

Coatings Protect Sensitive Drugs Schichten schützen sensible Arzneien

SCHOTT employs advanced coating techniques to make pharmaceutical packaging fit for the future.

SCHOTT setzt hochtechnologische Beschichtungsverfahren ein, um Pharmaverpackungen für die Zukunft fit zu machen.



MICHAEL BONEWITZ

The pharmaceutical industry invests billions towards research on new drugs. The objective is to come up with even better medicines that are more effective and easier to administer. However, before a physician or hospital can make use of a new substance, a number of obstacles must be overcome. Safety and quality are at the top of the list. Here, the respective approval processes can take years or even decades. But, researchers and

Die Pharmaindustrie investiert Milliarden in die Forschung von neuen Wirkstoffen. Gesucht werden immer bessere, wirksamere und patientenfreundlichere Medikamente. Doch bevor ein neuer Wirkstoff beim Arzt oder in der Klinik eingesetzt wer-

den darf, sind unzählige Hürden zu meistern. Ganz vorne stehen Sicherheit und Qualität. Die entsprechenden Genehmigungsverfahren können Jahre oder sogar Jahrzehnte dauern. Dabei beschäftigen sich Wissenschaftler und Behörden nicht nur mit den



Photo | Foto: SCHOTT/T. Hauser

The chemical resistance and stability of pharmaceutical primary packaging can be improved by applying extremely thin, yet highly effective barrier layers. Vials with hydrophobic coatings are the latest coating products that SCHOTT offers.

Durch das Aufbringen von hauchdünnen und hoch effektiven Barrierschichten können chemische Beständigkeit sowie Stabilität pharmazeutischer Primärpackmittel optimiert werden. Neuste Beschichtungsprodukte von SCHOTT sind Fläschchen mit hydrophoben Beschichtungen.

the authorities not only scrutinize the drugs themselves, but also containers that come into direct contact with the active ingredients. These products are referred to as primary pharmaceutical packaging, in other words vials, syringes, cartridges and ampoules. In addition to aspects like product integrity and user friendliness, other important questions are how to package and store new active ingredients most effectively.

Arzneien, sondern auch mit den Behältern, die unmittelbar mit den medizinischen Wirkstoffen in Berührung kommen. Man nennt sie pharmazeutische Primärverpackungen, gemeint sind Fläschchen, Spritzen, Kapseln oder Ampullen. Neben As-

pekten der Produktintegrität und Benutzerfreundlichkeit stellt sich die Frage: Wie werden sensible, neue Wirkstoffe optimal verpackt und gelagert?

