



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0038736
(43) 공개일자 2024년03월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - G01N 21/359 (2014.01) G01N 15/00 (2024.01)
 - G01N 15/02 (2024.01) G01N 15/06 (2024.01)
 - G01N 15/075 (2024.01) G01N 21/03 (2006.01)
 - G01N 21/65 (2006.01) G01N 21/94 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 - G01N 21/359 (2013.01)
 - G01N 15/0205 (2024.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7004649
- (22) 출원일자(국제) 2021년07월09일
 - 심사청구일자 2024년02월29일
- (85) 번역문제출일자 2024년02월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/069213
- (87) 국제공개번호 WO 2023/280427
 - 국제공개일자 2023년01월12일
- (71) 출원인
 - 아이나 애널리틱스 게엠베하
 - 독일 클라인마흐노 티로펜담 3 (우: 14532)
- (72) 발명자
 - 로드리게스 가르시아, 로라
 - 독일 14471 포츠담 게슈위스터-솔-슈트라세 75
 - 마인카, 데이비드
 - 독일 14471 포츠담 게슈위스터-솔-슈트라세 75
- (74) 대리인
 - 특허법인 남앤남

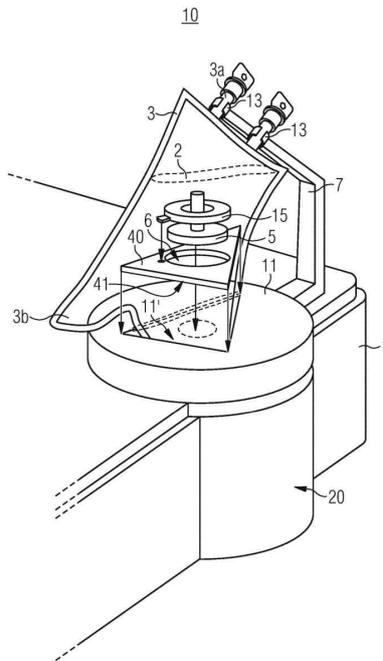
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 NIR 또는 RAMAN 분광광도계에 의해 폴리머 용기에 있는 멸균 액체의 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체

(57) 요약

폴리머 컨테이너(3) 내의 액체(2)의 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체(10)로서, 측정 챔버 연장체(10)는: - 어댑터 개구(11')를 갖는 어댑터 플레이트(11); - 컨테이너 홀더(7); 및 - 미러 및 도파관으로부터 선택되는 광학 요소(5)를 포함하고; 어댑터(11)는 NIR-(뒷면에 계속)

대표도 - 도9



분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 챔버(20)를 차광 방식으로 커버하도록 구성되고, 어댑터 개구(11')는 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 윈도우를 통해 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 챔버(20)로부터 방출된 측정 광 빔에 대한 액체(2)의 노출을 제공하기 위해 측정 윈도우를 에워싸도록 배열되며, 컨테이너 홀더(7)는 액체(2)를 포함하는 폴리머 컨테이너(3)에 인접한 광학 요소(5)의 근접 배치를 가능하게 하도록 구성되어, 광학 요소(5)로부터 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)의 검출기로의 측정 광 빔의 무손실 투과 또는 반투과를 제공하고; 그리고 컨테이너 홀더(7)는 재현 가능한 측정 조건을 가능하게 하기 위해 폴리머 컨테이너(3)의 관형 섹션(3a)을 홀딩하도록 구성된 클램프(13)를 포함한다.

(52) CPC특허분류

- G01N 15/075* (2024.01)
 - G01N 21/0303* (2013.01)
 - G01N 21/65* (2013.01)
 - G01N 21/94* (2013.01)
 - G01N 2015/0092* (2013.01)
 - G01N 2015/0687* (2013.01)
 - G01N 2021/651* (2013.01)
 - G01N 2201/0245* (2013.01)
 - G01N 2201/064* (2013.01)
-

명세서

청구범위

청구항 1

폴리머 컨테이너(3) 내의 액체(2)의, NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)를 이용한 분광광도 특성 분석(spectrophotometric characterization)을 위한 측정 챔버 연장체(10)로서,

상기 측정 챔버 연장체(10)는,

- 어댑터 개구(11')를 갖는 어댑터 플레이트(11);
- 컨테이너 홀더(7); 및
- 미러 및 도파관으로부터 선택되는 광학 요소(5)를 포함하고,

상기 어댑터(11)는 상기 NIR-분광광도계(1) 또는 상기 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 챔버(20)를 차광 방식으로 커버하도록 구성되고, 상기 어댑터 개구(11')는 상기 NIR-분광광도계(1) 또는 상기 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 윈도우를 통해 상기 NIR-분광광도계(1) 또는 상기 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 챔버(20)로부터 방출된 측정 광 범에 대한 상기 액체(2)의 노출을 제공하기 위해 상기 측정 윈도우를 에워싸도록 배열되고,

상기 컨테이너 홀더(7)는 상기 액체(2)를 포함하는 상기 폴리머 컨테이너(3)에 인접한 상기 광학 요소(5)의 근접 배치를 가능하게 하도록 구성되어, 상기 광학 요소(5)로부터 상기 NIR-분광광도계(1) 또는 상기 RAMAN-분광광도계(1)의 검출기로의 상기 측정 광 범의 무손실 투과 또는 반투과(transflection)를 제공하고, 그리고

상기 컨테이너 홀더(7)는 재현 가능한 측정 조건을 가능하게 하기 위해 상기 폴리머 컨테이너(3)의 관형 섹션(3a)을 홀딩하도록 구성된 클램프(13)를 포함하는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 2

제1 항에 있어서,

상기 컨테이너 홀더(7)는 채널(6)을 포함하는 광학 요소 지지 구조를 포함하고,

상기 채널(6)의 폭은 상기 NIR-분광광도계(1) 또는 상기 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 윈도우의 폭과 기워맞춤되도록 적응되는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 3

제2 항에 있어서,

상기 광학 요소(5)는, 금 층 또는 적어도 하나의 광섬유 또는 도파관을 포함하는 미러를 포함하는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 4

제3 항에 있어서,

상기 광학 요소(5)는 미러(5)를 포함하고, 상기 컨테이너 홀더(7)는 상기 미러(5)와 함께 상기 채널(6)에 의해 형성된 리셉터클(13)을 포함하는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 5

제4 항에 있어서,

상기 채널(6)의 표면(66)은 금 층으로 커버되는,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 6

제4 항 또는 제5 항에 있어서,
상기 컨테이너 홀더(7)는, 선택적으로 덮개(8)를 포함하는 차광 박스(9)에 의해 감싸지고,
상기 덮개(8)는 차광 방식으로 상기 차광 박스(9)를 폐쇄하도록 적응되는,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 7

제6 항에 있어서,
상기 광학 요소(5)는 상기 덮개(8)에 고정되는,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 8

제5 항에 있어서,
상기 채널(6)의 표면(66) 상의 금 층은 상기 미러(5)의 금 층과 병합되고, 상기 미러(5)는 상기 채널(6)과 통합 되는,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 9

제1 항 내지 제8 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 미러(5)는 확산 미러(5)인,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 10

제9 항에 있어서,
상기 금 층은 다수의 미러들(55)을 에워싸고, 각각의 미러(55)는 편평한 다각형 면을 포함하고,
상기 미러들(55)은 상기 미러(5)의 주름진 표면으로서 배열되는,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 11

제10 항에 있어서,
상기 미러(5)의 표면은 거친 또는 평활한 표면을 포함하는,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 12

제10 항 또는 제11 항에 있어서,
상기 미러(5)의 주름진 표면은 20 μm 내지 1000 μm 범위의 거칠기를 갖는,
NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 13

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 광학 요소(5)는 도파관인,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 14

제13 항에 있어서,

상기 분광광도계(1)의 측정 윈도우 상에서, 상기 분광광도계(1)의 광원으로부터의 측정 광을 상기 폴리머 컨테이너(3) 내의 액체(2)로 그리고 상기 광학 요소(5), 즉, 제2 도파관(5)으로 안내하는 제1 도파관이 포지셔닝되며, 상기 제2 도파관(5)은 상기 측정 광이 상기 폴리머 컨테이너(3) 내의 상기 액체(2)의 층을 통과한 후에 상기 측정 광을 상기 폴리머 컨테이너(3)로부터 상기 분광광도계(1)의 광 검출기로 안내하도록 구성되는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 15

제1 항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 폴리머 컨테이너는 일회용 주사기(3)인,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 16

제15 항에 있어서,

도광체(light guide)(6)는 채널(6)을 포함하고, 상기 채널(6)의 단부는 상기 채널(6)의 중심 축에 대해 직교 배향으로 상기 주사기(3)의 관형 섹션(3a)에 끼워맞춤 및 홀딩하기 위한 리셉터클(13)을 형성하는 설형부(tongue)(66)로 성형되고, 실질적으로 상기 채널(6)을 향해 배향된 상기 설형부(66)의 표면은 상기 미러(1)를 포함하는 주름진 표면(55)을 포함하고, 상기 주사기(3)의 원형 섹션(3a)은 샘플 빔의 광 경로 내의 상기 리셉터클 내에 배열 가능한,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 17

제15 항 또는 제16 항에 있어서,

상기 주사기(3)는 멸균 패키지(4)에 의해 둘러싸이는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 18

제1 항 내지 제5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 어댑터 개구(11')는 인퓨전 백(infusion bag)(3)의 코너(3b)를 수용하도록 적응되는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 19

