



滅菌済み針付きガラスシリンジD2F®

Philippe Lauwers
Business Unit Director PFS
Nipro PharmaPackaging



CPhI Japan, 19-21 April 2017

PFSにおけるハイエンドの市場要求

Challenge accepted !



1. ドラッグデリバリーシステムのトレンドとその挑戦

2. LBC技術によるガラス微粒子の減少とシリンジ強度の向上

3. インラインでの100%X線検査システムによる容器完全性（CCI）の保証レベルの向上

1. ドラッグデリバリーシステムのトレンドとその挑戦



fill/finish工程での最適化されたパフォーマンス



薬剤と一次包装容器の高い適合性



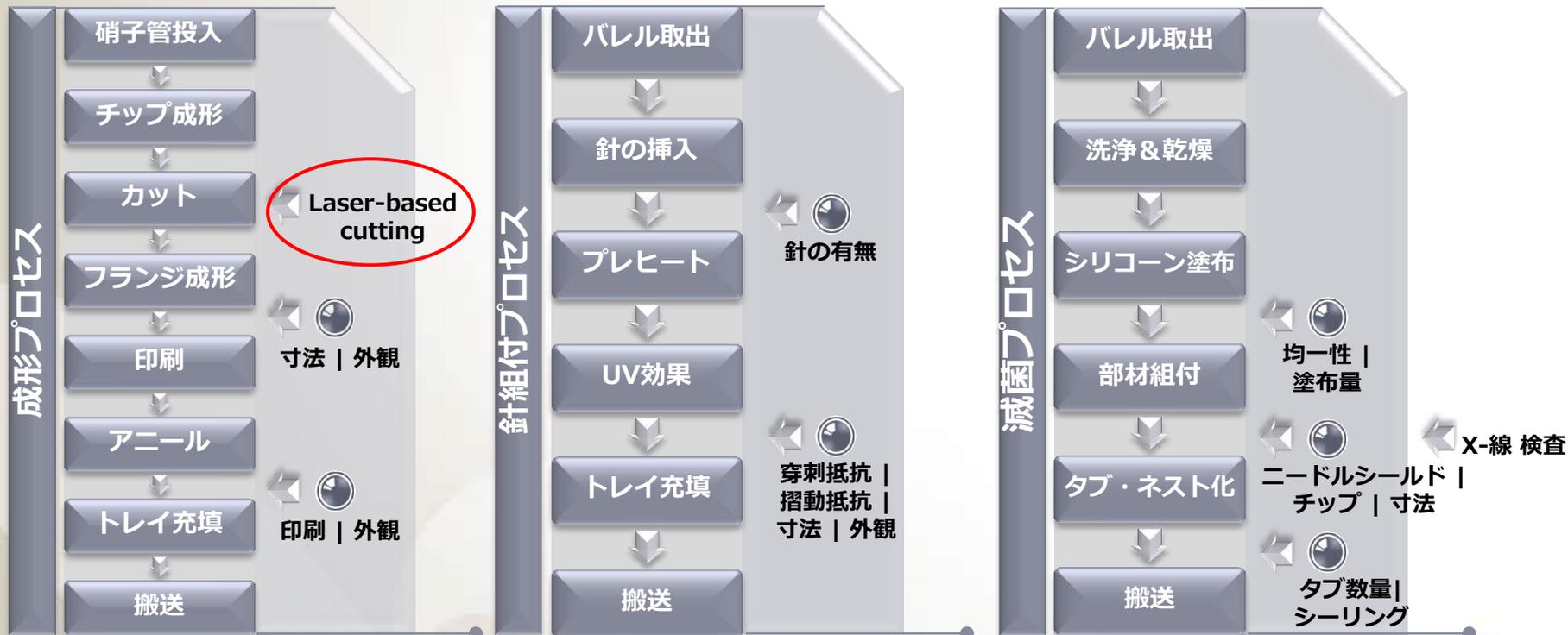
投与デバイスとの互換性



エンドユーザーでの安全で快適な操作



2.革新的なlaser-based cutting(LBC)技術



Nipro PFS competence center

Nipro PharmaPackaging
Germany (Münnerstadt)