Ein aktuelles Thema ist beispielsweise die ungewollte Adsorption, das >

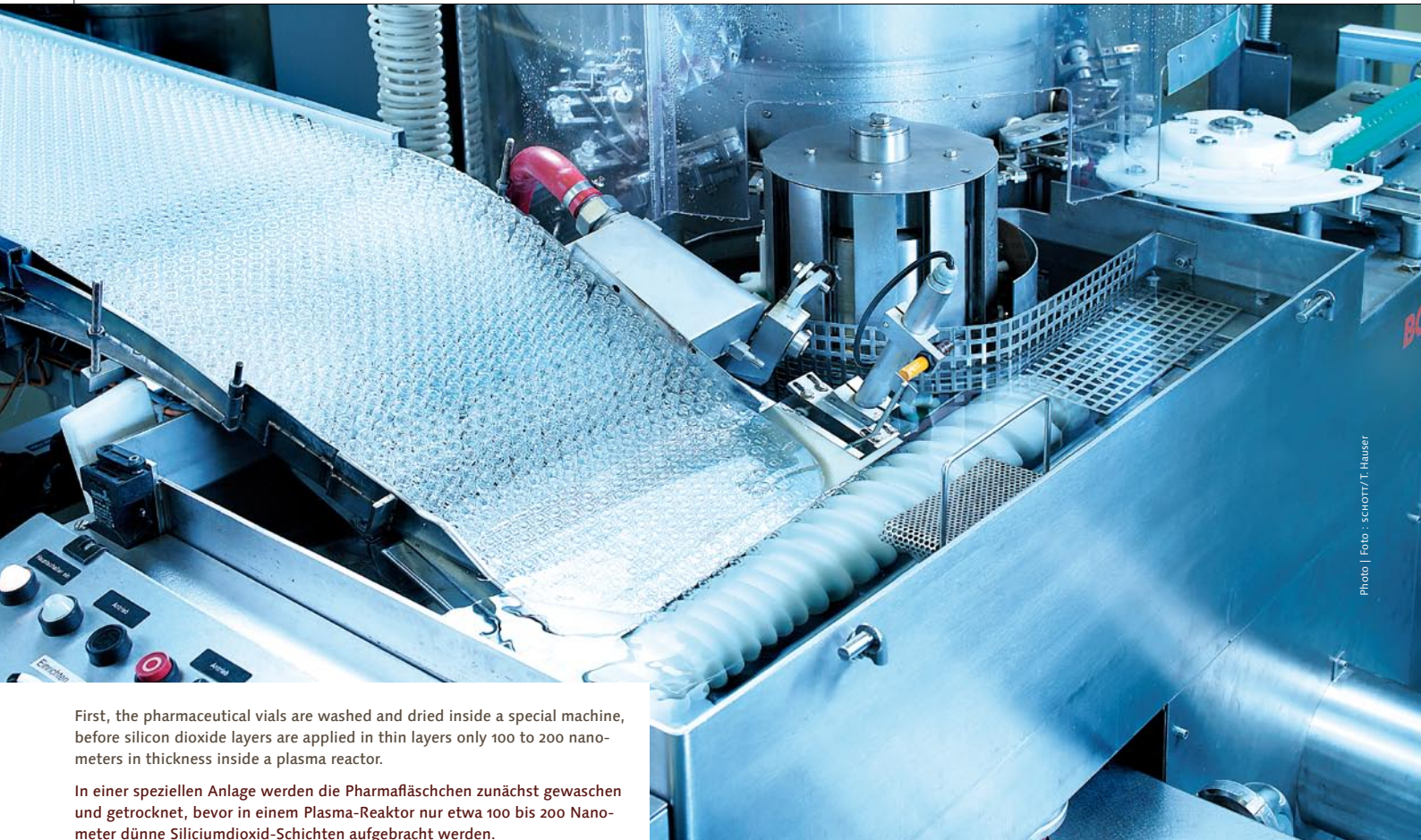


Photo | Foto : schott/T. Hauser

First, the pharmaceutical vials are washed and dried inside a special machine, before silicon dioxide layers are applied in thin layers only 100 to 200 nanometers in thickness inside a plasma reactor.

In einer speziellen Anlage werden die Pharmafäschchen zunächst gewaschen und getrocknet, bevor in einem Plasma-Reaktor nur etwa 100 bis 200 Nanometer dünne Siliciumdioxid-Schichten aufgebracht werden.

Undesired adsorption, i.e. when active ingredients become attached to their containers, or how to deal with so-called »extractables« are examples of issues that are currently of interest. These elements that are invisible to the human eye can detach themselves from the pharmaceutical packaging over time and can, thus, interfere with the effectiveness of the medication stored inside. "This effect can be observed even with borosilicate glass of the highest quality," explains Dr. Claudia Dietrich, Product Manager for Vials & Coating at SCHOTT forma vitrum. The application of extremely thin barrier coatings to the inside surface of the pharmaceutical container represents one very effective approach to improving the chemical stability of these packaging materials.

Here, five letters have really made a name for themselves in the industry: PICVD, which stands for »Plasma Impulse Chemical Vapor Deposition«. This technique was further developed and patented in numerous countries by SCHOTT in the 1980s. The first mass application was in so-called cold light reflectors. When coated on the inside, these are capable of increasing the efficiency of halogen lamps quite considerably.

Plasma coatings are opening up new dimensions in the pharmaceutical industry, as well. Here, the high quality glass vials manufactured from Fiolax® glass tubing at eleven different SCHOTT forma vitrum production sites are the starting products. First, the finished vials are washed in a pharmaceutical washing machine and then dried inside an electric heat tunnel.

heißt die Anlagerung von Wirkstoffen an den Behälter, oder der Umgang mit sogenannten »Extractables«, das sind für das bloße Auge unsichtbare Elemente, die sich im Laufe der Zeit aus der pharmazeutischen Verpackung herauslösen und dadurch die Wirkung des darin enthaltenen Medikamentes beeinträchtigen können. „Selbst bei Borosilicatglas von höchster Qualität zeigt sich dieser Effekt“, erklärt Dr. Claudia Dietrich, Product Manager Vials & Coating bei SCHOTT forma vitrum. Ein Lösungsansatz, wie die chemische Beständigkeit des Verpackungsmaterials verbessert werden kann, ist das Aufbringen von Barrierschichten auf die innere Oberfläche des Pharmabehälters – hauchdünn und hoch effektiv.