제18 항에 있어서,

백 배향 부재(bag orienting member)(40)를 더 포함하고,

상기 백 배향 부재(40)가 상기 어댑터 개구(11') 내로 적어도 부분적으로 삽입되는 경우, 상기 백 배향 부재(40)의 외측 윤곽(41)은 상기 어댑터 개구(11')의 내측 윤곽과 함께 외측 윤곽 길이의 주요 부분에 걸쳐 끼워맞춤되도록 구성되는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 20

제19 항에 있어서,

영구 자석들의 대응하는 쌍들은 상기 백 배향 부재(40) 및 상기 어댑터 개구(11')의 끼워맞춤 예지들에 또는 상기 끼워맞춤 예지들 근처에 배열되는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 21

제18 항 내지 제20 항 중 어느 한 항에 있어서,

백(3) 내의 상기 액체(2) 층의 두께는 0.2 mm 내지 5.1 mm로 조정 가능하고, 바람직하게는 0.5 mm 내지 2.1 mm로 조정 가능한,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 22

제18 항 내지 제21 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 미러(5)는 미러 고정 부재(15)에 의해 고정 가능한,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 23

제22 항에 있어서,

상기 미러 고정 부재(15) 및 상기 백 배향 부재(40)는 상기 채널(6) 내의 상기 미러의 안정화를 위한 영구 자석들의 쌍의 적어도 하나의 자석을 포함하고, 상기 채널(6)은 상기 미러(5)를 예위싸도록 치수가 정해지는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용한 분광광도계 특성 분석을 위한 측정 챔버 연장체.

청구항 24

제1 항 내지 제23 항 중 어느 한 항에 따른 측정 챔버 연장체(10)를 사용함으로써, 인퓨전 백(3), 주사기(3), 또는 멸균 패키지(4)에 둘러싸인 주사기(3)로부터 선택된 폴리머 컨테이너(3) 내의 액체(2)를, NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)를 이용하여 분석하기 위한 방법으로서,

상기 방법은,

- 리셉터클(13)에 의해 상기 폴리머 컨테이너(3)의 원형 부분(3a)을 홀딩하는 단계;
- 상기 측정 챔버 연장체(10)의 광학 요소(5)를 상기 폴리머 컨테이너(3)의 표면에 인접하게 배열하는 단계;
- 측정 광 빔을 상기 광학 요소(5)를 향해 지향시키고, NIR-분광광도계(1) 및 RAMAN-분광광도계(1)로부터 선택된 분광광도계(1)를 이용하여, 투과된 또는 반투과된 광을 분석하는 단계;
- 상기 투과된 또는 반투과된 광에 의해 생성된 신호를, 유사한 또는 동일한 샘플들의 NIR-스펙트럼들 또는 RAMAN-스펙트럼들을 포함하는 데이터베이스에 저장된 데이터 세트와 비교하는 단계;
- 상기 액체(2)에 용해된 용질 또는 상기 액체(2)에 분산된 입자들/액체의 아이덴티티(identity)를 결정하고 그리고/또는 상기 액체(2) 내의 불순물 또는 오염물을 검출하는 단계; 또는
- 상기 액체(2)에 용해된 용질 또는 상기 액체(2)에 분산된 입자들/불량의 양을 결정하고 그리고/또는 상기 액체(2) 내의 불순물 또는 오염물을 검출하는 단계; 및/또는
- 상기 액체(2)에 용해된 용질 또는 상기 액체(2)에 분산된 입자들/상기 액체의 불균(2)의 물리적 특성(예를 들어, 입자 크기, 응집)을 결정하고 그리고/또는 상기 액체(2) 내의 불순물 또는 오염물을 검출하는 단계를 포함하는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용하여 분석하기 위한 방법.

청구항 25

제24 항에 있어서,

상기 측정 광 빔은 4,000 cm^{-1} 내지 12,500 cm^{-1} 의 파수 범위 내의 광을 포함하는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용하여 분석하기 위한 방법.

청구항 26

제24 항 또는 제25 항에 있어서,

연속적인 측정들에서, 상이한 파장들의 샘플 빔들은 상기 광학 요소(5)를 향해 지향되고, 그리고/또는 측정 광 빔들은 상이한 각도들 하에서 상기 광학 요소(5)를 향해 지향되는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용하여 분석하기 위한 방법.

청구항 27

제26 항 내지 제28 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 데이터베이스는 상기 주사기(3)의 멸균 패키지(4) 및/또는 상기 폴리머 컨테이너 내의 재료의 통상적인 제품 범위들을 포함하는 상이한 샘플 타입들에 속하는 데이터세트들을 포함하는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용하여 분석하기 위한 방법.

청구항 28

제27 항에 있어서,

상기 NIR-분광광도계(1)의 또는 상기 RAMAN-분광광도계(1)의 또는 이들의 제어 유닛의 소프트웨어는, 측정된 NIR- 또는 RAMAN-스펙트럼으로부터, 상기 주사기(3)의 멸균 패키지(4) 또는 상기 폴리머 컨테이너(3)를 포함하는 재료에 속하는 대응하는 스펙트럼을 추출하도록 적응되는,

NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용하여 분석하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 활성 제약 성분(API), 부형제(excipient) 및 이들의 가능한 불순물 및/또는 오염물의 식별 및/또는 정량화(quantification)뿐만 아니라, 멸균 패키지 내의, 특히 인퓨전 백(infusion bag) 내의 또는 멸균 패키지 내의 주사기(syringe) 내의 액체 상태의 이러한 약용 제품의 물리적 특성들(응집(agglomeration), 입자 크기 등)의 정량화/검출/검증에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 제약 제품들의 부정확한 생산 또는 부정확한 보관은 의도된 효과의 손실을 초래할 수 있거나, 또는 심지어 제약 제품들이 적용되는 생물에 해를 끼칠 수 있다.

[0003] 따라서, 제약 제품들의 적용 직전의 제약 제품들의 품질 및/또는 아이덴티티(identity) 제어가 가장 중요하다. 이러한 품질 및/또는 아이덴티티 제어는, 예를 들어 폴리머 컨테이너, 예를 들어 멸균 패키지 내부에 홀딩되는 일회용 주사기 또는 인퓨전 백 내에 종종 멸균 용액으로서 존재하는 제약 제품의 분광 측정들을 평가함으로써 수행될 수 있다.

[0004] 통상적으로, 제약 제품의 배치(batch)의 샘플을 채취하고 분석하여, 샘플/배치의 폐기를 초래한다. 개별적으로 생산된 인퓨전 백들, 펌프들 또는 주사기들에 관한 배치 넘버(batch number)가 종종 $n = 1$ 이기 때문에, 배치 출시(release) 전에 배합의 품질을 평가하는 것은 가능하지 않다. 더욱이, 그러한 접근법들은 종종, 분석 결과들, 예를 들어 스펙트럼들 또는 크로마토그램들을 평가하기 위해 분석 실험실뿐만 아니라 훈련되고 고도로 전문화된 인력을 필요로 한다.

