



VIALEX

Premium Technology in Surface Control

バイオ医薬品用バイアル VIALEX_{TM}

ファーマパッケージング事業部 竹内稔



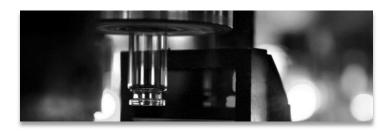


バイアル加工における現状課題

加工の影響

医薬品への影響

患者様への影響 事業リスク



アルカリホウ酸塩の堆積 (底部付近)

シリカの増加, アルカリが表面を浸食



pH シフト

溶出物の増加

デラミネーション



患者の健康リスク

医薬品の安定性への影響

リコール*

- * FDA: Advisory to Drug Manufacturers: Formation of Glass Lamellae in Certain Injectable Drugs (FDA: 製薬会社への勧告: 特定注射剤中のガラス薄片成形)
- * Tawde SA (2014) Particulate Matter in Injectables: Main cause for Recalls (Tade SA (2014) 注射剤中の粒子: リコールの主要因)



Question

今までにデラミネーションを経験したことがありますか? 現在デラミネーション発生の可能性が高い医薬品を取り扱っていますか?

- 1) ある、社内でデラミネーションを確認した
- 2) ある、第3者試験でデラミネーションを確認した
- 3) ない、しかしデラミネーションリスクの高い医薬品がある
- 4) 現在までに特に問題はない
- 5) わからない





現行オプション

ガラス容器メーカーが製薬会社のために デラミネーションや医薬品の安定性に対するリスクを 確実に減らせる方法は限られています

Current options



プロセスコントロール, "低温加工"?

チャレンジ試験 & クィック試験?

内表面コーティング?

内表面化学処理(サルファー、酸)?

ガラスの組成変更





現行オプションの限界

プロセス コントロール 「プロセスコントロール」で改善しようとする場合、オーペレーターが工程に干渉することでリスクの増加に繋がります。また、統計的なサンプリングのみに頼ることと、なります。

リスク因子を 100%コントロールできない

サルファー処理/ 薬液処理 サルファー処理、酸・アルカリなどエッチングを行うのは、 根本的なガラス表面の改善を行うわけではないため、安全 性に対して誤った意識を与えてしまうことになります。 リスク因子を 100%コントロールできない 誤った安全意識!

内表面 コーティング 内表面加工は、内表面の化学的性質がタイプ 1 ガラスと異 なるので、再バリデーションが必要となります

再バリデーションの必要性 加工形状に限界がある

組成変更

根本的に異なる化学組成は、安全性が立証されていないた め、再バリデーションと安定性試験が必要となります 再バリデーションの必要性 | タイプ 1 ガラスと比較すると 適正な評価がない





より良い解決策は…

- オペレーターのスキルに頼ることなく
 - 内表面を変更することなく
 - 新しい素材を使用することなく

劣化したガラスの表面状態を修復させる。

100%全数のバイアルを 最高状態のパフォーマンスを 保証することができる解決策







揮発ガラス成分の凝縮・表面劣化

 NaBO₂/HBO₂
 反応生成物:剥離リスク!

 凝縮物
 表層変質層:剥離リスク!

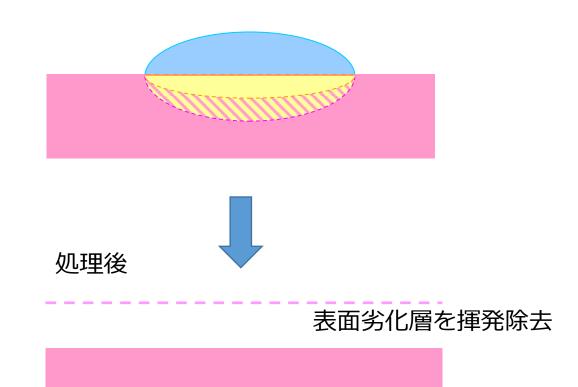
 Type I ガラス 加工後バイアル

洗浄後バイアル

オートクレーブ処理後 121℃, 1h



Plasma Impulse Chemical Vapor Ablation (PICVA)