Fünf Buchstaben haben sich dabei in der Industrie einen bedeutenden Namen geschaffen: PICVD, sie stehen für »Plasma Impulse Chemical Vapor Deposition«. Das Verfahren wurde vom Mainzer Technologiekonzern

SCHOTT in den 80er Jahren weiterentwickelt und in einer Vielzahl von Ländern patentiert. Die erste Massenanwendung waren Kaltlichtreflektoren: Von innen beschichtet, können sie den Wirkungsgrad von Halogenlampen drastisch erhöhen.

Auch in der pharmazeutischen Industrie eröffnen die Plasma-Schichten neue Dimensionen. Ausgangsprodukt sind qualitativ hochwertige Glasfäschchen aus Fiolax® Glasröhren, die an den elf verschiedenen Produktionsstandorten von SCHOTT forma vitrum gefertigt werden. Die geformten Fäschchen werden zunächst in einer pharmazeutischen Waschmaschine gewaschen und dann in einem elektrischen Wärmetunnel getrocknet. Danach kommen die Behältnisse in den Plasma-Reaktor. In einem Zyklus, der etwa eine Minute dauert, können gleichzeitig mehrere Fäschchen beschichtet werden. In dem gepulsten Plasmaverfahren werden mehrere Lagen von Siliciumdioxid-Molekülen an

Afterwards, the containers are placed inside the plasma reactor. In a cycle that takes approximately one minute, multiple vials can be coated at once. With the pulsed plasma technique, several layers of silicon dioxide molecules are applied to the inside surfaces of the containers. The entire layer is only 100 to 200 nanometers thick and, therefore, has no effect on the dimensions of the pharmaceutical container.

Hydrophobic coatings for biotech products

The coating that is applied as part of a validated and permanently inspected process reduces the adsorption of radioactive diagnostic products and proteins and improves the chemical resistance and stability of the packaging material. The coated vials manufactured by SCHOTT forma vitrum are particularly well-suited for use with active ingredients that are pH-sensitive, due to the fact that the pH factor can be kept stable, because »extractables« are avoided and the surface of the glass is not attacked. This means sensitive medications can be stored for longer periods.

The method has been scientifically tested as an effective diffusion barrier. For example, the leaching out of ions that occurs naturally in glass declines to levels that are below the detection limit.

SCHOTT has been coating containers that are sold on a global basis under the brand name SCHOTT Type I plus® at its site in Müllheim, Germany, since 1997. In recent years, these products have been experiencing strong growth, due to the increase in market demand. Vials with so-called hydrophobic coatings that are also manufactured using the PICVD technique are the latest coating product. Initial samples of these products are currently being sent to interested customers. Hydrophobic, in other words, water-repellent coatings have an extremely smooth surface, a trait that can offer great advantages with lyophilized (freeze-dried) medicines. Lyophilization processes have been known for a long time. They are used to preserve coffee (instant coffee), for instance. In the field of pharmaceuticals, lyophilization is primarily used to extend the shelf life of highly sensitive biotechnology products. This is an important field for the future. After all, biomolecules are already being used today in over 50 percent of all product developments in the area of pharmaceutical therapy.

To pay tribute to this development, more and more pharmaceutical companies are building additional lyophilization facilities for these sophisticated products.

During freeze-drying, a medication is dehydrated to leave behind a type of powder. As soon as it is to be put to use with patients, it is introduced to water once again and then dissolved. This is mainly put to use in high quality ingredients, such as proteins, some of which are produced biotechnologically. The advantages of freeze-drying are that products are preserved for longer, their effectiveness remains stable and the highly

der inneren Oberfläche der Behälter aufgebracht, die gesamte Schicht ist nur etwa 100 bis 200 Nanometer dünn und hat daher keinen Einfluss auf die dimensionellen Abmessungen des Pharma-Behältnisses.