Nipro
・R&D
・びわこ工場



PFSへの継続的な投資



生産能力の増強



最先端の製造・検査技術



幅広い製品ポートフォリオ

ガラスカット技術の重要性

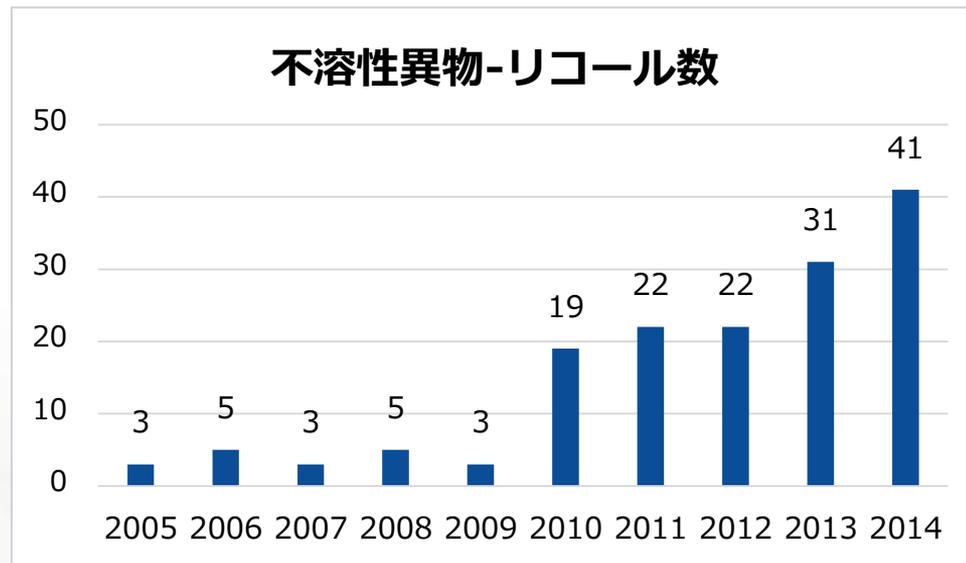
ガラスカット技術が影響を与える因子:

- ・ **ガラス微粒子の発生**

2006年より、約50種類の医薬品がガラス破損やガラス微粒子による問題を抱えており、1億ユニット以上の医薬品に影響がある

Source: US Food and Drug Administration. Enforcement Reports

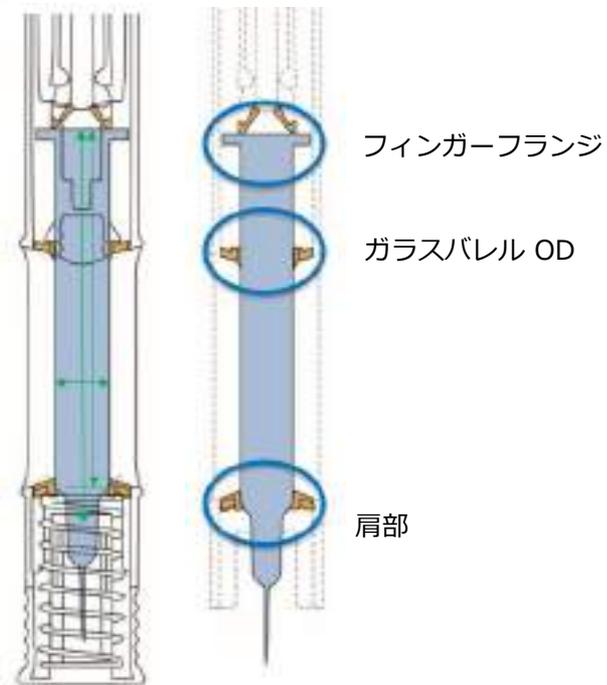
Source: Shabushnig JG (2014) Detection and Control of Visible Particles in injectable products.



