

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-505428

(P2023-505428A)

(43)公表日 令和5年2月9日(2023.2.9)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 21/3577(2014.01)	G 0 1 N 21/3577	2 G 0 5 9
G 0 1 N 21/359(2014.01)	G 0 1 N 21/359	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全23頁)

(21)出願番号	特願2022-530198(P2022-530198)	(71)出願人	522203145 ロドリゲス ガルシア、ローラ
(86)(22)出願日	令和2年1月28日(2020.1.28)		ドイツ連邦共和国 1 4 4 7 1 ポツダム
(85)翻訳文提出日	令和4年6月9日(2022.6.9)		ゲシュウイスター - ショル - シュトラ
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/052043		セ 7 5
(87)国際公開番号	WO2021/144038	(74)代理人	110000877
(87)国際公開日	令和3年7月22日(2021.7.22)		弁理士法人 R Y U K A 国際特許事務所
(31)優先権主張番号	102020101082.6	(72)発明者	ロドリゲス ガルシア、ローラ
(32)優先日	令和2年1月17日(2020.1.17)		ドイツ連邦共和国 1 4 4 7 1 ポツダム
(33)優先権主張国・地域又は機関	ドイツ(DE)		ゲシュウイスター - ショル - シュトラ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	マインカ、デイビッド
			ドイツ連邦共和国 1 4 4 7 1 ポツダム
			ゲシュウイスター - ショル - シュトラ
			セ 7 5
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 液体医薬品の品質を特定するための方法

(57)【要約】

液体医薬品の品質を特定するための方法およびシステムが説明されている。本方法は、密封容器(120)に液体医薬品(110)を提供する段階と、液体医薬品が密封容器の第1部分(122)にサンプル層(112)を形成するように密封容器を配置する段階とを備える。本方法はさらに、サンプル層を通じて光ビーム(130)を方向付ける段階と、サンプル層のスペクトルを測定する段階とを備える。このスペクトルは、NIRスペクトルまたはラマンスペクトルの群から選択される。本方法はさらに、このスペクトルと予想医薬品に対応する基準スペクトルとを比較することにより、液体医薬品の品質を特定する段階を備える。

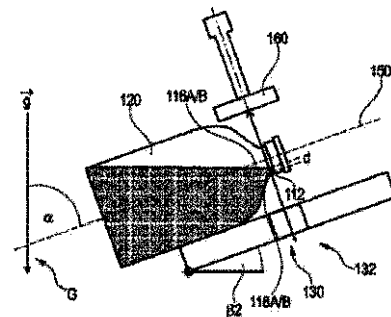


Fig. 3

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液体医薬品の品質を特定するための方法であって、
 液体医薬品を密封容器に提供する段階と、
 前記液体医薬品が前記密封容器の第 1 部分にサンプル層を形成するように、前記密封容器を配置する段階と、
 前記サンプル層を通じて光ビームを方向付ける段階と、
 前記サンプル層のスペクトルを測定する段階であって、前記スペクトルは N I R スペクトルまたはラマンスペクトルである、測定する段階と、
 前記スペクトルと予想医薬品に対応する基準スペクトルとを比較することにより、前記液体医薬品の前記品質を特定する段階と
 を備える方法。 10

【請求項 2】

前記スペクトルが、透過 N I R スペクトル、透過・反射 N I R スペクトル、または反射 N I R スペクトルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記密封容器がさらに第 2 部分を有し、前記第 1 部分が前記第 2 部分より小さい断面を有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記密封容器がボトル型であり、ボトルネック部分およびボトル本体部分を有し、前記ボトルネック部分が前記密封容器の前記第 1 部分を含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 5】

前記サンプル層が前記液体医薬品のバルク領域より小さい厚さを有するように、前記密封容器が配置される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記液体医薬品の厚さが前記バルク領域と前記サンプル層との間で連続して減少するように、前記密封容器が配置される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記サンプル層の厚さが 1 0 m m 以下および / または 0 . 1 m m 以上となるように、前記密封容器が配置される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 8】

前記密封容器を配置する段階が、前記密封容器の長手軸と重力軸との間に容器角度を設ける段階を有し、前記容器角度が鋭角または直角である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記容器角度を設ける段階が、前記予想医薬品に応じて前記容器角度を選択する段階を有する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記容器角度が 9 0 度以下および / または 1 0 度以上である、請求項 8 または 9 に記載の方法。 40

【請求項 11】

前記サンプル層の前記スペクトルを測定する段階が、光源および検出器を有する測定システムによってもたらされ、前記容器角度を設ける段階が、重力軸に対して測定システムを傾斜させる段階を有する、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記サンプル層が、N I R 光ビームが通過する気体 / 液体界面および容器 / 液体界面を有する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記気体 / 液体界面が重力軸に対して垂直であり、且つ前記容器 / 液体界面が重力軸に 50

対して非垂直であるように、前記密封容器が配置される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記気体 / 液体界面が前記容器 / 液体界面に対して傾斜しているように、前記密封容器が配置される、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記サンプル層の第 1 界面が前記サンプル層の第 2 界面に対して傾斜しているように、前記密封容器が配置されており、前記第 2 界面が前記第 1 界面と向かい合っている、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記光ビームが前記サンプル層を最初に通過した後に、前記光ビームが前記サンプル層を二度目に通過するように、前記光ビームを反射する段階をさらに備える、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記光ビームを反射する段階が、前記光ビームの光源と比べて、前記密封容器の向かい合った箇所に配置された反射器によってもたらされる、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記反射器が、湾曲反射面および / または粗い反射面を有する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

N I R 光ビームが、重力軸に対して非平行な方向に、前記サンプル層を通じて方向付けられる、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

N I R 光ビームが気体 / 液体界面を非垂直に通過するように、前記 N I R 光ビームが前記サンプル層を通じて方向付けられる、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記密封容器を配置する段階が、前記密封容器を固定するサンプルホルダによってもたらされる、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記サンプルホルダが、前記密封容器の容器表面に対応する成形したホルダ表面を有する、請求項 2 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 3】

前記成形したホルダ表面が、前記容器表面の凹みに対応する少なくとも 1 つの突起を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記成形したホルダ表面が反射器を含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

液体医薬品の品質を特定するためのシステムであって、密封容器に含まれる液体医薬品が前記密封容器の第 1 部分にサンプル層を形成するように、前記密封容器を固定するように構成されたサンプルホルダと、

光源および検出器を有する測定装置と

40

を備え、

前記測定装置が前記サンプル層を通じて光ビームを方向付けするように構成されており、

前記測定装置が前記サンプル層のスペクトルを測定するように構成されており、前記スペクトルが N I R スペクトルまたはラマンスペクトルである、システム。

【請求項 2 6】

反射器をさらに備え、前記反射器が、前記光源および前記検出器と比べて、前記密封容器の向かい合った箇所に配置されている、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 2 7】

前記密封容器の長手軸と重力軸との間に容器角度を設けるように構成された傾斜装置を

50

さらに備え、前記容器角度が鋭角または直角である、請求項 25 または 26 に記載のシステム。

【請求項 28】

前記傾斜装置が、予想医薬品に応じて容器角度を設けるように調節可能である、請求項 27 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願の態様は概して、液体医薬品の品質を特定するための方法に関する。本方法は、具体的には、密封容器に入った医薬品を用いて行われる。本願の態様は、液体医薬品の品質を特定するための対応するシステムにも関する。

10

【背景技術】

【0002】

医薬品は、病気を治すまたは予防するのに役立つ。医薬品の間違っただけもしくは保管は、治療効果の欠如につながる可能性があり、または医薬品が適用される有機体に悪影響をもたらすことさえあり得る。

