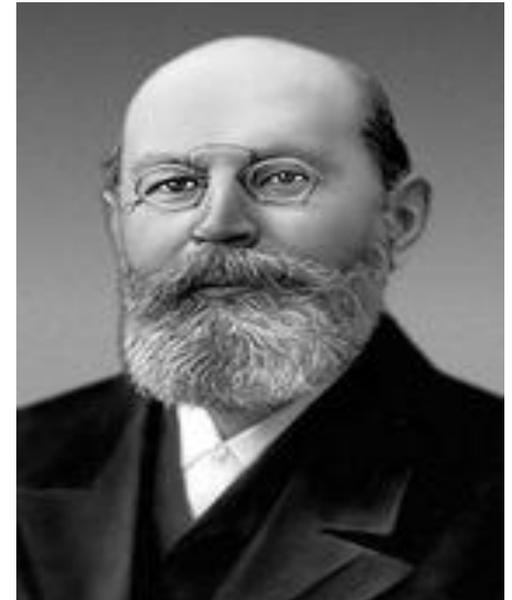
Arzt, Naturforscher

“Schlüssel-Schloss-Prinzip”

Chemiker

Emil Fischer>

(1852-1919)



Der Wirkstoff und die Pharmazeutische Chemie rücken ins Zentrum
Paul Ehrlich's **Magic Bullet** führt zum **Targeting** & zu den Rezeptoren & Antikörpern in der Immunologie . Emil Fischer formulierte 1894 das Schlüssel-Schloss Prinzip am Beispiel der **spezifischen Bindung** zwischen **Enzym und Substrat**.

Das **Jahrhundert der Chemie** hat grosse Auswirkungen und verhilft der Pharmazeutischen Chemie und dem Wirkstoff (**NCE, New Chemical Entity**) zu einem sehr hohen Stellenwert :

Das wichtigste ist der Arzneistoff!

Dieser Sachverhalt wirkt sich bis heute in der Industrie aus und beeinflusste auch die Gewichtung der verschiedenen Disziplinen in den Prüfungsordnungen für angehende Pharmazeutinnen und Pharmazeuten.

Die Kenntnis der **chemischen Formel**, der funktionellen Gruppen, die **Reinheit** der Substanz und deren Auswirkung auf Haupt- und Nebeneffekte gewinnen an Bedeutung.

Im **20. Jahrhundert** folgte die **Physik**, wobei die **Kerntechnik** (militärische und friedliche Nutzung) und die **Eroberung des Weltraumes** (Sputnik, Landung der Amerikaner auf dem Mond) eine grosse Rolle spielten.

Methoden der Pharmazeutischen Technologie /Chemie werden in den Lehrbüchern der **Physikalische Pharmazie** wissenschaftlich erklärt.

Enormer **Aufschwung** und Fortschritt in der **instrumentellen phys.-chem. Analytik! (Strukturaufklärung, Reinheit).**

In der **zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts** gewinnt die **Biologie** an Bedeutung, welche zur Gründung von **Biozentren** an verschiedenen Universitäten führte .

Die **Biotechnologie** führt in der **2. Hälfte des 20. Jahrhunderts** zu einer **neuen Herstellungsweise** und zu einer **neuen Klasse von grossmolekularen Wirkstoffen**, den **Biologics** bzw. den **New Biological Entities (NBE)** führten, dazu gehören:

Recombinant proteins, monoclonal antibodies, blood products, immunological medicinal products such as sera and vaccines, allergens, and advanced technology products such as gene and cell therapy products.

Wichtig: Die **Reinheit** des Wirkstoffes ist ein Problem => **Patentierung des Verfahrens und nicht der Formel des Wirkstoffes** => Erleichterungen für **Generika** sind **schwierig!**

Im Falle der **Biologics** kommt mit wenigen Ausnahmen (z.B. peroraler Polio-Impfstoff) nur die **parenterale Applikation** in Frage!

Die **biologischen Wirkstoffe** aufgrund des grossen Molekulargewicht (> 500 Daltons) peroral ein **Resorptionsproblem** und werden im Magen-Darmtrakt zerstört . Auch bei den Injektabilia stellt die **Stabilität** von **Proteinformulierungen** eine besondere Anforderung dar.

Aufklärung von Proteinstrukturen mittels Synchrotron Strahlung : **SWISS LIGHT SOURCE**, Paul Scherrer Institut: 3 beams for crystallography.

2. Hälfte des 20. Jahrhunderts: **Neuartige Arzneiformen**

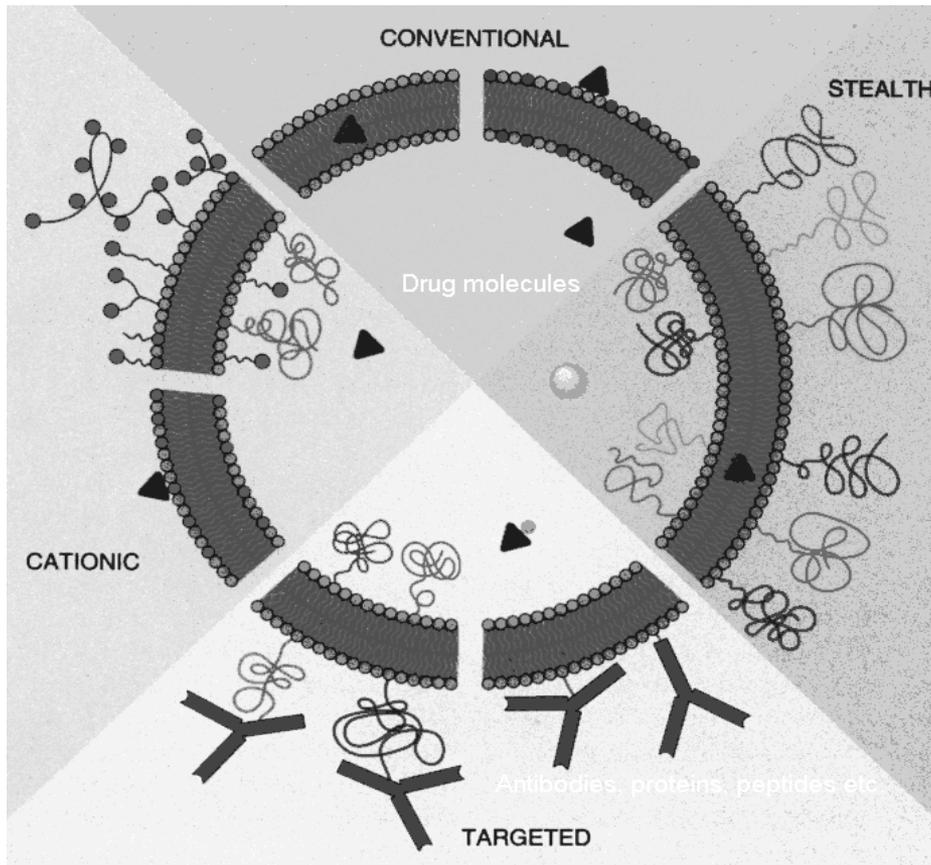
=> **Innovationsschub dank der Firma ALZA**