ガラスカット技術の重要性

ガラスカット技術が影響を与える因子:

- シリンジの機械的強度
- シリンジの寸法精度



Courtesy of SHL

ニプロのLaser-based cutting (LBC) 技術

従来加工

1. 前処理



2. バーナー加熱



3. 水噴霧



LBC 加工

1. 前処理



2. レーザー加熱



3. 水噴霧



ニプロのLBC技術 | ガラス微粒子の低減

試験条件



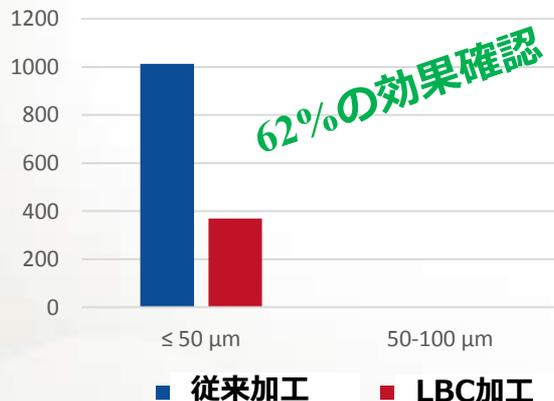
- シリンジ 60本
従来加工品、LBC加工品、各ロットを蒸留水にて洗浄/超音波洗浄を行ったサンプル
- 懸濁液を濾過 (メッシュサイズ 0.2 μm)
- 顕微鏡の粒子計測機能にて測定

結果



- 従来加工と比較すると、LBC加工による目視不可微粒子は顕著に減少
- LBC加工では目視可能微粒子について確認されず

ガラス微粒子- 目視不可域



ガラス微粒子- 目視可能域



Study performed in collaboration with „Zentrum für Glas- und Umweltanalytik GmbH“
Centre for glass investigations and environmental analysis

ニプロのLBC技術 | フランジ寸法精度の改善

試験条件

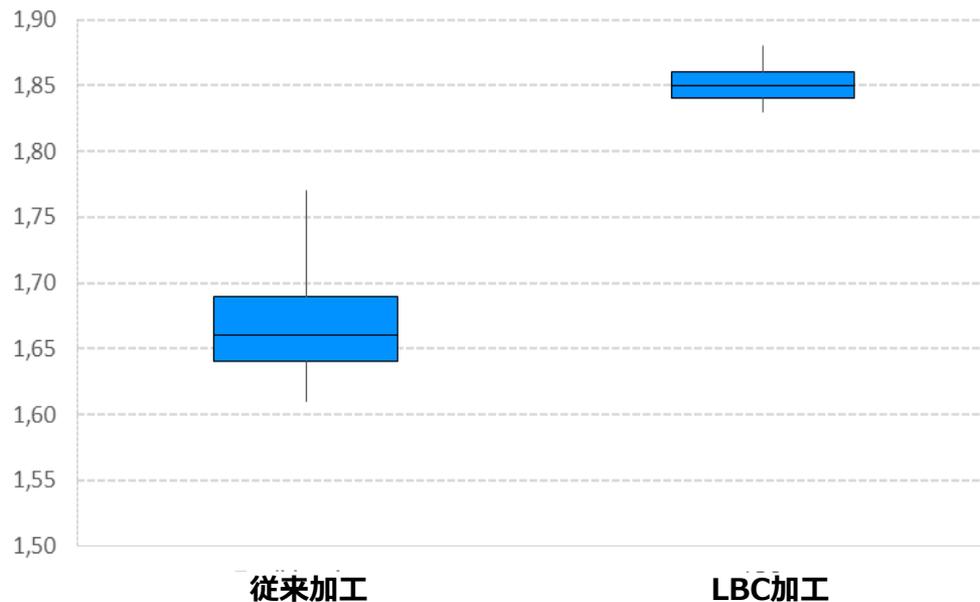
- シリンジ 80本
(従来加工品、LBC加工品)