【0003】

したがって、医薬品の品質を判断することは重要である。そのような判断は、例えば、サンプル容器に入った医薬品サンプルの分光測定値を評価することにより行われ得る。

【0004】

上記手法の多くは、サンプル準備を必要とするか、またはサンプルの破壊をもたらす。さらに、こうした手法は多くの場合、スペクトルを評価するために、分析実験室だけでなく、例えば、高度な専門知識を有する訓練された人材を必要とする。

20

【発明の概要】

【0005】

本発明は、上記課題のうちの少なくとも一部を克服することを目的とする。この目的は、請求項 1 に記載の方法によって、また請求項 25 に記載のシステムによって解決される。本発明のさらなる利点、特徴、態様、および詳細は、従属クレーム、本明細書、および図面から明らかである。

【0006】

開示される方法は、密封容器に入った液体医薬品を提供する段階を含む。密封容器は、液体医薬品が密封容器の第 1 部分にサンプル層を形成するように配置される。光ビームがサンプル層を通じて方向付けられており、サンプル層のスペクトルが測定される。スペクトルは、NIR スペクトルでもラマンスペクトルでもよい。このスペクトルを基準スペクトルと比較することにより、液体医薬品の品質を特定することができる。基準スペクトルは、予想医薬品に対応してよい。

30

【0007】

本開示による方法は、密封容器、すなわち液体医薬品の密閉（一次）包装で提供された液体医薬品の品質を分光的に特定することを目指している。密封容器に入った医薬品を判断することにより、容器を開封することも、サンプルの準備または抽出を行うことも必要とせず、迅速且つ容易な測定が可能になる。さらに本方法によって、殺菌した医薬品の品質を、無菌状態を損なわずに判断することが可能になる。

40

【図面の簡単な説明】

【0008】

本発明は、添付図面と併用される本発明の実施形態についての以下の説明を参照することで、より良く理解されるであろう。

【0009】

【図 1】本開示の一実施形態による方法に用いられるシステムを概略的に示す図である。

【0010】

【図 2】本開示の一実施形態による方法に用いられる、傾斜した密封容器を有するシステ

50

ムを概略的に示す図である。

【0011】

【図3】本開示の一実施形態による方法に用いられる、傾斜した測定装置を有する測定システムを概略的に示す図である。

【0012】

【図4】本開示の一実施形態による方法の結果として生じた例示的スペクトルを示す図である。

【図5】本開示の一実施形態による方法の結果として生じた例示的スペクトルを示す図である。

【図6】本開示の一実施形態による方法の結果として生じた例示的スペクトルを示す図である。 10

【図7】本開示の一実施形態による方法の結果として生じた例示的スペクトルを示す図である。

【0013】

【図8】本開示の一実施形態による方法に用いられるサンプルホルダを概略的に示す図である。

【0014】

【図9】本開示の一実施形態による方法に用いられる傾斜した測定装置を概略的に示す図である。

【図10】本開示の一実施形態による方法に用いられる傾斜した測定装置を概略的に示す図である。 20

【発明を実施するための形態】

【0015】

図1は、液体医薬品110の品質を特定するためのシステム100を示している。システム100は、液体医薬品110の品質を特定するための、本明細書に開示される方法を行うのに適応し得る。

【0016】

液体医薬品110は、密封容器120に提供される。液体医薬品110は、注射液のようにすぐに使える液体でよい。密封容器120は、液体医薬品110の密閉（一次）包装に対応する。密封容器120は、第1部分122と第2部分124とを有してよい。第1部分122は、第2部分124より小さい断面を有してよい。図1では、密封容器はボトル型であり、ボトルネック部分とボトル本体部分とを有する。密封容器120は他の形状も有してよく、例えば、密封容器は液体医薬品を充填した注射器でも輸液バッグでもよい。 30

【0017】

密封容器120は、液体医薬品がサンプル層112を形成するように配置される。サンプル層112は、密封容器120の第1部分122に位置してよい。第2部分124は、液体医薬品110のバルク領域114を含んでよい。

【0018】

サンプル層112の厚さが、さらに後述されるスペクトルを測定するのに適した光路長を提供するように構成されてよい。サンプル層112の厚さは、予想医薬品および/または目標スペクトルによって決まり得る。例えば、水性溶媒を含むと予想された液体医薬品の透過・反射NIRスペクトルを測定するには、サンプル層の厚さが約0.5~2mmでよい。 40

【0019】

図1では、密封容器120は、密封容器の長手軸が重力軸に対して垂直になるように配置されている。そのような配置によって、サンプル層112が提供され得る。

【0020】

図1に示すように、光ビーム130が、密封容器120の第1部分122にあるサンプル層112を通じて方向付けられている。光ビーム130は、光源（不図示）から放射さ 50

れてよい。光ビーム 130 は、(例えば、図 2、図 3、および図 10 に示す)測定窓 132 を通じて、サンプル層 112 の方向に方向付けられてよい。光ビーム 130 は、検出器 (不図示) で検出されてよい。光源および検出器は、(例えば、図 9 および図 10 に示す)測定装置 190、例えば分光計の一部でよい。測定装置も、測定窓 132 を有してよい。

【0021】

図 1 に示すように、システム 100 はさらに、反射器 160 を備えてよい。反射器 160 は、光源および/または検出器が設けられている密封容器 120 の箇所と向かい合った密封容器の箇所に配置されてよい。光ビーム 130 がサンプル層 112 を最初に通過した後に、反射器 160 は光ビーム 130 を反射し得るので、光ビーム 130 はサンプル層 112 を二度目に通過するようになる(すなわち、透過・反射)。サンプル層 112 を二度通過することで、光路長はサンプル層 112 の厚さ d の 2 倍の長さになる。

10

【0022】

図 1 では、サンプル層 112 は、密封容器 120 の第 1 部分 122 として、ボトルネック部分に位置している。サンプル層 112 をボトルネック部分に形成すると、ボトルネック部分には通常、光ビームがサンプル層 112 を通過するのを妨げる可能性があるラベルがないので有利かもしれない。

【0023】

密封容器の配置は、サンプルホルダ 170 によって提供され得る。サンプルホルダ 170 は、密封容器 120 を固定するように構成されてよい。具体的には、サンプルホルダ 170 は、光ビーム 130 および/または反射器 160 に対して、あらかじめ定められた位置に密封容器を固定するように構成されてよい。サンプルホルダ 170 は、例えば、図 8 に示すような反射器を有してよい。サンプルホルダ 170 は、液体医薬品 110 が密封容器 120 の第 1 部分 122 にサンプル層 112 を形成するように、密封容器 120 を固定するように構成されてよい。

20

【0024】

図 1 では、サンプルホルダは、第 1 サンプルホルダ要素 172 と第 2 サンプルホルダ要素 174 とを有する。第 1 サンプルホルダ要素 172 は、光ビーム 130 に対して、および/または測定装置 190 に対して、密封容器 120 の固定位置を提供するように構成されてよい。第 2 サンプルホルダ要素 174 は、反射器 160 に対して密封容器 120 の固定位置を確保するように構成されてよい。

30

【0025】

サンプル層 112 を通じて光ビーム 130 を方向付けることで、サンプル層 112 のスペクトルの測定が可能になる。光ビーム 130 は、光子の非弾性散乱を励起する NIR 光ビームでもレーザビームでもよい。測定されるスペクトルは、NIR スペクトルでもラマンスペクトルでもよい。図 4 ~ 図 7 は、説明される実施形態による開示される方法の結果として生じ得る NIR 透過・反射スペクトルを示している。

【0026】

液体医薬品 110 の品質を特定するために、測定されたスペクトルは基準スペクトルと比較されてよい。基準スペクトルは、液体医薬品 110 と同じであると予想されている予想医薬品に対応してよい。液体医薬品 110 の品質の特定は、計量化学に基づいてよい。例えば、スペクトルと基準スペクトルとの間のスペクトル距離(例えば、ユークリッド距離、マハラノビス距離)を求めることができる。スペクトル距離は、測定されたスペクトルと基準との、所与の誤差範囲内の類似性を判断するのに用いられてよい。