Hydrophobe Schichten für Biopräparate

Die Beschichtung, die im Rahmen eines validierten und permanent inspezierbaren Prozesses erfolgt, verringert die Adsorption von radioaktiven Diagnostika und Proteinen und verbessert die chemische Beständigkeit sowie die Stabilität des Verpackungsmaterials. Die von SCHOTT forma vitrum hergestellten, beschichteten Fläschchen eignen sich vor allem für pH-sensible Wirkstoffe, da durch die Vermeidung von »Extractables« der pH-Wert stabil gehalten werden kann und die Glasoberfläche nicht angegriffen wird. Damit können die empfindlichen Medikamente länger gelagert werden. Die Methode ist als wirksame Diffusionsbarriere wissenschaftlich geprüft: So vermindert sich die Auslaugung von im Glas natürlich vorkommenden Ionen auf ein Maß, das unter der Nachweisgrenze liegt. Seit 1997 be-

schichtet SCHOTT bereits am Standort Müllheim in Deutschland Behältnisse, die unter dem Markennamen SCHOTT Type I plus® weltweit vertrieben werden und in den letzten Jahren dank zunehmender Marktnachfrage ein starkes Wachstum verzeichneten. Jüngstes Beschichtungsprodukt sind Fläschchen mit sogenannten hydrophoben Schichten, die ebenfalls im PICVD-Verfahren hergestellt werden. Erste Musterprodukte gehen derzeit an interessierte Kunden. Hydrophobe, d. h. wasserabweisende Schichten zeichnen sich durch eine extrem homogene (glatte) Oberfläche aus, was unter anderem große Vorteile für lyophilisierte (gefriergetrocknete) Medikamente bringt. Lyophilisierungsprozesse kennt man schon sehr lange, sie werden etwa für die Haltbarmachung von Kaffee eingesetzt (Instant-Kaffee). Im Pharmabereich wird die Lyophilisierung insbesondere für die Haltbarmachung von empfindlichen Biopräparaten eingesetzt. Dies ist ein wichtiges Zukunftsfeld, schon heute sind bei über 50 Prozent der Produktentwicklungen innerhalb der pharmazeutischen Therapie Biomoleküle im Einsatz. Um dieser Entwicklung Rechnung zu tragen, bauen >

