



# VIALEX™

**Premium Technology in Surface Control**

バイオ医薬品用バイアル VIALEX™

ファーマパッケージング事業部 竹内稔

@ InnoPack2018 DDS新技術&新素材セミナー



# バイアル加工における現状課題

## 加工の影響



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

## 医薬品への影響



pH シフト

溶出物の増加

デラミネーション

## 患者様への影響 事業リスク



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)

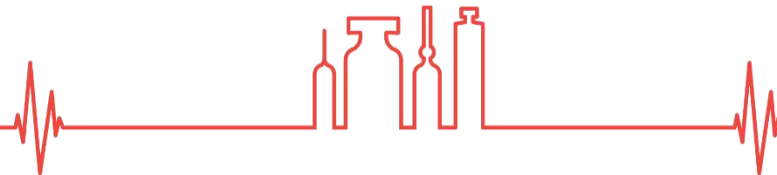
\* Tawde SA (2014) Particulate Matter in Injectables: Main cause for Recalls (Tade SA (2014) 注射剤中の粒子: リコールの主要因)



# 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

## Current options

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

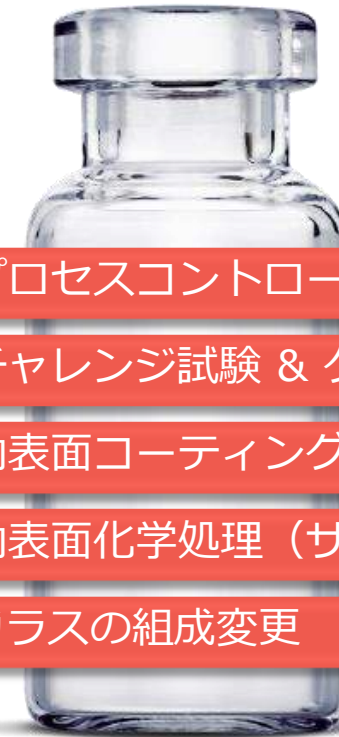
プロセスコントロール, “低温加工”?

チャレンジ試験 & クイック試験?

内表面コーティング?

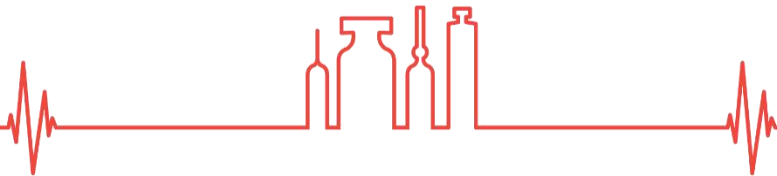
内表面化学処理（サルファー、酸）?

ガラスの組成変更



# 現行オプションの限界

<p><b>プロセス コントロール</b></p>	<p>「プロセスコントロール」で改善しようとする場合、オ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。</p>	<p>リスク因子を 100%コントロールできない</p>
<p><b>サルファー処理/ 薬液処理</b></p>	<p>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となります。</p>	<p>リスク因子を 100%コントロールできない 誤った安全意識！</p>
<p><b>内表面 コーティング</b></p>	<p>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</p>	<p>再バリデーションの必要性   加工形状に限界がある</p>
<p><b>組成変更</b></p>	<p>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</p>	<p>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</p>



# 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

NaBO<sub>2</sub>/HBO<sub>2</sub>  
凝縮物

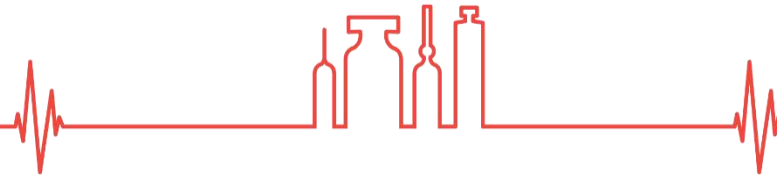
反応生成物：剥離リスク！

表層変質層：剥離リスク！

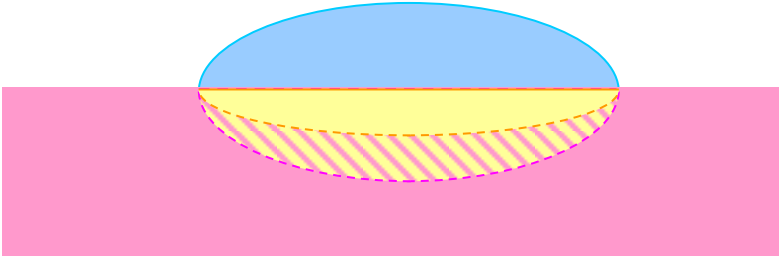
Type I ガラス  
加工後バイアル

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 )