40

【0027】

測定されたスペクトルには密封容器に由来する信号も含まれ得ることが分かるであろう。しかしながら、特定の液体医薬品用の密封容器は通常、標準化されている。したがって、液体医薬品および予想医薬品の密封容器並びにその信号も全く同じであってよい。これらの信号は、例えば計量化学によって最小限にされても、除去されてもよい。

【0028】

50

上述したように、図 1 では、密封容器の長手軸が重力軸に対して垂直になるように、密封容器 120 が配置されている。しかしながら、そのような配置は、例えば、測定されたスペクトル、密封容器 120 の充填状態、および / または液体医薬品 110 の吸収係数に応じて、サンプル層 112 を提供しない場合がある。例えば、そのような配置は、サンプル層 112 として適していない液体医薬品の層を形成することがある。例えば、厚さ d 、すなわち、この層の向かい合った 2 つの界面間の距離が、スペクトルの測定を可能にするには大き過ぎることがある。

【0029】

後者の場合には、密封容器は、密封容器の長手軸と重力軸との間に鋭角の容器角度が設けられるように配置されることがある。容器角度は、図 2 および図 3 に示されている。容器角度は、重力軸 G と密封容器 120 の長手軸 150 との間に設けられている。図 2 および図 3 では、容器角度は鋭角であり、第 1 部分 122 が第 2 部分 124 に対して持ち上げられている。

10

【0030】

鋭角の容器角度で密封容器を配置することで、第 1 部分における液体医薬品 110 の厚さが減少し得るので、サンプル層 112 が厚さ d で形成されるようになる。サンプル層の厚さ d は、光ビーム 130 と同じ方向に定められる。サンプル層の厚さ d は、サンプル層 112 の第 1 界面 116 A と第 2 界面 118 A との間の距離に対応する。図 2 および図 3 では、第 1 界面 116 A は気体 / 液体界面 116 B に対応しており、第 2 界面 118 A は容器 / 液体界面 118 B に対応している。しかしながら、第 1 界面 116 A も容器 / 液体界面を有する場合がある。

20

【0031】

図 2 および図 3 に示すように、密封容器は、サンプル層 112 の第 1 界面 116 B がサンプル層の第 2 界面 118 B に対して傾斜するように配置されてよい。

【0032】

図 2 に示すように、容器角度は、測定装置 190 に対して密封容器 120 のみを傾斜させることにより実現され得る。例えば、サンプルホルダ 170 (不図示) は、容器角度が設けられるように、測定装置 190 に対して第 1 角度 θ_1 で密封容器 120 を固定するように構成されてよい。

【0033】

図 4 は、FT-NIR 分光計で測定された例示的な透過・反射 NIR スペクトル (SNV: 標準正規確率変数) を示している。灰色のスペクトルは、液体医薬品として 10 mg の Onkotrone に関するものであり、密封容器を 90° の容器角度で配置した。黒色のスペクトルは、液体医薬品として 10 mg の Onkotrone に関するものであり、密封容器を 84° の容器角度で配置した。傾きでサンプル層の厚さが変化した。黒色のスペクトルでは、例えば、灰色のスペクトルには存在しない $5500 \sim 6500 \text{ cm}^{-1}$ の領域に信号を示すことが分かるであろう。これらの信号は、液体医薬品の品質を特定するのに必要であるか、または役に立つことがある。

30

【0034】

図 3 に示すように、容器角度は、測定装置 190 全体を密封容器 120 と一緒に傾斜させることによっても実現され得る。例えば、測定装置 190 の下に傾斜装置 (不図示) が設けられてよい。傾斜装置は、(例えば、図 10 に示される) 傾斜台 180 を有してよい。傾斜装置は、容器角度を設けるように構成されてよい。例えば、傾斜装置は、測定装置 190 の片方の箇所を、測定装置 190 のもう一方の箇所に対して持ち上げてよい。例えば、測定装置の角度 θ_2 が、測定装置と、測定装置が置いてある平面 (例えば、台または地面) との間に設けられてよい。そのような配置が、図 9 および図 10 に例示的に示されている。

40

【0035】

図 5 は、FT-NIR 分光計で測定された例示的な透過・反射 NIR スペクトル (SNV) を示している。これらのスペクトルは、液体医薬品として Avastin 400 mg

50

g (破線および一点鎖線)とPerjeta 420mg (実線および点線)とに関する。複数の液体医薬品のそれぞれについて、FT-NIR分光計を測定のために、あるときは傾斜させ(破線および実線)、あるときは傾斜させなかった(一点鎖線および点線)。傾きでサンプル層の厚さが変化した。傾斜したFT-NIR分光計で測定されたスペクトルでは、例えば、FT-NIR分光計が傾斜していなかった場合のスペクトルには存在しない4000~7000 cm^{-1} の領域に信号を示すことが分かるであろう。

【0036】

図6は、FT-NIR分光計で測定された例示的な透過・反射NIRスペクトル(SNVおよび25個の平滑点を有する一次導関数)を示している。これらのスペクトルは、液体医薬品としてAvastin 100mgに関する。測定のために、異なる測定装置角度 α (すなわち、 21° 、 22° 、 23° 、 24° 、および 25°)でFT-NIR分光計を傾斜させた。この例では、最小厚のサンプル層をもたらした 25° で、最も良い信号が得られた(破線を参照)。

10

【0037】

図7は、FT-NIR分光計で測定された例示的な透過・反射NIRスペクトル(生データ)を示している。これらのスペクトルは、液体医薬品としてEylea 4mgに関する。各測定について、FT-NIR分光計を 9° (実線)の α でまたは 10° (破線)の α で傾斜させた。両方の測定装置角度でサンプル層を2回測定した。 $\alpha = 10^\circ$ の2つのスペクトルは、 $\alpha = 9^\circ$ のスペクトルと比べて、互いにより接近していることが分かるであろう。この例では、より大きい厚さのサンプル層をもたらしたより低い値の α で、最も良い再現性が得られた。より良い再現性は、気泡のような界面効果による感度の低さにあるのかもしれない。

20

【0038】

これらの例から分かるように、液体医薬品ごとに異なる容器角度 α を設けることが有利になり得る。

【0039】

傾斜装置180は、容器角度 α を調節するように調節可能であってよい。図10に示すように、システム100は電子チップ176を備えてよい。電子チップ176は、傾斜装置180と通信するように構成されてよい。電子チップ176は、例えば、傾斜装置が容器角度 α を自動的に調節するような傾斜装置180の作用を引き起こすように構成されてよい。

30

[さらなる態様の説明]

【0040】

次に、本発明のより一般的な様々な態様をより詳細に明示する。そのように明示される各態様は、相反する明確な指示がない限り、任意の他の実施形態または任意の他の態様と組み合わせられてよい。各図に言及する参照符号は、説明のみを目的にしており、それぞれの態様をこれらの図に示す実施形態に限定することを意図するものではない。

【0041】

次に、密封容器に入る液体医薬品に関する態様を説明する。

【0042】

一態様によれば、液体医薬品は、すぐに使える液体である。例えば液体医薬品は、注射液、ワクチン、または点眼薬でもよい。例えば、液体医薬品は、Avastin 100mg、Avastin 400mg、Cellcristin、Epirubicin、Eylea、5-FU Baxter、Jevtana、Herceptin、Luce ntis、MabThera、Neotaxan、Opdivo、Paclitaxel、Perjeta、RoActemra、Soliris、またはTruximaでもよい。

40

【0043】

一態様によれば、密封容器は、液体医薬品の未開封の一次包装である。例えば、密封容器は殺菌した一次包装でよい。

50

【 0 0 4 4 】

この態様の利点は、医薬品を汚染することも医薬品の無菌状態を損なうこともなく、医薬品の品質を判断できる点にある。

【 0 0 4 5 】

例えば、密封容器は、カプセル、ボトル、注射器、または輸液バッグでもよい。ボトルの一例は、例えば、注射液バイアルである。注射液バイアルは、医療の多くの分野および化学実験室で用いられており、溶液または懸濁液のような液体を含み得る。注射液バイアルは、隔壁（セプタム）または注射プラグで密閉されてよい。