- Transdermale Formulierungen
- OROS – Orales osmotisches System (perorale Retardform, unabhängig vom pH –Wert der Umgebung).

Verfechter der Transdermalen Systeme stellten damals die Behauptung auf, dass nach dem Jahr 2000 Tablettenformulierungen verschwinden werden!

Neue “Hypes” in der Welt der Formulierungen

- Formulierung von **Liposomen** als “Magic Bullets” im Sinne von Paul Ehrlich für das **Drug Targeting**.
- **Implantate** und elektronisch gesteuerte Wirkstoffverabreichung.
- **Transdermale Arzneiformen**, welche Tabletten überflüssig (?) machen
- **Pelletformulierungen**, welche zu gleichmässigeren Plasmaspiegeln führen (MUPS).



Liposomenforschung

hat einen hohen

Stellenwert

Die **Biologie** übt weiter einen **entscheidenden Einfluss auf die Pharmazeutische Technologie aus**, welche durch den weltweiten Megatrend

Nanoscience & Nanotechnologie zu Beginn des **21. Jahrhunderts**

verstärkt wurde:

- **Nanopartikuläre Wirkstoffe und Wirkstoffträger.**
(Pionier: Prof. Peter Speiser ETH Zürich)
- **Liposomen als nanopartikuläre Vehikel für ein Targeting**

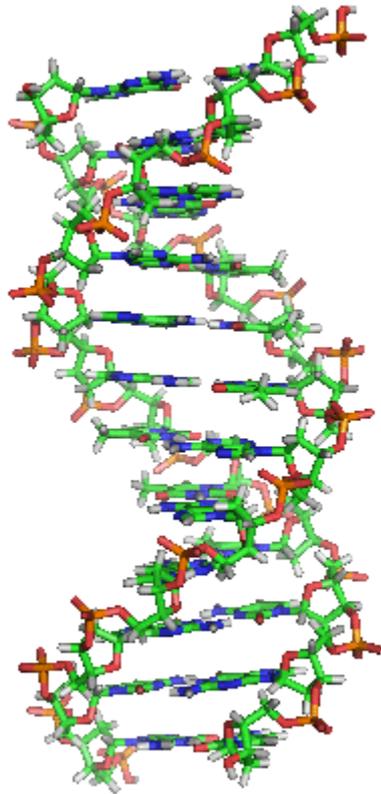
Was bringt

Nanoscience & Nanotechnologie?

Das wichtigste ist eine **Trendumkehr: Weg von der Spezialisierung!**

Unter dem Dach Nanoscience und Nanotechnologie vereinigen sich Biologie, Chemie und Physik

- **Eine ganzheitliche Sicht gewinnt an Bedeutung**, welche nicht auf Alternativmedizin beschränkt ist:
- **Systembiologie** als neuen Forschungsschwerpunkt im Bereich der **Life Sciences!**



Bioinformatik bzw.
Computational Biology:

**Entschlüsselung
des menschlichen
Genoms!**

Entdeckung einer Vielzahl **neuer
Targets:** Suche nach dem passenden
Schlüssel, bzw. Wirkstoff.

Einsatz **kombinatorischer Chemie &
Chemical Libraries, High Through Put
Screening.**

Bei den Originatorfirmen steht der Wirkstoff im Zentrum!

Wie steht es mit den Formulierungen?

Vermehrte Anstrengungen auf diesem Gebiet seitens der Generika Firmen, um Formulierungen des Originators zu verbessern!