THIN LAYERS – BUT VERY EFFECTIVE
DÜNNE SCHICHTEN –
GROSSE WIRKUNG

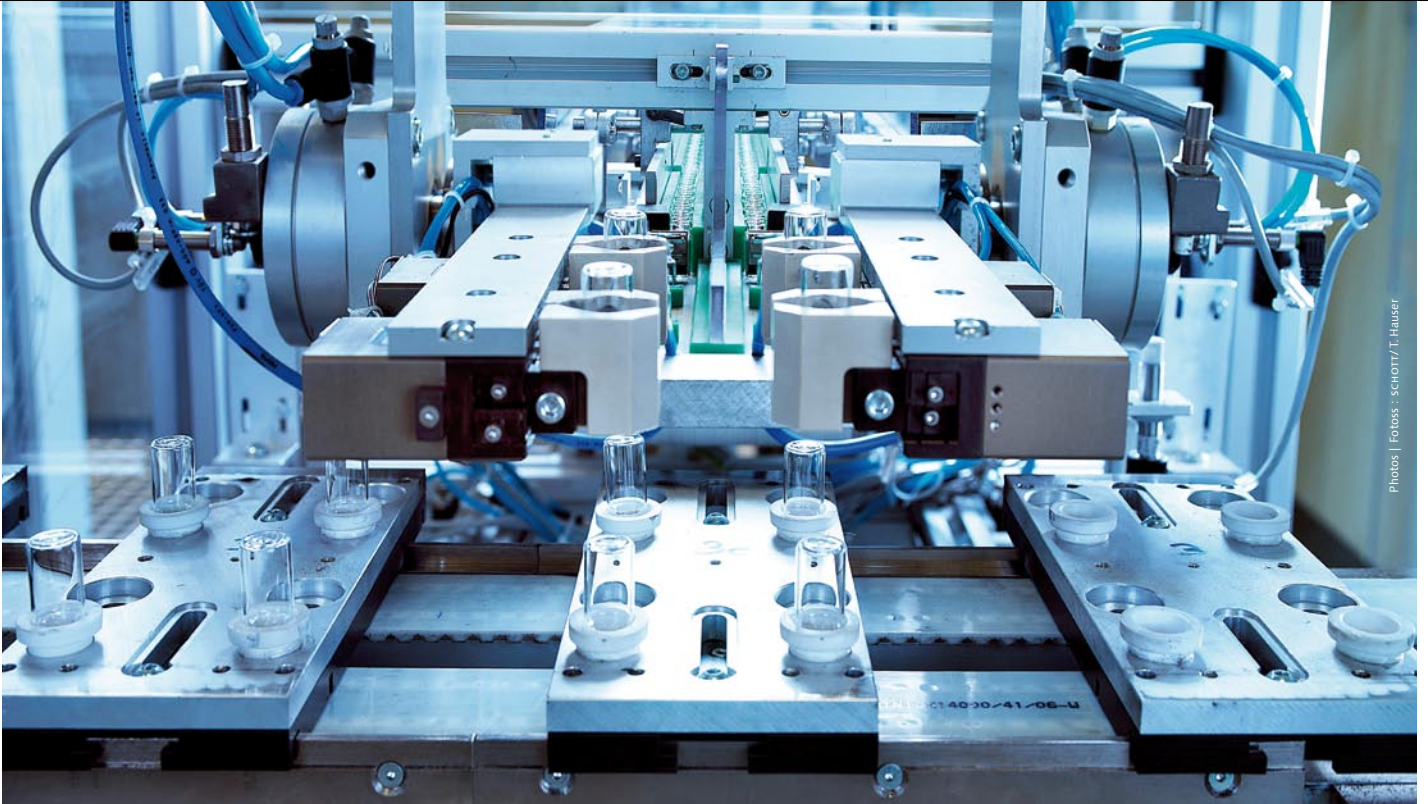


With the PICVD technique, chemical reactants are deposited onto the inner surface of the containers. The results are either SiO₂ layers that reduce ion leaching or hydrophobic coatings that offer advantages, such as improving emptying or the lyophilization process with medications.

Beim PICVD-Verfahren werden chemische Komponenten auf die innere Oberfläche der Behälter aufgebracht. Das Ergebnis ist entweder eine SiO₂-Beschichtung zur Verminderung der Ionen-Abgabe aus dem Glas oder hydrophobe Beschichtungen, die große Vorteile in puncto Entleerbarkeit und bei der Lyophilisation von Medikamenten zeigen.



Source | Quelle : SCHOTT



Photos | Fotos: SCHOTT/T. Hauser

Once the pharmaceutical vials have been washed and dried inside an electric heat tunnel, they are transported to the coating reactor inside a cassette system.
Nachdem die Pharmafläschchen gewaschen und in einem elektrischen Wärmetunnel getrocknet sind, werden sie in einem Kassettensystem zum Beschichtungsreaktor transportiert.

Before they are packaged, the coated vials are subjected to visual quality inspections.
Vor dem Verpacken erfolgt die visuelle Qualitätsprüfung der beschichteten Fläschchen.



effective and sensitive ingredients are better protected. Such preparations are used in oncology (the treatment of cancer), for example. "The interests of both the pharmaceutical industry and patients alike are rather obvious. They are seeking to provide their valuable and costly medications with the highest possible protection and ensure that they remain effective for as long as possible," says Dr. Dietrich.

Vials with hydrophobic coatings have such homogeneous surfaces that freeze-dried substances find it difficult to adhere to the inside walls of the vials. The result is not only an improved cosmetic look, but also that medications dissolve more quickly in water. Nevertheless, glass is not the only material that can be improved by using coatings. Polymers also offer interesting potential for optimization. Here, however, the PICVD coating mainly improves the oxygen and water vapor barriers, an aspect that can open up new avenues for biopharmaceuticals, for example.

In vogue: coatings with organic molecules

SCHOTT forma vitrum works very closely with experts in the pharmaceutical industry to learn more about the demands that future pharmaceutical packaging solutions will have to meet. Thanks to many years of developmental work, SCHOTT now has the technologies and expertise at its research sites in Mainz, Germany, and Duryea, Pennsylvania, U.S.A., to be able to analyze the interactions between coated surfaces and biomolecules. "We have researchers in the areas of material sciences, molecular biology, protein biochemistry, organic and inorganic chemistry, as well as coating," says Dr. Robert Hormes, Director of Product Development at SCHOTT forma vitrum. "The combination of various disciplines is what makes us so unique," Hormes explains and adds: "On the one hand, we have valuable know-how in the area of materials, like glass and polymers, but also in the area of glass forming processes, coatings and even biotechnology."