【 0 0 4 6 】

一態様によれば、密封容器は、0.05～1000mlの容量を有する。密封容器は、0.3ml～500mlの容量も有してよい。密封容器は、0.5～200mlの容量も有してよい。一態様によれば、密封容器は、0.05～10mlの容量を有する小さい容器である。この小さい容器は、0.2～5mlの容量も有してよい。別の態様によれば、密封容器は、100～1000mlの容量を有する大きい容器である。この大きい容器は、250～1000mlの容量も有してよい。

10

【 0 0 4 7 】

一態様によれば、密封容器は単回投与容器である。別の態様によれば、密封容器は多回投与容器である。

【 0 0 4 8 】

一態様によれば、密封容器は、ガラス、プラスチック、および/またはゼラチンを含む。

20

【 0 0 4 9 】

一態様によれば、密封容器は不透明ではない。例えば、密封容器は透明容器でよい。

【 0 0 5 0 】

一態様によれば、密封容器の第1部分は不透明ではない。例えば、第1部分は透明でよい。第1部分には、例えば、紙を含むラベルがなくともよい。

【 0 0 5 1 】

上記態様の利点は、光ビームのスペクトル領域の少ししか、または何も容器に吸収されないという点にある。

【 0 0 5 2 】

次に、密封容器の配置および形成されるサンプル層に関する態様を説明する。

30

【 0 0 5 3 】

一態様によれば、密封容器は、液体医薬品の厚さがバルク領域とサンプル層との間で変化するように配置される。液体医薬品の厚さは、光ビームと同じ方向に定められる。液体医薬品の厚さは、サンプル層および/またはバルク領域の厚さを含む。バルク領域とは、液体医薬品の残りの容量を含む液体医薬品の領域、すなわち、サンプル層の容量を差し引いた液体医薬品の容量を指す。バルク領域は、液体医薬品の主な容量を含む領域を指してもよい。

【 0 0 5 4 】

一態様によれば、密封容器は、サンプル層が液体医薬品のバルク領域より小さい厚さを有するように配置される。例えば、液体医薬品の厚さは、バルク領域とサンプル層との間で連続して減少してよい。

40

【 0 0 5 5 】

別の態様によれば、密封容器は、液体医薬品のバルク領域よりサンプル層が大きい厚さになるように配置される。例えば、密封容器に少量の液体医薬品しかない場合、より多くの量の、さらには全量の液体医薬品を密封容器の第1部分にもたらしてサンプル層を形成するように密封容器を配置するのが有利になり得る。

【 0 0 5 6 】

サンプル層の厚さは、光ビームの様々なスペクトル領域の種類によって決まってよい。

【 0 0 5 7 】

50

サンプル層の厚さは、測定の種類、例えば、測定するのがサンプル層の反射スペクトルなのか、放射スペクトルなのか、透過スペクトルなのか、透過・反射スペクトルなのかによって決まってよい。例えば、反射スペクトルの場合、光ビームがサンプル層を通過する必要はない。透過スペクトルの場合、光ビームがサンプル層を通過する必要がある。透過・反射の場合、光ビームは、サンプル層を二度通過する必要がある。すなわち、反射した光ビームによる透過も加わる。例えば、一定の厚さを有するサンプル層の光路長が、透過・反射測定の場合は、透過測定の場合より大きい。

【 0 0 5 8 】

一態様によれば、サンプル層は、密封容器に入っている液体医薬品のサンプル層に対する透過スペクトルまたは透過・反射 N I R スペクトルを測定するのに適した光路長を設けるように構成される。

10

【 0 0 5 9 】

サンプル層の厚さは、予想医薬品によって決まってよい。例えば、溶媒としてアルコールを用いる予想医薬品が、溶媒として水またはオイルを用いる予想医薬品と比べて、例えば異なる吸収係数に起因して、サンプル層の厚さについて別の上限值および/または下限値を有してよい。

【 0 0 6 0 】

一態様によれば、密封容器は、サンプル層の厚さが 1 0 m m 以下になるように配置される。密封容器は、サンプル層の厚さが 5 m m 以下になるように配置されてよい。密封容器は、サンプル層の厚さが 2 m m 以下になるように配置されてよい。密封容器は、サンプル層の厚さが 1 m m 以下になるように配置されてよい。

20

【 0 0 6 1 】

一態様によれば、密封容器は、サンプル層の厚さにより、2 0 m m 以下の光路長がもたらされるように配置される。密封容器は、サンプル層の厚さにより、1 0 m m 以下の光路長がもたらされるように配置されてよい。密封容器は、サンプル層の厚さにより、5 m m 以下の光路長がもたらされるように配置されてよい。

【 0 0 6 2 】

前述した 2 つの態様の利点は、測定されるスペクトルの品質を上げることができるといふ点にある。サンプル層の厚さは、測定されるスペクトルの品質に影響を与えるパラメータになり得る。提案した方法はサンプル層の透過スペクトルまたは透過・反射スペクトルの測定を含むので、光ビームがサンプル層を（透過のために）少なくとも一度、または（透過・反射のために）少なくとも二度通過するのを可能にするために、サンプル層の厚さがあまり大きくなくてもよい。

30

【 0 0 6 3 】

一態様によれば、密封容器は、サンプル層の厚さが 0 . 1 m m 以上になるように配置される。密封容器は、サンプル層の厚さが 0 . 2 m m 以上になるように配置されてよい。密封容器は、サンプル層の厚さが 0 . 5 m m 以上になるように配置されてよい。

【 0 0 6 4 】

一態様によれば、密封容器は、サンプル層の厚さにより、3 m m 以上の光路長がもたらされるように配置される。密封容器は、サンプル層の厚さにより、1 m m 以上の光路長がもたらされるように配置されてよい。密封容器は、サンプル層の厚さにより、0 . 5 m m 以上の光路長がもたらされるように配置されてよい。

40

【 0 0 6 5 】

前述した態様の利点は、測定を再現できる確率が上がるという点にある。サンプル層の厚さが小さ過ぎると、例えば、接着効果または表面効果によって、数回の測定を再現するのが困難になることがある。例えば、サンプル層の主に気体/液体界面に発生する気泡が測定に影響を与えることがある。サンプル層が薄いほど、気泡の影響が大きくなり得る。

【 0 0 6 6 】

一態様によれば、密封容器を配置することは、容器角度 をもたらすことを含む。容器角度は、密封容器の長手軸と重力軸との間の角度として定義されてよい。例えば、ボトル

50

型密封容器の長手軸は、本体形状部分の底面とボトルネック部分の（密封された）開口部とを通過する。容器角度は直角であってよく、すなわち、長手軸は重力軸に対して垂直でよい。例えば、地面に置いた側壁に置かれたボトル型容器が、垂直の容器角度を有する。容器角度は鋭角でもよい。例えば、ボトル本体部分に対してボトルネック部分を持ち上げたボトル型容器が、鋭角の容器角度を有する。零角、すなわち、長手軸が重力軸に対して平行である状態は、容器角度とみなされない。例えば、底面を下にして置いてあるボトル型容器は、容器角度を示していない。

【 0 0 6 7 】

一態様によれば、容器角度をもたらすことは、予想医薬品に応じて容器角度を選択することを含む。例えば、Onkotroneであると予想される液体医薬品の容器角度は、常に 84° でよい。

10

【 0 0 6 8 】

この態様の利点は、測定再現性の改善を達成することができるという点にある。通常、特定の液体医薬品の密封容器および充填レベルは常に同じである。特定の液体医薬品の特定の容器角度によって、測定のために、確実に同じ厚さのサンプル層、したがって、より似通った測定結果を得ることができる。