발명의 내용

- [0005] [0005] 원래의 용액 및 원래의 용액의 컨테이너의 무균성 및 그에 따른 무균성(sterility)을 손상시키지 않기 위해, 청구항 제1 항에 따른 측정 챔버 연장체 및 청구항 제21 항에 따른 방법이 제안된다.
- [0006] [0006] 특히, 용해된 상태의 또는 현탁액 또는 에멀션으로서 제약 활성 물질을 포함하는 폴리머 컨테이너를 통해 지향되는 NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계의 측정 광 빔(샘플 빔)의 투과 또는 반투과(transflection)를 측정함으로써, 인퓨전 백 내에 있든 또는 멸균 패키지 내의 주사기 내에 있든, 그리고 선택적으로는 역방향으로 반투과를 측정함으로써, 수집된 정보는 액체 내의 화학 성분들을 식별하거나 심지어 정량화하는 데 사용될 수 있다.
- [0007] [0007] 따라서, 사용된 측정 원리들은 반투과(패키지를 통한 그리고 역방향으로의 광 경로) 또는 투과(샘플 빔이 패키지(액체)를 통해 한 번만 통과함)에 기초할 수 있다.
- [0008] [0008] 컨테이너들(1차 및/또는 2차)의 개별적인 형상 및 크기, 및 이들 컨테이너들과 제품 자체 사이의 관계(재료, 투명도, 프린팅 그리고 물론 개별적인 공간 거동에 관한, 특히 유연한 컨테이너 벽을 갖는 펌프들 또는 인퓨전 백들에 관한 제품의 특성들을 포함함)에 기초하여, 측정들을 위한 최상의 영역이 정의된다. 이 영역에 대한 최적의 파라미터들은 다음과 같다:
- [0009] 1. 광은 개별적인 홀더들(예를 들어, 확산 미러 또는 도파관을 포함하는 홀더들)을 이용하여 광 세기의 손실을 최소화하는 컨테이너들을 통과할 수 있고;
- [0010] 2. 상이한 컨테이너들과 제품 사이의 거리가 최소화되고, 그에 따라 광에 대한 가능한 가장 짧은 길이(예를 들어, 2차 패키징 플라스틱 백/트레이)가 사용되고;
- [0011] 3. 컨테이너들 자체(예를 들어, 상이한 재료들, 층들, 투명도, 층 두께)에 의한 스펙트럼에 대한 최소의 영향이 보장되고;
- [0012] 4. 광 빔은 액체 상에, 즉, 패키지(컨테이너) 내의 주사기의 원통 내로 포커싱되고;
- [0013] 5. 액체 제품은 통상적으로, 주사기 원통의 직경에 대응하는 재현 가능한 층 두께로 제공되며, 이는 견고하고 반복 가능한 측정들을 허용한다.
- [0014] 6. 액체 제품은 통상적으로, 외측 윤곽 및 백 배향 부재에 의해 형성된 액체 층 및 측정 윈도우(투과-모드가 사용되는 경우), 또는 미러 고정 부재 및 미러 및 측정 윈도우(반사 모드가 사용되는 경우) 사이의 거리에 대응하는 재현 가능한 층 두께로 제공된다.
- [0015] [0009] NIR 또는 RAMAN 기구, 샘플의 (선택적) 멸균 패키지뿐만 아니라 광학 요소는, 예컨대 위에서 언급된 조건들 중 하나 이상을 보장하도록 포지셔닝된다.
- [0016] [0010] 예를 들어, 측정될 주사기 또는 인퓨전 백의 포지셔닝을 위해, 상이한 타입들의 홀더들 또는 홀더들의 조합들이 사용될 수 있다. 예를 들어, 각각의 부분의 아이덴티티 인식 및 소프트웨어 솔루션을 통한 부분들의 정확한 포지셔닝의 자동 보장을 위한 전자 디바이스들을 포함하는 플라스틱 및/또는 금속성 홀더들이다. 이러한 홀더들은 특정 타입의 주사기 및 그에 따른 대응하는 패키지 홀더의 요구되는 최적의 포지션에 따라 개별적으로 제조된다. 인퓨전 백들이 통상적으로 표준화되기 때문에, 각각의 생산자의 각각의 제품 라인에 대한 인퓨전 백들을 위한 홀더는 통상적으로 설계하기에 더 쉽고, 따라서, 오히려 보편적이다.
- [0017] [0011] 상이한 제조자들의 제품 라인들에 관하여, 우리는, 주어진 제조자가 통상적으로 상이한 제약 화합물들(API)에 대해서도 동일한 또는 거의 동일한 조성의 폴리머 재료들을 사용한다는 것을 관찰하였다. 따라서, 폴리머 패키지(인퓨전 백의 벽, 주사기 원통, 카트리지 원통)에 의해 생성된 신호들이 항상 동일하기 때문에, 심지어 폴리머 패키지의 스펙트럼 데이터에 대한 지식 없이도, 상이한 제품들(품질이 모니터링될 필요가 있는 관심 API를 각각 포함하는 액체, 현탁액 또는 반-고체를 함유하는 인퓨전 백들)의 측정 데이터(예를 들어, 스펙트럼들 또는 이들의 파생물들)를 간단히 비교함으로써, 제품의 아이덴티티 또는 그의 가능한 오염이 신뢰할 수 있게 결정될 수 있다. 따라서, 놀랍게도, 사전 충전된 폴리머 패키지들 내의 불순물에 의한 제약 용액의 오염 또는 불법적 대체(illicit substitution)뿐만 아니라 잘못된 미스파일링(misfiling)을 관찰하기 위한 간단하고 신뢰할 수 있는 방법이 제공된다. 제안된 방법은 유리하게, 측정된 사전 충전된 주사기들, 펌프들, 카트리지들 등의 무균성을 손상시키지 않는다.

[0018] [0012] 따라서, 본 발명은, NIR-스펙트럼 및 RAMAN-스펙트럼 특성들을 사용한, 패키지 재료(플라스틱 백 또는 주사기 및 주사기 패키징), 용매 및 제약 활성 성분뿐만 아니라 원하지 않는 용질들(불순물들 및/또는 오염물들)의 식별, 정량화 및 구별을 설명한다.

[0019] [0013] 유리하게는, 잘못된 미스파일링뿐만 아니라 불순물에 의한 제약 용액의 오염 또는 불법적 대체가 식별될 수 있다. 심지어 백 또는 주사기 내의 주어진 물질의 정확한 농도가 검출될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] [0014] 도 1은 상업적으로 이용 가능한 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)에 연결된 제안된 측정 챔버 연장체(10)의 실시예를 도시한다.

[0015] 도 2는 제안된 측정 챔버 연장체(10)와 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)와의 관계에서, 그 제안된 측정 챔버 연장체(10)의 분해도를 개략적으로 도시한다.

[0016] 도 3은 적합한 분광광도계에 끼워맞춤된(fit) 측정 챔버 연장체(10)의 수직 단면(도 4의 B-B')을 도시한다.

[0017] 도 4는 멸균 패키지(4) 내의 주사기(3')의 레벨에서의 수평 단면(도 3의 A-A')을 도시한다.

[0018] 도 5는 제안된 측정 챔버 연장체의 최하부, 즉, 외측 끼워맞춤 표면(8)의 도면이다. 이는 분광광도계로부터 보이는 측정 챔버 연장체를 도시한다.

[0019] 도 6은, 차광 박스(light-tight box)(9)의 외측 끼워맞춤 표면(8)의 개구 내로 삽입될 도광 채널을 포함하는 컨테이너 홀더(7)의 상이한 도면들을 도시한다.

[0020] 도 7은 컨테이너 홀더(7)의 상이한 도면들을 도시한다.

[0021] 도 8은 컨테이너 홀더(7)의 단면들(해시 영역(hashed area)들)을 도시한다. 여기서, 수평선은 단면을 표시한다.

[0022] 도 9는 인퓨전 백들에서의 측정들을 위해 구성된 측정 챔버 연장체의 실시예를 도시한다.

[0023] 도 10은 두 경우들 모두에서 동일한 폴리올레핀들을 포함하는, 동일한 제조자(Fresenius Kabi, Freeflex+)의 인퓨전 백들에서 직접 측정된 수성 API 용액들의 NIR 스펙트럼들을 도시한다.

[0024] 도 11은 주입 준비가 되어 있는 일회용 플라스틱 주사기에 2.3 mg의 단일 클론 항체 라니비주맙(monoclonal antibody Ranibizumab)을 포함하는 Lucentis®의 원래의 NIR-스펙트럼을 도시한다.

[0025] 당업자에게 본 발명의 최선의 형태를 포함하여 본 발명의 완전하고 가능하게 하는 개시내용이 첨부 도면들에 대한 참조를 포함하는 설명의 나머지에서 더 구체적으로 제시된다.

[0026] 다음의 상세한 설명에서, 본 명세서의 일부를 형성하고 본 발명의 특정 실시예들 및 특징들이 예시로서 도시되는 첨부 도면들이 참조된다. 본 발명의 보호 범위를 벗어나지 않으면서, 다른 실시예들이 활용될 수 있고, 구조적 또는 논리적 변경들이 이루어질 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 다음의 상세한 설명은 제한적인 의미로 해석되지 않아야 하며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항들에 의해 정의된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] [0027] 청구항들 및/또는 명세서에서 용어 "포함하는(comprising)"과 함께 사용될 때 단어 "하나의"의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, 이는 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와 일치한다.

[0022] [0028] 청구항들에서 용어 "또는"의 사용은, 대안들만을 지칭하는 것으로 명시적으로 표시되지 않거나 대안들이 상호 배타적이지 않는 한, "및/또는"을 의미하는 데 사용되지만, 본 개시내용은 대안들 및 "및/ 또는"만을 지칭하는 정의를 지원한다.

[0023] [0029] 본 명세서(위 및 아래) 및 청구항들에서 사용되는 바와 같이, 단어들 "포함하는(comprising)"(및 포함한다("comprise" 및 "comprises")와 같은 "포함하는"의 임의의 형태), "갖는"(및 갖는다("have" 및 "has")와 같은 "갖는"의 임의의 형태), "포함하는(including)"(및 포함한다("includes" 및 "include")와 같은 "포함하는"의 임의의 형태) 또는 "함유하는(containing)"(및 함유한다("contains" 및 "contain")와 같은 "함유

하는"의 임의의 형태의)은 포괄적이거나 또는 확장 가능하며, 언급되지 않은 부가적인 요소들 또는 방법 단계들을 배제하지 않는다.