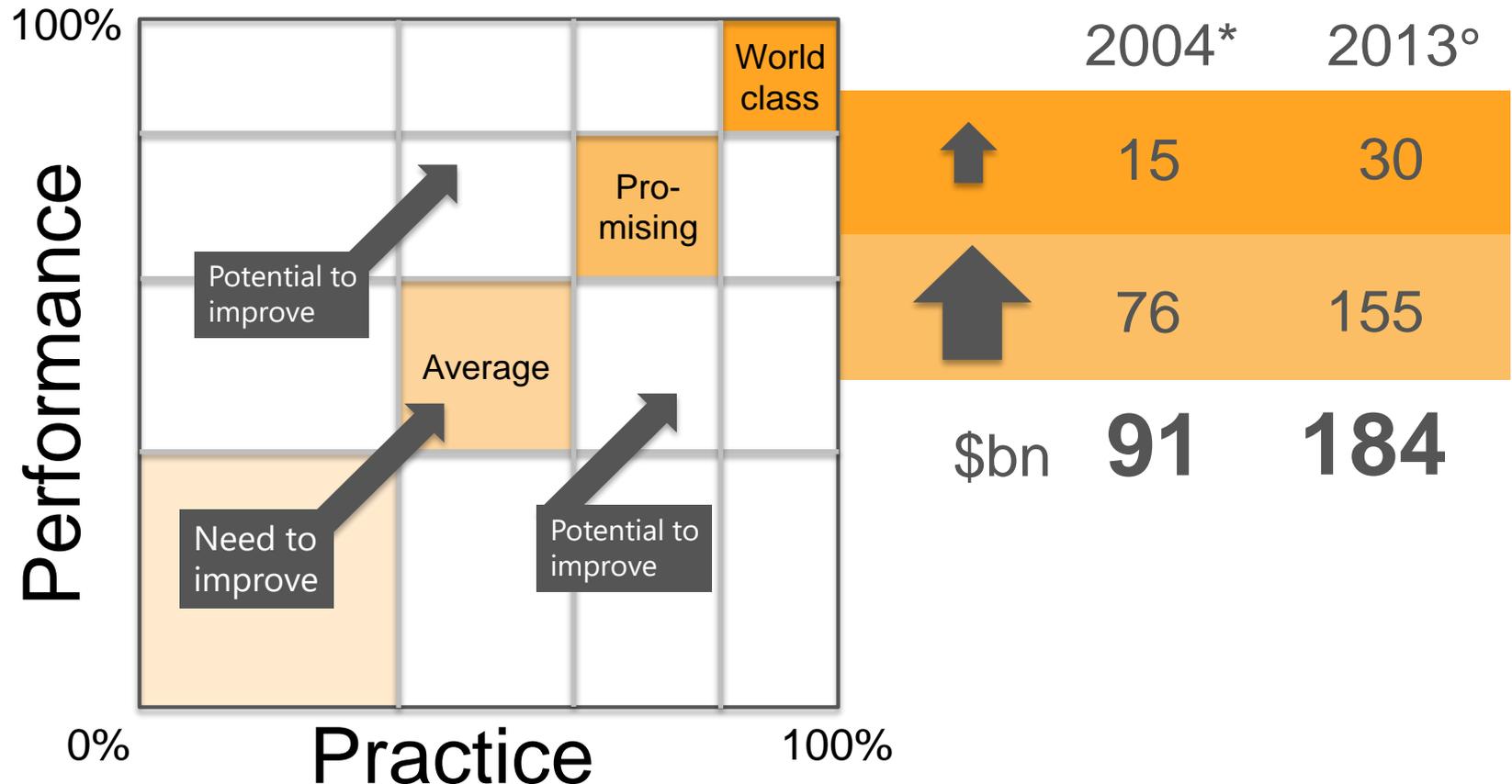
Die Entwicklung neuer transdermaler oder iontophoretischer Arzneiformen stagniert . Es existieren weltweit sehr wenige liposomale Formulierungen trotz enormer Forschungsanstrengungen an den Universitäten.

Nur **wenige** universitäre Pharmazeutische **Forschungsinstitute** kümmern sich um **feste Arzneiformen**, den klassischen Tabletten – und Kapselformulierungen, welche den **Weltmarkt beherrschen**.

Ungeachtet der industriellen Bedeutung steht die Forschung im Bereich der Formulierung fester Arzneiformen nicht im Zentrum!

Wie die Benson-McCabe Studie zeigt, **werden heute weltweit durch schlechte Formulierungen**, d.h. schlechte Wirkstoff-Hilfsstoff – Kombinationen & mangelhafte pharmazeutische Prozesse **Milliardenverluste eingefahren !**

Tomorrow's Chance: Improvement Potential



* Source: Roger S. Benson, Jim D.J. McCabe. From Good Manufacturing Practice to Good Manufacturing Performance. Pharmaceutical Engineering July/August 2004, Volume 24, Number 4

° Estimate according to the market development (IMS)

Was nützt ein **optimaler Wirkstoff** bei einer **schlechten Arzneistoffzubereitung**, die zu einer **schlechten Bioverfügbarkeit** führt?

⇒ Die Wichtigkeit der **Biopharmazie** der Formulierung wird deutlich!

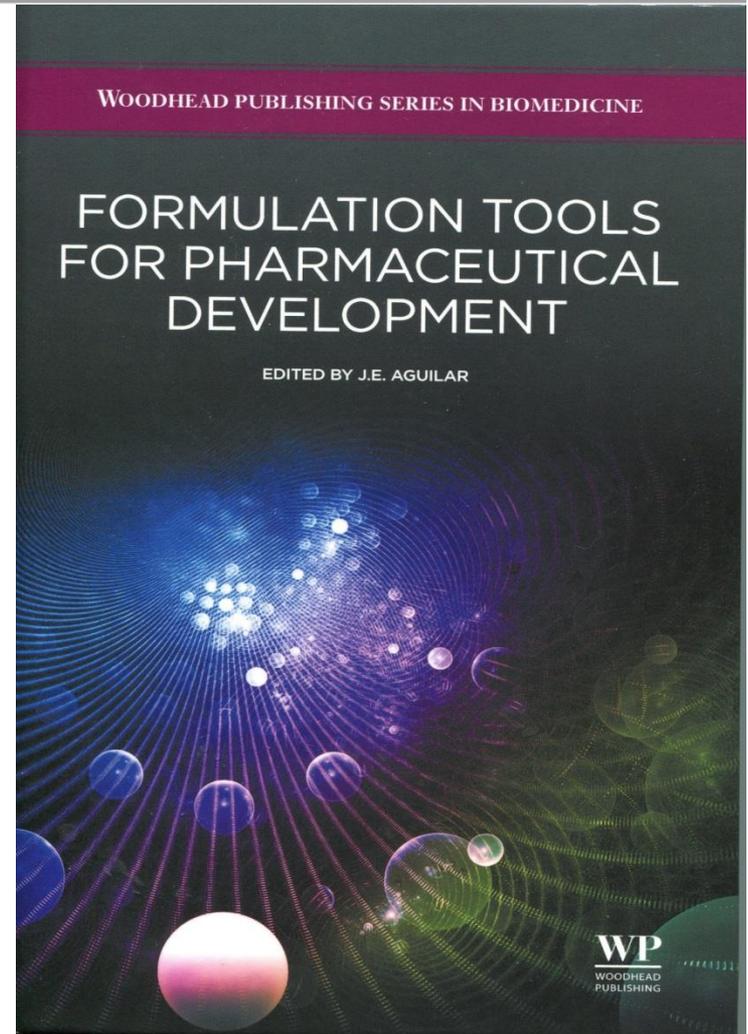
⇒ Die Biopharmazie erlaubt die **Pharmakokinetik** des **Wirkstoffes** in Abhängigkeit der **Formulierung** zur schnellen oder kontrollierten Wirkstoffabgabe **zu modellieren**.