【 0 0 6 9 】

一態様によれば、容器角度は 90° 以下である。容器角度は、 85° 以下でよい。容器角度は、 80° 以下でよい。

【 0 0 7 0 】

一態様によれば、容器角度は 10° 以上である。容器角度は、 20° 以上でよい。容器角度は、 40° 以上でよい。

20

【 0 0 7 1 】

一態様によれば、密封容器は、容器角度を設けるために、重力軸に対して傾斜している。例えば、密封容器は、容器角度を設けるサンプルホルダによって傾斜してよい。

【 0 0 7 2 】

一態様によれば、サンプル層のスペクトル測定が、測定システムによってもたらされる。測定システムは、光源と検出器とを有してよい。例えば、測定装置は分光計として具現化されてよい。一態様によれば、測定装置は、容器角度を設けるために、重力軸に対して傾斜している。例えば、密封容器は測定装置に固定されてよく、測定装置の片側が測定装置の別の側に対して持ち上げられてよい。測定装置は、重力軸と測定装置角度 2 を設けてよい。

30

【 0 0 7 3 】

この態様の利点は、反射器とサンプル層との間の距離が減少しないという点にある（例えば、図 3 と比較して図 2 を参照）。さらに、光ビームは、例えば、ボトル型密封容器の蓋で遮られるというリスクが全くなく、妨げられずにサンプルを通過することが可能になり得る。

【 0 0 7 4 】

一態様によれば、サンプル層は、気体 / 液体界面と容器 / 液体界面とを有する。容器 / 液体界面は、気体 / 液体界面と向かい合っでよい。気体 / 液体界面と容器 / 液体界面との間の距離によって、サンプル層の厚さが規定されてよい。容器 / 液体界面と気体 / 液体界面とを光ビームが通過してよい。

40

【 0 0 7 5 】

容器 / 液体界面および気体 / 液体界面は、理想化された平坦面を示している。例えば、容器の形状に起因する容器 / 液体界面の湾曲が、容器 / 液体界面の定義によって無視されてよい。容器 / 液体界面は、容器と液体との湾曲界面の最下点における接平面であると仮定されてよい。例えば、容器壁への接着により生じる表面張力または周辺効果に起因した気体 / 液体界面の湾曲は、気体 / 液体界面の定義によって無視される。気体 / 液体界面は、気体と液体との湾曲界面の最下点における接平面であると仮定されてよい。

【 0 0 7 6 】

50

別の態様によれば、サンプル層は2つの容器/液体界面を有する。2つの容器/液体界面は、互いに向かい合っておりよい。2つの容器/液体界面間の距離によって、サンプル層の厚さが規定されておりよい。2つの容器/液体界面を、光ビームが通過しておりよい。2つの容器/液体界面は、より詳細に上述したように、理想化された平坦面を示しておりよい。

【0077】

例えば、2つの容器/液体界面を有するサンプル層が、密封容器の第1部分の断面によってもたらされておりよい。例えば、密封容器が、第1断面を有する第1部分を有しておりよい。第1断面の光ビーム方向における長さが、当該長さがサンプル層の厚さに対応するような寸法を有しておりよい。例えば、サンプル層は、ボトル型容器のボトルネック部分によって形成されておりよい。

10

【0078】

一態様によれば、光ビームは、容器/液体界面および/または気体/液体界面を垂直に通過するように方向付けられておりよい。垂直に通過する場合、光ビームの主な方向は、それぞれの界面の面法線の方向にほぼ相当し得る。容器/液体界面および/または気体/液体界面は、光ビームに対して垂直でありよい。

【0079】

一態様によれば、密封容器は、容器/液体界面が重力軸に対して非垂直になるように配置される。気体/液体界面が重力軸に対して垂直であるため、気体/液体界面は容器/液体界面に対して傾斜しておりよい。気体/液体界面は、気体/液体界面および容器/液体界面が密封容器の第1部分の方向に近づくように傾斜しておりよい。

20

【0080】

この態様の利点は、密封容器の形状または寸法から比較的独立して、密封容器の第1部分に、サンプル層のどのような厚さも設けることができるという点にある。例えば、大量の液体医薬品を含む大容量の密封容器の場合でも、サンプル層を有する第1部分を実現することができ、サンプル層は、透過または透過・反射の測定を可能にするのに十分な薄さを有する。

【0081】

一態様によれば、光ビームは、重力軸に対して非平行な方向にサンプル層を通じて方向付けられる。具体的には、光ビームは、重力軸に対して非平行な方向にサンプル層の気体/液体界面を通じて方向付けられておりよい。光ビームは、NIR光ビームが気体/液体界面を非垂直に通過するように、サンプル層を通じて方向付けされておりよい。

30

【0082】

一態様によれば、密封容器は、気体/液体界面が反射器に対して非平行になるように配置される。

【0083】

上記態様の利点は、(反射した光ビームを含む)光ビームが、重力軸に対して自然に垂直になる気体/液体界面に非垂直な入射角で当たることで、スペクトルの品質を改善できるという点にある。

【0084】

しかしながら、別の態様によれば、光ビームは、重力軸に対して実質的に平行である方向に、サンプル層を通じて方向付けられる。光ビームは、光ビームが気体/液体界面を実質的に垂直に通過するように、サンプル層を通じて方向付けされておりよい。

40

【0085】

一態様によれば、密封容器の配置は、密封容器を固定するサンプルホルダによってもたらされる。サンプルホルダは、あらかじめ定められた容器角度で密封容器を固定するように構成されておりよい。サンプルホルダは、光ビームに対してあらかじめ定められた位置に密封容器を固定するように構成されておりよい。

【0086】

一態様によれば、サンプルホルダは予想医薬品の特徴を示している。サンプルホルダも、密封容器の形状または充填状態に応じて選択されておりよい。

50

【 0 0 8 7 】

上記態様の利点は、測定再現性の改善を達成することができるという点にある。さらに、基準スペクトルとの類似性を高めることができる。例えば、予想医薬品は、通常、試験対象の液体医薬品として類似容器に提供され、類似容器の特定の位置において光ビームの通過をもたらすサンプルホルダを用いて測定されてよい。予想医薬品のサンプル層が、例えば、サンプルホルダにより設けられる容器角度に起因して、特定の位置に一定の厚さを示してよい。特定される液体医薬品は、同じサンプルホルダを用いて測定されてよく、光ビームは、予想医薬品のサンプル層と同じ厚さを有する液体医薬品のサンプル層を通過するようになる。

【 0 0 8 8 】

一態様によれば、サンプルホルダは、密封容器の容器表面に対応する成形したホルダ表面を有する。成形したホルダ表面は、容器が移動するのを防ぐように構成されてよい。例えば、成形したホルダ表面は、容器表面の凹みに対応する少なくとも1つの突起を含んでよい。

【 0 0 8 9 】

例えば、図8は1つの突起178Aを有する成形したホルダ表面178を有するサンプルホルダ170（または、その少なくとも一部）を示している。成形したホルダ表面178は、ボトル型の密封容器に対応してよい。図8のサンプルホルダは反射器160も含み、反射器は成形した反射面を有する。

【 0 0 9 0 】

成形したホルダ表面は、容器表面の2つ、3つ、またはもっと多くの凹みに対応する2つ、3つ、またはもっと多くの突起も含んでよい。成形したホルダ表面は、湾曲した容器表面に対応する湾曲面を有してよい。

【 0 0 9 1 】

サンプルホルダは、1つ、2つ、またはもっと多くのサンプルホルダ要素を有してよい。例えば、サンプルホルダは、第1サンプルホルダ要素を有してよい。第1サンプルホルダ要素は、光ビームに対して、および/または測定システム（例えば、分光計）に対して、密封容器の位置を確実に再現できるように構成されてよい。例えば、第1要素は、成形した測定システム表面に対応する第1成形面を有してよい。第1サンプルホルダ要素は、密封容器を収容するように構成されてよい。例えば、第1要素は、第1成形面と向かい合った、第1容器表面に対応する第2成形面を有してよい。第1サンプルホルダ要素は、密封容器を収容するさらなる要素も収容するように構成されてよい。