- [0024] [0030] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "반-고체"는 (일반적인 생리적(수성) 용액들과 비교하여 더 높은 점도의, 따라서 대부분 고체/액체 또는 액체/액체의 2상-시스템의) 겔, 하이드로겔, 페이스트 또는 로션을 포함한다. 이 용어는 제약 기술 및/또는 식품 기술 분야의 당업자에 의한 그 일반적인 이해에 대응하여 사용된다.
- [0025] [0031] 추가로, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "용액"은 수용액들로 제한되는 것이 아니라, 다른 용매들, 예를 들어 오일들에 관한 것이라는 것이 또한 주의된다. 따라서, 제안된 측정 챔버 연장체를 사용하여 측정될 수 있는 액체 조성물들은 용액들 및 분산액들을 포함할 수 있는데, 예를 들어 다성분/다상 시스템으로 이루어질 수 있다.
- [0026] [0032] 일 실시예에 따르면, NIR-분광광도계를 위한 또는 RAMAN-분광광도계를 위한 측정 챔버 연장체가 제안된다. 이는, 폴리머 컨테이너, 예를 들어 멸균 패키지에 봉입(enwrap)된 일회용 주사기 또는 인퓨전 백 내의 멸균 액체의 대응하는 분광광도계 특성 분석을 위해 적용된다. 측정 챔버 연장체는:
 - [0027] - 어댑터 개구를 갖는 어댑터;
 - [0028] - 컨테이너 홀더; 및
 - [0029] - 미러 및 도파관으로부터 선택된 광학 요소를 포함하고;
- [0030] 어댑터는 NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계의 측정 챔버를 차광 방식으로 커버하도록 구성되고, 어댑터 개구는 측정 윈도우를 통해 분광광도계의 측정 챔버로부터 방출된 측정 광 빔에 대한 액체의 노출을 제공하기 위해 선택된 분광광도계의 측정 윈도우를 에워싸도록 배열되고,
- [0031] 컨테이너 홀더는 액체를 포함하는 폴리머 컨테이너에 인접하게 광학 요소가 배치될 수 있게 하도록 구성되어, 광학 요소로부터, 선택적으로는 측정 윈도우를 통해 다시, 선택된 분광광도계의 검출기로의 측정 광 빔의 무손실 투과 또는 반투과를 제공하고; 그리고
- [0032] 컨테이너 홀더는 체현 가능한 측정 조건을 가능하게 하기 위해 폴리머 컨테이너의 관형 섹션을 홀딩하도록 구성된 클램프를 포함한다.
- [0033] [0033] 유리하게는, 동일한 샘플 타입(패키징, 부형제, API)의 알려진 그리고 대안적으로는 분석된 NIR-스펙트럼들과 수집된 새로운 NIR-스펙트럼의 비교는 컨테이너 내부의 액체에 용해되거나 현탁된 샘플의 물리적 특성들 및/또는 화학적 물질들의 정성적 및 적어도 반-정량적 검출을 가능하게 한다. 따라서, 액체의 잘못된 조성들 또는 표준 이하의 품질, 또는 원치 않는 물질들에 의한 액체의 오염이 식별될 수 있다.
- [0034] [0034] 일 실시예에 따르면, 컨테이너 홀더는 광학 요소를 위한 지지 구조를 포함하고, 지지 구조는 채널을 포함하고, 채널의 폭은 대응하는 분광광도계(NIR- 또는 RAMAN-분광광도계)의 측정 윈도우의 폭과 끼워맞춤되도록 적용된다.
- [0035] [0035] 이는 유리하게, (특히, 반투과에 관한) 세기의 손실 없이, 예를 들어 반투과된 광의 NIR-스펙트럼을 기록하기 위해 패키지, 주사기, 및 패키지를 가로지르는 샘플 빔의 통과를 가능하게 한다.
- [0036] [0036] 일 실시예에 따르면, 광학 요소는 금 층 또는 적어도 광섬유 또는 도파관을 포함하는 미러를 포함한다.
- [0037] [0037] 유리하게는, 금은 700 nm 초과와 파장들에서 입사 방사선의 95 % 초과를 반사한다. 따라서, 채널 및 미러는 금 층 또는 다른 반사성 코팅으로 코팅될 수 있다. 따라서, 측정된 광은 반투과된 광이다. 상기 금 층은 갈바닉(galvanic) 및 무전해(electroless) 둘 모두의, 진공 증착 또는 도금뿐만 아니라 다른 적합한 적층 제조 기법들에 의해 증착될 수 있다. 광학 도파관들 또는 광섬유들은 유리하게는, 적어도, 폴리머 패키지로 부터 광검출기로 또는 대응하는 분광광도계(NIR- 또는 RAMAN-분광광도계)의 측정 챔버 내로 결합하기 위해 여기서 관련된 짧은 거리들(통상적으로 십 cm 또는 수십 cm)에 걸쳐 무손실 안내를 제공하도록 선택될 수 있다.
- [0038] [0038] 일 실시예에 따르면, 컨테이너 홀더는 미러와 함께 채널에 의해 형성된 리셉터클을 포함한다.
- [0039] [0039] 유리하게는, 이러한 홀더는 체현 가능하게 컨테이너를 홀딩하도록 적용된다.
- [0040] [0040] 일 실시예에 따르면, 채널의 표면은 또한 금 층으로 커버된다.
- [0041] [0041] 유리하게는, 신호/잡음비가 개선될 수 있다. 미러는, 예를 들어 금, 스펙트랄론(PTFE), 또는 알루미늄

으로 제조될 수 있으며, 이는 (NIR- 및 RAMAN-분광광도법 둘 모두에 대해) 관련 파장 범위들의 광에 대해 고 반사성 표면들을 제공할 수 있다.

- [0042] [0042] 일 실시예에 따르면, 컨테이너 홀더는, 차광 방식으로 차광 박스를 폐쇄하도록 적용된 덮개를 포함하는 차광 박스에 의해 감싸진다.
- [0043] [0043] 다시, 신호/잡음비가 개선되고, 그에 따라, 측정의 정확도가 향상된다. 훨씬 더 콤팩트한 설계가 달성된다. 도광체(light guide)는 중공 채널 또는 도파관 또는 도파관들의 번들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 도광체는 측방향 오목부를 포함할 수 있고, 미러는 샘플 빔의 진입에 대해(즉, 개구에 대해, 여기서 도광체가 박스에 끼워맞춤됨) 도광체의 멀리 있는 측에 배치될 수 있다. 개구는 심지어 박스의 덮개에 배열될 수 있다.
- [0044] [0044] 일 실시예에 따르면, 광학 요소는 덮개에 고정된다. 일 실시예에 따르면, 광학 요소는 폴리머 컨테이너의 원형 부분을 채널 개구에 가깝게 홀딩하기 위해 이러한 덮개 상에 배열될 수 있다.
- [0045] [0045] 예를 들어, 광학 요소는 탄성 요소, 예를 들어 스프링 또는 해면질(spongeous) 재료에 의해 덮개에 연결될 수 있다. 유리하게는, 덮개를 폐쇄함으로써, 광학 요소가 폴리머 컨테이너, 예를 들어 패키지 내의 주사기에 대해 가압된다. 이는 측정 챔버 연장체의 설계를 단순화하고 측정 프로세스를 최적화하는 데 사용될 수 있다.
- [0046] [0046] 일 실시예에 따르면, 채널의 표면 상의 금 층은 미러의 금 층과 병합되고, 미러는 채널과 통합된다.
- [0047] [0047] 따라서, 미러는 도광체와 함께 리셉터클, 즉, 패키지 홀더를 형성할 수 있다. 유리하게는, 도광체에 대한 광학 요소, 예를 들어 미러의 배향은 모든 측정들 동안 일정하게 유지되며, 이는 표준화되고 재현 가능한 측정 조건들을 확립하는 것을 가능하게 한다.
- [0048] [0048] 일 실시예에 따르면, 광학 요소는 미러, 특히 확산 미러이다.
- [0049] [0049] 유리하게는, 이는 도광체를 이용하여 수집하는 것 및 NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용하여 대표적인 신호를 분석하는 것을 가능하게 하며, 그 대표적인 신호는 주사기 내에서 액체를 통해 반투과되는 광을 포함한다.
- [0050] [0050] 일 실시예에 따르면, 확산 미러의 금 층은 다수의 미러들을 포함하고, 각각의 미러는 편평한 다각형 면을 포함하고, 다수의 미러들은 미러의 주름진 표면으로서 배열된다.
- [0051] [0051] 유리하게는, 금은 700 nm 초과와 파장들에서 입사 방사선의 95 % 초과를 반사한다. 주름진 구조는 컨테이너 내에서 심지어 편향된 미광(stray light)의 완전한 수집을 가능하게 한다. 유리하게는, 심지어 미세하게 분산된(현탁된) 입자들이 측정될 수 있다.
- [0052] [0052] 일 실시예에 따르면, 거친 또는 평활한 미러 표면의 다수의 미러들은 최적화된 미러 또는 단지 단일의 평활한 또는 거친 미러를 포함하도록 배열될 수 있다. 이들의 표면은 금 층에 의해 적어도 부분적으로 커버된다.
- [0053] [0053] 유리하게는, 표시된 형상들, 즉, 거친 표면의 3-차원 구조는 입사 광, 즉, 샘플 빔이 패키지, 주사기 벽들 및 액체를 통과한 후의 샘플 빔의 거의 완전한 확산 반사를 가능하게 한다.
- [0054] [0054] 일 실시예에 따르면, 거친 미러 표면은 20 μm 내지 1000 μm 의 범위의 거칠기를 포함한다.
- [0055] [0055] 유리하게는, 20 μm 내지 1000 μm 범위의 거칠기는 신호 손실 없이 완전한 확산 반사를 가능하게 하고, 따라서 높은 신호/잡음비들을 가능하게 한다.
- [0056] [0056] 일 실시예에 따르면, 광학 요소는 미러가 아니라 도파관이다.
- [0057] [0057] 유리하게는, 도파관들은 통상적으로, 폴리머 컨테이너 내의 액체 층으로의 그리고 그로부터의 광의 무손실 안내를 가능하게 한다.
- [0058] [0058] 일 실시예에 따르면, 분광광도계의 측정 윈도우 상에서, 제1 도파관은 분광광도계의 광원으로부터의 측정 광을 폴리머 컨테이너 및 광학 요소, 즉, 제2 도파관 내의 액체로 안내하도록 포지셔닝된다. 제2 도파관은 측정 광이 폴리머 컨테이너 내의 액체의 층을 통과한 후, 측정 광을 폴리머 컨테이너로부터 분광광도계의 광검출기로 안내하도록 구성되며, 층은 정의된 두께를 갖는다.
- [0059] [0059] 유리하게는, 측정 챔버 연장체의 설계가 크게 단순화될 수 있다: 활성 제약 성분을 갖는 액체(제약 활

성 물질의 용액이든 또는 제약 활성 물질의 현탁액/에멀션이든)를 함유하는 폴리머 컨테이너는 단지, 차광 방식으로 절연될 필요가 있는데, 예를 들어 차광 박스에 넣어질 필요가 있고, 제1 도파관 및 제2 도파관(즉, 광학 요소)의 2 개의 단부 표면들은, 2 개의 단부들 사이에 형성된 갭 내에 액체 층(정의된 두께를 가짐)을 수용하기 위해 서로에 대해 조정될 필요가 있으며, 이는 폴리머 컨테이너 및 액체 자체를 둘러싸는 폴리머 컨테이너의 2 개의 폴리머 벽들을 포함한다.