ISO 11040-4: 1.9mm +/- 0.5

Nipro: 公称公差 +/- 0.25

フランジ肉厚(mm)- 1 mL Long シリンジ

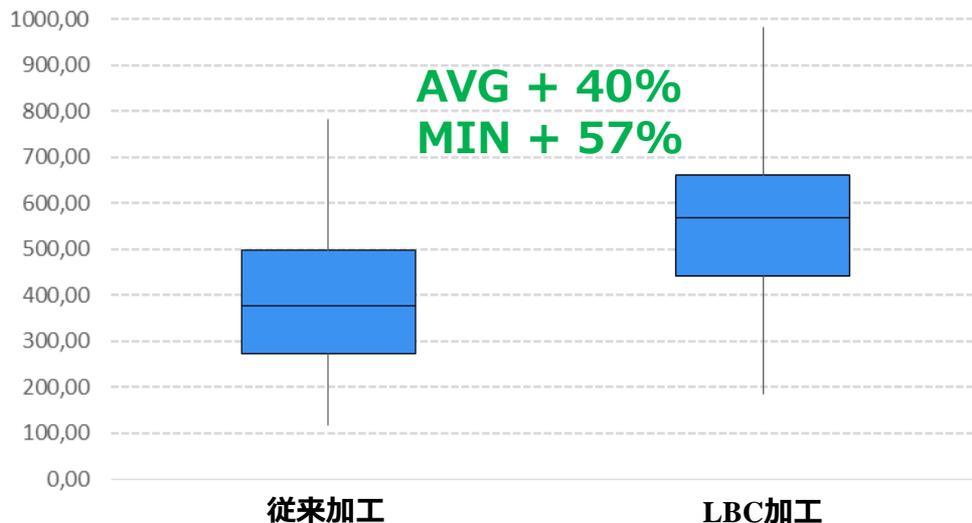


ニプロのLBC技術 | フランジ強度の向上

試験条件

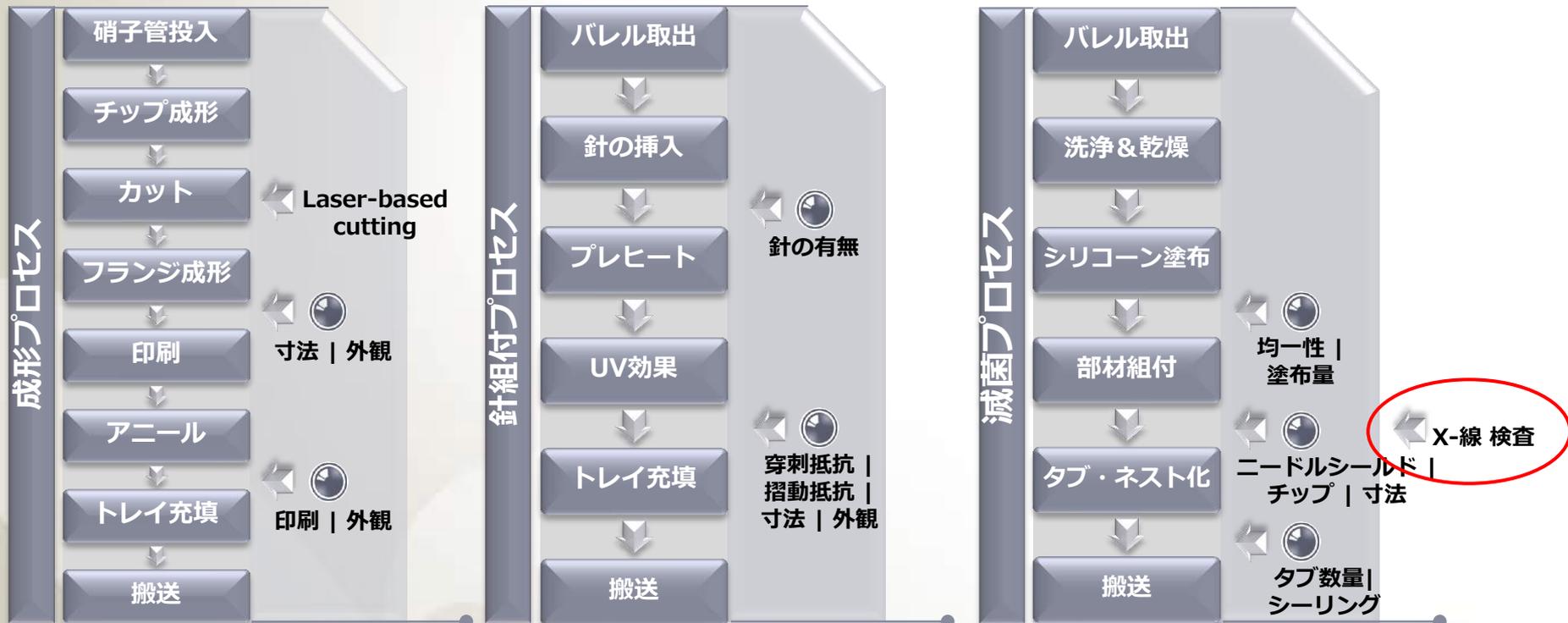
- シリンジ 80本
(従来加工品、LBC加工品)
- Annex C of ISO 11040-4に準拠
- テストスピード 25 mm/min
- 社内規格 35 N