【 0 0 9 2 】

一態様によれば、サンプルホルダは反射器を有してよい。例えば、成形したホルダ表面は反射器を有してよい。

【 0 0 9 3 】

一態様によれば、サンプルホルダは第2サンプルホルダ要素を有してよい。例えば、第2サンプルホルダ要素は、反射器に対して密封容器の位置を確実に再現できるように構成されてよい。第2サンプルホルダ要素は、反射器を有してよい。

【 0 0 9 4 】

次に、測定に関する態様を説明する。

【 0 0 9 5 】

一態様によれば、光ビームは、近赤外（NIR）光ビームとして具現化される。一態様によれば、サンプル層のスペクトルの測定には、サンプル層のNIRスペクトルの測定が含まれてよい。

【 0 0 9 6 】

NIR領域は、赤の可視光と中赤外（MIR）との間にある。MIRとNIRとの境界は、IR放射がガラスを通過できないところにある。NIRのスペクトル領域は、780~2500nmの波長、すなわち、 $13,000 \sim 4,000 \text{ cm}^{-1}$ の波数を含む。

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

この態様の利点は、迅速で容易に、費用効率よく、且つサンプルを破壊せずにN I Rを測定できるという点にある。N I Rは、ガラス容器内でも測定できる。さらにN I Rは、M I Rより高いエネルギーおよび低い吸収係数を示す。具体的には、水はN I RにおいてはM I Rの場合ほど強い吸収体ではない。その結果として、N I Rでは、比較的大きい厚さを有するサンプル層の通過が可能になる。

【0098】

N I R分光法は、重なり合うことがある複数の広い吸収帯域をもたらし得る。しかしながら、N I Rスペクトルは、サンプル層に関する複数の化学物理情報をもたらし得る。そのような情報は、数学的方法および/または統計的方法を用いて取得されてよい。こうした方法は通常、計量化学と呼ばれている。計量化学とは数学的/統計的方法を指し、物理

10

【0099】

一態様によれば、サンプル層のスペクトルの測定には、サンプル層の透過N I Rスペクトルの測定が含まれてよい。N I R透過スペクトルの測定では、液体医薬品の吸光度が測定されてよい。

【0100】

この態様の利点は、サンプル層を一度しか通過する必要がないため、光路長が比較的小さいという点にある。比較的大きい吸収係数を示す液体医薬品には、透過N I Rスペクトルが有利な場合がある。サンプル層の厚さを比較的大きく設けている液体医薬品には、透過N I Rスペクトルが有利な場合がある。

20

【0101】

一態様によれば、サンプル層のスペクトルの測定には、サンプル層の反射N I Rスペクトルの測定が含まれてよい。N I R反射スペクトルの測定では、液体医薬品での光ビームの乱反射が測定されることがある。

【0102】

この態様の利点は、光ビームが透過するには大き過ぎる吸収係数を示す液体医薬品も測定できるという点にある。例えば、不透明ではない液体が反射N I Rによって測定されてよい。

【0103】

一態様によれば、サンプル層のスペクトルの測定には、サンプル層の透過・反射N I Rスペクトルの測定が含まれてよい。N I R透過スペクトルの測定では、液体医薬品の吸光度が測定されてよい。一態様によれば、サンプル層の透過・反射N I Rスペクトルの測定には、光ビームがサンプル層を最初に通過した後に、光ビームがサンプル層を二度目に通過するように光ビームを反射することが含まれる。

30

【0104】

一態様によれば、光ビームの反射は、反射器によってもたらされる。反射器は、光ビーム源が設けられている密封容器の箇所と向かい合った密封容器の箇所に配置されてよい。

【0105】

一態様によれば、反射器は湾曲した反射面を有する。この態様の利点は、反射した光ビームの強度の減少を最小限に抑えることができるという点にある。強度の減少は、例えば、界面における屈折に起因する場合がある。

40

【0106】

一態様によれば、反射器は粗い反射面を有する。この態様の利点は、光ビームの乱反射をもたらし得るという点にある。

【0107】

一態様によれば、反射器とサンプル層との間の距離が30mm以下である。反射器とサンプル層との間の距離は、25mm以下でよい。反射器とサンプル層との間の距離は、20mm以下でよい。

【0108】

一態様によれば、反射器とサンプル層との間の距離が15mm以上である。反射器とサ

50

ンプル層との間の距離は、10 mm以上でよい。反射器とサンプル層との間の距離は、8 mm以上でよい。反射器とサンプル層との間の距離は、4 mm以上でよい。

【0109】

次に、液体医薬品の品質特定に関する態様を説明する。

【0110】

一態様によれば、スペクトルと基準スペクトルとの比較には、スペクトルの前処理が含まれる。前処理とは、測定したスペクトルを補正する数学的操作でよい。前処理は、不要な影響のスペクトルを補正することができる。前処理は、関心のある特性を強調することもできる。前処理は、散乱補正方法を有してよい。例えば、正規化を用いてスペクトルを準備することができる。前処理には、スペクトル導関数が含まれてよい。スペクトルの導関数が、Savitzky-Golayアルゴリズムによって決定されてよい。

【0111】

一態様によれば、液体医薬品の品質特定には、スペクトルの計量化学的評価が含まれる。例えば、スペクトルと基準スペクトルとの間のスペクトル距離を求めることができる。スペクトル距離の計算については、様々な方法が知られている。例えば、ユークリッド距離を求めることができる。代替的に、またはさらに、マハラノビス距離を求めることも意図されてよい。スペクトル距離は、比較されるスペクトルの類似性を所与の誤差範囲内で判断するのに用いられてよい。

【0112】

一態様によれば、本方法はさらに、液体医薬品の有効成分を定量化する段階を含む。例えば、有効成分が、透過NIRまたは透過・反射NIRに特性吸収中心を有してよい。測定されたNIRスペクトルによって、一定の厚さを有するサンプル層の吸収中心に関する情報がもたらされ得る。透過のグレードは、吸収中心の量によって決まる。したがって、サンプル層の厚さと透過のグレードを用いて、有効成分の定量化が実現され得る。

【0113】

一態様によれば、光ビームは、光子の非弾性散乱を励起するレーザービームとして具現化される。一態様によれば、サンプル層のスペクトルの測定には、サンプル層のラマンスペクトルの測定が含まれてよい。

【0114】

一態様によれば、ラマンスペクトルは透過ラマンスペクトルでよい。

【0115】

これらの態様の利点は、ラマン分光法の結果が水分子による干渉を受けないという点にあり、これは、水分子が永久双極子モーメントを有する、すなわち、水分子がラマン散乱を示さないという事実起因している。ラマン分光法は、NIR分光法と類似した情報および/またはその補足情報を取得するのに用いられてよい。

【0116】

さらなる態様によれば、液体医薬品の品質を特定するためのシステムが提供される。本システムは、サンプルホルダを備える。サンプルホルダは、密封容器を固定するように構成されてよい。上述したように、密封容器には液体医薬品が含まれている。サンプルホルダは、液体医薬品が密封容器の第1部分にサンプル層を形成するように、密封容器を固定するように構成されてよい。

【0117】

本システムはさらに、測定装置を備える。測定装置は、光源と検出器とを有する。測定装置は、サンプル層を通じて光源からの光ビームを方向付けるように構成されてよい。測定装置はさらに、サンプル層のスペクトルを測定するように構成されてよい。スペクトルは、NIRスペクトルでもラマンスペクトルでもよい。