処理後



表面劣化層を揮発除去

FireBlast®処理





# VIALEX™

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™

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)



INDUSTRY  
STANDARD VIAL



VIALEX  
VIAL

# VIALEX™

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







**EVERY SINGLE VIAL  
IS IN-LINE 100% INSPECTED**

(API - ALL POINTS IN)

**VIALEX™**

**PREMIUM TECHNOLOGY IN SURFACE CONTROL**

# 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!



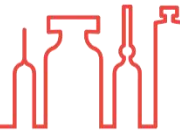
VIALEX™バイアルは市場で  
評価されている実績があります。

カテゴリ	試薬	試験方法
USP <1660>	0.9 % KCl pH 8.0	1 hr @ 121 °C (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 (KCl)	
	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。



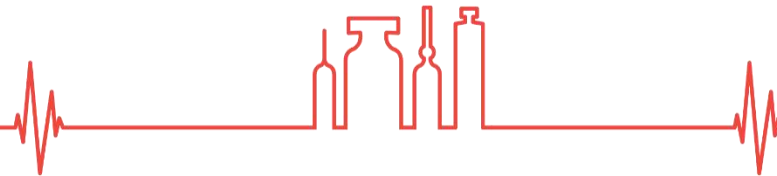
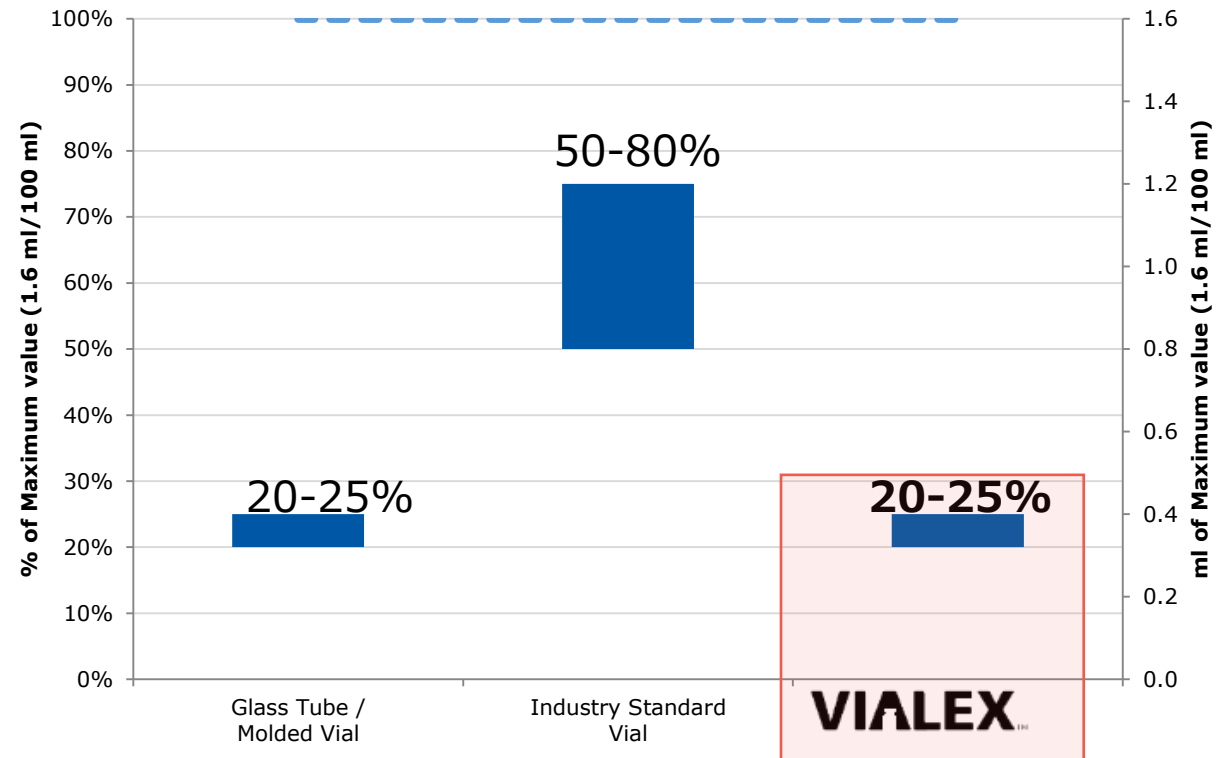
# 高い耐加水分解性