フランジ強度(N)- 1 mL Long シリンジ

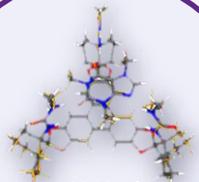


- よりスムーズなfill/finishと組み立て操作を実現
- fill/finish及び組立操作中のシリンジ破損のリスクを低減
- デバイス使用中のフィンガーフランジ破損のリスクを低減

3.インラインでの100%X線検査



PFS:複合一次包装容器密封システム



無菌生産
バイオ製剤

- PFSは、製品構想から注射まで製剤安定性と無菌性を保証する完全なバリアー性を提供する必要がある
- FDAは2008年～2012年の間に無菌保証の欠如に関連する無菌製剤（注射剤）について、22%のリコールを報告した [1]

[1] Steven Lynn, FDA Office of Manufacturing and Product Quality, March, 14, 2013

シリンジ



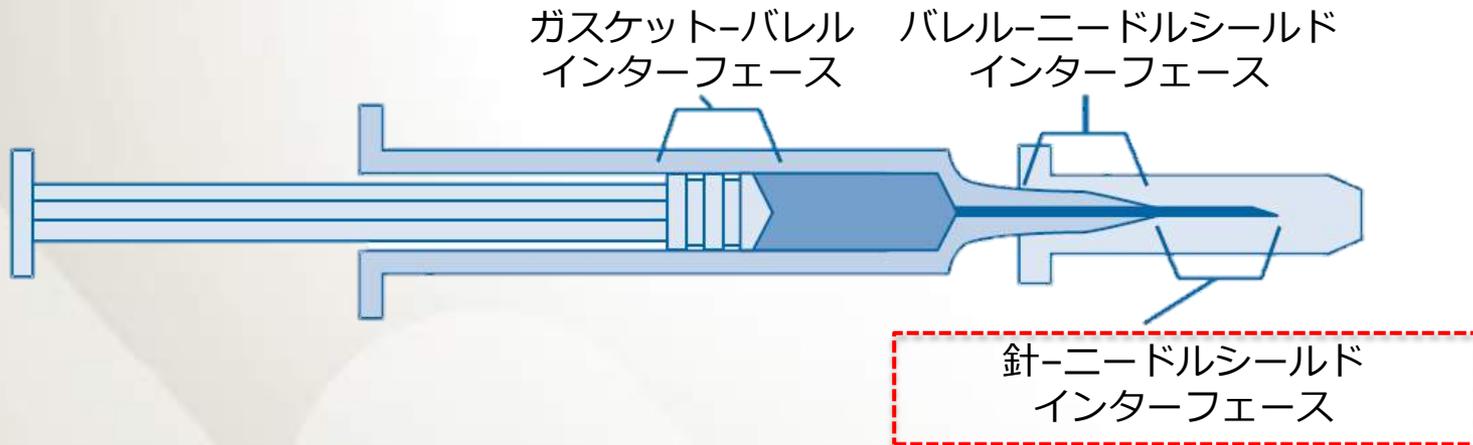
Aseptic Processing
Conditions



ガスケット

CCIに関連するシリンジ部材のインターフェース

微生物バリア性を維持するシステムの性能は、製薬会社によって実証されなければならない[1],[2]



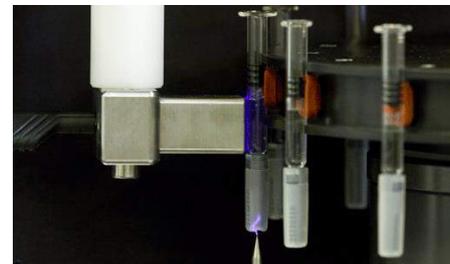
[1] FDA (1993) *Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products*

[2] EU Guideline to GMP (2008). *Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1. Manufacturer of Sterile Medicinal Products.*

Source: PDA Technical Report No. 73, *Prefilled Syringe User Requirements for Biotechnology Applications*