FireBlast®処理



VIALEX_{TM}

PREMIUM TECHNOLOGY IN SURFACE CONTROL

UNPRECEDENTED SURFACE QUALITY



- pHシフトの最少化
- ・アルカリ溶出の最少化
 - 高い耐加水分解性 (EP基準 ≤ 25 %)
 - 溶出物の減少
 - 内表面の耐久性向上





VIALEX_{TM}

PREMIUM TECHNOLOGY IN SURFACE CONTROL

EASY REPLACEMENT

- コーティングなし
- ガラス組成の変更なし

(Type 1 (a51、a33)のクリアー、アンバーに対応)

- オペレーターの再教育の必要なし
- 再バリデーションの必要性なし
- DMF登録更新不要、FDA再申請不要。
 - 希望の容量に対応可能
 - 希望の形状に対応可能

(2-10mlはすぐにご準備可能です | その他の型も開発中です)



VIALEXVIAL



INDUSTRY STANDARD VIAL





VIALEX_{TM}

PREMIUM TECHNOLOGY IN SURFACE CONTROL

UNIQUE COMPLIANCE

- 統計的サンプリングに基づくリスクなし
 - 100%工程管理







VIALEX™ - 証明された技術

100試験以上を デラミネーションなしでクリア!



VIALEX™バイアルは市場で 評価されている実績があります。

カテゴリ	試薬	試験方法
USP <1660>	0.9 % KCl pH 8.0	1 hr @ 121 ℃ (1 および 2 サイクル)
	3 % クエン酸ナトリウム pH 8.0	24 hr @ 80 °C
	20 mM グリシン pH 10.0	24 hr @ 50 °C

Accelerated	クエン酸 @ 7.0 pH	1 hr @ 121 °C および 6 hr @ 121 °C
	注射用水 @ 5-7 pH	
	0.9 % NaCl @ 5.8 pH	
	アセテート @ 5 pH	
	リン酸 @ 7 pH	
	20 mM グリシン pH 10.0	

pH Rise	0.075 % KCl @ 5.9 pH で30 min	顧客の試験プロトコー ルに基づいて実施
	0.4 % NaCl で 13 min	
	0.4 % NaCl で 26 min	
	pHの経時変動 (KCI)	
	pHの経時変動 (NaCl)	