⇒ **Was ist der nächste Schritt?**

**Eine “Extrapolation”
der Biopharmazie im Hinblick
auf die Pharmatechnologie
führt zum Schwerpunkt**

**Computational (Bio)Pharmacy incl.
Computational Pharmatechnology**

**i.e. Formulation Tools such as
“Expert” Systems, in silico design**



Computational (Bio)Pharmacy:

Unter der **Pharmakokinetik** als Kernelement der Biopharmazie verstehen wir **ADME Studien**, wo das Schicksal des Wirkstoffes im Tiermodell oder im Menschen bei einer Formulierung **modelliert** wird.

Der **nächste Schritt** besteht in der **Voraussage** des Schicksals eines Wirkstoffes einer spezifischen Formulierung.

z.B. im Tiermodell (Hund) z.B. mit der **Software Gastro+**

Die **Modellierung** beschränkt sich auf die **retrospektive Erklärung** der gemessenen Pharmakokinetik im Tiermodell oder im Menschen.

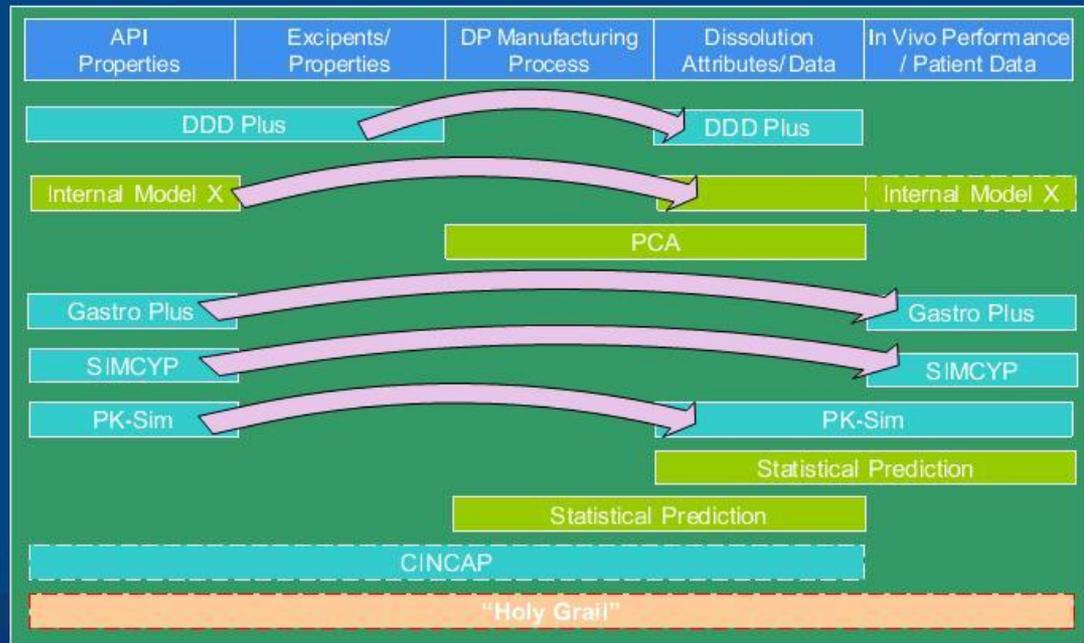
Eine **echte Simulation** entspricht einer **wahren Voraussage** der anschliessend gemessenen Daten, d.h. es geht um eine **prospektive Darstellung** der zu erwartenden Ergebnisse.

Im Idealfall (gemäss Pfizer: **Holy Grail**) geht es um folgendes:

- Formulierung einer festen Arzneiform (**in silico**)
- Voraussage der Wirkstofffreigabe (**in silico**)
- Voraussage der Pharmakokinetik im Menschen (**Virtual Reality**)
- Voraussage der Pharmakodynamik am **virtuellen Patienten**.