一般的に使用されるニードルシールド検査システム

- レーザーシステムによる寸法管理 (e.g.全長)
- 機械装置による寸法管理 (e.g. 全長, 傾き)
- カメラ検査 (e.g. 傾き, 反り)
- 圧力損失 (ニードルシールドの貫通)
- 高電位印加 (ニードルシールドの貫通)



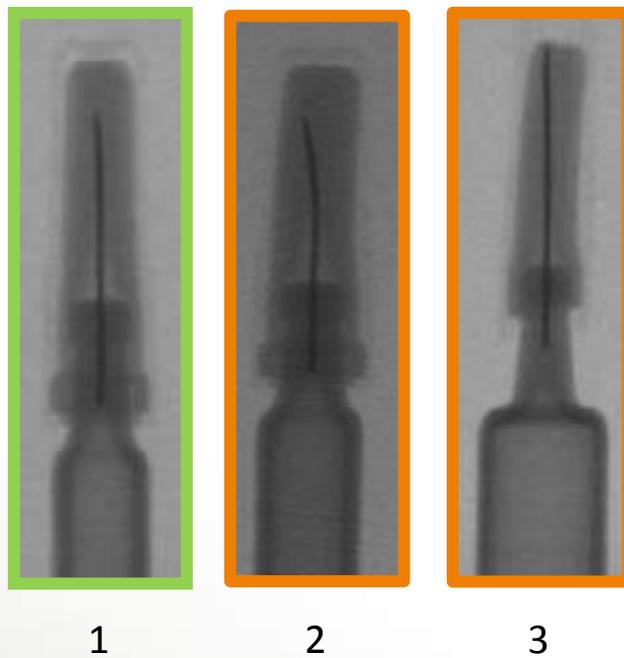
ニードルシールドの貫通
高電位印加 検査



これらはニードルシールドと針の完全性を直接測定はし
ておらず貫通した針を検出する為の“間接的な検査方法”

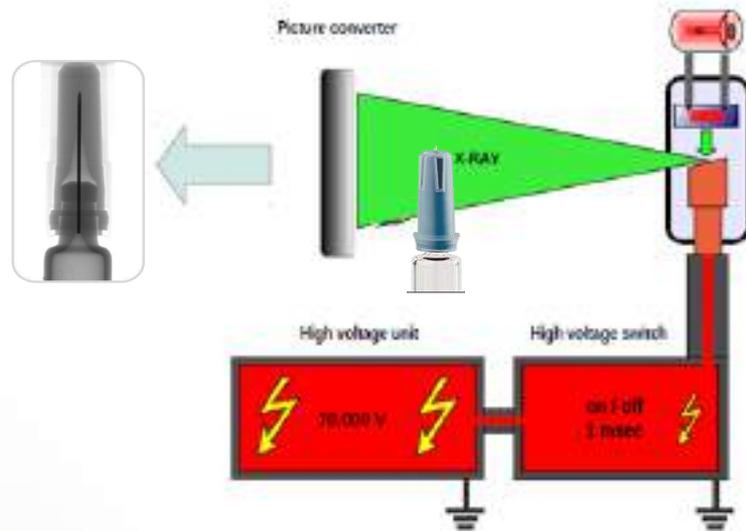


ワーストケース例



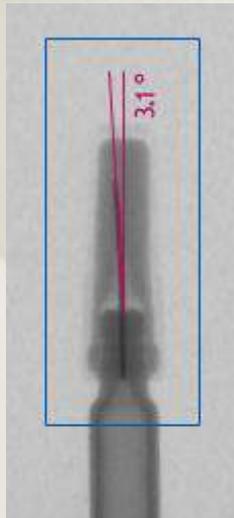
100%インラインでのX線検査システム

- 針付ガラスシリンジでは初の試み
- 放射線被ばくの最小化と画像ぼけ防止：検査エリアで瞬間的にX線のパルス波を正確にミリ秒照射することで実現
- 高速検査時でも最大の検出性能を保証
(分解能 0.1mm)
- 技術パートナー：