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

■ 0.1 M HCl Titrated    - - - Limit





# 試験例 1 デジタルマイクロスコープ

2ml – 内表面観察 – x500

## 試験方法

グリシン 10 pH – 50°C、24 hr

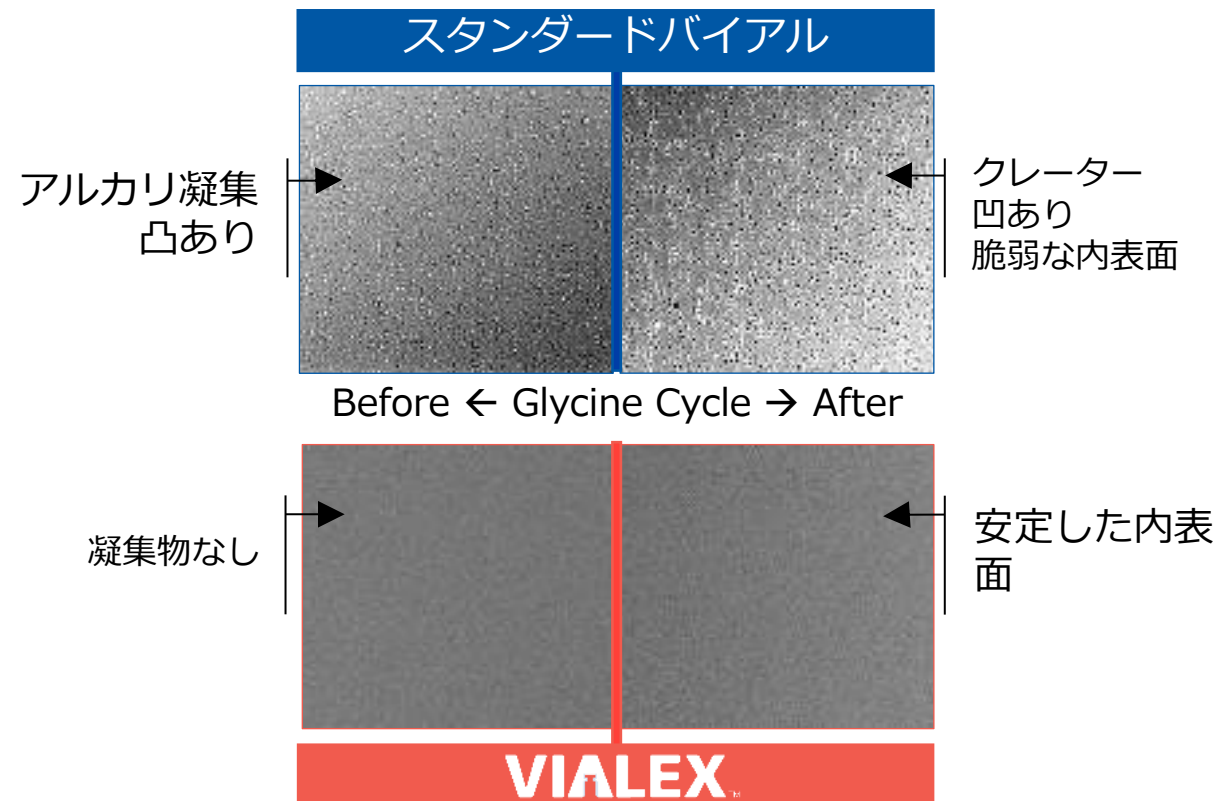
USP<1660>に基づき試験