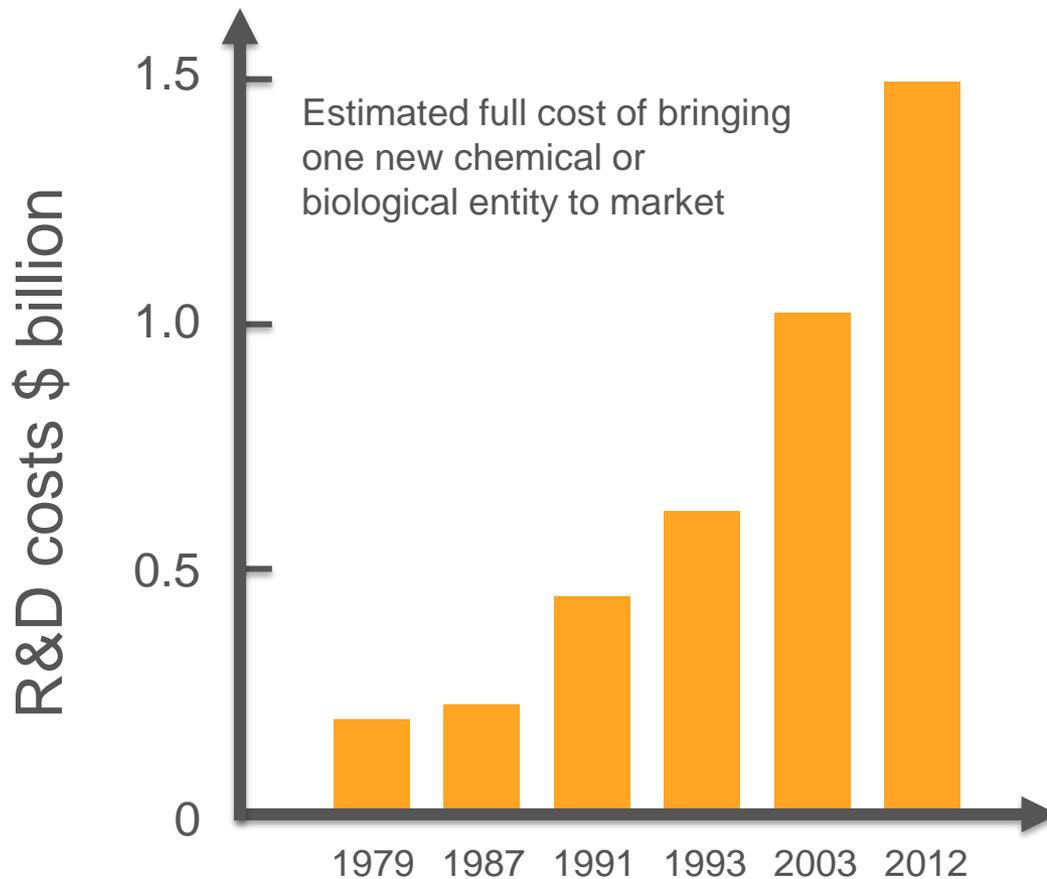
In Silico Performance Modelling

- Many companies have invested in software packages to enable in vivo in silico modelling
- We need improved In vivo mathematical models for complete assessment
- When realised will have huge impact on how we develop Drugs



F-CAD of CINCAP:
(2nd from Bottom)
Covers Already
A major Part of the Holy Grail (bottom)
Slide Sally Greb Pfizer (<http://pasg.org.uk/>..)

Today's Challenge: Accelerating R&D Costs



Challenge

- Accelerating R&D costs
- Decreasing output

Companies' strategy

- Cost cutting
- Efficiency increase

AstraZeneca example:

- closing R&D in Macclesfield
- shedding 500 jobs
- moving 1600 jobs to Cambridge
- new global R&D center
- £330m (\$550m) investment

Conventional Production Process

FCAD

**Sensitivity of
formulation**

Experience-based

A time-consuming and expensive collection of a huge number of laboratory tests

Calculated

by integrated tests during the Virtual Integrated Design

**PAT*
Production
Process**

Risk

Any deviation along the PAT registered production process may cause a loss of batch