*VIALEX™バイアルは外部研究機関で実証されています。





高い耐加水分解性

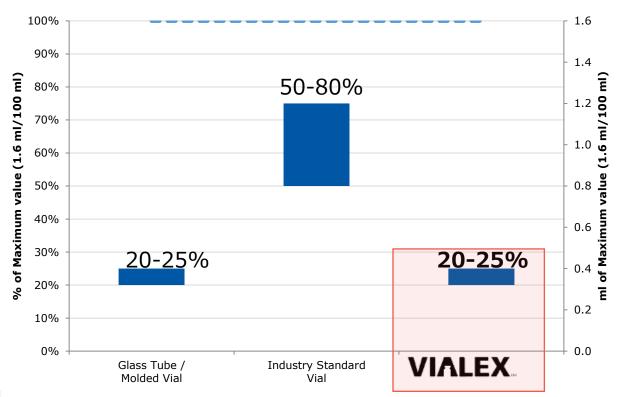
表面加水分解抵抗性試験を ガラス管および成形バイアルで実施。

VIALEX™バイアルは 常にUSP<660> と EP 3.2.1. で規定された 最大限度値の25 %以下を維持しました

内表面加水分解抵抗

2 ml - USP <660>, EP 3.2.1







試験例1 デジタルマイクロスコープ

試験方法

グリシン 10 pH - 50℃、24 hr

USP<1660>に基づき試験

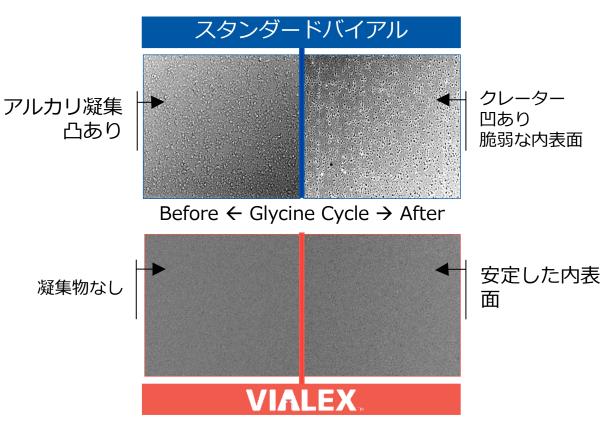
結果

VIALEX™ は最も浸食性の高い緩衝液(11 cycles)に対しても化学的耐久性を示した。

溶出物が少ないため、

観察した内表面状態も平滑な状態

2ml - 内表面観察 - x500







試験例 2-1 pHシフト、微粒子

試験方法

NaCIを充填し最終滅菌

355°Cで脱パイロジェン処理

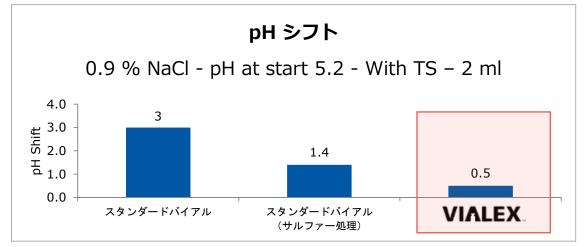
0.9 % NaClを充填

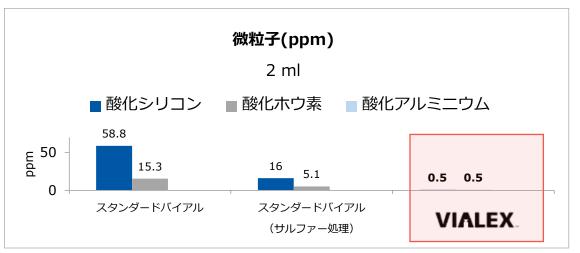
121 °Cで最終滅菌

結果

VIALEX™ は最も低いpHシフト。 溶出が少ないため、pHシフトも減少

※サルファー処理したバイアルは溶出・微粒子減少傾向みられるが、表面の凹凸状態をより正確に評価をした上での考察が必要です。_







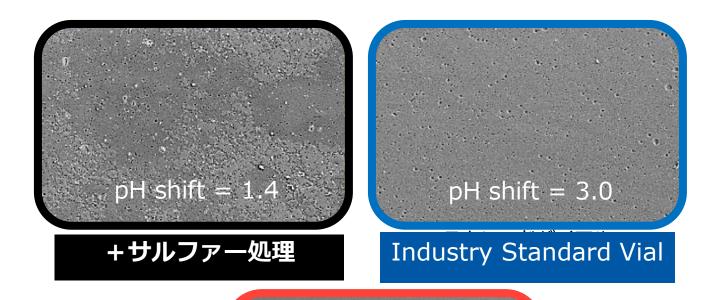
試験例2-2 SEM表面

表面観察 500x - 2 ml

結果

サルファー処理したバイアルは 表面状態で凹凸、クレーターが発生、 表面があれている。

VIALEX™: pHの変動が小さく、 目立った変化なし、平滑。



pH shift = 0.5

VIALEX.





試験例 3 - 1 SEM断面

試験方法

注射用水。121°Cで4時間蒸気滅菌 内表面を20K倍に拡大観察

(※SEMおよびTEMで分析するため

表面をコーティングしています)

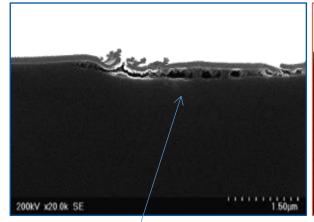
結果

VIALEX™の内表面には目立った変化は 見られない。

2 ml - 横断面

Industry Standard Vial

VIALEX.





x20k

ガラス表面上のクレーター部分を観察





試験例 3 - 2 SEM断面

2 ml -横断面

結果

通常バイアル

再表面深さ100nm程度まで劣化。

- ・ポーラス?
- ・軽元素集積?