## 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



# 試験例 2-1 pHシフト、微粒子

## 試験方法

### NaCl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

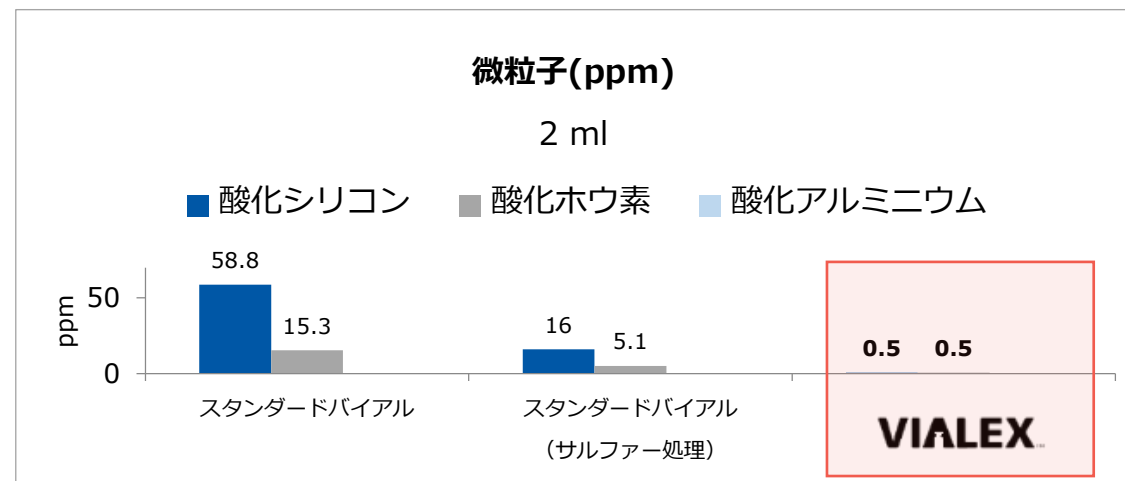
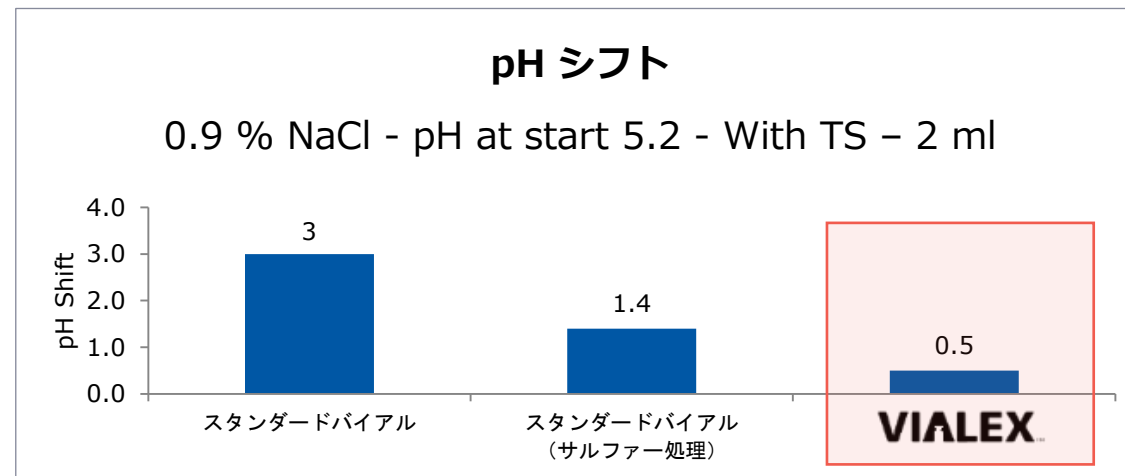
121 °Cで最終滅菌