Calculated

by integrated tests during the Virtual Integrated Design

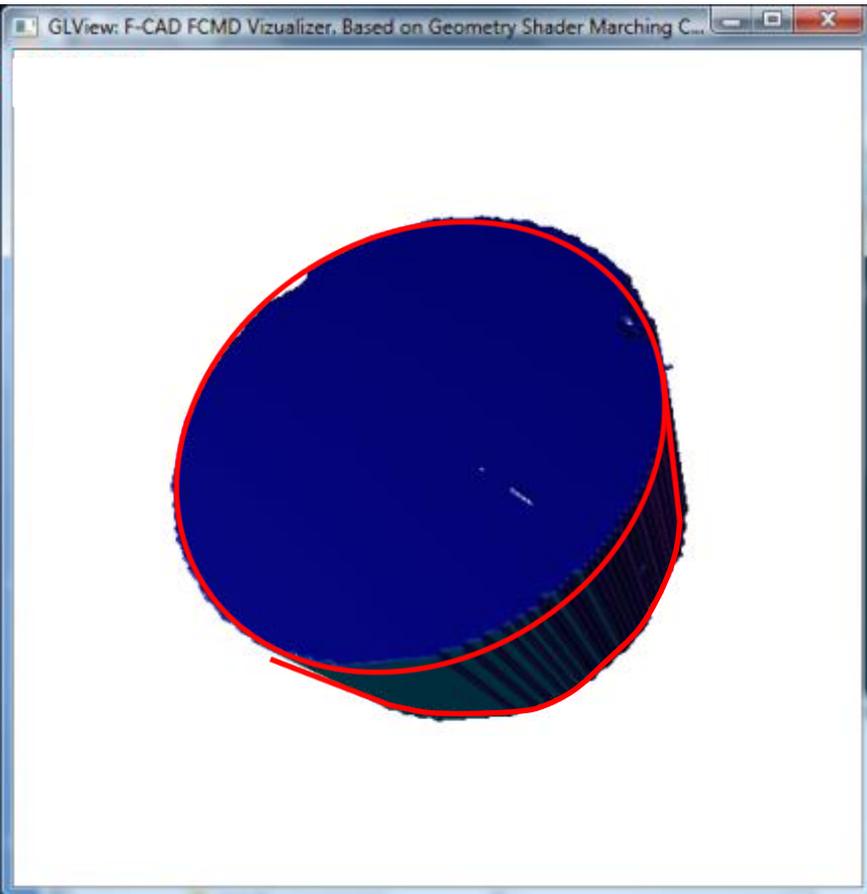
Quality

2σ

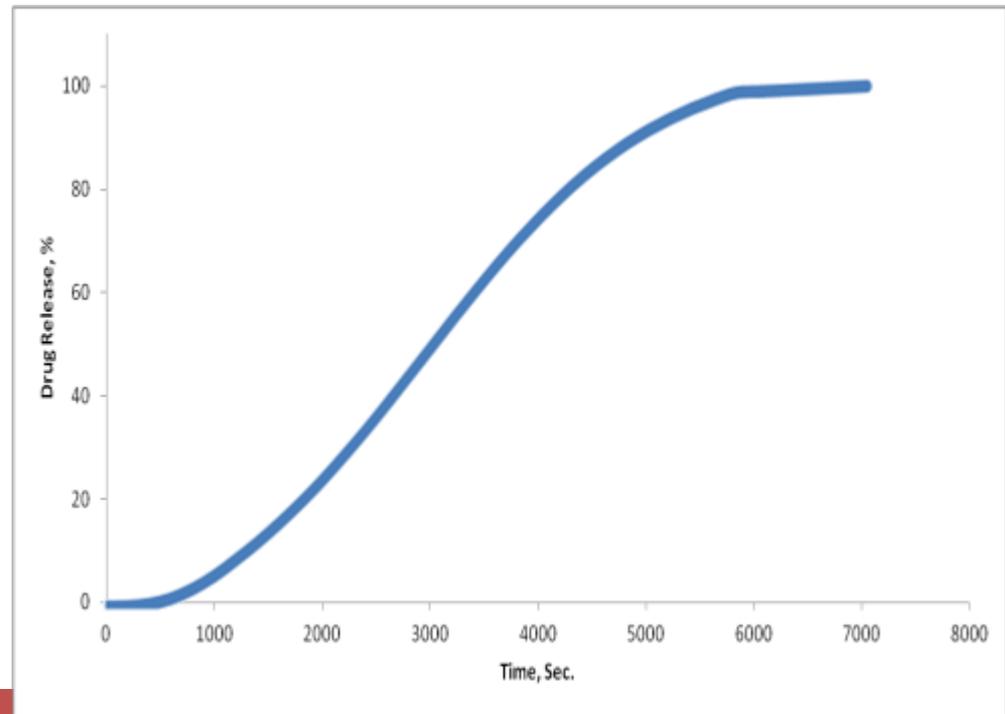
6σ

* Batch master file (“in-process control information”)

In-silico design of n formulations, i.e. design space exploration according to ICH Q 8 (R2)



● Calculation of dissolution profile



SWISS PHARMA

Pharmakologie
Urologie
Mass Spectrometry
Right, First Time
Concept and Workflow

Swiss Journal of
the Pharmaceutical
Industry

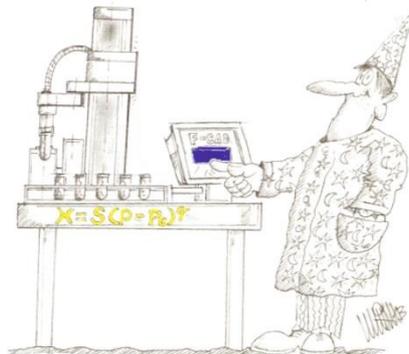
Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica

"Right, First Time"

Lean Six-sigma Development
to achieve Excellence in
Management, Manufacturing and Marketing



IFIIP GmbH Institute for innovation in industrial pharmacy
Prof. Dr. Hans Leuenberger
www.ifiip.ch



CINCAP GmbH
www.cincap.ch

RPD TOOL
RAPID PRODUCT DEVELOPMENT
www.rpdtool.com

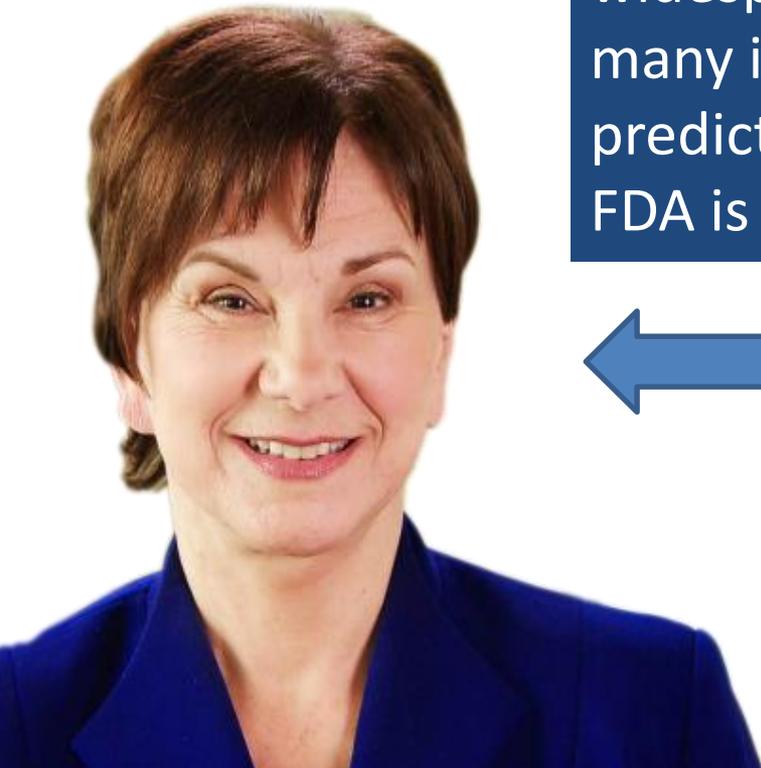
Publikation

"Right, First Time"
Concept & Workflow
in **SWISS PHARMA 3/13**

**Überreicht an Janet Woodcock,
Head FDA**

3/13

“Thank you very much for sending me your provocative article on right first time. It is very timely and I certainly hope we will see widespread adoption in industry. I’m not sure many in industrial pharmacy are aware how predictive in silico approaches have become. FDA is certainly supportive of this direction.”