- [0060] [0060] 일 실시예에 따르면, 폴리머 컨테이너는 일회용 주사기이다.
- [0061] [0061] 현재, 많은 약물들이 사전 충전된 일회용 주사기들로 판매되고 있으며, 이들의 품질이 제어될 수 있다. 통상적으로, 일회용 주사기들은 (1차 및 2차 패키징이 완전히 정의되고 제약 제조자에 의해 적격의 공급자들만이 사용될 수 있다는 사실로 인해) 소정의 양호하게 특성화된 폴리머 재료들로 제조되며, 그에 따라, 측정 데이터의 분석이 단순화될 수 있다.
- [0062] [0062] 일 실시예에 따르면, 도광체는 채널, 예를 들어 튜브 플랜지를 포함하고, 채널(튜브 플랜지)의 단부는 튜브 플랜지의 중심 축에 대해 직교하는 방향으로 주사기의 원통을 끼워맞춤 및 홀딩하기 위한 리셉터클, 즉, 맞닿음부(abutment)를 형성하는 설형부(tongue) 형상으로 성형되며, 튜브 플랜지를 향해 배향되는 설형부의 표면은 미러를 포함하는 주름진 표면을 포함하고, 주사기의 원통은 샘플 빔의 광 경로 내의 리셉터클에 배열 가능하다.
- [0063] [0063] 유리하게는, 플랜지 파이프(튜브 플랜지)는 반사 층, 예를 들어 금 층으로 또한 코팅되는 도광 채널을 둘러싼다. 도광 채널은 주름진 미러 표면에서 끝나며, 따라서, 확산 미러까지 주사기 및 그 안에 포함된 액체를 향한 샘플 빔의 통과를 가능하게 하도록, 그리고 그 후에, 확산 반사된(반투과된) 광을 확산 미러로부터 NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계의 검출 유닛으로 또는 제2 도광 채널을 통해 투과 검출기로 안내하도록 적응된다.
- [0064] [0064] 일 실시예에 따르면, 일회용 주사기는 멸균 패키지에 의해 둘러싸이는데, 즉, 멸균 패키지 내에 봉입된다.
- [0065] [0065] 이러한 멸균 패키지들은 통상적으로 폴리머 포일들로 이루어진다. 이들의 재료들은 알려져 있고 제조자에 의해 특정된다. 따라서, 적합하게 적응된 데이터베이스를 사용하여 대응하는 측정들이 검증될 수 있다.
- [0066] [0066] 일 실시예에 따르면, 어댑터 개구는 인퓨전 백의 코너를 수용하도록 적응된다.
- [0067] [0067] 도 9의 요소(40)로부터 명백한 바와 같이, 어댑터는, 미러 표면에 의해 또한 커버될 수 있거나 도광 채널에서 투과 검출기로 이어질 수 있는 홀(채널)을 포함한다. 어댑터 형태는 삼각형일 수 있지만, (다른 형태들을 또한 포함하는) 관심있는 인퓨전 백 또는 펌프의 형상에 대해 항상 개별적으로 적응된다. 표시된 바와 같이, 미러 표면의 재료들은, 예를 들어 알루미늄, 스펙트랄론(소결된 PTFE), 또는 금을 포함할 수 있다. 유리하게는, 인퓨전 백의 코너는 단지 얇은 액체 층이 남을 때까지 압축(압착)될 수 있다. 게다가, 백의 폴리머 재료 단독의 스펙트럼을 획득하기 위해, 액체가 이 코너로부터 완전히 압착될 수 있다. 따라서, 순수한 물질(플러스 용매, 부형제 등)에 속하는 신호들의 식별 또는 정량화가 용이해진다.
- [0068] [0068] 일 실시예에 따르면, 이전에 언급된 측정 챔버 연장체는 인퓨전 백 내의 액체의 측정들을 위해 구성되는 개구를 갖는 어댑터를 포함하고, 측정 챔버 연장체는 백 배향 부재를 더 포함하고, 백 배향 부재의 외측 윤곽은, 백 배향 부재가 어댑터 개구에 적어도 부분적으로 삽입되는 경우, 어댑터 개구의 내측 윤곽과 함께 외측 윤곽 길이의 주요 부분에 걸쳐 끼워맞춤되도록 구성된다. 백 배향 부재는 재현 가능한 최적의 경로를 보장하기 위해 클램프들을 포함할 수 있다. 광을 안내하기 위한 액체 컨테이너 위 및 아래의 2 개의 별개의 부분들, 또는 이러한 부분들 둘 모두를 포함하는 하나의 클램프가 가능하다.
- [0069] [0069] 유리하게는, 코너의 최외측 림이 백 배향 부재 및 어댑터의 개구에 의해 형성된 공간 내로 끼워맞춤되기 때문에, 코너의 최외측 림은 주변 광으로부터 보호될 수 있다. 외측 윤곽의 더 짧은 부분은 베이스 플레이트의 개구의 내측 윤곽과 끼워맞춤되지만, 백의 나머지가 측정 경로로부터 멀리 홀딩될 수 있게 한다.
- [0070] [0070] 일 실시예에 따르면, 영구 자석들의 대응하는 쌍들은 백 배향 부재 및 어댑터 개구의 끼워맞춤 예지들에 또는 그 근처에 배열된다.
- [0071] [0071] 유리하게는, 예를 들어 작은 니오븀 자석들은, 어댑터 개구와 백 배향 부재의 셀프-끼워맞춤(self-fitting)을 가능하게 하기 위해 인접한 섹션들에 삽입될 수 있다. 이러한 자석들은, 예컨대 심지어 차광 끼워

맞춤(light-tight fitting)을 가능하게 하기 위해, 외측 표면과 같은 높이로 삽입될 수 있다.

- [0072] [0072] 일 실시예에 따르면, 폴리머 컨테이너, 예를 들어 백 또는 주사기 내의 액체 또는 (나노-) 입자 현탁액의 층의 두께는 0.2 mm 내지 5.1 mm로 조정 가능하며, 바람직하게는 층 두께는 0.5 mm 내지 2.1 mm로 조정 가능하다.
- [0073] [0073] 유리하게는, 반투과 또는 투과 측정들을 위한 최적의 그리고 재현 가능한 층 두께가 달성될 수 있다.
- [0074] [0074] 일 실시예에 따르면, 광학 요소의 포지션은 고정(또는 홀딩) 부재에 의해 안정화될 수 있다. 수평 평면의 안정화뿐만 아니라 수직 안정화 및 그에 따른 정의된 층 두께에 도달될 수 있다.
- [0075] [0075] 따라서, 유리하게는, 측정 조건들이 표준화될 수 있다.
- [0076] [0076] 일 실시예에 따르면, 홀딩 또는 고정 부재 및 백 배향 부재는 각각, 채널에서의 또는 채널 내의 광학 요소의 안정화를 위한 영구 자석들의 쌍의 적어도 하나의 자석을 포함하며, 채널은 광학 요소, 예를 들어 원형 미러의 외측 치수들 및 형상을 에워싸도록, 즉, 단단히(tightly) 끼워맞춤되도록 치수가 정해진다.
- [0077] [0077] 유리하게는, 측정들의 재현성이 추가로 개선될 수 있다.
- [0078] [0078] 일 실시예에 따르면, 폴리머 컨테이너 내의 액체 또는 반-고체를 NIR-분광법에 의해 분석하기 위한 방법이 제안된다. 폴리머 컨테이너는 인퓨전 백 및 주사기로부터 선택된다. 주사기 또는 인퓨전 백 또는 펌프는 선택적으로 멸균 패키지에 둘러싸일 수 있다. 따라서, 액체에 용해되거나 또는 현탁(분산)되는, 부형체로서 사용되는 물질 또는 제약학적 또는 다른 생물학적 활성 물질은, 여분의 샘플링 없이, 즉, 폴리머 컨테이너를 언래핑(unwrapping) 또는 개방하지 않고도, 즉, 원래의 액체의 무균성을 보존하면서 측정될 수 있다. 방법은, 위에서 설명된 측정 챔버 연장체의 사용에 기초하며, 이 방법은:
 - [0079] - 리셉터클에 의해 폴리머 컨테이너의 원형 부분을 홀딩하는 단계;
 - [0080] - 폴리머 컨테이너의 표면에 인접하게 광학 요소를 배열하는 단계;
 - [0081] - 측정 광 빔을 광학 요소를 향해 지향시키고, NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계를 이용하여, 투과된 또는 반투과된 광을 분석하는 단계;
 - [0082] - 투과된 또는 반투과된 광에 의해 생성된 신호를, 유사한 또는 동일한 샘플들의 NIR-스펙트럼들 또는 RAMAN-스펙트럼들을 포함하는 데이터베이스에 저장된 데이터 세트와 비교하는 단계; 및
 - [0083] - 액체에 용해된 용질의 아이덴티티를 결정하고 그리고/또는 액체 내의 불순물 또는 오염물을 검출하고 그리고/또는 제약 활성 물질 또는 이의 오염물의 농도를 적어도 반-정량적으로 검출하는 단계, 및/또는 - 액체에 용해된 용질의 또는 액체 부피당 분산된 입자들의 물리적 특성(예를 들어, 입자 크기, 입자 응집)을 각각 결정하고 그리고/또는 액체 또는 분산액에서 불순물 또는 오염물을 각각 검출하는 단계를 포함한다.
- [0084] [0079] 유리하게는, 상기 방법은, 폴리머 컨테이너(인퓨전 백 또는 일회용 주사기)에 함유된 액체 또는 반고체 및 입자의 관련 오염물 또는 잘못 함유된 이물질(예를 들어, 불순물, 의도된 물질의 분해 생성물 등)의 물리적 또는 화학적 파라미터를 정성적으로 그리고 적어도 반-정량적으로 결정할 수 있게 한다. 추가로, 액체가 현탁된 (나노-) 입자들의 분산액을 포함하는 경우, 분산액의 균질성이 평가될 수 있다. 또한, 활성 제약 성분들의 정량적 결정, 폴리머 컨테이너 내의 생성물의 제약 품질의 검증이 이루어질 수 있을 뿐만 아니라 그의 물리적 특성들(예를 들어, 입자 크기, 응집들의 존재 등)이 획득될 수 있다.
- [0085] [0080] 일 실시예에 따르면, 샘플 빔은 $4,000\text{ cm}^{-1}$ 내지 $12,500\text{ cm}^{-1}$ 의 파수 범위 내의 광을 포함한다.
- [0086] [0081] 유리하게는, 표시된 파장 범위의 스펙트럼 특성들은 다양한 제약 물질들(API 및 부형체를 포함함), 관련 오염물들, 및 물리적 특성들(예를 들어, 입자 크기, 응집 등)을 구별하는 데 사용될 수 있다.
- [0087] [0082] 일 실시예에 따르면, 제안된 방법은 상이한 파장들을 갖는 상이한 샘플 빔들에 의한 반복적인 측정들을 포함한다. 이러한 샘플 빔들은 동일한 각도들 하에서 반사 미러를 향해 지향되지만, 또한 상이한 각도들 하에서 반사 미러를 향해 지향될 수 있다. 예를 들어, 동일한 파장에 대해 상이한 입사각들이 선택될 수 있다. 상이한 파장들은 유리하게, 상이한 입사각들 하에서 확산 미러에 의해 지향(반투과)될 수 있다.
- [0088] [0083] 유리하게는, 측정들의 정밀도가 향상될 수 있다.