【0118】

本システムはさらに、上述した反射器を備えてよい。反射器は、NIR源および検出器と比べて、密封容器の向かい合った箇所に配置されてよい。

【0119】

本システムはさらに、傾斜装置を備えてよい。傾斜装置は、上述した容器角度を設けるように構成されてよい。傾斜装置は、測定装置の片側を持ち上げるように構成された傾斜台として具現化されてよい。傾斜装置はまた、サンプルホルダに取り付けられても、そこに埋め込まれてもよい。傾斜装置は、予想医薬品に応じて容器角度を調節するように調節可能であってよい。

【0120】

一態様によれば、本システムはさらに、電子チップを備えてよい。例えば、サンプルホルダが電子チップを有してよい。電子チップは、容器角度を伴った密封容器の配置を自動的に引き起こすように構成されてよい。例えば、特定の予想医薬品、充填状態、および/または密封容器の形状の特徴を示しているサンプルホルダによって、予想医薬品、充填状態、および/または密封容器の形状に対する容器角度がもたらされてよい。例えば、電子チップは、測定システム（例えば、分光計）を片側で持ち上げるように構成された傾斜台と通信してよい。

10

【0121】

さらなる態様によれば、本明細書で説明したシステムは、本明細書で説明した実施形態および態様のいずれかによる方法を行うように適応されている。

【0122】

本明細書において任意の方法、システム、または実施形態とともに示した要素または特徴は、特定の方法またはシステムに対する例示であり、本明細書で開示した他の方法またはシステムに用いられても、それと組み合わせられてもよいことが理解されるであろう。

20

[参照符号]

- 100 : システム
- 110 : 液体医薬品
- 112 : サンプル層
- 116A : 第1界面
- 116B : 気体 / 液体界面
- 118A : 第2界面
- 118B : 容器 / 液体界面
- 120 : 密封容器
- 122 : 第1部分
- 124 : 第2部分
- 130 : 光ビーム
- 132 : 測定窓
- 150 : 長手軸
- 160 : 反射器
- 170 : サンプルホルダ
- 172 : 第1サンプルホルダ要素
- 174 : 第2サンプルホルダ要素
- 176 : 電子チップ
- 178 : 成形したサンプルホルダ表面
- 178A : サンプルホルダ表面の突起
- 180 : 傾斜装置
- 190 : 測定装置
- d : サンプル層の厚さ
- G : 重力軸
- : 容器角度
- 1 : 第1角度
- 2 : 測定装置角度

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

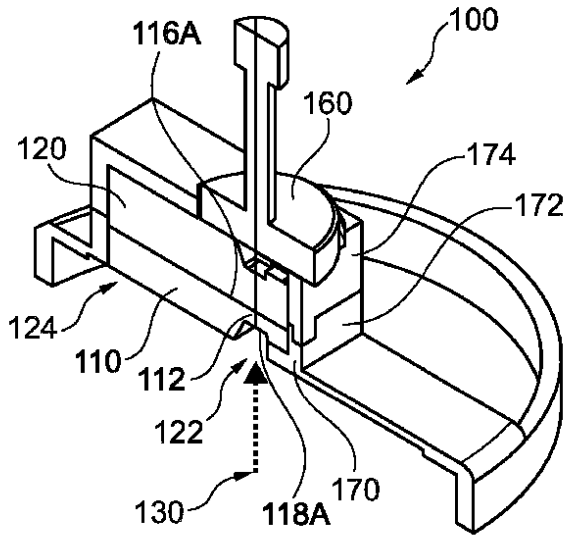


Fig. 1

【 図 2 】

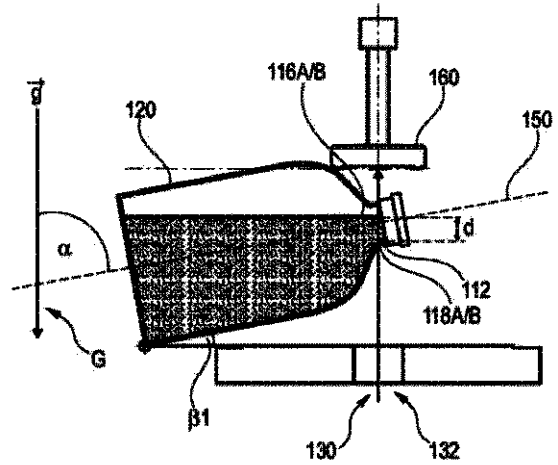


Fig. 2

【 図 3 】

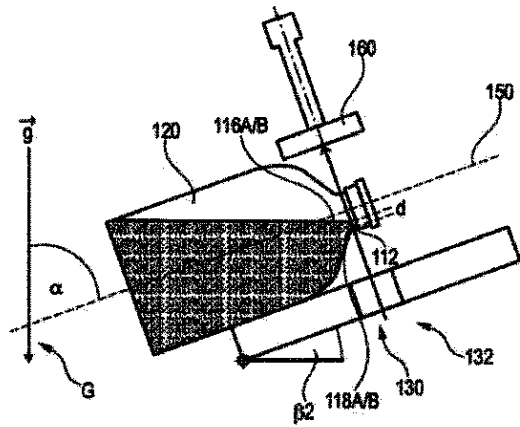
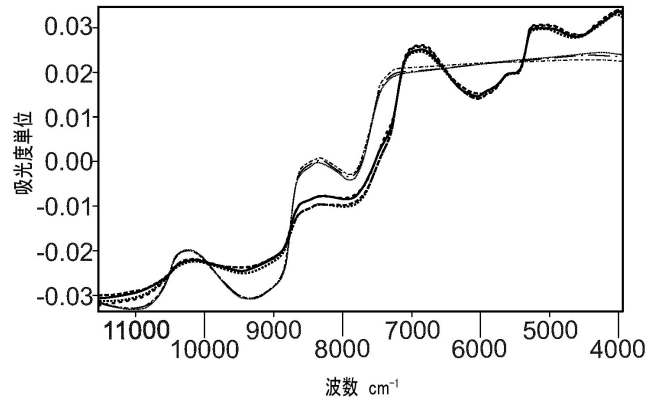