Email to Prof. Hans Leuenberger on May 8, 2013

Janet Woodcock, MD Director,
Center for Drug Evaluation
and Research



Bisher:

Retrospektive Modellierung **komplexer** Systeme

mit der Methode der “Vereinfachung” (reduktionistischer Ansatz)

⇒ **Wenn möglich mit einem einfachen “linearen” oder “log.linearen” Weltbild, lineare Differentialgleichungen etc.**

Zukunft (*Paradigmenwechsel*):

Prospektive Modellierung/Simulierung komplexer Systeme

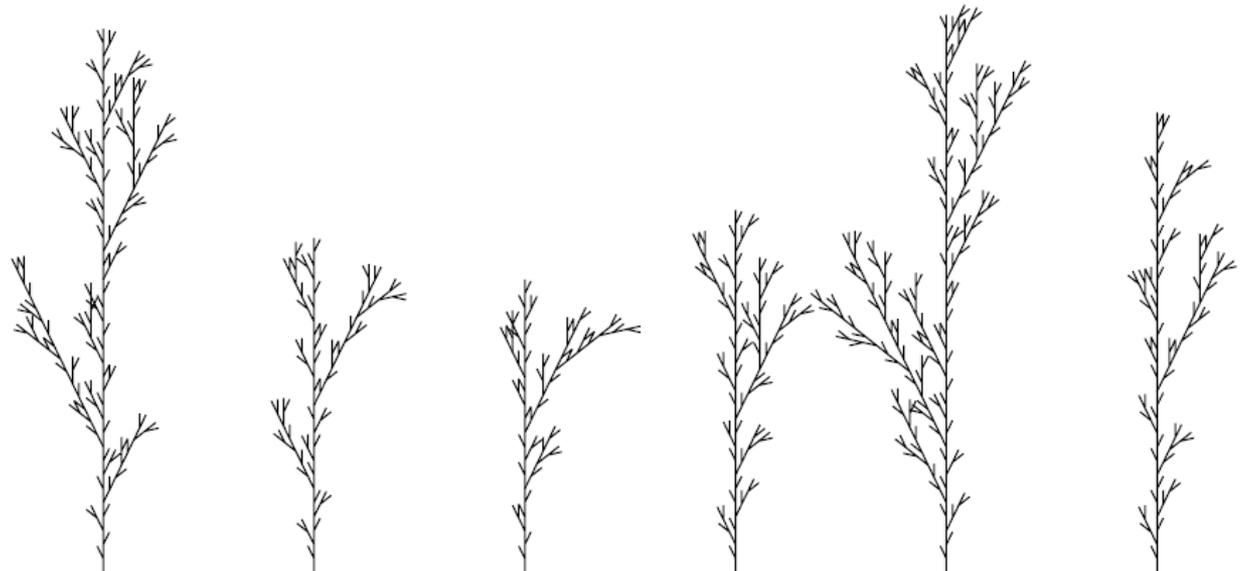
dank High Performance Computing (Mass Parallel Computing) mit

einem **einfachen Ansatz wie z.B. Cellular Automata** oder einer einfachen nicht-linearen Rekursionsformel (Mandelbrot, Fraktale Muster der Natur)!

Performance benchmarking of CA-based models and standard modeling methods

| | CA-based models | DEM/FEM |
|-------------------------------|--|--------------------------------------|
| Dissolution Simulation | yes | Yes |
| Swelling/diffusion | yes | Limited |
| Effect of granulation/milling | yes | Yes |
| Compaction Simulation | yes | limited |
| Memory usage | Extremely low | High |
| Particles per simulation | up to 1 000 000 000 | Ca. 1 000 000 max. |
| Calculation speed | Up to 250x faster than real experiment | Extremely slow (days for simulation) |
| Hardware costs | Moderate/Low | Extremely high |
| Usage complexity | Simple and straight forward | Special training is essential |

An [L-system or Lindenmayer system](#), after Aristid Lindenmayer (1925–1989), is a formal grammar (a set of rules and symbols) most famously used to model the growth processes of plant development, though able to model the morphology of a variety of organisms. Przemyslaw Prusinkiewicz & Aristid Lindenmayer, “The Algorithmic Beauty of Plants,” Springer, 1996. <http://en.wikipedia.org/wiki/L-System>



To the right: A model of a member of the **mint** family that exhibits a basipetal flowering sequence.