Based on all of this, SCHOTT offers biopharmaceutical companies screening expertise on the interaction between protein solutions and the various surfaces of primary pharmaceutical packaging. The customer is given the opportunity to have various protein formulation approaches tested using borosilicate glass or polymers, both with and without coatings, to learn which of these would be the ideal material with the least possible tendency to exhibit adsorption. In the meantime, a series of organic molecules have even been identified in Duryea that can be used to coat the surfaces of glass to provide better protection for the highly sensitive proteins against interactions with the surface of packaging. As Dr. Dietrich puts it: "The results are very encouraging. Initial trials aimed at making this organic coating suitable for mass production are already underway."

<| christa.fritschi@schott.com

derzeit immer mehr Pharmaunternehmen zusätzliche Lyophilisierungsanlagen für diese anspruchsvollen Produkte auf. Bei der Gefriertrocknung wird dem Medikament Wasser entzogen, zurück bleibt eine Art Pulver. Sobald es beim Patienten zum Einsatz kommen soll, wird es wieder mit Wasser in Verbindung gebracht und darin aufgelöst. Angewendet wird dies vor allem bei hochwertigen Inhaltsstoffen wie Proteinen, die zum Teil biotechnologisch hergestellt werden. Vorteile der Gefriertrocknung: Die Produkte sind länger haltbar, die Wirkung bleibt stabil und die hochwirksamen, zugleich hochsensiblen Inhaltsstoffe werden besser geschützt. Solche Präparate werden beispielsweise in der Onkologie (Krebsbehandlung) eingesetzt. „Die Interessen der Pharmaindustrie, aber auch die der Patienten liegen auf der Hand“, so Dr. Dietrich, „sie möchten die hochwertigen und teuren Medikamente gerne so gut wie möglich schützen und ihre Wirksamkeit so lange wie möglich erhalten.“ Fläschchen mit hydrophoben Schichten sind an ihrer Oberfläche so homogen, dass die gefriergetrockneten Substanzen nicht an den Innenwänden der Fläschchen haften bleiben. Das sieht nicht nur optisch besser aus, sondern erleichtert auch die Auflösung mit Wasser.

Doch nicht nur Glas lässt sich durch Schichten verbessern, auch bei Kunststoffen gibt es interessante Optimierungsmöglichkeiten. Wobei hier durch die PICVD-Beschichtung vor allem die Sauerstoff- und Wasserdampfbarriere verbessert wird, was beispielsweise für Biopharmazeutika neue Möglichkeiten eröffnet.

Im Kommen: Schichten mit organischen Molekülen

Sehr eng wird bei SCHOTT forma vitrum mit Experten der pharmazeutischen Industrie zusammengearbeitet, um schon frühzeitig die Anforderun-

gen künftiger Pharmaverpackungslösungen herauszufinden. Aufgrund langjähriger Entwicklungsarbeit verfügt SCHOTT an Forschungsstandorten in Mainz, Deutschland und Duryea, Pennsylvania, USA, nun auch über ausreichend Technologien und Expertisen, um Interaktionen zwischen beschichteten Oberflächen und Biomolekülen zu analysieren. „Wir haben Wissenschaftler auf den Gebieten der Materialwissenschaften, der Molekularbiologie, der Protein-Biochemie, der organischen und anorganischen Chemie sowie der Beschichtung“, so Dr. Robert Hormes, Director Product Development bei SCHOTT forma vitrum. „Es ist die Kombination unterschiedlicher Disziplinen, die uns so einzigartig macht“, erklärt Hormes, „wir verfügen über wertvolles Know-how zum einen bei Materialien wie Glas und Kunststoffen, zum anderen bei Glasformungsprozessen, Beschichtungen bis hin zur Biotechnologie.“

Auf dieser Basis bietet SCHOTT den Biopharmazeuten Know-how zum Screening von Wechselwirkungen zwischen Proteinlösungen mit verschiedenen Oberflächen von Pharmaprimärverpackungen an. Der Kunde hat die Möglichkeit, unterschiedliche Proteinformulierungsansätze auf Borosilicatglas oder Kunststoffen jeweils mit oder ohne Beschichtung testen zu lassen, um das ideale Material mit der geringsten Adsorptionsneigung zu ermitteln. Inzwischen wurden in Duryea sogar eine Reihe von organischen Molekülen identifiziert, mit denen Glasoberflächen beschichtet werden können, die dann hochsensible Proteine vor Interaktionen mit der Verpackungsoberfläche noch besser schützen können. Dr. Dietrich: „Die Ergebnisse sind sehr vielversprechend. Erste Versuche laufen bereits, um die organische Beschichtung für die Massenproduktion tauglich zu machen.“

<| christa.fritschi@schott.com