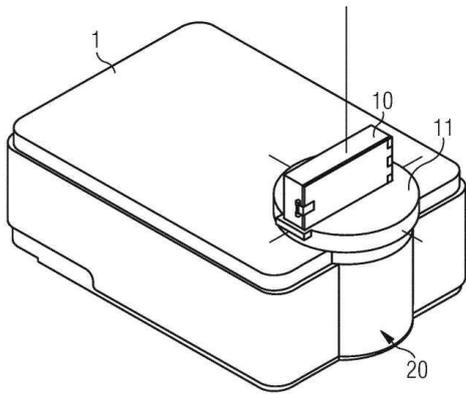
- [0089] [0084] 일 실시예에 따르면, 획득된 스펙트럼들을 분석하기 위해 사용되는 데이터베이스는 통상적인 제품 범위를 포함하는 상이한 샘플 타입들에 속하는 데이터세트들을 포함한다(Ph. Eur. 2.2.40을 또한 참조). 통상적으로, 이들 재료들은 유기 폴리머들, 예컨대, 예를 들어 PE, PP, PVC, PMMA를 포함한다. 추가로, 사용되는 분광광도계의 소프트웨어 또는 유사한 소프트웨어는 현재 측정된 NIR-스펙트럼으로부터 관심 정보(예를 들어, API 함량에 링크되는, 예를 들어 특정 파장들에서의 흡광도)를 추출하도록 적응된다.
- [0090] [0085] 유리하게는, 이는 스펙트럼 데이터로부터 관심 정보를 추출하는 것을 가능하게 하며, 그 관심 정보는, 의심할 여지 없이, 액체에 용해된 또는 현탁된 물질을 식별 또는 정량화하기 위해 또는 주사기에 포함된 조성물의 물리적 파라미터를 정량화하기 위해 사용될 수 있다.
- [0091] [0086] 일 실시예에 따르면, 개개의 분광광도계를 제어하기 위해 각각 사용되는 NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계에 또는 컴퓨터화된 시스템에 저장된 소프트웨어는, 측정된 NIR- 또는 RAMAN-스펙트럼으로부터, 폴리머 컨테이너 또는 주사기의 멸균 패키지를 포함하는 재료에 속하는 대응하는 스펙트럼을 추출하도록 적응된다.
- [0092] [0087] 유리하게는, 관심 파라미터에 속하는 스펙트럼 데이터가 추출되고 신뢰할 수 있게 평가될 수 있다.
- [0093] [0088] 위에서 설명된 각각의 실시예는 명확하게 반대로 표시되지 않는 한, 임의의 다른 실시예 또는 실시예들과 조합될 수 있다.
- [0094] [0089] 예시들에 관하여, 도 1의 도면은, 예를 들어 몇 개만 예를 들자면, Bruker 또는 Jasco, PerkinElmer, Shimadzu, Metrohm 또는 Varian에 의해 제공되는 바와 같은, 예를 들어 상업적으로 이용 가능한 분광광도계(예를 들어, NIR- 또는 RAMAN-분광광도계)와 함께 사용하도록 적응된 단지 하나의 실시예를 나타낸다. 측정 챔버 연장체(10)는, 측정 챔버(20)의 개구에 끼워맞춤되는 어댑터(11)를 사용하여 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)에 연결된다.
- [0095] [0090] 도 2는, 측정 챔버 연장체(10)가, 주사기(3')를 포함하는 멸균 패키지(4)를 수용하고 그리고 이를, 측정 챔버 연장체(10)를 NIR-분광광도계 또는 RAMAN-분광광도계(1)의 측정 챔버(20)에 연결하기 전에 내측 패키지 홀더(6)에 홀딩할 준비가 된 개구 덮개(8)를 갖는 차광 박스(9)를 포함한다는 것을 예시한다. (수직 라인을 따라) NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)의 측정(샘플) 빔이 도광체(6)에 진입할 수 있게 하기 위해, 차광 박스(9)가 측정 챔버(20) 바로 위에 배열되는 것이 도시되며, 여기서 패키지 홀더(7)의 도광 채널(6)로서 도시된다.
- [0096] [0091] 도 3에서, 주사기를 포함하는 멸균 패키지(4)가, (어댑터(11)를 통해) 차광 방식으로 연결된 NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)(미도시)의 샘플 빔(b)(적색)의 바로 중심에서 내부 패키지 홀더(6)에 의해 어떻게 홀딩되는지가 예시된다.
- [0097] [0092] 도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 묘사된 실시예의 박스(9)는, NIR-분광광도계(1) 또는 RAMAN-분광광도계(1)와 측정 챔버 연장체(10)의 차광 끼워맞춤을 가능하게 하기 위해, 덮개(8)에 의해 폐쇄되어야 한다.
- [0098] [0093] 도 5는 아래로부터의, 즉, 분광광도계의 측면으로부터의 측정 챔버 연장체(10)에 대한 도면이다. 도광체(6)를 수용하기 위한 원형 개구(88)를 갖는 박스(9)의 벽이 도시된다. 원형 오목부(86) 내의 4 개의 슬릿들은 차광 박스(9) 내부의 도광체(6)의 정확한 포지션 및 그에 따른 도광체(6)의 정확한 배향을 보장한다. 유리하게는, 도광체(6)의 형상 및 크기는 상이한 주사기들(3)의 상이한 인클로저들(패키지들(4))에 대해 적응될 수 있다.
- [0099] [0094] 도광체(6)의 상이한 뷰들 중, 패키지 홀더(7)를 함께 포함하는 미러(5)와 도광체의 조합이 존재한다. 도 6의 A는 도광체, 여기서는 채널(6) 내로의 관점과 함께 도광체(6)를 포함하는 상기 패키지 홀더(7)의 외부를 도시한다. 도 6의 B는 미러(5), 여기서는 확산 미러(5)를 갖는 도광체(6) 내로의 관점을 도시한다. 확산 미러(5)는 주름지고 거친 미러링 표면을 포함한다. 도광체(7)의 선행부(66)는 멸균 컨테이너(3)의 관형 부분(3a), 예를 들어 멸균 패키지(4) 내의 주사기(3)를 홀딩하도록 적응된다. 표시된 바와 같이, 도광체(6)의 내측 표면(66)은 도광체(6) 내부에서 주름진 미러(5)의 금 층과 병합되는 금 층으로 커버된다. 도 6의 C 및 도 6의 D에 도시된 수직 단면들에 의해 또한 예시된 바와 같이, 결합된 도광체(6)/패키지 홀더(7)는 선행부형 맞닿음부(tongue-like abutment)(66)를 포함하는 입(mouth)-형상 리셉터클(13) 또는 홀더(13)를 포함한다. 묘사된 실시예에서, 분광광도계(1)를 향해 지향되는 맞닿음부(66)의 내측 면은 주름진 미러링 표면(5)을 포함한다. 유리하게는, 미러링 표면(5)의 주름진 구조는 멸균 패키지(4)에 봉입된 주사기(3)의 확산 반사 및 안전한 그립 둘 모두를 가능하게 한다.