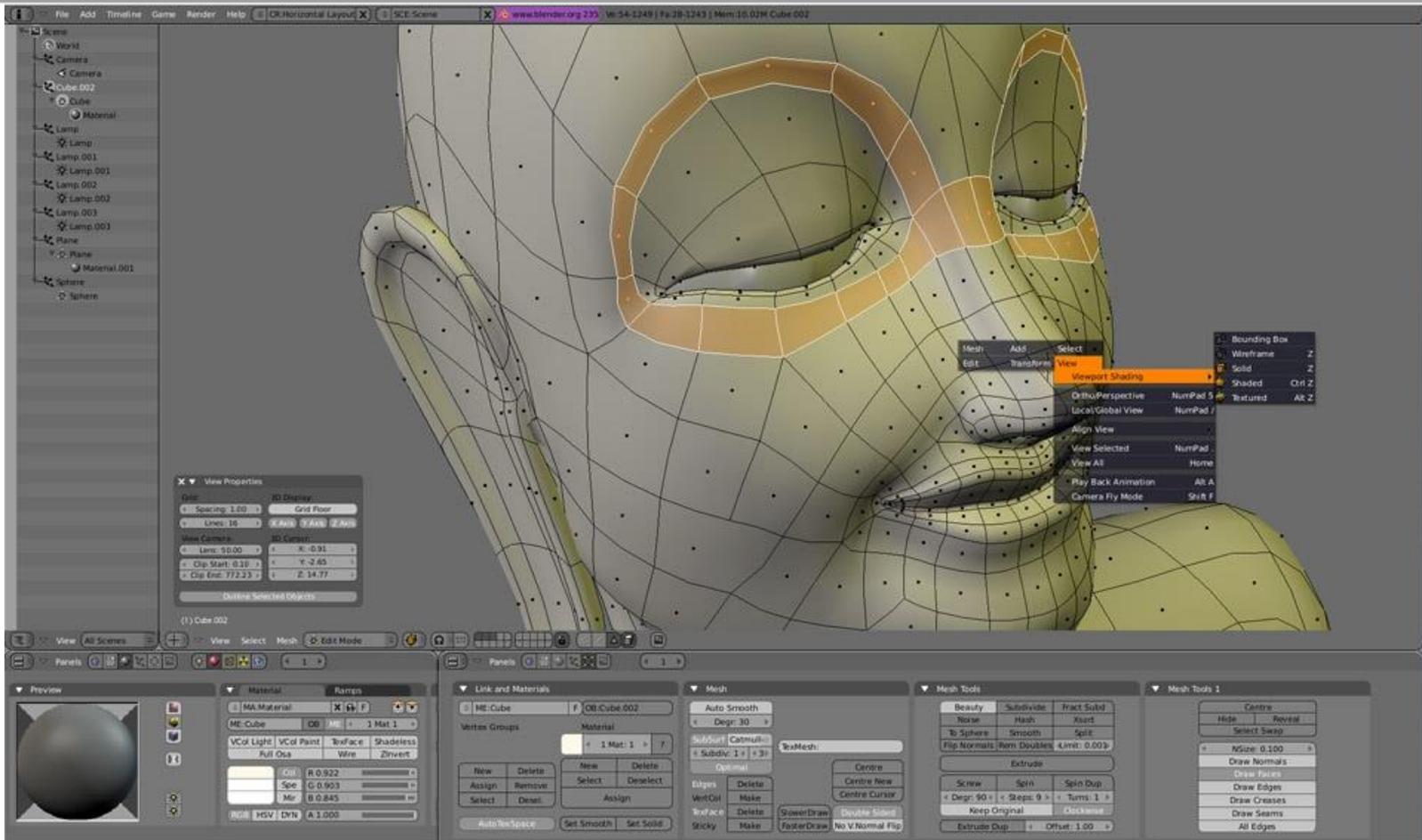


Cauliflower
(approximate
self-similarity)



Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie



Blender, free software, under the terms of the GNU General Public License

Summary/ Zusammenfassung

Outlook by Extrapolation from the past:

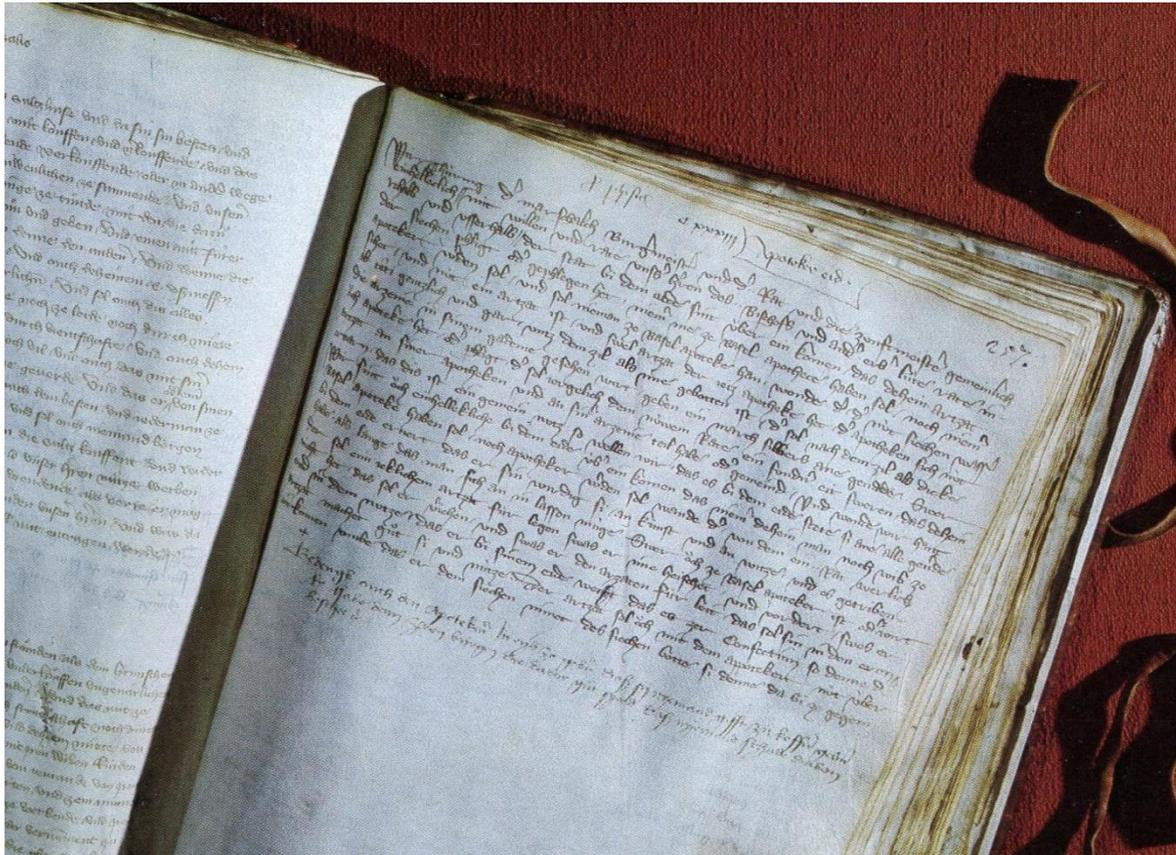
- The centuries of chemistry, physics and biology **followed by**
 - The century of nanoscience and nanotechnology**=> Convergence of Chemistry, Physics and Biology! followed by:**
- **The century of in-silico models of complex systems**
=>Convergence of all sciences and scales,
i.e. natural, medical & humanities!

Thank you very much for your kind attention



Galenus Privatstiftung

Fördernde Kraft in der Pharmazeutischen Technologie



Der Basler Apothekereid (13. Jahrhundert):
Angefertigt auf handgeschöpftem Papier der Historischen Papiermühle in Basel.

Es folgt nun die Verleihung des “Goldenen Skarabäus”