## 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。





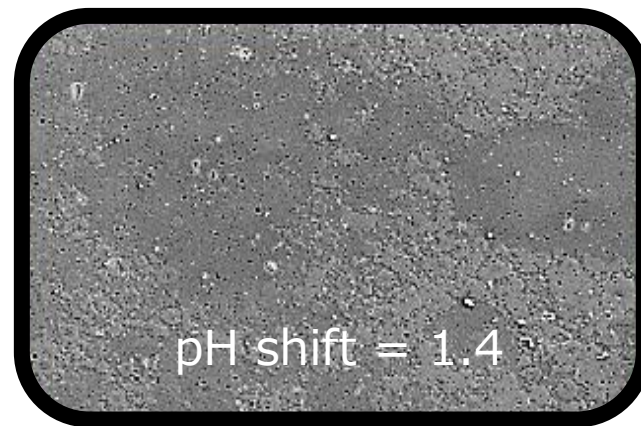
## 試験例2-2 SEM表面

表面観察 500x – 2 ml

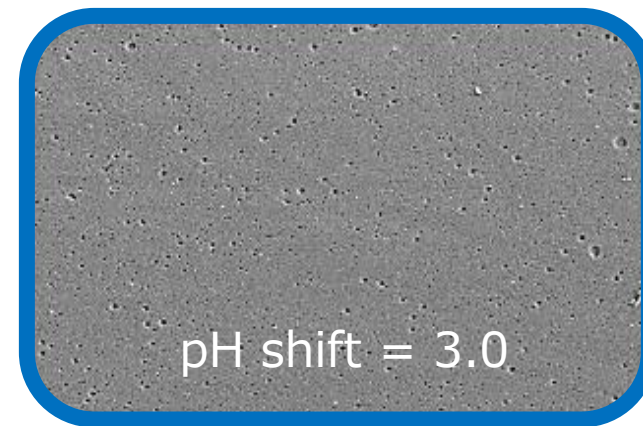
### 結果

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。

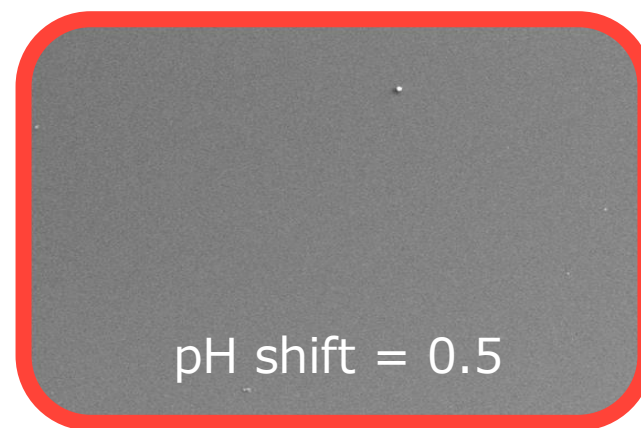
VIALEX™ : pHの変動が小さく、目立った変化なし、平滑。



+サルファー処理



Industry Standard Vial



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)

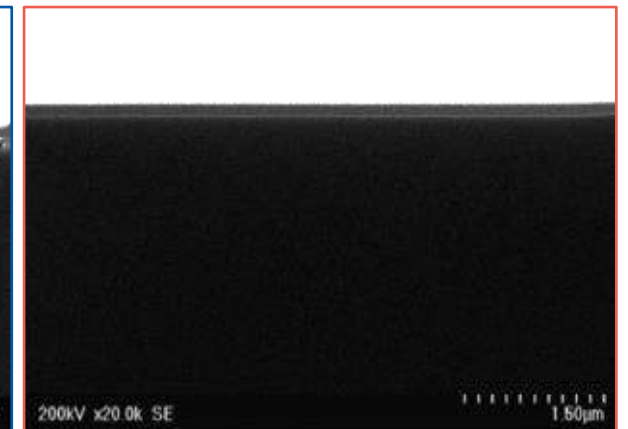
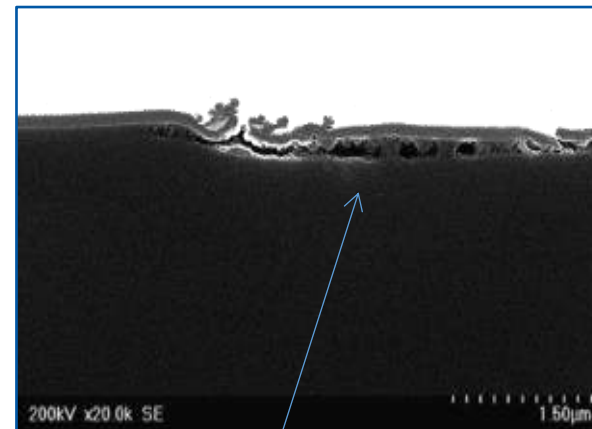
## 結果