Fig. 3

【 図 4 】



10

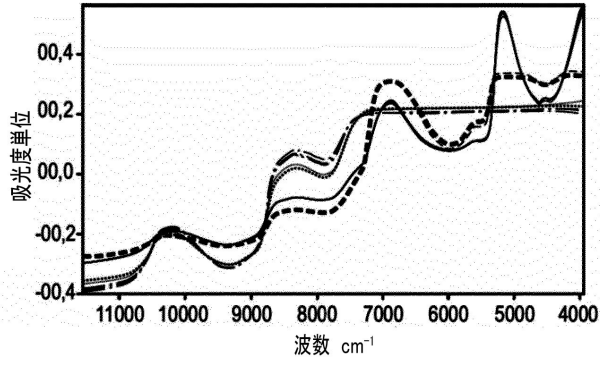
20

30

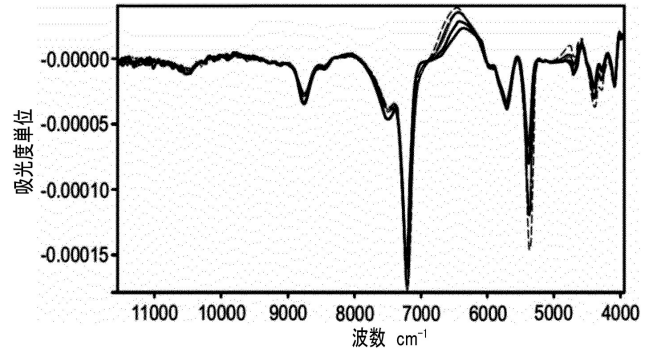
40

50

【 図 5 】

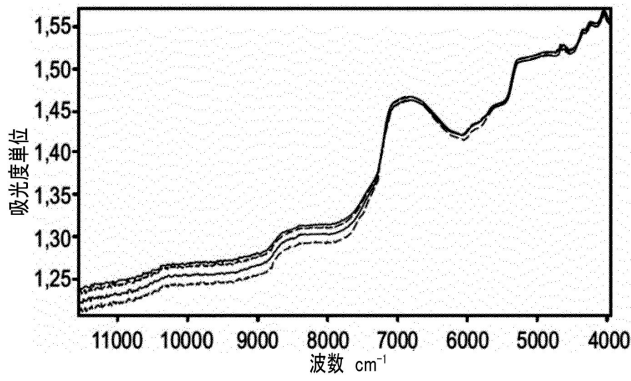


【 図 6 】

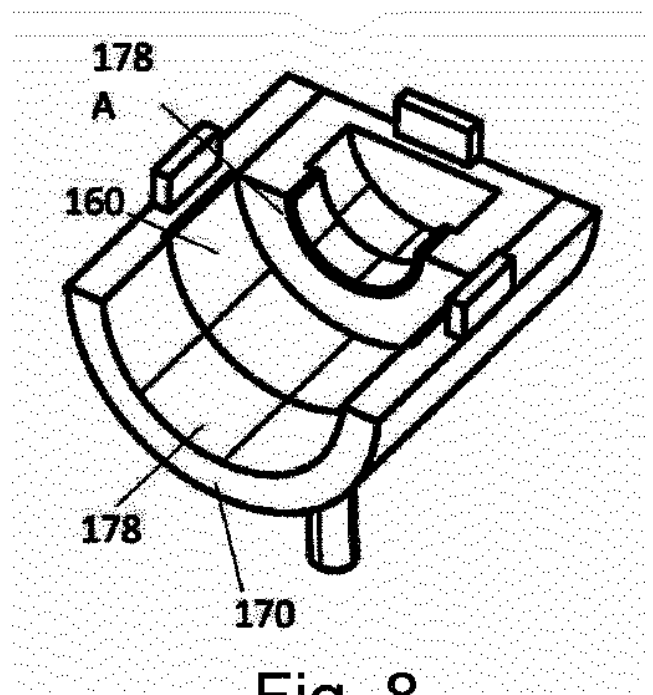


10

【 図 7 】



【 図 8 】



20

30

Fig. 8

40

50

【 図 9 】

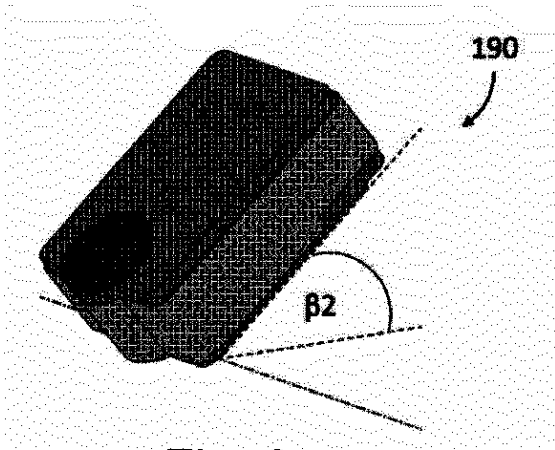


Fig. 9

【 図 10 】

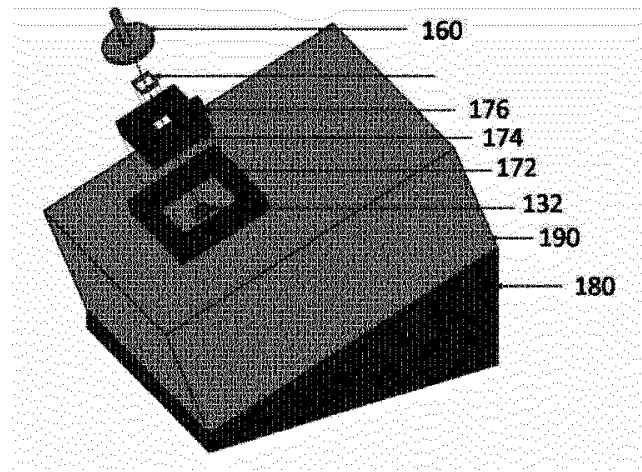


Fig. 10

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/052043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N21/3577 G01N21/359 G01N21/51 G01N21/65 G01N33/15 ADD. G01N21/13		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 859 703 A (ALDRIDGE PAUL K [US] ET AL) 12 January 1999 (1999-01-12)	25-27
Y	column 1, line 4 - line 9 column 3, line 33 - line 37 column 4, line 3 - line 13 column 6, line 6 - line 36 column 8, line 49 - line 51 column 9, line 6 - line 62 figures 1,3	8,16-19, 22,24,28
Y	----- US 2014/319356 A1 (SARTORIUS BERND [DE] ET AL) 30 October 2014 (2014-10-30) paragraph [0063] figures 2,3 -----	8-14,19, 20,22,28
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 11 September 2020		Date of mailing of the international search report 21/09/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Witte, Thomas

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2020/052043

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 5 187 368 A (GALANTE LEONARD J [US] ET AL) 16 February 1993 (1993-02-16) column 2, line 40 - line 44 column 3, line 44 - line 48 column 4, line 5 - line 9 column 4, line 38 - line 50 column 4, line 57 - line 60 column 5, line 3 - line 5 claims 1,9	1,2,7, 19,21 3-6, 8-20, 22-24
Y	JP 2006 266948 A (MAEDA HIROSHI) 5 October 2006 (2006-10-05) paragraphs [0036], [0040] figures 5,8	3-6,8, 15,19, 22,23
X	US 2015/022802 A1 (LONG FREDERICK HAROLD [US] ET AL) 22 January 2015 (2015-01-22) paragraphs [0008], [0014], [0021] - [0024], [0029] - [0031] figure 1	25
X	EP 1 635 698 B1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; UHLMANN VISIO TEC GMBH [DE]) 28 August 2013 (2013-08-28) paragraphs [0001], [0015], [0018], [0019], [0021], [0030], [0039], [0048] figure 1	1,25

10

20

30

40

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/052043

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5859703	A	12-01-1999	CA 2204302 A1	17-11-1997
			EP 0807811 A2	19-11-1997
			GB 2313188 A	19-11-1997
			JP 3088090 B2	18-09-2000
			JP H1078396 A	24-03-1998
			US 5859703 A	12-01-1999

US 2014319356	A1	30-10-2014	DE 102011112697 A1	28-02-2013
			EP 2751547 A1	09-07-2014
			JP 5866013 B2	17-02-2016
			JP 2014525572 A	29-09-2014
			US 2014319356 A1	30-10-2014
			WO 2013029746 A1	07-03-2013

US 5187368	A	16-02-1993	NONE	

JP 2006266948	A	05-10-2006	NONE	

US 2015022802	A1	22-01-2015	US 2015022802 A1	22-01-2015
			WO 2015013270 A1	29-01-2015

EP 1635698	B1	28-08-2013	AU 2004244713 A1	16-12-2004
			BR PI0410988 A	04-07-2006
			CA 2528373 A1	16-12-2004
			CN 1802120 A	12-07-2006
			CY 1114655 T1	14-12-2016
			DE 10326152 A1	05-01-2005
			DK 1635698 T3	09-12-2013
			EP 1635698 A1	22-03-2006
			ES 2435042 T3	18-12-2013
			HK 1089919 A1	03-07-2009
			IL 172371 A	28-04-2011
			JP 5007118 B2	22-08-2012
			JP 2006527358 A	30-11-2006
			KR 20060037266 A	03-05-2006
			MX PA05012660 A	23-08-2006
			NO 338611 B1	12-09-2016
			NZ 543961 A	28-11-2008
			PL 1635698 T3	31-03-2014
			PT 1635698 E	22-10-2013
			SI 1635698 T1	31-12-2013
UA 90847 C2	10-06-2010			
WO 2004107969 A1	16-12-2004			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 2G059 AA05 BB04 DD13 EE01 EE02 EE03 EE12 HH01 KK01 LL01
MM05