VIALEX™

内表面に目立った変化なし。

Industry Standard Vial VIALEX。 反応した表面 ZOOKY X150k TE ZOOMM ×150k

ガラス表面上のクレーター間の表面を観察

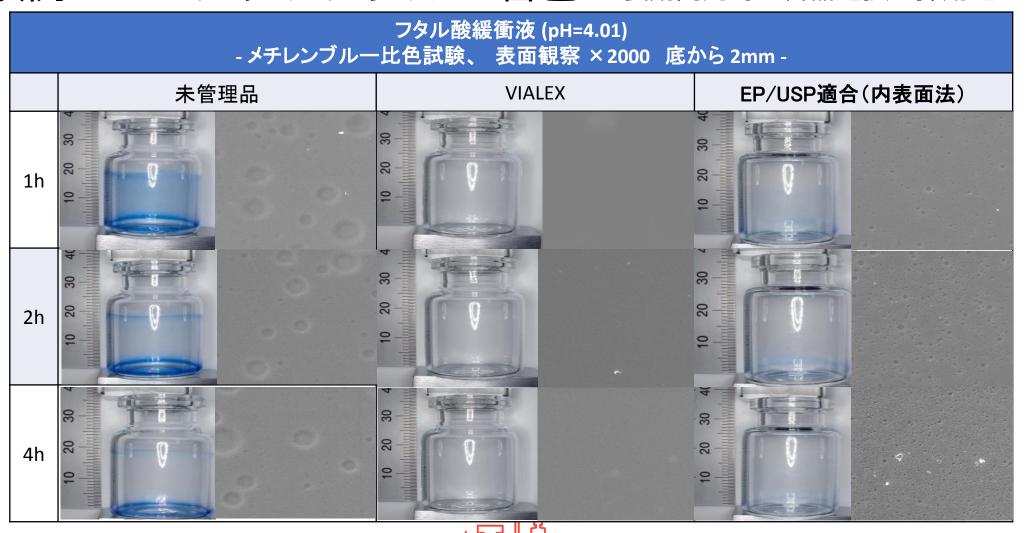




試験例4

メチレンブルー着色

製剤開発時の容器選択で採用進む。





公開情報



INFORMATION

nipro-pharmapackaging.jp

- 製品
- びわこ工場
 - 製造工程
- 品質への取り組み
- ・セミナー・イベント
 - 技術情報
 - IR情報
 - 海外拠点



機能・品質を追求したニプロの製品の特徴を紹介 します。原材料のガラス管からバイアル、シリン ジ、ゴム栓などの成形部材、さらにはデバイスの 開発・製造まで、「ワンストップ」でご提供が可 能です。

バイアル

ニプロのバイアルは日本薬局方(JP)への対応はもちるん、欧州薬局方(EP)、米国薬局方(USP)へも対応しています。医薬品、理化学等、様々な分野において高品質なバイアルを世界中で提供しています。形状においてもネジ形状、大容量、その他特殊形状とパートナーであるお客様と相談しながら様々なソリューションも生み出していきます。



セミナー・イベント等

4/25-26 Nipro Experience Days @USA, Philadelphia

• カスタマーイベント、製造工程見学、VIALEX技術紹介

ファームテクジャパン記事掲載

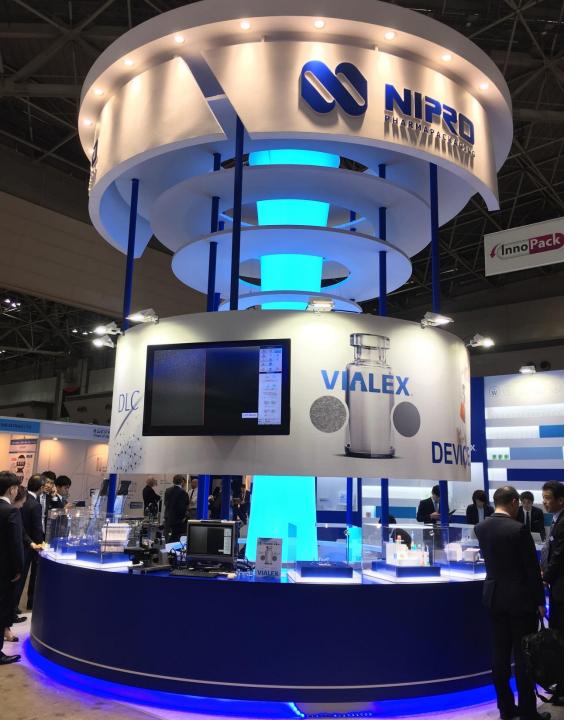
- 医薬品包装Up To Date③注射剤用ガラスバイアルの規格に係る課題
 "アルカリ溶出試験に関する局方比較&内表面劣化の簡易的な観察方法造工程"
 竹内稔 (5月号 まもなく)
- 医薬品一次包装メーカーとしてのGMP ISO15378 日裏健太郎(予定)

5/22-23 日本PDA製薬学会 プレフィルドシリンジセミナー2018東京

- ダブルチャンバーPFS:素材から開発した2室PFS "部材設計・製造・薬液充填・販売・患者投与まで" 平山壽和
- テーブルトップ製品展示







Thank you for your attention!



医薬用総合包材メーカーとして 医療に貢献します。 皆様をブースでお待ちしております。