- [0100] [0095] 도 7은 내측 주사기 홀더의 아래로부터 도광체 내로의 그리고 (주름진) 미러 상으로의 도면(A), 정면도(B), 측면도(C) 및 도광체(6) 맨 위로부터의 도면(D)을 도시한다. 일 실시예에 따르면, 선행부(66), 즉, 패키지 홀더의 내측 면 상에 주름진 표면을 포함하는 도광체(6)는, 예를 들어 폴리스티렌을 이용한 인젝션 몰딩에 의해 제작될 수 있다. 이는 또한, 유리 또는 예를 들어 알루미늄으로 제작될 수 있다. 그 표면은, 예를 들어 무전해(배럴) 도금에 의해, 또는 예를 들어, 기상 증착에 의해, 금 층으로 코팅될 수 있다.
- [0101] [0096] 도 8의 A는 선행부형 맞닿음부(66) 바로 아래의 입-형상 리셉터클(7)의 레벨에서, 즉, 도 8의 B 및 도 8의 C의 섹션들의 상부 부분에서 도광체(6)를 통한 수평 단면을 도시한다. 도 8의 B는 도광체(6)의 정면도 배열체의 수직 단면인 반면, 도 8의 C는 측면 배열체의 단면이다. 지칭 마크(66)는 도광체(6)의 내측 표면을 표시한다. 도 8의 D는 도 8의 B 및 도 8의 C의 섹션들의 하부 부분에 대한 도면을 도시한다.
- [0102] [0097] 제안된 실시예들의 이점은, 제안된 측정 챔버 연장체(10)의 외측 윤곽이 일단 분광광도계(1)의 측정 챔버(20)의 외측 윤곽에 적합하게 적응되면, 제안된 측정 챔버 연장체(10)가 모든 상업적으로 이용 가능한 NIR-분광광도계(1)와 결합될 수 있다는 것이다. 본원에서, "적합하게"는, 평균 패키지(4)의 주사기(3') 내의 액체(2)의 투과 또는 반투과 측정을 위해, 차광의 조건들을 보존하고 샘플 빔을 박스(9) 내부의 도광체(6) 내로 지향시키는 것을 보장하는 그러한 적응을 의미한다.
- [0103] [0098] 특히, 도 9는 NIR-분광광도계(1) 및 RAMAN-분광광도계(1) 둘 모두가 결합될 수 있는 연장체(10)의 실시예를 예시한다. 인퓨전 백(3)은 컨테이너 홀더(7)의 리셉터클(13)에 의해 적어도 하나의 관형 섹션(3a)에 홀딩된다. 백(3)의 예지는 백 배향 부재(40)에 의해 어댑터(11)의 대응하는 개구와 끼워맞춤된다. 어댑터(11)는 대응하는 분광광도계(1)의 측정 챔버(20)와 차광 방식으로 연결된다. 측정 광 빔(예를 들어, NIR) 또는 대응하는 LASER 빔(RAMAN 분광광도법)은 어댑터(11)에 진입하고, 대응하는 고정 부재(15)(또는 안정화 부재(15))에 의해 홀딩되는 광학 요소(5)(여기서, 미러)에 도달한다(지향됨). 상기 안정화 부재(15)는 코너(3b)에서 백(3)(또는 주사기(3)의 패키지(4))의 외벽과 광학 부재의 직접적인 물리적 접촉을 보장한다. 측정 챔버(20)의 광학 윈도우에 대한 광학 부재의 전면의 거리는 - 폴리머 재료의 적어도 2 개의 층들의 두께와 함께 - 관심 API를 함유하는 액체(2)에서의 측정 광 경로의 길이("층 두께")를 정의한다. 측정 광 빔은 도광 채널(6)에 의해 안내된다. 이들의 채널 벽들은 반사성 재료로 만들어지거나 반사성 재료로 코팅된다. 적합한 재료들은, 예를 들어, 몇 가지만 예를 들자면, 알루미늄, 금, 스펙트랄론이다. 유리하게는, 미러, 즉, 미러의 3차원 형상, 끼워맞춤 윤곽(fitting contour)(41) 및 표면 구조, 즉, 거칠기는, 예를 들어 CAD-지원 3D-프린팅(적층 제조 기법)에 의해, 미러의 제조 동안 현재 측정 상황에 대해 조정될 수 있고, 이는 쉽고 빠르게 API의 평균 용액(예를 들어, 주사기(3), 인퓨전 펌프(3) 또는 이를 위한 카트리지, 인퓨전 백(3))의 주어진 분광광도계 및 패키징에 적응될 수 있다.
- [0104] [0099] 도 10의 A는 물 내의 5 % 글루코스 용액 "Glucosteril500"(녹색)과 비교하여, 생리 식염수, 즉, 물 내의 0.9 % NaCl(주황색 라인)에 관한 것이다. Glucosteril 500은 Ph. Eur.에 따른 5 % Glucosemonohydrat-solution이다. 스펙트럼들 둘 모두는 획득된 것으로 도시된다(어떤 데이터 프로세싱/전처리도 없는 원래의 스펙트럼 데이터). 명백한 바와 같이, 인퓨전 백들로부터 직접적으로, 제안된 측정 챔버 연장체를 이용하여 달성되는 스펙트럼 품질은 양호하다. 획득된 스펙트럼들을 직접 비교함으로써, 편재하는(omnipresent) 물 대역의 영향(ca. 7100, 5250 cm^{-1} 의 값 참조)이 크게 감소되어, 다른 파수들에서, 예를 들어 6000과 ca. 5400 cm^{-1} 사이에서 콘텐츠 특정적 신호들을 획득하는 것을 가능하게 하며, 이는 통상적인 C-H-대역 구역이다. 수소 결합들을 포함하는 유기 물질들, 예를 들어 C-H 및/또는 N-H에 대해 통상적인 이러한 그리고 다른 대역 구역들은 통상적인 API들을 식별하는 데 중요하고, 따라서 사용될 수 있다. 도 10의 B는 도 10의 A로부터의 NIR 스펙트럼들의 대응하는 2차 도함수들(NaCl - 적색 및 회색 라인들; Glucosis - 청색 라인)을 도시한다. 명백한 바와 같이, ca. 5800 cm^{-1} 에서의 매우 독특한 대역(청색 스펙트럼, Glucosis 5 % 용액)은 쉽게 인지될 수 있다. 이는, 우리가 매우 강한 API 신호를 볼 수 있기 때문에, Glucosis의 정량화를 가능하게 한다.
- [0105] [00100] 도 11은 Lucentis 2,3 mg (농도는 10,0 mg/ml임)의 즉시 사용 가능한 주사기의 스펙트럼을 도시한다.
- [0106] [00101] 설명된 실시예들은, 예를 들어 생물학적 활성 물질들의 제약, 의학, 수의학 또는 생화학적 적용 분야 뿐만 아니라 식품, 예를 들어 식품 첨가제들, 농축물들 등, 및 편의 제품들에서 부정확한 보관 조건들의 결과로 인해, 제약 물질들, 이들의 가능한 오염물들 및/또는 불순물들 또는 이들의 분해 산물들의 검출을 위한 다방면의 적용 분야들을 갖는다. 제안된 실시예들의 실현 가능성을 입증하기 위한 목적으로, 사용되는 장치 및 방법을 설명하는 일부 예들이 아래에서 주어진다.

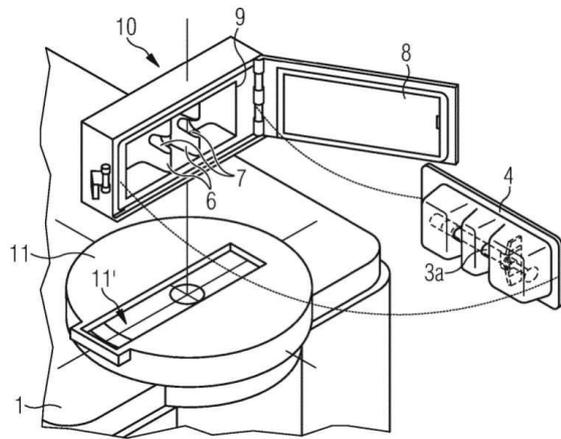
- [0107] [00102] 본 발명은 다양한 예시적인 실시예들 및 예들을 참조하여 설명되었다. 이러한 실시예들 및 예들은 청구항들 및 이들의 등가물들에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 본원에 설명된 실시예들은 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 방식으로 구현될 수 있다. 실시예들에 설명된 다양한 특징들, 양상들, 및 기능들은 다른 실시예들과 조합될 수 있다.
- [0108] 참조 부호들
- [0109] 1 분광광도계(NIR- 또는 RAMAN-분광광도계)
- [0110] 2 액체, 예를 들어 생물학적 활성 물질, 약물, 백신, 식품 첨가제
- [0111] 3 폴리머 컨테이너(선택적으로 패키징된 인퓨전 백, 펌프 또는 일회용 플라스틱 주사기)
- [0112] 3a 폴리머 컨테이너의 관형 섹션
- [0113] 3b 폴리머 컨테이너, 특히 인퓨전 백의 컨테이너
- [0114] 4 멸균 패키지(통상적으로 폴리머 포일(polymer foil)로 제조됨)
- [0115] 5 광학 요소, 예를 들어 미러 또는 도광체
- [0116] 6 채널, 예를 들어 도광 채널
- [0117] 66 맞닿음부, 홀더(13)의 설형부(tongue)
- [0118] 7 컨테이너 홀더
- [0119] 8 덮개
- [0120] 87 립, 채널 플랜지
- [0121] 88 차광 박스의 개구
- [0122] 9 차광 박스
- [0123] 10 측정 챔버 연장체
- [0124] 11 어댑터, 어댑터
- [0125] 11' 어댑터 개구
- [0126] 13 리셉터클, 관형 부분을 위한 홀딩 부재
- [0127] 15 미러 고정 부재
- [0128] 20 측정 챔버
- [0129] 40 백 배향 부재
- [0130] 41 백 배향 부재의 외측 윤곽