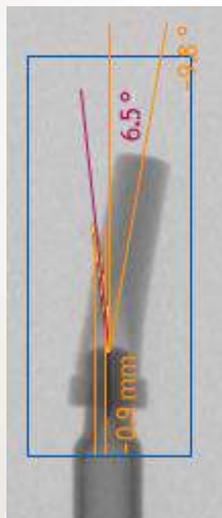


Courtesy of Groninger & Co. GmbH

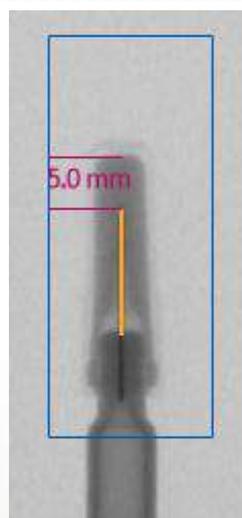
ニードルシールド/針 インターフェースにおける重要品質項目を包括的に管理



針の垂直軸偏差



ニードルシールド
貫通

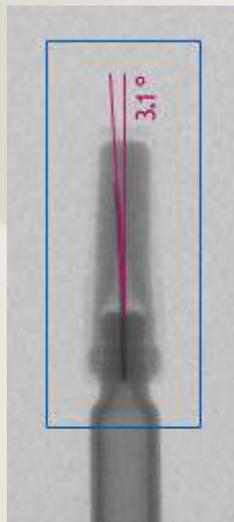


- ・ニードルシールド中の針の埋め込み量
- ・針先からニードルシールド先端までの距離



ニードルシールド
欠如

針の垂直軸偏差



針の垂直軸偏差

ニードルシールド除去後のシリンジの最大許容軸偏差;
通常は 2° に設定 (IPC)

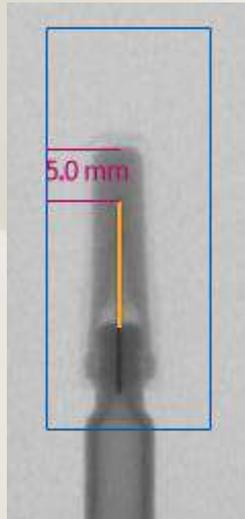


SubQでは、27G NW針から27/29/31G TW針へシフトするにつれて、100%インラインX線検査システムが必要になってくる



X線軸方向の針偏差閾値は、使用される特定の針のタイプに適合するように調整可能

ニードルシールド中の針の埋め込み量 針先からニードルシールド先端までの距離



- CCI保証のために重要なエラストマーへの針先の完全な埋め込み量を直接管理し、ならびに製品の損失や漏れを防止
- 針先-ニードルシールド先端の最小距離（X線閾値）は、特定の製品および下流のプロセス特性に適合するように調整可能.

- ・ ニードルシールド中の針の埋め込み量
- ・ 針先からニードルシールド先端までの距離

✓ 下流でのCCI不適合のリスク（及びコスト）の最小化
製品の有効期間中のCCI不適合のリスクを最小化



NIPRO
PHARMAPACKAGING

工業スケールで最先端の技術を使用した
シリンジをご提供致します



- 寸法および外観のために
インライン及びリアルタイムで包括的カメラ検査



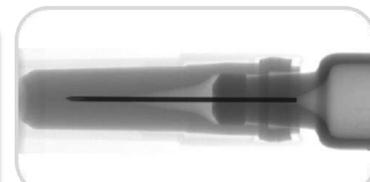
**Laser-Based Cutting
(LBC)**



- 自動化
- ガラス同士の非接触
- ガラスと金属接触最小化



- シリコンオイル塗布の
為にインライン及びリアル
タイムでカメラ検査



**100%インラインX線
ニードルシールド検査**



謝辞

Nipro PharmaPackaging Germany:

Alfred Breunig, Udo Rossmann, Klaus Wuttke, Michael Thiel,
Roland Heller, Udo Schwarz, Michael Drössler, Martina Nachtigall, Massimo Imberti

Zentrum für Glas- und Umweltanalytik GmbH:

Markus Daniel, Martin Witscher

Nipro PharmaPackaging Europe:

Matteo Falgari, Patrick Grüninger

Nipro PharmaPackaging Japan team



PHARMA-
PACKAGING

Thank you!

【お問い合わせ先】

ニプロ株式会社
ファーマパッケージング事業部
商品企画開発技術営業部

電話番号: 06-6375-6706

メールアドレス: pharmapackaging-japan@nipro.co.jp

ホームページ: <http://www.nipro.co.jp>