VIALEX™の内表面には目立った変化は  
見られない。

2 ml – 横断面

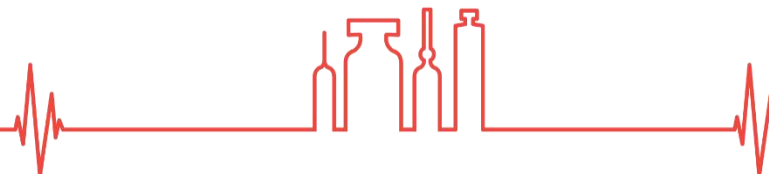
Industry Standard Vial

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

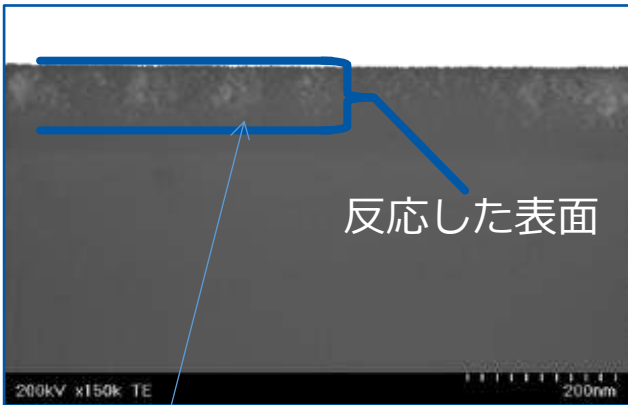
再表面深さ100nm程度まで劣化。

- ・ ポーラス？
- ・ 軽元素集積？

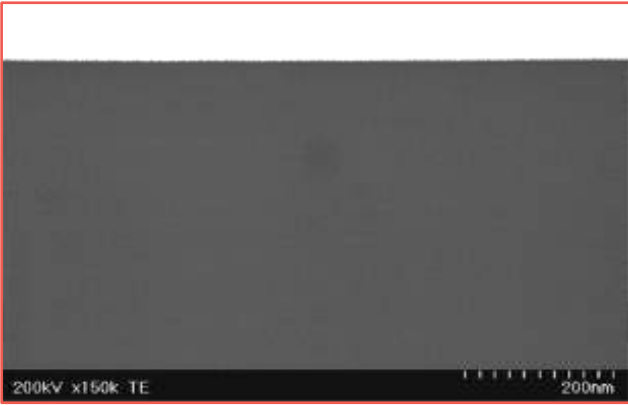
VIALEX™

内表面に目立った変化なし。

Industry Standard Vial

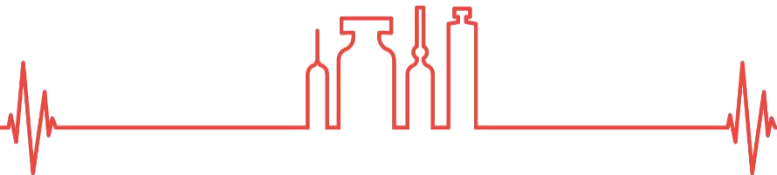


VIALEX™



x150k

ガラス表面上のクレーター間の表面を観察

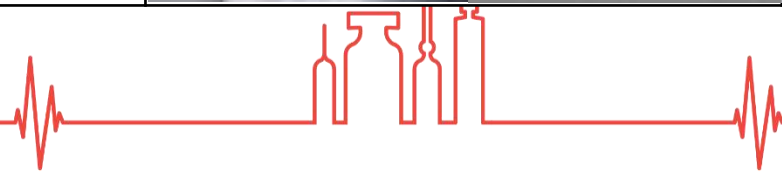


# 試験例 4

# メチレンブルー着色

製剤開発時の容器選択で採用進む。

フタル酸緩衝液 (pH=4.01) - メチレンブルー比色試験、表面観察 ×2000 底から 2mm -			
	未管理品	VIALEX	EP/USP適合(内表面法)
1h			
2h			
4h			



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)への対応はもちろん、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

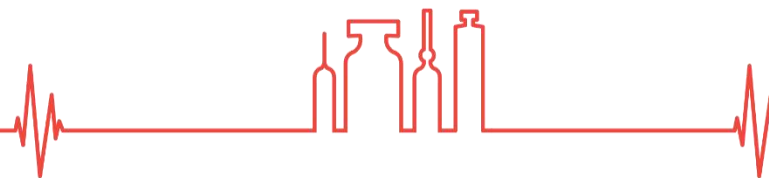
- ・ カスタマーイベント、製造工程見学、VIALEX技術紹介

## ファームテッ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 !



ガラスバイアル  
内表面観察 実施中!

通常品  
アルカリホウ酸塩が凝縮した  
一般的な表面状態

VIALEX®  
凝縮されたアルカリホウ酸塩を  
ニプロの技術で取り除いた、  
史上初の内表面

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。