도면

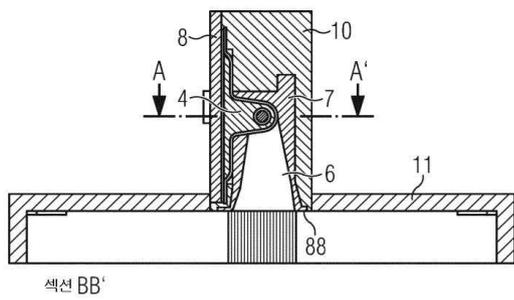
도면1



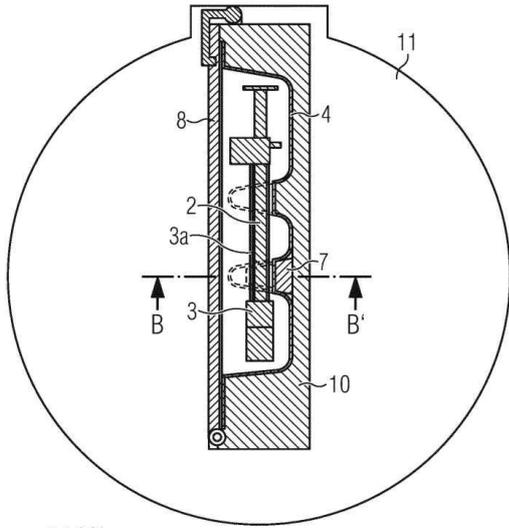
도면2



도면3

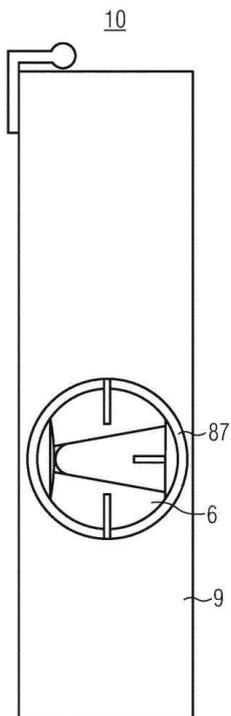


도면4

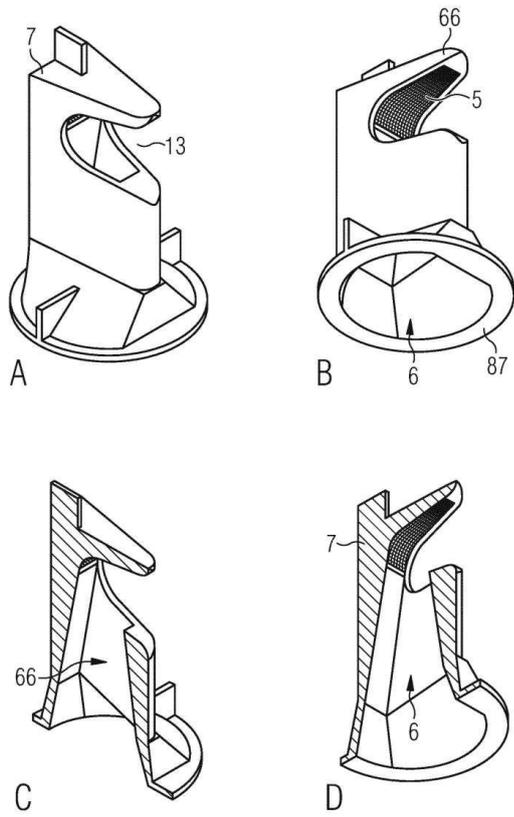


섹션 AA'

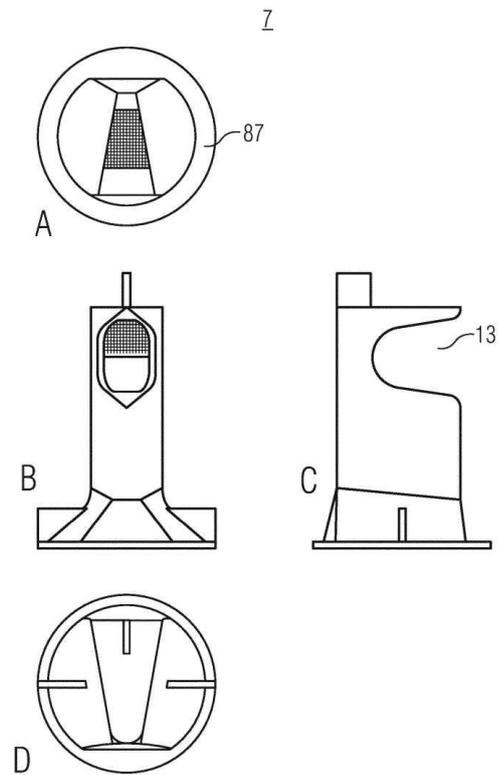
도면5



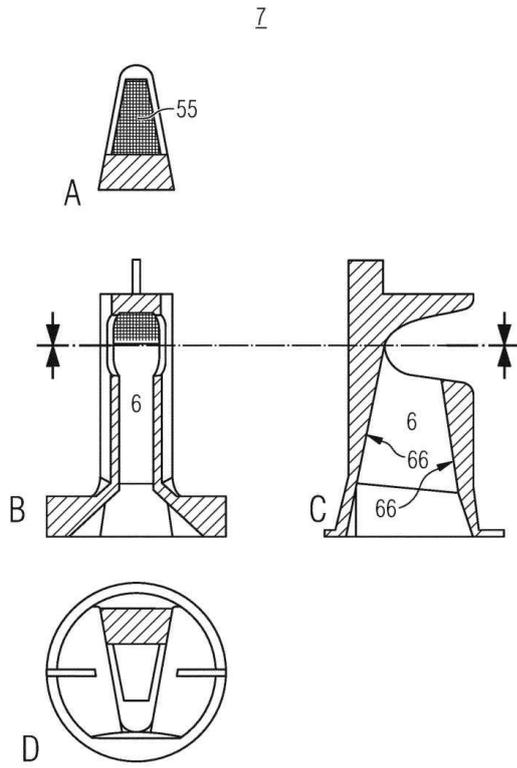
도면6



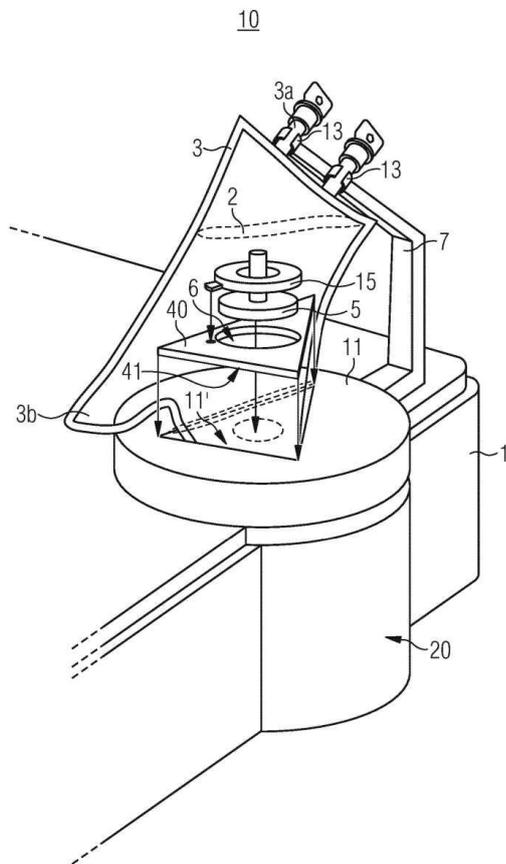
도면7



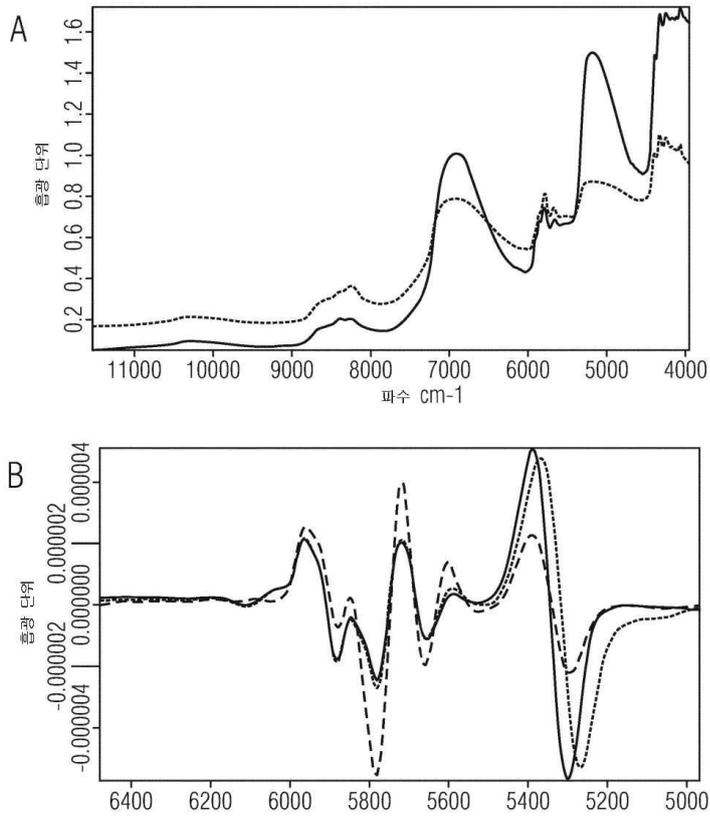
도면8



도면9



도면10



도면11

